

《解説 II》

アパタイト核析出法による生体活性機能材料の創製

Fabrication of Bioactive Functional Materials by Apatite Nuclei Precipitation Method

京都大学 大学院エネルギー科学研究科

藪塚 武史

Takeshi YABUTSUKA

1. はじめに

世界的に進行する高齢化に伴い、骨粗鬆症等による骨折や骨欠損の件数が増加している。また、先天的な骨の形成不全や、手術の際の骨欠損の問題も依然として存在し、骨補填材料の需要は今後ますます増加していくと考えられる。

骨欠損部分を補うためには移植手術を行うが、この手術は移植する骨の種類によって以下の三種類に大別される。患者自身の骨を移植する「自家骨移植」、他者の骨を利用する「他家骨移植」、そして人工物で骨欠損部を補う「人工骨移植」である。自家骨移植は患者自身の骨を利用するため、生体適合性はもちろんのこと、移植後に元の骨と同化していく性質（吸収置換性）を備えていることもあり、現在も最も有用な骨欠損の治療法であると言われている。しかし、患者自身の健全な部位から骨を切除するため、侵襲性が高いことに加え、骨欠損部が大きい場合には実施することができないという問題がある。また、他家骨移植は主として亡くなった人の骨を利用するため、感染症の懸念や倫理上の問題が存在する。このような観点から、侵襲性が低く、感染症の心配が少ない人工骨移植へ大きな期待が長年寄せられている。

2. 人工材料が骨と結合するには

人工材料を生体内に埋入する場合、炎症反応やアレルギー反応が発現しないか等、物質の安全性を考慮することが必要不可欠である。しかし、材料が生体に対して安全な物質であっても、多くの物質は生体の異物に対する防御反応によって周辺組織から隔離されてしまうため、長期の使用においては骨組織との界面に緩みが生じ、患部への固定が妨げられてしまう¹⁾。その結果、現在使用されている人工関節等は交換が必要とされるケースが多く、患者への侵襲性の観点で未解決の材料が多く存在する。したがって、この異物排除作用を回避してすばやく骨組織と一体化し、さらに生体内での長期的な固定性が期待できる骨修復材料の開発が強く望まれている。

一方、ある種のセラミックスやガラスなどの材料は生体内でその表面に骨の主要な無機成分である水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (以下アパタイトと表記する) の層を形成し、繊維組織が介在することなく骨と直接結合する^{2,3)}。この性質を「生体活性」という (図 1)。生体内において材料表面にアパタイト層が形成されると、細胞はこれを異物として認識しないため、アパタイト表面では骨芽細胞が優先的に増殖、分化し、骨組織が形成される。その結果、周囲から成長してきた新生骨は、繊維組織が介在することなく材料表面に形成された

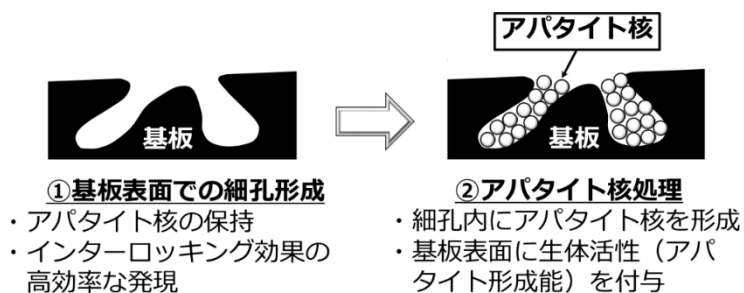


図1 アパタイト核析出法による生体活性機能材料の作製フロー

アパタイト層と接する。その結果、骨のアパタイト成分と材料表面に形成されたアパタイト層は化学的に結合し、材料は患部に固定される⁷⁾。これにより、人工材料の懸念である骨欠損部での長期的な固定性の問題が解決すると考えられる。つまり、材料に生体活性を発現させるためには、生体内において材料表面にアパタイト層が形成されるような性質を付与することが有用な条件の一つであると言える。

生体内における材料表面でのアパタイト層の形成は、小久保らによって提案された擬似体液 (Simulated body fluid; SBF)^{4,5)}中で再現できる。SBFはヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度を有する水溶液であり、生体活性材料の多くは生体内と同様の反応により材料表面にアパタイトが形成される。SBFを用いた生体活性評価法は、動物実験を実施することなく生体内での骨結合性を予測できることから有用であり、ISO 23317として国際標準規格に定められている⁶⁾。

3. アパタイト核を用いた生体活性機能材料の設計指針

1970年代初頭、フロリダ大学のHenchによって世界で初めて骨と結合するセラミックス (Bioglass[®])⁷⁾が発明されて以来、焼結水酸アパタイト⁸⁾、結晶化ガラス A-W⁹⁾等、数種の骨と結合する生体活性セ

ラミックスが開発され、実用化された。しかし、セラミックスは耐衝撃性に乏しいという課題が宿命として存在し、使用可能部位が限定的である。したがって、高強度を有する金属や、衝撃に強いポリマーへの生体活性付与が可能となれば、様々な力学的性質を有する多様なインプラント材料の開発が可能となり、材料工学のみならず臨床医学への大きな波及効果が期待される。

SBFに任意のpH調節剤を溶解してpHを上昇させると、SBFのアパタイトに対する過飽和度が増大し、その結果、リン酸カルシウムからなる微粒子が均一核生成により析出する。八尾らはこの微粒子が体液類似環境下においてアパタイト形成を早期に誘起することを見出し、この微粒子を「アパタイト核」と命名した¹⁰⁾。さらに筆者らはこの手法を応用し、細孔を有する基板の表面および孔内にアパタイト核を析出させることで、本来は骨と結合しない生体不活性な材料に高いアパタイト形成能を付与できることを見出した¹¹⁾(図1)。チタン¹²⁾、チタン合金^{13,14)}、ジルコニウム¹³⁾等の、生体活性の発現に長期間を要する金属の生体活性を大幅に改善することのみならず、ステンレス鋼¹⁵⁾、Co-Cr合金¹⁶⁾、ポリエーテルエーテルケトン (PEEK)^{17,18)}、超高分子量ポリエチレン¹⁹⁾、ポリ乳酸²⁰⁾等の骨と結合しない生体不活性な材料に高い生体活性を付与することにも成功している。本稿では、生体不活

性インプラント材料への適用例として、ステンレス鋼、Co-Cr 合金、および PEEK への生体活性付与について概説する。

4. ステンレス鋼への生体活性機能の付与

整形外科領域では、生体内埋め込み部材の 70 % 以上が金属で占められている。金属がセラミックスやポリマーと比較して優れている点は、強度、延性、靱性等の力学特性であり、金属は人工股関節や骨折固定器具のような大荷重のかかる患部で使用されている。

ステンレス鋼はチタンやチタン合金と比べて加工性やコスト面に優れ、医療の現場においてもステンレス鋼のインプラントはよく用いられている。ステンレス鋼 (SUS316L) は生体環境下において表面の不動態皮膜に Ca や P を取り込み、リン酸カルシウムを形成するが、チタンとは異なり光学顕微鏡レベルで骨と密着する機能 (オッセオインテグレーション) は有していない²¹⁾。そのため、インプラント埋入後の抜去が容易である一方、骨と強固に結合することはないため、応用範囲が限られる。ステンレス鋼に骨と自発的に結合する生体活性を付与することができれば、経済性および加工性の観点から、臨床における適用範囲が大きく拡大することが予想される。

ステンレス鋼をはじめとする金属への生体活性付与手法の最も有名な例として、アパタイトのプラズマ溶射コーティングが挙げられる^{22,23)}。しかし、この手法には高温プロセスに伴うアパタイトの分解による低い疲労強度や、長期の使用においてインプラントの緩みが生じるという課題がある。また、チタンを水酸化ナトリウム水溶液に浸漬した後、加熱処理を行うことで、チタン表面に生体活性に富むチタン酸ナトリウムの皮膜を形成させ、チ

タンの生体活性を大幅に改善する手法が開発されている²⁴⁻²⁶⁾。しかし、ステンレス鋼や後述の Co-Cr 合金に同様の処理を施しても生体活性を付与することはできない²⁵⁾。そこで筆者らは、粒径の大きな研削剤でサンドブラストを行った後、粒径の小さな研削剤でサンドブラストを行う「2段階サンドブラスト」²⁶⁾により、ステンレス鋼表面に細孔を形成し、その後ステンレス鋼の孔内および表面でアパタイト核の形成を促進させることで、ステンレス鋼に生体活性を付与する試みを行った¹⁵⁾。

まずステンレス鋼に細孔を形成させるため、ステンレス鋼 (SUS316L) 板に平均粒径 14 μm のアルミナ粒子を用いて 1 回目のサンドブラストを行い、さらに平均粒径 3 μm のアルミナ粒子を用いて 2 回目のサンドブラストを行った。未処理ステンレス鋼板の表面は平滑であったが、2段階サンドブラスト処理を行うことでステンレス鋼板表面にマイクロレベルの複雑な凹凸が形成することがわかった (図 2)。また、研削剤の粒径を変えた 2段階サンドブラストを行うと、1種類の粒径の研削剤のみを用いた 1段階サンドブラストよりも大きな表面粗さが得られることがわかった。

細孔を形成したステンレス鋼には、以下の方法により生体活性の付与が可能である。まず、SBF にトリスヒドロキシメチルアミノメタンを溶解することで pH を上昇させ、25.0 $^{\circ}\text{C}$ で pH=8.40 に調節した。以後、この水溶液を「アルカリ SBF」と称する。2段階サンドブラスト後のステンレス鋼板をアルカリ SBF に浸漬し、静水圧を加えることでアルカリ SBF をステンレス鋼板表面の孔内に圧入した。その後、電磁誘導加熱によりアルカリ SBF 中のステンレス鋼板を加熱した。以上の操作により得られた生体活性ステンレス鋼表面は、表面全体がアモルファスリン酸カルシウム (ACP) の層で覆われ

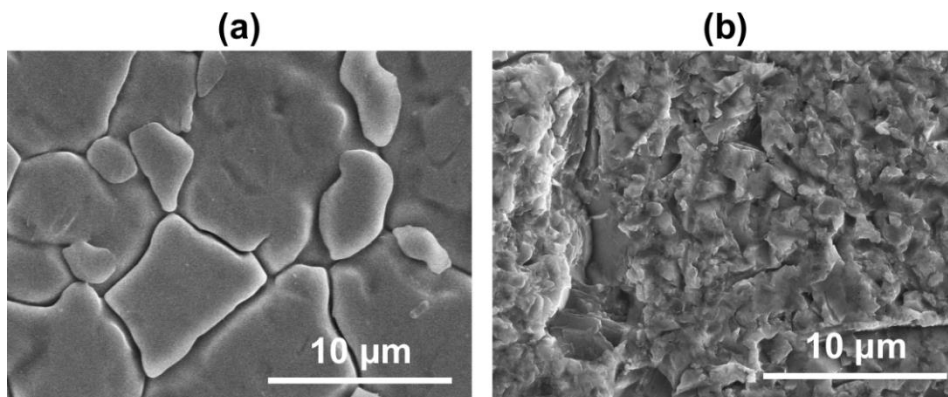


図2 (a)未処理ステンレス鋼板および(b)2段階サンドブラストを行ったステンレス鋼板表面の SEM 写真

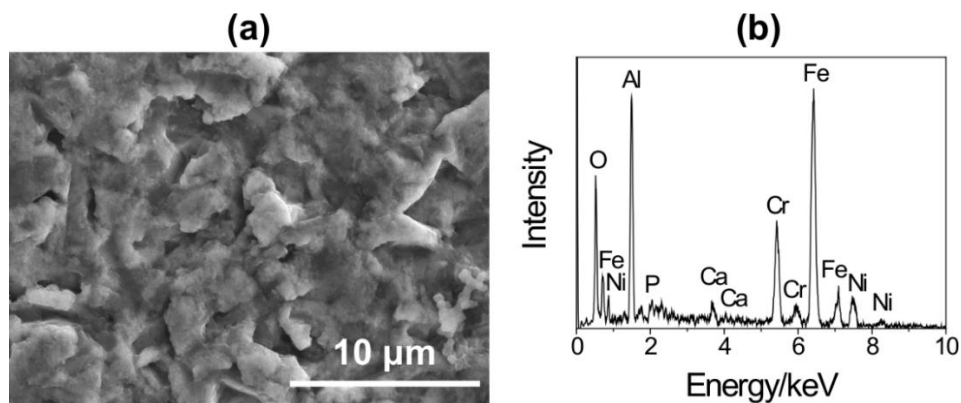


図3 生体活性ステンレス鋼表面の (a)SEM 写真および(b)EDX 分析結果

ていた (図 3)。電磁誘導加熱によりステンレス鋼板近傍のアルカリ SBF が優先的に加熱され続けることで、孔内および表面に一旦形成したアパタイト核がさらに成長し、ACP の層を形成したと考えられる。

得られた生体活性ステンレス鋼の生体活性を、ISO 23317 で規定されている SBF 浸漬試験⁴⁾により調べた。SBF 浸漬後の生体活性ステンレス鋼表面の薄膜 X 線回折 (TF-XRD) 測定を行ったところ、SBF 浸漬 1 日後の生体活性ステンレス鋼においてアパタイトに帰属する回折ピークが検出され、SBF 浸漬期間が長くなるにつれてピークの数および強度の増加が見られた (図 4(a))。そこで、SBF 浸漬

1 日後の生体活性ステンレス鋼表面を走査型電子顕微鏡 (SEM) で観察したところ、骨類似アパタイトに特徴的な鱗片状結晶がステンレス鋼板表面全体を被覆していることがわかった (図 4(b))。この結果から、アルカリ SBF 処理によりステンレス鋼板表面に形成した ACP が SBF 浸漬 1 日以内にアパタイトへと成長し、ステンレス鋼板表面全体がアパタイトで覆われたと考えられ、一連の処理を施したステンレス鋼板が高い生体活性を示すことがわかった。また、ステンレス鋼板表面に形成したアパタイト層の接着強度を ASTM C633²³⁾により測定したところ、アパタイト層の平均接着強度は 15.4 ± 2.9 MPa であった。加えて、2段階サンドブラ

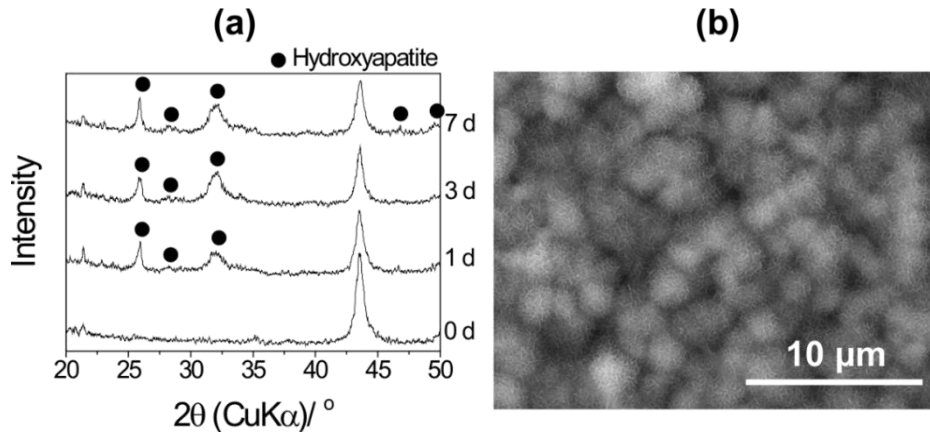


図 4 生体活性ステンレス鋼表面の(a)SBF 浸漬前後における TF-XRD 測定結果および(b)SBF 浸漬 1 日後における SEM 写真

ストは 1 段階サンドブラストよりもアパタイトの高い接着強度を得ることが可能であった。これは、上述のサンドブラスト条件による表面粗さの違いに起因していると考えられる。つまり、得られたアパタイト層の接着強度は、細孔内に形成したアパタイトによるインターロッキング効果に寄与が大きいと考えられる。以上より、細孔を形成させたステンレス鋼をアルカリ SBF で処理することにより、生体不活性であったステンレス鋼への生体活性付与が可能であることがわかった。

5. Co-Cr 合金への生体活性機能の付与

金属は摩耗粉となった場合に感作性を示す懸念があり、さらに摩耗により形状が変化すれば、インプラントとして十分に機能しないおそれがある。そのため人工関節などの摺動部には、耐摩耗性を兼ね備えた材料の選択が必要である。Co-Cr 合金はステンレス鋼やチタン合金に比べ機械的強度や靱性に加え、特に耐摩耗性に優れており、人工膝関節や金属床義歯に使用されている。

Co-Cr 合金はステンレス鋼と同様、表面に酸化ク

ロムの不動態を形成するため、耐食性も高い。また、Co-Cr 合金も生体環境下において不動態皮膜表面にリン酸カルシウムを形成するが、その形成能はステンレス鋼と同様に低い²¹⁾。したがって、Co-Cr 合金をそのまま骨欠損部に埋入しても骨と結合しない。そこで筆者らは、2 段階サンドブラストにより細孔を形成させた Co-Cr 合金の孔内および表面にアパタイト核を析出させ、Co-Cr 合金に生体活性を付与する試みを行った¹⁶⁾。

まず Co-Cr 合金に細孔を形成するため、歯科鑄造用 Co-Cr 合金インゴットに平均粒径 14 μm の SiC 粒子を用いて 1 段階目のサンドブラストを行い、さらに平均粒径 8 μm の SiC 粒子を用いて 2 段階目のサンドブラストを行った。未処理 Co-Cr 合金インゴットの表面は平滑であったが、2 段階サンドブラストを行うことで、ステンレス鋼と同様、Co-Cr 合金表面にマイクロレベルの複雑な凹凸が形成することがわかった (図 5)。

細孔を形成した Co-Cr 合金には、以下の方法により生体活性の付与が可能である。2 段階サンドブラスト後の Co-Cr 合金をアルカリ SBF に浸漬し、

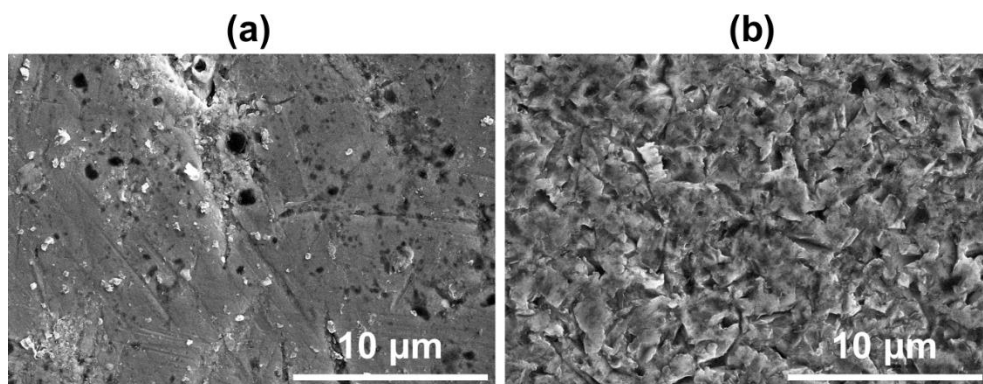


図5 (a)未処理 Co-Cr 合金および(b)2 段階サンドブラストを行った Co-Cr 合金表面の SEM 写真

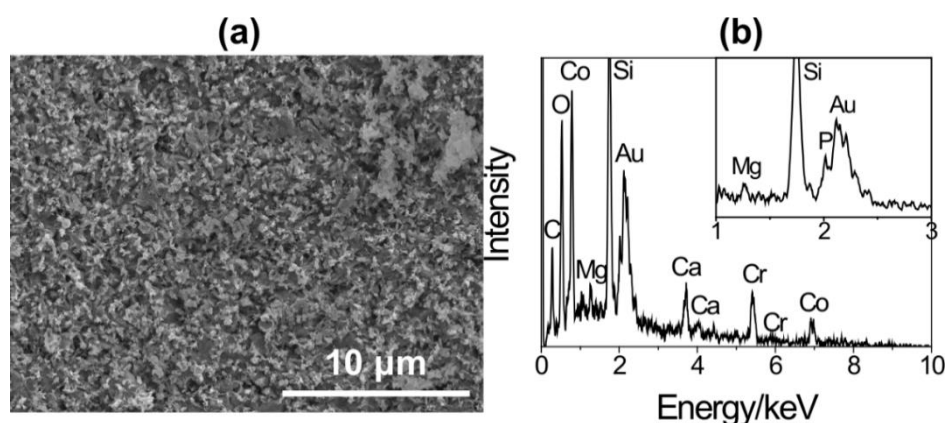


図6 生体活性 Co-Cr 合金表面の (a)SEM 写真および(b)EDX 分析結果

静水圧を加えてアルカリ SBF を Co-Cr 合金表面の孔内に圧入した。その後、Co-Cr 合金を浸漬したアルカリ SBF を 70 °C 温度下で 1 日間保持した。以上の操作により得られた生体活性 Co-Cr 合金は、表面および孔内にアパタイト核が析出していることがわかった (図 6)。

得られた生体活性 Co-Cr 合金の生体活性を SBF 浸漬試験により調べた。SBF 浸漬後の生体活性 Co-Cr 合金表面の TF-XRD 測定を行ったところ、SBF 浸漬 3 日後の生体活性 Co-Cr 合金においてアパタイトに帰属する回折ピークが検出された (図 7(a))。そこで、SBF 浸漬 3 日後の生体活性 Co-Cr 合金表面を SEM で観察したところ、骨類似アパタイトに特徴的な鱗片状結晶が Co-Cr 合金表面全体を被覆

していることがわかった (図 7(b))。この結果から、アルカリ SBF 処理により形成したアパタイト核が SBF 浸漬 3 日以内にアパタイト形成を誘起し、Co-Cr 合金表面全体がアパタイトで覆われたと考えられ、Co-Cr 合金が高い生体活性を示すことがわかった。また、Co-Cr 合金表面に形成したアパタイト層の接着強度を測定したところ、平均接着強度は $10.0 \pm 2.1 \text{ MPa}$ であった。ステンレス鋼と同様に、Co-Cr 合金においても、アパタイト層の接着強度はインターロッキング効果によって得られたと考えられる。以上より、細孔を形成させた Co-Cr 合金をアルカリ SBF で処理することにより、ステンレス鋼のみならず Co-Cr 合金においても高い生体活性の付与が可能であることがわかった。

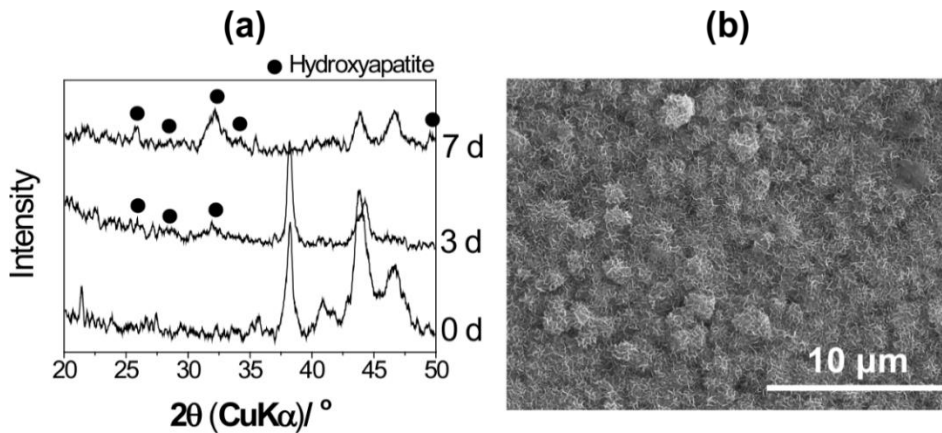


図7 生体活性 Co-Cr 合金表面の(a)SBF 浸漬前後における TF-XRD 測定結果および(b)SBF 浸漬 3 日後における SEM 写真

6. PEEK への生体活性機能の付与

ポリエーテルエーテルケトン (PEEK) は優れた材料特性を持つエンジニアリングプラスチックであり、広い温度範囲にわたり優れた引張強度、曲げ強度、耐疲労性、耐衝撃性、耐摩耗性、多くの薬品に対する耐性を持っている。また、PEEK は有機高分子材料であるため、成形加工性にも優れ、錆びることがない。

一般に骨の弾性率は皮質骨で約 20 GPa、海綿骨で 4~10 GPa 程度であるとされる²⁸⁾。現在金属系生体材料として多く用いられている Ti-6Al-4V 合金の弾性率は 110 GPa、ステンレス鋼の弾性率は約 190 GPa、Co-Cr 合金の弾性率は 210~250 GPa と、生体骨と比べ格段に高い値となっている²¹⁾。弾性率が骨と比べて著しく高い材料を骨欠損部に長期的に埋入した場合、材料周囲の骨にノーマルな荷重が掛からず、良好なリモデリングが行われなため、骨が痩せてしまう起きる懸念がある。この現象はストレスシールドイングと呼ばれ、インプラントの緩みやインプラント再置換時の再骨折の懸念が指摘されている²⁹⁾。それに対し、PEEK の弾性率は約 4 GPa³⁰⁾と、金属材料と比べ骨に近い値をと

るため、ストレスシールドイングの課題をクリアすることも可能である。

このように低弾性率でありながら高い機械的特性を持つ PEEK は、既存の生体金属材料の代替材料として注目を集めており、整形外科領域では主に椎体間スペーサーとして実用化されている。さらに近年では、歯科材料としての応用も検討されている。

しかし前述のステンレス鋼や Co-Cr 合金と同様に、PEEK も生体活性を持たないため、そのままの状態では骨と結合しない。そのため臨床における PEEK 製椎体間スペーサーでは、骨組織との癒合のために自家骨を充填するための椎間孔が設けられており、自家骨移植との併用を余儀なくされている。PEEK 母材自身に高い生体活性を付与することで、PEEK を用いた低侵襲治療が大きな力学的負荷のかかる部位で可能となる。そこで筆者らは、アパタイト核を用いた生体活性処理を、PEEK、さらに 30wt%のセラミックス繊維で PEEK 母材を補強した炭素繊維強化 PEEK (Carbon fiber reinforced PEEK; CFR-PEEK) およびガラス繊維強化 PEEK (Glass fiber reinforced PEEK; GFR-PEEK) にも適用

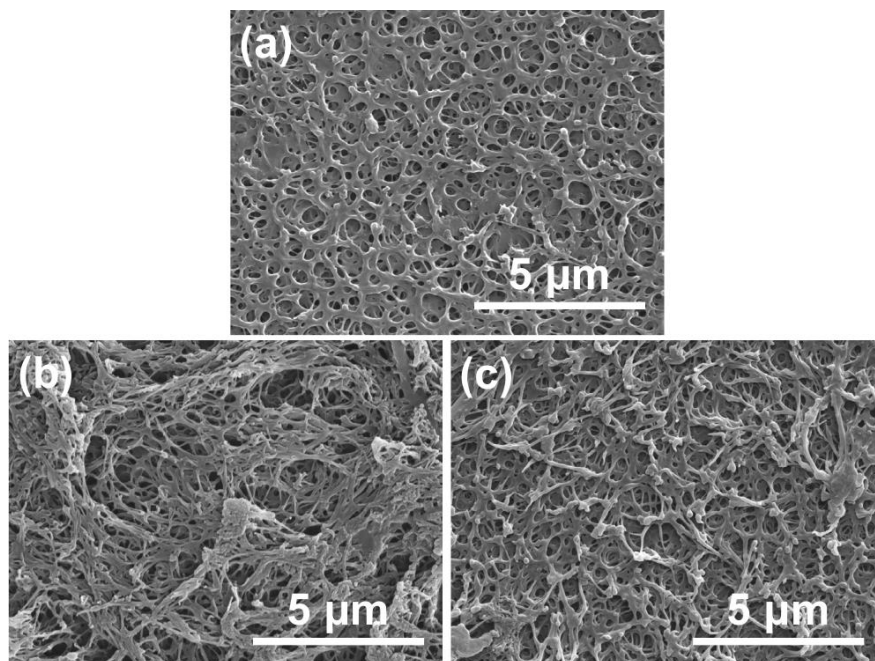


図8 硫酸処理を行った(a)PEEK, (b)CFR-PEEK, (c)GFR-PEEK 表面の SEM 写真

し、細孔を形成させた各種 PEEK の表面および孔内にアパタイト核を析出させ、生体活性を付与する試みを行った^{17,18)}。

まず基板に細孔を形成するため、各種 PEEK 基板を室温で濃硫酸に浸漬した。硫酸処理を行うことで、基板表面に孔径約 $0.5\sim 1\ \mu\text{m}$ の細孔からなる網目状構造が形成されたことがわかった (図 8)。

細孔を形成した各種 PEEK 基板には、以下の方法により生体活性の付与が可能である。硫酸処理後の各種 PEEK 基板に酸素プラズマを照射して表面を親水化させた後、基板をアルカリ SBF に浸漬した。その後、各種 PEEK 基板を浸漬したアルカリ SBF を $70\ ^\circ\text{C}$ 温度下で 1 日間保持した。以上の操作により得られた各種生体活性 PEEK は、表面および孔内にアパタイト核が形成していることがわかった (図 9)。

得られた各種生体活性 PEEK の生体活性を SBF 浸漬試験により調べた。SBF 浸漬後の各種生体活

性 PEEK 表面の TF-XRD 測定を行ったところ、SBF 浸漬 1 日後の基板においてアパタイトに帰属する回折ピークが検出された。そこで、SBF 浸漬 1 日後の基板表面を SEM で観察したところ、骨類似アパタイトに特徴的な鱗片状結晶が基板表面全体を被覆していることがわかった (図 10)。この結果から、アルカリ SBF 処理により各種 PEEK 基板の表面および孔内に形成したアパタイト核が SBF 浸漬 1 日以内にアパタイト形成を誘起し、各種 PEEK 基板表面全体がアパタイトで覆われたと考えられ、PEEK のみならず、セラミックス繊維で母材を補強した PEEK においても高い生体活性を示すことがわかった。また、各種 PEEK 基板表面に形成したアパタイト層の接着強度を測定したところ、平均接着強度は、PEEK で $6.6\pm 1.5\ \text{MPa}$ 、CFR-PEEK で $7.7\pm 0.9\ \text{MPa}$ 、GFR-PEEK で $6.7\pm 1.9\ \text{MPa}$ であった。また、硫酸処理もしくは酸素プラズマ処理を経ずに同様の処理を行った PEEK 基板と比較すると、

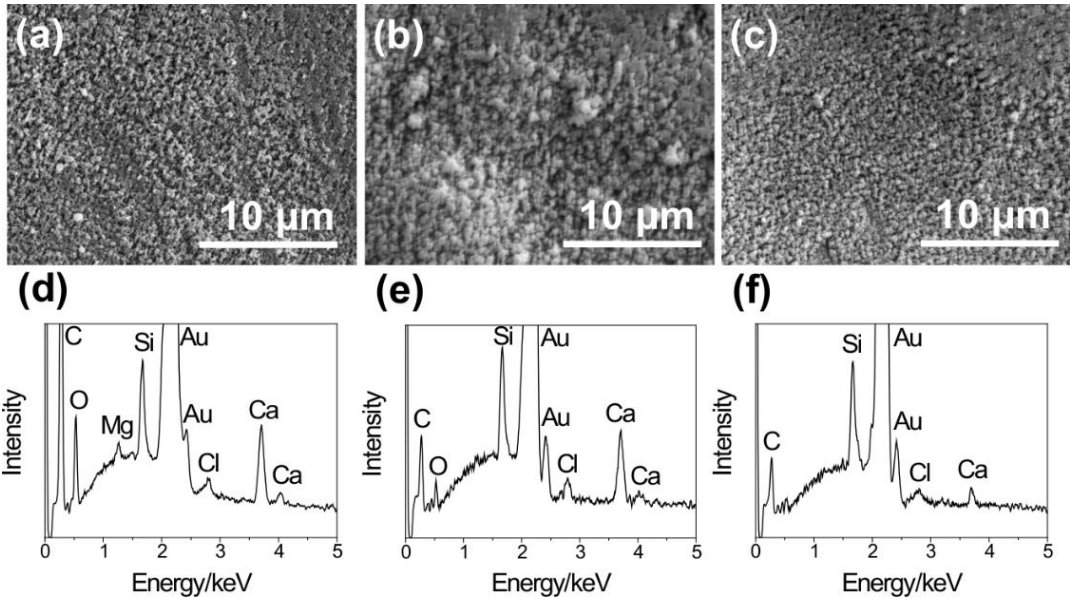


図9 (a,d)生体活性 PEEK, (b,e)生体活性 CFR-PEEK, (c,f)生体活性 GFR-PEEK 表面の(a-c)SEM 写真および (d-f)EDX 分析結果

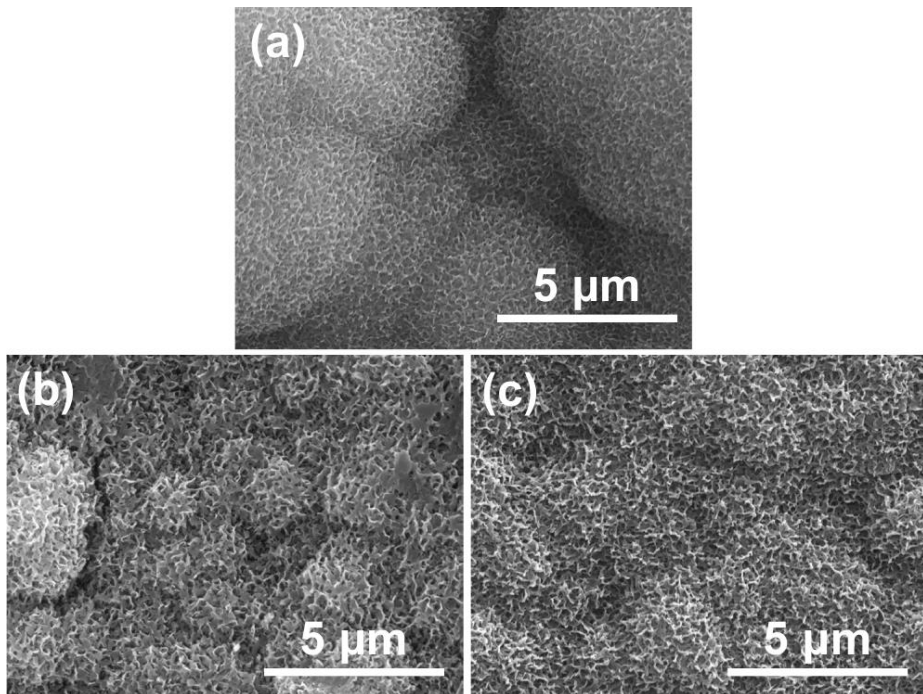


図10 SBF 浸漬 1 日後における(a)生体活性 PEEK, (b)生体活性 CFR-PEEK, (c)生体活性 GFR-PEEK 表面の SEM 写真

硫酸処理、酸素プラズマ処理の双方を経て作製した PEEK 基板は、アパタイト層の接着強度が有意に高いことがわかった。このことから、細孔内に形成したアパタイトによるインターロッキング効果、アパタイト層の接着強度向上に大きく寄与していると考えられる。

さらに正本らは、上述の生体活性 PEEK を日本白色家兔の脛骨に埋入し、材料表面における新骨形成および骨結合能を調べた³¹⁾。その結果、生体活性 PEEK 表面の骨接触率および骨との結合強度は、未処理 PEEK と比較して有意に優れていることが明らかとなった。

7. 今後の展望

本稿では、従来は生体不活性な人工骨材料であったステンレス鋼、Co-Cr 合金、および PEEK への高生体活性付与に関する研究について概説した。

従来、骨と結合する生体活性を有する材料は、極めて一部のセラミックスに限られていたため、高強度を有する金属やポリマーに高い生体活性を付与する試みが数多く行われてきた。しかし、多くの手法は適用材料が限られているケースが多く、ステンレス鋼や Co-Cr 合金、PEEK への生体活性処理の研究例は、チタンやチタン合金と比較すると格段に少なかった。これに対し、生体模倣環境でアパタイト形成を高活性に誘起する「アパタイト核」を用いる本手法は、金属からポリマーに至るまで、多種多様な生体不活性材料への高生体活性付与を可能にし、魅力的な力学的性質や耐食性を兼ね備えながら骨結合性に乏しかった各種バイオマテリアルに、新たな息吹を吹き込むことができる。

さらに筆者らは、アパタイト核を用いた生体活性付与手法が、金属、セラミックス、ポリマー等の基材の種類選択性のみならず、板、棒、織物からポ

ーラス体まで、形状選択性にも優れていることも実証しており、近年では微粒子を基材としたアパタイトカプセルの開発も進めている³²⁾。今後、優れた生体機能を有するアパタイト核と多種多様な機能性材料をミクロンスケールで融合させる本手法を発展させることで、従来にはない新たな機能の創出へと展開していくことが期待される。

謝辞

本稿で紹介した研究の一部は、JSPS 科学研究費補助金 (16K1640, 19H02442)、村田学術振興財団研究助成、および京都大学リサーチ・ディベロップメントプログラム「いしずえ」により遂行した。

引用文献

- (1) 小久保 正, 金 鉉敏, *表面技術*, **52**, 401-405 (2001).
- (2) M. Neo, S. Kotani, Y. Fujita, T. Nakamura, T. Yamamuro, Y. Bando, C. Ohtsuki and T. Kokubo, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 255-267 (1992).
- (3) M. Neo, T. Nakamura, C. Ohtsuki, T. Kokubo and T. Yamamuro, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 999-1006 (1993).
- (4) T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 721-734 (1990).
- (5) T. Kokubo and H. Takadama, *Biomaterials*, **27**, 2907-2915 (2006).
- (6) ISO 23317, "Implants for surgery — In vitro evaluation for apatite-forming ability of implant materials" (2007).
- (7) L.L. Hench, R.J. Splinter, W.C. Allen and T.K. Greenlee Jr., *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **2**, 117-141 (1972).

- (8) M. Jarcho, J.F. Kay, K.I. Gumaer, R.H. Doremus and H.P. Drobeck, *J. Bioeng.*, **1**, 79-92 (1977).
- (9) T. Kokubo, M. Shigematsu, Y. Nagashima, M. Tashiro, T. Nakamura, T. Yamamuro and S. Higashi, *Bull. Inst. Chem., Kyoto Univ.*, **60**, 260-268 (1982).
- (10) 八尾 健, 日比野光宏, 山口誠二, 岡田英孝, 特許 5261712 号 (2013), US8178066 号 (2012).
- (11) 八尾 健, 日比野光宏, 藪塚武史, 特許 5252399 号 (2013), US8512732 号 (2013).
- (12) T. Yabutsuka, M. Hibino, T. Yao, K. Tanaka, M. Takemoto, M. Neo and T. Nakamura, *Bioceram. Dev. Appl.*, **1**, D110122 (2011).
- (13) Y. Kidokoro, T. Yabutsuka, S. Takai and T. Yao, *Key Eng. Mater.*, **720**, 175-179 (2017).
- (14) T. Yabutsuka, Y. Kidokoro, S. Takai and T. Yao, *Key Eng. Mater.*, **758**, 75-80 (2017).
- (15) T. Yabutsuka, R. Karashima, S. Takai and T. Yao, *Materials*, **11**, 1334 (2018).
- (16) T. Yabutsuka, H. Mizutani, S. Takai and T. Yao, *Trans. Mat. Res. Soc. Japan*, **43**, 143-147 (2018).
- (17) T. Yabutsuka, K. Fukushima, T. Hiruta, S. Takai and T. Yao, *Mater. Sci. Eng. C*, **81**, 349-358 (2017).
- (18) T. Yabutsuka, K. Fukushima, T. Hiruta, S. Takai and T. Yao, *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater.*, **106**, 2254-2265 (2018).
- (19) T. Yabutsuka, S. Takai and T. Yao, *J. Jpn. Soc. Powder Powder Metallurgy*, **43**, 207-210 (2018).
- (20) T. Yabutsuka, S. Takai and T. Yao, *Trans. Mat. Res. Soc. Japan*, **43**, 139-142 (2018).
- (21) 成島尚之, 未来型人工関節を目指して—その歴史から将来展望まで, 吉川秀樹, 中野貴由, 松岡厚子, 中島義雄編, 日本医学館, pp.163-169 (2013).
- (22) K. de Groot, R.G.T. Geesink, C.P.A.T. Klein and P. Serekian, *J. Biomed. Mater. Res.*, **21**, 1375-1387 (1987).
- (23) W.R. Lacey, *An Introduction to Bioceramics, Second Edition*, edited by L.L. Hench, Imperial College Press, London, pp. 331-347 (2013).
- (24) T. Kokubo, F. Miyaji, H.-M. Kim and T. Nakamura, *J. Am. Ceram. Soc.*, **79**, 1127-1129 (1996).
- (25) H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo and T. Nakamura, *J. Biomed. Mater. Res.*, **38**, 121-127 (1997).
- (26) T. Kokubo and S. Yamaguchi, *Acta Biomater.*, **44**, 16-30 (2016).
- (27) 八尾 健, 藪塚武史, 特許 6071895 号 (2017).
- (28) J.Y. Rho, R.B. Ashman and C.H. Turner, *J. Biomech.*, **26**, 111-119 (1993).
- (29) 新家光雄, まてりあ, **52**, 219-228 (2013).
- (30) D.F. Williams, A. McNamara and R.M. Turner, *J. Mater. Sci. Lett.*, **6**, 188-190 (1987).
- (31) K. Masamoto, S. Fujibayashi, T. Yabutsuka, T. Hiruta, B. Otsuki, Y. Okuzu, K. Goto, T. Shimizu, Y. Shimizu, C. Ishizaki, K. Fukushima, T. Kawai, M. Hayashi, K. Morizane, T. Kawata, M. Imamura and S. Matsuda, *Acta Biomater.*, **91**, 48-59 (2019).
- (32) 藪塚武史, セラミックス, **53**, 819-822 (2018).