

平成 21年 3月 31日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19560093
 研究課題名 (和文) 分子構造制御による生体吸収性高分子系複合材料の破壊特性改善に関する研究
 研究課題名 (英文) Improvement of fracture properties of bioabsorbable polymeric composite materials by controlling molecular structures
 研究代表者
 東藤 貢 (TODO MITSUGU)
 九州大学・応用力学研究所・准教授
 研究者番号：80274538

研究成果の概要：生体吸収性材料として医療の分野で実用化が始まっているハイドロキシアパタイト粒子分散ポリ L 乳酸複合材料の破壊特性を改善するために、分子鎖の方向を制御する方法と化学反応による架橋効果を用いる方法の2種類を考案し、どちらの方法においても効果的に破壊特性が改善されることを明らかにした。また、生体吸収性複合材料の再生医療への応用を目指して多孔質構造体を作製し、構造と力学特性の関係、細胞接着性等について検討した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・機械材料・材料力学

キーワード：材料設計・プロセス・物性・評価

1. 研究開始当初の背景

(1) 代表的生体吸収性高分子材料であるポリ L 乳酸 (PLLA) は、骨固定材として整形外科、口腔外科、脳外科等で広く利用されている。最近では、骨親和性を高めるために、骨の主成分であるハイドロキシアパタイト (HA) 粒子を分散させた PLLA に分散させた HA/PLLA 複合材料が実用化されたが、単純に HA 粒子を PLLA に分散させただけでは、破壊特性が大幅に減少することが本研究代表者の研究より明らかになっている。そのため HA/PLLA の破壊特性を向上させるための

効果的な方法が望まれている。

(2) 一方、再生医療において細胞を播種し増殖させるための足場材料が重要視されているが、PLLA 等の吸収性高分子材料も足場材料の候補として注目されている。足場材料は通常多孔質構造を形成するが、構造と力学特性の関係については未だ未知の部分が多い。さらに、骨再生用材料においては骨親和性、力学特性等の性質が重要であるが、力学特性の制御が可能な材料についてはほとんど検討されていない。

2. 研究の目的

(1) 前術のような吸収性生体材料の現状を鑑み、本研究では、HA/PLLA を分子構造レベルで制御して破壊特性を向上させることを目的とした。具体的には、圧延の手法を用いて分子鎖を一定方向に配向させて PLLA の強度を高める方法および添加剤を用いて HA と PLLA の界面強度と PLLA 自身の強度を高める方法の 2 種類を採用して破壊特性の向上を試みることにした。

(2) また、再生医療における応用を目指して、吸収性多孔質構造体を作製し、構造と力学特性、変形の微視機構、細胞接着性等について調べることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 平均粒径が約 $5\mu\text{m}$ の HA 粒子とペレット状の PLLA を原料として簡易混練機を用いて加熱混合を行い HA/PLLA の混合物を作製した。HA の含有率は 15wt% で一定とした。えられた混合物をホットプレスを用いて厚さ 5mm の板状に成形した。得られた板材を正形状と長形状に切断し、それぞれ 2 軸圧延と 1 軸圧延用試料とした。ホットプレスを用いて厚さ 1-2mm 程度になるように延伸工程を施し分子鎖を配向させることを試みた。得られた試料より短冊状試験片を作製しノッチ加工を加えて破壊試験用の試験片を作製した。

化学反応を用いる分子構造制御には、リジントリイソシアナート (LTI) を添加剤として採用した。少量の LTI を HA と PLLA の混合時に加えて、前述と同じ混練工程とホットプレス工程を経て破壊試験片を作製した。

作製した破壊試験片を油圧サーボ式材料試験機を用いて 3 点曲げタイプの破壊試験を行い、破壊特性を評価した。また、破壊後の試験片破面を電界放射形走査型電子顕微鏡 (FE-SEM) で観察し、微視的変形機構を調べることで破壊のメカニズムに及ぼす分子鎖配向と LTI 添加による化学反応の影響について考察した。

(2) 1,4-ジオキサランを PLLA の溶媒として固液相分離法と凍結乾燥法を用いて多孔質材料を作製した。また、生体吸収性を有し PLLA よりも延性的であるポリカプロラクトン (PCL) を PLLA にブレンドした PLLA/PCL ブレンドの多孔質構造体を作製した。これらの材料から圧縮試験用のディスク状試験片を作製し、圧縮特性を測定した。また、FE-SEM を用いて多孔質構造や圧縮下での変形機構について調査した。さらに、マウス骨芽細胞様細胞である MC3T3-E1 を培地存在下で試料表面に播種し増殖させた後、凍結乾燥法を用いて観察用試験片を作製し、FE-SEM を用いて細胞接着性の観察を行った。

4. 研究成果

(1) 圧延加工を施した HA/PLLA の曲げ弾性率の測定結果を図 1 に示す。Control は未延伸の材料を示している。弾性率は 2 軸圧延で 20% 程度増加し、1 軸圧延では 2 倍から 2.5 倍程度も増加する。図 2 にモード I 破壊特性を示す。図で一定値を示した直線は PLLA 単体の値である。図より Control は PLLA より低い値を示し、単純な複合化では破壊特性が低下することがわかる。しかし、圧延を施すことで 2 軸、1 軸ともに PLLA 単体を超える破壊特性を示すようになる。特に 1 軸圧延の効果が大きく control に比べ 4 倍程度も増大する。

図 3 と 4 に 2 軸圧延 HA/PLLA の破面の FE-SEM 画像を示す。図 3 よりクラック進展方向に対して平行な層状構造がみられるが、これは圧延により分子鎖が厚さ方向に対して垂直な方向に配向したために層状に積み重なったような構造が形成されたことによる。このような構造のためにクラックが進展するためには分子鎖の引き延ばしや切断および絡み合いの解除等が必要となりアモルファスな状態に比べるとより多くのエネルギーを必要とするために破壊エネルギーが向上する。さらに、HA/PLLA では界面剥離が生じやすいことが問題であったが、図 4 に示すように圧延により界面接着性が向上していることも破壊エネルギー向上に寄与していると考えられる。

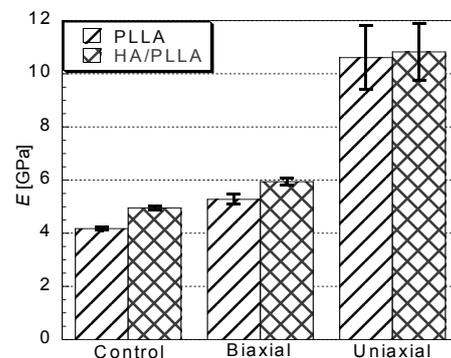


図 1 曲げ弾性率に及ぼす圧延の影響

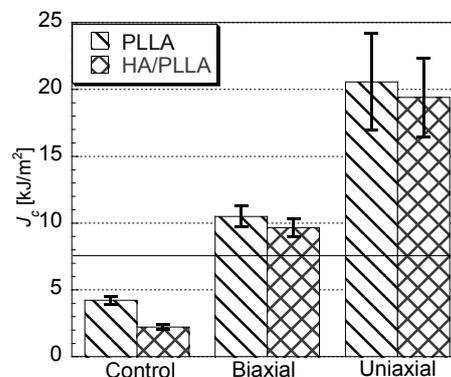


図 2 破壊特性に及ぼす圧延の影響

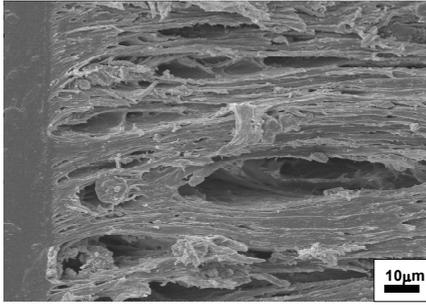


図3 2軸圧延 HA/PLLA の破面

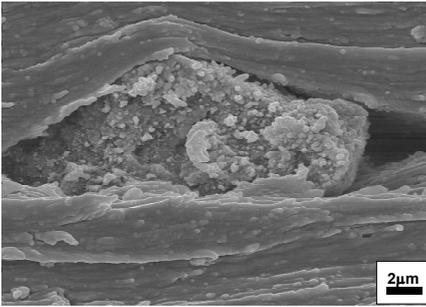


図4 HA粒子と PLLA 界面の様相

図5に曲げ HA/PLLA の曲げ弾性率に及ぼす LTI の影響を示す。LTI の含有量が増加すると曲げ弾性率は増加する傾向にある。図6に破壊特性に及ぼす LTI 含有率の影響を示す。LTI が 1wt% で PLLA とほぼ同等になり、2wt%加えると未添加の場合に比べて 2 倍程度にまで上昇する。図7に HA/PLLA 界面の FE-SEM 画像を示すが、LTI を添加した材料では PLLA 分子束が HA 粒子表面に強固に結合している様子がわかる。LTI のイソシアナート基と PLLA や HA の水酸基が結合するウレタン結合が生じていることが推測される。

以上の結果より、HA/PLLA に圧延を施して分子鎖の配向特性を制御したり LTI による化学反応を利用することで分子構造を制御し破壊特性を向上させることが可能であることが明らかになった。圧延の場合は分子鎖の配向方向に対して垂直な方向には破壊特性が逆に低下することになるので注意を要する。なお、1軸配向の方が2軸配向より破壊特性の増加率は高かったが、逆に配向方向に対して垂直な方向の低下率も高くなる。また、アモルファスな状態に比べると生体内での分解・吸収挙動も異なることが予測される。一方、LTI の場合は生体適合性が懸念されるが、LTI は生体材料として広く利用されているウレタンの原料として使用されるため、反応が十分行われ LTI が単体として残存していない場合には生体適合性には問題がないと考えられる。分解過程での生成物については細胞実験等を通して生体適合性を確認する必要がある。また、LTI の影響で分解速度も変化することが考えられる。

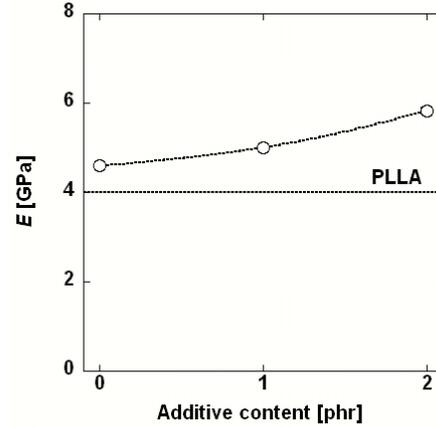


図5 曲げ弾性率に及ぼす LTI の影響

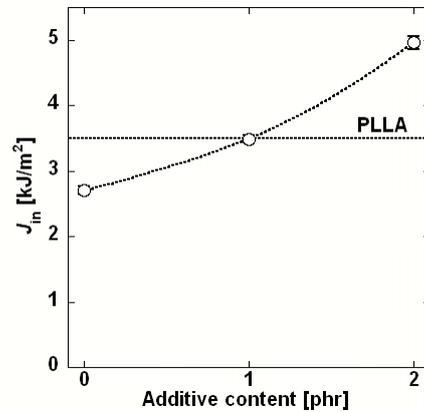
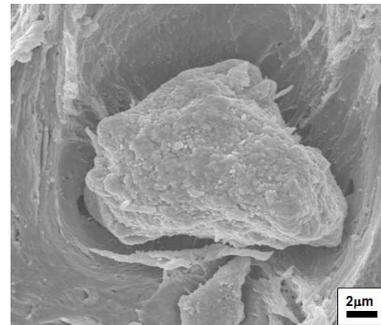
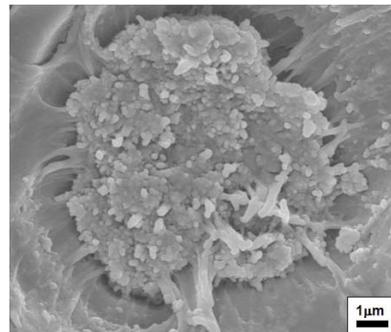


図6 破壊特性に及ぼす LTI の影響



(a) LTI 未添加



(b) LTI 添加(2wt%)

図7 HA/PLLA 界面の FE-SEM 画像

(2) 図8に PLLA の多孔質構造を示す. 多孔質構造は細胞の3次元増殖のためには必要不可欠である. また, 空孔はお互いに連結する必要があり固液相分離法を用いることで比較的容易に連結構造を得ることが可能となる. 図9に PLLA 多孔質材料の圧縮弾性率と強度と空隙率の関係を示す. 溶媒に溶かす溶質の量を調整することで空隙率の制御が可能であり, 空隙率を制御することで圧縮特性を変化させることが可能であることがわかる.

図10に PLLA と PCL 単体および PLLA/PCL ブレンドの圧縮弾性率を示す. 延性的な PCL を PLLA にブレンドすることで弾性率は低下し, PLLA 単体と PCL 単体のほぼ中間的な値をとることになる. このことは PLLA と PCL の組成比を変えて多孔質ブレンドを作製するところで, 圧縮弾性率の制御がある程度可能であることを示している.

図11に骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 を播種し増殖した PLLA 多孔質材料表面の FE-SEM 画像を示す. 細胞接着性は良好であり, MC3T3-E1 は細胞突起を延長させネットワーク構造を形成していることがわかる.

以上, 吸収性高分子材料である PLLA と PCL を用いて多孔質材料を作製し圧縮特性の制御が可能であることを明らかにした. また骨芽細胞の前駆体である骨芽細胞様細胞の接着性も良好であることを確認した.

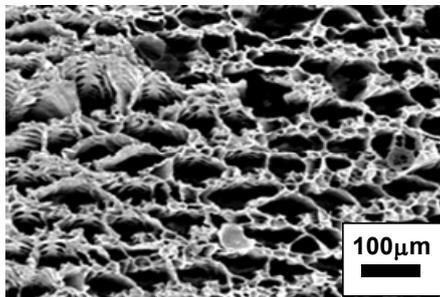


図8 PLLA の多孔質構造

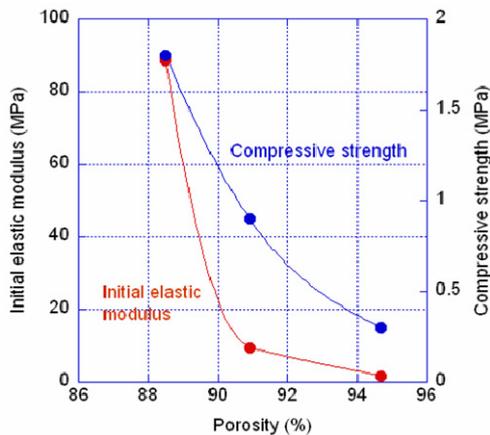


図9 圧縮特性と空隙率の関係

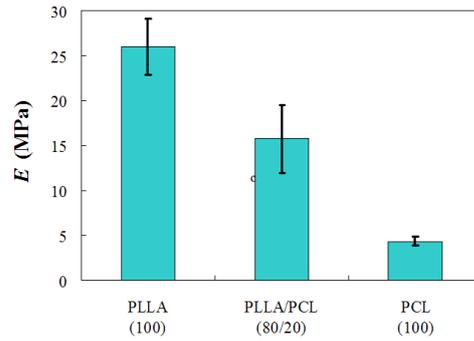


図10 多孔質材料の圧縮弾性率

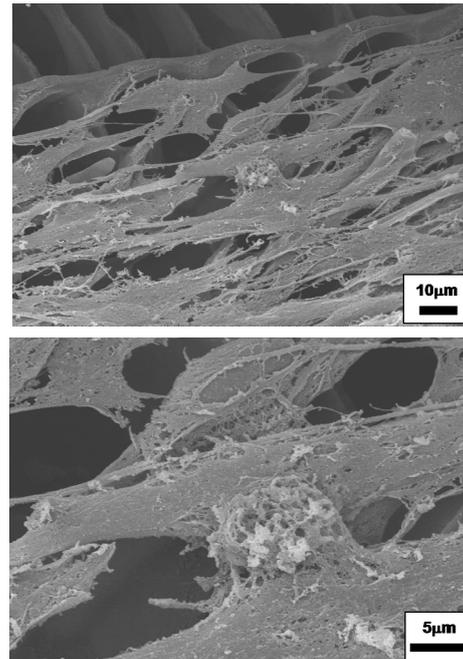


図10 骨芽細胞様細胞の接着挙動

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計10件)

- ① M. Todo, H. Kuraoka, J.W. Kim, K. Taki and M. Ohshima, Deformation behavior and mechanism of porous PLLA under compression, Journal of Materials Science, 43, 2008, 5644-5646, 査読有
- ② M. Todo, T. Kagawa, Y. Takenoshita and A. Myoui, Effect of Press Processing on Fracture Behavior of HA/PLLA Biocomposite Material, Journal of Solid Mechanics and Materials Engineering, 2, 2008, 1-7, 査読有
- ③ 東藤 貢, 高山哲生, ハイドロキシアパタイト微粒子分散ポリL乳酸の構造制御による破壊特性の向上, 成形加工, 20, 2008, 762-768, 査読有
- ④ 加川 尊, 東藤 貢, 竹之下康治, 名井

陽ハイドロキシアパタイト微粒子分散ポリL乳酸の構造制御による破壊特性の向上, 粉体および粉末冶金, 55, 2008, 341-346, 査読有

- ⑤ M. Todo and T. Kagawa, Improvement of Fracture Energy of HA/PLLA Biocomposite Material due to Press Processing Journal of Materials Science, 43, 2007, 799-801, 査読有
- ⑥ M. Todo and T. Takayama, Toughening of bioabsorbable polymer blend by microstructural modification Interface Oral Health Science 2007, 2007, 95-104, 査読有
- ⑦ T. Takayama and M. Todo, Relationship between Fracture Mechanism and Microstructure in PLA/PCL Polymer Blends Key Engineering Materials 353-358, 2007, 1169-1172, 査読有
- ⑧ M. Todo, Effect of LTI Blending on Fracture Properties of PLA/PCL Polymer Blend Journal of Solid Mechanics and Materials Engineering, 1, 2007, 1157-1164, 査読有
- ⑨ M. Todo, Effect of LTI Blending on Fracture Properties of PLA/PCL Polymer Blend Engineering Fracture Mechanics, 74, 2007, 1872-1883, 査読有
- ⑩ M. Todo, Effect of unidirectional drawing process on fracture behavior of poly(L-lactide), Journal of Materials Science, 42, 2007, 1393-1396, 査読有

[学会発表] (計 15 件)

- ① 高山哲生, 東藤貢, マトリックス改質による HA/PLLA 複合材料の力学特性改善, 第 19 回バイオフロンティア講演会, 2008 年 9 月 24 日, 東京
- ② 東藤貢, 倉岡宏行, 金鎮雄, 瀧健太郎, 大嶋正裕, 海綿骨構造を模擬した吸収性多孔質体の微視構造と力学特性, 第 21 回バイオエンジニアリング講演会, 2009 年 1 月 23 日, 札幌
- ③ 高山哲生, 東藤貢, 名井陽, 竹之下康治, LTI 添加によるポリ乳酸系医用高分子の力学特性の向上, 第 37 回医用高分子シンポジウム, 2008 年 7 月 28 日, 東京
- ④ 高山哲夫, 東藤貢, HA/PLLA 複合材料の力学的特性に及ぼす粒子分散状態の影響, 第 20 回バイオエンジニアリング講演会, 2008 年 1 月 25 日, 東京
- ⑤ 東藤貢, ハイドロキシアパタイト粒子分散ポリ(L-乳酸)の微視構造制御による力学特性の改善, 第 29 回日本バイオマテリアル学会大会, 2007 年 11 月 26 日, 大阪

- ⑥ 高山哲生, 東藤貢, 生体吸収性 HA/PLLA 複合材料の機械的特性に及ぼす LTI 添加の影響, 第 29 回日本バイオマテリアル学会大会, 2007 年 11 月 26 日, 大阪
- ⑦ T. Takayama and M. Todo, Improvement of mechanical properties of bioabsorbable PLLA/PCL polymer blends due to P(LLA-CL) blending, Third Asian Pacific Conference on Biomechanics, 2007 年 11 月 5-8 日, 東京
- ⑧ T. Takayama and M. Todo, Effect of Molding Condition on Fracture Characteristics of HA/PLLA nanocomposites, The 6th Korea-Japan Joint Symposium on Composite Materials, 2007 年 11 月 1 日, Pohang, Korea
- ⑨ T. Kagawa and M. Todo, Toughness Improvement of HA/PLLA Composites by Press Processing, The 6th Korea-Japan Joint Symposium on Composite Materials, 2007 年 11 月 1 日, Pohang, Korea
- ⑩ 高山哲生, 東藤貢, 他ポリ(L-乳酸)の機械的特性に及ぼすインシアネート系添加剤の影響, M&M2007 材料力学カンファレンス, 2007 年 10 月 25 日, 東京
- ⑪ 東藤貢, 倉岡宏行, PLLA 系ポリマーブレンドの力学特性に及ぼすブレンド材の影響, M&M2007 材料力学カンファレンス, 2007 年 10 月 25 日, 東京
- ⑫ 東藤貢, 加川 尊, HA/PLLA 複合材料のプレス加工による力学特性の改善, M&M2007 材料力学カンファレンス, 2007 年 10 月 25 日, 東京
- ⑬ T. Takayama and M. Todo, Characterization of Correlation between Microstructure and Fracture Properties of Poly(Lactic Acid) Polymer Blends, International Conference on Advanced Technology in Experimental Mechanics 2007, 2007 年 9 月 12 日, 福岡
- ⑭ T. Kagawa and M. Todo, Effect of Drawing on the Fracture behavior of HA/PLLA biocomposite material, Sixteenth International Conference on Composite Materials, 2007 年 7 月 8 日, 京都
- ⑮ T. Takayama and M. Todo, Effect of Nano and Micro-particles on Fracture Characteristic of HA/PLLA composites, Sixteenth International Conference on Composite Materials, 2007 年 7 月 8 日, 京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東藤 貢 (TODO MITSUGU)

九州大学・応用力学研究所・准教授

研究者番号: 80274538