

## リン酸カルシウムセメント硬化体の生体吸収－骨再生に 関わるテラヘルツ波イメージング

### [1] 組織

代表者：板谷 清司

(上智大学理工学部物質生命理工学科)

対応者：佐々木 哲朗

(静岡大学電子工学研究所)

分担者：司馬 慧理

(上智大学大学院理工学研究科)

NOH YEONJEONG

(上智大学理工学部物質生命理工学科)

### [2] 研究経過

#### 【研究目的】

超高齢化社に入った我が国では、骨粗鬆症に代表される骨に関わる疾患が深刻な問題となっているが、その治療法の一つとして骨の欠損部をリン酸カルシウムペーストで補てんする方法が行われている。リン酸カルシウムペーストは骨の欠損部に注入すると10分程度で硬化するが、その後生体内に徐々に吸収され、生体骨と置き換わっていく。この生体吸収－骨形成のサイクルが完了するには年単位の期間が必要になるため、リン酸カルシウム硬化体の生体への吸収期間を短縮し、骨を迅速に形成させる手段として、上智大学のグループでは硬化体の多孔質化や、吸収性に優れた高分子材料との複合化について検討を行っている。リン酸カルシウム硬化体の生体への吸収性と、続いて起こる新たな骨の形成を調べ、骨に置き換わるメカニズムを明らかにしていくことは、従来の分析技術では限界があり、そのブレイクスルーを期待するには、新たなスペクトルを活用したイメージング技術が必要となる。

本研究では、生体吸収－骨再生メカニズムを追跡する手段としてテラヘルツ波によるイメージングの有効性を検討した。昨年度は、リン酸カルシウム硬化体のテラヘルツスペクトルについて検討を行ったが、本年度は(i) 昨年度と引き続いて各種リン酸カルシウムのテラヘルツスペクトルを収集するとともに、(ii) 生体吸収を促す化合物として非化学量論アパタイト ( $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ) や、リン酸化オリゴ糖カルシウム (Phosphoryl Oligosaccharide of Calcium; POs-Ca) を一部加水分解して得た糖含有非化学量論アパタイトのテラヘルツスペクトルの収集を行った。POs-Caは馬鈴薯デンプンの抽出物であ

るが、オリゴ糖が鎖状に連結し、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基のHがリン酸基と置換し、更にリン酸基の一部のサイトにはCa, Mg, KおよびNaが結合しており、しかも水溶性が極めて良い。これを加水分解すると非化学量論アパタイトを形成する性質を利用すれば、生体吸収性と骨再生を兼ね備えた材料として期待できる。

#### 【会議の開催】

日時：2015年7月17日(金)

場所：静岡大学 電子工学研究所

目的：研究打ち合わせ

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

#### 1) リン酸カルシウム類のテラヘルツ波スペクトルの収集

メタリン酸カルシウム ( $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ : Ca/P比=0.50) および二リン酸カルシウム ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ : Ca/P比=1.0) には、それぞれ、 $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ 型の結晶が存在している。 $\gamma$ 型は低温で安定な化合物であり、 $\alpha$ 型は高温で安定な型である。これらのリン酸カルシウム類のテラヘルツスペクトルを測定した。これらの結晶相については、テラヘルツスペクトルを測定する前に、X線回折でも同定を行い、単一化合物であることを確認した。得られたスペクトルを図1に示す。なお、テラヘルツスペクトルの測定装置にはSRI - 1 (Terahertz Laboratory)を用いた。リン化ガリウム (GaP) 結晶を用いて近赤外 (~800 nm) の差周波を発生させた。 $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ - $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ のテラヘルツスペクトルは、それぞれ特徴のあるパターンを示したが、 $\beta$ および $\gamma$ - $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ のテラヘルツスペクトルのピークが鋭く、強度が高かったのに対して、 $\alpha$ - $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ のそれは明確なピークが現れなかった。 $\alpha$ - $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ の合成は、融解温度 (960-1020°C) 付近で行っており、X線回折でも強度が低かったことから、テラヘルツスペクトルも結晶性の乏しさを反映しているものと考えられる。一方、 $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ のテラヘルツスペクトルは、それぞれ特徴のあるパターンを示しており、高温型になる程、ピークは高くなった。このようなピークの高さについては、X線回折の結果とも良い対応を示している。

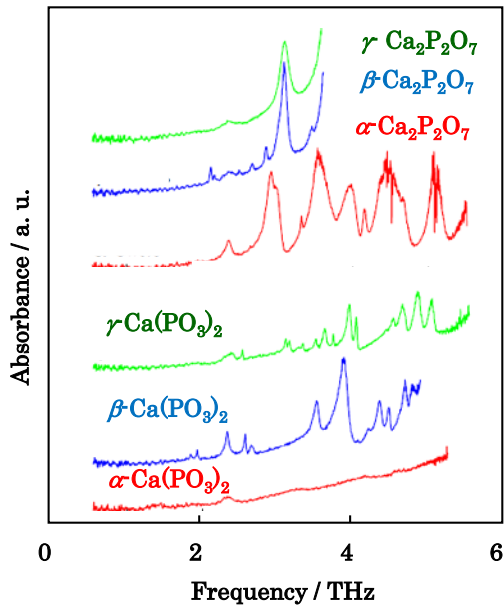


図1  $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$  および  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  のテラヘルツ吸収スペクトル

2) 非化学量論アパタイトのテラヘルツスペクトル  
 非化学量論アパタイトは一般式が  $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$  ( $x < 1$ ) で表され、Ca/P比が 1.50 のオルトリン酸カルシウム ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) から Ca/P比が 1.67 の水酸アパタイト ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : HAp) までの範囲で様々な化合物を形成する。また、化学量論化合物である HAp と比べて、非化学量論アパタイトは生体吸収性に優れていることが報告されている。このような非化学量論アパタイトは、例えばリン酸カルシウムペーストと複合化すると、作製した硬化体の生体吸収性の向上に寄与することが期待できる。非化学量論アパタイトは溶液法や固相法によって比較的簡単に合成できることから、Ca/P比が任

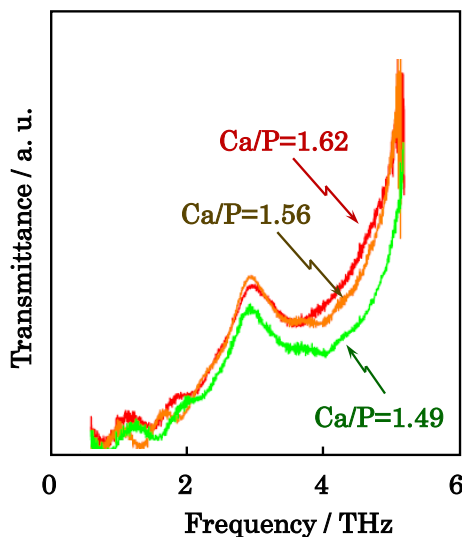


図2 種々の非化学量論アパタイトのテラヘルツ透過スペクトル

意の化合物を合成し、それらのテラヘルツスペクトルを収集した。得られた結果を図2に示す。なお、テラヘルツスペクトルの測定前にも、X線回折によってパターンを同定したが、Ca/P比を変化させてもほぼ同じパターンを得ている。これらのパターンは化学量論アパタイト (HAp) とほぼ一致するものである。テラヘルツスペクトルは、いずれも 2.8THz 付近にピークが現れ、X線回折と同様に、Ca/Pの違いによるパターンの変化は認められなかった。この点については、Ca/P比の違いによってパターンに違いがないか更に詳細に調べ、非化学量論アパタイトと化学量論HApをテラヘルツスペクトルによって識別するための手段を検討していく必要がある。

### 3) POs-Ca の加水分解によって得られた化合物のテラヘルツスペクトル

冒頭でも述べたように、POs-Caは水に対する溶解度が極めて高く、生体吸収性に優れている。ただし、POs-Caだけでは、生体内に短時間に吸収されてしまうため、POs-Caを加水分解させてHApを共存させ、生体吸収性と骨再生を兼ね備えた材料の作製をめざした。この材料はリン酸カルシウムペーストと複合化していくことを考えている。まず、HApの析出に及ぼす加水分解温度の影響について、X線回折によって調べた結果を図3に示す。POs-Caは 85°Cで加水分解するとHApが生成し、回折強度は 130°Cまで増加した。一方、加水分解温度が 140°Cになると、 $\text{CaHPO}_4$ が生成した (XRD図は省略)。これらの温度範囲では、POs-Caは完全に加水分解してHApが析出したのではなく、依然として粉体中

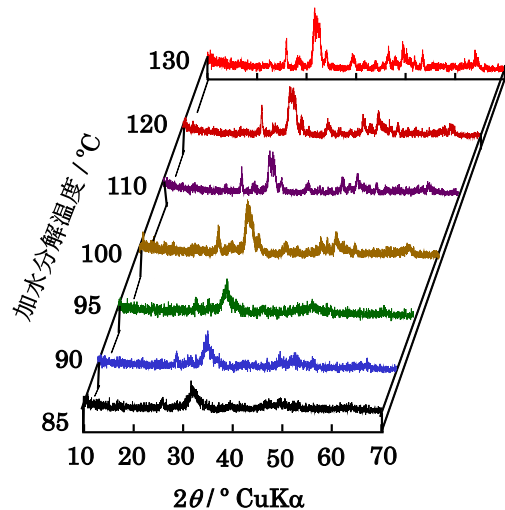


図3 POs-Ca を加水分解 (10 mass% 水溶液) して得た粉体の X 線回折図  
 無印: HAp  
 加水分解時間: 85 ~ 110°C, 各 5 h,  
 120 ~ 130°C, 各 2 h

に残留している。POs-Caが共存していることは、バックグラウンドの盛り上がりからも判断できる。一方、示差熱分析 (DTA) で調べた熱分解開始温度は、加水分解温度が高いほど、低温側にシフトしたことから、POs-Caの鎖長は加水分解温度の上昇に伴って短くなっていることが示唆される。さらに、85°Cのような低温で得られたHApの場合、共存するPOs-Caによって凝集する傾向が認められた。このような現象を総合的に考えて、生体材料としては100°Cで加水分解を行うと、分散性が比較的良く、しかもPOs-Caが共存した粉体が得られるものと判断した。DTAの解析結果から、100°Cで5 h加水分解して得たHAp含有粉体内に存在するPOs-Ca由来の有機物の量は25.0%、HApを主成分とするリン酸カルシウム量は75.0%と見積もられた。

前述のように、POs-Caを85~130°Cで加水分解したところ、X線回折ではHApが検出された。そこで、X線回折と同様にテラヘルツスペクトルを測定し、同定を試みた。100~130°Cで加熱して得た試料のテラヘルツ透過スペクトルを、POs-CaおよびHAp単味のスペクトルとともに図4に示す。複合粉体のテラヘルツ波スペクトルには、1.7および2.8 THzの周波数においてピークが現れた。これらのピークをPOs-CaおよびHAp単味のテラヘルツスペクトルのピークと照合した結果、それぞれPOs-CaおよびHApに帰属されることが分かった。この結果はX線回折やFT-IRの結果に対応するものであった。

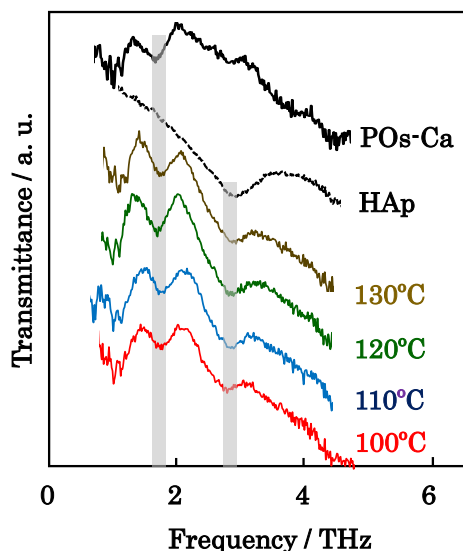


図4 POs-Caの加水分解(10 mass% 水溶液)によって得られた粉体のテラヘルツ透過スペクトル

加水分解時間: 85~110°C, 各5 h,  
120~130°C, 各2 h

### (3-2) 波及効果と発展性

HApのような無機化合物と、POs-Caのような有機化合物が共存する場合、現在の手法では無機化合物をX線回折によって、有機化合物をFT-IRスペクトルによってそれぞれ同定している。これに対して、テラヘルツスペクトルでは、無機化合物であるHApと、有機化合物であるPOs-Caが同時に検出されたことから、本研究によってテラヘルツスペクトルがX線回折やFT-IRによる同定を補完できる可能性がでてきた。ただし、本手法を確立していくには、今回同定したスペクトルの他にも、さらに多くのリン酸カルシウム類、リン酸水素カルシウム類にも拡張し、スペクトルを収集していくことが重要になってくる。本研究を更に発展させ、生体吸収一骨再生メカニズムの解明手段に応用していきたいと考えている。なお、本プロジェクトでは、リン酸カルシウムのテラヘルツスペクトルの収集とそれらの応用が主な課題であるが、これを拡張していけば他の無機化合物の同定手段の一つとして大きく発展していくものと期待している。

### [4] 成果資料

- (1) T. Nozaki, T. Toyama, I. J. Davies and K. Itatani, Effect of Silica Addition on Compositional Gradient within Porous Spherical Calcium Phosphate Agglomerates Prepared by Spray Pyrolysis, *J Soc. Inorg. Mater. Japan*, **23**, 3-10(2016).

出張報告

氏名：板谷清司

所属：上智大学理工学部物質生命理工学科

期間：2015年7月17日（金）

用務先：静岡大学 電子工学研究所

用務内容：研究打ち合わせ

主たる対応者：佐々木 哲朗

氏名：司馬 慧理

所属：上智大学大学院理工学研究科理工学専攻

期間：2015年7月17日（金）

用務先：静岡大学 電子工学研究所

用務内容：研究打ち合わせ

主たる対応者：佐々木 哲朗

氏名：NOH YEONJEONG

所属：上智大学理工学部物質生命理工学科

期間：2015年7月17日（金）

用務先：静岡大学 電子工学研究所

用務内容：研究打ち合わせ

主たる対応者：佐々木 哲朗