

博士論文審査の結果の要旨

氏名	AZEEM ULLAH
学位名	博士（工学）
学位番号	甲 第 778 号
論文題目	Study on fabrication of bioactive polymeric fibers for wound care and bone regeneration. (創傷被覆材および骨再生治療効果を有した生体活性高分子繊維の作製に関する研究)
論文審査委員	主査 金 翼水 朱 春紅 夏木 俊明 Hyung Joon CHA (POSTECH, Korea, Republic of.)

(博士論文審査の結果の要旨)

本論文は、創傷治療および骨組織工学分野である生物活性ポリマーナノファイバーの作製に基づいている。この学位論文は、よく表現され、まとめられています。ここに発表された研究は新規性があり、博士号取得に値するものである。

今回の研究では、創傷治療や骨組織工学分野中の生理活性物質を組み込んだ高分子ナノファイバーを開発するために、エレクトロスピンニング技術を検討した。我々は、再生アプリケーション用の潜在的なスカフォールドとして、それらの物理化学的および生物学的特性を評価した。

第 1 章では、再生医療用の繊維状スカフォールドに関する先行文献や、組織工学用の繊維状スカフォールドの製造に用いられる関連技術など、論文集の概要を解説している。

第 2 章では、創傷被覆材として期待されるマヌカハニーを組み込んだ酢酸セルロースナノファイバーマットに関する研究の結論を述べている。ここでは、生体適合性と抗菌性を有する創傷被覆材として、酢酸セルロース (CA) -マヌカハニー (MH) 複合ナノファイバーマットの作製を報告している。異なる量の MH を添加した CA マットをエレクトロスピンニング法により作製した。ATR-FTIR スペクトルから、複合 CA-MH ナノファイバーマット中に MH が含まれていることが確認された。繊維は連続的でビーズがなく、良好な機械的特性を有していた。繊維径は、MH 含有量の増加とともに大きくなった。エレクトロスピン複合 CA-MH ナノファイバーマットにおける MH の含有は、創傷表面での細菌増殖の防止に高い効果を示した。MH を担持した CA ナノファイバーマットは良好な抗酸化能力を示した。一方、DPPH をフリーラジカル化する能力は、繊維中の MH 含有量と DPPH 溶液への浸漬時間に依存することが明らかとなった。その上、ナノファイバーマットの高い空隙率 (85 - 90 %) と WVTR 値 2600 から 1950 g/m²/day は、傷の通気性に適しており、マットは *in vitro* 試験で NIH3T3 細胞株に高い細胞適合性を示し、傷の治癒促進に有効であることが証明された。

第 3 章では、抗菌・抗酸化創傷被覆のためのエッセンシャルオイル配合酢酸セルロースナノファイバーマトリックスに関する研究結果を述べている。Blumea balsamifera オイルを添加した酢酸セルロースナノファイバーマットは、エレクトロスピンニング法により作製した。ブルメアオイルを配合することにより、ナノファイバーの直径が増加した。FTIR スペクトルから、ナノファイバーマットにブルメアオイルが添加されていることが確認された。XRD パターンから、ブルメアオイルの含有により、酢酸セルロースのポリマー鎖にずれが生じたことが示唆された。そのため、ブルメアオイルを添加したナノファイバーでは、引張強度の低下が観察された。繊維径の増大は、ナノファイバーマットの空隙率の減少を引き起こす。ブルメアオイルを添加したナノファイバーマットは、大腸菌と黄色ブドウ球菌に対して抗菌効果を示した。ブルメアオイルは、DPPH 溶液に対して抗酸化力を示した。ナノファイバーマットの MVTR は、2450-1750g/m²/day であり、

創傷面からの空気と水分の輸送に十分であった。ブルメアオイルを添加したマットは、より長い培養期間において、NIH 3T3 細胞に対して良好な細胞生存率～92%を示した。二相性の放出プロフィールが得られ、放出は相関係数 R2 の最高値 (88.6 %) に依存する一次速度論に従った。

第 4 章では、骨組織工学分野のイライト粘土ベースの生体適合性ナノファイバースカフォールドに関する研究を結論づけている。骨伝導性骨組織スcaフォールドは特に興味深いものである。アルミノケイ酸塩からなる粘土は、骨芽細胞分化とアパタイト沈着を促進し、骨の修復と再生に不可欠な役割を果たすことができる。今回の研究では、イライト粘土を組み込んだポリカプロラクトン/ゼインのエレクトロスパン・スcaフォールドの作製に焦点をあてている。イライトの濃度を変えて作製したスcaフォールドは、物理化学的および生物学的に特性評価した。複合スcaフォールドは、表面形状、機械的特性、熱特性、結晶構造、表面濡れ性、および化学修飾について分析した。複合スcaフォールドの生体適合性は、モデルとして MC3T3-e1 細胞株に対して確認できた。生体アパタイトの沈着量は、模擬体液中でスcaフォールドを培養することによって測定した。また、アルカリホスファターゼ染色により骨芽細胞分化を評価した。その結果、粘土複合スcaフォールドは繊維径が小さくなり、濡れ性が向上したことが示された。またイライトの添加により、複合スcaフォールドの引張強度とヤング率が改善された。in vitro バイオミネラリゼーションでは、カルシウムの沈着が促進され、Ca/P は最大で 1.55 となった。WST-1 アッセイと ALP 染色により、複合スcaフォールドは PCL/Zein スcaフォールドよりも細胞生存率と骨芽細胞分化が良好であることが示された。以上のことから、粘土-コーン-カプロラクトンスcaフォールドは骨組織工学分野において有望な材料であることが示された。

発表された作品は、質が高く、新規性があり、博士の学位を取得するのに十分なものである。

(公表主要論文名)

- 1) Azeem Ullah, Sana Ullah, Muhammad Qamar Khan, Motahira Hashmi, Phan Duy-Nam, Yo Kato, Yasushi Tamada, Ick Soo Kim,
Manuka honey incorporated cellulose acetate nanofibrous mats: Fabrication and in vitro evaluation as a potential wound dressing.
International Journal of Biological Macromolecules (SCIE), 155 (2020) 479-489.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.237>.
IF. 6.953
- 2) Azeem Ullah, Yusuke Saito, Sana Ullah, Md. Kaiser Haider, Hifza Nawaz, Phan Duy-Nam, Davood Kharaghani, Ick Soo Kim,
Bioactive Sambong oil-loaded electrospun cellulose acetate nanofibers: Preparation, characterization, and in-vitro biocompatibility.
International Journal of Biological Macromolecules (SCIE), 166 (2021) 1009-1021.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.257>
IF. 6.953
- 3) Azeem Ullah, Md. Haider Kaiser, Fei-Fei Wang, Shu Morita, Davood Kharaghani, Yan Ge, Yuji Yoshiko, Jung Soon Lee, Ick Soo Kim,
“Clay-corn-caprolactone” a novel bioactive clay polymer nanofibrous scaffold for bone tissue engineering.
Applied Clay Science (SCIE), 220 (2022) 106455.
<https://doi.org/10.1016/j.clay.2022.106455>
IF. 5.467