

氏名	ナカ ムラ ジン 中村 仁
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博第947号
学位授与の日付	平成26年3月23日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当 課程博士
学位論文題目	Structural analysis of siloxane-containing calcium carbonate particles and tuning of their ion-releasing ability (シロキサン含有炭酸カルシウム粒子の構造解析とそのイオン溶出制御に関する研究)
論文審査委員	主査 教授 春日 敏 宏 教授 岩本 雄 二 准教授 中山 将 伸

論文内容の要旨

本研究は、骨組織の代謝に有効なケイ酸イオン、カルシウムイオンの徐放担体をめざしたシロキサン含有バテライト型炭酸カルシウム粒子（以下 SiV と示す）の構造解析およびイオン溶出量の制御方法についてまとめ、さらには骨組織再建への利用形態を見据えた SiV/ポリ乳酸複合体マイクロ球の作製についても提案したものである。各章は次のように要約される。

第1章は序論であり、まず近年の高齢化社会に伴う骨粗鬆症、歯周病による顎骨欠損などの骨疾患の現状と骨再建医療、その中での生体材料のニーズについて概説した。また、骨組織のリモデリング過程における細胞間の情報伝達と、ケイ酸塩ガラス由来の無機イオン種による幹細胞、骨芽細胞の活性化について言及した。また、これらのうちケイ酸・カルシウムイオンを積極的に応用するための炭酸カルシウムを用いた生体材料の設計、とくにシロキサン含有バテライトに関する先行研究とその課題について述べ、本研究の目的を示した。

第2章では、SiV 粒子の化学耐久性に支配的な影響を及ぼすバテライト一次粒子・シロキサンの構造、ならびに粒子内部におけるこれらの複合形態を解析した。さらに前駆体からの SiV 粒子の生成過程を評価した。SiV 粒子中にはバテライトが 5-20 nm のラメラ状一次粒子として含有され、その *c* 面にはシロキサンが配位していることを見出した。また、シロキサンがバテラ

イトを安定化し、生理 pH 緩衝溶液中での溶解を律速することを明らかにした。炭酸ガス化合法による合成の際、SiV の前駆体内部でシラン源の縮合とバテライトの結晶化が並進し、上述の一次粒子構造の生成に寄与することを見出した。

第 3 章では炭酸ガス化合法における溶媒中の炭酸イオンの溶存性に着目し、これを調節することによる SiV 中のバテライト一次粒子の *c* 面配向性制御について検討を行った。また緩衝溶液中でのカルシウムイオンの溶出挙動を評価し、結晶面配向性との相関を評価した。(i) バテライトの *c* 面へのシロキサン配位による、*ab* 軸方向への異方性結晶成長、ならびに(ii)炭酸イオンの溶存性減少に伴うバテライトの結晶生成促進により、種々の *dab* 面比率を有する SiV 粒子を選択的に合成できることを見出した。内部のバテライト一次粒子は配向しており、*dab* 面比率の増加に伴い SiV 粒子が扁平化することを明らかにした。各粒子を緩衝溶液に浸漬した際、初期 30 分でのカルシウムイオンの溶出量は *dab* 面比率に依存し、ナノバテライト一次粒子の構造制御を通じたイオン溶出チューニングが可能であることを見出した。

第 4 章ではポリ乳酸共存下で SiV 粒子を合成することでポリ乳酸カルシウム種の担持について検討した。また、これを用いた SiV 粒子からのカルシウムイオン溶出挙動の制御について検討を行った。*dab* 面比率が高い赤血球形状の SiV 粒子は層状一次粒子のスタッキングによって形成されており、その間隙にあたる楔・層状の孔にポリ乳酸カルシウムを担持できることを見出した。緩衝溶液中に浸漬した際、SiV 粒子自体の溶解に加えてこれらが速やかに溶出することで、カルシウムイオンの溶出量を向上可能であることを明らかにした。

第 5 章では上記の SiV 粒子を、生分解性高分子として医用臨床実績のあるポリ乳酸 (PLA) 中に複合化し、エレクトロスプレー法を組み合わせることで、注入型骨修復材料への応用を見据えたマイクロ球状への成形、ならびに PLA 被覆によるイオン溶出制御について検討した。その結果、複合体中の SiV の含有量を 10–20 wt% の範囲で制御することで、PLA による粒子表面の被覆形態を変化させ、ケイ酸・カルシウムイオンの徐放挙動を付与できることを見出した。

第 6 章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上のように、バテライト結晶の熱力学的不安定性の源である *c* 面に着目した独自の視点で、SiV 粒子中のシロキサンが配位することによってバテライトが安定化するという機構を解明し、さらにバテライトの結晶配向構造をナノレベルで制御して粒子からのイオン溶出挙動を制御することにつなげており、学術的にも実用的にも高く評価できる。

これらは、5 編の有審査論文 (すべて第 1 著者) としてまとめられている。本論文は、学位論文として十分価値あるものと認められる。

論文審査結果の要旨

本研究は、骨組織の代謝に有効なケイ酸イオン、カルシウムイオンの徐放担体をめざしたシロキサン含有バテライト型炭酸カルシウム粒子（以下 SiV と示す）の構造解析およびイオン溶出量の制御方法についてまとめ、さらには骨組織再建への利用形態を見据えた SiV/ポリ乳酸複合体マイクロ球の作製についても提案したものである。各章は次のように要約される。

第1章は序論であり、まず近年の高齢化社会に伴う骨粗鬆症、歯周病による顎骨欠損などの骨疾患の現状と骨再建医療、その中で生体材料のニーズについて概説した。また、骨組織のリモデリング過程における細胞間の情報伝達と、ケイ酸塩ガラス由来の無機イオン種による幹細胞、骨芽細胞の活性化について言及した。また、これらのうちケイ酸・カルシウムイオンを積極的に応用するための炭酸カルシウムを用いた生体材料の設計、とくにシロキサン含有バテライトに関する先行研究とその課題について述べ、本研究の目的を示した。

第2章では、SiV 粒子の化学耐久性に支配的な影響を及ぼすバテライト一次粒子・シロキサンの構造、ならびに粒子内部におけるこれらの複合形態を解析した。さらに前駆体からの SiV 粒子の生成過程を評価した。SiV 粒子中にはバテライトが 5–20 nm のラメラ状一次粒子として含有され、その *c* 面にはシロキサンが配位していることを見出した。また、シロキサンがバテライトを安定化し、生理 pH 緩衝溶液中での溶解を律速することを明らかにした。炭酸ガス化合法による合成の際、SiV の前駆体内部でシラン源の縮合とバテライトの結晶化が並進し、上述の一次粒子構造の生成に寄与することを見出した。

第3章では炭酸ガス化合法における溶媒中の炭酸イオンの溶存性に着目し、これを調節することによる SiV 中のバテライト一次粒子の *c* 面配向性制御について検討を行った。また緩衝溶液中でのカルシウムイオンの溶出挙動を評価し、結晶面配向性との相関を評価した。(i) バテライトの *c* 面へのシロキサン配位による、*ab* 軸方向への異方性結晶成長、ならびに(ii)炭酸イオンの溶存性減少に伴うバテライトの結晶生成促進により、種々の *dab* 面比率を有する SiV 粒子を選択的に合成できることを見出した。内部のバテライト一次粒子は配向しており、*dab* 面比率の増加に伴い SiV 粒子が扁平化することを明らかにした。各粒子を緩衝溶液に浸漬した際、初期 30 分でのカルシウムイオンの溶出量は *dab* 面比率に依存し、ナノバテライト一次粒子の構造制御を通じたイオン溶出チューニングが可能であることを見出した。

第4章ではポリ乳酸共存下で SiV 粒子を合成することでポリ乳酸カルシウム種の担持について検討した。また、これを用いた SiV 粒子からのカルシウムイオン溶出挙動の制御について検討を行った。*dab* 面比率が高い赤血球形状の SiV 粒子は層状一次粒子のスタッキングによって形成されており、その間隙にあたる楔・層状の孔にポリ乳酸カルシウムを担持できることを見出した。緩衝溶液中に浸漬した際、SiV 粒子自体の溶解に加えてこれらが速やかに溶出することで、カルシウムイオンの溶出量を向上可能であることを明らかにした。

第5章では上記の SiV 粒子を、生分解性高分子として医用臨床実績のあるポリ乳酸 (PLA) 中に複合化し、エレクトロスプレー法を組み合わせることで、注入型骨修復材料への応用を見据えたマイクロ球状への成形、ならびに PLA 被覆によるイオン溶出制御について検討した。その結果、複合体中の SiV の含有量を 10–20 wt% の範囲で制御することで、PLA による粒子表面の被覆形態を変化させ、ケイ酸・カルシウムイオンの徐放挙動を付与できることを見出した。

第6章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上のように、バテライト結晶の熱力学的不安定性の源である *c* 面に着目した独自の視点で、SiV 粒子中のシロキサンが配位することによってバテライトが安定化するという機構を解明し、さらにバテライトの結晶配向構造をナノレベルで制御して粒子からのイオン溶出挙動を制御することにつなげており、学術的にも実用的にも高く評価できる。

これらは、5 編の有審査論文（すべて第1著者）としてまとめられている。本論文は、学位論文として十分価値あるものと認められる。