

令和元年5月13日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

## 「超高純度鉄」は優れた生体適合性を示す新奇生体材料

—新たな医療資材、細胞培養基質として有望—

### 【発表のポイント】

- 超高純度鉄(ABIKO-iron: 99.9996%純度)は、表面処理を施すことなく、哺乳類細胞の接着と増殖を可能にする。
- ABIKO-iron 上での、骨分化や筋管への分化誘導もなされた。
- ABIKO-iron に接着した細胞では、様々なストレス応答遺伝子の発現も見られず、新奇生体材料としての利用が期待される。

### 【概要】

各種合金をはじめとする金属材料は、人工歯根(インプラント)、骨を固定するプレートやボルト、血管や消化管を補強・拡張するためのステントなど広く医療用資材として利用されています。一方、長期間体内に移植することで溶出する微量金属の有害な影響、金属毒性や金属アレルギーの発症、移植後の周辺細胞や組織との接着性、適合性が弱いことなど、負の面も見られます。

東北大学大学院生命科学研究科の東谷教授と金属材料研究所元客員教授の安彦らの研究グループは、超高純度鉄(Abiko-Iron: 99.9996%)は、表面処理を施すことなく、各種の哺乳類培養細胞を接着、増殖させる基質となることを明らかにしました。さらに、Abiko-Iron 表面において、骨分化や筋管への分化などの細胞分化も誘導可能で、その際、生体毒性や重金属ストレス応答などのネガティブな遺伝子の働きも誘導されないことを見出しました。これらの特徴は Ti 合金や Co-Mo 合金など従来の生体金属材料とは大きく異なります。Abiko-Iron の、生体適合性の高い安全な新奇生体材料としての利用が期待されます。

本研究結果は、*Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* に2020年6月号 vol. 106 103744 に掲載されます。(なお、電子版は3月27日に公開されました。)

## 【詳細な説明】

医療技術の進歩に伴って、様々な用途で、体内に埋め込まれる器具が開発されてきています。なかでも、失われた歯根に代えて顎骨に埋め込む人工歯根（デンタルインプラント）、骨折などの治療目的で、骨を固定するためのプレートやボルト、血管や消化管を補強、拡張するためのステントなどが良く知られています。これらの素材には、各種合金からなる金属材料やセラミック材料などが使用されていますが、それぞれ長所と短所があります。材料開発が続けられている中で、特に金属材料は加工性に優れ、強度ならびにフレキシビリティもある優れた材料特性を有しています。しかしながら、様々な金属に含まれる生物毒性に加えて、金属アレルギーの発症、さらに、移植後の周辺細胞との接着性や適合性が弱いことから、生体異物として長期維持されるなどの負の面も多く見られます。

鉄は、生体内で最も多く存在する必須の金属元素の 1 つですが、過剰な鉄イオンは細胞に毒性を有することから、腐食性の高い汎用純鉄などを生体材料に用いることはできませんでした。

東北大学金属材料研究所元客員教授の安彦兼次は、従来公表されている鉄の性質は多種多量に含まれる不純物元素でマスクされた性質であることに気付き、30 年を掛けて革新的超高純度化技術を開発して鉄本来の性質を追求し、純度 99.9996%±0.0003%の超高純度鉄（ABIKO-iron）を精錬し、予想を超える可塑性や耐食性など新奇の特性を証明してきました。

今回、本論文では生命科学研究所の東谷と安彦らとの共同研究により、Abiko-Iron の金属表面における様々な哺乳類培養細胞の細胞接着性と増殖活性、細胞分化能の 3 つの観点から生体適合性について調査しました。その結果、Abiko-Iron は、細胞接着性に優れ、金属表面での細胞増殖、さらに、分化誘導培地に培養液を代えることで、それぞれ筋芽細胞から筋管細胞へ、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化も誘導できることを明らかにしました。これらの特徴は、Ti 合金や Co-Mo 合金など従来の生体金属材料と大きく異なっています。また、各種遺伝子発現の解析においても、生体毒性や重金属ストレス応答などネガティブな遺伝子発現の誘導がなされないこと、つまり、高い安全性と生体適合性を有した、革新的なインプラント材、プレートやボルト材、ステント材等への新たな医療資材としての有用性が見出されました。

## 【用語説明】

\*1 超高純度鉄（Abiko-Iron）：純度が 99.9996%±0.0003%と市販されている高純度鉄よりも不純物の量がさらに 100 分の 1 と少なく、性質は汎用純鉄とは全く異なり、表面が銀色に輝きさびない。塩酸につけてもほとんど溶解することがない。柔らかいため、たたいて加工しやすいが、極めて割れ難く、簡単に切断できない。2011 年、ドイツ連邦材料試験研究所が主宰する「国際標準物質データベース」COMAR に認証一次標準物質の一つとして登録された。

\*2 骨格筋の発生は、間葉系幹細胞が筋芽細胞へと分化し、次に、筋芽細胞が融合して多核の筋管細胞に分化し、最終的に収縮法力を有する筋線維に成熟する。マウス骨格筋由来の筋芽細胞株 C2C12 から分化誘導培地に置換することで、多核の融合した筋管細胞に分化させることができる。

\*3 間葉系幹細胞は、骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞など、中胚葉性組織(間葉)に分化する能力をもつ幹細胞のこと。細胞をシャーレなどで培養する際に、それぞれの分化誘導培地に置換することで分化誘導させることができる。また、細胞が接着する基質(シャーレの表面、今回は、超高純度鉄を使用)の硬さも、分化に大きく影響を及ぼすことが知られている。

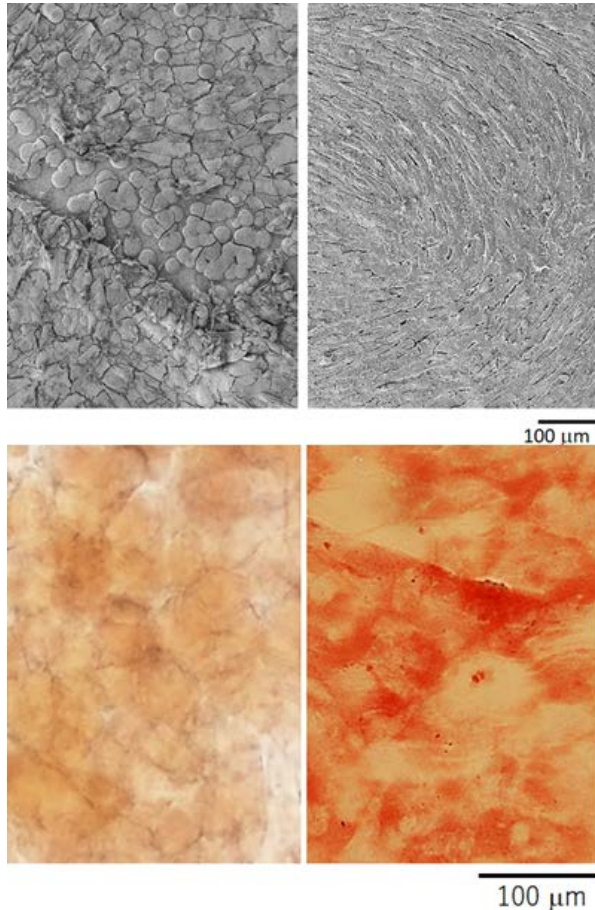
### 【論文題目】

題目: Ultra-high-purity iron is a novel and very compatible biomaterial.

著者: Luqman Khan, Katsumi Sato, Shinichi Okuyama, Takeshi Kobayashi, Kazumasa Ohashi, Katsuya Hirasaka, Takeshi Nikawa, Kunio Takada, Atsushi Higashitani, Kenji Abiko

雑誌: Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. Volume 106, June 2020, 103744 DOI: 10.1016/j.jmbbm.2020.103744

【図】(上段) マウス横紋筋由来 C2C12 筋芽細胞の Abiko-Iron 上での増殖(左)とその分化誘導 5 日後の筋管細胞への分化状況(右)をとらえた走査電子顕微鏡像 (下段) 間葉系幹細胞 MSCs の Abiko-Iron 上での分化誘導前(左)とその分化誘導 21 日後の骨芽細胞への分化状況(右)をとらえたアリザリンレッド染色像



### 【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 東谷 篤志 (ひがしたに あつし)

電話番号: 022-217-5715

Eメール:

atsushi.higashitani.e7@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか(たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp