

ガラスの生体活性

岡山大学工学部
大槻 主税

Bioactivity of glass

Chikara Ohtsuki

Faculty of Engineering, Okayama University

Abstract

Bioactive glasses and glass-ceramics have been developed for clinical applications. The essential conditions for them to show bioactivity, i.e. the ability of bonding to living bone, is formation of biologically active bone-like apatite layer when they are implanted in bony defect. The apatite layer forms on CaO-SiO₂ glasses, but not on CaO-P₂O₅. This indicates that bioactive materials can be derived from substances in the system CaO-SiO₂. On the basis of this idea, several attempts are made for development of novel bioactive materials including such as organic-inorganic hybrid through sol-gel processing.

1. はじめに

ガラス及びガラスから作られる材料が、人工骨などの生体組織修復材として臨床の現場での疾患を治療するのに有効な働きをするようになってきた。生体組織を修復するガラス材料として最初に注目されたのは、Bioglass® と呼ばれる Na₂O-CaO-SiO₂-P₂O₅ 系のガラスであった¹⁾。一般の人工材料であれば、骨の欠損部に埋入されると、生体がこれを異物と認識し、線維性の被膜によって取り囲み、周囲の骨組織から隔離するのに対し、Bioglass® は、異物反応を引き起こすことなく、骨と直接接し強い結合を作る。この様な骨と結合する性質を有する材料は、特異な生理学的活性を引き出すために設計された材料という意味で生体活性材料と呼ば

れる²⁾。この生体活性なガラスの発見以来、ガラスを用いて生体活性を有する材料の合成が行われ、高い機械的強度や機械的切削性、自己硬化性やフェリ磁性なども併せ示す材料を開発する試みがなされている。本稿ではガラスが骨と結合する生体活性を発現する機構とその応用への試みを紹介する。

2. 生体活性なガラス及び結晶化ガラス

Bioglass® は、Hench らによって発見された生体活性ガラスで、その代表的な組成は Na₂O 24.5, CaO 24.5, SiO₂ 45, P₂O₅ 6 wt% の組成である。これは、軟組織とも結合するほどの高い生体活性を示す。しかし Bioglass® は、通常のガラスと同程度の機械的強度しか示さないため、中耳の耳小骨や顎堤維持埋入材などとして実用化されたが、大きな力の加わる部分には使えない。1973 年に Brömer らは、Bioglass® タ

イブのガラスのアルカリ含有量を減らし、加熱処理によりガラス中にアパタイトを析出させた結晶化ガラス Ceravital® を合成した³⁾。その結果、生体活性はいくらか低下したが、機械的強度は増大し、その曲げ強度は最大 150 MPa を示した。しかしなお、ヒトの皮質骨の曲げ強度 160 MPa には及ばなかった。1982 年に小久保らは、ガラスを結晶化することにより、アパタイト微結晶を β -ウォラストナイト ($\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$) で補強した結晶化ガラスの人工骨を合成した⁴⁾。この結晶化ガラスは、MgO 4.6, CaO 44.7, SiO_2 34.0, P_2O_5 16.2, CaF_2 0.5 wt% 組成のガラス粉末成形体を加熱処理し、38 wt% の酸素-フッ素アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{O}, \text{F}_2)$) と 34 wt% の β -ウォラストナイトが、共に 50~100 nm の大きさの米粒状をとって MgO-CaO-SiO₂ 系ガラス質マトリックス中に均一に析出させた構造⁵⁾の緻密な複合体である。得られた結晶化ガラスは A-W と名付けられ、空気中ではヒトの皮質骨よりも大きい約 200 MPa の曲げ強度を示した。しかも結晶化ガラス A-W は、体液環境下においても比較的低い疲労しか示さない。結晶化ガラス A-W の板状試料を家兎の脛骨に埋入すると、結晶化ガラス A-W は 4 週間以内に周囲の骨と強く結合し、界面に垂直に引っ張り応力を加えると、破壊が結晶化ガラスと骨の界面で生じず、骨の中で生じる⁶⁾。このように結晶化ガラス A-W は優れた力学的性質と生体活性を併せ示すので、すでに人工腸骨、人工椎体、椎間板及び骨充填材などとして Cerabone® A-W の名で実用化されている⁷⁾。Berger らは、小久保らとは独立に結晶化ガラス A-W とやや異なる組成のガラスをバルク状で加熱処理し、アパタイトとウォラストナイトを析出した結晶化ガラス Imaplant®-L1 を得た。この結晶化ガラスは、顎骨などの補綴材として実用化されている⁸⁾。1983 年には Hölland らがアパタイトと金雲母 ($(\text{Na}, \text{K})\text{Mg}_3(\text{AlSiO}_{10})\text{F}_2$) を析出させた生体活性結晶化ガラスを合成した⁹⁾。Bioverit® と呼ばれるこの

結晶化ガラスは、機械的切削性に優れていることを特徴とし、これも人工椎体として実用化されている。

3. ガラスが骨と結合する機構

上記のもの以外にもいくつかのガラス及び結晶化ガラスが骨と自然に結合することが知られている。それらを含めてこれまでに骨と結合することが知られているガラス及び結晶化ガラスは全て、生体内でその表面にカルシウムとリンに富む層を形成し、それを介して骨と結合する¹⁰⁾。このカルシウムとリンに富む層を微小部 X 線回折と電子線回折により調べると、アパタイトの層であることが確かめられる^{11), 12)}。このアパタイト層は生体活性を示さないガラスや結晶化ガラスと骨の界面には観察されない。従って、ガラスや結晶化ガラスが骨と結合するための必須条件は、体内でその表面にアパタイト層を形成することであると言える。

このアパタイト層の形成は、図 1 に示す細胞や蛋白などの有機物を含まず、無機イオン濃度だけをヒトの細胞外液のそれにほぼ等しくした擬似体液 (SBF)¹³⁾ 中でも再現される。擬似体液に浸漬した後の結晶化ガラス A-W の表面を薄膜 X 線回折とフーリエ変換赤外反射分光法により調べると、表面のアパタイト層は格子の乱れの多い炭酸イオン含有アパタイトの微粒子から成ることが分かる¹⁴⁾。このアパタイトの組成と構造の特徴は、骨の中のアパタイトの特徴とよく類似している。従って、このアパタイト層の上では、線維性被膜を作る線維芽細胞より骨を作る骨芽細胞の方が増殖し易いと考えられる。その結果、骨は線維性被膜の介在なしに生体活性なガラスや結晶化ガラス表面のアパタイト層と直接出会うことができる。両者が直接出会うと、それらの間の界面エネルギーを下げるため表面のアパタイトと骨組織のアパタイトの間に化学結合が形成される。

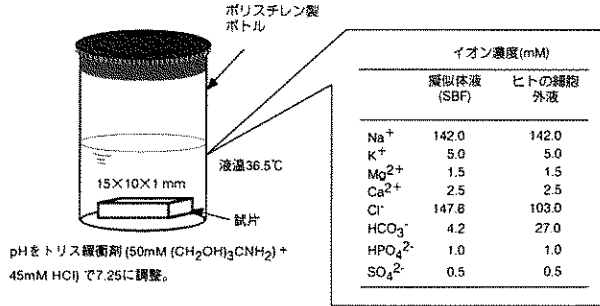


Fig. 1 *In vitro* test for apatite formation with a simulated body fluid (SBF)¹³⁾.

4. ガラスの生体活性の組成依存性

CaO-SiO₂-P₂O₅系ガラスについて、擬似体液を用いてアパタイト層を形成する組成域を調べると、図2に示すように、CaOとP₂O₅を主成分とする組成域ではアパタイトを形成せず、CaOとSiO₂を主成分とする組成域で形成する¹⁵⁾。このことは、生体活性なガラスはCaO-P₂O₅系ではなく、CaO-SiO₂系を基礎とする組成で得られることを示している。リン酸を含まないCaOとSiO₂系ガラスの表面にアパタイトが形成する理由は次の様に考えられる。CaOとP₂O₅を主成分とするガラスから溶出するリン酸イオンは、図3に示すようにCaOとSiO₂を主成分とするガラスから溶出するカルシウムイオンと同程度に、周囲の液のアパタイトに対する過飽和度を上昇させる¹⁶⁾。それにも拘らず、前者のガラスが表面にアパタイト層を形成せず、後者のガラスが形成するのは、CaOとSiO₂を主成分とするガラスの表面には、アパタイトの核形成を誘起する物質が存在するためである。CaOとSiO₂ガラスは擬似液体中でアパタイト層の形成に先立って水和したシリカのゲル層を形成するので、これがアパタイトの核形成を誘起するものと考えられる。事実、ゾル-ゲル法で合成した多孔性シリカゲルを、上記より少しpHの高いpH 7.4の擬似液体に浸漬すると、その表面にアパタイト層が形成される¹³⁾。アパタイトの形成に必要なリン

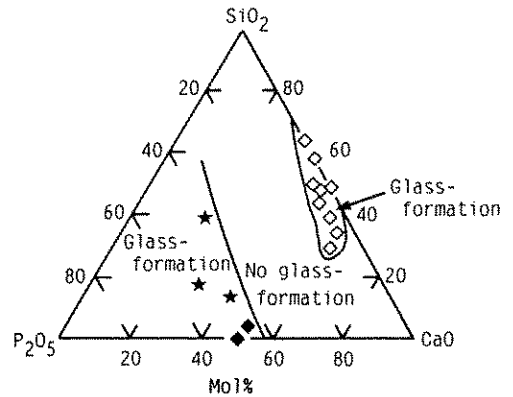


Fig. 2 Apatite formation on glasses in the system CaO-SiO₂-P₂O₅, after soaking in SBF for 30 days¹⁵⁾. (◇: apatite was formed, ◆: apatite was not formed, ★: sample severely dissolved.)

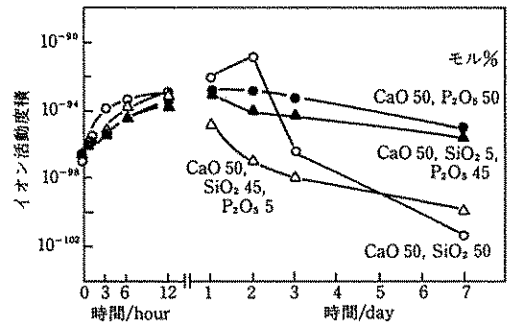


Fig. 3 Changes in ionic activity product of hydroxyapatite in SBF with immersion of CaO-SiO₂-P₂O₅ glasses¹⁶⁾. Solubility product of hydroxyapatite is 5.5×10^{-118} .

酸は、周囲の体液から供給される。これらのことから、ガラス及び結晶化ガラスが生体内でその表面にアパタイト層を形成するためには、周囲の体液の過飽和度を高める成分だけでなく、材料表面においてアパタイトの核形成を誘起する成分を含んでいることが有効であり、CaOとSiO₂はそれらの成分として適していることが分かる。従って、CaOとSiO₂を主成分とするガラスから各種の機能を示す生体材料が合成されると期待できる。

CaOとSiO₂を主成分とするガラスから生体活性な新規材料を設計するためには、この2成分系のアパタイト形成反応が第3成分によりどの様な影響を受けるか明らかにする必要がある。ガラスは組成を連続的に広く変化させることや添加物を容易に導入できるので、生体活性発現に及ぼす各種成分の影響や表面アパタイト層の形成過程を調べるのに適している。これまでに、各種成分を3 wt%添加した50CaO·50SiO₂ mol%ガラス、Na₂O-CaO-SiO₂系、CaO-SiO₂-Al₂O₃系、CaO-SiO₂-TiO₂系、Nb₂O₅やTa₂O₅を添加したCaO-SiO₂系などにおいて、ガラスの生体活性の組成依存性が調べられている。それらの結果、ガラスの生体活性に及ぼす添加成分の影響が少しずつ明らかになってきた。例えば、Al₂O₃及びTiO₂は少量でガラスのアパタイト形成能を著しく抑制する。これはガラスからのカルシウムイオンの溶出が抑制されると同時に、水和シリカ層の示すアパタイトの核形成を誘起する能力が、Al₂O₃やTiO₂の混入により低下するためと考えられた¹⁷⁾。CaO-B₂O₃-SiO₂系及びNa₂O-B₂O₃-SiO₂系においても、擬似体液中における表面でのアパタイト形成の組成依存性が調べられている^{18),19)}。その結果、図4に示す様にCaO-SiO₂ガラスの5 mol%をB₂O₃で置換した場合にはアパタイト形成速度が大きくなるのに対し、ガラスのSiO₂を30 mol%以上のB₂O₃で置換した場合には、アパタイト形成速度はむしろ低下する。これは少量のB₂O₃の添加はガラス中に

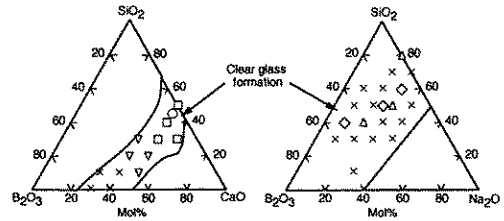


Fig. 4 Composition of glasses in the systems CaO-B₂O₃-SiO₂ and Na₂O-B₂O₃-SiO₂ forming apatite on their surface after soaking in SBF up to 30 days^{18),19)}.

Induction; ○: 6 hr, □: 1 day, ▽: 7 days, △: 14 days, ◇: 30 days, ×: no formation.

水との反応性の高いB-O結合が導入することになり、ガラスからのカルシウムイオンの溶出が促進され、それによりガラス周辺の擬似体液のアパタイトに対する過飽和度の上昇速度が大きくなり、アパタイト形成を促進するのに対し、多量のSiO₂をB₂O₃で置換すると、ガラス表面での水和シリカ層の形成速度が小さくなり、アパタイト形成能が低下するためと考えられた。一方、Na₂O-B₂O₃-SiO₂系においては、限られた特定の組成のガラスでのみ擬似体液中でアパタイトを形成した。xNa₂O·(50-x)CaO·50SiO₂ (x=20, 25, 30, 40)の組成のガラスについて、擬似体液の元素濃度を測定し、液のアパタイトに対するイオン活動度積を求めると、過飽和度の変化はx=20, 25及び30ではほぼ同じ挙動を取るのに対して、x=40は他の3種のガラスよりも過飽和度は大きく上昇した。それにも関わらず、x=20及び40ではアパタイトは形成しない。従ってNa₂O-B₂O₃-SiO₂系におけるアパタイト形成の誘導期間の違いは過飽和度の上昇以外の因子が大きく寄与することが分かる。水和シリカゲルは、特定の構造を有するときその表面にアパタイトの不均一核形成を誘起することが知られている²⁰⁾。従って、これらの違いはガラス構造に依存して表面に形成される水和シリカ層の構造に違いがあったことによると考えられる。そこで上記4種のガラス中のSiO₄の縮合状態を²⁹Si-

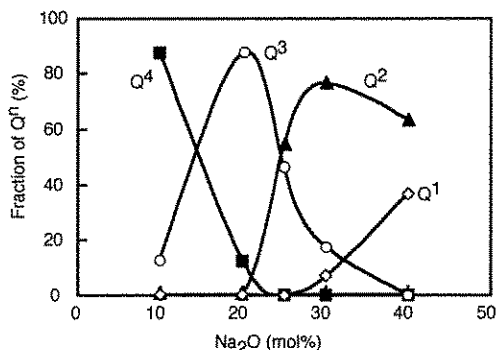


Fig. 5 NMR determined fraction of Q^n for glasses in the system $xN_2O \cdot (50-x)B_2O_3 \cdot 50SiO_2$ ¹⁹⁾. Q^n denotes an Si atom with n bridging oxygen neighbors.

MAS NMR で測定し、 Q^n (n : Si 周囲の架橋酸素の数) の割合を求めた。その結果、図 5 に示すようにメタシリケート単位である Q^2 が Na_2O が 25 mol% で急激に増加し、30 mol% で極大量を示した。この Q^2 の増加とアパタイト形成能は良い一致を示していることから、ガラス中のメタシリケート単位がアパタイト形成を誘起する水和シリカの形成に有利に働くと考えられる。

生体活性ガラスの表面反応の解析もさらに進みつつある。³¹P MAS-NMR によりガラス表面でのアパタイト形成の初期過程が調べられ、アパタイトを形成するガラスには、擬似体液中で表面に先ずオルトリン酸イオンが吸着すると報告されている²¹⁾。

5. 生体活性な複合材料

現在臨床で使用されている生体活性な材料の中で最も高い機械的特性を有する結晶化ガラス A-W でも大腿骨や脛骨といった長管骨を代替することはできない。その破壊靱性 ($2.0 \text{ MPam}^{1/2}$) が骨の皮質骨のそれ (最大 $6 \text{ MPam}^{1/2}$) よりも低く、ヤング率 (117 GPa) が皮質骨のそれ (30 GPa) よりも高いからである。高い破壊靱性と低いヤング率を示す生体

活性材料を作るためには、有機高分子との複合化がある。その 1 つの手法として、擬似体液中における生体活性ガラス表面でのアパタイト層の形成反応を応用したバイオミメティック法²²⁾による骨類似アパタイト層のコーティングが報告されている。この方法で作られるアパタイトは生体に近い環境下で作られるので、従来の熱処理を必要とする方法で作られるものより高い生体活性を示すことが期待される。一方、アパタイト形成に必要なシラノール (Si-OH) 基とカルシウムイオンを分子レベルで有機高分子に導入した有機-無機ハイブリッド材料を合成する試みも進んでいる。ビニルトリメトキシシラン ($H_2C=CHSi(OCH_3)_3$) のビニル基を重合した後、カルシウムを含む溶媒中でゾルーゲル過程を経て得られた有機修飾シリケート²³⁾や、カルシウムを導入した Ormosil タイプの有機修飾シリケート²⁴⁾は、図 6 に示すように、擬似体液中でアパタイトを形成することが確かめられている。この種の有機-無機ハイブリッド材料は、それ自体で柔軟性と生体活性を併せ示す材料となり得るだけでなく、機械的特性の優れた有機高分子にコーティングすることで、天然の骨に近い生体活性材料を提供できる物質としても期待される。

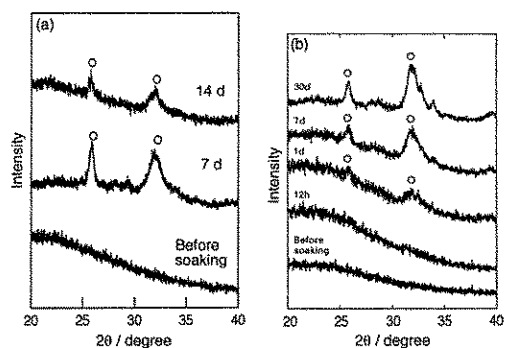


Fig. 6 Thin-film X-ray diffraction patterns of the organic-inorganic hybrids derived from (a) vinyl-trimethoxysilane²³⁾ and (b) tetraethoxysilane (TEOS) and polydimethylsiloxane²⁴⁾, after soaked in SBF for various periods. ○: apatite.

これらの試みに加えて生体活性ガラスと種々の素材の複合により、人工骨の固定のためのセメント²⁵⁾や、癌の温熱治療用発熱担体のための生体活性なフェリ磁性材料²⁶⁾の設計も行われている。

6. おわりに

以上のように、ガラスが生体活性を発現する機構が明らかにされるとともに、ガラスから各種の特徴を有する新しい生体活性材料の開発が行われている。ガラスは組成を連続的に広く変化させることができ、また結晶相をその量や大きさを制御して析出させることができるので、医用材料の設計指針の確立に必要な基礎研究や、その特徴を生かした材料として、医療の現場の広い分野の要求に応え得るものと期待できる。

参考文献

- 1) L. L. Hench *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **2**, 117-141 (1971).
- 2) "Definition in Biomaterials", Ed. by D. F. Williams, Elsevier, Amsterdam (1987) pp. 66-71.
- 3) H. Brömer *et al.*, German Patent No. 2,326,100 (1973).
- 4) T. Kokubo *et al.*, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **60**, 260-268 (1982).
- 5) C. Ohtsuki *et al.*, *J. Ceram. Soc. Japan*, **103**, 449-454 (1995).
- 6) T. Nakamura *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 685-698 (1985).
- 7) T. Yamamuro *et al.*, "An Introduction to Bioceramics", Ed. by L. L. Hench *et al.*, World Scientific, Singapore (1993) pp. 89-103.
- 8) G. Berger *et al.*, "Proceedings of XV Internl. Congress on Glass", Vol. 3a, Ed. by O. V. Mazurin, Nauka, Leningrad (1989) pp. 120-126.
- 9) W. Höland *et al.*, *Wiss. Z. Friedrich Schieler Univ. Jena Math. Naturwiss. Reihe*, **32**, 571-580 (1983).
- 10) T. Kokubo, *J. Non-Cryst. Solids*, **120**, 138-151 (1990).
- 11) T. Kokubo, *Biomaterials*, **12**, 155-163 (1991).
- 12) M. Neo *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 1419-1432 (1992).
- 13) S.B. Cho *et al.*, *J. Am. Ceram. Soc.*, **78**, 1769-1774 (1995).
- 14) T. Kokubo *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 331-343 (1990).
- 15) C. Ohtsuki *et al.*, *Seramikkusu Ronbunshi*, **99**, 1-6 (1991).
- 16) C. Ohtsuki *et al.*, *J. Non-Cryst. Solids*, **143**, 84-92 (1992).
- 17) C. Ohtsuki *et al.*, "Bioceramics, Vol. 7", Ed. by Ö. H. Andersson *et al.*, Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, 1994, pp. 73-78.
- 18) 大槻主税他, *材料*, **44**, 693-699 (1995).
- 19) A. Osaka *et al.*, in "Borate Glasses, Crystals & Melts", Ed. by A. C. Wright *et al.*, The Society of Glass Technology, Sheffield, 1997, pp. 490-497.
- 20) S.B. Cho *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res. (Applied Biomaterials)*, **33**, 145-151 (1996).
- 21) S. Hayakawa *et al.*, *J. Ceram. Soc. Japan*, **104**, 1000-1003 (1996).
- 22) Y. Abe *et al.*, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **1**, 233-238 (1990).
- 23) A. Osaka *et al.*, "Bioceramics, Vol. 8", Ed. by J. Wilson, L. L. Hench and D. Greenspan, Elsevier Science Ltd., Oxford, 1995, pp. 441-445.
- 24) K. Tsuru *et al.*, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **8**, 157-161 (1997).
- 25) K. Kawanabe *et al.*, *J. Appl. Biomater.*, **4**, 135-141 (1993).
- 26) 小久保正他, *生体材料*, **8**, 135-140 (1990).