

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25820365

研究課題名(和文) レーザ加工を利用したチタン系バイオマテリアルの表面改質に関する研究

研究課題名(英文) Surface Modification of Metallic Bio-materials by Nanosecond-Pulsed Laser

研究代表者

水谷 正義 (Mizutani, Masayoshi)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50398640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、人工歯根に対してレーザー照射を利用した表面改質を行うことにより、材料表面に骨との親和性を持たせ、人工歯根と歯槽骨とを早期に接着させる新たなプロセスの構築を行った。具体的には、純Tiに対して種々の条件でレーザーを照射し、得られる形状や化学組成、結晶構造について分析を行った。また得られた表面の生体活性を評価し、本手法の有効性を検討した。その結果、レーザーの照射条件を変化させることで、特徴的な形状の表面が創成されることを明らかにした。また、レーザーを照射する過程でその表面にOH基を多く含む厚い酸化皮膜を生成可能であることを示し、それを利用して生体活性を付与可能となることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We developed surface modification technology for implants by using commercially pure Titanium (cp Ti). The study contributes to shortening the time required for adhesion between bone and surfaces of implants. In this study, a nanosecond-pulsed laser was used to modify the surfaces of cp Ti and their bioactivities were then evaluated. From the results, an oxide layer with high oxygen concentration and various kinds of texture were produced. Moreover, the OH groups were created on the laser-treated surface. These effects result in the formation of hydroxyapatite on surfaces immersed in 1.5-times concentrated simulated body fluid. This indicates that laser treatment improves the bioactivity of cp Ti, which is a critical property for osseointegrated implants.

研究分野：材料工学，精密加工学

キーワード：レーザー加工 表面改質 生体材料 インプラント 生体活性

1. 研究開始当初の背景

欠損した歯に対する治療法の一つとしてデンタルインプラントが注目を集めている。このインプラントの骨埋入部である人工歯根は、本体に切られたねじによって初期固定力を得るが、その後歯槽骨と堅密に接着することによって完全に固定される。近年の本治療法では 10 年後のインプラント生存率が 90%以上であるとの報告¹⁾もあり治療成績も優れている。そのため、デンタルインプラントの利用は今後益々増加していくことが予想される。

その一方で、インプラント表面と骨との接着状態が得られるまでには数ヶ月間が必要となるケースも報告されている。これらが未接着である期間が長いと埋入部の骨吸収を招き、インプラントが脱離してしまう恐れがある。そのため、骨との接着を早めるための表面改質方法について国内外を問わず様々な研究がなされている。

表面改質の方法として代表的なものにハイドロキシアパタイト (HAp) の被覆²⁾や陽極酸化³⁾、サンドブラスト・酸エッチング複合処理⁴⁾などが挙げられる。これらの表面改質は以下に示す2つの点を目的として行われている。1 点目は体液中においてハイドロキシアパタイト (リン酸カルシウム) を自然に析出させる性質、いわゆる生体活性を付与すること、2 点目は骨芽細胞に対して無害で、かつ骨生成活性を向上させる性質を付与することである。

2. 研究の目的

本研究ではデンタルインプラントの歯根部として広く用いられる純チタンを対象として、レーザ照射を利用することにより、それら2つの特性を同時に付与することを狙う。本報告ではその取り組みの一部を紹介する。具体的には、レーザ照射により被処理材表面に熱が加わることで生じる (酸化) 反応を利用して、照射面に生体活性を付与しつつ、加工プロセスとして適度な凹凸形状を創成し、骨芽細胞との親和性を向上させる取り組みについて示す。

3. 研究の方法

供試材としては、JIS2 種の純 Ti を用いた。同材をφ15.0mm、厚さ 4mm の円盤状に機械加工し、その一方の端面を耐水研磨紙 (#320～#1200) および SiO₂ 懸濁液を用いて鏡面状に仕上げた (Polished シリーズ)。

図 1 に装置の外観を示す。本研究ではレーザダイオードを励起源とするナノ秒パルスレーザを用いた。表 1 に作製した各試験片に対するレーザ照射条件を、図 2 にレーザ走査パスを示す。本装置において変更可能なパラメータは、パルス幅、パルス周波数、ビーム強度、焦点ずらし量および加工速度である。この中で本報では加工痕の性状を大きく変化させることを目的として、スポット径に直

接影響を及ぼす焦点ずらし量をパラメータとして検討を行った。また、表 2 に本研究で行った表面観察および分析方法とその目的を示す。

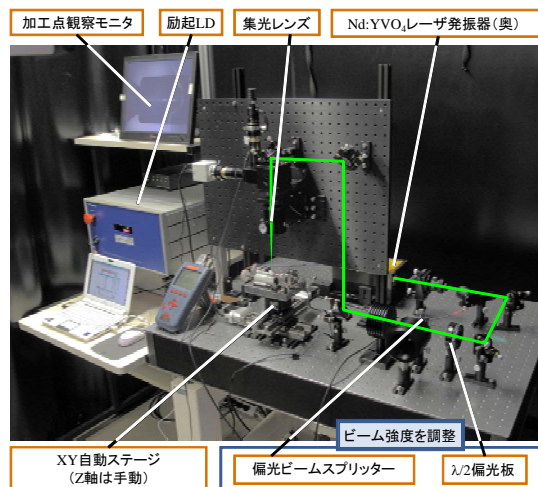


図 1 レーザ照射システムの外観

表 1 レーザ照射条件

シリーズ	D0P5	D2P5	D4P5
焦点ずらし量	0.0 mm	2.0 mm	4.0 mm
ビーム強度	5.0 W		
走査線の間隔	30 μm	50 μm	150 μm
走査速度	10 mm/s		
波長	532 nm		
発振周波数	40 kHz		
パルス幅	13.4 ns		
レンズの焦点距離	150 mm		

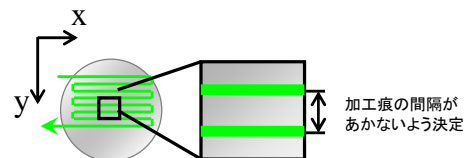


図 2 レーザ走査パス

表 2 表面の観察・分析方法とその目的

観察・分析方法	使用目的
走査型電子顕微鏡 (SEM) 電界放出形走査電子顕微鏡 (FE-SEM)	表面及び断面の観察
エネルギー分散型X線分析 (EDX)	表面の酸素元素割合の測定
X線回折 (XRD)	表面に存在するチタニアの結晶構造同定
X線光電子分光 (XPS)	OH基の量の測定

4. 研究成果

(1) レーザ照射により創成される表面

図 3 に各条件でレーザを照射した被処理材の断面観察結果を示す。同図 (a) より、条件 1 ではアスペクトの大きい溝が形成されていることが確認できる。一方、同図 (b) の条件 2 では、同様に溝が形成されているが、その溝の深さは条件 1 と比べて浅く、谷部が一部平坦化された矩形に近い形状を有していることが確認できる。これらに対して、同図

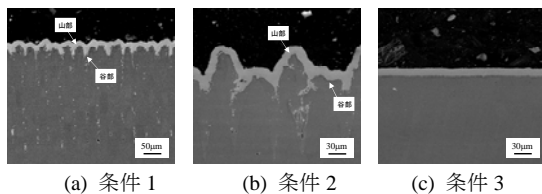


図3 レーザ照射面の断面観察結果

(c) の条件3では溝の形成は認められず、平坦な形状になっている。このことは、レーザ照射時の焦点ずらし量を変えることにより、表面の性状を変化させることが可能なることを意味している。すなわち、レーザのエネルギー(分布)を考慮してレーザを照射することにより、様々な形状を有する表面を創成することが可能になるといえる。なお、この点については現在シミュレーションを用いて詳細な解析を行っているところであり、その結果は改めて報告することにする。

さらに特筆すべき点として、例えば条件2の表面を詳細に観察すると、図3に示した凹凸面に、図4に示すような、さらにスケールの小さな粒状の微細な凹凸が形成されることが明らかになっている。この現象は、レーザを被処理材に照射した際に蒸発した被処理材や、周囲の気体が加工中にさらに加熱されることによってプラズマ化した結果、被処理材が飛散し、周囲に付着することに起因したものであると考えている。これにより、通常のレーザ加工で生じた深い溝の中に、粒状の微細な凹凸が存在する非常にユニークな表面の創成が可能となり、骨芽細胞との親和性という観点から効果的であると考えている。

(2) レーザ照射面の化学的变化

図4に示したような、飛散し付着する被処理材はプラズマ化によって化学反応が生じており、これにより形成される加工面は何らかの化学的变化が生じていると考えられる。そこで、前章で創成した各被処理材表面の化学的な変化について明らかにするため、まずEDXによる酸素元素濃度の測定を行った。図5にその結果を示す。同図より、レーザ照射を行ったいずれの被処理材においても高濃度の酸素元素が検出されており、その表面には酸化皮膜が存在していることがわかる。とくに条件2では、他の2シリーズと比較して高濃度の酸素元素が検出されており、最も厚い酸化皮膜が存在していると考えられる。

次に、図6に各被処理材に対してXRD分析を行った結果を示す。同図より条件2ではルチルおよびアナターゼ構造のTiO₂のピークが強く検出されており、それらの結晶構造を有するTiO₂層が形成されていることが確認できる。一方で高アスペクトの溝を有する条件1では、ルチルあるいはアナターゼ構造に起因するピークが小さくなっている。これは条件1ではビームの影響を受ける範囲が狭く、熱影響を受ける時間が短時間であるため、

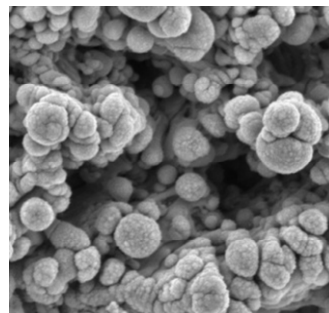


図4 レーザ照射により創成された粒状の微細凹凸

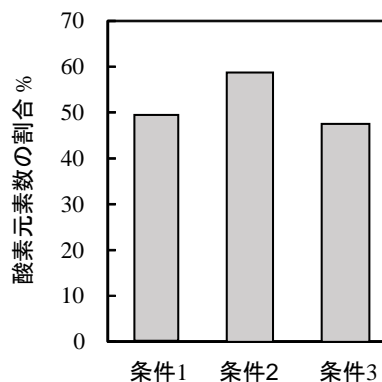


図5 EDXによる元素分析結果

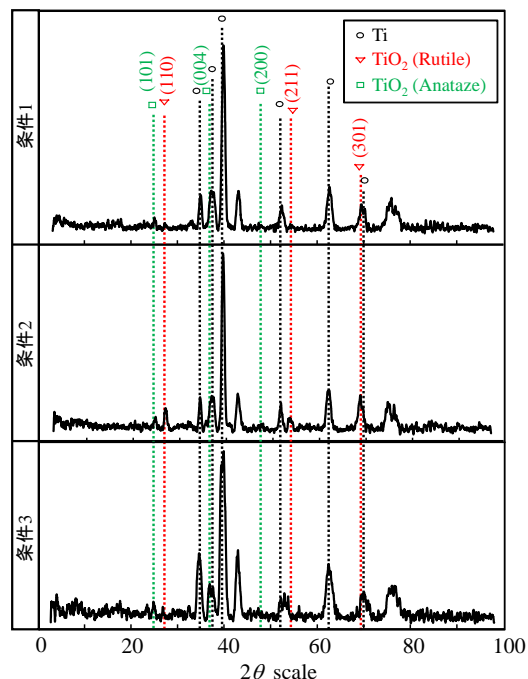


図6 XRD分析結果

TiO₂層の膜厚という観点からは条件2と比較して薄いものになっているためであると考えられる。このことは、前述のEDXの結果とも一致する。

条件1及び条件2に対して、条件3では一部不明瞭なアナターゼ構造のTiO₂のピークが認められるものの、ルチルあるいはアナタ

一ゼの結晶構造を有する TiO_2 の存在を示すピークはほとんど検出されていない。これは、条件3では低強度のビームによって表面が酸化されるため、結晶性の低い TiO_2 あるいは比較的低温での酸化により形成されるアナターゼ構造の TiO_2 が形成されることによるものであると考えられる。

さらに、XPS 測定を利用して各被処理材表面に存在する OH 基の定量評価を行った。図7に表面に存在する OH 基の量の比較を示す。同図より、レーザ照射を行ったいずれの被処理材においても研磨により表面仕上げを行ったものよりも多くの OH 基が存在していることがわかる。

以上のことから、純 Ti 表面へのレーザ照射により、様々な特徴を有する形状の創成に加えて、その表面に OH 基を多く含む厚い酸化皮膜を創成可能であるといえる。

(3) レーザ照射による生体活性付与

インプラントが早期のオッセオインテグレーション（材料と骨との接着）を獲得するためには、その表面が生体活性を有していることが重要である。Ti に対して生体活性を付与する上で重要になるのは表面に存在する OH 基である⁹⁾。図8に OH 基によるハイドロキシアパタイト（リン酸カルシウム類）の析出機構を示す。OH 基は負に帯電しているため、まず体液中の Ca^{2+} イオンが基材表面に引き寄せられる。次に Ca^{2+} イオンが OH 基に結合すると表面は正に帯電し、今度は OH^- と HPO_4^{2-} が引き寄せられ、その結果としてハイドロキシアパタイト（リン酸カルシウム）が析出する。このような機序により、OH 基が存在する表面では体液中でハイドロキシアパタイトが形成される⁹⁾。

このように Ti に対して生体活性を付与する上で重要な役割を果たす OH 基は、酸化した Ti 上に多く形成されることが知られている⁷⁾。また、ルチルやアナターゼ構造を持つ TiO_2 の存在が生体活性を向上させることは広く知られており⁸⁾、本研究でもそのような表面の創成を狙っている。

前章までの結果から、純 Ti に対してレーザ照射を行うことで、表面に様々な形状を創成し、それと同時にその表面に多量の OH 基を有する酸化皮膜を形成可能となることを明らかにした。とくに条件2ではルチルあるいはアナターゼ構造を有する厚い酸化皮膜を形成可能なることを明らかにしている。また、そのような表面性状はレーザ照射の条件を変えることによって変化させられることも示した。そこで本章では、レーザ照射によって創成された表面の生体活性能について評価を行った。

生体活性能の評価には疑似体液（Simulated Body Fluid: SBF）を用いた。SBF に材料を浸漬し、一定期間後にハイドロキシアパタイトの析出の有無を確認することで生体活性能を評価することができる。SBF 中でハイドロ

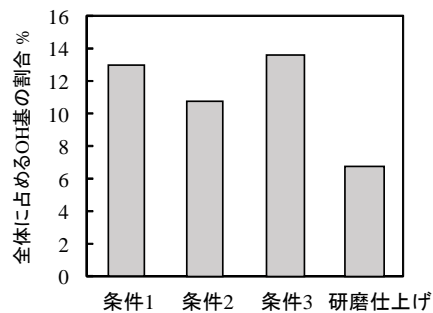


図7 各試験片表面の OH 基量の比較

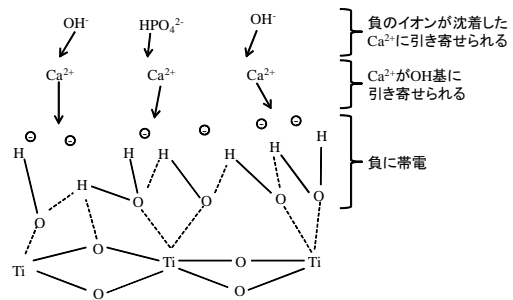


図8 OH 基の存在によるハイドロキシアパタイト（リン酸カルシウム）の析出

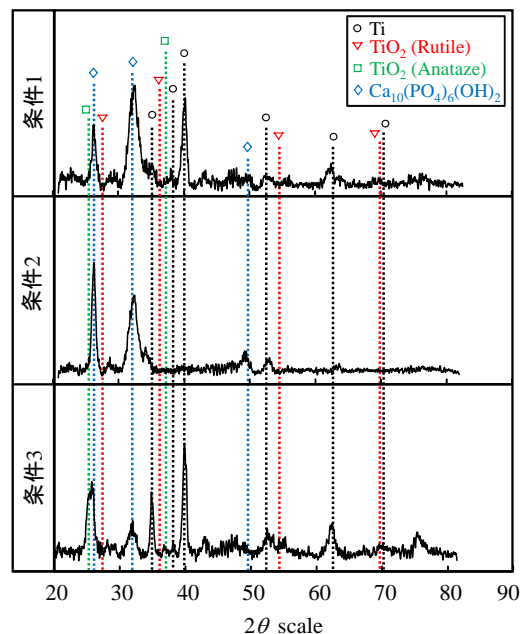


図9 XRD 分析結果（SBF 浸漬後）

キシアパタイトが析出しやすい材料は、実際の体液中においてもハイドロキシアパタイトを含むリン酸カルシウム類を析出させやすい。そのため、SBF を用いることによって体外で生体活性能を評価することができる⁹⁾。

被処理材としては前節で作製したものと同様の条件で作製した3シリーズを用いて実験を行った。各被処理材を 1.5SBF に 120 時間浸漬し、その後 XRD による分析および SEM による観察を行った。

各被処理材を 1.5SBF に 120 時間浸漬した後の表面の XRD 分析結果を図9に、SEM に

よる観察結果を図 10 に示す。図 9 より、いずれの表面においてもハイドロキシアパタイトの析出を示すピークが認められる。また、図 10 から、全ての被処理材でハイドロキシアパタイトの析出物層が表面に形成していることが確認できる。得られた層の厚さは析出物の断面観察結果から、条件 2 > 条件 1 ≧ 条件 3 の順であった。とくに条件 2 の表面では約 15 μm の厚みを持ち、他の条件の 3 倍程度の厚さのハイドロキシアパタイト層が形成している。さらに表面の析出物を高倍率で観察した結果から、析出したハイドロキシアパタイトは微細な構造を有しており、いわゆる骨類似アパタイトとして存在しているといえる。

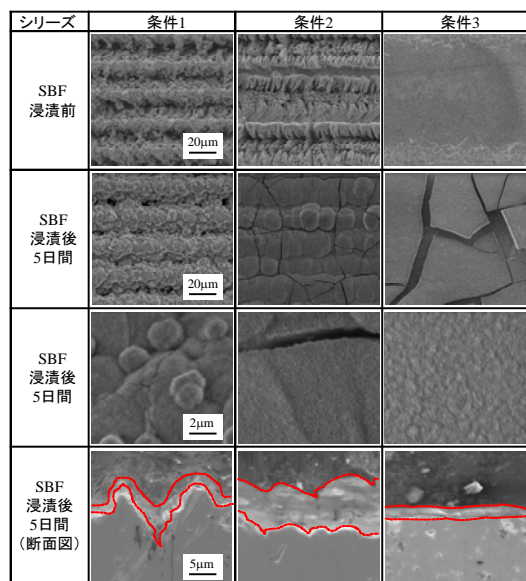


図 10 SBF 浸漬結果

(4) 今後の展望

本研究は、現在実用に向けた次のステップに移行しており、ラットへの埋入試験により病理組織学的な検討を行っている (図 11)。

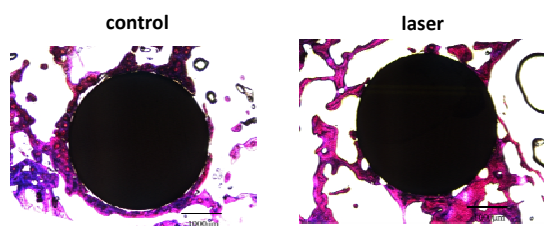


図 11 ラットへの埋入試験による病理学的評価

最後に本研究成果は今後世界規模で増加していく骨質不良者へのインプラント治療が可能になると考えている。これは医歯学分野にとっては画期的なことであり、本研究で紹介したデンタルインプラントを始め、人工関節などの整形外科領域への応用も考えられるなど、ライフイノベーション分野の新たな基盤技術として大いに期待できると考えている。

<引用文献>

- ① 塩山司, 伊藤創造, 武部純, 石橋寛二, 横田光正, 石川義人, 飯島伸, 鈴木哲也, 八重柏隆, 佐藤雅仁, 朝岡昌弘, 高橋直子: 口腔インプラント室における臨床統計観察, 岩手医科大学歯学雑誌, 34, 3 (2009) 97.
- ② T Hayakawa, K Takahashi, M Yoshinari, H Okada, H Yamamoto, M Sato, K Nemoto: Trabecular bone response to titanium implants provided with a thin carbonate-containing apatite coating applied using molecular precursor method, Int J Oral Maxillofac Implants, 21, 6 (2006) 851.
- ③ B Setzer, M Bächle, M C Metzger, R J Kohal: The gene-expression and phenotypic response of hFOB 1.19 osteoblasts to surface-modified titanium and zirconia, Biomaterials, 30, 6 (2009) 979.
- ④ G Zhao, Z Schwartz, M Wieland, F Rupp, J Geis-Gerstorf, D L Cochran, B D Boyan: High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure, J Biomed Mater Res A, 74, 1 (2005) 49.
- ⑤ A Obata, T Zhai, T Kasuga: Apatite-forming ability on titanium surface modified by hydrothermal treatment and ultraviolet irradiation, J Mater Res, 23, 12 (2008) 3169. 小久保正, H M Kim, 川下将一: 関節・骨修復用セラミックスの新展開, セラミックス, 38 1 (2003) 2.
- ⑥ A Sugino, K Tsuru, S Hayakawa, A Osaka, K Kikuta, G Kawachi, C Ohtsuki: Induced deposition of bone-like hydroxyapatite on thermally oxidized titanium substrates using a spatial gap in a solution that mimics a body fluid, J Ceram Soc Jpn, 117, 1364 (2009) 515.
- ⑦ W Wu, G H Nancollas: Kinetics of Heterogeneous Nucleation of Calcium Phosphates on Anatase and Rutile Surfaces, J Colloid Interface Sci, 199, 2 (1998) 206.
- ⑧ T Kokubo, H Takadama: How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?, Biomaterials, 27 15 (2006) 290.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① 水谷正義, 湯田彩香, 小茂鳥潤, 嶋田慶太, 厨川常元: “ナノ秒パルスレーザーを照射した金属表面の濡れ性に関する研究”, 砥粒加工学会誌, 60,1, (2016), 35-39. 【査読有】
- ② 水谷正義, 益子直人, 本多遼, 村上諒, 小茂鳥潤, 厨川常元: “純チタンへのナノ秒パルスレーザー照射による生体活性表面の創成”, 砥粒加工学会誌, 59,1, (2015), 17-22. 【査読有】
- ③ Mizutani M., Honda R., Kurashina Y.,

Komotori J. and Ohmori H.: "Improved Cytocompatibility of Nanosecond-Pulsed Laser-Treated Commercially Pure Ti Surfaces", International Journal of Automation Technology, 8, 1, (2014), 102-109. 【査読有】

- ④ Mizutani M., Honda R., Yuda A., Komotori J. and Ohmori H.: "Effects of nanosecond laser fabrication on bioactivity of pure Titanium", Procedia CIRP, 5, (2013), 242-246. 【査読有】
- ⑤ 水谷正義, 小茂鳥潤, 徐少林, 嶋田慶太, 厨川常元: "レーザー照射を利用した歯科インプラントの高機能化", 精密工学会誌, 81, 12, (2015), 1073-1077. 【解説】
- ⑥ 水谷正義: "レーザー照射による骨親和表面の創成", 日本機械学会誌, 118, 1160, (2015), 424. 【解説】

〔学会発表〕 (計 5 件)

- ① 深代祐五, 雨宮剛志, 水谷正義, 村上諒, 小茂鳥潤, 早川徹: "ナノパルスレーザーにより微細加工されたチタンインプラント表面に対する骨形成および上皮付着", 第 65 回日本歯科理工学会学術講演会, 宮城, 仙台市情報・産業プラザ, 4 月 (2015). (日本歯科理工学会誌, 34, 2, (2015), 135.)
- ② 水谷正義, 益子直人, 本多遼, 村上諒, 小茂鳥潤, 嶋田慶太, 厨川常元: "レーザープロセスを利用したバイオインターフェース創成に関する研究", 2014 年度精密工学会秋季大会学術講演会 シンポジウム, 鳥取, 鳥取大学, 9 月 (2014).
- ③ 水谷正義, 益子直人, 本多遼, 村上諒, 小茂鳥潤, 厨川常元: "ナノ秒パルスレーザー照射による生体活性表面の創成", 砥粒加工学会学術講演会 (ABTEC2014), 岩手, 岩手大学, 9 月 (2014).
- ④ Mizutani M., Honda R., Yuda A., Komotori J., Ohmori H. and Kuriyagawa T.: "Enhanced Bioactivity of Pure Titanium by Nanosecond Laser Processing", International Symposium on Micro/Nano Mechanical Machining and Manufacturing (ISMNM 2014), Xi'an, China, April, (2014).
- ⑤ 深代祐五, 雨宮剛志, 中岡一敏, 本多遼, 村上諒, 水谷正義, 小茂鳥潤, 濱田良樹, 早川徹: "ナノパルスレーザーにより微細加工された純チタン表面における骨形成", 第 35 回日本バイオマテリアル学会, 東京, タワーホール船堀, 11 月 (2013).

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水谷 正義 (MIZUTANI, Masayoshi)
東北大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：50398640

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：