

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5月2日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22659358

研究課題名（和文） 多孔性リン酸カルシウムセメントへのアプローチ

研究課題名（英文） Approach for porous calcium phosphate cement

研究代表者

教授 石川邦夫 (ISHIKAWA KUNIO)

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：90202952

研究成果の概要（和文）：

骨欠損部でリン酸カルシウム多孔体を形成する多孔性リン酸カルシウムセメント調製の可否を検討した。多孔体形成のためにセメントの粉末部を顆粒とし、溶解性が比較的大きい α 型リン酸三カルシウム球を調製した。（知的財産部分は後日開示）
リン酸カルシウム多孔体が形成されることがわかった。

研究成果の概要（英文）：

Feasibility was evaluated wheatear or not porous calcium phosphate cement that forms porous calcium phosphate at the bone defect can be fabricated. For the fibrillation of pores, α -tricalcium phosphate granular spheres were employed as the power phase of the cement. Following will be disclosed after patent filing.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	0	1,400,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	450,000	3,350,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：アパタイト、セメント、リン酸水素カルシウム、多孔体

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会の到来に伴い、骨再建術が急増している。骨再建術における第一選択は自家骨移植であるが、自家骨採取に伴う健全部位への侵襲、採取可能な骨量や形態の制限などの重篤な問題が指摘されている。一方でアパタイトに代表されるリン酸カルシウムは優れた組織親和性と骨伝導性を示

すことから人工骨補填材として着目されている。これまでは顆粒状あるいはブロック状の人工骨補填材が臨床応用されていた。

ブロック状人工骨補填材は機械的強さに優れるものの骨欠損形態にあわせて術場で形態形成する必要があり、高度に骨欠損形態に合わせた形態形成は不可能である。

一方、顆粒状の人工骨補填材は骨欠損部に充填できるが、骨欠損部への固定が困難

であり、骨欠損部から顆粒状人工骨補填材が脱離することが問題である。

1976年に自己硬化性を示し硬化後の組成がアパタイトになるアパタイトセメントが門間によって報告され、1985年にはBrownとChowによって別組成のアパタイトセメントが報告された。アパタイトセメントはペーストを骨欠損内部に充填すると骨欠損内部で硬化し、硬化体がアパタイトとなるため、優れた組織親和性と骨伝導性を示す。また、骨欠損部を緊密に充填できることやシリンジで注入できるため侵襲を最低限に抑えることができるなどの優れた特徴がある。

骨には力学的機能以外にも血液形成など生物学的機能もあり、アパタイトセメント内部に骨が侵入することが望ましい。そのため、アパタイトセメントの多孔体化が精力的に研究されている。アパタイトセメントのペーストにマンニトールなどの生体吸収性高分子を導入したり、乳酸グリコール酸共重合体繊維を導入したりして、生体内で溶解させ、気孔を形成させる手法と炭酸ガスを発生させて気孔を形成させる手法が主流である。気孔形成剤を導入する手法に関しては生体内での気孔形成剤の溶解が遅く、実用化に至っていない。一方、気泡を発生させる手法に関しては実用化されているが、気孔形成の制御が困難であるという問題が指摘されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は新しい概念で気孔を形成する多孔性リン酸カルシウムセメント創製の可能性を検討することである。

連通性を高度に制御するために球状リン酸カルシウムを形成し、当該球状リン酸カルシウムを硬化させて最密充填の原理で連通気孔を形成させる。

3. 研究の方法

3-1 球状 α 型リン酸三カルシウムの調製

リン酸カルシウムとしては反応性の高い α 型リン酸三カルシウムとした。また、最密充填させるために球状形態とすることとした。

4-1-1 パン造粒法による球状 α 型リン酸三カルシウムの調製

パン造粒法による検討は回転速度、水溶液の噴霧状況、水溶液への増粘剤の濃度等を変動因子として検討した。

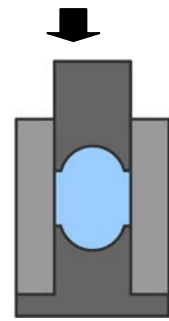
パン造粒法



4-1-2 金型法による球状 α 型リン酸三カルシウムの調製

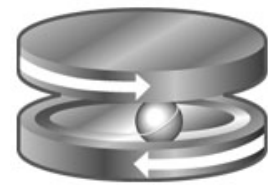
セラミックス球の製造に用いられている金型法での検討を行う。添加す粉末量および負荷する力を変動因子とし、球状 α 型リン酸三カルシウムの製造条件を最適化する。

金型法



4-1-3 研磨法による球状 α 型リン酸三カルシウムの調製

α 型リン酸三カルシウムを仮焼する。仮焼した円柱場 α 型リン酸三カルシウムブロックを研磨紙の間に挟み、回転させることによって球形化する検討をおこなう。



研磨法

4-2 練和液の調製

得られた α 型リン酸三カルシウム球を硬化させるための練和液を調製する。

練和液に関しては知的財産申請の後に開示。

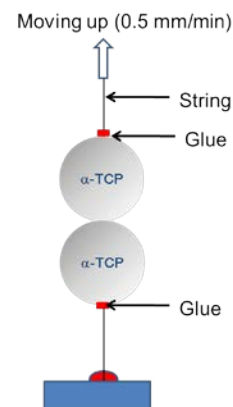
4-3 硬化反応

α 型リン酸三カルシウム顆粒と練和液を混合後、直径6mm、高さ6mmの分割金型に添加し、37°C相対湿度100%の恒温槽で保管した。硬化が確認された場合には粉末X線回折、薄膜X線回折によって分析を行った。また、走査型電子顕微鏡および μ CTにて観察した。さらに硬化体をレジン包埋し、活断面を元素線分析した。

4-4 機械的性質の測定

顆粒間の結合強さは引っ張り力を測定して評価した。

右図のように α 型リン酸三カルシウム球を反応させ両者を結合させた後に、 α 型リン酸三カルシウム球を接着剤でひもに固定し、万能試験機で引っ張り強さを測定した。



4. 研究成果

4-1 球状α型リン酸三カルシウムの調製

4-1-1 パン造粒法による球状α型リン酸三カルシウムの調製

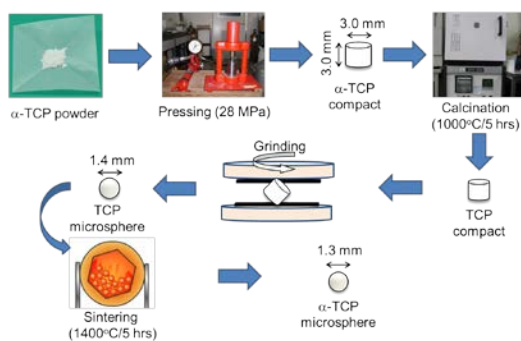
パン造粒法によって球状α型リン酸三カルシウム凝集体は調製できることがわかった。増粘剤の添加が有用であるが、形成されたリン酸三カルシウムの球形度は必ずしも満足できるものではなく、また、パン造粒法は職人的要素があり、再現性の問題があることがわかった。萌芽的研究において製法をさらに検討する必要性は低いと判断し、パン造粒法による球状α型リン酸三カルシウムの調製は中断した。

4-1-2 金型法による球状α型リン酸三カルシウムの調製

直径1mmの金型を調製し、押し棒を凹半球状に加工した。しかしながら、導入するリン酸三カルシウム量の最適化が困難であり、すぐに押し棒が壊れてしまうため金型法による球状α型リン酸三カルシウムの調製は球径が小さい場合は困難であると判断した。

4-1-3 研磨法による球状α型リン酸三カルシウムの調製

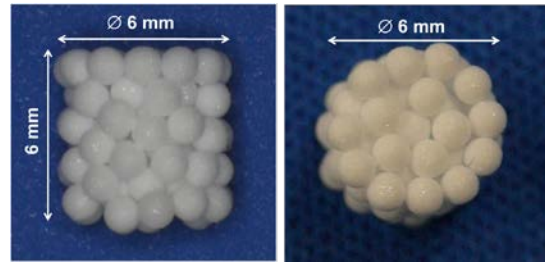
α型リン酸三カルシウム粉末を28MPaで圧粉し、1000度で5時間仮焼することによって円柱状リン酸三カルシウムブロックが調製できることがわかった。当該ブロックを研磨紙の間にはさみ研磨すると直径1.4mmの球状α型リン酸三カルシウムが得られた。1400度で5時間焼成すると直径1.3mmのα型リン酸三カルシウムが得られることがわかった。作成方法を図に示す。



4-2 硬化反応

α型リン酸三カルシウム球を練和液で練和すると10分以内に硬化することがわかった。得られた硬化体の図を示す。

図のようにα型リン酸三カルシウム球が硬化して連通対抗体が形成されていることがわかった。



硬化体の気孔率は $49.7 \pm 2.5\%$ であった。

4-4 結合強さ

α型リン酸三カルシウム球間の結合強さを表にまとめる。約10分で最終の結合強さに達しており、反応が極めて迅速に起こることがわかった。

α型リン酸三カルシウム球間の結合強さ	
反応時間 (分)	結合強さ (mN)
0	0
1	測定不能
5	3.9 ± 1.2
10	6.3 ± 1.4
20	6.4 ± 1.3

以上の結果から多孔体形成リン酸カルシウムセメントを創製できる可能性が極めて高いことがわかった。

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 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)

出願準備中

○取得状況 (計 0件)

[その他]
ホームページ等
<http://rikou5.dent.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川邦夫 (KUNIO ISHIKAWA)
九州大学・歯学研究院・教授
研究者番号：90202952

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

宮本洋二 (MIYAMOTO YOUJI)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・
教授
研究者番号：20200214