

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09637

研究課題名(和文) ナノ修飾バイオマテリアルを用いた生体組織接着剤の高機能化

研究課題名(英文) Development of tissue adhesives with nanostructured biomaterials

研究代表者

岡田 正弘 (Okada, Masahiro)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：70416220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは、リン酸カルシウム的一种であるアパタイトから作製したナノ多孔質体がハイドロゲルや軟組織と含水条件下で接着することを見出した。本研究では、上記の接着現象を理解して応用することを目的に検討を行った。具体的には、組成の異なるリン酸カルシウムを合成し、接着に関連すると考えられるタンパク質および水分子との相互作用を明らかとした。また、ハイドロゲルとの接着強さを定量的に評価し、アパタイトの形態が接着性に与える影響を明らかとした。さらに、金属チタンを用いた検討を行い、同様に軟組織と含水条件下で接着することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、無機材料をベースとした新しい生体組織接着材の創出を目指したものである。無機材料として具体的には、医用材料として用いられるアパタイトやチタンを対象とした。開発した材料の表面性状を定量的に評価し、さらに、生体軟組織との接着現象および相互作用について界面科学的観点から解析した。本研究の成果は、基礎的に接着現象を理解することに繋がるのみならず、さまざまな接着性医療デバイスの開発にも繋がるものである。

研究成果の概要(英文)：We found that nanoporous hydroxyapatite, a type of bioceramics, adhered to hydrogels and soft tissues under hydrous conditions. The purpose of this study was to understand and apply the above adhesion phenomenon. First, calcium phosphates having different compositions were synthesized, and their interactions with proteins and water molecules related to adhesion were evaluated. In addition, the adhesion strength with the hydrogel was quantitatively evaluated, and the effect of the morphology of apatite on the adhesiveness was evaluated. Furthermore, we conducted a study using metallic titanium and found that it also adheres to soft tissues under hydrous conditions.

研究分野：生体材料学

キーワード：軟組織接着 固体接着材 アパタイト チタン 水和 吸着

1. 研究開始当初の背景

生体組織接着剤(材)はその適用部位から硬組織用と軟組織用に大別される。硬組織に対しては、これまでに歯学領域が中心となって、機能的モノマー等の開発によって高い接着力を有する接着剤が開発されており、さらに、このような接着剤を利用した革新的な治療法が普及している。一方で軟組織に対しては、接着剤ではなく、高分子製の縫合糸や金属製のステープルなどを用いた外科的処置(縫合操作)が広く採用されている。しかし、組織損傷を伴う縫合操作は、創部治癒の遷延化や縫合不全などが生じ得るため、必ずしも最良の方法とはいえない。このような状況から軟組織用接着剤の利用が期待され、今日までに有機系材料であるシアノアクリレート系接着剤、フィブリン系接着剤が順に開発・上市された。しかしシアノアクリレート系は生体適合性が低く、接着部位をある程度乾燥させた状態でなければならないことが問題となっており、また、フィブリン系は接着強さが低いことが問題となっている。

軟組織用接着剤(材)の開発に関する研究のほとんどは有機系材料を用いたものである。無機材料によって軟組織接着を実現させるアプローチは活発ではなく、無機ナノ粒子としてシリカ、酸化鉄、酸化チタンあるいは酸化亜鉛の分散液を検討した例があるのみである。

代表者はこれまで、無機材料であるアパタイトの形態制御とその医療応用を行ってきた。この過程において、アパタイトの優れた生体分子吸着性を軟組織接着に利用することを考案し、アパタイト多孔質体に軟組織が瞬時に強く接着することを報告した [Acta Biomater. 57 (2017) 404]。

2. 研究の目的

本研究では、無機材料と軟組織の接着について基礎的な理解を深めることを目的とした。具体的には、組成の異なるアパタイトを合成し、接着に関連するタンパク質および水分子との相互作用を評価した。また、アパタイトの形態が接着性に与える影響を評価した。さらに、適用範囲を拡大するためにアパタイト以外の材料として金属チタンを用いて同様の検討を行った。

3. 研究の方法

(1) アパタイトの組成: アパタイトは湿式法で作製し、その際に加えるイオン種を変化させることで組成を変化させた。作製したアパタイトは X 線回折 (XRD)、フーリエ変換赤外分光分析 (FT-IR)、走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて評価した。作製したアパタイトと水との相互作用は示差走査熱量計 (DSC) および FT-IR から評価した。

(2) アパタイトの形態: 種結晶成長法を開発し、長さの異なる棒状アパタイトをコーティングした機材を作製した。作製したアパタイトの評価は上記と同様に行った。軟組織のモデルとして合成水ゲルを作製し、せん断接着試験から接着強さを評価した。

(3) 金属チタン: チタンを各種処理して表面を改質し、XRD から結晶構造を評価した。マウスから採取した軟組織を用いて接着試験を行い、処理条件と接着強さの関係を評価した。

4. 研究成果

(1) アパタイトの組成: アパタイトのイオン組成によって、アパタイト表面と周囲の水との相互作用が変化することで、水和構造が変化することを見出した。その結果の一例として Fig. 1A に DSC チャートを示しており、一定量以上の含水状態において 0°C 以下で融解する水 (中間水) が観測された。同 DSC チャートから中間水量を定量したところ、マグネシウムイオンを置換する

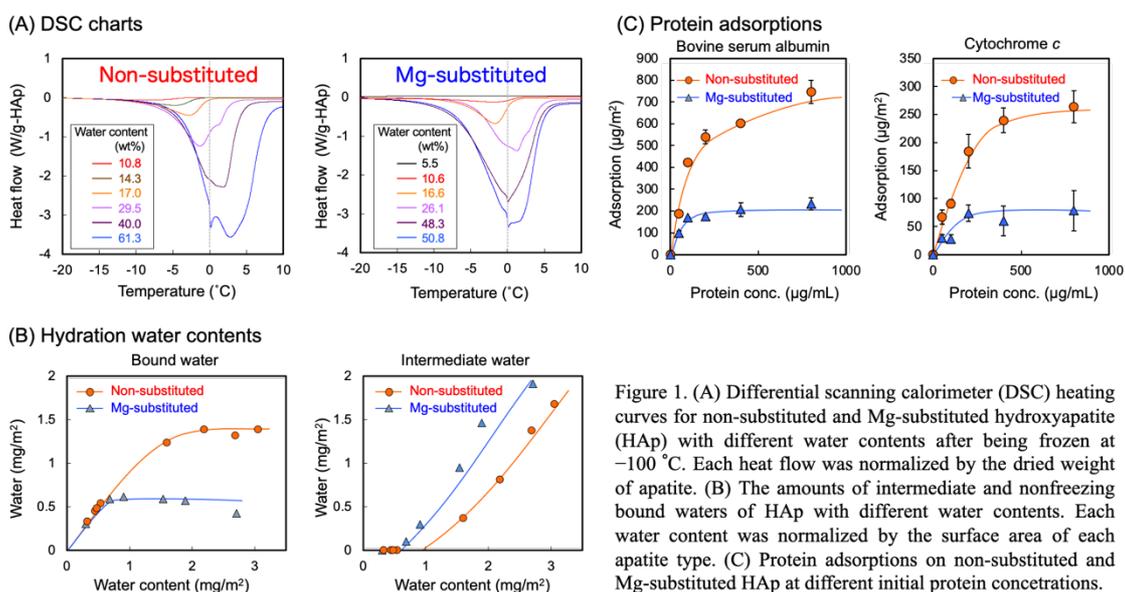


Figure 1. (A) Differential scanning calorimeter (DSC) heating curves for non-substituted and Mg-substituted hydroxyapatite (HAp) with different water contents after being frozen at -100 °C. Each heat flow was normalized by the dried weight of apatite. (B) The amounts of intermediate and nonfreezing bound waters of HAp with different water contents. Each water content was normalized by the surface area of each apatite type. (C) Protein adsorptions on non-substituted and Mg-substituted HAp at different initial protein concentrations.

ことで中間水量が増加した (Fig. 1B)。このような水和構造変化と連動して、マグネシウムイオンを置換したアパタイトへのタンパク質吸着量は低下した (Fig. 1C)。さらに、水の OH 伸縮振動に帰属される FT-IR スペクトルを解析した結果、アパタイトに中間水が含まれると同スペクトルが低波数側にブロード化することを確認した。これらの結果から、軟組織接着に与えるタンパク質吸着性を向上させるためには、中間水が少ない水和構造をもつアパタイトを合成する必要があり、その確認には非破壊・非汚染的に測定可能な FT-IR が有用であることが示された。

(2) アパタイトの形態：次に、アパタイトの形態が接着性に与える影響について検討を行った。ここで、用途によっては固体接着材そのものの機械的性質（強さや柔軟性）が重要となる。そこで、将来的な応用を目指して、機械的性質や形状を広い範囲で制御することが可能な高分子を基材として、形態の異なるアパタイトを表面にコートした材料の作製を試みた。これまでに、アパタイトナノ粒子を平面状に被覆する技術は確立されているが、ヤモリ趾下薄板のように接触面積を大きくしてかつ酸性タンパク質の吸着特性に優れた結晶 *a* 面を多く露出させたブラシ状アパタイトをコートできればより有用である。そのような棒状あるいは繊維状アパタイトコーティングはこれまでにいくつか作製例が報告されているものの、耐熱性 (140–300°C) あるいは導電性をもつ基材が必要となり、多くの高分子には適用できない。

そこで本研究では、多くの高分子に適用できる温度 (50°C) においてブラシ状アパタイトをコートする技術を確認した。その結果の一例を Fig. 2A に示しており、この結果は生体吸収性高分子であるポリ L 乳酸 (PLLA) フィルムを基材としたものである。ここで、PLLA のガラス転移温度 (*T_g*) である 60°C 以上では PLLA フィルムの変形あるいは加水分解が大幅に亢進するが、本法は *T_g* 以下の温度で実施可能である。ハイドロゲルを用いた接着試験 (Fig. 2B) を行った結果、未処理 PLLA に比べて種結晶をコートした PLLA の接着強さは向上し、さらに、結晶成長によって伸長させた棒状アパタイトをコートした PLLA では接着強さがさらに向上することを確認した (Fig. 2C)。このように、アパタイトの形態によって接着強さが変化することを見出した。

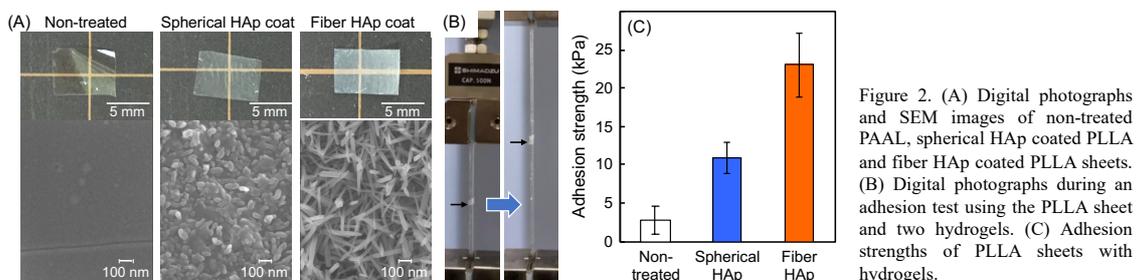


Figure 2. (A) Digital photographs and SEM images of non-treated PAAL, spherical HAP coated PLLA and fiber HAP coated PLLA sheets. (B) Digital photographs during an adhesion test using the PLLA sheet and two hydrogels. (C) Adhesion strengths of PLLA sheets with hydrogels.

(3) 金属チタン：以上のアパタイトを用いた検討を踏まえて、機械的性質により優れるチタンを対象として同様の検討を行った。まず、チタン表面に対してさまざまな処理を行って FT-IR による水和構造評価を行った結果、硫酸および塩酸を用いた酸処理後に乾燥を行うことで、チタン表面の中間水量が大幅に低下することを見出した (Fig. 3A–C)。さらに、酸処理の条件を変化させてチタンを処理し、その分子吸着性を評価したところ、最適条件で酸処理したチタンは疎水性物質の吸着特性に優れることを確認した (Fig. 3D)。マウスから採取した真皮を用いて酸処理チタンの接着性試験を行ったところ、未処理のチタンはほとんど接着性を示さない一方で、最適条件で酸処理したチタンは市販フィブリン糊と比較して 3 倍以上の高い接着性を示すことが明らかとなった (Fig. 3E)。

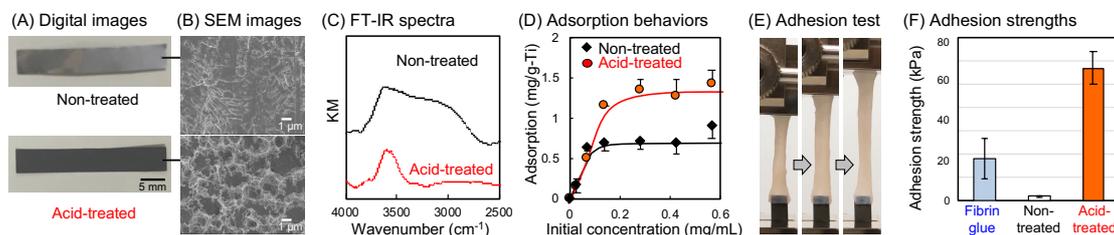


Figure 3. (A) Digital photographs and (B) SEM images of non-treated and acid-treated titanium films. (C) FT-IR spectra of water on the titanium films. (D) Adsorption behaviors of fatty acids onto non-treated and acid-treated titanium powders. (E) Digital photographs during an adhesion test using the acid-treated titanium film and a mouse dermal tissue. (F) Adhesion strengths of commercially-available fibrin glue, non-treated and acid-treated titanium films for mouse dermal tissues.

以上のように本研究の遂行によって、まず、アパタイトの組成がタンパク質および水分子との相互作用に与える影響を明らかとした。また、ハイドロゲルとの接着強さを定量的に評価することで、アパタイトの形態が接着性に与える影響を明らかとした。さらに、金属チタンを用いた検討を行い、アパタイトと同様に軟組織と含水条件下で接着することを見出した。現在、生体組織用の固体接着材は高分子を主な素材として開発が進められているが、本研究により得られた知見は、生体材料としての無機材料に特有の性質を利用した新しいタイプの固体接着材の創出に繋がるものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 SUGIURA Yuki, OKADA Masahiro, HIRANO Ken, MATSUMOTO Takuya	4. 巻 8
2. 論文標題 Bone Mineral Analogue Ceramic Block as an Instant Adhesive to Biological Soft Tissue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Materials Interfaces	6. 最初と最後の頁 2170033
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/admi.202170033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 OKADA Masahiro, HARA Emilio Satoshi, YABE Atsushi, OKADA Kei, SHIBATA Yo, TORII Yasuhiro, NAKANO Takayoshi, MATSUMOTO Takuya	4. 巻 7
2. 論文標題 Titanium as an Instant Adhesive for Biological Soft Tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Materials Interfaces	6. 最初と最後の頁 1902089
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/admi.201902089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 岡田正弘, 松本卓也	4. 巻 40(9)
2. 論文標題 金属チタンをベースとした生体軟組織用の固体接着材	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 機能材料	6. 最初と最後の頁 50-56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 岡田正弘, 松本卓也	4. 巻 75(8)
2. 論文標題 金属チタンが生体軟組織と瞬時に接着する！ 既存の概念にない新しい生体組織接着材	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学	6. 最初と最後の頁 12-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡田正弘, 松本卓也	4. 巻 55
2. 論文標題 軟組織用の生体親和性ナノ構造化固体接着材の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 セラミックス	6. 最初と最後の頁 180-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 OKADA Masahiro, HARA Emilio Satoshi, KOBAYASHI Daisuke, KAI Shoki, OGURA Keiko, TANAKA Masaru, MATSUMOTO Takuya	4. 巻 2
2. 論文標題 Intermediate Water on Calcium Phosphate Minerals: Its Origin and Role in Crystal Growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 981 ~ 986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.9b00014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 IMURA Kazuki, HASHIMOTO Yoshiya, OKADA Masahiro, YOSHIKAWA Kazushi, YAMAMOTO Kazuyo	4. 巻 38
2. 論文標題 Application of hydroxyapatite nanoparticle-assembled powder using basic fibroblast growth factor as a pulp-capping agent	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 713 ~ 720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2018-198	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 謝 世超, 岡田正弘, 王 亜明, 松本卓也
2. 発表標題 酸処理によるチタンメッシュへの軟組織接着性の付与
3. 学会等名 第76回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田正弘
2. 発表標題 軟組織接着性を付与したチタン製インプラント材の開発
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田正弘
2. 発表標題 生体軟組織やハイドロゲルに接着する医療用金属とセラミックス
3. 学会等名 第25回岡山リサーチパーク研究・展示発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wang Yaming, Xie Shichao, Okada Masahiro, Matsumoto Takuya
2. 発表標題 Solid-state Ti-6Al-4V adhesive for soft tissues: Effect of acid treatment time
3. 学会等名 第75回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田正弘
2. 発表標題 軟組織に接着するソリッド・ステート・アドヒージブの開発
3. 学会等名 第77回メディカルテクノおかやま・サロン（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 慧、岡田正弘、松本卓也
2. 発表標題 酸エッチング処理がチタン表面性状に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 慧、岡田正弘、松本卓也
2. 発表標題 酸エッチング処理によるチタンの有機質吸着性変化
3. 学会等名 第74回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Okada, Takuya Matsumoto, Akio Nishida, Tsuyoshi Kimura
2. 発表標題 Development of nano-bioceramic coating for novel artificial periodontal tissue units
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田正弘、矢部 淳、ハラ エミリオ ・ サトシ、岡田慧、松本卓也
2. 発表標題 チタン製軟組織接着材の開発
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Okada
2. 発表標題 Solid-state Inorganic Adhesives for Biological Soft Tissues
3. 学会等名 3rd International Workshop on BioEngineering in Okayama (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田正弘
2. 発表標題 生体組織接着材としてのチタン応用
3. 学会等名 第8回日本バイオマテリアル学会中四国ブロックシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田正弘, ハラ エミリオ・サトシ, 松本卓也
2. 発表標題 赤外スペクトル分析によるアパタイト水和構造評価.
3. 学会等名 第70回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Okada, Daisuke Kobayashi, Shoki Kai, Emilio Satoshi Hara, Keiko Ogura, Masaru Tanaka, and Takuya Matsumoto
2. 発表標題 Hydration structure of magnesium-substituted apatite and its relation to bone mineral formation
3. 学会等名 Bioceramics30 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田正弘, ハラ エミリオ ・ サトシ, 田中 賢, 松本卓也
2. 発表標題 ミネラル周囲の水和構造と硬組織形成への影響
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yaming Wang, Masahiro Okada, Takuya Matsumoto
2. 発表標題 Fabrication of sodium titanate nanorod array on Ti6Al4V alloy
3. 学会等名 第71回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Okada
2. 発表標題 Hydration structure of apatite crystal and bone mineral
3. 学会等名 Workshop on Materials Chemistry in Okayama (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 生体軟組織への接着材の接着方法	発明者 松本卓也、岡田正弘	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-33083	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

プレスリリース
https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id710.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	松本 卓也 (Matsumoto Takuya) (40324793)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------