

Seasonally News E-Mail for

*Ceramics Research Forum in Medicine, Biomimetics, and Biology*

## ***THE DIVISION***

**No. 39**

**The New Year, 2004**

*Editor-in-Chief*      K. Ioku, Tohoku University

*Associate Editor*      J. Hamagami, Tokyo Metropolitan University

                                 M. Aizawa, Meiji University

*Editorial Staffs*

S. Hayakawa, Okayama University

K. Ishikawa, Kyushu University

C. Ohtsuki, NAIST

M. Kikuchi, NIRIM

T. Miyazaki, Kyushu Institute of Technology

M. Neo, Kyoto University

S. Nakamura, Tokyo Medical & Dental Univ.

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

T. Ogawa, PENTAX Co., Ltd.

# Contents

<b>1. MESSAGE &amp; OPINION</b> _____	<b>3</b>
<b>The Outlook for Bioceramic Growth in Thailand: The Viewpoint from University</b> <b>(Dujreutai Pongkao Kashima, D.Eng.)</b>	
<b>2. INFORMATION ON RESEARCH &amp; DEVELOPMENT</b> _____	<b>6</b>
< 名物研究室紹介 > _____	6
産総研中部センターセラミックス研究部門生体機能性セラミックス研究 G(横川善之)	
< 学会参加記#1, #2, #3 > _____	16
#1: 第 15 回 無機リン化学討論会(名古屋工業大学 廣部 由紀)	
#2: 第 22 回 日本運動器移植・再生医学研究会(山口大学 川内 義一郎)	
#3: The 8th IUMRS-ICAM 2003 (山口大学 川内 義一郎)	
< エッセイ > _____	19
「最近思うこと」(産総研中部センターセラミックス研究部門 寺岡 啓)	
< 論文紹介#1, #2 > _____	21
#1: Biomaterials 誌 (九州工業大学 宮崎 敏樹)	
#2: Biomaterials 誌 (奈良先端科学技術大学 上高原 理暢)	
<b>3. ANNOUNCEMENT</b> _____	<b>27</b>
(1) Workshop on Biomechanical Engineering and Biomaterials, International Symposium on Bio-inspired System 2004	
(2) 日本セラミックス協会年会	
(3) 7th World Biomaterials Congress	
(4) 日本セラミックス協会第 17 回秋季シンポジウム	
(5) International Symposium on Inorganic and Environmental Materials 2004	
(6) Bioceramics 17: 17th International Symposium on Ceramics in Medicine	

## 1. MESSAGE & OPINION

### The Outlook for Bioceramic Growth in Thailand: The Viewpoint from University

Dujreutai Pongkao Kashima, D.Eng.

Research Unit of Advanced Ceramics, Department of Materials Science, Faculty of Science,  
Chulalongkorn University, Phayathai Rd., Patumwan, Bangkok 10330, THAILAND,  
Tel 66(0)2-218-5544-6, 66(0)2-218-5552, Fax 66(0)2-218-5561  
e-mail address: [Dujreutai.P@Chula.ac.th](mailto:Dujreutai.P@Chula.ac.th), [dujreut@sc.chula.ac.th](mailto:dujreut@sc.chula.ac.th)

The word “Bioceramics” has been paid much attention by our group over the past decades since hydroxyapatite (HA,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) is well acceptable as an outstanding bioceramic. HA shows its good bioactivity to the living tissue of surrounding bones. We initially pioneered HA from natural sources such as cattle bone and coral because both of them composed of calcium phosphate and calcium carbonate, respectively. Calcium phosphate in which composes of cattle bone was purified by wet chemical method, simply dissolved in  $\text{HNO}_3$  and precipitated in  $\text{NH}_4\text{OH}$ , then pure HA was achieved<sup>1</sup>. Calcium carbonate from coral was also be treated by hydrothermal process and finally HA was obtained as a result<sup>2</sup>. The *in vitro* study of HA derived from cattle bone was studied under the physiological condition, pH 7.4, 36.5°C of simulated body fluid (SBF) according to Kokubo’s recipe. The results shown after 30 days of incubation in SBF that the bone like apatite was newly generated<sup>3</sup>. HA from cattle bone was fabricated as the block shape and sintered at 1200°C. The block specimens were implanted in the bone vacancy of the patients who suffered from cancer in the bone marrow. The medical evidences were examined by orthopedists from Chulalongkorn hospital<sup>4</sup>. The results shown that the specimens are well biocompatible and the interface between implants and the old bone was well attached each other and gaps were not generated. Not only HA was paid consideration but also the derivatives as dicalcium phosphate dihydrate (DCPD), monocalcium phosphate monohydrate (MCPM) were also synthesized<sup>5</sup> from cattle bone as the starting materials of self-setting calcium phosphate bone cement.

Taking account to the coral derived products, this HA specimens show an intriguing structure of micro- and mesopore which can permit the well integration between implants and blood vessel. This specimen was applied to used as the motility orbital eye implants, eye prostheses, and hemi-facial prosthetics. This project was conducted for Thai veterans who lose their eyes during the war. This implant was produced for aesthetic viewpoint as the plastic

surgery. This work was done as the cooperation between our group and King Mongkut Veterans Hospital in Bangkok.

We also worked on biphasic calcium phosphate (BCP) of HA and tricalcium phosphate (TCP). From the result of *in vitro* study, bone like apatite was formed at the 6 days after incubation in SBF. The SEM micrograph as shown in the following figure indicated that the agglomerates of bone like apatite had tendency to connect one another in order to cover all over the surface of BCP specimens.



The preliminary researches on bioceramics were designated to be the main focus of our group and finally our research laboratory has been established to be the research unit of advanced ceramics. The support from Chulalongkorn University and Thailand-Japan Technology Transfer Project-Overseas Economic Cooperation Fund (TJTTP-OECF) was contributed to accomplish the research unit. The official opening ceremony was completed in 15<sup>th</sup> August 2003. Furthermore, we also novitiate the bioceramics used as polishing powder for dental applications which is so called as prophylaxis paste. This research has been conducted in order to develop the new prophylaxis paste which contains no edge-sharp powders from raw materials in local area.

Additionally, we are also interested in the adsorption property of HA which is widely used as an adsorbent in chromatography column. We aim to develop the calcium phosphate adsorbents from natural sources in order to adsorb the pesticide from vegetables and fruits.

## References

1. Lorprayoon, C., Synthesis of calcium hydroxyapatite and tricalcium phosphate from bone ash., In Doyama, M., Somiya, S., and Chang, R.P.H. (eds.), Proceedings of the MRS International Meeting on Advanced Materials Vol.1: Ionic polymers for high performance materials, biomaterials, p.329-335, Pittsburgh, 1989.

2. Jinawath, S. and Polchai, D.,and Yoshimura, M., Low-temperature, hydrothermal transformation of aragonite to hydroxyapatite, *Materials Science and Engineering C* 22, p.35-39, 2002.
3. Pongkao, D., Lorprayoon, C.,and Conradt, R., Dissolution/precipitation behavior of hydroxyapatites prepared from cattle bone ash, *Proceedings of the 12<sup>th</sup> international symposium on ceramics in medicine*, p.357-360, October, 1999.
4. Ittiravivong, P., Lorprayoon, C., Jinawath, S., et.al., Hydroxyapatite proceedings: Chulalongkorn university 80<sup>th</sup> anniversary research conference, p.547-555, 1997.
5. Jinawath, S., Preparation of dicalcium phosphat dihydrate from cattle bone, *Proceeding of second international symposium on apatite*, Japanese association of apatite science, p.48-52, June, 1997.

## 2. INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT

< 名物研究室紹介#1 >

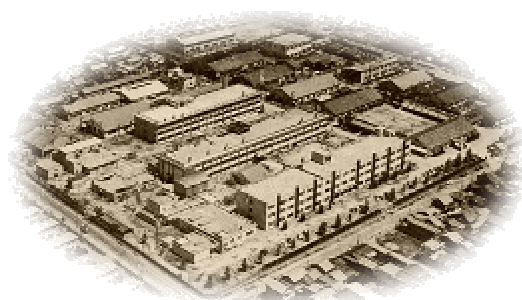
産業技術総合研究所中部センターセラミックス研究部門生体機能性セラミックス研究グループ

横川善之

### 1. 産業技術総合研究所 中部センター セラミックス研究部門

平成 13 年独立行政法人化により、旧通商産業省工業技術院傘下の 15 研究機関が、常勤研究者数 2,000 人という我が国最大の公的研究機関、独立行政法人産業技術総合研究所として生まれ変わりました。旧工技院があった東京本部、全国の旧研究所のほか、臨海副都心センターが加わり、事業所の数は 19 を数えます。各事業所には、21 研究部門、32 研究センター、2 研究系、8 研究ラボが設置され、社会のニーズに素早く対応できる能動的な研究体制を目指しています。

中部センターは旧名古屋工業技術研究所に置かれています。旧名古屋工業技術研究所（平成 5 年までは名古屋工業技術試験所）は、機械試験所名古屋支所、東京工業試験所名古屋支所及び陶磁器試験所を統合し、設立されました。瀬戸など古くからの窯業の産地をひかえ、東海村で原子力研究開発が始まるまでは国立研究所で唯一放射線に関していたこともあり、「茶碗から原子力まで」をキャッチフレーズに、セラミックス、金属、機械、放射線、化学の研究部を持つ総合研究機関として歩んできました。自動車、航空機など、機械、素材産業技術の集積地帯である中京地区に位置していることもあり、特にセラミックスならびに金属など無機系材料研究では、工業技術院の中核的な存在でした。ファインセラミックス、シナジーマテリアルなど大型ナショナルプロジェクトを担当し、我が国のセラミックス研究の一翼を担ってきた存在です。現在、セラミックス研究部門、基礎素材研究部門、シナジーマテリアル研究センターの 2 研究部門、1 研究センターがあり、産総研の先進製造技術研究の拠点として、さらなる発展を期しています。昭和 27 年の名古屋工業技術試験所設立以来、名古屋市北区平手町にありましたが、名古屋市守山区に平成 13 年 11 月に移転しました。建物の老朽化が進んだ街中の研究所が、緑豊かな名古屋市郊外のサイエンスパーク構想の中核として、オープンスペースラボなど、時代のニーズに対応した施設



図：名古屋市北区の旧庁舎（左） 名古屋市守山区の志段味サイエンスパークにある新中部センター（右）

を備えた新しい姿に変革しつつあります。また周囲には、共用研究施設、会議、宿泊施設など新しい施設の建設も進んでいます。

セラミックス研究部門は、現在 13 の研究グループ、1 つの研究体があり、常勤職員 70 名の比較的大きな研究部門です。ポスドク、非常勤職員を加えると、そのほぼ 3 倍程度の人数が研究に従事しています。セラミックス研究を専門にする研究集団として産総研では最大であり、IT、生体、環境など機能性材料の開発を進めています。

## 2. 研究グループの概要

生体機能性セラミックス研究グループでは、生体機能、生物機能に関わるセラミックスを中心とした材料、製造技術の研究開発を行っています。当所で最初にバイオセラミックスの研究が始まったのは 1980 年代からで、四半世紀にわたって一貫して生体材料の研究を続けています。人工骨のみならず、生物機能を活用できるセラミックスなど、生体機能セラミックスの研究を行ってきました。

現在の研究室のスタッフは、研究グループ長（横川善之）、主任研究員（斎藤隆雄、加藤且也、永田夫久江）、研究員（穂積篤、寺岡啓、稲垣雅彦）の 7 名で、ほかポスドク 3 名（AIST ポスドク、JSPS フェロー、JST フェロー）、非常勤の実験補助のスタッフが 8 名、大学院生 3 名、卒業研究生 1 名の計 24 名です。このほか、外国から積極的に研究者を受け入れています。この 3 年間では、インドから 2 名（3 ヶ月と 1 ヶ月）、ニュージーランド 1 名（1 ヶ月）などです。また、短期では、国内外から年間数名の研究者を招へいし、研究交流を図っています。企業との共同研究は、現在 14 件行っています。

## 3. 研究内容の概要

当研究室では、これまで、生体の骨が形成されるバイオミネラリゼーションプロセスに学び、セラミックスと有機物及び生体細胞との融合化をはかる手法、生体組織と機械的特性が調和し、かつ新生骨の誘導に優れた人工骨、バイオリアクター、医療用フィルタなど、生体機能に関わるセラミックス材料の開発を行ってきました。

### 3.1 生体硬組織代替材料の開発

#### (1) 生体細胞との融合化に適したセラミックス材料

当所で生体材料の研究を始めた当時、水酸アパタイトが注目され、沢山の優れた研究成果が発表されていました。当所では、材料からのアクティブな働きかけが可能なものとして、 $\beta$ -リン酸三カルシウムを選び、その粉体の新規な合成法（メカノケミカル合成法）、陶磁器の製造法としてポピュラーなスリップキャストリングを利用した多品種少量製造に適した成形法、添加物を加えた $\beta$ -リン酸三カルシウム焼結体の高強度化、より機械的特性の優れた基材への $\beta$ -リン酸三カル

シウム、アパタイトコーティング等の研究開発を 1980 年代に行いました。メカノケミカル合成法では、平均粒径  $0.2\ \mu\text{m}$ 、比表面積  $20\sim 30\ \text{m}^2/\text{g}$  の分散性の良好な $\beta$ -リン酸三カルシウム粉体を合成することに成功しました。また、添加物を加えた $\beta$ -リン酸三カルシウム焼結体では、 $2760\ \text{kgf}/\text{cm}^2$  の曲げ強度を実現しています。

メカノケミカル合成法はアパタイトや他のオルトリン酸塩に適用できることを明らかにしています。細胞との融合化に有効な立体構造を有する水酸アパタイトの多孔体( $50\ \mu\text{m}$  の細孔径, 気孔率 70%)の作製や、気孔率 60% で曲げ強度  $17\ \text{MPa}$  のバイモーダルなアパタイト多孔体、骨類似アパタイト固化体などの成果を得ています。

他の機能性材料と異なり、生体材料は生体骨、歯という天然のモデル構造があります。このモデル構造の形成プロセスに倣い、あるいはその構造を再現する手法の開発を行っています。その過程で開発されたアパタイト微小球の集積体については、骨延長術の充填材や診断用材料への適用も検討しています。

## (2)生体硬組織代替無機系融合材料創製技術の研究

生体活性セラミックスとチタン合金との接合強度の飛躍的な向上をはかり、生体親和性と靱性の両方の優れた特徴を有する生体硬組織代替材料の実現を目指すため、チタン合金の超塑性を利用して、水酸アパタイト等の生体活性セラミックスの粒子をチタン合金表面に構造・配列・組成等を高度に制御して注入・形成する無機系融合材料作製手法を確立しました。チタン合金の超塑性を利用して生体活性セラミック微粒子をその表面注入することが可能な微粒子注入装置を試作し、これを用いて水酸アパタイト微粒子 ( $20\sim 500\ \mu\text{m}$ ) をチタン合金 (Ti, Ti-6Al-4V, Ti-4.5Al-3V-2Fe-2Mo) の表面に埋入することを試み、 $750\ \text{MPa}$ 、 $8.5\ \text{MPa}$  以上の応力を加えると、10 分以内にほぼ完全に埋入できることを明らかにしました。

1980 年代、直流プラズマ溶射法によるアパタイトコーティング材料の成功により、セメントレスコーティング材料として直流プラズマ溶射等によるアパタイトコーティング材料が実用化されています。しかし、直流プラズマでは電極からの有害金属の汚染が懸念され、またアパタイト粒子が超高温のプラズマ中を通過し基板に融着する際の残留応力等によるコーティング層の剥離が問題でした。そこで、当所では電極からの汚染がない高周波熱プラズマにより、傾斜組織構造のアパタイトコーティングを行うことで、密着強度を高めることを検討しました。市販品は、ほぼ  $30\sim 50\ \mu\text{m}$  の厚みですが、当所で開発したコーティング膜厚は  $150\ \mu\text{m}$ 、密着強度は  $65\ \text{MPa}$  で、同様の膜厚のものでは世界のチャンピオンデータです。イヌの大腿骨に埋入し、2 週間から 3 ヶ月の引き抜き試験では、1 ヶ月後で  $15\sim 20\ \text{MPa}$  の値 (破断面は Micro-X 線 CT で測定) を示し、市販品の 1.5~2 倍の値を示しました。現在は、骨細胞と同化しやすい三次元構造皮膜を形成することにも成功しています。

## (3)生体関連物質を修飾したセラミックス / 高分子融合材料に関する研究



生体骨と類似の組織形成技術の確立のため、骨形成場を模倣した環境下で生分解性高分子（キチン、キトサン等）基質骨格への無機結晶（リン酸カルシウムなど）析出の制御を行い、生体骨類似の複合体の調製方法を確立しました。リン酸を導入後、水酸化カルシウム溶液に浸漬し、さらに1.5倍の擬似生体液に1日～17日間漬けることにより、キチン繊維表面上にアパタイト結晶を形成させることが可能になりました。ラットへの皮下、頭骨埋込では、生体親和性に優れることが明らかになりました。また、擬似体液に浸漬した試料では、4週、8週の染色試料よりカプセル化現象なしに、組織と直接結合する様子が観察されました。また、骨類似細胞を用いた細胞培養実験で、リン酸エステル化により、石灰化が促進されるという知見を得ることも出来ました。更に、生体骨の持つ高度の生理機能を組み込むため、組み替え技術により生産した造骨細胞の活性化因子等を調製した複合体に修飾することで、*in vitro* 試験では10日以内に骨形成が始まり、通常の3週間より短縮化することが明らかとなりました。

非コラーゲン性蛋白共存下での、再析出しクロスリンクしたコラーゲン繊維へのリン酸カルシウム化合物の析出挙動、生体高分子ゲル-リン酸カルシウム複合体の研究開発などの研究開発も行っていきます。従来、マイクロスフェアは界面活性剤を用いて合成される例が多いですが、界面活性剤は体に毒性を及ぼすおそれがあり、界面活性剤フリーのマイクロスフェア製造法が求められていました。溶解した高分子が析出する界面を、カルシウムとリン酸を共存させることで安定化し、マイクロスフェア化することに成功しました。合成条件によって、粒径を変化させることも可能であり、中空粒子化することもできます。さらにインジェクションモールド法で腱の十倍程度の弾性率を持つシートに成形することも可能となりました。最近、シートを多孔化することにも成功しています。

### 3.2 微生物担体用セラミックス材料

微生物の増殖性、付着性を制御するとともに、有用物質の生産、有害物質の分解など、微生物の機能を高めることのできる微生物担体用セラミックスの開発を行っています。

#### (1)有用生物と資源を活用した汚濁水域の水質浄化・リサイクル・修復エコシステムの開発

近年、内湾や河川の汚染が問題となっています。一方、産業廃棄物も増えていますが、土地によって様々な廃棄物があり、各地の実情に応じた早急な対策が望まれています。当研究室は国立環境研究所と共同で、各地の廃棄物を活用し、河川浄化に役に立つ材料の開発を行っています。名古屋市の污泥焼却灰、長崎県普賢岳の火山灰などを用いて多孔質材料を調製し、EM菌群を担持させやすいように表面改質を行い、水質浄化能を評価しています。今年から河川で、調製した材料の浄化能を評価する通年試験も始まりました。除去の難しいリンについてはカルシウム塩を材料に用いました。微生物による廃水処理と、排水を原料とした微生物の代謝によるバイオポリマーの生産に有効な微生物混合培養系と、廃セラミックスを用いた脱リン、脱窒に有効な担体の開発ならびに効率的な高速浄化システムの構築を行い、高度水処理と副産物の効率的活用による水

環境修復システムの確立を目指しています。有用資源としての生分解プラスチックの有用微生物による生産方法として、SCM 振とう培養装置を用いることにより、生分解プラスチックを生産する脱窒菌を高濃度に培養することが可能となりました。

## (2) 酵素活用生分解水環境改善システム技術の開発

微量化学汚染物質等の生態系への多大な影響が指摘され、社会的関心も高く、様々な削減法が検討されています。物理化学的手法と比べ、生物的手法は低環境負荷型処理法として知られていますが、近年、生物由来の酵素を用いる方法が注目されています。酵素による分解は、低環境負荷で選択的な反応ですが、安定で効率的に作用させる固定化技術開発が必要でした。当所では、ゾルゲル法による無機ネットワーク中への包括カプセル化、メソポアセラミックスなどによる固定化法を開発し、従来より高効率で持続的なミニマム型、コンパクトな高度水処理システムへの実用化を図っています。また、土壌より優占化した糸状菌産出の酵素を見だし、この微生物由来の酵素が環境ホルモン削減に効果的であることを明らかにしました。当所で見いだした酵素等を固定化した酵素 - セラミックス複合粉末は、扱いやすく、活性が著しく高く、現在、物質生産、微量有害化学物質処理等へ実用化に向けて検討を進めています。また、産業起源内分泌攪乱物質の環境複合毒性に関し多検体試料評価法の開発にも成功しています。

## (3) 分離吸着用セラミックス材料

材料の表面構造を制御することで表面吸着能を向上し、タンパク質、核酸の高効率分離、ウイルス除去空気清浄器用フィルタなどに役に立つセラミックス材料の開発を行っています。

水酸アパタイトは、タンパク質分離用のカラム充填材として利用されており、その吸着能は水酸アパタイト結晶の a 面と c 面とで異なるといわれています。特定の面が優先的に現れた水酸アパタイト結晶は、優れた分離材として活用できると考え、水酸アパタイトの形態制御に関する研究を始めました。アルコールが共存すると、析出する水酸化カルシウムが板状になるという研究報告例がありました。そこで、水酸アパタイト前駆体を水熱法で結晶化させる際に、アルコールを添加することを試みたところ、結晶性の良好な 200 nm 程度の大きさの板状水酸アパタイト結晶を得ることができました。また、エチルアミンを添加しても効果があることがわかりました。現在は実用化に向けて、結晶の安定性、吸着性の評価を行っています。

また、水酸アパタイトはウイルスなどを吸着する機能があるといわれています。現在、病院など医療機関では、耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による院内感染が問題となっています。そこで、マスク、空気清浄機などに活用できる、アパタイトコーティング繊維材料の開発を行いました。繊維は、セルロース、キチン繊維を用いました。36.5°C の擬似体液に、繊維を漬けておいても何も析出しませんが、繊維表面をリン酸エステル化すれば、水酸アパタイトが析出します。析出した水酸アパタイトは、はがれにくく、均一に繊維表面全体を覆っています。現在、商品化を目指し技術移転、企業との共同研究を行っています。

### 3.3 バイオミメティックプロセスによる機能性材料創製

本グループは、多様な機能を集積した生体機能セラミックスを創出するために、生体構造・機能を模倣しテンプレート、自己組織化等の分子制御技術を用い、ナノレベルの反応場のスケールアップの新規なプロセス技術の開発、それによる高次構造を持ち様々な機能が集積したセラミックス材料 ( Hierarchically Structured Ceramics ) 開発を行います。国内外で生体構造、機能に注目しその構造を模倣する研究も見られますが、これらは従来セラミックスで困難であったナノレベルでの構造制御に傾注しており、本グループが進めているような、ナノレベルの反応場のスケールアップによってマクロレベルまでの構造を構築する技術開発は行っているのは本グループだけです。このプロセスによりはじめて、従来の単一なスケールレベル構造集合体と比べ、高度な高次構造を持ち、生物のように多様な機能を集積した材料を実現でき、情報機器の高度化、社会の高齢化による機能の高度化、高度な微細加工等、従来材料では不可能であった細胞認識等の要請に応えることができるのです。従来は、バルクダウンの手法で微構造が構築されてきましたが、細胞認識など分子レベルでの高機能を実現するためには、技術的なブレークスルーが必要です。本研究はこれらの社会的要請に応えるもので、またこのようなアプローチは当研究グループが独自に開発を進めているものであり、世界的にも他にほとんど見られません。当所では、セラミックスのみならず、金属、高分子、生体分子と融合化した高機能性を実現する新しい材料、製造法の開発を通して、生体、生物機能を活用できる新しい材料の創製をめざし、研究を続けています。

#### (1) 生物石灰化を模倣したプロセスによる機能性材料の開発

高度に構造が制御されたセラミックス材料を得ることを目的として、生物における無機結晶の成長過程を模倣した無機材料合成プロセスの開発を目指しています。アルコール等の有機物共存下での水熱合成法により、得られる水酸アパタイト(HAp)は a 面の発達した板状結晶になり易いことを世界で初めて明らかにしました。HAp の a 面、c 面に対する生体高分子の吸着特性を利用する、混合生体高分子の分離精製用吸着剤としての応用が期待されています。

#### (2) 生体組織形成を模倣したミセルの自己組織化による規則配列制御ナノスケールセラミックスの創製

界面活性剤の会合により形成した柱状ミセルの特定部位を相互に接合し、柱状ミセルを 2, 3 次元に規則配列させ、それを鋳型にしたナノスケールセラミックスの合成技術の開発を行っています。光導波路、フィルタ、微細加工技術等、幅広い応用展開を目指しています。これまで気相から導入するシランカップリング剤を変えることにより、表面電位を任意に制御することに成功し、その化学修飾した基板上に、ミセルを自己組織化させ、規則的に配列させ、ミセル集合体を鋳型にしてメソ構造を有する有機 - 無機複合セラミックス被膜を作製した。さらに、その複合被膜から、有機ミセルを低温で除去する画期的な技術、「フォトカルシネーション」を開発しました。

これによりナノスケールでの微細加工への展開が可能となりつつあります。

### (3) 生物機能を模倣した機能性材料の開発

昆虫や熱帯魚のあざやかな体の色は構造的発色によるものです。このメカニズムを模倣し、光の干渉作用に基づいて可視化される色を再現するためのセラミックス基板の開発を行っています。新規な発色材料、ディスプレイ基板、フォトクロミック分子デバイスなどへ応用することを目的としています。タンパク質などの生体成分を模倣した棒状高分子を調製し、表面処理した無機または金属の固体結晶基板上に分子配向を規定した状態で固定化することができました。また、ポリペプチドを200層まで積層することにより、干渉色が発現することを確認しました。ポリペプチドにアゾ基を導入することで、光照射などの外部刺激によっても変色すること、化学薬品の暴露によっても変色し、そのスペクトルのシフト量は暴露量に比例すること、さらにアンテナ素子を導入することで特異的な化学物質にだけ反応し変色する透過型、あるいは反射型基板の開発に成功しています。

### (4) 生体硬組織の無機ネットワーク構造を模倣した骨組織誘導型人工骨の創製

整形外科、歯科領域で骨、歯の外形を再現する手法は一部実用化されていますが、骨、歯の内部構造を再現する試みは全く報告例がありません。骨欠損部に相当する骨(=細胞外基質)の無機ネットワークを精密計測し、適用部位に必要な耐荷重構造及び骨形成誘導に必要な多孔体内小胞の形状を明らかにしています。その知識により、機械的特性及び骨形成誘導に関わる形状が最適化された人工骨材料を創製することを試みています。

### (5) 生物機能性材料の評価手法の確立

無機 生体分子 有機複合体の作製及びその有用化合物合成への適用を行い、環境調和型プロセスの確立(物質生産プロセスのバイオ化)に取り組めます。人工骨材料の生体親和性や安全性評価、あるいは産業起源環境汚染物質の生体影響評価や環境モニタリングなどを迅速・高感度に行える異種細胞共培養系から構成される生体シュミュレータの開発により、新時代の人工骨材料、環境浄化材料の開発が期待されます。

### (6) CVD法による新規なメンテナンスフリー自動車外装用皮膜形成技術の研究

洗浄不用でメンテナンスフリーな自動車用外装として超はっ水化技術の実用化を目指し、耐久性の向上、水滴接触角が150°を越える超はっ水性の実現、耐熱性の低い基材への適用を可能とする新規な塗装技術を開発しました。真空紫外光や酸素プラズマを駆使することで親水化処理した基板上に、フッ素系の有機シラン単分子膜を化学気相反応(CVD)法により低温で形成することにより、テフロン並みのはっ水性を有する表面を形成することができました。自動車部品として需要が高まっている樹脂基板に適用し、超はっ水の密着性に優れ、透明な皮膜形成技術の確立を

目指し、技術移転を行いました。

#### (7) ナノ粒子のパターニングやナノ素子の規則配列

基板に真空紫外光を減圧下で照射すると表面の有機物などが分解し、水をたらずとべったり濡れる親水性を示します。このような光洗浄法を活用し、高分子表面にシランカップリング剤をCVDで導入後、光照射することでナノサイズの膜厚のシリカアモルファス層を形成することができます。マイクロアイデンテーションにより、ほぼガラスと同様の硬度を付与できることがわかり、また濡れ性試験より、ガラスの表面特性を付与することができることがわかりました。

この手法で、親水、疎水領域を2 μmの幅でパターニングすることができました。また、あらかじめ高分子に数ミクロン程度の穴をあけることも可能であり、その穴を疎水化することにより蛋白質を選択固定することもできるため、バイオチップ基板への応用が期待されます。さらに、親水、疎水領域に選択的に半導体ナノ粒子セラミックスを成長させることもできました。先進医療時代の分析機器への応用が期待されます。

### 4. 当研究グループの主な実験装置

#### (1) 合成装置

高周波熱プラズマ溶射装置（日本高周波）、プラズマCVD装置（エイコーエンジニアリング）、真空紫外光照射装置（ウシオ）、電子線照射装置（ウシオ）、

スーパーカンタル電気炉2台（モトヤマ）、水熱合成装置（日東高圧2台、ナックオートクレーブ、アトラス）、カンタル電気炉3台、ジルコニア炉（品川白煉瓦）、LB製造装置（日本レーザー電子2台）、超純水製造装置2台（ミリポア）、超臨界乾燥装置（日立）、オートクレーブ（日立2台）、冷蔵庫（-80℃、サンヨー2台）、冷蔵庫（-20℃、サンヨー2台）、凍結乾燥装置（アイラ）、クリーンベンチ4台、CO<sub>2</sub>インキュベータ2台（ヤマト科学）、他。

#### (2) 評価装置

SEM（日立）、EDX（堀場）、薄膜X線回折装置（ブルカー）、Micro X線CT（日立）、XPS（島津）、AFM（日本ビーコ）、FT-IR（日本分光）、Micro FT-IR（日本分光）、遠心沈降式粒度分布計（島津）、比表面積計（島津）、ガス吸着気孔分布測定装置（島津）、水銀圧入式気孔分布測定装置（島津）、表面粗さ計（ミットヨ）、HPLC4台（島津、日立）、ガスクロマトグラフ（島津2台）、GC-Mass（島津）、イオンクロマトグラフ（ダイオネクス）、蛍光分光光度計（島津）、リアルタイムPCR装置、UV-VIS（日立）、ICP（セイコーインスツルメンツ）、エリプソメーター（フィリップス）、ぬれ接触角計（協和界面科学）、強度試験機（島津）、ビッカース硬度計（松沢精機）、金属顕微鏡（カールツァイス）、実体顕微鏡（ライカ、ニコン）、倒立型顕微鏡（ニコン）、COD測定装置（セントラル科学）、回転式粘度計（ブルックナー）、表面電位測定装置（大塚電子）、ダイナミック光散乱光度計（大塚電子）、TG-DTA、TMA（リガク）、他。

## 5. 主な文献

### 3.1 (2)

K. Teraoka, T. Nonami, Y. Yokogawa, H. Taoda, T. Kameyama, "Preparation of TiO<sub>2</sub> coated hydroxyapatite single crystals", *J. Mater. Res.*, 1243 (2000).

K. Teraoka, T. Nonami, Y. Doi, H. Taoda, K. Naganuma, Y. Yokogawa, T. Kameyama, "Hydroxyapatite implantation in the surface of pure titanium for orthopedic implants", *Mater. Sci. & Eng. C*, 105 (2000).

M. Inagaki, Y. Yokogawa, T. Kameyama, "Improvement of bond strength of plasma-sprayed hydroxyapatite/titanium composite coatings on titanium: Partial nitriding of titanium deposits by rf thermal plasma" *Journal of Vacuum Science & Technology A* 21, 1225 (2003).

M. Inagaki, Y. Yokogawa, T. Kameyama, "Improvement of bond strength of plasma-sprayed hydroxyapatite/titanium composite coatings on titanium: Partial nitriding of titanium deposits by rf thermal plasma" *Journal of Vacuum Science & Technology A* 21, 1225 (2003).

M. Inagaki, Y. Yokogawa and T. Kameyama, "Apatite/titanium composite coatings on titanium or titanium alloy by RF plasma-spraying process", *Thin Solid Films*, 384, 222 (2001).

### 3.1 (3)

H. K. Varma, K. Sreenivasan, Y. Yokogawa, A. Hozumi, "In vitro calcium phosphate growth over surface modified PMMA film", *Biomaterials*, 24 297(2003).

F. Nagata, T. Miyajima, Y. Yokogawa, "Surfactant-free Preparation of Poly(lactic acid)/Hydroxyapatite Microspheres", *Chemistry Letters*, 32, 784.

Y. Yokogawa, K. Nishizawa, F. Nagata, T. Kameyama, "Bioactive Properties of Chitin/Chitosan Phosphate Composite Materials", *J.Sol-Gel Sci.Tech.*, 21, 1/2, 105(2001).

Y. Yokogawa, F. Nagata, M. Toriyama, "Calcium Phosphate Formation on Highly-oriented Collagen Fibrils", *Chemistry Letters*, 1999, 527.

H. K. Varma, Y. Yokogawa, F. F. Espinosa, Y. Kawamoto, K. Nishizawa, F. Nagata, T. Kameyama, "Porous Calcium Phosphate Coating over Phosphorylated Chitosan Film by a Biomimetic Method", *Biomater.*, 20, 879 (1999).

Y. Yokogawa, J. P. Reyez, M. R. Mucalo, M. Toriyama, Y. Kawamoto, K. Nishizawa, F. Nagata, T. Kameyama, "Growth of calcium Phospahte on Phosphorylated Chitin Fibers", *J. Mater. Sci. Mater. in Medicine*, 8, 407 (1997).

M. R. Mucalo, Y. Yokogawa, M. Toriyama, T. Suzuki, Y. Kawamoto, F. Nagata and K. Nishizawa, "Further Studies of Calcium Phosphate Growth on Phosphorylated Cotton Fibre", *J. Mater. Sci. Mat. in Medicine*, 6, 658 (1995).

### 3.2 (2)

K. Kato, Y. Gong, T. Saito, Y. Yokogawa, "Preparation and catalytic performance of lipases encapsulated in sol-gel materials", *Biosci. Biotech. Biochem.* 66, 221 (2002).

3.2 (3)

K. Kato, R. Irimescu, T. Saito, Y. Yokogawa, and H. Takahashi, "Catalytic Properties of Lipases Immobilized on Various Mesoporous Silicates", *Biosci. Biotech. Biochem.* 67, 203 (2003).

3.3 (1)

F.Nagata, M.Toriyama, K.Teraoka, Y.Yokogawa, "Influence of Ethylamine on the Crystal Growth of Hydroxyapatite Crystals", *Chemistry Letters*, 8, 780(2001),

永田夫久江,横川善之,鳥山素弘,河本ゆかり,鈴木高広,西澤かおり, "メタノール共存下における水酸アパタイト微結晶の水熱合成", *日セラ誌*,103,70(1995).

3.3 (2)

A. Hozumi, Y. Yokogawa, T. Kameyama, H. Sugimura, O. Takai and M. Okido, "Photo-Calcination of Mesoporous Silica Using Vacuum Ultra-Violet Light", *Adv. Mater.*, 12, 985 (2000).

3.3 (3)

T. Miyagi, T. Kinoshita, S. Hayashi, Y. Yokogawa, and S. Washizu, "Structural Color with Polypeptide LB Film", *Transactions of the Materials Research Society of Japan*, 27, 555 (2002).

T.Kinoshita, S.Hayashi, and Y.Yokogawa, "Preparation of a Structural Color Forming System by Polypeptide-Based LB Films", *J. Photochem. Photobiol. A*, 145, 101(2001).

3.3 (5)

T.Suzuki,T.Yamamoto,M.Toriyama,K.Nishizawa,Y.Yokogawa,M.R.Mucalo,Y.Kawamoto,F.

Nagata,T.Kameyama, "Surface instability of calcium phosphate ceramics in tissue culture medium nad the effect on adhesion and growth of anchorage-dependent animal cells", *J.Biomae.Mater.Res.*,34,507(1996).

T.Suzuki, K.Nishizawa, Y.Yokogawa, F.Nagata, Y.Kawamoto, and T.Kameyama, "Time-Dependent Variation of the Surface Structure of Bioceramics in Tissue Culture Medium and the Effect on Adhesiveness of Cells", *J.Fermentation and Bioengineering*, 81,226(1996).

鳥山素弘,川村資三,河本ゆかり,鈴木高広,横川善之,海老原成圭, "高強度β-リン酸三カルシウム焼結体の組織培養法による生体適合性評価", *セラ協誌*, 98, 404(1990)

3.3 (6)

A.Hozumi, H. Sugimura, Y. Yokogawa, T. Kameyama and O. Takai, "Zeta-Potentials of Planar Silicon Plates Covered with Alkyl and Fluoroalkyl Silane Self-Assembled Monolayers", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and engineering Aspects*, 182,257(2001).

3.3 (7)

A.Hozumi, Y. Wu, K. Hayashi, H. Sugimura, O. Takai, Y. Yokogawa and T. Kameyama "Micro-Wear Resistance of Ultrathin Silicon Oxide Film-Covered Polymer Substrate", *Surf. Sci.* 532-535, 1056(2003).

< 学会参加記#1 >

## 第 15 回 無機リン化学討論会 参加報告

名古屋工業大学大学院 工学研究科 物質工学専攻(M1)

廣部 由紀

第 15 回無機リン化学討論会が、去る平成 15 年 10 月 14 日、15 日の二日間、山梨大学情報メディア館にて開催されました。会場には、学生の方も多く見られ活気あふれる討論会の様子が感じられました。今回の研究発表は、「機能性リン酸塩」、「アパタイト」、「シクロリン酸塩」、「層状リン酸塩」、「マシナブル」、「固定化・難燃性」、「プロトン伝導」、さらに「若手優秀発表賞」の 8 つのセッションに分かれており、計 42 件の講演が行われました。さらにこれらとは別に特別講演として「環境浄化用リン酸塩化合物」、「赤ワインは健康に寄与するか」と称する特別講演が行われました。

1 日目に行われた特別講演では、フランスや山梨などのブドウの産地別の気候や、それらのブドウの糖度など様々な観点から比較し、傾斜地農業によって栽培できるワインのためのブドウという付加価値の高い農業が、山地が多く、労働力も高い日本では適していることが発表されました。さらには近年非常に注目されている赤ワインの色調や渋みに関連した赤ポリフェノールの効能について、また白ブドウにほとんど含まれない白ポリフェノールを増加させる方法が発見され、それを利用してポリフェノールを多く含んだ白ワインが製造可能になったことが報告されました。

「アパタイト」のセッションでは、10 件の報告があり、発表の傾向としてはこれまでに報告されてきたアパタイトの高機能化を目指す研究が増えていることを感じました。アパタイトをより高機能化させることを目的として、特定の結晶面を多く露出させるという水熱プロセスによる新規アパタイト顆粒の作製、水熱プロセスによる新規アパタイトシートの作製、表面積が大きく骨形成に有利なアパタイト多孔体中の気孔にコラーゲンをスポンジ化させて作製するアパタイト-コラーゲン複合体の作製方法と評価、また表面に Ca サイトを有するアパタイトに着目し、正電荷に分極した Ca サイトとアニオン性高分子であるフミン物質の相互作用によって吸着させるという報告などがなされました。ポーリングハイドロキシアパタイトに関しても、炭酸含有アパタイトの表面機能制御、表面における生物学的初期反応の発表があり、熱心な討論がなされました。

今回、私は初めてこの学会に参加させていただきました。この討論会を通じて非常に感銘を受けたことは、リン酸塩をいろいろな方面からのアプローチで深く研究されていること、質疑応答時間には収まらないほど討議が続くものが多数あったこと、一般の参加者のみならず学生も質疑応答に参加していることです。さらに、フランスとドイツからの参加者があり英語での質疑応答も見られ、この討論会のポテンシャルの高さを感じました。これからは研究のみならず語学を身につけていくことの必要性があると痛感しました。



< 学会参加記#2 >

第 22 回日本運動器移植・再生医学研究会 学会参加報告

山口大学大学院 医学研究科 応用医工学系

博士後期課程 1 年 川内 義一郎

去る 10 月 25 日 (土) に千里ライフサイエンスセンターにて第 22 回日本運動器移植・再生医学研究会 (会長; 吉川 秀樹 教授、大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科 (整形外科)) が開催された。本研究会は医師対象の研究会であったが、規約改正で次回より医師でなくても参加できるようになる模様である。

今回の研究会では特別講演; 2 件、一般講演; 38 件であった。その一例として『骨髄間葉系細胞を用いた骨再生における porous HA scaffold』、『ポラス構造を有する生体活性チタンの骨誘導能』、『多孔質ハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合体の生体内での評価・BMP 担体としての評価』、『ファイバー変異型アデノウィルスを用いた効率的骨再生治療』、『ウサギ頸骨近位骨幹端部骨折モデルに対する FGF-2 投与の効果』、『凍結保存ヒト骨髄由来未分化間葉系細胞による骨形成』、『細胞外浸透圧の変化が 3 次元培養軟骨に及ぼす影響について』など骨再生や軟骨再生のために材料、遺伝子導入、薬剤、細胞、培養環境などあらゆる検討がなされていることを知ることができ、大変有意義であった。特に田畑 泰彦 教授 (京都大学 再生医科学研究所 生体組織工学研究部門 生体材料学分野) の特別講演『DDS と Scaffold 技術を用いた組織再生誘導と再生医療』では、生体組織工学 (Tissue Engineering) を細胞の増殖・分化のための Scaffold (足場) あるいは生体内で不安定な細胞増殖因子の組織再生効果を得るための DDS 技術などを利用して再生誘導の場を構築するための医工学技術・方法論と定義付けし、組織再生誘導と再生医療の現状について述べられていた。

医学研究科に在籍しているとはいえ、医師ではないため、いくぶん理解しがたい内容も多かったが、材料がどのように使われているのかを知ることができ、また生体組織工学における Scaffold の重要性を改めて認識する良い機会となった。そして、改めて材料を作る工学者と材料を用いる医学者 (生命科学者) との連携の重要性を感じる学会であった。それにしても医学系の学会における発表時間の短さ (6 分!) には驚かされた。

< 学会参加記#3 >

The 8th IUMRS International Conference on Advanced Materials (IUMRS-ICAM2003)

学会参加報告

山口大学大学院 医学研究科 応用医工学系

博士後期課程 1年 川内 義一郎

去る 2003 年 10 月 8~13 日、パシフィコ横浜にて The 8th IUMRS International Conference on Advanced Materials (IUMRS-ICAM2003)が開催された。本学会は International Union of Materials Research Societies の国際シンポジウムであり、事務局発表で事前参加登録者が 2,000 名以上という大規模な学会であった。今回は 4 つのカテゴリーで合計 39 のシンポジウムおよび 2 件のフォーラムが開催された。生体関連セラミックスに関する発表は主にシンポジウム C-2 「Soft Solution Processing」、C-4 「Materials for Living - Environment, Medicine, Welfare」、C-8 「Nano - Medical Materials I - Bioinspired Materials and System」、C-9 「Nano - Medical Materials II - Bioceramics」などで発表されていたが、今回は主に参加したシンポジウム C-4 について報告する。

シンポジウム C-4 「Materials for Living - Environment, Medicine, Welfare」は電子材料から生体材料に渡る幅広いテーマを網羅するセッションで、2 日間の合計で参加者数；約 100 名、招待講演；2 件、口頭発表；22 件、ポスター発表；22 件であった。Prof. Seishi Goto (Yamaguchi University) により『Problems in Sustainable Development』と題して招待講演が行われ、人類の持続的発展がどうあるべきかについて、これまで従事されてきた研究をまじえてご講演され、非常に考えさせられた。また、口頭発表の一例としては『A Novel Fabrication Technique of Porous Hydroxyapatite Ceramics』、『Biocompatibility of Hydroxyapatite Films on Various Metals Formed by a Surface Treatment Using an Enzyme Reaction』、『*In vitro* Platelet Adhesion and Protein Adsorption of Biomedical Implant Modified with Polysaccharide』、『SBF Evaluation of Bioactivity of Polarized Ceramic Apatite Solid Solutions』など、ポスターセッションでは『Preparation and Characterization of Modified Polyvinyl alcohol-hydroxyapatite Composite』、『Porous Ceramics of Hydroxyapatite with Bimodal Pore Size Distribution Prepared by Hydrothermal Method』、『Transparent Hydroxyapatite and -Tricalcium Phosphate Ceramics Prepared by Spark Plasma Sintering』などがあつた。ポスターセッションを含めて各発表において活発な議論が行われ、有意義な意見交換がなされていたと思う。C-4 の若手奨励賞は Daisuke Kawagoe (Yamaguchi University) と Tomoko Yamakawa (Yamaguchi University) の両氏が受賞された。

## <エッセイ>

### 「最近思うこと」

産業技術総合研究所  
中部センターセラミックス研究部門  
生体機能性セラミックス研究グループ  
寺岡 啓

生体材料を扱ったセッションを擁する発表会が多く開催されています。そして、発表内容の多くは、予定調和的に我々オーディエンスの心に届いているのではないのでしょうか？つまり、生体材料関連研究者間では、皆顔見知りであり、何が得意で、何をやっているかが分かっていたのであります。この状況は、一見、学会のつまらなさを示しているかのように思えますが、生体材料関連研究者の間に“スキーマ”が確実に築かれつつあることを示しているようにも思えます。つまり、我々はお互いの演題を共有しており、頭の中で知らず知らずのうちに熟成させているのです。他人事であるにもかかわらず。こんな状況ですから、“オールジャパン”ってことで、何かしたらどうなるかってことに、興味が湧いてきます。

この状況を利用した新たな試みを、誰しも1つや2つ思いつくのではないのでしょうか？例えば、私はこんなことを考えます。心の「全日本生体材料シンジケート\*」の発足です。上記は、別に公にするものではなく、各人が心の中に作れば完了ですのでとても簡単です。意図するところは、コミュニケーション、コラボレーションの強化であります。

シンジケート的な雰囲気を出し出すことができれば、英語が公用語の国際会議も怖くなくなるような気がします。未だに国際会議における英語は障害です。自分の理解に今一つ自信がもてなかったり、言いたいことが言えなかったりします。そんなとき、英語が得意な人が助けてあげてはいかがでしょうか。我々には研究に関して“スキーマ”があるので、さほど困難なことではないはずですが。他人の助けを屈辱的であると考えの方もいるかもしれませんね。しかし、手段を選んでいる場合ではありません。国際会議に出る以上、外国の研究者とのコミュニケーションがなければ意味がありません。外国人との有意義な議論をする術を手に入れて、参加人数以外で日本の存在感をアピールできたらいいですね。

シンジケート的な雰囲気による、研究者間のコラボレーションは魅力的です。生体材料研究者の多くは、自分の導いた結果が、プロダクトに反映され、臨床に役立てられることを希望していることと思います。しかし、我々の研究の多くは、生体材料に関連するあるトピックを扱ったものであり、往往にして、具体的なプロダクトとしてのイメージが希薄です。そこで、我々が学会でお馴染みなトピックを複数連結してみてもいかがでしょうか。そして、評価版的なプロダクト等に昇華させることができれば、生体材料において懸案の実用化の道も開けてくるのではないかと考えます。また、異業種に活路が見いだせたとしてもおもしろいかもしれません。一方で、コラボレーションはリスクな試みでもあります。アイデアの保護には十分配慮すべきです。その

ためにも、我々は“仁義あるシンジケート”に育っていきたいものです。

以上、現在の私の思うことを切り取り、文章にしてみました。「力を合わせたら何ができるの  
だろう？」。わかりません。しかし、興味ある試みではありませんか？

\*シンジケート：企業の独占形態の一つ。カルテルの発達したもので、競争関係にある企業が競争を緩和するために共同の中央機関を設け、生産割り当てや共同購入・販売などを行うようにした企業組合。（本稿においては、“競争を緩和する”を、“国際的競争力を手に入れる”に変更して考えてください。そんな意味では“マフィア”でしょうか。）

< 論文紹介#1 ; 宮崎敏樹編集委員寄稿 >

Y. Leng, J. Chen and S. Qu, “TEM study of calcium phosphate precipitation on HA/TCP ceramics” (HA/TCP セラミックス上のリン酸カルシウム析出物の TEM による研究), *Biomaterials*, **24**, 2125-2131 (2003).

本研究では生体外及び生体内における、生体活性を示すリン酸カルシウム(BCP)表面での析出物の相の同定に着目している。研究で用いた BCP は、水酸アパタイト(HA) 70wt%と $\beta$ -TCP30wt%から成り立っている。多孔質 BCP セラミックスを擬似体液(SBF)に浸漬、またブタの筋肉内に埋入して得られた、リン酸カルシウムからなる単結晶の析出物を、TEM での電子線回折を用いて検討を行った。SBF に浸漬した試料に形成した結晶は、アパタイトではなくリン酸八カルシウム(OCP)であると同定できた。生体内に埋入して得た析出物については、その多くは HA の構造であり、OCP 及びリン酸二カルシウム二水和物(DCPD)も同定できた。結晶の回折パターンは、生体活性セラミックス上でのアパタイトの形成が、特に生理的環境下で OCP や DCPD など中間物相の一時的段階を含み、複雑な過程にあることを示している。

M. Wang, “Developing bioactive composite materials for tissue replacement” (組織置換のための生体活性な複合材料の開発), *Biomaterials*, **24**, 2133-2151 (2003).

最近 20 年以上にわたり病気や損傷を被ったヒトの組織を置換する材料として様々な生体活性複合体が研究されてきた。本論文では、この種の複合材料の開発に当たっての理論と戦略について述べる。生体活性複合体の製造や特性に及ぼす主な要因についても触れている。組織置換や再生のための有望な複合体をいくつか概説した。過去の経験や新たに得た知識を基に、望みの機械的及び生物学的特性を有する複合材料が製造され、様々な臨床における要望を満足しつつ用いられ得る。

T. Kokubo, H.-M. Kim and M. Kawashita, “Novel bioactive materials with different mechanical properties” (種々の機械的特性を有する新規な生体活性材料), *Biomaterials*, **24**, 2161-2175 (2003).

Bioglass<sup>®</sup>や水酸アパタイト、結晶化ガラス A-W のようないくつかのセラミックスは骨と自然に結合する。これらは生体活性セラミックスと総称され、既に重要な骨置換材料として臨床使用されている。しかしヒトの皮質骨と比較すると、これらセラミックスの破壊靱性は低くしかも弾性率は高い。従って、機械的特性を改善した生体活性材料の開発が望まれている。上記いずれの生体活性セラミックスも体内で骨類似のアパタイトを形成し、それを介して骨と結合する。人工材料表面における骨類似アパタイト形成は Si-OH、Ti-OH、Zr-OH、Nb-OH、Ta-OH、COOH ならびに PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> 基により誘起される。これらの官能基は負に帯電しており、例えばケイ酸カルシウムやチタン酸カルシウムのような非晶質カルシウム化合物の形成、さらに非晶質リン酸カルシウムの形成を経て、アパタイトを形成する。これらの基礎的知見は、種々の機械的特性を有する新規な生体活性材料の調製方法を与える。高靱な生体活性材料は、高い破壊靱性を

有するセラミックスや金属の化学処理、例えばチタン金属やその合金、タンタル金属の水酸化ナトリウム水溶液処理、ならびに正方晶ジルコニアのリン酸水溶液処理により調製できる。柔軟な生体活性材料は、ゾルーゲル法により生体活性なシリカやチタニアをポリジメチルシロキサンやポリテトラメチレンオキシド柔軟な高分子と共に分子レベルで重合させ、無機-有機ナノハイブリッドを形成することにより合成できる。バイオミメティック法が、微細な高分子繊維状にナノサイズのアパタイトを析出させるのに用いられ、得られた複合体は 3 次元状に編み上げることができる。このような戦略は最終的に骨に類似した構造、ひいては骨に類似した機械的特性を有する生体活性な複合体の開発に結びつくことと期待される。

N. Huang, P. Yang, Y. X. Leng, J. Y. Chen, H. Sun, J. Wang, G. J. Wang, P. D. Ding, T. F. Xi and Y. Leng, "Hemocompatibility of titanium oxide films" (酸化チタン薄膜の血液適合性), *Biomaterials*, **24**, 2177-2187 (2003).

血液適合性は、血液に関連したバイオマテリアルの重要な特性である。表面修飾は、生体医用材料およびデバイスの血液適合性の改善への高い可能性を示した。本論文において、筆者らはプラズマ源イオン表面改質技術、スパッタリングによって作製した Ti-O 薄膜による血液適合性を改善する実験について述べる。薄膜の構造、表面化学、および物理的特性を、X 線回折、オージェ電子分光法、原子間力顕微鏡、接触角測定およびホール効果測定によって解明した。フィブリノゲン吸着の反応は、標識となる <sup>125</sup>I 放射性同位体および原子間力顕微鏡により調べた。生体外での血液凝固時間、トロンビン時間、プロトロンビン時間、血小板の付着および 17~90 日のイヌの腹部大動脈あるいは右耳介への生体内移植を含む血液適合性の系統的な評価によれば、Ti-O 薄膜が優れた血液適合性を持っていることを示した。Ti-O 薄膜と血液の間における著しく低い界面張力、血しょうタンパク質および Ti-O 薄膜の半導体的性質が、改善された血液適合性をもたらすことを示唆している。

M. S. Abu Bakar, M. H. W. Cheng, S. M. Tang, S. C. Yu, K. Liao, C. T. Tan, K. A. Khor and P. Cheang, "Tensile properties, tension-tension fatigue and biological response of polyetheretherketone-hydroxyapatite composites for load-bearing orthopedic implants" (荷重下における整形外科用インプラントのためのポリエチルエーテルケトン-水酸アパタイト複合体の引張特性、引張-引張における疲労ならびに生物学的反応), *Biomaterials*, **24**, 2245-2250(2003)

PEEK(Polyetheretherketone)-HA(hydroxyapatite)複合体が整形外科分野の耐荷重材料として開発された。PEEK ポリマーマトリクスに導入された HA の量は 5~40 vol% で、複合体は注入成形で作られた。本研究では複合体の機械的及び生物学的挙動を調べた。複合体の HA 含有量は引張の性質に影響を及ぼすことがわかった。引張疲労試験における動力学的挙動から、複合体の寿命は負荷荷重と HA 含有量に影響されることがわかった。生体内での複合体の生物学的反応により、複合体の生体適合性と生体活性が立証された。

D. Skrtic, J. W. Stansbury and J. M. Antonucci, "Volumetric contraction and methacrylate conversion in photo-polymerized amorphous calcium phosphate/methacrylate composites" (光重合した非晶質リン酸カルシウム/メタクリル酸樹脂複合体における体積収縮およびメタクリレートの変化), *Biomaterials*, **24**, 2443-2449 (2003).

比較的水に対する溶解度が高く、またハイドロキシアパタイトへと急速に転化するという特性から、非晶質リン酸カルシウム(ACP)は、再石灰化能力を有する樹脂を主体とした生体活性複合体の充填相として利用されている。本研究の目的は、様々なメタクリル酸樹脂および様々な種類の ACP 充填相が、アクリル系ビニルの変化そして重合収縮(PS)に対してどのような影響を及ぼすのかを調べることである。光照射により重合させた数種の樹脂を調製し、重量比で 40%の ACP、SiO<sub>2</sub>-ACP、または ZrO<sub>2</sub>-ACP 複合物のいずれかと混合した。可視光により活性化することで光重合させた ACP 複合体について、ビニル基の変化の度合いを近赤外分光法により、また PS については、水銀膨張計により評価した。それにより、これらの複合体についてビニル基の変化は、充填相の種類には依存しておらず、樹脂表面の種類および組成に強く依存していることが分かった。一方、PS については、樹脂の種類、組成、さらに ACP の種類に複雑に依存していることが明らかになった。最大のビニル基の変化を伴う ACP-メタクリル酸複合体を得るためには、樹脂の種類および組成が最も重要である。しかしながら、重合による体積収縮を最小限にするためには、生体活性複合体における樹脂および充填相の種類を熟考する必要があると思われる。

A. L. Oliveira, P. B. Malafaya and R. L. Reis, "Sodium silicate gel as a precursor for the in vitro nucleation and growth of a bone-like apatite coating in compact and porous polymeric structures" (緻密ならびに多孔構造における生体外での骨類似アパタイトコーティングの核形成ならびに成長の前駆体としてのケイ酸ナトリウムゲル), *Biomaterials*, **24**, 2575-2584 (2003).

本研究ではデンブンをベースとした生分解性ポリマーへの生体活性表面コーティングの新しい手法について報告する。ケイ酸ナトリウムゲルはリン酸カルシウム層の形成を誘起する核形成剤に用いられる典型的な生体活性ガラスに代わる物質である。この手法は緻密体、スキャホールドとして用いられる 3 次元構造の多孔材料の両方に効率よくコートできる。この処理により、擬似体液に浸漬時間 6 時間でアパタイトと思われる膜が観察できる。多孔質材料に関しては、この層を内側の孔の壁にはっきりと観察することができる。その上、表面の親水性の増加はアパタイトの核形成の誘導物質であるシラノール基の形成に寄与していると考えられる。擬似体液浸漬 30 日後、アパタイトの膜は部分的にアモルファスで Ca/P 比は水酸アパタイトのもの近いことが分かった。この結果は海綿骨の代用材料や石灰化前の骨の組織工学用スキャホールドの発展に非常に有望である。

P. Kasten, R. Luginbuhl, M. van Griensven, T. Barkhausen, C. Krettek, M. Bohner and U. Bosch, "Comparison of human bone marrow stromal cells seeded on calcium-deficient hydroxyapatite, -tricalcium phosphate and demineralized bone matrix" (カルシウム欠損水酸アパタイト、リン酸三カルシウムならびに脱灰骨基質に播種したヒト骨髄間質細胞の比較), *Biomaterials*, **24**, 2593-2603 (2003).

この研究の目的は、BMSCs(骨髄間質細胞)の播種、マトリクスへの細胞の浸潤、細胞の増殖及び骨芽細胞の分化に関して3つの生体材料を比較することである。ヒトのBMSCsを播種させたCDHA(カルシウム欠損型アパタイト)、 $\beta$ -TCP及びDBM(脱灰骨基質を3週間、ヒトの血清と骨芽細胞培養液中で保持した。それらの試料の形態及び生物学的評価を培養1、7、14および21日後に行った。同種骨であるDBMとCDHAは共に $\beta$ -TCPに比べて優れた播種効率を示した。タンパク質含有量の合計とALP(アルカリフォスターゼ)の値はすべての生体材料において増加し、大きな差異は見られなかった。単層あたりのBMSCsのタンパク質の量は増加したが、ALPの値は増加しなかった。DBM上に培養したBMSCsに対するOC(オステオカルシン)の値は、CDHAと $\beta$ -TCPに比べて増加した。そのOCレベルはBMSC単層での培養においては減少した。DBMにおいてはBMSCsがより均一にマトリクス中に分散したのに対して、CDHAと $\beta$ -TCP内では不均一に見られた。3つの生体材料は骨芽細胞に対する分化とBMSCの増殖を促進した。同種骨のDBMは組織観察の結果、細胞が内側に入り込み成長しやすく、また骨芽細胞の分化がOCの増加によって確認された。高い比表面積を有するCDHAは、 $\beta$ -TCPに比べて播種効率において優れた性質を示した。

< 論文紹介#2 ; 上高原理暢氏寄稿 >

M.C. Chan, C.-C. Ko, W. H. Douglas, "Preparation of hydroxyapatite-gelatin nanocomposite" (水酸アパタイト-ゼラチンナノコンポジットの調製), *Biomaterials*, **24**, 2853-2862(2003).

ゼラチン(GEL) - ハイドロキシアパタイト(HAp)のナノコンポジットをバイオメテック法により合成した。ハイドロキシアパタイトナノ結晶を pH 8、38°C、ゼラチン水溶液中で析出させた。HApのカルシウムイオンとGELのカルボキシルイオンの化学結合により、FT-IR分析でレッドシフトの $1339\text{ cm}^{-1}$ にバンドが見られる。ナノコンポジットのTEM写真と電子線回折パターンはGEL原線維に沿ったHApナノ結晶の自己組織化を強く示唆する。ナノコンポジットの電子線回折はHApナノ結晶の(002)面の強い配向性を表す。GEL水溶液中でのHApナノ結晶の形成はGELに対するHApの濃度比に大きく影響される。高いGEL濃度では極めて小さい結晶(4 nm × 9 nm)が形成され、低いGEL濃度では大きい結晶(30 nm × 70 nm)が形成される。DT/TGAのデータからHAp-GELナノコンポジットは典型的な3つの発熱温度を示した。分解温度の上昇はHApとGELの間の根本的な化学結合が形成されていることを表す。GELが高濃度の場合には、カルシウムイオンと結合するカルボキシル基のような反応サイトが豊富にある。豊富に反応サイトが存在すると、多数のHApの核ができる。しかし、多くの核が形成されると、核があまり成長できなくなるくらいまでカルシウムイオン濃度が低下してしまう。その結果、高いGEL濃度では、極めて小さい



結晶が多数形成される。

T. Kasuga, H. Maeda, K. Kato, M. Nogami, K. Hata, M. Ueda, “Preparation of poly(lactic acid) composites containing calcium carbonate (vaterite)” (炭酸カルシウムを含むポリ乳酸複合体の調製), *Biomaterials*, **24**, 3247-3253(2003).

擬似体液中で優れたアパタイト形成能を持つ新規なセラミック ポリマー生体材料を、ポリ L-乳酸 (PLA)と炭酸カルシウム (バテライト)の混合物をホットプレスすることによって作製した。メチレンクロライドに溶解した PLA を、バテライトからなる炭酸カルシウムと混合した後、この混合物を完全に乾燥し、続いて 40 MPa、180°C の条件下、一軸でホットプレスした。バテライトを 30 wt% 導入すると、弾性率が 3.5~6 GPa に効果的に改良された。これは PLA の弾性率の約 2 倍であった。このコンポジットは脆性破壊挙動を示さず、約 50MPa の曲げ強度を示した。30 wt%バテライト含有のコンポジットは SBF に 37 °C で 1~3 日浸漬後、その表面に厚さ 5~15 $\mu$ m の骨類似アパタイト層を形成した。

I. Yamaguchi, S. Itoh, M. Suzuki, A. Osaka, J. Tanaka, “The chitosan prepared from crab tendons: II. The chitosan/apatite composites and their application to nerve regeneration” (カニ腱からのキトサン II: キトサン/アパタイト複合体とそれらの神経再生への応用), *Biomaterials*, **24**, 3285-3292(2003).

カニ腱由来のキトサンチューブは、中空チューブ構造からなり、それは神経再生に役立つ。しかし、神経再生に効果的にキトサンチューブを使うためには解決すべき二つの問題がある。まず一つ目には、チューブの機械的強度は縦軸の間でかなり高いが、側面からの圧力にはやや低いことである。二つ目には、*in vivo* でキトサンチューブ壁は膨張し、内面領域が減少することである。これら二つの問題によってキトサンチューブの臨床使用は制限される。この問題を解決するため、本研究ではチューブ壁の機械的強度を強めるため、アパタイトをキトサンチューブと反応させた。透過型電子顕微鏡により、アパタイト結晶がキトサンチューブの壁に形成されたているのが観察された。結晶の c 軸はキトサン分子と平行に配列した。これらの結果は、アパタイト結晶が、キトサン分子の核形成サイトから始まりチューブ内で成長することを示している。この核形成サイトは、おそらくキトサンのアミノ基とカルシウムイオンとの錯体の形成によってできると考えられる。さらに膨張を防ぐためチューブを 120°C で加熱処理した。それと同時にチューブ構造を安定にするため三角形に成形した。これらの処理によって、中空チューブは移植後の *in vivo* でさえチューブの形状を保つことができた。さらに、SD ラットを用いた動物実験では、キトサンチューブは効果的に神経組織の再生を誘導し、*in vivo* で徐々に分解吸収されることがわかった。

H. R. Ramay and M. Zhang, “Preparation of porous hydroxyapatite scaffolds by combination of the gel-casting and polymer sponge method” (ゲルキャストリングとポリマースポンジ法のコンビネーションに

よる多孔質アパタイトスキャフォールドの調製), *Biomaterials*, **24**, 3293-3302(2003).

この論文では、大気孔のハイドロキシアパタイトのスキャフォールドをつくるための、ゲルキャストリングと高分子のスポンジを組み合わせた新しい技術が、紹介された。この技術は、ゲルキャストリング、高分子スポンジを単独で用いる技術に比べて、微構造の制御および機械的特性に優れている。このスキャフォールドは、200~400  $\mu\text{m}$  の大きさの気孔を有する。気孔は、均一で、連続してつながっている。圧縮降伏強度は 5 MPa で海面骨と同程度、圧縮弾性率は 8 GPa で緻密骨と同程度であった。気孔の形態、大きさおよび分布は走査型電子顕微鏡を用いて調べた。結晶構造と化学組成は、それぞれ X 線回折およびフーリエ変換赤外分光分析を用いて調べた。望みの気孔率、気孔径、形態を有するスキャフォールドが、適切な構造の高分子スポンジにより得られるだろう。

L.M. Rodrigues-Lorenzo, J.N. Hart, K.A.Gross, "Influence of fluorine in the synthesis of apatites. Synthesis of solid solutions of hydroxy-fluorapatite" (アパタイト合成におけるフッ素の影響; 水酸化フッ素アパタイト固溶体の合成), *Biomaterials*, **24**, 3777-3785(2003).

フッ素ハイドロキシアパタイト(OH-FAPs)は生物においては歯で見られ、生体材料としての応用が期待できる。本研究では、フッ素ハイドロキシアパタイトをフッ素で置換することが、その合成および合成された固溶体の特性にどう影響するかを明らかにするために、ハイドロキシアパタイト(OHAPs)をフッ素で置換した一連の系の合成を試みる。化学組成  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$  ( $x=0.0, 0.4, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0$ ) の OH-FAP を合成した。このように、フッ素 OHAPs の一部を置換することにより、通常の OHAPs やフッ素アパタイト(FAP)単独よりも低結晶性かつ高い比表面積を持つ OH-FAP が得られた。水酸基との 50 % 以下の置換にあたる  $x = 0.4$  の OH-FAP が最も小さな結晶子サイズ 263  $\text{\AA}$ 、 $x = 0.8$  の OH-FAP が最も広い比表面積 132  $\text{m}^2/\text{g}$  を有することがわかった。反応速度はフッ素含有量の多い合成の方が早く、得られた試料の Ca/P 比の期待値が 1.67 であったのは  $x=2.0$  の OH-FAP だけであった。粉末 X 線回折(X-ray)と赤外分光(IR)の結果から、OH-FAP はハイドロキシアパタイトとフッ素アパタイトの混合物ではなく、均一な固溶体であることがわかった。また、OH-FAP のフッ素濃度が高くなると、焼成中の結晶成長が促進されることもわかった。

### 3. ANNOUNCEMENT

- (1) Workshop on Biomechanical Engineering and Biomaterials, International Symposium on Bio-inspired System 2004

【会期】2004年1月23日(金)～1月24日(土)

【会場】北九州国際会議場 (<http://conf.lsse.kyutech.ac.jp/~beb2004/>)

- (2) 日本セラミックス協会 2004 年年会

【会期】2004年3月22日(月)～3月24日(水)

【会場】神奈川県・藤沢・湘南工科大学

- (3) 7th World Biomaterials Congress

【会期】2004年5月17日(月)～5月21日(金)

【会場】シドニー・オーストラリア

(<http://www.tourhosts.com.au/biomaterials>)

- (4) 日本セラミックス協会第17回秋季シンポジウム

【会期】2004年9月17日(金)～9月19日(日)

【会場】北陸先端科学技術大学院大学

- (5) International Symposium on Inorganic and Environmental Materials 2004 (ISIEM 2004)

【会期】2004年10月18日(月)～21日(木)

【会場】アイントフォーヘン(Eindhoven)・オランダ(The Netherlands)

【連絡先】

上智大学理工学部化学科 板谷清司

Tel: 03-3238-3373, Fax: 03-3238-3361, E-mail: [itatani@sophia.ac.jp](mailto:itatani@sophia.ac.jp)

- (6) International Symposium on Ceramics in Medicine (ISCM)

Bioceramics 17th

【会期】2004年12月8日(水)～12日(日)

【会場】Wyndham New Orleans at Canal Place

【連絡先】

Secretariat

Tel: 720-748-6144, Fax: 720-748-6196, E-mail: [info@bioceramics17.com](mailto:info@bioceramics17.com)

([www.bioceramics17.com](http://www.bioceramics17.com))

## 編集後記

正月明け早々に、仙台へ引越しました。しばらく単身赴任です。早速、積雪を経験し、心身ともに引き締まるスタートとなりました。さて一昨年12月、プロジェクト(TJTTP-OECF)により進展目覚ましいタイ国・チュラロンコン大学で講義をしました。本号では、お世話になった Dujreutai さんから原稿を頂戴することができ、大変嬉しく思っています。本年も、皆様のご多幸と生体関連材料研究分野の益々の発展を心から祈っています。

(The Division 編集長：井奥 洪二)

愛読者の皆様、新年あけましておめでとうございます。日本国内では昨年末から新年にかけて自衛隊のイラク派遣、米国での BSE 騒動、鳥インフルエンザなど暗いニュースが先行してしまいました。前者の自衛隊イラク派遣に関しては科学技術では到底解決できませんが、後者に関しては科学技術、とくにバイオ関連の研究成果が大きく貢献できるものと考えております。ここで、寺岡氏が本稿にて提案する心の「全日本生体材料シンジケート」の出番でしょうか？最後になりますが、世界人類が平和でありますように、そして皆様が健康でご活躍されますようにお祈り申しあげます。本年もよろしくお願い申しあげます。

(The Division 副編集長：濱上 寿一)

読者の皆様、The DV 新チームが送る第二弾「新春号」は如何でしたか？タイの Pongkao 先生の寄稿や横川先生の研究室紹介、学会参加記、論文紹介と約 30 ページにも及ぶ充実した内容で読み応え充分かと思えます。今回の記事で最も興味深かったのは(個人的には)寺岡先生の生体関連マフィアでした。ぜひ、他の読者の方からも日頃の胸に思い描いているビジョンをお知らせ頂き、この DV を若手が将来の夢を語る(将来的には夢を実現する)場として盛り上げてください。今年もご指導・ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

(The Division 副編集長：相澤 守)