

氏名(本籍) : 新谷 聡

学位の種類 : 博士 ( 歯学 ) 学位記番号 : 歯博第604号

学位授与年月日 : 平成24年3月27日 学位授与の要件 : 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科(博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目 : 骨再生材料リン酸オクタカルシウム(OCP)の加熱脱水と骨伝導能に関する研究

論文審査委員 : (主査) 教授 島内 英俊  
教授 鈴木 治 教授 山本 照子

## 論文内容要旨

リン酸オクタカルシウム(octacalcium phosphate:以下OCP)はリン酸カルシウム的一种であり、歯や骨の無機成分であるハイドロキシアパタイト(hydroxyapatite以下HA)の前駆物質として知られている。OCPは生体内で短時間のうちに加水分解し生体アパタイトに転換し、優れた生体内吸収性と骨再生能を発揮する。既に報告されているようにOCPを水中で加熱するとごく一部分に構造変化が起こり(加水分解)、その結果骨再生能が向上する。また、OCPを大気中で加熱すると脱水が起こり一部構造変化を生じるが、水中及び大気中で加熱処理を行った両者には共通構造があることが分かっている。そこで本実験では加熱温度を広範に振ることで、どのような条件でOCPの骨再生能が向上するのかを明らかにすることを目的として実際の骨再生能の評価を実施し、OCPの骨再生能発現の機序解明を目指した。

OCPは湿式合成法に基づき合成し、顆粒径が500~1000 $\mu$ mになるよう調整した。整粒した試料を100 $^{\circ}$ C、150 $^{\circ}$ C、200 $^{\circ}$ C、300 $^{\circ}$ C、500 $^{\circ}$ Cで各5時間加熱した後放冷し、重量減少率を測定し、X線回折による結晶層の同定、フーリエ変換赤外分光法(FTIR)による分光学的解析、走査型電子顕微鏡による表面性状の観察およびSBFへの浸漬実験により、焼結OCP試料の材料学的評価を行った。また、ラット頭蓋冠上骨膜下にPTFEリングを設置し、内部に非加熱OCP、200 $^{\circ}$ Cと500 $^{\circ}$ Cの各条件で加熱したOCPを試料として埋入して生体内での骨造成の評価を行った。

材料学的評価により、加熱した試料の性状は温度の上昇に伴って大きく変化している事が確認された。また、抽出した試料は軟X線写真、FTIRによる分光学的解析そして組織定量的解析により評価した。軟X線写真より、いずれの試料においてもX線不透過性が経時的に亢進している事が確認できた。FTIRでは非加熱のOCPと200 $^{\circ}$ Cで加熱したOCPにおいて、埋入後12Wで回収した試料ではOCPに特有のピークパターンが消失し、皮質骨に近いパターンが認められた。そして、抽出した試料の経時

的な BMD の比較では、3 種類の試料のいずれにおいてもその増加が認められた。

脱水分解した OCP では、加水分解した OCP と共通する構造を一部保持しているとも考えられるが、その骨形成能は非加熱の OCP に比肩するものではなかった。しかし、OCP はその化学組成に多様性を示しており、HA への転換動態にも未解明な部分が多い。今後、さらなる検討を加える必要があると思われる。

## 審 査 結 果 要 旨

リン酸カルシウムの一つであるリン酸オクタカルシウム (octacalcium phosphate; OCP) は、歯や骨の無機成分であるヒドロキシアパタイト (hydroxyapatite; HA) の前駆物質である。OCP は生体内吸収性に優れ、加水分解により速やかに HA に転換して、高い骨誘導能を発揮することから、骨再生材料としての臨床応用が期待されている。OCP は水中で一部加熱 (加水分解) すると骨再生能が上昇するが、大気中で加熱した場合 (脱水) にも、変化した構造の一部が加水分解時のそれと共通性があることが分かっている。本研究は、OCP による骨再生能発現機序の解明を目的として、OCP の加熱条件を種々変化させて、至適条件を実際の骨再生能を動物実験で検討したものである。

本実験に供試した OCP は湿式法で合成し、顆粒径 500 ~ 1000  $\mu\text{m}$  になるように調整したものをを用いた。温度条件 100, 150, 200, 300, 500 $^{\circ}\text{C}$  で試料を加熱・焼結した試料は、材料学的評価を実施するとともに、200 および 500 $^{\circ}\text{C}$  で加熱した OCP を PTFE リング内に填入後ラット頭蓋冠上の骨膜下に埋入して、骨造成の評価を行った。本研究で得られた知見は次の通りである。すなわち、材料学的評価の結果、加熱温度を上げることにより OCP 特有の構造が崩壊して加水分解時のものとは異なったものになることが明らかとなり、これによって骨形成能に差異が生じることが示唆された。加熱脱水した OCP の HA への転換動態を調べるために人工疑似体液 (SBF) 中に浸漬して調べたが、焼結温度による差異があった。ラット頭蓋冠から抽出した試料を軟 X 線写真, FTIR による分光学的解析および組織定量学的解析により調べたところ、非加熱 OCP および加熱 OCP (200 $^{\circ}\text{C}$ , 500 $^{\circ}\text{C}$ ) のいずれにおいても軟 X 線写真上で X 線不透過性が経時的に亢進しており、骨密度 (BMD) も増加していた。しかし FTIR では非加熱 OCP と 200 $^{\circ}\text{C}$  加熱 OCP のみで、埋入後 12 週において OCP 特有のピークパターンが消失し、皮質骨に近いものになっていることが示された。これらの知見から、脱水分解した OCP は加熱分解したものと共通した構造を一部保持するものの、BMD は非加熱 OCP に比べて有意に低いものであることが明らかとなった。しかしながら、加熱条件による差異が脱水分解 OCP において認められ、今後これらを解明していくことで、より骨再生能力に優れた OCP の開発に繋がるものと考えられた。

以上示してきた通り、本論文は顎骨・歯周組織を含む硬組織再生への応用が期待される OCP の処理条件と骨再生能との関係を材料学的検討ならびに動物実験から明らかにしたものである。本研究で得られた知見は今後の生体材料開発に有益な情報をもたらすものと考え、本審査委員会は新谷 聡君の提出した論文を博士 (歯学) の学位に相応しいものと判断する。