

# 合成アパタイトが生み出す新しい歯科生体材料

伴 清治

鹿児島大学歯学部歯科理工学講座

## 1. はじめに

アパタイトとはギリシャ語で「欺く」とか「惑わす」という意味の言葉であり、リン酸カルシウム塩を含む種々の結晶の総称である。その一般的な化学式は



で表され、A, M, Xには種々の元素が入ることができる。Aは1, 2, 3価等の陽イオンであるCa, Ba,

Mg, Sr, Pb, Cd, Zn, Ni, Fe, Al, Laなど、MにはP, As, V, S, Siなど、XにはF, OH, Cl, Oなどが複数で入り込むことができる。したがって、表1に示すリン酸カルシウム塩系に限ただけでも類似した外観、結晶構造であるのかかわらず、組成や特性が異なる多くの結晶がある。そのために困惑し、このような呼称になったものと思われる。一方、生体アパタイト

表1 アパタイトの種類と組成

名 称	組 成
ハイドロキシアパタイト	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
フルオロアパタイト	$Ca_{10}(PO_4)_6F_2$
クロルアパタイト	$Ca_{10}(PO_4)_6Cl_2$
炭酸アパタイト(Aタイプ)	$Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$
炭酸アパタイト(Bタイプ)	$Ca_{10-2x/3}(PO_4)_{6-x}(CO_3)_x(OH)_{2x/3}$
炭酸含有アパタイト	上記のA, Bタイプの炭酸基の置換が部分的に生じたもの
カルシウム欠損アパタイト	ハイドロキシアパタイトと同じ構造を有し、Ca/P比が1.67より小さいもの
非晶質アパタイト	非晶質であるが焼成によりハイドロキシアパタイトが生成するもの

表2. 生体アパタイトの成分

成 分	エナメル質	象牙質	骨	ハイドロキシアパタイト
Ca <sup>2+</sup>	36.0	27.0	24.5	39.9
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> としてのP	17.7	13.0	10.5	18.5
(Ca/P)比	1.57	1.60	1.80	1.67
Na <sup>+</sup>	0.5	0.3	0.7	0
K <sup>+</sup>	0.08	0.05	0.03	0
Mg <sup>2+</sup>	0.44	1.1	0.55	0
CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	2.3	4.5	5.8	0
F <sup>-</sup>	0.01	0.05	0.02	0
Cl <sup>-</sup>	0.30	0.01	0.10	0
無機質灰分	97	70	65	100
水分	1.5	10.6	8.7	3.4 (OHとして)

(R. Z. LeGeros, Prog. Crystal Growth Charact, 4, 1, 1981より改変.)

トである歯や骨はハイドロキシアパタイトに類似した構造および組成であるが、CaとP以外にCO<sub>3</sub>、Na、K、Mg、Sr、Cl、F等を含み組成は一定していない<sup>1)</sup>。表2に生体アパタイトおよび合成ハイドロキシアパタイトの成分を示すが、生体アパタイトはカルシウム欠損アパタイトや炭酸含有アパタイトの1種に分類される。この生体アパタイトの欠損部位を修復するために、合成アパタイトはすでに多くの歯科分野において臨床応用されている。現状での応用から、合成アパタイトから生み出されている新しい材料について考えてみると、この合成アパタイトあるいはアパタイトに関連する物質は21世紀の歯科界において大きな役割を担ってくるものと期待される。今回は、アパタイトの構造と性質、自分自身の関係する研究内容を踏まえ、合成アパタイトが生み出す新しい歯科生体材料について説明する。

## 2. アパタイトの構造と性質

ハイドロキシアパタイトの構造は図1に示すような六方晶系であり、Ca<sup>2+</sup>は結晶学的に独立した2つの位置を占有し、それぞれColumnar CaとScrew axis Caと呼ばれている。Screw axis Caはc軸の周りに正三角形を構成し、立体的に六角柱をなすように配列している<sup>2-4)</sup>。Columnar Caが他の陽イオンと置換しやすいといわれている。また、OHはFおよびClなどに容易に置換する。

表3に各種リン酸カルシウム塩を示すが、以下に示すように中性域では加水分解し、すべてハイドロキシアパタイトになる、

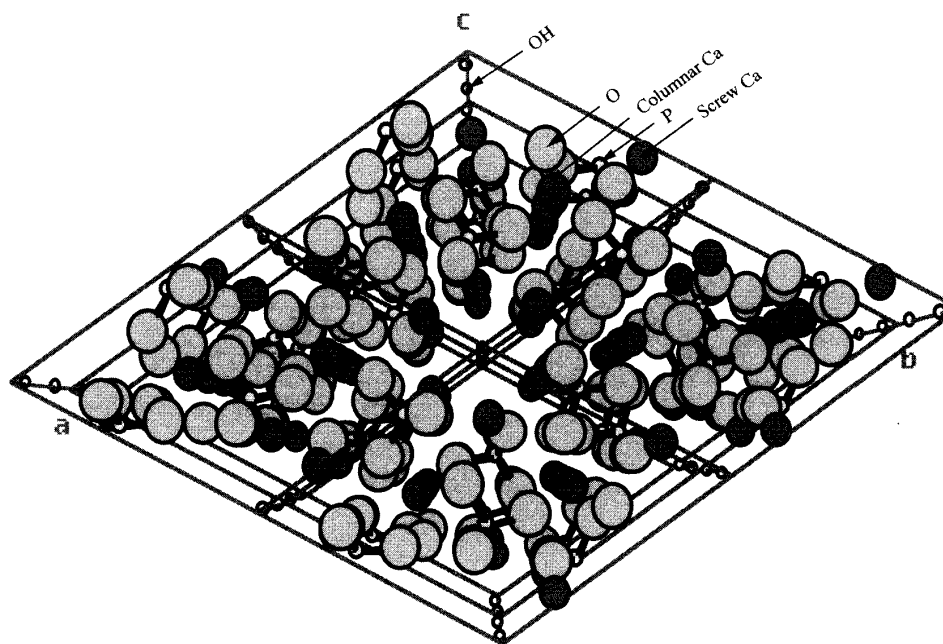
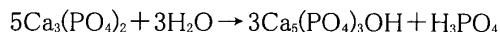
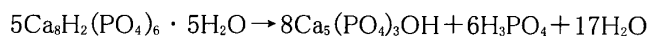


図1. ハイドロキシアパタイトの結晶構造

表3. 各種のリン酸カルシウム塩

名 称	化 学 式	略 号	Ca/P
リン酸四カルシウム	Ca <sub>4</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> O	TTCPまたはTeCP	2.0
ハイドロキシアパタイト	Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub>	HAPまたはHA	1.67
リン酸三カルシウム	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	α-TCPおよびβ-TCP	1.5
リン酸八カルシウム	Ca <sub>8</sub> H <sub>2</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> · 5H <sub>2</sub> O	OCP	1.33
リン酸水素カルシウム二水塩	CaHPO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	DCPD	1.0
リン酸二水素カルシウム	Ca(HPO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	MCP	0.5



これは図2に示すように、中性領域ではハイドロキシアパタイトの溶解度が最も小さいためである。したがって、生体内で最も安定なリン酸カルシウム塩はハイドロキシアパタイトであり、正常な硬組織はハイドロキシアパタイトに類似した生体アパタイトである。一方、病的な硬組織であり、酸性領域で生成する歯石や唾石はTCP, OCP, あるいはDCPDが含まれることになる。

これはアパタイトの特徴的な化学的性質の一つであり、酸性溶液には良く溶解し、アルカリ性溶液には溶解しにくいということを意味し、虫歯、歯垢、歯石形成過程とこれらの予防処置とに密接に関係している。

また、アパタイトはイオン交換能に優れており、CaがCd, Sr, Ba, Pbなどの有害重金属イオンと置換する。したがって、廃液処理に利用されている。また、イタイイタイ病は骨のアパタイト中のCaがCdに一部置換して起こる病気であることが証明されている。一方、アパタイトのOHはFときわめて速い速度で置換する。したがって、人骨のフッ素量を測定して年代推定に応用されている。さらに、アミノ酸、タンパク質に吸着能を有するため、薬品製造あるいは分離精製カラム充填剤として用いられている。

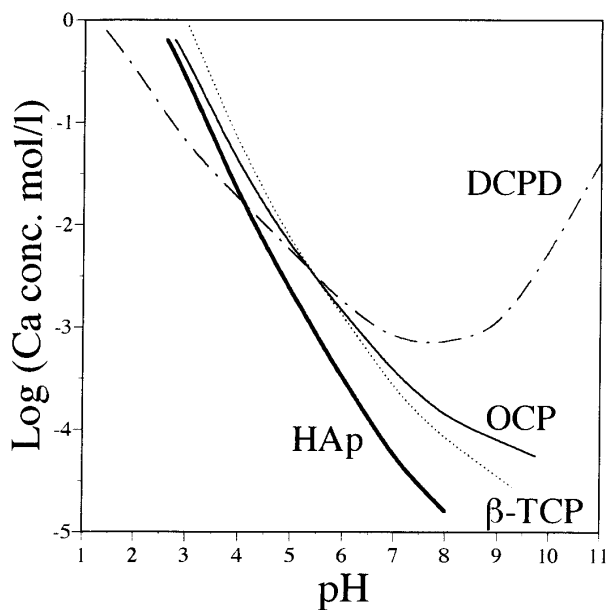


図2.  $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ 系Ca-P相の37°Cでの等温溶解度 (Elliot JC. Structure and Chemistry of the apatites and other calcium phosphates, Elsevier, Amsterdam, 1994, pp.4, Fig.1.1を改変)

### 3. アパタイトの歯科応用の現状

リン酸カルシウム塩系アパタイトは生体アパタイトに組成と構造が類似し、生体親和性が良いため、表4に示すようにアパタイトを応用した多くの歯科材料が市販されている。例えば、ハイドロキシアパタイトを析出させたオールセラミッククラウン (セラパール®)、インプラント材料としてハイドロキシアパタイトの焼成体 (Apaceram®) またはチタンにハイドロキシアパタイトをコーティングしたもの (Steri-Oss®, Finatite®, スミシコン®)、骨充填材 (Cerabone® A-W, Apaceram®, Bonfil®, Ceratite®, Actceram®)、根管充填材 (アパタイトルートシーラー®) などがある。

これらの材料は、①アパタイトと呼称されるもの、②アパタイトを出発原料として反応したもの、③中間生成物としてアパタイトが生じるもの、④反応により最終的にアパタイトになるもの、⑤間接的にアパタイトの生成に関与するものであり、アパタイトが何らかのステップで関係している物質である。

表4. アパタイトを応用した市販歯科材料

用途	商品名 製造元 (販売元)
歯磨材 アパタイト含有防蝕歯磨材	アパガード® M, サンギ アパガード® MZ, サンギ APホワイト®, サンスター
人工歯根	Apaceram®, 旭光学 Steri-Oss®, Bausch & Lomb (ヨシダ) Finatite®, 京セラ スミシコン® 新和工業 (日本光研)
口腔外科 骨補填材 (多孔体および緻密体)	Cerabone® A-W, 日本板硝子 (日本レダリー) Apaceram®, 旭光学 Bonfil®, 三菱マテリアル (吉富製薬) Ceratite®, 日本特殊陶業 (中外製薬) Boneceram®, 住友製薬
歯周病 骨補填材 (顆粒および粉末状)	Cerabone® A-W, 日本板硝子 (日本レダリー) Apaceram®, 旭光学 Bonfil®, 三菱マテリアル (吉富製薬) Ceratite®, 日本特殊陶業 (中外製薬) Actceram®, TDK (Lion)
歯内療法 根管充填材	アパタイトルートシーラー®, サンキン
裏装材	アパタイトライナー®, サンキン
歯冠修復材 鋳造法オールセラミッククラウン	セラパール®, 京セラ
セメント	バイオメント®, 山八歯材 アパメント®, 日本アパタイト

#### 4. アパタイトが関係する新しい歯科生体材料

医科領域、歯科領域およびそれらの関係学会で注目されているアパタイト関連の材料から、今後の動向を考えてみると、大きくは、以下のように、吸着作用の応用、成形法の改良、機械的性質の改良、生体活性の向上、再生医学との融合の五つに分類される。

##### (1) 吸着作用の応用

過酸化水素や過酸化カルバミンなどの過酸化物を含む漂白剤による歯の漂白効果に関する研究が活発化しているが、二酸化チタンとアパタイトを複合化しTiO<sub>2</sub>光触媒を利用することにより損傷の少ない漂白が可能との報告がなされている<sup>5)</sup>。二酸化チタン0.06wt%、過酸化水素6wt%、ケイ酸マグネシウムナトリウム1.8wt%水溶液で、TiO<sub>2</sub>単体の光触媒よりも、二酸化チタンとアパタイトを複合化した場合の方が光触媒効果が良いことが確認されている。これは、アパタイトの吸着効果が作用するためと考えられている。

##### (2) 成形法の改良

歯科修復物は従来より、オーダーメイドで製作されており、歯科領域では治療に用いる材料の成型法の改善が最重要課題であり、アパタイトに関しては以下のようなことがあげられる。

###### ① CAD/CAMによるオーダーメイド

コンピュータ技術、医用計測技術、情報技術 (IT)、NCマシンの発展により、CAD/CAMによる成形が容易となり、患者個々に対応した寸法・形状の高強度セラミックス製修復物がオーダーメイドで製作することが可能となってきている。高密度焼成の高強度アパタイトが人工歯根インプラントだけではなく、クラウン・インレーにも適用できる可能性がある。

###### ② アパタイトペースト

三菱マテリアルが大正製薬よりBiopex<sup>®</sup>という商品名で2000年6月販売した粉末はα-TCP75%、TTCP18%、DCPD5%、HA2%からなり、練和液はコンドロイチン硫酸ナトリウムとコハク酸2ナトリウム無水物の水溶液である。粉末を練和液でペースト状にして注射器に入れて充填する。手術をせずとも患部に注射針でペーストを注入し、生体内でアパタイトに転化し、骨修復を促進するとしており、臨床成績も良好であると報告されている。ただし、最終強度の発現までの期間短縮および強度向上のさらなる改善が望まれる。バ

イオアクティブペースト研究会が2000年12月1日に発足し、この種の生体活性アパタイトペーストの開発研究が活発化すると考えられる。

##### (3) 機械的性質の改良

アパタイトは生体適合性が良好であることは大きな利点であるが、機械的性質は不十分であり修復部の機械的機能回復に単体で貢献することは、特殊な例を除き、現状では困難である。したがって、その機械的性質の改善が望まれており、他の材質との複合化および単結晶の育成が有効であると思われる。

###### ① 複合化

機械的性質の良好な金属の表面改質方法として、表5に示すように、種々の方法が検討されている。この中で、歯科用インプラントとして、チタンへのアパタイト・プラズマコーティング処理製品がすでに市販されている。しかし、前述したようにオーダーメイド医療を考慮すると技工室レベルで容易に、安価・小型の装置でアパタイトコーティングが可能となる必要がある。このために、多方面の取り組みがなされているが、著者らは図3に示すようなガラスにハイドロキシアパタイトを含有させ、最表層ほどハイドロキシアパタイト含有量が高くなるように濃度傾斜させたHA-G-Ti複合材料を整形外科領域の大腿骨インプラントのため

表5. 金属インプラントの表面改質方法

粗面化	(1)エッチング (2)サンドブラスト (3)ブラスト+エッチング (4)チタンプラズマスプレー
酸化処理	(1)大気酸化 (2)陽極酸化 (3)ワイヤー放電加工
化学処理	(1)イオン注入 (2)アルカリ処理
セラミックコーティング (アパタイト, アルミナ)	(1)プラズマスプレー (2)スパッタリング (3)イオンビーム (4)ゾルゲル法 (5)溶着 (6)電気泳動 (7)電気化学 (8)陽極酸化/水熱処理
生体由来物質との複合化	BMPなど

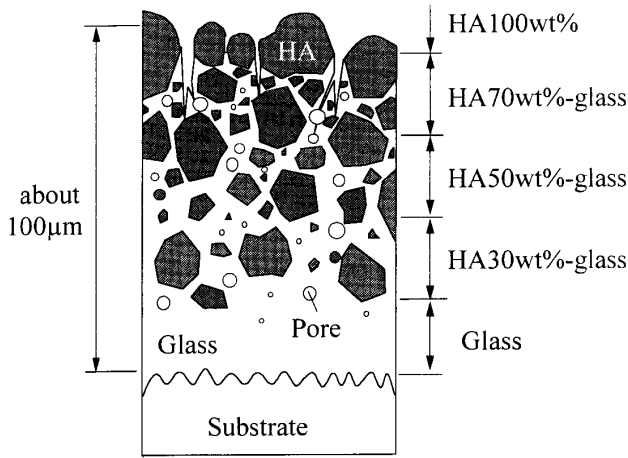


図3. ハイドロキシアパタイト含有ガラスコーティングチタン傾斜機能複合体の構造模式図

に開発し<sup>6-8)</sup>、厚生省に認可申請中である。このコーティング手順は歯科における陶材溶着金属冠作成手順に類似しており、インプラント表面に技工室の現有設備で容易に実施することができる。ただし、人工歯根としての研究成果が少ないため、データのさらなる蓄積が必要である。

金属との複合体は弾性係数が骨よりも大きいことが問題視されている。一方、高分子との複合では弾性係数を骨に近づけることができ、高密度ポリエチレン中にハイドロキシアパタイトを分散させたHAPEX<sup>®</sup>が開発(1995)されている<sup>9)</sup>。しかし、ハイドロキシアパタイト含有量は40vol%であり、その生体活性を十分に発揮できるかが懸念される。

生体高分子であるコラーゲン繊維にアパタイトを複合化させたもの<sup>10)</sup>、表6に示す組成の疑似体液(SBF)<sup>11)</sup>への浸漬によるポリエステル繊維表面へアパタイトコーティング、分子レベルの修飾有機-無機複合体など、

表6. 疑似体液組成

イオン	イオン濃度 (mol/m <sup>3</sup> )	
	疑似体液	ヒト細胞外液
Na <sup>+</sup>	142.0	142.0
K <sup>+</sup>	5.0	5.0
Mg <sup>2+</sup>	1.5	1.5
Ca <sup>2+</sup>	2.5	2.5
Cl <sup>-</sup>	147.8	103.0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	4.2	27.0
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1.0	1.0
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0.5	0.5

有機高分子との複合化の研究<sup>12, 13)</sup>が活発になるものと考えられる。天然骨はコラーゲン繊維にアパタイトが沈着した有機-無機複合体であるが、その構造を模倣することにより、機械的性質・生物学的性質の両者ともに天然骨の性質に近づけるという方法である。

② 単結晶

ハイドロキシアパタイトは一般に強度が低いとされているが、大きな単結晶が生成できればこの問題点は克服できる。基本的に六方晶系でc軸方向に細長く成長しやすいため、水晶のような六角柱状の棒が作製できる可能性がある。乾式法、湿式法による取り組みがある。温度勾配(180-260℃)を利用した水熱合成<sup>14)</sup>では幅0.2mm、長さ12mm、高压乾式下(50-100MPa, 1400℃)<sup>15)</sup>では幅1mm、長さ30mmの針状ハイドロキシアパタイト単結晶の合成が報告されている。著者らは湿式法すなわち水熱・電気化学法による合成を試みており、現状では図4に示すように、幅30µm、長さ300µm程度の針状結晶が最大である<sup>16-18)</sup>。しかし、合成条件の再検討により、サイズの向上が期待できる。

(4) 生体活性の向上

アパタイトの最大の利点である生体活性をさらに高めることが試みられている。形態、組成の改善にとどまらず、生体由来物質と複合させ薬理機能を付与し、また、分極など物理的エネルギーの介在により、その効果を高めようと検討されている。

① 形態の改善

緻密体、多孔体、顆粒など、多様な形態のアパタイトが作製可能となってきた。Bioglass<sup>®</sup>を開発したHenchらは1970年代初頭に開発したBioglass<sup>®</sup>粉末が歯周病治療に有効であることを1998年に報告し、その粉末を新たにPerioglass<sup>®</sup>と呼称している<sup>19)</sup>。一方、珊瑚

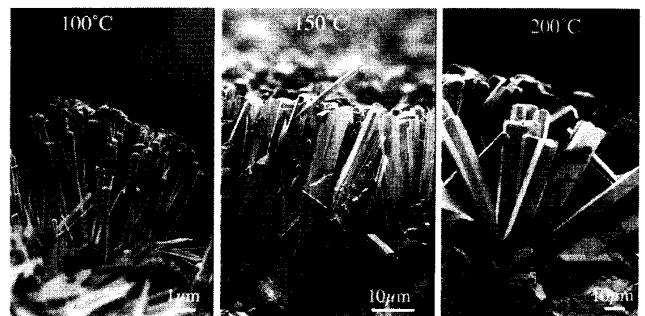


図4. 電気化学的析出した針状アパタイトの走査電子顕微鏡像

を利用して合成された貫通孔を有する多孔質ブロックや粉末で市販されている Pro Osteon 500R<sup>®</sup>はヒト海綿骨類似の形態であり、後に述べる細胞との融合を図らなくとも優れた骨伝導性を有すると称している。

一方、著者らは図4に示したように、針状のアパタイトを金属基板上に電気化学的に析出する方法を開発しているが、基板に対して垂直方向に長く均一に配向したアパタイトのサイズ・形状を、治療目的に応じて容易に制御できる<sup>20)</sup>。

## ② 組成の改善

従来はハイドロキシアパタイトが歯科領域で利用されるアパタイトの代表であり、純度が高く、結晶性の高いハイドロキシアパタイトを作製することが大学での研究、企業での製品開発の中心であった。しかし、体液への溶解性を高め生体活性の向上を期待し、炭酸を含有したアパタイト<sup>21)</sup>、Mg<sup>22)</sup>、Si<sup>23)</sup>、Zn<sup>24)</sup>等の金属イオンを添加することにより接触する細胞の活性を高めようとするものなど組成的工夫による取り組みがなされている。とくに亜鉛は破骨細胞の分化を抑制し、骨芽細胞の分化を促進し、亜鉛欠乏性骨粗鬆症の治療薬剤として期待されている。

## ③ 薬理機能の付与

生体由来物質である骨形成因子 (BMP)、エムドゲイン<sup>®</sup>との複合が行われている。エムドゲイン<sup>®</sup>はブタの歯胚の酸性抽出物を精製・凍結乾燥して作られる生体由来タンパク質である。このエムドゲイン<sup>®</sup>は、その周囲に細胞が誘導され付着すると、セメント質、歯根膜、歯槽骨を形成する細胞に分化する働きをもつとされている<sup>25)</sup>。1995年にスウェーデンで商品化され、日本では1997年ころより、応用されるようになった。しかし、非加熱製剤であるため医療用具回収クラスⅢ

$\alpha_{S1}$ (59-79)

Gln-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys.

$\beta$  (1-25)

Arg-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg.

図5. CPPに含まれる主要なペプチド

(その製品の使用等が、健康被害の原因となるとはまず考えられない状況)ではあるが、万全を期すため特定ロットを2000年11月15日から自主的に回収する旨が販売会社より発表された。これ以降、このエムドゲイン<sup>®</sup>の使用は控えられている。

CPP-ACP<sup>®</sup>は非晶質リン酸カルシウムと牛乳タンパクの一種のカゼイン由来のカゼインホスホペプチドの複合体である。CPP部分の構造の特徴は図5に示すように、複数の連続したホスホセリル基Ser(P)に酸性アミノ酸が結合したホスホセリルクラスター配列-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-を含んでいる<sup>26)</sup>。これを添加したりカルデント<sup>®</sup>ガムが特定健康用食品として2000年6月13日に認可されており、う蝕予防と再石灰化を促すとされている。これは、このペプチドがリン酸カルシウムイオンの貯蔵庫として働くためと考えられている<sup>27)</sup>。また、キシリトール、海藻フノリ抽出物(フノラン)<sup>28)</sup>および第2リン酸カルシウムを組み合わせるガムに添加したキシリトール・ガム+2<sup>®</sup>が特定健康用食品として2001年5月15日に発売され、再石灰化率は従来のキシリトール単体のガムよりも2.5倍の効果があると公表されている。

これらの薬理機能を有する物質の担体として、また、これらの物質を体内に徐々に放出するという徐放性を付加するための物質としてアパタイト関連物質が期待されている。

## ④ 分極

骨は圧電作用があり、凸の曲げられた部分がプラスに、凹に曲げられた部分がマイナスになり、プラス側は骨が吸収され、マイナス側に骨が成長してくるというWolfの報告(1892)がある。コラーゲンにより発生したピエゾ電気の刺激により造骨細胞の働きが活性化するためと考えられている。一方、コラーゲンを含まない合成アパタイトは圧電作用はないが、絶縁体(誘電物質)であり、分極させることができる。体内に埋入することにより陰極側の骨再生が活発になるという電気エネルギーを応用した活性方法である<sup>29, 30)</sup>。

## ⑤ 生体模倣

ナノ・ケモテクノロジーはナノ粒子やナノチューブなどナノスケールの構成ユニットを作製し、それらを制御された条件下で、集積、処理し、優れた物性を示す様々な材料を製造する技術である。この技術と生体模倣技術を活用して、疑似体液中で有機高分子中にアパタイトを析出させる研究が行われている<sup>31, 32)</sup>。

#### (5) 再生医学との融合

再生医学は21世紀に最も注目を集める治療分野であり、歯科においても再生歯科医学として独自の領域を切り開こうとしている。この中で組織工学は体外での組織培養により臓器を作り出す技術であり、狭義には再生医学は組織工学を指す。組織工学は細胞の足場(Scaffold)、幹細胞、成長因子の3要素が適当な環境で、所定の期間を経て目的の生体組織が再生されることになる。したがって、足場が不可欠であり、骨再生用の足場の材料としてはアパタイト関連セラミックスが有望視されている<sup>33, 34)</sup>。足場の材料は組織再生を阻害しないことだけでなく、再生の場を確保するための適当な力学的強度を保持していなければならない。アパタイト関連セラミックスはこれらの役割を十分に担うことができる。また、アパタイト系の物質であれば生体吸収性である必要はなく、再生した骨組織と一体化すると考えられる。

#### 5. 生体由来物質の有益性と危険性

エムドゲイン<sup>®</sup>の一部ロットが非加熱製剤として回収されたことを前述したが、他の生体由来物質関連の話題を2, 3紹介したい。

2001年3月25日に、欧州における狂牛病(牛海綿状脳症)の発生をふまえ、厚生労働省はウシおよびその他反芻動物(ヒツジ, ヤギ, 水牛など)に由来する原料を用いて製造される医薬品, 医療用具, 医薬部外品および化粧品について、当分の間輸入を原則禁止とする旨の通達をした。この通達で該当する製品として日本歯科医師会はBIO-OSS<sup>®</sup>, BIO-GIDE<sup>®</sup>(以上, スイス: ウシ由来骨補填剤), Life Net Freeze Dried Bone<sup>®</sup>, Demin-Cort<sup>®</sup>(以上, 米国: 脱灰凍結乾燥骨)などがであると公表し、個人輸入に対し、注意を促した。

また、2001年7月12日には、ヒトの脳からとった硬膜を脳外科手術で移植された人が、痴ほう症状に陥る難病クロイツフェルト・ヤコブ病に感染したとされる問題で、厚生労働省は乾燥硬膜が人工歯根(インプラント)などの歯科領域の手術などでも使われていた恐れがあるとして患者調査の項目に追加する方向で検討に入った。

さらに、2001年10月22日に千葉県白井市で見つかった狂牛病の疑いのある牛が、英国獣医研究所で狂牛病であると確定診断されて以来、現在(2002年3月7日)までに合計3頭の狂牛病の牛が国内で確認され、医療における生体由来物質の使用にまで影響を及ぼし、各

界での混乱は今も続いている。

このようにアパタイトの生成を促進するとされる生体由来物質は、きわめて有益な性質を有している反面、感染という危険もつきまとう。新しい材料や薬品を使う場合、常にこのような“Benefit and Risk”があることを理解した上で、慎重に使用されることが望まれる。

#### 参考文献

- 1) LeGeros, R. Z.: Apatites in biological systems. *Prog. Crystal Growth Charact.*, 4, 1-45, 1981
- 2) Kay, M. I., Young, R. A. & Posner, A. S.: Crystal structure of hydroxyapatite. *Nature*, 204, 1050-1052, 1964
- 3) Young, R. A.: Implications of atomic substitutions and other structural details in apatites. *J. Dent. Res.*, 53, 193-203, 1974
- 4) 青木秀希, 丹羽滋郎: バイオセラミックスの開発と臨床. *クインテッセンス*, 東京, 138-158, 1987
- 5) 野浪 亨, 埤田博史, 石橋浩造, 石橋卓郎, 高見和明, 近藤 治: 二酸化チタン光触媒による変色歯牙漂白と安全性試験. *歯科材料・器械*, 19 special 36, 192, 2000
- 6) Maruno, S., Ban, S., Wang, Y-F., Itoh, H. & Iwata, H.: Properties of functionally gradient composite consisting of hydroxyapatite containing glass coated titanium and characters for bioactive implant. *J. Ceram. Soc. Japan*, 100, 362-367, 1992
- 7) Ban, S., Maruno, S., Arimoto, N., Harada, A. & Hasegawa, J.: Effect of electrochemically deposited apatite coating on bonding of bone to the HA-G-Ti composite and titanium. *J. Biomed. Mater. Res.* 36, 9-15, 1997
- 8) Iwata, H., Maruno, S., Itoh, H., Ban, S., Hayashi, K. & Ishikawa, T.: Hydroxyapatite containing glass-coated titanium composite as a biocompatible material and their biological studies for cementless artificial joint and endosseous dental implant, *Bioceramics*, Vol.1, Eds. Ohnishi, H. et al., Ishiyaku EuroAmerica, Tokyo, 411-416, 1989
- 9) Wang, M., Porter, D. & Bonfield. W.: Processing, characterization, and evaluation of hydroxyapatite reinforced polyethylene composites. *British Ceramic Transactions*, 93, 91-95, 1994
- 10) Doi, Y., Horiguchi, T., Moriwaki, Y., Kitago, H., Kajimoto, T. & Iwayama, Y.: Formation of apatite-

- collagen complex. *J. Biomed. Mater. Res.*, 31, 43-49, 1996
- 11) Kokubo, T., Hayashi, T., Sakka, S., Kitsugi, T. & Yamamuro, T.: Bonding between bioactive glasses, glass-ceramics or ceramics in a simulated body fluid. *Yogyo-Kyokai-Shi*, 95, 785-791, 1987
  - 12) 大槻主税, 金 鉉敏: セラミックバイオマテリアル. *生体材料*, 18, 263-265, 2000
  - 13) Kim, H-M.: Bioactive ceramics: Challenges and perspectives. *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 109, S49-57, 2001
  - 14) Ito, A., Teraoka, K., Tsutsumi, S. & Tateishi, T.: Hydrothermal growth of hydroxyapatite and OH-carbonated hydroxyapatite single crystals. *Proc. Intern. Symp. Environmental Issues of Ceramics*, Eds. Yanagida, H. & Yoshimura, M., The Ceramic Society of Japan, 242-248, 1995
  - 15) 末次 寧, 田中順三: 炭酸水酸アパタイト単結晶の組成制御. 第2回生体関連セラミックス討論会講演予稿集, 13, 1998
  - 16) Ban, S. & Maruno, S.: Electrochemical synthesis of calcium phosphates in a simulated body fluid. *Bioceramics*, Vol.5. Eds., Yamamuro, T., Kokubo, T. & Nakamura, T., Kobunshi Kankokai, Kyoto, 49-56, 1992
  - 17) Ban, S. & Maruno, S.: Hydrothermal-electrochemical deposition of hydroxyapatite. *J. Biomed. Mater. Res.*, 42, 387-395, 1998
  - 18) Ban, S. & Maruno, S.: Deposition of calcium phosphate on titanium by electrochemical process in simulated body fluid. *Jpn. J. Appl. Phys.* 32, L1577-1580, 1993
  - 19) Wheeler, D. L., Stokes, K. E., Hoellrich, R. G., Chamberland, D. L. & McLoughlin, S. W.: Effect of bioactive glass particle size on osseous regeneration of cancellous defects. *J. Biomed. Mater. Res.*, 41, 527-533, 1998
  - 20) Ban, S. & Maruno, S.: Morphology and microstructure of electrochemically deposited calcium phosphates in a modified simulated body fluid. *Biomaterials*, 19, 1245-1253, 1998
  - 21) Doi, Y., Koda, T., Wakamatsu, N., Goto, T., Kamemizu, H., Moriwaki, Y., Adachi, M. & Suwa, Y.: Influence of carbonate on sintering of apatites. *J. Dent. Res.*, 72, 1279-1284, 1993
  - 22) Kokubo, T., Ito, S., Sakka, S. & Yamamuro, T.: Formation of a high-strength bioactive glass-ceramic in the system MgO-CaO-SiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. *J. Mater. Sci.*, 21, 536-540, 1986
  - 23) Hench, L. L.: *Bioceramics*. *J. Am. Ceram. Soc.*, 81, 1705-1728, 1998
  - 24) 伊藤敦夫, 尾島健二, 一ノ瀬昇: 亜鉛含有TCP (ZnTCP) および ZnTCP/HAP焼結体の作製. 第9回日本バイオマテリアル学会講演予稿集, 130, 1997
  - 25) Hirooka, H.: The biologic concept for the use of enamel matrix protein: True periodontal regeneration. *Quintessence Int.*, 29, 621-630, 1998
  - 26) 今井奨: リカルデントの再石灰化促進作用について. *Quintessence*, 20, 218-219, 2001
  - 27) Reynolds E. C.: Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solution. *J. Dent. Res.*, 76, 1587-1595, 1997
  - 28) Sato, S. et al: The inhibitory effect of funoran and eucalyptus extract-containing chewing gum on plaque formation. *J. Oral Sci.*, 40, 115-117, 1998
  - 29) Yamashita, K., Kitagaki, K. & Umegaki, T.: Thermal instability and proton conductivity of ceramic hydroxyapatite at high temperatures. *J. Am. Ceram. Soc.*, 78, 1191-1197, 1995
  - 30) Yamashita, K., Oikawa, N. & Umegaki, T.: Acceleration and deceleration of bone-like crystal growth on ceramic hydroxyapatite by electric poling. *Chem. Mater.*, 8, 2697-2700, 1996
  - 31) Siegel, R. W.: 米国におけるナノテクノロジー. *セラミックス*, 36, 324-327, 2001
  - 32) 谷原正夫, 大槻主税: 新素材で生体組織を作る. *マテリアルインテグレーション*, 14, 63-67, 2001
  - 33) 大和雅之: *組織工学とバイオマテリアル*. *生体材料*, 18, 273-274, 2000
  - 34) 筏 義人: 再生医工学の誕生から今日まで. *マテリアルインテグレーション*, 13, 1-6, 2000