特集

ハイエントロピー合金の化学　6

生体骨機能を指向したバイオハイエントロピー合金

独自の合金設計と金属 3D プリンタによる骨代替インプラント開発

小笹良輔 Ryosuke OZASA　中野貴由 Takayoshi NAKANO

生体内の過酷環境で使用される金属材料には，材料自体が腐食しないための化学的安定性や破壊しないための力学的信頼性とともに，周囲の生体組織に悪影響を及ぼさないための生体親和性を併せもつことが求められる。本稿では，これまでに筆者らが研究・開発を進めてきた，生体骨機能を指向したバイオハイエントロピー合金（High Entropy Alloys for Biomedical Application : BioHEAs）の設計法ならびに金属 3D プリンタを適用した研究事例とともに，本合金が生体材料として発現する特異的な優れた機能性について紹介する。

バイオハイエントロピー合金の設計法

金属材料は優れた強度や靭性などの特性をもつため，荷重支持を必要とする歯科・整形外科用インプラントやステント用の材料として広く利用されている。これらの材料は，生体組織や体液などの生体成分と直接接触して利用されるため，材料自体が劣化や破壊しないことに加え，生体組織に対して悪影響を及ぼさないことが肝要である。とりわけ，骨代替インプラントには，生体為害性や細胞毒性を示さないための生物学的な生体親和性とともに骨組織が応力遮蔽*1を生じないための低いヤング率（力学的な生体親和性）が求められる。しかしながら，現在普及している生体用金属材料は必ずしも理想的な機能性を有しておらず，生体骨機能指向型の新たな生体用金属材料の開発が望まれている。

筆者らは，生体材料としてのハイエントロピー合金（High Entropy Alloys : HEAs）の可能性にいち早く着目し，2017 年に世界で初めての生体用途に特化したバイオハイエントロピー合金（HEAs for Biomedical Application : BioHEAs）を設計して開発した[1)]。本合金は，50% 阻害濃度（IC_{50}）を指標に生体為害性が低い元素のみから構成されることを特徴とし，一般的な HEAs と同じくパラメータ法[2)]による合金設計がなされている。すなわち，第4〜6族に属する元素を中心とした構成元素の組み合わせとそれらの組成から計算可能な混合エントロピー（ΔS_{mix}），混合エンタルピー（ΔH_{mix}），デルタパラメータ（δ），オメガパラメータ（Ω）が，それぞれ $\Delta S_{mix}/kJmol^{-1}K^{-1} \geq 1.5R$（R：気体定数），$-20 \leq \Delta H_{mix}/kJmol^{-1} \leq 5$，$\delta/\% \leq 6.6$，$\Omega \geq 1.1$ をすべて満足することで単相固溶体*2の形成が図られている。なお，これらの基準値については様々な値が提唱されているが，本稿では文献 2) を参考にした。

一般的に HEAs は単相固溶体を形成しやすい合金として知られているものの[3)]，実際には構成元素の濃度偏析と相分離が生じて複相化する場合が多い[1, 4〜6)]。その結果，HEAs は本来の多元素単相固溶体としての機能性を十分に発揮できなくなる。

こうした相分離を抑制するための手法として，筆者らは，CALPHAD（Calculation of Phase Diagrams）法を駆

*1　応力遮蔽：ヤング率が高いインプラントに優先的に応力が負荷され，インプラント周囲の骨に本来負荷されるべき応力が遮蔽される現象。
*2　単相固溶体：2 種類以上の元素が完全に均一かつ単一の結晶構造をもつ固相状態となっているものをさす。

おざさ・りょうすけ
大阪大学大学院工学研究科　助教
〔経歴〕2019 年大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了，博士（工学）。同年より現職。〔専門〕生体材料学，3D プリンタ金属学，計算科学。〔趣味〕子供と遊ぶこと。コーヒーを嗜むこと。
E-mail: ozasa@mat.eng.osaka-u.ac.jp

なかの・たかよし
大阪大学大学院工学研究科　教授
〔経歴〕1992 年大阪大学大学院工学研究科博士前期課程修了，96 年博士（工学）。92 年同大学大学院工学研究科助手，2008 年同教授。21〜23 年日本金属学会会長。23 年より日本学術会議第三部会員。〔専門〕結晶塑性学，生体材料学，3D プリンタ金属学。〔趣味〕観賞魚飼育，食べ歩き。
E-mail: nakano@mat.eng.osaka-u.ac.jp

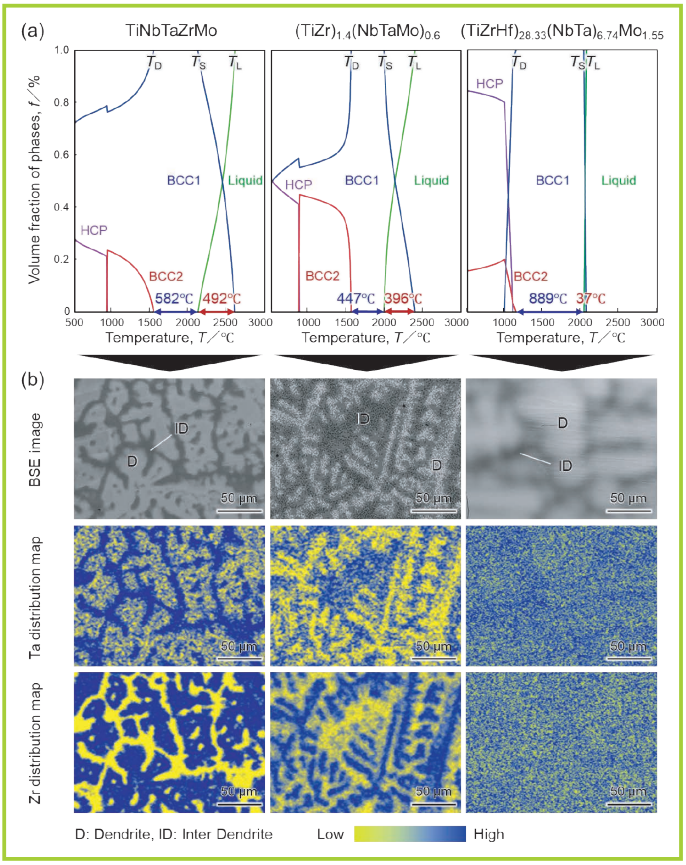

図 1　熱力学計算を活用した BioHEAs の合金設計
(a) CALPHAD 法より得た各合金の計算平衡状態図，(b) アーク溶解法で作製した各合金の元素（Ta および Zr）の分布状態。文献 1, 5〜8) より改変引用。

使した合金設計に取り組んでいる。本手法は，これまでの実験により蓄積された熱力学データベースを参照しつつ，各合金系に存在する各相のギブスの自由エネルギー*3 が最小になるように混合状態を計算し，相境界を求めることで，多元系合金であっても状態図を計算可能である。本手法を活用することで，例えば，構成元素の分布状態を予測することができる。図 1a には CALPHAD 法で得られた 3 種類の BioHEAs における計算平衡状態図を示す。いずれの合金においても，高温で溶融状態の金属は，温度低下に伴い液相線温度（T_L）にて凝固を開始し，固相線温度（T_S）で凝固が完了する。この際，金属元素の濃度偏析は固液共存領域で生じるため，元素偏析・相分離を抑制するには，合金が溶融状態から凝固完了までに要する時間を短縮することが有効である。筆者らは，独自の合金設計アプローチとして，T_L と T_S の温度差（凝固温度範囲，ΔT）を低減することで元素偏析を大幅に抑制することに成功した（図 1）[1, 5〜8]。このように，筆者らが見いだした ΔT は，単相固溶体として BioHEAs を高機能化するための重要な合金設計指標といえる。

生体骨機能指向型デザインと金属 3D プリンタの活用

骨代替インプラントは体躯を支えるための高い力学的信頼性と生体親和性を兼ね備える必要がある。そのためには，インプラントの埋入対象である骨組織がもつ物理的・化学的・生物学的な性質を十分に理解した上で，骨組織と調和して生体材料が機能化するための合金組成や形状，材質を最適化する必要がある。

筆者らは，生体骨機能指向型の低ヤング率 BioHEAs を創製するために，1 原子あたりの平均価電子数（n_{ve} = e/a）をヤング率制御のための指標として着目した。e/a は原子間ポテンシャルを介して原子間の結合特性と密接に関わることが知られており，2 元系チタン合金では e/a 減少によりヤング率が低下する[9]。これは BioHEAs に対しても適用でき，$(TiZrHf)_{28.33}(NbTa)_{6.74}Mo_{1.5}$ 合金は，これまでに提案された BioHEAs の中で最も低い n_{ve}（= 4.17）と ΔT（= 37 K）（図 1）を示すため，低ヤング率とともに優れた力学特性を発現する[6]。

こうした合金設計に加え，筆者らは材料創製プロセスに注目して BioHEAs の機能性制御に取り組んできた。とりわけ，相分離抑制の鍵となる冷却速度の観点から，極めて速い冷却速度（最大 10^5〜10^7 Ks^{-1}）[10] を実現可能な凝固法として，金属 3D プリンタの一種であるレーザー粉末床溶融結合（Laser-Powder Bed Fusion : L-PBF）*4 の適用を進めてきた。その結果，アーク溶解*5 材（冷却速度 100 Ks^{-1} 程度）でわずかに生じていたマクロな元素偏析と相分離（図 1b，図 2a）が，L-PBF 急冷凝固材では抑制され，理想的な単相固溶体に近い組織を獲得することに成功した（図 2b）[11, 12]。

L-PBF は急冷凝固に加えて，熱分布や熱流などの温度場に指向性を付与することで結晶集合組織*6 やその結晶方位を人為的に制御できることも大きな特徴[13] の

*3　自由エネルギー：一定の温度と圧力の下で，系がどれだけのエネルギーを仕事に変換できるかを示す熱力学的な指標。
*4　レーザー粉末床溶融結合：金属 3D プリンタの方式の 1 つで，3D-CAD のスライスデータを基に，レーザーを用いて粉末層の任意箇所を選択的に急速溶融/急冷凝固し，それを繰り返して積層することで 3 次元造形体を作製する手法。
*5　アーク溶解：アーク放電を利用して金属を高温で溶解することで合金を作製する方法。
*6　結晶集合組織：金属などの多結晶材料中に存在する各結晶粒の結晶格子の向き（結晶方位）の分布状態。

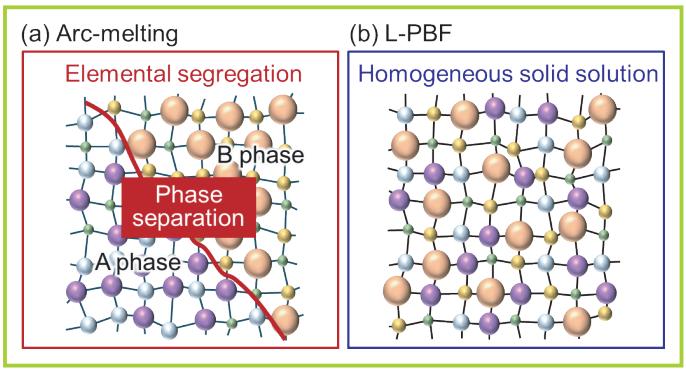

図 2　BioHEAs の原子配列の模式図
（a）アーク溶解材，（b）L-PBF 急冷凝固材。

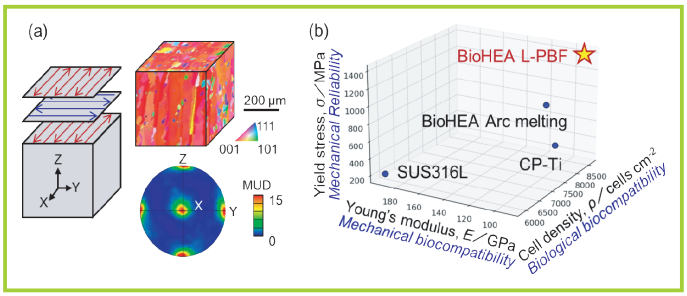

図 3　BioHEAs の L-PBF 材における結晶集合組織と機能性
（a）XY スキャンストラテジで得られた単結晶様組織，（b）各材料における降伏応力，ヤング率，細胞密度のプロット。文献 12) より改変引用。

1 つである。筆者らは，積層ごとに x 軸方向と y 軸方向に沿ったレーザー走査（xy スキャンストラテジ）を適用することで，他の多くの立方晶系金属と同様[13]に，$(TiZrHf)_{28.33}(NbTa)_{6.74}Mo_{1.5}$ 合金は直交する x，y，z 軸の 3 軸に沿って低ヤング率方位である＜100＞が優先配向化した単結晶様組織を獲得した（図 3a）。

得られた $(TiZrHf)_{28.33}(NbTa)_{6.74}Mo_{1.5}$ 合金の L-PBF 材は，多元素単相固溶体としての固溶体強化と格子ひずみに起因して，本合金のアーク溶解材や他の生体用金属材料を凌ぐ高い降伏応力を示しつつ，比較的低いヤング率（88.6 GPa）を示す。これは実用化されている工業用チタン（CP-Ti）（110 GPa 程度）や SUS316L ステンレス鋼（200 GPa 程度）などのヤング率と比較しても低値である。さらに本合金は，CP-Ti と同等かつ SUS316L ステンレス鋼以上の高い細胞増殖性を示す。このように，固溶体形成のための独自の合金設計法と L-PBF 急冷プロセスを重畳することで，優れた力学的特性（高い降伏応力）と生体親和性（低いヤング率・高い細胞増殖性）を兼ね備える BioHEAs の創製に成功している（図 3b）[12]。

おわりに

これまでの研究を通じて，筆者らは BioHEAs がもつ優れた機能性を明らかにしてきた。さらに最近では，2R 以上の混合エントロピー設計による超高強度 BioHEAs の創製[14]や L-PBF による純金属混合粉末を用いた *in situ* 合金化と組織制御の同時実現[15]にも成功した。その一方で，本合金は（i）同等のヤング率をもつ Ti 合金よりも異常な高強度を示すこと，（ii）e/a から予測されるヤング率が Ti 合金よりも高いこと，（iii）高い生体親和性を示す Ti 以外の他元素（例えば，Zr，Hf，Nb，Ta，Mo など）を多量に含有するにもかかわらず純 Ti と同程度の高い細胞増殖性を示すこと，などの未知の特異的現象が見いだされた。今後のさらなる研究の進展により，現状理解が及ばず“多元素重畳効果”として扱われている諸現象の解明が期待される。

1）M. Todai, T. Nagase, T. Hori, A. Matsugaki, A. Sekita, T. Nakano, *Scr. Mater*. **2017**, *129*, 65.
2）B. S. Murty, J. -W. Yeh, S. Ranganathan, *High-entropy alloys*, 1st ed., Elsevier, Amsterdam, **2014**.
3）J. -W. Yeh, S. -Y. Chang, *Adv. Eng. Mater*. **2004**, *6*, 299.
4）Y. J. Hsu, W. C. Chiang, J. K. Wu, *Mater. Chem. Phys*. **2005**, *92*, 112.
5）T. Hori, T. Nagase, M. Todai, A. Matsugaki, T. Nakano, *Scr. Mater*. **2019**, *172*, 83.
6）Y. Iijima, T. Nagase, A. Matsugaki, P. Wang, K. Ameyama, T. Nakano, *Mater. Des*. **2021**, *202*, 109548.
7）R. Ozasa, A. Matsugaki, T. Ishimoto, T. Nakano, *Mater. Trans*. **2023**, *64*, 31.
8）Y. S. Kim, R. Ozasa, K. Sato, O. Gokcekaya, T. Nakano, *Scr. Mater*. **2024**, *252*, 116260.
9）M. Tane, T. Nakano, S. Kuramoto, M. Hata, M. Niinomi, N. Takesue, T. Yano, H. Nakajima, *Acta Mater*. **2011**, *59*, 6975.
10）Q. Jia, P. Rometsch, P. Kürnsteiner, Q. Chao, A. Huang, M. Weyland, L. Bourgeois, Z. Wu, *Acta Mater*. **2019**, *171*, 108.
11）T. Ishimoto, R. Ozasa, K. Nakano, M. Weinmann, C. Schnitter, M. Stenzel, A. Matsugaki, T. Nagase, T. Matsuzaka, M. Todai, H. S. Kim, T. Nakano *Scr. Mater*. **2021**, *194*, 113658.
12）O. Gokcekaya, T. Ishimoto, Y. Nishikawa, Y. S. Kim, A. Matsugaki, R. Ozasa, M. Weinmann, C. Schnitter, M. Stenzel, H. S. Kim, Y. Miyabayashi, T. Nakano, *Mater. Res. Lett*. **2023**, *11*, 274.
13）T. Ishimoto, N. Morita, R. Ozasa, A. Matsugaki, O. Gokcekaya, S. Higashino, M. Tane, T. Mayama, K. Cho, H. Y. Yasuda, M. Okugawa, Y. Koizumi, M. Yoshiya, D. Egusa, T. Sasaki, E. Abe, H. Kimizuka, N. Ikeo, T. Nakano, *Acta Mater*. **2025**, *286*, 120709.
14）T. Matsuzaka, A. Hyakubu, Y. S. Kim, A. Matsugaki, T. Nagase, T. Ishimoto, R. Ozasa, H. S. Kim, T. Mizuguchi, O. Gokcekaya, T. Nakano, *Mater. Chem. Phys*. **2024**, *316*, 129120.
15）Y. S. Kim, O. Gokcekaya, K. Sato, R. Ozasa, A. Matsugaki, T. Nakano, *Mater. Des*. **2025**, *252*, 113824.

© 2025 The Chemical Society of Japan