

課題番号 27

## 抗菌性元素放出型インプラント表面の創製

### [1] 組織

代表者：上田 恭介

(東北大学大学院 工学研究科)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

成島 尚之 (東北大学大学院 工学研究科)

Wu Jun (東北大学大学院 工学研究科)

研究費：物件費 15 万円

### [2] 研究経過

世界的な高齢者人口の増加に伴い生体埋入デバイスの需要は増大しており、特に高齢に伴う歯の喪失による歯科用インプラント等、硬組織代替デバイスの利用が増加している。一方、インプラントに関連した手術部位感染(SSI)は少なくとも数%から 30%程度の確率で発生している。骨組織では食細胞が少なく生体防御機構が弱いことに加え、加齢に伴う免疫機能の低下により SSI のリスクは増加する。加齢に伴う骨形成能の低下から、インプラントの固定に時間を要し、長期間の入院を強いられることもある。そのため、SSI 対策として抗菌性を有するインプラントへの表面処理が有効である。

当グループではこれまで、抗菌性元素として Ag を使い、生体内溶解性を有する非晶質リン酸カルシウム(ACP)コーティング膜に担持させることで、ACP の溶解に伴う Ag イオンの放出により抗菌性を発現することを報告してきた(図 1)。一方、過剰な Ag イオン放出は細胞毒性を示し、骨形成を妨げることになる。そこで本研究では、膜中 Ag 濃度が抗菌性、細胞毒性および骨形成能に及ぼす影響を調査した。

代表者および分担者である博士課程学生の Wu 氏が、対応者である小笠原教授の研究室の設備を利用して抗菌性の評価を行った。細菌を用いた評価であるため、1 セットの評価につき 2 週間程度の連続した実験が必要である。そのため、Wu 氏を中心に一月に 2 週間程度の頻度で小笠原研究室を訪問し、実験を行った。

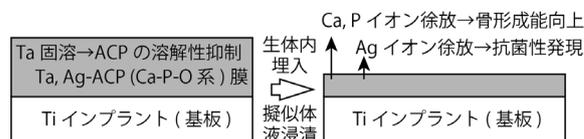


図 1 本研究で創製する、抗菌性放出型インプラント表面の概念図

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

試料には、Ta を添加することで溶解性を抑制した Ta 添加 Ag-ACP 膜を用い、膜中 Ag 濃度を低、高の 2 種類とした。膜厚はいずれも 0.5  $\mu\text{m}$  とし、歯科用インプラントを想定したブラスト処理チタン板を基板に用いた。

昨年度までの加齢医学研究所共同利用・共同研究課題にて確立した、繰り返しシェイク法により、作製したコーティング膜の抗菌性を評価した。膜中 Ag 添加量の減少により、抗菌性発現時間は短くなった。コーティング膜の細胞毒性を ISO 10993-5 に準拠して、V79 繊維芽細胞を用いた直接法(試料に細胞を直接播種し、7 日培養後の生細胞数をカウントする)により評価した。いずれのコーティング膜においても細胞毒性は示さなかった。以上の結果から、Ta により安定化させた ACP は、Ag 徐放による抗菌性を発現しつつ細胞毒性を示さないこと、膜中 Ag 量制御は Ag イオン徐放時間を変化させることができることが分かった。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

昨年度までの共同利用・共同研究課題での成果をベースに、分担者として小笠原教授にも参画していただき、科学研究費補助金 基盤研究(B)に採択された。

本研究課題の内容により、分担者である Wu 氏が 2020 年 9 月に博士の学位を取得できた。Wu 氏は日本学術振興会特別研究員(DC2)にも採用され、学位取得後は PD として引き続き実験を行っていた。

2020 年 11 月からは、インドからの留学生が来日し、本テーマの内容を継続して研究する予定である。なお、2021 年 4 月から修士課程に進学し、博士号取得を目指す。

#### [4] 成果資料

##### 投稿論文

- 1) T. Ueda, N. Sato, R. Koizumi, K. Ueda, K. Ito, K. Ogasawara, T. Narushima: "Formation of carbon-added anatase-rich TiO<sub>2</sub> layers on titanium and their antibacterial properties in visible light," Dent. Mater., 37 (2021) e37–e46.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.10.009>
- 2) J. Wu, K. Ueda, T. Narushima: "Fabrication of Ag- and Ta-containing amorphous calcium phosphate films formed on titanium substrates by RF magnetron sputtering," MATEC Web of Conferences, 321 (2020) 05007, The 14th World Conference on Titanium  
DOI: <https://doi.org/10.1051/mateconf/202032105007>

##### 解説

- 3) 上田恭介, 上田隆統志, 成島尚之: "熱酸化法による Ti-Au 合金へのチタニアコーティング膜の作製とその可視光応答光触媒活性による抗菌機能化," セラミックス, 55[3] (2020) 146–149.
- 4) 上田恭介, 成島尚之: "非晶質リン酸カルシウムの生体内溶解性制御と Ag 担体として利用したチタンへの抗菌性付与," バイオマテリアル, 38(4) (2020) 242–247.
- 5) 上田恭介, 上田隆統志, 成島尚之: "光触媒活性による細菌の不活化機序の理解に基づくチタン系生体材料の抗菌機能化: 酸化チタンコーティングの可視光応答化," まてりあ, 59 (2020) 612–617.  
DOI: <https://doi.org/10.2320/materia.59.612>

##### 受賞

- 6) 上田恭介 第 41 回本多記念研究奨励賞  
「生体に適した金属材料の微細組織および表面の創製」  
公益財団法人 本多記念会
- 7) 上田恭介 第 17 回村上奨励賞  
「金属系材料の生体応用に向けた表面および組織創製プロセスの開発」  
公益社団法人 日本金属学会

##### 国際会議発表

- 8) R. Koizumi, K. Ueda, K. Ito, K. Ogasawara, T. Narushima: "Visible-light-induced antibacterial activity of TiO<sub>2</sub> layer formed by the two-step thermal oxidation of Ti," The 4th Symposium for The Core Research Cluster for Materials Science and the 3rd Symposium on International Joint Graduate Program in Materials Science "Create New Value of Materials Science through Broad Collaboration" On-line, 2020, November 16-18.

- 9) K. Ueda, J. Wu, K. Ito, K. Ogasawara, M. Furuya, K. Yokota, H. Kanetaka, T. Narushima: "Effect of Ta addition on the antibacterial activity and cytotoxicity of Ag-containing amorphous calcium phosphate coating film," International Joint Symposium 2020, The 15th International Workshop on Biomaterials in Interface Science, The 11th Symposium on Innovative Dental-Engineering Alliance (IDEA).  
On-line, 2020, December 14-15.
- 10) K. Ueda, J. Wu, K. Ito, K. Ogasawara, H. Kanetaka, T. Narushima: "Antibacterial activity of Ag-Ta co-containing amorphous calcium phosphate coating films," 11th World Biomaterials Congress.  
On-line, 2020, December 11-15.

##### 国内会議発表

- 11) 上田恭介: 「金属系材料の生体応用に向けた表面および組織創製プロセスの開発」 日本金属学会第 167 回大会(2020 年秋期).  
オンライン 2020 年 9 月 15 日～18 日.
- 12) 上田恭介, 上田隆統志, 佐藤直生, 古泉隆祐, 目代貴之, 伊藤甲雄, 小笠原康悦, 金高弘恭, 成島尚之: 「2 段階熱酸化法による窒素添加酸化チタン膜の作製とその抗菌性評価」, 学際・国際的人材養成ライフイノベーションマテリアル創製共同研究プロジェクト 第 5 回公開討論会.  
オンライン 2020 年 11 月 30 日.
- 13) Jun Wu, 上田恭介, 伊藤甲雄, 小笠原康悦, 金高弘恭, 成島尚之: 「Evaluation of long-term antibacterial activity of Ag-containing amorphous calcium phosphate films with various Ta contents」, 第 3 回 日本金属学会第 7 分野講演会「金属系バイオマテリアルサイエンスの新展開(III)」.  
オンライン 2020 年 12 月 12 日.
- 14) 上田恭介, Wu Jun, 伊藤甲雄, 小笠原康悦, 古谷真衣子, 金高弘恭, 成島尚之: 「Ag, Ta 共添加非晶質リン酸カルシウム膜からの Ag イオン放出制御と抗菌性」, 日本金属学会第 168 回大会 (2021 年春期).  
オンライン 2021 年 3 月 16 日～19 日.
- 15) 古泉隆祐, 島田啓太, 上田恭介, 伊藤甲雄, 小笠原康悦, 古谷真衣子, 金高弘恭, 成島尚之: 「二段階熱酸化により作製した窒素含有 TiO<sub>2</sub> 膜の可視光照射誘起抗菌性および細胞毒性評価」, 日本金属学会第 168 回大会 (2021 年春期).  
オンライン 2021 年 3 月 16 日～19 日.