

二酸化チタン焼結体の生体材料への応用：アナターゼ型 TiO₂ 焼結体の 焼結温度とマウス線維芽細胞由来 L929 の細胞増殖

横井由紀子¹⁾ 安東 信行²⁾ 横井 寛之³⁾
岩下 栄木³⁾ 鈴木 龍³⁾

Application of Sintered Titanium Dioxide to Biomaterials : Sintering Temperature of Anatase-Type TiO₂ and Cell Proliferation of L929 Cells

YOKOI Yukiko¹⁾, ANDO Nobuyuki²⁾, YOKOI Hiroyuki³⁾, IWASHITA Haruki³⁾ and SUZUKI Ryu³⁾

The purpose of this study was to create biomaterials from anatase-type titanium dioxide (TiO₂). TiO₂ is known for photocatalysis and osteogenesis. In order to apply this function to orthodontic brackets and coating materials for implants, the relationship between sintered temperature and cell proliferation was examined.

In addition, sintered temperature, crystal structure and the surface properties of sintering bodies were investigated.

Experimental Method : We began by pressure-molding anatase-type TiO₂ powder and sintering it at temperatures of 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200 and 1,300°C to produce sintered bodies for use as samples. We then used surface roughness, x-ray diffraction and scanning electron microscopy to observe the surface properties and texture. Moreover, we seeded the samples produced at each of the sintering temperatures with L929 mouse fibroblast cells in order to evaluate the cytocompatibility

in terms of cell proliferation.

Results : For the samples sintered at 700°C, only the crystalline phase of anatase-type TiO₂ was confirmed, but for the samples sintered at 800°C or 900°C the crystalline phase of anatase-type TiO₂ and in some cases rutile-type TiO₂ crystalline phases were confirmed. At sintering temperatures of 1,000°C or higher, all samples were transformed into rutile-type TiO₂.

In the test of cytocompatibility, the samples of anatase-type TiO₂ sintered at 700°C were found to have reduced cell counts after 24 to 96 hours of incubation compared to those immediately after being placed in the incubator (0 hour). However, the samples sintered at 800°C or higher than 900°C whereby the samples were transformed to rutile-type TiO₂ showed remarkable cell proliferation even after time had passed.

Key words : titanium dioxide (TiO₂), biomaterials, cell proliferation, sintered body

¹⁾松本歯科大学小児歯科学講座

²⁾松本歯科大学教育学習支援センター

³⁾口腔インプラント生涯研修センター

¹⁾Department of Pediatric Dentistry, Matsumoto Dental University

²⁾Center for Excellence in Teaching and Learning, Matsumoto Dental University

³⁾Life Long Educational Center for Oral Implantology

平成 23 年 10 月 31 日受付

緒言

二酸化チタン (TiO_2) は、セラミックスであり常温では酸やアルカリに侵されない化学的に安定な物質である。古くから白色塗料や顔料、磁器原料、研磨材、医薬品、化粧品の原料として使用されてきた^{1,2)}。また、金属チタンの製錬時の出発材料でもある³⁾。この二酸化チタンには正方晶系のルチル型とアナターゼ型および、斜方晶系のブルッカイト型の3種類の結晶構造が存在する。ルチル型は、常温からその融点までの全温度域にわたり安定である。一方、アナターゼ型は光触媒作用を有することから、歯科では茶渋や煙草のヤニなどを除去する効果について研究が行われている⁴⁻⁶⁾。アナターゼ型は915℃で非可逆的に転移してルチル型になる¹⁾。ブルッカイト型は純粋な結晶を作るのが難しいため、ほとんど実用化されていない。

著者らは、アナターゼ型 TiO_2 の触媒作用を応用した抗菌性を有する矯正用ブラケット⁷⁾および、触媒能が骨造成に寄与するという報告⁸⁾をもとに人工歯根へのコーティング材としての応用を考えた。歯科生体材料としての必要条件是生体安全性、成形性、表面性状、および強度が不可欠である⁹⁾。現在までに武井ら¹⁰⁾はルチル型粉末を用いた焼結体試料を作製し、成形性、硬さおよび表面性状を観察し、さらに細胞適合性をマウス線維芽細胞由来のL929細胞の良好な細胞増殖にて示した。

本研究では、アナターゼ型 TiO_2 粉末を用いて焼成温度を変化させて焼結体を作製し、焼成温度による TiO_2 の結晶相の変化と表面粗さが細胞増殖および触媒能に及ぼす影響をL929細胞の増殖から検討した。

材料および方法

1. 試料の作製

図1に示したように、一次粒子の平均粒径7 nmであるアナターゼ型 TiO_2 (以下A- TiO_2 と記す) 粉末(ST-01, 石原産業, 大阪)を使用した。成形体の作製は TiO_2 を0.5 g, 蒸留水0.3 mLを計量・混和し、内径15 mmの金型に充填した後、15 kNの荷重を1分間加え、厚さ約3 mmの試料を作製した(以下、未焼成アナターゼ型試料はNSAとする)。成形試料は

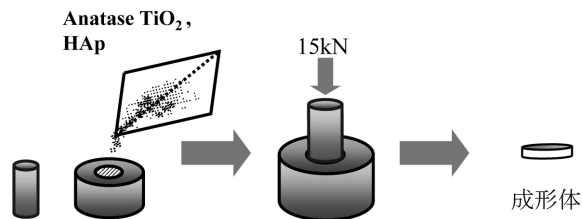


図1 試料の成形法
金型に各粉末を填入し、プランジャーを挿入して、15 kNの荷重を荷重し、円盤状に成形する。

電気炉(LP-907, 光洋サーモシステム, 奈良)にて、室温から100℃まで30分かけて昇温、試料を乾燥後、所定の焼成温度まで120分かけて昇温し焼成した。焼成は大気中で行い、焼成温度は700℃~1,300℃と100℃ごとに計7種類とし、所定の温度で係留後、炉内冷却し実験に供した(以下、SA700℃, SA800℃, SA900℃, SA1,000℃, SA1,100℃, SA1,200℃, SA1,300℃と記す)。

試料はエタノールおよび蒸留水で超音波洗浄し、滅菌はオートクレーブにより120℃, 15分間行った。

また、1,300℃で焼成したハイドロキシアパタイト(以下, HAp)とセルデスクLF1(住友ベークライト, 東京, 以下, CDL)の2種を比較検討材料とした。なお、成形体の焼成体収縮は焼成温度により20~30%である。

2. 硬さ試験

微小硬度計(MVK, 明石製作所, 東京)を用いて、各試料のヌーブ硬さを計測した。荷重500 gf, 荷重保持時間15秒の条件下で圧入し、その圧子痕を計測・換算した。各試料5枚につき、3回計測した。

3. 表面性状、結晶相同定および表面観察

各試料の表面粗さは、表面形状測定顕微鏡(VF-7500, KEYENCE, 大阪)を用いて、試料片表面の中心線平均粗さ(Ra)を測定した。各試料につき、縦倍率1,250倍の条件で、それぞれ5枚の試料片について測定した。

結晶相の同定には、エックス線回折装置(Rad-rC, リガク, 東京)を使用した。

各試料の表面性状をSEM(走査型電子顕微鏡, JSM-5900LV, 日本電子, 東京)で観察した。加速電圧は20 kVとした。

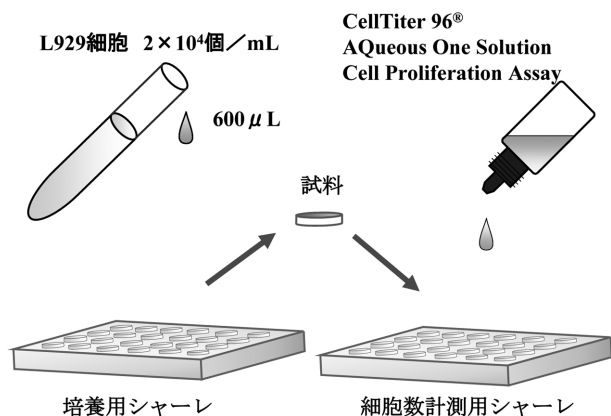


図2 細胞培養実験方法

4. 細胞増殖試験

細胞増殖試験はマウス線維芽細胞由来の L929 細胞 (大日本住友製薬, 大阪) を用い, 培養液は最小必須培地 Minimum Essential Medium (GIBCO, CA, USA) に 10% のウシ胎仔血清 (EQUITECH-BIO, Texas, USA), 100 U/mL Penicillin (GIBCO) と 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Streptomycin を加えて調整した. 各試料を, 24 ウェルマイクロプレート (Falcon, NJ, USA) 内に配置し, 2.0×10^4 cells/mL に細胞浮遊液を調製後, 各ウェルに 600 μL ずつ播種した. 培養は 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 条件下にて 24, 48, 72, 96 時間行った. 各試料上で増殖した細胞数を測定するために, 各試料は, 培養液を 600 μL ずつ入れた新しい 24 ウェルマイクロプレートに移し換えた. さらに各ウェルに CellTiter 96[®] Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega) を 120 μL 加え 2 時間培養後, microplate reader (MPR-A4i, 東ソー, 東京) を使用し, 吸光度 (波長 492 nm) を測定した. 一定個数の細胞 ($2.0 \times 10^4 \sim 130 \times 10^4$ 個) を準備し, 同様の方法で各細胞数における吸光度の測定から決定した検量線にて, 各試料上の細胞数を算定した. 各焼成温度の各培養時間における試料数は 6 とした ($n=6$).

細胞形態の観察は各試料上で 96 時間培養後に行った. その後各試料を 99.8% メタノール (関東化学, 東京) で 10 分間固定し, 自然乾燥させ, 蒸留水で 20% に希釈したギムザ染色液 (メルク, Darmstadt, Germany) に 30 分間浸漬し, 流水水洗, 自然乾燥後, 倒立金属顕微鏡 (PME3, OLYMPUS, 東京) 下にて試料上の細胞を観察した.

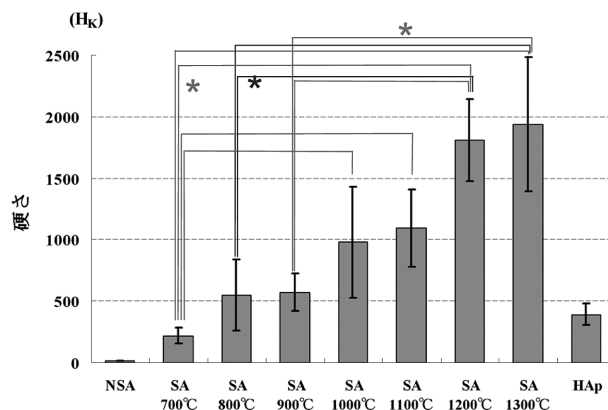


図3 各焼結温度による各 TiO_2 試料のヌープ硬さ (* : $p < 0.01$)

5. 光触媒能

各焼成温度の TiO_2 試料の触媒能を色素分解能から評価した. すなわち, 各試料をメチレンブルー水溶液 1 mL 中に浸漬させ, 可視光を光源 (デイライト, ナショナル, 大阪) からの距離が 25 cm の位置となるよう配置した. 色素分解能の評価は, 照射開始から 12 時間ごとに最大 48 時間後まで行い, 波長 595 nm で吸光度を測定した. 吸光度変化率は, 各試料による色素低下を吸光度から評価した. 試料数はそれぞれ 3 とした ($n=3$).

6. 統計処理

各測定値について焼結温度に対する統計解析は, 一元配置分散分析後, Tukey's 法による多重比較検定にて統計解析した.

結 果

1. ヌープ硬さ

図3に各試料のヌープ硬さを示した (平均値 \pm SD). 図3で示したように, 700 $^{\circ}\text{C}$ では 215.9 ± 64.5 の硬さが 1,300 $^{\circ}\text{C}$ では $1,938.5 \pm 549.0$ となり, 焼成温度が高いほど硬さは増加した. 1,300 $^{\circ}\text{C}$ 焼成では HAp の約 5 倍の硬さになった.

2. 表面性状

図4に各試料の中心線平均粗さ (Ra) を示す. 焼成温度が 700 $^{\circ}\text{C}$ では $4.05 \mu\text{m} \pm 0.34 \mu\text{m}$ と粗く, 1,300 $^{\circ}\text{C}$ では $3.21 \mu\text{m} \pm 0.77 \mu\text{m}$ と粗さが減少した. このよう

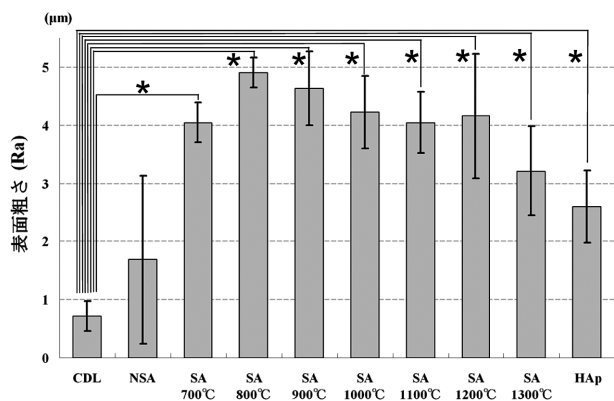


図4 各焼成条件による各 TiO₂ 試料の表面粗さ (* : $p < 0.01$)

に、焼成温度が高くなると表面粗さは小さくなるが、焼成温度による有意差はない。また CDL を除いて、いずれの試料間に有意差はない。

3. 結晶相の同定

各試料のエクス線回折図形を図5に示した。NSA および SA700°C は、アナターゼ型 TiO₂ の結晶相が確認された。SA800, SA900°C ではアナターゼ型 TiO₂ とルチル型 TiO₂ 両結晶相が混在していた。SA1,000°C 以上ではルチル型 TiO₂ 単独の結晶相が観察された。HAp はハイドロキシアパタイトの結晶相が同定された。

4. 表面観察

図6に各試料表面のSEM像を示した。各試料の結晶粒子の形状と大きさは焼成温度により異なり、NSA (A) では、一次粒子径 7 nm の粒状 A-TiO₂ が圧接され比較的平滑であることが認められた。SA700°C (B), SA800°C (C) では明確な焼結の組織像は確認されなかったが、SA900°C 以上 (D)~(H) で焼成すると各粒子間の接触が始まり、接触面の増大、粒成長へと進行し、粒子間には多数の気孔が存在した。結晶の融合より不規則な粒成長が認められ、設定した焼成温度が高いほど粒成長が顕著となった。

5. L929 細胞の増殖

図7に各温度で焼成した TiO₂ 上での L929 細胞の増殖と焼成温度との関係を示した。培養 24 時間後の細胞増殖は SA700°C, SA800°C で焼成した試料上では培養直後よりも減少した。また、培養 24 時間後にお

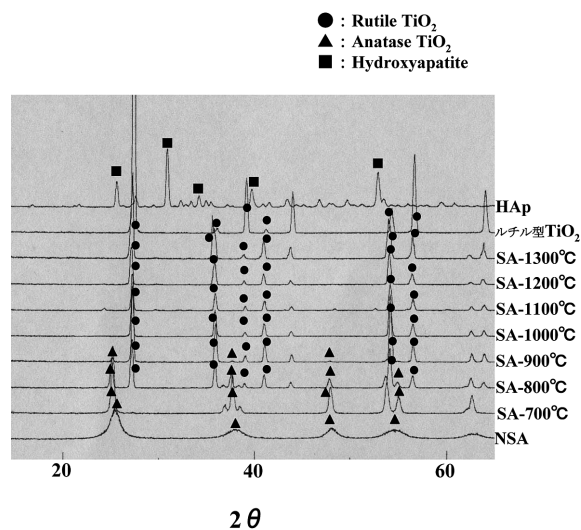


図5 焼成温度における各 TiO₂ 試料のエクス線回折

ける SA700°C, SA800°C の細胞数は SA1,200°C, SA1,300°C および HAp に対し有意に低い値を示した ($p < 0.01$)。培養 48 時間後では、SA700°C ではさらに細胞数は減少するが、SA800°C では増加傾向を示した。培養 72 時間後では、SA700 焼結体試料では、細胞数の低下を示したが、SA800°C 以上の焼結体試料では細胞数の増加が認められ、その増加は焼成温度の高い SA1,300°C が最も大きく、SA1,200°C, SA1,000°C の順であった。特に、培養 72 時間後の SA700°C はその他の試料に対し、有意に細胞数の低下を示した ($p < 0.01$)。培養 96 時間後においては、SA700°C 焼結体試料のみ細胞数の増加は認められなかった。SA800°C 焼結体試料では、他の試料よりは低い値であるが、培養 72 時間後より細胞数の増加が認められた。しかし、SA700°C, SA800°C 焼結体試料では培養 96 時間後においても、培養 72 時間後と同様に他の試料に対し有意に低い値を示した ($p < 0.01$)。一方、SA1,300°C, SA1,200°C, SA1,000°C, SA900°C での細胞増殖は良好であり、HAp と CDL は前者に次いで細胞数の増加が認められた。しかしながら、24 時間では SA1,000°C と SA1,100°C の細胞増殖は同等であるが、時間経過とともに SA1,000°C より SA1,100°C の細胞増殖率が低下している。エクス線回折結果から組成は同じであるが、図6に示したように、SA1,100°C で表面状態が大きく変化している。この表面性状の変化が、細胞増殖に影響していると考えられる。

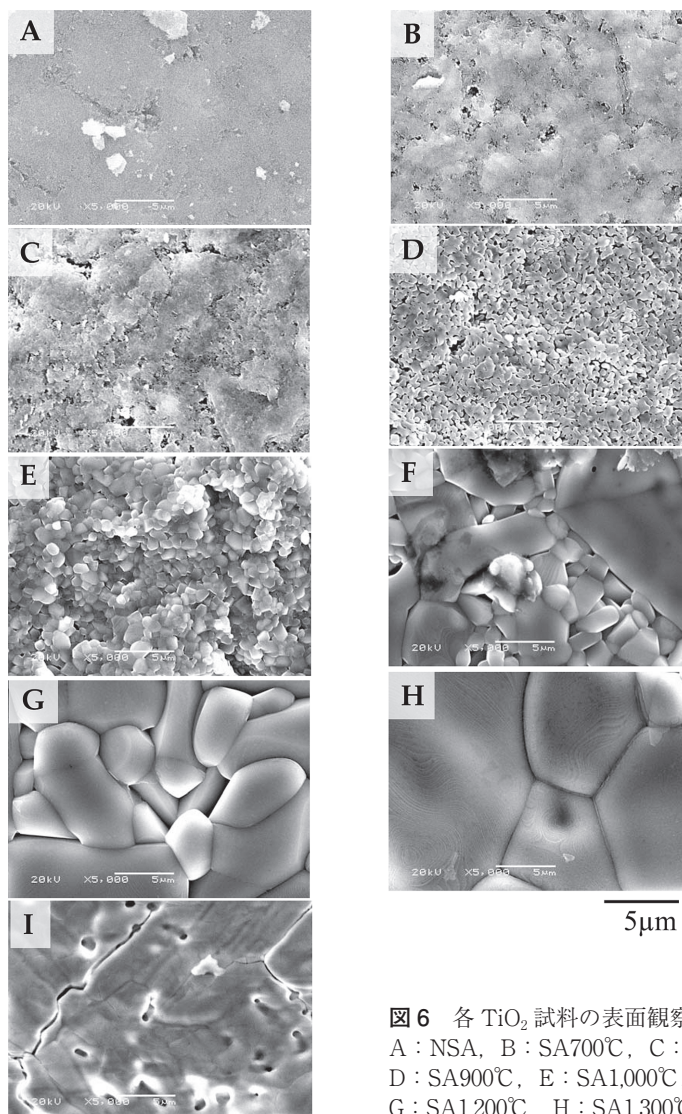


図6 各 TiO₂ 試料の表面観察

A : NSA, B : SA700°C, C : SA800°C,
D : SA900°C, E : SA1,000°C, F : SA1,100°C,
G : SA1,200°C, H : SA1,300°C, I : HAp

6. SA-TiO₂ 上での L929 細胞の形態観察

図8に96時間培養後の各焼成温度によるL929細胞の形態を示した。培養96時間後におけるSA800°C~1,300°Cの細胞形態は、多角形および円形を示し、突起を細胞周囲に放射状に展開し、試料表面に生着している状態が観察され、これはCDLおよびHApとほぼ同形であった。焼成温度1,000°C以上の試料上では、多数の細胞が増殖したため密集しているのが観察された。一方、SA700°C試料上では、球形の細胞がわずかに散在している像が観察された。

7. 光触媒能

図9に焼成温度と色素分解による触媒能の結果を示した。NSA, SA700°C, SA800°Cは、顕著な触媒能を

示した。無処置のメチレンブルー溶液の色素濃度を100%としたとき、SA700°C, SA800°C焼結体試料の12時間後値は25.2%と溶液の色素が減少し、強い色素分解を呈した。前者ほど顕著ではないがSA900°C, SA1,000°Cは触媒能を有し、同じく約39.1%および71.9%であった。一方、HApの吸光度の低下はわずかに認められたが92.1%であった。48時間においてNSA, 700°C, SA800°Cは、SA1,000~1,300°CおよびHApと比較し、有意な色素濃度の低下が認められた($p < 0.01$)。このことにより、焼成温度が低いほど色素分解能は強力であることが判明した。

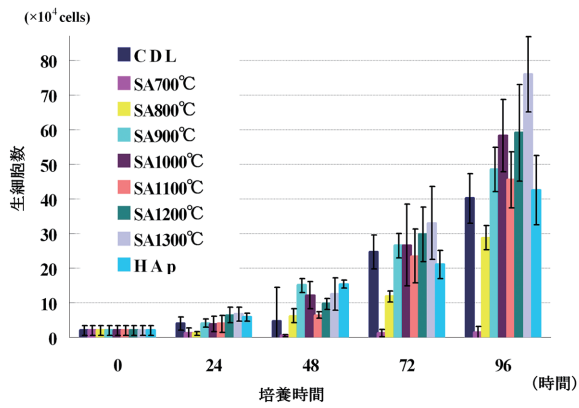


図7 各TiO₂試料上でのL929細胞の増殖

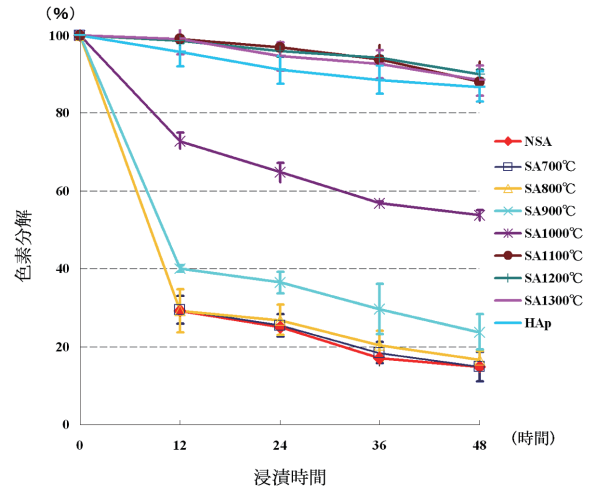


図9 各TiO₂試料の色素分解による触媒能の評価

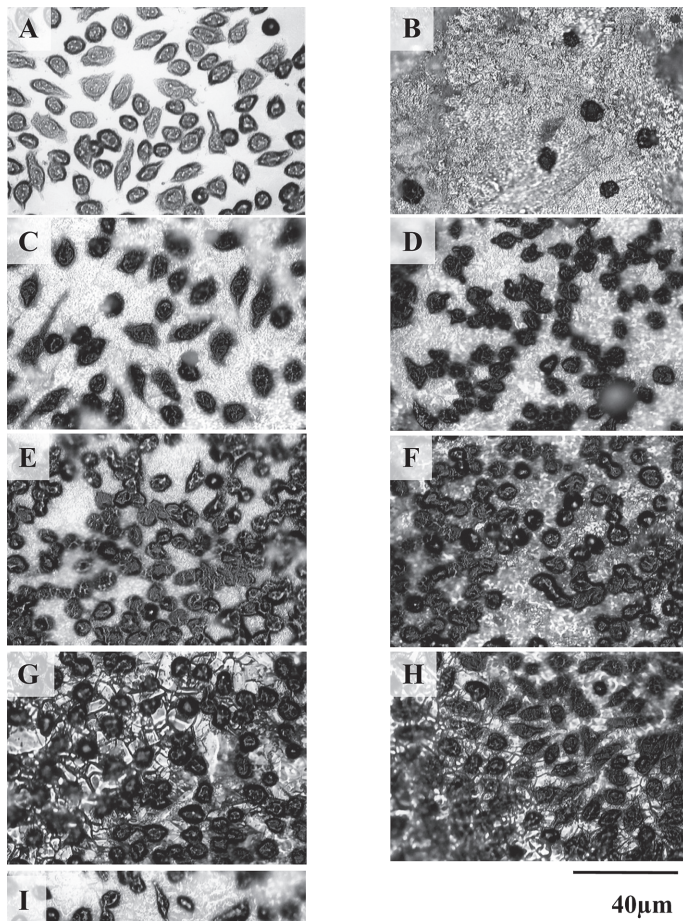


図8 各TiO₂試料上で96時間培養後のL929細胞の形態(ギムザ染色)
 A: CDL, B: SA700°C, C: SA800°C,
 D: SA900°C, E: SA1,000°C, F: SA1,100°C,
 G: SA1,200°C, H: SA1,300°C, I: HAp

考 察

1. 二酸化チタンの成形性・焼結・硬さ・表面性状について

焼結とは、微粉体を適切な形状に成形したものを高温で焼成すると、粒子同士が接合して、系全体の表面積を減少し、丈夫な製品となるプロセスである。ルチル型およびアナターゼ型 TiO_2 は固相焼結で、焼結温度で液相が存在しない。緻密化は粒子の合体による形状の変化によるもので、拡散現象によって進行する^{11,12)}。一般に、セラミックスの焼結では、焼成温度の設定を高めると結晶粒径は増大し、気孔は減少、そして直径もわずかに減少する^{13,14)}。アナターゼ型 TiO_2 の焼成温度は、800~1,000°Cでルチル型に転移することから、光触媒能と機械的性質を考慮し700~1,300°Cとした。今回使用したアナターゼ型 TiO_2 は一次粒子が7nmと微細なため、焼結速度が速まること、成形体密度が高いことで低温でも焼結が起こった。

セラミックスで一般的に行われているヌープ硬さから、本焼結体の機械的性質を評価した¹⁵⁾。測定値にばらつきが大きかったが、本研究ではSA700°Cは硬さ215であり、SA800°C以上では500を超え、1,000°Cではエナメル質HK320、焼成陶材HK430¹⁶⁾やルチル型 TiO_2 焼結体の硬さ445.8~1,292¹⁰⁾よりも大きな値を示した。焼成温度が高いほど硬さが向上したのは、焼結状態の影響によるものと考えられる。焼成温度の設定が高いほど、硬くなるとともに、中心線平均粗さ (Ra) が低下し、SEM像より表面形状の滑沢化が観察された。

2. アナターゼ型二酸化チタンにおける焼成温度と触媒能の関係

SA700°C、SA800°Cでは、NSAとほぼ同等の色素分解能が存在した。これはエックス線回折での結晶相の同定からもわかるように、アナターゼ型 TiO_2 の存在によるものである。初期状態としてアナターゼ型 TiO_2 表面には既にOH基が結合した状態にあり、強い触媒作用を示した。予備実験として、光照射なしの条件で実験を行ったが、光照射ありと光照射なしでは差がほとんどなく同等の触媒能を示した。

SA900°Cでは結晶相の同定にてルチル型およびアナ

ターゼ型 TiO_2 両者の存在が確認され、48時間後で色素は23.7%まで分解した。SA1,000°C~SA1,300°Cではすべてルチル型 TiO_2 に転移し、色素分解能もSA700°C~SA900°Cに比べ減弱し、53.7%~90.0%であった。これは、アナターゼ型からルチル型 TiO_2 に転移し触媒能が低下したことが原因だと考えられる。

本実験では、各試料の触媒能を12時間ごとに計測したが、30分ごとなど短時間の変化を検討する必要もあったと考えられる。反応速度の計測は難しく、今回の色素脱色の速度を計測する方法は、酸化反応が起こらなくても色の変化が現れることがある¹⁷⁾。このため、この触媒反応の評価について今後、詳細に検討していく必要がある。

3. 生体材料としての二酸化チタン焼結体の評価

セラミックスである TiO_2 はアナターゼ型、ルチル型ともにフッ酸、硫酸、塩酸には溶解するが、それ以外のものには溶解しないきわめて安定した物質である。武井ら¹⁰⁾はルチル型 TiO_2 を成形した焼結体を作製し、L929細胞の増殖に与える影響を調べたところ、良好な細胞増殖を示すことを報告した。本研究では、アナターゼ型 TiO_2 の触媒能を可変的に制御し、殺菌作用と細胞増殖を自由にコントロールできる傾斜機能を有する歯科生体材料として、生体適合性に優れた TiO_2 焼結成形体を開発することを目的とし、アナターゼ型 TiO_2 が細胞増殖にどのような影響を与えるか検討した。

アナターゼ型 TiO_2 は光触媒作用をもち殺菌作用に有効であるという報告¹⁸⁾、 TiO_2 コーティング処理した材料についての細胞動態についての報告¹⁹⁾、超粒子径のアナターゼ型 TiO_2 が細胞毒性を引き起こすという報告^{20,21)}があるが、焼結したアナターゼ型 TiO_2 についての報告は少ない²²⁾。

強力な触媒能が存在するSA700°Cでは細胞数の増殖はほとんどみられず、図8(B)より細胞形態が萎縮した像が観察された。SA800°Cでは時間経過とともに緩やかな細胞増殖が認められたが、CDLおよびHAPより低い値を示した。一方、SA900°C、SA1,000°Cでは良好な細胞増殖が認められた。特に培養96時間後におけるSA1,200°C、SA1,300°Cでは、72時間後からの増殖傾向が大きかった。72時間から96時間の過程で増殖勾配が急激になる原因については不明である

が、コントロールの増殖率は、文献^{23,24)}と差異はないことから、この測定に問題はないと考える。1,200°C以上の焼結体はいずれもCDLおよびHApより細胞数の増殖は有意に高い値を示した ($p < 0.01$)。

この現象は、焼成したアナターゼ型 TiO₂ がルチル型 TiO₂ に転移したためと考えられる。一方、SA700°Cのようにアナターゼ型 TiO₂ のみの場合は細胞増殖を抑制した。これは、今回使用したアナターゼ型 TiO₂ の一次粒子が7 nmと小さいが表面積が大きくなり、さらに初期状態として既にOH基が結合した状態にあり、触媒能が強力に作用したためと考えられる。この結果より、ラジカル発生や酸化力が強力なものは、細胞あるいは培養液の有機成分を分解し、細胞数の増殖を抑制したことが考えられる。

エックス線回折による同定からSA900°Cでは組成比はまだ明らかでないが、ルチル型とアナターゼ型の両者のTiO₂が確認された。これにより、良好な細胞増殖を示すとともに触媒能も残存していた。これは焼成によりアナターゼ型 TiO₂ からルチル型 TiO₂ に一部が変化したため、触媒能は低下し細胞の親和性に影響を与えない程度のラジカルや酸化力の残存であったためと考えられる。

すべてルチル型 TiO₂ に転移したSA1,300°Cは良好な細胞適合性を示し、触媒能は低下した。ルチル型 TiO₂ の単結晶は単純な構造であり、触媒能は低く化学的にも等価で安定しているものによると推察できる。

以上の結果から、アナターゼ型 TiO₂ は焼成温度の変化により、生体適合性および触媒能を変化させることができることから、材料に傾斜機能を付与する可能性が明らかになった。今回の報告はマウス線維芽細胞由来L929細胞との関係であるが、現在、マウス由来骨芽細胞との関係について検討している。

結 語

出発材料としてアナターゼ型 TiO₂ 粉末を用いて、焼成温度の異なる焼結体を作製し、細胞増殖実験を行った。アナターゼ型 TiO₂ 粉末から作製した700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200 および1,300°C焼結体、加えて比較対照としてハイドロキシアパタイト1,300°C焼結体上でL929細胞を培養し、各培養期間に

おける細胞数ならびに細胞形態像を観察し、以下の結果を得た。

1. 焼成温度の上昇において、結晶粒子の増大、気孔の減少が観察された。

2. 出発材料がアナターゼ型 TiO₂ 粉末による焼結体において、700°Cでは細胞数の増殖はほとんどみられなかった。800°Cの細胞数の増殖は対照群より低下した。しかし、900°C以上での細胞数は大きな値を示した。

3. 1,000°Cを超えると完全にルチル型 TiO₂ に転移し、細胞増殖率は大きくなった。すなわち、焼成温度が高くなると、触媒能が小さくなり、それに伴い細胞増殖は増大する結果となった。

以上のことよりアナターゼ型 TiO₂ の焼成温度をコントロールすることにより、光触媒機能性と細胞増殖機能性の両者をあわせもつ新規生体材料の創成の可能性が示唆された。

謝 辞

この研究は、科学研究費補助金若手研究(B)60469012「傾斜機能を有する二酸化チタンバイオセラミックスの創生」の助成を受けたものである。

文 献

- 1) 吉本文平. 耐火物工学, 4版, 東京: 技報堂, 1968, 444-447.
- 2) 光井武夫. 新化粧品学, 2版, 東京: 南山堂, 2002, 104-105.
- 3) 鈴木敏之, 森口康夫. チタンのおはなし, 改訂版, 日本規格協会, 2003, p. 37-39.
- 4) 橋本和仁, 大谷文章, 工藤昭彦. 光触媒 基礎・材料開発・応用, 初版, エヌ・ティー・エス, 2005, 12-21.
- 5) 藤嶋 昭, 橋本和仁, 渡部俊也. 光クリーン革命, シーエムシー, 1997, 105-114.
- 6) 野浪 亨. 図解光触媒とアパタイト, 初版, 日刊工業新聞社, 2002, 55-58.
- 7) Sato Y, Miyazawa K, Sato N, Nakano K, Takei Y, Kawai T, Goto S. Study on fabrication of orthodontic brackets with the photocatalytic function of titanium dioxide. Dent Mater J 2009; 28: 388-395.
- 8) 菅原明喜. 特集 歯科用インプラントに求められる条件 Part II—インプラントの表面電位と骨結合性—. インプラントジャーナル 2010, No. 42.
- 9) 赤尾 勝. 生体材料の評価法. セラミックス編集委員会

- 基礎工学講座小委員会. セラミックスの評価法. 日本セラミックス協会, 1997, 409-415.
- 10) 武井由紀子. ルチル型二酸化チタン焼結体の焼成温度の違いがマウス線維芽細胞の増殖に与える影響. 歯材器 2006 ; 25 : 296-302.
 - 11) 柳田博明. セラミックスの化学, 2版, 東京: 丸善, 2000, 188-226.
 - 12) 守吉祐介, 笹本 忠, 植松敬三, 伊熊康郎, 門間英毅, 池上隆康, 丸山俊夫. セラミックスの焼結, 初版: 内田老鶴圃; 1995, 153-155.
 - 13) 陳 実. 顎骨埋入におけるヒドロキシアパタイトの焼成温度差による骨形成と吸収に関する研究. 信州医誌 1995 ; 43 : 155-168.
 - 14) 岩永寛司, 渋谷俊昭, 土井 豊, 森脇 豊, 岩山幸雄. 骨補填材としての焼結炭酸アパタイトの培養細胞での評価. 岐歯学誌 2001 ; 28 : 90-101.
 - 15) 通商産業省ファインセラミックス室. ファインセラミックスハンドブック. オーム社 1986 ; p. 180-181
 - 16) 長谷川二郎. 明解歯科理工学, 第二版, 学研書院, 2005, 22.
 - 17) 藤嶋 昭. 光触媒とはなにか, シーエムシー, 1997, 191.
 - 18) Suzuki R, Muyco J, McKitteick J, Frangos A J. Reactive oxygen species inhibited by titanium oxide coatings. J Biomed Mater Res A 2003 ; 66 : 396-402.
 - 19) Ramires PA, Romito A, Cosention F, Milella E. The influence of titania/hydroxyapatite composite coatings on in vitro osteoblasts behaviour. Biomaterials 2001 ; 22 : 1467-1474.
 - 20) Yamamoto A, Honma R, Sumita M, Hanawa T. Cytotoxicity evaluation of ceramic particles of different sizes and shapes. J Biomed Mater Res A 2004 ; 68 : 244-256.
 - 21) Rahaman Q, Lohani M, Dopp E, Pemsel H, Jonas L, Weiss GD, Schiffmann D. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblast. Environ Health Perspect 2002 ; 110 : 797-800.
 - 22) 浅野 誠, 谷口 正. アナターゼ型 TiO₂ 焼結体の作製とその光触媒効果. 奈良県工業技術センター研究報告 2000 ; 26 : 27-31.
 - 23) 独立行政法人. 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法. 製品評価技術基盤機構, 2002-2004 (c).
 - 24) 長井 篤, 宮田昌吾, 齊藤万理雄, 小茂鳥潤, 小尾晋之介, 難波洋司, 小山伊誉. L929 繊維芽細胞の増殖性と接着性に及ぼす基材表面の微細凹凸形状の影響. 日本機械学会論文集 (A編) 2011 ; 77 : 544-551.