

組織再生機能に優れた複合足場材料の開発研究

研究代表者 山崎 淳司
(創造理工学部 環境資源工学科 教授)

1. 研究課題

再生医療において特に硬組織（骨組織）再生を安全かつ高効率に行うための基礎技術の一つとして、アパタイト型リン酸カルシウムなどの生体親和性を有する無機結晶基材に、細胞活性化因子、DNAなどの有機シグナル物質を複合化した足場材料基材を調製し、細胞増殖・分化挙動と効率の制御因子を明らかにすることを目指す。

2. 主な研究成果

再生医療用の無機素材として代表的な炭酸カルシウム・リン酸カルシウム粒子の合成方法は数多く報告され、原材料や添加剤等を駆使し、種々の技術を利用した合成方法により形態因子や結晶相の制御が報告されている。本研究では基本的に、日本薬局方収載の市販医薬品のみを用いて無菌的な合成を試みている。これにより、局方記載の試験方法で原材料の同定・純度試験を実施可能で、既承認品コンタミネーションリスクが低い原料を使うことにより、安全性の担保が可能である。今年度は、無機足場材料として、輸液中での分散状態や懸濁液の流動性などに粒子形状に起因する特異的な影響が現れにくい球状粒子で、吸収性に富み、生体内に残留しない低結晶性を有するリン酸カルシウム微粒子の低温合成プロセスを構築した。

リン酸カルシウム微粒子合成の前駆体として、バテライト型炭酸カルシウム球状粒子を調製した。原材料には、局方収蔵または市販の医薬品として認定されている、カルシウム源に塩化カルシウム水和物、炭酸源として炭酸水素ナトリウム、構造規制剤としてグリシンまたはアルギニン酸塩を用いて、エタノール溶媒中で50℃以下の無菌状態で調製した。その結果、ほぼ単相のバテライト型炭酸カルシウム結晶を調製することができた(図1)。

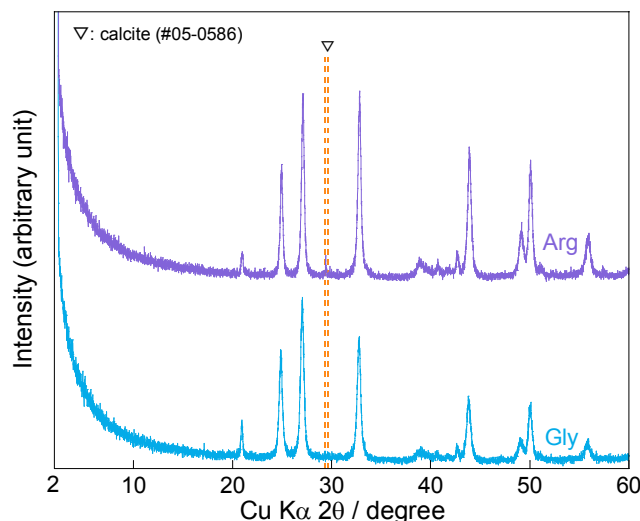


図1 合成バテライトのX線回折パターン

これらのバテライトは、いずれも約5.5 μm径の中空球状粒子の形状をなすことがわかった(写真1、図2)。

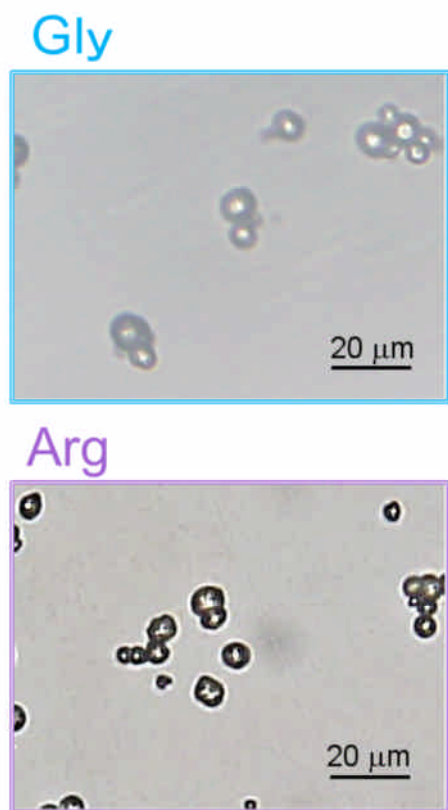


写真1 合成バテライトの光学顕微鏡写真
(グリシン：上、アルギニン酸塩：下)

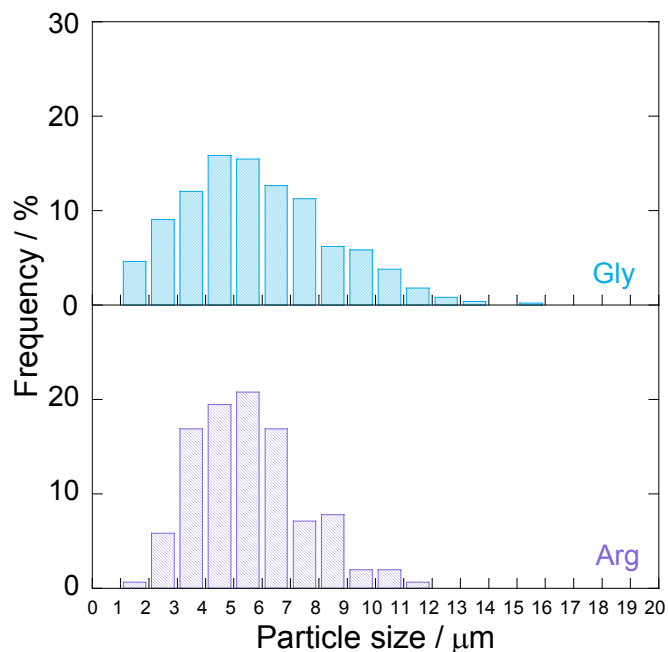


図2 光学顕微鏡観察による合成バテライトの
粒径分布
(グリシン：上、アルギニン酸塩：下)

得られたバテライト型炭酸カルシウム球状粒子を、局方収蔵または市販の医薬品として認定されている、リン酸水素ナトリウム水和物水溶液を用いて 37 °C で無菌状態にて処理を行った。その結果、低結晶性の炭酸アパタイトおよび OCP (オクタリン酸カルシウム) の中間組成の低結晶質リン酸カルシウムが調製された (図 3)。

この低結晶質リン酸カルシウムは、前駆体物質 (バテライト型炭酸カルシウム球状粒子) に比較して 2 次凝集粒子径が増加する (図 4) もの、超音波照射を施すことにより輸液中に微粒子として分散して沈降性が顕著に低下すること (写真 2) が示された。
パターン

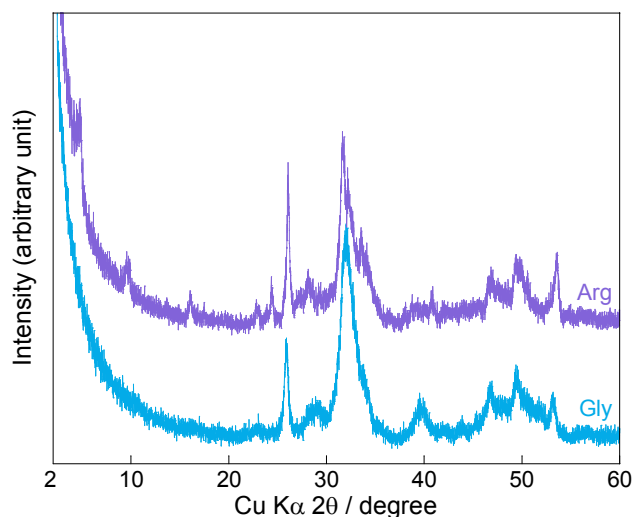


図3 合成リン酸カルシウムの X 線回折

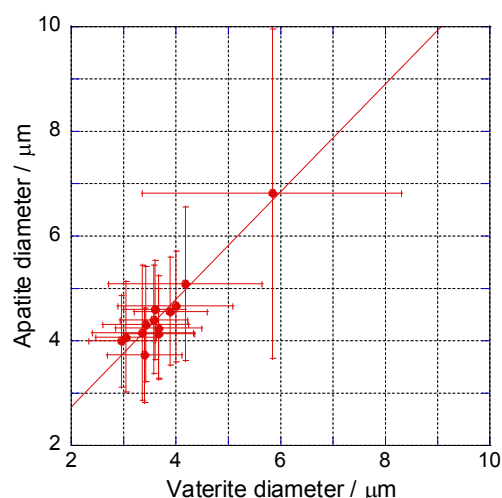


図4 前駆体バテライトと合成リン酸
アパタイトの粒子径の関係

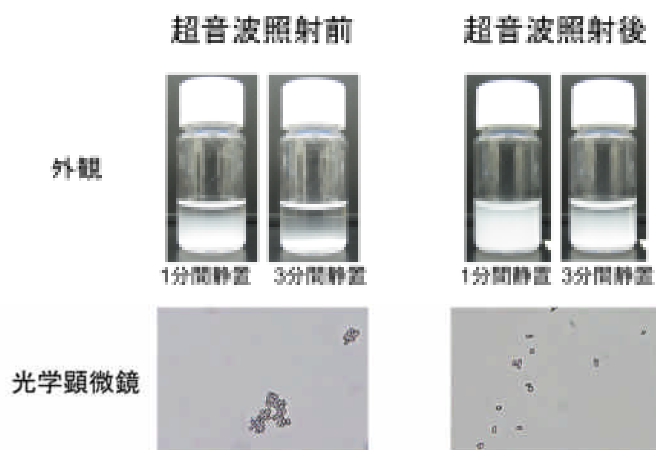


写真2 超音波照射によるリン酸カルシウム微
子の分散状態変化

本合成プロセスによって、局方収蔵または市販の医薬品として認定されている試薬のみを用い、無菌状態の比較的低温条件下で、リン酸カルシウム微粒子を選択的に合成できることが示された。

3. 共同研究者

一ノ瀬 昇（理工学研究所 顧問研究員）

程 侃（理工学研究所 招聘研究員）

安井万奈（創造理工学部 環境資源工学科 客員次席研究員）

4. 研究業績

4.1 学術論文（MS 明朝体、11 ポイント）

X. wang, X. Li, A. Ito, K. Yoshiyuki, Y. Sogo, Y. Watanabe, A. Yamazaki, T. Ohno, N. M. Tsuji, Hollow structure improved anti-cancer immunity of mesoporous silica nanospheres *in vitro*, *Small*, 12, 26, 3510-3515 (2016)

Y. Sugiura, K. Onuma, A. Yamazaki, Growth dynamics of vaterite in relation to the physico-chemical properties of its precursor, amorphous calcium carbonate, in the $\text{Ca-CO}_3\text{-PO}_4$ system, *Amer. Miner.*, 101, 289-296 (2016)

Y. Sugiura, K. Onuma, A. Yamazaki, Enhancement of $\text{HPO}_4\text{-OH}$ layered structure in octacalcium phosphate and its morphological evolution by acetic acid” *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 124, 11 (2016)

4.2 総説・著書

4.3 招待講演

4.4 受賞・表彰 (MS 明朝体、11 ポイント)

日本粘土学会 学会賞

4.5 学会および社会的活動 (MS 明朝体、11 ポイント)

日本ゼオライト学会 編集委員

日本粘土学会 副会長

無機マテリアル学会 理事

5. 研究活動の課題と展望

本研究により、当初目的とした再生医療用の足場材料となるリン酸カルシウム微粒子の合成プロセスの構築は行った。しかし、さらに最適な足場材料となるアパタイト系結晶、窒化物結晶、酸化物結晶などの無機基材の合成法を探索・最適化し、組織再生のためのシグナルを担持した成形材料を作製することが必要である。また、これら足場材料に細胞培養と動物実験によって、担持シグナル物質および薬剤種、ドーズ方法、製造条件などのパラメータを最適化することも必要であることから、さらにプロジェクト研究を継続し、医療実装を目的とした細胞増殖・分化または組織再生を選択的かつ高効率に行うことができ、感染率を有効に低減させた実用的な足場材料の作製技術の構築を目指す。