

様式 I

博士學位論文調査報告書

論文題目

Development of Bio-environmentally Compatible Implant Materials by the Function of Precursors of Apatite

(アパタイト前駆体機能による生体環境調和インプラント材料の開発)

申請者

HASNAT ZAMIN

最終学歴

令和 2 年 9 月

京都大学大学院エネルギー科学研究科研究科エネルギー基礎科学専攻
博士後期課程

(研究指導認定見込)

学識確認

平成 年 月 日 (論文博士のみ)

調査委員
(主査)

京都大学大学院エネルギー科学研究科
教授 坂口 浩司

調査委員

京都大学大学院エネルギー科学研究科
教授 佐川 尚

調査委員

京都大学大学院エネルギー科学研究科
准教授 高井 茂臣

(続紙 1)

京都大学	博士 (エネルギー科学)	氏名	HASNAT ZAMIN
論文題目	Development of Bio-environmentally Compatible Implant Materials by the Function of Precursors of Apatite (アパタイト前駆体機能による生体環境調和インプラント材料の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文は、「アパタイト前駆体機能による生体環境調和インプラント材料の開発」に関する研究をまとめたもので、6章からなっている。</p> <p>第1章は序論で、生体模倣環境下でのアパタイト形成能に富む低結晶性のアパタイト前駆体微粒子 (アパタイト核) の特徴や従来研究で明らかになった点や問題点、ならびに本研究の目的について以下のように論じている。生体硬組織の主要な無機成分であるヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$、以後「アパタイト」と表記) は環境負荷の極めて低いセラミックスとして知られ、細胞、核酸、酵素等との高い親和性をもち、環境材料、エネルギー材料、医療材料等の幅広い環境調和型マテリアルの創出に資する。生体環境下で硬組織と自発的に一体化する「生体活性材料」の多くは、生体環境下で表面にアパタイトの層を自発的に形成する性質 (アパタイト形成能) を有し、この層を介して硬組織と結合することが見出されている。また、材料表面に反応性に富むアパタイト核を担持することにより、様々な特性もつ各種機能性材料にアパタイト形成能を付与することが可能である。上述の生体内でのアパタイト形成反応は、ヒトの細胞外液とほぼ等しい無機イオン濃度を有する擬似体液 (SBF) 中で再現することができ、SBF 中のアパタイト核形成・核成長を軸とするプロセスは、生体環境下での無機組織形成 (バイオミネラリゼーション) に倣うバイオインスパイアードプロセスであることから、常温常圧の水溶液を用いた環境負荷の極めて低い省エネルギー材料プロセスとして位置づけられる。本研究では、バイオセンシング材料、圧電材料、環境浄化材料、骨補填材料、歯科補綴部材等への応用を目的として、ジルコニア、イットリア安定化ジルコニア (YSZ)、ポリフッ化ビニリデン (PVDF) およびポリカプロラクタム (PCL) にアパタイト核を担持するプロセスを検討し、力学特性、圧電特性、生分解性を有する各種材料にアパタイト形成能を付与する手法の開拓を行った。</p> <p>第2章では、サンドブラストおよびアパタイト核導入の組み合わせによるジルコニア表面へのアパタイト形成能付与手法の開拓について論じている。サンドブラスト法により表面を粗化したジルコニアに対して、ヒトの細胞外液の2倍の無機イオン濃度を有する水溶液を用いてジルコニアの表面および細孔内にアパタイト核を形成した。処理後のジルコニアを SBF に浸漬したところ、1日以内にアパタイトがジルコニア表面全体を被覆し、極めて高いアパタイト形成能を示すことを明らかにした。</p> <p>第3章では、酸エッチングおよびアパタイト核導入の組み合わせによる YSZ へのアパタイト形成能付与手法の開拓について論じている。YSZ についてフッ素水素酸で表面処理を行うことで細孔を形成し、ヒトの細胞外液と等しい濃度の Ca イオン、Mg イオン、リン酸水素イ</p>			

オンを含む水溶液を用いて YSZ の表面および細孔内にアパタイト核を析出させた。この試料を SBF に浸漬したところ、1 日以内にアパタイトが YSZ 全体を被覆し、極めて高いアパタイト形成能を示した。上記反応溶液中の Mg イオンはアパタイト核の微細化、ならびに SBF 中で形成されたアパタイト層と YSZ の接着強度向上に寄与することを明らかにした。

第 4 章では、アパタイト核との複合化による PVDF へのアパタイト形成能付与手法の開拓について論じている。強誘電ポリマーの一種である PVDF にアパタイト核を混合し、ドクターブレード法により PVDF とアパタイト核の複合体膜を形成した。アパタイト核を 30wt% 以上含む複合体膜を SBF に浸漬したところ、3 日後に約 3 μm の膜厚のアパタイト層が形成され、7 日後には 2 倍程度の膜厚へとアパタイトが成長することを明らかにした。

第 5 章では、アパタイト核との複合化による PCL へのアパタイト形成能付与手法の開拓について論じている。生分解性を有する PCL についても、PVDF と同様のプロセスでアパタイト核との複合体膜を作製した。PCL では膜の表面粗さの寄与により、アパタイト核を 10wt% 以上含む複合体膜でも良好なアパタイト形成能を示すことを明らかにした。

第 6 章は結論である。本研究で得られた結果の意義や関連研究分野における位置について論じている。第 2 章および第 3 章で明らかにしたジルコニアおよび YSZ へのアパタイト形成能付与手法の開拓では、従来は生体模倣環境下におけるアパタイト形成能の付与が極めて困難であったジルコニア系セラミックス表面にアパタイト核を導入することで極めて高いアパタイト形成能を付与し、バイオミネラリゼーションを模倣した高強度セラミックスへのアパタイト形成能付与手法の概念を創出した。同材料はジルコニアの高機械的強度とアパタイトの生体環境適合性およびイオン交換能に着目した環境浄化材料、エネルギー変換材料、骨補填材や歯科補綴部材等の医療材料等に应用できる機能性複合材料としての展開が期待される。また、第 4 章で明らかにした PVDF へのアパタイト形成能付与手法の開拓では、PVDF の圧電効果とアパタイトの生体高分子ならびに細胞吸着能の組み合わせによるバイオセンシングデバイスへの展開が期待される。さらに、第 5 章で明らかにした PCL へのアパタイト形成能付与手法の開拓では、PCL の生分解性とアパタイトの環境適合性の双方を具備した環境調和型デバイスへの展開が期待される。

以上から、本研究で明らかにされた知見は、環境材料、エネルギー材料、医療材料等の幅広い環境調和型マテリアルの創出、ならびに新規省エネルギー材料プロセスの構築に大きく貢献する成果であると結論された。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、環境材料、エネルギー材料、医療材料等への応用が期待されているジルコニア、イットリア安定化ジルコニア (YSZ)、ポリフッ化ビニリデン (PVDF) およびポリカプロラクタム (PCL) にアパタイト形成能を付与する常温常圧の水溶液を用いた材料プロセスを検討し、力学特性、圧電特性、生分解性を有する各種材料にアパタイト形成能を付与する手法の開発に関する研究をまとめたものである。本研究は、従来法ではアパタイト形成能の付与が著しく困難であった多種多様な材料に、高いアパタイト形成能の付与を可能にする材料プロセスを開拓した点において独創性を有すると評価できる。具体的な研究成果は次のとおりである。

1. サンドブラスト法により表面を粗化したジルコニアに対して、ヒトの細胞外液の2倍の無機イオン濃度を有する水溶液を用いてジルコニアの表面および細孔内にアパタイト核を形成した。処理後のジルコニアを擬似体液 (SBF) に浸漬したところ、1日以内にアパタイトがジルコニア表面全体を被覆し、高いアパタイト形成能を示すことを明らかにした。

2. YSZ についてフッ素水素酸で表面処理を行うことで細孔を形成し、ヒトの細胞外液と等しい濃度の Ca イオン、Mg イオン、リン酸水素イオンを含む水溶液を用いて YSZ の表面および細孔内にアパタイト核を析出させた。この試料を SBF に浸漬したところ、1日以内にアパタイトが YSZ 全体を被覆し、高いアパタイト形成能を示した。上記反応溶液中の Mg イオンはアパタイト核の微細化、ならびに SBF 中で形成されたアパタイト層と YSZ の接着強度向上に寄与することを明らかにした。

3. 強誘電ポリマーの一種である PVDF にアパタイト核を混合し、ドクターブレード法により PVDF とアパタイト核の複合体膜を形成した。アパタイト核を 30wt%以上含む複合体膜を SBF に浸漬したところ、3日後に約 3 μm の膜厚のアパタイト層が形成され、7日後には2倍程度の膜厚へとアパタイトが成長することを明らかにした。

4. 生分解性を有する PCL についても、PVDF と同様のプロセスでアパタイト核との複合体膜を作製した。PCL では膜の表面粗さの寄与により、アパタイト核を 10wt%以上含む複合体膜でも良好なアパタイト形成能を示すことを明らかにした。

以上の結果は、環境材料、エネルギー材料、医療材料等の幅広い環境調和型マテリアルの創出、ならびに新規省エネルギー材料プロセスの構築に大きく貢献する。よって、本論文は博士 (エネルギー科学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年7月28日実施した論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。

論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文の全文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降