

# 機能性骨修復材料の開発

内野智裕

日大工・生命

## 【緒論】

病気や怪我で骨が損傷し自然治癒が困難な場合、損傷部位の補填が行われる。補填の方法には、自身の骨を移植する自家骨移植、他者から骨を移植する他家骨移植および人工材料を移植する人工骨移植がある。それぞれの移植数は拒絶反応のリスクから自家骨移植が最多である一方、人工骨移植は供給量に制限が無い場合、症状、個体差に応じて機能を付与することなどが試みられている。生体骨の無機主成分は水酸アパタイト (HAp:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) に類似した結晶性の低い化合物である。化学量論の HAp において  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , 及び  $\text{OH}^-$  は様々なイオンで置換可能である。各イオンが骨修復および骨疾患に効果のあるイオンに置換できれば、この人工材料を埋入後、骨代謝に応答した有効成分放出制御可能な材料として期待できる。

非晶質リン酸カルシウム (ACP) は、生体骨の主成分である低結晶性 HAp 前駆物質として知られ、体温付近で徐々に低結晶性アパタイト (LHAp) へ結晶化する。ACP 合成において有効成分を固溶できれば、結晶化の際アパタイト結晶構造中にも固溶し、骨代謝に応答した有効成分放出制御可能な材料が得られると期待される。特に ACP は  $4^\circ\text{C}$  付近の低温での合成に適し、薬剤を含む有効成分の導入に効果的である。これら有効成分を導入した ACP を出発物質として粉末を合成できれば、骨類似 LHAp 組成で骨と結合し体内で代謝される。分担者らは ACP 合成の際、Zn, Sr, Mgなどを導入して金属イオン導入粉末を合成し評価してきた。このセメントは骨吸収環境において放

出し、通常および骨形成環境において Zn など骨形成に有効な金属イオン放出を抑制することを明らかにした。本研究では、ACP に体内において骨形成のみならず酵素活性および機能維持に必須の Mg の導入を試みセメントを作製し評価した。

## 【実験方法】

Ca/P = 1.00 (モル比)となるように同濃度の  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  水溶液および  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水溶液を混合し、 $4^\circ\text{C}$  に冷却したリン酸/カルシウム水溶液を調製した。一方  $4^\circ\text{C}$  に保持した NaOH 水溶液を攪拌しながら、冷却したリン酸/カルシウム水溶液を pH10.5 になるまで滴下した。析出物をろ別、凍結乾燥し試料粉末を得た (CP)。 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  を、(Ca+Mg)/P = 1.00(モル比)、Ca に対して Mg の導入量が 1, 10 mol%となるように  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  水溶液に混合し、この混合水溶液を  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水溶液と Ca/P=1.00 となるよう混合した。CP 合成と同様に滴下、析出物ろ別、凍結乾燥し試料粉末を得た (1MgCP, 10MgCP)。得られたそれぞれの粉体に  $\text{H}_3\text{PO}_4$  水溶液を加えて練合し、ペーストを調製した。それぞれのペーストを円柱状の型に流し込んで成形し、 $40^\circ\text{C}$  に保持してセメント試料を得た (CPce, 1gCPce, 10MgCPce)。得られた粉末およびセメントの結晶相を調べ、元素分析を行った。硬化前後の試料の特性を XRD, FT-IR, 圧縮試験により評価した。骨形成および骨代謝環境を模倣した擬似体液 (SBF) または酢酸緩衝液 (AcBu) に試料セメント浸漬し Mg 放出挙動を調べ、骨修復材料埋入直後試料表面で起こるされるタンパク質吸着評価を、牛血清アルブミン (BSA) を用

いて行った。

### 【結果と考察】

合成した試料粉末はいずれも XRD 図においてピークを検出せず、非晶質であった。Mg を導入した MgCP, および 10MgCP の Mg 含有量は、導入と同程度であった。XRD 図において結晶性のピークを検出しなかったことから、Mg を導入した試料は ACP 構造に固溶していると推察される。セメント試料の XRD 図はいずれも HAp に帰属された (Fig. 1)。各ピークはブロードなピークで LHAp 構造であると推察される。FT-IR より、粉末、セメントいずれの試料も  $\text{CO}_3^{2-}$  に帰属される吸収を検出した。LHAp 構造で、Mg および  $\text{CO}_3^{2-}$  を構造中に含有していたことから、作製した試料は Mg 含有骨類似組成セメントである。セメント試料は取扱いに十分な強度を有し Mg 導入によ

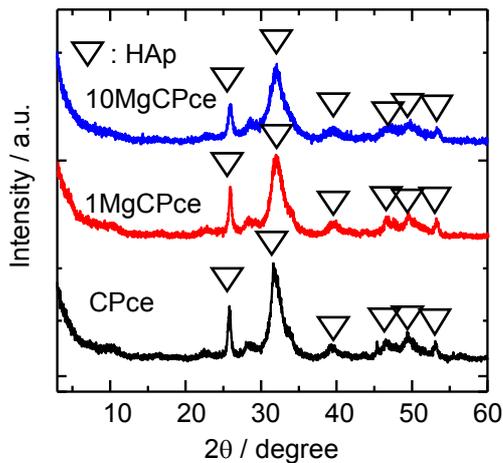


Fig. 1 セメント試料の XRD 図

り圧縮強度が増大し、生体内の海綿骨と同等の強度であった。Mg 導入セメントはその導入量によらず骨代謝環境に交互に浸漬することにより、骨吸収環境 (酢酸緩衝液 AcBu 中) で Mg を放出し、骨形成環境 (擬似体液 SBF 中) において Mg 放出が抑制された (Fig. 2, 3)。Mg 導入により放出を制御することができ、Mg 放出の際、試料崩壊することなく溶出した (Fig. 4)。BSA 吸着試験において 24 時間以内で BSA 吸着挙動を示した。

作製したセメント試料は埋入初期にタンパク質吸着を抑制することなく、骨代謝サイクルに入り、要事に Mg を放出する機能性骨修復材料として期待される。

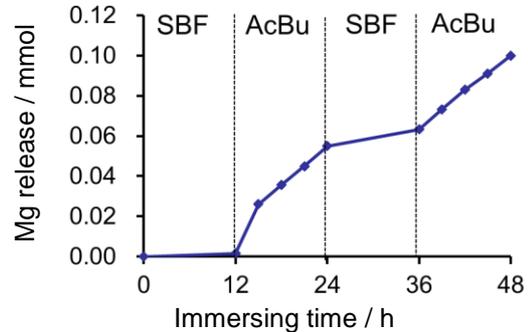


Fig. 2 10MgCPce の Mg 放出挙動

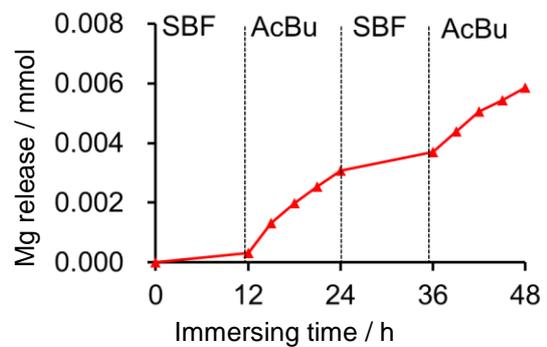


Fig. 3 1MgCPce の Mg 放出挙動

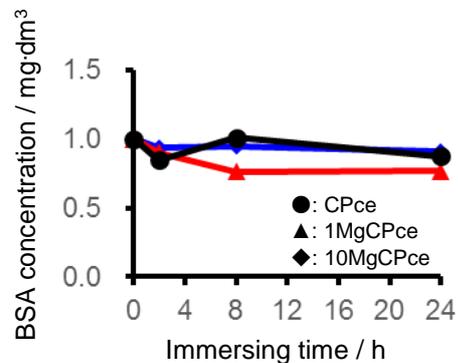


Fig. 4 セメント試料の BSA 吸着挙動

### 【まとめ】

本研究で合成した Mg 導入 ACP 粉末は、ACP 中への Mg 導入量を制御することができ、セメント試料は埋入後、タンパク質を吸着し骨代謝に応じて Mg を放出する新規骨修復材料として期待される。