

むきざい、NOW

NIRIM
National Institute for Research in Inorganic Materials

科学技術庁
無機材質研究所

SEPTEMBER 1999 No.177

[特集]

生体活性材料

CONTENTS

特集 生体活性材料

- 1 21世紀の医療にむけて
- 2 自家骨移植にかわる材料
- 3 骨の無機成分の結晶をつくる
- 4 いかにして本物の骨に近づくか
- 5・6 受賞コーナー
- 7 ニュース
- 7 編集後記

21世紀の医療にむけて

生体組織を再建する材料

第10研究グループ
総合研究官 田中順三

超高齢社会の医療に、材料研究の立場から何が貢献できるだろうか。生体材料の分野では、従来の材料至上主義の限界が見え、生体の治癒力や生命のシステムと調和する材料が医学にとって大切であることがわかってきました。壊れた生体組織を再建したり、新しい組織に置き換わる新しい材料の研究が世界中で進展しています。

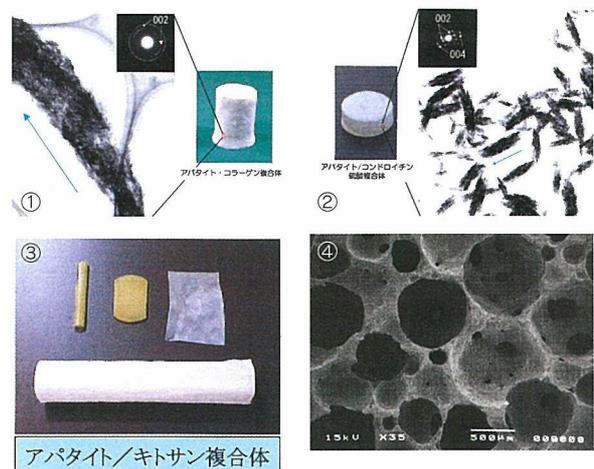
現在、我が国では急速に高齢化が進んでいます。そのため2020年には4人に1人が65歳を超えるとされています。そのような超高齢社会では、医療経費が大きく膨らみ、社会資源と調和した新しい医療体制が必要になります。同時に、家族を含めて患者自身のQuality of Lifeの向上が活力ある社会につながると予想されています。

このような背景をもとに、生体材料の分野では新しい研究が芽生えようとしています。それは、「生物が持っている生命力を最大限に活かす」という考え方で、従来の「人工材料の機能・特性」に頼った材料至上主義とは異なっています。生物がもともと持っている治癒力を活かす研究です。現在その研究は世界中で進められていて、例えば米国では、Harvard Medical SchoolやNIHのBECON(生体工学コンソーシアム)が中心になって人工血管・人工軟骨・ハイブリッド肝臓などの研究にとり組んでいます。移植手術に必要とされる生体臓器の絶対数が不足しているためです。

新しい研究の基本になる技術が組織工学です。組織工学は、ある意味では細胞を材料と見なし、細胞の活力をうまく引き出すシステムの研究です。この組織工学が21世紀の医学に貢献できるためには、細胞の足場となる親和性の高い材料が必要とされています。無機材質研究所では、組織工学に必要な新しい材料を「自己組織化」の視点から

研究しています。

貝の中では貝殻や真珠ができ、脊椎動物の中では骨や歯ができます。このように生物が硬組織をつくる機能は「バイオミネラリゼーション」と呼ばれています。身体の中でできた硬組織は、有機物と無機物が規則正しく並んだ複合体です。バイオミネラリゼーションは、もちろん細胞によって引き起こされますが、それを細かく見ていくと、その中に材料科学として利用できるプロセスがあることがわかります。有機物と無機物の相互作用、さらにそれによって引き起こされる自己組織化のメカニズムを理解して、分子・原子から均一に混ぜた「生体親和性の高い複合体」が合成できると期待されます。写真は自己組織化の性質を利用して作った材料です。これらの材料はそれぞれに特徴をもっていますが、細胞との親和性が高く、生体内で本物の組織に極めて近い反応を示します。骨などの生体組織を再建する材料として期待されています。



①骨にかわる材料(アパタイト/コラーゲン複合体)、②軟骨代替材料(コンドロイチン硫酸を含む複合体)、③硬い組織と軟らかい組織を結合する材料(キトサンを含む複合体)、④細胞が活動しやすい組織工学材料(アパタイト多孔体)。

自家骨移植にかわる材料



第10研究グループ
研究員 菊池正紀

アパタイト／コラーゲン複合体

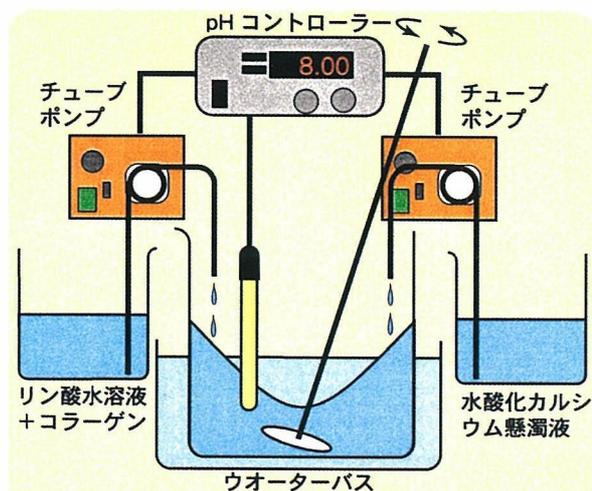
骨はアパタイトという無機物質とコラーゲンという有機物質がきれいに並んでできています。この骨とよく似た構造をもった「アパタイト／コラーゲン複合体」を初めて試験管の中で合成することに成功しました。また、動物実験の結果から、複合体が身体の中で骨と同じように代謝されることが明らかになりました。

身体の中で、骨は毎日少しずつ細胞によって作り替えられています。まず骨を壊す破骨細胞が骨に接着し、無機物のアパタイトとタンパク質のコラーゲンを分解して骨を吸収します。次に破骨細胞が骨を吸収した後に骨を作る骨芽細胞が現れて、コラーゲンを細胞の外に放出し、その上にアパタイトが並んで骨ができていきます。この細胞による骨形成は「骨のリモデリング」と呼ばれています。また、細胞の外でアパタイトとコラーゲンが並ぶ現象は自発的に起こるため「自己組織化」と呼ばれています。

もし、この自己組織化を試験管の中で実現することができれば、骨と同じ組成と構造をもった材料が人工的に合成できます。そこで図のような装置を組み上げて無機／有機複合体の合成を試みました。コラーゲンを含んだリン酸水溶液と水酸化カルシウム懸濁液を左右のビーカーから同時に中央のビーカーに滴下します。温度とpHを精密に制御するとアパタイトとコラーゲンの複合体が合成できます。できた複合体を透過型電子顕微鏡で観察すると、アパタイトの結晶が骨と同じようにコラーゲン繊維の周りに並んだ自己組織化した構造を観測されます。特に、温度を40℃、pHが弱アルカリ性の8～9にして合成すると、自己組織化がもっとも良く起こります。動物の体温は35～40℃で、体内のpHはほぼ中性の7.4ですから、合成条件のうち温度は体内と一致しています。しか

しpHは体内に比べてアルカリ側にずれています。このことから、骨芽細胞は周囲の化学的条件を少しアルカリ性にして自己組織化が起きやすい条件に調整していると想像されます。この複合体を動物の骨に入れると、細胞は複合体を「骨」と認識し、周囲に破骨細胞と骨芽細胞を誘起します。その結果、複合体が吸収されその後に新しい骨が形成されていきます。これは複合体が、骨と同じ組成と構造をもっているためと考えられます。

現在、病気や怪我で骨が壊れたとき自分の腰の骨（自家骨）を取って移植する手術が行われています。自家骨移植は大きさに限りがあるだけでなく、治療する所と自家骨を取り出す所の二カ所の手術が必要なため患者にとって非常に大きな負担です。今回合成した複合体は今までの生体材料と違って、身体の中で骨代謝に組み込まれるため、今後自家骨移植に代わる新しい材料として利用されることが期待されています。



同時滴下装置。pHコントローラーでpHを制御しウォーターバスで温度を制御します。

骨の無機成分の結晶をつくる



第10研究グループ
研究員 末次 寧

炭酸水酸アパタイトの単結晶育成

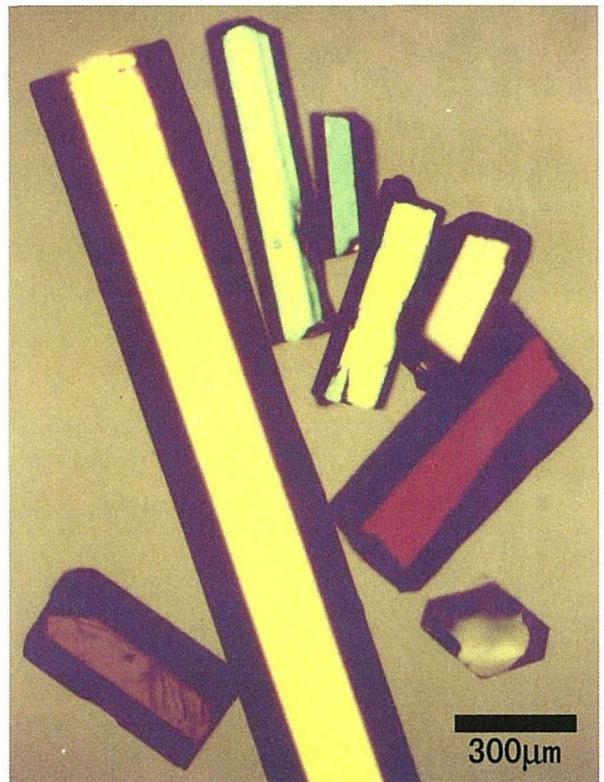
高圧力と新しいフラックスを用いて、骨の無機成分に近い炭酸アパタイトの大型結晶が育成できるようになりました。この結晶を用いて骨の結晶構造が明らかになり、現在新しい人工骨の開発が進展しています。

動物の骨には無機物が約70%ほど含まれています。この無機物は水酸アパタイトからできていますが、その中に少しだけ炭酸イオンが含まれています。それを化学式で表すと、少し複雑ですが $\text{Ca}_{10-x/2}[(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x][(\text{OH})_{2-2y}(\text{CO}_3)_y]$ となります。炭酸イオンは量が少なくても骨の性質を大きく変えるため、炭酸イオンを含んだ水酸アパタイトの構造を調べるのが大切です。そのため炭酸アパタイトの大型単結晶が求められていましたが、これまでは微粉末が合成されているだけで大型結晶は合成できていませんでした。

アパタイトの結晶は一般に水熱法と呼ばれる高温高圧状態の水を用いた方法で作られます。しかし、この方法ではアパタイトの中に水酸化物イオン(OH)が優先的に取り込まれ、炭酸イオン(CO₃²⁻)はほとんど入りません。そこで水の代わりに炭酸カルシウム(CaCO₃)の融液を用いて炭酸イオンを含んだ結晶の育成を試みました。炭酸カルシウムは常圧のまま加熱すると酸化カルシウム(CaO)と炭酸ガス(CO₂)に分解します。そこで、原料を白金製の капсуルに封入し、アルゴンガスを使って高い圧力をかけました。炭酸カルシウムは500気圧の圧力をかけながら1500℃に加熱すると融液になります。そしてその中にアパタイトが溶けた状態が実現します。その状態から温度をゆっくり下げていくと、炭酸カルシウムに溶けていたアパタイトは結晶として析出してきます。この方法によって水酸化物イオンを含まない炭酸アパタイト(Ca_{9.75}[(PO₄)_{5.5}(CO₃)_{0.5}](CO₃)_{1.0})の大型単結晶が初め

て合成できました。さらに、炭酸カルシウムに少しだけ水酸化カルシウム(Ca(OH)₂)を加えると、結晶中に取り込まれる水酸化物イオンと炭酸イオンの量をいろいろと変えることができます。その結果、骨の無機成分に似た結晶の合成ができます。

X線と赤外線を用いて結晶の構造を解析し、炭酸イオンがどういう形で骨の中に入っているかを明らかにできました。今後、骨の成長機構や生体親和性を明らかにすることが可能になり、新しい人工骨の開発につなげることができるようになりました。



炭酸アパタイトの大型結晶 (偏光顕微鏡像)

いかにして本物の骨に近づくか



京都大学工学部材料科学教室
教授 小久保正

細胞の助けなしに骨を作る試み

生体は人工材料を排除しようとする。しかし無機固体物質の中には生きている骨と自然に結合するものもある。最近では金属でも、ある種の表面処理を施しておくとも骨と結合することが明らかにされてきた。しかし、骨修復材料としては力学的性質においても骨に近いものが求められる。細胞の助けなしに本物の骨に近づく試みが進められている。

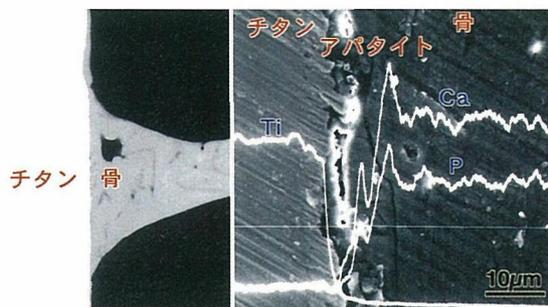
骨は、有機質のコラーゲン線維がその上に無機質のアパタイト微結晶を規則正しく並べ、巧みな三次元構造に編み上がった構造をとっている。勿論骨の中にも細胞が存在するが、細胞より細胞の間を満たす物質の方が多く、その70重量%をも無機質のアパタイトが占めている。このような構造のものなら、細胞の助けなしに作れそうである。

しかし、人類が骨の欠損部を補うのに用いてきた材料は、ごく最近迄金属か有機高分子であった。これらは生体内でコラーゲン線維の膜に包まれ、骨と結合することはない。1971年アメリカのヘンチらは、無機固体の中には、線維性被膜を作らず、生きている骨と自然に結合するものがあることを、ある種のガラスを用いて示した。しかしその機械的強度は、ヒトの緻密骨のそれに及ばなかった。続いて1977年青木らは、水酸アパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)の焼結体も、そして1981年著者らは、ある種のガラス中にアパタイトと β ウオラストナイト(CaO-SiO_2)の微結晶を析出させた結晶化ガラスも骨と結合することを明らかにした。この結晶化ガラスは、ヒトの緻密骨より高い機械的強度を示すので、脊椎骨を置き換えることもできた。しかしその破壊靱性は、ヒトの緻密骨に及ばなかった。

1994年著者らは、チタンやチタン合金も、水酸化ナトリウム水溶液に浸した後加熱処理しておく

と、図に示すように、体内でその表面にアパタイトの層を作り、それを介して骨と結合することを明らかにした。これら金属は、機械的強度だけでなく破壊靱性においてもヒトの緻密骨に勝るので、大腿骨などの大きな加重の加わる骨をも置き換えることができると期待されている。しかしその弾性率は、ヒトの緻密骨のそれよりかなり高い。

機械的強度や破壊靱性だけでなく、弾性率においても骨に近い、骨と結合する材料を得るためには、骨のコラーゲン線維と同様の三次元構造に編み上がった有機高分子繊維の上にアパタイトを析出させるしかない。幸いにも体液はアパタイトの過飽和溶液であり、これと同じイオン濃度の擬似体液を、化学薬品と水から作ることができる。従って、高分子繊維の表面にアパタイトの核形成を誘起する官能基をつけ、これを擬似体液に浸漬すれば、高分子繊維上に骨と同種類のアパタイトを析出させることができる。いかにして高分子繊維の三次元構造を作るか、またその繊維の表面にアパタイトの核形成に有効な官能基をつけるかが、今後の課題である。



うさぎの脛骨に埋入して周囲の骨と結合したチタン金属

新規高温超伝導物質の発見と改質評価

— 超伝導科学技術賞 —



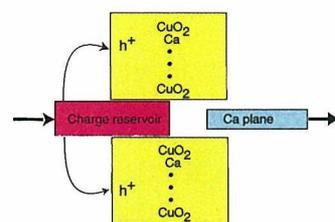
第11研究グループ
総合研究官 室町英治

最初の高温超伝導体の発見から13年を経過しました。筆者はその直後に高温超伝導研究に参画したため、既に12年間この分野の仕事に携わっていることとなります。一般の常識では長い年月ですが、高温超伝導体の物質としての多様さからするとあまりに短い期間でした。この間、できたこととできなかったことを振り返ってみます。

高温超伝導体を一言で規定すると「CuO₂面を基本とし、それにキャリアをドーピングする機構を付加した銅酸化物」ということとなります。この定義の範囲内で考える限りは、筆者らの研究は満足のいくものでした。特に最近の超高压合成法の適用によって、この定義に相当する多数の新しい高温超伝導体を発見することができました。また、その多くは100Kを越えるような高いT_cを示します。こうした一連の物質開発研究から、多種多様な構造ブロックが「キャリアをド

ープする機構」として働くことが明らかになってきました。

しかし、一方、CuO₂面を含まないような高温超伝導体は未だ見つかっていません（高温超伝導という言葉は普通に定義すると）。我々は、色々な面で成功したけれど、依然CuO₂面というくびきに強く束縛され続けています。「今後の課題を一つあげよ」と言われれば、筆者は迷わず、「CuO₂面を含まない高温超伝導体の開発」を選択します。それがより高いT_cの実現にもつながることを信じ、受賞を良い機会として、今後も精進を重ねたいと思います。



CuO₂面へのキャリアのドーピング

窒化ホウ素ナノチューブに関する研究

— 日本電子顕微鏡学会論文賞 —



超微細構造解析ステーション
JSTフェロー テミトリ・ゴルバーク

Journal of Electron Microscopy, 46, 281-292 (1997) に掲載された論文、"High-resolution analytical electron microscopy of boron nitrides laser heated at high pressure" by D.Golberg, Y.Bando, M.Eremets, K.Kurashima, T.Tamiya, K.Takemura & H.Yusa が平成10年度の日本電子顕微鏡学会論文賞に選ばれました。

窒化ホウ素 (BN) は炭素 (C) の兄弟物質として実用的にも重要な材料です。炭素に比べて、電気を伝えるにやすく、化学的に安定であるなどの優れた性質があります。これまでの研究では、BNは高温・高圧下で融解するのか、あるいは分解して蒸発するのかは良くわかってはいませんでした。本研究では、BN試料をダイヤモンドアンビルセルを用いて約10ギガパスカル (GPa)の高圧下でレーザー加熱 (約5000度C) しました。このような条件で処理した反応生成物を分析電子顕微鏡を用いてその構造や組成を詳細に調べました。その結果、BNはドロップレット状の微細組織を有し、BN試料が高温・高圧下で融解したことが明らかになりました。さらに、生成物の中に微量ではあるが、

BNナノチューブが存在していることを発見しました (写真)。生成したBNナノチューブは常に基板から成長し、基板の結晶相は加えた圧力が低い (約5GPa)と六方晶が、高い (約10GPa)と立方晶と、加えた圧力に依存することを見いだしました。

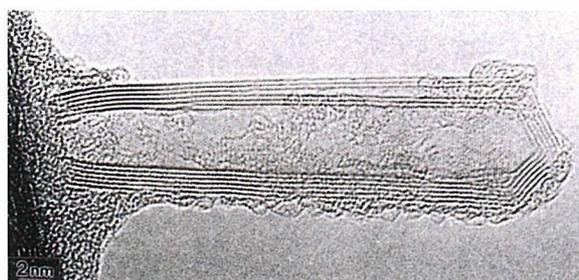


図 ダイヤモンドアンビルセルを用いた超高压下でのレーザービーム加熱により生成したBNナノチューブの電子顕微鏡写真。

ダイヤモンド、立方晶窒化ホウ素の超高压合成・焼結に関する研究

—日本セラミックス協会学術賞—



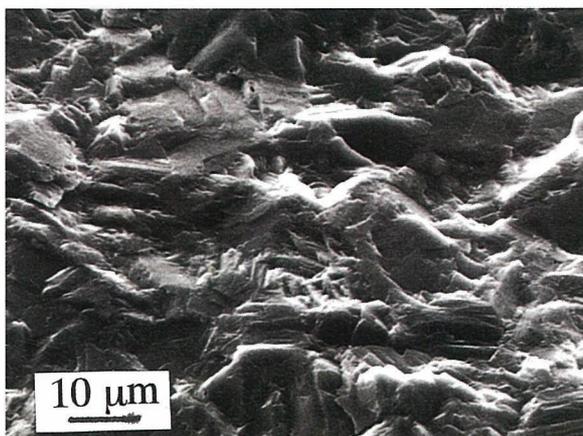
超高压カステーション
総合研究官 赤石 實

今から30年以上前にジェネラルエレクトリック社の研究者たちが、超高压合成装置を開発し、Fe, Co, Ni等の金属触媒を用いて、世界で初めてのダイヤモンド合成に成功した。現在、基本的には彼等の方法を用いてダイヤモンドが大量生産されて、各種産業分野で基盤材料として使用されている。

一方、天然ダイヤモンドは地球深部の上部マントルで生成し、キンバライト等の岩石によって地表に運ばれてきたと考えられている。その生成環境にはFe, Co, Ni等の金属触媒は単体では存在しないとされている。彼等の発見以来、天然ダイヤモンドの成因を解明するためには、地球深部に普遍的に存在する炭酸塩等の無機塩存在下でのダイヤモンド合成法を確立することが懸案とされてきた。

本研究では、従来よりも高い圧力条件下で安定に高温を発生する技術を開発し、同条件下で無機塩触媒を探索した。その結果、炭酸カルシウム等の10種類以上のアルカリ、アルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物及び硫酸塩が新しいダイヤモンド合成触媒となることを

見出した。これらの新しい合成触媒の中からダイヤモンド焼結に有効な焼結助剤を探索した結果、炭酸マグネシウム等が焼結助剤となることを明らかにした。新規ダイヤモンド焼結体が、従来の金属助剤を用いた焼結体に比較し、その耐熱性が500℃以上向上した。



耐熱性ダイヤモンド焼結体の破面の走査型電子顕微鏡写真

光ファイバ用ガラスの低散乱化に関する研究

—日本セラミックス協会進歩賞—



第9研究グループ
主任研究官 轟 眞市

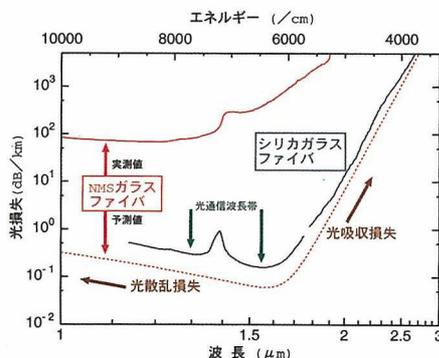
現在のインターネット全盛の世は、約30年程前のシリカガラス光ファイバの発明が発端です。増大する通信需要を満たす手段の一つとして、シリカガラスよりも光を遠くまで通すガラス素材を探すことを、以前勤務していたNTTの研究所で6年前に取り組みました。運良く光散乱損失(レイリー散乱)の小さい組成(30Na₂O-10MgO-60SiO₂:NMS、シリカガラス比0.4倍)を見出すことができ、理想的な条件ではシリカガラスを凌ぐであろう予測も立ちました。また光ファイバに用いられるシリカガラス自体も、熱処理によって低散乱化(約2割減)することが可能であることが分かりました。

両者に共通することは、ガラス自体の持つミクロな誘電率の揺らぎを小さくすることにあります。そもそもガラスは、高温の融液を急速に冷却したものであり、その冷却前の状態が高温であればある程、誘電率の揺らぎは大きくなります。この逆の状態を実現すれば良いわけです。

しかし、実際にNMS組成の光ファイバを作製する

には課題が多く残っています。シリカガラス系以外の光ファイバは、古典的な熔融法を用いざるを得ず、熱加工時に伴う構造不整や、水等の不純物の除去に、細心の注意を払わなければなりません。図に示すように、作製した光ファイバのトータル損失は、理想的な条件下での予測値に遠く及びませんでした。レイリー散乱自体は小さくなることを確認しました。

研究を進める上でお世話になりました方々に深く感謝致します。

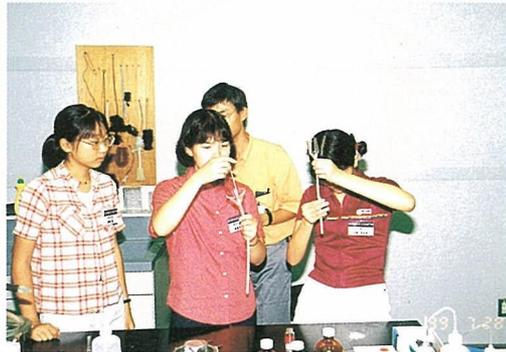


◆ ニュース

■ サイエンスキャンプ'99を開催

平成11年7月27日(火)から7月29日(木)までの3日間、無機材質研究所においてサイエンスキャンプ'99が開催された。今回は、大阪府、長崎県、徳島県、沖縄県等全国各地から高校生10名(男子4名・女子6名)が参加した。

参加者は、「ダイヤモンドを作る」「光るガラスを作る」「キャッツアイを作る」の3コースに分かれて実験を行い作製した試料を透過型顕微鏡及び走査型顕微鏡で観察した。



■ 表彰

無機マテリアル学会学術賞(平成11年6月9日)

第1研究グループ 総合研究官 池上 隆康 焼結理論による透光性焼結体の製造に関する研究

平成11年度全国発明表彰発明賞(平成11年6月18日)

第5研究グループ 総合研究官 中澤 弘基

第2研究グループ 主任研究官 野崎 浩司

X線導管を用いた走査型X線分析顕微鏡の発明

◆ 編集後記

来る21世紀の「超高齢社会」における福祉医療への貢献が大きく期待できる「生体材料」を特集号として取り上げました。骨粗しょう症・骨欠損等の治療に必要な人工骨をはじめとして、生体活性から生体と融和した材料の実現が望まれています。本特集では無機材研での生体材料研究の位置づけ、複合体研究、生体の硬組織の組成・構造を解明する研究を紹介し、さらにこの分野でご活躍のかたに寄稿していただきました。

(生体材料特集号編集担当：山田 裕久)

むきざいNOW 発行日 平成11年9月1日 第177号
編集・発行 科学技術庁 無機材質研究所



〒305-0044
茨城県つくば市並木1丁目1番 TEL.0298-51-3363
FAX.0298-55-2142
ホームページ <http://www.nirim.go.jp>