

# 骨修復を目的とした生体活性材料の開発 —アパタイト核析出と硫酸処理による細孔形成の影響—\*

藪塚 武史<sup>1</sup>

## 1. はじめに

超高齢社会の到来に伴い、骨粗鬆症等の骨疾患の件数が増加している。また、骨の形成不全等に代表される先天性骨疾患も依然として課題が残されており、骨修復を目的とした整形外科医療、さらには歯科医療の需要が今後ますます増加していくと予想される。

骨疾患等により失われた骨欠損を修復する場合、欠損部を補填するための移植手術が行われる。この手術は移植する骨の種類によって以下の三種類に大別される。患者自身の骨を移植する「自家移植」、他者の骨を利用する「他家移植」、そして人工骨で骨欠損を修復する「人工骨移植」である。自家移植は免疫不全や拒絶反応等の術後の合併症のリスクが低いのみならず、移植した骨が周囲の骨組織と同化するため、現在でも依然として最も効果的な骨欠損の治療法として位置づけられる。ただし、自家移植では患者自身の健全な部位（主に腸骨）から骨を切除するため患者への侵襲性が高く、さらに骨欠損が甚大なケースでは適用できない。他家移植は主に欧米を中心に行われているが、術後の拒絶反応に対する懸念や倫理上、宗教上の問題が存在する。臨床における上述の事情から、患者への侵襲性が低く、拒絶反応等のリスクも比較的少ない人工骨移植の需要が今後ますます高まっていくと予想される。

## 2. 人工材料が骨と結合するには

人工材料を生体内に埋入する場合、材料が毒性を示さない、炎症反応やアレルギー反応を発現しないなどの生体安全性をクリアすることが不可欠である。生体内で安定に存在できる材料例としてはアルミナが挙げられる。アルミナは広いpH範囲で安定に存在することができるため生体安全性が極めて高く、人工関節の骨頭などに使用されている<sup>[1]</sup>。一方で生体は多くの人工材料に対し、異物に対する免疫反応によって繊維組織で材料を覆い、材料を周囲の組織から隔離するように働きかける。その結果、人工材料を骨欠損部に長期間埋入しておくと、骨と材料の界面に緩みが生じてしまい、固定性が失われてしまう<sup>[2]</sup>。したがって、現在臨床応用されている人工関節は、埋入後長期間が経過したときの交換手術が必要とされ、患者への高い侵襲性が課題となっている。上述のような異物排除作用を回避して迅速に骨と一体化し、さらには患部での長期的な固定性が期待できる新規骨修復材料の開発が強く望まれている。

一方、ある種のセラミックスは生体内でその表面に骨の主要な無機成分であるヒドロキシアパタイト ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) の層を自発的に形成し、材料と骨との間に繊維組織が介在することなく骨と結合することができる<sup>[3,4]</sup>。このような性質は、セラミックバイオマテリアルの研究領域では「生体活性」と表現される。生体内において材料表面にヒドロキシアパタイト層が形成されると、ヒドロキシアパタイトは骨の約70wt%を占める主成分であるため、細胞はこれを異物として認識しない。したがって、周囲から成長してきた骨は、繊維組織が介在することなく材料表面に形成されたヒドロキシアパタイト層と接する。その結果、骨に含

\*: Development of Bioactive Materials for Bone Repair  
— Effect of Apatite Nuclei Precipitation and Pores Formation by Sulfuric Acid Treatment—.

1: Takeshi YABUTSUKA, PhD., Assistant Professor, Functional and Solid State Chemistry Laboratory, Department of Fundamental Energy Science, Graduate School of Energy Science, Kyoto University, 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機能固体化学分野 助教

まれるヒドロキシアパタイトと材料表面に新たに形成されたヒドロキシアパタイト層が化学的に一体化し、材料は患部に固定される<sup>[2]</sup>。これにより、人工材料の懸念である骨欠損部での長期的な固定性の問題が解決されると考えられる。つまり、材料に高い生体活性を発現させるためには、生体内において材料表面にヒドロキシアパタイト層が迅速に形成されるような性質を付与することが有用な条件の一つであると言える。

生体内における材料表面でのヒドロキシアパタイトの形成能は、小久保らによって提案された擬似体液（Simulated body fluid; SBF）<sup>[5,6]</sup>中で再現できる。SBFはヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度を有する水溶液であり、生体活性材料の多くは生体内と同様の反応により材料表面にヒドロキシアパタイトが形成される。SBFを用いた生体活性評価法は、動物実験を実施することなく生体内での骨結合性を予測できることから有用であり、ISO 23317として国際標準規格に定められている<sup>[7]</sup>。

### 3. 微細孔形成およびアパタイト核析出による生体活性機能材料設計

1970年代初頭、フロリダ大学のHenchによって骨と結合するガラス（Bioglass®）<sup>[8]</sup>が世界に先駆けて発明された。Bioglass®の発明を皮切りに、ヒドロキシアパタイト焼結体<sup>[9]</sup>、結晶化ガラスA-W<sup>[10]</sup>等、生体内で骨と自然に一体化する生体活性セラミックスが開発された。しかし、セラミックスは耐衝撃性に乏しく、適用可能部位が限定的である。したがって、セラミックスよりも高い靱性を有する金属や、耐衝撃性に優れるスー

パーエンジニアリングプラスチックへの生体活性付与手法が確立されることで、様々な機械的性質を具備する高機能インプラント材料の開発が可能となる。

SBFに任意のpH調節剤を溶解してpHを上昇させると、SBFのリン酸カルシウムに対する過飽和度が増加し、極めて低い結晶性を有するリン酸カルシウムの微粒子が均一核生成により析出する。八尾らはこの微粒子が体液類似環境下において自発的なヒドロキシアパタイト形成を早期に誘起することを見出し、この微粒子を「アパタイト核」と命名した<sup>[11]</sup>。さらに筆者らはこの手法を応用し、微細孔を有する基板の微細孔内にアパタイト核を析出させることで、そのままの状態では骨と結合しない生体不活性な材料に高い生体活性を付与できることを見出した<sup>[12]</sup>（図1）。筆者らはこれまでに、純チタン<sup>[13]</sup>、チタン合金<sup>[14,15]</sup>、ジルコニウム合金<sup>[16]</sup>等の、生体活性の発現に長期間を要する金属の生体活性を大幅に改善することのみならず、ステンレス鋼<sup>[17]</sup>、コバルトクロム合金<sup>[18]</sup>、イットリア部分安定化ジルコニア<sup>[19]</sup>、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）<sup>[20-24]</sup>、超高分子量ポリエチレン<sup>[25]</sup>、ポリ乳酸<sup>[26]</sup>等の多種多様な生体不活性材料に高い生体活性を付与することに成功している。そこで本稿では、硫酸処理による細孔形成とアパタイト核析出によるチタン合金、ジルコニウム合金、およびPEEKへの生体活性付与について概説する。

### 4. チタン合金における生体活性機能材料設計

整形外科領域で、生体内埋め込み部材（インプ

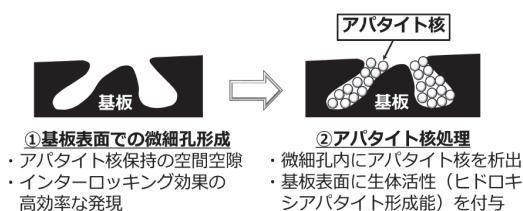


図1. 微細孔形成およびアパタイト核析出による生体活性機能材料設計

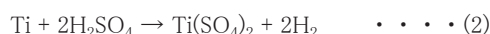
ラント）の70%以上が金属で占められている．金属がセラミックスやポリマーと比較して優れている点は，強度，延性，靱性等の力学特性であり，人工股関節や骨折固定器具のような大荷重のかかる患部で使用されている．

チタン，チタン合金は医療の現場において最も多く使用されている金属製インプラント材料である．チタンは体液環境下において表面の不動態皮膜を介してリン酸カルシウムを形成し，光学顕微鏡レベルで骨と密着する機能（オッセオインテグレーション）を有する<sup>[27]</sup>．しかし，そのリン酸カルシウム形成は迅速ではなく，表面改質をまったく施さない未処理チタンをそのまま骨欠損部に埋入しても骨と強固に一体化することは困難である．したがって，チタン，チタン合金に骨と迅速に一体化する生体活性を付与することができれば，材料のさらなる高機能化が期待できる．

金属への生体活性付与手法の最も有名な例として，ヒドロキシアパタイトのプラズマ溶射コーティングが挙げられる<sup>[28,29]</sup>．しかし，この手法はヒドロキシアパタイトが極めて過酷な高温環境にさらされるため，ヒドロキシアパタイトの分解による低い疲労強度や，長期の使用においてインプラントの緩みが生じるという課題がある．また，チタンを水酸化ナトリウム水溶液に浸漬した後，加熱処理を行うことで，チタン表面に生体活性に

富むチタン酸ナトリウムの皮膜を形成させ，チタンの生体活性を大幅に改善する手法が開発されている<sup>[30-32]</sup>．しかし，ステンレス鋼やコバルトクロム合金に同様の処理を施しても生体活性を付与することはできない<sup>[31]</sup>．そこで筆者らは，金属表面に微細孔を形成し，微細孔内にアパタイト核を析出させることで，金属に生体活性を付与する試みを行った<sup>[12-18]</sup>．

本稿では，高強度と低弾性率を併せ持ち，細胞毒性の懸念があるバナジウムを含まないことを特長とする Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金への適用例<sup>[15]</sup>を紹介する．チタンを硫酸に浸漬すると，チタン表面で下記 (1)～(3) の反応が起こり，主に金属チタンが溶解する (2) の反応によってチタン表面が粗化される<sup>[33]</sup>．



そこで筆者は，Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面（図2(a)）に微細孔を形成させるため，硫酸処理を施した．硫酸処理後の Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面を走査型電子顕微鏡（SEM）で観察したところ，ランダムな方向を向いた微細孔が表面に多数形成されていることがわかった（図2(b)）．レーザー非接触式三次元測定装置を用いて表面粗さ（ $R_a$ ）を測定したところ，硫酸処理前では0.45  $\mu\text{m}$  だった

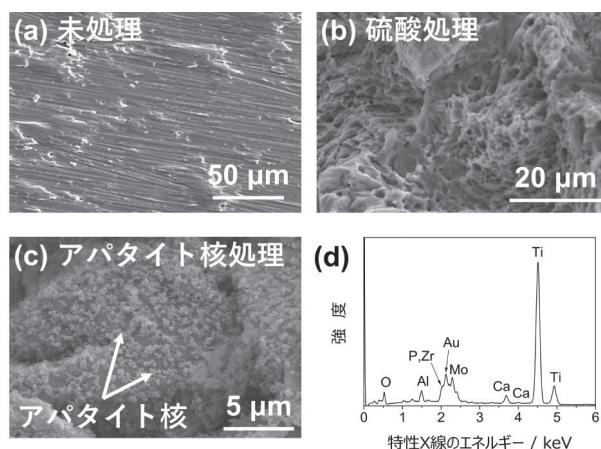


図 2. (a) 未処理，(b) 硫酸処理後，(c,d) アパタイト核処理後における Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面の (a-c) SEM 写真および (d) EDX 分析結果．

のに対し、硫酸処理後では $11.68\text{ }\mu\text{m}$ と、硫酸処理の効果により表面粗さの顕著な増大が観察された。

硫酸処理により微細孔を形成した Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金には、下記のアパタイト核処理により生体活性の付与が可能である。SBF にトリス緩衝剤を溶解して pH を上昇させた反応溶液を調製し、硫酸処理後の Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金を浸漬して温度を上昇させた。この操作により得られた生体活性 Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金を観察したところ、表面および微細孔内にアパタイト核が析出していることがわかった (図2(c))。さらに、エネルギー分散型 X 線 (EDX) 分析では、アパタイト核の析出を示す Ca のピークが検出された (図2(d))。

得られた生体活性 Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金のヒドロキシアパタイト形成能を、ISO 23317で規定されている SBF 浸漬試験<sup>[7]</sup>により調べた。SBF 浸

漬後の生体活性 Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面の薄膜 X 線回折 (TF-XRD) 測定を行ったところ、SBF 浸漬1日後の生体活性 Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金においてヒドロキシアパタイトに帰属する複数の回折線が検出され、SBF 浸漬7日後では回折線の数および回折強度のさらなる増加が観察された (図3)。そこで、SBF 浸漬1日後の生体活性 Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面を SEM で観察したところ、ヒドロキシアパタイトに特徴的な鱗片状結晶が Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面全体を被覆していることがわかった (図4(a))。また、EDX 分析では、ヒドロキシアパタイトの構成元素である Ca のピークが観察された (図4(b))。この結果から、アパタイト核処理により Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面に形成したアパタイト核が SBF 浸漬1日以内にヒドロキシアパタイト形成を誘起した結果、Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面全体がヒドロキシアパタイトで迅速に覆われたことが示され、一連の処理を施した Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金が高いヒドロキシアパタイト形成能を示すことがわかった。また、Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面に形成したヒドロキシアパタイト層の接着強度を引張試験 (ASTM C633)<sup>[29]</sup>により測定したところ、平均 $22.0\text{ MPa}$ であった。硫酸処理により形成された微細孔によるインターロッキング効果により、ヒドロキシアパタイト層が Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金に対し高い接着性を示したことがわかった。また筆者らは、純チタン、Ti-6Al-4V 合金、Ti-12Ta-9Nb-6Zr-3Al-O 合金にも同様の手法が適用可能であることを実証している<sup>[13,15]</sup>。以上より、硫酸処理により微細孔を形成させたチタン合金をアパタイト核

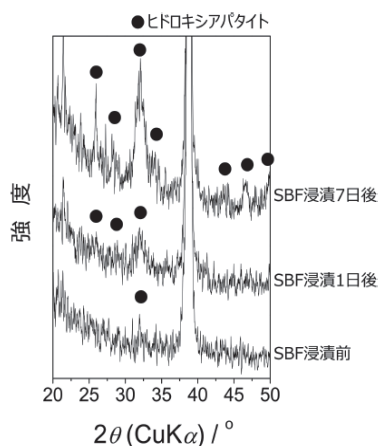


図3. SBF 浸漬前後における生体活性 Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面の TF-XRD 測定結果。

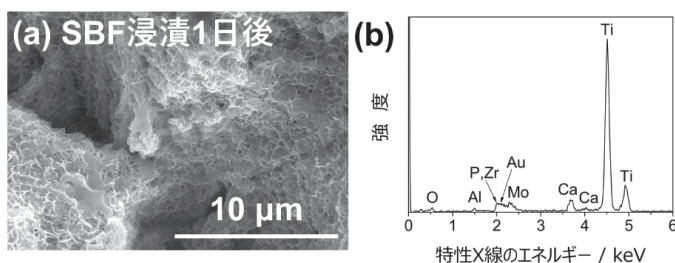


図4. SBF 浸漬1日後における生体活性 Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金表面の (a) SEM 写真および (b) EDX 分析結果。

処理することにより、チタン合金のヒドロキシアパタイト形成能が大幅に向上されることがわかった。

## 5. ジルコニウム合金における生体活性機能材料設計

ジルコニウムはチタンと同族であり、毒性も示さないことからチタンと同様に生体適合性に優れている<sup>[34]</sup>。骨修復材料におけるジルコニウムの特筆すべき点はその低い磁化率にある。一般に、金属材料は磁気共鳴画像診断装置（MRI）などの強磁場環境下において磁化されやすく、アーチファクトが生じ造影を妨げるという課題がある<sup>[34]</sup>。ジルコニウムの磁化率（ $1.3 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ）はチタンの磁化率（ $3.2 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ）よりも低く<sup>[35]</sup>、MRI アーチファクトを防止する次世代の医療用金属材料への展開が有望視されている。

ジルコニウムはチタンと同様、表面に不動態を形成する性質を有する。しかし、ジルコニウムは生体内でその表面にリン酸カルシウムではなくリン酸ジルコニウムを優先的に形成するため、オッセオインテグレーションを示さない<sup>[27]</sup>。そこで筆者らは、硫酸処理により微細孔を形成させたジルコニウム合金の微細孔内にアパタイト核を析出させ、ジルコニウム合金に生体活性を付与する試みを行った<sup>[16]</sup>。

本稿では、Zr-Sn 合金への適用例を紹介する。はじめに、Zr-Sn 合金表面（図5(a)）に微細孔を形成するため、チタン合金のケースと同様にZr-Sn 合金の硫酸処理を行った。硫酸処理後の合金表面をSEMで観察したところ、複雑な形状の微細孔が表面に多数形成されていることがわかった（図5(b)）。3D レーザー顕微鏡を用いて表面粗さ（ $R_a$ ）を測定したところ、硫酸処理前では平均  $0.34 \mu\text{m}$  だったのに対し、硫酸処理後では平均  $4.41 \mu\text{m}$  となり、Zr-Sn 合金においても硫酸処理の効果により表面粗さの顕著な増大が観察された。

硫酸処理により細孔を形成した Zr-Sn 合金には、下記に示すアパタイト核処理により生体活性の付与が可能である。まず、ヒトの血漿と等しいCaイオン濃度、リン酸水素イオン濃度、Mgイオン濃度に調節した水溶液を調製後、トリス緩衝剤を溶解してpHを上昇させた反応溶液を調製した。硫酸処理後のZr-Sn合金を反応溶液に浸漬し、温度を上昇させた。以上の操作により得られた生体活性Zr-Sn合金においても、硫酸処理により形成された微細孔内にアパタイト核が析出していることがわかった（図5(c)）。EDX分析においても、アパタイト核の析出を示すCaのピークが検出された（図5(d)）。

得られた生体活性Zr-Sn合金のヒドロキシアパタイト形成能をSBF浸漬試験により調べた。SBF浸漬後の生体活性Zr-Sn合金表面のTF-XRD測

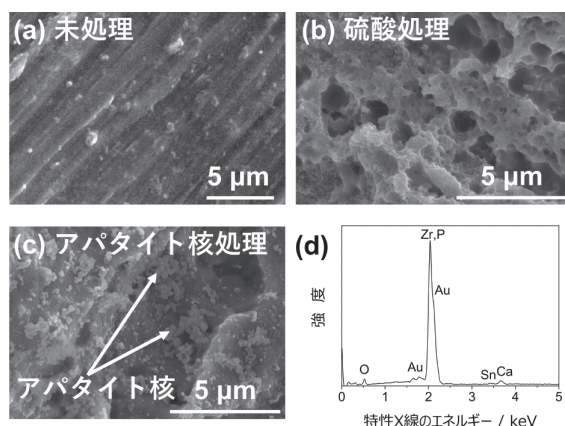


図 5. (a) 未処理, (b) 硫酸処理後, (c,d) アパタイト核処理後における Zr-Sn 合金表面の (a-c) SEM 写真および (d) EDX 分析結果。

定を行ったところ、SBF 浸漬1日後の生体活性 Zr-Sn 合金においてヒドロキシアパタイトに帰属する回折線が検出され、SBF 浸漬4日後では回折強度の増加が観察された（図6）。そこで、SBF 浸漬1日後の生体活性 Zr-Sn 合金表面を SEM で観察したところ、ヒドロキシアパタイトに特徴的な鱗片状結晶が Zr-Sn 合金表面全体を被覆していることがわかった（図7(a)）。また、EDX 分析では、SBF 浸漬前と比較して Ca と P のピーク強度の顕著な増加が観察された（図7(b)）。この結果から、Zr-Sn 合金においても SBF 浸漬後1日以内にヒドロキシアパタイト形成が誘起され、高いヒドロキシアパタイト形成能が発現されることがわかった。また、Zr-Sn 合金表面に形成したヒドロキシアパタイト層の接着強度を測定したところ、平均 6.7 MPa であった。チタン合金のケースと同様に、

Zr-Sn 合金においても、ヒドロキシアパタイト層の接着強度は微細孔の内部に形成したヒドロキシアパタイトによるインターロッキング効果によって生じたと考えられる。以上より、硫酸処理により微細孔を形成させた Zr-Sn 合金をアパタイト核処理することにより、チタン合金のみならずジルコニウム合金においても高いヒドロキシアパタイト形成能の付与が可能であることがわかった。

## 6. PEEK における生体活性機能材料設計

ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）は優れた引張強度、曲げ強度、耐疲労性、耐衝撃性、耐摩耗性を有し、硫酸を除く多くの薬品に対する耐性も持ち合わせている。また、PEEK はポリマーであるため成形加工性にも優れるのみならず、金属イオンの溶出に起因する感作性の懸念がない点も特筆に値する。

骨は、網目状構造を有する海綿骨の外側を強度の高い皮質骨が覆う三次元構造を有している。皮質骨の弾性率は約20 GPa、海綿骨の弾性率は4～10 GPa 程度である<sup>[36]</sup>。弾性率が骨と比べて著しく高い材料を骨欠損部に長期的に埋入した場合、材料周囲の骨に均等な荷重が掛からず、良好な骨代謝が行われないため、骨が痩せてしまう懸念がある。この現象はストレスシールドイングと呼ばれ、インプラントの緩みやインプラント再置換時の再骨折につながる懸念が指摘されている<sup>[37]</sup>。医療用金属として数多く用いられている Ti-6Al-4V 合金の弾性率は110 GPa と、生体骨と比べ格

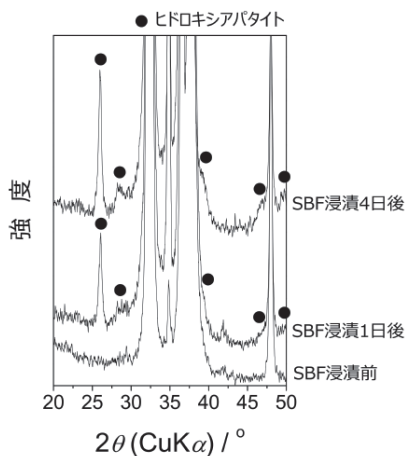


図 6. SBF 浸漬前後における生体活性 Zr-Sn 合金表面の TF-XRD 測定結果。

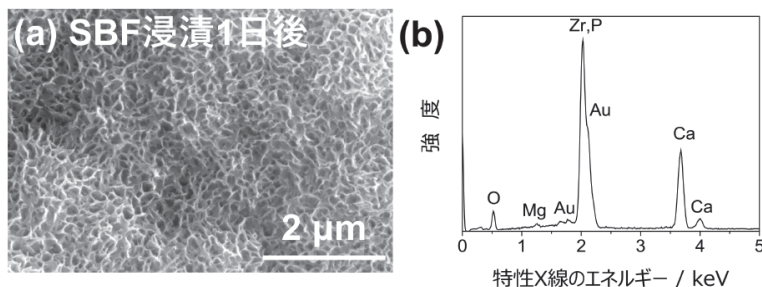


図 7. SBF 浸漬 1 日後における生体活性 Zr-Sn 合金表面の (a) SEM 写真および (b) EDX 分析結果。

段に高い値となっている<sup>[27]</sup>．一方で、PEEKの弾性率は約4 GPa<sup>[38]</sup>と、金属と比べ骨に格段に近い値をとるため、ストレスシールディングの課題をクリアすることが可能である．

低弾性率を示し、なおかつ高い比強度を有するPEEKは、既存の医療用金属の代替材料として注目を集めており、整形外科領域では主に人工椎間板として実用化されている．さらに近年では、その軽量性を活かした歯科インプラントへの展開も検討されている．しかしPEEKは生体活性を持たないため、そのままの状態では骨と結合しない．そのため臨床では、骨と一体化させるために自家骨を充填するための椎間孔が設けられており、自家移植との併用を余儀なくされている．PEEK母材自身に高い生体活性を付与することで、自家移植を伴わない低侵襲治療が大きな力学的負荷のかかる部位でも可能になる．そこで筆者らは、硫酸処理による微細孔形成とアパタイト核析出による生体活性処理をPEEKにも適用し、微細孔を形成させたPEEKの表面および微細孔内にアパタイト核を析出させ、生体活性を付与する試みを行った<sup>[20]</sup>．

まず、PEEKに微細孔を形成するため、PEEKを室温で硫酸に浸漬した．硫酸処理を行うことで、PEEK表面にサブミクロンレベルの微細孔からなる網目状構造が形成された（図8(a)）．このよう

なPEEKの微細孔形成は、下記(4)のような、芳香族化合物におけるスルホン化反応<sup>[39]</sup>に由来すると考えられる．



硫酸処理により微細孔を形成したPEEKには、以下の方法により生体活性の付与が可能である．まず、PEEKの表面を親水化させるため、硫酸処理後のPEEKに酸素プラズマを照射した（図8(b)）．次いで、SBFにトリス緩衝剤を溶解してpHを上昇させた反応溶液を調製し、酸素プラズマ処理後のPEEKを浸漬した状態で温度を上昇させた．以上の操作により得られた生体活性PEEKでは、表面および微細孔内にアパタイト核が形成していることがわかった（図8(c)）．さらにEDX分析ではアパタイト核の析出を示すCa、Pのピークが検出された（図8(d)）．

上述の各処理段階におけるPEEK表面の親水性を水の接触角測定により調べた．その結果、未処理および硫酸処理後のPEEKは疎水性を示したのに対し、硫酸処理後に酸素プラズマ処理を施すと接触角の顕著な減少が観察された．このことから、酸素プラズマ処理により硫酸処理PEEKの表面が超親水性へと変化し、それに次ぐアパタイト核処理後においても超親水性が保たれていることがわかった（図9）．次いで、各処理段階におけるPEEK表面のX線光電子分光（XPS）分析を行っ

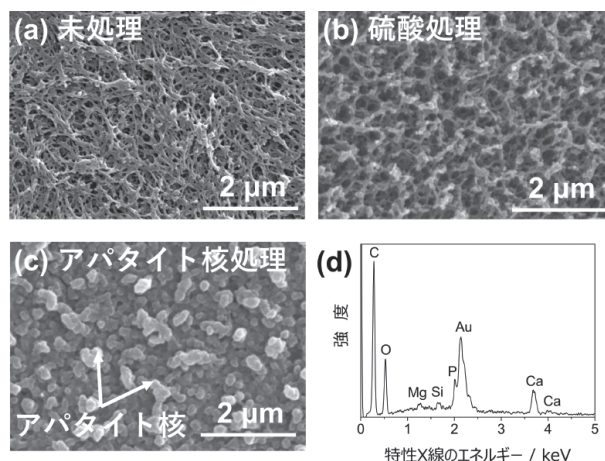


図 8. (a) 硫酸処理後、(b) 酸素プラズマ処理後、(c,d) アパタイト核処理後における PEEK 表面の (a-c) SEM 写真および (d) EDX 分析結果．

た．硫酸処理後の PEEK 表面では，スルホ基由来のピークが検出された（図10(a)）．これは，反応 (4) によるスルホン化に由来すると考えられる．それに次ぐ酸素プラズマ処理後では，新たにカルボキシ基の形成に由来するピークがわずかに検出

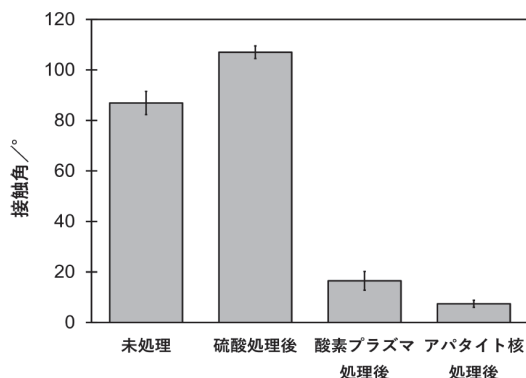


図 9. 未処理，硫酸処理後，酸素プラズマ処理後，アパタイト核処理後における PEEK 表面の接触角測定結果．

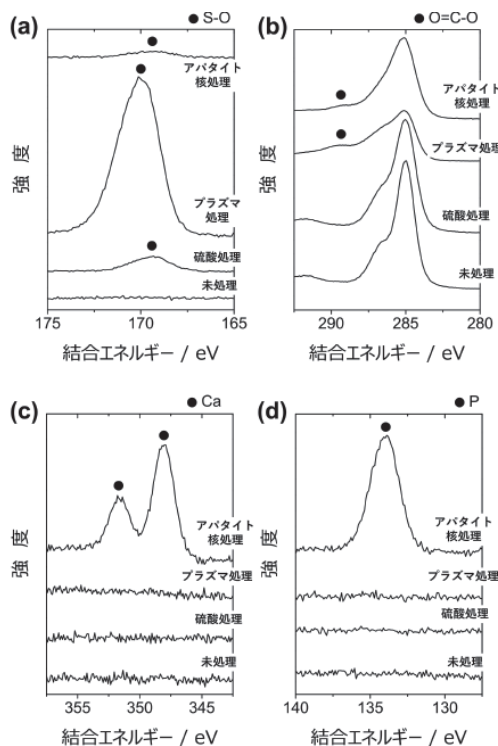


図 10. 未処理，硫酸処理後，酸素プラズマ処理後，アパタイト核処理後における PEEK 表面の XPS 分析で得られた (a) S2p, (b) C1s, (c) Ca2p, および (d) P2p スペクトル．

され（図10(b)），さらには硫酸処理で形成したスルホ基由来のピーク強度が顕著に増加していることがわかった（図10(a)）．このことから，酸素プラズマ処理後に PEEK 表面が疎水性から超親水性へと変化したのは，カルボキシ基の新たな形成に加え，スルホ基の数の顕著な増加にも起因している可能性が示唆された．アパタイト核処理後においては，PEEK 表面がアパタイト核で覆われたため，スルホ基由来のピーク強度は顕著に減少し（図10(a)），アパタイト核に含まれる Ca, P 由来のピークが明瞭に検出された（図10(c)(d)）．

一連の工程により得られた生体活性 PEEK のヒドロキシアパタイト形成能を SBF 浸漬試験により調べた．SBF 浸漬後の生体活性 PEEK 表面の TF-XRD 測定を行ったところ，SBF 浸漬1日後の基板においてヒドロキシアパタイトに帰属する回折ピークが検出され，SBF 浸漬7日後では回折線の数および強度の増加が観察された（図11）．そこで，SBF 浸漬1日後の基板表面を SEM で観察したところ，ヒドロキシアパタイトに特徴的な鱗片状結晶が基板表面全体を被覆していることがわかった（図12(a)）．また，EDX 分析では，SBF 浸漬前と比較して Ca と P のピーク強度の増加が観察された（図12(b)）．この結果から，アパタイト核処理により PEEK においても SBF 浸漬1日以内にアパタイト形成が誘起され，高いヒドロキシア

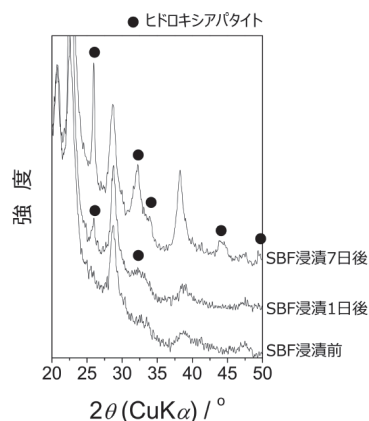


図 11. SBF 浸漬前後における生体活性 PEEK 表面の TF-XRD 測定結果．

パタイト形成能が発現されることがわかった。また、PEEK 表面に形成したヒドロキシアパタイト層の接着強度は、平均6.6 MPaであった。さらに、硫酸処理もしくは酸素プラズマ処理を経ずに同様の処理を行った PEEK と比較すると、硫酸処理、酸素プラズマ処理の双方を経て作製した PEEK は、ヒドロキシアパタイト層が優れた接着性を示すことがわかった。

筆者らは、同様の手法を炭素繊維強化 PEEK、ガラス繊維強化 PEEK、PTFE 添加炭素繊維強化 PEEK、カーボンナノチューブ添加 PEEK、ガラス繊維強化ポリアミドにも適用したところ、PEEK と同様に高いヒドロキシアパタイト形成能が付与されることを実証している<sup>[21-23]</sup>。

さらに正本らは、上述の生体活性 PEEK を日本白色家兎の脛骨に埋入し、材料表面における新生骨形成および骨結合能を調べた<sup>[24]</sup>。その結果、生体活性 PEEK 表面の骨接触率および骨との結合強度は、未処理 PEEK と比較して有意に優れていることが明らかとなった。

## 7. 今後の展望

本稿では、硫酸処理による微細孔形成とアパタイト核処理によるチタン合金、ジルコニウム合金、および PEEK への高生体活性付与に関する研究について概説した。従来、骨と結合する生体活性を有する材料は、極めて一部のセラミックスに限られていたため、高強度を有する金属やポリマーに高い生体活性を付与する試みが数多く行われてきた。しかし、多くの手法は適用材料が限られてい

るケースが多かった。これに対し、体液模倣環境でヒドロキシアパタイト形成を高活性に誘起する「アパタイト核」を用いる本手法は、金属からポリマーに至るまで、多種多様な材料への高生体活性付与が可能であり、魅力的な物理的性質や耐食性を兼ね備えながら骨結合性に乏しかった各種バイオマテリアルに、新たな息吹を吹き込むことができる。今後、優れた生体機能を有するアパタイト核と多種多様な機能性材料をミクロンスケールで融合させる本手法を発展させることで、従来にない新たな機能の創出へと展開していくことが期待される。

## 謝辞

本稿で紹介した研究の一部は、JSPS 科学研究費補助金（16K1640, 19H02442）、池谷科学技術振興財団単年度研究助成、イオン工学振興財団研究助成、リバネス研究費 L-RAD 賞、京都大学融合チーム研究プログラム（SPIRITS）により遂行した。

## Summary

When bioinert materials with fine pores were immersed in simulated body fluid (SBF), whose ion concentrations are nearly equal to those of human blood plasma, with higher pH in comparison with physiological condition and subsequently temperature of this SBF was raised, fine particles of calcium phosphate, which we named ‘apatite nuclei’, were precipitated in the fine pores of the substrate. Thus-treated substrate showed high

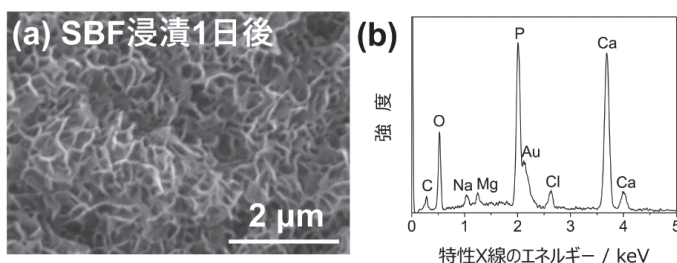


図 12. SBF 浸漬 1 日後における生体活性 PEEK 表面の (a) SEM 写真および (b)EDX 分析結果.

hydroxyapatite formation ability in the physiological SBF and will be utilized for bioactive functional materials in orthopedic or dental fields. In our present studies, we studied bioactive materials design for titanium (Ti) alloys, zirconium (Zr) alloys, and polyetheretherketone (PEEK). For the Ti alloys and the Zr alloys, we formed fine pores on the surface of the substrate by sulfuric acid treatment and then precipitated apatite nuclei in the fine pores of the substrate. Thus-obtained bioactive Ti alloys and bioactive Zr alloys spontaneously formed hydroxyapatite layer on their surfaces within 1 day in the physiological SBF and showed high hydroxyapatite formation ability. The hydroxyapatite layer showed high adhesive strength to the substrate by mechanical interlocking effect. For the PEEK, we formed fine pores on the surface of the substrate by sulfuric acid treatment, introduced hydrophilicity to the surface of the substrate by oxygen plasma treatment, and then precipitated apatite nuclei in the fine pores of the substrate. Thus-obtained bioactive PEEK spontaneously formed hydroxyapatite layer on its surface within 1 day in the physiological SBF and showed high hydroxyapatite formation ability similar to the case of the metals. In the animal test, in addition, thus-obtained bioactive PEEK showed good bone-bonding ability in rabbit tibia.

# 参考文献

- [1] B. Ben-Nissan, A.H. Choi and R. Cordingley, Alumina Ceramics, in *Bioceramics and their Clinical Applications*, edited by T. Kokubo, Woodhead Publishing, Cambridge, pp. 223-242 (2008).
- [2] 小久保 正, 金 鉉敏, 生体活性傾斜機能材料の設計, 表面技術, **52**, 401-405 (2001).
- [3] M. Neo, S. Kotani, Y. Fujita, T. Nakamura, T. Yamamuro, Y. Bando, C. Ohtsuki and T. Kokubo, A comparative study of ultrastructures of the interfaces between four kinds of surface-active ceramic and bone, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 255-267 (1992).
- [4] M. Neo, T. Nakamura, C. Ohtsuki, T. Kokubo and T. Yamamuro, Apatite formation on three kinds of bioactive material at an early stage in vivo: a comparative study by transmission electron microscopy, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 999-1006 (1993).
- [5] T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 721-734 (1990).
- [6] T. Kokubo and H. Takadama, How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?, *Biomaterials*, **27**, 2907-2915 (2006).
- [7] ISO 23317, Implants for surgery — In vitro evaluation for apatite-forming ability of implant materials (2007).
- [8] L.L. Hench, R.J. Splinter, W.C. Allen and T.K. Greenlee Jr., Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials, *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **2**, 117-141 (1972).
- [9] M. Jarcho, J.F. Kay, K.I. Gumaer, R.H. Doremus and H.P. Drobeck, Tissue, cellular and subcellular events at a bone-ceramic hydroxyapatite interface, *J. Bioeng.*, **1**, 79-92 (1977).
- [10] T. Kokubo, M. Shigematsu, Y. Nagashima, M. Tashiro, T. Nakamura, T. Yamamuro and S. Higashi, Apatite- and Wollastonite-Containing Glass-Ceramics for Prosthetic Application, *Bull. Inst. Chem., Kyoto Univ.*, **60**, 260-268 (1982).
- [11] 八尾 健, 日比野光宏, 山口誠二, 岡田英孝, リン酸カルシウム類微粒子を安定化させる方法, それを利用したリン酸カルシウム類微粒子の製造方法, およびその利用, 特許5261712 (2013), US8178066 (2012).
- [12] 八尾 健, 日比野光宏, 藪塚武史, 生体活性

- 複合材料の製造方法，特許5252399 (2013)，US8512732 (2013).
- [13] T. Yabutsuka, M. Hibino, T. Yao, K. Tanaka, M. Takemoto, M. Neo and T. Nakamura, Fabrication of Bioactive Apatite Nuclei Precipitated Titanium by Using Electromagnetic Induction Heating, *Bioceram. Dev. Appl.*, **1**, D110122 (2011).
- [14] T. Yabutsuka, H. Mizuno and S. Takai, Fabrication of bioactive titanium and its alloys by combination of doubled sandblasting process and alkaline simulated body fluid treatment, *J. Ceram. Soc. Japan*, **127**, 669–677 (2019).
- [15] T. Yabutsuka, Y. Kidokoro and S. Takai, Improvement of Hydroxyapatite Formation Ability of Titanium-based Alloys by Combination of Acid Etching and Apatite Nuclei Precipitation, *IET Nanobiotechnol.*, **14**, 688–694 (2020).
- [16] N. Hashimoto, T. Yabutsuka and S. Takai, Development of Bioactive Zirconium-Tin Alloy by Combination of Micropores Formation and Apatite Nuclei Deposition, *IET Nanobiotechnol.*, **14**, 701–706 (2020).
- [17] T. Yabutsuka, R. Karashima, S. Takai and T. Yao, Effect of Doubled Sandblasting Process and Basic Simulated Body Fluid Treatment on Fabrication of Bioactive Stainless Steels, *Materials*, **11**, 1334 (2018).
- [18] T. Yabutsuka, H. Mizutani, S. Takai and T. Yao, Fabrication of Bioactive Co-Cr-Mo-W Alloy by Using Doubled Sandblasting Process and Apatite Nuclei Treatment, *Trans. Mat. Res. Soc. Japan*, **43**, 143–147 (2018).
- [19] H. Zamin, T. Yabutsuka, S. Takai and H. Sakaguchi, Role of Magnesium and the Effect of Surface Roughness on the Hydroxyapatite-Forming Ability of Zirconia Induced by Biomimetic Aqueous Solution Treatment, *Materials*, **13**, 3045 (2020).
- [20] T. Yabutsuka, K. Fukushima, T. Hiruta, S. Takai and T. Yao, Effect of pores formation process and oxygen plasma treatment to hydroxyapatite formation on bioactive PEEK prepared by incorporation of precursor of apatite, *Mater. Sci. Eng. C*, **81**, 349–358 (2017).
- [21] T. Yabutsuka, K. Fukushima, T. Hiruta, S. Takai and T. Yao, Fabrication of Bioactive Fiber-reinforced PEEK and MXD6 by Incorporation of Precursor of Apatite, *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater.*, **106**, 2254–2265 (2018).
- [22] T. Hiruta, T. Yabutsuka, K. Fukushima, S. Takai and T. Yao, Effective Procedure of Bioactivity Treatment to Bearing Grade PEEK by Incorporation of Apatite Nuclei, *Trans. Mat. Res. Soc. Japan*, **43**, 149–152 (2018).
- [23] C. Ishizaki, T. Yabutsuka and S. Takai, Development of Apatite Nuclei Precipitated Carbon Nanotube-Polyether Ether Ketone Composite with Biological and Electrical Properties, *Coatings*, **10**, 191 (2020).
- [24] K. Masamoto, S. Fujibayashi, T. Yabutsuka, T. Hiruta, B. Otsuki, Y. Okuzu, K. Goto, T. Shimizu, Y. Shimizu, C. Ishizaki, K. Fukushima, T. Kawai, M. Hayashi, K. Morizane, T. Kawata, M. Imamura, S. Matsuda, In vivo and in vitro bioactivity of a “precursor of apatite” treatment on polyetheretherketone, *Acta Biomater.*, **91**, 48–59 (2019).
- [25] T. Yabutsuka and S. Takai, Impartation of Hydroxyapatite Formation Ability to Ultra-high Molecular Weight Polyethylene by Deposition of Apatite Nuclei, *IET Nanobiotechnol.*, **14**, 673–679 (2020).
- [26] T. Yabutsuka, S. Takai, T. Yao, Bioactivity Treatment to Polylactic Acid Fabric Cloth and Foam by Precipitation of Apatite Nuclei., *ans. Mat. Res. Soc. Japan*, **43**, 139–142 (2018).

- [27] 成島尚之, 医療用金属材料の種類と特性, 未来型人工関節を目指して－その歴史から将来展望まで, 吉川秀樹, 中野貴由, 松岡厚子, 中島義雄編, 日本医学館, pp.163-169 (2013).
- [28] K. de Groot, R.G.T. Geesink, C.P.A.T. Klein and P. Serekian, Plasma sprayed coatings of hydroxylapatite, *J. Biomed. Mater. Res.*, **21**, 1375-1387 (1987).
- [29] W.R. Lacefield, Hydroxyapatite Coatings, in *An Introduction to Bioceramics, 2nd Edition*, edited by L.L. Hench, Imperial College Press, London, pp. 331-347 (2013).
- [30] T. Kokubo, F. Miyaji, H.-M. Kim and T. Nakamura, Spontaneous Formation of Bonelike Apatite Layer on Chemically Treated Titanium Metals, *J. Am. Ceram. Soc.*, **79**, 1127-1129 (1996).
- [31] H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo and T. Nakamura, Preparation of bioactive Ti and its alloys via simple chemical surface treatment, *J. Biomed. Mater. Res.*, **38**, 409-417 (1996).
- [32] T. Kokubo and S. Yamaguchi, Novel bioactive materials developed by simulated body fluid evaluation: Surface-modified Ti metal and its alloys, *Acta Biomater.*, **44**, 16-30 (2016).
- [33] S. Ban, Y. Iwaya, H. Kono and H. Sato, Surface modification of titanium by etching in concentrated sulfuric acid, *Dent. Mater.*, **22**, 1115-1120 (2006).
- [34] 塙隆夫, メタル摺動面, 人工股関節のバイオマテリアル 材料選択からデザインまで, 山本謙吾編, メジカルビュー社, pp. 48-55 (2017).
- [35] 山本玲子, 金属イオンの生体に対する毒性－細胞を中心に－, 金属, **72**, 20-28 (2002).
- [36] J.Y. Rho, R.B. Ashman and C.H. Turner, Young's modulus of trabecular and cortical bone material: Ultrasonic and microtensile measurements, *J. Biomech.*, **26**, 111-119 (1993).
- [37] 新家光雄, 弾性率制御を基軸とした高力学的生体適合化チタン合金, まてりあ, **52**, 219-228 (2013).
- [38] D.F. Williams, A. McNamara and R.M. Turner, Potential of polyetheretherketone (PEEK) and carbon-fibre-reinforced PEEK in medical applications, *J. Mater. Sci. Lett.*, **6**, 188-190 (1987).
- [39] T.W.G. Solomons and C.B. Fryhle, Reactions of Aromatic Compounds, *Organic Chemistry, 7th edition*, Wiley, New York, pp. 661-713 (2000).

(2021年（令和3年）1月8日受理)