

1 人工材料（無機）：生体活性材料機能

2

3 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

4 薮塚 武史

5 *Takeshi YABUTSUKA*

6

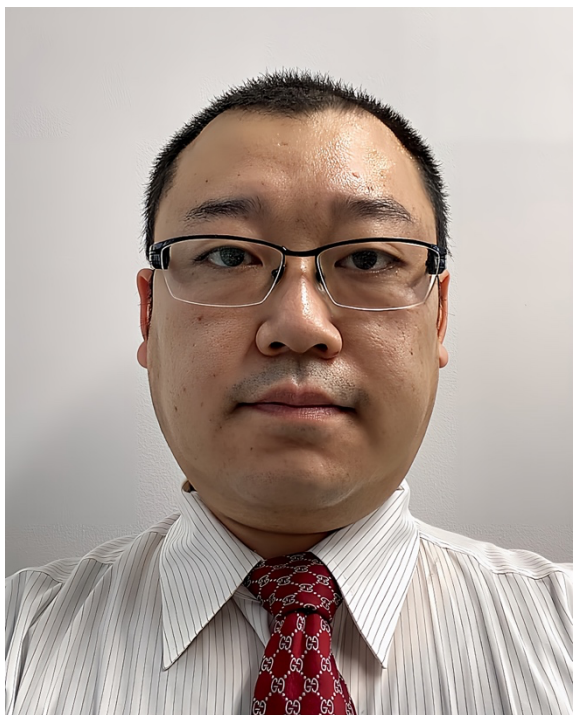
7 著者連絡先

8 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

9 （〒606-8501 京都市左京区吉田本町）

10 E-mail. yabutsuka.takeshi.5m@kyoto-u.ac.jp

11



12

13

1 セラミックス科学を基調とした硬組織修復材料開発の動向

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、先天的な骨の形成不全や、手術の際の骨欠損の問題も依然として存在し、硬組織修復材料の需要は今後ますます増加すると考えられる。

セラミックス系硬組織修復材料は、骨と結合せずに生体内で安定に存在する「生体不活性セラミックス」(アルミナ, 部分安定化ジルコニアなど), 骨と直接結合し一体化する「生体活性セラミックス」(Bioglass®, 焼結水酸アパタイトなど), 生体内で吸収されて骨と置換される「生体吸収性セラミックス」(β -リン酸三カルシウム, リン酸八カルシウムなど)に大きく分類される。

セラミックス科学を基調とした硬組織修復材料開発における近年の大きな変化の一つとして、これまで開発が進められてきた新規な生体吸収性セラミックスならびに有機-無機複合材料が、相次いで製品化に至っている点である。例えば、アパタイト-コラーゲン複合材料からなるスポンジ状人工骨¹⁾が2013年に整形外科向け製品として上市され、2019年には歯科口腔外科向けの製品も上市された。また、ケイ素含有炭酸カルシウムを添加した β -リン酸三カルシウム-ポリ乳酸複合材料²⁾は、綿形状の吸収性人工骨充填材として2015年に米国で製品化されたのち、日本市場向け製品が2021年に整形外科向けに上市され、2022年には口腔外科・形成外科向け製品が上市された。さらには、炭酸カルシウムをテンプレートとして合成された炭酸アパタイトの骨補填剤³⁾が歯科用インプラントとして国内初の適用を受け、2018年に上市された。近年では、リン酸八カルシウム-コラーゲン複合材料⁴⁾が歯科・口腔外科向けの骨再生誘導材として2022年に上市された。

大荷重負荷に耐える必要のある骨欠損部の修復については、現状でもチタン、チタン合金をはじめとする金属の貢献度が大きく、近年、生体活性セラミックスの開発の過程で培われてきた知見を基調とした、金属の骨結合能を向上させるための表面改質技術が製品化に至っている。例えば2016年には、銀を添加して抗菌性を高めた水酸アパタイトをステムに溶射した人工股関節⁵⁾が製造販売の承認取得に至っており、使用可能となった。2018年には、チタンの焼結多孔体にNaOH処理および加熱処理を施して生体活

性チタン酸塩の層を形成した脊椎固定スペーサー⁶⁾が薬事承認を取得し、2020 年より全国の医療施設で使用可能となった。さらに 2022 年には、レーザーによる 3D 積層造形により作製した下顎形状適合 3D 形状チタンプレートに、混酸加熱処理により生体活性チタニア層を形成した体内固定プレート⁷⁾が薬事承認を受け、上市された。

さらには、基材表面に生体活性セラミックス被膜を形成する材料設計ではなく、材料表面および内部での骨配向性を骨組織のコラーゲンとアパタイトの力学的な異方性に着目して制御し、骨癒合を獲得する 3D 造形チタン合金多孔体⁸⁾も、脊椎固定スペーサーとして 2021 年に上市された。

2 アパタイト核を用いた生体活性硬組織修復材料の機能設計

生体内での長期の使用に耐え、衝撃による脆性破壊を起こしにくい高い機械的強度を有し、なおかつ骨と早期に結合し一体化することのできる硬組織修復材料の重要性は極めて大きい。そのため、生体内で長期にわたり安定に存在できる高強度な生体不活性材料に高い骨結合能を付与する技術は、患者の QOL 向上に大きく貢献する重要度の高い基盤技術の一つとして位置づけられる。

高い機械的強度としなやかさが調和した、硬組織修復材料として理想的な力学特性と卓越した骨結合能を両立する生体活性材料機能の基盤技術として、筆者らは結晶性の極めて低いリン酸カルシウム微粒子（アパタイト核）を用いた各種生体不活性インプラント材料への生体活性付与技術の開発に、近年精力的に取り組んでいる。ヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度を有する擬似体液（simulated body fluid, SBF）⁹⁾もしくはこれに類似したリン酸カルシウムに対して過飽和な水溶液の pH を上昇させると、結晶性の極めて低いリン酸カルシウムの微粒子（アパタイト核）が析出する。そこで筆者らは、表面に微細孔を形成させた人工材料の表面および微細孔にアパタイト核を担持させることで（図 1）、Ti 合金¹⁰⁾、Zr 合金¹¹⁾等の、生体活性の発現に長期間を要する金属のアパタイト形成能を大幅に改善することのみならず、ステンレス鋼¹²⁾、Co-Cr 合金¹³⁾、イットリア安定化ジルコニア¹⁴⁾、ポリエーテルエーテルケトン（polyetheretherketone, PEEK）^{15)~17)}、超高分子量ポリエチレン¹⁸⁾等の骨と結合しない生体不活性な材料に高いアパタイト形成能を付与することにも成功している。本稿では、アパ

タイト核による表面改質を施した生体活性材料開発の例として、 PEEK への生体活性付与について概説する。

3 アパタイト核による表面改質を施した生体活性ポリエーテルエーテルケトンの開発

スーパーエンジニアリングプラスチックの一種である PEEK は、優れた機械的強度、骨に近い弾性率、耐衝撃性、耐腐食性、非磁性、X 線透過性の、理想的な硬組織修復材料に求められる左記の材料特性すべてを具備する非金属材料であり、現在では主に整形外科領域において脊椎固定スペーサーとして臨床応用されている。さらに歯科領域では Computer aided design/Computer aided manufacture (CAD/CAM) 技術との融合により歯冠修復に利用されており、2023 年には保険適用に至っている。また、PEEK を炭素繊維で補強した炭素繊維強化 PEEK (carbon fiber-reinforced PEEK, CFR-PEEK) はより高い機械的強度を有するため、高強度かつ軽量な全非金属高組織修復材料としての応用が期待される。

しかし PEEK は生体不活性な材料であり、骨と結合し一体化することができない。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, CFR-PEEK に適用し、微細孔を形成させた PEEK, CFR-PEEK の表面および微細孔にアパタイト核を担持し、PEEK, CFR-PEEK に高い生体活性を付与する研究を進めた^{15)~17)}。

まず、PEEK, CFR-PEEK 表面に細孔を形成するため、PEEK, CFR-PEEK を硫酸で処理し、材料表面全体にサブミクロンレベルの微細孔を形成した。次いで、硫酸処理後の PEEK, CFR-PEEK を酸素プラズマ処理により表面を親水化させたのち、PEEK, CFR-PEEK の微細孔および材料表面近傍にアパタイト核を析出させ、アパタイト核担持 PEEK を得た (図 2)。

得られたアパタイト核担持 PEEK, アパタイト核担持 CFR-PEEK の生体活性をスクリーニングするため、アパタイト形成能を SBF 浸漬試験により評価したところ、SBF 中で 1 日以内にアパタイトの鱗片状結晶による材料表面の被覆が認められ、高いアパタイト形成能が付与されたことが示された (図 3)。この結果は、アパタイト核を用いた表面改質が、これまで生体不活性であるとされてきた基材へのアパタイト形成能付与にきわめて有効であることを示しており、本手法が基材の種類選択性に富むことを示唆し

ている。

正本, 高岡らは, 筆者との共同研究により, 上述のアパタイト核担持 PEEK, アパタイト核担持 CFR-PEEK を日本白色家兎の脛骨に埋入し, 材料表面における骨結合能を調べた^{19),20)}。放射線学的評価, 組織学的評価, 力学試験の結果, アパタイト核担持インプラントは極めて良好な骨結合能を示すことがわかった(図 4)。この結果より, アパタイト核を用いた表面改質技術は, SBF 中でのアパタイト形成能の大幅な向上だけでなく, 生体内における骨結合能も大幅に向上させることが *in vivo* 実験で実証された。

4 おわりに

本稿では, 近年における生体関連セラミックス科学を基調とした硬組織修復材料開発の動向と, 筆者らのグループが取り組んでいるアパタイト核を用いた表面改質による生体活性材料機能の創製について概説した。本稿で紹介したアパタイト核を用いた表面改質は, 従来は魅力的な力学的性質を有しながら骨結合能に乏しく, 適用範囲が限定的であった各種材料に生体活性を付与することにより, 硬組織修復材料としての新たな展開をもたらすと考えられる。今後, 優れたアパタイト形成能を有するアパタイト核を様々なマテリアル機能と融合する技術をさらに発展させることで, 次世代型の新たな人工臓器材料設計に貢献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, 日本学術振興会科学研究費補助金(16K16401, 19H92442, 22H01791, 23K23059), 京都大学創立 125 周年記念事業「くすのき・125」, 生体医歯工学共同研究拠点, ゼロエミッションエネルギー研究拠点の支援により実施された。

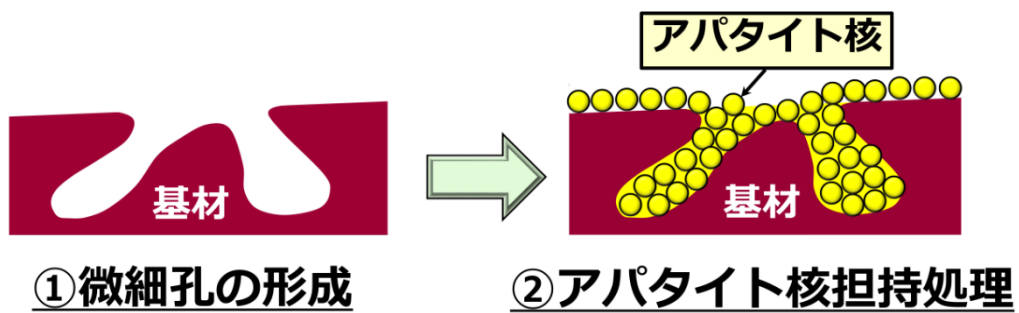
本稿の著者に規定された COI はない。

文 献

- 1) 菊池正紀: 複合体人工骨材料. 人工臓器 40: 81-3, 2011.
- 2) 春日敏宏, 西川靖俊: 人工材料(無機): 骨補填材. 人工臓器 45: 192-5, 2016

- 142 3) 石川邦夫：驚異の人工骨補填材：炭酸アパタイト．人工臓器 47: 189-95,
143 2018
- 144 4) 鈴木 治，井樋栄二：人工骨材料（リン酸ハカルシウム材料）．人工臓
145 器 51: 160-4, 2022
- 146 5) 河野俊介，馬渡正明，宮本比呂志，他：抗菌人工股関節「商標：AG-
147 PROTEX®」（製造販売元：京セラ株式会社）．人工臓器 46: 26-9, 2017
- 148 6) 藤林俊介，寺内俊太郎，田中孝明：生体活性チタン多孔体脊椎固定スペ
149 ーサーの開発と臨床応用．バイオマテリアル 41: 14-7, 2023
- 150 7) Le PTM, Shintani SA, Takadama H, et al: Bioactivation Treatment with Mixed
151 Acid and Heat on Titanium Implants Fabricated by Selective Laser Melting
152 Enhances Preosteoblast Cell Differentiation. *Nanomaterials* 11, 987, 2021.
- 153 8) 松垣あいら，中野貴由：配向化骨誘導型人工骨臓器研究の最前線．人工
154 臓器 50: 190-4, 2021
- 155 9) Kokubo T, Takadam H: How useful is SBF in predicting in vivo bone
156 bioactivity?. *Biomaterials* 27: 2907-15, 2006
- 157 10) Yabutsuka T, Kidokoro Y, Takai S: Improvement of hydroxyapatite formation
158 ability of titanium-based alloys by combination of acid etching and apatite
159 nuclei precipitation. *IET Nanobiotechnol* 14: 688-94, 2020
- 160 11) Wu Y, Takai S, Yabutsuka T. Development of Rapid Bioactivity-Expressed
161 Zr-50Ti Alloys by Surface Treatment with Modified Simulated Body Fluid.
162 *Int J Mol Sci* 14: 701, 2024
- 163 12) Yabutsuka T, Karashima R, Takai S, et al: Effect of Doubled Sandblasting
164 Process and Basic Simulated Body Fluid Treatment on Fabrication of
165 Bioactive Stainless Steels. *Materials* 11: 1334, 2018.
- 166 13) Yabutsuka T, Mizutani H, Takai S, et al: Fabrication of Bioactive Co-Cr-Mo-
167 W Alloy by Using Doubled Sandblasting Process and Apatite Nuclei
168 Treatment. *Trans Mat Res Soc Japan* 43: 143-7, 2018
- 169 14) Zamin H, Yabutsuka T, Takai S, et al: Role of Magnesium and the Effect of
170 Surface Roughness on the Hydroxyapatite-Forming Ability of Zirconia
171 Induced by Biomimetic Aqueous Solution Treatment. *Materials* 13: 3045, 2020
- 172 15) Yabutsuka T, Fukushima K, Hiruta T, et al: Effect of pores formation process
173 and oxygen plasma treatment to hydroxyapatite formation on bioactive PEEK

- prepared by incorporation of precursor of apatite. *Mater Sci Eng C* 81: 349-58, 2017
- 16) Yabutsuka T, Fukushima K, Hiruta T, et al: Fabrication of Bioactive Fiber-reinforced PEEK and MXD6 by Incorporation of Precursor of Apatite. *J Biomed Mater Res B* 106: 2254-65, 2018
- 17) Yamane Y, Yabutsuka T, Takaoka Y, et al: Surface Modification of Carbon Fiber-Polyetheretherketone Composite to Impart Bioactivity by Using Apatite Nuclei. *Materials* 14: 6691, 2021
- 18) Yabutsuka T, Takai S: Impartation of hydroxyapatite formation ability to ultra-high molecular weight polyethylene by deposition of apatite nuclei. *IET Nanobiotechnol* 14: 673-9, 2020
- 19) Masamoto K, Fujibayashi S, Yabutsuka T, et al: *Acta Biomater* 91: 48-59, 2019
- 20) Takaoka Y, Fujibayashi S, Yabutsuka T, et al: Synergistic effect of sulfonation followed by precipitation of amorphous calcium phosphate on the bone-bonding strength of carbon fiber reinforced polyetheretherketone. *Sci Rep* 13: 1443, 2023



- アパタイト核の保持
- インターロッキング効果による接着性の向上

- 微細孔および表面にアパタイト核を担持
- 材料表面近傍にアパタイト形成能を付与

生体活性・骨結合能の発現

192

193

194 図 1 アパタイト核を用いた表面改質による生体活性硬組織修復材料のマ

195 テリアルデザイン

196

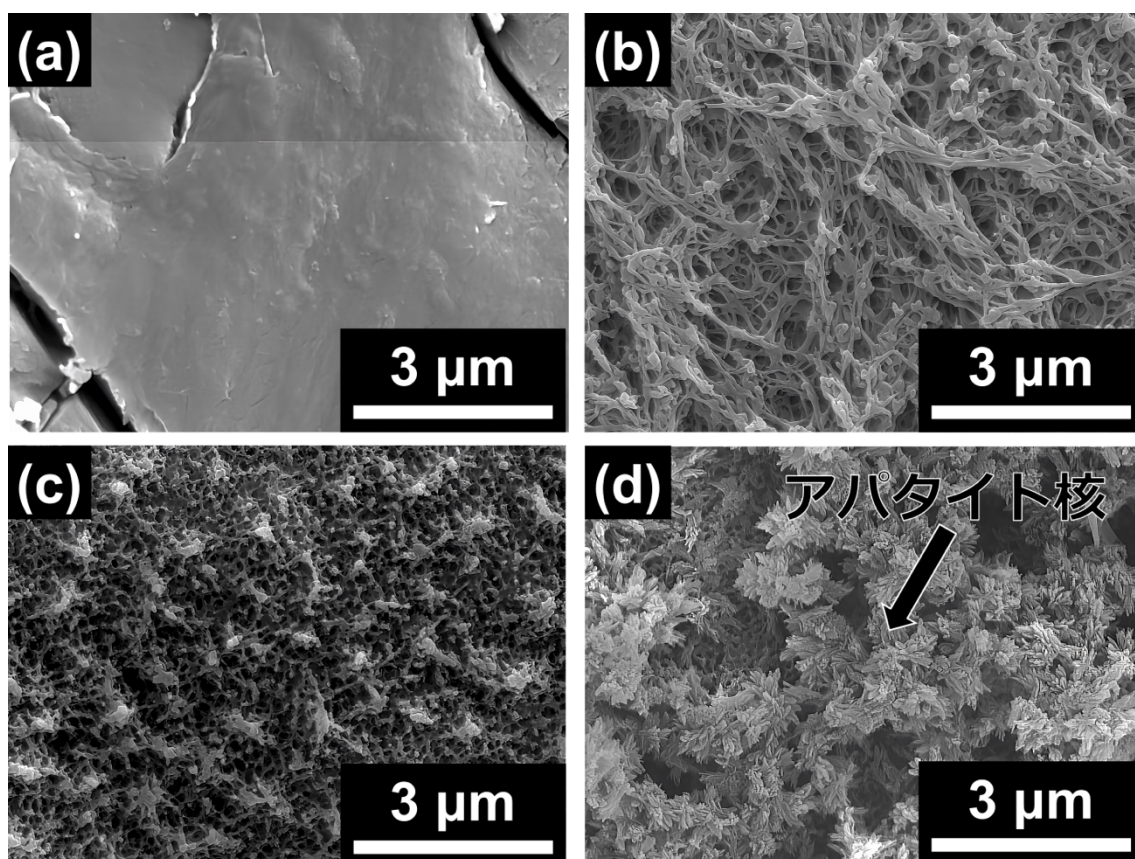
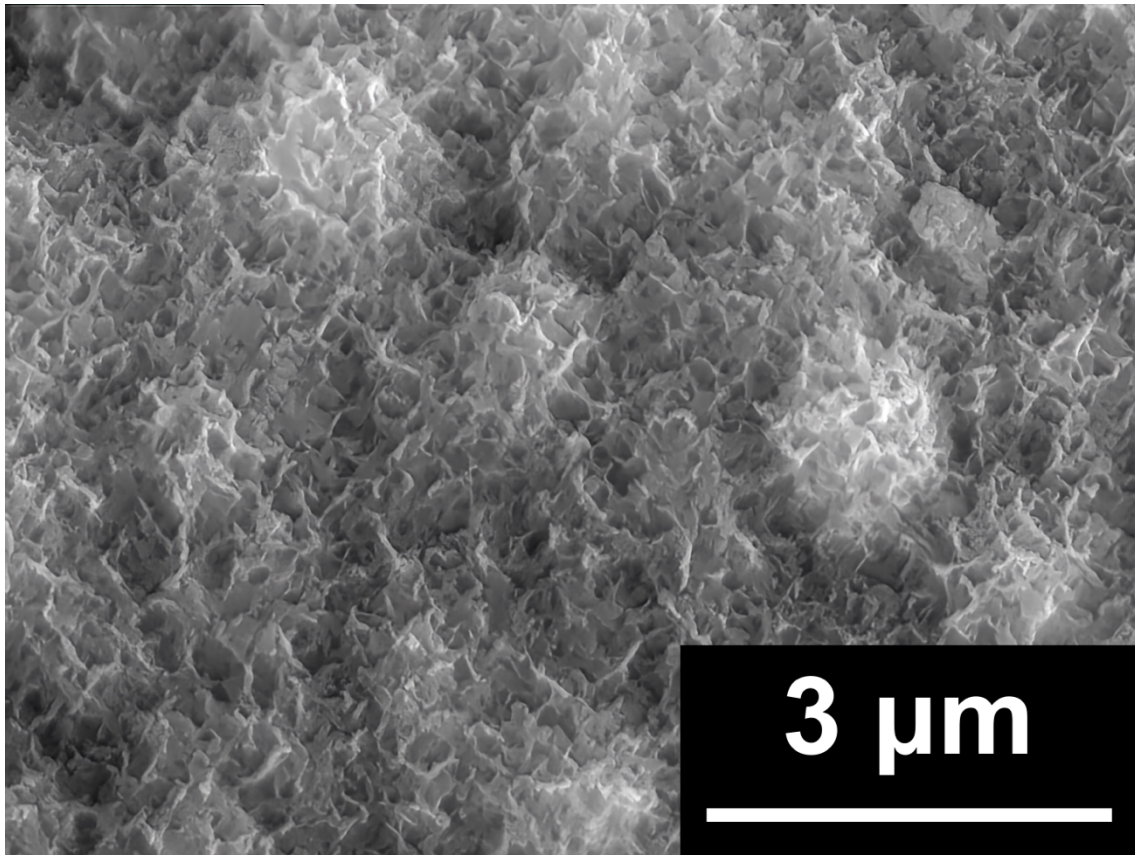


図 2 (a) 未処理, (b) 硫酸処理後, (c)酸素プラズマ処理後, (d) アパタイト核担持処理後における CFR-PEEK 表面の走査型電子顕微鏡写真。

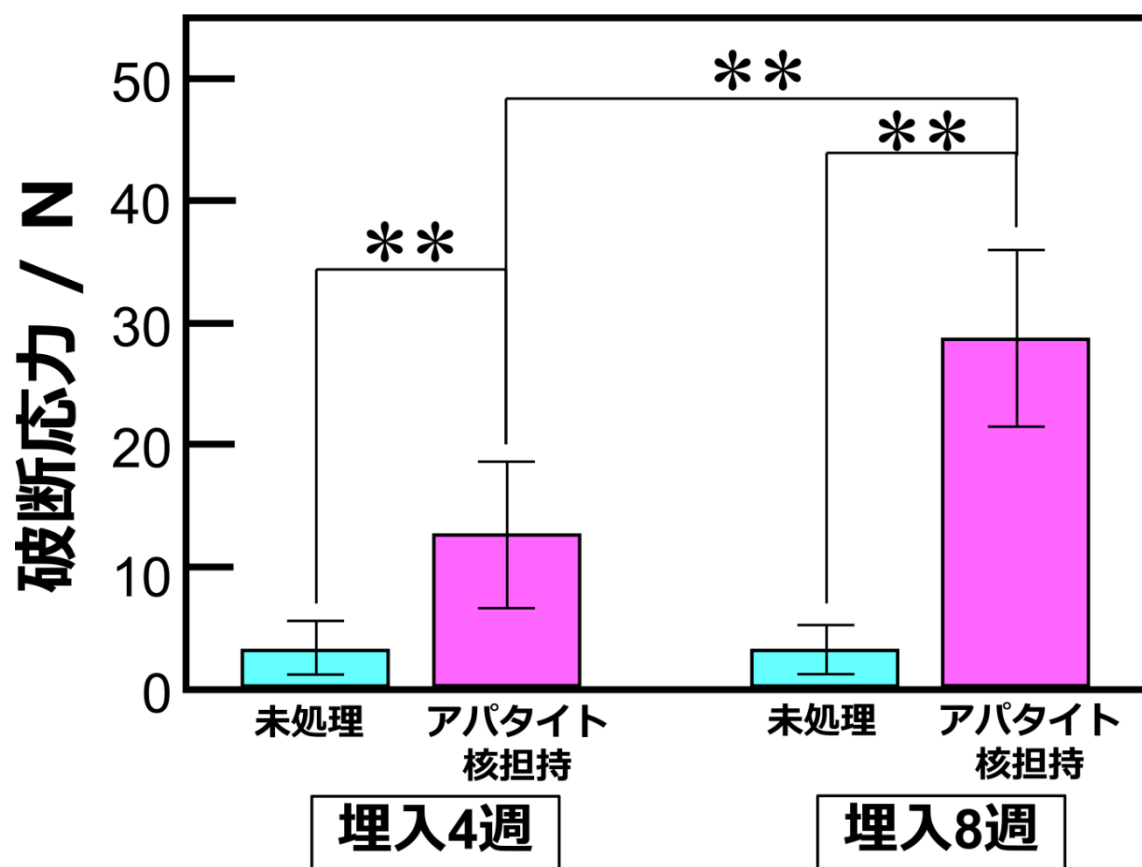


202

203

204 図3 SBF 浸漬 1 日後におけるアパタイト核担持 CFR-PEEK 表面の走査型
205 電子顕微鏡写真。

206



207

208

209 図4 未処理 CFR-PEEK およびアパタイト核担持 CFR-PEEK における、日
 210 本白色家兎脛骨埋入 4 週後および 8 週後に行った引き剥がし試験結果。材
 211 料-骨界面における接着性を評価。「**」は、Tukey 検定で $p < 0.01$ を示す。