Commentary of Hard Tissue Biomaterials

by Masayuki OKAZAKI^a

a. Professor Emeritus, Hiroshima University
(Corresponding author, E-mail: okazakitty13@ybb.ne.jp, FAX: 075-921-0628)

For therapeutic use of hard tissue biomaterials, a number of biomaterials have been investigated eagerly. Especially titanium and sintered hydroxyapatite have been used from the viewpoint of biocompatibility. Last century sintered ceramics such as calcium phosphates were main hard tissue biomaterials from the view point of mechanical strength. However, they are fundamentally less biodegradable and not easy to process. Recently, tissue engineering has been developed. Various kinds of scaffold biomaterials have often been used in medical and dental fields. The concept of biomaterials has appeared to shift to biodegradable scaffold biomaterials.

On the other hand, inorganic materials of human hard tissues such as bone and teeth are composed with hydroxyapatite. Tooth enamel is well-crystallized, contrary to poorly-crystallized dentine and bone. Physicochemical properties of apatites are affected dramatically by the substitution of trace elements. Especially, biological apatites constituting bone and teeth contain several wt% of CO_3^{2-} ions, which are related to the crystallinity and solubility. Recently, scaffold biomaterials are expected with a shape-maintaining property in addition to large pores and high porosity, in which cells can easily invade. To develop a new biodegradable scaffold biomaterial, bone-like carbonate apatites (CO_3Ap) were synthesized and CO_3Ap -collagen scaffolds were created. This scaffold biomaterial is useful itself for the region with bone regeneration ability. When these sponge-frame complexes with rh-BMP2 were implanted beneath the periosteum cranii of rats, sufficient new bone was created after 4 wks' implantation. Furthermore, when the CO_3Ap -collagen sponge containing SVVYGLR peptide was implanted as a graft into a tissue defect created in rat tibia, the migration of numerous vascular endothelial cells as well as prominent angiogenesis inside the graft could be detected after 1 week. Thus, the modification of higher function such as cytokine and angiogenesis factors is effective for low regeneration region as tissue engineering biomaterials.

KEY WORDS: Hard Tissues, Biomaterials, Apatites, Collagen, Composites, Regeneration

1. 生体材料とは？

1960年代後半の宇宙競争と冷戦の最中、世界では地球そのものを、我々の生活そのものを見つめなおす必要があるとの機運が高まってきていた。そのような状況から、将来の学問ビジョンとして浮かび上がってきたのが生命科学 Life science である。その中で、大きく発展していくことになる分野が医用工学 Medical engineering と細胞工学 Bio-technology であり、両者の学問を支えるため縁の下のような存在として登場してきたのが生体材料 (バイオマテリアル Biomaterials) である。

生体材料の定義は、1974年、第6回国際バイオマテリアル学会において、「生体材料とは、生体組織の中に移植されたり、あるいは接触した場合に、組織学的、薬理学的に不活性な物質のこと A biomaterial is a systemically, pharmacologically inert substance

designed for implantation within or in corporation with living systems」との表現¹⁾が基準となっているが、最近の組織工学 Tissue engineering の登場によりその再定義も必要になりつつある。とりわけ、従来は半永久的な使用を中心に考えられていた生体材料も、代謝性を重視した考えに変わりつつある。特に、細胞の増殖の足場という発想で登場してきたのが“スカフォールド scaffold”という概念であり、ES細胞 (胚性幹細胞: Embryonic Stem cells) や iPS細胞 (人工多能性幹細胞: induced Pluripotent Stem cells) といった再生医療の花形の研究においても生体材料は裏方として欠かせない。

生体材料を歴史的に眺めてみると、人工材料を使った治療としては医科領域よりもむしろ歯科領域における歴史が古く、すでにエジプトで3000BC頃には歯科補綴が行われていたとの記録が残されている。恐らく金を使った歯の修復治療が行われていたものと推測される。700BCになると、エトルスカン (イタリアのエストニア地方、トスカナ地方の古名) において、天然歯のブリッジが行われている。まさに生体材料の曙とも言えるべき補綴物が幾つか発見されている (Fig. 1)²⁾。恐らく歯周病 (歯槽膿漏) によって拔牙を余儀なくされたのであろう。ただ、このような再植術に

*2012年5月23日受付 2012年7月4日受理

1. 広島大学名誉教授

[著者連絡先] FAX: 075-921-0628

E-mail: okazakitty13@ybb.ne.jp

キーワード: 硬組織, 生体材料, アパタイト, コラーゲン, 複合体, 再生

Fig.1 Ancient Etruscan gold implant bridge.

Fig.2 Artificial tooth, AQB® Implant System (by courtesy of Advance Co. Ltd).

より抜け落ちた歯が再び機能していたか否かは定かではない。日本における生体材料として注目すべきは「木床義歯」である。日本には昔から入れ歯師という専門職能人がいて歯科治療に貢献していた。人工歯は象牙や蠟石で、床は黄楊の木でつくられ、口腔粘膜面への吸着は良好であったと言われている。整形外科領域においては、すでに 1725 年にこの領域のパイプとも言うべき“Orthopaedic”が登場している。18 世紀後半には仏人陶工が人工歯を作成し、この技術が米国へと渡った。日本では、1922 年に松風陶歯（現在の（株）松風）が当時としては大規模な工場を創業している。

金属生体材料が本格的に医療の分野で使われ出したのは 20 世紀に入ってからであり、当初はなんと言っても、ステンレス鋼 SUS316L (steel-special use stainless) である。ステンレス鋼とは普通の炭素鋼に比較して、特に耐食性に優れた特殊鋼の総称であり、18-8 ステンレス鋼 (Cr18%-Ni8%) が有名である。1938 年には、Strock (米国) による Vitalium® (Co-Cr-Mo 合金) が登場し、今日でも広く人工股関節をはじめとする各種生体材料として利用されている。また、生体親和性金属材料として知られる Ti は最もポピュラーであり、1967 年には Linkow (米国) が人工歯根として用い、それ以降 Bränemark らにより幾多の改良がなされ今日に至っている。さらに 1962 年 Buehler によって、形状記憶合金 shape memory alloy として開発された Nitinol® (Ni-50at%Ti) が超弾性効果も有することから医療用にも応用されてきた。

セラミック生体材料では、1960 年代にアルミナ Al_2O_3 が注目を集め、人工骨や人工歯根として使われた。しかしながら、生体親和性良好なリン酸カルシウム系セラミックスの登場により、次第に影を潜めるようになった。当初登場したのがバイオガラス Bioglas ($CaO-P_2O_5-SiO_2$) であり、生体親和性は良好であったが、脆かったため実際には余り使われなかった。その後、1970 年代～1980 年代には、数多くの焼結アパタイトが登場した。ブロックタイプから顆粒状タイプまで、さまざまな人工骨が生み出された。しかしながら、これらの焼結アパタイトもやがて代謝性に乏

Table 1 Calcium Phosphates.

略号	名称	化学式
HAp	ハイドロキシアパタイト	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
TCP	第三リン酸カルシウム	$Ca_3(PO_4)_2$
DCPD	第二リン酸カルシウム二水塩	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$
OCP	オクタカルシウムフォスフェート	$Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$
4CP	テトラカルシウムフォスフェート	$Ca_4O(PO_4)_2$

Fig.3 Porous artificial bone, BoneCeram (by courtesy of Sumitomo Cement Co. Ltd).

しいことから使用が見直されることになる。それに代わり、多くの代謝性リン酸カルシウムが登場してくる。アパタイトや α -TCP、 β -TCP、DCPD、OCP、4CP (Table 1)²⁾ といった素材が単独で、あるいは Ti のような金属材料表面にコーティングされることにより、骨との馴染みを良好にした多くの生体材料が開発された (Fig. 2)²⁾。一方、これら代謝性アパタイトと有機質コラーゲン、キトサン、ポリ乳酸等との複合体が試作された。その後、組織工学の登場により、これらの材料は骨芽細胞の侵入を容易にするためポーラスに改良された (Fig. 3)³⁾。

高分子材料の歴史は、せいぜい百数十年といったところであろうか。ところが、これほど生活に密着している材料は他に少ないかも知れない。高分子化学は戦後（第二次大戦後）、日本の先導的研究で発展してきた感がある。高分子は、結晶性の度合いから分類すると、繊維、プラスチック、ゴムに分類される。合成高分子は、石油原料に負うところが多く、日本の高度成長を支えてきた原動力でもある。なかでも、エチレン $CH_2=CH_2$ は、その根幹をなす代表的な原料モノマーである。ここから、数知れない多くの高分子材料がつくられてきた。ポリエチレン PE それ自体が、日常生活に溶け込んでいる。また、人工股関節のソケットのように高密度ポリエチレン HDPE は医用材料として用いられている。ポリメチルメタクリレート PMMA は、有機ガラス Plexiglas® として 1930 年代にドイツで開発され、歯科用レジン（プラスチック）や、ハードコンタクトレンズ用材料として長く使われ続けている。この PMMA は、もともと軍事用戦闘機のフロントガラス用に開発されたと言うから皮肉である。一方、20 世紀後半、いち早く医療用として幅広く用いられるようになったのがシリコンであり、用途によって数多くの種類のものが存在する。高分子生体材料としては、人工血管から人工皮膚、人工耳介、人工乳房といった人工臓器や軟組織代替材料として現在の医療に貢献している⁴⁾。

生体を構成する天然素材を生体由来材料 biological materials として区別する場合もあるが、一般には天然材料と人工材料とを識別することが困難な場合もあり、両者を広く包含した用語として生体材料という表現を用いるのが通常である。ここでは特に、アパタイトを中心に歯や骨のような硬組織に関連した天然および人工の生体材料について解説することにする。

2. 歯と骨の組織学的性質

歯は骨と違い永久歯が生えそろってしまうと、幾ら虫歯や歯周

Fig.4 Structure of tooth.

病に罹っても健全な歯には戻らず、歯が抜けると二度と生えてこない。乳歯は1回永久歯に生え替わるので、人間の歯は二生歯と呼ばれている。それに対し、魚の歯はどんどん入れ替わるので多生歯と呼ばれている。乳歯は生後6ヶ月から幼児期に渡って合計20本生え、6歳頃から順次脱落して永久歯に置き換わり、最終的には大白歯が8～12本加わって28～32本となる。歯は外形的に歯冠と歯根に分けることができ、歯冠はエナメル質で覆われ大部分が口腔に露出している。歯根はセメント質に包まれ顎骨の中に埋まっており、歯根の数は切歯と犬歯では1本、小臼歯と大白歯では単根、2根、多根(3本以上)となっている(Fig. 4)。

エナメル質は非常に硬く、咀嚼時の咬合力に耐え、内側の象牙質や歯髄を守る甲羅のような役割を演じている。エナメル質では95%以上がアパタイトから成り、残りは水と非コラーゲン性のタンパク質である^{5,6)}。それに対し、象牙質は約70%のアパタイトと30%のコラーゲン(主としてタイプIコラーゲン)から成る。象牙質はエナメル質よりしなやかで、エナメル質との境目から直径数ミクロンの象牙細管と呼ばれる細長い細管が縦方向に内部に向かって何本も伸びている。この象牙細管は、やがて歯髄腔へと到達する。歯髄は、歯髄腔を満たす軟組織で、細胞、線維、基質、血管並びに神経で構成されており、有機質が約25%、水分が約75%から成り根尖部を除いて、周囲は象牙質に囲まれている。歯髄は、象牙質に栄養を与えたり、歯の知覚を司り、刺激に対する防御や修復の機能を持っている。歯根象牙質の表層は、薄いセメント質で覆われ骨によく似た結晶性を有するが、骨と異なり血管がなく再生能力はほとんどない。このセメント質には歯を歯槽骨に結び付けるシャーピー線維と呼ばれる強い結合組織が歯根膜を貫いて内部まで伸び歯をしっかりと固定させている。従って、将来的に人工歯根の製作に当たっては、このような生体の高機能性も考慮する必要がある。

骨は、常に代謝回転(リモデリング)を繰り返しながら日々新鮮な状態を維持している。この骨組織は、生体力学的に見て、我々の身体を重力下で支える重要な役割を演じている。一方、各種ミネラルの貯蔵庫として生命維持に欠かすことのできない役割も担っている。骨は、歯と同様にアパタイトと有機コラーゲンから成っている。組織学的にはFig. 5に示されるような緻密骨と海綿骨に分類される⁷⁾。これも複合構造を成し、力学的に見ても最小の質量で最大の応力に耐えられるように設計されている。骨は生きた細胞からできているので血管がよく分布し、緻密骨は骨単位あるいはハーバース系と呼ばれる血管を中心に、それを取り巻く骨集合体の円柱より構成されている。骨の形成には骨芽細胞 osteoblast が関与し、骨芽細胞はやがて骨細胞 osteon となる。一方、再吸収には多核細胞である破骨細胞 osteoclast が関与し、食作用

Fig.5 Structure of bone.

Fig.6 Bone metabolism.

により骨を取り込む。

ミクロ的には、骨の60～70%を占める無機質はアパタイトから成るが、実際には Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 、 OH^- 以外に、微量ではあるが Mg^{2+} 、 Fe^{2+} 、 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 F^- 等といった多種類のイオンを含む。

この骨アパタイトは、基質小胞と呼ばれるおよそ500nmの顆粒状細胞分泌物の膜内で核形成を起こし、徐々に結晶成長を続けながら、ついには膜を突き破り、やがてその周辺にコラーゲン線維がまとわりつき、骨の初期合成が起こるとの説が有力である。その際、Ca-ATP、Mg-ATP、アルカリフォスファターゼ等が重要な役割を演じていると考えられている。歯と異なる点は、日々代謝され生まれ変わっているという点である。骨は、骨芽細胞がつくり破骨細胞が壊している⁸⁾。ただ、誤解されやすいのは、まるで破骨細胞が骨片を食ってしまうようなイメージでとらえられているが、実際には H^+ イオンが放出されアパタイト結晶が溶かされているのである。破骨細胞によって封鎖された局所領域では、pHが4.0近くになることが報告されている。まさに、歯のう蝕(虫歯)現象と同じことである(Fig. 6)。

骨は、ミネラル(無機質)の貯蔵庫であり、身体無機質の恒常性維持に貢献している。このうち、成人の身体は約1,100gのCaを含み、1日に約1g摂取することにより、そのバランスを保っている。とりわけ人体の99%のCaは骨組織に含まれている。Fig. 7は、成人のカルシウム代謝を表しているが、1,000gが骨中に安定に存在し、交換可能なCaは、わずか4gである。残りの約1%が体液中や骨以外の組織に存在することになる。血漿中には約250mgのCaが存在することになる⁷⁾。

骨疾患としては、全体的な二次的代謝失調による疾患がある。骨硬化症は、転移腫瘍、鉛中毒、上皮小体機能低下症の患者に

Fig.7 Calcium metabolism of adult per a day.

起り、骨へのCa沈着が亢進する。フッ素Fが骨に多く取り込まれることによっても起り、Mg摂取が有効とされている。骨軟化症は、くる病などに代表される疾患で、単位骨母質当たり無機質付着量が不十分となる。骨粗鬆症（オステオポロシス：osteoporosis）は、最近注目されている骨吸収亢進あるいは骨形成低下の際に一般に見られる異常で、無機質と骨母質との比が正常でありながら骨実質が減少するものである。すなわち、全体的に無機アパタイトも有機コラーゲンも同時に減少し、骨が極度の多孔質になってしまう疾患で、特に中年閉経後の女性に多く認められ、ホルモンバランスと関係があると考えられている。

3. アパタイトの化学的性質

それでは、歯や骨をつくるアパタイトとはどのような物質なのであろうか。アパタイトは、リン酸カルシウム的一种で、多くの兄弟を持っている (Table 1)²⁾。一般式で $A_{10}(BO_4)_6C_2$ (O: 酸素) のように表され、各A, B, Cの位置には多くの原子(イオン)が置換し得る。従って、数多くの異なるアパタイトが存在する。その中で、Cの位置にOHイオンが置換したものが歯や骨をつくるハイドロキシアパタイトである。理論的なハイドロキシアパタイト $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ は、六方晶系のイオン結晶で、1/3が結晶ユニットになっている (Fig. 8)²⁾。ハイドロキシアパタイトの結晶解析 (Fig. 9)^{9, 10)} が確立したのは1960年代になってからであり、かの有名なDNAのWatson-Crickモデルの発表に遅れること10年である。なぜ、このように一見それほど複雑とは思えない無機結晶の構造解析が遅れたかと言うと、ひとつにはアパタイトの多様性に起因する。元来アパタイトは、その名の示すごとく(ギリシア語の惑わすの意、ペテン師とも呼ばれることがある)、数多くの微量元素が置換し得る¹¹⁾。さらに、一番大きな原因は、OH⁻イオンが安定位置から0.03 nmずれていたからである⁹⁾ (Fig. 10)。X線回折のみならず中性子線回折¹⁰⁾をも駆使して、ようやく構造決定がなされた。それに対し、フルオロアパタイト $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$ の構造決定はすでに1930年代になされている¹²⁾。なぜなら、F⁻イオンは結晶内の安定位置に丁度収まっていたからである。

実際の生体アパタイトは、この Ca^{2+} , PO_4^{3-} , OH^- の位置に微量元素が種々置換し、さらに複雑な構造になっている。X線回折では、エナメル質は結晶性がきわめて高く、象牙質や骨では結晶性が低いことがわかる (Fig. 11)。従って、エナメル質の結晶サ

イズは大きく、格子不整も少ないため溶けにくい、象牙質や骨は結晶サイズも小さく欠陥も多いため溶けやすい。もちろん、ハイドロキシアパタイトの結晶中には、 Ca^{2+} , PO_4^{3-} , OH^- よりもイオン半径の大きな元素も置換し得るが、Fig. 12に示すごとく殆どが、それらよりイオン半径の小さい微量元素が生体アパタイトに含まれているようである。例えば、微量元素としてのフッ素イオンF⁻は、う蝕(虫歯)予防・抑制効果のあることで、よく知られているが、生体アパタイトが数%の炭酸イオン CO_3^{2-} を含む“炭酸アパタイト”からなることの詳細については意外に知られていない¹³⁾。生体アパタイトが炭酸アパタイトとも呼ばれる所以である。炭酸イオンがアパタイトの結晶内に置換すると、著しく結晶性が低下し、結晶サイズも小さくなり、それに伴い溶解性が高まる。このことが、歯質エナメル質のう蝕感受性とも関係があり、一方骨の代謝性と密接な関係を有していると考えられる。従って、代謝性の硬組織生体材料の研究開発に当たっては、この点を十分考慮することが大切である。

4. アパタイト・コラーゲン複合体

硬組織生体材料の発展により体内での耐久性が飛躍的に増してきたが、その反面従来の非代謝性生体材料を体内で長期間使用していると破損、摩耗、脱離、慢性炎症等の深刻な問題が発生し、半永久的に使用することの困難さがクローズアップされてきた。このようなことから近年の傾向として代謝性生体材料の概念が注目されるようになってきた。我々も、以前から骨の性状に類似したより生体に馴染むバイオメディック生体材料の開発研究を進めてきた。

ここでは筆者らの炭酸アパタイト合成とその生体材料への応用研究について少し紹介することにしよう。生体アパタイトと比較検討してみると、生体内でのアパタイトが37℃で起こるのに対し、骨様アパタイトを得るには残念ながら人為的合成系では、もう少し高い60℃程度の合成温度が必要であることがわかった。60℃で炭酸供給濃度を種々変えて合成すると、結晶性の異なる炭酸アパタイトが得られる^{14, 15)}。ここで興味深いことに、炭酸含有量が骨に近い値(4~6wt%)¹⁵⁾では、結晶性が骨に類似してくる。溶解性は、おのずと結晶性や化学組成と相関する。我々のバイオメディックアパタイトのコンセプトは、骨芽細胞や破骨細胞も骨の性状や周辺細胞外液環境に馴染んでいるとの推論に基づく。となると、結晶性や化学組成、溶解性が骨に類似している方

Fig.8 Stereo-structure model of hydroxyapatite.

Fig.9 Crystal analysis data of hydroxyapatite with space configuration of each atom.

Fig.10 Shift of OH⁻ ion from stable position in hydroxyapatite crystal.

Fig.11 X-ray diffraction patterns of human tooth enamel, dentine and bone.

が好ましい。これを骨様アパタイトと定義づけた。いわゆるバイオミメティック炭酸アパタイトである。

そこで、この概念に基づき、骨様アパタイトを選択し、抗原抗体反応を可及的に除去した牛皮由来のアテロコラーゲンとの複合体を作成した^{16,17)}。動物実験では、生体親和性は良好でUV照射による不溶化により溶液中でも一定期間形態を保持し得た。ま

Cations

Ionic radius	
Ca ²⁺	0.099nm
Mg ²⁺	0.065nm
Zn ²⁺	0.074nm
Fe ²⁺	0.075nm

Anions

Ionic radius	
PO ₄ ³⁻	0.228 nm
CO ₃ ²⁻	0.198 nm
OH ⁻	0.145 nm
F ⁻	0.136 nm

Fig.12 Substitution of trace elements into hydroxyapatite crystal.

た、細胞の侵入を容易にするため凍結乾燥によりスポンジカプフォルド (Fig. 13) を作成したところ¹⁸⁾、骨と類似した 70wt% 炭酸アパタイト・コラーゲン組成では、コラーゲン単体と殆ど変わらない程度の空隙率を保持し (Fig. 14)、骨芽細胞様細胞のスポンジ内部への侵入も認められ、ALPase、Osteopontin のような細胞活性も認められた¹⁹⁾。さらに、各種炭酸含有量の骨形成能への影響を検討したところ、炭酸含有量が骨に類似した炭酸アパタイト (4.8wt%)・コラーゲン複合体で、高い骨形成能を示すことが

Fig.13 X-ray diffraction patterns of CO₃apatite-collagen sponges.
HA-CS: hydroxyapatite-collagen sponge
CA-CS: CO₃apatite-collagen sponge (number: CO₃/P supply molar ratio during synthesis).

Fig.14 SEM photo of CO₃apatite-collagen sponge.

確認できた¹⁵⁾ (Fig. 15)。また、家兎を用いた長期間 (24 週) の埋入実験ではハイドロキシアパタイトおよび低含有量の炭酸アパタイトはX線透過像で識別される残像が認められたが、骨様炭酸アパタイトでは、識別できないほどに良好な骨再生が確認できた。この炭酸アパタイト・コラーゲン複合体は、幅広く小さな骨欠損部や歯周疾患、義歯安定保持、インプラント時の骨再建等への適用が可能であるが、高齢者や再生能力の衰えている部位には、さらなる骨形成促進を図るため複合体に化学的な高機能性を導入する必要があると考えられた (Fig. 16)。そこで、まず細胞接着促進因子としての Mg^{2+} イオンを置換した傾斜機能性 Mg 含有炭酸アパタイトを合成して複合体を作成し動物実験を行ったところ Mg^{2+} イオンの骨形成促進効果が認められ (Fig. 17)²⁰⁾、骨増殖因子として有名な BMP (Bone Morphogenic Protein) を複合体に添加したところ旺盛な骨形成が確認できた (Fig. 18)²¹⁾。さらに、血管新生因子をコラーゲンに化学修飾した際には、埋入 1 週間後で血管の新生が確認できた (Fig. 19)²²⁾。

5. 硬組織再生の課題

実際の生体組織はきわめて精巧で、巧みにレギュレートされている。理想的には、生体組織そのもので置き換えるのが好ましいのであるが、再生医療は、まだ始まったばかりである。現在のところ生体親和性 biocompatible 良好な人工材料を使用せざるを得ない。そうすると、いかに生体と“馴染み”のある材料、“からだに優しい”材料を開発するかということになる。それには、生体反応や構造を十分理解し応用することが大切である。

1960 年代後半に登場した細胞工学の手法は、20 世紀末に登場してきた組織工学に受け継がれ、再生医療の一翼を担い急速な進歩を遂げている。よく言われるように、組織工学には細胞 cell、

Fig.15 Bone regeneration ability of CO₃apatite-collagen sponges after 3 wk-implantation into rabbit tumor.

Fig.16 Chemical modification to CO₃apatite-collagen composite.

Fig.17 Hematoxylin-eosin (H-E) staining of CO₃apatite-collagen composite.
A: control, b: Functionally graded Mg-CO₃apatite-collagen composite,
B: rabbit bone

Fig.18 H-E staining of CO₃apatite-collagen composite with rh-BMP2 after 1 month implantation into periosteum cranii (PC) of rat.

成長因子 growth factor, そしてスcaffールド scaffold が重要である。従って、スcaffールドとしての生体材料の研究には、組織工学との連携がきわめて重要である。高齢化社会を迎え、歯槽骨や歯周組織の再建・再生に生体材料への期待が高まっている。

Angiogenesis
(factor VIII)

Fig.19 Immunological staining of CO₃apatite-collagen sponge chemically modified with angiogenesis factor, SVVYGLR after 1 wk implantation into rat tibia.
S: Serine, V: Valine, Y: Tyrosine, G: Glycine, L: Leucine, R: Arginine

Fig.20 Creation concept of highly functional CO₃apatite-collagen composite.

組織工学による再生医療には、細胞やサイトカイン cytokine に加えて、スcaffoldingとしての生体材料の存在は欠かせない。特に、細胞の3次元培養可能な多孔性のスcaffolding生体材料が期待されている。例えば、上述したように骨アパタイトに類似した結晶性と組成を有する炭酸アパタイトの合成を行い、得られた粉末結晶試料をコラーゲン溶液と混合し、凍結乾燥するとスポンジ状スcaffoldingができる。また、高強度でポーラスなアパタイト円筒状フレームを作成し、スポンジとハイブリッド化すると、生体骨の緻密骨と海綿骨に類似した構造をもつ人工骨ができあがる。ここへ血管新生因子や骨増殖因子のようなサイトカインを導入することにより、生体模倣の人工骨の創製も可能となる。さらに人工骨髄といったような、造血機能をも備えた硬組織生体材料の開発や、発生学的発想を取り入れた歯・骨の形態形成（ものづくりから形づくり）の研究が期待される (Fig. 20)²³⁾。最近のES細胞やiPS細胞を用いた再生医療研究の発展には目を見張るものがあるが、ここでも組織や臓器を形作る足場としての生体材料の役割は欠かせない。やがて、iPS細胞培養の技術により自分自身の細胞を培養・初期化することにより、老化した各組織や臓器に替わる新鮮なパーツをつくり出せる日が来るかも知れない。ただ、現在の代謝性硬組織生体材料では、解決しきれていない課題が残っている、それは、歯科領域、整形外科領域を問わず、大きな欠損部位や大きな力学的応力のかかる部位の治療である。特に、歯冠修復としての歯科補綴材料は、歯質エナメル質が代謝性を有しないだけに、今後も歯科領域で重要な人工材料であり、材料学的に見て益々注目されていくものと思われる。また、従来の人工歯根の形態と機能を如何に天然歯に近づけるかも、今後に残された課題である。この点に関して、高強度の金属や靱性の高い

セラミックスと骨の再生を目的とした組織工学的材料との連携・融合と従来概念からのブレークスルーが重要となる。

References

- 1) J.B. Parks: Biomaterials. An introduction, (Plenum Press, New York, 1980).
- 2) M. Okazaki: Chemistry of Apatites, (Tokai University Publishing, Tokyo, 1992).
- 3) M. Okazaki and K. Yamashita Eds.: Ceramic Biomaterials, (Corona Publishing, Tokyo, 2009).
- 4) Y. Ikada Ed.: Introduction to Biomaterials, (Gakkai Publishing Center, Tokyo, 1993).
- 5) S. Suga, S. Taguma and T. Sasaki Eds.: Study Method of Teeth, (Ishiyaku Publishing, Tokyo, 1973).
- 6) A.E.W. Miles: Structural and Chemical Organization of Teeth, Vol. II, (New York: Academic Press, 1967).
- 7) K. Matsuda, et al. Translated: View of Medical Biology, (Maruzen, Tokyo, 1986).
- 8) B. Albert, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts and J.D. Watson: Molecular Biology of the Cell, 3rd Ed. (Garland Publishing, New York, 1994).
- 9) M.I. Kay, R.A. Young, A.S. Posner: Nature, **204** (1964), 1050-1052.
- 10) R.A. Young: Trans New York Acad Sci, **29** (1967), 949-959.
- 11) J.R. Van Wazer: Phosphorus and Its Compounds, (Interscience, New York, 1958).
- 12) St.N. Szeged and P.T. Manchester: Z. Kristallogr, **75** (1930), 387-398.
- 13) R.Z. LeGeros: Science, **155** (1967), 1409-1411.
- 14) M. Okazaki, Y. Moriawaki, T. Aoba, Y. Doi and J. Takahashi: Caries Res, **15** (1981), 477-483.
- 15) A. Matsuura, T. Kubo, K. Doi, K. Hayashi, K. Morita, R. Yokota, H. Hayashi, I. Hirata, M. Okazaki and Y. Akagawa: Dent Mater J, **28** (2009), 234-242.
- 16) M. Okazaki, H. Ohmae and T. Hino: Biomaterials, **10** (1989), 564-568.
- 17) M. Okazaki, H. Ohmae, J. Takahashi, H. Kimura and M. Sakuda: Biomaterials, **11** (1990), 568-572.
- 18) M. Itoh, A. Shimazu, I. Hirata, Y. Yoshida, H. Shintani and M. Okazaki: Biomaterials, **25** (2004), 2577-2583.
- 19) Y. Tieliewuhan, I. Hirata, A. Sasaki, H. Minagi and M. Okazaki: Dent Mater J, **23** (2004), 258-264.
- 20) Y. Yamasaki, Y. Yoshida, M. Okazaki, A. Shimazu, T. Kubo, Y. Akagawa, T. Uchida: Biomaterials, **24** (2003), 4913-4920.
- 21) I. Hirata, Y. Nomura, M. Ito, A. Shimazu and M. Okazaki: Artif Organs, **10** (2007), 212-217.
- 22) Y. Hamada, H. Egusa, Y. Kaneda, I. Hirata, N. Kawaguchi, T. Hirao, T. Matsumoto, M. Yao, K. Daito, M. Suzuki, H. Yatani, M. Daito, M. Okazaki and N. Matsuura: Dent Mater J, **26** (2007), 487-492.
- 23) M. Okazaki: Biomaterials (In Japanese), **26** (2008), 101-110.