

論文内容要旨 (和文)

平成27年度入学 大学院博士後期課程

有機材料工学専攻 物質化学工学分野

氏 名 RAHMAN MD ABDUR



論 文 題 目 Development of Magnetite Nanocomposite particles for Safe Biomaterials
(安全なバイオマテリアルに向けたマグネタイトナノコンポジット微粒子の開発)

本論文は、有望な資源であるキトサンとマグネタイトを原料とした新規マグネタイトナノコンポジット微粒子の合成、およびその生理条件での高分散性、血液適合性、および酸性細胞への選択的ターゲティングを目指したアミンや酸無水物などでの修飾について述べたものである。

第一章では、生体・医療材料としての応用に向けたマグネタイトナノコンポジットの有用性について述べた。さらに、様々なマグネタイトナノ粒子の合成法についても述べ、有機溶媒を用いない水系合成、特に共沈法の利点についても述べた。

第二章では、キトサンとマグネタイトのナノコンポジット微粒子 ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CS}$) の簡便な合成、具体的には、 Fe(II) 塩および Fe(III) 塩を用いた共沈法によるマグネタイト合成とその系中でのキトサンによるコーティングによる合成について述べた。得られたナノコンポジット微粒子は、ブタンテトラカルボン酸二酸無水物を用いて、架橋及びカルボキシ基の導入を行い、架橋ナノコンポジット微粒子 ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CS-BTCA}$) を得た。これは、架橋によりキトサンを共有結合によって安定に固定化するためと、カチオン性であり生理条件での分散性に劣るキトサンにアニオン性の官能基を修飾することで、分散性を向上させるためである。ここで、ブタンテトラカルボン酸二酸無水物の添加量などを最適化することで、良好な分散性を確保しながら、粒子間架橋に伴うサイズの増大を抑制することができた。 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CS-BTCA}$ は非常に血液適合性に優れることを、ヒツジの赤血球に対する溶血性から明らかとした。

第三章では、 pH に応答して表面電荷が転換するマグネタイト-CSナノコンポジット微粒子の合成と細胞膜分解特性について述べた。キトサンとイタコン酸無水物との反応により、*N*-イタコニルキトサンを合成し、これを第二章で述べたのと同様の手法でマグネタイトのコーティングに用いた。架橋にあたっては、エチレングリコールジグリシジルエーテルによるアミン-エポキシ付加反応を用いた。得られたマグネタイトナノコンポジット微粒子 ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NICS-EDGE}$) は生理条件下で安定に分散しなかったが、このイタコニル基へのエタノールアミンのアザマイケル反応により合成した $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NICS-EDGE-EA}$ は良好に分散した。 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NICS-EDGE-EA}$ は、第一級および第二級アミンとカルボキシル基をもつ双性イオン構造を持ち、 pH に応答して表面電荷を転換することができる。その結果 pH が弱酸性の場合に選択的に沈殿したほか、赤血球への付着性も向上した。その結果、 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NICS-EDGE-EA}$ と赤血球の混合物に対してマイクロ波を照射した場合、生理 pH 条件では溶血がほとんど起きなかったのに対し、 pH が 5.5 では有意に溶血が起きた。ここで、系の温度はほぼ同じであったことから、溶血は赤血球表面での局所加熱によるハイパーサーミアもしくはマイクロ波に誘起された膜表面でのマグネタイトナノコンポジットの動きによる機械的な膜破壊によるものと考えられる。

第四章では、骨ガン細胞のターゲティングを目指した、ビスホスホネートで修飾された表面電荷転換型マグネタイト-キトサン微粒子の合成と特性について述べた。合成は、キトサン、アニオン性構造とアンカー構造を導入するためのシトラコン酸無水物、蛍光性を付与するための FITC、ビスホスホネート構造を導入するためのアレンドロン酸、および Fe 塩を用いて行った。得られた微粒子は、蛍光特性があるために付着部位の可視化が容易であり、さらに第三章で述べた材料と同様の表面電荷転換能を持っていた。この表面電荷転換とビスホスホネート構造に基づき、本材料

は、ヒドロキシアパタイトおよび骨に対して弱酸性で優れた付着性を示したが、生理条件ではほとんど付着しなかった。このことから、様々なガンにおいて転移が起きる骨に対して、異常部位の検出や治療などに有効な材料として期待できる。

第五章では、本論文の成果を総括するとともに、バイオマテリアルとしての将来展望について述べた。

学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

2018年2月9日

理工学研究科長 殿

課程博士論文審査委員会

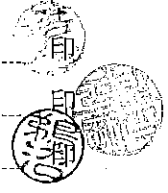
主査 落合文吾

副査 川口正剛

副査 鵜沼英郎

副査

副査



印

印

学位論文の審査及び最終試験の結果を下記のとおり報告します。

記

論文申請者	有機材料工学専攻・物質化学工学分野		氏名 RAHMAN MD ABDUR
論文題目	Development of Magnetite Nanocomposite Particles for Safe Biomaterials (安全なバイオマテリアルに向けたマグネタイトナノコンポジット微粒子の開発)		
学位論文審査結果	合格	論文審査年月日	2018年2月1日～ 2018年2月8日
論文公聴会	2018年2月8日	場 所	工学部グリーンマテリアル成形加工研究センター406
最終試験結果	合格	最終試験年月日	2018年2月8日

学位論文の審査結果の要旨 (1,000字程度)

本論文は、安全な磁性バイオマテリアルに向けた Fe_3O_4 ナノコンポジットの開発に関するものであり、以下の構成から成る。

第一章で磁性ナノ微粒子のバイオマテリアルとしての応用について述べ、現状とその課題を明確に示している。この背景をもとにした本研究の材料設計が述べられている。

研究の成果は以下の三章において述べられている。第二章では生理条件で安定に分散するキトサン (CS) 誘導体でコートされた Fe_3O_4 微粒子の合成と血液適合性が、第三章では酸性条件下でのマイクロ波照射で細胞膜分解能を持つチャージ転換型 Fe_3O_4 微粒子の合成と応用が、第四章では骨腫瘍の検出と治療に向けたチャージ転換型 Fe_3O_4 微粒子の合成と応用が述べられている。

天然多糖であるキチンの誘導体である CS を活用して、生理条件で分散性と血液結合性に優れる三種の Fe_3O_4 微粒子の合成が達成されている。いずれも合成方法は既報よりも簡便である。特に、第三章で述べられたチャージ転換型 Fe_3O_4 微粒子は、生理条件では赤血球と相互作用しないものの、ガン細胞の細胞内 pH に近い pH5.5 および細胞外 pH に近い 6.4 では赤血球と強く相互作用し、マイクロ波照射により細胞破壊を誘導できることを見出している。このことから、ガンのハイパーサーミア治療に有望である。また、第四章で述べられたビスリン酸塩構造をもつチャージ転換型 Fe_3O_4 微粒子も同様の特性をもち、さらに骨のモデルであるヒドロキシアパタイトと実骨サンプルへの付着が酸性条件下で選択的に起きることが示されている。同構造は骨への集積性に優れることから、様々なガンで早期に転移が起きる骨ガンの早期検出や早期治療に有効な材料として期待できる。これらの結果は綿密な実験から導かれており、各材料は、合成法と機能性のいずれの観点からも新規性と有用性に優れている。第五章では、第二章から第四章までに述べられた研究の結果を総括し、本論文で述べた研究の将来展望が示されている。

以上の内容は二報の査読付き学術論文に掲載されており、学術的な価値は学位論文として十分である。このことから審査基準を満たしていると判断し、合格と判定した。

なお、本論文には、研究倫理又は利益相反等に係る学内規則に基づく手続きは必要ない。

最終試験の結果の要旨

最終試験は、学位論文に関する事項について口頭にて行った。研究の背景となるこれまでの研究ならびに課題、研究の元となる理論的背景、および自身の研究の客観的な状況について十分に理解していると判断された。このことから、博士の学位を授与するのに十分な知識と能力を有していると判断し、最終試験を合格と判定した。