

Bi-weekly News E-Mail for

Ceramics Research Forum in Medicine, Biomimetics, and Biology

THE DIVISION

No. 18

May 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

「非鉄精錬工学」において実践する生体材料研究

名古屋大学理工科学総合研究センター
第2研究室
石川政彦

2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT.....	7
(A) 論文紹介	7
(1) S.R. Winn <i>et al.</i> , <i>Biomaterials</i> , 21 , 2413-2425 (2000). 「硫酸カルシウム骨欠損フィラー Osteoset®の細胞親和性を評価するための骨形成細胞培養システム」	7
(2) T. Kasuga <i>et al.</i> , <i>Biomaterials</i> , 22 , 19-23 (2001). 「水酸アパタイト繊維を含有するポリ乳酸複合体の合成と機械的性質」	7
3 . ANNOUNCEMENT.....	9
(1) 第 23 回日本バイオマテリアル学会大会 (2001 年 10 月 22-23 日開催) (URL http://sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp/JSB2001/yotei.html)	9
(2) 第 17 回日本アパタイト研究会 (2001 年 12 月 6-7 日開催)	9
(3) 第 13 回日本MR S 学術シンポジウム (2001 年 12 月 20-21 日開催) (URL http://www.ksp.or.jp/mrs-j/)	9
(4) Composites at Lake Louise – 2001 A Composites Odyssey. Oct. 28 – Nov. 3, 2001 (URL http://composites-lake-louise.mcmaster.ca/)	10
(5) The 14th International Symposium on Ceramics in Medicine (第 14 回医用セラミックス国際会議) (2001 年 11 月 14-17 日開催) (URL http://www.bioceramics14.com/)	10
(6) 5 th Asian Symposium on Biomedical Materials, December 9-12, 2001 (URL http://ihome.ust.hk/~asbm5/).....	11

1 . MESSAGE & OPINION

「非鉄精錬工学」において実践する生体材料研究

名古屋大学理工科学総合研究センター

第2研究室

石川政彦

MESSAGE & OPINION 本来の趣旨とは異なるかもしれないこと、内容の稚拙さ、冗長さなどを最初にお詫びした上で、筆者が現在、所属している研究室（工学部内での講座名は「機能材料工学科表界面工学講座」）の「生体材料研究」を拙文にて紹介させて頂き、更にこの場をお借りして、境界領域における研究や異分野との交流の「難しさ」について日頃、筆者が考えている（若手研究者として悩んでいる！？）ことを述べさせて頂こうと思う。

当研究室は元々、「非鉄精錬工学」を専門とする研究室であり、金属電気化学を中心とした知見の蓄積を活かして、近年、環境調和型機能材料に関する諸研究を進めている。拙文にて紹介するTi合金上への水酸アパタイトコーティングに関する研究を当研究室が開始したきっかけは、愛知学院大学の福井壽男先生からのTi合金の生体内での腐食に関する依頼であったとのことである。

さて、ステンレスやTi6Al4Vなどのチタン系合金の表面にHAPをコーティングすることによって「強度」と「生体活性」という2つの特性を併せ持つインプラント材が骨折や骨欠落部分への骨の補修・補強材として切望されていることは広く認識されている通りであるが、当研究室では優れたHAPコーティング手法の開発を目的として、**水中熱基板法**及び**カソード電解法**の2種類のコーティング法について検討してきた。

【水中熱基板法】^{[1],[2]}

HAPの溶解度積は $\log K_{SP} = -8219.41 / T - 1.6657 - 0.098215 T$ ($K_{SP} / (\text{mol L}^{-1})^9$; HAPの溶解度積, T / K ; 絶対温度) で表され^[3]、4℃以上では温度の上昇に伴ってHAP溶解度が単調に減少する。このことを利用し、水溶液中で試料を通電加熱することによって基板表面にHAPが析出することを利用したプロセスが**水中熱基板法**である。具体的には、ゾルーゲル法やプラズマスプレー法などでは良好なHAPコーティングが困難とされる3Dポーラス材^[4]（骨との密着性の改善《アンカー効果》を目的として表面に100 μm程度の金属ビーズを2~3層焼結させた基材）をコーティング対象に研究している。

Ti試料として①ビーズを焼結していない平滑板材(厚さ0.3 mm)と②この上にTi6Al4Vの直径100 μm程度のビーズを3層、1523 Kで3.6 ks間、Ar雰囲気下で焼結したポーラス試料の2種類を用い、交流電流(～30 A)を流すことにより試料を所定の温度(110

～140 °C) まで加熱した。平滑板材についてはエメリー紙 (#120～#2000) により表面を研磨して実験に供した。CaCl₂ 7mM と Ca(H₂PO₄)₂ 3 mM を含有したものを基本溶液とし (200 mL)、pH7 を基準として NaOH により 4～8 に調整した。溶液濃度は基本溶液の 0.1 倍～10 倍まで変化させた。更に CaCl₂ の添加量を変化させて、Ca/P のモル比を 1.0～2.0 まで変化させた。

①平滑板材； 基本溶液の pH を 4 ～ 8 まで変化させて 15 min.間加熱した実験から、pH 6 ～ 7 を境界として、低 pH 溶液では CaHPO₄ (モネタイト, ブロック状) が、高 pH 溶液では HAP (針状) が主として析出した。これは、HAP とモネタイトの溶解度の pH による変化 (低 pH 溶液ではモネタイトの溶解度の方が HAP のそれより小さいが、高 pH では HAP の溶解度の方が小さい^{[5])}) によく一致した。更に、pH 8 では溶液中の殆ど全てのカルシウムならびにリン酸イオンが HAP として沈殿を形成し、溶液中のイオン濃度が大幅に減少したため、基板上に殆ど析出しなかったものと考えられた。エメリー紙研磨により基板表面粗さを変化させて析出物の形態の変化を調べた所、いずれも HAP の析出が確認されたが、研磨傷が粗いほど、その研磨傷に沿って非常に細かい HAP の析出が認められたのに対し、#1200 以上の研磨では析出物の個数は減少し、個々の HAP は若干大きく成長していた。

②ポーラス試料； HAP コーティング後もビーズにより形成されていた空隙が埋まることなく、原形に近い形を保持しており、更に空隙内部にまで HAP の析出が認められ、極めて良好なコーティング状態であることが判った。

以上の結果から、**水中熱基板法**が 3D ポーラス材のような複雑な形状の基材の原形を保ちつつ、HAP の均一埋め込みが可能な、優れた手法であることが示された。

【カソード電解法】^[6]

リン酸カルシウム水溶液を電解すると、カソード電極近傍で OH⁻イオンの濃度と HPO₄²⁻ の解離による PO₄³⁻ の生成によって HAP の核生成が促進される。HAP の過飽和度をカソード電極であるチタン合金上でのみ高めることによって薄膜コーティングするプロセスが**カソード電解法**である^{[7][8],[9]}。従来法では水がカソード還元され (2H₂O + 2e = H₂ + 2OH⁻)、発生した水素気泡が電極表面に付着して HAP の緻密な核生成・成長を妨げるといった問題が生じるが、当研究室では**過酸化水素 H₂O₂** の比較的低電位での還元 (H₂O₂ + 2e = 2OH⁻) を利用し、水素発生を避けつつ密着性を改善出来る HAP コーティングプロセスについて、pH, カソード電位などの条件を詳細に検討した。

純 Ti 板を作用極、飽和カロメル電極を参照極、白金を対極に用いた三電極セルを用いて定電位にてカソード電解実験を行った。電解浴は H₂O₂ 6 mass%aq. 200 cm³ に CaCl₂ · 2H₂O, Ca(H₂PO₄)₂ · H₂O をそれぞれ 1.4, 0.6 mmol 溶解、pH を NaOH で調整し、液温 36.5, 55 °C とした。

H₂O₂ 添加した電解浴からの析出物は多数の緻密な針状粒子から成っており、XRD の結

果から析出物が結晶性の低い HAP であることが判った。また本研究の条件下では、生成した膜は H₂O₂ 添加量, pH, カソード電位に依らず、全て HAP と判断された。住友 3M 製のスコッチテープによる剥離試験の結果、HAP 膜の良好な密着性が確認された。析出特性の電解浴 pH 依存性に関しては、高 pH における析出物の方が若干高い HAP ピーク強度 (XRD) を示す傾向が観られた (pH 5.5 より高い pH 領域では電解浴調製時に白沈を生じた)。カソード電位依存性に関しては、-0.8 V では緻密な膜が得られたが -1.2 V では電極上での析出量及び被覆率の減少が観察されるという結果が得られた。これはカソード電位の増加に伴う水酸イオン生成速度の増大によって pH の上昇範囲も拡大し、HAP の核生成が電極上だけでなく液中でも起こったために、カルシウム、リン酸イオンが電極に到達する前に消費されてしまったものと考えられた。また、-0.8 V より低いカソード電位では HAP の十分な析出速度が得られなかった。H₂O₂ 添加時 (-0.8 V vs. SCE) と等しい電流密度 (約 0.8 mA/cm²)、即ち OH⁻ イオン生成速度を得るために、H₂O₂ 無添加では -1.6 V の印加が必要であり、この条件下で得られた膜は H₂O₂ 添加時と同様の形態の膜であったが、XRD ピーク強度の低下が観察され、水素発生を伴うことと併せ、膜密着性の悪化が懸念された。

以上の結果から、**H₂O₂ 添加したリン酸カルシウム水溶液のカソード電解法**が、比較的低いカソード電位で密着性の良い HAP コーティングを達成出来る、優れた手法であることが示された。

なお、実験方法の説明はかなり簡略化されていること、また、メールによる配布のため、図の使用は控えさせて頂いたことをお詫びする。詳細は参考文献をご参照頂きたい。

筆者は名古屋大学河本邦仁研究室の非常勤研究員時代 (平成 10 年 10 月～平成 12 年 3 月) にアパタイト関連の研究を開始し、平成 12 年 4 月に現在の研究室に移って今日に至っている。これまで化学工学で半導体 CVD プロセス、セラミックスで電子材料・生体材料プロセスを研究し、更に「非鉄精錬工学」の研究室で生体材料研究を続け、この間、一貫して感じていることが冒頭に述べた「境界領域における研究」「異分野との交流」「難しさ」であり、拙文では一般論でなく筆者のごく狭い経験に基き、内容も限定して述べさせて頂く。

正しくニーズを把握し実用に結び付く研究をしているか、当研究室の例では「おたくの研究室の HAP コーティング技術は本当に使えるようになると思いますか？」という質問をされたとして、必ずしも研究室のスタッフ全員が自信を持って「Yes」と答えられる状況ではない (と筆者は思う)。これは筆者自身の不勉強も含めて、医学サイドとの交流の少なさに起因している。*in vitro*, *in vivo* の様々な知見の勉強と実践、医用材料メーカーの開発事情の把握等、「非鉄精錬工学」の立場からは様々な障壁があり、医学の本場で研究されている方、教授や組織の責任者が医学サイドから持ってきた情報の供給を受けら

れる方とは異なる事情にある。しかし、役に立つ研究をすることが工学の役目であり、これ無しでは大学の工学部といえども一般社会から不要とされるのであるから、個人レベルでも努力（情報収集、共同研究など）することは可能なだけでなく必要である。

その一方で、組織論からは「競争力のある研究」、当研究室の場合は「非鉄精錬工学」の知見の蓄積を活かせるが故に、他の研究グループに対して優位に立てる研究をしなければならない。従って、研究の進展次第では研究開始時点ほどの興味が無くなり、同時に研究室が競争力を持てなくなる領域に踏み込んでいくために、そろそろこの辺で撤収しようか、といった判断を研究室全体の方針として下す可能性も生じてくる。基礎的知見の深化のために領域の細分化を余儀なくされている現代の諸科学の現状を考慮すれば、大学の工学部が工学基礎の確立をも任務とする以上、これもまた、必要且つ当然の態度である。これは基礎研究が実用に結び付いたのかどうかとは別の原理で生じてくる事情である。これは当研究室に限らず、筆者がこれまでに何度か経験してきたことであり、この辺に異分野からの貢献を試みようとする研究の難しさの一因を感じている。

一般には広く様々な立場と意見があることを承知の上、あくまで筆者の私見として述べさせて頂きました。諸先生、諸先輩各位よりのご叱正、ご意見を頂けましたら幸いです。

E-mail; ishikawa@cirse.nagoya-u.ac.jp

【謝辞】

研究紹介は日本学術振興会・未来開拓学術研究推進事業研究プロジェクト「バイオミメティック材料プロセッシングの開発」への報告書原稿を基に執筆しました。名古屋大学工学部材料機能工学科の興戸正純教授、黒田健介助手に感謝致します。

【参考文献】

- [1] K. Kuroda, et al., in submission to J. Biomed. Mater. Res.
- [2] K. Kuroda, et al., to be submitted to J. Biomed. Mater. Res.
- [3] J. C. Elliot: “*Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates*”, Elsevier, (1994), p. 157.
- [4] C. A. Simmons, et al., J. Biomed. Mater. Res., 47 (1999), p. 127.
- [5] [3]と同文献, p. 4.
- [6] Z. Zhao, et al., Proc. Second Intntl. Conf. Processing Materials for Properties, The Minerals, Metals & Materials Society, p.1097, Nov. 5-8, 2000, San Francisco, USA.
- [7] J. M. Zhang, et al., J. Electroanalytical Chem., 452 (1998), p. 235.
- [8] J. Chen, H. Juang, et al., J. Mater. Sci., Mater. Med, 9 (1998), p. 297.
- [9] M. Shir Khanzadeh, J. Mater. Sci. Lett., 10 (1991), p. 1415.

2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT

(A) 論文紹介

- (1) S.R. Winn *et al.*, *Biomaterials*, **21**, 2413-2425 (2000).「硫酸カルシウム骨欠損フィラーOsteoset®の細胞親和性を評価するための骨形成細胞培養システム」

S.R. Winn and J.O. Hollinger

Biomaterials, **21**, 2413-2425 (2000).

“An osteogenic cell culture system to evaluate the cytocompatibility of Osteoset®, a calcium sulfate bone void filler”

「硫酸カルシウム骨欠損フィラーOsteoset®の細胞親和性を評価するための骨形成細胞培養システム」

本研究の目的は、2つの骨形成細胞株ならびに初期の骨芽細胞上での硫酸カルシウム骨欠損フィラーの細胞親和性を評価するための簡便で信頼性が高く、定量的な生体外検定システムを構築することである。骨欠損フィラーOsteoset®ペレットは選択された細胞の細胞分化速度や骨形成能に悪影響を与えないという仮定に基づいている。この仮説は標準としてペレットを骨形成細胞に直接接して置く、もしくはマイクロ孔を持つ透明な膜である transwell®を用いて仕切ることにより生体外で調べられた。データ解析結果は適切な統計値($p < 0.05$)を満足していた。Osteoset®の存在下では、4ならびに7日経過後、細胞株は細胞分化の減少を示した。9ならびに16日経過後 Osteoset®の存在下で、アルカリフォスファターゼ酵素活性の減少は持続していた。しかし、MC3T3E-1の例外を除いては、16日経過後までにカルシウム沈着（石灰化）に違いは見られなかった。ヒト由来 OPC1 株と初期の骨芽細胞に対するヒトオステオカルシン放出の完全なデータからは、Osteoset®ペレットは組織培養培地に分泌されたオステオカルシンと相互作用すると完全に結論づけることができなかった。本研究は、transwell®中で材料を仕切って直接細胞に接触させず、しかも細胞と生体材料との間の相互作用を直接評価することにより、骨置換材料の骨形成細胞に対する細胞親和性を評価するためのシステムについて述べている。

- (2) T. Kasuga *et al.*, *Biomaterials*, **22**, 19-23 (2001).「水酸アパタイト繊維を含有するポリ乳酸複合体の合成と機械的性質」

T. Kasuga, Y. Ota, M. Nogami and Y. Abe

Biomaterials, **22**, 19-23 (2001).

“Preparation and mechanical properties of polylactic acid composites containing hydroxyapatite fibers”

「水酸アパタイト繊維を含有するポリ乳酸複合体の合成と機械的性質」

セラミック-高分子複合体の生体材料を、ポリ-L-乳酸(PLA)と、 β -リン酸三カルシウム繊維から転化した長さ 40-150 μm 、直径 2-10 μm の水酸アパタイト繊維(HAF)

からなる混合物をホットプレスすることにより合成した。塩化メチレンに溶解した PLA を繊維と混合した後、混合物を完全に乾燥し引き続いて 180°C、40MPa で一軸ホットプレスし、PLA/HAF 複合体を成形した。少量の HAF を導入しただけでも弾性率は向上した。20-60 wt%の繊維を導入すると、曲げ強度はほとんど減少せずしかも 5-10 GPa の高い弾性率を示した。HAF の含有量が増加するにしたがい、最大ひずみは減少し脆性破壊を示す傾向が見られた。この結果は、複合体中の HAF が、PLA と HAF との間に結合を形成することにより荷重を十分担うことができることを示している。

3. ANNOUNCEMENT

- (1) 第23回日本バイオマテリアル学会大会（2001年10月22-23日開催）（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。

- (2) 第17回日本アパタイト研究会（2001年12月6-7日開催）

【会期】2001年12月6日（木）、7日（金）

【会場】国際ホテル宇部

〒755-0047 山口県宇部市島 1-7-1 Tel 0836-32-2323

【連絡先】

〒755-86111 山口県宇部市常盤台 2-16-1

山口大学医学研究科 応用医工学専攻

後藤誠史・井奥洪二

Tel: 0836-83-9671, Fax: 0836-85-9601

E-mail: ioku@po.cc.yamaguchi-u.ac.jp（井奥洪二）

- (3) 第13回日本MRS学術シンポジウム（2001年12月20-21日開催）（URL
<http://www.ksp.or.jp/mrs-j/>）

このシンポジウムは、先進的な材料研究を総合的かつ横断的に取り扱います。10種類あるセッションのひとつとして、Session I「暮らしを豊かにする材料－環境・医療・福祉－」が開催されます。

【会期】 2001年12月20日(木), 21日(金)

【会場】 K S P (かながわサイエンスパーク)

〒213-0012 川崎市高津区坂戸 3-2-1

【Session I の連絡先】

〒755-86111 山口県宇部市常盤台 2-16-1

山口大学医学研究科 応用医工学専攻

後藤誠史・井奥洪二

Tel: 0836-83-9671, Fax: 0836-85-9601

E-mail: ioku@po.cc.yamaguchi-u.ac.jp (井奥洪二)

【詳細】 <http://www.ksp.or.jp/mrs-j/>

- (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>

- (5) The 14th International Symposium on Ceramics in Medicine (第14回医用セラミックス国際会議) (2001年11月14-17日開催) (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。

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 /

【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。

- (6) 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>