

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「無機ナノ結晶・高分子系の自己組織化と生体組織誘導材料の創出」
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)  
研究代表者 田中 順三 (独立行政法人物質・材料研究機構  
生体材料研究センター センター長)

### 主たる研究参加者

小暮 敏博 (東京大学大学院理学系研究科 助教授)  
Stephen Mann (ブリストル大学 教授)  
宮崎 匡輔 (生化学工業(株) 部長)  
伊藤 典一 (新田ゼラチン(株) 所長)  
立石 哲也 (東京大学大学院工学系研究科 教授)  
麻生 善則 (東京医科歯科大学 助手)  
落合 直之 (筑波大学 教授)

### 3. 研究内容及び成果:

#### 3-1. 研究の構想

本研究では、「自己組織化(self-organization)による複合系構造の構築」を、「有機無機の界面形成 表面修飾と配位結合によるイオン/共有結合の競合・協調」および「結晶核形成時における結晶方位の規定 共有結合の方向性とイオン配列の制御」のように材料科学的に制御可能なプロセスとして捉え、さらに人為的な化学結合を導入して高分子(共有結合)/無機ナノ結晶(イオン結合)系からなる新規ナノコンポジットの創出を目指した。特に、有機官能基 - 無機イオン相互作用についてカルシウムイオンを中心に理解し、生体組織誘導型人工骨・歯・靭帯再建用材料の開発を目標とした。

高分子(生体高分子・合成高分子)と無機ナノ結晶をナノ領域から複合化し、しかも生体組織と類似した構造を構築することにより、新規な生体組織再建材料の創出を行った。リン酸カルシウム系無機化合物は、生体親和性が高く、しかも細胞接着の足場となることからカルシウム系材料を中心に研究を進めた。本研究グループでは、理学・工学・医学・産業など異分野の研究者との交流を進めながら、学際的な生体組織再建に関する検討を行った。

#### 3-2. 研究成果

##### 3-2-1. 界面モデル研究グループ

本グループでは、溶液から高分子基板へのアパタイトの析出による形態観察・メカニズムに関して検討を行った。さらにカルボキシル基が2次的に配列した有機単分子膜を作製し、炭酸カルシウム結晶の育成を行った。

##### 3-2-2. 自己組織化材料研究グループ

本グループでは、骨・軟骨・靭帯・腱を再建する材料とその表面改質方法を研究開発した。Ca<sup>2+</sup>、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>イオン濃度・pH・滴下速度を制御し、アパタイト微結晶がコラーゲン繊維に整列する自己組織化現象により生体骨と同様な構造を持ったアパタイト/コラーゲン複合体を開発した。合成条件により、自己組織化体の繊維形成が促進され、長さ1cm程度の骨類似材料の創出に成功した。また、アパタイト/多糖類/コラーゲン複合体を作成した。これはアパタイト/多糖類複合体中でアパタイト微結晶が一方向に整列した自己組織化体にさらにコラーゲンを複合化した材料である。機械強度は83MPaと生体骨に匹敵する強度を持っていた。

次に、魚類ウロコの微細構造の観察・コラーゲンの抽出を行った。魚類ウロコは、I型コラーゲンと水酸アパタイトにより構成され、コラーゲンシートが交互に90度回転した階層構造を持っていることを明らかにした。この階層構造のため、93MPaと高い引張り強度を示した。また靭帯再建におけるリン酸カルシウムのコーティング方法に関して、カルシウム・リン酸溶液の最適化を行った。生理条件に近い条件にて移植腱のダメージを最小とし、腱表面だけでなく内部までアパタイトが分布してい

ることを確認した。これら創出した材料の医学応用等は組織工学・医学応用研究グループにて行われた。

### 3-2-3. 新規結合系研究グループ

本グループでは、経皮デバイスを目的としたシリコンシートへのアパタイトコーティング・軟骨再生用マトリックスとしてコラーゲンと多糖類に架橋剤により結合させたハイドロゲル・神経再建用キトサンチューブ材料の開発を行った。

新規経皮デバイスとしてはアパタイト焼結微粒子にシランカップリング剤を用いて官能基を導入し、医療シリコンにコロナ放電処理法を用いてアクリル酸をグラフト重合させた。この両者をカップリングさせ共有結合を導入したシリコン/アパタイト複合体を作製した。繊維芽細胞を播種し接着・増殖能を評価したところ、シリコンシートに対して高い細胞接着・増殖能を示した。また、動物埋入試験により短期間で材料挿入部位の創傷治癒効果が確認され、引張り試験からもコラーゲンコーティング材料以上の接着力を示した。

軟骨再生用マトリックスは、ポリエチレングリコール骨格の側鎖に活性エステル基を有する四官能性架橋剤により、架橋結合を導入した。軟骨細胞を組み込んだ状態でハイドロゲルを作製させ、材料と軟骨細胞の相互作用に関して検討した結果、軟骨の細胞外マトリックスに近い組成を示すことがわかった。

神経再建用キトサンチューブは、カニ腱由来の配向性キトサンを用いて作成した。カニの腱はキチン・タンパク質・リン酸カルシウムの複合体であるが、キチン分子は腱の長軸方向に配向している。この配向性を維持したままキトサンを合成し、平板状チューブ構造を作製した。さらに水熱処理・アパタイト修飾を行い、生体内で中空構造を維持できるように三角形のチューブを作成した。この結果、細胞浸潤・貪食細胞数が減少し、神経組織の再生が良好に行えた。

### 3-2-4. 組織工学・医学応用グループ

本グループでは、他のグループで創出・または独自に開発した材料の細胞反応性・医学応用を中心に検討した。

## 4. 事後評価結果

### 4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

グループ全体として国内6件、海外70件の論文発表を行った。口頭発表は国内97件、海外38件、ポスター発表は、国内50件、海外5件である。特許出願は、国内17件、海外11件であった。

### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本プロジェクトでは有機・無機複合系細胞外マトリックスを化学的相互作用に自己組織化過程として捉えた研究を行なった。化学的には、有機官能基と無機イオン特にカルシウムイオンとの相互作用という比較的単純な原理に基づいているのであるが、医工系の多数の共同研究者の協力により生体組織誘導型人工骨・歯・靭帯再建用材料など多彩な材料の開発を行い、生体における特性評価を行なった。中でも有機単分子膜を用いたリン酸カルシウム・炭酸カルシウムの形成過程、水酸アパタイト/コラーゲン複合体の合成と生物学的特性、配向性キトサンを用いたチューブによる神経再生、細菌感染のない経皮デバイス等の研究により生体組織誘導材料の開発を行ったことは将来の生体関連材料の供給に道を付けるものと高く評価される。

本研究では今後、さらに硬組織周辺を自己治癒能力により再生させる材料や技術の開発・実用化を目指しており、科学技術への貢献は大きい。

### 4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

本研究は、ペンタックス株式会社と共同で、人工骨の科学技術振興機構の委託開発研究事業に発展した。これに伴い、実施許諾実施を行った。また、靭帯再建に関しては筑波大学で全臨床試験を開始している。共同研究者のうち、若林良明、伊藤聡一郎、四宮謙一、植田淳子、田口隆久が第44回日本手の外科学会賞(2001)を、生駒俊之、東紀史、田中順三が第11回インテリジェン

ト材料シンポジウム高木賞(2002)を受賞した。