

	イソンホ
氏名	LEE SUNGHO
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博第1042号
学位授与の日付	平成28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	Structure and dissolution behavior of phosphate invert glasses for biomedical applications (生体用リン酸塩インバートガラスの構造および溶出挙動)
論文審査委員	主査 教授 春日 敏宏 准教授 早川 知克 准教授 前田 浩孝

## 論文内容の要旨

本研究は、生体用リン酸塩インバートガラス(PIG)の機能向上のため Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, MgO, SrO を添加したガラスを作製し、ガラスの構造および溶出挙動を調査した結果をまとめたものである。各章は次のように要約される。

第1章は序論であり、これまでに開発された PIG について紹介し、PIG に Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, MgO, SrO を添加することによって、骨形成能・ガラス形成能・化学耐久性において得られると予測される効果について述べ、本研究の目的として、ガラス構造及び溶出挙動に与える影響を解明することの意義を示した。

第2章では骨粗しょう症の治療に期待されている Sr<sup>2+</sup>イオンに注目し、SrO 及び MgO 含有 PIG (CaO-SrO-MgO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-TiO<sub>2</sub>系) を作製し、ガラスの構造・溶出挙動・細胞応答性について評価した。SrO 含有 PIG での Sr<sup>2+</sup>イオンは TiO<sub>x</sub>多面体に優先的に配位すると考えられ、添加した MgO は P-O-Mg 結合を形成しガラス形成能を向上させたと考えられた。細胞増殖試験にて、SrO, MgO 含有 PIG の細胞倍加時間が Control に比べ早く、ガラスから溶出した Mg<sup>2+</sup>イオンによって細胞接着及び増殖が促進されたと考えられた。また、SrO 含有量の増加に伴い細胞の分化マーカーである ALP 活性が高くなり、ガラスから溶出した Sr<sup>2+</sup>イオンによって細胞分化が促進されたと考えられた。

第3章では Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub> に置換した PIG を作製し、ガラスの構造、溶出挙動、結晶化ガラスのApa

タイト形成能について調査した。ガラスのラマンスペクトルから、ニオブは  $\text{NbO}_4$  又は  $\text{NbO}_6$  の形をとり、 $\text{Nb}_2\text{O}_5$  含有量の増加に伴い、網目形成酸化物として働く  $\text{NbO}_4$  の量が増加し、 $\text{Nb-O-P}$  結合が形成されていると考えられた。また  $^{31}\text{P}$  MAS-NMR の結果から、 $\text{Nb}_2\text{O}_5$  含有量の増加に伴い、オルトリン酸 ( $Q_p^0$ ) ピークが高磁場側にシフトしたことから、ニオブは  $Q_p^0$  と  $\text{Nb-O-P}$  結合を形成していると考えられた。  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  含有量の増加に伴い溶出量は減少しており  $\text{Nb-O-P}$  結合の形成によってガラスの化学耐久性が向上したと考えられる。 また、従来の  $\text{TiO}_2$  含有  $\text{PIG}$  に比べ  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  を含有した  $\text{PIG}$  は高いガラス形成能を示した。このガラスを結晶化させた場合、 $\alpha\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  を含む結晶化ガラスが作製でき、ガラスを結晶化することで化学耐久性が向上され、 $\text{Nb}_2\text{O}_5$  を析出させたことで擬似体液中にてアパタイト形成能を示した。

第4章では  $\text{CaO}$  又は  $\text{MgO}$  含有  $\text{PIG}$  について、 $(\text{Ca or Mg})/\text{P}$  比が1以上のガラスを作製し、その構造及び溶出挙動について調査した。 $\text{CaO}$  含有  $\text{PIG}$  の  $\text{Ca}/\text{P}$  比 1.14 以上の組成にて  $Q_p^0$  の量が  $Q_p^1$  より大きくなった。 $Q_p^0$  が支配的な組成においては、中間酸化物である  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  は  $Q_p^0$  の  $\text{PO}_4$  四面体と類似した  $\text{TiO}_4$ ,  $\text{NbO}_4$  の四面体構造を取り、 $\text{P-O-Ti/Nb}$  結合を形成し、網目形成酸化物としての役割を果していると考えられた。  $\text{Ca}/\text{P}$  比の増加に伴い溶出量が減少しており、 $\text{P-O-Ti/Nb}$  結合の形成によって化学耐久性が向上したと考えられた。 $\text{MgO}$  含有  $\text{PIG}$  の  $^{31}\text{P}$  MAS-NMR の結果から、 $\text{Mg}/\text{P}$  比が増加しても  $Q_p^0$  ピークの位置が変化しないことから、 $Q_p^0$  は  $\text{Mg}/\text{P}$  比 1 以上の  $\text{PIG}$  では  $\text{Mg}$  と優先的に結合し、 $\text{P-O-Mg}$  結合を形成していると考えられた。  $\text{MgO}$  含有  $\text{PIG}$  は  $\text{P-O-Ti/Nb}$  結合がある上に  $\text{P-O-Mg}$  結合も有するため、 $\text{CaO}$  含有  $\text{PIG}$  より高いガラス形成能を示した。一方、 $\text{Mg}/\text{P}$  比の増加に伴い溶出量は増加し、 $\text{CaO}$  含有  $\text{PIG}$  とは反対の傾向を示した。 $\text{P-O-Mg}$  結合は、ガラスのネットワーク構造を弱くし、加水分解を促すと思われ、 $\text{MgO}$  含有  $\text{PIG}$  は  $\text{Mg}/\text{P}$  比の増加に伴い化学耐久性が低下した。

第5章では  $\text{MgO}$ ,  $\text{CaO}$  を共に含有する  $\text{PIG}$  及び、メタ組成リン酸塩ガラス( $\text{MPG}$ )を作製し、 $\text{MgO}$  含有量の増加に伴う構造の変化及び溶出挙動について調査した。 $\text{PIG}$  では  $\text{MgO}$  含有量の増加に伴い  $\text{P-O-Mg}$  結合が増加し、 $\text{Mg}$  は網目形成酸化物としての役割をすると考えられた。  $\text{MPG}$  での  $\text{Mg}$  は修飾酸化物としての役割をし、リン酸鎖に配位していると考えられた。短いリン酸鎖から構成される  $\text{PIG}$  は、カチオンがガラス網目形成に関与していることから、 $\text{CaO}$  を  $\text{MgO}$  に置換した際、 $^{31}\text{P}$  MAS-NMR 及び溶出挙動にて混合カチオン効果を示した。  $\text{MPG}$  は  $\text{MgO}$  含有量増加に伴い溶出量が減少するに対し、 $\text{PIG}$  はその反対の溶出挙動を示した。その原因は第3章にて議論したように  $\text{P-O-Mg}$  結合の形成が原因と考えられた。

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、本論文は  $\text{PIG}$  に  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  及び  $\text{MgO}$  を添加することによる、溶出挙動への影響をガラスの構造から説明した。 $\text{P-O-Mg}$  及び  $\text{P-O-Ti/Nb}$  結合の量をガラスの組成を選択することによりイオンの溶出挙動及びガラス形成能を制御できると考えられ、新規生体用ガラス開発の指標になると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、生体用リン酸塩インバートガラス (PIG) の機能向上のため  $\text{Nb}_2\text{O}_5$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{SrO}$  を添加したガラスを作製し、ガラスの構造および溶出挙動を調査した結果をまとめたものである。各章は次のように要約される。

第1章は序論であり、これまでに開発された PIG について紹介し、PIG に  $\text{Nb}_2\text{O}_5$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{SrO}$  を添加することによって、骨形成能・ガラス形成能・化学耐久性において得られると予測される効果について述べ、本研究の目的として、ガラス構造及び溶出挙動に与える影響を解明することの意義を示した。

第2章では骨粗しょう症の治療に期待されている  $\text{Sr}^{2+}$  イオンに注目し、 $\text{SrO}$  及び  $\text{MgO}$  含有 PIG ( $\text{CaO-SrO-MgO-P}_2\text{O}_5\text{-TiO}_2$  系) を作製し、ガラスの構造・溶出挙動・細胞応答性について評価した。 $\text{SrO}$  含有 PIG での  $\text{Sr}^{2+}$  イオンは  $\text{TiO}_2$  多面体に優先的に配位すると考えられ、添加した  $\text{MgO}$  は P-O-Mg 結合を形成しガラス形成能を向上させたと考えられた。細胞増殖試験にて、 $\text{SrO}$ ,  $\text{MgO}$  含有 PIG の細胞倍加時間が Control に比べ早く、ガラスから溶出した  $\text{Mg}^{2+}$  イオンによって細胞接着及び増殖が促進されたと考えられた。また、 $\text{SrO}$  含有量の増加に伴い細胞の分化マーカーである ALP 活性が高くなり、ガラスから溶出した  $\text{Sr}^{2+}$  イオンによって細胞分化が促進されたと考えられた。

第3章では  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  に置換した PIG を作製し、ガラスの構造、溶出挙動、結晶化ガラスのアパタイト形成能について調査した。ガラスのラマンスペクトルから、ニオブは  $\text{NbO}_4$  又は  $\text{NbO}_6$  の形をとり、 $\text{Nb}_2\text{O}_5$  含有量の増加に伴い、網目形成酸化物として働く  $\text{NbO}_4$  の量が増加し、Nb-O-P 結合が形成されていると考えられた。また  $^{31}\text{P}$  MAS-NMR の結果から、 $\text{Nb}_2\text{O}_5$  含有量の増加に伴い、オルトリン酸 ( $Q_0^o$ ) ピークが高磁場側にシフトしたことから、ニオブは  $Q_0^o$  と Nb-O-P 結合を形成していると考えられた。 $\text{Nb}_2\text{O}_5$  含有量の増加に伴い溶出量は減少しており Nb-O-P 結合の形成によってガラスの化学耐久性が向上したと考えられる。また、従来の  $\text{TiO}_2$  含有 PIG に比べ  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  を含有した PIG は高いガラス形成能を示した。このガラスを結晶化させた場合、 $\alpha\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  を含む結晶化ガラスが作製でき、ガラスを結晶化することで化学耐久性が向上され、 $\text{Nb}_2\text{O}_5$  を析出させたことで擬似体液中にてアパタイト形成能を示した。

第4章では  $\text{CaO}$  又は  $\text{MgO}$  含有 PIG について、(Ca or Mg)/P 比が1以上のガラスを作製し、その構造及び溶出挙動について調査した。 $\text{CaO}$  含有 PIG の Ca/P 比 1.14 以上の組成にて  $Q_0^o$  の量が  $Q_0^i$  より大きくなった。 $Q_0^o$  が支配的な組成においては、中間酸化物である  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  は  $Q_0^o$  の  $\text{PO}_4$  四面体と類似した  $\text{TiO}_4$ ,  $\text{NbO}_4$  の四面体構造を取り、P-O-Ti/Nb 結合を形成し、網目形成酸化物としての役割を果たしていると考えられた。Ca/P 比の増加に伴い溶出量が減少しており、P-O-Ti/Nb 結合の形成によって化学耐久性が向上したと考えられた。 $\text{MgO}$  含有 PIG の  $^{31}\text{P}$  MAS-NMR の結果から、Mg/P 比が増加しても  $Q_0^o$  ピークの位置が変化しないことから、 $Q_0^o$  は Mg/P 比 1 以上の PIG では Mg と優先的に結合し、P-O-Mg 結合を形成していると考えられた。 $\text{MgO}$  含有 PIG は P-O-Ti/Nb 結合がある上に P-O-Mg 結合も有するため、 $\text{CaO}$  含有 PIG より高いガラス形成能を示した。一方、Mg/P 比の増加に伴い溶出量は増加し、 $\text{CaO}$  含有 PIG とは反対の傾向を示した。P-O-Mg 結合は、ガラスのネットワーク構造を弱くし、加水分解を促すと思われ、 $\text{MgO}$  含有 PIG は Mg/P 比の増加に伴い化学耐久性が低下した。

第5章では  $\text{MgO}$ ,  $\text{CaO}$  を共に含有する PIG 及び、メタ組成リン酸塩ガラス (MPG) を作製し、 $\text{MgO}$  含有量の変化に伴う構造の変化及び溶出挙動について調査した。PIG では  $\text{MgO}$  含有量の増加に伴い P-O-Mg 結合が増加し、Mg は網目形成酸化物としての役割をすると考えられた。MPG での Mg は修飾酸化物としての役割をし、リン酸鎖に配位していると考えられた。短いリン酸鎖から構成される PIG は、カチオンがガラス網目形成に関与していることから、 $\text{CaO}$  を  $\text{MgO}$  に置換した際、 $^{31}\text{P}$  MAS-NMR 及び溶出挙動にて混合カチオン効果を示した。MPG は  $\text{MgO}$  含有量増加に伴い溶出量が減少するに対し、PIG はその反対の溶出挙動を示した。その原因は第3章にて議論したように P-O-Mg 結合の形成が原因と考えられた。

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、本論文は PIG に  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  及び  $\text{MgO}$  を添加することによる、溶出挙動への影響をガラスの構造から説明した。P-O-Mg 及び P-O-Ti/Nb 結合の量をガラスの組成を選択することによりイオンの溶出挙動及びガラス形成能を制御できると考えられ、新規生体用ガラス開発の指標になると考えられる。これらは、7編の有審査論文 (うち、第1著者4編) としてまとめられている。よって、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。