

平成21年 6月 1日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19592243

研究課題名（和文）炭酸アパタイトを用いた骨置換材の創製

研究課題名（英文）Fabrication of Bone Replacement Materials using Carbonate Apatite

研究代表者

有働 公一（UDO KOICHI）

山口大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：60145266

研究成果の概要：

本研究では、第一にリン酸三カルシウムのフォームを作成し、次に炭酸アンモニウム水溶液を用いて水熱処理する事によって3次元連通気孔を有するウレタンフォームの形態を保ったまま炭酸アパタイトフォームを作成できることを明らかにした。また、水熱処理時に用いる炭酸アンモニウム水溶液の濃度を変えることで炭酸アパタイトフォームの炭酸基濃度を制御できることも明らかにした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：生体材料、骨補填材、炭酸アパタイト、フォーム、3次元連通気孔

1. 研究開始当初の背景

コラリンアパタイトが画期的な骨補填材として注目されている。コラリンアパタイトはサンゴをリン酸塩水溶液中で水熱処理することによりサンゴ独特の連続性多孔体構造をたもったままその組成を炭酸カルシウムからアパタイトに相転換させたものである。しかし、コラリンアパタイトはサンゴを原料としているため、

1)形態の制限がある、2)気孔径が制御できない、3)著しく高価である、4)環境破壊につながる、という問題点が指摘されていた。また、ジャングルジムのような骨梁構造を示すため、骨形成には極めて有利であるが、チップングがおこりやすく、5)加工性に劣る、という問題点も指摘されていた。申請者らは溶融フィルターや

排ガスフィルターに用いられているセラミックフォームの調整方法をアパタイトに応用すると、コラリンアパタイトと同様のアパタイトフォームが調整できること、アパタイトフォームがコラリンアパタイトと同様に骨補填材として極めて優れていることを明らかにした。

しかし、上述した方法で、ハイドロキシアパタイト粉末を用いて作成したフォームは、骨伝導性を有するため骨補填材としては優れているが、アパタイトフォームそのものは半永久的に体内に残存する。これは、ハイドロキシアパタイトは破骨細胞によって吸収されないためである。天然骨の組成とほぼ同じで、炭酸基を含むアパタイト、すなわち炭酸アパタイトは破骨細胞により吸収されるので、リモデリングの過程で最終的には天然骨に置換される。体内で吸収される骨置換材としては β 型リン酸3カルシウム(β -TCP)等がすでに市販されているが、 β -TCPの場合は体内で化学的に溶解吸収されるので、個々の体内環境の相違等により、天然骨への置換がうまくいかない床例も報告されている。

2. 研究の目的

炭酸アパタイトを用いてフォームを調製することにより、天然の骨と同様に骨芽細胞により骨形成され、破骨細胞により骨吸収される骨置換材ができないか、さらに、炭酸基の濃度あるいはフォームの気孔サイズを変えることで、骨吸収の速度を制御できるのではないかと考えた。本研究(計画)の目的は、1) 炭酸アパタイトフォームを調製するシステムを提案するとともに、2) 炭酸アパタイトフォームの吸収速度を制御する方法をあきらかにし、3) 骨

芽細胞、破骨細胞および動物実験を用いて炭酸アパタイトフォームの有用性を検討する、ことである。

3. 研究の方法

水酸化アパタイト粉末を用いたフォームは、Fig. 1に示すような方法で1000°C程度で焼結させることで容易に作成できる。しかしながら、炭酸アパタイト中の炭酸基は熱的に非常に不安定で焼結過程で蒸散してしまうため、水酸化アパタイトフォームと同じ製法を炭酸アパタイトフォームに用いることはできない。



Fig. 1 Process of preparing a hydroxyapatite foam

炭酸アパタイトに含まれる炭酸基は800°C以上の温度で蒸散してしまうため、上述の方法は用いることができないために以下に示す方法により炭酸アパタイトフォームを作成した。

第1段階としてリン酸三カルシウム粉末をもちいて図1の方法を用いて1500°Cの温度で焼結しリン酸三カルシウムフォームを作成した。次にこのリン酸三カルシウムフォームを種々の濃度の炭酸アンモニウム水溶液を用いて水熱処理をすることで、フォームの形態を保ったまま炭酸アパタイトに変換した。

4. 研究成果

Fig.2 にポリウレタンフォーム (A) と 6.0mol/L の炭酸アンモニウム水溶液で水熱処理前(B)、後 (C) のリン酸三カルシウムフォームを示す。ポリウレタンフォームの形状を保ったまま炭酸アパタイトフォームが作成できていることが解る。

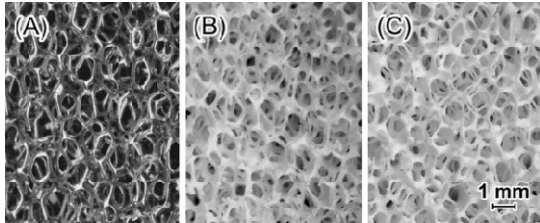


Fig.2 Photographs of polyurethane foam (A), α -TCP foam before (B), and after (C) hydrothermal reaction with 6 mol/L ammonium carbonate solution at 200°C for 24 h.

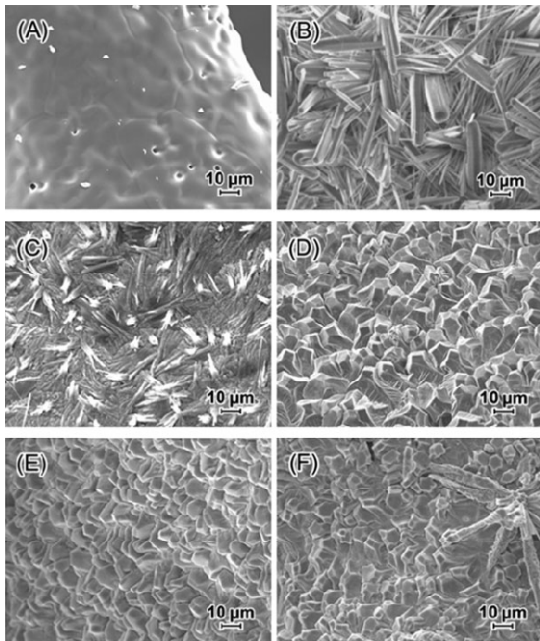


Figure 2. SEM images of α -TCP foam surfaces before (A) and after hydrothermal reaction with different concentrations of ammonium carbonate solution: 0.00 (B), 0.25 (C), 0.50 (D), 2.00 (E) and 6.00 (F) mol/L, at 200°C for 24 h. Note changes in crystal morphology and crystal size.

Fig.2 に水熱処理前のリン酸三カルシウムフォームの表面の SEM 写真(A)、種々の濃度の炭酸アンモニウム水溶液を用いて 200°C で 24 時間水熱処理したあとの炭酸アパタイトフォームの表面の SEM 写真(B~F)を示す。水熱処理前のフォームはきわめてスムーズな表面であるのに対して、水熱処理後のフォームの表面は針状の結晶(B,C)、柱状の結晶が観察される。

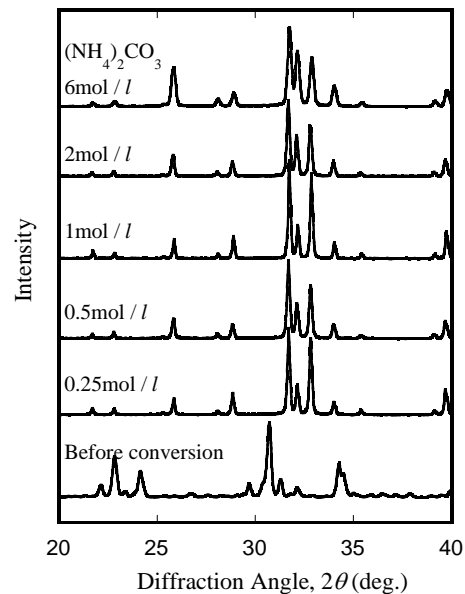


Fig.3 XRD patterns of α -TCP foam before after hydrothermal reaction with ammonium carbonate solutions.

Fig.3 に水熱処理前のリン酸三カルシウム、種々の濃度の炭酸アンモニウム水溶液で水熱処理した後のフォームの粉末X線回折パターンを示す。いずれの濃度の水溶液を用いても水熱処理後はアパタイトに変換されている。粉末X線回折パターンからはアパタイト中に炭酸基が含まれているか判別できないので、炭酸基含有の有無を調べるために Fig. 4 に示すように赤外分光光度計を用いて炭酸基によるピークの有無を測定した。水熱処理後の吸収ピークには 810、1410、1460 cm^{-1}

に炭酸基による吸収ピークが観察された。従って 0.25~6mol/L のいずれの濃度の炭酸アンモニウム溶液を用いても、水熱処理後はリン酸三カルシウムは炭酸アパタイトに変換されることが解った。

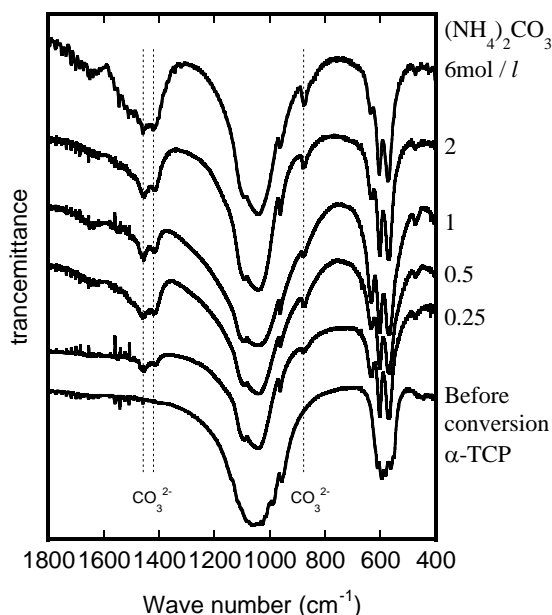


Fig.4 FT-IR spectra of α -TCP foam before and after hydrothermal reaction.

Fig.5 に CHN 解析により見積もった水熱処理後の炭酸基の濃度を示す。水熱処理に用

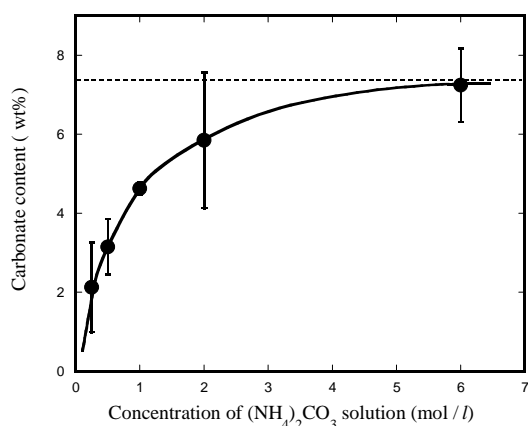


Fig.5 Carbonate content in carbonate apatite foam obtained by hydrothermal reaction of α -TCP foam with ammonium carbonate solutions.

いた炭酸アンモニウム水溶液の濃度に依存して炭酸アパタイトの炭酸基の濃度が増加している。6.0mol/L の炭酸アンモニウム水溶液で水熱処理した場合には、天然骨と同等の炭酸基濃度をもつ炭酸アパタイトが得られた。

本研究では、はじめにリン酸三カルシウムのフォームを作成し、次に炭酸アンモニウム水溶液を用いて水熱処理する事によって炭酸アパタイトフォームを作成できることを明らかにした。また、水熱処理時に用いる炭酸アンモニウム水溶液の濃度を変えることで炭酸アパタイトフォームの炭酸基濃度を制御できることも明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① S. Karashima, A. Takeuchi, S. Matsuya, K. Udo, K. Koyano, K. Ishikawa, Fabrication of low-crystallinity hydroxyapatite foam based on the setting reaction of α -tricalcium phosphate foam, *Journal of Biomedical Materials Research A*, **88**: 623-633, 2009.
- ② H. Wakae, A. Takeuchi, K. Udo, S. Matsuya, M. Munar, R. Z LeGeros, A. Nakasima, K. Ishikawa: Fabrication of macroporous carbonate apatite foam by hydrothermal conversion of α -tricalcium phosphate in carbonate solutions, *Journal of Biomedical Materials Research A*, **87**(4): 957-963, 2008.
- ③ S. Matsuya, X. Lin, K. Udo, MNakagawa, R. Shimogoryo, Y.

Terada, K. Ishikawa, Fabrication of porous low crystalline calcite block by carbonation of calcium hydroxide compact, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*,18(7):1361-7, 2007.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有働 公一 (UDO KOICHI)

山口大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：60145266

(2) 研究分担者

上山 吉哉 (UEYAMA YOSHIYA)

山口大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：00168668

(3) 連携研究者 なし

