

生体吸収性リン酸カルシウムコーティングによるチタンの骨適合化表面処理

上田 恭介*

1. はじめに

このたびは第21回日本金属学会奨励賞を頂戴いたしましたこと、関係各位に厚く御礼申し上げます。今回、最近の研究内容を紹介する機会を頂きましたので、受賞対象である生体吸収性リン酸カルシウムコーティングによるチタンの骨適合化表面処理およびその評価について紹介させて頂きたいと存じます。

2. 金属系生体材料の骨適合化表面処理

金属系生体材料は、強度、延性、耐久性に優れることから硬組織代替デバイスとして用いられており、生体材料の中でも70%以上を占めている⁽¹⁾。チタンおよびチタン合金は優れた機械的特性、耐食性のみならず、骨と光学顕微鏡レベルで直接接着するという特性(オッセオインテグレーション⁽²⁾)を有するため、人工歯根や人工関節ステム部といった歯科および整形外科分野において広く使用されている。しかしながら、チタンと骨との固定には3ヶ月以上の長期間を要すること、インプラント/骨界面の状態によっては十分な固定が得られない、といった問題が指摘されており、患者の早期完治にはチタン製インプラントの骨形成能向上が求められている。

チタンの骨形成能向上の一つとして、プラズマスプレー法によるリン酸カルシウムコーティングが実用化されている。しかしながら、コーティング膜の結晶相や組成制御の困難さ、厚膜であるためにインプラントとの密着力が低いといった点が問題となっている。そのため、プラズマスプレー法に

替わるリン酸カルシウムコーティング方法が検討されている。図1に各コーティング手法を膜厚、プロセス温度、被覆面積、密着力に対してまとめたものを示す⁽³⁾。生体内において骨との十分な固定を得るためのコーティングとしては、薄膜領域での膜厚制御が可能であること、インプラントとの高い密着力を有することが必要である。また、チタンの機械的特性低下を抑制するため、低温プロセスが求められる。これらを踏まえて、当グループではスパッタリング法に着目し、チタンへのリン酸カルシウムコーティングおよびその生体内外評価を行ってきた⁽⁴⁾⁻⁽⁷⁾。スパッタリング法は一般に、低温プロセス、ターゲットとの組成ずれが小さい、段差や微細形状等への優れた被覆性を有する、基板との高い密着力を有した緻密な膜を作製可能、広域への均一膜の作製可能、といった点から工業的には薄膜作製方法として広く用いられている⁽⁸⁾。リン酸カルシウムのような非導電性セラミックスをターゲットに用いる場合は、高周波(RF)と磁場を使用したRFマグネトロンスパッタリング法による成膜となる。

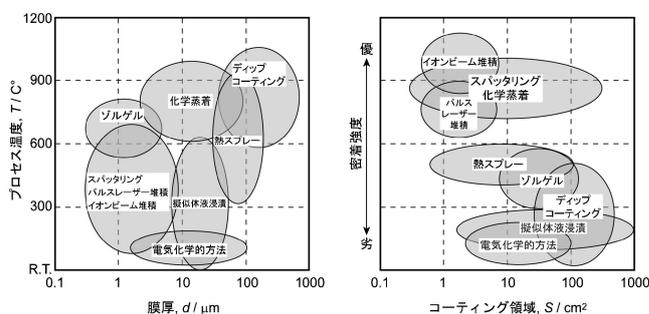


図1 金属系基板へのリン酸カルシウムコーティング方法。

* 東北大学助教；大学院工学研究科材料システム工学専攻(〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-02)
Surface Modification of Titanium for Improvement of the Bone Compatibility by Bioresorbable Calcium Phosphate Coating; Kyosuke Ueda (Department of Materials Processing, Tohoku University, Sendai)
Keywords: titanium, RF magnetron sputtering, amorphous calcium phosphate, in vivo evaluation, apatite formation
2012年4月3日受理

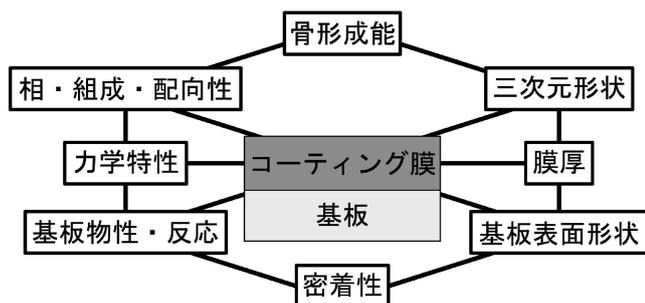


図2 金属系生体材料へのコーティングに必要な要素。

骨形成能向上を目的としたチタンへのリン酸カルシウムコーティングにおいては、図2に示すような要素を考慮しなければならない⁽⁹⁾。骨形成能は、コーティング膜の相、組成、配向性、三次元形状等により影響を受ける。また、コーティング膜の密着性は、コーティング膜の膜厚、力学特性、基板物性・反応、表面形状により制御できる。これらを検討し最適なコーティング膜を作製することが重要となる。

本研究においては、コーティング膜の生成相に着目し、リン酸カルシウムの結晶性と生体内における反応について調査した。非晶質相である非晶質リン酸カルシウム(ACP)は、生体内においてアパタイトの前駆体となること、高い生体吸収性を有することが知られている⁽¹⁰⁾。骨系細胞はカルシウムおよびリン酸イオンの存在により活性化され骨形成を促進するという報告もある⁽¹¹⁾。また、生体活性ガラスにおける研究ではリン酸カルシウムの徐放による骨形成能向上が報告されている⁽¹²⁾。これらのことから、ACPコーティング膜が溶解し、カルシウムおよびリン酸イオンを徐放することで、早期の骨形成能向上が期待される。一方、結晶質相であるハイドロキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, HAp)は骨の無機成分の大半を占める材料であり、優れた骨適合性を有し、細胞の足場材として用いられていることから、細胞との親和性は高い。これらを組み合わせることにより、早期の骨形成を促進させ、長期間に亘るインプラントの固定を実現することが可能であると考えた。

3. RFマグネトロンスパッタリング法によるチタンへのリン酸カルシウムコーティング膜の作製

図3に、RFマグネトロンスパッタリング法によりプラスト処理チタン基板上に作製したリン酸カルシウムコーティング膜の表面、断面写真を示す。一般に硬組織との強固で迅速な固定が求められる部位には、表面積の増大およびアンカリングによる骨との接着強度の増加を目的としたプラスト処理や酸エッチングによる表面の粗雑化が施されている。これらの写真からも分かるように、コーティング後においてもプラスト基板の凹凸は維持されたままであり、密着した均一なコーティング膜であった。これらのことは、インプラントの表面粗さを規定でき、機械的特性を最大限に活用できるとい

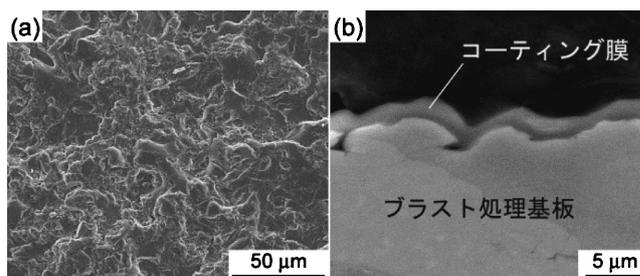


図3 プラスト処理基板上にRFマグネトロンスパッタリング法により作製したリン酸カルシウムコーティング膜の(a)表面および(b)断面SEM写真。

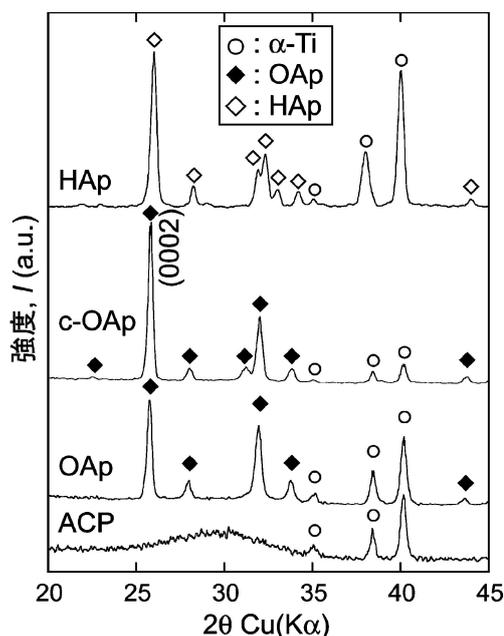


図4 RFマグネトロンスパッタリング法により作製したACP, OAp, c軸配向OAp(c-OAp)および熱処理により得られたHApコーティング膜のXRDパターン。

う点で、プラズマスプレー法に対するスパッタリング法の優位点である。

図4に本法にて作製したコーティング膜のXRDパターンを示すが、いずれも成膜中は基板温度を室温とした低温プロセスである。成膜条件を変えることでACP相、結晶質相であるオキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$, OAp)相、c軸方向に配向したOAp(c-OAp)相を得ることができた。また、ACP相を873 Kにて大気中熱処理することで、HAp相を作製することが可能であった。このように、成膜条件やその後の熱処理により、生成相や配向性を制御することができた。

4. コーティング膜の評価

コーティング膜の評価として、基板との密着力評価を行った。評価方法は現在議論がされているが、本研究においては

ピン引き抜き試験法を採用した。これはコーティング膜上にエポキシ系接着剤を用いてアルミニウム製ピンを接着し、その引っ張り試験の最大荷重から密着力を評価するものである。図5に、代表的なリン酸カルシウム成膜方法により作製されたコーティング膜の成膜ままの密着力を示す⁽¹³⁾。ISOによると、生体埋入コーティング膜の密着力は50.8 MPa以上必要とされているが⁽¹⁴⁾、RFマグネトロンスパッタリング法により作製されたコーティング膜はこの値を超えており、またプラズマスプレー法よりも高い値であった。

コーティング膜の擬似体液中における溶解およびアパタイト形成挙動は、生体内における骨形成能の指標となる。各コーティング膜を生理食塩水(0.9%NaCl) 15 mL中に259.2 ks浸漬後、溶出したカルシウムイオン濃度を図6に示す。非晶

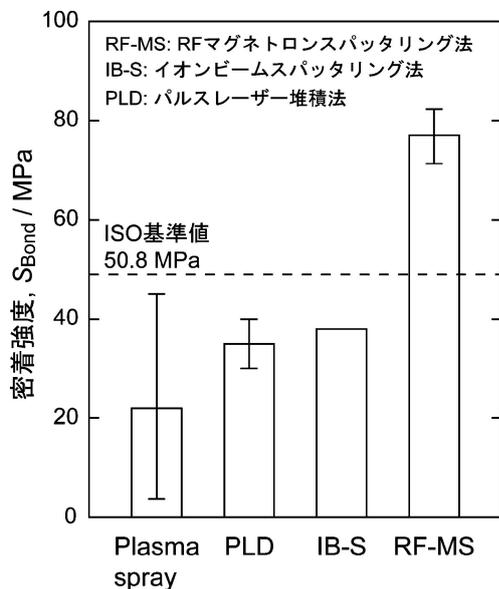


図5 代表的なコーティング方法により作製したリン酸カルシウムコーティング膜とチタン基板との密着力。

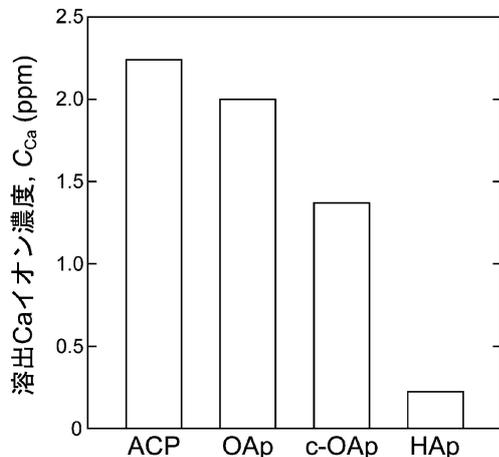


図6 生理食塩水中へのコーティング膜からの溶出Caイオン濃度。

質相であるACPは最も高い溶出イオン濃度を示したことから、擬似体液中における溶解性は高いことが分かる。また、結晶質相であるOAp、c-OApの順に溶解性は低下し、熱処理により得られた高い結晶性を有するHAp相が最も溶解性が低いという結果となった。このことから、コーティング膜の結晶性を制御することにより溶解性を変化させることが可能であった。

また、ACPコーティング膜をPBS(-)溶液中に浸漬することで、86.4 ks以内に網目状のアパタイトが形成していた。コーティング膜の擬似体液中におけるアパタイト形成能は、生体内における骨形成能の指標となることが知られており⁽¹⁵⁾、コーティング膜の生体外評価方法の一つとして広く用いられている。PBS(-)はCaやMgを含まないリン酸緩衝溶液であるにも関わらずアパタイトが形成していたことから、先ほどの高い溶解性と併せて、コーティング膜が一度溶解し、再析出することでアパタイトが形成したと予想される。

5. コーティング膜の生体内評価

生体内におけるチタン製インプラント/骨の結合に及ぼすコーティング膜の影響を調査するため、家兎大腿骨への埋入試験を行った。図7に、4週間埋入後のコーティング無し、ACP相およびACP相の大気中熱処理により得られたHAp相をコーティングしたチタン製インプラント/骨界面のSEM写真を示す。コーティング無し材においては、新生骨/インプラント界面に一部隙間が存在しているのに対し、ACPコーティング材ではコーティング膜は観察されず、インプラントと骨とが直接接着していた。一方、HApコーティング材においては、コーティング膜は溶解せずにコーティング膜と骨とが直接接着していた。

ACP相は擬似体液中における溶解性と同様に、生体内においても高い溶解性を示していた。またHAp相においては、吸収性は低いものの骨形成能を示すことが明らかになった。

6. 今後の展開

前述のように、RFマグネトロンスパッタリング法はターゲット/コーティング膜間の組成ずれが小さいため、ターゲット組成を制御することで、コーティング膜組成を変化させられる。そこで著者らのグループでは現在、元素添加リン酸カルシウムコーティング膜の作製を試みている。例えばSiは、生体内で徐放することにより骨形成に対して遺伝子レベルで影響すると言われているため、有力な添加元素の一つとして考えられる。特に本研究で作製したACPコーティング膜は高い生体吸収性を有することから、Si添加ACPコーティング膜はSiの徐放に有効であると予想される。

骨組織は六方晶系の結晶構造を有するHApのc軸が荷重方向へ配向した構造をとっており、歯のエナメル質はc面によって構成されている。これは、HApがc軸方向に優れた

