

氏 名 ^{やま}山 ^{もと}本 ^{あき}玲 ^こ子
 学位(専攻分野) 博 士 (工 学)
 学 位 記 番 号 論 工 博 第 3392 号
 学位授与の日付 平 成 10 年 11 月 24 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
 学 位 論 文 題 目 Biocompatibility evaluation of metallic biomaterials in vitro
 (金属系生体材料のin vitroにおける生体適合性評価)

(主査)
 論文調査委員 教授 筏 義 人 教授 堤 定 美 教授 池 内 健

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は人工関節などに用いられる種々の金属材料の生体適合性、すなわち生体安全性と細胞に対する接着性をin vitro (生体外) において評価した実験的研究をまとめたものであり、8章からなっている。

まず、緒論において、本研究の背景となる生体用金属材料の現状と問題点について概観し、より生体適合性に優れた生体用金属材料の開発の必要性に触れ、そのために必要な基礎的データを系統的に集積することの重要性、すなわち本研究の目的を述べている。

第1章では、Ti-6Al-4V合金のフレット疲労特性を大気中および疑似体液中で調べ、大気中よりも疑似体液中のフレット疲労寿命が短いこと、および大気中、疑似体液中のいずれにおいても低応力域のフレット疲労寿命が通常疲労寿命よりも短いことを明らかにした。また、その際、疑似体液中に生成した摩耗粉と溶出した金属イオンを定量し、その細胞毒性を調べ、数十から数百ppbの微量の金属元素であってもマウスの繊維芽細胞の増殖を阻害することを示した。

第2章では、SUS316Lステンレス鋼および工業用純チタンの疑似体液中フレット疲労試験を行い、試験中に生じた金属摩耗粉および金属イオンの細胞毒性を調べ、フレット疲労によりこれらの金属材料の腐食が促進されること、SUS 316Lステンレス鋼からはNiが優先的に溶出している可能性が高いこと、摩耗粉よりも金属イオンのほうが細胞毒性が強いことなどを示した。

第3章では、マウスの繊維芽細胞と骨芽細胞を用いて43種類の金属塩の細胞毒性を評価し、金属カチオンの相対的な毒性の強さはその種類によって異なることと、同一の金属元素であっても、そのイオン価の違いにより毒性の強さが異なることを示した。また、ピアソンのHSAB則に基づいて金属塩を分類すると、軟らかい金属カチオンのほうが硬い金属カチオンよりも細胞毒性が強いことを示した。

第4章では、ヒト由来細胞を含む4種類の樹立系細胞を用いて12種類の金属塩の細胞性を評価した。金属カチオンの毒性に対する細胞の感度は細胞種によって異なるが、毒性傾向は細胞の種類によらず同じである、すなわち、ある細胞種に対して相対的に毒性の強い金属カチオンは他の細胞種に対しても強い毒性を示すことを明らかにした。

第5章では、マウスの骨芽細胞を用いて金属塩の細胞毒性に対する共存金属塩の影響を調べた。その影響は共存塩の種類によって異なるが、単独で相対的に細胞毒性が強い塩は相乗作用を示し、相対的に細胞毒性の弱い塩は拮抗作用を示す傾向があることを示した。

第6章では、材料表面の細胞に対する接着性を定量的に評価する一手法として、材料表面に付着した一個の細胞を引き剥がすのに必要なせん断力を直接測定する装置を開発した。ガラスに対するマウスの繊維芽細胞のせん断接着強度を測定し、その値が530-750Paであること、また同じ日に細胞を播種した場合には再現性のある結果の得られることを確認した。

第7章では、材料の細胞に対する接着性評価の一指標として、細胞を材料表面から剥離させるのに必要なエネルギー、すなわち細胞剥離エネルギーを導入した。自ら開発した装置を用いてガラスや細胞接着性タンパク質で被覆した表面に対する

細胞剥離エネルギーを測定し、細胞接着性タンパク質により細胞接着性が向上することを認めた。

第8章では、チタン、アルミニウム、銀、金について、その蒸着膜に対する細胞せん断接着力および細胞剥離エネルギーを測定し、細胞接着性を評価した。その結果、これらの純金属の中ではチタンが最も高い細胞接着性を示し、その値はガラスとほぼ等しいことを明らかにした。また、銀やアルミニウムの場合、溶出した金属イオンが細胞の剪断接着力および剥離エネルギーに影響を与えていることを示唆した。

最後に、総括において、本研究で得られた結果をまとめ、今後の課題について述べている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、生体適合性に優れた新規生体用金属材料の開発に必要な基礎データの集積を目的として、金属材料の生体安全性と細胞に対する接着性をin vitro（生体外）において評価した研究結果をまとめたものであり、得られた主な結果は以下の通りである。

1. Ti-6Al-4V合金のフレッティング疲労特性を大気中および疑似体液中で調べ、フレッティングが材料の疲労寿命を低下させること、および疑似体液中のほうが大気中よりも低応力条件下での寿命が短いことを明らかにした。また、その際に生じる摩耗粉および腐食生成物（溶出金属イオン）が細胞増殖を阻害することを示した。

2. SUS316Lステンレス鋼および工業用純チタンの疑似体液中にてフレッティング疲労試験を行い、フレッティングによってこれらの金属材料の腐食が促進されること、および摩耗粉よりも金属イオンのほうが細胞毒性が強いことを明らかにした。

3. 培養細胞を用いて43種類の金属塩の細胞毒性を評価し、得られた結果について、ピアソンのHSAB則に基づいて考察し、軟らかい金属カチオンのほうが硬い金属カチオンよりも細胞毒性が強いことを明らかにした。また、金属塩の細胞毒性は細胞種によらず同一の傾向を示すこと、および共存塩はその種類により相乗あるいは拮抗作用を示すことを実証した。

4. 材料表面の細胞に対する接着性を定量的に評価する新手法として、材料表面に付着した細胞を引き剥がすのに必要なせん断力およびエネルギーを測定する装置を開発した。さらに、この装置によりチタン、アルミニウム、銀、金の細胞接着性を評価し、チタンの細胞接着性が最も高いこと、および、細胞接着性タンパク質で材料表面を被覆することにより細胞接着性が増加することを見出した。

以上要するに、本論文は生体用金属材料の生体適合性をin vitroで評価し、生体用金属材料の腐食・疲労特性におけるフレッティングの重要性を明らかにし、腐食の結果生じる金属イオンの細胞毒性を系統的に調べ、また、材料表面の細胞接着性評価の新手法を提案したものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成10年10月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。