

# バイオセラミックス

岡山大学 工学部

尾坂 明義

## Bioceramics

Akiyoshi Osaka

Faculty of Engineering Okayama University

### 1. はじめに

バイオセラミックスは主に整形外科・歯科の分野において、ヒトの硬組織を置換するインプラント材料として用いられる。これらの材料の生体組織との反応を考えると、表1に示すように生体非活性、生体活性および生体吸収性の3種に大別される<sup>1)</sup>。〔註：“Bioinert”の訳語は正式には学術語として定められていない。「生体非活性」は本稿のみでの便宜的用法である〕以下にこれらの概要と最近の研究動向を紹介すると共に、理

想の骨材料や軟組織代替材料を目指した新規な複合型バイオセラミックスの設計や合成に関する試みを紹介する。昨今、骨成長因子や薬剤など生理活性物質と併用して用いられる場合が見受けられるが、今回は割愛させて頂き、セラミックス素材の特徴を生かした材料の紹介に留める。

### 2. 生体非活性セラミックス

代表例としては酸化アルミニウム（アルミナ）、酸化ジルコニウム（ジルコニア）などが挙げられる。これらのセラミックスは体内で安定であり骨親和性が高いが、線維性の皮膜を介し骨組織と接触するため、材料と骨との間に化学結合を持たない（図1 a）。ねじ切り等を作製し機械的に固定させる方法が取られるが、長期間経過すると徐々に緩みが生じる。他のセラミックス材料と比較して圧縮強度・弾性率が高いのが特徴であり、特に単結晶アルミナや部分安定化ジルコニアは1000 Mpaを遙かに超える高い曲げ強度を有する。骨との間に化学結合を持たないため、骨置換材料としての用途は人工歯根（アルミナ）等制限される。しかし、高強度で生体親和性が良いことから人工股関節の骨頭部（アルミナ、ジルコニア）、骨折の固定具

表1 バイオセラミックスの分類

<b>生体非活性材料 (Bioinert materials)</b> ・アルミナ ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) ・ジルコニア ( $\text{ZrO}_2$ ) ・カーボン (C)
<b>生体活性材料 (Bioactive materials)</b> ・バイオガラス ( $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 系) ・結晶化ガラスA-W ( $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 系) ・ヒドロキシアパタイト ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )
<b>生体吸収性材料 (Bioresorbable materials)</b> ・リン酸三カルシウム ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )

〒700-8530 岡山市津島中三丁目1番1号  
 岡山大学工学部生物機能工学科  
 TEL 086-251-8212  
 FAX 086-251-8263  
 E-mail: osaka@cc.okayama-u.ac.jp

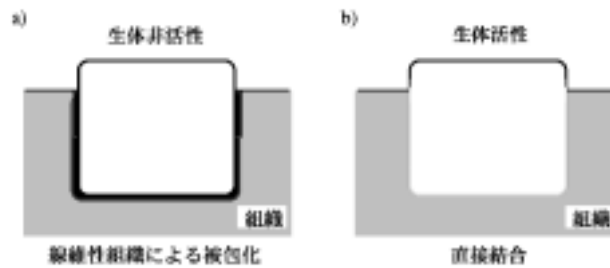


図1 体内におけるバイオセラミックスと周辺組織との反応

および人工心臓弁（カーボン）等，広範囲で利用されている。

### 3. 生体活性セラミックス

代表例として，生体活性ガラス・結晶化ガラスおよびヒドロキシアパタイト焼結体が挙げられる。これらの材料は生体内で骨組織と直接化学結合することができる（図1 b）。生体活性ガラスおよび結晶化ガラスは体内で歯や骨の成分であるアパタイトと呼ばれる石灰質を被膜状に自発的に析出し，それが材料と組織とを繋ぐ糊の役割を果たし強く結合する<sup>1)</sup>。SiO<sub>2</sub> と CaO とを主成分とする酸化物の例としては Hench らの Bioglass<sup>®2)</sup>，小久保らの結晶化ガラス A-W<sup>®3)</sup>などが挙げられる。バイオガラスは負荷のかからない人工耳小骨などへ応用されており，結晶化ガラス A-W は約 200 Mpa の曲げ強度を有し人工腸骨や人工椎体等に应用されている。一方，春日らは P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> と CaO とを主成分とし TiO<sub>2</sub> を含むガラス<sup>4)</sup>やこれを粉末にして焼結結晶化させたガラス<sup>5)</sup>も体液環境下でアパタイトを析出することを報告している。

ヒドロキシアパタイトは骨や歯の主成分であり骨伝導能が非常に高い。湿式法などによりヒドロキシアパタイト粉末を得て，これをホットプレスで焼結・成形し，焼結体が得られる。この焼結体は 200 Mpa 以上の曲げ強度を有し，人工歯根などへ応用されている。山下らはヒドロキシアパタイトを電気的に分極して生体に対

する親和性や活性を制御する研究を行っている<sup>6)</sup>。材料への骨進入によるハイブリット化を目的に，多孔質化<sup>7)</sup>したヒドロキシアパタイトを構築する試みもみられる。

生体活性セラミックスは骨欠損部の空間充填剤（粉末）や医用金属インプラントの生体活性コーティング層（ガラス<sup>8~10)</sup>；ヒドロキシアパタイト<sup>11,12)</sup>）などとしても利用されている。

### 4. 生体吸収性セラミックス

代表例として b-リン酸三カルシウム（b-TCP；b-Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>）が挙げられる。この材料は生体内で吸収され骨の誘導を促す。井奥らは b-TCP 多孔体について，0.5 mm 以下の微細な気孔が材料の吸収速度に影響を与えることを報告した<sup>13)</sup>。b-TCP は埋入後短期間における著しい強度低下が生じるため支持材料としての利用は制限されるが，培養骨細胞の足場（スキャホールド）としての応用が期待される。

### 5. 複合型バイオセラミックス

既存のバイオセラミックスはヤング率が高く靱性が低いために使用には限界がある。セラミックスを理想の骨の強度に近づけたり，軟組織代替材料へ応用する試みとしてはセラミックスと有機物との複合化が考えられる。Bonefeld らは高密度ポリエチレンとヒドロキシアパタイトの複合体を合成・製品化（HAPEX<sup>®</sup>）

した<sup>14)</sup>。HAPEX<sup>®</sup>は弾性率が骨に類似しているのが特徴として挙げられ、人工耳小骨などに応用されている。近年はヒドロキシアパタイトの代わりに結晶化ガラス A-W<sup>®</sup>や Bioglass<sup>®</sup>を複合化させる研究<sup>15)</sup>を行っている。小久保らは、体液環境下における生体活性ガラスのアパタイト析出反応（バイオミメティック）を利用して、様々な高分子表面に骨類似アパタイトを複合化させた<sup>16)</sup>。

生体活性な無機物質と柔軟な有機成分を原子・分子レベルでハイブリッド化した有機修飾セラミックスに関しては著者らが先駆的な検討を行った<sup>17)</sup>。ジメチルシロキサンオリゴマー（PDMS）、オルト珪酸テトラエチル（TEOS）および硝酸カルシウムを原料として、ゾル-ゲル法で合成したナノハイブリッド（図2）はPDMS および TEOS の配合比で柔軟性が制御でき、導入したカルシウムイオンが体液を刺激して容易にアパタイト膜を析出し生体活性を示す<sup>18)</sup>。この試料にアエロジルを含む高い力学的特性を有する試料も得られている<sup>19)</sup>。また、これらのゾル溶液は様々な基板にコーティング可能であり<sup>20)</sup>、柔軟性を有した生体活性膜としての用途も期待される。また、硬組織置換を目的として、小久保らは同系のハイブリッドにテトライソプロピルチタネートを添加したハイブリッド<sup>21)</sup>や有機成分としてポリテトラメチレンオキシドオリゴマーを用いたハイブリッド<sup>22)</sup>の研究を進めている。

さらに、著者らは分子中に加水分解によりシラノール基を与える $-\text{Si}(\text{OR})_3$ 基（ $\text{R} = -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5$ ）と重合能に優れたビニル基（ $\text{CH}_2 = \text{CH}-$ ）を同時に有するオルガノシロキサン化合物（ビニルトリメトキシシラン<sup>23,24)</sup>、g-メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン<sup>25)</sup>）を原料として用いた生体活性なハイブリッドを合成した。この化合物はゾル-ゲル反応もしくは重付加反応の条件により $-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-$ の重合度およびビニル基の重合度を制御可能である。また、大槻らはこの試料に2-ヒドロキシエチル

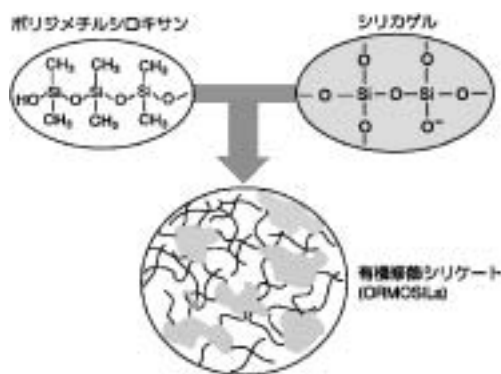


図2 有機修飾シリケートの模式図

メタクリレート（HEMA）を複合化して力学的特性の制御を試みている<sup>26)</sup>。さらに、この考えをポリメチルメタクリレート（PMMA）骨セメントに適用し、生体活性な骨セメントの開発を検討中である<sup>27)</sup>。

生分解性を示す複合セラミックスの例としては、田中らのヒドロキシアパタイトとコラーゲンの自己組織化複合体<sup>28)</sup>、ヒドロキシアパタイトとキトサンの複合体<sup>29)</sup>、b-TCP とポリ乳酸共重合体の複合体<sup>30)</sup>等が挙げられる。これらは骨再生を促す組織再建材料としての応用が期待される。著者らは、シリケートに天然高分子をハイブリッド化する試みを検討しており、ゼラチン-シリケート複合体について現在までに、粘弾性挙動、模擬体液環境下における溶解性および生体活性等を確認済みである<sup>31)</sup>。さらに、凍結乾燥法を用いて多孔質化も可能で、凍結温度を変えることにより孔径の制御も可能である<sup>32)</sup>。

## 6. おわりに

最近では組織工学（Tissue engineering）が脚光を浴びているが、数十年後に全ての組織を完全に修復できる材料ができていないという保証はない。人工材料を用いた従来型インプラント材料の生体適合性の向上に関する研究や組織

工学の考え方を取り入れた人工材料と吸収性材料のハイブリッド型等の開発が QOL 向上には欠くことはできない。いづれにせよ、使用者と医療者の両側からの要求に対して、可能な限り人体に都合の良いような生体材料を設計・合成・提供するのが生体材料研究者に課せられた課題である。

### 参考文献

- 1) L. L. Hench and J. Wilson, "An Introduction to Bioceramics", Ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 1-24.
- 2) L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, 74 (1991) 1487-1510.
- 3) T. Kokubo, "An Introduction to Bioceramics", Ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 75-88.
- 4) T. Kasuga, Y. Hosoi and M. Nogami, *J. Am. Ceram. Soc.*, 84 (2001) 450-452.
- 5) T. Kasuga, M. Sawada, M. Nogami and Y. Abe, *Biomaterials*, 20 (1999) 1415-1420.
- 6) K. Yamashita et al., *Chem. Mat.*, 8 [12] (1996) 2697-2700.
- 7) J. Dong, H. Kojima, T. Uemura, M. Kikuchi, T. Tateishi, J. Tanaka, *J. Biomed. Mater. Res.*, 57 [2] (2001) 208-216.
- 8) L. L. Hench and Å. Andersson, "An Introduction to Bioceramics", Ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 239-259.
- 9) A. Osaka, K. Kobayashi, S. Hayakawa and C. Ohtsuki, *Memoirs of Fac. Eng. Okayama Univ.*, 31 [2] (1997) 45-51.
- 10) T. Kasuga, M. Nogami and M. Niinomi, "Bioceramics, Vol. 13", Ed by S. Giannini and A. Moroni, Trans Tech Publications Ltd, Switzerland, 2001, pp. 223-226.
- 11) C. P. A. T. Klein, J. G. C. Wolke and K. de Groot, "An Introduction to Bioceramics", Ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 199-221.
- 12) W. R. Lacey, "An Introduction to Bioceramics", Ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 223-238.
- 13) H. Yokozeki, T. Hayashi, T. Nakagawa, H. Kurosawa, K. Shibuya and K. Ioku, *J. Mat. Sci.: Materials in Medicine*, 9 (1998) 381-384.
- 14) W. Bonfield, "An Introduction to Bioceramics", Ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 299-303.
- 15) M. Wang, T. Kokubo and W. Bonfield, "Bioceramics, Vol. 9", Ed by T. Kokubo, T. Nakamura and F. Miyaji, Elsevier Science Ltd., Oxford, 1996, pp. 419-422.
- 16) M. Tanahashi, T. Yao, T. Kokubo, M. Minoda, T. Miyamoto, T. Nakamura and T. Yamamuro, *J. Am. Ceram. Soc.*, 77 (1994) 2805-2808.
- 17) K. Tsuru, C. Ohtsuki, A. Osaka, T. Iwamoto and J. D. Mackenzie, *J. Mat. Sci.: Materials in Medicine*, 8 (1997) 157-161.
- 18) K. Tsuru, Y. Aburatani, T. Yabuta, S. Hayakawa, C. Ohtsuki, and A. Osaka, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, 21 (2001) 89-96.
- 19) Y. Aburatani, S. Hayakawa, C. Ohtsuki and A. Osaka, "Bioceramics, Vol. 12", Ed by H. Ohgushi, G. W. Hasting and T. Yoshikawa, World Scientific, Singapore, 1999, pp. 457-460.
- 20) K. Tsuru, S. Hayakawa, C. Ohtsuki and A. Osaka, "Bioceramics, Vol. 11", Ed by R. Z. Legeros and J. P. Legeros, World Scientific, Singapore, 1998, pp. 423-426.
- 21) Q. Chen, F. Miyaji, T. Kokubo and T. Nakamura, *Biomaterials*, 20 (1999) 1127-1132.
- 22) N. Miyata, K. Fuke, Q. Chen, M. Kawashita, T. Kokubo and T. Nakamura, "Bioceramics, Vol. 13", Ed by S. Giannini and A. Moroni, Trans Tech Publications Ltd., Switzerland, 2001, pp. 681-684.
- 23) A. Osaka, C. Ohtsuki and K. Tsuru, "Bioceramics, Vol. 8", Ed by J. Wilson, L. L. Hench and D. Greenspan, Elsevier Science Ltd., Oxford, 1995, pp. 441-445.
- 24) K. Tsuru, S. Hayakawa, C. Ohtsuki and A. Osaka, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, 13 (1998) 237-240.
- 25) T. Yabuta, K. Tsuru, S. Hayakawa, C. Ohtsuki and A. Osaka, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, 19 (2000) 745-748.
- 26) C. Ohtsuki, T. Miyazaki and M. Tanihara, "Bioceramics, Vol. 13", Ed by S. Giannini and A. Moroni, Trans Tech Publications Ltd., Switzerland,

- land, 2001, pp. 39-42.
- 27) 谷原正夫, 大槻主税, マテリアルインテグレーション, 14 [5] (2001) 63-67.
- 28) 田中順三, 菊池正紀, 表面科学, 20 (1999) 18-24.
- 29) I. Yamaguchi, K. Tokuchi, H. Fukuzaki, Y. Koyama, K. Takakuda, H. Monma and J. Tanaka, J. Biomed. Mater. Res., 55 [1] (2001) 20-27.
- 30) M. Kikuchi, Y. Suetsugu, J. Tanaka, M. Akao, J. Mat. Sci.: Materials in Medicine, 8 (1997) 361-364.
- 31) L. Ren, K. Tsuru, S. Hayakawa and A. Osaka, J. Sol-Gel Sci. Technol., 21 (2001) 115-121.
- 32) L. Ren, K. Tsuru, S. Hayakawa and A. Osaka, J. Non-Cryst. Solids, 285 (2001) 116-122.