依 頼 論 文　総説：補綴歯科治療における材料と生体組織とのインターフェイス

補綴歯科治療における材料と生体組織とのインターフェイス（材料―生体組織インターフェイス）

塙　隆夫

Interface between materials and living tissue in prosthodontic dentistry

Takao Hanawa, PhD

抄　録

固体表面と生体組織との非生物－生物界面は，明瞭な物質輸送を妨げ生体機能の伝達を阻害するものとなりやすい．そのため，この明瞭な界面を，不明瞭な，傾斜的な，物質輸送が可能な，生体機能を伝達する界面とするために多くの研究が行われている．チタンを骨組織に埋入すると，他の金属材料よりも早期にその周囲に骨組織が密着して形成し，骨との結合も強いことが明らかであり，金属材料の中では最も硬組織適合性に優れる．チタンの組織適合性を向上させるために表面処理が研究されているが，そのほとんどが，骨形成・骨接合，つまり硬組織適合性改善のためのものである．歯科インプラント体で現在実用化されている表面処理は，粗い表面を造るものが主力であり，生体機能分子を固定化するものは，実用化の目途すら立っていない状態である．材料のキャラクタリゼーションを十分にせず，また生物学的評価の結果と材料の性質との関係を議論することなく材料の性能を改善することはできないし，材料や表面処理・改質層の安全性，耐久性，保存性などの評価なしに実用化することはできない．

和文キーワード

金属材料，チタン，表面処理，硬組織適合性，材料工学

I．はじめに

ヒトの歯質は再生しない組織であり，齲蝕，歯周病，事故などで欠損した場合には，人工物で修復するしかない．そのため，歯科治療は材料への依存度が高く，歯科材料の開発と改良によって歯科治療技術が進歩してきた．チタンの製錬技術の進歩とともに，歯科治療への応用が研究され，歯科修復物や歯科インプラントとして利用されるに至った．しかし，最近になって，セラミックス成形技術の進歩と審美性の点から，歯科界では「脱メタル」あるいは「メタルフリー」治療が叫ばれ出し，金属修復物自体の使用が減る傾向にある．金属の破壊に対する信頼性の高さも，金属光沢という審美的欠点の前にはなりを潜める格好になっている．

表 1 に歯科で使用される金属材料を示す．金属材料は，整形外科，循環器科，歯科などで使用され，体内埋入デバイス（インプラント）の約 80%，整形外科インプラントの 95% 以上を占める．これは，金属材料の優れた強度，靱性，耐久性によるものであり，高分子は強度の点で，セラミックスは靱性の点で問題があり，大荷重，応力集中の発生するデバイスにこれらを使用することはできない．これは，材料内の原子の結合による結晶構造に起因する本質的なものであり，直ちに解決できる問題ではない．これまで，生体材料の研究では，生体活性，生体機能の追求に注目が集まるあまり，材料そのものの強度，靱性，耐久性を忘れる傾向があり，これが実用化・製品化を妨げてきた一因であると言える．

東京医科歯科大学生体材料工学研究所金属生体材料学分野
Department of Metallic Biomaterials, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

表1　歯科に使用されている主な金属材料

歯科修復物・器具	金属材料
充填材	Au 箔，Ag-Sn-(Cu) アマルガム
インレー，クラウン，ブリッジ，クラスプ，義歯床	Au-Cu-Ag 合金，Au-Cu-Ag-Pt-Pd 合金，Ag-Pd-Cu-Au 合金，Ag-(Sn-In-Zn) 合金，Co-Cr-Mo 合金，Co-Cr-Ni 合金，Co-Cr-Ni-Cu 合金，Ti，Ti-6Al-7Nb 合金，SUS304 鋼，SUS316L 鋼
硬質レジン前装鋳造冠，陶材焼付鋳造冠	Au-Pt-Pd 合金，Ni-Cr 合金
ろう材	Au-Cu-Ag 合金，Au-Pt-Pd 合金，Au-Cu 合金，Ag-Pd-Cu-Zn 合金
歯科インプラント体，アバットメント	Ti，Ti-6Al-4V 合金，Ti-6Al-7Nb 合金，Au
矯正用ワイヤー	SUS316L 鋼，Co-Cr-Fe-Ni 合金，Ti-Ni 合金，Ti-Mo 合金
磁性アタッチメント	Sm-Co 合金，Nd-Fe-B 合金，Pt-Fe-Nb 合金，SUS444 鋼，SUS447J1 鋼，SUS316L 鋼
治療器具（注射針，バー，スケーラー，歯周プローブ，歯科用ピンセット，メス，剥離鉗子など）	SUS304 鋼など

II．生体用金属材料の所要性質

医療用としての金属材料に求められるのは，材料の形態が変化しないことで，①使用中に大きく変形しないこと，②使用中に破壊しないこと，③長期間に渡って固体のまま使用できること，が要求される．つまり，高い強度，破壊靱性値，疲労強度，耐食性などが求められる．金属材料が生体材料として使用されるときは，固体表面が生体組織と接触し，固体状態で機能を発揮する．この機能には力学的機能も含まれる．固体表面と生体組織との非生物－生物界面は明瞭な物質輸送を妨げ生体機能の伝達を阻害するものとなりやすい（図1a）．そのため，この明瞭な界面を，不明瞭な，傾斜的な，物質輸送が可能な，生体機能を伝達する界面（図1b）とするために多くの研究が行われている．これらの研究は，界面化学的な機能表面だけではなく，力学的機能を発揮するものも含まれる．つまり，④骨形成・骨接合，非骨癒合，軟組織接着，抗血栓性，バイオフィルム非形成などの組織適合性，生体機能性，⑤生体組織の治癒期間は組織に力学的負荷が掛からない剛性を発揮し，治癒後には生体組織と同様に変形し，摩擦摩耗によって生体組織を傷つけたり破壊したりしない，という性質も求められる．④の性質は界面化学的であり，主に表面処理によって付与できる性質である．⑤の性質は機械的であり，主に材料開発，金属であれば合金設計と製造プロセスによって付与できる性質である．

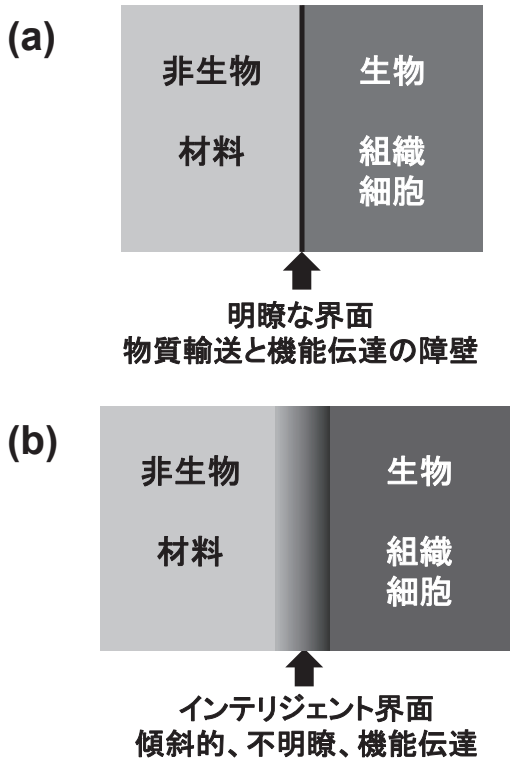

図1　金属材料などの固体材料と生体組織との間の界面(a)と材料と生体組織との間の組成分布，機能伝達，力学的整合性が滑らかに移行する生物―非生物インテリジェント界面(b)

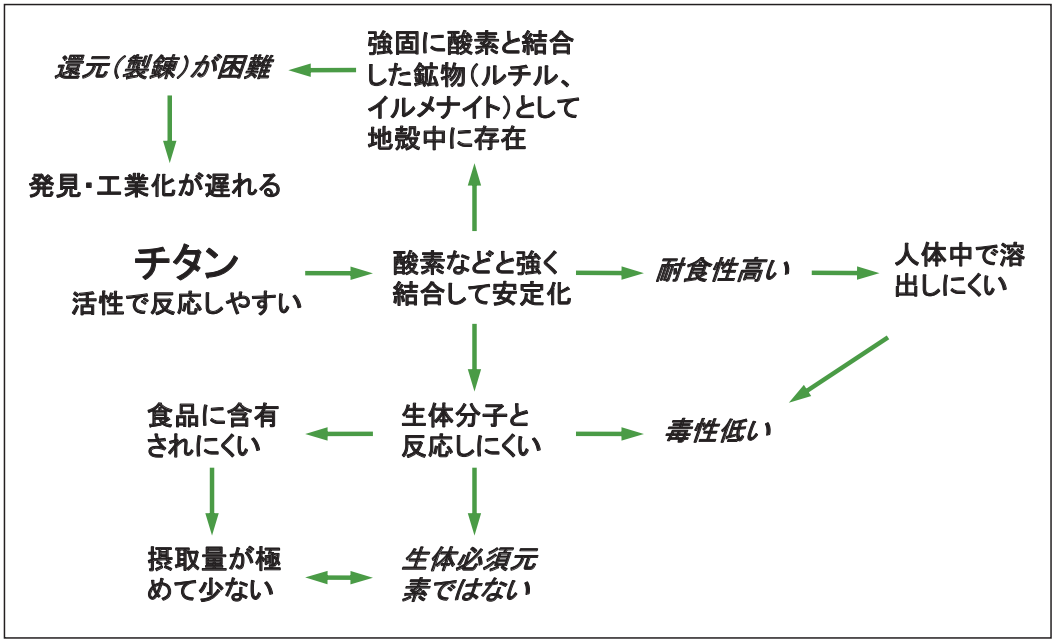

図２　チタン元素の活性によって現れる材料としてのチタンの諸性質

Ⅲ．チタンの組織適合性

チタンは化学的には活性な元素であり，活性であるがゆえに大気中で容易に酸化し表面を薄い酸化物（不動態皮膜）が覆うことで安定化し高い耐食性を示す．安定化すると生体分子との反応も抑制されるため毒性が低い（図２）．1940 年になって動物埋入実験の結果からチタンの優れた骨適合性が示された[1]．1940 年代後半には，チタンの量産体制が確立されたため，医療応用のための多くの研究が行われた結果，生体内環境での高耐食性に加えて，長期間にわたる動物埋入実験によって優れた生体適合性が明らかとなった[2]．その後，臨床的評価を経て，1960 年代後半にはインプラントとしてのチタンの有用性は広く認識されるに至った．歯科分野においては，1965 年から人工歯根としてチタンの臨床応用で好成績を収めたため，その硬組織適合性が学術的にも認められることとなった．

チタンはこのような生体材料としての優れた特性を背景に，整形外科，循環器外科・内科，歯科などにおいて，主に力学的な強度および延性が要求される部位や骨との長期間の密着が想定される部位に利用されている（表 1）．その大部分は CP Ti および Ti-6Al-4V 合金 ELI 材である．整形外科分野においては，初期には CP Ti が用いられ，プレート，スクリュー，ワイヤーなどとして応用された．CP Ti は耐食性に優れ，また比較的成形性も良いが，ステンレス鋼や Co-Cr-Mo 合金と比較して強度が低いことが問題となり，高強度が要求される部位には $\alpha+\beta$ 型の Ti-6Al-4V 合金が用いられるようになった．その後も，$\alpha+\beta$ 型チタン合金では V や Al フリー化など，β 型チタン合金では低弾性率化などを目的に新合金開発が行われてきた[3,4]．Ti-6Al-7Nb 合金は V フリー化によって開発された合金の好例である．

チタンの硬組織適合性については，擬似体液中のリン酸カルシウム生成能，骨芽細胞の活性および石灰化の評価，動物埋入による組織学的・分子生物学的評価，つまり骨形成，骨接触率，骨結合力などでの評価，そして実際の臨床での成績によっている．これらの結果を総合すると，チタンを骨組織に埋入すると，他の金属材料よりも早期にその周囲に骨組織が密着して形成し，骨との結合も強いことが明らかである．硬組織適合性を決める因子としては，表面形態（粗さ），ぬれ性などと，それらによって決まる細胞接着性，細胞分化が重要である[5]．最近，製造から長時間を経過した歯科インプラントは表面汚染が進行し，骨伝導性が低下するという報告がされている[6]．

金属と軟組織との接着は，歯科インプラントのアバットメント，矯正用インプラントアンカー，経皮デバイス，創外固定器のスクリューで重要である．これ

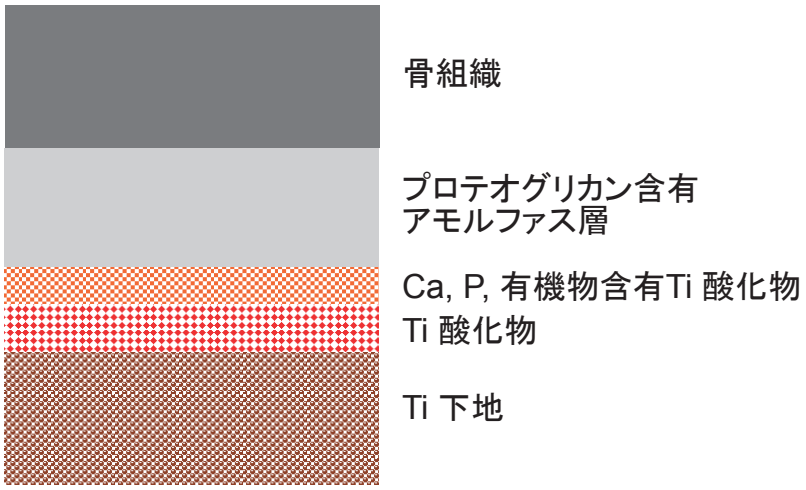

図3　チタンと骨組織との界面構造モデル

表2　チタンの良好な組織適合性を解明するための評価項目と評価対象

評価項目	評価対象・装置
チタンの表面解析（材料側解析）	粗さ；組成；表面酸化物；表面水酸基；汚染
タンパク質吸着	量；速度；コンフォメーション変化；変性
細胞接着	接着；増殖；分化；遺伝子発現
界面観察（2次元）	OM; SEM/EDS; EPMA; TEM
界面観察（3次元）	マイクロ CT；共焦点レーザー顕微鏡

らの部材は，生体組織内から外部に貫通しており，軟組織の接着が不完全だと，細菌が侵入し炎症を起こして，ゆるみ，動揺，脱落につながる．その他の完全に体内に埋入される部材でも，軟組織適合性が十分でないと，線維組織が周囲を覆ってしまう．チタンは軟組織適合性にも優れていることが知られているが，これは完全に体内に埋入された場合であり，上述のような生体組織と対外を突き抜ける場合の軟組織とチタンの化学的接着は確認されていない．特に，歯科インプラントにおいては，結合上皮とチタンとの結合が重要であり，周囲炎の主因であると言ってもよいにも関わらず，未解決の問題として残っている．

チタンの組織適合性が高いことから，チタンは血液細胞と反応しやすく血栓を形成しやすい，つまり血液適合性が低いことは予想できる．実際に，ヒト全血による血小板粘着試験ではチタンは血小板粘着とフィブリンネットワークの形成を比較的起こしやすい[7]．また，チタン表面に細菌が付着しやすいことも容易に想像できる．同様に歯科修復物として口腔内で使用されるとプラークなどの汚れが付きやすいと考えられる．これらはチタンの組織適合性の高さがマイナス要因として働く場合の好例である．

一方，チタンと骨組織との間のマイクロメーターレベルあるいはナノメーターレベルの界面組織の観察がおこなわれている[8-15]．チタン表面は数 nm の厚さの酸化チタンに覆われているが，酸化チタンの上に 20-50 nm のプロテオグリカンを含む薄いアモルファス層，痩せた細胞層，弱く石灰化した領域があり，骨組織とつながっている．この構造をモデル化したものを図3に示す．しかし，チタンに近い界面構造は未だ明らかではなく，界面観察の努力が続けられている．これらの研究はチタンと骨組織との界面構造を明らかにすることで，オッセオインテグレーションの機構を解明しようとするものである．また，表2に示すように，チタン材料側の表面解析，タンパク質の吸着特性，骨組織形成過程の観察などによってチタンの良好な組織適合性発現機構の解明を目的とした研究が続けられてきた．しかし，研究のトレンドはチタン表面の骨形成促

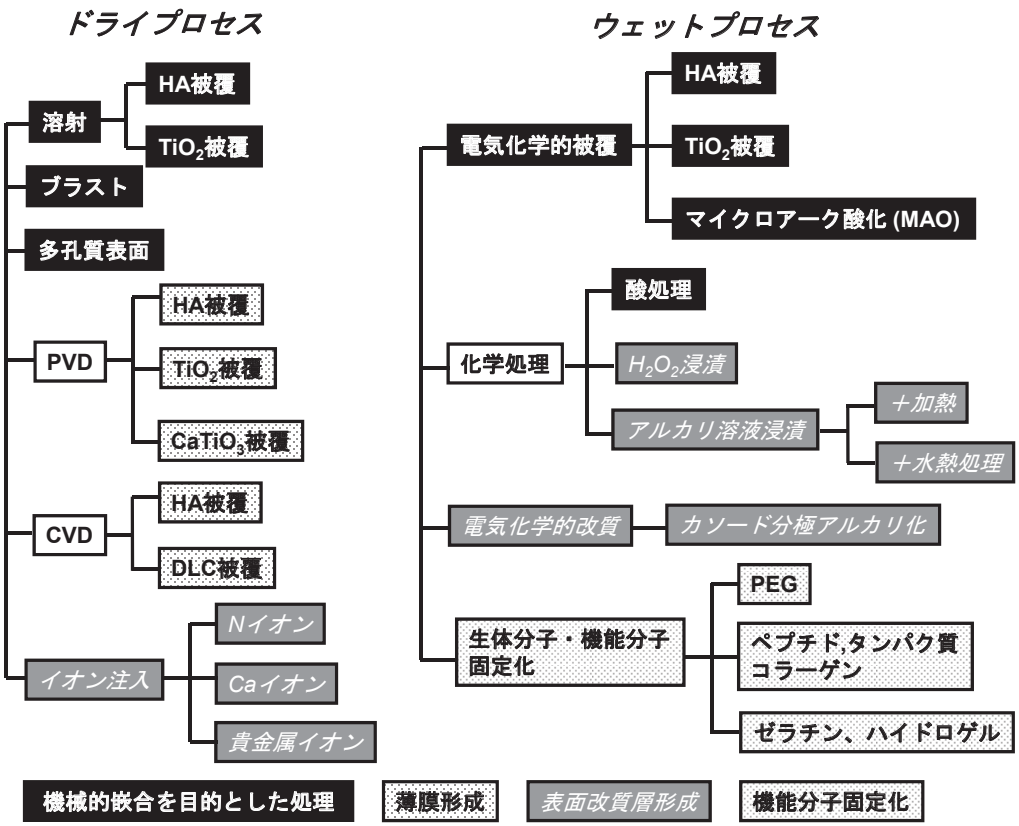

図 4　生体材料として金属に応用されている表面処理技術

進のための表面処理に移っている．

膨大な数の表面処理法が研究されている一方で，ときに重要なことを忘れがちである．多くの研究ではコントロールとして未処理のチタンを使用する．そのため，研究者によっては自身の表面処理効果を喧伝するために「チタンは生体不活性である」と強調することがある．この誤解の原因は，小久保擬似体液（SBF）に浸漬後に SEM でアパタイトが析出するかどうかでの判断に依っている[16,17] ことにある．それではチタンのオッセオインテグレーションという特性はどこに消えてしまったのか？正しくは，「チタンは金属材料の中では最も硬組織適合性に優れるが生体活性セラミックスよりは劣る」と言うべきであろう．

Ⅳ．表面処理

材料と生体組織との接合は，体内に埋入された部材（インプラント）の固定，細菌侵入の防止の点から重要である．人工股関節のステムとライナーでの骨組織との接合は，これらによる治療が成功するかどうかの正否を握っている．また，創外固定器のスクリューにおける軟組織接着は細菌侵入を防ぐために必要であり，これが十分でないとデバイスのゆるみ，感染症を引き起こす．このような材料と生体組織との結合性を増進させるための表面処理法が，骨結合を中心に数多く研究され一部は実用化している．骨との接合においては，材料の表面形態が重要であることも明らかになっている．また，感染症の原因となるバイオフィルムの形成も防止しなければならない．また，チタン合金が使用されるようになってから，チタン合金と骨との癒合が報告されており，これも表面処理によって解決することが可能である．表面処理のほとんどの研究が，骨形成・骨接合，つまり硬組織適合性改善のための研究である．チタン（チタン合金も含む）の硬組織適合性に関する研究はあまりにも膨大で，ここにすべてを示すことは出来ない．よくまとまった書籍があるので参照してほしい[15]．

表面処理法は，一般にドライプロセスとウェットプロセスとに分類される（図 4）．医療応用を目的とした金属材料の表面処理については他の解説を参照していただきたい[18,19]．

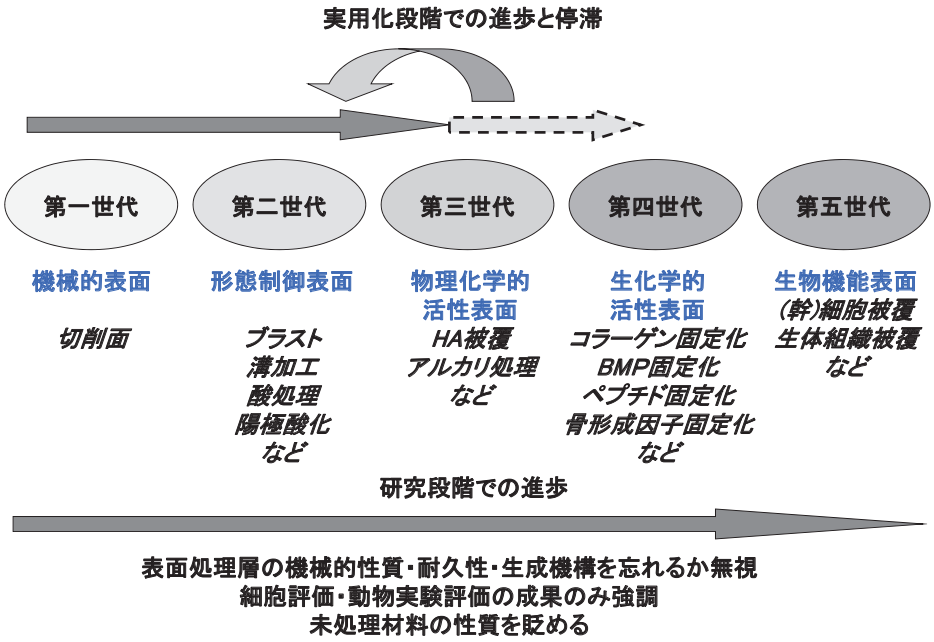

図5　歯科インプラントの表面処理技術の変遷と実用化への問題点

V．骨組織との接合

骨固定に使用されるスクリューや髄内釘がチタン合金製の場合には，髄内で仮骨を形成し骨と癒合することがあり，この場合抜去時に再骨折の危険があることが知られている．これはチタン合金の硬組織適合性が優れていることを示す例であるが，人工股関節のステムや歯科インプラントで，金属と骨が自然に化学的に接合することは期待できない．つまり，典型的な人工材料である金属と生体組織である骨は，そのままの状態で化学的に接着することない．このように接着が期待できない物質同士を接合するには，化学的に接着が起こる表面を創る必要があるものの，体液が存在する人体内で化学的接着を起こさせることは難しい．そのため，生体材料では，表面の形態を制御し，粗糙な凹凸や多孔表面を形成する方法が多用されている．たとえば，粗糙な凹凸に骨組織がイングロースして侵入すれば，材料表面と骨との機械的嵌合（アンカリング；投錨効果）によって接合される．硬組織適合性向上のための表面処理法は，化学的接着か機械的嵌合のいずれか，あるいは両方の効果を狙ったものである．しかし，化学的接着を狙った表面処理を行った場合でも，その粗さは変化することが多く，機械的嵌合の効果が含まれていることは否定できない．

歯科インプラント体の表面を例に取れば，硬組織適合性向上のための表面処理は，図5に示すように，研究レベルでは次のような変遷を経ている．

第一世代：切削表面

第二世代：溝加工，ブラスト，酸処理，陽極酸化，レーザーアブレージョン，ナノ構造表面

第三世代：化学処理，HA（リン酸カルシウム）被覆

第四世代：生体機能分子（コラーゲン，骨形成因子，BMP，ペプチド，ゼラチン）固定化

第五世代：幹細胞，組織被覆

第四世代のように，骨形成に関与する生体分子を材料表面に固定化すれば，材料表面の骨形成を促進し骨組織との結合を強固にできるとの発想は自然であり，そのために多くの研究が行われており，一般に好感を持って迎えられる．しかし，生体機能分の固定化を広く普及させるためには，その安全性の保証，品質の維持，固定化層の耐久性に対する検証が必要であり，そのためにメーカーが投資するだけの価値を見出さなければ実用化はされない．また，生体分子固定は実験上の成果を出しやすいものの，実際の製品に応用するには多くの課題がある．今後研究の増加が予想される幹細胞や組織の被覆についても，実用化のためには同様の問題を解決する必要がある．

結局，現在実用化されているのは，第二世代がほと

表３　金属材料とセラミックスの性質の相違

金属	セラミックス
チタン（Ti）	チタニア（TiO2）
ジルコニウム（Zr）	ジルコニア（ZrO2）
高強度（引張試験）	*高強度（圧縮試験）*
延性	脆性
高破壊靱性値	低破壊靱性値
腐食	*化学的に安定*
低耐摩耗性	*高耐摩耗性*
金属光沢（審美性不良）	*白色・着色*

んどである．第四世代になると，実用化の目途すら立っていない状態である．現実に実用化され普及している製品をみると，界面化学的適合を目的としたものよりは，表面を粗糙化しそこへ生体組織が侵入することで結合を図るものが，かなりよい成績を残していることも，第三世代以降の実用化が進まない一因である．

第四世代の実用化が進まないもう一つの要因に，細胞や動物実験による生物学的評価の結果による材料の優位性を強調する研究が増えている実情がある．これらの研究では，材料自体の性質はもちろんのこと，表面改質層の安全性，耐久性，保存性などの評価と処理プロセスへのフィードバックが行われず，いわば材料はどうでもよいという傾向がみられる．しかも，新規材料の性能を強調するために，コントロール材料（多くの場合未処理のチタン）を必要以上に貶める傾向がある．

Ⅵ．材料研究の基本

Ti-6Al-4V 合金 ELI 材はインプラント材料としての長い歴史があり，広範囲に問題なく使用されている．新チタン合金を開発する際にその必要性を説くために，構成元素であるバナジウムの細胞毒性が強いというところまではよいのだが，Ti-6Al-4V 合金が大きな問題を起こしているような論調にまで飛躍することがよくある．Ti-6Al-4V 合金が重篤な状態を引き起こす原因になったことはないし，今後も安全に使用できる合金である．もし成分元素に毒性があるからその合金が直ちに毒性が強いということであれば，高分子材料の構成要素であるモノマーは多くの場合強い毒性を示すので，高分子材料は猛毒であるということになる．これは，新規に開発する材料の比較となるコントロール材料を貶めている一例である．

次に歯科インプラント体としてのチタンとジルコニアがよく比較されるので，これらを例に材料の長所と短所の比較について考える．金属とセラミックスの性質を表３にまとめる．長所を斜体で，短所を下線で示す．まず破壊靱性値であるが，これはチタンと比較してジルコニアが劣っていることは歴然としている．引張試験ができず圧縮試験でしか強度を評価できない材料は脆性材料である．ジルコニアが高靱性であるというのはセラミックスの中でのアルミナなどと比較しての話しである．アルミナの破壊靱性値は 3.1 ～ 5.5 MPa·$m^{1/2}$ であり，これと比較するとイットリア安定化ジルコニア（YSZ）の破壊靱性値は 6 ～ 8 MPa·$m^{1/2}$ と大きく改善されている．この破壊靱性値の向上から YSZ は高靱性であるといわれるが，これが一人歩きしていつの間にかチタンよりも破壊靱性値が大きいかのような発表が増加している．チタン（ISO Grade 2）の破壊靱性値は 66 MPa·$m^{1/2}$，Ti-6Al-4V 合金で 40 ～ 70 MPa·$m^{1/2}$ であり，YSZ よりもそれこそ桁違いに大きいのである．これはチタンが金属結合で構成され，ジルコニアがイオン結合で構成されるためであり，化学結合から規定される避けがたい性質の相違である．

すべての材料は長所と短所を持ち，それらの特徴を活かすように適材適所で使用されるべきであり，いかなる材料でも長所だけあり短所がないということはありえない．もし，ある材料は欠点がないと宣言する研究者がいたら，その人は材料研究者としては失格であろう．なぜなら，材料研究の基本は，「開発する材料の短所と限界を知りこれをいかに解決し材料の性能を向上させるか」であるからだ．生体材料の研究では，新規開発材料の組織適合性，生体機能性を，細胞評価や動物実験による評価でアピールする必要があるが，研究によってはこの部分だけが強調され，またこの部分だけを受け入れる文化ができつつあるように感じる．

材料のキャラクタリゼーションを十分にせず，また生物学的評価と材料の性質との関係を議論することなく材料の性能を改善することはできないし，材料や表面処理・改質層の安全性，耐久性，保存性などの評価なしに実用化することは不可能である．

文　献

1) Bothe RT, Beaton LE, Davenpor HA. Reaction of bone to multiple metallic implants. Surg Gynec Obsbtet 1940; 71: 598-602.
2) Williams DF. Titanium and titanium alloy. In: Williams DF, editor, Biocompatibility of clinical implant materials, Baca Raton, Florida: CRC Press; 1981, 10-13.
3) 成島尚之．骨適合性向上を目的としたチタン材料の表面処理．軽金属 2008；58：577-582.
4) 成島尚之．生体用チタン及びチタン合金．金属 2007；77：122-127.
5) 塙　隆夫．材料と生体組織との接合．表面技術 2012；63：733-738.
6) Att W, Hori N, Takeuchi M, Ouyang J, Yang Y, Anpo M, Ogawa T. Time-dependent degradation of titanium osteoconductivity: An implication of biological aging of implant materials. Biomaterials 2009; 30: 5352-5363.
7) Tanaka Y, Kurashima K, Saito H, Nagai A, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N, Hanawa T. In vitro short term platelet adhesion on various metals. J Artf Org 2009; 12: 182-186.
8) Albrektsson T, Hansson HA, Ivarsson B. Interface analysis of titanium and zirconium bone implants. Biomaterials 1985; 6: 97-101.
9) Albrektsson T, Hansson HA. An ultrastructual characterization of the interface between bone and sputtered titanium or stainless steel surfaces. Biomaterials 1986; 7: 201-205.
10) Linder L, Obrant K, Boivin G. Osseointegration of metallic implants. II. Transmission electron microscopy in the rabbit. Act Orthop Scand 1989; 60: 235-239.
11) Sennerby L, Thomsen P, Ericson LE. Early tissue response to titanium implants inserted in rabbit cortical bone. J Mater Sci Mater Med 1993; 4: 494-502.
12) Listgarten MA, Buser D, Steinemann SG, Donath K, Lang NP, Weber HP. Light and transmission electron microscopy of the intact interfaces between non-submerged titanium-coated epoxy resin implants and bone or gingiva. J Dent Res 1992; 71: 364-371.
13) Nanci A, McCarthy GF, Zalzal S, Clokie CML, Warshawsky H, McKee MD. Tissue response to titanium implants in the rat tibia: ultrastructural immunocytochemical and lectin-cytochemical characterization of the bone-titanium interface. Cell Mater 1994; 4: 1-30.
14) Murai K, Takeshita F, Ayukawa Y, Kiyoshima T, Suetsugu T, Tanaka T. Light and electron microscopic studies of bone-titanium interface in the tibiae of young and mature rats. J Biomed Mater Res 1996; 30: 523-533.
15) Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P, editors. Titanium in Medicine. Berlin: Springer; 2001.
16) ISO23317: 2007. Implants for surgery. In vitro evaluation for apatite-forming ability of implant materials. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2007.
17) Kokubo T, Takadama H. Article: How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?. Biomaterials 2006; 27: 2907-2915.
18) Hanawa T. An overview of biofunctionalisation of metals in Japan. J Royal Soc Interface 2009; 6: S361-S369.
19) Hanawa T. Biofunctionalization of titanium for dental implant. Jpn J Dent Sci Rev 2010; 46: 93-101.

著者連絡先：塙　隆夫
〒101-0062
東京都千代田区神田駿河台 2-3-10
Tel & Fax: 03-5280-8006
E-mail: hanawa.met@tmd.ac.jp

Interface between materials and living tissue in prosthodontic dentistry

Takao Hanawa, PhD

Department of Metallic Biomaterials, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

Ann Jpn Prosthodont Soc 7: 1-9, 2015

ABSTRACT

A solid surface usually makes clear interface against a biological system, such as cell and tissue; the interface works as a barrier for transportation of molecules and conduction of biofunction. Thus, to create unclear and graded interface at which molecules smoothly transport, both material and tissue are integrated together, and biofunctions are conducted, many researches have been performed. When titanium is implanted into bone, bone tissue forms on it faster and the bonding strength is clearly stronger than other metallic materials. Therefore, titanium shows the best hard tissue compatibility among metallic materials. Many surface treatment techniques are investigated to improve tissue compatibility of titanium, while most of them are for improving hard tissue compatibility. Commercialized surface modification techniques are mainly to form roughened or porous surfaces, while immobilization of biofunctional molecules is hardly commercialized at present. To increase the performance of a material, the characterization of the material itself and discussion on the relation between the biological reaction and property of the material, are mandatory. In addition, to commercialize the material, the evaluation of the safety, durability, and conservation of the material and the surface treated layer is essential.

Key words

metallic materials, titanium, surface treatment, hard tissue compatibility, materials engineering