

ポーリングしたセラミックス表面での 水溶液からのアパタイト結晶の析出制御

東京医科歯科大学医用器材研究所

山下 仁大, 大柿 真毅

Acceleration and inhibition of bonelike crystal growth on poled hydroxyapatite ceramics

Kimihiro Yamashita, Masataka Ohgaki

Institute for Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University

1. はじめに

水溶液系内における反応の制御は外部から電磁波の照射や印加により行われる。しかしながら溶液系内全体に場が生じるため水の電気分解等の種々の競争反応が同時に進行する。これに対して局所場を導入すると作用場を限定でき、所望する特定の反応のみを進行させることが期待できる(図1)。筆者らは分極セラミックスを用いて局所電場を利用した液相からの結晶の析出の制御を可能にした¹⁾。これは配管内の固形物の付着防止など種々の応用が考えられるが²⁾、筆者らは骨形成の可能性を検討することを目的として分極アパタイトセラミックスによる骨類似結晶の析出制御を確立したので手法や現象について本稿において概説する。

2. アパタイトの電気的性質

ヒドロキシアパタイト (hydroxyapatite) は

〒101-0062 千代田区神田駿河台 2-3-10

TEL 03-5280-8016

FAX 03-5280-8016

E-mail: yama-k@i-mde.tmd.ac.jp

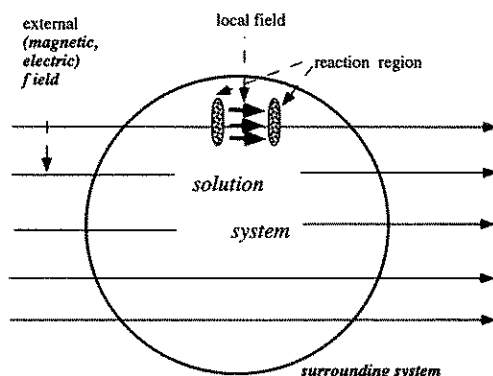


Fig. 1 Comparison of a local field with an external average field in a solution system, where the hatched region denotes a possible region where a reaction may take place.

生体活性を有するバイオセラミックスとして知られているが、電気的性質に関しても特異な特性を示す。図2にヒドロキシアパタイトセラミックスの高温における複素インピーダンスの経時変化を示す³⁾。大気中、700°Cで測定したもので、これらから算出される電導度 (σ (Scm^{-1})) を時間に対してプロットすると図3のようになる³⁾。初期に急激に増大し、ピー

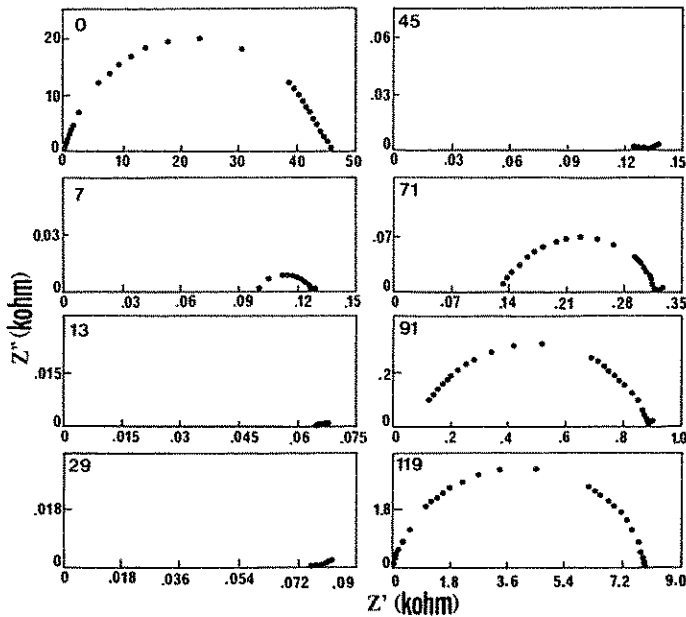


Fig. 2 Aging profile in terms of complex impedance diagrams, measured on a hydroxyapatite ceramic. The numerals inserted in the figures show the aging time.

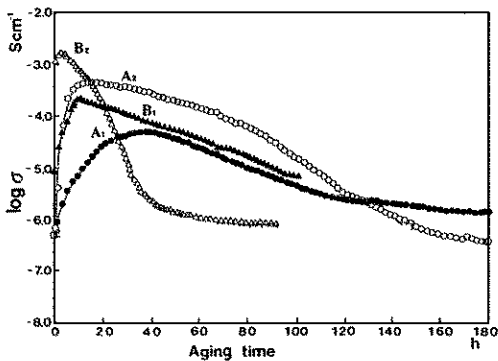


Fig. 3 Time-dependent characteristics of ionic conductivities measured at 973 K (A_1 , B_1 , C_1) and 1073 K (A_2 , B_2 , C_2). A_1 , A_2 are bulky pecimes, B_1 , B_2 are thick films.

クに到達した後は激減し、100–150 時間で徐々に一定値に漸近する傾向を示す。この間に初期の導電率から約 10^3 S cm $^{-1}$ オーダーの増減を呈する。これは格子水酸化物イオンに起因する。すなわち水酸化物イオンが可逆的に気相へ飛散し、その際にチャージキャリアとなるプロトンが発生する⁴⁾。したがってヒドロキシア

パタイトの格子水酸化物イオンは他の水酸化物と比較すると非常に安定であるが固体内を比較的容易に移動するものと考えられる。

ヒドロキシアパタイトは低温（常温）においても特異な挙動をとる。筆者らはヒドロキシアパタイトが誘電体的性質を有し、電気分極可能であることを見出した¹⁾。上述のように水酸化物イオンはある程度の可逆的可動距離を持ち、外部電場に対して応答する。その結果エネルギー蓄積が構造歪みとして起こる。ヒドロキシアパタイト（以下 HAp）には六方晶と単斜晶構造が知られていて、目下のところはこれらの構造がこの歪みを許容しているものと考えている。

著者らは生物体内が水を中心とした電解質で構成されている点に着目し、液相からの結晶成長に及ぼす蓄電エネルギー、すなわち配列した双極子モーメントの影響（図 4）を検討している。

無機成分をヒトの体液にはほぼ等しく調製した溶液（擬似体液；SBF）中に種々の基板を浸

漬する事によって、基板表面に骨類似結晶を数日間で成長させることができる^{5)~8)}。これを利用して分極誘起 HAp セラミックス上に、SBF 中で数倍の結晶成長速度が得られる加速バイオミメティック法を開発した。本報では、この加速バイオミメティック法を用いた骨類似結晶成長をバルクセラミックとコーティング HAp 膜を用いて概説する。

3. HAp セラミックスの分極と結晶成長

HAp 格子水酸化物イオンの O^{2-} は c 軸に沿って規則配列し、 H^- イオンはその近傍に無秩序に分布すると考えられる。焼結を水蒸気中で行うことにより、HAp 構造中の OH 基の脱離を防ぎ (図 5)、さらに HAp の誘電率を高く維持することができる (図 6)。

HAp セラミックスは電極で挟み込み直流電

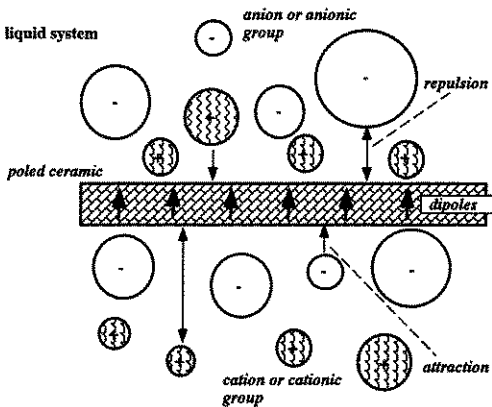


Fig. 4 Interaction between aligned dipoles and ions in a solution.

界により 300°C で分極した (図 7)。分極 HAp セラミックス表面の活動性は分極方向により異なる。以下、分極試料の負側 (正電極側) を

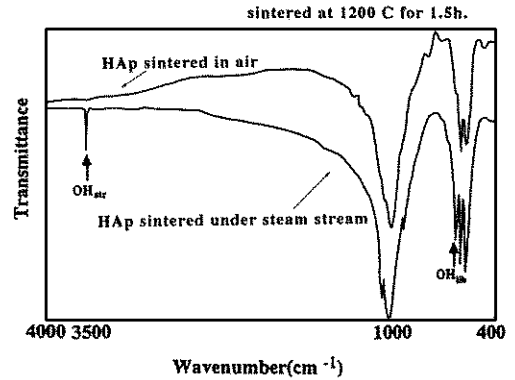


Fig. 5 IR spectra of HAp sintered in air and under steam stream.

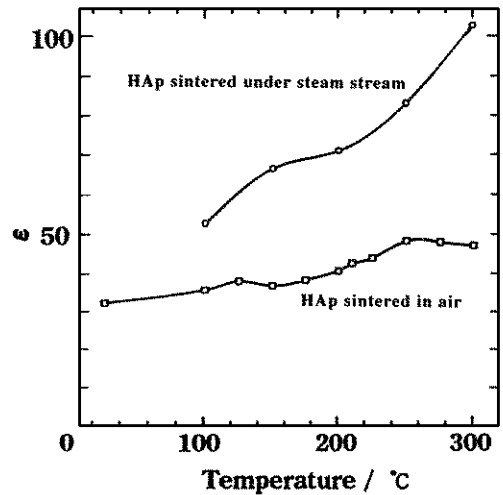


Fig. 6 Dielectric properties of HAp sintered in air and under steam stream.

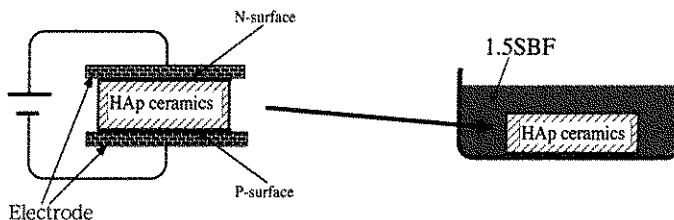
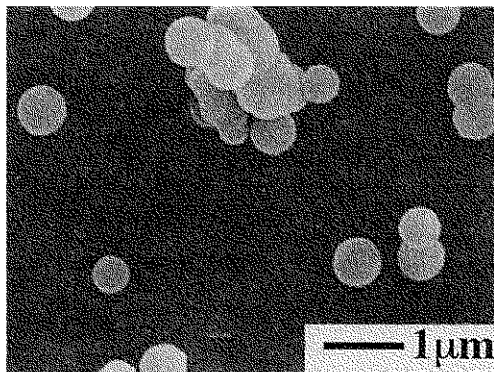


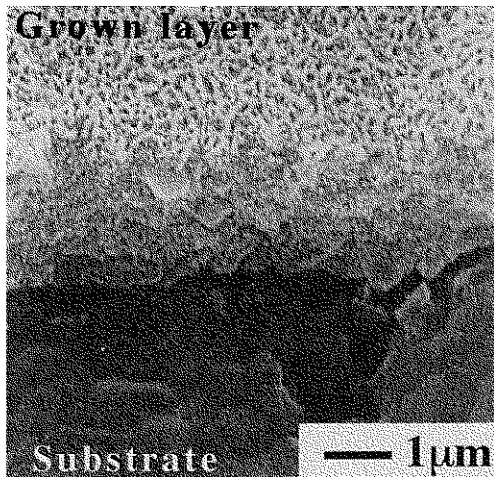
Fig. 7 Schematic drawings of configuration for HAp poling and immersion in SBF.

N 面, 正側 (負電極側) を P 面, また分極していない場合の HAp セラミックス表面を O 面と識別する。

分極した HAp セラミックス試料を SBF 中に浸漬した結果, 12 時間後には試料の N 面上に結晶粒が確認され, 24 時間後には試料表面が成長した結晶に覆われる (図 8)。表面に成長した結晶は炭酸含有 HAp, すなわち骨類似 HAp 結晶である。SEM 観察により SBF 浸漬



(a)



(b)

Fig. 8 SEM photographs of the negatively poled surfaces of poled HAp ceramics after 12 hours (a) and 24 hours (b) immersion in a SBF.

後 4~6 時間で既に微結晶の析出が見られており, 結晶核形成は SBF 浸漬後 1~3 時間程度で起こっていると考えられる。SBF 中の HAp セラミックス試料の O 面での結晶成長速度は $1\sim 2\ \mu\text{m}/\text{日}$ であるのに対し, 分極処理後の N 面上では約 $6.0\ \mu\text{m}/\text{日}$ と 3 倍以上に加速された (図 9)⁹⁾。結晶成長の加速度は印加電界や温度, 処理時間, 分極方向などの分極処理の大きさに依存する。図 10 に印加電界, 処理時間および SBF 浸漬時間を変えた場合の分極 HAp セラミックス表面の SEM 像を示す¹⁾。結晶成長に対する分極の効果は強電界の分極処理ほど, また処理時間が長いほど大きい。N 面では SBF 浸漬後急速に結晶成長しており, 2 時間の分極でもその効果は有効である (図 10-(b))。

分極により形成される双極子は, 溶液 (SBF) 中のイオンまたはイオングループとの相互作用を持つ。分極 HAp セラミックスの双極子-イオン間の静電的相互作用は図 11 のように示される。結晶成長の過程では, SBF 中のイオンの主成分は Na^+ と Cl^- であり, N 面近傍では初期に Ca^{2+} イオンが主に静電的に引き寄せられ結晶核形成の役割を果たしているものと考えられる。すなわち, N 面ではカルシ

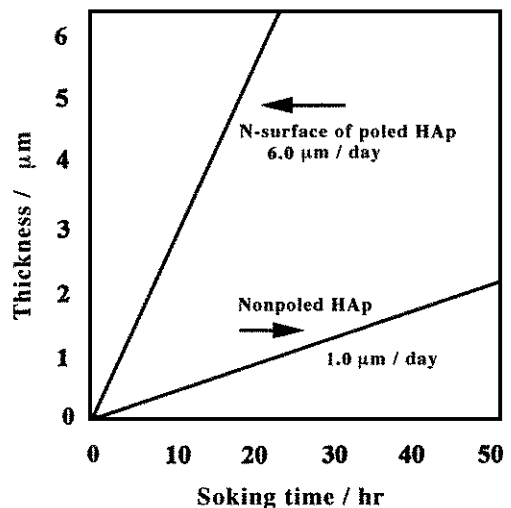


Fig. 9 Effects of poling on crystal growth rates.

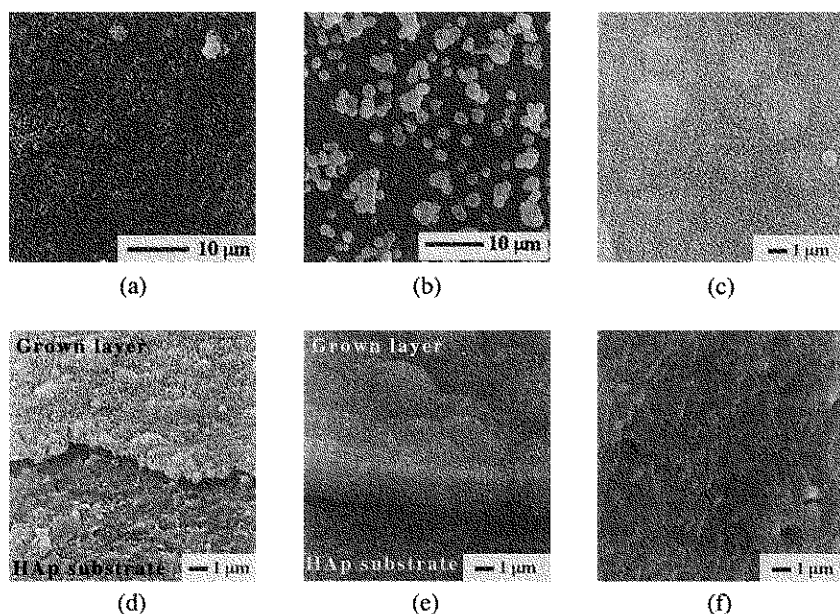


Fig. 10 SEM photographs of the surfaces and fractured surfaces of HAp ceramics immersed in the 1.5SBF at 36.5°C, where the photographs show O-surface (a), N-surfaces ((b)–(e)), and P-surface (f). Poling conditions and immersion time in 1.5SBF (electrical poling field-applied time/immersion time); 0 V–0 h/12 h: (a), 120 V–2 min/12 h: (b), 120 V–1 h/12 h: (c), 120 V–1 h/12 h: (d), 120 V–1 h/24 h: (e), 120 V–1 h/3 day: (f).

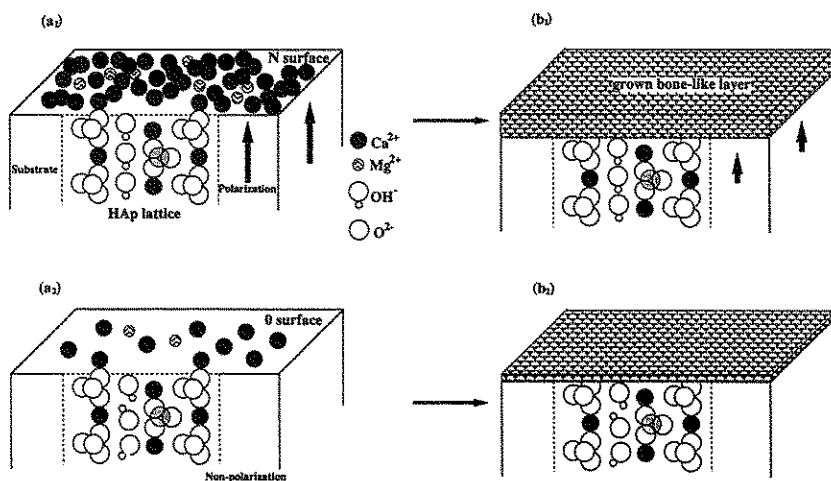


Fig. 11 Model for the accelerated bone-like crystal growths on poled HAp at early stage (a_1) and intermediate stage (b_1), in comparison with those of nonpoled HAp ceramics (a_2 and b_2). The arrows were the direction and strength of dipole moments.

ウムイオンやナトリウムイオンが基板表面に引き寄せられ結晶核生成・成長の過程が進行していくが、P面ではヒドロニウムイオンやリン酸

イオングループ、塩化物イオンが集合して、結晶成長を抑制している。N面で結晶成長を加速しP面では抑制するという特異的な分極効

果は、HAp 上での骨形成や骨類似結晶成長の制御を可能にできると考えられる。また、HAp 焼結を水蒸気流中ではなく空気中で行った場合でも分極の効果が観察されたが、水蒸気焼結ほど顕著ではなかった。大気焼結では結晶格子中の OH^- イオンが相当量消失することから、結晶成長に及ぼす分極誘起効果は結晶格子内部の OH^- イオンの挙動に起因するものと考えられる。

4. インプラント用分極プラズマコーティング HAp 膜表面における結晶成長

プラズマスプレー法による HAp コーティング膜は、一般に膜を構成する HAp 構造の制御が難しく、また得られる HAp 層は組成のずれが大きい^{10),11)}。しかし、現在工業的に広く用いられている HAp 膜作成方法はプラズマスプレー法であり、生体材料でも既に歯科用インプラントとして実用化されている。ここではプラズマコーティング HAp 膜に対して行った、結晶成長における分極の効果について述べる。

用いたコーティング膜は純チタン平板にリン酸三カルシウム (β -TCP) 粉を溶射原料としてプラズマスプレー法により形成した。Ar- H_2 ガスをプラズマガスとして用いた。チタン上に

形成された膜は高温で相変化した α -TCP 層であるが、120°C、24 時間水熱処理することにより HAp コーティング層に転化した。水熱転化したコーティング層は針状の微細粒子からなる単相の HAp であった。

試料を前述の方法と同様に分極処理し、1.5SBF (SBF の 1.5 倍のイオン濃度をもつ擬似体液) に 1 日浸漬した後の N 面および P 面の各面上での結晶成長を観察した SEM 像を示す (図 12)¹²⁾。分極 HAp セラミックスの場合と同様に、分極 HAp プラズマコーティング膜の N 面上でも結晶の成長は著しく、逆に P 面では成長抑制効果が認めらる。

通常の HAp プラズマコーティング法では溶射原料に HAp 粉末を用いる。この生成 HAp 膜中には、不純物として β -TCP やリン酸四カルシウム、CaO などを含有する。また、赤外スペクトル分析により OH^- イオンが少なく格子水酸化物イオンが喪失することが報告されている。前述のように水酸化物イオンの欠如下では分極効果が少ない。本試料では、プラズマ溶射層 (α -TCP 層) を HAp へ水熱転化するという方法によってコーティング膜の脱水あるいは水酸化物イオンの喪失を防ぐことが可能になった。その結果、コーティング膜中に空隙があり密度が低いプラズマコーティング HAp 層の

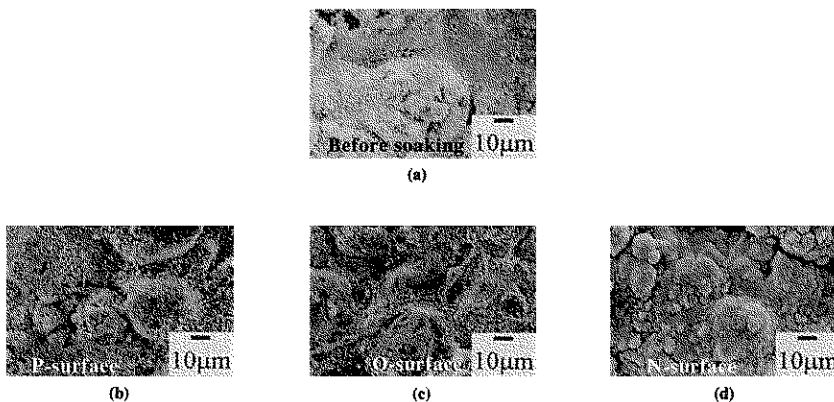


Fig. 12 SEM photographs of the P-, O- and N-surfaces (respective (b), (c) and (d)) of plasma sprayed HAp coatings before and after immersion in SBF.

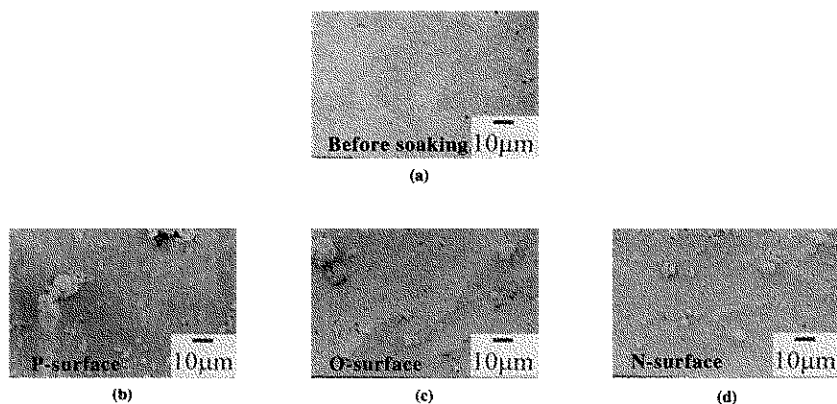


Fig. 13 SEM photographs of the P-, O- and N-surfaces of sputtered HAp films before and after immersion in SBF.

場合でも、バルクセラミックやスパッタ膜と同様の結晶成長に対する分極効果が認められたものとする。

5. 分極した高周波マグネトロンスパッタ HAp 膜表面における結晶成長

高周波マグネトロンスパッタ法によりチタン板上に形成した HAp 膜についても結晶成長に対する分極効果が見られる。高周波マグネトロンスパッタ法は、導電性を持たないセラミックス材料やガラスをターゲットとするのに有効な高周波スパッタ法と、生成膜への放電ガス汚染が少なく且つ膜形成速度が大きいマグネトロンスパッタ法との両者の長所を合わせ持つ^{13)~15)}。膜生成には、 CaHPO_4 粉末をターゲットに用い、導入ガス Ar で 11.5 時間スパッタ処理を行った。このスパッタ膜はアモルファス状態であるため、200°C の高圧水蒸気中で 2 時間アニール処理を行い、得られた HAp 単相の結晶性スパッタ膜を試料として用いた^{16),17)}。

試料を分極処理し、前項と同様に SBF 中の膜表面上の結晶成長を観察した。図 13 に、1.5SBF に 1 日浸漬後の O 面、N 面および P 面に対するスパッタ膜表面の SEM 写真を、浸漬前の膜表面と比較して示す。1.5SBF 浸漬後

の通常の HAp 膜表面 (O 面) では膜表面を覆う程の生成結晶が成長したが、分極処理した N 面上ではさらに厚い積層結晶が観察された。一方、P 面上では生成結晶は僅かしか見られず、結晶成長を抑制することが確認された。スパッタ膜では HAp 層の密度が比較的高く、膜厚を厚くすることにより分極の効果が他のコーティング膜に較べ有効であると考えられる。

6. おわりに

バイオセラミックスとしてのアパタイトに関する研究が始まっておよそ 30 年が経つ。この間にアパタイトは基礎研究から実用化の時代を迎えた。アパタイトはその構造や組成が歯や骨に類似していることから、当初は硬組織代替セラミックス材料として用いられた。その後良好な生体親和性が注目され、生体内治療材料にまで用いられるようになった。しかしながら、これらの生体材料の機能は生体から見た場合、単に生体に適合・代替および作用するという材料に過ぎない。筆者らの見出した分極誘起 HAp は、生体材料の新しい展開への重要な示唆を与えた。骨類似 HAp 結晶の成長を促進あるいは抑制できることは、生体内でも新生骨成長のコントロールおよび生体組織誘導性の可能性に大

きく近づいたことに等しい。さらに本報では、HAp コーティング膜でもその性質を利用できることを示した。すなわち、現在広く使われている HAp コーティングインプラント材に即利用できることに他ならない。ここに述べた HAp の新機能は、生体の機能を調節しうる能力を内部に蓄えることができるという点で、自己判断機能を備えたインテリジェントバイオマテリアルへの新しい道と思われる。

参考文献

- 1) K. Yamashita, N. Oikawa, T. Umegaki, *Chem. Mat.*, **8** (12), 2697 (1996).
- 2) P. Calvert, S. Mann, *Nature*, **386**, 127 (1997).
- 3) K. Yamashita, K. Kitagaki, T. Umegaki, *J. Amer. Ceram. Soc.*, **78** (5), 1191 (1995).
- 4) K. Yamashita, T. Umegaki, *Inorg. Mat.*, **2**, 166 (1995).
- 5) 棚橋雅美, 小久保正, *化学工業*, **44**, 703 (1993).
- 6) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi, N. Soga, *J. Am. Ceram. Soc.*, **75**, 2094 (1992).
- 7) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi, N. Soga, K. deGroot, *J. Biomed. Mat. Res.*, **28**, 7 (1994).
- 8) T. Kokubo, F. Miyaji, H. Kim, T. Nakamura, *J. Am. Ceram. Soc.*, **79**, 1127 (1996).
- 9) K. Yamashita, T. Umegaki, *Inorg. Mat.*, **3**, 427 (1996).
- 10) B. Koch, J. G. C. Wolke, K. deGroot, *J. Biomed. Mat. Res.*, **24**, 655 (1990).
- 11) M. Ohgaki, S. Nakamura, M. Akao, *Bioceramics*, **10**, 229 (1997).
- 12) M. Ohgaki, T. Komiya, J. Hamagami, K. Yamashita, *Bioceramics*, **11**, 493 (1998).
- 13) 山下仁大, 永井正幸, 機能性セラミックフィルム, 技報堂出版, 11-66 (1991).
山下仁大, *口腔病学会誌*, **65**, 369 (1998).
- 14) K. van Dijk, H. G. Schaeken, J. G. C. Wolke, J. A. Jansen, *Biomaterials*, **17**, 405 (1996).
- 15) J. G. C. Wolke, J. P. C. M. van der Waerden, K. deGroot, J. A. Jansen, *Biomaterials*, **18**, 483 (1997).
- 16) J. Hamagami, K. Nakamura, Y. Sekine, K. Yamashita, T. Umegaki, *Bioceramics*, **10**, 207 (1997).
- 17) K. Yamashita, T. Arashi, T. Umegaki, M. Matsuda, *Biomaterials*, **19**, 1239 (1998).