

氏 名	WANG HAIYANG (中国)
学位の種類	博 士 (工学)
学位記番号	生工博甲第392号
学位授与の日付	令和3年 3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	PREPARATION OF ANTIBACTERIAL AND BIOACTIVE POLYMETHYL METHACRYLATE-BASED BONE CEMENTS BY CHEMICAL MODIFICATION (化学修飾による抗菌性および生体活性を示すポリメタクリル 酸メチル系骨セメントの調製)
論文審査委員会	委員長 准教授 前 田 憲 成 教 授 宮 崎 敏 樹 准教授 飯久保 智 教 授 高 須 登実男

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ポリメチルメタクリレート (PMMA) からなる粉末とメチルメタクリレート (MMA) からなる硬化液を混合して硬化させる骨セメントが、人工関節の固定や脊椎損傷の修復などに臨床応用されている。しかし、同セメントは骨と直接結合する性質 (生体活性) を示さず長期埋入後に人工関節の固定が緩むことがあり、場合によっては再置換手術を余儀なくされる。さらに埋入初期の細菌感染防止も重要である。従来抗菌成分として抗生物質や銀イオンを担持させたセメントも開発されているものの、耐性菌出現や多量に溶出した際の細胞毒性が課題となっている。そこで本研究では、抗菌成分として第4級アンモニウム塩を選択し、生体活性を発現する成分とともに共有結合させた新規セメントを作製して、その性質を生体外試験や細菌の培養により調べるとともに、医療応用に適した特性を示すためのセメント作製の基礎的条件を明らかにすることを目的としている。

本論文は5章から構成されている。

第1章は序論であり、骨セメント開発の歴史や、生体活性及び抗菌性の発現機構、これらの性質を付与するための従来の手法やその課題、本研究の目的が述べられている。

第2章では、第4級アンモニウム塩に加えて、生体活性を発現させる成分としてアルコキシシリル基含有モノマー及び水溶性カルシウム塩を添加したPMMA系セメントを作製し、その抗菌性と生体活性を調べている。セメント硬化液中での第4級アンモニウム塩の量を20%以下にしておけば、医療現場での応用に適した硬化速度を示すことを明らかにしている。

セメント抽出液中で種々の細菌を培養したところ、同セメントはグラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に対して抗菌性を示すこと、特に後者に対しては市販の抗菌性セメントと同程度の高い抗菌性を示すこと、さらに抽出時間が長いほど高い抗菌効果を示す傾向にあることを見出している。これは、グラム陰性菌はグラム陽性菌よりも負に帯電しており、正に帯電した第4級アンモニウム塩とイオン間相互作用することで細菌表面に吸着しやすくなるためであると考察している。添加した抗菌成分は、抽出液中で第4級アンモニウム塩含有モノマー、あるいは同モノマー中のエステル結合が切断されて生成したアルカノールアミンの形で存在しており、これらが抗菌性を発揮していることを明らかにしている。得られたセメントは擬似体液環境下で、骨の無機質に類似した組成と結晶構造を有するアパタイト層を形成し、体内でも生体活性を示し得ることを見出している。

第3章では、添加するカルシウム塩の量がセメントの機械的特性及び生体活性に及ぼす影響を調べている。カルシウム塩添加により硬化時間は延長し、圧縮強度は低下する傾向にあることを見出している。

これは、MMAモノマーがカルシウムイオンなどの添加物に吸着して液中での移動度が低下し、ラジカル重合を抑制するためであると考察している。粉末に5%以上のカルシウム塩を添加した場合に、擬似体液中でアパタイトを形成することを見出している。

また、セメントの圧縮強度は擬似体液に7日間浸漬後やや低下することを示している。これは、セメントからカルシウム塩が溶出して気孔が生成したためと考察している。しかし、擬似体液浸漬後であってもISOで規定された骨セメントの推奨強度を上回っていることを明らかにしている。

第4章では、第2章で得られたセメントの強度向上を目指して架橋剤をセメントに添加した場合の影響を調べている。その結果、セメント硬化液中の第4級アンモニウム塩の量が10%の場合には、架橋剤添加は強度向上に有効であったものの、添加量を40%に増加させた場合には逆の傾向を示し、むしろ強度低下をもたらすことを見出している。

その原因として、第4級アンモニウム塩含有モノマーの量が多くなるとMMAモノマーの量が相対的に低下し、結果として重合速度や反応熱が低下するためであると考察している。ただし、架橋剤を増やしてもアパタイト形成能を低下させることはなく、形成されたアパタイトのカルシウム／リン比が化学量論値である1.67より高くなっていることを示している。これは、擬似体液中の炭酸イオンがアパタイト結晶中のリン酸イオンと一部置換したためであると推察している。

第5章は結論であり、本論文のまとめ及び今後の展望が述べられている。

本研究の成果は、抗菌性と生体活性を併せ示す有機-無機複合型医療用セメントの設計に関する基礎的知見を与えると期待される。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は抗菌性と生体活性を示すモノマー等を添加することで、両者を併せ示すセメントを得るとともに、生体内での応用に求められる機械的特性を維持するための条件を添加物の量や架橋構造の観点から明らかにし、生体硬組織修復用の複合材料設計の観点から有益な知見を与えるものである。

審査委員からは細菌の培養時間による抗菌性の違い、他の抗菌性セメントと比較した場合の優位性、生体応用に適したアパタイト層の形態などに関する質問がなされ、いずれも著者から明快な回答が得られた。また、公聴会においても、多数の出席者があり、種々の質問がなされたが、いずれも著者の説明によって質問者の理解が得られた。

以上により、論文審査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士（工学）の学位に十分値するものであると判断した。