

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K06812

研究課題名(和文) 非晶質リン酸カルシウム薄膜を担体とした骨形成タンパク質の徐放性制御

研究課題名(英文) Release Release of bone morphogenetic protein using amorphous calcium phosphate film as a carrier

研究代表者

上田 恭介 (UEDA, KYOSUKE)

東北大学・工学研究科・准教授

研究者番号：40507901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Ti製硬組織代替デバイスの骨との迅速かつ強固な結合および抗菌性の両立を目指し、非晶質リン酸カルシウム(ACP)の生体内溶解性に着目した表面処理方法を構築した。RFマグネトロンスパッタリング法により作製した膜厚0.5μmのACPコーティング膜に骨形成タンパク質(BMP)を担持させることができた。ACPコーティングの溶解に伴うBMPの徐放を確認できた。ターゲット組成を変化させることで、AgおよびTaを共添加したACPコーティング膜を作製できた。Ta添加による溶解性の抑制とAgイオンの放出による抗菌性発現を達成できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた、ACPとタンパク質の複合化技術や元素添加によるACPの溶解性制御は、生体内溶解性ACPの新規活用方法を学術的根拠を基に提案するものである。これまで高分子材料が大半を占めていた薬剤輸送システムに対し、セラミックス系材料であるACPという新たな候補を与え、医療技術のブレークスルーに貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：The surface treatment process for both improving the bone compatibility and achieving antibacterial property on Ti implants was established by focusing on the dissolution of amorphous calcium phosphate (ACP). Bone morphogenetic protein (BMP) was loaded on the surface of the ACP coating films fabricated by RF magnetron sputtering. Sustained release of BMP through the dissolution of ACP coating film was observed. Ag- and Ta- co-added ACP coating film was fabricated by controlling the composition of the target during the sputtering process. The dissolution of Ag-added ACP coating films in simulated body fluids was suppressed by the addition of Ta in the coating film. It was estimated that the long-term antibacterial activity and improving the bone formation of the Ti implants by the release of Ag ion and ACP coating films, respectively.

研究分野：医用材料工学

キーワード：インプラント コーティング 非晶質リン酸カルシウム 骨形成能 抗菌性

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

人工関節や人工歯根といった硬組織代替デバイスは、骨との迅速かつ強固な結合が求められる。そのため、優れた耐食性、強度・延性バランスに加えて、骨と光学顕微鏡レベルで直接結合するオッセオインテグレーション<sup>1)</sup>を有する Ti が埋入デバイス(インプラント)の材料として用いられている。Ti のオッセオインテグレーションは、長期間埋入後においては安定したインプラントの固定をもたらす。骨との迅速かつ強固な結合を得るために、骨の無機成分であるリン酸カルシウムを用いた骨適合性向上表面処理方法が多数検討されている<sup>2)</sup>。プラズマスプレー法によるハイドロキシアパタイト(HAp,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )コーティングが実用化されているものの、HAp は生体内において安定でありほとんど溶解しないため、インプラントは HAp コーティング膜を介して骨と接触しており、オッセオインテグレーションは達成されない。

当グループでは、生体内溶解性を有する非晶質リン酸カルシウム(ACP)に着目し、RF マグネトロンスパッタリング法による Ti 製インプラントへの ACP コーティング法を開発した。埋入初期は ACP コーティング膜の溶解により骨形成が促進され、埋入後期では ACP コーティング膜は完全に溶解し Ti とのオッセオインテグレーションが達成された<sup>3)</sup>。ACP コーティング膜の生体内溶解性を用いることで、表面に担持した薬剤や膜中に添加した元素の徐放、すなわち、薬剤輸送システム(Drug delivery system, DDS)に応用できると考えた。

リン酸カルシウムは骨組織表面での骨形成能(骨伝導能)は有しているものの、骨組織以外での骨形成能(骨誘導能)は有していない。骨形成タンパク質(Bone morphogenetic protein, BMP)は骨誘導能を有しており、Ti 製インプラントに BMP を担持することによってオッセオインテグレーションが促進されたという報告もある<sup>4)</sup>。しかし、Ti インプラントへの直接の担持では十分な量の BMP を担持できない。湿式法により作製したリン酸カルシウム粉末を担体とした BMP の担持に関する報告<sup>5)</sup>があり、ACP も BMP の有力な担体となると考えた。ACP コーティング膜上に BMP を担持できれば、ACP の溶解と併せて BMP も徐放でき、Ti 製インプラントの更なる骨形成能向上が見込める。

一方、人工歯根のような経皮的に用いられるデバイスにおいては、その表面に付着した細菌が原因となるインプラント周囲炎が問題となっており、場合によっては抜去が必要になる。インプラント周囲炎予防のためにはインプラント表面への抗菌性の付与が有効である。骨組織では貪食細胞が少なく、生体防御機構が弱いことに加え、インプラント治療を行う患者の高齢化を考慮すると、加齢に伴う免疫低下により炎症のリスクは増加する。さらに、加齢に伴う骨形成能低下も予想され、インプラントの固定に時間を要する。すなわち、インプラント治療成功のためには、抗菌性と骨形成能の両方を具備した表面の構築が必要となる。

RF マグネトロンスパッタリング法は、金属およびセラミックターゲットを用いて無機膜を基板上に作製することができるプロセスである。膜の組成はターゲットの組成に依存し、ターゲットへの元素添加により、膜への元素添加も容易である。そこで本研究では、無機系抗菌材料である Ag に着目し、ACP コーティング膜への添加を試みた。Ag は低濃度で多くの種類の細菌に対して抗菌性を発現する、耐性菌を生じにくい、生体に対して低毒性、といった特徴を有する有効な抗菌剤である。抗菌性発現のためには、イオンとして徐放させる必要がある。

### 2. 研究の目的

以上の背景から本研究では ACP の生体内溶解性に着目し、ACP コーティング膜を担体とした薬剤輸送システムによる Ti 製インプラントの高機能化として、以下の2点を試みた。

**A: Ti の骨形成能の更なる向上を目指した骨形成タンパク質担持 ACP コーティング膜の作製**  
骨形成タンパク質を ACP コーティング膜上に担持させ、ACP コーティング膜の溶解に伴う BMP-2 の放出を目標とした。

**B: 抗菌性と骨形成能の両方を具備した Ag 含有 ACP コーティング膜の作製**

抗菌性を Ag が、骨形成能を ACP が担う、Ag 含有 ACP コーティング膜による抗菌性・骨形成能の両立を目指した。後述のとおり、ACP 膜のみでは擬似体液中において短時間で完全に溶解してしまい、長期間における抗菌性発現が見られないため、ACP の溶解性制御として第3元素添加も検討した。

### 3. 研究の方法

**A: Ti の骨形成能の更なる向上を目指した骨形成タンパク質担持 ACP コーティング膜の作製**

鏡面研磨を施した工業用純(CP) Ti およびブラスト処理を施した Ti-6Al-4V (いずれも  $10 \times 10 \times 1$  mm)を基板として用いた。ホットプレス法により作製したβ型リン酸三カルシウム( $\beta$ -TCP,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )高密度焼結体をターゲットとして用い、RF マグネトロンスパッタリング法により膜厚  $0.5 \mu\text{m}$  の ACP コーティング膜を作製した。

骨形成タンパク質として、BMP-2 (Recombinant human morphogenetic protein-2)を用いた。BMP-2 をリン酸緩衝液(PBS)にて  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  の濃度に希釈した溶液を用意した。本溶液(BMP-2 含有 PBS)に ACP コーティングあり、およびコーティング無しのブラスト基板を 30 min 浸漬させ、BMP-2 を担持させた。

BMP-2 の放出性は、擬似体液浸漬試験により評価した。PBS に牛血清アルブミン(BSA)を 0.1% 添加した PBS-BSA 溶液 1 mL 中に担持試料を浸漬した。所定の期間浸漬後、溶液中に放出した金属イオン濃度を ICP-MS により、BMP-2 量を ELISA 法によりそれぞれ定量分析した。

## B: 抗菌性と骨形成能の両方を具備したAg含有ACPコーティング膜の作製

ブラスト処理 Ti を基板として用いた。Ag<sub>2</sub>O/β-TCP 混合粉末のホットプレスにより、高密度焼結体ターゲットを作製した。ACP コーティング膜の溶解性抑制のため、リン酸カルシウム系ガラスの溶解性抑制に有効な Ta に着目し、Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 粉末も加えた Ag-Ta-Ca-P-O 系高密度焼結体ターゲットも作製した。作製したターゲットの名称および組成を表1に示す。RF マグネトロンスパッタリング法により膜厚 0.5 μm のコーティング膜を作製した。

得られたコーティング膜からの Ag イオン放出性を、擬似体液浸漬試験により評価した。後述の抗菌性評価に用いる菌液と同じ、1/500 に希釈した普通ブイオン培地(希釈 NB 溶液)を用い、5 mL の溶液中に試料を 310 K にて 86.4 ks (1 日間)浸漬させた。その後試料を新しい希釈 NB 溶液 5 mL 中に更に 172.8 ks (2 日間)浸漬し、これを 3 回繰り返すことで合計 604.8 ks (7 日間)浸漬させた。各溶液中に放出した金属イオン濃度を、ICP-AES により測定した。

抗菌性の評価は、ASTM E2149 に規定されているシェーク法により評価した。Ag イオンの徐放による継続した抗菌性の発現を調査するために、繰り返しシェーク法を確立した。菌種としてグラム陰性大腸菌(DH5α)を用い、希釈 NB 溶液中初期菌濃度を 10<sup>7</sup> Colony forming unit (CFU) · mL<sup>-1</sup> とした。この菌液 5 mL 中に試料を浸漬し、21.6 ks (6 時間)の攪拌培養を行った。その後試料を取り出し、エタノールにて洗浄・滅菌後に、新しい菌液 5 mL 中さらに 6 時間の培養を行った。この操作を 7 回繰り返した。各培養後の菌液中生菌数は、寒天平板培養法により測定した。

遠心分離により細菌を沈殿させ、その上清に硝酸を加えて酸性とした菌液溶液を ICP-MS により分析することで、菌液中に放出した Ag イオン濃度を測定した。

過剰の Ag 放出は細胞毒性を招くことから、ISO 10993-5 に準拠した V79 細胞を用いた細胞毒性試験によりコーティング膜の細胞毒性を評価した。

コーティング膜の骨形成能は、マウス頭蓋冠由来 MC3T3-E1 細胞の接着数および分化能により評価した。

## 4. 研究成果

### A: Ti の骨形成能の更なる向上を目指した骨形成タンパク質担持 ACP コーティング膜の作製

ACP コーティングあり試料およびコーティング無し試料を BMP-2 含有 PBS に浸漬させることで、BMP-2 を担持させた。それぞれ BMP2-ACP、BMP2-Non と表記する。図 1 に、各試料から放出した積算 BMP-2 量と PBS-BSA 溶液浸漬時間の関係を示す。BMP2-Non 試料からは、浸漬 1 時間で急激な BMP-2 の放出が生じ、その後積算放出量は一定、すなわち放出はほぼ見られず、バーストリリースしたことが分かった。一方、BMP2-ACP 試料においては、浸漬 12 時間まで放出量の増加が見られた。このときの ACP コーティング膜の溶解挙動を、コーティング膜の構成元素である Ca イオン濃度を測定することで見積もった。図 2 に、PBS-BSA 溶液中積算 Ca イオン濃度と浸漬時間の関係を示す。BMP-2 放出と同様、浸漬 12 時間まで Ca イオン濃度の増加が見られ、24 時間後ではほぼ一定になった。すなわち、BMP-2 は ACP の溶解に伴い放出したと予想される。本研究では、BMP-2 の担持を BMP-2 含有 PBS 溶液に ACP コーティング膜を浸漬させることで行ったが、この際に ACP コーティング膜の一部が溶解し、BMP-2 を取り込みながら再析出したと考えられる。

表 1 本研究で使用したターゲットの名称とカチオン組成 (mol %)

Notation	Ca	P	Ag	Ta
Ag-TCP	54.0	36.0	10.0	—
(Ag+L-Ta)-TCP	53.5	35.6	10.0	0.9
(Ag+H-Ta)-TCP	48.6	32.4	10.0	9.0

表 2 本研究で作製したコーティング膜の名称とカチオン組成(mol%, 測定値)

Notation	Ca	P	Ag	Ta
Ag-ACP	59.7	31.3	9.0	—
(Ag+L-Ta)-ACP	58.4	29.7	9.8	2.1
(Ag+H-Ta)-ACP	50.1	23.9	11.7	14.7

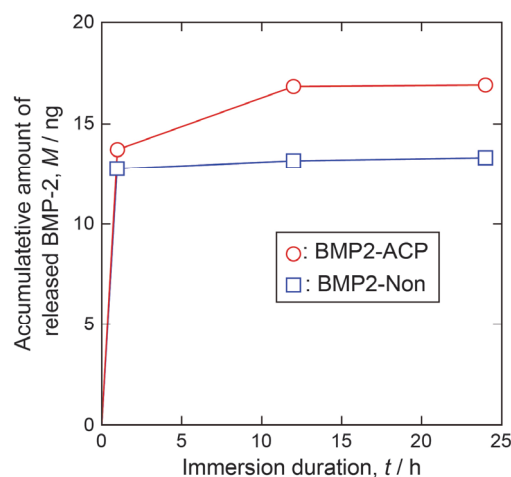


図 1 BMP-2 担持試料からの積算 BMP-2 放出量と溶液浸漬時間の関係

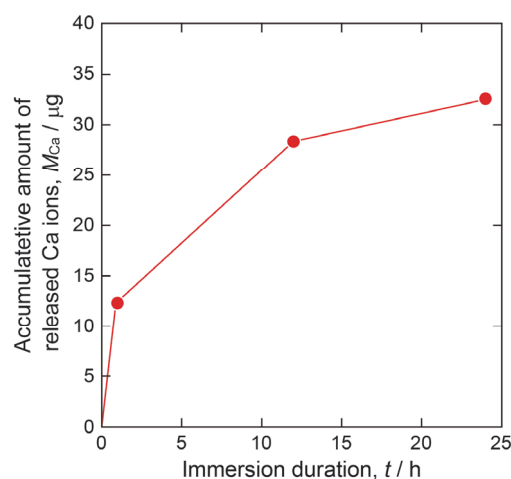


図 2 BMP2-ACP からの積算 Ca イオン溶出量と溶液浸漬時間の関係

放出試験 24 時間後においては、両方の試料において BMP-2 の放出が見られなかったことから、このときの積算放出量を試料に担持された BMP-2 量と考えることができる。担持 BMP-2 量は、BMP2-ACP の方が BMP2-Non よりも高く、ACP コーティングにより多くの BMP-2 を担持できていることが分かった。

BMP-2 の HAp への吸着については、HAp が負にチャージしたことで吸着することが報告されている 6)。BMP-2 をはじめとするタンパク質の吸着には電気的な引力が関連していると考えられており、タンパク質の吸着と試料のゼータ電位の関係について多くの研究が行われている。そこで本研究においても、ACP コーティング膜のゼータ電位測定を行った。溶媒には、10 mM の NaCl 溶液(pH = 5.6)を用いた。図 3 に、研磨ままの Ti と、ACP コーティングした Ti のゼータ電位を示す。研磨ままの Ti のゼータ電位はほぼ 0 であったが、ACP コーティング膜は負の値を示した。BMP-2 の等電点は pH = 7.9 と報告されており 6)、本研究で担持に用いた PBS (pH = 7.2)中ではわずかに正にチャージしていると考えられる。そのため、負にチャージしている ACP コーティング膜により多くの BMP-2 が担持されたと考察した。

以上の結果から、ACP 薄膜は BMP-2 の担体として有効であることを見出し、生体内では BMP-2 の放出による骨形成能の向上が期待できる。

### B: 抗菌性と骨形成能の両方を具備した Ag 含有 ACP コーティング膜の作製

表 1 に示した 3 種類のターゲットを用いて作製したコーティング膜の組成を蛍光 X 線により分析した結果を表 2 に示す 7)。Ag 濃度はほぼ一定で、Ta 濃度を变化させたコーティング膜を作製することができた。いずれのコーティング膜も非晶質であり、含有する Ag および Ta は ACP 中

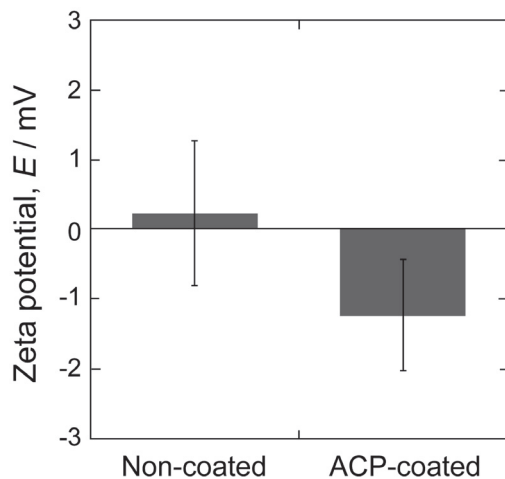


図 3 研磨まま Ti および ACP コーティング膜の 10 mM NaCl 溶液中におけるゼータ電位

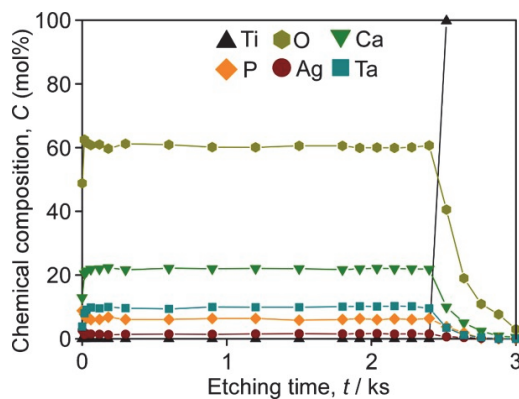


図 4 (Ag+H-Ta)-ACP 膜の膜厚方向組成

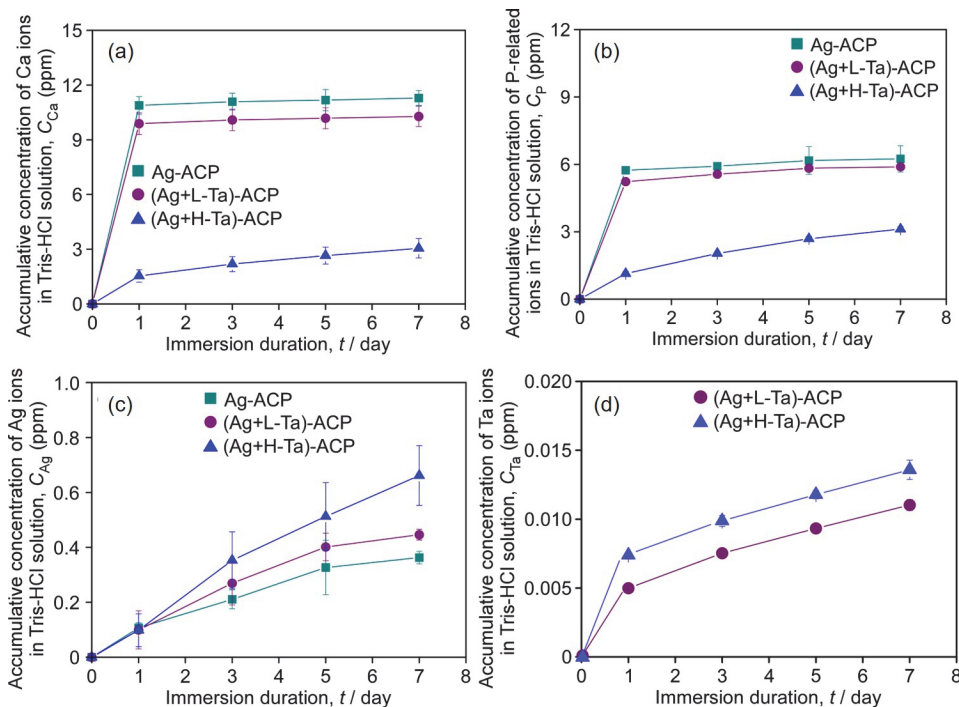


図 5 Ag-ACP, (Ag+L-Ta)-ACP および(Ag+H-Ta)-ACP 膜から Tris-HCl に溶出した積算(a) Ca, (b) リン酸, (c) Ag および(d) Ta イオン濃度と浸漬時間の関係

に固溶していることがXPSおよびTEM分析から確認できた。図4に、(Ag+H-Ta)-ACP膜のXPSによる深さ方向組成分析結果を示す。いずれの元素濃度も深さ方向に対して一定であり、均一な膜であることが分かった。

これらのコーティング膜のTris-HCl溶液中における溶解挙動を調査した。図5は各試料から溶出した構成元素イオン濃度と浸漬期間の関係を表したものである。Ta無添加のAg-ACPおよび低Ta添加の(Ag+L-Ta)-ACP膜からのCaおよびリン酸イオン溶出量は、浸漬1日後において高い値を示し、その後はほぼ一定となったことから、コーティング膜がバーストリリースしたと考えられる。一方、高Ta添加の(Ag+H-Ta)-ACP膜においては、浸漬期間の増加に伴い全ての元素イオン濃度が増加しており、Agも含めて徐放していることが分かった。以上の結果から、Ag含有ACPコーティング膜においても、Ta添加は溶解を抑制することが明らかとなった。

図6に、繰り返しシェイク法により測定した、菌液中の生菌数と繰り返しステップ数の関係を示す。本研究においては生菌数が0の場合は<1とプロットした。図7に、このときの菌液中Agイオン濃度を示す。Ag-ACPおよび(Ag+L-Ta)-ACP膜においては、1回目の培養後において生菌数は0となり抗菌性を示したものの、2回目以降は生菌数の減少は見られなかった。Agイオン溶出量をみても、1回目培養では0.2 ppm程度の溶出が確認されたが、2回目培養以降は0.02 ppm以下となっていた。一方、(Ag+H-Ta)-ACP膜においては、4回目の培養まで生菌数は0となり、5回目では $10^3$  CFU程度まで減少した。4回目までのAgイオン溶出量は0.2~0.1 ppmであり、5回目は0.1 ppm未満、6回目以降は0.02 ppm以下となっていた。すなわち、本実験系においては、0.1 ppm以上のAgイオン溶出がある場合に抗菌性を示すことが明らかとなった。(Ag+H-Ta)-ACP膜は繰り返し培養においても抗菌性を発現したことから、生体内においても長期間の抗菌性発現が予想される。

直接法による細胞毒性試験の結果、Ag-ACPおよび(Ag+L-Ta)-ACP膜の生細胞数は、コーティング無しTi基板よりも有意に小さい値を示した。一方、(Ag+H-Ta)-ACP膜においては、コーティング無しTi基板との生細胞数の有意差は見られず、細胞毒性を示さないことが分かった。

骨芽細胞を用いた骨形成能試験の結果、(Ag+H-Ta)-ACP膜はAg-ACP膜よりも有意に高い接着細胞数および分化を示し、Ta添加による溶解性の抑制がAg-ACPの骨形成能を向上させることが分かった。以上の結果から、Ag含有ACPコーティング膜は抗菌性を示し、Ta添加により長期間の抗菌性と骨形成能を示すことを明らかにすることができた。今後は、本コーティング膜へのBMP担持等、成果の複合化により更なる高機能化を目指す。

本研究で得られた、ACPとタンパク質の複合化技術や元素添加によるACPの溶解性制御は、生体内溶解性ACPの新規活用方法を学術的根拠を基に提案するものである。これまで高分子材料が大半を占めていた薬剤輸送システムに対し、セラミックス系材料であるACPという新たな候補を与え、医療技術のブレークスルーに貢献できると考える。

#### 参考文献

- 1) P-I. Brånemark et al., Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl., 11 (1977) 1.
- 2) 上田恭介、成島尚之: 日骨形態誌, 24 (2014) 23.
- 3) K. Ueda et al.: Biomed. Mater., 2 (2007) S160.
- 4) R.S. Sellers et al.: J. Bone Jt. Surg. Am., 82 (2000) 151.
- 5) V. Uskoković and T.A. Desai: J. Biomed. Mater. Res., A 101 (2013) 1416.
- 6) T. Boix et al.: J. Inorg. Biochem., 99 (2005) 1043.
- 7) J. Wu et al.: Mater. Sci. Eng. C, 109 (2020) 110599.

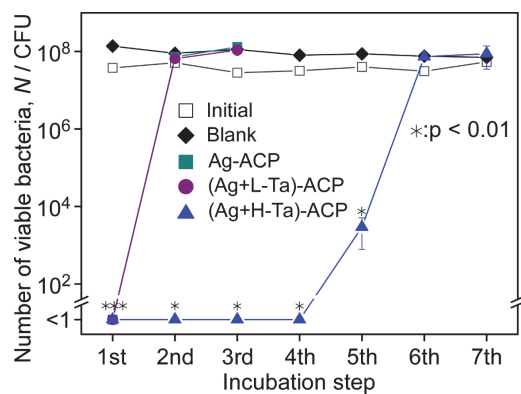


図6 繰り返しシェイク法により測定した、各コーティング膜の生菌数と繰り返しステップ数の関係

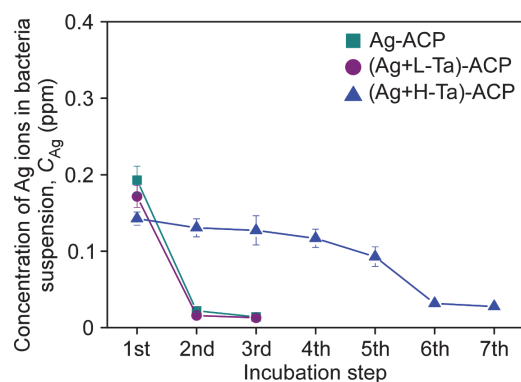


図7 繰り返しシェイク法により各コーティング膜から溶出したCaイオン濃度と繰り返しステップ数の関係

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sado Shota, Ueda Takatoshi, Tokuda Yosuke, Sato Naoki, Ueda Kyosuke, Narushima Takayuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Formation of Photocatalytically Active TiO <sub>2</sub> Layers on Ti-Nb Alloys by Two-Step Thermal Oxidation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MATERIALS TRANSACTIONS	6. 最初と最後の頁 1814 ~ 1820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2320/matertrans.ME201901	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 Ueda Takatoshi, Ueda Kyosuke, Ito Koyu, Ogasawara Kouetsu, Kanetaka Hiroyasu, Mokudai Takayuki, Niwano Yoshimi, Narushima Takayuki	4. 巻 107
2. 論文標題 Visible light responsive antibacterial activity of Au incorporated TiO <sub>2</sub> layers formed on Ti-(0?10)at%Au alloys by air oxidation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 991 ~ 1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36624	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 Gokcekaya Ozkan, Ueda Kyosuke, Ogasawara Kouetsu, Narushima Takayuki	4. 巻 223
2. 論文標題 Antibacterial activity of Ag nanoparticle-containing hydroxyapatite powders in simulated body fluids with Cl ions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials Chemistry and Physics	6. 最初と最後の頁 473 ~ 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matchemphys.2018.11.015	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 上田恭介, 上田隆統志, 佐藤直生, 成島尚之	4. 巻 69
2. 論文標題 チタンへの骨適合性コーティング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 表面技術	6. 最初と最後の頁 341-345.
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20件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 佐藤直生、上田隆統志、上田恭介、伊藤甲雄、小笠原康悦、成島尚之
2. 発表標題 二段階熱酸化による歯科用Ti合金上へのTiO <sub>2</sub> 膜作製と抗菌性評価
3. 学会等名 東北大学金属材料研究所共同研究ワークショップ・日本バイオマテリアル学会東北ブロック講演会「女性研究者が語るバイオマテリアル研究」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Wu, Kyosuke Ueda, Koyu Ito, Kouetsu Ogasawara, Takayuki Narushima
2. 発表標題 Fabrication of Ag and Ta-containing amorphous calcium phosphate films by RF magnetron sputtering and their bioresorbability
3. 学会等名 東北大学金属材料研究所共同研究ワークショップ・日本バイオマテリアル学会東北ブロック講演会「女性研究者が語るバイオマテリアル研究」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤直生、上田隆統志、上田恭介、伊藤甲雄、小笠原康悦、成島尚之
2. 発表標題 二段階熱酸化により実用Ti合金上に作製したTiO <sub>2</sub> 膜の性状と処理条件の関係
3. 学会等名 日本金属学会第163回大会(2018年秋期)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Haonan Meng, Takatoshi Ueda, Naoki Sato, Kyosuke Ueda, Takayuki Narushima
2. 発表標題 Noble metal containing TiO <sub>2</sub> layers formed by air oxidation and their photocatalytic activity under visible-light irradiation
3. 学会等名 日本金属学会第163回大会(2018年秋期)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Wu, Kyosuke Ueda, Koyu Ito, Kouetsu Ogasawara, Takayuki Narushima
2. 発表標題 Fabrication of Ag containing amorphous calcium phosphate films with various Ta contents by RF magnetron sputtering and their bioresorbability
3. 学会等名 日本金属学会第163回大会(2018年秋期)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤直生、上田隆統志、上田恭介、成島尚之、伊藤甲雄、小笠原康悦
2. 発表標題 熱酸化法を用いた歯科用チタン合金の抗菌化表面処理
3. 学会等名 軽金属学会第135回秋期大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田恭介、Wu Jun、成島尚之
2. 発表標題 Ta, Ag含有非晶質リン酸カルシウム薄膜の作製と擬似体液中における溶解挙動
3. 学会等名 第40回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 上田恭介、佐藤直生、上田隆統志、成島尚之、伊藤甲雄、小笠原康悦、目代貴之
2. 発表標題 二段階熱酸化法による歯科用チタン合金への可視光応答型抗菌化表面処理
3. 学会等名 学際・国際の人材養成ライフイノベーションマテリアル創製共同研究プロジェクト 生体医療・福祉材料分野 平成30年度分科会(全体会議)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 上田隆統志、佐藤直生、上田恭介、伊藤甲雄、小笠原康悦、目代貴之、金高弘恭、成島尚之
2. 発表標題 Au蒸着Ti基板の大気参加によるAu添加TiO <sub>2</sub> 膜の作製およびその可視光誘起抗菌能
3. 学会等名 日本金属学会第164回大会(2019年春季)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 J. Wu, K. Ueda, T. Narushima
2. 発表標題 Dissolution behavior of Ag- and Ta-containing amorphous calcium phosphate films in simulated body fluids
3. 学会等名 日本金属学会第164回大会(2019年春季)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 J. Wu, K. Ueda, K. Ito, K. Ogasawara, T. Narushima
2. 発表標題 Fabrication and bioresorbability of Ag-containing amorphous calcium phosphate films with various Ta contents
3. 学会等名 2018 13th International Workshop on Biomaterials in Interface Science (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayuki Narushima, Takatoshi Ueda, Naoki Sato, Kyosuke Ueda, Koyu Ito, Kouetsu Ogasawara, Hiroyasu Kanetaka
2. 発表標題 Antibacterial activity of TiO <sub>2</sub> layers formed on Ti-Au alloys by thermal oxidation
3. 学会等名 Finland-Japan Workshop: The next generation medical engineering in biomaterials, Joint with 3rd Bone and Biomaterials Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayuki Narushima, Kyosuke Ueda, Takatoshi Ueda, Naoki Sato
2. 発表標題 Formation and antibacterial activity of TiO <sub>2</sub> layers on Ti-Au alloys
3. 学会等名 15th International Symposium on Functionally Graded Materials, (ISFGMs2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Ueda, N. Sato, K. Ueda, K. Ito, K. Ogasawara, T. Mokudai, H. Kanetaka, T. Narushima
2. 発表標題 Visible-light-driven antibacterial properties of Au-added TiO <sub>2</sub> layers formed by thermal oxidation
3. 学会等名 The 3rd International Symposium on Creation of Life Innovation Materials for Interdisciplinary and International Researcher Development (iLIM-3) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Ueda, J. Wu, K. Ito, K. Ogasawara, T. Narushima
2. 発表標題 Bio-functionalization of amorphous calcium phosphate films by element addition
3. 学会等名 The 3rd International Symposium on Creation of Life Innovation Materials for Interdisciplinary and International Researcher Development (iLIM-3) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田恭介、Jun Wu、成島尚之、小笠原康悦
2. 発表標題 RFマグネトロンスパッタリング法による元素添加生体内溶解性非晶質リン酸カルシウム膜の作製とその評価
3. 学会等名 スパッタリングおよびプラズマプロセス研究部会(SP部会)、第160回定例研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田恭介、井上紅花、伊藤甲雄、小笠原康悦、成島尚之
2. 発表標題 Ag含有非晶質リン酸カルシウムコーティングによる硬組織代替デバイスへの抗菌性と骨形成能の付与
3. 学会等名 第37回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上紅花、上田恭介、伊藤甲雄、小笠原康悦、成島尚之
2. 発表標題 RFマグネトロンスパッタリング法によるAg含有非晶質リン酸カルシウム膜の作製と評価
3. 学会等名 東北大学金属材料研究所共同研究ワークショップ・日本バイオマテリアル学会東北ブロック講演会「バイオマテリアル研究 東北地区交流会」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田恭介、O. Gokcekaya、伊藤甲雄、小笠原康悦、金高弘恭、中野貴由、成島尚之
2. 発表標題 Ag含有リン酸カルシウム焼結体の溶解性および抗菌性評価
3. 学会等名 粉体粉末冶金協会平成29年度秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田恭介、井上紅花、伊藤甲雄、小笠原康悦、成島尚之
2. 発表標題 NbとAgを添加した非晶質リン酸カルシウム膜の溶解性と抗菌性
3. 学会等名 日本金属学会第162回大会
4. 発表年 2017年

## 〔図書〕 計1件

1. 著者名 成島由二	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	

## 〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 生体材料および生体材料の製造方法	発明者 上田恭介、成島尚之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-189073	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

## 〔取得〕 計0件

## 〔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	成島 尚之  (NARUSHIMA TAKAYUKI)  (20198394)	東北大学・工学研究科・教授    (11301)	