

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02027

研究課題名(和文) ヒドロキシアパタイトの生成を伴う無機/有機複合生体材料の構築

研究課題名(英文) Construction of inorganic/organic composite biomaterials accompanied with formation of hydroxyapatite

研究代表者

大槻 主税(Ohtsuki, Chikara)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：00243048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：リン酸カルシウム化合物のセラミックスは、骨欠損を補填する人工骨として実用化されている。しかし従来のリン酸カルシウム化合物のセラミックスでは、自家骨に匹敵する力学的(機械)特性は得られていない。本研究では、自家骨に匹敵する機械特性を持つ人工骨の創製を目指して、無機/有機複合生体材料の合成条件をリン酸カルシウム、有機修飾ケイ酸塩、有機修飾リン酸塩などのセラミックス微粒子と、親水性の高分子をマトリックスに用いて複合化により探索した。セラミックスが体液環境でヒドロキシアパタイト(HAp)の形成を誘起する一方で、高分子に存在するある量の官能基により、HAp形成が阻害されることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工骨は、損傷した骨組織を修復する医療機器として、臨床使用されている。従来の人工骨素材は、高い生物学的親和性を示すものの、力学的(機械)特性が天然の骨に及んでいない。しなやかさや切削性も併せ示す機械特性の人工骨用素材が求められている。人工骨は、生体から移植片を採取するリスクがなく、社会に普及できる技術である。本研究では、無機/有機複合生体材料によって人工骨用素材を開発することを目的にした。親水性高分子マトリックスとして、生体活性セラミックスのフィラーを含有した材料で、その合成が可能となる条件を明らかにしたことは学術的に意義深く、今後の医療技術の発展に大きく寄与する社会低意義を持っている。

研究成果の概要(英文)：Calcium phosphate compound ceramics have been used as artificial bone to replace bone defects. However, conventional calcium phosphate ceramics have not achieved mechanical properties comparable to those of living bone. In this study, the conditions were explored for synthesizing inorganic/organic composite biomaterials by compositing ceramic particles such as calcium phosphate, organically modified silicate, and organically modified phosphate with hydrophilic polymers as a matrix, aiming to create an artificial bone with mechanical properties comparable to autologous bone. The results found that while ceramics induced the formation of hydroxyapatite (HAp) in the body fluid environment, the contribution from a certain amounts of functional groups incorporated in the polymers also appeared to have the effect of inhibiting HAp formation.

研究分野：生体材料学

キーワード：バイオマテリアル 複合材料 人工骨 ヒドロキシアパタイト リン酸カルシウム 生体活性セラミックス

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。

1. 研究開始当初の背景

病気やけがで損傷を受けた骨組織を補填するために用いられる人工材料は、人工骨と呼ばれ、臨床の現場で重要な役割を担っている。ただし、人工骨が比較的普及している我が国においても、骨の補填に人工骨が使用されている割合は 40%程度にとどまり、健常部から自身の骨を採取して用いる自家骨移植が主となっているのが実状である。健常部の侵襲により起こる合併症などのリスクがあっても、自家骨移植が行われるのは、人工骨の特性が未だ自家骨のそれに及ばないためである。

人工骨には、骨組織に対する「生物学的な組織親和性」と「機械的な組織親和性」の両立が求められる。この視点から、自家骨移植を凌駕するためには、生物学的な組織親和性として、骨再生の足場となる機能、骨再生を促進する機能、機械的な組織親和性として、骨と同じ機械的特性、生体内での機械的強度の維持の獲得が求められる。

リン酸カルシウムの 1 つであるヒドロキシアパタイト (HAp; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) のセラミックスは、骨組織と直接結合する性質 (骨伝導性) を示す人工骨として知られる。すなわち、HAp セラミックスは、骨組織に対して親和性が高く、骨再生の足場となる機能を有する。さらに、多孔体として、タンパク質や薬剤、無機イオンを担持・放出させることで、骨再生を促進する機能の付与も可能になる。一方、従来の HAp セラミックスでは、骨と同じ機械的特性を獲得することができない。生体内での機械的強度の維持についても、HAp セラミックスでは劣化による機械的強度の低下は不可避である。ただし、骨再生に伴い吸収される β -リン酸三カルシウム (β -TCP; $\beta\text{-Ca}_3\text{P}_2\text{O}_8$) のセラミックスであれば、次第に骨組織に吸収され骨組織と同じ機械的特性となる。したがって、骨組織の再生にともない吸収される特性 (生体吸収性) を発現する機能は機械的特性の維持にも関連する。このため、骨組織に近い組成の炭酸含有アパタイト (炭酸アパタイト) が開発され、生体吸収性の高いリン酸八カルシウム (OCP) を用いる人工骨用素材の研究も進んでいる。しかし、これらも生体吸収性セラミックスでは、初期強度の大きいバルク体を得ることができない。

そこで本研究課題では、骨に類似した無機 / 有機複合生体材料を構築する技術として、有機高分子とリン酸カルシウムを出発原料にして、水蒸気による処理で HAp の生成を伴いながら無機 / 有機複合材料を構築するプロセスを提案し、実現のための条件探索を通してその基礎となる材料化学の学理を開拓する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、有機高分子とリン酸カルシウムを出発原料にして、水蒸気処理により HAp の生成を伴いながら無機 / 有機複合生体材料を構築する技術の探索と、その合成プロセスの基礎となる材料化学の学理の開拓にある。骨に類似した無機 / 有機複合材料は、従来達成していない機械的特性の親和性が高い人工骨用素材を与える。

研究代表者は、リン酸カルシウム化合物と有機高分子の混合物を、200 以下の温度で処理することにより、HAp が有機高分子と複雑に複合化した無機 / 有機複合材料が構築できるとの着想を得た。具体的には、有機高分子が分解しない、150°C以下の温度

で水蒸気に暴露する。この合成過程で、水溶液の pH や熱処理温度を変化させて、有機高分子の共存下において HAp の生成が起こる条件を探索する。

3. 研究の方法

本研究課題では、リン酸カルシウムなどの生体活性セラミックス粒子と親水性の有機高分子のモノマーを主体にした出発原料から、無機/有機複合生体材料を構築する技術を探索するとともに、その基礎となる材料化学の学理を開拓する。

無機/有機複合材料は、 β -リン酸三カルシウム (β -TCP)、 α -リン酸三カルシウム (α -TCP; α -Ca₃P₂O₈)、ヒドロキシアパタイト (HAp)、イオンドープ水酸アパタイト、酸化チタン、ジルコニア、チタン酸塩、有機修飾リン酸塩などを対象に考える。これらを有機高分子のモノマーを含有する溶媒に入れ均一に攪拌して混合する。有機高分子としては、ヒドロキシエチルメタクリレートやメタクリル酸を主体にして、それらをバルク重合する。その過程でセルロースナノファイバー (CeNF) の導入も検討する。混合で得られた懸濁液のバルク重合で合成した。反応時の温度や、反応後の熟成温度を変えて、無機/有機複合体を得る。

得られた複合体試料について、材料のキャラクタリゼーションを行う。複合体試料の気孔率について求める。結晶相については X 線回折 (XRD)、組成については誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析やフーリエ変換赤外分光分析 (FT-IR)、熱重量・示差熱分析 (TG-DTA) を用いて分析する。形態については、走査電子顕微鏡 (SEM) を用いて観察する。さらに機械的特性 (曲げ強さ、圧縮強さ、ヤング率) をインストロン試験機で調べる。

機械特性の優れた複合体試料について、ヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度を有する擬似体液 (SBF) を用いて生体内における挙動を予測する。微細構造の変化を、上述の微構造解析と同じ方法 (XRD、FT-IR、SEM、など) で行う。機械的特性の変化をインストロン試験機で調べる。これらの結果から、SBF への浸漬による試料の組成や結晶相、微細構造、機械的特性の変化を追跡する。

以上で述べた材料合成、構造解析、機能・物性の測定で得られた知見を総括し、骨に類似した無機/有機複合材料を合成する新しいプロセスを確立し、そのプロセスの基礎となっている原理を解明する。

4. 研究成果

まず初年度と 2 年度で、 α 型リン酸三カルシウム (α -TCP) とともに HAp の結晶や、 β 型リン酸三カルシウム (β -TCP) を用い、これらを複合して用いる複合材料も検討した。さらに 3 年度には、これに加え有機高分子のマトリックスに特定の親水性の合成高分子樹脂を種々の割合で混合したマトリックスを用いながら、無機/有機複合材料の合成を進めた。これと同時に前年度から繰り越された HAp の核形成を誘起する高分子の添加に関する検討も進めた。複合化する有機高分子としては、ヒドロキシエチルメタクリレートの重合体を中心に取り扱った。HAp の形成を誘起する官能基としてカルボキシ基の利用について、検討を進めたが、試料表面からのプロトンの放出が大きいと、pH の局所的な低下で HAp が形成し難くなることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 大槻主税	4. 巻 70
2. 論文標題 医用セラミックスに関する基礎研究とバイオインスパイアード材料開発への展開	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Japan Society of Powder and Powder Metallurgy (粉体および粉末冶金)	6. 最初と最後の頁 227 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2497/jjspm.70.227	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13件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Chikara Ohtsuki, Wanyu Dong, Yanglifu Long, Yoshinao Hayashi, Kazumasa Suzuki, Jin Nakamura
2. 発表標題 Biomimetic Solutions Derived from Simulated Body Fluid for in vitro Mineralization of Hydroxyapatite on Biomaterials
3. 学会等名 The 37th International Korea-Japan Seminar on Ceramics (K-J Ceramics 37), Konjiam Resort, Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chikara Ohtsuki
2. 発表標題 Prospectives of utilizing bioinspired solution for hydroxyapatite coating on substrates
3. 学会等名 33rd Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Bioceramics 33), Solothurn, Switzerland (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 董 婉玉 (DONG Wanyu), 林 美直, Anushka Mishra, LONG Yanglifu, 鈴木一正, 大槻主税
2. 発表標題 Proposals to improve storage stability of simulated body fluid for evaluating apatite-forming capacity
3. 学会等名 第42回整形外科バイオマテリアル研究会 (The 42nd Annual Meeting of the Research Society for Orthopaedic Biomaterials), プラザ洞津, 津市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村 仁, 廣道友亮, 益枝拓也, 鈴木一正, 大槻主税
2. 発表標題 シリカを含む有機-無機複合粒子から溶出したイオン種の構造と骨分化誘導機能
3. 学会等名 第45回日本バイオマテリアル学会大会, 神戸国際会議場
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渋谷綾香, 中村 仁, 鈴木一正, 藤本和士, 大槻主税
2. 発表標題 シリカとカルシアを主成分とする粒子を含有したポリカプロラクトン不織布への細胞接着挙動
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会第36回秋季シンポジウム, 京都工芸繊維大学松ヶ崎キャンパスおよびオンライン
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木一正, 中村 仁, MISHRA Anushka, 大槻主税
2. 発表標題 セリシン/プルシャイト複合材料の合成と生体模倣環境におけるアパタイト形成能
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会第36回秋季シンポジウム, 京都工芸繊維大学キャンパスおよびオンライン
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村 仁, 廣道友亮, 鈴木一正, 藤本 和士, 大槻 主税
2. 発表標題 アルキル修飾ケイ酸カルシウムから溶け出た水溶性イオン種への骨芽細胞応答
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会第36回秋季シンポジウム, 京都工芸繊維大学キャンパスおよびオンライン
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 益枝 拓也・中村 仁・藤本 和士・大槻 主税
2. 発表標題 ケイ酸カルシウム系材料から溶出したイオン種への細胞応答
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 2022年

1. 発表者名 廣道 友亮・中村 仁・藤本 和士・大槻 主税
2. 発表標題 有機修飾ケイ酸カルシウムから溶出する無機イオン種の解析
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 2022年

1. 発表者名 渋谷綾香・藤本和士・大槻主税・中村 仁
2. 発表標題 有機修飾層状ケイ酸カルシウム/ポリカプロラクトン複合生体材料のin vitro評価
3. 学会等名 日本セラミックス協会2022年度東海支部学術研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chikara Ohtsuki
2. 発表標題 Design of organic-inorganic hybrids with osteoconductivity through understanding chemical reaction of calcium silicate-based glass in body environment
3. 学会等名 The 32nd Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣道 友亮, 中村 仁, 大槻主税
2. 発表標題 有機修飾ケイ酸カルシウムの溶出液に含まれる水溶性化学種の解析
3. 学会等名 日本セラミックス協会第34回秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚 陸渡, 中村 仁, 大槻 主税
2. 発表標題 ソルボサーマル法により合成した層状リン酸ジルコニウムへの幹細胞の分化を促進する薬剤の導入と in vitro 評価
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会・第8回アジアバイオマテリアル学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	鈴木 一正 (Suzuki Kazumasa) (20805618)	名古屋大学・工学研究科・講師 (13901)	
研究協力者	松川 祐子 (Matsukawa Yuko) (00910217)	名古屋大学・工学研究科・助教 (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
---------	---------