

## 無機ナノ粒子・有機・細胞三元複合体による生体活性材料の開発

古菌 勉

(国立循環器病センター研究所)

### 1. 研究のねらい

ハイドロキシアパタイト(HAp)は、骨や歯のような硬組織だけではなく、軟組織に対しても高い親和性があることが知られてきた。この特性を用いて体外から体内へと貫通する経皮デバイスの細菌感染防止具として応用されたが、セラミックスが有する硬い脆いという性質から、臨床で有効ではなかった。これらの経緯から、真に長期に生体と接着し外部からの細菌感染を防止する経皮デバイスが強く望まれている。本研究では基材となる高分子の機械的特性を保持したまま、HAp セラミックスの生体活性を発現し、さらに再生医療技術を導入した新しい材料・デバイスの開発を目指した。

### 2. 研究の成果と考察

(1) 二元複合体の創出：まず無機・有機複合材料（二元複合体）を創出するために、次の二つの基盤技術を開発した；① 基盤技術Ⅰ：ナノスケール HAp 単結晶の粒径および形態制御技術、② 基盤技術Ⅱ：界面共有結合導入による無機・有機複合化技術。

マイクロエマルジョン法を独自に改良することによって、HAp 単結晶の粒径および形態制御が可能であることを見いだした。複合化に用いた HAp ナノ粒子は長径 100~200nm で板状→ロッド状構造をなし、構造中にカーボネートを含むことから高い生体活性を有することが推察された。HAp 焼結体表面に存在する水酸基と共有結合で結合する反応性基としてアルコキシシリル基が知られている。それらの官能基を末端に有するモノマーを高分子基材（シルク繊維）上にグラフト重合し、そのグラフト鎖を足場として HAp ナノ粒子を固定化した。このナノ HAp 粒子と繊維上にグラフトポリマーの官能基を介して共有結合させ二元複合体を創出した。得られた繊維の機械的特性は未処理繊維とほぼ同一でありながら、その表面はセラミックスの特性を示した。

#### (2) 経皮デバイスへの加工

調製した HAp 化繊維を繊維長約 100 $\mu$ m に切断し、シリコンラバーで成型加工したボタン状基板に複合繊維を植毛法にて三次元的にコートして、ボタン状構造体を製造した。ボタン状構造体の中心部に空けた孔を通してカ

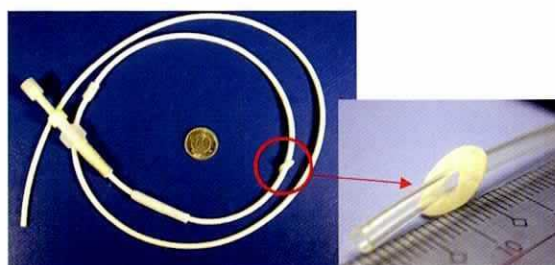


図1. 経皮ボタンを装着した中心静脈カテーテル試作品

テーテル本体を挿入することにより、経皮デバイス試作品を製造した(図1)。経皮ボタンの大きさ、角度、孔径等は、動物実験を繰り返すことにより最適化した。現在進行している動物インプラント試験では半年以上の有効な生体接着性が得られている。

### (3) 三元複合体(細胞ハイブリッド化無機・有機複合体)の創出

上記の二元複合体からなるボタン状構造体に細胞機能を付与するために、動物同腹仔の歯根膜線維芽細胞、骨髄細胞および自家皮膚細胞を複合化させた。短期動物インプラント試験において、術後三日目で繊維性細胞外マトリックスの形成が確認できた。対照サンプル(二元複合体)に比較して早期の創傷治癒効果が認められた。これは移植前に細胞が生着することにより新鮮なコラーゲン等の接着性タンパク質を放出し、細胞外マトリックスを形成したことによる効果と考えられ、外来細胞が生体代謝系に準じて長期に生着することにより、長期に安定した生体接着性が得られる可能性が期待された。

### 3. 謝辞

ご協力賜った東京医科歯科大学岸田晶夫教授(前当研究所部長)および物質・材料研究機構生体材料研究センター田中順三センター長に厚く感謝申し上げます。

### 4. 主な論文

- 1) T. Furuzono, J. Tanaka, A. Kishida, Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite I. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly( $\gamma$ -methacryloxypropyl trimethoxysilane)-grafted silk fibrin fibers through chemical bonding, *J. Mater. Sci. Med.*, **15**, 19-23(2004).
- 2) A. Korematsu, T. Furuzono, S. Yasuda, J. Tanaka, A. Kishida, Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite II. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly(2-( $\alpha$ -[1'-methylpropylideneamino] carboxyamino) ethyl methacrylate)-grafted silk fibroin fibers through covalent linkage, *J. Mater. Sci.*, **39**, 3221-3225(2004).
- 3) A. Korematsu, T. Furuzono, S. Yasuda, J. Tanaka, A. Kishida, Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite III. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly(2-(4-methacryloxyethyl trimellitate anhydride)-grafted silk fibroin fibers, *J. Mater. Sci. Med.*, **15**, 1-5(2004).
- 4) T. Furuzono, S. Yasuda, T. Kimura, S. Kyotani, J. Tanaka, A. Kishida, Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite IV. Fabrication and cell adhesion of a 3D scaffold made of composite material with silk fibroin substrate to develop a percutaneous device, *J. Artif. Organs*, **7**, 137-144(2004).

### 5. 特許

・特開 2004-51952 (平成 16 年 2 月 19 日公開)「ハイドロキシアパタイト複合体およびその製造方法、ならびに、それを用いた医療用材料」 古菌勉・岸田晶夫・田中順三・松田篤

・その他出願中 8 件