

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06486

研究課題名(和文) Mg-Ca合金の生体内分解性挙動に対する結晶学的因子の影響の解明

研究課題名(英文) Evaluation of effect of crystallographic factor on biodegradable behavior of Mg-Ca alloy

研究代表者

池尾 直子 (IKEO, Naoko)

神戸大学・工学研究科・助教

研究者番号：80647644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：生体分解性マグネシウムの実用化に向けた基礎的な知見の集約を目指し、本研究課題では、マグネシウムが生体分解性に対する結晶学的因子の影響を評価した。第一原理計算および実験の両面から、マグネシウムが生体分解性に対する結晶異方性、添加元素の影響を評価した。また、電気化学的手法を用いて、結晶粒径、集合組織の影響についても明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To develop biodegradable magnesium devices, it is important to comprehend the effect of microstructural properties. Therefore this study focused on evaluation of effect by crystallographic factor on biodegradable properties of magnesium alloys. From first principal calculation and electrochemical measurement, crystallographic anisotropy and alloying element was evaluated. In addition, the effect of grain size and texture on biodegradable properties were clarified by electrochemical tests.

研究分野：金属生体材料学

キーワード：生体内分解性材料 マグネシウム

## 1. 研究開始当初の背景

医療分野において、生体組織の固定等、比較的高い強度が求められる場合には、強度に優れた金属材料が使用される。中でも、生体組織で最も強い荷重が生じる骨組織の固定には、ステンレス鋼やチタンが広く適用されている。しかしながら、生体骨組織のヤング率は 10-30 GPa 程度であるにもかかわらず、これらのヤング率は 110-210 GPa と非常に高い。このような、ヤング率の不一致は応力遮蔽効果をもたらし、デバイス周囲での骨吸収が報告されている。また、これらの材料は優れた耐食性を示すため、半永久的に残存することになる。このようなデバイスの残存は、X 線 CT 等による画像診断を阻害するアーティファクトや、炎症、金属アレルギーなどの問題を誘起する可能性がある。

このような問題を解決するものとして、近年は生体内分解性を示すマグネシウムが大きな注目を集めている。しかしながらその強度は低く、また分解速度も極めて速い。そこで、実用化を目指し、生体適合性に優れた必須元素を添加したマグネシウム合金の開発を試みてきた。骨組織の主成分の一つであるカルシウムの添加およびその後の結晶粒径の超微細化により、400 MPa を超える引張降伏強度を示す材料の創製に成功している。このような優れた機械的性質を示すマグネシウム-カルシウム合金の実用化には、本合金の生体分解挙動の理解が非常に重要である。

過去のマグネシウムの生体分解性に関する研究から、同一の組成を有するマグネシウム合金の生体分解性は、微細組織に強く影響を受けることが示されつつある。しかしながら、マグネシウム-カルシウム合金の生体分解性に及ぼす結晶学的因子の影響の解明は未だ十分ではない。

## 2. 研究の目的

本研究では、マグネシウム-カルシウム合金の生体分解性の解明を目標とし、マグネシウムの結晶粒径、集合組織などの結晶学的因子が生体分解性に与える影響の解明を目的とした。本研究では、第一原理計算および実験の両方向から、生体分解性を評価し、結晶学的因子の影響の評価についての本質的な理解を目指した。

## 3. 研究の方法

(1) 第一原理計算による生体分解性評価  
本研究では、結晶学的異方性による生体内分解性への影響の評価には、第一原理計算を使用した。本研究では第一原理計算には Vienna Ab initio Simulation Package(VASP)を使用した。生体分解性の評価指数として、本研究では仕事関数に着目した。仕事関数は、固体内に存在する電子を真空中に取り出す際に必要な

エネルギーである。

第一原理計算の実施には、最適なモデルの準備が重要である。種々の原子層数、真空層厚さ、サイズを有するスーパーセルを用いて、計算を行い、仕事関数の算出に最適化されたモデルを使用した。

本研究で使用したモデルを Fig. 1 に示す。Fig. 1 (a)および(b)に示すとおり、マグネシウムの底面および柱面を模擬したスーパーセルモデルを使用し、結晶面による純マグネシウムの仕事関数への影響を評価した。

また、表面層に存在するマグネシウムの原子をカルシウム原子や亜鉛原子と置換し、純マグネシウムと同様に仕事関数の算出を行った。以上の結果から、元素添加および結晶学的因子による生体分解性への影響について考察した。

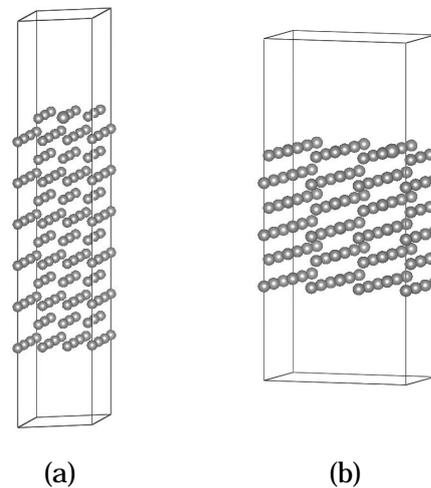


Fig.1 仕事関数の算出に使用したスーパーセル。(a) 底面, (b) 柱面 [1]

## (2) 電気化学的手法による生体分解性評価

本研究では、鋳造およびその後の押出加工により作製された純マグネシウム、マグネシウム亜鉛合金およびマグネシウムカルシウム合金を用いた。押出加工条件の制御により、異なる結晶粒径を有する材料を準備した。また、結晶学的因子の一つである集合組織の影響を評価する際には、押出方向と平行および垂直な断面を有する材料を使用した。

本項での分解性評価には、電気化学的手法により得られる自然電位および分極曲線を使用する。また、たんぱく質やアミノ酸の存在が分解速度に影響を与えることから、本研究では擬似体液に E-MEM を使用した。

## 4. 研究成果

### (1) 第一原理計算による生体分解性評価

第一原理計算により得られた純マグネシウムの底面および柱面の仕事関数を比較すると、底面のほうが低い仕事関数を示した。こ

れは、結晶方位に依存して、マグネシウムは異なる分解速度を示すことを意味し、マグネシウムの結晶構造の高い異方性は、生体分解性に影響を与えることが確認された。このような、結晶方位への依存性は、カルシウムや亜鉛を添加後も確認された。したがって、両合金はともに、結晶方位に依存した生体分解性を示すといえる。

また、第一原理計算により得られた、カルシウムを置換したモデル(Mg-Ca)および亜鉛を置換したモデル(Mg-Zn)の、純マグネシウムの仕事関数に対する差分を Fig. 2 に示す。Fig. 2 から、結晶面によらずカルシウムの添加は仕事関数の低下、すなわち分解性の上昇につながるという。一方、亜鉛を添加後は仕事関数が上昇しており、亜鉛の添加により分解性が低下することが示唆された。

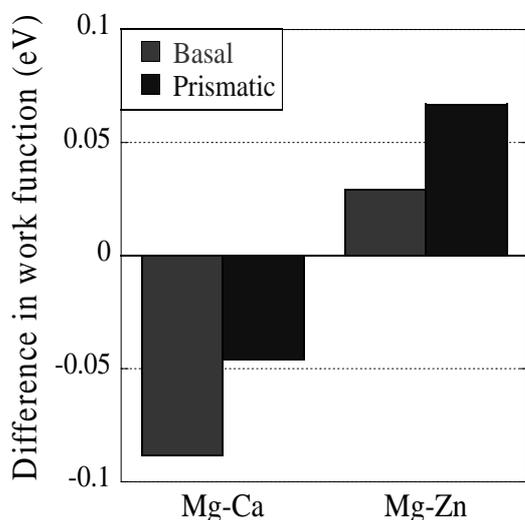


Fig.2 Variations of the difference in work function of Mg-Ca and Mg-Zn. [1]

#### (2) 電気化学的手法による生体分解性評価

電気化学的測定により得られた、純マグネシウムおよびマグネシウム - 亜鉛合金における浸漬開始後 1800 秒間の  $E_{ocp}$  を Fig. 3 に示す。Fig. 3 から、亜鉛濃度の上昇にともなう、耐食性の向上が確認できる。この結果は、第一原理計算により得られた結果とよく一致しており、亜鉛の添加が生体内分解性の抑制につながるということが、実験と計算の両面から確認できたといえる。

一方、カルシウムを添加すると、自然電位および平衡電位ともに、純マグネシウムよりも低下した。この結果も第一原理計算の結果とよく一致しており、カルシウムの添加は分解を促進することが明らかとなった。

次の組織学的因子として、マグネシウム合金の集合組織に対する生体分解性の評価を試みた。純マグネシウムおよびマグネシウム合金のそれぞれについて、同程度の結晶粒径および異なる底面配向度を有する材料に対

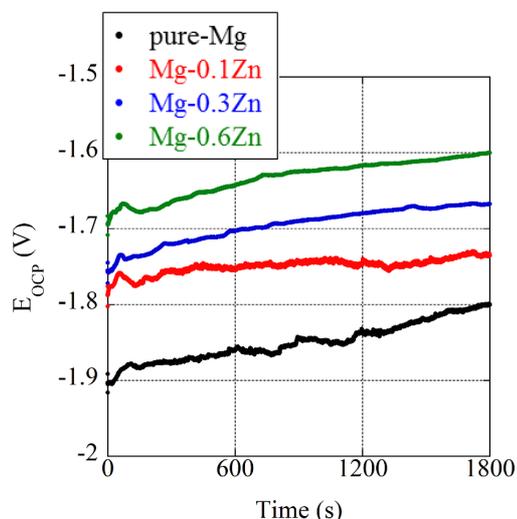


Fig. 3  $E_{ocp}$  of Pure-Mg and Mg-Zn immersed in SBF. [2]

して電気化学試験を実施した。両材料において、高い底面配向度を有する材料は、高い生体分解性を示すことが明らかとなった。これは、第一原理計算により得られた、底面の低い仕事関数と一致している。したがって、高い生体分解性の求められるデバイスの表面には、高い底面配向度を具備することが有効であると考えられる。

さらに、異なる結晶粒径を有するマグネシウム - 亜鉛合金の電気化学試験を実施した。純マグネシウムやマグネシウム亜鉛合金では、結晶粒径の増加にともなう自然電位の変化は認められなかったことから、粒界面積の増加による、生体分解性に対する影響は小さいことが示唆された。

#### (参考文献)

1. 干場太一、山口正剛、池尾直子、向井敏司; 軽金属学会春季講演大会概要集
2. 池尾直子、藤原健吾、Kim Yoojin、向井敏司; submitted

#### 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 2件)

1. 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 materialia, 29, (2016), pp.468-476, 査読あり
2. 前田智明、池尾直子、向井敏司; 生体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、66 (2016)、pp 312-317、査読有

#### [学会発表](計 9件)

1. N. Ikeo, K. Fujiwara, Y. Kim, T. Mukai;

- Effect of Additive Zinc on Mechanical Properties and Degradation Behavior of Magnesium, TMS 2018, 2018.3.15
2. N. Ikeo, A. Taguma, T. Mukai: Evaluation of in vitro fatigue of the biodegradable Mg-Ca alloy in simulated body fluid, Twenty-Fourth International Symposium on Processing and Fabrication of Advanced Materials (PFAM XXIV) 2015, 2015.12.20, Kansai University, Osaka, Invited
  3. 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, 10<sup>th</sup> World Biomaterials Congress, 2016.5.16-22, Montreal, Canada
  4. 藤原健吾, Kim Yoojin, 池尾直子, 向井敏司; 強度および生体内分解速度の最適化に向けた Mg-Zn 合金のミクロ組織制御
  5. 干場太一, 山口正剛, 池尾直子, 向井敏司; 軽金属学会春季講演大会概要集
  6. 加藤あおい, 藤原健吾, 池尾直子, 向井敏司; 純マグネシウムの生体内分解性に及ぼす結晶粒径の影響, 平成 28 年度関西学生会学生員卒業研究発表講演会, 大阪大学吹田キャンパス, 2017-03-10
  7. 藤原健吾, Kim Yoojin, 池尾直子, 向井敏司; 生体内分解性 Mg-Zn 合金の高強度化および分解性評価, 日本金属学会、東京理科大学葛飾キャンパス、2016-03-22
  8. 加藤 あおい, 藤原 健吾, 池尾 直子, 向井 敏司; マグネシウム - 亜鉛合金の分解性に及ぼす集合組織の影響, 日本金属学会 2017 年秋期講演大会(第 161 回)
  9. 宮居 秀地, 山口 正剛, 池尾 直子, 向井敏司; 生体内分解性 Mg-Ca 合金の異方性改善に対する第三元素の添加効果, 日本金属学会、日本金属学会 2017 年秋期講演大会(第 161 回)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年月日：  
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

(1) 研究室ホームページ

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池尾 直子 (Naoko IKEO)

神戸大学大学院工学研究科・助教

研究者番号：80647644

(2) 研究分担者

向井 敏司 (Toshiji MUKAI)

神戸大学大学院工学研究科・教授

研究者番号：40254429