

新しい歯科バイオマテリアル

佐藤 温 重

明倫短期大学歯科技工学科

Trends of Dental Biomaterial Science

Atsushige Sato

Department of Dental Technology, Meirin College

要旨

バイオマテリアルは歯科治療手段として大きな役割を果たしている。その特性は生体適合性を必須の所要性質とする点である。バイオマテリアルが異物反応を誘起するのは抗原活性、毒性活性を分子内にもつからである。バイオマテリアルから毒性要因となる化学物質の溶出を抑制する技術や、高分子材料の分子構造の中から抗原活性を有する部分を除く技術などが生体適合性向上技術として既に実用化している。バイオマテリアルの生体適合性の理解が、生体適合性に優れた新しいバイオマテリアルの開発に役立つ。

キーワード：バイオマテリアル、生体適合性、腐食、溶出、安全性向上技術

Key words : Dental biomaterials, Biocompatibility, Corrosion, Dissolution, Safety

1. はじめに

歯科医療で使用されるメディカルデバイス（医療用具）は、わが国では一般に歯科材料と呼ばれることが多いが、生体に直接、間接接触状態で医療目的に使用される材料には工業材料とは異なる所要性質があるので、歯科用バイオマテリアル（生体材料）と呼び、目的を明示したほうがその本質を理解する上で好都合である。本稿では歯科用バイオマテリアルの所要性質の1つである生体適合性を中心に研究の動向について概説する。

2. バイオマテリアルの現状

歯科医療におけるバイオマテリアルの応用は極めて広く、バイオマテリアルから作成されるメディカルデバイスは、1) 人工臓器であるインプラント、義歯など、2) ディスポーザブル製品である注射器、手袋など、3) 外科用製品である縫合糸など、4) 薬学製品である薬物輸送システム(DDS)の担体など多様であ

る。医科用に使用されているバイオマテリアルは、さらに幅広い応用があり、人工臓器に限っても人工心臓、ペースメーカー、人工骨、人工関節、人工血管、人工鼓膜、人工脾臓、透析装置、眼内レンズ、人工皮膚、などがある。人工臓器の機能も多様化しており、人工骨、歯冠修復物などのように構造的機能、人工関節など機械的機能、ペースメーカーのような電子的機能、人工ランゲルハンス島のような生化学的機能、眼内レンズのような情動的機能などがある。次世紀には人体のあらゆる器官、組織の構造と機能（一部）を代替するバイオマテリアルが出現すると予測されている。大部分のメディカルデバイスは人工材料のみから作られていたが、最近生きた細胞を人工材料に組み込んだハイブリット型（バイオ型ともいう）のものが開発されつつある。例えば治療目的とする部位の細胞とくに幹細胞をあらかじめ患者から採取し、試験管内で培養して大量に増殖させた上凍結保存しておき、必要なときに解凍し吸収性のバイオマテリアル上にもとの組織を再構築し、これを移植臓器として用いるなどである。再構築ヒト皮膚、口腔上皮その他が既に実用化されている¹⁾ (図1)。バイオマテリアル、メディカルデバイスの概念は拡大しているといえる。この領域の発展にとって材料科学だけでなく電子工学、マイクロマシンを中心とする機械工学、細胞組織工学の支援が不可欠となっている。

3. 生体適合性

バイオマテリアルの所要性質には生体機能性 (bio-functionability) と生体適合性 (biocompatibility) とがある。生体機能性は、臨床使用の目的に対応した生体機能の代替、または生体構造を補綴修復する材料の性質で、前述した構造支持、形態修復、および特定の生理機能をさしており、バイオマテリアルの有用性にかかわる性質である。生体適合性は、生体に好ましくない副作用を生じることなく、特定の生体内環境に受け入れられる材料の性質と国際標準化機構 (ISO) によっ

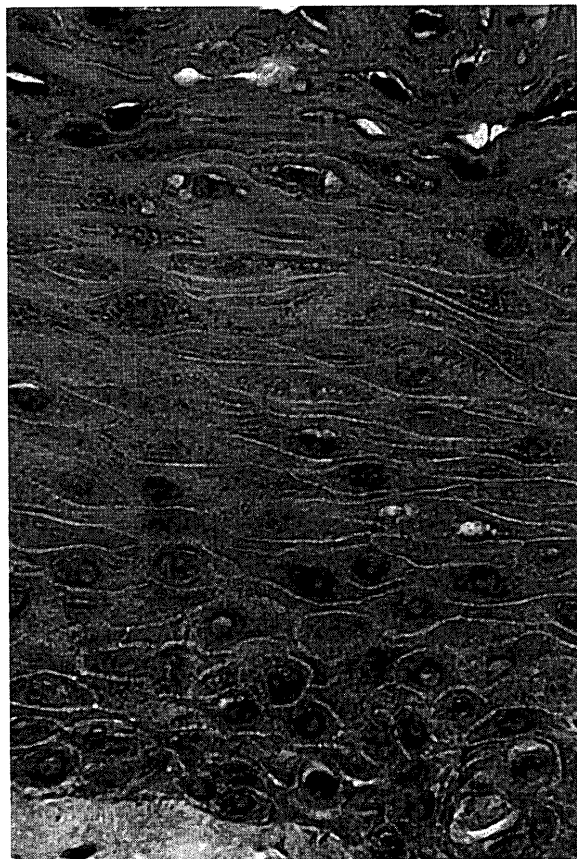


図1. ヒト口腔粘膜由来細胞から再構築したモデルの組織像

て定義されている²⁾。換言すれば、単に生体に対して毒性を示さないだけでなく、生体と共存し機能するという2つの面を満足させる性質ということになる。

4. 毒性とその原因

生体適合性を規定する因子の1つに毒性・為害作用がある。歯科用バイオマテリアルの主要な為害作用には、アレルギー性接触性皮膚炎、苔癬、炎症、潰瘍、神経麻痺などがある。またインプラントでは被包化、腫瘍化、骨吸収などの生体反応を惹起する。これらの為害作用の発現頻度は北欧での調査結果では、矯正歯科治療で1:100、補綴治療で1:400、小児歯科治療で1:2,600である。為害作用は軽症のものが大部分であるが、発症頻度は比較的高い。これら毒性の要因には化学的要因、物理的要因、生物学的要因がある。

化学的要因となるものはバイオマテリアルから溶出するイオンや化学物質であり、物理的要因はバイオマテリアルの表面構造、荷重、電流などであり、生物学的要因は汚染微生物などである³⁾。

化学的要因となる金属材料からの金属イオンの溶出は腐食により生じるものである。腐食の機序については電気化学的に研究されてきたが、生体内ではいくつかの要因が複合して腐食が起こり単純ではないことを理解する必要がある。体液の中には含硫アミノ酸、例

えばシステインやグルタチオンが存在するがこれらは容易に金属と錯化合物形成し金属を腐食する。これらアミノ酸溶液に貴金属を浸漬すると、グリシンなど非含硫アミノ酸の溶液に浸漬したときに比べて遙かに多量の貴金属が溶出する。

チタンなど安定酸化被膜の存在によって生体適合性が付与されバイオマテリアルとして使用できる材料では、体液中に存在する塩素イオンによる酸化被膜破壊が起こる。また生体内で機械的刺激によっても不動態被膜が破壊されたり、強度の安定性が影響を受ける。低酸素濃度環境では破壊された不動態被膜の再生が不十分となる。不動態被膜が破壊されたとき、金属イオンが放出される。生体内環境の複合要因を考慮した腐食試験、疲労試験による評価を行うことが安全性研究で重要である。

溶出した金属イオンは本来的には毒性がある。毒性は曝露量と曝露時間により発現が規定される。バイオマテリアルでは溶出量は一般に微量であるが、曝露時間が長いため為害作用を示す可能性がある。ニッケルイオン、水銀イオン、クロムイオン、亜鉛イオン、錫イオン、パラジウムイオンなどは一般に臓器毒性を示すことのない極微量でアレルギーの原因になる。

有機高分子材料では未重合のモノマーや可塑剤、重合触媒、その他がポリマー中に過量に残留しており、これらが体液中に溶出する。アクリルレジン試料片を蒸留水中浸漬するとメチルメタクリレート、メチル安息香酸（過酸化ベンゾイルの分解産物由来）、などが溶出する⁴⁾。口腔内装着アクリルレジン義歯床からメチルメタクリレートが唾液中に溶出している。

溶出した金属イオン、腐食産物、モノマー、触媒などは異物として本来的に有害作用を有しており、閾値以上の濃度で化学物質に固有の為害作用を示すことになる。

メチルメタクリレートは局所接触で刺激作用があり炎症を起こすほか、アレルギー性があり接触性皮膚炎、苔癬を生じる。また経皮吸収を繰り返すと吸収部位近傍の神経線維に傷害を与え、歯科技工士の職業病である手指の無痛を生じる。

高分子材料によるアレルギーは、金属アレルギーと同様に類似化学構造を有する化合物の間で交叉反応する。コンポジットレジンに含まれる Bis GMA やエポキシ樹脂などはビスフェノールAを分子構造内に含んでいる。このビスフェノールAは合成卵胞ホルモンと類似構造をもつため交叉反応する。最近注目されている男子の無精子症はビスフェノールAの交叉反応によるものである⁵⁾。

5. 安全性向上技術

安全性を向上させるために、毒性要因の一つとなる金属イオン、モノマー、触媒などの溶出を抑制するこ

とが試みられている。アクリルレジンの重合反応に阻害的に作用する酸素を除いた雰囲気中で重合を行うと、残留モノマー量は減少し溶出量も減少する。不動態化金属では不動態被膜強度を向上させ金属イオンの溶出を抑制している。

本質的な安全性向上技術としてバイオマテリアルの化学構造の修飾がある。化学構造－毒性の研究から抗原性や発癌性に関与する分子構造が明らかになっている。そこで分子構造の中から、抗原性および発癌性の構造領域を除去し安全化をはかるものである。コラーゲンから抗原構造を除くことによって作成されたアテロコラーゲンには抗原性がないため埋植材料として応用できる。前述した再構築した組織・器官も抗原性の無いバイオマテリアルであり安全性を向上したものである⁶⁾。

6. おわりに

歯科治療はこれまでもバイオマテリアル中心に行われてきたが、医療技術予測によると医科の医療も含めて21世紀はバイオマテリアルの時代であると考えられている。

新しいバイオマテリアルを開発するための戦略を立てるにはバイオマテリアルの所要性質である生体適合性を理解した材料科学者の役割が大きい。

文 献

- 1) 増田一郎, 佐藤温重, 榊原毅, 榎本昭二: 歯肉由来細胞から再構築されたヒト口腔粘膜モデルの諸性質. 口腔組織培養研究会誌, **5**: 9-21, 1996.
- 2) ISO: Dental Terminology, Draft 1942-1, 1993.
- 3) 佐藤温重 編: 歯科材料の副作用と安全性, 学建書院, 1997.
- 4) Hongo, T. and Sato, A.: Simultaneous determination of leachable substances from denture base polymers. J. Dent. Res., **74** (IADR Abst.): 585, 1995.
- 5) 折原二郎: Bisphenol A の感作性, 交叉反応性および抗原決定構造に関する研究. 口病誌, **59**: 439-455, 1992.
- 6) 佐藤温重: 歯科生体材料の生体適合性. 口病誌, **64**: 397-404, 1997.