

研究課題名	階層構造からなる生体硬組織代替材料の研究
所属研究機関名	独立行政法人 産業技術総合研究所
研究者氏名	稲垣雅彦

研究計画の概要

研究の趣旨・目的

水酸アパタイト等生体活性セラミックスで被覆されたチタン材料が人工股関節等に実用化されており、高齢化による骨損傷等で歩行が困難な患者が自分の足で歩けるようになるなど大きな成功を収めている。一方、埋入後10年以内に再手術が必用な場合が5%以上あり、さらに何らかの修正が必用な場合を含めると20%をこえ、長期間使用可能な生体材料の開発が待たれている。生体内で長期間安定に機能するには、生体骨との良好なインターフェースが必用である。整形外科領域では、そのための様々な工夫がなされているが、材料としては被覆層が基材から剥離する問題があり、この問題を解決するため、基材との密着強度の向上を図る手法の開発が行われてきた。また、骨細胞によるマイクロアンカリングを期待し、直径数百 μm のチタン製ビーズを焼き付けたり、チタンワイヤを加熱圧着することで表面を多孔化したセメントレスチタン材料が商品化されているが剥離等問題も残されている。このように、既存の材料のインターフェースの制御、及びアパタイト皮膜の組成、構造、細孔構造の更なる改善が期待されているところである。さらに体内埋入後の骨吸収等に伴うコーティング層の経時変化を考慮し、長期間使用可能な材料の設計についてはほとんど報告例がない。本研究では、早期の初期固定のみならず、骨同化の経時変化に応じて骨と最適な界面を維持し20年以上使用可能な生体材料を開発することを目的とする。これにより高齢化社会の安心安全に資する革新的材料開発を目指す。

研究計画の概要

本研究では、生体活性セラミックス層を生体適合性金属基板材料表面に形成するが、サブ～数百 μm の凹凸構造をもつ階層的組織を有する新規なコーティングならびにその構築手法を開発する。具体的には、メッシュ等によるマスキングまたは傾斜方向に積層する新規なコーティング手法により、階層的構造からなる生体活性セラミックス層形成について検討する。具体的には以下の研究開発を行う。

(1)階層的な生体活性セラミックス層の形成技術の開発

メッシュ等を基材表面近傍に配置するマスキングにより特定のポイントに積層し、さらに傾斜方向からの積層手法を組み合わせることにより、予め数十 μm ～数百 μm の波形凹凸のチタン層を基材に形成する。これにより水酸アパタイト層が骨と同化した後の、骨細胞によるマイクロアンカリングを期待する。ついで水酸アパタイト皮膜を形成するが、残留応力を緩和する傾斜組織複合層積層も検討する。この際、様々な合成条件(プロセッシングパラメーター)を厳密に制御することにより、所定の結晶化度、密度等の皮膜を得る。また、水酸アパタイトとリン酸三カルシウム等を複合化する手法や中空粒子等を用い表面にナノスケールの気孔構造を形成させる。これにより細胞感受性を有するナノ表面構造の形成を目指す。

(2)インターフェースの評価、設計

埋入後の初期固定、生体骨との長期間の安定に適した皮膜の極表面層ならびに皮膜内部構造設計を行うため、材料、生物学的評価を行う。材料評価としては、皮膜と基材との密着強度、皮膜密度、組織解析を行う。特に長期の皮膜変化を加速実験で評価する。一方、蛋白質を除去した擬似体液中の挙動、ならびに骨芽細胞の付着と分化を *in vitro* 試験で評価する。さらに長期間の動物実験を行い、界面機能の安定性等について評価し、材料設計にフィードバックする。動物実験は、名古屋大学医学部等との共同研究体制を行う。

研究計画の詳細報告

(単位:百万円)

研究項目	所要経費					
	13年度	14年度	15年度	16年度	17年度	合計
1. 階層的生体活性セラミックス層の形成技術	19	13	9			41
(1)傾斜コーティング (1.生体活性セラミックス皮膜の密着性の向上に関する研究)	19					19
(2)階層組織形成技術 (2.階層的凹凸構造の構築に関する研究)		13				13
(3)ナノ表面構造形成技術			9			9
2. インターフェース評価、設計			4			4
(1)劣化加速評価			2			2
(2)安定性評価			1			1
(3)細胞培養試験・動物実験 (3. HA/Ti 複合皮膜の生体骨に対する初期固定性に関する研究)			1			1
所要経費(合計) (間接経費を含む)	19	13	13			45

研究成果の概要

研究成果の概要

平成13年度：金属基材上に階層的組織を有する生体活性セラミックス層を構築するときに基礎となるセラミックス皮膜 / 金属基材界面における密着性の向上を目指して、高周波熱プラズマ溶射法を用いて金属基材近傍ではチタンの組成が高く、皮膜表面では水酸アパタイトの組成が高くなるような傾斜的な水酸アパタイト / チタン複合皮膜を形成した。傾斜皮膜を形成するときに使用するプラズマガスに数%程度の窒素ガスを添加することにより、皮膜の密着強度を飛躍的に向上させることに成功した。150 μm の膜厚の皮膜の密着強度として40MPa以上が得られ、プラズマ入力27kWの場合に得られた皮膜では密着強度が65MPaに達した。100 μm を越える膜厚の皮膜としては世界最高記録であると思われ、階層的組織を有する生体活性セラミックス層を構築するうえで十分な密着強度を達成できた。

平成14年度：基材に対して強固な密着強度を有する傾斜的な水酸アパタイト / チタン複合皮膜被覆材料に関し、多孔化する手法の開発を行った。平成13年度、世界最高の密着強度を有する水酸アパタイト / チタン複合皮膜材料を開発したが、この密着強度を調べるため動物実験による引き抜き試験を行った。階層的組織を有する水酸アパタイト / チタン複合皮膜の構築においては、250 μm の孔が500 μm 間隔で配列した金属製のマスクを用いてチタン基材上にチタンを溶射することにより、マスクのパターン通りに $\sim 250 \mu\text{m}$ の凹凸構造を形成することができた。マスクの孔の形状、間隔などは任意に設計することができ、これにより、意図した凹凸構造を構築することが可能であった。また、凹凸を形成した基材の上に水酸アパタイト / チタン複合皮膜を形成することも可能であった。得られた水酸アパタイト / チタン複合皮膜は骨組織の侵入に最適な表面荒さを有する階層的な凹凸構造であり、意図的に凹凸の幾何学構造が制御された階層構造を有するコーティングを形成する方法は、ほぼ確立できた。また、動物実験においては、150 μm の水酸アパタイト / チタン複合皮膜を有する直径3mmのインプラントを作製し、ビーグル犬の大腿骨に移植後1ヵ月で摘出して引き抜き試験を行ったところ、 $18.7 \pm 4.9\text{MPa}$ の引き抜き強度が得られた。一般には膜厚の増加に伴い水酸アパタイト皮膜の密着性が著しく低下するが、市販されている50 μm 以下の膜厚のインプラントと比較して同等以上の引き抜き強度を示した。現在、3ヶ月間埋入の実験が進行中である。

波及効果、発展方向、改善点等

主として人工骨、人工歯根等生体硬組織代替材料等への適用を想定して研究を行っている。既に世界に先駆けて、現行の直流熱プラズマに比べ、電極からの汚染がない高周波熱プラズマコーティング法を用い、水酸アパタイトと金属チタンを傾斜的に複合化することにより皮膜の接合強度を飛躍的に向上させることに成功しているが、本研究の実施により、さらに基材と被覆層の接合強度を向上することができた。平成13年度の成果として、皮膜製造のプロセッシングパラメーターのうち、プラズマガスに窒素を加えることにより、実施者が有する世界のチャンピオンデータ (50MPa) を更に30%高める(65MPa)ことに成功した。更に、平成14年度の成果として、水酸アパタイトプラズマ溶射において世界で初めてマスクングにより、意図した凹凸構造を形成することに成功した。当初の研究計画通りに研究は実施されており、動物実験においても既に市販品より、優れた特性を有することを証明しつつある。今後、設計通りの長期間良好なインターフェースを保障できるかを検証しつつ、材料設計にフィードバックしていく方針である。現在の材料の欠点を克服し、世界で初めて長期間の良好なインターフェースを保障する材料は革新的生体材料として、優位的な位置を獲得する可能性が高く、我が国の当該産業の活性化につながると期待される。当該材料は、世界で年間数十万人が使用するものであり、市場として数千億円規模であるが、我が国の当該産業の活性化、国産化率の向上、現在欧米からの輸入を待つため困難であるオンデマンドな日本人に適合したサイズの人工骨の提供など、高齢化社会の安心安全技術に対する影響は大きい。また、コーティング技術に新風を吹き込み、工作機器、輸送機器等幅広い分野への大きな波及効果が期待できる。更に、体型が日本人に近い東南アジア～南アジアへの輸出も大いに期待できる。また近年、学会で注目されているプロセッシングパラメーターを系統的に整理し、結晶化度、密度等を高度に制御することは、プラズマサイエンスにも大いに貢献できるものと期待できる。

.研究成果発表等の状況

(1)研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合 計
国 内	0件	2件	4件	6件
国 際	3件	3件	4件	10件
合 計	3件	5件	8件	16件

(2)特許等出願件数

合計 国内 2件

(3)受賞等

0件

(4)主な原著論文による発表の内訳

国内誌 (国内英文誌を含む)

なし

国外誌

1. Masahiko Inagaki, Yoshiyuki Yokogawa and Tetsuya Kameyama : Improvement of Bond Strength of Plasma Sprayed Hydroxyapatite/Titanium Composite Coatings on Titanium: Partial Nitriding of Titanium Deposits by RF Thermal Plasma , Journal of Vacuum Science and Technology A, 21 1225-1229 (2003)
2. M. Inagaki, Y. Yokogawa and T. Kameyama : Bond strength improvement of hydroxyapatite/titanium Composite Coatings by partial nitriding during RF-thermal plasma spraying , Surface and Coating Technology ,173 1-8 (2003)
3. M. Inagaki, Y. Yokogawa and T. Kameyama : Formation of highly oriented hydroxyapatite in hydroxyapatite/titanium composite coating by radio-frequency thermal plasma spraying , Journal of Materials Science: Materials in Medicine ,14 919-922 (2003)
4. M. Inagaki, Y. Yokogawa and T. Kameyama : Preparation of novel bioactive titanium coatings on titanium substrate by reactive plasma spraying , Key Engineering Materials ,254-256 919-922 (2003)

(5)主要雑誌への研究成果発表

Journal	Impact Factor
Journal of Vacuum Science and Technology A	1.448
Surface & Coatings technology	1.236
Journal of Materials Science: Materials in Medicine	1.144
Key Engennering Materials	0.497

階層構造からなる生体硬組織代替材料の研究

