

令和 6 年 4 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09930

研究課題名（和文）チタンに抗菌性を与える合金化元素を選別し、抗菌性強化型インプラント合金を開発する

研究課題名（英文）Development of dental titanium alloys with enhanced antibacterial property

研究代表者

高橋 正敏（Takahashi, Masatoshi）

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号：50400255

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本課題では、鍛造と熱処理でチタン合金の金属組織を制御する技術を確立した。そして、Ti-Au、Ti-Cu、Ti-Pt、Ti-Nb合金を設計試作し、それら合金の抗菌性試験を行うことで、チタンに抗菌性を与える添加元素として特にNbが有望であることを見出した。さらに、Ti-Ag-Nb系合金を設計試作し、合金相と機械的性質を調べることで、Ti-Ag-Nb系の状態図を作成し、単相の組成領域が機械的性質に優れることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔疾患の多くはバイオフィーム感染症なので、全ての補綴装置にとって抗菌性は有益である。本研究成果により、Agだけではなく、Au、Pt、Nbといった元素もチタンに抗菌性を与える添加元素であることが明らかになった。この作用を応用することで補綴装置の寿命の延長につながる。また、これらの抗菌性添加元素を組み合わせることで機械的性質を強化し、大型の補綴装置にも応用できることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In this study, we established a technique for controlling the microstructure of titanium alloys through forging and heat treatment. Subsequently, we designed and prototyped Ti-Au, Ti-Cu, Ti-Pt, and Ti-Nb alloys, and through antibiofilm activity testing of these alloys, we identified Nb as a promising additive element for conferring antibiofilm properties to titanium. Furthermore, by designing and prototyping Ti-Ag-Nb ternary alloys and investigating their alloy phases and mechanical properties, we constructed a phase diagram for the Ti-Ag-Nb system and revealed that the single-phase composition region exhibits superior mechanical properties.

研究分野：歯科生体材料学

キーワード：抗菌性 チタン合金 組織制御 金属組織 熱処理 Ti-Ag合金 バイオフィーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまで歯科インプラント用チタン合金の開発を行ってきた。機械的性質、切削加工性、耐食性、骨への結合能などから総合的に判断して、Ti-Ag 合金は有力な候補と考えている。そして Ti-Ag 合金は、ある組成範囲が制菌性(殺菌に依らずバイオフィーム形成を抑制する機能)を有している。そのメカニズムを探る過程で、状態図が Ti-Ag 系と同じ共析型で、機械的性質や耐食性の似ている Ti-Au 合金で制菌性試験を行ったところ、制菌性は Ti-Ag 合金に特有の機能ではないことが分かった。しかも、Ti-Ag 合金と Ti-Au 合金では制菌が有利に働く細菌の種類が異なっていた。そのとき、他にもチタンに制菌性を与える合金化元素があるのではないかと、組み合わせることで制菌性と機械的性質を強化できるのではないかと、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究課題では、(1) 鍛造と熱処理でチタン合金の金属組織を制御する技術を確立する。(2) 様々な Ti-x 合金の制菌性試験を行い、チタンに制菌性を与える合金化元素のスクリーニングを行う。(3) Ti-Ag 合金をベースに第三元素を添加し、制菌機能と機械的性質を強化した Ti-Ag-x 合金を開発する。

(1) 金属組織制御技術の確立

従来の研究ではチタン合金の鍛造体で各種試験を行ってきたが、今後の製品化と量産化を見据えると、熱処理による組織制御は必須である。Ti-Ag 合金、Ti-Au 合金、Ti-Cu 合金、Ti-Pt 合金、Ti-Nb 合金を設計し、それら合金インゴットを試作する。合金を圧延し、板状に切り出して試料に真空熱処理による組織制御を行う。熱処理前後の金属組織を調べ、金属間化合物の消失する熱処理条件や、相を保持する熱処理条件を求める。

(2) チタンに制菌性を与える元素のスクリーニング

従来の研究で歯科用合金として期待されたチタン合金の中から、Ti-Au、Ti-Cu、Ti-Pt、Ti-Nb 合金を設計試作する。Ti-Nb 系の平衡状態図は全率固溶型、それ以外の系は共析型である。熱処理を施した試料の制菌性を調べ、チタンに制菌性を与える元素を探す。

(3) Ti-Ag-x 合金の開発

機械的性質と機械加工性に優れた Ti-Ag 合金と Ti-Cu 合金を組み合わせることで 3 元系 Ti-Ag-Cu 合金を設計試作する。それら合金の状態図を作成し、機械的性質と制菌性を評価する。また、Ti-Ag-Nb 系合金を設計、試作し、状態図の作成と機械的性質の測定を行う。

3. 研究の方法

従来の二元系チタン合金の研究成果を基に合金を設計した。合金組成に従い、スポンジチタンと合金化元素を秤量し、アルゴンアーク溶解炉でチタン合金インゴットを溶製した。

(1) 金属組織制御技術の確立

合金インゴットを熱間鍛造と熱間圧延し、板状に切り出して試料を作製した。その試料を石英管に真空封入し、電気炉を用いて熱処理した。熱処理後は水中急冷した。熱処理前後の板状試料の表面を耐水研磨紙で 800 番まで研磨し、X 線回折試験を行って試料表面の合金相を同定した。また、金属組織を SEM で観察した。

(2) チタンに制菌性を与える元素のスクリーニング

表面粗さの測定: バイオフィームの付着には表面粗さが関与すると言われている。表面を #800 まで研磨した試料の表面粗さを測定した。

バイオフィーム形成試験: スクロースを含有した TS 液体培地に各試料を浸漬し、*Streptococcus mutans* ATCC 25175 もしくは *Streptococcus sobrinus* ATCC 27351 を加え、嫌気培養した。15 時間後に試験片を取り出し、表面に付着した細菌蓄積物を水中で軽く振盪して除去した後、形成されたバイオフィームをヘラで機械的に剥離して回収した。回収したバイオフィームを蒸留水に懸濁し、分光光度計を用いて 600 nm の OD 値を測定することで、バイオフィーム量を推定した。殺菌試験: バイオフィーム形成試験と同じ試験細菌をリン酸緩衝液に懸濁し、各試料の表面上でフィルム密着法にて好気培養した。2 時間後に微生物を回収し、寒天平板培養法にて生菌数を求め、抗菌活性値を計算した。抗菌活性値が 2.0 以上で抗菌効果ありと判定した。これらの方法は JIS Z 2801 試験方法に準じた。

(3) Ti-Ag-x 合金の開発

Ti-Ag-Cu 合金: Ti-20%Ag に Cu を 1, 2, 5, 10% 添加した Ti-Ag-Cu 合金を試作した。X 線回折試験を行い、合金相を同定した。ダンベル状の試料を作製し、万能試験機で引張試験を行った。板

状試料で硬さを測定した。さらに、板状試料を用いて制菌性試験を行った。
 Ti-Ag-Nb 合金：Ag：1～25%とNb：1～30%の組成範囲で24種類のTi-Ag-Nb系合金を設計した。
 一部の組成にはCuを少量添加した。X線回折試験を行い、合金相を同定した。ダンベル状の試料を作製し、万能試験機で引張試験を行った。板状試料で硬さを測定した。

4. 研究成果

(1) 金属組織制御技術の確立

状態図が共析型のTi-Au, Ti-Cu, Ti-Pt, Ti-Ag合金の試料には、いずれも熱処理前には金属間化合物が多量に認められた(図1左)。しかし、共析温度より高い温度で1時間以上熱処理を行うことでチタンの過飽和固溶体が形成されて単相となり、金属間化合物は消失した(図1右)。ただし、20%PtではTi₃Ptが一部残存した。金属間化合物が析出した合金は一般に脆いため、これら試作合金に展伸性を持たせるには本研究で行った熱処理により、単相にする必要があることが分かった。一方、熱処理前に+だったTi-Nb合金は、20%Nbでは熱処理後も+だったが、30%Nbでは単相になった。

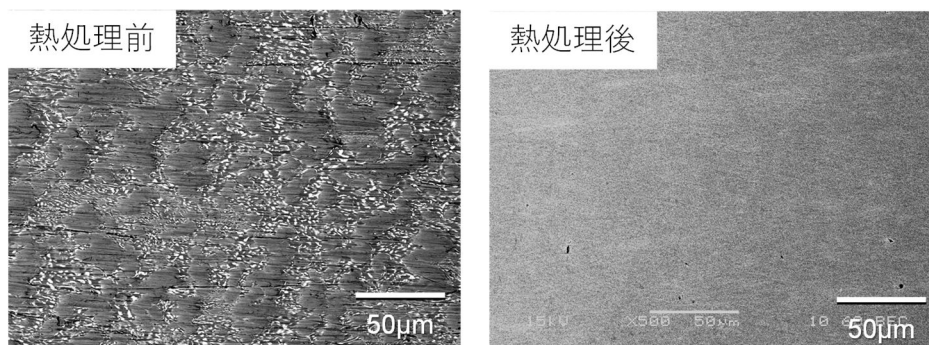


図1 Ti-20%Ag合金の金属組織

(2) チタンに制菌性を与える元素のスクリーニング

表面粗さは硬さと負の相関があり、試作合金の表面粗さは、チタンと比較して有意に小さかった(図2)。ただし、30%Nbの表面粗さは他よりも著しく大きかった。

いずれの合金も*S. mutans*のバイオフィーム形成を抑制し、特に、Ti-Au合金とTi-Nb合金の抑制効果が大きかった(図3)。一方で、*S. sobrinus*に対しては多くの組成でバイオフィーム量が減少したが、チタンと有意差が認められたのは25%Agのみだった。殺菌試験で、いずれの合金の抗菌活性値も殺菌作用を示さなかった。ただし、Ti-Cu合金の生菌数はチタンより少なかった(図4)。Ti-Cu合金は生菌数が減少したにも関わらず、バイオフィーム量があまり減らなかったため、Cuはチタンにバイオフィーム形成抑制能を与える効果は低い。一方、Ti-Au合金とTi-Pt合金では生菌数の減少を伴わずにバイオフィーム量が減少したので、AuとPtはバイオフィーム形成抑制能を与える添加元素として期待できる。さらに、30%Nbは表面粗さがTiより大きかったにも関わらず、バイオフィーム量が大きく減少したので、Nbはバイオフィーム形成抑制能を与える可能性が高い。

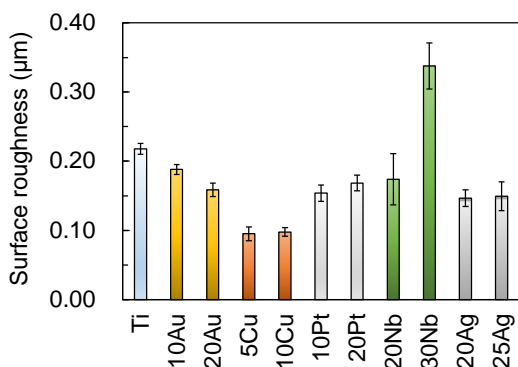


図2 表面粗さ (Ra)

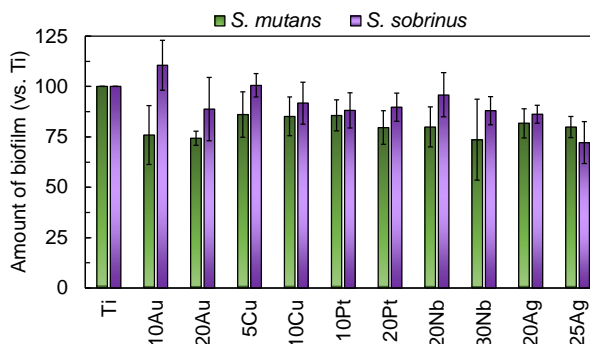


図3 表面に形成されたバイオフィーム量

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Togawa Genichi、Takahashi Masatoshi、Tada Hiroyuki、Takada Yukyo	4. 巻 15
2. 論文標題 Development of Ternary Ti-Ag-Cu Alloys with Excellent Mechanical Properties and Antibiofilm Activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 9011～9011
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ma15249011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Masatoshi、Sato Kotaro、Togawa Genichi、Takada Yukyo	4. 巻 13
2. 論文標題 Mechanical Properties of Ti-Nb-Cu Alloys for Dental Machining Applications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 263～263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jfb13040263	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Masatoshi、Kikuchi Masafumi、Takada Yukyo	4. 巻 12
2. 論文標題 Grindability of Ti-Nb-Cu Alloys for Dental Machining Applications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metals	6. 最初と最後の頁 861～861
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/met12050861	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 高橋 正敏、笹崎 浩司、高田 雄京	4. 巻 43
2. 論文標題 準安定 相により高強度を目指した歯科用Ti-Mn合金の機械的性質	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 日本歯科理工学会誌	6. 最初と最後の頁 41～47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18939/jsdmd.43.1_41	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 高橋 正敏	4. 巻 71
2. 論文標題 Ti-Ag合金の制菌性現象	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 チタン・Titanium Japan	6. 最初と最後の頁 42～46
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 戸川元一，高橋正敏，高田雄京
2. 発表標題 Ti-20%Ag-1-5%Cu合金鑄造体のバイオフィルム形成抑制能
3. 学会等名 日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋正敏，多田浩之，高田雄京
2. 発表標題 Ti-Au合金とTi-Cu合金のバイオフィルム形成抑制能
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田雄京，多田浩之，高橋正敏
2. 発表標題 Ti-Pt合金とTi-Nb合金のバイオフィルム形成抑制能
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸川元一, 高橋正敏, 高田雄京
2. 発表標題 Ti-20%Ag-1~5%Cu合金鑄造体の機械的性質
3. 学会等名 日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋正敏, 戸川元一, 伊藤 圭太, 新山慎太郎, 高田雄京
2. 発表標題 Ti-Ag-Nb系合金の合金相と機械的性質
3. 学会等名 日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋正敏, 戸川元一, 伊藤 圭太, 新山慎太郎, 高田雄京
2. 発表標題 チタンにAu, Cu, Pt, Nbを添加した二元系チタン合金のバイオフィルム形成抑制能
3. 学会等名 日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	高田 雄京 (Takada Yukyo) (10206766)	東北大学・歯学研究科・准教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	多田 浩之 (Tada Hiroyuki) (70431632)	東北大学・歯学研究科・講師 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関