

Bi-weekly News E-Mail for

Ceramics Research Forum in Medicine, Biomimetics, and Biology

THE DIVISION

No. 12

February 15, 2001

Editor-in-Chief C. Ohtsuki, NAIST

Associate Editor S. Nakamura, Tokyo Medical Dental University

Editorial Staffs

M. Aizawa, Sophia University
S. Hayakawa, Okayama University
K. Ioku, Yamaguchi University
K. Ishikawa, Okayama University
M. Kawashita, Kyoto University
M. Kikuchi, NIRIM
T. Miyazaki, NAIST
M. Neo, Kyoto University

T. Ogawa, Asahi Optical Co., Ltd.
M. Ohgaki, Tokyo Medical Dental Univ.
K. Okada, NGK Spark Plug Co., Ltd.
N. Ozawa, Kyoto University
H. Takeuchi, Mitsubishi Materials Corp.
N. Tomita, Kyoto University
H. Unuma, Yamagata University

Contents

1 . MESSAGE & OPINION	3
「生体材料分野における用語の定義」 奈良先端科学技術大学院大学 大槻主税	
2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT	6
(A) 論文紹介	6
(1) F. Fazan <i>et al.</i> , <i>J. Mater. Sci.: Materials in Medicine</i> , 11 [12], 787-792 (2000). 「プラス マスペレー水酸アパタイトコーティングの溶解挙動」	6

- (2) M. J. Dalby *et al.*, *J. Mater. Sci.: Materials in Medicine*, **11** [12], 805-810 (2000). 「表面形態と HA フィラーの量が生体外において発達の第一段階にある骨芽細胞に与える影響」 6
- (3) P. Frayssinet *et al.*, *J. Mater. Sci.: Materials in Medicine*, **11** [12], 811-815 (2000). 「骨内または生体外で硬化させた自己硬化型リン酸カルシウムセメントに対する組織反応」 7
- (4) Y. -L. Chang *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **52** [2], (2000) p. 270. 「カルシウムとリン酸塩の供給は骨細胞のミネラル化を促進する：水酸アパタイト(HA)で向上した骨形成との関わり合い」 7
- (5) H. Gautier *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **52** [2], (2000) p. 308. 「インプラント可能なドラックデリバリーデバイスであるリン酸カルシウムで担持したバンコマイシンの安定性における静水圧加圧の影響」 8
3. ANNOUNCEMENT..... 10
- (1) The 14th International Symposium on Ceramics in Medicine (第 14 回医用セラミックス国際会議) のご案内 10
- (2) Composites at Lake Louise – 2001 A Composites Odyssey. Oct. 28 – Nov. 3, 2001 (URL <http://composites-lake-louise.mcmaster.ca/>) 11

1 . MESSAGE & OPINION

「生体材料分野における用語の定義」

奈良先端科学技術大学院大学

大槻主税

<http://mswebs.aist-nara.ac.jp/LABs/tanihara/ohtsuki/>

”The Division”の読者は、材料と生体との関連に興味を持つ方々で、その専門は様々です。材料学や医学、歯学、生化学の専門家が集う学際領域です。それぞれの立場や専門分野の違いで言葉や情報の共有の難しいところがあります。生体材料分野における用語の定義を調べる機会がありました。話題作りになればと思い、ご紹介いたします。

生体材料分野は材料と医学に携わる研究者、開発者、臨床医が、それぞれの立場から独自の異なる見解を持っている場合が多く見られます。学会として用語の定義に Consensus を確立するために、欧州バイオマテリアル学会は 1986 年に Consensus Conference を開催しました。その会議内容は 1 冊の本として報告されました¹⁾。さらに欧州バイオマテリアル学会は、1991 年に第 2 回会議を開催して内容の見直しを行いました²⁾。これらの会議での意見を以下にまとめました。未だ明確には定義ができない用語や、研究の進展に伴い新たに用いられ始めた用語も多くあります。慣習として用いられている語も多くあります。それらを含めて、Williams は生体材料分野における用語を辞書としてまとめています³⁾。

(1) Definitions with consensus (総意を得た定義)

- Artificial organ (人工臓器)
「生体の臓器の一つの機能を一部または全て代替する医用装置」 (第 1 回会議)
- Bioactive material (生体活性材料)
「生物学的活性を誘引または調節するために設計された生体材料」 (第 2 回会議)
- Bioadhesion
「細胞もしくは組織の材料表面への付着」 (第 1 回会議)
- Bioattachement
「機械的なかみ合わせを含めた、材料の表面への細胞もしくは組織の固着」
- Biocompatibility (生体適合性)
「特定の応用において、適切な宿主応答 (host response) で働く材料の能力」 (第 1 回会議)
- Biodegradation (生分解)
「生体系によって成立する材料の崩壊」 (第 2 回)
- Biomaterial (生体材料)

「身体の組織，臓器または機能を，評価，処理，増加または置換するために生体系に接する材料」（第2回会議）

- **Bioprosthesis**
「生きていないか処理されたドナー組織で一部もしくは全部が構成されている埋入可能な人工補綴物」（第1回会議）
- **Bone bonding**
「インプラントと骨マトリックスの間における理化学的な過程の連続状態の確立」（第2回）
- **Host response**
「材料の存在に対する生体系の反応」（第1回会議）
- **Hybrid artificial organ**（ハイブリッド人工臓器）
「生きている細胞と一つまたはそれ以上の生体材料の組み合わせで出来ている人工臓器」（第1回会議）
- **Implant**（インプラント，埋入材）
「上皮よりも下に一部もしくは全部が埋め込まれ，生体内に置かれることを意図して，一つまたはそれ以上の生体材料で作られた医療器具」（第1回会議）
- **Inherent thrombogenicity**
「材料表面によって制御される血栓形成」（第2回会議）
- **Medical device**
「ヒトの病気やその他の状態の診断，または病気の治癒や鎮静，処置，予防に用いられるための器具，機械，装置，装置，考案品，生体外薬品，その他の同様または関連した物品で，いかなる部品や部分，付属品をも含む」（第1回会議）
- **Prosthesis**（人工補綴物）
「身体の肢，臓器または組織を置き換える用具」（第1回会議）

(2) Provisional definitions（仮の定義）

- **Bioresorption**（生体吸収）
「生理学的環境下で細胞の活動もしくは材料の溶解で除去される過程」（第1回会議）
- **Graft**（移植片）
「受容部分の再建のために，ドナー部分から受容部分に移される生きている組織の一部または生きている細胞の集まり」（第1回会議）
Autograft（自家移植片）：受容する個体を源として得られた移植片。ドナーと受容者が同一。
Allograft（同種移植片）：受容者と同じ種の他の個体から得た移植片。
Xenograft（異種移植片）：受容者と異なる種の個体から得た移植片。
- **Percutaneous device**（経皮デバイス）
「皮膚を通る医療用具で，かなり長時間にわたりその場に留まるもの」（第1回会議）

議)

- Per mucosal device
「粘膜表面を通る医療用具で、かなり長時間にわたりその場に留まるもの」(第1回会議)
- Transplant (移植組織)
「受容部分の再建を目的として提供者から受容者へ移される、臓器のように完全な構造物」(第1回会議)

(3) Definitions without consensus (総意のない定義)

- Foreign body reaction (異物反応)
「外来の材料の存在によって引き起こされる通常組織作用の変化」(第1回会議)

(4) Terms to be deprecated (反対が唱えられた用語)

- Antithrombogenic
- Bioceramic
Biometalと同じく、生きているセラミックという意味を含んでしまい、客観的な定義ができない。
「Ceramic biomaterial」が適当である。
- Biometal
「Metallic biomaterial」が適当である。
- Biopolymer
生物が作る高分子の意味になるので、生体材料分野の用語としては「Polymeric biomaterial」が適当である。
- Biocompatible
形容詞として、「生体適合性」を用いるのは誤り。生体適合性 (Biocompatibility) の定義は、適用と条件が材料の使用に適していること要求していて、普遍的に明らかに生体適合性 (Biocompatible) である材料はない。
- Bioinert
- Biological performance
「Biocompatibility」が適当である。

参考文献

- 1) "Definition in Biomaterials", Ed. by D. F. Williams, Elsevier, Amsterdam (1987) pp. 66-71.
- 2) D. F. Williams, J. Black and P. J. Doherty, "Biomaterial-Tissue Interfaces", Ed. by P. J. Doherty, R. L. Williams, D. F. Williams and A. J. C. Lee, Elsevier, Amsterdam (1992) pp. 525-533.
- 3) D. F. Williams, "The Williams Dictionary of Biomaterials", Liverpool University Press (1999).

2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT

(A) 論文紹介

- (1) F. Fazan *et al.*, J. Mater. Sci.: Materials in Medicine, **11** [12], 787-792 (2000). 「プラズマプレー水酸アパタイトコーティングの溶解挙動」

F. Fazan and P. M. Marquis, J. Mater. Sci.: Materials in Medicine, **11** [12], 787-792 (2000).
“Dissolution behavior of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings”

「プラズマプレー水酸アパタイトコーティングの溶解挙動」

プラズマプレーした水酸アパタイトコーティング層の長期安定性は、生体内環境下におけるコーティング層の溶解挙動に影響を受ける。プラズマプレーでは、複数の相が形成される。本研究では、この相のバランスが、二回蒸留イオン交換水、及びトリス緩衝溶液中でのコーティング層の *in vitro* 溶解挙動に与える影響について、重点的に取り扱われている。二回蒸留イオン交換水の pH 変化はモニターされ、トリス緩衝溶液の pH は、温度 37°C、5% CO₂ 雰囲気下で 7.25 に維持された。溶出したリン酸、及びカルシウムイオン濃度は、UV-可視分光器、及び原子吸光分光器によってそれぞれ測定された。結晶及び表面形状の変化についても調べられた。結果によれば、コーティング層の溶解挙動は、複数のファクターにより影響を受ける。リン酸イオンの溶出速度は、イオン交換水に比べ、トリス緩衝溶液の場合に大きく増加した。この結果は、電解質成分の存在が、コーティング層の溶解挙動に影響を与えることを示している。トリス緩衝溶液の Ca/P 比は約 3 であった。コーティング層の結晶性が高くなると、溶解速度は減少し、それによってリン酸イオンの溶出量も減少した。結晶化度が高いほど、*in vitro* でのコーティング層の安定性は高かった。

- (2) M. J. Dalby *et al.*, J. Mater. Sci.: Materials in Medicine, **11** [12], 805-810 (2000). 「表面形態と HA フィラーの量が生体外において発達の第一段階にある骨芽細胞に与える影響」

M. J. Dalby, L. Di Silvio, G. W. Davies and W. Bonfield, J. Mater. Sci.: Materials in Medicine, **11** [12], 805-810 (2000).

“Surface topography and HA filler volume effect on primary human osteoblasts *in vitro*”

「表面形態と HA フィラーの量が生体外において発達の第一段階にある骨芽細胞に与える影響」

本研究では、皮質骨と類似した性質を有する材料である HAPEX の表面形態の影響に関して生体外で研究した。この材料によって引き起こされる骨応答の好適な刺激は材料中のハイドロキシアパタイト (HA) の量を材料の力学的性質の点で妥協することなく最適化することに依存している。本研究では、材料の表面形態が細胞の接着とそれに引き続く増殖に関連した振る舞いに与える影響について先ず調べた。試験材料を作製するために、異なった割合 (20vol.%及び 40vol.%) で HA を高密度ポリ

エチレン (HDPE) に加えた。HAPEX 上の細胞の形態、及び加工条件の異なる材料表面の特徴を走査型電子顕微鏡と共焦点レーザー顕微鏡で調べた。材料上での細胞増殖を評価するために細胞の DNA と三重水素化されたチミジンの量を測定した。材料表面の形態は細胞の付着及び増殖に大きな影響を与えることが分かった。表面形態の制御された、40vol.% HA / HDPE 複合体は 20vol.% HA / HDPE 複合体に比べ生物学的により好ましい反応をもたらした。

(3) P. Frayssinet *et al.*, J. Mater. Sci.: Materials in Medicine, **11** [12], 811-815 (2000).

「骨内または生体外で硬化させた自己硬化型リン酸カルシウムセメントに対する組織反応」

P. Frayssinet, M. Roudier, A. Lerch, J. L. Ceolin, E. Deprés and N. Rouquet, J. Mater. Sci.: Materials in Medicine, **11** [12], 811-815 (2000).

“Tissue reaction against a self-setting calcium phosphate cement set in bone or outside the organism”

「骨内または生体外で硬化させた自己硬化型リン酸カルシウムセメントに対する組織反応」

リン酸カルシウムセメントは、骨組織に埋入したとき、その場で硬化することができる。DCPD からなるリン酸カルシウムセメントを、骨内で硬化させた場合と、あらかじめ硬化させたものを埋入した場合に起こる組織反応を評価した。試料をウサギの関節丘に埋入し、8 週および 16 週後に組織学的に調べた。対応する骨の表面、インプラント周辺の線維性被膜およびインプラントの切断面を調べた。硬化させたものを埋入した場合の方が、ペースト状で埋入した場合よりも良さそうであった。埋入期間にかかわらず、硬化させてから埋入したものの方により多くの骨が接触し、さらに硬化させてから埋入したものの方がその分解もかなりゆっくりであった。結論として、生体環境下における硬化中に起こる物理化学的な反応により、セメントに対する異物反応が大きくなる。

(4) Y. -L. Chang *et al.*, J. Biomed. Mater. Res., **52** [2], (2000) p. 270. 「カルシウムとリン酸塩の供給は骨細胞のミネラル化を促進する：水酸アパタイト(HA)で向上した骨形成との関わり合い」

Y. -L. Chang, C. M. Stanford and J. C. Keller, J. Biomed. Mater. Res., **52** [2], (2000) p. 270. “Calcium and Phosphate Supplementation Promotes bone cell mineralization: Implications for hydroxyapatite (HA) - enhanced bone formation”

「カルシウムとリン酸塩の供給は骨細胞のミネラル化を促進する：水酸アパタイト(HA)で向上した骨形成との関わり合い」

有機リン酸塩、特にβ-グリセロリン酸塩(β-GP)は細胞培養系においてミネラル化

シオンを誘導するために利用されている。それはアルカリフォスファターゼにより加水分解されると無機リン酸塩(Pi)の原料として作用する。本研究では、ラット骨芽細胞様細胞培養系のミネラルリゼーションにおける種々の物質代謝の阻害剤の影響とともに、供給するカルシウムやリン酸塩の影響を検討した。ミネラルリゼーションは 1.8 mM の Ca^{2+} および 5 mM の β -GP あるいは Pi の供給によって誘導された。in vitro でのミネラルリゼーションに関連するミネラルの析出は SEM および TEM により明らかにされた。レバミゾール(10-100 μM)はアルカリフォスファターゼ活性を阻害し、効果的にミネラルの生成を減少させた。アクチノマイシン(500 ng/mL)およびシクロヘキシミド(50 $\mu\text{g/mL}$)もそれぞれ RNA 合成および DNA 合成をブロックすることによりミネラルの析出を減少させた。レバミゾールおよび β -GP は DNA 合成に影響を与えるように思われなかった。自発的なリン酸カルシウムの析出は細胞のないカルシウムおよびリン酸塩を供給した培養培地においては検出されなかった。その知見はカルシウムとリン酸塩の増加した濃度が in vitro でのミネラルリゼーションに重要であることを示唆している。さらに、ミネラルリゼーションのプロセスは自発的なリン酸カルシウムミネラルの析出よりも生物学的なイベントに関連している。水酸アパタイト(HA)をコートしたインプラント材の劣化に関して、これらの結果は HA が同様なメカニズムで骨形成を向上していることを指示するものである。

- (5) H. Gautier *et al.*, J. Biomed. Mater. Res., **52** [2], (2000) p. 308. 「インプラント可能なドラッグデリバリーデバイスであるリン酸カルシウムで担持したバンコマイシンの安定性における静水圧加圧の影響」

H. Gautier, J. Caillon, A. M. Le Ray, G. Daculsi and C Merle, J. Biomed. Mater. Res., **52** [2], (2000) p. 308

“Influence of Isostatic compression on the stability of vancomycin loaded with a calcium phosphate - implantable drug delivery device”

「インプラント可能なドラッグデリバリーデバイスであるリン酸カルシウムで担持したバンコマイシンの安定性における静水圧加圧の影響」

骨関節の傷害や補綴物のインプラント後における微生物の感染を防ぐことは重要である。抗生物質の非経口的な投与の二者択一的な選択として、抗生物質を担持させたバイオマテリアルは高濃度を許容し、組織毒性を示さず in situ で利用できる。静水圧加圧による 2 相リン酸カルシウム(BCP)-バンコマイシン顆粒の生成がドラッグデリバリーデバイスを調製するのに利用されているが、バンコマイシンの安定性を明らかにすることは必要である。本研究では、バンコマイシンは 100, 140 および 200 MPa での静水圧加圧によって BCP 粉体と結合させ、回転式パドルシステムで 24 h 抽出あるいは放出させた。バンコマイシンのアッセイは分光光度法と微生物学的な

方法により行なった。その結果はマテリアルと結合したすべてのバンコマイシンが抽出した後も劣化を示さずに回復することを示している。このため、バンコマイシンは 100, 140 および 200 MPa の静水圧加圧下での適用後でも変性しなかった。3つの圧力下で加圧した顆粒から放出したバンコマイシンに関する結果は、アッセイは微生物学的あるいは分光学的に行なわれたいずれにおいても有意差はなく、2つの方法間で良い相関を示した。高圧を含むこのプロセスは成分変性のない治療に役立つ薬剤を担持させたドラックデリバリーデバイスを開発する優れた方法であると思われる。

3 . ANNOUNCEMENT

(1) The 14th International Symposium on Ceramics in Medicine (第 14 回医用セラミックス国際会議) のご案内

The 14th International Symposium on Ceramics in Medicine (Bioceramics 14) の開催場所と日時, ならびにアブストラクト締切日について情報が入りましたので, お知らせ致します。

このシンポジウムは, セラミックスの合成と物性を専門とする材料研究者と新しい治療法を求める医学者が一同に会し, セラミックスの医療への可能性を探ろうとするものであり, 毎年行われています。

アブストラクトの体裁や送り先等の詳細につきましては, 未だ情報を得ておりません。来週あたりには, この会議のホームページを開設するとのことです。

最新情報が入り次第,
生体関連セラミックス・メーリングリストならびにニュースレター "The Division"
(URL: http://sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp/bioceramics/ML/ML_index-j.html)

日本セラミックス協会生体関連材料部会ホームページ

(URL: http://www.ceramic.or.jp/~bseitai/index_j.html)

日本バイオマテリアル学会ホームページ

(URL: <http://wwwsoc.nacsis.ac.jp/jsbm/index.html>)

にてお知らせ致します。

アブストラクト締切日まで期間が少なくなっております。お知り合いの方々にも是非お知らせ下さい。

The 14th International Symposium on Ceramics in Medicine (Bioceramics 14)

日時： 2001 年 11 月 14 日 (水) ~17 日 (土)

場所： Hilton Hotel, Palm Springs, California, USA

(アメリカ, カリフォルニア州パームスプリングス)

実行委員長： Professor I. C. Clarke

アブストラクト締切日： 2001 年 3 月 26 日 (月)

キーワード： Bioactive Glass Ceramics
Calcium Phosphate Preparation, Properties, Coatings
Calcium Phosphate Cements
Composite Ceramics
Cellular Response to Ceramics
Tissue Response to Ceramics
Tissue Engineering
Dental Ceramics
Orthopaedic Ceramics
Medical Applications of Ceramics

第 13 回会議の参加報告記（無機材研，末次氏）は，
http://sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp/bioceramics/ML/Meeting_report.html
にてご覧頂けます。

- (2) Composites at Lake Louise – 2001 A Composites Odyssey. Oct. 28 – Nov. 3, 2001
(URL <http://composites-lake-louise.mcmaster.ca/>)

CONFERENCE PHILOSOPHY

Composites are composite. Gathering scientists from all walks of composites in the sweep of the Rockies,, recognizes that the everyday to some is a hurdle to others. *Discussion can ease concern.* P.S. Nicholson

詳細：<http://composites-lake-louise.mcmaster.ca/index.html>