

材料開発を専門としない研究者のための最新の生体材料事情

東京医科歯科大学生体材料工学研究所

岸田 晶夫

Akio KISHIDA



1. はじめに

人工臓器の黎明期には、医療研究者と工学研究者が協同して研究にあたっており、相互の深い理解により多くの優れた人工臓器が開発された。現在も最前線では変わらぬ協同作業が続いているが、人工臓器を治療に用いる医療現場では、人工臓器を構成する「材料」の最先端研究については見えにくくなっている。本稿では医療研究者および医療従事者のために、最新のバイオマテリアルについて紹介し、理解を深めていただく一助となることを期待する。

2. 実用化されているバイオマテリアル

バイオマテリアルにはそれ自身で医療機器になるものと、種々の部材と組み合わせて医療機器として応用されるものがある。人工関節は前者に該当し、金属とポリマーからなる。人工関節の問題は、関節の動きによる摺動(擦ること)で軟骨の役目を果たすポリマーが摩耗し、摩耗粉によって免疫系が活性化され骨吸収が起り緩みや脱落に至る。これを解決するために2つの材料が開発された。一つは摩耗の原因である酸化を抑制するためにビタミンEをポリマー材料に複合化した材料であり^{1),2)}、もう一つは水との高い相互作用力を有するMPC(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)ポリマーを摺動面に複合化し、摩擦を極限まで低減した材料である^{3),4)}。また、後者に該当する材料に抗血栓性材料がある。上述のMPCポリマーは、水との相互作用により高い抗血栓性を示し、補助心臓のコーティング剤として用いられている^{5),6)}。また水の特

性を制御する機能を有するPMEA[poly(2-methoxyethyl acrylate)]ポリマーは、中間水という特殊な水構造による抗血栓性を発揮し、人工肺のコーティングに用いられている⁷⁾。さらに脂質を用いてヘパリンを表面にコーティング(NCVCコーティング)した人工肺も高い抗血栓性を有し、長時間ECMO(extracorporeal membrane oxygenation)を可能にしている^{8),9)}。ここに挙げた人工関節や抗血栓性表面改質技術はすべて日本初の技術であり、我が国のバイオマテリアル研究の高い研究開発力を示している。

3. 研究が進んでいるバイオマテリアル

非侵襲診断が可能なMRIは国内普及度も高く汎用されているが、金属材料が生体内に埋植されているとMRI観察時に信号の散乱が起り周辺組織・臓器の観察が困難になる(MRIアーチファクト)。このMRIアーチファクトを低減できる金属材料として、ジルコニウム合金が有力視されている¹⁰⁾。既に脊椎ケージなどとして脊髄治療の動物実験が行われている、現行材料のチタン合金よりも機械的性質に優れMRIアーチファクトが小さく、周辺の脊柱管の描出が可能なことを確認済みである。

また人工関節と骨との結合について、応力解析により骨の異方性に着目した表面加工技術が提案された。骨の応力ベクトルを勘案した3次元形状を人工関節に表面に施すことで、早期かつ強固な骨結合が可能であると報告されている¹¹⁾。

骨欠損部位の補綴物として、早期に骨置換が可能な材料として多孔質炭酸アパタイトの開発が行われている。骨再生と材料の分解消失のタイミングを合わせることで、理想的な骨再生が可能になると期待されている¹²⁾。

活性酸素は生体防御において重要な分子であるが、同時に様々な疾患の原因や重篤化に関与している。これらを選

■ 著者連絡先

東京医科歯科大学生体材料工学研究所
(〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10)
E-mail. kishida.mbme@tmd.ac.jp

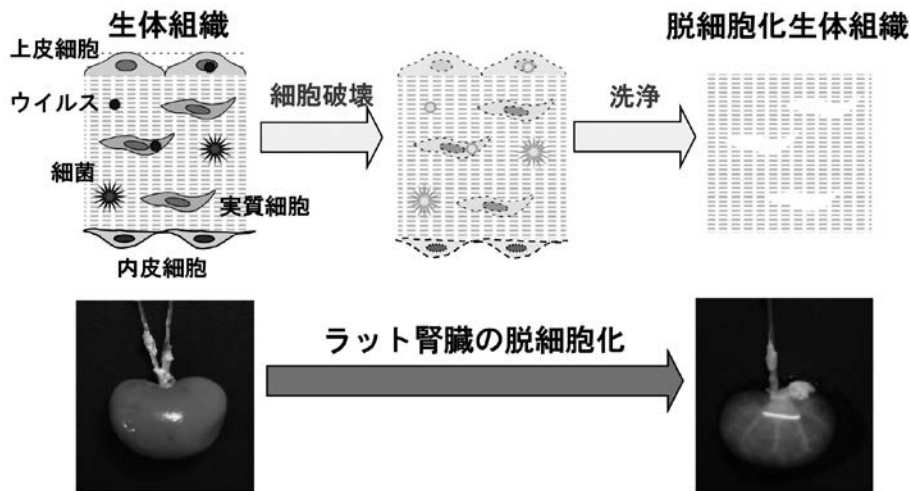


図1 脱細胞化生体組織の調製法

括的に消去するポリマーの研究が行われている。水溶性高分子とマンガン結合型ポルフィリン錯体¹³⁾あるいはニトロキシラジカル的一种であるTEMPO (tetramethyl-1-piperidinyloxy) を結合したポリマー¹⁴⁾が、活性酸素除去ポリマーとしての機能を発現する。特に後者のポリマーはナノ粒子(レドックスナノ粒子, RNP)を形成し、これまでに動物実験により虚血再灌流障害、潰瘍性大腸炎、非アルコール性脂肪肝炎、動脈硬化、アルツハイマー病などに対する効果が認められている。

4. 生物由来バイオマテリアル

生物由来バイオマテリアルは長い歴史があるが、加工プロセスの改良・工夫によって新しい応用が可能になっている。絹(シルク)は、縫合糸として長い歴史を有しているが、精製法の進展によりバイオマテリアルとして再注目されている。例えば、スポンジ状に加工して組織工学用の足場材料としたり、シート状に加工して創傷被覆したり、チューブに加工して人工血管としての応用が報告されている^{15),16)}。

脱細胞化生体組織は、2000年頃から急速に注目を集めているバイオマテリアルである¹⁷⁾。同種あるいは異種(ブタ、ウシ、ウマなど)の組織・臓器(血管、皮膚、心膜など)から免疫源となる細胞成分を除去した組織・臓器である(図1)。これまでの生体弁や乾燥ブタ皮とは異なり、細胞を除去しているだけでなく、架橋反応を伴っていないことが特徴である。脱細胞化生体組織の用い方は大きく3種類に分類できる。①採取した形態をそのまま生かして用いる(血管、皮膚、臓器など)、②脱細胞化後に加工して用いる(物理加工として粉体化やゲル化、化学加工として機能分子複

合化など)、③生体内や生体外で作成した細胞を含んだマトリックスを脱細胞化する、などである。

①については、すでに血管、心臓弁、真皮、角膜などが市販されている¹⁸⁾。採取された生物組織に最小限の加工(トリミング)を加えて脱細胞化する。ほとんどの組織が同所性に用いられる。真皮については、生体組織に近いコラーゲン組織体としての特徴を生かしてヘルニアの治療や歯周組織増生など、幅広い疾患治療に用いられている。②については、採取動物の組織サイズに関係なく応用が可能であり、インジュクタブル材料として軟組織補綴などに用いられている。また、ダチョウから採取した小口径血管の内面に内皮細胞誘導分子を複合化して用いるなどの研究も行われている¹⁹⁾。③については、動物組織由来材料ではなく、サイズや形態をあらかじめデザインした足場材料に、iPS細胞(induced pluripotent stem cell)やヒト由来成体細胞を播種して培養し、生体組織として再構築されたものを脱細胞化するものである。この方法では、培養や移植に時間・コストがかかるものの、形態の自由度が高いこと、脱細胞化しているため他人の細胞を用いて作成した組織でも免疫反応は非常に低いこと、が利点とされている。既に、米国でベンチャー企業が透析用バスキュラーグラフトとして臨床試験を行っている²⁰⁾。

脱細胞化生体組織は、先に述べたように既に欧米では臨床応用に至っているが、我が国には一部の生体弁(架橋済み)が輸入されているだけで、国産品はない。現在、いくつかの企業が開発を進めており上市が待たれる。また、動物臓器をそのまま脱細胞化した脱細胞化臓器も研究されており、心臓、肝臓、肺、腎臓などの脱細胞化と再細胞化による臓器再生の研究が報告されている。米国にはこれらの脱

細胞化臓器を研究開発するベンチャー企業もあり²¹⁾、今後、人工臓器との競合が生じる可能性もある。さらに、脱細胞化組織に組織再生促進機能があることが報告されており^{22),23)}、細胞を用いない再生医療として注目を集めている。

5. バイオマテリアルの未来と人工臓器

バイオマテリアル研究の対象として、筆者は免疫系との相互作用解析およびその制御技術への興味がある。埋植されたバイオマテリアルの長期における問題点としては、カプセル化による機能低下とバイオマテリアル周囲に生じる感染が挙げられる。いずれも、バイオマテリアルの生体適合性の欠如によって生じると考えられ、免疫系との相互作用を分子レベルで理解し、制御することで解決法が見いだせるのではないかと期待されている。また、物質交換を行う透析器や人工肺の生体内埋植を実現するためには、これまでより優れた物質交換能と抗血栓性の実現が必要であり、この点についても検討が行われている。

6. おわりに

バイオマテリアル研究は、基礎研究の部分が大きく、人工臓器に至るまでに時間がかかるため、実際に臨床応用できるまでに時間がかかることが多い。目立った成果が見えにくいこともあるかもしれないが、着実に研究が進展していることを知っていただきたい。また、人工臓器だけでなくバイオマテリアルにおいても、中国・インドの発展はめざましく、基礎および応用研究の充実が必要である。医療研究者とのコラボレーションも重要であり、日本人工臓器学会には情報交換の要としての機能を期待している。

本稿の著者に規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 富田直秀：人工膝関節用ビタミンE添加超高分子量ポリエチレン—Problem Orientの15年間—。高分子 **56**: 763, 2007
- 2) 人工膝関節。帝人ナカシマメディカル株式会社。 <http://www.teijin-nakashima.co.jp/product/knee/> Accessed 25 Feb 2018
- 3) 京本政之, 茂呂 徹, 石原一彦：MPCポリマー処理架橋ポリエチレン人工関節の実用化。人工臓器 **40**: 57-61, 2011
- 4) 長寿命型人工股関節を目指す技術「Aquala」。京セラ株式会社。 <https://www.kyocera.co.jp/prdct/medical/aquala/index.html> Accessed 25 Feb 2018
- 5) Iwasaki Y, Ishihara K: Cell membrane-inspired phospholipid polymers for developing medical devices with excellent biointerfaces. Sci Technol Adv Mater **13**: 064101, 2012

- 6) 山崎健二, MPCポリマー。東京医科歯科大学生体材料工学研究所60年史。 <http://www.tmd.ac.jp/artis-cms/cms-files/MPC2.pdf> Accessed 25 Feb 2018
- 7) Tanaka M, Motomura T, Kawada M, et al: Blood compatible aspects of poly(2-methoxyethylacrylate) (PMEA)--relationship between protein adsorption and platelet adhesion on PMEA surface. Biomaterials **21**: 1471-81, 2000
- 8) 佐藤正喜, 柏原 進, 田中秀典, 他：新しく開発したヘパリン化材料の抗血栓性評価。人工臓器 **28**: 502-8, 1999
- 9) 水野敏秀, 巽 英介, 片桐伸将, 他：抗血栓性表面処理T-NCVCコーティングの抗凝血作用機序に関する研究。ライフサポート **20**: 132-5, 2008
- 10) Imai H, Tanaka Y, Nomura N, et al: Three-dimensional quantification of susceptibility artifacts from various metals in magnetic resonance images. Acta Biomater **9**: 8433-9, 2013.
- 11) Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T: Optimally oriented grooves on dental implants improves bone quality around implants under repetitive mechanical loading. Acta Biomater **48**: 433-44, 2017
- 12) Lee Y, Hahm YM, Matsuya S, et al: Characterization of macroporous carbonate-substituted hydroxyapatite bodies prepared in different phosphate solutions. J Mater Sci **42**: 7843-9, 2007
- 13) Hanawa T, Asayama S, Watanabe T, et al: Protective effects of the complex between manganese porphyrins and catalase-poly(ethylene glycol) conjugates against hepatic ischemia/reperfusion injury in vivo. J Control Release **135**: 60-4, 2009
- 14) Yoshitomi T, Hirayama A, Nagasaki Y: The ROS scavenging and renal protective effects of pH-responsive nitroxide radical-containing nanoparticles. Biomaterials **32**: 8021-8, 2011
- 15) Li G, Li Y, Chen G, et al: Silk-based biomaterials in biomedical textiles and fiber-based implants. Adv Healthc Mater **4**: 1134-51, 2015
- 16) Enomoto S, Sumi M, Kajimoto K, et al: Long-term patency of small-diameter vascular graft made from fibroin, a silk-based biodegradable material. J Vasc Surg **51**: 155-64, 2010
- 17) Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF: An overview of tissue and whole organ decellularization processes. Biomaterials **32**: 3233-43, 2011
- 18) 岸田晶夫：脱細胞化生体組織の現状と将来展望。Organ Biology **25**: 27-34, 2018
- 19) Mahara A, Somekawa S, Kobayashi N, et al: Tissue-engineered acellular small diameter long-bypass grafts with neointima-inducing activity. Biomaterials **58**: 54-62, 2015
- 20) Lawson JH, Glickman MH, Ilzecki M, et al: Bioengineered human acellular vessels for dialysis access in patients with end-stage renal disease: two phase 2 single-arm trials. Lancet **387**: 2026-34, 2016
- 21) Miromatrix Medical Inc. <http://www.miromatrix.com/> Accessed 25 Feb 2018
- 22) Tabuchi M, Negishi J, Yamashita A, et al: Effect of decellularized tissue powders on a rat model of acute myocardial infarction. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl **56**: 494-500, 2015
- 23) Badylak SF, Dziki JL, Sicari BM, et al: Mechanisms by which acellular biologic scaffolds promote functional skeletal muscle restoration. Biomaterials **103**: 128-36, 2016