

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月19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]

大阪大学・産業科学研究所

[職・氏名]

教授・関野 徹

[課題番号]

JPJSBP 120224202

1. 事業名 相手国: リトアニア (振興会対応機関: RCL) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 再生医療材料を指向したウイトロカイト型新規リン酸カルシウムセラミックスの創出

(英文) New calcium phosphates with whitlockite structure for regenerative medicine purposes:
advanced synthesis and fabrication of ceramics3. 共同研究実施期間 2022年4月1日 ~ 2024年3月31日 (2年0ヶ月)【延長前】 年 月 日 ~ 年 月 日 (年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Vilnius University・Chief Researcher/Assistant Professor・Aleksej Zarkov

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		4,486,810 円
内訳	1年度目執行経費	2,375,000 円
	2年度目執行経費	2,111,810 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	23 名
相手国側参加者等	8 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		2(0)
2年度目	0	2	2(0)
3年度目			()

* 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)

【研究交流の目的】

本交流で提案する研究プロジェクトは、セラミックスおよび無機材料科学の基礎と応用の両面に寄与するものであり、主な目的は次の点にある。

[1] ウィットロカイト(Whitlockite; WH)構造を持つ多機能リン酸カルシウム(Calcium Phosphates: CP) ($\text{Ca}_{18}\text{M}_2(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_{12}:\text{M}$ は Mg^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+})の新規合成方法の開拓

[2] バイオメディカル応用のための WH セラミックの革新的作製手法の構築およびこれらの学術的知見の集積、に集約される。

今日まで、WH 構造を持つ多機能型 CP 研究は十分に尽くされているとは言えない。過去の研究例は、優れた生物学的特性を示したマグネシウムウィットロカイト(Mg-WH, $\text{Ca}_{18}\text{Mg}_2(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_{12}$)に焦点を当てている。その一方で、遷移金属(TM)型 WH や Mg-TM 混合 WH を対象物質とした研究例はほぼ皆無であり、更には WH セラミックスの焼結・作製およびその網羅的研究報告も殆ど無いのが現状である。

本プロジェクトでは、2 つの学術的側面に焦点を当てた国際共同研究を推進することにある。1 つ目は、結晶学的な安定性の低いリン酸カルシウムをテンプレート原料として、溶解沈殿法により WH 構造を持つ新しい多機能型 CP を低温で合成する手法を構築することである。この部分では、目的材料形成に至る課程における物質の構造的、形態的、物理化学的特性の詳細な調査を行う。

今回採用する合成手法により、異なる量の TM イオンを含む WH 構造の化合物を得ることができ、これにより、合成した製品にターゲットとした多様な特性;抗菌性(Cu)、磁性(Fe)、光学特性(Mn)などを付与することができる。第 2 の側面は、合成した各種 WH 粉末の多様な条件下での熱的挙動と安定性の調査、バルクセラミック作製のための粉末焼結特性と高密度化の機序解明、および生体材料として必要な特性設計のための機械的特性の精査と物質-特性相関の解明である。このために、WH に通常の焼結方法を適用できないことが想定されることから、低温度(可能であれば 300℃程度以下)で十分に緻密なバルク型セラミックス構造体を創製するために、ミネラリゼーション反応を活用した新規なバルク創製プロセスを開拓し、これに基づいた WH 構造体を得ることで、全く解明されていない多機能型 CP である WH 焼結体の諸特性を顕在化させることにある。これらを、それぞれ合成や基礎構造解明、焼結技術と力学的機能・生体適合機能に関する材料研究知見を持つリトアニアおよび日本の研究者がチームを組んで推進することを計画した。

【交流の実施状況】

本事業では、リトアニアおよび日本の二カ国の3機関(リトアニア・ヴィリニウス大学(VU)、日本・大阪大学(OU)および東京医科歯科大学(TMDU))のグループが協力して研究を進めた。リトアニアチームは、様々な CP の湿式化学合成と各種の特性評価を主に担当し、日本側は、力学的・機能性セラミックス(OU)や生体用材料の設計・創製と機能解明(TMDU)を担当した。本プロジェクトでは、両国の保有する学術知・技術・装置を用いた人的往来を含めた「Under-One-Roof」によりシームレスに進めることに、研究加速と学術成果の創出、更には若手・学生含む人材育成を指向した研究交流を指向して実施した。

一方で事業開始時点(2022 年度)において、国際的な海外渡航にはまだ一定の制限があり、実質的な人物交流(相互訪問による滞在型での実験研究の推進)を予定通り進めることができないとの課題が残った。具体的には、相手側国からの日本渡航についての移動制限(水際対策)の要件緩和が十分でなかったことから相手側

研究者との話しあいにより、招へい(日本への渡航)を延期することとし、日程を再考することとなり、その後の状況を勘案し、2022 年度末からへと変更した。また、派遣についても水際対策の緩和状況を勘案しながら予定を再検討していたが、同国への入国に制限(入国禁止措置(例外規定の適用範囲有り)、水際対策強化措置)がとられていたことから渡航予定計画を延期することとした。なお、これらの状況に伴い、本研究では相手国代表者と調整の結果、委託期間の延長を申請し承認されている。

○研究交流:招へい(受け入れ)

当初委託期間の延長申請の際には、招へいを 2023 年 5 月頃にと計画していたが、その後の渡航状況の変化により、リトアニア側との調整の結果、2023 年 3 月下旬より来日できるとの見通しがあり、これに従って招へい(受入)を計画・実施した。来日計画は年度を跨ぐものであったが、双方のスケジュール等を勘案し、2022 年度(事業初年度)の進捗状況および今後の研究計画打ち合わせ、ならびに研究交流のためのセミナー実施のために、2023 年 3 月 23 日より 4 月 6 日の来日期間で、リトアニア側研究代表者である Aleksej Zarkov 博士および Ligita Valeikiene 博士の受け入れを行った。

始めに両名は東京地区を訪問し、参加校である東京医科歯科大学において意見交換を行ったのちに、3 月 19 日より大阪大学を訪問し、研究に関する意見交換等を行った。この中で、リトアニア側で合成した WH についての各種分析・解析結果について意見交換を行うと共に、新たに大阪大学側で行う焼結実験のための粉末提供や来訪についての打ち合わせを行った。また、研究交流事業自体は 2023 年度で終了となるが、2024 年度以降も引き続き連携を行い、本研究の更なる展開を図ることについて意見交換を行い、今後を進めることで合意した。また、これに関連し、2024 年度の 7 月～10 月の何れかを目処として、日本側より共同研究実験と議論のためにリトアニア VU を訪問することで今後調整を行うこととした(派遣予定者:日本側研究者 1 ないし 2 名、日本側参加者(大学院生)1 名を予定)。

○研究交流:派遣

計画当初では、日本側から相手国への派遣を 2022 年 11 月に計画していたが、前期の渡航状況を勘案し、これを翌年度(2023 年 7 月頃)へと延長(変更)した。但し、派遣を延長したことによる直接の研究打ち合わせや議論を補完するために、逐次メールによる意見交換・研究計画打ち合わせおよび論文等による発表打ち合わせを行った(概要は口述)。

更に 2023 年度においては、期間延長を行ったのちの派遣について、当初 2023 年上旬を予定していたが、新型コロナウイルス感染症禍による移動制限は国際的に無くなったものの、東欧・北欧地域における国際紛争の発生に伴う緊張の影響も残り、紛争関連国(ベラルーシ)に近隣したリトアニアへの渡航に一定の懸念が残ったこともあり、年度中での渡航計画を立てることが困難であり、日本側からの訪問(派遣)が実施に移せなかったとの課題が残った。

○研究交流:その他メール等による交流

実施年度(2022-2023 年度)を通じ、両国の参加機関の間で緊密に電子メール・Web 等を使った研究打ち合わせ等を行うと共に、各拠点で分担した実験研究に集中して実施した。さらに、相手国からの研究者来日(招へい)を受けた研究議論、セミナー開催を行うと共に、日本側参加メンバー同士でのより密な研究推進体制の構築と実施を行うことで、研究交流の課題としていた多機能型リン酸カルシウムであるウィットロカイト材料の合成、基礎特性解明、低温度での多機能型 CP 焼結体創製や WH 焼結体の創出、更には共著論文に関する議論と投稿、外部資金への申請相談打ち合わせ(OU/TMDU)といった成果を得た(詳細は後述)。

また、第三国での研究成果発表(日本側研究者)を始めとして、共著論文の発表、国際会議・各国学会での

研究発表などを行うなど、研究成果の公知を広く行った。

※メールによる計画/打ち合わせ/議論/論文等発表打ち合わせなどの実績：

2022 年度：リトアニア⇄日本 計 12 案件(48 件の送受信)

国内(OU⇄TMDU) 計 68 案件(165 件の送受信)

2023 年度：リトアニア⇄日本 計 17 案件(47 件の送受信)

国内(OU⇄TMDU) 計 36 案件(140 件の送受信)

○ジョイントワークショップの開催

リトアニア側研究者の来日(招へい:2023 年 3 月 23 日～4 月 6 日)に合わせ、大阪にてジョイントワークショップ(セミナー)を開催した。タイトル「Advanced Synthesis and Fabrication for Bio-Ceramics and Glasses: Seminar on Joint Research Projects under the RCL(Lithuania)-JSPS(Japan) Bilateral Program, in conjunction with Seminar on CORE Lab Cooperative Research Program of Network Joint Research Center for Materials and Devices. 」として、2023 年 4 月 3 日にハイブリッド形式にて開催した(写真 1)。

ワークショップには日本側より 17 名(2 名オンライン)、リトアニア側からは来日の 2 名の合計 19 名が参加し、リトアニア側代表の Zarkov 博士に加え、日本側代表の関野、およびメンバーである後藤准教授、Seo 助教(阪大)、横井准教授(東京医科歯科大学)による研究発表を行った WH セラミックスの合成、低温焼結法による多機能型 CP の緻密化手法とメカニズム、CP セラミックスの力学的機能化や生体適合化のための要件などの発表が行われ、それぞれ質疑と活発な意見交換が行われた。



写真 1 日本で開催したジョイントワークショップの様子(2023 年 4 月 3 日)

(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)

本研究交流では共同研究成果として多機能型リン酸カルシウムの創製と焼結体の創出および物性の付与などにおいて以下の成果が得られ、共著論文や国内外学会での発表を行うなどの学術的成果が得られた。特に、従来知られているセラミックスの作製方法である、概ね 1000℃以上の高温での加熱による「焼結法」とは全く事なり、有機物や金属などが影響を受けにくい 300℃以下の「低温度」で緻密化させるための手法を活用し、既報では得られていなかった熱的に不安定な WH の「バルク体」の創製をもたらす基礎的な要件を提示し、検証するなど、新規なコンセプトにおけるセラミックス作製に関する方法論を世界で初めて提案・実証できたことは、大きな成果であると考えている。

以下に、主要な学術的成果の概要を項目毎に示す。

・溶解沈殿法による Mg 含有ウィットロカイト材料の合成と構造

マグネシウム含有量を変化させた Mg-WH ナノ粒子を溶解沈殿析出法により合成した。構成元素源として、リン酸二カルシウム二水和物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、酢酸マグネシウム四水和物 ($\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) を選び、Ca/Mg 比を変化 (12~4) させて秤量し、脱イオン水 100ml を加え、攪拌し (400rpm) ・加熱 (65°C) で反応させた。その後 11ml のリン酸 ($\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$) 1M 水溶液を混合物に加え、さらに 30 分間攪拌し、透明な均一溶液を得たのち、アンモニア溶液 ($\text{NH}_3(\text{aq})$) を滴下して白色沈殿物を得た。pH を 5.6 に維持し 24h 熟成したのちに、最終生成物をろ過、脱イオン水洗浄し、 60°C で乾燥させた。

X 線回折より、Mg-WH は R3c(#161)空間群に対応し、すべての試料は Mg-WH 構造に特徴的な回折ピークが確認された。Ca/Mg 比が 12 から 4 の試料では副生成物相は確認されなかったが、Ca/Mg=15 では不純物相が認められた。単相 Mg-WH 試料 (Ca/Mg=12, 10, 8, 6, 4) の XRD データをリートベルト法により精密化し、それぞれの格子定数を求めたところ、添加するマグネシウム濃度に依存して結晶の格子定数は変化し、Ca/Mg 比の増加とともに単調増加 (Mg 量の増加に従って低下) し、結晶構造を維持したまま格子サイズが変化したことは、イオンサイズの違いと考察された。ICP による分析の結果、試料の Mg^{2+} イオン含有量が 8.74 mol% (Ca/Mg = 12) から 15.8 mol% (Ca/Mg = 4) モル%まで変化した。XRD から試料は単一相であることから、過剰マグネシウムは非晶質または極微量のリン酸カルシウム相が存在する可能性が示唆された。

合成した WH 粉末の形態を電子顕微鏡観察した結果、生成物の形態は Mg-WH のマグネシウム含有量に依存した (図 1)。これより 10~150 nm のサイズの菱面体、六方晶、球状のナノ粒子が認められた。Ca/Mg = 15 試料表面にはロッド状粒子が見られ、不純物相と推定された。Ca/Mg=12 試料では、約 150nm の単分散菱面体 Mg-WH 粒子の形成が確認された (図 1b, 1f)。しかし、Ca/Mg = 4 試料の場合、菱面体晶球状ナノ粒子 (20 nm 未満) が形成された (図 1d, h)。このように、 Mg^{2+} 含有量の増加に伴い、粒子径の単調減少が観察される。

凝集のレベルは、構造中のマグネシウム含有量が増加するにつれて著しく増加すると共に、多孔質構造が観察された。以上の結果より、単分散性、サイズ均一性などから Ca/Mg = 8 ($\text{Mg}/(\text{Ca}+\text{Mg}) = 13.3\text{mol}\%$) が最も焼結体作製に適していると推定された。

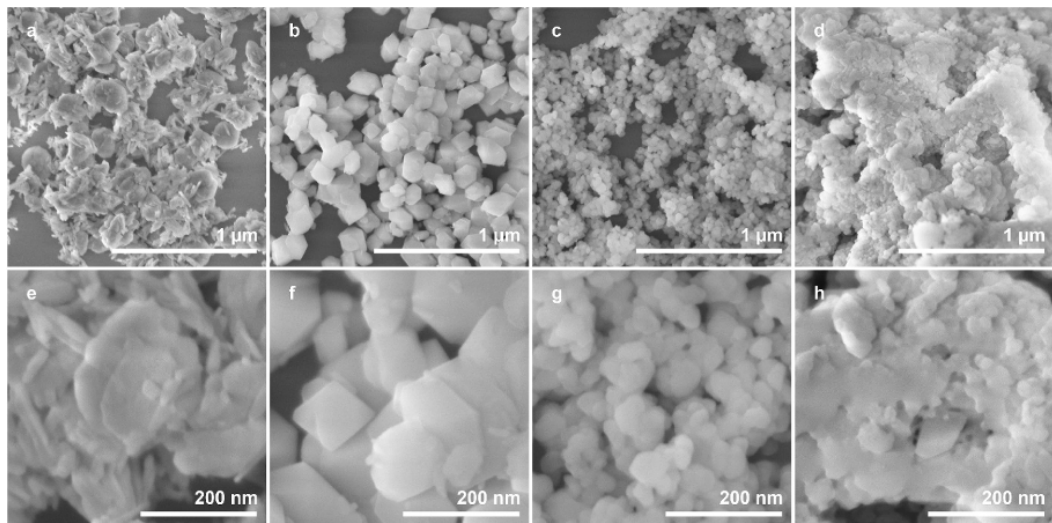


図 1 異なる Ca/Mg 比で合成した試料の SEM 像: (a), (e): Ca/Mg=15、(b), (f): Ca/Mg=12、(c), (g): Ca/Mg=8、(d), (h): Ca/Mg=4.

・多様な金属イオンを含む WH の合成と機能化

本国際共同研究プロジェクトでは、リン酸カルシウムファミリーである WH の多様な元素添加による物質合成と機

能検証を行っている。主には Mg を対象とした Mg-WH 合成とその焼結体作製であるが、ユニークなリン酸カルシウム結晶構造に由来し、様々な金属イオンを固溶させることが可能である。以下には Mg 以外の元素添加を行った M-WH についてそれぞれ概要を示す。

- ✓ 亜鉛 (Zn) を添加したウィットロカイト (Zn-WH , $\text{Ca}_{18}\text{Zn}_2(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_{12}$) について、Mg と同様の溶解沈殿法によりその生成、構造、形態学的性質について調査した。水熱条件下での溶解析出プロセスによる Zn-WH の形成を詳細に調べ、媒体の pH、反応時間、温度、前駆体濃度が単相 Zn-WH の形成に及ぼす影響を調べた。さらに生体材料としての適用性検証のため、SBF 溶液における Zn 溶出挙動および焼結可能性を調べた。その結果、通常のリン酸カルシウムである β -TCP に比較して極めて低い Zn 溶出特性を持つこと、500°C 程度までは顕著な分解反応などが認められなかったことなどを明らかにした。
- ✓ 金属イオンとして銅を含有するウィットロカイト (Cu-WH , $\text{Ca}_{18}\text{Cu}_2(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_{12}$) の水熱条件下・水媒体中での溶解沈殿法によって合成に成功し pH、温度、時間、Ca/Cu モル比、出発原料の濃度など、合成条件の最適化を行い、その特性を明らかにした。合成した Cu-WH サンプルの細胞毒性を ISO 10993-5:2009 に準拠して間接的に評価した。その結果、試験した Cu-WH 抽出物希釈液はいずれも 48 時間培養後に細胞毒性を示さず、これらの実験では 70 % を超える細胞生存率を示した。試験初期 (～24h) で細胞生存率が低下した一方、48h では僅かに上昇した。既報論文より、溶出する Cu のイオン濃度 (Cu^{2+} および Cu^+) が生物学的効果を毒性から活性へと変化させる主な要因の一つであることを報告しており、本研究の時間依存性もこうした濃度による細胞への影響が推定された。
- ✓ 金属としてマンガンを含む Mn-ウィットロカイト (Mn-WH , $\text{Ca}_{18}\text{Mn}_2(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_{12}$) は、75°C の水性媒体中で低温溶解沈殿法で合成に成功した。Mn は磁性元素であることから、磁気測定 of 温度依存性を評価し、この結果、Mn-WH は 5K まで常磁性であることを明らかにした。さらに Mg-WH の熱分解を詳細に調べ、熱分解は 700°C 付近で始まり、 β -TCP と 2 つの $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 多形の混合物が形成されることがわかった。これら熱分解は徐々に進行し、1200°C までの広い温度範囲で Mg-WH 相と Mg 置換 β -TCP 相の共存が観察された。さらに HPO_4^{2-} 構造単位の完全消失は、1300°C でのアニールおよび 1400°C での融解によってのみ確認され、比較的高温度までそのユニットが残存することを明らかとした。
- ✓ 生体材料などへの応用を想定し、粉末の大量合成法の検討を行い、これまでのラボ (試験管) スケールより大規模に Mg-WH を合成するプロセスを開発した。ここでは水熱条件下 (加圧密閉下) と大気圧下の 2 つの方法で、環境に調和した前駆体 (石膏) から合成することに成功した。水熱合成の収率は約 4g/バッチであった。大気圧合成は、80°C の静的条件下で行われ、合成 1 回あたりの収量は約 3g であった。

・多機能型リン酸カルシウムのミネラリゼーションを援用した低温焼結法の創発と機能

生体材料として応用を図る上で、形状を付与したバルク体としてのセラミックス作製とその特性発現が求められる。リン酸カルシウムのひとつである WH は比較的低い温度で熱分解を示し、WH 構造を維持できないことが、文献調査および熱分析の結果から示された。そこで、近年注目されている低温焼結法 (Cold Sintering Process: CSP) を援用し、さらにミネラリゼーションを模倣したプロセスを重ねた、研究代表者のグループ (大阪大学) にて開発した「Low-temperature Mineralization Sintering Process: LMSP」を用いることが最適と考えられたため、この LMSP 法 (図 2 にその作製方法と組織発達の模式図を示す) による低温でのリン酸カルシウム焼結体作製を検討した。

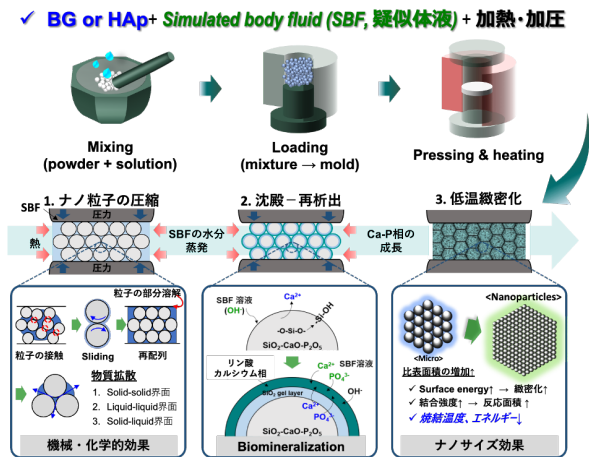


図2 LMSPによる無機(セラミックス)ナノ粒子の低温緻密化方法と組織・構造形成機構の模式図.

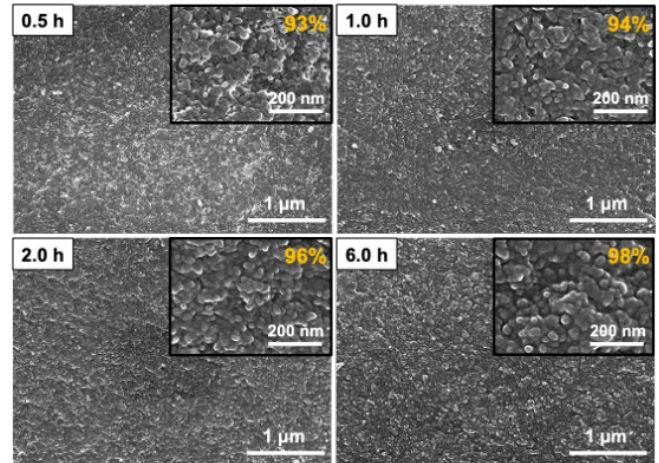


図3 LMSPによる低温緻密化させたHAP焼結体の微細組織電子顕微鏡写真(180°C、800MPa、0.5～6h処理).

本プロセスによる緻密化の適用性を検証するため、焼結体として様々な特性が報告されており、熱履歴についても多くの報告がある材料であるHAPをリン酸カルシウム材料のモデル材料物質として選定し、これを合成して焼結体を作製することで対象とするWHの焼結体作製に必要な基礎条件の探索・検討を行った。具体的には共沈法でHAP粉末を合成した。具体的にHAPは、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ と $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ を前駆体としたゾルゲル法で合成した。5MのCa水溶液と3Mのリン酸水溶液を調整したのちに混合し、pHを制御(10.5程度)することでゲル前駆体が合成される。これを超純水で繰り返し洗浄したのち、恒温槽で110°Cに維持した上で24時間熱処理をすることで結晶性HAP粉末を得た。電子顕微鏡観察やX線回折実験からこれは、平均30nm以下のHAPナノ粒子であることを確認した。合成したHAP粉末を用い、成分を調整して作製した疑似体液(Simulated Body Fluid: SBF)溶液を粉末量に対して20wt添加し、乳鉢混合したのちに金属製金型に封入した。次いで金型毎プレス機に早着し、500から800MPaの一軸圧縮による圧力下で180°C、2h～6h加熱することで試料を得た。

この結果、圧力800MPa、温度180°Cで6hのLMSP処理により、相対密度が98%を得ることに成功した(図3)。X線回折結果より、得られたHAP焼結体には、HAP結晶ピークのみ観察され、焼結中の副反応による生成物は殆どないことを確認した。更に、本サンプルは厚さ1mm程度で透光性を示すことが認められ、可視光領域での光透過率測定では、相対密度が高くなるほど透過率が増加し80%以上の透過率を示す(図4)ことが明らかとなった。微細組織を観察したところ、ナノサイズ結晶粒が緻密に集積した構造をしており、ごく薄い(数nm)粒界相が認められた(図5上)ことから、LMSPによりHAPが溶解再析出することでHAP粒子を結合していること、ナノポアなどの「光散乱部分」が無いことから高い透光性を示す(図5下)ものと考察された。

以上の結果より、LMSPにより、高密度で且つ透光性を持つリン酸カルシウム(HAP)焼結が得られることが明らかとなった。このことは、低温度で分解し易い特性を持つ、類似リン酸カルシウムであるWHにおいても、その分解温度以下で緻密な焼結体を得られる可能性を示しており、本共同研究でも生体材料としての展開を図る上で非常に有効な手法であることを確認した。

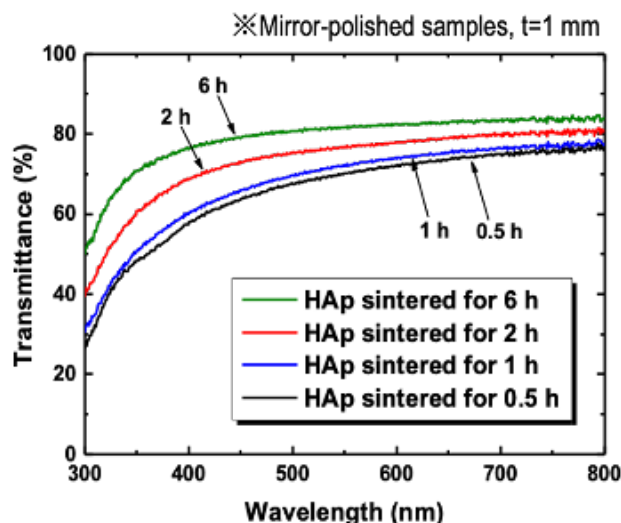


図4 LMSPにより作製したHAP焼結体の紫外可視透過率スペクトル(作製条件:180℃、800MPa、0.5～6h 処理)。

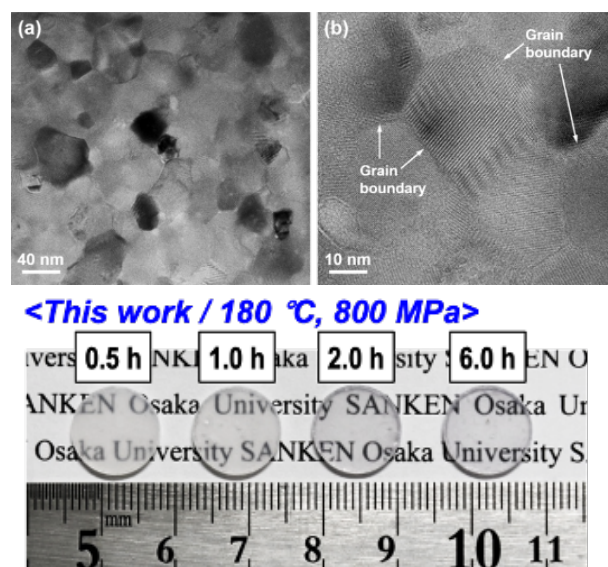


図5 LMSPにより作製したHAP焼結体のナノ組織の透過型電子顕微鏡写真(上)と、各ペレット試料の透光性(下)(作製条件:180℃、800MPa、0.5～6h 処理)。

・WH セラミックスの新規な低温緻密化とその特性

ウィットロカイト(HW)焼結体の作製と評価に関する基礎検討として、リトアニア側で合成された粉末を用い、前記HAPのLMSP条件を基礎として熱履歴、緻密化実験を行った。用いた粉末の形態(SEM写真)、粒度分布および結晶相(XRD回折図形)を図6に示す。粉末は等軸状の一次粒子(結晶)が僅かに凝集した形態をしており、その平均粒径は27nmと極めて微細である一方、目的のウィットロカイト型構造を持つリン酸カルシウムであることが明らかである。この粉末の熱分析(示唆熱重量分析・TG-DTA)の結果より、WH粉末は加熱に伴い重量が漸減し、特に120℃までの300℃～480℃程度に大きな重量減少が認められた。これら温度における構造をX線回折法で確認したところ、600℃を越えることでWH中のリン酸水素(HPO_4)が分解することでその結晶構造は変化することが認められたことから、通常の焼結法では単相WHのバルク構造体の作製が困難であることが改めて確認できた。次いでLSMP法による緻密化条件を探索するために、WHとSBF溶液の混合割合、加圧力、加熱温度および処理時間を設定し、それぞれの影響を確認するための網羅的な実験を行った。

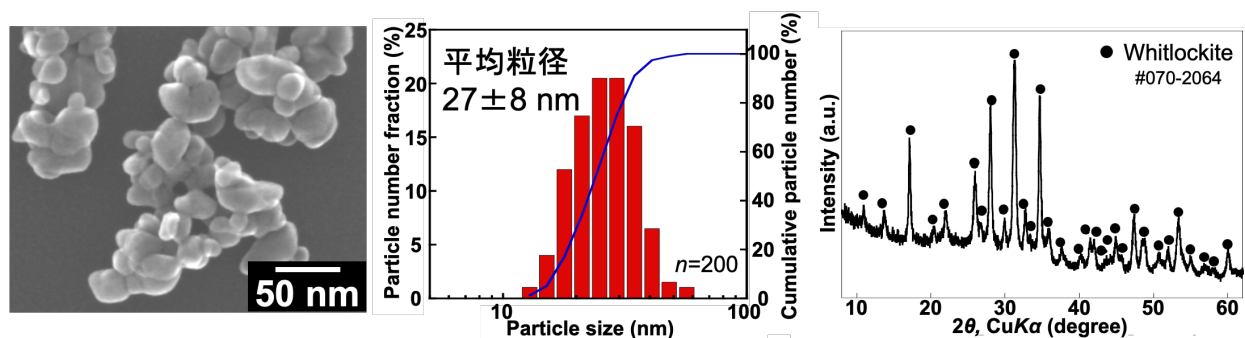


図6 LMSPによる低温焼結に用いたMg-WH粉末の形態、粒度分布およびX線回折図形。

始めに温度(150℃)、圧力(300MPa)、処理時間を0.5hと固定した上で、SBF溶液量を粉末の10～40wt%とした結果、20wt%の添加量で密度が約70%、さらに添加量を増し、25%SBFの添加で、密度が最大の75.45%となった(図7)。このことから、以降の実験では液体の添加量を20または25wt%SBF添加と固定した。次いで、加圧力を100～400MPaと変化させた場合、および処理温度を100℃から250℃へと変化させた場合、いずれも相対密度の向上は認められず、70%に届かなかった。更に処理条件により試料の割れ(亀裂発生)が認められ

た。この要因については、焼結収縮に伴う応力の蓄積や、高圧下で圧縮した際の弾性歪エネルギーが試料取り出し時に解放されることによる亀裂発生、更には LMSP 時に発生する水蒸気(気相)が試料内に残存し、これが試料取り出し時に放出されることによる内部破壊によるもの、などが推測された。そこで、各条件をさらに精査し、さらに添加する液体を SBF に加えて純水(Water)とし、常圧焼結法(CS:600℃,2h焼結)による試料を加えて比較した。

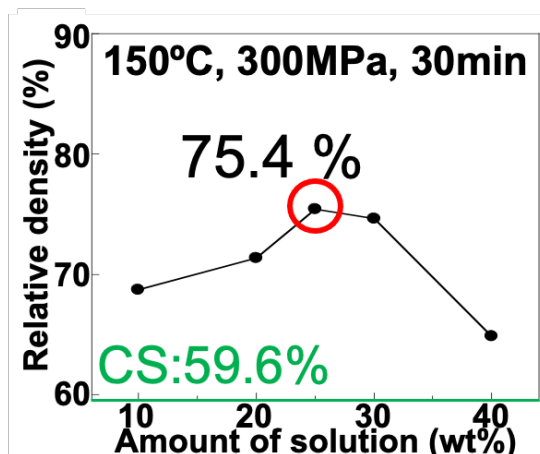


図7 LMSP 法により作製した WH 焼結体の相対密度の添加 SBF 量依存性.

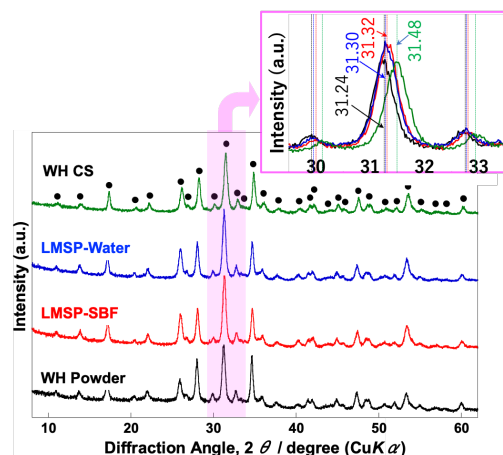


図8 通常法(CS)および液体として SBF および水(Water)を用いて作製した焼結体の X 線回折図形.

その結果、いずれの溶媒を用いて作製した条件でも(き裂等が発生した場合でも)、試料の結晶構造は WH 構造単位であったことから(図8)、本プロセスでは低温度での緻密化を行うために、従来知られている WH の熱分解を回避できることが明らかであった。今後は、これらの緻密化条件の更なる最適化と、緻密焼結体の作製、得られた試料中の粒界構造を含むミクロ・ナノ組織の精査、特に SBF を用いて緻密化する際に充填される粒子海面における生成相の同定を、電子顕微鏡観察などにより行うことで、本プロセスの特徴と支配因子の顕在化を行い、緻密な WH 焼結体を得ることが次年度課題として示された。以上の結果より、この LSMP による WH 緻密化条件の探索、最適化と得られた焼結体特性の評価を 2023 年度に集中的に行い、低温プロセスによる WH 焼結体作製とその特性のメカニズムに関する設計指針の導出を行った(詳細については 9.最終年度の実施状況に記載)。

(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)

本事業の二年間で得られた学術成果の発表(論文/学会等)の詳細は様式B1【4】の成果一覧に示したが、以下にその概要を示す。

- ・ 国際共著論文(相手側研究者との共著)として 5 報の学術論文の出版、研究成果論文(相手国側研究者との非共著)として 6 報の論文を出版した。
- ・ 国内学会の発表: 口頭発表 5 件、ポスター発表 2 件
- ・ 国外学会の発表: 口頭発表 6 件、ポスター発表 1 件
- ・ うち学生の発表: 論文(第一著者) 2 報、国内学会発表 3 件、国外学会発表 4 件

(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)

二年間の研究期間からは直接的な社会貢献に至る成果は残念ながら得られているとは言えない。一方で、骨欠損の修復や置換に使われている生体用リン酸カルシウムセラミックスとして、新しい材料であるウィットロカイト材料を将来的に提供できる可能性を想定し、その基礎となる材料学的な研究を行うことで、既存のリン酸カルシウム(広く置換材として使われている β TCP や充填剤などの応用が進むハイドロキシアパタイトなど)に変わる材料としての適用可能性を示すことができると考えている。こうした事は病気や事故による骨欠損などを効果的に治療・治癒させることで、社会生活を充実して過ごせるような環境の実現の一助になるものと期待される。

(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)

本国際共同研究交流では、海外研究者との共同研究やセミナーにおける研究交流を通じ、若手研究者や大学院生を積極的に参加させて実施することで、研究を通じた実践型・現場型の人材育成と知識の醸成を進めてきた。具体的には日本側参加者全 22 名のうち、若手研究者(40 歳未満研究職)4 名、大学院生 9 名(うち博士後期課程 3 名、博士前期課程 6 名)が参加し、本研究に関連した研究を進めると共に、直接の研究交流(招へい時の議論等)、実験研究に携わった。

また、研究成果について、教員のみならず大学院生へも国内および海外での学会等に積極的に参加・発表の機会を与えて参加することで、本研究の課題に関する研究者との議論や交流を行うなど、広い知識の習得や、研究推進に必要な議論の行い方、議論の進め方など、研究者として必要な素養の涵養を行った。

こうした場の提供により、外部研究者との交流により積極的になる大学院生も複数現れ、学会や研究会でも関連研究者を捕まえての議論を自ら進んで行うようになるなど、次世代の研究開発を進める人材としての素養とスキル醸成に繋がった。

さらに、本プロジェクトに参加した博士前期課程院生 6 名のうち、2 名が博士後期課程への進学(2025 年度)を希望して積極的に研究を進めるほか、大学院生向けの外部機関(奨学会)による公募型研究奨励制度へ 2 名が応募し、両名とも採択される(委細後述)ほか、複数の大学院生が海外を含む学会での発表賞を獲得するなど、自発的かつ精力的な研究者としての素養と行動を身につけつつあることは、国際的な視野に立っての研究者として将来へ繋がるものと期待された。

(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)

本事業では、新規なリン酸カルシウムであるウィットロカイト材料を多様な組成、形態で合成する豊富な知見を有するリアニアの研究チームと、焼結体作製やその力学的機能開拓や機序解明、更には生体適合材料への展開に豊富な知見を持つ日本側とが共同で研究を行うことで、これまで報告例の無い、ウィットロカイト型リン酸カルシウムを低温度で緻密化できる基礎を得た。これは世界で初の例であると思われる。

この WH 材料は多様な機能化が可能であるが、今後は WH を含む構造不安定なリン酸カルシウムを始めとするセラミックスの、低温緻密化条件の更なる最適化と、緻密焼結体の作製、得られた試料中の粒界構造を含むミクロ・ナノ組織の精査、特に SBF を用いて緻密化する際に充填される粒子海面における生成相の同定を、電子顕微鏡観察などにより行うことで、本プロセスの特徴と支配因子の顕在化を行い、緻密な WH 焼結体を得るための研究を両国研究者の独自の資金を活用しても展開する。更に、生体適合生や細胞毒性などの精査、特にインビトロおよびインビボでの応用可能性検討を進めることで、生体材料(骨置換材料、欠損充填材料)や細胞培養などの足場材料への展開を図る。

こうした「低温緻密化」手法は 2015 年頃の低温焼結法論文の発表以来、特にここ 1-2 年では我が国内でも

研究が進みつつあるのが実情であるが、本研究者らの国際グループはいち早くそのプロセスに新規な展開(生体適合性を持つリン酸カルシウム系材料および多様な機能性材料)を図っており、今後は本国際連携を足場として更に国際共同研究や研究コミュニティの拡大を図る予定である。

インパクトのある高品位かつ学術的・社会的還元へと繋がる成果を得るためには、継続的な研究連携が必要であり、目標達成のために両国間の国際共同研究体制を維持し、研究経費の獲得をも含んだ研究拠点ネットワークの形成と充実、さらには日本側参加校の間で持つ研究アライアンスネットワークや共同研究拠点ネットワークの枠組みも活用し、新たな研究チームの参画や国際連携の拡大をも図りながら活動の継続と発展を予定している。

こうした研究の礎をより安定に拡大して国際共同研究を推進するため、事業終了後の 2024 年度には、日本側代表者および大学院生参加者がリトアニアを訪問し、2 週間程度の滞在型共同実験(高度な機能を持つ WH の合成および分光分析実験と今後の展開に関する議論)を予定している(訪問日程を調整中)。また、これら活動をより効率的効果的に進めるため、様々な研究資金(外部資金・競争的資金)の獲得を両国で検討する予定である。

本研究で示した「低温度でのセラミックスの緻密化」については、国内複数企業研究者からも学会発表を通じて注目を受けており、特に LMSP によるセラミックス創製は、本研究で応用を指向している生体材料としての展開が大きく期待できる、とのコメントを得ていることなどから、今後は産学連携(特に国際的な複数機関での産学連携。双方の国で大学と企業の連携を進めて国際的なネットワーク化)を進める事も検討できると考えている。

(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

○競争的資金/外部資金の獲得

・横井 太史(東京医科歯科大学・准教授):科学研究費補助金 基盤研究(B)に採択

「割れないセラミック骨修復材料の創製」(課題番号:22H03948、2022 年度～2024 年度)

研究分担者として本交流の研究参加者 2 名(関野(阪大)、後藤(阪大))が参画しており、本研究交流の一環である機能性を持ったリン酸カルシウム系焼結体の創製と機能解明を進めている。

・SEO Yeongjun (大阪大学・助教): 科研費若手研究に採択

「ミネラルゼーション駆動型の革新的低温焼結法による機能性ガラスの創製と機序解明」(課題番号: 22K14476、2022 年度～2024 年度)

ミネラルゼーションを駆動源としたガラスやセラミックスの低温緻密化のプロセス開拓および機構解明を目的として進めており、本国際研究交流の課題に対しても大きな知見を与えている。

・横井 太史(東京医科歯科大学・准教授):物質・デバイス領域共同研究拠点 公募型「CORE ラボ共同研究課題」に採択

「驚異的な損傷許容性を発現する硬組織修復用セラミックスの創製」(課題番号:20226003、2022 年度-2023 年度)

新規なリン酸カルシウム系セラミックスの創製と応用を指向した力学的機能化を推進するものであり、同拠点の滞在型共同研究を進めるためのプログラムに採択された。受入教員として本交流研究代表者および参加者との共同研究を進め、受入機関(大阪大学産業科学研究所)より実験研究スペースの提供および共同研

究費の配分がされており、これらを活用して本国際共同研究に関する研究も推進した。

- ・関野 徹(大阪大学・教授):科学研究費補助金 基盤研究(B)に採択
「非酸化物セラミックスの電気化学反応機構の解明と室温での損傷修復機能の獲得」(課題番号:23H01688、2023 年度～2025 年度)
セラミックス焼結体の損傷修復を室温にて行うための基礎機構の提案とその機序解明を行うことを目的とした研究課題であり、本交流により得られる生体適合性の低温緻密化セラミックスの次なる展開を図るためのシーズになり得る研究である。本交流の参加者のうち 4 名が分担として参画している。

○参加学生による競争的資金獲得

- ・名和 史織(大阪大学大学院工学研究科 博士前期課程 1 年生(2023 年度))
白石科学振興会 2024 年度 技術者・研究者育成助成に応募・採択され助成金を受けた(2024 年 3 月)(課題名:化学反応を援用した低温プロセスによる新規リン酸カルシウム系セラミックスバルク体の創製)
- ・雨宮 侑馬(大阪大学大学院工学研究科 博士前期課程 1 年生(2023 年度))
白石科学振興会 2024 年度 技術者・研究者育成助成に応募・採択され助成金を受けた(2024 年 3 月)(課題名:ソルボサーマル合成法を駆使したハイドロキシアパタイトの高機能水浄化材料の開発)
(※上記 2 件については大阪大学にて同院生名の奨学寄付金として受入を実施している)

○受賞

- ・関野 徹(大阪大学・教授):International Union of Materials Research Societies(IUMRS)・IUMRS Frontier Materials Scientists Awards(2022 年 5 月)
- ・宮崎 喬至(大阪大学大学院工学研究科博士前期課程 2 年):日本セラミックス協会第 35 回秋季シンポジウム「マテリアルデザインとプロセッシングデザイン」Incentive Award(奨励賞)(2022 年 9 月)
- ・峰平 昌弥(大阪大学大学院工学研究科博士前期課程 2 年):The 37th International Korea-Japan Seminar on Ceramics (K-JCeramics 37) Young Ceramist Award (Best Poster Presentation)(2023 年 11 月)
- ・梅村 拓夢(大阪大学大学院工学研究科博士前期課程 2 年):The 37th International Korea-Japan Seminar on Ceramics (K-JCeramics 37) Young Ceramist Award (Best Poster Presentation)(2023 年 11 月)