

平成 29年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 研究成果展開事業 戦略的イノベーション創出推進プログラム  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on  
Technology Transfer: Strategic Promotion of Innovative Research  
and Development (S-Innovation)

研究開発課題名： (日本語) 革新的硬組織再生・再建システム創製  
(英語) Creation of innovative hard tissue regeneration and reconstructive systems

研究開発担当者 (日本語) 九州大学 大学院歯学研究院 教授 石川 邦夫  
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Dental Science, Kyushu University, Professor,  
Kunio Ishikawa

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 革新的硬組織再生・再建システム創製 (製造:炭酸アパタイト)  
開発課題名： (英語) Innovative creation of regeneration and reconstruction system for  
hard tissue: Production of carbonate apatite

研究開発分担者 (日本語) 研究所 所長 熊谷知弘  
所属 役職 氏名： (英語) R&D Research center, Director, Tomohiro Kumagai, GC Corporation

分担研究 (日本語) 細孔制御炭酸アパタイトの有効性検証  
開発課題名： (英語) Inspection of usefulness of porous carbonate apatite

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯薬学研究部 教授 宮本洋二  
所属 役職 氏名： (英語) Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School,  
Professor, Youji Miyamoto

分担研究 (日本語) 革新的硬組織再生・再建システム創製(製造:チタン系材料あるいは PEEK)  
開発課題名: (英語) Innovative creation of regeneration and reconstruction system for  
hard tissue: Production of titanium series material or PEEK

研究開発分担者 (日本語) メディカル事業部 研究部 研究課 課責任者 池田 潤二  
所属 役職 氏名: (英語) Junji Ikeda, Manager, Research section, Research department,  
Medical division, KYOCERA Corporation

## II. 成果の概要(総括研究報告)

### 1. 炭酸アパタイトの骨置換速度の促進

炭酸アパタイトは骨の無機主成分であり、骨と同様に骨リモデリングに調和して骨に置換されるだけでなく、現在臨床応用されている水酸アパタイトや $\beta$ 型リン酸カルシウムに比較して骨伝導性に優れることがわかっている。

炭酸アパタイトの骨置換速度の促進を目的として、細孔制御(いわゆる多孔体化)の検討を一次元多孔体及び三次元連通多孔体の調製に関して行った。一次元多孔体としては押出成形でハニカム構造とすることが好ましいことがわかった。水酸化カルシウム含有バインダーをハニカム金具から押し出し、脱脂とともに、炭酸化して炭酸カルシウムハニカムを調製する。得られた炭酸カルシウムハニカムをリン酸化すると炭酸アパタイトハニカムが調製できることがわかった。また、炭酸アパタイトハニカムを実験動物の骨欠損部に埋入すると貫通孔方向に配向した骨が形成されるだけでなく、ハバース管類似組織が形成され、血管内皮細胞と赤血球も確認された。炭酸アパタイトの形成速度を優先した場合、炭酸アパタイトが灰色となることが課題である。

三次元連通多孔体については当初設定した機械的強さを超える多孔体が調製できたため、さらに高い目標に向けて調製法を検討している。(株)ジーシーから提供された特殊原料を硬化させる手法や水酸化カルシウム多孔体を調製する方法を検討した結果、いずれの場合でも顆粒間の接触を制御する方法がポイントとなることがわかった。また、徳島大学において三次元連通多孔体の動物を用いた評価を実施している。

### 2. チタンの骨伝導性向上

チタンは骨結合性を示すため、歯科インプラントや整形外科のステムなど応力が付与される部位における生体硬組織(歯や骨)の再建材料として臨床応用されており、さらなる骨伝導性の向上が期待されている。

チタンの骨伝導性については、これまでに表面形態に大きな影響を受けることがわかった。鏡面チタンについてはチタン表面に水酸基を形成させてカルシウム修飾すると著しく向上するが、粗面化チタンへのカルシウム修飾が骨伝導性に及ぼす影響は限定的である。

本年度は粗面表面により多量のカルシウムを修飾させる検討を行った。実験動物による評価の結果、カルシウム修飾量を増大させることによって初期の骨伝導性が向上されることがわかった。カルシウム修飾量の最適化や多方面からの骨伝導性評価を行う必要がある。

### 3. PEEK(ポリエーテルエーテルケトン)への骨伝導性付与

チタンは優れた組織再建材料であるが磁性によるアーチファクトやアレルギーの問題がある。骨と力学的性質に近い PEEK が臨床応用されているがチタンとは異なり、PEEK には骨伝導性がないことが臨床上で重大な問題である。

ステージ I において、骨伝導性がない PEEK を表面修飾することによって骨伝導性を付与できることを明らかにした。本年度は当該表面修飾法が PEEK 以外の材料で有効であるか、また、類似の手法による骨伝導性付与の検討を行った。その結果、PET（ポリエチレンテレフタレート）などの PEEK 以外の高分子材料でも表面処理を組み合わせることによって骨伝導性を付与できることがわかった。

また、PEEK の実用化について京セラメディカルと検討を行った。

### 1. Acceleration of bone-replacing rate of carbonate apatite (CO<sub>3</sub>Ap) bone replacement.

Carbonate apatite (CO<sub>3</sub>Ap) is a component of bone, and CO<sub>3</sub>Ap block is known to be replaced to bone based on bone remodeling process. In addition, CO<sub>3</sub>Ap shows better osteoconductivity than hydroxyapatite and β-tricalcium phosphate bone substitutes.

Fabrication of one- and three-dimensional porous CO<sub>3</sub>Ap block was studied to accelerate bone replacement. For fabrication of one-dimensional porous CO<sub>3</sub>Ap block, CO<sub>3</sub>Ap honeycomb was found to be a good candidate. After a binder containing Ca(OH)<sub>2</sub> is extruded from honeycomb die, it is debindered and carbonated to fabricate CaCO<sub>3</sub> honeycomb, followed by phosphorylation in sodium phosphate solution. When bone defect was reconstructed with the honeycomb, not only bone but also vascularization was confirmed inside the honeycomb. Key problem is the gray color of the CO<sub>3</sub>Ap honeycomb. For three-dimensional porous structure, its fabrication methods have already established for the initially set mechanical strength. Now, studies are ongoing for the CO<sub>3</sub>Ap porous body with higher mechanical strength. GC supplies special low materials and Tokushima University is evaluating the porous body using experimental animals.

### 2. Regulation of the osteoconductivity of Ti implant.

It was found that osteoconductivity of Ti implant depend both on surface morphology and chemical modification. Ca modification improved osteoconductivity of Ti implant significantly. However, effects of Ca modification on osteoconductivity is limited on the roughened Ti implant.

This year, amount of Ca modification was increased and evaluated its effect on osteoconductivity. Animal experiment demonstrated that larger amount of Ca modification improves the osteoconductivity even on the surface of roughened Ti implant.

### 3. Regulation of osteoconductivity of PEEK implant.

Ti implant shows excellent osteointegration. However, artifact and allergy is serious drawback. Recently, poly ether ether ketone (PEEK) became available for its clinical use. PEEK has similar physical properties with bone and demonstrate no artifact and allergy. During stage I, it was found that PEEK shows osteoconductivity when its surface was chemically modified.

In order to understand the implant that this chemical modification method is applicable, several polymer was evaluated with respect to the chemical treatment and its effect on osteoconductivity. It

was found that the chemical modification is possible for some polymers such as poly ethylene thelephatarate (PET) that is used for artificial tendon. Also, similar chemical modification methods are evaluated to understand the most effective way to fabricate osteoconductive PEEK.

In addition, technology transfer to Kyocera Medical and attempts to get approval of this osteoconductive PEEK from PMDA was tired in this year.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 12 件）

1. Masaaki Takechi, Yoshiaki Ninomiya, Kouji Ohta, Misato Tada, Kazuki Sasaki, Rahman Mohammad Zeshaan, Akira Ohta, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa. Effects of apatite cement containing atelocollagen on attachment to, and proliferation and differentiation of MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Materials*. 2016, 9(4), 283.
2. Noriko Koga, Kunio Ishikawa, Kanji Tsuru, Ichiro Takahashi. Effects of acidic calcium phosphate concentration on mechanical strength of porous calcite fabricated by bridging with dicalcium phosphate dihydrate. *Ceramics International*. 2016, 42(7), 7912-7917.
3. Yuki Sugiura, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa. Fabrication of carbonate apatite pseudomorph from highly soluble acidic calcium phosphate salts through carbonation. *Journal of the Ceramic Society of Japan*. 2016, 124(8), 827-832.
4. Sunarso, Riki Toita, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa. Immobilization of calcium and phosphate ions improves the osteoconductivity of titanium implant. *Materials Science and Engineering C*. 2016, 68, 291-298.
5. Kanae Hara, Kenji Fujisawa, Hirokazu Nagai, Natsumi Takamaru, Go Ohe, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, Youji Minamoto. Fabrication and physical evaluation of gelatin-coated carbonate apatite foam. *Materials*. 2016, 9(9), 711.
6. Sunarso, Riki Toita, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa. A superhydrophilic titanium implant functionalized by ozone gas modulates bone marrow cell and macrophage responses. *J Mater Sci Mater Med*. 2016, 27(8), 127.
7. Yukie Shibata, Yoshihisa Yamashita, Kanji Tsuru, Kazuhiko Ishihara, Kyoko Fukazawa, Kunio Ishikawa. Preventive effects of a phospholipid polymer coating on PMMA on biofilm formation by oral streptococci. *Applied Surface Science*. 2016, 390, 602–607.
8. Kunio Ishikawa, Giichiro Kawachi, Kanji Tsuru, Ayami Yoshimoto. Fabrication of calcite blocks from gypsum blocks by compositional transformation based on dissolution–precipitation reactions in sodium carbonate solution. *Materials Science and Engineering C*. 2017, 51, 389–393.
9. Khairul Anuar Shariff, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa. Fabrication of dicalcium phosphate dihydrate-coated  $\beta$ -TCP granules and evaluation of their osteoconductivity using experimental rats. *Materials Science and Engineering C*. 2017, 75, 1411-1419.
10. Naoyuki Fukuda, Kanji Tsuru, Yoshihide Mori, Kunio Ishikawa. Effect of citric acid on

setting reaction and tissue response to beta-TCP granular cement. *Biomedical Materials*, 2017, 12, 015027.

11. Kanji Tsuru, Ayami Yoshimoto, Masayuki Kanazawa, Yuki Sugiura, Yasuharu Nakashima, Kunio Ishikawa. Fabrication of carbonate apatite block through a dissolution-precipitation reaction using calcium hydrogen phosphate dihydrate block as a precursor. *Materials*, 2017, 10(4): 374.
12. Naoyuki Fukuda, Kanji Tsuru, Yoshihide Mori, Kunio Ishikawa. Fabrication of self-setting  $\beta$ -tricalcium phosphate granular cement. *Journal of Biomedical materials Research part B*. 2017, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. リン酸塩-半水石膏硬化体からの高強度炭酸アパタイトフォームの創製, 口頭, 杉浦悠紀, 都留寛治, 石川邦夫, 平成 28 年度春期第 67 回日本歯科理工学会学術講演会 (九州大学医学部百年講堂), 2016/4/16-17, 国内
2. Fabrication of porous carbonate apatite based on setting reaction of carbonate apatite granules, Oral, Kunio Ishikawa, Kanji Tsuru, Song Chen, 10th World Biomaterials Congress (Montreal, Canada), 2016.5.17-22 (20), 国外
3. Fabrication of porous carbonate apatite based on the bridging of calcite granules followed by the phase transformation to carbonate apatite, Poster, Kanji Tsuru, Noriko Koga, Ichiro Takahashi and and Kunio Ishikawa, 10th World Biomaterials Congress (Montreal, Canada), 2016.5.17-22 (21), 国外
4. Effects of the pore size on mechanical property and tissue response to porous carbonate apatite made by the setting reaction of carbonate apatite granules, Oral, Invited, Kunio Ishikawa, Kanji Tsuru, Song Chen, International Conference on Processing & Manufacturing of advanced materials (Thermec 2016, Graz, Austria), 2016/5/29-6/3(6/3), 国外
5. Types of Bioceramics: Its Development to Application, Oral, Invited, Kunio Ishikawa, ASEAN + 3 Course on Bioceramics and Tissue Engineering (Yogyakarta, Indonesia), 2016/7/27-8/3(7/31), 国外
6. Calcium Phosphate Cement Development and Its Future, Oral, Invited, Kunio Ishikawa, ASEAN + 3 Course on Bioceramics and Tissue Engineering (Yogyakarta, Indonesia), 2016/7/27-8/3(7/31), 国外
7. Artificial bone substitute made by dissolution-precipitation method, Oral, Kunio Ishikawa, 2nd Bone and Biomaterials workshop (Inari, Finland), 2016/8/7-8/9(8/8), 国外
8. リン酸カルシウム水溶液による  $\beta$ -TCP 顆粒硬化体の作製, 口頭, 福田直志, 都留寛治, 森悦秀, 石川邦夫, 平成 28 年度日本歯科理工学会九州地方会夏期セミナー (北九州市), 2016/8/19-20 (8/20), 国内
9. MC3T3-E1 cell responses to calcium and phosphate co-immobilized titanium, Oral, Sunarso, Riki Toita, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, 平成 28 年度日本歯科理工学会九州地方会夏期セミナー (北九州市), 2016/8/19-20 (8/20), 国内

10. Carbonate apatite -next generation bone replacement-, Oral, Keynote, Invited, Kunio Ishikawa, 18th International School-Conference "Advanced Materials and Technologies" (Palanga, Lithuania), 2016/8/28-31(8/28), 国外
11. リン酸カルシウムセメントの歴史, 口頭, 依頼講演, 石川邦夫, 日本セラミックス協会第 29 回秋季シンポジウム (西条市), 2016/9/7-9(9/7), 国内
12. DCPD 被覆  $\beta$ TCP 顆粒骨補填材の創製, 口頭, 都留寛治, Khairul Anuar Shariff, 石川邦夫, 日本セラミックス協会第 29 回秋季シンポジウム (西条市), 2016/9/7-9(9/9), 国内
13. 低結晶性炭酸アパタイトのインプラント領域への応用—イヌ顎骨へのインプラント体との同時埋植—, 藤澤健司, 永井宏和, 大江 剛, 高丸菜都美, 都留寛治, 石川邦夫, 口腔インプラント学会総会 (名古屋), 2016/9/16-18, 国内
14. 整形外科・歯科領域コンビネーション製品評価指標素案の作成—革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業による取組—, 柳健一, 伊藤敦夫, 野口裕史, 橋本幸一, 山崎正志, 石川邦夫, 松川昭博, 荒川義弘, レギュラトリーサイエンス学会 (京都), 2016/9/9-10, 国内
15. Direct fabrication of carbonate apatite foam from calcium sulfate hemihydrate foam via solution mediated phase conversion, Oral, Yuki Sugiura, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, The 28th Symposium & Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Charlotte, NC, USA), 2016/10/18-21(18), 国外
16. Hydrothermal conversion of sintered avian bone to carbonate apatite for biomaterial application, Oral, Melvin L. Munar, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, The 28th Symposium & Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Charlotte, NC, USA), 2016/10/18-21(18), 国外
17. Mechanical Strength Improvement of Apatite Cement Using Hydroxyapatite/Collagen Nanocomposite, Oral, Arief Cahyanto, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, Masanori Kikuchi, The 28th Symposium & Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Charlotte, NC, USA), 2016/10/18-21(19), 国外
18. Preparation of Porous Carbonate Apatite Block by Dissolution Precipitation Reaction Using Compacted  $\alpha$ TCP Spheres as Precursor, Oral, Tya Arifita, Melvin L. Munar, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, The 28th Symposium & Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Charlotte, NC, USA), 2016/10/18-21(20), 国外
19. Fabrication of carbonate apatite based on dissolution-precipitation reaction using precursors, Oral, Keynote, Kunio Ishikawa, The 28th Symposium & Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Charlotte, NC, USA), 2016/10/18-21(21), 国外
20. Fabrication of calcite block employing calcium hydroxide using different humidity conditions, Poster, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, Noriko Koga, Ichiro Takahashi, The 28th Symposium & Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Charlotte, NC, USA), 2016/10/18-21, 国外
21. Fabrication of a self-setting  $\beta$ -TCP granular cement, Poster, Naoyuki Fukuda, Riki Toita, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, The 28th Symposium & Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Charlotte, NC, USA), 2016/10/18-21,

国外

22. Carbonate apatite -Next generation artificial bone replacement-, Oral, Invited Keynote, Kunio Ishikawa, AUN/SEED-Net Regional Conference 2016 on Materials Engineering (RCME2016, Yangon, Myanmar), 2016/10/25-26 (26), 国外
23. Fabrication of porous carbonate apatite for bone repair, Oral, Nguyen Xuan Thanh Tram, Huynh Tuan Thanh, Kunio Ishikawa, AUN/SEED-Net Regional Conference 2016 on Materials Engineering (RCME2016, Yangon, Myanmar), 2016/10/25-26 (26), 国外
24. Carbonate apatite bone replacement, Oral, Invited, Kunio Ishikawa, International Dental Materials Congress 2016 (Bali, Indonesia), 2016/11/4-6 (4), 国外
25. Fabrication of carbonate apatite foam from the set calcium sulfate hemihydrate foam via solution mediated phase conversion, Oral, Yuki Sugiura, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa: International Dental Materials Congress 2016 (Bali, Indonesia), 2016/11/4-6 (5), 国外
26. Fabrication of biphasic bone substitute consisting of calcite and carbonate apatite, Poster, Kanji Tsuru, Melvin Munar, Kunio Ishikawa, International Dental Materials Congress 2016 (Bali, Indonesia), 2016/11/4-6 (5), 国外
27. 新しい骨補填材の開発：アカデミアの立場から，口頭，石川邦夫，日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016 タウンホールミーティング（福岡），2016/11/21-22(22)，国内
28. 低結晶性炭酸アパタイトの骨再建への応用—各種骨補填材との比較—，ポスター，藤澤健司，永井宏和，大江剛，都留寛治，石川邦夫，宮本洋二，日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016（福岡），2016/11/21-22(21)，国内
29. 炭酸アパタイトのウサギ大腿骨への埋植による新生骨強度の評価，ポスター，重光勇介，山本克史，石原容子，山中克之，増田聖，都留寛治，石川邦夫，熊谷知弘，日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016（福岡），2016/11/21-22(21)，国内
30.  $\beta$ -TCP 顆粒セメントの作製とその組織学的評価，口頭，福田直志，都留寛治，森悦秀，石川邦夫，日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016（福岡），2016/11/21-22(22)，国内
31. Carbonate apatite ceramics derived from avian bone by hydrothermal treatment, Melvin L Munar, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016(福岡)，2016/11/21-22(22)，国内
32. Co-immobilization of calcium and phosphate ion to titanium and its bioactivity, Sunaruso, Riki Toita, Kanji Tsuru, Kunio Ishikawa, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016（福岡），2016/11/21-22(22)，国内
33. 炭酸アパタイトハニカム，石川 邦夫，Melvin Munar，都留 寛治，第 52 回九大生体材料・力学研究会（九州大学西新プラザ），2016/11/24，国内
34. 酸による OCP 中の  $\text{HPO}_4\text{-OH}$  レイヤー構造の発達と、OCP 結晶性の上昇，口頭，杉浦悠紀，小沼一雄，山崎淳司，石川邦夫，第 20 回生体関連セラミックス討論会（大阪府吹田市，大阪大学銀杏会館），2016/12/2，国内
35.  $\alpha$ TCP を前駆体として調製した炭酸アパタイト多孔体による骨再建，口頭，土谷 享，Tya Indah Arifta，都留寛治，石川邦夫，第 20 回生体関連セラミックス討論会（大阪府吹田市，大阪大学銀杏会館），2016/12/2，国内
36. Surface modification of titanium for improved osteoconductivity, Oral, Keynote, Kunio

Ishikawa: 16th Australasian BioCeramic Symposium. 2016 (Brisbane, Australia), 2016/12/5-6(12/6), 国外

37. 炭酸アパタイトの骨置換を促進する連通多孔体デザイン, 口頭, 都留寛治, 石川邦夫, 日本機械学会第 29 回バイオエンジニアリング講演会 (ウイנקあいち, 名古屋市), 2017/1/19-20(20), 国内

38. 炭酸アパタイトハニカム人工骨置換材の調製, 石川邦夫, 都留寛治, Munar Melvin, 第 16 回日本再生医療学会総会 (仙台国際センター), 2017/3/7-9, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
特記事項なし

(4) 特許出願  
公開希望なし