

令和元年5月27日現在

機関番号：13903

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K14403

研究課題名(和文) ピエゾ電気により骨形成を促すバイオマテリアルの設計

研究課題名(英文) Preparation of novel piezoelectric biomaterials enhancing bone regeneration

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：機械的延伸性に優れるポリヒドロキシアルカノエート(PHA)に圧電性ニオブ酸ナトリウムカリウム(NKN)結晶粒子を複合し、日常生活内での運動により生体内に埋入した材料に応力がかかることで帯電し骨形成を促すしくみを構築することを目的とした。  
電界紡糸法により得たPHA不織布の繊維表面にNKNを埋め込む方法を新たに開発した。この不織布を積層化することで、機械的性質に優れ、ヒト歩行時の周波数(2～3Hz)で160 mVを発生する、圧電性生体材料が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでほとんどの骨修復材料は無機イオン溶出やタンパク質などの機能を利用する等の化学的作用に基づいていたが、本課題の生体内埋入型複合材料は、骨形成に圧電作用を利用した電氣的性質に基づく新たなバイオマテリアル設計手法を提案する点において、学術上極めて重要である。得られる材料は新たな臨床応用例を生み、高齢者医療への重要な貢献を果たすと期待される。

研究成果の概要(英文)：An objective in the present work is to prepare new biomaterials enhancing bone regeneration by piezoelectricity generated around them in our daily life. The concept of the materials is composites consisting of piezoelectric sodium potassium niobate (NKN) particles with polyhydroxyalkanoate (PHA) showing excellent mechanical flexibility and extensibility. A novel method has been developed successfully to embed NKN particles around the surface of PHA fibers obtained by an electrospinning method. The materials obtained by laminating the composite non-wovens showed excellent mechanical properties and generated relatively high voltage of ~160 mV under vibration at frequencies, 2 to 3 Hz, in human walking.

研究分野：無機材料工学、生体材料学

キーワード：バイオマテリアル 骨形成 ピエゾ電気 複合材料 セラミック粒子 ニオブ酸カリウム ポリヒドロキシアルカノエート 不織布

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会において骨機能の低下に対応するため、生体活性(ここでは、骨と癒着あるいは骨形成を促進する機能と定義)骨充填材への要求は益々高くなっており、いかなる形状にも対応できる柔軟性と延伸性が望まれている。

高い延伸性を示す生分解性材料として、ポリ(3-ヒドロキシブチレート/4-ヒドロキシブチレート) P(3HB-co-4HB)がある。筆者らはこれを電界紡糸により不織布に成形し、賦形性を付与することに成功した。P(3HB-co-4HB)は生分解が穏やかに進行するので生体への炎症などの影響が少ない。

分極処理したチタニアや水酸アパタイトセラミックス表面では骨形成が促進されることや、ポリマー表面を帯電させると細胞接着性が向上し骨再生を促進すること(Nakiri *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys., 44, 7119 (2005))が報告されている。これらの材料表面を帯電させる方法は、化学的な材料特性の劣化が少ない。

これらを踏まえて、賦形性と生体活性を兼ね備えたバイオマテリアルを設計するにあたり、P(3HB-co-4HB)に圧電性セラミック粒子を分散した複合材料が有望と着想した。P(3HB-co-4HB)が容易に変形できる利点を活かし、(i)生体への埋入時に引張・圧縮することでポリマー中の分散粒子にかかる応力、(ii)患者のリハビリ時や通常の生活の際に材料にかかる応力によりピエゾ電気を誘起し、これを骨形成に有利に働かせようとするものである。

## 2. 研究の目的

生体親和性と延伸性を確保し効果的にピエゾ電気を発生させる素材の合成を目的とする。圧電性セラミック粒子として、ニオブ酸ナトリウムカリウム系結晶(NKN)を採り上げ、高延伸性P(3HB-co-4HB)との界面の結合性を向上させる複合化方法を検討する。

## 3. 研究の方法

本研究は、P(3HB-co-4HB)に圧電性NKNセラミック粒子を分散することで、通常の生活の中で、生体内に埋入した材料に応力がかかることにより帯電する効果を引き出し、骨形成を促す新しいバイオマテリアル(人工骨)を創出しようとするものである。

まず、NKN粒子をP(3HB-co-4HB)との複合化に向けて最適化し、これをP(3HB-co-4HB)に分散させた複合体を作製する。  
圧電性の評価から、ポリマー種、NKN粒子サイズと含有量を決定する。  
さらに、NKN粒子表面の改質によりポリマーとの親和性を高め、これと複合化した材料が高い圧電性を示すかを検証する。  
可能であれば、細胞培養と小動物実験を行い生体親和性を判断する。

## 4. 研究成果

組成の異なるP(3HB-co-4HB)単体の機械的、熱的、電気的特性を評価したところ、P(3HB-co-4HB)は共重合された4HB含有率によってその機械的、熱的特性および誘電率が変化した。P(3HB-co-4HB)は絶縁体であることがわかった。圧電性はポリ乳酸PLLAと比較して非常に小さく、単体での使用による骨再生促進は困難であることが示唆された。

次に、NKNを通常の焼結法により作製した。スプレードライ法を用いることで、図1に示すような比較的凝集の少ない粒子(1~3 $\mu$ m)を得ることができた。NKNをP(3HB-co-4HB)と複合化し、その延伸性および圧電性を評価した。NKN/P(3HB-co-4HB)複合フィルムは、厚さ方向の荷重に対して、7 vol %以上のNKNを添加することでPLLAよりも優れた圧電性を示した。一方、長辺方向の荷重に対しては7 vol %のNKNにてPLLAと同程度であり、11 vol %添加することでPLLAの約20倍の値が得られた。また11 vol %のNKNを添加した試料において、破断伸びは約700%を維持していたことより、この試料は延伸性および圧電性に優れた試料であることが示唆された。

続いて、医学現場では様々な形状に変形して用いることを考え、エレクトロスピニング法を用いてNKN/P(3HB-co-4HB)複合不織布を作製した。その圧電性をフィルム試料と比較し、効果的に圧電性を発現するための最適構造を検討した。

厚さ方向の荷重に対して、不織布ではフィルムよりも高い圧電性を示した。不織布の方が柔軟であるため、より大きく変位したためと考えられた。不織布試料は表面および繊維内部に均

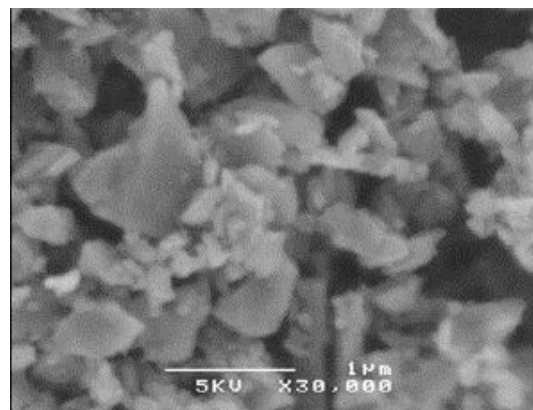


図1. 今回作製したNKN粒子のSEM写真

一に NKN 粒子が分散しており、一方でフィルム試料は NKN 粒子が底面側の表面に多く存在した構造となっていたため、より高い値が得られた。

しかし、不織布の長辺方向の荷重に対する発電量は、フィルムと比較して非常に低い値を示した。不織布は気孔率が高く、フィルムと比較して実質試料体積が小さいこと、および不織布のゆるみによって繊維が伸縮しなかった可能性が考えられた。また、不織布においては振動方向に配向した繊維のみが伸縮し、圧電性に寄与したことが予想される。その他の繊維は伸縮せずに振動方向に配向するのみであり、圧電性に寄与しなかったことで発電量はフィルムと比較して小さい値になったと考えられる。繊維の合着部分を増加させるなど、より荷重の加わりやすい構造とすることで圧電性が向上すると考えられた。

そこで、新たに摩擦帯電 (TC) 法を考案し、これを用いて静電的に PHA 繊維表面に NKN を付着させ、さらにポリマーの軟化が始まる温度付近で熱処理することで、表面に NKN 粒子の一部が埋め込まれた状態を作ることによって成功した。図 2 は、PHA 繊維表面に NKN が埋め込まれた試料の SEM 写真である。この試料では NKN 含有量は 30wt% と見積もられた。機械的曲げ応力がかかってても NKN 粒子が脱落することはなかった。

NKN 粒子添加量や熱処理温度を変化させることで、NKN 粒子固定量や合着面積が変化し、圧電性は変化した。ヒト歩行時の周波数領域で発生電圧を調べたところ、図 3 に示すように、周波数の 2 ~ 3 Hz の振動で 100 mV 以上の値が得られた。

さらに、NKN/PHA 不織布と PHA 不織布をホットプレスにより積層化し、その機械的引張特性や圧電性を評価した。

単層の NKN/PHA 不織布と比較して、機械的性質、圧電性とも大幅に向上した。不織布中の繊維同士を適所で合着させることで、機械的特性や圧電性を向上させることができた。圧電定数  $d_{33}$  0.6 pC/N、静電容量 40 pF、比誘電率 1.45、誘電損失 3.1%であった。2 Hz の振動で発生電圧 160 mV が得られた。これは PLLA の約 2 ~ 3 倍であり、圧電性による骨形成促進が十分に期待される。

細胞培養と小動物実験を当初計画したが、これら実験のプロトコル作成を練りあげた段階である。今後これに従って生体親和性の評価を続ける予定である。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

- (1) Oriented siloxane-containing vaterite/poly(lactic acid) composite scaffolds for controlling osteoblast alignment and proliferation

Sungho Lee, Yuriko Kiyokane, Toshihiro Kasuga, Takayoshi Nakano  
Journal of Asian Ceramic Societies, **7**, 228-237 (2019). 【査読あり】  
DOI: 10.1080/21870764.2019.1599528

- (2) Development of bifunctional oriented bioactive glass/poly(lactic acid) composite scaffolds to control osteoblast alignment and proliferation

Sungho Lee, Aira Matsugaki, Toshihiro Kasuga, Takayoshi Nakano  
Journal of Biomedical Materials Research Part A: **107A**, 1031-1041 (2019). 【査読あり】  
DOI: 10.1002/jbm.a.36619

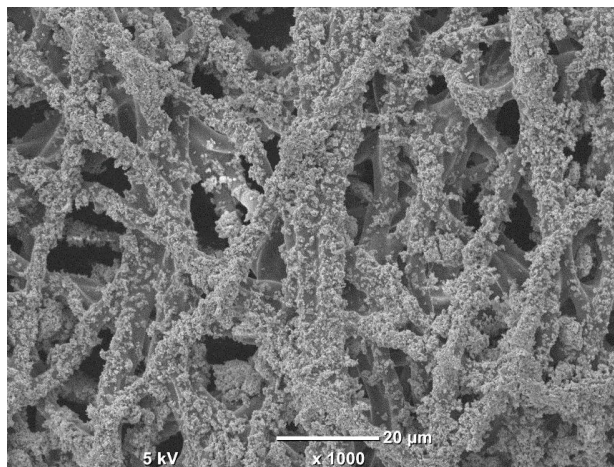


図 2 . エレクトロスピンングにより得られた PHA 繊維表面に NKN 粒子を摩擦帯電により付着させ熱処理により埋め込んだ試料の SEM 写真

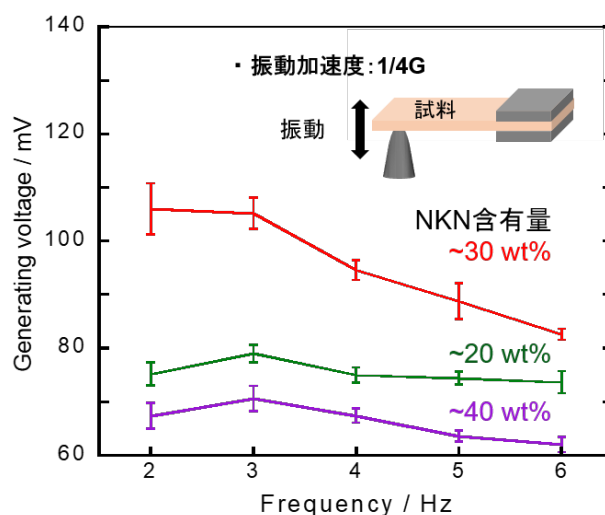


図 3 . PHA 繊維表面に NKN 粒子を埋め込んだ試料 (不織布) の発生電圧 (試料の厚さ方向に振動させた場合)

- (3) Preparation of calcium phosphate glasses containing Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub> and TiO<sub>2</sub>  
Patricia Suemi Sato, Hirotaka Maeda, Akiko Obata, Toshihiro Kasuga  
Key Engineering Materials, **782**, 47-52 (2018). 【査読あり】  
DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.782.47

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) 圧電性セラミック粒子を埋め込んだ生体用不織布の作製  
速水康平、前田浩孝、小幡亜希子、柿本健一、春日敏宏  
日本セラミックス協会 2019 年年会  
2019 年 3 月 26 日

- (2) ニオブ酸ナトリウムカリウム-ポリハイドロキシアルカノエート複合体の作製  
速水康平、藤田雄紀、前田浩孝、小幡亜希子、柿本健一、春日敏宏  
日本セラミックス協会東海支部学術研究発表会  
2018 年 12 月 15 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：平田 仁

ローマ字氏名：(HIRATA, Hitoshi)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：予防早期医療創成センター (医)

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：80173243

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、研究者個人に帰属されます。