PRESS RELEASE (2016/5/18)

北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY
北海道大学総務企画部広報課
〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目
TEL 011-706-2610　FAX 011-706-2092
E-mail: kouhou@jimu.hokudai.ac.jp
URL: http://www.hokudai.ac.jp

自発的に骨組織と強く結合する高強度ダブルネットワークゲル
～骨伝導能・軟骨再生能を有する新規ソフトマテリアル～

研究成果のポイント

・これまで困難であったウェットな材料と骨との高強度接着に成功。
・ゲル母材の強度よりも高い接着強度，ハイドロゲルの接着としては世界最高強度を達成。
・生物の骨治癒を利用した安全で無毒な接着法。
・新生骨がゲル母材の中まで侵入し，生体骨と完全に融合。

研究成果の概要

先端生命科学研究院の龔　剣萍教授，野々山貴行特任助教らと医学研究科スポーツ医学分野の安田和則特任教授，北村信人准教授らの共同グループは，骨組織と自発的に強く接着する新規ダブルネットワークゲルを開発しました。

以前本グループが開発した高強度・高靭性ダブルネットワークゲル（DN ゲル）は，生体関節内で軟骨に対する低摩耗性や軟骨組織の再生誘導性など優れた性能を有し，人工軟骨材料や軟骨再生誘導材料としての応用研究がなされています。しかし，ゲルの高い含水率のため，生体関節内で骨組織に固定・維持することが困難であり，本材料の実用化において大きな課題となっていました。その課題解決のために，今回 DN ゲルの片側の表面層に骨組織の無機主成分であるハイドロキシアパタイト（HAp）を複合化させることで，骨組織と自発的に接着する「骨伝導能」を併せ持つことに成功しました。

この HAp/DN ゲルをウサギの膝関節大腿骨顆部に埋植すると，4 週間でゲルの母材の強度を超える高強度接着を達成しました。詳細な観察から，ゲルの内部にまで骨組織形成が進展し，ゲルと骨組織が完全に融合した構造を形成していることがわかりました。優れた力学物性・軟骨再生能に加えて，無毒で生体内の骨と接着の実現は，DN ゲルによる関節治療への実用化に向けて大きな前進となります。

この成果に対して，野々山特任助教が International Union of Materials Research Societies - International Conference in Asia（IUMRS-ICA）より The Award for Encouragement of Research in IUMRS-ICA2014，大学院生の和田　進氏が米国整形外科基礎学会（ORS）より 2016 New Investigator Recognition Award（NIRA）をそれぞれ受賞し，材料科学及び整形外科学の両分野において，国際的に高く評価されています。

論文発表の概要

研究論文名：Double network hydrogels strongly bondable to bones by spontaneous osteogenesis penetration（自発的な骨形成侵入による高強度骨接着性を有するダブルネットワークハイドロゲルの創製）

著者：野々山 貴行[1,2]，和田 進[3]，木山 竜二[4]，北村 信人[3]，Md.Tariful Islam Mredha[1]，張 曦[5]，黒川 孝幸[1,2]，中島 祐[1,2]，都木 靖彰[5]，安田 和則[3]，龔 剣萍[1,2]（[1]北海道大学大学院先端生命科学研究院，[2]北海道大学国際連携研究教育局（GI-CoRE）ソフトマターステーション，[3]北海道大学大学院医学研究科，[4]北海道大学大学院生命科学院，[5]北海道大学大学院水産科学研究院）

公表雑誌：Advanced Materials（ドイツの科学論文雑誌）

公表日：ドイツ時間　2016 年 5 月 17 日（火）　（オンライン公開）

研究成果の概要

（背景）

軟骨は水を大量に含んだ柔らかい生体組織であり，潤滑性，衝撃吸収性及び耐荷重性などの優れた機能を有しており，生物の滑らかな運動を可能にしています。しかしながら，軟骨は怪我や疾病で損傷すると再生せず，また人間の長寿命化によってもすり減り，関節痛の原因となります。その潜在患者数は数千万人と言われ，人工軟骨及び軟骨再生技術の開発が強く望まれています。先端生命科学研究院の龔教授らのグループはこれまでに，天然の軟骨組織に匹敵する力学物性を有する高強度・高靭性ハイドロゲル，ダブルネットワークハイドロゲル（DN ゲル）を開発しています。さらに医学研究科スポーツ医学分野の安田特任教授らのグループは，この DN ゲルが生体関節軟骨に対する低摩耗性を示すこと，及びこの DN ゲルを欠損した関節に埋植することで軟骨組織再生を誘導することを発見しています。このように DN ゲルは次世代軟骨治療用材料として優れた機能を有していますが，その高い含水率のため，生体内で固定・維持することが困難で，実用化において大きな課題となっていました。

その課題解決のために，軟骨，靭帯及び腱などの生体軟組織が骨組織と直接結合していることから着想を得て，DN ゲルに骨の無機主成分であるハイドロキシアパタイト（HAp）を複合化させた HAp/DN ゲルを作製しました。この新規有機・無機複合 DN ゲルをウサギの膝関節大腿骨顆部に埋植したところ，4 週間でこのゲルが骨組織と強く接着し，母材の強度を超える高強度接着を達成しました。

（研究手法）

スルホン酸を有するモノマー※1である 2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸（AMPS）に架橋剤を添加して，紫外線ラジカル重合により PAMPS ゲルを合成しました。この PAMPS ゲルをジメチルアクリルアミド（DMAAm）モノマー溶液に浸すことで DMAAm モノマーを内部に担持させ，もう一度ラジカル重合を行うことで PAMPS/PDMAAm ダブルネットワークゲル（DN ゲル）を作製しました。この DN ゲルを高濃度のリン酸水素二カリウム水溶液と塩化カルシウム水溶液に交互に浸すことで，ゲル最表面に HAp をコーティングし，HAp/DN ゲルを作製しました（図 1）。これを日本白色ウサギの膝関節の大腿骨顆部に作成した円柱状の欠損部に埋植し（図 2），4 週間後に接着強度の測定，電子顕微鏡及び特殊組織染色を用いて観察を行いました。

（研究成果）

表面層に HAp を複合化させた DN ゲル（HAp/DN ゲル，図 1）は，ゲル本来の優れた物性を損なうこ

となく，高い圧縮強度（～10MPa）を示し，繰り返し圧縮試験においても高い耐久性を示しました。複合化された HAp は結晶化度が低くアモルファス成分※2 を多く含みますが，高純度・高結晶性の HAp プレートと同等のゼータ電位※3 及び接触角※4 を示し，最表面の化学的性質は純 HAp に近いことがわかりました。この HAp/DN ゲルをウサギの膝関節大腿骨顆部に埋植したところ，1 週間ではほとんど接着していませんでしたが（接着強度：～4N），4 週間でゲルそのものの強度を超える高い接着強度（40N～）で骨と結合していることがわかりました（図 3）。HAp をコーティングしていない DN ゲルでは，4 週間後においても全く接着していませんでした。この接着構造を詳細に調べるために，電界放射透過型電子顕微鏡を用いて HAp/DN ゲルと骨組織の境界付近を観察したところ，HAp/DN ゲルと骨組織が明確な境界なく接続した傾斜構造を形成していることがわかりました。あらかじめコーティングした HAp はウニのような形をした針状ナノ粒子ですが，骨組織の内部にも HAp ナノ粒子が埋没していました。以上から，新生骨形成が HAp/DN ゲルの中まで進展し，埋入したゲルと骨組織が完全に融合した構造を形成したことで，明確な境界がなく強い接着強度を達成していることがわかりました。この接着法は無毒で極めて安全であり，またゲルの接着という観点から見れば，世界最高強度を達成しています。

（今後への期待）

この接着技術は極めて簡便であり，DN ゲルのみならず他のゲルにも応用が可能です。また生体本来の組織接合に習うことで，生体がストレスを感じない最も自然な接着法といえます。この技術により，軟骨再生用材料を生体内で安全に強く固定することが可能となり，新規人工軟骨用材料の臨床応用へ向けた応用研究が加速されると期待されます。また近い将来，人工靭帯及び人工腱が開発されれば，同様に安全な固定化が可能になると期待できます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院先端生命科学研究院　教授　龔　剣萍（グン　チェンピン）
TEL：011-706-2774　FAX：011-706-2774　E-mail：gong@mail.sci.hokudai.ac.jp
ホームページ：http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g2/index.html

【用語解説】

※1 モノマー：ゲルのポリマーネットワークの構成単位。よく数珠に例えられ，モノマー（珠）がお互い繋がってポリマー（数珠）ができる。

※2 アモルファス：結晶のように規則正しい安定な構造ではなく，不規則で不安定な状態。アモルファスな HAp は生体内で代謝され，生体内吸収性を有する。

※3 ゼータ電位：電荷を持った材料の表面に形成される荷電粒子層の最表面と遠く離れた部分との電位差。

※4 接触角：材料表面に水滴を滴下しその水滴と材料表面がなす角度から水との馴染みやすさを評価する。材料表面が水と馴染みやすい（親水性）であれば水滴が広がり，接触角が小さくなる。逆に水に馴染みにくい（疎水性）であれば水滴は丸い形状を保ち，接触角は大きくなる。

【参考図】

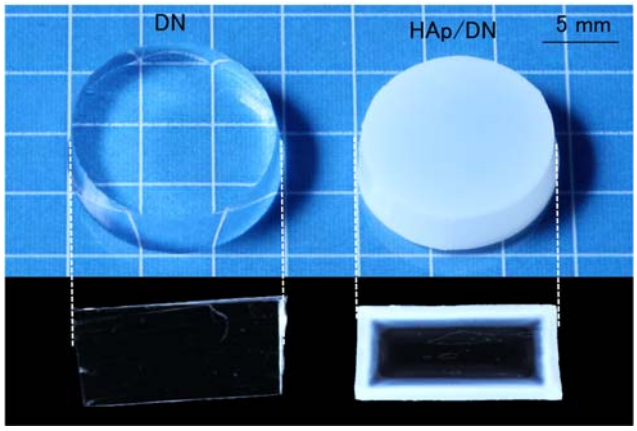

図 1：DN ゲル（左）と HAp/DN ゲル（右），及びゲルの断面写真

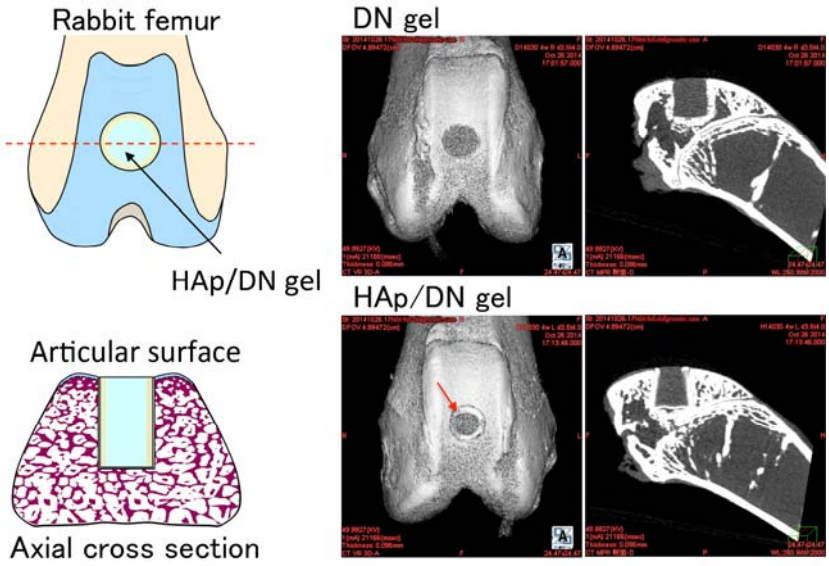

図 2：HAp/DN ゲル及び DN ゲルが埋入されたウサギ膝関節大腿骨顆部のマイクロ CT
HAp/DN ゲルでは骨と同じコントラストの HAp（赤矢印）が観察され，断面図から骨と HAp 層の境界が融合していることが観察できる。

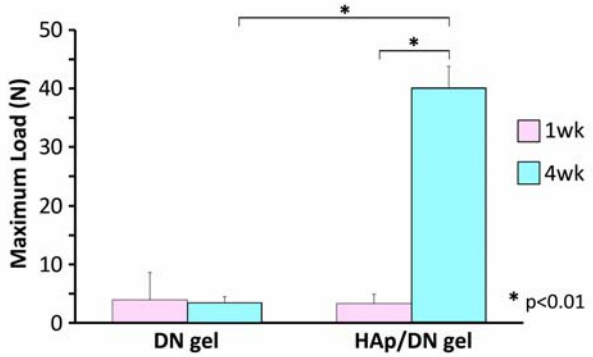

図 3：DN ゲル及び HAp/DN ゲルの 1 週間後（ピンク色）と 4 週間後（水色）の接着強度