

医療分野研究成果展開事業/戦略的イノベーション創出推進プログラム (S-イノベ)

平成 27 年度成果報告書 (公開)

プロジェクトマネージャー (研究リーダー)	九州大学 大学院歯学研究院 石川 邦夫
開発リーダー (企業責任者)	(株)ジーシー 研究所 所長 熊谷 知弘
参加機関	徳島大学 京セラメディカル(株)
研究開発課題	革新的硬組織再生・再建システム創製

### 1. 研究開発の目的

超高齢社会の到来に伴い、骨や歯などの硬組織疾患が急増している。骨は運動器の要であり、歯は咀嚼をつかさどり、食の要であり、いずれも生活の質 (Quality of Life) と密接に関わっている。

硬組織疾患→寝たきり→認知症という増悪シーケンスを断ち切り、健康寿命が長い安全安心社会を構築するためには骨や歯などの硬組織疾患に対応する必要があり、その一つが、機能性の高い人工骨補填材や人工硬組織代替デバイスの開発である。

そこで、本研究においては、「革新的硬組織再生・再建治療システム創製」を行い、健康寿命が長い安全安心社会を構築への貢献を図る。

### 2. 研究開発の概要

非荷重部と荷重部ではバイオマテリアルに求められる揚重事項が異なる。

そこで、本プログラムにおいては①非荷重部の骨欠損再生治療に用いられる革新的人工骨置換材の製造技術、および、②荷重部の骨欠損再建治療に用いられる革新的人工硬組織代替デバイスを開発する。

骨は力学的機能以外にも造血機能など生物学的機能を担うため、荷重が負荷されない部位の骨欠損治療に用いられる材料は自家骨のように骨に置換される材料が理想的である。

現在、典型的な人工骨補填材として臨床応用されている水酸アパタイトは骨に置換されない。遊離自家骨が骨に置換されるのは破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成の骨リモデリングに調和されるからであり、人工骨置換材においても破骨細胞によって吸収される材料であることが求められる。本研究では破骨細胞によって吸収され自家骨に置換される炭酸アパタイトに着目し、その骨形成能や骨置換性などを革新的に改善する。

一方、例えば、歯などの荷重部にある組織を人工材料の置換によって形成することは極めて困難である。そのため、チタンなどの材料への骨形成能力を高めることによって骨代替性を革新的に改善する。

### 3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

(1) 炭酸アパタイトの細孔制御 (多孔体化)

炭酸アパタイト骨置換材は破骨細胞によって吸収され、骨芽細胞によって新しく骨が形成される。そのため、炭酸アパタイトの骨置換の革新的加速には炭酸アパタイトを多孔体化し、炭酸アパタイトの表面で二次元的におこなわれていた骨への置換を炭酸アパタイトの内部も含めて三次元的に行わせる必要がある。平成27年度は多孔体化の最適法を検討した。これまでのバイオマテリアルでは300 $\mu\text{m}$ が細胞が迅速に侵入する最小気孔径とされていたが、炭酸アパタイトの場合には50 $\mu\text{m}$ でも細胞が迅速に侵入することがわかった。

また、様々な多孔体化手法を検討して、炭酸アパタイトの多孔体化法として数種類が有力であることを見出した。

## (2) 炭酸アパタイトの骨伝導性制御（骨形成能の革新的向上）

代表的な人工骨補填材である水酸アパタイトが骨伝導性（骨欠損部に埋入した際に材料表面に骨が形成され、材料と既存骨が結合する性質）に優れるメカニズムは解明されていないが、水酸アパタイトは骨芽細胞の分化を up-regulation し、炭酸アパタイトは水酸アパタイト以上に骨芽細胞の分化を up-regulation する。細胞は直接あるいは他の細胞を介してレセプターで液性因子を認識し、サイトカインなどを通じて活性化する。

このメカニズムに基づき、炭酸カルシウムからのさまざまな液性因子の放出を設計したところ、炭酸アパタイトの骨伝導性が革新的に制御できる（向上）することがわかった。

## (3) 骨伝導性がない材料への骨伝導性付与

水酸アパタイトや上述の炭酸アパタイトは骨伝導性材料であるが、いずれも脆く、荷重がかかる部位に用いることは不可能である。そのため、歯や荷重がかかる部位の骨の再建治療においては用いることができない。そのため、チタンやエンジニアリングプラスチックへの骨伝導性の付与を検討した。

その結果、チタンやエンジニアリングプラスチックに骨伝導性が付与できること、その手法として、化学種による表面修飾や表面形態の制御が革新的技術になることを見出した。