

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 10 日現在

機関番号：3 2 6 1 2

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：2 3 6 5 0 2 8 1

研究課題名（和文） バイオアクティブ・ナノチューブの挑戦的創製

研究課題名（英文） Challenge for creation of bioactive nanotubes

研究代表者

井奥 洪二（IOKU KOJI）

慶應義塾大学・経済学部・教授

研究者番号：6 0 2 1 2 7 2 6

研究成果の概要（和文）： バイオアクティブな水酸アパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ）のナノチューブの作製を二種類の溶液法によって試みた。まず、カルサイト（ CaCO_3 ）と水酸化カルシウム（ $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ）を懸濁させた水溶液にリン酸水溶液を温度とpHを制御した条件下で混合し、その後適切に温度を制御した。カルサイトの粒子径が小さいほど生成物の結晶相はカルサイトから水酸アパタイトになりやすく、一次粒子の直径が $1\mu\text{m}$ 以下の場合においてのみ、チューブ状の粒子が得られた。次に、 β -型リン酸三カルシウム（ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ）にアナターゼ（ TiO_2 ）を共存させた混合粉体を水熱蒸気処理した。適切な反応条件を選択することによって、水酸アパタイトのチューブ状の粒子が得られた。

研究成果の概要（英文）： Creation of bioactive hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) nanotubes was tried by two kinds of solution methods. First, the suspension of calcite (CaCO_3) with calcium hydroxide ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) and phosphoric acid solution were mixed under the controlled conditions of temperature and pH, and then the temperature was controlled appropriately. The size of calcite particles influenced the crystalline phase and shape of obtained materials. The crystalline phase of obtained materials became hydroxyapatite from calcite easily when the size of particles was smaller, and tube-like particles were obtained only when the diameter of primary particles was less than $1\mu\text{m}$. Secondly, mixed powders of β -tricalcium phosphate ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) with anatase (TiO_2) were treated by hydrothermal vapor exposure methods. Suitable hydrothermal conditions could make tube-like particles of hydroxyapatite.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、医用生体工学・生体材料学

キーワード：セラミックス、ナノチューブ、水酸アパタイト、バイオアクティブ、水熱法

1. 研究開始当初の背景

水酸アパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ：HA）は、骨の無機主成分であり、天然骨と直接結合することから、骨修復材料として用いられている。また、タンパク質やDNA等の有機物を吸着することから、クロマトグラフィー用カラ

ム充填剤や吸着剤としても用いられている。HAの特性を最大限に利用するためには、その形状を制御する必要がある。

これまでに研究代表者の研究チームは、水熱法を用いることにより、*a*面を多く露出したHAの柱状粒子の合成に成功している。水

熱法により作製した HA 柱状粒子からなる多孔体は、焼結法により作製した結晶面がランダムに表面に露出している多孔体よりも天然骨との結合性が高く、しかも酸性タンパク質をより多く吸着することを明らかにした。すなわち、 a 面を多く露出させることによって、HA の機能性を向上させることができることを明らかにした。

そこで、本研究ではより多くの a 面を利用できる材料として、内側も外側も a 面が露出したチューブ状の HA の創製を提案した(図 1)。HA は生体親和性に優れ、中空にすることによって比表面積が大きくなり、さらに、その中空内部に安定に物質を吸着させることができるため、体内に埋入できる薬剤の担体として期待できる。また、高効率の化学物質回収材料としても応用できる可能性が高い。さらに、単位重量あたりで換算するとその強度も向上すると期待できる。

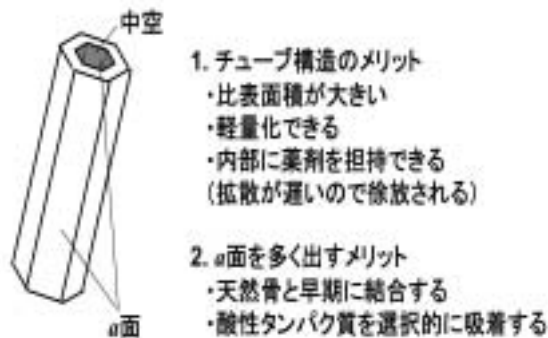


図 1 HA ナノチューブの概念図

2. 研究の目的

HA の特徴を最大限に活かす材料として、内側も外側も a 面と呼ばれる特定の結晶面を露出したチューブ状のナノ HA を創製することを目的とする。この材料を創製できれば、大きな比表面積と結晶面に由来する選択的な機能特性を有するため、従来にはない Drug Delivery System (DDS) やサイトカインなど生命科学物質の高効率の回収材料、さらには環境浄化材料等として応用展開できる可能性がある。

3. 研究の方法

(1) HA ナノチューブの作製方法の検討

既往の研究において、有機高分子の繊維に HA 微粒子をコーティングし、これを高温焼成することによって繊維を焼き飛ばしてチューブ状の HA を合成した例が報告されている。しかしながら、この方法ではサイズが大きく、また表面に露出する結晶面を有効に制御で

きない。そこで、結晶面を制御した HA を合成することを目標として水溶液プロセスを応用した。具体的には、カルシウム化合物とリン酸の反応によって HA を生成させる方法と、水との反応性の高いリン酸カルシウムに HA の結晶核の生成を誘起する物質を共存させて HA を生成させる方法について検討した。

カルシウム化合物とリン酸の反応

粒子径の異なるカルサイトを出発試料とした。カルサイトを水酸化カルシウムとともに 10 に保持した純水に加え、攪拌しながらここにリン酸水溶液を滴下して加えた。リン酸水溶液を添加した後、50 まで 2 /min で昇温し、50 で 5 時間保持して試料を得た。

不均一核形成を誘起する物質の導入

HA の結晶核の生成を誘起する物質としてアナターゼを選択した。種々の大きさのアナターゼ微粒子を反応場に共存させて HA の核形成を制御し、チューブ状 HA の合成を試みた。一部の試料については、紫外線 (UV) 照射の効果の有無を確認した。HA は負の溶解度曲線を描くことから比較的高温で HA が析出すると考えられるため、水熱法を検討した。種々の温度で蒸気処理して試料を得た(図 2)。

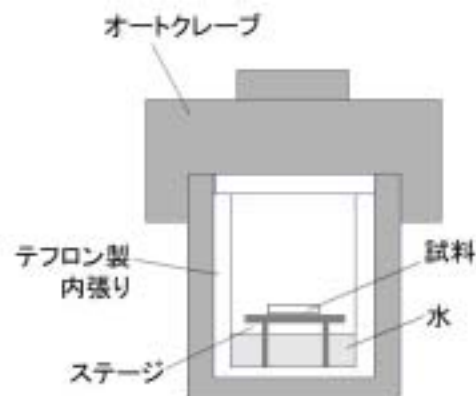


図 2 水熱処理の方法

(2) 試料の評価

(1) の実験で得られた試料の結晶相を X 線回折 (XRD)、形態を走査型電子顕微鏡 (SEM) および電子線回折を備えた透過型電子顕微鏡 (TEM) により調べた。特に、SEM では中空構造に着目し、TEM においては配向性や欠陥構造に着目した。

4. 研究成果

本研究で検討したカルシウム化合物とリン酸の反応によって HA を生成させる方法と、水との反応性の高いリン酸カルシウムに HA の結晶核の生成を誘起するアナターゼを共存させて HA を生成させる方法を検討した。得られた結果について述べる。

カルシウム化合物とリン酸の反応

出発物質であるカルサイトの特性が生成物に与える影響を調べるために、一次粒子の粒子径が異なるカルサイトを用いて実験を行った。その結果、カルサイトの粒子径は、生成物の結晶相と形状に大きく影響し、粒子径が小さいほど生成物の結晶相がカルサイトから HA になりやすくなり、しかも、一次粒子の粒子径が $1\ \mu\text{m}$ 以下の場合においてのみ (図 3)、チューブ状の粒子が得られた。チューブ状粒子の生成過程としては、板状の前駆体が生成し、それが折りたたまれているような様子が電子顕微鏡観察によって確認された (図 4)。これらの実験結果から、HA ナノチューブの作製に関する知見を得ることができた。ただし、得られたチューブ状粒子は、結晶相においては HA 単相ではなく、また、形状としてはチューブというには不完全であり不定形粒子の混在も確認された。

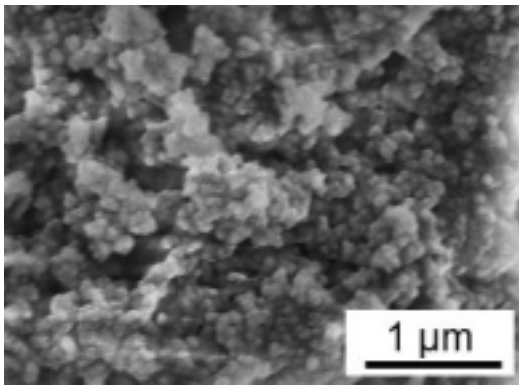


図 3 本研究で用いたカルサイトの走査型電子顕微鏡観察像

不均一核形成を誘起する物質の導入

粒子径 $7\ \text{nm}$ のアナターゼ微粒子を型リン酸三カルシウムに $35\ \text{mass}\%$ 添加し、 120°C で 24 時間水熱蒸気処理を行なったところ、結晶相は HA とアナターゼであった。SEM 観察によって、HA のチューブ状粒子が認められた (図 5)。また、一部の試料については UV 照射による効果が示唆された。

粒子径 $200\ \text{nm}$ のアナターゼ粒子を $35\ \text{mass}\%$ 添加した試料においては、HA のチューブ状粒子は観察されず、柱状粒子が認められた。HA チューブ状粒子の生成には、適当な粒子径のアナターゼ粒子の添加が重要であることが示された。

以上の および より、現状では、HA ナノチューブの作製の可能性および生成メカニズムの一端を明らかにすることができているので、今後さらに研究を遂行して、より精巧な HA ナノチューブの作製方法の確立を目指す予定である。

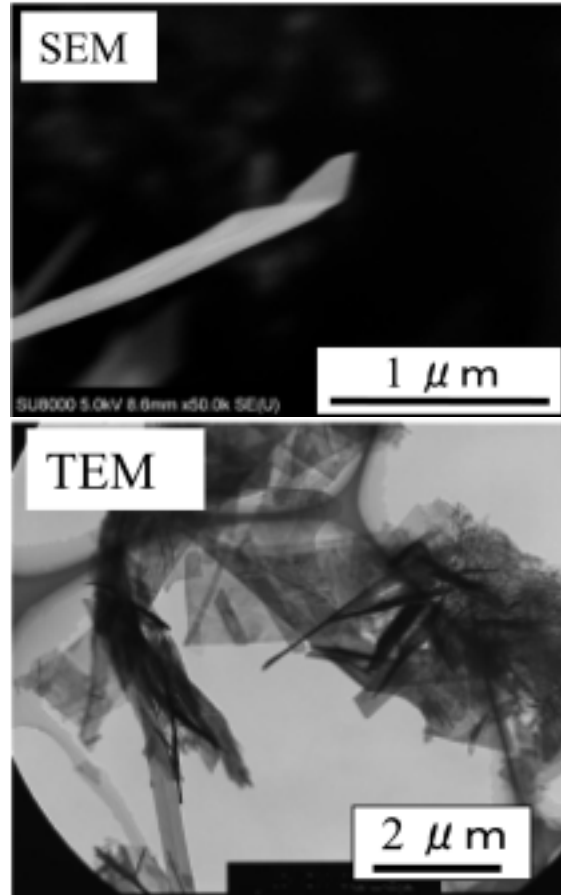


図 4 の方法により作製したチューブ状の HA 粒子の電子顕微鏡観察像
写真上：走査型電子顕微鏡による観察像
写真下：透過型電子顕微鏡による観察像

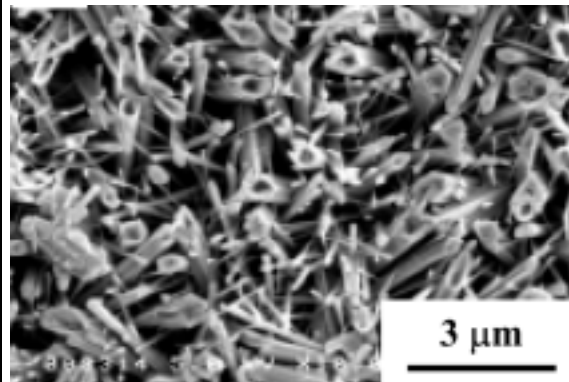


図 5 の方法により作製したチューブ状の HA 粒子の走査型電子顕微鏡による観察像
($7\ \text{nm}$ のアナターゼを $35\ \text{mass}\%$ 添加し、UV 照射 24 時間の後に 120°C , 24 時間水熱蒸気処理を行なった)

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2件)

Masanobu Kamitakahara, Hiroko Takahashi, Koji Ioku, “Tubular hydroxyapatite formation through a hydrothermal process from β -tricalcium phosphate with anatase”, *J. Mater. Sci.*, **47**, 4194-4199 (2012).

Cem Bulent Ustundag, Figen Kaya, Masanobu Kamitakahara, Cengiz Kaya, Koji Ioku, “Production of tubular porous hydroxyapatite using electrophoretic deposition”, *J. Ceram. Soc. Japan*, **120**, 569-573 (2012).

[学会発表](計6件)

Koji Ioku, Masanobu Kamitakahara, Tohru Ikeda, “Multifunctional hydroxyapatite for regenerative medicine”, Third Int. Conf. Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials (Hybrid Materials 2013), 2013年3月3-7日, Sorrento, Italy

上高原 理暢, 山口 啓大, 井奥 洪二, “アパタイト微小チューブの作製に関する基礎的研究”, 第51回セラミックス基礎科学討論会, 2013年1月9, 10日, 仙台

Koji Ioku, Masanobu Kamitakahara, Tohru Ikeda, “Integration between apatite ceramics and bones”, The 12th Asian BioCeramics Symposium (ABC2012) (招待講演), 2012年11月18-21日, Tainan, Taiwan.

Koji Ioku, Masanobu Kamitakahara, Tohru Ikeda, “Functional biomaterials for bone regeneration”, International Union of Materials Research Societies Int. Conf. Electronic Materials 2012 (IUMRS-ICEM 2012), 2012年09月23-28日, Yokohama, Japan.

Koji Ioku, Masanobu Kamitakahara, Tohru Ikeda, “Ceramic functional biomaterials for regenerative medicine”, Int. Conf. Traditional and Advanced Ceramics 2012 (ICTA2012) (招待講演), 2012年8月22-25日, Bangkok, Thailand.

上高原 理暢, 高橋 尋子, 井奥 洪二, “水熱条件下における水酸アパタイトのチューブ状粒子の生成”, 日本セラミックス協会第24回秋季シンポジウム, 2011年9月7-9日, 札幌.

6. 研究組織

(1)研究代表者

井奥 洪二 (IOKU KOJI)

慶應義塾大学・経済学部・教授

研究者番号: 60212726

(2)研究分担者

上高原 理暢 (KAMITAKAHARA MASANOBU)

東北大学・大学院環境科学研究科・准教授

研究者番号: 80362854