

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：22604

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22686014

研究課題名(和文)テーラーメイド医療を目指した生体吸収性複合材料の材料設計法の開発

研究課題名(英文)Development of material design for bio-absorbable composites toward tailor made medical treatments

研究代表者

小林 訓史 (Kobayashi, Satoshi)

首都大学東京・理工学研究科・准教授

研究者番号：80326016

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,800,000円、(間接経費) 5,940,000円

研究成果の概要(和文)：疾患の部位・程度に応じたテーラーメイド医療を実現するため、ポリL乳酸(PLA)とリン酸三カルシウムからなる複合材料に対して、配合比が力学的特性と分解特性に与える影響を実験的および解析的側面から検討した。力学的特性についてはマイクロメカニクスにより予測する手法を開発した。分解特性として、分子量変化を自己触媒効果を用いて解析的に予測する手法を開発した。分解に伴う力学的特性の変化については、分解はTCP/PLLA界面領域で優先して発生することが確認されたことから、界面はく離を損傷変数として導入した損傷力学解析により予測可能となった。また界面処理により複合材料を高強度化する手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：In order to realize a tailor-made medical treatment considering region and degree of disease, mechanical and hydrolysis properties for poly(L-lactic acid)/ tri-calcium phosphate composites were investigated experimentally and analytically as a function of the content of tri-calcium phosphate. Mechanical behavior was predicted based upon modified micromechanics. Molecular weight distributions, as hydrolysis behavior, were analytically predicted considering self-catalytic effect of carboxyl group. Since it is confirmed that variations in mechanical behavior associated with hydrolysis is caused by degradation around interphase between tri-calcium phosphate/ poly(L-lactic acid), mechanical behavior was predicted considering interfacial debonding with hydrolysis. In addition, mechanical properties of the composites were improved with an interfacial treatments.

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：生体吸収性プラスチック ポリL乳酸 生体吸収性複合材料 高次構造 結晶化 配向 マイクロメカニクス 損傷力学

1. 研究開始当初の背景

骨折等の治療のために用いられる骨接合材料としてこれまでステンレス合金やチタン合金が用いられてきている。しかしながら、炎症や骨吸収といった問題点があるため、骨折治癒後に早期に取り除く再手術の必要があり、この再手術が患者にとって肉体的・精神的・経済的に大きな負担となっている。このため再手術不要な骨接合材料として、体内に存在するL体乳酸を重合したポリL乳酸を初めとする生体吸収性プラスチックが開発され、臨床応用されてきている。しかしながら本質的にプラスチックであるために弾性率が非常に低く、これまで軽負荷部位への適用しかなされていなかった。このため、生体吸収性セラミックスを高弾性率フィラーとして用いることにより、生体に吸収されることを担保しつつ、弾性率を骨に近づける試みがなされているが、いまだ適用部位がPLA単体のもと同様の軽負荷部位に限定されている。これは高弾性率フィラーが母相であるプラスチックに分散された場合、フィラー周辺に応力集中が発生し、特にせん断強度の低下が著しいためである。このため主としてせん断負荷を受ける骨接合用スクリューへの適用は充分になされていない。せん断強度の改良により、このようなスクリューに適用可能となれば、骨折等の治療に際して再手術不要な部位を拡大することが可能となる。また、疾患の部位・程度に応じて治療期間は異なる。このため、各疾患に応じて適切な剛性・強度を適切な期間有し、治癒後は直ちに体内において分解・代謝・排泄されるように骨接合材を設計することが可能となれば、テーラーメイド医療が達成されることとなり、患者のQuality of Life (QOL) を飛躍的に向上させることが可能となる。

2. 研究の目的

上述のように、スクリューなどの実際に使われる形状に成形した際に十分な剛性を有しつつ、せん断強度を向上させる必要がある。また、患者の疾患に応じた力学的特性・分解特性を骨接合材料に付与するためには、分解がとそれに伴う力学的特性の変化がどのように生じるかを解析的に予測する必要がある。以上を鑑み、本研究では、

1. スクリューやプレートといった実際の骨接合材を成形した際の強度向上

2. 骨接合材料の分解過程の微視化学モデリング

3. 分解に伴う力学的特性変化の損傷力学モデリングの確立

を達成することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、強度を向上させる方法として、生体吸収性フィラー（リン酸カルシウム、TCP）に対する表面処理と押出延伸による分子配向制御を選択した。また分解のモデリン

グについては自己触媒効果を考慮したモデルを水分の拡散を考慮して構築した。分解に伴う力学的特性変化のモデリングについては、マイクロメカニクスと損傷力学を組み合わせたマイクロダメージメカニクスに、分解に伴う物性の変化として、母材の力学的応答の変化と母材/フィラー界面強度の変化を導入することにより表現する手法を構築する。

(1) TCP 表面処理

表面処理のための結合剤としてL乳酸を用いた。まず精製水 200ml にL乳酸を加え、80°Cで湯煎しながらTCP100gを攪拌させた後、真空乾燥しふるいにかけて細粒化を行った。本研究ではL乳酸の量を1.5, 3, 4.5, 6, 7.5gに変化させた。その後ポリL乳酸(PLLA)との熱混練によりコンパウンドを作製し、圧縮成形により試料を得た。

(2) 押出延伸

PLLAペレットを用い、加熱圧縮成形により円筒状ペレット成形した。この際、ペレットの直径を調整することにより、のちの押出延伸時の延伸比（ペレット直径/成形品直径）を調整している。これらのペレットを押出延伸用の金型とホットプレスを使用して105°Cで10分間加熱した後、荷重を加えて押出すことにより延伸を行った。押出時には潤滑の影響を考察するため、ポリエチレングリコール(PEG)を用いた。

一部の試料に対しては、ねじり強度の向上のため、ねじり延伸を行った。

以上、延伸された成形品に対して、鍛造によりネジ山の成形が行われた。

(3) 分解モデリング

ポリエステル加水分解において自己触媒効果が確認されており、自己触媒効果が存在するときの加水分解速度は次式で与えられる。

$$\frac{d[\text{COOH}]}{dt} = k_1[\text{COOH}][\text{ester}][\text{H}_2\text{O}] \quad (1)$$

ここで[COOH]、[ester]、及び[H₂O]はそれぞれカルボキシル基、エステル結合、及び水の濃度であり、k₁は速度定数である。一般的には式(1)において水濃度一定を仮定して加水分解速度定数を求めている。しかしながら、バルク形状複合材料では材料内部の水濃度は経時変化する。そこで、複合材料を母材・フィラー・母材-フィラー界面領域からなる三相材として考える。母材はPLLA単体と同様の吸水、分解傾向を示し、フィラーは複合材料全体の吸水量と母材の吸水量の差分を保持していると考えられる。そして母材-フィラー界面領域はフィラー近傍の母材であり、フィラーの吸水量の影響を受ける領域として考える。

(4) 分解に伴う特性変化のモデリング

本研究では初期破壊として粒子/母材間のはく離のみを考慮し、マイクロメカニクスと損傷力学を基に、分解に伴う引張応力 ひずみ関係の変化の予測を行い、解析の有効性を検証した。解析対象はβリン酸三カルシウム (β-TCP) /PLLA 複合材料である。複合材の弾性率はマイクロメカニクスにより算出する。球状介在物を有する多相材の体積弾性率 κ とせん断弾性率 μ は次式で表される。

$$\frac{\kappa}{\kappa_0} = 1 + \frac{a}{1 - \alpha_0 a} \quad (3)$$

$$\frac{\mu}{\mu_0} = 1 + \frac{b}{1 - \beta_0 b}$$

ここで

$$a = \sum_r \frac{c_r (\kappa_r - \kappa_0)}{\alpha_0 (\kappa_r - \kappa_0) + \kappa_0}, b = \sum_r \frac{c_r (\mu_r - \mu_0)}{\beta_0 (\mu_r - \mu_0) + \mu_0}$$

$$\alpha_0 = \frac{3\kappa_0}{3\kappa_0 + 4\mu_0}, \beta_0 = \frac{6\kappa_0 + 2\mu_0}{4\kappa_0 + 4\mu_0}$$

(4)

である。 κ_0 と μ_0 はそれぞれマトリックスの体積弾性率及びせん断弾性率を、 c_r はr相の体積含有率を表す。

本研究ではβ-TCP/PLLA 界面で生じたはく離がポイド形状に成長することを考慮して応力 - ひずみ関係の予測を行う。ポイドが発生した際にはポイドで囲まれたβ-TCP 粒子は荷重負担能を喪失すると仮定する。このためマトリックス・健全粒子・はく離粒子(ポイド)の3相からなる複合材料を考える。はく離粒子の弾性率は上述のように0と仮定する。ポイド発生時にはエネルギークライテリオンを適用する。

本解析に用いるパラメータは、母材とフィラー材の弾性率及びポアソン比、フィラーの体積含有率、粒径、粒子と母材のはく離に関する臨界エネルギー解放率及びはく離粒子増分である。ここで粒径及び臨界エネルギー解放率は、ばらつきがあるものと仮定し、標準正規分布の累積確率分布関数の逆関数を用いて分布を与えた。また、母材の力学的特性は同一の分解期間を経た PLLA 単体の応力ひずみ線図を用いた。

4. 研究成果

(1) 表面処理

表面処理に伴う弾性率と強度の変化を図1に示す。図1より、複合化により弾性率が向上し、また界面処理による弾性率の変化はないことが確認された。図2より、少量のL乳酸では界面強度に伴い引張強度の向上、また過度のL乳酸では過剰な界面相が応力伝達の阻害することで引張強度の低下がみられた。このことから最適な条件はL乳酸3%といえる。

アコースティックエミッション計測により得られた初期界面はく離発生応力を図3に示す。図3は引張強度と同様の傾向を示しており、界面処理による界面強度向上に伴い、引張強度が向上したことが確認された。

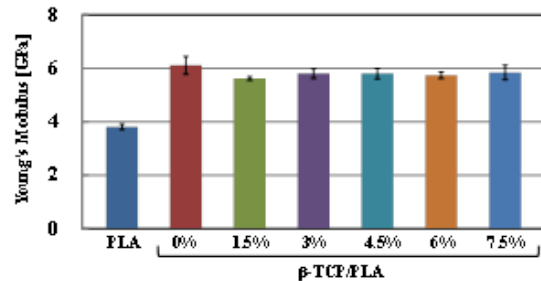


図1 引張弾性率と処理濃度の関係

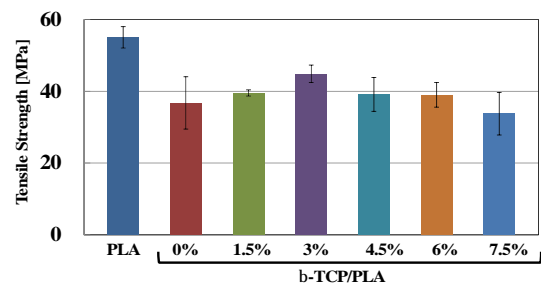


図2 引張強度と処理濃度の関係

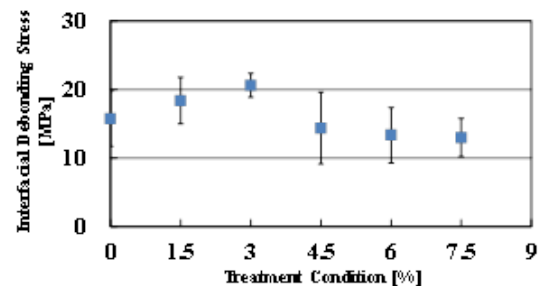


図3 界面はく離発生応力と処理濃度の関係

(2) 押出延伸

延伸比 1~8 のスクリュウと延伸の際に潤滑された延伸比 1.3~8 のスクリュウのせん断強度とねじり強度をそれぞれ図4と図5に示す。なお、延伸比1のねじり試験において、タブの滑りが確認された。このため、試験中に記録した最大トルクを記載した。延伸比1と比較して、延伸比1.3以上では延伸比・潤滑の有無にかかわらず、せん断強度は増加し、ねじり強度は減少した。これは分子鎖の軸方向への配向のためである。

潤滑の有無で比較を行うと、潤滑を行うことによってせん断強度が減少し、ねじり強度が増加する傾向が見られた。これは潤滑によって延伸の際にPLAと金型の摩擦が低減されることによって配向度が低下したことが原因であると考えられる。

図6と7にせん断強度とねじり強度に及ぼすねじり延伸の影響を示す。ねじり延伸を加

えることで高い延伸比においてもせん断強度の低下を招くことなくねじり強度が向上することが確認された。これは軸方向に対して繊維晶が連続であり、かつねじりが負荷された際に発生する主応力方向に繊維晶が配向しているためであり、ねじり延伸法の有効性が確認された。

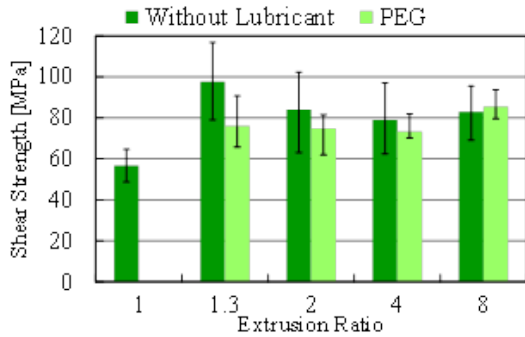


図4 せん断強度と延伸比の関係

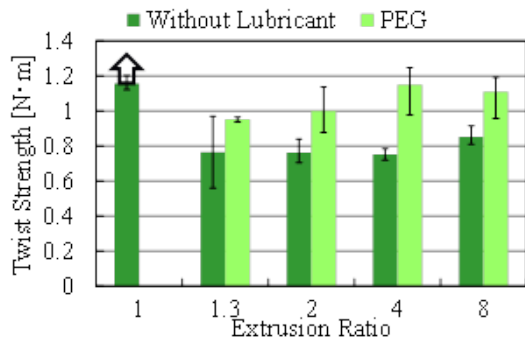


図5 ねじり強度と延伸比の関係

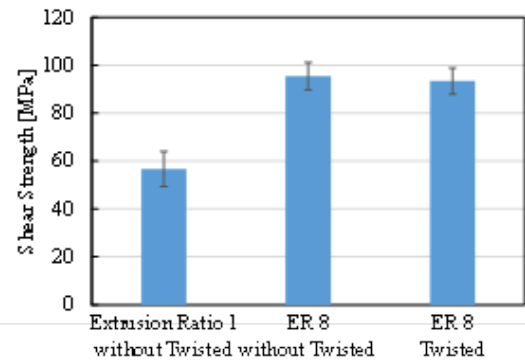


図6 せん断強度に及ぼすねじり延伸の影響

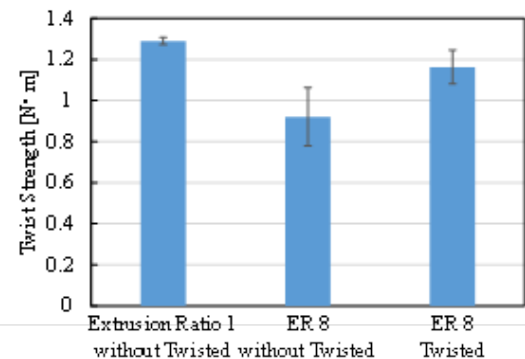


図7 ねじり断強度に及ぼすねじり延伸の影響

(3) 分子量変化の予測

式(1)において[ester]を一定とし、[H₂O]に実験で得られた吸水量測定結果より求めた母材、フィラーの水濃度を代入することで母材、母材-フィラー界面領域の[COOH]の時間変化をそれぞれ求めた。次に未知である母材-フィラー界面領域の直径 D の大きさをフィッティングパラメータとして複合材料中に各相が占める割合を決定し、求めた複合材料全体の [COOH]に対して実験より得られた初期数平均分子量と[COOH] M_n^{-1} の関係を用いることで最終的な数平均分子量の時間変化を求めた。フィッティングより得られた分子量予測結果を図8に示す。母材-フィラー界面領域の厚さはフィラー粒子半径の約 0.7 倍とすることですべての複合材料において良好な一致が得られた。以上より、界面領域の厚さが既知であるならば水濃度の経時変化を考慮することによりフィラー含有率によらず浸漬による数平均分子量変化を精度よく予測できる可能性が示された。

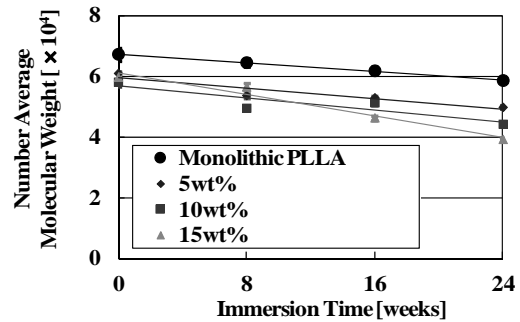


図8 数平均分子量変化

続いて分子量分布の予測を行った。加水分解は分子鎖末端から進行し、分解生成物は分子量が十分小さく、分子量分布に影響を与えないとした。予測において初期の分子量分布として実験より得られた未浸漬の分子量分布を用い、分布に含まれる個々の分子量ごとに上記解析方法で分子量変化の計算を行った。計算の結果得られた 15 wt% の分子量分布予測と実験値との比較を図9に示す。分子量分布のピークにおいて良好な一致が得られ、浸漬期間の増加に伴う低分子量側へのシフトが予測可能であることが示された。

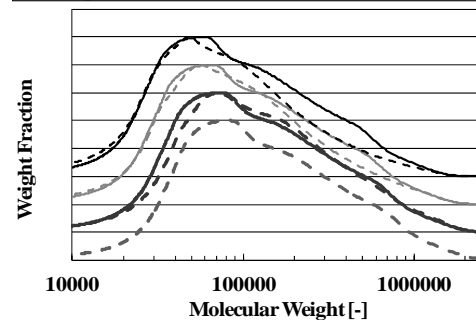
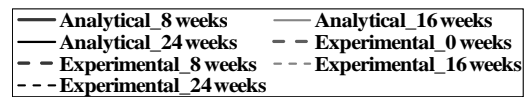


図9 分子量分布変化

(4) 分解に伴う力学的挙動の変化

マイクロダメージメカニクスを用いた応力 ひずみ挙動の予測には臨界エネルギー解放率分布が必要である。ここでは、15wt%TCP/PLLA 複合材料の応力 ひずみ線図をカーブフィッティングすることによりその値を算出した。図 10 に分解に伴う臨界エネルギー解放率の変化を示す。浸漬期間の増加に伴い急速に臨界エネルギー解放率が低下していることがわかる。これは分解が TCP/PLLA 界面領域で生じていることを示唆しており、分子量変化の結果とも一致している。

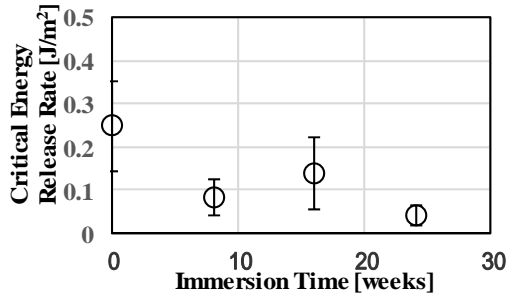
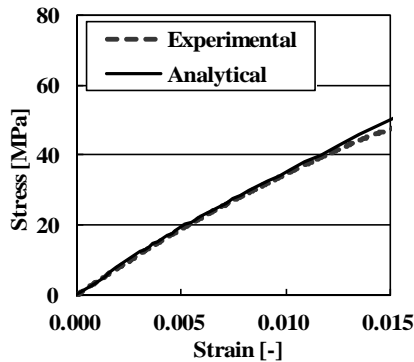
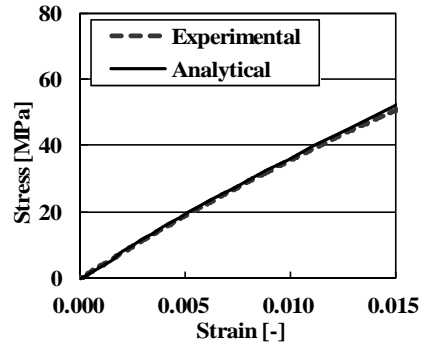


図 10 浸漬に伴う臨界エネルギー解放率分布の変化

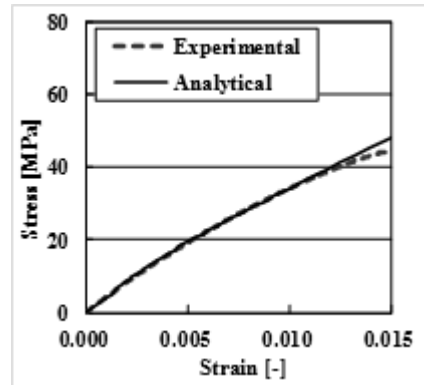
図 11 に 24 週浸漬後の 5, 10, 15wt% TCP/PLLA 複合材料の応力 ひずみ線図の実験値と予測値を示す。5, 10wt%TCP/PLLA については図 10 に示す臨界エネルギー解放率分布を用いて計算した。図より 5, 10wt% TCP/PLLA についても解析結果は実験結果とよい一致をしていることが確認される。これより、臨界エネルギー解放率の変化は TCP 含有量によらないことが示唆される。つまり、本手法は、母材の応力 ひずみ線図が既知であり、ある含有率を有する TCP/PLLA 複合材料の応力 ひずみ線図のフィッティングにより得られた材料定数を用いれば、任意の TCP 含有率の複合材料の力学的挙動が予測可能となり、疾患の部位・程度に応じたテーラーメイド医療が力学的観点から可能であることを示している。



(a) 5wt%



(b) 10wt%



(c) 15wt%

図 11 応力 ひずみ線図 (24 週浸漬後)

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 8 件)

Satoshi KOBAYASHI and Takuma MURAKOSHI, Characterization of mechanical properties and bioactivity of hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate composites, *Advanced Composite Materials*, 23, 2014, pp. 163-177, 10.1080/09243046.2013.844897

Satoshi KOBAYASHI and Shusaku Yamaji, Analytical prediction of hydrolysis behavior of tricalcium phosphate/ poly-L-lactic acid composites in simulated body environment, *Advanced Composite Materials*, 23, 2014, pp. 211-223, 10.1080/09243046.2013.844902

小林訓史, 松谷浩二郎, 加水分解を受けた生体吸収性複合材料の巨視的弾性特製の解析, *材料システム*, 32, 2014, pp.11-18

Shusaku Yamaji, Satoshi Kobayashi, Effect of in vitro hydrolysis on the compressive behavior and strain rates dependence of tricalcium phosphate/poly(L-lactic acid) composites, *Advanced Composite Materials*, 査読有, 22, 2013, pp. 1-12,

10.1080/09243046.2012.760437
Satoshi KOBAYASHI and Katsuhito
NAITO, Biodegradation of Poly(lactic
acid)/ Poly(butylene succinate) Polymer
Blends, Journal of Environment and
Engineering, 査読有, 5, 2011, pp. 861-868,
10.1299/jee.6.861

坂口雅人, 小林訓史, 押出法によるポリ
乳酸スクリューの成形とその評価, 日本
機械学会論文集 A 編, 査読有, 78, 2012,
pp. 95-105, <http://dx.doi.org/10.1299/kikaia.78.95>

Satoshi KOBAYASHI, Shusaku YAMADI,
Strain rate dependency of mechanical
properties of TCP/PLLA composites after
immersion in simulated body environments,
Composite Science and Technology, 査読
有, 70, 2010, pp. 1820-1825, <http://dx.doi.org/10.1016/j.compscitech.2010.06.008>

小林訓史, 鍛造法によるポリ乳酸スクリ
ューの成形とその評価, 材料システム,
査読有, 29, 2011, pp. 823-29,

〔学会発表〕(計 13 件)

八木将人, 小林訓史, 粒子分散型生体吸
収性複合材料の力学的特性に及ぼす界
面相の影響, 日本機械学会第 21 回機械
材料・材料加工技術講演会, 2013 年 11 月
10 日, 東京

松谷浩二郎, 小林訓史, 加水分解を受け
た β 型リン酸三カルシウム/ポリ L-乳酸
複合材料の引張特性評価, 日本機械学会
第 21 回機械材料・材料加工技術講演会,
2013 年 11 月 10 日, 東京

坂口雅人, 小林訓史, 押出延伸における
ポリ乳酸ロッドの変形挙動解析, 日本機
械学会 M&M2013 材料力学カンファレン
ス, 2013 年 10 月 12 日, 岐阜

Masato Yagi, Satoshi Kobayashi, Effect of
Interfacial Treatment on Mechanical
Properties of Particle-Dispersed
Bioabsorbable Composites, The 9th
Japan-Korea Joint Symposium on
Composite Materials, 2013 年 9 月 25 日,
Kagoshima

八木将人, 小林訓史, 界面相を有する粒
子分散型生体吸収性複合材料の力学的
特性, 日本機械学会関東支部第 19 期総
会講演会 2013 年 03 月 15 日~2013 年 03
月 16 日, 東京

坂口雅人, 小林訓史, 生体吸収性プラ
スチックスクリューの高次構造及び力学的
特性に及ぼす押出延伸条件の影響, 日
本機械学会関東支部第 19 期総会講演会
2013 年 03 月 15 日~2013 年 03 月 16 日,
東京

八木将人, 小林訓史, 界面相を有する粒
子分散型複合材料の力学的特性評価, 日
本機械学会第 20 回機械材料材料加工技

術講演会, 2012 年 11 月 30 日~2012 年 12
月 02 日, 大阪

Masato Sakaguchi, Satoshi Kobayashi,
Fabrication and Characterization of
Poly(lactic acid) Screws under Various
Extrusion Condition, Asian Workshop on
Polymer Processing, 2012 年 08 月 28 日~
2012 年 08 月 31 日, 京都

小林訓史, 山地周作, リン酸三カルシウ
ム/ポリ L 乳酸複合材料におけるマトリ
ックスの分子量分布に及ぼす加水分解
の影響, プラスチック成形加工学会,
2012 年度年次大会, 2012 年 06 月 12 日~
2012 年 06 月 13 日, 東京

長尾梨紗, 小林訓史, β 型リン酸三カルシ
ウム/ポリ L 乳酸複合材料の微視的破壊
挙動に及ぼす界面処理の影響, 日本機
械学会第 22 回バイオフロンティア講演
会, 2011 年 10 月 7 日, 三重県津市

Satoshi KOBAYASHI, Shusaku YAMAJI,
Shinji OGIHARA, Characterization of
Mechanical Behavior of Particle Dispersed
Biocomposites, 3rd ECCOMAS Thematic
Conference on the Mechanical Response of
Composites, 2011 年 9 月 22 日, ドイツ,
ハノーファー

Satoshi KOBAYASHI, Shusaku YAMAJI,
Effect of Hydrolysis and Strain Rates on the
Compressive Properties of Tricalcium
Phosphate/Poly-L-Lactic Acid Composites,
European Congress and Exhibition on
Advanced Materials and Processes 2011,
2011 年 9 月 13 日, フランス, モンペリ
エ

Risa NAGAO, Satoshi KOBAYASHI,
Effect of Interfacial Treatment using
L-Lactic Acid On Mechanical Properties of
 β -TCP/PLLA Composites, The 18th
International Conference on Composite
Materials, 2011 年 8 月 25 日, 韓国, チェ
ジュ

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 医療用成形体

発明者: 小林訓史, 坂口雅人, 寺西義一
権利者: 公立大学法人首都大学東京, 地方独
立行政法人東京都立産業技術研究センター
種類: 特許

番号: 特願 2014-000573

出願年月日: 2014 年 1 月 6 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 訓史 (Satoshi Kobayashi)

首都大学東京・理工学研究科・准教授

研究者番号: 80326016