

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893175

研究課題名(和文) 完全連通構造を有する海綿骨形態の TCP フォームの創製

研究課題名(英文) Fabrication of be-ta TCP foam with fully interconnected porous structure.

研究代表者

二階堂 太郎(Nikaido, Taro)

九州大学・大学病院・その他

研究者番号：80713429

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：骨伝導性と骨置換性を併せ持つ β 型リン酸三カルシウム(TCP)人工骨置換材の骨置換速度の飛躍的増進を目的として、完全連通構造を有する海綿骨形態の TCP フォームを創製した。本研究では、相を安定化させる酸化マグネシウム(MgO)による 1500℃での焼結、及び、TCP フォームの相転移温度以下での熱処理による相転移、によって TCP フォーム骨補填材を創製した。得られたそれぞれの TCP フォームを家兎大腿骨欠損部に埋入したところ、骨伝導性と骨置換性を示し、当該 TCP フォームは新生骨に置換される骨置換材として有望であると示唆された。

研究成果の概要(英文)： TCP foam is thought to be an ideal bone replacement because it would be replaced to new bone and it has fully interconnected porous structure that allows tissue ingrowth and nourishment supply to bone cells. In this study, new method was proposed to fabricate TCP foam. First, TCP foam was fabricated by employing MgO as TCP stabilizer. 3 mol% or larger amount of Mg was the key to stabilize TCP phase when sintered at 1,500. Secondly, pure TCP foam was prepared based on phase transformation of sintered TCP foam by heat treatment below transition temperature (HT-TCP foam). The heat treatment at 800 to 1,000 resulted in complete phase transformation from TCP to TCP. It demonstrated that dissolution and replacement to newly formed bone occurred simultaneously in rabbit bone for both Mg-TCP foam and HT-TCP foam. In conclusion, the results of the present study demonstrated that TCP foams could be ideal bone replacements which can be replaced to new bone.

研究分野：生体材料学

キーワード：骨補填材

1. 研究開始当初の背景

骨欠損再生の第一選択は自家骨移植だが、健全部位への侵襲、採取可能な骨量の限界、骨採取部位への感染リスク等の不可避な問題が指摘されている。一方、 β 型リン酸三カルシウム (β TCP) は骨伝導性と骨置換材を併せ持つ人工骨置換材として臨床応用されている。 β TCP は基本的には破骨細胞による吸収と骨芽細胞による骨造成という骨リモデリングに調和して骨に置換されるため、迅速に骨置換されるためには海綿骨のように細胞が内部まで侵入できる完全連通多孔体であることが望まれる。

当研究室ではポリウレタンフォームが海綿骨と同様の完全連通多孔体であることに着目し、ポリウレタンフォームをテンプレートとして用い、ポリウレタンフォームの骨梁に水酸アパタイト (HAp) や α 型リン酸三カルシウム (α TCP) の粉末を付着させ、セラミックス粉末の焼結とポリウレタンフォームの焼却を同時に行うことによって海綿骨と同様に完全連通構造を示す水酸アパタイトフォームや α 型リン酸三カルシウムフォームを調製してきた。骨欠損部を水酸アパタイトフォームで再建すると、連通多孔体である水酸アパタイトフォームの内部まで骨が侵入する。これは水酸アパタイトが組織親和性と骨伝導性に優れることと、フォームが連通多孔体であることに起因すると考えられるが、水酸アパタイトは基本的には生体内で安定であり、破骨細胞によって吸収されないため、骨には置換されなかった。一方、 α 型リン酸三カルシウムフォームで骨欠損部を再建した場合、 α 型リン酸三カルシウムは生体内吸収が早すぎて、単に骨欠損部で吸収されるだけで、骨に置換される所見は得られなかった。

2. 研究の目的

骨伝導性と骨置換材を併せ持つ人工骨置換材である β TCP をフォームとして成形すればよいと考えたが、通常的手法では調製不可能であった。これは、1) フォーム作成ではセラミックス調製に必要な圧粉操作が不可能であり、 β TCP が安定な $1,180^{\circ}\text{C}$ 以下では焼結が不十分であることと、2) 焼結を進めさせるために高温焼成すると β TCP は相変態して α TCP フォームが調製される、ことが原因であった。そこで、1) β TCP を安定化させる Mg の添加と、2) 熱処理による α TCP フォームから TCP フォームへの相変換を行うことにより、 β TCP フォームの創製を行った。

3. 研究の方法および 4. 研究成果

1) 最初に、 β 相を安定化させる添加物を用いて焼成可能な $1,500^{\circ}\text{C}$ でも β 相を維持できるようにしてフォームの焼成を試みた。 β 相の安定化材としては酸化マグネシウム (MgO) を用いた。出発原料である炭酸カルシ

ウムおよび第二リン酸カルシウムに対し MgO を $(\text{Ca}+\text{Mg})/\text{P}$ 比が 1.5 となるように添加し、スラリーを調製した。このスラリーにポリウレタンフォームを浸漬し、 $1,500^{\circ}\text{C}$ で熱処理を行い、Mg 固溶 β TCP フォームを創製した。MgO の添加量にかかわらず、気孔率は 90% 以上で、三次元連通気孔構造を有した TCP フォームが得られた。得られたフォームの粉末 X 線回折 (XRD) の結果から、0 mol% 及び 1 mol% の MgO を添加した試料は α TCP の単一相、2 mol% の MgO を添加した試料は α TCP と β TCP の混合相、3 mol% 以上の MgO を添加した試料は β TCP の単一相が得られることがわかった (図 1)。さらに、XRD パターンに基づいて算出された格子定数 (a および c) は MgO の添加に伴い減少したことから、 β TCP 結晶構造中の Ca の位置を Mg が置換する、即ち Mg が固溶した β TCP が得られることがわかった。Mg 固溶 β TCP フォームは α TCP フォームに比べ線収縮率が大きくなっており、骨梁表面も平滑になっていたことから、MgO の添加により β 相の安定化だけでなく、圧縮強度の向上も期待されたが、 α TCP フォームとの有意差は認められなかった。

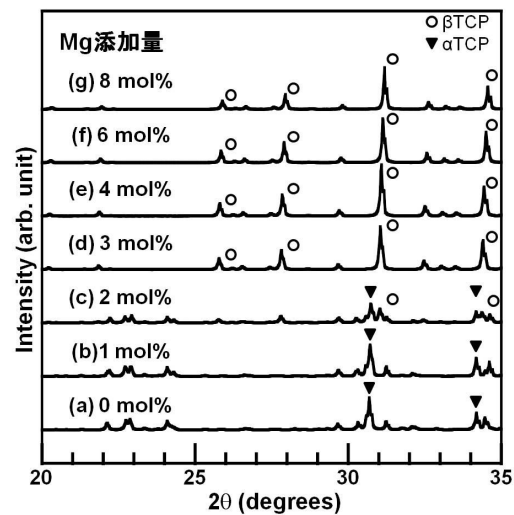


図 1. Mg 固溶 TCP フォームの XRD パターン

2) 次に $1,500^{\circ}\text{C}$ で焼成して得られた α TCP フォームを α - β 転移温度以下で熱処理することによって、 α 相から β 相への相転移を促し β TCP フォームが得られるかどうかについて検討した。まず、炭酸カルシウムと第二リン酸カルシウムを混合して調製したスラリーにポリウレタンフォームを浸漬し、 $1,500^{\circ}\text{C}$ で熱処理を行い、 α TCP フォームを調製した。この α TCP フォームを α - β 転移温度以下の種々の温度 (600°C 、 700°C 、 800°C 、 900°C 、 $1,000^{\circ}\text{C}$ 、 $1,100^{\circ}\text{C}$) で熱処理した。 α TCP フォームは熱処理した後に収縮などは観察されず、連通気孔構造を維持していた。XRD の結果から、 α TCP フォームを 800 ~ $1,000^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で処理をす

れば単相の β TCP フォームが得られることが明らかになった (図 2)。700°C では相転移に必要な拡散が生じにくく、1,100°C では相転移に必要なエネルギー差が十分でないために β TCP フォームが得られなかったと考察した。900°C で熱処理した場合が、最も早く組成変化したため、900°C 付近に α から β へ最も相転移しやすい温度があることがわかった。試料表面の走査型電子顕微鏡観察から、 β TCP フォームの骨梁表面は α TCP フォームのそれと比べ粗造であった。これは密度差の異なる α TCP から β TCP への組成変化が起因しているのではないかと考察した。この微細構造は機械的強さに影響し、800°C 及び 900°C で熱処理して得られた β TCP フォームの圧縮強さは、 α TCP フォームのそれと比べ明らかに小さくなった。一方、1,000°C で熱処理して得られた β TCP フォームの圧縮強さは、 α TCP フォームのそれと同程度の値であった。この理由はわからないが、いずれにせよ α TCP フォームを 1,000°C で熱処理することにより、 α TCP フォームとほぼ同程度の機械的強さの β TCP フォームが得られることがわかった。

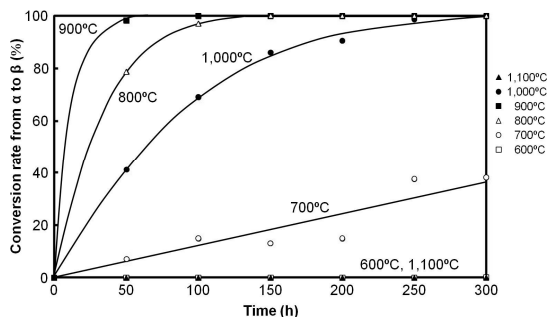


図 2. 各温度で熱処理した TCP フォームの組成変化率

最後に、家兎を用いた *in vivo* 試験によって、二つの調製法により得られた β TCP フォームの気孔構造への骨侵入や骨置換性の評価を行った。 α TCP フォーム及び HAp フォームを対照試料として用いた。17 週齢の家兎大腿骨に直径 7 mm の骨欠損を作製し、骨欠損部に円筒状のフォーム (直径 7 mm、高さ 10 mm) を埋入した。埋入 12 週後に α TCP フォームは、骨内で完全に溶解し、骨欠損が観察された。埋入 20 週後において、HAp フォームは全く吸収された様子はなく、気孔内への新生骨の侵入が確認されたが、1,000°C の熱処理で調製した β TCP フォームは完全に吸収され、骨に置換されている様子が観察された。一方、3 mol% MgO を添加して調製した β TCP フォームは、一部の β TCP フォームが吸収されず骨内に残存していた。3 mol% MgO を添加して調製した β TCP フォームの生体内吸収性が低下した理由は、TCP の結晶構造中に Mg が固溶することによって結晶構造が安定化し、化学的耐久性が上がることで、生体内吸収性が低下し

たためと考察した。また、本研究結果から、Mg を β TCP に固溶させることにより、 β TCP フォームの溶解度を調整できる可能性が示唆された。

以上の結果から、三次元連通気孔構造を有する β TCP フォーム骨補填材の創製が可能となり、当該 β TCP フォームは新生骨に置換される骨置換材として有望であると示唆された。

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 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

① 第 72 回日本口腔科学学会学術集会

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

二階堂 太郎 (Nikaido, Taro)

九州大学病院・学術研究員

研究者番号: 25893175

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号：