

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22970

研究課題名（和文）炭酸アパタイトハニカムの微細構造制御による骨誘導能付与と骨再建

研究課題名（英文）Endowing osteoinduction ability with honeycomb scaffolds

研究代表者

林 幸壹朗（Hayashi, Koichiro）

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：80580886

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：先天性骨欠損および大規模骨欠損の治療には、異所性骨形成能（骨誘導能）を有する材料が有用である。骨誘導のメカニズムは未だ明らかにされていないが、リマクロ気孔とマイクロ気孔を兼ね備えたリン酸カルシウム材料では骨誘導が生じやすいことが知られている。本研究では、一軸連通気孔を有し、マイクロポア含有率が高い炭酸アパタイトハニカムスキャフォールドを用いて骨誘導メカニズムを解明に取り組んだ。埋植2週目までにフィブリンの濃縮が起こり、3週目までにTRAP陽性・RAM11陽性細胞が出現し、コラーゲン・血管が形成した。4週目以降、オステオカルシン陽性細胞が増加し、12週目までに骨が形成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はこれまで未解明であった骨誘導のキーイベントを組織学的に解明した。この成果は高い骨誘導能を有する材料の開発、さらには先天性骨欠損および大規模骨欠損の治療に貢献するものである。また、本研究で開発したハニカムスキャフォールドは、骨誘導が生じにくいウサギにおいても骨誘導を引き起こした。この結果は、ハニカムスキャフォールドはこれまでは不可能であった大規模骨欠損の再建を可能にしうることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：Scaffolds capable of inducing ectopic osteogenesis (i.e., osteoinduction) have the potential to treat congenital and massive bone defects. However, the mechanisms underlying osteoinduction remain elusive, largely because of rapid tissue changes occurring early in the process. A model with decelerated osteoinduction is, therefore, needed. Here, we developed carbonate apatite honeycomb scaffolds capable of osteoinduction in rabbit muscle, which inherently exhibits minimal osteoinduction. The key events observed were: (1) fibrin accumulation in scaffolds at week 1; (2) appearance of TRAP- and RAM11-positive cells and formation of collagen fibers and blood vessels between weeks 2 and 3; (3) appearance of osteocalcin-positive cells and decrease in the number of TRAP-positive cells between weeks 3 and 4; (4) continuous proliferation of osteocalcin-positive cells at postoperative week 4 and formation of osteoid and mineralized tissues at weeks 8 and 12, respectively.

研究分野：生体材料学

キーワード：ハニカム スキャフォールド 骨誘導

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

異所性骨形成誘導能を有するスキャフォールドは、先天性骨欠損症や大規模骨欠損症の治療法として期待されている。しかし、骨誘導のメカニズムはまだ解明されていない。この機構の解明を妨げている障害の一つに、骨誘導の初期に起こる重要なイベントに関する知見がないことが挙げられる。このキーイベントの理解が難しいのは、初期に起こる組織の変化が急速かつ劇的で、観察する時間帯によって異なる事象が観察され、その結果、相反する結論が提唱されているためと考えられる。例えば、2015年まで、骨誘導における破骨細胞の重要性に関するコンセンサスは得られていなかった。あるグループは破骨細胞による足場の吸収によって局所的に上昇したカルシウム濃度や、破骨細胞が産生する成長因子が骨形成に重要であると主張している。一方で、別のグループは、破骨細胞は骨形成の前段階では一貫して観察されないことから、破骨細胞は骨形成を誘導しないと主張している。

骨誘導メカニズムを解明するためには確実に骨誘導を引き起こす材料が必要である。我々はこれまでに骨無機組成ハニカムスキャフォールドの作製に成功しており、この材料は従来の材料よりも骨形成能が極めて高いことを明らかにしている[1-14]。このハニカムスキャフォールドを用いることで骨誘導を引き起こすことができ可能性がある。

また、動物種により、骨誘導の発生のしやすさが変わるとの報告もある。小動物は大型動物に比べ骨誘導が起こりにくく、ウサギでは特に骨誘導が生じにくいと報告されている。つまり、骨誘導が生じにくいウサギを用いることで、骨誘導初期に起こる重要イベントを見落とさず、正確に理解することができる可能性がある。

### 2. 研究の目的

骨誘導メカニズムの解明に向けて、骨誘導を確実に引き起こすハニカムスキャフォールドを開発する。このハニカムスキャフォールドをウサギ筋肉内にインプラントした際に生じる細胞・組織応答を病理組織学的解析により明らかにする。

### 3. 研究の方法

硫酸カルシウムに水和物及びアクリルベースバインダーを混練し、押出成形によりハニカムグリーン体を作製した。得られたハニカムグリーン体を脱脂し、硫酸カルシウムハニカム材料を作製した。次に、炭酸ナトリウム水溶液に浸漬し、ハニカム材料の組成を硫酸カルシウムから炭酸カルシウムに変換した。最後に炭酸カルシウムハニカム材料をリン酸水素二ナトリウム水溶液に浸漬し、炭酸アパタイトに組成変換した。

ハニカムスキャフォールドをウサギ筋肉内に埋植した。埋植から1、2、3、4、8、12週後に材料を摘出し、材料内に形成された組織を組織学的に解析する。組織学的解析は、組織切片のヘマトキシリン-エオシン (HE)、酒石酸耐性酸性フォスファターゼ (TRAP)、オステオカルシン (OC)、抗ラビットマクロファージ抗体 (RAM11)、マッソントリクローム (MT)、ヴィラヌエバ・ゴールドナー (VG) 染色を行い、フィブリン、血管、破骨細胞、骨芽細胞、マクロファージ、コラーゲン、成熟骨、類骨等の変化を評価した。

### 4. 研究成果

骨誘導の発生ではスキャフォールドの組成よりも気孔構造の方が影響を与え、骨誘導能が高いスキャフォールドの気孔構造は、マクロ気孔径が  $108 \pm 1 \mu\text{m}$ 、ストラット厚さが  $127 \pm 3 \mu\text{m}$  であった (図1)。ストラット内には平均  $2.6 \mu\text{m}$  のマイクロ気孔が存在していた。マクロ気孔体積は  $0.23 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、マイクロ気孔体積は  $0.30 \text{ cm}^3/\text{g}$  であった。

生理活性条件 (pH 7.3) におけるカルシウムイオンリリースは、7日間で4%、14日間で7%であった。破骨細胞が産生する弱酸により作られる環境下 (pH 5.5) では、1日後23%のカルシウムが放出され、3日間で32%であった。

上記の特徴を有するハニカムスキャフォールドをウサギ筋肉内に埋植したところ、埋植後1週時点でフィブリンが蓄積しており、2週目ではフィブリンの濃縮が確認された。2週目から3週目の間に劇的に組織が変化しており、血管及びコラーゲンがマクロ気孔を通してスキャフォールドを貫くように形成し、多数の TRAP 陽性及び RAM11 陽性細胞が出現した (図2)。OC 陽

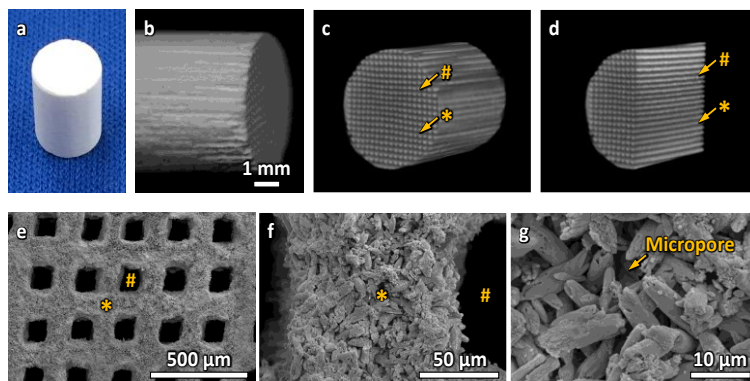


図1. ハニカムスキャフォールドの(a)写真、(b)実体顕微鏡画像、(c)μCT全体図、(d)μCT断面図、(e)SEM像、(f,g)SEM像の拡大図。#と\*はマクロ気孔とストラットを示す。

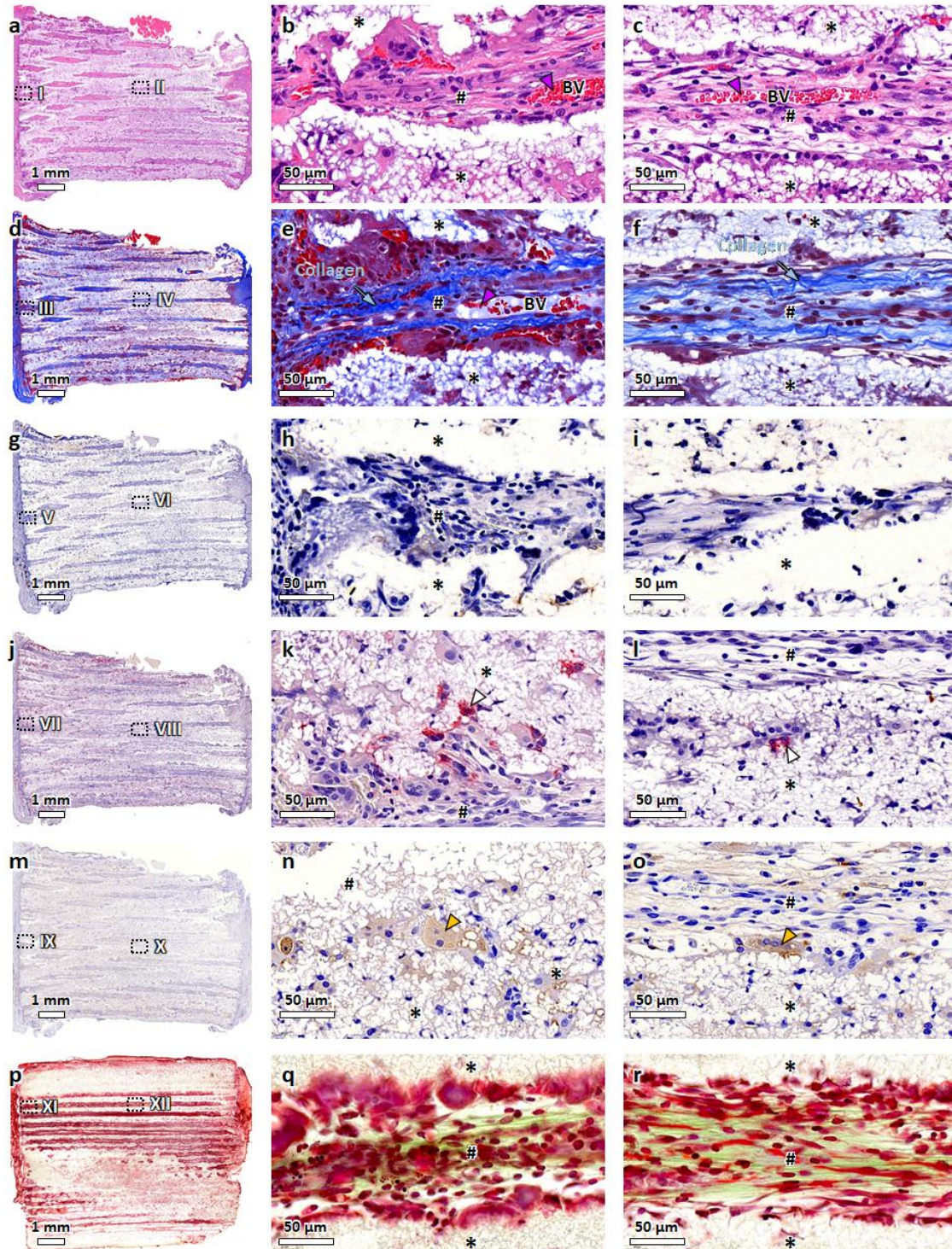


図 2. 3 週時点の組織学的所見：(A-C)HE, (D-F) MT-, (G-I) OC-, (J-L) TRAP-, (M-O) RAM11-, (P-R) VG 染色所見。B, E, H, K, N, Q はスキャフォールド端部領域の I, III, V, VII, IX, XI の拡大図。C, F, I, L, O, R は スキャフォールド中心部の領域 II, IV, VI, VIII, X, XII の拡大図。E と F の青色部分はコラーゲンファイバーを示す。H 及び I において、OC 陽性細胞（茶染色）を赤印で示す。K 及び L において、TRAP 陽性細胞（赤/紫染色）を白印で示す。N 及び O において、RAM11 陽性細胞（茶染色）を黄印で示す。\*と#はスキャフォールドのストラットとマクロ気孔を示す。BV は血管を示す。

性細胞は確認されなかった（図 2）。4 週時点でも血管は維持されており、3 週時点に比べてコラーゲン量が増加した。OC 陽性細胞が出現し、その一方で、TRAP 陽性及び RAM11 陽性細胞が有意に減少した。8 週目でも血管とコラーゲンは維持されており、4 週時点に比べて OC 陽性細胞が有意に増加し、一方で、TRAP 陽性及び RAM11 陽性細胞は有意に減少した。さらに 4 週目まででは見られなかった類骨が形成していた。8 週目から 12 週の間には血管、コラーゲン、OC 陽性細胞が増加したが、TRAP 陽性及び RAM11 陽性細胞数には変化がなかった。12 週時点で石灰化骨が確認された（図 3）。以上のすべての組織学的変化はスキャフォールドの端部の方が中心部よりも顕著にみられた。

組織学的解析から求めた TRAP 陽性細胞数/mm<sup>2</sup>、RAM11 陽性細胞数/mm<sup>2</sup>、OC 陽性細胞数/mm<sup>2</sup>、血

管径、コラーゲンファイバー面積割合、石灰化骨面積割合の経時変化を図4にまとめる。これらの結果は、埋植後2週目から4週目にかけて、1週間ごとに細胞・組織応答が劇的に変化することを明確に示している。

以上の知見はTRAP陽性及びRAM11陽性細胞がコラーゲン及び血管形成に重要な役割を果たし、この細胞によるスキヤフォールドの分解とともにカルシウムやリン酸イオンが放出され、間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化及び骨形成が導かれることを示唆している。本研究では、材料埋植後の初期に大きく変化する細胞・組織応答を明らかにし、骨誘導を導く重要な組織学的イベントを解明することができた。この知見は高い骨誘導を示す材料の開発に貢献するものであり、大規模骨欠損症の治療に役立つことが期待される。

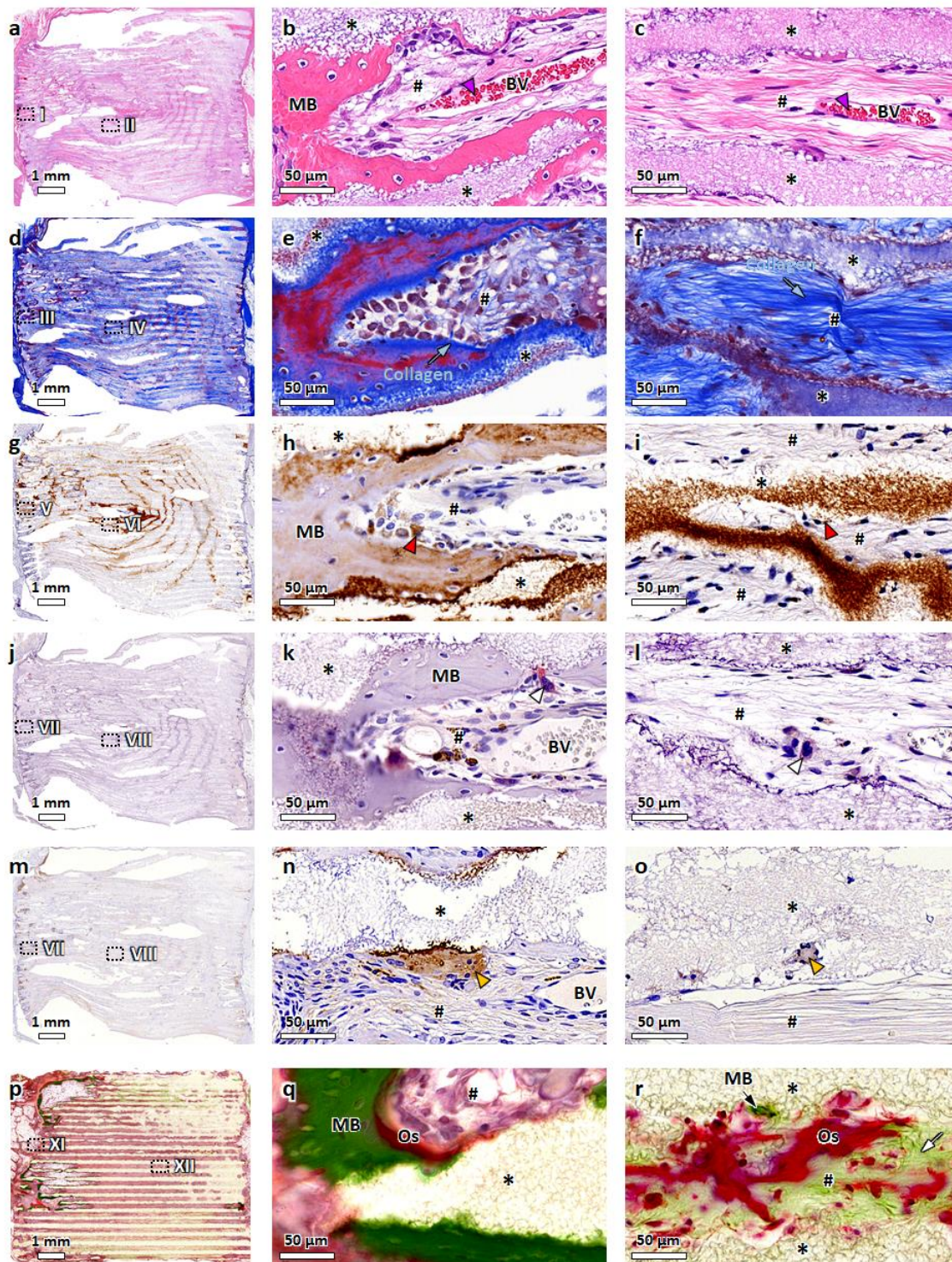


図3. 12週時点の組織学的所見：(A-C)HE, (D-F)MT-, (G-I)OC-, (J-L)TRAP-, (M-O)RAM11-, (P-R)VG染色所見。B, E, H, K, N, Qはスキヤフォールド端部領域のI, III, V, VII, IX, XIの拡大図。C, F, I, L, O, Rはスキヤフォールド中心部の領域II, IV, VI, VIII, X, XIIの拡大図。EとFの青色部分はコラーゲンファイバーを示す。H及びIにおいて、OC陽性細胞(茶染色)を赤印で示す。K及びLにおいて、TRAP陽性細胞(赤/紫染色)を白印で示す。N及びOにおいて、RAM11陽性細胞(茶染色)を黄印で示す。Q及びRにおいて、類骨(赤染色)をOs、石灰化骨(緑染色)をMBと示す。\*と#はスキヤフォールドのストラットとマクロ気孔を示す。BVは血管を示す。

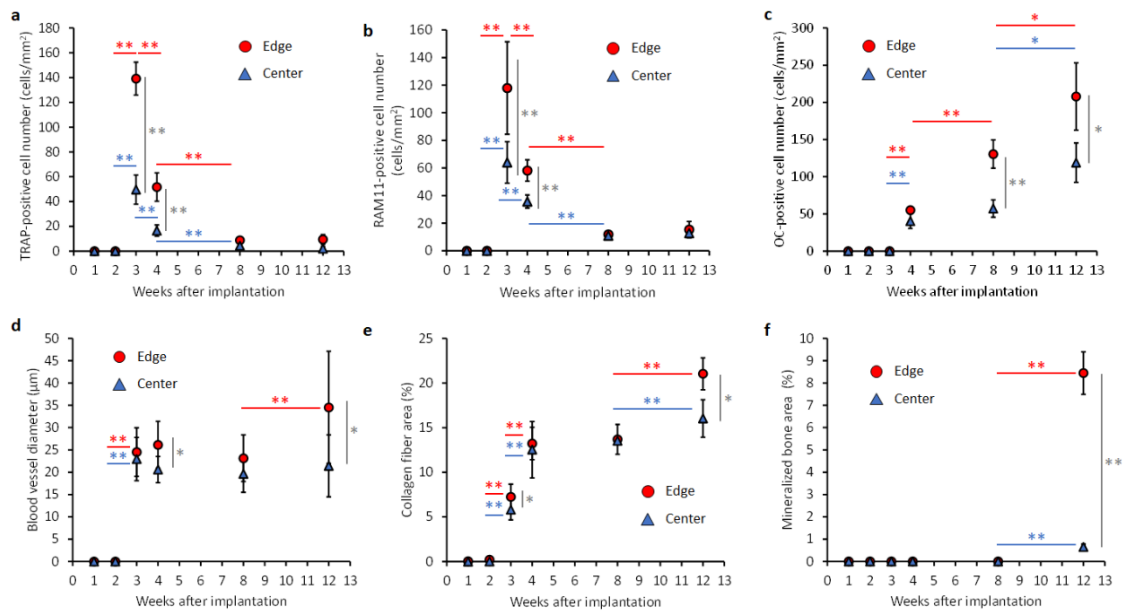


図4. 組織学的解析結果：(A)TRAP 陽性細胞数/mm<sup>2</sup>、(B)RAM11 陽性細胞数/mm<sup>2</sup>、(C)OC 陽性細胞数/mm<sup>2</sup>、(D)血管径、(E)コラーゲンファイバー面積割合、(F)石灰化骨面積割合。\**p* < 0.05 and \*\**p* < 0.01

#### <引用文献>

1. K. Hayashi et al., ACS Applied Materials & Interfaces, 14, 3762-3772 (2022).
2. K. Hayashi et al., Journal of Advanced Research, (2022). DOI: 10.1016/j.jare.2021.12.010.
3. K. Hayashi et al., Materials Today Bio, 14, 100247 (2022).
4. K. Hayashi et al., Materials & Design, 215, 110468 (2022).
5. K. Hayashi et al., Nano Select, 3, 60-77 (2022).
6. K. Hayashi et al., Materials Advances, 2, 7638-7649 (2021).
7. K. Hayashi et al., Materials & Design, 204, 109686 (2021).
8. K. Hayashi et al., ACS Applied Bio Materials, 4, 721-730 (2021).
9. K. Hayashi et al., Journal of Materials Chemistry B 8, 8536-8545 (2020).
10. K. Hayashi et al., Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications 111 110848 (2020).
11. K. Hayashi et al., ACS Applied Bio Materials 3, 1787-1795 (2020).
12. K. Hayashi et al., Advanced Biosystems, 1900140 (2019).
13. K. Hayashi et al., Materials Today Bio, 4, 100031 (2019).
14. K. Hayashi et al., Ceramics International, 45, 15429-15434 (2019).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 39件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Kato Nao, Kato Masaki, Ishikawa Kunio	4. 巻 204
2. 論文標題 Impacts of channel direction on bone tissue engineering in 3D-printed carbonate apatite scaffolds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials & Design	6. 最初と最後の頁 109686 ~ 109686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matdes.2021.109686	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sakemi Yuta, Hayashi Koichiro, Tsuchiya Akira, Nakashima Yasuharu, Ishikawa Kunio	4. 巻 109
2. 論文標題 Reconstruction of critical size segmental defects in rat femurs using carbonate apatite honeycomb scaffolds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 1613 ~ 1622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.37157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hayashi Koichiro, Ishikawa Kunio	4. 巻 4
2. 論文標題 Honeycomb Scaffolds Fabricated Using Extrusion Molding and the Sphere-Packing Theory for Bone Regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 721 ~ 730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.0c01279	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kim Hyungjin, Roth Daniel, Isoe Yasuhiro, Hayashi Koichiro, Mochizuki Chihiro, Kalkum Markus, Nakamura Michihiro	4. 巻 199
2. 論文標題 Protein corona components of polyethylene glycol-conjugated organosilica nanoparticles modulates macrophage uptake	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 111527 ~ 111527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2020.111527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Ishikawa Kunio	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of nanopores on the mechanical strength, osteoclastogenesis, and osteogenesis in honeycomb scaffolds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 8536 ~ 8545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0TB01498B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Michihiro, Hayashi Koichiro, Nakamura Junna, Mochizuki Chihiro, Murakami Takuya, Miki Hirokazu, Ozaki Shuji, Abe Masahiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Near-Infrared Fluorescent Thiol-Organosilica Nanoparticles That Are Functionalized with IR-820 and Their Applications for Long-Term Imaging of in Situ Labeled Cells and Depth-Dependent Tumor in Vivo Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry of Materials	6. 最初と最後の頁 7201 ~ 7214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemmater.0c01414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shi Rui, Hayashi Koichiro, Ishikawa Kunio	4. 巻 7
2. 論文標題 Rapid Osseointegration Bestowed by Carbonate Apatite Coating of Rough Titanium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Materials Interfaces	6. 最初と最後の頁 2000636 ~ 2000636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/admi.202000636	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Tokuda Atsuto, Nakamura Jin, Sugawara-Narutaki Ayae, Ohtsuki Chikara	4. 巻 13
2. 論文標題 Tearable and Fillable Composite Sponges Capable of Heat Generation and Drug Release in Response to Alternating Magnetic Field	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 3637 ~ 3637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13163637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Swe Thet Thet, Shariff Khairul Anuar, Mohamad Hasmaliza, Ishikawa Kunio, Hayashi Koichiro, Abu Bakar Mohamad Hafizi	4. 巻 46
2. 論文標題 Behavioural response of cells and bacteria on single and multiple doped Sr and Ag S53P4 sol-gel bioglass	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ceramics International	6. 最初と最後の頁 17881 ~ 17890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceramint.2020.04.094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Putri Tansza S., Hayashi Koichiro, Ishikawa Kunio	4. 巻 46
2. 論文標題 Fabrication of three-dimensional interconnected porous blocks composed of robust carbonate apatite frameworks	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ceramics International	6. 最初と最後の頁 20045 ~ 20049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceramint.2020.05.076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Munar Melvin L., Ishikawa Kunio	4. 巻 111
2. 論文標題 Effects of macropore size in carbonate apatite honeycomb scaffolds on bone regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C	6. 最初と最後の頁 110848 ~ 110848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2020.110848	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Kishida Ryo, Tsuchiya Akira, Ishikawa Kunio	4. 巻 3
2. 論文標題 Granular Honeycombs Composed of Carbonate Apatite, Hydroxyapatite, and $\alpha$ -Tricalcium Phosphate as Bone Graft Substitutes: Effects of Composition on Bone Formation and Maturation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 1787 ~ 1795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.0c00060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Koichiro Hayashi, Melvin L. Munar, Kunio Ishikawa	4. 巻 111
2. 論文標題 Effects of macropore size in carbonate apatite honeycomb scaffolds on bone regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C	6. 最初と最後の頁 110848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2020.110848	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tansza Setiana Putri, Koichiro Hayashi, Kunio Ishikawa	4. 巻 108
2. 論文標題 Bone regeneration using $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) block with interconnected pores made by setting reaction of $\beta$ -TCP granules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 625-632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36842	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rui Shi, Koichiro Hayashi, LT Bang, Kunio Ishikawa	4. 巻 34
2. 論文標題 Effects of surface roughening and calcite coating of titanium on cell growth and differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomaterials Applications	6. 最初と最後の頁 917-927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0885328219883765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koichiro Hayashi, Ryo Kishida, Akira Tsuchiya, Kunio Ishikawa	4. 巻 4
2. 論文標題 Honeycomb blocks composed of carbonate apatite, $\beta$ -tricalcium phosphate, and hydroxyapatite for bone regeneration: effects of composition on biological responses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials Today Bio	6. 最初と最後の頁 100031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtbio.2019.100031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 9.Yuta Sakemi, Koichiro Hayashi, Akira Tsuchiya, Yasuharu Nakashima, Kunio Ishikawa	4. 巻 12
2. 論文標題 Fabrication and Histological Evaluation of Porous Carbonate Apatite Block from Gypsum Block Containing Spherical Phenol Resin as a Porogen	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MATERIALS	6. 最初と最後の頁 3997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma12233997	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koichiro Hayashi, Ryo Kishida, Akira Tsuchiya, Kunio Ishikawa	4. 巻 3
2. 論文標題 Carbonate Apatite Micro-Honeycombed Blocks Generate Bone Marrow-Like Tissues as well as Bone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Biosystems	6. 最初と最後の頁 1900140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.201900140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shunki Kobayashi, Koichiro Hayashi, Wataru Sakamoto	4. 巻 58
2. 論文標題 Effects of Li2CO3 addition on the microstructural and electrical properties of lead-free piezoelectric (Ba,Ca)(Ti,Zr)0-3 ceramics sintered in air or a reducing atmosphere	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SLLC04
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab3a21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koichiro Hayashi, Melvin L. Munar, Kunio Ishikawa	4. 巻 45
2. 論文標題 Carbonate apatite granules with uniformly sized pores that arrange regularly and penetrate straight through granules in one direction for bone regeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ceramics International	6. 最初と最後の頁 15429-15434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceramint.2019.05.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 林幸彦朗	4. 巻 2
2. 論文標題 骨髄様組織を形成するハニカムスキャフォード	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO INDUSTRY	6. 最初と最後の頁 24-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kishida Ryo, Elsheikh Maab, Hayashi Koichiro, Tsuchiya Akira, Ishikawa Kunio	4. 巻 47
2. 論文標題 Fabrication of highly interconnected porous carbonate apatite blocks based on the setting reaction of calcium sulfate hemihydrate granules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ceramics International	6. 最初と最後の頁 19856 ~ 19863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceramint.2021.03.324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibahara Keigo, Hayashi Koichiro, Nakashima Yasuharu, Ishikawa Kunio	4. 巻 4
2. 論文標題 Honeycomb Scaffold-Guided Bone Reconstruction of Critical-Sized Defects in Rabbit Ulnar Shafts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 6821 ~ 6831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.1c00533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Cheng, Hayashi Koichiro, Ishikawa Kunio	4. 巻 47
2. 論文標題 Enhancement of bone to polylactic acid plate bonding by carbonate apatite coating	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ceramics International	6. 最初と最後の頁 28348 ~ 28356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceramint.2021.06.252	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Koichiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Honeycomb Scaffold: Effects of Microstructure on Bone Regeneration and Applications to Orthopedic and Dental Fields	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Society of Powder Technology, Japan	6. 最初と最後の頁 613 ~ 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4164/sptj.58.613	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Shimabukuro Masaya, Kishida Ryo, Tsuchiya Akira, Ishikawa Kunio	4. 巻 2
2. 論文標題 Honeycomb scaffolds capable of achieving barrier membrane-free guided bone regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials Advances	6. 最初と最後の頁 7638 ~ 7649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ma00698c	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Kunio, Hayashi Koichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Carbonate apatite artificial bone	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 683 ~ 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2021.1947120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Ishikawa Kunio	4. 巻 3
2. 論文標題 Honeycomb scaffolds capable of ectopic osteogenesis: Histological evaluation of osteoinduction mechanism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nano Select	6. 最初と最後の頁 60 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nano.202000283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimabukuro Masaya, Hayashi Koichiro, Kishida Ryo, Tsuchiya Akira, Ishikawa Kunio	4. 巻 48
2. 論文標題 Effects of carbonate ions in phosphate solution on the fabrication of carbonate apatite through a dissolution/precipitation reaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ceramics International	6. 最初と最後の頁 1032 ~ 1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceramint.2021.09.188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimabukuro Masaya, Hayashi Koichiro, Kishida Ryo, Tsuchiya Akira, Ishikawa Kunio	4. 巻 8
2. 論文標題 No-Observed-Effect Level of Silver Phosphate in Carbonate Apatite Artificial Bone on Initial Bone Regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 159 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsinfectdis.1c00480	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Shimabukuro Masaya, Ishikawa Kunio	4. 巻 14
2. 論文標題 Antibacterial Honeycomb Scaffolds for Achieving Infection Prevention and Bone Regeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 3762 ~ 3772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.1c20204	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Kunio, Freitas Pery, Kishida Ryo, Hayashi Koichiro, Tsuchiya Akira	4. 巻 48
2. 論文標題 Fabrication of vaterite blocks from a calcium hydroxide compact	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ceramics International	6. 最初と最後の頁 4153 ~ 4157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceramint.2021.10.206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Elsheikh Maab, Kishida Ryo, Hayashi Koichiro, Tsuchiya Akira, Shimabukuro Masaya, Ishikawa Kunio	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of pore interconnectivity on bone regeneration in carbonate apatite blocks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regenerative Biomaterials	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rb/rbac010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Freitas Pery, Kishida Ryo, Hayashi Koichiro, Tsuchiya Akira, Shimabukuro Masaya, Ishikawa Kunio	4. 巻 110
2. 論文標題 Fabrication and histological evaluation of porous carbonate apatite blocks using disodium hydrogen phosphate crystals as a porogen and phosphatization accelerator	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 1278 ~ 1290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.37374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Tsuchiya Akira, Shimabukuro Masaya, Ishikawa Kunio	4. 巻 215
2. 論文標題 Multiscale porous scaffolds constructed of carbonate apatite honeycomb granules for bone regeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials & Design	6. 最初と最後の頁 110468 ~ 110468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matdes.2022.110468	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimabukuro Masaya, Hayashi Koichiro, Kishida Ryo, Tsuchiya Akira, Ishikawa Kunio	4. 巻 -
2. 論文標題 Surface functionalization with copper endows carbonate apatite honeycomb scaffold with antibacterial, proangiogenic, and pro-osteogenic activities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomaterials Advances	6. 最初と最後の頁 212751 ~ 212751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioadv.2022.212751	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibahara Keigo, Hayashi Koichiro, Nakashima Yasuharu, Ishikawa Kunio	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of Channels and Micropores in Honeycomb Scaffolds on the Reconstruction of Segmental Bone Defects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fbioe.2022.825831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Yanagisawa Toshiki, Shimabukuro Masaya, Kishida Ryo, Ishikawa Kunio	4. 巻 14
2. 論文標題 Granular honeycomb scaffolds composed of carbonate apatite for simultaneous intra- and inter-granular osteogenesis and angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials Today Bio	6. 最初と最後の頁 100247 ~ 100247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtbio.2022.100247	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Koichiro, Shimabukuro Masaya, Kishida Ryo, Tsuchiya Akira, Ishikawa Kunio	4. 巻 -
2. 論文標題 Structurally optimized honeycomb scaffolds with outstanding ability for vertical bone augmentation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Advanced Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jare.2021.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件(うち招待講演 3件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Koichiro Hayashi
2. 発表標題 Impacts of Pore Architecture on Bone Regeneration in Honeycomb Scaffolds
3. 学会等名 KOB & OBT Research Center Joint International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 幸彦朗, 石川 邦夫
2. 発表標題 炭酸アパタイトハニカムスキャホールドの骨誘導能評価
3. 学会等名 第75回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 幸彦朗
2. 発表標題 ハニカムスキャフォールド：抗菌性、骨誘導、整形外科・歯科応用
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichiro Hayashi
2. 発表標題 Honeycomb scaffolds: vertical bone augmentation and antibacterial effects
3. 学会等名 Japanese Association for Dental Research（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林幸彦朗, 石川邦夫
2. 発表標題 ハニカムスキャフォールドの微構造が垂直的骨造成に与える影響（トピックス講演）
3. 学会等名 セラミックス協会第34回秋期シンポジウム
4. 発表年 2021年



〔図書〕 計0件

〔出願〕 計7件

産業財産権の名称 医用八ニカム構造体およびその製造方法、医用組織再建袋、成型型	発明者 石川 邦夫、林 幸彦 朗、土谷 享、岸田 良、中島 康晴	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/008783	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 医用八ニカム構造体およびその製造方法、医用組織再建袋、成型型	発明者 石川 邦夫、林 幸彦 朗、土谷 享、岸田 良、中島 康晴	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-034784	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 炭酸アパタイト被覆材料およびその製造方法	発明者 石川 邦夫、林 幸彦 朗、土谷 享、岸田 良、中島 康晴	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-56520	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 医用八ニカム構造体、成型型、および製造方法	発明者 石川 邦夫、林 幸彦 朗、土谷 享、岸田 良、中島 康晴	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020- 38167	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 炭酸アパタイト被覆材料およびその製造方法	発明者 石川 邦夫、林 幸彦 朗、土谷 享、岸田 良、中島 康晴	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020- 063503	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 医用リン酸カルシウム及びその製造方法	発明者 林幸彦朗， 島袋将 弥， 石川邦夫	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-016535	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 医用組織再建材料及びその製造方法	発明者 林幸彦朗， 島袋将 弥， 石川邦夫	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-129380	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

Research map  
[https://researchmap.jp/hayashi\\_](https://researchmap.jp/hayashi_)

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------