

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：13903

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00304

研究課題名（和文）炭酸カルシウムのリン酸液処理による複合無機粒子の作製と骨形成刺激効果の創出

研究課題名（英文）Preparation of composite inorganic particles with the function of stimulating bone formation by treatment of calcium carbonate with phosphate solution

研究代表者

春日 敏宏（Kasuga, Toshihiro）

名古屋工業大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：30233729

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 21,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、免疫細胞を微量元素により活性化させ骨形成を促進する材料をめざした。微量のホウ素やストロンチウムの有効性を調べ、これらを含む炭酸・リン酸カルシウム複合粒子を作製し、生分解性ポリマーと複合化して細胞の活動しやすい材料を提示した。炭酸カルシウム（アラゴナイト）粒子をリン酸水溶液で処理して、表面に非晶質相を構築し、その中に微量元素を取り込むことができた。また機械的粉砕により非晶質化を進行させて高活性リン酸カルシウム粒子を作製する方法も見いだした。これらを含む有機無機複合材料を繊維化し綿形状に成形した材料は高い骨融合性を示すことを動物実験で確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会の現在、健康寿命を伸ばすため、高齢者の骨折予防や骨疾患治療に効果のある人工骨が求められている。本研究は、骨形成を刺激する微量元素を含む炭酸・リン酸カルシウム系複合粒子を創製して高齢者にも有効な人工骨の設計に活かすものである。粒子から徐放される微量元素により免疫細胞を活性化させることで、細胞が産生する生理活性物質の種・量を調整して、骨形成促進へと導く機能を創出する。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to prepare a material that promotes bone formation by activating immune cells using therapeutic trace elements. The effectiveness of trace amounts of boron and strontium was investigated, and calcium carbonate-calcium phosphate composite particles containing these elements were prepared and composited with a biodegradable polymer to propose a material that facilitates cell activity. Calcium carbonate (aragonite) particles were treated with a phosphate solution to form an amorphous phase on the surface, in which trace elements could be incorporated. We also found a method to prepare highly active calcium phosphate particles by progressively amorphizing them through mechanical milling. Animal experiments showed that the organic-inorganic composite material containing these elements, which was spun to form into a cottony shape, exhibited high osteoconducting properties.

研究分野：材料工学およびその関連分野

キーワード：複合無機粒子 炭酸カルシウム 非晶質相 リン酸処理 骨形成 綿形状人工骨 メカノケミカル処理  
湿式紡糸法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、生体内に埋め込んで自然に骨に置き換わる「生体吸収性人工骨」を検討してきたが、骨形成に求められるカルシウム(Ca)イオンの徐放源として炭酸カルシウム(パテライト)を利用することを初めて提示した(Acta Biomater. 5 (2009) 57)。ここで特徴的な工夫は、ケイ素を微量に含有させたことであって、骨形成を促進させる機能を付与したものである(以下、この粒子をSiVと呼ぶ)。SiVを生分解性ポリマー(ポリ乳酸)と複合した材料上では、骨形成性細胞の増殖・分化が活性化されることを報告した。さらに、この複合体を電界紡糸法により繊維化して集積したものは動物実験で良好な骨形成を示し、いかなる患部にも埋め込みが可能な綿形状の人工骨として提示した(J. Mater. Sci.: Mater. Med. 23 (2012) 2349, Key Eng. Mater. 782 (2018) 53)。

高齢者の骨維持(骨折予防など)や骨疾患治療は健康寿命を伸ばすために極めて重要である。ケイ素はコラーゲン産生を促し骨密度増加に役立つものの、残念ながら高齢者(とくに更年期後の女性)には効果が発揮されにくいとされ、一方で、骨粗鬆症治療薬をみると、ホウ素(B)やストロンチウム(Sr)が含まれ、これらが代謝酵素の活動に影響を及ぼして骨形成性細胞にメッセージ伝達し、骨形成に不可欠な「血管新生」を促進するという報告がある(Nielsen, Nutrition, 16 (2000) 512)。免疫細胞は微量のBやSrに反応して生理活性物質(サイトカイン)を産生し、間葉系幹細胞に影響を与えと言われる(Boccaccini et al., J. Eur. Ceram. Soc. 38 (2018) 855)。B: 440 ppm, Sr: 70 ppmでも細胞毒性は示されず、安全性は高い(Pan et al., J. R. Soc. Interface 7 (2010) 1025)。

研究代表者は医学研究者とも議論し、それらイオンの免疫細胞への作用を利用すれば、高齢者でも代謝を調整し骨形成を活性化できる可能性が高く、次代の人工骨設計への重要な指針となると考えた。免疫細胞が産生するサイトカインが(炎症性・抗炎症性のどちらであっても)間葉系幹細胞の骨への分化を促進することがあるので(Ostal et al., Front. Immunol. 6 (2015) 1, 等)、いくつかの生理プロセスがあるものと想像される。そこでまずは「BとSrイオンが免疫細胞を介して間葉系幹細胞の骨分化にどのような影響を及ぼすのか」との疑問が生じた。そして「そのような免疫細胞への働きかけを活性化させるイオン濃度はどのくらいなのか」、そのために「どのような材料を用意すればよいのか」を明確にする必要があると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究は、骨形成を刺激する微量元素を含有した炭酸カルシウム系複合無機粒子を創製して高齢者にも有効な人工骨の設計に活かすこと、を目的とした。

SiVはSiとCaの徐放源として有効である。研究代表者は最近の実験で、SiVを薄いリン酸水素ナトリウム水溶液( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  aq (0.2M))に室温で数分間浸漬するだけで、元のSiVの粒子サイズとほとんど変わらずに炭酸-リン酸カルシウム複合粒子が得られることを見いだしている(Watabe et al., Results in Mater. 12 (2021) 100236)。粒子表面から芯部に向かって順次かつ迅速に、非晶質炭酸カルシウム相が非晶質リン酸カルシウム(ACP)に変換され、Siはそのまま取り込まれて、ナノ複合化された無機粒子が作製された。また、水溶液中のNaも取り込まれていた。パテライト結晶(1次粒子)はほぼ残存していた。このような粒子作製法を発展させれば、ユビキタス化合物の新たな機能の創出法に関する学術基盤になると期待できる。

本研究では、上述の目的達成のため、(1)B, Srイオンの免疫細胞への働きかけと、これを介した間葉系幹細胞への影響を調べること、(2)このリン酸液処理法を利用し、B, Srを含有する新奇の炭酸-リン酸カルシウム複合無機粒子を作製すること、(3)この粒子を用いて細胞の活動しやすい人工骨を作製することを目標とした。

## 3. 研究の方法

## (1) B, Srイオンの免疫細胞・間葉系幹細胞への影響

免疫細胞の一つであるマクロファージが微量の無機イオンにどのように応答するのかを調べる。そして、この応答により産生されるサイトカインが間葉系幹細胞の骨形成性細胞への分化促進・抑制にどのようなプロセスで影響しているのか調査した。

①種々の濃度のB, Srイオンを含有する培地を調製した。これらの培地を用いてマクロファージ(マウス由来マクロファージ様細胞 RAW264)を培養した際の、DNA量、代謝活性、代表的サイトカイン(炎症性 Tumor Necrosis Factor(TNF)- $\alpha$ 、抗炎症性 Interleukin(IL)-4)産生量を調べた。

②この結果を踏まえ、マクロファージを培養した液の上澄みを抽出し、これを培地に混合して間葉系幹細胞(マウス由来間葉系幹細胞 KUSA-A1)を培養し、DNA量、分化レベル(アルカリフォスファターゼ、オステオカルシン発現量)、コラーゲン産生量、石灰化レベル(Ca沈着量)を調べた。

これらから、免疫細胞に働きかけて骨形成刺激するに適切なイオン濃度を見極め、有用な無機粒子の設計に利用する。

## 【1 研究目的、研究方法など (つづき)】

## (2) B, Sr イオンを混在させた炭酸-リン酸カルシウム複合無機粒子の作製

生体材料の埋入後にすぐに応答を始める免疫細胞へ働きかけるためには、非晶質相に B, Sr を導入しておくのが有効であろう。B, Sr イオンを共存させて炭酸カルシウムを合成した後、薄いリン酸水溶液で処理する方法が考えられる。つまり、コアが炭酸カルシウム、シェルが ACP とした粒子が 1 つのターゲットとなる。

なお、Sr は、アラゴナイトに固溶することが知られているので、これをコアとした粒子を軸に検討した。

さらに、 $\beta$ -リン酸三カルシウム(TCP)粒子に機械粉碎による大きなエネルギーを与えると、粒子の一部が ACP に変化することが報告されている(Gbureck *et al.*, *Biomaterials* 24 (2003) 4123)。この反応を利用すれば、生成する ACP に B, Sr 等の治療イオンを容易にドーピングできるものと予想される。その可能性についても調べた。

## (3) 無機粒子を生分解性ポリマーと複合した繊維状 (綿形状) 人工骨の作製

無機粒子をポリ乳酸-グリコール酸共重合体 (PLGA: 水膨潤しやすく、生分解性が高い D 体含有タイプ PDLLGA を使用) と複合した。粒子含有量比については、パーコレーション効果の現れる比率の前後でのイオン溶出量の違いに注目し、ポリマー量 50vol% とした。

研究代表者はこれまでに綿形状の人工骨を提案し、いかなる形状にも変形できる利点を示してきた。PDLLGA は固有粘度が低いため、電界紡糸法により繊維化することは難しい。本研究では、ポリマーを溶剤に溶かした状態でノズルから凝固液中へ押し出して反応・固化させる「湿式紡糸法」を用いて紡糸し、これを絡ませて集合体とし綿形状化することを試みた。

## (4) 動物実験による骨形成性の評価

(3) の綿形状人工骨の骨形成性を家兎に埋入して確認し、この材料の意義を評価した。

## 4. 研究成果

## (1) B, Sr イオンの免疫細胞・間葉系幹細胞への影響

まず、Sr イオンがマクロファージの骨形成誘導能に及ぼす影響を調査した。イオン添加培地で培養した際のマクロファージの増殖能を評価したところ、DNA 量に変化は見られなかった。一方、マクロファージのサイトカイン産出量を評価したところ、イオン濃度上昇に伴う炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  産出の増加を示した。Sr イオンによって刺激を受けたマクロファージから産出したサイトカインが、骨形成プロセスに与える影響を調査するため、間葉系幹細胞の培養にマクロファージの培養液を用い、骨形成能を評価したところ、骨分化の促進を確認した。Sr イオンによって刺激を受けたマクロファージは骨形成を促進し、免疫反応を介した骨修復用材料の設計が今後重要となることが示唆された。

次に、ホウ酸イオンの影響について調べた。DMEM high glucose 培地に RAW264 を播種し (24-well plate, 500  $\mu$ l,  $2.0 \times 10^4$  cells/ml)、1 d 後ホウ酸含有培地に交換し、3 d 培養後、それらの培養液を抽出した。続いて、ホウ酸を添加した DMEM low glucose 培地とホウ素含有培地を混合調整した培地 xB、および RAW264 を培養した培養液抽出物とホウ酸含有培地の混合調整した培地 xB-RAW (x=1, 3, 5, 10, 30) を作製した。これらを用いて、KUSA-A1 の培養 (96-well plate, 100  $\mu$ l,  $2.0 \times 10^3$  cells/ml) を行った。培養後のコラーゲン (COL) 産生量をピクロシリウスレッド染色で、Glu 型オステオカルシン (Glu-OCN) および Gla 型オステオカルシン (Gla-OCN) 発現量を酵素免疫測定法で、カルシウム沈着量をメチルキシレノールブルー法で測定した。

ホウ酸イオンを添加したことで、骨芽細胞分化マーカーである Glu-OCN 発現に増加傾向がみられ、KUSA-A1 が分化したことが示唆された。また、COL 産生量について、低濃度 (5 ppm 以下) のホウ酸イオンでは xB が xB-RAW を上回った一方、高濃度 (30 ppm) のホウ酸イオンでは xB が xB-RAW を下回った。COL は石灰化の足場となる有機細胞外マトリックスの 90% を占めており、石灰化過程の前に合成される。Gla-OCN 発現についても、低濃度 (1 ppm 以下) のホウ酸イオンでは xB が xB-RAW を上回った一方、高濃度 (3 ppm 以上) のホウ酸イオンでは xB が xB-RAW を下回った。Gla-OCN は Glu-OCN がカルボキシ化されたもので、Ca<sup>2+</sup>イオンを捕捉し石灰化を誘導する働きをする。したがって、高濃度のホウ酸イオンに刺激された RAW264 が分泌したサイトカインは、KUSA-A1 の初期の石灰化を促進する可能性が考えられる。カルシウム沈着量について、すべての xB で減少した一方で、xB-RAW で大きく増加した。

ホウ酸イオンは KUSA-A1 の石灰化を抑制するが、ホウ酸イオンに刺激された RAW264 の免疫反応は KUSA-A1 の石灰化を促進することが示唆された。

## (2) B, Sr イオンを混在させた炭酸-リン酸カルシウム複合無機粒子の作製

①(1)で、Sr イオンは、免疫細胞に刺激を与えることで骨形成を促進する可能性が示された。そこで、Sr 含有アラゴナイト粒子を作製し、さらに、これをリン酸イオンと反応させることで、表面に ACP が析出した複合粒子を得る方法を検討した。

まず、Mg イオン共存下で炭酸ガス化法を用いて Sr 含有アラゴナイト粒子を作製した。次

## 【1 研究目的、研究方法など (つづき)】

に、この粒子を  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水溶液に浸漬したところ、表面には微細な析出物が見られ、その析出物はアラゴナイト粒子がリン酸溶液中で溶解し、Ca イオンと Sr イオンがリン酸イオンと反応して生成した Sr 含有 ACP であると XRD, IR, STEM-EDS から判断された。また、複合粒子は tris-HCl 緩衝液 (TBS) 中で ACP から Ca, Sr, リン酸イオンを浸漬 72 h まで溶出した後に、Sr や Na を取り込み、元の組成とは異なる非晶質相として再析出することが推測された。これは、ACP 中に取り込まれた Sr イオンが ACP の安定化に寄与し、浸漬初期のイオン溶出の制御及び非晶質相としての再析出に影響を与えたものと考えられた。

②次に、B を含有する粒子について検討した。上記①の方法で B 含有炭酸カルシウムを作製することは難しかったため、メカノケミカル法を用いて B イオンの導入を試みた。

$\text{B}_2\text{O}_3$  を添加して  $\beta$ -TCP をアセトン湿式粉碎を行うことで、非晶質相内にホウ素を含有するリン酸カルシウムを作製し、その構造や組成、イオン溶出挙動を調査した。MAS-NMR や加熱変化の調査により、B-O-B 結合や B-O-P 結合が存在することがわかり、非晶質相には、「ACP」と「酸化ホウ素を多く含む非晶質相」が存在する可能性が示された。さらに、TBS への浸漬試験において、ホウ酸イオンは浸漬初期の極く短時間にほぼ全てが溶出したが、Ca, リン酸イオンの溶出は浸漬 6 h 以降に減少した。また、浸漬 120 h 後の XRD パターンから、B を含む試料は水酸アパタイト (HA) の析出が活発であった。B 添加により化学的耐久性が低下し溶液中のイオン濃度が急増したことで、溶解-沈殿反応が起こりやすくなったと考えられた。

メカノケミカル法によって作製した B 含有リン酸カルシウム粒子は、積極的なホウ酸イオンの溶出が可能であり高い HA 形成能を持つことから、骨治療用材料としての応用が期待される。

## (3)無機粒子を生分解性ポリマーと複合した繊維状 (綿形状) 人工骨の作製

(2)で述べたように、 $\beta$ -TCP のメカノケミカル処理により、部分的に ACP が形成されることを確認した。この粒子は非晶質相の存在と高い比表面積から、溶解性が高く、早期にイオンを供給することができる。また、tris-HCl 緩衝液 (TBS) 中でのアパタイト形成能にも優れていた (Nawa *et al.*, *Mater. Lett.* 366 (2024) 136516)。この研究項目では、この粒子と溶解速度が高い PDLLGA を複合繊維化する条件を検討した。

$\beta$ -TCP 粒子 (粒径 1~5 $\mu\text{m}$ )、アセトン、ジルコニアビーズ (1 mm  $\Phi$ ) をジルコニアポットに入れ、遊星型ボールミル装置を用いて湿式遊星粉碎を行った。処理後の粒子 (m-CP とする)、 $\beta$ -TCP 粒子、PDLLGA (PLA:PGA=75:25) を  $x:70-x:30$  (wt 比) ( $x=0, 35, 70$ ) となるようにアセトンに入れて攪拌混合し、粒子分散液を得た。これを湿式紡糸法により (ノズル径: 0.2 mm, サンプル名: xm-CP)、直径 100~150 $\mu\text{m}$   $\Phi$  の繊維を作製した。繊維表面は比較的なめらかな様子であり、ポリマーで覆われている部分が多いように思われたが、一部粒子の露出している部分もみられた。また、多数の気孔が存在した。断面観察では、m-CP 粒子の際だった凝集はなかった。TBS に浸漬すると Ca, リン酸イオンが迅速に溶出し、24 h 後にはアパタイトの生成が見られた。生分解性の高いポリマーであること、ACP 相を含有すること、溶液の浸透しやすい繊維の構造となっていることなど、生体吸収性材料を高めるのに有利ではないかと思われた。

繊維を 37 $^{\circ}\text{C}$  の TBS に静置して浸漬したところ、0m-CP と比較して 35m-CP、70 m-CP は浸漬 6 h までとともに 6~7 倍以上の Ca イオンとリン酸イオンを溶出した。72 h までの浸漬では、0m-CP は Ca イオン、リン酸イオンとともに継続的な溶出挙動を示した一方で、35m-CP、70m-CP では液中のイオン量が 24 h 以降一定となる、または減少した。XRD から、結晶性の低いアパタイトの生成によるものと考えられた。TEM 観察より、アパタイトは繊維内部でも生成していることが明らかとなった。含水性の高い PDLLGA をマトリクスに用いていることで繊維内部にまで TBS が染み渡り、アパタイトの生成に至ったと考えられる。PDLLGA は非晶質であり、水溶液中での分解と溶出はかなり速い。ポリマーが分解・溶出すると 0m-CP は繊維形状が崩れやすくなるが、70m-CP は繊維表面がアパタイトで覆われることにより繊維形状を保った。

さらに、メカノケミカル法にて作製した B 含有リン酸カルシウム粒子と  $\beta$ -TCP を生分解性ポリマー PDLLGA と混合し、キャストフィルムを作製した。TBS への浸漬試験においてホウ酸イオンの溶出および HA の析出が確認され、B 含有リン酸カルシウム粒子の特性を有機無機複合材料でも活かせることが示された。

## (4)動物実験による骨形成性の評価

生後 12 週 SD ラットの脛骨近位関節面から 30mm 遠位内側に 3mm  $\Phi$  深さ 3mm の骨孔を作製した。骨孔に綿形状の人工骨 <1> ( $\beta$ -TCP:PDLLGA=80:20)、人工骨 <2> ( $\beta$ -TCP:PDLLGA=70:30)、ReBOSSIS (Orthorebirth 社製,  $\beta$ -TCP:PLLGA=70:30)、 $\beta$ -TCP 顆粒をそれぞれ充填した。骨孔を作製し、欠損のまま放置した対象群も作製した。各群 10 匹ずつとして、比較検討を行った。術直後、術後 1 週ごとに CT を撮影し、骨形成の進行、人工骨の吸収を測定した。

従来の ReBOSSIS 群、 $\beta$ -TCP 顆粒と比較し、人工骨 <1>、人工骨 <2> とも吸収が早く、術後 8 週程度で CT 上はほぼ骨に置換されている。その置換速度は、人工骨 <1> > 人工骨 <2> > ReBOSSIS >  $\beta$ -TCP 顆粒 > 骨欠損 の順のように思われた。骨欠損の残存、 $\beta$ -TCP 顆粒は骨内

## 【1 研究目的、研究方法など (つづき)】

に留置したものの、骨外に脱落したのもも術後 8 週時点でまだ吸収されずに残存し、術後 18 週時点でも  $\beta$ -TCP 顆粒は遺残していた。

人工骨<1>に関して、術後 1 週、術後 2 週で骨折をした症例を 1 例ずつ認めた。それぞれ、術後 8 週時点で問題なく骨癒合を認めた。他の群を含めて経過中に骨折を認めたのはこの 2 例のみであった。

人工骨<1>、人工骨<2>、ReBOSSIS、 $\beta$ -TCP 顆粒それぞれの群において、最長 18 か月経過観察したが、それぞれの人工骨を埋没した個体において、この 2 例以外に局所症状、全身症状ともに、有害事象は特に認めなかった。

現在、それぞれの時期における組織学評価をするため、H.E.染色、V.Goldner 染色標本作製中であり、類骨、石灰化骨の形成の進行具合を組織学的に比較検討し、統計処理を行っていく予定である。

## (5)今後の展望

研究代表者は綿形状の人工骨という概念を初めて提示し、臨床応用に成功した(米国医薬機器(FDA)認証取得、国内薬事認可済)。人工骨の新たな形の一つとして世界的に知られるようになった。この成分として用いた独自の SiV 粒子は、炭酸カルシウムの新展開としても注目された。

B や Sr を含有するガラスが骨形成を促進するという報告はいくつか見られるが (Boccaccini *et al.*, *J. Eur. Ceram. Soc.* 38 (2018) 855)、材料作製と細胞レベルの実験結果の整理に留まっている。ホウ素含有ガラスが創傷被覆に利用できることや、ホウ素を固溶させた水酸アパタイトが T 細胞を活性化するという免疫細胞への作用に関する最近の報告があるものの、免疫反応を積極的に調整・制御して骨形成に活用しようとするものではない。本研究は人工骨設計の新しいアプローチと考えられる。

なかでも、当初の研究計画には組み込んでいなかったものの、本研究を通じて新たにメカノケミカル法による新たなリン酸カルシウム複合粒子を作製する方法を見いだせたことは予想外の大きな成果であって、既に特許権も取得している。非常に簡単に Ca、リン酸イオンを多量に溶出させる粒子を作ることができるだけでなく、治療イオンの組込も容易である。さらに、この粒子を用いて繊維化、綿形状化する方法も開発できたので、次世代の高機能人工骨として実用化される第一候補のひとつと期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Takada Kazuya, Tamura Tomoyuki, Kasuga Toshihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Structure and dissolution of silicophosphate glass	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 34882 ~ 34889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ra06707b	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 Takada Kazuya, Tamura Tomoyuki, Maeda Hirota, Kasuga Toshihiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Diffusion of protons and sodium ions in silicophosphate glasses: insight based on first-principles molecular dynamic simulations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 14580 ~ 14586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cp01646f	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 Watabe Masao, Matsubara Takashi, Obata Akiko, Nishikawa Yasutoshi, Kasuga Toshihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Surface modification of cotton-wool-like bone void fillers consisting of biodegradable polymer-based composite fibers containing calcium-salt particles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Results in Materials	6. 最初と最後の頁 100236 ~ 100236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rinma.2021.100236	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 Miura Atsuhiko, Obata Akiko, Kasuga Toshihiro	4. 巻 38
2. 論文標題 ION RELEASE BEHAVIOR OF SILICOPHOSPHATE GLASSES CONTAINING SIX-FOLD COORDINATED SILICON STRUCTURE	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Phosphorus Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3363/prb.38.1	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 Lee Sungho, Nagata Fukue, Kato Katsuya, Nakano Takayoshi, Kasuga Toshihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Structures and Dissolution Behaviors of Quaternary CaO-SrO-P2O5-TiO2 Glasses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 1736 ~ 1736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14071736	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 李 誠鎬, 永田夫久江, 加藤且也, 中野貴由, 春日敏宏	4. 巻 28
2. 論文標題 リン酸カルシウム系インパートガラスへの酸化アルミニウム添加による化学耐久性の向上	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Soc. Inorg. Mater. Japan	6. 最初と最後の頁 67 ~ 73
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 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 小幡亜希子, 春日敏宏	4. 巻 59
2. 論文標題 骨芽細胞の活性化機序に基づく金属イオン徐放足場材の創製	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 まてりあ	6. 最初と最後の頁 606 ~ 611
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 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 春日敏宏	4. 巻 27
2. 論文標題 医療技術の高度化へ向けたバイオセラミックスデザイン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Soc. Inorg. Mater. Japan	6. 最初と最後の頁 289 ~ 293
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 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 李 誠鎬, 春日敏宏, 中野貴由	4. 巻 55
2. 論文標題 生体活性ガラスを用いた骨形成促進材料の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 セラミックス	6. 最初と最後の頁 150 ~ 154
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 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 Oi Yuki, Nakamura Keita, Obata Akiko, Tamura Tomoyuki, Kasuga Toshihiro	4. 巻 107
2. 論文標題 Solubility of 15MgO-15CaO-5P2O5-10SiO2 glass	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Ceramic Society	6. 最初と最後の頁 166 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jace.19425	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 Nawa Shiori, Hirabayashi Naoya, Hirano Soichi, Matsubara Takashi, Mabuchi Megumi, Maeda Hirota, Obata Akiko, Nishikawa Yasutoshi, Kasuga Toshihiro	4. 巻 366
2. 論文標題 Amorphization of $\beta$ -tricalcium phosphate particles by mechanochemical treatment	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Materials Letters	6. 最初と最後の頁 136516 ~ 136516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matlet.2024.136516	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 Hartrampf Wolfram, Griebenow Kristin, Oi Yuki, Grammes Thilo, Sawangboon Nuttawan, Kamitsos Efstratios I., Kasuga Toshihiro, Brauer Delia S.	4. 巻 365
2. 論文標題 Controlled release of cobalt ions from polyphosphate glasses	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Materials Letters	6. 最初と最後の頁 136438 ~ 136438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matlet.2024.136438	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 該当する

1. 著者名 Naoki Osada, Yasutoshi Nishikawa, Toshihiro Kasuga	4. 巻 41
2. 論文標題 Preparation and clinical application of cottony bone-void filler with silicate-ion-supplying ability containing $\beta$ -tricalcium phosphate particles	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Phosphorus Res. Bull.	6. 最初と最後の頁 1-6
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 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 -

[学会発表] 計30件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 名和史織、松原孝至、小幡亜希子、春日敏宏、西川靖俊
2. 発表標題 ACPを含有する $\beta$ -TCP/PLGA複合繊維の作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会2023年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 服部修平、松原孝至、小幡亜希子、春日敏宏、西川靖俊
2. 発表標題 銀含有リン酸カルシウム粒子の作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会2023年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chiaki Yanase, Gowsihan Poologasundarampillai, Akiko Obata, Toshihiro Kasuga
2. 発表標題 Preparation of bioactive glass fibers with core-shell structure
3. 学会等名 Asian BioCeramics Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相澤守, 上田真結, 横田倫啓, 本田みちよ, 西川靖俊, 松本守雄, 石井 賢, 春日敏宏
2. 発表標題 後期感染に対応する抗菌性綿形状人工骨補填材の開発
3. 学会等名 整形外科バイオマテリアル研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小幡亜希子, 春日敏宏
2. 発表標題 細胞への刺激効果を有する生体用ガラスの開発
3. 学会等名 整形外科バイオマテリアル研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 名和史織, 服部修平, 松原孝至, 小幡亜希子, 春日敏宏, 武内史英
2. 発表標題 ピースミル処理による -TCP の改質
3. 学会等名 日本セラミックス協会東海支部学研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木智人, 小幡亜希子, 春日敏宏
2. 発表標題 生体用ホウ酸カルシウム系ゾルゲルガラスの作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会東海支部学研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細木康平, 小幡亜希子, 春日敏宏
2. 発表標題 ストロンチウムを含有するアラゴナイト リン酸カルシウム複合粒子の作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会東海支部学術研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上晃暢, 小幡亜希子, 春日敏宏
2. 発表標題 ホウケイ酸塩ガラスのイオン徐放性の調整
3. 学会等名 粉末冶金協会春期大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 春日敏宏
2. 発表標題 綿形状バイオセラミックスの開発
3. 学会等名 日本セラミックス協会北陸支部・第24回北陸支部秋季研究発表会(金沢)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 李 誠鎬, 永田夫久江, 加藤且也, 中野貴由, 春日敏宏
2. 発表標題 骨形成促進に向けた亜鉛含有ケイリン酸塩ガラスの作製
3. 学会等名 無機マテリアル学会第143回講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 李 誠鎬, 永田夫久江, 加藤且也, 中野貴由, 春日敏宏
2. 発表標題 亜鉛含有ケイリン酸塩インバートガラスの細胞挙動
3. 学会等名 日本金属学会秋期講演大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠山拓樹, 小幡亜希子, 春日敏宏
2. 発表標題 ホウ酸イオン含有培地中でのマクロファージの応答性
3. 学会等名 日本セラミックス協会秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 李 誠鎬, 永田夫久江, 加藤且也, 中野貴由, 春日敏宏
2. 発表標題 亜鉛含有ケイリン酸塩ガラスの作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阪西龍太郎, 小幡亜希子, 春日敏宏
2. 発表標題 ストーパー法によるホウケイ酸塩ガラス微粒子の作製
3. 学会等名 日本金属学会春期講演大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	J. Brandt-Slowik A. Miura, L. Boehme, D.A. Avila Salazar, S. Venkatachalam, T. Kasuga, L. van Wulen, D.S. Brauer
2. 発表標題	Structural investigations and dissolution behaviour of bioactive borosilicate glasses
3. 学会等名	8th International Congress on Ceramics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	安江光、李誠鎬、小幡亜希子、春日敏宏
2. 発表標題	マクロファージ共培養下における幹細胞の骨分化に対する金属イオンの影響
3. 学会等名	日本金属学会第7分野第3回第7分野講演会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	安江光、李誠鎬、小幡亜希子、春日敏宏
2. 発表標題	マクロファージ/幹細胞共培養下における金属イオンの骨形成に対する影響
3. 学会等名	日本金属学会春期第186回講演大会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	井上晃暢・小幡亜希子・春日敏宏
2. 発表標題	ホウケイ酸塩ガラス粒子分散型複合材料からの治療イオン徐放性
3. 学会等名	2023年度日本セラミックス協会東海支部学術研究発表会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 須田祥太・小幡亜希子・春日敏宏
2. 発表標題 SiO <sub>2</sub> -B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 系ゾルゲルガラス微粒子の作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kohei HOSOKI, Akiko OBATA, Toshihiro KASUGA
2. 発表標題 Preparation of calcium carbonate - amorphous calcium phosphate composite particles
3. 学会等名 37th Korea-Japan Ceramics Seminar (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ayaka KIDANI <sup>1</sup> , Tomoyuki TAMURA <sup>1</sup> , Hirotaka MAEDA, Akiko OBATA, Koji YAZAWA, Toshihiro KASUGA
2. 発表標題 Ion releasing behavior of 40SiO <sub>2</sub> -40MgO-20Na <sub>2</sub> O glass
3. 学会等名 37th Korea-Japan Ceramics Seminar (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shota SUDA, Ryutaro SAKANISHI, Emma MARTIN, Patricia PASCAUD-MATHIEU, Akiko OBATA, Toshihiro KASUGA
2. 発表標題 Preparation of SiO <sub>2</sub> -B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> sol-gel glass particles utilizing the Stober method
3. 学会等名 37th Korea-Japan Ceramics Seminar (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 春日敏宏, 松原孝至, 小幡亜希子, 大場誠悟, 西川靖俊
2. 発表標題 -TCP - PDLLGA複合繊維からなる綿形状材料の調製
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小幡亜希子, 高木智人, 築瀬千明, 春日敏宏
2. 発表標題 ゾルゲル法による生体用ホウ酸カルシウム系ガラスの作製
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 細木康平, 小幡亜希子, 春日敏宏
2. 発表標題 炭酸カルシウム 非晶質リン酸カルシウム複合粒子の作製
3. 学会等名 第32回無機リン化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平林尚弥, 名和史織, 松原孝至, 小幡亜希子, 春日敏宏, 西川靖俊
2. 発表標題 -TCP / ACP 複合粒子を含有するPLGA 繊維のイオン溶出挙動
3. 学会等名 第32回無機リン化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 春日敏宏、松原孝至、馬淵恵、小幡亜希子、熊野雅洋、西川靖俊
2. 発表標題 メカノケミカル法による $\beta$ -TCP/ACP複合粒子の作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会秋季シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 李誠鎬、永田夫久江、春日敏宏
2. 発表標題 ホウ素含有リン酸塩インパートガラスの構造評価
3. 学会等名 日本セラミックス協会秋季シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小幡亜希子、春日敏宏
2. 発表標題 治療用イオンを徐放する生体活性ゾルゲルガラスの開発
3. 学会等名 日本セラミックス協会秋季シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Toshihiro Kasuga	4. 発行年 2022年
2. 出版社 The Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 9
3. 書名 Biomaterials Science Series No. 11: Phosphate and Borate Bioactive Glasses	

1. 著者名 Toshihiro Kasuga	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 6
3. 書名 Bioceramics ~From Macro to Nanoscale~	

1. 著者名 小幡亜希子, 春日敏宏	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー	5. 総ページ数 341
3. 書名 エレクトロスプレー/スピニング法とその応用 材料合成・成形・加工技術	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 綿形状の骨再生用材料の製造方法	発明者 春日敏宏、松原孝至	権利者 名古屋工業大学、 Orthorebirth(株)
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/042506	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計8件

産業財産権の名称 綿形状の骨再生用材料の製造方法	発明者 春日敏宏、松原孝至	権利者 名古屋工業大学、 Orthorebirth(株)
産業財産権の種類、番号 特許、7357308	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 綿形状の骨再生用材料の製造方法	発明者 春日敏宏、松原孝至	権利者 名古屋工業大学、 Orthorebirth(株)
産業財産権の種類、番号 特許、7357306	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 エレクトロスピンニングを用いて製造した生分解性繊維を綿状に回収する方法、およびその方法を用いて製造された綿状の骨再生用材料	発明者 春日敏宏、大坂直也	権利者 名古屋工業大学、 Orthorebirth(株)
産業財産権の種類、番号 特許、7228848	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 エレクトロスピンニングを用いて製造した生分解性繊維を綿状に回収する方法、およびその方法を用いて製造された綿状の骨再生用材料	発明者 春日敏宏、大坂直也	権利者 名古屋工業大学、 Orthorebirth(株)
産業財産権の種類、番号 特許、7228848	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 湿式紡糸法を用いて製造された綿形状の骨再生材料、及び湿式紡糸法を用いて綿形状の骨再生材料を製造する方法	発明者 春日敏宏、松原孝至、大場誠悟、熊野雅洋	権利者 名古屋工業大学、Orthorebirth(株)
産業財産権の種類、番号 特許、7370029	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 表面が親水化された生分解性繊維からなる骨再生用材料、およびその製造方法	発明者 春日敏宏、松原孝至、渡部将央、大坂直也	権利者 名古屋工業大学、Orthorebirth(株)
産業財産権の種類、番号 特許、7429391	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 湿式紡糸法を用いて製造された綿形状の骨再生材料、及び湿式紡糸法を用いて綿形状の骨再生材料を製造する方法	発明者 春日敏宏、松原孝至、大場誠悟、熊野雅洋	権利者 名古屋工業大学、Orthorebirth(株)
産業財産権の種類、番号 特許、7460993	取得年 2024年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 結晶質リン酸カルシウム粒子を湿式粉碎してアモルファスリン酸カルシウムに改質する方法	発明者 春日敏宏	権利者 名古屋工業大学、Orthorebirth(株)
産業財産権の種類、番号 特許、7474454	取得年 2024年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

名古屋工業大学 バイオマテリアル研究室 <a href="http://meb.web.nitech.ac.jp/">http://meb.web.nitech.ac.jp/</a>
--

## 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	小幡 亜希子 (Obata Akiko) (40402656)	名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授  (13903)	
研究分担者	平田 仁 (Hirata Hitoshi) (80173243)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授  (13901)	

## 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
---------	---------