総 説

低侵襲性高力学的生体適合性生体用チタン合金

新家 光雄

東北大学金属材料研究所, 〒980-8577 仙台市青葉区片平 2-1-1.

Titanium Alloys with High Biological and Mechanical Biocompatibility

Mitsuo Niinomi

Institute for Materials Research, Tohoku University, 2-1-1 Katahira Aoba-ku, Sendai 980-8577, Japan.

Received January 10, 2008

SYNOPSIS

β -type titanium alloys composed of non-toxic and allergy-free elements with low modulus are getting much attention for biomedical applications. The author has developed Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr (TNTZ) where Nb, Ta, and Zr are non-toxic and allergy-free elements showing low Young's modulus. Focusing on TNTZ, biological and mechanical biocompatibility including fatigue characteristics, fretting fatigue characteristics, and wear characteristics, functionalities such as super elastic and shape memory effect, and bioactive surface modification of low modulus titanium alloys with high biological and mechanical biocompatibility for biomedical applications are described.

KEY WORDS

titanium alloys, biomedical applications, biological biocompatibility, mechanical biocompatibility, low modulus

1 はじめに

金属系バイオマテリアルは、ステンレス鋼、コバルト (Co) 合金、チタン (Ti) およびチタン合金が主流であり、それらの中でもチタンおよびチタン合金の生体適合性が最も優れている。チタン合金は、さらに耐食性、比強度 (強度/密度) 等にも優れることから、生体用としての需要が増加しているとともに、その研究・開発も盛んとなっている。現在、実用化されているチタン合金は、Ti-6Al-4V ELI 合金が主流であり、生体用合金の需要のほとんどを占めている。Ti-6Al-4V ELI 合金は、現在までのところ、何ら支障を来たしてはいるわけではないが、元来航空機用等の一般構造物から生体用に転用されていることから、含有元素単体に注目して見ると、生体為害性を指摘されたバナジウム (V) を含有している等問題点がある。このような背景から、V を生体為害性が指摘されておらず、V と同じく β 安定化元素であるニオブ (Nb) や鉄 (Fe) で置き換えた Ti-6Al-7Nb 合金や Ti-5Al-2.5Fe 合金が開発されている。この中で、Ti-6Al-7Nb 合金の需要は、徐々に増加しているようである。その後、V およびアルミニウム (Al) を除外した Ti-15Sn-4Nb-2Ta-0.2Pd 合金や Ti-15Zr-4Nb-2Ta-0.2Pd 合金が開発されている。さらには、骨の弾性率 (10–30 GPa)

と類似する弾性率を有することを目指した低弾性率 β 型チタン合金の開発がなされるようになっていく。多くの低弾性率 β 型チタン合金が開発されているが、それらの多くは、無毒性・非アレルギー元素で構成されており、生物学的生体適合性と骨との力学的適合性 (力学的生体適合性) の両者を考慮した合金設計がなされている。最近では、生物学的生体適合性および力学的生体適合性に加え、機能性の付与も行われるようになっていく。このような生体用チタン合金として、著者らは、Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr 合金 (TNTZ 合金) を開発し、その実用化を目指して研究・開発を進めてきている。そこで、本稿では、TNTZ 合金を中心とし、生体用機能性低弾性率 β 型チタン合金に関しての研究・開発動向を紹介することとする。

2 低侵襲性高生体力学的生体適合合金設計

まずは、基本的な低侵襲性 (ここでは生物学的生体適合性を取り上げる) を考慮した合金設計のために細胞毒性およびアレルギー性の低い合金元素の選択から始める。すなわち、純金属等の細胞毒性、生体組織親和性、耐食性およびアレルギー性に関する報告データ^{1,2)}を参考にすることになる。このような報告例から、最も生体為害性の低い Ti への合金元素と

しては、Nb, Taおよびジルコニウム(Zr)が選択される。特に、金属アレルギー性の点でニッケル(Ni)の添加は、回避される傾向にあるが、一般的なチタン合金では、これまでNiを添加することはかなり限られた合金系であるので、大きな問題点とはならない。次に、力学的生体適合性として、最も優先される弾性率の低下を考えた合金設計を行う必要がある。その場合には、 α および $\alpha+\beta$ 型チタン合金よりも結晶構造の点で弾性率が低い β 型チタン合金とすることが有利である。なお、 α 型チタン合金の主構成相である α 相は稠密六方晶(HCP)構造で最も原子が密に詰まった構造であり、 β 型チタン合金の主構成相である β 相は体心立方晶(BCC)構造で原子の詰まり方が比較的粗である。したがって、 β 相安定化元素であるNbおよびTaを多量に添加する方向となる。Zrは、通常中性元素で α および β 両相へ固溶し強化に寄与するので比較的少量の添加を考える。以上のようなコンセプトでTi-Nb-Ta-Zr系低弾性率 β 型チタン合金の組成を決定するが、その場合DV α -Xクラスター法に基いて開発されたd電子合金設計法³⁾で決定することが多くの実験試料を作製することなく決定できるので簡便である。著者らは、この手法にてTi-29Nb-13Ta-4.6Zr(TNTZ)合金を提案し、実用化を目指してその研究・開発を進めてきている。これと同系の合金として、ほぼ同時期にRackら⁴⁾によって発表されたTi-35Nb-7Zr-5Ta合金がある。その後、Ti-36Nb-2Zr-3Ta-O合金⁵⁾が開発されている。この合金は民生用として開発されているが、医療用への展開も主張されている。

3 生物学的生体適合性

TNTZ合金、Ti-6Al-4V ELI合金およびSUS 316Lステンレス鋼の丸棒試験片を家兎の大腿骨へ移植後8週での各試験片と骨との界面のCMRをFig.1⁶⁾に示す。骨が試験片と直接接合していない領域(lucent line)がSUS 316Lステンレス鋼で最も大きく、TNTZ合金で最も小さいことがわかり、TNTZ合金の骨との生体親和性が最も良好であると判断される。

4 力学的生体適合性

4.1 低弾性率

低弾性率であることは、骨折の早期治癒、骨吸収の抑制や

Fig.1 CMR photograph of boundary of each specimen.

良好な骨のリモデリングに有効であることが家兎脛骨骨折モデルへのTNTZ合金製髓内釘移植実験により確認されている⁷⁾。また、髓内釘を留置した脛骨と対照側の脛骨の曲げ強度に関しても報告がなされている⁸⁾。すなわち、TNTZ合金、Ti-6Al-4V ELI合金およびSUS 316Lステンレス鋼製髓内釘を家兎の左脛骨に作成した骨折モデルに移植し、1年4ヶ月～1年6ヶ月後に屠殺し、髓内釘を引き抜き、3点曲げ強度を対照側である右側脛骨のそれと比較した例であり、その結果をFig.2⁸⁾に示す。Ti-6Al-4V ELI合金およびSUS 316Lステンレス鋼製髓内釘では、髓内釘留意側脛骨の3点曲げ強度が対照側脛骨に比べて低くなる傾向にあるが、TNTZ合金製髓内釘の場合では髓内釘留意側脛骨の3点曲げ強度が対照側脛骨に比べて同等以上となる傾向にある。また、SUS 316Lステンレス鋼製髓内釘では、骨組織の変化も報告されている⁷⁾。

低弾性率であることが骨のリモデリングに大きく影響することは、やはり家兎の脛骨骨折モデルにTNTZ合金、Ti-6Al-4V ELI合金およびSUS 316Lステンレス鋼製骨折固定プレートを移植し、その治癒状況を観察することでも示されている。Fig.3からFig.5⁹⁾にSUS 316Lステンレス鋼、Ti-6Al-4V ELI合金およびTNTZ合金製骨折固定プレートを家兎脛骨骨折モデルに移植した場合のX線による観察経過を示す。SUS 316Lステンレス鋼製骨折固定プレートでは、7週目からプレート直下で骨吸収が始まり、12週目でほとんどその骨が消失するように観察される。Ti-6Al-4V合金製骨折固定プレートでは、7週目からプレート直下で骨吸収が始まり、14週目でほとんどその骨が消失するように観察される。さらに、TNTZ合金製骨折固定プレートでは、10週目でプレート直下での骨吸収が始まり、18週目でほとんどその骨が消失するように観察される。したがって、TNTZ合金製骨折固定プレートでのプレート直下での骨吸収開始までの期間および消失までの期間が最も長くなっており、低弾性率であることが骨吸収をより抑制していると判断される。さらに、TNTZ合金製骨折固定プレート移植後44週目での骨折骨プレート中位および遠位での横断面のCMRをFig.6⁹⁾に示す。この場合、骨折固定プレートの中位および遠位にて髓腔を区切る骨組織が

Fig.2 Three point bend strength: fracture load.

Fig.3 X-ray follow-up from 4 to 18 weeks after implantation for SUS 316L stainless steel.

Fig.4 X-ray follow-up from 4 to 18 weeks after implantation for Ti-6Al-4V ELI.

Fig.5 X-ray follow-up from 4 to 18 weeks after implantation for TNTZ.

観察され、かつ脛骨外径が拡大することが見出されている。Fig.6で、内径を構成する骨形状は元の骨の形状に類似している。したがって、外径を構成する骨は、新たに形成された骨と判断される。この現象は、TNTZ合金製骨折固定プレートの場合にのみ観察されている。このことから、低弾性率であるTNTZ合金製骨折固定プレートで応力に応じた骨のリモデリングが生じていることがわかる。以上のように、低弾性率であることは、骨の吸収の抑制やリモデリングに有効であることがわかる。

4.2 疲労寿命

TNTZ合金は、 β 型チタン合金であることから、時効処理により第2相を析出させ強化することにより疲労寿命を改善することが可能である。Fig.7¹⁰⁾は、TNTZ合金を溶体化後、573 K、673 Kおよび723 Kの各温度で時効した場合の時効曲線である。いずれの時効温度でも時効時間の増加とともに硬さが増大しており、同じ時効時間では時効温度が高い程硬さが大きくなっている。これらの時効温度で亜時効(UA)、最高時効(PA)および過時効(OA)の条件での疲労寿命(S-N曲線)を調べると、いずれの場合にも溶体化のままの状態に比べ、疲労寿命が増大している。代表例として、時効温度573 Kおよび723 Kの場合のUA、PAおよびOAのS-N曲線をFig.8およびFig.9¹⁰⁾

Fig.6 CMR of cross sections of middle and distal parts of fracture model made in tibia of rabbit fixed by bone plate made of TNTZ implanted for 44 weeks and control side tibia: (a) cross section of fracture model, (b) high magnification CMR of branched part of outer and inner formed bone, and (c) cross section of control side tibia.

Fig.7 Relationship between Vickers hardness and aging time of TNTZ subjected to aging at 573 K, 673 K and 723 K after solution treatment.

に示す。これらの図中には、代表的な実用生体用チタン合金であるTi-6Al-4V合金の疲労限範囲を併記してある。いずれの場合にも、疲労限は、Ti-6Al-4V合金のその範囲に入っているが、723 Kの時効温度でのUA、PAおよびOA疲労寿命の方が573 Kの時効温度でのUA、PAおよびOAより高く、Ti-6Al-4V合金の疲労限範囲の中位から上位に位置するようになっている。これらの時効条件での引張り特性をFig.10¹⁰⁾に示すが、573 Kの時効温度では、UAの場合を除き強度は上昇しているが、伸びが著しく低下している。S-N曲線は示していないが、673 Kの時効温度では、強度上昇が著しいが、伸

Fig.8 S-N curves of A_{ST} (as-solutionized), UA_{573 K}, PA_{573 K} and OA_{573 K} obtained from fatigue tests in air.

Fig.9 S-N curves of A_{ST} (as-solutionized), UA_{723 K}, PA_{723 K} and OA_{723 K} obtained from fatigue tests in air.

Fig.10 Tensile properties of TNTZ subjected to solution treatment and various aging treatments.

びがかなり小さいことが示されている。723 Kの時効温度では、強度が上昇し、伸びも大きく、強度・延性バランスが良い。中でも、PAでの強度・延性バランスが特に優れている。また、Fig.11¹⁰⁾に弾性率を示すが、この場合の弾性率は、約80 GPaで時効により上昇はしているもののかなり低い値となっている。573 Kおよび723 Kの時効温度でのマイクロ組織をFig.12およびFig.13¹⁰⁾に示すが、前者では ω 相が、後者では α 相が β 母相に析出している。 ω 相の析出は、脆化傾向を増すことがわかる。

さらに、加工熱処理を駆使することによりさらに疲労寿命を改善することが可能である。例えば、Fig.14¹¹⁾に模式的に示す(溶体化+冷間強加工+時効)の加工熱処理を施すことに

Fig.11 Modulus of elasticity of TNTZ subjected to various heat treatments.

Fig.12 TEM micrographs and key diagrams of (a) $UA_{573\text{ K}}$, (b) $PA_{573\text{ K}}$ and (c) $OA_{573\text{ K}}$. Beam direction is parallel to $[110]$.

Fig.13 TEM micrographs and key diagrams of (a) $UA_{723\text{ K}}$, (b) $PA_{723\text{ K}}$ and (c) $OA_{723\text{ K}}$. Beam direction is parallel to $[110]$.

Fig.14 Schematic drawing of thermomechanical processing for TNTZ. ST, WQ and CRR indicate solution treatment, water quenching and cold rolling ratio, respectively.

Fig.15 S-N curves of TNTZ in as-solutionized conditions ($TNTZ_{ST}$) and as-cold rolled conditions ($TNTZ_{CR}$), and $TNTZ_{ST}$ and $TNTZ_{CR}$ subjected to aging at 598 K, 673 K and 723 K for 259.2 ks with fatigue limit range of Ti-6Al-4V ELI in air.

より、その疲労限がTi-6Al-4V合金のその範囲の上限範囲に位置するようになる (Fig.15)¹¹⁾。その場合、強度および延性バランスも良好で、弾性率の上昇があるが、その値は約80 GPaでTi-6Al-4V合金の弾性率に比べてかなり低いことも示されている。そのような場合、 β 相中に長さ数百ナノオーダーの α 相が均一微細に析出した組織構造となっている。

4.3 フレッシング疲労

骨プレートおよびネジ、ステムおよび骨等の間では摩擦摩擦が生じるとともに、繰返し荷重がかかる、いわゆるフレッシング疲労によりインプラント器具が機能なくなる可能性が高い。したがって、金属系生体用材料のフレッシング疲労特性は、極めて重要である。

Fig.16¹²⁾にTNTZ合金のST材の大気中および擬似生体内環境(N_2 ガスでバブリングしたリンゲル液)中における通常およびフレッシング疲労試験で得られたS-N曲線を示す。TNTZ合金のST材のリンゲル液中での通常疲労強度は、低サイクルおよび高サイクル疲労寿命領域において、大気中のそれとほぼ同等であり、リンゲル液による顕著な影響を受けない。しかし、フレッシング疲労強度には、環境の影響が現

Fig.16 S-N curves of TNTZ subjected to solution treatment obtained from plain fatigue and fretting fatigue tests in air and Ringer's solution.

Fig.17 Relationships between fretting damage ratio, Pf/Ff, modulus of elasticity or Vickers hardness; Pf: plain fatigue limit and Ff: fretting fatigue limit.

れ、低サイクルおよび高サイクル疲労寿命領域において異なる傾向を示している。TNTZ合金のST材のリングル液中でのフレッティング疲労強度は、大気中のそれと比較して、低サイクル疲労寿命領域では若干上昇し、高サイクル疲労寿命領域では若干低下する傾向を示している。すなわち、低サイクル疲労寿命領域ではリングル液による潤滑効果がより大きく、高サイクル疲労寿命領域ではフレッティングによる腐食促進の影響がより大きいと説明できる。

Fig.17¹²⁾に示すように、フレッティングによる疲労強度の低下は、材料の弾性率が小さい程小さいことも報告されており、TNTZ合金は、フレッティング疲労の観点からも有利であると思われる。

4.4 摩擦摩耗

チタン合金の摩耗抵抗はCo-Cr合金等に比べて劣っていることから、生体用チタン合金では、耐摩耗性の改善が必要とされる。耐摩耗性の改善には、酸化処理、窒化処理、PVD/CVDコーティング、溶射法等の表面硬化処理が有効であるが、これ

Fig.18 Weight loss of TNTZ in friction wear tests in Ringer's solution. Each alloy was subjected to oxidation at 773 K and 1073 K for various time indicated after solution treatment (ST).

Fig.19 Weight loss of TNTZ subjected to solution treatment, and nitriding obtained from friction wear tests in Ringer's solution.

らの内、酸化処理やガス窒化処理が簡便である。

チタン合金に大気中で酸化処理を施すと、最表面にTiO₂が形成されると同時にα安定化元素である酸素の拡散によりその母相側にα-ケース(α相が多量に析出した領域)も形成される。この領域では、α相の析出が促進され、硬さが増大し、耐摩耗性の改善に繋がる。Fig.18¹³⁾に773 Kおよび1073 Kにて種々の時間酸化処理を施したTNTZ合金のリングル液中での摩擦摩耗試験結果を示す。この場合、相手材は、ジルコニアである。いずれの温度での酸化処理でもリングル液中での耐摩耗性が改善されており、さらに酸化処理時間の増加とともに耐摩耗性が増大することがわかる。また、長時間の酸化処理では、1073 Kでの酸化処理で、より耐摩耗性が改善されている。

一方、Fig.19¹⁴⁾に溶体化状態のTNTZ合金(TNTZ_{ST})に1023 K、1073 K、1123 Kおよび1223 Kの各温度にてガス窒化処理した場合(それぞれ、図中ではTNTZ_{1023NP}、TNTZ_{1073NP}、TNTZ_{1123NP}、TNTZ_{1223NP})のリングル液中での摩擦摩耗試験結果を示す。この場合も相手材は、ジルコニアである。ガス窒化処理により

摩擦摩耗抵抗が改善しており、ガス窒化温度の上昇とともに摩擦摩耗抵抗が上昇している。これらの場合、表面にTiNおよびTi₂Nの硬化層が形成され、耐摩耗性が向上するが、より高温でのガス窒化処理ではTiNの割合がより増加し、より耐摩耗性が改善する。

5 超弾性機能

TiNi合金が形状記憶特性や超弾性機能に優れるため、ステント等を構成するバイオマテリアルとして実用化され、注目を浴びているが、金属アレルギー性の高いNiを多量に含有するため、Niフリーで、かつ毒性の指摘のない元素からなる生体用超弾性あるいは形状記憶チタン合金の研究・開発が活発化してきている。

TNTZ合金においても冷間強加工と短時間溶体化とを組み合わせた加工熱処理を施すことにより、Fig.20¹⁵⁾に示すように超弾性挙動が認められるようになる。このような超弾性挙動は、一般的には加工誘起マルテンサイトとその逆変態によるが、この場合の超弾性発現機構は、未だ明確とされていない。

Niフリー生体用形状記憶合金として開発されβ型チタン合金は、多数あり、例えばTi-Nb-Sn系合金、Ti-Mo-Ga系合金、Ti-Mo-Ge系合金、Ti-Mo-Al系合金、Ti-Nb-Al系合金、Ti-Ta系合金、Ti-Nb系合金、Ti-Sc-Mo系合金、Ti-Mo-Ag-Sn系合金等が開発されている^{16,17)}。形状記憶β型チタン合金は、擬弾性を示すことから、超弾性挙動も示す。Ti-Nb-Al系合金では、集合組織を制御することで、6.3%の弾性歪を示すとされ、TiNiの弾性歪に匹敵する弾性歪が得られている¹⁸⁾。これらの合金の超弾性や形状記憶発現機構は、加工誘起マルテンサイトとその逆変態である。

6 生体活性表面修飾

チタン合金は、生体活性でないため、生体機能性を高度化するためには、生体活性表面修飾を施すことが必要である。

骨との直接融合を達成するためになされるハイドロキシアパタイト表面修飾が盛んである。その場合、荷重が負荷された場合にハイドロキシアパタイト表面修飾層がチタン合金基地から剥離したり、割れを生じたりする懸念がある。特に、繰り返し応力が作用する場合は、力学的に厳しい条件である。

著者らは、リン酸カルシウム系結晶化ガラスディップコーティング法によりTNTZ合金にハイドロキシアパタイト表面修飾を行っているが¹⁹⁾、その場合には、同合金の溶体化温度以上の高温での焼成工程が含まれ強度低下を来すため、全プロセス終了後強度を向上させる必要があると時効処理を施すことがあるので、さらに力学的条件は厳しくなる。Fig.21²⁰⁾は、TNTZ合金にリン酸カルシウム系結晶化ガラスコーティング層の厚さを20μmおよび5μmにコーティング処理後、723Kにて種々の時間時効処理を施した場合のコーティング層の引張り接着強度を示している。コーティング層の厚さを5μmとすることで、コーティング層の引張り接着強度の低下を防ぐことができる。すなわち、コーティング層厚さが20μmでは、時効処理によりコーティング層の剥離や割れが生じ、5μmで

Fig.20 Tensile loading-unloading stress-strain curves of as-cold draw TNTZ (ϕ 1.0 mm). W.R. indicates work ratio.

Fig.21 Relationship between tensile bonding strength of calcium phosphate glass-ceramic coating layer with a thickness of 5 mm (DC5) or 20 mm (DC20), and aging time in Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr. BA indicates before aging.

Fig.22 S-N curves of as-solutionized TNTZ, calcium phosphate-glass ceramic coated TNTZ (TNTZ1), and aged calcium phosphate-glass ceramic coated TNTZ (TNTZ2).

はそれらが生じないことを示している。

さらに、TNTZ合金につき、コーティング層厚さを5 μ mとし種々の時効処理を施した場合の疲労強度試験結果をFig.22²¹⁾に示す。コーティング処理後時効処理を施すことで疲労強度が著しく改善されていることがわかる。この時の、走査型電子顕微鏡(SEM)による疲労破面写真をFig.23²¹⁾に示す。コーティング層の剥離や割れは認められない。このように、コーティング層の厚さを制御することで、繰り返し応力下でもコーティング層の強固な接着を保つことができる。

また、他の簡便な生体活性表面修飾法として、アルカリ処理^{22,23)}や電気化学処理²⁴⁾もTNTZ合金に対して有効であるが、純チタンの場合に比べて、生体活性であるハイドロキシアパタイトの形成能に劣る点が課題である。

7 おわりに

本稿では、触れなかったが、低弾性率化に関してはポーラス化が、機能性に関しては高分子との複合化等も精力的に検討されているなど、金属、セラミックスおよび高分子を調和させ、さらに金属系バイオマテリアルの生体機能を高次化が進められている。その場合の基盤金属バイオマテリアルは、やはりチタンおよびチタン合金が主体になっており、依然としてその高性能化・高機能化が望まれている。チタン合金のさらなる低侵襲性化に向けて精力的な研究・開発が展開されることを期待する。

文 献

- 1) H.Kawara: "Cytotoxicity of Implantable Metals and Alloys", Bulliten of Japan Insitute of Metals, 31(1992)1033-1039.
- 2) S.G.Steinemann: "Corrosion of Surgical Implants-*in vivo* and *in vitro* Tests", Evaluation of Biomaterials, eds. G.D.Winter,

Fig.23 SEM fractograph of calcium phosphate glass-ceramic coated TNTZ (the number of cycles, N=557, 862).

- J.L.Leray, K.De Groot, John Wiley & Sons Ltd., (1980)1-34.
- 3) D.Kuroda, M.Niinomi, M.Morinaga, Y.Kato and T.Yashiro: "Design and Mechanical Properties of New Beta Type Titanium Alloys for Implant", Mater. Sci. and Engng. A, A243(1998) 244-249.
- 4) H.J.Rack and J.I.Qazi: "Titanium Alloys for Biomedical Applications", Mater. Sci. Eng. C, 26(2005)269-1277.
- 5) T.Saito, T.Furuta, J-H.Hwang, S.Kuramoto, K.Nishino, N.Suzuki, R.Chen, A.Yamada, K.Ito, Y.Seno, T.Nonaka, H.Ikehata, N.Nagasako, C.Iwamoto, Y.Ikuhara and T.Sakuma: "Multifunctional Alloys Obtained via Dislocation-Free Plastic Deformation Mechanism", Science, 300(2003)464-467.
- 6) M.Niinomi, T.Hattori, K.Morikawa, T.Kasuga, A.Suzuki, H.Fukui and S.Niwa: "Development of Low Rigidity β -type Titanium Alloy for Biomedical Applications", Mater. Trans., 43(2002)2970-2877.
- 7) M.Niinomi, T.Hattori and S.Niwa: "Biomaterials in Orthopedics, Material Characteristics and Biocompatibility of Low Rigidity Titanium Alloys for Biomedical Applications", eds. M.J.Yaszemski, D.J.Trantolo, K.U.Lewandrowski, V.Hasirci, D.E.Altobelli and D.L.Wise, Marcel Dekker, INC, (2004)41-62.
- 8) M.Niinomi, T.Akahori, M.Nakai and T.Hattori: "Low Modulus Multi-Functional Titanium Alloys for Biomedical Applications", Kinzoku, 77(2007)128-134.
- 9) N.Sumitomo, K.Noritake, T.Hattori, K.Morikawa, S.Niwa, K.Sato and M.Niinomi: "Experiment Study on Fracture Fixation with Low Rigidity Titanium Alloy- Plate Fixation of Tibia Fracture Model in Rabbit", Proc. 21st European Conference on Biomaterials, Brighton, UK, (2007), to be published.
- 10) T.Akahori, M.Niinomi, A.Noda, H.Toda, H.Fukui and M.Ogawa: "Effect of Aging Treatment on Mechanical Properties of Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr Alloy for Biomedical

- Applications", J. Japan Institute of Metals, 70(2006)295-303.
- 11) T.Akahori, M.Niinomi, K.Ishimizu, H.Fukui and A.Suzuki: "Effect of Thermomechanical Treatment on Fatigue Characteristics of Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr", J. Japan Institute of Metals, 67(2003)652-660.
 - 12) M.Niinomi, T.Akahori, T.Yabunaka, H.Fukui and A.Suzuki: "Fretting Fatigue Characteristics of Newly Developed β -type Titanium Alloy for Biomedical Applications in Air and Simulated Body Environment", Tetsu-to-Hagane, 88(2002) 553-560.
 - 13) M.Niinomi, T.Akahori, S.Nakamura, H.Fukui and A.Suzuki: "Friction Wear of Surface Oxidized Newly Developed β -type Titanium Alloy for Biomedical Applications in Simulated Body Environment", Tetsu-to-Hagane, 88(2002)567-574.
 - 14) T.Akahori, M.Niinomi, M.Nakai, H.Nishimura, Y.Takei, H.Fukui and M.Ogawa: "Wear and Mechanical Properties, and Cell Viability of Gas-Nitrided Beta-Type Ti-Nb-Ta-Zr System Alloy for Biomedical Applications", Mater. Trans., 40(2008) 166-174
 - 15) M.Niinomi, T.Akahori, S.Katsura, K.Yamauchi and M.Ogawa: "Mechanical Characteristics and Microstructure of Drwan Wire of Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr for Biomedical Applications", Materials Science and Engineering C, 27(2007)154-161.
 - 16) K.Nitta, S.Watanabe, N.Masahashi, H.Hosoda and S.Hanada: "Ni-free Ti-Nb-Sn Shape Memory Alloys", Structural Biomaterials for the 21st Century, eds. M.Niinomi, T.Okabe, E.M.Taleff, D.R.Lesure, and H.E.Lippard, (2001)25-34.
 - 17) M.Niinomi: "Recent Research and Development in Titanium Alloys for Biomedical Applications and Healthcare Goods", Science and Technology for Advanced Materials, 4(2003)445-454.
 - 18) H.Hosoda: "Superelastic Titanium Alloys for Biomedical Applications", Front Line of Reserach and Development of Titanium Alloys, Japan Institute of Metals, (2004)9-13.
 - 19) T.Kasuga, M.Nogami, M.Niinomi and T.Hattori: "Bioactive Calcium Phosphate Invert Glass-Ceramic Coating on β -type Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr", Biomaterials, 24(2003)283-290.
 - 20) T.Akahori, M.Niinomi, S.Koyanagi, T.Koyanaga, H.Toda, H.Fukui and M.Ogawa: "Aging Treatment and Mechanical Properties of Calcium Phosphate Glass-ceramic Coated Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr for Biomedical Applications", J. Japan Institte of Metals, 70(2006)314-321.
 - 21) S.J.Li, M.Niinomi, T.Akahori, T.Kasuga, R.Yang and Y.L.Hao: "Fatigue Characteristics of Bioactive Glass-ceramic Coated Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr for Biomedical Application", Biomaterials, 25(2004)3341-3349.
 - 22) H.M.Kim, F.Miyaji and T.Kokubo: "Effect of Heat Treatment on Apatite-forming Ability of Ti Metal Induced by Alkali Treatment", J. Materials Science: Materials in Medicine, 8 (1997)341-347.
 - 23) T.Akahori, M.Niinomi, M.Nakai, H.Fukuda, H.Fukui and M.Ogawa: "Bioactive Ceramic Surface Modification of β -Type Ti-Nb-Ta-Zr System Alloy by Alkai Solution Treatment", Mater. Trans., 48(2007)380-384.
 - 24) M.Niinomi and T.Akahori: "Hybridization of Biomedical Beta Type Titanium Alloy and Bioactive Ceramic by Electrochemical Treatment", Advanced in Technology of Materials and Materials Processing Journal, 9(2007)9-16.