

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06049

研究課題名(和文)Ti-Mo-Sn-Zr超弾性形状記憶合金の臨床応用実現に向けた医工学的検討

研究課題名(英文)Biomedical engineering evaluation of Ti-Mo-Sn-Zr alloy for medical use

研究代表者

布目 祥子(NUNOME, SHOKO)

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号：60758184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：チタンと同等の生体適合性を有することについて既に評価した新合金Ti-Mo-Sn-Zr合金(以下TMSZ)の材料特性評価を本研究では実施した。硬さ試験ではNiTiに匹敵する結果が得られた。また、耐食性試験において、NiTiは900ppmフッ化物洗口液にて孔食像を呈することをSEM像にて確認した。アノード分極試験、SEM、XRD、XPSの一連の評価から、材料特性としてもNiフリーである新合金TMSZはNiTiに代替する材料となりうることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study showed material property of TMSZ, that was already proved high biocompatibility equal to that of pure titanium. Hardness test result showed TMSZ have hardness equal to NiTi. Surface analyses by SEM revealed similar small cracks in 900 ppm fluoride mouth rinse. Anord examination, SEM, XRD and XPS, a series of evaluationThe present results suggest that the newly developed Ti-Mo-Sn-Zr alloy showed satisfactory material property and suggest its availability as an efficient biomaterial for medical use.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：生体適合性 生体材料 ニッケルフリー 形状記憶合金 超弾性

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

形状記憶効果は、1951年に米国コロンビア大学の Read らによって、Au-Cd 合金において世界で初めて見出されたことに始まり、1963年に Ni-Ti 合金、1970年代はじめに Cu-Al-Ni 合金など、様々な組成においても形状記憶効果が発現することが明らかになってきている。このような中、Ni-Ti 合金は、安定した形状記憶効果と超弾性特性を有していることに加え、形状回復温度を体温付近に設定できるため生体内での使用が可能であり、卓越した医療用生体材料として広く利用されている。具体的には、1985年に Burstone らが歯列矯正用ワイヤーとしての臨床応用を報告して以来、骨片固定用プレート、カテーテルガイドワイヤー、ステントなど医療分野における Ni-Ti 合金の応用領域は、現在でも拡大を続けている。しかしながら、現在、医療分野で超弾性形状記憶合金として唯一実用化されている Ni-Ti 合金は、高いアレルギー性 (Bass et al, 1993) や発癌性 (Waalkes et al, 2005) が報告されているニッケル (Ni) を構成元素として半量程度も含有するため、近年その生体安全性が疑問視されている。加えて、近年のより安心・安全な医療材料を求める機運の高まりから、口腔内装置の破損等による誤飲・誤嚥への対応や血管内治療への応用を考慮し X 線造影性の高い材料が望まれているが、Ni-Ti 合金の X 線造影性は劣っており、これらの問題点を解決した新しい超弾性形状記憶合金の開発が望まれていた。

そこで本研究では、**Ni など生体為害性の高い元素を含まず、生体材料としての実績があり生体安全性の高い金属元素から構成される新しい超弾性形状記憶合金を開発し、新合金の臨床応用実現に向け、医工学的手法を用いて、多角的に検討を行うことを目的とした。**

本研究の成果により、Ni フリーの超弾性形状記憶合金が臨床応用されることとなれば、アレルギー性や発癌性や、フッ素含有環境での腐食されやすさといった Ni 自体のもつ潜在的な問題点を解決することができる。これにより、現在、超弾性合金として唯一実用化されているニッケルチタンに代替しうる、非常に有用なバイオマテリアルとなる可能性が期待される。

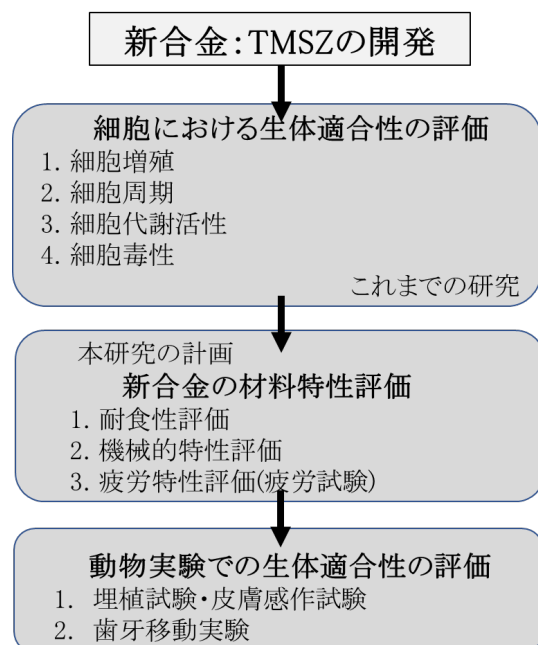
2. 研究の目的

代表は、4 元系合金としての組成制御により新しく開発された Ti-Mo-Sn-Zr 合金についての研究成果を報告 (Nunome et al. J Biomater Appl. 2015 Feb 6) し、in vitro における生体適合性についての一定の結果を示した、しかしながら、実際の臨床応用を実現

するためには、未評価・未解決の問題も数多くあり、今後もさらなる研究が必要であると考えられる。

そこで本計画においては、材料特性評価として 耐食性評価、機械的特性評価、疲労試験、さらに動物における生体適合性の評価として、埋植試験および皮膚感作試験、動物実験モデルによる一連の評価を実施する。このように本研究では、新しく開発された Ti-Mo-Sn-Zr 合金の医療用材料としての臨床応用実現に向け、開発合金の有効性および安全性を医工学的に検討することを目的とする。得られた成果は、材料特性を活用した全く新しい概念の治療機器や治療方法の開発につながる可能性もあり、その臨床的意義は極めて大きいものと考えられる。

本計画の概要について下図に示す。



3. 研究の方法

本研究においては、Ti-Mo-Sn-Zr 合金の臨床的有用性を確認するために、下記の項目において、現在、一般的なインプラント材料として使用されている純チタンとの比較を行い、同等もしくはそれ以上の生体安全性を新合金が有することを明らかにする。

(1) 新しい超弾性形状記憶合金の材料特性評価

現在普及している唯一の超弾性・形状記憶合金であるニッケルチタンと比較し、本合金の材料特性評価を医工学的手法にて明らかにする。

耐食性評価...アノード分極試験による耐食性試験を実施する。人口唾液は Fusayama saliva を参照して作製する (表 1)。フッ化物洗口液としては 900ppmNaF 洗口液 (昭和薬品化工) を使用する。また試験前後においての SEM、

XRD による表面分析観察測定を行う。インピーダンス試験(JIS T 0302)、酸化皮膜の状態分析(JIS T 0306)も実施する。

Composition	Amount
KCl	0.4 g/l
NaCl	0.4 g/l
CaCl ₂ · 2H ₂ O	0.795 g/l
NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O	0.78 g/l
Na ₂ S · 9H ₂ O	0.005 g/l
NH ₂ CONH ₂	1.0 g/l
Distilled water	1000ml

表 1:
人口唾液の組成

機械的特性評価... 3 点曲試験 (JIS Z2248)、引張試験 (JIS Z2241)
疲労特性評価... 疲労試験 (JIS T 0309)

(2) 動物実験における生体適合性の評価
平成 28 年度には、動物実験での埋植・感作試験による in vivo における生体適合性評価、さらに実際の歯牙移動実験によって新合金の臨床的有用性および安全性について明らかにする。

動物での生体適合性評価
(埋伏試験による炎症領域による評価、皮膚感作試験にて感作性の有無の評価)

ISO 10993 に従い、ラットもしくは家兎に対し、埋植試験および皮膚感作性試験を実施する。埋植試験では、周囲組織に及ぼす炎症反応の出現頻度、程度および炎症領域の幅を、対照材料の生体適合性が高いとされる純チタンおよび普及しているニッケルチタンと比較して病理組織学的に観察し、新合金の組織傷害性を評価する。

皮膚感作性試験では、試験液を一次感作および二次感作させた後、再度、試験液を惹起後 24, 48 及び 72 時間に、惹起部位における皮膚反応の有無と程度を観察し、感作性の有無を判定する。

動物実験モデルによる新合金の臨床的有用性検討(ラットの歯牙移動実験による評価)
矯正学的歯牙移動実験として、0.30mm 径ワイヤーに加工した新合金から歯列矯正用ワイヤーを設計し、ラット上顎第一臼歯の移動実験を行う。実験に用いるラットは体重記録し、口腔内および全身状態について慣らし飼育と実験期間を通して観察する。矯正力適用前後、シリコンラバーによる印象採得し、石膏歯型模型を作成する。模型はスキャナを用いてデジタル化し、トレースし、また歯の移動量はノギスを用いて計測する。また組織学的検討のため、移動歯を含む第一臼歯を含む上顎で切り、薄切標本を作製・染色し、観察を行う。本実験は対照材料のニッケルチタンと比較検討を行うことで、本合金の生体内における有用性ならびに医療用材料としての機能を検討する。

4 . 研究成果

本研究課題においては、材料特性評価である耐食性試験について進めてきた。

まずパイロット実験として Zr イオンプレATING処理ワイヤー(以下 Zr-IP)と従来広く使用されている NiTi ワイヤーを用いた実験をまず実施した。

SEM による試料表面分析の結果、Zr-IP については人口唾液および 900ppm フッ化物洗口液中においても、均質な表面像を呈していた。一方で、900ppm フッ化物洗口液環境下にておいて、NiTi 表面には孔食像が確認された。(図 1)

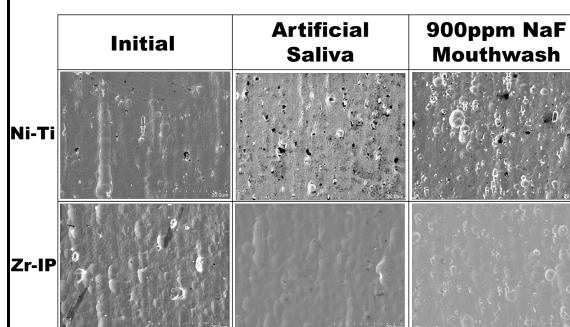


図 1: パイロット実験での SEM 像 (2500 倍)

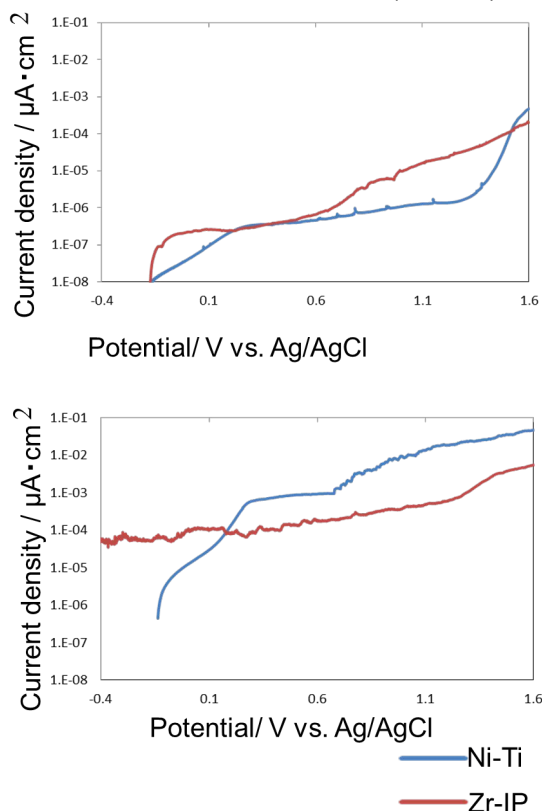


図 2: アノード分極試験結果
(上段: 人口唾液、下段: 900ppm 洗口液)

アノード分極試験の結果からは、人口唾液においては Zr-IP と NiTi は類似した曲線を示し、耐食性についての差は認められなかった。一方 900ppm 洗口液においては、Zr-IP の方

が NiTi に比較し、耐食性が高いことが結果から得られた。

新合金 TMSZ について、NiTi および Ti を対照材料として比較検討を行った。アノード試験においては、TMSZ と NiTi において人口唾液中では耐食性は類似する曲線が得られた。一方、900ppm 洗口液中では NiTi よりやや高い耐食性を示す曲線ではあるが、結果は安定せず、検討継続中である。

ビッカース硬さについての結果を図 3 に示す。Ti 系合金 4 種類とも比較し、TMSZ については、Ti 系合金では最も高く、また NiTi に匹敵する結果が得られた。

実験に用いる試料については、表面性状に差がないことを確認するために SEM 撮影を実施した。図 4 にて試験前後での試料表面の SEM 像の結果を示す。いずれの試料についても均質な研磨面が得られている。

XRD による結果を図 5 に示す。

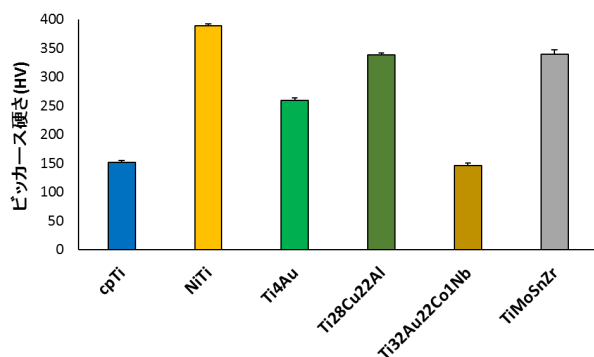


図 3: Ti 系合金微小硬さ試験結果



図 4: 試料の SEM 像(500 倍)

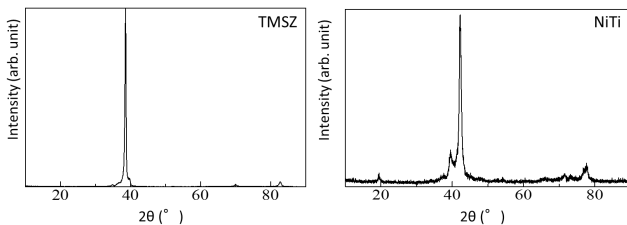


図 5: XRD による表面分析

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 2 件)

高田朝、金高弘恭、布目祥子、加藤裕光、菊池雅彦、3D プリンターを利用した新しい口ストワックス鑄造法と従来法との鑄造性に関する比較研究、日本補綴歯科学会誌、査読有、2017

URL:

<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/ajps/-char/ja/>

Nunome S, Kanetaka H, Kudo T, Endoh K, Hosoda H, Igarashi K

In vitro evaluation of biocompatibility of Ti-Mo-Sn-Zr superelastic alloy, Journal of Biomaterials Applications, 査読有 2015.30(1):119-30

Doi:10.1177/0885328215569892

〔学会発表〕(計 1 件)

布目祥子、金高弘恭、植木洸輔、上田恭介、成島尚之、五十嵐、Zr イオンプレATING 処理ニッケルチタン合金のフッ素含有環境下における耐食性評価、日本矯正歯科学会大会、2015 年 11 月 18 日～20 日、福岡(福岡国際会議場・マリンメッセ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

布目 祥子 (NUNOME, Shoko)

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号：60758184