

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 11 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25246012

研究課題名(和文)ヘテロ構造設計による生体内分解性マグネシウム合金の高強度・高靱化原理の確立

研究課題名(英文)Guide for material design in strengthening and toughening of biodegradable magnesium alloy through heterogeneous distribution of solute near grain boundary

研究代表者

向井 敏司 (MUKAI, TOSHIJI)

神戸大学・自然科学系先端融合研究環・教授

研究者番号：40254429

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,000,000円

研究成果の概要(和文)：マグネシウムの粒界モデルについて第一原理計算を行い、添加元素の安定配置および界面凝集エネルギーを算出した結果、カルシウムの添加、併せて亜鉛もしくはアルミニウムを添加すると界面付近に集まることでヘテロ構造を形成し、壊れ難くなることがわかった。同組成のモデル合金について、強度、衝撃靱性および延性を評価した結果、計算結果と一致する効果を確認した。生体内分解性デバイスとして、強度と靱性をウサギの頭蓋骨への貫入試験により、強度と延性をラットの血管閉鎖試験により評価し、有効な結果を得た。血液検査および周辺生体組織の観察により、生体為害性が低い新しいデバイスとして適用可能であることを確認した。

研究成果の概要(英文)：To develop a biodegradable magnesium alloy exhibiting high strength with toughness and/or ductility, the generalized stacking fault energy and grain boundary cohesive energy were estimated by the first-principles calculations. On one hand, evaluated impact toughness suggested that addition of Ca along with Zn or Al reduced plastic anisotropy and strengthened the grain boundaries, leading to higher in impact toughness of Mg alloys. Biocompatibility of the alloy was confirmed by investigating its degradation behavior and the response of extraperitoneal tissue around the ternary alloy. The Mg-Zn-Ca alloy clip successfully occluded the renal vein, and nail penetrated the skull. Little gas generation was observed following implantation of the developed Mg-Zn-Ca clip or nail by in vivo micro-CT. Histological analysis, minimal observed inflammation, and an only small decrease in the volume of the implanted Mg-Zn-Ca clip confirmed its excellent biocompatibility.

研究分野：機械材料学

キーワード：ヘテロ・ホモ構造 粒界凝集エネルギー 結晶粒微細化 溶質原子 共偏析 高強度化 高靱性化 生体内分解性

1. 研究開始当初の背景

生体内で分解され排出されるインプラントデバイスは、患部の治癒後に摘出手術が不要となるため、医療関係者から切望されている。生分解性ポリマー材料として知られているポリ L 乳酸(PLLA)は、生体内において加水分解され、吸収される特徴があり、骨折部位を固定するプレートシステムや胸骨ピンなどへ適用されている。しかしながら、強度不足に起因して、デバイスの厚さが必要となるため、高強度化が望まれている。一方、最軽量の実用金属材料であるマグネシウムは、水と容易に反応して分解されるため、インプラントデバイス用材料として、最近注目されている。先行研究は、ドイツの Hanover 大学で実施され、主として、強度と延性バランスに優れた WE43 合金 (Mg-4%Y-3%RE) の適用が検討されている。その他、最近では中国でも応用研究が開始されているが、AZ31 合金 (Mg-3%Al-1%Zn) など従来の工業用に開発された実用合金が転用されている。これらの競合技術では、高強度化の手段として、金属間化合物相の分散を利用している。そのため、分解速度が比較的速いことなどが課題となっており、未だ実用化に至っていない。

2. 研究の目的

本研究では生体内で分解され、イオンとして体外に排出される固溶強化マグネシウム合金に着目し、現行の不溶性インプラント・デバイスに多用されている純チタン以上の高強度を付与するための材料組織制御手法を確立することを目的とした。そこで、骨癒合に必要な期間として 16 週経過後の強度が 275MPa を示す材料とするため、分解前の降伏強度 400MPa 以上を示す超微細結晶組織を強ひずみ加工により形成することとした。また、粒界脆化を軽減するための最適な構成元素を第一原理計算に基づき選定することを目的とした。最終的には、強ひずみ加工により、溶質原子であるカルシウムおよび亜鉛もしくはアルミニウムが粒界近傍に高濃度で偏析し、かつ、サブミクロンオーダーの均一微細結晶粒界ネットワークを構成するヘテロ構造を形成させることにより、生体内分解性と高強度・高靱性を具有するマグネシウム合金の組織制御を行うことを目標とした。

3. 研究の方法

(1) 強ひずみ加工によるヘテロ構造材料の創製

本研究ではマグネシウム固溶体に強ひずみ加工を施し、結晶粒を超微細化することによりヘテロ構造制御を行う。具体的には異なる温度にて押出加工を施し、得られた材料の平均結晶粒径を組織観察に基づき算出する。これまでの研究により、結晶粒径を 1 μm 以下に微細化するためには、相当塑性ひずみ 2.5 以上の大変形を付与するとともに、変形速度と温度の関数である Zener-Hollomon (Z)

パラメーターを材料の破断が生じない範囲で低い値に設定することが肝要であることを明らかにしている。すなわち、変形中の温度および速度が変化すると結晶粒サイズに広い分布を生じるため、サブミクロンオーダーの結晶粒微細化を達成するためには、精度の高い温度制御および加工速度制御が必須となる。そこで、本研究では加工中の材料温度を $\pm 5\text{K}$ 以内に調整可能な精密押出装置を試作し、目的とするヘテロ構造制御を試行した。生体為害性の低い元素により構成したモデル合金として、二元合金 Mg-Ca, Mg-Zn、三元合金 Mg-Ca-Zn, Mg-Ca-Al について、0.05~0.6at.%の範囲で添加元素濃度の異なる鑄造合金を試作し、強ひずみ加工を施した。

(2) 衝撃靱性評価システムの構築

本研究課題では、マグネシウム合金の衝撃靱性を評価するシステムを構築した。図 1 に試験システムの概略図を示す。従来から衝撃特性評価に用いられているシャルピー試験機と比較した場合の付加機能として以下が挙げられる。

(i) 高速度ビデオカメラによる撮像が可能となり、変形の素過程を把握することができる。これにより、衝撃三点曲げによる荷重-変位関係を高精度で取得することが可能となった。図 1 左下に衝撃三点曲げ途中の開口および亀裂進展の様子を例示する。

(ii) ストッパーを適切に配置することにより、衝撃変形途中で除荷した試験片が回収可能となるため、き裂の進展経路を視認することができる。回収した試験片の例を図 1 右下に示す。例えば、AZ31 合金を衝撃負荷速度 6m/s で変形させた場合のき裂先端近傍を SEM/EBSD を用いて観察した結果、き裂の進展経路には {10-12} 双晶が形成され、き裂先端の先には、{10-12}-{10-12} 二重双晶が形成されていることを確認した。ここで形成される二重双晶界面は移動しにくいことから、応力集中の起源となり、衝撃荷重の作用によりき裂の進展経路になることを見出した。

(iii) 試験片を相似形状で小型化することにより、慣性力の効果を低下させることが

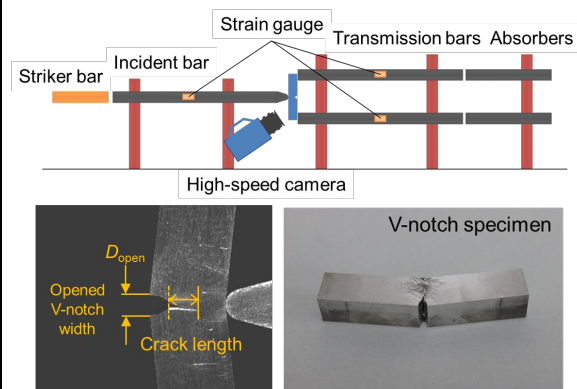


図 1 構築した衝撃三点曲げシステムの概略図、変形途中の試験片の様子および除荷により回収した三点曲げ試験片の例。

可能となるため、擾乱の少ない応力波形の取得が可能となる。はじめに、FEM コード (ANSYS/LS-DYNA) を用いて、高速変形に伴い発生する慣性力の定量化を試みた。入力棒端面の押込み速度を 10m/s に設定した場合、従来のシャルピー衝撃試験のものと同サイズのマグネシウム合金試験片では最大荷重に対して 25% 程度の慣性力が発生するが、試験片サイズを断面積比 1/4 の相似形状へ小型化することにより、慣性力を 7% 以下に低減可能であることを明らかにした。本研究では、このシミュレーション結果を基にして、標準試験片のみならず、断面積比 1/4 の試験片に対応する試験機を試作し、各種創製合金の衝撃破壊特性を評価した。

(3) 元素配置の最適化による合金設計

強ひずみ加工を施すことにより、一部の溶質原子は粒界近傍に高濃度化する、例えばイットリウムであれば母相濃度の 3 倍に濃化し、結晶粒微細化と併せてマグネシウムの高強度化に寄与することを見出している。本研究課題においては、生体必須元素である 2 種の金属元素を高強度化因子として活用する。ここでは、対象となる溶質原子が 2 種類となるため、母相マグネシウム原子との原子間相互作用より、溶質原子の周囲で形成される電子状態は単一原子の場合と比較して複雑になる。そこで、本研究ではスーパーセル・モデルを作成し、モデル中央部に設けた粒界上にカルシウム原子 1 個を主要第二元素として固定した上で、第三元素として亜鉛およびアルミニウム原子を近接に配置し、第一原理計算により安定な配置を決定した。ここでは、粒界モデルの作成、偏析原子配置の決定、粒界凝集エネルギーの評価を行い、粒界強化に寄与する元素の効果を検証した。また、底面、柱面、第一錘面、第二錘面すべりに対応する一般化積層欠陥エネルギーを算出し、元素添加による変形異方性の低減効果について考察した。

(4) 生体為害性の検証およびモデル材料の性能評価

生体内分解性を検証するために、*in vitro* および *in vivo* の分解性を評価した。また、生体為害性については、*in vivo* 試験の結果から検証した。ここでは、ヘテロ構造制御を確立した素材について、マウス、ラット、ウサギによる動物実験を実施した。具体的には強度と成形性が要求されるデバイスの例として止血用クリップを、また、強度と靱性が要求されるデバイスの例としてネイル選定し、それぞれのデバイス・プロトタイプを先に最適設計した合金素材から試作し、実際の手術手技に併せた適用を行った。埋植後の分解量はマイクロ X 線 CT を用いて計測し、分解速度を見積もった。また、一定期間経過後にサクリファイスし、周辺組織への影響を調査することにより、生体為害性を検証し、創

製材料についてデバイス素材としての妥当性を検証した。

4. 研究成果

(1) 強ひずみ加工によるヘテロ構造材料の創製

本研究ではマグネシウム固溶体に強ひずみ加工を施し、結晶粒を超微細化した。具体的には異なる温度で押出材を作製し、得られた材料の平均結晶粒径と Z パラメーターの関係を関数として表し、300nm の結晶粒径を得るための最適温度条件を特定した。Mg-Ca-Zn 合金について試作した超微細結晶粒材料の内部組織の例を図 2 に示す。図 2 上図は、TEM による HAADF 像の例を示す。結晶粒がサブミクロンオーダーまで微細化され、粒界近傍に比較的重い元素が偏析していることがわかる。図 2 左図は粒界近傍を高倍率で観察した組織である。結晶粒界をまたぐ水色線上に沿って元素分析を行った結果、粒界近傍にカルシウムが偏析し、亜鉛が共偏析していることがわかった。Mg-Zn 二元合金ではほとんど認められなかった粒界偏析がカルシウムの存在により変化することが明らかになった。

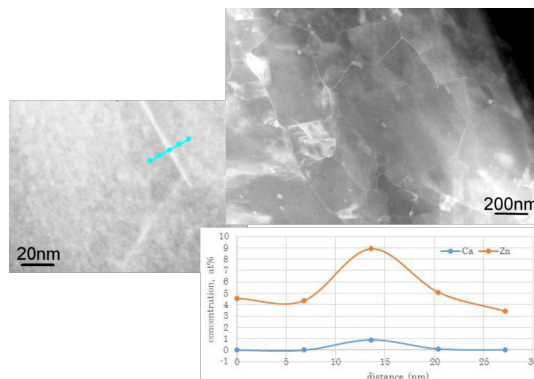


図 2 TEM/HAADF 観察による Mg-Ca-Zn 合金の超微細結晶粒組織、粒界近傍における元素偏析の分析結果

(2) 元素配置の最適化による合金設計

本研究課題では生体必須元素である二種の金属元素を高強度化因子として活用する。Mg-Ca 合金の粒界モデルについて、第一原理計算により偏析原子配置を決定し、粒界凝集エネルギーを評価し、純マグネシウムの場合と比較した。その結果、カルシウム原子が粒界上に存在することにより、粒界凝集エネルギーが高くなる結果を得た。また、カルシウムならびに第二元素としての亜鉛やアルミニウムは結晶粒界近傍に隣接して存在する方が安定であるため、共偏析しやすいことがわかった。この計算結果は、図 2 に示した組織観察結果とよく一致している。この共偏析は結晶粒界近傍の電子密度を高くする効果があり、結晶粒界の強化に寄与していることを明らかにした。また、すべり変形の異方性が変化する効果について、原子面を平行移動させるために必要な一般化積層欠陥エネルギー

ギーを第一原理計算により算出し、底面方向に対する柱面方向ならびに錘面方向のエネルギー比を比較した。元素添加によるエネルギー比の比較により、純マグネシウム、上記の二元、三元合金の順に1に近づく結果が得られたことから、すべり変形の異方性が改善される効果を計算により明らかにすることができた。

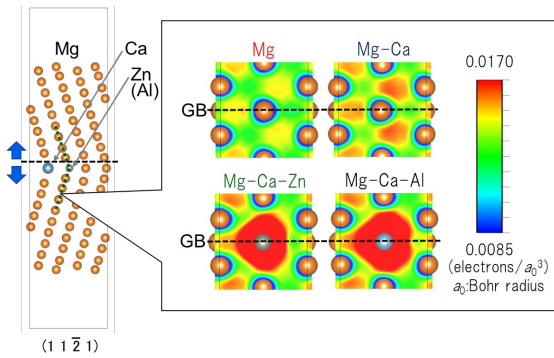


図3 (11-21)粒界モデルにおけるカルシウムおよび亜鉛(もしくはアルミニウム)の偏析位置、および偏析による粒界近傍の電子密度分布。

(3) ナノ組織観察および強度性能評価

強ひずみ押し加工により得られた超微細結晶材料について、一軸引張試験を実施した。その結果、降伏強度 450MPa、破断伸び値 12%を示す高強度合金であることを確認した。得られた超微細結晶粒材料における応力-ひずみ関係を図4に示す。この図から明らかなように、Mg-Ca 二元合金に亜鉛を添加することにより、加工硬化率が増加することが確認され、降伏強度のみならず、靱性の向上を示唆する結果を得た。

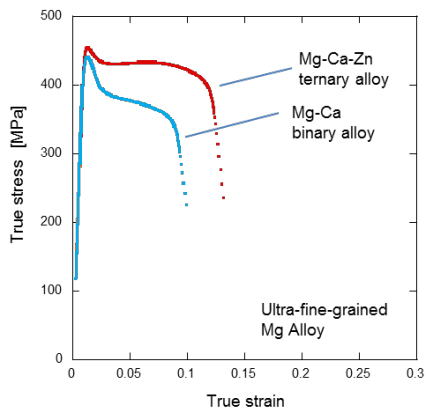


図4 超微細結晶粒からなる Mg-Ca 二元および Mg-Ca-Zn 三元合金の引張試験により得られた応力-ひずみ関係

また、試作した衝撃三点曲げ試験による靱性評価では、純マグネシウムと比較して、Mg-Ca-Zn、Mg-Ca-Al 合金では、亀裂の鈍化が認められ、亀裂発生に要する塑性ひずみの増大が明瞭に観察された。図5に示すように、

この実験結果は第一原理計算で得られた変形異方性の低減効果と良い一致を示していることから、カルシウムと亜鉛もしくはアルミニウムの複合添加は単なる界面強化にとどまらず、変形異方性の低減による塑性変形能の改善効果があることを実験により明確にした。

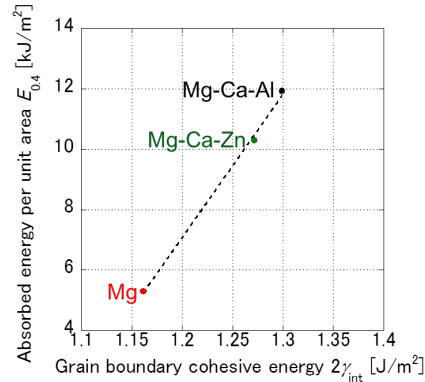


図5 衝撃三点曲げ試験により得られた吸収エネルギーと第一原理計算により算出された粒界凝集エネルギーの相関。

(4) 生体為害性の検証およびモデル材料の性能評価

高強度-高靱化効果が明らかになった合金組成をもとに、生体内で分解するデバイスを試作した。in vivo 試験により、超微細結晶粒からなる Mg-Ca-Zn 合金製のネイルは座屈や破断を生じることなく生体骨への貫入が可能であり、4週までの埋植試験で単調に分解すること(図6左) および周辺の生体組織に悪影響を及ぼさないことを確認した。他方、図6右に示すように Mg-Ca-Zn 合金製のクリップは破断することなく閉鎖することが可能であった。材料の内部組織を観察した結果、カルシウムおよび亜鉛の添加により非底面転位が活性化され、動的回復が生じていることがわかった。ラットの肝動脈、肝静脈の一部を閉鎖する動物試験では、最長9ヶ月まで25匹を飼育した間に、血液の漏出による死亡例は皆無であり、十分な組織締結性能を有していることを確認した。

以上の第一原理計算、モデル材料創製、強度-靱性評価による機械的性能の検証、動物実験による生体内分解性の検証を通じて、高強度-高靱性を有する生体内分解性マグネシウム合金の創製原理を確立することができた。

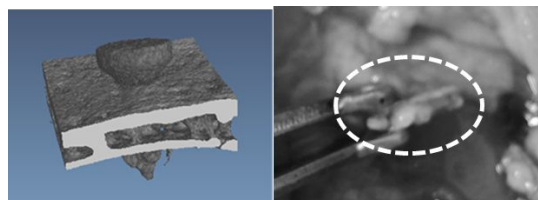


図6 モデル合金から試作したネイルのウサギ頭蓋骨への貫入試験(左)、止血用クリップによる血管閉鎖試験(右)の例。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 36 件)

(1)前田智明, 池尾直子, 向井敏司, “生体内分解性マグネシウムステントの創製と機械的性質”, 軽金属, 査読有, 66, 6, 2016, pp. 312-317.

(2)N. Ikeo, R. Nakamura, K. Naka, T. Hashimoto, T. Yoshida, T. Urade, K. Fukushima, H. Yabuuchi, T. Fukumoto, Y. Ku, T. Mukai, “Fabrication of a magnesium alloy with excellent ductility for biodegradable clips”, Acta Biomaterialia, 査読有, 29, 2016, pp.468-476, DOI 10.1016/j.actbio.2015.10.023

(3)長谷貴之, 川智明, 池尾直子, 向井敏司 “小型衝撃三点曲げ試験機の試作および Mg-6%Al-1%Zn-2%Ca 合金の衝撃破壊特性評価”, 軽金属, 査読有, 2016, 66, pp.258-265.

(4)T.Hase, T.Ohtagaki, M.Yamaguchi, N.Ikeo, T.Mukai, “Effect of aluminum or zinc solute addition on enhancing impact fracture toughness in Mg-Ca alloys”, Acta materialia, 査読有, 2016, pp.283-294. DOI 10.1016/j.actamat.2015.11.045

(5)A.Singh, A.B.Dudekula, N.Ikeo, H. Somekawa, T.Mukai, “Lattice Ordering and Microstructure of Ultra-High Strength Mg-Ca-Zn Alloys”, Magnesium Technology 2016, 査読有, 2016, pp.83-88.

(6)H. Watanabe, T. Sawada, Y. Sasakura, N. Ikeo, T. Mukai, “Effect of deformation twins on damping capacity in extruded pure magnesium”, Journal of Alloys and Compounds, 査読有, 2015, 626, pp.60-64. DOI 10.1016/j.jallcom.2014.11.143

(7)N. Ikeo, J. Shimizu, C. Ishigaki, Y. Sano, Y. Shimizu, T. Mukai, “Degradation Behavior of Mg-Ca Nail after Penetration into Artificial Bone”, Magnesium Technology 2015, 査読有, pp.399-402. DOI 10.1002/9781119093428.ch74

(8)T. Kawa, M. Nagao, T. Mukai, “Evaluation of impact fracture toughness of AZ31 magnesium alloy”, Applied Mechanics and Materials, 査読有, 2014, 566, pp.316-321. DOI 10.4028/www.scientific.net/AMM.566.316

(9)A. Jager, V. Gartnerova, T. Mukai, “Micromechanisms of grain refinement

during extrusion of Mg-0.3at.%Al at low homologous temperature”, Materials Characterization, 査読有, 2014, 93, pp.102-109. DOI 10.1016/j.matchar.2014.03.023

(10)H. Watanabe, T. Sawada, Y. Sasakura, N. Ikeo, T. Mukai, “Microyielding and damping capacity in magnesium”, Scripta Materialia, 査読有, 87, 2014, pp.1-4. DOI 10.1016/j.scriptamat.2014.06.004

(11)H. Somekawa, H. Watanabe, T. Mukai, “Effect of solute atoms on grain boundary sliding in magnesium alloys”, Philosophical Magazine”, 査読有, 94, 2014, pp.1345-1360. DOI 10.1080/14786435.2014.886021

(12)渡辺博行, 笹倉康義, 向井敏司, “純マグネシウムおよび Mg-Ca 合金の微小ひずみ領域における力学的挙動”, 日本金属学会誌, 査読有, 78, 2014, pp.230-234. DOI 10.2320/jinstmet.J2013083

(13)M. Nagao, T. Terada, H. Somekawa, A. Singh, T. Mukai, “Deformation Behavior of Binary Mg-Y Alloy Under Dynamic Compression Loading”, JOM (The Journal of The Minerals, Metals & Materials Society), 査読有, 68, 2014, pp.305-311. DOI 10.1007/s11837-013-0854-2

(14)上田哲也, 長尾昌樹, 池尾直子, 鷲尾宏太, 木下昭人, 加藤晃, 向井敏司, “マグネシウム合金製円管の衝撃エネルギー吸収特性”, 日本金属学会誌, 査読有, 78, 2014, pp.142-148. DOI 10.2320/jinstmet.JBW201308

〔学会発表〕(計 75 件)

(1)N. Ikeo, R. Nakamura, K. Naka, T. Hashimoto, T. Yoshida, T. Urade, K. Fukushima, H. Yabuuchi, T. Fukumoto, Y. Ku, T. Mukai, “Development of biodegradable occlusion device using ductile magnesium-zinc-calcium alloy”, 10th World Biomaterials Congress, 2016.5.16-22, Montreal, Canada.

(2)T. Mukai, “GRAIN REFINEMENT OF MAGNESIUM ALLOYS FOR BIODEGRADABLE IMPLANT APPLICATION” [Keynote], FIMPART '15, International Conference on Frontiers in Materials Processing, Applications, Research & Technology, 2015.6.14, Hyderabad, India.

(3)T. Mukai, “Effect of solute segregation on deformation behavior of Mg

alloys under dynamic loading” [Keynote], The 10th International Conference on Magnesium Alloys and Their Applications, 2015.10.13, Jeju, Korea.

(4)N. Ikeo, A. Taguma, T. Mukai, “Evaluation of in vitro fatigue of the biodegradable Mg-Ca alloy in simulated body fluid” [Invited], Twenty-Fourth International Symposium on Processing and Fabrication of Advanced Materials (PFAM XXIV) 2015, 2015.12.20, Kansai University, Osaka.

(5)T. Mukai, H. Somekawa, “Deformation Behavior of Binary Magnesium Alloys Under Dynamic Loading” [Invited], TMS2015 144th Annual Meeting & Exhibition, 2015.3.17, Orland, USA.

(6)N. Ikeo, J. Shimizu, C. Ishigaki, Y. Sano, Y. Shimizu, T. Mukai, “Degradation Behavior of Mg-Ca Nail after Penetration into Artificial Bone”, TMS2015 144th Annual Meeting & Exhibition, 2015.3.19, Orland USA.

(7)T. Mukai, M. Nagao, T. Terada, H. Somekawa, A. Singh, “Deformation Response of Mg-Y Alloys under Dynamic Loading”, TMS2015 144th Annual Meeting & Exhibition, 2015.3.19, Orland USA.

(8)T. Kawa, M. Yamaguchi, N. Ikeo, T. Mukai, “Effect of Solute Segregation on Fracture Behavior of Mg Alloy”, TMS2015 144th Annual Meeting & Exhibition, 2015.3.17, Orland USA.

(9)N. Ikeo, M. Nishioka, A. Taguma, A. Yamamoto, T. Mukai, “Degradation behavior and mechanical properties of Mg-Ca alloy after immersion in simulated body fluid”, 8th Pacific Rim International Congress on Advanced Materials and Processing (PRICM-8), 2013.8.9, Waikoloa Hawaii.

(10)T. Mukai, “Grain refinement of magnesium alloys for improving mechanical performance” [Invited], The 4th Symposium of Indian Scientists Association in JAPAN (ISAJ). India-Japan Symposium on Emerging Materials for Health, Environment and Safety, 2013.10.11, Indian Embassy Tokyo.

(11)T. Mukai, “Grain Refinement and Texture Modification of Magnesium Alloys for improving Mechanical Performance”

[Invited], International Union of Materials Research Society-International Conference in Asia (IUMRS-ICA) 2013, 2013.12.18, Indian Institute of science, Bangalore, India.

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: 生体軟組織固定用デバイスおよびその作製方法

発明者: 向井敏司、池尾直子、具英成、福本巧、藪内光

権利者: 神戸大学

種類: 特願

番号: 2015-50101

出願日: 平成 27 年 3 月 12 日

国内外の別: 国際出願 PCT/JP2015/004596

〔その他〕

(1)研究室ホームページ

<http://www.research.kobe-u.ac.jp/eng-mech-mater/research.html>

(2)日刊工業新聞(2015 年 3 月 24 日)

「体内で溶けるクリップ」

<http://www.nikkan.co.jp/news/nkx1020150324ccae.html>

(3)日経デジタルヘルス(2016 年 4 月 11 日)
「“ やっかい ” な手術用金属、体内で溶かして消す」

<http://techon.nikkeibp.co.jp/atcl/feature/15/327441/040800057/?ST=health>

6. 研究組織

(1)研究代表者

向井 敏司 (MUKAI, Toshiji)

神戸大学自然科学系先端融合研究環・教授
研究者番号: 40254429

(2)研究分担者

清水 良央 (SHIMIZU, Yoshinaka)

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号: 30302152

山口 正剛 (YAMAGUCHI, Masatake)

日本原子力研究開発機構・システム計算科学センター・研究主幹

研究者番号: 50360417

シン アロク (SINGH, Alok)

物質・材料研究機構・元素戦略材料センター・主席研究員

研究者番号: 60354213

池尾 直子 (IKEO, Naoko)

神戸大学・工学研究科・助教

研究者番号: 80647644