

報告番号	甲 第 14047 号
------	-------------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 第一原理計算に基づくアパタイト様リン酸カルシウム中の結晶欠陥の解析
(First-principles based analyses of defects in apatitic calcium orthophosphates)

氏 名 齋藤 達志

論 文 内 容 の 要 旨

世界的な長寿命化に伴い、生活の質(QOL)の維持・向上に資する生体材料の開発と高機能が期待されている。現状、最も優れた生体材料は生体組織であり、生体内の骨や歯といった硬組織はヒドロキシアパタイト結晶(HAp: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)に類似した結晶構造を持つリン酸カルシウム(アパタイト様 CaP)をふんだんに含んでいる。生体中のアパタイト様 CaP は、様々な不純物やイオン空孔等の結晶欠陥を含むナノ結晶として存在しており、これを模倣すると生体材料機能の向上が期待できる。つまり、結晶欠陥はアパタイト様 CaP が持つ優れた生体材料機能の重要因子となっている。実際に、HAp は点欠陥を伴うことによりイオン交換能が向上すると考えられている。また、HAp 表面はたんぱく質の吸着性に結晶方位異方性があることが実験的に報告されており、その起源は表面構造に依存した表面荷電状態の差異にあると考えられている。さらに、近年では有機低分子を取り込ませた様々なアパタイト様層間化合物が発見されており、そこに必然的に存在するアパタイト/有機分子界面の安定構造が注目されている。しかしながら、これらのほとんどは巨視的・現象論的に理解されるのみで、生体材料機能に関わる結晶欠陥の構造や物性を原子スケールで解析しようという試みはこれまでほとんどなかった。そこで本研究では、生体材料機能における結晶欠陥の役割を理解するために、第一原理計算に基づく解析により、アパタイト様 CaP 中の点欠陥、表面、および異種材料界面の原子構造と物性を調査した。本論文は第1章から第6章で構成される。以下にその概要を示す。

第1章は序論であり、様々な生体材料におけるリン酸カルシウム系材料の特徴について概説した。また、種々のリン酸カルシウムのうち、アパタイト様 CaP において基本となる

HAp とアパタイト様層間化合物のリン酸八カルシウム(OCP: $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)について、それらの結晶構造や基礎物性に触れた。さらに、HAp や OCP 中の結晶欠陥およびそれらと生体材料機能との関係を、過去の報告とともにまとめ、本研究の目的を述べた。それらとは別に、第一原理計算や、大域的に安定な欠陥構造を求めるために必要となる最適化手法(遺伝的アルゴリズムとベイズ最適化)について概説した。

第2章では、内因性点欠陥である Ca 空孔が HAp の二価陽イオン(M^{2+})交換能に及ぼす効果を解明することを目的として、Ca 欠損アパタイト(dHAp)中での M^{2+} ($\text{M}=\text{Mg}, \text{Zn}, \text{Sr}$)の欠陥形成エネルギー ΔE_f とその最安定配置を調査した。遺伝的アルゴリズムを用いて、スーパーセル中に 5-20mol% (1-4 個)置換した M^{2+} の安定配置を探索した。その結果、 M^{2+} の種類や置換個数によらず、 ΔE_f は HAp よりも dHAp 中で小さくなり、Ca 空孔が存在することで dHAp のイオン交換能が向上することが示唆された。

dHAp において ΔE_f が小さくなる要因を検討するため、 M^{2+} を一つ置換した場合(5 mol%)について ΔE_f と Ca サイトが持つ Ca-O 結合長の相関を調べた。その結果、 Ca^{2+} よりイオン半径が小さい Mg^{2+} と Zn^{2+} (大きい Sr^{2+})は Ca-O 結合長が小さい(大きい)Ca サイトへ置換して安定となる傾向にあった。また、dHAp 中には ΔE_f が HAp よりも小さくなる Ca サイトが複数存在していた。次に、 M^{2+} を複数個置換したより高濃度添加の場合の最安定配置を調べると、 M^{2+} は一個置換時に安定だった Ca サイトを優先して置換していた。よって、 M^{2+} を一個置換する時に安定だった Ca サイトは M^{2+} を複数個置換する時にも安定サイトとなると考えられる。以上より、dHAp 中では、Ca 空孔の存在により大小様々な平均 Ca-O 結合長を持つ Ca サイトが形成されることで、 M^{2+} はそのイオンサイズに応じた大きさの Ca サイトに置換して安定化される。その結果、dHAp 中での ΔE_f が HAp 中より小さくなると推測される。

ΔE_f とイオン濃度の関係を M^{2+} 毎に比較すると、 Mg^{2+} や Sr^{2+} は濃度上昇とともに ΔE_f を大きくする傾向にあった。これに対し、 Zn^{2+} の場合は 15mol%(3 個置換)で ΔE_f が最小となった。酸化物やリン酸化物中で 4 配位や 5 配位を好む Zn^{2+} は dHAp 中で低配位環境を形成しており、低配位化は 15mol%において最も顕著であった。 Zn^{2+} の低配位環境は Ca 空孔周辺のリン酸イオンの回転により実現されていた。したがって、Ca 空孔の存在により、リン酸イオンの回転のような構造変化の自由度が大きくなる結果、 Zn^{2+} はエネルギー的に好ましい低配位環境をとることができる。さらに、置換固溶する複数の Zn^{2+} の安定配置が、 Zn^{2+} 近傍の低配位化によるエネルギー安定化を促進し、濃度 15 mol%で ΔE_f が最小となったと考えられる。

第3章では、外因性点欠陥である炭酸イオン(CO_3^{2-})置換が HAp 中への M^{2+} の交換能に及ぼす効果を解明することを目的として、第一原理計算に基づき、炭酸アパタイト(CAp)中へ置換した M^{2+} の ΔE_f を算出した。置換する M^{2+} として 7 種類($\text{M}=\text{Mg}, \text{Cd}, \text{Zn}, \text{Cu}, \text{Sr}, \text{Pb}, \text{Ba}$)を挙げ、希薄置換固溶時の ΔE_f を求めた。 CO_3^{2-} の置換サイトが異なる 3 種類の CAp(A-, B-, および AB-CAp)を検討した。 M^{2+} や CAp の種類によらず、最安定 Ca サイトへ置換した時

の ΔE_f は HAp 中よりも CAp 中で小さかった。よって、 M^{2+} は CO_3^{2-} が存在することで CAp 中へ取り込まれやすくなることが判明し、従来の実験結果によく対応した結果が得られた。

HAp 中と比べ、CAp 中で ΔE_f が低下した要因を検討するため、Ca サイト周辺の原子配列を詳細に調べた。その結果、CAp 中には、平均 Ca-O 結合長が様々な Ca サイトが存在するとわかった。CAp 中の ΔE_f と各 Ca サイトが持つ平均 Ca-O 結合長との相関を調べたところ、 Ca^{2+} よりイオン半径が大きい(小さい) M^{2+} は Ca-O 結合長が大きい(小さい)サイトを占有した時エネルギー的に安定となる傾向にあった。以上より、dHAp と同様に、CAp 中の CO_3^{2-} が様々な Ca-O 結合長を持つ Ca サイトを形成し、結果として、 M^{2+} はそのイオン半径にあわせた Ca サイトに安定に置換できるため、CAp 中で ΔE_f が低下したと考えられる。

また、 CO_3^{2-} は 6 配位より小さい配位数を持つ Ca サイトを CAp 中に形成するとわかった。そして、酸化物やリン酸化物中で 4 配位や 5 配位を好む Zn^{2+} や Cu^{2+} は、これら Ca サイトに置換して、HAp 中より顕著に低配位化し、安定となるとわかった。よって、 CO_3^{2-} が存在することで配位数の様々な Ca サイトが形成され、 Zn^{2+} や Cu^{2+} は自身にとって好ましい配位環境を持つ Ca サイトへ安定に置換できるため、CAp 中でこれら M^{2+} の ΔE_f が低下したと考えられる。

第 4 章では、HAp 結晶が持つ異方的な表面荷電状態の起源を原子・電子スケールで解明することを目的として、第一原理計算に基づき、水溶液中での HAp の表面構造と表面荷電状態を調査した。陰溶媒モデルを用いて水溶液と接する HAp 表面をモデル化した。水溶液雰囲気では、Ca-rich $\{10\bar{1}0\}$ 表面が最安定であった。一方で、大気雰囲気では、温度によって化学量論組成の $\{0001\}$ 表面と P-rich $\{10\bar{1}0\}$ 表面が最安定となった。これらの結果は、水溶液環境の有無が安定な終端面構造に大きく寄与することを示唆している。陰溶媒下で構造最適化した緩和表面を用いて、等電位電位を算出し、等電点(pH_{PZC})を見積もった。 pH_{PZC} は $\{0001\}$ 表面と Ca-rich $\{10\bar{1}0\}$ 表面でそれぞれ 4.8 と 8.7 となった。よって、 $\{0001\}$ 表面と Ca-rich $\{10\bar{1}0\}$ 表面は中性水溶液雰囲気ですべて負と正に帯電すると考えられる。表面荷電状態の結晶方位異方性はクロマトグラフィーやゼータ電位測定の実験結果とよく対応するものであった。このように、生体材料機能にとって重要な HAp の表面荷電状態を、第一原理計算に基づいて定量的にかつ原子・電子スケールで明らかにした。

第 5 章では、アパタイトと有機分子が形成する界面の原子構造と安定性の関係を解明することを目的として、第一原理計算に基づき、アパタイトとコハク酸の層間化合物であるコハク酸含有 OCP(OCP-SUC)中でのコハク酸の配置とエネルギーを求めた。OCP-SUC の原子配列は OCP と極めて類似すると実験的に知られている。OCP は a 軸方向に沿って二つの層が交互に積層した結晶構造を持つ。片方はアパタイト層と呼ばれ、HAp 類似の原子配列を持つ。もう片方は水和層と呼ばれ、主に H_2O で構成される。隣り合うアパタイト層は、その表面にある Ca^{2+} と水和層中にある二つの HPO_4^{2-} によって架橋されている。OCP-SUC は、OCP の水和層にある HPO_4^{2-} がコハク酸と完全に入れ替わった構造をとると考えられている。

上記の実験事実を背景に、先行研究では、アパタイト層上の Ca 配置をもとにコハク酸の原子配置が提案された。そこでまず、この Ca 配置に依存したコハク酸の安定配置を求めるため、水和層中の H₂O を取り除き、二つの HPO₄²⁻を同数のコハク酸イオンに置換した。コハク酸の安定配置をベイズ最適化により探索した。その結果、(100)面間隔(d_{100})が小さい構造ほど全エネルギー値が小さい傾向にあった。最安定構造の d_{100} は、脱水した OCP-SUC についての実験値と一致した。これは、H₂O の有無がコハク酸の安定配置に関係することを示唆している。一方で、先行研究に基づき作製した提案構造は、本研究で得られた最安定構造よりも全エネルギーが大きく不安定であることがわかった。

H₂O の有無がコハク酸の安定配置に及ぼす効果を調べるため、H₂O を配置した構造を作製した。先行研究の提案構造を含めて複数のコハク酸配置を検討したところ、いずれの構造においても、H₂O 添加後の欠陥形成エネルギー ΔE_f は、H₂O 添加前の最安定構造におけるそれより小さく、H₂O が OCP-SUC の構造を安定化するとわかった。また、H₂O 添加後に ΔE_f が最も低い構造の d_{100} は 21.7 Å となり、実験値(21.3-21.5 Å)とよい一致を示した。先行研究の提案構造は、H₂O を添加してもやはり H₂O 添加後の最安定構造より ΔE_f が大きく、不安定であるとわかった。

アパタイト/コハク酸界面の原子構造と安定性の関係を考察するため、H₂O 添加後の最安定構造を、先行研究の提案構造を含む準安定構造と比較した。その結果、本研究で得られた構造のうち、最安定構造では、コハク酸のカルボキシ基とアパタイト層上にある Ca 間の -COO-Ca 結合が最も多いとわかった。最安定構造と -COO-Ca 結合数が同様の準安定構造も存在したが、それらは最安定構造に比べ、界面に形成される H₂O-Ca 結合が少なかった。よって、アパタイト/コハク酸界面は、そこに形成される -COO-Ca 結合や H₂O-Ca 結合が多くなるコハク酸配置をとって安定となると考えられる。

第 6 章では総括として、HAp や OCP 中の結晶欠陥の構造や物性について、本研究での調査結果を要約する。