超温度場を用いたバイオマテリアルの創成

石本卓也[*,1)***]　上田正人[**]　松垣あいら[2)***]　中野貴由[3)***,****]

* 富山大学先進アルミニウム国際研究センター；教授（〒930-8555 富山市五福3190）
** 関西大学化学生命工学部化学物質工学科；教授
*** 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻；1)特任教授　2)准教授　3)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；教授
Development of Biomaterials through Superthermal Field; Takuya Ishimoto*, Masato Ueda**, Aira Matsugaki*** and Takayoshi Nakano***,****(*Aluminium Research Center, University of Toyama, Toyama. **Department of Chemistry and Materials Engineering, Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University, Suita. ***Division of Materials and Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, The University of Osaka, Suita. ****Anisotropic Design & Additive Manufacturing Research Center, The University of Osaka, Suita)
Keywords: *laser powder bed fusion, biomaterials, crystallographic texture, surface, biological cell*
2025年8月4日受理［doi:10.2320/materia.64.747］

1. はじめに

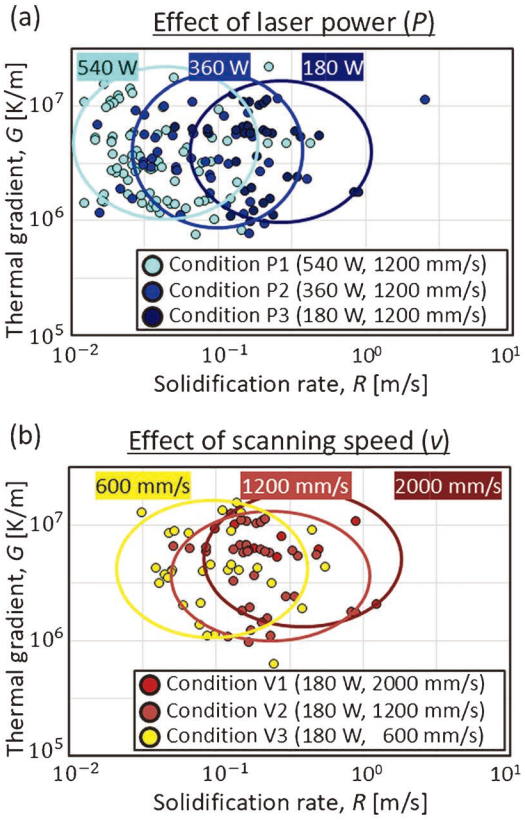
Additive Manufacturing（AM）は，その自在な形状設計自由度の高さから，個々の患者の骨格形状に適合したテーラーメード型インプラントを実現する有力な製造手段として，医療分野において注目を集めている[(1)]．とりわけ顎顔面外科領域においては，患者固有の形態に適合するデバイスがすでに臨床応用されており，その有用性が実証されつつある[(1)]．一方で，AM の中でもとりわけ金属レーザ粉末床溶融結合法（Laser Powder Bed Fusion: LPBF）は，微小径レーザによって形成される局所的な温度場を活用し，微小な溶融領域を逐次積層することで三次元構造体を造形する技術である．このプロセスは，自在なマクロ形状構築に加え，造形中における温度勾配の制御を通じて，内部の金属組織[(2)]や外表面の微細形状の精密な形成[(3)(4)]，さらにはそれらの場所ごとの制御をも可能とする．これにより，新たな価値をインプラントに付与することが期待される．例えば，β 型 Ti 合金の単結晶化は，骨類似の低ヤング率による応力遮蔽抑制可能なデバイスを実現し得る手段として期待されている[(5)]．本稿では，LPBF における超温度場を用いたインプラントの機能創成の可能性について解説する．

2. 超温度場によるバルク（結晶集合組織）制御

金属材料における結晶集合組織（crystallographic texture）は，機械的特性の方向依存性を決定づける重要な因子であり，弾性率や強度の異方性を通じて，構造部材の高性能化に寄与する．特に，骨バイオマテリアルにおいては，応力遮蔽の低減のために不可欠な低ヤング率化を可能とする結晶配向化は，高機能インプラントの創製に極めて魅力的な手段となる．LPBF 法は，微細な溶融池による凝固部を逐次積層して成形するため，造形時の温度場や熱流の制御を通じて，結晶成長の方向を操ることが可能である．当研究グループでは，bcc 構造を有する生体用 β 型チタン合金（Ti-15Mo-5Zr-3Al）において，レーザスキャンストラテジー（積層ごとのレーザ走査軌道の組合せ）によって，〈001〉，〈011〉，〈111〉が造形方向を向いた単結晶様組織の形成に世界に先駆けて成功しており[(6)]，結晶配向方位に応じた力学機能の異方性発現を達成している[(6)(7)]．とりわけ，〈001〉優先配向方向では多結晶体よりも低いヤング率が示されている．

一方で多結晶は，高強度かつ安全係数の高い等方的な力学機能を示すことから，多軸応力負荷部や応力集中部において有益である．多結晶化はこれまで，主に合金への核生成サイトの導入によりエピタキシャル成長を阻害することによって試みられてきた[(8)]．一方で著者らは，核生成サイトを生じるための添加剤を使用することなく，造形時のプロセス条件によって，単結晶と多結晶を作り分けることに成功している[(9)]．

溶融凝固部の逐次積層により造形する LPBF 法において，多結晶の形成の鍵となるエピタキシャル成長の阻害を，凝固条件（温度勾配 G，凝固速度 R）の観点から達成することを試みた．ただし，凝固条件の直接計測は不可能であるため，温度場シミュレーションを活用することで凝固時の G，R を解析した．造形において人為的に設定可能なのは造形時のレーザ条件であるため，単結晶様組織の形成を実現しているレーザ出力 $P=360$ W，レーザ走査速度 $v=1200$ mm/s を基準として仮想的にレーザ条件を設定し，計算機実験を行った．**図1**には，v を固定し P を変化させた場合，ならびに P を固定し v を変化させた場合の，溶融池全域の各点が凝固する瞬間の凝固条件の変化を示す．P と v の変化は，G に対しては統計学的有意な影響を及ぼさなかったが，R に対してはそれぞれ負（標準偏回帰係数 β が負）と正（同正）の影響を示した．多結晶形成には，低 G-高 R（低 G/R），すなわち組成的過冷却が生じやすい凝固条件を得ることが必要である．し



(c) Laser power (*P*) effect

Thermal gradient (*G*)		Solidification rate (*R*)	
β	*p*	*β*	*p*
-0.66	0.12	-0.77	0.0055

(d) Scanning speed (*v*) effect

Thermal gradient (*G*)		Solidification rate (*R*)	
β	*p*	*β*	*p*
0.47	0.22	0.53	0.016

図1　レーザ出力 P および走査速度 v の影響を解析したシミュレーション結果．(a)，(b)プロセス条件に対する G–R 分布の変化．(c)，(d) G および R に対する P および v の影響を示す重回帰分析の標準偏回帰係数 β および p 値．CC–BY 4.0 ライセンスのもとで出版されている文献(9)から改変引用．(オンラインカラー)

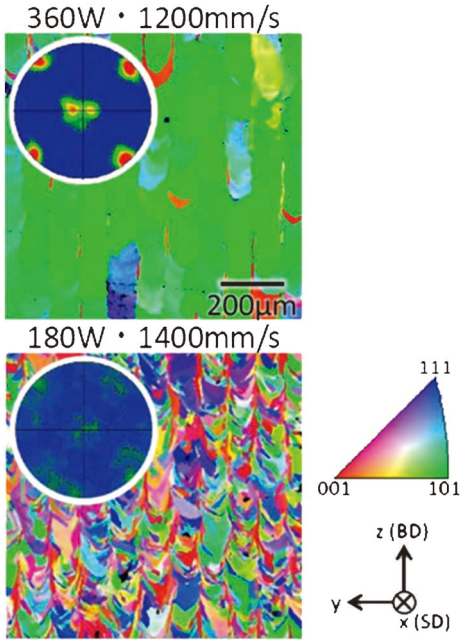


図2　単結晶様組織および多結晶組織を形成した試料の IPF マップおよび対応する極点図．CC–BY 4.0 ライセンスのもとで出版されている文献(9)から改変引用．(オンラインカラー)

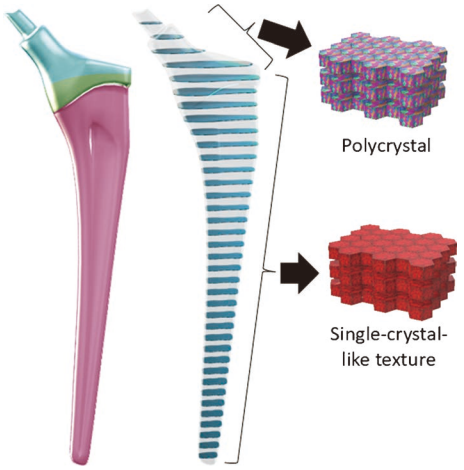


図3　部位ごとに要求される特性(集合組織)を形成することが可能であることを示す模式図．CC–BY 4.0 ライセンスのもとで出版されている文献(6)から改変引用．(オンラインカラー)

たがって，多結晶の形成には，レーザ出力が十分低く，走査速度が十分速い，すなわち単位面積当たりの投入エネルギー密度が低い条件を選択する必要があるといえる．

本知見に基づき，単結晶形成条件(360 W–1200 mm/s)よりも低エネルギー密度かつエネルギー不足による lack of fusion ポアを生じないレーザ照射条件として 180 W–1400 mm/s にて造形することで，**図2**に示すように無秩序な結晶配向方位分布を示す多結晶体を獲得できた．この結果は，従来の経験則に依存した造形プロセス開発を，シミュレーションと統計解析に基づく合理的な設計指針へと進化させるうえで重要な知見である．

さらに，こうした異なる性質を示す複数の組織は，領域ごとにスキャンストラテジーを設定することで，単一の部材内に共存させることが可能である(**図3**)[6]．従来，1つの構造体に異なる機能を持たせる手法としては，異種材料を組み合わせるマルチマテリアル化が試みられてきた[10]．一方で，AM における結晶集合組織制御を活用することで，同一素材においても，空間的に異なる機能を発現させる設計が可能となり，材料の組織制御による新たな機能統合手法として期待される．

3. 繰り返し熱履歴感受性の評価

AM，特に LPBF では，100 μm 以下の薄い溶融凝固層を積層して構造体を作製するため，造形中に材料が繰り返し加熱・冷却される．溶融池直下部は，融点付近まで昇温する．このような「熱履歴」に対して材料が安定していることは，バイオマテリアルのバルク性能の一貫性を保つ上で重要である．とりわけ生体用 Ti 合金は，熱力学的に不安定な準安定 β 相により低ヤング率を獲得しているため，熱履歴は望まない相変態等による力学特性の変化を招く懸念がある．合金の熱履歴感受性の評価のため，アーク溶解材に対し溶体化処理後急冷ならびにその後の時効処理を行った試料，ならびにレーザ照射による模擬熱処理試料を作製し，構造観察，電気抵抗率測定，硬さ測定を実施した．供試材として，Ti-(0, 5, 10)Zr-1Fe(mass%)合金を用いた[11]．

電気抵抗率の測定では，時効開始直後の 0.6 ks で抵抗率がやや低下し，その後は変化がほとんど見られなかった．これは，空孔の減少や微細な相変化によるものであり，大きな構造転移はともなわない．硬さの変化も同様に，初期でわずかに上昇し，その後は安定した値を示した．これらの挙動は，材料内部での微小な変化が時効初期に収束することを示している．

さらに，表面にレーザを照射した際の変化を評価したところ，Zr の添加量によって硬さや抵抗率の変化幅が異なることが分かった．Zr が 5%または10%含まれる合金では，構造変化がより抑制されており，レーザ照射の影響を受けにくい傾向が見られた．

以上の結果から，Ti-Zr-Fe 合金は，熱処理や局所的な加熱履歴に対して安定な構造を保持する特性を有しており，積層造形に適した材料設計の一例となることが示された．特に Zr を 5%以上添加した組成において，構造の微細性と安定性の両立が可能であり，今後の応用展開において有望な素材であると言える．

4. 超温度場による表面制御と生体制御

バイオマテリアル表面は，生体との界面を形成し，直接的に生体組織への働きかけを担う部分と言える．AM の超温度場は，表面の創成にも寄与する．本項では，形態的な表面創製による生体細胞の機能制御，特に幹細胞の分化と配列制御について紹介する．

間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cells: MSCs)は骨・軟骨・脂肪・神経・筋肉など多様な組織に分化可能な体性幹細胞であり，MSCs の機能制御能はバイオマテリアルとしての性能評価には不可欠といえる．本研究で，こうした MSCs 機能が，超温度場を利用した表面形状によって制御可能であることが見出された[12]．CAD モデルを用いて Ti 合金(Ti-6Al-4V)表面に幅の異なる一方向性溝構造(溝幅 100～1000 μm)を設計し，LPBF により造形した(**図 4**(a))．これらの表面に MSCs を播種すると，溝幅に依存した細胞配列を示し，細胞サイズと類似したスケールの 500 μm 以下の溝幅においては，溝伸展方向に沿って MSCs が高配列化し，溝幅の低減とともに配列度が上昇した(図 4(b)，(c))．これは，特有の表面起伏が MSCs の特異的接着を促し，ストレスフ

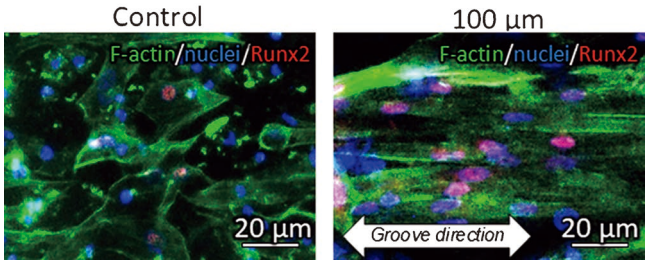


図 5　Runx2 発現を示す免疫染色画像．一方向微細溝構造基板に播種された細胞のみが骨分化を示した．CC-BY 4.0 ライセンスのもとで出版されている文献(12)から改変引用．(オンラインカラー)

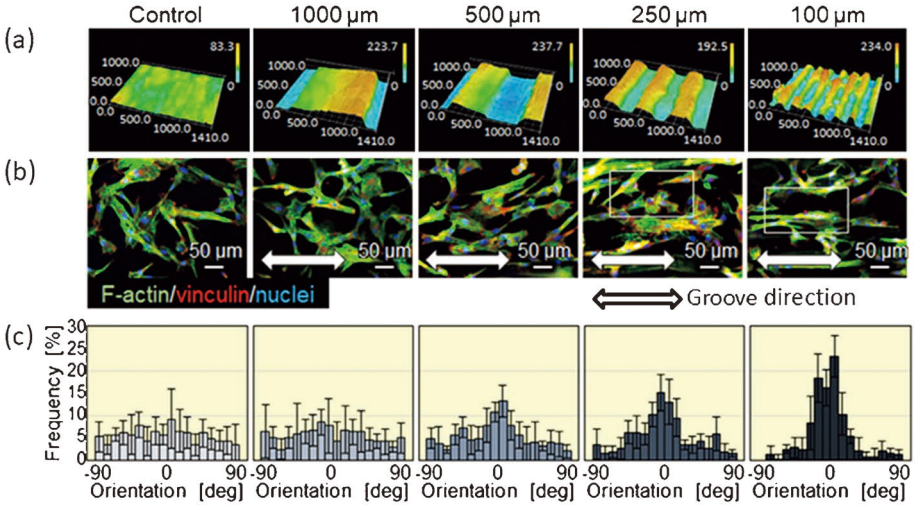


図 4　(a) LPBF 法で作製された一方向微細溝構造基板の表面形態と，(b)，(c) 基板上に播種した MSCs の溝伸展方向への優先配列化．CC-BY 4.0 ライセンスのもとで出版されている文献(12)から改変引用．(オンラインカラー)

ァイバー伸展方向を制御したことによるものと示唆された．さらに興味深いことに，MSCsが配列化した基板上（100 μm）でのみ，MSCsが骨に分化（骨芽細胞へと分化）していることを示すRunx2の赤色蛍光発色が認められた（**図5**）．すなわち，一方向性溝構造上では配列化した骨芽細胞が形成された．Runx2は骨形成における主要な遺伝子であり，その発現の増加は分化が進行している証拠となる．さらに，Runx2の発現に続いて骨形成マーカーであるアルカリフォスファターゼ（ALP）やオステオカルシン（OCN）の発現も上昇しており，これらの遺伝子の活性化が確認された．活性化・配列化した骨芽細胞は，配列方向に平行にコラーゲン線維を産生し，さらにOCN存在下ではコラーゲンに対してアパタイトナノ結晶がそのc軸をコラーゲン長軸に平行に向けつつ晶出する[13]．すなわち，溝伸展方向に沿ったコラーゲン/アパタイトc軸の優先配向性を有する，生理的かつ高機能な骨基質の形成をもたらす．以上より，超温度場により形成された一方向性微細溝構造は，MSCsに対し，分化運命ならびに形態・配列異方性という2段階の生物学的制御により，配向化骨の誘導を可能とすることを明らかにした．

興味深い点は，この分化誘導が，通常必要とされる化学的な分化促進因子を使用せず，物理的な表面構造のみで実現されたことである．すなわち，一方向性微細溝構造がMSCsの自然分化を物理的に引き起こし，細胞の形態，骨形成遺伝子の発現，さらに骨マトリックスの形成にまで影響を与えることが実証された．以上より，LPBFは単なる金属造形技術を超え，細胞の分化や組織形成を物理的に制御するための有効な手段となる可能性があることが示された．

5. おわりに

LPBFに代表されるAdditive Manufacturingにおいて，熱は金属を溶融し形状を作るために用いられてきたが，高い空間・時間分解能をもつ超温度場は，単なる形状成形のための熱エネルギーにとどまらず，金属材料の内部組織や表面構造を人為的に制御する手段となり，バイオマテリアルの場合は生体との相互作用をも制御し得ることが示された．今後，こうした超温度場を駆使した構造創製と生体応答制御との融合は，インプラント開発にとどまらず，再生医療や組織工学の領域においても新たな展開をもたらし，より機能的なバイオマテリアルの創成につながることが期待される．

本稿で紹介した研究は，JSPS学術変革領域研究（A）「超温度場材料創成学」（JP21H05192, JP21H05197, JP21H05198）及び，JST－CREST（JPMJCR2194, JPMJCR22L5）の支援によって実施された．

文　献

（1）H. N. Singh, S. Agrawal and Y. K. Modi: Arc. Mech. Eng., **71**（2024）, 109–138.
（2）K. Hagihara and T. Nakano: JOM, **74**（2022）, 1760–1773.
（3）A. Matsugaki, M. Ito, Y. Kobayashi, T. Matsuzaka, R. Ozasa, T. Ishimoto, H. Takahashi, R. Watanabe, T. Inoue, K. Yokota, Y. Nakashima, T. Kaito, S. Okada, T. Hanawa, Y. Matsuyama, M. Matsumoto, H. Taneichi and T. Nakano: Spine J., **23**（2023）, 609–620.
（4）T. Ishimoto, Y. Kobayashi, M. Takahata, M. Ito, A. Matsugaki, H. Takahashi, R. Watanabe, T. Inoue, T. Matsuzaka, R. Ozasa, T. Hanawa, K. Yokota, Y. Nakashima and T. Nakano: Spine J., **22**（2022）, 1742–1757.
（5）S. H. Lee, M. Todai, M. Tane, K Hagihara, H. Nakajima and T. Nakano: J. Mech. Behav. Biomed. Mater., **14**（2012）, 48–54.
（6）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 and T. Nakano: Acta Mater., **286**（2025）, 120709.
（7）S. Higashino, D. Miyashita, T. Ishimoto, E. Miyoshi, T. Nakano and M. Tane: Addit. Manuf., **102**（2025）, 104720.
（8）Q. Tan and M. Zhang: Mater. Sci. Eng. R, **158**（2024）, 100773.
（9）T. Ishimoto, R. Suganuma and T. Nakano: Mater. Lett., **349**（2023）, 134835.
（10）F. M. Conde, P. G. Coelho and J. M. Guedes: Adv. Eng. Softw., **187**（2024）, 103566.
（11）M. Ueda, C. T. Hsuan, M. Ikeda and T. Nakano: Crystals, **13**（2023）, 568.
（12）A. Matsugaki, T. Matsuzaka, T. Mori, M. Saito, K. Funaoku, R. Yamano, O. Gokcekaya, R. Ozasa and T. Nakano: Int. J. Bioprint., **10**（2024）, 1425.
（13）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.

石本卓也

上田正人

松垣あいら

中野貴由