

氏名	ふじ さと とし や 藤 里 俊 哉
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学位記番号	工 博 第 1355 号
学位授与の日付	平 成 6 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	Basic Studies on Polymeric Materials to be Used for Hybrid-Type Artificial Organs (ハイブリッド型人工臓器に用いる高分子材料の基礎的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 筏 義 人 教 授 升 田 利 史 郎 教 授 今 西 幸 男

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、代謝系のハイブリッド型人工臓器に用いられる高分子基材および免疫隔離膜に関する基礎的研究の結果をまとめたものである。さらに、ハイブリッド型人工臓器の動物実験レベルでの応用も行っており、緒言、本論7章および総括から構成されている。

第1章では、高分子基材上で培養した種々の細胞の付着と機能発現について検討している。ポリビニルアルコール (PVA) などの細胞非付着性表面上では繊維芽細胞と軟骨細胞は3次元的な凝集塊を形成するが、L細胞や内皮細胞、マクロファージは2次元的に凝集することを報告している。軟骨細胞からのコラーゲン産生量は非付着性表面のほうが高い値を示すが、マクロファージのインターロイキン1産生量はコラーゲンなどの付着性表面のほうが高く、さらに、内皮細胞からのプロスタサイクリンの産生量は材料表面の付着能には依存しないことを明らかにしている。

第2章では、種々の高分子基材上でのウサギ肝細胞について研究している。第1章の軟骨細胞と同様に、非付着性表面上では3次元スフェロイドを形成するが、付着性表面上では単層に付着すること、さらに、培養初期においてはスフェロイド状態のほうがアルブミン産生能は高いが、培養を継続すると、産生能が急激に低下することを明らかにしている。すなわち、生体外では肝細胞の機能を長期にわたって維持させることは困難であると述べている。

第3章では、生体内分解吸収性であるポリ乳酸 (PLLA) 上に肝細胞を付着させてウサギの腹腔内に埋入し、細胞の生存について研究している。肝組織のまま埋入した場合には、組織は壊死するが、細胞を分散して埋入した場合は生存することを明らかにしている。また、自家移植のとき、あるいは他家移植で免疫抑制剤を用いたときには、1ヶ月後においても肝細胞塊を形成し、生存していることを確認している。

第4章では、ラットの軟骨細胞を PLLA 上に付着させてから動物内に埋入した場合について研究している。軟骨細胞は、肝細胞と異なる、PLLA 内で細胞が広く分散し、3週間後には軟骨組織の形成していることを確認している。また、免疫不全動物であるヌードマウスに埋入した場合では、免疫抑制剤の必

要のないことを報告している。

第5章では、免疫隔離膜に用いるためのPVA含水ゲルをPVA水溶液から電子線およびグルタルアルデヒド架橋によって作製する条件について研究している。電子線の照射量あるいはグルタルアルデヒドの濃度を高めると、含水率が低くなり、それに伴って分子網目のサイズも小さくなることを実証している。また、PVAの重合度と水溶液の濃度を高めても同様の結果の得られることを示している。さらに、本研究での分子網目のサイズは約80 Åであることを明らかにしている。

第6章では、第5章において得られたPVA含水ゲル膜の、グルコース、インスリン、アルブミンおよび免疫グロブリンの透過能について研究している。含水率が高くなると、各分子の透過係数も上昇し、ゲル内の水層を拡散すると述べている。含水率は、グルコースやインスリンのような低分子の透過には大きな影響を与えるが、アルブミンやグロブリンにはそれほど与えないこと、そしてグロブリンの透過度は非常に低いことを明らかにしている。

第7章では、PVA含水ゲルをハイブリッド型人工臓臓に應用する動物実験を行っている。PVA含水ゲルを動物内に埋入しても繊維性カプセル化は極めて軽微であることを示している。さらに、PVA含水ゲル膜にラットのラ氏島を封入して糖尿病ラットに移植したところ、少なくとも約2週間にわたり血糖値が正常化され、1例においては3ヶ月にわたって血糖値が正常化されたことを報告している。これに対してPVAゲルに封入せずにラ氏島を移植した糖尿病ラットでは、3日間しか血糖値が正常化されなかったと述べている。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、代謝系のハイブリッド型人工臓臓に用いられる高分子基材および免疫隔離膜の細胞との相互作用、タンパク質の透過性、人工臓臓への応用、などについて研究した結果をまとめたもので、得られた主な成果は次の通りである。

1. 細胞培養の基材として従来から用いられている細胞付着性表面のみでなく、非付着性高分子表面も用いて細胞の増殖および機能発現を調べたところ、肝細胞や軟骨細胞では、非付着性表面のほうがより高い機能発現性を示すことを明らかにした。
2. 肝細胞あるいは軟骨細胞を多孔質分解吸収性高分子材料に播種して動物体内に埋入したとき、自家移植、あるいは他家移植で免疫抑制剤を用いた場合には、1ヶ月後においても細胞が生存しており、特に、軟骨細胞では軟骨組織の形成されることを確認した。
3. ポリビニルアルコール (PVA) を電子線架橋あるいはグルタルアルデヒドで化学架橋することにより、細胞産成分は透過するが、免疫成分は透過できず、しかも、表面のカプセル化も軽微である免疫隔離膜の得られることを明らかにした。
4. ラットの臓臓から採取したラ氏島細胞を上記のPVA膜内に封入して糖尿病ラットに移植したところ、最長3ヶ月間にわたって血糖値を正常に保つことができた。

以上、要するに本論文は、ハイブリッド型人工臓臓用の高分子材料の作製と性質、生体との相互作用、および動物レベルでの応用について研究したものであり、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6年1月24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。