最近の研究

チタン・チタン合金の表面改質と 骨伝導性制御

黒田健介*興戸正純**

1. はじめに

チタンは、その生体適合性の高さや、耐食性の良さから、 整形外科領域や歯科領域において埋植用金属材料として広く 用いられている.しかしチタン自身は、骨を誘導・伝導する 能力に乏しく、特に、骨質の劣る患者にチタン製インプラン トを埋植した場合には、多くの失敗例が報告されてき た⁽¹⁾⁽²⁾.そのため、骨の無機主成分である水酸アパタイト (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂、以下 HApと略す)や、体内には存在し ない TiO₂ などの骨伝導性物質を表面にコーティングするこ とにより、骨内埋植後、急速にかつ確実にインプラントを骨 に固定する試みが数多く行われている.著者らも、HApな どのリン酸カルシウム系化合物や TiO₂ を湿式プロセスによ って Ti 表面にコーティングし、ラットを用いた動物埋植試 験により、その有効性を評価してきたが⁽³⁾⁽⁴⁾、ここでは、 HAp とならんで高い骨伝導性を有するとされている TiO₂ 皮膜とその表面特性について紹介する.

一般に,生体内における骨硬組織のインプラントとの界面 における生物学的応答は,TiO₂皮膜の化学的表面特性が極 めて強く影響をおよぼしていると考えられている⁽⁵⁾⁻⁽¹⁰⁾.す なわち,インプラントの骨伝導性を制御するためには,その 表面にコーティングしたTiO₂の表面特性を厳密にコントロ ールする必要があることを意味している.しかし,ミクロ ン・サブミクロンレベルの表面粗さや,TiO₂の結晶性や結 晶構造,親水性・疎水性などのコーティング皮膜の物理的・ 化学的性質の相違が骨伝導性におよぼす影響についての統一 的な見解は未だに得られていない.本稿では,複雑な表面形 状を有する場合の多いインプラントにも対応が可能な湿式プ ロセスにより,チタンに各種のTiO₂コーティング処理を施 し、その表面特性の相違が骨伝導性へおよぼす影響について 述べたのち、この結果に基づいて、金属系生体材料の新しい 表面改質について議論する.

2. TiO₂ $\neg - \neg \neg \gamma \gamma$

TiO₂は, HAp とは異なり, 生体内に存在していないにも かかわらず、その生体活性の高さから、金属系インプラント 表面へのコーティング物質として注目されている(11).通常, Ti表面へのTiO₂コーティングは,熱酸化法⁽¹²⁾やPVD 法(13)(14)などの乾式プロセスや、化学的処理法(15)-(18)、陽極 酸化法⁽¹⁹⁾⁻⁽²²⁾などによる湿式プロセスによって Ti 表面を酸 化させる場合が多く, Ti や Ti 合金の表面酸化によって作製 した薄いTiO2皮膜は、基板金属との密着性に優れている. ただし Ti は酸素との親和力が極めて強く、例えば 873 K に おいて、TiO₂が生成するのに必要な酸素分圧は10-47 atm と 計算され⁽²³⁾,現実には,自然状態において Ti の酸化を防止 することの方が困難であり、通常の Ti 表面には極めて薄く TiO2 不働態皮膜が生成していることはよく知られている⁽²⁴⁾. TiO₂は、アナターゼ、ブルッカイト、ルチルといった異な る3つの結晶構造を有し、結晶形態の温度依存性は、低温 でアナターゼが安定であるが、これが一旦、高温安定相のル チルに変態すると、再び低温で保持してもアナターゼには戻 らない.

以下に,湿式プロセスならびに乾式プロセスによる TiO₂ 皮膜の作製について説明する.ただし,本稿では TiO₂ 皮膜 をコーティングした生体材料の動物生体内埋植(*in vivo*)評価 を念頭に置いているため,特にことわりのない限り,作製ま ま材の結果ではなく,121℃の水蒸気環境下で 20 min 間保 持するオートクレーブ滅菌処理後の結果を示すこととする.

* 名古屋大学エコトピア科学研究所;准教授(〒464-8603 名古屋市千種区不老町)

** 名古屋大学エコトピア科学研究所;副所長,教授

Surface Modification of Titanium and Its Alloys for the Biomaterials and Osteoconductivity Controlling; Kensuke Kuroda, Masazumi Okido (EcoTopia Science Institute, Nagoya University, Nagoya) Keywords: *surface treatment, TiO₂, hydrophilicity, hydro-processing, hydrothermal treatment, implant*

2013年11月5日受理[doi:10.2320/materia.53.52]

(1) 水溶液中陽極酸化法

酸性, アルカリ性, 中性の水溶液中で, Ti をアノード極 として電解することにより, 緻密で密着性に富む TiO₂ 皮膜 が Ti 表面に生成する. TiO₂ 皮膜の膜厚や表面粗さ, 結晶構 造は, 電解条件により異なるが, 一定温度において, 同一の 種類, 濃度の水溶液を用いた場合には, 印加電圧に強く依存 し, 印加電圧が大きいほど膜厚が厚くなる⁽²⁵⁾. また, 用い た水溶液中に存在するイオンが TiO₂ 皮膜中に混入すること もよく知られている⁽²⁶⁾.

図1((a)~(c), (e)~(j), (l))に,純Ti表面に種々の陽極

酸化条件により作製した TiO₂ 皮膜表面の SEM 写真を示 し,表1には,それらの作製条件ならびに皮膜の分析結果の 一部を示す.全ての Ti 試料に対して,表面をエメリー紙な らびにアルミナ懸濁液を用いて湿式研磨し,鏡面仕上げした のち,皮膜作製を行った.陽極酸化には,二極法を用い, 25℃に保持した各種の水溶液中で,0.1 Vs⁻¹の速度で,目 標とする電圧まで上昇させた.最大電圧は,TiO₂皮膜が同 じ膜厚(120 nm)となるように変化させた((a),(c),(g)~ (j)).成膜前後の試料表面の粗さ測定には,非接触のレーザ ー顕微鏡を用い,150 μ m×112 μ mの範囲で測定し,算術平 均表面粗さ Ra(JIS B 0601)により評価した.比較的低い電



図1 各種のプロセスによって Ti 表面に作製した TiO2 皮膜の表面 SEM 写真((a)~(o)は,表1に対応する).

	TiO ₂ コーティング			计目排光	西 百	De /um
	陽極酸化	熱酸化	酸化性水溶液浸渍	~ 稻田博垣	朕	κa/µm
(a)	0.1M H ₂ SO ₄ , 100 V		—	anatase	120 nm	0.08
(b)	$0.1 \mathrm{M}~\mathrm{H_2SO_4}$, 200 V	—	—	anatase + rutile	***	0.11
(c)	0.1M H ₃ PO ₄ , 100 V	—	—	anataca	120 nm	0.08
(d)	0.1M H ₃ PO ₄ , 70 V	673 K, 2 h, air	—	allatase		0.09
(e)	5M H ₃ PO ₄ , 200 V		—	amorphous	ca. 3 µm	0.45
(f)	$0.1M H_3PO_4$, 200 V	—	—	anatase + rutile	***	0.11
(g)	0.1M CH ₃ COOH, 70 V	—	—		120 nm	0.11
(h)	$0.1M Na_2SO_4$, 65 V	—	—			0.08
(i)	$0.1 \mathrm{M} \mathrm{NH}_3 \mathrm{aq}$, 80 V	—	—	anatase		0.10
(j)	0.1M NaOH, 80 V	—	_	-		0.09
(k)	0.1M NaOH, 50 V	673 K, 2 h, air	—	-		0.10
(1)	0.1M NaOH, 200 V	—	—	anatase + rutile	***	0.13
(m)	—	—	$\begin{array}{c} 0.1M \ HNO_3 + 4.4M \ H_2O_2 \\ 80^\circ C, \ 20 \ min. \end{array}$	anatase (hydro-gel) 0.6 µm		0.10
(n)		673 K, 2 h, air		rutile	120 nm	0.09
(0)		(as-polished)			_	0.06

表1 各種のプロセスによる TiO2 皮膜のコーティング条件と生成した皮膜の特性.

圧を Ti 試料に印加し、電解中に皮膜の絶縁破壊ならびにス パークが発生しない場合には、初期表面粗さを維持したアナ ターゼ単相の皮膜が生成した.一方,より高電圧を印加し, 電解中にスパークが断続的に発生した場合には、表面粗さは 増大し、アナターゼとルチルの混合皮膜となり、皮膜は厚く 成長し,干渉色は示さない((b),(e),(f),(l))⁽²⁷⁾.さらに, 図には示していないが、200Vを超える極めて高い電圧を Ti 試料に印加すると、連続的に激しいスパークが生じ、細 孔を多数有する TiO2 皮膜が作製できることも報告されてい る (Plasma Electrolytic Oxidation (PEO) 処理, (Micro-Arc Oxidation (MAO) 処理)⁽²⁸⁾. 4 M 以上の濃厚 H₃PO₄ 水溶液 中で、スパークを発生させながら200V程度まで電解を継 続した場合には、表面粗さならびに膜厚ともに増大し、皮膜 中にリン酸イオンを多量に含有したアモルファス状態の TiO₂皮膜が生成する(e)⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾.ただし、上述のいずれの手 法によっても、ブルッカイト型の TiO₂ 皮膜は生成しない.

(2) 酸化性水溶液浸渍法

アノード電解によるTiの表面酸化(陽極酸化)の代わり に,酸化剤を含む酸性水溶液への Ti 基材の浸漬によっても, Ti表面にTiO2皮膜を作製することができる.酸化剤には、 H_2O_2 がよく使用される.温度, H_2O_2 濃度,酸の種類と濃 度,水溶液のpHにより,TiO2皮膜の生成の可否や生成速 度が異なり、生成した TiO2 皮膜の特性も大きく変化する. 図1(m)に、80℃に保持した4.4 M H₂O₂ と 0.1 M HNO₃ を 含む酸化性水溶液に 20 min 間, Ti を浸漬し, アナターゼ型 TiO₂皮膜を生成させた試料表面を表す.この場合には、極 めて結晶性の低いゲル状の TiO₂ 皮膜が生成する⁽¹⁸⁾⁽²⁹⁾.酸 種として、HNO₃以外の、例えば H₂SO₄ などを用いた場合 でも,水溶液の pH をコントロールすることにより,同様に 低結晶性のTiO2皮膜が生成する.成膜条件を変化させるこ とにより、皮膜の膜厚のミクロンレベルのコントロールは可 能である.しかし、Tiの溶解をともないながらTiO2が生成 するため(18)、サブミクロンレベルの厳密な膜厚制御や表面 粗さ制御は難しく,浸漬前の初期状態に比べて,著しく Ra 値は増大する.結晶構造については、アナターゼ型 TiO2 皮 膜を生成させることはできるが、ブルッカイト型やルチル型 の TiO₂ は生成しない. また,本法の単独使用だけでは, TiO2 皮膜の結晶性制御は困難であるが、引き続き水熱処理 等の他のプロセスによる処理を行うことにより、ゲル状を維 持したまま結晶性制御は可能となる.

(3) 熱酸化法

乾式プロセスである熱酸化法によっても、Ti 表面に TiO₂ 皮膜を形成させることができる. Ti を400℃の低温で単純に 大気下で熱酸化させると、種々の因子を制御しても、ルチル 構造の TiO₂ が生成し、アナターゼ型 TiO₂ を作製するのは 困難である(図1(n)). さらに高温の1100℃以上に保持する と、ルチル型 TiO₂ と TiO の混合皮膜となる.成島らによっ て、雰囲気・温度を制御した乾式プロセス(二段階熱酸化プ ロセス)のみによるアナターゼ型 TiO₂の生成法が報告され ている⁽³¹⁾が,著者らは,熱酸化の前処理として,前述の陽 極酸化法によって,あらかじめ Ti表面にアナターゼ皮膜を 生成させた試料を400℃において熱酸化させるといった湿式 法と乾式法を組み合わせた二段階のプロセスによって,陽極 酸化 TiO₂皮膜が成長したアナターゼ単相の皮膜を作製する ことができることを報告した(図1(d)(k))⁽³²⁾.単独の熱酸 化法によって薄く生成したルチル型 TiO₂皮膜は,陽極酸化 アナターゼ皮膜と同様に,干渉色を示し,初期研磨粗さを維 持した平滑な表面を有している.しかし,さらなる高温下で 生成させたルチルと TiO の混合皮膜は,膜厚が厚くなり, 干渉色を示さず,極めて粗雑な表面となる.

3. 骨伝導性評価

インプラントの生体活性・生体親和性を評価するために は、生体外にて行う in vitro 評価あるいは生体内にて行う in vivo 評価のいずれかが使用される. in vitro 評価において は、その手法は、擬似体液浸漬や細胞培養などを用いて行わ れるが、その評価法は研究者によって全く異なる場合が多い. in vivo 評価についても同様であり、動物種、年齢(週齢)、 埋植部位、埋植期間が異なるだけでなく、機械的評価による ものや組織学的評価によるものなど研究者により異なる評価 法が採用されている.このように多種多様な評価法が採用さ れている現状においても、結果の相互の摺合せはほとんど行 われておらず, in vitro 評価結果と in vivo 評価結果が一致し ない場合も散見される.本稿では,前述の方法によって表面 処理した Ti インプラントを8週齢の雄性ラット脛骨に14d 埋植する in vivo 評価法を採用し、インプラント/生体組織の 界面の光学顕微鏡観察によって、インプラント表面への硬組 織の生成率(骨-インプラント接触率, R_{B-I})を次式により算 出し,骨伝導性を評価した⁽³⁾.また,得られた結果を Tukey-Kramer 法によって統計学的に処理し、5%未満の誤 差範囲で有意差が認められるものに*を付した.

 $R_{\rm B-I}(\%) =$

インプラント表面に硬組織が生成している部分の長さの合計 骨内に埋植したインプラントの長さ

4. 骨伝導性に影響をおよぼす因子

インプラントの骨伝導性には、インプラント表面にコーテ ィングした皮膜の作製プロセス、表面粗さ、皮膜厚さ、結晶 構造、結晶性、親水・疎水性など様々な因子が影響をおよぼ すと考えられている.しかし、いずれも *in vivo* 評価結果に 基づく検討は少なく、骨伝導性へのそれらの影響は十分には 明らかになっているとはいえない.以下に、上記の評価法を 用いて、骨伝導性への影響因子について検討した結果を示す.

(1) 表面粗さ

インプラント表面のミクロン、サブミクロン・レベルの表

面粗さの骨伝導性への影響について検討した.なお,機械的 なアンカー効果を期待したマクロ表面粗さや形状による骨伝 導性への影響が無視できないことは既に明らかとなっている が⁽³³⁾,ここでは,おおむね Ra/μm<1の表面粗さに限定し て議論することとする.

砥粒径の異なる研磨紙ならびに Al₂O₃ 研磨粒子を用いて異 なる表面粗さの Ti 基材を作製し、これに 0.1 M H₂SO₄, 0.1 M H₃PO₄, 0.1 M NaOH 水溶液中で, 陽極酸化処理を施すこ とにより、表面粗さの異なる TiO2 皮膜を作製し、これを in *vivo* 試験に供した. 電解電圧は,図1(a)(b)(j)の条件とそ れぞれ同様のものを使用し、TiO2の結晶構造の相違ならび に皮膜の膜厚の R_{B-I} 値への影響を無視するために, 試料へ の印加電圧をコントロールして作製したアナターゼ型 TiO2 のみを使用した(膜厚 120 nm). 図2に, TiO₂皮膜のR_{B-I} 値におよぼす表面粗さ Ra の影響を示す. 材料表面のマクロ ならびにミクロの表面凹凸が骨伝導性に影響をおよぼすとの 報告は多いが、本研究で検討した表面粗さの範囲内では、研 磨ままの Ti 基材(□)の表面粗さの影響は顕著ではない.ま たいずれの水溶液中で作製した陽極酸化 TiO2 皮膜において も, Ra/µm>0.3 では, 表面粗さの影響は認められず, R_{B-I} 値は、おおむね20%にとどまっている.一方、Ra/µm<0.3 においては、Ra 値の低下にともなって、R_{B-I} 値の増大が認 められる. さらに Ra/µm < 0.3 においても, 用いた水溶液 種によって R_{B-I} 値が異なることもわかる (4.(4)において詳述 する). これは、表面コーティング物質や表面特性の相違に よって、骨伝導性におよぼす表面粗さの影響は異なることを 意味する.

(2) TiO₂ 皮膜作製プロセスと TiO₂ の結晶構造

図3に, R_{B-I} 値におよぼす TiO₂ 作製プロセスの相違によ る影響を示す. ここでは, 酸化性水溶液浸漬法により作製し た TiO₂ 皮膜(m)を除き,全ての膜厚は 120 nm,表面粗さ Raは、おおむね 0.1 µm に統一した試料を用いて評価を行 った. まず, アナターゼ型 TiO2 皮膜について考察する. ス パークの生じない陽極酸化法や酸化性水溶液浸漬法により作 製した TiO₂ 皮膜(c)(j)(m)は,研磨まま材(o)より大きい R_{B-I} 値を示している.しかし,陽極酸化法のみによって高い R_{B-I}値を示した試料に熱酸化を行う二段階処理を施すと, R_{B-I}値は研磨まま材とほとんど同じ値まで低下し、同じアナ ターゼ型 TiO₂ であっても,その作製プロセスによって,明 らかに R_{B-I} 値が変化することがわかる.また,湿式のプロ セスのみによって作製した TiO2 皮膜の R_{B-I} 値が高い傾向を 示している.一方,熱酸化により作製したルチル型 TiO₂(n) の R_{B-I} 値は、研磨まま材(o)とほとんど同等であり、 TiO_2 皮膜コーティングによる骨伝導性向上は認められない. さら に、二段階処理によって作製したアナターゼ型 TiO₂(d)(k) と単独の高温酸化によって作製したルチル型 TiO₂(n)の R_{B-I} 値がほとんど同じであることから、アナターゼとルチルとい った結晶構造による差は認められないこともわかる. 以上の 結果は、骨伝導性物質といわれている TiO₂ が単純に高い骨



伝導性を有しているものではなく,その作製プロセス等によっては,骨伝導性が大きく変化する場合があることを意味する.

(3) **TiO**₂ 皮膜の結晶性

図4に, R_{B-1}値におよぼす TiO₂ 皮膜の結晶性の影響を示 す. ただし、ここでは、皮膜作製プロセスとして陽極酸化 法⁽²⁹⁾ならびに酸化性水溶液浸漬法⁽³⁴⁾を取り上げ,TiO₂結 晶構造としてアナターゼ型を取り上げた. アナターゼの結晶 性評価法として,X線回折分析チャート中のメイン・ピー クである 2θ(deg., CuKα) = 25.28 の半値幅を用いた. 陽極 酸化法においては、4.(4)において述べるとおり、用いた水溶 液種が R_{B-I} 値に影響をおよぼすことから,水溶液種として H₃PO₄ 水溶液のみを使用し、H₃PO₄ 濃度を 0.1~14 M まで 変化させることにより、結晶性の異なる TiO2 皮膜を作製し た.酸化性水溶液浸漬法では、2.(2)で示した手法によって作 製したTiO₂ゲル皮膜に対して,引き続き180℃における NH3 水溶液中水熱処理を行うことにより(18),結晶性を変化 させた.図4より,陽極酸化法により作製したTiO2皮膜 (■)では,結晶性が低い方が, R_{B-I} 値が高い傾向が認められ る. ただし, アモルファス状の TiO₂ 皮膜は多量の PO₄³⁻ を 含有するので⁽²⁹⁾,この影響については,次節 4.(4)にて検討



	TiO ₂ コーティング				
	陽極酸化	酸化性水溶液 浸漬	水熱	結晶構造	Ra/µm
(p)	_	0.1M HNO ₃ + 4.4M H ₂ O ₂ 80 °C, 20 min.	1 M NH ₃ 180 °C, 12 h	anatase	0.16
(q)	9M H ₃ PO ₄ , 200 V	-	-	amorphous	0.73

図4 Ti表面に作製した TiO₂ 皮膜の半値幅と骨−イン プラント接触率 R_{B-I}(皮質骨部).((a)(c)(e)(m) は,表1に対応する)

する.一方,酸化性水溶液浸漬法では,逆の傾向を示した (□).すなわち,酸化性水溶液浸漬(m)に引き続いて水熱処 理を施した TiO₂ ゲル皮膜(p)の方が結晶性は向上するが, 同時に R_{B-I} 値も増大することがわかる.このことから, TiO₂ の結晶性と骨伝導性の間には,必ずしも一貫した相関 関係は見出せない.さらに、5 M 以上の高濃度 H₃PO₄ 水溶 液中で作製したアモルファス状 TiO₂ 皮膜(e)(q)は,表面粗 さ Ra/ μ m>0.3 であるにもかかわらず,大きい R_{B-I} 値を示 している.すなわち,4.(1)で説明した表面粗さよりもさらに 強く骨伝導性に影響をおよぼす因子が存在することが予想で きる.

(4) **TiO₂ 皮膜に含まれるアニオン**・カチオン⁽³⁵⁾

図5は,陽極酸化処理に使用した水溶液のpHとR_{B-I}値 の関係を示す.ただし、ここでは4.(2)と同様に、全ての TiO2 皮膜はアナターゼ型であり、膜厚は120 nm、表面粗さ Raはおおむね0.1 µmと統一した試料を用いて評価を行っ た. 前述のとおり, 陽極酸化法により作製した TiO2 皮膜中 には、用いた水溶液に含まれるアニオンとカチオンが含まれ ている⁽²⁶⁾. (a) H₂SO₄ と(h) Na₂SO₄ 水溶液中で陽極酸化法 にて作製した TiO₂ 皮膜の R_{B-I} 値において、いずれも SO₄²⁻ が含まれるが、 R_{B-1} 値は大きく異なる. 同様に、 $(h)Na_2SO_4$ と(j)NaOH 水溶液中で作製した TiO₂ 皮膜でも、 R_{B-I} 値は大 きく異なり、TiO2 皮膜中に存在する Na+の影響は見出せな い. さらに, (c)H₃PO₄, (s)Na₂HPO₄, (j)NaOH 水溶液中 での結果も同様であり、TiO2皮膜に含まれるアニオン、カ チオンの明確な影響は認められない.なお、4.(3)で説明した 高濃度H₃PO₄中陽極酸化によるアモルファス状のTiO₂皮 膜中には、多量にPO4³⁻を含んでいることが皮膜表面の XPS 分析により明らかになっている⁽²⁹⁾.しかし,H₃PO₄以 外の水溶液を用いた場合には、イオンを多量に含有する



図5 各種の水溶液中でTi表面に陽極酸化によって作 製したTiO₂皮膜の骨-インプラント接触率R_{B-I} (皮質骨部)と用いた水溶液のpH.((a)(c)(g)(h) (i)(j)(o)は,表1に対応する)

 $TiO_2 皮膜が作製できなかったことから,皮膜中に含有する$ $<math>PO_4^{3-}$ の骨伝性向上への寄与の効果を明確にはできていな いが,皮膜への PO_4^{3-} 含有の有無による R_{B-I} 値への影響が ほとんど認められないこと,ならびに H_3PO_4 水溶液中陽極 酸化よりも高い R_{B-I} 値を示す溶液種も存在することから, 皮膜への PO_4^{3-} 含有による骨伝導性向上の効果は必ずしも 有効であるとは言えない.

5. 表面親水性

(1) **TiO₂ 皮膜の表面親水性と骨伝導性**⁽³⁶⁾

TiO₂皮膜表面の何らかの因子が骨伝導性に影響をおよぼ していることは明らかであるが、これまでの因子についての 検討では,必ずしもその効果は明らかではない.そこで,材 料表面の状態を表すことができる別の因子あるいは見かけの 因子について検討する必要がある.著者らは、材料表面の親 水性・疎水性に着目し、これまでの in vivo 試験結果を水滴 接触角(WCA)により整理した.図6に、種々のプロセスに よって作製した TiO₂ 皮膜表面の WCA 値と R_{B-I} 値との関係 を示す. ただし, WCA 測定には, 2 µL の水滴を用い, 試 料作製後、動物埋植試験に供するまでに要する時間を考慮し て、各処理の後、24h大気中に放置してからWCAを測定 した. この図から, 4.(2)から4.(4)において検討した骨伝導性 に影響をおよぼすと考えてきた因子によらず、単純に TiO2 皮膜表面のWCA 値が小さい親水性表面ほど、高い R_{B-I} 値 を示すことがわかる. また, 図には示していないが, Raの 影響については, Ra/µm > 0.3 の TiO₂ 皮膜は, Ra/µm < 0.3 の皮膜に比べ、わずかに R_{B-I} 値が小さくなる傾向が認め られるものの、WCA 値の影響ほど、その効果は顕著ではな い.以上より,表面粗さの同等な試料においては,TiO2皮 膜表面の WCA 値によって R_{B-I} 値が整理でき, WCA 値が 4 章で示した影響因子を包含した見かけの評価因子として有用



 図6 陽極酸化によって作製した TiO₂ 皮膜表面の水滴 接触角と骨-インプラント接触率 R_{B-I}(皮質骨 部). ◆5倍濃度 PBS(-)中保存,■1倍濃度 PBS(-)中保存((a)~(o)は表1に対応)

であると考えられる.

(2) TiO₂ 皮膜表面の親水性保持ならびに超親水化

TiO₂皮膜のWCA 値が小さいほど、R_{B-1} 値が高いといっ た相関関係が得られた.ここでは、TiO2 皮膜の表面親水化 をさらに進めて(WCA 値を低下させて),骨伝導性への影響 について検討した.一般に、TiO2 皮膜を高温の蒸留水中で 水熱処理したり、紫外線の照射や大気圧プラズマの照射によ って,表面に吸着している有機系汚染物質(いわゆるハイド ロカーボン)の分解・脱離による清浄化作用によって、WCA <10(deg)の表面親水性が創出できる.しかし、上記の手法 によって清浄化(親水化)した表面を空気中に保存すると,表 面にはハイドロカーボンが再吸着し、親水性が急速に失われ る⁽³⁶⁾.したがって、ハイドロカーボンのほとんど存在しな い蒸留水中に表面清浄化材料を保存すれば、その表面親水性 が維持されるものと考えられる. あわせて, 各種のアニオ ン・カチオンが含まれる水溶液中に保存すれば、表面親水性 が維持されるのみならず、イオンの表面吸着によって、さら なる親水化が期待できる. 180℃で 180 min 間, 蒸留水中で 水熱処理を施し、親水性表面とした TiO2 皮膜を、各種の雰 囲気中で保存し,WCA値の経時変化を調べた(図7).ここ で,水熱処理条件として180℃,180 min 間を選定したのは, 150℃以上(210℃以下)の水熱処理では、180 min 以下で15 degのWCAに到達し、さらなる処理時間延長によっても、 WCA 値は低下しないといった理由による.なお,一般に生 体材料表面の滅菌に用いられるオートクレーブ滅菌処理条件 (121℃, 20 min)では, 表面の親水化が十分ではない. WCA 値の測定においては,保存環境中から試料を取り出 し、ブロワーにて表面に残存する水分を十分に除去してから 測定に供した.これより、大気中に保存した TiO2 皮膜の表 面親水性は時間とともに失われていくのに対し(1),蒸留水 中に保存したものは、浸漬初期においてわずかな WCA の上 昇を認めるものの、その後、親水性が維持されていることが わかる(2). さらに,各種の無機イオンを含有するリン酸緩 衝生理食塩水(PBS(-))中に保存した試料表面のWCA値



●:水熱処理直後に各雰囲気下で保持.○:水熱 処理後24h大気中で保存後,各雰囲気下で保 持.((a)は表1に対応)

は、水熱処理直後よりも低下し、さらに親水化が進行していることがわかる(3).5倍濃度のPBS(-)中に保存した場合には(4)、この効果はさらに顕著となる.なお、5倍以上の濃度のPBS(-)中に保存しても、表面親水性はこれ以上向上しないこと、ならびに PBS(-)中に保存すると、TiO₂皮膜の表面には、Na⁺ や Cl⁻等の PBS(-)中に存在するイオンが多量に吸着していることを確認している.また、各雰囲気中に保存したとき、最終到達 WCA 値は初期 WCA 値に依存することもわかる(\bigcirc, \oplus).さらに、水熱処理等によって表面を清浄化させずに5倍濃度 PBS(-)中に保存した場合にも、極めてゆっくりではあるものの徐々に表面は親水化するが、水熱処理等による表面親水化直後の試料(\oplus)が示すWCA 値には達しない.

表面を親水化・保持した TiO₂ 皮膜試料をラット埋植直前に PBS(-)から取り出し,生理食塩水にて洗浄の後,ただちに埋植試験に供した結果を図6中に併せて示す(\diamondsuit , \blacksquare). これより,水熱処理後に PBS(-)中に保存し,WCA 値を低下させた TiO₂ 皮膜の R_{B-1} 値が極めて高く,これは, 5.(1)で示した各 TiO₂ 試料の結果の外挿線上にあり,TiO₂ 皮 膜の表面親水性を向上させると,骨伝導性が向上することを 意味している.現段階では,親水性表面ほど, R_{B-1} 値が高く なる理由について,全てが解明されているわけではないが, 親水性表面には,細胞接着性タンパク質であるフィブロネク チンなどが多量にかつ選択的に吸着しやすく,これによって 骨形成細胞の接着性が著しく上昇することが明らかとなって いる⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾.

(3) 研磨まま Ti 表面の親水化と各種バルブメタルへの応用

5.(1)ならびに 5.(2)で取り上げた親水性表面は,全てが TiO₂皮膜であることから,図6で示した結果が TiO₂皮膜



 図8 各種バルブメタルならびにTi合金の親水化の有無による骨-インプラント接触率R_{B-I}(皮質骨部).○:研磨まま材,●:親水化処理材,○: TiO₂コーティング材 1:Ti,2:Nb,3:Ta,4:Zr,5:Ti-29Nb-18Ta-4.6Zr,6:Ti-13Cr-1Fe-3Al,7:Ti-6Al-4V,8:

Ti-6Al-7Nb

特有のものであるかどうかを検討するために以下を行った. これは、研磨ままの Ti や Ti 合金もその表面を親水化させ ることができれば、表面に意図的に皮膜を形成させなくとも 骨伝導性が向上し、従来から行われてきた「生体活性物質」 のコーティング工程が省略できるなど、プロセス的にも極め てメリットが大きい. さらに, Ti に限らず, 高耐食性金属 である Zr, Nb, Ta やそれらの合金などの骨伝導性を要す る生体材料への応用が考えられる.親水化プロセスとして, 5.(2)で述べたとおり,蒸留水中水熱処理,紫外線照射,大気 圧プラズマ照射などが挙げられるが,いずれも表面清浄化と いうほとんど同じ効果を示すことから、ここでは蒸留水中水 熱処理を取り上げた. また親水性保持には, 同様に, 5 倍濃 度 PBS(-)浸漬を選定した. 基材には, Ti, Zr, Nb, Ta の純 金属のほか、Ti-6Al-4V ELI、Ti-6Al-7Nbの $\alpha + \beta$ 型Ti 合金, Ti-29Nb-19Ta-4.6Zr と Ti-13Cr-1Fe-3Alの β型 Ti 合金を用いた(濃度はいずれも mass%). これらの基材に対 する親水化処理の有無による骨伝導性への影響を,図8に示 す⁽³⁹⁾. すべての基材において,研磨ままの状態では,WCA は60~80(deg)程度を示すが、親水化処理を施すと、TiO₂ 皮膜と同様に、WCA < 10(deg)となり、Ti や各種のTi 合 金だけでなく、Zr, Nb, Ta の純金属も上述の親水化処理によ って、基材表面を超親水性にすることができる. またこれら の親水性表面を持った基材のR_{B-I}値も,親水性TiO2皮膜と 同様に、極めて高い値を示す.以上のことから、研磨ままの 状態では骨伝導性の高くない Ti, Zr, Nb, Ta の純金属や各種 のTi合金でも、それらの表面に骨伝導性物質をコーティン グせずとも,上述の親水化処理によって,基材表面を超親水 性にすれば、高い骨伝導性を示すことを意味している.

6. おわりに

これまで著者らが検討を進めてきた TiO2 コーティングの

表面特性と骨伝導性の関係について概説した.生体材料の骨 伝導性向上を目的とした表面改質に関する研究は極めて多 く,既に医療現場で用いられているものも少なくない.しか し,本稿で取り上げた骨伝導性への影響因子については,研 究者あるいは研究手法により異なる見解が示されている場合 が非常に多く,このような現状は,生体材料,なかでもその 表面改質を主な研究課題としている著者らにとって,研究の 方向性を定めにくくしていると言っても過言ではない.本稿 で示した,「骨伝導性の高い材料は親水性表面を有する」と いう実験結果は,まだ研究途中にある数少ない限られた結果 に基づくものであり,今後多くの研究者の方々の協力によ り,更なる検討を加えていかなければならないものと考える.

文 献

- (1) R. A. Jaffin and C. L. Berman: J. Periodontol., 62(1991), 2-4.
- (2) W. Khang, S. Feldman, C. E. Hawley and J. Gunsolley: J. Periodontol., 72(2001), 1384–1390.
- (3) K. Kuroda and M. Okido: Bioinorg. Chem. Appl., 2012 (2012), ID 730693.
- (4) 黒田健介, 興戸正純:表面技術, 62(2011), 630-634.
- (5) D. Buser, N. Broggini, M. Wieland, R. K. Schenk, A. J. Denzer, D. L. Cochran, B. Hoffmann, A. Lussi and S. G. Steinemann: J. Dent. Res., 83 (2004), 529–533.
- (6) D. L. Cochran, D. Buser, C. M. ten Bruggenkate, D. Weingart, T. M. Taylor, J. P. Bernald, F. Peters and J. P. Simpson: Clin. Oral Implants Res., 13(2002), 144–153.
- (7) C. Eriksson, H. Nygren and K. Ohlson: Biomater., **25**(2004), 4759–4766.
- (8) J. –W. Park, K. –B. Park and J.–Y. Suh: Biomater., **28**(2007), 3306–3313.
- (9) G. B. Schneider, R. Zaharias, D. Seabold, J. Keller and C. Stanford: J. Biomed. Mater. Res., 69(2004), 462–468.
- (10) G. Zhao, Z. Schwartz, M. Wieland, F. Rupp, J. Geis–Gerstorfer, D. L. Cochran and B. D. Boyan: J. Biomed. Mater. Res., 74 (2005), 49–58.
- (11) たとえば, R. Hazan, R. Brener and U. Oron: Biomater., 14 (1993), 570-574.
- (12) S. Fujibayashi, M. Neo, H.-M. Kim, T. Kokubo and T. Nakamura: Biomater., 25 (2004), 443–450.
- (13) K. -R. Wu, C.-H. Ting, W. -C. Lie, C.-H. Lin and J. -K. Wu: Thin Solid Films, **500** (2006), 110–116.
- (14) L. S. Hsu, R. Rujkorakarn, J. R. Sites and C. Y. She: J. Appl. Phys., 59(1986), 3475–3480.
- (15) L. Jonasova, F. A. Muller, A. Helebrant, J. Strnad and P. Greil: Biomater., 25 (2004), 1187–1194.
- (16) F. Xiao, K. Tsuru, S. Hayakawa and A. Osaka: Thin Solid Films, 441 (2003), 271–276.
- (17) J.-M. Wu, S. Hayakawa, K. Tsuru and A. Osaka: Scr. Mater., 46(2002), 101–106.
- (18) M. Ueda, M. Ikeda and M. Ogawa: Mater. Sci. Eng. C, 29 (2009), 994–1000.
- (19) Y. -T. Sul, C. B. Johansson, S. Petronis, A. Krozer, Y. S. Jeong, A. Wennerberg and T. Albreksson: Biomater., 23 (2002), 491–501.
- (20) J. P. Schreckenbach, G. Marx, F. Schlotigg, M. Textor and N. D. Spencer: J. Mater. Sci. Mater. Med., 10(1999), 453-457.
- (21) B. Yang, M. Uchida, H. -M. Kim, X. Zhang and T. Kokubo: Biomater., 25 (2004), 1003–1010.
- (22) L. A. de Sena, N. C. C. Rocha, M. C. Andrade and G. A. Soares: Surf. Coating Tech., 166 (2003), 254–258.
- (23) 日本金属学会編:金属化学入門シリーズ3,金属製錬工学, (1997),187.

- (24) たとえば、J. L. Ong and C. Lucus: J. Mater. Sci.: Mater. Med., 6(1995), 113–119.
- (25) S. V. Gils, P. Mast, E. Stijns and H. Terryn: Surf. Coating Tech., 185 (2004), 303–310.
- (26) J. -H. Lee, S. -E. Kim, Y. -J. Kim, C. -S. Chi and H. -J. Oh: Mater. Chem. Phys., 98(2006), 39-43.
- (27) D. Yamamoto, I. Kawai, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido and A. Seki: Mater. Trans., 52(2011), 1650–1654.
- (28) J. Li, L. Wan and J. Feng: J. Mater. Proc. Technol., 209 (2009), 762–766.
- (29) D. Yamamoto, T. Iida, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido and A. Seki: Mater. Trans., 53(2012), 508–512.
- (30) 黒田健介,市野良一,興戸正純:国立大学法人 名古屋大学,酸化チタン被膜材料及びその製造方法,特願2009-168468,2009年7月.
- (31) T. Okazumi, K. Ueda, K. Tajima, N. Umetsu and T. Narushima: J. Mater. Sci., 46 (2011), 2998–3005.
- (32) D. Yamamoto, I. Kawai, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido and A. Seki: Bioinorg. Chem. Appl., 2012(2012), ID 495218.
- (33) Y. Yoshida, K. Kuroda, R. Ichino, N. Hayashi, N. Ogihara and Y. Nonaka: CIRP Annals-Manufacturing Technology, 61 (2012), 579–582.
- (34)野田秀和,黒田健介,興戸正純,市野良一,上田正人,池田 勝彦:日本金属学会,秋期講演大会,(2010).
- (35) D. Yamamoto, T. Iida, K. Arii, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido and A. Seki: Mater. Trans., 53 (2012), 1956–1961.
- (36) D. Yamamoto, K. Arii, K. Kuroda, R. Ichino, M. Okido and A. Seki: J. Biomater. Nanobiotech., 4(2013), 45–52.

- (37) M. Omori, S. Tsuchiya, K. Hara, M. Fujio, K. Kuroda, A. Yajima, M. Okido, H. Hibi and M. Ueda: 28th Annual Meeting, Academy of Osseointegration, (2013).
- (38) J. Wei, T. Igarashi, N. Okumori, T. Igarashi, T. Maetani, B. Liu and M. Yoshinari: Biomed. Mater., 4(2009), 045002.
- (39) M. Zuldesmi, A. Waki, K. Kuroda and M. Okido: J. Biomater. Nanobiotech., 4(2013), 284–290.

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★ 黒田健介

- 1996年 名古屋大学大学院博士課程後期課程修了,博士(工学)
- 1999年 カナダ・トロント大学生体医学工学研究所
- 2009年 名古屋大学大学院工学研究科准教授
- 2012年から現職
- 専門分野:生体材料学,表面処理工学
- ◎湿式や乾式の各種プロセスを駆使し、機能性材料の作製プロセス開発から リサイクルまでの広範な研究に従事.近年は、金属系生体材料の表面処理 に精力的に取り組む.



黒田健介

興戸正純