

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：17104

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04471

研究課題名(和文)細胞応答へ寄与するケイ素化合物構造特定への挑戦と新規再生足場材料への展開

研究課題名(英文) Specification of Si(IV) species structure to cellular response for new tissue engineering scaffolds

研究代表者

城崎 由紀 (SHIROSAKI, YUKI)

九州工業大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：40533956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,650,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体必須微量元素であるケイ素の重合構造に着目し、ケイ素化合物が組織再生に及ぼす影響を複合体からの溶出物と細胞応答性の関係から明らかにした。これまでのケイ酸イオン濃度の影響だけではなく、溶出物のシロキサン結合(-Si-O-Si-)の重合状態や、有機官能基の存在が骨芽細胞、神経細胞、骨髄間質細胞の増殖に影響することを明らかにした。また、ケイ素化学種が細胞内に取り込まれていなくても、各種細胞に影響を与えることも分かった。さらに、細胞種によって、その影響の有無が異なることも明確になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ケイ素は、ケイ酸として鉱物や土壌中に極めて大量に存在する元素であり、生体にとっても必須微量元素の一つである。これまでの多くの研究から、ケイ酸やケイ素化合物が生体組織や各種細胞応答に影響を及ぼすことが報告され、細胞応答性とケイ素濃度が関連付けられてきた。本研究では、ケイ素周囲の構造と細胞応答性に着目することにより、その構造の違いが細胞応答性に影響があること、また細胞種によってその影響は異なることを明らかにした。さらに、抗菌薬担持薄膜や神経再生ヒドロゲルの創製へと応用展開し、ケイ素化合物の生体材料への利用価値をこれまでとは異なる視点で明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Many studies have been reported on osteoblast compatibility and bone regeneration using composites and hybrids, including silica or siloxane units. However, it is not clear the structure of molecules involving silicon atoms that has a more effective role in the cell activity and their mechanisms of cell activation. In this study, we prepared hybrid materials from chitosan and different types of alkoxysilane and investigated the structures of the silicon-containing species dissolved from each hybrid and their effect on the proliferation of nerve cells.

研究分野：生体材料化学

キーワード：ケイ素 有機-無機複合体 分解性材料 組織再生足場材料

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ケイ素 (Si) は、ケイ酸 $[\text{SiO}_x(\text{OH})_{4-2x}]_n$ として鉱物や土壤中に極めて大量に存在する元素であるが、ヒト血漿内には、可溶性のケイ酸の形で通常約 0.5 mg/L 含まれている (図 1)。1970 年代頃から各器官におけるケイ素、つまりケイ酸の存在が明らかにされ (Carlisle, *Science*, 1972 他), 特に骨置換を目的とした生体活性シリケートガラス (バイオガラス), ケイ酸塩あるいはケイ素置換ヒドロキシアパタイトを用いた研究によって、その生化学的作用が明らかにされてきた (Hench, *Calcif Tissue Int* 2000 他)。例えば、ケイ酸ナトリウムを培地中に添加し、ヒト間葉系幹細胞 (hMSCs) を培養した研究では、1~25 μM の濃度において、骨分化マーカーであるアルカリフォスファターゼ (ALP) やオステオカルシン (OC), タイプ I

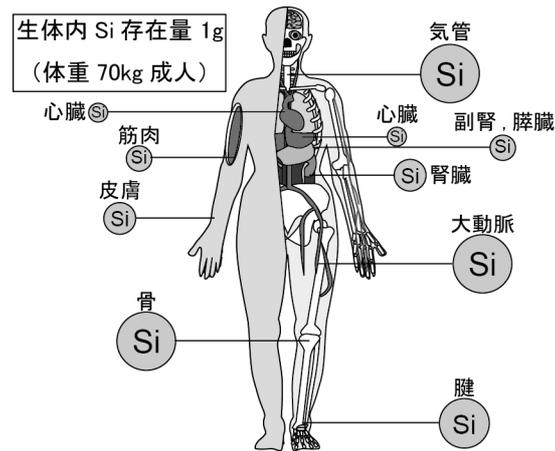


図 1 生体内のケイ素存在量の関係。円が大きいほど存在量が高いことを示す。骨や腱といった結合組織において存在量が高く (20 ppm 程度) なる。

コラーゲン等の発現量を高めることが報告されている (Costa-Rodrigues, *Stem Cells, Int* 2016)。バイオガラスからの溶出物を用いた実験においても、培地中のケイ素濃度が 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の際にインシュリン様成長因子 II (IGF-II) や細胞外基質の遺伝子発現が高く、石灰化因子を必要としない細胞による石灰化が報告されている (Xynos, *J Biomed Mater Res* 2001)。

一方、申請者らをはじめとするいくつかのグループによって、有機ケイ素化合物を出発原料とした、シリケート、シロキサン-生分解性高分子複合体が新しい組織再生足場材料として提案されてきた (Shirosaki, *Biomaterials*, 2005, Jones, *Acta Biomater*, 2015 他)。この場合、複合体内にはシロキサン結合 (Si-O-Si) やシラノール基 (Si-OH) が存在している。またその重合度や有機高分子と結合する有機官能基の量によって、複合体の分解性や機械的特性を制御可能である。これら複合体表面においても骨芽細胞は良好な細胞増殖および分化活性を示し、周辺組織の再生を促進するといった動物実験の結果から、複合体内あるいは分解に伴って溶出するケイ素化合物が組織再生を促進する効果を持つことは間違いない。

最近では、皮膚組織といった軟組織の再生にも有機ケイ素化合物が有効であると報告されている (Deglesne, *Med Dev Evid Res* 2018)。このようにケイ酸やケイ素化合物が生体組織や各種細胞応答に影響を及ぼすことが数多く報告されてきたが、細胞応答性とケイ素濃度を関連付けるに留まり、その構造との関係は未だよく分かってはいない。

本研究課題を通して問うのは「どの様な構造のケイ素化合物であっても組織再生を促進するのか?」と「ケイ素化合物はどのような機構で細胞応答に影響を及ぼすのか?」ということである。ケイ酸が生体組織、特に骨組織において重要な役割を持つという研究結果から (Henstock, *Acta Biomater*, 2015 他), 多くの研究者達がケイ素化合物と生分解性材料を複合化した生体組織足場材料の開発を試みてきた (Jones, *Acta Biomater*, 2015 他)。複合体内のケイ素周囲の重合構造は固体核磁気共鳴法 (固体 NMR) によって明らかにされ、その構造と複合体の生体内分解性や機械的強度との関係が議論されてきた。さらに、これら複合体に関しても分解後に溶出したケイ素濃度と細胞応答性に関して、0.075 mM から 7.2 mM の範囲で骨芽細胞に有効であると報告されている。

しかし、ケイ素濃度のみで細胞応答性の機構を議論している限り、シロキサン構造を有する足場材料に関して新しい材料設計指針を打ち立てることはできない。また、複合体から溶出したケイ素化合物は、ケイ素周囲の構造がケイ酸とは異なり、その重合状態も種々多様で、ケイ酸と同様の機構で細胞と相互作用しているとは言えない。これまでに、申請者らは出発原料のケイ素化学種が異なると、ケイ素濃度が同一であっても、細胞が異なる挙動を取ることを見出しており (Shirosaki, *J Ceram Soc Jpn* 2010 他), 長年この疑問を解決する為の研究を進めている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、生体必須微量元素であるケイ素の重合構造に着目し、ケイ素化合物が組織再生に及ぼす影響を体系化し、材料設計に有効利用することである。これまでにケイ酸イオンが骨組織再生を誘起することは提起されてきた。しかし、濃度の影響を議論するに留まっており、ケイ

酸の重合やその他ケイ素化合物のシロキサン結合 (-Si-O-Si-) の重合状態や、有機官能基の存在の影響等は分かっていない。さらに、神経や皮膚などの軟組織再生にもケイ素化合物が有効であるという報告はあるが、これら組織の修復とケイ素の構造は議論されていない。一方、ケイ酸以外のケイ素化学種が細胞内に取り込まれているのか、あるいは表面で作用しているのか、その詳細も明らかでない。そこで本申請では、異なる構造のケイ素化合物を有する有機-無機複合体から溶出した可溶性ケイ素化合物に着目し、飛行時間型質量分析法 (TOF-MS) を用いてその構造を特定する。固体 NMR によって決定した複合体内の構造と溶出したケイ素化合物の構造とを関連づける。さらにこの可溶性ケイ素化合物を含む培地中で各種細胞を培養し、細胞応答性に関する可溶性ケイ素化合物の構造を決定する。

3. 研究の方法

(1) キトサン-シロキサン複合体緻密膜の作製

キトサンを酢酸水溶液に溶解させ、酢酸水溶液中で加水分解させた 3-グリシドキシプロピルトリメトキシシラン (GPTMS), 3-グリシドキシプロピルジメトキシメチルシラン (GPDMS), テトラエトキシシラン (TEOS), トリメトキシシランアルデヒド (TMSA) をそれぞれキトサン 1 ユニットに対してモル比で 0.5 の割合で加え混合した。これをポリプロピレン製のケースに流し込み、ゲル化後に乾燥させ緻密膜を得た。水酸化ナトリウム水溶液、純水で洗浄した後、乾燥させ試料とした。

(2) 複合体緻密膜のキャラクタリゼーション

固体核磁気共鳴分光法測定は、Agilent DD2 500 MHz NMR 分光計により測定した。 $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CP-MAS NMR は、 $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ 交差分極 (CP)-MAS NMR は、 ^1H についてはパルス長 ($\pi/2$ パルス角) 2.8 μ 秒、接触時間 500 μ 秒、待ち時間 10 秒で、 ^1H および ^{13}C についてそれぞれ 499.76 および 125.66 MHz の共鳴周波数で行った。ケミカルシフトは、外部標準としてアダマンタン ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$) を用い 38.52 ppm に合わせることでテトラメチルシラン (TMS) 基準とした。 $^1\text{H} \rightarrow ^{29}\text{Si}$ CP-MAS NMR は、 ^1H についてはパルス長 ($\pi/2$ パルス角) 3.6 μ 秒、接触時間 5 m 秒、待ち時間 5 秒で、 ^1H および ^{29}Si についてそれぞれ 499.76 および 99.29 MHz の共鳴周波数で行った。ケミカルシフトは、外部標準としてポリジメチルシラン (PDMS) を用い -34.44 ppm に合わせることで TMS 基準とした。得られたスペクトルを Igor プログラムによりガウス関数を用いて最小二乗法によるピーク分離を行った。

(3) 抽出液の作製およびキャラクタリゼーション

中和・洗浄・乾燥させた緻密膜をパンチングし、エチレンオキサイド滅菌 (カポックス濃度 20%, 温度 45°C, 湿度 50%, 3 時間, 株式会社ステリテック, 埼玉, 日本) した。これを超純水中に浸漬し、37°C で 1 週間静置した。得られた抽出液中の Si 濃度を高周波誘導結合プラズマ発光分光装置で測定した。また、飛行時間型質量分析計で測定し、抽出液中の抽出物の分子量を定量した。

(4) 抽出液含有培地を用いた細胞培養およびキャラクタリゼーション

培地中のケイ素濃度が所定の濃度になるように抽出溶液を通常培地に加えた。ヒト骨肉腫由来骨芽細胞様細胞 MG63, ヒト由来骨髄間質細胞 BSc, ラットシュワン細胞由来神経細胞 RT4-D6P2T を抽出液含有培地中で培養した。細胞増殖評価は MTT assay を用いて行った。ギムザ染色あるいは蛍光染色後、倒立型リサーチ顕微鏡にて細胞形態を観察した。ImageJ を用いて細胞周囲長, 細胞最大直径, 細胞接着面積を計測し, 真円度と細長さを計算した。細胞毒性評価には Viability/Cytotoxicity Multiplex Assay Kit を用いた。細胞周期の評価は Cell-Clock Standard Assay Kit を用いて行なった。細胞内総タンパク量は Micro BCA protein Assay kit を使用した。MG63 細胞に関しては, ALP 活性も評価した。得られたデータは, 分散分析 (ANOVA) および Turkey の範囲 (honestly significant difference : HSD) 検定を用いて統計的に分析し, P 値が 0.05 未満の場合, 統計的に有意であるとした。

(5) 抗菌薬を含むキトサンナノファイバー薄膜の創製とキャラクタリゼーション

酢酸中で加水分解後の GPTMS とバシトラシン亜鉛 (BZ) を 0.2 w/v% キトサンナノファイバー分散液に加え攪拌した。この溶液を吸引ろ過し, 乾燥させ薄膜を得た。試料の表面形態は電界放出型走査電子顕微鏡にて観察した。試料中の残存アミノ基の量はニンヒドリン反応を用いて調べた。試料の局所構造解析を固体核磁気共鳴分光法 (NMR), 試料表面の元素分析と結合状態の確認を X 線光電子分光法 (XPS) により行った。黄色ブドウ球菌に対する抗菌特性をディスク拡散法で調べ, 線維芽細胞 L929 に対する細胞毒性を MTT assay で調べた。

(6) 神経再生用キトサンヒドロゲルの創製とキャラクタリゼーション

キトサンに対してモル比 1 : 0.5 の GPTMS, モル比 1 : 0.1, 1 : 0.05, 1 : 0.01, 1 : 0.005 の TMSA を, キトサン塩酸塩水溶液に加え混合した。得られた溶液をとグリセロリン酸 (GP) 水溶液を攪拌混合し 37°C でゲル化させた。ゲル表面で RT4-D6P2T 細胞を培養し, 蛍光染色により細胞の増殖を評価した。

4. 研究成果

(1) 複合体の微細構造と抽出溶液中のケイ素含有分子構造

¹³C CP-MAS NMR スペクトル中に GPTMS と GPDMS のエポキシ基由来のピークは検出されなかったことから複合体緻密膜中でエポキシ基は開環しキトサンと結合していると考えられる。また, ²⁹Si CP-MAS NMR 測定の結果より, 加水分解によって生じたシラノール基は縮合していた。キトサンと GPTMS や GPDMS のキトサンとアルコキシシラン間の結合度には大きな差はなかったことからアミノ基とエポキシ基間の反応は同程度であると考えられる。GPTMS および GPDMS 由来の複合体による抽出液では, 抽出物の分子量は似たようなものとなった。一方, TEOS 由来の複合体による抽出液では, 単量体から四量体までのケイ素化学種が溶出していると予想される TOF-MS スペクトルを得た。

(2) 複合体から溶出したケイ素を含む化合物に対する MG63 細胞の応答性

培養 1 日目の形態観察と細胞数の結果から, 培地中のケイ素化学種の構造は MG63 の接着には影響しないと考えられた。細胞増殖挙動の結果より, ケイ素濃度 300 μM において全ての系で通常培地よりも低い細胞増殖を示した。TEOS 由来の複合体からの抽出液を用いた系では, ケイ素濃度 50 μM であっても, その増殖は抑制された。これは, TEOS 由来の系では, 他の 2 つと比較して抽出液中に分子量が低い分子 (m/z < 100) が多く存在していた。これらは細胞膜を容易に透過し, 細胞核に取り込まれ, 細胞増殖を抑制したと考えられる。細胞膜にあるナトリウム重炭酸共輸送体の大きさは 0.3 nm 以下であり, TEOS 由来の単量体のケイ素化合物は通り抜けることができるが, それより大きいケイ素化合物は通り抜けることができないため ChT05 の抽出液で細胞死を誘発したものと考える。一方, 分子量が比較的大きい (m/z > 100) 分子を含む GPTMS および GPDMS 由来の抽出溶液では, エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれアポトーシスを誘発したのではないかと考える。細胞周期の結果から, TEOS 由来の系において Runx2 の発現量が最大となる G1 期細胞の割合が他の二つの系より大きかった。これは TEOS 由来化合物が Runx2 の発現を抑制し, かつ DNA 損傷を起こし, その結果としてアポトーシスが誘発されたと考えられる裏付けとなる。ケイ素濃度 50 μM において ALP 活性の結果は各系間において有意な差は見られなかった。よって, ケイ素を含む化合物の構造は, ALP 活性よりも細胞増殖に大きく影響することが分かった。

(3) 複合体から溶出したケイ素を含む化合物に対する BSc の応答性

BSc においてもケイ素濃度 50 μM の抽出液を含む培養液を使用した。GPTMS 由来の抽出溶液において, 培養初期の細胞増殖は少し促進されたが, 分化活性等に大きな違いは観察されなかった。分化活性に影響をおよぼすケイ素濃度ではないと考えられるため, 今後高濃度での検討が必要となる。

(4) 複合体から溶出したケイ素を含む化合物に対する RT4-D6P2T の応答性

RT4-D6P2T においてもケイ素濃度 50 μM の抽出液を含む培養液を使用した。RT4-D6P2T の場合 MG63 の結果とは異なり, GPTMS および GPDMS 由来の抽出液によって細胞増殖が抑制された (図 2)。細胞形態は, 接着および増殖後も大きな違いは観察されなかった。5 日間培養後の上清培地中ケイ素濃度は GPDMS および TEOS の系で初期濃度からやや減少した。細胞内ケイ素量は GPTMS の系で Control よりも低い値を示した。オルトケイ酸の単量体が含まれていると考えられる TEOS の系で増殖は抑制されず, GPTMS や GPDMS 由来の単量体に近い分子が溶出している系では抑制されたことから, 神経細胞の増殖抑制はケイ素に結合している水酸基の数によるものでなく, シランカップリング剤の有機鎖によるものであると考えられる。骨芽細胞の場合, オルトケイ酸はナトリウム・重炭酸イオン

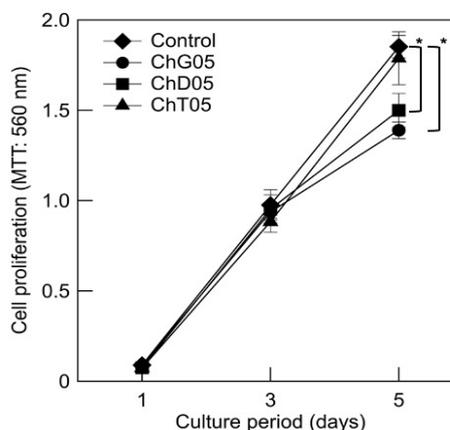


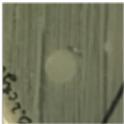
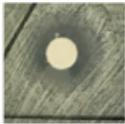
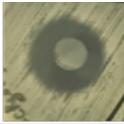
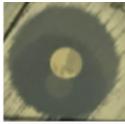
図 2 MTT assay による RT4-D6P2T 細胞増殖性 *p < 0.01 (Tukey HSD)

チャンネルを介して細胞内に取り込まれるという報告がある。しかし、神経細胞内のケイ素量の増加は観察されず、エンドサイトーシスやイオンチャンネルを介して細胞内にケイ素化合物は取り込まれていないと考えられる。しかし、培地中のケイ素濃度の減少から、複合体から溶出したケイ素化合物は細胞表面に吸着していると予想される。あるいは、細胞増殖の結果から、培地中の生体分子に何らかの影響を与えていることも予想される。TMSA の系では、抽出液中に含まれる分子は、培地中のケイ素濃度が 1 μM 以上で顕著に抑制された。TMSA と GPTMS はケイ素周囲のヒドロキシ基数は同じであり有機鎖が異なっている。一般に、グルタルアルデヒドのようなアルデヒド系は、そのモノマーが残存していると細胞毒性を示す。本研究では、キトサンと未反応の TMSA は出発原料組成および TOF-MS の結果から存在しない。よって、神経細胞の増殖を抑制したのはアルデヒド基が原因ではなく、TMSA のアルデヒド基とキトサンが結合している状態の構造が原因であると考えられる。

(5) GPTMS で架橋した抗菌薬担持キトサンナノファイバー薄膜の創製

GPTMS を添加して作製したキトサンナノファイバー薄膜は、膜厚約 100 nm、孔径が数百 nm 程の連通多孔構造を有していることが FE-SEM 観察により分かった。これはナノファイバー繊維が 2~5 本程度凝集し、乾燥過程で水の存在していた空間が孔となったと考えられる。ニンヒドリン試験の結果より GPTMS の添加量に伴い試料中のアミノ基残量が減少したことを確認した XPS N_{1s} の結果よりプロトン化されたアミノ基由来のピーク強度が減少し、キトサンナノファイバーのアミノ基と GPTMS のエポキシ基が反応したことによりできる $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ のピーク強度が増加した。 ^{29}Si CP-MAS NMR の結果より、 Nb_0/Si はどの組成であってもほぼ 2 であり、薄膜中のケイ素周囲の構造は GPTMS の添加量によらず一定で、ケイ素周囲の構造が $\text{T}^1:\text{T}^2:\text{T}^3=1:2:1$ に近い比率であった。これらの結果からキトサンナノファイバーのアミノ基と GPTMS のエポキシ基が反応し、さらに GPTMS のエポキシ基が加水分解・縮重合してファイバー同士が架橋されたことが分かった。この架橋によって湿潤環境下でも薄膜の形状が維持されたと考えられる。この架橋構造により、湿潤環境下でも薄膜は収縮や崩壊することなく、外観も変化しなかった。BZ の添加は薄膜の微細構造に影響を及ぼさなかった。このことから、BZ はキトサンナノファイバーや GPTMS と共有結合は形成せず、カルボキシ基やアミノ基を介して薄膜内に静電相互作用によって担持されていると考えられる。その為、BZ は容易に溶出し、その溶出量は BZ の添加量に伴って増加した。しかし、GPTMS の添加量によって BZ の徐放を抑制することは可能であった。GPTMS の添加量を増加させると導入されるシラノール基が増加するので、BZ のカルボキシ基やアミノ基との静電相互作用が増加し、その溶出が抑制されたと考えられる。黄色ブドウ球菌に対する抗菌特性は BZ の溶出量に伴った結果を示す (表 1)。BZ 溶出量が多いと、より高い抗菌特性を示した。また、線維芽細胞に対する細胞毒性試験では、ChG05B5 のみ細胞生存率が低下したが他の薄膜は細胞毒性を示さなかった。

表 1 BZ 溶出量と黄色ブドウ球菌に対する阻止円の様子

Sample	ChG05	ChG05B05	ChG05B1	ChG05B5
Released amount ($\mu\text{g}/\text{sample}$)	0	0.8	2.8	10.4
Image				
Inhibition zone (mm)	0	15 \pm 5	16 \pm 3	21 \pm 1

(6) GPTMS および TMSA で架橋したヒドロゲルの創製

TMSA 系の方が GPTMS 系よりもゲル化時間が速く、その時間は市販のマトリゲルと同程度だった。ニンヒドリン試験および XPS スペクトルより、キトサン塩酸塩のアミノ基と GPTMS, TMSA および GP との結合が確認された。キトサン表面 pH はどの組成でもゲル化直後では pH8.0 程度であったが PBS に 1 日浸漬すると pH7.0 程度となった。TMSA 添加量を増やすとゲル化時間を短縮できるが、RT4-D6P2T に対して細胞毒性を示すことが分かった。キトサン塩酸塩中のアミノ基に対して TMSA をモル比で 0.05 添加したヒドロゲル表面で、control と同程度の細胞増殖が見られた。それよりも添加量を少なくすると同様に細胞接着・増殖は観察されるが、7 日間の培養中に培地中でゲルが崩壊した。一方、GPTMS の系では細胞の有無を確認できなかった。細胞の接着は架橋に使用されていないキトサンの NH_3^+ と細胞との電荷的相互作用によるものであると考えられる。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kazutaka Kumamoto, Toshinari Maeda, Satoshi Hayakawa, Nurul Asyifah Binti Mustapha, Meng-Jiy Wang, Yuki Shirosaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Antibacterial chitosan nanofiber thin films with bacitracin zinc salt	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 1104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/polym13071104	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 Kosei Hattori, Satoshi Hayakawa, Yuki Shirosaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of the silicon-containing chemical species dissolved from chitosan-siloxane hybrids on nerve cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Sol-Gel Science and Technology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10971-022-05814-z	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11件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 服部晃世, 増田晃大, 城崎由紀
2. 発表標題 キトサン - シロキサン複合体分解物に対する骨芽細胞応答性
3. 学会等名 日本ソルゲル学会第17回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Shirosaki, Federica Fregnan, Luisa Muratori, Stefania Raimondo, Stefano Geuna,
2. 発表標題 The nerve cell responses to Si(IV) units structure released from chitosan-siloxane hybrids
3. 学会等名 The 13th Pacific Rim Conference of Ceramic Societies (PACRIM13) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosei Hattori, Yuki Shirosaki
2. 発表標題 Neuron cell responses toward degradation products derived from chitosan-siloxane hybrids
3. 学会等名 The 7th International Symposium on Applied Engineering and Sciences (SAES2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoya Hiura, Yuki Shirosaki
2. 発表標題 Osteoblastic cell activity in medium including silicon species
3. 学会等名 The 7th International Symposium on Applied Engineering and Sciences (SAES2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日浦知耶, 城崎由紀
2. 発表標題 キトサン - シロキサン複合体溶出物中のケイ素周囲の構造と骨芽細胞様細胞挙動
3. 学会等名 第23回生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日浦知耶, 城崎由紀
2. 発表標題 異なるケイ素化合物に対する骨芽細胞様細胞の応答性
3. 学会等名 日本女性科学者の会2019年度例会・新春シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部晃世, 城崎由紀, 早川聡
2. 発表標題 キトサン - シロキサン複合体から溶出したケイ素化合物の構造と神経細胞に対する影響
3. 学会等名 日本セラミックス協会第33回秋季シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 隈元和貴, 前田憲成, Nurul Asyfh Binti Mustapha, 城崎由紀, 早川聡
2. 発表標題 バントラシン亜鉛を担持した有機 - 無機複合体薄膜の創製
3. 学会等名 日本セラミックス協会第33回秋季シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazutaka Kumamoto, Toshinari Maeda, Nurul Asyfh Binti Mustapha, Satoshi Hayakawa, Yuki Shirosaki
2. 発表標題 Chemical structure and biological properties of organic-inorganic composite thin films
3. 学会等名 第58回セラミックス基礎科学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部晃世, 城崎由紀, 早川聡
2. 発表標題 キトサン - シロキサン複合体分解物のケイ素周囲構造による神経細胞増殖性への影響
3. 学会等名 日本ゾルゲル学会第19回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosei Hattori , Yuki Shirosaki , Satoshi Hayakawa
2. 発表標題 The nerve cell activity associated with the different structure surrounding silicon in the compounds released from chitosansiloxane hybrids
3. 学会等名 The 43rd Annual meeting of the Japanese Society for Biomaterials and The 8th Asian Biomaterials Congress (国際学会)
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
研究分担者	早川 聡 (HAYAKAWA SATOSHI) (20263618)	岡山大学・ヘルスシステム統合科学学域・教授 (15301)	

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			
イタリア	トリノ大学			
その他の国・地域	国立台科学技術大学			