

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K18818

研究課題名（和文）第一原理熱力学計算によるリン酸カルシウム結晶の有機分子修飾機構の解明

研究課題名（英文）First-principles investigation on calcium phosphate crystals modified by organic molecules

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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：リン酸カルシウム結晶と有機分子との複合化による生体材料特性向上を目指すには、リン酸カルシウム結晶と有機分子が形成する界面構造やその安定性に関する知見が重要な材料設計指針となる。本研究では、ジカルボン酸分子で修飾したリン酸八カルシウム結晶に着目し、第一原理計算によりその結晶構造および熱力学的安定性を解明することを目的とした。ジカルボン酸としてコハク酸を主な研究対象とした。既往の実験データとの比較検討から、計算結果の妥当性を確認することができた。また、界面結合状態解析および形成エネルギー評価に基づく熱力学的安定性から、同コハク酸分子修飾結晶の形成機構を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近のリン酸カルシウム系バイオセラミックスの研究開発では、リン酸カルシウム単体としてではなく、機能性有機分子との複合化が一つのトレンドである。しかし、これに関する電子・原子レベルの知見はほとんどなかった。本研究から、複雑な生体材料構造を計算科学により解明することが可能となった。生体材料研究の新しいアプローチとして、今後の研究開発に応用されていくことが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, first-principles calculations were performed to investigate stable electronic and atomic structures of octacalcium phosphate crystals modified by succinic acid ions. It was found that the most stable atomic structure without consideration of water cannot explain the experimental data successfully whereas the one considering water agrees well with experiment. The obtained atomic structure showed that the succinic acid ions tend to have more chemical bonds with calcium ions in the octacalcium phosphate crystals. This indicates importance of the interfacial ionic bonds between the succinic acid ions and the apatite layers of the host crystals.

研究分野：計算材料科学

キーワード：電子状態計算 バイオセラミックス 無機有機界面

1. 研究開始当初の背景

わが国の人口高齢化にともない、より高度な治療や高齢者の速やかな社会復帰を実現するため、生体材料の高機能化に大きな期待が寄せられている。生体骨代替材料として、生体活性リン酸カルシウムの一つであるヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ 、以下 HAP と略称) が用いられている。しかし、その特性は臨床に用いる水準に達していない。このような状況を根本的に打破するためには、生体材料特性の起源を解明・理解し、その知見に基づく材料設計指針を構築することが必要不可欠である。しかし現状の生体材料研究は現象論的なアプローチに留まっていると言っても過言ではない。

2. 研究の目的

生体材料の重要な開発方針の一つが、無機リン酸カルシウムと有機分子の複合化による、生体骨類似の機械的性質や生体親和性の付与である。その候補材として挙げられるのが、有機分子を修飾させたリン酸八カルシウム結晶 ($\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、OCP) である。OCP 結晶は、多様な脂肪族ジカルボン酸を取り込むことが可能であることが報告されてきた。しかし、ジカルボン酸を含んだ結晶の原子レベル構造やその形成メカニズムは、未だ解明されていない。そこで本研究では、ジカルボン酸としてコハク酸 ($\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$) を選択し、それを含有する OCP の結晶構造とその安定性の起源を第一原理計算により解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、第一原理計算として平面波基底 PAW 法を用いた。この方法は、従来から固体結晶計算に用いられている第一原理擬ポテンシャル法と同様に、主として価電子のエネルギーを計算する手法であるが、非経験的に物質の基礎物性を再現する有効な第一原理計算法であることが知られている。

本研究の計算においては、OCP 結晶のユニットセルからなるスーパーセルを用いた (図 1)。OCP 結晶は、 Ca^{2+} や PO_4^{3-} からなるアパタイト層 (HAP 層) と、 HPO_4^{2-} や H_2O 分子からなる水和層の積層構造を持つ。コハク酸イオンは、両端に $(\text{CH}_2)\text{COO}^-$ のような負に帯電したカルボキシル基を持つため、分子全体で -2 価のイオンとなる。水和層には HPO_4^{2-} イオンが存在するため、これを置換すると仮定して計算を行った。また本研究では、水和層中の H_2O 分子も取り除いた水和層中にコハク酸イオンを置換した構造から検討を始めた。

コハク酸イオンは直鎖構造を有するため、OCP 結晶の水和層における分子の向きや位置など、配置の自由度が極めて大きい。このような場合、第一原理計算で網羅的に計算し最安定構造を探索することは、膨大な計算時間・資源を費やす。これを効率化するため、本研究では未知の構造を予測し、大域的な最安定構造を効率的に獲得する機械学習の手法である、ベイズ最適化を用いた。

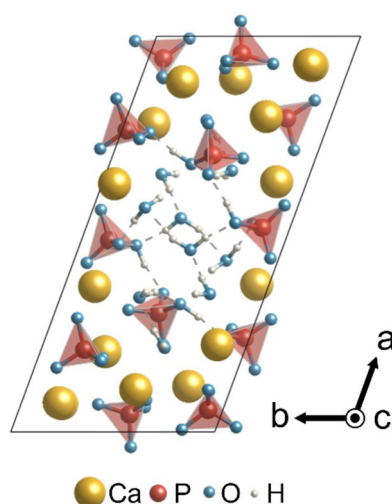


図 1. OCP 結晶のユニットセル構造

4. 研究成果

図 2 には、本研究の計算により得られたコハク酸含有 OCP 結晶の原子レベル構造を示す。コハク酸イオンの長手方向は HAP 層 {100} と平行になるとき最安定であった。このときの結晶全体の (100) 面間隔 (d_{100}) は、 17.4 \AA となり、実験報告値 (21.5 \AA) より約 4 \AA 小さかった。一方この

(100)面間隔の計算値は、同結晶を高温で脱水した試料に対する実験値(H. Monma and M. Goto, *J. Mater. Sci. Lett.*, 1985, 4, 147-150; H. Monma, *Gypsum Lime*, 1990, 229, 396-401)に近かった。よって、実結晶では、コハク酸分子とともに H_2O 分子も OCP 結晶の水和層に取り込まれている可能性がある。そこで、コハク酸に加え H_2O 分子の存在を考慮して、同結晶の安定構造を再計算した。このとき、 H_2O を含むコハク酸含有 OCP 結晶の最安定構造探索には、上で用いたような静的な構造最適化ではなく第一原理分子動力学法を用い、全エネルギーが一定となるまで計算ステップを重ねた。

図 3 に、 H_2O 分子も考慮したときの最安定構造を示す。図 2 の結果とは対照的に、コハク酸イオンの直鎖方向が、OCP 結晶における HAP 層を架橋する構造であることがわかる。このときの(100)面間隔は 21.7 \AA となり、実験値 (21.5 \AA) とよく一致した。

既往報告 (M. Mathew and W. E. Brown, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, 60, 1141-1143) では、コハク酸分子が OCP 結晶の HAP 層を架橋すると仮定し、格子定数の実験値を説明している。そこで提案されている結晶構造についても本研究手法で計算したところ、図 3 に示す構造の方がより安定であることがわかった。また本研究で得られた構造では、既往報告の結晶構造と比べてコハク酸イオンと HAP 層表面の Ca イオンとの結合数も多く、化学結合の観点からもその安定性を理解することができる。また、コハク酸置換をイオン交換反応と考えた時の形成エネルギーは正值となった。これは、コハク酸置換が自発的なインターカレーション反応ではないことを示唆している。

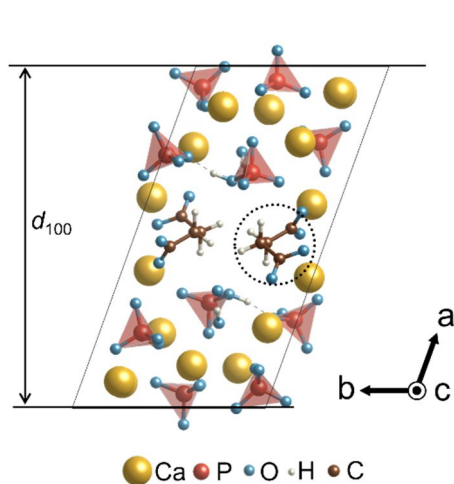


図 2. H_2O を考慮しない場合の最安定構造

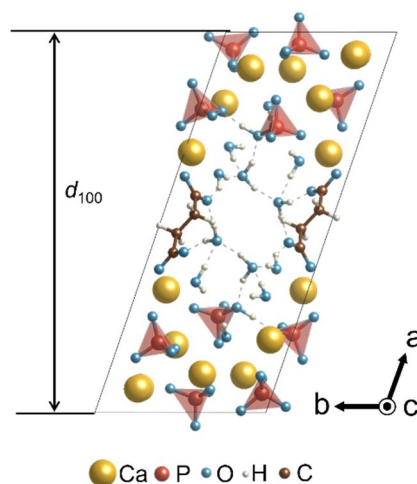


図 3. H_2O を考慮した場合の最安定構造

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Saito T., Yokoi T., Nakamura A., Matsunaga K.	4. 巻 11
2. 論文標題 First-principles based theoretical calculations of atomic structures of hydroxyapatite surfaces and their charge states in contact with aqueous solutions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 34004 ~ 34014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1RA06311A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Tatsushi, Ishikawa Yuto, Noda Yusuke, Yokoi Tatsuya, Oshima Yu, Nakamura Atsutomo, Matsunaga Katsuyuki	4. 巻 106
2. 論文標題 Ca vacancy effect on the stability of substitutional divalent cations in calcium deficient hydroxyapatite	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Ceramic Society	6. 最初と最後の頁 1587 ~ 1596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jace.18853	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松永克志
2. 発表標題 電子論計算に基づいたリン酸カルシウムのナノ構造と機能
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会東北ブロック講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------