

氏名	三木 将仁
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記号番号	博理工乙第 230 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Ti-Ta-Sn 合金の生体材料としての適合性に関する研究
論文審査委員	委員長 教授 森田 真史 委員 教授 蔭山 健介 委員 教授 松岡 浩司 委員 准教授 中村 匡徳 委員 教授 池野 順一

論文の内容の要旨

Ti および Ti 合金は軽量、高強度、非磁性、耐食性、低アレルギー性など優れた特性を有しているため、生体材料としては、主に力学的な強度および延性が要求される部位や、骨との長期間の密着が想定される部位への応用がなされている。しかし、現在主に金属系生体材料として使用されている Ti-6Al-4V は、生体に対して毒性を示すとされる V や Al を含むため、同合金の生体に対する安全性が危惧されている。また、Ni-Ti は、形状記憶効果や超弾性、低ヤング率などの機械的性質を有することから、ステントやガイドワイヤー、歯列矯正ワイヤーなどに使用されている。しかし、Ni 含有量が高く、アレルギー反応を起こすことが懸念されている。そのため、Ni フリーの金属系生体材料の開発が求められている。すでに欧米では Ni を含有しないことが、商品化する際の強みとなっている。

我々が新たに開発した Ti-Ta-Sn 合金は、Ni, V, Al フリーの β 型チタン形状記憶合金である。変態温度が 423 K と高く、常温では超弾性を示さないが、熱処理の適正化により高強度、低ヤング率、高弾性ひずみ限界を得ることができる。また、非磁性であり、X 線視認性にも優れている。

本研究は、Ti-Ta-Sn 合金の金属系生体材料としての有用性を確認することを目的に、耐食性、細胞親和性、骨親和性、優れた機械的特性を利用したガイドワイヤー芯材としての評価を行った。

耐食性については、Ti-Ta-Sn 合金の原子比率や熱処理の有無、細線加工およびコイル加工による耐食性への影響を調べるために、リン酸緩衝生理食塩水 PBS (-) 中における電気化学的腐食挙動をアノード分極試験により評価した。その結果、Ti-Ta-Sn 合金の自然浸漬電位は、Pt-W よりは卑なもの、Ni-Ti 等他の生体材料よりは貴な値であった。また、過不動態溶解開始電位は Ti-Ta-Sn 合金が最も貴な値であり、Ti-Ta-Sn 合金は不動態膜破壊後もすぐに再不動態化することが確認できた。原子比率の違いおよび熱処理の有無による分極曲線では、大きな差異は見られなかった。また、細線化およびコイル加工による耐食性の低下は確認されなかった。これらのことから、Ti-Ta-Sn 合金は、体内環境を模擬した PBS (-) 溶液中での耐食性に優れていることが確認された。

金属系生体材料として使用されている SUS316L や Co-Cr-Mo, Ti 合金は、表面が酸化皮膜で覆われているため、酸化皮膜が破壊されなければ腐食は生じない。しかし、機械的な損傷である摺動部の摩耗や、フレッ

ティング疲労による摩耗粉の発生，酸化皮膜の破壊，また，マクロファージの産生した活性酸素による腐食など，生体内では様々な現象が起き金属イオンが溶出する．そこで，金属系生体材料の構成元素の金属粉末を用いて，疑似体液中における金属イオン溶出試験と生体内で金属材料から金属イオンが大量に溶出した際の細胞への影響を *in vitro* 試験により評価した．また，細胞が金属表面で増殖するための第一段階は，細胞初期付着であり，細胞増殖速度は，細胞が金属表面に定着後どのような増殖をするのかという，生体適合性を評価する上で重要なパラメーターである．さらに，金属表面に付着した細胞は，増殖してコロニーを形成する．コロニー形成状況は，インプラント表面での細胞増殖の状態を現すため，これらについても，細胞を用いた *in vitro* 試験を実施した．その結果，Ti-Ta-Sn 合金は細胞レベルでの生体適合性が高いことが確認された．また，Ti-Ta-Sn 合金の骨親和性を評価するために，日本白色家兎大腿骨の非脱灰標本を作製して，金属プレートの埋植期間および材料の違いによる骨組織反応について評価した．その結果，Ti-Ta-Sn 合金と Ni-Ti 共に埋植初期の 1 ヶ月では，プレート周囲に結合組織の膜が形成されていたが，3，6 ヶ月では結合組織の膜は消失し，プレートと骨が直接接触していた．金属イオンの溶出は，Ti-Ta-Sn 合金と Ni-Ti 共に EDX では確認されなかった．これらのことから，Ti-Ta-Sn 合金は骨との結合性に優れていることが確認された．

さらに，ガイドワイヤーとしての有用性を確認するために，模擬血管での回転角度追従性とトルク伝達性を，ステンレス鋼・Ni-Ti 製の市販品ガイドワイヤーと Ti-Ta-Sn 合金を芯材ベースで比較した．その結果，Ti-Ta-Sn 合金は回転角度追従性が市販品ガイドワイヤー芯材よりも高く，損失トルクが最も小さいことが確認された．

本研究で得られた知見は，新たに開発した Ti-Ta-Sn 合金の金属系生体材料としての可能性を示す，基礎的役割を果たすと考えられる．

論文の審査結果の要旨

当該学位論文審査委員会は、平成 27 年 12 月 25 日に論文発表会および論文審査委員会を開催した。学位申請者による口頭発表と質疑応答により論文審査を行い、埼玉大学学位規則第 3 条 4 項に照らして合否を判定した。以下に論文概要を示し、審査結果を要約する。

本研究は、Ti-Ta-Sn 合金の金属系生体材料としての有用性を確認することを目的に、耐食性、細胞親和性、骨親和性、優れた機械的特性を利用したガイドワイヤー芯材としての評価を行っている。

第 1 章では、金属系生体材料に関する現状を概説し、Ti-Ta-Sn 合金の機械的特性を示し、本研究の目的を説明している。Ti および Ti 合金は軽量、高強度、非磁性、耐食性、低アレルギー性など優れた特性を有しているため、生体材料としては、主に力学的な強度および延性が要求される部位や、骨との長期間の密着が想定される部位への応用がなされている。しかし、現在主に金属系生体材料として使用されている Ti-6Al-4V は、生体に対して毒性を示すとされる V や Al を含むため、同合金の生体に対する安全性が危惧されている。また、Ni-Ti は、形状記憶効果や超弾性、低ヤング率などの機械的性質を有することから、ステントやガイドワイヤー、歯列矯正ワイヤーなどに使用されている。しかし、Ni 含有量が高く、アレルギー反応を起こすことが懸念されている。そのため、Ni フリーの金属系生体材料の開発が求められている。すでに欧米では Ni を含有しないことが、商品化する際の強みとなっている。

新たに開発した Ti-Ta-Sn 合金は、Ni, V, Al フリーの β 型チタン形状記憶合金である。変態温度が 423K と高く、常温では超弾性を示さないが、熱処理の適正化により高強度、低ヤング率、高弾性ひずみ限界を得ることができる。また、非磁性であり、X 線視認性にも優れている。

第 2 章では、金属系生体材料の耐食性について述べられている。Ti-Ta-Sn 合金の原子比率や熱処理の有無、細線加工およびコイル加工による耐食性への影響を調べるために、リン酸緩衝生理食塩水 PBS (-) 中における電気化学的腐食挙動をアノード分極試験により評価している。その結果、Ti-Ta-Sn 合金の自然浸漬電位は、Pt-W よりは卑なもの、Ni-Ti 等他の生体材料よりは貴な値であった。また、過不動態溶解開始電位は Ti-Ta-Sn 合金が最も貴な値であり、Ti-Ta-Sn 合金は不動態膜破壊後もすぐに再不動態化することが確認できた。原子比率の違いおよび熱処理の有無による分極曲線では、大きな差異は見られなかった。また、細線加工およびコイル加工による耐食性の低下は確認されなかった。本章では Ti-Ta-Sn 合金が、体内環境を模擬した PBS (-) 溶液中での耐食性に優れていることを明らかにした。

第 3 章では、Ti-Ta-Sn 合金の金属系生体材料としての有用性を確認するために、培養細胞を用いて、金属腐食溶液による細胞毒性試験および金属プレート上での細胞初期付着試験、細胞増殖試験、コロニー形成試験を行い、生体親和性について述べられている。金属系生体材料として使用されている SUS316L や Co-Cr-Mo, Ti 合金は、表面が酸化皮膜で覆われているため、酸化皮膜が破壊されなければ腐食は生じない。しかし、機械的な損傷である摺動部の摩耗や、フレッティング疲労による摩耗粉の発生、酸化皮膜の破壊、また、マクロファージの産生した活性酸素による腐食など、生体内では様々な現象が起き金属イオンが溶出する。そこで、金属系生体材料の構成元素の金属粉末を用いて、疑似液体中における金属イオン溶出試験と生体内で金属材料から金属イオンが大量に溶出した際の細胞への影響を *in vitro* 試験により評価した。また、細胞が金属表面で増殖するための第一段階は、細胞初期付着であり、細胞増殖速度は、細胞が金属表面に定着後どの様な増殖をするのかという、生体適合性を評価する上で重要なパラメーターである。さらに、金属表面に付着した細胞は、増殖してコロニーを形成する。コロニー形成状況は、インプラント表面での細胞増殖の状

態を現すため、これらについても、細胞を用いた *in vitro* 試験を実施し、Ti-Ta-Sn 合金は細胞レベルでの生体適合性が高いことを明らかにした。

第4章では、Ti-Ta-Sn 合金の骨親和性を評価するために、日本白色家兎大腿骨の非脱灰標本を作製して、金属プレートの埋植期間および材料の違いによる骨組織反応について述べられている。Ti-Ta-Sn 合金と Ni-Ti 共に埋植初期の1ヶ月では、プレート周囲に結合組織の膜が形成されていたが、3、6ヶ月では結合組織の膜は消失し、プレートと骨が直接接触していた。金属イオンの溶出は、Ti-Ta-Sn 合金と Ni-Ti 共に EDX では確認されなかった。本章では Ti-Ta-Sn 合金が、骨との結合性に優れていることを明らかにした。

第5章では、Ti-Ta-Sn 合金のガイドワイヤーとしての有用性について述べられている。模擬血管での回転角度追従性とトルク伝達性を、ステンレス鋼・Ni-Ti 製の市販品ガイドワイヤーと Ti-Ta-Sn 合金を芯材ベースで比較した。その結果、Ti-Ta-Sn 合金は回転角度追従性が市販品ガイドワイヤー芯材よりも高く、損失トルクが最も小さいことが確認された。

第6章では、各章で得られた結論を要約し、研究全体としての結論がまとめられている。

以上、本論文は、新たに開発した Ti-Ta-Sn 合金を医療用金属材料として応用する際の生体適合性を評価したものである。これらの研究成果は、近年発展が目覚ましい心臓外科、脳外科等の血管内治療用具および歯科、整形外科領域における金属系インプラント材料としての有用性を示唆するものであり、より安全で確実な治療機器を提供できる可能性を秘めている。

学位申請者はこれらの研究成果の一部を、国内外の査読付き学術雑誌（筆頭論文4編、共著論文1編）、口頭発表7編に纏めて発表している。

当該学位論文審査委員会は、以上の研究成果を踏まえて、本論文は学位論文として十分な価値があるものと認め、「合格」と判断した。