

氏名 松田晶二郎
 学位(専攻分野) 博士(工学)
 学位記番号 工博第2102号
 学位授与の日付 平成13年11月26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 Studies on the Biomaterials for Controlling Tissue Adhesion
 (生体組織の接着をコントロールする材料に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 岩田博夫 教授 田畑泰彦 教授 小久保正

論文内容の要旨

本論文は、生体組織どうし、生体組織と材料との接着をコントロールする医用高分子材料を設計し、さらに、試作することを目的として研究を行った結果をまとめたものであり、緒言、本論2編7章、および総括からなっている。

緒言では、生体接着に関わる外科治療用材料の概要を説明し、本研究の目的および背景、本論文の概要が述べられている。

第一編では、生体組織を接着させる材料として、生体組織接着剤、組織の自動縫合器用補強材を取り上げ、より性能が高く、安全性の高いものとするを主な目的とし、生体吸収性高分子をベースとするそれらの医用材料の設計について研究した結果をまとめている。

第一章では、N-ヒドロキシスクシンイミドで活性化したポリ-L-グルタミン酸とゼラチンの混合物について、生体組織接着剤としての性能を検討した。その結果、患部に毒性の高い試薬を添加することなく、臨床で使用されているフィブリンのりと同等以上の性能をもつ接着剤を設計し、試作することができた。

第二章では、カルボキシル基をアミノ基に変換したゼラチンと1-2グリコール結合をアルデヒド基に変換したデキストランまたはヒドロキシエチルスターチの混合物の生体組織接着剤としての性能を調べた。フィブリンのりと同等以上のゲル化速度ならびに生体組織との接着強度をもつことがわかり、安全性ならびに操作性の面でも優れた接着剤であることを見いだした。

第三章では、イソステアリル-2-シアノアクリレートと混合することで、硬化速度、接着力、粘度、生体組織反応、造影剤との混合性、血管塞栓性に優れた血管塞栓物質が得られることを示した。

第四章では、生体内で分解・吸収されるL-乳酸とε-カプロラク톤の共重合体フィルムを生体組織の自動縫合器用補強材として応用することを検討した。このフィルムは、適度な柔軟性をもち、無理なく自動縫合器で切断できることを示した。また、肺組織の吻合に用いたとき空気漏れを起こすことがなく、生体内で数か月以内に吸収され、しかも炎症反応が軽微であることから、縫合補強材として十分な性能を有しているものと結論している。

第二編では、生体組織どうしの接着を防ぐ材料として、生体吸収性の癒着防止材の設計について論じている。また、癒着防止材を所定の部位に固定する方法として重要なフィルムの組織付着性を向上させる方法として、フィルムへの官能基導入の効果について検討した結果をまとめている。

第五章では、まず、ラットを用いて再現性の高い癒着モデルを確立し、癒着を防ぐために必要な高分子材料にて創部を覆う期間が2日であることを見いだした。また、その期間内に吸収されるゼラチンフィルムが、市販の癒着防止材に比べて有意に高い癒着防止能をもつことを明らかにした。

第六章では、ゼラチンに無水コハク酸を反応させ、ゼラチンに含まれるアミノ基をカルボキシル基に変換することで生体組織への付着性がフィルムに付与されることを示した。また、コハク化ゼラチンは、好中球の集まりが少なく、起炎性の小

さい材料であることを見いだした。

第七章では、ゼラチンフィルムを過剰量のグルタルアルデヒドで処理することで、フィルムに生体組織付着性を付与できることを示した。

総括では、本論文で得られた成果について要約している。

以上、生体組織の接着を制御する医用高分子材料に関して多くの重要な知見が得られた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、生体組織どうし、生体組織と材料との接着をコントロールする医用高分子材料を設計し、さらに、試作することを目的として研究を行った結果をまとめたものである。得られた主な成果は以下の通りである。

1. N-ヒドロキシスクシンイミドで活性化したポリ-L-グルタミン酸とゼラチンとの混合物、あるいはカルボキシル基をアミノ基に変換したゼラチンと1-2グリコール結合をアルデヒド基に変換した多糖類の混合物が、性能、安全性、操作性の面で有用な生体組織の接着剤であることを明らかにした。
2. イソステアaryl-2-シアノアクリレートとn-ブチル-2-シアノアクリレートを混合することで、硬化速度、接着力、粘度、生体組織反応、造影剤との混合性、血管塞栓性の点において優れた血管塞栓物質が得られることを見いだした。
3. 生体組織の自動縫合器用補強材を作製する目的で、生体内で分解・吸収されるL-乳酸と ϵ -カプロラク톤の共重合体フィルムを検討し、これが適度な柔軟性を持ち、手術現場において簡単に切断できることを示した。さらに、この材料は、肺組織の吻合時に空気漏れを防止でき、炎症反応も軽微であることから、自動縫合器用補強材として十分な性能を有しているものと結論した。
4. 再現性の高い癒着モデルを確立し、創傷部位の癒着防止にとって必要な創部被覆期間が2日であることを明らかにした。その期間内に吸収されるゼラチンフィルムが市販の癒着防止材に比べて優れた癒着防止能をもつことを見いだした。
5. ゼラチンフィルムに含まれるアミノ基をカルボキシル基あるいはアルデヒド基に変換することでフィルムに生体組織接着性を付与できることを明らかにした。さらに、カルボキシル基を導入したフィルムは、好中球の集まりが少なく、起炎性の小さい材料であることを見いだした。

以上要するに、本論文は生体組織の接着を制御する医用高分子材料に関して重要な知見を得たものであり、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13年9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。