

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19911

研究課題名（和文）革新的ジルコニア人工骨の開発

研究課題名（英文）Development of innovative zirconia artificial bones

研究代表者

横井 太史（Yokoi, Taishi）

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授

研究者番号：00706781

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：ジルコニアは機械的性質に優れているものの骨結合性を持たないことから人工骨として利用することができない。一方、リン酸カルシウムは機械的性質はジルコニアに劣るものの、骨結合性を有することから人工骨として臨床応用されている。そこで本研究ではジルコニアとリン酸カルシウムの両者の長所を掛け合わせた革新的なジルコニア系人工骨の開発を目指した。カルボン酸含有リン酸八カルシウムから作製した粉末をジルコニアに混合し、これを焼結して作製した材料は、き裂の進展を強く阻害することが分かった。加えて、強度も従来のリン酸カルシウムの3倍以上の値を有することを実証し、次世代人工骨の設計指針を確立することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた材料は、次世代の人工骨として利用できるだけでなく、人工歯根としても利用できる可能性がある。これらの材料は健康寿命の延伸とWell-beingを支える医療用材料であり、超高齢社会を迎えた日本において大きな意味を持つ材料であると言える。

加えて、本研究で得られた材料中におけるき裂進展抑制のメカニズムは、他のセラミックスにも応用できると期待され、セラミックスの弱点であった脆性を根本的に解決する材料設計として広く活用されることが強く期待される。

研究成果の概要（英文）：Although zirconia has excellent mechanical properties, it cannot be used as an artificial bone because it does not have bone-binding properties. On the other hand, calcium phosphates have inferior mechanical properties to zirconia, but have bone-binding properties and are therefore used clinically as an artificial bone.

In this study, we aimed to develop an innovative zirconia-based artificial bone that combines the advantages of both zirconia and calcium phosphates. The material made by mixing powder made from carboxylate-containing octacalcium phosphate with zirconia and sintering the mixture was found to strongly inhibit the propagation of cracks. In addition, it was demonstrated that the material has strength three times that of conventional calcium phosphate, and the design guidelines for next-generation artificial bones were successfully established.

研究分野：生体材料学

キーワード：人工骨 ジルコニア 靱性

1. 研究開始当初の背景

医療技術の進歩と生活環境の向上により、「人生 100 年時代」を迎えようとしている。長い人生を高い生活の質を維持しながら元気に生きるための医療を材料技術の側面から支えることは、国民全体の幸福に繋がるため社会的意義が大きい。骨欠損治療や歯欠損治療にはそれぞれリン酸カルシウムやジルコニアといったセラミックスが用いられている。これらは強度、耐摩耗性、生物学的親和性に優れるものの、機械強度的な信頼性に劣るため適用部位に限界がある。この課題に対して芳香族カルボン酸をインターカレートした層状リン酸カルシウムを前駆体として作製した熱分解カーボン含有リン酸カルシウム焼結体が釘を打っても破壊しないほどの驚異的な損傷許容性を発現することを見出した(図 1)。これは、前駆体由来の熱分解カーボンとリン酸カルシウムから成る層状ドメインがき裂の直進を阻害するためである。ただし、得られた材料の曲げ強度は 11 MPa 程度であり、骨修復材料としては不十分であった。つまり、材料の高強度化が課題であった。



図 1. 優れた損傷許容性を有する熱分解カーボンとリン酸カルシウムの複合体。

2. 研究の目的

リン酸カルシウム系材料はジルコニアに比べて強度に劣るものの硬組織適合性には優れている。一方、ジルコニアは強度に優れるものの硬組織適合性はリン酸カルシウムには劣る。そこで本研究では、前記の熱分解カーボン含有リン酸カルシウム粉末をイットリア安定化ジルコニアに添加することで、両者の長所を合わせ持った損傷許容性向上と生体組織親和性を向上させた新規ジルコニア系人工骨の開発を試みた。

3. 研究の方法

(1) 熱分解カーボン含有リン酸カルシウムの合成

25 mmol のイソフタル酸を 100 mL の超純水に溶解し、pH を 5.5 に調節した。イソフタル酸水溶液に 5.0 mmol のリン酸を添加し、次いで 8.0 mmol の炭酸カルシウムを添加した。60°C において 3 時間攪拌しながら反応させた。その後、塩酸を用いて pH を 5.0 まで低下させて余剰の炭酸カルシウムを溶解した。さらに 30 分攪拌後、粉末を吸引ろ過で回収し、超純水とエタノールで洗浄後に乾燥させた。合成したイソフタル酸含有リン酸カルシウムを窒素雰囲気中で 1000°C で 24 時間熱分解して熱分解カーボン含有リン酸カルシウムを得た。

(2) 焼結体の作製

熱分解カーボン含有リン酸カルシウムとイットリア安定化ジルコニアを重量比 10:90 で混合した。混合粉末を放電プラズマ焼結法にて焼結した。また、比較試料としてイットリア安定化ジルコニアおよびアパタイトの焼結体を同様に作製した。(※熱分解カーボン含有リン酸カルシウムのみの焼結体の作製も試みたが、焼結後の材料に割れが生じたことから熱分解カーボン含有リン酸カルシウムのみの焼結体の作製は困難であると判断した。)

(3) キャラクターゼーション

試料の結晶相を X 線回折分析(XRD)にて評価した。また試料の微細構造を走査電子顕微鏡(SEM)で調べ、元素の分布を SEM 付属エネルギー分散型 X 線分析装置(EDX)で調べた。さらに、曲げ強度を 3 点曲げ試験で評価し、試料の硬さをビッカース硬さ試験で評価した。加えて、試料の細胞毒性を骨芽細胞様細胞(MC3T3-E1 細胞)を用いて評価した。

4. 研究成果

(1) 主要な研究成果

得られた焼結体の結晶相を X 線回折で調べたところ、正方晶ジルコニアとヒドロキシアパタイトに帰属される回折線が検出された。

得られた焼結体の微細構造を図 2 に示す。同焼結体は熱分解カーボン含有リン酸カルシウムがジルコニアを取り囲んだ特異な構造を有することが分かった。粒界部分の拡大写真を図 3 に示す。ジルコニア粒子間の粒界において熱分解カーボン含有リン酸カルシウムが配向構造を形成していることが分かった。この特異な構造は焼結時に加圧していることによって、ジルコニア球状粒子間において板状の熱分解カーボン含有リン酸カルシウムが配列したために形成されたと考えられる。

圧子圧入(IF)法により同焼結体の破壊靱性の測定を試みたところ、粒界層(熱分解カーボン含有リン酸カルシウム)においてき裂の偏向が生じて劈開が生じた(図 4)。これによって同焼結体にほとんどき裂が進展しないことが明らかとなった。

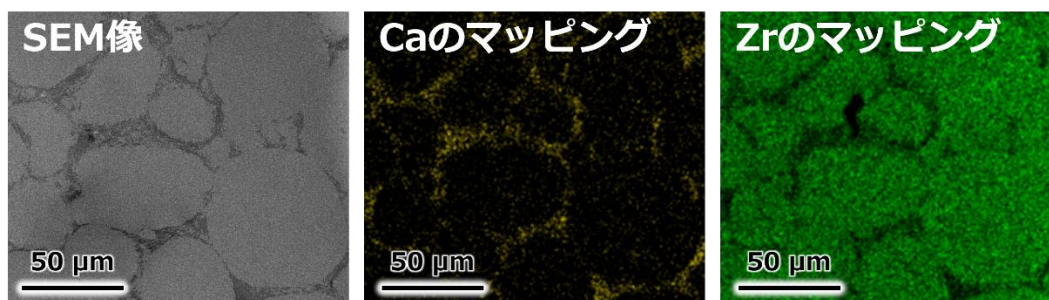


図 2. 試料の SEM 写真.

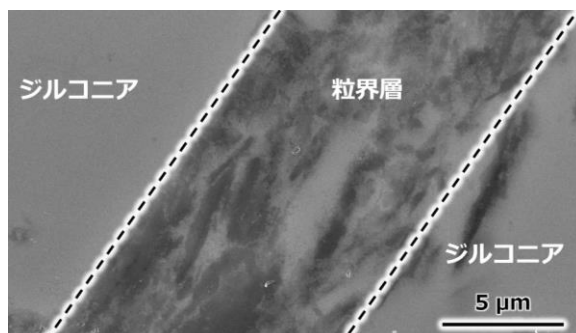


図 3. 試料の SEM 写真.

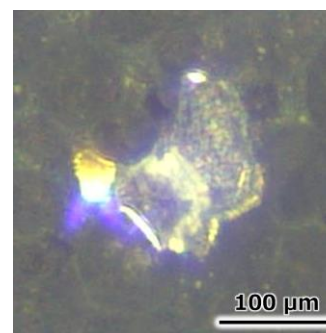


図 4. ビッカース圧痕周囲の写真.

曲げ試験で強度を測定した結果、同焼結体の曲げ強度は 360 MPa であり、従来の骨修復材料（ヒドロキシアパタイト焼結体、曲げ強度：100 MPa）よりも著しく高強度な材料を得られたことが分かった。しかしながら、ジルコニアの曲げ強度は 2000 MPa であったため、熱分解カーボン含有リン酸カルシウムを添加することによって強度が低下することが分かった。これは、熱分解カーボン含有リン酸カルシウムが本質的にジルコニアに比べて低強度な材料であったことに加え、熱分解カーボンを含んでおり、焼結性が低いことが原因であると考えられる。

また、MC3T3-E1 細胞を用いて細胞毒性を調べたところ、ジルコニアと比較して、本研究で開発した材料上における細胞数は培養 3 日目までは差が見られなかったものの、5 日目および 7 日目において優位な細胞増殖が観察された。このことから、本研究で開発した材料には顕著な毒性は無いことが分かった。

以上の結果から、リン酸カルシウムとジルコニアの長所を合わせ持った損傷許容性と生体組織親和性に優れた新規ジルコニア系人工骨の設計指針を確立することができた。

(2) 国内外における位置づけとインパクト

本研究で得られた材料は現在のセラミックス製人工骨の割れや人工歯根の破折の課題を解決する強力な材料設計指針を与えるものである。近年のセラミックス製生体材料の研究では、材料の生物学的特性に着目した研究が大半を占めており、臨床上、大きな問題となっているセラミックス製生体材料の破損の問題の解決にアプローチしている研究は少数であるのが現状である。これはセラミックスの脆性の克服が極めて困難なためである。本研究はその困難に立ち向かい、有力な材料設計指針を見出した点において、現在のセラミックス製生体材料の研究・開発の流れに一石を投じる研究になったと言える。

(3) 今後の展望

本研究によって優れた強度とき裂偏向機能を持った新規ジルコニア系材料の開発に成功した。また *in vitro* 試験ではこの材料には細胞毒性は確認されなかった。今後の研究においては、材料組成を変えながら高強度化・高靱性化する条件を詳細に検討するとともに、動物実験によって骨結合性の実証を行い、当該材料の臨床応用に向けて研究・開発を進めていきたいと考えている。また、本研究の成果を臨床を行っている研究者とディスカッションし、材料設計をブラッシュアップすることによって、真に患者と医師の役に立つ材料開発を行っていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yokoi Taishi, Watanabe Masahiro, Goto Tomoyo, Meng Sikun, Sekino Tohru, Shimabukuro Masaya, Kawashita Masakazu	4. 巻 16
2. 論文標題 Synthesis of Octacalcium Phosphate Containing Glutarate Ions with a High Incorporation Fraction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 64 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma16010064	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 Yokoi Taishi, Watanabe Masahiro, Wang Yuejun, Goto Tomoyo, Sekino Tohru, Shimabukuro Masaya, Kawashita Masakazu	4. 巻 131
2. 論文標題 Synthesis and fluorescence properties of octacalcium phosphate with incorporated pyridinedicarboxylate ions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Ceramic Society of Japan	6. 最初と最後の頁 701 ~ 707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2109/jcersj2.23027	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 Kuroyama Karen, Fujikawa Ryuichi, Goto Tomoyo, Sekino Tohru, Nakamura Fumiya, Kimura-Suda Hiromi, Chen Peng, Kanetaka Hiroyasu, Hasegawa Tomoka, Yoshida Kaname, Murata Masaru, Nakata Hidemi, Shimabukuro Masaya, Kawashita Masakazu, Yoda Tetsuya, Yokoi Taishi	4. 巻 24
2. 論文標題 Development of bioinspired damage-tolerant calcium phosphate bulk materials	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 2261836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2023.2261836	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 Yokoi Taishi, Watanabe Masahiro, Nakamura Fumiya, Kimura-Suda Hiromi, Shimabukuro Masaya, Kawashita Masakazu	4. 巻 52
2. 論文標題 Formation of octacalcium phosphate with incorporated dicarboxylate ions containing disulfide bonds	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dalton Transactions	6. 最初と最後の頁 16586 ~ 16590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d3dt02462h	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 複合体、骨修復材料、医療機器、複合体の製造方法及び骨欠損部の修復方法	発明者 横井太史, 藤川竜一, 川下将一, 後藤知代, 関野徹	権利者 東京医科歯科大学、大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-141722	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 リン酸カルシウム - 炭素原子 - 酸化ジルコニウム複合体, 修復材料, 医療機器, リン酸カルシウム - 炭素原子 - 酸化ジルコニウム複合体の製造方法	発明者 横井太史, 川下将一, 陳鵬, 金高弘 恭, 後藤知代, 関野	権利者 東京医科歯科大学、大阪大学、 東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2024-050521	出願年 2024年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
研究分担者	川下 将一 (Kawashita Masakazu) (70314234)	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授 (12602)	
研究分担者	陳 鵬 (Chen Peng) (70708388)	東北大学・歯学研究科・助教 (11301)	

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
---------	---------