骨修復材料としての超高分子量ポリエチレン/酸化チタン複合体の調製†

高玉 博朗* 橋本 雅美* 瀧川 順庸** 情野 香*
水野 峰男* 安富 義幸* 小久保 正*** 宮田 昇***

Preparation of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene/Titanium Oxide Composites for Bone Repairing Materials

by

Hiroaki TAKADAMA*, Masami HASHIMOTO*, Yorinobu TAKIGAWA**, Kaori JONO*,
Mineo MIZUNO*, Yoshiyuki YASUTOMI*, Tadashi KOKUBO*** and Noboru MIYATA***

The essential requirement for an artificial material to show bone-bonding ability (bioactivity) is the formation of a bonelike apatite layer on its surface in the living body. An acellular simulated body fluid (SBF) with ion concentrations nearly equal to those in human blood plasma was shown to reproduce *in vivo* bonelike apatite formation on bioactive materials. Recently, new bone-repairing materials with bioactivity and mechanical properties analogous to those of natural bone have been strongly desired to be developed. Therefore, inorganic-organic composites are considered to be suitable for this purpose. It has been reported that titanium oxide with an anatase structure (TiO₂) shows high bioactivity, and that ultra-high molecular weight polyethylene (PE) shows good biocompatibility. In the present study, bioactive PE/TiO₂ composites were prepared by hot press. The composites were prepared from the powder mixtures of PE (90 vol%) and TiO₂ (10 vol%) obtained by three different mixing processes, 1) an agate mortar mixing, 2) ball milling and 3) Theta-composer mixing. Their bioactivity and the effects of the mixing on the mechanical properties of the composites were investigated. The Theta-composer can prepare the composite particles of PE covered uniformly with the TiO₂ powders without any agglomerations of TiO₂. After hot press, the composites prepared from Theta-composer powder mixture gave the most uniform distribution of the TiO₂ powder in the PE matrix. All of these composites formed the apatite layer on their surfaces after soaked in SBF. The composite prepared from Theta-composer powder mixture showed the highest bending strength. These composites show high extensibility. These composites are considered to be useful as bone-repairing materials.

Key words: Bioactivity, Apatite, Simulated body fluid (SBF), Titanium oxide, Anatase, Ultra-high molecular weight polyethylene, Inorganic-organic composite, Theta-composer

1 緒 言

一般に人工材料を骨の欠損部に埋入すると、生体はそれを線維性被膜で取り囲み、周囲の骨から隔離しようとする。しかし 1970 年頃、線維性被膜に覆われることなく骨と自然に結合するある種のガラスが発見された。このガラスは Bioglass^{®1)} と名付けられ、その後、焼結水酸アパタイト (HAp)²⁾ や結晶化ガラス Cerabone[®] A-W³⁾ 等、少数ながら骨と自然に結合する生体活性セラミックスが開発された。続いて、チタン金属に NaOH 処理等の簡単な化学処理を行い、その表面にアモルファスチタン酸ナトリウム層⁴⁾ を、あるいはさらに温水処理してアナターズ構造の酸化チタン層⁵⁾ を形成させることにより、生体活性チタン金属が調製できることも報告された。

これら生体活性材料は、一般的に、生体内でその表面に骨類似アパタイト層を形成し、それを介して骨と自然に結合する。即ち、人工材料が骨と結合するための必須

条件が、その表面にアパタイト層を形成することであることが明らかにされた。⁶⁾ さらに、小久保らにより、このアパタイト形成が、ヒトの体液にほぼ等しい無機イオン濃度を有する擬似体液 (SBF) 中でも再現できる⁷⁾ ことが示され、この SBF を用いて新規材料の生体活性発現の有無を *in vitro* で簡便に評価できるようになった。

しかし、これまでに開発された骨修復材料のほとんどは、金属やセラミックス材料からなるため、その力学的特性が骨のそれと大きく異なっている。そのため、骨と並列に埋入すると、周囲の骨に応力が加わらないために周囲の骨がやせてしまい、ひいては長期固定性が悪くなるという問題点を抱えている。そこで、より天然骨に近い力学的特性を有する無機-有機複合体からなる人工骨が開発された。その代表的なものに、高密度ポリエチレン (HDPE) 中に無機フィラーとして HAp, Bioglass[®], 結晶化ガラス A-W[®] を分散させた HApEX[®],^{8), 9)} HDPE/

† 原稿受理 平成 14 年 9 月 17 日 Received Sep. 17, 2002

* (財) ファインセラミックスセンター 〒456-8587 名古屋市熱田区六野, Japan Fine Ceramics Center (JFCC), Atsuta-ku, Nagoya, 456-8587

** 正会員 (財) ファインセラミックスセンター 〒456-8587 名古屋市熱田区六野, Japan Fine Ceramics Center (JFCC), Atsuta-ku, Nagoya, 456-8587

*** 正会員 京都大学工学研究科材料化学専攻 〒606-8501 京都市左京区吉田本町, Dept. of Material Chem., Graduate School of Eng., Kyoto Univ., Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501

Bioglass[®],¹⁰⁾ HDPE/A-W[®]等がある。しかし、これらの力学的特性は骨のそれにおよんでおらず、またその塑性変形量はHDPE単体に比べて非常に小さく、ぜい性破壊するのが現状である。⁹⁾骨修復材料としては最終的に破断に至らない材料が望まれるので、フィラー充填量を母材の特性を大きく損なわない程度にすることも重要である。一方、アナタース型酸化チタンは高い生体活性⁵⁾を示し、その曲げ強度や弾性率はBioglass[®]やHApよりも大きいため、^{6), 11)}アナタース型酸化チタンをフィラーとして用いれば、より天然骨に類似した力学的特性を有する複合体が得られると期待される。またBioglass[®]やA-W[®]は生体環境下で一部溶解するため、これらをフィラーとして用いたHDPE/Bioglass[®]やHDPE/A-W[®]は長期的に強度を維持できないという欠点を有しているが、酸化チタンは溶出しないので強度低下を生じないと期待される。さらに、アパタイト形成能に関しても、ミクロン粒子のフィラーを用いたHAPEX[®]等とは異なり、ナノ粒子の酸化チタンをフィラーに用いれば、表面に露出する酸化チタンの総表面積が増大し、高いアパタイト形成能が期待できる。また、緻密骨の修復をねらった人工骨として最も多く使用されているのは、人工椎体、椎弓および椎間スペースー等である。この部位では繰り返し応力や衝撃や摩擦等にさらされるため、HDPEよりも耐衝撃性や耐摩耗性に優れる超高分子量ポリエチレンの方が、複合体の母材として利用するのには好ましいと言える。

そこで本研究では、超高分子量ポリエチレンとアナタース型酸化チタンを用いて、アパタイト形成能と天然骨に類似した力学的特性を有するポリエチレン/酸化チタン (PE/TiO₂) 複合材料の作製条件を検討し、そのアパタイト形成能および力学的特性について調べた。

2 実験方法

2.1 PE/TiO₂ 複合体の調製

原料粉末には、平均粒径200nmの酸化チタン (TiO₂: アナタース型, 石原産業(株))と超高分子量ポリエチレン (PE: 平均分子量約500,000, 平均粒径45 μ m, Aldrich)を使用した。その混合割合は、十分な伸張性を示す複合体を得るために、PE: 90vol%, TiO₂: 10vol%とした。この組成になるように秤量した両粉末を次の3種の異なる方法を用いて混合した。

(1) めのう乳鉢による混合: めのう乳鉢を用いて30分間混合した。

(2) ボールミルによる混合: エタノール中に両粉末を窒化ケイ素ボールと共に分散させ、ボールミルで12時間混合した。得られた混合溶液を振動乾燥機 (VU-30, 中央化工機(株))を用いて温度75 $^{\circ}$ Cで真空乾燥させ、得られた乾燥粉末を乳鉢でつぶし、目の開き150 μ mのふるいにかけて、混合粉末を調製した。

(3) 粒子複合化装置による混合: 機械的粒子複合化装置 (シータコンポザー: THC-LAB200, (株)徳寿工作所)を用い、ローター回転数2100rpm, 容器回転数50rpmで45分間混合した。シータコンポザーの混合原理をFig. 1に示す。この装置では、容器内部のシータ

Fig. 1. Schematic drawing of the Theta-composer for the preparation of composite particles.

型のだ円ローターが高速回転すると同時に容器自体も反対方向に低速回転する。そのため、容器内に投入された粉体はローターと容器内壁の間隙部にて圧密、せん断力を繰り返し受けることで複合化され、最終的に被覆型の複合微粒子が作製される。

上記3種の混合方法で調製した混合粉末をそれぞれ金型に入れ、ホットプレス付き小型雰囲気炉 (FVPHP-R10 FRET-30, 富士電波工業(株))で、プレス負荷5MPa, アルゴン雰囲気中、5 $^{\circ}$ C/minで昇温し、180 $^{\circ}$ Cで3時間保持した後、炉内で放冷し、PE/TiO₂複合体を調製した。

2.2 PE/TiO₂ 複合体のSBF浸漬

調製した複合体から10 $\times$ 10 $\times$ 2mm³の試験片を切り出し、蒸留水で洗浄乾燥後、これをアパタイト形成能評価用の試料とした。これとは別に、表面を#120の研磨シートで研磨後、蒸留水で洗浄乾燥させた試料も用意した。

これら試料を、SBF⁷⁾(Na⁺ 142.0, K⁺ 5.0, Mg²⁺ 1.5, Ca²⁺ 2.5, Cl⁻ 147.8, HCO₃⁻ 4.2, HPO₄²⁻ 1.0, SO₄²⁻ 0.5mM) 20ml中に36.5 $^{\circ}$ Cで浸漬し、複合体表面へのアパタイト形成の有無を調べた。SBFは、特級試薬のNaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄·3H₂O, MgCl₂·6H₂O, CaCl₂, Na₂SO₄ (ナカライテスク(株))を蒸留水に溶解することにより調製し、そのpHをトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン ((CH₂OH)₃CNH₂)と1.0MのHCl (ナカライテスク(株))を用いて36.5 $^{\circ}$ CでpH7.40に調製した。種々の時間浸漬後、試料をSBFから取り出し、蒸留水で洗浄後、クリーンベンチ内で乾燥させた。

2.3 SBF浸漬後のPE/TiO₂複合体表面およびSBFの分析

浸漬後のアパタイト形成の有無は、複合体表面を薄膜X線回折 (TF-XRD: Model-265A, (株)リガク製)、フーリエ変換赤外分光分析 (FT-IR: System 2000FT-IR, PERKIN ELMER製)および電解放出形走査型電子顕微鏡 (FE-SEM: JSM-6330F, JEOL製)により分析した。TF-XRD測定では、X線源としてCuK α 線を用い、出力40kV, 40mA, スキャンスピード2 θ = 2 $^{\circ}$ /minとした。各試料表面からアパタイトのスペクトルがTF-XRDにより検出される最短の時間を調べ、それをその複合体におけるアパタイト形成までの誘導期間とし、試料間のアパタイト形成能を比較した。また、複合体を浸漬した後のSBF中の元素濃度を、電荷注入型 (CID) 検出高周波誘

導結合プラズマ発光分析装置 (ICP : IRIS Advantage, 日本ジャーレル・アッシュ(株)) により測定した。

2・4 PE/TiO₂ 複合体の力学的特性評価

調製した複合体から試験片を切り出し、#400 で研磨後、大きさ $40 \times 10 \times 4 \text{ mm}^3$ の角柱曲げ試験片を作製した。万能材料試験機 (インストロン社製 5582 型) を用いて 3 点曲げ試験を行い、荷重-変位曲線を求めた。支点間距離を 30mm, クロスヘッド速度を 1.0mm/min とし、 $40 \times 10 \text{ mm}^2$ の面に引張応力が加わるように荷重を加えた。すべての試験は室温、大気雰囲気中で行った。試験は 1 条件につき 5 個ずつ行った。荷重-変位曲線の初期の線形領域の傾きから弾性率を算出した。

3 実験結果

3・1 PE/TiO₂ 混合粉体

めのう乳鉢あるいはボールミル混合によって調製した混合粉体を SEM 観察すると、原料粉末の PE と TiO₂ がほぼ均一に混合されていることが確認できたが、その中には極少量の TiO₂ の凝集物も観察された。その凝集物の大きさは、ボールミル混合で形成されたもののほうが小さかった。一方、シータコンポザー混合により、Fig. 2 に示されるような TiO₂ で被覆された PE 複合粒子が作製でき、凝集物は全く見られなかった。

3・2 未研磨 PE/TiO₂ 複合体

Fig. 3 に SBF 浸漬後の複合体表面の SEM 写真を示す。SBF に浸漬後、いずれの混合粉体から調製した複合体表面にも粒子状の形成物が観察された。TF-XRD 測定

Fig. 2. The SEM images in (a) low and (b) high magnifications of the composite particles prepared by Theta-composer. The composite particles of PE powder are covered with TiO₂ powder.

Fig. 3. The SEM images of the surfaces of the PE/TiO₂ composites prepared by hot-pressing of the powder mixtures obtained by (a) agate mortar, (b) ball mill, and (c) Theta-composer mixing and then soaked in SBF for 28d or 35d.

の結果、SBF 浸漬後の複合体表面からアパタイトに帰属されるブロードなピークが検出された (Fig. 4)。FT-IR により、浸漬後の表面から 560, 610 および 1060, 1130 cm^{-1} 付近にアパタイトの P-O 結合に帰属されるピークと、1450 cm^{-1} 付近に炭酸の C-O 結合に帰属されるピークが検出された (Fig. 5)。¹²⁾ 従って、SBF 浸漬後に複合体表面に

Fig. 4. XRD patterns of the surfaces of the PE/TiO₂ composites prepared through three different mixing processes. The as-prepared composites were soaked in SBF for 28 or 35 d.

Fig. 5. FT-IR patterns of the surfaces of the PE/TiO₂ composites prepared through three different mixing processes. The as-prepared composites were soaked in SBF for 28 or 35 d.

結晶性の低い炭酸含有の骨類似アパタイトが形成されたことが分かった。⁶⁾しかし, Fig. 3 に示されるように, アパタイトは複合体表面の一部にしか形成されず, その後, 浸漬を継続しても全面がアパタイトで覆われなかった. そのアパタイト形成までの誘導期間は Table I に示す通りであり, アパタイト形成能はボールミル混合≒めのう乳鉢混合>シータコンポーザー混合の順で高かった.

3・3 研磨 PE/TiO₂ 複合体

Fig. 6 に #120 で研磨した複合体表面の SEM 写真を示す. Fig. 6 (a), (b) より, めのう乳鉢およびボールミル混合粉体から調製した複合体中では, TiO₂ の凝集体は見られなくなったが, TiO₂ は完全に均一には分散しておらず, その分布に若干の偏りが見られた. Fig. 6 (a), (b) には, その中でも若干 TiO₂ が多く観察される部分を示した. TiO₂ の分布の均一性は, めのう乳鉢混合粉体よりもボールミル混合粉体から調製された複合体中のほうが良かった. 一方, Fig. 6 (c) より, シータコンポーザー混合から調製された複合体中では TiO₂ が均一に分散していた.

Table I. Induction period for apatite formation in SBF for the PE/TiO₂ composites prepared through three different mixing processes.

Mixing process	Induction period / d
Agate mortar	28
Ball mill	28
Theta-composer	35

これらの研磨複合体を SBF に浸漬すると, すべて未研磨の場合より短期間に, その表面全体が同様の粒子状の形成物で覆われるのが観察された (Fig. 7). TF-XRD 測定の結果, SBF 浸漬後の表面からアパタイトに帰属されるブロードなピークが検出された (Fig. 8). 未研磨の場合に比べて, そのピーク強度は有意に高く, より高いアパタイト形成能を示した. アパタイト形成までの誘導期間は, Table II に示す通りであり, アパタイト形成能の順序は, 未研磨の場合と同様であった.

Fig. 9 に, PE/TiO₂ 複合体浸漬による SBF 中のカル

Fig. 8. XRD patterns of the surfaces of the PE/TiO₂ composites prepared through three different mixing processes, abraded with abrasive papers and then soaked in SBF for 14 or 21d.

Fig. 6. The SEM images of the surfaces of the PE/TiO₂ composites prepared by hot-pressing of the powder mixtures obtained by (a) agate mortar, (b) ball mill, and (c) Theta-composer mixing processes and then abraded with abrasive papers.

Fig. 7. The SEM images of the surfaces of the PE/TiO₂ composites prepared by hot-pressing of the powder mixtures obtained by (a) agate mortar, (b) ball mill, and (c) Theta-composer mixing processes, abraded with abrasive papers and then soaked in SBF for 14d or 21d.

Table II. Induction period for apatite formation in SBF for the PE/TiO₂ composites prepared through three different mixing processes and abraded with abrasive papers.

Mixing process	Induction period / d
Agate mortar	14
Ball mill	14
Theta-composer	21

Fig. 9. Changes in Ca, and P concentrations of SBF with soaking of the PE/TiO₂ composites.

シウムおよびリン元素濃度の時間変化を示す。カルシウムおよびリンの濃度は、SBF 浸漬時間と共に減少した。これはアパタイト層の形成により、SBF 中のカルシウムおよびリンイオンが消費されたためである。その減少の度合いは、ボールミル混合 > めのう乳鉢混合 > シータコンポーザー混合の順であった。この結果は、SEM 写真や TF-XRD 分析で観測されたアパタイトの生成挙動とよく一致した。

Fig. 10 に、3 点曲げ試験で得た PE/TiO₂ 複合体の荷重-変位（たわみ）曲線を示す。めのう乳鉢混合、ボールミル混合、シータコンポーザー混合の各粉末から調製した複合体それぞれについて、代表的な曲線を示した。比較のために、TiO₂ を含まない超高分子量 PE の荷重-変位曲線も示した。めのう乳鉢およびボールミル混合粉末から作製した複合体では、荷重-変位曲線に荷重降下による段差が認められ、滑らかな曲線ではなかった。一

Fig. 10. The load-deflection curves of the ultra-high molecular polyethylene and PE/TiO₂ composites measured by three-point bending test. The representative curves are shown for polyethylene and PE/TiO₂ composites prepared through three different mixing processes.

方、シータコンポーザー混合粉末から作製した複合体からは、段差のない滑らかな荷重-変位曲線が得られた。Fig. 10 から分かるように、PE は、鋭い降伏点を示さずに緩やかに塑性変形に遷移し、たわみが 5 ~ 6mm になると、曲げ荷重がほぼ一定の値に達するような挙動を示した。PE の塑性ひずみは非常に大きく、破断に至るまでの試験は、曲げ試験では困難であるので、PE および複合体とも、たわみが 6mm になったところで試験を打ち切った。供試体の曲げ試験で得られた荷重-変位曲線には非線形領域が含まれるため、この領域では応力 σ とひずみ ε の間にべき乗則、 $\sigma = H \cdot \varepsilon^n$ (n : ひずみ硬化指数 ($0 \leq n \leq 1$), H : 定数) が成り立つと仮定して塑性曲げ理論¹³⁾を基礎に応力とひずみを評価した。 n は、曲げ荷重-たわみの対数プロットから見積もった。本報では、たわみが 5 ~ 6mm になった時の最大曲げ応力を曲げ強度と呼ぶことにする。このようにして求めた曲げ強度ならびに荷重-変位曲線の初期の線形弾性領域の傾きから求めたヤング率の値を Table III にまとめて示す。曲げ強度に関しては、シータコンポーザー混合粉末から作製した複合体の強度が一番高く、PE 単独の強度よりも高かった。各複合体のヤング率は、混合法の違い関係なくほとんど同じであったが、PE 単独の値よりも高かった。

4 考 察

4.1 PE/TiO₂ 混合粉末

一般的にナノサイズの微粒子は凝集性が高いうえに、使用した TiO₂ と PE の粒径が約 200 倍、密度差が約 4 倍と大きく異なるため、めのう乳鉢あるいはボールミル混合法で完全に凝集物のない混合粉末を得ることは容易ではないことが分かった。また、その凝集物の大きさの違いは、ドライプロセスに比べてエタノール中での TiO₂ の分散性が良いためである。一方、シータコンポーザー混合により、TiO₂ で被覆された PE 複合粒子が作製できたが、ローター回転数が 2 100rpm より低い場合、高い場合は、

Table III. Bending strength and Young's modulus of the ultra-high molecular weight polyethylene and PE/TiO₂ composites prepared through three different mixing processes. Mechanical data are compared with those of cortical bone and typical ceramic biomaterials clinically used.⁶⁾

Materials	Bending strength / MPa	Young's modulus / GPa
Polyethylene	24.3 ± 0.4	0.80 ± 0.03
PE/TiO ₂ composites		
Mixing process:		
Agate mortar	26.2 ± 1.2	1.09 ± 0.07
Ball mill	25.7 ± 1.0	1.08 ± 0.19
Theta-composer	29.1 ± 0.8	1.08 ± 0.11
Cortical bone	50 ~ 150	7 ~ 30
Ceramic biomaterials		
HAp	115 ~ 200	86 ~ 110
A-W®	215	118

TiO₂が凝集するか, 容器の側壁に固着した. 容器回転数は凝集にほとんど影響を示さなかった. これは, PEにTiO₂を介して圧密, せん断力がうまく加わる時に初めて, その表面にTiO₂が複合化されることを示唆している. その結果, 本法を用いればドライプロセスでは非常に困難と思われたナノサイズの粉末を, 凝集することなく均一に混合することができることが分かった.

4・2 未研磨 PE/TiO₂ 複合体

いずれの混合粉体から調製した複合体もアパタイト形成能を示したのは, アナタース構造を有するTi-OH基によってアパタイトの核形成が誘起されたためである. しかし, アパタイト形成期間はいずれも非常に長く, そのアパタイト形成能はHAPEX[®]に比べて低かった. また浸漬を継続しても全面がアパタイトで覆われなかった. この原因は, 複合体表面に存在するTiO₂がPEに覆われてほとんど露出しておらず, アパタイトの核形成を誘起する箇所が少なかったためであると考えられる. またアパタイト形成能に差が生じた原因は, めのう乳鉢混合や湿式混合で生じるTiO₂の凝集により局部的にアパタイト形成能の高い場所が提供されたためであると考えられる.

4・3 研磨 PE/TiO₂ 複合体

めのう乳鉢とボールミル混合粉体から調製した複合体中のTiO₂の分布が完全には均一でないのは, ホットプレス過程でPEが延伸される際に, もともと混合粉体に含まれていたわずかな凝集体が引張られて拡散するために分散性が向上するが, そのPEの移動距離が小さく, 完全には均一な分散に至らなかったためと考えられる. また, その均一性に差が現れたのは, もともとの凝集物サイズの小さいボールミル混合粉体の方が, 拡散により均一な分散状態になり易いためと考えられる.

いずれの研磨複合体も, 未研磨の場合に比べて高いアパタイト形成能を示したのは, 研磨による表面粗さの差の影響ではなく, PEに覆われていたTiO₂が露出したためであると考えられる.

めのう乳鉢およびボールミル混合粉体から作製した複合体で, 荷重-変位曲線に荷重降下による段差が認められたのは, 複合体中に存在するTiO₂の凝集部位で微視的内部破壊が生じたためと考えられる. 一方, シータコンポーザー混合粉体から作製した複合体で, 段差のない滑らかな荷重-変位曲線が得られ, 一番高い曲げ強度を示したのは, TiO₂が均一に分散することでPEを補強しているためであると考えられる.

本複合体の曲げ強度は, 既に実用化されているHAPEX[®]複合体よりも高く,⁹⁾さらに現在実用化されている他の人工骨に比べヒトの皮質骨のそれに近い. また本複合体は, 従来の人工骨に比べるとはるかに大きな伸張性を示すという特長をもっている. TiO₂粒子の分散の効果で, 本複合体の弾性率は, PE単独の弾性率より高くなった. その値はヒトの皮質骨のそれにはおよんでい

いが, 現在一般に用いられている人工骨の弾性率と比較すると, 皮質骨のそれに近い値となっている. TiO₂粒子の分散量を増すことにより, 弾性率とアパタイト形成能をさらに向上させることが可能であると考えられるので, 本複合体は有用な骨修復材料になり得るものと期待される.

5 結 論

シータコンポーザー混合により, TiO₂で被覆されたPE複合粒子が作製できた. この複合粒子をホットプレスすることにより, ナノサイズの粒子を凝集させることなく, 均一に分散させたPE/TiO₂複合体を作製することができた. 本複合体は, アパタイト形成能を示し, 複合体表面を研磨することでその表面に均一にアパタイト層を析出させることができた. 本複合体は, 現在用いられている人工骨に比べヒトの皮質骨により近い力学的性質を有しており, 有用な骨修復材料になるものと期待される.

本研究は, 新エネルギー・産業技術総合開発機構の委託事業「内視鏡等による低侵襲高度手術支援システム」にて行われたものである.

参 考 文 献

- 1) L. L. Hench, R. J. Splinter, W. C. Allen and T. K. Greenlee, J. Biomed. Mater. Res. Symp., **2**, 117 (1972).
- 2) M. Jarcho, J. L. Kay, R. H. Gumaer and H. P. Drobeck, J. Bioeng., **1**, 79 (1977).
- 3) T. Kokubo, M. Shigematsu, Y. Nagashima, M. Tashiro, T. Nakamura, T. Yamamuro and S. Higashi, Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ., **60**, 260 (1982).
- 4) S. Nishiguchi, T. Nakamura, M. Kobayashi, H.-M. Kim, F. Miyaji and T. Kokubo, Biomater., **20**, 491 (1999).
- 5) S. Fujibayashi, T. Nakamura, S. Nishiguchi, J. Tamura, M. Uchida, H.-M. Kim and T. Kokubo, J. Biomed. Mater. Res., **56**, 562 (2001).
- 6) T. Kokubo, "Bone-Bonding Biomaterials", p.31 (1992) Reed Healthcare Communications, Netherlands.
- 7) T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, J. Biomed. Mater. Res., **24**, 721 (1990).
- 8) W. Bonfield, M. D. Grynpas, A. E. Tully, J. Bowman and J. Abram, Biomater., **2**, 185 (1981).
- 9) J. A. Juhasz, M. Kawashita, N. Miyata, T. Kokubo, T. Nakamura, S. M. Best and W. Bonfield, "Bioceramics14", p.437 (2002) Trans Tech Publications, Switzerland.
- 10) M. Wang, L. L. Hench and W. Bonfield, J. Biomed. Mater. Res., **42**, 577 (1998).
- 11) J. Li and S. Forberg, L. Hermansson, **12**, 438 (1991).
- 12) C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Takatsuka and T. Yamamuro, J. Ceram. Soc. Japan, **99**, 1 (1991).
- 13) N. E. Dowling, "Mechanical Behavior of Materials", Chap. 13, p.570 (1993) Prentice-Hall, New Jersey.