

医療用ガラスに学んだ骨と融合する新素材の創成

九州工業大学大学院生命体工学研究科生体機能専攻

宮崎 敏樹

Development of Novel Bone – integrating Materials Inspired by Medical Glass

Toshiki Miyazaki

Graduate School of Life Science and Systems Engineering,
Kyushu Institute of Technology

1. 生体活性セラミックスによる骨修復

病气やけがにより骨の一部を切除した場合、欠損部分を補填する方法として骨移植が最も広く行われている。骨移植には、患者本人から骨を摘出して移植する自家骨移植と、他人の骨を移植する他家骨移植がある。しかし、前者では供給量に限りがある上、患者の健全な部位にメスを入れなくてはならない。後者では供給量や質が不安定であり、未知の病因物質に感染する可能性を回避できない。これらの問題が克服できる点で、人工材料の利用はきわめて魅力的である。しかし、人工材料も生体にとっては異物であり、骨組織に埋入されると、線維性被膜でカプセル化され周囲の骨組織から隔離される。結果として、材料と骨との固定が緩む恐れがある。

これに対して、セラミックスの中には骨組織と直接融合できる材料がある。このような性質の材料は、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ている。生体活性セラミックスとしては、 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 系のガラスである Bioglass[®]や、焼結水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、 $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaF}_2$ 系ガラスを加熱処理して得られる結晶化ガラス A-W 等が挙げられる^{1,2)}。これらはすでに重要な骨修復材料として、整形外科や歯科、脳神経外科などの分野で臨床応用されている。

但し、生体活性セラミックスの弾性率は骨のそれよりも高いので、周囲の骨に荷重がかかりにくくなる。骨の成長は、適度な荷重の負荷により促進されるので、この状態が長く続けば骨の吸収を招く恐れがある。そこで、天然骨に近い弾性率を持つ新素材が望まれている。この種の材料であれば、手術時における成形加工が容易になるので、取扱いの簡便さの観点でも有用である。天然の骨は、水酸アパタイトの微結晶

〒808-0196 北九州市若松区ひびきの2-4

TEL 093-695-6025

FAX 093-695-6025

E-mail: tmiya@life.kyutech.ac.jp

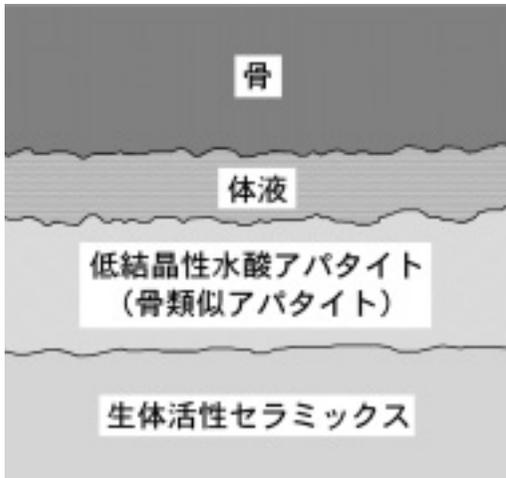


図1 生体活性セラミックスの骨融合機構

が有機高分子のコラーゲン線維により補強された無機-有機ハイブリッド構造をとっている。そこで骨の構造に倣い、生体活性を発現する無機成分と有機高分子を複合化したハイブリッド材料であれば、上記の要求を満たす新素材が得られると考えられる。

2. 生体活性セラミックスの骨融合機構

生体活性セラミックスが骨と融合するのは、図1に示すように体内で材料表面が骨の無機質に類似した水酸アパタイト（骨類似アパタイト）の薄層で覆われるためであることが知られている²⁾。従って、骨類似アパタイト層形成の有無が材料の生体活性を支配していると言える。

体液環境下で骨類似アパタイトを形成しやすい材料としてCaO-SiO₂系ガラスが知られている。この2成分系ガラスは、体液に接するとカルシウムイオン（Ca²⁺）を溶出するとともに、材料表面に多量のシラノール（Si-OH）基を形成する。シラノール基がアパタイトの不均一核形成を誘起し、一方で溶出したCa²⁺が周囲の体液のアパタイトに対する過飽和度を上昇させアパタイトの核形成を促進する³⁾。こうして形成されたアパタイトの核は、周囲の液から

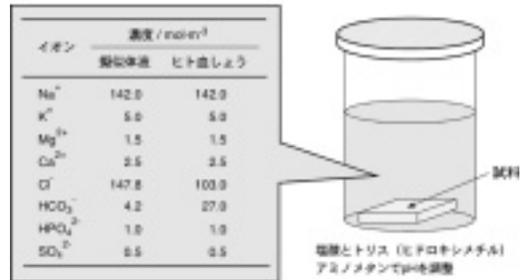


図2 小久保らにより提案された擬似体液の組成

Ca²⁺とリン酸イオンを取り込み骨類似アパタイト層に成長する。CaO-SiO₂系ガラスにAl₂O₃やTiO₂などを添加すると、Ca²⁺の溶出が抑制され、結果としてアパタイト形成能が低下する⁴⁾。

生体内における材料表面での骨類似アパタイト層の形成は、小久保らの提案した擬似体液（Simulated Body Fluid, SBF）を用いても再現される（図2）^{5,6)}。SBFは、無機イオン濃度をヒトの細胞外液とほぼ等しくした水溶液であり、この溶液を用いると体内における材料表面の反応を生体外でも簡便に予測できる。

どのような官能基がアパタイトの核形成に有効であるかについて、ゾル-ゲル法により調製した各種金属酸化物ゲルや自己組織化膜（SAM）などを用いた基礎的な検討がなされている。その結果、Ti-OH⁷⁾、Zr-OH基⁸⁾、Ta-OH基⁹⁾、Nb-OH基¹⁰⁾、カルボキシル（COOH）基¹¹⁾、リン酸（PO₃H₂）基¹¹⁾、スルホン酸（SO₃H）基¹²⁾が体液環境下でアパタイトの核形成を誘起することが明らかにされている。これに対して、Al-OH基はアパタイトの核形成を誘起しない⁷⁾。

これらの知見に基づけば、新規な生体活性無機-有機ハイブリッドを得るには、医療用ガラスの知見に学び、アパタイトの不均一核形成に有効な官能基を与える成分と、Ca²⁺を溶出する成分を有機修飾すればよいと考えられる。

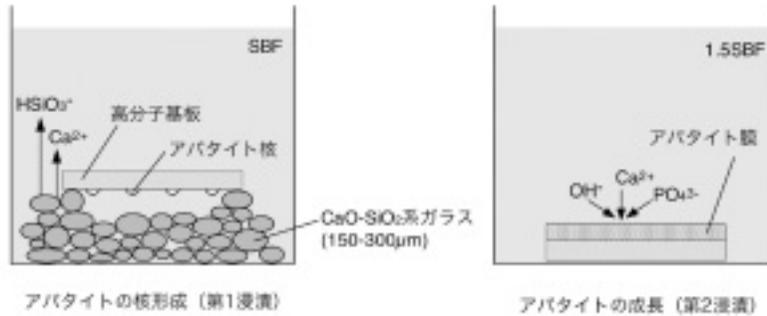


図3 生体活性ガラス粒子を核形成剤としたアパタイトコーティングプロセスの模式図

3. 高分子表面へのアパタイトコーティング

高分子材料にアパタイトを複合化する代表的な方法として、高分子表面へのアパタイトのコーティングが古くから行われている。高分子には耐熱性に乏しいものが多いので、水溶液を利用した方法が有効である。

小久保らは、生体活性ガラス粒子を核形成剤とすることで、有機高分子表面に緻密で均一なアパタイト層をコーティングできることを示した¹³⁾。その方法を図3に示す。まず、結晶化ガラス A-W の母ガラスである MgO-CaO-SiO₂-P₂O₅-CaF₂ ガラスの粒子を SBF に浸漬し、その上に基板を置き、ガラスから溶出した水和ケイ酸を基板表面に付着させアパタイトの核を形成させる (第1浸漬)。引き続き SBF の 1.5 倍のイオン濃度を持つ水溶液 (1.5 SBF) に基板を浸漬してアパタイト層を成長させる (第2浸漬)。アパタイト層の厚さは第2浸漬の期間に比例して増加する。この方法であれば有機高分子に限らず種々の材料表面にもアパタイト膜を任意の厚さだけ形成させられる。有機高分子表面に予め酸処理、アルカリ処理、グロー放電処理、紫外線照射などを施し、表面が C-OH, C=O, COOH など親水性の官能基に富むようにしておくこと、形成されたアパタイト層と高分子基板との接着強度が向上する¹⁴⁾。さらに、フォトリソグラフィにより予めレジストパター

ンを作製しておいた基板の上にアパタイト層を形成させ、その後パターンを有機溶媒により除去すると、基板表面にアパタイトをパターンニングすることも可能である¹⁵⁾。

しかし上記の方法では、ガラス粒子に向かい合っていない基板の面には多量のケイ酸イオンが拡散し難いため、アパタイト層が形成されない。この問題を改善するために、宮路らは有機高分子の基板もしくは繊維を予めケイ酸ナトリウム水溶液 (水ガラス) で処理し、その後 1.5 SBF に浸漬する方法を提案した¹⁶⁾。この方法では、有機高分子の表面全体にケイ酸イオンが付着するので、全面に均一なコーティングが得られる。

4. 生体活性セラミック粉末を高分子に分散した複合材料

生体活性無機-有機複合材料を得るために、生体活性セラミックの微粉末を高分子と混練・成形させる方法が広く行われている。セラミックと高分子の配合比は、得られた複合体の機械的特性や生物学的親和性を大きく変化させる。複合体の生体活性は主としてセラミックの表面反応性に起因するので、生体活性を高めるには多量のセラミックの添加が望ましい。一方で、セラミックの含有量が増加すると、複合体のヤング率が增大するとともに脆性を示すという問題が生じる。この点を踏まえた組成の最適化が複合体の設計に重要である。

分子量を数百万程度に高めた超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) は、機械的強度や耐摩耗性に優れるため人工股関節の臼蓋等に臨床使用されている。Bonfieldらは、水酸アパタイト粉末と UHMWPE を混合して射出成形することにより骨と融合する水酸アパタイト-ポリエチレン複合体を得た¹⁷⁾。無機成分に Bioglass や結晶化ガラス A-W を用いても生体活性を示す^{18,19)}。このほか、熱可塑性に優れたデンブんとエチレン-ビニルアルコール共重合体のポリマーブレンドや²⁰⁾、機械的強度に優れたポリエーテルエーテルケトン (PEEK)²¹⁾ に生体活性ガラスあるいはゲル粉末を添加した複合体が開発されている。

組成によってはセラミック添加量の増大につれ機械的強度が低下するものの、シランカップリング処理によるセラミックスと高分子との間の化学結合形成や、セラミック粉末の微細化により粒子同士の凝集を低減させることで改善できる。

5. 生体活性無機-有機ナノハイブリッド

セラミック粉末と高分子を機械的に混合させる方法では、分子レベルでの均一化は困難である。しかし、セラミックスの前駆体となる金属アルコキシドを高分子と混合させ、ゾル-ゲル反応によりセラミックスのナノ粒子を生成させるボトムアップ型のプロセスであれば、分子レベルでの分散が実現できる (図4)。この種の複合材料はしばしば無機-有機ナノハイブリッドと呼ばれる。

Mackenzieらは、テトラエチルオルソシリケート (TEOS, $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_4$) とポリジメチルシロキサン (PDMS, $[-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}-]_n$) を出発原料とし、ゾル-ゲル法による加水分解、重縮合反応を経て、無機-有機ナノハイブリッドを得た²²⁾。このハイブリッドは ORMOSILS (Organically modified silicates, 有機修飾シリケート) と呼ばれている。都留らは、ORMOSILS が多量のシラノール基を含有するこ

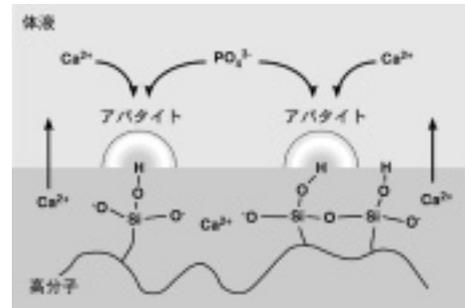


図4 生体活性無機-有機ナノハイブリッドの設計概念

とに着目し、ゾル-ゲル反応過程で硝酸カルシウムを添加することで、SBF 中でアパタイトを形成する ORMOSILS を得た²³⁾。Chenらは、同ハイブリッドにテトライソプロピルオルソチタネート ($\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_4$) を加え、ゾル溶液の調製プロセスや熱処理過程を精密に制御することで、ハイブリッドの機械的特性を向上させた²⁴⁾。

筆者らは、シラノール基を供給する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、カルシウムイオンを溶出する塩化カルシウムをヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$) に添加し、ラジカル重合させることで、生体活性無機-有機ナノハイブリッドを得た²⁵⁾。HEMA の重合体は親水性に富む高分子であり、コンタクトレンズや人工血管の内壁のコーティング剤など生体材料としての応用が進められている。この方法によれば、無機成分である MPS と塩化カルシウムの含有量が全体の 20 mol% 程度であっても SBF 中で微細な粒子からなるアパタイトを形成した (図5)。このように無機成分を分子レベルで分散させれば、少ない無機成分でも生体活性を付与でき、柔軟性に富む骨修復材料の作製が可能になる。

これ以外にも Si-OH 基と Ca^{2+} を有機修飾することにより、デンブんと²⁶⁾、ポリカプロラクトン²⁷⁾ならびにポリビニルアルコール (PVA)²⁸⁾等を基材とする生体活性無機-有機ナノハイブリ

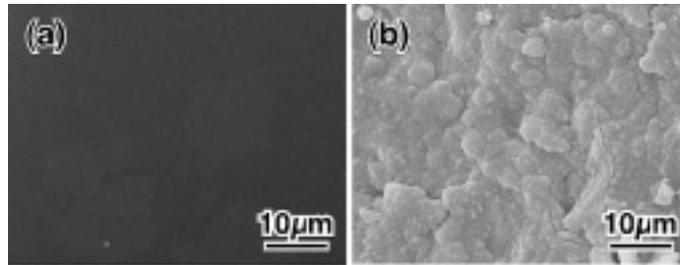


図5 MPS-HEMA-CaCl₂系無機-有機ナノハイブリッドの擬似体液浸漬前(a)及び1週間浸漬後(b)のSEM写真

ッドが得られる。

6. おわりに

医療用ガラスの生体反応機構に学ぶことで、様々な生体活性無機-有機ハイブリッド材料が創成できる。これらは、セラミックスや高分子単独では得られ難い柔軟性と骨融合性を併せ示す骨修復用新素材として有用と期待される。

参考文献

- 1) L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, **81**, 1705-1728 (1998).
- 2) T. Kokubo, H. -M. Kim, and M. Kawashita, *Biomaterials*, **24**, 2161-2175 (2003).
- 3) C. Ohtsuki, T. Kokubo and T. Yamamuro, *J. Non-Cryst. Solids*, **143**, 84-92 (1992).
- 4) C. Ohtsuki, A. Osaka and T. Kokubo, *Bioceramics*, Vol. 7, ed. by O. H. Andersson and A. Yli-Urpo, Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, pp. 73-78 (1994).
- 5) T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 721-734 (1990).
- 6) T. Kokubo and H. Takadama, *Biomaterials*, **27**, 2907-2915 (2006).
- 7) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi, N. Soga and K. de Groot, *J. Biomed. Mater. Res.* **28**, 7-15 (1994).
- 8) M. Uchida, H. -M. Kim, T. Kokubo and T. Nakamura, *J. Am. Ceram. Soc.*, **84**, 2041-2044 (2001).
- 9) T. Miyazaki, H. -M. Kim, T. Kokubo, H. Kato and T. Nakamura, *J. Sol-gel Sci. Tech.*, **21**, 83-88 (2001).
- 10) T. Miyazaki, H. -M. Kim, T. Kokubo, C. Ohtsuki and T. Nakamura, *J. Ceram. Soc. Japan*, **109**, 934-938 (2001).
- 11) M. Tanahashi and T. Matsuda, *J. Biomed. Mater. Res.*, **34**, 305-315 (1997).
- 12) T. Kawai, C. Ohtsuki, M. Kamitakahara, T. Miyazaki, M. Tanihara, Y. Sakaguchi and S. Konagaya, *Biomaterials*, **25**, 4529-4534 (2004).
- 13) K. Hata, T. Kokubo, T. Nakamura and T. Yamamuro, *J. Am. Ceram. Soc.*, **78**, 1049-1055 (1995).
- 14) M. Tanahashi, T. Yao, T. Kokubo, M. Minoda, T. Miyamoto, T. Nakamura and T. Yamamuro, *J. Biomed. Mater. Res.*, **29**, 349-357 (1995).
- 15) N. Ozawa and T. Yao, *J. Biomed. Mater. Res.*, **62**, 579-586 (2002).
- 16) F. Miyaji, H. -M. Kim, S. Handa, T. Kokubo and T. Nakamura, *Biomaterials*, **20**, 913-919 (1999).
- 17) W. Bonfield, *An Introduction to Bioceramics*, ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, pp. 299-303 (1993)
- 18) M. Wang, L. L. Hench and W. Bonfield, *J. Biomed. Mater. Res.*, **42**, p 577 (1998)
- 19) J. A. Juhasz, S. M. Best, W. Bonfield, M. Kawashita, N. Miyata, T. Kokubo and T. Nakamura, *J. Mater. Sci : Mater. Med.*, **14**, 489-495 (2003)
- 20) I. B. Leonor, R. A. Sousa, A. M. Cunha, R. L. Reis, Z. P. Zhong and D. Greenspan, *J. Mater. Sci : Mater. Med.*, **13**, 939-945 (2002).
- 21) I. Y. Kim, A. Sugino, K. Kikuta, C. Ohtsuki and S. B. Cho, *J. Biomater. Appl.*, published online (2008).
- 22) Y. Hu and J. D. Mackenzie, *J. Mater. Sci.*, **27**, 4415-4420 (1992).
- 23) K. Tsuru, S. Hayakawa, C. Ohtsuki and A. Osaka, *J. Mater. Sci. : Mater. Med.*, **9**, 479-484 (1998).
- 24) Q. Chen, F. Miyaji, T. Kokubo and T. Nakamura, *Biomaterials*, **20**, 1127-1132 (1999).
- 25) T. Miyazaki, C. Ohtsuki and M. Tanihara, *J. Nanosci. Nanotech.*, **3**, 511-515 (2003).
- 26) T. Miyazaki, S. Yasunaga, E. Ishida, M. Ashizuka and C. Ohtsuki, *Mater. Trans.*, **48**, 317-321 (2007)
- 27) S. H. Rhee, *Biomaterials*, **25**, 1167-1175 (2004)
- 28) C. You, T. Miyazaki, E. Ishida, M. Ashizuka, C. Ohtsuki and M. Tanihara, *J. Eur. Ceram. Soc.*, **27**, 1585-1588 (2007).