

Bi-weekly News E-Mail for

Ceramics Research Forum in Medicine, Biomimetics, and Biology

THE DIVISION

No. 15

April 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
「経皮デバイスとセラミックス」	
厚生労働省 国立循環器病センター研究所	
生体工学部	
古菌 勉 氏	
2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT.....	5
(A) 論文紹介	5
(1) M. Kobayashi <i>et al.</i> , <i>Biomaterials</i> , 21 , 2051-2058 (2000). 「CaO-P ₂ O ₅ -SiO ₂ -Al ₂ O ₃ 系ガラ	

「スの複合化によるガラスアイオノマーセメントの強化」	5
(2) I. Milosev, <i>Biomaterials</i> , 21 , 667-681 (2000). 「X線光電子分光により調べた生理的溶液中で形成された整形外科用 TiAlV 合金上の不働態被膜」	5
(3) 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」	6
(4) 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」	6
3. ANNOUNCEMENT.....	7
(1) 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/)	7
(2) Composites at Lake Louise – 2001 A Composites Odyssey. Oct. 28 – Nov. 3, 2001 (URL http://composites-lake-louise.mcmaster.ca/)	8

1 . MESSAGE & OPINION

「経皮デバイスとセラミックス」

厚生労働省 国立循環器病センター研究所
生体工学部
古菌 勉
Tsutomu FURUZONO

小生は1984年から96年にかけて12年ほど臨床工学技士というコメディカルの立場で血液浄化療法（特に血液透析）に従事してきた。この業務に就いた頃、人工腎臓（ダイアライザー）のタイプがコイル型から中空糸型へと大きく変貌し、またブラッドアクセスとして外シャントがほとんどみられなくなり内シャント（動静脈吻合術による静脈の動脈化）へと移行していた。この内シャント出現のお陰で頻繁に起こっていた外シャント留置による感染や血管閉塞が劇的に減少し、患者のQOLが飛躍的に向上した。しかしながら頻回穿刺が必須となり慢性血液透析が痛みを伴う治療法へと変わった。中には内シャント閉塞を繰り返し、シャント作成術を頻回に行う患者も存在した。それは現在でも同じ状況である。

21世紀の臓器不全治療に用いる人工臓器は装着型そして完全埋め込み型へと移り変わると予想されている。臓器移植および再生医療が飛躍的に進んだとしても、移植へのブリッジとして間違いなく人工臓器は必要である。さてシステムとして装着型・埋め込み型人工臓器が発達してきても、果たして生体と完全に密着し感染を防止できる経皮デバイスや埋め込み材料が存在するのだろうか。おそらく体外循環による血液浄化療法の発展において内シャントが考案された一つの要因は、長期生体内留置に耐えられる材料が無かった点であろうと推察され、現在でもこの問題は克服されていない。外シャントは過去の産物として考えられていたが、在宅治療（安全性の向上）、医療費削減、患者の自立、QOLの向上、治療時の疼痛緩和、および装着型人工臓器の発達を考慮すると、生体に密着し長期安定でかつ感染を防止する高度化したデバイスが再び出番となってくると思われる。

ここでセラミックス製経皮材料に焦点を絞ると、アパタイトを経皮端子として応用した先駆的な仕事は青木らによって報告されている（H. Aoki *et al.*, *MED. Prog. Technol.*, **12**, 213(1987)）。実際に本端子は皮膚のダウングロースを十分に抑制したが、しかしながらセラミックス自体が有する堅い・もろいという欠点と端子を装着した患者の可動性に問題があったとPaulらから指摘されている(M. Paul, *et al.*, *ASAIO J.*, **40**, M896 (1994))。その後、セラミックス製経皮デバイス開発に関する研究が数例報告されているものの、こういっ

た材料は患者の生命に直接結びつくものではないだけに、十分な検討がされることなく時代の移り変わりと共に徐々に先細りになっていった。

さて、臨床を経験した小生は生体と医療機器の末端とを繋ぐ接点が重要であるという想いが材料工学研究者になってもくすぶり続けていた。1999年、科学技術庁無機材質研究所第10研究グループ（現：独立行政法人 物質・材料研究機構 物質研究所 生体材料グループ）のポスドクとして勤務して初めて、この想いを少しずつではあるが現実できる機会を得た。生体内で溶解性の低い焼結体アパタイト粒子をカテーテルおよびインプラント材料として知られているシリコーン（生体不活性材料）表面に共有結合を介してコートし、アパタイトの生体活性を付与する技術を考案した(T. Furuzono, K. Sonoda, J. Tanaka, "Nucleation of Hydroxyapatite on an Inert Polymer Surface by Covalent Linkage", *Trans. MRSJ*, **25**, 915 (2000). T. Furuzono, K. Sonoda, J. Tanaka, "A Hydroxyapatite Coating Covalently Linked onto a Silicone Implant Material, *J. Biomed. Mater. Res.*, in press.)。この方法によるとシリコーンの元来有する柔軟性を損なうことも無く、局所的にコートすることにより必要なところだけに生体活性が付与でき、また患者が装着部の違和感を感じることも無いと考えられる。現在ではナノテクノロジー科学の概念に立って、無機物と有機物との結合様式、およびアパタイト粒子の形態制御等に関して検討を重ねている。

前述したように、時代は繰り返すと考えられる。すなわち一旦は注目が薄れたものでも、科学技術が進歩・成熟し、また時代の要請があると自ずと脚光を浴びるものへと変貌する。小生のこれまでの臨床および工学・医学研究の経験から経皮材料はリバイバルヒットの一つになると信じている。

2 . INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT

(A) 論文紹介

- (1) M. Kobayashi *et al.*, *Biomaterials*, **21**, 2051-2058 (2000).

「CaO-P₂O₅-SiO₂-Al₂O₃系ガラスの複合化によるグラスアイオノマーセメントの強化」

M. Kobayashi, M. Kon, K. Miyai and K. Asaoka, *Biomaterials*, **21**, 2051-2058 (2000).

“Strengthening of glass-ionomer cement by compounding short fibers with CaO-P₂O₅-SiO₂-Al₂O₃ glass”

「CaO-P₂O₅-SiO₂-Al₂O₃系ガラスの複合化によるグラスアイオノマーセメントの強化」
本研究の目的は、特定のアスペクト比を持つ CaO-P₂O₅-SiO₂-Al₂O₃系(CPSA)ガラス短繊維をグラスアイオノマーセメントの強化材として用いることができるか否かを決定することである。レジンで処理していない市販のグラスアイオノマーセメントの粉末を、グラスアイオノマーセメントの硬化液と混合する前に種々の大きさの CPSA ガラス短繊維と混合した。60 mass%の CPSA ガラス短繊維(直径 9.7±2.1 μm、アスペクト比 5.0±0.9)を含有する混合粉末から得たセメントは 24 時間経過後 18 MPa の直径方向の引張強度ならびに 35 MPa の曲げ強度を示した。これらの強度は強化しないグラスアイオノマーセメントのそれぞれのそれぞれ 1.8 ならびに 4.5 倍である。さらに、CPSA ガラス短繊維を加えることは電気炉溶融ガラス短繊維よりも強化に対して効果的である。これらの結果は、CPSA ガラス短繊維がその形状ならびに硬化液と短繊維の中間の反応性ゆえにグラスアイオノマーセメントの強化材としてはたらくことを示唆している。

- (2) I. Milosev, *Biomaterials*, **21**, 667-681 (2000). 「X 線光電子分光により調べた生理的溶液中で形成された整形外科用 TiAlV 合金上の不働態被膜」

I. Milosev, M. Metikos-Hukivic and H.-H. Strehblow, *Biomaterials*, **21**, 2103-2113 (2000).

“Passive film on orthopaedic TiAlV alloy formed in physiological solution investigated by X-ray photoelectron spectroscopy”

「X 線光電子分光により調べた生理的溶液中で形成された整形外科用 TiAlV 合金上の不働態被膜」

TiAlV 合金上に生理的溶液中で電気化学的酸化により形成された不働態被膜を X 線光電子分光法(XPS)ならびに電気化学的インピーダンス分光(EIS)により調べた。同合金は分光器に付属した電気化学チャンバー内で種々の酸化ポテンシャルにおいて分極される。酸化により形成された層の組成は空気にさらされる前に XPS により測定された。酸化層は主として TiO₂であり、金属と酸化物の界面付近において少量の TiO や Ti₂O₃を含んでいた。ポテンシャルが増加するにつれ、Ti⁴⁺の化学種が増加し Ti³⁺や Ti²⁺は減少した。TiO₂マトリックス中に Al₂O₃が取り込まれるため、TiO₂の含

有量は理論的な予測値よりも低かった。酸化バナジウムは XPS では検出されなかった。角度分解 XPS によれば、 Al_2O_3 は主として酸化物と溶液の界面の外側に存在していることが明らかになった。酸化物の厚さは酸化ポテンシャルに依存し、2.5 V で酸化した場合の厚さは 9 nm であった。EIS 測定は電気的性質をその場で調べるために 70 年以上にわたって用いられてきた。電気的ならびに電気化学的性質と物理化学的性質との融合が確立された。

- (3) 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。

- (4) 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. 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)のご案内 (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/>

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>