

生体材料

齋藤直人

私は生体材料を基礎研究の専門としています。医工連携研究とか異分野融合研究などの言葉がはやる前から、そのような研究をしていました。これは当然のことで、生体材料そのものが医学と工学の両方の知識や技術を組み合わせて成り立っているからです。このため、何をやっても医工連携研究、異分野融合研究になり、外部資金獲得ではかなり有利であったと思います。ちなみに科研の「生体医工学」の番号は90000番台で、「生体材料」は90120番です。医学系からも工学系からも大きく離れた最大の番号になっています。

なぜ私が生体材料の研究を始めたかという、臨床の専門が整形外科だからです。整形外科では、骨折を固定するスクリューから人工関節まで、生体材料をどんどん人体に埋め込んでいきます。人工関節は130年以上の歴史があり、私が医者になった時から、全く違和感なく使用されていました。最も古い生体材料は外科系のどの科でも使う縫合糸ですが、こちらは紀元前からの歴史があるそうです。昔は思いつく材料を次から次へと縫合糸に使用していたらしいのですが、その中で淘汰されてきたのが現在使用されているポリ乳酸系やポリエチレングリコール系の安全性の高い高分子材料です。まさに人体実験であり、過去の多数の患者さんの犠牲の上に生体材料は構築されてきたわけです。

現在の生体材料の研究は、昔のようにあてずっぽうで臨床応用するわけにはいきません。全く新しい生体材料を開発するためには、莫大な時間と労力を必要とします。医療機器としての有効性だけでなく、生体安全性が重視されます。例えば私が研究してきたカーボンナノチューブ（CNT）の生体材料への応用は、20年ほど前に初めて論文発表され、その後論文数が急激に増加し、まさに生体材料の激戦区となりました。しかし、未だにCNTは一例も臨床に使用されていません。確かにナノ粒子は独特な生体反応を引き起こします。それは質量に対する表面積が大きいこと、反応の場になりやすいこと、細胞より小さいため細胞に取り込まれることによります。例えば、CNTが免疫系の細胞に取り込まれると、その細胞はいくつかのサイトカインを放出します。これだけを見ればCNTは危ないということになります。しかし、人にとって異物である生体材料は、多かれ少なかれ生体によるしくない反応を惹起します。その程度を判定するためには、コントロールが必要です。特に重要なのがネガティブコントロールです。既に安全性が確認されている物質をネガティブコントロールとして、それよりも生体の反応が同等か小さければ「安全」とすればよいわけです。もちろん大きな生体材料には既にコントロールがあり、その比較試験を行うことができます。ところがナノ粒子には未だに国際的に認められたコントロールが無いのです。これでは、誰にもCNTを「安全」ということができません。

私は15年ほど前に、このネガティブコントロールを発見しました。それは、日本では忌み嫌われる「刺青」です。華やかな色の刺青はだめで、黒い刺青です。刺青を実験動物の皮下に埋め込むとマクロファージが貪食します。その際極めて軽微な炎症反応が生じますが、すぐに鎮静化します。その後刺青はマクロファージの中でじっとして、動物が死ぬまでそのまま同じ組織像を示します。これは正にCNTを入れた後の皮下組織像そのもので

した。我々は、ちょっと怖かったですが実際に使用されている刺青を購入し、成分を分析して純度の高いナノサイズのカーボンブラックであることを確認しました。これがなぜネガティブコントロールになるのかというと、世界中で意図せずに人体実験が行われてきたからです。多くの国で、多くの人が、遥か昔から抵抗なく刺青を入れてきました。そして、人体には何も問題を生じないのです。これほど確実なネガティブコントロールはありません。しかも同じカーボンであるため、質量を揃えて比較することができます。我々はこのナノサイズのカーボンブラックをコントロールとして、いくつかの細胞実験と動物実験のデモンストレーションを行い、Nature Methods に投稿しました。返事は、「この論文は科学的で面白く、Nature Methods の方向性と合致している。しかし、もう少し生命科学研究のためになるメソッドの論文が良い」でした。何度読んでも意味が分からないのですが、仕方がないので他の雑誌に発表しました。この時、Nature Methods が採用してくれていたなら、現在のCNTの生体応用も大きく変わっていたのではと思っています。

さてCNTの生体材料研究ですが、まず骨の再生医療に応用してみました。骨形成タンパクの足場材としてCNTが使えないか実験しました。結果は驚いたことに、「CNTは骨形成を促進する」というものでした。そのメカニズムは、CNTがある種のタンパク質を引き寄せて骨を作る骨芽細胞の分化・増殖を促進し、更に骨基質形成の核になるのだと考えられます。世界で初めて実験動物で証明したこの現象は、骨を専門とする研究者達に笑われこそすれ、信じてはもらえませんでした。しかし、その後多くの追試が行われ、それらの結果は「CNTは骨形成を促進する」でした。どんなに変わった結果が出たとしても、馬鹿にしてはいけません。新しい知見は、常識では考えられないところから生じます。

別のCNTの研究では、臨床応用の直前まで進みました。企業と共同でCNTを2%だけポリエチレンに複合して、摩耗しにくく破壊しにくい、これまでにない特性を持つ生体材料を開発しました。これは、人工関節の骨盤側に用いられるソケットという部材に好都合な特性です。新しい生体材料を臨床応用するためには、厚労省の医薬品医療機器総合機構(PMDA)で認めてもらわなくてはなりません。PMDAと何度も何度も議論し、ついに臨床試験への進展を勧められました。この時は嬉しくて、昼から霞が関で祝杯を挙げました。もう少し頑張れば、たとえ2%の複合体であれ、世界で初めてCNTを生体材料として臨床応用することができるのです。しかしその直後に、何と共同研究していた企業が大企業と合併してしまい、方向性が変わってプロジェクトから降りてしまいました。このような新しい生体材料を扱ってくれる企業は他になく、前に進めなくなってしまったのです。現在この技術は、一緒に開発を行っていた仲間達が医療以外の分野で研究を進めてくれています。もう一度CNT複合ポリエチレンを生体材料に応用する機会が巡ってくるのではないかと密かに期待しています。

私の生体材料研究の一部を、CNTを中心に紹介させて頂きました。工学系の先生や企業の研究者と顔を合わせる事が多いです。そんな時、「こんなものがありますよ」と新しい材料を見せてもらおうと、何でもかんでも生体に埋め込んでみたくってしまいます。実際に共同研究を進め、稀に実験がうまくいくと病みつきになります。生体材料は面白いのです。一緒に研究に取り組む若い方々の参加をお待ちしています。

(信州大学先鋭領域融合研究群

バイオメディカル研究所 所長・教授)