

氏名	ぼすけっと ふらんちえすこ BOSCHETTO FRANCESCO
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位記番号	博甲第946号
学位授与の日付	令和2年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科 物質・材料化学専攻
学位論文題目	VIBRATIONAL ASSESSMENTS OF BACTERIAL STRAINS RESPONSIBLE FOR PERIPROSTHETIC JOINT INFECTIONS AND A NEW ANTIBACTERIAL COMPOSITE FOR SPINAL IMPLANTS (人工関節周囲感染にかかる細菌株の分光分析および脊椎インプラント用の新抗菌性複合材料)
審査委員	(主査)教授 PEZZOTTI Giuseppe 教授 亀井加恵子 准教授 朱 文亮

### 論文内容の要旨

高齢者人口の増加に伴い、変形性関節症や関節リウマチなどの疾患に対する治療法として人工関節を用いた手術療法が増加している。人工関節に起こる問題として、人工関節に付着した細菌による感染症が挙げられる。人工関節周囲の感染症発症の過程で、ひとつの原核細胞が人工関節に付着し、人工関節上で細菌が増殖し、さらにバイオフィームが形成される。バイオフィームは抗菌剤から細菌を保護する機能があるため、人工関節そのものに抗菌性を持たせることが期待されている。

本申請論文では、細菌を構成する DNA やタンパク質、脂質などの物質を細かく同定する事が可能であるラマン分光法やフーリエ変換 IR 法を用いて、セラミックス表面との相互作用によって起こる細菌のメタボリズムの変化を明らかにした。更に細胞膜のリン脂質、DNA、およびタンパク質の構造に生じた変化に着目し、セラミックスの抗菌作用を解明する事を目的として実験を行った。セラミックである  $\text{Si}_3\text{N}_4$  の表面における局所的な pH 変化により、細菌細胞膜の劣化とペプチドグリカン層の変動が起こり、細菌が不活性化される事が解明された。

本論文の成果物として重要な点は2点あり、1点目はセラミックおよび高分子生体材料の表面への接触が、細菌のメタボリズムに影響を与える事が解明された。2点目として、そのメタボリズム変化は、ラマン分光法やフーリエ変換 IR 法により分析可能であることを示し、技術的革新を1歩進める事となった。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、人工関節周囲で起こる感染による症例数の急増に着目し、その結果として今後の人工関節そのものの材料や構成部材に対する高性能化の需要および抗生物質の有効性低下が予測される問題について述べております。これらの問題に対して、抗感染機能を有する材料を用いて

人工関節を作製・構成する事により、人工関節置換による感染発症に関する結果の改善へとつながる可能性を探っております。

具体的には、細菌を構成している DNA やタンパク質、脂質等の物質を同定可能であるラマン分光法やフーリエ変換 IR 法を用いて、セラミックス表面との相互作用によって起こる細菌のメタボリズムの変化を明らかにし、更に細胞膜のリン脂質、DNA、およびタンパク質の構造に生じた変化に着目し、セラミックスの抗菌作用を解明する事を目的として実験を行い、セラミックである Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> の表面における局所的な pH 変化により、細菌細胞膜の劣化とペプチドグリカン層の変動が起こり、細菌が不活性化される事が解明されました。

これにより、セラミックおよび高分子生体材料の表面への接触が、細菌のメタボリズムに影響を与えている事が解明され、そのメタボリズム変化は、ラマン分光法やフーリエ変換 IR 法により分析可能であることを示し、技術的革新を1歩進める事となりました。

高齢者人口の急増により、人工関節を用いた手術療法数が増加している今日において、本論文は学術的のみならず、医学的および産業的にも興味深く、極めて有用であり、高く評価できます。

本論文の基礎となった学術論文5編は、全てレフェリー制度の確立している著名な学術雑誌に掲載されており、内3編は申請者が筆頭著者です。その他、申請者が関係する参考論文が1編あります。

基礎となった学術論文リスト

- ① Francesco Boschetto, Tetsuya Adachi, Satoshi Horiguchi, Danny Fainozzi, Fulvio Parmigiani, Elia Marin, Wenliang Zhu, Bryan J. McEntire, Toshiro Yamamoto, Narisato Kanamura, Osam Mazda, Eriko Ohgitani, Giuseppe Pezzotti, “Monitoring metabolic reactions in *Staphylococcus epidermidis* exposed to silicon nitride using *in situ* time-lapse Raman spectroscopy”, Journal of Biomedical Optics, (2018), 23(5): 056002
- ② Giuseppe Pezzotti, Ryan M. Bock, Bryan J. McEntire, Tetsuya Adachi, Elia Marin, Francesco Boschetto, Wenliang Zhu, Osam Mazda and Sonny B. Bal, “*In vitro* antibacterial activity of oxide and non-oxide bioceramics for arthroplastic devices: I. *In situ* time-lapse Raman spectroscopy”, Analyst, (2018), 143: pp. 3708-3721
- ③ Francesco Boschetto, Nami Toyama, Satoshi Horiguchi, Ryan M. Bock, Bryan J. McEntire, Tetsuya Adachi, Elia Marin, Wenliang Zhu, Osam Mazda, B. Sonny Bal and Giuseppe Pezzotti, “*In vitro* antibacterial activity of oxide and non-oxide bioceramics for arthroplastic devices: II. Fourier transform infrared spectroscopy”, Analyst (2018), 143, pp. 2128-2140
- ④ Francesco Boschetto, Tetsuya Adachi, Satoshi Horiguchi, Elia Marin, Niccolò Paccotti, Tenma Asai, Wenliang Zhu, Bryan J. McEntire, Toshiro Yamamoto, Narisato Kanamura, Osam Mazda, Eriko Ohgitani, Giuseppe Pezzotti, “In situ molecular vibration insights into the antibacterial behavior of silicon nitride bioceramic versus gram-negative *Escherichia coli*”, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy (2019), 223, 117299
- ⑤ Giuseppe Pezzotti, Elia Marin, Tetsuya Adachi, Federica Lerussi, Alfredo Rondinella, Francesco Boschetto, Wenliang Zhu, Takashi Kitajima, Kosuke Inada, Bryan J. McEntire,

Ryan M. Bock, B. Sonny Bal, and Osam Mazda, “Incorporating Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> into PEEK to Produce Antibacterial, Osteoconductive, and Radiolucent Spinal Implants”, *Macromolecular Bioscience* (2018), 18, 1800033

参考論文

Giuseppe Pezzotti, Elia Marin, Tetsuya Adachi, Alfredo Rondinella, Francesco Boschetto, Wenliang Zhu, Nobuhiko Sugano, Ryan M. Bock, Bryan McEntire, Sonny B. Bal, “Bioactive silicon nitride: A new therapeutic material for osteoarthropathy”, *SCIENTIFIC REPORTS* (2017), 7, 44848-1-11