

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月18日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
 岡山大学・学術研究院医歯薬学域(歯)
 [職・氏名]
 教授・上岡 寛
 [課題番号]
 JPJSBP 120209923

1. 事業名 相手国: スウェーデン (振興会対応機関: OP) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 骨メカノトランスダクションおよび組織工学用の生体機能性電気活性ポリマーの開発

(英文) Development of Bio-functional electroactive polymers for bone mechanotransduction and tissue engineering

3. 共同研究実施期間 令和2年4月1日～令和5年3月31日 (3年0ヶ月)【延長前】 令和2年4月1日～令和4年3月31日 (2年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Linkoping University・Professor・Edwin W. H. Jager

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		2,013,135 円
内訳	1年度目執行経費	1,318,773 円
	2年度目執行経費	694,362 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	6名
相手国側参加者等	7名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	(0)
2年度目	0	0	(0)
3年度目	1	0	1 (0)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

【研究目的】

本研究では、骨研究を中心とする日本側研究者(岡山大学)とバイオセンサー・バイオアクチュエーター研究を世界先導するスウェーデン側研究者(リンショーピング大学)の共同研究から、**目的①**導電性ポリマーと細胞由来材料を用い、新たな骨組織工学関連技術の開発、および**目的②**骨組織内に存在する骨細胞に局所的な力学刺激を与えるマイクロプローブのデザイン・プロトタイプ開発を目的とした。

【実施状況】

新型コロナウイルス大流行の影響により、当初に計画していた相手国への渡航ができず、2年間程相手国研究者との交流や実験を対面でできなかった。その対策として、オンラインでの会議やワークショップを実施し、月に1回程度実験方法や実験結果について、ディスカッションを行った。また、若手研究者も含めた国際交流の促進を目的に、「Bone-Bio-Engineering International Symposium」と題したキックオフシンポジウムを2020年4月20日に実施した。研究代表者および招待研究者をはじめ、若手研究者(大学院生や研究員)も含め、合計22名が参加した(スウェーデン:10名;日本:12名)。

新型コロナウイルスの感染警戒レベルの引き下げに伴う渡航制限の緩和によって、2022年度(延長年度)では、8月頃に研究参加者のハラが相手大学を訪問し、研究打ち合わせやセミナーを行った。同様に、2022年9月に、相手国研究代表者であるEdwin Jager教授が岡山大学を訪問し、研究打ち合わせ・学生・教員を対象としたセミナーを行った。両者は、相手国でも、大学院生や若手研究者の研究指導を行った。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

学術的な実験内容について、本研究の**目的①**および**目的②**に対して、**研究①**および**研究②**の実施により得られた成果は、以下の通りである。

【研究①】

我々は、これまでに、細胞膜の断片が *in vitro* にて迅速に骨形成を誘導することを見出した。一方、相手国研究代表者である Edwin Jager 教授はアクチュエータやソフトロボット分野において、世界的に第一人者である。そこで、本研究交流では、迅速に骨形成を誘導する細胞膜断片とソフトロボットに用いる導電性ポリマーを結合し、しなやかなバイオハイブリッドアクチュエータを構築した(図1)。次に、細胞膜断片を石灰化させ、ソフトロボットに骨様組織を形成するように成功した。それに伴い、アクチュエータを硬化させることが可能となったため、可変剛性アクチュエータの開発を進めた。これらの結果を材料系の Top Journal (Advanced Materials 2022, Advanced Materials Technologies 2023) に発表し、EurekAlert! など多くメディアに取り上げられた。

【研究②】

本研究では、単一細胞が応答した機械的刺激(メカノトランスダクション)がどのように骨組織に伝達されるかを明らかにすることを目的に、電位変化によって膨潤するマイクロプローブの作製を試みた(図2)。具体的に、市

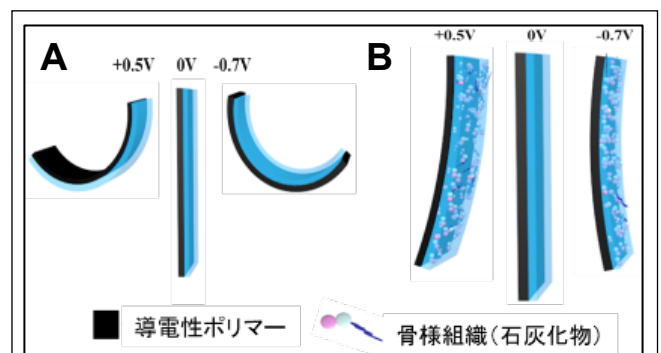
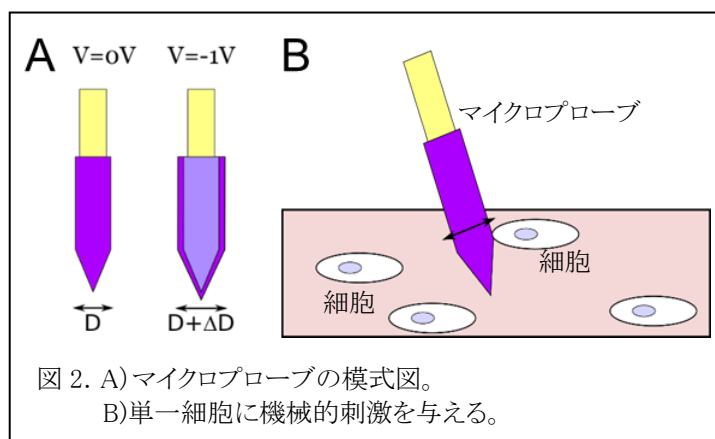


図1. 可変剛性アクチュエータの模式図。

A) 開発したソフトロボットのベンディング。

B) 細胞膜断片の活性により、ソフトロボットに骨様組織が形成されることで、ソフトロボットのベンディングが抑制される。

販のマイクロニードル面にポリピロールを電気化学手法にて付着させた。作製した針状のマイクロプローブのプロトタイプ先端に均一なポリマー層を析出することに成功した。また、電気化学実験の結果から、電位の変化に応じて、溶液中のナトリウムイオンが吸収ポリマー内移動し、ポリマーが膨潤することを、レーザー顕微鏡を用いて、確認した。



(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

相手国との交流によって得られた主体な成果について、以下のことが挙げられる。

【相手国側参加者等との共著論文(4件)】

1. CAO D, MARTINEZ GIL JG, HARA ES, JAGER EWH. Biohybrid variable stiffness soft actuators that self-create bone. *Advanced Materials*, e2107345. 2022. doi: 10.1002/adma.202107345
2. CAO D, MARTINEZ GIL JG, HARA ES, JAGER EWH. Soft actuators that self-create bone for biohybrid (micro)robotics. *2022 International Conference on Manipulation, Automation and Robotics at Small Scales (MARSS). Conference paper*. 1-6, doi: 10.1109/MARSS55884.2022.9870251.
3. CAO D, MARTINEZ GIL JG, HARA ES, JAGER EWH. Variable Stiffness Actuators with Covalently Attached Nanofragments that Induce Mineralization. *Advanced Materials Technologies*, 2201651, 2023. doi: 10.1002/admt.202201651
4. CAO D, MARTINEZ GIL JG, ANADA R, HARA ES, KAMIOKA H, JAGER EWH. Electrochemical control of bone microstructure on electroactive surfaces for modulation of stem cells and bone tissue engineering. *Science and Technology of Advanced Materials*, 24:1, 2023. doi: 10.1080/14686996.2023.2183710.

【学会・学術研究集会などによる発表】

1. CAO D, MARTINEZ GIL JG, HARA ES, JAGER EWH. Biohybrid variable-stiffness soft actuators that self-create bone. EuroEAP 2022 - Tenth international conference on Electromechanically Active Polymer (EAP) transducers & artificial muscles in Chianciano Terme, Tuscany, Italy, July 2022.
2. CAO D, JAGER EWH, MARTINEZ GIL JG, HARA ES. Biohybrid variable stiffness actuators for morphing bio-robotics and bone tissue engineering. Electroactive Polymer Actuators and Devices (EAPAD) XXIV in Long Beach, California, USA, March 2022.
3. KAMIOKA H, "Bioimaging of Bone", Bone-Bio-Engineering International Kick-off Symposium, 2020
4. HARA ES, "Cell-derived Materials for Bone Tissue Engineering", Bone-Bio-Engineering International Kick-off Symposium, 2020
5. UEDA H, "Vagal afferent pathway to bone: a physiological approach", Bone-Bio-Engineering International Kick-off Symposium, 2020
6. WANG Z, "The role of circadian rhythm and cell-to-cell communications in osteocytes mechanotransduction", Bone-Bio-Engineering International Kick-off Symposium, 2020
7. JAGER EWH, KAMIOKA H, "Mechano-transduction tools based on electroactive polymers", Bone-Bio-Engineering International Kick-off Symposium, 2020

8. FAHLGREN A, KAMIOKA H, "Mechanical induced osteoclast differentiation and bone loss in orthopaedic applications", Bone-Bio-Engineering International Kick-off Symposium, 2020
9. ALTIMIRAS J, KAMIOKA H, "Postnatal cardiomyocyte proliferation and attachment to functionalized materials", Bone-Bio-Engineering International Kick-off Symposium, 2020
10. CAO D, KAMIOKA H, "Conducting polymers with cell nanofragments to promote bone regeneration", Bone-Bio-Engineering International Kick-off Symposium, 2020

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

超高齢社会において、健康寿命の延伸が望まれるが、骨折や骨粗鬆症などの疾患により、高齢者の死亡率が約 10 倍に増大(米国リウマチ学会議, 2017)しており、従来の薬や医療機器では対処できない骨疾患に対する新しい骨形成材料や骨組織を健康的に維持できる技術の開発が求められている。

本共同研究により開発したバイオハイブリッド材料やマイクロプローブ(プロトタイプ)などの技術は、骨組織工学ならびに骨組織内のメカトランスダクションシグナル伝達の理解へも応用可能であり、そして、骨粗鬆症、骨折の治療や矯正治療などに応用できる新しい医薬品・医療機器の創出に繋がることが期待できる。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本研究は、骨代謝・骨組織工学研究の最前線を走っている歯学部(岡山大学)とバイオセンサー・バイオアクチュエーター研究を世界先導する工学部(リンショーピング大学)の多分野融合型共同研究であった。そのため、研究参加者の緊密な協力が必要であった。教員の研究交流だけでなく、ポスドク研究員や大学院生といった次世代若手研究者の交流も行った。具体的に、相手研究機関の教員に教員・若手研究者を対象としたセミナーを企画した。また、相手研究機関の教員にも直接的な実験指導を計画した。このような学祭的・国際的な活動を実施することで、次世代若手研究者の語学力・コミュニケーション能力向上につながり、多分野に活躍できる若手研究者の育成に貢献できたと考えられる。

しかしながら、新型コロナウイルス大流行の影響により、当初に計画していた若手研究者の相手国への渡航ができず、相手研究機関の教員の渡航のみとなった。対策として、「Bone-Bio-Engineering International Workshop」と題したキックオフシンポジウムを実施した。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

これまでのソフトロボット研究では、やわらかい材料を主材料として用いられている。しかし、本研究交流から開発した「骨組織形成による可変剛性アクチュエータ」は、ソフトロボット分野において、新たな概念の創出が期待でき、学術的に大きなインパクトをもたらす研究交流であったと考えられる。

また、骨メカトランスダクション分野においても、単一細胞での力学刺激が存在しておらず、マイクロプローブの開発は骨組織メカトランスダクションのメカニズムの理解にもつながり、発展性の高い研究であると考えられる。

将来的に、本多分野融合型研究によるバイオハイブリッド材料やマイクロプローブ・マイクロデバイスの開発を基盤に、「海外連携研究」などの国際共同研究加速基金に応募し、更なる飛躍的な発展を目指す。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

相手国との交流によって得られた主体な成果について、原著論文や学会発表以外に、以下の学会にて **Best Paper Award** を受賞した。

Awarded Paper:

- Cao D, Martinez JG, Hara ES*, Jager EWH*. Soft actuators that self-create bone for biohybrid (micro)robotics. 2022 International Conference on Manipulation, Automation and Robotics at Small Scales (MARSS). Toronto, Canada, July 25-29, 2022. Conference paper. 1-6. doi:10.1109/MARSS55884.2022.9870251.