

Title	ポリビニルアルコールコンポジットハイドロゲルの作製とその解析
Author(s)	趙, 義博
Citation	
Issue Date	2022-03
Type	Thesis or Dissertation
Text version	ETD
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10119/17778">http://hdl.handle.net/10119/17778</a>
Rights	
Description	Supervisor:松村 和明, 先端科学技術研究科, 博士

氏 名	ZHAO, Yibo
学 位 の 種 類	博士（マテリアルサイエンス）
学 位 記 番 号	博材第 540 号
学 位 授 与 年 月 日	令和 4 年 3 月 24 日
論 文 題 目	Preparation and characterization of composited poly(vinyl alcohol) hydrogel
論 文 審 査 委 員	主査 松村 和明 北陸先端科学技術大学院大学 教授
	山口 政之 同 教授
	松見 紀佳 同 教授
	桶葭 興輔 同 准教授
	鈴木 淳史 横浜国立大学 教授

## 論文の内容の要旨

Hydrogel is defined as a polymer having a three-dimensional network structure. Compared to conventional biomaterials such as ceramics and metals, hydrogels possess better biocompatibility, owing to their unique capability to hold water. Among all the hydrogels, poly (vinyl alcohol) hydrogels (PVA-H) are most widely used in artificial cartilage because it has a similar structure to cartilage, possess good biocompatibility, and is easy to prepare or modify. However, PVA-H is known to be a bioinert material and is therefore extremely difficult to adhere and affix to the surface of a living joint. In addition, PVA-H is usually made by low temperature crystallization (LTC) method using dimethyl sulfoxide (DMSO) as a cryoprotectant, which is harmful to our body. In this study, a novel hot pressing (HP) method was used to prepare PVA-H, in which no organic solvent was used. Graphene oxide (GO) and inorganic salts were used as composite materials, aiming to reinforce the mechanical strength and improve the cell adhesion of PVA-H.

First, the conventional LTC method was used to prepare GO composited PVA-H. GO was found to have a reinforcing effect on Young's modulus. The addition of GO increased the roughness and hydrophobicity of gel surfaces. In addition, cell attachment was improved by the addition of GO, and it seemed that a rough structure is beneficial to cell adherence.

Subsequently, GO composited PVA-H was prepared by the novel HP method for better biocompatibility. Cell attachment was also found to improve by the addition of GO, which might be due to the increased hydrophobicity and higher protein affinity. Unexpectedly, however, GO was found to non-uniformly disperse in the gel and aggregate a lot. As a result, the tensile strength of the gels decreased significantly.

Since the gelation was not conducted in a water environment by the HP method, composite materials such as GO might have some problems in dispersing in the gel. Therefore, I tried to use inorganic salt as a composite material. A number of salts (LiCl, LiBr, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, etc.) were successfully composited to PVA-H by the HP method. It was found that the addition of salt impeded the combination of PVA and water molecules, thus affecting the crystallinity of gels. Young's modulus, glass transition temperature, and melting point decreased with the addition of Li, Mg, Mn

salt, confirming the feasibility of application as a plasticizer.  $\text{CaCl}_2$  composited PVA-H, on the other hand, was found to have a bridging structure formed by  $\text{Ca}^{2+}$  and O atoms. Therefore, Young's modulus and  $T_g$  increased at low salt concentration. Taking into account that salt in gels may elute in the solvent over time, which was not beneficial for biomaterials, a desalting treatment was carried out and salt in each gel was completely removed. Furthermore, all of the desalted gels were found to have no toxicity and showed higher protein and cell affinity than pure PVA-H, which is beneficial for artificial cartilage materials.

**Keywords:** hot pressing method, PVA, hydrogel, GO, salt

## 論文審査の結果の要旨

生体材料としてのハイドロゲルの研究は盛んに行われており、その含水状態や生体適合性、力学強度など様々な物性の制御が重要な課題となっている。ポリビニルアルコール(PVA)は側鎖に水酸基を持つ水溶性ポリマーであり、水酸基間の水素結合による微結晶が架橋点となる物理ハイドロゲルを形成することが報告され、その親水性や生体親和性などから人工軟骨や人工血管材料として長く研究されてきている。ゲル中の微結晶の数とサイズの制御が架橋構造に影響を与え、強度や弾性率、膨潤度などを決定づけるため、PVA ハイドロゲルの形成過程が重要である。人工軟骨材料としての応用を考えた場合、高強度、高弾性率、高潤滑性の生体適合性の高いゲルが必要となるが、有機溶媒を使用したゲル化法や生体組織との接着性の低さなどが応用への問題点となっている。本研究では、毒性のある有機溶媒を用いずに、ゲルの力学特性の改質および生体との接着性向上を目指したコンポジット化の手法について検討した。第1章では、PVA ゲルの性質や人工軟骨材料の背景および問題点について論じた。第2章では、酸化グラフェンのコンポジットゲルを作製し、その力学的性質および骨芽細胞の接着性を調べた。酸化グラフェンは酸化時間により性質が異なるが、酸化時間が短時間のものの方が水酸基の導入率が高く、PVA との相互作用も高いため、混合時に高い弾性率および細胞接着性を示した。一方で、第3章では、有機溶媒を用いないホットプレス法により酸化グラフェンを導入したところ、分散性を高めることが困難であり、力学強度の大きな向上は認められなかった。そこで、第4章においては酸化グラフェンのような構造体ではなく、均一溶解可能な無機塩の混合ゲルをホットプレス法で作製し、ゲルの性質を調べた。その結果、リチウム塩の様な1価の塩の添加では結晶化度の低下等により力学的性質が低下することが分かった。一方で2価のカチオンであるカルシウム塩では、PVA 分子を架橋するような性質が確認され、少量の添加濃度において弾性率が向上することを見いだした。また、塩添加により細胞接着性の向上も確認され、骨を含む生体組織への接着性の向上が期待される。塩は最終的に洗浄で除去する事が可能であり、毒性への影響は低いと考えられる。一方で強度は添加濃度と共に低下しており、PVA 分子鎖と塩との相互作用が塩の種類により異なることが示唆された。第5章ではこれらの種々の方法で作製した PVA ハイドロゲルへの物質添加による性質の変化についてまとめ、将来展望を示した。以上、有機溶媒を用いずに高強度かつ生体親和性の高い PVA ゲルを作製するには、酸化グラフェンのようなナノ材料は均一分散させることが重要であり、無機塩では PVA 鎖との相互作用を詳細に調べることで強度の向上、低下どちらにも寄与できる材料の設計が可能であることが示された点で、本論文は学術的に貢献するところが大きい。よって博士（マテリアルサイエンス）の学位論文として十分価値あるものと認めた。