

氏名 安川 あけみ
 学位(専攻分野) 博士 (薬学)
 学位記番号 論薬博第621号
 学位授与の日付 平成11年11月24日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位論文題目 Preparation of various hydroxyapatite particles by wet methods and characterization of their structures
 (湿式法による種々のヒドロキシアパタイト粒子の合成と構造)

論文調査委員 (主査) 教授 半田哲郎 教授 中川照眞 教授 多賀 徹

論文内容の要旨

カルシウムヒドロキシアパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (以下 CaHAP と略す) は歯や骨など生体内硬組織の主成分であり、合成アパタイト類 (以下 HAP と略す) は、人工骨や人工歯根などの医用材料、生体高分子の分離・精製のためのクロマトグラフィー充填剤、抗菌剤、歯磨剤などとして広く利用されており、アルコール脱水反応などの触媒としての利用も期待されている。生体 CaHAP は Ca^{2+} に対して 1~4 重量% の Mg^{2+} を含有しており、 Mg^{2+} は筋収縮・神経の興奮・体温や血圧の調節など、 Ca^{2+} と同様な生理機能に関与して Ca^{2+} と拮抗的な役割を果たしている。また、CaHAP 中の Ca^{2+} は種々の二価金属イオンと比較的容易に交換するため、 Sr^{2+} 、 Ba^{2+} などの有害金属イオンの生体内への取り込みや蓄積が懸念される。生体 CaHAP は CO_3^{2-} を数% 含んでおり、骨の CO_2 貯蔵、 CO_3^{2-} による生体硬組織の変性など、CaHAP と CO_2 との相互作用は興味深い問題である。CaHAP の表面構造は生体物質との親和性、吸着性などに影響する。一般に、HAP 粒子は非化学量論性を示し、それが表面構造に反映され、HAP の機能と深く関係するものと考えられる。また、CaHAP を使用する場合、粒子形態が重要であり、その制御が必要になる。

本研究では、無機系微粒子の形態や組成の制御が比較的容易で適用範囲が広い湿式法を用いて種々の陽イオンを含む HAP 粒子の合成を行い、それらの構造、組成および性質を種々の方法で調べた。その結果、陽イオンの種類や大きさが粒子の形態や結晶性に影響することや、非化学量論性が粒子表面の性質に大きく関係することが見出された。さらに HAP 粒子の形態制御にも成功した。

第1章 CaHAP および MgCaHAP 固溶体の合成と表面構造

まず、 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 H_3PO_4 を用いて、CaHAP および MgCaHAP 固溶体を合成し、得られた粒子の構造や組成を調べたところ、 $\text{Mg}/(\text{Mg}+\text{Ca}) = X_{\text{Mg}}$ が 0 から 0.31 の MgCaHAP 粒子を得たが、 Mg^{2+} は Ca^{2+} に比較して HAP 結晶中に取り込まれにくかった。粒子のモル比 $(\text{Mg}+\text{Ca})/\text{P}$ は化学量論比 1.67 よりも低い 1.49~1.62 で、すべて陽イオン欠損 HAP であった。 X_{Mg} の増加とともに粒子の結晶性は低下し、 Mg^{2+} の混入により HAP 構造が壊れることがわかった。 X_{Mg} の増加につれて格子定数はほぼ直線的に減少した。 X_{Mg} が 0 から 0.31 まで増加するにつれて、粒子の大きさは幅、長さともに 5 倍以上に増加したが、比表面積は $X_{\text{Mg}} = 0.16$ で最大値となった。これは X_{Mg} の増加につれて多結晶体である MgCaHAP 粒子を構成している微結晶が微細になることと、より密に充填されることの結果だと考えられる。これらの MgCaHAP 粒子において CO_2 吸着測定を行い、吸着等温線より求めた CO_2 の不可逆吸着量 (A_i) を陽イオン/P 比に対してプロットしたところ、以前 SrHAP、SrCaHAP で得られた A_i の値よりも高かったが、同様に陽イオン/P = 1.56 で最小になった。

第2章 SrHAP、BaHAP および BaSrHAP 固溶体の合成と表面構造

中性から弱アルカリ性溶液中で生成する MgCaHAP ではモル比が 1.67 よりも大きい PO_4^{3-} 欠損 HAP が得にくいため、つぎに高アルカリ溶液中で安定な BaSrHAP 固溶体粒子の合成を行い、キャラクターゼーションを行った。 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 、Sr

(OH)₂ および H₃PO₄ を用いて、モル比 Ba/(Ba+Sr) = X_{Ba} が 0 から 1 までのすべての範囲において HAP 粒子を得たが、Ba²⁺ は Sr²⁺ に比較して HAP 結晶中に取り込まれにくかった。X_{Ba} の増加とともに粒子は大きくなったが、X_{Ba} = 0 の SrHAP 以外は微結晶から成る多結晶体であった。粒子の (Ba+Sr) / p 比は 1.69 ~ 1.86 で化学量論比よりも高く、HAP 結晶中の PO₄³⁻ が CO₃²⁻ や OH⁻ に交換していることが示唆された。このように X_{Ba} を変えることにより、種々の陽イオン / P 比をもつ PO₄³⁻ 欠損 HAP を合成できた。これらの粒子において CO₂ 吸着測定を行い、Ai を陽イオン / P 比に対してプロットしたところ、以前 SrHAP, SrCaHAP で得られた、陽イオン / P 比が化学量論比よりも低い 1.56 で最小になる曲線に一致した。これは HAP 表面において陽イオン、PO₄³⁻ いずれの欠損によっても CO₂ の不可逆吸着サイトが増加することを示している。CO₂ の不可逆吸着サイトとしては、陽イオン欠損 HAP では表面 OH⁻ および欠損部分に入った H₂O が、PO₄³⁻ 欠損 HAP では表面 OH⁻ が考えられる。Ai が最小となるモル比が化学量論比からずれているのは、粒子全体と表面のモル比の差であろうが、バルクの性質が表面に反映していることは興味深い。

第 3 章 アミドを用いた均一沈殿法による CaHAP の形態制御

より大きい HAP 粒子の生成と形態制御を目的として、均一沈殿法による粒子合成を行った。アミドは加熱、加水分解で発生する NH₃ により溶液の pH を徐々に上昇させ、大きくて結晶性の良い粒子の合成が期待できる。また、均一沈殿剤として広く使われている尿素のように CO₂ が発生せず、CO₃²⁻ 含有 HAP になる恐れもない。Ca(NO₃)₂ と (NH₄)₂ HPO₄ を混合してできた沈殿を HNO₃ で溶解させ、ホルムアミド (以下 FA と略す) またはアセトアミド (以下 AA と略す) を添加し、CaHAP の調製を試みたところ、大きくて結晶性の良い多結晶針状粒子が得られた。粒子の結晶相や構造はアミドの種類や濃度、熟成時間に依存した。FA 系では FA 濃度 8.7 mol dm⁻³ 以上、熟成 3 日以上で、AA 系では AA 濃度 5.4 mol dm⁻³ ~ 9.4 mol dm⁻³、熟成 4 日以上で純粋な CaHAP が得られた。AA 濃度 9.9 mol dm⁻³ 以上では AA の加水分解により発生する酢酸のために CaHAP の生成が抑制された。

つぎに、HCl を添加して調製した母液を 8 段階に希釈し、熟成して CaHAP 粒子を調製した。その結果、FA 濃度 3 ~ 7 mol dm⁻³ で針状粒子が放射状に集合した直径 800 μm 以下の球状粒子が得られた。HCl の代わりに HNO₃ を用いると球状粒子は得られなかった。これは Cl⁻ は NO₃⁻ と異なり HAP 結晶中に取り込まれ、粒子形態に影響するためと考えている。

以上の研究を通して、種々の HAP 粒子の構造や組成を明らかにすることにより、生体内に有害金属が取り込まれた場合に CaHAP 中の Ca²⁺ とイオン交換し、安定な HAP 固溶体が生成し体内に蓄積する可能性が示唆された。HAP 粒子の表面構造を調べることにより、HAP の生体親和性、触媒作用、吸着特性などを知る上での有益な知見が得られた。また、本研究で見出された粒子形態や結晶性を制御する方法は、医薬品の分離用クロマトグラフィーの充填剤バイオセラミックスなど、HAP の利用拡大にも貢献するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

カルシウムヒドロキシアパタイト Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ (以下 CaHAP と略す) は生体内硬組織の主成分であり、合成アパタイト類 (以下 HAP と略す) は医用材料、生体高分子の分離・精製用クロマトグラフィー充填剤、抗菌剤などに広く利用されている。CaHAP の Ca²⁺ は種々の陽イオンと交換するが、生体内では筋収縮、体温や血圧の調節などに重要な Mg²⁺ の貯蔵や、有害イオン、Sr²⁺、Ba²⁺ などの蓄積にも関与すると考えられている。また、CaHAP の PO₄³⁻ も CO₃²⁻ など他の陰イオンと交換可能である。一般に、HAP 粒子は非化学量論性を示し、それが表面構造に反映され、生体物質との親和性、吸着性など、HAP の機能と深く関係するものと考えられる。また、CaHAP を使用する場合、粒子形態が重要であり、その制御が必要になる。

本研究では湿式法で種々の陽イオンを含む HAP 粒子の合成を行い、それらの構造、組成、および性質を種々の方法で調べた。その結果、陽イオンの種類が粒子の構造に影響することや、粒子の陽イオン / P のモル比が粒子表面の性質に関係することが見出され、また、HAP 粒子の形態制御にも成功した。

まず、水酸化物とリン酸を用いて CaHAP および MgCaHAP 固溶体を合成し、構造や組成を調べたところ、Mg/(Mg+Ca) = X_{Mg} が 0 から 0.31 の MgCaHAP 粒子を得たが、Mg²⁺ は Ca²⁺ に比較して HAP 結晶中に取り込まれにくく、粒子はすべて陽イオン欠損 HAP であった。X_{Mg} の増加とともに粒子は大きな多結晶体となり結晶性は低下し、Mg²⁺ の混入により HAP 構造が壊れることがわかった。

つぎに高アルカリ溶液中で安定な BaSrHAP 固容体粒子の合成を行った。Ba/(Ba+Sr) = X_{Ba} が 0 から 1 までのすべての範囲において HAP 粒子を得たが、Ba²⁺ は Sr²⁺ に比較して HAP 結晶中に取り込まれにくく、また、すべての粒子は PO₄³⁻ 欠損 HAP であった。得られた MgCaHAP および BaSrHAP 粒子の CO₂ 吸着測定から、CO₂ の不可逆吸着量は陽イオン / P = 1.56 で最小になり、HAP 表面において陽イオン、PO₄³⁻ いずれの欠損によっても CO₂ の不可逆吸着サイトが増加することがわかった。

粒子の大きさと形態の制御を目的に、アミドを用いた均一沈殿法により CaHAP 粒子の合成を行った。Ca(NO₃)₂ と (NH₄)₂ HPO₄ を含む溶液にホルムアミドまたはアセトアミドを添加し CaHAP を調製したところ、大きくて結晶性の良い多結晶針状粒子が得られた。粒子の結晶相や構造はアミドの種類や濃度、熟成時間に依存した。さらに HCl を添加して粒子を調製したところ、針状粒子が放射状に集合した球状 CaHAP 粒子が得られた。

以上の研究を通して、種々の HAP 粒子の構造や組成と安定性の関係を明らかにし、有害金属が生体内で HAP 固溶体を生成し蓄積する可能性を示唆した。また、HAP 粒子の表面構造の研究から、HAP の生体親和性、触媒作用、吸着特性などを知る上での有益な知見が得られた。さらに、本研究で見出された粒子形態や結晶性を制御する方法は、バイオセラミックスの医薬品の分離用クロマトグラフィー充填剤としての応用範囲の拡大にも貢献すると考えられる。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成 11 年 11 月 4 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。