

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21560719

研究課題名（和文）

各種官能基を含有する陽極酸化チタニア皮膜の作製と生体活性・表面特性評価

研究課題名（英文）

Formation and Osteoconductivity of Anodized TiO₂ Coating with Functional Group

研究代表者

黒田 健介 (KURODA KENSUKE)

名古屋大学・工学研究科・准教授

研究者番号：00283408

研究成果の概要（和文）：チタン基材に、各種の水溶液中において陽極酸化処理を施すことによって、用いた水溶液に含まれるアニオン、カチオン、官能基を含有するチタニア皮膜を作製した。これらのチタニアで被覆したチタン・インプラントをラット脛骨に14日間埋植し、インプラント表面への硬組織生成量から、骨伝導性を評価した。その結果、皮膜に含まれるアニオン、カチオン、官能基による骨伝導性への影響はほとんど認められなかったものの、骨伝導性はインプラント表面の親水性・疎水性に極めて強い影響を受け、親水性表面ほど高い骨伝導性を示した。

研究成果の概要（英文）：Titania-coated titanium implants were formed using anodizing processing in various kinds of solutions. These TiO₂ films had anion, cation and/or functional groups, which were existed in the aqueous solutions used in anodizing. Titanium rods with TiO₂ coating were implanted in rats tibia for 14 days, and osteoconductivity was evaluated from the amount of hard tissue formed on the implants. As a result, it was clear that anion, cation and/or functional groups in the films did not influence on the osteoconductivity. However, their osteoconductivity was strongly depended on the hydrophilicity / hydrophobicity of TiO₂ surface. That is to say that the hydrophilicity surface had high osteoconductivity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医用生体工学・生体材料学

科研費の分科・細目：材料工学・構造・機能材料

キーワード：チタニア, 親水性, 官能基, 湿式プロセス, 生体材料, 骨伝導性, 動物埋植試験

1. 研究開始当初の背景

世界的規模で急速な高齢化が進む中、整形外科的ならびに歯科的な骨に関する疾病が年々増加し、病巣の確実で素早い治療法が切望されている。現在この目的で、「生体不活性物質」と呼ばれる Ti 等の金属材料を用いて治療が進められている。しかし、このよう

な金属材料を体内に埋入した場合、その表面に新生骨が積極的に生成しないため、骨の固定すなわち病巣の治癒に長時間を要したり、ゆるみの発生による再手術等の苦痛を強いているのが実状である。ことに近年、インプラント材の骨セメントを用いない（セメントレス）骨内固定が主流となりつつあり、ま

すます骨伝導性の向上のためのインプラント材の表面処理の重要性が注目されている。

骨伝導性物質として知られている TiO₂ コーティングは、水溶液中での陽極酸化法や、気相中高温酸化法、液相酸化法など様々な方法によって、極めて容易に生成・コーティングすることができる。しかし、TiO₂の成膜プロセスの相違や、その表面の化学的な性質の相違による骨伝導性への影響は研究者により断片的に報告されているだけで、必ずしも系統的に調べられてはいない。

2. 研究の目的

歯根や骨ねじなどのインプラント材表面の骨伝導性を高める表面処理法として、水酸アパタイトや TiO₂のコーティングが注目を集めている。本申請では、陽極酸化法に用いる水溶液の種類（含有するイオン種や官能基）と骨伝導性の関係に焦点を絞り研究を行うこととする。具体的な内容は後述するが、種々の官能基を含んだ酸、アルカリ水溶液中で Ti を陽極酸化することにより、表面の化学的性質の異なる TiO₂皮膜を作製し、これを動物埋植試験に供することにより、骨伝導性の高い TiO₂皮膜作製条件を決定するとともに、TiO₂皮膜表面の化学的性質と骨伝導性との相関関係を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) TiO₂コーティング試料の作製

ディスク Ti 基板に 0.05 μm アルミナ粉末により湿式研磨を施し、表面粗さを Ra < 0.1 μm としたのち、(1)水溶液中陽極酸化処理、(2) 400 $^{\circ}\text{C}$ にて 2 h 空气中高温酸化処理、(3) 水溶液中陽極酸化ののち空气中高温酸化を施す二段処理を施した。(1)陽極酸化に用いた水溶液として、12 種類の無機酸、有機酸、アルカリ水溶液を (H₂SO₄, H₃PO₄, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Na₂SO₄, Na₂HPO₄, NH₃, CH₃CH(OH)COOH, HCOOH, CH₃COOH) 用い（濃度 0.1 M を基本とする）、膜厚ならびに表面粗さが一定になるように、室温にて最大 200 V まで 0.1 Vs⁻¹ で電圧を印加した。また、一部の試料には、H₃PO₄ ならびに NaOH 水溶液中にて陽極酸化を施したのち、上記高温酸化条件にて、高温酸化処理を施した（二段処理）。いずれの試料にも、オートクレーブ滅菌（121 $^{\circ}\text{C}$, 20 min.）を施した後、以下の各種分析に供した。

(2) TiO₂コーティング試料の表面特性評価

表面特性の評価として、XRD, SEM, XPS, 表面粗さ Ra 測定（測定範囲 150 μm × 112 μm ）に加え、2 μL 静的水滴接触角測定を行った。また、材料表面の親水性・疎水性をコントロールするための手法として「水熱処理」を選

定し、オートクレーブ滅菌後の TiO₂被覆試料を、圧力容器内で 180 $^{\circ}\text{C}$ の蒸留水中に 3 h 浸漬させた。

(3) ラット埋植試験

骨伝導性の評価として、7 週齢雄性ラットの両足脛骨骨幹部に試料を埋植し、14 d 経過ののち、試料を試料周りの骨とともに取り出し、薄片に切断・研磨により、顕微鏡観察用非脱灰研磨標本を作製した。研磨標本を光学顕微鏡にて観察し、次式で定義する試料—骨界面に生成した硬組織割合 (R_{B-I}) を、皮質骨部、海綿骨部に分けて測定した。

$$R_{B-I}(\%) = \frac{\text{試料界面に硬組織が生成している長さ}}{\text{骨と接している埋植試料の長さ}} \times 100$$

4. 研究成果

(1) TiO₂コーティング試料の作製

陽極酸化処理においては、各種の水溶液中において、試料表面で火花放電の生じないように最高印加電圧をコントロールすることによって、膜厚 120 nm, 表面粗さ Ra < 0.1 μm のアナターゼ型 TiO₂皮膜を作製した。また高温酸化処理によっても、同様の膜厚、表面粗さを有するルチル型 TiO₂皮膜を作製した。さらに、陽極酸化処理と高温酸化処理を組合わせた二段処理によっても、同様のアナターゼ型 TiO₂皮膜を作製した。これらの TiO₂皮膜を、XPS ならびに FT-IR 分析に供することによって、陽極酸化処理に使用した水溶液に含まれるアニオン、カチオン、官能基が含まれていることを確認した。

(2) ラット埋植試験

① 皮膜作製プロセスの影響

(1) によって作製した各種の陽極酸化皮膜の骨伝導性の結果（皮質骨部）を図 1 に示す。これより、陽極酸化法により作製したアナターゼ皮膜 (b) (c) (d) が高い骨伝導性を有していることがわかる。また、高温酸化処理によって作製したルチル皮膜 (e) の骨伝導性は、研磨まま材 (a) と明らかな相違はないこともわかる。さらに、陽極酸化ののちに高温酸化を施したアナターゼ皮膜 (f) (g) では、陽極酸化による高い骨伝導性が、高温酸化によって研磨まま材 (a) と同程度まで低下していることが分かる。すなわち、ルチルとアナターゼという TiO₂ の結晶構造に明らかな骨伝導性の相違は認められず、湿式プロセスのみにより作製した TiO₂ 皮膜の骨伝導性が高いことを意味している。

② アニオン、カチオン、官能基の影響

図 2 に各種の水溶液中において陽極酸化により作製した TiO₂ 皮膜の骨伝導性（皮質骨部）を水溶液の pH に対して整理した図を示

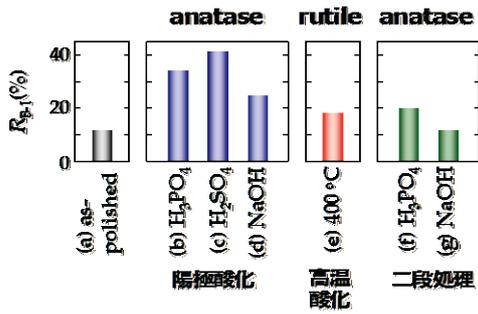


図1 各種プロセスにより作製した陽極酸化皮膜の骨伝導性

す。これより、H₂SO₄、Na₂SO₄、NaOH 中陽極酸化材ならびに H₃PO₄、Na₂HPO₄、NaOH 中陽極酸化材をそれぞれ比較すると、皮膜に含まれる Na イオンや硫酸イオン、リン酸イオンの骨伝導性への明らかな影響は認められないことがわかる。またカルボキシル基やアミノ基の存在による明らかな影響も見出せない。すなわち、TiO₂ 皮膜に含まれるアニオンやカチオン、官能基の骨伝導性への影響はほとんどないものと考えられる。しかし図2より、中性近傍の水溶液を用いて陽極酸化により作製した TiO₂ 皮膜の有する骨伝導性が低いことから、用いる水溶液によって TiO₂ 皮膜の表面状態が異なっているものと考え、以下の評価を行った。

③ TiO₂ 皮膜の親水性・疎水性と骨伝導性

各種の TiO₂ 皮膜表面の水滴接触角は、陽極酸化に用いた水溶液の種類や濃度、乾式プロセスか湿式プロセスかによっても著しく変化する。そこで、TiO₂ 表面の水滴接触角により骨伝導性（皮質骨部）を整理した（図3）。これより、およそ 60 deg. の水滴接触角を境界にして、親水性側、疎水性側のいずれでも骨伝導性が上昇していることが分かる。一般に、タンパク質は疎水基と親水基の両方の官

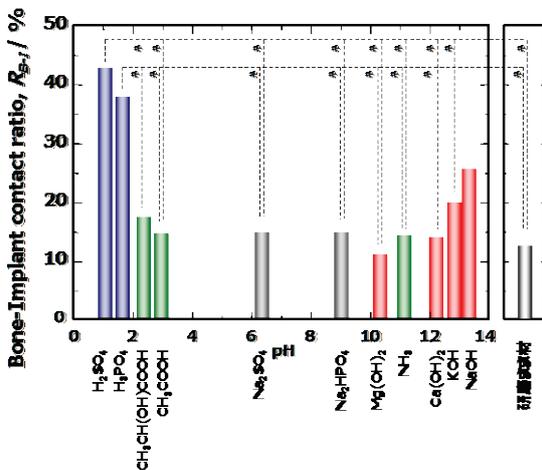


図2 各種水溶液中陽極酸化プロセスにより作製したTiO₂膜の骨伝導性

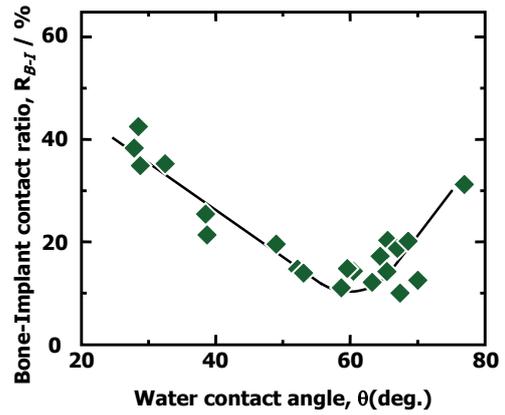


図3 各種プロセスにより作製したTiO₂膜の水 droplet 接触角と骨伝導性

能基を有し、体内でインプラント表面に吸着する。この吸着タンパク質を介して、体内で骨を合成する骨芽細胞がインプラントに接着することが知られている。すなわち、インプラントへのタンパク質吸着が骨生成のキーポイントとなる。言い換えれば、親水性表面あるいは疎水性表面を有する TiO₂ 表面で、より多くのタンパク質が吸着し、これによって、親水性表面ならびに疎水性表面で新生骨生成が良好な結果を示したものと考えられる。

よって、インプラントの生体活性評価法として、工学的評価法のひとつである「水滴接触角」測定が、動物埋植試験に代わる安価で有用かつ簡便な手法、すなわち骨伝導性材料開発の「道しるべ」になりうるものと考えられる。

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)

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① D. Yamamoto, T. Iida, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido, A. Seki: "Formation of Amorphous TiO₂ Film on Ti Using Anodizing in Concentrated H₃PO₄ Aqueous Solution and Its Osteoconductivity", Mater. Trans., 査読あり, Vol. 53, 2012, No. 3, p. 508 - 512, DOI: 10.2320/matertrans.M2011234
- ② K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido: Mater. Sci. Forum, "Osteoconductive TiO₂ coating on Titanium using Anodizing in High Content Phosphoric Acid" 査読あり, Vol. 706-709, 2012, p. 538 - 542, DOI: 10.4028/www.scientific.net/MSF.706-709.538

- ③ D. Yamamoto, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido: “Anodic Oxide Coatings on Ti Alloys and Their Osteoconductivity”, Mater. Sci. Forum, 査読あり, Vol. 706-709, 2012, p. 612 - 616, DOI: 10.4028/www.scientific.net/MSF.706-709.612
- ④ K. Kuroda, M. Okido: “HAp Coating of Titanium Implants using Hydroprocessing and Evaluation of Their Osteoconductivity”, Bioinorg. Chem. Applications, 査読あり, Vol. 2012, 2012, ID 730693 (7pages), DOI:10.1155/2012/730693
- ⑤ D. Yamamoto, I. Kawai, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido, A. Seki: “Osteoconductivity of Anodized Titanium with Controlled Micron-Level Surface Roughness”, Mater. Trans., 査読あり, Vol. 52, No. 8, 2011, p. 1650-1654, DOI: 10.2320/matertrans.M2011049

[学会発表] (計 78 件)

- ① 黒田健介, 有井一志, 山本大, 市野良一, 興戸正純: 第 25 回歯科チタン学会学術講演会, 2012 年 2 月 18-20 日, 愛知学院大学 (愛知県)
- ② M. Sakakibara, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido: BMMP-12, Jan. 24-27, 2012. 1. 24-27, 名古屋大学 (愛知県)
- ③ 有井一志, 黒田健介, 市野良一, 興戸正純: 日本金属学会・秋期講演大会, 2011 年 11 月 7-9 日, 宜野湾 (沖縄)
- ④ 山本大, 黒田健介, 市野良一, 興戸正純: 材料と環境討論会, 2011 年 9 月 28-30 日, 名古屋大学 (愛知県)
- ⑤ 田島雄太, 黒田健介, 市野良一, 興戸正純: 軽金属学会・第 120 回春期大会, 2011 年 5 月 20-22 日, 名古屋大学 (愛知県)

[その他]

ホームページ等

<http://f2.numse.nagoya-u.ac.jp/theme01.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒田 健介 (KURODA KENSUKE)
名古屋大学・工学研究科・准教授
研究者番号: 00283408

(2) 研究分担者

興戸 正純 (OKIDO MASAZUMI)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号: 50126843

市野 良一 (ICHINO RYOICHI)

名古屋大学・エコトピア科学研究所・教授

研究者番号: 70223104

(3) 連携研究者なし