

## 研究成果

サブテーマ名：② 有用アグリリソースの高効率生産・利用技術の開発 小テーマ名：②-5 有用アグリリソース/アパタイト複合材料を利用した機能素材応用技術の開発
サブテマリーダー：(雇) 教授 佐伯和弘 <sup>1,2</sup> 研究従事者：(雇) 教授 本津茂樹 <sup>1,2</sup> (小テマリーダー) (雇) 教授 細井美彦 <sup>1,2</sup> <②-3 兼務> (共) 准教授 楠 正暢 <sup>2</sup> (共) 准教授 西川博昭 <sup>2</sup> (共) 教授 川合知二 <sup>1,3</sup> (共) 教授 田畑 仁 <sup>1,5</sup> (共) 教授 小正 裕 <sup>1,4</sup> (共) 講師 樋口裕一 <sup>1,4</sup> (共) 助教 橋本典也 <sup>1,4</sup> (共) 小澤伸次 <sup>3,6</sup> (共) 長野 聡 <sup>3,6</sup> (共) 呉羽篤史 <sup>3,6</sup>
研究の概要、新規性及び目標 ①研究の概要 パルスレーザーデポジション (PLD) 法により作製するアパタイト (Ap) 薄膜を人工歯根、血管狭窄用ステント、バイオセンサ、バイオイメージング用基板、細胞培養足場、細胞シートなどに適用し医療用、歯科用、バイオ研究に使用する新規な高機能デバイス開発を行う。 ②研究の独自性・新規性 本研究グループ独自に開発したアパタイト成膜法 (PLD法) を用いることで、結晶性、元素置換濃度、溶解性などの厳密な膜質制御が可能になり、さらには、Ap膜のみを機材から単離するシート化技術も新たに実現した。医療用、歯科用、バイオ研究用のデバイスについてはそれぞれ試作し、実験的に高品質、高機能であることを実証する。 ③研究の目標 フェーズⅠでは、「アパタイト自身の持つ生体親和性と化学的吸着性を直接利用した医療応用技術」の開発を目標に掲げ、「医療用デバイスの作製技術の確立」、「基本デバイスの試作」、「評価法の確立」など、実用化の基盤作りに重点を置いた研究を行う。 フェーズⅡでは、 1) 複合インプラントの開発と生体親和性評価方法の検討 2) 生理活性物質とアパタイト薄膜の複合化技術の検討 を課題とする。
研究の進め方及び進捗状況 目標に対して、ほぼ計画通りに研究を進めることができた。但し、真珠タンパクとAp膜の複合化に関しては、実験に必要な量の真珠タンパクを十分に得るために、膨大な数の貝殻を粉砕する必要がある、現実的に困難であると判断して研究を中断した。
主な成果 具体的な成果内容： ・アパタイト薄膜の結晶性制御、配向制御技術を確立した。 ・Na、Mg、CO <sub>3</sub> 基ドープにより人工的に生体疑似アパタイトを作製する技術を確立した。 ・アパタイトのみからなるシート、チューブ、ドーム等を作製する薄膜単離技術を確立し、これらが細胞シート用足場として使用できることを確認した。 ・多孔質器材への高被覆成膜法を確立し、人工歯根 (エンドポアインプラント)、細胞培養足場 (チタンウエブ) などに適用した場合、高性能化が図れることを実証した。 ・タンパク質吸着、細胞培養により、Ap薄膜が高い生体親和性を有することをin-vitroで実証した。さらに、生体由来の生体Apを用いると親和性が向上することも示した。 ・生体親和性のさらなる向上を目指し、真珠タンパクとAp膜の複合化の研究に着手し、細胞培養実験でその有効性は示されたが、真珠タンパクをアコヤガイから採取し十分確保することは現実的に困難であると判断した。 ・PLD-Apコート人工歯根を開発し、従来製品より骨埋入初期の骨誘導、接着が優れることを、動物実験及び、リムーバブルトルク試験により証明した。 ・非溶解性Ap/溶解性Apの2層構造Ap膜を人工歯根に適用することで、高品質人工歯根の実現が可能であることを実証した。血管狭窄治療用のステントにApコートを適用し、ステント拡張時にもクラックや脱離がほとんどないAp膜コートが可能であることを示した。 ・水晶振動子マイクロバランス (QCM) センサの振動し表面にPLD-Apコートを適用することにより感度向上が可能であることを示した。また、歯質表面シミュレータとしての利用法を提案し、ステインの吸着/脱離試験により、その動作を実証した。

- ・インピーダンス変化型のApセンサを独自に開発し、グルコースとグルコースオキシターゼの特異反応を検出することで、バイオセンサとしての利用が可能であることを示した。また、24チャンネルのアレイセンサのデモンストレーション、並びに試薬導入のためのマイクロ流路作製技術、計測ソフトウェアの開発も併せて行った。
  - ・Ap膜の極微細加工技術を開発し、ナノドット構造など、ナノスケールでの表面構造作製法を実現し、細胞接着制御に用いることができることを示した。また、これを利用して培養足場表面の3次元構造が細胞の挙動に与える影響についても実験的に示すことができた。
  - ・ドラッグスクリーニングを念頭に置いた、細胞センサの作製技術として選択的パターン培養技術を確立し、神経ネットワーク、血管ネットワークの作製が可能であることを示した。
  - ・細胞、組織のバイオイメーキング用の固定化層としてPLD-Ap薄膜が有効であることを示した。
- 特許件数：国内5件 外国1件 論文数：7件 口頭発表件数：95件

#### 研究成果に関する評価

##### ①国内外における水準との対比

ハイドロキシアパタイトを用いた研究、製品開発は国内外で盛んに行われているが、本プロジェクトで用いたPLD-Apによる一連の製品開発に相当する報告は例がない。

また、従来のAp成膜法（プラズマ溶射法、湿式法など）と比較して、PLD-Apの品質（結晶性、機械的特性、器材への接着強度、生体親和性、膜質制御技術など）が優れていることが示され、国内外で高い水準にあるといえる。

この水準の客観的指標として、関係学会において優秀研究発表賞、発表優秀賞、奨励賞など数々の学会賞を受けたことから読み取ることができる。

##### ②実用化に向けた波及効果

細胞培養足場、シート、センサ、血管狭窄治療器具、成膜装置に関しては実用化を睨んだ共同研究を産学官連携（民間企業5社）で行うことも進めており、本プロジェクトの波及効果は高いものといえる。

#### 残された課題と対応方針について

本プロジェクトで開発した各技術の実用化は、今後新たなプロジェクトにより、継続して行う計画である。これらを円滑に進めるためには、今後国内外の医学部との共同研究体制を開拓する必要がある。

人工歯根のような体内留置型の治療器具に関しては、前臨床、治験が避けられないため、これを含めて市場開拓が可能な医薬品企業との共同研究を立ち上げる必要がある。

	J S T 負担分 (千円)							地域負担分 (千円)							合 計
	15年度	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	小計	15年度	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	小計	
人件費	0	0	40	366	285	380	1,071	3,698	19,592	16,500	11,000	10,400	4,900	66,090	67,161
設備費	903	13,237	14,257	13,048	12,357	4,934	58,735	0	0	0	0	0	0	0	58,735
その他研究費	3,139	8,339	14,257	10,044	7,406	8,404	51,605	1,650	5,100	8,700	7,500	7,500	3,900	34,350	85,955
旅費	0	19	137	105	60	46	367	0	0	0	0	0	0	0	367
その他	0	0	0	18	14	19	52	0	0	0	0	0	0	0	52
小 計	4,042	21,596	28,707	23,580	20,122	13,783	111,830	5,348	24,692	25,200	18,500	17,900	8,800	100,440	212,270

#### 代表的な設備名と仕様 [既存（事業開始前）の設備含む]

J S T 負担による設備：ECRイオンビームシャワー装置、YAGレーザーシステム、高調波発生装置

地域負担による設備：レーザーアブレーション装置、電子顕微鏡、元素分析装置、原子間力顕微鏡

※研究員氏名中の（雇）は雇用研究員、（共）は共同研究員、（技）は雇用技術員を示す。また、数字は、所属を示す。別表を参照。

※表中、その他研究費は、消耗品費、材料費等。