

有機修飾型リン酸八カルシウムを用いた次世代バイオセラミックス創製

Development of Next-generation Bioceramics Using Organically-modified Octacalcium Phosphate

Key-words : Octacalcium phosphate, Organic modification, Fluorescence, Bone-repairing

横井 太史・陳 鵬・川下 将一

Taishi YOKOI^{*1}, Peng CHEN^{*2} and Masakazu KAWASHITA^{*1}
(*¹Institute of Science Tokyo, ^{*2}Tohoku University)

1. はじめに

リン酸カルシウム系化合物の一種であるリン酸八カルシウム (OCP, Octacalcium phosphate) は長らく骨修復材料の候補と言われてきたが実用化を契機に骨修復材料としての確固たる地位を確立した¹⁾。筆者らは OCP の生物学的特性とともに、結晶学的特性にも注目している。

OCP の組成式は $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ である。OCP はアパタイト層と呼ばれる無機層と水和層からなる層状構造を有しており、層状化合物の一種と見なすことができる。OCP の層間には HPO_4^{2-} が存在しており、これをさまざまなカルボン酸イオン（主にジカルボン酸イオン）に置換することができる²⁾。このような性質を持つリン酸カルシウム系化合物は OCP だけである。筆者らは大きなカルボン酸イオンが無機結晶中に取り込まれるという特異な現象に学術的興味を持ち、有機修飾型 OCP（カルボン酸含有 OCP と呼ぶ）の合成法の改良や機能開拓に取り組んできた³⁾。本稿では、同 OCP を用いた次世代バイオセラミックス創製に関する筆者らの取り組みを紹介する。

2. セラノスティクスへの挑戦

セラノスティクスとは、治療 (Therapy) と診断 (Diagnostics) を融合させた造語であり、診断と治療を一体化して行う考え方や、その手法のことである。セラノスティクスの概念は、バイオセラミックスの研究・開発における重要な材料設計指針の一つである。

セラノスティクスを実現するためには診断と治療の

両方の機能を備える必要があり、材料の機能の精密設計が求められる。これだけでもセラノスティクスを実現する材料開発がかなり挑戦的であることが直感的にお分かりいただけると思う。セラノスティクスに応用可能な材料は機能設計の自由度の高さが必要であり、セラミックスであれば層状化合物が有力な候補材料となる。OCP は骨修復材料として実用化されている生体適合性に優れる材料である。さらに、層間を有機修飾することもできる。これらの OCP の特性に着目し、筆者らは有機修飾型 OCP のセラノスティクス応用を目指して研究を進めている。

先述の通り OCP は骨修復材料として実用化されているため、生物学的特性の向上よりはどのように診断に役立つ機能を付与するかが、セラノスティクスを実現する材料としては重要である。その機能として我々が着目しているのは蛍光性である。これまでに芳香族カルボン酸を導入した OCP が蛍光性を発現することが分かっている。この性質を活用することによって生体内の環境の変化を検知できるのではないかと考えている。

2,2'-ビピリジン-5,5'-ジカルボン酸を導入したものが蛍光性を示す OCP として初めて報告された材料である⁴⁾。これに続いて、1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸⁵⁾、イソフタル酸⁶⁾、2,5-ピリジンジカルボン酸⁷⁾、テレフタル酸誘導体⁸⁾を導入した蛍光性 OCP が報告された。蛍光性 OCP の一例として、テレフタル酸誘導体を導入した OCP の 2 次元蛍光スペクトルと紫外線照射下での試料の写真を図 1 に示す。

これまでの材料において共通している点は、適した励起光の波長が紫外域にあるということである。これは共役系の電子構造が蛍光挙動を支配しているためと考えられる。励起光の波長は生体の窓と呼ばれる軟組織透過性が高い近赤外域であることが望ましい。この観点からは、蛍光性 OCP をセラノスティクスに応用するためには材料の励起に適した励起光の波長を近赤外域まで長波長化する必要がある。そこで、より長波長での励起・発光が期待できる従来よりも大きな共役系を有する分子を導入することにも挑戦している。近年の研究において、ナフタレンテトラカルボン酸含有 OCP の合成に成功した⁹⁾。この 3 次元蛍光スペクトルを図 2 に示す。従来の芳香族カルボン酸含有 OCP の蛍光スペクトルと比較すると、本試料では多くの蛍光ピークが観測された。特に、弱いながらも従来材料よりも長波長領域においてピークが観測されたこと (図 2 の 3, 4, 5 番のピーク) は、材料特性が期待した方向に進んでいることを示している。しかし、

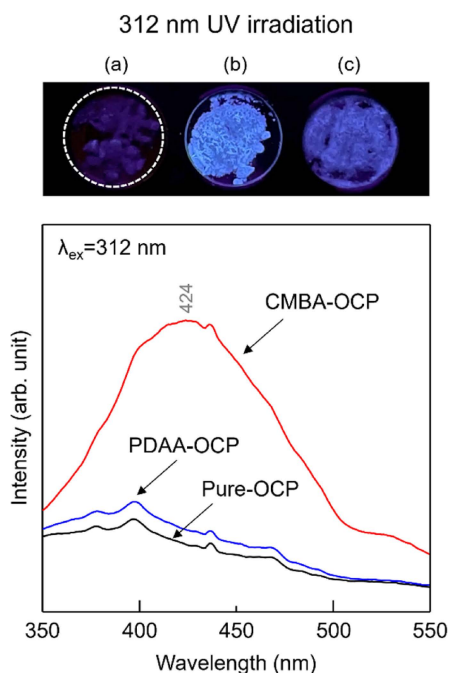


図1 312 nm の紫外線照射下において観察した(a)OCP, (b)カルボキシメチル安息香酸含有 OCP (CMBA-OCP) および(c)1,4-フェニレン二酢酸含有 OCP (PDAA-OCP) の写真およびこれらの2次元蛍光スペクトル。(文献8より一部改変して転載。)

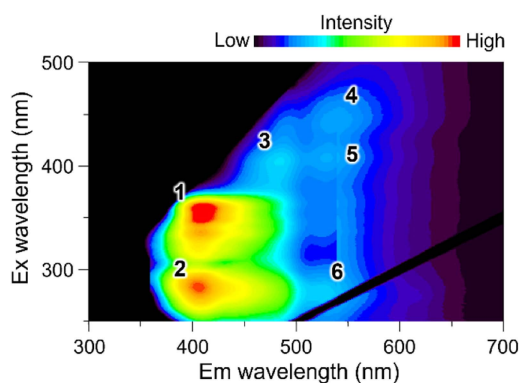


図2 ナフタレンテトラカルボン酸含有 OCP の3次元蛍光スペクトル。6個の蛍光ピークが観測された。(文献9より一部改変して転載。)

近赤外光の領域には届いていないことから更なる検討が必要である。

有機修飾型 OCP のバイオメディカル応用研究は新たな課題が次々と見つかってきている萌芽的な段階である。これらの課題は次第に解決され、同材料がセラノスティクスを含む未来の高度医療やライフサイエンスの発展に貢献するものと筆者らは期待している。

3. 高損傷許容性人工骨への応用

セラミックス人工骨にはさまざまな形態のものがあ

り、その一つに焼結体がある。セラミックス焼結体の脆性破壊は多くの分野で課題となっているがバイオマ

テリアルも例外ではない。筆者らはカルボン酸含有 OCP を用いてこの課題の解決に取り組んできた。課題解決の糸口となったのはバイオミネラルである。貝殻の真珠層は優れた機械的性質を示す天然の複合材料として知られている。真珠層は炭酸カルシウムと少量の天然高分子から構成される独特なレンガ／モルタル構造を有する。この構造がき裂の直進を阻害することにより材料の靱性が向上する。真珠層に学ぶ微細構造設計の有用性はすでにいくつかの系で実証されている¹⁰⁾。そこで、リン酸カルシウムを用いて真珠層類似構造を構築することができれば、真珠層のように優れた損傷許容性を発現する材料を得られると期待される。ここで筆者らが出発原料に用いたのがイソフタル酸含有 OCP である。

イソフタル酸含有 OCP は 10 μm 程度の板状粒子として得ることができる¹¹⁾。これを一軸加圧成型すると板状結晶の配列が自発的に起きる。これを窒素雰囲気中で熱処理すると、結晶中に導入したイソフタル酸の熱分解、イソフタル酸の分解生成物(炭素成分)の結晶外への拡散、OCP 相の熱分解、および材料の焼結が生じる。巨視的には真珠層に類似したリン酸カルシウムの積層構造体が形成され、微視的にはリン酸カルシウム同士の粒界に熱分解カーボンが偏析した複合体が得られる(図3)。

興味深い現象として、このリン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体は釘を打っても破壊しないほどの驚異的な損傷許容性を示した(図4)。この理由は先述の真珠層類似構造にあると考えられる。加えて、高気孔率セラミックスにおいても類似の現象が報告されていることから¹²⁾、本材料が適度な気孔率(55%)を持っていることは損傷許容性の発現に寄与していると考えられる。しかし、同程度の気孔率(47%)を有するアパタイト焼結体ではこのような損傷許容性が発現しなかったことから、本材料において微細構造は気孔率よりも損傷許容性に対して影響が大きかったと推察される。

本材料を人工骨として応用することを考えれば、骨との結合性を有することに加えて、生体親和性に優れることも求められる。本材料のリン酸カルシウム成分は具体的にはアパタイトと β -リン酸三カルシウムであり、これらはすでに人工骨として臨床応用されている材料であることから安全上の懸念は無いと考えられる。また、熱分解カーボンもバイオマテリアルとして用いられている。したがって、本材料は人工骨として十分な生体親和性を有すると期待され、それを実験的

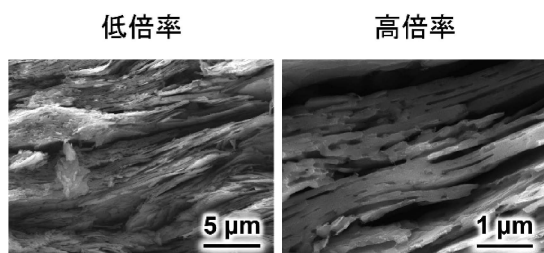


図3 リン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体の微細構造。
(文献 11 より一部改変して転載。)

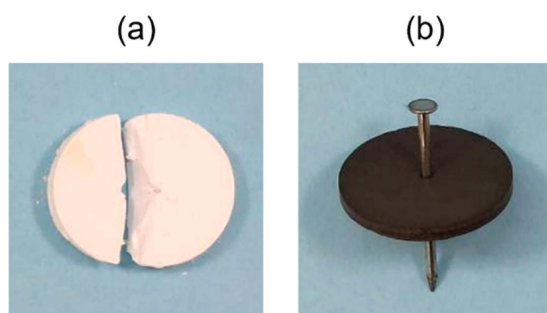


図4 焼結体に釘を打った際の写真。(a)ヒドロキシアパタイト焼結体。(b)リン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体。(文献 11 より一部改変して転載。)

に検証した。具体的には、骨結合性については擬似体液 (Kokubo solution) 中における材料のアパタイト形成能を調べた (ISO 23317 に準拠)。その結果、本材料上においてアパタイト形成が確認された。このことから、本材料は生体内においても骨結合性を発現すると期待される。一方、骨芽細胞様細胞を用いて細胞毒性を調べた結果、本材料において短期間での細胞培養では毒性は確認されなかった¹³⁾。以上の結果を踏まえると、本材料は損傷許容性に優れた人工骨としての応用が期待できると言える。

ただし、上記の材料の機械的な性質は従来材料 (アパタイト焼結体) に及ばなかった。加えて、一軸加圧成型によって材料中に配向構造を形成したため、機械的性質に異方性がある。これらを解決することができればさらに優れた人工骨を得られると期待される。これらの解決を目指して高強度セラミックスとの複合化の検討を進めている。高強度セラミックスとは具体的にはジルコニア (3YSZ) である。ジルコニア球状粉末に板状のリン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体を加えて加圧焼結すると、ジルコニア球状粒子の周りを板状結晶が層状に取り囲んだ独特な組織の材料が得られる¹⁴⁾ (図 5)。この材料にビッカース硬さ試験機を用いてクラックを導入すると、ジルコニア球状粒子部分においてはき裂が進展するものの、リン酸カルシウム／熱分解カーボンから成る層状構造相に到達する

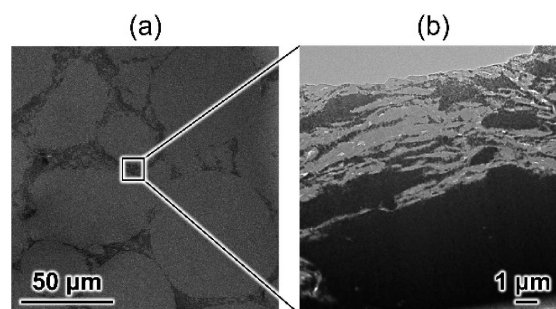


図5 (a)ジルコニア／リン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体断面の走査電子顕微鏡写真 (球状粒子がジルコニアで、粒界相がリン酸カルシウム／熱分解カーボンである)。(b)同複合体の透過電子顕微鏡像 (暗いグレーの部分がジルコニアで、明るいグレーの部分がリン酸カルシウム／熱分解カーボンである)。走査電子顕微鏡写真と透過電子顕微鏡像でコントラストが逆転する点に注意していただきたい。(文献 14 より一部改変して転載。)

と偏向が生じ、結果として直進しないことがわかった。さらに、多くの場合においてクラックが入って損傷を受けた部位は焼結体から脱離する現象が見られた。このことから、本材料は損傷を受けた場合にその損傷箇所を脱離させ、材料本体は健全性を保つ性質を有していると言える。このような性質も損傷許容性の一つのあり方ではないかと筆者らは考えている。さらに曲げ試験の結果、同材料の破壊強度は 360 MPa であり、これはアパタイト焼結体の破壊強度 (100 MPa) を大きく上回るものであった。以上のことから、カルボン酸含有 OCP を出発原料に用いつつ、これを微細構造制御しながら高強度材料と複合化することにより、ユニークな機械的性質を発現するバイオセラミックスの創製に成功したと言える。

4. まとめ

本稿では有機修飾型リン酸八カルシウムを用いた次世代バイオセラミックス創製に関する筆者らの取り組みを紹介した。同材料を用いたセラノスティクスの研究は多くの高いハードルがあるが、重要なアプリケーションの一つであるとともに、同材料の強みを生かせる応用先であるとも言える。今後も継続して研究を進め、実用化を目指しつつもそれに囚われ過ぎず、未来の材料技術として有機修飾型 OCP の基礎科学の理解を深めていくことも意義があると考えている。一方、高損傷許容性人工骨の研究では現在の人工骨の研究潮流 (生体吸収性セラミックス開発やハンドリング性に優れた材料開発) とは異なる方向に進んでおり、これについても筆者らの独自の視点から研究を展開していきたいと考えている。

謝 辞 高損傷許容性人工骨の開発においては、エンジニアリングセラミックスを専門とする大阪大学の関野徹先生およびラボスタッフの後藤知代先生（現 奈良先端科学技術大学院大学）および SEO Yeongjun 先生に大変お世話になりました。ここで感謝の意を表します。また研究遂行にあたり、科研費（25H01648, 23K25202, 22K19911）および国際・産学連携インヴァースイノベーション材料創出プロジェクトの助成を受けました。

文 献

- 1) T. Kawai, S. Echigo, K. Matsui, Y. Tanuma, T. Takahashi, O. Suzuki and S. Kamakura, *Tissue Eng., Part A*, **20**, 1336–1341 (2014).
- 2) T. Yokoi, M. Shimabukuro and M. Kawashita, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **23**, 434–445 (2022).
- 3) 例えば T. Yokoi, H. Kato, I. Y. Kim, K. Kikuta, M. Kawashita and C. Ohtsuki, *Ceram. Int.*, **38**, 3815–3820 (2012).
- 4) I. Yamada and M. Tagaya, *Colloid Interface Sci. Commun.*, **30**, 100182 (2019).
- 5) T. Yokoi, T. Goto, M. Hara, T. Sekino, T. Seki, M. Kamitakahara, C. Ohtsuki, S. Kitaoka, S. Takahashi and M. Kawashita, *Commun. Chem.*, **4**, 4 (2021).
- 6) T. Yokoi, T. Goto, T. Sekino and M. Kawashita, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **130**, 337–340 (2022).
- 7) T. Yokoi, M. Watanabe, Y. Wang, T. Goto, T. Sekino, M. Shimabukuro and M. Kawashita, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **131**, 701–707 (2023).
- 8) T. Yokoi, M. Watanabe and M. Kawashita, *Dalton Trans.*, **53**, 14163–14170 (2024).
- 9) T. Yokoi, M. Yoshizaki, M. Shimabukuro, P. Chen, K. Noda and M. Kawashita, *Dalton Trans.*, **55**, 3677–3681 (2026).
- 10) 例えば Y. Wang, Q. Liu, B. Zhang, H. Zhang, Z. Zhong, J. Ye, Y. Ren, L. Shen, F. Ye and W. Wang, *Ceram. Int.*, **48**, 26326–26334 (2022).
- 11) K. Kuroyama, R. Fujikawa, T. Goto, T. Sekino, F. Nakamura, H. Kimura-Suda, P. Chen, H. Kanetaka, T. Hasegawa, K. Yoshida, M. Murata, H. Nakata, M. Shimabukuro, M. Kawashita, T. Yoda and T. Yokoi, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **24**, 2261836 (2023).
- 12) C. Tallon, C. Chuanwatanakul, D. E. Dunstan and G. V. Franks, *Ceram. Int.*, **42**, 8478–8487 (2016).
- 13) P. Chen, S. Usuki, K. Kuroyama, T. Goto, T. Sekino, H. Kanetaka, T. Hasegawa, M. Kawashita, T. Yoda and T. Yokoi, *J. Asian Ceram. Soc.*, **13**, 259–266 (2025).
- 14) T. Yokoi, P. Chen, K. Yoshida, Y. Seo, T. Goto, K. Kuroyama, T. Sekino, T. Hasegawa, T. Yoda, H. Kanetaka and M. Kawashita, *ACS Appl. Nano Mater.*, **8**, 7039–7048 (2025).

筆 者 紹 介

横井 太史（よこい たいし）

2012年3月 名古屋大学大学院工学研究科 博士後期課程修了 博士（工学）、2013年4月 東北大学大学院 助教、2016年1月 ファインセラミックスセンター研究員、2019年9月 東京医科歯科大学 准教授、2024年10月より東京科学大学 准教授。バイオセラミックスの研究・開発に従事。

〔連絡先〕 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10 東京科学大学 総合研究院 生体材料工学研究所

E-mail : yokoi.taishi.bcr@tmd.ac.jp



陳 鵬（ちん ほう）

2013年3月 早稲田大学大学院 博士後期課程修了 博士（工学）、2013年4月 東京科学大学（旧東京医科歯科大学）助教、2023年4月 東北大学 助教、2026年7月 東北大学 准教授。生体材料分野における材料設計と細胞—材料相互作用の解明に関する研究に従事。

〔連絡先〕 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1 東北大学大学院歯学研究科 歯学イノベーションリエゾンセンター 異分野共創部門

E-mail : peng.chen.b7@tohoku.ac.jp



川下 将一（かわした まさかず）

1998年3月 京都大学工学研究科 博士後期課程修了 博士（工学）、1998年4月 日本学術振興会特別研究員（PD）、1999年8月 京都大学 助手、2004年4月 京都大学 講師、2007年11月 東北大学 准教授、2019年4月 東京医科歯科大学教授、2024年10月より東京科学大学 教授。がんや骨疾患の治療に貢献するバイオセラミックスに関する研究に従事。

〔連絡先〕 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10 東京科学大学 総合研究院 生体材料工学研究所

E-mail : kawashita.bcr@tmd.ac.jp

