

Bi-weekly News E-Mail for

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

# ***THE DIVISION***

**No. 7**

**December 7, 2000**

*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

## **Contents**

- 1 MESSAGE & OPINION .....3  
「21世紀の医用セラミックスに対する期待」  
日本セラミックス協会会長  
岡村 鐘雄 氏
- 2 REPORT .....4  
【参加報告】日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2000  
京都大学工学研究科材料化学専攻  
大矢根 綾子 氏
- 3 INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT .....6

(A) 論文紹介 .....	6
(1) S. Joschek <i>et al.</i> , <i>Biomaterials</i> , <b>21</b> , 1645-1658 (2000). 「天然骨から作られた多孔性の水酸アパタイトセラミックスの化学的・物理化学的なキャラクタリゼーション」 .....	6
(2) P.N. Aza <i>et al.</i> , <i>Biomaterials</i> , <b>21</b> , 1735-1741 (2000). 「ヒトの耳下腺唾液中におけるウオラストナイト-リン酸三カルシウム系 Bioeutectic®セラミックスの反応性」 .....	6
(3) M. Manso <i>et al.</i> , <i>Biomaterials</i> , <b>21</b> , 1755-1761 (2000). 「塩基性条件下における水酸アパタイトの電解析出」 .....	7
(4) Yu-Liang Chang <i>et al.</i> , <i>J. Biomed. Mater. Res.</i> , <b>52</b> , (2000), pp.270-278. 「骨細胞の無機化を促進させるカルシウムとリン酸塩の補給：ハイドロキシアパタイト(HA)と骨形成の促進を含む」 .....	7
(5) H. Gautier <i>et al.</i> , <i>J. Biomed. Mater. Res.</i> , <b>52</b> , (2000), pp.308-314. 「リン酸カルシウムインプラント可能薬物運搬デバイスにより運ばれるバンコマイシンの安定性における均衡圧縮の影響」 .....	8
4 ANNOUNCEMENT.....	10
(1) 5 <sup>th</sup> Asian Symposium on Biomedical Materials (URL <a href="http://www.ust.hk/asbm5">http://www.ust.hk/asbm5</a> ) .....	10
(2) その他.....	10

# 1 MESSAGE & OPINION

## 「21世紀の医用セラミックスに対する期待」

日本セラミックス協会会長

岡村 鐘雄

20世紀も残り僅かとなりましたが、今世紀は私たちを取り巻く環境がめまぐるしく変化してきました。特に通信の分野は、みなさんもお存じのように急ピッチで変化し、このニュースレターが利用している電子メールも今や世界各国で当たり前の時代になりました。また、医療が進歩し高齢化社会になって来ました。医用セラミックスの開発は、実用化までに長い時間と多額の費用がかかり、またリスクも高いことから敬遠されがちですが、私たちは病気やけがで苦しんでいる人たちに少しでも貢献できることを願って、敢えて困難を乗り越えなければなりません。基礎的な材料開発からスタートし、動物実験や臨床試験を経て製造承認を獲得するまでに長い期間と労力を要しますが、安全のためには必要なことです。人工骨補填材や人工股関節用骨頭は、医療分野に貢献している代表的な製品ではないかと思っております。

さらに、最近では、ニュースなどでもよく伝えられていますが、失われた生体組織や損傷した臓器などを薬や人工材料で治療するのではなく、細胞を使って元通りにしようという考え方が出てきました。21世紀にはこういった細胞を使った再生医工学が1つのトレンドになるのではないのでしょうか？また近年、生体の理にかなった構造や生体内で起こっている反応を真似するというバイオミメティック法による材料合成の研究も盛んになってきました。低エネルギーでセラミックスが合成できるため、環境に優しいという点でも注目されています。今後は環境問題も念頭において生体材料を開発する必要が出てくるのではないかと思います。そのためには大学や企業などの独自の研究開発はもちろんのこと、産官学がこれまで以上に手を取り合い、連携して研究開発を行うことも必要と思われれます。

さて、まもなくやってくる21世紀はどのような時代になるのでしょうか？医学が発達し、これまで治らなかつた病気が治せるようになったり、これまで以上に寿命を延ばすこともできるかも知れません。対処療法的な発想から根治療法的な考えにも変わっていくことでしょう。21世紀を心身共に健康な時代にするためには、私たちセラミックスに関わっている者を含め、医用材料に携わっている研究開発者の活躍が大いに期待されます。如何に世の中に貢献できるかを常に考え、人々が幸せになれることを願って新しい製品開発を行っていくことが肝要と考えております。

21世紀が皆さんにとって実の多き事を祈っております。

## 2 REPORT

### 【参加報告】日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2000

京都大学工学研究科材料化学専攻  
大矢根 綾子

去る平成12年11月7日、8日の2日間、横浜市みなとみらいのパシフィコ横浜会議センターにおいて、日本バイオマテリアル学会 シンポジウム 2000 が開催された。今回の学会では、8つのシンポジウム、特別討論、企業からの発信、日韓若手交流シンポジウム及び一般ポスター発表などが行われ、2000年記念大会にふさわしい盛りだくさんの内容となっていた。従来のバイオマテリアル学会と異なり、本学会ではシンポジウムに重点がおかれ、一般発表の多くはポスター発表であったことが特徴的であった。シンポジウムでは、オーガナイザーによる趣旨説明、依頼講演、一般発表に続いて、総合討論が行われた。本稿では8つのシンポジウムのうち、硬組織に関わるバイオマテリアル及び、組織工学のためのバイオマテリアルについての、2つのシンポジウムについて報告する。

1日目に行われた、硬組織に関わるバイオマテリアルについてのシンポジウムでは、まず京都大学の中村孝志先生による整形外科領域での硬組織材料の現況と展望についての発表が行われた。ジルコニアとアルミナを複合させた最新の硬組織材料についても述べられた。次いで、新たに開発された生体活性ペーストの臨床応用結果や、分極処理したアパタイトの新生骨形成能、亜鉛徐放性リン酸カルシウムセラミックスの長期埋入試験結果、培養骨移植による骨再生、生体分解性複合スポンジを用いて軟骨組織を再生させる試みについての発表が行われた。培養骨移植による骨再生についての発表では、ヒト骨髄細胞由来の培養人工骨が骨再生能を有すること、及びビーグル犬骨髄細胞由来の培養人工骨が自家移植系で骨再生能を有することが示された。

2日目に行われた、組織工学のためのバイオマテリアルについてのシンポジウムでは、凍結保存組織バンク及び、Cell Processing Centerの重要性についての発表、広島県組織再生プロジェクト研究の現況についての発表が行われた。次いで、近年発足する、理研発生・再生科学総合研究センター及びティシューエンジニアリングセンターについての発表が行われ、各プロジェクトの内容や目的等が紹介された。最後に、新規医療産業としての再生医療の展開についての発表が行われ、日本の再生医療が産業化面で欧米に遅れをとっていること、再生医療を新規産業に育成するためには産官学がベクトルを合わせて取り組む必要があることなどが指摘された。

以上のように、本学会で行われたシンポジウムでは、バイオマテリアルの各分野における研究、開発の動向と現況が発表されると共に、今後の展開についての提言がなされた。近年発足する理研発生・再生科学総合研究センターやティシューエンジニアリング

センターに代表されるように、本分野に対して、産官学からの期待が高まっていることを感じた。バイオマテリアルの重要性及び、バイオマテリアル研究者の使命を再認識することができた。

### 3 INFORMATION ON RESEARCH & DEVELOPMENT

#### (A) 論文紹介

- (1) S. Joschek *et al.*, *Biomaterials*, **21**, 1645-1658 (2000). 「天然骨から作られた多孔性の水酸アパタイトセラミックスの化学的・物理化学的なキャラクタリゼーション」

S. Joschek, B. Nies, R. Krotz and A. Göpferich, *Biomaterials*, **21**, 1645-1658 (2000).

“Chemical and Physicochemical Characterization of Porous Hydroxyapatite Ceramics Made of Natural Bone”

「天然骨から作られた多孔性の水酸アパタイトセラミックスの化学的・物理化学的なキャラクタリゼーション」

牛の骨を焼結して作った多孔性の水酸アパタイトセラミックスの特性を、数々の物理化学的な方法を使って調べた。それは、走査型電子顕微鏡(SEM)観察、SEM と組み合わせたエネルギー分散X線分光(SEM-EDX)、水銀圧入法を用いた気孔率測定、クリプトン吸着、接触角測定、広角X線回折、フーリエ変換赤外分光、熱分析、誘導結合プラズマ原子発光分光分析、そして原子吸光分光分析等である。その結果、セラミックと天然の骨の間にはかなりの相違があることがわかった。しかしながら、骨欠損を満たすための生体材料としてのセラミックスの使用に關しての最も重要な特性、すなわち高い気孔率( $>57 \pm 2\%$ )や互いに連続した細孔システムは維持されていた。およそ  $300\mu\text{m}$  の平均の直径を持っているマクロ孔が、気孔率の97%を占めるのに対して、 $1.3\mu\text{m}$  の平均の直径を持っているミクロ孔が全体の多孔性のたった3%を占めていた。表面積はおよそ  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  であることが判明した。水( $44.6 \pm 15.4^\circ$ ,  $n=5$ )とテトラヒドロフラン( $10^\circ$ )の接触角は、水性あるいは有機性の薬剤溶液中に定温保持することによって、セラミックの薬物担体への応用が可能であることを示している。セラミックは  $1-7\mu\text{m}$  の結晶サイズの高い結晶性をもち、そして結晶粒子間のブリッジを含んでいる。その化学組成の研究によれば、 $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{NaCaPO}_4$ ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{MgO}$  のような少量の他の無機化合物の存在が明らかになった。このセラミックは炭酸アパタイト以外にごくわずかな量のアルミニウム、鉄、マグネシウム、カリウム、シリカ、ナトリウム、バナジウム、亜鉛を含んでいると考えられる。

- (2) P.N. Aza *et al.*, *Biomaterials*, **21**, 1735-1741 (2000). 「ヒトの耳下腺唾液中におけるウォラストナイト-リン酸三カルシウム系 Bioeutectic<sup>®</sup>セラミックスの反応性」

P.N Aza, Z.B. Luklinska, M.R. Anseau, M. Hector, F. Guitián and S. Dc Aza, *Biomaterials*, **21**, 1735-1741 (2000).

“Reactivity of a Wollastonite–tricalcium Phosphate Bioeutectic<sup>®</sup> Ceramic in Human Parotid Saliva”

「ヒトの耳下腺唾液中におけるウォラストナイト-リン酸三カルシウム系 Bioeutectic<sup>®</sup>セラミックスの反応性」

以前の研究において、新しいセラミック材料(Bioeutectic<sup>®</sup>)を、ウォラストナイト-TCP 系の共融温度領域でゆっくりと固化させることによって調製し、擬似体液中で反応することを見出した。本研究では、Bioeutectic<sup>®</sup>の反応性を、ヒトの耳下腺の唾液中で評価した。試料は、ヒトの耳下腺の唾液中に、37℃で 1 ヶ月間浸漬した。実験結果は、試料の周囲に、2つのゾーンに分かれた炭酸含有水酸アパタイト様の層の形成を示した。一つのゾーンは、唾液と Bioeutectic<sup>®</sup>の反応によって形成され、材料の内側に進行した。もう一つのゾーンは、溶媒からの析出により、Bioeutectic<sup>®</sup>の表面上に成長した。ヒトの耳下腺の唾液中に形成された炭酸含有水酸アパタイト様の層の形成機構は、擬似体液中に発見されたアパタイト様の層と類似していた。

(3) M. Manso *et al.*, *Biomaterials*, **21**, 1755-1761 (2000). 「塩基性条件下における水酸アパタイトの電解析出」

M. Manso, C. Jiménez, C. Morant, P. Herrero, J.M. Martínez-Durat, *Biomaterials*, **21**, 1755-1761 (2000).

“Electrodeposition of Hydroapatite Coating in Basic Conditions”

「塩基性条件下における水酸アパタイトの電解析出」

水酸アパタイト薄膜を、物理的・化学的プロセスを含み過去に行われた方法といくつか違いを持っている電着法を用いて成長させた。コーティングの膜形成は塩基性電解液中の正電極として置かれた試料を流れる電流の発生が基礎となっている。水酸アパタイトフィルムのキャラクタリゼーションは、水酸アパタイトの生体活性が、その特定の組成比や構造によって決まるために非常に重要である。コーティング膜の分析は XRD、FT-IR、SEM で行った。それに加えて TEM、SFM によるコーティングのキャラクタリゼーションも行った結果も示した。で観察後、XRD、FTIR、SEM で分析を行った。著者らの結果を他の電着法で行った方法と比較して解釈したところ、直接イオン種から形成される析出層の方が好ましいという議論に達した。

(4) Yu-Liang Chang *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **52**, (2000), pp.270-278. 「骨細胞の無機化を促進させるカルシウムとリン酸塩の補給：ハイドロキシアパタイト(HA)と骨形成の促進を含む」

Yu-Liang Chang, Clark M. Stanford, John C. Keller, J. Biomed. Mater. Res., **52**, (2000) , pp.270-278.

“Calcium and phosphate supplementation promotes bone cell mineralization: Implications for hydroxyapatite (HA) -enhanced bone formation”

「骨細胞の無機化を促進させるカルシウムとリン酸塩の補給：ハイドロキシアパタイト(HA)と骨形成の促進を含む」

有機リン酸塩、特にβ-グリセロホスファート(β-GP)は、細胞培養システムにおいて無機化を誘導するのに利用されている。これは、アルカリ性のリン酸塩によって加水分解されるとき無機リン酸塩のもととなる。本研究においては、ラットの骨芽様細胞培養システムにおける無機化に対する様々な代謝阻害因子の影響だけでなく、カルシウムとリン酸の補給の効果も研究した。無機化は、1.8mMのCa<sup>2+</sup>と5mMのβ-GPかPiの補給によって誘導される。*in vitro*での無機化に関連した無機物の析出は、SEM及びTEMにより表された。レバミソール(10-100μM)は、アルカリホスファターゼの活動を阻害し、効率的に無機物の形成を減少させた。アクチノマイシン(500ng/mL)とシクロヘキシミド(50ng/mL)もまた、それぞれRNA合成とプロテイン合成を阻止することにより無機物の析出を減少させた。レバミソールとβ-GPはDNA合成への影響はないようだった。リン酸カルシウム無機物の自発的沈殿は、細胞培養を行わない状態において、カルシウムとリン酸塩の補給を施した培養液中では検出されなかった。この発見は、高いカルシウムとリン酸塩の濃度が*in vitro*での無機化に重要であることを示す。さらに、無機化のプロセスは、カルシウムリン酸塩無機物の自発的沈殿よりむしろ生物学的現象に関係する。HAコーティングインプラント材の潜在的な能力低下においては、これらの結果が、同様なメカニズムを経てHAが骨形成を促進させるということの実行可能な兆候であろう。

- (5) H. Gautier *et al.*, J. Biomed. Mater. Res., **52**, (2000), pp.308-314. 「リン酸カルシウムーインプラント可能薬物運搬デバイスにより運ばれるバンコマイシンの安定性における均衡圧縮の影響」

H. Gautier, J. Caillon, A. M. Le Ray, G. Daculsi, C. Merle, J. Biomed. Mater. Res., **52**, (2000) , pp.308-314

“Influence of isostatic coompression on the stability of vancomycin loaded with a calcium phosphate-implantable drug delivery device”

「リン酸カルシウムーインプラント可能薬物運搬デバイスにより運ばれるバンコマイシンの安定性における均衡圧縮の影響」

骨間接性の外傷、または移植過程における細菌感染を防ぐことはもっとも重要であ

る。抗生物質の非経口投与の代わりとして、抗生物質を付加した生体材料は、全身に対する毒性なしに *in situ* 状態で高濃度のものを得ることができる。均衡圧縮による二相性カルシウムーリン酸塩(BCP)ーバンコマイシン粒の処方が、薬物運搬デバイスを作製するのに最近利用されているが、バンコマイシンの安定性を立証する必要がある。本研究においては、バンコマイシンを 100, 140, 200MPa の均衡圧縮により BCP 粉末と結合させ、引き抜くか、または 24 時間回転パドル装置を用いてはずした。バンコマイシンの測定は、分光測光法と微生物学的方法により行った。結果はすべてのバンコマイシンが材料と結合し、引き抜いた後も壊れなかった。このようにバンコマイシンは、100, 140, 200MPa 下の均衡圧縮後、変性しなかった。3 種の圧力下により圧縮された粒子からはがされたバンコマイシンは、微生物学的及び分光測光法的に関わらず大きな違い( $p=.01$ )は無かった。これは、この 2 種の測定法間に相互関係が存在することを示している。高加圧を含むこのプロセスは、成分を変性させることなしに治療剤を運ぶ薬物運搬デバイスを開発する良い方法であることを示す。

## 4 ANNOUNCEMENT

### (1) 5<sup>th</sup> Asian Symposium on Biomedical Materials (URL <http://www.ust.hk/asbm5>)

December 9-12, 2001

#### MAJOR TOPICS

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

詳細 : <http://www.ust.hk/asbm5>

### (2) その他

The Division の編集委員に手を上げてくださる方を募集しております。ご関心があれば、大槻 (ohtsuki@ms.aist-nara.ac.jp) までご連絡お願いいたします。