

平成21年4月30日現在

研究種目：基盤研究（A）  
研究期間：2006～2009  
課題番号：18201021  
研究課題名（和文）人工関節のための新規生体材料であるカーボンナノチューブ・セラミックス複合体の開発  
研究課題名（英文）Development of carbon nanotube/ceramic composites: new biomaterials for artificial joint  
研究代表者  
齋藤 直人（SAITO NAOTO）  
信州大学・医学部・教授  
研究者番号：80283258

研究分野：生体材料学

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学・ナノ材料・ナノバイオサイエンス

キーワード：カーボンナノチューブ，セラミックス，複合体，生体材料，人工関節

### 1. 研究計画の概要

現在、人工関節の摺動面に使用されているセラミックスはアルミナとジルコニアの2種類であり、それぞれに大きな問題がある。アルミナは製品精度が高く生体内で安定しているが、強度が低く破損する危険性がある。一方、ジルコニアはアルミナに比べて強度が高い利点があるが、製品精度が低く生体内で不安定になる欠点がある。これらの欠点を克服し、製品精度が高く生体内で安定しており、しかも強度がきわめて高い新規セラミックスが開発されれば理想的である。本研究では、アルミナのもつ利点を保ちながら強度を向上させることを目的として、強化材であるカーボンナノチューブ（CNT）を母材であるアルミナと複合させた全く新しい生体材料であるCNT・アルミナ複合体を開発する。また、CNTとセラミックスの複合体を生体材料として用いるために、CNTそのものとその複合体の生体適合性を評価する。特に人工関節は骨と接する生体材料であるため、骨組織反応を詳細に評価する。これは人工関節にとどまらず、今後急速に進展すると予想されるCNTを生体材料に応用する研究の基盤となる研究である。

### 2. 研究の進捗状況

(1) 素材研究 ①素材の試作 新しい分散技術によりCNTとセラミックスの均一混合を改善し、高度に緻密化した複合体を得た。また、最適なCNTの形状、表面処理などを検討した。②機械的特性評価 作製した複合体について、機械的特性の改善度を評価し、フィードバックしてより優れた素材を探索した。破壊靱性はコントロールに対して最大

で約69%向上した。

(2) 生体材料の機能評価 ①摺動特性評価 CNTとセラミックスの複合体について、磨耗量の減少と結晶の脱粒減少を検討した。②デバイス評価 CNTとセラミックスの複合体の相安定性を評価した。また、破断面や磨耗面の形状評価から、最適なCNTの形状を探索した。

(3) 生体適合性の研究 ①生体反応評価 動物皮下埋め込み試験：これまでに短期・中期評価を行い、CNT単独で生体親和性がきわめて良好で、生体内で高度な炎症反応を惹起しないことを示した。磨耗粉皮下埋め込み試験：人工関節において重要な問題である擬似磨耗粉を作成し、試験動物への埋め込みを実施した。②骨組織反応評価 動物骨内埋め込み試験：これまでに短期・中期評価を行い、良好な結果を得た。また、複合体の骨への埋め込みを実施した。磨耗粉骨内埋め込み試験：擬似磨耗粉を作成し、骨への埋め込みを実施した。③細胞反応評価 CNTおよびその複合体に対する細胞反応を様々な培養細胞を用いて評価した。細胞毒性試験を適切なコントロールと比較して実施した。また、生体反応として重要なマクロファージに対する反応もサイトカイン放出を中心に評価を行った。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している  
(理由)

CNTとセラミックスの複合体は試行錯誤を繰り返しながら、均一混合や表面処理など改善されてきた。機械的特性は未だ不十分であ

るが、向上が期待できる。生体適合性は短・中期評価が終わり、現時点では良好である。細胞反応評価も手技が構築され、新規知見が出て数編の論文発表を行った。

#### 4. 今後の研究の推進方策

(1) 素材研究 ①素材の試作 新しい分散技術を改良してCNTとセラミックスの均一混合をさらに向上させる。最適なCNTの形状、表面処理などが明らかになってきたが、複合体を安定して作成し、製品レベルを達成する。②機械的特性評価 CNTの均一混合が高度なレベルにまで達成した複合体について、機械的特性の改善度を評価し、強度と破壊靱性を向上させた製品レベルを実証する。

(2) 生体材料の機能評価 ①摺動特性評価 これまでに検討してきた最適なCNTとセラミックスの複合体について、磨耗量の減少と結晶の脱粒減少を最終評価する。②デバイス評価 最適なCNTとセラミックスの複合体の相安定性を最終評価する。また、破断面や磨耗面の形状評価から、最適なCNTの形状を決定する。

(3) 生体適合性の研究 ①生体反応評価 動物皮下埋め込み試験：今年度はすでに埋め込みが行われている動物を用いて、長期評価を行う。磨耗粉皮下埋め込み試験：これまでに人工関節において重要な問題である擬似磨耗粉を作成し、試験動物への埋め込みを実施したので今年度はその動物の評価を行う。②骨組織反応評価 動物骨内埋め込み試験：今年度はすでに埋め込みが実施されている動物を用いて、長期評価を行う。また、複合体の骨への埋め込みを実施しており、取り出してその骨親和性を評価する。磨耗粉骨内埋め込み試験：CNT複合により擬似磨耗粉が骨に及ぼす作用を評価する。③細胞反応評価 細胞毒性試験を適切なコントロールと比較して実施する。特に線維芽細胞、骨芽細胞、破骨細胞に対する反応が明らかになってきたため、最終的な評価が可能である。また、生体反応として重要なマクロファージに対する反応もサイトカイン放出を中心に最終的な評価を行う。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

① Saito N, Usui Y, Aoki K, Narita N, Shimizu M, Hara K, Ogiwara N, Nakamura K, Ishigaki N, Kato H, Taruta S, Endo M. Carbon nanotubes: Biomaterial applications. Chem Soc Rev. (in press) 査読有

② Aoki K, Usui Y, Narita N, Ogiwara N,

Ishigaki N, Nakamura K, Kato H, Sano K, Ogiwara N, Kametani K, Kim C, Taruta S, Kim YA, Endo M, Saito N. A Thin Carbon Fiber Web as a Scaffold for Bone Tissue Regeneration. Small. (in press) 査読有

③ Narita N, Kobayashi Y, Nakamura H, Maeda K, Ishihara A, Mizoguchi T, Usui Y, Aoki K, Simizu M, Kato H, Ozawa H, Udagawa N, Endo M, Takahashi N, Saito N. Multi-walled carbon nanotubes specifically inhibit osteoclast differentiation and function. Nano Lett 9(4): 1406-1413, 2009. 査読有

④ Saito N, Usui Y, Aoki K, Narita N, Shimizu M, Ogiwara N, Nakamura K, Ishigaki N, Kato H, Taruta S, Endo M. Carbon nanotubes for biomaterials in contact with bone. Curr Med Chem 15(5): 523-527, 2008. 査読有

⑤ Usui Y, Aoki K, Narita N, Murakami N, Nakamura I, Nakamura K, Ishigaki N, Yamazaki H, Horiuchi H, Kato H, Taruta S, Kim YA, Endo M, Saito N. Carbon nanotubes with high bone-tissue compatibility and bone-formation acceleration effect. Small 4(2): 240-246, 2008. 査読有

[学会発表] (計 30 件)

[図書] (計 1 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

[その他]

新聞掲載：信濃毎日新聞 (2008. 2. 21) 1面  
「カーボンナノチューブ骨の再生促進を確認」