

アパタイト核を用いた表面改質によるバイオ  
イナート材料への生体活性機能付与

薮塚 武史

京都大学 大学院エネルギー科学研究科  
連絡先 yabutsuka@energy.kyoto-u.ac.jp

## 1. はじめに

世界的に進行する高齢化に伴い、骨粗鬆症等による骨折や骨欠損の件数が増加している。また、先天的な骨形成不全の問題も依然として存在し、骨補填材の需要は今後ますます増加していくと考えられる。骨欠損部を補うための移植手術は主に以下の三種類に大別される。患者自身の骨を移植する「自家骨移植」、他者の骨を利用する「他家骨移植」、人工物で骨欠損部を補う「人工骨移植」である。自家骨移植は患者自身の骨を利用するため、移植後に元の骨と同化していく性質を備えており、現在最も有用な骨欠損の治療法であると言われている。しかし、患者自身の健全な部位から骨を切除するため、侵襲性が高いことに加え、骨欠損部が大きい場合には実施することができないという問題がある。また、他家骨移植は主として亡くなった人の骨を利用するため、感染症の懸念や倫理上の問題が存在する。このような観点から、侵襲性が低く、感染症の心配が少ない人工骨移植へ大きな期待が長年寄せられている。

## 2. 生体活性材料が骨と結合する機序

人工材料を生体内に埋入する場合、炎症反応やアレルギー反応が発現しないか等、物質の安全性を考慮することが必要不可欠である。しかし、材料が生体に対して安全な物質であっても、多くの物質は生体の異物に対する防御反応によって周辺組織から隔離されてしまうため、長期の使用においては骨との界面に緩みが生じ、患部への固定が妨げられてしまう。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 ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) の層を形成し、繊維組織が介在することなく骨と直接結合する。生体内における材料表面でのヒドロキシアパタイト層の形成は、小久保らによって提案された擬似体液 (Simulated body fluid; SBF) [1] 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を自発的に形成する。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[2]。

## 3. アパタイト核を用いた生体活性機能材料の設計指針

1970 年代初頭、Hench によって世界で初めて骨と結合するセラミックス (Bioglass®) [3] が発明されて以来、焼結ヒドロキシアパタイト[4]、結晶化ガラス A-W[5] 等、骨と結合する数種の生体活性セラミックスが開発され、実用化された。一方で、セラミックスよりも高い機械的強度を有する金属や、耐衝撃性に優れるポリマーへの生体活性付与が可能となれば、様々な力学的性質を有する多様なインプラント材料の開発が可能となり、材料工学のみならず臨床医学への大きな波及効果が期待される。

SBF にトリスヒドロキシメチルアミノメタン ( $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ ) 等の pH 調節剤を溶解して pH を上昇させると、リン酸カルシウムからなる微粒子（アパタイト核）が析出する。筆者らは、細孔を有する試験片の表面および細孔にアパタイト核を析出させることで、本来は骨と結合しないバイオイナー（生体不活性）な材料にヒドロキシアパタイトの形成能を付与できることを見出した（図 1）[6]。チタン合金[7]等の生体活性の発現に長期間を要する金属において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[8]、Co-Cr 合金[9]、イットリア安定化ジルコニア[10]等の骨と結合しないバイオイナーな材料に高い生体活性を付与することにも成功している。本稿では一例として、筆者が近年精力的に取り組んでいるジルコニウム合金[11]およびポリエーテルエーテルケトン (PEEK) [12,13]への生体活性付与について概説する。

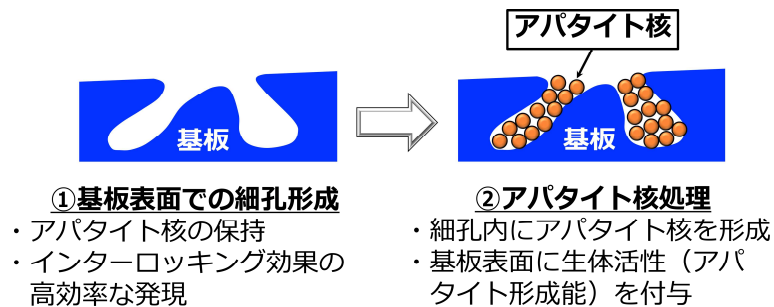


図 1 アパタイト核を用いた生体活性機能材料の作製フロー

#### 4. ジルコニウム合金の表面改質による生体活性機能付与

整形外科領域では、生体内埋め込み部材の大部分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、金属は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。

ジルコニウムはチタンと同族であり、チタンと同様に生体適合性に優れている。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。ジルコニウムの磁化率はチタンの磁化率の 1/3 程度と低く、MRI アーチファクトを抑制する次世代医療用金属として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に、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ジルコニウムを優先的に形成すると報告されており、オッセオインテグレーション（光学顕微鏡レベルで骨と密着する性質）を示さない[14]。そこで筆者らは、細孔を形成させたジルコニウム合金の細孔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[11]。

ここでは、汎用ジルコニウム合金の一種である Zr-Sn 合金への適用例を紹介する。はじめに、Zr-Sn 合金試験片表面に細孔を形成するため、Zr-Sn 合金の硫酸処理を行った。走査型電子顕微鏡 (SEM)、3D レーザ顕微鏡を用いて表面性状を分析したところ、硫酸処理の効果により試験片表面全体に細孔が形成され、表面粗さが顕著に増加されることがわかった。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、及び 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 合金試験片を反応溶液に浸漬し、温度を上昇させた。以上の操作を行うことで、硫酸処理により Zr-Sn 合金試験片表面および細孔にアパタイト核が析出して

ることがわかった (図 2 (a))。

得られた生体活性 Zr-Sn 合金試験片の体液類似環境下における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 1 日後の生体活性 Zr-Sn 合金試験片表面を SEM で観察したところ、SBF 中で形成されるヒドロキシアパタイトに特徴的な鱗片状結晶が Zr-Sn 合金試験片表面全体を被覆していることがわかった (図 2 (b))。この結果から、Zn-Sn 合金試験片表面近傍において SBF 浸漬後 1 日以内にヒドロキシアパタイトの形成が誘起されたことがわかった。以上のことから、硫酸処理により細孔を形成させたジルコニウム合金をアパタイト核処理することで、ジルコニウム合金にヒドロキシアパタイト形成能が付与されることがわかった。

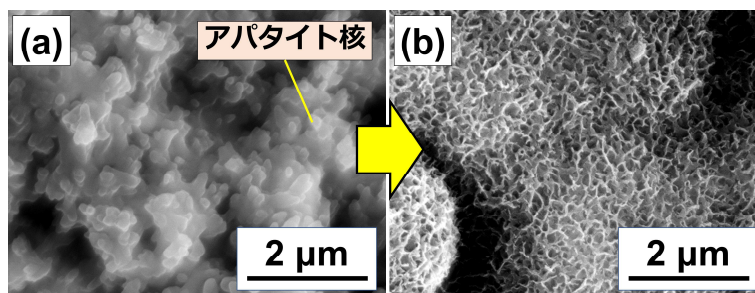


図 2 (a) アパタイト核による表面改質により得られた生体活性 Zr-Sn 合金試験片表面，ならびに(b) SBF 浸漬 1 日後における生体活性 Zr-Sn 合金試験片表面の SEM 写真

## 5. ポリエーテルエーテルケトンの表面改質による生体活性機能付与

PEEK は優れた材料特性を持つエンジニアリングプラスチックであり、広い温度範囲にわたり優れた引張強度、曲げ強度、耐疲労性、耐衝撃性、耐摩耗性、及び多くの薬品に対する耐性を持っている。また、PEEK は有機高分子材料であるため、成形加工性にも優れ、錆びることがない。骨に近い弾性率を有し、さらに金属に匹敵する比強度を持つ PEEK は、チタン等に代表される既存の生体用金属デバイス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椎体間スペーサーとして実用化されている。さらに近年では、歯科材料としての応用も検討されている。

しかし、PEEK は生体活性を持たないため、未処理の状態では骨と自発的に結合できない。そのため臨床で使用される PEEK 製椎体間スペーサーでは、周辺の骨組織との癒合の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、自家骨移植との併用を余儀なくされている。PEEK 自身に高い生体活性を付与することができれば、自家骨移植の併用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可能となる。そこで筆者らは、アパタイト核を用いた生体活性処理を PEEK にも適用し、細孔を形成させた PEEK の表面および細孔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[12,13]。

まず PEEK 試験片に細孔を形成するため、PEEK 試験片を室温で濃硫酸に浸漬し、試験片表面に細孔を形成した。細孔を形成した PEEK 試験片には、以下の方法により生体活性の付与が可能である。硫酸処理後の PEEK 試験片に酸素プラズマを照射して表面を親水化させた。その後、あらかじめ pH を上昇させた SBF に PEEK 試験片を浸漬して温度を上昇させ、試験片の表面および細孔にアパタイト核を形成させることで、PEEK 試験片に生体活性を付与した (図 3 (a))。

ジルコニウム合金のケースと同様に、得られた生体活性 PEEK の体液類似環境下における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ところ、SBF 中で形成されるヒドロキシアパタイトに特徴的な鱗片状結晶が試験片表面全体を被覆していることがわかった (図 3 (b))。この結果から、PEEK 試験片

の表面および細孔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の形成を誘起したと考えられる。また、PEEK のみならず、セラミックス繊維で母材を補強した PEEK もヒドロキシアパタイト形成能を示すことがわかった[13]。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の形成および骨結合能を調べた[15]。その結果、生体活性 PEEK 表面の骨インプラント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。

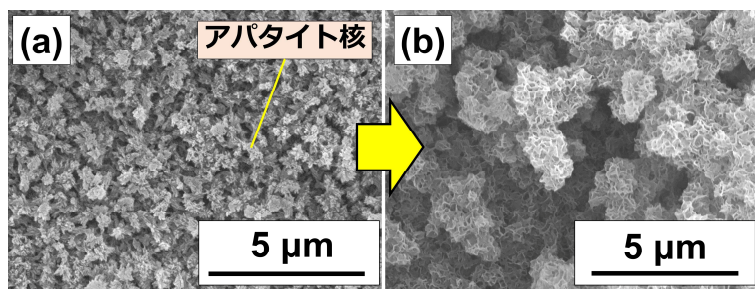


図 3 (a) アパタイト核による表面改質により得られた生体活性 PEEK 試験片表面，ならびに (b) SBF 浸漬 1 日後における生体活性 PEEK 試験片表面の SEM 写真

## 6. 今後の展望

本稿では、従来はバイオイナートな材料であったジルコニウム合金および PEEK への生体活性機能付与に関する研究について概説した。ヒドロキシアパタイトの自発的な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、セラミックス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、魅力的な力学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（16K16401, 19H02442）、イオン工学振興財団研究助成により遂行した。

## 【参考文献】

- [1] T. Kokubo, H. Takadama, *Biomaterials*, **27**, 2907-2915 (2007).
- [2] ISO 23317:2014, Implants for surgery — In vitro evaluation for apatite-forming ability of implant materials (2014).
- [3] L.L. Hench et al., *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **2**, 117-141 (1971).
- [4] M. Jarcho et al., *J. Bioeng.*, **1**, 79-92 (1977).
- [5] T. Kokubo et al., *Bull. Inst. Chem., Kyoto Univ.*, **60**, 260-268 (1982).
- [6] T. Yao, M. Hibino, T. Yabutsuka, *US Patent* 8512732 (2013), *JP Patent* 5252399 (2013).
- [7] T. Yabutsuka et al., *IET Nanobiotechnol.*, **14**, 688-694 (2020).
- [8] T. Yabutsuka et al., *Materials*, **11**, 1334 (2018).

- [9] T. Yabutsuka et al., *Trans. Mat. Res. Soc. Jpn.*, **43**, 143-147 (2018).
- [10] H. Zamin et al., *Materials*, **13**, 3045 (2020).
- [11] N. Hashimoto, T. Yabutsuka et al., *IET Nanobiotechnol.*, **14**, 701-706 (2020).
- [12] T. Yabutsuka et al., *Mater. Sci. Eng. C*, **81**, 349-358 (2017).
- [13] T. Yabutsuka et al., *J. Biomed. Mater. Res. B*, **106**, 2254-2265 (2018).
- [14] 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, 吉川秀樹ら編, 日本医学館, pp.163-169 (2013).
- [15] K. Masamoto, S. Fujibayashi, T. Yabutsuka et al., *Acta Biomater.*, **91**, 48-59 (2019).