

Bi-weekly News E-Mail for

Ceramics Research Forum in Medicine, Biomimetics, and Biology

THE DIVISION

No. 13

March 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 . MESSAGE & OPINION 3

「医学と工学の協同に期待する」

(株) 神戸製鋼所 松下 富春 氏

2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT..... 5

(A) 論文紹介 5

(1) M. Hamadouche *et al.*, J. Biomed. Mater. Res., **52** [2] (2000) p. 422. 「ゾル-ゲル生体

活性ガラスをコートしたアルミナインプラントの生体活性」	5
(2) Z. Cong <i>et al.</i> , J. Biomed. Mater. Res., 52 [2] (2000) p. 534. 「自家骨膜をもつ多孔質セラミックスの骨誘導性およびバイオメカニクス」	5
(3) T. Yuasa <i>et al.</i> , J. Biomed. Mater. Res., 54 (2001) pp. 344-350. 「生体外試験における破骨細胞のアパタイトセメント 3 種の吸収」	6
(4) S. Itoh <i>et al.</i> , J. Biomed. Mater. Res., 54 (2001) pp. 445-453. 「新規ハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合生体材料の生体適合性と骨伝導活性および rhBMP-2 のキャリアーとしての機能」	6
(5) Helen H. Lu <i>et al.</i> , J. Biomed. Mater. Res., 54 (2001) pp. 454-461. 「45S5 生体活性ガラス表面の電荷の相違とファイブロンネクチン含有溶液中でのリン酸カルシウム層表面の形成」	7
3. ANNOUNCEMENT.....	9
(1) アブストラクトの申込み締切日が 4 月 23 日に変更。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 (URL http://www.bioceramics14.com/)	9
(2) Composites at Lake Louise – 2001 A Composites Odyssey. Oct. 28 – Nov. 3, 2001 (URL http://composites-lake-louise.mcmaster.ca/)	10

1 . MESSAGE & OPINION

「医学と工学の協同に期待する」

(株) 神戸製鋼所 松下 富春

バイオマテリアルの研究開発には「医学と工学の協力が不可欠である」と言われて久しく、現実には協同で優れた成果を挙げられているグループもある。高齢者社会を迎えたわが国の政策においても、医療・福祉分野の技術開発に多額の研究費が投じられるようになり、工学分野の研究者が材料、計測、設計、計算機工学などの技術を駆使して、医療分野の研究・開発に取り組んでおられる。しかし、「研究対象であった材料が臨床に応用されて、医療上優れた結果を示さなければ成功したとは言えない」こと¹⁾を意識した場合には大変な目標を設定したことになる。かく言う私は生産技術の研究・開発と実用化に永年従事してきたが²⁾、何かの縁で「人工股関節の研究・開発とその企業化」に取り組むことになり、現在に至る過程で種々の課題に遭遇し、両者の差異を痛感している。

バイオマテリアルやそれに関連する技術が工業製品やそれに関連する技術と異なる最大のポイントは、「医用として安全であることが、臨床試験で証明されること」、臨床応用により優れた性能を確認するために「10年単位の追跡が必要である」ことである。臨床試験で優れていることを証明し、厚生省から承認を受けるだけでも4～5年を要し、基礎研究から含めると10年単位の歳月と多額の費用が先行投資として必要である。企業人の立場で見ると、工業製品の場合でも研究段階からスケールアップを行い実用に至るまでに5年単位の年月を要することは多々あるが、途中で小スケールで性能を評価し、市場の反応を確かめて将来性を予測できる。しかし、医用製品では製品の将来性（良く売れるものになるか）に関係なく、まず臨床試験が必要で、臨床試験をしようとする製品候補品は必ず育つものとの予測が立つものである事が望まれる。それでも経営の立場の人には大決心が必要なのである。

それが故に、研究・開発の目標を安易に決めてはならない。「治療に効果があって、経済性も成り立つ」もの、すなわち、治療上のニーズ（情報）に医学と工学がどのように対処できるかを十分議論し、目標を設定すべきであろう。工学系の研究者が「自分の思い」だけで研究・開発を進めるのは、まさに研究費の無駄使いに陥ることの危険が非常に高いと思う。バイオマテリアルやバイオメカニクスなど工学系の研究者が実力を発揮できる場面は多々ある。昨今、天才的な独創的発想のできる人は別として、ちょっと入口で立ち止まって「何を研究・開発の目標にすべきか」を、医療上のニーズを知った上で考えるようにしたいものである。（思いのままに勝手なことを述べましたが、ご容赦下さい）

参考文献

- 1) 山室隆夫：生体材料，**18**[6] (2000) 245.
- 2) 松下富春：塑性と加工，**40**[464] (1999) 835.

2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT

(A) 論文紹介

- (1) M. Hamadouche *et al.*, J. Biomed. Mater. Res., **52** [2] (2000) p. 422. 「ゾル-ゲル生体活性ガラスをコートしたアルミナインプラントの生体活性」

M. Hamadouche, A. Meunier, D. C. Greenspan, C. Blanchat, J. P. Zhong, G. P. La Torre and L. Sedel, J. Biomed. Mater. Res., 52 [2] (2000) p. 422.

“Bioactivity of sol-gel bioactive glass coated alumina implants”

「ゾル-ゲル生体活性ガラスをコートしたアルミナインプラントの生体活性」

アルミナトータル股関節のアルミナは良好な結果とともに 25 年以上利用されている。しかしながら、アルミナ/骨界面の改良がいまだ要求されている。本研究の目的はゾル-ゲル生体活性ガラスをコートしたアルミナインプラント材の *in vitro* および *in vivo* における骨伝導特性を調べることである。2 つのゾル-ゲルガラス組成(58S Bioglass および 77S Bioglass)がアルミナ基板へのコーティングに使用され、ラビットにインプラントされた。58S ゾル-ゲルコーティングは2つの形状、シングル層(A58S1) およびダブル層(A58S2)で使用された。疑似体液中 1 週間後の SEM 分析からは、水酸アパタイト形成の初期相と考えられる微小な結晶が見受けられたが、FT-IR 分光分析データからは明確な結論を得ることができなかった。直接接触している骨の百分率はバルクのアルミナインプラントと比較してコートしたインプラント材の方が大きかった($p < 0.001$)。A58S1 インプラント材の場合、骨の百分率はインプラント 3 週後の 45.1%から 24 週後の 87.8%まで有意に増加した($p = 0.0004$)。アルミナ基板からのアルミニウムの放出に関連する類骨組織の存在は、溶融由来のガラスコートしたアルミナインプラント材と比べて大幅に減少した。

- (2) Z. Cong *et al.*, J. Biomed. Mater. Res., **52** [2] (2000) p. 534. 「自家骨膜をもつ多孔質セラミックスの骨誘導性およびバイオメカニクス」

Z. Cong, W. Jianxin and Z. Xingdong, J. Biomed. Mater. Res., 52 [2] (2000) p. 534.

“Osteoinductivity and biomechanics of a porous ceramics with autogenic periosteum”

「自家骨膜をもつ多孔質セラミックスの骨誘導性およびバイオメカニクス」

「筋肉にインプラントされた自家骨膜をもつ二相多孔質セラミックスの骨誘導性とバイオメカニクス特性を研究するために 21 頭のイヌが使用された。セラミックインプラント材は同じ動物由来の新鮮な骨膜で包まれ、大腿部の筋肉内にインプラントされた。別の動物の 2 群がコントロールとして用意された。ここで、コントロールは骨膜を用いずに大腿骨および筋肉内にインプラントされた同じ材料である。バイオメカニカルな測定は、筋肉内では、サンプルを取り出す時間によって実験群が骨膜のない群よりも高い曲げ強度をもつことを示した。術後 6 カ月では、実験群のサンプルの強度は通常の骨のそれとほとんど同じレベルに達した。X 線回折と IR 分

光分析の結果は、実験群中のセラミックスのリン酸三カルシウム(TCP)の分解率および速度が骨膜をくるんでいないものよりも早いですが骨内にインプラントしたサンプルよりもゆっくりしていることを示唆していた。骨置換および骨誘導活性は骨膜を包んだサンプルにおいて優れていた。組織学的に、十分な骨修復が実験サンプルにおいてみられた。すべての結果は自家骨膜が異所でセラミックスの生体活性を増加させ、多孔質リン酸カルシウムセラミックスの周囲での骨形成を向上させることを示している。そのデータはまた生体活性なグラフトを得るために *in vitro* でバイオマテリアルと骨形成因子とを培養する複雑なプロセスがこの比較的簡単な方法により置き換えられることを意味している。

- (3) T. Yuasa *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **54** (2001) pp. 344-350.「生体外試験における破骨細胞のアパタイトセメント 3 種の吸収」

Tetsuya Yuasa, Youji Miyamoto, Kunio Ishikawa, Masaaki Takechi, Masaru Nagayama, Kazuomi Suzuki, *J. Biomed. Mater. Res.*, **54** (2001) pp. 344-350.

“*In vitro* resorption of three apatite cements with osteoclasts”

「生体外試験における破骨細胞のアパタイトセメント 3 種の吸収」

アパタイトセメント (AC) が骨に置換するのを評価するため、仮焼アパタイトと皮質骨をコントロール材として、コンベンショナル AC (c-AC)、ファーストセッティング AC (fs-AC)、非洗浄 AC (aw-AC) の三種類の表面で破骨細胞を 48 時間培養した。我々は破骨細胞が AC の表面に接着し、48 時間培養後のすべての実験用 AC タイプに破骨細胞的吸収ピットを見出した。吸収の無いピットは仮焼粉の表面が見えたのに対し、破骨細胞は仮焼粉に接着していた。吸収エリアに関しては AC のタイプの中で有意差は見られなかったが、皮質骨表面の吸収エリアは全体のおよそ 1% だけであった。それゆえ我々は AC のタイプにかかわらず骨に置換できるが、AC が完全に骨に置換するまで長時間かかると結論した。

- (4) S. Itoh *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **54** (2001) pp. 445-453.「新規ハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合生体材料の生体適合性と骨伝導活性および rhBMP-2 のキャリアーとしての機能」

Soichiro Itoh, Masanori Kikuchi, Kazuo Takakuda, Yoshihisa Koyama, Hiroko N. Matsumoto, Shizuko Ichinose, Junzo Tanaka, Toshiyuki Kawauchi, Kenichi Shinoyama, *J. Biomed. Mater. Res.*, **54** (2001) pp. 445-453.

“The biocompatibility and osteoconductive activity of a novel hydroxyapatite/collagen composite biomaterial, and its function as a carrier of rhBMP-2”

「新規ハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合生体材料の生体適合性と骨伝導活性

および rhBMP-2 のキャリアーとしての機能」

ハイドロキシアパタイトのナノクリスタルが、コラーゲン分子に沿って配列を成しているハイドロキシアパタイト/I型コラーゲン (HAp/col) 複合体を作製した。この新しいバイオマテリアルの生体適合性、骨伝導性、組み換え型ヒト骨形態形成蛋白 (rhBMPs) のキャリアーとしての効力を測定した。この複合体をウイスターラットの背中にインプラントし、標本は経過観察用に 24 週まで用意した。第二の実験として、別の複合材料サンプル(5×5×10mm³)に穴をあけ、rhBMP-2(0, 200, 400□□/mL)の溶液に浸漬し、続けてビーグル犬のとう骨と尺骨へ移植した。コントロールとして、空孔のままの 3 つのサンプルはとう骨と尺骨に埋入した。X線画像を用意し、また 8 週と 12 週の組織学的観察の標本を集めた。ラットに移植した複合体の組織学的結果では、マクロファージの侵入による材料表面の腐食が現れた。犬にインプラントした複合体における X 線画像と組織学的結果では、HAp/col が高い骨伝導活動を持ち、骨再生ユニットの誘導が可能であるという考えが証拠立てられた。インプラントが重みを支える部分に移植される場合、400□□□/mL の用量の rhBMP-2 による処理は、骨結合が起こるまでの必要時間を短縮させるのに有益であるだろう。

- (5) Helen H. Lu et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **54** (2001) pp. 454-461. 「45S5 生体活性ガラス表面の電荷の相違とファイブロネクチン含有溶液中でのリン酸カルシウム層表面の形成」

Helen H. Lu, Solomon R. Pollack, Paul Ducheyne, *J. Biomed. Mater. Res.*, **54** (2001) pp. 454-461.

“45S5 Bioactive glass surface charge variations and the formation of a surface calcium phosphate layer in a solution containing fibronectin”

「45S5 生体活性ガラス表面の電荷の相違とファイブロネクチン含有溶液中でのリン酸カルシウム層表面の形成」

本研究は、電荷の異なる表面上のファイブロネクチンの効果と 45S5 生体活性ガラス表面上のリン酸カルシウム層の形成動力学を調査した。我々は、ファイブロネクチンの生体活性ガラス上での接着はその表面の電荷を変え、そしてガラス表面上でのリン酸カルシウム層形成動態を改質すると仮定した。その材料の表面電荷は表面の化学的特性、プロテイン接着と骨細胞との相互作用を調節する。生体活性ガラスにおける人間の血漿ファイブロネクチン含有溶液中でのゼータ電位は、固体電気泳動によって時間の関数として測定され、リン酸カルシウム層形成は SEM, EDAX, FT-IR を使って評価した。Si, Ca, P の溶液濃度もまた、測定された。接着ファイブロネクチンは生体活性ガラスの表面電氣的負電荷を減少させ、非晶質及び結晶質リン酸カルシウム層の形成を阻害させたことを確認した。それらの表面層の形成阻害は、ファイブロネクチン分子によるカルシウムイオンの束縛競争によると思われる。くわえて、非晶質リン酸カルシウム層の形成は表面電荷の負から正への逆転に関連し、

ファイブロネクチンの存在とは無関係であった。単一のプロテイン（ここではファイブロネクチン）の添加は、電荷などの材料表面の要素をかなり変えることができ、そして表面でのリン酸カルシウム層形成に影響を及ぼすことができる。そのうえ、非晶質リン酸カルシウム層の形成は、生体活性を導く反応において重要な現象であり、ファイブロネクチンのようなプロテインは、表面におけるリン酸カルシウム層への変換を活発に導く。

3 . ANNOUNCEMENT

- (1) アブストラクトの申込み締切日が 4 月 23 日に変更。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 (URL <http://www.bioceramics14.com/>)

The 14th International Symposium on Ceramics in Medicine (Bioceramics 14) のホームページが立ち上がりましたので、お知らせ致します。アブストラクトの申込み締切日が 4 月 23 日に変更されております。

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

【アブストラクト締切日】 2001 年 4 月 23 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

【問合せ先】

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/>

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。

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>