

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2007 年度 ～ 2008 年度
 課題番号：19560702
 研究課題名（和文） ミクロ凹凸とチタニア被覆を組み合わせたチタン系生体材料表面の高活性化
 研究課題名（英文） TiO₂ Coating on the Ti Substrate with Micron-Level Surface Roughness and Its Osteoconductivity
 研究代表者
 黒田 健介（Kensuke Kuroda）
 名古屋大学・大学院工学研究科・助教
 研究者番号 00283408

研究成果の概要：

金属 Ti 材料の表面凹凸化と各種 TiO₂ コーティング処理を組み合わせ、骨伝導性に及ぼす相互作用について検討した。その結果、表面粗さ Ra が 0.1 μm 以下の極めて平滑な材料表面に、乾式法に比べて湿式法（陽極酸化法）を用いて TiO₂ コーティングした方が、骨伝導性が著しく向上することを見出した。また陽極酸化法による TiO₂ コーティングに用いる水溶液種によっても骨伝導性が変化し、リン酸中において陽極酸化した TiO₂ が高い骨伝導性を示した。さらにアナターゼとルチルの相違による骨伝導性への影響は認められなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：材料工学・構造・機能材料

キーワード：チタニア，コーティング，表面凹凸，陽極酸化，骨伝導性

1. 研究開始当初の背景

世界的規模で急速な高齢化が進む中、整形外科的ならびに歯科的な骨に関する疾病が年々増加し、病巣の確実で素早い治療法が切望されている。現在この目的で、「生体不活性物質」と呼ばれるチタン等の金属材料を用いて治療が進められているものの、このような金属材料を体内に埋入した場合、その表面に新生骨が積極的に生成せず、骨の固定すなわち病巣の治癒に長時間を要したり、ゆるみの発生により再手術等の苦痛を強めているのが実状である。こ

とに近年、医療現場ではインプラント材のセメントレスの固定化が多く採用され始め、ますます高生体活性化のための表面処理の重要性がクローズアップされている。しかし、骨伝導性に優れた材料の表面粗さについての一般的な見解は未だに得られていないだけでなく、表面凹凸とチタニア (TiO₂) などの生体活性物質といった複数の影響因子が相互に絡み合い、真の骨伝導性について正しく評価できていないのも実状である。

2. 研究の目的

そこで本研究では、チタン基材にエメリー紙ならびにバフによる研磨によって、方向性（研磨傷の向き）を規格化したマイクロ凹凸を作製し、その表面に生体活性の効果を増幅させるチタニアコーティングを行い、それを動物埋植試験に供することによって、表面マイクロ凹凸の骨伝導性におよぼす影響を明らかにすることを研究の目的とした。

3. 研究の方法

Ti 基板にエメリー紙研磨あるいは 0.05 μm アルミナ粒子を用いたバフ研磨によって、算術平均表面粗さ $R_a = 0.05 \sim 1.30 \mu\text{m}$ とした。

(1) 陽極酸化処理

0.1 M に調製した H_2SO_4 , H_3PO_4 , NaOH の水溶液を用い、室温にて 0.1 Vs^{-1} で、二極法にて最大 200 V まで電圧を印加した。

(2) 高温酸化処理

Ar - 5% H_2 雰囲気中において、 $4 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ で所定の温度 ($400 \sim 1100 \text{ }^\circ\text{C}$) にて 2 h 保持後、炉冷した。

(3) 陽極酸化処理+高温酸化処理 (二段処理)

0.1 M に調製した H_3PO_4 , NaOH の水溶液を用い、室温にて 0.1 Vs^{-1} で最大 70 V まで電圧を印加した陽極酸化試料を、減圧カプセル内に封入し、 $400 \text{ }^\circ\text{C}$ で 2 h 保持し、高温酸化を施した。

(4) 評価法

作製した試料の表面特性評価では XRD, SEM, XPS に加え、XRD アナターゼピークの半値幅測定、静的水滴接触角測定 ($2 \mu\text{L}$), $37 \text{ }^\circ\text{C}$ の PBS(-) 中での自然電位測定、タンパク質吸着量測定を行った。表面粗さはレーザー式非接触表面粗さ計を用い、 R_a により評価した (分析範囲 $150 \mu\text{m} \times 112 \mu\text{m}$)。in vivo 試験では試料をラット脛骨へ 2 週間埋植し、海綿骨部、皮質骨部において試料-骨界面に形成した硬組織の割合 (R_{B-I} , 次式) から骨伝導性を評価した。

$$R_{B-I}(\%) = \frac{\text{骨-試料界面に硬組織の生成した部分の長さの合計}}{\text{骨内に埋植されている試料部の長さの合計}}$$

4. 研究成果

(1) チタニア皮膜作製

① 陽極酸化処理

いずれの水溶液を用いた場合にも、スパークが発生しない電圧を印加した場合には、アナターゼ単相皮膜が生成した。一方、スパーク発生電圧以上の電圧を印加した場合には、アナターゼとルチルの二相皮膜が生成するとともに、皮膜表面にスパーク痕が生成し、表面粗さ値が上昇した。以上の結果を踏まえ

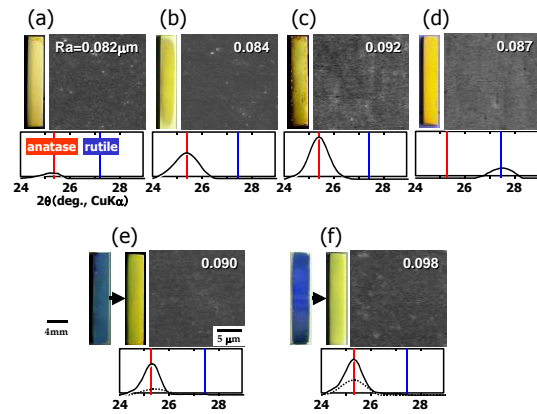


図 1 各種プロセスによって製造したチタニア皮膜の光学顕微鏡写真, SEM 写真, XRD

- (a) 0.1 M H_3PO_4 100V
- (b) 0.1 M H_2SO_4 100V
- (c) 0.1 M NaOH 80V
- (d) Air, $400 \text{ }^\circ\text{C}$, 2 h
- (e) 0.1 M H_3PO_4 70 V + Vac., $400 \text{ }^\circ\text{C}$, 2 h
- (f) 0.1 M NaOH 50 V + Vac., $400 \text{ }^\circ\text{C}$, 2 h

て、初期研磨粗さを維持できる陽極酸化条件として、 H_2SO_4 ならびに H_3PO_4 水溶液使用時には、最大印加電圧 100 V, NaOH 水溶液の場合には 80 V と決定した。この処理によって、膜厚がおおよそ 120 nm のアナターゼ単相皮膜が作製できた (図 1 (a)(b)(c))。

② 高温酸化処理

いずれの温度で高温酸化処理を施した場合でも、アナターゼ単相皮膜は生成せず、低温ではルチル単相皮膜、高温ではルチルと TiO の二相皮膜が生成するとともに、結晶粒が著しく粗大化し、表面粗さ値も上昇した。このことから、初期研磨粗さを維持できる高温酸化条件として、 $400 \text{ }^\circ\text{C}$, 2 h 保持, 炉冷と決定し、ルチル単相皮膜を作製した (図 1 (d))。

③ 陽極酸化処理+高温酸化処理 (二段処理)

①②の結果を踏まえて、 H_3PO_4 水溶液使用時には、最大印加電圧 70 V, NaOH 水溶液の場合には 50 V において陽極酸化を行ったところ、いずれもアナターゼ単相皮膜が生成した。この試料に $400 \text{ }^\circ\text{C}$, 減圧封入下にて 2 h の高温酸化処理を行ったところ、陽極酸化で生成したアナターゼが成長し、ルチルは生成せず、アナターゼ単相皮膜が生成した (図 1 (e)(f))。

(2) 骨伝導性に及ぼす表面粗さの影響

骨伝導性におよぼす表面粗さの影響を図 2 に示す。これより、 H_2SO_4 ならびに H_3PO_4 水溶液中での陽極酸化皮膜のうち、表面が平滑なコーティング材 ($R_a < 0.1 \mu\text{m}$) の骨伝導性

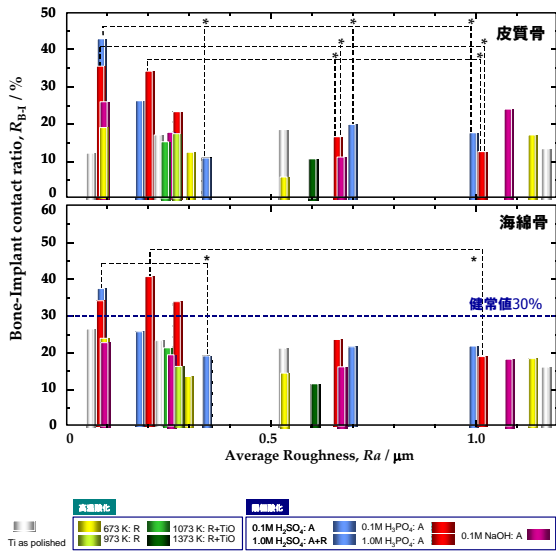


図2 表面粗さの骨伝導性への影響

が、著しく高いことがわかる。しかし、高温酸化材やNaOH水溶液中での陽極酸化皮膜の骨伝導性は、研磨まま材よりわずかに高い程度であり、表面粗さによる顕著な影響は認められなかった。また、粗雑な表面 ($Ra > 0.4 \mu\text{m}$) になると、いずれの処理を施したものならびに研磨まま材も、ほとんど同程度の骨伝導性を示した。

(3) 骨伝導性と各種表面分析結果の相関

コーティング条件やコーティングプロセスによって骨伝導性が変化する理由を、表面が平滑なコーティング材 ($Ra < 0.1 \mu\text{m}$) について、チタニア皮膜の結晶性、水滴接触角、自然電位ならびにタンパク質吸着量測定によって検討した。その結果を図3に示す。

①結晶性評価

(XRD アナターゼピークの半値幅)

単独の陽極酸化処理を施した試料でも、用いた水溶液種の違いによって結晶性が異なることがわかる。また、単独の陽極酸化処理を施した試料と、二段処理を施した試料を比較すると、高温酸化処理を含む二段処理後の試料の結晶性が向上していることがわかる。

②濡れ性評価(水滴接触角測定)

高温酸化を含む処理(単独の高温酸化処理ならびに二段処理)を施した試料の水滴接触角は、ほとんど同等の値を示し、as-polished材のそれと同程度の値を示した。一方、陽極酸化した試料については、水溶液種の相違によって、濡れ性は若干異なるものの、水溶液種によらず、これらの値より小さい値を示し、より親水性になっていることがわかる。

③自然電位測定

いずれのチタニアコーティング材も正の自然電位を示しており、なかでも、リン酸中において陽極酸化した試料の自然電位がほかの処理材と比べて、著しく高い電位を有することがわかる。

④タンパク吸着性評価(アルブミン吸着量測定)

アルブミン吸着量の大小は、自然電位の高低と、よく似た傾向を示しており、自然電位の高いリン酸中において陽極酸化した試料のアルブミン吸着量が多いことがわかる。これは、pH 7.4の水溶液中では、アルブミンが負に帯電していると言われていることから、大きな自然電位を有しているチタニアコーティング材がアルブミン吸着量が多くなったものと考えられる。

⑤骨伝導性

陽極酸化材、なかでもリン酸ならびに硫酸中陽極酸化皮膜の骨伝導性が高いことがわかる。すなわち、陽極酸化に用いた水溶液の種類によっても、骨伝導性が変化するを意味している。また、単独の陽極酸化材と二段処理材を比較すると、同じアナターゼ皮膜でも、高温酸化処理を含む二段処理の骨伝導性は高くなく、単独の高温酸化皮膜(ルチル)と同程度の骨伝導性であることがわかる。このことより、ルチルとアナターゼの相違による骨伝導性への影響は顕著ではなく、骨伝導性は、チタニア皮膜作製プロセスに

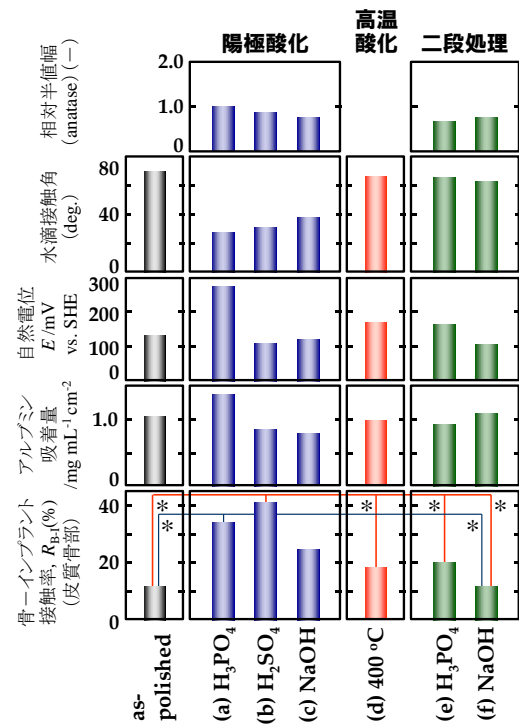


図3 骨-インプラント接触率と各種表面分析結果との相関

大きく依存しているものと考えられる。

⑥骨伝導性との相関関係

図 2 から、チタニア皮膜の骨伝導性は、アナターゼの結晶性、自然電位、アルブミン吸着量と似た傾向を示していることがわかる。結晶性の低いことと自然電位が高いことの相関については、必ずしも明らかではないものの、本研究の範囲内では、チタニア皮膜の結晶性が低く、自然電位の高い皮膜が高い骨伝導性を有することは特筆に値する。

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 5 件)

- ① M. Ueda, T. Ohtsuka, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido: Anodic Dissolution of Ti in EMIC-AlCl₃ Room Temperature Molten Salt or LiCl-KCl Molten Salt for Enhancement of Adhesion Between Bone and Ti Substrate, *Trans. MRS-J*, Vol. 33, No. 3, p. 779-782, (2008) 査読有り
- ② 黒田健介, 志津裕信, 市野良一, 興戸正純, 関 あずさ: パルス電解法により作製したチタニア/水酸アパタイト複合膜の骨伝導性評価, *日本金属学会誌*, Vol. 72, No. 5, p. 383-387, (2008) 査読有り
- ③ 黒田健介, 志津裕信, 市野良一, 興戸正純: パルス電解法によるチタニア/水酸アパタイト複合膜の作製, *日本金属学会誌*, Vol. 72, No. 5, p. 376-382, (2008) 査読有り
- ④ K. Kuroda, H. Shidu, R. Ichino, M. Okido: Osteoinductivity of Titania / Hydroxyapatite Composite Films Formed Using Pulse Electrolysis, *Mater. Trans.*, Vol. 48, No. 3, p. 328-327, (2007) 査読有り
- ⑤ K. Kuroda, H. Shidu, R. Ichino, M. Okido: Formation of Titania / Hydroxyapatite Composite Films by Pulse Electrolysis, *Mater. Trans.*, Vol. 48, No. 3, p. 322-327, (2007) 査読有り

[学会発表] (計 14 件)

- ① 黒田健介, 河合一輝, 市野良一, 興戸正純: チタン表面へのチタニア皮膜の作製プロセスと骨伝導性, *日本金属学会・春期講演大会*, 2009年3月28-30日, 東京

- ② 山本 大, 河合一輝, 黒田健介, 興戸正純, 市野良一, 赤堀俊和, 新家光雄, 小柳禎彦, 清水哲也: 各種チタン合金の陽極酸化処理による表面特性と骨伝導性, *日本金属学会・春期講演大会*, 2009年3月28-30日, 東京
- ③ D. Yamamoto, I. Kawai, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido: Effects of Titanium Surface Modification on the Osteoconductivity, *Proc. 9th Inter. Sympo. on Biomimetic Mater. Processing (BMMP-9)*, Jan. 20-23, 2009, Nagoya (Japan)
- ④ R. Ichino, I. Kawai, K. Kuroda, M. Okido: Osteoconductivity of Rough TiO₂ Surface Produced on Ti Substrate, *The IUMRS Inter. Conf. in Asia 2008*, Dec. 9-13, 2008, Nagoya (Japan)
- ⑤ 吉田佳典, 黒田健介, 市野良一, 林 繁範, 荻原直史, 野中善夫: 転造 Ti 材表面の生体活性に及ぼす表面性状の影響 — 生体親和性塑性加工技術の開発 —, 第 59 回塑性加工連合講演会, 2008年11月7-9日, 広島
- ⑥ 河合一輝, 黒田健介, 市野良一, 興戸正純: チタン基板への各種チタニアコーティング処理による骨伝導性, *日本金属学会・秋期講演大会*, 2008年9月23-25日, 熊本
- ⑦ K. Kuroda, I. Kawai, R. Ichino, M. Okido: Osteoconductivity of TiO₂ Coatings on the Ti Substrate with Micron-Level Surface Roughness, *Inter. Soc. Electrochem. (ISE) 59th Annual Meeting*, Sept. 7-12, 2008, Seville (Spain)
- ⑧ I. Kawai, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido: TiO₂ Coating on the Ti Substrate with Micron-Level Surface Roughness and Its Osteoconductivity, *17th World Interfinish Congress (Interfinish 2008)*, June 16-19, 2008, Busan (Korea)
- ⑨ M. Okido, R. Ichino, K. Kuroda: Surface Treatment of Titanium Implant in Aqueous Solutions to Enhance the Osteoconductivity, *17th World Interfinish Congress (Interfinish 2008)*, June 16-19, 2008, Busan (Korea)
- ⑩ 河合一輝, 黒田健介, 市野良一, 興戸正純: チタン表面へのチタニアコーティング処理と表面粗さを考慮した骨伝導性評価, *日本金属学会・春期講演大会*, 2008年3月26-28日, 東京
- ⑪ I. Kawai, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido: Effect on the Osteoconductivity of the Interaction between Micron-Level Surface Roughness and TiO₂ Coating on the Ti

Substrate, 8th Inter. Sympo. on Biomimetic
Maters. Processing (BMMP-8), Jan. 21-24,
2008, Nagoya (Japan)

- ⑫ I. Kawai, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido: In vivo Evaluation of Osteoconductive Property of the Surface Roughness and the TiO₂ Coating on the Titanium by Anodizing, MRS-J, 18th sympo., Session J, Dec. 7-9, 2007, Tokyo
- ⑬ M. Ueda, T. Ohtsuka, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido: Anodic Dissolution of Ti in EMIC-AlCl₃ Room Temperature Molten Salt or LiCl-KCl Molten Salt for Enhancement of Adhesion Between Bone and Ti Substrate, MRS-J, 18th sympo., Session J, Dec. 7-9, 2007, Tokyo
- ⑭ 河合一輝, 黒田健介, 市野良一, 興戸正純: 陽極酸化処理によるチタン表面へのチタニアコーティングと表面粗さを考慮した骨誘導性評価, 日本金属学会・秋期講演大会公募シンポジウム, 2007年9月19-21日, 岐阜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒田 健介 (Kensuke Kuroda)
名古屋大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号 00283408

(2) 研究分担者

興戸 正純 (Masazumi Okido)
名古屋大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号 50126843

市野 良一 (Ryoichi Ichino)
名古屋大学・エコトピア科学研究所・教授
研究者番号 70223104