

医用金属材料の生体適合性制御

岡山大学工学部生物機能工学科

早川 聡・都留 寛治・尾坂 明義

Control of Biocompatibility of Biomedical Metallic Materials

Satoshi Hayakawa, Kanji Tsuru, Akiyoshi Osaka

Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Engineering,
Okayama University

1. はじめに

1971年に Hench らは、ケイ酸塩系ガラス ($\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 系, Bioglass® と名付けられ、人工中耳骨他として臨床応用された。) が体内に埋入後、周囲を線維性の皮膜で覆われて隔離されることなく、骨組織と結合することを発見した¹⁾。この種のガラス材料が体内に埋入されたとき、ガラス表面が体液と反応して水和シリカゲル層を形成して、同層が自発的に骨類似の構造と組成を持つアパタイト層を析出し、骨組織はこのアパタイト層と融合する。これにより材料-骨間に強固な結合が生じる。これを生体活性と呼ぶ。さらに、これらの材料を骨代替として臨床応用するときは、可能な限り早期にアパタイト層を析出することが必須条件であると考えられている。

高齢化社会の本格化を前に、高強度・高靱性など、骨と同等の機械的性質を備え、しかも骨と融合・一体化して生活荷重に耐えられるインプラント材料が求められている。しかし、現在では、セラミックス材料・表面処理金属材料の

一部に骨結合性は見られるものの、荷重部骨代替として臨床応用上まだ満足のいくものではない。現在臨床使用されている大腿骨などの高負荷のかかる部分には金属材料が用いられている。一般の医療用金属材料は生体組織とは直接結合しないのでポリメチルメタアクリレートセメント (PMMA セメント) などを用いて固定している。しかし、埋入後、長期間経過すると金属とセメントの界面にズレを生じ、疼痛や出血の原因にもなっている。したがって、臨床現場ではセメント無しでも骨と直接結合するような金属材料の開発が望まれている。そこで、整形外科用・歯科用インプラント材として用いられているチタンやチタン合金に骨と直接結合するような性質を付与するための生体活性セラミックスコーティング (ヒドロキシアパタイト, Bioglass®, チタニア等) に関する研究が活発に行われている。幅広くインプラント製品に実用されているプラズマスプレー法によるヒドロキシアパタイトコーティング技術は、ヒドロキシアパタイト層と金属基材の界面で剥離する問題が指摘されている。

一方、心臓血管領域の疾患の治療における血管拡張術の医療用具 (例えば、冠状動脈用ステント) に実用されているステンレススチールに

〒700-8530 岡山市津島中 3-1-1
TEL 086-251-8213
FAX 086-251-8263
E-mail: satoshi@cc.okayama-u.ac.jp

ついては、組成中に含まれる Ni によって外来性生体反応が誘起され、これと連動して、血管内で再狭窄が起こることが問題となっている。このような合金についても安全性を高める目的で、優れた抗血栓性を得るための表面処理技術を開発することが望まれている。

我々のグループは、固着力および生体機能性の両面に優れた性質を有する生体活性セラミックス被膜の創成を検討している。すなわち、

(1) インプラント材に使用される金属チタンの表面に生体活性ガラスコーティングや酸化チタン層を創成して、体液環境下では体液中のカルシウムとリン酸イオンを取り込んで、良好な骨伝導性を示し、インプラント表面を覆うように骨が成長して結合する性質を付与する。

(2) スtentなどの医療用具として用いられる各種合金の表面に対して、良好な抗血栓性を有する酸化チタン被膜層を創成する。

本稿では、上記に関する我々のグループの研究報告例を紹介する。

2. 金属チタン板表面への生体活性ガラスコーティング

金属表面への生体活性コーティングには、Hench らの Bioglass[®]コーティング²⁾がある。しかし、Bioglass[®]は体液環境下で極めて短時間で溶解するため、長期にわたって剥がれないコーティング材を設計するのは困難である。

そこで、我々のグループはコーティング層が“徐々に”消失することを前提とした金属チタン表面への生体活性ガラスコーティングを検討した³⁾。

このような材料の設計指針を次の各号に示す。

- ① コーティング層の熱膨張係数が基板の金属チタンとほぼ同じこと。
- ② 金属チタンの機械的性質を損なわない低温の熱処理でコーティングすること。
- ③ コーティング層が高い生体活性（アパタイト析出能力）を示すこと。

- ④ 熱処理によってコーティング層と金属チタン表面が反応して、コーティング層と金属チタンの界面に酸化チタンやチタン酸塩の傾斜構造層が形成すること。

前記の条件を満足するように修飾された材料表面は、体液環境下において生体活性ガラスコーティングによって短期間でアパタイトが析出し、コーティング層のゆっくりとした溶解により、金属チタン表面には水和チタニアゲル層が緩やかな勾配をもって形成され、同時にアパタイト層も緩やかな勾配を持って形成することにより外力をうけた場合の界面における応力集中を避けることが期待される。

そこで、Na₂O-SiO₂系やCaO-SiO₂系ガラスを基礎組成としてB₂O₃を加えた、三成分系のホウケイ酸塩ガラスについて、上述の要求を満たすガラスを探索した。ホウケイ酸塩ガラスのガラス化領域と擬似体液（SBF; 36.5°C, pH 7.25, 小久保溶液⁴⁾）を用いた In vitro 評価により得られたアパタイト析出能力を図1に示す。

CaO-B₂O₃-SiO₂系ガラスでは、広い領域でアパタイト層を析出しうることがわかる。これは、SiO₂成分をB₂O₃成分で少量だけ置換すると、ガラスからのカルシウムイオンの溶出速度が大きくなり、アパタイト形成速度が上昇することが原因である。しかし、SiO₂成分をB₂O₃成分で多量に置換すると表面で形成する水和シリカゲル層の安定度が減少して、アパタイト形成能が低下する。一方、Na₂O-B₂O₃-SiO₂系ガラスでは極めて限られた領域でのみアパタイトを析出しうることがわかる。このような限られた領域付近におけるガラス構造の特徴を固体²⁹Si MAS NMR で調べた結果を図2に示す。

図2より、構造単位Qⁿ（ここでnはSiO₄四面体単位中の架橋酸素の数を示す。）を用いるとアパタイト層が析出しやすいガラス構造中ではQ³構造の割合が高いことがわかる。

次に、高いアパタイト形成能を示すCaO-B₂O₃-SiO₂系ガラスの金属チタン板上への珪瑯

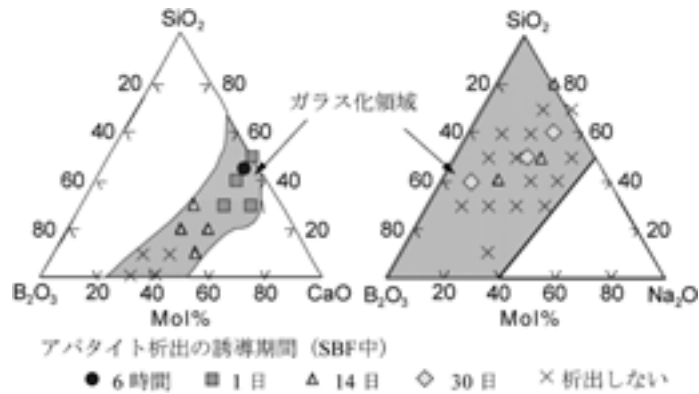


図1 ホウケイ酸塩系ガラスの擬似体液 (SBF) 中でのアパタイト析出能力。

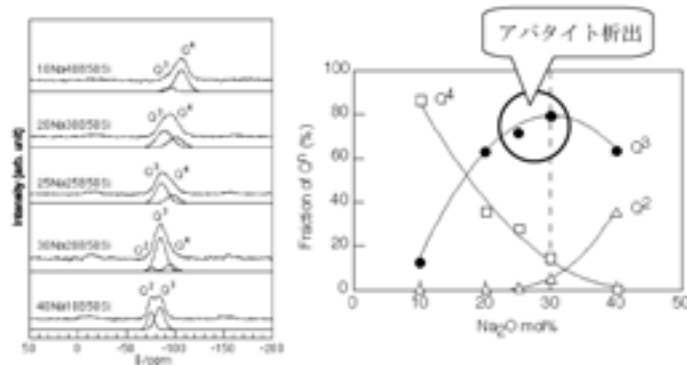


図2 ホウケイ酸ナトリウムガラスの²⁹Si MAS NMR スペクトル (左) と Qⁿ 分布 (右)。

コーティング条件を検討するため、ガラスの線熱膨張係数の B₂O₃ 含有量依存性を図 3 に示す。

ガラス中の酸化カルシウム含有量が増加すると熱膨張係数が大きくなり、酸化ホウ素含有量の増加による変化はむしろ小さいことがわかる。さらに 45CaO・30SiO₂・25B₂O₃ ガラスの熱膨張係数が金属チタンの熱膨張係数 (86 × 10⁻⁷/K) に近いことがわかる。このガラスは、擬似体液中で 7 日間以内にアパタイトを析出することが確認された。そこで、45 μm 以下の粒径のガラス粉末とエタノールを混ぜてスラリーを作製後、清浄な金属チタン板にディップコーティングして、60°C で 1 時間静置後、昇

温速度 2°C の条件で 740°C から 780°C までの軟化点以上の温度に相当する異なる熱処理温度にて 30 分間保持することにより、均一に珪瑯コーティングをした。珪瑯コーティングした金属チタン試片の薄膜 X 線回折図形を図 4 (左) に示す。熱処理温度は示差熱分析により知られる結晶化開始温度より低いにも関わらず、結晶に由来する回折ピークが観測され、主に CaSiO₃ (wollastonite, JCPDS 42-550) である。試片の外観及び走査型電子顕微鏡観察による断面の様子からコーティング層内へのチタンの拡散の影響も無視できる 740°C 処理が最適であることがわかっている。740°C の熱処理条件で珪瑯コーティングした金属チタン試片を擬似体液中に

浸漬する前と後の薄膜 X 線回折図形を図 4 (右) に示す。珪瑯コーティングした金属チタン試片の場合では、擬似体液に浸漬後わずか 6 時間以内にアパタイトを析出することがわかる。

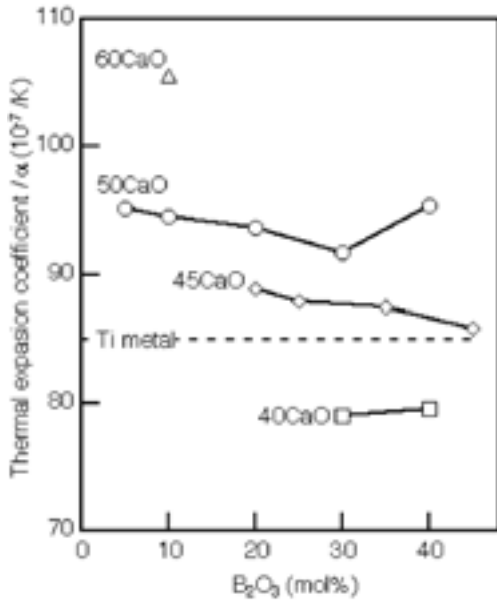


図3 $x\text{CaO} \cdot (100-x-y) \cdot \text{SiO}_2 \cdot y\text{B}_2\text{O}_3$ ($x=40, 45, 50$ モル%) ガラスの線熱膨張係数の B_2O_3 含有量依存性。

3. 金属チタン板表面への生体活性酸化チタン層の創成

金属チタンやチタン合金は、熱酸化、化学酸化、あるいは陽極酸化等の電気化学的手法によって表面に酸化チタン層を創成することができる。しかし、これらの方法により創成される酸化チタン層の結晶構造や微細構造にはそれぞれに異なる特徴と性質がある。我々のグループは、Liら^{5),6)}がゾル-ゲル法で合成した酸化チタン膜にアパタイト析出能力があることを発見したことに基づき、金属チタンの化学酸化によって生体活性な酸化チタン層を表面に創成することを検討した。我々のグループが開発した方法^{7)~9)}は非常に簡単で、6重量%の過酸化水素水溶液に金属チタン試片を浸漬し、80°Cで1時間程度保持して、表面に水和チタニアゲル層を形成し、その後400°Cで1時間の熱処理を行う。この一連の操作により形成した酸化チタン層の表面構造を調べた結果を図5に示す。

上記の微細構造を有する酸化チタン層は、薄膜 X 線回折によるとナノ結晶性のアナターゼ層からなり、擬似体液に浸漬すると少なくとも3日間以内にアパタイト層を析出する能力を有

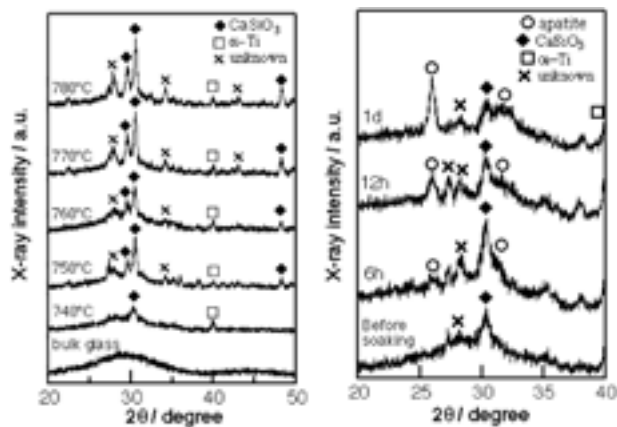


図4 740°C から 780°C までの異なる熱処理温度にて珪瑯コーティングをした金属チタン試片の薄膜 X 線回折図形 (左) と、740°C の熱処理温度にて珪瑯コーティングした金属チタン試片を、擬似体液に浸漬する前と後の薄膜 X 線回折図形 (右)。

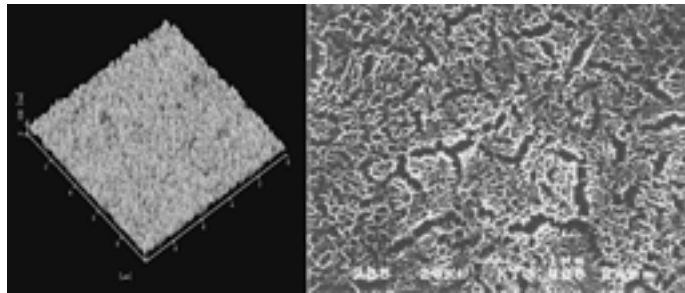


図5 原子間力顕微鏡（左）と走査型電子顕微鏡（右）で観察した酸化チタン層の表面構造：酸化チタン層の表面形態は微細な多孔質構造からできている。

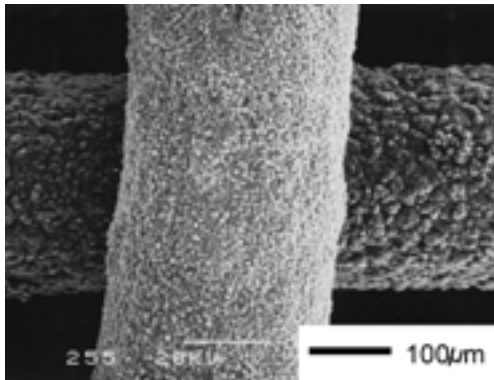


図6 6重量%の過酸化水素溶液で処理した金属チタンメッシュ上へのアパタイト粒子の被膜形成の様子。

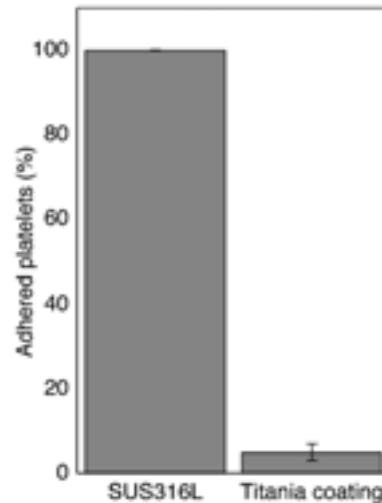


図7 ゼルゲル法により創成した酸化チタン膜の血小板粘着特性。

していることがわかっている。

我々の開発した過酸化水素水溶液処理と熱処理を組み合わせた方法が、様々な形状や表面形態を有する金属チタン系インプラントに適用できることの一例として、図6には、走査型電子顕微鏡で観察した、6重量%の過酸化水素水溶液で処理した金属チタンメッシュ表面に、擬似体液中で緻密にアパタイト粒子の被膜が形成した様子を示す。

4. 金属材料の血液適合性の改善

我々のグループでは各種金属材料について抗血栓性を付与するための表面処理・表面改質技

術の開発を試みている。天然多糖類膜による表面修飾¹⁰⁾や化学処理^{11),12)}を検討している。図7にはゾルゲル法により、ステンレススチール（SUS316L）表面に酸化チタン膜を創成して、その血小板粘着試験を行った結果を示す。酸化チタン膜は明らかに血小板の粘着を抑制することがわかる。

5. 最近のトピックス

最近、我々のグループは金属とガラス粒子層の界面反応を利用する新たな表面処理方法を開

発した。金属チタン表面に四ホウ酸ナトリウムガラス粒子層で覆い、700°Cで5時間熱処理を施してから、焼結・結晶化したガラス粒子層を温水中で溶解除去すると、サブミクロンスケールの酸化チタン（ルチル相）のロッドが高配向した表面構造が得られた¹³⁾。現在、この“ロッドプレー構造”を利用したデバイスの開発に取り組んでいる。

6. おわりに

本稿では、医用チタン系インプラントを中心に、金属表面の生体適合性を制御するためのいくつかのアプローチについて紹介した。最近、岡山大学では医歯工学先端技術研究開発センター（Research Center for Biomedical Engineering; RCBE）が、高度先進医療を求める社会からの期待と要求に応えるために設立された（<http://co-med1.hospital.okayama-u.ac.jp/ishiko/jsp/top/top.jsp>）。現在、尾坂明義がセンター長を勤めている。専門分野の異なる研究者の協力関係のもとで実用を目指して努力している。また、Bioglass®から溶出する無機イオンの骨芽細胞の遺伝子発現に対する有効性が示唆され¹⁴⁾、多孔質化したガラスを足場材料として用いて、細胞工学・組織工学的技術と融合した組織再建術が検討されている^{15),16)}。我々のグループでは、柔軟性と生体適合性を併せ持つ有機-無機複合体の合成技術であるゾル-ゲル法を用いて、生体内の有機成分と無機成分の両方に親和性のある多孔質足場材料の開発に取り組んでいる^{17),18)}。

謝 辞

本稿に紹介した研究には下記の研究助成のご支援をいただいたことを深く感謝する。

- ① 文部省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) (2) (課題番号：07558127)
- ② 文部省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) (2) (課題番号：09558120)

- ③ 財団法人 岡山工学会振興会学術研究助成, 奨励研究
- ④ 公益信託 三菱化学研究奨励基金
- ⑤ 財団法人 住友財団基礎科学研究助成
- ⑥ 財団法人 山陽放送学術文化財団研究助成
- ⑦ 日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 (B) (2) (課題番号：16360330)

参考文献

- 1) L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, **74**, pp. 1487-510 (1991).
- 2) W. R. Lacey, L. L. Hench, *Biomaterials*, **7**, [2], pp. 104-8 (1986).
- 3) A. Osaka, K. Kobayashi, et al., *Memoirs Fac. Eng., Okayama Univ.*, **31**[2], pp. 45-51 (1997).
- 4) S. B. Cho, K. Nakanishi, T. Kokubo et al., *J. Am. Ceram. Soc.*, **78**, pp. 1769-1774 (1995).
- 5) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **28**, pp. 7-15 (1994).
- 6) P. Li, I. Kangasniemi, K. de Groot, and Kokubo T., *J. Am. Ceram. Soc.*, **77**, pp. 1307-1312 (1994).
- 7) X-X. Wang, S. Hayakawa, K. Tsuru et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **52**, pp. 171-176 (2000).
- 8) X. X. Wang, S. Hayakawa, K. Tsuru and A. Osaka, *Biomaterials*, **23**, pp. 1353-1357 (2002).
- 9) S. Kawasaki, K. Tsuru, S. Hayakawa and A. Osaka, *Bioceramics*, **16**, pp. 443-446 (2003).
- 10) T. Yoshioka, K. Tsuru, S. Hayakawa and A. Osaka, *Biomaterials*, **24**, pp. 2889-2894 (2003).
- 11) S. Takemoto, K. Tsuru, S. Hayakawa, et al., *J. Sol-Gel Sci. and Tech.*, **21**, pp. 97-104 (2001).
- 12) S. Takemoto, T. Yamamoto, K. Tsuru, et al., *Biomaterials*, Vol. **25/17** pp. 3485-3492 (2004).
- 13) 劉 永興ら, 日本セラミックス協会 2004年 年会講演予稿集 1D25, p. 38.
- 14) Xynos et al., *J. Biomed Mater. Res.*, **55**, pp. 151-7 (2001).
- 15) Livingston et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **62**, pp. 1-13 (2002).
- 16) Yuan et al., *J. Biomed. Mater. Res. (Appl Biomater)*, **58**, pp. 270-6 (2001).
- 17) L. Ren, K. Tsuru, S. Hayakawa and A. Osaka, *J.*

Non-Cryst. Solids, **285**, pp. 116–122 (2001).

Biomaterials, **23**[24], pp. 4765–4773 (2002).

18) L. Ren, K. Tsuru, S. Hayakawa and A. Osaka,