

熊谷研究助成表彰報告書

(令和4年度 助成分)

令和 6年 4月 26日

公益財団法人 熊谷科学技術振興財団 御中

代表研究者・所属機関名

小松周平・東京理科大学

所属学部学科・所属部課室・役職

先進工学部マテリアル創成工学科 助教

氏名 小松 周平

貴財団より助成を受けました件につき下記の通り（中間・最終）報告致します。

1. 研究テーマ及び期間

研究テーマ：

薬物治療と骨再生の同時治療による骨欠損治療のための有機-無機ハイブリッド粒子の作製

研究期間：

令和 5年 3月～令和 6年 3月

2. 共同研究者名

氏名 菊池明彦

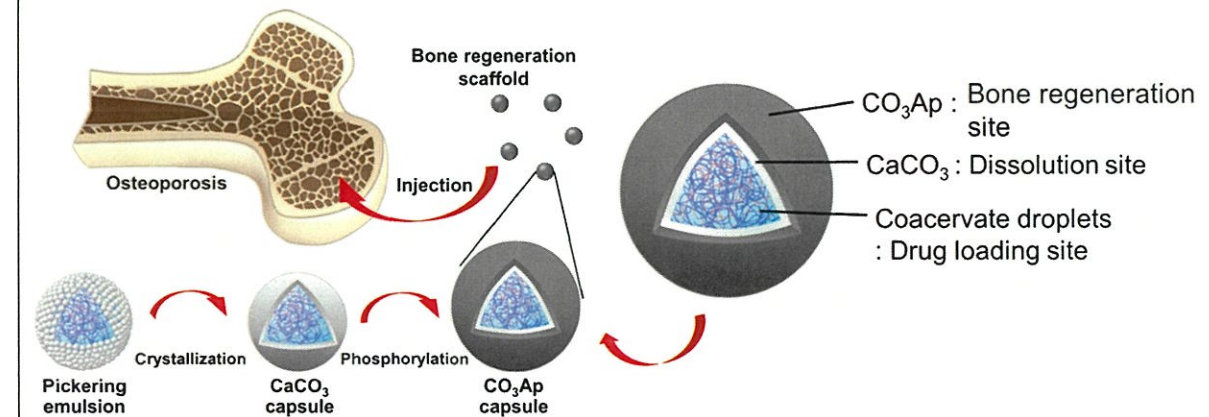
所属機関・職名 東京理科大学 先進工学部マテリアル創成工学科 教授

3. 成果の概要

骨欠損はきわめて重篤な疾患であり、今後もその患者数は増加することが予測されている。骨の欠損の結果、高度の運動制限や寝たきりなど生活の質の低下を招くだけでなく、認知症発症や鬱などの悪循環にも陥る可能性を持ち、社会的問題へと発展する可能性が在る。治療法として、人工骨の埋没（骨と材料の置き換え）やドラッグデリバリーシステム（DDS）による骨形成タンパク質（BMP-2）の徐放といった治療が研究されている。人工骨には、骨再生を促すハイドロキシアパタイト（HAp）や炭酸アパタイト（CO₃Ap）などの埋没が行われるが、切開を伴う侵襲的な治療となる。そこで、注目されているのが多孔質CO₃Ap粒子を用いた材料である。CO₃Apは表面にBMP-2を付着でき、骨再生を速やかに誘導できる。しかし、薬物の表面のみの付着より、長期持続的な薬物徐放が困難となり、また欠損部位に合わせた薬物治療を別で行う必要があり、薬物を内包・徐放可能な骨再生能（骨伝導能、骨誘導能）を持つ材料が必要となる。本研究では、薬物内包可能なコアセルベート液滴をコアに、シェルに無機質層を有する有機-無機ハイブリッド粒子に着目した。この材料設計は、他に類がない薬物内包層のコアセルベート液滴と、骨再生足場、薬物付着層としての無機質表面層を併せ持ち、単一の材料設計では成し得ない複数の機能を持つ骨再生材料であり、骨欠損の薬物治療と骨再生を同時にできる材料となる。そのため、本研究では、「骨欠損の治療を目指した薬物治療可能な骨再生能を持つ炭酸アパタイト粒子の作製」を目的とした。

作製したCaCO₃カプセルは球状であり、内部に高分子濃厚層、シェルにCaCO₃を有していた。CaCO₃カプセルをリン酸化させ、表面がCO₃ApのCO₃Apカプセルを作製した。CO₃ApカプセルのXRD測定により、CO₃Ap由来のピークが確認でき、リン酸化時間に伴い、ピーク強度は増加した。さらに粒径もリン酸化時間で制御できた。次にCO₃Apカプセルへの薬物内包試験を行った。低分子薬物モデルのRhodamine B、モデルタンパク質のFITC-BSAを用いた。Rhodamine BとFITC-BSAを含有したPBS中にCO₃Apカプセルを浸漬させた結果、カプセル内部にRhodamine Bが内包され、カプセル表面にFITC-BSAが吸着した。すなわち低分子は内部、タンパク質は表面に担持した。続いて、BMP-2を吸着させた結果、76.4 μg/g-capsulesとなり、吸着効率は96%程度であった。以上より、複数薬物の同時担持が可能であった。

最後に、MC3T3-E1細胞をCO₃Apカプセル存在下で培養し、骨形成マーカーの発現量を評価した。その結果、BMP-2のみやCO₃Apカプセルと比べてBMP-2を付着させたCO₃Apカプセルでは、OCN、OPNの発現量が増加した。加えてコラーゲンtype1の発現量を評価したところ、BMP-2を付着させたCO₃Apカプセルが多く発現していた。すなわち、骨再生に必要な能力が付与されていることがわかる。以上より、本研究で作製した有機-無機ハイブリッドカプセルは薬物内包・放出が可能であり、新生骨の形成を促すことができる骨再生足場の新規材料としての応用が期待できる。



4. 研究成果の発表状況（予定を含む）

【論文発表】

原著論文の発表準備中

【学会発表】

小松周平「分解性高分子を軸とする材料設計」第74回医用高分子研究会、2024年3月7日、東京理科大学

小松周平「機能性分解性高分子のバイオマテリアルへの応用」界面科学研究部門2023夏季シンポジウム、2023年8月2日、東京理科大学森戸記念館

Syuuhei Komatsu “Organic-inorganic capsules based on liquid-liquid phase separation for treatment of bone defects” 2024 International Biomedical Interface Symposium, March 9, 2024, Taiwan.

Syuuhei Komatsu “Preparation of drug-loaded capsules-type artificial bone for treatment of bone defects” The 40th International Conference of Photopolymer Science and Technology, Materials & Processes for Advanced Lithography, Nanotechnology and Phototechnology, June 30, 2023, Chiba.