



# 日本口腔 インプラント学会誌

Journal of Japanese Society of Oral Implantology

日口腔インプラント誌

J. Jpn. Soc. Oral Implant.

<http://www.shika-implant.org/>

vol. **27** No. **4** / 2014.12

公益社団法人 日本口腔インプラント学会

## 生体活性ガラス繊維織布による骨形成の促進

湊谷 勤<sup>1)</sup> 奥寺 俊允<sup>2,3)</sup> 古澤 利武<sup>4,5)</sup>  
松嶋 雄太<sup>4)</sup> 鵜沼 英郎<sup>4,5)</sup>

### Promotion of Bone Formation with Bioactive Glass Fiber Cloth

MINATOYA Tsutomu<sup>1)</sup>, OKUDERA Toshimitsu<sup>2,3)</sup>, FURUSAWA Toshitake<sup>4,5)</sup>,  
MATSUSHIMA Yuta<sup>4)</sup> and UNUMA Hidero<sup>4,5)</sup>

In this work, the authors investigated the process of bone regeneration with the aid of woven cloth made of bioactive glass fibers, BGF-1. Bone defects made in the tibial bones of Wistar rats were covered either with BGF-1 glass cloth or industrial E-glass cloth for 2 to 3 weeks, and then histological observations were made. As for the results, bone formation was recognized in the bone defects covered with the BGF-1 glass cloth, while it was not recognized in the defects covered with the E-glass cloth. From the results of the implantation of the fibers into the hypodermal tissue, BGF-1 fibers were con-

sidered to be slowly resorbed in the living body since the fibers were subjected to phagocytosis by giant cells. BGF-1 fibers were shown to be capable of ion exchange with oxonium ions to give off sodium and calcium ions, which is an essential characteristic for bioactive glass. From the E-glass cloth, on the other hand, the extent of the ion exchange was very small. The controlled release of sodium and calcium ions from BGF-1 was considered to be sufficient for the emergence of bioactivity.

**Key words** : glass fiber, bone formation, bioactivity, ion exchange, phagocytosis

### 緒 言

1970年代に Hench らは、特定の組成の  $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$  系ガラス (45S5) が、生体内で骨と直接結合することを見出した<sup>1)</sup>。これは、人工の無機材料が

生体と結合して骨伝導を促す現象 (生体活性) が見出された最初の例である。その後、さまざまな組成の生体活性を示すガラスが提唱された<sup>2-5)</sup>。

これらのガラスに共通する特徴として、(1) 構成成分が  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{MgO}$  など生体に対して為害性の少ないものであること、(2)

<sup>1)</sup> 東北大学大学院医工学研究科骨再生医工学分野

<sup>2)</sup> 神奈川歯科大学人体構造学講座

<sup>3)</sup> 関東・甲信越支部 (東京形成歯科研究会)

<sup>4)</sup> 山形大学大学院理工学研究科物質化学工学分野

<sup>5)</sup> 東北・北海道支部 (東北口腔インプラント研究会)

<sup>1)</sup> Division of Bone Regenerative Engineering, Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University

<sup>2)</sup> Department of Oral and Clinical Anatomy, Faculty of Dentistry, Kanagawa Dental University

<sup>3)</sup> Kantō-Koshinetsu Branch (Tokyo Plastic Dental Society)

<sup>4)</sup> Department of Chemistry and Chemical Engineering, Graduate School of Science and Engineering, Yamagata University

<sup>5)</sup> Tohoku-Hokkaido Branch (Tohoku Society of Oral Implantology)

平成 26 年 5 月 26 日受付

日常目にするガラスに比べて、ガラスを作るために必要な  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  などの成分（網目形成酸化物）の含有量が少なく、水に触れたときに溶出しやすい  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{CaO}$  の含有量が多いことが挙げられる。特に、(2) の特徴は生体活性発現に必須であると考えられている。すなわち、ガラスを体内に埋入すると、体液中のオキソニウムイオン ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) とガラス中の  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  などとのイオン交換が進行し、ガラス表面近傍の pH または  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が上昇する。すると、すでにアパタイトに対して過飽和な状態にある体液の過飽和度をさらに上昇させて、ガラス表面に骨類似アパタイトの層を形成する<sup>6)</sup>。一旦骨類似アパタイト層が形成されれば、生体はもはやガラスを異物として認識することがなくなり、その後は細胞の作用によって既存骨との結合が起こるとされている<sup>7)</sup>。

また最近では、ガラスから溶出する  $\text{Ca}^{2+}$  と  $\text{Si}^{4+}$  のイオンが、前骨芽細胞の遺伝子に働きかけて活性化を促すという機構も提唱されている<sup>8,9)</sup>。また、これらのイオンが骨芽細胞の分化と石灰化の促進<sup>10,11)</sup> や血管形成の促進<sup>12)</sup> をもたらすという報告もなされている。いずれにしても、ガラスから1族または2族元素のイオンが周囲の水（体液）に溶出することが生体活性発現には必須といえる。

45S5 ガラスの生体活性は、リン酸カルシウム系セラミックスに比べて高いものの、ガラスであるがゆえに脆性破壊しやすいため、荷重のかかる部位の人工骨としては用いられていない。現在45S5 ガラスは、粉末状の骨補填材の NovaBone<sup>®</sup> や BioGran<sup>®</sup>、またガラス粉末を含む歯磨き粉の NovaMin<sup>®</sup> として実用化されているに過ぎない。

塊状のガラスは脆性破壊をするが、ガラスを繊維にすれば、しなやかで高強度の織布を作ることができる。もし生体活性を有するガラス繊維およびその織布が実現すれば、整形外科領域においては骨再生のスキヤホールドとして、また歯科領域においても骨誘導再生、上顎洞底挙上、骨補填材充填後のカバーなど多くの用途に用いられることが期待される。そのため、後述のように生体活性なガラスを繊維化する試みも多くなされてきたが、いずれも実験室レベルでの少量の作製に留まっており、連続長繊維化には至っていない。その理由は、上述のように、生体活性の発現のた

めにはガラスの網目形成成分を少なくする必要があるからである。網目形成成分が少ないガラスの融液は粘度が低く、繊維を紡糸しようとしても融液の流れが切れやすいため、繊維紡糸が困難となる。つまり、溶融法で作られるガラスに関しては、生体活性とガラス繊維紡糸の容易さとは、相反する関係にある。

45S5 ガラスの繊維作製の試みは2004年に報告されたが<sup>13)</sup>、繊維径の制御と長繊維化が難しく、引張強度が340 MPaと弱いものであった。その後、組成を修正した9-93 ガラス<sup>14)</sup>、13-93 ガラス<sup>15)</sup>、1-98 ガラス<sup>16)</sup> などの繊維化が試みられたが、いずれも実験室規模で少量作られたに過ぎない。近年、Day らのグループによって綿状のホウ酸塩ガラスの綿状ナノファイバーの量産が始められたが<sup>17)</sup>、その詳細は学術論文等では明らかになっていない。

著者らは、工業的に量産可能な程度に繊維を紡糸しやすく、かつ生体活性を示す新たなガラス繊維の開発を目指して、 $\text{Na}_2\text{O}$ - $\text{CaO}$ - $\text{SiO}_2$  系ガラスの組成の検討を行ってきた。生体活性の有無を簡便に調べるための疑似体液浸漬試験<sup>18)</sup> によって組成を絞り込んでいくと、紡糸を容易にするために極力  $\text{SiO}_2$  含有量を多くした場合でも、ガラス繊維が生体活性を示しうることがあることを見出した<sup>19)</sup>。この組成（以下、BGF-1 と表記、重量比 72.4  $\text{SiO}_2$ -20.6  $\text{Na}_2\text{O}$ -7.0  $\text{CaO}$ ）を繊維に紡糸し、織布に加工して、これでラットの脛骨に形成した骨欠損を覆ったところ、骨形成が促進されることを見出し、その速報を報告している<sup>19)</sup>。

本研究では、BGF-1 ガラス繊維織布の埋入試験結果を、埋入手術後の時間経過を追ってさらに詳細に観察した。加えて、本ガラスの生体活性の発現機構について、ガラスから溶出するイオン量の測定および、皮下組織埋入試験結果から考察した。

## 材料および方法

### 1. ガラス織布の作製

本研究の生体活性ガラス繊維 (BGF-1) の組成は 72.4  $\text{SiO}_2$ -20.6  $\text{Na}_2\text{O}$ -7.0  $\text{CaO}$  (質量比) である。試薬特級  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  および  $\text{CaCO}_3$  (和光純薬, 大阪) を混合し、白金るつぼに入れて 1,500°C で 10 時間以上加熱溶解して融液の組成の均一化を促した後、1,150°C に冷却し、るつぼ底部の穴から融液を細く流し出して

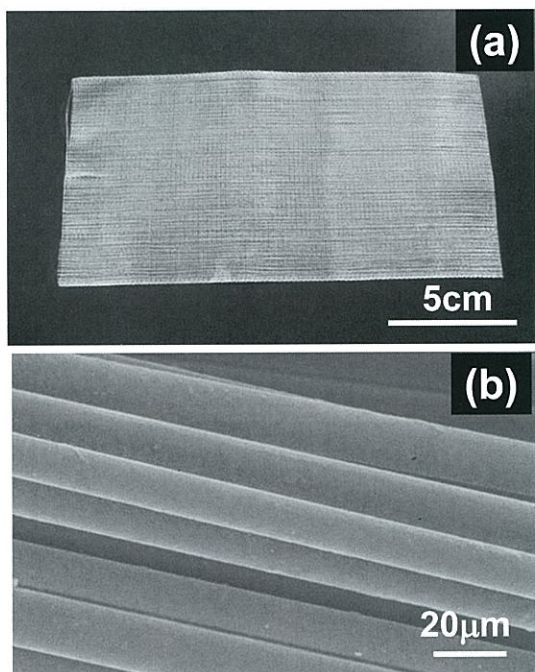


図1 (a) BGF-1 ガラス繊維織布の外観と (b) 繊維の走査型電子顕微鏡写真。

ローラーに巻き取り、平均直径  $13\ \mu\text{m}$  のガラス繊維を作製した。原料試薬中の炭酸イオンは、熔融状態になる前に分解して、 $\text{Na}_2\text{O}$  と  $\text{CaO}$  に変化する。微小引張試験装置による引張試験（依頼分析）によれば、単一繊維の引張強度は  $2.0\ \text{GPa}$ 、引張弾性率は  $54.6\ \text{GPa}$  であった。紡糸した繊維を、縦糸 10 本/25 mm、横糸 25 本/25 mm の密度になるように、手芸用卓上型機織り機に設置し、手織りで織布にした。BGF-1 織布の外観と繊維の顕微鏡写真を図 1 に示す。一般にガラス繊維は、直径が数十  $\mu\text{m}$  以下である場合には剛直性や脆性を示すことはなく、布に織ることが可能である。比較のために、工業用 E ガラス ( $53\ \text{SiO}_2\text{-}15\ \text{Al}_2\text{O}_3\text{-}21\ \text{CaO}\text{-}2\ \text{MgO}\text{-}8\ \text{B}_2\text{O}_3\text{-}1\ \text{R}_2\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{Na}, \text{K}$ , 質量比) も同様にして平均直径  $13\ \mu\text{m}$  に紡糸し、織布を作製した。なお、E ガラスの組成は高強度、高絶縁性、耐薬品性をもつガラス繊維を作るために開発されたもので、長繊維の引張強度は約  $3.4\ \text{GPa}$ 、引張弾性率は約  $73\ \text{GPa}$  であることは古くから知られており、本研究の BGF-1 繊維よりも高強度・高弾性率である。

## 2. 骨欠損部への埋入試験

BGF-1 および E ガラスの織布は、あらかじめ約  $10\ \text{mm} \times 5\ \text{mm}$  の大きさに切断しておき、 $\gamma$  線滅菌を

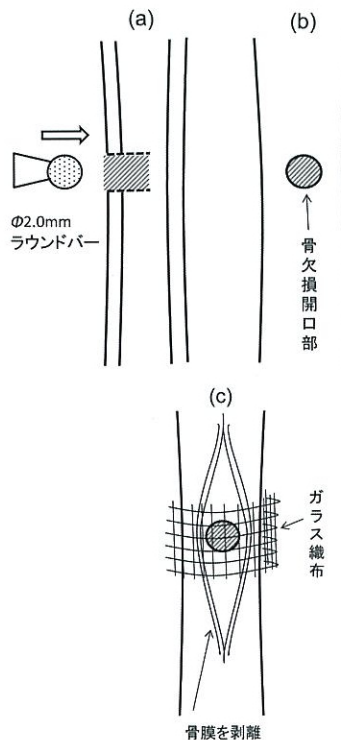


図2 骨欠損の形成およびガラス織布の設置の模式図。

(a) 側面図, (b) 正面図, (c) ガラス織布の設置法。

施しておいた。埋入試験には 6 匹の 7 週齢雄ウイスター系ラットを使用した。体重  $100\ \text{g}$  あたり  $0.5\ \text{mL}$  の 8% 抱水クロラールを腹腔注射して全身麻酔し、左右両脚を剃毛し、皮膚を切開し、筋肉と脛骨を分離させて脛骨を露出させた。直径  $2.0\ \text{mm}$  の歯科用ラウンドバーを用いて左右両側の脛骨に欠損を形成し、骨膜を剥離して欠損部を骨膜が覆わないようにした状態で欠損部をガラス織布で覆った。ガラス織布は脛骨に巻き付けるように設置した。各ラットの左脛骨欠損部は BGF-1 織布、右脛骨欠損部は E ガラス織布で覆った。ガラス織布設置後に皮膚を縫合した。骨欠損の形成およびガラス織布の設置の模式図を図 2 に示す。

2 週間および 3 週間後に各 3 匹の実験動物をネブタール過剰投与で安楽死させて実験部を摘出した後、脛骨の長さ方向に直交する方向に脛骨を切断して組織切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色を施して組織観察に供した。以上の動物実験は、東北大学動物実験指針に従って実施した。

### 3. 皮下組織埋入試験

皮下組織に対するガラス組成の影響を調べるために、ラット背部への皮下埋入試験を行った。埋入試料には、BGF-1 繊維と E ガラス繊維を長さ 3 mm 以下に裁断し、その質量の 4~5% のゼラチンで固めた厚さ 1 mm 程度のシートを約 1 cm 角に切断したものを使用した。10 匹の 5 週齢雄ウイスター系ラットに体重 100 g あたり 0.1 mL の 5% 抱水クロラールを腹腔注射して全身麻酔し、後背部の皮膚を切開した。その後、歯肉鉗を用いて皮膚と筋膜との間を剝離し、埋入試料を挿入し、皮膚を圧接後に切開部を縫合した。2 種類の埋入試料を各 5 匹のラットに埋入した。4 週後、ネブタール過剰投与により実験動物を安楽死させ、実験部の採取、組織薄片の作製、HE 染色を行って組織観察に供した。以上の動物実験は、神奈川歯科大学動物実験倫理委員会の承認（承認番号 265）の下で実施した。

### 4. ガラス繊維の溶出試験

ガラスからのイオン溶出の挙動を調べるため、各ガラスを粉碎し、0.200 g を 100 mL の純水に入れ、20~25℃ の室温に保ちながら攪拌して、 $\text{Na}^+$  と  $\text{Ca}^{2+}$  の溶出濃度の時間変化をイオン電極（IM-32P, 東亜ディーケーケー（株）、東京）で測定した。試験回数は 1 回である。

## 結 果

#### 1. 骨欠損部への埋入試験

図 3 に 2 週間および 3 週間経過後の BGF-1 織布埋入部の組織写真を示す。BGF-1 織布を埋入した場合、6 カ所中 6 カ所で新生骨の形成が認められた。図 3(a) の術後 2 週間の場合、欠損部と既存骨との境界はまだ明瞭であり、欠損部には幼若な新生骨が形成されている様子が認められた。また、ガラス織布は欠損部からずれており、写真では右下の円で囲った部分に集中していた。

3 週間が経過すると、図 3 (b) に示すように欠損部は新生骨ではほぼ完全に再生されていた。また、図 3 (b) の右側には、スポンジのような形態をした骨も認められた。図 3 (b) 中の白四角の領域をさらに拡大したところ、図 3 (c) に示すように、赤く染まっ

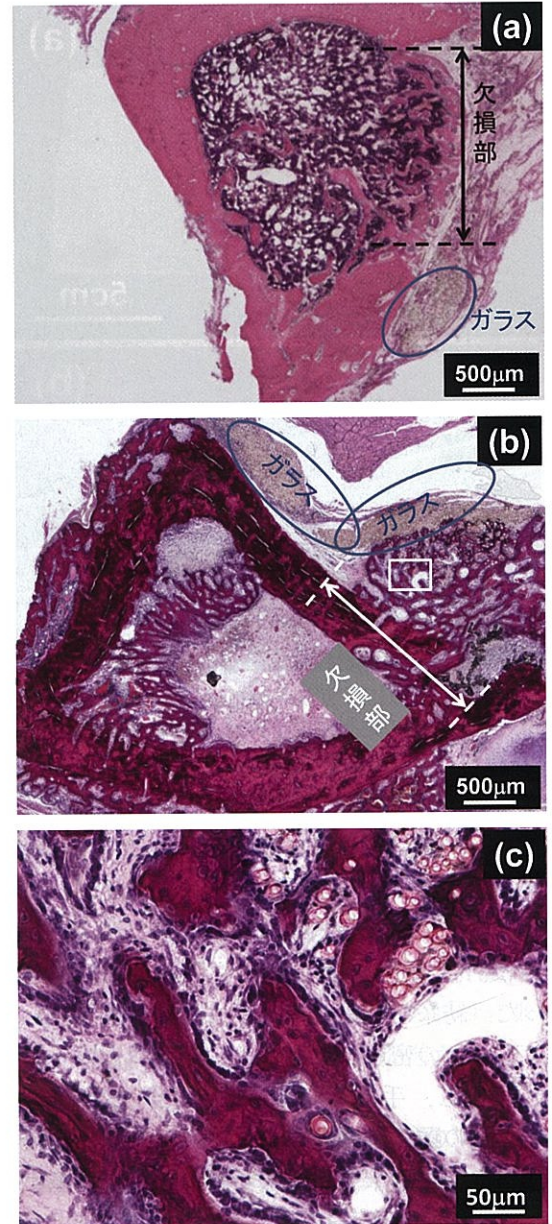


図 3 BGF-1 ガラス織布埋入後、(a) 2 週間および (b, c) 3 週間経過後の組織写真。(a), (b) :  $\times 20$ , (c) :  $\times 200$ . (b) 中の白四角図形は、(c) の撮影部分を示す。

た新生骨と青く染まった多数の骨芽細胞の間に、BGF-1 繊維の断面と思われる白い円が認められた。白い円の直径は、ガラス繊維の直径とよく一致していた。

図 4 に、2 週間および 3 週間経過後の、E ガラス埋入部の組織写真を示す。E ガラスを埋入した場合、6 カ所中 6 カ所で図 4 (a) や (b) のように骨欠損部に骨形成が認められず、開口部が線維性組織でふさがっ

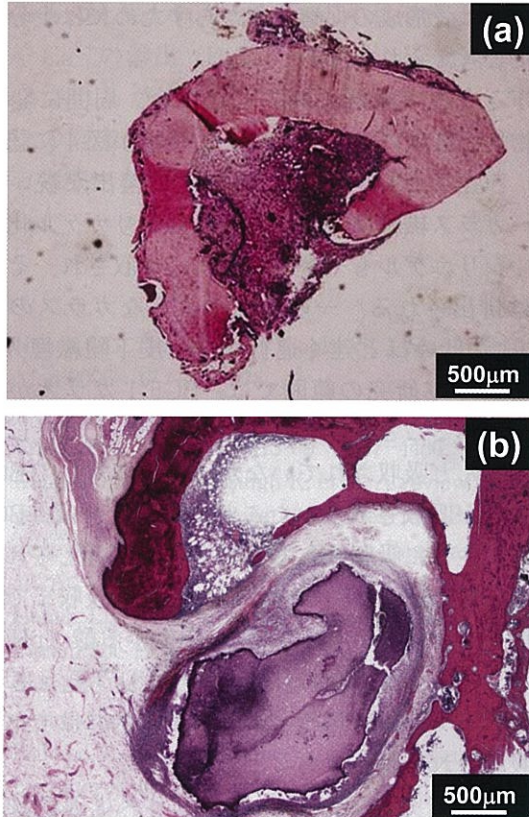


図4 E ガラス織布埋入後、(a) 2週間および (b) 3週間経過後の組織写真。  
(a), (b) : ×20

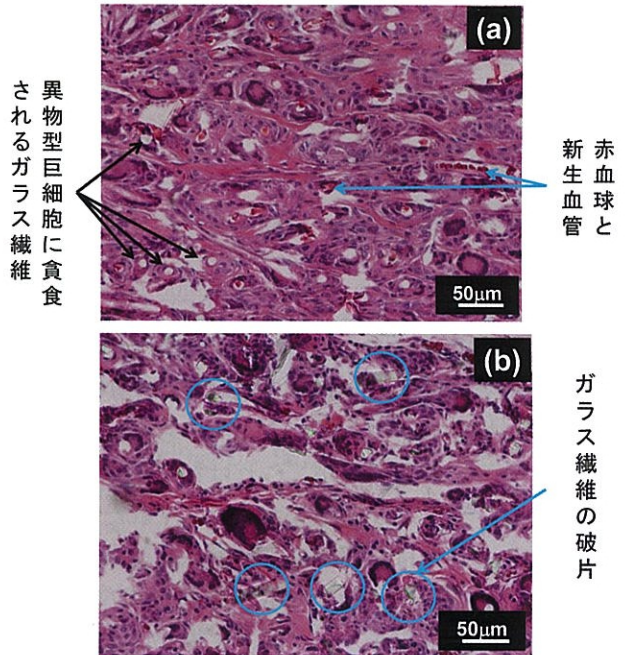


図5 ラット皮下への (a) BGF-1 ガラス繊維および (b) E ガラス繊維埋入4週間後の組織写真。

ていた。

### 2. 皮下組織への埋入試験

図5に、皮下埋入後4週間のBGF-1繊維およびEガラス繊維埋入部の組織写真を示す。BGF-1繊維埋入部(図5(a))では、赤血球や新生血管が認められる。写真中の、白く抜けた場所は、ガラス繊維が存在していた場所である。ガラス繊維はそのままの姿ではほとんど残存していない。ガラス繊維を貪食している異物型巨細胞が多く認められる。

一方、Eガラス埋入部(図5(b))では、もとの繊維の形状をとどめたガラス繊維断片が多く認められる。異物型巨細胞はほとんど認められず、線維芽細胞が多く存在していた。血管新生は認められなかった。

### 3. ガラスのイオン溶出試験

図6に、純水に溶出した $Ca^{2+}$ 、 $Na^+$ の濃度の時間変化を示す。BGF-1からは、 $Na^+$ も $Ca^{2+}$ も、ほぼ一定の速度で溶出した。Eガラス中の $Na^+$ 含有量はもと

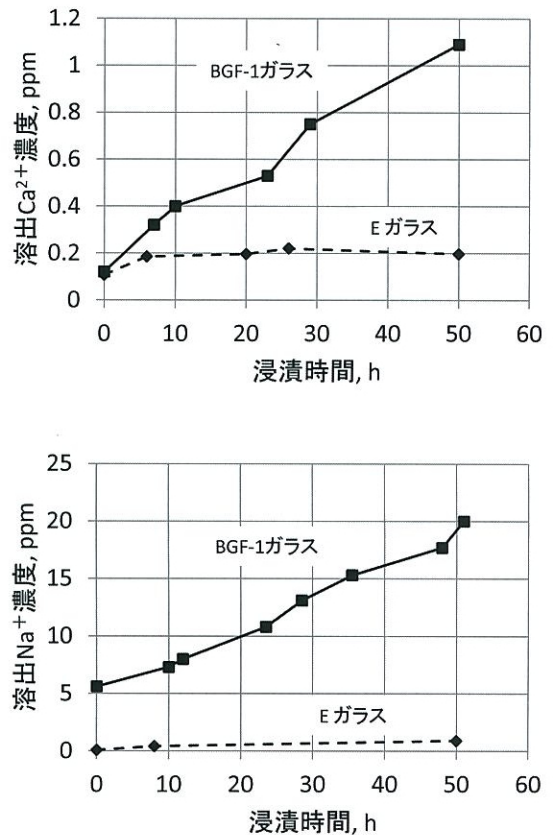


図6 BGF-1 ガラスおよびEガラスから純水に溶出した $Ca^{2+}$ 、 $Na^+$ の濃度の時間変化。

もと多くないため、 $\text{Na}^+$ の溶出量が少ないことは容易に予想できるが、 $\text{Ca}^{2+}$ に関してはガラス中の含有量が多いにもかかわらず、水への溶出はほとんどなかった。

## 考 察

図3に示したように、本研究のBGF-1織布で骨欠損部を覆った場合には、欠損部に新生骨が形成され、また、新生骨組織内にもガラス繊維の存在が認められた。ガラス繊維織布が欠損部の場所からずれたところに存在する場合もあったが、これは初期の骨形成がなされた後で、ラットが運動したためにずれたものと考えられる。それとは対照的に、Eガラス織布で骨欠損部を覆った場合には、図4に示したように、すべての場合で新生骨の形成がみられず、欠損部は線維性組織でふさがれた。これらのことから、本研究のBGF-1繊維は、これまで報告されてきた各種の生体活性ガラスと同様に、骨欠損の再生を促す作用があることが示唆される。

緒言に記したように、ガラスが生体活性を示すためには、少なくともガラスから $\text{Na}^+$ または $\text{Ca}^{2+}$ の溶出( $\text{H}_3\text{O}^+$ とのイオン交換)がなくてはならない。なおかつこれらの溶出速度が、骨類似アパタイト層の形成または周囲の骨芽細胞の活性化をもたらす程度に大きくなくてはならない。ガラスから周囲の水(または体液)に対するイオンの溶出は、ガラスと水との界面の現象であるから、ガラスの比表面積が大きくなるほど単位時間当たりのイオン溶出量が多くなる。本研究のBGF-1組成のガラスは、繊維を疑似体液に浸せば表面に骨類似アパタイトを形成するものの、塊状ガラスの表面には骨類似アパタイト層は形成されない<sup>20)</sup>。また、非常に近い組成のガラス(重量比70  $\text{SiO}_2$ -16  $\text{Na}_2\text{O}$ -14  $\text{CaO}$ )の顆粒(直径2.0~6.0 mm)を大腿顆に埋入しても、顆粒周囲への骨の成長はきわめて遅い<sup>21)</sup>。そのため、BGF-1組成のガラスは、塊状や顆粒状では生体活性を発現するに至らないと考えられる。しかしガラス繊維にすれば、比表面積が増大するために $\text{Na}^+$ および $\text{Ca}^{2+}$ の溶出速度が大きくなるので、ある一定の直径以下の繊維径に紡糸すれば生体活性を発現するに至ると考えることができる。BGF-1組成の場合、13  $\mu\text{m}$ という繊維径は、ラット体内での生体活

性ないしは骨形成の促進をもたらすためには十分に細かったと考えられる。

BGF-1を皮下組織に埋入した場合、周囲に発生した異物型巨細胞に貪食されていく様子が図4に認められた。BGF-1から $\text{Na}^+$ および $\text{Ca}^{2+}$ の溶出が続いていけば、ガラス繊維は表面から徐々にシリカゲル化していく。シリカゲルもやがては生体に吸収され、その大部分は排出される。一般にこのようなガラスの溶解は、pHが低いほど速く進行する。皮下組織埋入後4週間という本研究の範囲では、BGF-1ガラスが完全に吸収されることを示すには至らなかったが、Eガラスがほとんど吸収されていなかったのに対してBGF-1は大部分が吸収されていたことを考慮すれば、BGF-1は容易に生体に吸収される性質をもつと考えられる。骨組織に取り込まれた場合には、完全な吸収までには長期間を要するが、破骨細胞が産生する酸(pH 5以下)に対しては比較的短期間に溶解しうると考えられ、骨リモデリング過程によって最終的にはすべて生体に吸収される材料であると考えられる。

以上、本研究のBGF-1組成のガラスは連続長繊維化が可能で、ガラス繊維に加工した場合には生体活性を示し、かつ生体に徐々に吸収されるものであることが示唆された。連続長繊維化が可能な生体活性ガラスとしては、最初の例である。また、ガラス繊維の生体活性の程度は繊維径に依存しうると考察された。本研究では、骨代謝の旺盛なラットでの生体活性が示されたが、他の種の生物に適用するには、ガラス繊維径や組成をさらに検討して、生体活性発現のためのイオンの溶出速度を最適化する必要もあろうと思われる。

## 結 論

生体活性を示すガラス(BGF-1)の繊維織布を用いた骨再生の過程を調べた。このガラス繊維織布を用いてラット脛骨の骨欠損を覆うと、欠損部での骨形成が認められた。その一方で、工業用に一般的に用いられるガラス(Eガラス)繊維織布で骨欠損を覆った場合には、実験期間内に骨欠損部での骨形成は認められなかった。BGF-1ガラス繊維は新生骨組織に取り込まれる場合があった。また、ラットの皮下にBGF-1繊維を埋入した場合には、異物型巨細胞によって貪食されていくことから、本繊維は長期的には生体内に吸収

されるものと思われた。ガラスの生体活性の発現には、 $\text{Na}^+$ や $\text{Ca}^{2+}$ の溶出 ( $\text{H}_3\text{O}^+$ とのイオン交換) が必要であるとされるが、BGF-1 ガラス繊維からもこれらのイオンの溶出が確認された結果として骨形成を促したものと考察された。

## 文 献

- 1) Hench LL. The story of Bioglass<sup>®</sup>. J Mater Sci : Mater Med 2006 ; 17 : 967-978.
- 2) Jones JR. Review of bioactive glass : From Hench to hybrids. Acta Biomater 2013 ; 9 : 4457-4486.
- 3) Kaur G, Pandey OP, Singh K, et al. A review of bioactive glasses : Their structure, properties, fabrication and apatite formation. J Biomed Mater Res Part A 2014 ; 102A : 254-274.
- 4) Hench LL. Bioceramics : From concept to clinic. J Am Ceram Soc 1991 ; 74 : 1487-1510.
- 5) Rahaman MN, Day DE, Bal BS, et al. Bioactive glass in tissue engineering. Acta Biomater 2011 ; 7 : 2355-2373.
- 6) Kokubo T. Design of bioactive bone substitutes based on biomineralization process. Mater Sci Eng C 2005 ; 25 : 97-104.
- 7) Hench LL. Bioceramics. J Am Ceram Soc 1988 ; 81 : 1705-1728.
- 8) Hench LL. Genetic design of bioactive glass. J Eur Ceram Soc 2009 ; 29 : 1257-1265.
- 9) Hoppe A, Gldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. Biomaterials 2011 ; 32 : 2757-2774.
- 10) Maeno S, Niki Y, Matsumoto H, et al. The effect of calcium ion concentration on osteoblast viability, proliferation and differentiation in monolayer and 3D culture. Biomaterials 2005 ; 26 : 4847-4855.
- 11) Jung GY, Park YJ, Han JS. Effects of HA released calcium ion on osteoblast differentiation. J Mater Sci Mater Med 2010 ; 21 : 1649-1654.
- 12) Gorustovich AA, Perio C, Roether JA, et al. Effect of bioactive glasses on angiogenesis : A review of *in vitro* and *in vivo* evidences. Tissue Eng Part B 2010 ; 16 : 199-207.
- 13) Clupper DC, Gough JE, Embanga PM, et al. Bioactive evaluation of 45S5 bioactive glass fibers and preliminary study of human osteoblast attachment. J Mater Sci : Mater Med 2004 ; 15 : 803-808.
- 14) Prihonen E, Moimas L, Brink M. Mechanical properties of bioactive glass 9-93 fibres. Acta Biomater 2006 ; 2 : 103-107.
- 15) Brown RF, Day DE, Day TE, et al. Growth and differentiation of osteoblastic cells on 13-93 bioactive glass fibers and scaffolds. Acta Biomater 2008 ; 4 : 387-396.
- 16) Jukola H, Nikkola L, Gomes ME, et al. Development of a bioactive glass fiber reinforced starch-polycaprolactone composite. J Biomed Mater Res Part B : Appl Biomater. 2008 ; 87B : 197-203.
- 17) Liu X, Rahaman MN, Day DE. Conversion of melt-derived microfibrillar borate (13-93 B3) and silicate (45 S5) bioactive glass in a simulated body fluid. J Mater Sci : Mater Med 2013 ; 24 : 583-595.
- 18) Kokubo T, Takadama H. How useful is SBF in predicting *in vivo* bone bioactivity?. Biomaterials 2006 ; 27 : 2907-2915.
- 19) Minatoya T, Furusawa T, Sato M, et al. Bioactive glass cloth that promotes new bone formation. Key Eng Mater 2013 ; 529-530 : 266-269.
- 20) Kim HM, Miyaji F, Kokubo T, et al. Bioactivity of  $\text{Na}_2\text{O}$ - $\text{CaO}$ - $\text{SiO}_2$  Glasses. J Am Ceram Soc 1995 ; 78 : 2405-2411.
- 21) Fujibayashi S, Neo M, Kim HM, et al. A comparative study between *in vivo* bone ingrowth and *in vitro* apatite formation on  $\text{Na}_2\text{O}$ - $\text{CaO}$ - $\text{SiO}_2$  glasses. Biomaterials 2003 ; 24 : 1349-1356.