

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2009

課題番号：18300160

研究課題名（和文） 仮骨形成を防止するチタン合金骨折固定材の表面処理

研究課題名（英文） Surface treatment to prevent the formation of callus on titanium Alloys for bone fxators

研究代表者

埴 隆夫（HANAWA TAKAO）

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授

研究者番号：90142736

研究分野：生体材料学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：チタン合金、骨折固定材、リン酸カルシウム、ジルコニウム、表面被覆、表面分析

1. 研究計画の概要

近年、ステンレス鋼に代わって、その生体適合性や安全性の点から、チタン（Ti）合金（Ti-6Al-4V 合金、Ti-6Al-7Nb 合金）の骨折固定材としての使用が増加している。しかし、Ti 合金を随内釘やスクリューとして骨髄のような骨形成因子の存在する環境に埋入すると、骨折治癒後に除去する際に骨と癒合して仮骨を形成し、安全に摘出できないことが頻繁に発生する。これを防止するためには、骨形成環境でも Ti 合金表面で仮骨が形成しない表面の設計が必要である。

本研究では、これまでの研究で明らかになっている Ti および Ti 合金の生体環境での表面組成の再構成に関する基礎的研究を基に、チタン合金表面の仮骨形成を抑制するための表面処理法を開発する。すなわち、これまでの Ti に対する表面処理は、骨形成促進が目的であったが、本研究はその逆の骨形成抑制を目指した表面処理法を開発し、その機構を明らかにするものである。

2. 研究の進捗状況

(1) Zr 被覆の影響

Zr を用いて Ti 表面の硬組織適合性を抑制し、Ti 製骨折部固定材の髓内埋入部で仮骨形成と骨癒合を抑制することを目指した。材料の仮骨形成能は、その材料を擬似体液に浸漬したときに表面にリン酸カルシウム（CaP）形成が起こるか否かで評価できる。また、Ti に Zr を 50mol% 以上添加した合金では CaP が形成しないことが報告されている。スパッタ蒸着および真空蒸着によって Zr 被覆した

Hanks 溶液浸漬後は、SEM による観察で Ti には 1 μm 程のリン酸カルシウム析出物が確認されたがその他の試料には析出物は認められなかった。したがって、適当な厚さの Zr で被覆することで Ti 合金の仮骨形成を防止できる可能性が示された。

(2) Zr 被覆効果の機構解明

Ti は体液中でリン酸カルシウムを、Zr はリン酸ジルコニウムをそれぞれ表面に生成することが知られているが、これらの機構については解明されていない。そこで、Ti と Zr を、成分調整した Hanks 溶液中で浸漬および動電位カソード分極を行うことで、リン酸塩生成の機構を検討した。Zr は Hanks 溶液中で表面に緻密なリン酸ジルコニウム皮膜を生成し、皮膜中に Ca を取り込まないためにリン酸 Ca を生成しないことが明らかになった。

(3) Zr に対する骨形成能の付与

リン酸カルシウムを生成しない Zr に、カソードアルカリ処理を施すことによりリン酸カルシウムを形成する技術の開発を試みた。0.5 M Na₂SO₄ + 0.34mass% H₂O₂ の混合溶液を電解液とし、-3 VSCE の定電位で 1 h カソード分極を行なうことで、Zr にリン酸カルシウム形成能を付与することができた。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

当初の目標である Zr 被覆による仮骨形成防止効果は確認できた。また、その機構についても明らかにしている。さらに、細胞を使用して DNA レベルでの機構も明らかになりつ

つある。しかし、動物実験による検証が遅れているため、上記の達成度とした。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 細胞による機構解明

現在進行中である細胞増殖、ALP 活性および石灰化による評価を振興するとともに、DNA アレイによる遺伝子発現による機構解明を行う。

(2) 動物実験による評価

Zr 被覆 Ti 合金のラット顎骨埋入による組織学的評価を行う。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

1. Kobayashi E, Ando M, Tsutsumi Y, Doi H, Yoneyama T, Kobayashi M, Hanawa T: Inhibition effect of zirconium coating on calcium phosphate precipitation of titanium to avoid assimilation with bone. *Mater Trans* 48: 301-306, 2007 (査読あり)
2. Tanaka Y, Kobayashi E, Hiromoto S, Asami K, Imai H, Hanawa T: Calcium phosphate formation on titanium by low-voltage electrolytic treatments. *J Mater Sci Mater Med* 18: 797-806, 2007 (査読あり)
3. Tsutsumi Y, Takano Y, Doi H, Noda K, Hanawa T: Corrosion behavior of zirconium based alloys in Simulated Body Fluids. *Mater Sci Forum* 561-565: 1489-1492, 2007 (査読なし)
4. Tsutsumi Y, Nishimura D, Doi H, Nomura N, Hanawa T: Difference in surface reactions between titanium and zirconium in Hanks' solution to elucidate mechanism of calcium phosphate formation on titanium using XPS and cathodic polarization. *Mater Sci Eng C*, doi:10.1016/j.msec.2009.016 (査読あり)
5. 塙 隆夫: バイオ金属材料. *材料の科学と工学* 43: 150-155, 2006 (査読あり)
6. 塙 隆夫: 表面改質による金属の生体適合化・機能化. *日本金属学会報* 46 (2007) 203-206 (査読なし)
7. 塙 隆夫: 機能分子による金属の生体機能化. *軽金属* 58: 583-587, 2008 (査読あり)

[学会発表](計 8 件)

1. 塙 隆夫, 2007.3.28, 金属の生体機能

化と生体適合化, 日本金属学会第 140 回大会シンポジウム S1「スマート&ハーモニックバイオマテリアル」基調講演, 千葉工大, 習志野.

2. 塙 隆夫, 2007.10.2, 金属とリン酸カルシウム, 第 17 回無機リン化学討論会依頼講演, JST イノベーションプラザ北海道, 札幌.
3. Hanawa T, Sakamoto H, Yuta T, 2007.11.8, Bio-functionalization of metals with surface modification, The Sixth Pacific Rim International Conference on Advanced Materials and Processing (PRICM6), ICC Jeju, Jeju Island, Korea.
4. 塙 隆夫, 2007.11.11, 機能分子固定化によるチタンの生体機能化, 軽金属学会第 113 回秋期大会基調講演, 千葉大学, 千葉.
5. 10. 大家 溪, 坂本晴美, 能城 一矢, 竹村太郎, 花方信孝, 木村 剛, 堤祐介, 土居 壽, 塙 隆夫. 金属の種類による骨芽細胞様細胞の骨分化特性の差異. 日本金属学会 2008 年春期(第 142 回)大会, 東京, 2008 年 3 月.
6. 23. 大家 溪, 坂本晴美, 堤 祐介, 土居 壽, 塙 隆夫. チタン, ジルコニウム, 金の MC3T3-E1 細胞骨分化特性の差異. 第 51 回日本歯科理工学会学術講演会, 鶴見, 2008 年 4 月.
7. 塙 隆夫, 2008.5.25, 整形外科における金属材料, 第 81 回日本整形外科学会総会教育研修講演, 札幌教育分化会館, 札幌.
8. Hanawa T, 2008.12.1, Difference in surface reactions between titanium and zirconium in Hanks solution to elucidate mechanism of calcium phosphate formation on titanium, The 7th International Symposium on Biomaterials, Kyungpook National University, Deagu, Korea

[図書](計 2 件)

1. 塙 隆夫, 米山隆之著: 金属バイオマテリアル, コロナ社, 2007
2. 塙 隆夫: 第 2 章 金属系バイオマテリアル, 材料学シリーズ, よくわかる生体材料, 田中順三, 角田方衛, 立石哲也編, 内田老鶴圃, 2008, pp. 29-84

[その他]

ホームページ

<http://www.tmd.ac.jp/i-mde/www/index.html>