

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19894

研究課題名（和文）人工骨用生体応答性材料の創製

研究課題名（英文）Development of bioresponsive materials for artificial bone

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） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、次世代の人工骨用バイオマテリアルとして「生体応答性材料」の概念に立脚して、骨芽細胞への分化マーカーとなるアルカリフォスファターゼ（ALP）への応答や、骨芽細胞への分化を促進するイオンの担持と溶出の制御について、生体外（in vitro）試験で検証した。チタン系材料の表面やジルコニア表面を、適切な条件を選択することで、リン酸チタンやリン酸ジルコニウムを形成させ、生体応答性セラミックスとすることに成功した。さらにそれらを有機修飾する技術を探査し、化合物中に生体微量元素、有機分子や蛍光物質の導入を行い、生体に対して状況に応じて応答する機能を持つ材料の可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工骨は、機能不全となった骨を修復するための医療機器である。これまで人工骨の素材としてリン酸カルシウム系セラミックスがあり、骨と結合する性質（骨結合性）を発現する生体活性材料として知られている。しかし、生体内の環境変化に応答する人工骨用素材は未開拓である。本研究課題では、人工骨用バイオマテリアルとして「生体応答性材料」の概念に立脚して、チタン系金属やジルコニアの表面を改質し、生体応答性セラミックスとして生体応答性人工骨を開拓することを目指した。本研究の成果は、材料の生体機能の発現に関して学術的に解明する意義を持つとともに、超高齢社会での医療技術の発展に寄与する社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：In this research project, based on the concept of "bio-responsive materials" as next-generation biomaterials for artificial bone, we verified the response to alkaline phosphatase (ALP), which is a marker for osteoblast differentiation, and the control of loading and elution of ions that promote osteoblast differentiation, through in vitro tests. Titanium phosphate and zirconium phosphate were successfully formed as bio-responsive ceramics on the surfaces of titanium-based materials and zirconia by selecting appropriate conditions. In addition, organic modification techniques were explored for phosphate compounds and introduced biological trace elements, organic molecules, and fluorescent substances into these compounds, demonstrating the possibility of materials with functions that respond to the body in response to the situation.

研究分野：生体材料学

キーワード：バイオマテリアル 生体応答性セラミックス 有機修飾リン酸塩 チタン ジルコニア 生体活性セラミックス ヒドロキシアパタイト

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

運動機能の不全は、患者の生活の質を低下させるだけでなく、介護者に大きな負担となる。骨は筋肉との連携により、運動を可能にする役割を果たす重要な臓器である。したがって、骨の機能回復は、生活の質の維持と向上に大きな社会的意義を持つ治療である。病気やけがで機能不全になった骨組織を再建するために、補填材が用いられることがある。人工材料で構成された骨補填材が人工骨であり、健常部位に侵襲を加える自家骨移植に比べ、供給量の心配ない骨再建の治療が多くの患者に行き渡る治療のための技術である。しかし、骨再生の促進や抗菌性などの生物学的機能において人工材料だけで自家骨と同じ能力を持つ材料は得られていない。

従来の人工骨用素材として利用されている HAp は、用いる骨組織と直接接し、強固な結合を作る生体活性材料である。新生骨が生体活性材料表面を足場として伝うように形成される現象は、骨伝導性と呼ばれるので、骨伝導性を示す表面を持つ生体活性材料に分類される。研究代表者は、骨伝導性を示す生体活性材料に関する一連の研究を通して、次世代の人工骨用バイオマテリアルを探索し、将来の人工骨用バイオマテリアルとして「生体応答性材料」の概念を提唱している。生体応答性材料は、体内での環境の変化に応じた薬剤徐放や自己修復といった応答性を持つ素材の概念である。これまでえに、リン酸エステルのカルシウム化合物の一つであるフェニルリン酸カルシウムが、体液環境中でアルカリフォスファターゼの存在によって HAp の形成を促進することを見出し、酵素応答性を示す「生体応答性セラミックバイオマテリアル (Bioresponsive ceramic biomaterials)」と位置づけた。

これらの性質を拡張すれば、生体の環境に応答して生物学的親和性の発現が促進される人工骨用生体応答材料を、人工股関節のステム材の素材であるチタン系金属材料や人工歯根の素材として期待されているジルコニアでも、実現出来るとの着想を得た。

2. 研究の目的

人工骨に用いられる生体材料 (バイオマテリアル) には、骨組織に対して生物学的に高い親和性を示すことが求められる。これまでに、骨と直接結合する組織親和性 (骨結合性) を示す材料としてリン酸カルシウム系セラミックスのヒドロキシアパタイト (HAp) がある。それらは生体活性材料と呼ばれている。しかし、従来の生体活性材料では、骨組織再生の促進や抗菌性といった自家骨の持つ機能を発現しない。応募者 (研究代表者) は、次世代の人工骨用バイオマテリアルとして「生体応答性セラミックス」の概念を提唱している。生体応答性セラミックスは、体内で材料周囲の環境の変動に応じて、材料自身が変わり、それに伴って薬剤徐放や自己修復といった応答性を持つ素材の概念である。本研究課題では、人工股関節のステム材の素材であるチタン系金属や人工歯根の素材として期待されている酸化ジルコニウム (ジルコニア) の表面を生体応答性セラミックスに変換することで、生体応答性を持つ人工関節材料や人工骨材料を実現するための材料設計を探索することを目的とした。

材料の表面を化学的に処理して、生体応答性セラミックスへと改変し、材料が生体に応答して機能発現する能力を付与する。この材料設計を念頭に置いて、チタン (Ti) や

ジルコニウム (Zr) の化合物を基材に用いて、酵素に反応する材料の設計指針の確立とそれらをコーティングするため技術の開発を目的にした。

体液環境でのリン酸エステルのカルシウム化合物の知見に基づいて、リン酸エステルの Ti 化合物や Zr 化合物について酵素の存在に対する反応性を調べる。酵素としてアルカリフォスファターゼ (ALP) の存在によって、チタン系材料やジルコニア系材料で環境に反応した材料の溶解や HAp の析出現象が起こるかを、ヒトの血漿を模倣した擬似体液 (SBF) を用いて生体外 (*in vitro*) 試験で調べた。同時に、チタンやジルコニアの基板表面にリン酸エステル化合物をコーティングする技術の開発を進めることで、酵素に反応して溶解と HAp 析出反応が制御される材料が得られる条件の解明を目指した

3. 研究の方法

リン酸エステルの Ti 化合物や Zr 化合物をソルボサーマル法、還流法、液相レーザー法での合成を進めた。特に液相レーザープロセスの利用は、局所的な表面の加工に適していると考えられ、応用も広がる期待されるために、基礎的な処理条件の検討を進めた。試料が適切に得られているかは、得られた粉末やコーティングした試料について、マイクロストラクチャー (微細構造) の特徴付け (キャラクタリゼーション) を行って明らかにした。それらの合成された試料がキャラクタリゼーションできた後に、擬似体液 (SBF) や関連する水溶液、それらに ALP を添加した水溶液を用いた *in vitro* 試験により調べた。材料の構造変化と溶液の濃度変化を追跡して、体液環境における HAp 生成挙動から材料の微細構造と生体反応性発現の関連の解明を進めることとした。

4. 研究成果

初年度に、チタン系材料の表面を過酸化水素水とリン酸を含む溶液で直接処理することにより、リン酸チタン系の化合物を作製する方法、ならびにジルコニア表面を液相中でレーザー処理することでリン酸ジルコニウム系化合物を形成させる方法について、合成条件を探索した。適切な条件を選択することで、チタン金属板上にリン酸チタンを、リン酸ジルコニウム基板上にリン酸ジルコニウムを、それぞれ形成させることに成功した。2 年次において、層状構造を持つリン酸化合物を有機修飾する技術を探索するとともに、有機修飾したケイ酸カルシウムを用いて、それらの化合物中にコバルトイオンなどの生体微量元素、もしくは有機分子や蛍光物質の導入も行った。これらの展開をさらに進めることで、生体に対して状況に応じて反応する機能を持つ材料の可能性が示された。

特にチタンやその合金、ジルコニアは、生体不活性な材料と認識されてはいるが、これまでに、インプラント用素材として使用されたり、使用が拡大しつつある材料である。本研究課題で用いた技術により、これらの基材表面に、リン酸エステルの Ti 化合物や Zr 化合物が形成できる条件が明らかになったことにより、これらの層状化合物をさらに化学修飾し、生体微量元素、薬剤元素の溶出だけでなく、イメージング可能な分子の導入によってその可能性が示されたことは医療分野に大きなインパクトを与えると期待される。

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 Jin Nakamura, Hina Kato, Toshiki Miyazaki, Chikara Ohtsuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Loading of antibiotic molecules into organically modified layered calcium silicate	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Asian Ceramic Societies	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/21870764.2024.2352202	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10件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Jin Nakamura, Yusuke Hiromichi, Kazumasa Suzuki, Toshiki Miyazaki, Chikara Ohtsuki
2. 発表標題 Cellular response to ionic species released from organo-modified calcium silicate
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 大槻主税
2. 発表標題 人工骨としての生体活性材料の機能発現に基づいたバイオマテリアルの創成
3. 学会等名 日本材料学会東海支部第18回学術講演会、三重大学三翠ホール（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 伊藤榛基, 中村 仁, 松川祐子, 鈴木一正, 大槻主税
2. 発表標題 ジルコニア表面に形成したコバルト含有リン酸化合物粒子の細胞応答
3. 学会等名 第 25 回生体関連セラミックス討論会, 名古屋工業大学御器所キャンパス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小崎稜平、中村 仁、松川祐子、鈴木一正、大槻主税
2. 発表標題 層状グリセロリン酸ジルコニウムの層間拡大条件の探索
3. 学会等名 第 25 回生体関連セラミックス討論会、名古屋工業大学御器所キャンパス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村 仁、鈴木一正、大槻主税
2. 発表標題 炭酸ガスレーザーを応用したジルコニア表面へのリン酸塩微粒子の形成
3. 学会等名 第 25 回生体関連セラミックス討論会、名古屋工業大学御器所キャンパス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中根有紀、中村 仁、鈴木一正、大槻主税
2. 発表標題 液相レーザープロセスによるチタン合金基材表面でのリン酸塩微粒子の局所形成
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 小崎稜平、中村 仁、藤本和士、鈴木一正、大槻主税
2. 発表標題 有機修飾層状リン酸ジルコニウムからのリン酸種の溶出
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 山口 廉弥・中村 仁・藤本 和士・大槻 主税
2. 発表標題 フェニル修飾リン酸ジルコニウムの生体模倣環境下でのイオン交換挙動
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 小崎 稜平・中村 仁・藤本 和士・大槻 主税
2. 発表標題 層状リン酸ジルコニウム中に組み込まれた有機化学種の体液模倣水溶液中での放出挙動
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 小崎稜平・中村 仁・藤本和士・大槻主税
2. 発表標題 層状リン酸ジルコニウムの生体模倣水溶液中におけるリン酸種の放出挙動
3. 学会等名 日本セラミックス協会東海支部学術研究発表会
4. 発表年 2022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)	

6. 研究組織（つづき）

	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	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