

ガラスと水溶液の反応：その機能性材料への応用

京都大学工学部工業化学教室 小久保 正

Chemical Reaction of Glasses with Aqueous Solutions: Its Applications to Functional Materials

Tadashi Kokubo

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University

1. はじめに

ガラスと水溶液との反応、それは従来多くの場合できるだけ小さい方が望ましいと考えられてきた。容器ガラス、光学ガラス、プラスチックやコンクリートを補強するガラス繊維、放射性廃棄物を固化するためのガラスなどにおいては、確かにその通りである。しかし、生体機能性ガラスにおいては、ガラスと水溶液との反応がある程度大きい方が望ましい場合がある。それを生かしていくつもの生体機能性材料が作られている。生体内における反応は、常温、常圧で進行する特徴を有する。その原理は、他の機能性材料の合成にも利用できる可能性がある。そこで以下に、生体内におけるガラスと水溶液の反応、及びそれを生かしたいくつかの生体機能性材料の例を紹介する。

2. 生体活性材料におけるガラスと水溶液の反応

1971年に Hench らが、 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 系のガラスが生きている骨と自然に結合することを明らかにして以来、いくつかのガラス及び結晶化ガラスも骨と結合することが見出され、それらの中、上記のガラス、アパタイトを析出した結晶化ガラス、アパタイトとウォラストナイトを析出した結晶化ガラス、アパタイトと金雲母を析出し

た結晶化ガラスなどは、それぞれ Bioglass[®], Ceravital[®], Cerabone[®] A-W, Bioverit[®] などの名で、すでに人工の中耳骨、顎骨、歯根、腸骨、脊椎骨、椎間板などとして実用化されている¹⁾。

これらの生体活性材料はいずれも生体内でその表面に、骨の70%を占める無機物質と同種類の炭酸イオン含有水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) の薄層を形成し、Fig. 1 に示すようにそれを介し

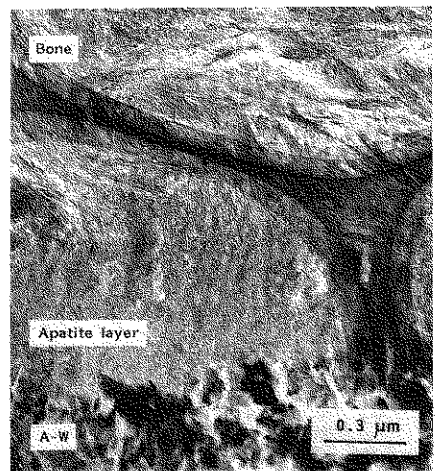


Fig. 1 Transmission electron micrograph of interface between Cerabone[®] A-W and bone.

て骨と結合する。よって、この層を作ることがガラスや結晶化ガラスが骨と結合するための必須条件であると考えられている。

この層は、無機イオン濃度だけをヒトの体液に等しくした(Na^+ 142.0, K^+ 5.0, Mg^{2+} 1.5, Ca^{2+} 2.5, Cl^- 147.8, HCO_3^- 4.2, HPO_4^{2-} 1.0, SO_4^{2-} 0.5 mM) 水溶液 (擬似体液) 中でも生体活性材料表面に形成されるので、この層の形成は、ガラスあるいは結晶化ガラスと体液との化学反応によるものである²⁻³⁾。この層は、Fig. 2 に示すように CaO と P_2O_5 を主成分とするガラス表面には形成

されず、 CaO と SiO_2 を主成分とするガラス表面に形成されるので、後 2 者の成分がアパタイト層の形成に重要な役割を果たしていると考えられる⁴⁾。擬似体液と CaO - SiO_2 系ガラスの反応を詳しく調べると、Fig. 3 に示すように CaO は Ca^{2+} イオンを溶出して周囲の体液のアパタイト成分の濃度を高め、 SiO_2 は水和してアパタイトに対して低い界面エネルギーを与えるガラス表面を作る役割を果たすことがわかる⁵⁾。その結果、 CaO - SiO_2 系ガラス表面では、アパタイトの核が容易に形成される。いったん核が形成されると、体液はすでに通常の状態でもアパタイトの飽和濃度を越える量の Ca(II) 及び P(V) イオンを含んでいるので、核はこれらのイオンを取り込んで自然に成長する。

水和した SiO_2 がアパタイトの核形成を誘起することは、ゾル-ゲル法で合成した多孔質シリカゲルを擬似体液に浸漬すると、Fig. 4 に示すようにその表面にアパタイトが形成されることから確かめられる。このような現象は、シリカガラスや石英には観察されない⁶⁾。擬似体液の pH, Ca(II) 及び P(V) イオン濃度を高めると、アパタイトの核形成に要する時間が短くなり、 Mg(II) イオン濃度を高めると長くなる⁷⁾。これらの結果は、 CaO と SiO_2 主成分とするガラスから各種の機能を示す生体活性材料が得られる可能性を示している。

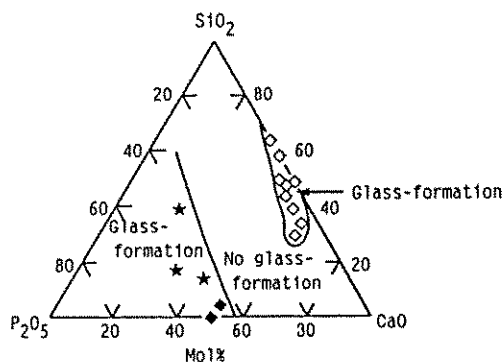


Fig. 2 Compositional dependence of apatite formation on the surfaces of CaO - SiO_2 - P_2O_5 glasses in a simulated body fluid. (Soaking period: 30 days)
 ◇: Apatite formation, ◆: No apatite formation, ★: Dissolution.

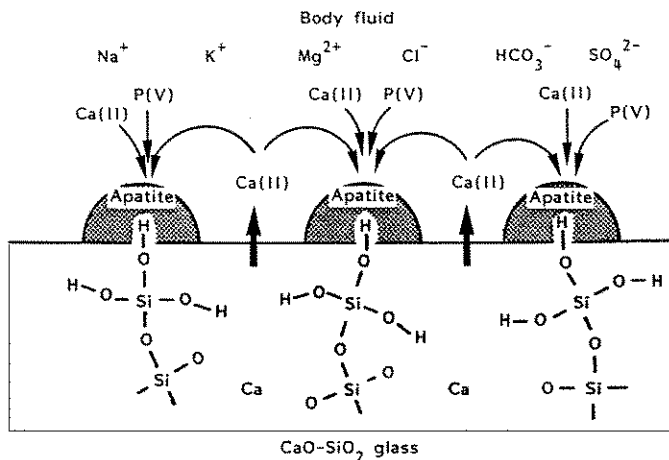


Fig. 3 Apatite formation on the surface of CaO - SiO_2 glass in the body.

3. 強磁性と生体活性を併せ示す材料

例えば、 Fe^{2+} と Fe^{3+} イオンを多量に含む CaO と SiO_2 を主成分とするガラスを加熱処理すると、 CaO と SiO_2 を主成分とするマトリックス中にマグネタイト (Fe_3O_4) 微粒子が析出した結晶化ガラスが得られ、それは生体活性と強磁性を併せ示すと考えられる。

実際に、 Fe_2O_3 40, $\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$ 60 wt%組成の原料を 1550°C で溶融、冷却してガラスを作り、これを 1050°C で加熱処理すると、 $\text{CaO}\text{-SiO}_2$ 系のマト

リックス中にマグネタイト微粒子が 36 wt%析出した結晶化ガラスが得られる⁹⁾。ただし、これは強磁性を示すが、生体活性は示さない、マトリックス中に残った 2 atomic%の鉄イオンが、 Ca(II) イオンの溶出を抑え、アパタイト層の形成を抑制するからである。そこで、上記組成に 3 wt ratio の B_2O_3 と P_2O_5 を添加した組成のガラスを同様に作り、加熱処理すると、期待通り生体活性と強磁性 (飽和磁化 32 emu/g, 保磁力 120 Oe) を併せ示す結晶化ガラスが得られる⁹⁾。

この種の結晶化ガラスは、癌の温熱治療に有用である。すなわちこの種の結晶化ガラスは、腫瘍の近くに埋入されると、表面にアパタイト層を作って結晶化ガラスどうし結合し、骨の近くでは骨とも結合してそこに固定され、交流磁場の下に置かれると磁気ヒステリシス損により発熱して、腫瘍部だけを局部的に加温し、癌を治療する効果を示す。癌細胞は正常細胞より熱に弱く、 43°C に加温されると死滅する。実際、上記結晶化ガラスのピンを兔の脛骨骨髓腫瘍部に挿入し、100 kHz、300 Oeの交流磁場の下に50分間置くと、3週間後に Fig. 5 に示すように腫瘍が治癒していることが確認される¹⁰⁾。

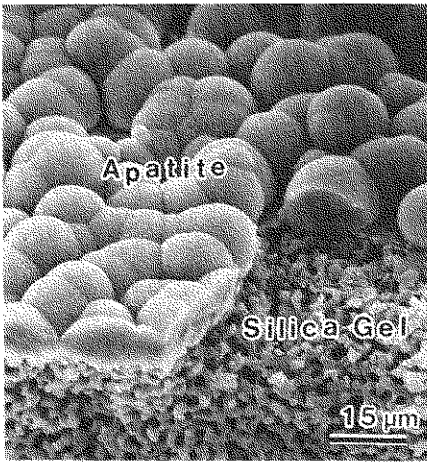


Fig. 4 Apatite formed on a silica gel in a simulated body fluid.

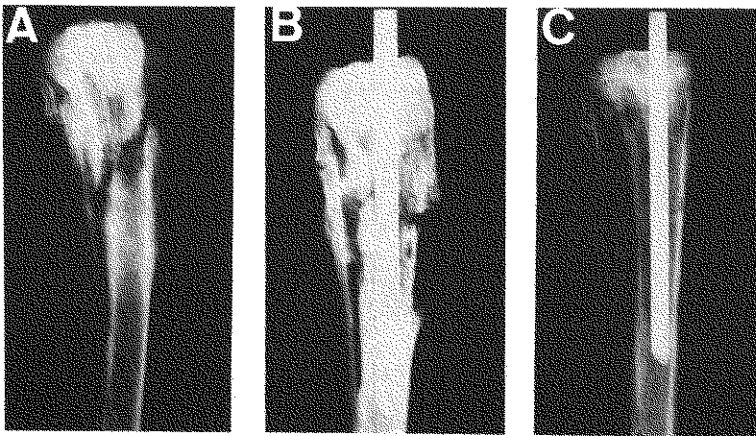


Fig. 5 Effect of hyperthermia treatment with ferro-magnetic and bioactive glass-ceramic pin on bone cancer of rabbit.
A: No treatment, B: Only pinning
C: Pinning and hyperthermia treatment

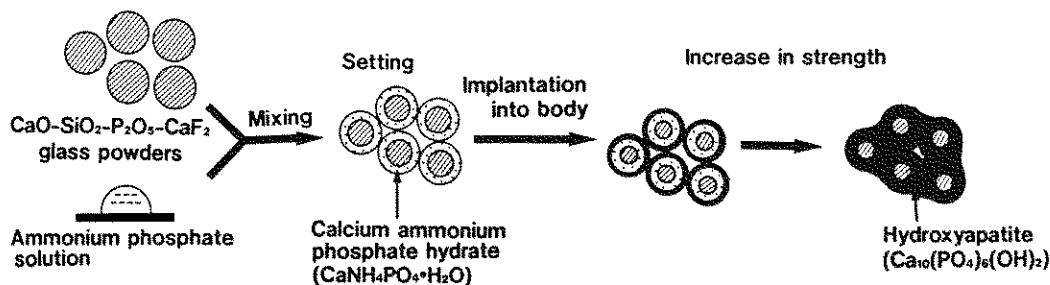


Fig. 6 Setting and hardening mechanism of self-setting bioactive glass.

4. 自己硬化性と生体活性を併せ示す材料

CaOとSiO₂を主成分とする適当な組成のガラス粉末をリン酸イオンを含む適当な水溶液と混ぜると、短時間にアパタイトを析出し、数分以内に固まり、しばらくすると骨とも結合する材料、すなわち自己硬化性と生体活性を併せ示す材料が得られるのではないかと考えられる。

実際、CaO 46.7, SiO₂ 35.6, P₂O₅ 17.0, CaF₂ 0.7 wt%組成のガラス粉末を、pH 7.4の3.7 Mリン酸アンモニウム水溶液と1 g/0.5 mlの割合で混ぜると、4分以内で固まり、体液環境下で3日以内に80 MPaの圧縮強度を示し、骨とも結合する材料が得られる¹⁰⁻¹²⁾。この圧縮強度はポルトランドセメントのその3-4倍に相当する。ただし、凝固と硬化の機構は、上記の予想といくらか異なっている。すなわち凝固は、Fig. 6に示すようにガラス粒子表面にリン酸アンモニウムカルシウム1水和物(CaNH₄PO₄·H₂O)が析出することによるものであり、硬化は、上記の相が体液と反応して水酸アパタイトを生じ、それが体液中のCa(II)とP(V)イオンを取り込んで成長し、つながり合うことによるものである。

この種の自己硬化性生体活性材料は、手術室で任意の形状に成形できる骨修復材料として、金属や有機高分子材料を周囲の骨に固定するセメントとして、また治療薬や骨形成タンパクを患部に所定の期間、所定の速度で放出させる担体などとして有用である。

5. 屈曲性と生体活性を併せ示す材料

上記のアパタイト層生成機構によれば次のよう

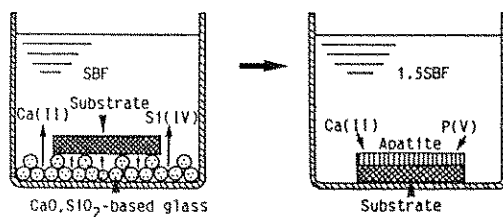


Fig. 7 Nucleation (left) and growth (right) of the apatite on the surface of a substrate. SBF: Simulated body fluid.

な方法をとれば、金属や焼結セラミックス、有機高分子の表面にも、骨類似のアパタイト層を形成させることができるのではないかと考えられる。すなわち、Fig. 7に示すようにCaOとSiO₂を主成分とするガラス粒子を擬似体液に浸漬し、その上に上記の材料を置くと、ガラスから溶出したCa(II)イオンが材料表面の擬似体液のアパタイト成分の濃度を高め、ガラスから溶出したシリカヒドロゾルが材料表面に付着してアパタイトに対して低い界面エネルギーを与える表面を形成する結果、それら材料表面に多数のアパタイト核が形成されるであろう。その後、それら材料だけをアパタイトの飽和濃度を越える量のCa(II)とP(V)イオンを含む水溶液に浸漬すると、アパタイト核は材料表面で周囲の液からそれらのイオンを取り込んで自然に成長し、骨類似のアパタイト層が形成されるであろうと考えられる。

実際、ガラス粒子にMgO 4.6, CaO 44.7, SiO₂ 34.0, P₂O₅ 16.2, CaF₂ 0.5 wt%組成の径150-300 μmの粒子を用いると、金属、セラミックス、有機高分子いずれの材料表面にも、Fig. 8に示す

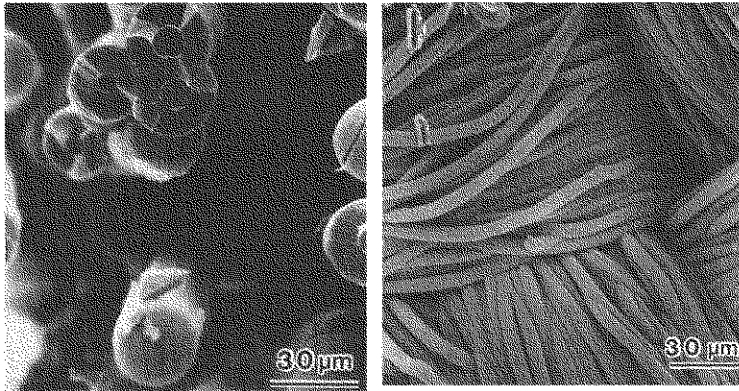


Fig. 8 Apatite layer formed on alumina fiber (left cross section) and polyethyleneterephthalate cloth (right)

ように、緻密で均一なアパタイト層を形成させることができる¹³⁾⁻¹⁴⁾。アパタイトの核形成に要する時間は、Si単結晶、ポリテフタル酸エチル、アルミナ単結晶、チタン金属に対して、それぞれ、0, 1, 2及び4日である¹⁵⁾。アパタイト層の厚さは、第2の槽の浸漬時間に比例して増加し、その増加速度は液のイオン濃度及び温度が高くなるほど高くなり、擬似体液の1.5倍のイオン濃度を有する60°Cの液中では7μm/dayである¹⁶⁾。

この方法によれば、繊維や管、織物状の材料表面にもアパタイトの層を任意の厚さだけ形成させることができる。従って、曲げたり、巻いたり、折ったり、切ったりすることのできる屈曲性と生体活性を併せ示す材料が得られる。この種の材料は、骨と結合するだけでなく、皮膚や筋肉組織とも優れた親和性を示すので、種々の骨修復材料としてだけでなく、軟組織修復材料、体内埋め込み装置、同リード線やチューブ、それらを体外のそれと結ぶ皮膚端子などとしても有用である。

6. おわりに

生体内におけるガラスと水溶液の反応と、それを生かして作られる2,3の新しい生体機能性材料を紹介した。この種の方法が他の機能性材料の合成にも応用されていくことを期待したい。

参考文献

- 1) T. Kokubo, J. Ceram. Soc. Japan, **99** 965-973 (1991)
- 2) T. Kokubo, J. Non-Crystl. Solids, **120** 138-151 (1990)
- 3) T. Kokubo, Biomaterials, **12** 155-163 (1991)
- 4) C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Takatsuka and T. Yamamuro, J. Ceram. Soc. Japan, **99** 1-6 (1991)
- 5) C. Ohtsuki, T. Kokubo and T. Yamamuro, Proc. Internl. Conf. Science and Technology of New Glasses, 1991 pp. 111-116
- 6) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakaniishi, N. Soga, T. Nakamura and T. Yamamuro, 日本セラミックス協会1991年第4回秋季シンポジウム講演予稿集, p. 129, 横浜, 1991年10月
- 7) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakaniishi, N. Soga, T. Nakamura and T. Yamamuro, 第32回ガラスおよびフォトリクス材料討論会講演要旨集, pp. 57-58, 大阪, 1991年11月
- 8) Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, T. Hayashi, T. Kokubo, K. Ohura and T. Yamamuro, J. Ceram. Soc. Japan, **99** 7-13 (1991)
- 9) K. Ohura, M. Ikenaga, T. Nakamura, T.

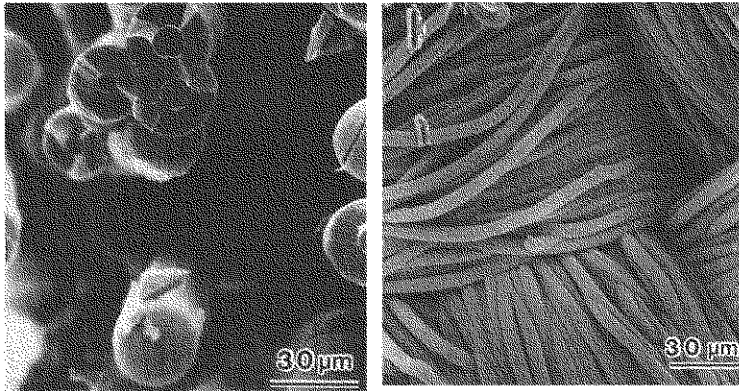


Fig. 8 Apatite layer formed on alumina fiber (left cross section) and polyethyleneterephthalate cloth (right)

ように、緻密で均一なアパタイト層を形成させることができる¹³⁾⁻¹⁴⁾。アパタイトの核形成に要する時間は、Si単結晶、ポリテフタル酸エチル、アルミナ単結晶、チタン金属に対して、それぞれ、0, 1, 2及び4日である¹⁵⁾。アパタイト層の厚さは、第2の槽の浸漬時間に比例して増加し、その増加速度は液のイオン濃度及び温度が高くなるほど高くなり、擬似体液の1.5倍のイオン濃度を有する60°Cの液中では7μm/dayである¹⁶⁾。

この方法によれば、繊維や管、織物状の材料表面にもアパタイトの層を任意の厚さだけ形成させることができる。従って、曲げたり、巻いたり、折ったり、切ったりすることのできる屈曲性と生体活性を併せ示す材料が得られる。この種の材料は、骨と結合するだけでなく、皮膚や筋肉組織とも優れた親和性を示すので、種々の骨修復材料としてだけでなく、軟組織修復材料、体内埋め込み装置、同リード線やチューブ、それらを体外のそれと結ぶ皮膚端子などとしても有用である。

6. おわりに

生体内におけるガラスと水溶液の反応と、それを生かして作られる2,3の新しい生体機能性材料を紹介した。この種の方法が他の機能性材料の合成にも応用されていくことを期待したい。

参考文献

- 1) T. Kokubo, J. Ceram. Soc. Japan, **99** 965-973 (1991)
- 2) T. Kokubo, J. Non-Crystl. Solids, **120** 138-151 (1990)
- 3) T. Kokubo, Biomaterials, **12** 155-163 (1991)
- 4) C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Takatsuka and T. Yamamuro, J. Ceram. Soc. Japan, **99** 1-6 (1991)
- 5) C. Ohtsuki, T. Kokubo and T. Yamamuro, Proc. Internl. Conf. Science and Technology of New Glasses, 1991 pp. 111-116
- 6) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakaniishi, N. Soga, T. Nakamura and T. Yamamuro, 日本セラミックス協会1991年第4回秋季シンポジウム講演予稿集, p. 129, 横浜, 1991年10月
- 7) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakaniishi, N. Soga, T. Nakamura and T. Yamamuro, 第32回ガラスおよびフォトリクス材料討論会講演要旨集, pp. 57-58, 大阪, 1991年11月
- 8) Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, T. Hayashi, T. Kokubo, K. Ohura and T. Yamamuro, J. Ceram. Soc. Japan, **99** 7-13 (1991)
- 9) K. Ohura, M. Ikenaga, T. Nakamura, T.

- Yamamuro, Y. Ebisawa, T. Kokubo, Y. Kotoura and M. Oka, *J. Appl. Biomater.*, **2** 153-159 (1991)
- 10) M. Ikenaga, K. Ohura, T. Nakamura, Y. Kotoura, T. Yamamuro, M. Oka, Y. Ebisawa and T. Kokubo, *Bioceramics*, Vol. 4, ed by W. Bonfield, G. W. Hastings and K. E. Tunner, Butterworth-Heinemann, Guilford, 1991, pp. 255-262.
- 11) T. Kokubo, S. Yoshihara, N. Nishimura, T. Yamamuro and T. Nakamura, *J. Amer. Ceram. Soc.*, **74** 1739-1741 (1991)
- 12) N. Nishimura, T. Yamamuro, Y. Taguchi, M. Ikenaga, T. Nakamura, T. Kokubo and S. Yoshihara, *J. Appl. Biomater.*, **2** 219-229 (1991)
- 13) Y. Abe, T. Kokubo and T. Yamamuro, *Materials in Medicine*, **1** 239-244 (1990)
- 14) 畠宏太郎, 小久保正, 中村孝志, 山室隆夫, *日化誌*, **1991** 1459-1460 (1991)
- 15) 畠宏太郎, 小久保正, 第32回ガラスおよびフォトリソ材料討論会講演要旨集, pp. 117-118, 大阪, 1991年11月
- 16) T. Kokubo, K. Hata, T. Nakamura and T. Yamamuro, *Transactions of Fourth World Biomaterials Congress*, Berlin, April, 1992

[筆者紹介]



小久保 正(こくほ ただし)
 1962年 大阪市立大学理学部地
 学科卒業
 同 年 京都大学化学研究所助
 手
 1974年 同 助教授
 1987年 同 教授
 1992年 京都大学工学部工業化
 学科教授

[連絡先]

〒606 京都市左京区吉田本町
 京都大学工学部工業化学教室
 TEL 075-753-5527

Abstract

Prerequisite for glasses and glass-ceramics to bond to living bone is formation of biologically active bone-like apatite layer on their surfaces in the body. The apatite layer is formed by a chemical reaction of the glass and glass-ceramics with the surrounding body fluid. In the reaction, the calcium ion dissolved from them increases the degree of the supersaturation of the body fluid with respect to the apatite, while the hydrated silica at their surfaces provides favorable sites for apatite nucleation. Thus formed apatite nuclei grow spontaneously by consuming the calcium and phosphate ions from the body fluid. On the basis of these findings, various kinds of bioactive materials with different functions are obtained: a ferromagnetic and bioactive material useful for hyperthermia treatment of cancer, a self-setting bioactive material useful for bone filler, and drug delivery system, a flexible bioactive material useful for soft tissues repair, etc.