

骨の再生医療：骨再生を可能にするセラミック系骨補填材の開発

Bone regeneration therapy:
Developing of ceramic based bone substitute, which enables bone regeneration

杉浦 悠紀 (Yuki SUGIURA)*
小野 文子 (Fumiko ONO)**
野原 正勝 (Masakatsu NOHARA)**
新津 甲大 (Kodai NIITSU)***
齋藤 靖子 (Yasuko SAITO)†

In orthopedics and oral surgery, clinical trials are being conducted to examine the reconstruction and regeneration of bone defects caused by injuries and diseases. Bone substitutes, mainly composed of calcium phosphate, are employed as biomaterials to reconstruct and regenerate bone defects that cannot be covered by autogenous bone grafts. However, the bone regeneration abilities of existing bone grafting materials are insufficient. Most candidates for bone grafting materials are elderly patients older than 60 years, so improving the bone regeneration capacity of bone grafting materials is a major clinical problem. We have been investigating the enhancement of bone substitutes via ionic insertion, an original method of controlling calcium phosphate crystals and adding elements. In this review, we describe our studies on the addition of silica, a bone-active factor, to calcium phosphate and the usefulness of silica-loaded calcium phosphate as a bone replacement material based on the ionic insertion method. The bone regeneration ability of silica-loaded calcium phosphate was several times higher than that of the current carbonate apatite bone material. Silica-loaded calcium phosphate is expected to be applicable to clinical cases that were difficult to apply in the past; it will also significantly help improve the quality of life of patients, especially the elderly.

Keywords: Bone substitute, Biomaterial, Bioceramic, Silica, Regenerative medicine, Applied mineralogy

I. はじめに

少子高齢化は、我が国が今まさに直面している社会課題である(鎌田ら, 2023; 内閣府編, 2023)。少子高齢化が引き起こす社会問題の一例として、世界に先駆けて超高齢社会に

突入する本邦において、働き手の減少による経済力の低下、地域間の医療格差の拡大などがある。前例のない速度で高齢化が進行する我が国においては、社会の活力維持が喫緊の課題である。特に、運動器、咬合器及び、そのの必要をなす骨格系の維持のための技術開発は、高齢者の QOL

doi: 10.2465/gkk.231209 ©2024 一般社団法人日本鉱物科学会
(令和 5 年 12 月 9 日受付, 令和 6 年 5 月 1 日受理, 令和 6 年 5 月 14 日早期公開, 令和 6 年 5 月 31 日電子ジャーナル公開, 担当編集委員: 高澤栄一)

* 産業技術総合研究所・健康医工学研究部門, 〒305-8566 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第 6 群

** 岡山理科大学・獣医学部獣医保健看護学科, 〒794-8555 愛媛県今治市いこいの丘 1-3

*** 物質材料研究機構・マテリアル基盤研究センター, 〒305-0047 茨城県つくば市千現 1 丁目 2-1

† 産業技術総合研究所・機能化学研究部門, 〒739-0046 広島県東広島市鏡山 3-11-32

* Hearth and Medical Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8560, Japan E-mail: yuki-sugiura@aist.go.jp, Corresponding author

** Department of Veterinary Associated Science, Faculty of Veterinary Medicine, Okayama University of Science, 1-3 Ikoi-no-oka, Imabari, Ehime 794-8555, Japan

*** Center for Basic Research on Materials, National Institute for Materials Science (NIMS), 1-2-1 Sengen, Tsukuba, Ibaraki 305-0047, Japan

† Research Institute for Sustainable Chemistry, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 3-11-32 Kagami-yama, Higashi-hiroshima, Hiroshima 739-0046, Japan

維持に必須であるだけでなく、働き手確保による離島・へき地などの過疎を抑制し、地域経済活性化においても重要な役割を果たす。

骨をはじめとする硬組織は、皮膚や筋肉などの軟組織と比較して再生能力が低い。このため、病気や怪我などで硬組織が欠損した場合、その再建・再生には、しばしば材料の力を頼る事となる。これら、生体組織の再建・再生に用いる材料の事を、バイオマテリアルという(Hollinger *et al.*, 1996; Lee and Mooney, 2012; Kurtza and Devine, 2007; Rahmati *et al.*, 2020)。バイオマテリアルのうち、特に骨の欠損部を再建・再生する材料を骨補填材という(LeGeros, 2008)。

骨補填材は、主にリン酸カルシウムを主成分とする成型体からなる(LeGeros, 2002; Dorozhkin, 2010; Suzuki, 2010)。リン酸カルシウムは骨の主要無機成分であるため、リン酸カルシウムからなる基材を骨欠損部に埋入すると、その表面や周囲に骨組織を骨欠損部の周囲の骨(母床骨)から新たに骨組織を呼び込む骨伝導性という性質を持つ(LeGeros, 2002)。この性質は古くから知られ、1970年代より焼結可能で調製が容易な水酸アパタイトからなる骨補填材が臨床応用されてきた(Aoki and Kato, 1975; LeGeros, 2008)。その後、いくつものリン酸カルシウムをベースとする材料が開発され、臨床応用されてきた。直近では、2018年に骨ミネラル類似物質である炭酸アパタイト(CO₃Ap)からなる骨置換型骨補填材が上市されたことは、記憶に新しい(Ishikawa, 2010; Ishikawa, 2019; Shi *et al.*, 2020)。

このように多くの骨補填材が開発され、臨床分野で盛んに利用されている。その一方で、これまで上市された骨補填材の共通の課題として、埋入部への残存、低い骨再生能、術後感染症のリスクなどがあげられる。これらは、特に骨補填材が適応となる高齢者において頻発傾向となる疾患であるため、骨補填材開発において解決すべき大きな課題である(Babcock *et al.*, 2002; Pesch *et al.*, 2020)。

骨補填材の機能向上、特に骨再生能の向上においては、大きく分けて微細構造の付与と、薬剤担持の2種類のアプローチがある。基材と生体の馴染みやすさを支配する大きな要素として、基材の表面積があげられる。基材の表面積を増大させることで、細胞・組織の接触面積が増大する(Sugiura *et al.*, 2018; He *et al.*, 2019; Ishikawa, 2019; Putri *et al.*, 2020)。こちらについては、本総説では紙面の都合上割愛する。もう一つの手法は、骨の代謝を支配している細胞の活性を向上、操作することにより、組織形成性を向上させるというものである。

本総説においては、特に高齢者など骨再生能が低下した患者への適応を目指し、骨組織再生力を大きく向上させる機構を付与した骨補填材開発についてまとめたので報告する。本技術のベースとなる技術は、鈹物科学の中でも合成鈹物学と呼称される分野の技術となる。

II. 骨組織の代謝(骨リモデリングプロセス)

骨補填材と骨組織の関係性を論じる前に、骨組織の恒常性を支配している要素である、骨リモデリングプロセスについて説明する必要がある。骨組織は、主に3種類の細胞が主要な役割を果たしている。骨を作る細胞である骨芽細胞、古い骨(及び、一部の基材)を壊して吸収する細胞である破骨細胞、両者の活動を調節する細胞である骨細胞である(Raggatt and Partridge, 2010; Ikebuchi *et al.*, 2018)。これら3つの細胞は密接に関わり合い、活性のバランスを取りながら、骨組織を絶えず更新し、恒常性を維持している(Fig. 1)。このバランスが崩れてしまうと、骨吸収が亢進する疾患である骨粗しょう症などの疾患の要因となる(Trombetti *et al.*, 2016)。また、加齢に伴い、骨リモデリングプロセスは緩やかになっていく傾向がある。すなわち、骨組織も他の組織同様、新陳代謝が低下する。

III. 従来の骨補填材開発の思想とその問題点

従来の骨補填材、特に骨に置き換わって行く性質を持つ骨補填材の開発においては、如何に骨リモデリングプロセスに調和するかに主眼が置かれていた。骨組織と同様に、骨リモデリングプロセスに取り込まれ、徐々に新しい骨に置き換わって行くというコンセプトは、確かに骨リモデリングプロセスが正常に機能している患者に対してはリーズナブルなコンセプトである。しかしながら、骨補填材の適応症例においては、骨リモデリングプロセス自体がうまく機能・循環していない症例も存在する。骨補填材の適応患者は、60歳以上が過半数を占める(田子内ら, 2018)。このため、骨リモデリングプロセス自体の機能が低下している患者への適応が課題となっている。

骨補填材が埋入部に長期間残存した場合、感染、露出などのリスクを抱える。特に全症例の数%で発生する術後感染が起きた場合、感染から骨髓炎のような重篤な症状に移行してしまうリスクがある(Indelli *et al.*, 2002)。また、一度感染すると、再感染のリスクは10倍程度に跳ね上がる。また、高齢化に伴い免疫機能が低下するため、術後感染症のリスクも高まる。これに加えて、現在上市されている骨補填材自体の再生力はそこまで高くない。骨補填材は、Figure 2に示すように、骨欠損部に埋入後、骨リモデリングプロセスを経て骨に置換される。この置換速度は、軟組織に比べると非常に遅く、半年経ってもかなりの量が残存してしまう(Kanazawa *et al.*, 2017)。

術後感染を防止する機構として、抗菌剤を骨補填材に複合化させることによる、術後感染症防止機構を付与した骨補填材の検討がある。或いは、骨リモデリングプロセスを加速し、骨補填材自体を素早く骨に置換する試みも有望である。骨リモデリングプロセスを構成する骨芽細胞と破骨細胞の活性は、基本的にはリンクしているため、骨芽細胞の活性を向上させてやることにより、骨リモデリングプロ

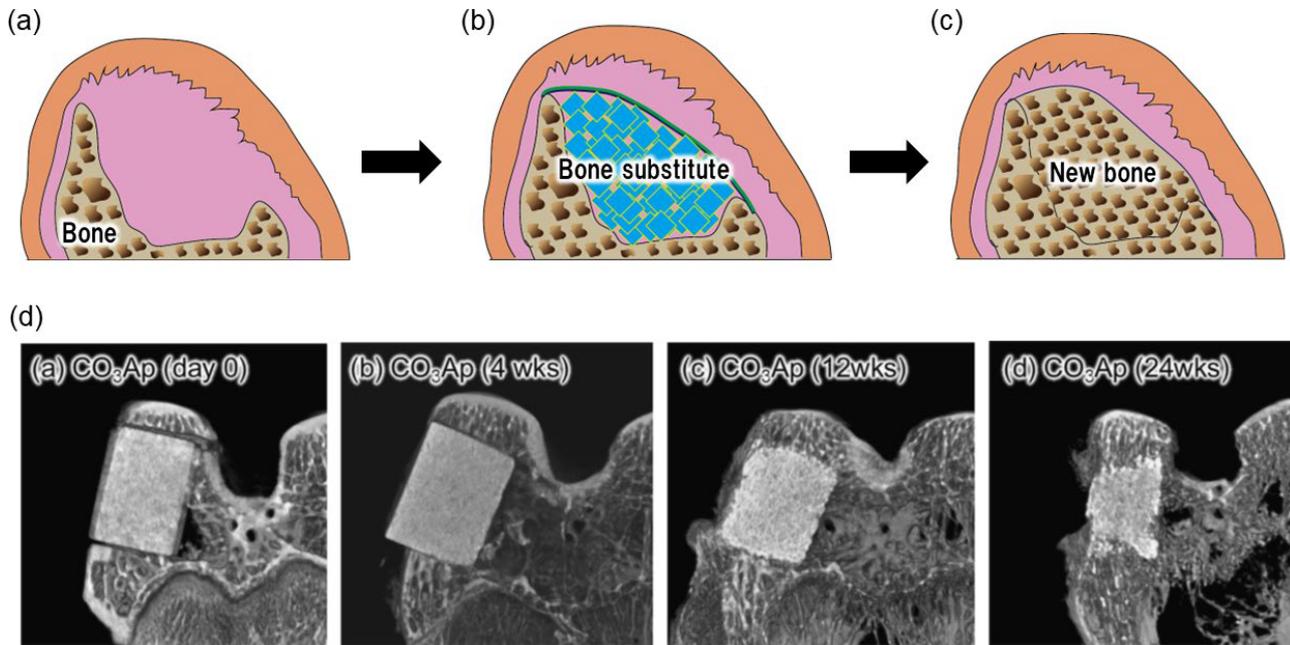


Fig. 1. (a)–(c) Schematic illustrations of bone reconstruction process using bone substitutes; (d) time sequence of micro-CT images of CO₃Ap blocks implanted into bone defects; data from Kanazawa *et al.*, (2017), reprinted with permission from Springer Nature Publishing Co.

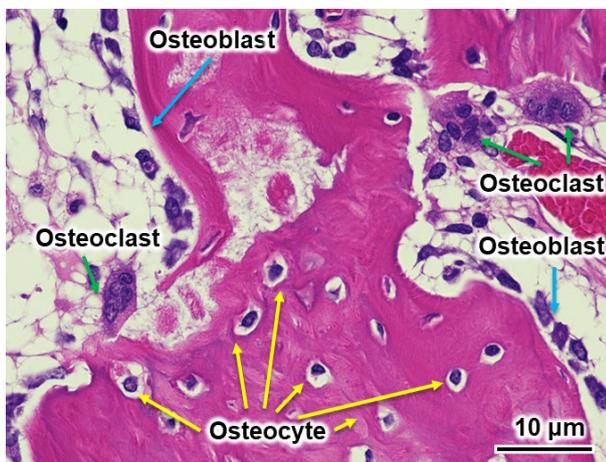


Fig. 2. Typical histological image of bone remodeling. (HE staining)

セスを加速し、活発な骨産生、それによる基材の置換が期待される。

IV. シリカ～骨芽細胞の活性を向上させる薬剤

地球科学分野の研究者に非常になじみ深いシリカは、古くから畜産分野、特に養鶏において、投与すると骨格を増大させることが知られており、成長促進剤として用いられてきた (Carlisle, 1972; Wang *et al.*, 2014)。近年の細胞分子工学的な検討により、骨芽細胞に作用させると、骨芽細胞の働きを向上させ、骨産生マーカーである種々のサイトカイン[アルカリフォスファターゼ(alkaline phosphatase: ALP)、タイプIコラーゲン、オステオポンチン(osteopontin: OPN)、オステオカ

ルシン(osteocalcin: OCN)]などの産生量を大きく向上させることが知られている (Xynos *et al.*, 2000; Reffitt *et al.*, 2003; Ming *et al.*, 2004; Obata *et al.*, 2009; Su *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2014)。このように、シリカは担持材として非常に有望である一方で、シリカ源として用いられる、テトラエチルオルトシリケート(tetraethyl orthosilicate: TEOS)をはじめとする有機シリカ起源の残存有機分子の有害性リスクから、骨補填材への添加がためらわれてきた経緯がある。

我々は、これまでイオン挿入法と名付けた独自の技術を駆使し、リン酸カルシウム、特に幼若骨の主要無機成分であるリン酸八カルシウム(octacalcium phosphate: OCP)結晶への様々なイオン・分子担持法を提案してきた (Sugiura and Makita, 2018; Sugiura and Makita, 2019a; Sugiura and Makita, 2019b; Sugiura *et al.*, 2020; Sugiura, 2022; Sugiura *et al.*, 2022a)。OCP結晶中に、置換の形でジカルボン酸分子を担持可能であることはよく知られている (Markovic *et al.*, 1993; Tsai *et al.*, 2010; Sugiura and Makita, 2019b)。しかし、我々は本メカニズムを深く検討していくことにより、ジカルボン酸分子以外のイオン・分子についても、骨補填材としての要望を満足させつつ担持させることを試みた。

シリカについて、有機シリカを用いずに、無機的に担持させる手法について検討を進めた。酸性～弱塩基環境下においては、シリカは溶解せず、強塩基性においては Na₂SiO₃ などの組成で溶解する (Marshall, 1980)。水ガラスの通称で知られている Na₂SiO₃ 溶液は、強塩基性を呈するため、これまでよく知られている OCP の形成環境である弱酸性～弱塩基性環境とは一見乖離しているようにも見える。その一方で、OCP の形成を誘導する Na イオンを豊富に含んでいる (Sugiura and

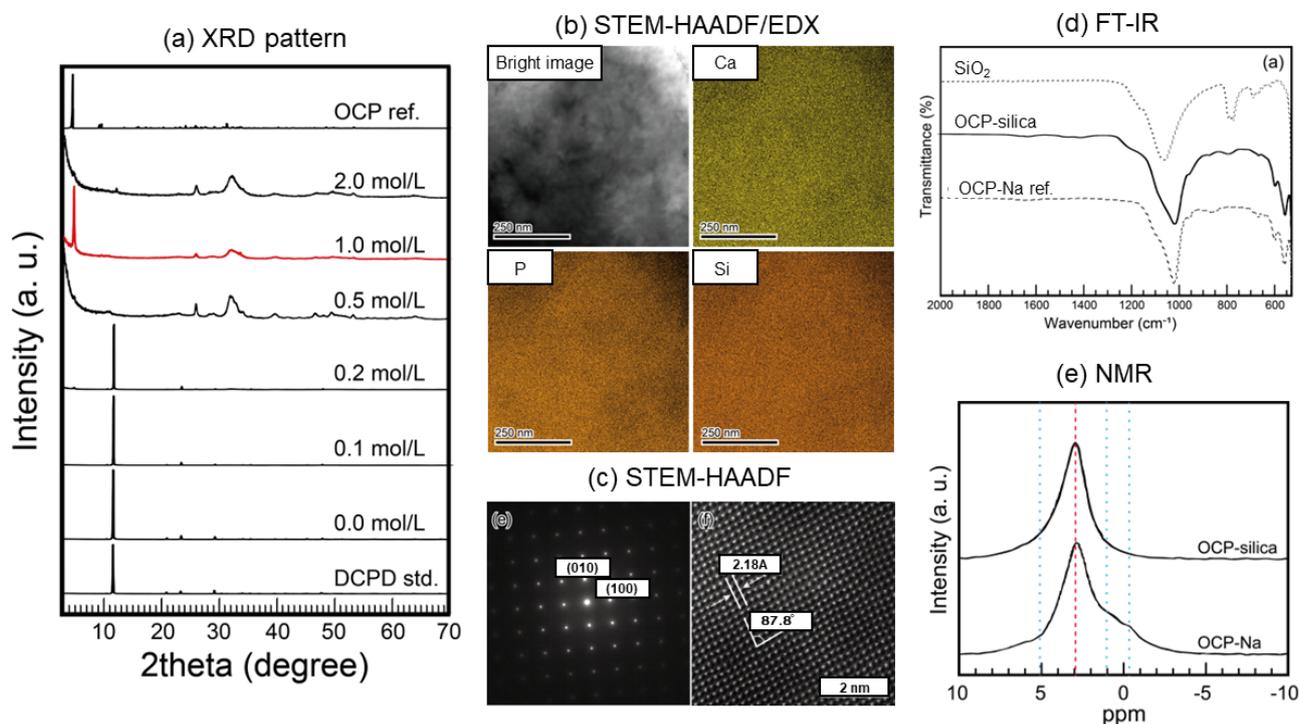


Fig. 3. Material characterization of silica-substituted OCP (OCP-silica) powder. (a) XRD pattern. (b) STEM-HAADF/EDX mapping of OCP-silica. (c) STEM-HAADF atomic images of OCP-silica. (d) FT-IR spectra. (e) NMR spectra. Reprinted with permission from Royal Society of Chemistry (Sugiura *et al.*, 2021a).

Makita, 2018; Sugiura *et al.*, 2019; Sugiura and Makita, 2019c; Sugiura *et al.*, 2021a)。驚くべきことに、適切な濃度に希釈した Na_2SiO_3 溶液中で、市販の易溶性リン酸カルシウムであるリン酸水素カルシウム二水和物を加水分解させるだけで、OCPを得ることが出来た(Fig. 3)。エネルギー分散型検出器付き走査透過電子顕微鏡(high-angle annular dark-field scanning transmission electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy: STEM-HAADF/EDX)にて観察すると、Siが元素レベルでCa、Pと均一に分布している様子が観察される。また、高分解能透過電子顕微鏡(high-resolution transmission electron microscopy: HR-TEM)観察では、明瞭な格子像が得られた(Sugiura *et al.*, 2021b)。得られたOCPを、赤外分光分析や、核磁気共鳴分光法(nuclear magnetic resonance: NMR)など、分光学的に詳細に解析すると、OCP中の含水層と呼称される、ジカルボン酸分子などが置換可能な部位にシリカがリン酸イオンと置換する形で担持されていることが分かった(Fig. 4)。これにより、適切な濃度の Na_2SiO_3 溶液中で、易溶性リン酸カルシウムを加水分解するだけという、非常に簡便な手法によって、シリカを骨補填材の主原料となるリン酸カルシウムに担持させることに成功した。

V. シリカ担持 OCP ブロックの調製

先の検討により、シリカ担持 OCP の調製に成功した。その一方で、本材料は粉末であるため、骨補填材として埋入することは困難である。そこで、別途開発を進めている

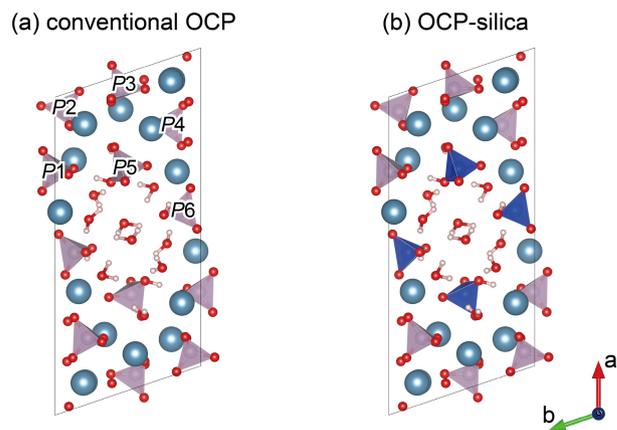


Fig. 4. Schematic illustrations of (a) conventional OCP and (b) OCP-silica; Reprinted with permission from Royal Society of Chemistry (Sugiura *et al.*, 2021a).

OCPセメントの硬化反応と組み合わせることにより、骨補填材として評価可能なサイズ・強度を併せ持った材料の開発をさらに進めた(Sugiura *et al.*, 2022b; Sugiura *et al.*, 2023a; Sugiura *et al.*, 2023b)。尚、本検討の詳細については、原著をあたられたい(Sugiura *et al.* 2023c)。

セメントが硬化するメカニズムは様々あるが、OCPセメントの場合、混合泥中で形成したOCP結晶が混合泥中の成分を吸収することで成長し、結晶同士が絡み合う事に

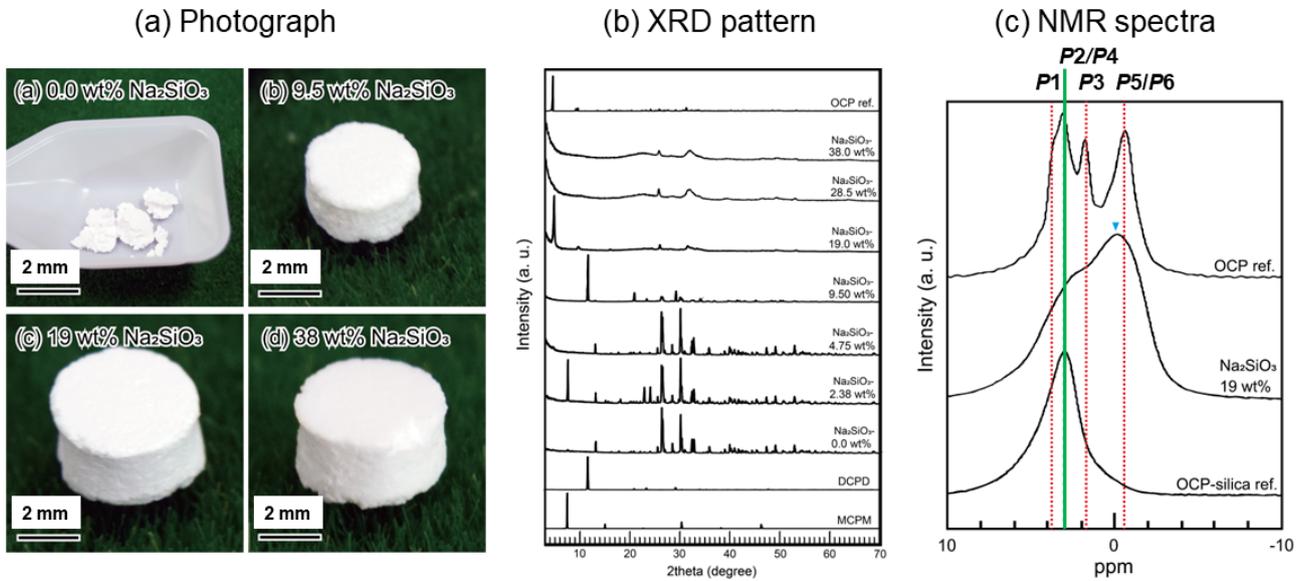


Fig. 5. Material characterization of OCP-silica block: (a) photographs of block samples; (b) XRD patterns; (c) NMR spectra; reprinted with permission from Elsevier Co. (Sugiura *et al.*, 2023c).

より流動性が低下，最終的には混合泥の形状を維持した硬化体となる(Sugiura *et al.*, 2022b)。丁度，石膏の硬化反応をイメージしてもらえれば良い。シリカ担持 OCP の場合，出発物質として，易溶性リン酸カルシウム粉末及び，適切な濃度の Na_2SiO_3 溶液を，更に適切な粉液比で混合して調製した混合泥を，型に詰めた後，一定時間反応させることにより，ブロック体の調製を検討した。

Figure 5 に示すように， Na_2SiO_3 溶液を適切な濃度(17-22 wt%)として混合泥を調製すると，OCP 単相からなるブロック体を調製することが出来た(Sugiura *et al.*, 2023c)。本ブロック体の機械的強度について，圧縮強度試験を行ったところ，約 3 MPa と，骨補填材として埋入可能な強度を保持していることが分かった。また，NMR などの解析により，シリカ分子が OCP の含水層を一部置換している形で担持されていることが分かった。これらより，シリカ担持 OCP ブロック体の調製に成功した。

VI. 動物実験による有用性の検討

調製に成功したシリカ担持 OCP ブロック体の，骨補填材としての有用性の評価においては，動物実験による骨再生能の評価が不可欠である。ここでは，実験動物としてウサギを選択した。ウサギの大腿骨頭遠位端内側部(膝の内側)に，トレフィンバーという骨を削るためのドリルで骨欠損を作成し，ここに試料に埋入し，骨再生能を評価した(Fig. 6)。尚，参照試料として，市販されている骨置換型骨補填材である CO_3Ap の同形状のブロック体を使用した。

試料埋入部位の経時的な変化について，X 線コンピュータ断層撮影(X-ray computed tomography: X 線 CT)によって評価した。 CO_3Ap では，埋入した試料は，3カ月経過

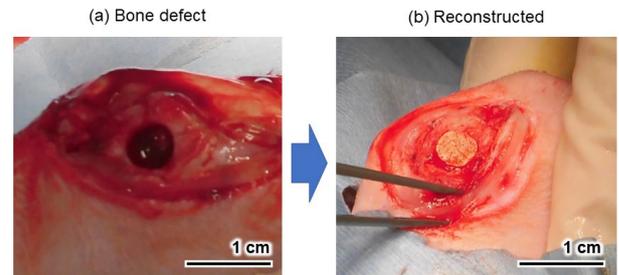


Fig. 6. Photographs of (a) artificial bone defect and (b) reconstructed bone.

した時点でも，明瞭に形状を維持していた(Fig. 7)。一方で，シリカ担持 OCP においては，1カ月経過時点で既に埋入試料の形状が不明瞭になるとともに，埋入部上部に骨棘とよばれる，骨が盛んに形成する部位に出来る異所性の骨組織の形成がみられた。3カ月経過時点においては，埋入部位上面に盛んな骨形成，骨梁の形成が認められ，埋入試料と骨組織の界面が不明瞭になっていることが分かった。

病理組織学な評価により，試料の組織応答性をより詳細に検討した。一般的な染色法である，ヘマトキシリン—エオシン染色(HE 染色)を行った。Figure 8 に，埋入後1カ月，3カ月経過時点での病理標本の写真を示す。 CO_3Ap を埋入した群においては，赤く染色された骨組織が埋入試料の周囲を強固に取り巻いている様子が観察された。その一方で， CO_3Ap のごく一部のみが骨組織に置換されているにとどまっており，ブロック体は明瞭に形状を維持していた。一方で，シリカ担持 OCP においては，1カ月時点で既に骨髓近位の部位においては，明瞭に材料の吸収が見られ，3カ月経過した試料においては，ほとんど吸収されて

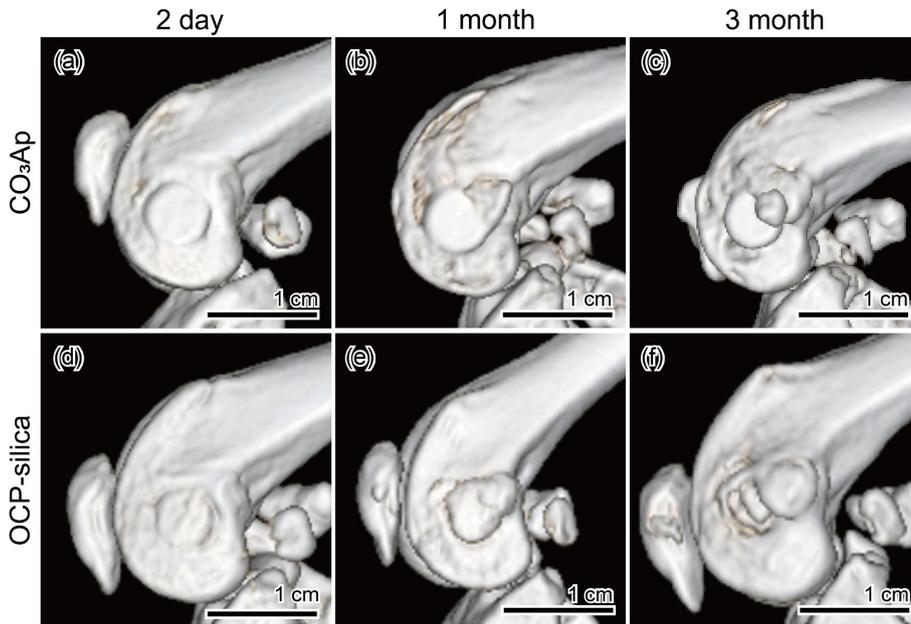


Fig. 7. CT images of live rabbit femurs with implanted samples at 2 days, 1 month, and 3 months after implantation: (a)–(c) CO₃Ap block. (d)–(f) OCP-silica block; reprinted with permission from Elsevier Co. (Sugiura *et al.*, 2023c).

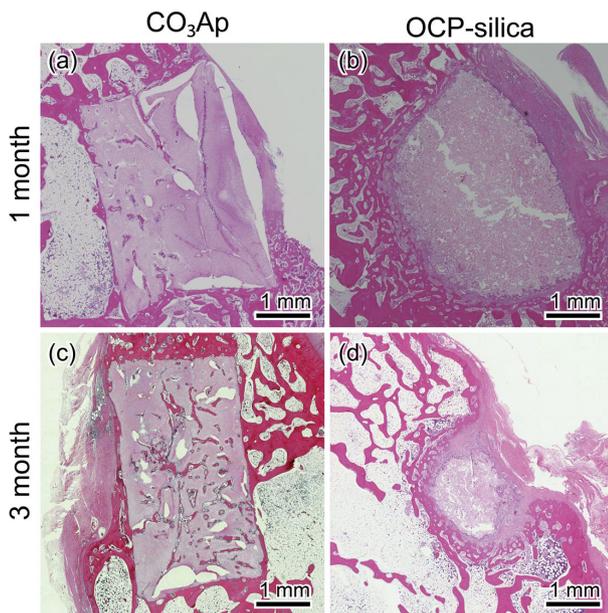


Fig. 8. Histological images of CO₃Ap and OCP-silica blocks at 1 and 3 months after implantation (HE staining); reprinted with permission from Elsevier Co. (Sugiura *et al.*, 2023c).

いる様子が見て取れた。更に、埋入試料の周囲に活発な骨組織の形成が見られ、3ヵ月経過した試料においては、埋入部位の殆どが新生骨によって置換されている様子が観察された。一方で、シリカ担持 OCP の周囲には繊維組織が取り巻いている様子が観察された (Fig. 9)。本繊維組織は、骨組織と連続的に変化していることから、骨組織の前駆組織である、線維軟骨組織であることが示唆される。

シリカ担持 OCP の盛んな骨組織再生能を評価するため、骨リモデリングプロセスを担う細胞密度の評価を行っ

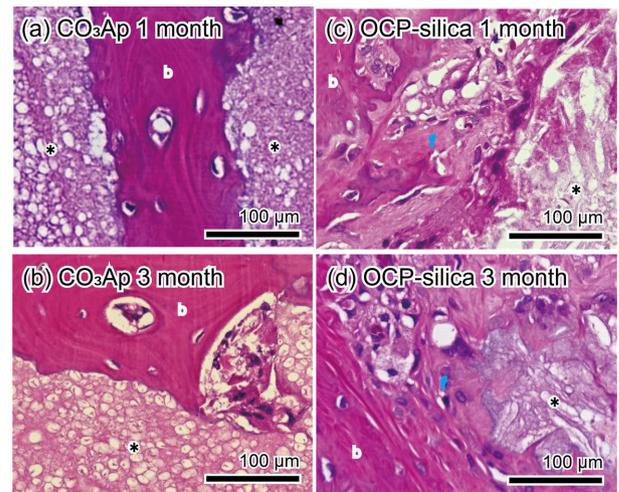


Fig. 9. Magnified histological images of CO₃Ap and OCP-silica blocks at 1 and 3 months after implantation (HE staining). *, Materials; b, Mature bone.

た。免疫染色の一種である、酒石酸耐性酸性フォスファターゼ (TRAP) 染色は、骨組織の破骨細胞のみを染色する。Figure 10 に、TRAP 染色を行った病理標本の写真を示す。CO₃Ap の周囲には破骨細胞が観察され、骨リモデリングが起きている事が確認された。その一方で、埋入期間が経過すると破骨細胞密度が減少していき、骨リモデリングプロセスが低下していく事が唆された。一方で、シリカ担持 OCP においては、初期埋入においても多くの破骨細胞が観察され、これは埋入期間が経過しても寧ろ破骨細胞の密度が増加している事が分かった。

以上より、シリカ担持 OCP においては、患部に埋入後、活発な骨リモデリングプロセスが長期間維持されることに

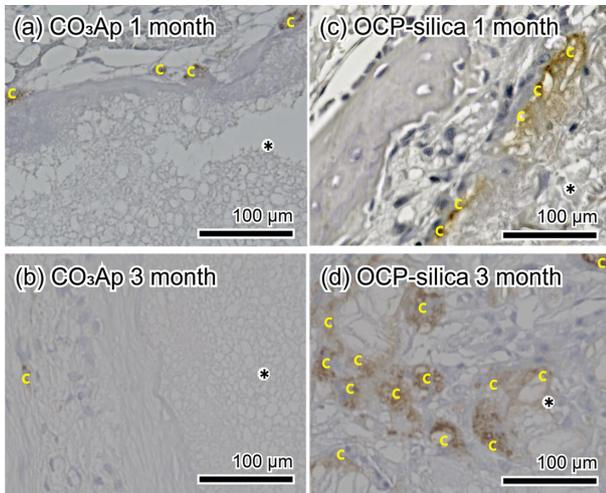


Fig. 10. Magnified TRAP-stained histological images of CO₃Ap and OCP-silica blocks at 1 and 3 months after implantation. *, Materials; c, TRAP-positive multinucleated giant cells.

より、骨再生が促されることが分かった。すなわち、埋入した試料から、シリカのような骨活性物質が周囲の骨組織に長期間に渡り放出され続けることにより、骨欠損部の迅速な再生が起きたものと示唆される。

このように、現在の整形外科、口腔外科分野において直面している大きな臨床上の課題である、低い骨再生を、人為的に骨リモデリングプロセスを促進させることにより、これまで骨補填材の適応外であった、全身状態の悪い患者へも適応が期待される。これにより、特に高齢者に対し積極的な治療が可能となり、QOL改善、健康寿命の延伸に大きく貢献することが期待される。

VII. おわりに

本総説では、我々のチームがこれまで検討してきた、高い骨再生能を発揮する骨補填材について論じた。骨補填材、バイオマテリアルは、一見すると鉱物科学とは全く関係性が無いように見える。一方で、これらの素材を深く見てみるとその多くがセラミックに分類される化合物であり、鉱物科学、岩石学の概念・知識をほぼそのまま使うことで解析することが出来る物質であることが分かる。実際、多くの分析装置は共通である。

地球科学分野、特に固体地球科学分野の研究者は、物質科学に対し、非常に深い知識を持っているといえる。一方で、分野の中にとどまりがちであり、折角培った深い技術・知識を大きく花開かせるチャンスを失いがちであるといえる。筆者は、数多くの医学系の学会に参加したが、無機物質、結晶科学について、深く論じられている事は非常に少ない。また、多くの無機成分に関する議論において、物質科学の深い理解に基づく考察はなされておらず、時に見当違いの内容に終始している事もある。硬組織、特にミネラルと称される生体鉱物と生体分子の相互作用

は、生命現象の根幹をなしている。一方で、生体鉱物、無機結晶からのアプローチはまだまだ少ないにもかかわらず、専門家である鉱物科学分野からの参戦は少ない。

地球科学分野は、受験偏差値の関係か、あまり顧みられず、また自信の無い人が多いように見える。これこそが、地球科学分野からのイノベーションが起こりにくい理由なのかも知れない。優れた無機結晶、無機化学の知識・素養を持つ地球科学分野の研究者、特に若手研究者には、是非新たな分野に飛び込み、或いは地球科学分野で大きく胸を張って自身のオリジナリティを大きく伸ばしていき、無機化学の専門家として、自信を持って新たな研究を展開し、学術領域を切り開いていってもらえればと思う次第である。

謝辞 国立科学博物館の門馬綱一先生には、筆者を日本鉱物科学会応用鉱物科学賞に推薦して頂きました事を深く御礼申し上げます。本研究においては、産総研の領域融合プロジェクトである次世代治療・診断技術研究ラボの活動の一環として実施しました。本研究遂行に当たり、本ラボの丸山 修ラボ長、葭仲 潔副ラボ長、山添泰宗研究チーム長及び、所属グループの上長である堀江祐範研究グループ長には有用なご助言を頂きました。本研究は、産業技術総合研究所健康医工学研究部門の重点課題及び、日本医療研究開発機構(AMED)橋渡し研究プログラム(慶応義塾大学拠点)シーズH、シーズA、大倉和親記念財団の支援を受けて行いました。本稿は筆頭著者の応用鉱物科学賞の受賞記念研究紹介ですが、今回は高澤編集委員長より特別に共著で執筆する了解を得ました。

引用文献

- Aoki, H. and Kato, K. (1975): Apatite for biomaterial. *J. Soc. Ceram. Jpn.*, **10**, 469-478.
- Babcock, H.M., Matava, M.J. and Fraser, V. (2002): Postarthroscopy Surgical Site Infections: Review of the Literature. *Clin. Infect. Dis.*, **34**, 65-71.
- Carlisle, E.M. (1972): Silicon: an essential element for the chick. *Science*, **178**, 619-621.
- Dorozhkin, S.V. (2010): Bioceramics of calcium orthophosphates. *Bio-materials*, **31**, 1465-1485.
- He, J., Ye, H., Li, Y., Fang, J., et al. (2019): Cancellous-Bone-like Porous Iron Scaffold Coated with Strontium Incorporated Octacalcium Phosphate Nanowhiskers for Bone Regeneration. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **5**, 509-518.
- Hollinger, J., Brekke, J., Gruskin, E. and Lee, D. (1996): Role of Bone Substitutes. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, **324**, 55-65.
- Ikebuchi, Y., Aoki, S., Honma, M., Hayashi, M., et al. (2018): Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signaling. *Nature*, **561**, 195-200.
- Indelli, P.F., Dillingham, M., Fanton, G. and Schurman, D.J. (2002): Septic Arthritis in Postoperative Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, **398**, 182-188.
- Ishikawa, K. (2010): Bone Substitute Fabrication Based on Dissolution-Precipitation Reactions. *Mater.*, **3**, 1138-1155.
- Ishikawa, K. (2019): Carbonate apatite bone replacement: learn from

- the bone. *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **127**, 595-601.
- 鎌田真隆, 神棒一貴編(2023): 令和4年(2022)人口動態統計(確定数)の概況: 厚生労働省, 東京.
- Kanazawa, M., Tsuru, K., Fukuda, N., Sakemi, Y., et al. (2017): Evaluation of carbonate apatite blocks fabricated from dicalcium phosphate dihydrate blocks for reconstruction of rabbit femoral and tibial defects. *J. Mater. Sci: Mater. Med.*, **28**, 85-95.
- Kurtza, S.M. and Devine, J.N. (2007): PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials*, **28**, 4845-4869.
- Lee, K.Y. and Mooney, D.J. (2012): Alginate: Properties and biomedical applications. *Prog. Polymer Sci.*, **37**, 106-126.
- LeGeros, R.Z. (2002): Properties of Osteoconductive Biomaterials: Calcium Phosphates. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, **395**, 81-98.
- LeGeros, R.Z. (2008): Calcium Phosphate-Based Osteoinductive Materials. *Chem. Rev.*, **108**, 4742-4753.
- Markovic, M., Fowler, B.O. and Brown, W.E. (1993): Octacalcium Phosphate Carboxylates. 1. Preparation and Identification. *Chem. Mater.*, **5**, 1401-1405.
- Marshall, W.L. (1980): Amorphous silica solubilities—I. Behavior in aqueous sodium nitrate solutions; 25-300°C, 0-6 molal. *Geochim. Cosmochim. Acta*, **44**, 907-913.
- Ming, C.Q., Greish, Y. and El-Ghannam, A. (2004): Crystallization behavior of silica-calcium phosphate bio-composites: XRD and FTIR studies. *J. Mater. Sci: Mater. Med.*, **15**, 1227-1235.
- 内閣府編(2023): 令和5年版高齢社会白書(全体版): 内閣府, 東京.
- Obata, A., Tokuda, S. and Kasuga, T. (2009): Enhanced in vitro cell activity on silicon-doped vaterite/poly(lactic acid) composites. *Acta Biomater.*, **5**, 57-62.
- Pesch, S., Hanschen, M., Greve, F., Zyskowski, M., et al. (2020): Treatment of fracture-related infection of the lower extremity with antibiotic-eluting ceramic bone substitutes: case series of 35 patients and literature review. *Infection*, **48**, 333-344.
- Putri, T.S., Sugiura, Y., Tsuru, K. and Ishikawa, K. (2020): Fabrication of an interconnected porous β -tricalcium phosphate structure by polyacrylic acid-mediated setting reaction and sintering. *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **128**, 555-559.
- Raggatt, L.J. and Partridge, N.C. (2010): Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *J. Biol. Chem.*, **285**, 25103-25108.
- Rahmati, M., Silva, E.A., Reseland, J.E., Heyward, C.A. and Haugen, H.J. (2020): Biological responses to physicochemical properties of biomaterial surface. *Chem. Soc. Rev.*, **49**, 5178.
- Reffitt, D.M., Ogston, N., Jugdaohsingh, R., Cheung, H.F.J., et al. (2003): Orthosilicic acid stimulates collagen type I synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*, **32**, 127-135.
- Shi, R., Hayashi, K. and Ishikawa, K. (2020): Rapid Osseointegration Bestowed by Carbonate Apatite Coating of Rough Titanium. *Adv. Mater. Interfaces*, **7**, 2000636.
- Su, Y.-F., Lin, C.-C., Huang, T.-H., Chou, M.-Y., et al. (2014): Osteogenesis and angiogenesis properties of dental pulp cell on novel injectable tricalcium phosphate cement by silica doped. *Mater. Sci. Eng. C*, **42**, 672-680.
- Sugiura, Y. (2022): Ionic insertion fabrication of novel octacalcium phosphate block materials exhibiting antibacterial ability and biocompatibility. *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **130**, 639-647.
- Sugiura, Y., Horie, M., Tsuchiya, A. and Makita, Y. (2022a): Specific roles of sodium for the formation process of manganese-substituted octacalcium phosphate. *Am. Mine.*, **107**, 896-903.
- Sugiura, Y. and Makita, Y. (2018): Sodium Induces Octacalcium Phosphate Formation and Enhances Its Layer Structure by Affecting the Hydrated Layer Phosphate. *Cryst. Growth Des.*, **18**, 6165-6171.
- Sugiura, Y. and Makita, Y. (2019a): Tris(hydroxymethyl)aminomethane Substitution into Octacalcium Phosphate. *Chem. Lett.*, **48**, 1304-1307.
- Sugiura, Y. and Makita, Y. (2019b): Ammonium inhibition of the intercalation of dicarboxylic acid molecules into octacalcium phosphate layer by substitution. *J. Solid State Chem.*, **279**, 120923.
- Sugiura, Y. and Makita, Y. (2019c): Sodium inhibits the formation of ammonium substituted solid solutions of octacalcium phosphate by filling its substitution site. *Dalton Trans.*, **48**, 1386-1391.
- Sugiura, Y., Makita, Y. and Horie, M. (2021a): Ammonium-to-sodium ion-exchange process at the interlayer of octacalcium phosphate. *RSC Adv.*, **11**, 39503-39507.
- Sugiura, Y., Munar, M.L. and Ishikawa, K. (2018): Fabrication of octacalcium phosphate foam through phase conversion and its histological evaluation. *Mater. Lett.*, **212**, 28-31.
- Sugiura, Y., Niitsu, K., Saito, Y., Endo, T. and Horie, M. (2021b): Inorganic process for wet silica-doping of calcium phosphate. *RSC Adv.*, **11**, 12330-12335.
- Sugiura, Y., Obika, H., Horie, M., Niitsu, K. and Makita, Y. (2020): Aesthetic Silver-Doped Octacalcium Phosphate Powders Exhibiting Both Contact Antibacterial Ability and Low Cytotoxicity. *ACS Omega*, **5**, 24434-24444.
- Sugiura, Y., Ono, F., Nohara, M., Takechi, A., et al. (2023c): Inorganic silica hybrid octacalcium phosphate bone substitute: Harmonics to acceleration in biological metabolism and its curing process. *Materials*, **28**, 101771.
- Sugiura, Y., Saito, Y., Endo, T. and Makita, Y. (2019): Effect of the Ionic Radius of Alkali Metal Ions on Octacalcium Phosphate Formation via Different Substitution Modes. *Cryst. Growth Des.*, **19**, 4162-4171.
- Sugiura, Y., Yamada, E. and Horie, M. (2022b): Fabrication of Octacalcium Phosphate Block through the Reaction between CaCO_3 Powder and Phosphate Acid. *Chem. Lett.*, **51**, 851-853.
- Sugiura, Y., Yamada, E. and Horie, M. (2023a): Fabrication of dicarboxylic-acid-substituted octacalcium phosphate blocks via cementing. *Ceram. Int.*, **49**, 9719-9724.
- Sugiura, Y., Yamada, E. and Horie, M. (2023b): Fabrication of hydrophilic polymer-hybrid octacalcium phosphate blocks under wet condition based on cement setting reactions. *J. Mechanic. Behav. Biomed. Mater.*, **148**, 106226.
- Suzuki, O. (2010): Octacalcium phosphate: Osteoconductivity and crystal chemistry. *Acta Biomater.*, **6**, 3379-3387.
- 田子内道徹, 塩田 真, 今北千春, 渡邊 武, 他(2018): インプラント外来への新来患者における過去20年間の臨床統計的調査. *日本口腔インプラント誌*, **31**, 72-76.
- Trombetti, A., Reid, K.F., Hars, M., Herrmann, F.R., et al. (2016): Age-associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life. *Osteoporos Int.*, **27**, 463-471.
- Tsai, T.W.T., Chou, F.-C., Tseng, Y.-H. and Chan, J.C.C. (2010): Solid-state P-31 NMR study of octacalcium phosphate incorporated with succinate. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **12**, 6692-6697.
- Wang, S., Wang, X., Draenert, F.G., Albert, O., et al. (2014): Bioactive and biodegradable silica biomaterial for bone regeneration. *Bone*, **67**, 292-304.
- Xynos, I.D., Edgar, A.J., Buttery, L.D.K., Hench, L.L. and Polak, J.M. (2000): Ionic products of bioactive glass dissolution increase proliferation of human osteoblasts and induce insulin-like growth factor II mRNA expression and protein synthesis. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **276**, 461-465.