

1. 研究目標及び研究成果の概要

課題名：生体組織を再建するための培養容器の開発・医学応用に関する研究

研究機関名：独立行政法人物質・材料研究機構

任期付研究員氏名：菊池 正紀

【研究目標】

生体組織とよくなじむリン酸カルシウム系セラミックスと合成高分子を複合化することにより、生体組織の再建と誘導に適した特性・構造をもった材料を開発する。また、得られた材料に生体・細胞活性因子を添加するとともに、目的とする生体組織（肝細胞、軟骨、骨）の再建・誘導を行うための培養容器成型技術を開発する。試験管実験・細胞培養実験・動物実験を行い特性の高度化を図り医学応用を目指す。

【研究成果】

リン酸カルシウムに細胞分化能を持ち、骨伝導能を示すリン酸三カルシウム(TCP)を用いて、生体内で分解して無くなる合成高分子との複合化を行った。

合成高分子にはポリ乳酸を基本骨格とした重合体を選んだ。強度ややわらかさなどを検討して数種類のポリマーを合成し、TCPとの複合化を行った。すべてのポリマーの溶融点以上でTCPとの複合体を作成することができた。複合体の最大曲げ強度は 60MPa であり、ポリマー単体と同じ程度の強度を示していた。本複合体は、TCP のカルシウムイオンとポリ乳酸のわずかに分離したカルボニル基が相互作用を起こしており、その結果として、強度が低下しないと考えられた。また、複合体は熱可塑性を保っており、加熱によって、簡単に成形することができた。複合体を生理食塩水に浸漬すると、TCPとポリマーの緩衝作用で、pHが中性を保ち、その結果、ポリマーの自己触媒作用による加水分解を抑制し、強度の低下を防いでいることがわかった。一方でポリマー単体の場合は、4週間までは元の強度を保っていたが、その後は自己触媒による加水分解のため、24週までに強度が測定不可能になるまで劣化し、溶液の pH も 3~4 の酸性になった。

この複合体の細胞培養試験を行うと、短期的な細胞毒性を示さなかった。ビーグル犬を用いて、頸骨及び顎骨の骨組織再生誘導法による骨組織再建試験を行ったところ、最大 20mm 程度の骨欠損の再生が可能であることがわかった。さらに、骨再生の適用範囲を広げるために骨膜を複合体と組み合わせて同様の実験を行ったところ、再生がほとんど不可能といわれている頭蓋骨の欠損を再生することができた。

2. 研究実施計画

課題名：生体組織を再建するための培養容器の開発・医学応用に関する研究
研究機関名：独立行政法人物質・材料研究機構
任期付研究員氏名：菊池 正紀

①研究の意義・目的・必要性

2010 年までに我が国には超高齢化社会が到来する。人間の身体は高齢化にともない各所の組織が傷んでくるためこれを人工材料で置換する疾病が増加すると予想される。しかし、現在の材料は特性が充分でないため生体内で異物反応や材料劣化が起こり、寿命を全うするまでに複数回の手術を受けることが不可避となっている。そこで、生体組織の持つ機能を活性化し、生体が本来持っている組織を誘導、再建できる培養容器を作製するとともに、動物実験を行うことにより医学応用を図る。本研究は、異物反応や材料劣化を押さえるため、患者の福祉向上、および医療財政の低減の面から研究意義はきわめて大きい。

②研究計画・内容(方法も含む)

本研究では、細胞分化能と骨伝導能を持つ無機リン酸カルシウムと、生体になじみやすい有機合成高分子を複合化する技術を開発して、骨組織、肝臓細胞、歯周組織などの誘導再建を促進する高機能生体内培養容器を創製する。

無機化合物であるリン酸カルシウムは、細胞同士の接着や細胞間の情報伝達に欠かせないカルシウムイオンと、生命を維持するエネルギーの保存・伝達を担っているリン酸イオンからできている。このため、リン酸カルシウムは、生命活動を支える基本材料として、人の骨の中に化合物として蓄えられている。一方、有機高分子は柔軟性があり、生体になじみやすい特徴を有している。そこで、この両者の特徴を活かして以下の 2 項目を研究する。

(1) リン酸カルシウム／合成高分子複合体の創製

硬い無機リン酸カルシウムと軟らかい有機高分子を複合化することにより生体・細胞活動に適した素材を創製する。そのために、有機高分子の溶解固化現象を利用して高分子と無機結晶をミクロ(1000 分の 1mm 以下)に混合する技術を確立する。

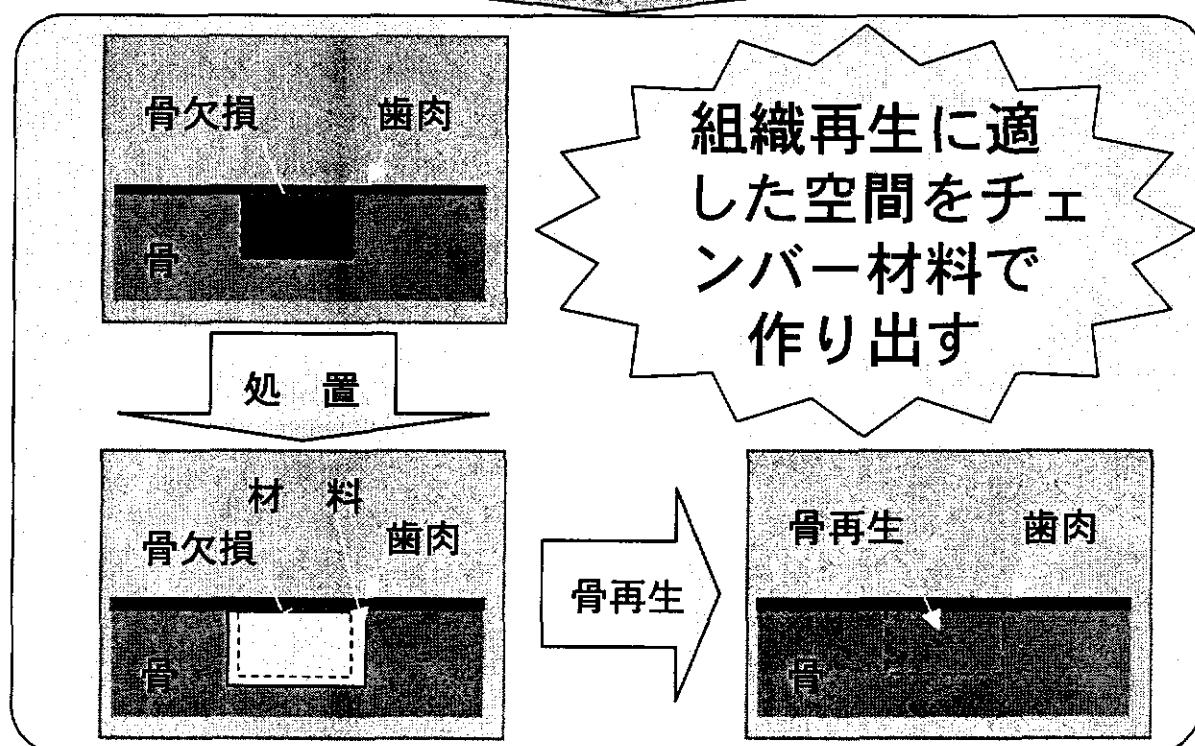
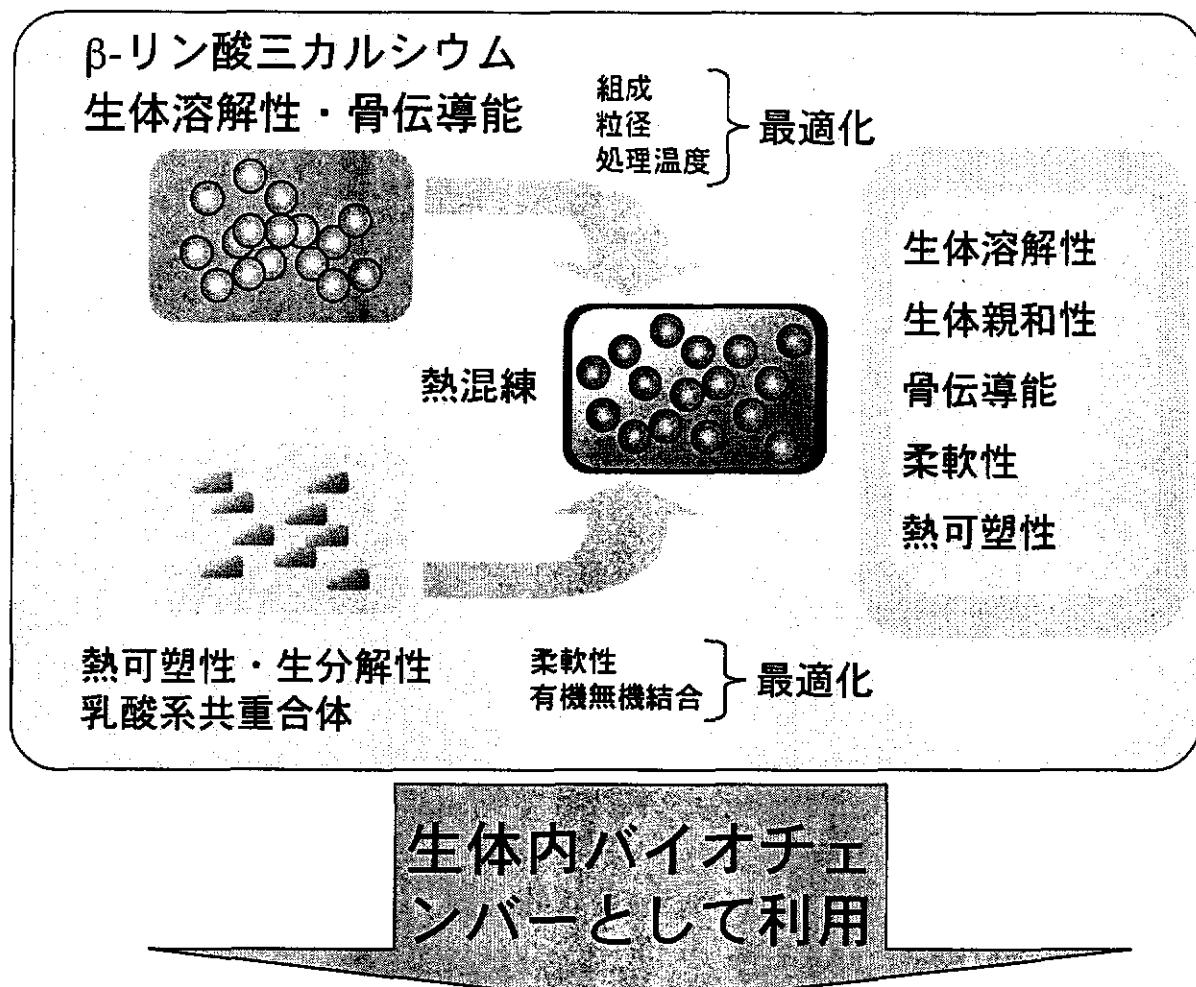
(2) 組織誘導・再建能を有する培養容器の医学応用

素材に細胞栄養成分やサイトカインなどの生体活性因子を付与した素材・成型体について擬似体液を用いた試験管実験、細胞培養実験、動物実験を行うことにより生化学特性、肝細胞培養や骨組織再建などについて検討して医学応用への展開を図る。

③研究の目標

生体組織とよくなじむリン酸カルシウム系セラミックスと合成高分子を複合化することにより、生体組織の再建と誘導に適した特性・構造をもった材料を開発する。また、得られた材料に生体・細胞活性因子を添加するとともに、目的とする生体組織(肝細胞、軟骨、骨)の再建・誘導を行うための培養容器成型技術を開発する。試験管実験・細胞培養実験・動物実験を行い特性の高度化を図り医学応用を目指す。

④ポンチ絵(研究概要)



3. 所要経費の推移

課題名：生体組織を再建するための培養容器の開発・医学応用に関する研究
研究機関名：独立行政法人物質・材料研究機構
任期付研究員氏名：菊池 正紀

(単位:百万円)

9年度	10年度	11年度	12年度	13年度	合計
11	13	12	5	4	45

4. 研究成果

課題名：生体組織を再建するための培養容器の開発・医学応用に関する研究
研究機関名：独立行政法人物質・材料研究機構
任期付研究員氏名：菊池 正紀

①研究成果

(1) 培養容器の物性に関する研究

本研究では、培養容器材料の作成に「溶融混練法」を用いている。この方法は、複合体中にリン酸カルシウムを多く含ませることができる上、リン酸カルシウムとポリマーの密度差(リン酸カルシウム3.1程度、ポリマー1.2程度)にもかかわらず、ミクロ的にもマクロ的にも両者が均一に分散する構造をとることができるので有利であるが、ポリマーの加水分解反応を促進する高温(100°C以上200°C以下)条件下で、表面に水を吸着しやすいリン酸カルシウム粉末とポリマーの混練を行うため、ポリマーの分子量が下がることが避けられない。ポリマーの分子量の低下は、複合体の物性に大きく影響するため、溶媒混練法の長所が相殺されてしまうことが考えられる。一般的に行われている複合化の手法は、有機溶媒にポリマーを溶解し、粉末を混合する方法で行われているので、ポリマーの分子量の低下はほとんどないと考えられる。

そこで、一般的な溶媒溶解法で合成した複合体と、本研究で開発した溶融混練法により合成した複合体の物性を比較した。複合化に用いた材料は、リン酸三カルシウム(TCP)粉末と、ポリ-(L-乳酸^{co}-グリコール酸^{co}-ε-カプロラクトン)(PLGC)であり、混練比は強度測定にはTCP:PLGC=30:70を、破面観察には50:50を使用した。得られた試料を200 μmの膜とし、PBS浸漬による強度変化、PLGCの分子量変化、PBSのpH変化の測定を行った。破面はデジタルHFマイクロスコープにより観察した。

その結果、溶媒溶解法と溶融混練法の、合成直後のポリマーの分子量はそれぞれ208kDaと144kDaであり、溶融混練法では明らかな分子量の低下が認められた。しかし、初期強度においては溶媒混練法では1.10MPaであるのに対し、溶融混練法では28.6MPaの強度が得られた。一般に分子量の低下は強度に大きな影響を与えると言われているが、今回はその逆の結果となっている。これはおそらく、複合体の微構造やTCPとPLGCの界面相互作用に起因していると考えられる。また、PBS浸漬試験の結果を見ると、図1に示すように、溶媒混練法では常に溶融混練法よりも強度が低かった。また、溶融混練法の強度は初期に4週間で半分近くまで低下するものの12週間にわたって強度を保っていた。また、分子量については、図2に示すようにいずれもほぼ直線的に低下していた。溶融混練法では、試験開始前に、すでに分子量の低下が起こっていることから、分解生成物の乳酸などの影響で、TCPが溶出し、結果として見かけの強度が下がりやすい状態になっていると考えられた。また、一般にポリ乳酸系の高分子は分子量が7~8万以下になると強度が大幅に低下することが知られているが、溶融混練法では8週以降も11MPa以上の強度を保っており、TCPとPLGCの相互作用による強度低下抑制効果が考えられる。また、図3に示したPBSのpH変化から、溶融混練法の方が、pHの緩衝機能が優れている可能性が示唆された。破面の観察像を図4に示す。溶媒混合では、膜の構造が不均一でTCPの局在も認められるのに対し、溶融混練法では全ての組織が均一であることがわかる。これらの結果から、溶融混練法は、分子量の低下という問題点があるにもかかわらず、溶媒混合法より優れていることが明らかとなった。さらに、溶融混練法では、硬めのポリマー(ガラス転移点52°C)とリン酸カルシウムの50wt%複合体において、手術時に必要な物性である針による穴開けやはさみによる切り取りが容易に行えることが確認された。

(2) 培養容器の合成に関する研究

生体内における組織再生培養容器にはしなやかさと強靭さに加えて、体温より少し高い温度での賦形性が求められる。これは、手術の際に、術者がベッドサイドでポリマーの形状を微調整できる必要があることと、その形状が体内では確実に保持される必要があるからである。そこで、ポリマーの組成を検討して、変形開

始温度(ガラス転移点)が体温より少し高いポリマーを開発し、複合体を作製した。

ポリマーの合成には L-ラクチド、グリコライド、 ϵ -カプロラクトンを用い、触媒にはオクタン酸スズを用いた。出発物質(合計 0.68mol)と 0.1mol% のオクタン酸スズは混合した後、-48°C で凍結乾燥した。その後反応容器を減圧下で密封し、モノマーを 165°C で 24 時間反応させ開環重合した。得られた生成物はモノマーを取り除くためにクロロフォルムに溶解した後、メタノール中で再析出・洗浄を二回繰り返した。洗浄後は真空中 70 度で乾燥してポリマー(PLGC)を得た。PLGC の分子量はポリスチレンをスタンダードとしたゲルペーミエーションクロマトグラフから求めた。PLGC の共重合の比率は重水素化したクロロフォルムを溶媒とした水素 NMR から求めた。熱分析は示唆走査熱量計により、窒素雰囲気下で行った。これにより得た PLGC と TCP を熱混練法により 180°C・10 分の条件で複合化し、加熱プレス機でシート状に成型した。複合体の無機結晶相は粉末 X 線回折法により同定した。複合体の微構造は走査型電子顕微鏡で観察した。複合体の反射赤外スペクトルは窒素雰囲気下で測定し、クラマースクローニング変換により、吸収スペクトルとして PLGC のスペクトルと比較した。

また、得られた複合体を用いて、イヌ脛骨の 20mm の骨欠損の骨誘導再生法による再建を試みた。イヌ脛骨をイリザロフ創外固定器で固定後、中央部に 20mm の欠損を作成した。複合体の膜を温めた滅菌生理食塩水中に入れ柔らかくした後に、欠損部を覆うように賦形した。経過を 1 週間ごとにレントゲンで観察した。イヌは 12 週間後に屠殺し、骨欠損部の組織切片を光学顕微鏡で観察した。

得られた PLGC の分子量・共重合比・ガラス転移点は表 1 に示す。カプロラクトンが増えると、重合が進みにくいことがわかったが、得られた PLGC の共重合比はほぼ、出発物質の量比に等しかった。複合体の無機結晶相は複合前と同じく TCP 単相であった。また、複合体の微構造は、図 5 に示すように TCP と PLGC が均一に混合した状態を示しており、TCP 表面に PLGC が張り付いているような像が認められた。

また、図 6 に示す赤外吸収スペクトルからは PLGC の乳酸ブロックのエステル結合に起因する C=O の吸収帯が、TCP との複合化によって赤方偏移し、結合エネルギーが小さくなっていることが示唆された。一方、カプロラクトンのエステル結合に起因する C=O の吸収帯にはほとんどシフトが認められなかった。これは、複合化によって、TCP 表面の Ca と、カプロラクトンに比べて分極の大きい乳酸の C=O の O とが相互作用し、何らかの化学結合を形成したため、C=O の結合エネルギーが小さくなったと考えられる。

イヌ脛骨の 20mm の骨欠損は欠損部の両端より徐々に回復し、3ヶ月でほぼ完全に修復した。レントゲン写真と組織写真をそれぞれ図 7、図 8 に示す。膜を使用しない場合では、両端より数ミリが、PLGC 膜を使用した場合は、両端より 8~9mm 程度の回復が認められたが、中央部は軟組織が侵入し、骨化を妨げていた。したがって、TCP との複合化は骨再建に効果があることが認められた。

最後に、これら PLGC を用いて、脳外科で必要な硬膜再建について検討し、今後脳髄液の漏れをなくす改善の余地はあるが、従来のものと同等以上の性能を確認した。

(3) 培養器の生体活性付与と評価に関する研究

培養容器に生体活性を付与するために、頭蓋骨から比較的容易に得ることができる骨膜を培養容器に縫い付け、生体内で頭蓋骨再生実験を行った。その結果を表 2 に示す。骨膜を移植することで生体活性因子と骨膜由来の細胞が供給され、治癒しにくい頭蓋骨の再生を確認した。

②波及効果、発展方向、改善点等

従来不可能とされていた 20mm 以上の骨欠損部を生体吸収性材料のみで再生できることを示したことは、生体が本来持っている治癒能力を、組織再生に適した環境を与える材料によって引き出すことができること、加えてこれをを利用してあらゆる組織を再建することができる可能性を意味する。現在盛んに研究が進められている組織工学的な再生医療では、「細胞」と「生化学因子」に重点を置き、本来細胞が分化・増殖するために必要な足場を作る材料に関しては十分な研究が行われていなかったが、本研究の成果はそれに一石を投じるものであり、更なる組織工学の発展に寄与するところ大であると考えられる。

これらの結果を基に、現在、本材料の商品化が進められており、数年以内には医療材料として国内での販売が始まると考えられる。このような商品はこれまで類がなかったため、新たな市場の開拓につながり、また国際的にも展開が考えられるなど経済活性効果が期待される。

また、有機無機界面の相互作用を分光学的手法で測定できることを明らかにしたことは、世界でも初めてであり、今後、各分野において複合体の研究が発展するにあたってきわめて重要な成果であると考えられる。

5. 研究成果公表等の状況

課題名：生体組織を再建するための培養容器の開発・医学応用に関する研究
研究機関名：独立行政法人物質・材料研究機構
任期付研究員氏名：菊池 正紀

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	14件	12件	50件	76件
国外	34件	0件	50件	84件
合計	48件	12件	100件	160件

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 14件)

1. β -TCP/ポリ乳酸系コポリマー膜による骨再建=第4報:臨床応用に向けた材料評価 =, 小山富久、金谷友広、山田武喜、松本裕子、高久田和夫、宮入裕夫、菊池正紀、田中順三、白濱憲昭、秋田和巳, 頸顎面バイオメカニクス学会誌, 71, 147-148, 2001.
2. HA/Collagen複合体の強度と生体親和性に与えるGA架橋濃度の影響, 菊池正紀、松本裕子、小山富久、高久田和夫、伊藤聰一郎、四宮謙一、田中順三, 頸顎面バイオメカニクス学会誌, 71, 145-146, 2001.
3. 荷重部位へのハイドロキシアパタイト・コラーゲン implant 移植実験, 伊藤聰一郎, 四宮謙一, 高久田和夫, 小山富久, 松本裕子, 菊池正紀, 末次寧, 田中順三, 日整会誌, 748, , 2000.
4. 骨系細胞誘導機能をもつ HA/Collagen ナノコンポジットの Biomimetic 合成, 菊池正紀、田中順三、伊藤聰一郎、小山富久、高久田和夫、宮入裕夫, インテリジェント材料, 101, 14-18, 2000.
5. β -TCP/ポリ乳酸系コポリマー膜による骨再建 第3報骨膜移植による骨再建, 小山富久, 高久田和夫, 菊池正紀, 田中順三, 松本裕子, 宮入裕夫, 青木美香, 永岡勝好, 小坂俊文, 田中茂男, 頸顎面バイオメカニクス学会誌, 51, 39-40, 1999.
6. アパタイト/コラーゲン複合体による骨再建, 高久田和夫、小山富久、松本裕子、宮入裕夫、伊藤聰一郎、四宮謙一、菊池正紀、田中順三、永岡勝好、小坂俊文、田中茂男, 頸顎面バイオメカニクス学会誌, 51, 37-38, 1999.
7. ハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合体の自己組織化的合成と骨反応, 菊池正紀、田中順三, 頸顎面バイオメカニクス学会誌, 51, 33-34, 1999.
8. 自己組織化現象による新規骨材量の生体適合化, 田中順三, 菊池正紀, 伊藤聰一郎, 市野瀬志津子, 日本エム・イー学会雑誌論文号, 37, 4, 1999.

9. ハイドロキシアパタイト／コラーゲン複合体の生体親和性と骨伝導能, 伊藤聰一郎、河内敏行、四宮謙一、高久田和夫、小山富久、松本裕子、宮入裕夫、市野瀬志津子、菊池正紀、末次寧、田中順三, Proc. of The Third Symposium on Tissue Engineering for Hard Tissues, 35-38, 1999.
10. ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体の生体親和性, 中村浩, 伊藤聰一郎, 松原正明, 四宮謙一, 菊池正紀, 末次寧, 田中順三, 日整会誌, 73, , 1998.
11. β -リン酸三カルシウム／ポリ乳酸共重合体複合体の作製と生体親和性, 菊池正紀, 趙晟佰, 田中順三, 小山富久, 小林孝之, 高久田和夫, 赤尾勝, 粉体及び粉末冶金, 45, 36-40, 1998.
12. β リン酸三カルシウム/ポリ乳酸共重合体複合体の生理食塩水中における機械的強度変化, 菊池正紀, 田中順三, 有賀利郎, 田代豊, 無機マテリアル, 5, 493-497, 1998.
13. β -TCP ポリ乳酸系ポリマー膜による骨再建, 小山富久, 松本裕子, 高久田和夫, 宮入裕夫, 菊池正紀, 末次寧, 田中順三, 川瀬清, 小林孝之, 頸顎面バイオメカニクス学会誌, 4, 44-45, 1998.
14. 水酸アバタイト/コラーゲン複合体の合成と自己組織化, 菊池正紀, 末次寧, 田中順三, 萬代佳宣, 中谷伸一, 頸顎面バイオメカニクス学会誌, 4, 42-43, 1998.

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 34件)

1. In Vitro Change in Mechanical Strength of β -Tricalcium Phosphate / Copolymerized Poly-L-Lactide Composites and Their Application for Guided Bone Regeneration, Masanori KIKUCHI, Yoshihisa KOYAMA, Kazuo TAKAKUDA, Hiroo MIYAIRI, Noriaki SHIRAHAMA, and Junzo TANAKA, J. Biomed. Mater. Res., 62(2), 265-272, 2002.
2. Development of an artificial vertebral body using a novel biomaterial, hydroxyapatite/collagen composite, Soichiro Itoh, Masanori Kikuchi, Yoshihisa Koyama, Kazuo Takakuda, Kenichi Shinomiya, Junzo Tanaka, Biomaterials, 23(19), 3919-3926, 2002.
3. Effect of anti-CD14 antibody on experimental periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide, Pao-Li Wang, Mari Oido-Mori, Takeo Fujii, Yusuke Kowashi, Masanori Kikuchi, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Yasutaka Azuma, Mitsuko Shinohara and Kiyoshi Ohura, Japanese Journal of Pharmacology, 2002.
4. Cross-Linkage of Hydroxyapatite/Collagen Nano-Composite with 3 different reagents, Kikuchi M., Taguchi T., Matsumoto H.N., Takakuda K., Tanaka J., Key-Engineering Materials (Bioceramics 14), 218-220, 449-452, 2002.
5. In vitro Evaluation of Highly Absorptive Ceramics Materials Needs Consideration of Calcium and Magnesium Ions Adsorbed to the Materials, Saotome S., Uemura T., Kikuchi M., Itoh S., Tanaka J., Takahashi M., Tateishi T., Shinomiya K., Key-Engineering Materials (Bioceramics 14), 218-220, 153-156, 2002.
6. Self-Organization Mechanism in a Bone-like Hydroxyapatite / Collagen Nanocomposite Synthesized in vitro and Its Biological Reaction in vivo, Masanori Kikuchi, Soichiro Itoh, Shizuko Ichinose, Kenichi Shinomiya and Junzo Tanaka, Biomaterials, 22(13), 1705-1711, 2001.
7. In vivo evaluation of a novel porous hydroxyapatite to sustain osteogenesis of transplanted bone marrow-derived osteoblastic cells., Dong J, Kojima H, Uemura T, Kikuchi M, Tateishi

- T, Tanaka J., J Biomed Mater Res, 572, 208-216, 2001.
- 8. The biocompatibility and osteoconductive activity of a novel biomaterial, hydroxyapatite/collagen composite, and its function as a carrier of rhBMP-2, Soichiro Itoh, Masanori Kikuchi, Kazuo Takakuda, Yoshihisa Koyama, Hiroko N. Matumoto, Shizuko Ichinose, Junzo Tanaka, Toshiyuki Kawauchi and Kenichi Shinomiya, Journal of Biomedical Materials Research, 54(3), 445-453, 2001.
 - 9. Heterogenous Expression of Toll-like Receptor 4 and Downregulation of Toll-like Receptor Expression on Human Gingival Fibroblasts by Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide, Wang PL., Oido-Mori M., Fujii T., Kowashi Y., Kikuchi M., Suetsugu Y., Tanaka J., Azuma Y., Shinohara M., Ohura K., Biochemical and Biophysical Research Communications, 288, 863-867, 2001.
 - 10. A study on induction of nerve regeneration using bioabsorbable tubes, Soichiro Itoh, Kazuo Takakuda, Shizuko Ichinose, Masanori Kikuchi, Kenichi Shinomiya, J Reconstr. Microsurg., 172, 2001.
 - 11. Application of low pressure system to sustain in vivo bone formation in osteoblast/porous hydroxyapatite composite, J.Dong, T.Uemura, H.Kojima, M.Kikuchi, J.Tanaka, T.Tateishi, Mat. Sci. Eng. C (Special Issue) , 17, 37-43, 2001.
 - 12. In vitro test and Application for Guided Bone Regeneration of β -tricalcium Phosphate / Poly-(lactide-Glycolic Acid- ϵ -Caprolactone) Composite, Masanori Kikuchi, Yoshihisa Koyama, Kazuo Takakuda, Hiroo Myairi, Junzo Tanaka, Key-Engineering Materials (Bioceramics 13), 192-195, 677-680, 2001.
 - 13. Development of a novel hydroxyapatite/collagen composite biomaterial, Kenichi Shinomiya, Soichiro Itoh, Toshiyuki Kawauchi, Masanori Kikuchi, Junzo Tanaka, Tissue Engineering for Therapeutic Use, 5, 165-177, 2001.
 - 14. Chemical Interaction in β -tricalcium phosphate / Copolymerized Poly-L-Lactide Composites, Masanori Kikuchi, Junzo Tanaka, J.Ceram. Soc. Japan, 108, 642-645, 2000.
 - 15. Preparation of hydroxyapatite/collagen composites using biomimetic process and their biocompatibility, Masanori Kikuchi, Junzo Tanaka, Soichiro Ito, Shizuko Ichinose, Yoshihisa Koyama, Kazuo Takakuda, Katsuyoshi Nagaoka, Shigeo Tanaka, Material Research Society Symposium Proceeding, 599, 51-53, 2000.
 - 16. Bone Reconstruction with Hydroxyapatite/Collagen, K. Takakuda, Y. Koyama, H. Matsumoto, H. Miyairi, S. Itoh, K. Shinomiya, M. Kikuchi,J. Tanaka, K. Nagaoka, T. Kosaka, S. Tanaka, Proc. of International Workshop on Bio-integrated Materials & Tissue Engineering, 72-73, 2000.
 - 17. Guided Bone Regeneratoin with Bioabsorbabe Organic/Inorganic Composite Membrane, Y. Koyama, H. Matsumoto, K. Takakuda, H. Miyairi, M. Kikuchi,J. Tanaka, Proc. of International Workshop on Bio-integrated Materials & Tissue Engineering, 70-71, 2000.
 - 18. Preparation using Self-Organization Process and Bone Tissue Reaction of Hydroxyapatite/Collagen Composites, M. Kikuchi, J. Tanaka, S. Itoh, Proc. of International Workshop on Bio-integrated Materials & Tissue Engineering, 68, 2000.
 - 19. Properties of hydroxyapatite/collagen coomposites as a protein carrier, Saotome S., Itoh S., Takakuda K., Shinomiya K., Uemura T., Kojima H., Kikuchi M., Tanaka J., Tateishi T., Proc. of Bionic Design Workshop 2000, 2000.
 - 20. Cell Culture Test of TCP/CPLA Composite, Masanori Kikuchi, Junzo Tanaka, Yoshihisa

- Koyama, Kazuo Takakuda, J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomate.), 48, 108-110, 1999.
21. The Signal Transduction Pathway from Porphyromonas Gingivalis LPS-Stimulated Gingival Fibroblasts to Osteoclast Activation, Pao-Li Wang, Shinya Shirasu, Mitsuki Shinohara, Michiharu Daito, Masanori Kikuchi, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Kiyoshi Ohura, Medical Sci. Res., 27, 311-313, 1999.
22. Organic/Inorganic Interaction between Hydroxyapatite and Derivatives of Poly(Etylene Glycol), Naofumi Murata, Akiyoshi Osaka, Kenji Ito, Masanori Kikuchi, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Transactions of the Materials Research Society of Japan, 244, 549-552, 1999.
23. The Biomimetic Synthesis and Biocompatibility of Self-Organized Hydroxyapatite/Collagen Composites, Masanori Kikuchi, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Soichiro Ito, Shizuko Ichinose, Kenichi Shinomiya, Yousuke Hiraoka, Yoshinobu Mandai, Shinici Nakatani, Bioceramics, 12, 393-396, 1999.
24. Development of new organic/inorganic composite materials for bone reconstruction in veterinary, Yoshihisa Koyama, Hiroko Matsumoto, Kazuo Takakuda, Hiroo Miyairi, Peter Emily, Masanori Kikuchi, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Midori Shishikura, Atsuyoshi Nagaoka, Toshifumi Kosaka, Shigeo Tanaka, Soichiro Ito, Kenichi Shinomiya, Kiyoshi Kawase, Conference Proceedings, 13th Annual veterinary dental forum, 66-68, 1999.
25. Crystal Grow and Analysis of Carbonate Hydroxyapatite, Yasushi Suetsugu, Masanori Kikuchi, Kimiyasu Sato, Junzo Tanaka, Bioceramics, 11, 93-95, 1998.
26. Electrostatic and Structural Analysis of Phosphate/Organic Materials Interfaces, Kimiyasu Sato, Yasushi Suetsugu, Masanori Kikuchi, Yuri Kumagai, Junzo Tanaka, Bioceramics, 11, 485-488, 1998.
27. Changes in Mechanical Properties and GBR Application of TCP/CPLA Composite, Masanori Kikuchi, Kimiyasu Sato, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Yoshihisa Koyama, Kazuo Takakuda, Bioceramics, 11, 153-156, 1998.
28. Novel Calcium Phosphate / Polylactide Composites: Its in vitro Evaluation, Sung-Baek Cho, Masanori Kikuchi, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Key Engineering Materials, 132136, 802-805., 1997.
29. Preparation and mechanical properties of calcium phosphate/copoly-L-lactide composites, Masanori Kikuchi, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Masaru Akao, J. Mater. Sci., Mater. in Med., 8, 361-364., 1997.
30. In vitro and in vivo tests of newly developed TCP/CPLA composites, Masanori Kikuchi, Sung-Baek Cho, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Bioceramics, 10, 407-410, 1997.
31. Mechanical and Osteoconductive Properties of TCP/CPLA Composites, Masanori Kikuchi, Sung-Baek Cho, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Yoshihisa Koyama, Takayuki Kobayashi, Kazuo Takakuda, Masaru Akao, Toshiki Shikata, Yutaka Tashiro, Proceeding of The 14th Japan-Korea Seminar on Ceramics, 268-271, 1997.
32. Development of a Tricalcium Phosphate - CPLA Membrane for Guided tissue Regeneration, Yoshihisa Koyama, Kazuo Takakuda, Hiroo Miyairi, Masanori Kikuchi, Junzo Tanaka, Sung-Baek Cho, Yasushi Suetsugu, Kiyoshi Kawase, Conference Proceedings, 11th Annual veterinary dental forum, 163-164, 1997.
33. Development of Bioabsorbable Membrane for Guided Bone and tissue Regeneration, Yoshihisa Koyama, Kazuo Takakuda, Hiroo Miyairi, Masanori Kikuchi, Junzo Tanaka,

- Sung-Baek Cho, Yasushi Suetsugu, Kiyoshi Kawase, Conference Proceedings, 11th Annual veterinary dental forum, 161-162, 1997.
34. Zeta Potential of Various Bioactive Ceramics and Organic/inorganic Composites, Sung-Baek Cho, Kimiyasu Sato, Masanori Kikuchi, Yasushi Suetsugu, Junzo Tanaka, Proceeding of The 14th Japan-Korea Seminar on Ceramics, 123-126, 1997.

(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 12件)

1. 本当の骨に変わる人工骨, 田中順三、菊池正紀 (監修:川合知二), 図解 ナノテクノロジーのすべて, 228-231, 2001, (株) 工業調査会、東京。
2. 自己組織化を利用する有機一無機ハイブリッド材料, 菊池正紀 (谷原正夫編), 有機・無機ハイブリッドと組織再生材料, 225-240, 2001, アイ・ピー・シー, 東京。
3. 自己組織化機構によるナノコンポジット構造の制御-骨類似アパタイト・コラーゲン複合体-, 菊池正紀、田中順三, New Glass, 164, 9-12, 2001.
4. セラミックス材料, 田中順三, 菊池正紀 (角田方衛, 篠義人, 立石哲也編), 金属系バイオマテリアルの基礎と応用, 554-569, 2000, アイ・ピー・シー, 東京。
5. コラーゲンと無機化合物, 菊池正紀, 田中順三 (長田義仁、甲斐昌一、嘉数侑昇、片岡一則、酒井清孝、田中順三編), バイオミメティックハンドブック (Handbook of Biomimetics), 479-482, 2000, 株式会社エヌ・ティー・エス。
6. 生体骨に近い生物特性を持つアパタイト/コラーゲン複合体性人工骨, 萬代佳宣、平岡陽介、田中順三、菊池正紀, 工業材料, 4811, 77-80, 2000.
7. バイオセラミックスの開発動向-有機複合体への新しい試み-, 古薙勉, 菊池正紀, 田中順三, FCReport, 18, 38-42, 2000.
8. 自家骨に変わる複合材料, 田中順三, 菊池正紀, 生駒俊之, マテリアルインテグレーション, 13, 7-12, 2000.
9. バイオセラミックス生体材料の開発, 田中順三, 菊池正紀, セラミックス, 34, 543-546, 1999.
10. バイオセラミックスの新しい応用, 菊池正紀, 藤沢章, 服部昌晃, セラミックス, 34, 42-46, 1999.
11. コラーゲンと無機化合物の複合化, 田中順三, 菊池正紀, 表面科学, 20, 600-606, 1999.
12. 有機/無機複合人工骨材料の開発, 菊池正紀, 田中順三, 有機・無機ハイブリッド材料・技術資料集, 260-264, 1999.

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 0件)

2. 特許出願等[件名、出願者氏名、出願年月日、特許番号 等]

(計 20件)

1. 複合生体材料の生分解性制御, 菊池正紀, 田中順三, 萬代佳宣, 伊藤典一, 2002年03月11日, 特願2002-65831.
2. 有機無機複合生体材料およびその製造方法, 菊池正紀, 田中順三, 萬代佳宣, 伊藤典一, 2002年03月11日, 特願2002-65778.

3. 生体内薬物徐放材料, 早乙女進一, 植村寿公, 田中順三, 菊池正紀, 四宮謙一, 2001年10月31日, 特願2001-262476号.
4. 複合生体材料, 早乙女進一, 植村寿公, 田中順三, 菊池正紀, 四宮謙一, 立石哲也, 2001年10月26日, 特願2001-328167.
5. 生体組織材料を処理する交互浸漬装置および交互浸漬方法, 坂根正孝, 横山能周, 田中順三, 菊池正紀, 生駒俊之, 福崎裕延, 山口勇, 太田邦博, 2001年01月25日, 特願2001-17694.
6. 人工椎体, 菊池正紀, 田中順三, 伊藤聰一郎, 四宮謙一, 2001年01月23日, 特願2001-049493.
7. 骨再生誘導材料, 菊池正紀, 田中順三, 昭野聰一, 今村由賀里, 岡田隆雄, 横山悦郎, 市川俊二, 伊藤貴俊, 白濱憲昭, 宮本公博, 高久田和夫, 小山富久, 田中茂男, 2000年06月21日, 特開2002-717.
8. 生体材料複合体およびその製造方法, 菊池正紀, 田中順三, 中谷伸一, 萬代佳宣, 平岡陽介, 2000年03月30日, 特願2000-92249号.
9. モジュール化人工骨, 菊池正紀, 田中順三, 生駒俊之, 横山能周, 太田邦博, 2000年02月23日, 特願2000-46450号.
10. リン酸カルシウム系多孔質焼結体とその製造方法, 菊池正紀, 田中順三, 井村浩一, 篠輪信昭, 木下雅美, 山崎拓, 北条顕道, 上本英雄, 2000年01月19日, 特開2001-206787.
11. リン酸カルシウム系生体用セラミック焼結体およびその製造方法, 菊池正紀, 田中順三, 井村浩一, 篠輪信昭, 木下雅美, 山崎拓, 北条顕道, 上本英雄, 生駒俊之, 2000年01月19日, 特願2000-10943号.
12. 癒着防止材料, 菊池正紀, 田中順三, 昭野聰一, 今村由賀里, 岡田隆雄, 横山悦郎, 市川俊二, 諏訪修司, 宮本公博, 2000年01月11日, 特願2000-2240号.
13. 腱または靭帯用生体組織及びその製造法, 菊池正紀, 田中順三, 山口勇, 福崎裕延, 加藤賢二, 園田賢作, 1999年11月15日, 特願平11-323753号, 2001-137329.
14. 生体材料, 菊池正紀, 田中順三, 昭野聰一, 今村由賀里, 岡田隆雄, 横山悦郎, 市川俊二, 諏訪修司, 宮本公博, 1999年08月17日, 特願平11-230348号.
15. キトサン-リン酸カルシウム複合体およびその製造方法, 菊池正紀, 田中順三, 山口勇, 福崎裕延, 昭野聰一, 1999年07月15日, 特願平11-201480号.
16. リン酸カルシウム系多孔質焼結体およびその製造方法, 菊池正紀, 田中順三, 末次寧, 篠輪信昭, 木下雅美, 山崎拓, 北条顕道, 上本英雄, 井村浩一, 1999年04月13日, 特願平11-105579号.
17. 新規なグリコサミノグリカン無機イオン複合体、その製造方法、およびそれを含む医用材料, 菊池正紀, 田中順三, 末次寧, 李相勲, 宮崎匡輔, 1999年03月15日, 特願平11-112708号.
18. アバタイトコーティング有機材料の製造方法, 菊池正紀, 田中順三, 佐藤公泰, 李相勲, 中谷伸一, 萬代佳宣, 森村正博, 1998年06月17日, 特開2000-5298号.
19. 有機無機配向複合材料の製造方法, 菊池正紀, 田中順三, 末次寧, 趙晟佰, 中谷伸一, 森村正博, 1998年01月19日, 特開平11-199209号.
20. 吸收性遮断膜, 菊池正紀, 田中順三, 末次寧, 志方紀樹, 柿沢保利, 1998年01月14日, 特開平10-324641号.

(ほとんどすべての特許をアメリカ及びヨーロッパに出願)

3. 受賞等[件名、受賞者氏名、受賞年月日 等]

(計 4件)

1. 第55回日本セラミックス協会賞 進歩賞, 無機・有機界面を制御した骨組織誘導再生複合膜材料に関する研究, 菊池正紀, 日本セラミックス協会, 2001年5月
2. 市村学術賞貢献賞, 自己組織化機構による有機・無機複合構造体の創出-生体硬組織誘導材料の開発-, 田中順三・菊池正紀, (財)新技術開発財団, 2000年4月
3. 高木賞, 骨系細胞誘導機能をもつHAp/CollagenナノコンポジットのBiomimetic合成, 菊池正紀、田中順三、伊藤聰一郎、四宮謙一、小山富久、高久田和夫、宮入裕夫, インテリジェント材料フォーラム, 2000年3月
4. 業績表彰, 材料の表面相互作用を利用した自己組織化的無機有機複合体の開発研究, 菊池正紀, 科学技術庁, 1999年5月