

Quarterly e-mail newsletter for

Ceramics Research Forum in Medicine, Biomimetics, and Biology

THE DIVISION

No. 51

Summer, 2008

Editor-in-Chief K. Teraoka, National Institute of Advanced Industrial Science and
Technology (AIST)

Associate Editor T. Miyazaki, Kyushu Institute of Technology
T. Kawai, Yamagata University

Editorial Staffs

J. Hamagami, Kurume National College of M. Neo, Kyoto University
Technology

M. Hattori, NGK Spark Plug Co., Ltd.

S. Hayakawa, Okayama University

K. Ioku, Tohoku University

K. Ishikawa, Kyushu University

M. Kikuchi, NIMS

S. Nakamura, NIMS

M. Ohgaki, SII Nano Technology Inc.

C. Ohtsuki, Nagoya University

H. Takeuchi, HOYA Co.

N. Tomita, Kyoto University

H. Unuma, Yamagata University

Contents

1. MESSAGE & OPINION	3
< 巻頭言 >	
セラミック材料の吸収性 in vitro 評価法について (編集部依頼タイトル)	(伊藤 敦夫)
2. INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT	5
< 名物研究室紹介 >	
中部大学 生命健康科学 生命医科学科 医工学分野	(木付 貴司)
< 学会参加記 >	
セラミックス協会 2008 年年会参加記	(森田 慶)
第 46 回 セラミックス基礎科学討論会参加記	(横井 太史)
32 ND International Congress & Exposition on Advanced Ceramics & Composites (ICACC) 参加記	(田中 優実)
3. INTRODUCTION OF RECENT PAPERS	10
< 論文紹介 > 2007 年度学位取得者 D 論自己レビュー	
Synthesis of silica-based powders through sol-gel processing for bioactive composites	(金 日龍)
Development of biomaterials with high performance for bone reconstruction	(杉野 篤史)
Characteristics of organic-inorganic composites with designed microstructures incorporating calcium compounds as bone substitutes	(内野 智裕)
Characteristics of organic-inorganic composites with designed microstructures incorporating calcium compounds as bone substitutes	(山口 誠二)
4. ANNOUNCEMENT	17
< 行事案内 >	

1. MESSAGE & OPINION

<巻頭言>

セラミック材料の吸収性 in vitro 評価法について (編集部依頼タイトル)

産業技術総合研究所

伊藤 敦夫

DV 誌編集部からの依頼に基づき、生体関連材料部会標準化分科会で開発中のセラミック材料の吸収性 in vitro 評価法について簡単に背景と経緯を紹介します。

現在 TCP 等の吸収性セラミック材料の重要性が増大しており、標準的な吸収性 in vitro 評価法の構築が急務となっているところですが、今回構築した吸収性 in vitro 評価法は、pH5.5 の酢酸緩衝液中で材料の溶解速度相対値を測定するもので、動物実験で測定した吸収量の相対値と比較的よく一致する測定法です。筆者の知る限り、このような吸収性 in vitro 評価に最初に挑戦したのは、山口大学 (現東北大学) 井奥洪二先生と当時大学院生だった戸屋広将博士でした (戸屋広将 (2000))。このとき筆者もたまたま協力を求められ、擬似体液 SBF が TCP や HA に対して不飽和になる pH を計算したのですが、「HA が重量増加して TCP が重量減少する」pH 範囲は実験上も計算上も 5.0~6.0 であることがわかりました。つまりこの pH 範囲は、「HA が非吸収性で TCP が吸収性である」という in vivo での観察事実を反映する pH 範囲であるわけです。無論、in vivo での吸収量は材料溶解性だけでなく、破骨細胞の数といった生物学的影響因子によっても左右されますが、上記 pH 範囲は破骨細胞が産生する酸性溶液の pH の実測値範囲 (3.9~6.0) 内でもありました (Silver IA (1988))。加えて pH5.0~6.0 は、常温常圧でリン酸カルシウム同士の溶解度が一致する pH (特異点) が多い、特殊な pH 範囲であります。特異点は大変便利な条件で、仮に加水分解で相変化しても、相同士の溶解度が同じですので、相変化に伴う溶解量測定誤差を最小限にすることができます。中性領域の pH ではそうはゆきません。例えば TCP と HA の平衡溶解度は pH7 で 10 倍違いますので、TCP が加水分解して HA が形成されると、溶液は HA に対して平衡になるため TCP の溶解度を測定しようとすると大きな誤差を生じます。このような経緯があって吸収性 in vitro 評価法では pH5.5 を採用しました。溶解液は pH5.5 で緩衝能があり単純であるという理由で酢酸緩衝液になっています。

2006 年 9 月の生体関連材料部会役員会にて、この吸収性 in vitro 評価法の手順書 (プロトコール) の妥当性を検討して標準化するためのラウンドロビンテストを提案したところ、役員各位の承認が得られ、当時の尾坂前部会長から標準化分科会設立の指示が下りました。その後 2007 年 4 月から、物質材料研究機構 (菊池先生)、東京医科歯科大学 (山下先生)、明治大学 (相澤先生)、名古屋大学 (大槻先生)、岡山大学 (尾坂先生)、早稲田大学 (山崎先生) のご協力のもと同一 TCP 試験片を用いたラウンドロビンテストによってプロトコールの改良や評価パラメータの選定が行われました。同時に産業技術総合研究所関西センター (大串先生、田所先生) ではウサギ埋入試験による in vivo 吸収量測定が実施されました。本評価法は生物学的影響因子が排除できる材料同士 (例えば同一組成で気孔

率の異なる材料)の吸収量予測や、逆に生物学影響因子の抽出や判定量に利用可能という結論を得ています。本プロトコールは2008年3月の生体関連材料部会役員会総会にて公開することが決定されました。ご連絡いただければ、プロトコールをお送りいたしますので、どうぞご利用ください。

最後になりますが、困難な実験であったにもかかわらず、ラウンドロビンテストにご協力いただいた、各機関の先生方、職員、学生の皆様方に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

本評価法が皆様の研究開発の一助になれば幸いです。

2. INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT

<名物研究室紹介>

中部大学 生命健康科学部 生命医科学科 医工学分野

木付 貴司

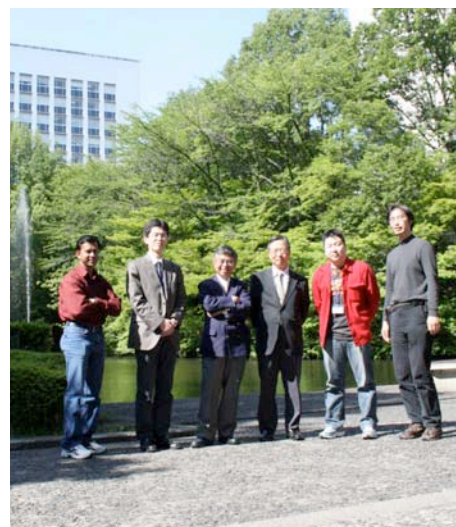
中部大学生命健康科学部生命医科学科は、2006年4月に発足した非常に新しい学科です。現在では生命医科学と名の付く学部や学科は他大学にもできていますが、その先頭を切って発足したのは中部大学なのです。中部大学は、名古屋市のお隣の春日井市の小高い丘に位置します。正門より緑の豊かな学内を登っていくと頂上に生命医科学科があり、さらに我々の研究室は最上階の12階にあります。研究室の窓からは、名古屋駅のツインタワーが見えますし、天気の良い日には御嶽山まで見える非常に見晴らしの良い場所です。

生命医科学科では、“予防”と“健康”というテーマのもと、理学、農学、工学、薬学、医学を学際的に学び、健康・医学・医療の現場で幅広く活躍できる人材を育成することを目的としています。つまり、生命医科学科に集まっている教員は、これらの様々な分野の専門家であり、同じ学科内であっても非常に多様性に富んでいると言えます。たとえば、我々の行う生体材料の研究以外に、鳥インフルエンザの研究、がんの研究や遺伝子の研究などがあります。これは我々にとって非常に有益なことであり、我々の作る材料を様々な方面へ応用させようとしたとき、すぐにでも専門家の意見を聞くことができ、共同研究を始めることも可能なのです。

それでは当研究室をご紹介します。現在の研究室メンバーは、小久保正教授、松下富春教授、高玉博朗准教授、助手の木付貴司、博士研究員の山口誠二、Deepak Kumar Pattanayak、秘書2名となっています。在学生の最高学年は3年生ですので、まだ研究室配属を済ませていないため、少しさみしい部分もありますが、数名の学生はすでに研究の手伝いをするために研究室に訪れています。1年生のときから研究室に出入りしている学生の研究（補助？）歴は2年以上になり、材料作製から電子顕微鏡での表面観察まで一連の作業をこなせるようになっていきます。この学生にはできれば年内に学会デビューさせたいと考えています。私が初めて学会で発表したのは4年生の秋でしたから、今年中に発表できればすでに私を超えたこととなりますね（笑）

さて、話は当研究室の研究内容に移りますが、当研究室ではチタン金属およびその合金を中心に、金属生体材料表面の生体活性化処理に関する研究を盛んに行っております。そのベースとなっているのは、小久保教授が京都大学におられるときに開発されたアルカリ処理法です。チタン金属あるいはその合金を水酸化ナトリウム水溶液で処理すると、その表面にはチタン酸水素ナトリウムの層が形成され、これを加熱処理すると脱水し、チタン酸ナトリウムの層となります。アルカリ・加熱処理したチタン金属あるいはその合金を生体骨に埋入すると骨と強く結合することが確かめられており、これを利用した人工股関節も昨年10月より日本国内での販売が開始されました。現在では、アルカリ処理と加熱処理の間に別の処理を加え、より高活性な表面の形成や耐候性の付与などを検討しています。また、人工関節の摺動部への応用を目指した耐摩耗性に優れた被膜をチタン金属あるいはその合金の表面に形成する技術の研究も行っております。当然ですが、チタンに限らずタンタルやジルコニウムといった素材の表面処理に関する研究も行っています。

また、人工関節以外に人工歯根あるいは人工椎体への応用を目指した研究も行っています。前述の表面処理技術を人工椎体



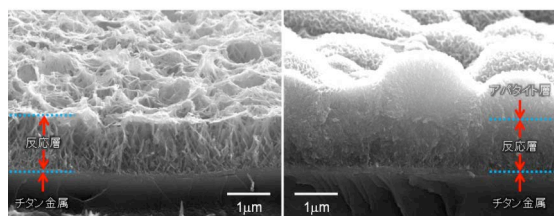
研究室メンバーの集合写真
(左から Deepak, 高玉先生、小久保先生、松下先生、木付、山口)

に応用する場合、我々の考える人工椎体の形状は多孔質であり、この多孔体の内部まで表面と同じように処理するためには、これまでのように単純に溶液に浸漬するだけではうまくいかず、治具などを少しアレンジする必要があります。つまり、複雑な形状であっても、均質な処理ができるシステムを構築することも我々の研究グループの重要なテーマとなっています。

さらに、素材となる多孔質チタンも産学連携して研究しています。多孔質チタンの作製方法として、チタン粉末に気孔形成剤を混合し、成形した後、焼成する方法があります。また、より複雑な形状の多孔質チタンを作製するため、新たにレーザーフォーミング技術を取り入れました。この技術では、ヒトの骨のCT像などから得た3Dデータを基に3次元構造体を作製できるため、これまでは作製不可能であった構造もデザインできるようになりました。我々のグループでは、この多孔質3次元構造体の生体活性化処理の評価、力学的強度測定や疲労試験などを行っています。

では、これらの研究に使われる装置類を紹介します。材料作製には、冷間静水圧加圧成形機(CIP)、プラズマ重合装置、ガラス溶融炉、雰囲気制御炉、高融点合金溶解・ casting装置などがあり、材料作製のすべての工程が滞りなく行える環境になっています。さらに粒径や表面形状の解析には、デジタル顕微鏡、ナノサーチ顕微鏡(共焦点レーザー顕微鏡+走査プローブ顕微鏡)、走査型電子顕微鏡(SEM)、電界放出型走査電子顕微鏡(FE-SEM)+エネルギー分散型X線分析装置(EDX)、表面粗さ計、粒度分布計など、物性の評価には、ビッカース硬度計、熱分析(TG-DTA)・熱弾性測定装置(TMA)、万能試験機、ゼータ電位測定装置、スクラッチテスター、疲労試験機、摩耗試験機など、構造解析および組成分析には、X線回折装置(XRD)、フーリエ変換赤外分光分析装置(FT-IR)、レーザーラマン分光分析装置、ICP発光分析装置などがあり、設備面での不安は一切ありません。また、これらの装置は2006年以降に購入したものがほとんどですので、最新の機器類と言えるでしょう。これらの装置を利用したいという声を大学や企業から頂いており、皆様の中でも、これらの装置を是非利用してみたいという方がおられましたら、遠慮なくお声をかけてください。

最後になりますが、教員としても研究者としてもまだまだ修行中の私ですので、皆様には今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

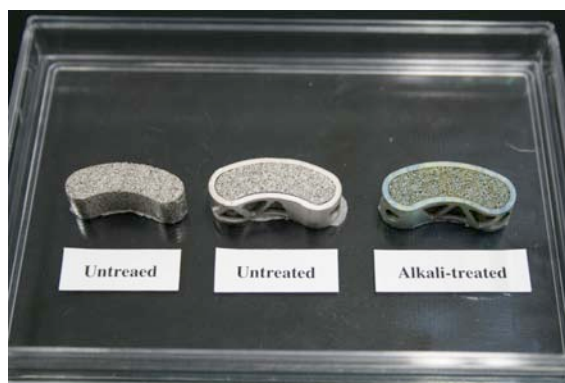


アルカリ・加熱処理チタン金属の断面

アルカリ・加熱処理チタン金属上に成長したアパタイトの断面

擬似体液 (SBF) 浸漬前後のアルカリ・加熱処理チタン金属の断面 SEM 像

アルカリ・加熱処理によりチタン金属上には網目状にチタン酸ナトリウムの層が形成する(左)。それを SBF に浸漬するとその表面はアパタイトで覆われ、その断面を観察すると、表面には半球状に成長したアパタイトがあり、アパタイトはその下の層内部にまで侵入している(写真右)。



人工椎体のモデル

粉末焼結法により作製した多孔質チタン製人工椎体。写真右端が表面処理を施した人工椎体。

連絡先

〒487-8501 愛知県春日井市松本町 1200 中部大学 生命健康科学部 生命医科学科 医工学分野
 小久保 正 Tel: 0568-51-6583、e-mail: kokubo@isc.chubu.ac.jp
 松下 富春 Tel: 0568-51-9731、e-mail: matsushi@isc.chubu.ac.jp
 高玉 博朗 Tel: 0568-51-6291、e-mail: takadama@isc.chubu.ac.jp
 木村 貴司 Tel: 0568-51-6291、e-mail: t-kizuki@isc.chubu.ac.jp

<学会参加記>

セラミックス協会 2008 年年会参加記

名古屋工業大学大学院 工学研究科

都市循環システム工学専攻

博士前期課程 2 年 森田 慶

平成 20 年 3 月 20 日～22 日、晴天に恵まれた長岡技術科学大学にて日本セラミックス協会の 2008 年年会が開催されました。年会に参加するのは去年に引き続き 2 回目でしたが、今年も去年同様に 1,000 人を超す参加者と多数の講演により盛大に行われました。私もポスターセッションの発表で参加させていただきました。

3 日間のうち 2 日間しか参加することができなかったのですが、生体関連材料の講演を中心に聴講してきました。近年、再生医療を目的とした万能細胞に関する研究がニュースとなっていることもあり、生体関連材料は注目されるテーマであり聴講する人数も多く感じられました。どの発表も、とても興味深く拝聴していましたが、今回の発表ではハイドロキシアパタイトやファイバー、多孔質を用いた足場材の開発や細胞接着の挙動の他に、実際に再生医療へ用いるために、動物実験の結果による臨床に近い内容が増えてきていることを実感しました。その中でも私が印象に残った発表は、紙の様な柔軟性を持つ水酸アパタイト/コラーゲンナノ複合体の膜を合成し、筒状に形成した後に動物実験を行った発表です。材料をロール状に加工する面白さと実用性がイメージできる内容にとっても関心を持ちました。

また、体育館で行われたポスター発表も多くの人で賑わっていました。私も多くの質疑を諸先生方や企業、学生の方からいただきまして、40 分という時間の長さを感じる暇が無い有意義な空間を作れたことにとっても感謝しています。そこでの質問された点やデータとして足りなかった点を今後の研究課題として取組んでいこうと思いました。

今回、ポスター展示の横では企業ブースが設けられており学会に参加しながらも、会社説明会を受けられるという年会ならではのイベントもありました。3 月の就職活動時期である学生にとっては企業と出会う絶好のチャンスであり、会場には多くの学生が参加しており満員の企業ブースもありました。私も限られた時間の中で数社の説明会を受けてきました。そして、企業を知るという点では会社説明会だけではなく、企業研究フロンティアと題した企業さんの研究発表があり、それを観ることも学生にとっては企業研究に繋がるいい機会であると感じました。

学生にとって研究発表の場である学会の中で、会社説明会や企業の人とディスカッションできる場があることは、研究以外にも社会との繋がりを見出せるものだと実感し、この様な取り組みが学会への参加目的という点で彩りを加え、より一層の有意義な時間を作り出すことができると感じました。

第46回 セラミックス基礎科学討論会参加記

名古屋大学大学院 工学研究科

結晶材料工学専攻

博士前期課程2年 横井 太史

第46回セラミックス基礎科学討論会が2008年1月10-11日に名古屋国際会議場で行われました。二日間で19のセッションが行われ、生体関連材料のセッションは1月11日の午前に行われました。

生体関連材料セッションの発表件数は9件でした。発表件数は9件ながら、研究対象とする化合物はリン酸カルシウム・マグネタイト・炭酸カルシウムと様々で、その内容も合成・結晶成長挙動・局所構造解析・電気特性および誘電特性を対象にした基礎科学的な研究から、パターンニングやコーティングといった比較的应用に近い研究まで多岐にわたっていました。どれも大変興味深い講演で、発表後には活発な討論が行われました。

本討論会は、材料化学の視点から基礎的な内容を討論する会議であり、私が研究対象としているアパタイトについても、その材料の特性を活かして実用化を考える内容の発表が見受けられました。アパタイトの研究対象としての奥深さや実用的な材料としての利用価値の高さを再認識しました。さらにマグネタイトや炭酸カルシウムを用いた研究発表もあり、興味深く拝聴しました。これらの化合物を活かした生体関連材料について、その利用方法や実用に際しての課題を具体的に知ることができました。これらを含め、本討論会は最新の研究動向を知り、自分自身の研究テーマの位置づけを再度考える良い機会になりました。

私自身は、本討論会において初めて英語で発表を行いました。たいへん緊張し、とても思うようには発表できませんでした。それでも、英語でプレゼンテーションした経験は、さらに日頃の努力を続けるうえで、その意欲を高めるよい機会になりました。質疑応答では座長の田中優実先生をはじめ、多くの先生方から質問を頂きました。答えに窮する難しい質問もあり、自分の勉強不足を大いに反省させられました。基礎討論会では、しっかりとした討論の時間がとってあるので、充実した討論によって今後につながる多くの課題を見出すことができました。この経験を活かしてさらに研究を続けたいと思っています。

最後に、本討論会の開催に御尽力下さった先生方を始め、討論会の進行に御尽力下さったスタッフの方々に深く感謝申し上げます。

32ND International Congress & Exposition on Advanced Ceramics & Composites (ICACC) 参加記

東京医科歯科大学生体材料工学研究所

田中 優実

International Congress & Exposition on Advanced Ceramics & Composites、略してICACCは、米国セラミックス協会 (The American Ceramic Society; ACerS) のエンジニアリングセラミックス

部会 (Engineering Ceramics Division) が主催する年次会議である。筆者は初参加であったが、一昨年までは例年フロリダ州オーランド近郊の Cocoa Beach で開催されていたことから、常連参加者には「ICACC」よりも「Cocoa Beach 会議」の愛称で親しまれていたようだ。参加人数の増加により会場確保が困難となり、昨年、同じフロリダ州のヴォルシア郡に位置する Daytona Beach に開催拠点が移されたと聞いている。ところで Daytona Beach の町を歩いていると、チェッカーズフラッグを模した看板が多いことに気づかされる。実際この町はカーレースのメッカとして有名なスポットだそうである。広い海岸線の一部も車に解放されており、人と海鳥の点在する白い砂浜の波打ち際を車が颯爽と走り抜けてゆく姿は実に印象的であった。なお、会期 (1月27日~2月1日) の大半において日中上着を要さず、うち2日程は半そでが必須、果ては砂浜で戯れるビキニ姿の女性を多々目撃するに至って、Daytona Beach と日本との距離を痛感させられた次第である。世界約40カ国の参加による、会議ガイドブックの表現を借りれば「真の国際会議」たる本会議は、このような町の海辺の一面を占める Hilton Daytona Beach Resort (口頭) & Ocean Center (ポスター) にて行われた。

会議では Plenary session を皮切りに、11 の Symposium、2 つの Focused session、および Emerging opportunity session が開催され、計800件の演題が議論された。うち、筆者が参加したのは専ら、計60件の口頭発表と7件のポスター発表からなる Symposium5 "Next Generation Bioceramics"である。このシンポジウムの参加国は講演者ベースで13カ国に上るが、プログラムの半数以上は開催国である米国(36件)によって占められており、ついで日本(7件)、英国(5件)、カナダ(4件)、トルコ(3件)、イタリア/インド/フランス(各2件)、イラン/スペイン/ベルギー/メキシコ/韓国/台湾(各1件)と続いてゆく。ICACC が元来構造材料を主体とした会議であったという性質からか、このシンポジウムでもバイオセラミックスの機械的特性や機械加工性に関する報告が比較的多く、またこれらが直接的な演題ではない場合にも、主要な評価パラメータの1つとして機械的特性が示されているような報告が大半を占めていたという印象を受けた。具体的には、歯科用ジルコニアやアルミナへのレーザー照射により表面欠陥構造を変化させることでその機械的強度を制御するような研究や、市販の骨補填用多孔質セラミックスをポリカプロラクトン溶液に浸漬、乾燥させてこれと複合化し、機械的強度を制御するような研究、さらに、ハイドロキシアパタイトに対して、有機物ではなく層状無機化合物を添加することで加工性を向上させるといった研究などが挙げられる。なお、個人的に興味深かった報告は、米国シンシナティ大学の D. Shi、Y. Guo 氏らによる、がん診断用「カーボンナノチューブ/ハイドロキシアパタイト量子ドット状複合体」に関するもので、生体セラミックス同士の量子複合化による発光材料の開発というコンセプトとその実現には大いに刺激を受けた。

本紙面上では紹介しきれないが、他にも多くの有意義な研究成果が報告されたことは言うまでもない。とりわけ、日本から参加された諸先生方の発表は、緻密な実験と詳細なデータ、理論的考察という観点で諸外国に抜きん出ていると感じている。逆に諸外国研究者のプレゼン能力の高さには改めて感じ入ることになった。このようにナショナルリティによる特徴の違いを比較できることも国際学会の意義の一つであろう。学ぶべきところは大いに学び、今後の研究活動の糧にしたいと思っている。

3. INTRODUCTION OF RECENT PAPERS

<論文紹介>

お題：「2007 年度学位論文の自己レビュー」

* 「最近どんな若手が育っているのかね?」、「生体材料研究の未来は?」との声を聞きます。こんな声に The DV では、昨年度学位取得者の D 論自己レビューで応えます。

今号掲載分は、名古屋大学（大槻研）と中部大学（生命健康科学部生命医科学科）の新ドクターにお願いしました。まだまだ新ドクターはいらっしゃることと思いますが、投稿は随時受付中なのでどうぞよろしくお願ひいたします。勿論、いつも通りの「お題」もお待ちしております。
(お題送り先:ok-teraoka@aist.go.jp)

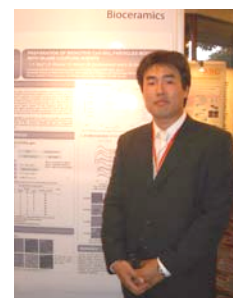
Synthesis of silica-based powders through sol-gel processing for bioactive composites

名古屋大学大学院

金 日龍

私は、韓国培材大学大学院で修士課程を修了した後、医用セラミックスを基材とした生体材料の創製やそれに関連する科学技術の知識と研究手法の修得を目指して来日しました。奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科の研究員の経験を経て、2004 年 10 月に同大学博士後期課程に入学しました。博士後期課程入学後からは大槻主税先生(現、名古屋大学大学院教授)の指導のもとで、生体活性セラミックス微粒子の合成について基礎的に研究を進め、2006 年 4 月に大槻先生の異動に伴い、名古屋大学大学院工学研究科に転入学しました。今年 3 月に博士課程を修了し、今は名古屋大学で博士後研究員として働いています。

博士課程ではゾルーゲル法で生体活性 CaO-SiO_2 系粉末を合成し、その粉末を用いて有機-無機複合体を作成する研究を行いました。 CaO-SiO_2 系ゲルは水溶性高分子の共存下でカルシウム 0-50 モル%の組成でゲルを合成しました。カルシウム 25 モル%までは連続気孔を持つ多孔体、30 モル%以上では 3-4 ミクロン球形粉末として得られました。この結果はガラス修飾酸化物を形成するカルシウムにより得られた結果と考えられます。水溶性高分子の量によるゲルサイズの制御もでき、50 ナノメートルの大きさの粉末を得ました。さらに、 MO-SiO_2 系(M は金属イオン)の合成においても金属イオン (マグネシウム、アルミニウム) の量によりゲルの構造を制御することができました。この結果から二成分系シリカゲルの合成における金属イオンの修飾効果が明らかになりました。30 モル%のカルシウムで合成したゲル粉末は擬似液体に浸漬することで一日以内にその表面に骨の無機成分であるアパタイトを形成しました。その粉末を用いてポリエーテルエーテルケトン(Polyetheretherketone, PEEK)と複合化して CaO-SiO_2 -PEEK 複合体の作製を行いました。作製した複合体は短期間に骨と結合できる可能性を示し、骨と同等な機械的強度を示して骨の代替材として期待されます。



2006 年タイで開催された ABC2006 のポスター発表の様子。

現在、私はゾルーゲル法を用いて生体活性ハイブリッドや機能性材料研究にも取り込み、これからは体内のメカニズムや細胞の反応に応じる材料を設計し、研究を進めて行きたいと思っています。将来には韓国と日本の架け橋となって世界的に活躍する研究者になりたいと思っています。

連絡先

Tel : 052-789-3346

E-mail : kim.ill-yong@f.mbox.nagoya-u.ac.jp

Development of biomaterials with high performance for bone reconstruction

ナカシマプロペラ株式会社

杉野 篤史

2008年3月名古屋大学大学院工学研究科(指導教員:大槻主税教授)から学位を頂くことができました。

私の学位論文「Development of biomaterials with high performance for bone reconstruction」では、人工関節の骨への固定を包括的に支援する材料の創製に取り組みました(図1)。本稿では、学位論文の一部を紹介したいと思います。

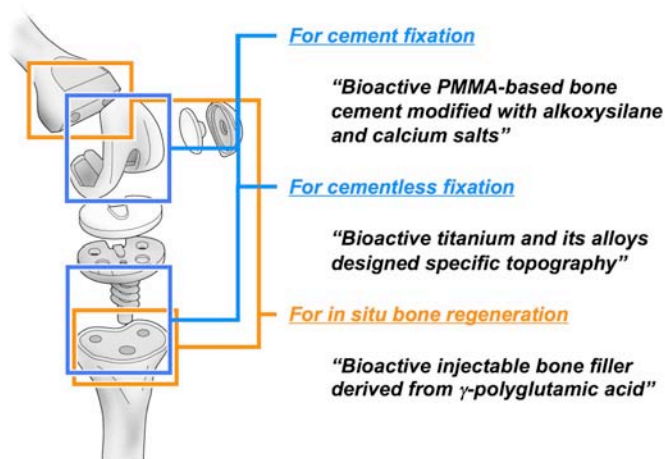


図1 筆者の学位論文の概要

人工関節を骨に固定する方法の一つである「セメントレス固定」は、現在臨床で最も広く利用されています。この方法では、人工関節の表面に多孔質部を設け、その孔内へ患者さん自身の新生骨を侵入させることにより人工関節を骨に固定します。しかしながら、固定に要する期間が患者さんの骨の成長速度に依存するため、強固な固定を得るまでには時間がかかってしまいます。そこで、この期間を短縮するために、人工関節に広く用いられているチタン系金属材料に骨伝導能を付与することが強く望まれています。

人工材料に骨伝導能を付与するためには、その表面が骨類似アパタイトにより覆われることが有効です。これまでに、骨欠損部に埋入した後にその表面で骨類似アパタイトを自発的に形成させる表面改質の手法がいくつか提案されています。いずれも極めて有効な手法ですが、化学処理を伴います。実用化を考えた場合、複雑な処理を重ねれば重ねるほど、機能を証明し、安全性を担保することがとても大変な作業になります。そこで、私は「極めてシンプルな手法でかつ、自社の技術(金属加工)を活かし、チタン金属にアパタイト形成能を付与することができないものか?」と日々考えていました。ここで自社のノウハウにこだわったのは、研究から製造への技術移転がスムーズに行われると考えたためです。

結論から述べると、私の学位論文では、岡山大学 尾坂明義教授らとの共同研究を通じて、極めてシンプルな「加工」と「熱処理」のみでチタン系金属材料にアパタイト形成能を付与する技術を提案することができました(図2, A. Sugino *et al.*, *Mater. Trans.* **49**, 428-434.)。具体的には、純チタンに幅/深さ 500 mm の溝加工を施し(空間デザイン)、400°Cで1時間熱処理を施すことにより酸化チタン層を形成させれば、擬似体液中で溝内にアパタイトを形成します。この技術を用いれば、「溝加工」と「熱処理」のみでチタン製人工関節に骨伝導能が付与されることが期待され、自社の金属加工技術でそれらを簡単に製造することができます。現在では、この技術に” *GRAPE Technology*” と名称を与え(GRoove(溝)とAPatite(アパタイト)の造語)、製品化に向けた検討を進めています。

ここ数年、実用化を強く意識した産学連携が当たり前の時代になりました。幸いにも私は、このような時代に社会人として博士課程に在籍し、基礎研究から応用開発まで携わることができました。この経験から、私は大学生として知識を深めることはもちろんのこと、社会人として産学連携プロジェクトの運営の面白さを学ぶことができたと思っています。今後はこの経験を活かし、分野にとらわれない「本当に必要とされているもの」を作る横断的な研究開発に挑戦していきたいと考えています。

最後になりましたが、学位取得にあたり、指導教員である名古屋大学 大槻主税教授、岡山大学 尾坂明義教授ならびに、多くの諸先生方には多大なるご指導やご鞭撻を頂きました。そして、ナカシマプロペラ(株)の皆様からも多くのご支援を頂きました。皆様のお力添えにより学位を頂くことができましたこと、心よりお礼申し上げます。



杉野 篤史

ナカシマプロペラ株式会社

連絡先: a.sugino@nakashima.co.jp

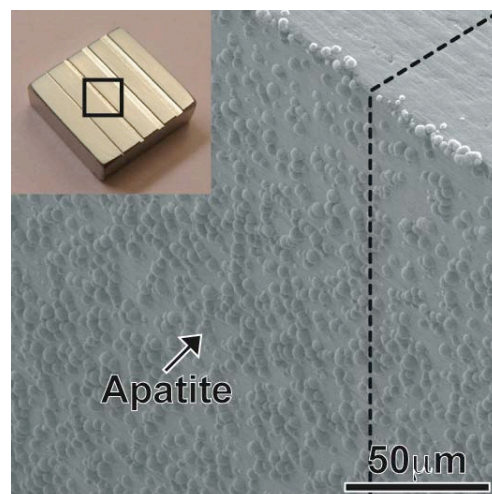


図2 擬似体液浸漬後の溝空間(幅/深さ 500 mm)内部の走査型電子顕微鏡像(純チタン, 400°C 1h 熱酸化, 擬似体液への浸漬は、試験片の溝が底面を向くように行った, 右上の試験片は熱酸化前を示す)

Characteristics of organic-inorganic composites with designed microstructures incorporating calcium compounds as bone substitutes

武蔵野大学
内野 智裕

この度（2008年3月）名古屋大学大学院工学研究科にて学位（博士（工学））を頂きました。指導教官の大槻主税教授をはじめ御指導いただいた先生方、関係の皆様方にこの場をお借りして改めて御礼申し上げます。このような機会を設けていただきました、Division 編集員の方々にも御礼申し上げます。

学位論文「Characteristics of organic-inorganic composites with designed microstructures incorporating calcium compounds as bone substitutes」において、私は、骨置換材料として有機-無機ハイブリッドとリン酸カルシウム系セラミックスの高次複合材料を視野に入れて、その開発を目的に材料設計の基礎的検討を行いました。一部ですが御紹介したいと思います。

これまでの研究により、ある種のセラミックスが、骨と直接結合するほど高い生物学的親和性を示すことが明らかにされています。この骨と結合するセラミックスは、生体活性セラミックスと呼ばれています。生体活性セラミックスが、骨と結合できるのは体内に埋入された際にその表面が骨組織の無機成分に類似した水酸アパタイト（骨類似アパタイト）で覆われるためであることが明らかにされています。しかし従来知られている生体活性セラミックスは、ヒトの皮質骨に比べ硬く脆いため使用できる部位が限られています。従って、より骨に近い機械的特性を持ちながら、しかも骨と結合する生体活性を持つ人工骨の開発が望まれています。体液環境において表面に骨類似アパタイト（HAp）層を形成し易い素材の条件として、材料からカルシウムイオン（ Ca^{2+} ）が溶出し材料表面にシラノール（Si-OH）基が存在することがあります。そこで Ca^{2+} を溶出する成分と Si-OH 基を用い、これらを有機修飾した有機-無機ハイブリッドが、骨と結合する生体活性を発現すると同時に有機成分に由来する柔軟性も示す材料として開発されてきました。ただし、有機-無機ハイブリッドのみでは荷重を支えるのに十分な機械的強度を得ることは困難です。

本研究では、ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）を主成分とし、これにメタクリロキシプロピルトリメトキシシラン（MPS）で Si-OH 基を与える有機-無機ハイブリッドを合成しました。ハイブリッドの合成過程において Ca^{2+} を導入すれば体液環境下で HAp 層を形成します。しかし荷重を支えるのに十分な機械的強度が得られませんでした。そこで、 Ca^{2+} を溶出する成分として α -リン酸三カルシウム（ α -TCP）多孔体を用いて HEMA-MPS ハイブリッドと複合化し、機械的性質と体液環境下での HAp 層の形成に与える影響を調べました。その結果、 Ca^{2+} を導入していない HEMA-MPS

ハイブリッド及び α -TCP 多孔体はそれぞれ単独では体液環境下では HAp 層を形成しないのに対して、これら材料を複合化することにより、体液環境下でその表面に HAp 層を形成することを見出しました（図）。その複合体の圧縮強度及びヤング率は、 α -TCP 多孔体単独よりも骨組織に近い機械的性質の複合体を得られることを示しました。ただし、その複合体を体液環境下に浸漬するとその圧縮強度及びヤング率が著しく減少しました。すなわち生体内環境における機械的特性の変化や寿命の短縮が懸念されます。そこで HEMA を疎水性のメチルメタクリレート（MMA）に置き換えて複合体の作製を試みました。この複合体の圧縮強度及びヤング率は体液環境下においても維持され、HAp 層

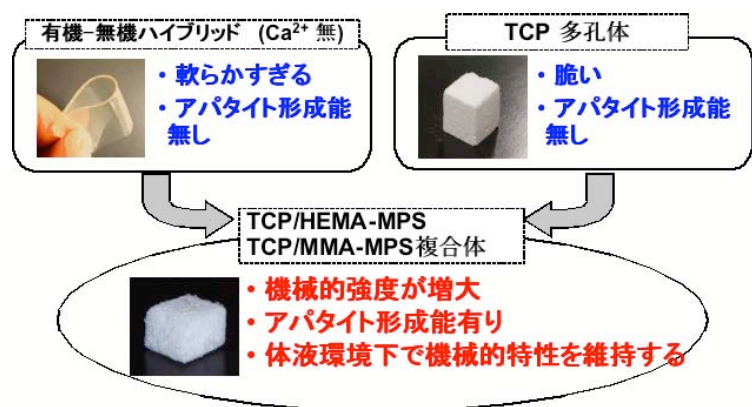


図 複合材料の設計

を形成しました。カルシウム供給源 (α -TCP) 近傍における有機-無機ハイブリッドの HAp 層形成を明らかにして、博士論文と致しました。

本年 4 月より武蔵野大学薬学部製剤学研究室に着任致しました。大塚誠教授の下、薬学と材料化学を融合した、臨床に近い材料の研究を行っていきたいと考えております。

学会等で御見掛けした際にはよろしく御願い申し上げます。力不足ではありますが鋭意努力し成果を上げて参りたいと思っておりますので、何卒よろしく御願い申し上げます。



内野 智裕 (Tomohiro Uchino, Ph. D)
武蔵野大学薬学部薬学研究所
製剤学研究室
〒202-8585
東京都西東京市新町 1-1-20
TEL&FAX 042-468-8679
E-mail: t_uchino@musashino-u.ac.jp

Development of Bio-environment Adjusted Materials by Electrophoretic Deposition

中部大学生命健康科学部生命医科学科 (NEDO 研究員)

山口 誠二

現在、NEDO 研究員として中部大学で研究活動を行っております、山口誠二と申します。この度、博士号を取得した若手研究員の声ということで、本文を書く機会を与えて頂きました。川井貴裕先生に、心より御礼申し上げます。本文では、筆者が生体材料に興味を持つようになり、博士号を取得したまでの経緯と博士論文の内容、及び今後の抱負について、述べさせていただきます。

筆者が生体材料の研究を行うようになったきっかけは、京都大学大学院エネルギー科学研究科の修士課程で、八尾健教授に「電気泳動堆積による新規機能性材料の開発」という研究テーマを頂いたことです。ここでは、従来、導電体基板にのみ適用可能であった電気泳動堆積を、八尾教授が独自に見出された方法を用いて絶縁体基板に応用し、新しい材料を開発することを目的としました。開発対象には、種々の分野の材料が挙がり、これらのうちの一つに生体材料がありました。筆者は、アルミナ、ポリエチレンなど、すでに生体材料として使用されている材料の多孔体に、生体活性粒子を電気泳動堆積して、生体活性を付与することを目的として、研究を開始しました。

工学部出身の筆者は、当初、生体材料よりも、むしろ電気泳動堆積そのものに興味を抱き、装置の改良や、電場の分布の解析などに力をいれて研究を行っていました。しかし、いざ生体材料の勉強を始めてみると、とてもおもしろく、次第に生体材料に関する本ばかりを読むようになっていきました。筆者は、それまで、骨を「体重を支えるもの」としてしか理解していませんでした。しかし、骨は、生体内で常に吸収と再生を繰り返すことで、血液中のリンとカルシウムの濃度を一定に保つ貯蔵庫の役割も果たしています。このように、同時にいくつもの機能を持つ生体の巧みさに、筆者は感嘆しました。さらに、骨の主な無機成分であるアパタイトは、生体への高い親和性のみならず、イオン交換

能、有機物の吸着能などにも優れているため、クロマトグラフ用充填材など、生体材料以外への応用も盛んに研究されています。このことを知り、筆者は、アパタイトに材料としての興味を持ちました。博士課程に進学した後は、修士課程で行っていた研究に加えて、アパタイトの有する種々の性質と、他の機能性材料を組み合わせ、より高機能な材料を開発するという目的で、電気泳動堆積を用いてアパタイトパターンを作製する研究に取り組みました。

博士課程での研究内容をまとめると次のようになります。

粒子を分散させた溶液に電極を浸漬し、その電極間に多孔質絶縁体基板を配置して電圧を印加すると、細孔より漏れ出る電場により粒子が泳動され、多孔質基板の表面及び内部に堆積します。この方法を応用して、多孔質基板の表面及び内部に生体活性物質を電気泳動堆積することにより、生体活性を示さないために臨床応用が限られてきた材料に、簡便に生体活性を付与することが出来ます。本研究では、電気泳動堆積により、平均粒径 3 μm のウォラストナイト粒子が気孔径 10 μm の多孔質アルミナ基板の陽極に面する側より泳動され、基板内部を通過し、陰極に面する側（陰極側）の基板表面近傍に堆積しました。この試料の生体活性を評価するため、ヒトの血漿とほぼ同じ無機イオン濃度を有する擬似体液に浸漬すると、堆積したウォラストナイト粒子によってアパタイトの析出が誘起され、陰極側の基板表面全体を覆いました。また、アパタイトと多孔質基板の接着強度は約 8MPa と高い値を示しました。また、気孔径 30 μm の多孔質超高分子量ポリエチレン基板を使用した際にも、基板の柔軟性を損なうことなく、同様のアパタイト形成能及び接着強度を得ることができました。

一方、アパタイトは細胞や蛋白質などと高い親和性を有するので、そのマイクロパターンを形成し、その上で細胞を吸着・培養することで、細胞をセンサ素子とするバイオセンサの開発が可能となります。しかしながら、アパタイトを加工することは難しく、その微細なパターンを形成することは困難でした。本研究では、電極上にレジストパターンを形成して電場を部分的に遮断し、気孔径 0.1 μm の多孔質 PTFE 基板を電極間に設置して平均粒径 3 μm のウォラストナイト粒子を電気泳動堆積したところ、基板表面にレジストパターンを転写したウォラストナイトパターンが形成しました。その後、擬似体液に浸漬することで、同パターン上でのみアパタイトの析出を誘起し、線幅約 100 μm の緻密なアパタイトパターンを得ることができました。

これらの研究を通じて生体材料について学ぼうと、チタン金属に簡単な化学処理を施すと、骨と直接結合するようになるという小久保正教授の研究に、興味を持つようになりました。2006年12月、博士課程を中退して、小久保教授が率いる NEDO プロジェクト研究グループの末席に加えて頂きました。以来、小久保教授、松下富春教授のご指導の下、NEDO 研究員として生体材料の開発に励みつつ、博士課程の研究成果を「Development of Bio-environment Adjusted Materials by Electrophoretic Deposition」と題した博士論文にまとめ、本年1月に博士号を拝受した次第です。

NEDO プロジェクトでは、新しい材料の開発から実用化までを目標とします。筆者が NEDO 研究員となってから、生体材料に関する知識と共に学んだことは、「生体材料は、実用化することが極めて難しい」ことです。生体に害を及ぼす危険のある物質は使えないため、開発の際にも材料にかなりの制限がかかります。更に、開発してからは、厚生労働省が指定する細胞毒性試験、感作性試験など十数項目の試験を行った後、厳しい審査を受けて、認可に至ります。インプラント材料の場合、認可されるまでに平均 10 年かかると聞いて驚きました。

実用化を達成するためには、開発した材料が優れた機能を有しているのはもちろんのこと、何故そのような機能が発現するのかが明らかでなければなりません。また、製造過程が簡便で、低コストで生産できることも重要です。しかしながら、周りの先生方の、良い意味でのこだわりをもった研究姿勢に触れるにつれ、筆者は、自分の研究に自信をもち、「開発している材料が実用化されると、多くの患者が救われる」という信念を持ち続けることが、より大事なことではないかと考えるようになりました。筆者は、現在の、数多くの実績を有する先生方からご指導を頂きながら、研究開発から実用化まで一貫して携われるような環境にあることを幸いに思っています。これを糧とし、将来、安心して使用できる生体材料を世に送り出すことを目標として、益々研究に励んでいく所存です。



山口 誠二

中部大学 生命健康科学部

生命医科学科 (NEDO 研究員)

E-mail: sy-esi@isc.chubu.ac.jp

4. ANNOUNCEMENT

<行事案内>

(1) The 6th International Symposium on Inorganic Phosphate Materials

【日時】 2008年8月24～8月28日

【場所】 La Rochelle, France

【ホームページ】 <http://www.jaipc.jp/ISIPMindex.htm>

(2) The 4th International Symposium on Apatite and Correlative Biomaterials (ISABC)

【日時】 2008年9月10～13日

【場所】 Shangai-la Hotel, Manila, Philippine

【ホームページ】 <http://www.ISACB08.org>

(3) 日本セラミックス協会 第21回秋季シンポジウム

【日時】 2008年9月17日～19日

【場所】 北九州国際会議場（北九州市小倉北区）

【ホームページ】 <http://www.ceramic.or.jp/ig-syuki/index.html>

(4) 第18回無機リン化学討論会（奈良大会）

【日時】 2008年10月7日～8日

【場所】 奈良新公会堂（奈良公園内）

【ホームページ】 <http://www.jaipc.jp/activity5.htm>

(5) 21st International Symposium on Ceramics in Medicine (Bioceramics21)

【日時】 2008年10月21日～24日

【場所】 Buzios, Brazil

【ホームページ】 <http://www.bioceramics21.com>

(6) Asian BioCeramics Symposium 2008 (ABC2008)（7月15日まで講演申し込み受付中）

【日時】 2008年11月4～6日

【場所】 Indian Institute of Technology Madras, Chennai, India

【ホームページ】 <http://www.abc2008.iitm.ac.in>

(7) 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008

【日時】 2008年11月17～18日

【場所】 東京大学本郷キャンパス

【ホームページ】 <http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/jsbsympo08/index.html>

(8) 第 12 回生体関連セラミックス討論会

【日時】 2008 年 12 月 5 日

【場所】 崎陽軒本店（横浜市）

【ホームページ】 http://www.ceramic.or.jp/bseitai/symposium/12th_Symp.html

(9) 第 28 回整形外科セラミック・インプラント研究会

【日時】 2008 年 12 月 6 日

【場所】 崎陽軒本店（横浜市）

【ホームページ】 <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/%7EOrthop/JSOCI28/jsoci28home.html>

(10) IUMRS-ICA2008（7 月 20 日まで講演申し込み受付中）

【日時】 2008 年 12 月 9 日～13 日

【場所】 名古屋国際会議場

【ホームページ】 <http://www.iumrs-ica2008.jp/index.html>

編集後記

考えもなく The Division 編集長を引き受け、なすべきはコンテンツの継続であると考えていた私ですが、最近になって原稿のお願い仕方が気になってきました(あまりに乱暴な依頼ではないかと)。そこで、テーマをセットした原稿をピッタリの人に依頼してみました。するとどうでしょう、今号ページ数は私が引き継いだ当初(46号)の約3.5割増し。編集員的にも The DV を理由に皆様に色々おたずねできてハッピーでした。そうか、The DV の編集姿勢として、「質問→回答→ハッピー」もありなのかもしれません。とはいえ、皆様からの投稿を常にお待ちしております。

(The Division 編集長：寺岡 啓)

今秋北九州で開催される日本セラミックス協会 秋季シンポジウムの特設セッション「生命現象に働きかけるセラミックス基材料の開発と評価」に予想を大きく上回る講演申込を頂き、急遽開催日数を増やすという嬉しい悲鳴をあげております。オーガナイザーとしてこの場を借りてお礼申し上げます。いろんな角度から九州を満喫して頂ければ幸いです。

(The Division 副編集長：宮崎敏樹)

今号では、これまで恒例だった「論文紹介」に代えて、「博士学位取得者レビュー」なるものを盛り込んでみましたが、いかがでしたでしょうか？次号以降でも編集部で知恵を絞り、新しい企画を考えて行きたいと思えます。いつも申し上げますが、いいアイデアをお持ちの方は是非編集部までご意見をお寄せ下さい。

追伸：東北地方で震度6強の地震がありました。亡くなった方々のご冥福と、被害の大きかった地域の早期復旧を心よりお祈り申し上げます。

(The Division 副編集長：川井貴裕)