

Bi-weekly News E-Mail for

Ceramics Research Forum in Medicine, Biomimetics, and Biology

THE DIVISION

No. 17

May 1, 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 . REPORT 3

 【参加報告】 第2回国際ハイドロキシアパタイト会議
 (2nd International Conference on Hydroxyapatite and Related Products)

旭光学工業株式会社
小川哲朗

2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT 5

 (A) 論文紹介 5

(1) W.M. Mousa <i>et al.</i> , <i>Biomaterials</i> , 21 , 2137-2146 (2000). 「PMMA 系生体活性骨セメントの生物学的及び力学的性質」	5
(2) E. Ural <i>et al.</i> , <i>Biomaterials</i> , 21 , 2147-2154 (2000). 「D,L 乳酸とε-カプロラクトン共重合体－水酸アパタイト複合体」	5
(3) L.-D. Piveteau <i>et al.</i> , <i>Biomaterials</i> , 21 , 2193-2201 (2000). 「金属インプラントへの応用のためのゾルーゲル法で作製したリン酸カルシウム含有二酸化チタンの機械的接着の評価」	6
(4) S. Fennouh <i>et al.</i> , <i>J. Sol-Gel Sci. Tech.</i> , 19 , 647-649 (2000). 「大腸菌のゾルーゲル取り込み」	6
(5) T. Yabuta <i>et al.</i> , <i>J. Sol-Gel Sci. Tech.</i> , 19 , 745-748 (2000). 「γ-メタクリロキシプロピルトリメトキシシランを用いた生体活性な有機－無機ハイブリッド材料の合成」...	7
3. ANNOUNCEMENT	8
(1) The 14th International Symposium on Ceramics in Medicine (第 14 回医用セラミックス国際会議) (URL http://www.bioceramics14.com/)	8
(2) 第 23 回日本バイオマテリアル学会大会 (URL http://sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp/JSB2001/yotei.html)	9
(3) 5 th Asian Symposium on Biomedical Materials, December 9-12, 2001 (URL http://ihome.ust.hk/~asbm5/)	9
(4) Composites at Lake Louise – 2001 A Composites Odyssey. Oct. 28 – Nov. 3, 2001 (URL http://composites-lake-louise.mcmaster.ca/)	10

1. REPORT

【参加報告】 第2回国際ハイドロキシアパタイト会議 (2nd International Conference on Hydroxyapatite and Related Products)

旭光学工業株式会社
小川哲朗

2001年3月6日から8日まで米国カリフォルニア州サンフランシスコにおいて、第2回国際ハイドロキシアパタイト会議(2nd International Conference on Hydroxyapatite and Related Products)が開催された。講演数は20件、参加者は10カ国から約60名で前回(1999年リヨン)と同様小規模な会議であったが、アパタイトのメーカー、ユーザーである企業と大学の研究者の間で、アパタイトの吸着特性とバイオ医薬品の分離・精製プロセスへの応用を中心に活発な討論がなされた。「ハイドロキシアパタイトの構造と物理化学的特性」のセッションでは低結晶性やナノ結晶アパタイトの溶解特性、b-FGFなどの成長因子吸着特性、表面修飾による吸着特性制御、ウラン、プルトニウム、鉛、カドミニウムなど汚染土壤中の微量金属、放射性元素の大規模吸着除去実験、パーフェュージョン構造を持つアパタイトのタンパク吸着特性などの報告があった。「ハイドロキシアパタイトによるプラスミドDNAおよびウイルスの精製」のセッションでは遺伝子治療用ワクチングレードのプラスミドDNAとRNAの分離、感染性を持ったウイルス粒子の分離、フォスフォセリンの吸着、流動層型カラムや連続カラム法によるプラスミドDNAの精製の実例に関する報告があった。

「ハイドロキシアパタイトによる抗体等タンパク質の精製」のセッションでは、単一分子であるモノクローナル抗体の更なる分離、医薬品のスクリーニング、構造解析用結晶タンパクの精製、イオン交換、疎水クロマト、分子ふるいなど他の吸着剤に対する優位性研究、タンパク負荷量とカラム寿命、プラント由来金属イオンの吸着の影響など医薬品製造の現場で得られた貴重な結果の開示があった。「ハイドロキシアパタイトの新規用途」のセッションでは、アパタイトを用いた経皮薬物送達システム、ウイルス抗原をコートしたアパタイトビーズによる抗体測定法、アパタイトビーズを充填したカラムを用いた細胞培養バイオリアクターなどの新しい領域の技術開発報告があった。

現在プロセスクロマトグラフィー用充填剤の市場はワールドワイドで200億円程度で、60%をファルマシアの製品が独占し、残りを7社が分け合い、アパタイトはわずか2%前後に過ぎない。しかし、ジェノミクス、プロテオミクス、トランスクリプトミクス、メタボロミクスという一連の技術開発の流れの中で遺伝子解析と平行して、タンパクやDNAの解析・製造に関わる吸着、分離担体としてのセラミックが脚光を浴びる可能性が

ある。特にアパタイトはカルシウムイオンとリン酸イオンからなる両性イオン交換体であり、単純なイオン交換樹脂より吸着能や分離精度の点で優れている場合がある。また細胞や増殖因子を組み合わせた次世代人工骨材料を開発するためにもこれら生体高分子とセラミックの相互作用に関する解析が必要である。

今回の会議で良かった点は、参加者が全員ホテルに缶詰になり朝昼晩顔をつきあわせて議論したため業種、研究領域を越えて情報交換ができ、親密な関係をつくれたことである。ただし、参加した製薬企業はすべて欧米で日本の製薬企業からの参加者はゼロであり、我が国のバイオ医薬品開発の将来が危惧された。今回の会議のabstractと次回（2003年）の開催情報は下記のウェブサイト入手可能である。興味のある方は以下のURLにアクセス願います。 <http://hydroxyapatite.freesevers.com/index.html>

2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT

(A) 論文紹介

- (1) W.M. Mousa *et al.*, *Biomaterials*, **21**, 2137-2146 (2000). 「PMMA 系生体活性骨セメントの生物学的及び力学的性質」

W.M. Mousa, M. Kobayashi, S. Shinzato, M. Kamimura, M. Neo, S. Yoshihara and T. Nakamura

Biomaterials, **21**, 2137-2146 (2000).

“Biological and mechanical properties of PMMA-based bioactive bone cements”

「PMMA 系生体活性骨セメントの生物学的及び力学的性質」

著者らは以前に、結晶化ガラス A-W の乾式シラン処理ならびに高分子量の PMMA 粒子を用いることにより生体活性な PMMA 系骨セメントが得られることを報告した。しかし、同セメントは操作性ならびに力学的性質に劣る(Mousa *et al.*, *J. Biomed. mater. Res.*, **47**, 336-344 (1999))。本研究では、セメント中の PMMA 粒子の性質がセメントに及ぼす影響について調べた。種々の PMMA 粉末(CMW1、Surgical Simplex、Palacos-R については分子量 27 万、他の 2 種のセメントについては分子量 120 万)と A-W のフィラーを 70 質量%含有する(Palacos-R を除く)種々のセメント(以下それぞれ B-CMW1、B-Surg Simp、B-Palacos 50(A-W のフィラーを 50 質量%含有)、B-Palacos 70(A-W のフィラーを 70 質量%含有)、B-270、B-1200 と略す)を合成した。B-CMW1、B-Surg Simp、B-270、B-1200 の硬化時間は生体活性フィラーを含有しない市販の CMW1 と同程度であった。しかし高い分子量と大きい粒径の PMMA を含有する B-Palacos の硬化時間は長くなった。B-270 は実験したセメントの中で最も高い曲げ強度を示した。ラット脛骨の骨髓腔に 4 週ならびに 8 週埋入後、骨とセメントの界面を SEM により調べた。B-1200 のアフィニティーインデックスは他のセメントより有意に高かった。B-270 セメントは高い操作性と高い力学的性質を併せ示し、市販の PMMA セメントに比べて、骨とセメントの間の線維性被膜の介在が少なかった。これは、骨とセメントの界面の強度ならびにセメントで固定された関節形成の寿命が増加することを示している。

- (2) E. Ural *et al.*, *Biomaterials*, **21**, 2147-2154 (2000). 「D,L 乳酸とε-カプロラクトン共重合体－水酸アパタイト複合体」

E. Ural, K. Kesenci, L. Fambri, C. Migliaresi and E. Piskin

Biomaterials, **21**, 2147-2154 (2000).

“Poly(D, L-lactide / ε-caprolactone) / hydroxyapatite composites”

「D,L 乳酸とε-カプロラクトン共重合体－水酸アパタイト複合体」

本研究では、骨充填材料として、2 種類の分子量の D,L 乳酸とε-カプロラクトン共重合体エラストマーを、対応する二量体の開環重合により合成した。¹H NMR によ

り最終生成物のε-カプロラクトンに対する D,L 乳酸の比は 60 / 40 (出発組成における比は 50 / 50) であることが分かった。いずれの共重合体も-21℃付近にガラス転移点を持つ非晶質であった。種々の量の水酸アパタイトを共重合体に添加した。これらの複合体は手で成形可能であった。複合体の力学的性質は、添加した水酸アパタイトの量ならびに共重合体の分子量により変化した。水酸アパタイトの含有量が増加するにつれ、伸び率は減少し、ヤング率と降伏点は増加した。この共重合体はリンガー溶液に 6 週間浸漬されると分解した。分解にしたがい分子量分布はブロードになった。水酸アパタイトを添加することにより分解速度が抑えられた。

- (3) L.-D. Piveteau *et al.*, *Biomaterials*, **21**, 2193-2201 (2000). 「金属インプラントへの応用のためのゾルーゲル法で作製したリン酸カルシウム含有二酸化チタンの機械的接着の評価」

L.-D. Piveteau, B. Gasser and L. Schlapbach
Biomaterials, **21**, 2193-2201 (2000).

“Evaluating mechanical adhesion of sol-gel titanium dioxide coatings containing calcium phosphate for metal implant application”

「金属インプラントへの応用のためのゾルーゲル法で作製したリン酸カルシウム含有二酸化チタンの機械的接着の評価」

ゾルーゲル法により作製したリン酸カルシウム-二酸化チタン薄膜とチタン基板との接着性を二種類の試験により評価した。一つは回転曲げ試験、もう一つは引張試験である。前者は、コーティング層の接着性だけでなく、コーティング方法や前処理が基板の疲労に対する抵抗に及ぼす影響を評価できる。後者はコーティング層の引っ張りに対する接着強度を評価できる。いずれの試験も類似した結果を与えた。コーティング層の厚さの減少もしくは基板の粗さの増加により界面の性質が改善された。類似した方法により得られる、リン酸カルシウム-二酸化チタン薄膜の接着性を純粋なリン酸カルシウムコーティングの接着性と比較した結果は、結合中の化学組成の改善を示唆している。

- (4) S. Fennouh *et al.*, *J. Sol-Gel Sci. Tech.*, **19**, 647-649 (2000). 「大腸菌のゾルーゲル取り込み」

S. Fennouh, S. Guyon, J. Livage and C. Roux, *J. Sol-Gel Sci. Tech.*, **19**, 647-649 (2000).
“Sol-Gel Entrapment of *Escherichia coli*”

「大腸菌のゾルーゲル取り込み」

穏やかな条件で材料が合成できるゾルーゲル法を用いると、ゾルーゲルシリカガラス中に壊れやすいタンパク質をトラップすることができる。*Escherichia coli* (*E. coli*)懸濁液をテトラメチルシロキサン (TMOS) の prehydrolyzed した溶液 (TMOS 1ml, H₂O 1ml,

HCl 10^{-2} M 0.1ml)に添加すると、数分でバクテリア細胞の周りを覆うようなポーラスシリカゲルが形成した。このゲルは約70%の水分を保持していた。トラップされた *E. coli* の β -ガラクトシダーゼ活性は未包埋バクテリアをリン酸バッファー溶液で洗浄し、4-ニトロフェニル- β -D-ガラクトピラノシド(*p*-NPG)の加水分解によって測定した。トラップされた *E. coli* の β -ガラクトシダーゼ活性は通常のカエリス-メンテン則に従っていた。反応速度は基質濃度[*p*-NPG]とともに増加した。このように様々なバクテリア細胞をゾルーゲルシリカガラスにトラップすることができ、その酵素活性もゲル中で残っていることがわかった。しかし、このような反応は湿潤ゲルの条件でのみ起こり、乾燥ゲルや粉末では活性は減少した。これは乾燥時のゲルの収縮がトラップされた細胞に何らかのストレスを与えることが原因であると考えられる。

- (5) T. Yabuta *et al.*, *J. Sol-Gel Sci. Tech.*, **19**, 745-748 (2000). 「 γ -メタクリロキシプロピルトリメトキシシランを用いた生体活性な有機-無機ハイブリッド材料の合成」

T. Yabuta, K. Tsuru, S. Hayakawa, C. Ohtsuki and A. Osaka, *J. Sol-Gel Sci. Tech.*, **19**, 745-748 (2000).

“Synthesis of Bioactive Organic-Inorganic Hybrids with γ -methacryloxypropyltrimethoxysilane”

「 γ -メタクリロキシプロピルトリメトキシシランを用いた生体活性な有機-無機ハイブリッド材料の合成」

生体活性を有するセラミックスは硬くて脆いために柔軟な部分の置換には不適切である。従って、柔軟で生体活性を有する材料の開発が望まれている。著者らは γ -メタクリロキシプロピルトリメトキシシランを出発原料とした有機-無機ハイブリッドにカルシウム源を添加することによって生体活性を付与することに成功した。これらの構造を ^{29}Si MAS NMR スペクトルを用いて解析すると、生体活性を発現する材料については材料中にシラノール(Si-OH)基またはシロキサン(Si-O-Si)結合が存在することがわかった。さらに、カルシウム源を添加することにより Si-OH 基や Si-O-Si 結合の形成が促進することもわかった。

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) (URL <http://www.bioceramics14.com/>)

The 14th International Symposium on Ceramics in Medicine (Bioceramics 14) の詳細がホームページで案内されております。お知り合いの方々にも是非お知らせ下さい。

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す。今年度は米国にて開催されます。

【開催日】 2001 年 11 月 14 日 (水) ~17 日 (土)

【場所】 Hilton Hotel, Palm Springs, California, USA

(米国, 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

【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

【問合先】

Professor Ian C. Clarke

Peterson Tribology Lab

Department of Orthopaedics

Loma Linda University Medical Center

250 East Caroline Street, #H

San Bernadino, CA 92048, USA

E-mail iclarke@som.llu.edu

Tel +1-909-824-0578

Fax +1-909-824-8493

【詳細】 URL <http://www.bioceramics14.com/>

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) 第 23 回日本バイオマテリアル学会大会 (URL
<http://sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp/JSB2001/yotei.html>)

【会期】 2001 年 10 月 22 日 (月), 23 日 (火)

【会場】 京都テルサ 〒601-8047 京都市南区新町通九条下ル Tel 075-692-3400

【連絡先】

〒606-8501 京都市左京区吉田本町

京都大学工学研究科 材料化学専攻

小久保 正

Tel: 075-753-5527, Fax: 075-753-4824

E-mail: kokubo@sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp

【詳細】 <http://sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp/JSB2001/yotei.html>

<http://wwwsoc.nacsis.ac.jp/jsbm/>

演題申込等の詳細は、「生体材料」誌 (Vol. 19 No. 3) に掲載予定です。

- (3) 5th Asian Symposium on Biomedical Materials, December 9–12, 2001 (URL
<http://ihome.ust.hk/~asbm5/>)

TOPICS OF SYMPOSIUM

- * Advances in bioceramics
- * Advances in characterization techniques
- * Advances in coating techniques
- * Biodegradable polymers
- * Biomedical composites
- * Dental applications of biomaterials
- * Materials for drug delivery systems
- * Materials for bone tissue engineering
- * Materials for soft tissue engineering
- * Mechanical behavior and biomechanics
- * Orthopaedic applications of biomaterials
- * Surface bioactivity of metal implants
- * Surface modifications for biomaterials

IMPORTANT DATES

June 30, 2001 Deadline for Abstract Submission

August, 31, 2001 Notice of Abstract Acceptance

September 30, 2001 Deadlines of Pre-Registration and Hotel Reservations

October 15, 2001 Deadline for Submissions of Proceedings Papers

November 15, 2001 Last Date for Refund

December 9, 2001 Starting Date of On-Site Registration

December 10, 2001 Starting Date of Scientific Programs

CORRESPONDENCE

Secretariat of ASBM5

Department of Mechanical Engineering
Hong Kong University of Science & Technology
Clear Water Bay, Kowloon Hong Kong, China

Telephone: (852) 2358 7184 Fax: (852) 2358 1543

Email: asbm5@ust.hk

【詳細】 URL <http://ihome.ust.hk/~asbm5/> または <http://www.ust.hk/asbm5>

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

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