

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旨とする。

2. 主な研究成果

2.1 ハイドロキシアパタイトの免疫アジュバントとしての形態-粒子サイズ最適化

アジュバントとして有望な抗原のデリバリー機能に優れるハイドロキシアパタイト（以下 HA）について、粒子サイズを制御し、様々な粒子長さの結晶合成を行い、物理化学的特性の評価、*in vitro*での有効性・安全性などの生化学的・生物学的評価を行った。合成溶液について主に pH を制御することで、粒子径 100 nm～10 μ m の HA 粒子を調製したが、本条件では Ca 欠損型ハイドロキシアパタイトが生成することがわかった。これら試料のうち、 μ m サイズの HA 粒子は分散性が悪く、アジュバントとしては不適であることが確認された。また、HA の免疫アジュバントとして最適な粒子サイズを、モデルワクチンとしてリポ多糖（LPS）を使用し、マクロファージ様 THP-1 細胞に貪食させて、サイトカイン（GM-CSF）の産生量を ELISA 測定により比較したところ、HA 濃度が 20 μ g/mL 以内であれば、粒子径 100～200 nm の範囲であることが示唆された。

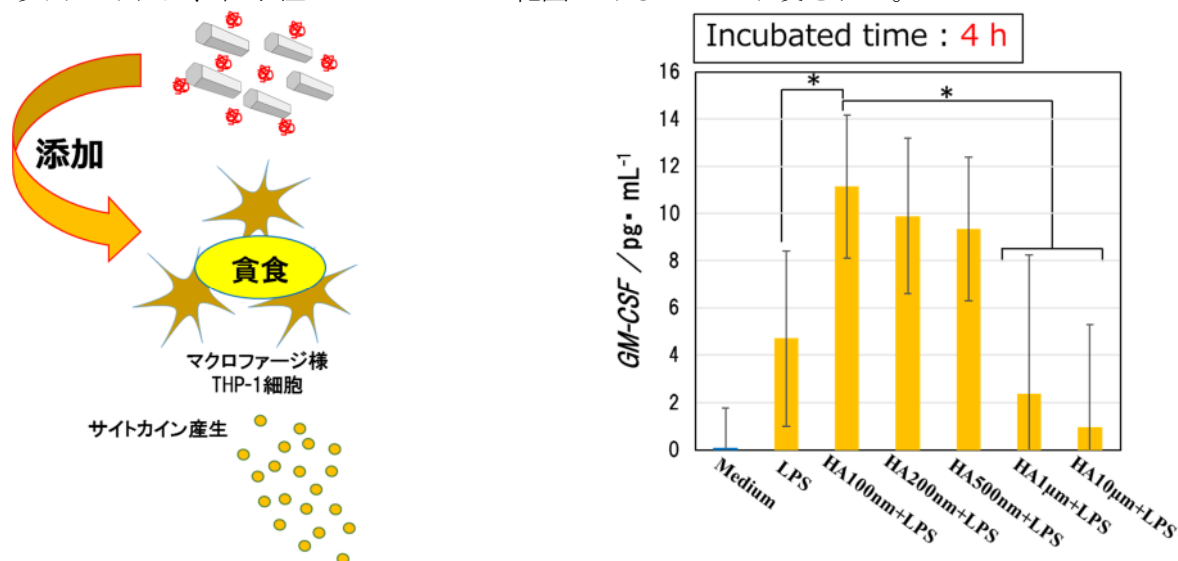


図1 ハイドロキシアパタイト・アジュバントに担持した THP-1 細胞によるサイトカイン産生量の変化

2.2 ハイドロキシアパタイト免疫アジュバントのタンパク吸着機構

結晶粒度および形態を制御した HA 免疫アジュバントについて、モデルワクチンとして蛍光リポ多糖 (LPS-FITC) を用い、マクロファージ様 THP-1 細胞に貪食させて、蛍光強度測定および蛍光顕微鏡観察により、タンパク吸着機構を調べた。その結果、適当な粒子サイズではタンパク質吸着能と担持細胞の貪食効率が向上し、免疫刺激物質の LPS を効率よく細胞に送達することができることで高い有効性を示すことが明らかになった。

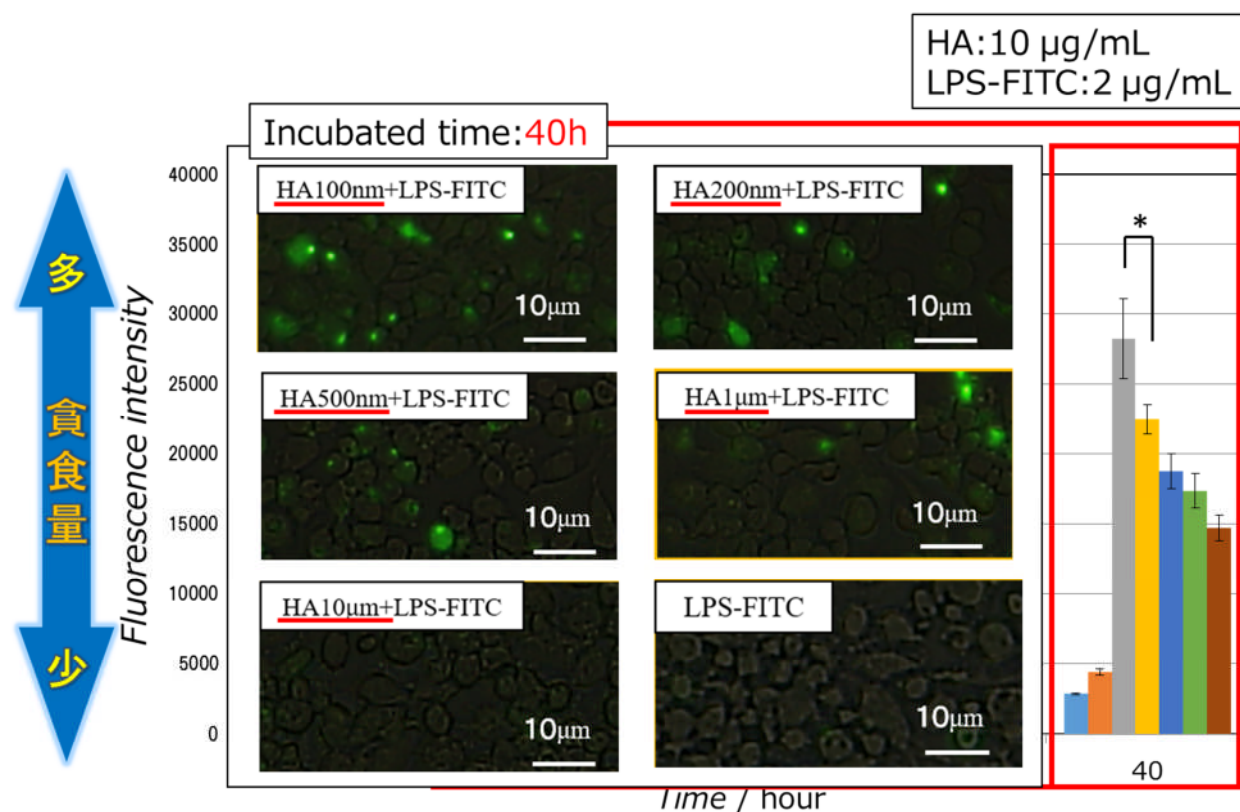


図2 ハイドロキシアパタイト・アジュバントに担持した蛍光リポ多糖を貪食した THP-1 細胞の蛍光顕微鏡観察像

3. 共同研究者

一ノ瀬 昇 (理工学研究所 顧問研究員)

程 侃 (創造理工学部 環境資源工学科 助手)

矢崎 侑振 (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 (MS ゴシック、太字、11 ポイント)

4.1 学術論文

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 Ca-CO₃-PO₄ system, Amer. Mineral., 101, feb., 289-296 (2016)

Y. Yazaki, A. Oyane, Y. Sogo, A. Ito, A. Yamazaki, H. Tsurushima, Area-Specific Cell

Stimulation via Surface-Mediated Gene Transfer Using Apatite-Based Composition Layers”,
Inter. J. Molecular Sci., 16, 4, 8294-8309 (2015)

4.2 総説・著書

4.3 招待講演

4.4 受賞・表彰

4.5 学会および社会的活動

日本熱測定学会 編集委員

日本粘土学会 副会長

5. 研究活動の課題と展望

引き続き足場となるアパタイト系結晶、窒化物結晶、酸化物結晶などの基材の合成法を最適化し、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。そして、目的の細胞増殖・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。