

人間の歯や骨の成分のヒドロキシアパタイトの
液晶化による配列制御に世界で初めて成功
～次世代バイオマテリアルとして人工骨、人工歯根などへの応用が期待～

1. 発表者：

中山 真成（東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 博士課程2年）
梶山 智司（東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 助教）
熊本 明仁（東京大学大学院工学系研究科総合研究機構 主任研究員）
西村 達也（研究当時：東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 助教／現：金沢大学
大学院自然科学研究科理工研究域物質化学類応用化学コース 准教授）
幾原 雄一（東京大学大学院工学系研究科総合研究機構 教授）
加藤 隆史（東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆さまざまなものを噛み砕いて我々の食生活を支えてくれる強靱な歯は主として無機物であるヒドロキシアパタイト（注1）のナノクリスタルからなるが、その構造・成分に類似した材料の人工合成に成功した。
- ◆自然界において歯や骨が形成される仕組みを材料科学的観点で捉え、たんぱく質を模倣した有機物で制御することにより、ヒドロキシアパタイトロッド状ナノクリスタルを構築した。
- ◆ヒドロキシアパタイトロッド状ナノクリスタルは液晶（注2）が自主配列する特性を有し、その配列制御が可能である。今後、環境・生体調和性を有する次世代材料として、人工骨やインプラントなどの医療用途等、幅広い応用が期待される。

3. 発表概要：

我々が日々使う歯は、固いものでも噛み砕くことができる優れた機械的特性を有し、何十年にもわたって丈夫なままである。これは、無機物であるヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルが微量のたんぱく質と融合して整然と配列し、安定な構造をとっているためである。同様に、骨もヒドロキシアパタイトのナノクリスタルがたんぱく質等と複合化し、配列することで強靱さを発現している。もし、生体が作り出すこのような精巧な配列ナノ構造を人工的に形成する技術を開発できれば、人工骨やインプラントなどへの応用など、バイオ、医療分野などに貢献する次世代の生体調和型材料の構築が期待できる。

今回、東京大学大学院工学系研究科の中山真成大学院生、熊本明仁主任研究員、幾原雄一教授、加藤隆史教授らの研究グループは、首都大学東京の山登正文准教授と共同で、人間の歯や骨の無機成分の構造に類似したヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルを人工的に合成することに成功した。生体が歯や骨を形成する機構から知見を得て、天然のたんぱく質を模倣した有機高分子を利用することで、温和な条件で合成できる。このロッド状ナノクリスタルは、一般的な液晶材料と同様の自主配列特性を有することが特徴で、さらに外部から機械的な応力や磁場などの物理的な刺激を与えることでその配列方向を制御することができる。実際に、この材料を基板上でこすると歯の構造を模した配列ナノ構造膜を形成することができる。また、磁場を利用した非接触な配列操作も可能である。

本研究において開発されたヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルは、磁場や機械的応力により配列を制御し、歯や骨を模した構造を構築できる人工材料である。今後は、生体

調和性と液晶の自主配列特性を兼ね備える新素材として、人工骨やインプラントへの応用など、バイオ、医療の分野で重要な役割を果たすことが期待される。

本研究成果は、2018年2月8日の「*Nature Communications*」(オンライン速報版)で公開されます。

4. 発表内容：

我々の体を支える骨や固い物を噛み砕く歯は、極めて強靱で優れた機械的特性を有することが知られている。これは、無機化合物であるヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルがたんぱく質などの生体有機分子と融合し、ナノレベルで整然と配列しているためである。生体は、このような精巧なナノ構造を有する歯や骨を、常温常圧下で巧みに形成している。その形成機構は極めて複雑であるため、現在でも歯や骨の人工的な合成は達成されていない。もし、歯や骨に見られる無機の配列ナノ構造を自在に形成する技術が開発できれば、人工骨やインプラントへの応用をはじめとした、医療・バイオ分野などに貢献する生体調和性次世代材料の構築が期待できる。

本研究グループは、人間の歯や骨の無機成分に類似したヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルの合成に成功した。歯や骨の形成過程で、ヒドロキシアパタイトの形成がたんぱく質などの生体高分子により制御される仕組みであるバイオミネラリゼーション(注3)に知見を得て、それらのたんぱく質に類似の化学構造を有する酸性高分子であるポリアクリル酸を利用する手法を開発した。この高分子をヒドロキシアパタイト形成制御のための添加剤として用い、水溶液の条件を最適化すると、ヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルが自己組織的に形成することを見出した。ロッド状ナノクリスタルの形成は温和な条件かつ水溶液中で進行するため、生体における歯や骨の温和な条件での形成メカニズムに学んだ本手法は、低エネルギー消費で環境に優しく特殊な装置を必要としない簡便な手法である。

この手法により得られるヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルは、水によく分散してコロイドを形成し、その濃度がある一定の範囲になると、自主配列して液晶を形成する(図1)。このロッド状ナノクリスタルが、通常液晶有機分子が示すこのような自主配列能を発現する理由は、最先端の収差補正透過型電子顕微鏡(注4)による原子レベルでの構造解析により明らかになった(図2)。ヒドロキシアパタイトは添加した酸性高分子と分子レベルで複合化しており、粒子表面に存在する1ナノメートルの極めて薄い酸性高分子の層がロッド状ナノクリスタル間の静電的な反発を誘起し、液晶性の発現に不可欠なコロイド状態の形成が可能となる。すなわち、生体の仕組みに学んで利用した高分子は、ナノクリスタルの形状の制御に加えナノクリスタルの分散剤としても機能しており、本手法が無機材料に液晶の自主配列能(特性)を付与する上で合理的な方法であると言える。

本研究で開発した液晶性を有するヒドロキシアパタイトのナノクリスタルは、機械的応力と磁場などの外部からの刺激に応答してその配列方向をダイナミックに変化させることが可能である。この刺激応答性を利用して、基板上でせん断応力や遠心力を加えることで一軸および放射状に並んだヒドロキシアパタイト配向膜を構築することに成功した(図3)。また、磁場を加えると、ヒドロキシアパタイトナノクリスタルが磁場方向と垂直な方向に沿って配列し、非接触な方法でもその配列を制御できた(図4)。

本研究で開発された材料と技術により、磁場や機械的応力などの外部刺激を用いて、歯や骨に類似した配列ナノ構造の形成が可能となった。今後は、生体調和性と配列特性を兼ね備える新素材として、人工骨やインプラントといった医療用途など、幅広い分野での実用化が期待できる。

本研究は、JSPS 科研費 JP22107003, JP15H02179, JP17J09259 の助成を受けて実施された。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Nature Communications*」 (オンライン版：2月8日)

論文タイトル：Stimuli-responsive hydroxyapatite liquid crystal with macroscopically controllable ordering and magneto-optical functions

著者：中山真成、梶山智司、熊本明仁、西村達也、幾原雄一、山登正文、加藤隆史*

DOI 番号：10.1038/s41467-018-02932-7

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻
教授 加藤 隆史 (かとう たかし)

7. 用語解説：

(注1) ヒドロキシアパタイト

主な構造式は $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ であらわされる、リン酸カルシウムの無機結晶の1つである。人間の歯や骨の主要な無機構成成分であり、その生体親和性の高さからからバイオマテリアルとして注目されている。

(注2) 液晶

液体と結晶の中間相であり、流動性と配列構造を同時に示す。典型的には、ロッド状あるいはディスク状の有機化合物が液晶を形成する。

(注3) バイオミネラリゼーション

生体が、歯や骨、貝殻などの硬組織を形成するメカニズムである。これらの硬組織の持つ精巧なナノ構造の形成過程には、たんぱく質などの生体高分子が重要な役割を果たすことが知られている。

(注4) 収差補正透過型電子顕微鏡

収差が補正された透過型電子顕微鏡であり、通常の透過型電子顕微鏡に比べて高い分解能で試料を観察することができる。

8. 添付資料：

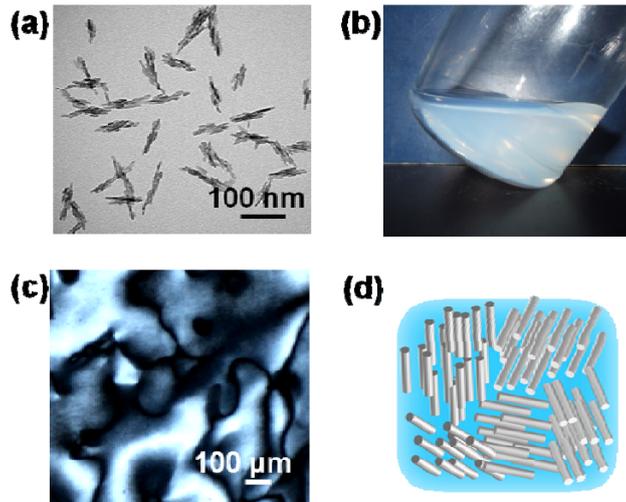


図1 本研究で新たに開発したヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタル。
 (a) 合成されたヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルの透過型電子顕微鏡像。(b) ヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルが水に分散して形成した液晶の写真。(c) ヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルが水分散液中で液晶を形成した時の偏光顕微鏡写真。液晶に特有の光学模様が観察できる。(d) ヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルが自主配列して形成した液晶構造の模式図。

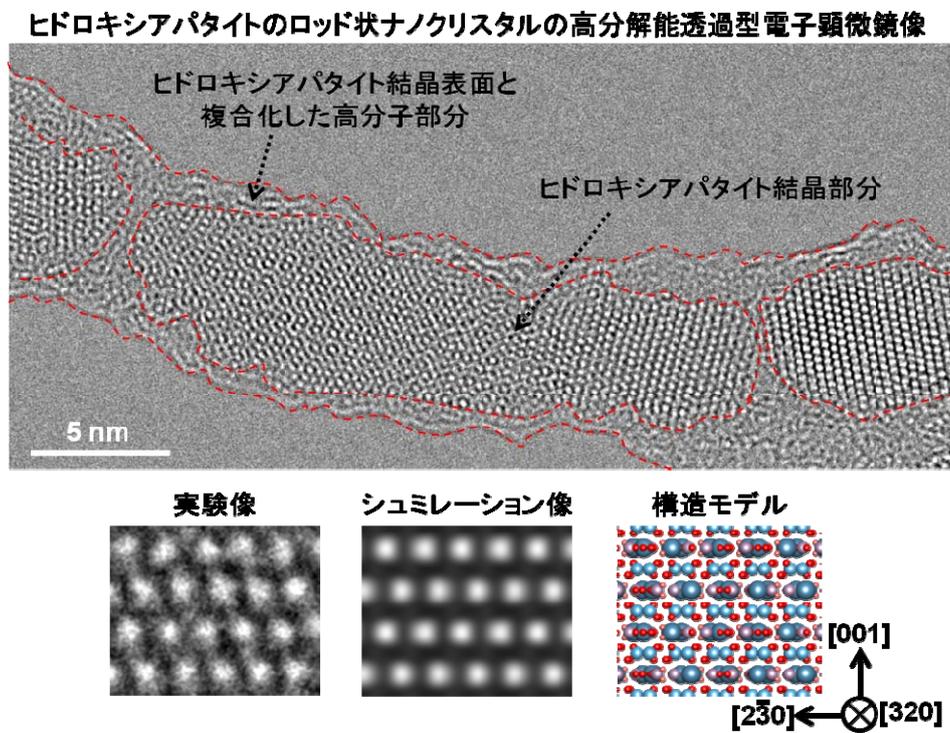


図2 ヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルの高分解能透過型電子顕微鏡像およびその結晶部分の実験像とシミュレーション像との比較。結晶構造の原子レベルでの構造解析に成功し、ヒドロキシアパタイト結晶と高分子のハイブリッドナノ構造が明らかとなった。

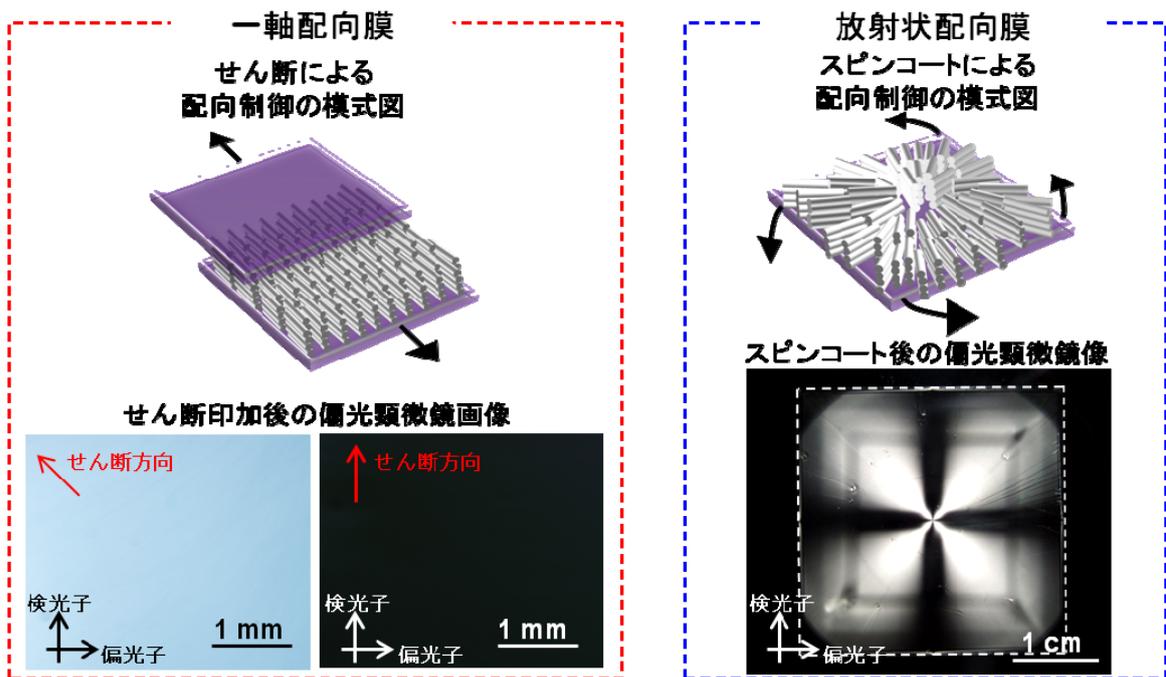


図3 ヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルの機械的応力への応答性を利用した配向膜の構築。一方向へのせん断応力やスピコートを利用した遠心力の印加により、ヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルの一軸配向膜と放射状配向膜の構築に成功した。

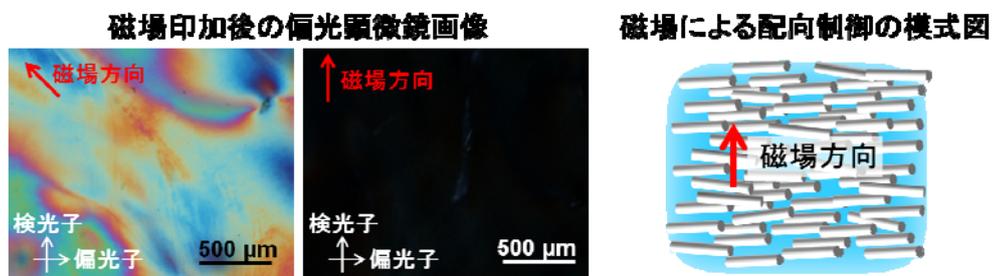


図4 ヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルが形成する液晶の磁場への応答性を利用した配向構造の構築。磁場と垂直な方向にヒドロキシアパタイトのロッド状ナノクリスタルを配列させることに成功した。