

Title	微細多孔構造を有するジルコニア/ハイドロキシアパタイト複合材料の作製と骨再建材料への応用
Author(s)	松本, 卓也
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58461">https://hdl.handle.net/11094/58461</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	まつ 松	もと 本	たく 卓	や 也
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)			
学位記番号	第 24484 号			
学位授与年月日	平成23年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻			
学位論文名	微細多孔構造を有するジルコニア/ハイドロキシアパタイト複合材料の作製と骨再建材料への応用			
論文審査委員	(主査) 教授 今里 聡 (副査) 教授 矢谷 博文 教授 豊澤 悟 准教授 寺岡 文雄			

## 論文内容の要旨

## [目的]

大きな骨欠損に対する治療材料として、現在、チタンプレートやアパタイトブロックなどが使用されている。チタンは高い生体親和性と機械的強度を有するが、イオン溶出にともなうアレルギーの報告等もあり、より高い生体安全性が望まれている。一方のハイドロキシアパタイト(HAp)は、歯や骨の主成分であり、高い骨親和性を有するが、焼結体であるアパタイトブロックは脆いため応用範囲が限られており、より高い強度が求められている。このように、生体安全性と機械的強度の両面において理想的といえる骨再建材料は未だ存在しないのが実状である。

無機材料であるジルコニア( $ZrO_2$ )は、高い機械的強度と低い生体為害性を示すことから、生体材料として人工股関節の頭部などに使用されている。しかし、 $ZrO_2$  焼結体は機械的強度が皮質骨と比べて大きいため、生体骨と接合した場合に強度の違いにより応力集中がおき、脱離しやすいものと推測される。さらに、 $ZrO_2$  は HAp に比べて骨誘導能に劣るという問題点がある。そのため、 $ZrO_2$  の骨誘導能を高めることを目的に、HAp を添加した  $ZrO_2$ /HAp 複合体の開発研究が進められているが、これまでに報告された複合体は、依然、皮質骨より大きな機械的強度を示している。そこで本研究では、生体皮質骨に類似した強度と骨誘導能を有する  $ZrO_2$ /HAp 複合体の創製を目的に、粒子間空隙を維持した焼結体の作製を試み、その骨再建材料としての有用性を評価した。

## [方法]

$ZrO_2$  にはイットリア安定型  $ZrO_2$  粉末(3%  $Y_2O_3$ -97%  $ZrO_2$ , 東ソー, 結晶サイズ: 70~100 nm)を使用した。また、HAp には、湿式法にて作製した HAp 粉末(結晶サイズ: 500~700 nm, 以下 HAp-L)および市販 HAp 粉末(太平化学, 結晶サイズ: 30~100 nm, 以下 HAp-S)を使用した。 $ZrO_2$  と

HAp-L または HAp-S を種々の割合で混合した後、直径 8 mm の金属型内にて 5 MPa で圧縮後、1500°C で 5 時間焼成し、 $ZrO_2$ /HAp 複合体を作製した。得られた複合体を、走査型電子顕微鏡(SEM)観察、X線回折(XRD)および圧縮試験により評価した。

次に、 $ZrO_2$ /HAp 複合体の生体親和性を確かめるため、タンパク質吸着実験を行った。すなわち、 $ZrO_2$ /HAp 複合体を 100  $\mu$ g/ml の牛血清アルブミン溶液 1.5 ml に 1 時間浸漬し、その上澄み液中の残留タンパク質量を BCA キットを用いて定量して、 $ZrO_2$ /HAp 複合体の単位面積あたりのタンパク質吸着量を算出した。また、 $ZrO_2$ /HAp 複合体の細胞親和性を確かめるため、骨髄間質細胞(BMSC)を試料上で 24 時間培養し、固定、乾燥を行った後、SEM による細胞の形態観察と接着細胞数の計測を行った。

さらに、組織親和性を調べるため動物実験を行った。直径 4 mm、厚さ 1 mm の  $ZrO_2$  焼結体、 $ZrO_2$ /HAp-L 複合体、HAp-L 焼結体を SD ラット(6 週齢, 雄)の頭蓋骨に作製した骨欠損部に埋入した。6 週間後、試料を取り出して固定、レジン包埋後、非脱灰薄切切片を作製し、HE 染色および SEM による観察を行った。なお、本実験は、大阪大学大学院歯学研究科動物実験委員会による承認を得て(動歯 20-017-0)、委員会規定を遵守して実施した。

## [結果および考察]

作製した試料の焼成前後における XRD 像から、 $ZrO_2$  は焼成前には正方晶を示し、焼成後には単斜晶のピークが大きくなった。HAp-L と HAp-S は、焼成後には共に HAp のピークの他に  $\alpha$ -TCP および  $\beta$ -TCP のピークを示した。複合体は  $ZrO_2$  と HAp の両方のピークを示した。

SEM 観察の結果、HAp-L を使用して作製した  $ZrO_2$ /HAp-L 複合体では微細多孔構造が確認された。これは、HAp-L のように粒径の大きい粉末を使用し、かつ低圧による成形を行ったことで、粒子間空隙が維持されたためと考えられる。一方、 $ZrO_2$  粉末と同程度の粒径をもつ HAp-S 粉末を混合した場合には表面の凹凸の少ない緻密体を作製された。HAp-S は  $ZrO_2$  と同程度の小さい粒径をもつため、低圧による成形でも粒子間空隙が密に充填されたものと考えられる。

$ZrO_2$ /HAp-L 複合体は、配合率が 70/30 で平均 213 MPa の圧縮強さを示し、 $ZrO_2$ /HAp-S 複合体では、配合率が 50/50 で 250 MPa を示した。これらは皮質骨の機械的強度に近い値であった。適切な成形方法および  $ZrO_2$ /HAp の配合割合の調整により、皮質骨と同様の機械的強度を有する試料を作製できた。

タンパク質吸着量は、 $ZrO_2$  焼結体に対して、 $ZrO_2$ /HAp-S、 $ZrO_2$ /HAp-L 複合体でそれぞれ約 4 倍と約 7 倍に増加した。一方、試料表面上で BMSC 細胞を培養したところ、 $ZrO_2$  焼結体上では細胞の伸展が認められなかったが、HAp 焼結体と  $ZrO_2$ /HAp 複合体上では伸展した良好な細胞接着を示した。また、細胞接着数は、 $ZrO_2$ /HAp 複合体では、 $ZrO_2$  焼結体に対して約 12 倍に向上した。

タンパク質吸着、細胞接着実験で良好な成績を示した  $ZrO_2$ /HAp-L 複合体を使用して動物実験を行った結果、埋入部周囲に炎症所見はなく、生体親和性は良好であった。HE 染色において、 $ZrO_2$  焼結体埋入部では試料と宿主骨の間に線維性結合組織の介在が認められたのに対し、

ZrO<sub>2</sub>/HAp-L 複合体および HAp-L 焼結体では線維性結合組織の介在は観察されず、骨との直接的な接合を認めた。これらの結果は SEM による観察でも同様に確認できた。また SEM 像で、ZrO<sub>2</sub>/HAp-L 複合体表面の微細多孔構造内にも新生骨の侵入が認められた。

本実験では、適切な原料粉末サイズと圧縮加工、配合割合を調整することで粒子間空隙が維持でき、それにより、生体皮質骨と同等の機械的強度を有し、かつ細胞や生体組織との親和性が高い ZrO<sub>2</sub>/HAp 複合体の作製に成功した。この ZrO<sub>2</sub>/HAp 複合体は大きな骨欠損部位にも適用できる新しい骨再建材料として有用であることが示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、高い機械的強度を示すジルコニアと骨誘導能にすぐれたハイドロキシアパタイトを原料に用いて、生体皮質骨に類似した強度と骨親和性を兼ね備えたジルコニア/ハイドロキシアパタイト複合体の創製を目指したものである。

その結果、ジルコニアと粒子サイズの大きいハイドロキシアパタイトの粉末の配合割合を調整し、低圧による成形と焼成を行うことにより、生体皮質骨と同程度の圧縮強さを示し、かつ細胞や骨組織との親和性の高い、微細多孔構造を有する複合体の作製が可能であることが明らかとなった。

以上の研究成果は、大きな骨欠損部位にも適用できる新しい骨再建材料の実現の可能性を示したものであり、本研究は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。