

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3月31日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791921

研究課題名（和文） バイオフィルム形成抑制能を有するインプラント用チタン合金の開発

研究課題名（英文） Developing dental implant titanium alloys with antibacterial property

研究代表者

高橋 正敏（TAKAHASHI MASATOSHI）

東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：50400255

研究成果の概要（和文）：バイオフィルム形成抑制能を有するインプラント用チタン合金の開発を目的とし、チタン銀合金を設計、試作した。チタン銀合金は、NaCl 水溶液と乳酸水溶液において良好な耐食性を示した。また、NaCl 水溶液、乳酸水溶液、Na₂S 水溶液、ポビドンヨード溶液における耐変色性は、純チタンと同等に優れていた。チタン銀合金は純チタンより研削性に優れており、旋盤加工でインプラント体の作製が可能なが分かった。

研究成果の概要（英文）：Aiming to develop dental implant titanium alloys with antibacterial property, we prepared experimental Ti-Ag alloys and investigated their properties. The Ti-Ag alloys showed good corrosion resistance in a NaCl solution and a lactic acid solution. The Ti-Ag alloys had excellent tarnish resistance in a NaCl solution, a lactic acid solution, a Na₂S solution and a povidone iodine solution. Their resistance was comparable to that of pure titanium.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学・再生歯学

キーワード：チタン合金、歯科用合金、インプラント、バイオフィルム、生体適合性、耐食性、歯科補綴物、チタン銀合金

1. 研究開始当初の背景

歯科インプラント（主に純チタンやチタン合金）は、生体内外にまたがって用いられるので、骨や軟組織との適合性に優れていなければならないのはもちろんであるが、細菌感染に対する抑制機能を兼ね備えていることが重要と考えられる。チタンの骨との適合性を損なわず、抗菌性という新たな機能を共存させることができれば、その材料の価値は飛躍

的に高まるであろう。しかし、抗菌性の付与に着目したインプラント用チタン合金の開発研究はほとんど行われていない。

申請者は従来の研究において、機械的性質と機械加工性に優れ、歯科CAD/CAMに利用可能な歯科用チタン銀合金を開発した。そして、銀の殺菌効果を利用し、チタンに抗菌性を付与する研究を行ってきた。その結果、チタン銀合金は *Streptococcus mutans* に対し殺菌

効果を示さなかったが、いくつかの組成は *S. mutans* による材料表面へのバイオフィーム形成（細菌と菌体外多糖体の付着）を抑制することを発見した。う蝕、歯周病、インプラント周囲炎といった口腔疾患は、バイオフィーム感染症のひとつであると考えられている。バイオフィーム形成を抑制する本機能は、従来の殺菌効果とは発想の異なる新しい抗菌作用である。また、チタン銀合金の表面には、純チタンと同様に擬似体液中でリン酸カルシウムが自然に形成されることが分かり、チタン銀合金の骨伝導能は良好と考えられた。そこで、この歯科用チタン銀合金の研究を進展させれば、抗菌性と、骨との適合性の共存する、バイオフィーム形成抑制能を有するインプラント用チタン合金が開発できるのではないかと考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

従来の研究で開発した歯科用チタン銀合金は、常在細菌叢に影響を与えずに、材料表面へのバイオフィーム形成を抑制する機能を有することが分かった。この機能は、従来の殺菌効果とは全く発想の異なる、生体に極めて安全な抗菌性であり、チタン銀合金の利用価値は飛躍的に高まったと考えている。

本研究課題では、溶出試験と開回路電位測定により、チタン銀合金の耐食性を評価する。また、変色試験を行い、耐変色性を評価する。さらに、旋盤加工により、チタン銀合金製インプラント体の試作を行う。これら実験を通し、バイオフィーム形成抑制能を有するインプラント用チタン合金を開発することを目的とする。

(1) 溶出試験

耐食性を直接的に評価するための指標として、溶出イオン量の測定が ISO や JIS で規定されている。各種溶液中におけるチタン銀合金からの溶出イオン量を調べることで、純チタンに準ずる耐食性を維持できるチタン銀合金の組成範囲を明らかにする。

(2) 開回路電位測定

各種溶液中におけるチタン銀合金の開回路電位を測定する。開回路電位およびアノード分極曲線を通した電気化学的視点から溶出試験の結果を考察することで、金属組織と耐食性の関係を明らかにする。

(3) 変色試験

変色は厳密に言うと腐食とは違う現象であるが、腐食と密接な関係がある。変色の原因で最も重要なものは硫化物の生成である。チタン銀合金は銀を含む合金なので、硫化しやすいことが懸念され、耐変色性を調べる必要がある。溶出試験で用いた溶液や、一般に使

われている含嗽剤についての耐食性も評価する。

(4) インプラントの製作

チタン銀合金のインプラント材料としての性能を調べるため、動物への埋入実験を行う予定である。鋳造加工と機械加工（研削と切削）により、チタン銀合金製インプラントの試作を行う。

3. 研究の方法

これまでの研究成果を基にチタン銀合金を設計した。合金設計に従い、スポンジチタンと銀粒を秤量し、アルゴンアーク溶解炉でチタン銀合金インゴットを溶製した。インゴットはチタン用鋳造機を用いて板状に鋳造し、表面硬化層を研削加工で除去して各実験に供した。実験の各段階における結果はその都度合金設計にフィードバックし、添加元素量を調節した。

(1) 溶出試験

溶存酸素を飽和させた 37℃ の電解溶液に試験片を 7 日間浸漬した。電解溶液は 0.9% NaCl 水溶液と 1% 乳酸の 2 種類とした。溶液に溶出したイオンを、高周波誘導結合プラズマ発光分光分析装置を用いて、定性分析および定量分析した。溶出試験前後の試験片の表面を SEM で観察した。

(2) 開回路電位測定

溶出試験と同様の溶液に試験片を浸漬し、Ag/AgCl 電極に対する開回路電位の経時的変化を 3 日間測定した。これら測定電位は、標準水素電位に対する電位に換算した。また、測定前後の試験片の表面組織観察を SEM で行った。

(3) 変色試験

JIS T 6002 に従い、37℃ の試験液に試験片を浸し、72 時間静置した。試験液は 0.9% NaCl 水溶液、1% 乳酸水溶液、0.1% Na₂S 水溶液、15 倍希釈ポビドンヨード溶液の 4 種類とした。試験後に試験片を取り出し、目視によって変色試験を行ったものを行わないものとの比較をした。また、浸漬前後の試験片について、色彩色差計を用いて色彩を測定した。表色系は L*a*b* 表色系とし、浸漬前後を比較した色差 (ΔE^*_{ab}) を算出した。また、浸漬前後の試験片について X 線回折試験を行った。

(4) インプラントの製作

チタン銀合金インゴットを丸棒状に鋳造した。鋳造体の表面硬化層は、研削加工により除去した。その丸棒を精密小型旋盤で切削加工して、直径 3 mm のチタン銀合金製インプラント体を試作した。

4. 研究成果

(1) 溶出試験

0.9% NaCl 水溶液に 7 日間浸漬したときの、チタン銀合金から溶出したイオン量を図 1 に示す。20%Ag 以下は、Ti イオン、Ag イオンともに検出限界以下であった。22.5%Ag と 25%Ag では、どちらも測定した試験片の 5 個中 2、3 個で Ti イオンが極微量検出された。27.5%Ag と 30%Ag では測定したすべての試験片から Ti イオンと Ag イオンが検出された。歯科インプラントに使用されている Ti-6Al-4V 合金を同条件で測定したときの総溶出イオン量と比べて、27.5%Ag からの総溶出イオン量は 1/3 以下であった。イオンの検出された試験片では、試験前に見られた非針状金属間化合物の一部 (TiAg) が、試験後に優先溶解している様子が観察された。溶解部の周りには金属間化合物 (Ti₂Ag) が残存していた。

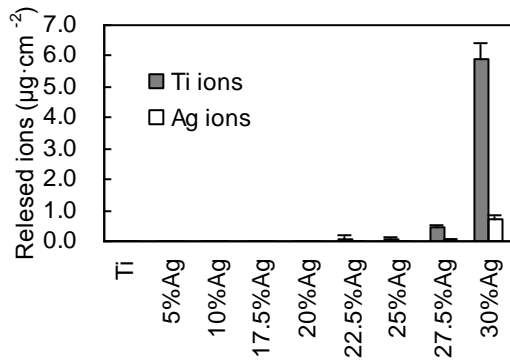


図 1 チタン銀合金から溶出したイオン量 (0.9% NaCl 水溶液、7 日間)

1% 乳酸水溶液に 7 日間浸漬したときの、チタン銀合金から溶出したイオン量を図 2 に示す。25%Ag 以下の Ti イオン溶出量は、純チタンと比べて有意に少なく ($p < 0.05$)、Ag イオンはいずれの組成からも検出されなかった。試験後の表面に Ti₂Ag が残存していることが観察され、Ti₂Ag は乳酸水溶液に優先溶解しないことが分かった。27.5%Ag 以上で TiAg が

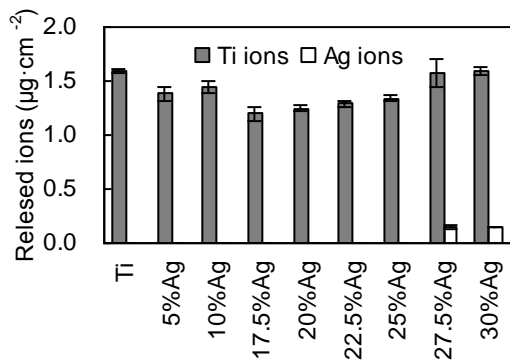


図 2 チタン銀合金から溶出したイオン量 (1% 乳酸水溶液、7 日間)

析出すると、溶出 Ti イオン量は増加し、Ag イオンも検出された。試験後の表面には TiAg が優先溶解している様子が観察された。

溶出試験の結果から、歯科インプラント用材料として安全に使用するためには、25%Ag 以下が特に適切と考えられた。

(2) 開回路電位測定

0.9% NaCl 水溶液における、チタン銀合金と純チタンの開回路電位を図 3 に示す。全てのチタン銀合金の浸漬直後の電位は、純チタンと比べて有意に ($p < 0.05$) 高かった。20%Ag 以下のチタン銀合金と純チタンは不動態化して電位が上昇し、その後はほぼ安定した値を示した。チタン銀合金の電位は、純チタンよりも早く安定した。259.2 ks (72 時間) 後の電位を比べると、チタン銀合金の方が純チタンより高かった。

22.5%Ag と 25%Ag は、20%Ag 以下と似た曲線であったが、いくつかの試料で測定期間中に電位の低下するものがあった。しかし、その後しばらくすると元の電位に戻った。電位の低下が見られた試料表面には、金属間化合物の一部 (TiAg) が溶解している様子が観察された。27.5%Ag と 30%Ag は、浸漬後電位が上昇したが、21.6 ks (6 時間) ほどすると電位が激しく低下し、その後も上昇と低下を繰り返した。電位の低下は試料表面の安定性の低下を示しており、このとき試料表面では金属間化合物の一部が溶解していた。

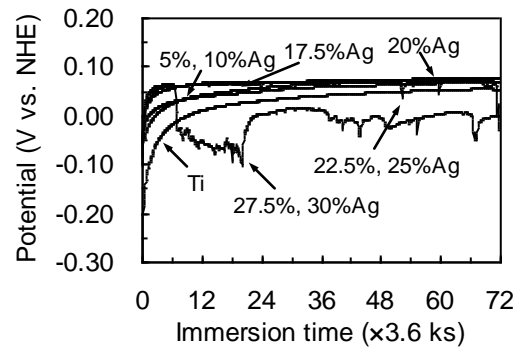


図 3 チタン銀合金の開回路電位 (0.9% NaCl 水溶液)

1% 乳酸水溶液における、チタン銀合金と純チタンの開回路電位を図 4 に示す。1% 乳酸水溶液における自然電極電位の測定では、いずれのチタン銀合金も浸漬直後の電位が純チタンと比べて有意に ($p < 0.05$) 高かった。チタン銀合金と純チタンは不動態化して電位が上昇し、その後はほぼ安定した値を示したが、チタン銀合金の電位は純チタンよりも早く安定した。72 時間後の電位を比べると、チタン銀合金の方が純チタンより高かった。

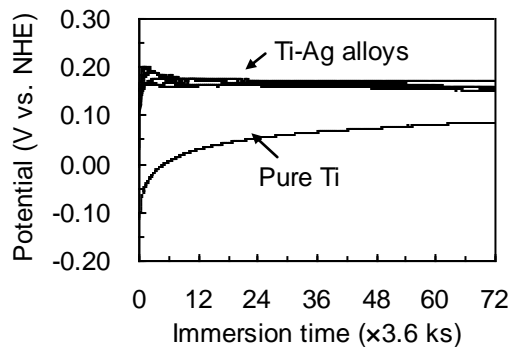


図4 チタン銀合金の開回路電位
(1% 乳酸水溶液)

開回路電位の測定結果からも、25%Ag 以下のチタン銀合金の耐食性は優れていることが明らかになった。

(3) 変色試験

NaCl と乳酸への浸漬では、いずれの試験片にも著しい変色および劣化は認められなかった。チタン銀合金と純チタンの色差に有意差は認められなかった。Na₂S では、純銀は黒変し、チタン系はやや黄色味を帯びた。各金属の色差を図5に示す。Na₂S において、25%Ag の色差は、純チタンや 6Al7Nb より有意に小さかった。純銀のみ試験後の X 線回折試験で硫化銀のピークが検出された。ポビドンヨードでは、純銀と AgPd が黄緑色もしくは黒色に変色した。それら試験片からは、試験後にヨウ化銀のピークが検出された。チタン銀合金において著しい変色は見られず、X 線回折でもヨウ化銀のピークは認められなかった。チタン銀合金の耐変色性は、各溶液において純チタンと同等であることが分かった。

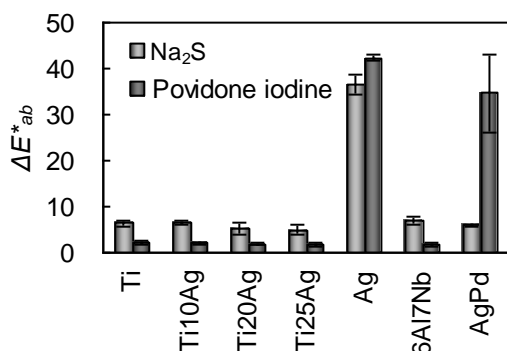


図5 変色試験前後の色差

(4) インプラントの製作

チタン銀合金は純チタンより研削性と切削性に優れている。表面硬化層を除去すれば、旋盤加工によりチタン銀合金製インプラント体の作製は可能なことが分かった。

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6件)

1. 高橋正敏、菊地聖史、高田雄京、奥野 攻、NaCl 水溶液中における歯科用 Ti-Ag 合金の耐食性、日本金属学会誌、査読有、75 巻、2011、367-371
2. 高橋正敏、菊地聖史、奥野 攻、歯科用 Ti-Zr 二元合金の研削性、日本金属学会誌、査読有、74 巻、2010、351-355
3. Takahashi M、Kikuchi M、Takada Y、Corrosion behavior of Ti-Ag alloys used in dentistry in lactic acid solution、Metals and Materials International、査読有、Vol. 17、2011、175-179
4. Takahashi M、Kikuchi M、Takada Y、Okuno O、Corrosion resistance of dental Ti-Ag alloys in NaCl solution、Materials Transactions、査読有、Vol. 51、2010、762-766
5. 高橋正敏、擬似体液中における試作 Ti-Ag 合金表面へのリン酸カルシウム自然形成、日本歯科理工学会誌、査読無、29 巻、2010、317

[学会発表] (計7件)

1. 高橋正敏、Ti-Ag 合金の耐食性について、歯科チタン学会、平成 24 年 2 月 18 日、愛知県名古屋市
2. 高橋正敏、試作 Ti-Ag 合金の 0.1%硫化ナトリウム水溶液中における耐変色性、日本歯科理工学会、平成 23 年 10 月 22 日、福島県郡山市
3. Takahashi M、Tarnish resistance of experimental Ti-Ag alloys in 0.1% Na₂S solution、International Symposium for Interface Oral Health Science、平成 23 年 3 月 7 日、宮城県仙台市
4. 高橋正敏、Ti-Ag 合金の 0.1%硫化ナトリウム水溶液中における耐変色性、歯科チタン学会、平成 23 年 2 月 19 日、神奈川県横浜市

[図書] (計4件)

1. Takahashi M、他、Spriger、「Interface Oral Health Science 2011」、2012、278-279 ページ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 正敏 (TAKAHASHI MASATOSHI)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：50400255