

押出し加工を用いた新しい医療用傾斜機能材料製造法の開発

信州大学 繊維学部 機能機械学科

助教授 渡辺義見

(平成 13 年度奨励研究助成 AF-2001014)

キーワード：生体材料，押出加工，傾斜機能材料

1. 研究の目的と背景

医療用材料は 21 世紀の日本の高齢化社会に向けて、これからますます必要とされる材料といえる。医療用材料に必要な特性は、生体に対する毒性ができるだけ低いこと、耐久性を備えていること、そして生体機能性に優れていることである¹⁾。

従来の医療用材料としては、ステンレスやチタン合金のような金属、ジルコニアやハイドロキシアパタイトのようなセラミックス、そしてシリコンやポリメチルメタクリレートのような合成高分子がある。ここで、金属は一般に高強度、じん性が高い、ばね弾性を有する、導電性を有するなどの長所を持つが、腐食特性に劣り高比重であることが難点とされている。また、セラミックスの長所は、高強度、高耐摩耗性、高耐久性、非溶出性であり、短所は脆性と難加工性にある。これに対して、合成高分子は可塑性、易加工性、軽量、低弾性という長所を持つものの、強度やじん性が低いという短所をかかえている²⁾。

ところで、骨や歯のような硬組織の治療には、金属やセラミックスなどが主に用いられてきたが、次世代の治療技術として、自らの治療能力を利用した再生医学³⁾が展望されている。骨折治療の際の固定材として金属やセラミックスが使用されているが、それらが長期間体内に存在すると、金属アレルギー、摩耗粉等、様々な悪影響を及ぼす可能性がある。そのため、一般的に治療後に再手術をして取り出している。しかしながら、二度も手術を受けることは患者にとって肉体的、精神的に苦痛であり、社会復帰が遅れるなどの問題点もある。

近年医療用材料として、ポリ L-乳酸が注目されている⁴⁾。ポリ L-乳酸には生分解性があり、分解して人体に無害な L-乳酸になる。同様な生分解性を有するポリカプロラク톤と組み合わせた乳酸/カプロラクトン共重合体は柔軟かつ丈夫であり、現在、手術用の分解性縫合糸として使用されている。ポリ L-乳酸を骨接合材として使用した場合、生体内の加水分解作用により代謝、吸収されるので、取り出しのための再手術が不要である。しかし、残念な事に吸収性骨接合材は、強度面において従来材料より劣っている。加えて、硬さが一様であるため外側部分の骨接合性や加工性が良くないという問題がある。したがって必要とされるのは、強度と骨接合性の両方を兼ね備えた材料であると言える。

ところで、傾斜機能材料(FGM)とは、組成および組織が位置ごとに傾斜的に変化する材料のことである⁵⁾。材料の特性はその組成や組織によって支配されるため、傾斜機能材料は材料特性においても傾斜を持つ。ここで、材料特性の傾斜は機械的性質に限定されることはなく、そのため、電気、化学、光学、原子力、生体工学の幅広い分野で使われる潜在能力がある。皮膚、血管、骨のような動物の器官は、異なった特性を持つ物質の多層構造で構成されていることが知られている。これらの層はそれぞれが連結されているため、事実上の傾斜機能材料といえる。したがって、生体不適合性や界面剥離は通常的环境下では生じない。

結晶化と高分子鎖の配向度は、高分子の機械的性質に影響を与えることはよく知られている⁶⁾。高分子の結晶化は熱処理に依存している。一方、高分子の配向は塑性変形の間起こるせん断変形に起因する⁷⁾。そのため、加熱あるいはせん断ひずみを PLLA 中に不均一に導入することによって、機械的性質に傾斜を持つ PLLA 傾斜機能材料の製造が可能と考えられる。

本研究の目的は、生分解性ポリ L 乳酸(以下 PLLA)を利用した硬さ傾斜を有する傾斜機能材料の開発である。PLLA に分子配向を生じさせるため、温間前方押し加工¹⁰⁾および繰り返し(ECA)押し加工^{11,12)}の方式を利用した温間押し加工の 2 種類の加工を施した。また、この押し加工の他、加熱保持という熱処理のみの操作を行った。加熱温度は 50℃、60℃および 70℃である。これらの試料の硬さ分布をマイクロビッカース硬度によって評価した。加えて、37℃の生理食塩水に浸漬後、重量測定を行うことにより生分解性の評価も行った。実験の結果に基づき、得られた傾斜機能材料の応用に関して議論した。

2. 実験方法

本実験では、分子量 10,000 の顆粒状の PLLA を用いた。今回の実験では 2 種類の押し法を利用し、試料に塑性加工を施した。その一つ前方押し法である。Fig. 1 に本研究で用いた前方押し成型用金型の概要図を示す。金型の内側は DLC(diamond like carbon)でコーティングされている。ダイス半角は 45 度および 90 度とし、押し比は 11 とした。前方押しを用いることによって対称な硬さ分布が PLLA 試料中に生じることが期待される。

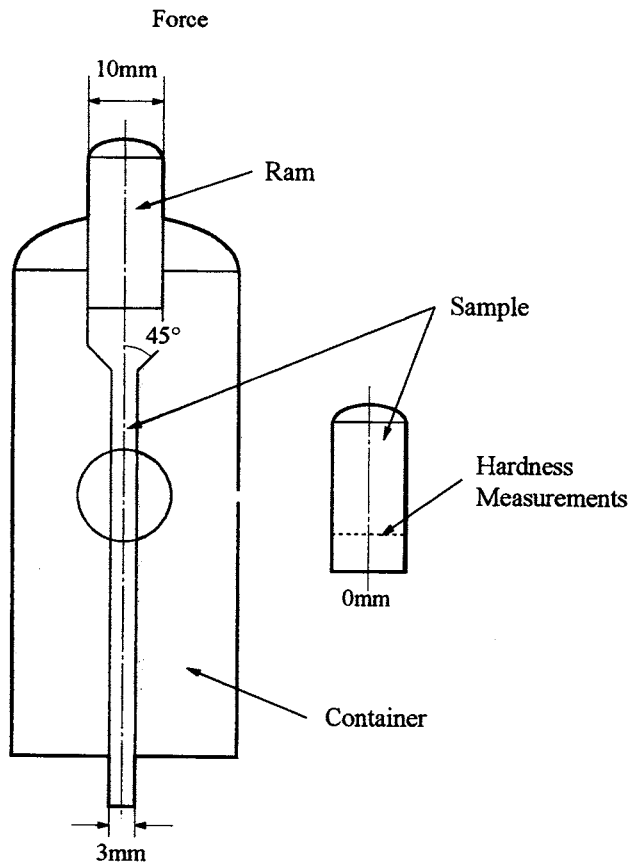


Fig. 1 Schematic representation of the die for the direct extrusion performed in this study. The semi-die angle is 45° or 90°. The hardness distribution after extrusion or heat treatment within the rod shaped sample was measured along the radial direction.

もう一方の押し出し法は、ECA 押し出しの方式を利用したものであり、その型の模式図を Fig.2 に示す。加工前の PLLA は顆粒状で有るため、ECA 押し出し法適用の前に前方押し出しを施し、PLLA を棒状にする必要がある。試料が Fig. 2 に示す型を通して押し出される時、一回の押し出しにつき 1.15 のひずみ導入が可能である¹³⁾。一回の ECA 押し出しを材料に施すと、導入されるひずみは非対称になるため¹³⁾、一回の ECA 押し出しを施した PLLA の硬さ分布は非対称になると予想される。温度 50℃、60℃および 70℃、押し出し速度 10 mm/min、20 mm/min および 30 mm/min の条件で温間押し出し実験を行った。これとは別に、押し出しを行わない単純熱処理も 50℃、60℃および 70℃の加熱条件にて行った。

熱間押し出しあるいは均一熱処理後、試料の硬さ分布をマイクロビッカースにて測定した。荷重は 50g とした。なお、硬さ測定を行った位置は Fig.1 および Fig.2 に示す方向に沿ってである。生分解性試験には、ダイス半角 90 度の金型を用いた 60℃での前方押し出しによって製作した試料を用いた。試料を一定期間 37℃の生理食塩水 (0.9% NaCl 溶液) に浸漬した。そして、重量測定を行うことにより生分解性の評価を行った。

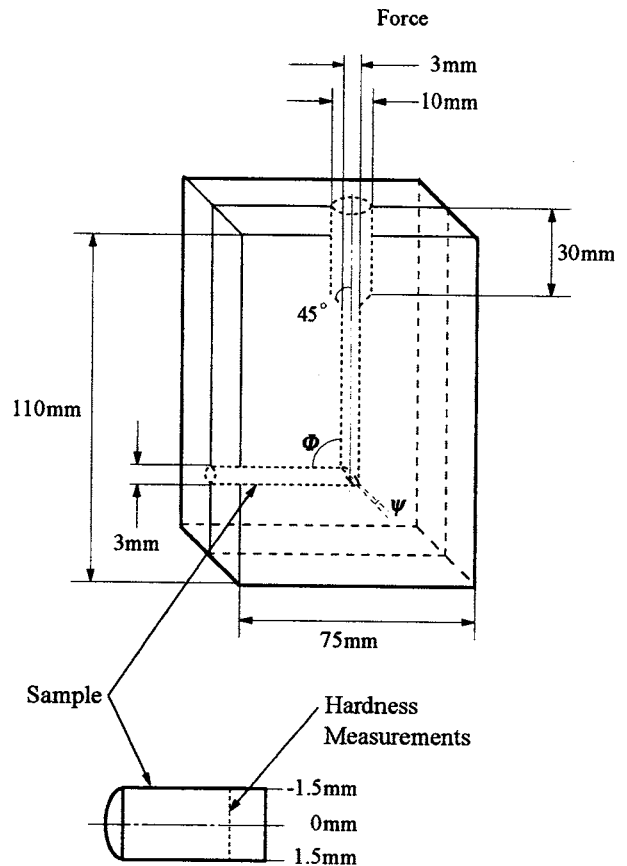


Fig. 2 The schematic illustration of the ECA extrusion die used in the present study.

3. 実験結果と考察

3.1 前方押し出し

押し出し試験の前に、熱処理のみを施した試料についてマイクロビッカース硬さを計測した。得られた硬さ分布を Fig.3 に示す。この表の横軸は棒状に加工した試料の半径方向の位置を表しており、0mm は棒の中心を意味する。図のように、熱処理だけでは硬さ傾斜を導入することはできなかった。

ダイス半角 45 度の条件で温間押し出し加工した試料の半径方向に沿った硬さの位置依存性を Fig.4 に示す。押し出し速度は 20 mm/min とした。60℃で押し出した試料では硬さが傾斜的に分布しており、0mm を中心にして硬さ傾斜は対称的であった。これに対し、50℃および 70℃で押し出した試料中の硬さ分布には、明瞭な傾斜を見ることはできなかった。これらの結果から、硬さ傾斜を持つ生分解性 PLLA 傾斜機能材料が 60℃の温間前方押し出しによって製作できることが分かる。

PLLA のガラス転移温度はほぼ 50℃なので¹⁴⁾、試料内の非晶部に含まれる分子鎖はこの温度以上で動くことができるようになる。一般に、結晶化した高分子の硬度は緊張タイ分子鎖 (結晶間を結ぶ分子鎖) の量に強く依存する。このタイ分子鎖は押し出し時、ダイ内で引き伸ばさ

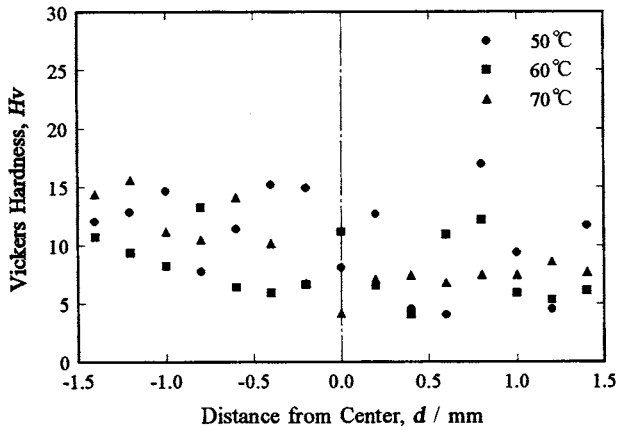


Fig. 3 Vickers microhardness distribution along the radial direction in heat-treated samples.

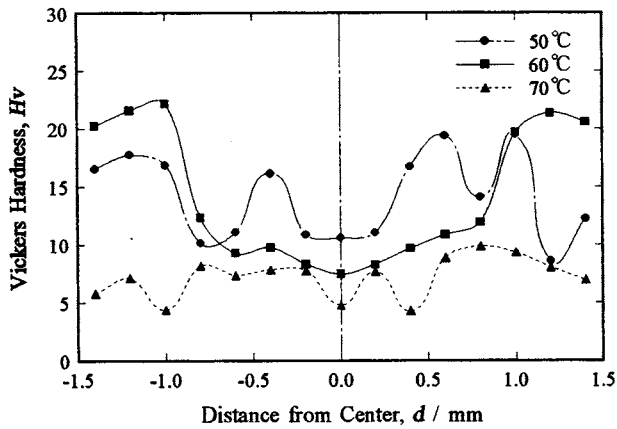


Fig. 4 Position dependence of the hardness along the radial direction after the extrusion at 50°C, 60°C and 70°C. The semi-die angle is 45° and the ram speed of the press is fixed to be 20 mm/min.

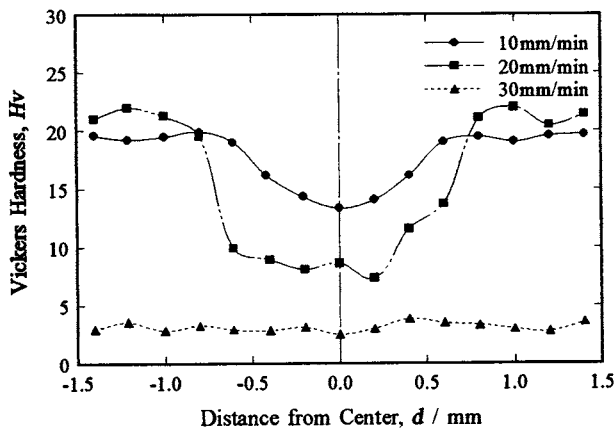


Fig. 5 Position dependence of the hardness in the samples extruded with 10 mm/min, 20 mm/min and 30 mm/min ram speeds. The semi-die angle is 45° and the tested temperature is fixed to be 60°C.

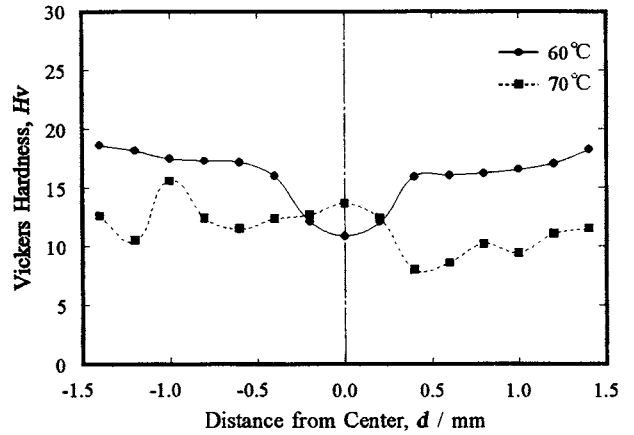


Fig. 6 Position dependence of the hardness along the radial direction after the extrusion at 60°C and 70°C. The semi-die angle is 90° and the ram speed of the press is fixed to be 20 mm/min.

れ、おそらく固化前に緩和する。さらに試料温度はダイ内での摩擦熱により上昇する。熱伝導率がダイより遙かに小さいので温度分布が生じ、それが硬度分布の原因になると考えている。60°Cの試料では内部のみが緩和するためこの差が顕著だが、70°Cは(ガラス転移温度より遙かに高いので)全体が緩和し、硬度分布を生じない。

次に、硬さ分布における押し出し速度の影響を調査した。Fig.5はダイス半角45度、加熱温度60°Cの条件にて作製した試料の硬さ分布を示している。この図のように、押し出し速度は硬さ分布に強く影響を及ぼすことがわかる。30 mm/minの押し出し速度で押し出した試料の硬さ分布が平坦であるのに対し、10 mm/minおよび20 mm/minの条件にて押し出した両試料では、対称的な硬さ分布を示している。さらに、20 mm/minの条件で作製した試料においては、強い硬さ傾斜を有していた。

上で述べた仮説はFig.5に示した実験結果の説明にも適用可能である。ラム速度が速いほど高温になるため、ダイ分子鎖が緩和し易い。逆にラム速度が遅すぎると緩和しにくい。これにより、硬さ分布のひずみ速度依存性が説明できる。

硬さ分布に及ぼすダイス半角の影響を調査するため、ダイス半角90度の金型を用い、加工温度60°Cおよび70°Cの条件で前方押し出しを行った。ここで、押し出し速度は20 mm/minに固定した。Fig.6は試料位置毎の硬さを示す図のように、60°Cで押し出し加工を行った試料において、わずかな硬さ傾斜が見られた。この結果は、ダイス半角が45°の金型を用いた前方押し出しによって得られた結果(Fig.4)と一致する。一方、60°Cの温度で押し出し加工を施した試料では、表面付近での硬さ増加は押し出し角45°、加工温度60°Cで得られた結果と同様であった。また、押し出し角90°で押し出した試料の硬化領域の厚さが、押し出し角45°の押し出しのそれより厚いことも分かった。

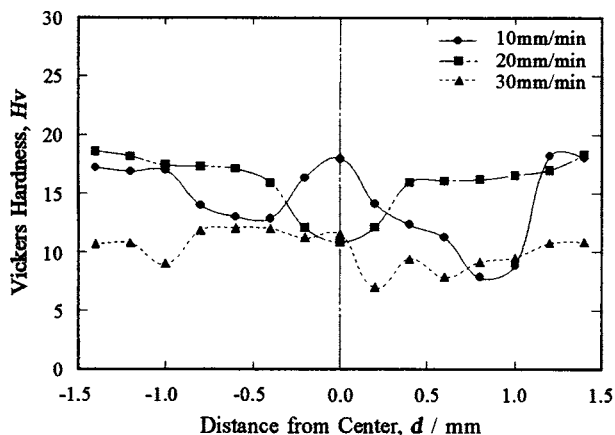


Fig. 7 Position dependence of the hardness in the samples extruded with 10 mm/min, 20 mm/min and 30 mm/min ram speeds. The semi-die angle is 90° and the tested temperature is fixed to be 60°C .

押し出し速度 10 mm/min, 20 mm/min および 30 mm/min の条件で押し出し加工を施した試料における硬さの位置依存性を Fig.7 に示す。押し出し角および加工温度はそれぞれ 90° および 60°C である。Fig.7 の結果において、押し出し角 45° の結果に適合することから判断すると、最も適した押し出し速度は 20 mm/min であると考えられる。

試料内の硬さ分布の発生原因について考察する。既に述べたように、結晶化度と配向は高分子材料の硬さに強く影響を及ぼす。高分子の結晶化は処理温度に影響を受け、高分子鎖の配向は高分子材料のせん断変形に起因する。本研究では、熱処理のみを施した試料において硬さ分布は認められなかった。これより、結晶化は 70°C では起こらないと結論づけられる。この結果と対照的に、押し出し加工を行った試料においては、硬さ傾斜が見られた。押し出し加工中、中心部は単純伸張するが、側面部ではせん断ひずみを受けることが知られている。押し出し試料におけるこのひずみ分布は、配向の分布に寄与している。このひずみ分布により、硬さ傾斜が生み出される。PLLA 試料に大きなせん断ひずみが導入されれば、広い硬化領域が得られるはずである。これは押し出し角 90° の金型を用いて加工した試料に当てはまる。以上より、もし傾斜をもった大きなせん断ひずみを導入することができれば、非対称な硬さ傾斜を有する PLLA FGM を得ることができると考えられる。この目的のために、PLLA 試料を ECA 押し出し型を用いて押し出しを行った。

3.2 ECA押し出し

Fig.8 に ECA 押し出した試料における硬さ分布を示す。加熱温度は 60°C あるいは 70°C 、押し出し速度 20 mm/min の条件で 1 回の加工を行った。Fig.8 に示すように、 60°C での ECA 押し出しを施した PLLA では、非対称な硬さ分布が生じている。しかしながら、 70°C で押し出しを行った試

料での硬さ傾斜はわずかであった。さらに、 60°C で押し出しを行ったサンプルの両側面は高い硬さをもっていることが分かる。これらの領域は PLLA の高い配向を持ち、この配向は、前方押し出し又は ECA 押し出し型との摩擦に起因すると考えられる。なお、ECA 押し出しにおいて、最も適した加工温度は 60°C である。

ECA 押し出しにおいて、押し出し速度の硬さ傾斜に与える影響を調査した。その結果を Fig.9 に示す。加工温度は 60°C である。押し出し速度が 10 mm/min および 20mm/min で押し出された試料に硬さの滑らかな傾斜が見られた。このように、ECA 押し出しを用い、せん断ひずみの分布を制御することで、非対称な硬さ傾斜を有する生分解性 PLLA FGM を作製することに成功した。この実験結果は、硬さ傾斜が主に PLLA の配向の傾斜に起因しているという前述の考察を支持している。

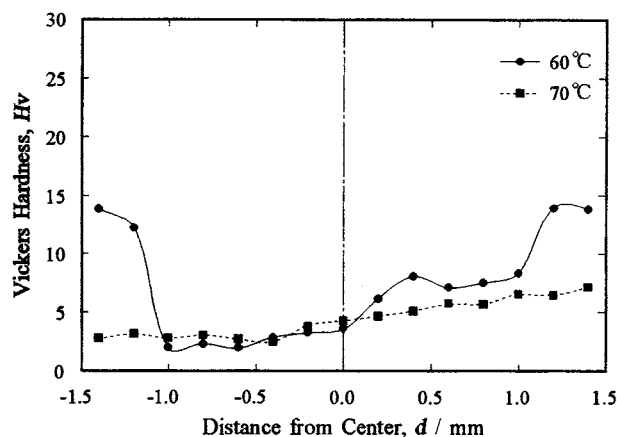


Fig. 8 The hardness distributions within the ECA extruded samples. The ECA extrusion temperatures were 60°C and 70°C , and the ram speed of the press was 20 mm/min.

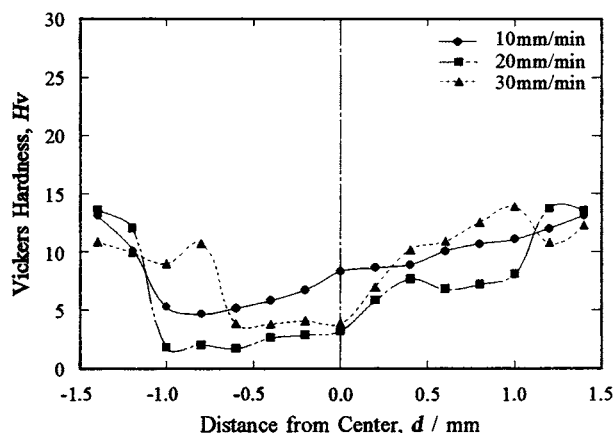


Fig. 9 The hardness distributions within the ECA extruded samples. The ram speeds of the press were 10 mm/min, 20 mm/min and 30 mm/min, and ECA extrusion temperatures was 60°C .

3.3 生分解性

PLLA の機械的特性と生分解性はその製造方法により大きく影響を受けることはよく知られている¹⁹⁾。したが

って、本研究で得られた試料は、機械的性質において傾斜特性を有するのみならず、生分解性特性においても半径方向に沿って徐々に変化していると考えられる。骨のリモデリングにおいて、骨の分解と再生は同時に行われる。そのため、インプラント材料は生体組織と効率的に置き換わることが要求される。インプラント材料において組織の再生と調和して分解することは最も重要なことである。これらの観点から、特に骨のリモデリングに用いられる生分解性インプラント材料に傾斜構造を与えることは非常に有益である。

Fig.10に37°Cの生理食塩水に浸漬したPLLA FGMの質量変化を示す。実験初期段階においてPLLAの質量はFGMの軟化に伴い徐々に増加する。しかしながら、約2週間後、PLLAの質量は減少する。FGMは7週間で80%が分解されている。押し出し速度の分解性に与える影響は見られなかった。PLLAの分解はプロテインKのような酵素によって増加されることがよく知られている¹⁶⁾。PLLAの分解メカニズムは加水分解であるため、生理食塩水中で簡単に分解するわけではない。本実験で使用したPLLAの分子量は約10,000である。結晶、分子配向、強さおよび生分解性は構成高分子の分子量に強く依存する。高分子の分子量は機械的性質に強く影響を与えるため、現在、分子量の大きなPLLAを用いることで、さらに機械的性質の優れたFGMの開発に取り組んでいる。ここで注目すべきことは、この研究で提案された製造方法では、低コストにて、大きさにとらわれることなく生分解性PLLA FGMを大量に作製することが可能性がある点である。最適な骨代替材料は、傾斜構造により実現可能であるものと信じている。

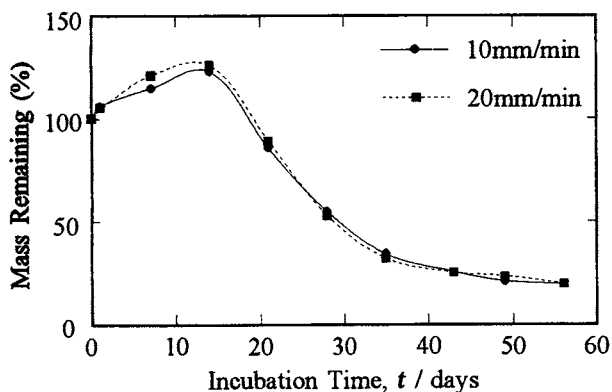


Fig. 10 The degradation of PLLA FGM incubated in physiological salt solution at 37°C. The ram speeds of the press were 10 mm/min and 20 mm/min, and direct extrusion temperature was 60°C.

4. おわりに

本研究の目的は、生分解性ポリL乳酸（以下 PLLA）を利用した硬さ傾斜を有する傾斜機能材料の開発である。PLLAに分子配向を生じさせるため、温間前方押し加

工およびECAの原理を利用した熱間押し出し加工の2種類の加工を施した。また、加熱保持という熱処理のみを50°C、60°C、および70°Cで行った。これらの試料の硬さ分布をマイクロビッカー硬度計を用いて測定した。加えて、37°Cの生理食塩水に浸漬後、重量測定を行うことにより生分解性を評価した。対称的な硬さ傾斜を有するPLLA傾斜機能材料が温間前方押し出し加工により、非対称的な硬さ傾斜を有するPLLA傾斜機能材料が温間ECA押し出し加工により作製することができた。一方、熱処理のみを行った試料はジグザグな硬さ分布を示した。浸漬実験の結果、初期には重量増加が認められたものの、2週間以降には重量が減少し、生分解性が確認できた。

謝辞

本研究は天田金属加工機械技術振興財団の助成を得たことを記し、感謝の意を表す。また、実験を行った工学系研究科大学院生岩元貴志君に感謝する。なお、この研究は信州大学繊維学部機能高分子学科の寺本彰助手、阿部康次教授および繊維システム工学科の大越豊助教授との共同研究である。

参考文献

- 1) 小林千悟, 仲井清眞, 桑野範之: バウンダリー **18**, No. 10 (2002) 18-21.
- 2) 細田秀樹: バウンダリー **18**, No.10, (2002) 8-13.
- 3) 大野典也 監訳, 再生医学: (株)エヌ・ティー・エス, (2002).
- 4) H. Tsuji and Y. Ikada: *Polymer* **36** (1995) 2675-2860.
- 5) 未踏科学技術協会, 傾斜機能材料研究会編: 傾斜機能材料, 工業調査会, 東京, (1993).
- 6) 上村誠一, 野田泰稔, 篠原嘉一, 渡辺義見編集: 傾斜機能材料の開発と応用, シーエムシー出版, 東京, (2003).
- 7) H. Tsuji and Y. Ikada: *Polymer* **36** (1995) 2675-2860.
- 8) B. Eling, S. Gogolewski and A. J. Pennings: *Polymer* **23** (1982) 1587-1593.
- 9) for example, W. D. Callister, Jr.: *Materials Science and Engineering, An Introduction*, 4th Edition, (John Wiley & Sons, Inc, New York, 1997) pp. 437-509.
- 10) for example, G. E. Dieter: *Mechanical Metallurgy*, SI Metric Edition, (McGraw-Hill Book Company, London, 1988) pp. 616-634.
- 11) V. M. Segal: *Mater. Sci. Eng.* **A197** (1995) 157-164.
- 12) K. Nakashima, Z. Horita, M. Nemoto and T. G. Langdon: *Acta Mater.* **46** (1998) 1589-1599.
- 13) S. L. Semiatin, D. P. DeLo and E. B. Shell: *Acta Mater.* **48** (2000) 1841-1851.
- 14) Y. Ohkoshi, H. Shirai, Y. Gotoh and M. Nagura: *Sen'i Gakkaishi* **55** (1999) 21-27.
- 15) A. Park and L. G. Cima: *J. Biomedical Mater. Res.* **31** (1996) 117-130.
- 16) L. Liu, S. Li, H. Garreau and M. Vert: *Biomacromolecules* **1** (2000) 350-359.