

ガラスは生体修復材料の分野で どんな役割を果たし得るか

京都大学工学研究科材料化学専攻

小久保 正・金 鉉 敏

What role can glasses play in repairing of our body?

Tadashi Kokubo, Hyun-Min Kim

Department of Material Chemistry Graduate School of Engineering, Kyoto University

1. はじめに

多くの人が高齢に至る迄生きることができるようになった。しかし、誰も徒らに長生きすることを望まない。生きる限り、その生涯の終わりに至る迄、自分の身の回りのことを自分でこなし、その人生を豊に過ごせることを願う。体の一部が傷ついた時には、その部分の機能が年齢相応に迄回復することを願う。

そのためにまず第一に考えられる方法は、自分の体の中でより重要でない部分の同じ組織を、その傷んだ部分に移しかえる自家移植である。骨や皮膚では、しばしばこの方法がとられる。しかし、体のどの部分も無くてならぬ部分である。取り去られた部分に不自由を感じるだけでなく、健全な部分にも傷をつけるので、別の疾患を引き起こすこともある。次に考えられる方法は、必要な組織や器官を他の人から移しかえる同種移植である。腎臓や肝臓は生きてい

る者を見つけることが容易でなく、提供者がその手術により何らかの疾患を発病することもある。心臓などは脳死の人から移しかえねばならないが、生前に提供の意志を明らかにしている人が少なく、しかも脳死を受入れ、提供に同意する遺族は多くない。角膜や、骨は、亡くなった人からでも移しかえることができるが、この場合も提供者が多くない。それだけでなく、他人の組織や器官を移しかえる場合には、拒絶反応を抑えるために免疫抑制剤を服用し続けなければならない。これは感染症や発癌性に対する抵抗力を弱めることになる。加えて提供者の持っていた HIV や肝炎のウイルスをももらい受ける可能性がある。

そこで患者の未分化幹細胞を体外で培養し、増殖分化させ、組織に迄成長させた後、患者の患部に埋植するティッシュエンジニアリングを用いた再生医学が注目を集めている。しかし、この方法においては、細胞を無菌状態で、一定温度、一定酸素圧、一定栄養補給状態に長期間保たねばならない。いつでも誰でも使える治療方法にはなり難い。しかも、その技術は骨においては、ようやく多孔性セラミックスの孔壁に、骨の構成成分の小片を作ることができるに

〒606-8501 京都市左京区吉田本町

TEL 075-753-5537

FAX 075-753-4824

E-mail: kokubo@sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp

E-mail: kim@sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp

至った段階である。三次元の骨の塊を作り、その形を制御する方法は、未だわかっていない。骨などの未分化幹細胞は、骨髄液から採取されるが、精子と卵子を体外で受精させ、胚に迄成長させ、この中身を取り出した胚性幹細胞（ES細胞）を用いれば、これからどんな臓器をも作ることができるとして、ES細胞から所望の臓器へと分化させるための研究が活発に行われ、その技術は新しい産業を興すであろうと注目されている。しかし、受精とは本来、次の世代の生命を生み出すために備えられた生物のしくみである。事実、胚を子宮の中で育てれば、私達と同じ1人の人間になる。次の世代の生命の芽となるべきものを、先に生まれた者が、勝手に臓器の部品として扱い、商品としてよいのか。同種移植の場合も、本人の幹細胞を用いる場合も、提供者の同意が前提とされているが、この場合には提供者の同意を得るべきがない。胚には未だ人としての意識がないから、これを部品として扱ってもよいという意見があるが、それなら意識を失ったいわゆる植物人間を好きなように扱ってもよいのか。しかも、拒絶反応を招かないためには、患者本人の体細胞を用いて作ったクローン胚を用いなければならない。これらの技術の利用を許すということは、すべての生命は等しく重んじられなければならないという基本的合意を崩していくことになる。

これに対して、人工材料の場合には、いつでも純度の高い製品を大量に再現性よく作ることができる。自分や他人の健全な体を傷つける必要もない。病原となるウイルスを患者に持ち込むこともない。問題は、人工材料が、異物反応を招くことなく、生体組織と同様の機能を果たし得るか否かであるが、幸いにも、ガラスやセラミックスの中には、異物反応を招くことなく、周囲の骨組織の再生を促し、それと一体となってしまうものがある。これと金属や有機高分子と組み合わせれば、多様な力学的性質の製品を得ることができる。

2. 骨との結合を可能にするガラス

一般に人工材料を骨の欠損部に埋入すると、生体はこれを線維性被膜でとり囲み、周囲の骨から隔離する。しかし、ガラスやセラミックスの中には、周囲に線維性被膜を全く作らず、骨と直接接し、それと強く結合するものがある。 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 系のBioglass[®], $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 組成の水酸アパタイトの焼結体、 $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaF}_2$ 系ガラスを加熱処理して、ガラス中に酸素フッ素アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{O}, \text{F}_2)$) と b-ウォラストナイト ($\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$) の微結晶を析出させた結晶化ガラス A-W などがその例である。これらは、生体活性材料と呼ばれ、それぞれの材料の特徴を活かしてすでに重要な骨修復材料として実用化されている。その曲げ強度は、Bioglass[®] < 焼結水酸アパタイト < 結晶化ガラス A-W の順に大きくなるが、骨と結合するのに要する時間は焼結水酸アパタイト > 結晶化ガラス A-W > Bioglass[®] の順に短くなる。これらが線維性被膜を作らず、骨と直接結合する理由は、次のように説明されてきた。

これらはいずれも生体内でその表面に、骨の 70 wt% を占める無機物質と類似の組成及び構造を有するアパタイト微粒子の層を作る。その結果、この層の上では、線維性被膜を作る線維芽細胞より骨を作る骨芽細胞が、骨折した骨の表面と同様に、活性化され、骨を活発に作る。その結果周囲から骨が伸びてきて、図1に示すように表面のアパタイト層と直接接し、それと強く結合する。生体内で表面にこのアパタイト層を作る速度が焼結水酸アパタイト < 結晶化ガラス < Bioglass[®] の順に大きくなるので、これら材料が骨と結合するのに要する期間は、焼結水酸アパタイト > 結晶化ガラス A-W > Bioglass[®] の順に短くなる。Bioglass[®] が最も短い時間にその表面にアパタイト層を作るのは、同ガラスが多量の Na_2O と CaO を含んでいるので、体内に埋入されると図2に示すように、

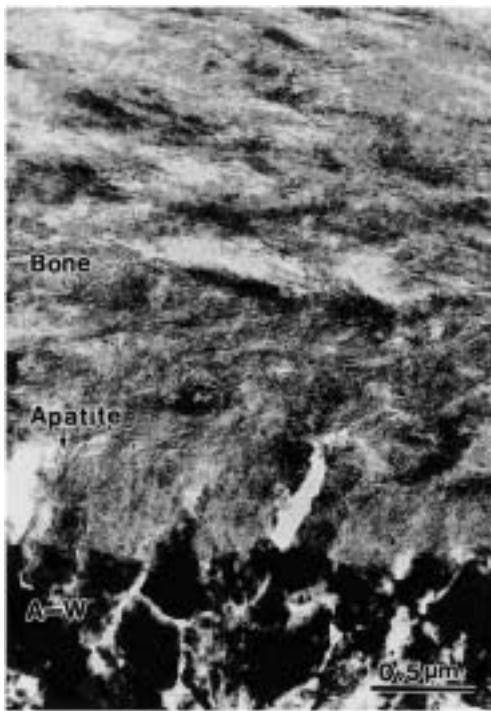


図1 結晶化ガラス A-W とラット頸骨の界面の透過型電子顕微鏡写真 (埋入 8 週後)

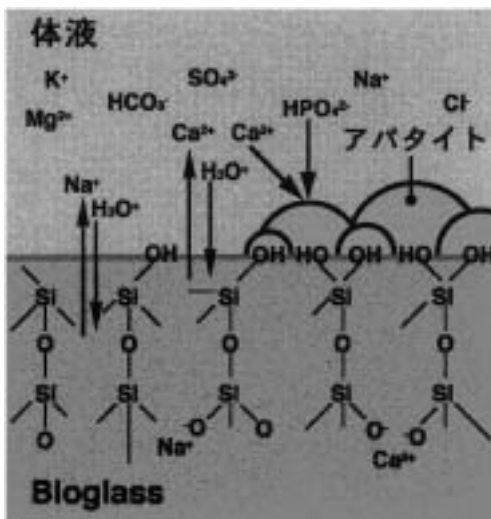


図2 Bioglass®表面におけるアパタイト形成機構

急速にその表面から Na^+ と Ca^{2+} イオンを溶出し、代わりに体液から H_3O^+ イオンを取り

込み、その表面に多数の Si-OH 基を作るためである。この Si-OH 基は体液中の Ca^{2+} イオンと結合し、やがてリン酸イオンとも結合し、非結晶のリン酸カルシウムを作り、これを骨類似アパタイトに転移させる。溶出した Na^+ と Ca^{2+} イオンは周囲の体液のアパタイト成分を増加させることにより、アパタイトの核形成を促進する。いったんアパタイト核が生成されると、体液は通常の状態でもアパタイトに対して過飽和な状態にあるので、それらは体液から Ca^{2+} とリン酸イオンをとり込んで自然に成長する。

これが、従来の考え方であったが、最近では、Bioglass®から溶出する Na^+ 、 Ca^{2+} 及びケイ酸などのイオンが、骨芽細胞の骨を作るのに関与した DNA を刺激することが DNA チップを用いて明らかにされ¹⁾、Bioglass®が最も短い期間に骨と結合するのは、溶出イオンも大きな働きをしていると考えられるようになってきた。そこで、これらイオンの溶出をさらに早め、骨の形成を促進するために、ゾルゲル法で細孔を多数有する Bioglass®を作り、これを骨修復に使おうとする試みが進められている。ガラスが、今後その特徴を生かしてどのように応用されていくか興味深いところである。

3. 荷重を担う骨修復材料を可能にするガラス

上記の生体活性セラミックスの中、最も高い機械的強度を示す結晶化ガラス A-W ですら、大腿骨などの大きな荷重の加わる部分を置き換えることはできない。その破壊靱性がヒトのち密骨のそれに及ばないからである。現在このような箇所には、ヒトのち密骨をしのぐ破壊靱性を有するチタン金属やチタン合金などの金属が、骨修復材料として使われている。しかしこれらの金属は骨と結合しない。これら金属を骨と結合させるためにも、ガラス層が役立ち得る。ただし、Bioglass®をこれら金属表面に焼

き付けたのでは、このガラス層が体内で短期間に溶解、消失してしまう。別の溶けて無くならない、しかし、その表面にアパタイト層を形成し得るガラス層を金属表面に形成させる必要がある。

チタン金属及びチタン合金を水酸化ナトリウム水溶液に浸漬すると、その表面にチタン酸ナトリウムゲル層が形成される。これを 600°C 付近で加熱処理すると、同ゲル層が脱水、ち密化し、非晶質チタン酸ナトリウムの層が形成される。K₂O-TiO₂ 系のガラスが通常の熔融法でも得られることを考えると、この非晶質チタン酸ナトリウム層もガラス層と考えてよいであろう。このように処理したチタン金属及びその合金をヒトの体液に近いイオン濃度を有する擬似体液に浸漬するか、もしくは骨欠損部に埋入すると、同金属は表面から Na⁺ イオンを溶出し、代わりに周囲の液から H₃O⁺ イオンを取り込み、その表面に多数の Ti-OH 基を形成する。これら Ti-OH 基は、Si-OH 基と同様に周囲の液から Ca²⁺ イオンを取り込み、ついでリン酸イオンも取り込み、非晶質リン酸カルシウムを形成し、やがてこれを骨類似アパタイトに転移させる。先の非晶質チタン酸ナトリウム層は、図 3(b) に示すように、金属内部に向かうにつれ次第に金属に移行する傾斜構造を有するので、体液環境下で形成されるアパタイトも図 3(c) に示すように、金属基板に対して傾斜構造を形成し、基板にしっかり固定される。TiO₂ は水中で SiO₂ に比しきわめて小さい溶解度しか示さないで、Bioglass® の場合には Na⁺ や Ca²⁺ イオンが溶出した後に SiO₂ も溶出するのに対し、この場合には Na⁺ イオンが溶出した後に TiO₂ が溶出せずに残るので、金属は、体液環境下で形成されたアパタイト層を介して、上記生体活性セラミックスの場合と同様に、骨としっかり結合する。この種の生体活性金属は、現在、図 4 に示すように人工股関節の脚部と臼蓋の支えとして実用化するための、ヒトへの試験的使用が進められている²⁾。

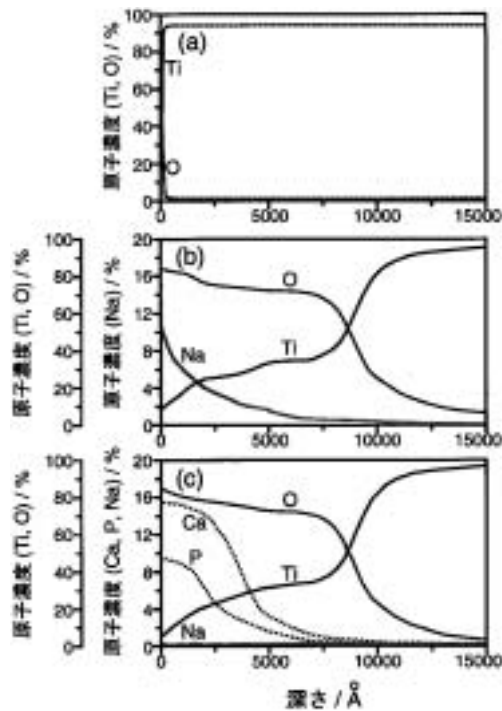


図 3 未処理 (a), NaOH 水溶液及び 600°C 加熱処理後 (b), 及び同処理後、擬似体液に 3 日間浸漬した後のチタン金属表面のオージェ電子分光分析による深さ方向の変化



図 4 生体活性チタン金属の人工股関節への応用

4. 柔軟性を有する骨修復材料を可能にするガラス

上記の金属材料は、破壊靱性に優れているので、それ自体が体内で破損する恐れは少ない。しかし、それらは骨より高い弾性係数を示すので、周囲の骨に荷重の加わるのを妨げ、長期の間には周囲の骨の劣化を招く恐れがある。機械的強度や破壊靱性に優れているだけでなく、弾性係数や変形性においても骨に近い生体活性材料の開発が求められる。ヒトの骨は、図5に示すように、ナノメートルの単位の大さきのアパタイト微粒子がその表面に析出したコラーゲン線維が巧みに三次元に編みあがった構造をとっている。骨の中で、生きている細胞は1体積%しか占めていない。上記のような性質を示す人工骨を得るためには、ヒトの骨と同様の構造を有するナノアパタイト-有機高分子繊維複合体を作ればよい。この種の複合体は、合成有機高分子繊維をあらかじめヒトの骨のコラーゲン線維と同様の三次元構造に編み上げておき、次いで化学処理によりそれら繊維の表面にアパタイトの核形成を誘起する Si-OH や Ti-OH 基を形成させ、これを擬似体液に浸漬すればよいと考えられる。

例えばエチレン-ビニルアルコール共重合体

(EVOH) の直径 3 mm の繊維を、二次元織物に織り上げ、これにシランカップリング処理を行い、さらにこれをテトラエトキシシラン、水、エチルアルコール、塩酸、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ を混ぜて作った溶液に浸漬させると、その表面に CaO-SiO_2 系の非晶質の薄層が形成される。これを擬似体液に浸漬すると、Bioglass® と同様の機構により、図6に示すように個々の繊維の表面にナノサイズ骨類似アパタイトの層が析出し、ナノアパタイト-有機高分子繊維複合体が形成される³⁾。繊維工学の分野では、すでに合成有機高分子の極細繊維を様々なパターンの三次元構造に織り上げる技術が発達しているので、これを上記の方法と組み合わせれば、近い将来細胞の助けなしに、ヒトの骨と同様の構造のナノアパタイト-有機高分子繊維複合体を作ることが可能になると期待される。この種の複合体はヒトの骨と同等の力学的性質を示すと考えられる。一方、医学、薬学の分野では、骨の成長を促進する微量のタンパク質を増殖し、抽出する技術や、骨の成長を促進する薬剤の開発も進んでいる。これらを上記の複合体に組み合わせれば、骨結性においてもヒトの骨に近い骨修復材料を得ることが可能になるであろう。これらは、いつでも誰にでも使える治療方法を提供する。

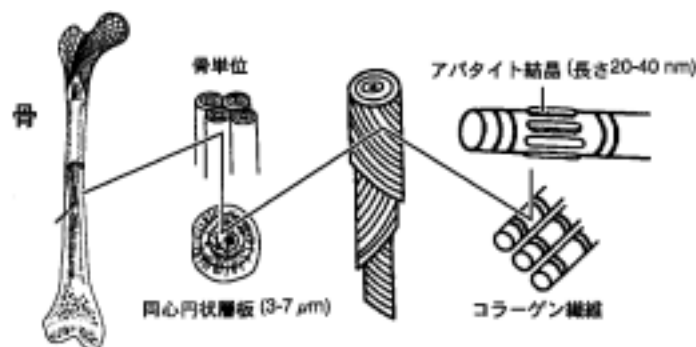


図5 骨の構造 (p. 194 in Biomaterials: An Introduction, 2nd Ed., ed by J. B. Park and R. S. Lakes, Plenum Pub., NY, 1992)

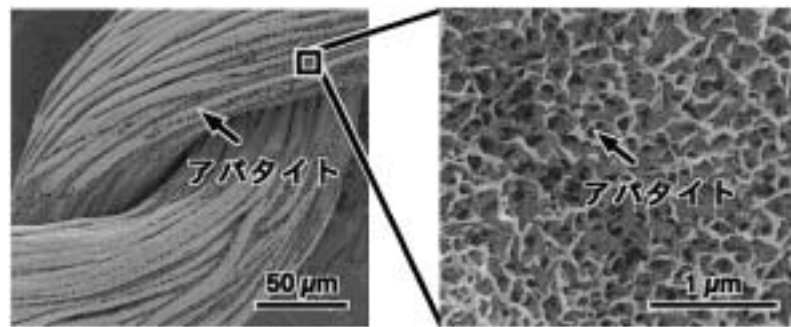


図6 カルシウムシリケート溶液処理後、擬似体液に2日間浸漬したエチレン-ビニルアルコール共重合体の極細繊維の走査電子顕微鏡写真

5. おわりに

ガラスが他の材料に比し、どんな有利な役割を果たし得るかを骨修復材料の分野で2,3の例を挙げて紹介した。ガラスやセラミックスの中には肝臓癌などの深部癌を局部的に放射線照射し、あるいは加温し、癌細胞だけを死滅させ、その後に正常な組織の再生を可能にするものもある⁴⁾。ガラスは、他の医療技術の分野でも有用な働きをなし得る力を秘めている⁵⁾。それを実際に医学現場で生かせるか否かは、ガラス研究者が、その潜在能力を見出し、引き出し、医療現場に届け得るか否かにかかっている。

参考文献

1) L. L. Hench, I. D. Xynos, A. J. Edgar, L. D. K. Buttery and J. M. Polak, "Gene activating glasses," pp. 226-233 in Proc. XIX Int. Congr. Glass, Vol. 1, Ed. by Soc. Glass. Tech., Society of Glass Technology, Sheffield, 2001.

2) T. Kokubo, H.-M. Kim and T. Nakamura, "Apatite formation induced on metals by chemical treatment," pp. 81-88 in Materials Science for the 21st Century, Vol. A, Ed. by N. Miyata, R. Ota, Y. Miyamoto and T. Shiono, Society of Materials Science, Osaka, 2001.

3) A. Oyane, M. Minoda, T. Miyamoto, K. Nakanishi, M. Kawashita, T. Kokubo and T. Nakamura, "Apatite-forming ability of ethylene-vinyl alcohol copolymer fibers modified with a silane coupling agent and calcium silicate solutions," pp. 81-88 in Materials Science for the 21st Century, Vol. B, Ed. by N. Miyata, R. Ota, Y. Miyamoto and T. Shiono, Society of Materials Science, Osaka, 2001.

4) 小久保正, 川下将一, "がん治療用セラミックス", 化学工業, 52, 366-371 (2001).

5) 小久保正, 金鉉敏, 川下将一, "医用セラミックスの現状と展望", セラミックデータブック2001, 柳田博明他編, 工業製品技術協会, pp. 450-456, 2000.