

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) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業
戦略的国際科学技術協力推進事業
(英語) International Collaborative Research Program
Strategic International Research Cooperative Program (SICP)

研究開発課題名 : (日本語) 骨融合インプラントのチタン材料表面の生体機能化
(英語) Bio-functionalization of Ti-based materials for osseointegrated implants

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 教授 埴 隆夫
所属 役職 氏名 : (英語) Prof. Takao Hanawa, 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) 表面解析及び研究の総括
開発課題名 : (英語) Surface characterization and direction of the research

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 教授 埴 隆夫
所属 役職 氏名 : (英語) Prof. Takao Hanawa, Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) 陽極酸化、機能分子固定化
開発課題名 : (英語) Anodic oxidation and immobilization of functional molecules

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 准教授 堤 祐介
所属 役職 氏名 : (英語) Assoc. Prof. Yusuke Tsutsumi, Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) 表面処理材料の動物評価
開発課題名 : (英語) Evaluation of surface treated materials by animal test

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 准教授 永井 亜希子
所属 役職 氏名 : (英語) Assoc. Prof. Akiko Nagai, Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) 材料の耐食性に関する解析
開発課題名: (英語) Characterization of corrosion resistance of materials

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 助教 土居 壽
所属 役職 氏名: (英語) Assist. Prof. Hisashi Doi, Tokyo Medical and Dental University

II. 成果の概要 (総括研究報告)

【研究成果】

- ・細胞毒性がなく、骨形成を促進し、同時に抗菌性を示す表面層を Ti 上に創製することに成功した。骨形成促進と抗菌性は細胞接着の観点から逆の性質でありその同時獲得は困難と考えられていたが、マイクロアーク酸化 (MAO) 処理の電解液、条件を工夫することで、抗菌性を示しつつ骨形成を促進する酸化層中の Ag 濃度範囲を明らかにした。表面処理による二元機能性の発現は世界初の成果である。
- ・Cu、Zn といった抗菌剤として知られている元素の導入が MAO によって可能であり、実際に抗菌性を示した。電圧、時間、電解液の適切な条件の設定で、あらゆる元素の導入が可能であることを明らかにした。
- ・β型チタン合金である Ti-Zr-Mo 合金を新たに開発し、Mo 濃度の相違が、結晶組織、機械的性質に与える影響を明らかにした。
- ・β型チタン合金である Ti-Zr-Mo 合金及び Ti-Nb-Ta-Zr 合金上にも MAO による多孔質酸化層を形成できることが明らかになった。おそらく、すべての Ti 合金及び Zr 合金表面に応用することが可能である。
- ・MAO 処理した Ti の骨形成能を評価するためにラット頸骨に埋入し骨形成量、骨結合力などを測定し、多孔質陽極酸化層は骨の形成及び骨との結合力が優れていることを明らかにした。
- ・MAO 処理した表面層が劣化した場合の影響を TiO₂ ナノ粒子に寄って調べ、Ca イオンとリン酸イオンが吸着し、その後のアナターゼの吸着が重要であることを明らかにした。
- ・Ti-Zr-Mo 合金は純 Ti と比較して摩擦腐食特性に優れること、MAO 処理によって摩擦腐食特性が向上することを明らかにした。

【交流成果】

- ・「日本国東京医科歯科大学生体材料工学研究所及び大学院医歯学総合研究科とブラジル国サンパウロ州立大学パウリスタ校との間の学術交流協定」及び「日本国東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科とブラジル国サンパウロ州立大学パウリスタ校との間の学生交流に関する覚書」を締結した (平成 28 年)。
- ・平成 28 年 2 月から 8 月まで、ポストドク 1 名を受け入れ、研究指導を行うとともに共同研究を実施した。
- ・ブラジル側が平成 28 年 8 月に第 9 回ラテンアメリカ人工臓器・生体材料会議を主催し、日本側代表者の堀が基調講演として講演を行い、ラテンアメリカ各国に日本の研究成果を示すことができた。
- ・両国共著の論文を数編投稿準備中であり、これについての議論は継続する。
- ・今後もブラジル側の生体材料・人工臓器に係る主立った研究者との交流、共同研究が継続することは

確実である。

- ・引き続きブラジル側は、ポストドク、博士課程学生の派遣を希望しているため、研究指導、共同研究は継続的に実施される。
- ・他の予算的措置による二カ国間セミナーを計画中である。

[Achievement of research]

- Creation of surface layer showing non-cytotoxicity, bone formation, and antibacterial property on Ti has been succeeded. Bone formation and antibacterial properties are opposite properties, so it was difficult to acquire simultaneously both properties. In this study, electrolyte composition and condition of micro arc oxidation (MAO) made it possible to obtain concentration of Ag showing both antibacterial property and bone formation. Appearance of dual-function by surface treatment is the first time in the world.
- The possibility of addition of Cu and Zn showing antibacterial property to surface layer of Ti by MAO is revealed and they truly shows antibacterial property. The possibility of the addition of various elements due to adjustment of potential, time, and electrolyte.
- A new β -type Ti-Zr-Mo alloys were developed. Influences of Mo content on the crystal structure and mechanical property was appeared.
- Porous oxide layers were formed on β -type Ti-Zr-Mo alloy and Ti-Nb-Ta-Zr alloy by MAO treatment and MAO treatment could be applied to all of titanium and zirconium alloys.
- MAO-treated Ti was implanted in rat tibia, the volume of newly formed bone and bonding strength with bone tissue were evaluated. Finally, it was appeared that porous oxide layer formed by MAO treatment was excellent of bone formation ability and bone binding.
- Effect of degradation of surface oxide layer formed by MAO treatment on the tissue was evaluated with TiO₂ nanometer-level particles. Calcium and phosphate ions were adsorbed by TiO₂ nanometer-level particles, especially on anatase particles.
- Ti-Zr-Mo alloys showed excellent tribocorrosion property that was improved by MAO treatment.

[Achievement of exchange]

- “Agreement on Academic Exchange between Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Japan and The Universidade Estadual Paulista “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”, Brazil” and “Memorandum on Student Exchange between Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Japan and The Universidade Estadual Paulista “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”, Brazil” were signed.
- A post-doctor researcher was stayed in Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University and directed on research from February to August, 2016.
- 9th Latin American Congress on Artificial Organs and Biomaterials (COLAOB 2016) was held by Brazilian side where Prof. Hanawa was invited as an keynote speaker that made it much help to enhance Brazilian researchers the understanding of Japanese research performance.
- Both Japanese and Brazilian sides are preparing several research papers to submit and the discussion goes on by both sides.

- It is sure that exchanges and collaboration researches with main Brazilian researchers in the fields of biomaterials and artificial organs continue.
- Brazilian side requires Japanese side to accept post-doctors and PH.D. students from Brazil who may continue collaboration research.
- Seminar held by both countries are planned by another funding.
-

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 21件)

1. J. W. Park, D. G. Kang, T. Hanawa: New bone formation induced by surface strontium-modified ceramic bone graft substitute. *Oral Disease* 22 (2016), 53-61.
2. Y. Tsutsumi, M. Niinomi, M. Nakai, M. Shimabukuro, M. Ashida, P. Chen, H. Doi, T. Hanawa: Electrochemical surface treatment of a β -titanium alloy to realize an antibacterial property and bioactivity. *Metals* 6 (2016), 76.
3. P. Chen, A. Nagai, Y. Tsutsumi, M. Ashida, H. Doi, T. Hanawa: Differences in the calcification of preosteoblast cultured on sputter-deposited titanium, zirconium, and gold. *J. Biomed. Mater. Res.* 104A (2016), 639-651.
4. M. Sato, P. Chen, Y. Tsutsumi, T. Hanawa, S. Kasugai: Effect of strontium ions on calcification of preosteoblasts cultured on porous calcium- and phosphate-containing titanium oxide layers formed by micro-arc oxidation. *Dent. Mater. J.* 35 (4) (2016), 627-634.
5. R. Takada T. Jinno, Y. Tsutsumi, H. Doi, T. Hanawa, A. Okawa: Inhibitory effect of zirconium coating to bone bonding of titanium implants in rat femur. *Mater. Trans.* 58 (2017), 113-117.
6. N. Wada, N. Horiuchi, K. Mukougawa, K. Nozaki, M. Nakamura, A. Nagai, T. Okura, K. Yamashita: Electrostatic induction power generator using hydroxyapatite ceramic electrets. *Mater. Res. Bull.* 74 (2016) 50-56.
7. N. Horiuchi, Wada N, K. Nozaki, M. Nakamura, A. Nagai, K. Yamashita: Dielectric relaxation in monoclinic hydroxyapatite: Observation of hydroxide ion dipoles. *J. Appl. Phys.*, 119, (2016) 084903
8. T. Hattori, K. Igarashi, H. Miyazaki, M. Aizawa, K. Katayama, K. Yamashita, A. Nagai: An electrostatic field on a bioceramic growth surface suppressed leiomyosarcoma cell proliferation but accelerated differentiation. *Int. J. Metal. Mater. Eng.*, 2, (2016) 127
9. K. Ueda, R. Hashimoto, T. Wada, H. Kato, T. Narushima: Formation of Ni-dealloyed porous layer on NiTi by immersion in metallic melts. *Journal of the Japan Society of Powder and Powder Metallurgy* 63 (2016) 766-770.
10. P.F. Santos, M. Niinomi, H. Liu, M. Nakai, K. Cho, A. Trenggono, S. Champagne, H. Hermawan, T. Narushima: Improvement of microstructure, mechanical and corrosion properties of biomedical Ti-Mn alloys by Mo addition. *Mater. Design.* 110 (2016) 414-424.
11. T. Ueda, S. Sado, K. Ueda, T. Narushima: Formation of TiO₂ layers on Ti-Au alloy using two-step thermal oxidation and their visible-light photocatalytic activity. *Mater. Lett.* 185

(2016) 290–294.

12. S. Lee, H. Uehara, A.L.B. Maçon, H. Maeda, A. Obata, K. Ueda, T. Narushima, T. Kasuga: Preparation of antibacterial ZnO-CaO-P2O5-Nb2O5 invert glasses. *Mater. Trans.* 57 (2016) 2072–2076.
13. N. Iguchi, Y. Takeda, N. Sato, K. Ukichi, A. Katakura, K. Ueda, T. Narushima, S. Higuchi, K. Ogasawara: The antihistamine olopatadine regulates T cell activation in palladium allergy. *International Immunopharmacology* 35 (2016) 70–76.
14. "T. Shinno, T. Ishimoto, M. Saito, R. Uemura, M. Arino, K. Marumo, T. Nakano, M. Hayashi:
15. Comprehensive analyses of how tubule occlusion and advanced glycation end-products diminish strength of aged dentin. *Scientific Reports* (2016) srep19849."
16. A. Matsugaki, T. Nakano: Control of cellular arrangement by surface topography induced by plastic deformation. *Crystals*, 6 (2016) 73
17. K. Hagihara, T. Nakano, K. Sasaki: Anomalous strengthening behavior of Co-Cr-Mo alloy single crystal for biomedical applications. *Scripta Materialia* 123 (2016) 149-153.
18. K. Hagihara, T. Nakano, H. Maki, Y. Umakoshi, M. Niinomi: Isotropic plasticity of β -type Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr alloy single crystals for the development of single crystalline β -Ti implants. *Scientific Reports* 6 (2016) srep29779.
19. M. Todai, T. Nagase, T. Hori, A. Matsugaki, A. Sekita, T. Nakano: Novel TiNbTaZrMo high-entropy alloys for metallic biomaterials. *Scripta Materialia*, 129C (2017) 65–68.
20. J. Wang, T. Ishimoto, T. Nakano: Unloading-induced degradation of the anisotropic arrangement of collagen/apatite in rat femurs. *Carcified Tissue International (CTIN)* (2017) 87–94.
21. A. Sekita, A. Matsugaki, T. Nakano: Disruption of collagen/apatite alignment impairs bone mechanical function in osteoblastic metastasis induced by prostate cancer. *Bone*, 97 (2017) 83-93.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. MAO 処理による Ti 表面への Cu 含有多孔質酸化物層の形成とその抗菌性, 口頭, 島袋将弥, 堤 祐介, 蘆田茉希, 陳 鵬, 土居 壽, 塙 隆夫, :日本金属学会 2016 年秋期(第 159 回)大会, 大阪, 2016 年 9 月, 国内.
2. 材料-生体組織界面反応を解明する解析技術, 口頭招待講演, 塙 隆夫, 日本分析化学会第 65 年会, 特別シンポジウムIV.界面現象を解明する分析化学, 札幌, 2016 年 9 月, 国内.
3. 金属系バイオマテリアルの生体機能化と実用化への課題, 口頭招待講演, 塙 隆夫, 日本バイオマテリアル学会九州講演会 2016, 熊本, 2016 年 9 月, 国内.
4. 材料工学からバイオマテリアルへの展開, 口頭招待講演, 塙 隆夫, 東北大学金属材料研究所ワークショップ, 日本バイオマテリアル学会東北地域講演会「バイオマテリアル研究若手交流会」, 仙台, 2016 年 9 月, 国内.
5. 金属系生体材料の開発と応用, 口頭招待講演, 塙 隆夫, 名古屋産業振興公社研究推進部人工関節研究会技術講演会「高齢化社会における治療用機器・部材の現状と将来」, 名古屋, 2016 年 11 月, 国内.

6. Advanced researches of additive manufacturing for medicine in Japan, 口頭招待講演, T. Hanawa, 10th World Biomaterials Congress (WBC2016), Montreal, Canada, May 2016, 国外.
7. Development of new alloys, manufacturing process and surface modification techniques for dental use, 口頭招待講演, T. Hanawa, Special Symposium of KNU-IBRD “A recent trend in dental metallic materials and technology”, Daegu, Korea, Jun. 2016, 国外.
8. Mesenchymal stem cell differentiation on nano pattern fabricated by femtosecond laser, International Conference on Small Science 2016 (ICSS 2016), 口頭招待講演, T. Hanawa, Praha, Czech, Jun. 2016, 国外.
9. Morphological modification versus chemical modification in metallic implants, 口頭招待講演, T. Hanawa, The 9th Pacific Rim International Conference on Advanced Materials and Processing (PRICM9), Kyoto, Japan, Aug. 2016, 国内.
10. Variety of differentiation of hMSC on nano pattern fabricated by femto second laser, 口頭招待講演, T. Hanawa, 2nd Bone and Biomaterials Workshop, Inari, Finland, Aug. 2016, 国外.
11. Research and development of metallic biomaterials meeting clinical demand, 口頭基調講演, T. Hanawa, 9th Latin American Congress on Artificial Organs and Biomaterials (COLAOB 2016), Iguaz, Brazil, Aug. 2016, 国外
12. Biofunctionalization of metals meeting clinical demand, 口頭招待講, T. Hanawa, Biomaterials International 2016, Kenting, Taiwan, Oct. 2016, 国外.
13. Surface modification of biomedical metallic materials, 口頭招待講, Y. Tsutsumi, The 1st International Symposium on Creation of Life Innovation Materials for Interdisciplinary and International Researcher Development (iLIM-1), Osaka, Japan, Oct. 2016, 国内.
14. Surface treatment and modification of metals to add biofunctions, 口頭招待講, T. Hanawa, International Dental Materials Congress 2016 (IDMC2016), Legian, Bali, Indonesia, Nov. 2016, 国外.
15. 電気化学処理によるTi表面へのCuの導入とその抗菌性の評価, ポスター, 島袋将弥, 堤 祐介, 山田理沙, 野崎浩佑, 蘆田茉希, 陳 鵬, 土居 壽, 永井亜希子, 埜 隆夫, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016, 福岡, 2016年11月, 国内.
16. Carbonate substitution in hydroxyapatite influences on macrophage differentiation, 口頭招待講演, A. Nagai, The 33rd International Korea-Japan Seminar on Ceramics, Daejeon, Korea, Nov. 2016, 国外.
17. ドライプロセスを用いたチタンの生体用表面改質, 口頭招待講演, 成島尚之, 軽金属学会第130回春期大会, テーマセッション2「医療用軽金属材料における表界面制御の現状と将来展望, 大阪大学吹田キャンパス, 2016年5月, 国内.
18. Precipitates and mechanical properties of metallic biomaterials, 口頭招待講演, T. Narushima, International Conference on Processing & Manufacturing of Advanced Materials, Advanced Materials in Biomedical and Bioengineering Applications (Thermec 2016), Graz, Austria, May 2016., 国外.
19. Precipitation in metallic biomaterials used for biomedical stents, 口頭招待講演, T. Narushima, The Ninth Pacific Rim International Conference on Advanced Materials and

- Processing (PRICM 9), Kyoto, Japan, Aug. 2016, 国内.
20. NiTi and Co-Cr alloys used in biomedical stents, 口頭招待講演, T. Narushima, Alfirano, , K. Ueda, National Seminar of Metallurgy and Materials IX (SENAMM IX), Sultan Ageng Tirtayasa University, Cilegon, Indonesia, Oct. 2016, 国外.
 21. ステンント用金属系バイオマテリアルの機械的特性, 口頭招待講演, 成島尚之, SMA シンポジウム 2016, 形状記憶協会, 横浜, Nov. 2016, 国内.
 22. Development of a new powder/solid composite for Ti alloy implants exhibiting mechanical properties similar to bone anisotropy by metal additive biomanufacturing, 口頭, T. Nakano, H. Fukuda, T. Inoue, T. Ishimoto, A. Matsugaki, 10th World Biomaterials Congress (WBC), Québec, Canada, May. 2016, 国外.
 23. Development of bone implant based on the preferential orientation of bone ECM that regulates bone mechanical function, ポスター, T. Ishimoto, Y. Noyama, T. Nakano, 10th World Biomaterials Congress (WBC), Québec, Canada, May. 2016, 国外.
 24. Apatite orientation and material property of bone are enhanced by artificially elevated load, 口頭, T. Ishimoto, J. Wang, K. Kadota, T.W. Kim, T. Nakano, International Conference on Processing & Manufacturing of Advanced Materials (THERMEC 2016), Graz, Austria, May. 2016, 国外.
 25. 骨基質配向からみた骨粗鬆症, 口頭招待講演, 中野 貴由, 第 36 回日本骨形態計測学会, 新潟, 2016 年 6 月, 国内.
 26. 骨への強制的荷重負荷が骨形態・配向化に与える影響, 口頭, 石本卓也, 門田耕平, 中野貴由, 第 36 回日本骨形態計測学会, 新潟, 2016 年 6 月, 国内.
 27. Development of Biomimetic anisotropic metals by additive manufacturing, 口頭招待講演, T. Nakano, :第 5 回 AMED-CNPq Project seminar & meeting, Sapporo, 2016 年 9 月, 国内.
 28. 生体用金属材料の特異な力学挙動とその応用, 口頭招待講演, 中野貴由, 日本バイオマテリアル学会東北地域講演会, 仙台, 2016 年 9 月, 国内.
 29. 金属製インプラント埋入にともなう骨配向性低下挙動, 口頭, 石本卓也, 田中優衣, 中野貴由, 日本金属学会 2016 年秋期(第 159 回)講演大会, 豊中, 2016 年 9 月, 国内.
 30. 骨基質配向によるメカニカルストレス予測, 口頭招待講演, 中野貴由, 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集, 福岡, 2016 年 10 月, 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