

2. 研究実施計画

課題名：生体硬組織の無機ネットワーク構造を模倣した骨組織誘導型人工骨の創製

研究機関名：産業技術総合研究所

任期付研究員氏名：寺岡 啓

①研究の意義・目的・必要性

(1)意義

人工骨には骨伝導能と補綴部位に応じた強度が求められる。今日、骨伝導の観点からアパタイト等のリン酸カルシウム系セラミックス多孔体が人工骨として広く用いられているが、必要な強度を確保することが現状では困難である。また、骨形成に関わる細胞の分化・増殖に必要な多孔体内小包の形状要素が不明であるため、多孔体の設計は硬組織再生に関して最適ではない。一方、骨は絶えず生まれ変わる組織であるが、骨の無機ネットワーク構造はリモデリングに関わる物質輸送、シグナルの伝達、骨芽細胞の分化・増殖及び部位に応じた機械的特性に関して最適化されている。そこで、骨形成に必要な形状要素を自家骨の無機ネットワーク構造から導きだし、アパタイト等で再構築出来れば、リモデリングのカスケードを速やかに誘導できる人工骨を創製することが可能となる。

(2)目的

本研究では骨の無機ネットワーク構造を基に、耐荷重構造及び骨形成に関わる物質輸送、シグナルの伝達を最適化することにより、骨のリモデリングのカスケードを速やかに人工骨内に誘導できる人工骨を創製することを目的とする。具体的には、骨欠損部に相当する骨の無機ネットワークを精密計測し、人工骨に必要な耐荷重構造及び骨形成に必要な多孔体内小包の形状要素を明らかにする。その知見を人工骨内構造に反映し、機械的特性及び骨形成に関わる形状要素が最適化された人工骨を作製し、体内を遊走する未分化間葉系細胞の捕捉及び骨細胞への分化を試みる。人工骨材料としては、アパタイト等の骨置換型材料セラミックスを想定する。

(3)必要性

骨や歯の主用無機成分はアパタイトであるが、アパタイトを等方的なセラミックス、顆粒等の形で欠損部に充填するだけでは、組織として機能する骨の再生が望めない。これまで、人工骨内における骨のイングロースを期待して、多孔質セラミックスを人工骨として用いた例はあるが、必要な機械的強度と連通孔構造を両立したものはない。またセラミックス内の気孔の形状及びその表面特性は骨イングロース後の骨細胞の分化・増殖に対して最適化されていなかった。今後、骨の荷重保持機能だけでなく、物理的・生理的な機能の再生を人工的に可能にするためには、複雑な骨の無機ネットワーク構造が果たす役割を理解し、バイオマテリアルで再構築する革新的な技術が必要不可欠である。

②研究計画・内容(方法も含む)

骨欠損部に相当する骨の無機ネットワークを精密計測し、人工骨に必要な耐荷重構造及び骨形成の誘導に必要な多孔体内小包の形状要素を明らかにする。その知見を人工骨内構造に反映し、機械的特性及び骨形成に関わる形状要素が最適化された人工骨を作製し、体内を遊走する未分化間葉系細胞の捕捉及び骨細胞への分化を試みる。人工骨材料としては、アパタイト等の骨置換型材料セラミックスを想定する。具体的には下記の通り。

(1)骨形成誘導に適した人工骨内小包形状の設計

骨内に分布する様々な小包の形状をX線CTによって計測し、その雌型を光造形等で造形する。造形した雌型をポリスチレンやアルミナ等の細胞毒性の低い材料で置換し、そこで骨芽細胞の培養を試みる。培養細胞の骨細胞への分化は、細胞の付着時の形状やALP活性等により評価する。

(2) 骨の無機ネットワークを骨置換型材料で再構築する技術の確立

人工骨内に自家骨の無機ネットワークをコピーした構造を構築する。人体は左右対称であるので、例えば骨欠損部位が左半身にある場合、右半身において欠損部位と同等の機能を有する部位より骨内の無機ネットワークを計測し、そのデータを左右を反転したものの雌型を造形する。造形物の中にリン酸カルシウム微小結晶を成長もしくは充填し、焼結により無機物のみによる人工骨を得る。リン酸カルシウム微小結晶を成長は Sol-Gel 法、 $\text{Ca}(\text{OH})_2\sim\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\sim\text{H}_2\text{O}$ 系からの析出により行うが、所望のリン酸カルシウム育成に最適な核と成り得る表面形状を、雌型内壁に転写する方法も検討する。

③研究の目標

(1) 骨形成誘導に適した人工骨内小包形状の設計

自家骨内に特徴的な小包の形状が骨芽細胞の分化・増殖に与える影響について明らかにし、人工骨の内部構造設計に反映する。

(2) 骨の無機ネットワークを骨置換型材料で再構築する技術の確立

人工骨内にコピーした自家骨様の無機ネットワークにより、人工骨の耐荷重構造及び骨形成に関わる物質輸送、シグナルの伝達を両立する。さらには、体内を遊走する未分化間葉系細胞を人工骨内に捕獲し、分化・増殖させることによって、人工骨を骨のリモデリングのサイクルに速やかに組み込ませる。

2/2

3. 所要経費の推移

課題名 : 生体硬組織の無機ネットワーク構造を模倣した骨組織誘導型人工骨の創製

研究機関名 : 産業技術総合研究所

任期付研究員氏名 : 寺岡 啓

(単位:百万円)

12年度	13年度	14年度	合計
13	14	9	36

5. 研究成果公表等の状況

課題名 : 生体硬組織の無機ネットワーク構造を模倣した骨組織誘導型人工骨の創製

研究機関名 : 産業技術総合研究所

任期付研究員氏名 : 寺岡 啓

1. 研究発表等

(1) 研究発表件数

	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	0	0	6	6
国外	7	2	9	18
合計	7	2	15	24

注) 件数は既発表分及び投稿中のものを合計した数を記入

(2) 原著論文による発表の内訳

1) 国内[発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年等)]

(計 0 件)

1.

2) 国外[発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年等)]

(計 7 件)

1. Preparation of TiO₂ coated hydroxyapatite single crystals, K. Teraoka, T. Nonami, Y. Yokogawa, H. Taoda, T. Kameyama, (J. Mater. Res., Vol. 15, No. 6, p. 1243 – 1244, 2000).

2. Hydroxyapatite implantation in the surface of pure titanium for orthopedic implants, K. Teraoka, T. Nonami, Y. Doi, H. Taoda, K. Naganuma, Y. Yokogawa, T. Kameyama, (Mater. Sci. & Eng. C, Vol. 13, p. 105 – 107, 2000).

3. Carbonate apatite-bearing pure titanium implant, K. Teraoka, T. Nonami, Y. Doi, H. Taoda, K. Naganuma, Y. Yokogawa, T. Kameyama, (Proc. of Mater. Res. Soc. Symp., 599, 165-168, 2000).

4. Effects of Hydroxyapatite Spots on New Bone Formation, K. Teraoka, T. Nonami, A. Kamiya, A. Watazu, Y. Yokogawa, H. Taoda, K. Naganuma, S. Tsutsumi, T. Kameyama, (Bioceramics, 13, p. 437-440, 2000).

5. Carbonateapatite-implanted titanium surface, K. Teraoka, T. Nonami, K. Naganuma, Y. Yokogawa, Y. Doi, T. Kameyama, (Phosphorous Research Bulletin, Vol. 12, 2001).

6. Carbonate Apatite Implanted Titanium, K. Teraoka, T. Nonami, Y. Yokogawa, Y. Doi, T. Kameyama, (Proc. of 7th Meeting and Seminar on: CERAMICS, CALLS AND TISSUES, 2001).
7. Prototyping of Trabecular Meshwork of Bone, K. Teraoka, Y. Yokogawa, T. Kameyama (Proc. of CIMTEC 2002, in printing).

(3)原著論文以外による発表の内訳

1) 国内[発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年 等)]

(計 0 件)

2) 国外[発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年 等)]

(計 2 件)

1. Preparation of porous apatite material through low temperature synthesis, Y.Yokogawa, F.Nagata, A.Hozumi, K.Teraoka, M.Inagaki, T.Kameyama, C.Rey, (Bioceramics 14, Proc. of the International Symposium on Ceramics in Medicine, p. 65-70, 2002).

2. Effect of poly L-aspartic acid on biomimetic formation of calcium phosphate on collagen gel, E.K.Girija, Y.Yokogawa, F.Nagata, (Bioceramics 14 Proc. of the International Symposium on Ceramics in Medicine, p. 113-116, 2002).

2. 特許出願等[件名、出願者氏名、出願年月日、特許番号 等]

(計 2 件)

1. 生体硬組織の無機メッシュワーク構造を模倣した骨代替物、寺岡啓、横川善之、亀山哲也、平成 13 年 7 月 30 日出願、特願 2001-2304581。

2. 自己組織化的に安定構造・骨再生空間を形成する有突起人工骨ユニット及び用途、寺岡啓、出願手続中。

3. 受賞等[件名、受賞者氏名、受賞年月日 等]

(計 0 件)