

ガラスやガラスセラミックの生体安全性

1 岡山大学 大学院自然科学研究科 機能分子化学専攻
2 九州大学 歯学研究院 口腔機能修復学講座

早川 聡¹, 城崎 由紀¹, 都留 寛治², 尾坂 明義¹

Behaviors of glasses and glass-ceramics under body environment

Satoshi Hayakawa¹, Yuki Shirosaki¹, Kanji Tsuru², Akiyoshi Osaka^{1*}

* to whom all correspondence should be addressed.

1 Division of Chemistry and Biochemistry, Graduated School of Natural Science and Technology, Okayama University

2 Department of Biomaterials, Faculty of Dental Science, Kyushu University

1 はじめに

生体にとって安全性 (= 為害性のないこと) は、材料の機能発現と共に最重要課題である。為害性の有無は、材料が体内環境で生物的または化学的变化を受けたり (受動的), 生体組織の変化を誘導するか (能動的), その反応で材料から化学種 (物理学的粒子のこともある) が放出されるか, それらが何かさらなる生体の変化を誘起するか, に係っている。したがって, 材料の生体安全性とは, 生体組織や生体環境と材料との相互作用に直接関係する。さらに, 化学的作用が二次的なケースもある。たとえば,

生体内に埋入したとき, 材料自体は変化がなくても, 材料が機械的作用を生体組織に与えることにより, 組織の崩壊や生成を招来する場合などである。卑近な例がワイヤーによる歯列矯正であり, 骨結合性のない人工歯根や人工骨の微小運動とそれに伴うルースニングである。本稿では, 骨組織との親和性・骨格の形成, 皮膚組織の再建性, 血液に対する安全性 (抗血栓性), 放射線との作用を取りあげ, 材料と生体組織・環境の直接的作用とそれに伴う化学的变化に絞って述べることにする。

2 骨組織に対する安全性 (骨組織との結合)

近代的人工生体材料は, 1970 年の Hench のバイオガラス (Bioglass®) を嚆矢とする。この中心となるガラス組成は, $45 \text{SiO}_2 \cdot 24.5 \text{CaO} \cdot 24.5 \text{Na}_2\text{O} \cdot 6.0 \text{P}_2\text{O}_5$ (重量比) で, シリカ分の含有量に因み, 45 S5 ガラスと呼ばれている [1]。その後 1980 年代初頭, 骨結合性のガラスセラミックス, 例えば Ceravital® (Gross 他), Bioverit® (Vogel, Höland 他),

1 〒700-8530 岡山市北区津島中 3-1-1
TEL 086-251-8212
FAX 086-251-8263
E-mail: 早川 聡: satoshi@cc.okayama-u.ac.jp
城崎由紀: yukis@cc.okayama-u.ac.jp
尾坂明義: a-osaka@cc.okayama-u.ac.jp (連絡担当者)

2 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
TEL 092-642-6345
FAX 092-642-6348
E-mail: 都留寛治: tsuru@dent.kyushu-u.ac.jp

Cerabone AW® (Kokubo, Yamamuro 他 [2]) が相次いで開発され、Bioverit® は現在尚臨床応用されている。表 1 にそれらの諸性質や析出結晶相などを取りまとめた。Code 13-93 ガラスについては後に述べる。

これらケイ酸塩系材料の骨との結合は、カルシウムイオンの放出とその表面に生成する水和ケイ酸塩層がアパタイトの不均一核生成を誘起し、その結果生成した骨類似のアパタイト層が糊の役目を果たす、とされている [1, 2]。しかし、Nakanishi の多孔質シリカゲル [3] もゾルーゲルチタニア被覆層 [4] も同様にアパタイト層を析出した。このことは、材料を扱う側から考えると物理化学的变化であり、この現象を実験室的に再現するかどうかは、材料の骨結合性の目安として利用できる [5]。あるいは、表面の水和シリカ層から溶出したケイ酸塩イオン (Si (IV)) が、いくつかの成長因子などを

刺激すると考えることもできる [6]。生体骨側から見ると、見知らぬもの (異物) が来たので自分の得意な物で界面を閉ざそうとする、防御反応かもしれない。ところが、アルミナやジルコニアセラミック、あるいは一般の金属材料を埋入すると、骨組織は線維芽組織で覆う (encapsulation) [1, 2]。これも異物認識反応なので、組織は接触する材料により反応の仕方を変えている。

ケイ酸イオン種の生体骨格の成長への寄与の重要性は、古く 1970 年初頭の Carlisle の有名な実験で明らかである [7]。この実験で、ケイ酸塩成分を含む餌を摂取させたニワトリが正常に成長したことは、Si (IV) は僅かではあるがメタボリズムで血中に取り込まれて、骨格の成長に寄与することを示す。

一方で、ガラスやガラスセラミックスの宿痾の課題は、韌性に欠けることであり、これによ

表 1 硬組織・軟組織結合性ガラスまたはガラスセラミックスとその特徴

耳小骨

	Bioglass®	Code13-93, 1393B3 ガラス	Ceravital®	Bioverit II®	Cerabone® (A-W GC®)
開発者	Hench	Day 他	Brömer, Gross	Vogel, Höland, 他 3di (*)	Kokubo, Yamamuro, 他
組成例と析出層	45SiO ₂ ・24.5CaO・ 24.5Na ₂ O・6.0P ₂ O ₅ (45S5) および関連組成	13-93: 53SiO ₂ ・20CaO・ 6Na ₂ O・12K ₂ O・ 5MgO・4P ₂ O ₅ 13・ 93B3: 53B ₂ O ₃ ・20CaO・ 6Na ₂ O・12K ₂ O・ 5MgO・4P ₂ O ₅ (mass%)	46SiO ₂ ・5Na ₂ O・ 0.5K ₂ O・3MgO・ 33CaO・12.5P ₂ O ₅ (KGC) Apatite	45SiO ₂ ・30Al ₂ O ₃ ・12MgO・9(Na+ K) ₂ O・4F Apatite Mg・雲母 (phlogopite)	46MgO・45CaO・ 34SiO ₂ ・16P ₂ O ₅ ・ 1CaF ₂ Apatite β-CaSiO ₃
主たる化学的・機械的特性	生分解性 骨組織結合 軟組織 (鼓膜) 接合	生分解性 軟組織増殖	骨組織接合	骨組織結合 機械切削性	骨組織結合 高強度
医療応用	耳小骨 骨欠損部の充填	軟組織の足場材料	耳小骨他	中耳骨 (耳小骨), 頬骨, 鼻骨, 他 (*)	脊椎骨 腸骨他 骨セメントファイ ラー
ヤング率 Y 曲げ強度 B	Y: 35 GPa B: 42 MPa	針状ガラス, 綿菓子状ガラス	B: 100~150 MPa	Y: 70~90 GPa B: 90~140 Mpa	Y: 118 GPa B: 214 MPa
皮質骨: Y: 7-30, B: 50~15 海綿骨: Y: 0.5-0.05, B: 10-20					

*: http://www.3di.de/_englisch/materialspezifika/bioverit.htm には、Bioverit 系材料の医療応用の現状が示されている。

り長骨の代替には金属が用いられなければならない。したがって、上記の骨組織結合性ガラスなどの被膜化は良好な治療成績をもたらす筈である。しかし、被膜の体内崩壊と金属材料表面の組織に対する露出、被覆層のクラック発生と感染症の発症、基材金属からの溶出イオンによる弊害が顕在化する可能性もある。このため、現在では金属表面を僅かに化学的に浸食し、生体為害性の少ない酸化チタン層を析出させる手法が一部で採用されている [8]。ただし、基材表面が骨組織と親和性が高く、被覆層は骨細胞を活発に誘導または伝導しつつ生分解を受け消滅するような設計であれば、問題はない。

このように、これまでの検討主題は、Bioglass® に引張られケイ酸塩系に関するものがほとんどであったが、春日のグループは酸化チタンを含むリン酸塩系インバートガラス・ガラスセラミックスを検討している [9]。

3 ガラス系細胞培養・組織再建足場材料

医療関係では骨組織の成分であるアパタイトが重用されるが、ガラス系も細胞培養に十分耐える。問題は、目的とする細胞に最適なサイズの三次元的に連続した空孔 (3-D 多孔性) を用意できるかにある。培養・増殖・活動中の細胞に対し栄養素や酸素の供給ならびに代謝生成物の排除に有効な 3-D 多孔体である。このとき、空孔同士を繋ぐ開口部は細胞の移動 (遊走) を可能にするだけの大きさであり、目的に叶う機械的強度も持ち合わせるような設計が必要である。

骨欠損部の再建には焼結ヒドロキシアパタイト (HAp) や β -リン酸三カルシウム (β -TCP) が一般に用いられる。HAp, 45S5 ガラス [1] および A-WGC® [2] の効果を比べた例では [10], 45S5 ガラス顆粒を家ウサギの頸骨に充填した場合に、顆粒充填部分の最も内部にまで骨細胞の成長が観察されている (Oonishi-model)。

ホウ酸塩はホウ酸団子として殺鼠剤にも利用

されているため毒性が強調されるが、要はその体内濃度である。最近の雑誌記事で、0.3~5 μm の細さの綿菓子 (cotton candy) 状に整形されたホウ酸塩系ガラス (DermaFuse と呼称) が糖尿病患者に特有の創傷治癒に極めて有効であることが報じられた [11 a]。これが表 1 で紹介した、ミズーリ科学技術大の開発した、13-93B3 ガラスである。ガラス繊維なのでどのような形状の傷にもフィットできる。元々は骨組織の再建に利用されていた。というのも、針状の 13-93 ガラス (表 1), 13-93B1 ホウケイ酸塩ガラス, 13-93B3 ガラス (表 1) 集合体を加熱して得た足場材料を骨欠損部に埋入したところ、13-93B3 ガラス多孔質焼成体が 45S5 ガラス顆粒よりも多量の新生骨の生成をもたらし、同時に、同ガラスは完全にアパタイトに置換された [11 b]。13-93B3 ガラスは溶解性で、その体内溶解性をサイズ (ファイバー太さ) で制御してある。

ミズーリグループの研究からは、(i)BIII は必ずしも生体毒でないこと、(ii) ガラス組成によっては軟組織の生成も促すこと、(iii) アパタイトの生成機構は表 1 に代表されるケイ酸塩系ガラスセラミックスのものとは異なること、が明らかである。まず、(iii) については、溶解により界面近傍で局所的に濃度が増加した $\text{Ca}(\text{II})$ および水酸基と血漿中のリン酸イオンが反応してアパタイトが生成するので、ケイ酸塩系のように表面被膜が不均一核生成を誘起するものではない。また、(ii) では、創傷の治癒は表皮や皮下組織の転化に基づくもので、周囲には血管の新生も認められ、この組成のガラス足場が皮膚組織再生に優れた環境を提供することを示している。

4 血液との作用

材料の生体安全性で、組織との適合性ととも、血液適合性も大きなウェイトを占める。筆者のグループでの未発表データでは、ソーダ石灰ガラス (スライドガラス) およびジルコニアセラミック板状試料は、血液と接触して血栓を

生成する。ただし、ゾルーゲル法で作成した酸化チタン（アナターゼ）被膜 [12 a] および微粒子 [12 b, c] には、血小板が付着しないことは確認してある。3の骨欠損フィラー顆粒では、血液適合性、つまり血栓が顆粒表面に生成しないことは、却ってよくない。術中に得た患者血液をフィラーにまぶしてから欠損部に埋入し、血栓中に大量に含まれている成長因子を利用するのが得策である。

5 その他医療用ガラス

歯科セメントの一つ、ガラスアイオノマーセメントは1960年代末に提案されたもので、ポリアクリル酸ならびにその誘導体（ $-\text{COO}^-$ を生じる）と $\text{SiO}_2-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{CaF}_2-\text{NaF}-\text{AlF}_3$ を基礎成分とするガラス微粒子フィラーから構成される。ガラス表面のカルシウムやアルミニウムイオン（iono-）と高分子（mer）のカルボキシル基とのキレート結合形成が硬化に寄与する [13]。このようなフィラー系ガラス粒子はレジンと混合して強度を増加させ、歯質との接着もよくして齲蝕の再発を防ぐことが、最大の生体安全性の追求である。

放射性化学種に対する危惧も大きい、セラミックスの分野では、外部照射と内部照射の2つの様式が、それぞれの材料の特徴を生かして臨床応用に提案されている。一つは、外部からの電磁波を受けて発熱する強磁性（フェライト）微粒子を析出させたガンの温熱治療用骨結合性ガラスである [14]。他方は、セラミックス微粒子自体が放射線照射体となり、内部照射によりガン治療を目指すものである。Dayのグループは、1986年、天然存在比100%の ^{90}Y を含む $\text{Y}_2\text{O}_3-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2$ 系のガラス（YASガラス；代表組成：17.0 $\text{Y}_2\text{O}_3 \cdot 18.9 \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 64.1 \text{SiO}_2$ (mol%；コードYAS-4；TheraSphere®)を開発した [15]。ガラス微粒子（20~30 μm ）中の ^{90}Y をあらかじめ熱中性子線で β -崩壊性（電子線放射性；半減期=64.1時間）の ^{90}Y とした後、ガン病巣に注入したところ、治療効果は

特に肝臓癌他に有効であり、米国およびカナダで臨床応用されている [15]。 ^{90}Y の半減期は短くやや利用しにくい面もある。川下のグループは、天然存在比100%の ^{31}P を熱中性子線照射で放射化した、半減期14.28日の崩壊を示す ^{32}P を含む、 YPO_4 他の微粒子を提案している [16]。

6 最後に

ガラスやガラスセラミックスの医用応用は、Henchのバイオガラス®からはじまり、既に40年が経つ。損なわれた生体機能の回復・組織再建には、優れた人工材料が必要である。小久保先生や山室先生などの先達を先頭に進められてきた我が国の生体セラミックスも、現在は残念ながらなかなか思うような発展ができないでいる。本稿が少しでも斯界の進歩を刺激することができれば望外の幸せと。

参考文献

- [1] L. L. Hench, J. Am. Ceram. Soc., 74, 1487 - 510 (1991) ; L. L. Hench et al., Intnatl. J. Appl. Glass Sci., 1, 1 - 14 (2010).
- [2] T. Kokubo, J. Ceram. Soc. Japan, 99, 965 - 73 (1991).
- [3] 中西, NEW GLASS, Vol. 13 [3], pp. 16 - 20 (1998).
- [4] P. Li et al., J. Am. Ceram. Soc., 75, 2094 - 97 (1992).
- [5] T. Kokubo, H. Takadama, Biomaterials, 27, 2907 - 2915 (2006).
- [6] L. L. Hench, Key Engineering Materials, 254 - 256, 3 - 6 (2004).
- [7] E. M. Carlisle, J. Nutr., 106, 478 - 484 (1976)
- [8] T. Kokubo et al., J. Mater. Sci. : Mater. Med., 15, 99 - 107 (2004) ; A. Osaka et al., Phosphorus Rese. Bulletin, 7, 130 - 141 (2004).
- [9] 春日, NEW GLASS, Vol. 20 [3], pp. 427 - 432 (2005)
- [10] Y. Oonishi et al., J. Biomed. Mat. Res., 51, 37 - 46 (2000).
- [11] a) P. Wray, Ceram. Bull., 90 [4] (2011) 25 - 29 ; b) CENTER FOR BONE AND TISSUE REPAIR AND REGENERATION, Missouri University of Science and Technology, Research Highlights (12/31 /2010) より。
- [12] a) S. Takemoto et al., J. Sol-Gel Sci. Techn., 21, 97 - 104 (2001) ; b) T. Asano et al., Acta Biomaterialia, 4, 1067 - 1072 (2008) ; c) T. Asano et al., J. Ceram. Soc. Japan, 111, 645 - 650 (2003).

- 13] A. D. Wilson, Clin. Mat. , 7, 275–282 (1991).
14] 小久保・川下, 化学工業, 52, 366–71 (2001).
15] E. M. Erbe and D. E. Day, J. Biomed. Mat. Res. , 27, 1301–08 (1993) ; D. E. Day and G. J.

- Ehrhardt, US Patent # 4, 789, 501, Dec. 6, 1988.
16] M. Kawashita et al. , J. Mater. Sci. : Mater. Med. , 21, 1837–1843 (2010).