医療と金属材料*

塙 隆 夫**

1. はじめに

診断や治療といった医療行為に使用される材料や生物学研究に使用される材料を総称して「生体材料(バイオマテリアル)」という。生体材料の研究開発が他の材料と大きく異なるのは、その評価に細胞や動物を使用した生物学的評価が必須である点、また使用用途によっては国の機関(独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA))の承認認証が必要になる点である。そのため研究プロセスに占める生物学的評価の比重が大きい、逆に言えば材料工学的視点による評価は最小限に止め、新規開発材料の生体組織適合性・生体機能性を、細胞評価や動物実験による評価で研究開発の成功をアピールできる分野とも言える。もちろん、このような材料は実用化研究の段階で淘汰される。翻って、金属を生体材料として研究する場合には、生物学的評価以前に、耐久性と安全性、つまり機械的性質と耐食性の確保が必須であり、上述のように生物学的評価のみで研究開発を進める例はほとんどない。これは、金属生体材料の研究者が誇ってよいことであろう。本稿では、医療応用を目的とした金属生体材料の研究開発とその将来について考える。

2. 生体材料としての金属

図1に示すように、ヒトを含めた生物の基本構成要素は高分子であり、生体機能を司る酵素、糖鎖、脂質、核酸なども高分子である。そのため、人体中に存在する高分子を模した分子を合成できれば、生体機能を持つ分子を作ることができる。また、ヒトの硬組織(骨、軟骨、歯質)の無機成分の基本

図1 各材料の生体材料としての特徴と生体材料研究対象としての期待度。

は、リン酸カルシウム(Ca-P)の一形態であるハイドロキシアパタイト(HA)であり、Ca-Pは骨形成や骨結合を促進する代表的な無機材料として活発に研究されている。一方、人体の中には、生体必須元素として機能する金属元素が存在するが金属材料はない。つまり、生体機能を示す金属材料を開発するためのモデルは人体内には存在しない。このことは、生体材料としての金属の魅力を低減させている。さらに、水俣病やイタイイタイ病などの重金属による環境汚染(公害病)が金属の有害性を一般に知らしめ、生体材料としても金属材料はできるだけ使用しない方がよいとの誤解を生むに至っている。

そのため、セラミックス、ガラス、合成高分子の進歩に伴

* 2020年3月17日に予定していた日本金属学会第166回春期講演大会での口頭講演は中止したが、本概要掲載により、本会第166回春期講演大会で発表したものとみなす。

** 東京医科歯科大学生体材料工学研究所；教授(〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10) Medicine and Metals; Takao Hanawa(Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo)
Keywords: biomaterial, dental material, surface treatment, new alloy, new manufacturing process
2019年11月25日受理[doi:10.2320/materia.59.252]

って、金属製医療デバイス(薬事法では『医療機器』と呼ぶ)は、セラミックス製や高分子製に置き換わってきた。ところが、このような推移にも拘わらず、体内埋植デバイス(インプラント)の約80%、整形外科デバイスに限れば約95%が金属製であり、金属材料は依然として医療で重要な地位を占めている。ただし、歯科材料においては、金属光沢は歯科審美における致命的欠陥であり、白色や透明なセラミックスや高分子の使用が優先される。

金属生体材料の詳細については、単行書⁽¹⁾⁻⁽⁴⁾を参考にさせていただきたい。また、生体用Ti合金についても単行書⁽⁵⁾と総説がある⁽⁶⁾⁽⁷⁾。

3. 金属生体材料の課題

金属生体材料の研究は、金属材料と生体組織との界面での反応の解明、表面処理法の開発、新合金の開発、合金製造プロセスの開発に大別できる。医療用途で金属材料に求められるのは、Mg合金のような生体内溶解性金属を別とすれば、材料の形態が変化しないことで、①使用中に大きく変形しないこと、②使用中に破壊しないこと、③長期間に渡って固体のまま使用できることが要求される。つまり、高い破壊靱性値、疲労強度、耐食性などが求められる。一方、その製造プロセス、すなわち溶解、鋳造、鍛造、加工、熱処理といった工程で金属に生体機能を付与することはできない。これは、生体材料としての金属の最大の弱点であり、金属に生体適合性や生体機能性を付与するためには、表面処理、表面改質が必要になる。以上の要求から、現在行われている金属生体材料の研究開発は、以下の項目に分類できる。

1. 金属材料と生体組織との界面反応解明(安全性評価、耐食性評価も含む)。
2. 新表面処理技術の開発(表面形態制御を含む)。
3. 新合金の開発。
4. 新製造プロセスの応用・開発。

4. 金属材料—生体組織界面反応

(1) 生体適合性と生体機能性

金属材料が生体組織と接すると、生体内イオン・分子の吸

着、材料表面の変化、細胞接着などが起こり、材料周囲で生体組織の形成が行われる(図2)。この一連のプロセスを阻害せずに材料自身がその性能を発揮する性質を「生体適合性」と定義している。また生体機能性は「生体機能を促進する性質」と定義できる。生体適合性の発現機構を解明しようとする基礎的研究は一時期活発に行われたものの、生命現象の複雑さ故の困難・行き詰まりと臨床応用への即時的成果がアビールできる材料上の組織形成促進を目的とした表面処理技術開発への移行で、下火になってしまった。そのため、現在でも、材料表面と生体組織との界面反応は脆弱な科学的基盤の上で語られているに過ぎない。

(2) 耐食性

金属材料から溶出した金属イオンが生体分子あるいは細胞と結合し生体機能を阻害した場合には毒性を示す(図3)。そのため、生体金属材料では高耐食性が必要であり、貴金属や不動態合金が使用されている。また、摩擦摩耗によって発生する摩耗粉も毒性に影響する。一方、金属材料の腐食環境での疲労は人体中での破壊の原因とされている。したがって、金属材料の耐食性と機械的性質は、その毒性と破壊に直結する重要な因子である。

10~30年間体内に埋植されていた316L ステンレス鋼製胸

図3 生体中において金属材料表面で起こる反応とその影響。

図2 材料が人体に埋植されたときに起こる界面反応。

骨ワイヤーの表面では、腐食孔がワイヤーの線引き方向に配向して現れ、埋植期間とともに深く大きくなる⁽⁸⁾。また、患者から摘出された316Lステンレス鋼製脊柱固定ロッドには、フックとの接触部で隙間腐食が観察される⁽⁹⁾。このように、ステンレス鋼製の部材では、腐食が起こりうる。

一方、Co-Cr合金およびTi合金の体内での腐食損傷に関する報告は極めて少ない。それにも拘わらず、しばしばインプラント周囲の組織からTiが検出される。材料を体内に埋植すれば必ず炎症が起こるため、マクロファージが材料表面に集積しその活動によって活性酸素が産生され、金属を腐食させる⁽¹⁰⁾。細胞培養下で電気化学的測定を行えるユニットによる評価では、Tiでは腐食電位の低下がみられるものの細胞の存在はほとんど影響しないが、ステンレス鋼では細胞が細胞外マトリックスとしての生体分子を放出し、細胞自体が溶存酸素の拡散障壁となることで腐食が促進される⁽¹¹⁾⁻⁽¹³⁾。タンパク質の存在は、Tiの再不動態化を促進する⁽¹⁴⁾。一方、インプラントの埋植や摘出といった手術操作だけでも、相当量の金属元素が微小粉、金属イオンの状態で放出される⁽¹⁵⁾。

(3) 表面酸化皮膜とリン酸カルシウム形成

上記の反応は金属材料表面で起こるため、金属材料の表面状態がその反応を支配することになる。そのため、CP Ti⁽¹⁶⁾、Ti-Ni合金⁽¹⁷⁾、Ti-Zr合金⁽¹⁸⁾、Ti-Nb-Ta-Zr合金⁽¹⁹⁾、Co-Cr-Mo合金⁽²⁰⁾、Co-Ni-Cr合金⁽²¹⁾、SUS316Lステンレス鋼⁽²²⁾の大気中での自然形成皮膜について詳細な解析が行われている。

硬組織適合性を支配する因子として体液との間で起こる物理化学的なCa-P形成が挙げられる。Hanks溶液にTiおよびTi合金を浸漬するとCa-Pが析出し⁽²³⁾⁽²⁴⁾、細胞培養下

ではCa-Pに加えて亜硫酸塩または硫化物も生成する⁽²⁵⁾。Ca-P形成は、Co-Cr-Mo合金⁽²⁰⁾⁽²¹⁾、316Lステンレス鋼⁽²²⁾でも起こるが、CP TiやTi合金と比較するとその生成速度と量は小さい。一方、Zrは HPO_4^{2-} （他の形態のリン酸イオンも存在するが中性で最も存在確率が高いためこう表記する）と結合して安定化して Ca^{2+} を取り込まず、Ca-P形成は起こらない⁽¹⁹⁾⁽²⁶⁾。これは、Tiの表面酸化皮膜がある程度の反応性を持っているのに対してZrのものは安定性が高いためである⁽²⁶⁾。NbとTaはTiとZrの中間の性質を示す⁽²⁷⁾。

このCa-P形成は、髄内釘や骨固定スクリュー周囲の仮骨形成および骨癒合の原因と考えられる。Ti表面に骨形成を阻害するZrを被覆することでCa-P形成を抑制でき⁽²⁸⁾、ラットの脛骨に埋植したときに骨形成を抑制する⁽²⁹⁾。

5. 表面処理

(1) 表面処理の変遷と将来

医療応用を目的とした表面処理については多くの解説がある⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽³⁰⁾⁻⁽³³⁾。現在までに金属生体材料に対して行われている表面処理法を図4にまとめる。

一方、表面処理法を形成される表面の種類と機能によって分類すると図5のようになる。現在実用化されているのは、表面に凹凸を付けるか多孔質化する形態制御表面がほとんどであり、その進化形として微細加工、微細周期構造の生物機能誘導形態表面が無機的に生体機能を発現できる手段として期待されている。

(2) 骨形成・骨結合

Tiに Ca^{2+} を注入すると、CaOおよび CaTiO_3 からなる表面改質層が形成され⁽³⁴⁾。擬似体液中⁽³⁵⁾、MC3T3-E1細胞

図4 医療応用を目指した金属材料の表面処理・改質技術
(文献(33)を改変。黒地に白抜きの処理法は、これまでに筆者が実施したもの。)

図5 形成表面とその機能による表面処理法の分類。

培養中⁽³⁶⁾のCa-Pの析出は急激に加速され、細胞による骨様組織の形成が速くなる。また、ラット脛骨に埋植した場合にはCa²⁺注入面は非注入面と比較して骨組織の形成が速く新生骨は材料表面に密着する⁽³⁷⁾。これらの結果は、Ca²⁺注入によって生成したCaTiO₃の零電荷点、表面電荷の多さから説明できる⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾。CaTiO₃をスパッタ蒸着しながらTiイオンを注入する方法も考案されている⁽⁴⁰⁾一方、CaTiO₃の結晶性が高くなると骨形成促進効果が大きい⁽⁴¹⁾。Ca(OH)₂溶液への浸漬⁽⁴²⁾とオートクレーブ⁽⁴³⁾、擬似体液中での再不働態化⁽⁴⁴⁾などが研究されている。また、TiにCa-P形成処理を施すことで歯根膜由来細胞シートによってラット脛骨で歯根膜形成が可能である⁽⁴⁵⁾。

Zrをカソード分極することで極表面をアルカリ環境として、アルカリ溶液に浸漬するよりも効率的にアルカリ処理を行うことができる。これによりZr表面がOH基で覆われ、OH基がタンパク質吸着、細胞接着の反応サイトとなり、Zr表面の骨形成能が促進される⁽⁴⁶⁾。

ポリエチレングリコール(PEG)は、タンパク質の吸着を抑制する性質を持ち、そのため固体表面に固定化できれば、細胞接着抑制など多くの波及的効果が期待できる機能分子である。末端にアミノ基とカルボキシル基を修飾したPEG(NH₂-PEG-COOH)をTi表面に電着し、それを介して細胞接着に関与するRGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸の順の配列で細胞接着活性がある)ペプチドをpH12のときに最も安定に固定化できる⁽⁴⁷⁾。MC3T3-E1細胞による石灰化量は未処理のTiと比較して、RGDを固定化したTiの方が多く、特にRGD/PEG/Ti上の細胞の石灰化量が顕著に多い⁽⁴⁸⁾。NH₂-PEG-COOH直鎖状分子が溶液中で揺らいでいるために骨芽細胞がRGDを認識しやすくなったと考えられる。この試料をウサギ脛骨中に埋植すると骨形成が促進される⁽⁴⁹⁾。

(3) 軟組織接着性・抗菌性・抗血栓性

軟組織接着向上を目的としてI型コラーゲンを正負の電位

図6 PEG電着過程の模式図。

をサイン波でTi表面に電着すると、網目状に強固に電着できる⁽⁵⁰⁾。

両末端をアミンで修飾したPEG(NH₂-PEG-NH₂)を電着するとU字形に固定化される(図6)⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾。電着にはTi表面酸化物上の活性なOH基が重要な役割を果たしており、OH基濃度の増加に伴ってPEG固定化層厚さも増加する⁽⁵³⁾。PEGを電着固定したTi上では、タンパク質の吸着が抑制され、抗血栓性の指標となる血小板粘着が抑制され⁽⁵⁴⁾、また細菌付着およびバイオフィーム形成も抑制される⁽⁵⁵⁾。PEGの電着は摩擦の制御と材料間の接着にも有効である⁽⁵⁶⁾。

電着は他の分子にも有効で、細胞膜と類似の構造を持つ2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマーをTi表面に電着すると血小板粘着が抑制される⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾。

一方、Ti表面の血小板粘着はHe⁺注入によって抑制される⁽⁵⁹⁾。陽極酸化によっても血小板粘着抑制が可能である⁽⁶⁰⁾。

(4) デュアルファンクション表面

マイクロアーク酸化(MAO)は、バルブ金属に対して多孔質酸化物を表面に形成するために有効な方法であり、歯科インプラントで実用化されている。Ti-24Nb-13Ta-4.6Zr合金表面にCa²⁺とHPO₄²⁻を含有する多孔質TiO₂層を形成することで骨形成能が向上する⁽⁶¹⁾。MAOはZrに対しても有効で多孔質ZrO₂層を形成することで骨形成を促進できる⁽⁶²⁾。MAOと化学処理の組み合わせも有効であり⁽⁶³⁾、Srの添加は骨形成を促進し⁽⁶⁴⁾ぬれ性も向上させる⁽⁶⁵⁾。

TiにMAO処理を行う際に電解液にAgを加え、Ca²⁺やHPO₄²⁻に加えて、ある濃度以上にAgを酸化層に含有させると抗菌性を示し、この濃度範囲と骨芽細胞様細胞が石灰化を示す濃度範囲が重なるため、抗菌性と骨形成促進を両立するデュアルファンクションを示すことになる(図7)⁽⁶⁶⁾。Znも抗菌元素として有効であり、その作用機構が明らかになっている⁽⁶⁷⁾。また、Ti合金の成分元素の抗菌の程度が明らかになっている⁽⁶⁸⁾。今後は、歯科インプラントの周囲炎防止のために、軟組織接着と抗菌性の同時発現が必要になるであろう。

図7 骨形成能と抗菌性の同時発現(デュアルファンクション)の概念.

(5) 金属-高分子複合化

高分子と金属を複合化すれば、高分子の機能性と金属の強度とを併せ持つ材料の開発が可能である。シランカップリング剤 γ -MPS を介して、Ti とセグメント化ポリウレタン (SPU) を複合化でき⁽⁶⁹⁾、接着力に及ぼす UV 照射⁽⁷⁰⁾、表面水酸基⁽⁷¹⁾の影響が明らかになっている。また、Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr 合金と SPU との接合も可能である⁽⁷²⁾⁻⁽⁷⁴⁾。

(6) 耐食性・耐摩耗性・潤滑性

Ni-Ti 形状記憶・超弾性合金をグリセロール、乳酸、硫酸、エタノールの混合液中で電位を負荷すると、Ni を含まない酸化チタン皮膜を形成でき、耐食性、安全性が確保される⁽¹⁷⁾。また、N⁺ 注入による Co-Cr 合金の耐摩耗性向上⁽⁷⁵⁾⁻⁽⁷⁷⁾、Ti 表面への DLC の成膜による潤滑性を向上が可能である⁽⁷⁸⁾。

(7) 幹細胞接着・分化促進

材料の表面形態は、組織の接着に重要な因子である。材料表面にフェムト秒レーザーで微細周期構造を形成すると、Ti 表面の骨形成促進⁽⁷⁹⁾、Ni-Ti 合金の抗血栓性⁽⁸⁰⁾、Ti 表面の細胞伸張⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾に加えて、幹細胞の接着と分化を促進できる⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾。この技術は、幹細胞を被覆する次世代インプラントの開発に必要となる。

6. 新合金・新製造プロセス

(1) MRI アーチファクト低減ジルコニウム合金

通常使われる金属の磁化率は周囲の生体組織よりも大きい。ため、磁気共鳴造影 (MRI) の強磁場下で金属材料が磁化し、器官や組織の像は金属材料の周囲で乱れたり欠損したりする。これをアーチファクトと呼ぶが、MRI アーチファクトの体積は形状に依存する⁽⁸⁵⁾上に、磁化率に比例する⁽⁸⁶⁾。そのため、MRI アーチファクトを防止するために、周囲生体組織の磁化率に近い低磁化率の金属材料の開発が求められる。Zr は Ti 合金、Co 合金、Fe 合金よりも磁化率が小さく、

図8 Zr-Nb 合金における Nb 濃度、機械的性質、質量磁化率、構成相の関係。(塑性加工学会誌「ぷらすとす」3 巻 1 号 5 頁より転載.)

Nb, Mo, Ta は Zr の固溶強化元素であり安全性が高い。Zr-Nb 合金⁽⁸⁷⁾⁻⁽⁸⁹⁾は低磁化率であるが、図 8 に示すように磁化率の極小値では ω 相が形成され機械的性質が劣る。そのため、磁化率と機械的性質とのバランスを考慮する必要がある。Pd や Pt の添加には Zr-Nb 合金の耐食性改善に有効である。Zr-Mo 合金では、0.5-1 mass% Mo の範囲で低磁化率と機械的性質のバランスが良好である⁽⁹⁰⁾⁻⁽⁹²⁾。また、Zr-1Mo 合金の大量溶解、熱間鍛造、冷間スウェーjingに成功しており⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾、84%減面率での冷間スウェーjing後の引張強さは 1001 MPa、破断伸びは 10%であり、質量磁化率は $13.85 \times 10^{-9} \sim 4.87 \times 10^{-9} \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ とバランスがよい。冷間スウェーjingによって、 α 相と β 相の縞状組織は大きくうねるように変形する(図 9)⁽⁹⁴⁾。Zr-1Mo 合金では、積層造形によってさらに優れた機械的性質を得ることができる⁽⁹⁵⁾。一方、Zr-Ag 合金ではさらに磁化率が低くできる⁽⁹⁶⁾。

Zr-14Nb 合金は高温酸化によって表面を白色化でき、歯科インプラントのアバットメントへの応用が可能である⁽⁹⁷⁾。また、歯科鑄造によっても十分な機械的性質を示し⁽⁹⁸⁾、陶材との接合強度も大きい⁽⁹⁹⁾ため、歯科修復・補綴材料としての応用が可能である。

(2) 窒素吸収によるニッケルフリーステンレス鋼製造

Ni は金属アレルギーの原因物質となりやすく、Ni を含有しない生体用ステンレス鋼の開発が必要である。オーステナイト系 Ni フリーステンレス鋼を製造するためには、Ni の代わりに C, Mn, N, Co, Cu などのオーステナイト形成元素を含有させる必要がある⁽¹⁰⁰⁾。Ni フリーステンレス鋼は耐食性がよい⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾ものの、加工性はきわめて悪く製造コストが高い。そこで、N を含有する前のフェライトの状態で加工し、その後 1473 K で N を吸収させオーステナイト化する製造プロセスを開発した⁽¹⁰³⁾⁻⁽¹⁰⁶⁾。この合金の焼鈍後の引張強さは 931 MPa、破断伸びは 49%以下である。また細胞適合性に優れる⁽¹⁰⁷⁾。

図9 Zr-1Mo 合金の大量溶解と加工による高強度化⁽⁹⁴⁾.

(3) 高圧ねじり加工・高圧スライド加工

顎骨の骨量が足りない患者に適用するために直径の小さいナローインプラントが製造されている。直径を小さくするためには強度を増加させる必要があるが、通常の加工では強度を増加させると破断伸びが低下する。伸びを維持したまま強度を上げるために、Ti-6Al-7Nb 合金に対して高圧ねじり (HPT) 加工を施すと、引張強さは1200 MPaに上昇するが伸びは19%とほぼ元の値を維持できる⁽¹⁰⁸⁾ (図10)。実際の歯科インプラントに応用するためには棒材の加工が必要であるため、高圧すべり (HPS) 加工を試み HPT 加工と同様の効果が得られている⁽¹⁰⁹⁾。

(4) 積層造形

積層造形の医療用途として、個人に適した大きさと形状のテーラーメイド医療デバイス作製、表面微細構造の作製などに期待が広がっている。Co-Cr 合金の積層造形体の組織と耐食性との関係⁽¹¹⁰⁾、Co-Cr 合金の部分床義歯のクラスプを積層造形で作製する際の積層方向の異方性との関係⁽¹¹¹⁾、疲労強度⁽¹¹²⁾、熱処理の効果^{(113)~(115)}が明らかになっている。また、オーステナイト系ステンレス鋼の結晶組織、機械的性質と耐食性の関係⁽¹¹⁶⁾が研究されている。

7. 金属生体材料研究の未来

生体材料における材料設計、製造プロセス、生物学的評価では、各分野の科学や技術を利用しており、「生体材料学」という学術分野が存在するわけではない。かつて日本は生体材料研究において、米国、欧州と3極を形成し、新材料の開発、新概念の提案などで国際的にも評価が高かったが、過去20年の間に中国、韓国の台頭によって、日本の相対的

図10 HPT 加工による Ti-6Al-7Nb 合金の強度と伸びの変化⁽¹⁰⁸⁾。

位は低下している。これは材料科学の分野と同じ状況である。今後、真の生体材料学を創出できるかどうか、国際的優位性確保と次世代の医療デバイス開発のイノベーション創出の鍵と思われる。生体材料のような実学では、開発された技術からそのメカニズムを解明する過程で新たな科学が発生する可能性がある。我が国では科学の基盤の上に技術が演繹的に生まれるという誤解があるが、生体材料では個々の技術から統一的理論・一般的原理を見出す帰納的アプローチも可能である。

文 献

- (1) 塙 隆夫, 米山隆之: 金属バイオマテリアル, コロナ社, (2007).
- (2) 日本金属学会編: 医療用金属材料概論, 日本金属学会, (2010).
- (3) 岡野光夫監修: バイオマテリアル—その基礎と先端研究への

展開, 東京化学同人, (2016).

- (4) M. Niinomi ed.: *Metals for Medical Devices*, 2nd Ed., Woodhead Publishing, Duxford, UK, (2019).
- (5) 塙 隆夫: 軽金属, **68**(2018), 494-500.
- (6) T. Hanawa: *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **7**(2019), 170.
- (7) M. Niinomi: *J. Biomed. Mater. Res.*, **107A**(2019), 944-954.
- (8) Y. Tomizawa, T. Hanawa, D. Kuroda, H. Nishida and M. Endo: *J. Artif. Organs*, **9**(2006), 61-66.
- (9) T. Akazawa, S. Minami, K. Takahashi, T. Kotani, T. Hanawa and H. Morita: *J. Orthop. Sci.*, **10**(2005), 200-205.
- (10) Y. Mu, T. Kobayashi, M. Sumita, A. Yamamoto and T. Hanawa: *J. Biomed. Mater. Res.*, **49A**(2000), 238-243.
- (11) S. Hiromoto and T. Hanawa: *J. Royal Soc. Interface*, **3**(2006), 495-505.
- (12) S. Hiromoto, K. Noda and T. Hanawa: *Corros. Sci.*, **44**(2002), 955-964.
- (13) S. Hiromoto, S. K. Noda and T. Hanawa: *Electrochim. Acta*, **48**(2002), 387-396.
- (14) T. Hanawa, Y. Kohyama, S. Hiromoto and A. Yamamoto: *Mater. Trans.*, **45**(2004), 1635-1639.
- (15) Y. Mu, T. Kobayashi, K. Tsuji, M. Sumita and T. Hanawa: *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **13**(2002), 583-588.
- (16) T. Hanawa, K. Asami and K. Asaoka: *J. Biomed. Mater. Res.*, **40**(1998), 530-538.
- (17) O. Fukushima, T. Yoneyama, H. Doi and T. Hanawa: *Dent. Mater. J.*, **25**(2006), 151-160.
- (18) 塙 隆夫, 奥野 攻, 浜中 人士: 日本金属学会誌, **56**(1992), 1168-1173.
- (19) Y. Tanaka, M. Nakai, T. Akahori, M. Niinomi, Y. Tsutsumi, H. Doi and T. Hanawa: *Corros. Sci.*, **50**(2008), 2111-2116.
- (20) T. Hanawa, S. Hiromoto and K. Asami: *Appl. Surf. Sci.*, **183**(2001), 68-75.
- (21) A. Nagai, Y. Tsutsumi, Y. Suzuki, K. Katayama, T. Hanawa and K. Yamashita: *Appl. Surf. Sci.*, **258**(2012), 5490-5498.
- (22) T. Hanawa, S. Hiromoto, A. Yamamoto, D. Kuroda and K. Asami: *Mater. Trans.*, **43**(2002), 3088-3092.
- (23) T. Hanawa and M. Ota: *Biomaterials*, **12**(1991), 767-774.
- (24) T. Hanawa and M. Ota: *Appl. Surf. Sci.*, **55**(1992), 269-276.
- (25) S. Hiromoto, T. Hanawa and K. Asami: *Biomaterials*, **25**(2004), 979-986.
- (26) Y. Tsutsumi, D. Nishimura, H. Doi, N. Nomura and T. Hanawa: *Mater. Sci. Eng. C*, **29**(2009), 1702-1708.
- (27) Y. Tsutsumi, T. Nishisaka, H. Doi, M. Ashida, P. Chen and T. Hanawa: *Surf. Interface Anal.*, **47**(2015), 1148-1154.
- (28) E. Kobayashi, M. Ando, Y. Tsutsumi, H. Doi, T. Yoneyama, M. Kobayashi and T. Hanawa: *Mater. Trans.*, **48**(2007), 301-306.
- (29) R. Takada, T. Jinno, Y. Tsutsumi, H. Doi, T. Hanawa and A. Okawa: *Mater. Trans.*, **58**(2017), 113-117.
- (30) 塙 隆夫: 表面技術, **63**(2012), 733-738.
- (31) T. Hanawa: *J. Royal Soc. Interface*, **6**(2009), S361-S369.
- (32) T. Hanawa: *Jpn. J. Dent. Sci. Rev.*, **46**(2010), 93-101.
- (33) 塙 隆夫: 表面技術, **69**(2018), 318-322.
- (34) T. Hanawa, H. Ukai and K. Murakami: *J. Electron Spectrosc.*, **63**(1993), 347-354.
- (35) T. Hanawa, S. Kihara and M. Murakami: *Characterization and Performance of Calcium Phosphate Coatings for Implants*, ASTM STP 1196, eds. by E. Horowitz & J. E. Parr, American Society for Testing and Materials, Philadelphia, (1994), 170-184.
- (36) 塙 隆夫, 野田坂佳伸, 鵜飼英實, 村上晃一, 浅岡憲三: 生体材料, **12**(1994), 209-216.
- (37) T. Hanawa, Y. Kamiyama, S. Yamamoto, T. Kohgo, A. Amemiya, H. Ukai, K. Murakami and K. Asaoka: *J. Biomed. Mater. Res.*, **36**(1997), 131-136.
- (38) T. Hanawa, K. Asami and K. Asaoka: *Corros. Sci.*, **38**(1996), 1579-1594.
- (39) T. Hanawa, K. Asami and K. Asaoka: *Corros. Sci.*, **38**(1996), 2061-2067.
- (40) N. Ohtsu, K. Sato, K. Saito, T. Hanawa and K. Asami: *Mater. Trans.*, **45**(2004), 1778-1781.
- (41) N. Ohtsu, K. Saito, K. Asami and T. Hanawa: *Surf. Coating Technol.*, **200**(2006), 5455-5461.
- (42) T. Hanawa, M. Kon, H. Doi, H. Ukai, K. Murakami, H. Hamanaka and K. Asaoka: *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **9**(1998), 89-92.
- (43) T. Ichikawa, T. Hanawa, H. Ukai and K. Murakami: *Int. J. Oral Maxil. Implant.*, **15**(2000), 231-238.
- (44) T. Hanawa, M. Kon, H. Ukai, K. Murakami, Y. Miyamoto and K. Asaoka: *J. Biomed. Mater. Res.*, **34**(1997), 273-278.
- (45) K. Washio, Y. Tsutsumi, Y. Tsumanuma, K. Yano, S. S. Srithanyarat, R. Takagi, S. Ichinose, W. Meinzer, M. Yamato, T. Okano, T. Hanawa and I. Ishikawa: *Tissue Eng. A*, **24**(2018), 1273-1282.
- (46) Y. Tsutsumi, D. Nishimura, H. Doi, N. Nomura and T. Hanawa: *Acta Biomater.*, **6**(2010), 4161-4166.
- (47) Y. Tanaka, H. Saito, Y. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura, H. Imai and T. Hanawa: *J. Colloid Interface Sci.*, **330**(2009), 138-143.
- (48) K. Oya, Y. Tanaka, H. Saito, K. Kurashima, K. Nogi, H. Tsutsumi, Y. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura and T. Hanawa: *Biomaterials*, **30**(2009), 1281-1286.
- (49) J. W. Park, K. Kurashima, Y. Tustusmi, C. H. An, Y. J. Suh, H. Doi, N. Nomura, K. Noda and T. Hanawa: *Acta Biomater.*, **7**(2011), 3222-3229.
- (50) H. Kamata, S. Suzuki, Y. Tanaka, Y. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura, T. Hanawa and K. Moriyama: *Mater. Trans.*, **52**(2011), 81-89.
- (51) Y. Tanaka, H. Doi, Y. Iwasaki, S. Hiromoto, T. Yoneyama, K. Asami, H. Imai and T. Hanawa: *Mater. Sci. Eng. C*, **27**(2007), 206-212.
- (52) Y. Tanaka, H. Doi, E. Kobayashi, T. Yoneyama and T. Hanawa: *Mater. Trans.*, **48**(2007), 287-292.
- (53) Y. Tanaka, H. Saito, Y. Tsutsumi, H. Doi, H. Imai and T. Hanawa: *Mater. Trans.*, **49**(2008), 805-811.
- (54) Y. Tanaka, Y. Matsuo, T. Komiya, Y. Tsutsumi, H. Doi, T. Yoneyama and T. Hanawa: *J. Biomed. Mater. Res.*, **92A**(2010), 350-358.
- (55) Y. Tanaka, K. Matin, M. Gyo, A. Okada, Y. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura, J. Tagami and T. Hanawa: *J. Biomed. Mater. Res.*, **95A**(2010), 1105-1113.
- (56) Y. Fukuhara, M. Kyuzo, Y. Tsutsumi, A. Nagai, P. Chen and T. Hanawa: *Appl. Surf. Sci.*, **355**(2015), 784-791.
- (57) Y. Fukuhara, M. Kyuzo, Y. Tsutsumi, A. Nagai, P. Chen and T. Hanawa: *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.*, **104**(2016), 554-560.
- (58) J. H. Seo, Y. Tsutsumi, A. Kobari, M. Shimojo, T. Hanawa and N. Yui: *Soft Mater.*, **11**(2015), 936-942.
- (59) S. Nakajima, T. Tusukamoto, Y. Suzuki, M. Iwaki, T. Hanawa and A. Yamamoto: *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, **28**(2003), 499.
- (60) A. Nagai, Y. Suzuki, Y. Tsutsumi, K. Nozaki, N. Wada, K. Katayama, T. Hanawa and K. Yamashita: *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater. B*, **102**(2014), 659-666.
- (61) Y. Tsutsumi, M. Niinomi, M. Nakai, H. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura and T. Hanawa: *Appl. Surf. Sci.*, **262**(2012), 34-38.
- (62) M. Nyan, Y. Tsutsumi, K. Oya, H. Doi, N. Nomura, S. Kasugai and T. Hanawa: *Dent. Mater. J.*, **30**(2011), 754-761.
- (63) J. Y. Ha, Y. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura, K. H. Kim and T. Hanawa: *Surf. Coat. Technol.*, **205**(2011), 4948-4955.
- (64) C. Ma, A. Nagai, Y. Yamazaki, T. Toyama, Y. Tsutsumi, T. Hanawa, W. Wang and K. Yamashita: *Acta Biomater.*, **8**(2012), 860-865.
- (65) M. Sato, P. Chen, Y. Tsutsumi, T. Hanawa and S. Kasugai: *Dent. Mater. J.*, **35**(2016), 627-634.
- (66) M. Shimabukuro, Y. Tsutsumi, R. Yamada, M. Ashida, P. Chen, H. Doi, K. Nozaki, A. Nagai and T. Hanawa: *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **5**(2019), 5623-5630.

- (67) M. Shimabukuro, Y. Tsutsumi, K. Nozaki, P. Chen, R. Yamada, M. Ashida, H. Doi, A. Nagai and T. Hanawa: *Coatings*, **9**(2019), 705.
 - (68) M. Shimabukuro, H. Ito, Y. Tsutsumi, K. Nozaki, P. Chen, R. Yamada, M. Ashida, A. Nagai and T. Hanawa: *Metals*, **9**(2019), 1145.
 - (69) H. Sakamoto, H. Doi, E. Kobayashi, T. Yoneyama, Y. Suzuki and T. Hanawa: *J. Biomed. Mater. Res.*, **82A**(2007), 52–61.
 - (70) H. Sakamoto, Y. Hirohashi, H. Saito, H. Doi, Y. Tsutsumi, Y. Suzuki, K. Noda and T. Hanawa: *Dent. Mater. J.*, **27**(2008), 81–92.
 - (71) H. Sakamoto, Y. Hirohashi, H. Doi, Y. Tsutsumi, Y. Suzuki, K. Noda and T. Hanawa: *Dent. Mater. J.*, **27**(2008), 124–132.
 - (72) J. Hieda, M. Niinomi, M. Nakai, H. Kamura, H. Tsutsumi and T. Hanawa: *Surf. Coat. Technol.*, **206**(2012), 3137–3141.
 - (73) J. Hieda, M. Niinomi, M. Nakai, H. Kamura, H. Tsutsumi and T. Hanawa: *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater. B*, **101**(2013), 776–783.
 - (74) J. Hieda, M. Niinomi, M. Nakai, K. Cho, T. Mohri and T. Hanawa: *Mater. Sci. Eng. C*, **36**(2014), 244–251.
 - (75) N. Maruyama, H. Kawasaki, A. Yamamoto, S. Hiromoto, H. Imai and T. Hanawa: *Mater. Trans.*, **46**(2005), 1588–1592.
 - (76) T. Hanawa, K. Nakazawa, K. Kano, S. Hiromoto, Y. Suzuki and A. Chiba: *Mater. Trans.*, **46**(2005), 1593–1596.
 - (77) S. Hiromoto, K. Kano, S. Suzuki, K. Asami, A. Chiba and T. Hanawa: *Mater. Trans.*, **46**(2005), 1627–1632.
 - (78) S. Liza, J. Hieda, H. Akasaka, N. Ohtake, Y. Tsutsumi, A. Nagai and T. Hanawa: *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **18**(2017), 76–87.
 - (79) T. Shinonaga, M. Tsukamoto, A. Nagai, K. Yamashita, T. Hanawa, N. Matsushita, G. Xie and N. Abe: *Appl. Surf. Sci.*, **288**(2014), 649–653.
 - (80) K. Nozaki, T. Shinonaga, N. Ebe, N. Horiuchi, M. Nakamura, Y. Tsutsumi, T. Hanawa, M. Tsukamoto, K. Yamashita and A. Nagai: *Mater. Sci. Eng. C*, **57**(2015), 1–6.
 - (81) T. Shinonaga, M. Tsukamoto, T. Kawa, P. Chen, A. Nagai and T. Hanawa: *Appl. Phys. B*, **119**(2015), 493–496.
 - (82) M. Tsukamoto, T. Kawa, T. Shinonaga, P. Chen, A. Nagai and T. Hanawa: *Appl. Phys. A*, **122**(2016), 120.
 - (83) P. Chen, T. Aso, R. Sasaki, Y. Tsutsumi, M. Ashida, H. Doi and T. Hanawa: *J. Biomed. Nanotechnol.*, **13**(2017), 324–336.
 - (84) P. Chen, T. Aso, R. Sasaki, M. Ashida, Y. Tsutsumi, H. Doi and T. Hanawa: *J. Biomed. Mater. Res. A*, **106**(2018), 2736–2743.
 - (85) I. Kawabata, H. Imai, Z. Kanno, A. Tetsumura, Y. Tsutsumi, H. Doi, M. Ashida, T. Kurabayashi, T. Hanawa, T. Yamamoto and T. Ono: *Dent. Mater. J.*, **38**(2019), 638–645.
 - (86) H. Imai, Y. Tanaka, N. Nomura, Y. Tsutsumi, H. Doi, Z. Kanno, K. Ohno, T. Ono and T. Hanawa: *Acta Biomater.*, **9**(2013), 8433–8439.
 - (87) N. Nomura, Y. Tanaka, Suyalatu, R. Kondo, H. Doi, Y. Tsutsumi and T. Hanawa: *Mater. Trans.*, **50**(2009), 2466–2472.
 - (88) R. Kondo, R. Shimizu, N. Nomura, H. Doi, Suyalatu, Y. Tsutsumi, K. Mitsuishi, M. Shimojo, K. Noda and T. Hanawa: *Acta Biomater.*, **9**(2013), 5795–5801.
 - (89) R. Kondo, N. Nomura, H. Doi, H. Matsumoto, Y. Tsutsumi and T. Hanawa: *Mater. Trans.*, **57**(2016), 2060–2064.
 - (90) R. Kondo, Suyalatu, Y. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura and T. Hanawa: *Mater. Sci. Eng. C*, **31**(2011), 900–905.
 - (91) Suyalatu, N. Nomura, K. Oya, Y. Tanaka, R. Kondo, H. Doi, Y. Tsutsumi and T. Hanawa: *Acta Biomater.*, **6**(2010), 1033–1038.
 - (92) Suyalatu, R. Kondo, Y. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura and T. Hanawa: *Acta Biomater.*, **7**(2011), 4259–4266.
 - (93) M. Ashida, T. Sugimoto, N. Nomura, Y. Tsutsumi, P. Chen, H. Doi and T. Hanawa: *Mater. Trans.*, **56**(2015), 1544–1548.
 - (94) M. Ashida, M. Morita, Y. Tsutsumi, N. Nomura, H. Doi, P. Chen and T. Hanawa: *Metals*, **7**(2017), 454.
 - (95) X. Sun, X. Zhou, K. Kikuchi, N. Nomura, A. Kawasaki, H. Doi, Y. Tsutsumi and T. Hanawa: *Metals*, **7**(2017), 501.
 - (96) H. Imai, Y. Tanaka, N. Nomura, H. Doi, Y. Tsutsumi, T. Ono and T. Hanawa: *J. Mech. Behavior Med. Mater.*, **66**(2017), 152–158.
 - (97) M. Yu, P. Chen, Y. Tsutsumi, H. Doi, M. Ashida, S. Kasugai and T. Hanawa: *Dent. Mater. J.*, **33**(2014), 490–498.
 - (98) Y. Kajima, H. Doi, A. Takaichi, T. Hanawa and N. Wakabayashi: *Dent. Mater. J.*, **33**(2014), 631–637.
 - (99) Y. Kajima, A. Takaichi, T. Yasue, H. Doi, H. Takahashi, T. Hanawa and N. Wakabayashi: *J. Mech. Behavior Biomed. Mater.*, **53**(2016), 131–141.
 - (100) M. Sumita, T. Hanawa and S. H. Teoh: *Mater. Sci. Eng. C*, **24**(2004), 753–760.
 - (101) D. Kuroda, S. Hiromoto, T. Hanawa and Y. Katada: *Mater. Trans.*, **43**(2002), 3100–3104.
 - (102) D. Kuroda, T. Hanawa, S. Hiromoto, Y. Katada and K. Asami: *Mater. Trans.*, **43**(2002), 3093–3099.
 - (103) D. Kuroda, T. Hanawa, T. Hibar, S. Kuroda, M. Kobayashi and T. Kobayashi: *Mater. Trans.*, **44**(2003), 414–420.
 - (104) D. Kuroda, T. Hanawa, T. Hibar, S. Kuroda, M. Kobayashi and T. Kobayashi: *Mater. Trans.*, **44**(2003), 1363–1369.
 - (105) D. Kuroda, T. Hanawa, T. Hibar, S. Kuroda and M. Kobayashi: *Mater. Trans.*, **44**(2003), 1577–1582.
 - (106) D. Kuroda, T. Hanawa, T. Hibar, S. Kuroda and M. Kobayashi: *Mater. Trans.*, **45**(2004), 112–118.
 - (107) A. Yamamoto, Y. Kohyama, D. Kuroda and T. Hanawa: *Mater. Sci. Eng. C*, **24**(2004), 737–743.
 - (108) M. Ashida, P. Chen, H. Doi, Y. Tsutsumi, T. Hanawa and Z. Horita: *Mater. Sci. Eng. A*, **640**(2015), 449–453.
 - (109) K. Watanabe, M. Ashida, T. Masuda, P. Kral, Y. Takizawa, M. Yumoto, Y. Otogiri, V. Sklenicka, T. Hanawa and Z. Horita: *Mater. Trans.*, **60**(2019), 1785–1791.
 - (110) D. X. Wei, Y. Koizumi, A. Chiba, K. Ueki, K. Ueda, T. Narushima, Y. Tsutsumi and T. Hanawa: *Additive Manufact.*, **24**(2018), 103–114.
 - (111) Y. Kajima, T. Nakamoto, M. Ashida, H. Doi, N. Nomura, H. Takahashi, T. Hanawa and N. Wakabayashi: *J. Mech. Behavior Biomed. Mater.*, **59**(2016), 446–458.
 - (112) Y. Kajima, A. Takaichi, T. Nakamoto, T. Kimura, N. Kittikundecha, Y. Tsutsumi, N. Nomura, A. Kawasaki, H. Takahashi, T. Hanawa and N. Wakabayashi: *J. Mech. Behavior Biomed. Mater.*, **78**(2018), 1–9.
 - (113) Y. Kajima, A. Takaichi, N. Kittikundecha, T. Nakamoto, T. Kimura, N. Nomura, A. Kawasaki, T. Hanawa, H. Takahashi and N. Wakabayashi: *Mater. Sci. Eng. A*, **726**(2018), 21–31.
 - (114) E. Seki, Y. Kajima, A. Takaichi, N. Kittikundecha, H. H. W. Cho, H. L. Htat, H. Doi, T. Hanawa and N. Wakabayashi: *Mater. Lett.*, **245**(2019), 53–56.
 - (115) N. Kittikundecha, Y. Kajima, A. Takaichi, H. H. W. Cho, H. L. Htat, H. Doi, H. Takahashi, T. Hanawa and N. Wakabayashi: *J. Mech. Behavior Biomed. Mater.*, **98**(2019), 79–89.
 - (116) S. H. Sun, T. Ishimoto, K. Hagihara, Y. Tsutsumi, T. Hanawa and T. Nakano: *Scripta Mater.*, **159**(2019), 89–93.