

柔軟性を有する生体活性無機-有機ハイブリッド

京都大学 工学研究科 材料化学専攻

川 下 将 一

Flexible and Bioactive Inorganic-Organic Hybrids

Masakazu Kawashita

Department of Material Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University

1. はじめに

一般に、人工材料を骨の欠損部に埋入すると、生体はそれを線維性被膜で取り囲み、周囲の骨から隔離しようとする。しかし、ガラスやセラミックスの中には、少数ながら、周囲に線維性被膜を作らず、骨と直接接し、それと強く結合するものがある¹⁻⁶⁾。これらは、生体活性セラミックスと呼ばれ、重要な骨修復材料として既に実用化されている。また、チタン金属やその合金等の金属材料も、簡単な化学処理と加熱処理を施すことにより、骨と強固に結合するようになる^{7,8)}。これらの金属材料は、高い破壊靱性と生体活性を併せ示すので、人工股関節の脚部はもとより、臼蓋を骨に固定するサヤとしても使えると期待され、すでにヒトへの試験的使用が進んでいる。この種の金属は、さらに人工膝関節や人工椎体や人工歯根としても有用であると期待されている。

しかし、これらのセラミックスや金属はいずれも骨よりかなり高い弾性係数を有する。その結果、これらの人工材料は、周囲の骨に荷重の

加わるのを妨げる。骨は、適度な荷重を受けないと、次第に痩せていく。そこで、より低い弾性係数を有する生体活性材料の開発が求められる。

弾性率の低い生体活性材料としては、ポリエチレン中に水酸アパタイト粉末を分散させた複合体が、既に人工中耳骨などとして実用化されている⁹⁾。しかし、同複合体においては、水酸アパタイトを 40 vol% 以上分散させると、その塑性変形性が失われ、40 vol% 以下の水酸アパタイト分散量では、高い生体活性を与えない¹⁰⁾。

そこで最近、生体活性を示す無機成分と柔軟性を有する有機成分を分子レベルで結合させた無機-有機ハイブリッドが開発されるようになった。以下にその例を紹介する。

2. PDMS 修飾 CaO-SiO₂ ハイブリッド

生体活性を示す無機相、例えば、CaO-SiO₂ 系の相中に図 1 に示すように、有機高分子を分子レベルで導入することができれば、弾性係数の低い生体活性材料が得られると予想される。都留らは、有機成分としてポリジメチルシロキサン (PDMS; HO-[Si(CH₃)₂-O]_n-H)、無機成分としてテトラエトキシシラン

〒606-8501 京都市左京区吉田本町 京都大学
工学研究科
TEL 075-753-5557
FAX 075-753-4824
E-mail: kawashita@sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp

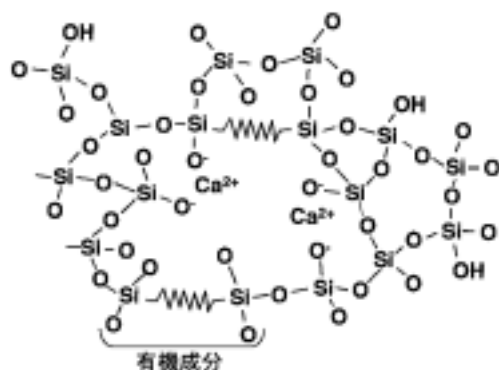


図1 PDMS 修飾 $\text{CaO-SiO}_2\text{-TiO}_2$ ハイブリッドの構造概念図

(TEOS ; $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$) 及び硝酸カルシウム ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) を用い、これらを還流条件下、加水分解、重縮合させる方法により、PDMS 修飾 CaO-SiO_2 ハイブリッドを得た¹¹⁾。同ハイブリッドは、ヒトの体液にほぼ等しいイオン濃度 (Na^+ 142.0, K^+ 5.0, Mg^{2+} 1.5, Ca^{2+} 2.5, HCO_3^- 4.2, HPO_4^{2-} 1.0, SO_4^{2-} 0.5, Cl^- 147.8 mM) を有する擬似体液 (SBF) に浸漬されると、3 日以内にその表面に骨類似アパタイトを形成した。しかし、本法によっては、実用的な大きさのハイブリッドを得ることは困難である。

3. PDMS 修飾 $\text{CaO-SiO}_2\text{-TiO}_2$ ハイブリッド

陳らは、PDMS, TEOS, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 及びテトライソプロピルチタネート (TiPT ; $\text{Ti}(\text{OC}_3\text{H}_7)_4$) を用い、これらを還流条件下、加水分解、重縮合させる方法により、PDMS 修飾 $\text{CaO-SiO}_2\text{-TiO}_2$ ハイブリッドを得た¹²⁾。

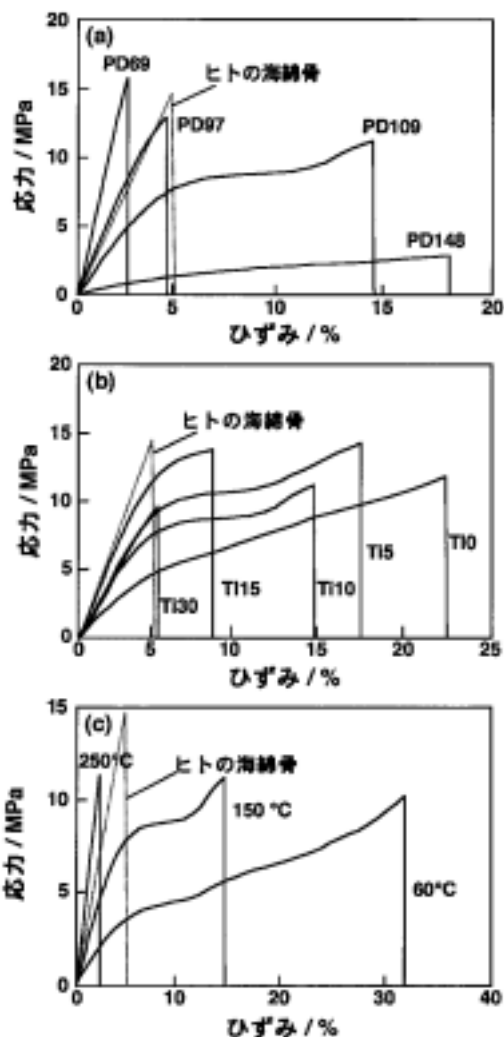


図3 PDMS 修飾 $\text{CaO-SiO}_2\text{-TiO}_2$ ハイブリッドの応力-ひずみ曲線 ((A) : PDMS 含有量を変化させた場合, (B) : TiPT 含有量を変化させた場合, (C) : 加熱処理温度を変化させた場合)

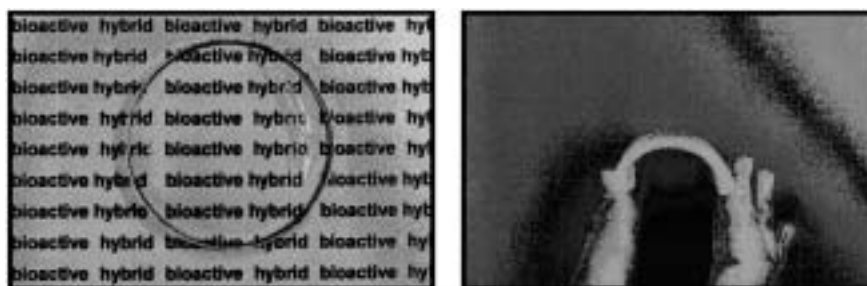


図2 柔軟性を示す生体活性 PDMS 修飾 $\text{CaO-SiO}_2\text{-TiO}_2$ ハイブリッド

$H_7)_4$) を加水分解, 重縮合させ, さらにこれを $60\sim 150^\circ\text{C}$ の種々の温度で 1 時間加熱処理することにより, 図 2 に示すような, 実用的な大きさを有する, 透明な PDMS-CaO-SiO₂-TiO₂ ハイブリッドのバルク体を得た。同ハイブリッドは, SBF 中で 3 日以内にその表面に骨類似アパタイトを形成した^{12~15)}。ハイブリッドの応力-ひずみ曲線を三点曲げ試験により調べると, 同曲線は, PDMS 含有量, TiPT 含有量及び加熱処理温度により, それぞれ図 3 (A)~(C) に示すように変化した。従って, 適当な組成を選んでハイブリッドを作製した後, これに適当な加熱処理を施せば, ヒトの海綿骨に近い, 弾性率, 塑性変形挙動及び機械的強度を示す生体活性ハイブリッドが得られると考えられる。ただし, この方法によっては, ヒトの緻密骨ほど高い機械的強度を示すハイブリッドは得られない。

4. PTMO 修飾 CaO-SiO₂-TiO₂ ハイブリッド

福家らは, 有機成分として 3-イソシアナートプロピルトリエトキシシリル末端ポリテトラメチレンオキシド (Si-PTMO ; $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NHCOO}-((\text{CH}_2)_4\text{O})_n-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$) を用い, これを TEOS, TiPT 及び $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ と混合して加水分解, 重縮合させることにより, 図 4 に示すような, 透明な

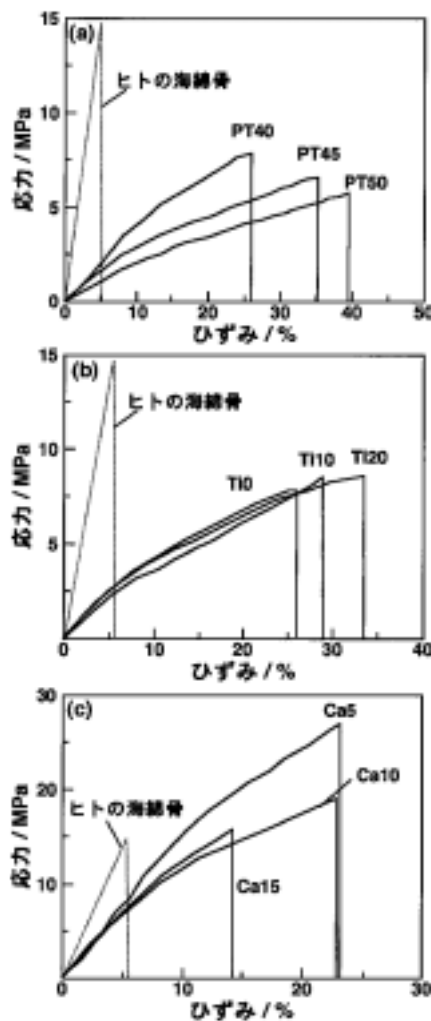


図 5 PTMO 修飾 CaO-SiO₂-TiO₂ ハイブリッドの応力-ひずみ曲線 ((A) : PTMO 含有量を変化させた場合, (B) : TiPT 含有量を変化させた場合, (C) : カルシウム含有量を変化させた場合)



図 4 柔軟性を示す生体活性 PTMO 修飾 CaO-SiO₂-TiO₂ ハイブリッド

PTMO 修飾 $\text{CaO-SiO}_2\text{-TiO}_2$ ハイブリッドを得た^{16,17)}。同ハイブリッドは、SBF 浸漬 1 日後にはその表面に骨類似のアパタイト層を形成した。また、同ハイブリッドは、PTMO 含有量、TiPT 含有量及びカルシウム含有量により、それぞれ図 5 (A) ~ (C) に示すような応力-ひずみ曲線を描いた^{16,17)}。これより、有機成分として PDMS の代わりに Si-PTMO を用いれば、きわめて柔軟性に富む生体活性ハイブリッドが得られることが分かる。

しかし、これらのハイブリッドは、カルシウムを多量に含む場合、SBF 中でその機械的強度を低下させる¹⁸⁾。

5. カルシウム含有 MPS-HEMA ハイブリッド

最近、大槻らは、メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン (MPS ; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$) と 2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA ; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) とをラジカル重合させ、さらにこれに少量の塩化カルシウムを加えることにより、透明で均質なカルシウム含有 MPS-HEMA ハイブリッドを得た¹⁹⁾。同ハイブリッドは、SBF に浸漬されると、3 日以内にその表面にアパタイトを形成するので、生体内でも短期間のうちにアパタイトを形成し、それを介して骨と結合すると期待される。

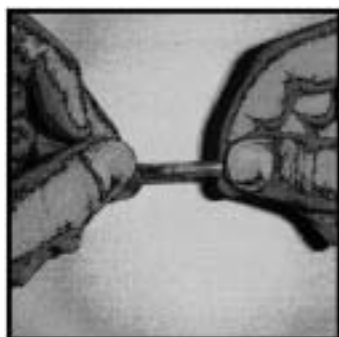


図 7 大きな変形能を示す、温水処理した PDMS 修飾 TiO_2 ハイブリッド

6. PDMS 修飾 TiO_2 ハイブリッド

アナターズ構造を有するチタニア (TiO_2) ゲルは、SBF 中で高いアパタイト形成能を有する²⁰⁾。また、 TiO_2 は、水中できわめて小さい溶解度しか示さない。従って、無機成分として TiO_2 のみを用い、これを温水処理してアナターズ相に変化させれば、生体内で長期間安定な生体活性ハイブリッドが得られると期待される。

そこで、上高原らは、PDMS 及びチタン酸テトラエチル ($\text{Ti}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$) を加水分解、重縮合させ、さらに 80°C の温水中に 7 日間浸漬することにより、アナターゼ型 TiO_2 微粒子が分散した、透明な PDMS 修飾 TiO_2 ハイブリッドを得た²¹⁾。同ハイブリッドは、SBF 中で 7 日以内にその表面に骨類似アパタイトを

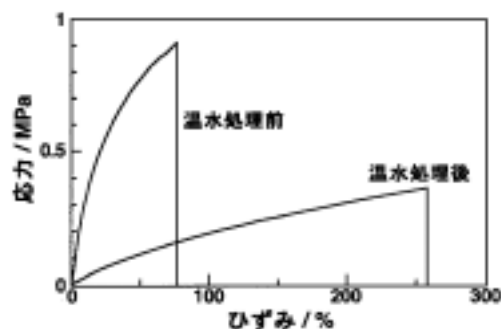
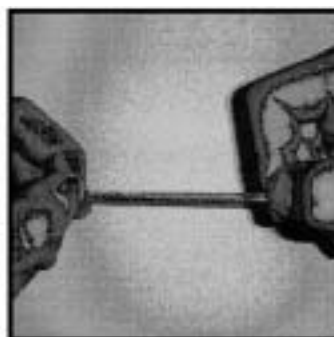


図 6 温水処理前後の PDMS 修飾 TiO_2 ハイブリッドの応力-ひずみ曲線



形成した。同ハイブリッドの温水処理前後の応力-ひずみ曲線を図6に示す。温水処理後の同ハイブリッドは、低い弾性係数と、図7に示すような、大きな変形能を示す。この力学的性質は、体内においても長期間変化しないと考えられる。ただし、本法によっても、ヒトの緻密骨ほど高い機械的強度を示すものは得られない。現在、ハイブリッドのアパタイト形成能をさらに高め、さらに機械的強度を向上させる試みが進められている。

7. おわりに

柔軟性と生体活性を併せ示す人工骨材料として有望な、無機-有機ハイブリッドをいくつか紹介した。これらが一日も早く実用化されることが期待される。

参考文献

- 1) L. L. Hench and Å. Andersson, in "Introduction to Bioceramics" ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 41-62.
- 2) J. Wilson, A. Yli-Urpo and R.-P. Happonen, in "Introduction to Bioceramics" ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 63-74.
- 3) R. Z. LeGeros and J. P. LeGeros, in "Introduction to Bioceramics" ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 139-180.
- 4) E. C. Shors and R. E. Holmes, in "Introduction to Bioceramics" ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 181-198.
- 5) T. Kokubo, in "Introduction to Bioceramics" ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 75-88.
- 6) T. Yamamuro, in "Introduction to Bioceramics" ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 89-104.
- 7) H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo and T. Nakamura, J. Biomed. Mater. Res., 32 (1996) 409-417.
- 8) W.-Q. Yan, T. Nakamura, M. Kobayashi, H.-M. Kim, F. Miyaji and T. Kokubo, J. Biomed. Mater. Res., 37 (1997) 265-275.
- 9) W. Bonfield, in "Biomaterials and Clinical Applications" ed. by A. Pizzoferrato et. al, Elsevier, Amsterdam, 1987, pp. 13-21.
- 10) W. Bonfield, in "Bioceramics Vol. 9" ed. by T. Kokubo, T. Nakamura and F. Miyaji, Elsevier, Oxford, 1996, pp. 11-13.
- 11) K. Tsuru, C. Ohtsuki, A. Osaka, T. Iwamoto and J. D. Mackenzie, J. Mater. Sci.; Mater. Med., 8 (1997) 157-161.
- 12) Q. Chen, F. Miyaji, T. Kokubo and T. Nakamura, Biomaterials, 20 (1999) 1127-1132.
- 13) Q. Chen, N. Miyata, T. Kokubo and T. Nakamura, J. Biomed. Mater. Res., 51 (2000) 605-611.
- 14) Q. Chen, M. Kamitakahara, N. Miyata, T. Kokubo and T. Nakamura, J. Sol-Gel Sci. Tech., 19 (2000) 101-105.
- 15) Q. Chen, N. Miyata, T. Kokubo and T. Nakamura, J. Mater. Sci.; Mater. Med., 12 (2001) 515-522.
- 16) N. Miyata, K. Fuke, Q. Chen, M. Kawashita, T. Kokubo and T. Nakamura, in "Bioceramics Vol. 13" ed. by S. Giannini and A. Moroni, Trans. Tech. Pub., Switzerland, 2000, pp. 681-684.
- 17) N. Miyata, K. Fuke, Q. Chen, M. Kawashita, T. Kokubo and T. Nakamura, in "Bioceramics Vol. 14" ed. by I. C. Clarke, Trans. Tech. Pub., Switzerland, 2001, in press.
- 18) 上高原理暢, 川下将一, 宮田昇, 小久保正, 中村孝志, 日本セラミックス協会 2001 年年会講演予稿集, 東京, 2001 p. 273.
- 19) C. Ohtsuki, T. Miyazaki and M. Tanihara, In "Bioceramics Vol. 13" ed. by S. Giannini and A. Moroni, Trans Tech Publications, Switzerland, 2000, pp. 39-42.
- 20) M. Uchida, H.-M. Kim, T. Kokubo and T. Nakamura, In "Bioceramics Vol. 12" ed. by H. Ohgushi, G. W. Hastings and T. Yoshikawa, World Scientific, Singapore, 1999, pp. 149-152.
- 21) 上高原理暢, 川下将一, 宮田昇, 小久保正, 中村孝志, 日本セラミックス協会 2001 年秋季シンポジウム予稿集, 東京, 2001 p. 263.