

「QOL を指向した生体融和材料の新創出に関する研究」

(平成 12 年度～13 年度)

研究代表者： 堀 隆夫 (物質・材料研究機構) 他 16 機関

研究の概要・目標

1. 何を目標しているのか

生体機能系材料に耐久性、耐食性の向上とダウンサイジングにより生体融和性を発現させる。また生体活性系材料に分子・原子および細胞領域から必要な形態を付与し生体融和性を発現させる。さらに生体融和材料の機能を向上させるための医用工学的基盤技術を確立し、臨床応用の促進をはかると共にその有効性を評価する技術を開発する。

5年後の目標

- ・材料の高度化と前臨床試験
- ・生体融和材料の臨床応用における有効性・評価技術の確立

2. 何を研究しているのか

- ・生体用アモルファス合金、骨形成促進表面
- ・組織再生置換型生体融和材料の創製
- ・軟骨組織の生体外再構築、複雑形状医療デバイスの表面改質、医療情報ネットワークの構築と生体融和材料諸特性のデータベース化

3. 何が新しいのか

生体融和材料の開発を、生体内/生体模倣/材料工学手法など医学と工学の両面から多角的総合的に研究すること。さらに研究をスムーズに行うための生体融和材料を評価するための要素技術として発癌性評価やデータベース構築という視点を導入していること。

諸外国等の現状

1. 世界との水準の関係

生体用アモルファス合金や骨形成促進表面の世界に先駆けての創製により、デバイスのダウンサイジングなどが可能になる。また、生体組織置換型材料の世界発の開発は、新しい治療手段、たとえば10mm以上の大きな骨欠損の再生治療の提唱に通じる。さらに、物理的刺激負荷による組織培養技術はハイブリッド型の生体融和材料の創製に有効であり、再生軟骨や再生神経の治療材料または治療技術を世界に先駆けて開発することが可能となる。一方、イオン工学技術などは小口径の人工血管などの開発につながる技術であり、心筋梗塞の治療に大きく寄与することができる。これらにより、日本が生体融和材料開発の中核となることができ、高齢化社会・高度医療社会に向けて、生活の安心を確保することができる。

2. 我が国の水準

新Ti合金の開発は意欲的に進められている。表面改質法もウェットプロセス、ドライプロセスともに研究が盛ん。力学的耐久性評価技術は、世界をリードしている。しかし、医療用デバイスの90%は欧米からの輸入に頼っている。また、有機/無機複合材料の開発は意欲的に進められている。生体組織置換型の材料も多い。しかし、生体内での組織反応性が問題となっている。

研究推進・成果の波及効果

1. 現状

たとえば生体機能系材料では新合金の開発が行われているが、合金開発は結晶性のTi合金に限られており、今以上の材料を開発することは限界にきている。また、アパタイトの被覆の開発が行われているが、アパタイトと基材の界面破壊、アパタイト内部の破壊が問題となっている。アパタイトの被覆以外の方法は、ほとんど研究されていない。

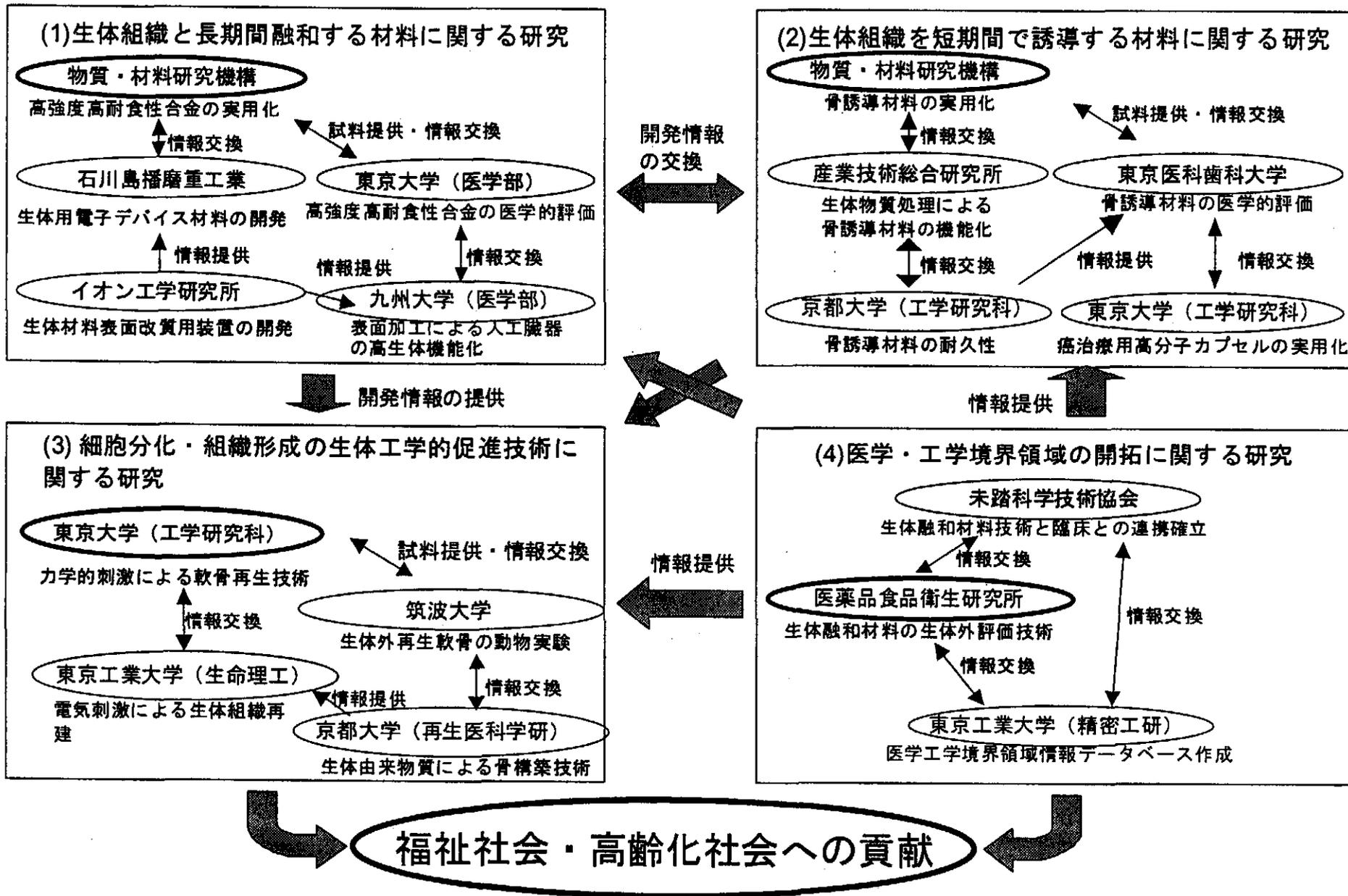
一方生体活性系材料として有機/無機新複合材料の開発が行われているが、ほとんどが生体内に残存する材料に限られており、今以上の材料を開発することは限界にきている。

また、生体材料の融和性を増すために培養細胞とのハイブリッド化が試みられており、培養皮膚等においては一定の成果が得られているが、その他の組織においては材料上での細胞機能の維持に問題をかかえており、新しいブレークスルーを模索しているのが現状である。

2. 波及効果

- ・本研究進行中に得られる基礎データ及び評価技術は、今後の生体材料の開発・評価に広く利用できる。
- ・本研究進行中に得られる医用工学的基盤技術は、ティッシュエンジニアリングの基盤技術にもそのまま応用することが可能であり、その分野において我が国がイニシアティブを取ることが可能となる。
- ・化学的耐久性及び力学的耐久性評価技術は、他の工業分野、たとえば、海水中、土中の耐久性評価に応用できる。
- ・バイオミメティックを元にした材料工学的合成法は、他の材料科学・材料工学分野、たとえば、半導体デバイスなどの合成に応用できる。

「QOLを指向した生体融和材料の新創出に関する研究」の研究体制



総合研究「QOLを指向した生態融和材料の新創出に関する研究」所用経費一覧

I期：平成9～11年度

研究項目	研究機関	研究担当者	H9年度	H10年度	H11年度	第I期合計
			千円	千円	千円	千円
1. 生体機能系材料の生体融和性向上に関する研究			69808	70003	46539	186350
(1) 有機化合物を固定した細胞接着能の高い材料に関する研究	グンゼ㈱	根岸 靖雄	12409	12407	9433	34249
(2) 分子・細胞レベルで融和した非平衡構造材料に関する研究	科学技術庁 金属材料技術研究所	埴 隆夫	24844	24753	21483	71080
(3) 表面修飾による骨融和型金属材料の開発に関する研究	徳島大学 歯学部	浅岡 憲三	12487	12859	2763	28109
(4) 抗アレルギー生体形状記憶合金の開発に関する研究	東京医科歯科大学 医用器材研究所	浜中 人士	10016	10390	5953	26359
(5) 生体機能代替機器材料のパターンニング技術に関する研究	石川島播磨重工業㈱	木原 重光	10052	9594	6907	26553
2. 生体活性系材料の生体融和性向上に関する研究			80350	80529	57724	218603
(1) 薬物送達システムへの展開を目指した生体融和型高分子ナノカプセルの設計に関する研究	東京大学 工学部	片岡 一則	10084	9964	4552	24600
(2) バイオミネラリゼーションの解明と天然有機/無機コンポジットに関する研究	鈴鹿医療科学大学 医用工学部	筏 義人	12470	12303	8880	33653
(3) 溶液反応によるセラミック/合成高分子ハイブリッド生体融和材料の創製に関する研究	京都大学 大学院 工学研究科	小久保 正	12415	12380	9389	34184
(4) 生体関連物質を修飾したセラミックス/高分子融合材料に関する研究	通商産業省 工業技術院 名古屋工業技術研究所	亀山 哲也	10010	9973	7771	27754
(5) ソフト化学手法を用いた複合生体機能材料に関する研究	科学技術庁 無機材質研究所	田中 順三	25308	26809	20234	72351
(6) サイトカインを用いた歯根膜・セメント質の創製に関する研究	北海道大学 歯学部	久保木 芳徳	10063	9100	6898	26061
3. 生体融和材料開発のための医用工学基盤技術に関する研究			114068	113335	85790	313193
(1) 生体外再生軟骨創製のための組織培養技術に関する研究	通商産業省 工業技術院 産業技術融合領域研究所	立石 哲也	24877	25264	18839	68980
(2) バイオハイブリッド組織・器官工学に関する研究	東京工業大学 生命理工学部	小島 英理	12424	12276	9606	34306
(3) イオン工学技術による固体表面の原子・分子制御と生体融和性に関する基礎研究	株式会社イオン工学研究所	井上 森雄	24739	24834	19930	69503
(4) 人工臓器の生体融和表面加工技術に関する研究	厚生省 国立循環器病センター研究所	松田 武久	15302	15658	9946	40906
(5) 生体融和性のin vitro評価に関する研究	厚生省 国立衛生試験所	中村 晃忠	10007	9797	6754	26558
(6) 生体融和材料の評価・情報システムの構築に関する研究	東京工業大学 精密工学研究所	肥後 矢吉	10020	9809	6455	26284
(7) 生体融和材料の医学応用に関する研究調査	社団法人 未踏科学技術協会	栗野 常久	16699	15697	14260	46656
4. 研究推進	科学技術庁 研究開発局		460	305	509	1274
合計			264686	264172	190562	719420

総合研究「QOLを指向した生体融和材料の新創出に関する研究」所用経費（第Ⅱ期：平成12～13年度）

研究項目	研究担当機関	研究担当者	平成12年度 (千円)	平成13年度 (千円)	第Ⅰ期所要経費 (千円)
1. 生体組織と長時間融和する材料に関する研究					
(1) 生体用アモルファス合金の実用化研究	(独) 物質・材料研究機構	璃 隆夫	21,928	18,937	40,865
(2) アモルファス材料の医学的評価	東京大学 医学部	中村 耕三	9,917	8,000	17,917
(3) 生体電子材料応用を目指した表面多機能化	石川島播磨重工業(株)	木原 重光	9,965	7,687	17,652
(4) 人工臓器表面加工技術の実用化研究	九州大学大学院 医学系研究科	松田 武久	8,123	6,313	14,436
(5) 複雑形状表面制御と融和性評価	(株) イオン工学研究所	日比野 豊	13,914	8,207	22,121
2. 生体組織を短期間で誘導する材料に関する研究					
(1) 硬組織誘導複合材料の実用化研究	(独) 物質・材料研究機構	田中 順三	21,905	19,114	41,019
(2) 硬組織誘導複合材料の臨床的研究	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	高久田 和夫	9,891	7,959	17,850
(3) 複合材料の生体活性物質修飾	(独) 産業技術総合研究所	横川 善之	8,008	5,580	13,588
(4) ハイブリッド複合材料の機械的性質	京都大学大学院 工学研究科	小久保 正	5,943	5,672	11,615
(5) 高分子ナノカプセルの標的性発現	東京大学大学院 工学研究科	片岡 一則	11,235	8,595	19,830
3. 細胞分化・組織形成の生体工学的促進技術に関する研究					
(1) 生体石灰化機構に基づく骨構築技術	京都大学 再生医科学研究所	田畑 恭彦	7,937	6,318	14,255
(2) 力学的刺激による組織誘導材料技術	東京大学大学院 工学研究科	立石 哲也	21,911	18,394	40,305
(3) 細胞分化組織再生技術の前臨床的研究	筑波大学 体育科学系	宮永 豊	9,926	8,008	17,934
(4) 電気刺激による細胞分化材料技術	東京工業大学 生命理工学部	小島 英理	7,957	6,297	14,254
4. 医学・工学境界領域の開拓に関する研究					
(1) 生体融和材料技術の臨床との連携確立	(社) 未踏科学技術協会	山田 耕司	16,235	14,101	30,336
(2) 医学・工学情報データベースの構築	東京工業大学 精密工学研究所	肥後 矢吉	7,999	6,170	14,169
(3) 生体融和材料の生物工学的評価技術	厚生労働省 国立医薬品食品衛生研究所	土屋 利江	9,959	7,922	17,881
5. 研究推進	文部科学省 研究振興局		464	488	952
合計			203,217	163,762	366,979

研究成果の概要

課題名（研究代表者）：QOLを指向した生体融和材料の新創出に関する研究（埴隆夫）

【研究目標の概要】

本課題では、I期3年間に行われた、材料と生体・細胞の相互作用の基礎的解明を通じた材料への生体融和性の付与に力点を置いた新材料の創出研究を実用化に繋げるべく、医学と連携した生体融和材料の実証・高度化に関する研究を行う。そのため、

- ①長期間生体と融和してその機能を代行する材料の高度化と医学的評価の研究
 - ②生体組織をその周囲に短期間で誘導できる材料の高度化と医学的評価の研究
 - ③細胞機能を利用した生体組織の構築の高度化と医学的評価の研究
- について、相互に連携して研究を推進する。

生体融和材料の研究を進めるにあたっては、医療現場の情報（ニーズ・材料の問題点、フォローアップ情報など）を材料開発側へ十分にフィードバックするとともに、開発された材料について医学・生物側から十分な検討がなされる協調体制を整備し研究を推進する。

以上の視点から、本課題では、医療福祉の高度化に貢献することを目標として、その基盤となる生体融和材料の開発を行い、その実用化を目指すため、下記の4つのサブテーマを設置して総合研究を進める。

- ①生体組織と長期間融和する材料に関する研究
- ②生体組織を短期間で誘導する材料に関する研究
- ③細胞分化・組織形成の生体工学的促進技術に関する研究
- ④医学・工学境界領域の開拓に関する研究

生体材料分野の研究を国際競争力という視点からみると、米国と欧米における細胞・組織・臓器再生医工学の進歩はめざましく、得られた成果はベンチャー企業を通して迅速に商品化され新たなmedical industry群を形成しつつある。また、内外の人口の高齢化、QOL重視を勘案すると、日本においてもこの分野の基盤となる医用材料の研究開発は重点化が求められ、本課題の第II期においては国際競争力と医学応用に視点をおいて研究を推進した。

【研究成果の概要】

本研究は、人類共通の問題であり将来のQOLの向上に実質的に役立つ医用材料の開発を目指して研究をスタートした。その考え方は、従来の生体親和性を格段に進めることにより生体組織と融和する「生体融和性」を実現することであり、第II期では材料創出の新技术及び実用化・医学応用に向けた研究の遂行を目的とし、医学応用を目指すために必要な新知見と技術を得ることに成功した。それらの中には直ちに臨床応用可能な材料技術（例えば、コラーゲン／アパタイト複合体、バルーンカテーテル、組織接着・誘導性表面加工技術など）、あるいは今後の波及効果の極めて大きいもの（新合金、ナノカプセル、骨再生材料、イオン工学的手法など）が含まれていることから、計画以上の実効性ある成果が得られたと評価できる。

(1) 材料、組織創出

本課題では、多くの材料あるいは生体由来の組織を創出することができた。これらは、応用範囲が広く、その多くは実用に向けた展開が進められており、一部は技術移転が完了している。また、その範囲はほとんどの生体材料分野をカバーしており、生体材料を総合的に研究する課題としての責務を果たしているといえる。本課題の範囲で創出した材料並びに応用可能な用途を示す。

- ① 生体用アモルファス合金：骨折固定材、人工骨、人工関節、脊椎スペーサー、ステント
- ② Ti-希土類金属薄膜：人工骨、人工関節、生体内電極、バイオセンサー
- ③ 冠状動脈バルーン拡張デバイス：血管拡張デバイス
- ④ 表面加工ステント：各種ステント
- ⑤ 高機能性ダイヤモンドライクカーボン薄膜：人工弁、人工心臓、循環器系デバイス
- ⑥ コラーゲン/水酸アパタイト複合体：人工骨、人工靭帯、人工軟骨、人工腱、再生医療の足場材料
- ⑦ ポリ乳酸-グリコール酸-カプロラクトン共重合体/リン酸カルシウム複合体：人工骨、人工靭帯、人工軟骨、人工腱、再生医療の足場材料
- ⑧ 硬組織誘導複合材料：人工骨、人工靭帯、人工軟骨、人工腱、再生医療の足場材料
- ⑨ キチン・キトサン/リン酸カルシウム複合体：人工骨、人工靭帯、人工軟骨
- ⑩ 有機物-ガラスハイブリッド複合材料：人工骨、人工関節
- ⑪ 高分子ミセル型ナノカプセル：ドラッグデリバリーのキャリア
- ⑫ 組織誘導材料：異所骨形成、人工骨、骨増量材、
- ⑬ BMP含有ゼラチンハイドロゲル：人工骨、人工靭帯、人工軟骨、人工腱、再生医療の足場材料
- ⑭ ポリ乳酸線維/コラーゲン複合体：人工骨、再生医療の足場材料
- ⑮ 電気刺激細胞分化組織：各神経組織

(2) 動物実験

以上のほとんどの材料に関して、動物埋入実験による評価を行い、安全上問題がないこと及び優れた機能を有することを明らかにした。

(3) 評価技術

本課題では、材料開発に伴って幾つかの生体外評価技術が開発されている。これらは、今後の生体材料分野での評価に貢献できる技術であり、派生的に本課題の範囲外、例えば、バイオセンサーなどの分野に応用可能な技術もある。具体的には下記の各技術が開発された。

- ① 細胞周期金属イオン依存性評価
- ② 生体疑似環境フレッティング疲労試験
- ③ 細胞存在下電気化学測定
- ④ 生体組織-材料界面構造評価
- ⑤ 細胞間連絡機能評価
- ⑥ マイクロサイズ微小試験片腐食疲労試験

QOLを指向した生体融和材料の新創出に関する研究 成果として得られた材料・評価技術

創出した材料

- ①生体用アモルファス合金
- ②Ti-希土類金属薄膜:
- ③冠状動脈バルーン拡張デバイス
- ④表面加工ステント:
- ⑤高機能性ダイヤモンドライクカーボン薄膜
- ⑥コラーゲン/水酸アパタイト複合体
- ⑦ポリ乳酸-グリコール酸-カプロラクトン共重合体/リン酸カルシウム複合体
- ⑧硬組織誘導複合材料
- ⑨キチン・キトサン/リン酸カルシウム複合体
- ⑩有機物-ガラスハイブリッド複合材料
- ⑪高分子ミセル型ナノカプセル
- ⑫組織誘導材料:
- ⑬BMP含有ゼラチンハイドロゲル:
- ⑭ポリ乳酸線維/コラーゲン複合体
- ⑮電気刺激細胞分化組織

応用例

骨折固定材
人工骨
人工関節
脊椎スペーサー
ステント
生体内電極
バイオセンサー
血管拡張デバイス
人工弁
人工心臓
循環器系デバイス
人工靭帯
人工軟骨
人工腱
再生医療の足場材料
ドラッグデリバリーのキャリア
異所骨形成
骨増量材、
各神経組織

動物埋入実験

実用化 技術移転

開発した評価技術

細胞周期金属イオン依存性評価、生体疑似環境フレッティング疲労試験、細胞存在下電気化学測定、生体組織-材料界面構造評価、細胞間連絡機能評価、マイクロサイズ微小試験片腐食疲労試験

研究成果公表等の状況

課題名（研究代表者）：QOLを指向した生体融和材料の新創出に関する研究（埴隆夫）

第Ⅰ期成果公表（H9～H11）

【研究成果発表等】

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合 計
国内	35 件	40 件	371 件	446 件
国外	180 件	15 件	138 件	333 件
合計	215 件	55 件	509 件	779 件

【特許出願等】 10 件 （国内10件、国外 0件）

【受賞等】 5 件 （国内 3件、国外 2件）

第Ⅱ期成果公表（H12～H13）

【研究成果発表等】

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合 計
国内	31 件	95 件	274 件	400 件
国外	209 件	15 件	61 件	285 件
合計	240 件	110 件	335 件	685 件

（注：既発表論文について記載し、投稿中の論文については括弧書きで記載のこと）

【特許出願等】 34 件 （国内23件、国外11件）

【受賞等】 7 件 （国内 7件、国外 0件）

- ・ 市村学術賞貢献賞 (平成12年4月) 物材機構 田中順三
- ・ 高分子学会学会賞 (平成12年5月) 東大 片岡一則
- ・ 科学技術庁長官賞業績表彰 (平成12年5月) 物材機構 塙 隆夫
- ・ 日本金属学会功績賞 (平成13年3月) 物材機構 塙 隆夫
- ・ 文部科学省注目発明 (平成13年4月) 産総研 横川善之
- ・ 日本セラミック協会進歩賞 (平成13年5月) 物材機構 菊池正紀
- ・ 日本無機リン化学会学術賞 (平成13年6月) 物材機構 田中順三

【主要雑誌への研究成果発表】

Journal	Impact	サブテーマ	サブテーマ	サブテーマ	サブテーマ	合計
	Factor	1	2	3	4	
Journal of Biomedical Materials Research	2.105	14	13	2	3	32
Journal of electrochemical society	2.033	1				1
Langmuir	2.963	4	3			7
Journal of Controlled Release	2.626	1	3			4
Cell Transplantation	2.190	2	1			3
Tissue Engineering	2.186	1		1		2
Journal of Thoracic and Cardiovascular Biomaterials	2.828	1				1
Biomaterials	2.489		4	2		6
Surface Science	2.189		1			1
Gene Therapy	5.893		1			1
Pharmaceutical Research	2.801		1			1
Bioconjugate Chemistry	3.044		1			1
Advanced Materials	5.579			1		1
Journal of Orthopaedic Research	2.192			1		1
Applied Physics Letter	3.849				1	1
主要雑誌小計		24	28	7	4	63
発表論文合計		57	110	25	48	240