

# バイオミネラル化を模倣したハイドロキシアパタイト／ アルギン酸カルシウム複合ゲルの作製と医用材料への応用

小 原 佐 智 子\*

## Preparation of hydroxyapatite/calcium alginate composite gel by biomineralization and application to medical material

by Sachiko OBARA

ハイドロキシアパタイトは骨や歯の主成分であり、骨補填材に用いられている。骨補填材とは病気や怪我で骨内にできた空洞を補填し、自身の骨と置き換わる材料のことである。ハイドロキシアパタイト単体の骨補填材は骨に吸収されにくく、自家骨との置換に時間を要する。さらに、粒子状のハイドロキシアパタイトは骨欠損が大きい場合、流出してしまう。そこで、本研究では、柔軟なハイドロゲルであるアルギン酸カルシウムゲルと複合することで、骨の複雑な形状に合致し、分解・吸収性の高い骨補填材を作製することを目的とした。また、アルギン酸カルシウムゲルはドラッグキャリアへの応用にも用いられていることから、骨粗しょう症の治療薬を含有させることでドラッグキャリアの機能を併せ持つ骨補填材の作製を目標とした。

本申請論文ではハイドロキシアパタイト／アルギン酸カルシウム複合ゲルを作製し、ドラッグキャリアの機能を併せ持つ、骨補填材へ応用するための基礎的知見をまとめたものであり、以下5章から構成されている。

第1章では、本研究の背景および本研究の目的と意義について述べ、最後に各章の構成内容について説明した。

第2章では、ハイドロキシアパタイト／アルギン酸カルシウム複合ゲルの作製とその性質について検討した。バイオミネラル化を模倣することで、常温常圧下でアルギン酸カルシウム中にハイドロキシアパタイトをワンステップで作製することができた。複合ゲルのハイドロキシアパタイトの含有量は作製時の  $\text{CaCl}_2$  と  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  の濃度に依存し、濃度が濃いとハイドロキシアパタイト含有量も増加した。SEM を用いたゲル断面の観察では、アルギン酸カルシウムゲルは密な構造をしており、複合ゲルは多孔質であった。これはハイドロキシアパタイトがアルギン酸カルシウムゲルよりも優先的に生成し、バイオミネラル化によるハイドロキシアパタイトの生成のためにアルギン酸と異なる構造となったと考えられる。プッシュプルゲージを用いた弾性特性の測定の結果、複合ゲルはアルギン酸カルシウムゲルよりも柔軟な特性を示した。これは複合ゲルが多孔質なゲルになったためだと推測される。この柔軟な性質は骨欠損部分に合致する骨補填材に応用するために有用であると考えられる。

第3章では、2章で作製したゲルをドラッグキャリアとして応用するために外部刺激応答性について検討した。複合ゲルに与える刺激は pH と電場の2

---

\*新潟大学自然科学研究科

現在 株式会社日本アレフ

[新潟大学博士(工学) 平成22年3月23日授与]

種類を用いた。

pH 応答性は N/100 塩酸 (pH 2) と N/100 水酸化ナトリウム (pH10) に浸漬することにより複合ゲルの体積変化を測定した。アルギン酸カルシウムゲルと複合ゲルともに pH 2 の場合に収縮し、pH10 の場合には膨潤した。ハイドロキシアパタイト含有量が多いゲルほど、複合ゲルの膨潤収縮の挙動が抑制されたが、pH 2 の水溶液に浸漬させた場合、複合ゲルはアルギン酸カルシウムと同程度まで収縮した。これはハイドロキシアパタイトが一部溶解したために起こったと考えられる。これより、膨潤収縮挙動は外部 pH とハイドロキシアパタイト含有量で制御できることがわかった。

複合ゲルの電場応答性はサンプル瓶の上に置いた陽極の白金メッシュの上にゲルを置き、そのゲルに陰極の白金線を接触させて電圧を印加し、ゲルの体積変化を測定した。サンプル瓶内を蒸留水で満たした場合には、アルギン酸カルシウムゲルの陽極側は膨潤し、陰極側は収縮した。複合ゲルは陽極側、陰極側ともに収縮挙動を示した。アルギン酸カルシウムゲルの陽極側の膨潤挙動はゲルを架橋しているカルシウムが脱離し、サンプル瓶内の蒸留水を吸収したと考えられる。そこで、サンプル瓶内の蒸留水を CaCl<sub>2</sub> 水溶液に変えて同様の実験を行ったところ、アルギン酸カルシウム、複合ゲルともに収縮した。この収縮の挙動は印加電圧とハイドロキシアパタイト含有量で制御できることがわかった。

以上よりゲルの体積変化はハイドロキシアパタイト含有量と外部刺激に依存することが明らかとなった。

第 4 章では、複合ゲルの薬物放出特性について評価した。メチレンブルー (MB)、ビタミン B<sub>12</sub>、ビ

タミン B<sub>6</sub> を薬のモデルとして、紫外可視分光光度計を用いて時間経過に伴う薬物の放出量を測定した。ゲルに含有した VB<sub>12</sub> はゲルを溶液に浸漬すると速やかに放出される傾向がみられた。蒸留水である pH 5 の水溶液に浸漬させた場合に多く放出し、pH 2 と pH10 の水溶液に浸漬させた場合には放出が抑制された。さらに、ハイドロキシアパタイト含有率が高いゲルほど VB<sub>12</sub> を多く放出した。この傾向は MB やビタミン B<sub>6</sub> でも同様にみられた。これらの結果より、薬物放出のメカニズムは以下のように推測した。pH5 の場合では、ゲルの網目が十分に広いので薬物が放出されやすい。pH が高い領域ではゲルの網目が更に広がるが、MB、ビタミン B<sub>12</sub>、ビタミン B<sub>6</sub> の性質上プラスに帯電し、アルギン酸のカルボキシレートイオンと相互作用するために放出しにくかったと考えられる。更に pH が低い領域では、ゲルが収縮し、ゲルの外側にスキン層が形成することから放出しにくくなったと考えられる。

以上のことより、pH やハイドロキシアパタイト含有量で薬物放出量が制御できるドラッグキャリアとしての機能を併せ持つ骨補填材への応用が期待できる。

第 5 章では、本論文の研究で得られた成果についてまとめ、今後期待される展望について述べた。

謝辞：本研究を遂行するにあたり、終始温かい御指導・御鞭撻を賜りました坪川紀夫教授と山内 健教授に深く感謝申し上げます。また、青木俊樹教授、田中真人教授、田中孝明准教授には、本論文をまとめるにあたって、多くの御教授を賜りました。ここに深く感謝申し上げます。