

いわて県央・釜石エリア

都市エリア産学官連携促進事業(一般型)自己評価書

【いわて県央エリア・釜石エリア】(特定領域:ナノテク・材料)

総括

岩手県では、平成16年度から、「医療用デバイスを目指した高機能・高生体適合性「新」コバルト-クロム-モリブデン合金」を特定領域として、都市エリア産学官連携促進事業(一般型)【いわて県央・釜石エリア】(以下、「本事業」という。)を実施してきた。

人工関節など体内に埋入される医療機器に使用される金属系生体材料の一種であるコバルト-クロム-モリブデン合金(以下、「コバルト合金」という。)は、耐磨耗特性に優れることから、人工股関節や人工膝関節の摺動部分等に使用されている。しかし、コバルト合金は難加工性であり、加工性を高めるため、ISO、ASTM、JISの規格においては、ニッケル(Ni)を1%以下の範囲内で添加することが認められている。Niは金属アレルギーを誘発することが知られており、Niアレルギーが深刻なEUでは、人体に長期間、継続的に身につける全ての製品(貴金属、時計等)に対するNiアレルギー対策として、一定の限界値を越えた製品に対し欧州市場における流通を規制する厳しい指令(94/27/EEC)が発令されている。

医療機器分野における、Niフリー材料に対するニーズの高まりを背景として、本事業の研究統括である千葉晶彦教授は、平成14年度、Niを添加しないコバルト合金を高温鍛造処理による微細組織制御技術で加工性を向上することに世界で初めて成功した(国際特許出願済み)。

この研究シーズの更なる高付加価値化を図るため、本事業では、「耐久性・安全性・機能性に優れる医療用Co-Cr-Mo系合金の創製」、「高生体適合性骨格系Co-Cr-Mo系合金の創製」、「血液・循環器系医療用Co-Cr-Mo系合金の創製」をテーマとする産学官共同研究事業を実施した。

コバルト合金の微細組織制御による耐磨耗特性の向上やコバルトに不純物レベルで極微量含まれるNiと特異的に結合する元素を添加し、生体内におけるNiのイオン溶出を抑え、Niの実質無害化を図ったほか、MRI対応を目的として、コバルト合金の常磁性磁化率を低減する元素を添加し、従来のコバルト合金の磁化率を大幅に低減させた。また、高強度・高延性低弾性率コバルト合金多孔質体の開発、コバルト合金の生体適合性評価方法などを確立した。これらの成果から、国際特許3件を含む特許16件を出願(手続中含む)し、高機能・高生体適合性コバルト合金の創製が図られた。

また、本県における金属系生体材料産業の創出を目指し、事業化への明確な道筋づくりのため、研究交流事業を実施した。科学技術コーディネータについては、医療機器分野に精通している技術コンサルタントの大森健一氏及び「地域研究開発促進拠点支援(RSP)事業」において本県の科学技術コーディネータを務めた阿部四朗氏をそれぞれ委嘱した。県央エリアでは、医療機器のアウトソーシング(外注)受注を目指す「医療機器開発研究会」、釜石エリアでは、コバルト合金の溶解・二次加工材(板材、棒材、線材等)の事業化を目指す「生体材料事業化研究会」を設置して、地域企業参画のもと、生体材料の事業化に向けた産学官連携基盤の構築に取り組んだ。国内医療機器メーカーへの訪問等を通じ、コバルト合金に対する具体的なニーズを把握するなどして、県内企業、医療機器メーカー等県外企業、岩手大学、岩手県、釜石市等による、コバルト合金の事業化に向けた強固な連携基盤が構築された。

岩手県独自の取組みとしては、「都市エリア産学官連携促進事業費補助金(2,000千円/年)」を創設し、事業パンフレットの作成や成果発表会、医療機器フォーラム等の開催、各種展示会への出展等を行い、本事業の円滑な推進を図った。また、岩手県工業技術センターと県内企業が共同で実施した本事業開発合金の産業応用化技術開発に対し、県の競争的研究開発資金「夢県土いわて研究開発推進事業」から研究費を措置し(5,500千円/2年)、Niアレルギー対応理美容鋳の試作や金型応用に必要な鏡面加工技術を開発した。

釜石市においては、「市町村総合補助金(県1/2、釜石市1/2負担)」を活用して、平成16年度、コバルト合金の製造に必須な30kg高周波誘導真空溶解炉(41,475千円)を設置した。さらに、市独自予算や県の出先機関である釜石地方振興局の事業等を戦略的に実施し、生体材料に関する市場調査やJIS規格材の試作など、事業化に向けた取組みを積極的に推進してきた。

本事業及び地域の取組みを重層的に展開することによって、県央・釜石エリアにおいて金属系生体材料に関する知的基盤が強化されるとともに、金属系生体材料産業創出に向けた強固な連携基盤が

構築されたことから、事業目標は達せられたものと評価している。本事業の成果は、今後の発展が期待できることから、引き続き地域として取組んでいくものとする。

事業実施の背景

1. 地域性

岩手大学工学部(提案時。)千葉晶彦教授は、医療用の Ni 含有量の極めて少ないコバルト合金の研究に取り組んでおり、平成 13 年 8 月に産学官による研究体制を構築すべく「Co 合金生体材料開発研究会」を設立して釜石市を中心に積極的な研究活動を開始した。平成 13 年度には上記研究会を母体として経済産業省の即効型地域新生コンソーシアム研究開発事業に「生体適合性に優れた Co-Cr-Mo 合金の高機能化とその加工技術」が採択され(補正事業のため実施は平成 14 年度)、これまで不可能とされていた Ni レスコバルト合金の高温鍛造処理による板材化(塑性加工)に世界で初めて成功した。

しかしながら、Ni レスコバルト合金を医療機器に使用される生体材料として実用化するためには、原料に不純物として含まれる Ni を固定化する実質無害化や生体適合性の向上、擬似生体環境下における耐久性向上など、さらに一段階進んだ研究を推進していく必要があった。加えてこれら有望な研究シーズの着実な事業化を図るためには、特定領域に精通した「目利き」の存在が不可欠であり、研究開発の推進と一体となった取組みが必要とされていた。

一方、いわて県央・釜石エリアにおいては、新日本製鐵(株)釜石製鐵所など県内の基礎素材型(鉄鋼業、金属製品製造業等)事業所の 51.0%(提案時。以下同)が立地しているほか、加工組立型(一般機械器具製造業等)の 46.7%が立地しており、本県における金属系ものづくり基盤は既に構築されている。しかしながら、エリア内においては産業の空洞化が急速に進展し、特に近代製鉄発祥の地である釜石市では鉄鋼不況の影響によりその傾向が顕著であり、国際競争力のある革新的な技術開発による新事業の創出が急務となっている。

また、本県が平成 12 年 11 月に策定した「新岩手県科学技術振興指針」において新素材分野を重点推進分野の一つに設定し、「各産業技術分野の技術革新を支える優れた特性や機能を持つ材料の創出を目指す」としている。

このような状況を踏まえ、本県としては、Ni レスコバルト合金の市場性が期待できることから、岩手大学を核とした金属系生体材料分野における知的基盤を確立するとともに、岩手県央から釜石に連なる金属系ものづくり基盤の高度化を図るべく、「岩手発・世界初」の高機能・高生体適合性の金属系生体材料産業(素材産業及び医療機器製造産業)の創出を目指して、本事業の提案に至ったものである。

2. 特定領域のポテンシャル

コバルト合金は耐磨耗性に優れたものの、難加工性であることから、鑄造加工によって人工股関節の大腿骨コンポーネントや義歯床等に使用されてきたほか、板材や線材に加工した合金もあるが、いずれも加工性を高めるために Ni を含有している。従来、コバルト合金は Ni 含有量を低下させることによって、加工性が低下するとされており、Ni レス化を始め生体材料としての研究は国内外において手付かずの状況であった。

現在、金属系生体材料に係る研究開発はチタン系材料に関するものが主力となっている。北海道大学においては、コバルト合金を用いた人工股関節の開発を行ったが、その研究内容は股関節の形状に関するものであり、材料そのものの高付加価値化を図ったものではない。合金の組成まで遡り、生体材料としての高付加価値化に関する研究を実施しているのは、国内外において岩手大学工学部のみであり、特定領域における研究開発ポテンシャルを有している。

また、いわて県央・釜石エリアには、国内でも有数の内陸型工業集積地である北上市や、近代製鉄発祥の地、釜石市を始めとして、金属系ものづくり基盤が構築されている。さらに、本県には、優れた産学官連携の事例として平成 15 年 6 月、産学官連携功労者表彰において経済産業大臣賞を受賞した産学官連携組織「岩手ネットワークシステム(INS)」を中心とする自由、開放的な産学官連携風土が培われており、ものづくり基盤の上に重層的な「顔の見える信頼のネットワーク」が構築されている点は、産学官連携プロジェクトを実施する上で大きなポテンシャルであると言える。

事業目標及び計画

1. 事業目標

本事業提案時に掲げた事業目標は以下のとおりである。

Ni レス高機能・高生体適合性「新」コバルト合金の研究開発により、具体的な医療機器の適用を視野に入れた、力学特性、生体適合性に更なる優位性を有する世界オンリーワンの生体材料を創出するとともに、研究交流事業によって、特定領域に関する事業化への基盤となる強固な産学官ネットワークの構築を図るほか、研究成果の適切な特許化と知的財産の戦略的活用を図る。

これらを重層的に実施することにより、いわて県央・釜石エリアにおいて金属系生体材料分野に関する知的基盤の強化と高機能・高生体適合性金属系生体材料産業の創出を目指す。

2. 事業計画

(1) 全体事業計画

本事業提案時に掲げた全体事業計画は以下のとおりである。

(計画変更等については、以降にゴシック体で記載している)

【都市エリア産学官連携促進事業により実施する事業内容(国費部分)】

研究交流事業 [平成 16 年度～平成 18 年度]

・科学技術コーディネータの配置

・Co 合金生体材料研究会の開催

県央エリア、釜石エリアにおける事業化に向けた連携基盤構築のため、県央エリアにおいては、平成 16 年 10 月に「医療機器開発研究会」、釜石エリアにおいては、平成 17 年 3 月に「生体材料事業化研究会」をそれぞれ設置した。

・可能性試験の実施

共同研究事業へ資源配分を重点化したことなどから、国費による実施はなかった。

・市場調査の実施

釜石市が岩手県事業を活用して、平成 16 年度、「金属系生体材料産業創出事業市場調査」を実施したことから、国費による実施はなかった。

・特許調査の実施

共同研究事業 [平成 16 年度～平成 18 年度]

高機能・高生体適合性 Co-Cr-Mo 合金の研究開発

【自治体の基盤的な取組み及び独自の活動等(地域負担分)】

・都市エリア産学官連携促進事業推進委員会の設置

・アドバイザーボードの設置

メンバーを固定化した組織を設置する形式ではなく、必要な都度、専門家からのアドバイスを受ける形式とした。

・研究評価委員会の設置

・フォーラム、セミナーの開催

・成果発表会の開催

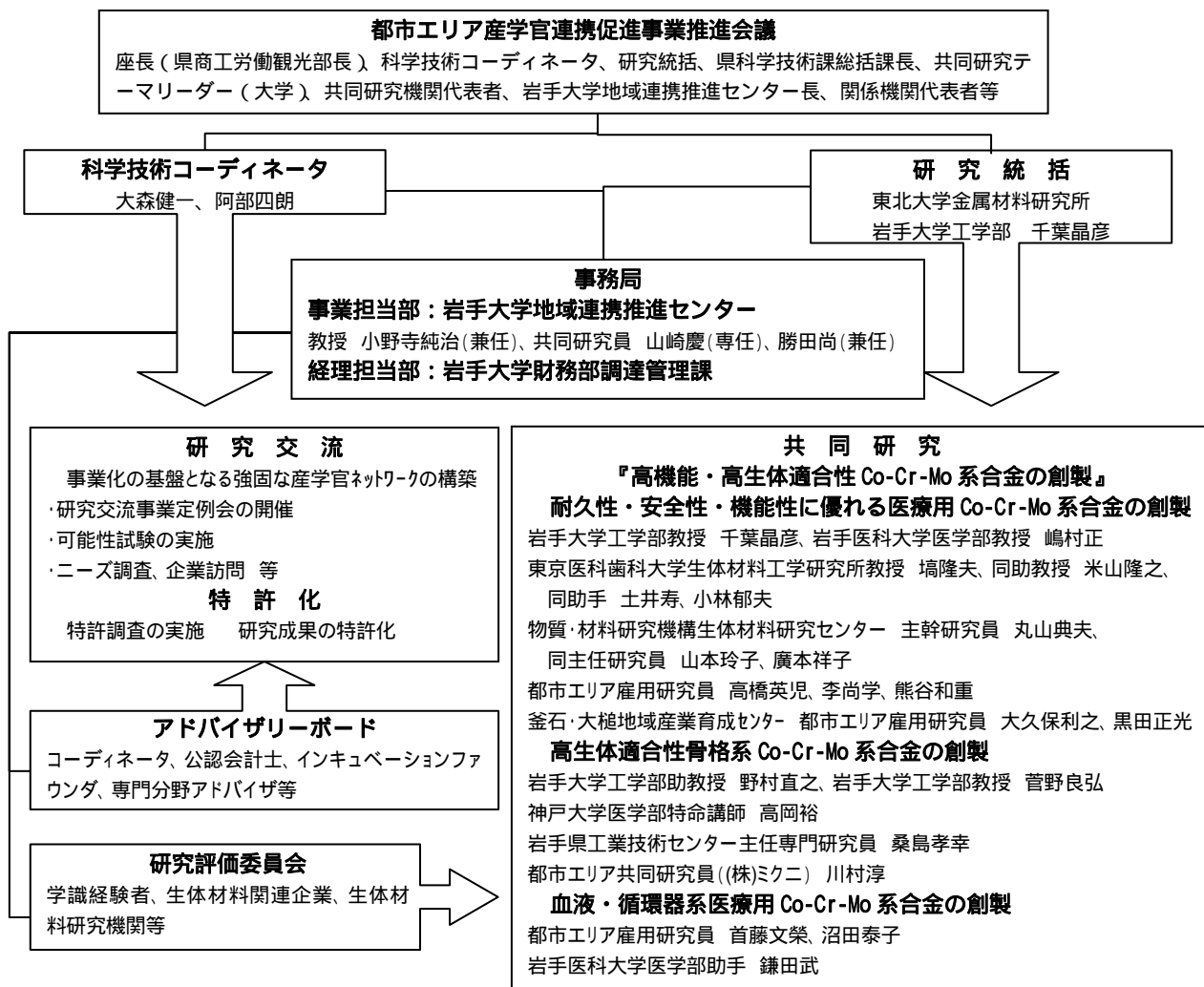
平成 16 年度、本事業の円滑な推進に資することを目的として、岩手県単独事業「都市エリア産学官連携促進事業費補助金」を創設。成果発表会、医療機器フォーラム、医療機器セミナーを開催したほか、事業パンフレット及びホームページの作成、各種展示会への出展などの普及啓発に取組んだ。

・「夢県土いわて戦略的研究推進事業」による関連研究の実施

このほか釜石市では、岩手県の市町村総合補助金制度(県 1/2、釜石市 1/2 負担)を活用して、平成 16 年度、コバルト合金の製造に必須な 30kg 高周波誘導真空溶解炉(41,475 千円)を設置したほか、岩手県の出先機関である釜石地方振興局事業等を活用して市場調査や JIS 規格材の試作などに取組んだ。

(2) 実施体制

事業推進体制



平成 18 年 11 月から東北大学金属材料研究所へ異動。平成 19 年 3 月末まで岩手大学工学部兼務。

参画機関

	産	学	官(公)
基本計画	(株)ニッテツ・ファイン・プロダクツ、同和鍛造(株)、(株)フェローテック精密、東北日発(株)、(株)ミックニ、小林製薬(株)	岩手大学工学部、同農学部、同地域連携推進センター、同工学部附属金型技術研究センター、岩手県立大学看護学部、岩手医科大学教養学部、同医学部、同歯学部、東京医科歯科大学生体材料工学研究所、(独)物質・材料研究機構生体材料研究センター	岩手県工業技術センター、(財)釜石・大槌地域産業育成センター
現時点	(株)ニッテツ・ファイン・プロダクツ、同和鍛造(株)、(株)フェローテック精密、東北日発(株)、(株)ミックニ、石村工業(株)、(株)東光舎、(株)東京ワイヤー製作所、小林製薬(株)、日本発条(株)	岩手大学工学部、同農学部、同地域連携推進センター、同工学部附属金型技術研究センター、岩手医科大学医学部、東京医科歯科大学生体材料工学研究所、(独)物質・材料研究機構生体材料研究センター、神戸大学	岩手県工業技術センター、(財)釜石・大槌地域産業育成センター

(3) 共同研究

千葉晶彦教授が開発した医療用 Ni レスコバルト合金について、生体材料としての実用化を目指すため、骨格系(人工関節、内固定材)、非磁性系(脳動脈瘤クリップ)、血液系(大動脈ステント)といった具体的な医療機器への適用を視野に入れ、微細組織制御による耐久性の向上、ニッケル無害化による安全性の向上、常磁性磁化率の低減による機能性の向上を図るほか、多孔質体と骨組織との適合性の向上及び表面改質技術による血液適合性の向上に関する研究開発を行う。各テーマの概要は以下のとおりである。

耐久性・安全性・機能性に優れる生体用 Co-Cr-Mo 系合金の創製

千葉教授が開発した Ni レスコバルト合金をベースに、人工関節や内固定材料に求められる耐久性向上のための微細組織制御技術の最適化や、第 4 元素の添加により Ni を固定化し実質無害化する安全性の向上や脳動脈瘤クリップに求められる常磁性磁化率の低減による機能性の向上に関する研究である。

高生体適合性骨格系 Co-Cr-Mo 合金の創製

人工関節に求められる高強度・低弾性係数達成のための、Ni レスコバルト合金を用いた多孔質体の創製及び骨組織との適合性向上に関する研究である。

血液・循環器系生体用 Co-Cr-Mo 系合金の創製

大動脈ステントに求められる Ni レスコバルト合金の血液適合性を向上させる研究である。

事業成果等

1. 産学官連携基盤の構築状況

平成 17 年 4 月の改正薬事法施行により、医療機器の製造工程のアウトソーシングが完全に自由化され、技術力を有する地域企業が新規参入できる可能性が高まっている。県央エリアにおいては、医療機器メーカーからのアウトソーシング受注を目指して、県内企業 4 社、県外医療関係企業 2 社をオブザーバーとする「医療機器開発研究会」を平成 16 年 10 月に設置した。当初は、クローズドな研究会活動としていたが、アウトソーシング受注に対応するためには、地域として幅広い加工技術を有する必要があると、多くの企業の参画が必須であるとの判断から、平成 18 年 8 月、医療機器分野へ関心を有する企業を対象に、国内医療機器メーカーの講演等を内容とする「いわて医療機器フォーラム 2006」を開催した。本フォーラムには県内外から多くの企業が参加し、医療機器分野への関心の高さが伺われたとともに、本県におけるコバルト合金の事業化に向けた取組みへの理解が深められた。参加企業から継続的な開催を求める声が多かったことから、医療機器分野に関するセミナーを複数回開催した。本フォーラム終了後においても、参加者の交流が継続するなど、コバルト合金に関する研究開発交流基盤(プラットフォーム)が構築されつつある。

釜石エリアにおいては、平成 17 年 3 月、エリア内企業 17 社による「生体材料事業化研究会」を設置し、コバルト合金の溶解及び二次加工材(板材、棒材、線材など)の事業化に向けた検討を行ってきた。活動の一環として、会員企業が国内医療機器メーカー等を訪問し、コバルト合金二次加工材に対する具体的なニーズの把握を行い、事業化に向けた目標を明確にした。現在、国内医療機器メーカーは、コバルト合金の調達を輸入に頼らざるを得ない状況であり、小ロット、短納期の国内調達へのニーズが非常に高い。釜石エリアでの取組みは、これらのニーズに正に合致するものである。国内医療機器メーカーでは、本県におけるコバルト合金の事業化に向けた取組みへの期待が高まるとともに、「コバルト合金 = 岩手、釜石」という認識が浸透しつつあり、コバルト合金プラットフォームの構築に向けた基盤が整いつつある。

2. 研究開発

(1) 進捗状況

耐久性・安全性・機能性に優れる生体用 Co-Cr-Mo 系合金の創製

(研究目的)

本研究においては、生体材料として求められる耐久性、安全性、機能性(非磁性)の向上を図るとともに、超塑性加工技術確立のため、次の 3 項目について研究を行う。

()Co-Cr-Mo 系合金の磨耗特性と疲労強度に及ぼす微細組織の影響とその超塑性加工技術

()Co-Cr-Mo 系合金に不可避免的に含まれる Ni 不純物の実質的な無害化

()Co-Cr-Mo 系合金の常時性磁化率の低減化

(進捗状況)

生体用としての Ni フリーCo-Cr-Mo 合金の高温変形特性の定量化を行っている。これを基礎データにして熱間鍛造加工シミュレーションを行い、人工股関節を閉塞鍛造によりネットシェイプ加工により製造する技術開発するための基礎的検討に着手している。

高生体適合性骨格系 Co-Cr-Mo 合金の創製

(研究目的)

本研究では本合金系生体材料の骨格系生体材料としての生体適合性(力学的適合性および界面的適合性)の向上を目指し、次の2項目について研究を行う。

()高強度・高コンプライアンス(低弾性率)Co-Cr-Mo 系合金多孔質体の創製

()Co-Cr-Mo 系合金と骨の固定性向上と生体適合性向上

(進捗状況)

Ni フリーCo-Cr-Mo 合金のステム表面の多孔質ピーズコーティング方法を検討している。また、窒素雰囲気中での多孔質 Co-Cr-Mo 合金の最適焼結条件について検討している。

血液・循環器系生体用 Co-Cr-Mo 系合金の創製

(研究目的)

Ni レス Co-Cr-Mo 合金を用い、過剰な生体防御機能反応を抑制することを目的として、次の3項目について研究を行う。

()Co-Cr-Mo 合金結合性血漿タンパク質の分離・同定と生理機能の解析

()Co-Cr-Mo 合金-血漿タンパク質複合体の細胞に対する作用

()Co-Cr-Mo 合金の血管内挿入に対する生体反応

(進捗状況)

Co-29Cr-6M 合金表面に結合したタンパク質を機能別に可視化する系を作成中である。血栓形成に関連するタンパク質と活性酸素産生に関するタンパク質の合金への結合を、免疫学的に測定・可視化する系を作成中である。これらの系の完成により、血栓形成に関するタンパク質の結合の有無及び活性酸素産生に關与するタンパク質の結合の有無を短時間に簡単に検出するシステム開発へと進めたい。

(2)研究成果等

主な研究成果

「耐久性・安全性・機能性に優れる生体用 Co-Cr-Mo 系合金の創製」の研究成果

.1 Co-Cr-Mo 系合金の磨耗特性と疲労強度に及ぼす微細組織の影響とその超塑性加工技術

()生体用 Co-Cr-Mo 合金の結晶粒の微細化により耐摩耗特性が改善されることを明らかにした。

これにより、耐摩耗特性に優れるメタルオンメタル型人工股関節の開発の可能性を示した。

【論文等:4件、特許:1件、出願手続中:1件】

()生体用 Co-Cr-Mo 合金の力学特性に及ぼす Fe 添加及び C の添加効果について明らかにし、さらに微量の Zr 添加は熱間鍛造製を高めることを見出した。これにより、規格組成の範囲内での生体用 Co-Cr-Mo 合金の高強度化の可能性を示した。また、熱間加工性を向上させる新たな添加元素 Zr の役割を明らかにし、新合金の可能性を提案した。【論文等:4件、特許:1件】

()N 添加による生体用 Co-Cr-Mo 合金の高強度化及び 相安定化効果と 相析出抑制効果を発見した。これにより、高 Cr 化合物で問題となる 相析出による強度及び熱間加工の劣化の問題を解消でき、且つ更なる高延性・高強度な新規の Ni フリーCo-Cr-Mo 合金開発の可能性を示した。【論文等:1件、特許:1件】

()Co-Cr-Mo 合金の組織学的な基礎を明らかにした。また、開発した新合金組成の Co-Cr-Mo 合金による人工股関節モデルを試作した。さらに、熱間鍛造加工シミュレーション技術を取り入れた閉塞鍛造加工技術開発に道筋をつけた。【論文等:3件】

.2 Co-Cr-Mo 系合金中に不可避免的に含まれる Ni 不純物の実質的な無害化

()Zr, Ti, Nb など Ni と強く結合する傾向の強い元素の微量添加により不純物 Ni の溶出が抑制されることを明らかにした。これにより不純物 Ni の実質的な無害化に可能性を示した。

【論文等:1件、特許:2件】

()Co-Cr-Mo 合金の耐食性及び引張り強度に及ぼす 相の析出の影響について詳細に調べ、

高 Cr 化によって析出する 相量程度ではほとんど特性劣化は起こらないことを明らかにした。

【論文等:2 件】

- () Ni 溶出を抑制する効果を有する微量 Zr を添加した Co-29Cr-6Mo 合金の細胞毒性を調べた。その結果、Zr の微量添加は細胞毒性を低減させることを明らかにした。【論文等:1 件】

.3 Co-Cr-Mo 系合金の常磁性磁化率の低減

- () Ni レスの Co-Cr-Mo 合金の Cr 添加量を増加することによって強磁性から常磁性に変わり、Cr 添加量が 26mass% 以上になると全温度範囲で常磁性特性を示すことを見出した。これにより、生体用 Co-Cr-Mo 合金の常磁性磁化率の低減化には高 Cr 化が有効であることを示した。
- () Co-Cr-Mo 合金の構成相の 相に比べて 相の磁化率が低いことを明らかにした。これにより生体用 Co-Cr-Mo 合金高常磁性磁化率は、Cr 化の他に 相の割合を増加させることによっても低下することを見出し、MRI 適合性を高める方策を示した。
- () 常磁性磁化率が Co-Cr-Mo 合金よりも低く、且つ生体適合性の高い Zr の添加によって Co-Cr-Mo 合金の常磁性磁化率が低下することを見出した。これより、焼結法によって Zr と複合化した Co-Cr-Mo 合金の MRI 適合性生体用デバイス開発の可能性を示した。

【論文等:2 件、特許:1 件】

「高生体適合性骨格系 Co-Cr-Mo 合金の創製」の研究成果

.1 高強度・高コンプライアンス(低弾性率)Co-Cr-Mo 系合金多孔質体の創製

- () プラズマ回転電極法(PREP)により作製した Co-29Cr-6Mo 合金粉末(F75 相当)を用いて、放電プラズマ焼結により多孔質 Co-29Cr-6Mo 合金を作製する技術を確認した。熱処理を施すことで、気孔は 31.8%含で良好な曲げ強度を示し、弾性率は 54.0 GPa と低い。これにより、低弾性率の Co-Cr-Mo 系合金多孔質体の開発の可能性を示した。【論文等:1 件】
- () 前記 Co-29Cr-6Mo 合金多孔質体の延性および引張強度を改善する熱処理方法の開発を行った。また、多孔質 Co-Cr-Mo 合金にチタンおよび炭素を添加すると、多孔質体の力学特性が変化することを見出した。チタン添加多孔質体の引張強度は、無添加多孔質体よりも向上すること。また、カーボン添加多孔質体の場合、引張強度は無添加多孔質体に比べて変化が無いが、伸びが無添加材およびチタン添加材よりも向上することが明らかとなった。これにより、高延性・高強度の低弾性率 Co-Cr-Mo 系合金多孔質体の開発の可能性を示した。【論文等:2 件、特許:1 件】
- () 多孔質 Co-Cr-Mo 合金に窒素を含有させることにより、引張強度および伸びが同時に向上することを見出した。導入する窒素量の最適化と、窒化物を消失させるプロセス開発を行い、窒素を利用する高強度・高延性低弾性率 Co-Cr-Mo 合金多孔質体の生体用デバイス開発の可能性を示した。【論文等:2 件、特許:1 件】

.2 Co-Cr-Mo 系合金と骨の固定性向上と生体適合性向上

- () Co-Cr-Mo 合金表面へのプラズマ溶射を用いた HA コーティング技術を開発した。本法は、溶射による HA の分解が起きないコーティング技術を提供するものであり、メタルオンメタル型人工股関節の開発に資する HA コーティング技術として可能性が高い。【論文等:投稿予定、特許:出願手続中】
- () 生体材料埋入時に関係する骨芽細胞について骨化誘導を評価可能な *in vitro* 評価系を完成させた。更に、細胞増殖についても検討可能にすべく転写因子遺伝子の遺伝子発現評価系も同時に作成し「骨化」と「細胞増殖」の評価系を確立した。【論文等:投稿予定、特許:出願手続中】

「血液・循環器系生体用 Co-29Cr-6Mo 合金の創製」の研究成果

.1 Co-29Cr-6Mo 合金結合性血漿タンパク質の分離・同定と生理機能の解析

- () Co-29Cr-6Mo 合金に結合する血清タンパク質の電気泳動的分析法を確立し、ステンレス鋼に比べて結合量が少ないことを明らかにした。また、Co-29Cr-6Mo 合金結合性タンパク質の機能を推測するためにザイモサン結合性タンパク質(活性酸素産生関連タンパク質)と比較し活性酸素産生に最も関係の深い、分子質量 6~9 万のタンパク質が Co-29Cr-6Mo 合金に結合することを解明した。【論文等:1 件、特許:3 件】
- () Co-29Cr-6Mo 合金結合性タンパク質に対する抗体をアフィニティークロマトグラフィーにより精製し、合金表面に結合したタンパク質を機能別に可視化する系を作成した。血栓形成に関連するタンパク質と活性酸素産生に関するタンパク質の合金への結合を、免疫学的に測定・可視化

する系を作成することにより、血栓形成に關与するタンパク質の結合の有無および活性酸素産生に關与するタンパク質の結合の有無を短時間に簡単に検出できるシステム(装置)開発の可能性を示した。

2 Co-Cr-Mo 合金-血漿タンパク質複合体の細胞に対する作用

- () Co-29Cr-6Mo 合金による血清タンパク質の可塑性変化について調べた。Co-29Cr-6Mo 合金が存在するとタンパク質分子の温度依存性可塑性が低下する。また、Hb は 37 以上で急激なコンフォメーション変化を起こし、酸素化能が減少することを明らかにした。
- () Co-29Cr-6Mo 合金の細胞増殖阻害作用について調べた。JIS 規格による直接接触法では阻害が見られたが、抽出法では見られないことを明らかにした。また増殖を調べるだけでは障害部位は分からないので、膜障害を調べ、細胞膜の脆弱化を明らかにした。
- () Co-29Cr-6Mo 合金に Zr または C を添加した素材について生体適合性を調べた。Zr 添加により細胞増殖が改善されることを示した。さらに、Co-29Cr-6Mo 合金による LDH 活性の阻害について調べた結果、Co-29Cr-6Mo 合金抽出液は LDH 活性を阻害したが、Zr 添加材では阻害が小さかった。LDH 活性阻害と細胞増殖阻害の間には相関関係があることが示唆される。【論文等：1 件】

3 Co-Cr-Mo 合金の血管内挿入に対する生体反応

- () Co-29Cr-6Mo 合金表面に血清タンパク質の複合体が形成されることを明らかにした。また、個体レベルの反応の一つに血漿タンパク質の変化がある。この変化を検出するために、100 種類以上のタンパク質を検出できる二次元電気泳動法を確立した。
- () Co-29Cr-6Mo 合金結合血清タンパク質の解離試験を行った。その結果、in vitro で SDS 以外は殆ど解離しないことを明らかにした。また、Co-29Cr-6Mo 合金挿入によるオプソニン活性の変化を調べた。Co-29Cr-6Mo 合金へのオプソニンの結合は少なく、好中球の活性化はゼイサモンに比べて低いことを示した。【論文等：1 件、特許：出願手続中】

事業化事例、及び事業化可能性が見出された事例(技術移転事例も含む)

以下の事例の事業化可能性が高い。

- 1) 国内の大手人工股関節メーカー向けに粒径 10 μm 程度を有した人工股関節用熱間鍛造丸棒(径 30mm 程度)材及び鍛造材からニアネットシェイプ加工された人工股関節ステム
- 2) Ni フリー低磁化率(MRI 対応)Co-Cr-Mo 合金
- 3) カテーテルガイドワイヤ用及びステント用 Ni フリー超高弾性率(250GPa 以上)Co-Cr-Mo 合金線材及び薄板またはパイプ
- 4) その他、高温硫化腐食環境で使用する産業用途(自動車部品、電気電子部品)Co-Cr-Mo 基合金部品

その他特筆すべき成果

本事業共同研究で研究開発用に作製したコバルト合金は、平成 16 年度、釜石市が岩手県の市町村総合補助金制度を活用して設置した 30kg 高周波真空誘導溶解炉を用いて溶製したものである。溶解技術は、財団法人釜石・大槌地域産業育成センターに配置した本事業雇用研究員が中心となって確立してきたが、平成 18 年度からは、釜石エリアにおける生体材料の事業化を目指し、釜石市内の企業が従業員を溶解現場に派遣し、溶解技術の取得に努めてきた。これにより、本研究開発で蓄積されたコバルト合金など特殊合金の真空溶解技術を地域に根付かせることが可能となった。

本事業の実施を通じ、大学の「知と技術」が地域へ着実に移転し、地域と大学との連携が確固たるものになっていることは特筆すべきことである。

3. 波及効果

我が国では、生体用コバルト合金の調達を海外からの輸入に依存していたことなどを背景とし、生体用コバルト合金は、「完成された材料」との認識が一般的であり、材料組成まで立ち返った研究開発はこれまで行われてこなかった。本事業における研究開発が、我が国における生体用コバルト

合金に関する初めての総合的な研究開発プロジェクトとなったことは特筆すべき事項である。

本事業の実施を通じ、本県が生体用コバルト合金に関する研究開発拠点となったことは、「新岩手県科学技術振興指針」で定めた「各産業技術分野の技術革新を支える優れた特性や機能を持つ材料の創出」に資するものであり、本県の科学技術振興に多大な貢献を果たした。

さらに、県央エリア、釜石エリアにおいて、金属系生体材料産業(コバルト合金溶解・二次加工製造業及び医療機器製造業)の創出に向けて、地域企業を中心とした取組みが展開されるとともに、国内医療機器メーカーとの関係を構築して、コバルト合金に対する具体的なニーズを把握したことは、本県における金属系生体材料の事業化に明確な道筋をつけることができ、新しい産業創出への期待として、地域産業の活性化に大きな波及効果をもたらした。

自己評価

1. 本事業での目標達成度に係る自己評価

(1) 事業目標について

本事業提案時には、いわて県央・釜石エリアにおいて金属系生体材料分野に関する知的基盤の強化と高機能・高生体適合性金属系生体材料産業の創出を目指すことを目標としていた。

これまで述べてきたとおり、本事業及び地域の取組みを重層的に展開することによって、共同研究事業の成果として、国際特許3件を含む16件の特許出願(手続中含む)がなされ、高付加価値コバルト合金が創製されるとともに、本県において我が国唯一となる生体用コバルト合金に関する研究基盤が構築された。

また、本年における金属系生体材料産業の創出に向けて、県内企業、日本メディカルマテリアル(株)(京セラ(株)と(株)神戸製鋼所の合弁会社、人工関節売上高国内第3位;国内メーカーではトップ)、ナカシマプロペラ(株)、小林製薬(株)などの医療機器メーカー等県外企業、岩手大学、岩手県、釜石市等による強固な連携基盤が構築され、事業化への道筋が明確になった。

これらの取組みの結果、国内医療機器メーカーのみならず、一般産業メーカーや金属分野の研究者の間では、「コバルト合金 = 岩手、釜石」という認識が広がりつつあり、コバルト合金に関する持続的な研究開発交流基盤“コバルト合金プラットフォームいわて”が構築されつつある。

以上のことから、本事業の事業目標は達成されたものと評価できる。

(2) 事業成果について

持続的な連携基盤の構築について

本県における金属系生体材料産業の創出を目指して、県央エリアに設置した「医療機器開発研究会」及び釜石エリアに設置した「生体材料事業化研究会」の活動を通じ、地域企業においては、各企業にとって新たな分野である「生体材料」の事業化に取り組む機運が醸成されるとともに、国内医療機器メーカーとの意見交換、情報交流などを積極的に行って、コバルト合金に対する具体的なニーズを把握することができ、本県独自の研究開発シーズであるNiレスコバルト合金に立脚した、自立的で持続的な産学官連携の研究開発基盤が構築されたものと評価できる。

釜石市に設置された高周波真空溶解炉を活用して溶解技術が確立され、地域企業への技術移転の目処が立ったことは、本県における金属系生体材料産業の創出に向けた動きを加速化するものであり、本事業の事業目標達成に多大な貢献を果たしたものと評価する。

研究開発の成果について

コバルト合金は人工股関節材料として多く使用されており、今後世界的規模で進行する超高齢社会においては、ますます需要の増加が予想されている。

本事業共同研究事業では、実質的にNiの毒性を除去する材料技術を開発した。また、人工股関節の寿命を延ばす耐磨耗特性を改善する材料技術を提案するとともに、コバルト合金の高強度化、MRI適合性を高める材料技術開発に成功した。開発した材料技術は、今後増加が予想されているNiフリーコバルト合金の高機能化技術に必須のものであり、国内の人工関節製造の国産化に大きな弾みをつけるものであることから、新たな事業の創出につながる事が可能である。

事業化に必要な特許は3年間の研究開発期間で合計16件(内国際特許3件)の出願を果たしており、本研究成果を事業化する際に大きな強みを発揮する。また、論文発表や学会活動などを通じて、国内医療機器関連企業に本研究開発の目指す方向性を広く情報提供しており、今後これらの関連企業との連携による事業化を図る体制を同時に構築しつつある。

(3)事業計画について

事業目標を達成するに妥当な事業計画であったか

本事業提案時に策定した事業計画のうち、研究会活動については、当初「Co 合金生体材料研究会」として単独の研究会を設置することとしていたが、事業開始後、科学技術コーディネータの提案により、県央エリア、釜石エリアそれぞれの役割分担を踏まえ、県央エリアには、医療機器のアウトソーシング受注を目指す「医療機器開発研究会」、釜石エリアには、コバルト合金の溶解・二次加工材(板材、棒材、線材等)の事業化を目指す「生体材料事業化研究会」を設置することとした。両研究会では、地域企業参画のもと、生体材料の事業化に向けた産学官連携基盤が構築された。

また、事業当初には計画していなかった、釜石市による高周波真空溶解炉の設置は、研究開発の推進のみならず、釜石エリアにおける事業化に向けた動きを加速させるものであった。

これら見直しや追加を含め、事業計画に基づき本事業を実施し、事業目標を達成できたことから、妥当な事業計画であったと評価できる。

事業目標を達成するに妥当な資源配分(資金、人材等)であったか

本事業においては、事業目標達成のため、研究交流事業及び共同研究事業を実施してきたが、新規事業創出の基盤となる新技術シーズ「高機能・高生体適合性 Co-Cr-Mo 系合金の創製」を最重要課題とし、共同研究事業へ重点的に資源配分を行った。共同研究の実施にあたっては、研究員を岩手大学において5名雇用するとともに、溶解技術確立のため、岩手大学と共同研究契約を締結した(財)釜石・大槌地域産業育成センターでも2名の研究員を雇用した。この雇用研究員が蓄積した溶解技術は、今後、釜石エリア企業へ技術移転され、事業化が推進されるものと期待される。共同研究契約については、このほか、東京医科歯科大学生体材料工学研究所、神戸大学医学部、岩手県工業技術センター、独立行政法人物質・材料研究機構生体材料研究センター及び㈱ミクニ(共同研究員1名派遣)と締結し、各機関の研究開発資源を活用して、効率的な研究開発の推進に努めた。

研究開発テーマについては、具体的な医療機器への適用を想定して設定していることから、事業化に必要な研究開発を実施したものと評価できる。

なお、本事業実施期間中に、国内医療機器等メーカー3社とNiレスコバルト合金の医療機器への適用に関する共同研究契約を新たに締結(うち2社とは3者契約であることから、契約は2件)していることは、事業化に向けた成果として特筆すべき事項である。

このほか、県単独事業の競争的研究資金である「夢県土いわて戦略的研究推進事業」において、岩手県工業技術センターと県内に製造工場を有し、欧米への輸出比率が高い理美容鋏メーカーの㈱東光舎による本事業開発合金の産業応用化技術開発に対し研究費を措置した。本事業の成果として、Niアレルギー対応理美容鋏の試作や金型応用に必要な鏡面加工技術を開発したことは、コバルト合金の一般産業への応用可能性を実証した点において、事業化に必要な研究開発であったといえる。

研究交流事業については、医療機器分野に精通している大森健一氏を事業開始当初から非常勤で委嘱するとともに、本県において5年間、科学技術コーディネータを務め、県内に強固な産学官ネットワークを構築している阿部四朗氏を平成17年度から常勤で委嘱し、両名の特性を活かしたコーディネート活動が展開できたものと評価する。釜石市においては、市単独事業や県事業等を有効に活用して、釜石エリア企業と国内医療機器メーカーとの関係構築を図るなど、事業化へ向けた強固な基盤の構築に貢献した。

以上のことから、事業目標を達成する上で必要な資源が適切に配分されており、妥当な資源配分であったものと評価できる。

なお、本事業の中核機関は岩手大学を指定していたが、事業開始の平成16年度当時、国立大学法人を中核機関とした全国で初めてのケースであった。本事業の事務局は、同大学のリエ

ゾン、知的財産移転、機器活用、生涯学習、知的資産活用を一手に担う地域連携推進センターが担当した。釜石市役所から派遣された共同研究員が研究統括や科学技術コーディネータと常に連携を図りながら、専任で事業推進にあたったほか、特にも同センター知的財産移転部門に配置されている技術移転マネージャと密接に連携して、研究成果の適切な特許化を図るとともに、秘密保持契約の締結など、研究活動の円滑化を知的財産の点からもサポートした。このことは、事業マネジメントにおける資源配分が妥当であったと言え、国立大学法人を本事業の中核機関としたことを高く評価するものである。

2. 地域の取組み

(1) 自治体等の取組

本事業と関連する施策として、本県では、本事業の円滑な推進に資するため、「都市エリア産学官連携事業費補助金(2,000千円/年×3年間)」を創設した。本資金において、事業パンフレットの作成や研究成果発表会、医療機器フォーラム、医療機器セミナーの開催、「地域発先端テクノフェア」など各種展示会への出展を行った。これらの活動により、本事業で開発したコバルト合金や、本県における金属系生体材料産業創出に向けた取組みについての情報が、医療機器メーカーを始めとする企業などに広く浸透し、「コバルト合金＝岩手、釜石」という認識が広がりつつある。

また、先述したとおり、本事業開発合金の産業応用化技術開発に対して、県の競争的研究資金である「夢県土いわて戦略的研究推進事業」から研究費を措置し(5,500千円/2年間)、コバルト合金の一般産業応用への可能性を見出した。

釜石市においては、平成16年度、県の「市町村総合補助金」制度を利用し、高周波誘導真空溶解炉を設置した(41,475千円:県、釜石市1/2ずつ負担)。この溶解炉を利用して、共同研究事業で創製した高付加価値コバルト合金を溶製したことは、迅速な研究開発の推進に寄与したほか、釜石エリアにおける事業化に向けた取組みを加速した。

また、岩手県の出先機関である釜石地方振興局の「地域活性化事業調整費」により、平成16年度、金属系生体材料産業創出事業市場調査を(株)矢野経済研究所に委託し、医療機器分野における金属系生体材料の二次加工材(棒材、板材、線材など)の各メーカーにおける調達状況など、事業化に必要な情報を収集した(2,000千円:県1,000千円、釜石市・(財)釜石・大槌地域産業育成センター各500千円)。

さらに、平成17年度は、県の「新事業商品化支援事業」を活用して、(財)釜石・大槌地域産業育成センターにおいて、コバルト合金JIS規格材の試作を行い、事業化に向けた技術確立に努めた(2,000千円)。これらの地域での取組みは、3年間で50,000千円を越える事業費を投入しており、本事業と重層的に実施することによって、事業目標の達成に多大な貢献を果たしたと言える。

(2) 関係府省との連携

平成18年度、経済産業省「地域新生コンソーシアム研究開発事業(一般型)」に「難塑性加工特性を有するNiフリー生体用Co基合金の線材化技術開発」が採択され、平成19年度末までの2年間、(財)釜石・大槌地域産業育成センターを管理法人として研究開発に取り組んでいる。本研究開発には、釜石エリアから同和鍛造(株)、(株)フェローテック精密、(株)千田精密工業、県央エリアから(株)岩手東京ワイヤー製作所が参画している。(株)岩手東京ワイヤー製作所では、これまでNiを添加しないコバルト合金では、不可能とされていたコバルト合金線材の試作に成功している。

本研究開発の最終目標は直径0.1mmのNiフリー生体用Co基合金線の製造工程の確立であるが、その過程において、板材及び棒材が生成されることから、既に設置されている真空溶解炉との相互連携により、釜石エリアにおいて、コバルト合金の溶解及び二次加工材(棒材、板材、線材など)の事業化に向けた取組みが加速するものと期待される。

また、東北経済産業局では、平成18年3月、東北地域産業クラスター第期中期計画「TOHOKUものづくりコリドー」を策定した。同計画では、東北地域において、クラスター形成のポテンシャルの高い7つの分野を対象に重点化し、ネットワーク化に取り組むこととしている。この戦略7分野の一つが「医歯工連携・健康福祉分野」であり、秋田県の「DNAチップ技術」、宮城県の「MEMS技術」、福島県の「ハプティック(触覚)技術」に加え、本県の「生体材料技術」が同分野の

主要プロジェクトとして位置付けられている。福島県では、平成 14 年度まで都市エリア一般型事業を実施し、平成 18 年度には「医工連携によるハプティック(触覚)技術の高機能化とその応用展開」をテーマとして発展型事業に採択されており、特に連携を深めている。本県では、既に、平成 17 年度から福島県郡山市で開催されている医療福祉機器関連の展示会「メディカルクリエーションふくしま」に本事業として出展しており、福島県内の医療機器メーカーを始め、出展・来場した各企業との交流を図っている。また、平成 19 年 2 月には郡山市において「TOHOKU 医工連携フォーラム」が開催予定であり、上記 4 地域の主要研究者が取組み内容について講演を行うこととしている。さらに、来年度には、上記 4 地域が連携して、首都圏における研究成果展示会の開催も計画中であり、それぞれの得意分野を活かした広域的クラスター形成に向けた動きが加速化している。

本県では、「TOHOKU ものづくりコリドー」と連動する「広域的新事業支援ネットワーク拠点重点強化事業」を(株)北上オフィスプラザを拠点機関として、平成 18 年度から実施している。この事業では、本県北上川流域の自動車分野を中心に、半導体、光産業、医工連携、非鉄金属リサイクル等の各分野の産学官連携プロジェクトがネットワークを形成し、ものづくり産業クラスターを形成することを目的としており、生体用コバルト合金プロジェクトも位置付けられている。この事業では、県内の産業支援機関に関連する分野の研究会を設置しており、(財)釜石・大槌地域産業育成センターに「生体材料研究会」を設置して、医療機器分野に関するセミナーを開催している。平成 19 年度には、コバルト合金の産業応用をテーマとする「高度部材研究会」を(株)北上オフィスプラザに設置する予定であり、コバルト合金に関する重層的なネットワークが構築されつつある。

今後の取組

1. 産学官連携基盤の構築について

本事業の実施及び関連する地域の取組みにより、本県における生体材料の事業化への道筋が明確になりつつある。実用化段階は地域が積極的に推進するという判断から、本県では、事業化体制構築を支援する「いわて発」金属系生体材料事業化体制構築支援事業(24,000 千円/年×3 年)を新たに創設することとした。

この県単独事業では、釜石エリアにおけるコバルト合金の溶解及び二次加工の事業化体制の構築に向けて、本事業で確立した溶解技術の地域企業への技術移転を行うとともに、本事業で関係を構築した日本メディカルマテリアル(株)、ナカシマプロペラ(株)、小林製薬(株)などの医療機器メーカーへのコバルト合金サンプル材(板材、棒材、線材など)の提供を通じたビジネスモデルの検討などを実施する。この事業は、(財)釜石・大槌地域産業育成センターへの委託事業として実施する。

また、県央エリアにおける医療機器アウトソーシング受注体制の構築のため、(財)いわて産業振興センターへの委託事業として、医療機器メーカーと地域企業のマッチングを行うほか、本事業で設置した「医療機器開発研究会」を引き続き実施し、薬事法等の医療分野に関するセミナーなどを実施する。

医療機器メーカーとのマッチングは、同センターに配置する医療機器事業化戦略マネージャを中心として展開する。マネージャは、本事業で科学技術コーディネータを務めた大森健一氏を委嘱し、医療機器分野に関する幅広い知識・人脈をフルに活用して、本県企業と医療機器メーカーとの関係をさらに深化させていく。

これらの事業を実施することによって、本事業で構築した、金属系生体材料産業創出に向けて構築した産学官連携基盤をさらに強固なものにするとともに、コバルト合金に関する持続的な研究開発交流基盤“コバルト合金プラットフォームいわて”の構築を目指すものである。

なお、本事業の研究統括である千葉晶彦教授は、平成 19 年 4 月からは、東北大学金属材料研究所に専従となるが、盛岡～仙台間は東北新幹線利用で 44 分と時間距離には何ら問題はなく、今後も密接な連携体制を構築していく。

2. 研究開発について

セメント固定人工股関節に対する将来的な需要は、世界的な規模で広がっている超高齢社会への移行に伴い、ますます増加すると予想されている。従来、生体用コバルト合金は人工関節に使用

されており、特にセメント固定の人工股関節に多く使用されているので将来的にも生体用コバルト合金に対する需要は増加すると考えられる。それに呼応し、生体用コバルト合金の高機能化に必要な材料技術の高度化は必須である。にもかかわらず、世界的にも生体用コバルト合金に対する研究開発は低調である。「生体用合金、すなわちチタン合金」の風潮の高い日本国内ではさらにその傾向は強く、本研究開発を実施する以前にはコバルト合金の研究開発は皆無の状況であった。

従って、本事業によって得られた知見を基にして一層のコバルト合金の高機能化を進める必要がある。本事業の3年間で、コバルト合金の高機能化に必要な基礎的知見を明らかにし、加えて組織制御に必要な高温変形挙動を明らかにした。さらに、その知見に基づき熱間鍛造技術開発に新たに鍛造シミュレーション技術を取り入れたネットシェイプ加工による人工股関節の製造技術の確立に向けた取組みを開始した。この取組みを今後国内大手の人工股関節メーカーと連携して、継続して発展させる必要がある。「熱間鍛造」というクラシカルな金属塑性加工技術を、有限要素法に基礎を置く最先端の大変形鍛造シミュレーションソフト「DEFORM」を駆使し、複雑形状を有する高機能人工股関節の加工技術として発展させる取組みを継続させる。

また、超寿命のメタルオンメタル型人工股関節の開発に関する研究開発を継続して進める。耐磨耗特性はコバルト合金の微細組織に敏感に影響を受けることを本研究開発により明らかにした。このことは、すなわち、磨耗粉発生を抑え、超長寿命人工股関節の実現にはコバルト合金の組織制御技術を確立した研究グループでなくてはなし得ない研究課題であることを意味している。今後は、コバルト合金の微細組織を詳細に制御した合金試料を用いて、「人工股関節シミュレーター」を用いた耐磨耗特性挙動について、人工股関節形状因子との相関において詳細に研究する。

最近、Niフリーコバルト合金製のカテーテルガイドワイヤー及びステントの研究開発意欲が高い。これは、生体用金属系材料の中でCo基合金が最も高い弾性率を有するからである。Niフリーコバルト合金製ステントの開発には厚さ0.1mm以下の薄板あるいは直径5mm以下の薄肉パイプに加工する技術が必要である。本研究開発で知りえた知見を基礎にして、ガイドワイヤー用細線、ステント用パイプ及び薄板加工技術開発へと発展させる。