様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年　5 月　27 日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2008～2009
課題番号：20791459
研究課題名（和文）　力学親和性および生体活性インターフェイスを有するインプラントマテリアル創製
研究課題名（英文）　Development of the implant material having mechanical compatibility and bioactive interface

研究代表者
鈴木　祐子（SUZUKI YUKO）
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：20451528

研究成果の概要（和文）：
本研究の目的は、チタン(Ti)表面に周囲生体組織の賦活化を促す性状を付与する表面改質を施すことにより、オッセオインテグレーションの早期獲得と、さらに生体力学的な適応を可能とする新規マテリアル開発を目指すものである。ウサギ脛骨およびラット大腿骨への埋入試験を行った結果、純 Ti および Ti 合金上にリン酸カルシウム膜を成膜することにより、骨親和性が向上し、医療用インプラント材料の表面処理法として有用であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：
The successful outcome of dental implant treatment depends on the interface between living bone and titanium implant surface. In this area, direct structural and functional contacts are needed. We developed the implants having mechanical compatibility and bioactive interface, thus having calcium phosphate films were prepared by radiofrequency (RF) magnetron sputtering. Results of animal study indicated that this film was useful as modification of implant surface.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総　計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学・再生歯学
キーワード：歯科補綴学一般

１．研究開始当初の背景

歯科および整形外科におけるインプラント治療では，より早期により強固なオッセオインテグレーションを得ることが必須であるため，これまで様々な表面処理法が研究されてきた．現在の処理法は，骨伝導能の高い材料で表面を被覆したり，表面性状を粗造にして骨結合を高めるものが主流であるが，チタン-膜間の結合が脆弱なため膜の剥離や，チ

タン-生体骨間の物理学的ギャップにより応力が集中しやすいといった問題も残されている.

我々の理想とする表面性状とは，(1)生体分子と金属を結ぶ表面酸化膜の制御，(2)インプラント体表面における積極的な骨形成による早期オッセオインテグレーションの獲得，(3)金属～生体骨間に物理的なギャップがなく，力学的・生物学的に調和した傾斜構造，の３点である.

これらの観点から，東北大学金属材料研究所複合材料学研究部門において，表面酸化膜の性状をナノ～ミクロサイズで精緻に制御可能な，３種の成膜法が確立された. (1)ECR（電子サイクロトロン共鳴）プラズマ法によるチタニア(TiO_2)膜：低温(300℃～)でチタン表面を高速酸化することにより，ナノ～ミクロサイズの孔を有するクラックフリーの TiO_2 膜を成膜可能. (2)MOCVD（有機金属錯体化学気相析出）法によるチタン酸カルシウム（$CaTiO_3$）膜：有機金属やガスを原料として，基板表面にナノオーダーの $CaTiO_3$ 膜を任意の膜厚(サブミクロン～100μm)で蒸着する. 膜は柱状構造を呈し，密着性が高くクラック発生が少ない. (3)LCVD（レーザー化学気相析出)法による $CaTiO_3$ 膜：MOCVD 法と同様，任意の性状・膜厚で成膜可能. MOCVD 法と比較して，結晶の表面性状が粗造. MOCVD 法よりもさらに処理時間が短い.

これらは疑似体液中でハイドロキシアパタイト(HA)が多く析出することがこれまでに判明しており，骨内に埋入した場合，明瞭な界面を持たず物理的なギャップを持たない＜金属～リン酸カルシウム層～生体骨＞の傾斜構造が期待される. しかし，現段階で各材料間の動物実験による生体内反応の比較は行われておらず，生体骨と結合した場合の特性は不明である.

２. 研究の目的

研究期間内に(a)各種表面処理チタンの製作と材料学的評価，(b)骨芽細胞の培養試験による細胞親和性の評価，(c)ラットを用いた生体埋入とオッセオインテグレーションの評価，を行い，それぞれの結果を相互にフィードバックしながら，最も生体活性の高い表面性状を検索し、各種成膜法により得られたチタン体を生体骨に埋入し，骨結合を組織学的・物理学的に評価することにより，傾斜構造を有する新規マテリアル創製を目的とする.

３. 研究の方法

（１）インプラント体の作製

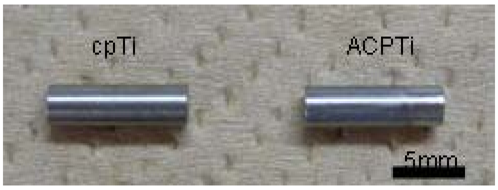
実験には合金組成により①純 Ti(cpTi)、②Ti-6Al-4V(Ti64)、③Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr(TNTZ)の３種類の試料を作製し使用した。TNTZ は東北大学金属材料研究所の協力により作製した。サンプルサイズは直径 3mm×10mm および直径 1mm×2mm の 2 種類を作製した。サンプル表面は耐水研磨紙＃1000 により研磨した。

（２）アモルファスリン酸カルシウム(ACP)膜の成膜

試料の表面加工は、東北大学金属材料研究所に於いて行った。高周波(RF)マグネトロンスパッタリング装置（MS-320, Universal Systems Co. LTD）を用い、ハイドロキシアパタイト(HA)をターゲットとして膜圧 200nm の ACP 膜を成膜した。成膜は Ar 雰囲気下で行い、成膜条件は全圧 0.5Pa とした。成膜後のサンプルを走査型電子顕微鏡(SEM)で観察し、成膜状態を確認した。

（３）cpTi 上への ACP 成膜効果の検証（ウサギ脛骨への埋入）

【図 1】ウサギ埋入用試料



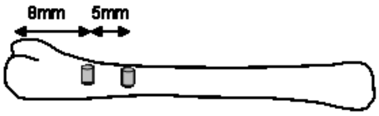
直径 3mm×10mm の cpTi に ACP 成膜を施した試料を用いた（図１）。日本白色家兎（体重 2.8～3.0kg）脛骨近位端に直径 3mm のインプラント窩を歯科インプラント用ツイストドリルを用いて形成し、片側性に試料を埋入した（図２）。飼育期間は 4 週および 8 週とし、ペントバルビタール過量投与により屠殺した。摘出後可及的速やかに万能試験機(Autograph, AGS-5kNG, Shimadzu)を用い、クロスヘッドスピード 1mm/min にて打ち抜き試験を行った。また、打ち抜き試験後の試料を MMA 樹脂に包埋し、薄切切片を作成し、H-E 染色を行い組織学的観察を行った。以上の評価により、Ti 合金の骨親和性および骨結合強度を評価し、また ACP 成膜の効果を検討した。

【図２】埋入後 X 線写真

（４）Ti 合金の生体親和性および ACP 成膜効果の検討（ラット大腿骨への埋入）

動物福祉の観点から、動物種の変更および使用匹数の減少を目的として直径 1mm×2mm の cpTi、Ti64 および TNTZ の小型サンプルを

作製し、骨結合強度の評価を行った。ラット大腿骨に片足２本ずつ埋入し（図３）、埋入後２週および４週でペントバルビタール過量投与により屠殺し、打ち抜き試験を行い、骨結合強度を測定した。

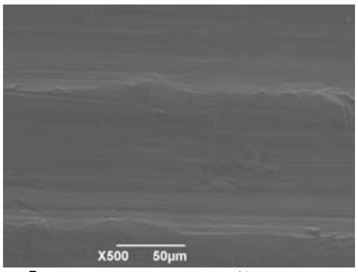


【図３】ラット大腿骨への埋入

４．研究成果

（１）ACP 成膜

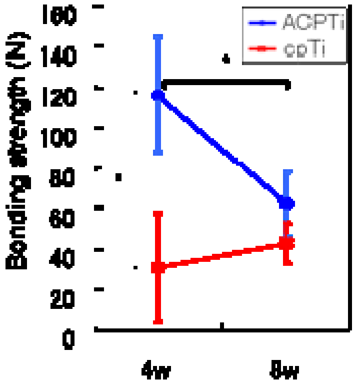
図４に cpTi に ACP 膜を成膜した試料の SEM 写真を示す。表面には均一な ACP 膜が成膜されていることを確認した。



【図４】ACPTi 表面 SEM 像

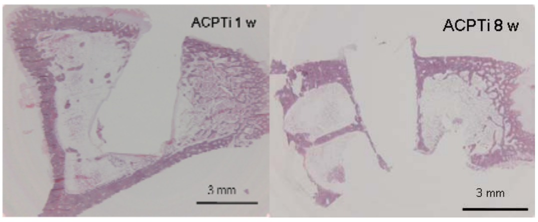
（２）cpTi および BMG 上への ACP 成膜効果の検証

図５に ACPTi および cpTi の打ち抜き試験結果を示す。ACP 成膜した試料では特に４週における骨結合強度が高く、歯科インプラント治療の予後を高めるうえで重要な初期固定に効果的であることが示唆された。



【図５】打ち抜き強さ

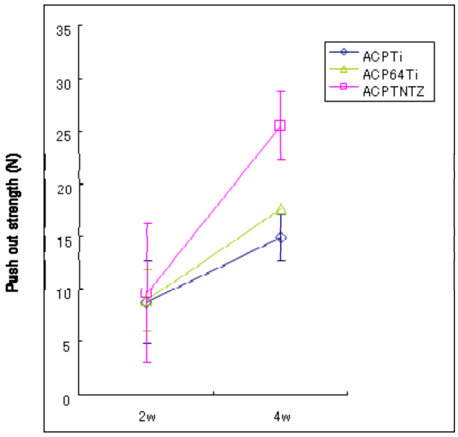
また、樹脂薄切切片による組織学的観察より、ACP 成膜により、インプラント体表面に優れた新生骨の骨伝導が起こることが観察された。（図６）



【図６】ACPTi 組織像（H-E 染色）

（３）Ti 合金の生体親和性および ACP 成膜効果の検討

図７に ACP 成膜した cpTi、Ti64、TNTZ の試料（直径 1mm×2mm）の打ち抜き試験の結果を示す。TNTZ において特に骨結合強度が高く、TNTZ に対する ACP 膜の効果が高いことが示唆された。



【図７】打ち抜き強さ

これらの結果から、cpTi への ACP 成膜が効果的であること、また TNTZ は骨親和性が高く、インプラントマテリアルとして有用であることが示唆された。

今後は MOCVD 法あるいは LCVD 法を用いて成膜した ACP 膜の効果との比較検討を行い、最も効果の高い表面改質法を探っていく予定である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計１件）

①Y Suzuki, S Kamakura, Y Honda, T Anada, K Hatori, K Sasaki and O Suzuki Appositional Bone Formation by OCP-Collagen Composite Journal of Dental Research 88(12): 1107-1112 (2009)、査読有

〔学会発表〕（計４件）

① Yuko Suzuki, Takashi Goto, Masahiro Yoshimura, Rong Tu, Masatoshi Takahashi, Toshie Kuwana, Osamu Suzuki and Keiichi

Sasaki. Evaluation of different surface modifications for implant alloys in vivo. JSPS-KOSEF Asian Core Program Nano/Amorphous Materials and Interface Science Symposium 2009/8/7-8, 宮城

②鈴木祐子，後藤孝，塗溶，高橋正敏，鈴木治，桑名利枝，佐々木 啓一　RFマグネトロンスパッタリング法によるハイドロキシアパタイト成膜チタンの骨結合強度に関する検討　第6回東北大学バイオサイエンスシンポジウム　2009/6/16、宮城

③Suzuki Y, Kamakura S, Hatori K, Honda Y, Anada T, Sasaki K, Suzuki O. Appositional Bone Formation by Octacalcium Phospate Combined with Collagen under Mechanical Stress. 再生補綴医学研究会 2008/11/28 名古屋

④鈴木祐子,鎌倉慎治,羽鳥弘毅,本田義知,穴田貴久，鈴木治，佐々木啓一　リン酸オクタカルシウム／コラーゲン複合体の骨膜下インプラントによる骨造成　第117回日本補綴歯科学会学術大会　2008/6/6-8、名古屋

６．研究組織

(1)研究代表者
鈴木　祐子 (SUZUKI YUKO)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：20451528

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし