

機関番号：34408

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791956

研究課題名 (和文) カルシウムドーパチタニアナノチューブを応用した歯科用セラミックス材料の創製

研究課題名 (英文) Development of the Dental Ceramic Material with Ca modified TiO<sub>2</sub> Nano-tubes

研究代表者

西田 尚敬 (NISHIDA HISATAKA)

大阪歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：70448116

研究成果の概要 (和文)：新生骨が生成されるまでに骨補填材埋植部位から骨折する例が報告されている。これは骨補填材の力学的強度だけでなく、骨形成能や骨置換性などが自家骨に比べて劣るためと考えられる。これまでの研究結果より TiO<sub>2</sub> ナノチューブが細胞と接着し、生化学的因子を加えなくても骨芽細胞活性が高くなるという知見を得ている。今回の実験では、さらに TiO<sub>2</sub> ナノチューブに水熱合成法を用いて Ca を修飾し、組織の再生を迅速に誘導する因子となる材料の開発を目指した。

研究成果の概要 (英文)：It is reported that the bone fracture often happened at the part in which the bone replacement material was filled. This is because not only the poor mechanical strength of bone replacement materials but also the bone regeneration ability of them is inferior compared with autogenous bone. We found that TiO<sub>2</sub> nanotube bonded to the cell and activated osteoblast without addition of biochemical factor in previous studies. The aim of this study was to develop the materials that promote the cell bonding, proliferation and differentiation by making Ca modified TiO<sub>2</sub> nanotube by hydrothermal synthesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学・再生歯学

キーワード：セラミックス・酸化チタン・ナノチューブ・生体材料

## 1. 研究開始当初の背景

骨の欠損部への充填や、骨修復を目的に骨修復用セラミックスが用いられている、生体骨と事前に結合するセラミックスの多くは、体液あるいは擬似体液中でその表面に骨類似アパタイトを形成する。骨類似アパタイトの生成には、①溶液 (生体液) のアパタイト

に対する過飽和度が高いこと、②アパタイトの核形成を誘起する化学種が多数存在することが必要である。生体液は通常の状態においてもアパタイトに対して過飽和状態にあるため①の条件を満たす。すなわち骨類似アパタイトの核形成を誘起する官能基をセラミックス表面に形成させれば、骨類似アパ

イト層が形成しやすくなる。Ti-OH はアパタイトの核形成を誘起すること、アナターズ構造の Ti-OH 基は非結晶質構造やルチル構造の Ti-OH よりも高いアパタイト形成能を示すことが報告されている。骨類似アパタイトの形成メカニズムは、OH 基に先ず  $\text{Ca}^{2+}$  が吸着し、さらにそこに  $\text{HPO}_4^{2-}$  が吸着することで骨類似アパタイトが形成することが予想されている。近年、最終補綴装置の機能および審美性を重視してインプラント修復を行ういわゆる「補綴主導型インプラント」が主流となり、骨のない部位であっても再生骨を誘導することによりインプラント体の埋入に適した骨質・骨量を確保し、早期に確実なオッセオインテグレーションを獲得することが重要な課題となっている。そこで、予め TNT に  $\text{Ca}^{2+}$  を取り込んでおけば骨類似アパタイトの生成を早めることが期待でき、その TNT をセラミックス表面および内面に生成させることが可能となればセラミックスインプラントに応用でき、顎骨とのインテグレーションの促進が期待され、信頼性の高いインプラント修復が可能となると考えられる。

## 2. 研究の目的

現在、臨床に応用されている人工骨・骨補填材の多くは、生体活性・生体適合性・骨伝導性を有する。しかし、自家骨に比べて骨伝導性等に欠けるため、臨床現場では新生骨が生成されるまでに骨補填材埋植部位から骨折する例が知られている。このような欠点を克服する方法として、構造体としての人工骨と成長因子あるいは薬理作用のある物質と組み合わせたハイブリッド人工骨・骨補填材が、次世代型人工骨として開発され始めている。これまでの実験により  $\text{TiO}_2$  ナノチューブ (TNT) が細胞と接着し、生化学的因子を加えなくても骨芽細胞活性が高くなるという知見を得ている。本実験では、迅速的に組織再生を誘導させるナノバイオマテリアルの創製を視野に入れ、水熱合成法による TNT 表面への Ca 修飾を検討した。

## 3. 研究の方法

始めに化学合成法により TNT を作製した。出発原料として  $\text{TiO}_2$  粉末 (アナターゼ型:高純度化学研究所) を用いて、3g を 200ml の 10M 水酸化ナトリウム水溶液に加え、 $110^\circ\text{C}$  で 24 時間攪拌還流させた。得られた白色スラリーに超純水を加え、攪拌し、吸引ろ過により個液分離を行い、粉末を得た。粉末を超純水で洗浄し、洗浄後の溶液が  $70 \mu\text{S}/\text{cm}$  以下になるまで繰り返した。その後、0.1M の塩酸を加え、再び吸引ろ過により洗浄作業を  $5 \mu\text{S}/\text{cm}$  になるまでを行い、乾燥させ、TNT を作製した。つぎに、水熱合成法を用いて、作製した TNT 表面への Ca 修飾を試みた。TNT 粉末 0.1g を 45ml の 0.1M 水酸化カルシウム

水溶液に加え、分解容器に入れ、恒温乾燥機にて  $200^\circ\text{C}$  で 60 分間反応させた。その後、吸引ろ過により個液分離を行い、乾燥させ粉末を得た。得られた粉末に対して、XRD および SEM、TEM、EDS にて微細構造評価を行った。

## 4. 研究成果

化学合成法により作製した酸化チタンが、XRD の結果から酸化チタンナノチューブのピークが認められ、ナノチューブ構造になっていることが確認された (図 1)。そして、水熱合成後の粉末における XRD では、チタン酸カルシウムのピークが認められ、化合物が生成されていることがわかった (図 2)。SEM 像では、ナノチューブ構造物表面に生成物が沈着しているもの (図 3) とナノサイズのプレート状のもの (図 4) の 2 種類の構造体が認められた。

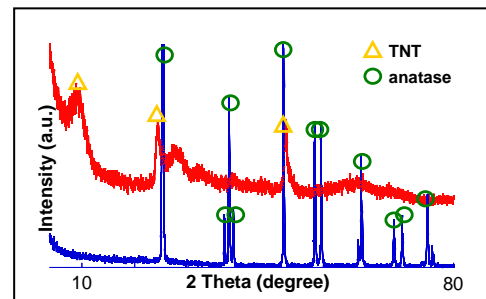


図 1 作製した TNT の XRD パターン

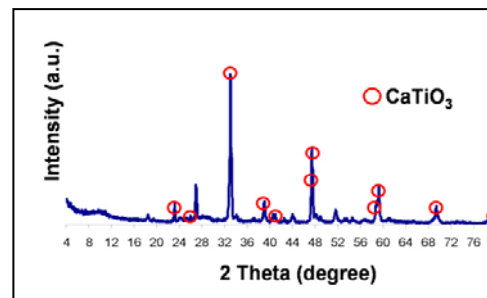


図 2 水熱合成後の XRD パターン

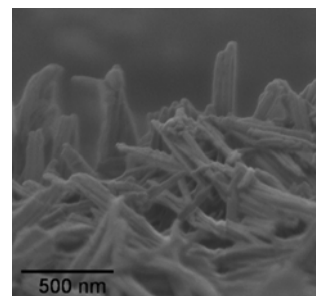


図 3 SEM 画像

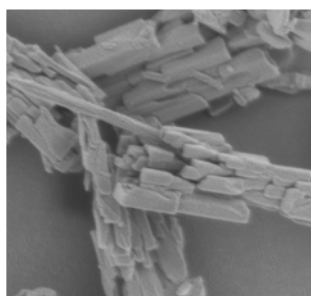


図4 SEM 画像

TEM 像では、図3の構造体がチューブ構造を維持していることがわかった(図5)。図4の構造体においては、バルク体でありチューブ構造は認められなかった(図6)。

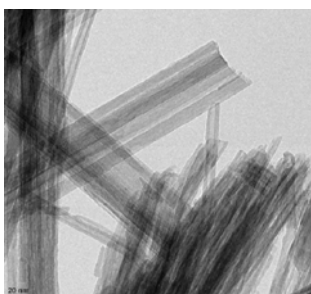


図5 チューブ状構造体の TEM 画像

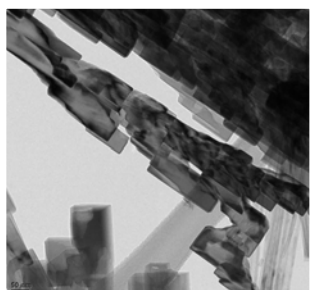


図6 プレート状構造体の TEM 画像

2種の各構造体の SAED により、プレート状構造体はチタン酸カルシウム( $\text{CaTiO}_3$ ) (図7: 左) であり、チューブ構造のものは  $\text{CaTiO}_3$  の結晶構造がみられなかった (図7: 右)。

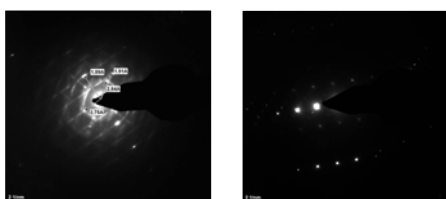
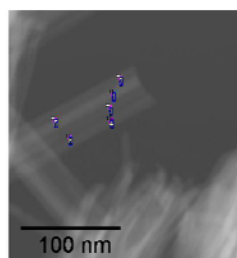


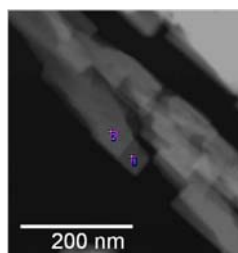
図7 各構造体における SAED

左: チューブ構造体  
右: プレート状構造体



All results in atomic%				
Spectrum	In stats.	O	Ca	Ti
1	Yes	53.43	15.24	31.33
2	Yes	40.78	18.04	41.18
3	Yes	62.28	10.57	27.15
5	Yes	62.72	9.22	28.06
Mean		54.8	13.27	31.93
Std. deviation		10.28	4.09	6.42
Max.		62.72	18.04	41.18
Min.		40.78	9.22	27.15

図8 チューブ状構造体の EDS



All results in atomic%				
Spectrum	In stats.	O	Ca	Ti
1	Yes	56.16	23.89	19.95
2	Yes	55.92	23.28	20.8
Mean		56.04	23.59	20.37
Std. deviation		0.17	0.43	0.6
Max.		56.16	23.89	20.8
Min.		55.92	23.28	19.95

図9 プレート状構造体の EDS

EDSの結果より、チューブ状構造物からは  $\text{CaTiO}_3$  は析出されなかったものの、チューブ表面から、 $\text{CaTiO}_3$  であるナノプレート状構造物の40-70% (at%) のCaが検出された(図8、9)。今回の実験により、水熱合成法を用いて、チューブ構造を維持したまま表面にCaを修飾することが可能であることがわかった。また水熱合成により  $\text{Ca}\cdot\text{Ti}\cdot\text{O}$  の化合物が生成されていることがわかった。

本実験の目的は、組織の再生を迅速に誘導する材料を開発することであり、今後、低次

元ナノ構造を制御可能な、最適な合成条件を明らかとし、合成された材料の生体細胞に与える影響について検討していかなければならない。

#### 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)

[学会発表] (計 3 件)

- ① Nishida H, Sekino T, Nakamura T, Yamamoto K. Making TiO<sub>2</sub> Nanotubes Inducing Osteoblast Activation by hydrothermal synthesis. ICC 3<sup>rd</sup> International Congress on Ceramics. 2010.11.14 Osaka, Japan
- ② 西田尚敬, 江草宏, 中村隆志, 矢谷博文, 山本一世. チタン金属表面における酸化チタンナノチューブの合成と生体適合性. 第 54 回日本歯科理工学会学術講演会. 2009.10.1 鹿児島
- ③ 西田尚敬, 江草宏, 三浦治郎, 中村隆志, 矢谷博文, 山本一世. 低温化学合成法によるチタニアナノチューブの析出と生体適合性. 日本補綴歯科学会第 118 回学術大会. 2009.6.6 京都

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

西田 尚敬 (NISHIDA HISATAKA)

大阪歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：70448116