

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21360308

研究課題名（和文）

水溶液環境を考慮したアパタイト中のドーパント固溶と炭酸イオン効果の設計

研究課題名（英文）

Design of metal-ion dopants and carbonated ions in hydroxyapatite under aqueous solution environment

研究代表者

松永 克志 (MATSUNAGA KATSUYUKI)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：20334310

研究成果の概要（和文）：本研究では、ハイドロキシアパタイトの生体材料特性の重要因子であるドーパント・炭酸イオンを対象とし、第一原理計算による水溶液環境を考慮した置換固溶エネルギー評価法の確立およびモデル実験による固溶機構の解明を行った。Mg<sup>2+</sup>およびZn<sup>2+</sup>置換固溶については、Zn<sup>2+</sup>が4配位構造をとりMg<sup>2+</sup>に較べて安定となり、さらに近接Ca<sup>2+</sup>空孔の存在により安定化されることがわかった。また、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>は高温条件下ではOH<sup>-</sup>基を置換し、低温ではPO<sub>4</sub><sup>3-</sup>基を置換固溶する計算結果が得られ、実験結果とよく一致した。これらの結果は本解析手法の妥当性を示すものといえる。

研究成果の概要（英文）：Point defect energetics of dopants and carbonated ions in hydroxyapatite (HAP) was investigated by first-principles analyses involving aqueous solution environment effects. It was found that Zn<sup>2+</sup> substitutes for Ca<sup>2+</sup> in HAP more favorably than Mg<sup>2+</sup> does, due to the four-fold coordinated atomic structure in HAP. Ca<sup>2+</sup> vacancies neighboring substitutional Zn<sup>2+</sup> can also contribute to stabilization of substitutional Zn<sup>2+</sup>. Moreover, it was found that CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> is energetically favorably located at an OH<sup>-</sup> site in a high temperature condition, which is in good agreement with an experimental fact of formation of A-type carbonated apatite at a high temperature.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2010年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2011年度	2,200,000	660,000	2,860,000
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：計算材料学

科研費の分科・細目：材料工学・金属物性

キーワード：生体セラミックス、ドーパント、第一原理計算、固溶エネルギー、相互作用エネルギー

## 1. 研究開始当初の背景

近年、高齢者疾患の中でも特段に注目されている骨粗鬆症や変形性股関節症は高齢に伴う骨の老化・劣化現象であり、これが原因で関節痛や骨折が引き起こされる。症状によっては自立した日常生活が困難となり、介護システムを必要とするなど極めて深刻な社会問題となっている。日本の骨粗

鬆症患者は現在約1100万人にもものぼり、自覚症状の無い潜在的患者を含めると2000万人にも達すると推定され、もはや看過できない状況にある。したがって、これらの治療に必要な医薬はもちろん、複雑骨折などの致命的症状を早期に改善し、自立した日常生活への復帰に不可欠な生体代替材料の開発は、我々の生活の質(QOL)向上に

は欠かせないものとなってきた。このような社会的背景のもと、高性能な生体材料をタイムリーに研究開発するためには、骨の無機成分である HAP の生体内での材料特性について本質的理解を得ることが必要不可欠となる。

しかし、生体骨は無機成分の HAP と有機成分のコラーゲン繊維からなる複合材料であり、さらに生体 HAP は多様な微量イオン ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ 等) を含んだ複雑な化学状態にあることが知られている。なかでも炭酸イオン ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) の含有量が最も多く (約 5~7wt%)、 $\text{Na}^+$ 等のその他の金属イオンはそれぞれ 1wt%以下で含有されている。この  $\text{CO}_3^{2-}$ 量はおおよそ HAP 結晶単位胞につき一個の割合で固溶した状態に相当する。これら含有イオンの存在は HAP 結晶の構造安定性に大きく影響しており、体内の pH 変動に伴う結晶溶解性などの密接な関係が指摘されている。しかし従来研究がそうであったように、複雑な化学組成を持つ生体 HAP を直接の対象とし、微量イオンの固溶状態と材料特性の関係を研究することは実験的にも理論的にも容易ではなく、微量イオンの具体的役割に関する理解は進んでいない。

また一方で、 $\text{Zn}^{2+}$ や  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Sr}^{2+}$ などのドーピングが HAP 結晶の生体内安定性に重要であると指摘されている。これらは骨粗鬆症予防に効果的と考えられているドーパントであり、骨形成の促進もしくは生体 HAP 結晶の安定化に寄与すると推察されている。しかしこれに関する従来研究の多くは、動物を使い、ドーピングによる骨量や骨密度の経時変化を観察するような現象論的アプローチであった。具体的にドーパントが HAP にどれぐらい取り込まれているのか、そのナノレベル構造や固溶メカニズム、さらには HAP 結晶の構造安定性との関係を明らかにした研究はほとんど例がないという現状である。

## 2. 研究の目的

上記のような国内外の研究状況を背景に、本研究では、HAP 中の点欠陥および微量金属ドーパントのナノ構造に着目し、炭酸イオンおよび金属ドーパントの固溶メカニズムや固溶限を理論計算および系統的モデル実験により検討する。特に理論解析では、独自に開発してきた水溶液環境依存性を考慮した第一原理計算と点欠陥熱力学を組み合わせた手法を用いるのが特徴である。これによって得られる結果に基づき、生体 HAP のナノ構造に関する基礎的学理の構築を目指す。

## 3. 研究の方法

結晶中に点欠陥が形成される前後の過程を考慮し、点欠陥形成エネルギーを算出する。

いま、HAP 結晶に中性の荷電状態にある点欠陥もしくは複合欠陥が形成される場合を考える。第一原理計算にあたっては、完全結晶のユニットセルを 3 次元的に拡張したスーパーセルを用い、欠陥導入後の格子緩和を考慮した上でスーパーセルの全エネルギー ( $E_t(\text{defect})$ ) と欠陥導入前のそれ ( $E_t(\text{perfect})$ ) を求める。このとき、欠陥形成エネルギーは次式により得られる。

$$\Delta H = E_t(\text{defect}) - E_t(\text{perfect}) + \sum_i n_i \mu_i$$

$\mu_i$  と  $n_i$  はそれぞれ、欠陥形成のために HAP 結晶に出入りする原子 (イオン) 種  $i$  の化学ポテンシャルとその数 (整数) である。

$\mu_i$  は、問題としている系がどのような化学平衡状態にあるかに依存する。HAP のようなバイオセラミックスは溶液法で合成されたり、体液にさらされた環境で使用されるなど、水溶液環境が重要である。そこで本研究では、水溶液中に HAP 結晶が存在し化学平衡している状態を考えた。このとき、HAP 中の  $\text{Ca}^{2+}$  などの構成イオンの化学ポテンシャルは、水溶液中に溶存している同種イオンのそれに等しくなる。したがって、例えば  $\text{Ca}^{2+}$  イオンの化学ポテンシャルは水溶液中のイオンの活量  $a_{\text{Ca}^{2+}}$  を用いて

$$\mu_{\text{Ca}^{2+}} = \mu_{\text{Ca}^{2+}}^\circ + kT \ln a_{\text{Ca}^{2+}}$$

となる。ここで  $k$  はボルツマン定数、 $T$  は温度である。より厳密には電位項を含む電気化学ポテンシャルとして表示すべきであるが、電位項は電気的中性条件からキャンセルされるので、ここでは省略している。このように化学ポテンシャルが活量に依存するため、HAP と化学平衡にある飽和水溶液を考え、実験報告されている HAP の溶解度積やリン酸の酸解離定数、電気的中性条件などから、活量の計算に必要なイオン濃度を求めた。こうして得られた HAP 飽和水溶液中のイオン濃度の結果を図 1 に示す。水素イオン濃度指数 pH ( $= -\log a_{\text{H}^+}$ ) を変数として用いると、図 1 のように各イオン濃度が変化するため、これを基に計算される各イオンの化学ポテンシャルも pH 依存性を持ち、最終的には、計算される欠陥形成エネルギーも pH に依存して変化する。この手法を用いて、水溶液中に置かれた HAP 結晶中で形成される点欠陥の熱力学的安定性と水溶液環境依存性を調べることが可能となる。

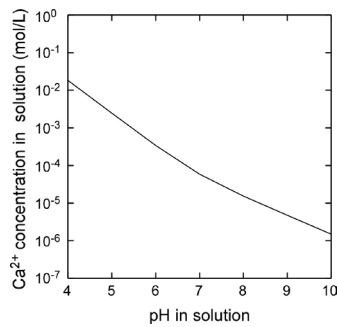


図 1. HAP 飽和水溶液中の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の pH 依存性

#### 4. 研究成果

##### (1) $\text{Mg}^{2+}$ と $\text{Zn}^{2+}$ の置換固溶エネルギー

HAP は多様な種類の金属イオンをイオン交換により結晶内に取り込むことができることが知られている。ここでは、 $\text{Mg}^{2+}$  と  $\text{Zn}^{2+}$  を対象とし、それらが HAP 中の  $\text{Ca}^{2+}$  とイオン交換され、 $\text{Ca}^{2+}$  と置換固溶する際のエネルギーを評価した。このとき、HAP 結晶はその飽和水溶液と化学平衡しているとし、水溶液中には所定の濃度 ( $[\text{M}^{2+}]$ ) の異種金属イオンが溶存していると仮定した。

図 2 に、HAP に  $\text{Mg}^{2+}$  と  $\text{Zn}^{2+}$  の置換固溶エネルギーの pH 依存性を示す。この結果から、 $\text{Zn}^{2+}$  の方がより低い形成エネルギーを持つことがわかる。 $\text{Zn}^{2+}$  の安定性を理解するため、これらのイオンが HAP の Ca-2 サイトに置換したときの配位構造を調べた。完全結晶中の HAP の Ca-2 サイトは、酸素イオンを 6 配位している。 $\text{Zn}^{2+}$  が置換したとき、HAP の Ca-2 サイトにおいて、酸素 4 配位構造を取ることがわかった。 $\text{Mg}^{2+}$  および  $\text{Zn}^{2+}$  はともに、 $\text{Ca}^{2+}$  に比べて 20% 以上小さいイオン半径を有する。そのため、 $\text{Ca}^{2+}$  を置換することにより、周囲に大きな格子ひずみを引き起こす。しかし  $\text{Zn}^{2+}$  は、 $\text{ZnO}$  に代表されるように酸素 4 配位を好むイオンであるため、HAP 結晶内でそれが実現されたことにより、 $\text{Mg}^{2+}$  と比べてもより安定となっていると考えられる。また、HAP の Ca-2 サイトに置換した  $\text{Mg}^{2+}$  と  $\text{Zn}^{2+}$  周囲の電荷密度分布を解析すると (図 3)、 $\text{Zn}^{2+}$  は第一近接酸素イオンとの大きな電子雲の重なりを示している。 $\text{Zn-O}$  間の共有結合的相互作用が、 $\text{Mg}^{2+}$  と比べて HAP に置換固溶しやすい結果に寄与していると考えられる。

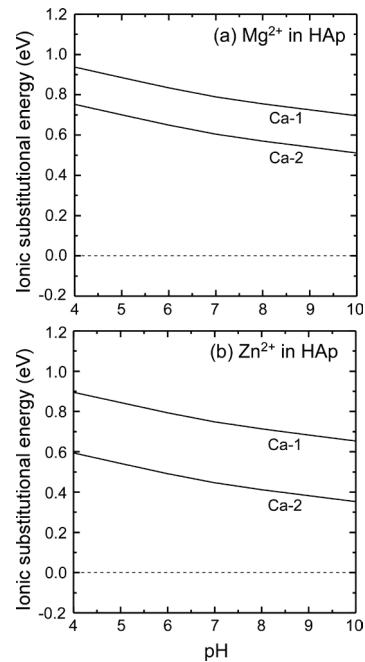


図 2  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  の置換固溶エネルギーの pH 依存性

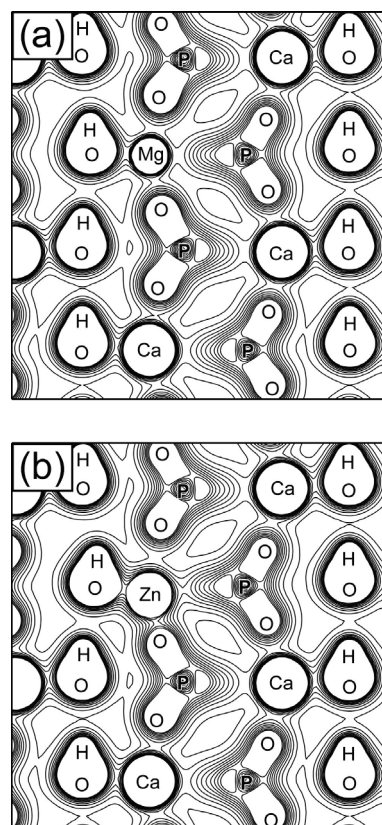


図 3 HAP の Ca-2 サイトに置換固溶した  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  近傍の電子密度分布図

## (2) HAP 中の置換固溶 $Zn^{2+}$ の局所構造とカルシウム空孔の影響

$Zn^{2+}$  は骨形成促進元素として知られており、HAP やその他のリン酸カルシウムにおける存在状態を理解することは重要である。そこで本研究では、HAP への  $Zn^{2+}$  固溶におよぼす Ca 空孔の影響に着目し、置換固溶  $Zn^{2+}$  のナノ構造を第一原理計算とモデル実験により検討した。

本研究では、湿式法で 1~5mol% 程度  $Zn^{2+}$  を添加した HAP を合成した。得られた HAP は単相であり、多くの従来研究と同様に Ca 欠損型の組成であることを確認した。次に、X 線吸収スペクトルの解析から固溶  $Zn^{2+}$  の局所構造を調べた。特に、X 線吸収端近傍微細構造 (XANES) は、注目元素の配位構造や化学結合状態を反映しており、これを第一原理計算による XANES スペクトルのシミュレーションと組み合わせることで、 $Zn^{2+}$  近傍の詳細な原子配列を解析できる。

図 4 に実験と理論計算による Zn K 端 XANES スペクトルの比較結果を示す。実験スペクトルの特徴としては、吸収端近傍 9658 eV 近傍のプレエッジピークに加え、A、B、C のメインピークが存在する。前節までの第一原理計算と同様に、完全結晶 HAP に  $Zn^{2+}$  を置換固溶させた原子構造に基づいて XANES スペクトルを計算したところ、プレエッジの有無や各ピークのエネルギー位置、ピーク C の有無などにおいて実験結果との相違が見られた。そこで、測定試料は Ca 欠損型組成であることに基づき、 $Ca^{2+}$  空孔の影響について検討した。HAP 中の  $Ca^{2+}$  空孔の原子レベル構造については、筆者および他の研究グループによる第一原理計算の結果から、図 5(a) のような水素イオンが電荷補償欠陥として存在し、Ca-2 サイトに形成された  $Ca^{2+}$  空孔と会合した構造が安定であると考えられる。このような  $Ca^{2+}$  空孔複合欠陥と  $Zn^{2+}$  が隣り合うような欠陥構造 (図 5(b)) に基づき計算した Zn K 端 XANES スペクトルは、実験スペクトルの主な特徴を十分再現することがわかった (図 4 参照)。また第一原理計算から、 $Ca^{2+}$  空孔複合欠陥と置換  $Zn^{2+}$  の会合エネルギーは約 0.07 eV であり、会合により欠陥構造が安定化されることが判明した。したがって、HAP は非化学量論組成となりやすいため、 $Zn^{2+}$  などのドーパントの固溶状態や固溶メカニズムを詳細に解明するには、 $Ca^{2+}$  空孔の影響を考慮する必要があると考えられる。

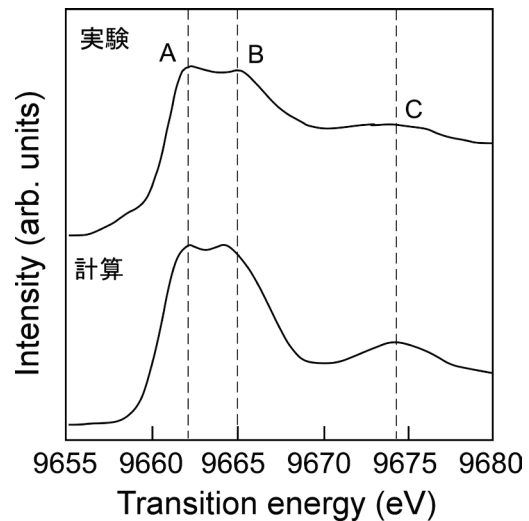


図 4.  $Zn^{2+}$  添加 HAP に対する Zn K 端 XANES スペクトルの実験と計算結果 (図 5(b) の構造に基づく) の比較

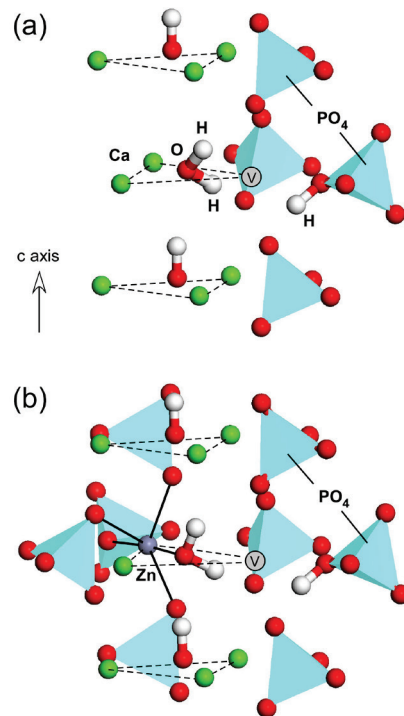


図 5. HAP 中の  $Ca^{2+}$  空孔複合欠陥構造と XANES 計算に用いた添加  $Zn^{2+}$  の欠陥構造モデル

## (3) $CO_3^{2-}$ イオンの局所構造の温度依存性

生体骨中では  $CO_3^{2-}$  が HAP に固溶しており、HAP の化学的性質を決める重要な因子であると考えられている。 $CO_3^{2-}$  の固溶状態としては 2 通りあり、OH<sup>-</sup> を  $CO_3^{2-}$  で置換した A タイプ、 $PO_4^{3-}$  を置換した B タイプが知られている。また、HAP を高温での固相反応で合成した場合は A タイプ、一方で、低温合成によ



ると B タイプとなることが知られており、温度依存性がある。本研究では、高温・CO<sub>2</sub> 含有乾燥大気雰囲気下での置換 CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> イオンの安定性を第一原理計算により調べた。

図 6 に計算により得られた CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> の安定構造を示す。OH を CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> で置換した A タイプ、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> を置換した B タイプの両方において、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> は C-O 間距離約 1.3Å、O-C-O の角度約 120 度の平面三角形構造を保っていた。A タイプでは中心の C 原子は c 軸上に存在し、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> の平面は c 軸に対してほぼ平行であった。また、B タイプでは 4 つの安定・準安定構造が存在し、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> の平面は置換された PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> の四面体の各面をそれぞれ占めていることが分かった。A、B 両タイプとも CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> の O には 3 つの Ca<sup>2+</sup> イオンが配位しており、その距離は 2.3~3.0Å であった。したがって、Ca-O 間の相互作用が、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> の配置を決定する重要因子であると考えられる。

図 7 に、1100K および 1500K におけるフェルミレベルに対する欠陥形成エネルギー変化を示す。OH<sup>-</sup> 空孔と H<sup>+</sup> 空孔の形成エネルギーが低く、この温度域では HAP の脱水反応が進行することが分かり、この結果は既往の実験報告とよく一致している。この 2 つの欠陥が電気的中性条件を支配しており、図 7 において両欠陥の形成エネルギーが交わる点がフェルミレベルとなる。1100K では B タイプ、1500K では A タイプの形成エネルギーが低く、温度上昇に伴い A タイプの形成が優位となることが分かった。

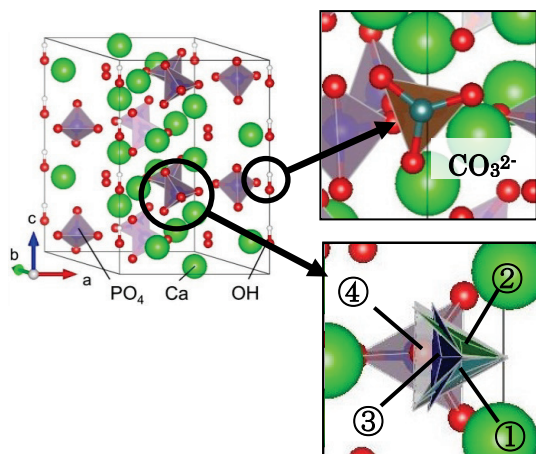


図 6. (左)HAP の結晶構造、(右) CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> の安定構造。上が A タイプ、下が B タイプを示す。下図の①~④の面は CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> の安定・準安定構造に対応する。

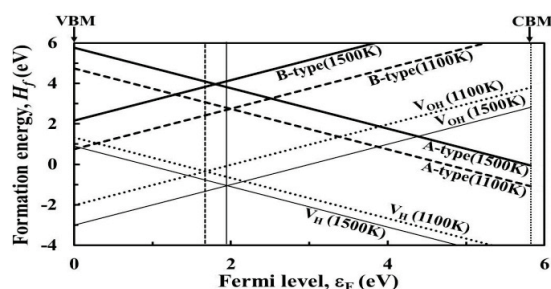


図 7. CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 置換固溶エネルギーのフェルミレベル依存性（乾燥大気雰囲気下、CaO との平衡を想定）

HAP を始めとするリン酸カルシウムの合成では、適量の添加イオンを用いることで生体材料特性の向上や制御を行うことが多い。しかしながら、リン酸カルシウムの使用環境が生体内という特殊な化学環境であることにも起因して、添加したドーパントの果たす役割や機能発現の起源となるナノ構造については不明な点が多い。この点でリン酸カルシウムなどの生体材料に対する計算研究は緒についたばかりであるが、材料設計指針となるような今後の発展を期待したい。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 6 件）

- ① K. Matsunaga, H. Murata, and K. Shitara: "Theoretical calculations of thermodynamic stability of ionic substitutions in hydroxyapatite under aqueous solution environment", J. Phys.: Condens. Matter, vol.22, 384210(7 pages)(2010). 【査読有】 , DOI:10.1088/0953-8984/22/38/384210
- ② H. Murata, K. Shitara, I. Tanaka, A. Nakahira, T. Mizoguchi, and K. Matsunaga: "First-principles calculations of Zn-K XANES in Ca-deficient hydroxyapatite", J. Phys.: Condens. Matter, vol.22, 384213(6 pages)(2010) 【査読有】 , DOI: 10.1088/0953-8984/22/38/384213
- ③ K. Matsunaga, H. Murata, T. Mizoguchi and A. Nakahira: "Mechanism of incorporation of zinc in hydroxyapatite", Acta Biomater., vol.6, 2289-2293 (2010). 【査読有】 , DOI: 10.1016/j.actbio.2009.11.029
- ④ K. Matsunaga, "Theoretical defect energetics in calcium phosphate bioceramics", J. Am. Ceram. Soc., vol.93, 1-14 (2010). 【査読有】 , DOI: 10.1111/j.1551-2916.2009.03485.x
- ⑤ K. Matsunaga, and H. Murata: "Formation energies of substitutional sodium and

potassium in hydroxyapatite”, *Mater. Trans.*, vol.50, 1041-1045 (2009). 【査読有】, DOI: 10.2320/matertrans.MC200819

- ⑥ K. Matsunaga, and H. Murata: “Sr substitution in bioactive calcium phosphates: A first-principles study”, *J. Phys. Chem. B*, vol.113, 3584-3589 (2009). 【査読有】, DOI:10.1021/jp808713m

[学会発表] (計 7 件)

- ① K. Matsunaga, “First-principles Study of Defect Formation in Functional Ceramics under an Aqueous Solution Environment”, The 9<sup>th</sup> international meeting of pacific rim ceramic societies, in Carins, Australia (2011.7.14, invited).
- ② K. Matsunaga, “Theoretical investigation on defect energetics in calcium phosphates under an aqueous solution environment”, The 2<sup>nd</sup> international symposium on advanced microscopy and theoretical calculations (AMTC2), in Nagoya, Japan (2010.6.25, invited).
- ③ K. Matsunaga, “Computational modeling and design of point defects in bioactive calcium phosphates”, CIMTEC, in Italy, (2010.6.10, invited).
- ④ K. Matsunaga, “Theoretical modeling of point defects in calcium phosphates from first principles”, The 34th International Conference & Exposition on advanced ceramics and composites, in Daytona Beach, Florida, USA, (2010.1.28, invited).
- ⑤ K. Matsunaga, “Point defect thermodynamics in calcium phosphate bioceramics”, The 11th International Symposium on Eco-materials Processing and Design (ISEPD2010), in Sakai, Osaka, Japan, (2010.1.11, Plenary talk).
- ⑥ K. Matsunaga, “Theoretical defect energetics in bioactive calcium phosphates”, The 3rd Theory Meets Industry International Workshop (TMI2009), in Nagoya, Jpn, (2009.11.12, invited).
- ⑦ K. Matsunaga, “Computational modeling of ionic substitutions in bioactive calcium phosphates”, *Materials Science & Technology 2009*, in Pittsburgh, USA, (2009.10.27, invited).

[図書] (計 2 件)

- ① 松永克志: “リン酸カルシウムにおける活性機能元素の計算設計”, セラミックデータブック、工業製品技術協会(株式会社テクノプラザ)、vol.38, 79-82 (2010).
- ② 中平敦、松永克志: “金属イオン添加リン酸カルシウムの合成と微細構造”, マテリ

アルインテグレーション、ティー・アイ・シー、vol.22, 65-69 (2009).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松永 克志 (MATSUNAGA KATSUYUKI)  
名古屋大学・工学研究科・教授  
研究者番号：20334310

### (2) 研究分担者なし

### (3) 連携研究者なし