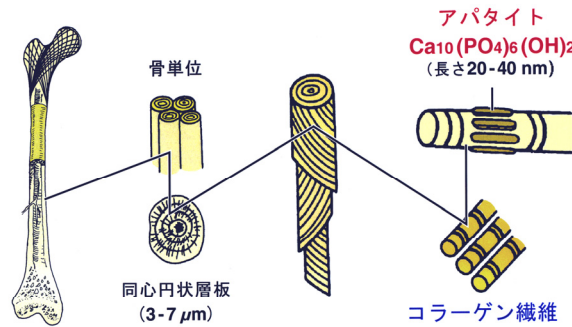


はじめに

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、**私たちの体液や海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？

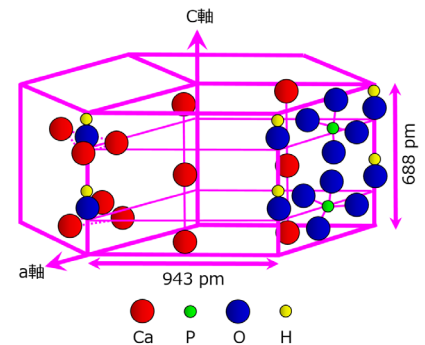
組成式： **$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$**

- ・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**

※ ギリシャ語で「**ανάτω** アパトー」= 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

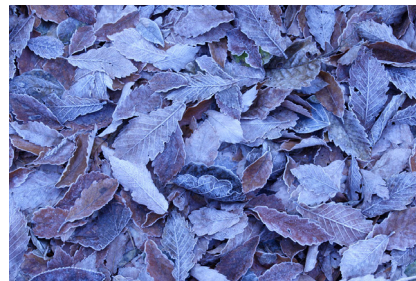
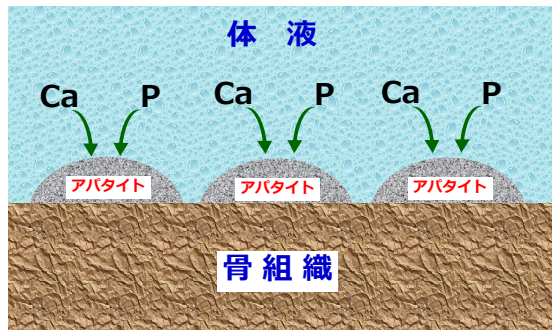


天然のアパタイト（緑）と石灰石（白）の混晶（ロンドン自然史博物館）



アパタイトの結晶構造

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



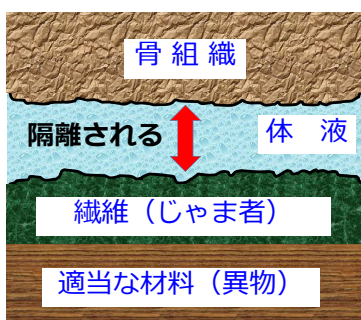
骨は水溶液から作られる

◎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。

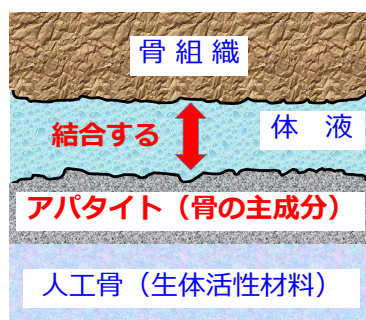
◎私たちのからだの体液には、アパタイトの成分であるカルシウム（Ca）やリン（P）などのミネラルがたっぷりと含まれています。骨の表面では、これらのミネラルが、まるで空気（= 体液）中の水分（= ミネラル）が葉っぱ（= 骨）の上に霜（= アパタイト）となって降りてくるかのように析出し、結晶化することで骨の主成分のアパタイトが作られています。つまり、**骨の大部分は私たちのからだの中に存在する「水溶液」から作られている**と言えるでしょう。

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

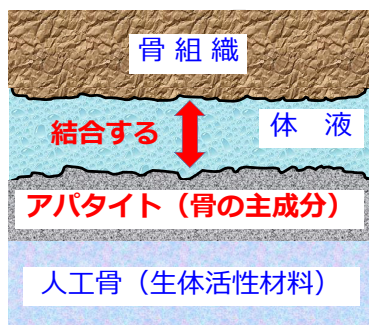


◎皆さんは、トゲが手に刺さってしまったとき、数日後にトゲが自然に抜けていた経験はありませんか？ 私たちのからだは、外からトゲのような異物が入ってくると、それを繊維で覆って周りの組織から隔離し、体の外へ排除しようとする性質を持っています。したがって、適当な材料を人工骨として使ってもからはこれを排除しようとし、骨と結合することはできません。

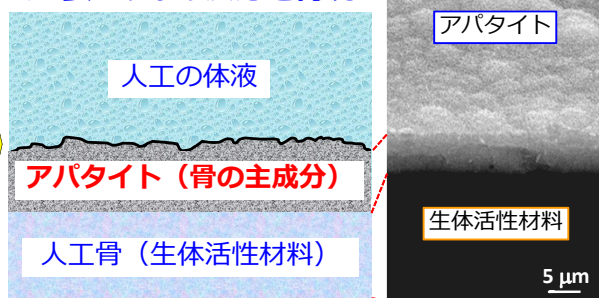
◎しかし、ある種の材料は、からだの中で**表面にアパタイトを作って自らを覆います**。アパタイトは骨の主成分ですから、からは材料を自分の仲間だと勘違いして排除せず、やがて**材料はアパタイトを糊のような役割にして骨と結合することができ**ます。このような性質を「**生体活性**」と言います。

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

生体内の反応



人工の体液を使って からだの中の反応を再現



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

T. Kokubo & H. Takadama, *Biomaterials*, 27, 2907 (2006).

◎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。

◎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。

骨の治療を目的とする生体活性人工骨材料の開発

超高齢社会の到来

骨粗しょう症や骨折等の疾患の増加

治療法

自分の骨の移植

- ・身体への負担が大きい
- ・欠損部が大きい時には行えない

他の人の骨の移植

- ・感染症の心配
- ・倫理上の問題

人工骨を用いた治療

- ・負担が少ない
- ・感染症の心配が少ない

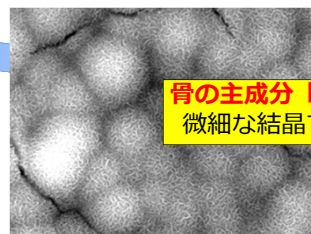
人工歯根

3Dプリンターで作った人工骨

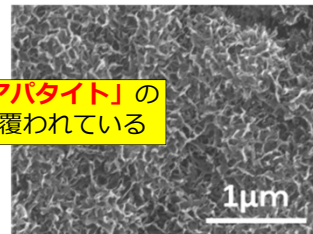


生体活性チタン合金
(強く、さびにくい)

生体活性PEEKプラスチック
(骨に近い硬さとしなやかさ)



骨の主成分「アパタイト」の
微細な結晶で覆われている



人工股関節

人工椎間板

◎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す。

◎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おり、開発を進めています。

骨と材料が自然に結合（セメントやネジが不要）

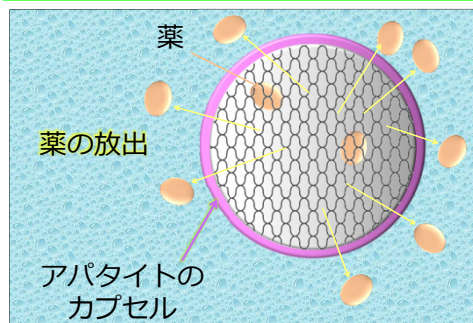
T. Yabutsuka et al., *Mater. Sci. Eng. C*, **81**, 349 (2017).

T. Yabutsuka et al., *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.*, in press.

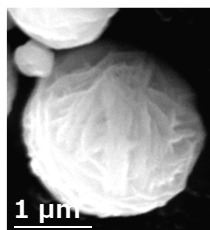
T. Yao, M. Hibino, T. Yabutsuka, *U.S. Patent 8512732* (2013), *Japanese Patent 5252399* (2013).

T. Yao & T. Yabutsuka, *Japanese Patent 6071895* (2017).

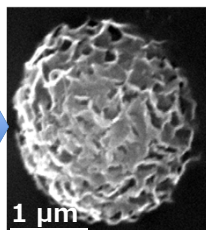
体内で薬の放出をコントロールするアパタイトカプセルの開発



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



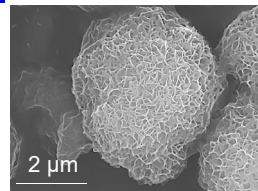
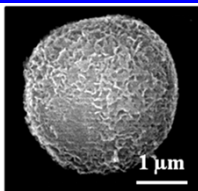
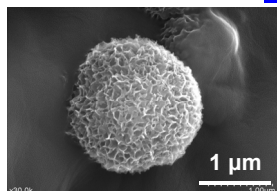
◎中空の微小球である**マイクロカプセル**は、内部に薬物などを包むことで、**ドラッグデリバリーシステム**用担体や抗菌材料などへの応用が期待されています。

◎当グループでは、**アパタイトでカプセルを作る**ことを試んでいます。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。

DNAを包んだ
アパタイトカプセル
(遺伝子治療)

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>

T. Yao, T. Yabutsuka, S. Yamane, Y. Shimada, *WO2012137967* (2012).