



異方性材料デザインにより材料を主役に*

～耐熱性金属間化合物から、骨組織、金属3Dプリンティングによる生体材料まで～

中野 貴 由**

1. はじめに

筆者は異方性/等方性という観点から、これまで結晶性材料を中心に材料科学・材料工学研究を進めてきた⁽¹⁾。完全等方性を示す材料はほとんどないことから、それぞれ低対称性/高対称性と表現したほうが適切かもしれない。

材料の多くは、多結晶体に代表されるように等方的な材質が好まれ、形状設計により部材に特性を与えるのが一般的である。ミクロな立場から塑性変形を考えた場合でも、結晶粒界を通じて均一なひずみの伝播が可能になるように、結晶対称性の高い結晶構造が好まれる。その結果として、Fe, Al, Cuといった立方晶系を結晶系にもつ比較的シンプルな原子配列を示すものが社会基盤材料として多用されている。これは、加工による任意の形状付与を容易とする、すなわち、結晶対称性の高さゆえ、5つ以上の独立したすべり系をもち von Mises の条件を満足しやすいためであることは自明である⁽²⁾⁽³⁾。

しかしながら、大きな安全係数を見込みつつ、いずれの方向にも均一な特性を発揮するように材料開発を進めることは、材料研究者にとって最善の策であるかどうかをこれまで常に自問自答してきた。材質は常に等方性を前提とし、形状設計で部材を最適機能化、時として異方性を与えるという現状の製品設計法は、形状設計者があくまでも主役であり、材料研究者、そして材料そのものはあくまでも陰の功労者にし過ぎない。

一方で、自然界の創成物に目を向けると、骨に代表される生体組織や植物などは極めて理にかなった異方性階層構造と、その結果としての異方性機能を発揮するように構成されている場合⁽⁴⁾がほとんどである(図1)。約38億年前に地球上に生命が誕生し、進化や多様化を経た結果⁽⁵⁾、自然界の創成物は、異方性の形状とともに異方性の材質を勝ち取っている。少なくとも筆者が知る限り、我々の生体組織の中には全ての階層で等方性をもつ部位は存在しない。すなわち異方性材質の積極的活用が自然界の創成物における機能設計のスタンダードであり、自然界では材料、そして材料の異方性が主役である。

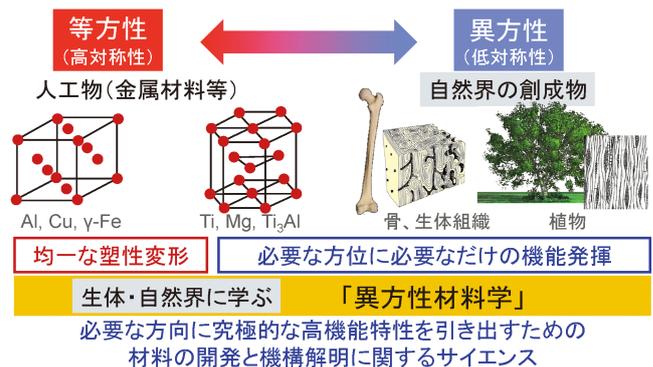


図1 等方性を示す人工物と、極めて異方的な材質・形状とそれらに由来する卓越した機能性を示す自然界の創成物との対比。

* 2025年3月8日、日本金属学会第176回春期講演大会にて講演。

** 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻；教授，大阪大学大学院工学研究科附属異方性カスタム設計・AM研究開発センター；センター長(〒565-0871 吹田市山田丘 2-1)

Anisotropic Materials Design —From Heat-resistant Intermetallic Compounds to Bone Tissue Microstructure and Biomaterials via Metal 3DP—; Takayoshi Nakano (Division of Materials and Manufacturing Science & Anisotropic Design and Additive Manufacturing Research Center, Graduate School of Engineering, The University of Osaka, Suita)

Keywords: anisotropy, heat resistant materials, intermetallics, bone microstructure, preferential alignment of collagen and apatite, additive manufacturing (AM), powder bed fusion (PBF), biomaterials, morphology and microstructure, bone medical device, dental implant, spine spacer

2025年1月14日受理[doi:10.2320/materia.64.317]

材料の異方性は特定の方向に究極の最適な機能を発揮するために活用されるべきであると、筆者は考えている。人工物においても、非常に過酷な環境下や高機能性を発揮しなければならない場合には材料の異方性は欠かせない。

本稿では、材料の異方性/等方性という観点から、材料を主役にするための異方性材料デザインについて紹介したい。とりわけ異方性材料という統一的視点から、筆者らがこれまでに進めてきた研究を中心に、耐熱性金属間化合物であるTiAlの研究から、骨基質配向性組織研究、さらには金属3DP(3Dプリンティング、AM(Additive Manufacturing))による形状と組織・結晶配向性的人為的 simultaneous 制御と新規生体材料の開発、さらには骨医療デバイスの臨床応用に至った経緯について言及する。こうした異方性材料デザインが、筆者がこれまでに推進してきた材料の異方性に着眼した材料研究である『異方性材料学』、すなわち、必要な方向に究極的な高機能性を引き出すための材料の開発と機構解明に関するサイエンス(図1)の基盤上に成り立つことをご理解頂ければ幸いである。

2. 耐熱性金属間化合物における異方性の重要性

筆者の材料研究は、耐熱性金属間化合物の塑性挙動、とりわけTi-rich TiAl(γ/α_2)層状TiAlの変形機構の解明に始まる。この新材料⁽⁶⁾は1990年代に日本がその基礎・応用研究を先導し、研究開発が続けられていた⁽⁷⁾⁻⁽⁹⁾。筆者は結晶塑性学や結晶学に基づき、この材料のもつ特徴的な層状組織の変形機構に注目し研究を進めた⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾。

図2に示すように、層状TiAlは比較的対称性の高い原子配列を示すL1₀型構造をもつ γ (TiAl)相と異方性の強い六方晶系DO₁₉型構造をもつ α_2 (Ti₃Al)相から構成される。強度と延性のバランスが取れた層状TiAlでは、 γ 相は90 vol%とその体積の大部分を占めるため、塑性挙動の研究はこの γ 相内で活動する、1/2<110>普通転位、<101>超格子転位、1/6<112>変形双晶に注目して推進されていた。層状組織を一方に制御したTiAl結晶では、層界面に平行にすべり変

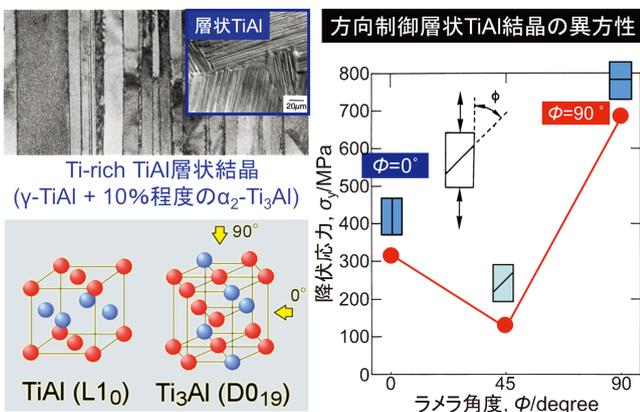


図2 L1₀型構造をもつ γ 相と六方晶系DO₁₉型構造をもつ α_2 相から構成される層状TiAlと降伏応力の方位依存性。文献⁽¹⁰⁾より引用。

形が進行する $\phi=45^\circ$ 付近にて、脆性材料とされる金属間化合物であっても、実に低い降伏応力にて10%を大きく超える伸びが示されることが見出されている⁽⁷⁾⁻⁽⁹⁾。

一方、層界面に対して荷重軸を平行($\phi=0^\circ$)もしくは垂直($\phi=90^\circ$)とし、塑性変形が層界面を横切る場合には、高い降伏応力を示すが、その応力値は、 $\phi=90^\circ$ にて $\phi=0^\circ$ の約2倍を示し(図2右)、この現象を対称性の高い γ 相内の塑性挙動では説明することができなかった⁽⁷⁾⁻⁽¹¹⁾。そこで僅か10 vol%程度含まれる異方性 α_2 相に注目したところ、図3に示すように、荷重軸は $\phi=0^\circ$ と $\phi=90^\circ$ にて、それぞれ α_2 相の c 軸に垂直と平行になることから活動可能なすべり系は、それぞれ、 $\{10\bar{1}0\}\langle 1\bar{2}10\rangle_{\alpha_2}$ 柱面すべり系と $\{11\bar{2}1\}\langle 11\bar{2}\bar{6}\rangle_{\alpha_2}$ 錘面すべり系となり、結晶方位異方性の影響を強く受ける可能性を見出した⁽¹⁰⁾⁻⁽¹³⁾。実際に α_2 相を単独で取り出し単結晶化したTi₃Al結晶では、図4に示すように、A($\phi=90^\circ$)、B、C、D($\phi=0^\circ$)方位から荷重負荷した場合には、降伏応力の大きな結晶方位異方性と温度依存性を示す⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。A($\phi=90^\circ$)とD($\phi=0^\circ$)を比較すると、室温にて前者は後者の9倍程度の降伏応力を示すことから、Ti-rich TiAl(γ/α_2)層状TiAlの $\phi=90^\circ$ と $\phi=0^\circ$ との結晶方位依存性は、僅かに存在する異方性 α_2 相に由来する。

すなわち、既にBoeing787でタービンブレードとして実用化されたTi-rich TiAl結晶に含まれる層状TiAlは、まさに異方性 α_2 相によって強化されていることを意味する。さらに高温でも異方性 α_2 相が高強度化に寄与⁽¹⁰⁾⁽¹⁶⁾するとともに、破壊特性⁽¹⁷⁾や疲労特性⁽¹⁸⁾⁻⁽²³⁾に対してもその異方性を発揮する。加えて、Al-rich TiAl結晶における主すべり系の遷移や脆化は、 γ 相内の(002)Ti層に形成されるAl₅Ti₃、Al₃Ti₂、Al₂Tiといった長周期規則相もしくはその短・中範

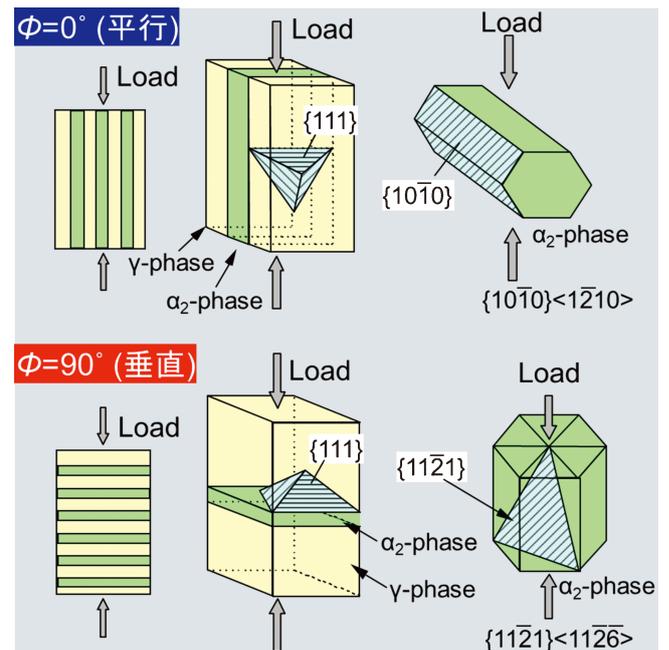


図3 層状TiAlにおいて層界面に対して荷重軸を平行($\phi=0^\circ$)もしくは垂直($\phi=90^\circ$)としたときの α_2 相内でのすべり系の模式図。文献⁽¹³⁾より引用。

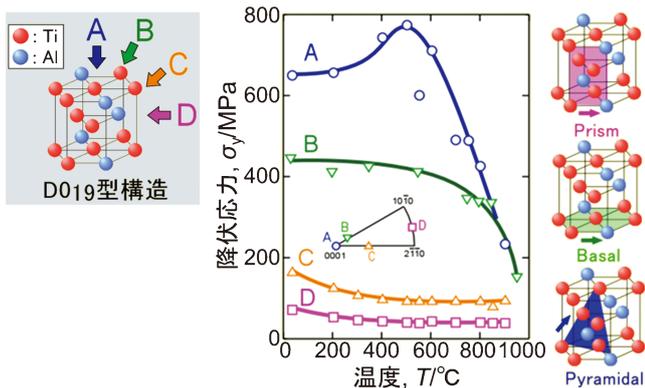


図4 Ti₃Al 結晶(α₂)相における降伏応力の結晶方位異方性と温度依存性. 文献(14)より引用.

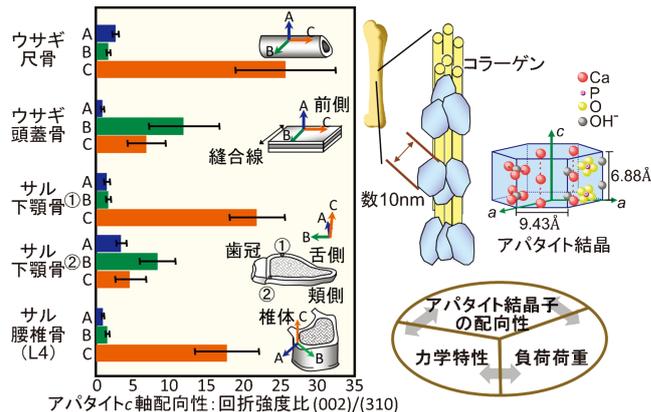


図5 皮質骨における特異なアパタイト結晶 *c* 軸配向性の解剖学的部位依存性. 文献(68)より引用.

囲規則相の存在による異方性発現に起因することが判明している^{(24)–(34)}.

こうした異方性塑性挙動の発現は、結晶構造の対称性、構造安定性、組織形態などに着目した「異方性機能制御」の重要性を強く示唆している。こうした成果に基づき、各種 Ni 基化合物^{(35)–(41)}、さらには1400°C以上のより高温での使用に耐え得る(C11_b/C40)複相異方性シリサイド合金の開発^{(32)–(53)}、六方晶系C40型シリサイドでの異常強化現象の発見と発現メカニズムの解明、制御法の理解^{(54)–(57)}等、数々の耐熱性構造材料の研究・開発において、原子配列・結晶構造における異方性材料デザインの重要性を強く認識するに至った。

3. 自然界の創成物としての生体骨基質異方性

異方性材料デザインにヒントを得て、人工物から自然界の創成物に視点を移し、α₂相と類似の六方晶系の結晶系をもつ、生体骨組織中のアパタイト結晶ならびにそのテンプレートとしてのタイプIコラーゲン(以降、コラーゲン)の走行に注目した。筆者らは材料科学的手法を駆使することで、生体骨内には解剖学的部位に依存したコラーゲン/アパタイト結晶からなる骨基質の異方性が存在し、それが生体骨の力学機能、生物・化学的機能に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。長年の進化・多様化の中で獲得された骨組織においても異方性材料デザインは極めて重要である^{(4) (58)–(63)}。

(1) 生体骨部位に依存したアパタイト配向性

生体骨基質の主要成分であるコラーゲンとアパタイト結晶は、コラーゲン走行に対して、六方晶系のアパタイト結晶子の *c* 軸がほぼ平行に配列することが知られている^{(64)–(67)}。さらに骨のコラーゲン/アパタイト配向化構造は、解剖学的部位に応じた *in vivo* での3次元応力分布、とりわけ主応力ベクトル群により大きく異なる。

図5に示すように、生体骨は部位に応じたユニークなアパタイト *c* 軸配向性を示すこと、すなわち異方性材質を保有・維持することを見出している^{(68) (69)}。その重要な知見として

は、(1) 尺骨、下顎骨、腰椎骨は、それぞれ、骨軸方向、近遠心方向、頭尾軸方向に沿った1軸配向性を示すこと、(2) 頭蓋骨は、骨面に沿った2次元配向性を示し、骨成長にも支配されること、(3) 咀嚼荷重の負荷される歯冠直下の下顎骨部での配向性は、咀嚼にともなう局所応力分布を反映し、局所的に変化すること、(4) 海綿骨は、骨代謝回転に応じて骨梁に沿ったパケットと関連し、*c* 軸配向化が達成されること、などが挙げられる。つまり正常な皮質骨や海綿骨では、*in vivo*(生体内) 応力に適応したコラーゲン/アパタイト優先配向性を示し、局所的な力学機能の必要性に応じた骨微細構造を構築する。特に、最大主応力ベクトルがその配向化を強く支配することから、配向性は応力成分の影響を強く反映する“骨質(Bone Quality)指標”となる。ここで“骨質”とは、骨密度以外の骨強度を決定する因子として、NIH(米国国立衛生研究所)により定義されたものである⁽⁷⁰⁾。

(2) アパタイト配向性を指標とした異方性骨基質再生過程の解明

アパタイト配向性解析は、再生骨の機能評価法としても有効な手段である^{(71)–(74)}。図6に示すように⁽⁷⁴⁾、骨形成タンパク rBMP-2(recombinant Bone Morphogenetic Protein-2)を徐放した最先端の再生医療による長管骨の大欠損部再生過程において、アパタイト配向性を指標とすることで初めて、(1) 骨配向性指標は骨密度の再生に大きく遅れるため、骨密度指標では代替することはできない、(2) 骨力学機能(例えばヤング率)は、骨密度よりも、骨基質配向性との間で強い相関を示す、などが理解できる。この場合、力学機能はおよそ7割がアパタイト配向性で決定されることから、骨代謝回転速度の影響を強く受けない新生骨形成過程にて、アパタイト配向性の重要性は特に大きい。

以上より、“*in vivo* 応力分布⇔アパタイト配向化⇔骨力学機能の異方化”という関係が成り立つ。すなわち、応力分布を感知する役割をもつメカノセンサー細胞としてのオステオサイト(OCY: Osteocyte)が、骨基質異方性の制御に不可欠であることを意味する^{(4) (75)–(77)}。ただし骨再生初期では周囲の骨基質が未熟であるため、OCYによる3次元応力分布

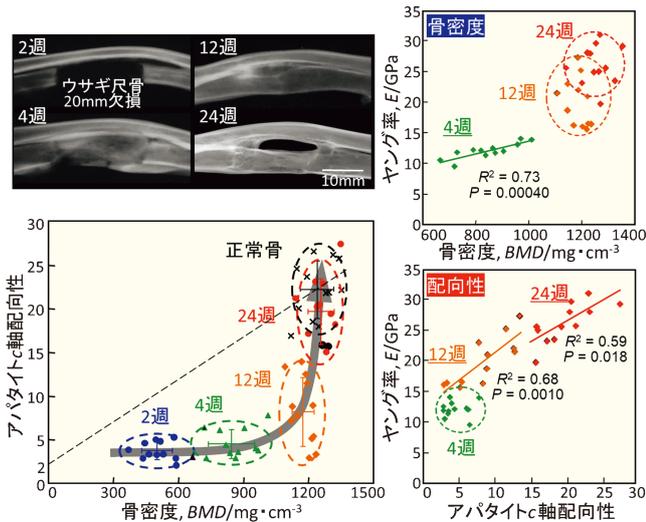


図6 ウサギ尺骨大欠損(20 mm 欠損)でのrBMP-2を担持した分解性ゼラチンハイドロゲル足場の導入による骨再生におけるレントゲン像と骨密度, 骨配向性の変化過程およびヤング率の相関. 文献(74)より引用.

の感知ができず, 正常な骨配向性の形成を促すことができない. そのため, 高度な骨再生医療を用いて高速に欠損部に骨充填しても, 再生骨の機能性は回復せず, 骨再生医療の限界が見える. この克服には, 5.(2)節で述べる無荷重下で異方性骨基質を誘導可能な人為的な骨医療デバイスが必要となる(78). さらに再生医療に不可欠なツールとなった幹細胞治療の観点からも, 筆者らのグループでは, iPS細胞(induced pluripotent stem cells)を起点に人工的に分化誘導した骨芽細胞(OB: Osteoblast)には, 生体内分化OBと同様に配向性骨基質産生能が備わっていることを証明している(79).

(3) 疾患骨における異方性骨基質の変化

様々な疾患骨においても, アパタイト配向性が多様に変化することが解明されつつある(80)-(98). 変形性膝関節症では, 軟骨消失部での関節面法線方向への骨基質配向性は有意に上昇する(85). 骨粗鬆症では, 原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症(Ca 欠乏食)のラット椎骨は同様に骨密度低下を示すものの, 配向性の変動方向が異なる(87). こうした知見は, 骨粗鬆症治療薬等の薬効評価にも有効であり, 薬剤投与後の骨質改善効果の検証が可能である(80)(81)(84)(88)-(91)(93)-(95).

さらに重要な発見として, 代表的な難治疾患のがんに由来する骨脆弱化が骨基質異方性の異常に起因することを明らかにしている. がん転移による骨機能脆弱化は, 現在の骨医学における最も大きな課題の一つであると言える. 骨はがん転移の主要標的臓器であり, 乳がんや前立腺がんの実に75%以上で骨転移を生じる. 特に造骨性転移は骨形成促進により高骨密度骨を示すにも関わらず非常に脆く, 易骨折性の難治疾患である(96). そのため, がん転移による骨の脆弱化は骨密度では説明不可能であり, 骨密度に基づいた既存のがん研究・転移医療の限界を意味していた. 筆者らのグループでは, 材料工学と細胞・分子生物学との融合的視点・手法によ

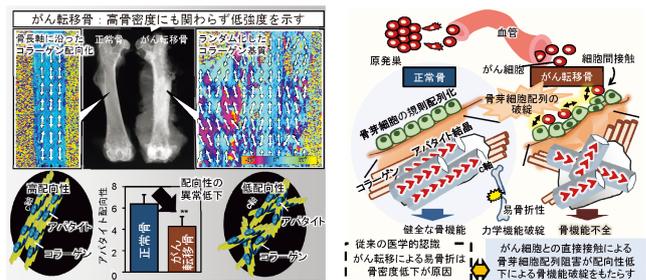


図7 がん骨転移による骨基質異方性の変異に伴った骨の脆弱化. 文献(96)より引用.

り, 骨基質異方性の変異が骨がん脆弱化の主要因であることを解明し, 既存の骨医療の限界を打破する重要な知見を得ている(96)-(98). 正常骨では骨表面に規則配列したOBが骨形成, 配向性骨基質形成の重要な駆動因子となる一方, 転移骨ではがん細胞は細胞間相互作用を介してOBとの分子授受を行い, その細胞規則性・配向性劣化をもたらす. さらにその要因として可溶性タンパク質を介したケモタキシスが作用することを発見した. これらは *in vitro* (培養系) 細胞間相互作用の経時的解析に基づく細胞遊走の数理モデル化解析からも明らかとなり, がん-骨の空間的・時間的相互作用とその関連制御因子を同定している. 特に, がん細胞はOB間でのCx43(Connexin 43)発現制御により細胞規則化を阻害し, 骨基質配向性劣化に関与することが見出された(図7). 材料学的アプローチにより裏付けられたこうした成果は骨がんにおける骨機能破綻の新機序を解明し, 骨転移をターゲットとしたがん治療薬の提示や骨デバイス開発につながっている.

(4) *in vivo* 外部応力負荷による異方性骨基質形成機構

健常骨の異方性骨基質配向性はOCYを起点とした *in vivo* 応力分布と密接に関わっていると仮説から, 図8に示すような疲労試験機を適用してのラット尺骨への *in vivo* 人為的繰り返し強制負荷モデルを構築することで以下に示す重要な知見を得ている(99)-(101). (1) 骨は人為的に負荷した最大主ひずみ方向に沿ってアパタイト優先配向性構造を構築し, その配向度はひずみの大きさと正相関する. (2) 人為的負荷により生理的負荷を超えるひずみを負荷した場合でも, 一定の閾値まで配向性は上昇する. (3) アパタイト配向性に比例して, 力学機能は上昇する. (4) 骨量や骨密度も増加するが, その上昇率は配向性の上昇に比べ相対的に低く, 負荷ひずみ量の依存性はほとんど認められない. (5) 人為的な応力刺激は一日あたり10分程度でも効果的に働き, 骨細管内の液体流動の変動と深く関係している.

こうした知見は, 荷重負荷量に合わせた緻密な機能調整が, 骨密度ではなく骨基質配向性によって担われていることを示唆する. さらに, 緻密な骨機能調整のためには, 骨の負荷状態をその異方性まで含めて3次元的に精密に検知可能なセンサーと, それを配向性組織の形成につなげるための仕組みが必須となる. その役割を骨中OCYが担い, 骨基質異方性のトリガーとして働いている. 例えば, OCYの異方性形態や

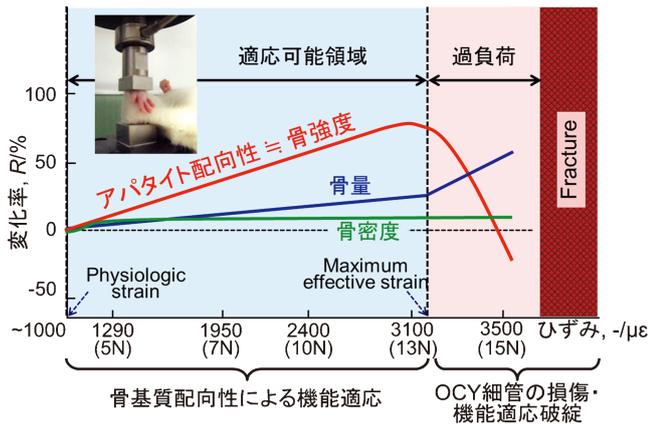


図8 ラット尺骨への人為的負荷ひずみに対するアパタイト配向性変化を介した力学的機能適応. 文献(101)より引用.

配列化は、アパタイト配向度合と密接に関係している(4)(75)(77).

(5) 細胞の規則配列と骨基質異方性制御

応力に対するOCYの骨配向性調節機構は、配向化コラーゲン構築の起点となるOB配列の規則性と関連する。骨基質配向性は、OB伸展方向へと優先配向化するとともに、細胞配列度に相関して変化する(102)。骨形成活性を有するOBは*in vivo*では立方体様形状を示し規則的配列性を有し、*in vitro*では伸展度からその活性を評価できる(103)-(106)。さらには応力負荷異方性モデル化培養により、OCYの応力感受とOBの規則性の両者を再現しその相互作用理解が可能となる(図9(a))。

骨細管中の流体流動、インテグリンによるOB接着および両細胞間での生体分子のやり取りを模擬し静的・動的荷重を負荷すると、応力場に応じた興味深い細胞の規則化応答が理解される。OCYへの一定流速の流体刺激負荷はOB配列に影響を与えない一方で、流速変化を有する振動流刺激は、OBの高配列化を導いた(図9(b, c))。

これは、OCYが衝撃運動などの強度に対応する骨細管中の流体加速度を感受することで、OBへの指令伝達により骨基質配向化を促すことを意味している。加えて、次世代シーケンシング解析により、振動流刺激が骨の異方性を決定する分子として、Prostaglandin E₂ (PGE₂)の同定に至った(図9(d))(107)。PGE₂を起点とした骨配向化機序は、配向性(同時に骨強度)劣化をもたらす異常状態の骨(骨折時の再生骨、骨粗鬆症・関節リウマチなどの疾患骨、寝たきりなどによる免荷骨)(89)(96)(98)の配向性向上や維持を可能とする新規骨治療法の創出、医療デバイス開発へとつながる。

(6) 遺伝子変異による骨系細胞レベルでの異方性骨基質の制御機構

異方性六方晶系構造をもつアパタイト配向性はコラーゲン線維の走行方向に対応しつつ敏感に変化(68)する。図10に示すように、疾患、骨再生、遺伝子変異等の様々な要因が、骨

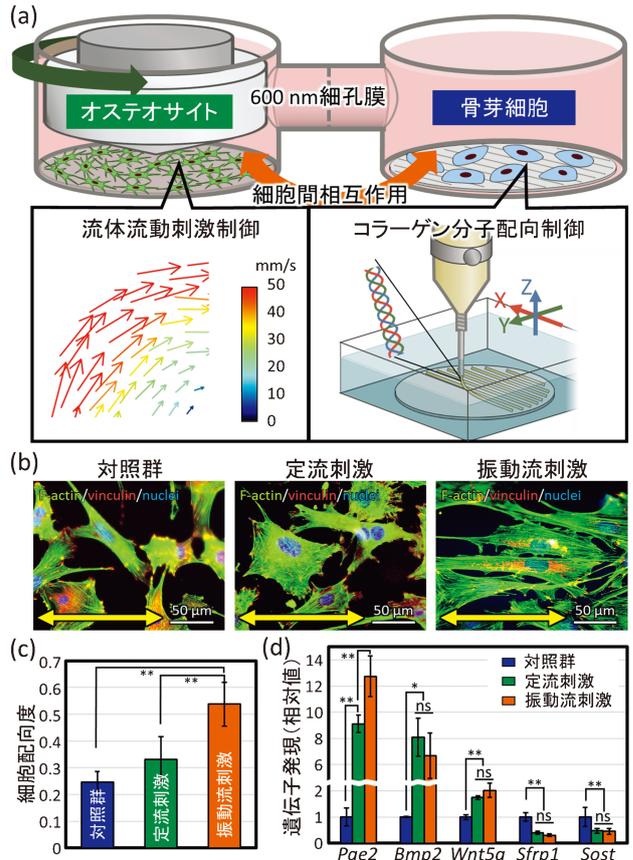


図9 流体刺激に応じたPGE₂発現によるOB配列制御。(a) 流体刺激負荷と異方性培養を組み合わせた骨模倣培養システムの構築。(b), (c) OCYの流体流動感受に応じたOBの配列変化。(d) OCYの流体刺激に応答したPGE₂発現変化. 文献(107)より引用. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

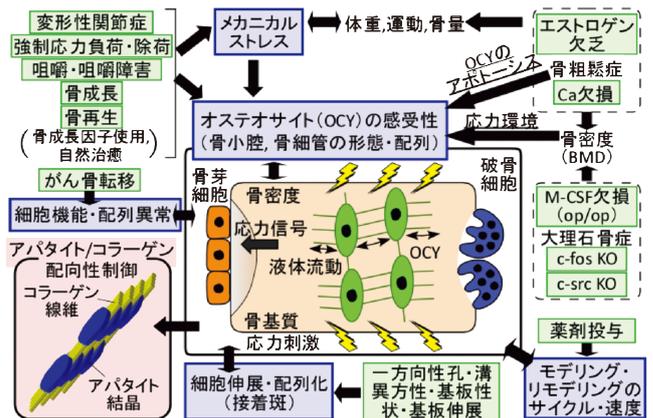


図10 骨基質配向性に影響する疾患、骨再生、遺伝子変異等の様々な要因。

基質配向性に影響することが判明してきた(73)(74)(85)-(89)(108)-(110)。骨基質配向化は、応力をはじめとする外部環境や生体内環境と密接に関係し、骨形成を担うOB、骨吸収を担う破骨細胞(OC: Osteoclast)、*in vivo* 応力

を感受する OCY の細胞レベルの働きに強く支配されることが明らかになり、現在では情報伝達をつかさどる分子レベル、遺伝子レベルからの配向化機序の解析や配向化の支配因子の解明へと研究が進んでいる。とりわけ遺伝子機能を変異させたノックアウト (KO)、トランスジェニック (Tg) 動物などを用いることで、骨系細胞レベルでの骨基質配向化制御機構の解明が可能となる。KO や Tg 動物の作製によって各骨系細胞の機能や発現を制御し、配向化に及ぼす遺伝子や骨系細胞の役割の一端がすでに理解されている。中でも、M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor)、OPG (Osteoprotegerin)、c-fos、c-src などの OC の分化・機能化制御遺伝子を欠損した骨の解析により、骨基質配向化には、骨吸収を担う OC の役割が極めて重要であることが明らかとなった⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾。OC 分化異常はヒト指定難病のひとつである大理石骨病の原因であり、骨吸収不全による高骨密度化にもかかわらず非常にもろく、易骨折性の病態をもたらす。OC 分化・活性化系譜のどの段階を不活化した場合においても配向性、骨強度がともに著しく低下することから、単に OC の分化・活性化を調整するものと従来認識されてきた因子が、実は骨配向化・機能化に深く関与することを明らかにし、骨基質配向化を通して遺伝子・分子の未知の機能性が理解されつつある。これまでの OB による骨形成、OC による骨吸収で画一的に理解されてきた骨リモデリング研究とは一線を画す、筆者らによる材料学的観点から基質異方性を主役とした骨研究の新展開は、骨医療に新たなページを刻んでいる。

近年は骨基質のうちテンプレートとしてのコラーゲン線維の走行方向とアパタイト結晶の c 軸配向方向との関係が注目されている⁽⁸⁸⁾⁽¹⁰⁹⁾。図10に示す諸因子は、ほとんどの場合、OB の異方的な配列とその接着斑の分布⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾、さらにはそれに基づき産生されるコラーゲンの3次元走行方向を規定することでアパタイト配向性に影響を及ぼす。配列化 OB はインテグリンを介した基質との接着機構に基づき緻密にコラーゲン産生プロセスを統制しており、OB 配列の異方性に応じた配向化コラーゲン基質を構築する。その結果、コラーゲン線維の走行方向が石灰化球を通じて自己組織化的に形成されるアパタイト結晶の c 軸配向性を決定する。

ところが、図11に示すように、石灰化の1つの指標として知られる OCN (Osteocalcin) に注目した場合、OCN の KO により、コラーゲン線維の走行度合いには変化が見られない一方で、アパタイト結晶の c 軸配向性は大きく低下する⁽¹⁰⁹⁾。このことはコラーゲンホールゾーンもしくはコラーゲン線維そのものとアパタイト結晶の c 軸との方位関係を OCN が決定していることを意味する。つまりコラーゲン線維上へのアパタイト結晶の核形成には非コラーゲン性タンパク質である OCN の存在が不可欠である。同時にコラーゲン優先走行方向に沿った弾性率は OCN-KO で低下することから、アパタイト結晶の配向性が骨の力学強度の異方性を決定する最重要因子の1つであることを示している⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹¹⁾。

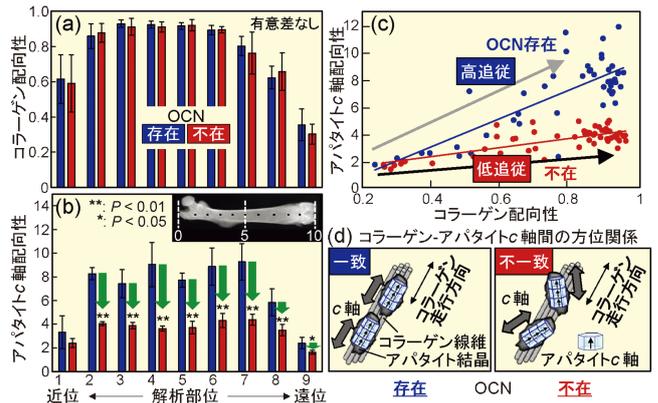


図11 非コラーゲン性タンパク質オステオカルシン (OCN) によるコラーゲン/アパタイト c 軸間の方位制御. 文献⁽¹⁰⁹⁾より引用。

4. 金属 3D プリンティング (3DP) による異方性/等方性制御

(1) 粉末床溶融結合 (PBF) 法

3DP は、切削加工による材料の成形が引き算によるモノづくりであるとすれば、材料を付加することによる足し算のモノづくりである⁽¹¹²⁾⁻⁽¹¹⁷⁾。

図12(a)には、粉末床溶融結合 (PBF: Powder Bed Fusion) 法により格子形状の金属造形体を作製する手順を示した模式図を示す⁽¹¹⁷⁾⁽¹¹⁸⁾。本手法は、最終形状の設計図である 3D-CAD データから作成した 2次元スライスデータに基づいて、レーザービーム (図12(b)) や電子ビーム (図12(c)) を走査し、一層分の金属粉末を選択的に溶融/凝固させ、その繰り返しにより多層を積み上げることで、3次元構造体を造形可能とする。同時に PBF 法は、比較的精度が高く、材質 (組織、結晶配向) の制御をも可能とすることから、金属材料造形に対して幅広く利用され始めている。加えて、超急速昇温・超急冷 (例えば、レーザーを熱源とする場合に、 $10^6 \sim 10^7$ K/s となることもある) により非平衡相や準安定相を有するバルクを獲得する手段としても期待されている⁽¹¹⁹⁾⁻⁽¹²³⁾。

プロセスパラメータは、単位体積当たりのエネルギー密度 (E) で表現されることが多く、出力 (P)、ビームの走査速度 (v)、走査間隔 (w)、積層厚さ (h) の関数として、式(1)で表される⁽¹¹²⁾⁽¹¹⁴⁾⁻⁽¹¹⁷⁾⁽¹²⁴⁾。

$$E = \frac{P}{v \cdot w \cdot h} \quad [\text{J}/\text{m}^3] \quad (1)$$

エネルギー密度は最適な造形体を作製するためのプロセスパラメータ選択の一つの手がかりになる。ただし、エネルギー密度はあくまでも単位体積に投入されるエネルギー量であり、周囲への放熱は考慮されていない。実際の造形物の形状・組織設計には熱伝導・熱伝達を考慮した熱分布を制御する必要があり、特に熱源の走査により形成される溶融池形状、さらにはその周囲の熱勾配を含む温度分布の管理が特に重要となる。

さらに電子ビームを熱源とする場合には、式(1)の P は、加速電圧 (V) と電流値 (I) で以下のように表される。

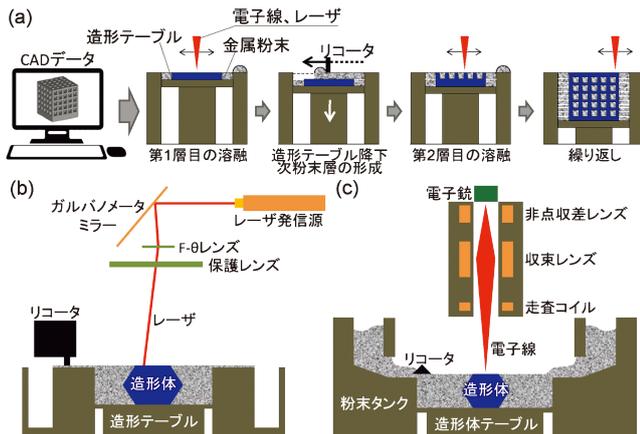


図12 金属 3DP の代表例である PBF 法の模式図。(a) 造形工程の模式図, (b) レーザ PBF 装置の概略図, (c) 電子ビーム PBF 装置の概略図。

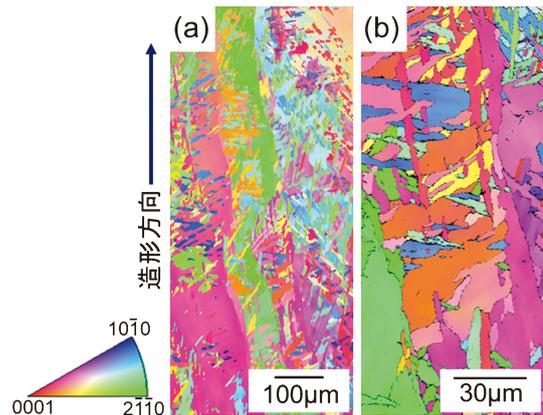


図13 電子ビーム PBF による Ti-6Al-4V (mass%) 合金造形体の微細組織。

$$P = V \cdot I \quad (2)$$

エネルギー密度の低い領域では不定形状ポアからなる多孔質化が認められ、液相焼結もしくは固相焼結の状態を呈する。一方、エネルギー密度が高くなると、明瞭な熔融池跡が認められるようになる。ポアはエネルギー密度が高い場合でも低い場合でも発生することから、相対密度はエネルギー密度に対して中間部で最適値を示すとともに、ほぼ100%に近い相対密度を示すようになる。

図13の組織観察に示す通り、電子ビーム PBF による Ti-6Al-4V 合金の造形体は、高温 β 相のマルテンサイト変態、さらにはそれに続く予加熱による焼鈍により、残留 β 相とラス状の α' (hcp) 相からなる複合組織となる。ラス状 α' 相は β 母相に対し、以下のようなバーガースの方位関係を示し、等価な12種類のバリエーションが形成される。

$$\{1\bar{1}0\}_\beta // \{0001\}_\alpha, \langle 111 \rangle_\beta // \langle 11\bar{2}0 \rangle_\alpha \quad (3)$$

この際、液相から固相への変態時に形成される β 相は、造形面に平行な断面における FE-SEM-EBSD 組織観察(図13)から、積層方向に対して平行方向に柱状晶組織として伸長している様子が観察される⁽¹²⁵⁾。こうして形成された Ti-6Al-4V 合金造形体組織は、鋳造材に比べて微細であるため、高強度を示す。加えて HIP 処理によりポアを消滅させた後の Ti-6Al-4V 合金造形体の疲労強度は、鋳造材と展伸材の間に位置する。つまり、Ti-6Al-4V 合金造形体は、ポアの消滅によるクラック形成確率の低減により、造形体の室温での疲労特性は医療用ステムや輸送機器部品などでの使用にも耐えられるものであり、もはや試作品の域を越え、工業製品化が急速に進んでいる。

(2) 最適条件探索のための計算機シミュレーション

3DP 造形体の作製には前節に示すプロセスパラメータの最適化が重要となる。しかしながら、最近の計算機シミュレーション技術の発達や計算速度の高速化により、機能発揮する組織の構築までを包含した、パラメータ予測・設計が必要とされている。レーザービームや電子ビームを熱源として考えた場合においても、レーザーでは粉末と液相の熔融池部分で

エネルギー吸収率は異なり⁽¹²⁶⁾、電子ビームでは80%を超える高い吸収率を示すため、計算は複雑になる。

熔融池形状は組織形成や結晶方位制御と深く関わっており、走査速度が高い場合には、熔融池は長いテールを引きつつ凝固が進行する。正確なシミュレーションは組織予測をも可能とする。さらに、造形形状が不均一な場合には、プロセスパラメータを制御することで最適な造形を可能とする。この際、最も注目し制御すべき物理量は温度分布であり、温度分布の制御が熔融池形状や最終的な金属組織を決定する。式(1)で示したエネルギー密度は入熱のみを考慮しており、熱伝導や熱伝達による抜熱は考慮されていない。したがって、プロセスパラメータを決定するための一つの目安にはなるが、決して十分であるとはいえない。そこで、熔融/凝固解析による熔融池近傍の温度分布や熱勾配、さらには固相/液相界面の移動速度等を見積もると同時に、フェーズフィールドシミュレーション等により組織の形成過程を予測することが有効である。加えて、計算時に必要とされる未知の物性値については、第一原理計算等を用いることで、最終的にはプロセスパラメータを実験的手法だけでなく計算機を用いたシミュレーションによりあらかじめ計算することが、3DP プロセス設計において必要とされている。

例えば、熔融池周囲の温度分布を計算するための支配方程式は、固相/液相変化に伴う潜熱の発生を考慮した固体の熱伝導方程式を用いて式(4)で表すことができる。

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} - k \nabla^2 T = Q_{in} + Q_{lat} \quad (4)$$

ここで、 ρ は密度、 C_p は比熱、 T は温度、 k は熱伝導率、 Q_{in} はレーザー入熱量、 Q_{lat} は潜熱を表す。ここで、 Q_{lat} は凝固速度 V に比例するものとし、式(5)となる。

$$Q_{lat} = CV = C \frac{\partial \phi}{\partial t} \quad (5)$$

ただし、 C は比例定数であり、 ϕ は熔融パラメータ (0: 液相, 1: 固相) を示す。

$$\phi = f(T) \quad (6)$$

熔融パラメータ ϕ は、融点 T_m よりも小さい場合は 1、大きい場合は 0 を取るものとし、融点近傍でこれらを滑らか

につなぐステップ関数 $f(T)$ で表されるものとする。

図14には、熱源のレーザービームをスキャンした際の温度分布を示す。繰り返しスキャンされるため、過熔融の場合には同一箇所が繰り返し熔融を受けることになる。一方でエネルギー密度が不十分な場合には、熔融温度まで粉末温度が到達しない。こうした計算機シミュレーション結果を用いることで、造形体の形状と組織制御の同時制御が可能になる。

さらに、計算機シミュレーションから得られた固相/液相界面の移動速度 (R) と温度勾配 (G) を用いることで凝固時に形成される組織が等軸晶から柱状晶、そして単結晶へと変化する境界をマップとして示すことができる。これは3DPが熱拡散挙動を幅広い範囲で制御できることに起因する。合金の凝固マップではそれぞれの軸を R と G で描き、組成的過冷条件を考慮することで、平滑な固相/液相界面が維持される、もしくは液相中にて固相核が発生するかを判別でき、 G/R は式(7)で表される。

$$\frac{G}{R} = m_L C_0 \frac{k_0 - 1}{k_0} \frac{1}{D_L} \quad (7)$$

m_L は状態図の液相線勾配、 C_0 は溶質の初期濃度、 k_0 は平衡分配係数、 D_L は液相中の溶質元素の拡散係数である。 G/R が大きいほど、さらに左辺より右辺が小さいほど組成的過冷は発生し難い。つまり、組織形成は平衡分配係数や液相中の溶質元素の拡散係数からも影響を受けることから、3DP時の完全な平衡状態ではない急冷状態でのシミュレーションには注意が必要である。ただし、こうした計算機シミュレーションによる組織予測はあらかじめプロセスパラメータを設定する基準を示唆するため、計算機シミュレーション技術の進歩は設計段階からの組織形成・機能発現の予測を通じ、3DP装置と協調して3DP技術を発展させることが期待される。

(3) 異方性/等方性材質の制御

金属3DPは自由自在な形状制御を得意とする一方で、熔融池単位での熱流束の特異な方向性や、layer-by-layerでの造形ならでの繰り返し熔融/凝固と熱履歴による材質パラメータの制御をも可能とする。とりわけ、単結晶化を含む結晶集合組織制御は、近年の金属3DPでの注目すべきトピックスの一つである⁽¹²⁷⁾⁻⁽¹⁶²⁾。単結晶化によりヤング率をはじめとする力学特性の方位依存性を生じ、同一素材であるにも関わらず用途に応じた物性値を選択することが可能となる。単結晶は従来法では作製に長時間を必要とするが、十分な形

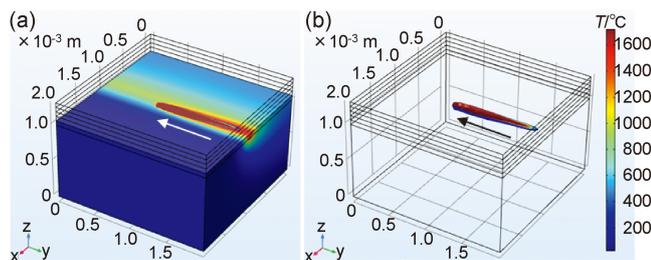


図14 有限要素計算により解析した、熱源ビームをスキャンした際の(a) 温度分布と(b) 熔融池形状。

状・サイズが得られず、製品化には限界があったが、金属3DPの出現により単結晶製品実現への期待が高まってきた。

例えば、単結晶化の実現は、応力遮蔽を抑制可能な低弾性骨インプラントを創製できる。bcc構造を有する β 型チタン合金は、多結晶体においても比較的低いヤング率を示すが、単結晶化により結晶方位に依存したヤング率の異方性を発現し、図15に示すように、 $\langle 100 \rangle$ にて最小のヤング率値となる⁽¹⁶³⁾⁽¹⁶⁴⁾。さらに、ヤング率値 E_{100} とその異方性 E_{111}/E_{100} は1原子あたりの平均価電子数 e/a に依存し、次式のように算出される。 e/a が減少し、4に近づくにつれて E_{111}/E_{100} は大きくなり、 E_{100} は小さくなる(図15)。

$$E_{100} = \frac{9}{(1/B) + (3/c')} = \frac{(c_{11} - c_{12})(c_{11} + 2c_{12})}{c_{11} + c_{12}} \quad (8)$$

$$\frac{E_{111}}{E_{100}} = \left\{ 1 + \frac{3}{(1/B) + (3/c')} \left(\frac{1}{c_{44}} - \frac{1}{c'} \right) \right\}^{-1} \quad (9)$$

$$c' = 1.391 \times (e/a - 2)^{3.34} \quad (10)$$

e/a が4.10と小さく、ISOにより薬事認可(ISO 5832-14)⁽¹⁶⁵⁾されたTi-15Mo-5Zr-3Al(mass%)合金は多結晶体にて約85 GPaと低ヤング率を示す。さらに単結晶化により E_{100} は44.4 GPaまで低下する⁽¹⁶⁴⁾。これは皮質骨のヤング率(~ 30 GPa)に匹敵する低値であり、 $\langle 100 \rangle$ を長管骨長軸と平行方向に設置する場合においても応力遮蔽の抑制効果が期待される。

レーザーPBFを本合金に適用し、スキャンストラテジーによる結晶成長方位の選択性制御は、図16に示すように、造形体中での結晶方位制御を実現し、造形体の特定方向に低ヤング率の $\langle 100 \rangle$ を優先配向させることを可能とする⁽¹²⁷⁾。この場合、 $\langle 100 \rangle$ が優先結晶配向した方位においては、約69 GPaの低ヤング率を示している。一方、 $\langle 011 \rangle$ 優先結晶配向方向でのヤング率は約100 GPaであり、金属3DPによる材質異方性を有する部材の造形が可能になる。さらなる結晶配向性の高集積化と軽元素の蒸発を考慮した最適組成制御により、ヤング率は単結晶の理論値に近づき、骨に類似したヤング率が達成できるものと期待される。

さらに、金属3DP特有の凝固後の熔融池直下での熱影響は、局所的な繰り返し熱処理効果を生じ、これを巧みに利用することで铸造などでは得られない特異な金属組織を形成する。図17には、電子ビームPBFにて造形したTi-48Al-

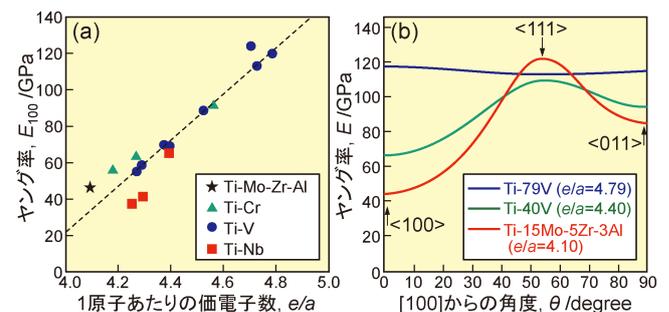


図15 (a) $\langle 100 \rangle$ に沿ったヤング率値 E_{100} の価電子濃度 e/a 依存性。文献⁽¹⁶³⁾より引用。(b) ヤング率異方性の価電子濃度 e/a 依存性。

2Cr-2Nb(at%)金属間化合物の光学顕微鏡写真を示す。造形体中では、等軸 γ 粒と γ/α_2 ラメラ組織からなるduplex組織とバンド状のニア γ 組織(γ バンド)からなる層状構造が発達し、その周期性は造形時の積層厚さと一致する。さらに、特異層状組織形成の結果、力学特性は強い異方性を示し、duplex/ γ バンド界面に対して荷重軸が45°の角度を有するとき、 γ バンド部分がせん断変形を担うことで550 MPa以上の高い引張降伏応力と、鋳造材では困難な2%を超える大きな室温伸びの両立が達成される⁽¹⁶⁶⁾。

このように、金属3DPはチタン合金の材質制御においても極めて有効な手法であることが示されつつあり、形状の自在造形能力と合わせて、形状・材質同時制御による高機能製品の創製に大きく貢献する可能性を秘めている。

(4) 金属3DPによる形状と異方性/等方性材質の同時付与による機能化

3DPは3次元形状を制御するための手段として見なされがちであるが、金属材料に対する3DPは、材質パラメータと形状パラメータを同時に制御することができる画期的な手法である。これは選択的溶解/凝固を行う際の走査パラメータ(スキャンストラテジー(層毎のレーザ走査方向の組合せ)など)を制御できることに由来する。材質と形状はいずれも金属材料の機能を決定するための最重要因子であり、特に両者の異方性・等方性を考慮しつつ機能制御することは、特定の方向に高機能性を発揮する製品の創製を可能とする。

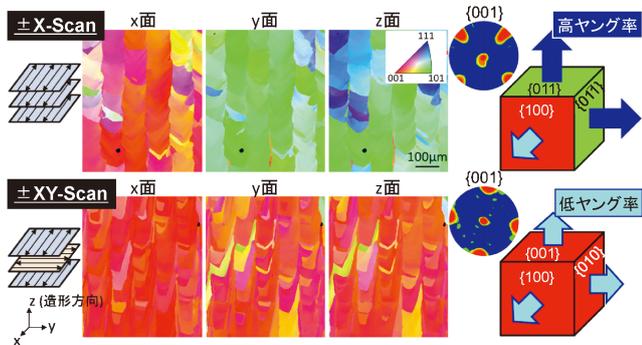


図16 レーザPBFによるTi-15Mo-5Zr-3Al(mass%)合金における2種のスキャンストラテジーを用いた結晶集合同時制御。文献(127)より引用。

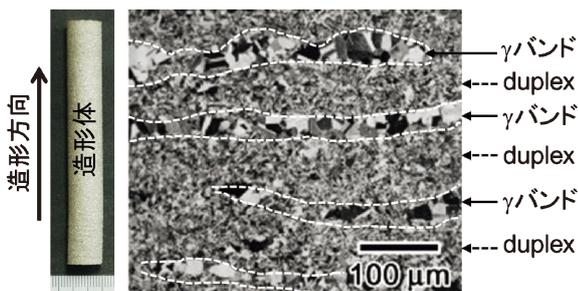


図17 電子ビームPBFにて造形したTi-48Al-2Cr-2Nb(at%)合金造形体中に形成される特異な層状構造。文献(166)より引用。

図18には、立方晶系において近年可能になった造形方向に $\langle 100 \rangle$, $\langle 011 \rangle$, $\langle 111 \rangle$ が優先配向化した単結晶様組織を獲得するためのスキャンストラテジーを示す⁽¹⁶²⁾。それぞれの方位は、弾性率で極値を示す特徴的な方位であり、3つの方位を高配向化できることで、この材料が示し得る全ての弾性率を人為的に網羅できるようになった。単結晶様組織形成の鍵になるのは結晶対称性であり、それぞれ造形方向に対し、4回回転軸、2回回転軸、3回回転軸をもつことから、 $\pm XY$ -Scan, $\pm X$ -Scan, $+120^\circ$ Rot-Scanにより達成される。こうした単結晶様組織に加えて、層状組織、多結晶組織の形成も可能であることから、金属3DPにより自在な材質制御が可能となる⁽¹⁶²⁾⁽¹⁶⁷⁾⁽¹⁶⁸⁾。

さらに、形状は3次元パズルのように27個の立方体の配置を自由にコントロールできるため⁽¹⁶²⁾、両者を組み合わせることによって図19に示すように、人為的に形状と材質の自在な組み合わせから、異方性/等方性制御が可能になる。図中の矢印に沿って形状と材質の両者からの異方性を重畳し高めることが可能となる。図20には計算機シミュレーションによる設計値と実際に造形した結果を示すが、両者は良い一致を示すとともに、形状のみ、材質のみの制御に加えて、形状

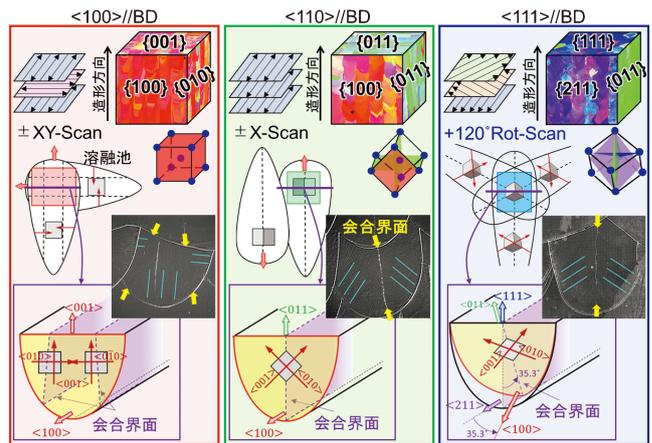


図18 造形方向に $\langle 001 \rangle$, $\langle 011 \rangle$, $\langle 111 \rangle$ を優先配向化するためのスキャンストラテジーと結晶対称性。文献(162)より引用。

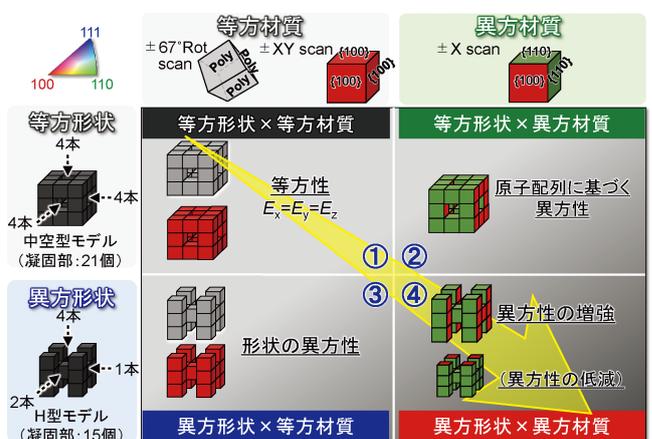


図19 形状と材質の自在な組み合わせによる力学機能の等方性/異方性制御。

と材質の制御によって、この場合、約6倍の異方性を示すことが証明された⁽¹⁶²⁾。このことは、金属3DPならではの形状・材質の同時制御が力学機能(この場合は、弾性率)を自在に制御できることを意味している。これまでの加工法では、一定の材質を仮定して3D-CADによる形状設計によって部材の機能を設計しているのに対して、金属3DPは材質まで制御できることから、図21に示すように設計手法まで変革され、形状とともに材質を場所ごとに最適化するような形状と材質の両者の最適化を行うことが可能となる。このことは、金属3DPによって、まさに、材料が設計の主役になることを意味している。

5. 異方性骨基質配向化を促す骨医療デバイスの臨床応用

(1) 異方性骨基質を誘導するデンタルインプラント (FINESIA®)

3章で詳述したように、骨は部位に適したアパタイト/コラーゲンからなる異方性骨基質を維持することで、骨本来の機能を発揮する。したがって、骨デバイスを開発する場合には、骨置換(インプラント)部、さらにはその周囲骨の配向性を考慮し、骨基質誘導するための仕組みが不可欠となる。

こうした骨配向化を促すためのデンタルインプラントとしては、異方性を意識した医療デバイスが、京セラ㈱からFINESIA®として筆者らのグループとの共同研究の成果として2017年より臨床応用されている⁽¹⁶⁹⁾⁻⁽¹⁷⁴⁾。この場合は、本来は対称形状のスクリュー部分を非対称形状に設計・加工す

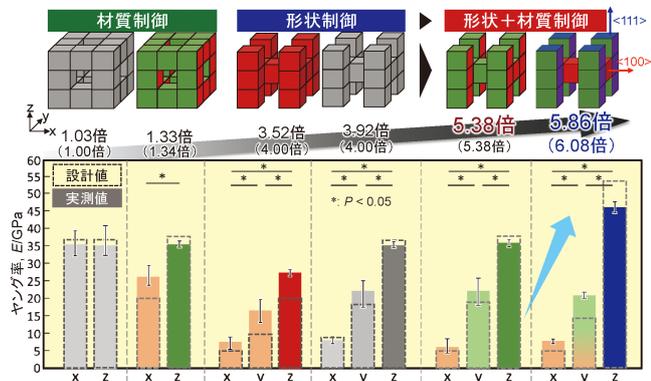


図20 形状・材質を同時に制御した造形体のヤング率の実測値と計算機シミュレーションによる設計値。文献(162)より引用。



図21 局所的材料物性値までも設計要素とする革新的製品設計。材料が主役となる次世代設計手法。

ることで、咀嚼に基づく最大主応力をインプラントから下顎骨に連続的に伝達する仕組み(図22)をもたせることで早期に異方性骨基質を形成することができる。

(2) 金属3DPによる世界初の異方性骨基質を誘導する椎間スペーサー (UNIOS® PL スペーサー)

脊椎は、体幹を支持する極めて重要な骨部位であり、椎間スペーサーには疾患や外傷によって不安定化した椎体間を迅速に、力学的に固定化することが要求される。すなわち、スペーサー内部に優れた力学機能をもつ骨組織を迅速に誘導し、長期間維持する仕組みを、スペーサー自体に導入する必要がある。従来、臨床で使用されているスペーサーは、中央部に空洞が設けられたボックス型であり、隣接する椎体との骨癒合を促進するために空洞部に自家骨(患者自身の腸骨等から別途採取された骨)を移植する術式が長年ゴールドスタンダードとして世界的に定着している。しかしながら、健全な部位からの自家骨の採取を要するにもかかわらず、必ずしも良好な術後成績は得られておらず、初期固定不足によるスペーサーの沈み込み等の不具合報告が多数報告されている。

高度な骨再生医療においても骨基質配向化誘導は不可能であるため⁽⁵⁸⁾⁽⁷¹⁾⁻⁽⁷⁴⁾、こうした配向化特性を椎間スペーサーに実装するには、脊椎周辺環境下において骨基質配向化誘導を実現するための多孔体デザインの最適化が不可欠となる。筆者らは、配向溝を付与した基板上において溝に沿ったOBが遊走・伸展し、骨基質の優先配向性が決定されることを実証している⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰⁴⁾。さらに、表面最適化された多孔体構造によって、応力負荷作用による骨基質配向性が向上し、骨が健全に保たれることを発見している⁽¹⁷⁰⁾。そこで、デバイス埋入初期には非荷重下でOBを伸展・配向化誘導し、骨髄液の流動性を制御し、中長期では健全な骨質維持が可能となる階層性骨構造配向化設計により、図23に示す階層型一方向配向溝構造として“Honeycomb Tree Structure®(HTS)を考案した⁽¹⁷⁵⁾⁽¹⁷⁶⁾。金属3DPを活用することで、空隙の構造制御と連通性、および力学強度も考慮した自由度の高い形状設計が可能となる。本デザインは、異方性基板上でのOB配列化とアパタイトを含む骨基質配向化、さらには骨中の応力感受細胞であるOCYの応力シグナルの受信機構の基礎的知見を生かした原理に基づいており、骨基質(コラーゲン/アパタイト)配向化誘導の可能性を証明するため、ヒツジを用いた

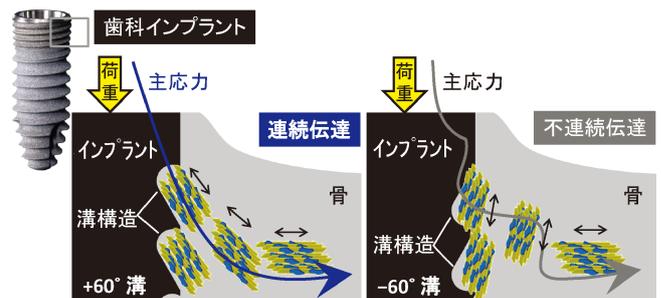


図22 下顎骨の応力伝達に基づく異方性骨基質形成を誘導可能な歯科インプラント。文献(172)より引用。

大型動物試験によって、その有効性を確認した。その結果、HTS 内包の試験体は、従来型の約5倍程度の押出強度を發揮した。カルセイン蛍光染色による新生骨分布からは、HTS の試験体内部にまで誘導された新生骨組織が見られ、HTS の配向溝構造に沿って骨形成がなされており、かつ正常骨と類似した海綿骨の梁様形態であった。一方、自家骨埋入の従来型試験体では、新生骨は自家骨表面に局在しており、試験体内部には充填した自家骨が残存し、ランダムな骨配向となっていた(図24)。さらに、HTS では頭尾軸方向にコラーゲンが一軸優先走行しており、健常骨に類似した頭尾軸方向への強い骨基質配向化誘導を呈していることが確認された。HTS では、試験体内部も外部の正常骨と同程度のアパタイト配向度を示しており、HTS の優れた骨基質の配向化誘導能が実証された。骨質治療用椎間スパーサーの原理が構築され、あたかも生体組織として振る舞う世界初の骨質制御型デバイスの誕生となった。

2021年4月に厚生労働省の薬事承認を取得し、2021年6月に保険収載され、初期臨床では良好な骨癒合性が確認されている。2022年9月より大規模臨床応用を開始し、既に6000個以上(2025年2月初旬時点)の金属3DP製椎間スパーサーが患者へ埋入されている。

この世界初日本発の配向化誘導設計スパーサーは、「UNIOS® PL スパーサー」⁽¹⁷⁷⁾⁽¹⁷⁸⁾としてPMDA認可を受け、帝人ナカシマメディカル(株)から販売され、臨床適用されている。

金属材料の異方性に関するサイエンス、骨材料の異方性に関するサイエンス、そして、3DPでの材料異方性形成に関

するサイエンスを基礎として、『異方性材料デザインにより材料が主役に』なった成功例と自負している。

6. おわりに

本稿では、異方性材料デザインによる高機能化と金属3DPによって材料が設計の主役になることを提案した。異方性/等方性と少し視点を変えるだけで、材料は全く異なる新しいものとして見えてくる。当然と思われるものは当然ではなく、必然と思われるものは必然ではない。こうした中に今後の先進材料の研究・開発すべき方向性があり、今後のマテリアル革命が次々と現れるものと期待している。

本稿の内容は、多くの共同研究者によって遂行され、謝辞には書ききれないことから、文献の引用によって謝辞に代えさせていただきました。さらに本稿で紹介した研究は、内閣府が主導するSIP(戦略的イノベーション創造プログラム)/革新的設計生産技術(佐々木直哉PD)(管理法人:NEDO)、SIP/統合型材料開発システムによるマテリアル革命(三島良直PD)(管理法人:JST)、ならびに、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(S)「骨異方性誘導のための「異方性の材料科学」の構築」(JP18H05254)、基盤研究(A)(JP18H03844, JP23H00235)、AMED戦略的イノベーション創出推進プログラム(S-イノベ)(JP20im0502002)、学術変革領域(A)「超温度場材料創成学:巨大ポテンシャル勾配による原子配列制御が拓くネオ3DP(21H05192)」、JST-CRESTナノ力学(伊藤耕三PD)「カスタム力学機能制御学の構築 ~階層化異方性骨組織に学ぶ~」(JPMJCR2194)等の支援を受けて実施されました。

文 献

- (1) 中野貴由, 石本卓也, 萩原幸司, 井手拓哉, 中本将嗣, 蘇亜拉図, 孫世海, 荒木秀樹, 玉岡秀房: 異方性カスタム材質・形状制御について, までりあ, **54**(2015), 502-504.
- (2) R. von Mises: ZAAM, **8**(1928), 161-185.
- (3) G. W. Groves and A. Kelly: Philo. Mag., **8**(1963), 877-887.
- (4) T. Nakano: Bone tissue and biomaterials design based on the anisotropic microstructure advances in metallic biomaterials: Tissues, materials and biological reactions (edited by M. Niinomi et al.), Springer, (2015), 3-30.
- (5) ニュートン別冊 生命の誕生と進化の38億年, ニュートンプレス, (2012), 1-176.
- (6) H. A. Lipsitt, D. Shechtman and R. E. Schafrik: Metall. Trans., **6A**(1975), 1991-1996.
- (7) T. Fujiwara, A. Nakamura, H. Hosomi, S. R. Nishitani, Y. Shirai and M. Yamaguchi: Phil. Mag. A, **61**(1990), 591-606.
- (8) H. Inui, M. H. Oh, A. Nakamura and M. Yamaguchi: Acta Metall. Mater., **40**(1992), 3095-3104.
- (9) Y. Umakoshi, T. Nakano and T. Yamane: Scr. Mat., **25**(1991), 1525-1528.
- (10) T. Nakano, A. Yokoyama and Y. Umakoshi: Scr. Mater., **27**(1992), 1253-1258.
- (11) Y. Umakoshi and T. Nakano: Acta Mater., **41**(1993), 1155-1161.
- (12) Y. Umakoshi, T. Nakano and T. Yamane: Mater. Sci. Eng. A,



図23 骨芽細胞の配向化誘導と長期的な骨質維持により優れた椎体固定能を發揮する Honeycomb Tree Structure® (HTS)の考案。文献(175)より引用。

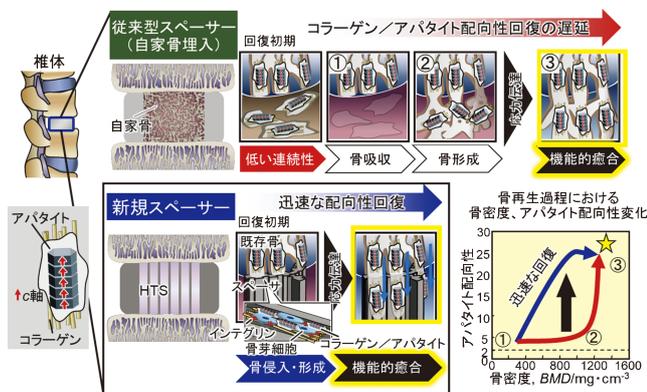


図24 Honeycomb Tree Structure®(HTS)により異方性骨基質(コラーゲン/アパタイト)を誘導する骨質治療用椎間スパーサー。文献(176)より引用。

- A24**(1992), 1599–1603.
- (13) T. Nakano and Y. Umakoshi: *Intermetallics*, **2**(1994), 185–191.
- (14) Y. Umakoshi, T. Nakano, K. Takenaka, K. Sumimoto and T. Yamane: *Acta Mater.*, **41**(1993), 1149–1154.
- (15) T. Nakano and Y. Umakoshi: *J. Alloys Compd.*, **197**(1993), 17–20.
- (16) Y. Umakoshi and T. Nakano: *ISIJ Inter.*, **32**(1992), 1339–1347.
- (17) T. Nakano, K. Kawanaka, H. Y. Yasuda and Y. Umakoshi: *Mater. Sci. Eng. A*, **A194**(1995), 43–51.
- (18) Y. Umakoshi, H. Y. Yasuda and T. Nakano: *Mater. Sci. Eng. A*, **A192/193**(1995), 511–517.
- (19) H. Y. Yasuda, T. Nakano and Y. Umakoshi: *Philos. Mag. A*, **71**(1995), 127–138.
- (20) T. Nakano, H. Y. Yasuda, N. Higashitana and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **45**(1997), 4807–4821.
- (21) T. Nakano, H. Biermann, M. Riemer, H. Mughrabi, Y. Nakai and Y. Umakoshi: *Philos. Mag. A*, **81**(2001), 1447–1471.
- (22) T. Nakano, B. Ogawa, Y. Koizumi and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **46**(1998), 4311–4324.
- (23) Y. Koizumi, T. Nakano and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **46**(1998), 4743–4754.
- (24) T. Nakano, K. Matsumoto, T. Seno, K. Oma and Y. Umakoshi: *Philos. Mag. A*, **74**(1996), 251–268.
- (25) T. Nakano, K. Hagihara, T. Seno, N. Sumida, M. Yamamoto and Y. Umakoshi: *Philos. Mag. Lett.*, **78**(1998), 385–391.
- (26) T. Nakano, A. Negishi, K. Hayashi and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **47**(1999), 1091–1104.
- (27) K. Hayashi, T. Nakano and Y. Umakoshi: *STAM*, **2**(2001), 433–441.
- (28) S. Hata, K. Higuchi, M. Itakura, N. Kuwano, T. Nakano, K. Hayashi and Y. Umakoshi: *Philos. Mag. Lett.*, **82**(2002), 363–372.
- (29) T. Nakano, K. Hayashi and Y. Umakoshi: *Philos. Mag. A*, **82**(2002), 763–777.
- (30) Y.-L. Chiu, H. Inui, T. Nakano and P. Veyssi re: *Philos. Mag. Lett.*, **83**(2003), 485–493.
- (31) S. Hata, K. Shiraishi, M. Itakura, N. Kuwano, T. Nakano and Y. Umakoshi: *Philos. Mag. Lett.*, **85**(2005), 175–184.
- (32) T. Nakano, K. Hayashi, Y. Umakoshi, Y.-L. Chiu and P. Veyssi re: *Philos. Mag.*, **85**(2005), 2527–2548.
- (33) U. D. Kulkarni, S. Hata, T. Nakano, M. Mitsuhara, K. Ikeda and H. Nakashima: *Philos. Mag.*, **91**(2011), 3068–3078.
- (34) T. Nakano, K. Hagihara, S. Hata, H. Shigyo, H. Nakashima, Y. Umakoshi, A. Arya and U. D. Kulkarni: *Philos. Mag.*, **93**(2013), 22–37.
- (35) K. Hagihara, T. Nakano and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **48**(2000), 1469–1480.
- (36) K. Hagihara, T. Nakano and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **51**(2003), 2623–2637.
- (37) K. Hagihara, T. Tanaka, T. Nakano and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **53**(2005), 5051–5059.
- (38) K. Hagihara, T. Tanaka, H. Fujimoto T. Nakano and Y. Umakoshi: *Intermetallics*, **14**(2006), 1332–1338.
- (39) K. Hagihara, T. Tanaka, T. Nakano, P. Veyssi re and Y. Umakoshi: *Philos. Mag. Lett.*, **87**(2007), 705–712.
- (40) K. Hagihara, H. Fujimoto, T. Nakano and Y. Umakoshi: *Intermetallics*, **18**(2010), 434–440.
- (41) K. Hagihara, T. Tanaka, H. Izuno, Y. Umakoshi and T. Nakano: *Acta Mater.*, **61**(2013), 4365–4373.
- (42) T. Nakano, M. Azuma and Y. Umakoshi: *Intermetallics*, **6**(1998), 715–722.
- (43) T. Nakano, Y. Nakai, S. Maeda and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **50**(2002), 1781–1795.
- (44) T. Nakano, K. Hagihara, Y. Nakai and Y. Umakoshi: *Intermetallics*, **14**(2006), 1345–1350.
- (45) K. Hagihara, T. Nakano, S. Hata, O. Zhu and Y. Umakoshi: *Scr. Mater.*, **62**(2010), 613–616.
- (46) O. Zhu, L. T. Zhang, J. X. Yu, A. D. Shan, J. S. Wu and T. Nakano: *Intermetallics*, **18**(2010), 2328–2332.
- (47) K. Hagihara and T. Nakano: *Acta Mater.*, **59**(2011), 4168–4176.
- (48) K. Yuge, Y. Koizumi, K. Hagihara, T. Nakano, K. Kishida and H. Inui: *Phys. Rev. B*, **85**(2012), 134106.
- (49) K. Hagihara, Y. Hama, K. Yuge and T. Nakano: *Acta Mater.*, **61**(2013), 3432–3444.
- (50) K. Yuge, K. Kishida, H. Inui, Y. Koizumi, K. Hagihara and T. Nakano: *Intermetallics*, **42**(2013), 165–169.
- (51) K. Hagihara, T. Fushiki and T. Nakano: *Scr. Mater.*, **82**(2014), 53–56.
- (52) K. Hagihara, H. Araki, T. Ikenishi and T. Nakano: *Acta Mater.*, **107**(2016), 196–212.
- (53) K. Hagihara, T. Ikenishi, H. Araki and T. Nakano: *Sci. Rep.*, **7**(2017), 3936.
- (54) T. Nakano, M. Kishimoto, D. Furuta and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **48**(2000), 3465–3475.
- (55) T. Nakano, M. Azuma and Y. Umakoshi: *Acta Mater.*, **50**(2002), 3731–3742.
- (56) T. Nakano, Y. Omomoto, K. Hagihara and Y. Umakoshi: *Scr. Mater.*, **48**(2003), 1307–1312.
- (57) T. Nakano and K. Hagihara: *Scr. Mater.*, **68**(2013), 313–316.
- (58) T. Nakano, T. Ishimoto, N. Ikeo and A. Matsugaki: *Advanced Analysis and Control of Bone Microstructure Based on a Materials Scientific Study Including Microbeam X-ray Diffraction in Progress in Advanced Structural and Functional Materials Design*, Springer, (2012), 155–167.
- (59) 吉川秀樹, 中野貴由, 松岡厚子, 中島義雄(編著): *未来型人工関節を目指して*, 日本医学館, (2013).
- (60) 成島尚之, 中野貴由(編集): *バイオマテリアル研究の最前線*, 日本金属学会, (2014).
- (61) 中野貴由: *バイオマテリアル: その基礎と先端研究への展開*(岡野光男 監修, 東京化学同人, (2016).
- (62) 山岡哲二, 大矢裕一, 中野貴由, 石原一彦(編著): *バイオマテリアルサイエンス 第2版—基礎から臨床まで*, 東京化学同人, (2018).
- (63) T. Nakano and K. Hagihara: *Addit. Manuf. of Medical Devices*, ASM Handbook, Volume 23A, *Addit. Manuf. in Biomedical Applications* (Edited by Roger J. Narayan), ASTM International, (2022).
- (64) N. Sasaki, N. Matsushima, T. Ikawa, H. Yamamura and A. Fukuda: *J. Biomech.*, **22**(1989), 157–164.
- (65) W. J. Landis: *Bone*, **16**(1995), 533–544.
- (66) T. Nakano, T. Awazu and Y. Umakoshi: *Scr. Mater.*, **44**(2001), 811–815.
- (67) T. Nakano, Y. Tabata and Y. Umakoshi: *Texture and Bone reinforcement*, *Encyclopedia of Materials: Science and Technology* (Second Edition), Elsevier, (2005), 1–8.
- (68) T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa and Y. Umakoshi: *Bone*, **31**(2002), 479–487.
- (69) Y. Shinno, T. Ishimoto, M. Saito, R. Uemura, M. Arino, K. Marumo, T. Nakano and M. Hayashi: *Sci. Rep.*, **6**(2016), srep19849.
- (70) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, *Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy*. *JAMA*, **285**(2001), 785–795.
- (71) T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa and Y. Umakoshi, *Analysis of hydroxyapatite (HAp) texture in regenerated hard tissues using micro-beam X-ray diffractometer technique*, *Proceedings of TETU-6* (Y. Ikada et al. eds.), Elsevier, (2002), 95–104.
- (72) T. Ishimoto, T. Nakano, M. Yamamoto and Y. Tabata: *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **22**(2011), 969–976
- (73) T. Nakano, K. Kaibara, T. Ishimoto, Y. Tabata and Y. Umakoshi: *Bone*, **51**(2012), 741–747.
- (74) T. Ishimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Yamamoto and Y. Tabata: *J. Bone Miner. Res.*, **28**(2013), 1170–1179.
- (75) A. Matsugaki, T. Matsuzaka, A. Murakami, P. Wang and T.

- Nakano: *Int. J. Bioprinting*, **6**(2020), 293.
- (76) A. Matsugaki, D. Yamazaki and T. Nakano: *Mater. Sci. Eng. C*, **108**(2020), 110391.
- (77) T. Ishimoto, K. Kawahara, A. Matsugaki, H. Kamioka and T. Nakano: *Calcif. Tissue Int.*, **109**(2021), 434–444.
- (78) T. Nakano and T. Ishimoto: *KONA Powder Part. J.*, **32**(2015), 75–84.
- (79) R. Ozasa, A. Matsugaki, T. Matsuzaka, T. Ishimoto, H.–S. Yun and T. Nakano: *Int. J. of Mol. Sci.*, **22**(2021), 6232.
- (80) M. Kashii, J. Hashimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi and H. Yoshikawa: *J. Bone Mineral Metab.*, **26**(2008), 24–33.
- (81) A. Shiraiishi, S. Miyabe, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Ito and M. Mihara: *BMC Musculoskelet. Disord.*, **10**(2009), 66.
- (82) A. Shimomura, I. Matsui, T. Hamano, T. Ishimoto, K. Takehana, K. Inoue, Y. Kusunoki, D. Mori, C. Nakano, Y. Obi, N. Fujii, Y. Takabatake, T. Nakano, Y. subakihara, Y. Isaka and H. Rakugi: *J. Am. Soc. Nephrol.*, **25**(2014), 1954–1965.
- (83) Y. Iwasaki, J. J. Kazama, H. Yamato, A. Matsugaki, T. Nakano and M. Fukagawa: *Bone*, **81**(2015), 247–254.
- (84) M. Tanaka, A. Matsugaki, T. Ishimoto and T. Nakano: *J. Bone Miner. Metab.*, **34**(2016), 234–241.
- (85) J.–W. Lee, A. Kobayashi and T. Nakano: *J. Bone Miner. Metab.*, **35**(2017), 308–314.
- (86) T. Ishimoto, B. Sato, J.–W. Lee and T. Nakano: *Bone*, **103**(2017), 216–223.
- (87) R. Ozasa, T. Ishimoto, S. Miyabe, J. Hashimoto, M. Hirao, H. Yoshikawa and T. Nakano: *Calcif. Tissue Int.*, **104**(2019), 449–460.
- (88) K. Kitaguchi, M. Kashii, K. Ebina, T. Kaito, R. Okada, T. Makino, Y. Etani, T. Ishimoto, T. Nakano and H. Yoshikawa: *Bone*, **130**(2020), 115077.
- (89) Y. Etani, K. Ebina, M. Hirao, K. Kitaguchi, M. Kashii, T. Ishimoto, T. Nakano, G. Okamura, A. Miyama, K. Takami, A. Goshima, T. Kanamoto, K. Nakata and H. Yoshikawa: *Bone*, **139**(2020), 115525.
- (90) A. Matsugaki, S. Matsumoto and T. Nakano: *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(2020), 6659.
- (91) M. Wada, Y. Shimada, S. Iizuka, N. Ishii, H. Hiraki, T. Tachibana, K. Maeda, M. Saito, S. Arakawa, T. Ishimoto, T. Nakano, H. Ida, T. Ohashi and H. Kobayashi: *Molecular Therapy–Methods & Clinical Development*, **19**(2020), 261–274.
- (92) T. Wakamatsu, Y. Iwasaki, S. Yamamoto, K. Matsuo, S. Goto, I. Narita, J. J. Kazama, K. Tanaka, A. Ito, R. Ozasa, T. Nakano, C. Miyakoshi, Y. Onishi, S. Fukuma, S. Fukuhara, H. Yamato, M. Fukagawa and T. Akizawa: *J. Bone Miner. Res.*, **36**(2021), 67–79.
- (93) R. Ozasa, A. Matsugaki, T. Ishimoto, S. Kamura, H. Yoshida, M. Magi, Y. Matsumoto, K. Sakuraba, K. Fujimura, H. Miyahara and T. Nakano: *Bone*, **155**(2022), 116261.
- (94) T. Ishimoto, M. Saito, R. Ozasa, Y. Matsumoto and T. Nakano: *Calcif. Tissue Int.*, **110**(2022), 736–745.
- (95) R. Ozasa, M. Saito, T. Ishimoto, A. Matsugaki, Y. Matsumoto and T. Nakano: *Bone*, **157**(2022), 116309.
- (96) A. Sekita, A. Matsugaki and T. Nakano: *Bone*, **97**(2017), 83–93.
- (97) Y. Kimura, A. Matsugaki, A. Sekita and T. Nakano: *Sci. Rep.*, **7**(2017), 44824.
- (98) A. Sekita, A. Matsugaki, T. Ishimoto and T. Nakano: *J. Struct. Biol.*, **197**(2016), 260–270.
- (99) J. Wang, T. Ishimoto and T. Nakano: *Mater. Trans.*, **54**(2013), 1257–1261.
- (100) J. Wang, T. Ishimoto and T. Nakano: *Calcif. Tissue Int.*, **100**(2017), 87–97.
- (101) J. Wang, T. Ishimoto, T. Matsuzaka, A. Matsugaki, R. Ozasa, T. Matsumoto, M. Hayashi, H. S. Kim and T. Nakano: *Bone*, **181**(2024), 117024.
- (102) A. Matsugaki, G. Aramoto and T. Nakano: *Biomaterials*, **33**(2012), 7327–7335.
- (103) A. Matsugaki, N. Fujiwara and T. Nakano: *Acta Biomater.*, **9**(2013), 7227–7235.
- (104) A. Matsugaki, Y. Isobe, T. Saku and T. Nakano: *J. Biomed. Mater. Res. A*, **103**(2015), 489–499.
- (105) A. Matsugaki, G. Aramoto, T. Ninomiya, H. Sawada, S. Hata and T. Nakano: *Biomaterials*, **37**(2015), 134–143.
- (106) Y. Nakanishi, A. Matsugaki, K. Kawahara, T. Ninomiya, H. Sawada and T. Nakano: *Biomaterials*, **209**(2019), 103–110.
- (107) T. Matsuzaka, A. Matsugaki and T. Nakano: *Biomaterials*, **279**(2021), 121203.
- (108) J.–W. Lee, T. Nakano, S. Toyosawa, Y. Tabata and Y. Umakoshi: *Mater. Trans.*, **48**(2007), 337–342.
- (109) T. Moriishi, R. Ozasa, T. Ishimoto, T. Nakano, T. Hasegawa, T. Miyazaki, W. Liu, R. Fukuyama, Y. Wang, H. Komori, X. Qin, N. Amizuka and T. Komori: *PLoS Genet.*, **16**(2020), e1008586.
- (110) K. Hirose, T. Ishimoto, Y. Usami, S. Sato, K. Oya, T. Nakano, T. Komori and S. Toyosawa: *Bone*, **138**(2020), 115414.
- (111) 中野貴由, 石本卓也, 松垣あいら, 小笹良輔: *BIO Clinica*, **35**(2020), 651–657.
- (112) 中野貴由: レーザ積層造形法, 多次元アディティブ・マニュファクチャリング, 日本溶接協会, (2018), 1–25.
- (113) 中野貴由: テクノロジー・ロードマップ全産業編, 日経BP社, (2020), 392–395.
- (114) T. Nakano: *Selective laser Melting, Multi-dimensional Addit. Manuf.*, Springer, (2020), 3–26.
- (115) 中野貴由, 桐原聡秀, 近藤勝義, 西川宏, 田中学(編著): デジタル化時代の Additive Manufacturing の基礎と応用, スマートプロセス学会, (2022).
- (116) 新家光雄, 池田勝彦, 成島尚之, 中野貴由, 細田秀樹(編著): チタンの基礎と応用, 内田老鶴圃, (2023).
- (117) 中野貴由, 桐原聡秀, 近藤勝義, 西川宏, 田中学(編著): デジタル化時代の Additive Manufacturing の基礎と応用(第2版), スマートプロセス学会, (2023).
- (118) K. Hagihara and T. Nakano: *J. Met.*, **74**(2022), 1760–1773.
- (119) S.–H. Sun, T. Ishimoto, K. Hagihara, Y. Tsutsumi, T. Hanawa and T. Nakano: *Scr. Mater.*, **159**(2019), 89–93.
- (120) T. Ishimoto, S. Wu, Y. Ito, S.–H. Sun, H. Amano and T. Nakano: *ISIJ Inter.*, **60**(2020), 1758–1764.
- (121) Y. Miyata, M. Okugawa, Y. Koizumi and T. Nakano: *Crystals*, **11**(2021), 856.
- (122) Y. Tsutsumi, T. Ishimoto, T. Oishi, T. Manaka, P. Chen, M. Ashida, K. Doi, H. Katayama, T. Hanawa and T. Nakano: *Addit. Manuf.*, **45**(2021), 102066.
- (123) M. Okugawa, Y. Ohigashi, Y. Furishiro, Y. Koizumi and T. Nakano: *J. Alloys Compd.*, **919**(2022), 165812.
- (124) 中野貴由: 軽金属, **67**(2017), 470–480.
- (125) X. Tan, Y. Kok, Y. J. Tan, M. Descoins, D. Mangelinck, S. B. Tor, K. F. Leong and C. K. Chu: *Acta Mater.*, **97**(2015), 1–16.
- (126) 池庄司敏孝: スマートプロセス学会誌, **6**(2017), 109–114.
- (127) T. Ishimoto, K. Hagihara, K. Hisamoto, S.–H. Sun and T. Nakano: *Scr. Mater.*, **132**(2017), 34–38.
- (128) T. Morita, C. Tsuda and T. Nakano: *Mater. Sci. Eng. A*, **704**(2017), 246–251.
- (129) S.–H. Sun, K. Hagihara and T. Nakano: *Mater. Des.*, **140**(2017), 307–316.
- (130) K. Hagihara, T. Nakano, M. Suzuki, T. Ishimoto, S. Yalatu and S.–H. Sun: *J. Alloys Compd.*, **696**(2017), 67–72.
- (131) 中野貴由, 石本卓也: 応用物理, **10**(2018), 759–763.
- (132) 中野貴由, 石本卓也: ふえらむ, **24**(2019), 687–696.
- (133) 中野貴由: 機械技術, **67**(2019), 21–27.
- (134) T. Nakano: *Mechanical behavior, degradation, and testing of metals for biomedical devices*, *Metals for Biomedical Devices–Second Edition* (M. Niinomi eds.), Elsevier, (2019), 97–126.
- (135) T. Nagase, T. Hori, M. Todai, S.–H. Sun and T. Nakano:

