

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15803

研究課題名(和文)3Dプリンタに用いる樹脂・粉体混練型生分解性フィラメントの開発

研究課題名(英文)Design of resin-powder kneaded biodegradable filaments for 3D printing

研究代表者

平田 伊佐雄(Hirata, Isao)

広島大学・医歯薬保健学研究科(歯)・助教

研究者番号：40346507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：熱融解積層方式の3Dプリンタを用いた硬組織再建用スカフォールド作製の研究が急速に進んでいる。しかしながら、その造形材であるフィラメントは単一組成の生分解性樹脂しか用いられておらず、造形用フィラメント自体の開発研究は少ない。本研究は、スカフォールドの特性を制御・調整が可能な造形用フィラメントの開発を目的として、複数の材料を混ぜ込んだ混練フィラメントの開発を行う。

NaCl混合PLAフィラメントは、NaCl混合量により3次元造形体の空隙率を制御でき、この空隙により造形体の機械的性質・骨伝導能・細胞接着性・生体内分解性などの特性を制御・調整できることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Recently, research on the fabrication of scaffolds for regeneration of hard tissue by 3D printing system is rapidly progressing. However, these filaments for scaffold printing materials are single composition of biodegradable resins, and there are few studies on the development of new filaments for scaffolds. In this research, we develop a kneading filament in which multiple materials are mixed for developing the filament that can control and adjust the characteristics of the scaffold.

The NaCl mixed PLA filaments can control the porosity of the three-dimensional shaped body by the mixing amount of NaCl, and we expect these porosities regulate characteristics of scaffold such as mechanical properties, osteoconductivity, cell adhesiveness, and biodegradability.

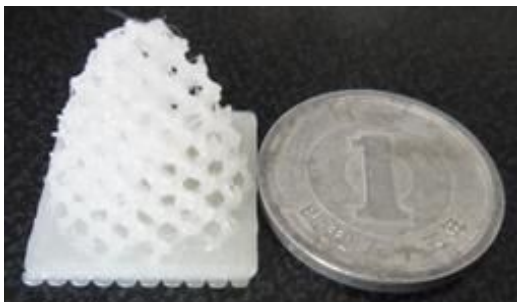
研究分野：生体材料学

キーワード：生体材料学 三次元印刷 歯科材料学 生分解性材料 複合材料・物性

### 1. 研究開始当初の背景

数年前まで、3D プリンタは高価な装置であり、CAD で組織再建用スカフォールドを設計し造形を行う研究は少なかった。2009 年に FDM(Fused Deposition Modeling; 熱溶解積層方式)方式の特許期限が切れると、様々なベンチャー企業が個人レベルでも購入可能な低価格(5 万円~50 万円程度)の 3D プリンタを開発・販売するようになった。これによる装置の廉価化に伴い、医科および歯科分野においてもスカフォールドの 3D 印刷の研究が急速に広がっている。

現時点において、FDM 方式の 3D プリンタを用いたスカフォールド作製の研究は、3D 印刷体の 3 次元構造および細胞、組織との親和性の研究が主流となっている。



3D プリンタで印刷した  
ポリ乳酸製スカフォールドモデル

しかしながら、民生品においては造形材のフィラメントの素材がポリ乳酸(PLA)、ポリカプロラクタム(PCL)、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン樹脂(ABS)、ポリスチレン(PS)、ナイロンなどしか入手することができず、その組成の詳細も不明である。また、高価な研究用 3D プリンタ(3D-Bioplotter; Envision TEC)においてもフィラメント素材に乳酸-カプロラクトン共重合体(PLCL)が使われている程度で、新規の造形用フィラメント素材を開発する研究は殆ど行われていない。

### 2. 研究の目的

本研究は、生体内分解性スカフォールド造形用フィラメントのバリエーションの拡大を目的とし、熱溶解混練法を用いた粉体混合を行うことにより、単一組成フィラメントと比べて様々な特性を付与する 3D プリンタ用スカフォールド作製フィラメントを開発する。(溶解混練法; 溶媒を用いずに、複数種の固体を混合する方法)

装置の廉価化に伴い、3D プリンタをスカフォールド作製に用いる研究が急速に行われてきているが、現時点においては、既存の単一組成フィラメントを用いた 3D 印刷体の評価が研究の主流で有り、造形用フィラメントの開発研究は現時点において殆どない。そこで、本研究は造形用フィラメントの改良を目的として、複数の材料を混ぜ込んだ混練フィラメントの開発を行う。

ラメントの開発を行う。

本研究において、複数の材料を均一に混練したフィラメントの作製には、熱溶解混練法を用いる。この方法で作製された混練フィラメントは、混練する素材・粉体と混練条件により、機械的特性・骨伝導能・細胞接着性・生体内分解性などの特性を制御・付与することが可能と予想される。これにより、本研究で開発された混練フィラメントは 3D プリンタで作製するスカフォールドの多様性を大幅に向上し、臨床応用においても患者の組織欠損部位の形状のみならず、欠損部の再建に有利になるよう上記の特性が制御・付与されたスカフォールドのオーダーメイド作製が可能となる。

### 3. 研究の方法

FDM 方式の仕様上、フィラメント素材は必ず熱可塑性を有する。それ故、樹脂・粉体を熱溶解混練法で混練することは、理にかなっている。しかしながら、複数の素材、特に樹脂系を均一に混練するには安価な一軸型混練押出装置ではかなり難しい。樹脂の混練において、せん断流動が重要なファクターを有しているが、一軸型混練では十分なせん断流動を確保できないからである。

二軸混練押出装置は一軸と異なり混練用スクリーが 2 つ備わっており、この二つのスクリーの間で強いせん断流動が発生し、これにより均一な混練が可能となる。

本研究においては、二軸混練押出装置を用いて、樹脂・粉体を熱溶解混練することで、複数の材料を混ぜ込んだ混練フィラメントの作製を行う計画であったが、当初導入予定の装置に必要な購入予算に達することが出来なかった。そこで、他の業者とコンタクトを取り、国内外の同様の装置を探したが、予算内で購入可能な装置がなかったため、外部(広島県外)の二軸押出装置を用いて混練ペレットを作製し、研究室で購入した廉価の一軸押出装置で 3D プリンタ用混練フィラメントを作製した。

#### ・3D プリンタ用フィラメント作製

フィラメント作製は Noztek(UK)の一軸押出機(Noztek touch)とフィラメント巻取機(Filament Winder)を用いて、直径 1.75mm の 3D プリンタ用フィラメントを作製した。



一軸押出機を用いた  
PLA フィラメントの作製

フィラメントのベース素材は NatureWorks 製の 3D プリント用フィラメント作製用 PLA(Ingeo Biopolymer 4043D)を用いた。

フィラメントに混合する粉体として、水溶性の炭酸ナトリウムと塩化ナトリウムを用いた。押出温度は 180~200 を用いた。

#### ・炭酸カルシウム混練 PLA ペレットの作製

PLA と炭酸ナトリウムの混合ペレットを徳島文理大学地域共同開発センターの小型二軸セグメント押出機(2D15W、東洋精機)で作製した。PLA は押出前に 40 で真空乾燥を一週間行った。炭酸ナトリウムの混練量は 10wt%で行った。押出温度はバレル1を 195、バレル2を 196、ダイを 196で行った。

#### ・塩化ナトリウム混練 PLA ペレットの作製

塩化ナトリウムと PLA の混合ペレットを(株)KRI(京都市)の二軸押出機(KZW15-30MG、テクノベル)で作製した。

混練ペレット作製にあたり、PLA はクラッシュミル(D3V-10、大阪ケミカル)にて粉碎し、塩化ナトリウムはボールミルにて粉碎したものを用いた。

粉碎した PLA と塩化ナトリウムは電動ふるい(ANF-30、日陶化学)を用いて、それぞれ 1mm 以下と 45~90 $\mu$ m のサイズの粉碎体を回収し、混練ペレット作製に用いた。粉碎 PLA は混練前に 80 で 5 時間乾燥した。塩化ナトリウムの混練量は 10~95wt%で行った。

シリンダー1,2,3,4 とダイの温度は、180,200,220,200,180で行った。

#### ・混練フィラメントを用いた 3D 印刷

作製した混練フィラメントは、FlashForge 製の 3D プリント(Creator PRO, China)を用いて 3D 印刷を行った。3D 印刷の条件は、ノズル温度 200、ステージ温度 60で行った。

#### ・混練体の X 線 CT 観察

ペレット・フィラメント・3D 印刷体の内部に存在する粉体や空隙を X 線マイクロ CT (SkyScan1176、Bruker-microCT)を用いて観察した。

#### ・塩化ナトリウム混練体の浸漬

塩化ナトリウム混練体を水に浸漬し、塩化ナトリウムの溶出を X 線 CT と重量で測定した。

## 4. 研究成果

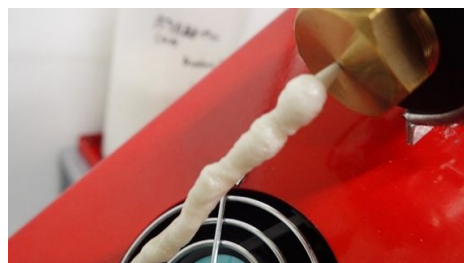
#### ・炭酸カルシウム混練 PLA ペレットの作製

炭酸カルシウムは細かい微結晶がより合わさって出来た粉体のため、二軸混練時に 3D プリントのノズル径(400 $\mu$ m)以下まで粉体が粉碎されると予想された。

実際に混練を行うと、ペレットと粉体塩のサイズの違いによる混合率のばらつきやペレットサイズが大きい(3mm 弱)ことによる押し出し量の不安定が見られた。また、炭酸ナ

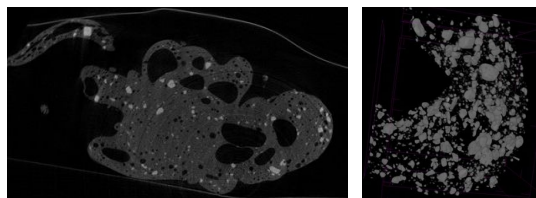
トリウム混合 PLA ペレットの機械的強度が非常に脆かった。また、透明なはずの PLA が白濁~黄濁し、PLA が炭酸ナトリウムと反応している可能性があった。

また、この炭酸ナトリウム PLA ペレットを用いてフィラメントを作製したところ、ノズルから発泡したフィラメントが押し出され、3D プリントに使用できる状態ではなかった。



炭酸ナトリウム PLA ペレットの射出

この炭酸ナトリウム混合 PLA ペレットを X 線 CT で観察すると、大量の空隙と砕けきっていない炭酸ナトリウム粉体が観察された。



炭酸ナトリウム混合 PLA ペレットの X 線 CT

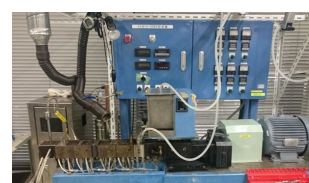
これらの結果から、炭酸ナトリウム混合 PLA ペレットがフィラメント作製時に発泡する理由は、ペレット内の空気が熱による膨張の影響や、炭酸ナトリウム自体が PLA と反応してガスを発生させている可能性が示唆された。また、二軸混練時に細かく砕けてない炭酸ナトリウム粉体が存在することが分かった。

#### ・塩化ナトリウム混練 PLA ペレットの作製

微結晶の塊である炭酸ナトリウムが二軸混練時に完全に砕けなかったことと、PLA ペレットのサイズによる押出能力の問題があったことより、塩化ナトリウム混練 PLA ペレットの作製にあたり、事前に塩化ナトリウムと PLA を粉碎した。これらの粉碎した材料を、2D15W よりも大型の二軸押出装置である KZW15-30MG を用いて混練、ペレット作製を行った。



(左)2D15W



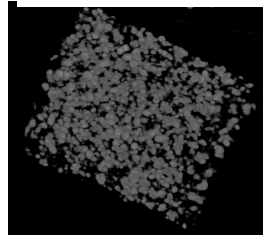
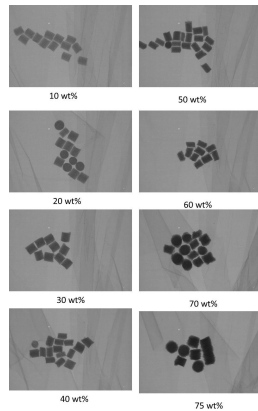
(右)KZW-15-30MG

塩化ナトリウムの混練量を 10wt%から 10%ずつ上げて混練していったところ、80wt%では



装置のモータートルクがオーバーし、混練することは出来なかった。また、本装置では、混練体をフィラメントの状態では射出できなかったが、フィラメント径が 3D プリンタに求められる径と合わなかったため、ペレット化した。

NaCl 混練 PLA ペレットを X 線 CT 解析したところ、塩化ナトリウム含有量に従って X 線造影性が高まっており、また塩化ナトリウム粉体がペレット内で均一に分散していることが分かった。

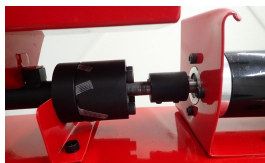


・一軸押出機のフレーム強化

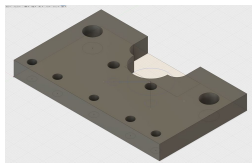
一軸押出機を用いて NaCl 混練 PLA ペレットを 3D 印刷用フィラメントに加工しようとしたところ、ペレット押出圧が高いことと、低いフレーム強度により、押出中にフレームが変形した。

フィラメント作製時のフレーム変形を抑制するため、押出機のフレーム強化を行った。3D CAD (Autodesk, Tinker CAD と Fusion360) を用いて、フレーム強化用部品の設計を行い、3D プリンタにて設計した部品のプロトタイプを作製した。プロトタイプによる設計確認後、真鍮にてフレーム強化部品を作製し、押出装置に取り付けた。

強化部品を取り付けた押出装置にて、NaCl 混練 PLA フィラメントを作製することが可能となり、作製したフィラメントを用いた 3D 印刷も可能であった。



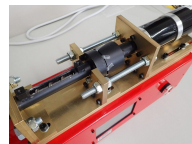
変形したフレーム



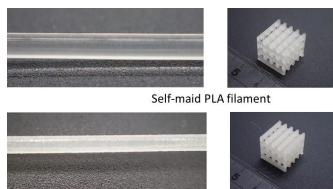
強化部品の設計



プロトタイプ検討



強化部品の取付

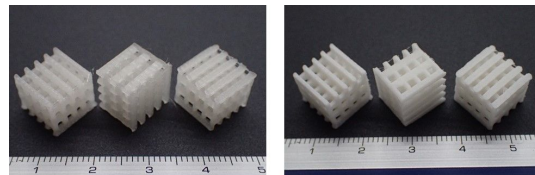


Self-made 10wt% NaCl contained PLA filament

作製したフィラメントによる 3D 印刷

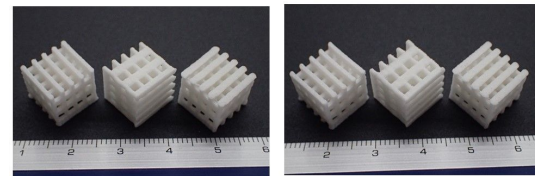
・NaCl 混練 PLA の塩浸出による多孔体形成  
組織再建用スカフォールドの材料として、生分解性高分子である PLA は研究・開発に多く用いられている。しかしながら、PLA は生分解速度が遅く、機械的強度も高いため、これらの特性を制御する必要がある。スキャホールドの PLA 内に、細孔を導入することにより、生分解速度および機械的強度を調整できると考えられる。そこで、本研究では NaCl の微粒子を混練した 3D 印刷用 PLA フィラメントを作製した。NaCl は水に溶解するため、このフィラメントで作製した 3D 印刷体を水に浸漬すると NaCl 微粒子は溶解し、細孔が導入されると予想される。

NaCl 混練 PLA フィラメントで作製した 3D 印刷体を水に浸漬した。水に浸漬することにより、浸漬前は透明性があった印刷体は白濁した。また、浸漬後は、印刷体の重量は顕著に減少した。この結果より、印刷体内の NaCl 微粒子が溶解し細孔となったため光散乱の度合いが変化すると予想された。



Before immerse in DDW

Immerse for 1 Day

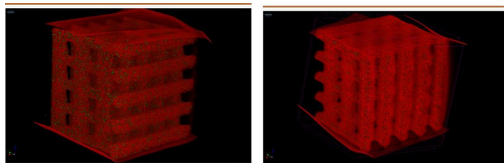


Immerse for 4 days

Immerse for 7 days

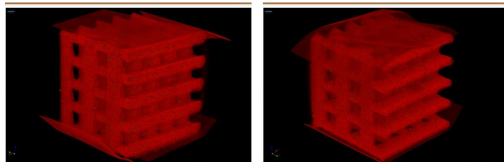
NaCl 混練 PLA で作製した 3D 印刷体の水浸漬

また、水に浸漬したこれらの印刷体を X 線 CT で観察し、印刷体内部 NaCl が浸出して生じた細孔を観察した。全体像を観察したところ、印刷体表面の NaCl は水浸漬後、速やかに浸出し、浸出後は細孔になっていることが観察された。また、CT の断層像から、印刷体内部の NaCl は 7 日間水浸漬することにより、ほぼ全て浸出して細孔になっていることが観察された。



Before immerse in DDW

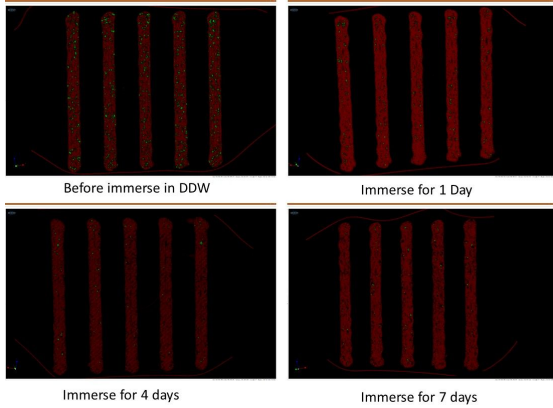
Immerse for 1 Day



Immerse for 4 days

Immerse for 7 days

水浸漬した 3D 印刷体の X 線 CT 観察 (全体像; 緑: NaCl)



水浸漬した 3D 印刷体の X 線 CT 観察  
(断層像;緑:NaCl)

NaCl 混合 PLA フィラメントは、NaCl 混合量により 3 次元造形体の空隙率を制御でき、この空隙により造形体の機械的性質・骨伝導能・細胞接着性・生体内分解性などの特性を制御・調整できることが期待できる。

本研究で開発された混練フィラメントは 3D プリンタで作製するスカフォールドの多様性を大幅に向上し、臨床応用においても患者の組織欠損部位の形状のみならず、欠損部の再建に有利になるよう上記の特性が制御・付与されたスカフォールドのオーダーメイド作製が可能となると期待できる。

## 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 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

平田 伊佐雄 (HIRATA, Isao)

広島大学・

大学院医歯薬保健学研究科(歯)・助教

研究者番号：40346507