

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 堀 口 智 史

主論文 1編

Osteogenic response of mesenchymal progenitor cells to natural polysaccharide nanogel and atelocollagen scaffolds: A spectroscopic study.

Materials Science and Engineering: C ; 99, 1325-1340, 2019

審査結果の要旨

骨組織再生に関する研究では、異種動物由来の足場材料が使用されることが多い。しかしながら、動物由来という問題に加えて、こういった足場材料に形成される骨組織は脆弱であり、骨質（骨密度だけでなく、骨の微細構造やハイドロキシアパタイト（HAp）の結晶構造、骨基質タンパクの架橋状態）が十分担保されているとは言い難かった。

申請者は、京都大学工学研究科 生体機能高分子研究室の秋吉一成教授らと共同研究を行い、同研究室にて開発された天然多糖由来の高分子 CHP (cholesterol-bearing pullulan) から成るナノゲルを架橋した、多孔性の新規 3D 足場材料、Nanogel-Cross-linked-Porous-Freeze-Dried gel (FD-NanoCliP gel) を開発した (Sci. Rep. 2018)。CHP ナノゲルはドラッグデリバリーシステムのキャリアとして臨床研究も行われている天然多糖由来であり、アレルギー原性も無く安全性が確立されている。

FD-NanoCliP gel が骨芽細胞の 3 次元培養足場材料として使用でき、得られた培養骨組織が骨欠損部への移植に適していることが示された。一方で、既存の足場材料との詳細な比較はまだ行われていなかった。そこで申請者は、FD-NanoCliP gel と既存の足場材料であるアテロコラーゲン（ウシ真皮由来）に、それぞれ間葉系幹細胞株 KUSA-A1 細胞を播種し骨誘導条件にて 3 次元培養を行い、エネルギー分散 X 線解析、非コラーゲン性骨基質タンパクである Gla-Osteocalcin の免疫蛍光染色、アリザリンレッド S 染色、蛍光 X 線解析、SEM 観察、ラマンスペクトル解析、カソードルミネッセンス解析などの分光学領域にも渡る様々な解析を行った。その結果、FD-NanoCliP gel は結晶性の高い HAp を構築することで、アテロコラーゲンと比較して骨基質タンパクを効率よく吸着し、組織化していることが示された。また、FD-NanoCliP gel はその表面の Pullulan 骨格や官能基の化学的性状により、強い力学的支持機能を発揮する c 軸方向へ、HAp 結晶の成長を促していると考えられた。

FD-NanoCliP gel はアテロコラーゲンと比較して、結晶配向性の高い再生骨組織を構築することから、骨質の低下した有病者や高齢者に対して良質の骨組織を提供する新たな骨再生医療の基盤技術になり得ると考えられる。また、本研究に用いたラマン分光法による多糖由来高分子の評価手法は、今後派生する多糖由来高分子材料を開発する上で有用であると考えられる。

以上が本論文の要旨であるが、FD-NanoCliP-gel が単に早期に石灰化及び骨組織形成を誘導するだけでなく、そのメカニズムとして c 軸配向性を持った HAp 結晶の形成を促す機能性の足場材料であることを明らかにした点、および分光学的手法を用いた足場材料の品質管理に繋がる基盤技術を開発した点で、医学上価値ある研究と認める。

令和元年 5 月 23 日

審査委員 教授 小 野 勝 彦 ㊞

審査委員 教授 三 上 靖 夫 ㊞

審査委員 教授 平 野 滋 ㊞