

氏名	陈松
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位授与番号	博甲第3905号
学位授与の日付	平成21年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 機能分子化学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Sol-Gel Synthesis and Microstructure of Novel Silica Nano-Particles for Biomedical Applications (医療応用可能な新規シリカナノ粒子のゾルーゲル法による作成とその微細構造)
論文審査委員	教授 尾坂 明義 教授 妹尾 昌治 准教授 早川 聡

学位論文内容の要旨

Silica nano-particles are of biomedical importance since they are bone-healing and capable of carrying various kinds of peptides, like DNA fragments or proteins, by the controlled surface charge. In the present study, several novel silica particles were prepared in the systems tetraethoxysilane (TEOS)-H₂O-ethanol (EtOH), and their microstructure was investigated as a function of the preparation conditions. What is more, the sol-gel procedure is flexible since the starting materials, solvents, and catalysts can be almost freely employed, which leads to fine-tuning the microstructure of the silica particles. The thesis consists of five chapters together with Introduction, Summary, and Acknowledgments. Introduction describes the background and significance of the present study.

Chapter 1 describes the preparation of three types of silica particles of <1 μm in size via the Stöber-type sol-gel routes: pure silica, Ca-involving silica, and silica with a chitosan/Ca-alginate shell-silica core structure. All consisted of silica primary particles with ~10 nm in diameter. The Ca-silica secondary particles were larger than the Ca-free particles: this was attributed to the calcium ions in the surface hydrated layer of the primary particles to hold them together.

Chapter 2 is concerned with porous silica particles derived from the cetyltrimethylammonium bromide (CTAB)-containing system TEOS-EtOH-H₂O-ammonia. They deposited petal-like apatite particles within 7 d under the body conditions. From the MG63 osteoblastic cell viability, such porous silica particles were cell biocompatible and applicable bioactive drug delivery system for bone generation.

Chapter 3 presents the preparation and structures of amino-modified silica nanoparticles derived from a novel Stöber-like precursor system TEOS-EtOH-H₂O-(γ-aminopropyltriethoxysilane)APTES, in which APTES catalyzed the hydrolysis of TEOS and itself. Almost independent spheres of 300 ~ 400 nm were yielded from the precursor solution with 0.1 in the ratio APTES/TEOS, while the size decreased with the ratio down to ~ 250 and ~ 150 nm spheres for the ratio 1 and 2, respectively. Such decrease was due to a large rate of nucleation in the higher pH range.

Chapter 4 reports the microstructure of vinyl-modified silica particles, derived from a catalyzer-less precursor system vinyltrimethoxysilane (VTMS)-tetramethoxysilane (TMOS)-EtOH-H₂O. Spontaneous hydrolysis and condensation of both silanes led to the particles, whose particle size and morphology depended on the molar ratio of VTMS/TMOS. The particles were irregular shaped for the VTMS/TMOS < 1, with < 100 nm in diameter, spherical with the diameter of 500-2000 nm at the ratio of = 1, and spherical with greater diameter of 0.4-0.5 μm for the ratio > 1. The particles VTMS/TMOS ≤ 1 were homogeneously dispersed in methylmethacrylate monomer, and the polymerization of matrix yielded PMMA/vinyl-silica composites, on which apatite deposited in SBF.

Chapter 5 is concerned with the preparation of amino-modified TiO₂ particles, derived from the precursor mixture of tetraethylorthotitanate and APTES that both were dissolved in the ethanol/water solution. Size, morphology, crystalline structures, and formation mechanism of the particles were discussed in terms of the APTES amount and the pH value in the solution. The addition of APTES resulted in the amorphous amino-modified TiO₂ particles. The low crystallinity in the final particles was attributed to the polar amino groups.

Summary gives the conclusive remarks to the present study.

論文審査結果の要旨

シリカ (SiO_2)は各種の遺伝子を刺激し骨格成長を促進することが知られており、そのナノ粒子は、DNA やその他のタンパク質運搬体としても有用とされている。エンドサイトシス機構でヒト細胞内に効率的に取り込まれるためには、表面の電荷状態や粒子内部の微細構造を制御しなければならない。そこで、学位申請者は、ゾルゲル法を応用して、Tetraethoxysilane (TEOS)- H_2O -ethanol (EtOH)- NH_4OH 系溶液から、各種のシリカ系微小粒子を作成しその微細構造や生体との反応を検討し、学位論文に取りまとめたものである。論文は6部から構成され、それぞれの内容は次のように要約できる。

序論では本研究の背景やその必要性・重要性を述べている。

第1章では、上記の手法で作成したシリカナノ粒子および天然高分子二重膜を被膜したシリカコア-殻型複合粒子は、 $<10\text{nm}$ 以下の一次粒子が集合した $<600\text{nm}$ 径の二次粒子であることを指摘した。また固体 NMR スペクトル解析等から、導入した Ca イオンは一次粒子表面の水和層内に存在し、粒子同士を強く結びつけるために二次粒子径は大きくなり、同時に骨組織との親和性を増加することを明らかにした。

第2章では、いくつかの界面活性剤が微細構造に及ぼす影響を検討した。そのうち cetyltrimethyl ammonium bromide (CTAB)を含む溶液からは、メゾ多孔質粒子($\sim 300\text{nm}$ 直径, 孔径 $10\sim 20\text{nm}$)を得、それら粒子は骨芽細胞様細胞 MG63 と高い親和性をもつと共に、骨組織結合性であることを明らかにした。

申請者はさらに、第3章では、TEOS-EtOH- H_2O - γ -aminopropyltriethoxysilane (APTES)系も、シリカ微粒子を与えることを示した。これは、アミノ基を持つ APTES が加水分解によりヒドロキシル基を遊離し、APTES は反応物であると同時に触媒としても作用すること等を明らかにした。

第4章は、触媒を用いなくても加水分解を受け縮重合しやすい官能基- $\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$ に置換した、vinyltrimethoxysilane (VTMS)-tetramethoxysilane (TMOS)-EtOH- H_2O 系から出発すれば、骨セメントフィラーに応用可能な $<100\text{nm}$ 径の新規複合微粒子が得られること等について述べた。

第5章では、さらに生体活性を増加させるため APTES で修飾したシリカ-チタニア系ナノ複合粒子を作成しその微細構造について述べた。特に、アンモニア触媒系ではアナターズのみが析出するのに対し、APTES 系では $-\text{NH}_3^+$ と TiO_6^{2+} との相互作用の結果、非晶質微粒子が得られることを明らかにした。

最後にこれまでの成果を取りまとめて結論としている。

以上のように、本論文は、生医材料として有望な多様なシリカナノ粒子を作成しその微細構造や組織・細胞との適合性を丁寧に調べ、学会でも高く評価された。よって、本論文は博士(学術)の学位論文として価値あるものと認める。