九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Development and characterization of hybrid constructs of porous polymer scaffold and cell sheet for vascular tissue engineering

アジザ インタン パンジェスティ

https://hdl.handle.net/2324/1959149

出版情報：Kyushu University, 2018, 博士（工学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：Azizah Intan Pangesty

論 文 名：Development and characterization of hybrid constructs of porous polymer scaffold and cell sheets for vascular tissue engineering
（血管組織工学のための多孔質高分子足場材料と細胞シートの
複合構造体の開発と評価）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

現在、重篤な循環器系疾患に対して、ポリマー製の人工血管を用いた血管再建治療が行われている。しかし、このような人工血管は、抗血栓性や耐久性、生体親和性に問題があるのが現状である。そこで、自然な血管と構造や生物学的機能が類似の再生血管を組織工学的に作製し、血管再建治療に用いる方法が検討されているが、いまだ再生血管を作製する方法は確立していない。一方、生体親和性に優れる生分解性ポリマーを多孔質構造化する方法が考案され、そのような材料を足場とし細胞を播種し増殖させた生体組織様構造体の研究が進んでいる。また、温度応答性ポリマーを利用した細胞シート作製技術も確立し実用化されている。

本論文は、医療用生分解性ポリマーPLCL を原料として多孔質足場材料を作製し、ヒト間葉系幹細胞シート（以下 hMSC シート）と複合化することで、パッチ状人工組織や中空円筒状人工組織の作製方法を検討している。さらに、積層化足場材料や繊維分散型足場材料による高強度足場材料の作製方法についても詳細に検討している。

1 章では、研究の背景と目的について述べている。まず、循環器系関連の病気、特に血管に関する病気について概説し、自家血管や人工血管を用いた血管の再建手術について説明している。さらに、組織工学的方法に基づいた人工血管様組織の研究動向について調査した結果について説明している。特に、血管再生に使用可能な足場材料の作製方法について詳細に説明している。本研究は、このような背景の下、医療用生分解性ポリマーである PLCL を主原料としてシート状や円筒状の薄肉構造の多孔質足場材料を作製し、細胞シートを貼りつけることで複合型人工組織構造体を作製する方法の基礎を確立することを目的としている。さらに、積層化や繊維分散化の技術を導入することで，足場材料の高強度化を行うことを目的としている。

2 章では、固液相分離法と凍結乾燥法により作製した PLCL 多孔質シート状足場材料と温度応答性ポリマーを利用して作製した hMSC シートの積層化技術について詳細に説明している。表面に貼りつけた細胞シートから細胞が増殖することで、足場材料内部に侵入し、さらには裏面に新しい細胞シートを形成する新規の積層構造の開発に成功している。また、細胞は足場材料内部で順調に増殖するが、その一方で圧縮力学特性は材料の劣化の影響により低下する傾向にあることを明らかにしている。

3 章では、2 章の内容を発展させ、多孔質円筒状足場材料と複数の細胞シートを複合化することで、血管と類似の構造を有する血管様人工組織を作製する方法を考案し、その内容を詳細に説明している。また、hMSC 単体の細胞シートよりも、hMSC とヒト血管内皮細胞を共培養した細胞シートの方が、細胞増殖性に優れることを明らかにしている。さらに、共培養系の方が，血管内皮細胞への分化を示す VEGF や VEGFR 等のタンパク質の発現が多く、hMSC の血管内皮細胞への分化が促進することを見出している。

4 章では、3 章で作製した円筒状足場材料を繰り返し積層化することで、最大 3 層までの積層構造を作製する方法を考案している。さらに、積層化により空隙率が低下するとともに構造の高強度化が起こり、引張強度が最大 6 倍程度にまで大幅に上昇することを見出している。また、PLCL により延性的な PCL をブレンドすることで、延性が増加すること、さらにブレンド比を変化させることで力学特性の制御が可能となることを見出している。また、メルトスピニング法を導入して PLCL の繊維分散型円筒形足場材料を作製する方法を考案し、高強度を有する足場材料の作製に成功している。

５章は総括であり、各解析から得られた重要事項について説明し、本研究のさらなる発展の可能性と今後の展開について説明している。