

アパタイトの基礎と応用

国立研究開発法人物質・材料研究機構 バイオセラミックスグループ

菊池 正紀

Basics and Applications of Apatite

Masanori Kikuchi

Bioceramics Group, National Institute for Materials Science

1. アパタイトとは

アパタイトとは一般に $M_{10} (ZO_4)_6 X_2$ という化学式で表される鉱物のグループを指す。

ここで、MにはCa, Sr, Ba, Ra, Na, K, (H), Pb, Cd, vacancy等が、ZにはP, As, V, Siや ZO_4 として CO_3 が、XにはOH, Cl, F, OD, Br, I, vacancy等や X_2 として CO_3 , O, BO_2 が置換することが知られている。(なので、敢えて既約の形で化学式を示していない) なお、現時点で、一般的にアパタイトと称されるものはMがCa, ZがP, XがOHである水酸アパタイト (hydroxyapatite, HAp)や同じくXがFになっているフッ素アパタイト (Fluorapatite, FAp)である。FApは重要なリン資源であり、モース硬度が5の半貴石として宝石に使用されること

もある。宝石に使われるような単結晶は一般には薄黄緑色であるが、固溶イオンによって色が変化する。六角柱状で様々な色が見られることから、粉末X線回折による同定法が現れるまでは、トルマリン、紫水晶、蛍石、クリソタイル、アクアマリン等多くの石と見分けがつきにくかった。そのため、これらの石はギリシャ語でdeceive (惑わす、欺く) という意味の $\alpha\pi\alpha\tau\omicron$ (アパト)からアパタイトと名付けられたと言う経緯がある。

骨においては、Ca欠損型HApに微量のMgやNaやK、比較的多くの CO_3 が置換した20-40 nmの非化学量論水酸アパタイトが無機主成分となっているが、これらの非化学量論性や結晶子サイズ、含有イオンが細胞の機能に影響を与えること等が明らかになってきている。また、骨や歯の象牙質、セメント質とは異なり、歯のエナメル質では耐食性を向上させるFがOHと一部置換している。このことから、Fを歯のアパタイトに取り込ませる試みが歯科などで行われていたり、一部の地域では飲料水にF

〒305-0044

茨城県つくば市並木1-1

TEL 029-860-4503

FAX 029-860-4724

Email: KIKUCHI.Masanori@nims.go.jp

イオンを添加している例がある。一方、骨や歯に過剰な F⁻ が蓄積すると、骨硬化症や斑状歯などの重篤な障害が発生することも明らかになっている。このようにアパタイトは、いまだに骨代謝の研究者や材料研究者を惑わし続けている無機物質でもあり、アパタイトとはよくつけられた名前である。

2. アパタイトによるイオン除去

前項に示したとおり、アパタイトの構造中には種々のイオンが置換可能である。そこで Sr などの重金属イオンや、F⁻ イオンの除去などへの応用が検討されている。FAp の空間群は六方晶系の $P6_3/m$ であり、化学量論的 HAp は単斜晶系の $P2_1/b$ であるが、一般には FAp と同じく $P6_3/m$ とみなしてもほぼ問題は無い（非化学量論的 HAp の空間群）。この場合、Ca のサイト

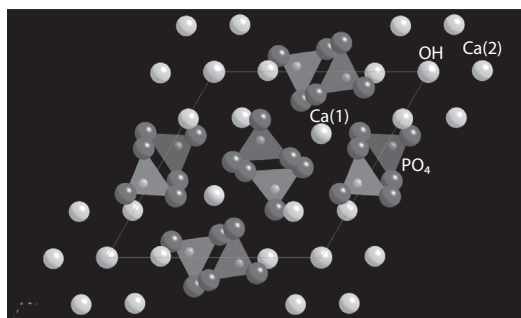


図1 水酸アパタイトの結晶構造 (c 軸方向からの投影)。Ca (1) は c 軸方向にチャンネルを形成している Columnar Ca, Ca (2) は c 軸と垂直に c 軸の 1/4 と 3/4 の高さで互い違いに正三角形を構成している Screw axis Ca。

には二つの異なるサイトがあり、それぞれ screw axis Ca (Ca(2)) と c 軸に平行なチャンネルを作っている columnar Ca (Ca(1)) と呼ばれている。また、F⁻ や OH⁻ も c 軸に平行なチャンネル内に存在している (図1)。これらのことから、水溶液中でのイオン交換はこのチャンネルに沿って行われると考えられており、筆者らは実際に水熱条件で合成した Sr 固溶 HAp は columnar Ca のみに Sr が置換していることを単結晶 X 線構造解析で確認している¹。また、F⁻ 廃液からの F⁻ 除去に鶏骨炭などを応用する研究もなされており、筆者らは鶏骨炭焼成温度の F⁻ の除去に与える効果について、結晶性と残存炭素化合物量に関して検討し、活性炭などが F⁻ を除去しないにもかかわらず HAp の結晶子が 35 nm 以下の低結晶では含有炭素量が、それより高結晶の範囲では結晶子サイズが F⁻ の除去効率に影響を与えていることを示唆する結果を得ている² (図2)。なお、Tafu らのグループはリン酸水素カルシウム 2 水和物をアパタイトに転化する反応を F⁻ イオンを含む溶液中で進めることで、高効率の F⁻ イオン除去を達成しているなど、アパタイトによる廃液処理はまだ検討の余地が残った分野である。

3. アパタイトと生体材料

HAp は、硬組織である骨と直接結合するだけでなく、軟組織との接着性も良いことがわかっている。実際、Aoki らは HAp 緻密焼結体を腹

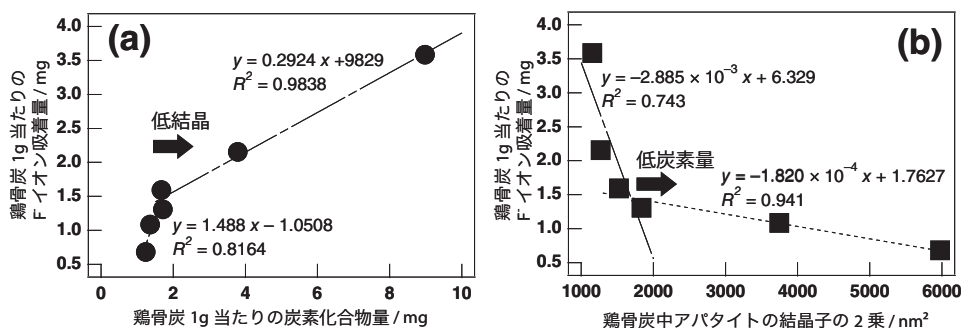


図2 種々の温度で焼成し、炭素化合物量を変化させた鶏骨炭によるフッ化物イオン除去。低結晶性の範囲では炭素含有量が、低炭素量で高結晶の範囲では結晶子サイズがフッ化物イオン除去量に相関している。

膜透析や中心静脈栄養に用いる経皮端子に加工して、軟組織との結合と長期安定性についてシリコン製の経皮端子などと比較して皮膚のダウングロースや感染を起ささない等の長所を報告している^{3,4}。この軟組織との親和性からOkadaらはHAp粉末を軟組織接着剤として使用する研究がされている⁵。このように、軟組織に対するHApの応用は開発初期から連続と続いているが、主たるものは、硬組織用の骨補填材料であろう。

21世紀に入る直前あるいは入ってから上市された新しいHAp系骨補填材は、高い気孔率を持つものが多く、気孔構造や機械強度なども含め第1世代の骨補填材の使用経験からのフィードバックをうけたものがほとんどである。筆者らが開発に加わった高強度高气孔率高連通性多孔体や一軸連通気孔多孔体なども、細胞および骨組織の侵入を考慮した材料となっている。また、歯科用ではあるが生体吸収性の炭酸アパタイト顆粒骨補填材が上市されている。HAp素材への薬理効果のあるSi, Mg, Znなどのイオン導入も一時期盛んに研究されていたが、大型動物では効果がさほど見られないなどからほぼ市販はされていない。

さらに、HAp自己硬化型非崩壊性骨ペースト(HApセメント)も上市され、低侵襲治療に対応できるなどのメリットから一定のシェアを開拓した。HApセメントは生体吸収性も低いため、生体吸収性を持つ骨セメントが切望されており、Aizawaらはキレート剤としてイノシトール6リン酸を用い、生分解性のリン酸三カルシウム(TCP)を用いた生体吸収性セメントについて報告し⁶、実用化を目指している。

4. アパタイト／有機高分子複合体

骨がアパタイトとコラーゲンを主とするナノ複合体であることから、アパタイト系リン酸カルシウムと有機高分子の複合体は数多く研究されている。筆者らもリン酸カルシウムと乳酸系共重合体の複合体を作製し、骨誘導再生膜とし

での応用を検討した⁷。最近では、ダブルネットワークゲルの考え方を応用してハイドロゲルに複合化したHApを犠牲結合とする研究が進められている(学会発表のみ)。

一方、HApとコラーゲンの複合体は素材も骨と一致することからすでに市販された材料が多く存在する。単純な混合物、コラーゲン線維上に生体模倣環境でHApをコーティングした材料などが研究・市販されてきたが、いずれも骨と同じ様な生体反応を示すものでは無かった。筆者らは、シンプルな装置で短時間に大量に、骨類似の化学組成とナノ構造を持つ水酸アパタイト／コラーゲン骨類似ナノ複合体(HAp/Col)を合成する手法を見いだした⁸。この材料は、細胞が骨と誤認するような材料であり、生体内で正常な骨代謝である骨リモデリングプロセスによって吸収され、新しい骨に置換する。この材料は、初代培養系で破骨細胞の分化を促進し⁹、株化細胞においても骨芽細胞要細胞の骨形成活性を高める¹⁰など、生体機能の活性化を促進する。また、多孔質材料にした際には吸湿してスポンジ状の粘弾性¹¹を示し、この点も評価されて日本で市販されている。HAp/Colは少量のシランカップリング剤を併用することで非崩壊性自己硬化型骨ペーストにすることもでき、生体内での吸収置換機序が保たれることも明らかになっている¹²(図3)。さらに、Tiへの

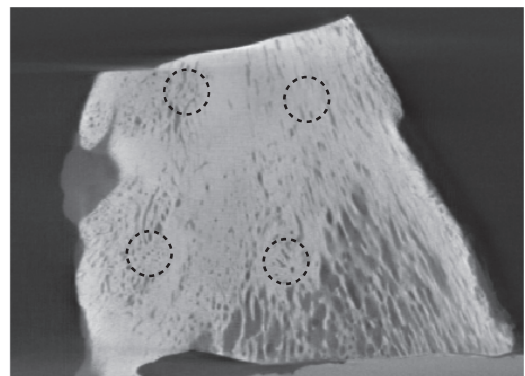


図3 HAp/Colペーストをブタ脛骨骨端部に注入して3ヶ月後のマイクロCT像。埋入部を点線のまゝで示しているが、すでに新生骨に置換しており、秀遺骨と殆ど区別がつかないことがわかる。

コーティングを行うと、オッセオインテグレーション（電子顕微鏡レベルの線維組織を介しての結合）の3倍程度の迅速化が認められた¹³。このように、HAp/Colは単純な骨補填材としてだけではなく、生体内においても培養系同様の生体機能の活性化が認められるため、今後も新たな応用の可能性が広がっていると考えられる。

参考文献

- 1 M. Kikuchi, A. Yamazaki, R. Otsuka, *et al.*, Crystal Structure of Sr-Substituted Hydroxyapatite Synthesized by Hydrothermal Method, *J Solid State Chem*, **113**(2), 373-378, DOI:10.1006/jssc.1994.1383 (1994)
- 2 M. Kikuchi, Y. Arioka, M. Tafu, *et al.*, Changes in Fluoride Removal Ability of Chicken Bone Char with Changes in Calcination Time, *Int'l J Ceram Eng & Sci*, **2**(2), 83-91, DOI:10.1002/ces2.10034 (2020)
- 3 H. Aoki, M. Akao, Y. Shin, *et al.*, Sintered hydroxyapatite for a percutaneous device and its clinical application. In: Atsumi K., Kajiya F., Tsuji T., Tsujioka K. (Eds) *Medical Progress through Technology*. Springer, Dordrecht. DOI:10.1007/978-94-009-3361-3_18 (1987)
- 4 Y. Shin, H. Aoki, N. Yoshiyama, *et al.* Surface properties of hydroxyapatite ceramic as new percutaneous material in skin tissue. *J Mater Sci: Mater Med* **3**, 219-221, DOI:10.1007/BF00713453 (1992)
- 5 M. Okada, A. Nakai, E.S. Hara, *et al.*, Biocompatible nanostructured solid adhesives for biological soft tissues, *Acta Biomater.*, **57**, 404-41 (2017)
- 6 S. Takahashi, T. Konishi, K. Nishiyama, *et al.*, Fabrication of novel bioresorbable β -tricalcium phosphate cement on the basis of chelate-setting mechanism of inositol phosphate and its evaluation, *J Ceram Soc Jpn*, **119**, 35-42 (2011)
- 7 M. Kikuchi, Y. Koyama, T. Yamada, *et al.*, Development of Guided Bone Regeneration Membrane Composed of β -Tricalcium Phosphate and Poly (L-Lactide-co-Glycolide-co- ϵ -Caprolactone) Composites, *Biomater.*, **25**, 5979-5986, DOI:10.1016/j.biomaterials.2004.02.001 (2004)
- 8 M. Kikuchi, S. Itoh, S. Ichinose, *et al.*, Self-Organization Mechanism in a Bone-Like Hydroxyapatite / Collagen Nanocomposite Synthesized In Vitro and Its Biological Reaction In Vivo, *Biomater*, **22**(13), 1705-1711, DOI:10.1016/S0142-9612(00)00305-7 (2001)
- 9 M. Kikuchi, A. Irie, In Vitro Osteoclast Differentiation of Bone Marrow Cells on Hydroxyapatite/Collagen Self-Organized Bone-Like Nanocomposite Disk, *Key Eng Mater* **396-398**, 449-452 (2009)
- 10 M. Kikuchi, Osteogenic Activity of MG63 Cells on Hydroxyapatite/Collagen Nanocomposite Membrane, *Key Eng Mater* **330-332**, 313-316 (2007)
- 11 M. Kikuchi, T. Ikoma, D. Syoji, *et al.*, Porous Body Preparation of Hydroxyapatite/Collagen Nanocomposites for Bone Tissue Regeneration, *Key Eng Mater* **254-256**, 561-564, DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.254-256.561 (2003)
- 12 T. Sato, Y. Shirotsaki, M. Nagaya, *et al.*, Preparation of Anti-Decay Self-Setting Pastes of Hydroxyapatite/Collagen Utilizing (3-Glycidoxypropyl)trimethoxysilane, *J Asian Ceram Soc* **6**(4), 322-331, DOI:10.1080/21870764.2018.1517712 (2018)
- 13 M. Uezono, K. Takakuda, M. Kikuchi, *et al.*, Hydroxyapatite/Collagen Nanocomposite-Coated Titanium Rod for Achieving Rapid Osseointegration onto Bone Surface, *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater* **101B**(6), 1031-1038, DOI:10.1002/jbm.b.32913 (2013)