

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463051

研究課題名(和文)粘着性アパタイトセメントの創製

研究課題名(英文)Fabrication of Adhesive Apatite Cement

研究代表者

Munar M・L (Munar, ML)

九州大学・歯学研究科(研究院)・研究員

研究者番号：50432919

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：納豆のような粘着性を持ち、体液にて湿潤状態にある骨とも接着可能な粘着性アパタイトセメントの創製を目指して研究を行った。セメント液剤としてリン酸水素2ナトリウムを、粉末部としてTTCPとDCPDを混合したものを使用した。粘着剤として、アテロコラーゲンを使用した。アテロコラーゲンを添加することで、セメントの接着強度は増大し、その強度はアテロコラーゲン濃度と相関性を持っていた。しかし、その強度は実用化できる強度には及ばなかった。今後、アパタイト及び、骨との結合性を更に強化していく検討が望まれる。

研究成果の概要(英文)：In order to fabricate apatite cement which enable to adhere to wetting bone, adhesive property was given to apatite cement. The apatite cement was composed of disodium hydrogen phosphate solution as liquid part and TTCP-DCPD powder as powder part. Atelocollagen was added into liquid part as thickener. The adhesive strength of apatite cement was increased as a function of atelocollagen concentration. However, even though several positive phenomenon were observed, the maximum adhesive strength was far weaker than the practical using strength. Further studies are needed in order to reinforce the bonding and adhesive strength to bone and apatite.

研究分野：生体材料学

キーワード：アパタイトセメント 粘着性 アテロコラーゲン

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えるにあたり、骨欠損部を修復し、四肢の機能を回復させる骨補填材の意義は、日々その必要性が増大している。特に、病気や事故により生じた骨欠損部を修復する骨補填材は、患者さんの QOL を著しく向上させることが期待される。これまでに、多くの骨補填材が提案されており、炭酸アパタイトや、-TCP といったセラミックスは、骨欠損部に埋入すると、生体骨に置換されるということが知られている。

一方で、機能性を持った骨補填材や、操作性に富む骨補填材の開発も急務とされている。例えば、欠損部に埋入する際はペースト状で操作性に富んでいるが、骨欠損部に埋入すると硬化するような性質も、臨床現場から求められている。

研究分担者は、石膏のように硬化して硬化体がアパタイトになるアパタイトセメントの研究を行い、課題であった長い硬化時間を短縮した迅速硬化型アパタイトセメントを開発した。しかし、迅速硬化型アパタイトセメントは、硬化前のセメントペーストが体液と接触すると、硬化せず、崩壊してしまうという難点がある。これは、練和液にアルギン酸ナトリウム、コラーゲンなどの生体吸収性の高分子を添加することにより解決できた。さらに、予備実験により、アテロコラーゲンを導入したアパタイトセメントは、納豆のような粘着性を発現した。これは、ペーストが付着したガラス板を流水で洗浄してもガラス板からペーストが取れにくいという性質を持っていた。

この粘着性は、体液でぬれた骨面にアパタイトセメントや、炭酸アパタイト顆粒といった骨補填材を固定するのに有用である。さらに、アテロコラーゲンは生体吸収性であるため、生体吸収性骨蠟の開発にもつながる。

そこで本研究では、アパタイトセメントにアテロコラーゲンを導入し、納豆のような粘着性を示す粘着性アパタイトセメントの創製及び、その有用性を材料科学的、細胞学的、病理組織学的に検討することを目的とする。

### 2. 研究の目的

湿潤状態にある骨に対しても粘着性を示す、粘着性アパタイトセメントを、アテロコラーゲンを導入することにより創製する。

アテロコラーゲンを導入した粘着性アパタイトの硬化時間、硬化体の機械的強さの材料科学的評価を行う。さらに、骨髄細胞及び、実験動物を用いて、粘着性アパタイトセメントの有用性の検証を行う。

### 3. 研究の方法

まず、アテロコラーゲンをアパタイトセメントに導入し、粘着性を持つアパタイトセメントの創製に取り組んだ。粘着性アパタイトセメントは、粉末としてリン酸 4 カルシウム (TTCP) とリン酸水素カルシウム (DCPD) 粉末

を混合したものをを用いた。これに、リン酸水素 2 ナトリウム溶液にアテロコラーゲンを加えたものを液剤として用いた。

調整したセメント粉末部と、液剤を練和し、一定時間保持して硬化させた。また、練和直後のセメントをガラス板にて挟んだ状態で硬化させ、セメントの硬化強度を万能試験機にて評価した。

### 4. 研究成果

セメントの粉末と液剤を混合すると、両者が反応し、アパタイトが形成した。さらに、アテロコラーゲンを添加したものでは、粘着性を示すことが分かった。また、粘着性はアテロコラーゲン濃度と相関して増大していくことが分かった。

酸解離定数や分子量の異なるアテロコラーゲンを添加し、粘着性との相関について検討を行った。これらの因子は、粘着性にあまり影響を与えないことが分かった。

以上のように、アテロコラーゲンを添加することにより、粘着性をアパタイトセメントに付与することが出来た。しかし、粘着力は、臨床現場にて実用化するには、到底及ばない強度であった。このため、さらなる検討が要求される。

材料科学的検討にとどまり、細胞実験、動物実験については、予備的な検討を行うにとどまった。

### 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7件)

1.

X. Shi, L. Xu, M.L. Munar, K. Ishikawa. "Hydrothermal treatment for TiN as abrasion resistant dental implant coating and its fibroblast response" *Material Science and Engineering C* (2015) 49, 1-6

2.

G.M. Munar, M.L. Munar, K. Tsuru, K. Ishikawa. "Effects of PLGA reinforcement methods on the mechanical property of carbonate apatite foam" *Bio-Medical Materials and Engineering* (2014) 24, 1817-1825.

3.

G.M. Munar, M.L. Munar, K. Tsuru, K. Ishikawa. "Influence of PLGA concentrations on the structural and mechanical properties of carbonate apatite foam" *Dental Materials Journal* (2013) 32, 608-614.

4.

G.M. Munar, M.L. Munar, K. Tsuru, K. Ishikawa. "Comparison of PLGA reinforcement methods for carbonate apatite foam" Key Engineering Materials (2013) 529/530, 417-420.

5.

L.T. Bang, K. Tsuru, M.L. Munar, K. Ishikawa, R. Othman. "Mechanical behavior and cell response of PCL-coated  $\beta$ -TCP foam for cancellous-type bone replacement" Ceramics International (2013) 39, 5631-5637.

6.

T. Nikaido, K. Tsuru, G. Kawachi, M.L. Munar, S. Matsuya, S. Nakamura, K. Ishikawa. "Fabrication of  $\beta$ TCP Foam Using  $\alpha$ TCP Foam as a Precursor by Heat Treatment" Key Engineering Materials (2013) 529/530, 15-18.

7.

L.T. Bang, G. Kawachi, M. Nakagawa, M.L. Munar, K. Ishikawa. "The use of poly( $\epsilon$ -caprolactone) to enhance the mechanical strength of porous Si-substituted carbonate apatite" Journal of Applied Polymer Science (2013) 130, 426-433.

[学会発表](計9件)

1.

T.I. Arifta, M.L. Munar, K. Tsuru, K. Ishikawa. "Preparation of porous  $\alpha$ -TCP block by fusion of DCPD coated  $\alpha$ -TCP spheres". 27<sup>th</sup> Symposium and Annual Meeting of International Society for Ceramics in Medicine (ISCM) (Bioceramics 27), Bali Island, Indonesia (2015)

2.

K. Ishikawa, K. Tsuru, M.L. Munar, M. Fujioka-Kobayashi, Y. Miyamoto. "Fabrication of carbonate apatite coated calcite and its in vivo evaluation" 26<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, Liverpool, England (2014)

3.

K. Ishikawa, M.L. Munar, G.M. Munar, K. Tsuru. "Fabrication of carbonate apatite foam for artificial bone substitute" The 15<sup>th</sup> IUMRS-International Conference in Asia, Fukuoka, Japan (2014)

4.

K. Tsuru, T. Nikaido, M.L. Munar, M. Maruta, S. Matsuya, S. Nakamura, K. Ishikawa.

"Preparation and in vivo evaluation of beta TCP bone replacement with fully interconnected pore similar to cancellous bone" The 15<sup>th</sup> IUMRS-International Conference in Asia, Fukuoka, Japan (2014)

5.

K. Tsuru, T. Nikaido, M.L. Munar, M. Maruta, S. Matsuya, S. Nakamura, K. Ishikawa. "Fabrication of  $\beta$ -TCP bone replacement with interconnected porous structure and its in vivo evaluation" The 13<sup>th</sup> Asian BioCeramics (ABC) Symposium in conjunction with The 17<sup>th</sup> Symposium on Ceramics in Medicine, Biology and Biomimetics, Kyoto, Japan (2013)

6.

K. Ishikawa, K. Tsuru, M.L. Munar, G.M. Munar. "Carbonate apatite foam: effects of PLGA composite on mechanical properties and tissue response" The 13<sup>th</sup> Asian BioCeramics Symposium (ABC) in conjunction with The 17<sup>th</sup> Symposium on Ceramics in Medicine, Biology and Biomimetics, Kyoto, Japan (2013)

7.

K. Ishikawa, M.L. Munar, G.M. Munar, K. Tsuru. "Fabrication and  $\mu$ CT evaluation of hierarchical carbonate apatite-PLGA foam" The 25<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, Madrid, Spain (2013)

8.

K. Ishikawa, G.M. Munar, M.L. Munar, K. Tsuru. "Effects of coating method on PLGA-reinforced carbonate apatite foam" 2013 International Association of Dental Research, General Session & Exhibition, Washington USA (2013)

9.

T. Nikaido, K. Tsuru, M.L. Munar, S. Matsuya, S. Nakamura, K. Ishikawa. "Fabrication and in vivo study of  $\beta$ TCP foam with fully interconnected porous structure for bone replacement" The 2<sup>nd</sup> Meeting of the International Association of Dental Research-Asia Pacific Region, Bangkok, Thailand (2013)

[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0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

ムナル M・L (Munar M.L.)  
九州大学・大学院歯学研究院・学術研究員

研究者番号：50432919

##### (2) 研究分担者

石川 邦夫 (Kunio Ishikawa)  
九州大学・大学院歯学研究院・教授

研究者番号：90202952

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：