生体・医療材料の最前線

2. 医療材料の表面改質技術と機能化の最前線

水谷 正義* 大塚 雄市** 菊池 将一***

Forefront in Biomedical Materials

II :Forefront in Surface Modification and Functionalization of Biomedical Materials

by

Masayoshi MIZUTANI*, Yuichi OTSUKA** and Shoichi KIKUCHI***

Key words: Biomedical materials, Surface modification, Multi-function, Laser processing, Thermal spraying, Fine particle peening

1 はじめに

医療材料としての金属材料（金属系バイオマテリアル）は、力学的信頼性の観点で硬組織を代替する多くの医療デバイスに使用されている。しかしその一方で、人工材料である金属には、骨形成（接着・接合）、軟組織接着、血液適合性（抗血栓性）、抗菌性・バイオフィルム非形成といった「生体機能」が備わっていない。そのため、材料自身あるいはその表面に何らかの“細工”を施すことにより、それらの機能を発現させることが必要となる。もちろん、それと同時に力学的な信頼性・安全性に関わる機能を兼ね備えていることが大前提である。そこで近年では、種々の表面処理や加工・熱処理などを駆使し、単一の金属素材に複数の機能性を持たせる、いわゆる「multi-functional」という発想のもと、様々な研究・開発が行われている。

具体的には、Tsutsumi ら¹⁾は陽極酸化の一種であるマイクロアーク酸化処理(MAO)によりデュアルファンクション表面の創出を行っている。この方法では、酸化反応に伴う表面形態の制御とともに、電解液の成分を形成する酸化層中に含有させることが可能となる。そのため、含有させるイオン種によっては様々な機能を発現させることが可能となる。例えば、Ti に対して骨形成促進のための Ca イオンとリン酸イオン、抗菌性発現元素である Ag イオンを表面酸化層に含有させる処理を行うことにより、骨形成の促進と抗菌性の発現という二つの生体機能を同時に達成することに成功している。

また、Apachitei ら²⁾は Ti-6Al-4V 合金に対してショットピーニングを行った後に Plasma Electrolytic Oxidation (PEO) coating を行うことにより、処理面の親水化に伴う生体細胞の付着を促進しつつ、疲労特性を改善することに成功しており、生体機能と力学的機能を両立している。

以上に示した通り、金属系バイオマテリアルの multi-functional 化に関する研究は現在数多く行われており、多くの注目を集めている。本稿ではこの「multi-functional」をキーワードとした最新の研究について具体的な事例を挙げながら概説する。とくに本稿で

は「加工プロセス」による材料表面の改質効果に焦点をあて、単一の加工プロセスによって multi-functional 化を実現させる革新的な試みについて解説する。

2 レーザ加工による材料の多機能化

レーザ加工を利用して金属系バイオマテリアルに機能を付与する研究の根幹は、その表面にナノメートルからマイクロメートルオーダーの表面構造を創り、細胞や組織の接着・接合を制御する発想にある。この方法で創り出される構造は、ある一定の間隔で周期的に配列されたものである場合がほとんどであり、接着・接合した細胞や組織の配向性まで議論できる点において特徴的である。また、使用するレーザの種類によって創り出される構造のサイズや周期、形態は様々であり、求められる機能によって使い分けがなされている。

例えば、超短パルスレーザ（フェムト秒レーザ、ピコ秒レーザ）と呼ばれるレーザでは、そのパルスの短さから非熱的な加工が可能になるため、マイクロメートルオーダーの微細かつスムーズな構造を得ることが可能である。さらに、ある特定の条件でレーザを照射すると、LIPSS (Laser Induced Periodic Surface Structure) と呼ばれるレーザ波長に依存した（ナノメートルオーダーの）間隔の周期的な構造を自己組織的に創り出すことが可能³⁾⁻⁶⁾になる。そのため、このレーザを使用するとナノメートルからマイクロメートルオーダー、あるいはそれらを複合したハイブリッドの周期的な構造を創ることが可能になる。こうして得られた構造上では、その構造に沿って細胞が配向するとともに、細胞の分化が促進されるなどの知見も得られている⁷⁾⁻¹⁰⁾。

熱的現象を利用して材料を加工する汎用レーザにおいても multi-functional 表面の創製に関連する研究が進められている^{11),12)}。前述の超短パルスレーザのような方法を除いて、一般的なレーザ加工では入熱現象に伴う材料除去が行われる。この過程において、蒸発した被処理材や、周囲の気体が加工中にさらに加熱されることによってプラズマ化した結果、被処理材が飛散し、周囲に付着

+ 原稿受理 平成31年2月18日 Received Feb.18,2019©2019 The Society of Materials Science, Japan

* 正 会 員 東北大学大学院工学研究科 〒980-8579 仙台市青葉区荒巻, Graduate School of Engineering, Tohoku Univ., Aoba-ku, Sendai, 980-8579

** 正 会 員 長岡技術科学大学大学院システム安全専攻 〒940-2188 長岡市上富岡長, Dept. of System Safety, Nagaoka Univ. of Technology, Kamitomioka-cho, Nagaoka, 940-2188

*** 正 会 員 静岡大学工学部 〒432-8561 浜松市中区城北, Faculty of Engineering, Shizuoka Univ., Naka-ku, Hamamatsu, 432-8561

するといった現象が生じる。これをうまく利用すると、通常のレーザ加工で生じるマイクロメートルオーダーの溝構造の中に、粒状の微細な凹凸が存在する特徴的な表面の創成 (図 1) が可能¹³⁾⁻¹⁶⁾になる。産業用途でレーザ加工を利用する場合、加工によって得られる溝構造の粗化を招くため、シールドガスなどによってこのような被処理材の付着現象が起きないような工夫がなされるが、インプラントの表面ではこの特徴的な表面構造がアドバンテージとなる。

具体的な事例として著者らは、上記のような表面を擬似体液 (Simulated Body Fluid, SBF) 中に浸漬させるとその表面にハイドロキシアパタイトが析出する、いわゆる生体活性機能を持つこと^{14),16)}や、細胞の進展・増殖を含めた親和性が向上すること^{13),16)}を明らかにしている。またラットへの埋入試験により病理組織学的な検討を行った場合にも、かかる表面では良好な骨形成が達成 (図 2) されるとともに、軟組織の接着が生じることを確認している¹⁷⁾。

さらにこの方法の場合、構造の創成と同時にレーザの照射により材料表面に熱が加わることで生じる (酸化) 反応を利用して、照射面の組成や結晶構造を制御することが可能になる。著者らは、この表面の組成変化や結晶構造変化を積極的に利用することにより、表面に高い抗菌作用を持たせるという試みに取り組んでいる。すなわち本手法では、骨形成・接合や軟組織接着に対して有効であるとともに、高い抗菌性を兼ね備えた multi-functional 表面の創成が可能であることを示している。なお、骨形成と抗菌性の両立に関する取り組みは第 4 章でも詳述されているので参照されたい。

図 1 ナノ秒レーザ加工によって創成される微細構造¹⁶⁾

図 2 ナノ秒レーザ加工による骨形成能向上¹⁷⁾

3 微粒子ピーニングによるチタン系材料の多機能化： 骨接着性および疲労特性の向上

前章でも述べた通り、生体材料として実用されるチタンには、骨接着性が求められる。チタン系バイオマテリアルと骨との早期接着を実現することにより、患者の負担を軽減することができる。そのため、チタン表面に骨組織の生成を促すハイドロキシアパタイト (Hydroxyapatite: HAp) をコーティングしたり¹⁸⁾⁻²¹⁾、生

体内で HAp が析出しやすい微視構造を創製²²⁾することが有効である。一方で、HAp 層を形成する際に加熱を伴う処理プロセスを用いた場合には、HAp 結晶構造の変化²³⁾やチタン組織の粗大化に伴う強度低下が問題となる。

このような背景から、室温・大気環境において簡便に HAp 層を成膜できる表面改質技術²⁴⁾⁻³⁶⁾が注目されている。Ishikawa ら^{25),26)}は、サンドブラストによってチタン表面に HAp 層を形成させることに成功している。Kuriyagawa ら^{27),28)}は、HAp 粒子を高速投射するパウダージェットデポジションによって HAp 膜が形成されることを明らかにし、現在は蝕蝕治療法への展開を検討している。

著者ら³⁰⁾⁻³⁶⁾も、微粒子ピーニング (Fine particle peening: FPP) を利用してチタン製バイオマテリアル表面への HAp 層創製に取り組んでいる。噴射加工の一種である FPP は、材料の硬さ上昇、圧縮残留応力の生起、結晶粒微細化といった改質効果³⁷⁾を発現するため、産業界では材料の疲労特性改善を目的として実用されることが多い。しかし近年、FPP 微粒子の成分が被処理面に移着する現象³⁸⁾⁻⁴⁹⁾が発見され、HAp 微粒子を用いた FPP によって HAp 層の創製と疲労特性改善を同時に達成する multi-functional 化にチャレンジしている。図 3 は、FPP を 20 s 施した工業用純チタンの表面を、(a)デジタルマイクロスコプおよび(b)走査型電子顕微鏡 (SEM) により観察した結果³⁰⁾である。同図において、チタン表面に衝突した HAp 微粒子が移着した様相が観察される。また、FPP 処理面には HAp ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) の構成元素である Ca, P, O 元素が存在し、HAp 本来の結晶構造が維持されていることを確認している。なお、FPP による HAp 層の形成は、Ti-6Al-4V³¹⁾や Ti-22V-4Al^{32),33)}、Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr^{34),35)}、Ti-6Al-7Nb³⁶⁾においても生じる。

HAp 微粒子を用いた FPP は、チタンの疲労特性改善にも寄与する。図 4 は、FPP を施した Ti-6Al-4V 合金に対して四点曲げ疲労試験を行った結果³¹⁾である。同図から、応力比 $R = 0.1$ 条件において (○印)、FPP を施すことにより Ti-6Al-4V 合金の疲労寿命は増加していることがわかる。これは、FPP 処理面近傍における母材硬さの上昇や圧縮残留応力の生起に起因するものである。また、図 5 は、疲労試験後に工業用純チタン試験片の破面を観察した結果³⁰⁾であるが、破断後のチタン表面には HAp 層が残存していることがわかる。FPP による微粒子移着メカニズムについては他の解説記事⁵⁰⁾⁻⁵⁴⁾を参照されたいが、母材の塑性変形を伴って粒子移着層が形成されるため、従来法と比較して FPP 移着層のはく離強度は高いと推察される。

これまで述べたように、HAp 微粒子を用いた FPP は、室温・大気環境において HAp 層を形成でき、かつチタンの疲労特性を改善させる multi-functional 化を実現することができる。なお、HAp 以外の微粒子を選択すれば金属材料の耐食性や細胞適合性も改善できるため⁵⁵⁾⁻⁵⁹⁾、FPP は使用用途に合わせて各種バイオマテリアルの multi-functional 化に寄与する。

なお、本章ではバルクチタンを対象とした表面改質技術について概説したが、チタン微粒子を利用した成型プロセスによってもチタンの multi-functional 化を達成することができる⁶⁰⁾⁻⁶⁸⁾。微粒子を用いた加工技術は、金属製バイオマテリアルの様々な機能を高める可能性を秘めており、当該分野のさらなる発展が期待される。

図3 FPPを施した工業用純チタンの表面観察結果³⁰⁾ 図4 Ti-6Al-4Vの四点曲げ疲労試験結果³¹⁾ 図5 FPPを施した工業用純チタンの破面観察結果³⁰⁾

4 水酸アパタイト錯体を用いた multi-functional 皮膚

金属系バイオマテリアルは人工股関節や歯科インプラントに広く活用されているが、その機械的性質は生体組織と等しいわけではない。また、生体骨と直接結合するわけでもないため、プラズマ溶射した水酸アパタイト皮膚により骨接着性を付与し、生体骨と人工股関節などとの間に円滑な荷重伝達を達成している。

一方で、周辺組織への細菌感染等による脱落も課題となっている。感染初期では、人工歯根は骨内に埋入されているため問題はない。しかしながら、歯周組織の破壊が進行することで人工歯根が露出し細菌が付着してしまうと、汚染除去が困難になりインプラント周辺の治療を困難にする原因となる。したがって、抗菌性を付与したインプラント表面の開発が必要である。

抗菌性材料として、金属元素の付与、光触媒の活用等が検討されている。これは、金属元素が細菌の増殖を抑制するためである。強い抗菌性を持つ金属として Co, Cu, Mn, Ni, Ag と Zn があり、とくに Ag の抗菌性は高い。HAp と Ag から成る複合皮膚は数多く提案され、Ag の含有率の増加によって抑制地帯の増加が確認されている。しかし、銀は水溶液環境中でただちに溶出し、銀イオンの溶出速度を制御できず長期利用は期待できない。また、光触媒 TiO₂ もまた、広く活用が検討されている。ゾルゲル法によって作製された Ag-TiO₂ 複合皮膚、

(a) CIP 処理後のHAp錯体 (b) HAp-8Hq錯体の蛍光観察

(c) 錯体皮膚の抗菌性(未照射) (d) 赤色LED照射

図6 HAp-8Hq 錯体による抗菌性増強

HAp/TiO₂ のハイブリット皮膚は、紫外線照射下で高い抗菌性を示すことが報告されている。しかし、生体内では生体組織により散乱と吸収が生じるため、紫外線は透過せず、また生体組織への毒性も懸念されている。しかしながら、比較的透過性を有する赤色光を用いた発現皮膚であれば生体内で抗菌性を発揮できると期待されている。可視光を吸収する光触媒として、TiO₂ に窒素、硫黄をドーピングした可視光応答型光触媒を用い皮膚が提案されている。しかしながら、溶射時の高温で、ドーピング元素が脱落し、可視光応答性を保持できない。また、逆説的ではあるが、抗菌性を発揮するためには HAp (細胞接着性を有する) との複合化が有効であるなど、抗菌性と細胞接着性を制御可能な皮膚が求められる。

Matsuya らは酸化チタン皮膚のプラズマ溶射条件を調節することで、可視光応答性を有する酸素欠損型 TiO₂ を残存させた酸化チタン溶射皮膚を作製することに成功し、可視レーザー励起により活性酸素や一重項酸素生成はプラズマ溶射後であっても発生することを示した⁶⁹⁾。また、図6に示す水酸アパタイト-8Hq 錯体を、冷間当方圧加圧法 (CIP 法) により合成する手法を構築し、水酸アパタイト-8Hq 錯体と酸化チタンとの複合溶射皮膚の可視光照射下での抗菌性が有意に高まる結果を得ている⁷⁰⁾。錯化剤として用いられる 8Hq 自体にも抗菌性が存在するため、Morakul らは水酸アパタイト-アミノ酸錯体を CIP 法により合成する手法を構築し、その光学特性と錯体の微細構造中の配向性との対応関係を明らかにしている⁷¹⁾。そして、水酸アパタイト-アミノ酸錯体と酸化チタンの複合溶射皮膚は、非照射下での細胞接着性は水酸アパタイトと同等であり、かつ可視光照射下で抗菌性を有意に増強することが示されている^{70), 71)}。CIP 法により合成することで、複雑な形状を有するインプラント表面にも錯体を形成することが可能であり、また錯体化しているため、液中においても 30 日以上錯体が溶解せず保持され、かつ水酸アパタイト単体としての性質である擬似体液中でのリン酸カルシウム生成能も変化していないことが示されている。

このように、水酸アパタイトを出発点としつつ、錯体化により表面特性を制御することにより、細胞接着性の制御が可能となり、その結果、骨接着性と抗菌性を兼ね備えた multi-functional 皮膚が実現できると期待される。

5 おわりに

本稿では、加工プロセスを軸とした金属系バイオマテリアルの multi-functional 化 (多機能化) について、著者らの最新の研究成果をもとに概説した。本稿で挙げた 3 つのプロセスは、いずれも産業界全般で広く認知されており、その表面改質効果を鑑み医療分野に応用展開したものである。詳細は本稿で述べた通りであるが、プロセス中に生じる物理現象と化学反応を積極的に活用することにより、生体・医療材料として求められる複数の機能を同時に発現させることが可能になる。今後は、ストレスシールド防止のための弾性率低減や、磁気共鳴画像 (MRI) アーチファクト防止のための磁化率低減等を狙った新材料開発分野とも連携し、対象とする部材の材質や形状、部位を踏まえた実用的な視点で議論する必要がある。

参考文献

- 1) Y. Tsutsumi, M. Niinomi, M. Nakai, M. Shimaburuku, M. Ashida, P. Chen, H. Doi and T. Hanawa, "Electrochemical surface treatment of a β -titanium alloy to realize an antibacterial property and bioactivity", *Metal*, Vol.6, No.4, 76 (2016).
- 2) I. Apachitei, A. Leoni, A. C. Riemsag, L. E. Fratila-Apachitei and J. Duszczuk, "Enhanced fatigue performance of porous coated Ti6Al4V biomedical alloy", *Applied Surface Science*, Vol.257, pp.6941-6944 (2011).
- 3) S. Sawada, K. Kawahara, T. Ninomiya, K. Kurosawa and A. Yokotani, "Precise periodic structuring with femtosecond-laser", *Journal of the Japan Society for Precision Engineering*, vol.69, No.4, pp.554-558 (2003).
- 4) S. Kodama, A. Shibata, S. Suzuki, K. Shimada, M. Mizutani and T. Kuriyagawa, "Fabrication and control of fine periodic surface structures by short pulsed laser", *International Journal of Automation Technology*, Vol.10, No.4, 639-646 (2016).
- 5) S. Kodama, S. Suzuki, A. Shibata, K. Shimada, M. Mizutani and T. Kuriyagawa, "Effect of crystal structure on fabrication of fine periodic surface structures with short pulsed laser", *International Journal of Automation Technology*, Vol.12, No.6, 868-875 (2018).
- 6) S. Kodama, S. Suzuki, K. Hayashibe, K. Shimada, M. Mizutani and T. Kuriyagawa, "Control of short-pulsed laser induced periodic surface structures with machining -Pecosecond laser micro/nanotexturing with ultraprecision cutting-", *Precision Engineering*, Vol.55, 433-438 (2019).
- 7) T. Shinonaga, M. Tsukamoto, T. Kawa, P. Chen, A. Nagai and T. Hanawa, "Formation of periodic nanostructures using a femtosecond laser to control cell spreading on titanium", *Appl. Phys. B: Laser and Opt.*, Vol.119, 493-496 (2015).
- 8) A. Matsugaki, G. Aramoto, T. Ninomiya, H. Sawada, S. Hata and T. Nakano, "Abnormal arrangement of a collagen/apatite extracellular matrix orthogonal to osteoblast alignment is constructed by a nanoscale periodic surface structure", *Biomaterials*, Vol.37, 134-143 (2016).
- 9) M. Martínez-Calderon, M. Manso-Silván, A. Rodríguez, M. Gómez-Aranzadi, J.P. García-Ruiz, S. M. Olaizola and R. J. Martín-Palma, "Surface micro- and nano-texturing of stainless steel by femtosecond laser for the control of cell migration", *Scientific Reports*, Vol.6, No.6, 1-10 (2016).
- 10) P. Chen, T. Aso, R. Sasaki, M. Ashida, Y. Tsutsumi, H. Doi and T. Hanawa, "Adhesion and differentiation behaviors of mesenchymal stem cells on titanium with micrometer and nanometer-scale grid patterns produced by femtosecond laser irradiation", *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, Vol.106, No.10, 2735-2743 (2018).
- 11) J. L. Ricci and L. Terracio, "Where is dentistry in regenerative medicine", *International Dental Journal*, Vol.61, No.1, 2-10 (2011).
- 12) R. Guamieri, G. Rappelli, M. Piemontese, M. Procaccini and A. Quaranta, "A double-blind randomized trial comparing implant with laser-microtextured and machined collar surface: microbiologic and clinical results", *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, Vol.31, No.5, pp.1117-1125 (2016).
- 13) M. Mizutani, R. Honda, Y. Kurashina, J. Komotori and H. Ohmori, "Improved cytocompatibility of nanosecond-pulsed laser-treated commercially pure Ti surfaces", *International Journal of Automation Technology*, Vol.8, No.1, pp.102-109 (2014).
- 14) M. Mizutani, N. Masuko, R. Honda, R. Murakami, J. Komotori and T. Kuriyagawa, "Creation of bioactive surfaces by nanosecond-pulsed laser irradiation of commercially pure titanium", *Journal of the Japanese Society for Abrasive Technology*, Vol.59, No.1, pp.17-22 (2015).
- 15) M. Mizutani, A. Yuda, J. Komotori, K. Shimada and T. Kuriyagawa, "Wettability of nanosecond-pulsed laser-irradiated metal surfaces", *Journal of the Japanese Society for Abrasive Technology*, Vol.61, No.1, pp.35-39 (2016).
- 16) Y. Kurashina, A. Ezura, R. Murakami, M. Mizutani and J. Komotori, "Effect of hydroxy groups and microtopography generated by a nanosecond-pulsed laser on pure Ti surfaces", *International Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, in press.
- 17) Y. Fukayo, T. Amemiya, K. Nakaoka, M. Mizutani, J. Komotori, Y. Hamada, and T. Hayakawa, "Bone and gingival connective tissue responses towards nanosecond-pulsed laser-treated titanium implants", *Journal of Hard Tissue Biology*, Vol.25, No.2, pp.181-194 (2016).
- 18) J. Hieda, M. Niinomi, M. Nakai, K. Cho, T. Gozawa, H. Katsui, R. Tu and T. Goto, "Enhancement of adhesive strength of hydroxyapatite films on Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr by surface morphology control", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol.18, pp.232-239 (2013).
- 19) S. Ban, S. Maruno, N. Arimoto, A. Harada and J. Hasegawa, "Effect of electrochemically deposited apatite coating on bonding of bone to the HA - G - Ti composite and titanium", *Journal of Biomedical*

- Material Research, Vol.36, No.1, pp.9-15 (1997).
- 20) K. A. Bhadang and K. A. Gross, "Influence of fluorapatite on the properties of thermally sprayed hydroxyapatite coatings", *Biomaterials*, Vol.25, No.20, pp.4935-4945 (2004).
 - 21) M. Inagaki, Y. Yokogawa and T. Kameyama, "Bond strength improvement of hydroxyapatite/titanium composite coating by partial nitriding during RF-thermal plasma spraying", *Surface and Coatings Technology*, Vol.173, No.1, pp.1-8 (2003).
 - 22) A. Sugino, C. Ohtsuki, K. Tsuru, S. Hayakawa, T. Nakano, Y. Okazaki and A. Osaka, "Effect of spatial design and thermal oxidation on apatite formation on Ti-15Zr-4Ta-4Nb alloy", *Acta Biomaterialia*, Vol.5, pp.298-304 (2009).
 - 23) R. L. Reis and F. J. Monteriro, "Crystallinity and structural changes in HA plasma-sprayed coatings induced by cyclic loading in physiological media", *Journal of Materials Science and Materials in Medicine*, Vol.7, pp.407-411 (1996).
 - 24) N. Hayashi, S. Ueno, S. V. Komarov, E. Kasai and T. Oki, "Fabrication of hydroxyapatite coatings by the ball impact process", *Surface and Coatings Technology*, Vol.206, pp.3949-3954 (2012).
 - 25) K. Ishikawa, Y. Miyamoto, M. Nagayama and K. Asaoka, "Blast coating method: New method of coating titanium surface with hydroxyapatite at room temperature", *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol.38, pp.129-134 (1997).
 - 26) T. Mano, Y. Ueyama, K. Ishikawa, T. Matsumura and K. Suzuki, "Initial tissue response to a titanium implant coated with apatite at room temperature using a blast coating method", *Biomaterials*, Vol.23, pp.1931-1936 (2002).
 - 27) R. Akatsuka, H. Ishihata, M. Noji, K. Matsumura, T. Kuriyagawa and K. Sasaki, "Effect of hydroxyapatite film formed by powder jet deposition on dentin permeability", *European Journal of Oral Sciences*, Vol.120, pp.558-562 (2012).
 - 28) R. Akatsuka, K. Sasaki, M. S. S. Zahmaty, M. Noji, T. Anada, O. Suzuki and T. Kuriyagawa, "Characteristics of hydroxyapatite film formed on human enamel with the powder jet deposition technique", *Journal of Biomedical Materials Research B*, Vol.98, pp.210-216 (2011).
 - 29) L. O'Neill, C. O'Sullivan, P. O'Hare, L. Sexton, F. Keady and J. O'Donoghue, "Deposition of substituted apatites onto titanium surfaces using a novel blasting process", *Surface and Coatings Technology*, Vol.204, pp.484-488 (2009).
 - 30) S. Kikuchi, S. Yoshida, Y. Nakamura, K. Nambu and T. Akahori, "Characterization of the hydroxyapatite layer formed by fine hydroxyapatite particle peening and its effect on the fatigue properties of commercially pure titanium under four-point bending", *Surface and Coatings Technology*, Vol. 288, pp.196-202 (2016).
 - 31) S. Kikuchi, Y. Nakamura, K. Nambu and T. Akahori, "Formation of hydroxyapatite layer on Ti-6Al-4V ELI alloy by fine particle peening", *International Journal of Automation Technology*, Vol.11, No.6, pp.915-924 (2017).
 - 32) Y. Nakamura, T. Aoki, T. Shimizu, S. Kikuchi, K. Nambu and T. Akahori, "Effect of fine particle peening using hydroxyapatite shot particles and plasma sprayed hydroxyapatite coating on fatigue properties of beta titanium alloy", *WIT Transactions on Engineering Sciences*, Vol.116, pp.205-211 (2017).
 - 33) Y. Nakamura, M. Otani, K. Nambu, T. Akahori, T. Shimizu and S. Kikuchi, "Effect of fine particle peening using hydroxyapatite particles on fatigue properties of β -type titanium alloy in wide life region", *Materials Science and Engineering C*, submitted.
 - 34) S. Kikuchi, Y. Nakamura, K. Nambu and T. Akahori, "Formation of hydroxyapatite layer on Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr and enhancement of four-point bending fatigue characteristics by fine particle peening", *International Journal of Lightweight Materials and Manufacture*, submitted.
 - 35) A. Ban, T. Akahori, M. Niinomi, S. Kikuchi and K. Nambu, "Formation of surface modification layer and change in mechanical properties of biomedical β type Ti alloys subjected to HAp fine particle bombarding", *Bulletin of Research Institute of Meijo University*, Vol.21, pp.243-246 (2016).
 - 36) M. Sato, T. Akahori, M. Niinomi, S. Kikuchi and K. Nambu, "Formation of bioactive layer on specimen surface of heat-treated biomedical Ti-6Al-7Nb by HAp fine particle bombarding processing", *Bulletin of Research Institute of Meijo University*, Vol.22, pp.53-56 (2017).
 - 37) S. Kikuchi and J. Komotori, "Effect of surface modification using fine particle peening on the fatigue properties of metallic materials", *Journal of the Society of Materials Science, Japan*, Vol.66, No.7, pp.535-541 (2017).
 - 38) Y. Kameyama, K. Nishimura, H. Sato and R. Shimpō, "Effect of fine particle peening using carbon-black/steel hybridized particles on tribological properties of stainless steel", *Tribology International*, Vol.78, pp.115-124 (2014).
 - 39) Y. Kameyama and J. Komotori, "Tribological properties of structural steel modified by fine particle bombardment (FPB) and diamond-like carbon hybrid surface treatment", *Wear*, Vol.263, pp.1354-1363 (2007).
 - 40) Y. Kameyama and J. Komotori, "Effect of micro ploughing during fine particle peening process on the microstructure of metallic materials", *Journal of Materials Processing Technology*, Vol.209, No.20, pp.6146-6155 (2009).
 - 41) H. Nanbu, S. Kikuchi, Y. Kameyama and J. Komotori, "Wear resistance of AISI316L steel modified by pre-FPP treated DLC coating", *Journal of Solid Mechanics and Materials Engineering*, Vol.3, No.2, pp.328-335 (2009).
 - 42) A. Sasago, S. Kikuchi, Y. Kameyama, J. Komotori, K. Fukazawa, Y. Misaka and K. Kawasaki, "Development of IH-FPP processing system by induction heating and

- surface modification of S45C steel”, *Journal of the Japan Institute of Metals*, Vol.72, No.5, pp.347-352 (2008).
- 43) T. Ito, S. Kikuchi, Y. Kameyama, J. Komotori, K. Fukazawa, Y. Misaka and K. Kawasaki, “Development of an atmospheric controlled IH-FPP treatment system and its application to structural steel”, *Journal of the Japan Institute of Metals*, Vol.74, No.8, pp.533-539 (2010).
 - 44) T. Fukuoka, S. Kikuchi, J. Komotori, K. Fukazawa, Y. Misaka and K. Kawasaki, “Effect of shot particle on the mechanism of creating a modified layer by atmospheric controlled IH-FPP treatment”, *Journal of the Japan Institute of Metals*, Vol.75, No.7, pp.372-378 (2011).
 - 45) S. Kikuchi, T. Fukuoka and J. Komotori, “Plasma nitriding behavior of pure iron pre-treated with fine particle peening”, *Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers, series A*, Vol.77, No.780, pp.1367-1377 (2011).
 - 46) T. Fukuoka, S. Kikuchi, J. Komotori, K. Fukazawa, Y. Misaka and K. Kawasaki, “Increasing surface hardness of S45C steel by AIH-FPP/Gaseous nitriding treatment”, *Journal of the Japan Institute of Metals*, Vol.76, No.7, pp.422-428 (2012).
 - 47) S. Kikuchi, Y. Nakahara, K. Dobashi and J. Komotori, “Effects of FPP/gas nitriding hybrid surface treatment on fatigue properties of austenitic stainless steel (SUS316)”, *Journal of the Society of Materials Science, Japan*, Vol.61, No.8, pp.680-685 (2012).
 - 48) S. Kikuchi, T. Fukuoka, T. Sasaki, J. Komotori, K. Fukazawa, Y. Misaka and K. Kawasaki, “Increasing surface hardness of AISI 1045 steel by AIH-FPP / plasma nitriding treatment”, *Materials Transactions*, Vol.54, No.3, pp.344-349 (2013).
 - 49) S. Ota, H. Akebono, S. Kikuchi, K. Murai, J. Komotori, K. Fukazawa, Y. Misaka and K. Kawasaki, “Surface modification of carbon steel by atmospheric-controlled IH-FPP treatment using mixed chromium and high-speed steel particles”, *Materials Transactions*, Vol.57, No.10, pp.1801-1806 (2016).
 - 50) J. Komotori and Y. Kameyama, “FPB treatment for bio-medical application”, *Journal of the Japan Society for Precision Engineering*, Vol.72, No.9, pp.1083-1086 (2006).
 - 51) J. Komotori, S. Kikuchi and A. Sasago, “Surface modification of structural steel by high temperature fine particle peening”, *Materials Science and Technology*, Vol.78, No.4, pp.354-358 (2008).
 - 52) J. Komotori, T. Ito, Y. Amano, Y. Kameyama and S. Kikuchi, “Recent trend of surface modification by fine particle peening”, *Journal of Japanese Society of Tribologists*, Vol.56, No.8, pp.489-495 (2011).
 - 53) J. Komotori, Y. Kameyama, S. Kikuchi and H. Akebono, “Hybrid process combined with induction heating and fine particle peening”, *Journal of The Japan Society for Heat Treatment*, Vol.54, No.3, pp.115-119 (2014).
 - 54) J. Komotori, S. Saito and S. Kikuchi, “Development of a new surface modification process by fine particle peening”, *Journal of The Surface Finishing Society of Japan*, Vol.67, No.1, pp.8-11 (2016).
 - 55) S. Kikuchi, S. Iwamae, H. Akebono, J. Komotori and K. Kadota, “Effect of atmospheric-controlled induction-heating fine particle peening on electrochemical characteristics of austenitic stainless steel”, *Surface and Coatings Technology*, Vol.334, pp.189-195 (2018).
 - 56) S. Kikuchi, S. Iwamae, H. Akebono, J. Komotori and Y. Misaka, “Improvement of the electrochemical characteristics of medium carbon steel using atmospheric-controlled induction-heating fine particle peening”, *Surface and Coatings Technology*, Vol.354, pp.76-82 (2018).
 - 57) Y. Kameyama, J. Komotori and T. Yamada, “Generation of biocompatible surface by fine particle bombardment”, *Journal of the Japan Society for Abrasive Technology*, Vol.49, No.2, pp.86-89 (2005).
 - 58) S. Kikuchi, M. Mizutani, Y. Kameyama and J. Komotori, “Effects of fine particle peening on Ni ion elution behavior of Ni-Ti shape memory alloy”, *Journal of the Japan Society for Abrasive Technology*, Vol.57, No.8, pp.530-535 (2013).
 - 59) S. Kikuchi, Y. Kameyama, M. Mizutani and J. Komotori, “Effects of fine particle peening on oxidation behavior of nickel-titanium shape memory alloy”, *Materials Transactions*, Vol.55, No.1, pp.176-181 (2014).
 - 60) S. Kikuchi, K. Takemura, Y. Hayami, A. Ueno and K. Ameyama, “Evaluation of the 4-points bending fatigue properties of Ti-6Al-4V alloy with harmonic structure created by mechanical milling and spark plasma sintering”, *Journal of the Society of Materials Science, Japan*, Vol.64, No.11, pp. 880-886 (2015).
 - 61) S. Kikuchi, Y. Nakamura, A. Ueno and K. Ameyama, “Low temperature nitriding of commercially pure titanium with harmonic structure”, *Materials Transactions*, Vol.56, No.11, pp.1807-1813 (2015).
 - 62) S. Kikuchi, T. Imai, H. Kubozono, Y. Nakai, M. Ota, A. Ueno and K. Ameyama, “Effect of harmonic structure design with bimodal grain size distribution on near-threshold fatigue crack propagation in Ti-6Al-4V alloy”, *International Journal of Fatigue*, Vol.92, pp.616-622 (2016).
 - 63) S. Kikuchi, Y. Hayami, T. Ishiguri, B. Guennec, A. Ueno, M. Ota and K. Ameyama, “Effect of bimodal grain size distribution on fatigue properties of Ti-6Al-4V alloy with harmonic structure under four-point bending”, *Materials Science and Engineering A*, Vol.687, pp.269-275 (2017).
 - 64) S. Kikuchi, T. Mori, H. Kubozono, Y. Nakai, M.O. Kawabata and K. Ameyama, “Evaluation of near-threshold fatigue crack propagation in harmonic-structured CP Titanium with a bimodal grain size distribution”, *Engineering Fracture Mechanics*, Vol.181, pp.77-86 (2017).
 - 65) S. Kikuchi, H. Kubozono, Y. Nukui, Y. Nakai, A. Ueno, M. O. Kawabata and K. Ameyama, “Statistical fatigue properties and small fatigue crack propagation in bimodal harmonic structured Ti-6Al-4V alloy under four-point bending”, *Materials Science and Engineering A*, Vol.711, pp.29-36 (2018).
 - 66) Y. Nukui, H. Kubozono, S. Kikuchi, Y. Nakai, A. Ueno, M.O. Kawabata and K. Ameyama, “Fractographic analysis of fatigue crack initiation and propagation in

- CP titanium with a bimodal harmonic structure”, *Materials Science and Engineering A*, Vol.716, pp.228-234 (2018).
- 67) S. Kikuchi, H. Akebono, A. Ueno and K. Ameyama, “Formation of commercially pure titanium with a bimodal nitrogen diffusion phase using plasma nitriding and spark plasma sintering”, *Powder Technology*, Vol.330, pp.349-356 (2018).
- 68) S. Kikuchi, K. Katahira and J. Komotori, “Formation of titanium/zirconia based biomaterial fabricated by spark plasma sintering”, *Journal of the Japan Institute of Metals and Materials*, Vol.82, No.9, pp.341-348 (2018).
- 69) T. Matsuya, Y. Otsuka, M. Tagaya, S. Motozuka, K. Ohnuma and Y. Mutoh, “Formation of stacked luminescent complex of 8-hydroxyquinoline molecules on hydroxyapatite coating by using cold isostatic pressing”, *Materials Science and Engineering C*, Vol. 58, pp.127-132 (2016).
- 70) T. Matsuya, S. Morakul, Y. Otsuka, K. Ohnuma, M. Tagaya, S. Motozuka, Y. Miyashita and Y. Mutoh, “Visible light-induced antibacterial effects of the luminescent complex of hydroxyapatite and 8-hydroxyquinoline with gray titania coating”, *Applied Surface Science*, Vol.448, pp.529-538 (2018).
- 71) S. Morakul, Y. Otsuka, A. Nararya, M. Tagaya, S. Motozuka, K. Ohnuma, Y. Miyashita and Y. Mutoh, “Effects of compression on orientation of ligands in fluorescent complexes between hydroxyapatite with amino acids and their optical properties”, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol. 88, pp.406-414 (2018).