

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04146

研究課題名(和文) 生体内で自発的にポーラス化する革新的な複相化溶解性化合物インプラントの創成

研究課題名(英文) Development of the noble biodegradable implant composed of multi-phase intermetallic compounds, which spontaneously makes porous structure in human body

研究代表者

萩原 幸司 (Hagihara, Koji)

大阪大学・工学研究科 准教授

研究者番号：10346182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では Ca-Mg-Zn三元系に着目し、溶解性の異なる二種の金属間化合物相を複相化した、「溶解性複相合金」の開発可能性を検討した。種々の合金組成における探索を進めた結果、島状組織を有する合金としてCa<sub>2</sub>Mg<sub>5</sub>Zn<sub>13</sub> (IM3)-Ca<sub>3</sub>Mg<sub>x</sub>Zn(15-x) (IM1)二相合金を見出した。本合金系に着目した種々の検討より、複相合金の溶解挙動は「各構成相の特性」と「構成相間の組織形態」を同時に適切に制御することで高度に達成されることが明らかとなった。さらに単結晶を用いた基礎的検討により、上記因子に加え、構成相の結晶方位制御も溶解挙動のための有効な方策となり得る可能性も新たに見出された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we devoted the developing a novel "biodegradable implant material" which is composed of two types of intermetallic compounds having different biodegradability in a Ca-Mg-Zn ternary system. As a result of investigating in various alloy compositions, we discovered a Ca<sub>2</sub>Mg<sub>5</sub>Zn<sub>13</sub> (IM 3) - Ca<sub>3</sub>Mg<sub>x</sub>Zn(15 - x) (IM 1) dual-phase alloy, as an alloy having an island microstructure. By the various examinations in this alloy system, it was clarified that the control of the degradation behavior of the multiphase alloys can be achieved by the simultaneous control of the "characteristics of each component phase" and the "morphology of the microstructure". Furthermore, the basic experiments using a single crystal unveiled that the control of crystal orientation of constituent phases also must be an effective way for controlling the dissolution behavior of the multiphase alloys in addition to the above factors.

研究分野：結晶塑性学, 金属間化合物

キーワード：生体内溶解性材料 金属間化合物 生体材料 マグネシウム合金 溶解挙動 生体親和性 結晶方位依存性 カルシウム合金

### 1. 研究開始当初の背景

生体インプラント材料として現在、Ti 合金や Co-Cr 合金が、その優れた力学特性、耐食性、生体適合性から骨補強材として広く利用されている。しかし、それらは患部治癒後に除去手術が必要なケースが多々あり、高齢化が進行する現代において、この二次手術は、特に高齢患者において大きな負担となる。本問題を解決すべく、近年、生体環境下で溶解性を有する「生体内溶解性金属材料」の開発が進められている。このなかで Mg 合金が特に注目されているものの、特に上述のインプラント材料としての適応を考える際には、溶解速度が速すぎる、という大きな問題点を有している。

### 2. 研究の目的

上述のような背景の下、我々は生体必須元素である Ca および体内に微量に存在する Zn を含む Ca-Mg-Zn 三元系に着目し、金属間化合物の利用によりその溶解挙動を制御した新規生体内溶解性金属材料の開発、という、他者とは異なる観点からの検討を行っている。この過程で我々は Fig.1 に示すような溶解性の異なる二相を複相化した「溶解性複相合金」の有用性、開発可能性を提案した。すなわち、比較的貴なバルク中に卑な第二相を導入することにより、第二相の優先溶出に伴い骨再生に必要な Ca イオン等を徐放しつつ、同時に表面に凹凸を生じさせることで、残った遅溶解性相が細胞足場としての機能を発現するような、これまででない高機能性を有する新たな溶解性材料の開発を着想した。本報告書では、この実現を目指し、特に組織制御、結晶方位を介した溶解挙動の制御指針の確立について検討した結果について報告する。

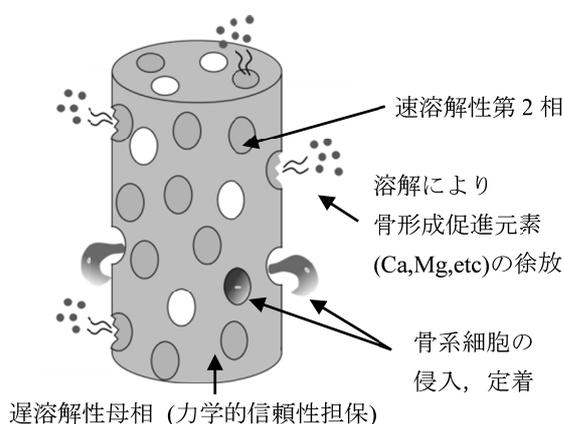


Fig.1 本研究にてターゲットとする生体内溶解性複相材料の模式図。

### 3. 研究の方法

Ar 雰囲気での電気炉溶解により、Fig.2 中の組成に代表されるような多種の異なる組成において、主に  $\text{Ca}_2\text{Mg}_5\text{Zn}_{13}$  (IM3) -  $\text{Ca}_3\text{Mg}_x\text{Zn}_{(15-x)}$  (IM1),  $\text{Ca}_3\text{Mg}_x\text{Zn}_{(15-x)}$  (IM1) -  $\text{CaMgZn}$  の二相からなる複相合金、およびその構成相に近い組成を有する単相試料を作製した。さらに幾つかの複相合金に関しては、溶製バルクを炉冷、空冷、水冷するなどして、異なる結晶粒径を有する合金試料を作製した。さらに、得られたバルク体をメノウ乳鉢を用いて粉碎し、125MPa、300~560 の各温度域にて圧粉焼結することで、組織をより微細化した試料についても作製した。得られた各種合金に対し、OM、SEM による組織観察、および SEM-EDS、XRD 等による構成相の同定を行った。

複相合金の溶解挙動、その支配因子について検討するため、まず、構成相単相間に流れるガルバニック電流密度と試料サイズとの相関について、ASTM-G71-81 に従い調査を行った。アノード、カソードにはそれぞれ複相合金を構成する化合物の単相試料を用い、30 分間自然浸漬後閉路し、閉路 2 時間後の電流密度の評価を行った。

さらに、作製した各複相合金試料の溶解挙動の特徴を詳細に評価するため、電気化学測定をポテンショ/ガルバノスタットを用い 37 の Hanks 液中にて行った。分極曲線測定は ASTM-G102-89 に従い、三電極法にて行った。対極は白金電極、参照極は銀/塩化銀 (Ag/AgCl) 電極、作用極は試料とした。銀/塩化銀電極電位を基準に、-1.6V から -1V まで走査速度 1 mV/s の条件にて分極曲線を測定した。

また加え、37 の Hanks 液中にて長期の浸漬試験を行い、浸漬前後での試料表面の変化を、OM、SEM-EDS、レーザー顕微鏡(LSCM) により観察、定量評価することで、Fig.1 に示すような動的ポーラス化複相溶解材の作製可否に関する検討を行った。

さらに上述のような解析を通じた組織形態に関する知見に加え、結晶方位制御による溶解性制御の可能性についても検討すべく、純 Mg、および Al, Cu 固溶体合金単結晶をブリッジマン法により育成し、結晶方位に依存した溶解挙動変化についても、上述の電気化学的手法、ならびに浸漬に伴う水素発生量測定等を通じ、評価検討を行った。

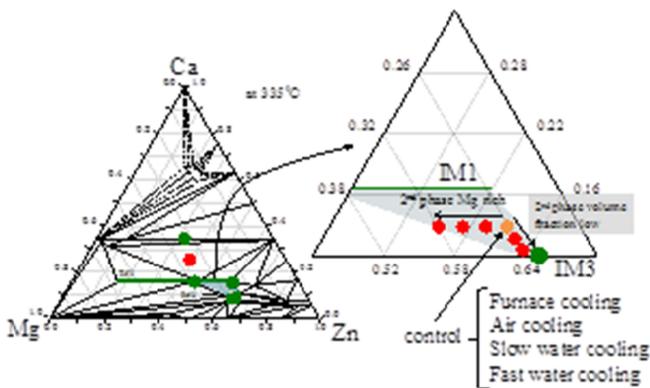


Fig.2 本研究で検討を行った合金組成の一例

#### 4. 研究成果

まず本研究では我々がこれまでに明らかにした Mg-Ca-Zn 三元系状態図に基づき、溶解性複相金属材料創成のための最適な二相合金作製に向けたトライアルを行った。10 種以上の異なる組成を有する複相合金を高周波溶解法により溶製し、その組織形態を OM, SEM により解析した。各合金中に発達した組織を解析したところ、電気化学的に卑な母相中に貴な第二相が析出、電気化学的に貴な母相中に卑な第二相が析出、第二相が母相中にネットワーク上に連結して形成、という三分類が可能であった。この中で我々の形態を示す複相合金について、溶解性複相合金の可能性を追求すべく、さらに検討を行った。この結果、例えば  $\text{Ca}_{13}\text{Mg}_{26}\text{Zn}_{61}$ ,  $\text{Ca}_{13}\text{Mg}_{28}\text{Zn}_{59}$  といった組成を有する合金中にて、電気化学的に相対的に貴な  $\text{Ca}_3\text{Mg}_5\text{Zn}_{13}$  (IM3) 母相中に、卑な第二相  $\text{Ca}_2\text{Mg}_x\text{Zn}_{(15-x)}$  (IM1) が島状に分散したような、所望の組織形成の実現が確認された。Fig.3 に本合金の代表的な組織を示す。動電位分極曲線測定の結果、この IM3-IM1 複相合金の溶解挙動は構成相単相の中間的な挙動を示すことが明らかとなった。また、 $\text{Ca}_{25}\text{Mg}_{36}\text{Zn}_{39}$  の組成を有する合金中においては、 $\text{Ca}_2\text{Mg}_x\text{Zn}_{(15-x)}$  (IM1) 母相中に第二相  $\text{CaMgZn}$  が分散する、複相組織が得られた。しかし興味深いことに、この合金において溶解挙動は、構成相単相の挙動と比較して、耐食性が向上する傾向が認められた。上述の IM1/IM3 二相合金においては、特定の組成においては生体疑似溶液中への 250 時間以上の浸漬においてもパルク形態が保持されることが見出され、溶解性複相合金実現の可能性が実際に見出された。

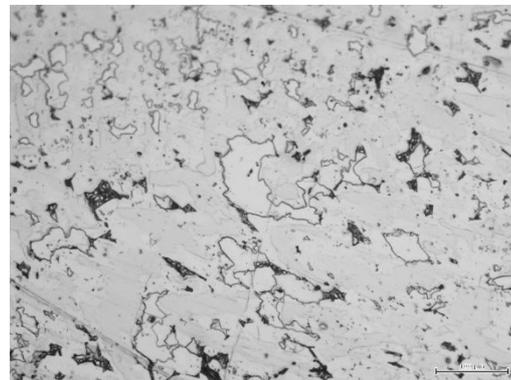


Fig.3  $\text{Ca}_3\text{Mg}_5\text{Zn}_{13}$ - $\text{Ca}_2\text{Mg}_x\text{Zn}_{(15-x)}$  二相合金組織

この IM3-IM1 複相合金について、溶製後の冷却速度を変化させた結果、冷却速度の上昇に伴い、分散した島状第二相の組織や粒径を細分化することに成功した。さらに圧粉焼結においても、粉碎後の粒度を制御することで、焼結後の粒径制御が広範に可能であることが示唆された。

上述のような化合物複相合金の溶解挙動の支配因子を明らかにすべく、まず構成化合物相の単相試料を準備し、両者の間に流れるガルバニック電流密度を調査した。この際、構成相腐食電位、体積率比の制御、といった観点に特に着目し検討を行った。構成相腐食電位としては、IM1 相がその化学組成に示されるように Zn/Mg 比が単相領域中にて幅広く可変であることを踏まえ、異なる組成を有する単相結晶を育成し、対電極を IM3 とし、ガルバニック電流の変化を直接評価した。この結果予測通り、Zn/Mg 比を増大させることで、二相間に生じるガルバニック電流が低減することを確認した。これを踏まえ、実際に異なる組成の IM1 相をほぼ同体積率含有する IM1/IM3 複相合金を作製することで、実際に腐食速度が上述のように IM1 相組成にて制御できることを動電位分極測定により定量的に同定した。これに加えさらに、ガルバニック電流の絶対値が理論的に両相の表面積比により変化し、相対的に卑な IM1 相の体積率が低減するにつれ、その値が増加する可能性があることに着目した検討を行った。まず IM1, IM3 両単相結晶を用いた基礎実験により、本理論式が強い溶解性を示す IM1/IM3 間にも適応可能であることを確認した。ただし一方で、体積率の増大は系全体としての電流量 (面積 × 電流密度) を増大させる可能性がある。そこで実際に同一の IM1 組成を有するものの、その体積率が異なる複相結晶を実際に溶製することで、その溶解挙動を動電位

分極測定により評価した。この結果、特定の合金においては、系全体としては Zn リッチになるにもかかわらず、IM1 相体積率が低くなるほどバルクとしての溶解速度は速くなる傾向が見出された。上述の結果より、本 Ca-Mg-Zn 溶解性三元合金系において、構成相体積率、及び構成相間の腐食電位差の制御を介した、複相合金の溶解挙動制御が可能であることが定量的に示唆された。さらにこれに加え、上述の IM3-IM1 複相合金について、急冷、圧粉焼結といった手法により組織形態を様々に変化させた二相合金においては、同組成の合金においても、その粒径変化に応じて腐食挙動が大きく変化することも新たに見出された。

以上のような組織学的観点からの考察に加え、我々はこの複相合金の溶解挙動を制御するための新たな方策として、一方向性凝固等による「結晶方位制御」の可能性についても着目している。この点について明らかにすべく、本研究ではそのモデル実験として、純マグネシウムおよび Mg-Al, Mg-Cu 固溶体合金に着目し、単結晶を用いることで溶解挙動の結晶方位依存性について評価を行った。この結果、Fig.4 に示すように、例えば純 Mg 単結晶においては、発生水素量測定から、(0001) と(10-12)面との間でおおよそ 3.5 倍もの溶解速度差があることが定量的に確認され、結晶方位制御は Mg 合金溶解挙動制御の一方策となり得ることを実証した。さらに Fig.5 に示す Mg-Al, Mg-Cu 固溶体合金単結晶と、純 Mg 単結晶の溶解挙動比較から、Mg 合金の溶解挙動が結晶方位依存性を示す起源として、アノード溶解挙動が方位依存性を示すことを明らかにし、その要因として、電荷移動抵抗、被膜抵抗が表面原子充填密度差に由来して方位依存性を示す可能性を明らかにした。

以上のように、本研究では生体内埋入後に自発的に溶解する Ca-Mg-Zn 系溶解性複相合金の開発を目指した検討を行い、この結果、我々が提案するモデルに近い島状組織を有する合金として  $\text{Ca}_2\text{Mg}_5\text{Zn}_{13}\text{-Ca}_3\text{Mg}_x\text{Zn}_{(15-x)}$  二相合金を見出した。本合金の溶解挙動評価を行った結果、溶解挙動の制御指針として、構成相間に流れるガルバニック電流を考慮した複相合金組織における構成相の体積率、腐食電位差、またこれに加え合金組織形態（結晶粒径）が本合金の腐食挙動に大きな影響を与えることを明らかにした。さらに単結晶を用いた基礎的検討により、上記因子に加え、一方向性凝固処理等を介した結晶方位制御も複相合金の溶解挙動のための有効な方

策となり得る可能性が新たに見出された。

以上本研究により、複相合金の溶解挙動制御は、「各構成相の特性制御」、「構成相間の組織形態制御（組織微細化）」、「結晶方位（集合組織）制御」の三者を同時に適切に制御することで、高度に達成され得ることが明らかとなった。

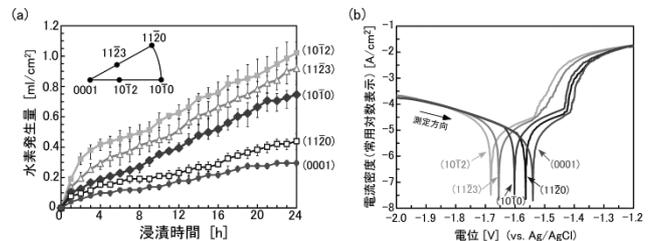


Fig.4 Mg 単結晶の溶解挙動の結晶方位依存性 (a)水素発生量, (b)動電位分極曲線

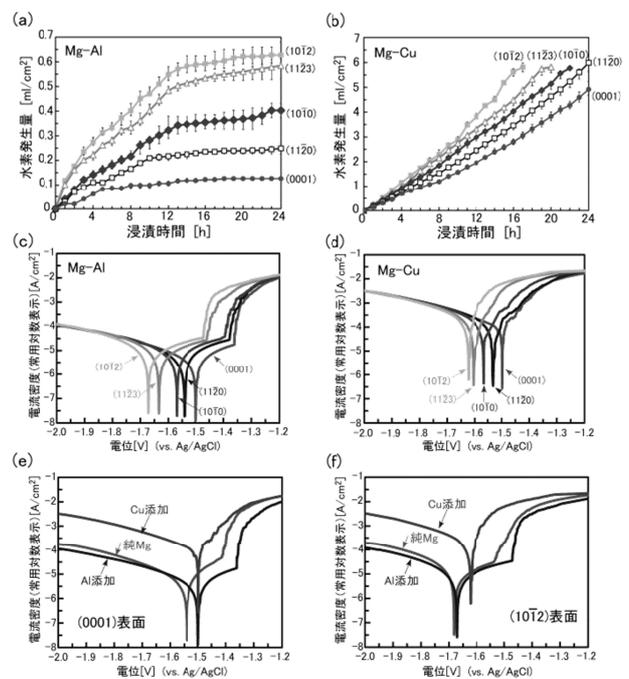


Fig.5 Mg-0.2at%Al, Mg-0.03at%Cu 単結晶を Hanks 液(37) に浸漬した際の溶解挙動の結晶方位依存性. (a,b) 水素発生量, (c,d) 動電位分極曲線. (e,f)純 Mg, Mg-Al, Mg-Cu 単結晶における(0001), (10-12)面上での動電位分極曲線の形状比較.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線を記す。)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. K. Hagihara, M. Okubo, M. Yamasaki, T. Nakano, Crystal-orientation-dependent corrosion behaviour of single crystals of a pure Mg and Mg-Al and Mg-Cu solid solutions, 査読有, 109, 2016, 68-85,  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.corsci.2016.03.019>
2. M. Tane, K. Hagihara, M. Ueda, T. Nakano, Y. Okuda, Elastic-modulus enhancement during room-temperature aging and its suppression in metastable Ti-Nb-based alloys with low body-centered cubic phase stability, Acta Materialia, 査読有, 102, 2016, 373-384,  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actamat.2015.09.030>
3. 當代光陽, 萩原幸司, 石本卓也, 山本憲吾, 中野貴由, 型 Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金単結晶を用いた低ヤング率ポーンプレートの開発, 査読有, 101, 2015, 501-505,  
<http://doi.org/10.2355/tetsutohagane.TETSU-2015-044>
4. K. Hagihara, T. Nakano, H. Maki, Y. Umakoshi, M. Niinomi, Isotropic plasticity of  $\beta$ -type Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr alloy single crystals for the development of single crystalline  $\beta$ -Ti implants, Scientific Reports, 査読有, 6, 2016, No.20779 1-10,  
<http://dx.doi.org/10.1038/srep29779>
5. T. Ishimoto, K. Hagihara, K. Hisamoto, S.-H.Sun, T. Nakano, Texture control of beta-type Ti-15Zr-5Mo-3Al alloy by selective laser melting for the development of novel implants with an extremely low Young's modulus, Scripta Materialia, 査読有, 132, 2017, 34-38,  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scriptamat.2016.12.03>
6. K. Hagihara, T. Nakano, Experimental clarification of the cyclic deformation mechanisms of  $\beta$ -type Ti-Nb-Ta-Zr-alloy single crystals developed for the single-crystalline implant, International Journal of Plasticity, 査読有, 98, 2017, 27-44,  
<https://doi.org/10.1016/j.ijplas.2017.06.006>
7. K. Hagihara, T. Nakano, M. Todai, Unusual dynamic precipitation softening induced by dislocation glide in biomedical beta-titanium alloys, Scientific Reports, 査読有, 7, 2017, No.8056 1-9.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-08211-7>
8. 萩原幸司, 「高機能性構造材料」としての

マグネシウム合金開発, 軽金属, 査読有, 67, 2017, 293-300.

<http://doi.org/10.2464/jilm.67.293>

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 石井健太郎, 萩原幸司, 中野貴由, Ca-Mg-Zn 系金属間化合物複相合金の溶解挙動, 日本金属学会 2015 秋期講演大会, 20150916, 九州大学
2. 大久保政欣, 萩原幸司, 中野貴由, Mg 固溶体単結晶の溶解挙動の結晶方位, 組成依存性, 日本金属学会 2015 秋期講演大会, 20150916, 九州大学
3. 石井健太郎, 大久保政欣, 萩原幸司, 中野貴由, 新規生体内溶解性材料としての (Ca,Mg,Zn)系化合物複相合金の創成, 2015 年度軽金属学会関西支部 若手研究者・院生による発表研究会, 20151216, 大阪府立大学
4. 石井健太郎, 萩原幸司, 中野貴由, 組織制御による Ca-Mg-Zn 系溶解性化合物複相合金作製の試み, 日本金属学会 2016 春期講演大会, 20160324, 東京理科大学
5. 石井健太郎, 萩原幸司, 中野貴由, Ca-Mg-Zn 系溶解性化合物複相合金の創成 (優秀ポスター賞受賞), 軽金属学会 2016 春期講演大会, 20160528, 大阪大学
6. 萩原幸司, 大久保政欣, 山崎倫昭, 中野貴由, 結晶方位による Mg 合金溶解挙動の制御, 軽金属学会 2016 春期講演大会, 20160529, 大阪大学
7. 石井健太郎, 萩原幸司, 中野貴由, Ca-Mg-Zn 系溶解性複相合金の組織と溶解挙動の相関 (ベストポスター賞受賞), 日本金属学会 2016 秋期講演大会, 20160921, 大阪大学
8. 石井健太郎, 萩原幸司, 中野貴由, 組織制御を介した Ca-Mg-Zn 系溶解性化合物複相合金の溶解特性制御, 軽金属学会 2016 秋期講演大会, 20161106, 茨城大学
9. 石井健太郎, 萩原幸司, 中野貴由, 生体インプラント用 Ca-Mg-Zn 系溶解性複相合金の溶解挙動制御, 2016 年度軽金属学会関西支部 若手研究者・院生による発表研究会, 20161223, 大阪府立大学
10. 萩原幸司, Mg 合金を中心とした, 新規高機能性生体インプラント材料創成の試み (招待講演), 第 66 回高性能 Mg 合金創成加工研究会, 20170323, 熊本大学
11. 古田智, 萩原幸司, 大久保政欣, 中野貴由, 山崎倫昭, Mg 単結晶溶解挙動の結晶方位依存性に影響を及ぼす諸因子, 日本金属学会 2017 秋期講演大会, 20170906, 北海道大学

12. 古田智, 萩原幸司, 大久保政欣, 中野貴由, 山崎倫昭, Mg 溶解挙動の結晶方位依存性の時間変化, 攪拌の影響, 2017 年度軽金属学会関西支部 若手研究者・院生による発表研究会, 20171222, 神戸大学

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

申請者ホームページ

<http://www.hfs.ams.eng.osaka-u.ac.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

萩原幸司 (HAGIHARA KOJI)

大阪大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：10346182

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

中野貴由 (NAKANO TAKAYOSHI)

大阪大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：30243182

### (4)研究協力者

該当なし