

学 位 論 文 題 名

チタン／ハイドロキシアパタイト系傾斜機能型
インプラントの作製と生体親和性に関する研究

学位論文内容の要旨

傾斜機能材料は、幅広い方面からの応用が期待される新材料の一つである。現在まで工業的には多くの試作がなされているが、生体材料に関する応用はほとんどなかった。本研究では、超高静水圧を用いた、粉末冶金法を応用してチタン・ハイドロキシアパタイト系傾斜機能材料について、セラミックス濃度を従来よりもさらに高濃度側に拡張した100%金属から100%セラミックスまでの傾斜機能材料を試作し、傾斜構造の確認と解析、さらに動物実験による生体親和性の評価を目的とした。

材料と方法

1. 試料作製

純チタン粉末とアパタイトの粉末を種々の濃度に配合した粉末を長さ方向に、順次濃度勾配がつくように肉厚0.25mmの熱収縮性パイプに充填し、次に冷間静水圧装置により1000MPaまで加圧し、圧粉体を作製した。この圧粉体を 10^{-5} torrの真空中で管状電気炉により1300℃、2時間の条件で焼結した。

2. 傾斜構造の観察

試作した傾斜機能材料の組織構造を観察するために、1の方法により直径3mm、長さ10mmのTi/100%HAP傾斜材を作製した。試料をポリエステル樹脂に包埋し長軸方向に切断し、研磨した。これらに対しSEMによる観察を行った。さらに電子線プローブマイクロアナライザー（EPMA）により元素分析を行い、傾斜構造の確認、観察を行った。またTi/100%HAP傾斜材の傾斜方向である長軸方向の硬さ

の変化を調べるために、試験試料として直径5mm、長さ15mmのTi/100%HAP傾斜材を作製し、ベビーブリネル硬さ試験を行った。

3. 生体親和性試験

実験動物には、雄のニュージーランドホワイト種家兎を用いた。傾斜材の顎骨における反応を観察するために同一家兎の左右下顎骨にそれぞれTi/20%HAP傾斜材、Ti100%材を埋入し比較した。埋入後4、8週で屠殺、Villanueva bone 染色を施し、非脱灰研磨標本を作製した。これらの標本に対し光学顕微鏡、EPMAによる観察、元素分析を行った。

結果

1. 試料作製

当初用いた肉厚のシリコン製パイプの粉末充填用のモールドと、CIP圧400MPaの作製条件では、アパタイトが高濃度の場合、加圧後、圧粉体は数個に分割されることが多く、直径2mm、長さ8mmのミニチュアサイズの傾斜材では可能な最大アパタイト濃度は30%にとどまっていた。今回、厚さ0.25mmの熱収縮性パイプを採用し、さらにCIP圧を1000MPaまで上昇させることにより、初めてチタン100%からアパタイト100%までの長軸方向に傾斜構造をもつインプラント型傾斜機能材料の作製が可能になった。

2. SEMによるFGMの組織観察

Ti/100%HAP傾斜材断面をSEMにより観察した。Ti100%部の拡大像では、研磨傷は認められるが、Ti粉末の粒子は認められず、焼結は十分進行していた。HAP濃度20%部では、平均55 μ mのHAP粒子が散在しその周囲をTiマトリックスが囲んでいた。HAP濃度が80%部分では、アパタイトがマトリックスを形成しているが気孔が多く、チタンとアパタイトの界面における接合領域は小さい。HAP100%部分になると焼結は進行し、その表面は凹凸を呈し、多くの気孔に富んでいた。

3. EPMA元素分析

長さ10mmの試料の左端のチタン100%部から右端のアパタイト100%部まで、チタンが減少するとともにアパタイトの構成元素であるカルシウム、リン濃度の増加が確認され、チタン100%部から右端のアパタイト100%部まで長さ方向に対し垂直な

層状に濃度勾配が付与されていることがわかった。

4. 硬さ試験

Ti100%HAP傾斜材の各部位におけるブリネル硬さは、Ti100%部分が71と最も硬く、HAP濃度が増加するにつれて硬さは減少し、HAP濃度約70%の部分で最も低い値35となった。さらにHAP濃度が増加すると逆に硬さは63まで増加した。

5. 動物埋入試験

埋入4週後のTi100%材では皮質骨と連続する梁状の新生骨が周囲に認められ、また一部でTi100%材と新生骨が線維性結合組織を介さずに直接接触しているのが観察された。Ti100%材周囲には円形細胞の浸潤等の炎症を示す所見は認められなかった。8週後では、試料周囲の新生骨は、4週後に比較して成熟し、その量を増しており、層板構造を呈していた。埋入4週後の傾斜材におけるTi部では舌側皮質骨に連続して梁状の新生骨が、埋入試料の周囲を取り囲むように形成されており、Ti100%材と比較し、その量は多い傾向を示した。また一部で線維性結合組織の介在なしに直接埋入試料と接している部分が観察された。8週後の試料では、太い梁状の新生骨が埋入試料のほぼ全周を取り囲んでいた。試料周囲の新生骨量は、Ti100%と比較しやや多い傾向を示した。傾斜材埋入4週後のHAP20%部は、Ti100%材と比べて、より多くの梁状の新生骨が、傾斜材を取り囲むように形成されていた。また傾斜材表面には梁状の幼弱な新生骨が認められ、一部では線維性結合組織を介さずに材料表面と直接接していた。新生骨は埋入4週後に比べ、その量を増し、より多くの領域で材料を取り囲んでいた。新生骨量はTi100%材に比較し、多い傾向を示した。HAP20%部の8週後では傾斜材表面の多くの部分で新生骨は軟組織を介さずに、試料と直接接していた。Ti100%材と比較すると、材料表面と新生骨が直接接触する領域は多い傾向を示した。

また本研究では骨の主成分であるアパタイト中のCa,Pの分布状態の解析にEPMAを応用し、新生骨の形成状況及び埋入試料と新生骨との関係を検索した。分析に用いた試料の作製には、超薄切片の作製、染色の操作を必要とせず、従来の光学顕微鏡による組織観察と比べて試料調整の過程が少なくすむ。カラーマッピング法表示により骨領域のCa, Pのマッピング像から明確にその存在範囲と、さらに

埋入試料の周囲組織への溶出が確認される。また、それぞれのコントラスト強度により形成された骨の成熟度の判定も可能である。EPMA元素マッピング法は光学顕微鏡と併用することにより組織の判定がより明快で、多くの情報を得ることができる点で、極めて有効な方法であった

まとめ

1) CIP圧400MPaでは直径2mm、長さ8mmのミニチュアサイズの傾斜材の作製はアパタイト含有率30%までにとどまっていたが、モールドとして厚さ0.25mmの熱収縮性パイプを使用し、1000MPaまでCIP圧を高めることによりチタン100%からアパタイト100%までの傾斜材が作製可能となった。

2) 肉眼による観察、SEMによる観察、EPMAによる線分析、マッピング像等、異なる観察方法すべてにおいて企図した通りのTi/100%HAP傾斜材、Ti/20%HAP傾斜材の作製が確認された。

3) Ti100%材、Ti/20%HAP傾斜材の両者とも、炎症反応は示さず、新生骨は経時的に成熟し、骨量を増すとともに試料の周囲に直接接触するに至り、良好な骨親和性を示した。

4) Ti/20%HAP傾斜材は、Ti100%材と比較し試料周囲の新生骨形成量、及び直接試料に接している新生骨量は若干多い傾向を示した。

以上の結果、本研究で作製されたチタン・アパタイト系傾斜機能型インプラントは従来のチタン均一材、アパタイトコーティング型インプラントとは機能と物性の異なる新しい概念のインプラントとしての可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 崎 貴 生

副 査 教 授 亘 理 文 夫

副 査 教 授 向 後 隆 男

学 位 論 文 題 名

チタン／ハイドロキシアパタイト系傾斜機能型 インプラントの作製と生体親和性に関する研究

審査は亘理，向後および川崎審査委員全員が出席のもとに，論文提出者に対し提出論文の内容とそれに関連する学科目について口頭試問によって行われた．以下に，提出論文の要旨と審査の内容を述べる．

論文提出者は，超高静水圧を用いた，粉末冶金法を応用したチタン・ハイドロキシアパタイト系傾斜機能材料について，セラミックス濃度を従来よりもさらに高濃度側に拡張した100%金属から100%セラミックスまでの傾斜機能材料を試作し，傾斜構造の確認と解析，さらに動物実験による生体親和性について検討している．試料作製方法に関しては，肉厚0.25mmの熱収縮性パイプ，1000MPaの超高圧を応用することにより長軸方向についてチタン100%からアパタイト100%の傾斜構造を持つインプラント型傾斜機能材料の作製を初めて可能にし，作製した試料について，SEMによる観察，さらにEPMAによる元素分析を行い傾斜構造の観察，確認を行っている．さらにアパタイト濃度最大20%のインプラント型傾斜機能材料を用いて，動物実験を行った．実験動物には，雄のニュージーランドホワイトラビットを用い，傾斜材の顎骨における反応を観察するために同一の兎の左右下顎骨にそれぞれTi/20%HAP傾斜材，Ti100%材を埋入し比較した．埋入後4，8週で屠殺，Villanueva bone 染色を施し，非脱灰研磨標本作製し，これらの標本に対し光学顕微鏡，EPMAによる観察，元素分析を行った．以上の方法によって得られた結果ならびに結論は次の通りである．試料作製に関して，今回厚さ0.25mmの熱収縮性パイプを採用し，さらにCIP圧を1000MPaまで上昇させることにより，初めてチタン100%からアパタイト100%までの長軸方向に傾斜構造をもつインプラント型傾斜機能材料の作製が可能となった．この試料を長軸方向に切断し断面をSEMにより観察し，部位による組織構造の違いを明らかにした．さらにEPMAにより断面の線分析，面分析を行い長さ10mmの試料においてチタン100%部からアパタイト100%部までチタンが減少するとともにアパタイトの構成元素であるカルシウム，リン濃度の増加が確認され，作製した試料は長軸方向に対し垂直な層状に濃度勾配が付与されていることを確認している．

さらに動物実験では、埋入4週後の傾斜材におけるTi部では梁状の新生骨が、埋入試料の周囲を取り囲むように形成されており、Ti100%材と比較し、その量は多い傾向を示した。8週後の傾斜材におけるTi部では、梁状の新生骨が埋入試料のほぼ全周を取り囲んでいた。傾斜材埋入4週後のHAP20%部では、Ti100%材と比べて、より多くの新生骨が、傾斜材を取り囲むように形成されていた。HAP20%部の8週後では、傾斜材表面の大部分が新生骨に取り囲まれ、多くの部分で新生骨は試料と直接接していた。Ti100%材と比較すると、材料表面と新生骨が直接接触する領域は多い傾向を示した。またEPMAを用いた生体組織観察も試みている。これらの結果より、以下の様にまとめている。1) CIP圧400MPaでは直径2mm、長さ8mmのミニチュアサイズの傾斜材の作製はアパタイト含有率30%までにとどまっていたが、モールドとして厚さ0.25mmの熱収縮性パイプを使用し、1000MPaまでCIP圧を高めることによりチタン100%からアパタイト100%までの傾斜材が作製可能となった。2) 肉眼による観察、SEMによる観察、EPMAによる線分析、マッピング像等、異なる観察方法すべてにおいて意図した通りのTi/100%HAP傾斜材、Ti/20%HAP傾斜材の作製が確認された。3) Ti100%材、Ti/20%HAP傾斜材の両者とも、炎症反応は示さず、新生骨は経時的に成熟し、骨量を増すとともに試料の周囲に直接接触するに至り、良好な骨親和性を示した。4) Ti/20%HAP傾斜材は、Ti100%材と比較し試料周囲の新生骨形成量、及び直接試料に接している新生骨量は若干多い傾向を示した。

次いで、本論文提出者に対して本論文の内容に関連のある質問が行われたが、これらの質問に対してそれぞれ適切な回答が得られた。また、本研究は、工業界で発展しつつある傾斜機能材料を歯科の分野に応用しようと、その作製方法を工夫し、また生体親和性を確認し、今後、傾斜機能材料が歯科用インプラントとして実用化される可能性を示したことが評価された。さらに、本論文提出者は傾斜機能材料と他のインプラント材料、金属との比較実験を進めており、また臨床応用についても実験系を考えており、将来の展望も評価された。よって、学位申請者は博士（歯学）の学位授与にふさわしいものと認めた。