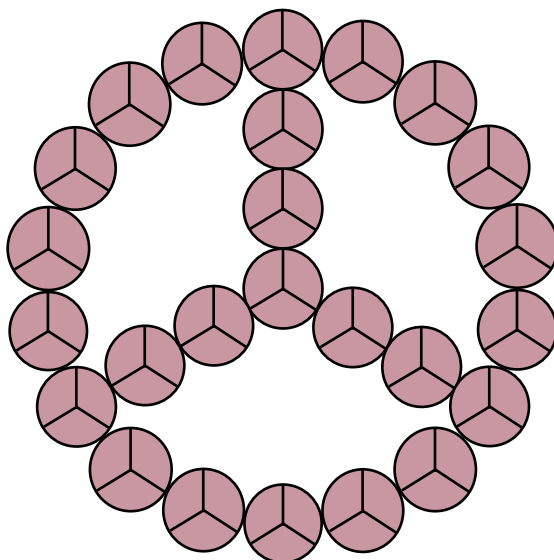


PHOSPHORUS LETTER

2018年6月 第92号



日本無機リン化学会

JAPANESE ASSOCIATION OF INORGANIC PHOSPHORUS CHEMISTRY

<http://www.jaipc.jp>

《解説 III》

生体材料におけるリン酸塩インバートガラス Phosphate Invert Glasses for Biomedical Application

大阪大学大学院 工学研究科

李 誠鎬, 中野 貴由

Sungho LEE, Takayoshi NAKANO

1. はじめに

世界で最初に骨と結合することが見出された生体活性ガラス (Bioglass® 45S5) は 1969 年に Hench によって報告され¹⁾, 1985 年に実用化された。このガラスは生体骨と強い化学結合を作り, 徐放されるケイ酸やカルシウムイオンにより細胞を刺激し, 骨再生を活性化させると報告されている²⁾。ある種の無機イオンは, 細胞を刺激し骨形成などの生体機能を促進させる効果があり, この無機イオンの働きを活用することは, 生体材料の高機能化への重要な戦略の一つである。ガラスは組成を系統的に変化させることができるため, 無機イオンの溶出挙動制御に有利な材料である。

リン酸塩ガラスはケイ酸塩ガラスと比較し, 融点が低く酸性度が高いため, 様々な成分を広い範囲で含有したガラスの作製が可能である^{3,4)}。一般的にガラスは, 網目形成 (Network former, NWF) 成分と網目修飾 (Network modifier, NWM) 成分で構成される。NWF は, ガラスの骨格を構成する SiO₂,

P₂O₅, B₂O₃ などである。リン酸塩ガラスでは, PO₄ 四面体が最小の構成単位であり, 一般に Q_pⁿ ユニットと呼ばれる (n=0~3, n は四面体に結合する架橋酸素数, 図 1)。

リン酸塩ガラスはケイ酸塩やホウ酸塩ガラスに比べ, NWF が少ない組成においてもガラスの作製が可能である。通常 NWF が少ない組成では熔融急冷法により容易にガラスを得ることは困難であるが, TiO₂, Nb₂O₅ などの NWF と NWM の両方の役割を発揮する中間酸化物⁵⁾を導入することでガラス化し易くなる。このようなガラスは, 中間酸化物以外に NWM が NWF 同士を連結した構造をとる。このような構造を持つガラスをインバートガラスと呼び, 一般に組成中の NWM 含有量が NWF より多い³⁾。

リン酸塩インバートガラスは, 多くのカチオンを含むことが可能で, 中間酸化物の選択により化学耐久性も容易に制御できることから, 無機イオンの溶出挙動制御に有利な材料と考えられる。本

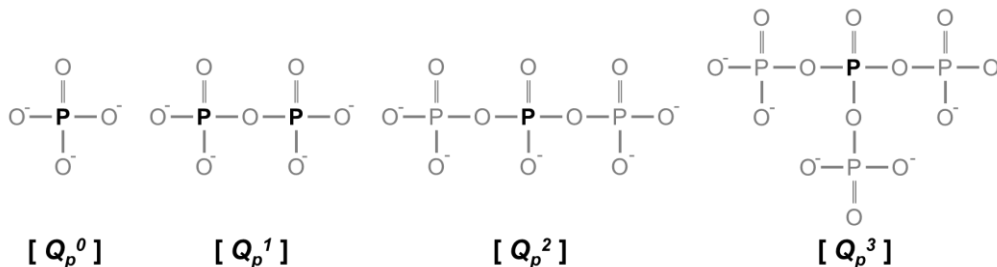


図 1 リン酸塩ガラス中の Q_pⁿ ユニットの基本構造

稿では、生体機能を促進させる無機イオンの効果について簡単に紹介し、生体材料の高機能化へ向けた無機イオン溶出型リン酸塩インバートガラスの研究報告例について解説する。

2. Bioglass®と無機イオンによる生体機能促進

2.1 Bioglass®による生体機能促進

第1世代、第2世代の生体材料は生体適合性 (Biocompatibility) と生体活性 (Bioactivity) に注目していた²⁾。生体適合性とは Al₂O₃ のように化学的に安定で非接着の線維層に覆われ骨組織と結合しない性質を示す。生体活性とは材料表面と骨組織の化学反応により直接結合する性質を示す⁶⁾。第3世代の生体材料は、材料から積極的に生体組織へ働きかけることで、遺伝子レベルを含むカスケードを活性化することで新しい生体組織の再生を促す材料である^{2,7)}。その代表的な例に、ケイリン酸塩ガラスの Bioglass® 45S5 (46.1SiO₂·24.4Na₂O·26.9CaO·2.6P₂O₅, mol%) がある^{1,8)}。

骨芽細胞は図2に示すように、細胞増殖、細胞分化、石灰化の過程を経て骨組織を形成する。その過程において特異的なタンパク質が段階的に発現し、一般にコラーゲン、アルカリホスファターゼ

(Alkaline phosphatase, ALP)、オステオポンチン (Osteopontin, OPN)、オステオカルシン (Osteocalcin, OCN) の順で発現する⁹⁾。

Bioglass®から溶出したケイ酸、カルシウム、オルトリン酸イオンは、インスリン様成長因子 II (Insulin-like growth factor II, IGF-II) の発現を向上させることでヒト骨芽細胞の増殖を促進させた¹⁰⁾。さらに、骨芽細胞分化マーカーである ALP および石灰化マーカーの OCN 発現が向上したことから、骨形成の促進が示された¹¹⁻¹³⁾。

Bioglass®は骨形成の促進以外に血管新生、創傷治癒、神経再生などの促進効果がある。ガラスから溶出するイオンによって血管内皮細胞増殖因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)、塩基性線維芽細胞成長因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) の分泌を向上させ血管新生を促し、血液凝固・血管新生を促進することで創傷治癒を促すと報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

このように、ガラスから溶出し周辺組織へ供給される無機イオンによって、遺伝子発現の向上により生体機能が促進される。

2.2 無機イオンによる生体機能促進

骨形成を促進させるイオンとして、Mg, Ca, Sr, P,

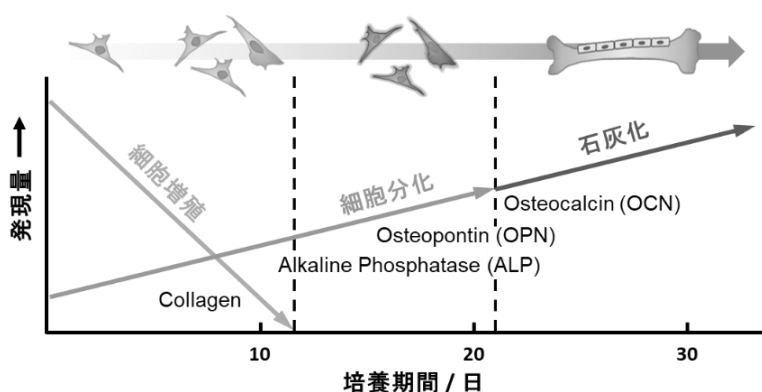


図2 骨芽細胞の分化課程および各過程に強く発現する特異的なタンパク質

Nb, Si, Znなどが報告されている¹⁷⁾。Mgイオンは、骨の強度に深く影響し¹⁸⁾、細胞においては接着¹⁹⁻²¹⁾、増殖²²⁾、分化^{21,23)}を促進し、それによる石灰化²⁴⁾も促進させる。とくに接着においては、フィブロネクチン受容体である $\alpha 5\beta 1$ -、 $\beta 1$ -インテグリンを刺激することで細胞接着性を向上させることが見出されている²¹⁾。Ca, Pイオンは水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, HA)の主な構成成分で、生体内では骨形成・骨吸収の平衡に影響を及ぼす¹³⁾。CaイオンはIGF-IおよびIGF-IIの発現を向上させることで骨芽細胞の増殖を促進し²⁵⁾、細胞の分化や細胞外マトリックス (Extracellular matrix, ECM)の石灰化を促進する²⁶⁾。Srイオンは、カルシウム感知受容体の活性化による骨芽細胞代謝の向上およびALP活性向上による骨芽細胞分化促進に加え、破骨細胞前駆体の分化を阻害するという二つの効果がある²⁷⁻³¹⁾。微量のNbイオンは骨芽細胞の分化・石灰化を促進させる^{32,33)}。Znイオンは骨形成および石灰化の必須元素であり³⁴⁾、ALP活性を向上させることで骨芽細胞の分化を促進させる^{35,36)}。

骨形成の促進以外に、血管新生を促すイオンや抗菌性を示すイオンが報告されている。Cu, CoイオンはVEGFの分泌や、低酸素誘導因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)発現を促進することで、血管新生を促すと報告されている³⁷⁻³⁹⁾。また、抗菌性を示すイオンとしてCu, Ag, Znが報告されている⁴⁰⁾。Agイオンは最も広く用いられている抗菌性物質であり、グラム陽性・陰性菌において低濃度領域で抗菌性を示す^{41,42)}。一方、抗菌性を示すイオンは同時に細胞毒性⁴³⁾を示す可能性があるため、材料へ導入の際には正確な溶出量の制御が必須である。

このように、無機イオンを用いることで生体機能の促進や抗菌性の付与など、生体材料の高機能

化が可能である。リン酸塩インバートガラスは、様々な成分を含有することが可能で、組成の系統的な変化や中間酸化物の選択によりイオン溶出量が容易に制御できることから、無機イオンの供給源として優れた材料と考えられる。

3. リン酸塩インバートガラス

3.1 CaO-P₂O₅-Na₂O-TiO₂系リン酸塩インバートガラス

リン酸塩インバートガラス (Phosphate invert glass) は、ピロリン酸 (Q_p^I) およびオルトリン酸 (Q_p^O)の短いリン酸ユニットから形成されたガラスであり、その組成は $60\text{CaO}\cdot 30\text{P}_2\text{O}_5\cdot (10-x)\text{Na}_2\text{O}\cdot x\text{TiO}_2$ (mol%, $x = 0 \sim 10$, PIG)である⁴⁴⁾。Tiはリン酸塩ガラス中でP-O-Ti結合を形成し、リン酸グループ同士を架橋することにより⁴⁴⁻⁴⁶⁾、ガラス形成能および化学耐久性を向上させる^{47,48)}。PIGを850℃で焼結させた結晶化ガラス (PIG-GC)は、骨と直接結合可能な生体活性を持つ β 型ピロリン酸カルシウム ($\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\beta\text{-CPP}$) および β 型リン酸三カルシウム ($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\beta\text{-TCP}$) 結晶相を含んでいる^{44,49,50)}。

疑似体液 (Simulated body fluid, SBF) は、表1に示すように無機イオン濃度をヒトの血漿に近くなるように調整した、細胞やタンパク質を含まない水溶液である^{51,52)}。HAに対し過飽和な水溶液であり、材料の無機化学的な反応による骨類似アパタイト層の形成能を評価できる。SBFに浸漬した材料の表面にSi-OH, Ti-OH, Zr-OH, Nb-OH, Ta-OH, -COOH, PO₄H₂などが存在すると、HAの形成が促されることも見出されている⁵³⁾。

SBFに浸漬したPIGおよびPIG-GCの表面では、Ti-OHを主成分とするゲル層の形成によりHAの析出が促されることから、生体活性を示す材料と

表1 体液と疑似体液 (SBF) のイオン濃度⁵²⁾

	濃度 / mM							
	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁻	SO ₄ ²⁻
体液	142.0	5.0	1.5	2.5	103.0	27.0	1.0	0.5
疑似体液	142.0	5.0	1.5	2.5	148.8	4.2	1.0	0.5

期待される^{47,54,55)}。そのため、生体活性の乏しい材料へのコーティング材料としての応用も検討された。

金属生体材料として広く用いられているチタンまたはその合金のうち^{56,57)}、Ti-29Nb-13Ta-4.6Zn (TNTZ) は従来のβ型チタン合金に比べ自然骨に近い機械特性 (低ヤング率) を示す^{58,59)}。TNTZ 表面に PIG をディップコーティングし 850 °C で熱処理することで、TNTZ 表面へ容易にコーティングが可能であり、その厚さは約 10 ~ 20 μm、結合強度は 26 ± 5 MPa であった。このコーティング層は、β-CPP、β-TCP、TiO₂ (rutile) を含む結晶相と残留ガラス相から形成されていた^{60,61)}。PIG でコーティングした TNTZ に対し日本ウサギを用いた動物実験を行ったところ、埋入 1 か月後に周囲骨組織と直接結合する様子が観察された。さらに、埋入 5 年後にも安定に固定されており、*in vivo* においても優れた生体活性を示した⁴⁷⁾。

3.2 骨形成促進を目的としたリン酸塩インバートガラス

細胞の接着・増殖・分化を促進させることを目的とし、Mg、Sr を導入した (60 - y)CaO·ySrO·30P₂O₅·7MgO·3TiO₂ (mol%, y = 0 ~ 60, PIG-Sr) ガラスが報告されている⁶²⁾。PIG-Sr は、ガラス形成能の向上や、ガラス上で培養したマウス骨芽細胞様細胞 (MC3T3-E1) の増殖・分化の促進が見られた。

ガラス形成能 (*GD*) とは、ガラス化しやすさの指標であり、ガラスの示唆熱分析 (Differential thermal analysis, DTA) の結果から得られる、ガラス転移点 (*T_g*) と結晶化点 (*T_c*) から求めることができ、次式で示される⁶³⁾。

$$GD = \frac{T_c - T_g}{T_g} \quad [K/K]$$

メタリン酸塩ガラスの *GD* は約 0.25, 7 mol% の Na₂O を含有する PIG の *GD* は 0.04, PIG-Sr の *GD* は 0.08 程度である。また、ガラス構造中におけるカチオンの結合力の指標として、Dietzel から提案された電界強度 (Field strength, *F*) がある。これは、クーロン力を簡易化することで得られ、次式で求めることができる^{5,64)}。

$$F = \frac{Z_c}{d^2} \quad [valance/\text{\AA}^2]$$

Z_c はカチオンの価数で、*d* はカチオンと酸素間の距離 (Å) である。PIG-Sr において、PIG 中の電界強度の低い Na (0.19) を、高い Mg (0.45 or 0.53) に置換することで *GD* の向上が見られた。また、Mg イオンの溶出による細胞接着・増殖の促進が見られ、Sr イオンの導入による ALP 活性向上も見られた⁶²⁾。

PIG 中の TiO₂ を Nb₂O₅ に置換した 60CaO·30P₂O₅·(10 - z)Na₂O·zNb₂O₅ (mol%, z = 0 ~ 10, PIG-Nb) ガラスにおいては、*GD* が 0.07 から 0.10 まで向上した。Nb はガラス中で NbO₄ 四面体または NbO₆ 八面体になるが、Nb₂O₅ 含有量の増加に伴い、NWF として働く NbO₄ の量が増加し、Nb-O-P 結合

が形成する。形成された Nb-O-P 結合によりガラスの化学耐久性も向上した^{65,66}。PIG-Nb を結晶化すると、 α -CPP、 β -CPP、Nb₂O₅ を含む結晶化ガラスが得られ、SBF 浸漬後に HA の形成が確認された⁶⁷。さらに、PIG-Nb 上で培養したマウス骨芽細胞様細胞 (MC3T3-E1) は、Nb₂O₅ を含有しないガラスに比べ ALP 活性が高かった。また、微量の Nb イオンを含有する培地 (3×10^{-7} M) にて培養した骨芽細胞様細胞は、ALP 活性や石灰化の指標となるカルシウム沈着量において、Control (Nb イオン未含有培地) に比べ有意に高い値を示した³²。

リン酸塩インバートガラスに Mg, Sr, Nb を導入することで、ガラスから溶出するこれらイオンにより細胞の接着・増殖・分化が促進された。PIG は P-O-Ti や P-O-Nb 結合の存在により優れた化学耐久性を示すことから⁶⁶、生体内で長期間存在しながら骨形成に寄与できる新たな生体材料としての応用が期待できる。例えば、金属インプラントへのスパッター薄膜ガラスとして用いると、Bioglass® のように溶解性が非常に高いガラスとは異なる場面での応用が考えられる。

3.3 抗菌性を示すリン酸塩インバートガラス

PIG-Nb は優れた化学耐久性を示すことから、厳密な溶出量の制御が求められる抗菌性イオンの Ag や Zn イオンを導入するガラス材として有利である。このガラスを金属インプラントへのスパッター薄膜として用いることで、長期間体内に存在しながら抗菌性を発揮することが期待できる。そこで、少量の Ag₂O を導入した $60\text{CaO} \cdot 30\text{P}_2\text{O}_5 \cdot (10 - a)\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot a\text{Ag}_2\text{O}$ (mol%, $a = 0 \sim 5$, PIG-Ag) ガラスを作製したところ、優れた化学耐久性、抗菌性、細胞適合性を示した⁶⁸。

導入した Ag は、NWM としてリン酸グループに

配位し、またはガラスのマトリックス中に Ag ナノ粒子として分散していた。PIG-Ag 上で新生マウスの頭蓋冠から抽出した初代骨芽細胞を培養したところ、Ag の有無にかかわらず同程度の細胞数を示したことから、Ag イオンの溶出による細胞毒性はなく細胞適合性を示すことがわかった。さらに、グラム陰性菌の大腸菌 (*Escherichia coli*, *E. coli*)、グラム陽性菌の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) に対し、1~3 mol% の Ag₂O 含有した PIG-Ag は抗菌性を示した。

リン酸塩ガラスへ Zn を導入すると、化学耐久性や GD が向上する^{69,70}。2.2 にて述べたように、Zn イオンは骨形成促進および抗菌性を示す上に、歯垢防止⁷¹の効果も示すことから、歯科インプラントへの抗菌性スパッター薄膜としての応用が期待できる。 $b\text{ZnO} \cdot (65 - b)\text{CaO} \cdot 30\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 5\text{Nb}_2\text{O}_5$ (mol%, $b = 0 \sim 65$, PIG-Zn) ガラスを作製したところ、GD は 0.22 でありメタ組成のリン酸塩ガラスに匹敵する値を示した。PIG-Zn 中の Zn は NWF として働き、リン酸グループと P-O-Zn 結合を形成し、化学耐久性の向上も見られた。PIG-Zn の Zn イオン溶出量は 0.1 mM 以下という非常に少量の範囲で制御でき、大腸菌および黄色ブドウ球菌に対して抗菌性を示した⁷⁰。

以上のことから、PIG-Ag は非常に少ない Ag の導入により抗菌性を示し、細胞適合性や高い化学耐久性も有していた。PIG-Zn は、P-O-Zn 結合により化学耐久性および GD が向上し、溶出した Zn イオンによる抗菌性を示した。PIG-Ag、PIG-Zn は優れた化学耐久性と抗菌性を示すことから、金属インプラントのスパッター薄膜ガラスとして用いることで、細胞適合性はもちろん長期間において抗菌性を示すことも期待できる。

3.4 Mg 導入によるリン酸塩インバートガラスの構造および溶出挙動への影響

前述したように, Mg は細胞接着・増殖・分化・石灰化を促進する効果を示す。また, Na₂O を 7 mol% 含有する PIG において Ca をすべて Mg に置換すると, *GD* が 0.04 から 0.07 まで向上することから⁷²⁾, リン酸塩インバートガラスを高機能化できる元素といえる。

ガラスに用いる元素を, 3.2 にて示した電界強度 (*F*) の値にて分類すると, $F \approx 0.1 \sim 0.4$ を NWM, $F \approx 1.5 \sim 2.0$ を NWF, $F \approx 0.5 \sim 1.0$ を中間酸化物と分類することができる⁵⁾。Mg はガラス中で 6 または 4 配位にて存在し, その電界強度は 0.45 または 0.53 であることから, 4 配位の場合に中間酸化物として分類することが可能である。

MgO-P₂O₅ の二成分系ガラスにおいて, ガラス中のリン酸鎖の長さが短くなると, Mg の役割が NWM から NWF に変化すると報告されている^{73,74)}。 Q_p^0 , Q_p^1 の短いリン酸ユニットから構成されたリン酸塩インバートガラスにおいて, Mg は中間酸化物として働くことが可能であり, ガラス構造へ大きな影響を与えると考えられる。そこで, Q_p^2 , Q_p^1 , Q_p^0 を主成分とする CaO-P₂O₅-Nb₂O₅ 系ガラスの Ca を系統的に Mg へ置換し, ガラスの構造およびイオン溶出挙動について評価した研究を紹介する^{75,76)}。

Q_p^2 を主成分とするメタ組成ガラス (MPG) の *GD* は, Mg 含有量の増加に伴い向上したが, Q_p^1 および Q_p^0 を主成分とするピロ組成 (PPG), オルト組成 (OPG) の *GD* は, Mg と Ca が共存する組成にて最大値を示す (図 3)。MPG とインバート組成の PPG および OPG における *GD* の挙動が異なるのは, リン酸グループの構造に起因する。MPG は Q_p^2 が主成分であり, リン酸鎖が長いいため導入される Mg は NWM として働き, *GD* の向上は電界強度 (*F*) の低

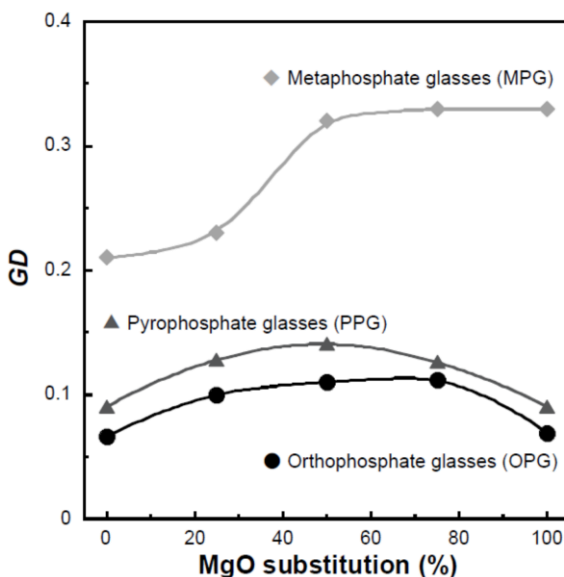


図 3 メタ組成(MPG)、ピロ組成(PPG)、オルト組成(OPG)ガラスの MgO 置換率におけるガラス形成能 (*GD*)

い Ca (0.33) から高い Mg (0.45 or 0.53) への置換により, ガラスネットワークが強固になることに起因する。一方, インバート組成の PPG と OPG は, Q_p^0 , Q_p^1 がカチオンによって架橋された構造であり^{3,44,75)}, その特性はカチオンに大きく影響される。

2 種類以上のカチオンを含有するガラスは, 様々な性質が非線形的に変化する「混合カチオン効果 (Mixed cation effect)」を示す⁷⁷⁻⁷⁹⁾。この効果は以下の二つがその原因と報告されている。

- ① 小さいイオンの移動度が, 大きいイオンにより弱く分極された酸素によって低下する⁷⁷⁾。
- ② イオンがエネルギー的に安定なサイトに存在し, お互いの移動経路を阻害することで, 移動に大きなエネルギーが必要となる^{78,79)}。

PPG と OPG は, ガラス構造がカチオンの影響を大きく受けるため, *GD* において Ca と Mg が共存する組成にて混合カチオン効果が見られた^{75,76)}。

MPGのPイオン溶出量は、Mg含有量の増加に伴い減少傾向を示した(図4)。これは、前述のように電界強度の高いMgへの置換がガラスネットワークを強化したことに起因する。一方OPGは、MPGとは反対の溶出挙動を示した。リン酸塩インバートガラス中でMgはリン酸グループとP-O-Mgの結合を作りやすい⁸⁰⁾。OPG中のMg含有量が増加するに伴い、リン酸塩グループはNbよりMgと結合しやすくなり、Nb-O-P結合よりMg-O-PとMg-O-Nb結合が多く形成される⁷⁵⁾。Mgの電界強度は0.53(4配位)であるに比べNbは1.50(4配位)であり、リン酸グループと結合したMg-O-P結合はNb-O-P結合より結合強度が弱い。さらに、Mg-O-P結合はMg-O-Si結合と類似し、水溶液中で容易に加水分解される^{81,82)}。よって、OPGはMg含有量の増加に伴い化学耐久性が低下した。PPGのイオン溶出量は、MPGやOPGに比べ小さくMg含有量に関係なくほぼ一定の値を示した。

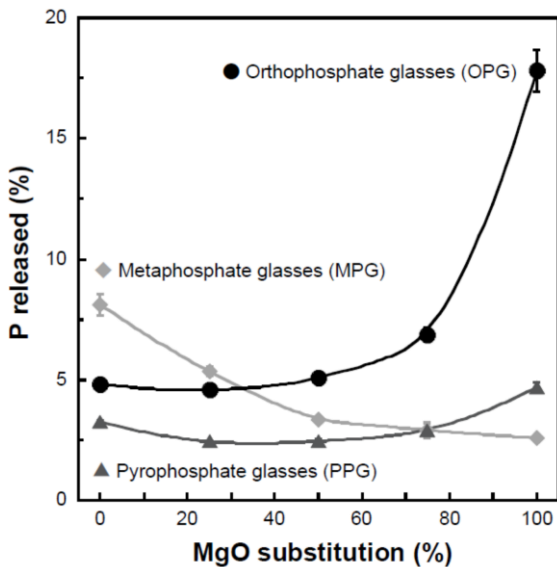


図4 メタ組成(MPG)、ピロ組成(PPG)、オルト組成(OPG)ガラスのTris緩衝溶液浸漬7日後のPイオン溶出挙動

リン酸塩インバートガラスは、短いリン酸鎖から構成され、カチオンの影響を大きく受けることから、Caを電界強度の高いMgに置換することでガラスネットワークが強固となりGDの向上が見られた。しかし、Mgが優先的にリン酸グループと結合を作ることで、水溶液中で加水分解されやすくなり、イオン溶出能の向上が見られた。

このように、リン酸塩インバートガラスにおいてMgは非常に興味深い特性を示すことから、生体用ガラスの機能設計の鍵となる元素になると考えられる。

4. オルトリン酸ユニットから構成されるリン酸塩インバートガラス

4.1 オルトリン酸塩ガラス

PIGの Q_p^I , Q_p^0 含有量は約70%, 30%であるが、3.4にて述べたOPGは約30%, 70%と、 Q_p^0 を主成分とするガラスであった。そこで、Mgの導入および混合カチオン効果によるGDの向上が見られたOPGのCa:Mg=1:1組成から、リン酸塩ガラスの骨格となる P_2O_5 の含有量をさらに減少させたガラスを検討した。その結果、 $37.5MgO \cdot 37.5CaO \cdot 20P_2O_5 \cdot 5Nb_2O_5$ (mol%, OPG-20P)ガラスは Q_p^0 のみで構成された特異的なガラスであった⁸³⁾。

OPG-20Pのラマンスペクトルから、 Q_p^0 および NbO_4 に帰属するピークが見られ、³¹Pマジック角回転固体核磁気共鳴(Magic angle spinning solid state nuclear magnetic resonance, MAS-NMR)からも Q_p^0 に帰属するピークのみが観察された。OPG-20Pは、P-O-NbやP-O-Mg結合により Q_p^0 グループが架橋された構造で、GDは0.13と従来のリン酸塩インバートガラスより高い値を示した。さらに、 T_g が3点見られておりP, Nb, MgがNWMとして役割をし、

複数のネットワーク構造が共存した。そして、OPG-20P のイオン溶出量は OPG の約 2 倍を示した。このように、Mg の導入および混合カチオン効果を活用しガラス構造を制御することで、GD およびイオン溶出能を向上できる。

4.2 オルトケイリン酸塩ガラス

一般的にガラス中でケイ酸ネットワークとリン酸ネットワークが互いに結合し、均一なガラスを作製することは難しい。SiO₂-P₂O₅ 二成分系ガラスでは P₂O₅ 含有量 5 mol% までは Si-O-P 結合を作り均一なガラスが得られるが、それ以上ではケイ酸・リン酸ネットワークに相分離される⁸⁴⁾。よって、溶融急冷法で作製したケイリン酸塩ガラスの多くは、メタ組成のケイ酸・リン酸塩ガラスのネットワーク構造の中にオルトリン酸・ケイ酸塩が分散して

いる構造と報告されている⁸⁵⁻⁸⁷⁾。

4.1 にて示した OPG-20P 中の Nb を Si に置換した 15MgO·15CaO·8P₂O₅·4SiO₂ (mol rate, PSG) ガラスは、ラマンスペクトルや MAS-NMR の結果から Q_p^0 とオルトケイ酸 (Q_{Si}^0) から形成されており (図 5), GD は 0.10 と従来のリン酸塩インパートガラスより高かった。つまり Q_p^0 と Q_{Si}^0 が Mg と Ca イオンにより架橋されており、リン酸塩またはケイ酸塩の長鎖構造を持たない特異的なガラスである⁸⁸⁾。PSG 中の Mg, Ca イオンは、各々優先的に Q_{Si}^0 , Q_p^0 と結合し、Si-O-Mg, P-O-Ca 結合を形成する。PSG の溶出量は、OPG-20P と比べ約 2.5 倍であり、優れたイオン溶出能を示した⁸⁸⁾。よって、溶出する Mg, Ca, ケイ酸イオンによる骨形成の促進能を発揮する生分解性材料としての応用が期待できる。

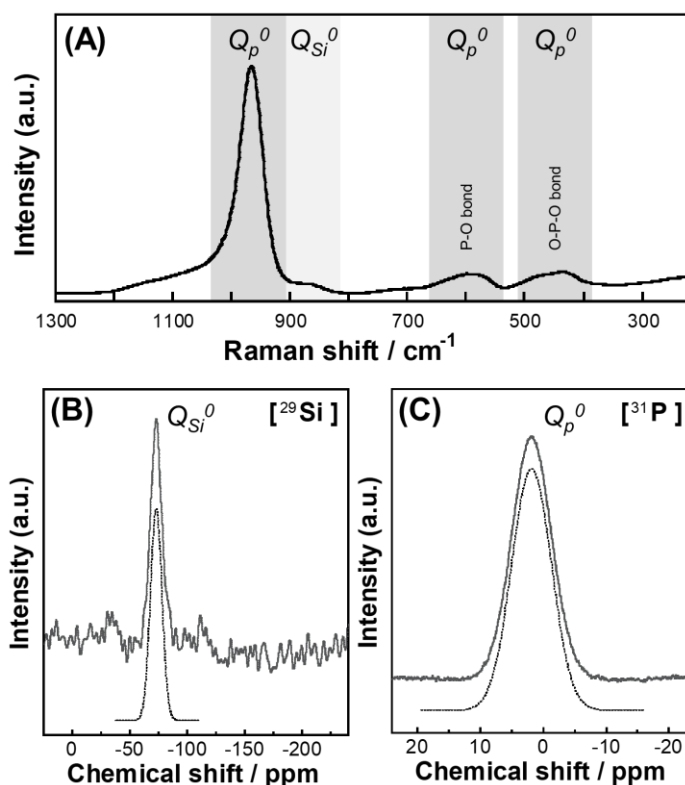


図 5 PSG の(A)ラマンスペクトル、(B) ²⁹Si および(C) ³¹P MAS-NMR スペクトル

5. 骨配向修復用材料としての応用

骨組織は、アパタイトの結晶方位・コラーゲンファイバーの配向からなる異方性構造を示す⁸⁹⁾。骨の力学特性は骨量より骨組織の配向(骨質)に支配的に影響される⁹⁰⁾。骨の配向構造は骨芽細胞を配列させることで形成可能である⁹¹⁾。よって、生体材料上の骨芽細胞の配列方向を制御することにより、配向化した骨組織の再生および、力学特性を早期に回復することが期待できる。骨量および骨配向の同時回復を目指す材料として、生分解性ポリマーとして広く使われているポリ乳酸(Poly L-lactic acid, PLLA)と、4.2に示したイオン溶出による骨形成促進が期待されるPSGのコンポジットを、エレクトロスピニング法にて作製したPLLA/PSG配向ファイバーマットが報告されている(図6)⁹²⁾。

配向ファイバーマットは、繊維径 $10.1 \pm 4.0 \mu\text{m}$ でコレクター回転方向に対し $\pm 10^\circ$ 以内の線維の存在比率は78%であった。ファイバーマット上で3日間培養した初代骨芽細胞を楕円近似しその角度分布を求めたところ、コレクター回転方向に対し $\pm 10^\circ$ 以内の細胞の存在比率は86%と非常に高かった。培養1日後はControlであるPLLA配向ファイバーマットに比べPLLA/PSG配向ファイバーマットの細胞数が有意に多いことから、Mgイオンによる細胞接着の向上が表れた。さらに、3,6日培養後においてもPLLA/PSG配向ファイバーマットが優位に多い細胞数を示したことから、Mg, Ca, ケイ酸イオンによる細胞増殖性の促進が示された。

PLLA/PSG配向ファイバーマットは、その異方性形状による細胞配列制御に加え、PSGの優れたイオン溶出能による細胞の遺伝子の活性化により、早期に配向化骨組織を再生可能な材料として期待できる。

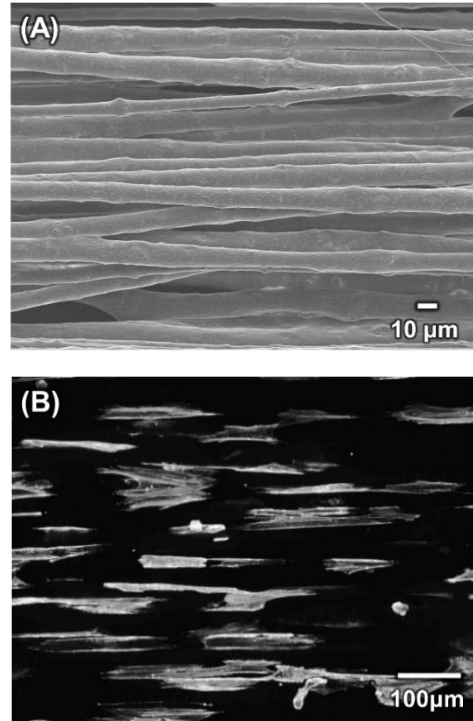


図6 (A) PLLA/PSG配向ファイバーマットのSEM写真, (B) 配向ファイバーマット上で3日培養後の初代骨芽細胞の免疫染色写真

6. おわりに

本稿では、種々の無機イオンをリン酸塩インバートガラスに導入し、生体材料の高機能化を試みた研究報告例について概説した。リン酸塩インバートガラスは、リン酸ユニットの種類やそれらを結合する中間酸化物又はカチオンによってガラスネットワーク構造の制御が可能である。その構造によって、ガラス形成能(GD)やイオン溶出能が制御できる。例えば、PIG-Nb, PIG-Ag, PIG-Znは高い化学耐久性を持つことから、無機イオンを微量溶出し長期間における骨再生促進や抗菌性が期待できる。PSGはイオン溶出能が優れており、生分解性ポリマーとコンポジット化することで骨配向修復材料としての応用が期待できる。このように、リ

ン酸塩インバートガラスは、構造制御により様々な用途に合わせた材料設計が可能であり、その応用が期待できる。

引用文献

- (1) L.L. Hench, R.J. Splinter, W.C. Allen, T.K. Greenlee, *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, 117 (1971).
- (2) L.L. Hench, J.M. Polak, *Science*, **295**, 1014 (2002).
- (3) 春日敏宏, *バイオマテリアル*, **34**, 66 (2016).
- (4) 大倉利典, 吉田直哉, *Phosphorus Lett.*, **88**, 24 (2017).
- (5) A.K. Varshneya, *Fundamentals of Inorganic Glasses*, Academic Press: San Diego, 1994. p. 27.
- (6) L.L. Hench, J. Wilson, *An Introduction to Bioceramics, 2nd ed.*; Imperial College Press: London, 2013. p. 1.
- (7) L.L. Hench, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **17**, 967 (2006).
- (8) L.L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, **81**, 1705 (1998).
- (9) T.A. Owen, M. Aronow, V. Shalhoub, L.M. Barone, L. Wilming, M.S. Tassinari, M.B. Kennedy, S. Pockwinse, J.B. Lian, G.S. Stein, *J. Cell. Physiol.*, **143**, 420 (1990).
- (10) I.D. Xynos, A.J. Edgar, L.D.K. Buttery, L.L. Hench, J.M. Polak, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **276**, 461 (2000).
- (11) I.D. Xynos, J.M.V. Hukkanen, J.J. Batten, D.L. Buttery, L.L. Hench, M.J. Polak, *Calcif. Tissue Int.*, **67**, 321 (2000).
- (12) I.D. Xynos, A.J. Edgar, L.D.K. Buttery, L.L. Hench, J.M. Polak, *J. Biomed. Mater. Res.*, **55**, 151 (2001).
- (13) G. Jell, M.M. Stevens, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **17**, 997 (2006).
- (14) V. Miguez-Pacheco, L.L. Hench, A.R. Boccaccini, *Acta Biomater.*, **13**, 1 (2015).
- (15) R.M. Day, *Tissue Eng.*, **11**, 768 (2005).
- (16) A.A. Gorustovich, J.A. Roether, A.R. Boccaccini, *Tissue Eng. Part B Rev.*, **16**, 199 (2010).
- (17) A. Hoppe, N.S. Güldal, A.R. Boccaccini, *Biomaterials*, **32**, 2757 (2011).
- (18) T. Okuma, *Nutrition*, **17**, 679 (2001).
- (19) M. Takeichi, T.S. Okada, *Exp. Cell Res.*, **74**, 51 (1972).
- (20) Y. Yamasaki, Y. Yoshida, M. Okazaki, A. Shimazu, T. Uchida, T. Kubo, Y. Akagawa, Y. Hamada, J. Takahashi, N. Matsuura, *J. Biomed. Mater. Res.*, **62**, 99 (2002).
- (21) H. Zreiqat, C.R. Howlett, A. Zannettino, P. Evans, G. Schulze-Tanzil, C. Knabe, M. Shakibaei, *J. Biomed. Mater. Res.*, **62**, 175 (2002).
- (22) F.I. Wolf, A. Cittadini, *Front. Biosci.*, **4**, D607 (1999).
- (23) A. Saboori, M. Rabiee, F. Moztarzadeh, M. Sheikhi, M. Tahriri, M. Karimi, *Mater. Sci. Eng. C*, **29**, 335 (2009).
- (24) S. Yamada, Y. Ota, A. Obata, T. Kasuga, *Biomed. Mater. Eng.*, **28**, 47 (2017).
- (25) P.J. Marie, *Bone*, **46**, 571 (2010).
- (26) S. Maeno, Y. Niki, H. Matsumoto, H. Morioka, T. Yatabe, A. Funayama, Y. Toyama, T. Taguchi, J. Tanaka, *Biomaterials*, **26**, 4847 (2005).
- (27) P.J. Marie, *Bone*, **40**, S5 (2007).
- (28) P.J. Marie, P. Ammann, G. Boivin, C. Rey, *Calcif. Tissue Int.*, **69**, 121 (2001).
- (29) A. Barbara, P. Delannoy, B.G. Denis, P.J. Marie, *Metabolism*, **53**, 532 (2004).
- (30) N. Chattopadhyay, S.J. Quinn, O. Kifor, C. Ye, E.M. Brown, *Biochem. Pharmacol.*, **74**, 438 (2007).

- (31) N. Takahashi, T. Sasaki, Y. Tsouderos, T. Suda, *J. Bone Miner. Res.*, **18**, 1082 (2003).
- (32) A. Obata, Y. Takahashi, T. Miyajima, K. Ueda, T. Narushima, T. Kasuga, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **4**, 5684 (2012).
- (33) M. Tamai, K. Isama, R. Nakaoka, T. Tsuchiya, *J. Artificial Organs*, **10**, 22 (2007).
- (34) I. Diamond, L.S. Hurley, *J. Nutr.*, **100**, 325 (1970).
- (35) S.L. Hall, H.P. Dimai, J.R. Farley, *Calcif. Tissue Int.*, **64**, 163 (1999).
- (36) X. Wu, N. Itoh, T. Taniguchi, T. Nakanishi, Y. Tatsu, N. Yumoto, K. Tanaka, *Arch. Biochem. Biophys.*, **420**, 114 (2003).
- (37) M.M. Azevedo, G. Jell, M.D. O'donnell, R.V. Law, R.G. Hill, M.M. Stevens, *J. Mater. Chem.*, **20**, 8854 (2010).
- (38) C. Wu, Y. Zhou, W. Fan, P. Han, J. Chang, J. Yuen, M. Zhang, Y. Xiao, *Biomaterials*, **33**, 2076 (2012).
- (39) H. Xie, Y.J. Kang, *Curr. Med. Chem.*, **16**, 1304 (2009).
- (40) T.N. Kim, Q.L. Feng, J.O. Kim, J. Wu, H. Wang, G.C. Chen, F.Z. Cui, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **9**, 129 (1998).
- (41) D. Campoccia, L. Montanaro, C.R. Arciola, *Biomaterials*, **34**, 8533 (2013).
- (42) A.B.G. Lansdown, B. Sampson, P. Laupattarakasem, A. Vuttivirojana, *Br. J. Dermatol.*, **137**, 728 (1997).
- (43) A. Yamamoto, R. Honma, M. Sumita, *J. Biomed. Mater. Res.*, **39**, 331 (1998).
- (44) T. Kasuga, Y. Abe, *J. Non-Cryst. Solids*, **243**, 70 (1999).
- (45) R.K. Brow, D.R. Tallant, W.L. Warren, A. Mcintyre, D.E. Day, *Phys. Chem. Glasses*, **38**, 300 (1997).
- (46) H. Segawa, N. Akagi, T. Yano, S. Shibata, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **118**, 278 (2010).
- (47) T. Kasuga, T. Hattori, M. Niinomi, *Phosphorus Res. Bull.*, **26**, 8 (2012).
- (48) A. Kishioka, M. Haba, M. Amagasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 2493 (1974).
- (49) T. Kitsugi, T. Yamamuro, T. Nakamura, S. Kotani, T. Kokubo, H. Takeuchi, *Biomaterials*, **14**, 216 (1993).
- (50) T. Kitsugi, T. Yamamuro, T. Nakamura, M. Oka, *Biomaterials*, **16**, 1101 (1995).
- (51) T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi, T. Yamamuro, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 721 (1990).
- (52) T. Kokubo, H. Takadama, *Biomaterials*, **27**, 2907 (2006).
- (53) T. Kokubo, H.-M. Kim, M. Kawashita, *Biomaterials*, **24**, 2161 (2003).
- (54) T. Kasuga, Y. Hosoi, M. Nogami, M. Niinomi, *J. Am. Ceram. Soc.*, **84**, 450 (2001).
- (55) T. Kasuga, Y. Abe, *J. Mater. Res.*, **13**, 3357 (1998).
- (56) R. Van Noort, *J. Mater. Sci.*, **22**, 3801 (1987).
- (57) M. Long, H.J. Rack, *Biomaterials*, **19**, 1621 (1998).
- (58) M. Niinomi, *Mater. Sci. Eng. A*, **243**, 231 (1998).
- (59) D. Kuroda, M. Niinomi, M. Morinaga, Y. Kato, T. Yashiro, *Mater. Sci. Eng. A*, **243**, 244 (1998).
- (60) T. Kasuga, M. Nogami, M. Niinomi, T. Hattori, *Biomaterials*, **24**, 283 (2003).
- (61) T. Kasuga, M. Nogami, M. Niinomi, *J. Am. Ceram. Soc.*, **86**, 1031 (2003).
- (62) S. Lee, A. Obata, D.S. Brauer, T. Kasuga, *Biomed. Glasses*, **1**, 151 (2015).
- (63) M. Ouchetto, B. Elouadi, S. Parke, *Phys. Chem. Glasses*, **32**, 22 (1991).
- (64) A. Dietzel, *Ztschr. Elektrochem.*, **48**, 9 (1942).
- (65) H. Maeda, S. Lee, T. Miyajima, A. Obata, K. Ueda,

- T. Narushima, T. Kasuga, *J. Non-Cryst. Solids*, **432**, Part A, 60 (2016).
- (66) S. Lee, H. Maeda, A. Obata, K. Ueda, T. Narushima, T. Kasuga, *J. Non-Cryst. Solids*, **426**, 35 (2015).
- (67) H. Maeda, T. Miyajima, S. Lee, A. Obata, K. Ueda, T. Narushima, T. Kasuga, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **122**, 122 (2014).
- (68) S. Lee, T. Nakano, T. Kasuga, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **105**, 3127 (2017).
- (69) D.S. Brauer, R.M. Wilson, T. Kasuga, *J. Non-Cryst. Solids*, **358**, 1720 (2012).
- (70) S. Lee, H. Uehara, A.L.B. Maçon, H. Maeda, A. Obata, K. Ueda, T. Narushima, T. Kasuga, *Mater. Trans.*, **57**, 2072 (2016).
- (71) G.J. Harrap, J.S. Best, C.A. Saxton, *Arch. Oral Biol.*, **29**, 87 (1984).
- (72) S. Lee, A. Obata, T. Kasuga, *Bioceram. Dev. Appl.*, **1**, D110148 (2010).
- (73) M.A. Karakassides, A. Saranti, I. Koutselas, *J. Non-Cryst. Solids*, **347**, 69 (2004).
- (74) F. Fayon, D. Massiot, K. Suzuya, D.L. Price, *J. Non-Cryst. Solids*, **283**, 88 (2001).
- (75) S. Lee, H. Maeda, A. Obata, K. Ueda, T. Narushima, T. Kasuga, *J. Non-Cryst. Solids*, **438**, 18 (2016).
- (76) H. Morikawa, S. Lee, T. Kasuga, D.S. Brauer, *J. Non-Cryst. Solids*, **380**, 53 (2013).
- (77) J.O. Isard, *J. Non-Cryst. Solids*, **1**, 235 (1969).
- (78) D.E. Day, *J. Non-Cryst. Solids*, **21**, 343 (1976).
- (79) J. Swenson, S. Adams, *Phys. Rev. Lett.*, **90**, 155507 (2003).
- (80) S. Lee, H. Maeda, A. Obata, K. Ueda, T. Narushima, T. Kasuga, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **123**, 942 (2015).
- (81) S.J. Watts, R.G. Hill, M.D. O'donnell, R.V. Law, *J. Non-Cryst. Solids*, **356**, 517 (2010).
- (82) D.S. Brauer, N. Karpukhina, G. Kedia, A. Bhat, R.V. Law, I. Radecka, R.G. Hill, *J. R. Soc. Interface*, **10**, 20120647 (2012).
- (83) S. Lee, A.L.B. Maçon, T. Kasuga, *Mater. Lett.*, **175**, 135 (2016).
- (84) D. Li, M.E. Fleet, G.M. Bancroft, M. Kasrai, Y. Pan, *J. Non-Cryst. Solids*, **188**, 181 (1995).
- (85) B. Mysen, P. Richet, *Silicate glasses and melts*, Elsevier: 2005. p. 387.
- (86) R. Dupree, D. Holland, M.G. Mortuza, *Nature*, **328**, 416 (1988).
- (87) D.S. Brauer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 4160 (2015).
- (88) S. Lee, T. Nakano, T. Kasuga, *J. Non-Cryst. Solids*, **457**, 73 (2017).
- (89) T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa, Y. Umakoshi, *Bone*, **31**, 479 (2002).
- (90) T. Ishimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Yamamoto, Y. Tabata, *J. Bone Miner. Res.*, **28**, 1170 (2013).
- (91) A. Matsugaki, Y. Isobe, T. Saku, T. Nakano, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **103**, 489 (2015).
- (92) 李誠鎬, 春日敏宏, 中野貴由, 日本金属学会講演予稿集 (第 162 回), 199 (2018).

平成 30 年 6 月 1 日 (1st, Jun. 2018) 発行

PHOSPHORUS LETTER 92 号

発行者 日本無機リン化学会

編集委員長 相澤 守

本号編集担当 小幡 亜希子, 斧田 宏明

印刷製版担当 牧 秀志

事務局 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 1-5

日本大学工学部 物質応用化学科 無機機能分析研究室

遠山 岳史 TEL: 03-3259-0796, FAX: 03-3293-7572

E-mail: touyama.takeshi@nihon-u.ac.jp