

人工材料(無機)：生体活性材料機能

京都大学大学院エネルギー科学研究科エネルギー基礎科学専攻

藪塚 武史

Takeshi YABUTSUKA



1. はじめに

世界的に進行する高齢化に伴い、骨粗鬆症等による骨折や骨欠損の件数が増加している。また、先天的な骨の形成不全や、手術の際の骨欠損の問題も依然として存在し、硬組織修復材料の需要は今後ますます増加すると考えられる。

セラミックス系硬組織修復材料は、骨と結合せずに生体内で安定に存在する「生体不活性セラミックス」(アルミナ、部分安定化ジルコニアなど)、骨と直接結合し一体化する「生体活性セラミックス」(Bioglass[®]、焼結水酸アパタイトなど)、生体内で吸収されて骨と置換される「生体吸収性セラミックス」(β -リン酸三カルシウム、リン酸八カルシウムなど)に大きく分類される。

2. セラミックス科学を基調とした硬組織修復材料開発の動向

セラミックス科学を基調とした硬組織修復材料開発における近年の大きな変化の1つとして、これまで開発が進められてきた新規の生体吸収性セラミックスならびに有機-無機複合材料が、相次いで製品化に至っている点である。例えば、アパタイト-コラーゲン複合材料からなるスポンジ状人工骨¹⁾が、2013年に整形外科用製品として上市され、2019年には歯科口腔外科用の製品も上市された。また、ケイ素含有炭酸カルシウムを添加した β -リン酸三カルシウム-ポリ乳酸複合材料²⁾は、綿形状の吸収性人工骨充填材として2015年に米国で製品化されたのち、日本市場向

け製品が2021年に整形外科用として上市され、2022年には口腔外科・形成外科用製品が上市された。さらには、炭酸カルシウムをテンプレートとして合成された炭酸アパタイトの骨補填剤³⁾が、歯科用インプラントとして国内で初めて保険適用を受け、2018年に上市された。近年では、リン酸八カルシウム-コラーゲン複合材料⁴⁾が歯科・口腔外科用骨再生誘導材として2022年に上市され、さらにリン酸八カルシウム-ゼラチン複合材料⁵⁾が2024年に整形外科用途での製造販売承認を取得し、保険収載された。

大荷重負荷に耐える必要のある骨欠損部の修復については、現状でもチタン(Ti)、Ti合金をはじめとする金属の貢献度が大きく、近年、生体活性セラミックスの開発の過程で培われてきた知見を基調とした、金属の骨結合能を向上させるための表面改質技術が製品化に至っている。例えば2016年には、銀を添加して抗菌性を高めた水酸アパタイトをステムに溶射した人工股関節⁶⁾が製造販売の承認取得に至っており、使用可能となった。2018年には、Tiの焼結多孔体に水酸化ナトリウム(NaOH)処理および加熱処理を施して、生体活性チタン酸塩の層を形成した脊椎固定スペーサー⁷⁾が薬事承認を取得し、2020年より全国の医療施設で使用可能となった。さらに2022年には、レーザーによる3D積層造形技術により作製した下顎形状適合3D形状Tiプレートに、混酸加熱処理により生体活性チタニア層を形成した体内固定プレート⁸⁾が薬事承認を受け、上市された。

さらには、基材表面に生体活性セラミックス被膜を形成する材料設計ではなく、材料表面および内部での骨配向性を骨組織のコラーゲンとアパタイトの力学的な異方性に着目して制御し、骨癒合を獲得する3D造形Ti合金多孔体⁹⁾も、脊椎固定スペーサーとして2021年に上市された。

■ 著者連絡先

京都大学大学院エネルギー科学研究科エネルギー基礎科学専攻

(〒606-8501 京都府京都市左京区吉田本町)

E-mail: yabutsuka.takeshi.5m@kyoto-u.ac.jp

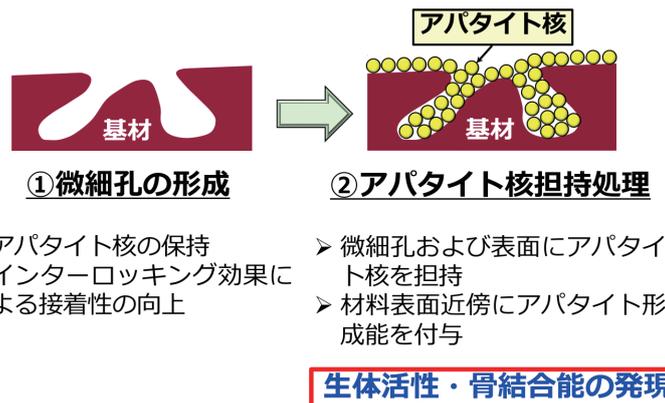


図1 アパタイト核を用いた表面改質による生体活性硬組織修復材料の材料デザイン

3. アパタイト核を用いた生体活性硬組織修復材料の機能設計

生体内での長期の使用に耐え、衝撃による脆性破壊を起こしにくい高い機械的強度を有し、なおかつ骨と早期に結合して一体化することのできる硬組織修復材料の重要性は極めて大きい。そのため、生体内で長期にわたり安定して存在できる高強度な生体不活性材料に、高い骨結合能を付与する技術は、患者のQOL (quality of life) 向上に大きく貢献する重要度の高い基盤技術の1つとして位置づけられる。

高い機械的強度としなやかさが調和した、硬組織修復材料として理想的な力学特性と卓越した骨結合能を両立する生体活性材料機能の基盤技術を構築するために、筆者らは結晶性の極めて低いリン酸カルシウム微粒子(アパタイト核)を用いた各種生体不活性インプラント材料への生体活性付与技術の開発に、近年精力的に取り組んでいる。ヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度を有する擬似体液(simulated body fluid, SBF)¹⁰⁾、もしくはこれに類似したリン酸カルシウムに対して過飽和な水溶液のpHを上昇させると、結晶性の極めて低いリン酸カルシウムの微粒子(アパタイト核)が析出する。そこで筆者らは、表面に微細孔を形成させた人工材料の表面および微細孔にアパタイト核を担持させることで(図1)、Ti合金¹¹⁾、ジルコニウム(Zr)合金¹²⁾等の、生体活性の発現に長期間を要する金属のアパタイト形成能を大幅に改善することのみならず、ステンレス鋼¹³⁾、コバルト・クロム(Co-Cr)合金¹⁴⁾、イットリア安定化ジルコニア¹⁵⁾、ポリエーテルエーテルケトン(polyetheretherketone, PEEK)^{16)~18)}、超高分子量ポリエチレン¹⁹⁾等の骨と結合しない生体不活性な材料に、高いア

パタイト形成能を付与することにも成功している。本稿では、アパタイト核による表面改質を施した生体活性材料開発の例として、PEEKへの生体活性付与について概説する。

4. アパタイト核による表面改質を施した生体活性PEEKの開発

スーパーエンジニアリングプラスチックの一種であるPEEKは、優れた機械的強度、骨に近い弾性率、耐衝撃性、耐腐食性、非磁性、X線透過性といった、理想的な硬組織修復材料に求められるこれらの材料特性すべてを具備する非金属材料であり、2024年9月現在では主に整形外科領域において脊椎固定スペーサーとして臨床応用されている。さらに歯科領域ではcomputer aided design/computer aided manufacturing (CAD/CAM) 技術との融合により歯冠修復に利用されており、2023年には保険適用に至っている。また、PEEKを炭素繊維で補強した炭素繊維強化PEEK(carbon fiber-reinforced PEEK, CFR-PEEK)は、より高い機械的強度を有するため、高強度かつ軽量な全非金属高組織修復材料としての応用が期待される²⁰⁾。

しかし、PEEKは生体不活性な材料であり、骨と結合して一体化することができない。そこで筆者らは、アパタイト核を用いた生体活性処理をPEEK, CFR-PEEKに適用し、微細孔を形成させたPEEK, CFR-PEEKの表面および微細孔にアパタイト核を担持し、PEEK, CFR-PEEKに高い生体活性を付与する研究を進めた^{16)~18)}。

まず、PEEK, CFR-PEEK表面に細孔を形成するため、PEEK, CFR-PEEKを硫酸で処理し、材料表面全体にサブミクロンレベルの微細孔を形成した。次いで、硫酸処理後のPEEK, CFR-PEEKを酸素プラズマ処理により表面を親水化させたのち、PEEK, CFR-PEEKの微細孔および材料表

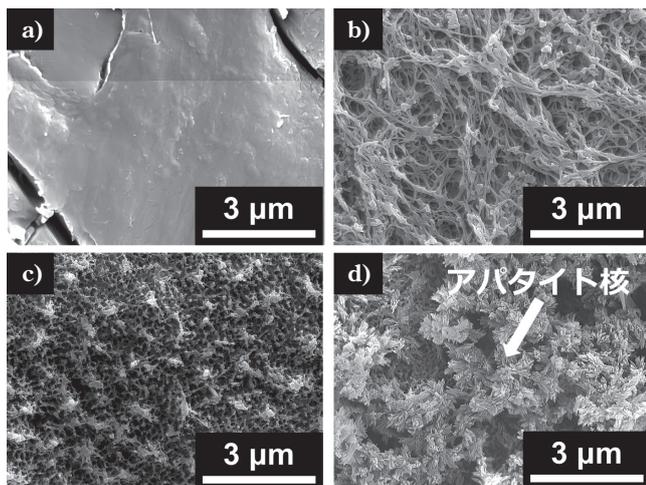


図2 未処理(a), 硫酸処理後(b), 酸素プラズマ処理後(c), アパタイト核担持処理後におけるCFR-PEEK表面の走査型電子顕微鏡写真(d)

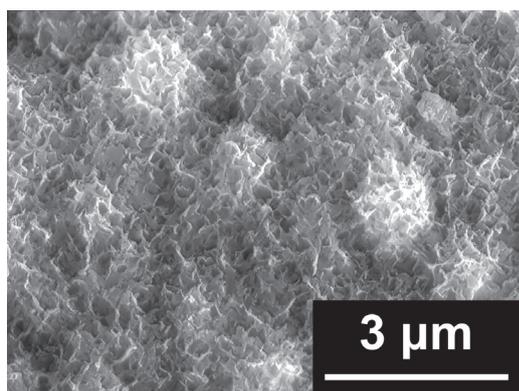


図3 SBF浸漬1日後におけるアパタイト核担持CFR-PEEK表面の走査型電子顕微鏡写真

面近傍にアパタイト核を析出させ、アパタイト核担持PEEKを得た(図2)。

得られたアパタイト核担持PEEK, アパタイト核担持CFR-PEEKの生体活性をスクリーニングするため、アパタイト形成能をSBF浸漬試験により評価したところ、SBF中で1日以内にアパタイトの鱗片状結晶による材料表面の被覆が認められ、高いアパタイト形成能が付与されたことが示された(図3)。この結果は、アパタイト核を用いた表面改質が、これまで生体不活性であるとされてきた基材へのアパタイト形成能付与にきわめて有効であることを示しており、本手法が基材の種類選択性に富むことを示唆している。

Masamoto, Takaokaらは、筆者との共同研究により、前述のアパタイト核担持PEEK, アパタイト核担持CFR-PEEKを日本白色ウサギの脛骨に埋入し、材料表面における骨結合能を調べた^{21), 22)}。放射線学的評価, 組織学的評価, 力

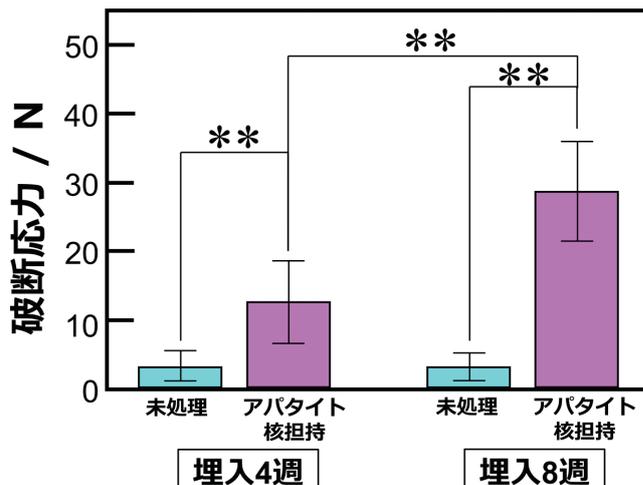


図4 未処理CFR-PEEKおよびアパタイト核担持CFR-PEEKにおける、ウサギ脛骨埋入4週後および8週後に行った引き剥がし試験結果
材料-骨界面における接着性を評価。「**」は、Tukey検定で $P < 0.01$ を示す。

学試験の結果、アパタイト核担持インプラントはきわめて良好な骨結合能を示すことがわかった(図4)。この結果より、アパタイト核を用いた表面改質技術は、SBF中でのアパタイト形成能だけでなく、生体内における骨結合能も大幅に向上させることが*in vivo*実験で実証された。

5. おわりに

本稿では、近年における生体関連セラミックス科学を基調とした硬組織修復材料開発の動向と、筆者らのグループが取り組んでいるアパタイト核を用いた表面改質による生体活性材料機能の創製について概説した。本稿で紹介したアパタイト核を用いた表面改質は、従来は魅力的な力学的性質を有しながら骨結合能に乏しく、適用範囲が限定的であった各種材料に生体活性を付与することにより、硬組織修復材料としての新たな展開をもたらすと考えられる。今後、優れたアパタイト形成能を有するアパタイト核を様々なマテリアル機能と融合する技術をさらに発展させることで、次世代型の新たな人工臓器材料設計に貢献していくことが期待される。

謝辞

本稿で紹介した研究の一部は、日本学術振興会科学研究費補助金(16K16401, 19H92442, 22H01791, 23K23059), 京都大学創立125周年記念事業「くすのき・125」, 生体医歯工学共同研究拠点, ゼロエミッションエネルギー研究拠点の支援により実施された。

本稿の著者に規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 菊池正紀：複合体人工骨材料. 人工臓器 **40**: 81-3, 2011
- 2) 春日敏宏, 西川靖俊：人工材料(無機)：骨補填材. 人工臓器 **45**: 192-5, 2016
- 3) 石川邦夫：驚異の人工骨補填材：炭酸アパタイト. 人工臓器 **47**: 189-95, 2018
- 4) 鈴木 治, 井樋栄二：人工骨材料(リン酸八カルシウム材料). 人工臓器 **51**: 160-4, 2022
- 5) Suzuki O, Hamai R, Sakai S: The material design of octacalcium phosphate bone substitute: increased dissolution and osteogenicity. *Acta Biomater* **158**: 1-11, 2023
- 6) 河野俊介, 馬渡正明, 宮本比呂志, 他：抗菌人工股関節「商標：AG-PROTEX®」(製造販売元：京セラ株式会社). 人工臓器 **46**: 26-9, 2017
- 7) 藤林俊介, 寺内俊太郎, 田中孝明：生体活性チタン多孔体脊椎固定スペーサーの開発と臨床応用. *バイオマテリアル* **41**: 14-7, 2023
- 8) Le PTM, Shintani SA, Takadama H, et al: Bioactivation Treatment with Mixed Acid and Heat on Titanium Implants Fabricated by Selective Laser Melting Enhances Preosteoblast Cell Differentiation. *Nanomaterials (Basel)* **11**: 987, 2021
- 9) 松垣あいら, 中野貴由：配向化骨誘導型人工骨臓器研究の最前線. 人工臓器 **50**: 190-4, 2021
- 10) Kokubo T, Takadama H: How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?. *Biomaterials* **27**: 2907-15, 2006
- 11) Yabutsuka T, Kidokoro Y, Takai S: Improvement of hydroxyapatite formation ability of titanium-based alloys by combination of acid etching and apatite nuclei precipitation. *IET Nanobiotechnol* **14**: 688-94, 2020
- 12) Wu Y, Takai S, Yabutsuka T: Development of Rapid Bioactivity-Expressed Zr-50Ti Alloys by Surface Treatment with Modified Simulated Body Fluid. *Int J Mol Sci* **25**: 6587, 2024
- 13) Yabutsuka T, Karashima R, Takai S, et al: Effect of Doubled Sandblasting Process and Basic Simulated Body Fluid Treatment on Fabrication of Bioactive Stainless Steels. *Materials (Basel)* **11**: 1334, 2018
- 14) Yabutsuka T, Mizutani H, Takai S, et al: Fabrication of Bioactive Co-Cr-Mo-W Alloy by Using Doubled Sandblasting Process and Apatite Nuclei Treatment. *Trans Mat Res Soc Japan* **43**: 143-7, 2018
- 15) Zamin H, Yabutsuka T, Takai S, et al: Role of Magnesium and the Effect of Surface Roughness on the Hydroxyapatite-Forming Ability of Zirconia Induced by Biomimetic Aqueous Solution Treatment. *Materials (Basel)* **13**: 3045, 2020
- 16) Yabutsuka T, Fukushima K, Hiruta T, et al: Effect of pores formation process and oxygen plasma treatment to hydroxyapatite formation on bioactive PEEK prepared by incorporation of precursor of apatite. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* **81**: 349-58, 2017
- 17) Yabutsuka T, Fukushima K, Hiruta T, et al: Fabrication of Bioactive Fiber-reinforced PEEK and MXD6 by Incorporation of Precursor of Apatite. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **106**: 2254-65, 2018
- 18) Yamane Y, Yabutsuka T, Takaoka Y, et al: Surface Modification of Carbon Fiber-Polyetheretherketone Composite to Impart Bioactivity by Using Apatite Nuclei. *Materials (Basel)* **14**: 6691, 2021
- 19) Yabutsuka T, Takai S: Impartation of hydroxyapatite formation ability to ultra-high molecular weight polyethylene by deposition of apatite nuclei. *IET Nanobiotechnol* **14**: 673-9, 2020
- 20) 中原一郎, 菅野伸彦：期待される新素材—CFRP/PEEK. 人工臓器 **40**: 70-2, 2011
- 21) Masamoto K, Fujibayashi S, Yabutsuka T, et al: In vivo and in vitro bioactivity of a “precursor of apatite” treatment on polyetheretherketone. *Acta Biomater* **91**: 48-59, 2019
- 22) Takaoka Y, Fujibayashi S, Yabutsuka T, et al: Synergistic effect of sulfonation followed by precipitation of amorphous calcium phosphate on the bone-bonding strength of carbon fiber reinforced polyetheretherketone. *Sci Rep* **13**: 1443, 2023