

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野研究成果展開事業 戦略的イノベーション推進創出プログラム (Sイノベ)

(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer: Strategic Promotion of Innovative Research and Development (S-Innovation)

研究開発課題名：(日本語) 金属系バイオマテリアルの生体機能化ー運動骨格健康長寿の要ー

(英語) Biofunctionalization of Metallic Biomaterials -A vital point of supporting long healthy life in musculoskeletal medicine-

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授 埴 隆夫

所属 役職 氏名：(英語) Prof. Takao Hanawa, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 低磁性ジルコニウム合金の製造、加工プロセスの確立 (1)

開発課題名：(英語) Establishment of fabrication and processing of low-magnetic Zr alloy (1)

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授 埴 隆夫

所属 役職 氏名：(英語) Prof. Takao Hanawa, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) 低磁性ジルコニウム合金の製造、加工プロセスの確立 (2)

開発課題名：(英語) Establishment of fabrication and processing of low-magnetic Zr alloy (2)

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院工学研究科 准教授 野村直之

所属 役職 氏名：(英語) Associate Professor Naoyuki Nomura, Graduate School of Engineering, Tohoku University,

- 分担研究 (日本語) 脊椎デバイスに特化したインプラント周囲骨健全性評価のための評価指標の確立及び椎弓根スクリュー、ケージ、ロッドのデザインと試作
- 開発課題名 : (英 語) Determination of evaluation index for the surrounding bone quality of implant with spine and design and trial manufacture for pedicle screw, cage and rod
- 研究開発分担者 (日本語) 帝人ナカシマメディカル株式会社 代表取締役会長 中島 義雄
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Yoshio Nakashima, Chairman, Teijin Nakashima Medical Co.,Ltd.,
- 分担研究 (日本語) 3次元積層造形によるチタン合金製椎間ケージの羊腰椎埋植実験及び国内をリードする脊椎外科医グループによる臨床用脊椎のデバイス設計
- 開発課題名 : (英 語) Implantation of porous titanium-alloy intervertebral spacers created by 3-dimensional stacked modeling in sheep lumbar spines and optimal design of intervertebral cages by leading spine surgeons in Japan
- 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構北海道医療センター 統括診療部長 伊東 学
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Manabu Ito, Medical Director, National Hospital Organization Hokkaido Medical Center
- 分担研究 (日本語) インプラントのMRI適合性評価(アーチファクト、発熱)
- 開発課題名 : (英 語) Evaluation of MRI compatibility of implants
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 保健科学研究所 教授 山本 徹
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Prof. Toru Yamamoto, Faculty of Health Sciences, Hokkaido University
- 分担研究 (日本語) 骨微細構造(力学機能)解析に基づく椎弓根スクリュー導入経路の最適化及び椎弓根スクリューおよび椎間スペーサー(ケージ)の部位に応じた骨/材料界面設計
- 開発課題名 : (英 語) Pathway optimization of pedicle screw based on analyses of bone microstructure and mechanical function and design of bone/device interface of pedicle screw and intervertebral cage
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院工学研究科 教授 中野 貴由
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Prof. Takayoshi Nakano, Graduate School of Engineering, Osaka University

II. 成果の概要（総括研究報告）

堀 隆夫教授（東京医科歯科大学大学生体材料工学研究所）らのグループは、骨と結合するケージ、緩まない椎弓根スクリュー、柔軟なロッドからなり、MRI アーチファクトを低減する脊椎デバイスの開発を目指して研究を行い、下記の成果を得た。

1. 低磁性ジルコニウム合金の製造、加工プロセスの確立（1）

大量溶解 Zr-1Mo 合金の積層造形のための粉末製造とその評価、鍛造・スウェーピング材の機械的性質・組織の評価、大量溶解合金の疲労強度の簡易評価、動物埋入によるアーチファクト防止効果の評価、耐食性試験を行い、目標とする性質が得られた。大量溶解 Zr-1Mo 合金は、Ti-6Al-4V 合金と比較して MRI アーチファクトが十分に小さかった。

2. 低磁性ジルコニウム合金の製造、加工プロセスの確立（2）

ジルコニウム合金に対する加工熱処理が及ぼす機械的性質への影響について調べた。その結果、Zr-1Mo 合金の冷間加工性、加工熱処理による延性改善を行うことができ、引張強さはマイルストーンを達成した。また、レーザー積層造形に関しては、ガスアトマイズ法によりレーザー積層造形法に適する Zr-1Mo 粉末の作製を行うことができた。また造形パラメータを探索することにより緻密な Zr-1Mo 造形体を得ることができ、高い引張強さを示すことが判明した。

3. 脊椎デバイスに特化したインプラント周囲骨健全性評価のための評価指標の確立及び椎弓根スクリュー、ケージ、ロッドのデザインと試作

連通多孔体の有効性を評価するため、4種の多孔体を設計試作し、羊埋植試験を北海道医療センターと連携して実施した。また、昨年度実施した羊埋植ケージの試験片を作成、インプラント周囲および内部の骨質を評価した。これによって、ケージ設計に関する重要な指針を得た。その他、MRI アーチファクト評価用の Zr 合金製デバイスの設計試作、Ti 合金製ケージの薬事申請に向けた調査を実施した。

4. 3次元積層造形によるチタン合金製椎間ケージの羊腰椎埋植実験及び国内をリードする脊椎外科医グループによる臨床用脊椎のデバイス設計

帝人ナカシマが3次元積層造形の技術によって作成した異なる連通多孔構造の4種類の椎間スペーサーを羊脊椎に埋植した。椎間スペーサーに骨配向特性を生かすために、最適なメッシュ形態の決定を目指した大動物実験を実施した。また、日本を代表する脊椎外科医による近未来の脊椎インプラント創製の関するスタートアップミーティングを開催した。

5. インプラントの MRI 適合性評価（アーチファクト、発熱）

電磁界シミュレーション上で前腕部の髄内釘など複数の MRI 熱傷事故例をモデル化し、熱傷に至る熱が発生し得ることを確認し、発熱量は MRI スキャナー内での発熱部位の位置に大きく依存し、送信コイルが持つ高周波電界分布に着目すべきことが判明した。また、試作された Ti および Zr 合金製デバイスを埋入した羊試料を対象に 3T MRI にて撮像し、Zr 合金製デバイスの顕著なアーチファクト低減を確認した。

6. 骨微細構造（力学機能）解析に基づく椎弓根スクリュー導入経路の最適化及び椎弓根スクリューおよび椎間スペーサー（ケージ）の部位に応じた骨/材料界面設計

骨質の解析に基づく脊椎デバイスの最適化設計のため、既存の椎間ケージ内部骨の健全性解析を実施し、その知見をフィードバックして骨健全性を早期実現し得る新たなケージデザインを提案、試作後ヒツジへの埋入を完了した。既存デバイスでは、腸骨からの自家骨採取の必要性があり、骨健全性への応力負荷の必要性から健全性の回復に長期間を要するといった課題を明らかとし、これらを克服可能な仕組みを導入した階層的異方性ポーラスデバイスを設計した。

A spinal fixation device consisting of cages bonding bone, looseness pedicle screws, and flexible rod, decreasing MRI artifact, has been studied as follows.

1. Establishment of fabrication and processing of low-magnetic Zr alloy (1)

Fabrication of powder from large-scale melting of Zr-1Mo alloy and its evaluation for selective laser melting (SLM). Evaluation of mechanical property of forged and swaged alloy, fatigue strength of the alloy, artifact volume by animal test, and corrosion resistance were performed and the target properties are obtained. Large-scale Zr-1Mo alloys showed much smaller MRI artifact than Ti-6Al-4V alloy.

2. Establishment of fabrication and processing of low-magnetic Zr alloy (2)

Characteristics of Zr-1Mo during cold swaging was revealed. Ductility of the swaged alloy was improved by heat treatment. Ultimate tensile strength of the swaged and heat-treated alloy satisfied one of the milestones of this project. We obtained a suitable gas-atomized Zr-1Mo alloy powder for additive manufacturing process. The dense builds were successfully obtained and showed higher tensile strength compared to the as-cast alloy.

3. Determination of evaluation index for the surrounding bone quality of implant with spine and design and trial manufacture for pedicle screw, cage and rod

Four cases of porous structure were designed to evaluate the effectiveness for the structure. The animal test was conducted using cylindrical samples with porous structure. Moreover, the inner or outer bone quality of cage was evaluated, which was implanted in last year. As the results, the important principle was obtained with regard to the cage design.

4. Implantation of porous titanium-alloy intervertebral spacers created by 3-dimensional stacked modeling in sheep lumbar spines and optimal design of intervertebral cages by leading spine surgeons in Japan

A large in-vivo animal study using sheep lumbar spines was conducted to evaluate the bone conductivity of 4 different 3-dimensional pore structures inside intervertebral cages in the year 2016. The results of this study will provide the key knowledge to create a new design of intervertebral cage with significant bony ingrowth. A start-up meeting of leading spine surgeons in Japan was launched to gather their expert opinions.

5. Evaluation of MRI compatibility of implants

RF burn injuries in an electromagnetic simulation software were modeled and heating high enough to cause burn injury was simulated. The simulated value of heating depends on the position of the heated spot strongly in an MRI scanner reflecting the distribution of the RF electric field from a transmission coil. This knowledge would help simulate maximal heating (worst-case scenario) due to implants.

6. Pathway optimization of pedicle screw based on analyses of bone microstructure and mechanical function and design of bone/device interface of pedicle screw and intervertebral cage 5 .

Bone healthiness in a ready-made intervertebral cage was analyzed from a viewpoint of structural anisotropy for design optimization of spinal devices. Trial pieces for animal study were fabricated by an additive manufacturing method, and implanted in sheep lumbar intervertebral region. In particular, for the ready-made cage, autogenous bone graft is needed.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Kondo R, Nomura N, Doi H, Matsumoto H, Tsutsumi Y, Hanawa T, Effect of Heat Treatment and the Fabrication Process on Mechanical Properties of Zr-14Nb Alloy, Materials Transactions, "Advances in Biomedical Materials Science and Technology", 2016, 57, 11, 2060-4.
2. Takada R, Jinno T, Tsutsumi Y, Doi H, Hanawa T, Inhibitory Effect of Zirconium Coating to Bone Bnding of Titanium Implants in Rat Femur, Materials Transactions, 2016, 58, 1, 113-7.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Development of Zr-Mo alloy with low magnetic susceptibility for spinal instruments to decrease MRI artifact, 口頭, 招待講演, Hanawa T, International Conference on Processing & Manufacturing of Advanced Materials (THERMEC2016), Messe Graz, Graz, Austria, 2016/5/30, 国外.
2. Research and development of metallic biomaterials meeting clinical demand, 口頭, 基調講演, Hanawa T, 9th Latin American Congress on Artificial Organs and Biomaterials (COLAOB 2016), Iguaz, Brazil. 2016/8/25.
3. Biofunctionalization of metals meeting clinical demand, 口頭, 招待講演, Hanawa T, Biomaterials International 2016, Howard Beach Resort, Kenting, Taiwan, 2016/10/31.
4. 冷間スウェーピングが Zr-1Mo 合金の機械的性質と磁化率に及ぼす影響, 口頭, 森田眞弘, 蘆田 茉希, 堤 祐介, 野村直之, 陳 鵬, 土居 壽, 埜 隆夫, 日本金属学会 2016 年秋期(第 159 回)大会, 2016/9/21, 国内.
5. レーザ三次元粉末積層造形法を用いた生体用低磁性 β 型 Zr-9Nb-3Sn 合金の作製, 口頭, 百瀬 樹, 孫 小湊, 菊池圭子, 野村直之, 川崎 亮, 土居 壽, 堤 祐介, 埜 隆夫, 日本金属学会 2016 年秋期(第 159 回)大会, 2016/9/21, 国内.
6. Microstructure and magnetic susceptibility of Zr-1Mo alloy fabricated by powder bed fusion process using fiber laser for biomedical applications, 口頭, Xiaohao S, Kikuchi K, Nomura N, Kawasaki A, Doi H, Tsutsumi Y, Hanawa T, 日本金属学会 2016 年秋期(第 159 回)大会, 2016/9/21, 国内.
7. ジルコニウムの孔食発生に及ぼす不純物元素の影響, 口頭, 塚田惇一, 堤 祐介, 蘆田 茉希, 陳 鵬, 土居 壽, 菅原 優, 武藤 泉, 原 信義, 埜 隆夫, 日本金属学会 2016 年秋期(第 159 回)大会, 2016/9/21, 国内.
8. Zr-14Nb-5Ta-1Mo 合金の構造と機械的性質, 口頭, 本間 航, 下条雅幸, 土居 壽, 蘆田 茉希, 陳 鵬, 堤 祐介, 埜 隆夫, 日本金属学会 2016 年秋期(第 159 回)大会, 2016/9/21, 国内.
9. Pitting corrosion behavior of zirconium in a simulated body fluid containing chloride ions, ポスター, Tsukada J, Tsutsumi Y, Ashida M, Chen P, Doi H, Sugawara Y, Muto I, Hara N, Hanawa T, PRiME 2016, 2016/10/2, 国外.
10. Corrosion behaviors and metal ion releases of metallic biomaterials in simulated body fluid, 口頭, Tsutsumi Y, Ashida M, Chen P, Doi H, Hanawa T, PRiME 2016, 2016/10/2, 国外.

11. Development of MRI compatible Zr-1Mo alloy, 口頭, Morita M, Ashida M, Tsutsumi Y, Nomura N, Chen P, Doi H, Hanawa T, Biomaterials International 2016, 2016/10/30, 国外.
12. A designing and properties of multidimensional system Zr alloys, 口頭, Hommma K, Shimojo M, Doi H, Ashida M, Chen P, Tsutsumi Y, Hanawa T, Biomaterials International 2016, 2016/10/30, 国外.
13. Fabrication and mechanical properties of low magnetic Zr-1Mo alloy fabricated by powder bed fusion process using fiber laser for biomedical applications, 孫 小湊, 菊池圭子, 野村直之, 川崎 亮, 土居 壽, 堤 祐介, 埜 隆夫, 分体粉末協会平成 28 年度秋季大会 (第 118 回講演大会) , 2016/11/9, 国内.
14. レーザ三次元粉末積層造形法を用いた生体用低磁性 β 型 Zr-Nb-Sn 合金の作製, , 百瀬 樹, 孫小湊, 菊池圭子, 野村直之, 川崎 亮, 土居 壽, 堤 祐介, 分体粉末協会平成 28 年度秋季大会 (第 118 回講演大会) , 2016/11/9, 国内.
15. ジルコニウムコーティング・チタン合金の生体内骨形成抑制効果, , 高田亮平, 神野哲也, 堤 祐介, 土居 壽, 埜 隆夫, 大川 淳, 日本バイオマテリアル学会 シンポジウム 2016, 2016/11/21, 国内.
16. ジルコニウムの生体内における耐食性の支配因子の解明, ポスター, 塚田惇一, 堤 祐介, 蘆田 茉希, 陳 鵬, 土居 壽, 菅原 優, 武藤 泉, 原 信義, 埜 隆夫, 日本バイオマテリアル学会 シンポジウム 2016, 2016/11/21, 国内.
17. ジルコニウムコーティング処理を施したチタン合金の生体内骨形成抑制効果, ポスター, 高田亮平, 神野哲也, 堤 祐介, 土居 壽, 埜 隆夫, 大川 淳, 日本バイオマテリアル学会 シンポジウム 2016, 2016/11/21, 国内.
18. レーザ三次元粉末積層造形法を用いた生体用低磁性 β 型 Zr-Nb-Sn 合金の組織と機械的性質, 口頭, 百瀬 樹, 孫 小湊, 菊池圭子, 野村直之, 川崎 亮, 土居 壽, 堤 祐介, 埜 隆夫, 日本金属学会 2017 年春期 (第 160 回) 講演大会, 2017/3/15, 国内.
19. Effect of processing parameters on mechanical properties of Zr-1Mo alloy fabricated by powder bed fusion process using fiber laser for biomedical applications, 口頭, Xiaohao S, Kikuchi K, Nomura N, Kawasaki A, Doi H, Tsutsumi Y, Hanawa T, 日本金属学会 2017 年春期 (第 160 回) 講演大会, 2017/3/15, 国内.
20. 多元系 Zr 合金の設計とその性質, ポスター, 本間 航, 堤 祐介, 蘆田 茉希, 陳 鵬, 土居 壽, 下条雅幸, 埜 隆夫, 平成 28 年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会, 2017/3/24, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし