

氏 名	ひら たい さ お 平 田 伊 佐 雄
学位の種類	博 士 (工 学)
学位記番号	工 博 第 2394 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	工 学 研 究 科 高 分 子 化 学 専 攻
学位論文題目	Modification of Polymer Surfaces to Control Biological Responses (高分子材料の表面改質による生体反応の制御)

論文調査委員 (主 査) 教 授 岩 田 博 夫 教 授 伊 藤 紳 三 郎 教 授 田 畑 泰 彦

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は生体適合性付与のための高分子材料の表面改質法に関する研究と、その表面での生体反応を解析する手法に関する研究結果をまとめたものであり、2編6章からなっている。

第1編では、様々な手法を用いた高分子材料の表面改質と改質された表面の解析結果についてまとめてある。第1章では、従来の方法では表面改質が困難であったパーフルオロエチレンプロピレン共重合体フィルム (PFEP) を、真空紫外線 (VUV) 照射により表面を酸化改質した結果をまとめた。VUV酸化法によって、酸素を含んだ官能基がPFEP表面層に効果的に形成された。また、VUV酸化後、PFEPフィルムのぬれ性が大幅に向上することが確認された。これらの結果より、反応性に乏しいパーフルオロ高分子材料の表面改質にVUV照射がきわめて効果的であることが示された。

第2章では、表面特性の安定化を目指して行われた研究をまとめた。ポリイミド (PI) フィルム表面を酸素プラズマ処理し、続いてポリエチレンイミン (PEI) さらにマレイン酸-メチルビニルエーテル共重合体 (PMAVM) で改質した。改質したフィルムの水接触角より、PMAVM-PEIよりPIフィルムのぬれ特性、また、その環境変化に対する耐久性は酸素プラズマ処理のみのPIフィルムよりも優れていることが示された。

第3章と第4章では、環境変化に応答してその表面特性を素早く変化させる材料の作製とその応答性の解析について行った研究をまとめた。第3章では、多孔質膜にポリアクリル酸 (PAAc) を表面グラフトしたpH応答性膜の作製とそのグラフト鎖の状態を調べた結果についてまとめた。グラフト層の厚さは、pH=7.6ではグラフト密度により20-430nmに調節可能であった。環境のpH変化に対する水濾過速度の変化は、濾液のpHが低下するとともに大きくなった。また、グラフト鎖の状態を原子間力顕微鏡で観察したところ、PAAcグラフト鎖はpHに応答して孔をダイナミックに開閉し、水透過特性を調節できる分子バルブとして機能していることが示された。

第4章では温度応答性を有する (N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAAm) 超薄膜の簡便な形成法とその薄膜の温度応答性を解析した研究結果をまとめた。コーティング条件を調整することにより厚さが4-35nmの薄膜を作製できた。PNIPAAm薄膜コーティング表面にはタンパク質は吸着せず、基材として用いた水酸基末端を有する表面へはタンパク質が吸着したことより、このPNIPAAm薄膜は被覆欠損部が無いことが示された。また、PNIPAAm薄膜は溶媒温度に応答して膜厚を約4倍変化させた。

第2編では、材料表面と生体物質の相互作用について、特に材料と血清補体との相互作用について行った研究結果をまとめた。第5章では、アルカンチオールの自己組織化膜 (SAM) 形成法を用いて最表面が水酸基やメチル基で被覆されたモデル表面を作成し、この表面への補体タンパクC3bの固定化を表面プラズモン共鳴 (SPR) 法を用いて解析した結果をまとめた。水酸基で覆われたSAM表面をヒト血清と接触させた後、この表面への抗C3b抗体の結合をSPRを用いて調べたところ、この表面に多量のC3bが固定化されていることが明らかになった。

第6章では、種々の表面水酸基密度を有するSAMと血清補体系の相互作用を詳しく調べた結果をまとめた。SAMへの

ヒト血清タンパクの吸着量は、SAM表面上の水酸基密度の増加と共に増え、また、ヒト血清タンパク質吸着層への抗C3b抗体の結合量も同様に増加した。これらの結果から、補体第2経路活性化の中心因子であるC3bの表面への固定化は、SAM表面の水酸基密度の上昇と共に増加することを明らかにした。

以上、新たな表面改質法による高分子材料への生体適合性の付与の方法、および非特異的な生体防御を担う補体系と材料の相互作用解析において知見を得ることができ、医療材料開発の基礎的知見の蓄積に寄与することが出来たと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、高分子材料への生体適合性付与のための表面改質法と解析法に関する研究結果、ならびにその解析法を用いた血清補体と自己組織化単分子膜（SAM）との相互作用に関する研究結果をまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1) 真空紫外（VUV）酸化法によって、酸素を含んだ官能基がパーフルオロエチレンプロピレン共重合体フィルム表面に効果的に導入され、反応性に乏しいフッ素ポリマーの表面改質にVUV照射がきわめて効果的であることが示された。

2) 疎水性のポリイミド（PI）フィルム表面を酸素プラズマ処理し、続いて親水性高分子で改質し、改質表面のぬれ特性、環境変化に対する耐久性が酸素プラズマ処理のみのPI表面よりも優れていることを示した。

3) 多孔質膜へのポリアクリル酸（PAAc）グラフトにより、環境のpHに変化に応答して濾過特性を変化させる刺激応答性膜を調整することができた。グラフト鎖の状態を原子間力顕微鏡で観察したところ、PAAcグラフト鎖はpHに応答して孔をダイナミックに開閉し、水透過特性を調節できる分子バルブとして機能していることを示した。

4) 温度応答性を有するポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）（PNIPAAm）超薄膜の簡便な形成法とその薄膜の温度応答性を解析した。PNIPAAm薄膜コーティング表面にはタンパク質は吸着せず、このPNIPAAm薄膜は被覆欠損部の無いことが示された。また、PNIPAAm薄膜の膜厚は溶媒温度に応答して約4倍変化することを示した。

5) アルカンチオールSAM形成法を用いて最表面が水酸基やメチル基で被覆されたモデル表面を作成した。SAM表面をヒト血清と接触させた後に吸着したタンパク質を分析したところ、水酸基で覆われた表面に多量の補体タンパク（C3b）が固定化されていることを明らかにした。

6) 表面水酸基密度の異なるSAMへのヒト血清タンパクの吸着量は、SAM表面上の水酸基密度の増加と共に増え、また、ヒト血清タンパク質吸着層への抗C3b抗体の結合量も同様に増加した。これらの結果から、補体第2経路活性化の中心タンパク質であるC3bの表面への固定量は、SAM表面の水酸基密度の上昇と共に増加することを明らかにした。

本論文は、新たな表面改質法による高分子材料への生体適合性の付与、および非特異的な生体防御を担う補体系と材料の相互作用解析において学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成15年12月25日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。