

平成22年6月25日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20760499
 研究課題名（和文） 生体吸収性マグネシウム合金の陽極酸化皮膜による分解抑制時間の制御
 研究課題名（英文） Degradation control of bioabsorbable magnesium alloys with anodized films
 研究代表者
 廣本 祥子（HIROMOTO SACHIKO）
 独立行政法人物質・材料研究機構・生体材料センター・主幹研究員
 研究者番号：00343880

研究成果の概要（和文）：

生体吸収性マグネシウムには、腐食速度を患部の状態に合わせて任意に制御できることが求められる。そこで、陽極酸化により皮膜の形態および組成を変化させて、腐食速度の制御を目指した。純マグネシウムを用い、陽極酸化時の印加電圧および皮膜組成が疑似体液中での腐食挙動に及ぼす影響を検討した。皮膜中へのリン酸イオンの取込により腐食を大きく抑制できるとともに、皮膜の形態に腐食形態が依存することが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

It is crucial for bioabsorbable magnesium alloys to control the corrosion rate depending on the condition of affected parts. The morphology and composition of anodized films of pure magnesium was then varied with the anodizing voltage and composition of electrolytes. It was revealed that the corrosion rate of pure magnesium in a simulated body fluid noticeably decreased by the incorporation of phosphate ions in the anodized film. On the other hand, the corrosion morphology depended on the porous morphology of the anodized film.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：材料加工・処理

科研費の分科・細目：工学・材料工学・材料加工・処理

キーワード：生体吸収性マグネシウム，陽極酸化，水熱処理，リン酸カルシウム，腐食

1. 研究開始当初の背景

役目を終えたら溶解（腐食）して生体に吸収されて消失する、生体吸収性材料でできた、

ステント（血栓などの血管狭窄部位を広げる筒状の金網）などの医療用デバイスの開発が、国内外の多くの企業や研究機関において行

われている。生体吸収性ステントの世界市場は 55 億ドルとの予測があり、国内のステント市場は 2007 年には 20 万本を超え、今後さらに増加する見通しである。

生体吸収性ステントには、血管壁が治癒するまでの所望の期間、周辺組織からの荷重を代わりに支持する強度を保持することが求められている。その期間の長さは疾患の種類や状態に依存し、数日から数ヶ月にわたる。母材マグネシウム合金の組成による腐食抑制は、同時に母材合金の強度も変化させてしまうため、その制御範囲に限界がある。これに対し、耐食性皮膜による母材合金の腐食抑制は、皮膜の作製条件により形態や組成を調整できるため、広い範囲での耐食性制御が可能なことから、生体吸収性マグネシウム合金の実用化に必要な不可欠である。本研究での皮膜作製は、皮膜の形態制御ができ、溶液成分元素を皮膜に取り込ませることができる、陽極酸化により行う。

2. 研究の目的

本研究は、マグネシウム合金表面に陽極酸化により様々な形態や組成の皮膜を作製し、その皮膜により母材合金の生体内での腐食抑制期間を制御する技術を開発することを目的とする。本研究期間では、皮膜の形態および組成と、疑似体液中での耐食性との相関より、皮膜の耐食性支配因子を明らかにし、皮膜の耐食性制御のための系統的データを得ることを目標とする。

3. 研究の方法

本申請研究期間は 2 年間とする。平成 20 年度には、陽極酸化時の印加電圧の調整により、様々な形態の皮膜を作製し、浸漬試験による耐食性評価を行う。平成 21 年度には、陽極酸化時の溶液組成の調整により様々な組成の皮膜を作製し、浸漬試験による耐食性評価を行う。そして、皮膜の形態や組成と耐食性との相関について検討し、皮膜の耐食性支配因子を明らかにする。結果を皮膜作製条件にフィードバックし、耐食性制御範囲をさらに広げることを試みる。

(1) 水酸化ナトリウム浴中で作製した陽極酸化皮膜

1N NaOH 水溶液中で純 Mg に 7 V, 20 V もしくは 100 V を印加し、定電圧電解を行った。表 1 に作製した試料をまとめる。

浸漬試験には細胞培養液 (Eagle's 最小必須培地 + 10vol% 仔牛血清) を用いた。試料と培養液を入れた容器 (ガス交換フィルター付) を、37°C の 5% CO₂-インキュベータ内で、300 rpm で振盪しながら浸漬した。培養液の pH は 37°C、5% CO₂ 雰囲気下で 7.1~7.4 である。水分摂取と排尿による体液交換

を模擬するために、容器内の培養液の 55vol% を毎日交換した。合計浸漬時間は 14 日間とした。採取した培養液中の Mg²⁺イオン濃度を比色分析により定量した。浸漬試験終了後の試料について、SEM-EDS により表面堆積物の形態観察および組成分析を行った。

表 1 1N NaOH 水溶液中での陽極酸化

Name	Preparation condition
7VM	Anodized at 7 V in NaOH
20VM	Anodized at 20 V in NaOH
100VM	Anodized at 100 V in NaOH
AspolM	Polished with #600 SiC paper

(2) Ca 含リン酸三カリウム浴中で作製した陽極酸化皮膜

1M K₃PO₄-1mM Ca(OH)₂ 水溶液中で、純 Mg に 80 V もしくは 300 V を印加した定電圧電解、または 300 mAcm⁻² での定電流電解を行った。作製した試料を表 2 にまとめる。

表 2 1 mM Ca(OH)₂-1 M K₃PO₄ 水溶液中での陽極酸化

Name	Preparation condition
80VMPC	Anodized at 80 V in Ca(OH) ₂ -K ₃ PO ₄
300VMPC	Anodized at 300 V in Ca(OH) ₂ -K ₃ PO ₄
AMPC	Anodized at 300mA in Ca(OH) ₂ -K ₃ PO ₄
ChempolM	Chemical polished

浸漬試験には、HEPES (Good バッファー) で pH 7.5 に緩衝した Hanks 液を用いた。37°C に保温した溶液中に、試料を吊して浸漬し、7 日間静置した。間欠的に溶液の一部 (< 1vol%) を採取し、比色分析により Mg²⁺イオン濃度を定量した。

(3) リン酸カルシウム皮膜の作製

Ca キレート化合物を高濃度で溶解した中性付近のリン酸塩水溶液中に、95°C で 8 h 浸漬し、純 Mg 表面に水酸アパタイト (HAp) などのリン酸カルシウム被膜を作製した。

塩化物イオン濃度を血液と同等に調整した modified Hanks 液中で、アノード分極試験を行った。このとき、試料は回転電極に取り付け、120 rpm で回転させながら試験を行った。

4. 研究成果

(1) 水酸化ナトリウム浴中で作製した陽極酸化皮膜

20VMは図1(a)に示すような研磨痕が残る表面に平滑な皮膜が形成された。7VMおよび100VMでは、研磨痕は消え、多孔質の皮膜が形成された(図1(b))。

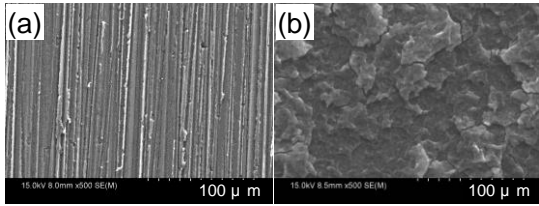


図1 1 N NaOH 浴中で作製した(a) 20VM および(b) 7VM のSEM像。

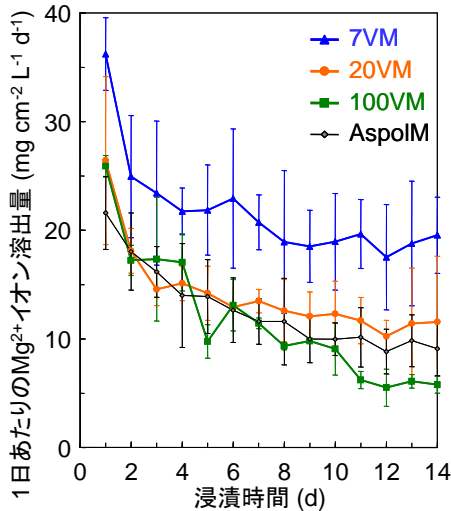


図2 様々な電圧で陽極酸化した純Mgの細胞培養液中へのMg²⁺イオン溶出挙動。

これらの試料における細胞培養液中へのMg²⁺イオン溶出挙動を図2に示す。いずれの試料でも、浸漬1日目のMg²⁺イオン溶出速度が最も大きく、初期の3-5日間で大きく減少した。1日目には、7VM >> 20VM ≈ 100VM > AspolMの順に大きかった。7VMでは、浸漬3日目以降の14日間の浸漬期間を通じて溶出速度はほぼ一定であった。一方100VMからの溶出速度は、14日間を通して徐々に低下しつづけた。14日目の溶出速度は、7VM >> 20VM ≈ AspolM > 100VMの順に大きかった。陽極酸化がマグネシウムの腐食速度に及ぼす影響は、2週間以降も継続すると考えられる。これらの結果より、陽極酸化時の印加電圧により生体吸収性マグネシウム材の腐食速度を制御できることが明らかになった。

図3に、培養液に14日間浸漬後の試料表面のSEM像を示す。いずれの表面もリン酸カルシウムを主成分とする析出物で覆われていた。最も溶出速度が大きかった7VM表面には、図3(a)に示すような数100 μmの腐食孔が多数形成されており、多孔質皮膜の連通孔やピンホールのような欠陥から侵入した培養液により下地Mgの局部腐食が発生し

たことが示唆された。一方、7VMと同様の多孔質被膜が形成された100VMにおいても、図3(b)に示すような腐食孔が多数形成されていたが、直径が数10 μmと7VMにおけるよりも小さく、腐食孔の底面は析出物で埋まっていた。これより、多孔質陽極酸化皮膜の場合、電圧が高い方が欠陥の少ない皮膜が形成されることが示唆された。一方、平滑な皮膜が形成された20VMでは、図3(c)に示すように顕著な腐食孔は観察されず、析出物が比較的緻密に析出していた。陽極酸化皮膜が平滑な方が、局部腐食が抑制されることが示唆された。

しかし、図2に示すように、20VMからのMg²⁺イオン溶出速度は100VMにおけるよりも大きい。平滑な陽極酸化皮膜の場合は、皮膜組成の調整による耐食性改善が必要である。そこで、生体適合性を考慮してCaを含むリン酸塩系陽極酸化皮膜の作製を試みた。

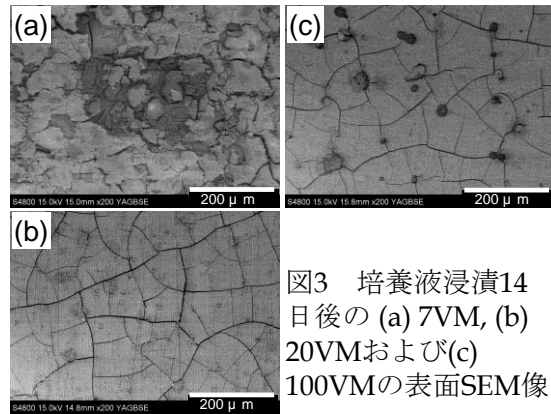


図3 培養液浸漬14日後の(a) 7VM, (b) 20VMおよび(c) 100VMの表面SEM像。

(2) Ca含リン酸三カリウム浴中で作製した陽極酸化皮膜

図4に80VMPC、300VMPCおよびAMPCの表面SEM像を示す。80VMPCでは平滑な皮膜が、300VMPCおよびAMPCでは多孔質皮膜が形成された。XRF分析より、被膜はリン酸塩が主成分であり、300VMPCおよびAMPCでは微量のCaが取り込まれていた。

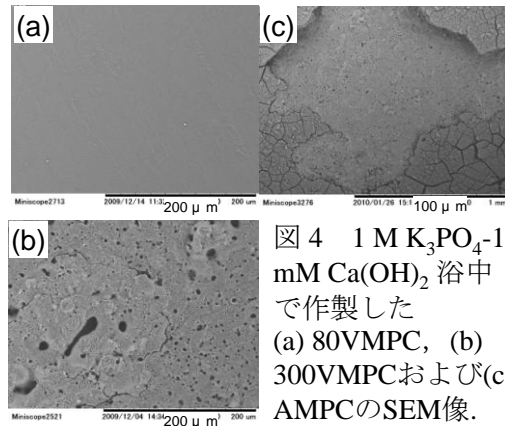


図4 1 M K₃PO₄-1 mM Ca(OH)₂ 浴中で作製した(a) 80VMPC, (b) 300VMPCおよび(c) AMPCのSEM像。

図5にHanks液中でのMg²⁺イオン溶出挙

動を示す。いずれの試料でも、浸漬時間を経るにしたがって、溶出速度が低下する傾向がみられた。ChempolM では浸漬 7 日でも新たな溶出が継続しており、積算で最も大きな溶出量を示した。平滑な皮膜の 80VMPC においても、7 日目でも新たな溶出が継続していたが、溶出量は ChempolM よりも小さかった。また、多孔質の 300VMPC では、浸漬 4 日目以降には溶出速度が小さくなり、保護性の高い表面に変化したことがわかる。多孔質被膜では、浸漬初期の腐食に伴い析出したリン酸カルシウムで皮膜の孔が埋まり、保護性の高い表面に変化したと考えられる。以上の結果より、定電圧電解では、皮膜の組成によらず、多孔質皮膜の方が平滑な皮膜よりも、 Mg^{2+} イオンの溶出を抑制することが明らかとなった。

一方、多孔質の AMPC では、浸漬 3 日目までの溶出量は比較的大きいが、4 日目以降の新たな溶出はほぼ止まっていた。定電流電解の多孔質皮膜では、初期の溶出は比較的大きいが、浸漬 4-5 日目以降は定電圧電解の場合よりも Mg^{2+} イオンの溶出が抑制されることが示唆された。

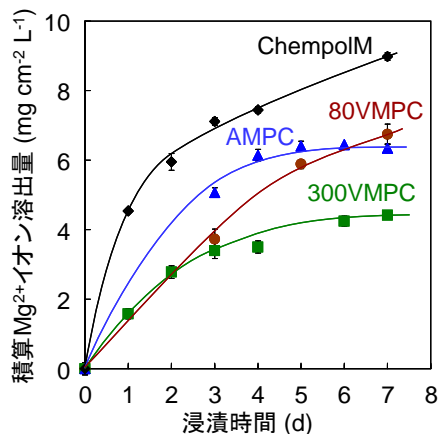


図5 様々な電圧で陽極酸化した純Mgの Hanks (HEPES含) 液中への Mg^{2+} イオン溶出挙動

浸漬 7 日後の試料表面の SEM 像を図 6 に示す。平滑な皮膜の 80VMPC および ChempolM 表面は比較的緻密な析出物で覆われていた。一方、多孔質皮膜の 300VMPC および AMPC の析出物層表面は粗であった。XRF 分析では陽極酸化皮膜の形態に関わらずリン酸カルシウムの析出がみられた。多孔質皮膜でのリン酸カルシウムの析出は、孔の内側に起こった可能性がある。また、AMPC 表面の析出物層には大きな亀裂がみられ、析出物層が厚いことが示唆された。

NaOH 浴中で作製した皮膜からの 1 日目の溶出量と比較すると、液組成や振盪の有無はあるが、 $K_3PO_4-Ca(OH)_2$ 中で作製した皮膜での溶出量の方が小さい。よって、皮膜の保護

性は組成に大きく依存することが明らかになった。さらに皮膜組成を変化させることで耐食性の改善が期待できる。

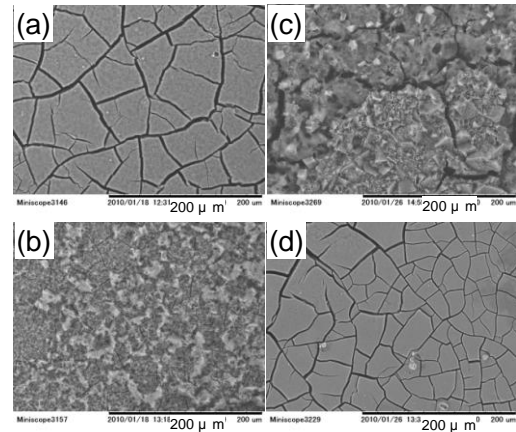


図6 Hanks液(HEPES含)中7日間浸漬後の(a) 80VMP, (b) 300VMPC, (c) AMPC および(d) ChempolMの表面SEM像

(3) リン酸カルシウム皮膜の作製

アルカリ性溶液を用いた陽極酸化では、皮膜にさらに Ca を取り込ませることは困難なため、被膜の作製方法を水熱処理としてリン酸カルシウム皮膜の作製を試みた。処理溶液の Ca 源に Ca キレート化合物を用いることで、純 Mg 表面に結晶性の高い HAp を皮膜状に形成することに成功した。

水熱処理を 8 h もしくは 24 h 行った純 Mg の Modified Hanks 液中でのアノード分極曲線を図 7 に示す。HAp 被覆により腐食電流密度が 1/10 程度に減少し、不可逆の局部腐食の発生が抑制された。処理条件の改良によりさらに耐食性の向上が期待できる。

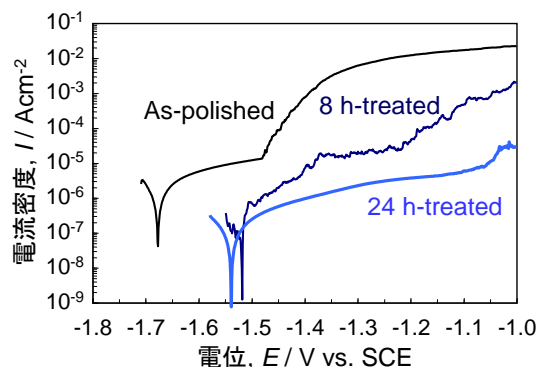


図7 pH 7の処理溶液中で8 h もしくは24 h水熱処理した純Mgのmodified Hanks中でのアノード分極曲線

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

- ① S. Hiromoto, A. Yamamoto, High corrosion resistance of magnesium coated with hydroxyapatite directly

synthesized in an aqueous solution, Electrochimica Acta, 査読有, 54, 2009, 7085-7093.

- ② S. Hiromoto, T. Shishido, A. Yamamoto, N. Maruyama, H. Somekawa, T. Mukai, Precipitation control of calcium phosphate on pure magnesium by anodization, Corrosion Science, 査読有, 50, 2008, 2906-2913.

[学会発表] (計 18 件)

- ① S. Hiromoto, M. Tomozawa, Improvement of the corrosion resistance of bioabsorbable magnesium with hydroxyapatite coating, PFAM XVIII, 2009年12月12日-14日, 東北大学金属材料研究所(仙台).
- ② 廣本祥子, 陽極酸化による生体吸収性マグネシウムの腐食速度制御の試み, 第73回金属のアノード酸化皮膜の機能化部会(ARS)例会, 2009年10月1日, (東京都)
- ③ 廣本祥子, 宍戸玉緒, 染川英俊, 向井敏司, リン酸溶液中で陽極酸化したAZ系マグネシウム合金の大気腐食の形態, 日本金属学会2009年秋期大会, 2009年9月15日-17日, (京都)
- ④ S. Hiromoto, A. Yamamoto, Corrosion Behavior of Anodized Bioabsorbable Magnesium in Medium, 214th ECS Meeting, 2008年10月12日-17日, Hawaii (USA).
- ⑤ 廣本祥子, 山本玲子, 陽極酸化した生体吸収性マグネシウムの細胞培養液中での腐食挙動, 表面技術協会 第118回講演大会, 2008年9月1日-3日, 東大阪.
- ⑥ S. Hiromoto, A. Yamamoto, N. Maruyama, H. Somekawa, T. Mukai, Precipitation of Calcium Phosphate on Anodically Oxidised Bioabsorbable Magnesium Alloy, 8th World Biomaterials Congress 2008, 2008年5月28日-6月1日, Amsterdam (Netherlands).

. [産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

- ①名称: Mg 基構造部材
発明者: 廣本祥子, 山本玲子, 丸山典夫, 向井敏司, 染川英俊
権利者: 独立行政法人物質・材料研究機構
種類: 特許
番号: 特願 2009-021268
出願年月日: 2009年2月2日
国内外の別: 国内

②名称: 医療用生体吸収性部材とその製造方法

発明者: 廣本祥子, 山本玲子, 丸山典夫, 向井敏司, 染川英俊
権利者: 独立行政法人物質・材料研究機構
種類: 特許
番号: 特願 2008-330445
出願年月日: 2008年12月25日
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

廣本 祥子 (HIROMOTO SACHIKO)
独立行政法人物質・材料研究機構・生体材料センター・主幹研究員
研究者番号: 00343880

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし