

アモルファス状バイオセラミックス材料

大阪府立大学

中 平 敦

Amorphous Bioceramic Materials

Atsushi Nakahira

Osaka Prefecture University

1. はじめに

2005年に65歳以上の割合は日本人口の20%を越え、更に10年以内に25%を超えると予想されている。今まさに日本は超高齢化社会の真っ只中にあるが、この超高齢化社会は現代技術の発展が人類にもたらした幸福な結果でもある。この急激な高齢化は日本のみならず他の世界各国において同様の趨勢であり、生活の質(QOL)を低下させること無く、健康で安心な社会生活を営むためには生体材料の研究は今後、重要である。

昨今はES細胞やiPS細胞などの再生医療が脚光を浴びているが、関節部位のセラミックス材料の研究開発、骨折部やインプラント埋入時の骨充填材など骨や歯に関わるバイオセラミックスなどの硬組織に関する研究も、ますます重

要となっている¹⁻³。バイオセラミックスとしては、アルミナやジルコニアなど生体不活性な材料からなる関節代替材料に加え、生体活性を持つリン酸カルシウムの骨充填材料の研究が盛んであるが、本稿では、特に骨充填材料への応用を念頭に、アモルファス構造を持つバイオセラミックス(アモルファス状リン酸カルシウムと生体ガラス^{4,5})を中心に紹介する。

2. 水酸アパタイトとアモルファスリン酸カルシウム

2-1 アパタイト

無機材料から構成される硬組織は、われわれ人間の体を保護し、さらには運動を円滑に行うために不可欠であるが、疾病や外的要因によりその役割を果たせなくなる場合がある。硬組織のための医用材料としては、無機生体材料(バイオセラミックス)、金属系材料、高分子材料が用いられており、それぞれの利点を生かして、用途に応じて利用されている。

バイオセラミックス用の無機材料としては、

〒599-8531 大阪府堺市中区学園町1-1
TEL 072-254-9315
FAX 072-254-9912
E-mail: nakahira@mtr.osakafu-u.ac.jp

水酸アパタイト，リン酸カルシウムやリン酸系バイオガラスがよく知られる。水酸アパタイトは生体骨や歯の主要な構成物質であり，これら水酸アパタイトを用いた生体材料の研究が多い。本来，この「アパタイト」は鉱物の総称で $M_{10}(ZO_4)_6X_2$ の組成式で表わされる鉱物である。また，上式において， $M=Ca$ ， $Z=P$ ， $X=OH$ が，水酸アパタイトあるいはヒドロキシアパタイトと呼ばれる。水酸アパタイトの組成式は $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (分子量は約 1005) 表わされる。この「アパタイト」という語は，ギリシャ語の「惑わす」という意味を持っているが，実際，水酸アパタイトにおいて構造中にさまざまな元素がはいることが知られている。

水酸アパタイトは，六方晶系に属し，図1に示すような結晶構造をとる。水酸アパタイトの密度は， 3.15 g/cm^3 ，格子定数は， $a=9.43 \text{ \AA}$ ， $c=6.88 \text{ \AA}$ である。図のように， Ca^{2+} イオンは二つの位置，すなわち columnar Ca (Ca (I)) と screw axis Ca (Ca (II)) に存在している。screw axis Ca は三角形の頂点に Ca^{2+} イオンが位置し，columnar Ca はトンネル状の構造をとっている。また，水酸アパタイトは，構造中に親水性の OH と疎水性の PO_4^{3-} を持つことから，タンパク質の官能基と水素結合しやすく，タンパク質に吸着しやすい。特に，a 面には Ca イオンが多く位置しておりプラスチャージ面 (C サイト) となり，c 面には PO_4^{3-} が多く位置しているため，マイナスチャージ面 (P サイト) となっている。

実際の水酸アパタイトの合成方法としては，乾式合成法および湿式合成法があり，乾式合成では Ca/P 比を所定に保ち (Ca/P=1.66) 原料粉末を高温で固相反応することにより合成され，炭酸カルシウム，ピロリン酸カルシウムやリン酸水素カルシウムなどを原料にし， 1200°C 程度の高温で熱処理することによって結晶性の高い水酸アパタイトが得られる。一方，湿式合成では水熱条件下での合成や常圧付近での水溶液反応の合成の方法があるが，カルシウム塩と

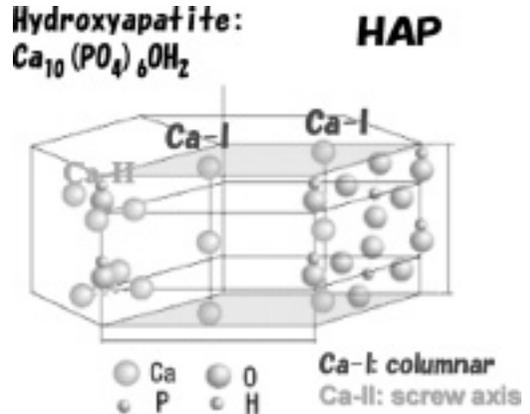


図1 水酸アパタイトの模式図



A site:

Na^+ , K^+ , Tl^+ , Rb^+ , Cs^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ni^{2+} ,
 Mn^{2+} , Fe^{2+} , Sn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Ba^{2+} , Eu^{2+} , Gd^{3+} ,
 Sc^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , V^{3+} , Ge^{4+}

M site: MO_4

B^{3+} , Al^{3+} , Si^{4+} , Ge^{4+} , P^{5+} , As^{5+} , Cr^{5+} , V^{5+} , S^{6+} ,
 Mn^{6+} , or $(OH)_4^{4-}$, CO_3^{2-} , BO_3^{3-}

X site:

F^- , Cl^- , OH^- , O^{2-} or partly Br^- , I^- , CO_3^{2-} , S^{2-} , N^{3-}

図2 HAPの固溶

リン酸を含む塩を中性からアルカリ性条件で反応させることにより合成される。湿式合成で実際に得られる水酸アパタイトは，比較的純度が高く結晶性の良い水酸アパタイトである。

上図の水酸アパタイト構造中において，Zn, Fe, Mgなどがさまざまなカチオンがイオン交換或いは固溶することが知られている(図2)。また，実際の骨でも，カチオン以外に CO_3^{2-} などが含まれており，さまざまなイオン種が含まれている。さらに，骨の構成成分の水酸アパタイト成分は，成分を分析すると Ca が若干少ない Ca 欠損型の水酸アパタイトであることが知られており，このような構造欠陥の存在もまた，水酸アパタイト結晶の構造中の Ca^{2+} サイト，OH サイト， PO_4^{3-} サイトにさまざまな微量元素が簡単にイオン交換する所以である。したがって，多様なカチオンあるいはアニ

オンに対する水酸アパタイト構造の高いイオン交換能は、アパタイト構造の構造柔軟性に起因している。また、実際の骨は、固相法や湿式合成法などで得られる水酸アパタイトのように結晶性は高くなく、さらに生体内で初期に生成する水酸アパタイトは、アモルファス状のリン酸カルシウム (amorphous calcium phosphate: ACP) といわれる。

2-2 アモルファス状リン酸カルシウム (amorphous calcium phosphate: ACP)

生体内では結晶性の高い水酸アパタイトが直に生成するのではなく、まずコラーゲンの線維間にアモルファス状のリン酸カルシウムが生成し、成長および結晶化を経て低結晶性の水酸アパタイトが生成する。したがって、このアモルファス状のリン酸カルシウムは水酸アパタイトの前駆物質ともいえる。しかしながらこのアモルファス状のリン酸カルシウムについての研究の報告例は少なく、アモルファス状のリン酸カルシウムについては未解明な点が多いという現状であった。筆者らはこのアモルファス状のリン酸カルシウムの合成とその構造解明を10年来進めてきた。本研究の成果は、高性能な新規生体材料開発に不可欠であるリン酸カルシウムの重要な知見となり、今後のバイオセラミックスの研究に極めて有用である。以下ではこれまでの結果を概説する。

これまでの筆者らの研究から、現在、アモルファス状のリン酸カルシウムの合成手法としては、金属アルコキッドを用いたゾルゲル法による合成、通常のCa塩と硝酸塩の水溶液からの溶液反応時に凍結乾燥法を併用する合成法、PLDなどの気相法による合成法、添加物の共存下での溶液法による合成法、プラズマプレー法による溶解急冷による合成法などがある。本稿ではゾルゲル法をメインに紹介する。ゾルゲル法はItoらの方法⁵を改良し、アモルファス状のリン酸カルシウムを合成した³。

アモルファス状のリン酸カルシウムを合成実

験に使用するエタノールにはモレキュラーシーブスをあらかじめ加え、完全に脱水した。この脱水の有無の影響を明らかにするためにモレキュラーシーブスを加えないエタノールを使ってアモルファス状リン酸カルシウムを合成して比較した。ナスフラスコにエタノールを測り入れ、金属カルシウムをナスフラスコに加えた。これを窒素雰囲気、80℃で4時間攪拌し、カルシウムジエトキッドを合成した。別にリン酸をエタノールに加えた溶液をビーカーに用意してゆっくり滴下した。この時、カルシウムジエトキッド溶液およびリン酸溶液ともに10℃以下にした。混合溶液を窒素雰囲気下で室温にて24時間エージングしてアモルファス状リン酸カルシウムを得た。得られたアモルファス状リン酸カルシウムを空気中にて300~600℃で熱処理した。

エタノールの脱水の有無でそれぞれ合成された生成物粉末(仕込みCa/P=1.67)の構成相のXRDにて評価した結果を図3に示す。図中Aは十分に脱水していないエタノールを用いて合成されたリン酸カルシウムの回折パターンでありCa(OH)₂及びCaPO₃(OH)に起因するシャープなピークがみられ、混相となっていたが、図中Bで示されるように十分に脱水を行い合成された生成物粉末の回折パターンから

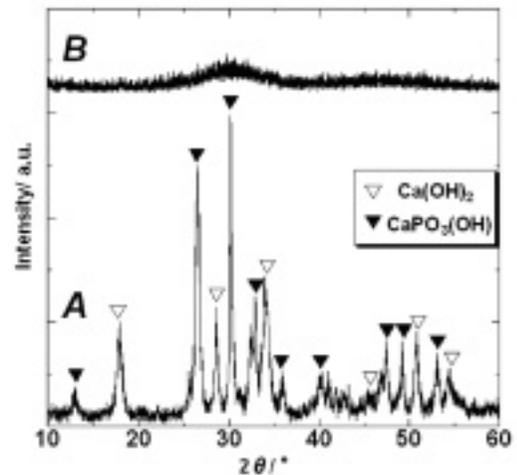


図3 生成物 (Ca/P=1.67) のXRD

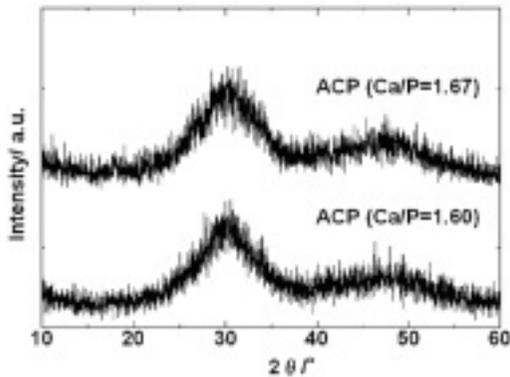


図4 異なる Ca/P 比の生成物の XRD

は、30° 付近にブロードなピークがみられ、アモルファス状リン酸カルシウムであることが分かった。ゾルゲル反応時に脱水が不十分であると水酸化カルシウムやリン酸カルシウムの水酸化物を生成し、数種の結晶性カルシウム化合物の混相生成物が生成する。このようにアモルファス状リン酸カルシウム単一相を得るために十分な脱水が不可欠であることが分かった。また、ゾルゲル法によるアモルファス状リン酸カルシウム合成時に Ca/P 比を 1.67 と 1.60 になるように仕込んで合成した生成物の XRD パターンを図 4 に示す。このように Ca/P 比を変えても、生成物からはほぼ同様のアモルファス状の XRD パターンが得られたことから、異なる Ca/P 比のアモルファス状リン酸カルシウム単一相の合成に成功した。

次いで、ゾルゲル法による合成されたアモルファス状リン酸カルシウム (Ca/P=1.67) の熱的挙動を以下に示す。図 5 は熱処理前のアモルファス状リン酸カルシウム粉末と 300~600°C にて大気中で熱処理したアモルファス状リン酸カルシウムの XRD である。熱処理前の試料は 30° 付近にブロードなピークを持つパターンを示すが、合成アモルファス状リン酸カルシウムを 300°C で熱処理した試料の回折パターンは熱処理前のものと大きな相違が無かった。一方、合成アモルファス状リン酸カルシウム粉末は 500°C から部分的に結晶化が始ま

り、600°C で完全に結晶化し、水酸アパタイトと少量のβ型リン酸三カルシウム (β-TCP) の混合相が認められた。図 6 に示す TEM のように熱処理前の試料は球状粒子であり, SAED

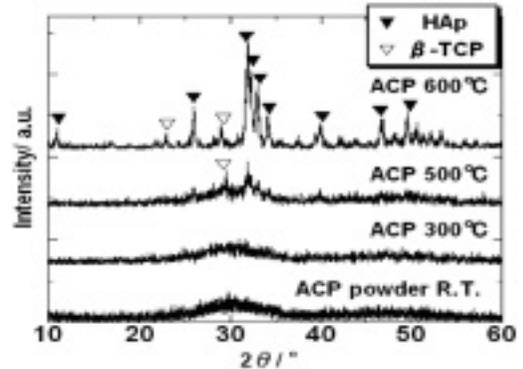


図5 生成物の熱処理後の XRD

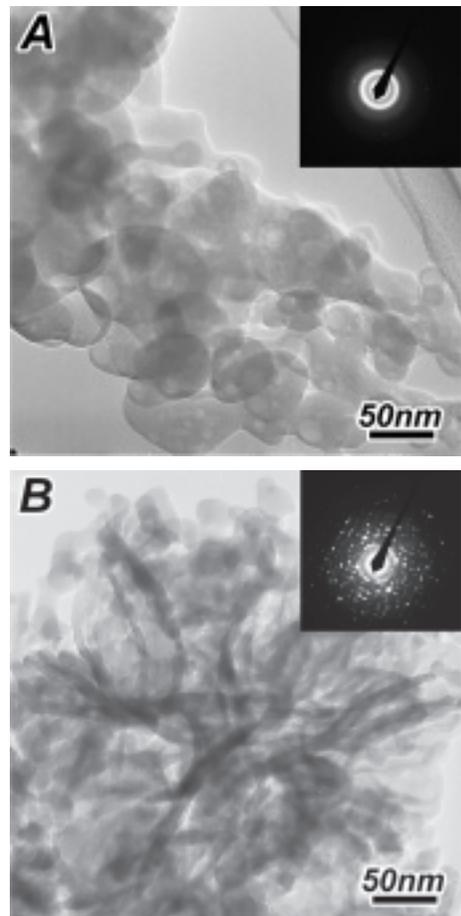


図6 生成物の熱処理前後の TEM

はアモルファスに起因するハローなリングで構成されていた。一方、熱処理後の試料は球状粒子が伸長したような形状の粒子を有し、SAEDパターンから結晶であることが分る。この微細構造の変化は先ほどのXRDの結果と良く一致している。これらの熱処理のXRDとTEMの観察結果からアモルファス状リン酸カルシウムはアパタイトの前駆物質であることが示された。

ゾルゲル法により合成したアモルファス状リン酸カルシウムのCa-K殻のXAFSをSPRING8にて測定した結果を図7に示す。熱処理前のアモルファス状リン酸カルシウム(図中の点線)に示すように第一近接のみにピーク(Ca-O)が認められ、第二近接以降のピークは見出されず、アモルファス状であることがXAFS結果からも示された。カーブフィッティングによる定量分析の結果、アモルファス状リン酸カルシウムの配位数は4.4、また、Ca-O距離は0.243 nmであった。このアモルファス状リン酸カルシウムの配位数は及び原子間距離は、アモルファス状リン酸カルシウムの最小形成ユニットと考えられている伊藤らの提唱するクラスターモデルと一致していた⁶。一方、ゾルゲル法により合成したアモルファス状リン酸カルシウムを種々の温度で大気中にて熱処理した場合のCa-K殻のXAFSの結果を合わせて示す。熱処理と共に、第一近接のピーク(Ca-O)以外にも、さらに第二近接および第三近接のピークは認められるようになった。しかも、熱処理温度が高くなるにつれ(500℃から700℃)、第二近接および第三近接のピーク強度が増加しており、結晶化が進んでいることが分かる。また、熱処理の有無に関わらず、アモルファス状リン酸カルシウムの第一近接原子距離は同じであった。熱処理後のアモルファス状リン酸カルシウムは第二、第三近接原子が確認されたことから500℃以上でアモルファス状リン酸カルシウムの結晶化が進行したと判断された。

今回の方法で合成したアモルファス状リン酸カルシウム粉末(Ca/P=1.67)の比表面積をBET法にて測定したところ85.4 m²/gであった。比較試料である市販の微粒の水酸アパタイトは約4 m²/gの比表面積を有していたが、合成アモルファス状リン酸カルシウム粉末は通常の水酸アパタイトより20倍以上も大きい。この超微細粒子は高い有機物吸着性や溶解量など、生体材料にとって非常に有用な特性を持ち合わせており、今後、新規な高機能生体材料としての応用が期待される。

3. バイオガラス

これまでHenchらが開発したバイオガラス⁴や小久保らの開発したAWガラス⁵など、バイオガラスの研究は積極的に試みられ、リン酸系ガラスが生体材料に適することが示され、1980年代以降、臨床応用も進められてきた。また、Siイオンが骨細胞へ影響を及ぼすという指摘もある。実際これまでの研究から、リンとカルシウムを含むガラスは、骨組織と親和性に優れ、高い生体活性を示すことが知られる。特に、Henchが開発したバイオガラス(Bioglass[®])は、ガラスに含まれるSiO₂成分を50 mol%以下としたNa₂O-CaO-SiO₂-P₂O₅系ガラスであり、優れた骨形成能を持つ。バイオガラスを体内に埋入すると、周囲の組織に表層部分から造骨が促進される物質(初めにNaイオン、次いでCaイオンやリン酸イオンが溶出)が溶出する。ガラス表面ではシリカ(SiO₂)分の多いゲ

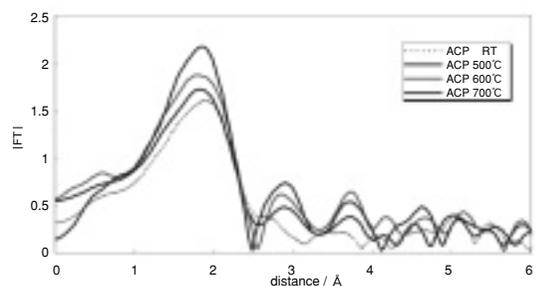


図7 生成物のXAFS解析結果

ル層が生じ、その表層部に水酸アパタイト微結晶が生成する。また、シリカに富むゲル中では、骨芽細胞の働きによりコラーゲン線維と新生骨が生成し、ゲル層及び表層部にできた微結晶の水酸アパタイトと結合して、バイオガラスと骨組織の間で結合が生じ、一体化されている。このバイオガラスは、生体骨とのなじみは良いものの、ゲル層を介した結合のため、機械的強度が劣るという欠点があるが、バイオガラスを他のバイオセラミックスの表面やTiなどの金属の表面にコーティングして利用されたりしている。

その他の生体用ガラスとしては、小久保らの開発した生体用結晶化ガラス (AW ガラス) が知られる。SiO₂成分とP₂O₅成分を多く含んだNa₂O-CaO-SiO₂-P₂O₅系ガラスにおいて、CaF₂を0.5%程度添加すると、微細な水酸アパタイト微結晶と針状のウォルステナイト結晶が析出した生体用結晶化ガラス (AW ガラス) が得られる。この結晶化AWガラスは、析出した水酸アパタイト結晶と針状ウォルステナイト結晶により強化され、優れた機械的性質を持ち、さらに生体活性にも優れる材料として知られる。AWガラスが埋入されると、AWガラス中から急速にCa²⁺イオンが溶出し、水酸アパタイトの過飽和度を高めて核生成を促進する。またCa²⁺イオンが溶出時に、体液中のH₂O⁺イオンを取り込み、AWガラス表面上にシラノール基 (Si-OH) を生成する。このSi-OHが水酸アパタイトの核形成を誘発する。このようにAWガラス表面には、新たな水酸アパタイト層を形成して、それを介して骨と直接結合するため、骨との結合性が高い硬組織代替材料として有望であり、人工椎体、腸骨スペーサー、椎間スペーサーなどが実用化されている。また、図8に示すように筆者らはこれらバイオガラスやAWガラスを用いてPLD法にてガラス状薄膜の合成を試みてきたが、その薄膜はin vitroながらも高い生体活性を示すことが示された⁷。今後、PLDなどの手法によるセ

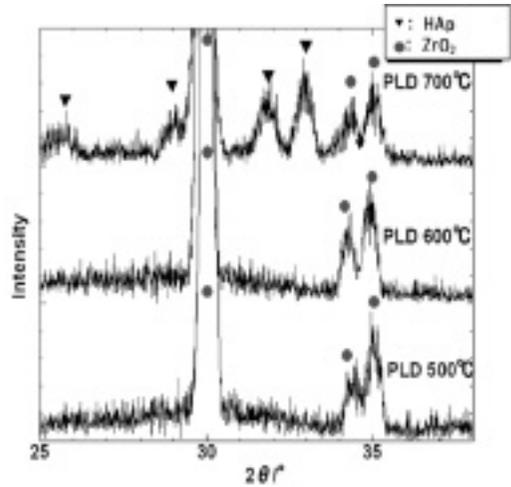


図8 バイオガラスのPLDによるコーティングのXRD (ZrO₂基板にコート)

ラミックスあるいは金属上への生体ガラスコーティングは重要と考えられる。

4. まとめ

生体内では骨のリモデリングが活発であり、数年以内で我々の骨は置き換わっているといわれる。また、実際の骨成長は、破骨細胞による溶解と骨芽細胞の微妙なバランスの下で生じている。さらに、骨伝導を考えると、生体適合性を維持し且つ低侵襲医療を目指すという観点からも、早期に生体骨とバイオセラミックスの同化が必要である。上述の結晶性水酸アパタイトはリン酸カルシウムの中では最も溶解性が低く、生体活性の向上あるいはより早期の生体活性を促すためにも、結晶性のより低い生体材料が骨形成能に優れる場合も有る。上述のように骨形成が、リン酸ガラスの高いCa²⁺イオン溶出挙動により促進されるという点からも、アモルファス状リン酸カルシウムが新しいリン酸カルシウム材料として今後有望と期待される。まだ、現在、アモルファス状リン酸カルシウムの合成プロセスの確立が進められている研究段階であるが、今後、アモルファス状リン酸カルシウムの構造や物性が十分に明らかにされれば、

新しいバイオマテリアルとして位置づけられると期待される。このようにバイオガラスや AW ガラスに替わる新規バイオガラスの開発，ならびにバイオセラミックスのガラス化あるいはアモルファス化という研究は，バイオセラミックスの分野においても重要な研究対象と思われる。

参考文献

1. A. Nakahira, M. Tamai, K. Sakamoto, S. Yamaguchi, *J.Ceram. Soc. Japan*, 108, 99-104(2000).
2. S. Nakamura and A. Nakahira, *J. Ceram. Soc. Japan*, 116, 42-45(2008).
3. M. Ohta, T. Honma, M. Umesaki, A. Nakahira, *Key Engineering Material*, 309-311, 175-178(2006).
4. L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, 74, 1487-1493(1991).
5. T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi, T. Yamamuro, *J. Biomed. Mater. Res.*, 24, 721-734(1990).
6. A. Ito et al, *J. Phy. Chem. A*, 103, 40, 8118-8120(1999).
7. M. Takada, T. Isshiki, T. Wakasugi, I. Tanaka, A. Nakahira, *J. of Soc. of Mater. Sci. Japan.*, 56, 777-780 (2007).