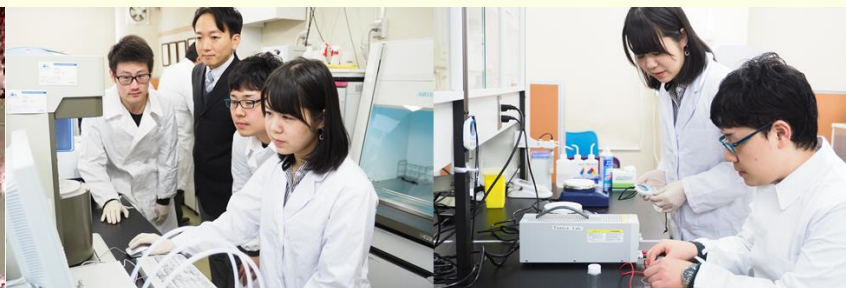


リン酸カルシウム ナノ粒子集合ゲルの創製



未公開情報の関係により事前配付資料と当日プレゼン資料が異なります。ご了承下さい。



国立大学法人
長岡技術科学大学
Nagaoka University of Technology

国立大学法人 長岡技術科学大学
技学研究院 物質生物系
ナノバイオ材料研究室
准教授 多賀谷 基博



2024年6月13日 (木)

新技術の概要

リン酸カルシウムナノ粒子同士を連結したネットワーク構造を形成し、**バイオセラミックゲル**を開発

- クエン酸イオン (Citr) が配位した**リン酸カルシウム (CP) ナノ粒子 (Citr/CP NP)** を合成
- 合成したナノ粒子の水分散液を4°Cで攪拌し、体温以上の加温で「**安定なゲル**」を形成
- 合成したナノ粒子の水分散液を体温近傍で攪拌し、体温以上の加温で「**チキソトロピーゲル**」を形成
～ 振動でゾルに転移し、再加温でゲルに転移～

略語の説明

クエン酸イオン: [Citr](#)

リン酸カルシウム: [CP](#)

ナノ粒子: [NP](#)

Cirが配位したCP NP: [Citr/CP NP](#)

4°C合成して4°C熟成したナノ粒子分散液: [4-4-sol](#)

4°C合成して40°C熟成したナノ粒子分散液: [4-40-sol](#)

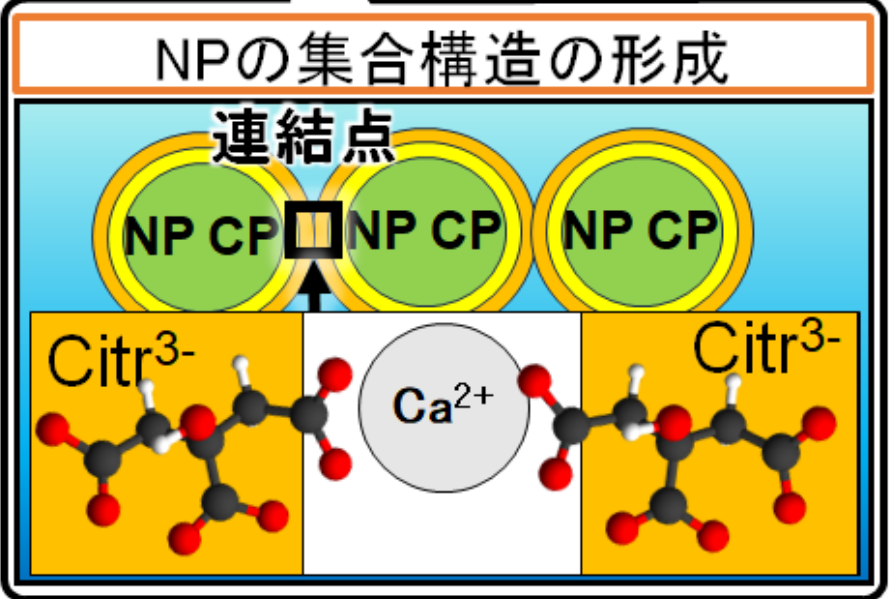
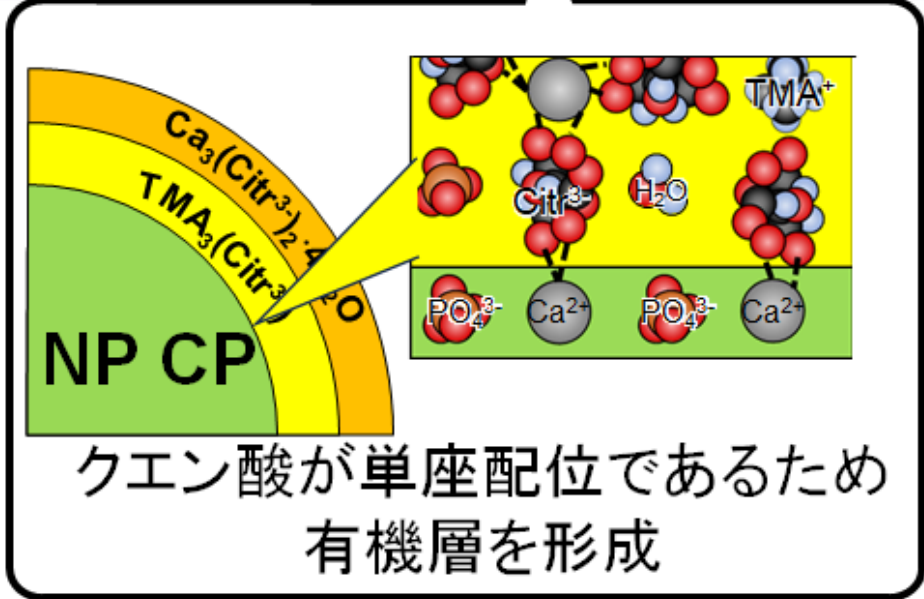
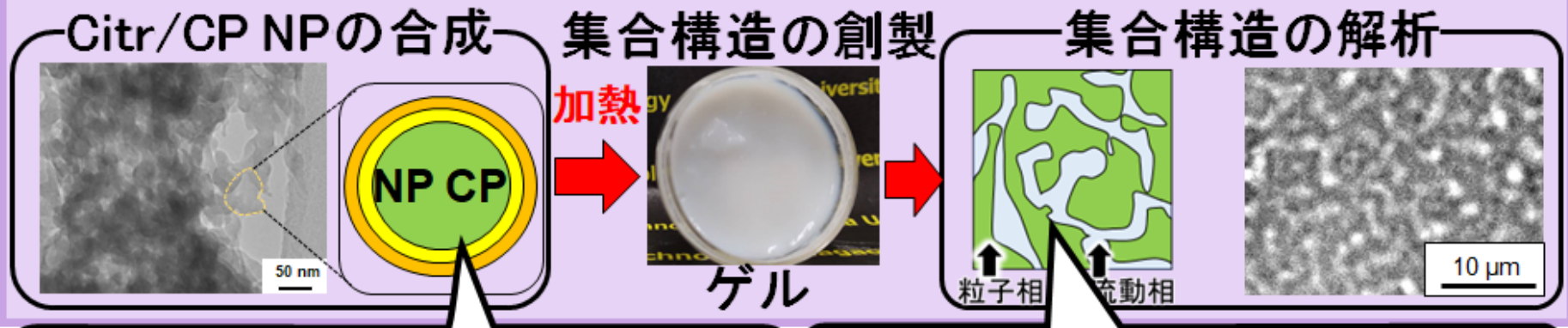
40°C合成して4°C熟成したナノ粒子分散液: [40-4-sol](#)

40°C合成して40°C熟成したナノ粒子分散液: [40-40-sol](#)

概要図

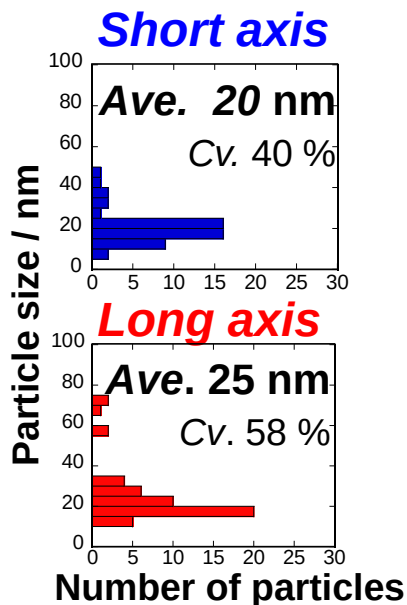
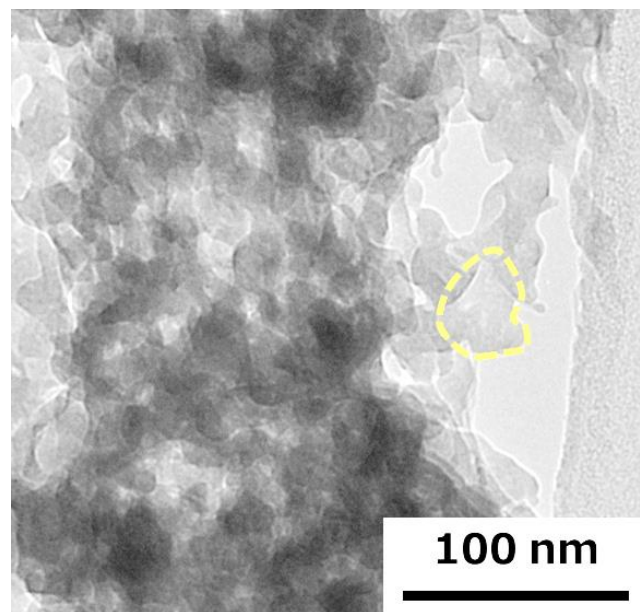
4°Cでナノ粒子を合成して4°Cで熟成したゾル「4-4-sol」
4°Cでナノ粒子を合成して40°Cで熟成したゾル「4-40-sol」

骨組成のナノ粒子からゲル構築を実現



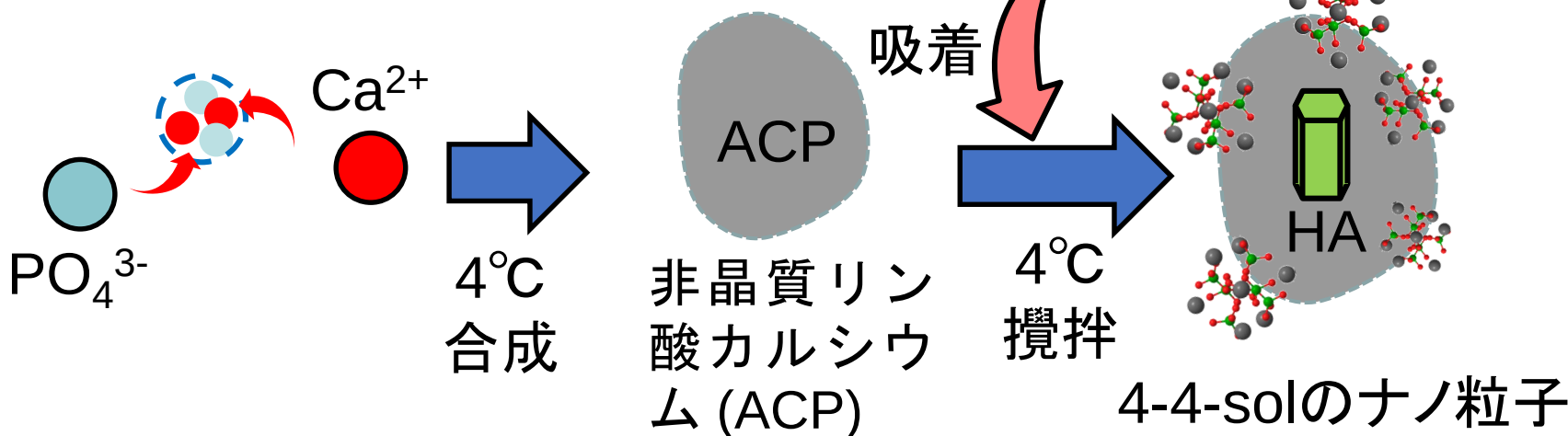
概要写真① TEM 像

(4°Cでナノ粒子を合成し、4°Cで熟成したゾル「4-4-sol」)

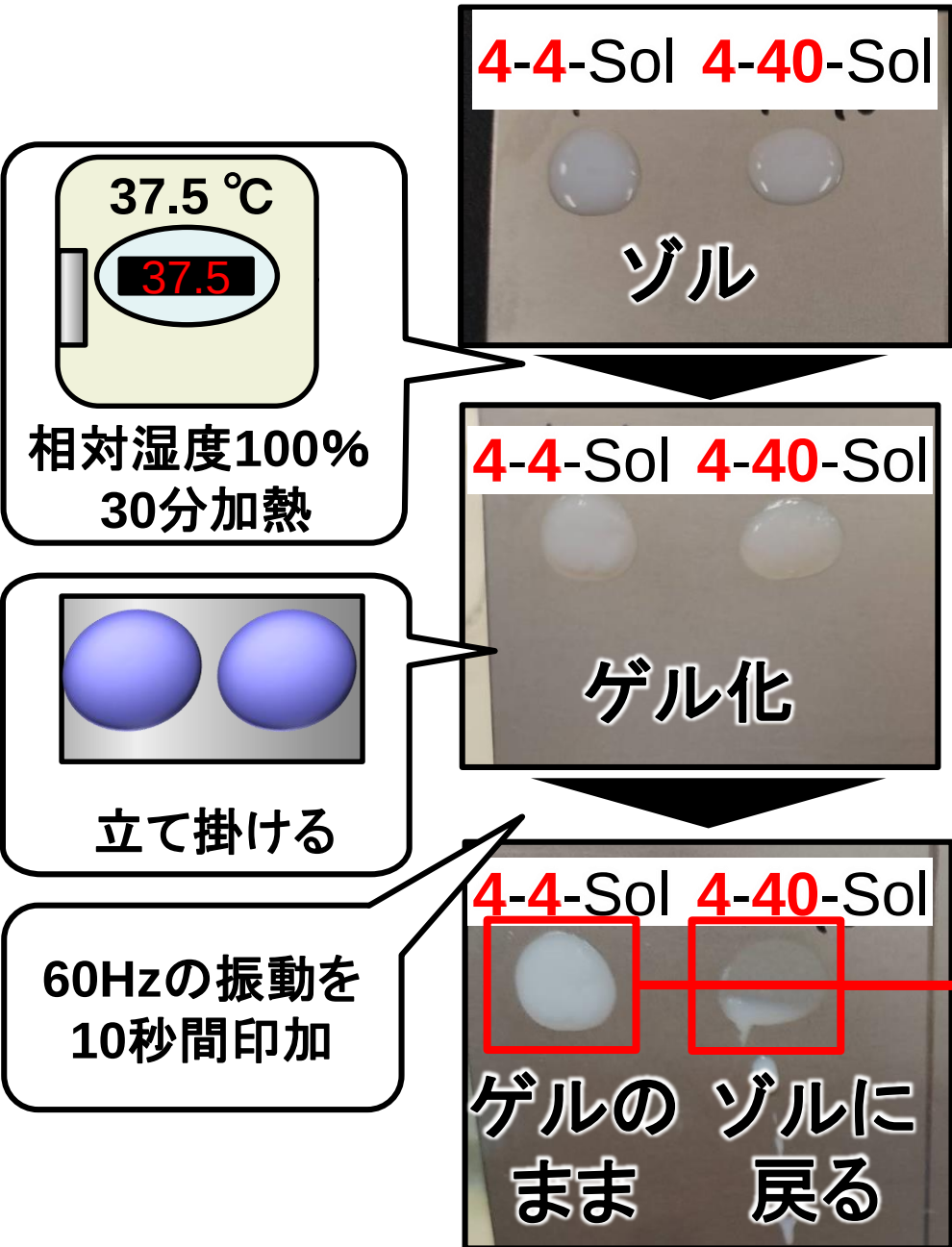


形状アスペクト比 1.2

Citrの吸着によりACPから水酸アパタイト (HA) への転換が阻害され、さらに低温熟成により転換速度が遅くなる。



概要写真②



安定なゲル



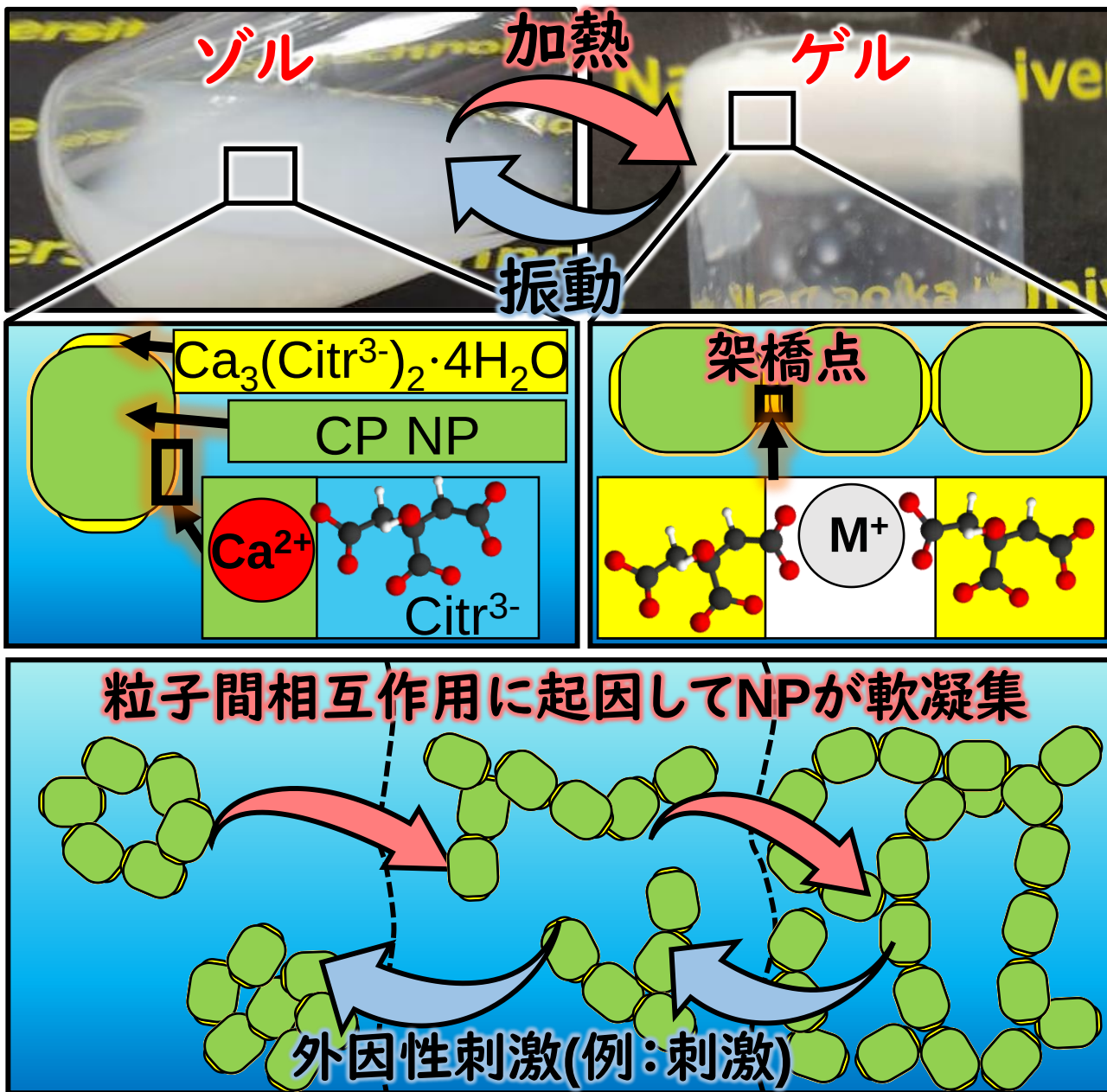
チキソトロピーゲル

概要写真③



安定ゲルは
追加加熱処理(90℃・2時間加熱)
すると半透明化

チキントロピーの考察



従来技術とその問題点

【問題①:セラミックス分野】 ナノセラミック粒子を連結してゲル創製する研究は極めて少なく、その例として、**異方性形状(針状、板状)で結晶性の高いセラミック粒子**からのゲル化であり、**生体毒性が高い**材料系であった。

【問題②:バイオ・医療用ゲル分野】 生体安全性の高いゲルは**高分子が主成分**であり、生体の軟組織を置換する素材として活用されており、**骨組織の物質のみでのゲル創製は無く、硬組織に関わるゲル応用が少なかった。**

【問題③:フィルム形成技術分野】 ナノ粒子分散液の調製において、粘性を上げるために**増粘剤などの高分子が利用されてきたが、膜化後の焼成プロセスが必要であるなどの環境負荷の問題**があった。

新技術の特徴

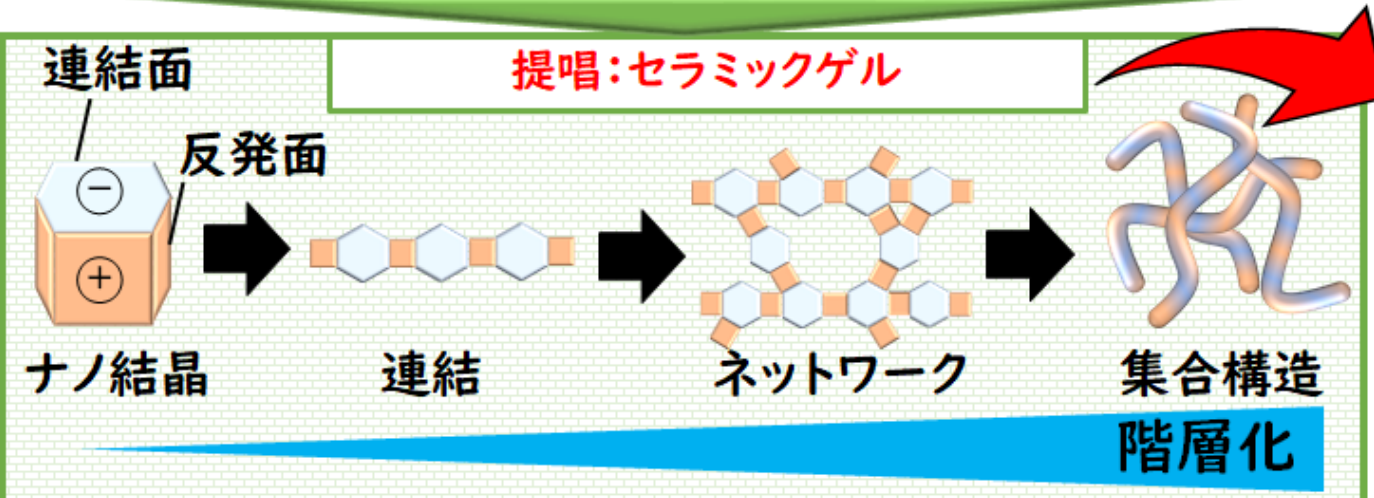
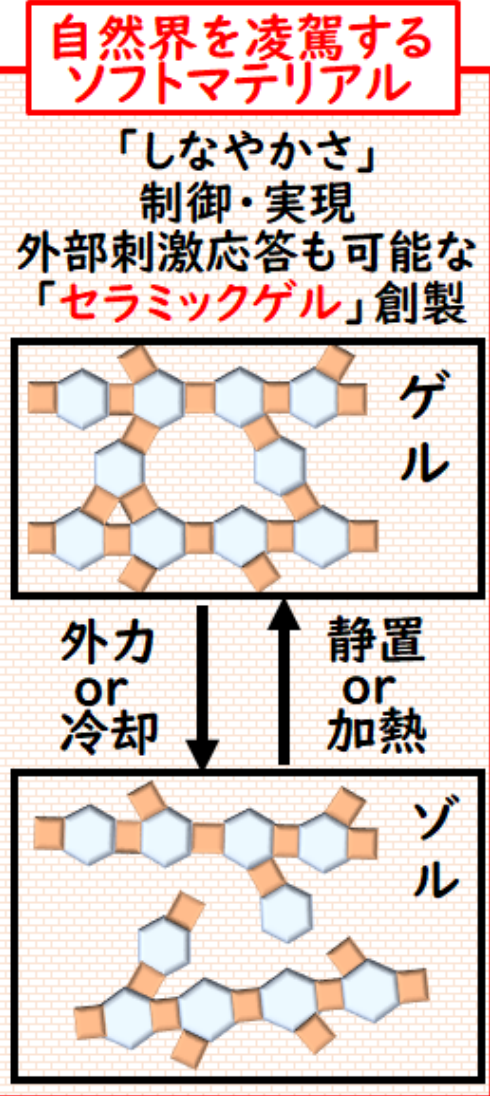
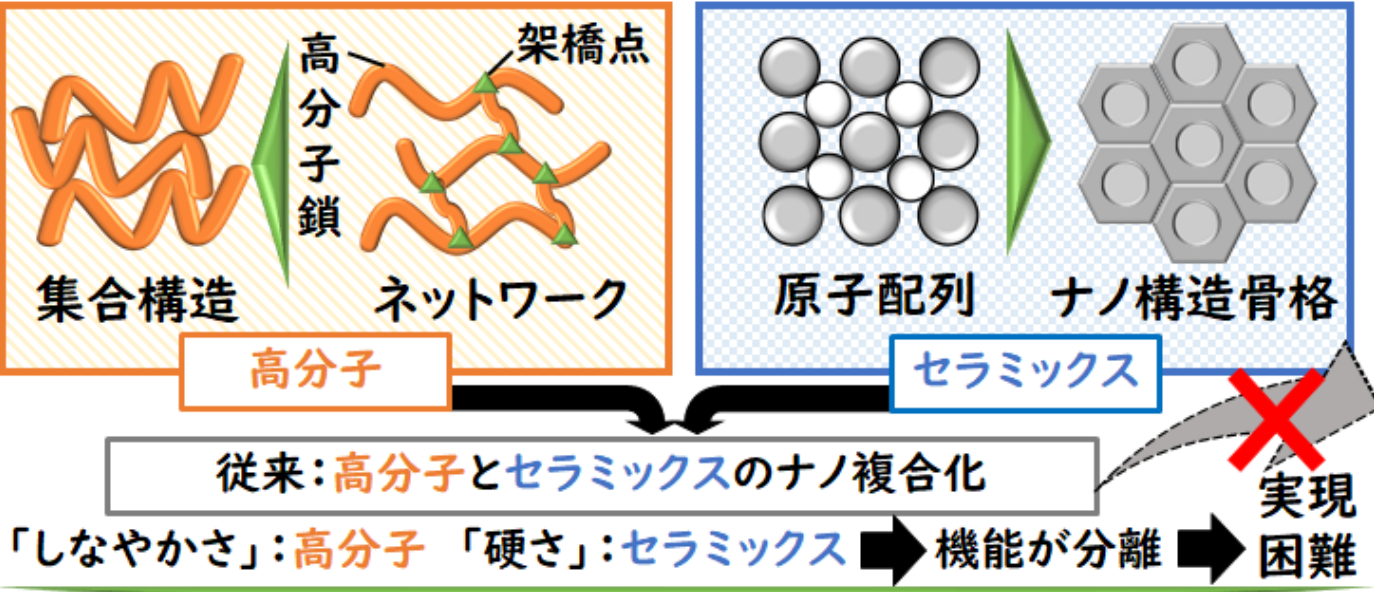
【<特徴①>ナノセラミック粒子の集積技術】 等形状のナノセラミックスを連続的に結合してネットワーク構造をつくる技術を確立

【<特徴②>簡便・安全な合成法で優れた硬組織への親和性を発現】 骨組織に含有される成分（リン酸カルシウム、有機酸イオン、水）のみで体温以上の温度で簡便・安全に合成できる世界初の硬組織親和性バイオセラミックゲル

【<特徴③>フィルム形成技術の革新】 増粘剤・有機溶媒フリーの水系ナノ粒子分散液から、ナノ構造を有する厚膜を簡便に作製可能

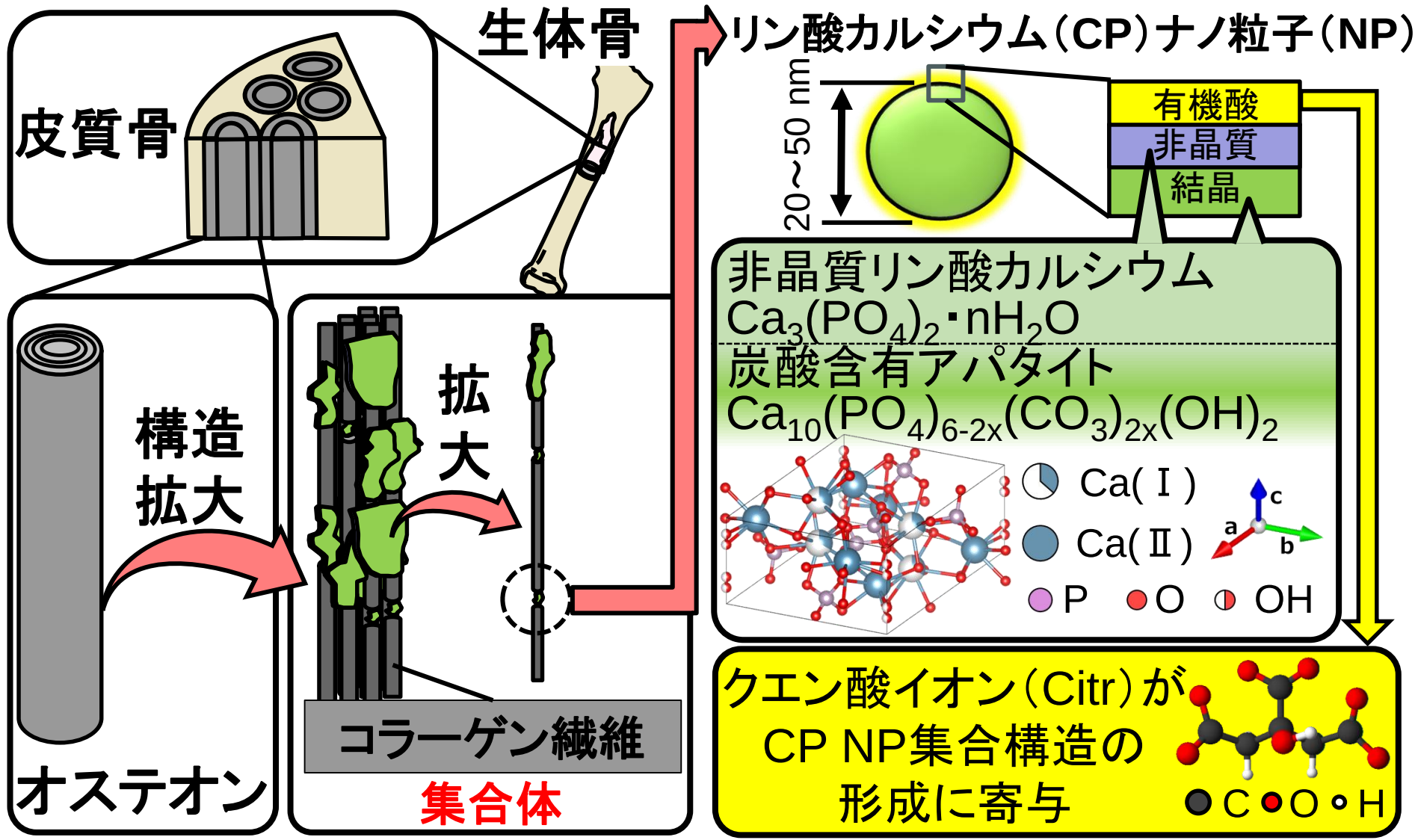
<新技術の特徴①>

「ナノセラミックスの集積技術」



ナノセラミックスで「しなやかさ」と「硬さ」を両立

<新技術の特徴②>「硬組織親和性」



生体骨内にある物質系のみでゲルを合成

<新技術の特徴③>

「増粘剤・有機溶媒フリーなナノ構造膜の作製技術」



成膜

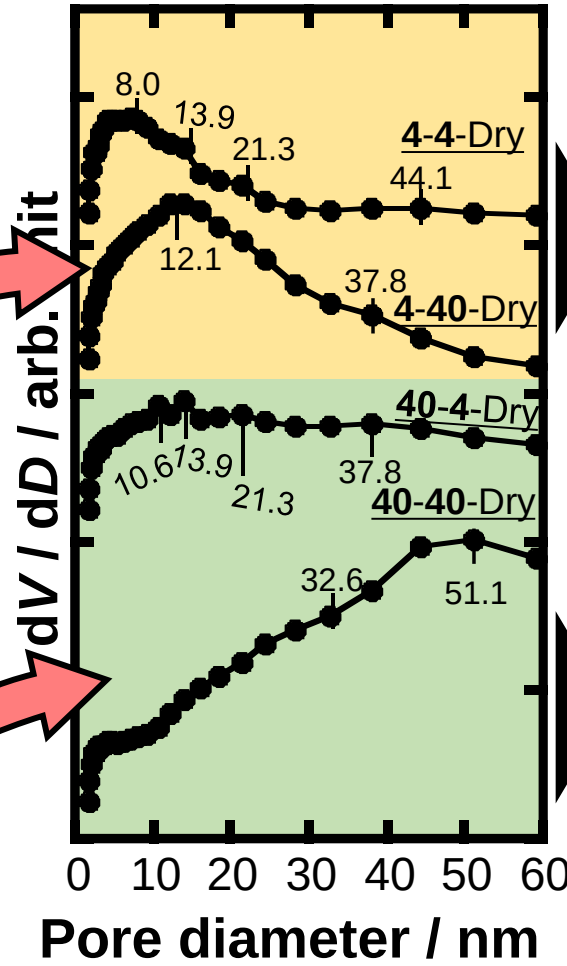


4-4 solを原料

白色散乱化

4-40 solを原料

BJH細孔径分布



4-4-solと4-40-solの成膜
窒素吸脱着等温線の解析

細孔内に**マイクロポア**

20 nm
8 nm

均一に粒子が凝集

40-4-solと40-40-solの成膜
窒素吸脱着等温線の解析

細孔内に**メソポア**

28 nm
50 nm

不均一に凝集

ナノ構造の制御を実現

従来技術との比較

【問題①: セラミックス基礎分野】 高分子分野ではモノマー分子間で連結・集合して固体としての「しなやかさ」が発現し、セラミックスでは原子の配列によって結晶面が生成して「硬さ」が発現し、両者をナノスケールで複合して機能を創出・制御されてきた。これに対して本開発のゲルは、セラミックスのみで「しなやかさ」と「硬さ」を発現できる展望を有する材料創製である。

【問題②: バイオ・医療用ゲル】 従来のバイオメディカル分野では主に高分子ゲルが用いられ、硬組織との親和性が低かった。本開発のゲルは、骨組織に含有される成分のみから合成され、硬組織との親和性が高い。特に、チキソトロピーゲルは、体温近傍で応答制御できるため様々な応用が実現する。

【問題③: フィルム形成技術】 従来のフィルム形成プロセス分野では、厚膜化のために増粘剤・有機溶媒が用いられ、多孔化のために焼成プロセスが必要であったが、本開発では全てが不要であり、均一な厚膜 又は ナノ構造膜を簡便に形成できる。

想定される用途

【セラミックス基礎分野】 ナノセラミック粒子を連続的に結合したナノセラミック粒子チェーン構造の応用

【バイオ・医療用ゲル分野】 バイオメディカル分野におけるバイオセラミックゲルとしての用途、例えば、硬組織補填剤、硬組織細胞培養基材、等

【ゲル分野】 振動によってゾルに転移するゲルとしての用途、例えば、関節液代替材、薬物徐放型デリバリー担体、包接・輸送用ドロップレットゲル、等

【フィルム形成技術分野】 増粘剤・有機溶媒フリーのナノ構造フィルム形成プロセス技術、例えば、ナノスケールの多孔質膜の形成が必要なプロセス全般

実用化に向けた課題

【セラミックス分野】 等方形状のナノセラミック粒子を連続的に結合してネットワーク構造を形成する技術を確立したが、そのメカニズムを詳細に評価して解明する必要がある、それにより諸目的の物性を創出できる。

【(バイオ・医療用)ゲル分野】 骨組織に含有される成分のみで合成したゲルのバイオ・メディカル応用に向け、アプリケーションに応じた物性評価を実施する必要がある。チキソトロピーゲルについても、同様に、転移挙動の詳細な評価・解明と用途に応じた物性評価が必要である。

【フィルム形成技術分野】 ナノセラミック粒子から、ナノ構造膜を極めて簡便に作製する技術を確立したが、各種アプリケーションに応じた性能の評価が必要である。

企業への期待 ～具体的連携例～

【セラミックス基礎分野】 ナノセラミック粒子を連続的に結合したネットワーク構造を活用したい企業様

→ ナノセラミック粒子チェーンの活用

【バイオ・医療用ゲル分野】 バイオ・メディカル素材（特に、骨組織に親和する材料）を開発中の企業様

→ 細胞培養基材、細胞培養シート、関節軟骨、等

【ゲル分野】 体温でゲル化（固体化）して振動でゾル化する生体親和性ナノ粒子分散液に興味のある企業様

→ ドロップレットゲル、インジェクタブルゲル、等

【フィルム形成技術分野】 ナノセラミック粒子から、均一でナノ構造を有する厚膜を簡便に作製するプロセス技術に興味のある企業様。

→ ナノ多孔質膜の作製技術全般

企業への貢献、PRポイント

【セラミックス基礎分野】 ナノセラミック粒子を1D・2D・3D集積する技術開発・実用展開に貢献いたします。

【バイオ・医療用ゲル分野】 バイオ・メディカル素材（骨組織に親和する材料）にご興味おありの企業様に様々な形態での生体親和性材料開発に貢献いたします。

【ゲル分野】 体温でゲル化（固体化）して振動でゾル化（液状化）するナノセラミック粒子分散液の様々な応用展開について共同研究いたします。

【フィルム形成技術分野】 ナノセラミック粒子分散液から、増粘剤・有機溶媒フリーな成膜技術によって、ナノ多孔質膜を開発する研究に貢献いたします。

共同研究の進化と深化を実現し、世界に向け技術発信

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：
「ハイブリッド粒子分散体及びその製造方法」
- 出願番号：
「特願2024-031494」
- 出願人：
「国立大学法人 長岡技術科学大学」
- 発明者：
「多賀谷 基博、三上 久理守、劉 自振」

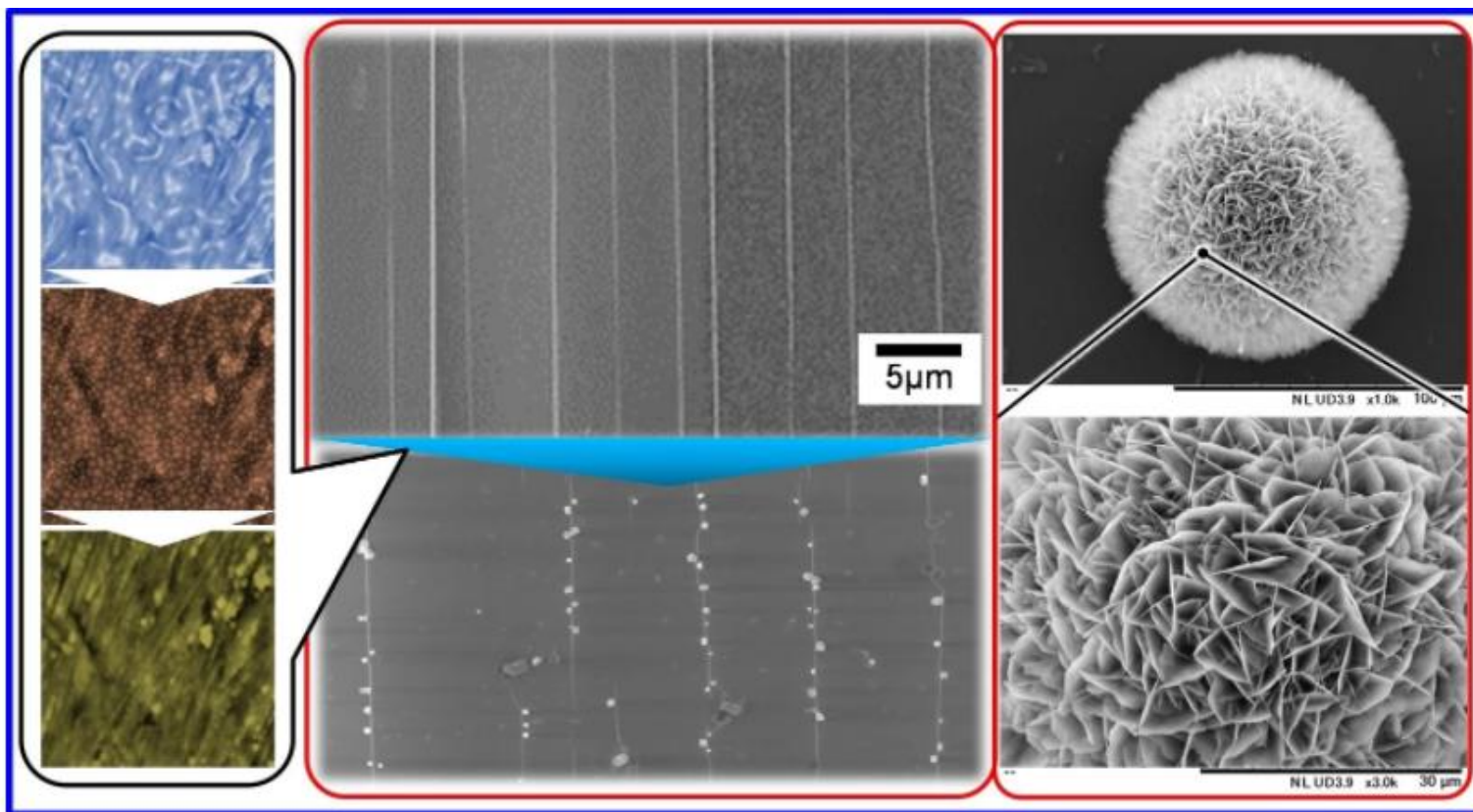
お問い合わせ先

**国立大学法人 長岡技術科学大学
産学連携・研究推進課 知的財産係**

TEL 0258-47-9279

e-mail patent@jcom.nagaokaut.ac.jp

その他の当研究室内容紹介①

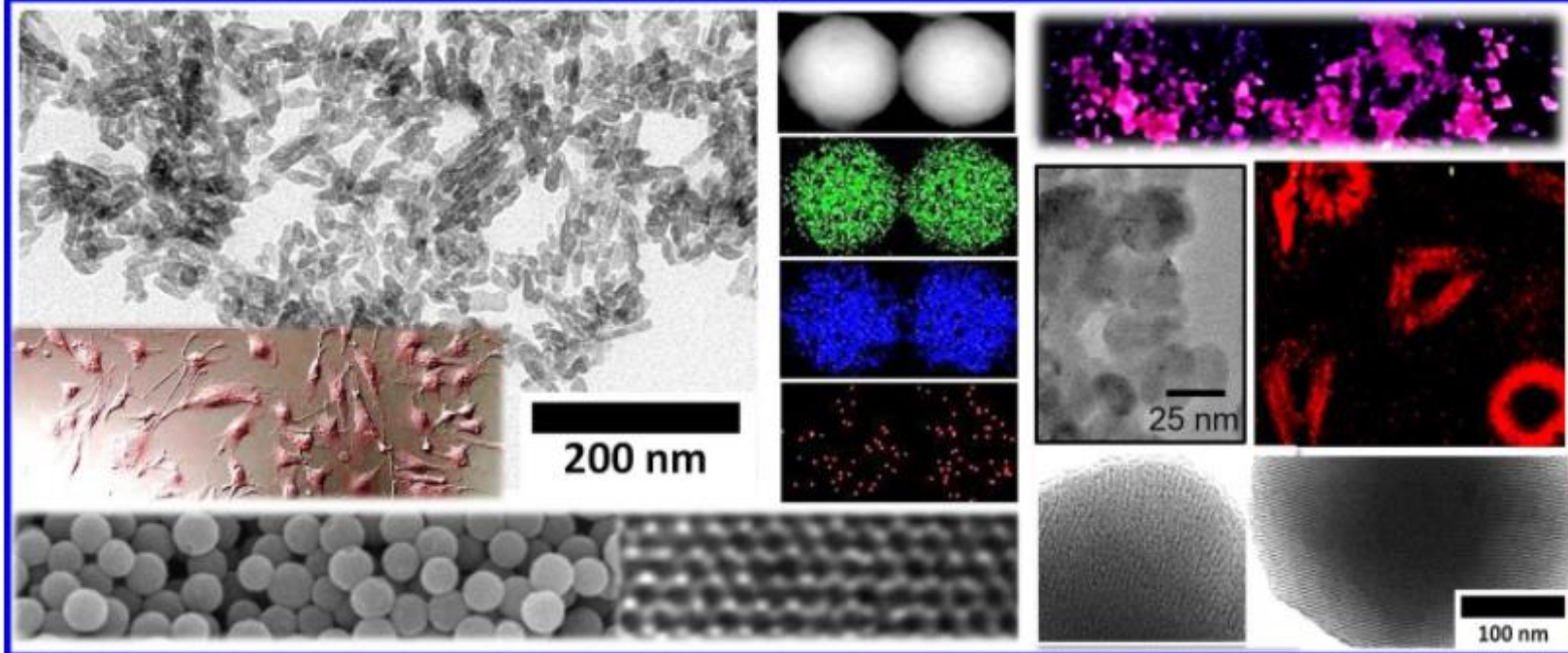


(成果論文1-1) ✍️ Yadong Chai; Mitsuhiro Okuda; Mari Miyata; Zizhen Liu; Motohiro Tagaya, "Rubbing-Assisted Approach to Highly-Oriented Collagen Fibril Arrays for Calcium Phosphate Precipitation." *Materials Chemistry Frontiers*, 5, 3936–3948 (2021).

(成果論文1-2) ✍️ Yadong Chai; Yuri Maruko; Zizhen Liu; Motohiro Tagaya, "Design of Oriented Mesoporous Silica Films for Guiding Protein Adsorption States." *Journal of Materials Chemistry B*, 9(8), 2054–2065 (2021).

(成果論文1-3) ✍️ Yadong Chai; Tadashi Yamaguchi; Motohiro Tagaya, "Fabrication of Phospholipid Vesicle-interacted Calcium Phosphate Films with Sterilization Stability." *Crystal Growth & Design*, 17 (9), 4977–4983 (2017).

その他の当研究室内容紹介②



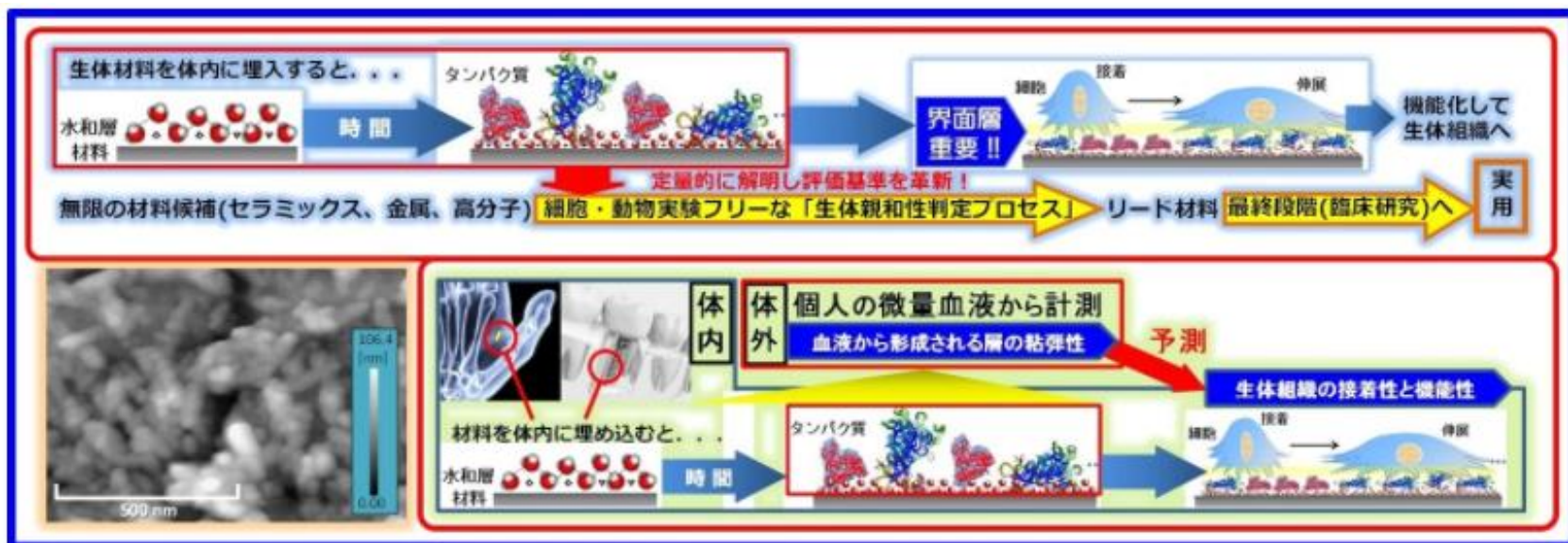
(成果論文2-1) ✍ Iori Yamada; Daichi Noda; Kenji Shinozaki; Tania Guadalupe Peaflor Galindo; Motohiro Tagaya, "Synthesis of Luminescent Eu(III)-doped Octacalcium Phosphate Particles Hybridized with Succinate ion and Their Reactive Behavior in Simulated Body Fluid." *Crystal Growth & Design*, 21(4), 2005–2018 (2021).

(成果論文2-2) ✍ Takuya Kataoka, Sadaki Samitsu, Mitsuhiro Okuda, Daisuke Kawagoe, Motohiro Tagaya, "Highly-luminescent Hydroxyapatite Nanoparticles Hybridized with Citric Acid for Their Bifunctional Cell-labeling and Cytostatic Suppression Properties." *ACS Applied Nano Materials*, 3(1), 241–256 (2020).

(成果論文2-3) ✍ Takuya Kataoka; Shigeaki Abe; Motohiro Tagaya, "Surface-engineered Design of Efficient Luminescent Europium(III) Complex-based Hydroxyapatite Nanocrystals for Rapid HeLa Cancer Cell Imaging" *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(9), 8915–8927 (2019).

「バイオセラミック表面特性の計測と解明」

その他の当研究室内容紹介③



(成果論文3-1) Shota Yamada; Takaki Kobashi, Motohiro Tagaya, "Control of Hydration Layer States on Phosphorus-containing Mesoporous Silica Films and Their Reactivity Evaluation with Biological Fluid." Journal of Materials Chemistry B, 9(8), 1896-1907 (2021).

(成果論文3-2) Shota Yamada, Satoshi Motozuka, Motohiro Tagaya, "Synthesis of Nanostructured Silica/Hydroxyapatite Hybrid Particles Containing Amphiphilic Triblock Copolymer for Effectively Controlling Hydration Layer Structures with Cytocompatibility." Journal of Materials Chemistry B, 8, 1524-1537 (2020).

(成果論文3-3) Tania Guadalupe Peñaflor Galindo, Motohiro Tagaya, "Interfacial Effect of Hydration Structures of Hydroxyapatite Nanoparticle Films on Protein Adsorption and Cell Adhesion States." ACS Applied Bio Materials, 2(12), 5559-5567 (2019).

競争的研究費の採択実績

- 令和5年度 JST大学発新産業創出基金事業 可能性検証
- 令和5年度 NEDO官民若手研究者発掘支援事業 共同研究フェーズ
- 令和4年度 NEDO官民若手研究者発掘支援事業 マッチングサポートフェーズ
- 令和4年度 JSPS科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽)
- 平成29年度 JST地域産学バリュープログラム
- 平成29年度 JSPS科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽)
- 平成29年度 JSPS科学研究費助成事業 若手研究 (A)
- 平成26年度 JSPS科学研究費助成事業 若手研究 (A)
- 平成25年度 JST研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 探索タイプ
- 平成24年度 JSPS科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽)
- 平成23年度 JST研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 探索タイプ
- 平成22年度 JSPS科学研究費助成事業 特別研究員研究奨励費



- <メールアドレス> tagaya@mst.nagaokaut.ac.jp
- <電話> 0258-47-9345

研究室HP
<http://mst.nagaokaut.ac.jp/nanobio/>