

令和元年6月10日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K18968

研究課題名(和文)自己不働態膜形成により溶出速度が調整できる生体内分解型超弾性Mg合金ステント

研究課題名(英文) Biodegradation rate controllable stent in Super-elastic Mg based alloys with self passivation oxide layer

研究代表者

安藤 大輔(Ando, Daisuke)

東北大学・工学研究科・助教

研究者番号：50615820

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：この研究では室温や体温で超弾性能を有するMg-Sc合金を創製すること、試料表面に形成されるSc自然酸化物が不働態膜となり、溶出速度が従来のMg合金に比べて遅くなるかについて調査することを目的に行い、室温でも3%の超弾性ひずみを有する合金が開発でき、5%NaCl溶液中に封入した場合、Sc添加量の上昇に伴い、溶出速度が遅くなること、同じ添加濃度でも単相、単相より+二相の方がわずかに速い溶出速度になることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

柔らかいマグネシウム合金において、すべり変形が抑制される極低温下ではなく、室温でもマルテンサイト変態することが示せたことは、従来のマルテンサイト研究者の予想に反しており学術的に大きな意味がある。今後、他の合金系でも同様にマルテンサイト変態する部材を創製出来れば、その機能性を利用して社会生活の様々な点で役に立つ金属製品を世の中に出ることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research are to develop novel Mg-Sc alloys with super-elasticity at ambient temperature and body temperature and to investigate the dissolution rate of various Mg-Sc alloys with Sc₂₀₃ self-passivation oxide layer in 5% NaCl solution without convection. The study revealed that novel Mg-Sc alloy shows 3% of super-elastic strain and the dissolution rate of Mg-Sc alloys become slower with increasing Sc content, furthermore, the dissolution rate of or single phase is slightly slower than that of + dual phase.

研究分野：材料組織学

キーワード：マグネシウム スカンジウム マルテンサイト変態 超弾性 生体分解性 生体材料 自己不働態膜形成

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、マグネシウム合金を輸送機器に用いて、車体を軽量化し、燃費向上と二酸化炭素排出量を削減させ、グリーン・イノベーションに大きく貢献する軽量構造用材料の研究を行ってきた。特に、変形・破壊機構を詳細に調査し、高強度・高延性を有するマグネシウム合金の提案を行っている。しかしながら、マグネシウム合金を構造用材料として広く用いるためには、生産コストを下げること、成形性を良くすること、耐食性を改善することなど、未だ多くの課題が残されている。これらの課題の中で、低い耐食性を逆に利用して、生体内溶解性ステント材料として用いることが、医学界から強く求められている。その理由は、ステントを用いた治療の後、患部が完全に治癒し、役目を達成して体内で溶けて消失すれば、摘出再手術をする必要がないので患者の身体的・精神的・経済的負担が大幅に減り、Quality Of Life (QOL) が高くなるからである。

これまでにマグネシウムを生体吸収性インプラントとして利用しようという研究は1930年台から行われていたが、マグネシウムが体内で急速に腐食、劣化、崩壊してしまうというお粗末な内容であった。しかし、近年ではFeやNi,Co,Cuなどの不純物濃度を減らし、耐食性が格段に向上したことから、1990年後半から生体吸収材料に関するマグネシウム合金の研究が欧米や中国を中心に盛んに行われはじめ、現在では臨床実験や治験も行われている。その研究の多くが既存のマグネシウム合金や、マグネシウムに極微量のレアアース (Nd, Y, Ce, Gd etc...) を加えた合金である。しかしながら、ステントに要求される材料特性、特に強度や伸びを同時に満たす合金は開発されていない。さらに、自己拡張型のステントにするためには超弾性特性が必要であるが、マグネシウム基においてその報告例はなかった。また、これらの合金をそのまま体内に留置すると溶解性が未だ早いために、表面をコーティングすることで腐食速度の調整を図っている。しかし、このコーティング工程はマグネシウム合金をステント形状へと加工した後に行われるので、ステントの複雑形状に均一に形成させることは非常に困難である。

研究代者はごく最近、ステントに要求される以上の材料特性があり、さらに超弾性・形状記憶特性を有するマグネシウム合金を独自に開発した[Science, 353 (2016)368-370]。さらに、過去の研究によれば、レアアース添加材は大気中熱処理や擬似体液中で試料表面に緻密な不働態酸化膜を形成し、レアアースが含まれないマグネシウム合金よりも耐腐食性が向上することが報告されている[H. S. Brar et al; Materials Science and Engineering C, 40 (2014) 407-417]。その中で、比較材として用いられているMg-3wt%Sc合金はたった数ナノメートルの不働態膜であっても、耐食性が向上するという報告もある。そこで、本研究では、超弾性変形能を持つMg-30wt%Sc合金にも、この極薄不働態膜を自己形成させ、世界初のコーティングレス生体分解性・超弾性マグネシウム合金ステントを提案する。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、研究代表者が独自に開発した「超弾性・形状記憶能を有したマグネシウム-スカンジウム合金」を「生体分解性ステント」に応用するため、以下の3点に目的を絞り研究を遂行する。

- (1)超弾性特性を体温付近で生じさせるための材料設計
- (2)Mg-Sc合金の生体内の溶解速度調査
- (3)スカンジウムの生体適合性調査

3. 研究の方法

- (1)超弾性特性を体温付近で生じさせるための材料設計

Science誌で報告した超弾性が得られる温度域は-150°C以下と極低温であったが、スカンジウム量を減らすことで室温付近まで上昇させることを目指す。また、第三元素添加によりさらに高い温度、本研究の目的温度である体温(35-40°C)付近まで上昇させ、さらに大きな超弾性ひずみが得られるような組織制御を行う。

第三元素の選択は、スカンジウムとの二元系状態図よりBCC相が安定化する元素を探し、より低スカンジウム化することでマルテンサイト開始温度をあげるような材料組織制御を行う。

- (2)Mg-Sc合金の生体内の溶解速度調査

過去に報告されているマグネシウム合金製ステントは、FeやCo,Niなどの不純物濃度を減らした結果、著しく溶解速度が減少したが、未だ、狭窄した血管を3ヶ月間保持するという要求値よりも早く溶解してしまう。そのために、ステント表面にコーティングを行い、溶解速度を調整しているが、複雑なステント表面へ均一にコーティングすることが難しいという課題がある。

そこで、本研究では自然酸化膜として形成される緻密不働態膜を用いることで、どんな複雑形状にも均一に形成できる効果を提案し、その実証実験を行った。スカンジウム濃度の異なるMg-Scを作製し、NaCl水溶液中でのその重量変化から腐食挙動を観察した。また、超弾性能を持つ組成において、結晶構造を α 単相、 β 単相、 $\alpha+\beta$ 二相として、アノード分極測定を行った。

- (3)スカンジウムの生体適合性調査

スカンジウムは地殻にコバルトと同程度存在しているが、鉍脈が少ないこと、反応性が高いこと、使用用途が少ないことを理由に生産量が少なく、とても希少な金属とされていたが、近年ではアルミニウムへの極微量添加による高強度化が知られ、生産量も年々伸びてきている。しかしながら、スカンジウムの金属単体、およびイオン化したものが生体に適合するかに関して調べられた研究はない。唯一、スカンジウム酸化物は細胞毒性がないことが示された論文のみである [H. M. T. U. Herath et al; Journal of Materials Science: Materials in Medicine 16 (2005) 1061-1065]。

そこで、本研究ではスカンジウム金属単体およびマグネシウム-スカンジウム合金の細胞毒性に関して調査し、生体適合性の有無について結論を出す。

4. 研究成果

(1) 超弾性特性を体温付近で生じさせるための材料設計

先行研究結果から、Mg-Sc 合金のマルテンサイト変態温度は Sc 濃度に著しく依存していることが分かっており、Sc 濃度を減らすと、50-100K/1at. %Sc で変態温度が高くなるということが分かっている。そこで、本研究では室温で超弾性変形することを目指し、Af 点が 0°C 以下となるような合金設計を行い、次のような組成「Mg-(18.1-18.9)at. %Sc」の合金を溶解、鋳造、熱間圧延および冷間圧延により作製した。

Mg-(18.7±0.2) at%Sc 合金の示差熱量分析 (DSC) 結果を図 1 に示す。この合金は熱的にマルテンサイト変態が生じ、Ms 点が -90°C、Af 点が -40°C ほどであることが分かった。ここで、この試料の室温での超弾性特性を調査したところ、超弾性回復ひずみが 0.7% とわずかではあるが超弾性を示した (図 2)。

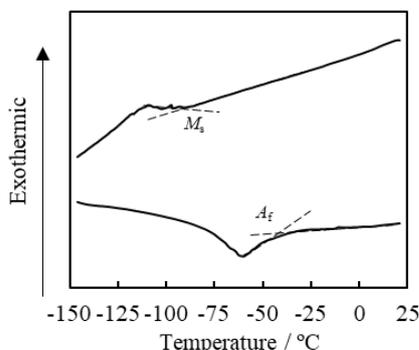


図 1. Mg-(18.7±0.2) at. %Sc の DSC 結果

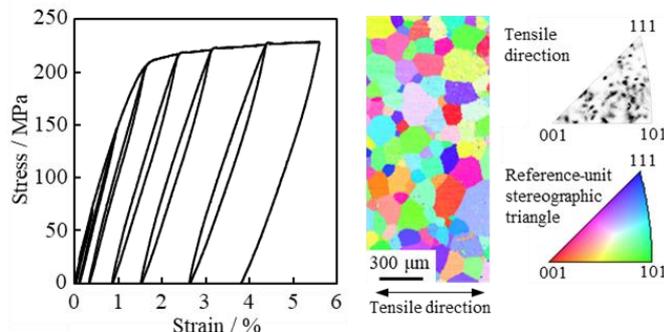


図 2. 結晶粒径 200μm での超弾性特性

Cu-Al-Mn 系や Fe-Ni-Al-Co-Ta-B 系の超弾性合金で報告されているように、結晶粒間の拘束力を減らすことで超弾性回復ひずみ量は増大するという報告がある。これは結晶粒径 (d) を大きく、かつ薄い試料厚 (t) にすることで達成されることから、通常 d/t で結果を整理する。

加工熱処理プロセスによって、結晶粒径を 2mm にしたもの (図 3)、さらに粗大化させて試料中に結晶粒が 2 つしかないもの (図 4) も作製し、超弾性特性を調査した。その結果、図に示すように超弾性回復ひずみ量が 1.7%、2.9% と増大した。この結晶粒径依存性を d/t で整理すると、図 5 のようになり直線関係が得られた。

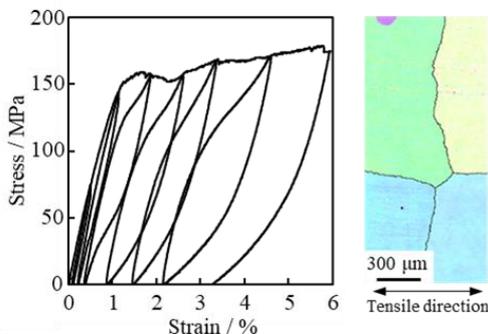


図 3. 結晶粒径 2 mm での超弾性特性

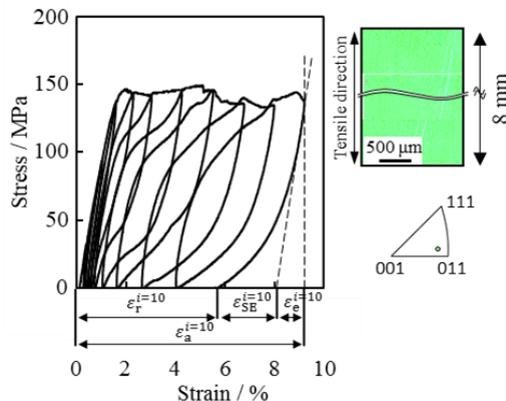


図 4. バンブー組織での超弾性特性

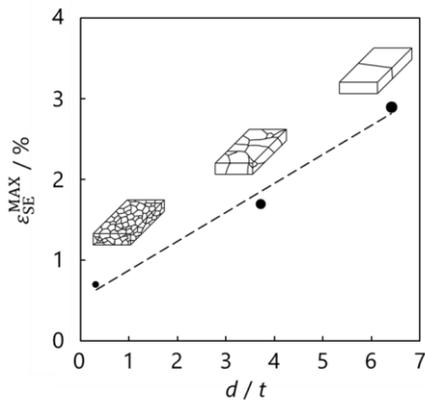


図 5. 超弾性回復ひずみの d/t 依存性

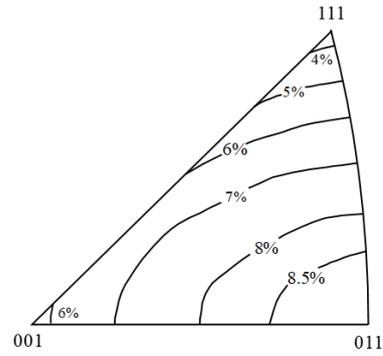


図 6. 超弾性回復ひずみの方位依存性

ここで、Mg-Sc 合金のマルテンサイト変態メカニズム (Bcc \leftrightarrow Orthorhombic) が Ti 合金のものと同じであると仮定すると、BCC 相と Orthorhombic 相の格子定数と結晶対応関係から、BCC の 011 方向に 8.8%、001 方向に 5.7%、111 方向に 3.3% の超弾性回復ひずみが得られる計算になる (図 6)。つまり、ランダム配向した BCC 相で結晶粒間の拘束力がない場合には、この平均値である 6.9% の超弾性回復ひずみ量が期待できるが、現状では約 3% にとどまっている。今後は強加工により結晶配向を揃えることで粒間拘束を減らす試みを行う予定である。また、これらの成果は Scripta 168 (2019) 114-118 で報告している。

第三元素添加として Zn の例を挙げる。Zn は Mg 合金において重要な添加元素であり、既存の Mg 合金のほとんどに Zn が含まれている。この研究でも Mg-Sc-Zn 合金を溶解・鋳造し、試験片を作製した。

その結果、Zn は β 安定型であることが分かり、Zn 添加は変態温度を下げてしまうことが明らかになった。しかしながら、 β 安定化することで、低 Sc 濃度でも BCC 単相が得られるようになってきている。ここで、Zn 添加によって変態温度が下がる効果よりも、低 Sc 化による変態温度の上昇の方が大きく、結果として高い変態温度を有するサンプルが作成できた。図 7 にその時の DSC の結果を示す。

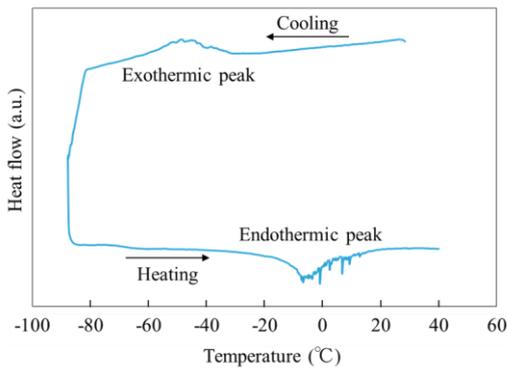


図 7. Mg-16.5Sc-1.1Zn (at. %) の DSC

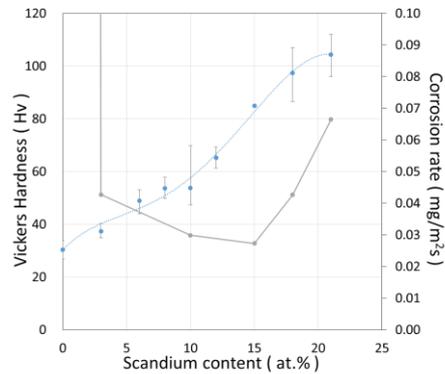


図 8. 腐食速度の Sc 濃度依存性

(2) マグネシウム-スカンジウム合金の生体内での溶解速度調査

Mg-Sc 合金の生体溶解速度を調査するために Sc 濃度が 0-22at. % となるような合金を溶解・鋳造した試料を準備した。条件が同じになるように鋳造まま材を用いた。同時にビッカース硬さも調査した。その結果を図 8 に示す。

腐食液には 10% 生理食塩水を用いた。Sc 未添加の純 Mg の溶解速度は 9.0 mg/m²s と Sc 添加材に比べて 100 倍以上速いことが分かった。また、Sc 添加濃度が増えるにつれて腐食速度が小さくなる傾向にあったが、Sc 濃度が 15 と 18at. % の間で再び速くなっていく傾向にあった。この濃度は鋳造時に徐冷した場合において、ちょうど α 単相から $\alpha + \beta$ 二相へ移行する濃度である。そこで、Mg-18at. % Sc 合金を用いて、熱処理により α 単相、 β 単相、 $\alpha + \beta$ 二相の試料を作製し、アノード分解曲線から腐食されやすさを比較してみた (図 9)。実験結果から、 $\alpha + \beta$ 二相の試料は α 単相、 β 単相の試料に比べて、腐食電位が大きく速く腐食することが示された。また、 α 単相、 β 単相の試料を比べるとわずかながら β 単相の方が耐腐食性が大きかった。比較のために純 Mg や既存 Mg 合金の AZ31 と比べると、二相の試料でも著しく腐食電位が小さいことが分かった。これは図 8 の腐食速度との結果とも一致する。

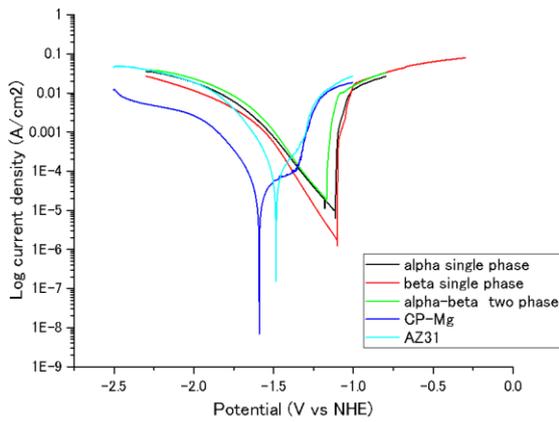


図 9. Mg-18at.%Sc のアノード分極曲線

(3) スカンジウム の生体適合性調査

ハムスター肺由来の V79 細胞を 10%BSA-EMEM 培地 (BSA;ウシ血清アルブミン、EMEM; イーグル最小必須) で培養を行い、得た培地 10ml と Pure-Sc、Mg-20at%Sc の各試料 1g を 37°C で 24 時間インキュベートし、細胞濃度を確認後、6 穴プレートに各 100 細胞ずつ播種した。これらを 24 時間培養した 10%BSA-EMEM 培地に添加してさらに 7 日間培養を行った。4%PFA で細胞を固定後、PBS で洗浄し、1%メチレンブルーで染色を行った。最後に PBS で洗浄して、約 50 個の細胞塊を 1 としてディッシュ全体を観察し、コロニー形成数をカウントした。この際、比較としてポリエチレン、NiTi、無添加の EMEM 培地も準備した。また、この時、Pure -Sc における培地には 14323ppm の Sc を ICP-MS により検知している。また、比較用の EMEM では 0.005ppm 以下と検出限界よりも小さな値となった。

結果を表 1 に示す。この結果は無添加の EMEM 培地を 100%としてコロニー形成率を算出している。この結果より、Pure -Sc のコロニー形成率は 92.80%と無添加の EMEM と有意差がないことから毒性は見られないということが分かった。一方で、Mg-20at%Sc に関しては、コロニー形成率は 18.40%と細胞毒性を示している。ここで、各工程での細胞培地の pH を調べたところ、24 時間のインキュベート後に培地がアルカリ性になっていることが分かった。これが原因でコロニーが形成されなかったと思われる。アルカリ性になった理由は Mg イオンが溶け出したからである。このように、細胞毒性試験においては、Mg は毒性有という判定となってしまいが、Mg は生体内で必須元素であり、生体内で徐々に溶解される分には人体に影響がないことが分かっている。以上の結果より、Mg は他の研究結果から生体適合性があることに加え、本研究結果で Sc に毒性がないことから、本研究で提案する Mg-Sc 合金にも毒性がないということが間接的にはあるが示すことが出来た。今後、培地を中性化する、もしくは実際に動物の体内に留置することで直接的に安全性を示すデータを取る必要がある。

表 1. Sc, Mg-20at%Sc、比較材の細胞毒性試験結果

		diluted						diluted average	diluted SD	
		1	2	3	4	5	6			
コロニー形成数	PureSc	20	24	15	22	25	10	19.33	5.28	
	Mg20	6	5	1	4	5	2	3.83	1.77	
	polyethylene	20	23	2	15	32	17	18.17	9.04	
	TiNi	27	27	19	28	20	18	23.17	4.22	
	EMEM	6	31	5	25	21	37	20.83	11.92	
コロニー形成率	PureSc	0.20	0.24	0.15	0.22	0.25	0.10	0.19	0.05	92.80
	Mg20	0.06	0.05	0.01	0.04	0.05	0.02	0.04	0.02	18.40
	polyethylene	0.20	0.23	0.02	0.15	0.32	0.17	0.18	0.09	87.20
	TiNi	0.27	0.27	0.19	0.28	0.20	0.18	0.23	0.04	111.20
	EMEM	0.06	0.31	0.05	0.25	0.21	0.37	0.21	0.12	100.00

5. 主な発表論文等

[雑誌論文・査読有] (計 1 件)

Room temperature superelasticity in a lightweight shape memory Mg alloy

K. Yamagishi, Y. Ogawa, D. Ando, Y. Sutou, J. Koike

Scripta Materialia, 168 (2019) 114-118

[学会発表] (計 2 件)

1. Mg-Sc 合金のマルテンサイト変態および超弾性特性

山岸奎佑, 小川由希子, 安藤大輔, 須藤祐司, 小池淳一

(国内・ポスター) 日本金属学会 第 163 回秋季講演大会 2018 年 9 月 19 日

2. Mg-Sc 二元系合金の室温超弾性における粒径依存性

山岸奎佑, 安藤大輔, 須藤祐司, 小池淳一

(国内・口頭) 日本金属学会 第 164 回春季講演大会 2019 年 3 月 20 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

所属研究室の HP

<http://www.koike-lab.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 小池 淳一

ローマ字氏名: KOIKE, Junichi

研究協力者氏名: 須藤 祐司

ローマ字氏名: SUTOU, Yuji

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。