

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01732

研究課題名（和文）真の生体親和性材料の実現に向けた統一表面階層構造の構築と評価

研究課題名（英文）Construction and evaluation of surface layered structure aimed for embody bio-harmonized materials

研究代表者

黒田 健介（Kuroda, Kensuke）

名古屋大学・未来社会創造機構・特任教授

研究者番号：00283408

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,600,000円

研究成果の概要（和文）：インプラント基材として、金属・合金、セラミックス焼結体、ポリマーを取り上げた。基材表面に構築する階層構造の下地を整備する目的で、著者らの考案した新しいプロセスを用いて基材表面を親水化させた。改質した材料表面に、複数物質（イオンやポリペプチド、界面活性剤、タンパク質、薬剤）を段階的あるいは同時に吸着させるための条件最適化ならびにその評価を行った。工学的観点から、物質の吸着・脱離量や吸着・脱離速度などと材料表面の化学的特性の相関関係を明らかにし、生体内・生体外の両面から評価することによって、細胞や細菌の接着・増殖に関する知見ならびに生体反応についての知見を総合的に検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

金属、セラミックス、ポリマーの基材の生体適合性の向上のためには、水酸基やカルボキシ基を有する物質が基材最表面に存在することが重要であるとわかった。このためには、基材表面の改質が極めて有効であるといえるものの、生体内には複数物質が存在していることから、生体適合性向上のための最適な単一物質を特定するには至らなかった。しかし、生体適合性向上のためにインプラント表面に複数物質による階層構造の構築のための最適プロセスの構築には成功し、複数の親水化物質が材料表面に「層状」に存在している必要はなく、混合状態の吸着で十分であることがわかった。

研究成果の概要（英文）：Metals / alloys, sintered ceramics, and polymers were picked up as implant base materials. The surface of the base material was hydrophilized using a new process developed by the authors for the purpose of preparing the base of the hierarchical structure to be built on the surface of the base material. We optimized the adsorbing conditions for multiple substances (ions, polypeptides, surfactants, and proteins) for stepwise or simultaneous approach on the surface-modified material and evaluated them. From an engineering point of view, the correlation between the amount of adsorption / desorption and adsorption / desorption rate of substances and the chemical surface properties of the material was clarified, and by evaluating both in vivo and in vitro, cells and bacteria can be evaluated. We comprehensively examined the findings on adhesion and proliferation and the findings on biological reactions.

研究分野：生体材料

キーワード：生体親和性材料 表面改質 表面階層構造 ウェットプロセス 吸着

## 1. 研究開始当初の背景

人工歯根や人工関節等のインプラント材の多くには Ti 合金が使用されている。このようなバイオマテリアル上での生体反応の挙動を知ることは、各種の機能を有するインプラント材の開発に極めて重要であるといえる。一方、インプラント表面への体内でのタンパク質の吸着が細胞接着という正の効果をもたらすものの、バイオフィルムの形成、炎症や感染症の発症につながる。これらの分野では、医学・薬学的な実践学に基づく研究は多いものの、材料科学からのアプローチは断片的であり極めて遅れている。インプラントに、高骨伝導性、抗炎症性、抗菌性、抗バイオフィルム形成性等の機能を付与するためには、表面処理・修飾の技術が欠かせない。すなわち、材料表面/表面官能基/タンパク質吸着といった表面階層構造を整然とかつ厳密に構築することによってはじめて、その表面に細胞が接着し、インプラントの生体内での活性化を向上させることができると考えられている。しかし未だに材料の表面化学特性のうちどのような因子が生体反応に強い影響を与えているか、また、基材表面、官能基、タンパク質に求められる性質は何かさえ明らかになっていない。すなわち、これまで広く行われてきた実践学的アプローチによる解明は医療に直結することから、その重要性は明らかではあるものの、その学術的な本質は不明なまま放置されてきた。

## 2. 研究の目的

これまでに申請者らが行ってきた研究(Ti 表面の水溶液中湿式処理による高骨伝導化)では、TiO<sub>2</sub>の表面粗さや作製プロセスの相違が骨伝導性に多大な影響を及ぼすことを明らかにした<sup>[1][2]</sup>。しかし、この研究では材料表面の階層構造制御が不十分であり、骨伝導性制御が可能になったとは言いがたい。この研究の過程で、「親水性から疎水性の広範に渡る金属表面を作製・保持する手法」<sup>[3]</sup>の開発によって、骨伝導性に極めて大きな影響を与える因子は、従来考えられてきた骨伝導「物質」ではなく、「物質表面の親水性・疎水性(表面特性)」であることを、世界で初めて動物試験により実証し<sup>[4]</sup>、親水性表面ほど高い骨伝導性を示すこと<sup>[5][6]</sup>、超親水化表面にはタンパク質が多量にかつ急速、強固に吸着することを見出した。表面の階層構造を厳密に制御するためには、構造最下層の材料表面を超親水化(超清浄化)することが最重要ポイントであることも既に見出している。同時に、超親水性表面には、イオン等の物質が極めて急速に、多量にかつ強固に吸着することを明らかにした。本研究では、超親水化が未調査あるいは困難な材料(Zr、Ta等の金属・合金、PTFEやPEEK等のポリマー、アルミナ焼結体等のセラミックス)の超親水化とその保持を実現し、表面化学特性の相違による生体反応の変化を明らかにするとともに、超親水化材料表面にイオンやポリペプチド、タンパク質などを吸着させ、材料の表面階層構造を制御することを目的とした。

## 3. 研究の方法

インプラント基材として、金属・合金、セラミックス焼結体、ポリマーを取り上げた。表面階層構造の構築には、異物質コーティングに頼らないインプラントの表面改質による超親水化(超清浄化)がキーポイントとなるため、まず(1)材料ごとの親水化プロセスの最適化を行い、階層構造の下地を整備し、(2)その上にイオンやポリペプチド、タンパク質などを吸着させるための条件最適化を行った。複数物質の段階的吸着、同時吸着も試み、インプラント表面の階層構造を最下部から最上部まで厳密に構築するためのプロセスを構築した。同時に、(3)工学的観点から、物質の吸着・脱離量や吸着・脱離速度などと材料表面の化学的特性の相関関係を明らかにすることにより、インプラント材の表面階層構造を厳密に構築し、(4)生体内・生体外の両面からの評価によって、細胞や細菌の接着・増殖に関する知見を得るだけでなく、(5)表面階層構造の持つどのような因子が生体反応に強い影響を与えるかについても検討した。具体的な研究内容は以下のとおりである。

### (1)材料ごとの親水化プロセスの最適化

#### 金属・合金材料

生体材料用に広く用いられている Ti や Ti-6Al-4V のほか、SUS304 や SUS316L といったステンレス鋼も取り上げた。

#### セラミックス材料

高純度アルミナ(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)焼結板ならびに高純度ジルコニア(Zr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)焼結板を取り上げた。

ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)、高密度ポリエチレン(HD-PE)、ポリエーテルスルホン(PES)、アクリルニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体(ABS)、エポキシ樹脂(EP)、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリアミド6(PA-6、ナイロン6)等を取り上げた。

上記の各種の材料に対して、蒸留水中 180°C 水熱処理、紫外線照射（エキシマ，173 nm），大気圧プラズマ照射の単独使用によって、あるいは、水溶液処理（18 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）と上記プロセスを多段に組み合わせた手法によって材料表面を親水化した。

#### (2)イオン，タンパク質，ポリペプチド等の吸着

イオンとして Ag<sup>+</sup>，Zn<sup>2+</sup> を，タンパク質としてアルブミン（平均分子量：66 k，以下同様），カタラーゼ（240 k），フィブロネクチン（440 k）を，ポリペプチドとしてリボヌクレアーゼ（13 k），リゾチーム（14 k），トリプシン（17 k），ミオグロビン（17 k），エラスターゼ（25 k）を取り上げた。さらに構造の違いを比較するために，タンパク質等と分子構造の大きく異なるポリエチレングリコール（PEG（20k，500k））も用いた。抗炎症薬剤としてイブプロフェン（Ibu）を取り上げた。表面研磨ならびに(1)の親水化処理によって，表面粗さ Ra/μm < 0.1，WCA < 20 deg. に制御した基材を，各種濃度水溶液に 37°C で最長 72 h 静置浸漬した後，直ちに流水洗浄ならびに超音波洗浄を施し，強固に吸着していない物質を除去した。複数物質の吸着実験においては，同様の濃度の水溶液を用いて順序を勘案して段階的に，あるいは混合水溶液を用いて同時吸着させた。吸着に用いた水溶液濃度は，タンパク質，ポリペプチドの場合には最高 50 mg mL<sup>-1</sup>，金属イオンの場合には最高 14 μM，イブプロフェンの場合には最高 1.5 M とした。

#### (3)物質の吸着・脱離量や吸着・脱離速度

物質の吸着操作後の試料を FT-IR（反射 ATR 法）分析に供し，ペプチド結合量（1650 cm<sup>-1</sup>）ならびにカルボキシ基量（1700 cm<sup>-1</sup>）によって物質吸着量を測定した。さらに QCM による共振周波数変化から初期吸着速度を算出した。あわせて，吸着処理後の試料の WCA 測定（2 μL 蒸留水）を行い，吸着速度や吸着量等との相関を検討した。

#### (4) *in vitro*，*in vivo* 評価

##### *in vitro* 評価

抗菌性金属イオン（Ag<sup>+</sup>，Zn<sup>2+</sup>）を吸着させた試料には，その金属イオンの有する抗菌性を評価するため，JIS Z2801 に準拠した抗菌性評価を行った。菌種として大腸菌ならびに表皮ブドウ球菌を用いた。

##### *in vivo* 評価

タンパク質等の物質を吸着させた Ti を 9 週齢雄性 SD 系 IGS ラット脛骨に 14 d 埋植し，採取した後，研磨標本とし骨伝導性を評価した。埋植数は  $n = 5 + 1$  とした。抗炎症薬（イブプロフェン）を吸着させた Ti を 9 週齢雄性 SD 系 IGS ラット背部皮下に注射針埋植し（14 d），採取した後，研磨標本としサンプル表面に生成したカプセル膜厚により抗炎症性を評価した。いずれも，埋植数は  $n = 5 + 1$  とした。

## 4. 研究成果

### (1)親水化

金属・合金材料ならびにセラミックス材料の場合，180 °C 蒸留水中水熱処理 3 h で WCA < 20 deg.，UV 照射の場合，1h で WCA < 10 deg.，プラズマ照射の場合，60 s で WCA < 10 deg. となった。金属・合金ならびにセラミックス材料を用いた以下の実験では，このうち蒸留水中水熱処理を主として用い，他の手法も補完的に使用した。ポリマー材料については，素材の耐久性を考慮して，水溶液浸漬処理と紫外線照射処理を多段に組み合わせるプロセスを，ポリマー材料の種類ごとに決定した。このプロセスによって WCA は，PEEK：処理前 WCA = 80 deg. → 処理後 10 deg.，HD-PE：100 → 35，PES：70 → < 10，ABS：80 → < 10，EP：70 → 10，PET：60 → 10，PA-6：55 → 20 と，いずれも低下し，ポリマー材料表面が親水化した。

### (2)イオン，タンパク質，ポリペプチド，薬剤等の吸着

#### 単一物質の吸着

WCA の異なる Ti へのタンパク質の吸着試験より，タンパク質の最大吸着量は WCA に強く依存した。最大吸着量はタンパク質の種類に依存した WCA 値を最小値とする V 字を示すことが分かった。この傾向は，一分子中に親水基と疎水基の両方を有する物質（タンパク質とポリペプチド）において認められ，基材の材質（金属・合金，セラミックス，ポリマー）には依存せず，吸着する物質に依存し，吸着最小値を示す WCA 値が異なった。すなわちいずれの基材を使用した場合でも，例えばアルブミンは WCA = 65 deg. で最小の吸着量を示した。タンパク質の最大吸着量は，吸着試験に用いた水溶液中の濃度にも依存した。さらに，WCA が同じ Ti 基材を用いた場合でも，吸着速度は吸着物質の分子量に依存したものの，分子量と吸着速度の間に相関関係は認められなかった。Ag<sup>+</sup>等の金属イオンを吸着させた場合には，イオンごとに WCA と吸着量の間に相関関係は認められたものの，吸着イオンによって異なる相関関係を示すことがわかった。以上のことから，水溶性物質の吸着においては，吸着量は基材の WCA に強く依存し，吸着物質の分子量による速度への影響は認められるものの，物質に含まれる親水基と疎水基の量によ

てその挙動が大きく異なることがわかった。

複数物質の吸着および脱離

二種類のタンパク質（アルブミンとフィブロネクチン）を二段階（一方を吸着させたのち、他方を吸着させる操作）で吸着させたところ、初めに吸着させた物質は基材の WCA に依存した量、二段目で吸着させた物質は、一段目吸着後の WCA に依存した吸着量となった。すなわち、単一物質吸着の繰り返し挙動となっているものと考えられ、層状構造に近い形態を呈しているものと考えられる。ただし、QCM 分析より、二段階の単独吸着を行った場合でも、一段階目に吸着させた物質の脱離は認められなかった。

吸着速度の異なる複数のタンパク質（アルブミンとフィブロネクチン）を水溶液中に混合し吸着量の変化を QCM を用いて測定した。その結果、複数のタンパク質を用いた場合でも、吸着速度の違いによる吸着量変化は認められず、フィブロネクチン単独吸着の場合の吸着曲線と一致した。すなわち、上記 2 種類の物質が水溶液中を別々に移動し基材に吸着するのではなく、大きい分子（フィブロネクチン）に小さい分子（アルブミン）が取り込まれた形で水溶液中を移動し基材に吸着したものと考えられる。すなわち、同時二物質吸着を行った場合には、混合単一層となっているものと考えられ、このことは、多数の物質が同時に存在する生体内でも生じているものと考えられる。タンパク質（アルブミン）と薬剤（イブプロフェン）の二物質吸着実験においても同様の傾向を示し、タンパク質と薬剤の二物質吸着表面は作製可能であり、その吸着濃度も制御可能であることがわかった。抗菌性と抗炎症性を促進させたインプラントの作製を想定した実験として、 $Ag^+$ イオンと薬剤（イブプロフェン）の二物質吸着を行った。この場合にも、上記の層状構造をなしているものと考えられるが、それぞれの吸着量が、単独吸着と同時吸着で異なっていた。後述の抗菌性を発現する  $Ag^+$ イオン濃度を実現するには、二段階の単独吸着では不十分であり、同時吸着によってのみ実現できることがわかった。ただし、二段階の単独吸着を行った場合でも、一段階目に吸着させた物質の脱離は認められなかった。

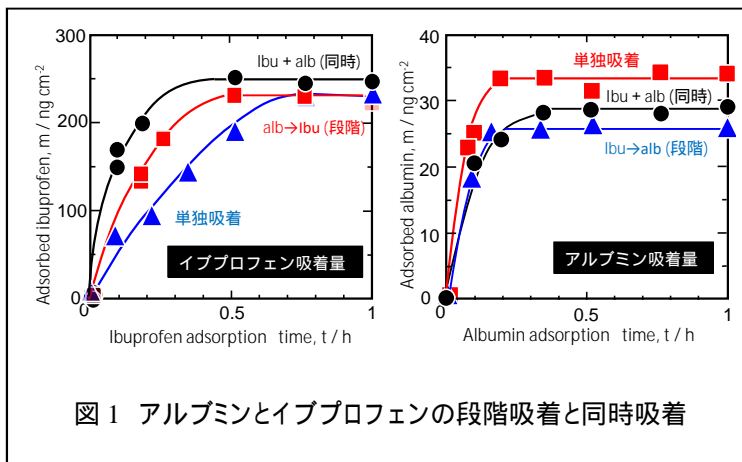


図 1 アルブミンとイブプロフェンの段階吸着と同時吸着

### (3) 骨伝導性評価 (in vitro 評価, in vivo 評価)

in vitro 評価

$Ag^+$ ならびに  $Zn^{2+}$ イオンを吸着させた Ti 基材を用いて、抗菌性を発現するかの評価を行ったところ、いずれも菌数の減少が認められた。上記の操作によって吸着したイオンは、水溶液中では自然脱離しないことがわかっているため、この抗菌性能は培地中にイオンが浮遊することによって生じるのではなく、イオンに接触したために生じたものではないかと考えられる。

in vivo 評価

従来の研究によって、Ti インプラント表面に微量のタンパク質（アルブミン、フィブロネクチン）が吸着していれば、その骨伝導性は著しく向上することをすでに報告しているため<sup>[7]</sup>、ここでは、ポリペプチドならびに PEG 吸着インプラントの in vivo 挙動について説明する。従来のタンパク質吸着実験と比較するため、ポリペプチドとしてリゾチームならびにミオグロビンを、比較のため PEG20000 を選定した。水熱処理によって  $WCA < 10\text{deg}$  とした Ti にリゾチームならびにミオグロビン、PEG20000 を吸着させた。吸着後の WCA は、フィブロネクチンとリゾチームは 48 deg、アルブミン、ミ

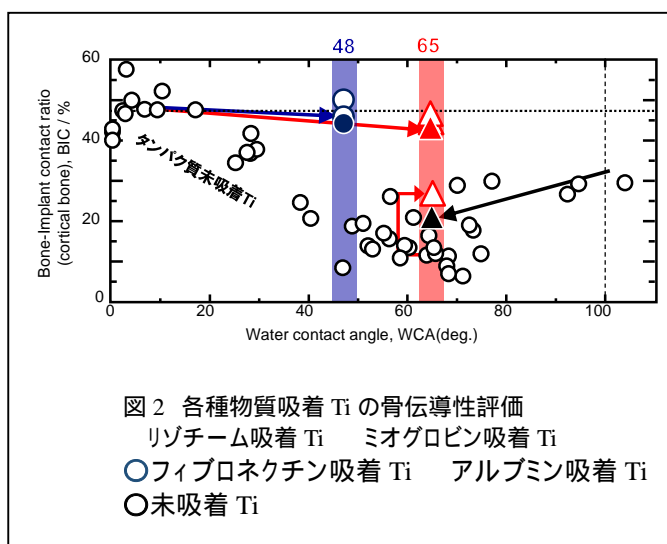


図 2 各種物質吸着 Ti の骨伝導性評価  
 リゾチーム吸着 Ti    ミオグロビン吸着 Ti  
 ● フィブロネクチン吸着 Ti    ○ アルブミン吸着 Ti  
 ○ 未吸着 Ti

オグロビン、PEG20000 は 65 deg を示した。初期吸着速度は物質により違いはあるものの、吸着量はいずれも  $10\text{-}20\text{ ng cm}^{-2}$  であった。骨伝導性と WCA の関係を図 2 に示す。これより、ポリペプチドを吸着させたインプラントの骨伝導性もタンパク質を吸着させたインプラントと同様に、

極めて高い骨伝導性を示していることがわかる。また、PEG20000 を吸着させたものは、タンパク質を吸着させていない WCA=65 deg. のサンプルと同様の BIC を示している。すなわち、吸着 PEG20000 は、自然状態で Ti インプラントに吸着するコンタミ物質と同様の作用を及ぼしているものと考えられる。以上のことから、インプラントの骨伝導性の向上のため従来は必須と考えられていたタンパク質は必ずしも必要ではなく、より分子量の小さいポリペプチドが吸着した表面で十分であることがわかった。さらに、タンパク質吸着インプラントとポリペプチド吸着インプラントの BIC 値に違いが認められないことから、分子量の相違による BIC への影響はないものと考えられる。さらに PEG20000 の結果と比較すると、吸着物質の持つ親水基、疎水基が、体内埋植後に自然に生じるタンパク質吸着に強く影響をおよぼし、骨伝導性を向上させるのではないかと推察した。すなわち骨伝導性向上のためには、複数種のタンパク質やポリペプチドをインプラント表面に階層構造を制御して吸着させることは必ずしも必要なく、表面 WCA 制御あるいは単一物質吸着で十分であるものと考えられる。

#### (4) 抗炎症性評価

イブプロフェンを表面に単独吸着させた Ti サンプルの表面に生成したカプセル膜厚により抗炎症性を評価した(図3)。その結果、およそ  $220 \text{ ng cm}^{-2}$  程度のイブプロフェンを表面に吸着させた場合、平均カプセル膜厚は、 $40 \mu\text{m}$  (研磨まま Ti)  $22 \mu\text{m}$  (イブプロフェン吸着 Ti) へと炎症性が大きく低下したことがわかった。すなわち、インプラント埋植後の多量の抗炎症薬投与(経口、接種)は必要なく、炎症が生じるインプラント表面だけへの少量投与(吸着)で十分であることがわかった。

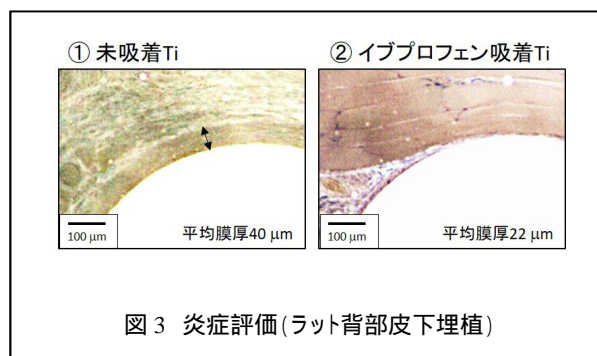


図3 炎症評価(ラット背部皮下埋植)

しかし、インプラントにイブプロフェンを単独吸着させた場合には、WCA = 40 deg. となり、必ずしも骨伝導性の観点からは好ましい状況ではない。これを克服するために、次の複数物質吸着実験を行った。

#### (5) イオン、薬剤吸着インプラントの生体適合性

イオンや薬剤のみをインプラントに吸着させた場合、タンパク質やポリペプチドとは異なり、PEG20000 吸着実験と同様、コンタミ(骨伝導障害)物質と認識される可能性が高い。すなわち、吸着後の WCA 制御あるいはタンパク質やポリペプチドとの吸着構造制御が必要となる。

##### アルブミンとイブプロフェンの吸着

上記の通りアルブミンとイブプロフェンの二物質吸着においても、混合水溶液を用いた同時吸着 ( $25 \text{ mg mL}^{-1}$  アルブミン,  $0.5 \text{ M}$  イブプロフェン,  $30 \text{ min.}$ ) で、抗炎症効果を発揮するとされる  $220 \text{ ng cm}^{-2}$  をクリアし、かつ、アルブミンが同時吸着した表面構造を構築することができた。この場合には、吸着後 WCA=55deg. となるものの、アルブミンの吸着によって骨伝導性が維持されるものと考えられる。

##### Zn<sup>2+</sup>、イブプロフェンの吸着

Zn<sup>2+</sup>とイブプロフェンの二物質吸着においては、単独の水溶液を用いた2段階吸着でも混合水溶液を用いた同時吸着 ( $0.1 \text{ mM ZnCl}_2$ ,  $0.5 \text{ M}$  イブプロフェン,  $24 \text{ h}$ ) でも、抗菌性ならびに抗炎症効果を維持した表面構造を構築することができた。この場合には、二物質吸着後 WCA=20-30 deg. となり、超親水性 Ti インプラントよりわずかに骨伝導性が低下するものの、アルブミン等のタンパク質を吸着させずとも、抗菌性、抗炎症性、骨伝導性の3つをクリアするインプラントとなっているものと考えられる。

#### 《参考文献》

- [1] Kuroda *et al.*: Mater. Trans., 47(2006), p.1931
- [2] Kuroda *et al.*: Mater. Trans., 52(2011), p. 165
- [3] 黒田ら: 特開 2014-014487
- [4] Kuroda *et al.*: Mater. Trans., 53(2012), p. 1956
- [5] Kuroda *et al.*: Mater. Technol., 30(2015), p. B13
- [6] Kuroda, Hibi, Tsuchiya *et al.*: Stem Cell Res. & Therapy, 6(2015), p. 124
- [7] 黒田: 文部科学省・科学研究費・研究成果報告書(基盤研究(B)25289248)(2017)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 H. Kamio, S. Tsuchiya, K. Kuroda, M. Okido, K. Okabe, Y. Ohta, N. Toyama, H. Hibi	4. 巻 114
2. 論文標題 Chondroitin-4-sulfate transferase-1 depletion inhibits formation of a proteoglycan-rich layer and alters immunotolerance of bone marrow mesenchymal stem cells on titanium oxide surfaces	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 460-470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.actbio.2020.07.034	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 -
1. 著者名 N. Toyama, S. Tsuchiya, H. Kamio, K. Okabe, K. Kuroda, M. Okido, H. Hibi	4. 巻 31
2. 論文標題 The Effect of Macrophages on an Atmospheric Pressure Plasma-treated Titanium Membrane with Bone Barrow Stem Cells in a Model of Guided Bone Regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Mater. Sci.: Mater. Med.	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10856-020-06412-7	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 -
1. 著者名 K. Nisogi, S. Okano, S. Kobayashi, K. Kuroda, T. Okamoto	4. 巻 985
2. 論文標題 Effects of Titanium Surface Wettability on Osteoblast Behavior in Vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mater. Sci. Forum	6. 最初と最後の頁 64-68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4028/www.scientific.net/MSF.985.64	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 -
1. 著者名 Zhu Liwei, Saito You, Koike Koji, Kuroda Kensuke, Okido Masazumi	4. 巻 60
2. 論文標題 Fabrication of the Silicate Containing CaTiO <sub>3</sub> Film with Hydrophilic and Smooth Surface on Titanium to Improve Osteoconductivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MATERIALS TRANSACTIONS	6. 最初と最後の頁 1807 ~ 1813
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2320/matertrans.ME201905	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 -

1. 著者名 Zhu Liwei, Peng Cong, Kuroda Kensuke, Okido Masazumi	4. 巻 6
2. 論文標題 Hydrophilic thin films formation on AZ31 alloys by hydrothermal treatment in silicate containing solution and the evaluation of corrosion protection in phosphate buffered saline	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials Research Express	6. 最初と最後の頁 116424 ~ 116424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/2053-1591/ab4705	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 Peng Cong, Izawa Takayuki, Zhu Liwei, Kuroda Kensuke, Okido Masazumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Tailoring Surface Hydrophilicity Property for Biomedical 316L and 304 Stainless Steels: A Special Perspective on Studying Osteoconductivity and Biocompatibility	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 45489 ~ 45497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.9b17312	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 Kenta Nisogi, Okano Satoshi, Sengo Kobayashi, Kensuke Kuroda, Takeaki Okamoto	4. 巻 985
2. 論文標題 Effects of Titanium Surface Wettability on Osteoblast Behavior in Vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials Science Forum	6. 最初と最後の頁 64 ~ 68
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 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 -

1. 著者名 Kuroda Kensuke, Okido Masazumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Osteoconductivity Control Based on the Chemical Properties of the Implant Surface	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/jbnb.2018.91003	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 Takematsu Eri, Noguchi Kimihiro, Kuroda Kensuke, Ikoma Toshiyuki, Niinomi Mitsuo, Matsushita Nobuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 In vivo osteoconductivity of surface modified Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr alloy with low dissolution of toxic trace elements	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0189967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0189967	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 Tsuchiya Shuhei, Sugimoto Keisuke, Kamio Hisanobu, Okabe Kazuto, Kuroda Kensuke, Okido Masazumi, Hibi Hideharu	4. 巻 Volume 13
2. 論文標題 Kaempferol-immobilized titanium dioxide promotes formation of new bone: effects of loading methods on bone marrow stromal cell differentiation in vivo and in vitro	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Nanomedicine	6. 最初と最後の頁 1665 ~ 1676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IJN.S150786	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 -

1. 著者名 興戸正純、黒田健介	4. 巻 38
2. 論文標題 高い骨伝導性を示す材料表面の超親水化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 機能材料	6. 最初と最後の頁 20 ~ 27
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 -

1. 著者名 Kuroda Kensuke, Igarashi Kenta, Kanetaka Hiroyasu, Okido Masazumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Surface Modification of PEEK and Its Osteoconductivity and Anti-Inflammatory Properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology	6. 最初と最後の頁 233 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/jbnb.2018.93013	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 黒田健介	4. 巻 69
2. 論文標題 表面階層構造制御と生体活性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 表面技術	6. 最初と最後の頁 329 ~ 334
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 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 -

〔学会発表〕 計50件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 黒田涼太, 黒田健介, 市野良一, 山口花帆, 川上拓野, 大津直史
2. 発表標題 抗菌性・抗炎症性の両立を目指したTi表面の作製
3. 学会等名 表面技術協会 第142回講演大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 早崎雄太, 神本祐樹, 黒田健介
2. 発表標題 表面改質ポリマーのバクテリア胞子付着性評価
3. 学会等名 表面技術協会 第142回講演大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 成田健吾, 田島直訓, 山中 茂, 黒田健介
2. 発表標題 医療用ステンレス製骨折スクリューの研究開発
3. 学会等名 2019年度塑性加工春季講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中園智晴、黒田健介、興戸正純
2. 発表標題 PPSの表面改質ならびにタンパク質吸着性評価
3. 学会等名 日本金属学会2019年（第165回）講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩本葉月、黒田健介、興戸正純
2. 発表標題 表面改質Tiへのイブプロフェンとアルブミンの吸着性
3. 学会等名 日本金属学会2019年（第165回）講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二艘木健太、岡野 聡、小林千悟、黒田健介
2. 発表標題 Ti表面の濡れ性に及ぼす低酸素雰囲気乾熱処理の影響
3. 学会等名 日本金属学会2019年（第165回）講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 C. Nakazono, K. Kuroda, M. Okido, F. Tanaka, O. Terakado
2. 発表標題 Protein and Ion Adsorptivity Control of Surface Modified Polymer Materials
3. 学会等名 iLiM-4 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Iwamoto, K. Kuroda, M. Okido
2. 発表標題 Ibuprofen Adsorptivity and Biological Response of Surface Modified Titanium Implants
3. 学会等名 iLiM-4 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R. Kuroda, K. Kuroda, M. Okido, K. Yamaguchi, N. Ohtsu
2. 発表標題 Antibacterial behavior of Adsorbed Metallic Ions on Titanium surface
3. 学会等名 iLiM-4 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 外山直人、土屋周平、黒田健介、藤尾正人、岡部一登、荻須宏太、神尾尚伸、日比英晴
2. 発表標題 大気圧プラズマ処理したチタンがマクロファージの極性変化と骨形成に与える影響
3. 学会等名 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 C. Nakazono, K. Kuroda, M. Okido, F. Tanaka, O. Terakado
2. 発表標題 Surface Modification of Polymer Materials and Their Protein and Ion Adsorptivity
3. 学会等名 ICMaSS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 H. Iwamoto, K. Kuroda, M. Okido
2 . 発表標題 Ibuprofen Adsorptivity of Surface Modified Titanium and Its Biological Response
3 . 学会等名 ICMaSS2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 R. Kuroda , K. Kuroda , M. Okido , K. Yamaguchi , N. Ohtsu
2 . 発表標題 Antibacterial Properties of Ti Surface Using Metallic Ions Adsorption
3 . 学会等名 ICMaSS2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 F. Tanaka, O. Terakado, C. Nakazono, K. Kuroda, M. Okido
2 . 発表標題 Surface Modification to Polyethylene for the Antifouling Application in Seawater
3 . 学会等名 ICMaSS2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 S. Okano, K. Nisogi, S. Kobayashi, K. Kuroda, T. Okamoto
2 . 発表標題 Effects of Titanium Surface Wettability on Osteoblast Behavior
3 . 学会等名 ICMaSS2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 N. Ohtsu, T. Kawakami, Y. Konaka, K. Kuroda
2. 発表標題 Fractional analytical procedure for adsorbed proteins onto a material surface
3. 学会等名 ICMaSS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩本葉月、黒田健介、興戸正純
2. 発表標題 表面親水性制御Tiへのイブプロフェンとアルブミン吸着性評価
3. 学会等名 第2回 日本金属学会 第7分野講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中園智晴、黒田健介、興戸正純、田中 太、寺門 修
2. 発表標題 ポリマーの表面改質とタンパク質ならびにイオン吸着性評価
3. 学会等名 第2回 日本金属学会 第7分野講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早崎雄太、黒田健介、興戸正純
2. 発表標題 表面改質ポリマーの納豆菌胞子付着性評価
3. 学会等名 第2回 日本金属学会 第7分野講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田健介、興戸正純、岩本葉月
2. 発表標題 表面親水性制御チタンへの抗炎症薬とたんぱく質の階層吸着
3. 学会等名 六研連携プロジェクト, 生体医療・福祉材料分野 令和元年度分科会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤健介、久保田雄太、生駒俊之、松下伸広、和田 武、加藤秀実、塚本雅裕、黒田健介
2. 発表標題 Ti基インプラント合金表面に形成する生体活性ナノメッシュ層の形成過程
3. 学会等名 六研連携プロジェクト, 生体医療・福祉材料分野 令和元年度分科会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本雅裕、篠原直希、陳 鵬、塙 隆夫、篠永東吾、黒田健介
2. 発表標題 プラスチック表面微細構造による細胞伸展領域制御に関する研究
3. 学会等名 六研連携プロジェクト, 生体医療・福祉材料分野 令和元年度分科会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井 俊、藤井勇輔、植村通彦、久保田雄太、生駒俊之、松下伸広、木口賢紀、今野豊彦、黒田健介、塙 隆夫
2. 発表標題 Mg合金表面への保護層形成による生分解性速度制御
3. 学会等名 六研連携プロジェクト, 生体医療・福祉材料分野 令和元年度分科会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田健介
2. 発表標題 金属Ti表面の親水性制御に基づく機能化
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会北海道地区講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒田健介
2. 発表標題 チタン・チタン合金の生体適合性制御のための表面改質とその応用
3. 学会等名 軽金属奨学会第23回課題研究成果発表会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kuroda, M. Okido
2. 発表標題 Surface hydrophilization of PEEK for the improvement of biocompatibility
3. 学会等名 Inter. Conf. on Processing & Manufacturing of Adv. Mater. (THERMEC 2017)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Nisogi, S. Okano, S. Kobayashi, K. Kuroda, T. Okamoto
2. 発表標題 Effects of Titanium Surface Wettability on Osteoblast Behavior in Vitro
3. 学会等名 13th Inter. Conf. on Physical Properties and Application on Advanced Materials（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒田健介
2. 発表標題 タンパク質等の吸着による材料表面の階層構造制御と生体反応
3. 学会等名 日本金属学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 祐輔, 黒田健介, 興戸正純
2. 発表標題 表面親水性を制御したTiへのタンパク質模擬物質の吸着挙動
3. 学会等名 日本金属学会秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大脇充裕, 黒田健介, 興戸正純, 大津直史, 山口花帆
2. 発表標題 イオン吸着によるTiへの抗菌性の付与
3. 学会等名 日本金属学会秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 二艘木健太, 岡野 聡, 小林千悟, 岡本威明, 黒田健介
2. 発表標題 骨芽細胞培養挙動に与えるTi表面濡れ性の影響
3. 学会等名 日本金属学会秋期講演大会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 M. Okido, Y. Mori, K. Kuroda
2. 発表標題 Adsorption of organic matters on Ti substrate and its osteoconductivity
3. 学会等名 iLiM-3 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kuroda, M. Owaki, M. Okido, K. Yamaguchi, N. Ohtsu
2. 発表標題 Adsorption of Ag <sup>+</sup> on Ti substrate and its antibacterial property
3. 学会等名 iLiM-3 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Kanetaka, M. Furuya, H. Akiyama, K. Kuroda
2. 発表標題 Study on new HAp coating method on PEEK surface
3. 学会等名 iLiM-3 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒田健介
2. 発表標題 金属・ポリマー材料の表面改質と生体適合性
3. 学会等名 表面技術協会めっき部会10月例会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒田健介
2. 発表標題 表面改質したポリマー材料の海洋適用
3. 学会等名 第1回 日本金属学会 第4分野講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山洋輝, 黒田健介, 興戸正純, 田中 太, 寺門 修
2. 発表標題 PEの表面改質ならびにAg+吸着能評価
3. 学会等名 第1回 日本金属学会 第4分野講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中園智晴, 黒田健介, 興戸正純, 田中 太, 寺門 修
2. 発表標題 親水化処理を施したPC表面へのタンパク質吸着能評価
3. 学会等名 第1回 日本金属学会 第4分野講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 祐輔, 黒田健介, 興戸正純
2. 発表標題 表面親水性を制御したTiへのタンパク質模擬物質吸着挙動
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大脇充裕, 黒田健介, 興戸正純, 山口花帆, 大津直史
2. 発表標題 TiへのAg+吸着による抗菌性付与
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川上拓野, 庄司拓巳, 黒田健介, 大津直史
2. 発表標題 SDS-PAGEを用いた材料表面上へのタンパク質吸着挙動解析
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒田健介, 興戸正純
2. 発表標題 金属・ポリマー材料の表面階層構造の制御
3. 学会等名 六研連携プロジェクト, 生体医療・福祉材料分野全体会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井勇輔, 生駒俊之, 松下伸広, 新家光雄, 黒田健介, 加藤秀実, 和田 武
2. 発表標題 Ti基金属ガラス表面に形成したナノ構造セラミックスの生体活性と抗菌性
3. 学会等名 六研連携プロジェクト, 生体医療・福祉材料分野全体会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中啓輔, 塚本雅裕, 篠原直希, 浅井 知, 篠永東吾, 黒田健介, 陳 鵬, 永井亜希子, 埴 隆夫
2. 発表標題 表面微細構造パターニングによる細胞挙動変化に関する研究
3. 学会等名 六研連携プロジェクト, 生体医療・福祉材料分野全体会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中園智晴, 早崎雄太, 秋山洋輝, 黒田健介, 興戸正純, 田中 太, 寺門 修
2. 発表標題 PEおよびPPの表面改質ならびにAg+吸着能評価
3. 学会等名 六研連携プロジェクト公開討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩本葉月, 木村健太郎, 森 祐輔, 黒田健介, 興戸正純
2. 発表標題 表面親水性制御Tiへのタンパク質およびその模擬物質吸着と骨伝導性
3. 学会等名 六研連携プロジェクト公開討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田涼太, 大脇充裕, 黒田健介, 興戸正純, 山口花帆, 大津直史
2. 発表標題 表面親水性を制御したTiへのイオン吸着による抗菌性
3. 学会等名 六研連携プロジェクト公開討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩本葉月, 黒田健介, 興戸正純
2. 発表標題 表面親水性制御Tiへの薬剤吸着性と生体応答
3. 学会等名 日本金属学会春期講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中園智晴, 黒田健介, 興戸正純
2. 発表標題 ポリマー表面の親水化処理とタンパク質ならびにイオン吸着性評価
3. 学会等名 日本金属学会春期講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡野 聡, 森 雅之, 小林千悟, 黒田健介, 岡本威明
2. 発表標題 陽極酸化処理がTi及びTi-15Zr-4Nb-4Ta合金の表面状態に及ぼす影響
3. 学会等名 日本金属学会春期講演大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 靱島由二	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 315
3. 書名 無機/有機材料の表面処理・改質による生体適合性付与	

〔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	大森 正裕  (Omori Masahiro)  (10772262)	名古屋大学・医学部附属病院・医員   (13901)	
研究分担者	土屋 周平  (Tsuchiya Shuhei)  (20569785)	名古屋大学・医学部附属病院・助教   (13901)	削除：2019年12月18日

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