金属材料と生体内イオン・分子との反応性

埴 隆 夫* 太 田 守**

1. はじめに

材料の形態や機械的強度が使用目的に対して適当であるとすれば、材料の生体適合性を決定する因子が材料と生体との界面にあるということはいふまでもない。しかし、生体材料と生体組織との界面の研究においては、生体組織が材料と接したときの変化(拒絶反応・炎症等)をSEMやTEMで観察し、その材料が生体材料として使用できるかどうかを判定することが主流である。そのため、生体材料の分野では、生体と材料との界面の研究とは、このような電子顕微鏡レベルで検出できる生体側の変化を追求することを指す⁽¹⁾⁽²⁾。しかし、顕微鏡レベルで観察される生体側の変化がどのようにして引き起こされるのかを知るためには、さらに狭い界面領域での現象、すなわち分子レベルで反応を追求する必要がある。高分子材料においては、分子レベルでの研究はすでに表面分子構造を操作して機能を持たせるところまで進歩している⁽³⁾が、金属材料においては、表面分析技術の進歩と普及に伴い、最近10年の間にやっと研究領域のひとつとして定着し始めたところである。近年Kasemoら⁽⁴⁾⁽⁵⁾は、表面分析技術を解説しながら生体用金属材料表面の分子レベルでの研究の必要性を説いている。

生体用金属材料はそのほとんどが耐食合金なので、nmの尺度で考えるとその表面は酸化物に覆われている。また、材料は生体中に埋入されると体液と接触する。体液は、基本的には無機イオンとタンパク質を含むほぼ中性の電解質水溶液である。このとき金属材料の表面で起こる反応を図1にまとめた。これらの反応が起こることに付随して生体側でも多くの反応が起こる⁽⁶⁾が、生体側で起こる反応は個体差はあるが一定の機構で起こるので、図1に示した材料表面での反応が最終的な材料の生体適合性を決定

図1 金属材料と生体との界面で初期に起こる反応。

していると考える。材料の生体適合性にとって重要と考えられている細胞の付着現象もこれらの反応に支配される。これらの反応のうち、金属イオンの溶出つまり狭義の腐食反応についてはすでに多くの研究が行われている⁽⁷⁾⁽⁸⁾ので触れず、本報では体液中に含まれる無機イオンおよびタンパク質と生体用金属材料との関わりを、生体用金属材料として最も期待されているチタンおよびチタン合金を中心に述べる。

2. 生体用金属材料の表面

材料と生体との反応を考えるためには、生体と接触する前の材料の表面状態を知らねばならない。ステンレス鋼のような工業的にも重要な材料の表面については、すでに十分に解析されているが、チタンやチタン合金、コバルト・クロム合金の表面についてはまだわからないことが多い。その上、生体材料として使用する場合には、鍛造・圧延、切削、洗浄の後、滅菌操作を行わなければならない。滅菌は、通常オートクレーブ(高圧蒸気滅菌)によって行われるため、表面酸化層は厚さが増加し原子レベルで汚染されることが予測できる。チタンの滅菌前後の酸化層はTiO₂から成り、酸化層の滅菌後の厚さは3~5 nm(滅菌前3 nm)とさほど厚くなっていないが、表面からは微量のCa, Cl,

* 北海道大学助手; 歯学部歯科理工学講座

** 北海道大学教授; 歯学部歯科理工学講座

Reactivity of Metallic Biomaterials with Ions and Molecules Existing in Biological System; Takao Hanawa, Mamoru Ota (Department of Dental Materials and Engineering, School of Dentistry, Hokkaido University, Sapporo)

Keywords: biomaterials, surface, electrolyte, protein, adsorption, reactivity, biocompatibility

1991年12月20日受理

S, P, Si, Na が検出される⁽⁹⁾。また、滅菌後に脱色した領域からは F が検出され、その部分の酸化層は 65 nm まで成長している⁽¹⁰⁾。Ti-6Al-4V の機械的研磨後の表面層は 3.5~3.6 nm の Al_2O_3 を含む TiO_2 から成り、バナジウムは検出されなかった⁽¹¹⁾。著者らの測定では、研磨後の Ti, Ti-6Al-4V および Ti-50Ni の表面皮膜の化学組成は以下のようであった⁽¹²⁾⁽¹³⁾。

x の範囲を考慮すれば、いずれの表面皮膜も基本的には水酸基・結合水を含む TiO_2 であるが、Ti-6Al-4V ではわずかなアルミニウムを、Ti-50Ni ではわずかなニッケルを含む複合酸化物となっている。

これまで、金属材料の生体適合性を高めることは、不動態皮膜を強固にし、耐食性を向上させ、金属イオンの溶出を最小限に押さえることと同義であると考えられてきた。そのため、Ti および Ti-6Al-4V を電解研磨あるいは陽極酸化処理して酸化皮膜を厚くする方法⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾が試みられている。これらの処理を行った後は、表面皮膜は最大 200 nm まで成長し、処理に使用した溶液中のリン酸イオンや硫酸イオンが検出される。また、陽極酸化処理によって成長した皮膜は、基本的に TiO_2 であり、均一なアモルファス酸化物の領域およびアモルファス酸化物とアナターゼ結晶の両方を含む領域から成り、それらの境界は明瞭であることが示されている。

3. 無機イオンとの反応性

生体中の pH は部位によって異なるが、細胞内で 6.8、細胞間で 7.0、血液で 7.15~7.35 とほぼ中性である⁽¹⁵⁾。そこで、生体内に存在する無機イオンの金属材料の表面に対する作用を知るために、研磨・洗浄した金属・合金を表 1 に示す組織の擬似体液中に 310 K で一定期間浸漬し、浸漬後乾燥した表面を XPS で分析した。この溶液は体液中に存在する無機イオンを含み pH 7.4 である。この溶液は密閉容器中で沈殿を生じない。

表 1 電解質水溶液のイオン濃度。
(単位: mol/m^3)

イオン	濃度
Na^+	142
K^+	5.81
Mg^{2+}	0.811
Ca^{2+}	1.26
Cl^-	145
HPO_4^{2-}	0.778
SO_4^{2-}	0.811
CO_3^{2-}	4.17

(1) Ti, Ti-6Al-4V 合金, Ti-50Ni 合金

表 2 に示すように、中性溶液に浸漬したチタンとその合金からは、チタンと酸素、および表面汚染層に由来する炭素の他には、リンとカルシウムしか検出されない⁽¹³⁾。このリンとカルシウムは結合エネルギーの値からリン酸カルシウムを形成していることがわかっている⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾。微弱な電流 (1.5 kV, 0.16 μA) によるアルゴンイオンスパッタを行うと図 2 に示す深さ方向の元素の相対濃度の分布が得られた。この図から明らかなように、リン酸カルシウムは酸化チタンの上に存在している⁽¹⁷⁾。5.18 Ms (60 d) 浸漬後のチタン表面を FTIR-RAS で測定すると、リン酸基の格子が歪んでいる炭酸イオンを含むヒドロキシアパタイトのスペクトルが得られ⁽¹³⁾、リン酸カルシウムがアパタイトに近い構造であることがわかる。また、皮膜厚さおよびリンとカルシウムの相対濃度の増加は対数則に従っており (図 3)⁽¹³⁾、下地のチタンと酸化チタンの存在がリン酸カルシウムの成長に影響していることがわかる。また、表面

図 2 pH 7.4 の電解質水溶液に 2592 ks (30 d) 浸漬したチタンのアルゴンスパッタによる深さ方向の元素濃度の変化⁽¹⁷⁾。

表 2 電解質水溶液に浸漬した Ti, Ti-6Al-4V, Ti-50Ni の表面皮膜中の元素の相対濃度と皮膜厚さ⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾。

試料	溶液の pH	浸漬 時間 (ks)	相対濃度(原子%)						皮膜 厚さ (nm)	
			Ti	Al	V	O	Ca	P		K
Ti		未浸漬	29.6			70.4	0.0	0.0	0.0	4.0
	7.4	3.6	24.8			73.6	0.5	1.1	0.0	4.8
	7.4	86.4	19.2			75.9	2.8	2.2	0.0	6.4
	7.4	2592	13.0			77.8	5.7	3.5	0.0	7.9
	5.2	2592	13.6			79.5	2.5	3.8	0.6	7.0
	4.5	2592	18.6			76.0	1.4	3.6	0.4	6.2
Ti-6Al-4V		未浸漬	27.1	4.0	0.0	68.9	0.0	0.0	0.0	4.1
	7.4	3.6	26.3	3.5	0.0	70.8	0.2	1.2	0.0	5.2
	7.4	2592	22.8	1.1	0.0	71.1	2.6	2.4	0.0	6.9
				Ni						
Ti-50Ni		未浸漬	28.3	4.9	—	66.8	0.0	0.0	0.0	5.5
	7.4	3.6	28.7	3.5	—	67.0	0.3	0.5	0.0	5.5
	7.4	2592	27.4	0.3	—	68.8	1.4	2.1	0.0	6.1

図3 pH 7.4 の電解質水溶液中でのチタン表面のリンとカルシウムの相対濃度と皮膜厚さの増加⁽¹³⁾.

のリンおよびカルシウムの濃度は、電解質水溶液中のリン酸イオンとカルシウムイオンの濃度に比例している⁽¹³⁾. さらに、310 K の電解質水溶液中の方が 277 K のときよりもリン酸カルシウムの生成量が多く、生成に関しては温度も影響している⁽¹⁸⁾. したがって、電解質水溶液中におけるチタン表面でのリン酸カルシウムの生成量 S は次式で表せる.

$$S = (k_1[\text{Ca}] + k_2[\text{P}]) \cdot \log(t + t_0) + A$$

ここで、 k_1 , k_2 , t_0 , A は一定温度では一定の定数, $[\text{Ca}]$ は水溶液中のカルシウムイオン濃度, $[\text{P}]$ は水溶液中のリン酸イオン濃度, t は時間である.

図2に示した深さ方向の濃度分布を求める際に得られたスパッタ前および各スパッタ時間における Ti2p スペクトルを図4に示す. スパッタ前の Ti2p スペクトルには Ti^0 と Ti^{4+} に由来するピークのみが存在しているので、表面の酸化チタンの層は基本的には TiO_2 であることがわかる. しかし、リンとカルシウムが検出できるスパッタ時間(1920 s : 図2参照)よりも短い時間(240 s)ですでにスペクトルの形状に変化が現われる. すなわち、リン酸カルシウムは酸化チタン上に均一な厚さの層を形成しているのではなく、図5に示すように、島を形成しているか、あるいは突起を伴った皮膜として存在している.

リン酸カルシウム中のリン酸イオンは PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , および H_2PO_4^- として存在しているが、P2p スペクトルの分離からその存在割合を求めることができる. すなわち、同一の研究者が同一の機器によって分析すると、リン酸イオンに水素が1個付加することに P2p スペクトルの結合エネルギーは約 0.16 eV (1 eV) ずつ増加する⁽¹⁹⁾⁻⁽²¹⁾. これに従って P2p スペクトルを分離すると、リン酸イオン中では PO_4^{3-} の割合が約 0.6 と最も大きく、浸漬時間とともにこの割合は増加することが明らかになった. 溶液と接触する前のチタンの表面は TiO_2 で覆われ、また TiO_2 の表面は水酸基で覆われており⁽²²⁾⁽²³⁾, 表面水酸基は水溶液中で電離しているから、 TiO_2 中のあるチタン原子に着目す

図4 pH 7.4 の電解質水溶液に 2592 ks (30 d) 浸漬したチタンをアルゴンスパッタしたときの Ti2p スペクトルの形状の変化. A : スパッタ前, B : 240 s, C : 720 s, D : 1920 s, E : 4800 s, F : 7680 s.

図5 チタン表面に生成するリン酸カルシウムの形状と層構造の模式図.

れば、次式のようにリン酸イオンが吸着する.

あるいは,

吸着したリン酸イオンのうちの一部は次のように溶解する⁽²⁴⁾.

吸着したリン酸イオンと溶液中のカルシウムイオンとの反応によってリン酸カルシウムが生成するが、この反応は前述のように、下地のチタンと酸化チタンの影響を受けている.

ヒトの顎骨に埋入されていたチタン製インプラントの表面を AES で分析すると、タンパク質の吸着層の内側のチ

タンの表面に、リンとカルシウムが検出され⁽²⁵⁾、前述のリン酸カルシウムの生成が生体内で起こっていることを示唆している。

チタンがこのような性質を示す理由は、その表面酸化物にある。TiO₂を電解質水溶液に浸漬するとチタンよりもはるかに早くリン酸カルシウムが生成し、約1.2 Ms(14 d)の浸漬でチタンが検出されなくなる(表3)。すなわち、リン酸カルシウムがXPSの検出範囲よりも厚く成長する。図6は、TiO₂表面に生成したリン酸カルシウムのSEMによる2次電子像である。したがって、チタンのリン酸カルシウム生成能は下地のチタンそのものにあるのではなく、表面の不動態酸化物皮膜にある。この表面皮膜がきわめて薄いためにリン酸カルシウム生成能が、下地のチタンによって弱められているのである。

表2から、Ti-6Al-4VやTi-50Niの方がチタンよりも、生成するリン酸カルシウムの[Ca]/[P]比が小さいことがわかる。また、結合エネルギーの比較から、これらの合金の方が[Ca]/[P]比が小さいリン酸カルシウムの化学的狀態に近い。これは、前節で示したようにチタンが合金化することで表面酸化物のTiO₂が、アルミニウムやニッケルを含むためTiO₂としての特性が弱められるからである。前節でも述べたが、Ti-6Al-4Vにおいてバナジウムが表面皮膜中にXPSレベルでまったく検出されないことは注目に値する。近年、Ti-6Al-4V中のバナジウムの毒性が問題

視されることがあるが、表面皮膜の形成に関与せずほとんど溶出しない金属元素を問題にする必要性は疑問の残るところである。生体用金属材料は不動態皮膜をその表面に生成するために、表面の状態はバルクの状態と著しく異なっており、このような特性を考慮した上での、生体材料としての評価が必要である。また、溶液が酸性から中性に近づくほど[Ca]/[P]比が大きくなる。これは、リン酸カルシウムが酸性溶液に溶解することから容易に理解できる。生体が金属材料を生体組織中に埋入されるような外科的な侵襲を受けると、その部位の体液のpHは低下し、もとに戻るまでに約1.2 Msを要する⁽²⁶⁾。したがって、生体中では[Ca]/[P]比が小さいリン酸カルシウムが初期に生成され、pHの回復に伴って、[Ca]/[P]比が大きくなると考えられる。

(2) Cr, ステンレス鋼, Co-Cr 合金, Ni-Cr 合金

表4からわかるように、クロム表面では最終的にリン酸カルシウムを生成するが、カルシウムイオンの取込みがチタンとその合金に比べて遅く、また、[Ca]/[P]比もチタンと比較して小さい。これは、酸化クロムにはカルシウムイオンを吸着させない作用があり、リン酸イオンの吸着層が酸化クロムの影響を消失させるのに十分厚くなるとカルシウムイオンの吸着が始まるためと考えられるが、詳しいことは明らかではない。

ステンレス鋼, Co-Cr-Ni 合金, および Ni-Cr 合金でもほぼ同じ現象が起こる⁽¹⁶⁾が、これらの合金はニッケルを含んでいるために、若干の塩素が検出される。また、擬似体液中でCo-Cr-Mo合金表面には、CaCO₃およびCa₃(PO₄)₂を主成分とする皮膜が生成する⁽²⁷⁾。

(3) Zr, Au, Au-Cu-Ag 合金, Ag-Pd-Cu-Au 合金

ジルコニウムではもはやリン酸カルシウムは生成せず、リン酸イオンの吸着がみられるのみであり、前述の金属・合金と比べて、溶液中のイオンに対して不活性である(表4)。さらに、金では、表面がわずかに水和するだけである。歯科用合金の基本組成である、Au-Cu-Ag合金および

表3 pH 7.4 の電解質水溶液に浸漬した TiO₂ の XPS 検出範囲内の表層の元素の相対濃度。
(単位：原子%)

浸漬時間 (ks)	相対濃度			
	Ti	O	Ca	P
未浸漬	12.6	87.4	0.0	0.0
3.6(1 h)	28.8	70.7	0.2	0.3
86.4(1 d)	27.2	71.8	0.5	0.5
604.8(7 d)	24.3	61.1	8.5	6.1
1209.6(14 d)	0.0	25.6	44.7	29.7

図6 TiO₂表面に生成したリン酸カルシウムのSEMによる2次電子像。

表4 pH 7.4 の電解質水溶液に浸漬した Cr, Zr, Au の表面の元素の相対濃度と皮膜厚さ。

試料	浸漬時間 (ks)	相対濃度(原子%)				皮膜厚さ (nm)
			O	Ca	P	
Cr	未浸漬	Cr	67.9	0.0	0.0	1.1
	3.6	32.1	67.9	0.0	0.0	2.9
	86.4	16.5	82.4	0.0	1.1	3.2
	2592	14.9	83.8	0.0	1.3	3.8
Zr	未浸漬	12.0	82.5	1.7	3.8	—
	2592	Zr	67.9	0.0	0.0	—
	2592	32.1	71.1	0.0	2.2	—
	2592	26.8	17.7	0.0	0.0	—
Au	2592	Au	82.3	0.0	0.0	—
	2592	82.3	17.7	0.0	0.0	—

Ag-Pd-Cu-Au 合金ではリンもカルシウムも検出されず、銅を含有しているために塩素が検出される⁽¹⁶⁾。

4. 表面に存在する物質の細胞毒性

前節で示したように、ほとんどの生体用金属材料は表面酸化物で覆われており、生体内では表面にさまざまな物質が生成する。金属材料の細胞毒性試験は多く行われているが、このような金属材料独特の性質を考えて毒性試験を行うことが必要である。つまり、表面に生成する物質そのものの毒性も知る必要がある。表5は寒天法によって得た各物質の細胞毒性試験の結果⁽²⁸⁾で、面積が大きいほど毒性が大きい。アパタイト、チタンの酸化物とリン酸塩、アルミニウムの酸化物とリン酸塩、鉄酸化物には毒性がないが、コバルトとニッケルの酸化物は金属の価数によって毒性に差がある。クロム酸化物には3価でも毒性がある。同じ価数ではリン酸塩の方が酸化物より毒性が小さい。金属材料の表面はバルクの状態と著しく異なることを念頭におき、元素のおかれた化学的狀態を考慮した安全性試験法の確立が必要である。

5. タンパク質の吸着

金属材料が生体と接触すると、無機イオンの作用とともにタンパク質の吸着が起こる。初期のタンパク質の吸着状態は、吸着材料の最終的な生体適合性に大きな影響を与えるので、初期のタンパク質の金属への吸着状態と吸着機構を解明することは重要である。とくに、吸着速度と吸着の際のタンパク質のコンフォメーションの変化は、次の段階で起こる細胞の付着に影響し、ひいては最終的な生体適合性に影響を及ぼす。コンフォメーションの変化が大きいほ

ど、タンパク質はある種の変性を起こした状態になりその機能を発揮することができないのである。

(1) 吸着の速度論

個体表面へのタンパク質吸着の動的モデルが提示され、実験的にもこのモデルの正しいことが証明されている⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾。タンパク質が吸着しコンフォメーションの変化なしに脱着する状態を状態1とし、その状態のタンパク質の占有面積を A_1 とする。また、タンパク質が状態1からそのコンフォメーションを変化させ、脱着あるいはコンフォメーションを変化させたまま再び吸着する状態を状態2とし、その占有面積を A_2 とする。単位面積当たりの吸着できるタンパク質の最大数を N_0 とする。状態1および2において吸着しているタンパク質の数をそれぞれ n_1 および n_2 とすると、状態1および2における吸着タンパク質の占有率 $\theta_1 = n_1/N_0$ および $\theta_2 = n_2/N_0$ は、

$$\theta_1 = (((k_1 + k_2 a r_1/r_2) C_0 + s_1 + r_1) / (2(a r_1/r_2 - 1) s_1))^2 + k_1 C_0 / ((a r_1/r_2 - 1) s_1))^{1/2} - ((k_1 + k_2 a r_1/r_2) C_0 + s_1 + r_1) / (2(a r_1/r_2 - 1) s_1)$$

$$\theta_2 = (r_1/r_2) \theta_1 (k_2 C_0 + s_1 \theta_1) / (k_1 C_0 - s_1 \theta_1)$$

 コンフォメーションの変化が不可逆的な場合には、

$$\theta_2 = -\theta_1 - ((k_2 + k_1)/s_1) C_0 \ln(1 - (s_1 \theta_1/k_1 C_0))$$

$$a = A_2/A_1$$

C_0 : 水溶液中におけるタンパク質濃度

k_1 : 状態1におけるタンパク質の吸着速度

k_2 : 状態2におけるタンパク質の吸着速度

s_1 : 状態1から2へのタンパク質のコンフォメーションの変化の速度

r_1 : 状態1におけるタンパク質の脱着速度

r_2 : 状態2におけるタンパク質の脱着速度

このモデルから、タンパク質の吸着を実験的に評価する際に時間的な取扱いが重要であることがわかる。

実験的な吸着量の測定によると、単位時間当たりのアルブミンとフィブリノーゲンの吸着量では、金、銀、銅が多い⁽³¹⁾。また、鉄とコバルトには長期間にわたって脱着せずに吸着し続ける。さらに、溶液の流速はタンパク質の吸着量に影響を及ぼすが、一部が脱着した後の最終的な吸着量には影響しない⁽³²⁾。

(2) 吸着によるタンパク質の構造の変化

フィブリノーゲン、リゾチーム、ペプシン、および β -ラクトグロブリンのチタン、金、アルミニウム、銅への吸着状態をFTIR-RASで解析した結果、吸着によってタンパク質のコンフォメーションに変化が起こり、吸着に際してはペプチド基よりも側鎖の方が基質に対して敏感であることが明らかになっている⁽³³⁾⁽³⁴⁾。また、フィブリノーゲンのチタンと金への吸着状態をXPSとエリプソメトリーによって解析した結果、吸着によってタンパク質のコンフォメーションは変化するが分子の1次構造は変わらず、

表5 試料によって細胞が影響を受けた面積⁽²⁸⁾。面積が大きいほど細胞毒性が大きい。

(単位: mm²)

試料	平均(標準偏差)
Al ₂ O ₃ (III)	0.0(0.0)
AlPO ₄ (III)	0.0(0.0)
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂	0.0(0.0)
TiO ₂ (IV)	0.0(0.0)
Ti ₃ (PO ₄) ₄ (IV)	0.0(0.0)
Cr ₂ O ₃ (III)	178.7(55.7)
CrPO ₄ (III)	30.5(14.0)
Fe ₂ O ₃ (II)	0.0(0.0)
Fe ₃ O ₄ (II, III)	0.0(0.0)
CoO (II)	203.1(19.4)
Co ₃ O ₄ (II, III)	43.3(8.1)
Co ₂ O ₃ (III)	0.0(0.0)
Co ₃ (PO ₄) ₂ (II)	11.8(2.6)
NiO (II)	0.0(0.0)
Ni ₂ O ₃ (III)	11.2(3.7)
Cu ₂ O (I)	177.5(53.9)
CuO (II)	132.2(10.8)
Ag ₂ O (I)	56.2(6.4)

表 6 水と酸化物の比誘電率⁽³⁸⁾.

酸化物	比誘電率	温度 (K)	周波数 (Hz)
H ₂ O	80.1	293	—
Al ₂ O ₃	9.3~11.5	298	10 ² ~8×10 ⁹
SiO ₂	4.5~4.6	室温	10 ⁵
TiO ₂	85.8~170	298	10 ⁶
Cr ₂ O ₃	12.0	室温	2×10 ⁶
CuO	18.1	室温	2×10 ⁶
ZrO ₂	12.5	室温	2×10 ⁶

また、吸着層は密に充填されず金属表面に拡がることから明らかになった⁽³⁵⁾。エリプソメトリー、静電容量、電位の測定を組合せた金属表面へのタンパク質の吸着現象の測定では、吸着したタンパク質ではそのコンフォメーションが時間的に変化し、静電引力以外の力が吸着したタンパク質に働いている。また、負の電荷をもつ表面に負の電荷をもつタンパク質が吸着するときには弱い力で結合し、タンパク質の第2吸着層は第1吸着層の上に弱い力で吸着することが明らかになっている⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾。

チタンが金に比べて厚く吸着(コンフォメーションの変化が小さく吸着)することから、吸着の際のコンフォメーションの変化に対しては静電引力が重要な因子であることが提唱されている⁽³⁵⁾。チタン表面に存在するTiO₂の比誘電率は他の酸化物に比べて大きい(表6)ので、静電引力は他の酸化物と比較して小さいことがわかる。つまり、チタンに吸着したタンパク質のコンフォメーションの変化は他の金属の場合よりも小さいことが予測できる。

また、タンパク質のチタンへの吸着には、極性のアミノ酸残基が深く関与しているが、非極性(疎水性)のアミノ酸残基は吸着には関わらないことが明らかになっている⁽³⁹⁾。したがって、タンパク質がチタン表面皮膜に吸着するときの結合点は、極性のアミノ酸残基、アミノ末端、およびカルボキシル末端である。

6. お わ り に

金属材料の生体材料としての安全性を評価するために、現在までに多くの方法が考案されている⁽⁴⁰⁾が、金属材料については系統だった試験が行われているとは言いがたく、また現在提案されている方法も、生体材料として最も多岐にわたって使用されている高分子材料の方法を踏襲したものが多く、生体材料としての金属材料の特性を十分に考慮した上での系統的な安全性試験法の構築が待たれる。

金属材料と生体との界面で起こる現象を捕らえるためには、実際の生体を使用する試験が必要なことは言うまでもない。しかし、生体内で起こる反応はあまりに複雑で、体液の組成ひとつ取ってもわかるように、考慮すべき因子が多い。したがって、本報で述べてきたような根本的な因子について考え、分子レベルで現象を捕らえることが必要に

なる。このような研究は緒に就いたばかりであり、生体材料の研究分野としてはまだ独立しているとはいえない。本報の内容からさらに一步すすめると、材料に対する細胞の付着や材料が生体内の免疫機構に及ぼす影響等を考えることになるが、実際にはこれらの研究の方がはるかに進んでいる。材料と生体とを結びつける統一的な理論が近い将来に完成されることが望まれる。

文 献

- (1) 川原春幸, 中村正明: 医用材料の化学, 化学総説 No. 21, 日本化学会編, 学会出版センター, (1978), 13.
- (2) T. A. Gruen and A. Sarmiento: J. Biomed. Mater. Res., **18**(1984), 577.
- (3) 松本博志: 医用材料の化学, 化学総説 No. 21, 日本化学会編, 学会出版センター, (1978), 35.
- (4) B. Kasemo and J. Lausmaa: CRC Crit. Rev. Biocompatibility, **2**(1986), 335.
- (5) B. Kasemo and J. Lausmaa: *Surface Characterization of Biomaterials*, Ed. by B. D. Ratner, Elsevier, Amsterdam, (1988), 1.
- (6) 吉川 暹: 生体材料, **9**(1991), 94, 153.
- (7) D. F. Williams: CRC Crit. Rev. Biocompatibility, **1**(1985), 1.
- (8) 浜中人士, 米山隆之: 防食技術, **38**(1989), 333.
- (9) J. Lausmaa and B. Kasemo: Appl. Surf. Sci., **44**(1990), 133.
- (10) J. Lausmaa, B. Kasemo and S. Hansson: Biomater., **6**(1985), 23.
- (11) M. Ask, J. Lausmaa and B. Kasemo: Appl. Surf. Sci., **35**(1988-89), 283.
- (12) 堀 隆夫: 歯科材料・器械, **8**(1989), 832.
- (13) T. Hanawa and M. Ota: Biomater., **12**(1991), 767.
- (14) J. Lausmaa, B. Kasemo, H. Mattsson and H. Odelius: Appl. Surf. Sci., **45**(1990), 189.
- (15) K. Hayashi: JSME Int. J., **30**(1987), 1517.
- (16) T. Hanawa: *The Bone-Biomaterial Interface*, Ed. by J. E. Davies, University of Toronto Press, Toronto, (1991), 49.
- (17) T. Hanawa and M. Ota: *Science and Engineering of Light Metals*, Eds. by K. Hirano, H. Oikawa and K. Ikeda, Japan Institute of Light Metals, Sendai, (1991), 139.
- (18) 堀 隆夫, 太田 守: 第37回腐食防食討論会講演集, 腐食防食協会, (1990), 31.
- (19) M. Pelavin, D. N. Hendrickson, J. M. Hollander and W. L. Jolly: J. Phys. Chem., **74**(1970), 1116.
- (20) W. J. Stec, W. E. Morgan, R. G. Albridge and J. R. Van Wazer: Inorg. Chem., **11**(1972), 219.
- (21) P. Swift: Surf. Interface Anal., **4**(1982), 47.
- (22) H. P. Boehm: Disc. Faraday Soc., **52**(1971), 264.
- (23) T. W. Healy and D. W. Fuerstenau: J. Colloid Sci., **20**(1965), 376.
- (24) P. Ducheyne and K. Healy: *The Bone-Biomaterial Interface*, Ed. by J. E. Davies, University of Toronto Press, Toronto, (1991), 62.
- (25) J.-E. Sundgren, P. Bodö and I. Lundström: J. Colloid. Interface. Sci., **110**(1986), 9.
- (26) L. L. Hench and E. C. Ethridge: Adv. Biomed. Eng., **5**(1975), 35.
- (27) 田口豊樹, 原 信義, 杉本克久: 第37回腐食防食討論会講演集, 腐食防食協会, (1990), 39.
- (28) T. Hanawa, M. Kaga, Y. Itoh, T. Echizenya, H. Oguchi and M. Ota: Biomater., **13**(1992), 20.

- (29) I. Lundström: Phys. Scripta, **T4**(1983), 5.
 (30) I. Lundström: Prog. Colloid Polymer Sci., **70**(1985), 76.
 (31) D. F. Williams, I. N. Askill and R. Smith: J. Biomed. Mater. Res., **19**(1985), 313.
 (32) R. J. Jakobsen, L. L. Brown, S. Winters and R. M. Gendreau: J. Biomed. Mater. Res., **16**(1983), 199.
 (33) B. Liedberg, B. Ivarsson and I. Lundström: J. Biochem. Biophys. Method., **9**(1984), 233.
 (34) B. Liedberg, B. Ivarsson, I. Lundström, W. R. Salaneck: Prog. Colloid Polymer Sci., **70**(1985), 67.
 (35) J.-E. Sundgren, P. Bodö, B. Ivarsson and I. Lundström: J. Colloid. Interface Sci., **113**(1986), 530.
 (36) T. Arnebrant, B. Ivarsson, K. Larsson, I. Lundström and T. Nylander: Prog. Colloid Polymer Sci., **70**(1985), 62.
 (37) B. A. Ivarsson, P.-O. Hegg, K. I. Lundström and U. Jönsson: Colloid. Surf., **13**(1985), 169.
 (38) 日本化学会編：化学便覧基礎編改訂3版，丸善，(1984)，II-505.
- (39) 堀 隆夫：歯科材料・器械，**8**(1989)，845.
 (40) 浜中人士，米山隆之：日本金属学会会報，**30**(1991)，481.

略 号

AES: Auger electron spectroscopy, オージェ電子分光.
 FTIR: Fourier transform infrared spectroscopy, フーリエ変換赤外分光光度計.
 RAS: reflection absorption spectroscopy, 高感度反射法.
 SEM: scanning electron microscope, 走査型電子顕微鏡.
 TEM: transmission electron microscope, 透過型電子顕微鏡.
 XPS: X-ray photoelectron spectroscopy, X線光電子分光.

掲 示 板

International Forum for Materials Engineers at Sanjo=Tsubame on Porous Materials

新潟県県央地域地場産業振興センター主催
 アメリカ・セラミックス協会賛同

時：1992年9月28日(月)，29日(火)

所：新潟県三条市

トピックス：① New processes to control pores. ② New methods to measure pore size distribution. ③ New research on heat resistance, corrosion resistance, surface properties and related topics. ④ Applications to industries such as agriculture, food processes, fishery, environmental protection, medicine, etc. ⑤ Relation of the reactivity of solid materials to their porosity. ⑥ Processing porous materials.

使 用 語：英語

アブストラクト締切：8月31日

送付(照会)先：940-21 長岡市上富岡町1603-1

長岡技術科学大学 石崎幸三

TEL 0258-46-6000 FAX 0258-46-6972

茨城大学工学部物質工学科教官(助手)公募

公募対象：助手1名 物質工学科材料物性学講座

専門分野：材料工学あるいは材料物性学の分野

(候補者の現在の専門に関する細かい指定はなく，上記の分野における教育研究に意欲的に取り組む方を望む)

応募資格：博士の学位を有するか2～3年以内に取得の見込まれる30才以下の方。

着任時期：平成4年10月1日着任予定が望ましい。

応募方法：履歴書，研究業績リストと別刷，および着任後の研究計画および抱負をまとめたもの(1000字程度)を，平成4年6月末までに封筒の表に教官公募と書き，送付のこと。

提出・問合せ先：

〒316 日立市中成沢町4-12-1

茨城大学工学部物質工学科主任

友田 陽

TEL 0294-35-6101(内)229

群馬大学工学部助教授公募

1. 公募人員：助教授2名
2. 所属講座：電子デバイス工学講座(公募研究室には現在それぞれ，伊藤文武教授，近藤義臣教授が在職中である)
3. 専門分野：
 - (1) 機能性薄膜材料，超伝導材料など新しい電子材料の開発，物性研究分野
 - (2) 集積回路の設計関連分野(回路の設計，アーキテクチャー，ソフト等)
4. 資 格：学位(工学または理学博士)を有する。学会誌等への投稿論文多数をもつ。また最近5年間の業績のある者。
5. 年 令：35才以下が望ましい。
6. 着任時期：平成4年度内の出来るだけ早い時期
7. 提出書類：(1)履歴書，(2)研究業績リスト，(3)著書および発表論文の別刷り，(4)これまでの研究の概要と，今後の抱負または研究計画についてまとめたもの(約2000字以内)。
8. 応募締切日：平成4年8月31日(土)
9. 応募書類提出先・問合せ先：

〒376 桐生市天神町1-5-1

群馬大学工学部電気電子工学科

電子デバイス講座 菅原 実

TEL 0277-22-3181(内)610 FAX 0277-43-3109

そ の 他：封筒に「公募種類在中」と朱書き，書留で送付のこと。