

再生医療の基礎シリーズ

—生医学と工学の接点—

5

# 再生医療のための バイオマテリアル

田畑泰彦 編著

*Regenerative  
Medicine*

創立80周年記念出版

(創立1927年)

コロナ社

## まえがき

—— 再生医療はバイオマテリアル学の一つの発展型である ——

米国マサチューセッツ工科大学の材料工学者と米国ハーバード大学医学部附属病院小児肝臓移植外科医の二人が、細胞とその増殖のための足場材料とを組み合わせることによって、生体組織を再生修復できないかと考えた。この tissue engineering (邦訳は (生体) 組織工学) が再生医療の始まりである。彼らは、移植肝臓がないために肝不全により命を落としていく子供たちを目の前にして、生体吸収性のポリ乳酸からなるスポンジ足場材料内で肝細胞を培養することで肝臓様構造体を作り、それを移植肝臓の代わりに利用しようと考えた。これまでも、肝臓機能の補助手段として肝細胞と材料との組合せからなる人工肝臓の研究が行われている。しかしながら再生医療では、細胞が増殖するとともに足場材料は分解吸収され、細胞のみからなる組織が形成される。細胞を患者から採ることができれば、細胞に対する免疫拒絶反応の心配はなく、また、足場材料も生体吸収性であるため材料に対する異物反応もなく、理想的な治療法となる。体が本来もっている自然治癒力を誘導し高め、それによって体を治すという体にやさしい治療法である。この治療法に、生体内および生体成分と触れて使われるバイオマテリアルが中心的な役割を果たしている。

近年の再生現象にかかわる細胞の基礎生物学 (再生医学と呼ばれる) の進歩は、増殖・分化能力の高い幹細胞・前駆細胞の利用を可能にしている。しかしながら、細胞の移植のみでは、生体組織の再生誘導が難しいことも多い。これは、体内では、細胞はその局所環境 (場) と相互作用しながら、生存・機能を発揮していることを考えると当然である。すなわち、細胞の増殖・分化能力に依存する生体組織の再生誘導治療 (= 再生医療) では、細胞の周辺環境の設定が不可欠である。例えば、3次元の足場材料内で細胞の増殖・分化が促され、生体組織の再生を誘導させることができ初めて、再生医療は実現できる。この足場材料の創製に、これまでの医療用材料の開発研究の成果とその臨床応用実績の上に成り立つバイオマテリアル学が大きく貢献している。足場材料・技術以外にも、再生誘導の空間スペースを確保するための隔離・細胞の培養、あるいは細胞の増殖・分化を促す作用をもつ生体シグナル因子 (細胞増殖因子あるいは遺伝子など) のドラッグデリバリーシステム (DDS) などに、多くのバイオマテリアルがさまざまな技術・方法論で活用されている。

本書を編集した動機は、tissue engineering におけるバイオマテリアルの重要性・必要性

などの理解の助けとなればと考えたことである。この目的を果たすために、さまざまな分野で活躍されているバイオマテリアルの研究者にそれぞれの専門についてわかりやすくご執筆いただいた。本書は、「再生医療を支えるバイオマテリアルと基盤技術」、「バイオマテリアルとしてのポリマー」、「バイオマテリアルとしての吸収性材料」、「バイオマテリアルとしての金属」、「バイオマテリアルとしてのセラミックス」、「バイオマテリアルとしての複合材料」、「3次元多孔質材料の作製技術」、「機能性足場」、「分離膜・隔離膜」、「ドラッグデリバリーシステム（徐放化）」、「ドラッグデリバリーシステム（ターゲティング、安定化）」、「微粒子からなるバイオマテリアル」、「マイクロパターン技術」、「表面改質」の14の章からなり、いずれの章も独立してまとまった内容となっている。興味のある章から読んでいただいてもその内容を理解していただけるであろう。本書は、再生医療に興味をもつあらゆる分野の方々に、バイオマテリアルの基礎から応用までを広く学んでいただき、また、バイオマテリアル関連の研究者には知識の整理に役立つと考える。再生医療のためのバイオマテリアルを学びたい人にとって必須の書、何か調べたいときの座右の書となれば幸いである。

再生医療は種々の研究領域の研究開発成果の集大成によって初めて実現化されるものであるが、それぞれの基盤研究分野もまだヨチヨチ歩きを始めたばかりであり、共通の言葉ももたない段階である。しかし、この分野の将来性に学術的・社会的・経済的な大きな期待が寄せられていることは疑いない。tissue engineering の観点からは、「バイオマテリアル」が共通の言語となり得ると強く信じている。本書を読むことで、一人でも多くの方々が「再生医療がバイオマテリアル学の一つの発展型である」、「生体組織の再生誘導能力をもつ新しいバイオマテリアルの必要性」を再認識していただき、tissue engineering を基盤とした再生医療が1日も早く実現することを願ってやまない。

最後になってしまったが、本書の趣旨を理解し、貴重な時間を割いて執筆していただいた諸氏に心よりお礼を申し上げますとともに、「再生医療の基礎シリーズ」編集の機会を与えていただいた、東京工業大学の赤池敏宏先生、企画から出版に至るまでご尽力をいただいたコロナ社の方々には心より感謝の意を表したい。

2006年6月

田畑泰彦

# 目 次

## 1. 再生医療を支えるバイオマテリアルと基盤技術

1.1 再生医療の原点はバイオマテリアルを利用した生体組織の再生誘導である	1
1.2 先端医療のなかでの再生医療の位置づけと再生医療を支える二つの研究分野	2
1.3 生体組織工学におけるバイオマテリアルの役割と基盤技術	3
1.4 生体組織工学を利用した再生医療の実際	9
1.5 おわりに	16
引用・参考文献	17

## 2. バイオマテリアルとしてのポリマー

2.1 ポリマーの機能と分子設計	20
2.1.1 ポリマーの特徴	20
2.1.2 天然のポリマーと人工のポリマー	21
2.2 医療におけるポリマーマテリアル	24
2.2.1 医療分野へのポリマーの応用	24
2.2.2 人工臓器のポリマーマテリアル	24
2.2.3 細胞工学とポリマーマテリアル	29
2.3 ポリマーマテリアルの創製	31
2.3.1 ラジカル付加重合	31
2.3.2 重縮合	33
2.3.3 重付加	33
2.3.4 開環重合	33
2.4 生体環境でのポリマーの安定性	34
2.4.1 生体環境の影響	34
2.4.2 加水分解によるポリマーの劣化	35
2.4.3 生体環境下での酸化反応	36
引用・参考文献	37

## 3. バイオマテリアルとしての吸収性材料

3.1 生体の代謝と分解吸収性	38
3.1.1 代謝経路と分解吸収性	38
3.1.2 吸収性材料の構造と種類	39
3.1.3 吸収速度	40

3.2 酵素分解型生体吸収性高分子	41
3.2.1 ペプチド	42
3.2.2 多糖	43
3.2.3 核酸	44
3.3 自然分解型生体吸収性高分子	45
3.3.1 ポリエステル類	45
3.3.2 ポリ(エステル-エーテル)	48
3.3.3 ポリ- $\omega$ -ヒドロキシカルボン酸 (poly( $\omega$ -hydroxy acids))	49
3.3.4 ポリ(アミド-エステル)	49
3.3.5 その他	49
3.4 生体吸収性材料の用途	50
3.4.1 吸収性縫合糸	51
3.4.2 縫合補強材とステント	52
3.4.3 骨折固定材	52
3.4.4 人工靭帯	52
3.4.5 創傷被覆材	52
3.4.6 癒着防止材	52
3.4.7 人工硬膜	53
3.4.8 接着・接合用材料	53
3.4.9 DDS用材料	53
3.4.10 組織再生用スキャホールド	53
引用・参考文献	54

#### 4. バイオマテリアルとしての金属

4.1 再生医療と金属	57
4.2 機械的性質を担う相変態と組織 —— 内部構造 ——	57
4.3 耐食性と組織適合性を担う表面構造	60
4.4 金属-生体組織界面	62
4.5 生体環境での耐久性	64
4.5.1 化学的耐久性 (耐食性)	64
4.5.2 力学的耐久性	65
4.6 新合金開発	68
4.6.1 チタン合金	68
4.6.2 Niフリーステンレス鋼	69
4.6.3 NiフリーCo-Cr-Mo合金	69
4.6.4 Niフリー形状記憶・超弾性合金	69
4.7 表面処理	70
4.7.1 ドライブプロセス	70
4.7.2 ハイドロプロセス	71
4.8 表面形態制御	71

4.9 機能性高分子固定化 .....	72
引用・参考文献 .....	72

## 5. バイオマテリアルとしてのセラミックス

5.1 バイオセラミックスとは .....	75
5.2 セラミックスの基礎 .....	76
5.3 生体材料用セラミックス .....	78
5.4 生体硬組織の構造 .....	79
5.5 アパタイト結晶 .....	81
5.6 アパタイト支持体としてのコラーゲン .....	83
5.7 生体親和性の概念 .....	84
5.8 組織工学との連携 .....	85
5.9 発生学との融合 .....	87
引用・参考文献 .....	88

## 6. バイオマテリアルとしての複合材料

6.1 はじめに .....	90
6.2 組織誘導再生法のための複合材料 .....	91
6.2.1 組織誘導再生法とは.....	91
6.2.2 組織誘導再生法のための複合材料.....	92
6.3 組織工学のための複合材料 .....	96
6.4 おわりに .....	101
引用・参考文献 .....	101

## 7. 3次元多孔質材料の作製技術

7.1 はじめに .....	105
7.2 ポローゲンリーチング法 .....	106
7.3 相分離法 .....	108
7.4 乳濁液凍結乾燥法 .....	110
7.5 ファイバー融着法 .....	111
7.6 不織布 .....	112
7.7 エレクトロスピンニング法 .....	112
7.8 発泡法 .....	113
7.9 固体自由形成法 .....	114
7.9.1 3次元プリント法.....	115
7.9.2 光造形法.....	116

7.9.3 レーザー焼結法	117
7.9.4 熔融沈着法	117
7.9.5 相変化ジェットプリンティング	117
7.9.6 組織プリンティング	118
7.10 複合化技術	118
7.11 おわりに	120
引用・参考文献	120

## 8. 機能性足場

8.1 はじめに	122
8.2 足場の特性と役割	123
8.3 機能性足場へのアプローチ	125
8.3.1 細胞接着性タンパク質	125
8.3.2 細胞接着性ペプチド	127
8.3.3 生理活性ペプチドの合成方法	128
8.4 生理活性ペプチド・機能性タンパク質を固定化した機能性足場の設計	131
8.4.1 吸着法	131
8.4.2 共有結合法	132
8.4.3 機能性タンパク質を内包した機能性足場の設計	133
8.5 再生医療を目指した機能性足場	135
8.5.1 <i>in vitro</i> における機能性足場	135
8.5.2 <i>in vivo</i> 系における機能性足場	138
引用・参考文献	141

## 9. 分離膜・隔離膜

9.1 はじめに — そもそも「膜」とは何か —	145
9.2 再生医療と分離膜・隔離膜	146
9.3 分離膜	150
9.3.1 <i>in vitro</i> 細胞採取	150
9.3.2 体外循環型バイオ人工臓器	152
9.4 隔離膜	153
9.4.1 埋込み型人工臓器免疫隔離膜	153
9.4.2 歯周組織再生誘導膜	156
9.5 膜の素材について	157
9.6 おわりに	158
引用・参考文献	159

## 10. ドラッグデリバリーシステム (徐放化)

10.1 薬物の徐放化技術 .....	160
10.1.1 ドラッグデリバリーシステムとは .....	160
10.1.2 薬物徐放化のメカニズム .....	160
10.2 薬物の徐放化のためのバイオマテリアル .....	163
10.2.1 非吸収性高分子材料 .....	163
10.2.2 生体吸収性高分子材料 .....	167
10.2.3 そのほかの材料 .....	169
10.3 タンパク質の徐放化技術 .....	169
10.4 タンパク質・遺伝子の徐放化による再生医療 .....	170
10.4.1 細胞増殖因子の徐放化技術を利用した再生誘導 .....	170
10.4.2 細胞増殖因子あるいは遺伝子の徐放化を利用した細胞の機能化と再生医療 .....	174
10.5 ま と め .....	175
引用・参考文献 .....	176

## 11. ドラッグデリバリーシステム (ターゲティング, 安定化)

11.1 ターゲティング .....	179
11.1.1 ターゲティングとは .....	179
11.1.2 ターゲティングの方法論 .....	180
11.1.3 ターゲティングの原理, システムの設計論 .....	183
11.1.4 ドラッグキャリアーの形態 .....	188
11.1.5 ターゲティングの実例 .....	189
11.2 安 定 化 .....	196
11.2.1 安定化とは .....	196
11.2.2 安定化の方法論と実例 .....	196
引用・参考文献 .....	199

## 12. 微粒子からなるバイオマテリアル

12.1 は じ め に .....	204
12.2 微粒子を作る .....	205
12.3 微粒子の機能と用途 .....	208
12.3.1 微粒子で見る .....	209
12.3.2 微粒子で検出する .....	210
12.3.3 微粒子を集める .....	211
12.3.4 微粒子で分ける .....	211
12.3.5 微粒子で作る .....	212
12.3.6 微粒子で運ぶ .....	213
12.3.7 微粒子で増やす .....	214



12.3.8 微粒子で操作する	216
12.4 おわりに	217
引用・参考文献	217

### 13. マイクロパターン技術

13.1 はじめに	221
13.2 マイクロパターン素材	221
13.3 マイクロパターン化法	222
13.3.1 2元系マイクロパターン化	222
13.3.2 多元系マイクロパターンニング (マイクロアレイ)	226
13.4 生体成分のマイクロパターン化とその応用	227
13.4.1 核酸固定化	228
13.4.2 タンパク質固定化	229
13.4.3 そのほかの分子のパターンニング	230
13.4.4 細胞マイクロパターン	231
13.5 立体的パターンニングの応用例	234
13.6 おわりに	234
引用・参考文献	235

### 14. 表面改質

14.1 バイオマテリアルにおける表面改質の位置づけ	236
14.2 バイオマテリアルと生体成分との相互作用の基礎	237
14.2.1 はじめに	237
14.2.2 タンパク質との相互作用	238
14.2.3 細胞との相互作用	239
14.2.4 まとめ	242
14.3 バイオマテリアルの表面改質	242
14.3.1 表面改質の基礎	242
14.3.2 機能別のバイオマテリアルの表面改質	243
14.3.3 まとめ	247
引用・参考文献	247

索引	251
----	-----