

平成22年 5月10日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19360324
 研究課題名（和文）
 骨形成能制御を目的としたチタン及びチタン合金のセラミックス化表面改質
 研究課題名（英文）
 Ceramic surface modification of titanium for controlling bone-forming ability
 研究代表者
 成島 尚之（NARUSHIMA TAKAYUKI）
 東北大学・大学院工学研究科・教授
 研究者番号：20198394

研究成果の概要（和文）：

チタンの骨形成能向上を目的として、表面に生体活性セラミックスを形成する表面改質プロセス開発と評価を行った。代表的な成果は以下の通りである。(1) RFマグネトロンスパッタリング法により作製した非晶質リン酸カルシウムコーティング膜はチタンの骨適合性を向上させると共に生体に吸収されることを明らかにした。(2) 二段階熱酸化法という簡便で生産性の高いプロセスによりチタン上に骨適合性に優れたアナターゼ皮膜を作製することに成功した。

研究成果の概要（英文）：

The formation and evaluation of bio-ceramic layer for improving bone-forming ability of titanium have been investigated, and the following results were obtained. (1) The bioresorbable amorphous calcium phosphate coating fabricated using RF magnetron sputtering improved the bone-compatibility of titanium implants. (2) The anatase-rich film with high bone-forming ability was fabricated on titanium by the newly developed two-step thermal oxidation process with low-cost and simplicity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2008年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
総計	10,000,000	3,000,000	13,000,000

研究分野：材料科学

科研費の分科・細目：材料工学・材料加工・処理

キーワード：チタン、骨適合性、生体材料、リン酸カルシウム、アパタイト、スパッタリング

1. 研究開始当初の背景

チタン材料は、光学顕微鏡レベルで骨と直接密着する特性、いわゆるオッセオインテグレーション、により優れた骨適合性を有しているが、骨の状態やインプラント長などの条件によっては、十分な骨との固定が得られな

いことが知られている。これらを解決するためにNaOH処理やコーティング処理などが国内外で検討されており、骨形成能向上が報告されている。しかしながら、これらの処理プロセスに関しては、(イ)チタン上に形成される表面処理層の厚さ、組成、相、結晶性や配向性が骨形成能に及ぼす影響が材料学的

に十分把握されていない、(ロ) チタン微細組織に影響を及ぼす高温プロセスが含まれる、のが現状である。

研究代表者らのグループでは、これまで RF マグネトロンスパッタリングによりチタン表面へのリン酸カルシウムコーティングを行い、その生体内外評価を通してチタンと骨との迅速かつ強固な密着を得るためのリン酸カルシウム膜に関する検討を萌芽研究(平成 17 年度～平成 18 年度)により行ってきた。その過程で、リン酸カルシウム膜の構造の違いがチタンの骨適合性に大きな影響を及ぼすことを明らかにすると共に、骨形成能の制御の必要性を認識するに至った。

2. 研究の目的

ドライプロセスおよびウェットプロセスによるセラミックス界面構築によりチタン表面を改質し、チタン表面の骨形成能を制御することを目的とする。

チタン母材微細組織を変化させないプロセスの低温化に着目する。評価は擬似体液中における表面反応、ピン引き抜き法による密着力測定、細胞培養による ALP 活性評価、動物埋入実験により多角的に行う。

具体的な表面改質法としては、(イ) ドライプロセスとして RF マグネトロンスパッタリング法、(ロ) ウェットプロセスとして擬似体液浸漬法、(ハ) 新規プロセスとして熱酸化法、PLD(Pulsed laser deposition)法およびバックセメンテーション法を検討する。

以下、ページ数の制限を考慮し、RF マグネトロンスパッタリング法および熱酸化法に関して方法・結果を述べることにする。

3. 研究の方法

(1) RF マグネトロンスパッタリング法

①リン酸カルシウムコーティング膜の作製

β 型リン酸三カルシウム(β -TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)をターゲットとした RF マグネトロンスパッタリング法により、鏡面研磨工業用純チタン(CP Ti, JIS 2 種)またはブラスト処理(R_a : 4.6 μm)を施した Ti-6Al-4V 合金製板(10×10×1 mm)およびスクリー型 Ti-6Al-4V 合金製インプラント(ϕ 3.3×8 mm, JMM)上にリン酸カルシウムコーティング膜を作製した。一部のコーティング膜に関しては、大気中またはシリカンプル中、873 K で 7.2 ks の熱処理を施した。また、スパッタリング条件や熱処理を組み合わせることで多層コーティング膜の作製も試みた。

コーティング膜の相同定には、低角入射 X 線回折(α -2 θ XRD, $\alpha=1^\circ$)を用いた。また、断面観察を走査型電子顕微鏡(SEM)および透過型電子顕微鏡(TEM)により行った。

②生体内外評価

リン酸カルシウムコーティング膜(厚さ: 0.5 μm)の密着強度および ALP 活性の測定を行った。コーティング膜の密着強度はアルミニウム製スタッド(接着部直径: 2.7 mm, P/N 901106, Quad Group)を利用したピン引き抜き法により評価した。リン酸カルシウム膜が ALP 活性に及ぼす影響をヒト骨芽細胞 SaOS-2(RCB0428, 理研 BRC)の培養試験により評価した。細胞当たりの ALP 活性を評価するために、ALP 活性量を DNA 生成量で除したものの(ALP/DNA)を ALP 活性とした。

生体内評価として、スクリー型ブラスト Ti-6Al-4V インプラントの埋入後の回転除去トルク測定を行った。リン酸カルシウムコーティング(厚さ: 0.5 μm)を施したスクリー型ブラスト Ti-6Al-4V インプラントを日本白色家兔(雄, 平均体重 3 kg)大腿骨へ埋入した。埋入数は片側 3 本とした。2 または 4 週後、インプラント体を骨組織から回転除去するのに要するトルク値を測定した。回転除去トルク試験後の骨とインプラント界面の観察を SEM により行った。

(2) 熱酸化法

鏡面研磨 CP Ti 板(JIS 2 種, 10×10×2 mm)を基板材料として、骨適合性に優れることが示唆されているアナターゼ皮膜作製プロセス開発を行った。表面改質を目的とした熱酸化は、Fig. 1 に示すように first-step および second-step からなる two-step 処理とした。first-step は、Ar-(0.1~20)%CO 雰囲気中、処理温度 673~1173 K、保持時間 0~86.4 ks の条件で行った。second-step は、大気雰囲気中、処理温度 473~873 K、保持時間 0~86.4 ks の条件で行った。表面処理層の相同定を θ -2 θ XRD および α -2 θ XRD($\alpha=0.3\sim 1^\circ$)により行った。組成分析には、X 線光電子分光装置(XPS)を用いた。

得られた表面処理層の骨形成能は Kokubo 溶液を利用した擬似体液浸漬により評価し、密着力はピン引き抜き試験により測定した。

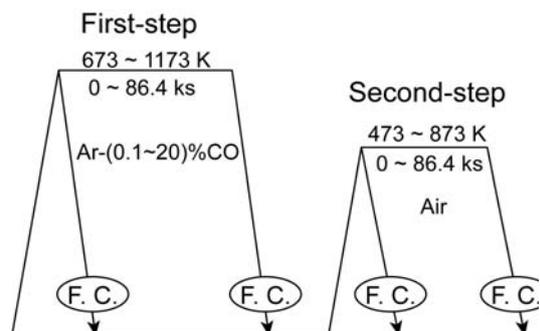


Fig.1 Schematic diagram of heating patterns in two-step treatment.

4. 研究成果

(1) RF マグネトロンスパッタリング

①リン酸カルシウム膜の作製

Fig. 2(a)および(b)に、リン酸カルシウムコーティングを施したブラスト Ti-6Al-4V 基板の表面および断面を示す。コーティング後もブラスト Ti-6Al-4V プレート初期の表面粗さは保持されており、緻密かつ均一なコーティング膜が複雑な表面凹凸を良くカバーしていることが見て取れる。ブラスト処理は、骨/インプラント界面積の増加を目的に、人工歯根や人工股関節ステム部に応用されており、その表面粗さの保持は、熱スプレー法などの比較的厚いリン酸カルシウムコーティング膜の形成を意図した手法に対する RF マグネトロンスパッタリングによる薄膜コーティングの優位性を示すものである。

スパッタリング条件とコーティング膜相の関係を Fig. 3 にまとめて示す。RF 出力(P)およびスパッタリングガス中の酸素濃度(CO₂)を制御することで非晶質リン酸カルシウム(ACP)相と結晶質 OAp(Ca₁₀(PO₄)₆O)相を作製できることが明らかになった。

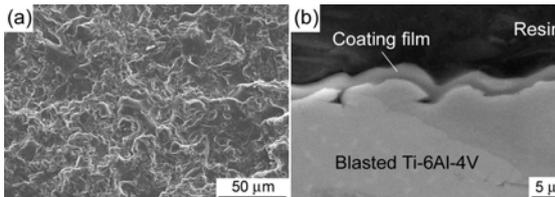


Fig. 2 SEM images of (a) surface and (b) cross section of blasted Ti-6Al-4V plate after coating calcium phosphate film.

②リン酸カルシウムコーティング膜多層化

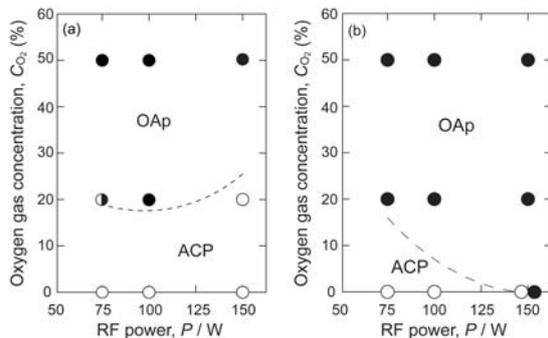


Fig. 3 Effects of oxygen gas concentration in sputtering gas and RF power on the phase for a 0.5 μm thick coating film (total pressure of the sputtering gas: 0.5 Pa) fabricated on (a) mirror-polished CP Ti and (b) blasted Ti-6Al-4V alloy substrates.

基板/コーティング膜界面では高い密着性を有する結晶質リン酸カルシウム相、コーティング膜/生体界面では高い骨形成能を有する低結晶性リン酸カルシウム相となる

OAp/ACP および HAp(Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂)/OAp 多層コーティング膜の作製に成功した。Fig. 4 に鏡面研磨チタン基板上に作製された HAp/OAp コーティング膜の断面 TEM 写真を示す。HAp 上に OAp が良く密着して二層を構成していることが見て取れる。

③密着強度

ACP および OAp コーティング膜とチタン基板との密着力を Fig. 5 に示す。RF マグネトロンスパッタリングにより作製されたリン酸カルシウムコーティング膜の密着強度は、基板表面粗さおよびコーティング膜結晶性に依存せず 60 MPa 以上であった。これらの値はプラズマスプレー法により作製されたリン酸カルシウム膜の密着強度、20~30 MPa よりも大きく、インプラントのコーティング膜に必要なとされる密着強度(約 50 MPa)も満足している。スパッタリングプロセスにおいては、チタン基板の吸着ガスなどが除去されることが知られており、高い活性基板表面が得られるために、コーティング膜と基板間の優れた密着力が達成されたと考えられる。

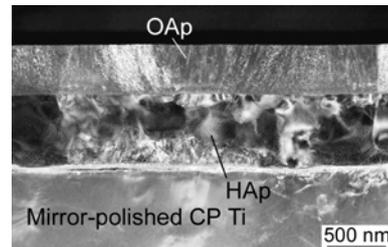


Fig. 4 TEM image of the cross section of HAp/OAp coating film fabricated on mirror-polished CP Ti substrate.

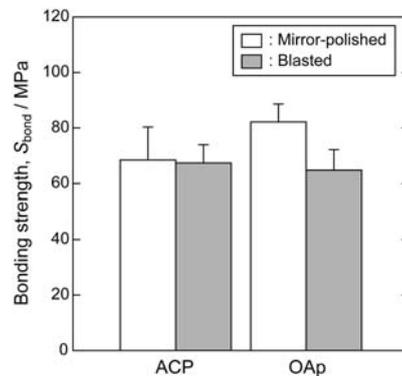


Fig. 5 Bonding strength calculated using maximum load in adherence tests with ACP- and OAp-coated titanium plates.

④ALP 活性

Fig. 6 に ACP および OAp-VAC(シリカアンブレ中で OAp を熱処理)コーティングを施したブラスト Ti-6Al-4V プレート上で、SaOS-2 細胞を 2、4、8 日間培養した後の ALP 活性 (ALP/DNA)を、HAp ペレットおよびコーティングを施していないブラスト Ti-6Al-4V プレート上での結果と共に示す。ACP、OPap いずれをコーティングした場合にも、HAp ペレットよりは低いものの、コーティングなし材を有意に上回る ALP 活性が確認された。ALP 活性は造骨性を示す指標の一つで初期骨系分化誘導能を表し、骨系分化の進展に伴い一旦増加してから漸減する。リン酸カルシウムコーティング膜は細胞レベルで有意に骨系分化を誘導していると考えられた。

⑤動物埋入試験

ACP, OAp-VAC, OAp-AIR(大気中で OAp を熱処理), HAp/OAp コーティングを施したスクリュー型ブラスト Ti-6Al-4V インプラントを家兎大腿骨から回転除去する際のトルク値を、コーティングなし材(コントロール)と比較して Fig. 7 に示す。埋入期間の増加に伴い回転除去トルクが向上しており、いずれのインプラントにおいてもオッセオインテグレーションが進行していることが示唆される。また、ACP コーティング材において、2 週間の埋入後、コントロール材と比較して有意に大きい回転除去トルクが得られた。

4 週埋入後回転除去トルク試験により引き抜いたスクリュー型ブラスト Ti-6Al-4V インプラントと骨の界面を SEM 観察した結果を Fig. 8 に示す。ACP コーティング材の界面ではコーティング膜は観察されないものの、骨とインプラントは直接密着している。その他の結晶質コーティング材では骨/インプラント界面に一層のコーティング膜が観察される。コーティング膜/骨界面の詳細な検討は必要であるものの、ACP コーティング膜に関しては生体埋入後に溶解と同時に、新生骨形成を促進したと考えられる。HAp/OAp コーティング膜においては、表面層である結晶性の低い OAp コーティング膜が溶解することで新生骨形成が促進され、HAp コーティング膜と新生骨が直接接着したものと考えられる。

⑥まとめ

チタンの骨適合性を向上させるために RF マグネトロンスパッタリングによるリン酸カルシウムコーティングは有効である。特に、非晶質リン酸カルシウムコーティングはチタン-骨間を密着させた後に、コーティング膜の吸収性により残存しないという利点を有しており最も有望である。多層コーティング膜も生体/コーティング膜、コーティング膜/チタンの二界面を独立に制御することが可能であり、今後の発展が期待できる。

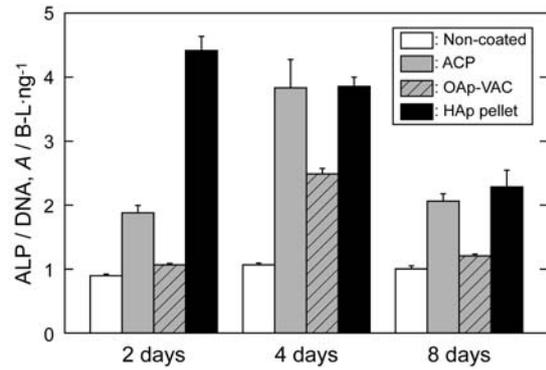


Fig. 6 ALP activity of SaOS-2 cells on non-coated, ACP-coated and OAp-VAC-coated blasted titanium plates and HAp pellets for 2, 4 and 8 days after they were cultured. (B-L × 16.7 = U/l, 310 K)

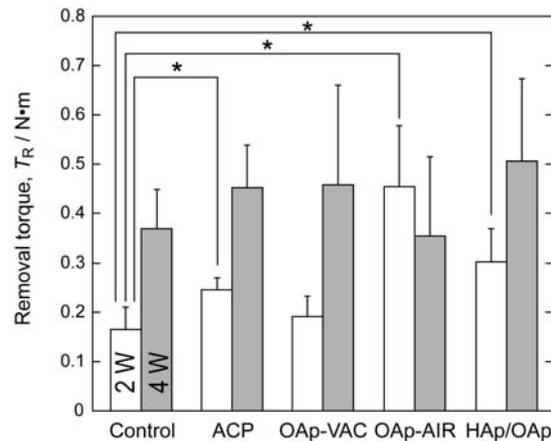


Fig. 7 Removal torque values of the coated and non-coated (non-coated) blasted Ti-6Al-4V implants after 2 and 4 week implantation (*p < 0.05).

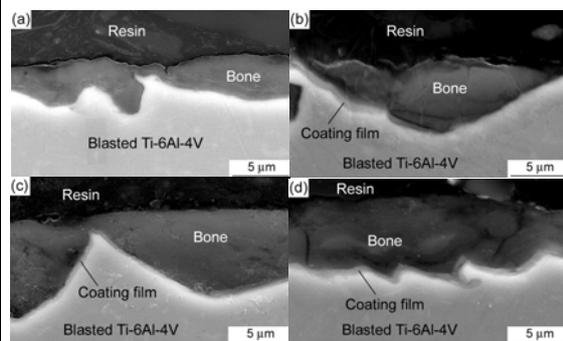


Fig. 8 SEM images of the cross section of (a) ACP-, (b) OAp-VAC-, (c) OAp-AIR- and (d) HAp/OAp-layer-coated blasted Ti-6Al-4V implants after implantation for 4 weeks.

(2) 熱酸化法

①アナターゼ層の作製

Fig. 9に first-step として Ar-1%CO 雰囲気において 673 ~ 1173 K、0 または 86.4 ks で処理後の反応生成物相をまとめて示す。1073 ~ 1173 K における 0 ks 保持で TiC_xO_y 単相が得られた。特に 1073 K では 86.4 ks 保持後においても TiC_xO_y 単相であり、酸化物相の生成は見られなかった。773 ~ 973 K では TiO_2 および TiC_xO_y 相が検出され、673 K ではルチル単相であった。一方、1173 K の長時間保持では TiC_xO_y 相に加えて $Ti_{10}O_{18}$ や Ti_6O_{11} といったチタン低級酸化物が形成された。

first-step 処理後に、大気中 773 K、86.4 ks の second-step 処理を施した際の反応生成物相を Fig. 10 に示す。図中の横軸および縦軸は first-step における処理時間および処理温度を表している。first-step において、 TiC_xO_y 単相が得られた試料で、second-step 後にアナターゼ相が得られることが分かる。また、second-step における処理温度も最終的な生成物相に大きな影響を及ぼした。first-step において TiC_xO_y 相が得られた場合でも、second-step 処理温度 873 K ではルチル単相となり、473 K では TiC_xO_y 相のままであった。すなわち、最終的な反応生成物としてアナターゼ相を得るためには、(イ) Ar-CO 中での first-step における TiC_xO_y 相形成および TiO_2 相の形成抑制、(ロ) 大気中での second-step における処理温度の適正化、が必要である。

②アナターゼ層の骨適合性評価

Fig. 11 は Kokubo 溶液に 259.2 ks 浸漬後の two-step 処理 CP Ti 表面の XRD パターンである。図中の温度は大気中、86.4 ks 保持 second-step における処理温度である。first-step の処理条件は、Ar-1%CO 中、1073K、0 ks 保持である。アパタイト形成は、アナターゼ相 rich の反応生成物上において顕著であった。擬似体液中のアパタイト形成は骨形成能の指標であり、アナターゼ皮膜の優れた骨形成能が明らかとなった。アナターゼ相 rich な酸化皮膜の基板との密着力は 90 MPa 以上で、陽極酸化法により形成された酸化皮膜の密着力よりも高値であった。

③まとめ

優れた骨形成能と高い密着力を有するアナターゼ皮膜を二段階熱酸化法という低コストプロセスでチタン基板上に作製することに初めて成功した。

得られたアナターゼ皮膜は生体分野だけではなく、光触媒などへの応用も期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

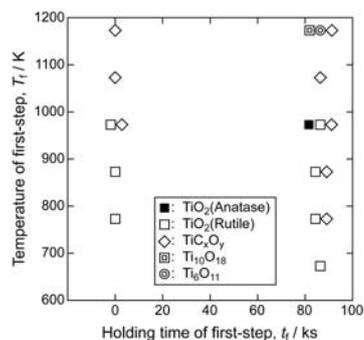


Fig. 9 Phases of the reaction layer on CP Ti after first-step treatment in Ar-1%CO gas.

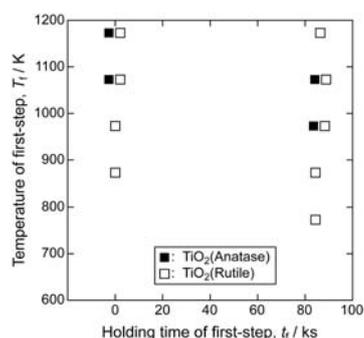


Fig. 10 Phases of the reaction layer on CP Ti after second-step treatment in air at 773 K for 86.4 ks.

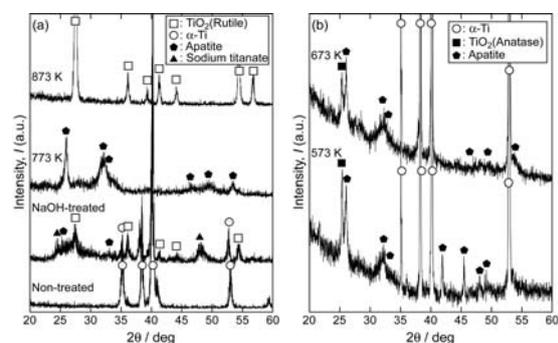


Fig. 11 (a) α -2 θ and (b) θ -2 θ XRD patterns of two-step-treated CP Ti after immersion in Kokubo solution for 259.2 ks.

[雑誌論文] (計 1 2 件) 全て査読有

1. K.Ueda, H.Suto and T.Narushima, "Surface modification of titanium by pack cementation treatment using calcium phosphate powders for biomedical applications," *Metals and Materials International*, 16 (2010), in press.
2. 上田恭介, 川崎雄城, 後藤孝, 栗原淳, 川村仁, 成島尚之, "チタン上への多層リン酸カルシウムコーティング膜の作製とその評価", *粉体および粉末冶金*, 57 (4) (2010), 314-320.
3. T.Narushima, "Calcium phosphate coating on

- titanium using dry process,” Mat. Sci. Forum, 654-656 (2010), 2162-2167.
4. 成島尚之, “新しい用途展開 (IV) 生体医療用途” 第 61 回白石記念講座「ユビキタス時代に向けたチタンの元素戦略」, 日本鉄鋼協会, (2009), 125-142.
 5. K.Ueda, T.Narushima, T.Goto, T.Katsube, H.Nakagawa, H.Kawamura and M.Taira, “Calcium phosphate coating on titanium implants by RF magnetron sputtering,” Mat. Sci. Forum, 631-632 (2010) 211-216.
 6. Y.Z.Kim, T.Konno, T.Murakami, T.Narushima and C.Ouchi, “Surface hardening method for titanium materials using Ar-5%CO gas in combination with post heat treatment under vacuum,” Mater. Trans., 50 (2009), 2763-2771.
 7. T.Narushima, K.Ueda and T.Goto, “Surface modification of titanium by dry process for biomedical applications,” Proceedings of the 9th International Symposium on Biomaterials, Daegu, Korea, (2009), 22-27.
 8. K.Ueda, Y.Kawasaki, T.Narushima, T.Goto, J.Kurihara, H.Nakagawa, H. Kawamura and M.Taira, “Calcium phosphate films with/without heat treatments fabricated using RF magnetron sputtering,” J. Biomech. Sci. Eng., 4 (2009), 392-403.
 9. S.Yonezawa, T.Narushima, K.Ueda, H.Kimura and Y.Iguchi, “Fatigue behaviors of ultra fine wires of β -type and α -type titanium alloys,” Mater. Trans., 50 (2009), 1713-1719
 10. 中川浩伸, 勝部朝之, 上田恭介, 栗原淳, 後藤孝, 成島尚之, 川村仁, “RFマグネトロンスパッタリング法を用いた吸収性薄層リン酸カルシウムコーティングインプラントに関する実験的研究,” 日本顎顔面インプラント学会誌, 7 (2008), 3-13
 11. 成島尚之, 上田恭介, 後藤孝, 勝部朝之, 川村仁, 中川浩伸, 平雅之, “プラスト処理を施したTi-6Al-4V合金基板へのリン酸カルシウムコーティングと生体内外評価,” 粉体および粉末冶金, 55 (2008), 318-324.
 12. 成島尚之, “骨適合性向上を目的としたチタン材料の表面処理,” 軽金属, 58 (2008), 577-582.
[学会発表] (計 4 5 件、9 件表示)
 1. T.Narushima, K.Ueda and T.Goto(招待講演), 「Surface modification of titanium by dry process for biomedical applications」, The 9th International Symposium on Biomaterials, H21.10.29, Daegu, Korea
 2. 成島尚之, 上田恭介, 後藤孝(基調講演)「骨/リン酸カルシウムコーティング膜/チタンインプラント界面の力学特性」, 日本金属学会 2009 年秋季 (第 145 回) 大会, H21.9.16, 京都大学, 京都
 3. T.Narushima (基調講演), 「Surface modification of titanium by pack cementation process for biomedical applications」, ICAM-2009, H21.7.9, Busan, Korea
 4. T.Narushima (招待講演), 「Fabrication and evaluation of calcium phosphate films coated on blast-treated Ti-6Al-4V substrate」, ICMAT 2009, H21.6.30, Singapore
 5. 成島尚之(招待講演), 「金属系生体材料製造プロセスにおける軽元素の挙動」, 第 126 回特殊鋼部会大会, 日本鉄鋼協会, H21.6.4, (株)住金鋼鉄和歌山, 和歌山
 6. 成島尚之(招待講演), 「酸素を利用したチタンの表面・組織制御」, 第 34 回材質制御研究会, H20.12.26, 広島大学, 広島
 7. T.Narushima(招待講演), 「In vivo and in vitro evaluation of amorphous calcium phosphate films coated on titanium implants by RF magnetron sputtering」, ISAEM-2008, H20.11.21, 名古屋大学, 名古屋
 8. T.Narushima et al.(招待講演), 「Calcium phosphate formation on NaOH-treated titanium in simulated body fluids」, KIM-JIM Symposium, the 2008 Fall Annual Meeting of the KIM, H20.10.23, Songdo, Korea
 9. 成島尚之(招待講演), 「リン酸カルシウムコーティングを施したチタン材料の生体内外評価」, 軽金属学会第 113 回秋季大会, 平成 19 年 11 月 10 日, 千葉大学, 千葉
[図書] (計 5 件、4 件表示)
 1. T.Goto, T.Narushima and K.Ueda (Editor: Sam Zhang), 「CRC Handbook of Biological and Biomedical Coatings」, CRC, (2011), in press
 2. T.Narushima (Editor: M.Niinomi), 「Metals for biomedical devices」, Woodhead Publishing, (2010), pp.355-378
 3. 成島尚之 (共著、監修塚隆夫), (社) 日本金属学会, 「医療用金属材料概論」, (2010), pp.74-84, pp.92-101, pp.153-166
 4. 成島尚之 (共著、監修新家光雄), シーエムシー出版, チタンの基礎・加工と最新応用技術, (2009), pp.108-121
6. 研究組織
- (1)研究代表者
成島 尚之 (NARUSHIMA TAKAYUKI)
東北大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：20198394
 - (2)研究分担者
上田 恭介 (UEDA KYOSUKE)
東北大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：40507901
2008-2009 年度に研究分担者として参画
 - (3)連携研究者
該当なし