薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107 (5) 323-337 (1987)

ヒドロキシアパタイトと生体成分との相互作用に関する物理化学的研究

嶋林三郎

徳島大学薬学部, 〒770 徳島市庄町 1-78-1

Physico-Chemical Studies on the Interaction of Hydroxyapatite with Biologically Significant Ions

SABURO SHIMABAYASHI

*The University of Tokushima, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Sho-machi 1-78-1, Tokushima, 770, Japan*

Hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; HAP) is a major component of mammalian hard tissues and one of the components of pathological and undesirable concretion, such as urolithiasis. In the present review, the interaction of biologically significant ions with HAP is discussed from the view point of physical and colloid chemistry. It was found that the concurrent adsorption of the lattice ions of HAP (OH^- and Ca^{2+} , for example) onto the surface of HAP was similar to the crystal growth of HAP. Pyrophosphate ion (PPi) showed specific behaviors, such as a retarding effect on the crystal growth of HAP and a dispersing effect on the HAP secondary particles, owing to the adsorption of the terminal phosphate group of PPi to the surface of HAP. PPi was hydrolyzed to orthophosphate ion in the presence of Ca^{2+} and/or on the surface of HAP. These effects are important to understand the inhibiting effect of PPi against biological calcification and calculus formation. When organic ions, such as dodecyl sulfate ion and chondroitin sulfate ion, were adsorbed on HAP, some phosphate ions were released from the surface of HAP by a mechanism of ion-exchange. It was shown that this phenomenon is of great importance in connection with the binding affinity of biopolymers in the connective tissues to the biological HAP of the hard tissues and to the synthesized HAP of the artificial bones.

Keywords—hydroxyapatite; chondroitin sulfate; pyrophosphate; hard tissue; crystal growth; calculus formation; biological calcification; ion exchange; connective tissue

はじめに

ヒドロキシアパタイト (hydroxyapatite, HAP) は塩基性のリン酸カルシウムである。結晶解析によれば六方晶系 ($\text{P6}_3/\text{m}$), 単位胞の大きさは $a=b=9.42\text{\AA}$, $c=6.88\text{\AA}$, 単位胞の組成は $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 密度の計算値は 3.16 g/cm^3 である。¹⁾ 水には難溶性で, 溶解度積 K_{sp} は 10^{-108} — 10^{-125} といわれており, 測定者によりやや数値がこととなっている。²⁾

この HAP は哺乳類の硬組織の主要な成分である。歯エナメル質には 95—98%, 象牙質, セメント質, 硬骨には 60—70% 含有されており, 体内に存在する全リン量 (約 700 g) の 85% は骨格中にある。この HAP により硬組織の硬度が維持されており, エナメル質のモース硬度は 6—7, 有機物含量の高い象牙質, セメント質, 硬骨では 4—6 といわれている。³⁾ 硬組織中にある HAP の微結晶は, 微結晶間隙にあるタンパク質, ムコ多糖等によって相互につなぎ合わされている。一方, 体液中の Ca^{2+} 濃度あるいはオルトリン酸イオン濃度が正常値をこえて異常にたかまると歯表面, 血管壁, 関節, 靱帯, 尿路などにも HAP が析出して種々の結石症が引き起こされる。⁴⁾

本総説は昭和 62 年度日本薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである。

また、HAP の生体親和性の高いことに着目して HAP 焼結多結晶体 (顆粒状, 多孔質体, 緻密質体) や HAP 含有結晶化ガラスを種々の温度で調製し, 人工骨充填材 (補填材), 人工骨, 人工歯根にする試みが近年盛んとなってきた。⁵⁾

しかし生体内における HAP あるいはこれを主成分とする硬組織の形成機構や合成 HAP の生体組織に対する結合性 (親和性) に関してはまだ不明の部分が多い。本稿では物理化学の見地から HAP と生体成分との相互作用に関する最近の知見を述べることにする。なお, 以下の文中では, H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} を問わずオルトリン酸イオンを Pi で表すことにする。

1. 無機イオンの HAP に対する吸着

1-1. 金属イオンの結合性

硬組織の無機主成分は上述のように HAP であるが化学分析によると硬組織中には Na^+ , K^+ , Mg^{2+} のような金属イオンも含まれている。HAP の電荷ゼロ点 (p.z.c.) が KCl 水溶液中 (p.z.c.=8.5) よりも NaCl 水溶液中 (p.z.c.=7.6) で低いことより Na^+ と HAP 表面の Ca^{2+} とのイオン交換が示唆された。⁶⁾ また Cu^{2+} 及び Ni^{2+} は HAP 表面の Ca^{2+} とイオン交換すること,⁷⁾ Sr^{2+} は HAP 表面にある Ca^{2+} とイオン交換するので表面組成は $\text{Ca}_8\text{Sr}_4(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ と表されることが⁸⁾ も知られている。ここではアルカリ金属イオン (Li^+ , Na^+ , K^+) 及びアルカリ土類金属イオン (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+}) の HAP に対する親和性についての研究を紹介する。

アルカリ金属イオン Li^+ , Na^+ , K^+ の結晶イオン半径 r_c はそれぞれ 0.68Å, 0.97Å, 1.33Å であり, これらの値はアルカリ土類金属イオン $\text{Mg}^{2+}(r_c=0.66\text{Å})$, $\text{Ca}^{2+}(0.99\text{Å})$, $\text{Ba}^{2+}(1.33\text{Å})$ の結晶イオン半径とほぼ同一の値である。したがってこれらのイオンを用いることによって同一結晶半径における荷電数の影響を調べると同時に同一荷電数における結晶イオン半径の影響も調べることができる。⁹⁾

HAP 懸濁液に MgCl_2 あるいは BaCl_2 を添加すると添加量と共に HAP からの Ca^{2+} の溶出量が増大し, それに伴い Mg^{2+} 及び Ba^{2+} の溶液からの消失量 (=吸着量) も増大した。この消失量は Ca^{2+} の溶出量よりも大であったのでイオン交換と同時に起こるイオン交換以外の金属イオンの吸着機構も考慮されねばならない。金属イオン (Mg^{2+} 又は Ba^{2+}) の全吸着量からイオン交換の寄与を差引いた正味の吸着量の序列は大から小へ Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} となり, HAP 構成イオンである Ca^{2+} の HAP への取りこみ量が最も大となることが分かった。金属イオンの結合サイトは, HAP 表面の Pi あるいは OH^- の近傍にある Ca^{2+} が欠損している Ca^{2+} の格子点と考えられる。このサイトに対しては脱水和した Ca^{2+} が最も適合するので, これの吸着量が Mg^{2+} , Ba^{2+} に比べて大になるといえる。

Fig. 1 (A) は 1 M 金属塩水溶液中における HAP 粒子の沈降体積比 V_2/V_1 (HAP 5 g の沈降体積 V_2 と密度より計算される HAP の実体積 V_1 の比) を, (B) は 0.25 M 金属塩化物水溶液中で沈降天秤法で測定した HAP 2 次粒子の平均径 d_m を, (C) は金属塩化物共存下におけるセチルピリジニウムカチオン (CP^+ ; 遊離平衡濃度 5 mM) の HAP に対する吸着量を,¹⁰⁾ (D) は平衡時の水溶液の pH をそれぞれ r_c の関数として表している。アルカリ土類金属イオンを添加した系では (A)–(D) のいずれの場合にも Ca^{2+} の共存で最小値となっている。すなわち (A), (B) の結果は HAP に対する Ca^{2+} の結合性が Mg^{2+} , Ba^{2+} に比べて大きいこと HAP 粒子の分散性が大きくなったことを表し, (C) の結果はカチオン間の競争吸着の結果 Ca^{2+} の共存で CP^+ の吸着が最も妨げられていることを表している。また (D) の結果によれば Ca^{2+} の吸着に伴い HAP 表面の Pi に結合していた H^+ が最も多く溶液側へ離脱したことを示している。このように Ca^{2+} の HAP に対する高い親和性は種々の物性値に反映している。一方, アルカリ金属イオンについてみれば (D) を除いて (A)–(C) のいずれの場合にも Na^+ の存在で最小値になっている。アルカリ土類金属イオンの結果とアルカリ金属イオンの結果を比較することにより, 2 価カチオンの方が 1 価カチオンよりも HAP に対して結合しやすいこと, アルカリ金属イオンでは Na^+ が最も HAP に対して親和性が高いことが結論される。これは Na^+ の結晶イオン半径と Ca^{2+} の結晶イオン半径とがほぼ等しいためであろう。この推論は, アルカリ金属イオンのうちでは Na^+ が最も多く硬骨中に取り込まれていることとも関連して興味深い。なお, (D) において Li^+ 共存の場合の pH が最も低くなるのは, 溶液中の Li^+ 周辺で局所的加水分解 (localized hydrolysis) が起こってバルク水中の H^+ 濃度がたかまるためであり,¹¹⁾ HAP 表面の固有な性質のためではない。

Fig. 1. Dependence of Physical Properties of HAP Suspension on Crystal Ion Radius, r_c , of Metal Cation Added

(A) ratio of sedimentation volume, V_2/V_1 , in solution containing 1 M metal chloride. (B) mean diameter of HAP particles, d_m , in solution containing 0.25 M metal chloride. (C) inhibitory effect of metal ions on the adsorption of CP⁺ as a function of crystal ion radius, r_c . The amount of CP⁺ added was read at 5 mM free CP⁺. The added electrolyte was 50 mM alkali metal chloride or 5 mM alkaline earth chloride. (D) pH variation of HAP suspension as a function of crystal ion radius, r_c , of added metal ion. The pH was read at 0.5 M electrolyte. The short bar near the top shows the value for the HAP suspension without any electrolyte.

1-2. 水酸化物イオンの吸着¹²⁾

種々の pH に調整した電解質水溶液 (NaCl 又は CaCl₂, (pH)_i=5–14) へ HAP 粒子を懸濁させ平衡 pH ((pH)_f) を測定すると, HAP 粒子濃度及び添加塩の種類と濃度に依存して (pH)_i が小さい時には (pH)_i < (pH)_f となり, (pH)_i が大きい時には (pH)_i > (pH)_f となることが分かった (Fig. 2). この平衡 pH, (pH)_f は初期 pH ((pH)_i=5–11) にかかわらず一定となる. このことは HAP 粒子による pH の緩衝作用を示している. この作用には HAP 表面にある P_i のプロトン化及び OH⁻ の吸着が関与していると考えられる.

Na⁺ 濃度を NaOH と NaCl とで一定にした場合の OH⁻ の吸着等温線を Fig. 3 (A) に示した. いずれの Na⁺ 濃度においても Langmuir 型の吸着等温線となり飽和吸着量は 13.2×10^{-5} mol OH⁻/g HAP となったが, 結合定数 k はイオン強度 J の増大と共に大となった. 単に吸着媒・吸着質イオン間の静電引力によって吸着が起こるのであれば J の増大と共に k は低下するはずであるから¹³⁾ Fig. 3 (A) の説明のためには別種の吸着機構を考えねばならない. Fig. 3 (B) には NaOH の熱力学的活量の近似値としてのイオン積 [Na⁺] [OH⁻] を横軸に取って OH⁻ の吸着量を示した. (A) に示した 4 本の吸着等温線は (B) においては 1 本の Langmuir 型の吸着等温線となり, イオン積 (あるいは熱力学的活量) によって OH⁻ の吸着量が定まることが分かった.¹⁴⁾

しかし Ca²⁺ を添加した場合には OH⁻ の吸着量は Fig. 3 で得られた OH⁻ の吸着量よりも大となった. これは吸着 Ca²⁺ が OH⁻ の吸着あるいは消費を促進するためである (1-4 参照). 顕微鏡電気泳動法によれば NaOH 水溶液中では HAP は負の電荷を有する. しかしここへ更に Ca²⁺ を添加すると Ca²⁺ が過剰に吸着されて正の

電荷を有するようになることが分かった。これは圧縮成形した HAP 膜が CaCl_2 水溶液中では pH には無関係にアニオン選択性イオン交換膜として挙動するという報告と¹⁵⁾結果を一にしている。

1-3. リン酸イオンの吸着¹⁶⁾

Pi の吸着量は pH の増大と共に低下する。これは HAP 表面の Ca^{2+} 近傍にあるアニオンの吸着サイトを OH^- と Pi とが競争するためであり、また吸着質としての Pi 及び HAP 表面にある HAP 構成イオンとしての Pi が脱プロトン化して負電荷を増し静電反発が大となるためである。

Fig. 4 は Pi の吸着等温線である。25°C と 37°C とでは吸着量にはほとんど差はないが、4°C における吸着量はこれらの値に比べて小となっている。すなわち Pi の吸着は、通常の吸着の多くが発熱的であるのとは対照的に、吸熱的であることを示している。これは Pi の吸着に際して、先に述べた金属イオンの場合と同様に、吸着質の Pi 及び吸着媒である HAP 表面の吸着サイトが脱水和されるためであ

Fig. 2. Relationship between the Initial pH, $(\text{pH})_i$, and the Final pH, $(\text{pH})_f$

$(\text{pH})_i$ was adjusted by addition of NaOH or HCl. HAP concentration (g/dl): 30 (○), 20 (●), 10 (△), and 5 (▲) in 1 M NaCl, 30 (⊗) in 0.10 M CaCl_2 and 30 (●) in 0.011 M CaCl_2 . Dotted line shows the relationship $(\text{pH})_f = (\text{pH})_i$.

Fig. 3. Adsorption Isotherm of OH^-

(A) as a function of concentration of free OH^- . (B) as a function of ionic product of $[\text{Na}^+][\text{OH}^-]$. Concentration of added electrolyte (M). $[\text{NaOH}] + [\text{NaCl}] = 1.00$ (●), 0.50 (⊗), 0.25 (○), and $[\text{NaCl}] = 0$ (○).

Fig. 4. Adsorption Isotherm for Phosphate Ion as a Function of Concentration of Free Phosphate Ion

Temperature (°C): 4 (●), 25 (○), and 37 (◐). (a) Na_2HPO_4 (pH 9.3—9.6), (b) K_2HPO_4 (pH 9.2—9.6), and (c) $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (pH 8.2—8.8).

る。脱水和されて吸着した Pi は近傍の Ca^{2+} へ酸素原子を配向させるので吸着媒である HAP の組成の一部になったともみなせる。そのため吸着した Pi は希釈によっては容易に脱着せず、また得られた吸着等温線は Langmuir 型吸着等温線 (Fig. 4 の実線) に比べて初期傾斜が大となった。

データを解析した結果 Na_2HPO_4 からの Pi の吸着量 x は、

$$x = 0.285 + 0.0335 \log [\text{Na}^+]^2 [\text{HPO}_4^{2-}] \quad (1)$$

K_2HPO_4 からの Pi の吸着量 x は、

$$x = 0.231 + 0.0325 \log [\text{K}^+]^2 [\text{HPO}_4^{2-}] \quad (2)$$

と表されることが分かった。すなわち OH^- の吸着の場合と同様に吸着量はイオン積 (熱力学的活量の近似値) で一義的に表される。しかし式 (1), (2) 中に用いた係数は K^+ よりも Na^+ を対イオンとする場合の方が大である。これと同様の傾向は OH^- の吸着等温線についてもみられ、結合定数 k 及び飽和吸着量を示す数値は K^+ よりも Na^+ を対イオンとする場合の方が大きい。これは前節で述べたように Na^+ の r_c ($=0.97\text{\AA}$) は Ca^{2+} の r_c ($=0.99\text{\AA}$) とほぼ等しいので K^+ ($r_c=1.33\text{\AA}$) よりも Na^+ の方が HAP に吸着しやすく、それに伴いアニオン (Pi あるいは OH^-) の吸着も静電的な効果によって容易となるためである。

吸着平衡に達すると吸着媒表面に吸着した化学種の化学ポテンシャル μ_{surf} は遊離平衡状態にある化学種の化学ポテンシャル μ ($=\mu^0 + RT \ln a$; μ^0 は標準化学ポテンシャル, R は気体定数, T は絶対温度, a は熱力学的活量を表す) と等しくなるので、

$$\mu_{\text{surf}} = \mu^0 + RT \ln a \quad (3)$$

がなりたつ。式 (3) は、吸着平衡あるいは吸着量には a のみならず μ^0 も関与していることを表している。 μ^0 は温度には依存しないが添加した化学種 (したがって r_c) には依存するので、たとえ a が同一であっても対イオン種が異なれば吸着量にも差異がみられる。

HAP を CaCl_2 水溶液あるいは NaOH 水溶液で処理してもその後の水洗を十分にすれば Pi , Ca^{2+} , 及び OH^- の吸着量には処理前後の差異はほとんど認められない。しかし HAP を $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 水溶液で処理したのちに Pi , Ca^{2+} , OH^- の吸着量を測定すると処理前の吸着量に比べそれぞれ 62% 減, 63% 増, 100% 増となった。これは処理によって HAP 表面へ Pi が不可逆的に吸着してそれぞれの吸着種に対する吸着サイトの数が減少あるいは増加したためである。前処理によってアニオンである Pi の表面濃度が増すにもかかわらず OH^- の吸着量 (= 溶液からの消費量) が増すのは一見不合理のようにみえるが、これは次節で述べるようにプロトン化した表面 Pi の H^+ が OH^- を消費するためと考えられる。

1-4. 水酸化物イオンとカルシウムイオンとの同時吸着^{17,18)}

HAP 表面には Pi あるいは OH^- の近傍にある Ca^{2+} の吸着サイト, Ca^{2+} の近傍にある OH^- の吸着サイトの

Fig. 5. Scheme for Concurrent Adsorption of Ca^{2+} and OH^- by Hydroxyapatite

他に Ca^{2+} と OH^- の共存によって吸着 (あるいは母液からのイオンの消費) が促進される異種吸着質イオン間の同時吸着 (みかけの協同吸着) のサイトのあることが分かった. この吸着サイトに対しては平衡 pH が 6-7 の時には Ca^{2+} 1 モルに対して

OH^- 2 モルの比で吸着され, 平衡 pH が 11-13 の時には Ca^{2+} 1 モルに対して OH^- 1 モルの比で吸着される. 吸着 Ca^{2+} 1 モルあたりの OH^- の吸着量が OH^- 濃度の低い時 (低 pH の時) に大であり, OH^- 濃度の高い時 (高 pH の時) に小となるのは一見奇異にみえるがこれは次のように説明される.

HAP 表面にある Pi は懸濁液の pH に依存してプロトン化しており, 低 pH (pH 6-7) では H_2PO_4^- , 高 pH (pH 11-13) では HPO_4^{2-} になっていると考えられる. この表面 H^+ と添加 Ca^{2+} とがイオン交換した後に遊離した H^+ が OH^- と反応するため, あるいは表面 H^+ と添加 OH^- が反応した後に露出した表面 PO_4^{3-} に対して Ca^{2+} が結合するため, 上に述べたような結合比になると考えられる. したがってここでいう OH^- の吸着とはみかけの吸着であって, 現実には H^+ との反応によって OH^- が消費されているものと考えられる. これらの関係を模式的に Fig. 5 に示した.

HAP 表面にある脱プロトン化した Pi へ Ca^{2+} が結合することは, HAP 表面に HAP を構成する Ca^{2+} 層が新たにもう一層形成されることを意味している. したがってここで述べた OH^- と Ca^{2+} の同時吸着は HAP 表面における部分的な結晶成長ともみなすことができる. このようにして吸着した Ca^{2+} 近傍へ更に OH^- と Pi とが供給されるならば真の意味で HAP の結晶成長が進行することになる.

HAP に対する親和性が Ca^{2+} よりも低い Na^+ あるいは K^+ が OH^- の対イオンである場合には, 1-3 で述べたように Na^+ と K^+ とで OH^- の吸着量に差異はあったが, 上に述べたような顕著な同時吸着現象はみられなかった.

2. 有機低分子イオンとの相互作用

2-1. 有機低分子イオンの吸着

CP^+ の HAP に対する吸着量は共存する OH^- 濃度と共に増大した. これは OH^- の吸着により HAP の負電荷が増大して CP^+ の吸着が促進されるためである. 一方, Ca^{2+} が共存する時には Ca^{2+} と CP^+ の正電荷間の反発により CP^+ の吸着は阻害される.¹⁰⁾

シウ酸イオン (Ox^{2-}) は尿路結石の成分の 1 つである. この Ox^{2-} の HAP に対する吸着に際しては HAP より

Fig. 6. Dependence of x_{Ox} on $(\text{pH})_f$

Concentration of Na_2Ox is kept constant at 20 mM.
 Δ , L-lysine hydrochloride; $\otimes$, glycine; $\bullet$, DL-alanine; $\bullet$, sodium L-aspartate; ∇ , L-proline; $\circ$, NaCl; Δ , CH_3COONa ; $\times$, NaHCO_3 ; $\odot$, Na_2SO_4 ; $\ominus$, Na_2HPO_4 .

Pi が放出される。この事より Ox^{2-} の一部はイオン交換的な機構によって吸着されることが分かる。この結果、 Ox^{2-} は HAP 表面にある Ca^{2+} の近傍へ結合することになる。これはリン酸カルシウム・シウ酸カルシウム混合の尿路結石の形成とも関連して興味深い。しかしこの Ox^{2-} の吸着量は Pi, 炭酸イオン (CO_3^{2-} 又は HCO_3^-), L-アスパラギン酸イオン等のアニオンの共存で、あるいは pH ($[\text{OH}^-]$) の上昇と共に低下する。Fig. 6 には各種イオンの共存下で Na_2Ox を 20 mM 添加した場合 (HAP 1 g/20 ml) の Ox^{2-} の吸着量を平衡 pH ($(\text{pH})_f$) の関数として示した。¹⁹⁾

このように有機イオンの HAP への吸着は同符号の HAP 構成イオン (Ca^{2+} , Pi, OH^-) の共存によって妨げられ、HAP を構成するイオンの方が優先的に HAP へ取り込まれる。これは有機イオンの共存下においても HAP の結晶成長が可能となることを示している。

2-2. 硫酸ドデシルイオンの吸着に伴う HAP 構成イオンの溶出^{20,21)}

硫酸ドデシルナトリウム (SDS) 水溶液からの硫酸ドデシルイオン (DS^-) の HAP に対する吸着等温線を Fig. 7 に示す。 DS^- の吸着量 X_{DS^-} は DS^- の平衡濃度 $[\text{DS}^-]_f$ と共に一旦上昇するが、臨界ミセル濃度 (cmc) で屈曲点がみられこれより高濃度側では低下する。この吸着にともなって HAP より Pi と Ca^{2+} とが溶出する。Pi の溶出濃度 $[\text{Pi}]_f$ は Fig. 8 に示すように添加した HAP 量に依存しており、溶出曲線は cmc 以下における傾斜の大きな部分と cmc より高濃度側における傾斜の小さな部分とからなっている。一方、 Ca^{2+} の溶出濃度 $[\text{Ca}^{2+}]_f$ はほとんど HAP 添加量には依存せず $[\text{DS}^-]_f$ の増加に伴って一旦低下したのち cmc よりも高濃度側では増大する (Fig. 9)。

cmc 以下における $[\text{Pi}]_f$ の増大は DS^- の吸着に伴ってイオン交換的に溶出した Pi によるものである。この $[\text{Pi}]_f$ の増大に伴って $[\text{Ca}^{2+}]_f$ が低下するのは HAP の溶解度積 K_{sp} を一定に保たせるためである。cmc 以下における K_{sp} を計算すると $10^{-116.5 \pm 3.5}$ となり文献値²⁾ とほぼ一致した。

一方 cmc 以上においては HAP より溶出する Ca^{2+} はミセル表面へ捕捉されるので、ミセル濃度の増大と共に $[\text{Ca}^{2+}]_f$ が増大する。したがって $[\text{Ca}^{2+}]_f$ のほとんどは水中にあるミセル表面に結合している Ca^{2+} の濃度である。Fig. 8 にみられるように cmc 以上においても $[\text{Pi}]_f$ は更に増大しているので、 K_{sp} を一定に維持するためにはミセルに結合していない遊離の Ca^{2+} の濃度は $[\text{Pi}]_f$ の増大とともに低下していると考えられる。HAP よりミセルへ Ca^{2+} が選択的に“抽出”されて HAP 表面の負電荷が過剰になるので、これを相殺するために HAP 表面からはアニオンである Pi も溶出し HAP に対する DS^- の吸着量も低下する。すなわち cmc の前後で Pi の溶出機構は異なっている。なお、cmc 以上においては DS^- の熱力学的活量が低下することも DS^- の吸着量が低下することの原因の 1 つである。²²⁾ このようにして cmc 以上においては Ca^{2+} 及び Pi の溶出量が DS^- 濃度と共に増大する。なお、Fig. 9 の破線は硫酸ドデシルカルシウム ($\text{Ca}(\text{DS})_2$) の溶解度曲線を表しており、この破線より下側の実験値が示されている領域においては $\text{Ca}(\text{DS})_2$ の沈澱は生じない。

Fig. 7. Adsorption Isotherm of DS^- on HAP from Aqueous Solution of SDS at a Constant Mixing Ratio of HAP to SDS Solution

Solid/solution ratio (g/l): ○, 20; ◐, 30; ●, 40.

Fig. 8. Relationship between Concentration of Free DS^- and That of Phosphate Ion Released from HAP

All symbols are the same as in Fig. 7.

Fig. 9. Relationship between Concentration of Free DS^- and That of Calcium Ion Released from HAP

All the symbols are the same as in Fig. 7. The dotted line shows the solubility curve of calcium dodecyl sulfate as a function of concentrations of calcium and dodecyl sulfate ions added.

Fig. 10. Relationship between the Adsorbed Amount of DS^- and the Amount of Phosphate Ion Released through the DS^- Adsorption

All the symbols are the same as in Fig. 7. Concentrations of DS^- corresponding to X_{DS^-} (Fig. 7) and $[\text{Pi}]_r$ (Fig. 8) for this figure are less than the cmc. The dotted line shows the initial slope of the curve ($=0.175$).

DS^- の吸着に伴う HAP 単位重量あたりの Pi の溶出量 $-\Delta X_{\text{Pi}}$ を Fig. 8 より算出し, Fig. 7 に示される X_{DS^-} との相互関係を cmc 以下の領域について Fig. 10 に示した. Fig. 8 とは対照的に HAP の添加濃度には依存せず 1 本の曲線で表され, $-\Delta X_{\text{Pi}}$ は X_{DS^-} によって一義的に定まることが分かった. 破線で示される初期傾斜は 0.175 となり, X_{DS^-} の小さい時には DS^- 1 モルの吸着にともない Pi が 0.175 モル放出されていることが分かる. しかし X_{DS^-} が大きくなると曲線は破線から下方へずれてきて, 破線から予想されるよりも Pi の溶出量は小さくなる. これは DS^- の吸着に伴い対イオンである Na^+ の吸着 DS^- への結合量が大になること及び Ca^{2+} の溶出量が低下すること (Fig. 9) によって HAP 表面の負の電荷間の反発が相対的に抑制されているためである. なお, DS^- の吸着に伴って Pi と同時に起こっているはずの OH^- の放出が考慮されていないために, 及び一部の DS^- は表面 Pi とのイオン交換反応を伴わないで HAP に吸着するために初期傾斜は 0.175 と小になっている.

上に述べた系に NaCl を添加すると Fig. 7 の屈折点 (cmc) は DS^- の低濃度側へ移行して X_{DS^-} の値が大となること, DS^- の対イオンとしての Na^+ 濃度が大になるので DS^- の吸着による Pi の溶出が抑制され $-\Delta X_{\text{Pi}}/X_{\text{DS}^-}$ の値が小になること, Na^+ がミセルへ対イオンとして結合するのでミセルによる Ca^{2+} の捕捉率が低下して Fig. 9 の右側の枝の部分の傾斜が小になることが分かった. 一方, Na_2HPO_4 を添加する場合には複雑な効果がみられた. 例えば X_{DS^-} は Na_2HPO_4 の添加量と共に, cmc 以下では一旦低下したのち増大するが, cmc 以上では単調に低下すること, 添加量が少ない時には Pi は HAP より溶出するが多くなると Pi が逆に HAP へ吸着されること, Ca^{2+} の溶出はいずれの DS^- 濃度においても添加量と共に低下することが分かった. これは Na_2HPO_4 の添加に伴ってイオン強度が増大すること, Na_2HPO_4 からの Na^+ が DS^- の対イオンとしても作用していること, 及び Pi が DS^- と共に HAP に対して競争吸着すると同時に HAP の K_{sp} を支配するイオン種としても作用していることなどの複合した効果のためである. なお, NaCl からの Cl^- は HAP にはほとんど吸着しないので無関係イオンとみなされイオン強度以外には影響しない.

HAP を主成分とする歯のエナメル質を cmc 以上の SDS 水溶液で処理したのち HCl でエッチングすると未処理の場合に比べてエッチングされやすくなることが指摘されている.²³⁾ これは上に述べたような機構によって SDS 処理によって HAP 表面より Ca^{2+} , Pi の両者が溶出するので HCl で処理するに際してエッチングがより進行しやすくなるためと考えられる.

2-3. ドデシルアンモニウムイオン及びアミノ酸イオンの吸着に伴う HAP 構成イオンの溶出

塩化ドデシルアンモニウム水溶液中に HAP を懸濁させると, ドデシルアンモニウムイオン (DA^+) の吸着に伴って Ca^{2+} 濃度が増大した. これは HAP 表面の Ca^{2+} と DA^+ がイオン交換するためと考えられる. DA^+ の

cmc 以下では溶出した Ca^{2+} の濃度が増大すると共に Pi の平衡濃度は低下した。これは K_{sp} に支配されるためである。しかし DA^+ の cmc 以上においては DA^+ ミセル表面へ Pi が結合するので HAP 表面からの Pi の溶出量も増大した。これらの傾向は DA^+ を DS^- に、 Pi を Ca^{2+} に、 Ca^{2+} を Pi におきかえると前節の傾向と全く同一となる。²⁴⁾

DA^+ と同様に正電荷を有する塩基性アミノ酸 (例えば L-リジン塩酸塩) を添加すると Ca^{2+} 濃度が増大し Pi 濃度が低下した。また逆に酸性アミノ酸 (例えば L-アスパラギン酸ナトリウム) を添加すると Pi 濃度が増大し Ca^{2+} 濃度が低下した。²⁵⁾

このように添加したイオンが HAP と結合するに際して同符号のイオンがイオン交換的に HAP より溶出して結合サイトを提供すること及び HAP からの溶出イオン量は K_{sp} に規定されていることが分かった。

3. コンドロイチン硫酸イオンとの相互作用

コンドロイチン硫酸 (Chs) は軟骨、硬骨等の結合組織に含まれていて硬組織への石灰化に関与しているといわれている。²⁶⁾ また低分子量の Chs は尿中にも含まれていて尿路結石形成に対して阻害作用があるともいわれている。²⁷⁾ 本節では Chs と HAP との相互作用についての研究を紹介する。²⁸⁾

3-1. HAP に対する吸着

添加 HAP 濃度を一定 (5 g/100 ml) にしたコンドロイチン硫酸ナトリウム (Na_2Chs) 水溶液に Na_2HPO_4 又は CaCl_2 を添加して Chs の吸着量を測定した。HAP に対する Chs の吸着等温線は高親和型の吸着等温線であるが Pi が共存すると吸着量は低下し、大過剰を加えると吸着は全くみられなくなった。これは HAP 表面にある正電荷を有する吸着サイトに対して負電荷を有する Pi と Chs とが競争吸着するためである。²⁹⁾

一方、 Ca^{2+} の添加量とともに Chs の吸着量は増大した (Fig. 11)。これは HAP 表面に直接吸着した Ca^{2+} が Chs の吸着サイトになるためであり、また Ca^{2+} が Chs の荷電基と結合することによって Chs 高分子鎖内及び高分子鎖間の静電反発が抑制されるためである。一方 Ca^{2+} の HAP に対する吸着量も Chs の共存によって増大した (Fig. 12)。これは、 Ca^{2+} が HAP 表面へ直接吸着すると共に HAP 表面に吸着している Chs に対して対イオン結合するためである。³⁰⁾

Na^+ 及び Ca^{2+} 選択性電極を用いて Chs に対する対イオンの結合率を測定した。その結果、Chs が溶液中で遊離状態にあっても HAP へ吸着していても Chs の電離基に対する Ca^{2+} の結合率にはほとんど差のないことが分かった。³¹⁾ 一方、 Na^+ と Ca^{2+} とを混合した系から Ca^{2+} が Chs の電離基に対して結合する割合 x は、膜平衡法により混合モル分率の関数として求められている。¹³⁾ これらの結果より Na^+ 、 Ca^{2+} 、Chs 共存系における Ca^{2+} の HAP への直接吸着量 (吸着 Chs を介しないで HAP へ吸着する Ca^{2+} 量) を算出することができる。すなわち溶液調製時の CaCl_2 と Na_2Chs の混合比を R ($=[\text{CaCl}_2]_t/[\text{Na}_2\text{Chs}]_t=[\text{Ca}^{2+}]_t/[\text{Chs}]_t$) とし、 CaChs として存在する Chs の全 Chs に対するモル比を x ($=[\text{CaChs}]/[\text{Chs}]_t$) とすると Chs に結合せず遊離の状態 で存在する Ca^{2+} の濃度 $[\text{Ca}^{2+}]_f$ は、

Fig. 11. Adsorption Isotherms for Chs to the Surface of HAP in the Presence of CaCl_2

Molar ratio, R : $[\text{Ca}^{2+}]_t/[\text{Chs}]_t$ (mm/base mm) = 0.00 ($\odot$), 2.49 ($\bullet$), 7.45 ($\circ$), and 20.25 ($\bullet$).

Fig. 12. Adsorption Isotherms for Ca^{2+} to the Surface of HAP in the Presence of Na_2Chs
Molar ratio, $1/R: [\text{Chs}]_t/[\text{Ca}^{2+}]_t$ (base mM/mM) = 0.000 ($\otimes$), 0.049 ($\bullet$), 0.134 ($\circ$), and 0.402 ($\bullet$).

Fig. 13. Amounts of Ca^{2+} Adsorbed Directly on the Surface of HAP as a Function of Free Concentration of Ca^{2+}

Molar ratio, $1/R: [\text{Chs}]_t/[\text{Ca}^{2+}]_t$ (base mM/mM) = 0 ($\otimes$), 0.000468 ($\bullet$), 0.00187 ($\bullet$), 0.00943 ($\triangle$), 0.0494 ($\bullet$), 0.0785 ($\otimes$), 0.134 ($\bullet$), and 0.402 ($\bullet$).

$$[\text{Ca}^{2+}]_f = \left(\frac{R-x}{R} \right) [\text{Ca}^{2+}]_i \quad (4)$$

と表される。一方、HAP に対して吸着する全 Ca^{2+} 量 $[\text{Ca}^{2+}-\text{HAP}]_t$ は HAP 表面へ直接吸着する Ca^{2+} 量 ($[\text{Ca}^{2+}-\text{HAP}]$) と、HAP へ吸着している Chs ($[\text{Chs}-\text{HAP}]$) に対して x の割合で結合している Ca^{2+} 量 ($x[\text{Chs}-\text{HAP}]$) とから成っているので、

$$[\text{Ca}^{2+}-\text{HAP}] = [\text{Ca}^{2+}-\text{HAP}]_t - x[\text{Chs}-\text{HAP}] \quad (5)$$

と表される。式 (4) と 式 (5) の右辺は実測可能な量で表されているので $[\text{Ca}^{2+}]_f$ と $[\text{Ca}^{2+}-\text{HAP}]$ との関係、すなわち Chs 共存下における HAP 表面へ直接吸着している Ca^{2+} の吸着等温線を求めることができる (Fig. 13)。この吸着等温線は添加 Chs の濃度によらず 1 本の曲線で表され、 $[\text{Ca}^{2+}-\text{HAP}]$ は $[\text{Ca}^{2+}]_f$ によって一義的に定まる。したがって吸着 Chs の立体障害によって Ca^{2+} の直接吸着を阻害する効果、あるいは吸着 Chs の負の電場によって Ca^{2+} の直接吸着を促進する効果はほとんどないといえる。この結果は溶液中で遊離平衡状態にある

Fig. 14. Contour Lines for Optical Density and for the Amount of Adsorbed Na_2Chs

O.D. shows the optical density, and x_{Chs} shows the amount of adsorbed Na_2Chs .

Ca^{2+} (及び Na^+) の濃度が、HAP に吸着している Chs に対する対イオン結合も遊離平衡状態にある Chs に対する対イオン結合も規定し、同時に HAP 表面へ直接吸着する Ca^{2+} 量をも規定して熱力学的平衡に達しさせていることを意味している。

なお、 Na_2Chs 水溶液あるいは CaChs 水溶液中に HAP を懸濁させると、前節の場合と同様に、Chs の吸着に伴ってイオン交換により HAP より Pi の溶出することが認められた。また Na_2Chs 添加の場合には Chs の荷電基が Ca^{2+} を捕捉するので HAP から Ca^{2+} も溶出し水中の Ca^{2+} 濃度 (遊離平衡状態にある Ca^{2+} 濃度と遊離平衡状態にある Chs に対して結合している Ca^{2+} 濃度の和) も増大した。³²⁾

3-2. Chs の HAP に対する分散作用

HAP 懸濁液 (5 g/100 ml) に Na_2Chs と Na_2HPO_4 を添加して 550 nm における光学密度 (O.D.) を測定して HAP 粒子の分散性を調べた。ここでは O.D. が大きいほど HAP 粒子の分散性が大きいことを表す。

Fig. 14 は O.D. の等高線を表している。図より Pi と Chs とが比較的低濃度の時には Chs 濃度の増大と共に HAP 粒子の分散性が高まること、Pi 濃度の増大とともに HAP の分散性が一旦大となったのち (Pi による分散作用) 小となること (Pi による凝集作用) が分かる。Pi と Chs の両者が高濃度になると等高線は密となり (Fig. 14 の右上の領域) 両者の共存によって HAP 粒子は凝集しやすくなる。²⁰⁾ これは吸着 Chs 間のからみ合いによる粒子間架橋の効果と、 Na_2HPO_4 添加による静電遮蔽効果と塩析の効果が作用するためと考えられる。

一方、 Ca^{2+} と Chs とを添加する場合には、 Ca^{2+} の吸着による正電荷の効果よりも Chs の吸着による立体障害の効果の方が強く影響するので、 Ca^{2+} の吸着量にかかわらず Chs の吸着量と共に HAP 粒子の分散性は高まる。³³⁾

K_2HPO_4 と CaCl_2 とを水中で混合すると無定形リン酸カルシウム (ACP) を経て HAP が形成される。Chs が共存すると混合直後に析出する ACP の 2 次粒子径は Chs の分散作用によって小となるが、ACP が HAP へ結晶化するまでの時間及び HAP の結晶子の大きさには Chs の添加は全く影響していないことが分かった。^{20, 34)}

4. ピロリン酸イオンの作用

4-1. ピロリン酸イオンによる HAP の結晶化阻害作用及び分散作用³⁵⁾

ピロリン酸イオン (二リン酸イオン PPi) は血液 (1—6 μM)、尿 (10—100 μM) など体液中に含まれていて軟組織

Fig. 15. Time-Courses of pH and $[Ca^{2+}]$ in the Presence of Added PPI

(A) pH vs. time, (B) $[Ca^{2+}]$ vs. time.
 Concentration of PPI added (mM): 0 (a), 0.25×10^{-3} (b), 0.75×10^{-3} (c).
 Molar ratio of PPI to Pi added: 0 (a), 10^{-4} (b), 3×10^{-4} (c).
 The precipitate of CaPi was formed by mixing 154 mM NaCl, 1.25 mM $CaCl_2$, a given solution of $K_4P_2O_7$, and 2.50 mM K_2HPO_4 in that order.

あるいは尿中の結晶形成を防止し、これにより生体組織の石灰化あるいは結石形成を制御しているといわれている。ここでは HAP についての過飽和溶液を調製し PPI の共存下で沈澱の析出状態を調べた研究の一部を紹介する。

Fig. 15 (A), (B) は種々の濃度の PPI ($K_4P_2O_7$; 10^{-4} — 10^{-3} mM) を含んだ $CaCl_2$ 水溶液中へ Pi (K_2HPO_4) を添加した時の pH と $[Ca^{2+}]$ (Ca^{2+} 選択性電極によって測定) の経時変化を示している。Pi 添加直後には、過剰の Pi による緩衝作用のために pH が増大し、 $[Ca^{2+}]$ は ACP の析出のために低下する。その後時間 t_{trans} が経過したのちに再び pH と $[Ca^{2+}]$ の低下がみられた。これは ACP の HAP への結晶化に伴い OH^- が消費されるため、及び ACP よりも溶解度の低い HAP が形成されるに伴い溶液から Ca^{2+} と Pi が沈澱相へとりこまれるためである。この t_{trans} は PPI の添加量と共に大となり、PPI の共存が ACP の HAP への結晶化を妨げていることが分かる。この効果は PPI と同様に縮合リン酸イオンであるトリポリリン酸イオン (TPi) あるいはヘキサメタリン酸イオン (HMPi) を添加した場合にもみられ、PPI, TPi, HMPi の順に ACP の HAP への結晶化に対する阻害作用が大となった。このようにして得られた HAP 粒子の X 線粉末回折の強度あるいは HAP 結晶子の大きさも大から小へこの序列で変化した。この事からもこれから縮合リン酸イオンの HAP の結晶化に対する阻害作用が確認できる (Fig. 16)。

一方、Pi と Ca^{2+} とから調製した過飽和溶液より析出する ACP 粒子の平均 2 次粒子径 ϕ は添加 PPI 濃度 (10^{-3} — 10^{-2} mM) と共に小となるが析出粒子数 n は大となった。この沈澱粒子に対する分散効果は TPi, HMPi についてもみられ、分散作用は PPI, TPi, HMPi の順に大となった。また十分熟成させた HAP 粒子に対する分散作用は上に述べた濃度よりも大きく 3—100 mM においてみられた。

Chs は先に述べたように HAP の結晶化には全く影響を及ぼさないが、これとは対照的に、縮合リン酸イオンは HAP 粒子の結晶化にも影響を及ぼしている。これは Pi と類似の構造をもつ縮合リン酸イオンの末端基が、HAP の結晶成長をするための活

Fig. 16. Time-Course of the X-Ray Powder Diffraction Intensity at $2\theta=31.8^\circ$ ($Cu-K\alpha$ Radiation)

Condensed phosphate added: ●, none; ●, 0.5×10^{-3} mM $K_4P_2O_7$; and ○, 0.5×10^{-3} mM $Na_5P_3O_{10}$.

The precipitated samples were obtained by filtration at a given time after mixing the reagents: 9.85 mM K_2HPO_4 , a given solution of condensed phosphate, 4.93 mM $CaCl_2$, and 154 mM NaCl. The diffraction angle cited ($2\theta=31.8^\circ$) is specific for HAP crystal.

性サイトへ結合して Pi の結合を妨げ、HAP の結晶成長がおくれるためである。活性サイトへの吸着のみによって HAP の結晶成長は阻害されるので、 t_{trans} に及ばず縮合リン酸イオン濃度 (10^{-4} — 10^{-3} mm) は ACP 粒子あるいは熟成した HAP 粒子に対して分散作用を示す濃度 (10^{-3} — 10^{-2} mm; 3—100 mm) よりも低濃度で有効である。分散作用は吸着イオンによる静電反発効果及び立体障害的な効果によると考えられるので多量の吸着量が必要となる。

以上の結果から考えれば、PPi の石灰化あるいは結石形成に対する阻害作用とは、ACP の HAP への結晶化を妨げ、析出した小粒子の凝集を妨げ、あるいは析出した小粒子の軟組織への沈着を妨げることによって、HAP の大きな凝集塊が形成されるのを防ぐ作用をさせるのであろう。

4.2. ピロリン酸イオンの加水分解を経由する HAP の形成³⁶⁻³⁹⁾

水中で PPi と Ca^{2+} を混合して長時間放置すると PPi が加水分解されて Pi となり Ca^{2+} 塩の沈澱の生じることが分かった。この加水分解の程度はアルカリ (KOH 又は NH_4OH) を添加した場合の方が³⁶⁾しない場合³⁷⁾よりも大であった。

2 M NH_4OH 中で K_2HPO_4 と $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ との濃度の和が一定 ($=171.4$ mm) となるように種々の濃度比で両者を混合し、ここへ CaCl_2 を添加して沈澱を生じさせた。Fig. 17 は溶液調製時の PPi のモル分率 x_i^1 ($=[\text{PPi}]/([\text{PPi}]+[\text{Pi}])$) と 72 時間の沈澱物中の PPi のモル分率 x_f^s との関係を示している。各曲線は CaCl_2 添加濃度一定の線である。 Ca^{2+} 添加濃度の低い時には x_i^1 が小であれば $x_f^s < x_i^1$ となるような沈澱が、 x_i^1 が大であれば $x_f^s > x_i^1$ となるような沈澱が形成される。しかし Ca^{2+} 添加濃度の高い時にはいずれの領域においても $x_f^s < x_i^1$ となる。十分に Ca^{2+} の添加量が大きい時には (Δ) x_i^1 にかかわらず $x_f^s = 0$ になり、沈澱中には Pi のみで PPi は含まれていない。

X線粉末回折法によれば Fig. 17 に示す領域 I では HAP の鋭い回折線がみられたが、領域 III では HAP の回折線は全く観測されず、領域 II では I と III の中間の状態であった。すなわち領域 I においては添加した PPi の一部あるいはすべてが Pi へ加水分解され、これらが Ca^{2+} 塩の沈澱を形成すること、一部の PPi が母液中あるいは沈澱中に残存しても 72 時間熟成させれば Pi は OH^- 及び Ca^{2+} と共に結晶性の HAP を形成することが分かった。³⁸⁾

Ca^{2+} の添加量とともに x_f^s が低下することから、PPi は水中で Ca^{2+} と結合することにより、あるいは生じた沈澱表面へ吸着することにより、加水分解されて Pi になるものと考えられる。前者の機構は酸性水溶液中で PPi がプロトン化されることによって加水分解が容易となる機構に類似している。後者は別途に合成した HAP あるいは無水ピロリン酸カルシウムの添加量と共に PPi の加水分解量が増大することにより確認できる。なお、夾雑物を含まないピロリン酸カルシウム水和物の標品の調製を試みたが、これは困難であることが分かった。³⁸⁾

沈澱物の組成の経時変化を詳細に調べた結果、沈澱物形成直後には Ca^{2+} 、 K^+ 、PPi、Pi を含有した無定形の沈澱ができていたことが分かった。母液中に Ca^{2+} が過剰に与えられる場合あるいは Ca^{2+} がゆるやかに供給される場合 (例えば $\text{Ca}(\text{OH})_2$ の溶解により) には、一旦形成された沈澱より K^+ と PPi とが溶出して Ca^{2+} と Pi (放出された PPi の加水分解生成物) とが再び沈澱相へ取り込まれる。これにより沈澱相中の Ca^{2+} と Pi の含量が更に増大して HAP へと結晶化する。しかし Ca^{2+} が不足する場合には K^+ と Ca^{2+} の両者を対イオンとする PPi 塩

Fig. 17. Relationship between x_i^1 and x_f^s

Initial concentrations of Ca^{2+} (mm): $\blacksquare$, 53.6; $\bullet$, 107.2; $\blacktriangle$, 160.7; $\circ$, 214.3; $\triangle$, 267.8; $\square$, 321.3; $\circ$, 428.4; Δ , 535.5.

Full lines show the experimental curves. Broken lines show the boundaries of regions I, II, and III. The dotted line shows the relationship $x_f^s = x_i^1$.

も結晶化することが分かった。⁸⁰⁾

PPi の Ca^{2+} 塩が関節あるいは黄色靱帯に析出するとピロリン酸塩関節症あるいは頸部神経根脊髄症が引き起こされる。この場合患部には PPi の Ca^{2+} 塩と同時に Pi の Ca^{2+} 塩も共存していることが多い。⁴⁰⁾ 上に述べた実験系は必ずしも生理的条件ではなく、また生体においては酵素の寄与も考慮しなければならない。しかし PPi の加水分解を伴う PPi と Pi の混合沈澱 (Ca^{2+} 塩) の形成及び沈澱組成の経時変化はこれらの結石形成の機構を考察するにあたり重要であると考えられる。

おわりに

吸着量の測定は比較的容易であるが、これを解析することにより種々の情報が得られた。HAP 構成イオン (Ca^{2+} , OH^- , Pi) の吸着は HAP の結晶成長と密接に関連していること、有機イオンの吸着時には HAP から同符号の電荷をもつイオンが一部溶出してイオン交換的な機構で吸着することなどが分かった。この事は生体組織を構成する生体高分子が硬組織 (生体 HAP) と結合するに際して、あるいは人工骨 (合成 HAP) が生体組織となじむに際して単に付着するだけでなくイオン交換を伴う静電引力が関与していることを示唆している。縮合リン酸イオンはことに HAP に対する親和性が大きく、結石形成や硬組織形成と関連する結晶成長や微粒子の凝集に対して大きな影響を及ぼしていることが分かった。加熱・焼成して結晶性を調整した HAP,⁴¹⁾ 無機あるいは有機物を結合させた HAP の生体に対する親和性の研究が合成 HAP の生体への適用と関連して今後重要となるであろう。

ここに述べた HAP と各種イオンとの相互作用の研究が生体における HAP の性質を理解するのに少しでも役立てば幸いである。

謝辞 本研究遂行にあたり御指導いただいた京都大学薬学部 中垣正幸教授, HAP 研究法を御教示いただいた米国 Utah 大学薬学部 W. I. Higuchi 教授, 常に御励ましのいただいた名古屋市立大学薬学部 岸本 博教授, 及び本研究のために御協力いただいた諸氏に感謝する。なお, 本研究の研究費の一部は文部省科学研究費一般研究補助金 (課題番号 0054712, 00567376) によった。

引用文献

- 1) D. McConnel, "Apatite," Springer Verlag, Wien, 1973, pp. 88—89.
- 2) D. N. Misra, "Adsorption on and Surface Chemistry of Hydroxyapatite," Plenum Press, New York, 1984, p. 31.
- 3) 嶋林三郎, 表面, **14**, 359 (1976).
- 4) 須藤俊男, 科学, **50**, 420 (1980).
- 5) たとえば, 小久保 正, 化学, **39**, 821 (1984); 丹羽滋郎, 人工臓器, **13**, 1378 (1984); 田村博宜, 日本口腔科学会雑誌 **34**, 652 (1985); 山口 喬, 柳田博明編, "バイオセラミックス", 技報堂出版, 東京, 1984, pp. 43—77.
- 6) L. C. Bell, A. M. Posner, J. P. Quirk, *J. Colloid Interface Sci.*, **42**, 250 (1973).
- 7) D. N. Misra, R. L. Bowen, B. M. Wallace, *J. Colloid Interface Sci.*, **51**, 36 (1975).
- 8) M. G. Dedhiya, F. Young, W. I. Higuchi, *J. Dental Res.*, **52**, 1097 (1973); *idem*, *J. Phys. Chem.*, **78**, 1273 (1974).
- 9) S. Shimabayashi, C. Tamura, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2116 (1981).
- 10) 嶋林三郎, 田村知津子, 中垣正幸, 薬誌, **102**, 137 (1982).
- 11) R. M. Diamond, *J. Amer. Chem. Soc.*, **80**, 4808 (1958); F. G. R. Gimblett, C. B. Monk, *Trans. Faraday Soc.*, **50**, 965 (1954).
- 12) S. Shimabayashi, C. Tamura, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3090 (1981).
- 13) 例え, 中垣正幸, 嶋林三郎, 早川栄治, 小槻 節, 薬誌, **99**, 618 (1979).
- 14) M. Nakagaki, T. Handa, S. Shimabayashi, *J. Colloid Interface Sci.*, **43**, 521 (1973).
- 15) M. S. Tung, *J. Dental Res.*, **55**, Special Issue-D, 77 (1976).
- 16) S. Shimabayashi, H. Fukuda, T. Aoyama, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3074 (1982).
- 17) S. Shimabayashi, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2976 (1983).
- 18) 嶋林三郎, 科学と工業, **55**, 434 (1981).

- 19) 嶋林三郎, 近藤孝子, 中垣正幸, 薬誌, **103**, 391 (1983).
- 20) S. Shimabayashi, H. Tanaka, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4474 (1986).
- 21) S. Shimabayashi, H. Tanaka, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2171 (1987) 掲載予定.
- 22) C. W. Carr, W. F. Johnson, I. M. Kolthoff, *J. Phys. Chem.*, **51**, 636 (1947); 中垣正幸, 嶋林三郎, 日化, **1972**, 989, 1496.
- 23) W. J. Hamilton, G. Judd, G. S. Ansell *J. Dental Res.*, **54**, 49 (1975).
- 24) 嶋林三郎, 田中秀治, 中垣正幸, 日本薬学会第 105 年会講演要旨集 4H32, 1985, p. 347; *idem*, *Chem. Pharm. Bull.* accepted.
- 25) 嶋林三郎, 田中秀治, 中垣正幸, 第 39 回コロイド及び界面化学討論会講演要旨集 3C11, 1986, pp. 296—297; 投稿準備中.
- 26) E. P. Lazzari, "Dental Biochemistry," 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1976, pp. 57—70; 藤田拓男, "鉍質病, ミネラルの代謝異常," 南江堂, 東京, 1980, 第 2 章; S. O. Hjertquist, A. Wasteson, *Calc. Tiss. Res.*, **10**, 3 (1972).
- 27) 高崎悦司, 治療, **53**, 9 (1971); 高安久雄, 高崎悦司, 診療, **19**, 1016 (1966); A. Wasteson, E. Wessler, *Biochem. Biophys. Acta*, **252**, 13 (1971).
- 28) 嶋林三郎, 表面, **23**, 115 (1985).
- 29) S. Shimabayashi, S. Sumiya, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1279 (1984).
- 30) S. Shimabayashi, S. Sumiya, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3824 (1984).
- 31) S. Shimabayashi, Y. Suzuki, S. Sumiya, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3337 (1984).
- 32) 嶋林三郎, 糸井恭子, 日本薬学会第 107 年会講演要旨集 2An1-3, 1987, p. 152.
- 33) 嶋林三郎, 角谷重幸, 中垣正幸, 薬誌, **104**, 1024 (1984).
- 34) S. Shimabayashi, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3589 (1985).
- 35) S. Shimabayashi, A. Moriwaki, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4641 (1985).
- 36) S. Shimabayashi, T. Aoyama, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3872 (1982).
- 37) 嶋林三郎, 小島正裕, 草田 修, 中垣正幸, 薬誌, **106**, 257 (1986).
- 38) S. Shimabayashi, M. Kojima, O. Kusada, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2606 (1986).
- 39) S. Shimabayashi, O. Kusada, M. Nakagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2163 (1987) 掲載予定.
- 40) P. A. Dippe, J. Shah, "Inorganic Biological Crystal Growth," ed. by B. R. Pamplin, Pergamon Press, Oxford, Great Britain, 1981, pp. 17—47; N. Kawano, S. Yoshida, T. Ohwada, K. Yada, K. Sasaki, T. Matsuno, *J. Neurosurg.*, **52**, 279 (1980); 松野昂士, 川野信之, 橋 滋国, 宮沢七郎, 小石真純, 大和田隆, 第 38 回コロイド及び界面化学討論会講演要旨集 2E28, 1985, pp. 416—417.
- 41) 嶋林三郎, 中垣正幸, 日化, **1978**, 326.