

令和 4 年 4 月 2 日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02030

研究課題名（和文）イオン注入による酸化物セラミックスへの生体活性付与と強度低下メカニズムの解明

研究課題名（英文）Bioactivation of oxide ceramics and clarification of the strength degradation mechanism

研究代表者

小林 訓史（Kobayashi, Satoshi）

東京都立大学・システムデザイン研究科・教授

研究者番号：80326016

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：ジルコニア材料（3Y-TZP, ATZ）を95℃のNaOHやH3PO4溶液に7日間浸漬することで生体活性を付与する手法を開発した。アパタイト形成量はNaOHよりもH3PO4処理の方が高かった。特にH3PO4処理した3Y-TZPでは、表面のほぼ全てがアパタイト層で被覆され、高いアパタイト形成能を示した。さらに、二軸曲げ試験とジルコニアの劣化の指標となる単斜晶率の測定を行った。その結果、3Y-TZP, ATZ材料はNaOHやH3PO4で処理後も二軸曲げ強さは低下しなかったが、約30%の正方晶ジルコニアが単斜晶に変態した。このため、劣化を抑制可能なジルコニア材料やその処理方法が望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルミナやジルコニアといった酸化物セラミックスは、機械的特性に優れ耐摩耗特性なども有し、生体組織と有害な反応を起こさないが、逆に生体活性に乏しい。本研究により、生体活性発現のメカニズムが明らかとなり、また、そのメカニズムに基づき、酸化物セラミックス表面に対し、選択的に生体活性を付与することを可能とする手法が開発されたことは、今後の表面処理技術開発における指針を与えるものであり、学術的に意義があると考えられる。また、単一材料での大規模骨欠損の治療への適用可能性が明らかとなった。これにより患者のQuality of Lifeの向上に寄与することが期待され、社会的意義も深いと考える。

研究成果の概要（英文）：We have developed a method to impart bioactivity by immersing a zirconia material (3Y-TZP, ATZ) in a solution of NaOH or H3PO4 at 95 C for 7 days. The amount of apatite formed was higher with H3PO4 treatment than with NaOH. In particular, on 3Y-TZP treated with H3PO4, almost the entire surface was covered with an apatite layer, showing high apatite forming ability. In addition, a biaxial bending test and measurement of the monoclinic crystal ratio, which is an index of zirconia deterioration, were performed. As a result, the biaxial bending strength of 3Y-TZP and ATZ materials did not decrease even after treatment with NaOH or H3PO4, but about 30% of tetragonal zirconia was transformed into monoclinic crystals. Therefore, a zirconia material that can suppress deterioration and a treatment method thereof are desired.

研究分野：生体材料、複合材料

キーワード：イオン注入 生体活性 酸化物セラミックス 表面処理

1. 研究開始当初の背景

骨欠損などに伴い、生体内に埋入されるインプラント材料のうち、特に生体組織と結合する生体活性を有するものとして、ハイドロキシアパタイト(HA)が挙げられる(Aoki et al. Rep. Inst. Med. Dent. Eng. Jpn (1977)). HAはその表面において生体環境との相互反応により骨類似アパタイトを形成し骨と強固に結合する。このため、骨欠損時に埋入されるインプラント材料として一部実用化されているが、本質的に力学的特性に劣るため、使用範囲が限定的である。一方、アルミナやジルコニアといった酸化物セラミックスは機械的特性に優れ、耐摩耗特性なども有し、生体組織と有害な反応を起こさないことから、高負荷を受ける人工関節の摺動部に用いられている。このような酸化物セラミックスの表面に対し、選択的に生体活性を付与することが可能となれば、大規模骨欠損の治療に適用することが可能となり、患者の Quality of Life が向上することが期待される。

一方、酸化物セラミックスは極めて高い生体不活性を有することが知られている。HAに見られるような生体活性は、上述のようにその表面において体内の成分と積極的に反応することにより実現されており、表面反応に重要な役割をなす Ca イオンの注入により生体活性が促進されることが報告されている(Kobayashi et al. J. Biomech. Sci. Engng. (2018)). HA 表面は電位的に負にチャージしており(Kim et al. Biomaterials (2005)), 正である Ca イオンは注入後比較的安定して表面に存在しうる。一方でアルミナやジルコニアは通常正に帯電しており、電気化学的手法だけでは Ca イオンを存在させることは不可能である。本研究で着目するイオン注入法は電気化学的に表面を修飾するのみならず機械的なエネルギーによりイオンを表面近傍に埋入し、同時に化学反応を生じさせる可能性を有する。しかしながらこのイオンの埋入が表面における機械的損傷となり、強度低下を引き起こすケースも確認されている(Kobayashi et al. J. Mater. Sci. Mater. Med. (2015)). このように注入されたイオンが、表面の電気化学的状態と微視損傷のような形態学的状態を形成するメカニズムはいまだ解明されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、表面処理による、生体不活性な酸化物セラミックスの表面の電気化学的状態および形態学的状態の形成メカニズムを明らかにすることを通して、安定な酸化物セラミックスの表面をいかなる手法で不安定化し生体活性を付与できるか、また、不安定化に伴う力学的特性の低下をいかに抑制することができるか、という点を学術的に明らかにする点にある。このため、本研究では表面処理法としてイオン注入法を選択し、酸化物セラミックスとして高靱性を有するジルコニア系複合材料を対象とする。

3. 研究の方法

本研究では、直径約 15 mm、厚さ約 1.2 mm の円板状の TZP(正方晶ジルコニア多結晶)試験片および ATZ(強化ジルコニア)試験片を対象とした。

上記ジルコニア系材料の表面を研磨後、イオン注入を行った。用いたイオンはカルシウム (Ca) イオンもしくはアルゴン (Ar) イオンであり、注入量は $10^{13} \sim 10^{15}$ ions/cm² の 3 種類で、加速電圧は全て 60 keV とした。

溶液を用いた生体活性化処理として、15.0 mol/L の NaOH 水溶液または 14.7 mol/L (85 mass%) の H₃PO₄ 水溶液 35 mL にそれぞれ 95 °C で 7 日間浸漬することで酸・アルカリ処理を行った。また、ジルコニア材料は水と反応し劣化することから、この低温劣化とアパタイト形成能の関係を確認するために比較として精製水のみでの処理も実施した。

表面処理後の TZP 試験片の生体活性について調査するために 37 °C で 40 mL の擬似体液 (Simulated Body Fluid : SBF) に 7 日間浸漬し、生体活性の指標である骨類似アパタイトの形成有無を確認した。浸漬後は、精製水で優しく洗浄した。その後、表面のアパタイト形成を確認するために走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscope : SEM,) 観察と薄膜 X 線回折 (Thin Film X-ray Diffraction : TF-XRD) 測定を行った。

酸・アルカリ処理に伴う表面エネルギーの変化がアパタイト形成能に及ぼす影響を調査するために接触角測定を実施した。測定は試験片表面にマイクロシリンジを用いて、37 °C の SBF の液滴を滴下し、マイクロスコープを用いて液滴の画像を取得した。その後、 $\theta/2$ 法を用いて接触角 θ を求めた。

本試験では、生体活性を付与するための酸・アルカリ処理が機械的特性に及ぼす影響を調査するために二軸曲げ試験を用いて曲げ強度の測定を行った。また、酸・アルカリ処理後の TZP 試験片に対して、生体内での約 30 年に相当する 130 °C で 10 時間のオートクレーブ処理を行い、その後の強度も測定した。試験は万能試験機に二軸曲げ用治具を取り付けて実施した。

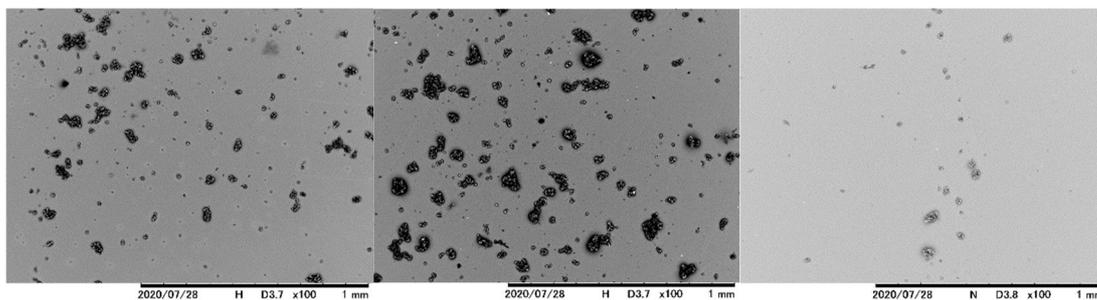
酸・アルカリ処理、オートクレーブ処理に伴う単斜晶率の変化を調査するために X 線回折 (X-ray Diffraction : XRD) 測定を実施した。測定は、サンプリング幅 0.002°, サンプリング速度 0.1°/min で $2\theta=27\text{-}33^\circ$ の範囲を各条件 3 回ずつ行った。

ジルコニアの単斜晶率を求めるために測定データを Sonneveld-Visser 法を用いてバックグラウンド除去し、その後、分割ピーク関数 VII を用いてプロファイルフィッティングを行った。その後、得られたピー

クプロファイリングから各ピークの積分強度を求め、Toraya の式から単斜晶率 V_m [vol%]を測定した。

4. 研究成果

Figure 1 に TZP 試験片に Ar イオン注入した試験片の SBF7 日間浸漬後の SEM 画像を示す。Ca イオン注入だけではほとんどアパタイト形成が確認されず、生体活性の付与は不可能であった。



(a) 10^{13} ion/cm² (b) 10^{14} ion/cm² (c) 10^{15} ion/cm²

Figure 1 SEM photographs of TZP specimens after immersion in SBF.

Figure 2 に未処理、H₂O、NaOH、H₃PO₄ 処理した TZP 試験片の SBF に 7 日間浸漬後の SEM 画像を示す。SBF 浸漬後に、NaOH、H₃PO₄ 処理した試験片では球晶が形成された、一方で未処理や H₂O 処理した試験片は何も形成されなかった。そして、TF-XRD において NaOH、H₃PO₄ 処理した試験片ではアパタイトのピークが確認されたことから、この球晶はアパタイトであることがわかる。また、球晶の形成量は NaOH よりも H₃PO₄ の方が多くなったことから、H₃PO₄ 処理の方が高い生体活性能を示す可能性を示唆している。

次に Figure 3 に未処理、H₂O、NaOH、H₃PO₄ 処理した TZP 試験片の SBF との接触角を示す。この結果から、SBF 浸漬後にアパタイトの形成量が多い条件ほど接触角が小さいことが分かる。つまり、SBF との接触角から生体活性能を予測できる可能性を示唆している。

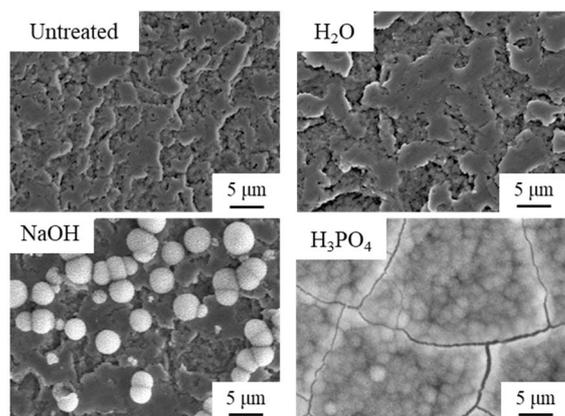


Figure 2 SEM photographs of TZP specimens after immersion in SBF.

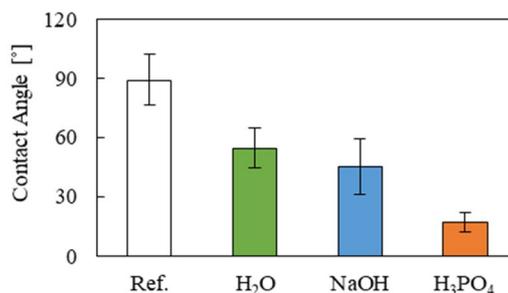


Figure 3 Contact angle to SBF of TZP specimens.

Figure 4, 5 にそれぞれ TZP 試験片の未処理、酸・アルカリ処理後、並びにこれらのオートクレーブ処理後の二軸曲げ強さと単斜晶率を示す。H₂O、NaOH、H₃PO₄ 処理後の条件において未処理からの強度低下は確認されなかった。また、生体内に約 30 年間埋入後の強度を予測するためのオートクレーブ処理後にも強度低下は生じなかった。一方で、単斜晶率は全ての処理後の大きく上昇しており、表面付近では低温劣化が発生していることが示唆され、生体内での長期間の使用には懸念が残る。そのため、単斜晶が少ない処理方法の検討が必要である。

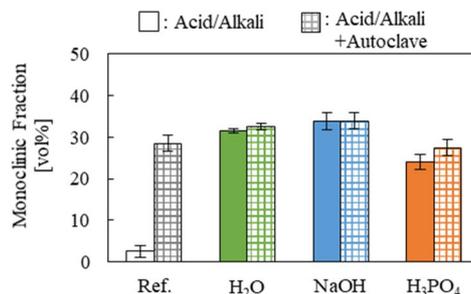
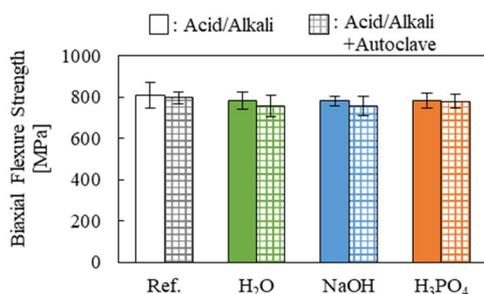
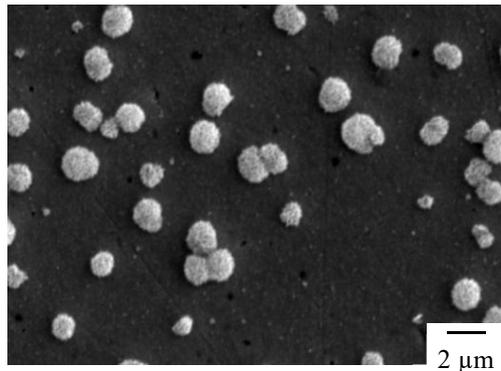
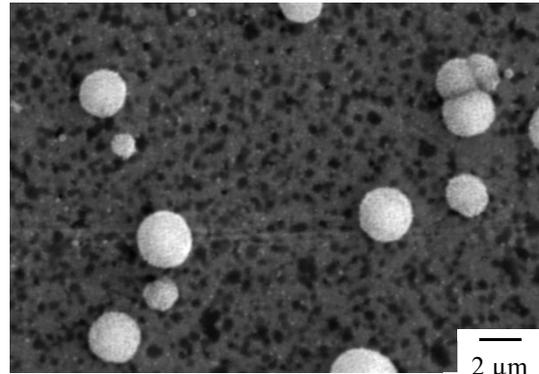


Figure 4 Biaxial flexure strength of TZP specimens. Figure 5 Monoclinic fraction of TZP specimens.

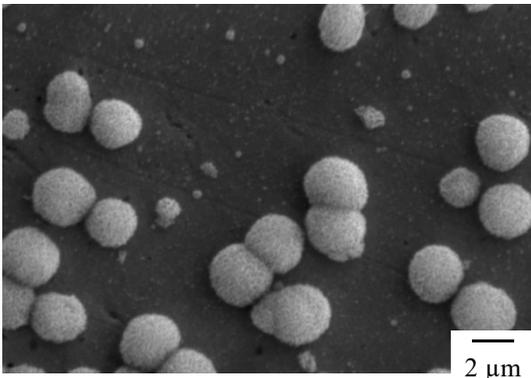
Figure 6 に 10^{13} , 10^{15} ions/cm² で Ar イオンを注入した TZP と ATZ 試験片をリン酸処理後に SBF に浸漬した試験片の SEM 画像を示す．TZP, ATZ ともに Ar イオン注入量の差異により SBF 浸漬後のアパタイト形成量はほとんど変化しなかった．このことから, Ar イオンの注入はアパタイト形成能の付与にはほとんど影響しないことがわかる．また, これらのすべての条件は鏡面研磨後の試験片であることから, これまで報告してきた研削後の試験片と比較すると明らかにアパタイトの形成量が減少した．このことから, 試験片の表面性状がアパタイト形成量に大きな影響を与える可能性がある．



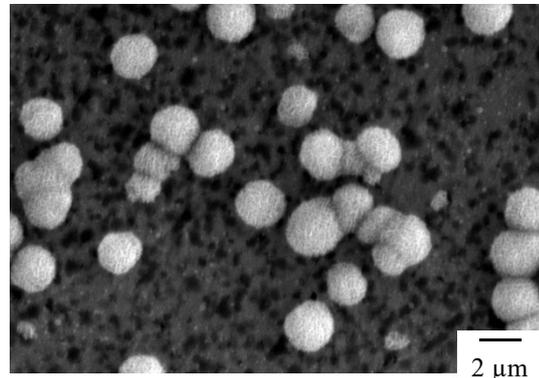
(a) TZP-Ar- 10^{13}



(c) ATZ-Ar- 10^{13}



(b) TZP-Ar- 10^{15}



(d) ATZ-Ar- 10^{15}

Figure 6 SEM photographs of Ar ion implanted TZP specimens which were treated with H₃PO₄ solutions at 95 °C for 7 d and immersed in SBF for 7 d.

Figure 7, 8 にそれぞれ 10^{13} , 10^{14} , 10^{15} ions/cm² で Ar イオンを注入した TZP と ATZ 試験片とその後リン酸処理した試験片の二軸曲げ強さを示す．TZP, ATZ 試験片ともにイオン注入量の差異やリン酸処理の有無で二軸曲げ強さには変化がなかった．このことからイオン注入やリン酸処理はジルコニアの強度を低下させず, 強度の観点では高負荷部位の骨補填材として十分に適用可能である．

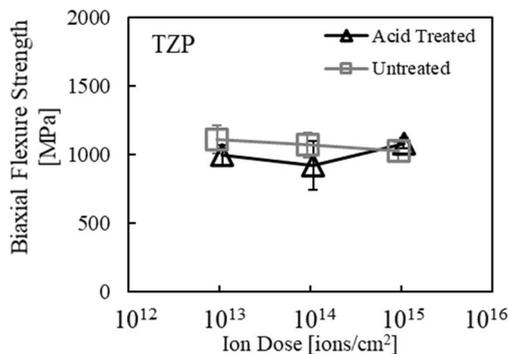


Figure 7 Biaxial flexure strength of Ar ion implanted TZP specimens which were either untreated or treated with H₃PO₄ solutions at 95 °C for 7 d.

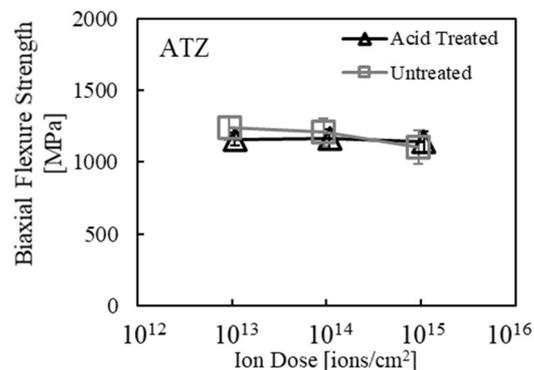


Figure 8 Biaxial flexure strength of Ar ion implanted ATZ specimens which were either untreated or treated with H₃PO₄ solutions at 95 °C for 7 d

Figure 9, 10 にそれぞれ 10^{13} , 10^{14} , 10^{15} ions/cm² で Ar イオンを注入した TZP と ATZ 試験片とその後にリン酸処理した試験片の単斜晶率を示す。いずれの条件においても Ar イオン注入のみの試験片では単斜晶率が 0% となった。このことから、Ar イオン注入ではジルコニアは正方晶から単斜晶への変態はせず、この変態に伴う劣化も起きていないと考えられる。また興味深いことにリン酸処理後の単斜晶率は Ar イオンの注入量が多い条件ほど低くなった。この原因についてはわかっていないが、Ar イオンの注入は劣化耐性を高める可能性があり、生体材料分野以外でも有用である可能性がある。

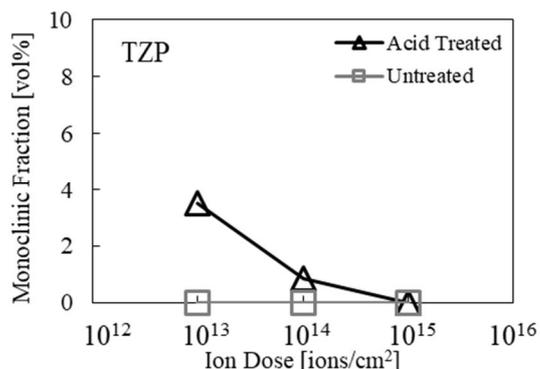


Figure 9 Monoclinic fraction of Ar ion implanted TZP specimens which were either untreated or treated with H₃PO₄ solutions at 95 °C for 7 d.

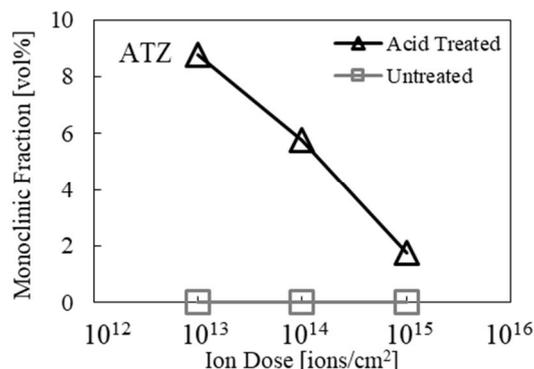


Figure 10 Monoclinic fraction of Ar ion implanted ATZ specimens which were either untreated or treated with H₃PO₄ solutions at 95 °C for 7 d.

Figure 11, 12 にそれぞれ 10^{13} , 10^{14} , 10^{15} ions/cm² で Ar イオンを注入した TZP と ATZ 試験片とその後にリン酸処理した試験片の SBF との接触角を示す。TZP, ATZ 試験片ともにリン酸処理によって接触角が大幅に低下したが、イオン注入量の差異は接触角にほとんど影響しなかった。SBF 浸漬後の SEM 画像においてもイオン注入量の異なる試験片間でアパタイト形成量に大きな差異は見られなかったことから Ar イオンの注入はジルコニアのアパタイト形成能の向上には寄与しないと考えられる。

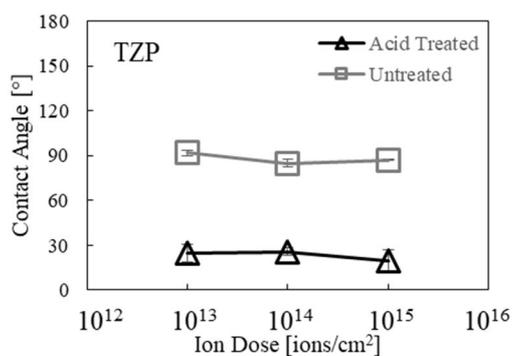


Figure 11 Contact Angle of Ar ion implanted TZP specimens which were either untreated or treated with H₃PO₄ solutions at 95 °C for 7 d.

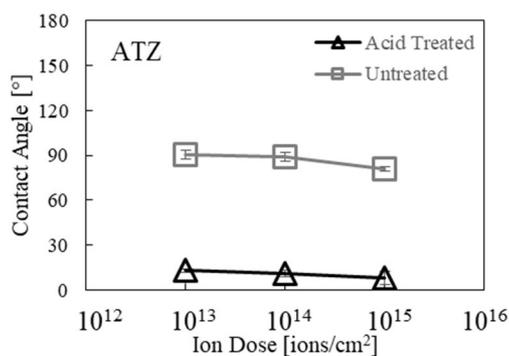


Figure 12 Contact Angle of Ar ion implanted ATZ specimens which were either untreated or treated with H₃PO₄ solutions at 95 °C for 7 d.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Kojima Riku, Osada Toshiko, Kobayashi Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of bioactivation through acid/alkali process on the flexure strength of zirconia-based ceramics and composites	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Composite Materials	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/09243046.2022.2042914	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Yu Zusho, Satoshi Kobayashi, Toshiko Osada
2. 発表標題 Effect of pore size on mechanical properties for hydroxyapatite porous body coated with poly(lactic acid)
3. 学会等名 45th International Conference and Expo on Advanced Ceramics and Composites (国際会議) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Riku Kojima, Satoshi Kobayashi, Toshiko Osada
2. 発表標題 Effect of Chemical Bioactivation Treatment on Mechanical Properties for ZrO ₂ and Al ₂ O ₃ /ZrO ₂ Composites
3. 学会等名 45th International Conference and Expo on Advanced Ceramics and Composites (国際会議) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小島 陸, 小林 訓史, 長田 稔子
2. 発表標題 ZrO ₂ とAl ₂ O ₃ /ZrO ₂ の化学的生体活性化処理が力学的特性に及ぼす影響
3. 学会等名 第31回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Kobayashi, Yu Zusho, Toshiko Osada
2. 発表標題 Fabrication and characterization of hydroxyapatite/poly(lactic acid) porous scaffolds
3. 学会等名 2nd Global Forum on Advanced Materials and Technologies for Sustainable Development (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hikaru Muto, Satoshi Kobayashi
2. 発表標題 Biomaterials with bioactive function and biomaterial with antimicrobial function
3. 学会等名 2nd Global Forum on Advanced Materials and Technologies for Sustainable Development (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Kobayashi, Tomomi Izawa
2. 発表標題 Effect of sintering temperature condition on the mechanical properties of hydroxyapatite
3. 学会等名 The 13th Pacific Rim Conference of Ceramic Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔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
研究協力者	寺西 義一 (Teranishi Yoshikazu)	東京都立産業技術研究センター (82670)	

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
---------	---------