

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 15 日現在

機関番号：32613

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22550183

研究課題名（和文） 非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸含有カルシウム錯体によるアパタイト合成

研究課題名（英文） Syntheses of apatite via Ca complexes of amino acids involved in non-collagen protein

研究代表者

佐藤 光史（SATO MITSUNOBU）

工学院大学 基礎・教養教育部門 教授

研究者番号：10154105

研究成果の概要（和文）：アミノ酸を配位子とする複数の Ca 錯体から、低結晶性アパタイトを合成した。生分解性ポリマー（PLGA）と複合化した三次元多孔質スキャフォールドの骨再生能は、マトリックス強度とアパタイト分散状態、結晶性の影響を受けた。アパタイトの位置・形状モデルとして水溶液スプレー法を開発し、骨芽細胞挙動を調べた。これらを基に、ゼラチン中にアパタイトを直接析出できる非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸含有錯体を開発し、新たなスキャフォールドを形成した。

研究成果の概要（英文）：The apatite powders having low crystallinity were prepared using Ca complexes of amino acid ligands. The strength of the matrix, apatite crystallinity and distribution affected the regeneration ability of the 3 dimensional porous scaffolds with the prepared apatites and a biodegradable polymer (PLGA). The aqueous-solution coating (ASC) method was newly developed to afford a position and shape model of apatite in scaffolds. The cell attachment and expansion of osteocalcin on the apatite films having characteristic network structure by ASC method were also examined. Based on these results, scaffold fabrication by apatite deposition directly in gelatin was newly achieved through the complexes of amino acids involved in non-collagen protein.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：無機工業材料

キーワード：生体材料

1. 研究開始当初の背景

骨や歯などの生体硬組織の欠損部を再生させるために、人工的な細胞足場（スキャフォールド）を利用する再生医療が注目されている。スキャフォールドとして使用する材料の生体適合性や周辺組織との結合速度について、生分解性ポリマーやチタンメッシュ製の

スキャフォールドに関する研究が盛んである。しかし、生分解性ポリマーは生体内分解速度の調整の難しさや分解生成物による炎症が、またチタンメッシュは組織との結合性が問題である。これら問題を解決するために、生分解性ポリマーと水酸アパタイト（HA）や三リン酸カルシウム（TCP）などのリン酸

カルシウム化合物 (CP) とのコンポジット化や、チタンメッシュへの CP コーティングが検討されてきた。

その一つとして、生分解性ポリマーのポリ乳酸-グリコール酸共重合体 (PLGA) 中にコンポジット化した CP は、PLGA の酸性分解生成物を中和し、周辺組織の炎症を緩和できることから、臨床応用が期待されている。特に、マトリックスとなる生分解性ポリマーの分解速度を最適に制御できる化学合成 CP を設計できれば、再生すべき組織がおかれた個々の状態に適合する材料が得られる。しかし、コンポジット化する CP の組成や結晶性、溶解度を厳密に制御したスキャフォールドの報告例はない。また、CP の中でも骨や歯の主成分である HA は、医療への直接的な応用が期待されるものの、形成したスキャフォールド内の HA の溶解度が低いために PLGA の分解生成物を十分に中和できないことが指摘されている。しかし、HA に関わる研究は、合成法と組成の関係性に興味を中心がもたれ、結晶性や溶解性制御に関する報告はほとんどない。生体中での CP の組成と溶解度の関係を明らかにすることは、再生医療材料のみならず、生体内での硬組織形成メカニズムの解明にも有用と考えられる。特に、硬組織形成に非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸が果たす役割を明確にすることが求められている。

一般に、アパタイト (六方晶系 CP) 合成は湿式法で行われており、長時間の pH 制御や生成物の不均一性等が問題である。我々は、EDTA の Ca 錯体の分解により生じた Ca^{2+} とリン酸を水溶液中で反応させるアパタイト合成法を先に報告した。この方法によって、高結晶性の炭酸含有 HA (CHA) と低結晶性のカルシウム欠損型 HA (CDHA) を短時間に高収率で作り分けできるようになった。低結晶性 CDHA のリン酸緩衝液 (PBS) 中での溶解度は、高結晶性 CHA の 2.5 倍であった。これらをコンポジット化した PLGA スキャフォールドの疑似体液 (ハンクス溶液; HBSS) 中での骨様アパタイトの析出は、高結晶性 CHA 導入スキャフォールドよりも低結晶性 CDHA 導入材が 6 倍高速だった。かつ、線維芽細胞培養試験による毒性試験結果は、細胞付着が阻害されず、生体適合性に優れていることを示した。これら Ca 錯体を經由してアパタイトを合成する際、アミノ酸配位子が生成物に取り込まれることを積極的に活用して、非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸を含有するアパタイト合成と硬組織再生用のスキャフォールド形成に応用することが期待されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、結晶性と溶解性を積極的

に制御した低結晶性アパタイト粉末の合成法の開発と、これらをコンポジット化したスキャフォールドの形成、およびそれらの分解および骨様アパタイト生成速度制御因子を解明し、より優れたスキャフォールドを開発するための基礎的研究を目的とする。

硬組織形成に重要とされる非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸の役割を明確にするために、アパタイト合成時にアスパラギン酸 (Asp) やアルギニン (Arg) の Ca 錯体を用いて、スキャフォールド中にこれら非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸が含まれる合成法を検討する。具体的には、カルシウム錯体の配位子を EDTA より単純なアミノ酸であるイミノ二酢酸 (IDA) の Ca 錯体、およびその構造異性体である Asp の Ca 錯体を原料とする反応を試み、これらアミノ酸を含有する低結晶性アパタイトの合成を試みる。得られるアパタイトの溶解度、結晶性等の特性を調べた上、アパタイトを PLGA とコンポジット化し、その吸水率や CP 析出速度等の特性を *in vitro* 試験で調べ、骨組織再生効果を予測した上で、細胞付着試験や動物実験により評価し、骨再生材料への適用の可能性を検討し、その評価に基づいて改善した系を開発する。

3. 研究の方法

(1) 温和な条件下で結晶性制御アパタイトを合成するために、構造異性体の関係にある IDA と Asp の Ca 錯体の合成を検討し、それらを原料としてアパタイトを合成した。

IDA 配位子の Ca 錯体を經由したアパタイトは、酢酸カルシウムと IDA を物質量比で 1:2 に混合して、70°C の水中で 1 時間反応させて、先ず錯体を単離した。アパタイトは、水に得られた錯体を溶解し、Ca/P 比が 1.67 になるようにリン酸を加えた。常温で生成物の析出に必要なアンモニア ($\text{NH}_3/\text{Ca} = 3$) を添加し、白色結晶を得た。また、アンモニア添加前の水溶液を 90°C に加熱してから、アンモニアを添加して白色結晶を生じさせた後、90°C で 1 時間加熱攪拌した。以上、2 種類の白色結晶を得て、水洗後回収した。

一方、Asp 配位子の Ca 錯体を、水酸化カルシウムと L-Asp を物質量比 1:2 で水に加え、超音波攪拌により反応させた。さらに、Ca/P 比が 1.67 となる量のリン酸を加え、Asp の Ca 錯体にリン酸を共存させた水溶液 (以下、Ca-Asp- PO_4 水溶液と表記) を調整した。常温または 90°C に加熱した Ca-Asp- PO_4 水溶液に $\text{NH}_3/\text{Ca} = 3$ のアンモニアを添加して白色粉末を得て、水洗後、アパタイトを回収した。

合成した錯体は、FT-IR、熱分析 (TG-DTA)、元素分析、NMR 測定によって組成を決定した。また、得られたアパタイトを 850°C で熱処理し、XRD 測定によって元の構造を同定し、FT-IR、元素分析、熱分析から詳細な組成を決

定した。

(2) 得られた各アパタイト粉末を溶液鑄造法により PLGA とコンポジット化した三次元多孔質スキャフォールドを作成して, *in vitro* および *in vivo* 試験を実施した。スキャフォールドにコンポジット化したアパタイト粉末は, IDA の Ca 錯体を經由した低結晶性の炭酸含有アパタイト (CHA, 以下 IDA-Low) と高結晶性炭酸含有アパタイト (IDA-High), および Asp の Ca 錯体を經由した低結晶性炭酸含有アパタイト CHA (Asp-Low) の 3 種類とした。In vitro 試験では, PBS 中での分解挙動, HBSS 中での CP 析出速度を調べた。In vivo 試験では, ウサギの脛骨幹に 3 種類のスキャフォールドをそれぞれ 12 週間埋め込み, 骨切片を作成後, 骨形成状態や周辺組織への影響を調べた。

(3) 三次元多孔質スキャフォールド中におけるアパタイトの存在位置・形状モデルに対する骨芽細胞の挙動を検討するために, 水溶液スプレーコート (ASC) 法を新たに開発した。この方法で Ti 基板上に特徴的な隆起構造をもつアパタイト膜を形成し, MC3T3-E1 骨芽細胞の挙動を検討した。

水酸化カルシウムの懸濁水溶液に, 常圧の炭酸ガスを吹き込み, 透明溶液を得た。この水溶液に, Ca/P 比が 1.67 となる量のリン酸を加え, スプレー溶液を調製した。水平に置いた Ti 基板を下方から加熱しつつ, 垂直方向のエアブラシノズルから溶液をスプレーした。形成膜および Ar 気流中 600°C で 10 分間熱処理した膜について, XRD, 熱分析, FT-IR, XPS, SEM 観察によってその組成や特徴を調べた。さらに, 液量制御によって異なる膜厚のスプレー膜を形成し, 膜厚, 網目径や隆起高さを計測した。特徴的な網目構造を形成した各膜上で, 骨芽細胞 (MC3T3-E1) の初期付着 (細胞播種後 1 または 6 時間) およびオステオカルシン (分化誘導開始後 10, 16, 28 日) を定量評価した。

(4) 先に(1)で作成した Ca-Asp 錯体を用いて, アパタイト含有ゼラチンスキャフォールドの作製を試みた。Ca-Asp 錯体水溶液を 60°C で 1 時間加熱し, 医療用ゼラチンを溶液濃度 3 mass% で加えた。ゼラチンが溶解してから 37°C まで放冷し, Ca/P 比 1.67 となるようにリン酸を加えた。これを冷蔵庫保存によって固相化し, 非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸である Arg (アルギニン) 水溶液と反応させ, 固相中にアパタイトを析出させた。析出したアパタイトゲルは凍結乾燥し, XRD による組成同定や, 熱分析, FT-IR によって分析した。

4. 研究成果

(1) 高収率で単離できた IDA 配位子の Ca 錯体は, $H_2[Ca(ida)_2]$ であった。この錯体を水

に溶解してリン酸を加えた後, 常温でアンモニア水を添加した反応液から単離したアパタイト (IDA-Low) の結晶子サイズは 13 nm で, 低結晶性 CDHA であった。また, 同様に 90°C の反応で得たアパタイトは, 結晶子サイズが 16 nm の低結晶性 CHA/HA であった。いずれも配位子由来の有機物を含有しており, 100 g の PBS への溶解度は, 各々 0.22 g と 0.23 g であった。

このように, IDA の Ca 錯体を經由する合成法によって, 均一水溶液中で, かつ反応温度に寄らず低結晶性アパタイトが高収率で得られた。EDTA 錯体を用いた場合には, 錯体が反応する Ca^{2+} イオンを効率よく供給するために過酸化水素水による酸化反応を要したことや, 結晶性が反応温度に依存した結果と大きく異なる。これらは, 錯体の安定度定数 (EDTA 錯体は 10.96, IDA 錯体は 2.59) の違いが反映した結果と考えられる。さらに, 原料が EDTA 錯体の場合にはどのような反応条件下でも Ca 欠損型アパタイトのみが得られことに対して, IDA 錯体の反応では, 90°C の反応によって Ca 充足型アパタイトが初めて得られた。なお, スキャフォールド形成用の IDA-High を得るために, IDA-Low を 850°C で熱処理して, 結晶子サイズ 44 nm の高結晶性アパタイトを合成し, PBS100g への溶解度が 0.02 g であることを確認した。

以上の新たなアパタイト合成法によって, 生成物中に配位子の IDA を含む低結晶性アパタイト粉末が得られた。そこで, IDA の構造異性体であり, かつ非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸である Asp (H_2asp) を配位子とする Ca 錯体を原料とするアパタイト合成を検討した。

上の IDA を Asp に置き換えて, Ca 錯体溶液を調整した。溶液から回収した白色結晶の分析結果から, 錯体は $[Ca(Hasp)_2(H_2O)_2]$ で, Hasp は五員環キレート配位していることが分かった。反応溶液を検討したところ, この錯体水溶液にリン酸を共存させた Ca-Asp- PO_4 水溶液が安定に得られることが分かった。一般に, Ca^{2+} イオンとリン酸イオンが共存すると溶液の pH に応じて決まる種類の CP が速やかに析出することが知られており, アパタイト形成反応を不均一にする最大の理由である。今回, IDA 錯体よりもさらに安定度定数の低い Asp 錯体 (安定度定数は 1.60) でも均一水溶液系でのアパタイト形成反応に利用できることが明らかになった。

Ca-Asp- PO_4 水溶液に常温でアンモニアを添加して得られたアパタイト粉末は, 結晶子サイズ 13 nm の低結晶性 CDHA/HA であった。また, 90°C に加熱した Ca-Asp- PO_4 水溶液にアンモニアを添加して得られた粉末は, 同じ結晶子サイズの HA/CHA であった。生成物は, 反応温度に寄らず配位子の非コラーゲンタ

ンパク質構成アミノ酸である Asp を含み、アパタイトの物質量に対する含有率は IDA 系の 1~2.7 倍であった。また、100 g の PBS に対する溶解度は、各々 0.12 g と 0.19 g で、十分に高い値であった。このように、アミノ酸錯体の安定度の差と反応温度の調整によって、最終的に得られるアパタイトの種類を選択できる重要な知見が得られた。

以上のように、酸性アミノ酸とその構造異性体を配位子とする Ca 錯体を用いて、温和な条件下で結晶子サイズの極端に小さなアパタイト合成を達成した。この合成法は、錯体が化学平衡を通してアパタイト形成に必要な Ca^{2+} イオンを短時間で放出できる機能を利用しており、生成物の組成を均一に保つことが可能である。

(2) 合成したアパタイト粉末と PLGA をコンポジット化した三次元多孔質スキャフォールドを溶液鋳造法で作成した。気孔率は 96% で、アパタイト含有率は 32~35 質量%とした。PBS 中での分解速度と HBSS 中での CP 析出速度を調べたところ、含有アパタイトが IDA-Low および Asp-Low では、IDA-High よりも分解速度が抑制され、かつ CP の析出速度が高かった。このように、含有アパタイトの結晶性によりスキャフォールドの分解速度や CP 析出速度が異なった一方、配位子の相違による影響はなかった。

3 つのスキャフォールドをウサギ大腿骨に空けた貫通ドリルホールに埋入した。術後のウサギは健康で、炎症等の臨床徴候は見られなかった。12 週間後、埋入部周辺組織の切片を作成してマイクロ CT で観察し、新生骨の確認として組織染色試験を実施した。その結果、いずれのスキャフォールドを用いた場合にも、埋入部における骨再生は不完全で、骨髓内に PLGA 由来の残存物が混入したことが分かった。また、新生骨形成が確認できたのは、IDA-High を用いたスキャフォールドのみであった。PLGA 由来の残存物が骨髓中に流入したのは、PLGA マトリックスの気孔率が高過ぎて、アパタイト結晶を有効に保持できなかったためと考えられる。なお、Ca-EDTA 錯体系のスキャフォールドの気孔率は 92% で、長期間形状を保持できたと推定される。上述の通り、アパタイトは高結晶性のみ残存し、低結晶性アパタイトは溶解により残存しなかった。これにより、結晶子サイズで評価した結晶性の高低は、生体中でも *in vitro* 試験と同じ効果をもつことが明らかになった。一方、スキャフォールドとしての性能には、気孔率に依存するマトリックス強度が著しく影響し、細胞の足場となるべきアパタイトの分散位置安定性が骨再生に重要なことが確認された。

(3) (2)の結果から、アパタイトコンポジット化スキャフォールドには、アパタイトの存在

位置の適切性とその保持性、および形状が重要と考えられた。このため、材料表面上でのアパタイト粒子存在条件が骨芽細胞の仮足伸展性に与える影響を検討するために、新たに ASC 法を開発した。この方法は、二酸化炭素を飽和させた炭酸カルシウム水溶液にリン酸を添加した安定な水溶液をスプレー水溶液として用いる。適切な濃度のアパタイト形成成分を簡便にスプレーできる上、静電スプレー析出 (ESD) 法などの従来法では避けられない揮発性有機物 (VOC) が発生しないスプレー法を提案できた。

25 mL の水溶液を 70°C 程度に加熱した Ti 基板にスプレーして得た約 1 μm の厚さの膜は炭酸アパタイト (CA) で、よく密着していた。図 1 に形成した膜の表面 SEM 写真を示す。網目状構造の径は 10~15 μm だった。Ar

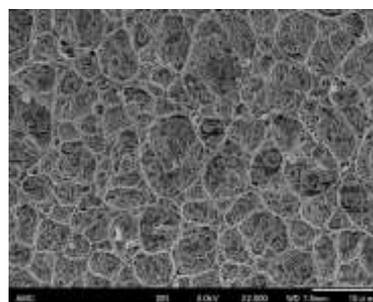


図 1 ASC 法により形成した膜の表面 SEM 写真

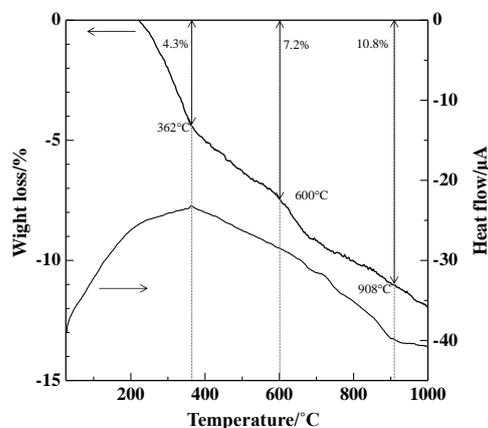


図 2 ASC 法による形成膜粉末の Ar 気流中での TG-DTA 曲線

気流中 600°C で熱処理した膜中のアパタイトの結晶子サイズは 14 nm で、(2)で用いた Asp-Low のアパタイトと同等であった。ASC 法で形成した熱処理前の膜の組成は、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{CO}_3) \cdot 2\text{CO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ で、格子中に二酸化炭素分子を含んでいた。組成は熱処理で変化し、Ar 気流中 600°C の熱処理で、 $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{CO}_3)(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2$ に変化することを TG-DTA 分析で確認した (図 2)。

ASC 法は、ノズルからミストを吐出させ、

CO₂の脱離や水の蒸発で濃縮された液が低温加熱した基板上に到達し、結晶化したアパタイト膜を与えた。このプロセスにより、形成膜は目視で平滑に見えるものの、表面は図1のような網目状構造を有したと考えられる。この構造体の網目状隆起は、材料表面に隆起したアパタイト粒子とみなすことができ、骨芽細胞の仮足が伸展する位置・形状モデルとして適切と考えられる。

そこで、骨芽細胞 MC3T3-E1 の挙動を ASC 法によるアパタイトコート膜と未コート膜の Ti 基板上で比較検討した。アパタイトコート膜は、2 種類の膜厚の異なるサンプルと、それらを Ar 気流中で 600°C、10 分間熱処理した計 4 種類とした。形成膜の膜厚は 0.1 と 1.2 μm で、網目状隆起部分の高さは各々約 0.29 および 0.84 μm だった。膜厚は、スプレーした液量に依存し、今回開発した ASC 法は、スプレーする溶液量を変えて容易に膜厚制御できた。HBSS 中での各アパタイト膜上への CP 析出量を調べた結果、熱処理膜の方が、熱処理しない膜よりも多く析出することが分かった。熱処理膜は内部の CO₂ 量が減少しており、膜の溶解性が未熱処理膜よりも低く、HBSS 中での CP 析出が膜溶解による減少よりも優位だったためと考えられる。なお、アパタイトに含まれる炭酸量が多いと、その溶解度が高くなることは一般的に知られており、今回の結果と整合している。

骨芽細胞のアパタイト膜表面上への初期付着量は、膜厚に依存せず、熱処理膜が細胞播種 1 時間後に Ti 基板上よりも優位に多かった。また、細胞播種 6 時間後には、膜厚と熱処理の有無に無関係な細胞付着量を示し、膜自身による阻害効果は無いことが確認できた。骨芽細胞が膜に付着するためには、細胞の仮足が固定される必要がある。FE-SEM による観察から、細胞の仮足が網目構造の隆起部を足場としていることが明確であった。一方、膜厚の薄い未熱処理膜では、隆起部を含む膜表面の溶解が観測され、細胞付着が熱処理膜ほど効果的でなかった理由と考えられる。

オステオカルシンの発現は、播種初期段階において、Ti 基板よりもアパタイト形成膜の方が優位な値を示し、形成したアパタイトコーティングの良好な細胞適合性が示された。また、オステオカルシンの発現量は、膜厚のより薄いアパタイト膜上で優位であった。上述したように、骨芽細胞の仮足は、アパタイト膜の網目状隆起部を足場として伸展していた。膜厚のより厚い膜上の隆起部は仮足が乗り越えるには高過ぎるために、付着した細胞の伸展が阻害され、オステオカルシンの発現が比較的減少したと考えられる。このように、ASC 法によるアパタイト膜は、骨芽細胞の挙動を調べるための位置・形状モデルとして有効なことが示唆された。

(4) 今回(1)で新たに調製した Ca-Asp-PO₄ 水溶液に熱時ゼラチンを加えたところ、透明ゲルが生じ、常温への冷却で均一に固定化できた。さらに、固定化ゲルの上層に塩基性アミノ酸で非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸である Arg の水溶液を静置すると、ゲル相と水溶液の界面から、ゲル内に向かって白色結晶が析出した。結晶が析出したゲルを凍結乾燥し、その気孔径を測定したところ、100 ~ 300 μm であった。乾燥したアパタイト/ゼラチンコンポジットを 850°C 空気中 30 分間熱処理し、析出した粉末の組成を調べた結果、HA/CDHA 混合物であることが確認できた。

このように、Ca-Asp-PO₄ 溶液を固定化したゼラチンゲルは、固液相間で Arg 水溶液と反応し、常温で自発的にアパタイトの結晶をゲル内部に析出した。操作は極めて容易で、錯体の安定度を考慮して開発した Ca-Asp-PO₄ 溶液の応用の有効性を示すことができた。凍結乾燥によって得られたコンポジットスキュフォールドは、細胞増殖に適切とされる孔サイズと同等で、非コラーゲンタンパク質構成アミノ酸とアパタイトを同時に含有していることから、骨再生材料として興味深い。すでに、動物実験に着手しており、新たな局面で研究を展開中である。

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 8 件)

- ① 望月千尋, 佐藤光史, 早川徹, アパタイト薄膜形成と粉体合成へのカルシウム錯体の応用, 無機リン化学, 査読無, 69 巻, 2010, 29-38
- ② Makoto Hirota, Tohru Hayakawa, Akihiro Ametani, Yoshinori Kuboki, Mitsunobu Sato, Iwai Tohnai, The Effect of Hydroxyapatite-Coated Titanium Fiber Web on Human Osteoblast Functional Activity, International Journal of Oral Maxillofacial Implants, 査読有 Vol. 26, 2011, 245-250
- ③ Liqin Zheng, Fei Yang, Hong Shen, Xuefeng Hu, Chihiro Mochizuki, Mitsunobu Sato, Shenguo Wang, Yanding Zhang, The effect of composition of calcium phosphate composite scaffolds on the formation of tooth tissue from human dental pulp stem cells, Biomaterials, 査読有 Vol. 32, 2011, 7053-7059
DOI : 10.1016
- ④ Yuka Monden, Makoto Hirota, Tohru Hayakawa, Mitsunobu Sato, Shogo Murata, Yuki Sato, Jiro Maegawa, and Iwai Tohnai, Thin Hydroxyapatite Coating on Porous Beta-Tricalcium Phosphate (β-TCP)

- Enhances Osteoblast Function Activity, Journal of Hard Tissue Biology, 査読有 Vol. 21, 2012, 9-16
- ⑤ Makoto Hirota, Tohru Hayakawa, Masao Yoshinari, Akihiro Ametani, Takaki Shima, Yuka Monden, Tomomichi Ozawa, Mitsunobu Sato, Chika Koyama, Naoto Tamai, Toshinori Iwai, Iwai Tohrai, Hydroxyapatite coating for titanium fibre mesh scaffold enhances osteoblast activity and bone tissue formation, International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 査読有 Vol. 41, 2012, 1304-1309
DOI : 10.1016
- ⑥ Tohru Hayakawa, Chihiro Mochizuki, Hiroki Hara, Tsuyoshi Amemiya, Satoshi Hirayama, Fei Yang, Hong Shen, Shenguo Wang, Yoshiki Hamada, Mitsunobu Sato, Cortical Bone Response Towards Porous Composites of PLGA and Apatite Prepared from Calcium Complexes, Journal of Hard Tissue Biology, 査読有 Vol. 21, 2012, 345-350
DOI : 10.2485
- ⑦ Chihiro Mochizuki, Hiroki Hara, Ichiro Takano, Tohru Hayakawa, Mitsunobu Sato, Application of carbonated apatite coating on a Ti substrate by aqueous spray method, Materials Science and Engineering C, 査読有 Vol. 33, 2013, 951-958
DOI : 10.1016
- ⑧ 望月千尋, 佐藤光史, 硬組織再生用スキャフォールドとアパタイト薄膜付与材料の形成と応用, 材料の科学と工学, 査読無 49 巻, 2012, 256-259
[学会発表] (計 6 件)
- ① 佐藤光史, アパタイトのこれから - 薄膜形成・粉体合成へのカルシウム錯体の応用 -, 歯科理工学会関東支部平成 22 年度夏期セミナー (招待講演), 2010 年 7 月 29 日, 鶴見大学
- ② Chihiro Mochizuki, Mitsunobu Sato, Synthesis of Apatites via a Ca-IDA Complex - Dependency of the Ca/P ratio on the Synthesis Conditions -, The 9th International Symposium on Advanced Technology, 2010 年 11 月 4 日, Kogakuin University
- ③ 望月千尋, 佐藤光史, アスパラギン酸の Ca 錯体を經由するアパタイトの低温合成と生成物の反応時間依存性, 日本化学会第 91 春季年会, 2011 年 3 月 28 日, 神奈川大学
- ④ Chihiro Mochizuki, Tohru Hayakawa, Shen-Guo Wang, Mitsunobu Sato, In vitro examination of apatite/PLGA composite including low crystallinity apatites prepared

from Ca complexes of IDA and Asp, 18th International SPACC-CSJ Symposium, 2011 年 8 月 5 日, Whistler, Canada

- ⑤ 佐藤光史, 硬組織再生用スキャフォールドとアパタイト薄膜付与材料の形成と応用, 材料科学会 第 4 回医用・生体材料分科会講演会 (招待講演), 2013 年 3 月 4 日, 工学院大学
- ⑥ Chihiro Mochizuki, Mitsunobu Sato, Behaviour of osteoblast-like cells toward the apatite coating films formed on Ti substrate by the aqueous spray solution method, The 11th International Symposium on Advanced Technology, 2012 年 10 月 30 日, Kogakuin University

[その他]

ホームページ等

<http://www.ns.kogakuin.ac.jp/~wwf1017>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 光史 (SATO MITSUNOBU)

工学院大学・基礎教養教育部門・教授

研究者番号 : 10154105

(4) 研究協力者

早川 徹 (HAYAKAWA TOHRU)

鶴見大学・歯学部・歯学科・教授

研究者番号 : 40172994