

生体軟組織に瞬間接着するチタン —自己接着性インプラントの開発—

岡田 正 弘¹⁾ 松本 卓也²⁾

1. はじめに

チタンは、生体適合性、耐食性、軽量、非磁性という特徴を持つ機械的特性に優れた金属系の生体材料である。チタン系の外科用インプラント材料として、4種類の純チタンおよび5種類のチタン合金が日本産業規格(JIS)に規定されている。インプラントとは、疾病や損傷による身体の機能低下を補うために、その一部あるいは全部を体内に埋植して使用されるものである。外科用インプラントの具体例の一つとして、人工股関節の人工骨部(ステム)が挙げられる。これは硬組織(骨)内に埋植して使用され、開発当初から骨セメントと呼ばれる有機系の接着剤で骨内に固定されてきた⁽¹⁾。なお、本稿において接着剤とは、液体あるいは流動性のある状態で塗布するものであり、硬化反応後に接着力を発揮するものを指す。このような接着剤を使用しない場合でも、適切な表面処理を施したチタンは硬組織と密着して十分な強さで骨内に固定される。この現象はオッセオインテグレーションと呼ばれるが、インプラント周囲での骨組織形成という細胞の働きが主体であるため固定には数週間~数ヶ月間を要する⁽²⁾。一方で、前述した接着剤は化学的な働き(界面での分子間相互作用の形成と硬化)が主体であるため術後すぐに(数十分間で)チタンは骨内に固定されるが、硬化反応時の発熱(40~70°C)等が問題となる場合もある。

さて、機械的特性に優れるチタンは、硬組織用の生体材料としての印象が強いが、軟組織と接触した状態で使用される場合も多い(表1)。これらの用途において、チタンと軟組織との密着や固定は、デバイス関連合併症(感染症や埋植位置からの移動などの不具合)を防止するために必要とされている⁽³⁾。チタンを軟組織である皮下に埋植すると線維性結合組

織に被包化されて固定される場合があるが、チタン周囲での結合組織形成という細胞の働きが主体であるため固定には数週間を要する⁽⁴⁾。このような細胞の働きに頼らず(例えば化学的作用によって)術後すぐにチタンを軟組織に結合させることができれば、上記デバイス関連合併症の防止のみならず

表1 軟組織と接触した状態で使用されるチタンの例。

現在使用されているデバイス	接触する軟組織
歯科用インプラント ・アバットメント	歯肉(上皮, 結合組織)
歯科矯正用アンカースクリュー	歯肉(上皮, 結合組織), 骨膜
顎顔面骨再建用装置 ・骨固定用プレート ・骨欠損部用メッシュトレイ	骨膜, 筋膜, 線維組織 骨膜, 筋膜, 線維組織
創外型骨延長装置 ・創外固定ピン	表皮, 真皮, 筋肉, 筋膜, 骨膜
ベースメーカー ・ジェネレーターケース	筋膜, 筋肉, 線維組織
植込み型補助人工心臓 ・脱血管カニューレ	心筋
今後の開発が期待されるデバイス*	
経皮デバイス ・長期留置型カテーテル ・人工心臓用ドライプライン	表皮, 真皮 表皮, 真皮
ステント	血管, 気管, 消化管の管腔内面
ブレイン/マシンインターフェース ・大脳皮質埋め込み電極 ・ケーブル ・皮下の無線送信機	皮質, 髄膜 皮下組織 皮下組織

* チタン以外の素材で既に実用化しているが、改善が必要なものも含む。

¹⁾ 岡山大学学術研究院医歯薬学域; ²⁾ 准教授 ³⁾ 教授 (〒700-8525 岡山市北区鹿田町2-5-1) Self-adhesive Devices Made of Titanium for Biological Soft Tissue; Masahiro Okada* and Takuya Matsumoto* (*Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama)
Keywords: titanium, soft tissue, adhesion, solid-state adhesive, medical device
2022年6月30日受理[doi:10.2320/materia.61.760]

新しいタイプのインプラントや術式の開発に繋がる。術後すぐの固定を実現するために、軟組織用接着剤(シアノアクリレートあるいはフィブリン糊)の適応外使用の検討も考えられるものの、生体内における安全性、接着強さ、硬化時間、安定性など解決すべき問題がある。

このような現状において著者らは最近、表面処理を施したチタンが真皮などのいくつかの軟組織に対して瞬時に(数秒間で)強く接着することを報告した⁽⁵⁾⁻⁽⁷⁾。この材料は固体状態で軟組織と接着することから「固体接着材」と称し、また、この材料を用いたインプラントは接着剤を用いることなく自らが軟組織と直接的に接着可能であることから「自己接着性インプラント」と称している。本稿では、これまで報告された固体接着材を簡単に紹介した後、著者らが開発を進めているチタン製固体接着材についてこれまで得た知見をまとめる。

2. 固体接着材について

これまでに、被着体と接触させるだけで接着する固体状の材料がいくつか開発されている。このような固体接着材の接着機構として分子間力、陰圧、アンカー効果が利用されている。分子間力を利用したものとして、ヤモリ足裏にある趾下薄板の微細構造から着想を得たヤモリテープが有名である。ただし、ヤモリ趾下薄板の接着強さは、被着体の親水性にもよるが、乾燥状態に比べて湿潤状態で大幅に低下する⁽⁸⁾。このため、含水率の高い軟組織に対する単純なヤモリテープの接着強さは低い⁽⁹⁾。また、陰圧を利用したものとしてタコ吸盤をナノスケールで模倣した材料⁽¹⁰⁾、アンカー効果を利用したものとして腸内生着時に膨潤する寄生虫口吻をナノスケールで模倣した材料⁽¹¹⁾が開発されている。これらはバイオミメティックなアプローチであるが、現時点では、接着強さに問題のある軟組織用フィブリン糊と同程度(十数 kPa)かそれ以下の接着強さである。

以上の固体接着材はすべて有機系材料である。セラミックス系材料を固体接着材として検討した例として、シリカ⁽¹²⁾、酸化鉄⁽¹³⁾、酸化チタンあるいは酸化亜鉛⁽¹⁴⁾のナノ粒子分散液を用いて、ナノ粒子表面と軟組織間の分子間力を利用して接着を試みた例はあるものの、機械的性質に優れた金属系材料を用いた報告例はこれまでになかった。

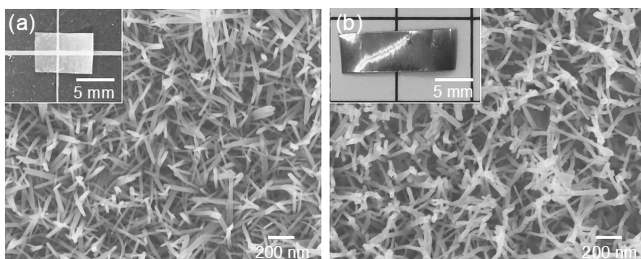


図1 (a) 軟組織接着性を示すブラシ状アパタイトコートポリ乳酸フィルムと (b) アルカリ処理したチタンの走査型電子顕微鏡写真。

一方で著者らは、生体親和性に優れたセラミックス系生体材料としてアパタイト⁽¹⁵⁾やリン酸八カルシウム⁽¹⁶⁾の多孔質体を用いて、フィブリン糊の2倍以上⁽¹⁵⁾の接着力を瞬時に(数秒間で)示す固体接着材をこれまでに開発した。また、図1(a)に示すようなアパタイトをブラシ状にコーティングした材料も固体接着材として機能することも報告している⁽¹⁷⁾。ここで、チタン製インプラントのオッセオインテグレーションを高める表面処理法の一つとしてアルカリ処理⁽¹⁸⁾があり、この処理によって得られる表面構造(図1(b))はブラシ状アパタイト固体接着材(図1(a))と酷似している。このため、チタンを用いた検討を進めることで、非有機系固体接着材の接着機構の理解を深めるとともに、これまで存在しなかった金属製固体接着材が開発できるのではないかと考えて研究に着手した。

3. チタン製固体接着材の開発

前述したアルカリ処理に加えてチタンの表面処理として様々な方法が開発されている⁽²⁾。筆者らは、複雑な形状にも適用可能なウェットプロセスに注目して検討を行なった。この際のチタン基材として、稠密六方晶(α 相)である1種純チタン⁽⁵⁾⁽⁷⁾を用いてまず検討を行い、体心立方晶(β 相)が共存する α - β 型チタン合金であり機械的性質がさらに優れたTi-6Al-4V⁽⁴⁾への適応拡大も試みている。

各種の表面処理を行なったチタンを準備し、被着体としてマウス背部から採取した真皮を用いた引張せん断接着試験(図2(a))からそれぞれのチタンの接着性を評価した。ここで、真皮を用いた理由としては、小動物からでも比較的大きな面積を採取可能であり、かつ、表皮に裏打ちされているため組織そのものが比較的強いためである。

まず重要な発見は、未処理のチタンは瞬時の組織接着性をまったく示さない(図2(b))ということである。さらに、種々の表面処理を施したチタンを比較した結果、塩酸および硫酸の混酸による酸処理後にチタンを乾燥させることで、短時間わずかな力を加えるだけでチタンと軟組織が瞬時に(数秒間で)接着することを見出した⁽⁵⁾。酸処理チタンは市販の軟組織用フィブリン糊よりも高い接着強さを示し、酸処理の前にアルミナによるサンドブラストを行うことで接着強さはさらに向上した⁽⁷⁾。

このような酸処理を行うことで純チタン表面はエッチングされ(図3(a))、また、酸エッチング時に発生する水素が吸収されて水素化チタン(δ -TiH_x)が生成する(図3(b))。この結果、水素脆化によって機械的性質は低下するものの、表面にサブミクロンオーダーの凹凸が付与され(図3(c))、表面は疎水性を示した(図3(d))。また、Ti-6Al-4Vを同条件で酸処理した結果、水素吸収性および水素拡散性が大きな β 相の存在によって、 δ -TiH_x生成量および疎水性が低下し、これらの結果として軟組織接着強さが低下することを確認した⁽⁶⁾。ところで、図1(b)に示したアルカリ処理の場合、表面には酸化チタン(TiO₂)が生成して親水性となり、軟組織

接着性は大きく低下することも確認しており、少なくとも真皮に対する接着には疎水性表面が有利であるといえる。

以上の観察結果をもとにチタン/軟組織間の接着現象を理

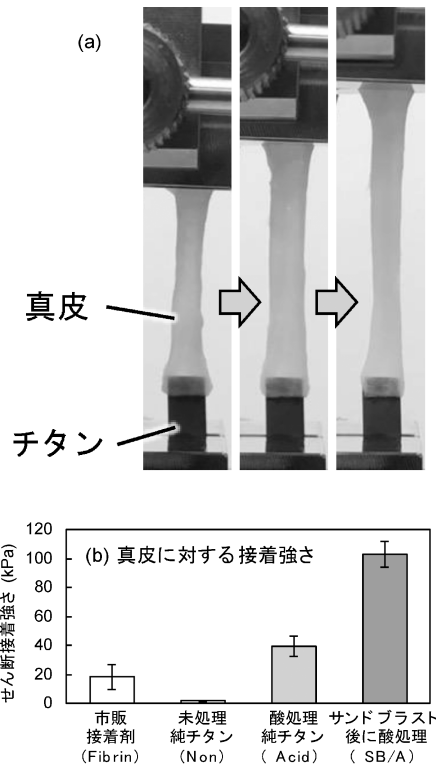


図2 (a) 引張せん断接着試験の様子と (b) 各種処理を施した純チタンのマウス真皮に対する接着強さを市販品(フィブリン糊)と比較した結果⁽⁷⁾. ©2021 Elsevier B. V. All rights reserved.

解するために、現在のところ、高分子の分野で発展した粘着テープの接着理論を適用することを試みている。粘着とは「高粘度液体に一般的に見られる現象で、態の変化を起さず短時間僅かな圧力を加えるだけで接着する現象⁽¹⁹⁾」と定義されている。今回の接着現象に当てはめると、チタンが粘着を示したのではなく、生体組織が粘着を示して瞬時に接着したと捉えることができる(図4)。

ここで、粘着の強さは①粘着層のレオロジー(変形と流れ)特性と②接着界面での相互作用の強さ、の双方に依存する。①については、接触時には「粘性(濡れ広がって接触面積を大きくし、かつ、分子レベルで接触する)」、剥離時には「弾性(変形しないように抵抗する)」という背反する性質が必要であり、そのバランスが重要となる。今回の接着現象において①は生体組織側の特性であり、部位・種類によって大きく異なる。例えば、真皮よりも弾性に優れた腱や強膜に対する酸処理チタンの接着強さは大きい⁽⁵⁾。また、組織の含水量を変化させるとレオロジー特性の変化によって接着強さも大きく変化することを見出している。ところで、酸処理チタンは表皮や粘膜にはほとんど接着しない。表皮は粘性が小さいことが原因であり、また、粘膜の最表面は粘液(低粘度液体)であり、チタンと接触する際に粘液は広がるものの剥離時に弾性が働かないことが原因であると考えている。

ところで、未処理チタンはほとんど真皮に接着しないこと(図2(b))から、軟組織のレオロジー特性だけが接着強さに寄与するのではない。つまり、上記の②接着界面での相互作用の強さが重要となる。酸処理後のチタンは疎水性を示し、疎水性が高いほど接着強さも大きくなったことから、軟組織に含まれる有機質の疎水性アミノ酸残基や脂質炭素鎖が疎水

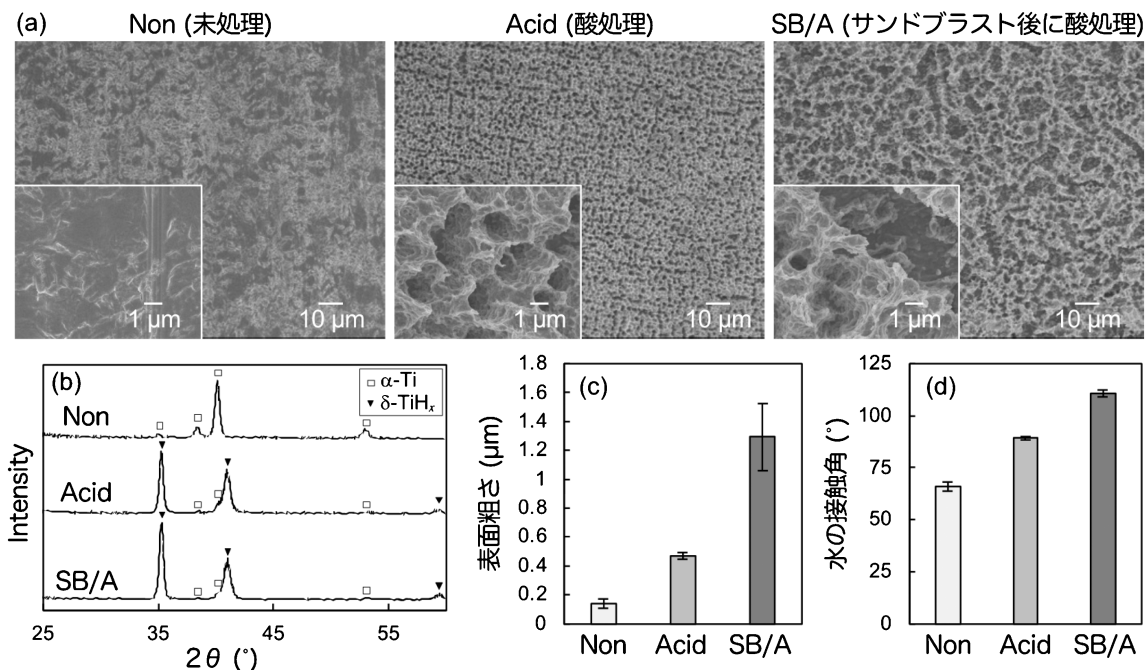


図3 各種処理を施したチタンの (a) 表面形態 SEM 写真, (b) X線回折パターン, (c) 算術平均表面粗さ, (d) 水の静的接触角の比較⁽⁷⁾. ©2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

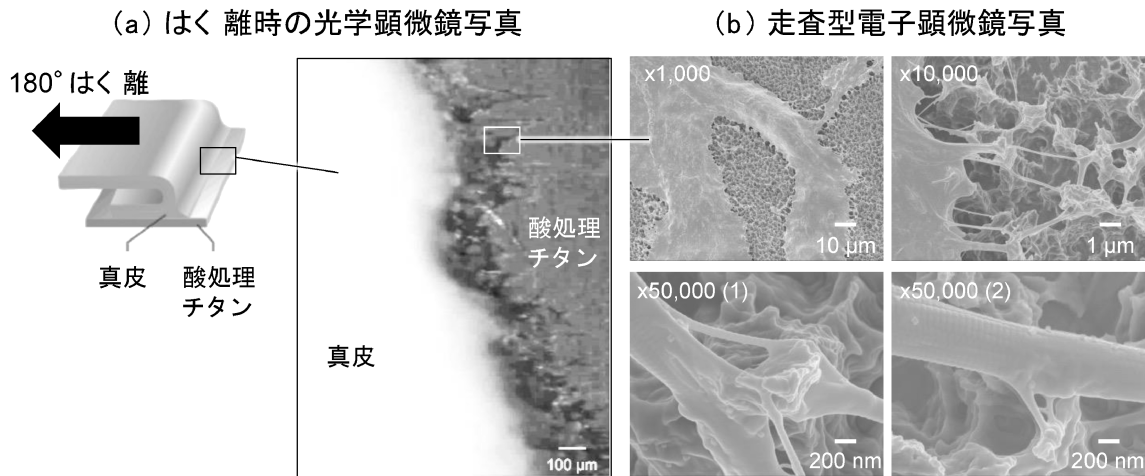


図4 (a) 工業用粘着テープの180°剥離試験を真皮組織/チタンに適用した例. 剥離途中の顕微鏡写真から, 真皮組織の糸引きが観察される. このような糸引きは, 例えばガラス板に接着した粘着テープを剥離する際に観察される. (b) 接着試験後の酸処理チタン表面のSEM写真. コラーゲン線維を主体とした有機質がチタン表面に接着して残留しており, 粘着層破壊が生じていることが確認される⁽⁶⁾. ©2020 M. Okada *et al.* Published by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

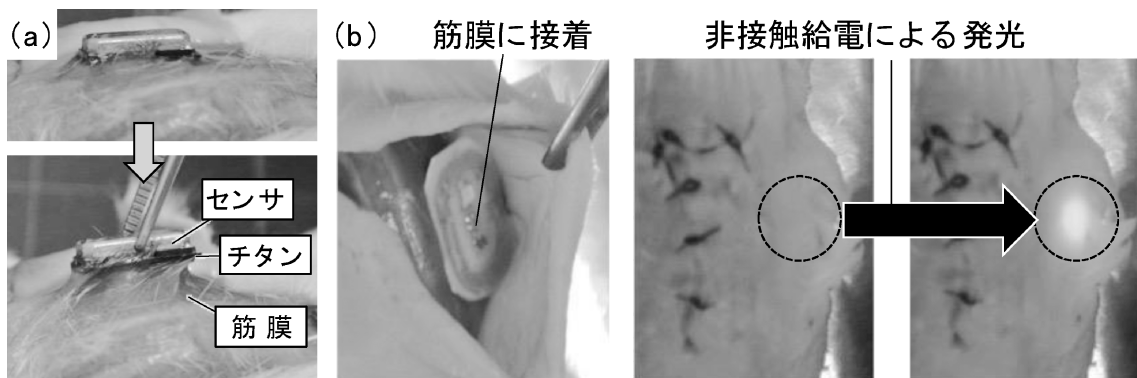


図5 シート状のチタン製固体接着材を用いて (a) センサーデバイスあるいは (b) NFC(近距離無線通信)を利用した非接触給電が可能なLED(発光ダイオード)をマウス筋膜に固定した例. 写真(a)は埋植後10日目の写真であり, 初期接着を維持していることが確認される⁽⁶⁾. ©2020 M. Okada *et al.* Published by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. 写真(b)では, 体外からの非接触給電による発光が確認でき, シート状チタンの配置を調整することで, NFCによる無線通信が可能であることを確認した⁽⁷⁾. ©2021 Elsevier B. V. All rights reserved.

性相互作用を介してチタン表面に吸着することが②に大きく寄与すると考えている. ここで, イオン結合や水素結合が主となる親水性表面と比較して疎水性相互作用が働く疎水性表面に対するタンパク質の吸着速度は非常に速く⁽²⁰⁾, 吸着量は多く⁽²¹⁾, また, 吸着したタンパク質は交換されにくい⁽²²⁾ことが知られている. 今回の接着現象における生体組織中の疎水性成分の特定については現在検討中であるが, この疎水性成分と軟組織のなかで粘弾性特性を支配する成分との直接・間接的な結合・相互作用も合わせて理解を深めることで, 固体接着材のさらなる接着強さの向上も可能となる.

ここで, 疎水性相互作用は水中において生じるものである. つまり, 乾燥した状態のチタンを湿潤した生体組織に接触させた後, ①チタン表面の水和, ②水和した有機質の接近, ③チタンおよび有機質の脱水和, ④有機質の高次構造変化による疎水部の露出, という複雑な過程を経てチタンと有機質

が疎水性相互作用する. これらの素過程にはすべて水分子が関与しており, 材料/水/生体間の相互作用を分子レベルで捉える試みも進めている.

4. おわりに

チタン表面を酸処理して生体軟組織に含まれる有機質との相互作用を高めることで, 生体親和性と高い接着力を兼ね備えた新しい金属製固体接着材を開発した. この固体接着材はいくつかの軟組織に対して軽く圧接するだけで瞬時に接着し, その接着強さは有機系軟組織接着剤であるフィブリン糊よりも5倍以上高い値を示した. 開発したチタン製固体接着材は, 滅菌・保管などの取り扱いが容易であり, 既存の体内埋込型医療機器や新しいインプラント・デバイス(図5)の簡便な体内固定などとして応用・実用化を進めている.

