

氏名	吉岡 朋彦
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第3149号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Surface modification of metal with organic layers and their interactions with blood components (金属表面への有機分子修飾層の作製と血液成分との相互作用)
論文審査委員	教授 尾坂 明義    教授 三浦 嘉也    教授 三宅 通博

#### 学位論文内容の要旨

本研究では、ステンレス鋼にアルギン酸やチタニウムメタクリレートトリイソプロポキシドを用いて表面修飾を施すことによる、血液適合性の向上を検討した。さらに血液適合性に影響を及ぼすタンパク質吸着と表面構造の関係について考察した。

1. ステンレス鋼表面にアルギン酸を共有結合固定化し、その血液適合性を検討した。ヒト血漿凝固時間または多血小板血漿中での血小板粘着数から血液適合性を評価したところ、アルギン酸固定化は血液適合性の改善に有効であることを明らかにした。
2. アルギン酸の共有結合固定化は、アルブミン、フィブリノーゲン、免疫グロブリン (IgG) の吸着を抑制することを示した。このようなタンパク質の低吸着性が血液適合性と関係すると結論した。
3. ステンレス鋼表面にアルギン酸を共有結合固定化し、アルブミン吸着における pH の影響を検討した。pH7 および pH11 では吸着量は検出限界以下であったが、pH3 では吸着量が増加した。これより、固定化アルギン酸の遊離のカルボキシル基がタンパク質吸着に影響を及ぼすことが示唆された。
4. ステンレス鋼表面へのアルギン酸固定化法によって、タンパク質吸着特性を変えられることを示した。アルギン酸をステンレス鋼表面に直接吸着固定化し COOH 基が存在する場合、pH7 においてステンレスよりも BSA の吸着量が増加したことから、アルギン酸のカルボキシル基の状態の違いもタンパク質吸着特性に影響すると結論した。
5. チタニウムメタクリレートトリイソプロポキシドを用いて、ステンレス鋼表面に有機—Ti—O—Ti骨格修飾層を作製し抗血栓性の改善を検討した。ヒト血漿凝固時間とトロンビン産生量より血液適合性を調べた。フィブリノーゲンの吸着量は、ステンレス鋼表面より減少することが明らかになった。このことより、チタニウムメタクリレートトリイソプロポキシドを用いることで、新規抗血栓性被膜が作製可能であることを示唆した。

## 論文審査結果の要旨

ステンレス鋼やチタン合金等金属系医用素材は、人工心臓ケーシングや血管拡張用ステント等に広く利用されており、それらの多くは血液と直接接触しながらその機能を発揮しなければならない。そのためには、血液を凝固させない（優れた抗血栓性を示す）ことが第一条件となる。本研究は、ステンレス鋼に、アルギン酸やチタニウムメタクリレートトリイソプロポキシド皮膜を形成させる表面修飾手法と血液適合性の向上、及びそれら基板の表面構造と血中タンパク質の吸着との関係について考察したものである。

1. 第1章及び2章では、アルギン酸を固定化したステンレス鋼表面は、ヒト血漿凝固時間に影響を与えず、ほとんど血小板を粘着させないこと、及び血中タンパク質である、アルブミン、フィブリノーゲン、免疫グロブリン (IgG) の吸着を劇的に抑制することを示した。これにより、アルギン酸固定化は血液適合性の増進に有効であることを明らかにした。
2. 第3章及び4章では、アルギン酸を固定化したステンレス鋼表面へのアルブミンおよびリゾチームの吸着に及ぼす因子について検討した。pH 7 および pH 11 では吸着量は検出限界以下であったが、pH 3 では吸着量が増加した。さらに、吸着等温線を Langmuir 型の式で近似し、飽和吸着と基板表面構造や荷電状態との関連を考察した。これらのことより、固定化アルギン酸の遊離のカルボキシル基の存在または電荷・電離状態がタンパク質の吸着に特に影響を及ぼすこと等を明らかにした。
3. 第5章ではチタニウムメタクリレートトリイソプロポキシド (TMTP)を用いてステンレス鋼表面に有機-酸化チタン修飾層を作製し、抗血栓性の改善を検討した。ヒト血漿凝固時間とトロンビン産生量あるいはフィブリノーゲンの吸着量を測定し、血液適合性を調べた。その結果、皮膜化試料は、ヒト血漿凝固時間・トロンビン産生量に影響せず、フィブリノーゲン吸着量はステンレス鋼表面より格段に減少すること等を明らかにした。これより、TMTP は、新規の抗血栓性被膜の作製に有効であると結論した。

以上のように、本研究は金属医用素材の高血液適合性の付与及びそれに関係するタンパク質の吸着挙動について基礎的にかつ詳細に検討したもので、その成果は学術的にも工学的にも価値あるものと高く評価できる。よって、本論文は博士（工学）の学位にふさわしいものと判断する。