

平成 30 年 6 月 14 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：2016～2017

課題番号：16H07061

研究課題名(和文) 硫酸カルシウム連通多孔体からの炭酸アパタイト連通多孔体の創製

研究課題名(英文) Fabrication of Carbonate Apatite Foam from Calcium Sulfate foam

研究代表者

Tripathi Garima (Tripathi, Garima)

九州大学・歯学研究院・学術研究員

研究者番号：10784259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体親和性の高い炭酸アパタイト連通多孔体を、石膏多孔体から調製した。石膏顆粒を硬化反応を利用して結合させ、石膏連通多孔体を調製した。これを、炭酸化、リン酸化することにより、炭酸アパタイト連通多孔体とした。得られた炭酸アパタイト連通多孔体は、ウサギ骨欠損部に埋入し、動物実験により有用性を評価した。緻密体と比べて、連通多孔体は、内部に骨組織の侵入が観察された。また、骨置換速度も大きく向上した。このことから、炭酸アパタイト連通多孔体は、新規骨補填材として有用であることが分かった。

研究成果の概要(英文)：Carbonate apatite foam which has highly biocompatibility was formed from calcium sulfate foam through compositional conversion process. Calcium sulfate foam, a precursor, was fabricated by using setting reaction of calcium sulfate granules. Carbonate apatite foam was formed through carbonation and phosphorization. The bone defect formed in femur of rabbit was reconstructed by carbonate apatite foam for feasibility evaluation. Compare to dense carbonate apatite block, carbonate apatite foam indicated that tissue intruding was observed. In addition, the ration of bone replacement was greatly accelerated. Therefore, carbonate apatite is an attractive material for newly bone substitute.

研究分野：生体材料学

キーワード：炭酸アパタイト 連通多孔体 骨補填材 リン酸カルシウム 組成変換 溶解析出反応

1. 研究開始当初の背景

日本は、2030年に人口の3分の1以上が65歳を超える超高齢化社会を迎える。国家としての活力を維持するためには、QOL改善による健康寿命の維持が不可欠である。健康寿命の維持のためには、運動機能、咬合機能の維持による、身体機能の減衰の防止が重要な要素となる。年間350万人以上が罹患する歯周疾患による、歯槽骨の消滅に伴う歯の喪失により、咬合機能が減退すると、栄養が十分に取れなくなるだけでなく、誤嚥による肺炎、口腔由来の感染による全身状態の悪化によるQOLの悪化が懸念される。同様に、運動器が病気や怪我によって欠損すると、身体の活動性が低下し、特に高齢者の場合、寝たきりに移行しやすい。このため、運動器、咬合器の要である骨格器の維持が、社会の活気維持のためには不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、病気や怪我によって失われた骨欠損部を再建・再生するための骨補填材の創製を目的とする。生体骨の無機成分である炭酸アパタイトのブロック体は、骨欠損部に埋入すると、骨に置換されることが知られている。本研究では、より骨置換性を促進させるため、ブロック体に骨組織の侵入を促進させる、サブミリサイズの連通多孔構造を付与することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、大きく分けて材料科学的研究による炭酸アパタイト多孔体の調製と、これを実験動物に埋入し、実際の骨置換能を評価する2つのパートによる。

材料科学的研究においては、石膏連通多孔体から組成変換法にて炭酸アパタイト連通

多孔体を調製し、迅速に骨に置換される炭酸アパタイト連通多孔体を創生することを目的とする。

実験動物を用いた評価においては、ウサギ大腿骨頭にトレフィンバーを用いて作成した人工骨欠損部(6×3mm)に、調製した試料を埋入し、一定期間飼育後、過麻酔により安楽死させる。周囲組織ごと試料を一塊に取り出し、病理組織学的に解析を行い、有用性の評価を行った。

半水石膏粉末と蒸留水を混水比0.4にてゴムボール中で練和し、石膏泥とする。これを一定時間養生し、石膏の硬化反応を惹起させ、二水石膏硬化体を作成する。作成した二水石膏硬化体を乳鉢にて砕き、300-400μmの顆粒となるように篩い分けした。得られた顆粒を、ステンレス製の割り型(6×3mm)に詰めした後、130℃で5時間保持することで、二水石膏を一度半水石膏に形状を維持したまま変化させる。その後、37℃にて水蒸気を通じることで、再び二水石膏に組成変換させる。この半水石膏から、二水石膏への組成変換時に、顆粒がごくわずかに膨張し、顆粒表面から二水石膏の結晶が伸び、隣の顆粒から伸びてきた二水石膏結晶と絡み合うことで顆粒同士が結合する。結合した二水石膏硬化体を、割り型から外し、常温で完全に乾燥させる。

乾燥させた二水石膏硬化体を2Mの炭酸ナトリウム溶液に37℃で3日間浸漬し、形状を維持したまま炭酸カルシウム連通多孔体に組成変換させる。さらに、得られた炭酸カルシウム連通多孔体を80℃にて、1Mのリン酸水素二ナトリウム溶液に7日間浸漬することで、炭酸アパタイト連通多孔体を得

ることができた。得られた炭酸アパタイト多孔体は、100 - 300 μmの連通構造を持ち、細胞や組織の侵入に富むことが示唆される形状をしていた。また、気孔率は65 ± 7%、ダイアメトラル引張強さは2.2 ± 0.4 MPaであった。この機械的強度は、骨補填材として使用するのに、十分な強度であったため、次の動物を用いた評価を行った。

日本白色家兔(18週齢)の大腿骨頭部に、トレフィンバーを用いて6 × 3 mmの骨欠損を作成した。ここに、先に調製した炭酸アパタイト多孔体と、コントロールとして炭酸アパタイト緻密体を埋入した。2週、4週、12週経過後に過麻酔により安楽死させ、試料を周囲組織ごと一塊に取り出した。組織をホルマリン固定後、上昇系アルコールにて脱水し、パラフィン固定した。マイクロームによる薄切後、脱パラ、マッソンゴールドナー染色により、試料周囲の骨組織を緑色に、軟組織を赤に染め分け、骨組織の親和性について評価した。

連通多孔体、緻密体ともに、試料周囲のほぼすべての部分に骨の形成が見られた。また、連通多孔体においては、空孔内への骨の侵入が見られ、内部においても骨の形成が見られた。また、破骨細胞による試料の吸収を示すハウシッポ窩が随所に確認され、骨由来の細胞の盛んな代謝が確認された。連通多孔体は、緻密体より遥かに多くの骨が周囲に形成し、骨置換が起きている様子が観察された。この傾向は、埋入期間が長期化するほど顕著になり、12週経過時点においては、おおよそ60%以上の試料が骨に置換されていた。一方、緻密体では20%程度が骨に置換されるのみであった。

4. 研究成果

炭酸アパタイト連通多孔体の調製を、石膏硬化体を出発物質として行った。調製した炭酸アパタイト多孔体は、骨補填材としての使用に十分な機械的強度を持っており、また優れた骨置換性を示した。

現在、この成果に関する論文を執筆中である。

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 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 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：
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

Garima Tripathi (Garima Tripathi)
九州大学大学院歯学研究院・学術研究員
研究者番号：10784259

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

石川 邦夫 (Ishikawa Kunio)
九州大学大学院歯学研究院、教授
研究者番号：90202952

都留 寛治 (Tsuru Kanji)
福岡歯科大学生体材料工学分野、教授
研究者番号：50314654

林 幸吉郎 (Hayashi Koichiro)
九州大学大学院歯学研究院、准教授
研究者番号：80580886

土谷 享 (Tsuchiya Akira)
九州大学大学院歯学研究院、助教
研究者番号：90722710

杉浦 悠紀 (Sugiura Yuki)
産業技術総合研究所健康工学研究部門、研究員
研究者番号：70755040

Munar L. Melvin (Munar L. Melvin)
九州大学大学院歯学研究院・学術研究員
研究者番号：50432919