

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04463

研究課題名（和文）MRIアーティファクトフリーとX線視認性を両立させた新規医療用形状記憶合金の創製

研究課題名（英文）Creation of novel shape memory alloy for medical use that achieves both MRI artifact-free and X-ray visibility

研究代表者

金高 弘恭（Kanetaka, Hiroyasu）

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号：50292222

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、最新の材料学技術に基づく合金設計および組成制御によりMRIアーティファクトフリーとX線視認性を両立させた新規医療用形状記憶合金を開発した。具体的には、人体と同じ体積磁化率を有しかつ重元素で構成される形状記憶合金としてAuCuAl合金を作製し、材料特性および生体適合性についての評価結果を材料作製段階までフィードバックしながらMRIアーティファクトフリーとX線視認性を両立させた合金を開発し、その生物学的安全性と臨床の有効性を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果として、最新の材料学技術に基づく合金設計および組成制御によりMRIアーティファクトフリーとX線視認性を両立させた新規医療用形状記憶合金の基本設計が確定したことにより、現在の課題であるMRI撮影やX線CT撮影時の金属アーティファクト、さらには、血管X線撮影での低いX線視認性などの臨床的問題が解決されることとなる。

これにより、心血管や脳血管のインターベンション治療において、カテーテルガイドワイヤー操作、ステントや動脈瘤塞栓コイル設置の際の精度向上が期待されるため、術者である医師だけでなく、患者の治療成績向上にも寄与すると考えられ、学術的意義だけでなく、社会的意義も大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）： In this research, we have developed a novel medical shape memory alloy that achieves both MRI artifact-free and X-ray visibility by alloy design and composition control based on the latest material science technology.

Specifically, an AuCuAl alloy, which has the same volume magnetic susceptibility as the human body and was composed of heavy elements, have been developed as a new shape memory alloy. We have develop a new alloy that achieve both MRI artifact-free and X-ray visibility, while feeding back the evaluation results of material properties and biocompatibility to the material fabrication stage, and verified their biological safety and clinical effectiveness.

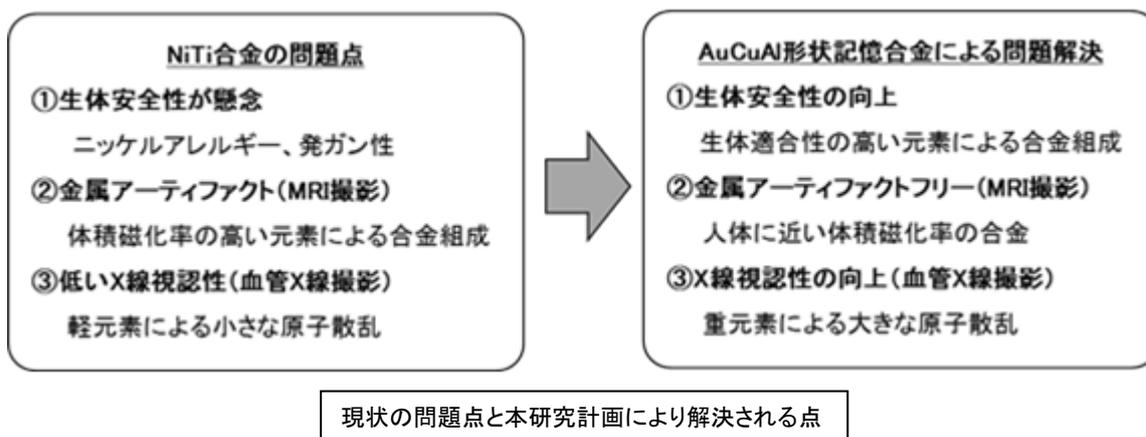
研究分野：医工学

キーワード：生体材料 形状記憶合金 超弾性 MRI アーティファクトフリー

## 1. 研究開始当初の背景

医学の長い歴史の中で、金属材料は医療用材料や医療機器など様々な形で、生体内に適用されてきた。近年、形状記憶効果と超弾性特性という独自の機能を併せ持つ形状記憶合金が注目されるようになった。形状記憶効果は、1951年に米国コロンビア大学の Read らによって、Au-Cd合金において世界で初めて見出されたことに始まり、1963年にNi-Ti合金、1970年代はじめにCu-Al-Ni合金など、その後も、様々な組成においても形状記憶効果が発現することが明らかになってきている。Ni-Ti合金は、唯一の実用化生体用形状記憶合金として、安定した形状記憶効果と超弾性特性を有していることに加え、形状回復温度を体温付近に設定できるため生体内で使用可能であり、卓越した医療用生体材料として広く利用されている。

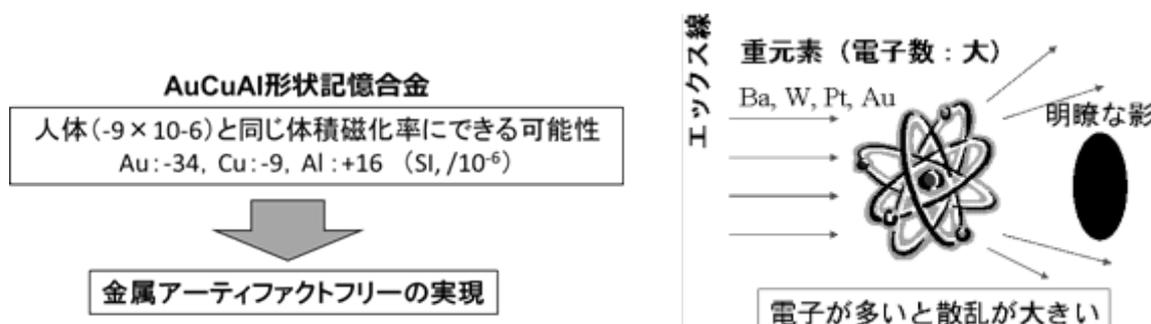
しかしながら、現在、唯一の生体用形状記憶合金として実用化されているNiTi合金は、ニッケルアレルギー(Bass et al., 1993)や発ガン性(Waalkes et. al, 2005)など生体安全性への懸念、MRI撮影やX線CT撮影時の金属アーティファクト、さらに、血管X線撮影では低い視認性など、臨床的な問題が指摘されている。近年の技術の進歩により、X線CT撮影では2種類の管電圧でCTを撮影するDual Energy CT(DE-CT)により、金属アーティファクト軽減に大きな効果をもたらしている(Lewis M, et al., 2013; Bamberg F, et al., 2011)。しかしながら、リアルタイム性が必要である血管X線撮影でのNiTi合金の視認性の問題、また、MRIの金属アーティファクトの問題は装置自体や画像処理による解決が困難であるため、根本的な解決策として、新たな材料の開発が求められていた。



## 2. 研究の目的

本研究では、最新の材料学技術に基づく合金設計および組成制御によりMRIアーティファクトフリーとX線視認性を両立させた新規医療用形状記憶合金の創製することを目的とした。

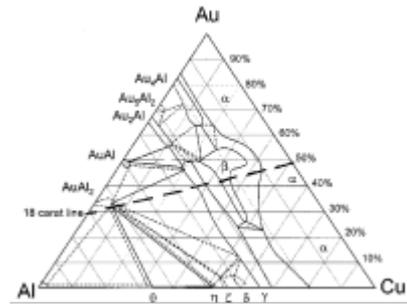
具体的には、人体と同じ体積磁化率を有しかつ重元素で構成される形状記憶合金としてAuCuAl合金を作製し、材料特性および生体適合性についての評価結果を材料作製段階までフィードバックしながらMRIアーティファクトフリーとX線視認性を両立させた合金を開発し、その生物学的安全性と臨床的有効性を検証した。



### 3. 研究の方法

#### (1) 形状記憶効果発現のための材料設計

18K として知られる Au-Cu 合金を基盤とする。本材料は Au を 75mass%程度含み、X 線視認性が高く生体信頼性も高い。これに Al や Ga を添加し、面心立方格子から体心立方格子に構造変換でき、マルテンサイト変態による形状記憶効果が発現することを見出している。状態図・第一原理計算的设计から優れた機能を有する材料開発を行った。



#### (2) MRI アーティファクトフリーのため体積磁化率計算

本材料の磁性を事前評価すると、Al や Ga 添加で生体磁化率と同等にできる可能性が判明した。本年の磁性評価は、東工大スーパーコンピュータ TSUBAME3.0 を利用し、計算式による理論値を計算した。

#### 混合物の平均体積磁化率計算

$$X_{vt} = d_t \left\{ \left( \frac{W_1}{W_t} \cdot \frac{X_{v1}}{d_1} \right) + \left( \frac{W_2}{W_t} \cdot \frac{X_{v2}}{d_2} \right) + \dots + \left( \frac{W_n}{W_t} \cdot \frac{X_{vn}}{d_n} \right) \right\}$$

$W_n$ : 成分の質量
$W_t$ : 全体の質量
$X_{vt}$ : 全体の体積磁化率
$X_{vn}$ : 成分nの体積磁化率
$d_n$ : 成分nの密度

#### (3) 形状可変機能（形状記憶・超弾性）および機械的特性評価

形状記憶効果の機構は熱弾性型マルテンサイト変態による。相変態機構を併せ持つ材料であることを確認する。加えて、血管治療で必要となる微小材料の機械的性質評価も行った。

- ① 耐食性評価…アノード分極試験による耐食性試験を実施する。また試験前後においての SEM、XRD による表面分析観察測定、ならびに試料を浸漬させ、ICP-MS にて溶出濃度測定を行う。インピーダンス試験 (JIS T 0302)、酸化皮膜の状態分析 (JIS T 0306) も実施する。
- ② 機械的特性評価…3 点曲試験 (JIS Z2248)、引張試験 (JIS Z2241)
- ③ 疲労特性評価…疲労試験 (JIS T 0309)

#### (4) MRI アーティファクト評価および X 線視認性評価

実際に、心血管や脳血管のインターベンション治療などの際に使用する、医用 MRI 撮影装置および X 線撮影装置を利用し、新しく開発された Au-Cu 合金に対し、MRI アーティファクトおよび X 線視認性評価の評価を行った。

#### (5) AuCuAl 合金の生体安全性評価

新しい超弾性形状記憶合金の生体安全性評価のため、下記の通り、in vitro 系における生体適合性評価を行った。

- ① 細胞増殖…DNA 濃度測定および FDA 染色による生細胞イメージ
- ② 細胞代謝活性…アラマーブルー試験を用いた評価
- ③ 細胞毒性…コロニー試験 (直接法および間接法) による評価

#### 4. 研究成果

##### (1) 形状記憶効果発現のための材料設計

先行実験にて、18K として知られる Au-Cu 合金を基盤した合金が MRI アーティファクト低減および X 線視認性向上を兼ね備えていることが判明しており、本研究でも、Au-Cu 合金を基盤とする材料設計を行った。新しい開発合金は、Au を 75mass%程度含み、これに Al や Ga を添加し、面心立方格子から体心立方格子に構造変換でき、マルテンサイト変態による形状記憶効果が発現することを期待した設計とした。なお、材料設計においては、状態図・第一原理計算的设计から優れた機能を有する可能性を検討の上、設計を行った。

##### (2) MRI アーティファクトフリーのため体積磁化率計算

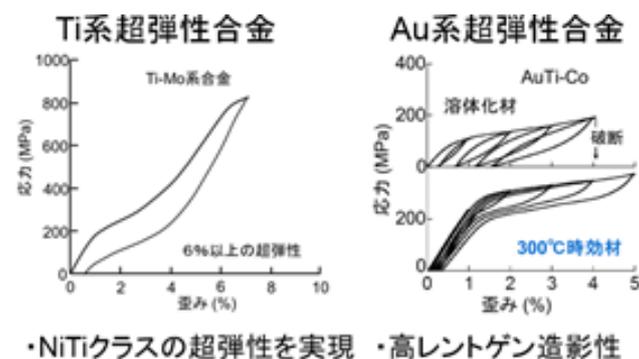
新合金の製作に際しては、東工大スーパーコンピュータ Tsubame3.0 を利用し、事前に MRI アーティファクトフリーのため体積磁化率の理論値について計算を行った。事前の体積磁化率計算により、Al や Ga 添加で生体磁化率と同等にできる可能性が判明しており、①形状可変機能（形状記憶・超弾性）および機械的特性評価、②MRI アーティファクト評価、③X 線視認性評価、④生体適合性評価の結果を材料設計までフィードバックしながら、最終的な組成の決定を行った。その結果、50Au-25Cu-25Al の組成を持つ合金が最適であると判断された。

試験組成	体積磁化率 予測値
65Au-20Cu-15Al	-22.4
60Au-25Cu-15Al	-21.3
55Au-30Cu-15Al	-20.1
50Au-25Cu-25Al	-15.9
45Au-30Cu-25Al	-14.7
40Au-35Cu-25Al	-13.4
35Au-40Cu-25Al	-12.0
30Au-45Cu-25Al	-10.6
50Au-28Cu-22Al	-16.8
55Au-27Cu-18Al	-19.2
40.75Au-31.25Cu-28Al	-12.7

##### (3) 形状可変機能（形状記憶・超弾性）および機械的特性評価

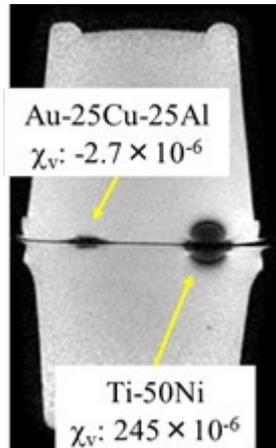
新しく開発された 50Au-25Cu-25Al 合金について、下記の形状可変機能および機械的特性評価を行ったところ、従来の Ni-Ti 合金と同等の特性が示されることが明らかとなった。形状記憶効果の機構は熱弾性型マルテンサイト変態によるものと考えられ、相変態機構を併せ持つ材料であることが確認できた。

- ① 耐食性評価…アノード極試験による耐食性試験を実施する。また試験前後においての SEM、XRD による表面分析観察測定、ならびに試料を浸漬させ、ICP-MS にて溶出濃度測定を行う。インピーダンス試験 (JIS T 0302)、酸化皮膜の状態分析 (JIS T 0306) も実施する。
- ② 機械的特性評価…3 点曲試験 (JIS Z2248)、引張試験 (JIS Z2241)
- ③ 疲労特性評価…疲労試験 (JIS T 0309)



(4) MRI アーティファクト評価および X 線視認性評価

実際に、心血管や脳血管のインターベンション治療などの際に使用する、医用用 MRI 撮影装置および X 線撮影装置を利用し、新しく開発された Au-Cu 合金に対し、MRI アーティファクトおよび X 線視認性評価の評価を行い、MRI アーティファクトの低減、および、X 線視認性向上が確認された。



(5) AuCuAl 合金の生体安全性評価

新しい超弾性形状記憶合金の生体安全性評価のため、下記の通り、in vitro 系における生体適合性評価を行ったところ、生体適合性については、これまでの材料との同等性が確認された。

- ① 細胞増殖…DNA 濃度測定および FDA 染色による生細胞イメージ
- ② 細胞代謝活性…アラマーブルー試験を用いた評価
- ③ 細胞毒性…コロニー試験(直接法および間接法)による評価

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	細田 秀樹  (Hosoda Hideki)  (10251620)	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授   (12608)	
研究分担者	高瀬 圭  (Takase Kei)  (60361094)	東北大学・医学系研究科・教授   (11301)	
研究分担者	沼野 智一  (Numano Tomokazu)  (10399511)	東京都立大学・人間健康科学研究科・教授   (22604)	
研究分担者	古谷 真衣子  (Furuya Maiko)  (20792526)	東北大学・歯学研究科・学術研究員   (11301)	

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