

化学・水熱複合処理による チタン表面の生体活性制御

上田 正人¹⁾ 池田 勝彦²⁾

1. はじめに

TiやTi合金は、ステンレス鋼やCo-Cr合金とともに主要な生体用金属材料であり、機械的性質、生体適合性に優れるため、整形外科、循環器外科・内科、歯科等において、力学的な強度や延性、信頼性が要求される部位に広く利用されている。その骨形成能は生体活性セラミックスに比べ低いが、体内に長期埋入すると生体骨と直接密着することが知られている。したがって、TiやTi合金をセメントレスな硬組織代替材料として用いる場合は、骨形成能を向上させる必要があり、逆にボーンプレート、ボーンスクリュー等、治療後抜去する器具として用いる場合は、骨形成を抑制することが好ましい。前者では、工業用純チタン(CP Ti)や生体用Ti合金に骨形成の促進をめざした様々な表面修飾が開発されている⁽¹⁾⁻⁽¹⁰⁾。一方、後者では、TiやTi合金に頼らず、骨形成能が低いとされるZrをベースとした新たな合金設計が行われている⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。

我々のグループもTi表面の生体活性化に関する研究を行い、化学処理と水熱処理を組み合わせたプロセスにてCP Ti表面に優れた骨形成能を有すると期待されるTiO₂膜やCaTiO₃膜を合成する手法を見出した⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。さらに、CP Ti表面における骨形成の抑制を狙った、いわゆる、生体不活性化のための表面修飾法も見出した⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾。

本稿では、Tiの表面修飾技術の現状を紹介するとともに、我々がこれまでに行ったウェットプロセスによる生体活性化のための表面修飾、ならびに表面の骨形成を抑制する、逆の効果をめざした生体不活性化のための表面修飾についても紹介する。

2. 表面修飾技術

金属材料は優れた機械的性質、信頼性から、インプラント材料の70%以上を占める。しかしながら、加工や熱処理等の製造プロセスだけでは、生体機能性を付与することができない。したがって、表面修飾は、生体機能性の付与、生体適合性の向上において必要不可欠な技術である。金属系生体材料の表面修飾は、耐食性、耐摩耗性、抗菌性の改善等、多岐にわたるが、本稿では硬組織適合性に注目する。

今まで、TiやTi合金では表面における骨形成の促進、骨組織との密着性向上をめざした様々な表面修飾が試みられてきた。中でも、表面に骨と直接密着可能なセラミックス膜を形成させる試みが主流となっている。セラミックス膜の一般的な成膜手法としては、スパッタリング法、プラズマスプレー法、ゾル・ゲル法等が挙げられる⁽¹⁷⁾⁻⁽²³⁾。これらはいずれも成熟した手法であるが、例えばスパッタリング法では、高価な大型装置が必要、ゾル・ゲル法では、原料溶液の加水分解を抑制するためのシビアな雰囲気調整が必要等の問題が残されている。

近年、Ti基生体材料において化学反応を利用した表面修飾⁽¹⁾⁻⁽⁴⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾が注目を集めている。特に材料表面への骨形成を促進するためのアルカリ加熱処理⁽¹⁾⁽²⁾は実用化に至っている。このようなウェットプロセスは大面積・複雑形状の基板にも成膜可能であり、簡便で汎用性が非常に高い。しかしながら、表面に骨の主成分であるハイドロキシアパタイト(HAp, Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂)を誘導するためには、化学処理後に高温焼成処理を要することが多い。また、言うまでもなく、スパッタリングや溶射等の典型的なドライプロセスにおいても基板は高温に曝される。一般的に、Ti基合金の機械的性質は熱処理の影響を強く受けることが知られてい

* 関西大学 1) 准教授, 2) 教授; 化学生命工学部(〒564-8680 吹田市山手町 3-3-35)

Control of Bioactivity in Titanium by Combined Chemical-Hydrothermal Treatment; Masato Ueda, Masahiko Ikeda (Department of Chemistry and Materials Engineering, Kansai University, Suita)

Keywords: titanium, surface modification, hydrothermal treatment, TiO₂, CaTiO₃, ZrO₂, hydroxyapatite, bone conduction, coating adherence, TEM

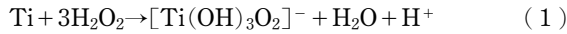
2012年12月22日受理

る⁽²⁴⁾。特に 773 K 以上の熱処理では機械的性質が大きく変化し、目的とする性質から逸脱する。したがって、表面修飾プロセスにおける処理温度を低下させることは非常に重要である。

3. 化学・水熱複合処理

(1) 化学処理

Ti は下記反応式で H_2O_2 に溶解することが知られている⁽²⁵⁾。



この反応式は pH を低くすることで逆反応を誘起できること、すなわち溶解している Ti 化合物を析出させることができることを示唆している。実際に CP Ti を H_2O_2 水溶液に浸漬すると、表面に結晶性の低いアナターゼ型 TiO_2 膜が形成された⁽²⁶⁾。しかしながら、その膜の均一性は低いものであった。Wang らは、CP Ti を H_2O_2/HCl 水溶液に浸漬し、表面に TiO_2 ゲル層が形成されることを報告している。その中で、HCl の添加は膜形成速度ならびに均一性の向上に寄与すると報告している⁽³⁾。本研究では、HCl に比べ不動態皮膜の破壊に優れた HNO_3 を H_2O_2 に添加した H_2O_2/HNO_3 水溶液を用いることにした⁽¹³⁾⁻⁽¹⁶⁾⁽²⁶⁾。CP Ti において、 H_2O_2/HCl 水溶液と H_2O_2/HNO_3 水溶液による化学処理を比較したところ、表面生成物の状態に明瞭な差異が認められなかった。しかし、Ti-Nb 合金においては、 H_2O_2/HCl 水溶液を用いた場合、形成した膜にクラックが入り、部分的に剝離する傾向が認められ、一方の H_2O_2/HNO_3 水溶液では、非常に均一な膜が得られた⁽²⁶⁾。

未処理の CP Ti、ならびに 353 K の 5 M H_2O_2 / 0.1 M HNO_3 水溶液に 1.2 ks 浸漬した CP Ti 表面の薄膜 XRD プロファイル (Incident angle: 1 deg.) を図 1 (a), (b) に示す。この化学処理では、処理時間が 3.6 ks を超えると、アナターゼ型 TiO_2 に相当するブロードなピークが観察される。本稿では、このブロードな XRD ピークを呈する結晶性の低い TiO_2 膜を“ TiO_2 ゲル膜”と呼ぶ。このピーク強度は化学処理時間の増加とともに強くなる⁽²⁶⁾。これは膜厚が増加していることを意味する。化学処理時間が 1.2 ks の場合、膜厚が非常に薄いため、 TiO_2 に相当するピークは観察されないが、表面にはスポンジ状(網目状)を呈する TiO_2 ゲル膜が形成される(図 2 (a))。Ti のアルカリ処理でも同様の形態が形成されるが、この H_2O_2/HNO_3 処理で得られる形態の方が微細である。

(2) 水熱処理

(a) 生体活性膜

低温プロセスの一種である水熱処理は水の沸点と臨界点の間で行うプロセスであり、 $BaTiO_3$ 、 ZrO_2 、 TiO_2 等の酸化物ナノ結晶を合成することが可能である⁽²⁷⁾⁻⁽²⁹⁾。得られたナノ結晶は低温で合成しているにもかかわらず、非常に高い結晶性を示す。このように水熱処理は非常に興味深いプロセスであり、Ti 基生体材料の表面修飾においてもその利用が試みられている⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾。しかしながら、直流通電等の外場の付

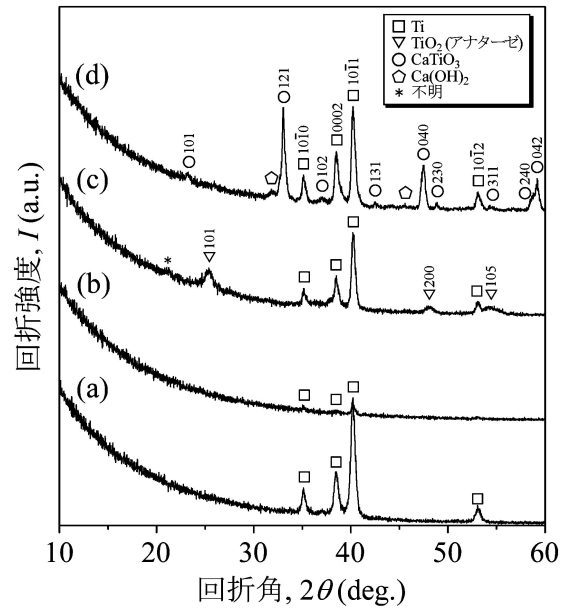


図 1 (a) CP Ti 基板, (b) H_2O_2/HNO_3 水溶液による化学処理後, (c) NH_3 水溶液, (d) $Ca(OH)_2$ 水溶液による水熱処理後の表面生成物の薄膜 X 線回折プロファイル。

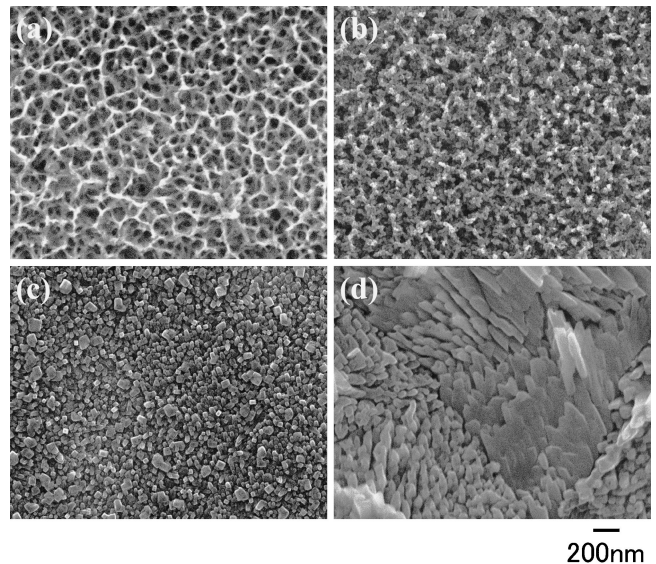


図 2 H_2O_2/HNO_3 水溶液による化学処理で合成した (a) TiO_2 ゲル膜, TiO_2 ゲル膜に (b) 蒸留水, (c) NH_3 水溶液による水熱処理を施して合成した TiO_2 膜, (d) $Ca(OH)_2$ 水溶液による水熱処理を施して合成した $CaTiO_3$ 膜の SEM 像。

与なしで合成できるのは TiO_2 膜等、非常に限定された酸化物のみである。

本節では、骨形成の促進効果が期待される TiO_2 膜⁽¹³⁾、 $CaTiO_3$ 膜⁽¹⁴⁾ の合成について述べる。本手法は、化学処理により Ti 表面に合成した TiO_2 ゲル膜を前駆体として利用する。具体的には、 TiO_2 ゲル膜を NH_3 水溶液、 $Ca(OH)_2$ 水溶液に浸漬し、オートクレーブ中で 453 K-43.2 ks の水熱処理を施すことで TiO_2 膜、 $CaTiO_3$ 膜を合成する。水熱処理では、通常、連続するクラックが少なく、最も均一な TiO_2 ゲル膜が得られる H_2O_2/HNO_3 水溶液で 1.2 ks の化学処理を施した試料を用いる。水熱処理により合成された膜の

XRD プロファイル(Incident angle: 1 deg.)を図1(c),(d)に示す. NH_3 水溶液を用いた水熱処理では, 明瞭なアナターゼ型 TiO_2 のピークが観察され, TiO_2 膜は TiO_2 ゲル膜の結晶性が向上することにより得られる. XRD プロファイルは示していないが, 蒸留水を用いて水熱処理を施した場合にも, 同様の結晶化が生じる. 一方, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 水溶液を用いた水熱処理では, 少量の原料 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ が表面に残留するものの, TiO_2 等, 他の相は認められず, 結晶性の高いペロブスカイト型 CaTiO_3 単相膜が合成される. このような, 化学処理と水熱処理を組み合わせたプロセスを, 我々は“化学・水熱複合処理”と呼んでいる.

この処理により得られた一部の試料に対し, 大気中で 673 K の熱処理を施しても, 新たな相の出現は認められない. 図3に結晶化度の指標となる X 線回折ピークの半値幅(FWHM; Full Width Half Maximum)を示す. なお, TiO_2 ゲルの XRD ピークは, 半値幅が測定できないほどブロードである. 353 K の水熱処理により, 酸化物の結晶性は著しく高まる. それは 673 K で熱処理した場合(HT-, 破線)と同程度まで進行する. これは, 低温で結晶性の高い安定な酸化物単相膜が合成できていることを示している. 特に, アルカリ性の水溶液中では, TiO_2 ゲルの溶解, ならびに TiO_2 , CaTiO_3 の析出が非常に活発に生じていることを示唆している.

図2に(b)蒸留水, (c) NH_3 水溶液, (d) $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 水溶液中での水熱処理により得られた TiO_2 膜, CaTiO_3 膜の表面形態を示す. 蒸留水による水熱処理で得られる TiO_2 膜は, TiO_2 ゲルに類似したスポンジ状の形態を全体として呈するが, 微視的には 10~20 nm の結晶が連なった形態を呈する(図2(b)). 一方, NH_3 水溶液を用いると, スポンジ状の形態は完全に消失し, 50 nm 程度の立方体状の結晶が観察される(図2(c)). $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 水溶液による水熱処理で得られる CaTiO_3 膜は, 角柱状の結晶からなり, TiO_2 膜に比べ粗大化する傾向が認められる(図2(d)). これらの形態から, 高 pH 水溶液中での水熱処理中に酸化物層の溶解・再析出が活発に生じたことが窺える. TiO_2 ゲル膜に微小なクラックが発生

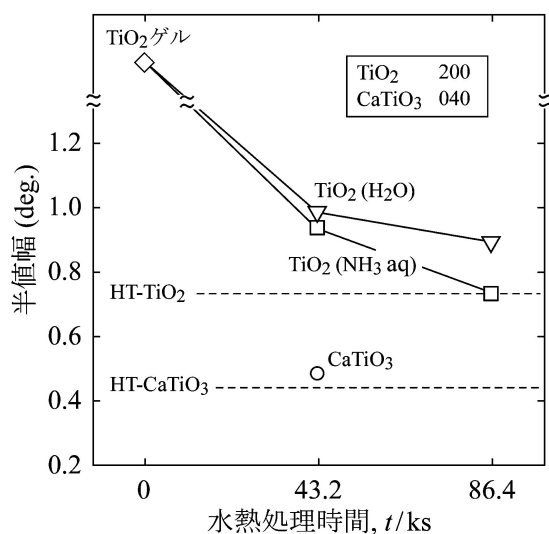


図3 水熱処理時間に対する X 線回折ピーク (200 in TiO_2 , 040 in CaTiO_3) における半値幅の変化. 破線は, 673 K の熱処理後の値.

していることがあるが, この水熱処理によって, そのクラックは完全に消滅する. これは, 本プロセスの大きな特徴の一つである.

(b) 生体不活性膜

本節では, 骨形成の抑制効果が期待される Zr, ZrO_2 を含有する膜の合成⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾について述べる. 前節で述べたとおり, TiO_2 は, アルカリ水溶液中で水熱処理を施すことにより, 溶解・再析出する. 水溶液がアルカリ性を示す Zr 化合物があれば, その Zr 含有水溶液中で TiO_2 を溶解・再析出させることによって, ZrO_2 を含む膜を合成できるが, 適当な市販の化合物は存在しない. $\text{Zr}(\text{OH})_4$ は, ヒドロキシ酸存在下でアルカリ水溶液に溶解することが知られている. そこで, ZrCl_2O 水溶液を $\text{Zr}(\text{OH})_4$ ゴル分散液とみなし, ヒドロキシ酸である乳酸, 酒石酸, あるいはクエン酸を添加した後, NH_3 水溶液と混合したアルカリ性水溶液で生体不活性膜の合成を試みた.

ヒドロキシ酸のカルボキシ基が $\text{Zr}(\text{OH})_4$ の Zr に結合し, $\text{Zr}(\text{OH})_4$ を溶解, または表面を活性化すると考えている. そして, アルカリ水溶液中での水熱処理中, 溶解・再析出を繰り返す TiO_2 に, 溶解している Zr 化合物, あるいは表面が活性化された $\text{Zr}(\text{OH})_4$ が巻き込まれ, TiO_2 - ZrO_2 膜が合成される(図4). ヒドロキシ酸を添加しない場合, Ti 表面には TiO_2 が合成され, ZrO_2 はすべて水熱処理の水溶液中で沈殿物となる.

TiO_2 膜中に取り込まれた ZrO_2 量を蛍光 X 線分析(XRF)で求めると, ヒドロキシ酸添加量には最適値がある(図5).

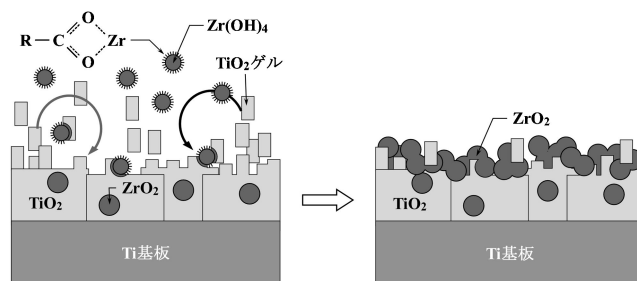


図4 水熱反応を利用した TiO_2 - ZrO_2 膜の合成の模式図.

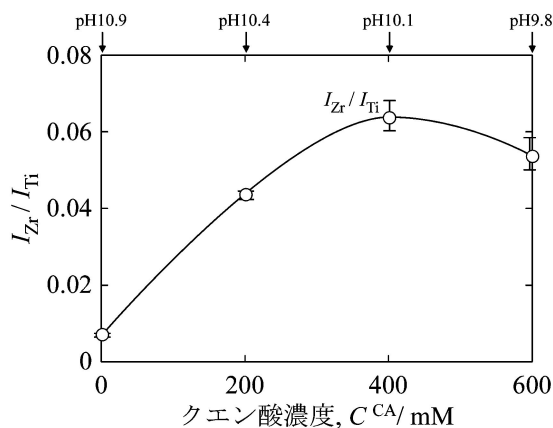


図5 100 mM ZrCl_2O /5 M NH_3 /C^{CA} $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ (クエン酸) 水溶液中で水熱合成した TiO_2 - ZrO_2 膜において蛍光 X 線分析(XRF)で求めた ZrO_2 含有量の変化.

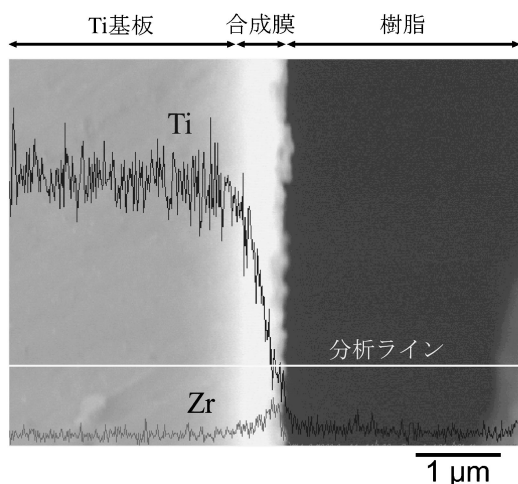


図6 CP Ti 基板上に合成した $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ 膜の断面 SEM 像と Ti, Zr の分布プロファイル。

$\text{Zr}(\text{OH})_4$ を TiO_2 中に取り込むには、ヒドロキシ酸が必要であるが、過剰に添加すると水溶液の pH が低下し、 TiO_2 の溶解・再析出が鈍化してしまい、結果として ZrO_2 の含有量も減少する。

この $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ 膜も TiO_2 膜や CaTiO_3 膜と同様、表面形態は非常に均質性が高い。また、この膜断面では、 ZrO_2 が基板から表面にかけて傾斜的に増加する(図6)。水熱処理中、 TiO_2 の溶解は結晶性の低い部分で優先的に生じ、再析出時に結晶性が高くなる。その結果、 TiO_2 ゲル膜は、溶解しにくい安定な TiO_2 膜に置換される。この過程において、合成膜中では、Ti 基板側に比べ、表層は Zr 化合物を含む水溶液に曝される時間が長くなり、 ZrO_2 が濃化すると考えている。この ZrO_2 の表面への濃化は、骨形成の抑制に効果的である。また、Ti 基板と合成膜の密着性の観点からも、この構造は理想的である。

このプロセスにおいて、膜中に取り込まれる ZrO_2 の体積率は、試薬の混合順によって大きく変化する。大きな ZrO_2 の体積率を得るには、 ZrCl_2O 水溶液に NH_3 水溶液を添加することで得られる $\text{Zr}(\text{OH})_4$ ゲルを、 NH_3 /ヒドロキシ酸水溶液に分散した溶液で水熱合成する方法⁽¹⁵⁾が好ましい。しかしながら、溶液調製の観点からは、上述した $\text{Zr}(\text{OH})_4$ ゴルを利用の方が簡便で好ましい。

4. 生体内外試験と合成膜の基板密着性評価

インプラント材料の生体適合性を評価する方法には、細胞実験や擬似体液浸漬試験等の生体外での試験(*in vitro*)と動物を用いた生体内での試験(*in vivo*)がある。動物を用いた試験は臨床応用に必ず行う必要があるが、個体差もあり、多くの動物を必要とするため、特に学術的な研究では、生体外試験で基礎的な情報を収集することが一般的である。本章では、典型的な *in vitro*, *in vivo* 試験の結果を紹介する。また、セラミックコーティングを施したインプラントにおいて、非常に重要な膜の基板密着性についても述べる。

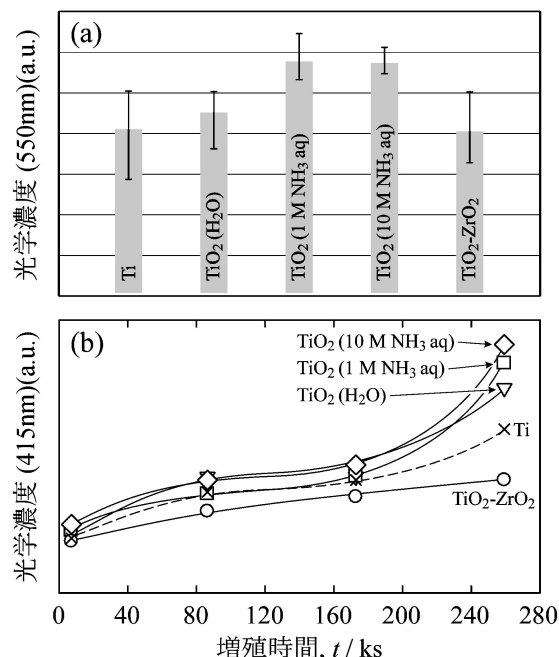


図7 骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 細胞の (a) 初期接着・(b) 増殖特性。

(1) 細胞接着・増殖試験

骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 細胞における、播種後 7.2 ks の初期接着数、259.2 ks までの増殖数を調べた(図7)。CP Ti に比べ、 NH_3 水溶液で水熱合成した TiO_2 では、細胞接着数が顕著に増加する。蒸留水で水熱合成した TiO_2 では、若干、細胞接着数が少なく、表面形態の影響を受けているものと思われる。一方、 $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ 膜では、主な物質は TiO_2 であるにも拘らず、CP Ti のそれと同程度である。播種後 259.2 ks まで、多少差異があるものの、いずれの膜上でも細胞は単調に増殖している⁽¹⁶⁾。これは、化学・水熱複合処理によって修飾した表面が良好な細胞適合性を有することを示している。

表面形態は細胞の接着、増殖、伸展や配列に影響するばかりではなく、細胞の分化等にも影響を及ぼすことが知られている。走査プローブ顕微鏡で $30\ \mu\text{m} \times 30\ \mu\text{m}$ の領域から求まる算術平均粗さには、数十 nm の差異しかないにもかかわらず、細胞の初期接着数、増殖数ともに表面が平滑になるにつれ増加する傾向が認められる。その妥当性、メカニズムについて、現在検討中であるが、興味深い現象である。

(2) 擬似体液浸漬試験

CP Ti, TiO_2 膜、ならびに $\text{Zr}(\text{OH})_4$ ゴルとクエン酸を利用して合成した $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ 膜表面のハイドロキシアパタイト(HAp)形成能を評価するため、擬似体液浸漬試験を行った。表面修飾を施した試料を 310 K に保持した擬似体液(SBF: Simulated Body Fluid, Hanks 溶液, イオン濃度: Na^+ 142.0, K^+ 5.8, Mg^{2+} 0.9, Ca^+ 1.3, Cl^- 145.6, HCO_3^- 4.2, HPO_4^{2-} 0.8, SO_4^{2-} 0.4 mM) に 172.8~1728 ks (2~20 days) 浸漬し、HAp の析出状況を調査した。

HAp の析出が早い試料においても、XRD ではその析出を

1209.6 ks 以降しか捉えることができない。そこで本研究では、SEM 像からその析出開始点を決定した。表 1 に SBF 浸漬試験のまとめを示す。“P(L)”、“P(H)”は、それぞれ少量、多量の HAp 析出を表す。CP Ti 表面では SBF 浸漬後、345.6 ks (Day4) より、HAp のわずかな析出が観察される。生体活性膜である TiO₂ では、HAp の析出が著しく促進される。クエン酸無添加 (C^{CA}=0) でも、HAp の析出が促進される。水熱合成の水溶液に Zr(OH)₄ ゾル、またはゲルを含有しているが、表面生成物には Zr 化合物が取り込まれず、純粋な TiO₂ であるためである。一方、クエン酸を添加すると、その添加量に伴って HAp の析出は遅延する。ZrO₂ の体積率は、C^{CA}=400 で最大を示し、C^{CA}=600 で減少するにも拘らず、HAp の析出は遅延する。クエン酸添加により、TiO₂-ZrO₂ 膜の表面が平滑になる傾向があるので、表面粗さの効果も重畳していると考えている。このように、合成した複合膜の主物質は、HAp の析出を促進する TiO₂ であるにも拘らず、合成膜中に少量の ZrO₂ を含有させると、HAp の析出は遅延する。これは少量の ZrO₂ が HAp 析出の遅延に対し、効果的に寄与していることを示唆している。ZrO₂ の含有率が比較的高い試料を SBF に 1728 ks (Day20) 浸漬すると、その表面には HAp に加え、リン酸ジルコニウム Zr₃(PO₄)₄ の析出も認められる。したがって、HAp 析出の遅延には、この析出が関与していると推察している。

化学・水熱複合処理で Ti 表面に成膜されるアナターゼ型 TiO₂ は、光化学反応を起こす代表的な物質である。TiO₂ では、光化学反応を利用することにより、SBF 中での HAp 形成を制御できる可能性があり、その例を紹介する。図 8 に示すように、合成した TiO₂ 膜ではアナターゼ型 TiO₂ のエネルギーバンドギャップ E_g=3.2 eV (387 nm) に相当する基礎吸収が観察される。また、500 W Xe ランプで光を照射すると、明瞭な光電流が発生する⁽³⁰⁾。

SBF に浸漬した TiO₂ 膜に紫外光(UV)照射すると表面の水酸基密度が上昇し、HAp の析出を促進すると考えている。図 9 に示すように、UV 照射によって、塊状 HAp は増加する。しかしながら、UV 照射の場合、TiO₂ 表面を薄く

表 1 CP Ti, *¹) NH₃ 水溶液, *²) 蒸留水で水熱合成した TiO₂, Zr(OH)₄ ゾルに NH₃/クエン酸を添加して合成した TiO₂-ZrO₂ における擬似体液中でのハイドロキシアパタイト析出開始点。“P(L)”、“P(H)”は、それぞれ少量、多量の HAp 析出を表す。

C ^{CA} /mM	擬似体液浸漬時間					
	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10	Day 12
0	P(L)	P(H)				
200		P(L)	P(H)			
400			P(L)		P(H)	
600				P(L)	P(H)	
CP Ti		P(L)	P(H)			
TiO ₂ * ¹)	P(L)	P(H)				
TiO ₂ * ²)	P(H)					

P(L) HAp の少量析出 P(H) HAp の多量析出

覆う HAp は観察されない⁽³⁰⁾。n 型半導体である TiO₂ を水溶液に浸漬すると、半導体中には水溶液に向かってアップヒルの電位勾配が生じる。光照射により励起された電子と正孔は、その電位勾配により半導体内部と水溶液側に分離される。この表面の帯電と SBF 中のイオンとの相互作用により、HAp の析出形態が変化すると考えている。このように明瞭な光化学反応が観察されるのは、化学・水熱複合処理によって結晶性の高い TiO₂ 膜が合成できている証拠でもある。また、この反応は、HAp 析出の制御のみならず、細胞の接着・増殖の制御可能な培養容器等への応用も期待される。

(3) 合成膜の基板密着性

インプラントの表面修飾において、コーティング膜の基板密着性は、その機能特性と同じく非常に重要である。TiO₂ ゲル膜、TiO₂ 膜、TiO₂-ZrO₂ 膜にエポキシ接着剤でスタッドピンを接着し、引張り剥離強度を調べた(図10)。

TiO₂ ゲル膜では、その剥離強度が測定できないほどの低荷重で膜が基板から完全に剥離してしまう(図11)。一方、水熱処理で合成した TiO₂ 膜、TiO₂-ZrO₂ 膜では、膜が基板か

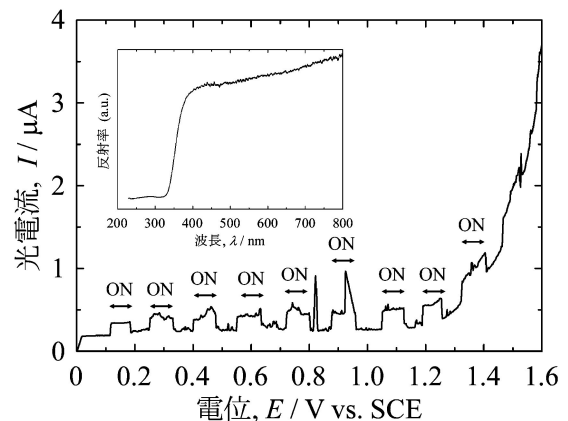


図 8 CP Ti 表面に合成した TiO₂ 膜への時間分割光照射時の光電流-電位図と反射スペクトル。

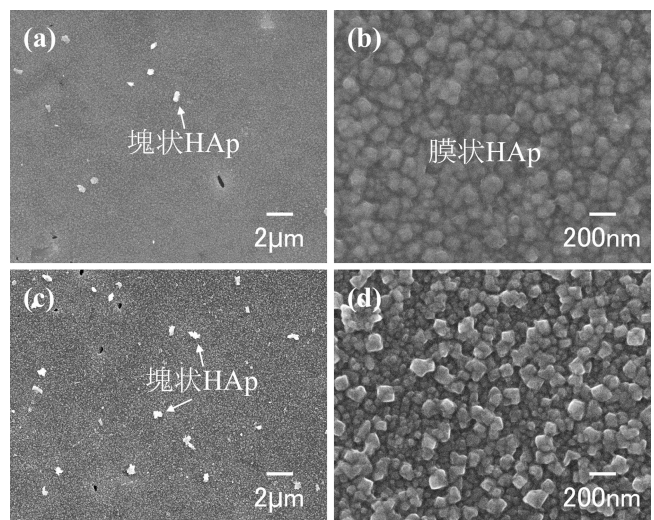


図 9 所((a), (b)), 紫外光照射下((c), (d))で SBF に 172.8 ks 浸漬した TiO₂ 表面の SEM 像。(b), (d)は(a), (c)の拡大像。

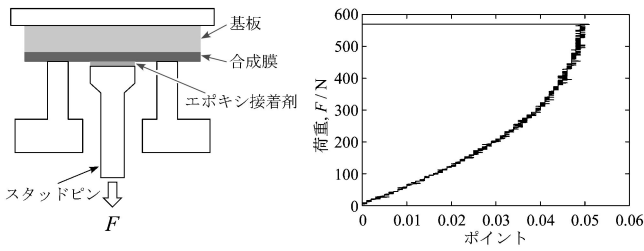


図10 スタッド引張り剥離試験の模式図と密着強度測定例.

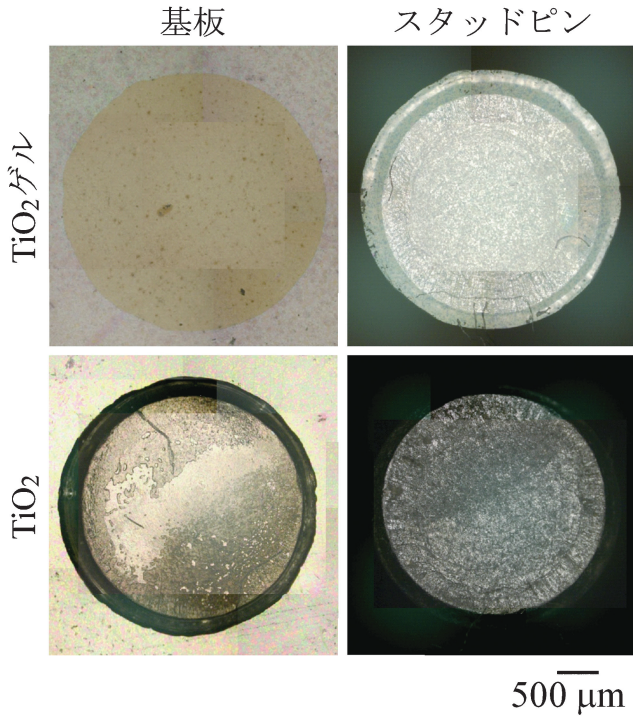


図11 スタッド引張り剥離試験後の基板、スタッドピンの光学顕微鏡像.

ら剥離する前に、エポキシ接着材が合成膜から剥離するか、接着剤内で破壊が生じる(図11). この試験により、水熱合成した TiO_2 膜、 $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ 膜の基板密着強度は、少なくとも、エポキシ接着剤の接着強度・破壊強度として測定された 99~105 MPa 以上であると言える.

(4) 動物埋植試験

8 週齢 SD 系 (Crj:CD) IGS ラットの脛骨にロッド状試料 ($\phi 2 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$) を埋入し、1209.6 ks 後の骨-インプラント接触率を光学顕微鏡レベルで測定した.

接触率, $R_{B-I}(\%) =$

$$\frac{\text{インプラントが硬組織に接触している長さ}}{\text{インプラント周囲の長さ}} \times 100 \quad (2)$$

埋入 1209.6 ks 後の皮質骨における接触率を図12に示す. 皮質骨において TiO_2 膜では、未処理の CP Ti に比べ、著しく接触率が向上している. 一方、上記 $C^A = 400$ の条件で合成した $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ 膜では、未処理の CP Ti と有意な差がないものの、 TiO_2 に比べ著しく低い. また、骨形成能が低く、骨と直接密着しないとされている Zr の接触率より、

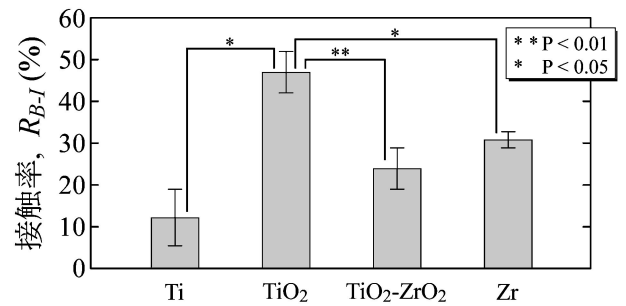


図12 ラットの脛骨に埋入したロッド状試料における 1209.6 ks 後の骨-インプラント接触率.

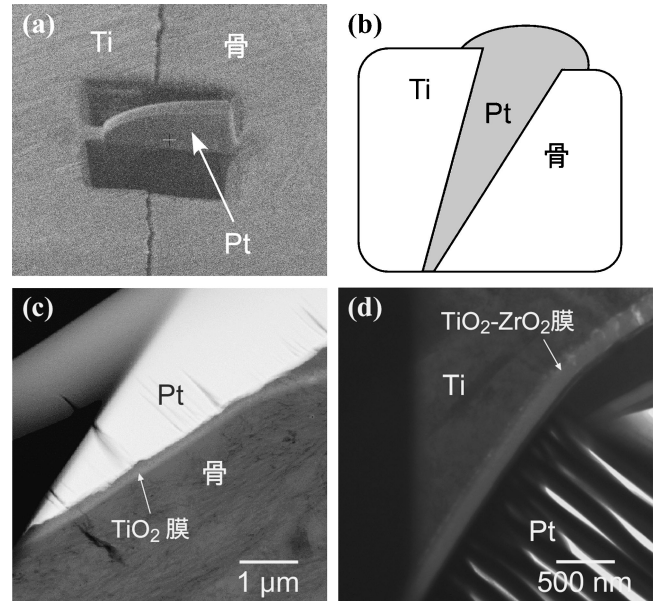


図13 (a) 骨-インプラント界面近傍への Pt コーティングによる界面補強・保護と FIB 加工中の SEM 像, (b) TEM 薄片において骨-インプラント界面へ侵入した Pt の模式図, (c) TiO_2 膜, (d) $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ 膜近傍の TEM 像.

若干低い傾向を示す. 現段階で、この表面修飾により、CP Ti 表面の骨形成を抑制したとは言えない. しかしながら、この結果は、SBF 浸漬試験の結果と同様、わずかに含有される ZrO_2 が骨形成の抑制に効果的に寄与していることを示唆している.

骨とインプラントの界面状態や密着状態を調べるため、骨-インプラント界面近傍から収束イオンビーム (FIB) 装置で薄片を切り出し、透過型電子顕微鏡 (TEM) で観察した. 生体骨は水分を含むため、FIB 装置のチャンバー内で減圧されると収縮し、骨からインプラントが分離する. そこで観察対象とした皮質骨部の骨-インプラント界面近傍に Pt を厚くコーティングし、界面を補強・保護した(図13(a))後、FIB 加工により、TEM 薄片を採取した. その Pt コーティング中にも、骨の収縮は起こり、骨とインプラントの間に割れが生じることが多い. 割れに侵入した Pt 近傍(図13(b))を観察することで、薄片内における最も強度の弱い箇所を特定できる.

TiO_2 膜、 $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ 膜近傍の TEM 像を図13(c), (d) に示す. TiO_2 膜近傍では TiO_2 膜-骨界面が観察され、 TiO_2 膜

はPtと接している。これは、骨の収縮に伴って割れがTi-TiO₂界面に沿って発生したことを示している。TiO₂-骨界面の密着強度がTi-TiO₂界面の強度を上回っていたため、割れがTi-TiO₂界面で発生・伝播したと考えられる。なお、TiO₂膜のTi基板に対する密着強度は、上述した通り、エポキシ接着剤を用いた引張り剥離試験では測定できないほど高い。また、TiO₂膜近傍からは、骨とインプラントが密着したままの薄片も採取できている。これらは、TiO₂膜が骨と直接密着していることを示唆している。それに対し、TiO₂-ZrO₂膜近傍では、Ptが常にTiO₂-ZrO₂膜と骨の間に侵入している。TiO₂-ZrO₂膜近傍では、常に膜と骨との間で乖離していることから、TiO₂-ZrO₂膜と骨は直接密着していないことを示唆している。

このように、表面修飾によって骨形成が促進・抑制されるのみならず、インプラントと生体骨の密着力も強化・弱体化されている。化学・水熱複合処理は、デバイスや用途に合わせて、表面の骨形成や骨-インプラント密着強度を制御できる表面修飾法として有望であると考えている。

5. お わ り に

Ti基生体材料の表面修飾法の一つとして、我々が行っている化学・水熱複合処理について紹介した。表面修飾によって、生体活性を向上させるのみならず、逆に不活性化することが、比較的簡便にできることがわかってきた。しかしながら、その特性改善の余地は大いにあり、また、現象の解釈が不十分な点も多く残されている。表面修飾法やその生体内外評価において、基礎的な知見が、さらに蓄積され、より高機能なTi, Ti合金の表面修飾法が開発されることを期待している。

文 献

(1) T. Kokubo, F. Miyaji, H.-M. Kim and T. Nakamura: J. Am. Ceram. Soc., **79** (1996), 1127-1129.

(2) T. Kokubo, H.-M. Kim, F. Miyaji, H. Takadama and T. Miyazaki: Composites Part A, **30**(1999), 405-409.

(3) X.-X. Wang, K. Hayakawa, K. Tsuru and A. Osaka: Biomaterials, **23**(2001), 1353-1357.

(4) M. Okido, K. Kuroda, M. Ishikawa, R. Ichino and O. Takai: Solid State Ionics, **151**(2002), 47-52.

(5) K. Asami, N. Ohtsu, K. Saito and T. Hanawa: Surf. Coat. Technol., **200** (2005), 1005-1008.

(6) N. Ohtsu, K. Saito, K. Asami and T. Hanawa: Surf. Coat. Technol., **200** (2006), 5455-5461.

(7) D. Stojanovic, B. Jokic, Dj. Veljovic, R. Petrovic, P.-S. Uskokovic and Dj. Janackovic: J. Eur. Ceram. Soc., **27**(2007), 1595-1599.

(8) K. De Groot, R. Geesink, C.-P.-A.-T. Klein and P. Serekian: J. Biomed. Mater. Res., **21** (1987), 1375-1381.

(9) K. Hamada, M. Kon, T. Hanawa, K. Yokoyama, Y. Miyamoto and K. Asaoka: Biomaterials, **23**(2002), 2265-2272.

(10) J.-P. Wiff, V.-M. Fuenzalida, J.-L. Arias and M.-S. Fernandez: Mater. Lett., **61** (2007), 2739-2743.

(11) T. Hanawa, S. Hiromoto, K. Asami, O. Okuno and K. Asaoka: Mater. Trans., **43** (2002), 3000-3004.

(12) P. Thomsen, C. Larsson and L. E. Ericson: J. Mater. Sci. Mater. In Medicine, **8** (1997), 653-665.

(13) M. Ueda, R. Matsunaga, M. Ikeda and M. Ogawa: Mater. Trans., **49** (2008), 1706-1709.

(14) M. Ueda, M. Ikeda and M. Ogawa: Mater. Sci. Eng. C, **29** (2008), 994-1000.

(15) M. Ueda, Y. Sasaki, M. Ikeda and M. Ogawa: Mater. Trans., **50** (2009), 2104-2107.

(16) M. Ueda, Y. Sasaki, M. Ikeda, M. Ogawa, W. Fujitani and T. Nakano: Mater. Trans., **50** (2009), 2147-2153.

(17) M. Yamaguchi, S. Kuriki, P.-K. Song and Y. Shigesato: Thin Solid Films, **442** (2003), 227-231.

(18) P. Zeman and S. Takabayashi: Surf. Coat. Technol., **153** (2002), 93-99.

(19) M. Takahashi, K. Tsukigi, T. Uchino and T. Yoko: Thin Solid Films, **388** (2001), 231-236.

(20) S. Zhang, Y.-F. Zhu and D.-E. Brodie: Thin Solid Films, **213** (1992), 265-270.

(21) M. Okuya, N.-A. Prokudina, K. Mushika and S. Kaneko: J. Eur. Ceram. Soc., **19** (1999), 903-906.

(22) M. Ueda and S. O.-Y.-Matsuo: Sci. Tech. Adv. Mater., **5** (2004), 187-193.

(23) M. Ueda, D. Ohzaike and S. O.-Y.-Matsuo: Materials Science Forum, **512** (2006), 217-222.

(24) M. Ikeda, S. Komatsu, T. Sugimoto and M. Hasegawa: Mater. Sci. Eng. A, **243** (1998), 140-145.

(25) M. Kakihana, M. Tada, M. Shiro, V. Petrykin, M. Osada and Y. Nakamura: Inorg. Chem., **40** (2001), 891-894.

(26) M. Ueda, Y. Uchibayashi and S. O.-Y.-Matsuo: J. Alloys and Compounds, **459** (2008), 369-376.

(27) W.-J. Dawson: Am. Cera. Soc. Bull., **67** (1988), 1673-1678.

(28) H. Xu and L. Gao: Mater. Lett., **58** (2004), 1582-1586.

(29) Y.-V. Kolen'ko, B.-R. Churagulov, M. Kunst, L. Mazerolles and C. Colbeau-Justin: Appl. Catal. B, **54** (2004), 51-58.

(30) M. Ueda, H. Sai, Y. Arachi, H. Y. Takeshita, M. Ikeda and M. Ogawa: Transaction of MRSJ, **35** (2010), 139-142.

★★

上田 正人
2003年3月 大阪大学大学院工学研究科マテリアル科学専攻博士後期課程修了

2003年4月 大阪大学大学院工学研究科 助手
2007年4月 関西大学化学生命工学部 専任講師
2010年4月- 現職
2010年9月 英国ケンブリッジ大学 客員研究員
(2011年8月まで)

専門分野: 金属の表面処理, セラミックスの湿式合成, 組織制御
©ウェットプロセスを利用した医療用チタン合金の表面修飾, 医療用金属-セラミックス-高分子複合材料の開発, 電気抵抗率の超精密測定による組織と格子欠陥の定量評価に関する研究に従事。

★★



上田 正人



池田 勝彦