

# アパタイト核を用いた界面制御による 生体活性機能材料の創成

藪塚 武 史\*

## 1. 生体活性硬組織代替材料の設計指針

超高齢社会の今日、疾患等で損傷した骨や関節等の運動器の治療を支援する硬組織代替材料の需要が高まっている。一般に、人工材料を生体環境で用いる場合、埋入後に想定される炎症反応やアレルギー反応の発現の有無等、物質の安全性を考慮することが必要不可欠である。しかし、たとえ生体環境に埋入する物質が無害であっても、生体は通常、生体環境に埋入された材料を防御反応によって周辺組織から隔離するように働くため、材料と骨組織との界面で緩みが生じ、骨欠損部での材料の固定が妨げられてしまう<sup>(1)</sup>。したがって、人工関節等の多くは交換手術が必要とされ、患者への侵襲性の点で課題が残されている。

1970年代、Henchらによって、骨と結合するセラミックス(Bioglass<sup>®</sup>)<sup>(2)</sup>が世界に先駆けて発明された。その後、水酸アパタイト( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )焼結体<sup>(3)</sup>、結晶化ガラスA-W(Cerabone<sup>®</sup>)<sup>(4)</sup>等、生体環境で骨組織とセメントレスで一体化する生体活性セラミックスが開発され、実用化に至った。これら生体活性セラミックスの多くは、生体環境で材料表面に骨組織の主要な無機成分であるアパタイトの層を形成し、材料-骨組織界面に繊維組織が介在することなく材料が骨組織と結合することが明らかにされている<sup>(5)(6)</sup>。生体内環境下において材料表面にアパタイトの層が形成されると、アパタイトは骨の主成分であることから、細胞は材料を異物として認識せず、材料が骨欠損部で固定される<sup>(1)</sup>。

上述の生体活性発現メカニズムを、硬組織代替材料を対象用途とした材料機能設計指針の一つとして捉えることで、生体環境で自然に骨組織と一体化する新たな生体活性硬組織代

替材料の開発につながる。すなわち、生体環境において表面にアパタイトの層が形成する性質を材料に付与する界面制御技術の構築が、臨床応用へ向けた課題解決策の候補となると考えられる。

生体環境における生体活性材料表面でのアパタイト層の形成は、Kokuboらによって提案された擬似体液(Simulated body fluid; SBF)中で再現できる<sup>(7)(8)</sup>。SBFはヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度に調整した水溶液である。生体活性セラミックスの多くは生体環境と同様の反応により、SBF中で表面にアパタイトを常温常圧で形成する。SBF浸漬による材料の生体活性評価は、いくつかの例外が指摘されているものの、動物実験を実施する前段階で材料の骨結合能をある程度予測できることから有用であり、国際標準規格(ISO 23317)に定められている<sup>(9)</sup>。

## 2. アパタイト核を用いた生体活性機能設計

生体活性セラミックスは優れた臨床成績を収めたが、耐衝撃性に乏しいという課題があり、生体活性セラミックス単独からなる硬組織代替材料は適用可能な損傷部位が限定的である。とりわけ、大荷重のかかる股関節、膝関節等への生体活性セラミックス単独での適用は困難である。したがって、機械的強度に優れる金属材料や、圧縮強度に優れるジルコニア等の高強度セラミックス、さらには軽量かつ耐衝撃性に優れる有機高分子材料への生体活性付与が可能となれば、材料科学のみならず臨床医学への大きな波及効果が期待される。

SBFの調製では、ISO 23317で規定された無機物質を純水に溶解して作製した水溶液に、トリス緩衝剤を用いて水溶液のpHを上昇させた後、塩酸を用いて最終的な生理的pHに

\* 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；講師(〒606-8501 京都市左京区吉田本町)

Development of Bioactive Functional Materials by Interfacial Control Using Apatite Nuclei; Takeshi Yabutsuka\* (\*Department of Fundamental Energy Science, Graduate School of Energy Science, Kyoto University, Kyoto)

Keywords: apatite nuclei, bioactivity, interfacial control, zirconium alloy, yttria-stabilized zirconia, carbon fiber-reinforced polyetheretherketone, apatite capsules

2022年7月1日受理[doi:10.2320/materia.61.744]

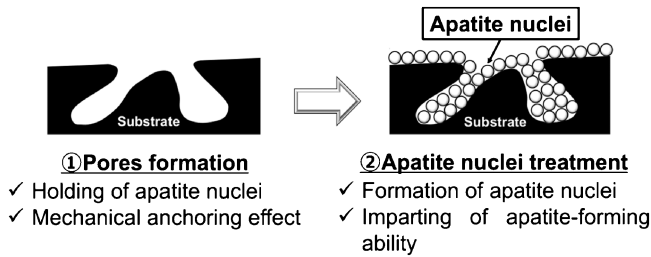


図1 アパタイト核機能による界面制御に着目した生体活性硬組織代替材料の開発.

調整される<sup>(8)(9)</sup>. 一方, 過剰なトリス緩衝剤を SBF に溶解させると, SBF がリン酸カルシウムに対してより過飽和になるため, SBF 中にリン酸カルシウムの微粒子が析出する. 八尾らは, この微粒子が生理的条件下に調整した SBF 中で早期にアパタイト形成を誘起することを見出し, この微粒子をアパタイト核(Apatite nuclei)と名付けた<sup>(10)</sup>. さらに筆者らはこの現象を応用し, 前もって表面に細孔を形成させた基材の孔内にアパタイト核を析出させることで, 金属, セラミックスからポリマーにいたる多種多様な材料に高いアパタイト形成能を付与できることを見出した(図1)<sup>(11)</sup>. 筆者らはこの界面制御技術を用いることで, 純チタン<sup>(12)</sup>, チタン合金<sup>(13)(14)</sup>等の, 生体活性の発現に長期間を要する硬組織代替材料のアパタイト形成能が大幅に向上されること, さらに SUS316L 鋼<sup>(15)</sup>, Co-Cr 合金<sup>(16)</sup>, 超高分子量ポリエチレン<sup>(17)</sup>, ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)<sup>(18)-(21)</sup>等の, 骨と結合しない生体不活性な硬組織代替材料へのアパタイト形成能付与も可能になることを見出した. 本稿では, この界面制御技術の各種生体不活性硬組織代替材料への適用例として, ジルコニウム合金<sup>(22)</sup>, イットリア安定化ジルコニア<sup>(23)</sup>, 炭素繊維強化 PEEK<sup>(24)</sup>へのアパタイト形成能付与について概説するとともに, アパタイト核を用いたアパタイトカプセル<sup>(25)-(27)</sup>の開発についても紹介する.

### 3. ジルコニウム合金へのアパタイト形成能付与—金属を対象として

整形外科領域では, 硬組織代替材料の大部分が金属で占められている. 金属がセラミックスやポリマーと比較して優れている点は, 強度, 延性, 靱性等の力学特性であり, 金属は人工股関節や人工膝関節のような大荷重のかかる患部の代替に欠かすことのできない材料である.

ジルコニウムはチタンと同族であり, チタンと同様に生体適合性に優れている. 硬組織代替材料におけるジルコニウムの特筆すべき点はその低い磁化率にある. 一般に, 金属は MRI や CT などの強磁場環境下において磁化されやすく, アーチファクトが生じ造影を妨げるという課題がある. ジルコニウムの磁化率はチタンの磁化率の 1/3 程度と低く, 磁気共鳴画像診断(MRI)やコンピューター断層撮影(CT)における金属アーチファクトを抑制する次世代医療用金属として

の展開が有望視されている.

ジルコニウムはチタンと同様に, 表面に不動態を形成する性質を有する. しかし, ジルコニウムは生体内でその表面にリン酸ジルコニウムを優先的に形成すると報告されており, オッセオインテグレーション(光学顕微鏡レベルで骨と密着する性質)を示さない<sup>(28)</sup>. そこで筆者らは, 細孔を形成させたジルコニウム合金の細孔にアパタイト核を析出させ, ジルコニウム合金に生体活性を付与する試みを行った<sup>(22)</sup>.

ここでは, 汎用ジルコニウム合金の一種である Zr-Sn 合金への適用例を紹介する. はじめに, Zr-Sn 合金表面に細孔を形成するため, Zr-Sn 合金の硫酸処理を行った. 電界放出型走査電子顕微鏡(FE-SEM), レーザー顕微鏡を用いて表面性状を分析したところ, 硫酸処理の効果により試験片表面全体に細孔が形成され, 表面粗さが顕著に増加することがわかった. 硫酸処理により細孔を形成した Zr-Sn 合金には, 下記に示すアパタイト核処理によりアパタイト形成能の付与が可能である. まず, 通常の SBF 調製に使用するリン酸水素二カリウム三水和物, 塩化マグネシウム六水和物, 塩化カルシウムを用いてヒトの血漿と等しいカルシウムイオン濃度, リン酸水素イオン濃度, およびマグネシウムイオン濃度に調節した水溶液を調製し, 塩酸とトリス緩衝剤を用いて pH = 8.20, 25.0°C に調整した反応溶液を調製した. 以後, この水溶液を modified-SBF と称する. 硫酸処理後の Zr-Sn 合金を modified-SBF に浸漬し, 70°C で 10 時間保持した. 以上の操作を行うことで, Zr-Sn 合金表面および細孔にアパタイト核が析出し(図2(a)), エネルギー分散型 X 線分析(EDX)ではアパタイト核に含まれる Ca のピークが検出された(図2(b)). さらに, フーリエ変換赤外分光分析(FT-IR)ではリン酸塩の形成を示唆する P-O 伸縮の吸収バンドが検出された.

得られた生体活性 Zr-Sn 合金の生体模倣環境下におけるアパタイト形成能を SBF 浸漬試験により調べた. SBF 浸漬

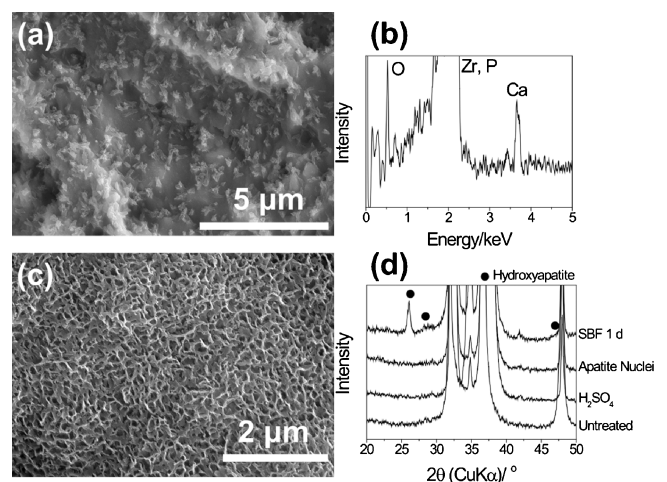


図2 生体活性 Zr-Sn 合金表面の (a) FE-SEM 写真, (b) EDX スペクトルならびに (c) SBF 浸漬 1 日後における FE-SEM 写真. (d) 未処理, 硫酸処理後, アパタイト核処理後, SBF 浸漬 1 日後の薄膜 X 線回折パターン.

1日後の生体活性 Zr-Sn 合金表面を FE-SEM で観察したところ、SBF 中で形成されるアパタイトに特徴的な鱗片状結晶が Zr-Sn 合金表面全体を被覆していることがわかった(図 2(c)). さらに、SBF 浸漬 1 日後の試験片表面においてアパタイトの X 線回折ピークが検出されたことから(図 2(d)), Zn-Sn 合金表面において SBF 浸漬後 1 日以内にアパタイトの形成が誘起されたことがわかった. 以上のことから、硫酸処理により細孔を形成させた Zr-Sn 合金をアパタイト核処理することで、SBF 中で早期に発現するアパタイト形成能が Zr-Sn 合金に付与されることがわかった.

Zr-Sn 合金に対するアパタイト層の接着を評価するため、上述の生体活性 Zr-Sn 合金を SBF に 14 日間浸漬してアパタイト層を表面全体に形成し、引張試験を行ったところ、破断時の最大点応力は  $6.9 \pm 2.6$  MPa であった. 一方、硫酸処理による細孔形成を行わずに同様の操作を行った場合の値は  $4.3 \pm 1.4$  MPa であった. 両者の値は、t 検定において有意水準 0.05 で有意な差が認められた. 引張試験後の破断面を FE-SEM, EDX を用いて調べたところ、硫酸処理を行わなかった合金とアパタイト層の界面ではアパタイト層が概ね剥離したのに対し、硫酸処理を行った合金では広範囲でアパタイト層内部での破断が認められた. 合金母材の破断は観察されなかった. 以上の知見から、硫酸処理により合金の表面粗さが増大し、表面に形成したアパタイト層との間に生じるインターロッキング効果が大きくなったことが示唆された.

#### 4. イットリア安定化ジルコニアへのアパタイト形成能付与—セラミックスを対象として

ジルコニアは、アルミナと並ぶ代表的な高強度硬組織代替セラミックスであり、整形外科における人工股関節の摺動部のほか、機械的強度と審美性を両立することから、歯科領域においても最も重要な材料の一つとして挙げられる. しかし、ジルコニアも生体不活性な材料であり、骨と結合しない. そこで筆者らは、酸エッチングによりマイクロな凹凸を形成させたイットリア安定化ジルコニアの表面および細孔内にアパタイト核を析出させ、イットリア安定化ジルコニアにアパタイト形成能を付与する研究を行った<sup>(23)</sup>.

まず、イットリア安定化ジルコニア表面に細孔を形成するため、イットリア安定化ジルコニアのフッ化水素酸処理を行った. FE-SEM, レーザープローブ式非接触三次元測定装置を用いて表面性状を分析したところ、フッ化水素酸処理の効果により試験片表面全体に細孔が形成され、表面粗さが顕著に増加することがわかった. フッ化水素酸処理後のイットリア安定化ジルコニアを modified-SBF に浸漬し、70°C で 24 時間保持させたところ、Zr-Sn 合金と同様に、試験片表面および細孔にアパタイト核が析出し(図 3(a)), EDX では Ca のピークが検出された(図 3(b)). FT-IR においても、Zr-Sn 合金と同様にアパタイト核の形成を示す P-O 伸縮の吸収バンドが検出された.

得られた生体活性イットリア安定化ジルコニアの生体模倣

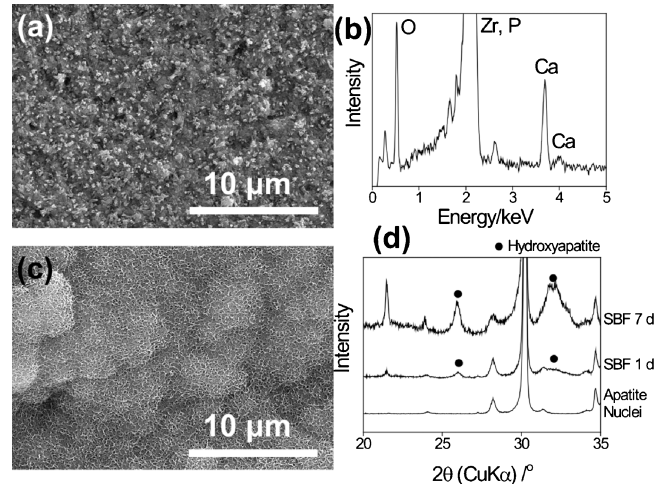


図 3 生体活性イットリア安定化ジルコニア表面の (a) FE-SEM 写真, (b) EDX スペクトルならびに (c) SBF 浸漬 1 日後における FE-SEM 写真. (d) アパタイト核処理後, SBF 浸漬 1 日後, SBF 浸漬 7 日後の薄膜 X 線回折パターン.

環境下におけるアパタイト形成能を SBF 浸漬試験により調べた. SBF 浸漬 1 日後の生体活性イットリア安定化ジルコニア表面を FE-SEM で観察したところ、イットリア安定化ジルコニア表面全体をアパタイトの鱗片状結晶が被覆していることがわかった(図 3(c)). さらに、SBF 浸漬 1 日後の試験片表面においてアパタイトの X 線回折ピークが検出されたことから(図 3(d)), イットリア安定化ジルコニア表面においても SBF 浸漬後 1 日以内にアパタイトの形成が誘起されたことがわかった. 以上のことから、フッ化水素酸処理により細孔を形成させたイットリア安定化ジルコニアをアパタイト核処理することで、金属と同様に SBF 中で早期に発現するアパタイト形成能がイットリア安定化ジルコニアに付与され、境界面制御技術が生体不活性セラミックスへのアパタイト形成能付与にも有効であることが示された.

イットリア安定化ジルコニアに対するアパタイト層の接着を評価するため、上述の生体活性イットリア安定化ジルコニアを SBF に 14 日間浸漬してアパタイト層を表面全体に形成し、引張試験を行ったところ、破断時の最大点応力は  $8.0 \pm 1.7$  MPa であった. 一方、フッ化水素酸処理による細孔形成を行わずに同様の操作を行った場合の値は  $4.5 \pm 1.2$  MPa であった. 両者の値は、t 検定において有意水準 0.01 で有意な差が認められた. 先述の生体活性 Zr-Sn 合金の場合と同様に、フッ化水素酸処理を行ったイットリア安定化ジルコニアでは、引張応力によりアパタイト層内部で破断したことがわかった. イットリア安定化ジルコニア母材の破断は観察されなかった. 以上の知見から、フッ化水素酸処理によりイットリア安定化ジルコニアの表面粗さが増大し、表面に形成したアパタイト層との間に生じるインターロッキング効果が大きくなったことが示唆された.

## 5. 炭素繊維強化 PEEK へのアパタイト形成能付与—ポリマーを対象として

骨組織の弾性率は、緻密骨で約 20 GPa、海綿骨で 4~10 GPa 程度であるとされる<sup>(29)</sup>。それに対し、金属製硬組織代替材料として広く使用されている Ti-6Al-4V 合金、SUS316L 鋼、Co-Cr 合金の弾性率は 100 MPa 以上であり<sup>(28)</sup>、生体骨とかけ離れた高い値を有している。弾性率の高すぎる材料を骨欠損部に長期的に埋入した場合、材料周囲の骨には通常の骨よりも適切な荷重が掛かりにくいいため骨代謝が妨げられ、材料周囲の骨が吸収される懸念がある。この現象はストレスシールドと呼ばれる、硬組織代替材料の骨欠損部における緩みや再置換時の再骨折の懸念が指摘されている<sup>(30)</sup>。

スーパーエンジニアリングプラスチックの一種であるポリエーテルエーテルケトン(PEEK)は、優れた機械的強度、耐衝撃性、耐摩耗性、耐疲労性を有している。整形外科において、PEEK は脊椎ケージとして実用化に至っており、最近ではその軽量性を活かした歯科補綴部材としての応用も検討されている。さらに、PEEK を同量の炭素繊維で補強した炭素繊維強化 PEEK のヤング率は皮質骨と類似の値を有するため(約 18 GPa)、ストレスシールドの課題を克服することが可能であり、既存の金属製硬組織代替材料に代わるバイオマテリアルとして期待される。

しかし PEEK も生体不活性であるため、骨組織と結合することができない。そのため PEEK 製脊椎ケージでは、周辺の骨組織と癒合させるために自家骨を充填するための孔が設けられている。PEEK の材料自体に高いアパタイト形成能を付与することで、PEEK を用いた自家骨の移植に頼らない低侵襲治療が可能になる。そこで筆者らは、アパタイト核を用いた生体活性処理を炭素繊維強化 PEEK にも適用し、細孔を形成させた炭素繊維強化 PEEK の表面および孔内にアパタイト核を析出させ、アパタイト形成能を付与する試みを行った<sup>(24)</sup>。

まず、炭素繊維強化 PEEK 表面に細孔を形成するため、炭素繊維強化 PEEK の硫酸処理を行った。FE-SEM を用いて表面性状を分析したところ、硫酸処理の効果により試験片表面全体に孔径 500 nm 程度の細孔で構成される網目状構造が形成された。次いで、硫酸処理後の炭素繊維強化 PEEK を酸素プラズマで処理したのちに modified-SBF に浸漬し、70°C で 24 時間保持したところ、先述の Zr-Sn 合金、イットリア安定化ジルコニアと同様に、試験片表面および細孔にアパタイト核が析出し(図 4(a))、EDX ではアパタイト核に含まれる Ca のピークが検出された(図 4(b))。

得られた生体活性炭素繊維強化 PEEK の生体模倣環境下におけるアパタイト形成能を SBF 浸漬試験により調べた。SBF 浸漬 1 日後の生体活性炭素繊維強化 PEEK 表面を FE-SEM で観察したところ、炭素繊維強化 PEEK 表面全体をアパタイトの鱗片状結晶が被覆していることがわかった(図 4

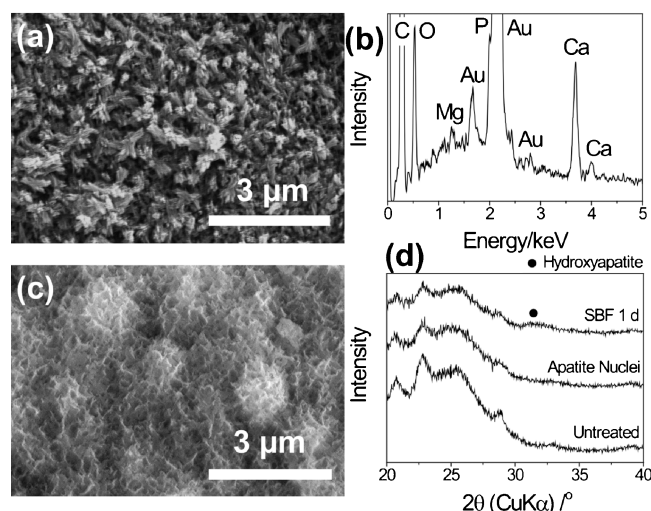


図 4 生体活性炭素繊維強化 PEEK 表面の (a) FE-SEM 写真、(b) EDX スペクトルならびに (c) SBF 浸漬 1 日後における FE-SEM 写真、(d) 未処理、アパタイト核処理後、SBF 浸漬 1 日後の薄膜 X 線回折パターン。

(c))。さらに、SBF 浸漬 1 日後の試験片表面においてアパタイトの X 線回折ピークが検出されたことから(図 4(d))、炭素繊維強化 PEEK 表面においても SBF 浸漬後 1 日以内にアパタイトの形成が誘起されたことがわかった。以上のことから、硫酸処理により細孔を形成させ、酸素プラズマ処理により親水化した炭素繊維強化 PEEK をアパタイト核処理することで、炭素繊維強化 PEEK においても SBF 中で早期に発現するアパタイト形成能が付与されたことがわかった。この結果は、本界面制御技術が金属、セラミックスのみならずポリマーへのアパタイト形成能付与にも有効であることを示しており、基材の幅広い種類選択性を示している。

上述の各処理段階における炭素繊維強化 PEEK 表面の親水性を水の接触角測定により調べた。その結果、未処理および硫酸処理後の炭素繊維強化 PEEK は疎水性を示したのに対し、硫酸処理後に酸素プラズマ処理を施すと接触角の顕著な減少が観察された。このことから、酸素プラズマ処理により硫酸処理 PEEK の表面が超親水性へと変化し、それに次ぐアパタイト核処理後においても超親水性が保たれていることがわかった。そこで、各処理段階における炭素繊維強化 PEEK 表面の X 線光電子分光分析(XPS)を行った(図 5)。硫酸処理後の炭素繊維強化 PEEK 表面では、スルホ基由来のピークが検出された。これは、芳香族環のスルホン化に由来すると考えられる。それに次ぐ酸素プラズマ処理後では、新たにカルボキシ基の形成に由来するピークがわずかに検出され、スルホ基由来のピーク強度が顕著に増加していることがわかった。このことから、酸素プラズマ処理後に炭素繊維強化 PEEK 表面が疎水性から超親水性へと変化したのは、カルボキシ基の新たな形成に加え、スルホ基の数の顕著な増加にも起因している可能性が示唆された。アパタイト核処理後においては、炭素繊維強化 PEEK 表面がアパタイト核で覆われたため、スルホ基由来のピーク強度は顕著に減少し、

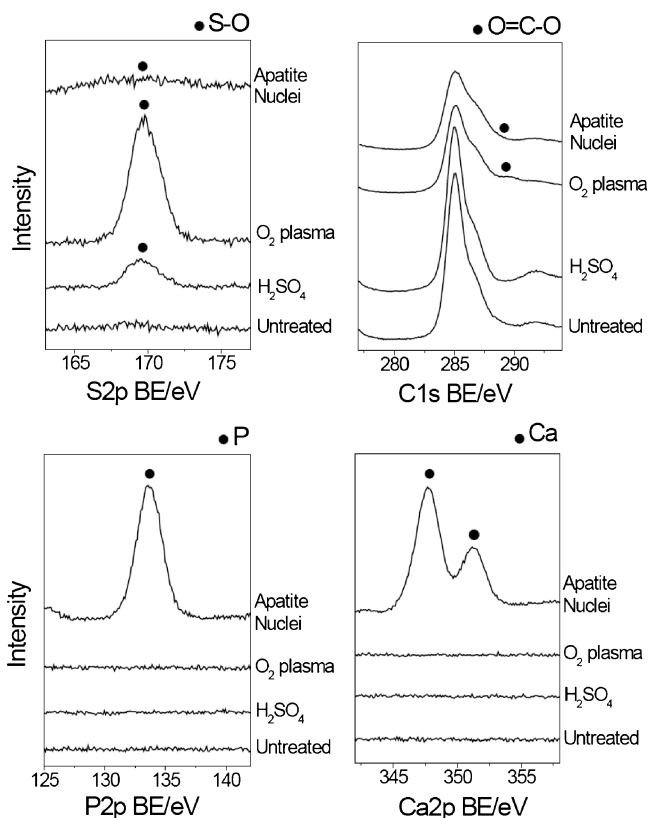


図5 未処理，硫酸処理後，酸素プラズマ処理後，アパタイト核処理後における炭素繊維強化PEEK表面のXPSスペクトル。

アパタイト核に含まれるCa, P由来のピークが明瞭に検出された。

また，高岡らは，上述の生体活性炭素繊維強化PEEKを日本白色家兎の脛骨に埋入し，骨結合能を調べた<sup>(31)</sup>。その結果，生体活性炭素繊維強化PEEK表面における骨インプラント接触率および骨との接着強度は未処理炭素繊維強化PEEKの値を有意に上回り，生体活性炭素繊維強化PEEKがきわめて良好な骨結合能を示すことが明らかとなった。

## 6. アパタイトカプセルの開発—微粒子を対象として

アパタイト核を用いた界面制御は，バラエティーに富む材質の基材に適用可能であるだけでなく，様々な形状の基材にも適用が可能であり，微粒子へのアパタイト形成能付与にも有効である。微粒子の表面にアパタイト核を付着させ，さらにこの微粒子をSBFに浸漬することにより，微粒子表面のアパタイト核によりアパタイト形成が誘起される。その結果，微粒子をアパタイトで被覆したコアシェル型のアパタイトカプセルを作製することができる(図6)。本手法は高温熱処理を必要としないため，医薬品や遺伝子等，熱で変性してしまう物質を常温常圧でアパタイトに内包することも可能である<sup>(32)</sup>。

一例として筆者らは，アガロースゲルを内包したアパタイトカプセルの開発に着手している<sup>(25)</sup>。粒子状のアガロース

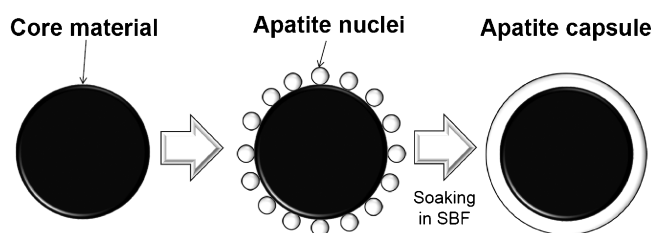


図6 アパタイト核機能による界面制御に着目したアパタイトカプセルの開発。

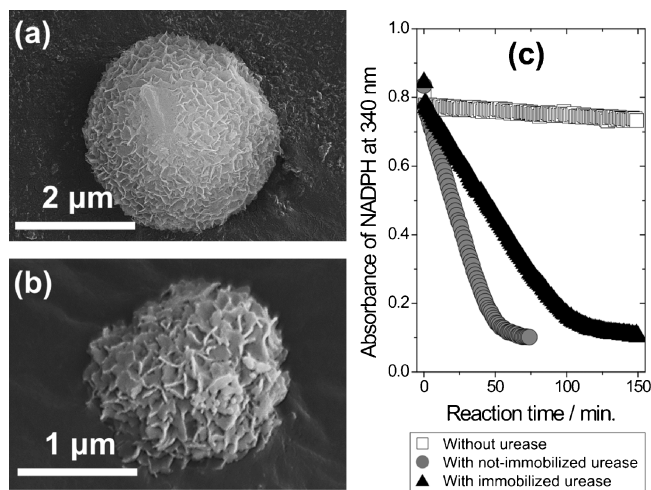


図7 (a) アガロースゲル内包アパタイトカプセルおよび(b)  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_4$  微粒子内包アパタイトカプセルのFE-SEM写真。(c) ウレアーゼ0 mg, ウレアーゼ10 mg, もしくはウレアーゼ10 mgを固定化した $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_4$ 微粒子内包アパタイトカプセルを分散した尿素水溶液中における，ニコチンアミドアデニンジスクレオチドリジン酸(NADPH)の吸光度変化。吸光度が低いほど尿素分解が進行していることを示している。

ゲルを調製し，その表面にアパタイト核を付着させ，次いでこのアガロースゲルをSBFに浸漬した。濾別されたアガロースゲルを吸引濾過により回収し，FE-SEMで観察したところ，無数の鱗片状結晶で構成されるマイクロレベルの微小球が観察された(図7(a))。また，粉末X線回折により，この微小球が低結晶性のアパタイトを含むことが明らかとなった。粒子状のアガロースゲル表面でアパタイト核がアパタイトの形成を誘起し，その結果，アガロースゲル表面がアパタイトで被覆されたと考えられる。アガロースゲルおよびアパタイトは生体に対する安全性がきわめて高いため，ドラッグデリバリーシステムキャリア等への応用が期待される。

また筆者らは，アパタイトを高効率な固定化酵素担体として用いることを目的として， $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 微粒子をアパタイトに内包した磁性アパタイトカプセルの作製に着手している<sup>(26)(27)</sup>(図7(b))。酵素と高い親和性を有するアパタイトのカプセルが磁性を示すことにより，アパタイトカプセルの表面に固定化した酵素を磁場により水溶液中から回収することが可能である。磁性アパタイトカプセルの酵素回収能を検証するため，磁性アパタイトカプセルをウレアーゼ溶液に分

散らせてウレアーゼを表面に固定化後、カプセルをネオジム磁石で回収し、ウレアーゼ回収量を調べた。その結果、添加カプセル量の増加に伴ってウレアーゼ回収量は増加し、ほぼ全量のウレアーゼが回収されることがわかった。さらに、カプセルに固定化したウレアーゼの酵素活性を調べるため、ウレアーゼ・L-グルタミン酸脱水素酵素法により尿素分解試験を行ったところ、時間経過に伴いほぼ完全に尿素を分解し、固定化後においてもウレアーゼは良好な尿素分解能を示すことがわかった(図7(c))。

## 7. 結 語

骨と結合する材料は一部のセラミックスに限られるため、生体不活性な材料に高い生体活性を付与する試みはこれまでも数多く試みられてきた。しかし、これまで報告されてきた手法の多くは対象材料が限られているケースがほとんどであり、ジルコニウム合金やイットリア安定化ジルコニア、炭素繊維強化PEEK等の多種多様な材料への生体活性処理法の研究例は、純チタンやチタン合金と比較するとまだまだ少ない。本稿で提案した、アパタイト核を用いる界面制御技術は、硬組織代替材料として魅力的な物性を有する各種マテリアルに生体活性を付与することで、新たな息吹を吹き込むことが可能である。また、アパタイト核を用いた生体活性処理は微粒子にも適用が可能であるため、製剤化技術や遺伝子工学、環境科学等への波及効果も期待される。今後、優れた生体機能を有するアパタイト核と様々な機能性材料を融合する本手法をさらに発展させ、次世代型バイオマテリアルの設計指針構築に貢献することが期待される。

本稿で紹介した研究の一部は、科学研究費補助金基盤研究B(19H02442, 22H01791)、京都発革新的医療技術研究開発助成事業、イオン工学振興財団、関西エネルギー・リサイクル科学研究振興財団、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、京都大学エネルギー理工学研究所ゼロエミッションエネルギー研究拠点のご支援により遂行した。

## 文 献

- (1) 小久保正, 金 鉉敏: 表面技術, **52**(2001), 401-405.
- (2) L. L. Hench, R. J. Splinter, W. C. Allen and T. K. Greenlee Jr.: *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **2**(1972), 117-141.
- (3) M. Jarcho, J. F. Kay, K. I. Gumaer, R. H. Doremus and H. P. Drobeck: *J. Bioeng.*, **1**(1977), 79-92.
- (4) T. Kokubo, M. Shigematsu, Y. Nagashima, M. Tashiro, T. Nakamura, T. Yamamuro and S. Higashi: *Bull. Inst. Chem., Kyoto University*, **60**(1982), 260-268.
- (5) M. Neo, S. Kotani, Y. Fujita, T. Nakamura, T. Yamamuro, Y. Bando, C. Ohtsuki and T. Kokubo: *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**(1992), 255-267.
- (6) M. Neo, T. Nakamura, C. Ohtsuki, T. Kokubo and T. Yamamuro: *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**(1993), 999-1006.

- (7) T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro: *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**(1990), 721-734.
- (8) T. Kokubo and H. Takadama: *Biomaterials*, **27**(2006), 2907-2915.
- (9) International Organization for Standardization (ISO), *Implants for Surgery—In Vitro Evaluation for Apatite-forming Ability of Implant Materials (ISO 23317:2014)*.
- (10) 八尾 健, 日比野光宏, 山口誠二, 岡田英孝: 特許5261712(2013), US 8178066(2012).
- (11) 八尾 健, 日比野光宏, 藪塚武史: 特許5252399(2013), 5252399, US 8512732(2013).
- (12) T. Yabutsuka, M. Hibino, T. Yao, K. Tanaka, M. Takemoto, M. Neo and T. Nakamura: *Bioceram. Dev. Appl.*, **1**(2011), D110122.
- (13) T. Yabutsuka, H. Mizuno and S. Takai: *J. Ceram. Soc. Japan*, **127**(2019), 669-677.
- (14) T. Yabutsuka, Y. Kidokoro and S. Takai: *IET Nanobiotechnol.*, **14**(2020), 688-694.
- (15) T. Yabutsuka, R. Karashima, S. Takai and T. Yao: *Materials*, **11**(2018), 1334.
- (16) T. Yabutsuka, H. Mizutani, S. Takai and T. Yao: *Trans. Mat. Res. Soc. Japan*, **43**(2018), 143-147.
- (17) T. Yabutsuka and S. Takai: *IET Nanobiotechnol.*, **14**(2020), 673-679.
- (18) T. Yabutsuka, K. Fukushima, T. Hiruta, S. Takai and T. Yao: *Mater. Sci. Eng. C*, **81**(2017), 349-358.
- (19) T. Yabutsuka, K. Fukushima, T. Hiruta, S. Takai and T. Yao: *J. Biomed. Mater. Res. B*, **106**(2018), 2254-2265.
- (20) K. Masamoto, *et al.*: *Acta Biomater.*, **91**(2019), 48-59.
- (21) C. Ishizaki, T. Yabutsuka and S. Takai: *Coatings*, **10**(2020), 191.
- (22) N. Hashimoto, T. Yabutsuka and S. Takai: *IET Nanobiotechnol.*, **14**(2020), 701-706.
- (23) H. Zamin, T. Yabutsuka, S. Takai and H. Sakaguchi: *Materials*, **13**(2020), 3045.
- (24) Y. Yamane, T. Yabutsuka, Y. Takaoka, C. Ishizaki, S. Takai and S. Fujibayashi: *Materials*, **14**(2021), 6691.
- (25) H. Nakamura, M. Sakaguchi, T. Yabutsuka, S. Takai and T. Yao: *Phosphorus Res. Bull.*, **31**(2016), 9-14.
- (26) T. Yabutsuka, S. Kumazawa and S. Takai: *J. Ceram. Soc. Japan*, **128**(2020), 883-889.
- (27) T. Yabutsuka, M. Yamamoto and S. Takai: *J. Ceram. Soc. Japan*, **130**(2022), 74-80.
- (28) 成島尚之: 未来型人工関節を目指して—その歴史から将来展望まで, 吉川秀樹, 中野貴由, 松岡厚子, 中島義雄編, 日本医学館, (2013), 163-169.
- (29) J. Y. Rho, R. B. Ashman and C. H. Turner: *J. Biomech.*, **26**(1993), 111-119.
- (30) 新家光雄: まてりあ, **52**(2013), 219-228.
- (31) 高岡佑輔, 藤林俊介, 藪塚武史, 山根侑也, 後藤公志, 大槻文悟, 河井利之, 清水孝彬, 奥津弥一郎, 池田周正, 織田和樹, 池崎龍仁, 本田新太郎, 松田秀一: 第40回整形外科バイオマテリアル研究会抄録集(2021), 45.
- (32) 藪塚武史: *NEW GLASS*, **36**(3)(2021), 7-10.



藪塚武史

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★  
2009年 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博士後期課程修了  
2009年11月- 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助教  
2021年8月- 現職  
専門分野: 無機材料化学  
◎生物の営みに学んだセラミックス合成プロセスであるバイオミネティック法に着目し、生体内で多様な機能を発現するバイオマテリアルの開発に取り組んでいる。

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★