

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14165

研究課題名(和文) 生体親和性圧電材料の開発によるアクティブバイオマテリアルの創成

研究課題名(英文) Development of biocompatible piezoelectric materials as an "active biomaterial"

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では近年見出された圧電性K-Na-Nb-O系ペロブスカイトに着目し、これを骨の主成分であるHApやその他バイオセラミックスと複相化することで、劇的な生体親和性向上を試みた。この結果、作製時の適切な条件設定を行うことにより、期待通りKNN/バイオセラミックス複相圧電体の創成に成功した。また熱分解性樹脂であるPLLAとの混合により、ポーラス化も達成することができた。実際に生体疑似溶液であるハンクス液への浸漬により、試料表面へのリン酸カルシウム化合物の形成促進も確認され、新たな生体材料としての開発可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused the Perovskite phase (KNN) in a K-Na-Nb-O system which shows the piezoelectric property, and the fabrication of the composite with some bioceramics such as HAp was attempted, for the development of a novel biocompatible piezoelectric materials. By the control of the appropriate process condition, we succeeded in fabricating some KNN/bioceramics composites, as expected. Moreover, by the addition of the PLLA, which is one of the thermally decomposable resins, the fabrication of the "porous" KNN/bioceramics composites was also accomplished. By the immersion test of them in the Hanks solution, which is one of the biological simulated solutions, the acceleration of the formation of calcium phosphate compounds on some of the specimen surfaces was confirmed. By these results, the possibility of this material as a novel biomaterial was suggested.

研究分野：結晶塑性学, 機能性構造材料学

キーワード：圧電材料 バイオセラミックス 生体材料 複合材料

1. 研究開始当初の背景

医療技術の革新的な向上が進む現在、マイクログロマシンを初めとする医療用生体内電子機械の開発が強く求められている。その中でも特に求められているのが生体内で種々のアクチュエータに利用可能な圧電体の開発である。圧電体とは図1に示すように結晶格子内部に存在する原子が中心位置よりずれた位置に存在することで分極により電荷の偏りが発生し、自発分極を有する強誘電体のことを指す。これに加え、圧電体は応力の印加に伴う電圧の発生といった圧電特性を有している。

しかし、現在工業的に最も使用されている圧電体の主流は鉛を含有するPZT [チタン酸ジルコン酸鉛: $\text{Pb}(\text{Zr}_x, \text{Ti}_{1-x})\text{O}_3$]であるため、生体材料としての利用は困難である。このため、生体適合性圧電材料の重要性は認識されながらも、本分野における研究はこれまでほとんど進んでいない。

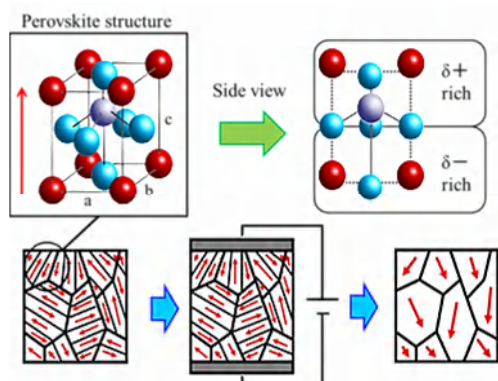


図1 ペロブスカイト型圧電材料の概念図

2. 研究の目的

本研究では近年見出されたK-Na-Nb-O系ペロブスカイト(KNN)に着目した。この圧電体はNa, K, Oといった人体を構成する元素、ならびに細胞毒性の低さから生体インプラントTi合金に使用実績のあるNbより構成されることから、高い生体親和性を示すことが期待される。本材料はこれ自身で上述の生体内アクチュエータとしての利用が強く期待できるが、本材料をベースにさらに生体親

和性を向上することで、もし生体内に長期埋入可能な圧電材料が開発できれば、アクチュエータとしての使用だけでなく、電気刺激を通じ身体(細胞)に直接的に働きかけることで骨再生を促進する、これまでに例のない革新的な生体材料が具現化し得る可能性がある。

このような観点に立ち本研究では、生体内に安定的に長期埋入可能な「生体親和性圧電材料」の開発を実現すべく、圧電性K-Na-Nb-O系ペロブスカイトに着目し、さらにこれを骨の主成分であるHApやその他バイオセラミックスと複相化することで、より高い生体親和性を有した圧電材料を作製することを検討した。またこれに加え、各種高温処理によるK-Na-Nb-O系ペロブスカイト成型体の組織制御の可能性検討、ならびに他の溶解性金属材料との複相化等についても基礎的観点から検討を行うことで、新規高機能性生体材料の開発可能性について検討した。

3. 研究の方法

$(\text{K}_{0.5}\text{Na}_{0.5})\text{NbO}_3$ (以下KNN)作製のための出発原料として、 K_2CO_3 (純度99.5%)、 Na_2CO_3 (純度99.8%)、 Nb_2O_5 (純度99.9%)を用い、これらの素粉末を遊星型ボールミルにて粉碎・混合した。得られた粉末をプレス成型し、 850°C にて2時間保持した。この工程を2回繰り返す。最後に 100MPa で成型した後、 1090°C で2時間保持する本焼結を行うことにより、KNNのバルク体を作製した。

得られた試料に対し、SEM-EDS, XRDにより組織観察、構成相の同定を行った。このようにして作製したKNNを基に、KNN/バイオセラミックス複相体の作製について検討した。本研究ではバイオセラミックスとして特に、骨主成分である $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (HAp)、より溶解性の高い $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ (TTCP)、また $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (α -TCP)の3種に着目し検討を行った。これらバイオセラミックスの出発材料と

しては、太平洋化学産業製の市販材を用いた。但しこの際、事前処理として各バイオセラミックス粉末に熱処理を施すことによる、初期セラミックス粒径変化が複相材の特性に与える影響について考察した。またこのうち KNN/HAp 複相材については、HAp 添加量(体積率)が圧電特性に与える影響について詳細な考察を行った。

さらに、特に KNN-10vol.%HAp 複相体については組織制御の一方策としてのポーラス体の作製、特性制御の可能性について検討した。KNN, HAp 混合粉末に対し、平均粒子径が $\sim 160\mu\text{m}$ の熱分解性樹脂であるポリ-L-乳酸(PLLA)を混合成型し、この成型体を事前に 500°C で保持することで、PLLAの蒸発による気孔形成を試みた。さらにその後、 1090°C にて保持することで複相ポーラス体の作製を試みた。これら各種試料の分極処理、圧電特性評価等については、多くの部分において(株)リードテクノ社の御協力を頂き実施した。

上述の複相体および KNN に対し、ASTM-G31-72 に従い、 37°C にて生体疑似溶液である Hanks 液を用いた浸漬試験を行った。浸漬試験前後での試料表面の変化を SEM-EDS により観察することで、分極処理に伴う試料表面へのリン酸カルシウム化物の形成誘導の可能性について検証した。また加え、三点曲げ試験の実施により、浸漬に伴う試料の力学特性変化についても考察した。

またさらに 600°C 以上の温度における高温圧縮試験、また直接溶解試験等により、KNN 成型体の組織制御の可能性について検討を行った。加え、作製した KNN を再度粉末化し生体内溶解性 Mg 系合金粉末と混合、高温圧粉を行うことで、溶解性金属/KNN 複合成型体の作製可能性についても検討を行った。

4. 研究成果

まず最初に、MC3T3-E1 細胞の使用による KNN および PZT の細胞毒性評価を行った結

果を図2に示す。実験は、バルク体を作製後、粉砕することで表面積を増大させた KNN, PZT 試料を作製し、これを α -MEM に 72 時間浸漬したエキスを作製した。このエキス中にて MC3T3-E1 細胞を 1, 2, 4 日間培養し、WST 法によって試験後の生細胞数を吸光度(SA)にて測定することで、細胞生存率を評価した。図からわかるように、1日培養後において既に、KNN 浸漬溶液中での細胞培養では、Control に比べ細胞生存率が半分程度に減少していることがわかる。これは図3に示す1日培養後の MC3T3-E1 細胞の OM 観察からもよくわかる。しかし、比較材として検討した市販圧電材料 PZT において細胞が全滅していることを踏まえると、KNN の毒性は比較的低いことが明らかとなった。わずかに見られた細胞毒性の要因を探るため、細胞培養に用いた KNN 浸漬溶液中のイオン溶出量を測定したところ、わずかではあるが Nb イオンの溶出が認められ、これが細胞生存率に影響を与えた可能性が考えられた。ただしその値は過去の報告における細胞半数致死量 IC50 と比較してかなり小さいため、毒性発現の要因に関しては今後さらに検討を進める必要がある。

上述のように、比較的良好な生体適合性を示すことが確認された KNN を利用し、前節にて示した手法を用いることにより、KNN/HAp 複合体の作製に世界で初めて成功した。ただし問題点として、市販の HAp をそのまま焼結に用いた際には、HAp 粉末が微細結晶粒の集合体であるため、焼結中に KNN と容易に反応することで図4(a)に示すように KNN の構造変化(片状の形態を有する別相の形成)を誘発し、この結果圧電 d_{33} 定数の値は KNN 単体の $\sim 130\text{pC/N}$ から劇的に低下してしまい、すなわち単純な混合焼結では、適切な特性を有する複相圧電体の作製は困難であることが明らかとなった。

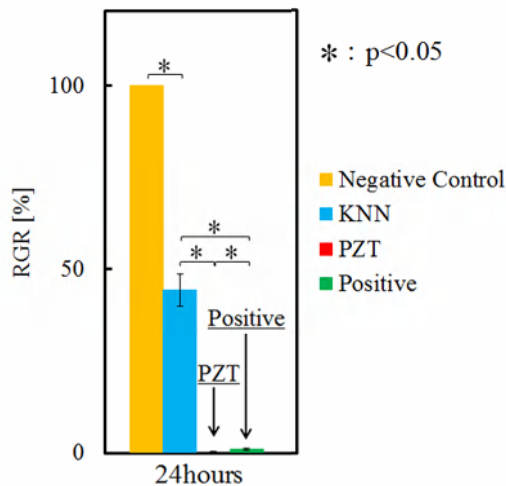


図2 KNN, PZT 粉末を浸漬したエキス中に MC3T3-E1 細胞を培養した際の 24 時間後におけるコントロールと比較した細胞数変化

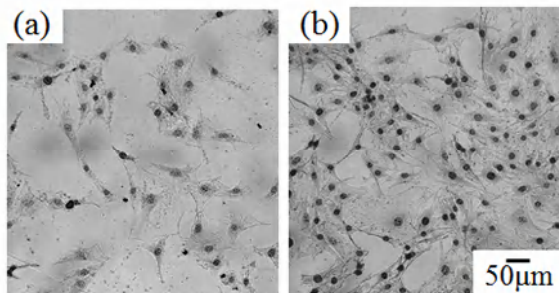


図3 24時間培養後の MC3T3-E1 細胞形態 (a) KNN 粉末浸漬エキス, (b) コントロール (粉末浸漬無 α -MEM 溶液).

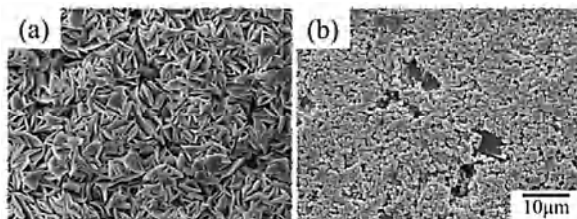


図4 KNN-10vol.HAp複合体のSEM像 (a) 市販HAp微粉末との混合焼結体, (b) 事前熱処理にてHAp粒を粗大化させたうえで混合した複合体.

この問題点を打破する方策として、本研究では、プレス成型、焼結、粉碎処理を施すことで、HAp 粗大粒子を事前に作製し、これを再度粉碎混合することで反応性を抑制する、という手法を考案した。この結果、HAp の一部が α -TCP に変化するという若干の構造変化を伴うものの、図 4 (b)に示す通り期待通り KNN/HAp 複合成型体を作製することができ、この結果例えば KNN-10vol.HAp 複合体において、約 50 pC/N 程度の高い圧電性を有する複合材料が作製出来ることが明らかとなった。

このようにして作製法を確立したKNN/HAp複合体の圧電特性の制御法として、まずHAp 体積率の影響について検討したところ、HAp 体積率の増大に伴い圧電定数は単調に低下し、50 vol.%以上HApを添加した際には、ほとんど圧電性が認められなくなることが確認された。従って、生体親和性圧電材料の基本組成としては、KNN/10 vol.%HAp近辺が最適組成であることが示唆された。

分極処理を施したこのKNN/10 vol.%HAp 複相試料を実際に生体疑似溶液であるHanks 液中に浸漬したところ、長時間浸漬後において、KNN単体と比較し試料表面へのCa酸化物の形成が著しく優位に観測され、期待通り、骨形成を促す「アクティブバイオマテリアル」の開発可能性が実証された。

このように、KNN/HAp複相体は比較的高い圧電特性を有することで、浸漬試験において高いリン酸カルシウム誘導能を付与できることが明らかとなった。そこでさらに、人工骨のポーラス化は気孔部分へ骨系細胞を誘導し骨欠損部への補填能力を向上させる、という報告事例に着目し、高分子材料であるPLLA粉末の混合、加熱除去による本材料のポーラス化を、前節に記載の方法により試みた。この結果、期待通り気孔率を制御したポーラス化複相圧電試料の作製にも成功した。ただし問題点として、このようなポーラス化は圧電 d_{33}

定数の低下をもたらし、PLLA無添加KNN/10 vol.%HAp複相材（気孔率~20%）の d_{33} が先に述べたように約 50 pC/Nであったのに対し、気孔率を50%程度にまで増加させた試料においては、その値は~20 pC/Nまで低下した。しかしその一方で、圧電 g_{33} 定数に関しては気孔率の上昇に伴う特性向上が認められた。このようにポーラス化により、細胞の足場導入の効果だけでなく、応力刺激により、電気刺激を細胞に与えることが可能となり得るような圧電体の開発可能性が示された。ただし、その電圧（電荷）は未だ細胞への影響を想定するには不十分であり、細胞実験の実施に向けては、更なる特性向上が必要である。

上述のような結果を基にさらに、生体親和性、溶解性を制御した複相体創製に向け、バイオセラミックスをHApからTTCP、 α -TCPに変化させたKNN複相体の創成についても検討を行った。この際も先のHAp同様、焼結体の作製に先立ち、事前にバイオセラミックス自身の結晶粒粗大加熱処理を施すことによりKNNとの反応性を抑えることで、HAp/KNN複相体と同程度の圧電特性を示す複相成型体を作製することに成功した。しかし問題点として、作製後各試料のXRD解析を行った結果、この事前の高温熱処理、ならびにKNNと焼結熱処理を経る過程で、今回選択した両バイオセラミックスは様々な構造変化を生じてしまうことが明らかとなった。具体的にTTCPはその大部分がHApに変化し、そして α -TCPは β -TCP、さら別種のリン酸化合物への構造変化の可能性がXRD解析により示唆された。

このようにして作製した各 KNN/バイオセラミックス複相体について Hanks 液への浸漬試験を行ったところ、TTCP 出発材では KNN/HAp 複相体で見られたような試料表面へのリン酸カルシウム化合物の形成誘導が期待通り確認されたが、しかし一方で、 α -TCP 出発材ではその形成がこれまでのところほとんど確認されていない。このような浸漬挙

動の差異が現れた要因として、複相体内に存在するリン酸カルシウムの溶解挙動の違いが影響を及ぼしている可能性が考えられる。HAp 出発材にて形成した α -TCP ならびに TTCP 出発材にわずかに残存したことが推察される TTCP の溶解は試料表面付近の Ca イオンの過飽和度上昇をもたらすことで、表面リン酸カルシウム物形成の核をもたらすのに対し、 α -TCP 出発材では試料作成過程で形成する β -TCP が他と比べ溶解性が低いことから、これがリン酸カルシウム化合物の核生成を阻害する可能性が考えられる。その詳細について今後さらに検討する必要がある。

以上のようにKNNはこれまでの他材料にない比較的優れた生体親和性を示すことから、生体材料としての適応可能性が強く示唆された。そこでこのKNNの更なる特性向上、将来の新材料創成に向けた基礎検討として、組織、結晶方位制御等についても、高温での直接溶解、また高温圧縮試験等を通じ検討を行った。しかしながらこれについては、現在までにまだ特筆すべき成果は得られていない。高温圧縮試験については、600°Cといった低温では変形不可であり、塑性変形は例えば1000°Cといった融点から数100°C直下にて可能であった。しかし大きな問題点としてこの圧縮試験の際には、試料作製焼結時に行うような試験片周囲の囲い込み（カバー）が困難なため、高温保持時にNa,Kが多量に揮発することが確認され、KNNの特性劣化を引き起こす可能性が強く示唆された。本点においては、今後さらに実験手法の修正、改善が必要である。

一方で、将来的な更なる多機能化生体材料の創成を期待した、溶解性金属材料との複相化については、図5に示すように期待通り達成された。例はMg-Zn-Ca基合金粉末との複相化の例であるが、高温では上述の合金相との反応が見られるものの、300°Cといった低温にて圧粉成型することで、KNNが反応分解することなく複相成型体が創成されていることが

XRDにより確認された。このような異なる材料を組み合わせた複合材料開発を今後さらに進めて行くことにより、より多機能、高機能を有した生体材料の創成を実現すべく、引き続き検討していく予定である。

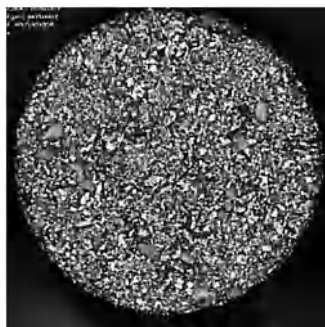


図 5 低温圧粉成型により創製した KNN/Mg-Ca-Zn 合金複相体。

以上のように、本研究により期待通りこれまでに報告例のない、生体親和性を有する KNN/バイオセラミックス複相体の創成が実現された。ただし、実用化を目指した更なる研究推進に向けては、圧電特性をはじめとする諸特性の更なる向上が必要不可欠であり、今後引き続き検討を進める必要がある。

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)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. K. Hagihara, T. Nakano, H. Maki, Y. Umakoshi, M. Niinomi, Isotropic plasticity of β -type Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr alloy single crystals for the development of single crystalline β -Ti implants, Scientific Reports, 6 (2016) pp.20779-1-10. <http://dx.doi.org/10.1038/srep29779>
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, 102 (2016) pp.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, β 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 鉄と鋼, 101 (2015) pp.501-505.

<http://doi.org/10.2355/tetsutohagane.TETSU-2015-044>

[学会発表] (計 3 件)

1. 萩原幸司, 中野貴由, 為害性の低い新規生体親和性圧電材料開発の試み, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2015, 20151109, 京都テルサ
2. 萩原幸司, 石井健太郎, 常安 平, 中野貴由, 生体親和性 KNN/各種バイオセラミックス複合圧電材料の創製, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016, 20161121, 福岡国際会議場
3. 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, 第 66 回高性能 Mg 合金創成加工研究会, 20170323, 熊本大学黒髪キャンパス

[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