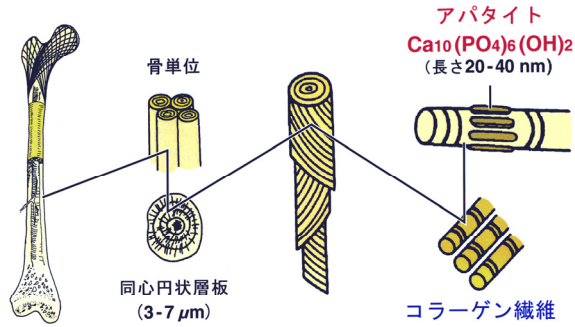


はじめに

骨の構造 ～私たちの生活を支える骨の中身を見てみよう～

◎セラミックスと聞くと、陶芸に代表されるように、まず原料となる粉末を混ぜて、好きな形に整えてから、高温で焼いて作られることを想像されるかと思いますが。しかし自然界を見渡すと、骨や歯、貝殻のように、高温を使わず、**私たちのからだの中や海に存在する水から作られるセラミックス**があることに気づかされます。

◎私たちはこのような自然界の営みに興味を持ち、私たちのからだの中で骨が作られる反応をビーカーの中で再現し、それを応用して**骨と強く接着する人工骨**や**からだになじみやすい薬のカプセル**の研究を行っています。



J. B. Park and R. S. Lakes, *Biomaterials: An Introduction, 3rd Ed.*, Springer Science, New York, 2007.

骨は、繊維状のコラーゲンの上に**アパタイト**と呼ばれる無機物質の結晶が析出したものが、綱引きの綱のように編みあがった構造をしています。私たちのからだは、**コラーゲンのしなやかさと、アパタイトの硬さを絶妙なバランスでマッチ**させることで、頑丈で衝撃にも強い性質を骨に与えてくれています。

生命体の構造をつかさどるユニークな生体物質「アパタイト」とは？

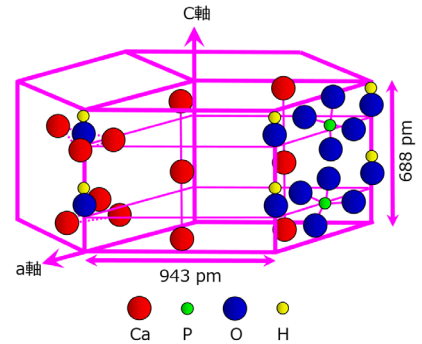
アパタイトとは？

組成式： $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

- ・骨の主成分
- ・タンパク質や細胞と非常になじみやすい
- ・**骨と直接結合する**



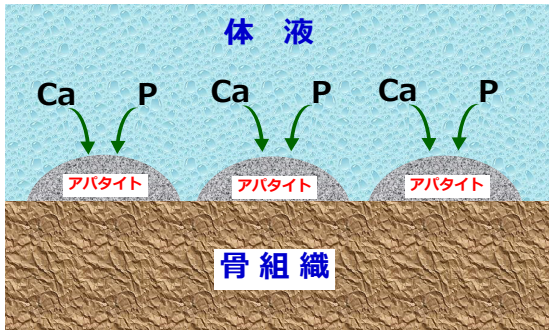
天然のアパタイト（緑）と石灰石（白）の混晶（ロンドン自然史博物館）



アパタイトの結晶構造

※ ギリシャ語で「**απατάω** アパター」= 惑わす 一説には、ベリル（緑柱石）、ドパーズ（黄玉）トルマリン（電気石）と似ていたためと言われる

骨の主成分「アパタイト」は、からだの中でどうやって作られているの？



アパタイトの形成は霜の形成に似ている



骨は水から作られる

◎アパタイトは骨の主成分ですが、地面から植物の芽が出てくるように骨から二ヨキ二ヨキ生えてくるものではありません。例えて言えば、その反応は冬の冷たい空気から霜ができる反応に似ています。

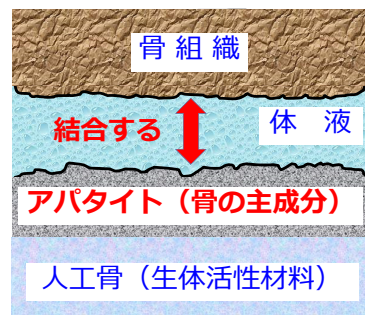
◎私たちのからだの体液には、アパタイトの成分であるカルシウム（Ca）やリン（P）などのミネラルがたっぷりと含まれています。骨の表面では、これらのミネラルが、まるで空気（=体液）中の水分（=ミネラル）が葉っぱ（=骨）の上に霜（=アパタイト）となって降りてくるかのように析出し、結晶化することで骨の主成分のアパタイトが作られています。つまり、**骨の大部分は私たちのからだの中に存在する「水」から作られている**と言えるでしょう。

生体活性とは？ ～からだを勘違いさせて人工骨と骨組織を結合させる～

適当な材料の場合



生体活性材料の場合



◎皆さんは、トゲが手に刺さってしまったとき、数日後にトゲが自然に抜けていた経験はありませんか？私たちのからだは、外からトゲのような異物が入ってくると、それを繊維で覆って周りの組織から隔離し、体の外へ排除しようとする性質を持っています。したがって、適当な材料を人工骨として使ってもからだはこれを排除しようとし、骨と結合することはできません。

◎しかし、ある種の材料は、からだの中で**表面にアパタイトを作って自らを覆います**。アパタイトは骨の主成分ですから、からだは材料を自分の仲間だと勘違いして排除せず、やがて**材料はアパタイトを糊のような役割にして骨と結合することができます**。このような性質を「**生体活性**」と言います。

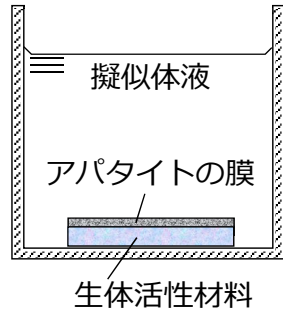
人工の体液を使って、からだの中でアパタイトが作られる反応を再現する

◎骨の主成分であるアパタイトは、私たちの体液からミネラルを取り込むことで作られます。この反応は、ヒトの体液とほぼ同じ無機イオン濃度とpHになるように調製した、**人工の体液**の中で再現することができます。この人工の体液は、1990年代に京都大学の小久保正（現名誉教授）により発明されました [1]。

◎当研究グループでは、この人工の体液を実験室で自分たちの手で作っています。その中に金属、プラスチック、薬剤などを入れ、その表面で**生体内でアパタイトが作られる反応を再現**することで、いろいろな性質や形状の物質を骨の主成分であるアパタイトで覆い、骨と直接結合する人工骨や、生体になじみやすい薬のカプセルを開発しています。

人工の体液とヒトの体液の無機イオン濃度[mmol/L]

イオン	人工の体液	実際の体液
Na ⁺	142.0	142.0
K ⁺	5.0	5.0
Mg ²⁺	1.5	1.5
Ca ²⁺	2.5	2.5
Cl ⁻	148.8	103.0
HCO ₃ ⁻	4.2	27.0
HPO ₄ ²⁻	1.0	1.0
SO ₄ ²⁻	0.5	0.5
pH	7.40	7.25~7.40



擬似体液の調製に必要な試薬類 (1 L作る場合)

水に溶かす順番	試薬	量り取る量
1	NaCl	7.996 g
2	NaHCO ₃	0.350 g
3	KCl	0.224 g
4	K ₂ HPO ₄ · 3H ₂ O	0.228 g
5	MgCl ₂ · 6H ₂ O	0.305 g
6	1 mol/L HCl	35 mL
7	CaCl ₂	0.278 g
8	Na ₂ SO ₄	0.071 g
9	(CH ₂ OH) ₃ CNH ₂	6.057 g

ヒトの体内環境と同じ温度 (36.5℃) とpH (7.40) に調節

[1] T. Kokubo et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 24, 721-734 (1990).

骨修復を目的とする生体活性人工骨材料の開発

◎セラミックスの中には骨欠損部で周囲の骨と自然に結合し、一体化する材料があります。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実用化されています。

◎1970年代初頭に、米国フロリダ大学のHenchが、世界ではじめて**骨と結合するガラス (バイオガラス)**を発明しました。当時はベトナム戦争の最中で、負傷兵の治療に用いるために開発に着手したと言われていました。

◎しかしガラスなどの**セラミックスは柔軟性に乏しく衝撃に弱い**ため、人工骨として使える患部が限られていました。現代の臨床現場では、**従来よりも早く、強く、長く骨と結合する性質**を示し、それに加え**柔軟性や高い強度など、使用部位に応じた適切な力学的性質**を満たす骨修復材料が求められています。

◎当グループでは、カルシウムとリンでできている**アパタイト**の「種」を人工の体液を使って作り[2]、この「種」を使って**金属やプラスチック**など、従来は骨と結合することが困難であった材料に骨と結合する性質を与え、**骨修復に有用な生体活性人工骨材料の開発**を試みています[3,4]。

[2] T. Yao et al., *U.S. Patent* 8178066 (2012), *Japanese Patent* 5261712 (2013).

[3] T. Yao et al., *U.S. Patent* 8512732 (2013), *Japanese Patent* 5252399 (2013).

[4] T. Yao & T. Yabutsuka, *PCT Patent*, PCT/JP2012/76738 (2012).

生体活性チタン合金
(高強度・人工股関節のステム)

生体活性ポリエチレン
(耐衝撃性・人工股関節の関節部分)

骨の主成分「アパタイト」の針状の結晶で覆われている

1960年代に英国のチャンレーが発明した
現在主流の人工股関節
(Wikipediaより)

3Dプリンターで作った人工の骨

からだの中で徐々に分解し
骨と置き換わる人工骨

体内での薬の放出をコントロールするアパタイトカプセルの開発

ドラッグデリバリーシステム

必要な**量**の薬を、必要な**場所**にのみ、必要な**期間**放出させ、より高い治療効果を期待

↓ 薬の出てくる速さをコントロール

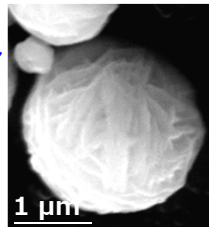
徐放性

長期にわたって適切な量の薬を持続的に放出し、薬の効果を長期間安定して発揮

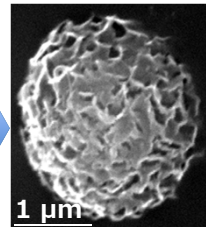
◎中空の微小球である**マイクロカプセル**は、内部に薬物などを包むことで、**ドラッグデリバリーシステム**用担体や抗菌材料などへの応用が期待されています。

◎当グループでは、**アパタイトでカプセルを作る**ことを試みています[5]。薬の放出速度をコントロールして血液中の薬の量を最適な値に調節する技術や、**がん治療、遺伝子治療**など次世代の医療現場で役立つ材料の研究を行っています。

未処理の銀の球体



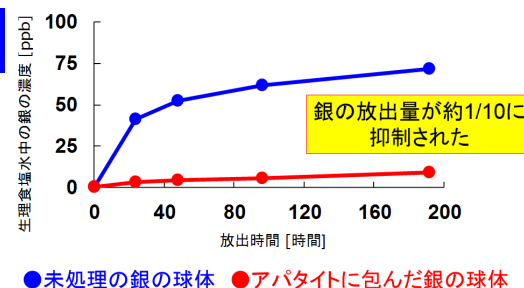
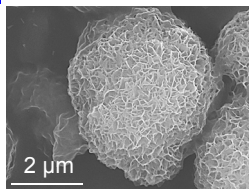
銀の球体を包んだアパタイトカプセル



インシュリンを包んだアパタイトカプセル (糖尿病治療)



ビタミンB₁₂を包んだアパタイトカプセル (ビタミン剤)



詳しくは当グループホームページにて

京都大学大学院エネルギー科学研究科
エネルギー基礎科学専攻 エネルギー反応学講座
(京都大学工学部工業化学科 兼任)

機能固体化学研究室

URL: <http://fssc.energy.kyoto-u.ac.jp>

[5] T. Yao et al., *PCT Patent*, PCT/JP2012/059689 (2012).