

研究助成 2022 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	東京科学大学
氏 名	島袋将弥
研 究 テ ー マ	骨領域における感染症治療のための革新的医療機器開発

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
 (図表、写真等の貼付を含む)

超高齢社会への突入を契機として、整形外科領域における骨組織再建術が急増しており、これに伴い、骨領域における感染症が益々深刻化している。残留細菌の生育に適した骨補填剤の使用と、感染部位への血液供給の不足によって、感染部位における骨組織再建は極めて困難となる。このため、骨領域感染症を治療するためには、残留細菌に対して抵抗性を示す骨補填材が血管新生を促進し、早期に骨形成を達成することが望ましい。申請者らはこれまでに、リン酸銀を修飾した炭酸アパタイトハニカムを作製し、当該材料が感染動物実験において、感染予防と骨組織再建とを同時に達成することを見出した。一方、銀系化合物は血管新生や骨形成に対して有益な効果を有していないため、炭酸アパタイトへのリン酸銀修飾では血管新生促進と早期骨形成を達成することはできない。そこで**本研究では、血管新生促進と抗菌性を示す銅化合物に着目し、炭酸アパタイトハニカム表面に至適量のリン酸銅を修飾することで、抗菌性・血管新生促進・早期骨形成を同時達成する次世代骨補填剤開発に挑戦した。**

炭酸アパタイトハニカムを塩化銅水溶液に浸漬すると、その表面にリン酸銅が析出することが明らかとなった。さらに塩化銅水溶液の濃度条件によって、炭酸アパタイトハニカム表面へのリン酸銅修飾量の制御に成功した。様々な修飾量のリン酸銅修飾炭酸アパタイトハニカムを作製し、各サンプルに対する細菌・細胞応答の解明を試みた。その結果、リン酸銅修飾したすべての試料が、病原性細菌の増殖を抑制し、抗菌性を示すことが明らかとなった。また、多量のリン酸銅を修飾した試料は、骨芽細胞様細胞に対して細胞毒性を示したが、至適量のリン酸銅を修飾した試料は、抗菌性と細胞適合性を両立することを見出した。至適量のリン酸銅を修飾した炭酸アパタイトハニカムに対する生体組織応答を明らかにするために、ウサギ大腿骨内側上顆上に骨欠損を作製し、当該骨欠損中に試料を 4 週間埋入することで骨組織再建を試みた。リン酸銅修飾群あるいは非修飾群を埋入した検体の組織学的解析により、すべての試料群において、ハニカム構造内部に新生骨と血管新生が認められた。さらに、骨および血管面積割合を測定したところ、リン酸銅修飾群は非修飾群よりも高い値を示した。このことから、至適量のリン酸銅を修飾した炭酸アパタイトハニカムは、血管新生促進し、早期骨形成を達成することが明らかとなった。以上の結果から、**至適量のリン酸銅を修飾した炭酸アパタイトハニカムは、抗菌性・血管新生促進・早期骨形成を同時達成することが明らかとなった。**本研究成果は、**骨領域感染症の治療に有用な新たな骨補填材開発へと貢献**することが期待できる。

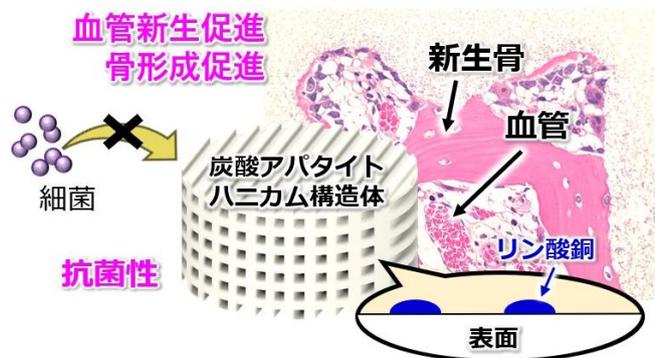


図. 本研究成果の概略図: 至適量のリン酸銅を修飾した炭酸アパタイトハニカムは抗菌性を示し、血管新生および骨形成を促進した。

細胞に対して細胞毒性を示したが、至適量のリン酸銅を修飾した試料は、抗菌性と細胞適合性を両立することを見出した。至適量のリン酸銅を修飾した炭酸アパタイトハニカムに対する生体組織応答を明らかにするために、ウサギ大腿骨内側上顆上に骨欠損を作製し、当該骨欠損中に試料を 4 週間埋入することで骨組織再建を試みた。リン酸銅修飾群あるいは非修飾群を埋入した検体の組織学的解析により、すべての試料群において、ハニカム構造内部に新生骨と血管新生が認められた。さらに、骨および血管面積割合を測定したところ、リン酸銅修飾群は非修飾群よりも高い値を示した。このことから、至適量のリン酸銅を修飾した炭酸アパタイトハニカムは、血管新生促進し、早期骨形成を達成することが明らかとなった。以上の結果から、**至適量のリン酸銅を修飾した炭酸アパタイトハニカムは、抗菌性・血管新生促進・早期骨形成を同時達成することが明らかとなった。**本研究成果は、**骨領域感染症の治療に有用な新たな骨補填材開発へと貢献**することが期待できる。

研究助成 2022 – 感染症領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	東京科学大学
氏 名	島袋将弥
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に下線を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 	
1	R. Miyake, <u>M. Shimabukuro</u> *, M. Terauchi, E. Marukawa, and M. Kawashita. Amorphous Magnesium Coating for Achieving Functional Changes from Antibacterial to Osteogenic Activities. <i>ACS Applied Bio Materials</i> 7, 8565-8572, 2024. (査読有, 責任著者)
2	M. Kobayashi, <u>M. Shimabukuro</u> *, S. Aoki, R. Kishida, and M. Kawashita. Micro-arc Oxidation for Balancing Antibacterial Activity and Bone Formation on Titanium Surface. <i>Materials Letters</i> 377, 137531, 2024. (査読有, 責任著者)
3	M. Rościszewska*, <u>M. Shimabukuro</u> , A. Ronowska, A. Mielewczyk-Gryń, A. Zieliński, and T. Hanawa. Enhanced bioactivity and mechanical properties of silicon-infused titanium oxide coatings formed by micro-arc oxidation on selective laser melted Ti13Nb13Zr alloy. <i>Ceramics International</i> 50, 43979-43993, 2024. (査読有)
4	Z. Wang, <u>M. Shimabukuro</u> *, R. Kishida*, T. Yokoi, and M. Kawashita. Effects of pH on the microarchitecture of carbonate apatite granules fabricated through a dissolution-precipitation reaction. <i>Frontiers in Bioengineering and Biotechnology</i> 12, 1396275, 2024. (査読有, 責任著者)
5	<u>M. Shimabukuro</u> *, M. Morinobu, A. Tsuchiya, R. Kishida, M. Kawashita and K. Ishikawa. Antibacterial and osteogenic thin films on Ti-6Al-4V surface formed by passivation process in copper hydroxide solution. <i>Science and Technology of Advanced Materials</i> 25, 2303327, 2024. (査読有, 筆頭著者, 責任著者)
6	K. Hayashi*, <u>M. Shimabukuro</u> , C. Zhang, A. N. T. Alashkar, R. Kishida, A. Tsuchiya, and K. Ishikawa. Silver phosphate-modified carbonate apatite honeycomb scaffolds for anti-infective and pigmentation-free bone tissue engineering. <i>Materials Today Bio</i> 27, 101161, 2024. (査読有)
7	J. L. T. Tan, <u>M. Shimabukuro</u> *, M. Kobayashi, R. Kishida, M. Kawashita, and K. Ishikawa. Ant-nest type porous scaffold with micro-struts consisting of carbonate apatite for promoting bone formation and scaffold resorption. <i>Journal of Biomedical Materials Research Part A</i> 112, 31-43, 2024. (査読有, 責任著者)

8	<p>島袋将弥*. 骨・関節領域感染制御のためのバイオマテリアル開発. まてりあ 63, 243-247, 2024. (査読有, 筆頭著者, 責任著者)</p>
9	<p>S. Aoki, M. Shimabukuro*, R. Kishida, K. Kyuno, K. Noda, T. Yokoi, and M. Kawashita. Electrochemical deposition of copper on bioactive porous titanium dioxide layer: Antibacterial and pro-osteogenic activities. ACS Applied Bio Materials 6, 5759-5767, 2023. (査読有, 責任著者)</p>
10	<p>M. Shimabukuro*, M. Kobayashi, and M. Kawashita. Metallic substrate influences on the osteogenic cell compatibility and antibacterial activity of silver-incorporated porous oxide layers formed by micro-arc oxidation. ACS Applied Engineering Materials 1, 2288-2294, 2023. (査読有, 筆頭著者, 責任著者)</p>

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年12月	International Symposium on Exponential Biomedical DX 2024(eMEDX-24) M. Shimabukuro , M. Kawashita Balancing antibacterial and osteogenic activities in biomaterials for anti-infective bone reconstruction (Invited)
2	2024年12月	International Symposium on Exponential Biomedical DX 2024(eMEDX-24) R. Miyake, M. Shimabukuro , E. Marukawa, M. Kawashita Enhancing Osteogenesis on Titanium Surface via Biodegradable Magnesium-based Coating
3	2024年12月	International Symposium on Exponential Biomedical DX 2024(eMEDX-24) S. Aoki, M. Shimabukuro , R. Kishida, T. Yokoi, M. Kawashita Influence of Applied Voltage on Bacterial Growth on Porous Tantalum Oxide Surfaces Formed by Micro-Arc Oxidation
4	2024年11月	JSAO 2024 第62回日本人工臓器学会 島袋将弥 、川下将一 生体適合性と感染制御の観点からつくるハードバイオマテリアル（招待講演）
3	2024年10月	日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2024 島袋将弥 、川下将一 抗菌性バイオマテリアルとその機能制御（招待講演）
6	2024年10月	日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2024 湯川大洋、 島袋将弥 、岸田良、横井太史、野田和彦、川下将一 チタン表面への抗菌性ナノロッド層の形成
7	2024年10月	日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2024 青木駿、 島袋将弥 、岸田良、横井太史、川下将一 ポーラスタンタル酸化物の構造が細菌と細胞の増殖に及ぼす影響
8	2024年8月	第5回超セラミックス研究講演会（公開シンポジウム） 島袋将弥 構造・組成制御に基づくバイオセラミックスの高機能化
9	2024年7月	Biomaterial international 2024 (BMI2024) M. Shimabukuro , S. Aoki, R. Kishida, T. Yokoi, M. Kawashita Endowing antibacterial activity to titanium and tantalum surfaces by micro-arc oxidation

2024年7月	Biomaterial international 2024 (BMI2024) R. Miyake, M. Shimabukuro , E. Marukawa, M. Kawashita Biodegradable coating consisting of Mg and Ca for enhancing both antibacterial activity and osteogenesis
2024年7月	Biomaterial international 2024 (BMI2024) Y. Tsutsumi, M. Shimabukuro , T. Manaka, M. Goto, M. Kadowaki, H. Katayama, M. Kawashita, T. Ishimoto, T. Hanawa Improvement of corrosion resistance and biosafety for martensitic stainless steel by laser thermal processing
2024年4月	日本歯科理工学会 令和6(2024)年度第82回学術講演会 三宅理沙, 島袋将弥 , 下岸将博, 丸川恵理子, 川下将一 チタン表面に形成したマグネシウム薄膜の劣化挙動と生体機能変化
2024年4月	日本歯科理工学会 令和6(2024)年度第82回学術講演会 小林真美子, 島袋将弥 , 横井太史, 川下将一 Ti表面における光応答性炭酸アパタイトコーティングの形成
2024年1月	10th Joint Symposium between Chulalongkorn University and IBB/TMDU M. Shimabukuro Antibacterial Biomaterials for Tissue Regeneration and Infection Prevention
2023年11月	第45回日本バイオマテリアル学会大会 江田悠月, 島袋将弥 , 横井太史, 川下将一 結晶面を制御した水酸アパタイトに吸着した血清タンパク質のプロテオーム解析
2023年11月	第45回日本バイオマテリアル学会大会 島袋将弥 , 川下将一, 石川邦夫 細胞・組織応答に基づく抗菌性炭酸アパタイト骨補填材の創製
2023年7月	Biomaterial international 2023 (BMI2023) M. Shimabukuro , M. Kawashita, K. Ishikawa Antibacterial Carbonate Apatite Artificial Bone for Bone Regeneration and Infection Prevention
2023年7月	Biomaterial international 2023 (BMI2023) P.-C. Sung, M. Shimabukuro , T. Yokoi, M. Kawashita Preparation of Bioactive Titanium with Visible Light- Enhanced Antibacterial Activity by Hydrogen Peroxide, Copper Acetate, and Heat Treatments
3. 投稿、発表予定	

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中 (7月24日投稿)	J. L. T. Tan, M. Shimabukuro* , A. Tsuchiya, W. M. R. L. K. Wijekoon, R. Kishida, M. Kawashita, and K. Ishikawa. Influence of Porogens on Architecture and Osteogenesis in Porous Carbonate Apatite Artificial Bones. <i>Ceramics International</i> , under review. (査読有, 責任著者)
2		
3		
4		
5		
6		