

氏名	藤井 英司		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	工学		
学位授与番号	博甲第3035号		
学位授与の日付	平成17年 9月30日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	金属酸化物複合型ヒドロキシアパタイトの創成と生理活物質の特異吸着現象		
論文審査委員	教授 尾坂 明義	教授 三浦 嘉也	教授 三宅 通博

#### 学位論文内容の要旨

本研究では、ゾルゲル法を用い、ヒドロキシアパタイト(HAp)の構造格子元素との置換反応、または HAp 粉末の表面修飾をすることを目的とし、生理活物質の特異吸着材料としての設計指針を与えるための基礎的な検討を行った。

- 4種類(Ti, Al, Si, Zr)の金属酸化物と HAp を複合化させた粒子の構造および物性が、親水性ガスまたは親油性ガスおよびタンパク質に対する吸着特性に及ぼす影響を検討した。金属アルコキシドを用い、ゾルゲル法により HAp 合成時に添加したため、分散性良く、HAp 粉末の表面を修飾することができた。複合化により、比表面積、表面電荷、親水性等が変化することを明らかにした。ガス吸着特性は、金属酸化物が有する特性に起因するのではなく、金属酸化物の HAp 粒子中での存在状態および置換状態により吸着特性が変化することを明らかにした。
- 酸化アルミニウムまたは酸化ケイ素と HAp 粉末との複合化を検討した。金属酸化物原料として、アルミニウムキレート化合物、または、Si ブトキシドを用い、HAp と複合化した粉体の諸物性を検討した。Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 単独の粒子は、観察できず、HAp 粉末に均一分散している可能性が示唆された。Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 成分は HAp 格子中の元素と置換していないことが示唆され、粉体表面に分散していることが考えられることより、少量の添加量で Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の特性を有する粉体が作製可能であると結論づけた。一方、SiO<sub>2</sub> は HAp 格子内の元素と置換していることが示唆された。しかし、置換量は、微量であることが明らかとなり、その他の Si 成分は、Si のネットワーク構造に取り込まれていることを明らかとした。
- 亜鉛を含有させた HAp を作製し、透析アミロイドーシスを引き起こすアミロイド前駆的物質である β<sub>2</sub>-ミクログロブリン(β<sub>2</sub>-MG)と血液中に最も多く含まれている BSA との選択吸着特性について検討した。添加した亜鉛は、HAp 格子のカルシウムサイトと置換していることを明らかにし、その結果、粒子サイズ、結晶性および表面電荷にも影響を及ぼしたことを示唆した。亜鉛を添加することにより、HAp 粉末の表面電荷によるタンパク質の吸着制御だけでなく、細孔によるタンパク質サイズでの吸着制御もでき、これら要因により、β<sub>2</sub>-MG に対する選択吸着特性が向上したことを結論づけた。
- フッ化物イオンを含んだ NaF-CaO-SiO<sub>2</sub> 系ガラスの生体活性を検討した。NaF を添加することによるマトリックス構造の変化は見られないことが示唆され、NaF 添加による影響ではなく、CaO/SiO<sub>2</sub> 比によりガラス成分の疑似体液中への溶出挙動が変化していたことを明らかにした。その結果、ガラス試料の生体親和性に差が生じたことが示唆され、フッ化物イオンが生体活性ガラスに及ぼす影響を考察し、医用材料としての応用設計指針を示した。

## 論文審査結果の要旨

アパタイトは  $M_{10}(ZO_4)_6X_2$  で表される化合物の総称であり、各格子位置を占める陰・陽イオンによりその特性は大きく変化する。ヒドロキシアパタイト ( $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$ : HAp) は、骨の主成分であると同時に、生理活物質に対して独特の親和性を示す。そこで、本研究は、ゾルーゲル法を用い、HAp を構成するイオンを置換し、または HAp 粉末表面を別の酸化物で修飾し、生理活物質の特異吸着材料としての設計指針を与えることを目的とし、基礎的な検討を行ったものである。学位論文は6章から構成され、第1章では研究の背景とその必要性を述べ、第6章では成果を総括している。

第2章では、ゾルーゲル法による Ti, Al, Si, Zr の酸化物と HAp 粒子との複合化を取り上げた。その結果、表面電荷やアルブミン (Alb: 血液中に最も多く含まれているタンパク質) の吸着に複合効果が観察された。そこで、第3章では、Al と Si の複合状態を固体 NMR 等の手法でさらに詳しく検討した。その結果、Al は酸化物として HAp 粉末表面に均一に分散し HAp 格子中のイオンとは置換されないこと、Si の一部は HAp 格子内の  $PO_4$  位置に  $SiO_4$  として置換されること等を明らかにした。

第4章では、ゾルーゲル法で作成した Zn 複合系 HAp (Zn-HAp) では、Zn は HAp 格子の Ca サイトを置換すること等を明らかにした。さらに、透析アミロイドーシスを引き起こす病因タンパク質である  $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) の吸着について検討した。その結果、 $\beta_2$ -MG と Alb とを比べると、Zn-HAp は前者を高選択的に吸着し、その要因は Zn 置換による適切な表面電荷と細孔分布であること等を示した。これにより、Zn-HAp は、吸着血液浄化剤として応用可能であると結論した。

第5章では、体液環境下で自発的にイオン置換アパタイトを形成する、生理活性  $NaF-CaO-SiO_2$  系ガラス被覆剤を取り上げ、体液との反応を検討した。その結果、ガラス網目構造や体液反応は  $CaO/SiO_2$  比に依存し、溶出フッ化物イオンは、 $CaF_2$  を生成するので自発的アパタイト形成を阻害すること等を示した。

以上のように、本論文はイオン置換または酸化物修飾アパタイト粒子を作成し、その格子構造や生理活性物質の特異的な吸着等について詳細に検討したもので、その成果は学術的にも応用的見地からも高く評価できる。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。