

表面機能の立場からの 生体材料の変遷と展望

埜 隆 夫*

1. はじめに

金属を医療用デバイスとして使用する際には、その使用する部位に応じて、硬組織適合性(骨伝導性、骨適合性、骨形成能、生体活性)、軟組織適合性(軟組織接着性)、血液適合性(抗血栓性)、抗菌性のような表面機能が要求される(図1)。合金組成の改良によって安全性を向上させることはできるが、生体適合性や生体機能性を向上させることには限界がある。また、金属材料の製造プロセス、すなわち溶解、鋳造、鍛造、加工、熱処理による効果も期待できない。これは、医療用材料としての金属材料の最大の弱点であり、生体適合性や生体機能性を付与するためには、表面処理・表面改質を行わねばならない。最近では、表面形態の制御による表面機能の獲得も可能になってきた。表面処理・表面改質の最近10年の研究の進歩は凄まじく、多方面、多岐に渡る表面処理方法が生体材料に適用されてきた。しかし、その多くは研究レベルに止まり、実用化例は極めてわずかである。本稿では、国内の研究を中心にその概要を述べる。

2. 生体材料の表面機能

医療用途で金属材料に求められるのは、材料の形態が変化しないことで、①使用中に大きく変形しないこと、②使用中に破壊しないこと、③長期間に渡って固体のまま使用できること、が要求される。つまり、高い強度、破壊靱性値、疲労強度、耐食性などが求められる。金属材料が生体材料として使用されるときは、固体表面が生体組織と接触し、固体状態で機能を発揮する。この機能には力学的機能も含まれる。固体表面と生体組織との界面は明瞭であり、物質輸送を妨げ生体機能の伝達を阻害するものとなりやすい。そのため、この界面を、不明瞭な、傾斜的な、物質輸送が可能な、生体機能を伝達する界面(図2)とするために多くの研究が行われている。つまり、骨形成・骨接合、非骨癒合、軟組織接着、抗血栓性、バイオフィーム非形成などの組織適合性、生体機能性を獲得するための研究が行われている。

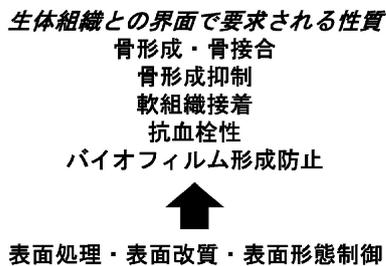


図1 表面機能を実現するための表面処理・表面改質・表面形態制御。

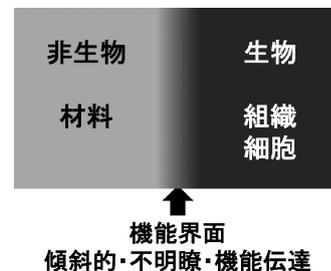


図2 目標とする機能界面のモデル。

* 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所；教授(〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10)
Transition and Prospect of Biomedical and Healthcare Materials from the Viewpoint of Surface Function; Takao Hanawa (Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo)
Keywords: *biomedical material, healthcare material, medicine, surface treatment, surface morphology, biocompatibility, biofunction*
2016年3月3日受理[doi:10.2320/materia.56.211]

3. 表面機能化技術

材料と生体組織との接合は、体内に埋入された部材(インプラント)の固定、細菌侵入の防止の点から重要である。人工股関節のステムとライナーでの骨組織との接合、歯科インプラントのフィクスチャーと骨との結合は、これらによる治療が成功するかどうかの正否を握っている。また、歯科インプラントのアバットメント、創外固定器のスクリューなどにおける軟組織接着は細菌侵入を防ぐために必要であり、これが十分でないとデバイスのゆるみ、感染症を引き起こす。このような材料と生体組織との結合性を増進させるための表面処理法が、骨結合を中心に数多く研究され一部は実用化している。骨との接合においては、材料の表面形態が重要であることも明らかになっている。また、Ti合金が使用されるようになってから、Ti合金と骨との癒合が報告されており、これも表面処理によって解決することが可能である⁽¹⁾⁽²⁾。表面処理のほとんどの研究が、骨形成・骨接合、つまり硬組織適合性改善のための研究である。表面処理法は、一般にドライプロセスとウェットプロセスとに分類される(図3)。最近では、表面形態の制御もこの範疇に入る。医療応用を目的とした金属材料の表面処理については他の解説を参照していただきたい⁽³⁾⁽⁴⁾。ドライプロセスでは、二段階熱酸化法によるアナターゼ形成⁽⁵⁾、RFマグネトロンスパッタリングによるCa-P膜の形成⁽⁶⁾、CaTiO₃膜の形成⁽⁷⁾などが行われている。ウェットプロセスでは、マイクロアーク酸化(MAO)と化学処理を組み合わせたZr⁽⁸⁾およびTi合金⁽⁹⁾の生体活性化、水中熱基板法によるHA被覆⁽¹⁰⁾、化学・水熱複合処理によるTiO₂被覆⁽¹¹⁾⁽¹²⁾、スラリーを利用したHA被覆⁽¹³⁾、化学溶液析出によるMg合金のHA被覆⁽¹⁴⁾などが行われている。また、カソード分極によって、金属極表面をアルカリ化する技術が提案されている⁽¹⁵⁾。機能分子の固定化では、抗菌性、抗血栓性を得るためのPEGの電着⁽¹⁶⁾⁻⁽²⁰⁾、骨形成

促進のための電着PEGを介したペプチドの固定化⁽²¹⁾⁻⁽²³⁾、抗血栓性を目指した細胞膜類似MPCポリマーの電着⁽²⁴⁾が研究されている。また、人工臓器への応用を目指して、TiおよびTi合金の医療用高分子であるセグメント化ポリウレタン(SPU)の被覆が研究されている⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾。

酸化物やリン酸カルシウムなどのセラミックス層や機能性高分子を被覆するために、電気化学的被覆が用いられる。これは金属材料の導電性を利用した手法と言える。下地金属としてのTi、Ti合金、Ni-Ti形状記憶・超弾性合金、Co-Cr合金、ステンレス鋼、Mg合金、Cu、Zr合金に、ハイドロキシアパタイト(HA)、リン酸八カルシウム(OCP)、ブルッシュアイト(DCPD)、その他のリン酸カルシウム(Ca-P)、ダイヤモンドライクカーボン(DLC)、酸化チタン(TiO₂)といったセラミックス、Mg、Taといった金属、コラーゲン、キトサン、ポリエチレングリコール(PEG)といった機能性高分子を被覆するものである。図4に金属材料下地に対する表面層の電気化学的被覆の例を図示する。これらの組み合わせは最終製品の目標とする性質によって変わる。HA被覆は、通常硬組織適合性(骨形成、骨結合)向上のために使用される。一方、Mg合金の場合には、HA被覆は、生分解性金属を目指すMg合金の分解速度制御のために使用される。DLC被覆は、摩擦摩耗低減を目的とする。TiO₂被覆は、耐食性向上と硬組織適合性向上のために使用される。特に多孔質層は骨結合のために使用される。厚い連結孔からなる多孔質TiO₂層は、MAOによって形成される。生体分子や生体機能分子は生体機能を与えるために固定化される。

4. 骨形成機能促進技術の変遷

人工股関節のステムや歯科インプラントで、金属と骨が自然に化学的に接合することは期待できない。つまり、典型的な人工材料である金属と生体組織である骨は、そのままの状

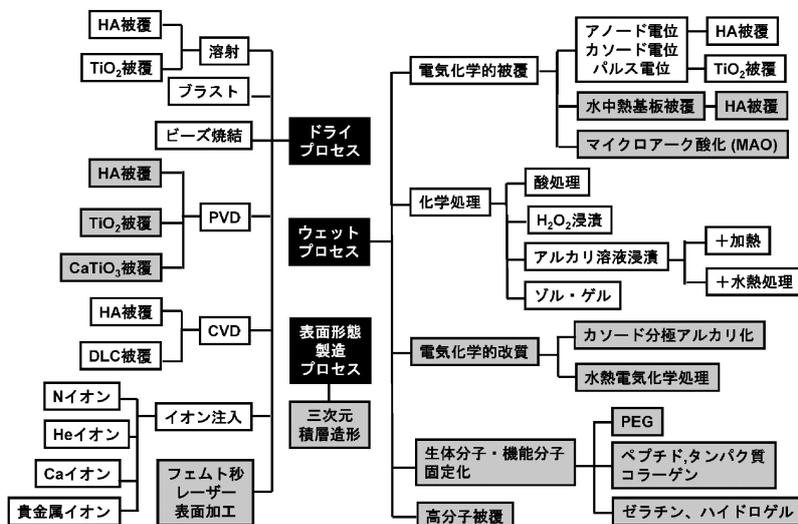


図3 医療応用を目指した金属材料の表面処理・改質技術。グレーハッチのものは最近10年間に活発に研究された方法。

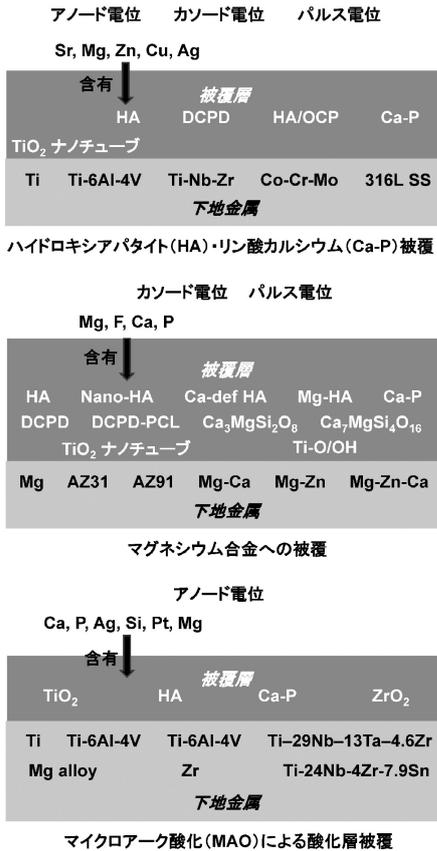


図4 電気化学的機能表面層形成処理。

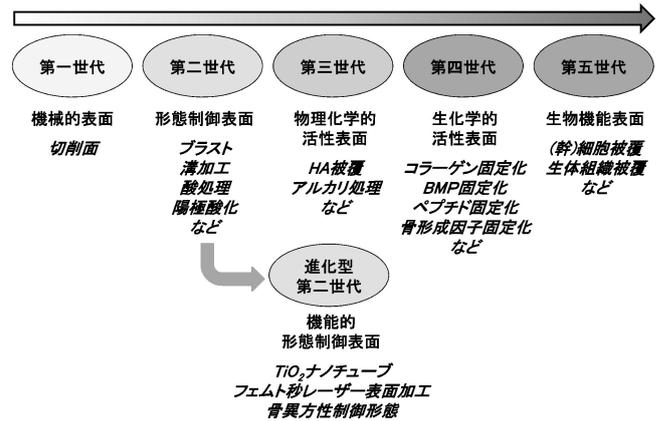


図5 骨形成機能獲得を目的とした表面処理・改質技術の進化。

態で化学的に接着することはない。このように接着が期待できない物質同士を接合するには、化学的に接着が起こる表面を創る必要があるものの、体液が存在する人体内で化学的接着を起こさせることは難しい。そのため、生体材料では、表面の形態を制御し、粗大な凹凸や多孔表面を形成する方法が多用されている。たとえば、粗大な凹凸に骨組織がイングロースして侵入すれば、材料表面と骨との機械的嵌合(アンカリング; 投錨効果)によって接合される。硬組織適合性向上のための表面処理法は、化学的接着か機械的嵌合のいずれか、あるいは両方の効果を狙ったものである。しかし、化学的接着を狙った表面処理を行った場合でも、その粗さは変化することが多く、機械的嵌合の効果が含まれていることは否定できない。

歯科インプラント体の表面を例に取れば、硬組織適合性向上のための表面処理は、図5に示すように、研究レベルでは次のような変遷を経ている。

- 第一世代: 切削表面
- 第二世代: 溝加工, プラスト, 酸処理, 陽極酸化(MAO), レーザーアブレーション
- 第三世代: 化学処理, HA(リン酸カルシウム)被覆
- 第四世代: 生体機能分子(コラーゲン, 骨形成因子, BMP, ペプチド, ゼラチン)固定化
- 第五世代: 幹細胞, 組織被覆?

これらの中では、第二世代のMAO, プラスト+酸処理による形態制御が盛んでこれらは実用化している。HAのようなCa-Pを被覆する第三世代の研究も多く行われてきたが、最近10年の研究では、第四世代の骨形成に關与する生体分子を材料表面に固定化する研究が盛んに行われている。一方、先進型第二世代とも言うべき技術が研究された。一つは、TiO₂などのナノチューブを表面に形成させるもので、ナノサイズの効果で細胞接着、骨形成などが促進されるとしている⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾。骨質は骨密度のみならず配向性が重要であるという結果⁽²⁹⁾から、形態を制御する場合に骨の配向性を考慮したデザインの表面の創製が始まった⁽³⁰⁾。このような複雑な形状は三次元積層造形(AM)によってのみ形成が可能であり、AMの新たな可能性を示した研究と言える。さらに、フェムト秒レーザーによる微細周期構造表面作製技術が確立され、これを細胞配向、細胞機能化に応用する研究が始まっている⁽³¹⁾⁽³²⁾。

5. 生体機能評価技術

材料上の骨形成と骨接合は、安定な細胞接着の後に骨組織が形成される必要がある。そのため、間接的には細胞による材料表面の骨形成能の評価が行われる⁽³³⁾が、その観察技術は著しい進歩を遂げた。細胞接着においては、細胞核、細胞骨格につながるアクチン、細胞接着タンパクであるインテグリンなどを蛍光観察することで、接着細胞形態、細胞進展、材料への接着などを直接的に評価できるようになった。また、材料上で骨分化誘導した骨芽細胞の分化状況の観察、骨芽細胞が骨細胞に分化するまでに段階的に発現する種々のタンパク質の検出と評価、リアルタイム RT-PCR による遺伝子発現解析などが手軽に行えるようになり、従来のALP活性の評価、アリザリン・レッドSなどでの染色による石灰化量の評価と合わせて、詳細な解析が可能になった。

一方、動物実験では、実際の組織形成を評価できる⁽³⁴⁾。骨標識剤(カルセイン, テトラサイクリンなど蛍光カルシウムキレート剤)を術後投与して周術期にラベリングを行うと

