

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K18828

研究課題名（和文）インプラントابل・デバイス固定法のパラダイム転換

研究課題名（英文）Development of a novel implantable device fixation method

研究代表者

岡田 正弘（Okada, Masahiro）

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：70416220

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者らはこれまでに、体内埋込型医療機器の基材として用いられているチタンを酸処理して形成する水素化チタン表面が生体軟組織（結合組織や真皮）と即時接着することを見出した。本研究では、水素化チタンの軟組織に対する即時接着性を利用してインプラントابل・デバイス表面に軟組織接着性を付与した「自己接着型デバイス」を作製し、縫合や接着剤を用いることなくインプラントابل・デバイスを簡単に体内に固定する新規手法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、金属をベースとした新しい生体組織接着材の応用を目指したものである。本研究で対象とした金属材料はチタンであり、体内植込型デバイスに用いられる。このデバイスは縫合等によってこれまでは体内固定されていたが、本研究の遂行によってデバイス自体に組織接着性を付与することに成功した。本研究は、これまでにない新しい自己接着性デバイスの実用化を切り開くものであり、デバイスの体内固定の簡便化・安定化に寄与する本研究成果の社会的意義は大きい。また、このような応用に重要な金属材料と生体軟組織の接着現象に関する新しい研究領域を開拓する本研究成果の学術的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：Titanium is used as a metallic biomaterial of implantable devices. We recently demonstrated that the titanium hydride surface, which is formed by the acid treatment of titanium, adhered immediately onto biological soft tissues such as connective tissues and dermal tissues. In this study, we developed a “self-adhesive device” by using the soft-tissue adhesive titanium on the implantable devices. We have demonstrated that the self-adhesive devices developed here could be immobilized in living tissues directly and easily without using sutures or glue-type adhesives.

研究分野：界面化学

キーワード：インプラントابلデバイス 埋込型医療機器 医療用金属 軟組織接着 固定

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

チタンは、耐食性、軽量、非磁性という特徴を持つ機械的特性に優れた金属系生体材料である。このような特性をもつチタンは、人工骨などの外科用インプラントとして硬組織（骨）中に固定した状態で使用されている。さらにチタンは、ペースメーカーのジェネレーターケースなどとして軟組織中に固定した状態で使用される場合も多い。

インプラント・デバイスとは、生体内に長期間埋め込まれた状態で使用される小型の機器である。その具体例として、上記のペースメーカーのような治療を目的にしたさまざまな体内埋込型医療機器が挙げられ、また、治療目的ではない電子タグやバイオセンサ等の開発も活発に進められている。このようなデバイスを目的の組織に安定に固定することは、デバイス関連合併症（感染症や埋植位置からの移動などの不具合）を防止するために必須である。デバイス自体に組織接着性を付与することができれば理想的であるが、このような挑戦的な試みはこれまでにない。

このような現状において研究代表者らは、表面処理を施したチタンが真皮などのいくつかの軟組織に対して瞬時に接着することを報告した [Adv. Mater. Interfaces 7 (2020) 1902089]。

2. 研究の目的

軟組織接着性を付与したチタンを用いて、自らが軟組織と直接的に接着可能な「自己接着型デバイス」を開発することを目的とした。さらに、用途に応じて最適な軟組織接着強性を示すデバイスを得るためにチタンの表面処理条件についても検討を行なった。

3. 研究の方法

稠密六方晶（ α 相）である1種純チタン、あるいは、体心立方晶（ β 相）が共存する α - β 型チタン合金であるTi-6Al-4Vを対象とし、各種表面処理を行なった。各試料の結晶構造をX線回折（XRD）にて評価し、表面形態を走査型電子顕微鏡（SEM）にて観察した。表面形態は、走査型共焦点レーザー顕微鏡を用いた定量的な評価も行なった。マウスから採取した軟組織を用いて引張せん断接着試験（図1a）を行い、処理条件と接着強さの関係を定量的に評価した。

4. 研究成果

チタンを軟組織である皮下に長期間埋植すると線維性結合組織に被包化されて固定される場合があるが、この現象は細胞による結合組織形成が主体であるため固定化には数週間を要する。実際に、マウス真皮を用いて瞬時の組織接着性（自己接着性）を評価した結果、未処理のチタンは自己接着性をまったく示さないことを確認した（図1b: Non）。さまざまな表面処理を検討したところ、塩酸および硫酸の混酸による酸処理後にチタンを乾燥させることで、数秒以内にマウス真皮と接着し、その接着強さは軟組織用フィブリン接着剤に比べても大きいことを確認した（図1b: Acid）。チタンの自己接着性を変化させるための前処理法について検討したところ、酸処理前にサンドブラストを行うことで接着強さが大幅に増加することを見出した（図1b: SB/A）。サンドブラストの効果については後述する（図3）。

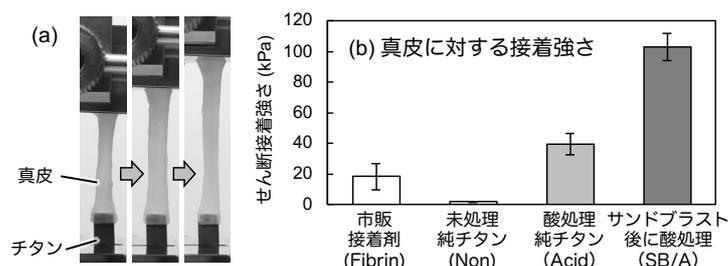


図1. (a) 引張せん断接着試験中の連続写真。(b) 各種処理を施した純チタンのマウス真皮に対する接着強さを市販品（フィブリン糊）と比較した結果。

塩酸/硫酸の混酸による酸処理を行うことで純チタン表面はエッチングされ（図2a）、酸エッチング時に発生する水素が吸収されて水素化チタン（ δ -TiH_x）が生成する（図2b）。この結果、純チタン表面は、サブミクロンオーダーの凹凸が付与され（図2c）、疎水性を示した（図2d）。Ti-6Al-4Vを同条件で酸処理した場合、水素吸収性および水素拡散性が大きな β 相の存在によって、 δ -TiH_xの生成量および疎水性は低下し、これらの結果として軟組織接着強さが低下することを確認した。さらに、アルカリ処理を行なって酸化チタン（TiO₂）を純チタン表面に生成させて親水性としたところ、軟組織接着性は大きく低下したことから、少なくとも真皮に対する接着には疎水性表面が有利であることが示された。ここで、接着試験後の酸処理純チタン表面を赤外分光分析したところ、組織中に含まれる疎水性成分が濃縮されて酸処理純チタン表面に残存することを確認しており、コラーゲンを主体とした真皮に含まれる疎水性有機質が酸処理純チタン表面に疎水性相互作用を介して吸着していることが示唆された。また、表面凹凸の影響を排除するために、平坦なガラス表面にチタンあるいは水素化チタンをコーティングして比較した結果、疎水性を示す水素化チタン表面に対してのみ接着することも確認した。

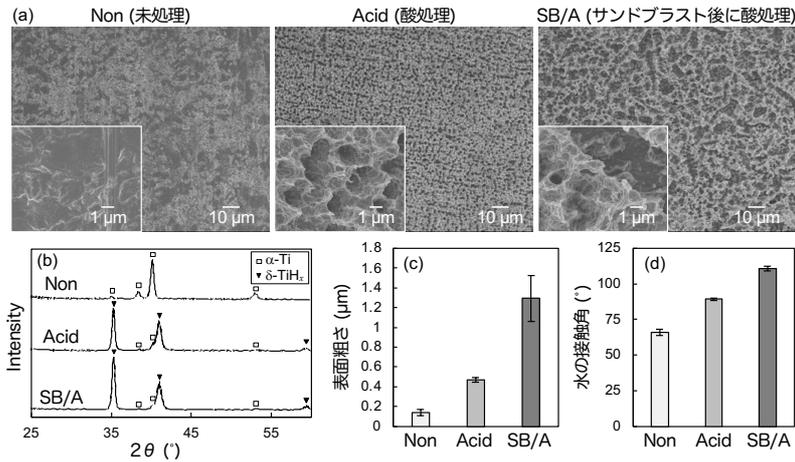


図 2. 各種処理を施した純チタンの (a) SEM 写真、(b) XRD パターン、(c) 接触式表面粗さ測定機による表面粗さ、(d) 水の接触角。

前処理としてのサンドブラストについて検討した結果、軟組織接着強さが最大となる前処理条件があることを見出した。この結果を考察するために走査型共焦点レーザー顕微鏡にて表面形態を種々の方法で定量化した結果、軟組織接着強さと算術平均表面粗さに関連があることが明らかとなった (図 3)。この結果は、表面粗さの増加に伴ってチタンと組織の接触面積が増加する一方で、表面荒さが閾値よりも大きい場合には組織がチタン表面の凹部に侵入できなかったためと考えられる。また、サンドブラストによってチタン表面の酸化膜が除去されることで酸処理初期に見られる酸化チタン溶解過程を短縮する効果があることも確認している。

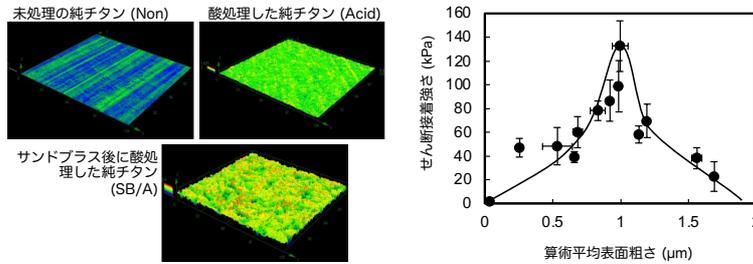


図 3. 各種処理を施した純チタンの走査型共焦点レーザー顕微鏡像の一例、および、サンドブラスト条件の異なる酸処理チタンの表面粗さと接着強さの関係。

以上の結果を踏まえて、高い軟組織接着性を示すチタンを NFC (近距離無線通信) 規格の非接触給電式発光装置に組み合わせたデバイスを試作し、マウスを用いて試作デバイスの機能性および体内固定性について評価を行なった。試作したデバイスはマウス筋膜に貼付するだけで容易に固定でき、また、生体内に固定した状態においても体外からの非接触給電が可能であることを確認した (図 4a)。さらに、ピンセットを用いてデバイスを除去しようとした場合、デバイス裏面の酸処理チタンに筋膜が付着している様子 (図 4b) が確認され、生体内においても優れた接着性を発揮していることを確認した。また、酸処理チタンの長期間の体内留置試験を行なった結果、少なくとも 3 ヶ月に渡って酸処理チタンは接着性を維持し、酸処理チタン表面は線維性結合組織に被覆されて安定化することを確認した。

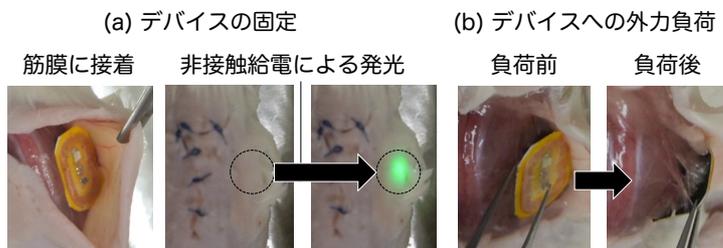


図 4. NFC デバイスを体内固定した例。

以上のように本研究の遂行によって、軟組織接着性を付与したチタンを用いることで、自らが軟組織と直接的に接着可能な「自己接着型デバイス」を開発することに成功した。さらに、サンドブラスト条件および酸処理条件によって軟組織接着強さが変化することを明らかとし、用途に応じて最適な軟組織接着強性を示すデバイスを得るための指針を得た。開発したチタン製接着材は、滅菌・保管などの取り扱いが容易であり、既存の体内埋込型医療機器や新しいインプラント・デバイスの簡便な体内固定などとして期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3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 Wang Yaming, Okada Masahiro, Xie Shi Chao, Jiao Yu Yang, Hara Emilio Satoshi, Yanagimoto Hiroaki, Fukumoto Takumi, Matsumoto Takuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Immediate soft-tissue adhesion and the mechanical properties of the Ti-6Al-4V alloy after long-term acid treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 8348 ~ 8354
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d1tb00919b	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 Yabe Atsushi, Okada Masahiro, Hara Emilio Satoshi, Torii Yasuhiro, Matsumoto Takuya	4. 巻 211
2. 論文標題 Self-adhering implantable device of titanium: Enhanced soft-tissue adhesion by sandblast pretreatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 112283 ~ 112283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.colsurfb.2021.112283	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 Okada Masahiro, Matsumoto Takuya	4. 巻 61
2. 論文標題 Self-adhesive Devices Made of Titanium for Biological Soft Tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materia Japan	6. 最初と最後の頁 760 ~ 764
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2320/materia.61.760	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 岡田 正弘	4. 巻 48
2. 論文標題 生体軟組織用の無機系固体接着材	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Colloid & Interface Communications	6. 最初と最後の頁 20 ~ 22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.57534/cicommun.48.1_20	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12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Okada M, Yabe A, Xie SC, Hara ES, Matsumoto T
2. 発表標題 Immediate soft-tissue adhesive titanium: The effect of surface porosity
3. 学会等名 2022 Joint Symposium SFB+JSB (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wang Y, Okada M, Hara ES, Matsumoto T
2. 発表標題 Re-evaluation of Early Biomolecule Adsorption and Initial Osseointegration by an Engineering Perspective
3. 学会等名 2022 Joint Symposium SFB+JSB (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wang Y, Okada M, Osaka A, Xie S, Matsumoto T
2. 発表標題 Natural Bamboo Leaf as an Immediate Soft Tissue Adhesive
3. 学会等名 MRM-J Material Research Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林優右, 岡田正弘, ハラエミリオサトシ, 田中 賢, 松本卓也
2. 発表標題 軟組織接着向上に向けた粘膜組織水和相の理解
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会 & 第8回アジアバイオマテリアル学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢部淳, 岡田正弘, 武田宏明, ハラ・エミリオ・サトシ, 鳥井康弘, 松本卓也
2. 発表標題 酸処理チタンの軟組織接着性を増強するサンドブラスト処理の最適化
3. 学会等名 第78回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi A, Okada M, Kobayashi Y, Wang Y, Matsumoto T
2. 発表標題 Observation of minute-time interaction between biomolecular solution and material surface
3. 学会等名 The 99th General Session of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢部淳, 岡田正弘, 武田宏明, Hara ES, 鳥井康弘, 松本卓也
2. 発表標題 サンドブラスト処理による酸処理チタンの軟組織接着性の増強
3. 学会等名 第 77 回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田正弘, 謝 世超, 松本卓也
2. 発表標題 酸処理チタンメッシュの軟組織接着性に与えるメッシュ径の影響
3. 学会等名 第79回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xie SC, Okada M, Wang A, Matsumoto T
2. 発表標題 Immediate soft tissue adhesion of hydroxyapatite: effect of surface microstructure
3. 学会等名 The 100th General Session of the IADR/APR (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wang Y, Xie SC, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 Surface characteristics of Ti-6Al-4V adhesive
3. 学会等名 International Dental Materials Congress 2022 (IDMC2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Okada M, Xie SC, Matsumoto T
2. 発表標題 Immediate soft tissue adhesion and mechanical property of acid-treated titanium wire mesh
3. 学会等名 International Dental Materials Congress 2022 (IDMC2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田正弘
2. 発表標題 軟組織に瞬間接着するチタン製固体接着材の開発と応用展開
3. 学会等名 第4回OUSフロンティアセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

1st Place Winner of Oral Presentation, International Dental Materials Congress 2022 (2022.11.5)

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	松本 卓也 (Matsumoto Takuya) (40324793)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

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