

ガラス構造のコンセプトに触発された ハイブリッド医用材料の設計と創成

岡山大学大学院 自然科学研究科
機能分子化学専攻医用生命工学講座

都留 寛治・早川 聡・尾坂 明義

Glass-inspired design of hybrid biomedical materials in Okayama University

Kanji Tsuru, Satoshi Hayakawa, Akiyoshi Osaka

*Department of Medical and Bioengineering Science,
The Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University*

1. はじめに

医用材料を構成する素材はガラス・セラミックス・金属・高分子と多岐に渡る。本研究室では、各々の素材が持つ力学的性質や生体親和性を最大限に活かすために、素材の表面改質や複合化もしくはハイブリッド化を試み、力学的特性と生体親和性に優れた、これまでにない新しい型の医用材料を設計・開発している。また、これらの研究を通じて生体適合性発現のメカニズムを材料学的に調査し、得られた知見を新規医用材料開発に繋げることを常に念頭において研究を行っている。

2. 骨と自然に結合するガラスに関する研究

一般に人工材料を身体の欠損部の代わりに用いると、ヒトの身体はその材料を異物と見なし

て線維性の皮膜によって覆いつくす。これは人工材料が人体にとって異物であると認識する結果生じる。一方、Henchらによって体内で生体組織と直接結合するセラミックスが発見され、Bioglass®と名付けられた¹⁾。これが発端となり、生体活性ガラスおよびセラミックス材料の研究・開発が進み、その結果、材料と生体組織はアパタイト層を介して結合していることが明らかになった。このアパタイト形成メカニズム²⁾は次のように考えられている。

- (1) 体液と接触した材料表面から Ca^{2+} が溶けだし、
- (2) 生体組織と材料の界面付近の体液のアパタイトに対する過飽和度が上昇し、
- (3) 材料表面には水和シリカゲル層ができて、
- (4) 炭酸イオンを含む微結晶水酸アパタイト層が析出する。

本研究室は、骨との結合に重要な骨類似アパタイトを体液環境下で自発的に析出するのに寄与するとされる CaO と SiO_2 を主成分としたガラスに着目し、生体活性の組成依存性³⁾、固体NMR分光法によるアパタイト析出メカニズム

〒700-8530 岡山市津島中 3-1-1
TEL 086-251-8212
FAX 086-251-8263
E-mail: osaka@cc.okayama-u.ac.jp

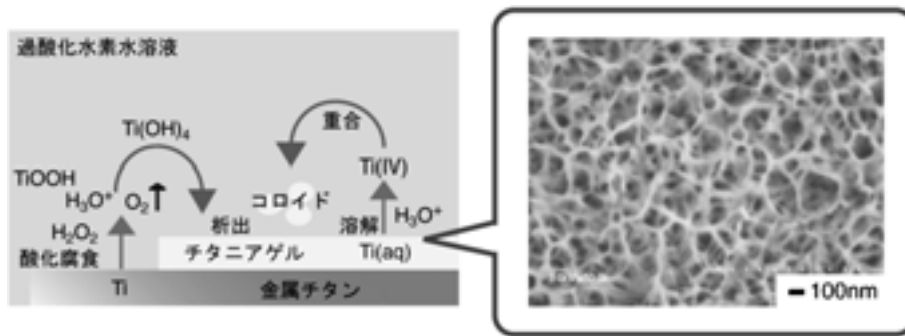


図1 過酸化水素水溶液と金属チタンの反応模式図と処理後の表面に形成したナノ微細構造をもつ酸化チタン層

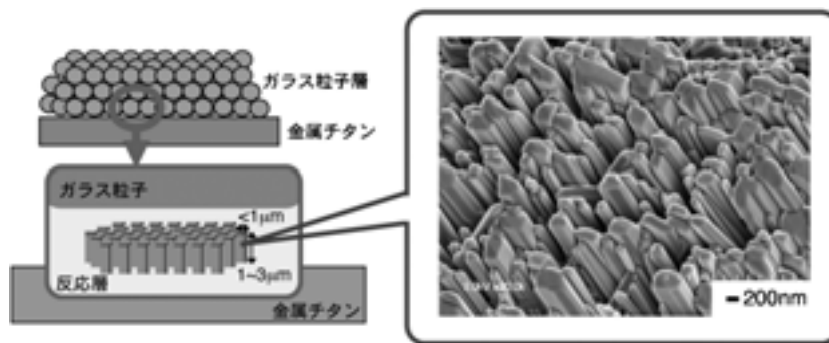


図2 ガラス粒子と金属チタンの反応界面の模式図と処理後の表面に形成したナノロッド状酸化チタン層

の解析⁴⁾、生体活性に及ぼす遷移金属イオンの影響⁵⁾等の検討を行っている。ガラスは組成を変えることにより融点、ガラス転移点、熱膨張係数、化学的耐久性など様々な因子をコントロールできるため、金属表面にコーティングすることによって不動態化や生体活性化⁶⁾もしくはイオン徐放材料としての応用が期待される。

3. 高機能性医用金属インプラントの設計と開発

人体の臓器が機能なくなると、人工臓器でその機能を代行したり、人工器具を入れて本来の機能を取り戻す必要がある。金属は構造支持体としてのニーズが高く、例えば人工関節用部材、歯科用インプラント、血管拡張用ステント

などに応用されている。

3-1 医用金属表面のナノ構造制御

医用金属表面の微細構造は細胞接着性等に影響を及ぼすとの数多くの報告があり、表面の微細構造制御は生体組織適合性を向上させる一つの手段である。本研究室では、化学反応を利用して医用金属表面にナノ微細表面構造を構築し、その構造を制御する研究を行っている。過酸化水素水溶液で処理された金属チタン表面にはアナターゼ型酸化チタンからなる数百 nm オーダーサイズの連通孔構造が観察される⁷⁾(図1)。一方、 $\text{Na}_2\text{O} \cdot 2\text{B}_2\text{O}_3$ 組成のガラス微粉末を用いて処理された金属チタン表面にはルチル型酸化チタンからなる数百 nm オーダーサイズのロッドアレー構造が形成されている⁸⁾(図2)。

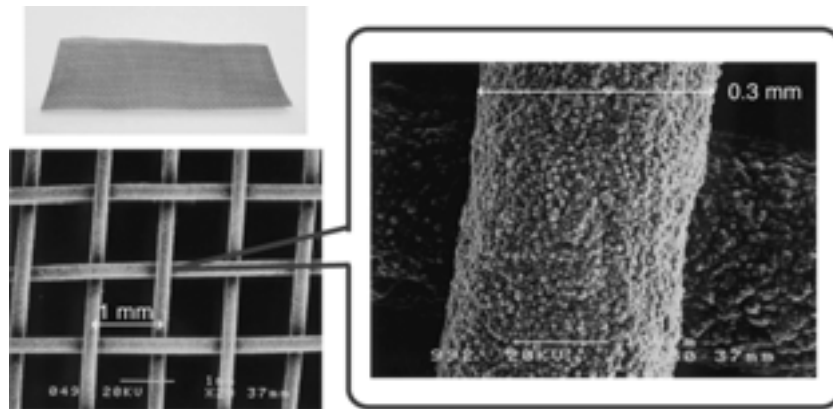


図3 メッシュ状に加工された金属チタンに過酸化水素水溶液処理を施し、引き続き擬似体液に浸漬した後の表面の様子

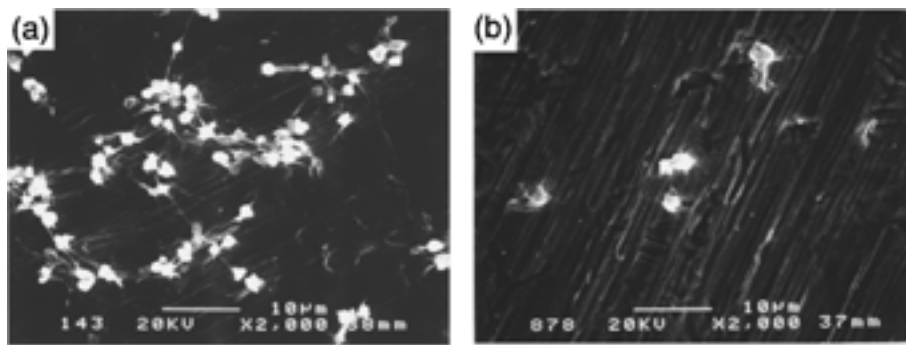


図4 多血小板血漿と30分間接触させた後のステンレス SUS316L(a)および酸化チタンを表面にコーティングした SUS316L(b)の表面の様子

3-2 医用金属材料への組織結合性付与

チタン系金属は他の金属に比べて生体親和性が優れておりインプラント材料としては有用であるが、骨や組織と直接結合できない。本研究室では化学処理^{7),9)}や電気化学処理¹⁰⁾の手法を用いて金属チタンに表面改質を行い、骨伝導性・骨組織結合性を付与する検討を行っている。本処理法は複雑な形状をした金属にも適用可能であるといった特徴を有する。メッシュ状に加工された金属チタンに過酸化水素水溶液処理を施し、引き続き擬似体液¹¹⁾に3日間浸漬すると、メッシュ表面全体が水酸アパタイト層で覆われる⁷⁾ (図3)。本処理は動物実験によっ

てもその有効性が確かめられている¹²⁾。

3-3 医用金属材料への抗血栓性付与

人工心臓や血管拡張用ステント等、血液と直接接触して用いられる材料には抗血栓性が要求される。金属チタンの過酸化水素処理により得られた酸化チタン皮膜は抗血小板粘着性を示すことが分かっている¹³⁾。この処理をNi-Ti合金に適用した際に、処理溶液中においてNiの選択溶解が生じ、処理後の合金表面にはニッケルフリーな抗血栓性酸化チタン被膜が得られる¹⁴⁾。ゾル-ゲル法により、ステンレス (SUS 316L) の表面に酸化チタン被膜を形成させても、同様に抗血小板粘着性を示す (図4)¹⁵⁾。

一方、生体分子付着抑制効果を持つアルギン酸分子を SUS316L 表面に共有結合固定化することにより、抗血小板粘着性を示すことも明らかにされている¹⁶⁾。

4. ハイブリッド化による新規生体材料の創製

生体活性セラミックスは硬組織のみならず軟組織に対しても親和性を有するが、軟組織の持つ柔軟性を持ち併せていない。本研究室では生体活性な無機物質を骨格もしくは構造中に有し、これを柔軟な有機成分で修飾した、即ち組織結合性を有する有機-無機ハイブリッド体及び膜の設計・合成を行っている。

4-1 TEOS-PDMS 型ナノハイブリッド

ポリジメチルシロキサン (PDMS) オリゴマーとオルト珪酸テトラエチル (TEOS) を出発原料とした TEOS-PDMS 型ハイブリッド^{17),18)}は、PDMS/TEOS 配合比を変化させることで柔軟性の制御が可能¹⁸⁾であり、体液環境下でアパタイトの不均一核形成のサイトとなりうる SiO₂ を構造中に含む。本研究室では、このハイブリッドに Ca イオン徐放機能を与え、生体活性を発現させることに成功している¹⁹⁾。また、ゾル溶液の反応機構、バルク体の重合構造、補強剤添加による柔軟性の制御およびアパタイト析出初期の化学状態の解析などについても研究を行っている²⁰⁾。一方、水溶性粒子をテンプレートとして用い合成した多孔体について、三次元細胞培養担体としての基礎的な検討を行っている²¹⁾。100~200 μm の孔径を有するハイブリッド多孔体をラジアルフロー型バイオリアクター (RFB) に装着し、ヒト肝芽種由来株細胞 (HepG2) の三次元培養を試みた結果、3日後にはスフェロイドを形成し、細胞が分泌するアルブミン量は二次元平面培養に比べて優位に高い値を示している²²⁾。本ハイブリッド多孔体は、細胞の三次元培養法をさらに機能的に発展させるために利用されるスキュフォールド

として価値が見いだされており、将来的には人工肝臓モジュールの肝細胞培養担体などへの応用を目指す。

4-2 天然高分子-シリケートハイブリッド

キチン、キトサン及びゼラチン等は、生体由来の天然有機物であり、生分解性・溶解性の利点から、医療の分野では早くから利用されてきた。しかし、これらに生体活性を発現させさらに高度な生体材料としての機能を付与するという考え方は、これまで提案もされていなかった。本研究室では天然高分子、シリカおよびカルシウムイオンを含む、柔軟で生体活性なハイブリッド体を新たに開発している²³⁾。Ca イオンを含まないキトサンシリケートハイブリッドは擬似体液中で水酸アパタイトを析出しないが、MG63 細胞の親和性が向上することが確認されている (図 5)²⁴⁾。一方、これらのハイブリッドは凍結乾燥 (Freeze-Dry) 法を用いて、孔径や気孔率がほぼ自由に制御された多孔体を得ることができる²⁵⁾。これらの多孔体を用いた三次元細胞培養については、現在検討中である²⁶⁾。また、天然高分子/GPSM 比で溶解性が変化することから、薬剤や成長因子をハイブリッド中に安定に担持できれば、材料の分解に伴って徐々に薬剤が放出される性質 (徐放性) を制御できることが期待される²⁷⁾。このような生体活性、細胞親和性および生分解性を兼ね備えたハイブリッド多孔体は、DDS (Drug Delivery System) 機能を有した組織再生用スキュフォールドとしても利用可能であり、医・歯・薬学と連携した共同研究が急務で、今後の発展が望まれる。

5. セラミックスを用いた血液浄化用吸着材の開発

現在、透析患者は約 24 万人と報告されており、肝不全、腎不全などの治療法としても透析治療が一般的になってきた。本研究室では、多孔性セラミックスを合成し、その細孔径及び表

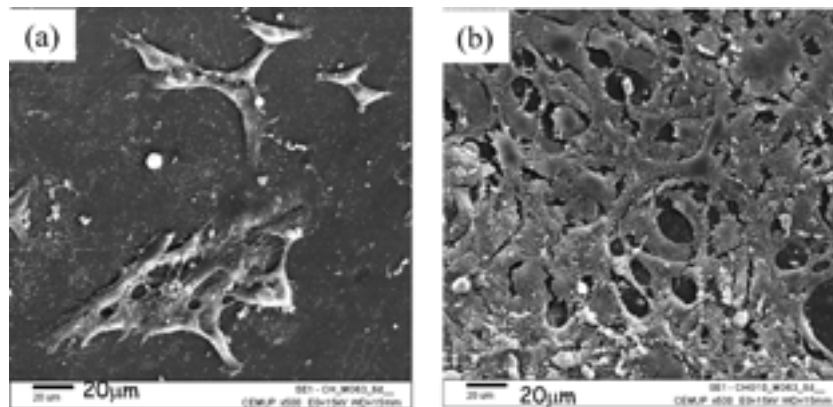


図5 キトサン(a)およびキトサンシリケートハイブリッド(b)表面で MG63 細胞を 6 日間培養した後の表面の様子 (b)Chitosan/GPSM=1 (モル比)

面帯電状態を制御することで、血漿中の病因物質を効率よく除去するための血漿浄化用吸着材の開発を試みている²⁸⁾。セラミックス粉体は安価なオートクレーブ滅菌処理が可能であることが魅力である。

6. おわりに

生体材料の設計・開発・製品化には臨床サイドとの意見交換および共同研究は欠かせない。また、日本国内にとらわれず世界的視野に立ち、医学者および海外研究者との研究協力体制を整え、製品化を意識した生体材料の開発に力を注ぐ必要がある。一方で、生体適合性発現のメカニズムを材料学的に調査する基礎研究にも精力的に取り組み、得られた知見を新規医用材料の開発に活かすことも大変重要である。

謝 辞

RFB を用いた三次元細胞培養評価は、岡山大学大学院医歯薬総合研究科細胞生物学教室の許南浩教授との共同研究による。また、MG63 細胞および Bone Marrow Cells を用いたキトサンシリケートハイブリッドの細胞適合性評価は、ポルト大学歯学部 M. H. Fernandes 教授、

ポルト大学工学部 J. D. Santos 教授、M. A. Lopes 博士との共同研究による。記して深謝する。

参考文献

- 1) L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, **74**[7] (1991) 1487.
- 2) C. Ohtsuki *et al.*, *J. Non-Cryst. Solids*, **143** (1992) 84.
- 3) K. Tsuru *et al.*, *Proc. XVII International Congress on Glass*, Vol. 5, Beijing, 1995, p. 85; C. Ohtsuki *et al.*, *J. Soc. Mat. Sci. Jpn.*, **44** (1995) 693; A. Nakao *et al.*, *Bioceramics*, Vol. 9, 1996, p. 131; N. Imayoshi *et al.*, *Bioceramics* Vol. 10, 1997, p. 41; A. Osaka *et al.*, *Bioceramics*, Vol. 11, 1998, p. 489; K. Tsuru *et al.*, *Phys. Chem. Glasses*, **43C** (2002) 326; E. Fujii *et al.*, *J. Ceram. Soc. Japan*, **111**[10] (2003) 762.
- 4) S. Hayakawa *et al.*, *J. Am. Ceram. Soc.*, **82**[8] (1999) 2155; S. Hayakawa *et al.*, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **104**[11] (1996) 1000; S. Hayakawa *et al.*, *Phys. Chem. Glasses*, **37**[5] (1996) 188.
- 5) S. Hayakawa *et al.*, *International Symposia on Materials Science for the 21st Century (ISMS21)*, Vol B, Osaka, Japan, 21 May, 2001, p87.
- 6) A. Osaka *et al.*, *Memoirs of Fac. Eng. Okayama Univ.*, **31**[2] (1997) 45.

- 7) A. Osaka *et al.*, *Phosphorus Research Bulletin*, **17** (2004) 130.
- 8) Y. Liu *et al.*, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **112**[10] (2004) 567.
- 9) C. Ohtsuki *et al.*, *J. Biomed. Mat. Res.*, **35** (1997) 39; C. Ohtsuki *et al.*, *Bioceramics* Vol. 11, 1998, p. 679; X-X Wang *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **52** (2000) 171; X-X Wang *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **54** (2001) 172; S. Kaneko *et al.*, *Biomaterials*, **22** (2001) 875; X-X. Wang *et al.*, *Biomaterials*, **23** (2002) 1353; J-M. Wu *et al.*, *Scripta Materialia*, **46** (2002) 101; J-M. Wu *et al.*, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **110**[2] (2002) 78; J-M. Wu *et al.*, *Cryst. Growth & Design*, **2**[2] (2002) 147; X-X. Wang *et al.*, *Biomaterials*, **24** (2003) 4631-4637; F. Xiao *et al.*, *Thin Solid Films*, **441** (2003) 271-276; J-M. Wu *et al.*, *J. Mater. Sci.: Mat. Med.*, **14** (2003) 1027.
- 10) K. Tsuru *et al.*, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, Vol. 599, 2000, p. 141; A. Osaka *et al.*, *Key Eng. Mater.*, Vol. 192-195 (2001) p. 263.
- 11) S-B. Cho *et al.*, *J. Am. Ceram. Soc.*, **78** (1995) 1769.
- 12) S. Kaneko *et al.*, *Biomaterials*, **22** (2001) 875; Y. Kuboki *et al.*, *Archives of BioCeramics Research*, Vol. 5 (2005) p. 146.
- 13) S. Takemoto *et al.*, *Key Eng. Mater.*, Vol. 192-195 (2001) p. 35; S. Takemoto *et al.*, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **21** (2001) 97; S. Takemoto *et al.*, *Biomaterials*, **25** (2004) 3485.
- 14) S. Hayakawa *et al.*, *Key Eng. Mater.*, Vol. 254-256 (2004) p. 865; M. Yamamoto *et al.*, *Archives of BioCeramics Research*, Vol. 5 (2005) p. 118.
- 15) S. Takemoto *et al.*, *Key Eng. Mater.*, Vol. 254-256 (2004) p. 853.
- 16) T. Yoshioka *et al.*, *Biomaterials*, **24** (2003) 2889.
- 17) H-H. Hunag *et al.*, *Polymer Bulletin*, **14** (1985) 557; J. Wen and G. L. Wilkes, *Chem. Mater.*, **8** (1996) 1667.
- 18) Y. Hu and J. D. Mackenzie, *J. Mater. Sci.*, **27** (1992) 4415; T. Iwamoto *et al.*, *J. Non-Cryst. Solids*, **159** (1993) 65.
- 19) K. Tsuru *et al.*, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **8** (1997) 157.
- 20) K. Tsuru *et al.*, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **21** (2001) 89; K. Tsuru *et al.*, *Bioceramics* Vol. 9 (1996) p. 419; Y. Aburatani *et al.*, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **111**[4] (2003) 247.
- 21) T. Yabuta *et al.*, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **26** (2003) 1219.
- 22) K. Kataoka *et al.*, *Biomaterials*, **26** (2005) 2509.
- 23) L. Ren *et al.*, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **109**[5] (2001) 403; L. Ren *et al.*, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **21** (2001) 115; Y. Shirosaki *et al.*, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, submitted.
- 24) Y. Shirosaki *et al.*, *Biomaterials*, **26** (2005) 485.
- 25) L. Ren *et al.*, *J. Non-Cryst. Solids*, **285** (2001) 116; L. Ren *et al.*, *Biomaterials*, **23** (2002) 4765.
- 26) Y. Shirosaki *et al.*, *Proc. the 20th Inter. Cong. Glass*, CD-ROM, 2004.
- 27) K. Tsuru *et al.*, *Archives of BioCeramics Research*, Vol. 5 (2005) p. 170.
- 28) S. Takashima *et al.*, *Bioceramics*, Vol. 9 (1996) p. 217; S. Takashima *et al.*, *Bioceramics*, Vol. 10 (1997) p. 527; S. Takashima *et al.*, *Bioceramics*, Vol. 11 (1998) p. 695; S. Takashima *et al.*, *Bioceramics*, Vol. 12 (1999) p. 551; S. Takashima *et al.*, *Key Eng. Mater.*, Vol. 192-195 (2001) p. 889; T. Asano *et al.*, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **111**[9] (2003) 645; S. Takemoto *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res. PartA*, **69A** (2004) 544.