

Title	Bioactive effects of strontium loading on micro/nano surface Ti6Al4V components fabricated by selective laser melting(Abstract_要旨)
Author(s)	Shimizu, Yu
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2020-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k22370
Right	DOI information: 10.1016/j.msec.2019.110519
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	清 水 優
論文題目	Bioactive effects of strontium loading on micro/nano surface Ti6Al4V components fabricated by selective laser melting (ストロンチウム溶液加熱処理によりマイクロ・ナノ表面を有する三次元積層造形チタン合金の生体活性評価)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【序論】Ti-6Al-4V 合金は優れた機械特性から整形外科・歯科領域で幅広く使用されている。しかしチタン合金は難加工材であり、骨結合能を有しない。積層造形法は任意の3D-CADモデルのデータを基に金属粉末に熱源を照射し、熔融層を積み上げることで複雑な形状を作製可能な金属体造形法である。この技術により骨と機械的嵌合する多孔体チタンインプラントを造形することが容易になったが、周囲の骨形成促進および金属表面の骨結合能を得るために更なる生体活性処理が望まれている。金属表面に生体活性のある無機元素を担持する方法は注目されており、ストロンチウム(Sr)イオンはその代表例である。本研究はTi-6Al-4V合金粉末を用いた積層造形法にて作製したインプラント表面にアルカリ加熱処理を發展させてSrを担持する処理を開発し、表面特性評価、<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> での生体活性評価を行った。</p> <p>【材料と方法】積層造形純チタン、積層造形チタン合金(S64)及びS64にカルシウム(Ca)溶液加熱処理をした群をコントロールとし、S64にSr溶液加熱処理を行なった計4群で比較検討した。表面構造の材料特性を把握するために走査電子顕微鏡(SEM)、金属組織観察、疑似体液浸漬(SBF)試験、エネルギー分散型X線分析(EDX)・X線光電子分光法(XPS)・X線回折法(XRD)での評価、イオン溶出濃度測定、親水性測定及び表面の粗さ測定を行った。細胞実験として、マウス骨芽細胞様細胞株MC3T3-E1細胞を用いて接着評価、XTT活性、ALP活性、分化関連遺伝子発現量を比較検討した。動物実験は、36羽の雄の日本白色家兎の両側脛骨に上記4種類の板状金属を埋入し、2週、4週での力学的試験および組織学的評価を行った。</p> <p>【結果】いずれの造形物も未熔融金属粒子が表面に付着した粗さ約15µmの表面を有していた。溶液加熱処理を行なった金属は、このマイクロ粗さ上にナノスケールの網目様構造を呈しており超親水性を示した。金属組織評価では、内部に空隙や未熔融層の形成は認めず、もともと積層造形作製のチタン合金で認められるマルテンサイト構造を変わらず認めた。SBF試験ではSr溶液処理金属表面に浸漬後3日目で良好なアパタイト形成を認めた。Sr溶液加熱処理により表面の合金成分は減じ、Srイオンが金属表面から約2µm深さまでにSr含有カルシウムチタンとして取りこまれていた。PBS浸漬で溶出するSrイオン濃度は1週間で12.3ppmであった。細胞実験では、Sr溶液加熱処理金属はXTT試験にて細胞毒性を示さず、未処理コントロールと比較して細胞接着を促し、有意な分化関連遺伝子の発現量増加を認めた。日本白色家兎を用いた力学的試験では2週、4週の段階で未処理群に比較してSr溶液加熱処理で有意に引き剥がし強度の増加を認めた。組織像も同様にSr溶液加熱処理群では未処理群と比較して2週、4週とインプラントの周囲に対する骨接触長の比が有意に高値であった。</p> <p>【考察】今回の研究から積層造形チタン合金に対してSr溶液加熱処理を行うことで、良好な生体親和性を示すとともに2週という非常に早期の段階から骨結合性を大幅に向上させることが確認された。表面の毒性も懸念される合金成分が減少する点、マイクロ・ナノ生体模倣表面を獲得する点、そして表面積の増加に伴い溶出するSrイオン濃度が上昇することなどが生体活性の付与に働くと考えられ、特殊な装置を要せず簡便な処理法であることから今後の臨床応用が期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

積層造形チタン合金によるインプラント作製に注目が集まっているが、チタン合金はそれ自体が骨結合能を有していないため表面処理による生体活性付与が望まれている。本研究では、アルカリ加熱処理を發展させてストロンチウム(Sr)イオンを金属表面に導入した積層造形チタン合金の生体活性を評価した。積層造形純チタン、積層造形チタン合金、及び積層造形チタン合金にカルシウム溶液加熱処理をした群を含め、計4群で比較検討した。

Sr溶液加熱処理を行った材料表面には、未熔融金属粒子によるマイクロ粗さに加えてナノスケールの網目様構造が形成され、約2µm深さまでの金属表面周囲にSr含有カルシウムチタン層を形成していた。材料表面は超親水性を呈し、Sr溶出量は1週間で12.3ppmと多く、疑似体液中でのアパタイト形成も良好であった。マウス由来骨芽細胞様細胞を用いた実験ではSr溶液加熱処理群はXTT試験にて未処理群と比較して細胞毒性を示さず、SEMやアクチン染色でも良好な細胞接着を促す傾向を示した。日本白色家兎脛骨へのインプラント埋入試験では2週、4週の段階で未処理群に比較してSr溶液加熱処理群で有意に骨金属間の結合力及び接触長の増加を認めた。

以上の研究は積層造形チタン合金に対する早期骨結合能の付与方法の解明に貢献し、今後の積層造形チタン合金インプラントの開発に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和2年3月5日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降