

## バイオセラミックスの最新の研究動向と将来展望

The State of Art of Research and Development in Bioceramics

Key-words : Bioceramics, Soft tissue regeneration, Environmental material, Biomimetics

橋本 雅美・澤村 武憲・早川 聡

Masami HASHIMOTO<sup>\*1</sup>, Takenori SAWAMURA<sup>\*2</sup> and Satoshi HAYAKAWA<sup>\*3</sup>  
 (\*<sup>1</sup>Japan Fine Ceramics Center, \*<sup>2</sup>NGK SPARK PLUG Co. Ltd, \*<sup>3</sup>Okayama University)

### 1. はじめに

世界では、高齢化の進展と新興国における医療需要拡大を受け、医療機器の世界市場は約10%の成長率を維持しており、今後も拡大すると予想されている。一方、我が国の国内医療機器市場の貿易収支は、輸入超過で推移している。個別製品に着目すると、コンタクトレンズ、人工関節、ステントなど体内に入れるハイリスクな医療機器は輸入に大きく依存し、X線CT装置など体外で用いるリスクが低い医療機器が輸出されているのが現状である。しかし、我が国のものづくり技術は医療機器に活かすことができる程高く、今後、さらに優れた医療機器の開発を行い、積極的な海外展開を推進していくことが望まれる。

人工材料の中でも、生体内で骨と結合する材料がある (Bioglass<sup>®</sup>)。1970年にL. L. Henchが発表した内容である。その発表を機に、日本においてもバイオセラミックスに関する研究が始まり、セラミック骨補填材やセラミック人工関節の分野で多くの材料が実用化されている (表1および表2)。

1998年に発足した生体関連材料部会では、セラミックス第50巻記念特集号に、“生体関連材料部会の歩みから見た日本における医用セラミックスの歴史と今後の展望”を記している<sup>1)</sup>。具体的には、①骨補填材料 (人工骨)、②酸化物セラミックス、③治療用セラミックス、④吸着分離用セラミックスに分類し、これらの分野に関する今後の研究の展望を記載してきた。今回新たに作成した生体関連材料部会のロードマップ (図1)においては、上記①から④に関する内容も含み、さらに新たな生体材料開発を他の部会との連携も視野に入れて実現する項目や生体材料の機能を自在に設計

表1 セラミック骨補填材 一覧

タイプ	成分	製品名	製造販売元	
焼結型	HA	アバセラム アバセラム-AX	HOYA Technosurgical(株)	
		ボンフィル ボンタイト		
		オステオグラフト		
		ネオボーン		オリンバステルモ バイオマテリアル(株)
	HA/TCP	リジェノス クラボーン	クアーズテック(株)	
		セラタイト プリマボーン セラフォーム	(株)クラレ	
	アルミナ	セラタイト プリマボーン セラフォーム	日本特殊陶業(株)	
	吸着置換型	β-TCP	クランフィット	京セラメディカル(株)
			スーパーボア スーパーボア EX	HOYA Technosurgical(株)
			オスフェリオン オスフェリオン 60	オリンバステルモ バイオマテリアル(株)
骨補填材 B2 骨補填材 B3 骨補填材 β ボーン 骨補填材 β ボーン 60 メデイボーン メデイボーン 60 骨補填材 Ostinato			(株)カタリメディック	
HA/コラーゲン		アフィノス	(株)クラレ	
		セラリボーン ボニッシュ セラベータ	日本特殊陶業(株)	
硬化型		α-TCP/TeCP/ DCPD/HA/ リン酸マグネシウム	リフィット	HOYA Technosurgical(株)
		TeCP/DCPA	バイオベックス-R セラベースト プリマフィックス セラフィット セラタッチ	HOYA Technosurgical(株) 日本特殊陶業(株)

HA: 水酸アパタイト, TCP: リン酸三カルシウム, TeCP: リン酸四カルシウム  
 DCPD: リン酸水素カルシウム, DCPA: 無水リン酸水素カルシウム

表2 セラミック人工関節 一覧

製品	成分	製造販売元
人工骨頭 人工膝関節	アルミナ ジルコニア アルミナ/ジルコニア	京セラメディカル(株)
人工骨頭	アルミナ ジルコニア	日本特殊陶業(株)

# 生体関連材料部会ロードマップ

生体関連材料に関する科学・技術の進歩、発展への寄与

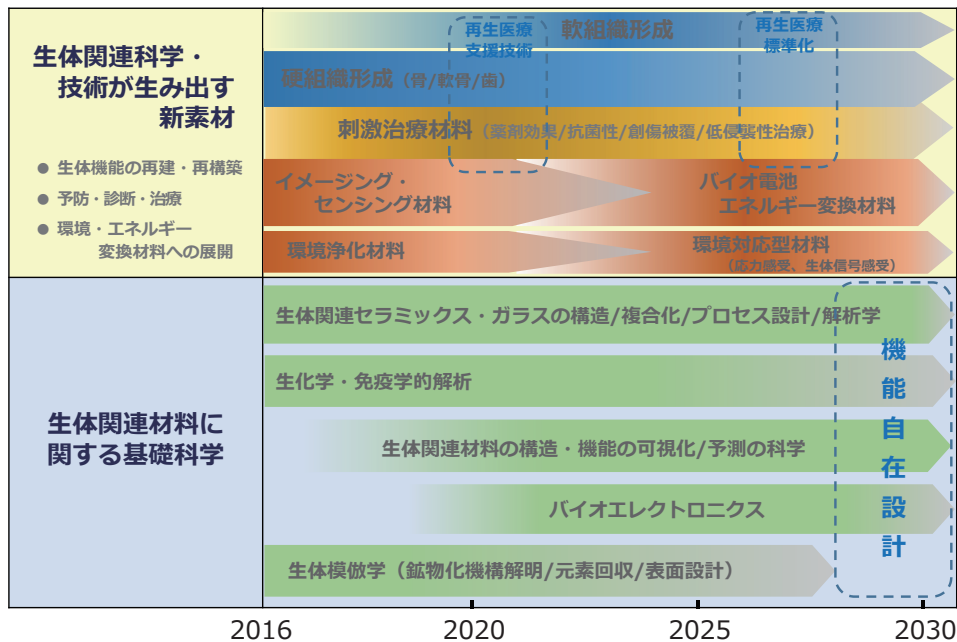


図1 生体関連材料部会ロードマップ

可能な基盤技術となる解析等に関しても加えている。具体的には、生体関連材料に関する科学・技術の進歩、発展への寄与を目指し、大きく2つに分類し、1つ目は、生体関連科学技術が生み出す新素材、2つ目は、生体関連材料に関する基礎科学とした。1つ目の生体関連科学技術が生み出す新素材の中には、“生体機能の再建・再構築”、“予防・診断・治療”、“環境・エネルギー変換材料への展開”に関する研究項目にまとめている。これらの研究は、2つ目の生体関連材料に関する基礎科学に基づき実現可能と考える。

以降、ロードマップに記載した項目に関して、最新の研究動向と将来展望に関して記載する。

## 2. 我が国で開発されたセラミック骨補填材およびセラミック人工関節

現在、さまざまなセラミックスが骨や歯といった硬組織の再建に用いられており、その主な用途として骨補填材と人工関節に大別できる。骨の主成分であるハイドロキシアパタイト (HAp) やリン酸三カルシウム (TCP) は、骨と化学的に結合する「生体活性」といわれる性質を持ち、骨補填材として、整形外科、脳外科、形成外科および口腔外科における骨欠損治療に用いられている。

現在、国内で臨床に使用されているセラミック骨補填材を表1に示す。セラミック骨補填材は「焼結型」

「吸収置換型」および「硬化型」に分類され、治療目的や治療部位によって使い分けられている。焼結型の多くはHApを原料とし、プレス成型を行い、必要に応じて適用部位にあった形状に加工した上で焼成され、製造されている。頭蓋顎顔面領域における骨再建に用いられる他、脊椎疾患の治療にも適用されている。また近年では連通気孔構造を付与することにより、骨補填材内部への細胞や骨組織の侵入を促し、骨補填材と骨組織を体内で一体化させ、より生体骨との融合が図られている。また、「吸収置換型」はHApより溶解度が高いTCPを主成分とし、骨欠損部へ補填後、長期的に体内に吸収されるとともに、骨に置き換わる特徴を有している。脊椎疾患や膝関節症の治療における骨切り術の際に生じる骨欠損部への補填など、整形外科分野で多く用いられている。さらに、近年ではコラーゲンと低結晶性HApとの複合化により、生体の骨組織を模倣したナノ構造を有するものも臨床応用されている。一方、「硬化型」はリン酸カルシウムの水和反応によるHApの析出およびこれに伴う硬化挙動を応用したものである。「焼結型」および「吸収置換型」は決められた形状であるのに対し、「硬化型」はセメントのように、使用する際にリン酸カルシウム粉体と水を混練し、得られた混練体を骨欠損部に補填する。混練体は形態付与性を有しており、複雑な形状を呈した骨欠損部への補填が可能であることに加え、手

術中の成型、加工が可能であるため、骨欠損部に対して微調整を加えることが容易である。さらに、混練時の水分量によって混練体の粘度を調整することにより、インジェクタブルな操作も可能となるため、いわゆる、低侵襲治療においても有用な骨補填材である。当初、数多くの骨折治療への適用が想定されていたが、現在では脳外科、形成外科における整容を目的に使用されることが多くなっている。

一方、人工股関節や人工膝関節の摺動部には Co-Cr 合金と超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) が用いられているが、摩擦摩耗に付随して生じる UHMWPE の微粒子による生体への影響が懸念され、これを低減するために、Co-Cr 合金に替わる材料としてアルミナやジルコニアが用いられてきた。現在、国内で使用されているセラミック人工関節を表 2 に示す。特に、人工股関節用骨頭には高い強度と破壊靱性を有する部分安定化ジルコニアが用いられていたが、近年は優れた力学特性ならびに UHMWPE に対する低摩耗性を有するアルミナ-ジルコニア複合材料が実用化されている。

### 3. 硬組織形成, 軟組織形成, 刺激治療材料

まず硬組織形成材料に関しては、これまで活発に研究が行われてきた分野であり、今後も大部分の研究者が積極的に進めていく分野であると考えられる。すでに、表 1、表 2 に示す骨補填材および人工関節が市販され、臨床で使用されている。組成に関しては、大部分がリン酸カルシウム系のセラミックスから調製されているが、今後もその組成、結晶構造や表面性状を制御 (生体関連セラミックス・ガラスの構造/複合化/プロセス設計/解析学, バイオエレクトロニクスを駆使) することによって、生体の組織や細胞に働きかけ、生体内で生体組織と同様な機能を持つセラミックスの開発が期待される。その際、生体骨や生体関連材料の構造解析と第一原理計算等による計算化学的手法と融合させることによって (生体関連材料の構造・機能の可視化/予測の科学を駆使)、真に生体内で機能発揮する材料の構造設計が可能になると考えられる。微構造に関しては、2009 年から (株)クラレが製造販売しているリジェノスを例に挙げると、他の骨補填材にはない特徴を有していることがわかる。配向連通孔の気孔構造を持ち、骨細胞が侵入し、毛細血管を新生することが可能である。このような細胞が侵入しやすい気孔構造は、将来的に再生医療技術と技術融合させることによって、生体内で幹細胞を集積し、分化、増殖を促進し、生体骨組織の機能改善が実現可能であると期

待される。さらに、治療後の有効性、安全性評価としては、生化学・免疫学的解析によって達成可能と考えられる。

次に軟組織形成材料に関しては、創傷治療や床擦れによる損傷の再生等、寝たきり高齢者の重篤な感染を防止し、軟組織を再生する材料の創製が期待される。2015 年 Acta Biomaterialia<sup>2)</sup> に発表された内容にも、前述の Bioglass<sup>®</sup> が軟組織形成に有効であることが記載されている。骨や歯の形成の他、軟組織形成に有効であるという動物実験の結果である。そのため、骨補填材料として筆者らが開発してきた材料の中にも、軟組織形成用材料として有効なものがあるかもしれない。

さらに、刺激治療材料 (たとえば抗菌性) に関しては、2016 年に京セラメディカル(株)から抗菌性人工股関節が開発された。HAp による骨伝導性と銀による抗菌性を両立させることによって、骨・関節の手術部位感染を減少させることが可能である。今後も骨伝導性を促進させるための薬剤と複合化させた骨補填材に関する研究もさらに進むと考えられる。

### 4. イメージング材料, 治療用材料

近年、がん、再生医療などのバイオメディカル分野では、非侵襲的な画像診断技術や治療技術の開発が盛んであり、生体関連材料分野では機能性ナノ粒子の開発が進められている。

マグネタイトやマグヘマイトからなる磁性ナノ粒子についてはさまざまな応用が検討されている。例えば、磁気共鳴画像診断 (MRI) 用の造影剤<sup>3)</sup>、磁性ナノ粒子を発熱体とした、がん温熱療法 (hyperthermia)<sup>4)</sup> への適用が研究されている。交流磁場中での酸化鉄ナノ粒子の磁気物性と発熱量は、ナノ粒子の大きさに依存するため、粒子径の精密制御が求められる。薬剤、有機系の蛍光色素、生体機能性分子を固定・包括できるメソ孔を持つシリカナノ球状粒子内に磁性ナノ粒子を分散させた磁性ナノコンポジット<sup>5)</sup> が開発されている。がん温熱療法用材料として生体親和性材料である HAп とマグネタイトの複合体<sup>6)</sup> が合成されている。また、交流磁場に応答して発熱し、交流磁場を刺激として抗がん剤を放出する、クラスター化したマグネタイトナノ粒子をコアとして、抗がん剤を含有するポリマーがシェルとなっているコア-シェルナノ粒子<sup>7)</sup> の開発が進められている。

生細胞のリアルタイム解析に利用されている蛍光バイオイメージングでは、コントラスト、分解能、観測深度の向上に関する研究が注目されている。生体を透過しやすい近赤外線領域の波長を持つ蛍光物質の利用

が有利なため、近赤外光バイオイメージングに向けた蛍光プローブの開発が進められている。近赤外領域で発光効率が高い化合物半導体量子ドットでは、鉛、ヒ素、水銀のような生体毒性の高い元素で構成されているなどの問題がある。そこで、非毒性の蛍光プローブの開発と生体深部のイメージングを実現する蛍光波長の長波長化<sup>8)</sup>が検討されている。1000~1700nmで観察が可能なInGaAs CCDカメラを用いたイメージングシステムを用い、希土類含有セラミックスナノ発光体(Er, Tm, HoをYbと共ドーピングしたY<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, YPO<sub>4</sub>, LaOCl, NaYF<sub>4</sub>)を蛍光体として用いたアップコンバージョン(UC)蛍光バイオイメージング<sup>9)</sup>が開発されている。

最近、結晶シリコンのナノ粒子を炭化水素基とブルロニック系界面活性剤で被覆したコア・ダブルシェル構造のシリコン蛍光体<sup>10)</sup>が開発されている。750~800nmの近赤外波長域のレーザーを用いて、コアであるシリコンナノ結晶粒子を光励起し、二光子励起プロセスを経て、高い量子収率で近赤外光を放射させることで、生体透過性の高い波長領域での蛍光バイオイメージング、高コントラスト、高分解能を特徴としている。

イメージングや治療用の機能性ナノ粒子は、生理的環境のイオン強度の水溶液中に分散する必要があるため、ポリエチレングリコール(PEG)などの親水性高分子で粒子表面を修飾・被覆して、分散安定性を付与しなければならない。さらに、目的のタンパク質や細胞の検出のために生体の持つ識別能力を利用あるいは模倣して、バイオターゲティング機能・生体分子識別機能を付与する必要がある。さまざまな生体関連物質を認識して計測するバイオセンシング技術とも関係しており、今後の技術の進展が期待される。

## 5. センシング材料

我が国は超高齢社会に入り、循環器系疾患、がん、アルツハイマー病などの非侵襲的な診断・計測技術が求められており、さまざまな生体関連物質を認識して計測するバイオセンサの開発が進められている。バイオセンサは、生体の持つ識別能力を利用あるいは模倣して物質を計測するシステムで、酵素や抗体などの物質識別素子、DNAや高分子膜などの基質認識部位、物質の認識に付随して変化する反応を物質質量として変換するトランスデューサーで構成されている。

生体分子の検出には、抗原と抗体の強い選択性を示す分子に蛍光体標識を行って、その発光を観察する蛍光イメージングがあるが、測定時間が長く、高価で失

活しやすい試薬が使用されている。診断には、生体分子を非標識、非侵襲で計測する技術が求められている。

生体関連材料分野では、生体分子の吸着を電気化学的に検出する方法では検出時間の短縮が期待できるため、電極材料の開発が進められている。電気的計測では電極材料として、金、白金、銀などの貴金属が用いられており、化学的に安定で強度が高く安価なフッ素ドーピング酸化スズ(FTO)膜のバイオセンサへの応用<sup>11)</sup>が検討されている。また、シリカゲルは酵素の担持体として有用であることから、水の電気分解反応で生じるpH変化を利用してシリカのゾル-ゲル反応を制御し、電極表面に酵素-シリカゲル複合体を形成させバイオセンサへの応用が検討されている<sup>12),13)</sup>。

最近、酸化チタンのフォトニック結晶(PhC)をベースにした光学バイオセンサ<sup>14)</sup>が開発されている。シクロオレフィン系光学ポリマーPhCホールアレイを鋳型にして、液相析出法(LPDP)によって作製された酸化チタンPhC表面に抗体を固定し、抗原抗体反応に伴う反射光のピーク波長シフトを観測するためのフローセルを作製し、肺小細胞がんおよび神経芽細胞腫の腫瘍マーカーとして知られている神経特異エノラーゼを1~1000 ng/mLで検出している。

## 6. バイオ電池、エネルギー変換材料

生物は有機物や無機物の酸化反応の触媒として働く酵素と、酸素などの還元反応の触媒として働く酵素を有しており、酵素の触媒能を利用して酸化還元エネルギーを生物エネルギーに変換している。この仕組みを利用して、生物が利用する電子供与体を燃料として、それらを酸化する酵素と酸素を還元する酵素を電極触媒として電極上に固定して、電池を組むことで燃料の化学エネルギーを電気エネルギーに変換するバイオ電池(バイオ燃料電池)<sup>15)</sup>の開発が進められている。燃料電池の高価な無機触媒を、安価で取扱いが安全な生体触媒に置き換えたことになり、酵素の利用は、常温作動、燃料源として多種多様なバイオマスの選択、小型化が容易、環境負荷の低減などの利点を有する。バイオ電池は、将来的には携帯電子機器の電源や体内埋め込み型医療機器の電源への展開が期待されている。しかし、実用化には高電流密度化や耐久性の向上などが課題になっている。

生体関連材料分野では、電流密度の向上のために物質移動を考慮した構造設計や、炭素電極の開発が進められている。バイオセンサ・バイオ電池用の電極材料として、メソポーラスシリカへのカーボンコーティングによって、水溶液中でも安定な電気伝導性多孔質

膜<sup>16)</sup>が作製されている。また、電極表面積あたりの酵素固定化量を増加させるために、球状ナノアルミナ粒子を鋳型とした三次元ナノポーラスカーボンモノリスを作製し、ラッカーゼ (Lac) を担持した酵素電極<sup>17)</sup>に関する研究が進められている。

直接電子移動型酵素電極反応では、溶液中の基質との触媒反応部位と電極と電子の授受ができる別の酸化還元部位があると考えられていることから、酵素の吸着配向の制御が重要な課題となっている。バイオ電池の進展は、エネルギー問題や環境問題の解決へのアプローチとなる可能性があり、今後の技術の進展が期待される。

## 7. 環境浄化材料, 環境対応型材料

環境分野において、福島第一原子力発電所の事故以来、放射性汚染の海水処理は重要な課題の一つであり、また工業跡地における基準値を超える土壤汚染物質の存在も問題になっている。

HAp, フルオロアパタイト (FAp) および炭酸カルシウムは、医歯系分野での研究開発だけでなく、環境分野においても多くの研究が行われている。たとえば、リン酸カルシウム的一种であるリン酸水素カルシウム二水和物 (DCPD) を利用した排水中のフッ素の回収、HA を用いた放射性ヨウ素の固定化、炭酸カルシウムを用いた放射性ストロンチウムの回収等がある。何れの場合も、DCPD, HAp および炭酸カルシウムの表面での元素の回収効率を上げるために、元素の吸着が促進されるような反応性の制御 (生体模倣学 (鉱物化機構解明/元素回収/表面設計を駆使) を行っている。今後も、放射性汚染物質の回収等、現実に大きな問題となっている対象において、有効な処理技術や材料開発が望まれる。

## 8. おわりに

今回新たに作成した生体関連材料部会のロードマップは、生体関連セラミックスの研究が自らの研究部会を柱とし、さらに他部会との連携も視野に入れることによって、骨だけでなく、軟組織治療材料、刺激治療材料、医療機器、予防・診断・治療機器、環境浄化材料の開発を成し遂げることを期待して作成された。また、今まで以上に、材料の構造や生化学的な解析等を進めることによって、最終的には生体関連セラミック

スの機能を自在に設計可能になることを切望する。

## 文 献

- 1) 石川邦夫, 小川哲朗, 大概主税, 尾坂明義, 山下仁大, セラミックス, **50**, 829-833 (2015).
- 2) V. M. Pacheco, L. L. Hench and A. R. Boccaccini, *Acta Biomaterialia*, **13**, 1-15 (2015).
- 3) A. K. Fahlvik, J. Klaveness and D. D. Stark, *J. Magn. Reson. Imaging*, **3**, 187-194 (1993).
- 4) K. Hayashi, W. Sakamoto and T. Yogo, *Adv. Funct. Mater.*, **26**, 1708-1718 (2016).
- 5) J. Liu, S.-Z. Qiao, Q.-H. Hu and G.-Q. Liu, *Small*, **7**, 425-443 (2011).
- 6) E. B. Ansar, M. Ajeesh, Y. Yokogawa, W. Wunderlich and H. K. Varma, *J. Am. Ceram.*, **95**, 2695-2699 (2012).
- 7) K. Hayashi, M. Nakamura, H. Miki, S. Ozaki, M. Abe, T. Matsumoto, W. Sakamoto, T. Yogo and K. Ishimura, *Theranostics*, **4**, 834-844 (2014).
- 8) X. He, K. Wang and Z. Cheng, *Nanomed. Nanobiotechnol.*, **2**, 349-366 (2010).
- 9) T. Zako, H. Nagata, N. Terada, A. Utsumi, M. Sakono, M. Yohda, H. Ueda, K. Soga and M. Maeda, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **381**, 54-58 (2009).
- 10) S. Chandra, B. Ghosh, G. Beaune, U. Nagarajan, T. Yasui, J. Nakamura, T. Tsuruoka, Y. Baba, N. Shirahata and F. M. Winnik, *Nanoscale*, **8**, 9009-9019 (2016).
- 11) Y.-C. Lo, K.-T. Lee, Y.-C. Liang, D.-M. Liu, N. Matsushita, T. Ikoma and S.-Y. Lu, *ChemElectroChem*, **3**, 552-557 (2016).
- 12) W.-Z. Jia, K. Wang, Z.-J. Zhu, H.-T. Song and X.-H. Xia, *Langmuir*, **23**, 11896-11900 (2007).
- 13) O. Nadzhafova, M. Etienne and A. Walcarius, *Electrochem. Commun.*, **9**, 1189-1195 (2007).
- 14) K. Aono, S. Aki, K. Sueyoshi, H. Hisamoto and T. Endo, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **55**, 08RE01 (2016).
- 15) 加納健司監修, “バイオテクノロジーシリーズ バイオ電池の最新動向”, シーエムシー出版 (2011).
- 16) H. Nishihara, T. Kwon, Y. Fukura, W. Nakayama, Y. Hoshikawa, S. Iwamura, N. Nishiyama, T. Itoh and T. Kyotani, *Chem. Mater.*, **23**, 3144-3151 (2011).
- 17) 千川康人, 今井雄大, 京谷 隆, 野崎功一, 山根祥平, 伊藤徹二, 第 29 回秋季シンポジウム (広島大学), 講演予稿集, 2F08

## 筆者紹介

橋本 雅美 (はしもと まさみ)

ファインセラミックスセンター 材料技術研究所 高信頼性材料グループ 上級研究員

[連絡先] 〒456-8587 名古屋市中区六野 2-4-1 ファインセラミックスセンター

E-mail : masami@jfcc.or.jp

澤村 武憲 (さわむら たけのり)

日本特殊陶業(株) 事業開発事業部 メディカル製品部, 副部長

早川 聡 (はやかわ さとし)

岡山大学大学院自然科学研究科 生命医用工学専攻 生命医用工学講座 教授