

レーザー接合による PEEK 製脊椎インプラントの骨癒合性改良研究

奈良県立医科大学 整形外科学教室

博士研究員 古川 彰

(2019 年度 一般研究開発助成 AF-2019217-B3)

キーワード：レーザー接合，インプラント，骨癒合性

1. 研究の目的と背景

2019 年に実施された厚生労働省による国民生活基盤調査（大規模調査）によると、健康状態に関して何らかの自覚症状のある人数（有訴者率）は、302.5（人口千人当たり）で症状としては男女ともに腰痛と肩こりが首位を占めている。腰痛は男性で第一位（89 人/千人）、女性で第二位（118 人/千人）にあり、人口に換算すると全国で約 2500 万人が腰痛の悩みを抱えていると推計される。症状がさらに進み通院に至った患者数を見ても、腰痛による通院者数は凡そ 600 万人にも上るが、高齢化の進行とともに患者数は年々増加傾向にある。腰痛の約 85% は原因を特定できない非特異性腰痛で、痛みが対処療法等によりある程度我慢出来る範囲であれば経過観察となるが、それとは別に強い痛みにより生活に支障を来すような場合には痛みの原因を特定し、除痛のため手術を含めた対応が必要となる。原因が特定される場合、多くは脊柱管狭窄症や脊椎すべり症、椎間板ヘルニアなどが占め、保存的治療で改善が期待できなければ外科的手術が検討される。手術には大別して除圧術と固定術の二つの方法があるが、主症状が脊椎の不安定性や変性による場合には固定術が検討される。

脊椎固定術は、変性した椎体や椎間板を切除し上下の椎体間を固定するためにケージと称される脊椎インプラントが椎体間に挿入される。従来はチタン製ケージが専ら使用されてきたが、“応力遮蔽”効果の影響で近接位の骨に骨萎縮などの弊害を生じることから、高齢者や特に骨密度の低下した患者への適用に問題があった。そのため強度的に海綿骨に近いポリエーテルエーテルケトン（PEEK）製ケージが登場し、より広範な適用が期待されたが、PEEK には骨癒合性が無いため移植床への固定が不十分で、術後にインプラントのすべりや脱転の問題があった。このため PEEK 表面にチタンを低温溶射したチタンコーティング PEEK ケージが開発され、初期固定性の獲得と骨癒合性の向上が期待されたが、その後の実際の臨床試験では、未コートの PEEK ケージと比較して優位性は認められていない⁽¹⁾⁽²⁾。チタンは骨伝導性を示すが、必ずしも十分な骨癒合性を示すわけではなく、表面の物理的形状と化学組成が骨癒合性に大きく影響し、かつてのセメントレス人工股関節ステムなどの開発研究を通して、チタン表面にアルカリ処理を施して生体内でアパタイトの析出を誘起させることで漸く満足できる骨癒合性を示した経緯がある⁽³⁾。本研究では、脊椎インプラント

として利用可能な骨癒合性に優れた PEEK 材料を提供することを目的に、骨伝導性に加えて骨形成促進機能を付与するため PEEK 表面に各種アパタイト微粒子をレーザー溶着する技術開発を進めた。

PEEK 表面を生体活性化する方法として、チタンコーティング以外に硫酸処理、プラズマ処理などの利用が報告されているが、脊椎インプラントとして利用可能であるために骨形成促進作用を伴う骨癒合性を付与することは困難であった。本研究では、具体的な検討項目として、(1)骨形成促進作用を有する各種アパタイト微粒子を PEEK 表面に炭酸ガスレーザーを利用して熱溶着する、(2)アパタイト結晶構造解析と徐放されるイオン濃度の制御を検討する、(3)in vitro および in vivo の両方の系で、様々なアパタイトを溶着した PEEK の骨形成促進作用と骨癒合性に関する効果を検証する、さらに (4)本研究の拡張として PEEK 以外のインプラント用樹脂として超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）に対する同様な検討を実施した。

2. 実験方法

2・1 実験装置とレーザー溶着試験方法

本研究に使用した炭酸ガスレーザーは、30W 出力、波長 10.6 μm のキーエンス社製 3-Axis Laser Marker ML-Z9510 を使用した。レーザー照射中において、表面温度は高速反射温度計 digital pyrometer IGA6/23, LumaSense Technologies, Frankfurt, Germany を使用してリアルタイムで測定した。さらにサーモグラフィー(Thermocapture, THG-01, Custom Corporation, Japan)を使用して表面温度分布をレーザー照射直後において測定した。デフォーカス条件でスポット径は 140 μm とし、duty cycle は 100% でスキャンピッチ 70 μm の条件で様々な走査速度と繰り返し露光回数の組み合わせで表面温度が PEEK 樹脂の融点に達するよう最適な溶着条件を求めた。

2・2 試料の作製と評価方法

PEEK 樹脂は Victrex PEEK 450G (Victrex 社製, UK) を 13mm ϕ \times 1mm のディスク状に裁断した試料を用いた。アパタイトとして市販されるハイドロキシアパタイト（太平化学産業(株) HAP-100）とともに以下の各種ストロンチウムアパタイトを合成し本研究に用いた。即ち、ストロンチウムアパタイト(SrHAP)、ケイ酸置換アパタイト(SrSiP)、および亜鉛含有ケイ酸置換アパタイト(SrZnSiP)の 3 種類のストロンチウムアパタイトを合成し、エタノー

ル中において湿式分散処理を行った。その際、分散剤としてクエン酸一水和物をアパタイトに対して 5%添加した。分散液は 5%に調整し、上記の PEEK ディスク表面に 20 μ L 滴下して均一に広げ室温で乾燥した。コーティング量は 1.33cm²の面積に対して 1.0 mg とした。これに対して上記 2・1 の方法でレーザー照射を行った。表面観察は走査電子顕微鏡 (SEM) として SU3500 または TM4000 (日立ハイテック) を使用した。コーティング表面から溶出する各種イオン濃度は、ICP-AES (ICPS-8100CL、島津製作所) により定量した。アパタイトの結晶構造解析は Bruker D8 Discover (Bruker AXS GmbH, Germany) により得た粉末 X 線回折データを用いて解析ソフト EXPO2014 およびリートベルト解析により行った。

2・3 細胞培養およびラビットへの移植試験

24 ウェルのカルチャープレート内に上記で作製したアパタイトを溶着した PEEK ディスクを設置し、各ディスク表面に F344 ラット大腿骨から採取し培養後に得た骨髄間葉系幹細胞を 1 \times 10⁴個/mlの密度で播種し、14 日間 37 $^{\circ}$ C で培養した。培地は MEM 培地に FBS (ウシ胎児血清) およびデキサメタゾン、 β -グリセロリン酸、アスコルビン酸を加えた骨形成培地を使用し、2 日毎に培地交換した。骨形成マーカーとして培地中に分泌されたオステオカルシン濃度を ELISA 法により測定した。

移植試験は、New Zealand White Rabbit の脛骨近位部にドリルで開けたスリット内に SrZnSiP を両面に溶着した PEEK ディスクを挿入し、術後 8 週と 12 週で脛骨を取り出した。評価はマイクロ CT による新生骨の画像評価と押し出し試験の両方で行った。

3. 研究成果

3・1 PEEK 表面へのアパタイトのレーザー溶着と解析^[2]

PEEK ディスク表面にストロンチウムアパタイト (SrHAP) をコーティングし、レーザー加熱中の表面温度の変化をモニターした。最適条件として、走査速度 3000mm/s、繰り返し露光 8 回、スキャンピッチ 70 μ m の条件でディスク全面を露光することで PEEK 表面は融点に達し、ディスク全面でほぼ均一な温度分布を示すことが確認された (図 1)。

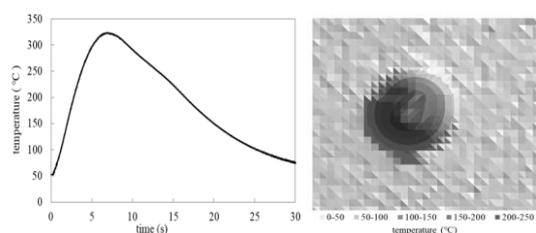


図 1 レーザー加熱中の SrHAP 微粒子をコーティングした PEEK ディスク表面温度 (左) と表面温度分布 (右)。

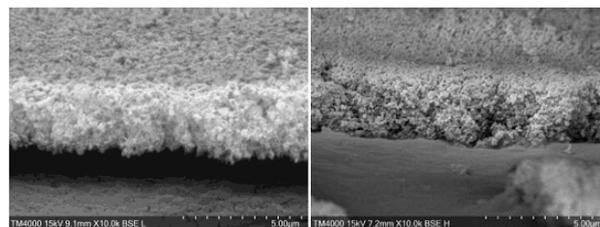


図 2 レーザー加熱前の SrHAP 微粒子のコーティング層の側面観察 (左) とレーザー加熱後のコーティング層 (右)。

レーザー加熱前後の表面の様子を SEM により観察した (図 2)。アパタイト層の厚みは約 3 ミクロンで加熱前後において変化は認められなかった。コーティング層は、レーザー加熱前には PEEK 基板表面と密着していないが、レーザー加熱後には密着している様子が確認された。このことはアパタイト層が周期的に繰り返し短時間加熱されることでコーティング層を下方に押しつける光音響効果が作用した結果であると推測された⁽⁴⁾⁽⁵⁾。

PEEK 基板とコーティング層の界面の様子を観察する目的で、アパタイトを酸により溶解除去して SEM 観察を行ったところ、図 3 に示す結果を得た。アパタイト層に覆われていた領域において PEEK 樹脂表面が微細な凹凸を伴って基板表面から 2 ミクロン程度盛り上がり、コート層のエッジ部分では逆に下方に沈降している様子が観察された。

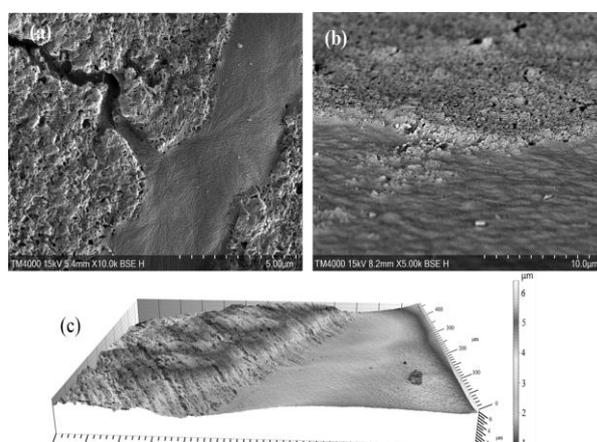


図 3 レーザー溶着後、酸によりアパタイトを除去した後のコーティング層の様子 (a, b) と 3-D 解析 (c)。

このことは、レーザー加熱により溶融した PEEK 樹脂が、多孔質アパタイト層内に形成された細孔構造 (キャピラリー) 内部に浸透圧の働きにより吸い上げられたことにより生じたものであると推測された。多孔質セラミックス内部に溶融ポリマーを浸透させナノ構造を有するコンポジット材料を作製する技術として Melt Infiltration 技術⁽⁶⁾ が知られているが、本研究ではレーザー照射によりポリマー表面においてのみナノコンポジット構造を形成することが見出された。アパタイト層内部に PEEK 樹脂が入り込み interlocking 構造を形成することで両者が一体化していることが明らかとなった。本研究により確

立された“Laser Melt Infiltration”技術により表面局在型セラミックス-ポリマーコンポジット材料が形成される様子を図4に模式的に示した。

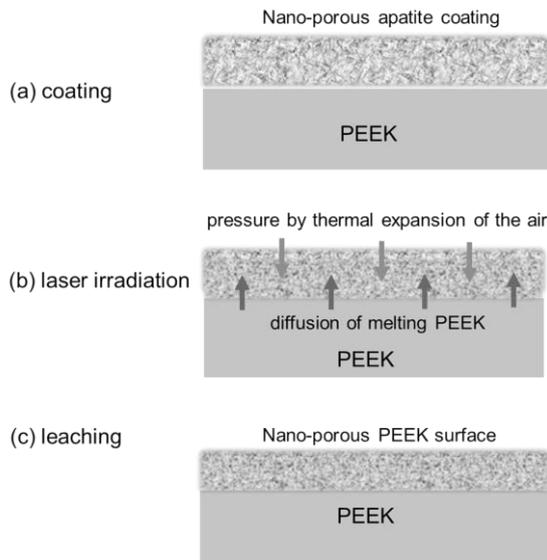


図4 レーザー溶着前のアパタイトコーティング層(a)と、レーザー加熱中の熔融 PEEK 樹脂の浸透の様子 (b) および、酸によりアパタイトを除去した後のコーティング層の様子 (c)。

3・2 種々のアパタイトの合成と結晶構造解析^{[1][1'] [3]}

様々なストロンチウムアパタイトを系統的に合成する手法として、リン酸水素ストロンチウム (SrHPO₄) をアルカリ加水分解し、さらにストロンチウムを各種金属イオンで置換する合成方法を確立した。リン酸水素ストロンチウムには α , β , γ の三種類の結晶型が存在し、 α -SrHPO₄ から SrHAP, SrCAP (炭酸ストロンチウムアパタイト)、SrSiP が直接合成出来ることを見出しているが、本研究においてさらに β -SrHPO₄ を低温でアルカリ加水分解することで、中間体としてナストロファイト (NaSrPO₄) を経由して繊維状のストロンチウムアパタイトが生成することを見出した。

結晶構造解析にあたり、X線回折データから格子定数を正確に求めることが出発点であるが、様々な解析ソフ

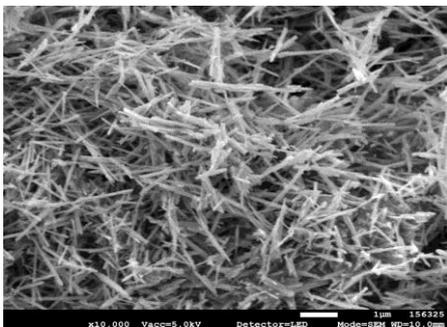


図5 β -SrHPO₄ を低温でアルカリ処理しナストロファイト経由で合成した繊維状ストロンチウムアパタイトのSEM写真。

トやリートベルト解析の利用は測定サンプルの純度や測定条件等に様々な制約があることから今回の検討においては満足な結果が得られなかった。そのため、新たに最小二乗法に基づく格子定数の正確な算出方法を考案した。詳細は成果発表主論文[1],[1'] [3]において記載しているが、X線回折において面指数 hkl に対応する面間隔 d_{hkl} の実測値をもとに下記の Q 値を最小にする格子定数を求めることで一義的に決定することが出来ることを明らかにした。

$$Q = \sum (d(hkl)_{obsd} - d(hkl)_{calc})^2$$

単斜系および三斜系結晶では解析的な解を得る代わりに、それぞれ下記の式に含まれる格子定数を逐次的に変化させて上記の Q 値を最小化する格子定数の組み合わせを求める逐次計算法 (Sequential stepwise improvement of standard deviation、SSISD 法) を考案した。

$$\text{Monoclinic: } \frac{1}{d(hkl)_{calc}^2} = \frac{1}{\sin^2\beta} \left(\frac{h^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2} - \frac{2hlc\cos\beta}{ac} \right) + \frac{k^2}{b^2}$$

Triclinic:

$$\frac{1}{d(hkl)_{calc}^2} = \frac{1}{V^2} \{ h^2 b^2 c^2 \sin^2 \alpha + k^2 a^2 c^2 \sin^2 \beta + l^2 a^2 b^2 \sin^2 \gamma$$

$$+ 2hkabc^2 (\cos \alpha \cos \beta - \cos \gamma)$$

$$+ 2kla^2bc (\cos \beta \cos \gamma - \cos \alpha)$$

$$+ 2hlab^2c (\cos \alpha \cos \gamma - \cos \beta) \}$$

$$V^2 = a^2 b^2 c^2 (1 - \cos^2 \alpha - \cos^2 \beta - \cos^2 \gamma + 2\cos \alpha \cos \beta \cos \gamma)$$

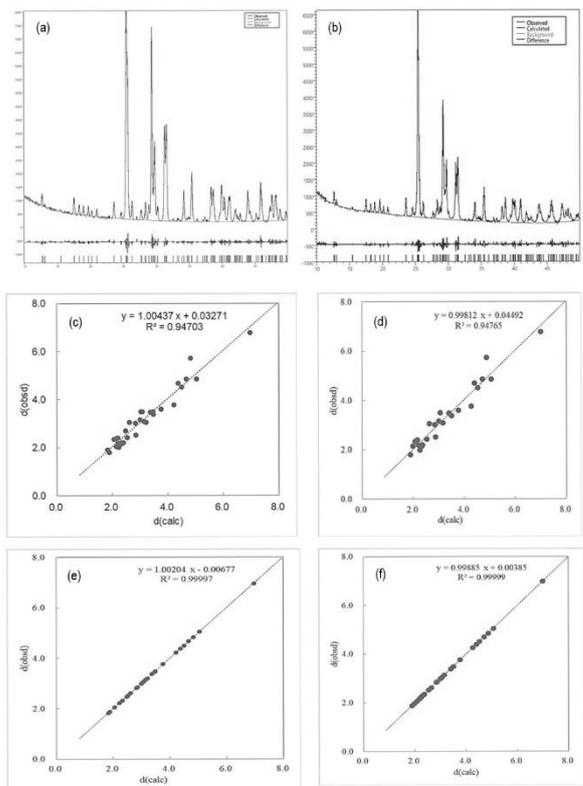


図6 三斜系結晶(a) α -SrHPO₄ と、(b) α -SrBa(9/1)HPO₄ のX線回折図(上段)と EXPO2014 による解析結果(中段)および本研究のSSISD法による解析結果(下段)。

前頁の図6において三斜系に属する二種類の結晶(a) α -SrHPO₄ と(b) α -SrBa(9/1)HPO₄ の解析結果の比較を示した。結晶構造解析ソフト EXPO2014⁽⁷⁾を用いて結晶格子定数を求め、得られた格子定数から計算した面間隔と実測値の比較を行ったところ両者には顕著なバラツキが発生した。一方、本研究で考案した SSISD 法で計算した格子定数を用いた場合、面間隔の数値は実測値と極めて良好な一致を示すことが明らかとなった。

本研究の医療目的では、構造が明確で高純度な素材の利用が必須であり、本研究において確立した結晶構造解析方法を用いることで材料の正確で精密な解析が可能となった。

3・3 種々のアパタイトから溶出するイオン濃度の定量^[2]と細胞培養^[5]およびラビットへの移植実験²

SrZnSiP をレーザー溶着した PEEK ディスクから溶出する各種イオンの濃度を4週間にわたって観察した。図7に示すように、Sr と Si イオンは比例して次第に減少したが、Zn イオンは測定期間を通してほぼ一定の値を示した。このことから結晶中の Zn イオンは内部に局在している可能性を考えた。

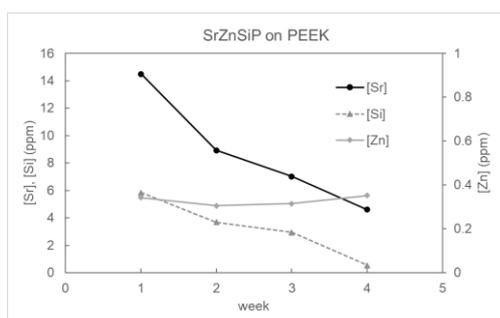


図7 PEEK ディスク表面に固定化した SrZnSiP 層から溶出する各種イオン濃度の定量結果。37°Cに調節した純水 1ml 中に溶解したそれぞれのイオン濃度を一週間毎に液交換し定量した。

アパタイトをコーティングしない PEEK ディスクを比較として、各種アパタイトを溶着した PEEK ディスク表面において骨髄間葉系幹細胞を培養し、培養 8 日目と 14 日目において分泌されたオステオカルシン(OC)の濃度を測定した結果を図8に示した。培養 8 日目では幹細胞から骨芽細胞への分化は生じていないが、14 日目には OC 濃度は顕著に増大し、ストロンチウムアパタイト群において顕著であった。この結果から、PEEK 表面のストロンチウムイオンの存在は間葉系幹細胞の増殖と骨芽細胞への分化を促進する作用を有することが明らかとなったが、この実験においてはアパタイト中にドーブしたケイ素や亜鉛イオンの影響については明確な傾向は認められなかった。

ラビットへの移植実験を実施し、生体内での骨形成促進作用の有無について検討を行った。両面に SrZnSiP を

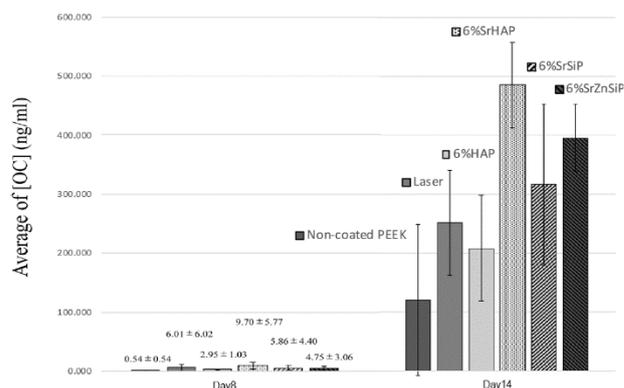


図8 比較および各種アパタイトを溶着した PEEK ディスク表面で骨髄間葉系幹細胞を培養し、8 日目および 14 日目において分泌されたオステオカルシン (OC) の定量結果。

レーザー溶着した PEEK ディスクを作製し、12 週齢の骨成熟したラビット 10 羽の両脛骨近位部にドリルにてディスクが挿入可能な大きさの骨孔を形成し、右脛骨側 (P 群) に未コートの PEEK ディスクを、左脛骨側 (C 群) に SrZnSiP 溶着ディスクを埋植し縫合した。術後 8 週と 12 週でそれぞれ 5 羽を屠殺し脛骨を取り出した。評価は組織学検査に加えてマイクロ CT による新生骨形成の画像評価と脛骨からの移植ディスクの押し出し試験による最大荷重の測定を実施した。新生骨形成面積は 8 週の P 群で $2.70 \pm 0.98 \text{mm}^2$ 、C 群で $4.39 \pm 1.77 \text{mm}^2$ となり、12 週の P 群で $3.48 \pm 1.15 \text{mm}^2$ 、C 群で $5.22 \pm 2.40 \text{mm}^2$ といずれもコーティングした系で新生骨形成面積が増加していた。押し出し試験の結果は、8 週の P 群で $210.9 \pm 49.7 \text{N}$ 、C 群で $344.0 \pm 4.6 \text{N}$ となり、12 週の P 群で $234.7 \pm 92.5 \text{N}$ 、C 群で $410.8 \pm 201.2 \text{N}$ といずれもコーティングした系でより強く接着していた。

3・4 超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) への適用検討^{[4],3}

PEEK と並び整形外科用インプラントの部材として頻りに利用される UHMWPE に対して本技術の適用を検討した。UHMWPE は優れた機械的強度と化学的安定性並びに摺動性に優れることから人工股関節や人工膝関節等の摺動部の部材として盛んに用いられている。PEEK と同様に UHMWPE も生体不活性で移植後も周囲組織と馴染まないことから通常チタンなどの他の部材と組み合わせで利用される。UHMWPE 表面に骨癒合性を付与することが出来れば、これを利用した新たな人工関節のデザインが可能となることから幅広い応用が期待される。

UHMWPE の特徴として、分子量が数百万と極めて大きく高分子鎖の絡み合いが相まって極めて高い熔融粘度を示すことが特徴である。PEEK ディスクの場合と同様にして、SrZnSiP 分散液を UHMWPE ディスク表面にコーティングして自然乾燥後、レーザー加熱条件として走査速度 12000mm/s 、繰り返し露光 28 回、スキャンピッチ $70 \mu\text{m}$ の条件でディスク全面を露光した。露光中最高到達温度

として UHMWPE 表面は融点（～145℃）に達し、ディスク全面でほぼ均一な温度分布を示すことが確認された（図 9）。熱溶着した SrZnSiP 層は UHMWPE 表面に強固に接着し、コーティング層は剥離できなかった。

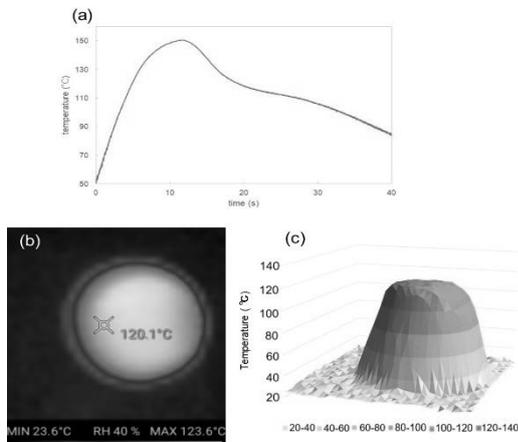


図 9 (a) レーザー加熱中の SrZnSiP コート UHMWPE ディスク表面温度の変化、(b) 露光直後のディスク表面のサーモグラフィ、及び (c) 表面温度分布。

熱溶着後のコーティング層の端部を SEM 観察したところ（図 10(a)）、SrZnSiP 層が基板表面から約 3μm 程度の厚みで形成されている様子が観察された。SrZnSiP 成分を酸で溶解除去したところ（図 10 (b)）、アパタイトの下面にあった UHMWPE 部分は全体として周囲から約 1μm 程度隆起しており、その表面には微細な凸凹構造が形成されていることが判明した。この結果から、先の PEEK の場合と同様に、熔融した UHMWPE 樹脂が多孔質アパタイト層内部の隙間に浸透して両者のコンポジット層が表面に形成されていることが明らかとなった。

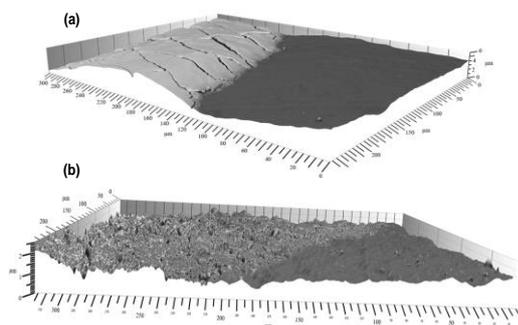


図 10 レーザー加熱後の SrZnSiP コーティング層端部の SEM 観察像 (a) と酸処理後のコート層端部 (b)。

さらに、アパタイトに替えてシリカ微粒子についても同様にレーザー溶着を検討した。シリコンはアパタイトと同様に骨形成促進作用を有するとともに血管新生を促進することから新生骨形成に優位に作用することが期待される。SrZnSiP の結晶構造中に導入したシリコンでは導入量が限られその作用が十分に発揮できないことが考

えられたことから、ここではシリカ微粒子として独立して添加することを検討した。シリカ微粒子としては市販される単分散性オルガノシリカゾル（粒子径 12nm、日産化学工業 MA-ST メタノール分散液）を用いて UHMWPE ディスク表面にコーティングし、アパタイトの場合と同様の条件でレーザー加熱した結果、コロイダルシリカについても UHMWPE 基板に強固に接着することが確認された。レーザー加熱後のコロイダルシリカ層端部の SEM 観察像を図 11(a)に示した。水酸化ナトリウム水溶液によりコロイダルシリカ成分を溶解除去したところ、同図(b)に示すようにコート層下部に位置していた部分の UHMWPE 表面が約 250nm の厚みで一様に隆起していることが確認された。この場合の隆起表面は平坦で単分散性シリカ微粒子で形成される均一なマトリックス構造の内部に溶解した UHMWPE が浸透したことによると推測された。極めて高粘性の UHMWPE が先の PEEK の場合と同様に多孔質セラミックス層の細孔内に浸透することは通常考えにくいだが、一方で、ナノスケールの空間内に閉じ込められた高分子は分子間の絡み合いから解放されることで、見掛け上の粘度が大幅に低下することが知られている⁽⁸⁾。上記の結果は、アパタイトやコロイダルシリカ粒子からなる多孔質マトリックス内のナノポア内部に浸透圧とナノスケール環境における高分子鎖の特異的な挙動が相まって UHMWPE のような超高分子量ポリマーが自発的に浸透し得ることを示したものである。

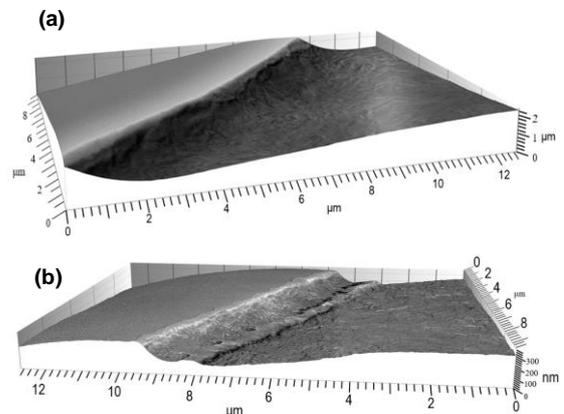


図 11 (a) レーザー加熱後のコロイダルシリカコーティング層端部の SEM 観察像と (b) アルカリ処理後のコート層端部。

SrZnSiP とコロイダルシリカを種々の割合で混合して UHMWPE 基板にコーティングしレーザー溶着したディスクから溶出するイオン濃度を測定した結果、図 12 に示すように、コロイダルシリカから溶出するケイ素イオン濃度は先の SrZnSiP 単独の場合と比べて 5 倍以上増加することが明らかとなった。

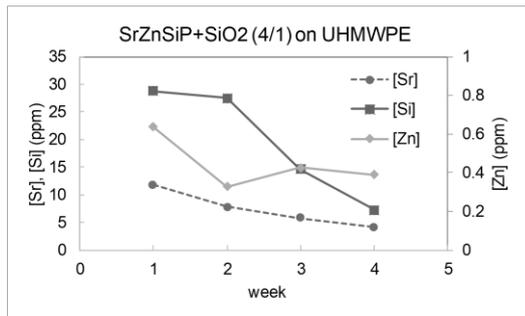


図 12 SrZnSiP とコロイダルシリカを 4 : 1 の比率で含むコーティング層を溶着した UHMWPE ディスク表面から溶出する各種イオン濃度の経時変化。

4. 結論と今後の展望

本研究において、PEEK 製脊椎インプラントの骨癒合性を向上させる目的で、PEEK 表面へのアパタイトの固定化技術が確立された。アパタイトを熱溶着した PEEK ディスク表面で骨芽細胞前駆体細胞を培養し、細胞の増殖と骨芽細胞への分化が促進された。ラビットへの移植試験でも新生骨形成が促進された。骨癒合性促進作用を有する新たな PEEK 製脊椎インプラントへの離床応用が期待される。アパタイトコーティング層は PEEK 樹脂表面で両者が一体化してコンポジットを形成していることが明らかとなった。この技術は UHMWPE に対しても適用でき、またアパタイトに替えてコロイダルシリカについても同様に熱溶着できることが明らかとなった。本研究で開発したレーザー溶着技術は PEEK や UHMWPE に限らず、広く熱可塑性樹脂一般に適用可能であり、既にポリスチレン、アクリル樹脂、ポリプロピレン、テフロンなどに対しても適用可能であることを確認している。本研究のストロンチウムアパタイトは核酸に対して選択的吸着能を有することから特許出願を行った。炭酸ガスレーザーは歯科用途や 3D プリンターなどで盛んに利用されている。本研究で確立した技術は、様々な樹脂表面に種々の機能を付与するための表面修飾技術として今後様々な利用が期待される。

謝 辞

本研究は、公益財団法人天田財団の一般研究開発助成のご支援を受けて行われました。ここに感謝の意を表します。

参考文献

(成果発表主論文)

- [1] Furukawa A., The formation of strontium apatites through alkaline hydrolysis of strontium hydrogen phosphate and their crystallographic characterization, *Ceram. Int.* (2021) 47, 21848–21861.
<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.04.202>
- [1'] Furukawa A., Erratum to 'The formation of strontium

apatites through alkaline hydrolysis of strontium hydrogen phosphate and their crystallographic characterization, *Ceram. Int.* (2021) 47, 29534.

<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.07.073>

- [2] Furukawa A., Kawasaki S., Akahane M., Tanaka Y., Fabrication of bioactive poly (ether ether ketone) by laser melt infiltration of poly(ether ether ketone) inside the strontium apatite coatings. *Mater. Chem. Phys.* (2022) 288, 126352.
<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2022.126352>.
- [3] Furukawa A., Tanaka Y., Conversion of nastrophites to fibrous strontium apatites and their crystallographic characterization, *Crystals*, (2022) 12, 1705.
<https://doi.org/10.3390/cryst12121705>.
- [4] Furukawa A., Tanaka Y., Laser melt infiltration of UHMWPE into the binary coatings of strontium apatite and colloidal silica, *Coatings*, (2023) 13, 580.
<https://doi.org/10.3390/coatings13030580>
 (成果発表共著論文)
- [5] Kawasaki S., Inagaki Y., Akahane M., Furukawa A., Shigematsu H., Tanaka Y., In vitro osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal cells on PEEK disks with heat-fixed apatite by CO₂ laser bonding, *BMC Musculoskelet. Disord.* (2020) 21, 692. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03716-1>.
- [6] Sugimoto H., Inagaki Y., Furukawa A., Kira T., Kawasaki S., Uchihara Y., Akahane M., Tanaka Y., Silicate/zinc-substituted strontium apatite coating improves the osteoinductive properties of β-tricalcium phosphate bone graft substitute, *BMC Musculoskelet. Disord.* (2021) 22, 673.
<https://doi.org/10.1186/s12891-021-04563-4>
 (学会発表)
1. BIOCERAMICS-31, The 31st Symposium & Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine, November 14-17, (2019). Crowne Plaza, New Orleans Airport, Furukawa A., Akahane M., Kawasaki S., Tanaka Y., "Improved Osseointegration of Bone Substitutes by Zinc or Magnesium Substituted Strontium Apatite Coatings".
2. 第 40 回整形外科バイオマテリアル研究会 2021 年 12 月 11 日京都市サーチパーク、川崎佐智子ら、「CO₂レーザー溶着した亜鉛含有計算ストロンチウムアパタイト PEEK ディスクの生体内骨形成促進能の検証」
3. 第 40 回整形外科バイオマテリアル研究会 2021 年 12 月 11 日京都市サーチパーク、高村淳也ら、「炭酸ガスレーザーを用いた UHMWPE へのアパタイトコーティングの骨形成能促進の評価」
 (知的財産権)

特開 2021-132622 (出願日 2020.2.28) 「核酸の分離方法及び増幅方法」常翔学園 (長嶺憲太郎)、神野学園 (中山章文)、奈良県立医科大学 (古川彰)。審査請求中。

(参考文献)

- (1) Assem Y., Mobbs R.J., Pelletier M.H. et al., Radiological and clinical outcomes of novel Ti/PEEK combined spinal fusion cages: a systematic review and preclinical evaluation, *Eur. Spine J.* (2017) 26, 593–605. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-4353-8>.
- (2) Manabe H., Sakai T., Morimoto M., Tezuka F., Yamashita K., Takata Y., Sairyo K., Radiological outcomes of posterior lumbar interbody fusion using a titanium-coated PEEK cage. *The Journal of Medical Investigation*, (2019) 66(1.2) 119-122. <https://doi.org/10.2152/jmi.66.119>
- (3) Sakai K., Present and Future Requirements for Materials in Arthroplasty, *Materia Japan*, (2014) 53(4), 139–142.
- (4) Davies, S. J., Edwards, C., Taylor, G. S., & Palmer, S. B. (1993). Laser-generated ultrasound: its properties, mechanisms and multifarious applications. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 26(3), 329.
- (5) Sarode A. P., Temperature aspects of a cuboid crystal in photoacoustic interaction, *Tomsk State University Journal of Mathematics and Mechanics*, 74, 55–62 (2021). DOI 10.17223/19988621/74/6. (2021)
- (6) Petra E. de Jongh and Tamara M. Eggenhuisen, Melt Infiltration: an Emerging Technique for the Preparation of Novel Functional Nanostructured Materials, *Advanced Materials*, 25(46), 6672-6690 (2013). <https://doi.org/10.1002/adma.201301912>
- (7) Altomare, A.; Cuocci, C.; Giacomazzo, C.; Moliterni, A.; Rizzi, R.; Corriero, N.; Falcicchio, A. EXPO2013: A kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *J. Appl. Crystallogr.* 2013, 46, 1231–1235. <https://doi.org/10.1107/S0021889813013113>
- (8) Johner, A., Shin, K., Obukhov, S., Nanofluidity of a polymer melt: Breakdown of Poiseuille's flow model. *EPL* 2010, 91, 38002. DOI 10.1209/0295-5075/91/38002