

氏 名	やま もと こう じ 山 本 浩 司
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学位記番号	工 博 第 2730 号
学位授与の日付	平 成 19 年 1 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 機 械 工 学 専 攻
学位論文題目	Functional Expression and Evaluation of Tribological Performances on Living Tissue (生体組織におけるトライボロジー機能の発現・形成およびその評価)
論文調査委員	(主 査) 教 授 富 田 直 秀 教 授 榎 木 哲 夫 教 授 堤 定 美

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、再生医療の見地から特に軟骨再生に注目し、細胞の接着状態や培養過程の力学環境が、再生軟骨組織におけるトライボロジー特性の発現状態に与える影響を評価することを目的としている。

第1部は序論であり、生体組織の機能発現および形成に対して、直接的に機能を設計するのではなく、細胞を含め組織を取り巻く環境を設計することによって機能や形態を育てるという「環境設計」の概念を説明している。

第2部第1章では、生体を含むソフトマテリアルのトライボロジー特性の評価方法として、Archardモデルに基づき複数の非線形Voigt要素をフラクタル的に配列した階層型球—平面接触モデルを考案している。本モデルの特徴は、球表面を回転放物面で近似することによって、マクロな粘弾性特性および真実接触状態の動的変化を数学的に記述できる点にある。

第2部第2章では、摩擦や荷重の通常ノイズとして扱われる時間的変動成分に着目し、それらの情報をもとに摩擦面の表面形状情報を抽出する手法の確立を試みた。荷重側の垂直変動と摩擦側の接線変動の位相差に着目し、2乗コヒーレンスを用いて交流成分を整理した結果、固有振動数、荷重、すべり速度のパラメータ情報に依存することなく摩擦面の表面情報を抽出できることが明らかとなった。これらの結果は、摩擦測定における時系列信号から、摩擦面情報を抽出できる可能性を示すものである。

第3部第1章では、再生軟骨のトライボロジー特性を評価するにあたり、まず接着基質表面の変化が軟骨細胞の接着状態に及ぼす影響を検証した。ガラス基質とフィブロインタンパクがコーティングされた基質を用い、細胞接着力の変化、細胞骨格および接着斑の形成変化を比較検討した。その結果、培養6～12時間において、フィブロイン基質では単位面積当たりの接着力に顕著なピークが見られ、この変化に合致した細胞周辺部における細胞骨格の形成および接着斑の分布変化が観察された。これらの知見は、細胞周囲の材料設計により組織機能を制御する可能性を示している。

第3部第2章では、前章で調べたフィブロイン担体に細胞を播種し、作成した再生軟骨組織のトライボロジー特性変化に着目した。フィブロイン培養担体上では培養日数の増加にともない初期の摩擦係数が低下したが、耐摩耗特性は培養日数に関係なく脆弱であった。また培養日数にともない、上昇した摩擦係数が押し付け荷重の増加によって一時的に減少する傾向が見られた。これは接触圧に起因した摩擦界面におけるプロテオグリカンの分布変化が生じたものと考えられる。

第3部第3章では、遠心力(200×g)を利用して細胞播種効率を上げ、組織再生を促すことを試みた。その結果、培養日数にともない通常の播種方法の培養に比べ組織産生量は増加する傾向にあったが、摩擦係数が増加した。SEMによる表面観察から、培養にともない組織表面に線維状の細胞や組織の発現が見られ、初期の播種方法の環境が長期培養後の組織の機能発現および形成に影響を与えることが示唆された。また再生組織のトライボロジー特性は単純に組織のマクロな量的評価と結びつかないことも示された。

第3部第4章では、組織量の増加および耐摩耗特性の改善を目指して、相対すべり刺激が加わる環境下での培養を試みた。本章では後の再生医療への応用を考慮し、簡便な培養チャンバーを開発すると同時に、再生組織の機能変化を計測評価した。

その結果、培養初期にすべり運動を負荷し、その後静置培養に戻した組織は組織量の増加とともに耐摩耗特性が改善された。これらの結果は、摩擦に起因する表面構造の構築が行われたことを示唆しており、相対すべり運動に含まれる力学要素が表面構造に関する特異的な遺伝子、タンパク質、あるいはそれらの相互作用を引き出した可能性が示された。以上、第3部2～4章の知見は、細胞周囲の力学環境設計により組織機能を制御する可能性を示している。

第3部第5章では、前章までの結果を考慮し、組織周囲の環境設計により生体の自律性に基づいた機能が創発される過程を模擬する思考ツールの作製を試みた。計算過程では、生体間の生物学的相互作用をセルオートマトン法によって表現し、有限要素法を用いて力学情報の伝達を行った。また状態として多様性発現状態、耐引張りひずみ状態、耐圧縮状態、耐せん断ひずみ状態、輸送状態および死状態を設定しており、確率によって記述される状態遷移率を多様性の一つの表現として設定している。現段階では自己組織化システムの一過程を表現するに過ぎず、今後様々な生物実験と対比する必要があるが、環境条件の変化にともない、各状態の配位関係が変化し、そこに機能を想起させる構造を見出した。

第4部は結言であり、生体組織のトライボロジー特性の発現および形成とそれらの評価に関して、本論文で得られた成果について要約している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、組織の形態や機能がそれらを取り巻く環境との相互作用を介して成立しているという視点より生体のトライボロジー特性の発現と形成過程をとらえ、その評価を行っている。得られた成果は次のとおりである。

1. 接着基質表面の変化が軟骨細胞の接着力に及ぼす影響を経時的に測定し、軟骨細胞の組織構築と接着環境の定量的、時系列的な関係を見出した。

2. 再生軟骨のトライボロジー特性の評価にあたり、フィブリン担体に細胞を播種し、静置培養、遠心環境付加、相対滑り環境下における再生軟骨組織のトライボロジー特性変化を測定した結果、初期環境が長期培養後の組織の機能発現および形成に影響を与えること、再生組織のトライボロジー特性は単純に組織のマクロな量的評価と結びつかないこと、摩擦特性が滑り環境の履歴に影響を受けていること、などを実験的に見出した。

3. 上述の結果を考慮し、自律性に基づき機能の創発される過程をセルオートマトン法と有限要素法を用いて表現する思考ツールを構築した。

また、本論文では、生体を含むソフトマテリアルのトライボロジー特性の評価方法も提示している。Archardモデルに基づき複数の非線形 Voigt 要素をフラクタル的に配列した階層型球—平面接触モデルの考案、及び摩擦や荷重の通常ノイズとして扱われる時間的変動成分の情報をもとに摩擦面の表面形状情報を抽出する手法の確立を試みている。これらの手法は、生体を含む広範囲のトライボロジー特性の評価手法として有用であると考えられる。

本論文は、医工学分野への貢献および学術上、實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18年12月26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。