

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11671

研究課題名(和文) 超高磁場対応型の高弾性生体内金属開発

研究課題名(英文) Development of highly elastic in-vivo metal for ultra-high magnetic field

研究代表者

誉田 栄一 (HONDA, Eiichi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授

研究者番号：30192321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：従来から研究を行っている非磁性生体内合金のAu-Pt-Nbの組成割合や熱処理方法を変えて、その機械的特性の向上を試みたが、市販の血管内ステントや脳動脈瘤クリップとしての特性に匹敵せずに、実用的となる可能性がないことが判明した。しかし線引きによりステントやコイルの作製が可能となり、脳動脈瘤塞栓用コイル材料としての可能性があることが示唆された。

また新しい合金として、Au-Nbを母体としてZrとTiの添加による、Au-Nb-ZrとAu-Nb-Tiの2種類の合金開発を行った。その結果、適切な熱処理により、生体とほぼ同等な磁化率を得ることができ、Au-Pt-Nb合金よりも高い硬さを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

将来的な高齢者層の増加により脳血管障害症例の増加がみられている。早期発見・治療により死亡は減少しているが、治療法として外科手術が選択された場合には、治療後にも適切な経過観察が必要とされている。外科治療では、血管内ステント、脳動脈瘤クリップなどの体内金属が用いられているため、経過観察にはX線を用いたCT撮影や血管造影撮影が主となっている。最近のCT撮影による医療被ばくの増加問題や血管造影撮影の侵襲性などを考慮するとMR撮影への代替が最適である。そのためには、それらの体内金属が高磁場MR撮影でも問題ないような性質を持つことが必要であり、その材料となる非磁性生体内合金の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have tried to improve the mechanical properties of the non-magnetic in-vivo Au-Pt-Nb alloy which we have been studying by changing the composition ratio of Au-Pt-Nb and the heat treatment method, but it turned out to be impractical because it did not reach the properties of commercially available endovascular stents or aneurysm clips. However, it was indicated that a coil and a stent could be produced by wire-drawing and be used as a coil or a stent material for the treatment of aneurysm.

Moreover, we developed two new alloys composed of Au-Nb-Zr and Au-Nb-Ti by adding Zr or Ti based on the Au-Nb alloy. As a result, it was possible to obtain a magnetic susceptibility almost equal to that of a human body by appropriate heat treatment method and a hardness higher than that of the Au-Pt-Nb alloy.

研究分野：歯科放射線

キーワード：非磁性生体内金属 MRI 血管内ステント 脳動脈瘤クリップ

1. 研究開始当初の背景

脳血管疾患の死亡率は以前より減少しているが、現在でも死亡原因の上位に位置している。また心疾患の死亡率は増加している。これらの疾病の主な原因の一つとして、動脈瘤があげられる。脳動脈瘤の治療法は、開頭手術により、当該部の原因血管を血管クリップではさみ、血流を遮断させる外科的治療方法が主流であった。その後、開頭を行わない、侵襲性の低いX線透視下で行う interventional radiology (IVR) が広く行われるようになった。そのための血管内ステントや動脈瘤塞栓用コイルなどが開発されてきた。また脳血管障害を患った患者は、その後の経過観察が非常に重要である。観察のためには、X線を用いた造影CT撮影や血管造影撮影が主となっているが、医療被ばく軽減の観点からは、被ばくを伴わないMRI検査が最適である。しかし血管クリップ、血管内ステント、動脈瘤塞栓用コイルなどはすべて金属製で、MRI撮影時に明らかな金属アーチファクトを生じる。そのため、詳細な診断には、どうしても造影CT撮影や血管造影撮影などのX線被ばくや侵襲性が大きい検査に頼らざるをえない。

私達は、1.5TのMRIの普及時からこの問題に取り組み、非磁性生体内金属の開発を行ってきた。従来は、非磁性金属のチタンを主成分とする生体内合金が開発・利用されていたが、チタンにおいても、1.5T MR装置では、明らかに金属アーチファクトが生じること、単体金属の適切な組成で金属アーチファクトを生じない合金作製が可能であることを、私たちは論文報告した (J Dent Res 2003)。金属アーチファクトの程度はMR装置の磁場強度に比例して大きくなることから、今後のMR装置の高磁場化をみすえて、磁化率が生体と等しくなる生体内合金の開発を行ってきた。その結果、磁化率が生体と等しくなる非磁性生体内金属が完成し、2009年および2011年に医療用合金及び医療用具として特許を出願し (特願 2009-013725、特願 PCT/JP2010/050789) (特許・実用新案 2011-254809)、また論文発表も行った (Acta Biomater 2013、磁気歯科学会 2013)。そして2014年に最初に国内特許出願したもので、海外特許も取得した (特許第 US8,821,566 B2号)。さらに2016年にも、国内特許を取得した (特許第 5899864号 (P5899864))。これらの新しく開発され生体と磁化率が等しい合金を用いて、脳動脈瘤クリップのプロトタイプを作製を行い、実用化に向け、機械的特性の向上を図っている。現在では、それを基本材料として血管内ステントや脳動脈瘤塞栓用コイルの作製をも目指している。

この新しい合金を利用し作成したクリップ形態の合金は、3Tの高磁場MR撮影においても、従来のチタン製クリップやErgiloyクリップと比較して、通常のスピンエコーやグラジエントエコーシーケンスによる画像上に、ほとんど金属アーチファクトを生じさせることなかった。また脳血管障害の経過観察に必須のMR Angiographyのシーケンス (time of flight) による画像においても、周囲の構造物に影響を与えない画像を得ることができた。しかし、市販のクリップと比較して、機械的特性が劣り、現在の合金では実用化が困難と考えられた。また最近の未破裂動脈瘤などの治療では、開頭手術よりもX線透視下で血管を介して脳動脈瘤にコイルを留置させ塞栓を行う術式のほうが治療成績が有意に高かったという研究結果から、今後この術式が主流となっていくことが予想された。現在の使用頻度は脳動脈瘤塞栓用コイル、血管内ステント、血管クリップの順となっている。コイルやステントは複雑な形状を有し、さらに機械的強度のさらなる要求、そして7Tの磁場強度をもつ超高磁場MR装置の臨床利用などにより、完全非磁性体合金の使用が望まれるようになってきている。

私たちは、従来の非磁性合金をさらに改良するために、新たに異なる添加金属による合金や別の組成からなる合金の開発を行っている。最終的には、経年的に体内に留置したままでも生体に侵襲がなく、機械的特性も劣化しない、そして高磁場でのMR画像で金属アーチファクトを生じない合金作成を目指している。理想的な超高磁場対応型の生体内合金ができれば、超高磁場MRを用いた脳血管障害の経過観察において、患者への侵襲もまったくなく、安心して行うことができる。また侵襲的で偶発的事故の確率が高い血管造影撮影や医療被ばくが問題となっている造影CT撮影を行うことなく、MR撮影だけで詳細な診断が可能となることから、今まで以上に患者の副作用発生率や死亡率の低下に寄与できると考えられる。

2. 研究の目的

Au-Pt合金とAu-Pt-Nb合金は、ある含有率の範囲により非磁性となる。またこれらの金属は組織親和性を有することから、MRI対応の非磁性生体内合金を作製し、2014年と2016年に2件の特許を取得した。この合金を基に、血管クリップや血管内ステントの作製を行い、クリップのプロトタイプを完成させた。しかしこれらの合金によるクリップは機械的特性が市販品のものよりも劣るため、さらなる改良が必要となった。またクリップだけではなく、血管内ステントや動脈瘤塞栓用コイルとしての材料として使用できる可能性があるため検討の価値があると考えられた。

これまでに開発された合金の機械的特性の改良や向上のために、新しい金属の添加によって可能性があるか否かを検討するとともに、基本的な合金組成を根本から変えた新しい合金組成を開発することを目的とする。さらに、可能ならば、最近臨床で用いられてきている超高磁場

(7 T以上)のMRIにも対応できるクリップ、ステント、コイルなどの試作品の完成をめざす。

3. 研究の方法

Au-Pt合金、Au-Pt-Nb合金では、今までの研究により、非磁性の合金作成が可能となった。しかし、最終目標である、脳動脈瘤用クリップ、血管内ステント、脳動脈瘤塞栓用コイルなどの材料としては、市販品と比較して機械的特性が劣ることから、現時点でそのまま実用的な材料することは困難であることが判明している。

そこで、それらの合金の機械的特質の向上をはかるために、

従来の組成で熱処理方法を変化させる。

従来の合金を基に、新しい合金組成を開発する。

の2つの方法の検討を試みた。

(1) Au-Pt合金とAu-Pt-Nb合金

従来からの研究で完成した非磁性生体内合金であるAu-Pt-Nbを用いて、熱処理方法を変化させることで、機械的特性が向上するかを検討した。

(2) 新合金の作成

Au-Pt-Nb合金はAu-Pt合金よりも機械的性質が上回っていることから、Au-Nbを基に、他の金属を添加した合金の作成を行った。金属としては、同様な研究で用いられているZrとTiを候補とした。これらの金属は生体親和性がすぐれていることから、合金の完成後にも、生体親和性にはまったく問題ないと考えられる。またそれぞれの金属は、磁化率が低く、安価なことから従来の合金組成に用いてきたPtにかわる金属として期待されることから決定した。

(3) 合金作成方法

それぞれの金属を、アルゴンガス雰囲気においてアーク溶解をすることで、酸化防止による合金作成を行った。均質化処理は、アルゴンガス雰囲気中、1000℃の状態ですべて1週間留置することで行った。その後、合金を大気中に取り出し、圧延処理方法として、300℃の状態ですべて圧延を行った。また、溶体化処理を1000℃で24時間行った。

(4) 時効効果処理

600℃と800℃の2種類の温度、30分と5時間と20時間の3種類の温度で時効処理を行った。

(5) 測定項目

時効効果処理後のそれぞれの状態において、新合金の磁化率とビッカース硬さの測定を行った。

4. 研究成果

(1) Au-Pt合金とAu-Pt-Nb合金

種々な熱処理方法を行ったが、過去の研究で得られた機械的特性以上の結果を得ることができなかった。

しかし、Au-Pt合金で作製したパイプ状のステント(線径0.1mm、太さ2mm)をシリコンチューブ内に留置し、チューブ内を血液のかわりに水を流すことで、血流を模擬したファントムによるMR Angiographyを行ったところ、金属による周囲へのアーチファクトは確認できなかった。さらにステント内の水流と考えられるやや高信号の線が確認できた(図1)。これは、形態や撮影条件によっては、この合金で作られたステント内の血流が確認できる可能性があることを意味し、対象物によっては生体内金属としての実用化の可能性が示された。

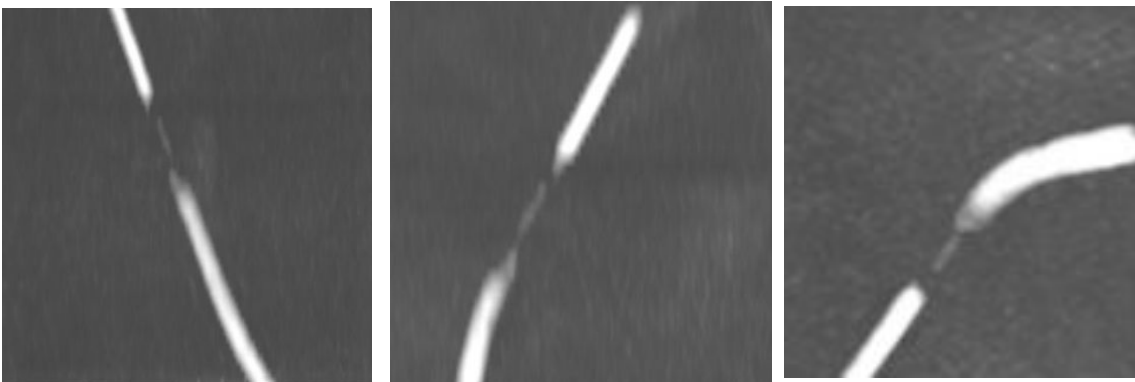


図1 Au-Pt合金によるステントのMR AngiographyによるMIP画像

(左図から、それぞれ上方、側面、正面から観察した図)。線状の高信号は水流を表している。高信号の線が途中で切れている部分にステントが挿入されている。そのステント内部にも細い線状の信号(水流)が確認できる。

(2) Au-Nb-Ti 合金

Au-Nb 合金を基本として、Ti の添加割合は、Au-12Nb-1,5Ti (質量百分率) が適切であると、予備実験から組成割合を決定した。

相構成は、溶体化処理後は単層であった。時効効果処理後では、 Au_2Nb 、 Au_4Ti の 2 種類が析出した。それぞれの磁化率は、-23ppm と 0 ppm であった。これらの相析出により硬さの向上が認められた。その結果、Au-12Nb-1,5Ti 合金は 600 による時効効果処理により、磁化率はマイナスとなり生体の磁化率 (-9ppm) 付近に低下した(図 2)。そして 5 時間以上ではほとんど -15ppm 近くとなった。またピッカース硬さも時効効果処理後には、初期値の 2 倍程度の約 400HV 以上でほぼ一定の値を示した(図 3)。温度が 800 による時効効果処理では、磁化率は時間とともに少しずつ上昇がみられた(図 4)。反対に、硬さは時間とともに少しずつ低下がみられた(図 5)

(3) Au-Nb-Zr 合金

Au-Nb 合金を基本として、Ti の添加割合は、Au-12Nb-1,5Zr (質量百分率) が適切であると、ブレ実験から組成割合を決定した。

相構成は、Au-12Nb-1,5Ti (質量百分率) と同様に溶体化処理後は単層であった。時効効果処理後では、 Au_2Nb 、 Au_4Zr の 2 種類が析出した。それぞれの磁化率は、-23ppm と -17ppm であった。600 による時効硬化処理後には、Au-12Nb-1,5Ti (質量百分率) とは異なり、時間に関係なくほぼ一定の値(数 ppm)となった(図 2)。硬さに関しては、最初、少しずつ上昇がみられ、5 時間以上ではほぼ一定の値(300HV 程度)を示した。しかし、Au-12Nb-1,5Ti (質量百分率) と比較すると、劣っていた(図 3)。温度が 800 では、磁化率は時間とともに低下が見られた(図 4)。硬さに関しては、600 とほぼ同様な変化となった。

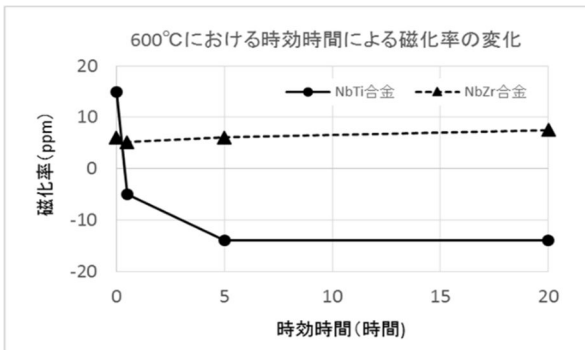


図 2 時効効果処理後(600)の磁化率

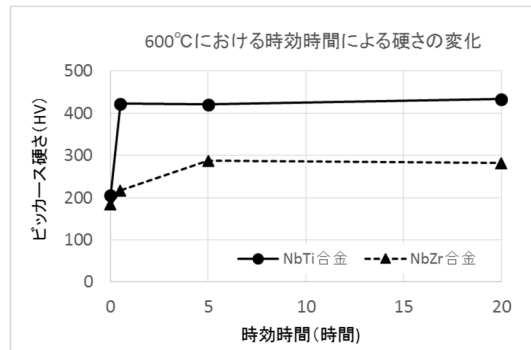


図 3 時効効果処理後(600)の硬さ

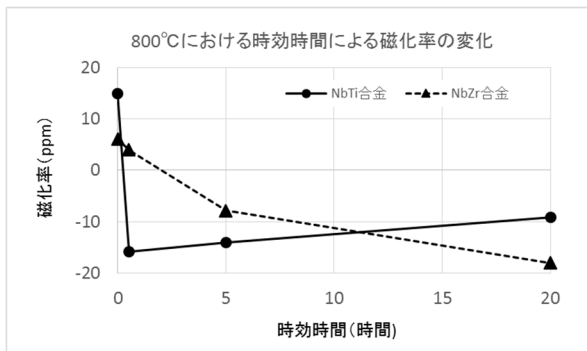


図 4 時効効果処理後(800)の磁化率

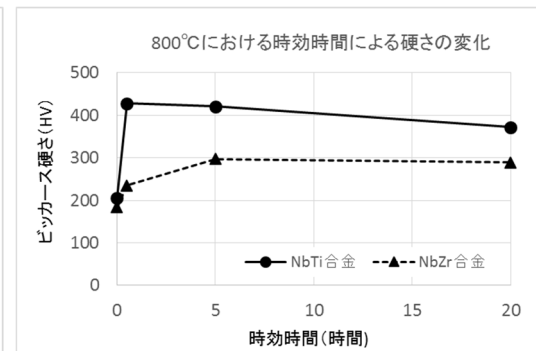


図 5 時効効果処理後(800)の硬さ

(4) 考察

Au-12Nb-1,5Zr (質量百分率) は時効硬化処理によって、 Au_2Nb 、 Au_4Zr の 2 種類の相が析出し、それぞれの磁化率は、-23ppm と -17ppm とともにマイナスの値となった。しかし、合金全体の磁化率は 800 ではマイナスの値であったが、600 では数 ppm といったプラスの値となった。このことは、析出した相の結晶構造が 800 と 600 で異なっていることが考えられる。原子間の立体構造やそのメカニズムに関しては、今後の研究課題である。

Au-12Nb-1,5Zr (質量百分率) と Au-12Nb-1,5Ti (質量百分率) のピッカース硬さは、両者と

も従来の Au-Pt 合金や Au-Pt-Nb 合金などよりも高くなった。硬さだけの面では、実用的な範囲と考えられたが、Au-12Nb-1,5Zr（質量百分率）では、圧延が困難であり、脆い性質もみられた。このことは、実用的な生体内材料としての使用は、困難であると考えられた。

Au-12Nb-1,5Ti（質量百分率）は時効効果処理方法として、温度を 800、時間を 20 時間としたときに、磁化率はほぼ生体の磁化率と一致し、硬さも 400HV を示した。また圧延についても、問題が少ないことから、非磁性生体内材料の候補として非常に有望であることが示された。今後、この材料を基に、血管クリップ、血管内ステント、脳動脈瘤コイルなどの形状に加工し、実用化の可能性についての検討を行いたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yoshida M, Yanuaryska RD, Shantiningsih RR, Mudjosemedi M, Honda E.	4. 巻 204
2. 論文標題 Comparison of radiation risk perception and knowledge of radiation between Indonesian and Japanese dental students	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Environ Radioact	6. 最初と最後の頁 104-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jenvrad.2019.04.005.	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Yoshida M, Honda E, Ozawa E, Inoue-Arai SM, Ohmori H, Moriyama K, Ono T, Kurabayashi T, Yoshihara H, Nunthayanon Parakonthon K.	4. 巻 35
2. 論文標題 Principles of the magnetic resonance imaging movie method for articulatory movement	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Radiol	6. 最初と最後の頁 91-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-018-0347-7	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Midori Yoshida and Eiichi Honda	4. 巻 5
2. 論文標題 Trends in CT Examinations and Diagnostic Reference Level (DRL)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dent Health Curr Res	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2470-0886.1000e107	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 Ekprachayakoon I, Miyamoto JJ, Inoue-Arai MS, Honda EI, Takada JI, Kurabayashi T, Moriyama K.	4. 巻 19
2. 論文標題 New application of dynamic magnetic resonance imaging for the assessment of deglutitive tongue movement	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prog Orthod	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40510-018-0245-x	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 該当する

1. 著者名 Ozawa E, Honda EI, Parakonthun KN, Ohmori H, Shimazaki K, Kurabayashi T, Ono T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Influence of orthodontic appliance-derived artifacts on 3-T MRI movies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Prog Orthod	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40510-018-0204-6	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 該当する

1. 著者名 Midori Yoshida, Hozumi Yoshihara, Eiichi Honda	4. 巻 4
2. 論文標題 History of Digital Detectors in Intraoral Radiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dent Health Curr Res	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2470-0886.1000135	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 吉田みどり、誉田栄一	4. 巻 66
2. 論文標題 放射線教育の歴史と現状：福島第1 原子力発電所事故を踏まえて	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 お茶の水医学雑誌	6. 最初と最後の頁 227 245
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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	前田 直樹 (MAEDA Naoki) (10219272)	徳島大学・病院・講師 (16101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	吉田 みどり (YOSHIDA Mirodi) (30243728)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・助教 (16101)	
研究分担者	細木 秀彦 (HOSOKI Hidehiko) (60199502)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・准教授 (16101)	