

ブラッシャイトを原料としたハイドロキシアパタイトの 合成とその生体組織工学的応用

学位論文内容の要旨

ハイドロキシアパタイトは、生体親和性に優れた材料であり、生体材料として骨充填材、経皮端子、人工血管、人工気管、耳小骨、人工歯根、歯磨き剤など、医療分野・歯科分野で応用され始めているが、まだ一般に広く知られた材料にはなっていない。特に骨充填材として広く使われるためには、多孔質体の強度、骨形成能力に加えて経済的観念からの考慮も必要で、より優れた骨充填材の開発が望まれている。このような背景から、本論文では安価で簡便なハイドロキシアパタイトの合成法を検討し、その合成粉末を用いた焼結体の製造方法を確立すること、その結果をもとにして気孔構造を制御した多孔質体の作製を行ない、骨形成能力に優れた実用的な骨充填材の開発を行なうことを目的とした。

本論文は、8章から構成されている。以下、各章について概要を述べる。

第1章では、これまでのハイドロキシアパタイトに関する研究の流れを概観し、生体材料としての応用にあたり、強度が低いこと、粉末合成に手間がかかり高価であること、成型法が困難であることなどの問題点を整理し、本研究の背景と目的を述べた。

第2章では、簡便で容易なハイドロキシアパタイトの合成方法としてブラッシャイト ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) を二段階で加水分解する方法に着目し、その合成条件の検討と得られた粉末の物性評価を行なった。合成条件検討の結果、第一段階反応には50℃以上の温度が必要であるが、ある最適温度を越えると逆に反応阻害が生じること、第二段階反応はpH、温度が高いほど反応が速やかに進行することを明らかにし、化学量論組成のハイドロキシアパタイトの合成条件を決定した。合成粉末はブラッシャイトの扁平形状を継承しているが、結晶性の低い微細な針状結晶の集合体であること、加熱処理により結晶性の向上と粉末内での粒成長が生じてCa、Pの溶解度が増すことを示し、この溶解度の増加が化学量論組成からの微量なずれによるものと推察した。

第3章では、成形が容易で自由な形状を付与できる水和硬化法に着目し、その反応条件の検討を行なった。 $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} + \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 系の水和硬化反応が30℃、24時間で完了すること、その硬化体の相対密度が55%に達し、従来のハイドロキシアパタイト合成粉末のCIP成形体に匹敵することを明らかにしたが、その焼結体は緻密化が進行せず、仮焼工程を経ていないことが3次元的なネットワーク構造を引き起こす原因と推察

した。

第4章では、加水分解法粉末および水和硬化体の初期焼結挙動を、等温焼結法、定昇温速度法により調べるとともに、粗粒化の挙動を調べた。加水分解法で合成した粉末は、その粉末形状によらず体積拡散機構で焼結が進行し、アルミナなど、他の酸化物系セラミックスと同様のメカニズムが支配していることを明らかにした。また、その粒成長が抑制されていることを示し、その原因としてハイドロキシアパタイトの化学量論組成からの微量のずれに起因する不純物が粒界に析出するためと推察した。これらの結果から、加水分解法粉末は焼結体原料として適していることを結論づけた。一方、水和硬化体の焼結は表面拡散機構であり、緻密化が進行しづらいことを明らかにした。

第5章では、加水分解法粉末を単独、あるいは球形の気孔形成材と混合して作製した多孔質体の曲げ強さについて調べ、生体材料として使用する可能性を検討した。形状異方性の大きな加水分解法粉末を用いても、多孔質焼結体の曲げ強さには異方性がないことを明らかにしたとともに、曲げ強さは焼結時の残存気孔と人為的に導入した気孔を合わせた全体の気孔率のみで整理でき、気孔率の増加とともに曲げ強さが指数関数的に減少する実験式にあてはまることを明らかにした。また、気孔形成材として高分子を用いると、高圧 CIP 成形が曲げ強さを低下させる現象がみられ、体積弾性率の高い気孔形成材を用いることで曲げ強さ改善の可能性を示した。

第6章では、2章から5章までに得られた結果をもとに試作した、気孔率70%のハイドロキシアパタイト多孔質体を骨充填材として応用する可能性について、骨形成タンパク質 (BMP) の担体としての特性を中心に検討した。その結果、大きさが均一で球形の気孔が連続しているという独特の構造であるため、BMPの担体として用いた場合に、従来から言われていた軟骨を経る骨形成ではなく、直接骨化を生じることが判明した。また、このBMPの効果を最も効率良く発揮させるための気孔径が、300~400 μm であることを見いだした。さらに、実際の臨床応用を目的とした場合に、抜歯窩充填材としての効果が高いこと、骨髓細胞を培養して石灰化組織を形成させる材料として有用であることなどを示した。

第7章では、骨充填材以外の応用を目的として、加水分解法粉末の液体クロマトグラフィー用カラム充填剤への適用、磁性材料との複合の可能性について述べた。粒径の大きなブラッシャイトを原料として用い、第一段階の加水分解反応を施すことで、分離特性に優れた圧力損失の少ないカラム充填剤を作製することができた。また、ハイドロキシアパタイトとバリウムフェライトとの反応を検討し、1200 $^{\circ}\text{C}$ 以下の温度で焼結することで、複合化が可能であることを示した。

第8章では、本論文で得られた結果を総括し、結論を述べた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 石 井 邦 宜
副 査 教 授 大 貫 惣 明
副 査 教 授 小 平 紘 平
副 査 教 授 久 保 木 芳 徳 (歯学研究科)

学位論文題名

ブラッシャイトを原料としたハイドロキシアパタイトの 合成とその生体組織工学的応用

ハイドロキシアパタイトは、生体親和性に優れ、生体材料として骨充填材、経皮端子、人工血管、人工気管、耳小骨、人工歯根、歯磨き剤など、医療分野・歯科分野で応用され始めているが、まだ一般に広く知られた材料にはなっていない。特に骨充填材として広く使われるためには、多孔質体の強度、骨形成能力に加えて経済的観念からの考慮も必要で、より優れた骨充填材の開発が望まれている。このような背景から、本論文では安価で簡便なハイドロキシアパタイトの合成法を検討し、その合成粉末を用いた焼結体の製造方法を確立すること、その結果をもとにして気孔構造を制御した多孔質体の作製を行ない、骨形成能力に優れた実用的な骨充填材の開発を行なうことを目的として研究した結果について述べている。

第1章は緒論であり、ハイドロキシアパタイトの生体材料としての応用にあたり、強度が低い、粉末合成が困難で高コスト、成型が困難、などの問題点を整理し、本研究の背景と目的を述べた。

第2章では、簡便で容易なハイドロキシアパタイトの合成方法としてブラッシャイト ($\text{CaHP0}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) を二段階で加水分解する方法に着目し、その合成条件の検討と得られた粉末の物性評価を行なった。合成条件検討の結果、第一段階反応には 50°C 以上の温度が必要であるが、ある最適温度を越えると逆に反応阻害が生じること、第二段階反応は pH、温度が高いほど反応が速やかに進行することを明らかにし、化学量論組成のハイドロキシアパタイトの合成条件を決定した。合成粉末はブラッシャイトの扁平形状を継承しているが、結晶性の低い微細な針状結晶の集合体であること、加熱処理により結晶性の向上と粉末内での粒成長が生じて Ca、P の溶解度が増すことを示し、この溶解度の増加を化学量論組成からの微量なずれと関係付けて考察した。

第3章では、成形が容易で自由な形状を付与できる水和硬化法に着目し、その反応条件の検討を行なった。 $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} + \text{CaHP0}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 系の水和硬化反応が 30°C 、24 時間で完了する

こと、その硬化体の相対密度が55%に達し、従来のハイドロキシアパタイト合成粉末のCIP成形体に匹敵することを見いだした。しかし、その焼結体は3次元的ネットワーク構造を形成するため緻密化は困難で、仮焼工程を経ていないことがその原因であること明らかにした。

第4章では、加水分解法粉末および水和硬化体の初期焼結挙動を、等温焼結法、定昇温速度法により調べるとともに、粗粒化の挙動を調べた。加水分解法で合成した粉末は、その粉末形状によらず体積拡散機構で焼結が進行し、アルミナなど、他の酸化物系セラミックスと同様のメカニズムが支配していることを明らかにした。また、その粒成長が抑制されていることを示し、これがハイドロキシアパタイトの化学量論組成からの微量のずれに起因して発生する不純物の粒界析出よることを示した。これらの結果から、加水分解法粉末は焼結体原料として適していることを結論づけた。一方、水和硬化体の焼結は表面拡散機構であり、緻密化が困難であることを明らかにした。

第5章では、加水分解法粉末を単独、あるいは球形の気孔形成材と混合して作製した多孔質体の曲げ強さについて調べ、生体材料として使用する可能性について検討した。形状異方性の大きな加水分解法粉末を用いても、多孔質焼結体の曲げ強さには異方性がなく、曲げ強さは焼結時の残存気孔と人為的に導入した気孔を合わせた総気孔率のみで整理でき、気孔率の増加とともに曲げ強さが指数関数的に減少することを明らかにして高精度の実験式を求めた。また、気孔形成材として高分子を用いると、高圧CIP成形が曲げ強さを低下させる現象がみられ、体積弾性率の高い気孔形成材を用いることで曲げ強さ改善の可能性を示した。

第6章では、2章から5章までに得られた結果をもとに試作した、気孔率70%のハイドロキシアパタイト多孔質体を骨充填材として応用する可能性について、骨形成タンパク質(BMP)の担体としての特性を中心に検討した。その結果、大きさが均一で球形の気孔が連続して存在するという独特の構造であるため、BMPの担体として用いた場合、従来から言われていた軟骨を経る骨形成ではなく、直接骨化を生じることを始めて見いだした。また、このBMPの効果を最も効率良く発揮させる気孔径は、300~400 μ mであることを明らかにしている。さらに、実際の臨床応用を目的とした場合、抜歯窩充填材としての効果が高いこと、骨髓細胞を培養して石灰化組織を形成させる材料として有用であることなどを示した。

第7章では、骨充填材以外の応用を目的として、加水分解法粉末の液体クロマトグラフィー用カラム充填剤への適用、磁性材料との複合の可能性について述べた。粒径の大きなブラッシャイトを原料として用い、第一段階の加水分解反応を施すことで、分離特性に優れた圧力損失の少ないカラム充填剤を作製した。また、ハイドロキシアパタイトとバリウムフェライトとの反応を検討し、1200 $^{\circ}$ C以下の焼結することにより複合化が可能であることを示した。

第8章では、本論文で得られた結果を総括し、結論を述べた。

これを要するに、著者は、ブラッシャイトを原料としたハイドロキシアパタイトの新しい合成法を確立し、臨床応用に優れた材料の開発に成功したものであり材料工学ならびに生体組織工学に寄与するところ大である。

よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。