

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05531

研究課題名(和文) 材料主導型再生医療を目指した表面電荷誘起無機生体材料の開発

研究課題名(英文) The development of surface-charged ceramics biomaterials for material-driven regenerative medicine

研究代表者

山下 仁大 (Yamashita, Kimihiro)

東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：70174670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：再生医療の進展は医療においても学術的にも大いに期待されているが、臨床現場に供されるまでには克服すべき難題は多い。再生医療には細胞と生体物質の利用に加え、細胞の接着・増殖・分化を補助する優れた足場材料の開発が不可欠である。整形外科や口腔外科領域においては、大規模欠損を再生させるため、既存材料の一層の機能強化と開発が強く望まれている。本研究においては、物理的あるいは化学的、生物学的作用力により材料自ら細胞の挙動を制御する材料主導型再生医療の推進を目的とし、その基盤となりうる普遍的理論と応用手法の構築を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、バイオエレクトレットの外部作用力を勘案して、材料が自立的に発する相互作用力を用いて周辺環境を三次元的に制御する材料は生体内において骨再生や血管内皮細胞の修復や神経細胞の再生、あるいは創傷皮膚の修復を中心に有効で、これらの材料が持つ生物学的作用を起点にマテリアルバイオロジーを提唱してきた。さらにこれらの作用力は未分化幹細胞や異種細胞間のシグナル伝達を制御できることも考えられ、その作用機序の解明は普遍的理論構築に至り、新たな再生医療への道が開拓されるものと期待できる。これらの成果は申請者が他に先駆け発表し、世界的に評価を得てきている。

研究成果の概要(英文)： Although the medical and academic demands expect the progress of biomaterials for regenerative medicine, there are many difficulties to overcome before clinical use. The development of excellent biomaterials as scaffolds that support cell adhesion, proliferation, and differentiation is essential for regenerative medicine in addition to the cells and growth factors. There is a strong demand for further enhancement and development of existing biomaterials to regenerate large-scale defects in the fields of orthopedics and oral surgery. In this study, we established an application method to promote material-driven regenerative medicine that can control cell behavior by physical, chemical, or biological action. We further developed a universal theory describing material-cell interactions using in vitro and in vivo models.

研究分野：無機生体材料学

キーワード：エレクトレット バイオセラミックス 表面電荷 電気分極 再生医療

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

iPSやES細胞の利用による再生医療の進展は医療側のみならず学術上も大変期待されていることは特筆するまでもないが、臨床現場に供されるまでには克服すべき難題は少なくない。一方岡野らの開発したわが国発の細胞シートに見られるように組織再生に資する材料は多く、バイオスキャホールドを始めとして再生医療の発展に材料には一層の機能開発は強く望まれている。これを充足するには材料が潜在的に有する生体機能的特性の一層の開拓が不可欠であるものと考え、申請者らはバイオエレクトレットの外部作用力を勘案して、材料が自立的に発する相互作用力を用いて周辺環境を三次元的に制御する材料は生体内において骨再生や血管内皮細胞の修復や神経細胞の再生、あるいは創傷皮膚の修復を中心に有効で、これらの材料が持つ生物学的作用を起点にマテリアルバイオロジーを提唱してきた。さらに上述のようにこれらの作用力は未分化幹細胞や異種細胞間のシグナル伝達を制御できることも考えられ、その作用機序の解明は普遍的理論構築に至り、新たな再生医療への道が開拓されるものと期待できる。これらの成果は申請者が他に先駆け発表し、世界的に評価を得てきている。しなしながら、この数年で英国チームやアイルランドを中心とした6ヶ国のEU研究機関コンソーシアム、アメリカ、アジアではインドの数グループなどが急速かつ広範に研究を展開させている。本研究においてはこれらの海外研究グループと連携しながら、先導的役割を果たし多くの有効な材料を探索していく。

本研究は次の3系統で構成されている。即ち[A]材料科学的アプローチ、[B]バイオインターフェイスと細胞挙動の分子生物学的解析、及び[C]動物モデルを中心とした *in vivo* における材料の作用力の解析である。これらの成果を基にマテリアルバイオロジーの1支流を期間内に完成し、普遍的理論の探求の足がかりとする。

2. 研究の目的

[A]これまでにバイオセラミックスを中心に表面電荷導入可能な材料を見出している。さらにこれらの中で表面局所電場を有する材料はハイドロキシアパタイトであり、その電場は200-300Vに達することを明らかにしている。研究期間内にまずこれらの作用力を生体内で活用するためにバルク以外の形態としてナノ及びマイクロサイズ粒子のバイオエレクトレット化とそのプロセスの確立を行う。さらに再生医療用を目指して大面積化を金属材料との複合化により検討する。これには申請者が従来取り組んできたPVD(スパッタリング、イオンプレーティング)法と現在開発中の改良ゾルゲル法により表面コーティング用超薄膜バイオエレクトレットの開発を行う。

[B]上述のように骨系細胞から軟組織に関係する細胞まで材料の作用力が種々の効果を及ぼすこと明らかにしてきている。本研究期間ではバイオインターフェイスと細胞接着に関与するタンパク質と水の吸着形態の化学及び分子生物学的解析を行い、メカニズムを体系化する。細胞のDNAに対する直接と間接の効果を明らかにし、新バイオ機能材料のための理論構築を行う。また同時に材料が作用する異種細胞間におけるシグナル伝達の制御メカニズムを明らかにし、再生医療の応用に新たなアプローチの筋道を提案していく。さらに間葉系幹細胞の新規な活用法の提案も行う。[A]で取り上げたセラミックス-ポリマー、-金属のコンポジットは骨代替の利用に限定されてきたハードマテリアルの軟組織再生への可能性も明らかにしていく。

[C]研究分担者と協力者を密に連携し、マウスと家兎を対象として上記[A]、[B]で探索した材料による再生医療のための実験系の確定とこれに関わる倫理規定を策定する。培養細胞を利用する系と生体内において材料による間接、直接の作用を用いた組織再生の2系統の研究を行う。

3. 研究の方法

[A]-1 本研究では、セラミックスエレクトレットを用いた発電機の開発を行った。図1(a)に示すように極性の異なるHApエレクトレットを交互に設置し、ローター電極を対向電極として設置した。対向電極は、HApエレクトレットと一定の距離を維持するように設計し、回転時に伴う発電量を計測した。また、エレクトレットの層状効果を明らかにするために、作製したHApエレクトレットを用いて層板構造にし、同様に発電効果を検討した。

[A]-2 本研究では、高い表面電場を有するセラミックエレクトレットを作製することを目的とした。エレクトレット材料には、HApを用い、焼結温度および焼結時間を調整し、異なる粒径を有する試料の作製を試みた。すなわち、焼結温度を1150°C~1380°C、焼結時間を2~9時間とした。焼結したペレットを400V/mm、300°C、30分で電気分極処理を行った。分極処理した試料はケルビンプローブ法により表面電場を作製する前に200°Cにて試料を加熱し、室温に戻ったのちに計測した。また、熱刺激脱分極電流測定により表面電荷を測定した。

[A]-3 本研究では、HApの双極子モーメント形成のメカニズムを明らかにするために、単斜晶HApの作製と熱刺激脱分極電流測定によるOH⁻の配向性の評価を行った。単斜晶HApを200°C、

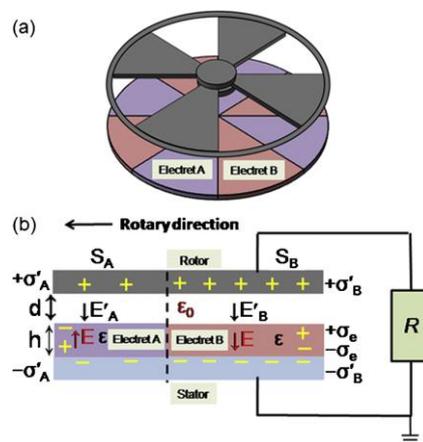


図1 セラミックエレクトレットによる発電機の開発

0~6.2MV/m で電気分極処理を行い、直流電界を付与したまま室温まで冷却した後に、再度加熱し、加熱に伴う双極子モーメントの解除に伴う脱分極電流を測定した。

[A]-4 本研究では、配向性を有する骨組織の再生を促進させるための骨補填材開発のための基礎的研究として、高次構造制御 HAp の作製を試みた (図 2)。すなわち、骨組織においてはコラーゲン線維に沿ってアパタイト結晶が成長し、*c* 軸方向への成長が促進されることから、*c* 軸方向に新調した HAp の作製をした。有機酸をテンプレートとして水熱合成により簡便に HAp を合成した。また、作製した HAp シートを用いて、ガラスシートにコーティングを行った。

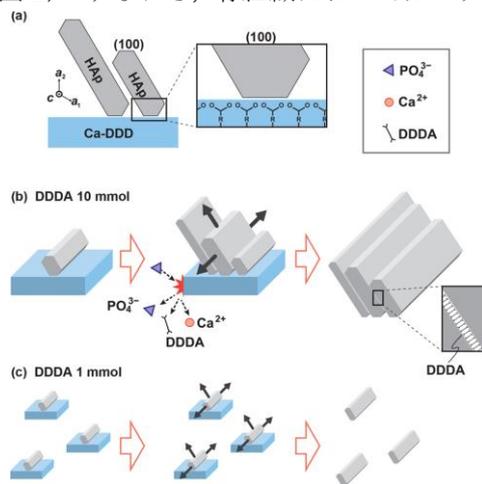


図 2 ドデカン二酸を利用した HAp の合成方法

[B]-1 本研究では、有機酸を用いた水熱合成を通じて HAp の形態を制御し、作製した HAp を使用して軟骨細胞の増殖と分化を制御することを目的とした。磁気攪拌下に、エタノールとドデカン二酸 (DDDA) の混合物に CaCl_2 と NaOH の水溶液を液滴法により添加し、さらに $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 水溶液を添加した。その結果生成された混合物をテフロンチューブに移し、 150°C で 18 時間加熱して水熱合成された HA を 60°C で一晚乾燥させた後、ガラス板上にコーティングし 350°C 、1.5 時間加熱処理を行った。次にエタノールとオレイン酸 (OA) の混合物から同様の手順にて HA を水熱合成しガラスにコーティングした。

また、前培養した軟骨細胞 (ATDC5) を、合成した 2 種類の HA にてコーティングしたカバーガラスに播種し、一定期間培養を行った後、ATDC5 の増殖能と分化能への影響を、それぞれ MTT アッセイとアルシアンブルー染色で評価した。なお、ガラス面を対照とした。

[B]-2 本研究では、HAp のリン酸イオンの一部を炭酸イオンに置換した炭酸含有アパタイト (CA) の骨補填材としての有用性を明らかにするために、CA 上での骨細胞・骨芽細胞の相互作用を評価した。炭酸イオンの含有量の異なる CA2, CA5 を作製し、試料上で骨細胞様細胞 MLOY4 細胞およびマウス骨髄由来細胞を共培養した。一定期間培養後、破骨細胞文化を TRAP 染色、破骨細胞誘導因子として M-CSF および RANKL を ELISA、試料の溶解性の評価として吸収窩を評価した。また、作製した CA をラット大腿骨に埋入し、破骨細胞の誘導を評価した。

[B]-3 本研究では、CA の炎症反応の誘導を評価するために、マクロファージ様細胞 RAW264 細胞の炎症性サイトカインの生成量を評価した。本研究では、炭酸含有量が 8wt% の CA を作製し、RAW264 細胞を播種、一定器官培養の後、上清中のサイトカインおよびケモカインをタンパクアレイにて評価を行った。また、こう発現したサイトカイン及びケモカインは ELISA にて定量評価を行った。

[C]-1 本研究では、電気分極処理が β -TCP の骨伝導性に及ぼす影響を評価した。すなわち、上市されている β -TCP 顆粒を $400\text{V}/\text{mm}$ 、 400°C で電気分極処理を行い、埋入試料とした。なお、本研究では未分極試料を対象群とした。ビーグル犬の上顎第 2 および第 3 切歯を両側抜去し、損傷治癒が完了したと考えられる 12 週間後に直径 3 mm 深さ 4 mm の骨欠損を 2 個作製し、それぞれ実験群および対象群の試料を埋入した。埋入 4 週間後および 8 週間後の試料を含む顎骨をマイクロ CT および HE 染色標本にて評価を行った。

[C]-2 本研究では、表面電位が真珠層形成に及ぼす影響を明らかにするために、分極 HAp を核として真珠貝に埋入し、経時的な真珠層の形成を評価した。HAp ペレットは 400°C 、 $500\text{V}/\text{mm}$ で分極した。表面電位 30~50V を有する分極 HAp を *Pinctada fucata* の生殖器に埋入した。埋入後、1, 2, 4 か月後に形成された真珠を取り出し、真珠層の観察を行った。

4. 研究成果

[A]-1 作製した HAp エレクトレットの表面電位は、 $+61 \pm 5\text{V}$ と $-62 \pm 3\text{V}$ であった。対向電極の回転に伴い、電流が確認され、エレクトレットと対向電極の間隙の増加に伴い、発電効率は減少した (図 3)。また、HAp エレクトレットを層状に設置することにより、発電量が増加した。本研究での発電量は、最大で $3.6 \mu\text{W}$ であり、高出力用の装置には使用できないが、セラミックスエレクトレットはポリマーエレクトレットと比較して、高い安定性を有していることから、高い表面電位を有する HAp の開発により、本発電機の実用化につながると考えられる。

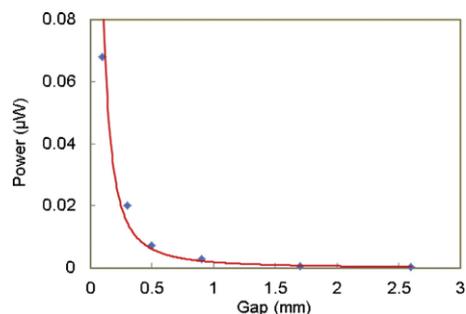


図 3 発電量と電極間隙

[A]-2 SEM 像より、焼結温度および焼結時間の増加に伴い、HAp の粒径は増大した。また、結晶粒の増大に伴い、熱刺激脱分極電流は増大した (図 4)。その活性化エネルギーを求めたところいずれの試料においても、 $0.64 \sim 0.73\text{eV}$ となり粒界における電導度と

同様 (0.64~0.71eV) であることから、結晶粒内での分極はプロトン伝導によるものと示唆された。また、ケルビンプローブ法による表面電位は、分極直後では数 V であるのに対し、200 度に加熱することにより 250V まで上昇した。このことはアニーリング処理により表面に吸着している極性分子が表面電場の形成を阻害していることを示唆している。

[A]-3 熱刺激脱分極電流測定より、分極処理した単斜晶 HAp は温度上昇に伴い、脱分極電流が測定され、3つのピークが観察された (図5)。鋭いピークである Peak1 は、約 210°C 付近で観察され、単斜晶から六方晶に相転移する温度に一致しており、相転移に伴うピークと考えられる。配向性をもって配列した OH は、相転移温度に到達するとランダムな配列となると考えられる。

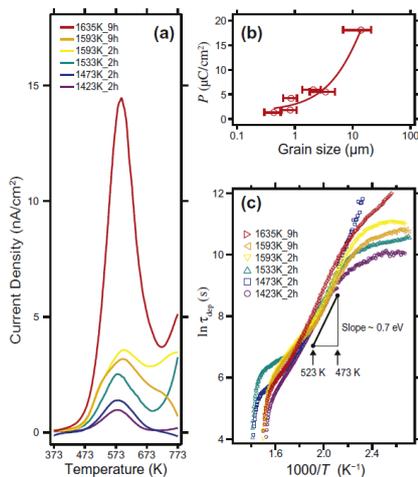


図4 蓄積電荷量と粒径

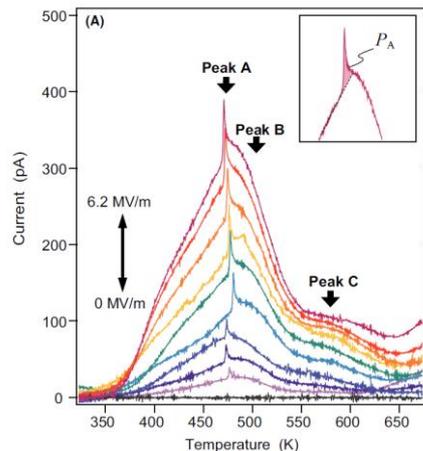


図5 分極単斜晶 HAp の TSDC スペクトル

[A]-4 有機酸であるドデカン二酸をテンプレートとして c 軸方向に伸長した HAp の合成に成功した (図6)。有機酸の濃度の増加に伴い、結晶の大きさを制御することが可能である。本手法においては、ドデカン二酸カルシウムが形成されることにより層板構造を呈することによりテンプレートして機能し、HAp 結晶が生成したと考えられる。

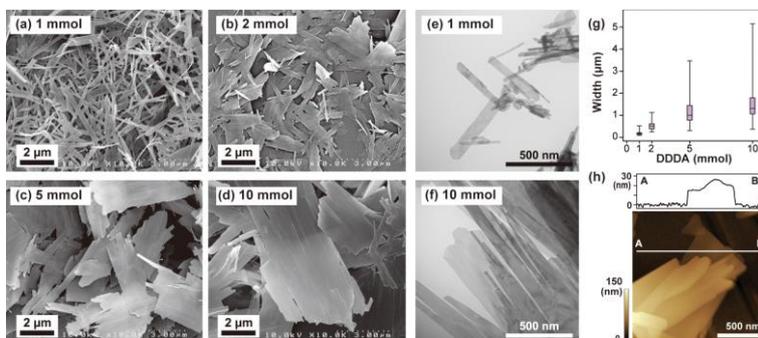


図6 ドデカン二酸による HAp の合成

[B]-1 SEM の観察結果から、DDDA から得た HA (DD:HA) によるコーティングの表面形態は、小さな板状の構造をなし、OA から得た HA (OA:HA) によるコーティングの表面形態は、長い繊維状を呈していた (図7)。しかし、この2種類の HA 粉末の XRD パターンはそれぞれ結晶性が良好であることを示し、FTIR により結晶構造に差異はないことが分かり、OA:HA 表面の Ra 値は、DD:HA や対照群の Ra 値に比べ有意

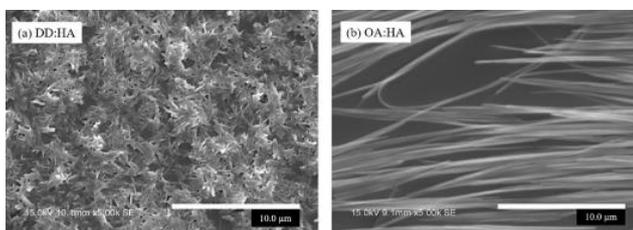


図7 カバーガラスにコートされた HAp

に高く、表面粗さと親水性の挙動は DD:HA で大きかった。また、DD:HA は ATDC5 の増殖を時間と共に促進した。ATDC5 の分化も、他群での分化に比べて DD:HA の表面で進んでいった。

水熱法により合成した2種類の HA は、原材料の相違により表面形状が異なったが、いずれも軟骨細胞の増殖を促進することを示した。合成した2種類の HA 粉末の XRD パターンは多くの鋭いピークを示しており、サンプルの結晶性が良好であることが分かったが、結晶構造に顕著な差異はなかった。しかし、表面粗さの大きい OA:HA で ATDC5 細胞の増殖がより低かったことから、親水性表面で ATDC5 細胞の増殖が促進された一方で、表面粗さが大きい表面においては細胞増殖が低下した可能性があった。また、DD:HA は OA:HA に比べ ATDC5 細胞の増殖性を大幅に高めたことから、軟骨の再生に適した無機材料として優れた潜在力があることを示した。さらに、DD:HA は軟骨細胞の分化を促進した。以上の結果から、軟骨細胞の挙動に HA の形態が影響を与えたと推察できたことから、形態を制御した HA には、軟骨の再生における細胞の増殖・分化の調節に応用できる可能性が示された。

[B]-2 骨細胞様細胞および骨髄由来細胞の共培養により、破骨細胞分化が認められた。特に、骨スライスおよび CA5 において多核の TRAP 陽性細胞が認められ、HAp および CA2 と比較して接着面積が増加した (図 8)。さらに、破骨細胞誘導因子を評価したところ、CA5 および骨スライスで HAp および CA2 と比較して増加が認められ、CA5 は生体骨と近似した細胞挙動を誘導することが示唆された。また、生体内に埋入された HAp, CA2, CA5 では埋入体から約 100~200 μ m 離れたところから骨形成が開始した。破骨細胞の誘導を評価したところ、CA5 において *in vitro* 試験と同様に優れた破骨細胞の誘導が認められ、かつその存在は埋入体周辺領域において認められた。以上のことは、骨細胞と生体材料の相互作用により破骨細胞の誘導が制御可能であることを示唆している。

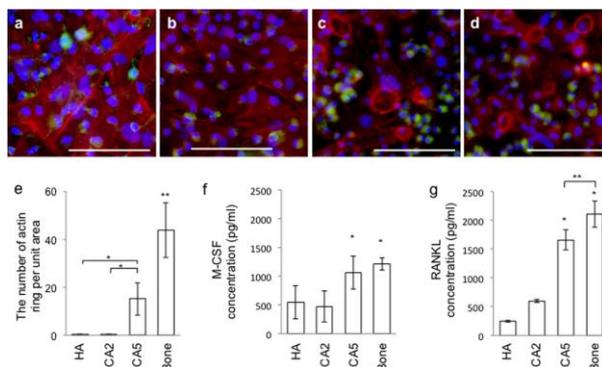


図 8 CA における破骨細胞の誘導

[B]-3 タンパクアレイの結果、培養 1 日後の HAp において炎症性サイトカインである MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-2, TNF- α が CA と比較して多く発現していることが明らかとなった。次に、TNF- α および MCP-1 を ELISA にて定量評価を行った。いずれの試料においても炎症性サイトカインは経時的に増加したが、CA においては HAp と比較して優位にその発現が抑制されていた。

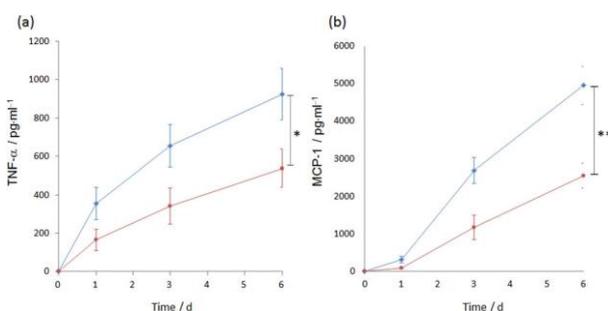


図 9 CA 上での炎症性サイトカインの放出

本研究結果は、埋入する生体材料により炎症性サイトカインの発現が異なることから、材料設計における指針の一つとなりを示唆している。

[C]-1 分極試料および未分極試料ともに骨欠損内に新生骨の形成が認められたが、いずれの期間においても分極試料を埋入した部位において優位に骨形成が認められた (図 10)。また、分極試料と未分極試料の溶解性には有意差は認められなかった。私たちは分極 HAp の骨伝導能の優位性を報告したが、生体内において溶解する β -TCP においても分極処理が骨伝導能の向上に寄与することが、本研究結果により明らかとなった。

[C]-2 埋入した HAp ペレット周囲の結晶構造を検討したところ、外周はアラゴナイト単相の形成が認められ、HAp との界面周囲ではアラゴナイトとカルサイトの混相であった。また、カルサイト中にはマグネシウムが約 5.8mol% 固溶していた。真珠の断面を作製し、分極 HAp, 未分極 HAp, アラゴナイトを核とした場合の形成された真珠層の厚みを検討したところ、N 面において未分極 HAp またはアラゴナイトと比較して厚みが増加しており、その形成が加速されていることが明らかとなった (図 11)。このことは、通常核として用いられるアラゴナイトで 4 か月必要な期間が、分極 HAp を核として用いることにより、半分以下の日数で真珠層の形成が完了することを意味しており、分極 HAp の核としての有用性が示唆された。

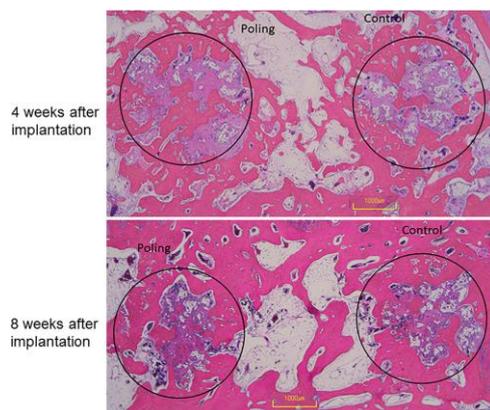


図 10 イヌ下顎骨に埋入された分極 β -TCP 顆粒

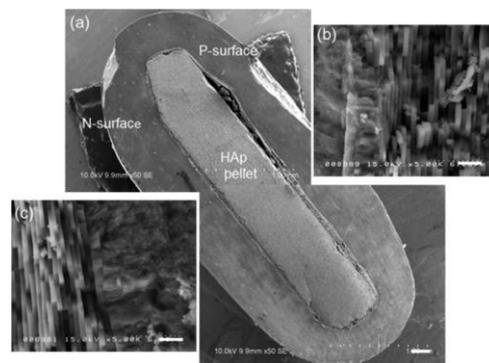


図 11 分極 HAp を核とした真珠層の形成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ohara Masato, Itoh Soichiro, Fujiwara Hiroyoshi, Oda Ryo, Tsuchida Shinji, Kohata Kazuhiro, Yamashita Kimihiro, Kubo Toshikazu	4. 巻 30
2. 論文標題 Efficacy of electrical polarization on a rat femoral bone defect model with a custom-made external fixator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bio-Medical Materials and Engineering	6. 最初と最後の頁 475 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/BME-191068	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 Hayashi Kenichiro, Nozaki Kosuke, Tan Zhenquan, Fujita Kazuhisa, Nemoto Reina, Yamashita Kimihiro, Miura Hiroyuki, Itaka Keiji, Ohara Satoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Enhanced Antibacterial Property of Facet-Engineered TiO2 Nanosheet in Presence and Absence of Ultraviolet Irradiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 78 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13010078	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 Komuro Hiroaki, Wint Wit Y., Horiuchi Naohiro, Nozaki Kosuke, Sasano Tetsuo, Miyashin Michiyo, Yamashita Kimihiro, Nagai Akiko	4. 巻 108
2. 論文標題 An oriented hydroxyapatite film with arrayed plate like particles enhance chondrogenic differentiation of ATDC5 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 537 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36834	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 Wint Wit Yee, Horiuchi Naohiro, Nozaki Kosuke, Nagai Akiko, Yamashita Kimihiro, Miyashin Michiyo	4. 巻 30
2. 論文標題 Plate-like hydroxyapatite synthesized from dodecanedioic acid enhances chondrogenic cell proliferation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bio-Medical Materials and Engineering	6. 最初と最後の頁 375 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/BME-191060	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 Horiuchi Naohiro, Madokoro Kazuki, Nozaki Kosuke, Nakamura Miho, Katayama Keiichi, Nagai Akiko, Yamashita Kimihiro	4. 巻 315
2. 論文標題 Electrical conductivity of polycrystalline hydroxyapatite and its application to electret formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Solid State Ionics	6. 最初と最後の頁 19 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ssi.2017.11.029	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 Wada Norio, Horiuchi Naohiro, Nakamura Miho, Nozaki Kosuke, Nagai Akiko, Yamashita Kimihiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Calcite Crystallization on Polarized Single Calcite Crystal Substrates in the Presence of Poly-Lysine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 872 ~ 878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.7b01364	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 Horiuchi Naohiro, Shibata Kotaro, Saito Hironori, Iwabuchi Yuki, Wada Norio, Nozaki Kosuke, Hashimoto Kazuaki, Tanaka Yumi, Nagai Akiko, Yamashita Kimihiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Size Control Synthesis of Hydroxyapatite Plates and Their Application in the Preparation of Highly Oriented Films	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 5038 ~ 5044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.8b00480	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 S. Itoh, T. Ota, K. Yamashita	4. 巻 32
2. 論文標題 The effectiveness of low-intensity pulsed ultrasound stimulation in unstable both radius and ulna diaphysis fractures in children to facilitate bone union	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The journal of the Japanese Bio-Electrical and Physical Stimulation Research Society	6. 最初と最後の頁 11-15
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 堀内尚紘、斎藤弘憲、橋本和明、山下仁大	4. 巻 25
2. 論文標題 セバシン酸を用いた板状水酸アパタイトの 合成	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Soc. Inorg. Mater. Jpn	6. 最初と最後の頁 369-373
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 Wada Norio, Horiuchi Naohiro, Nakamura Miho, Nozaki Kosuke, Nagai Akiko, Yamashita Kimihiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Controlled Crystallization of Calcium Carbonate via Cooperation of Polyaspartic Acid and Polylysine Under Double-Diffusion Conditions in Agar Hydrogels	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 16681 ~ 16692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.8b02445	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 Komuro Hiroaki, Sasano Tetsuo, Horiuchi Naohiro, Yamashita Kimihiro, Nagai Akiko	4. 巻 107
2. 論文標題 The effect of glucose modification of hydroxyapatite nanoparticles on gene delivery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 61 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36523	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 Shen Donghe, Horiuchi Naohiro, Nozaki Sosuke, Miyashin Michiyo, Yamashita Kimihiro, Nagai Akiko	4. 巻 28
2. 論文標題 Synthesis and enhanced bone regeneration of carbonate substituted octacalcium phosphate	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bio-Medical Materials and Engineering	6. 最初と最後の頁 9 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/BME-171651	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 Kohata Kazuhiro, Itoh Soichiro, Horiuchi Naohiro, Yoshioka Taro, Yamashita Kimihiro	4. 巻 28
2. 論文標題 Influences of osteoarthritis and osteoporosis on the electrical properties of human bones as in vivo electrets produced due to Wolff's law	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bio-Medical Materials and Engineering	6. 最初と最後の頁 65 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/BME-171657	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 Wada Norio, Horiuchi Naohiro, Nakamura Miho, Nozaki Kosuke, Nagai Akiko, Yamashita Kimihiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Calcite Crystallization on Polarized Single Calcite Crystal Substrates in the Presence of Poly-Lysine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 872 ~ 878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.7b01364	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 Nakamura M, Hiratai R, Hentunen T, Salonen J, Yamashita K	4. 巻 2
2. 論文標題 Hydroxyapatite with High Carbonate Substitutions Promotes Osteoclast Resorption through Osteocyte-like Cells	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ACS Biomater Sci Eng	6. 最初と最後の頁 259-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbiomaterials.5b00509	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 該当する

1. 著者名 2Nakamura M, Hori N, Ando H, Namba S, Toyama T, Nishimiya N, Yamashita K	4. 巻 62
2. 論文標題 Surface Free Energy Predominates in Cell Adhesion to Hydroxyapatite through Wettability	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mater Sci Eng C	6. 最初と最後の頁 283-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2016.01.037	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 Wada N, Horiuchi N, Mukougawa K, Nozaki K, Nakamura M, Nagai A, Okura T, Yamashita K	4. 巻 74
2. 論文標題 Electrostatic Induction Power Generator Using Hydroxyapatite Ceramic Electrets	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mater Res Bull	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) 10.1016/j.materresbull.2015.10.007	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 Wada N, Horiuchi N, Ohta K, Urasaki S, Yamauchi K, Yamashita K	4. 巻 16
2. 論文標題 Controlled in Vivo Nacre Formation in Flat Pearls with Hydroxyapatite Bioceramic Nuclei	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cryst Growth Des.	6. 最初と最後の頁 167-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01074	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 Kohata K, Itoh S, Horiuchi N, Yoshioka T, Yamashita K	4. 巻 27
2. 論文標題 The Role of the Collaborative Functions of the Composite Structure of Organic and Inorganic Constituents and their Influence on the Electrical Properties of Human Bone	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomed Mater Eng	6. 最初と最後の頁 305-314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/BME-161587	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20件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 野崎 浩佑, 林 建一郎, 譚 振権, 山下 仁大, 三浦 宏之, 大原 智, 位高 啓史
2. 発表標題 高次構造制御チタニアナノシートによる暗所下における抗菌活性の向上
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 Kosuke Nozaki, Kenichiro Hayashi, Zhenquan Tan, Kimihiro Yamashita, Hiroyuki Miura, Satoshi Ohara, and Keiji Itaka
2. 発表標題 Antibacterial effect of highly oriented TiO ₂ nanosheet in dark conditions
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林建一郎, 野崎浩佑, 根本怜奈, 山下仁大, 三浦宏之
2. 発表標題 高次構造制御によるチタニアナノシートのレドックス活性と抗菌活性制御
3. 学会等名 日本歯科理工学会平成31年度春季第73回学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimihiro Yamashita
2. 発表標題 Fundamentals of Hydroxyapatite-Electret-Based Biointerface Engineering
3. 学会等名 THERMEC 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimihiro Yamashita
2. 発表標題 Introduction of Hydroxyapatite Electret for Novel Biointerface Engineering
3. 学会等名 The International Symposium on Inorganic and Environmental Materials 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Nozaki, Kazuhisa Fujita, Naohiro Horiuchi, Kimihiro Yamashita, Kazuaki Hashimoto, Hiroyuki Miura, Akiko Nagai
2. 発表標題 Calcium deficiency regulates surface charges of β -tricalcium phosphate
3. 学会等名 6th General Session and Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野崎浩佑, 藤田和久, 林 建一郎, 山下仁大, 三浦宏之, 永井亜希子
2. 発表標題 炭酸イオン含有量制御による吸収性骨補填材の骨伝導能の最適化
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 M. Nakamura, K. Yamashita, J. Tuukkanen, P. Lehenkari
2. 発表標題 Banked bone intended for clinical use as an electrical energy reservoir
3. 学会等名 Finnish Bone bank meeting 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M. Nakamura, K. Yamashita
2. 発表標題 Understanding of cell-biomaterial interactions in terms of surface and materials science
3. 学会等名 International Symposium on Biomedical and Environmental Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 N. Horiuchi, K. Nozaki, M. Nakamura, A. Nagai, K. Yamashita
2. 発表標題 Interfacial polarization caused by proton conduction in hydroxyapatite and its application for electret formation
3. 学会等名 20th International Conference on Solid State Ionics
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下仁大
2. 発表標題 新規材料合成法からバイオ分野応用をターゲットにしたセラミックエレクトレットの表面静電場による固体析出反応の制御
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2017 年年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀内尚紘, 野崎浩佑, 中村美穂, 永井亜希子, 山下仁大
2. 発表標題 カルボン酸を用いた板状水酸アパタイトの合成
3. 学会等名 無機マテリアル学会第 134 回学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村美穂, 米山祥平, 吉田直哉, 大倉利典, 山下仁大
2. 発表標題 分極ゼオライトの電気特性評価
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2018年年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚啓介, 堀内尚紘, 野崎浩佑, 中村美穂, 永井亜希子, 山下仁大
2. 発表標題 水酸アパタイトエレクトレットの特性に与える焼結条件の影響
3. 学会等名 日本セラミックス協会 第30回秋季シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下仁大
2. 発表標題 ポーリングアパタイトの開発
3. 学会等名 日本セラミックス協会 第30回秋季シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamashita K
2. 発表標題 Surface Science and Biocompatibility of Electrically Polarized Bioceramics
3. 学会等名 The 9th International Symposium on Inorganic Phosphate Materials (ISIPM-9) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakamura M
2. 発表標題 Osteocyte-Mediated Osteoclastogenesis Stimulated by Carbonate Apatite
3. 学会等名 The 28th Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Bioceramics 28) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中村美穂, 平体留美, 田熊孝子, Hentunen T, Salonen J, Tuukkanen J, 山下仁大.
2. 発表標題 破骨細胞吸収特性に対するアパタイトの炭酸含有量の影響
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 遠藤敬幸, 野崎浩佑, 堀内尚紘, 橋本和明, 山下仁大, 永井亜希子
2. 発表標題 溶解性を制御するナトリウムイオン固溶 型リン酸三カルシウムを用いた分極バイオセラミックスの開発
3. 学会等名 第 20 回生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 野副菜摘, 堀内尚紘, 野崎浩佑, 橋本和明, 山下仁大, 永井亜希子
2. 発表標題 細胞足場材料のためのハイドロキシアパタイト薄膜作成
3. 学会等名 第20回生体関連セラミックス討論会 .12.02
4. 発表年 2016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 分担者	野崎 浩佑 (Nozaki Kosuke) (00507767)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	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	永井 亜希子 (Nagai Akiko) (40360599)	愛知学院大学・歯学部・准教授 (33902)	
研究分担者	中村 美穂 (Nakamura Miho) (40401385)	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・非常勤講師 (12602)	
研究分担者	堀内 尚紘 (Horiuchi Naohiro) (90598195)	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教 (12602)	削除：2019年1月10日