

N-1

**鉄(II)置換型水酸アパタイトの機械学習支援による最適水熱合成条件の探索**  
**Exploration of optimal hydrothermal synthesis conditions for Fe(II)-substituted hydroxyapatite using machine learning**

○塩田隼也<sup>1</sup>, 遠山岳史<sup>2</sup>\*Syunya Shioda<sup>1</sup>, Takeshi Toyama<sup>2</sup>

Abstract: A machine learning model was constructed using 144 experimental data points ( $r^2 = 0.703$ ;  $CVr^2 = 0.401$ ), which indicate a tendency towards overfitting. Guided by this model, synthesis conditions were explored via Bayesian optimization and samples were synthesized and characterized under the five conditions recommended by the model. The obtained products were primarily  $Fe^{2+}$ -substituted hydroxyapatite, with only trace amounts of secondary phases present. Without machine learning, the  $Fe^{2+}$  substitution limit was around  $Ca_{9.8}Fe_{0.2}(PO_4)_6(OH)_2$ . In contrast, the model-assisted approach extended this limit to  $Ca_{9.8}Fe_{0.68}(PO_4)_6(OH)_2$  ( $\Delta x \approx 0.5$  Fe per formula unit).

## 1. 緒言

水酸アパタイト ( $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ : HAp) は生体骨の無機主要成分であり, その優れた生体親和性や骨誘導能などから生体親和性の高い医療材料として, 金属インプラントのコーティングや骨補填材などに用いられている. 一方, HAp 構造中の  $Ca^{2+}$  は, 1~3 価の各種元素と容易にイオン交換することが報告されており[1], これにより合成される置換固溶 HAp は元来の HAp にはない性質を示すことが多い. 一例を挙げると, III 価の鉄を置換固溶した  $Fe^{3+}$ -HAp は磁性を有し[2], がん治療などへの応用が期待されるほか, ヒ素などの有害元素に対する吸着能が向上することから, 除去剤としての利用も期待されている[3]. しかし,  $Fe^{3+}$ -HAp の合成に関する研究は数多く報告されているが, II 価の  $Fe^{2+}$  を置換固溶させた  $Fe^{2+}$ -HAp の報告はほとんどみあたらない. このため, 演者らは  $Fe^{2+}$ -HAp の合成を目的とし, II 価の酸化鉄 (FeO) を原料に用い, FeO の溶解度を高め, かつ Fe の酸化を抑制するためにギ酸を用いた  $Fe^{2+}$ -HAp の合成法を見出している[4]. しかしながら, 得られた生成物の  $Fe^{2+}$  置換固溶量は小さく, 物性発現のためにはさらなる置換固溶量の増大が必要である. 一方, 水熱合成法は反応過程がブラックボックスであり,  $Fe^{2+}$  置換量向上のための因子を十分に議論することができない. このため, 演者らは非線形かつ複雑な因果関係を学習・解析することに適した機械学習に着目した. そこで, 本研究では  $Ca_{10-x}Fe_x^{2+}(PO_4)_6(OH)_2$  への  $Fe^{2+}$  置換固溶量の増大を目的とし, 既存の実験データに基づく機械学習を用いた最適合成条件の探索について検討を行った.

## 2. 方法

機械学習による最適合成条件の探索は, 材料合成条件を説明変数 (X), 格子体積を目的変数 (Y) とする  $Y=f(X)$  の回帰モデルを構築した. モデルは LightGBM を用い, これまでに得られた 144 件の実験データを学習させた. つぎに, 構築したモデルに対しあらかじめ設定した探索範囲の条件を入力し, ベイズ最適化により格子定数が最小となる条件を探索した. 得られた候補の中から 5 件を選定し, 選定した条件で実際に合成を行った.

合成実験は, 水酸化カルシウム ( $Ca(OH)_2$ ), リン酸二水素アンモニウム ( $NH_4H_2PO_4$ ), FeO とを, (Ca+Fe)/P 原子比 1.67 となるように混合した. その後, 原料粉末をギ酸水溶液 24 cm<sup>3</sup> 中に水/固体重量比 80 となるよう添加し, オートクレーブ中で水熱合成を行い, ろ過, 洗浄, 乾燥を行うことで  $Fe^{2+}$ -HAp を得た. なお, 得られた試料のキャラクタリゼーションは X 線回折, 走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察およびエネルギー分散型 X 線分光法 (EDX) により行った.

## 3. 結果

構築したモデルの性能を決定係数 ( $r^2$ ) および交差検証スコア ( $CVr^2$ ) で評価したところ, それぞれ 0.703 および 0.401 であり, その差 (約 0.3) から過学習の傾向が示唆された. 一方で, 一定の汎化性能は有すると判断し, 合成条件の探索を継続した. 探索では各条件の範囲とステップを設定し, ベイズ最適化により格子体積が最小となる条件を探索した. また, 副生成物の出現を抑制するため, 学習データ近傍点における副相の有無に基づきスコアにペナルティ (+100) を

1: 日大理工・院 (前)・応化, 2: 日大理工・教員・応化

加算し、副相が生成しにくい条件を優先した。得られた実験条件の中から5件を選定し、その実験条件をTable 1に示す。提案された条件は、ギ酸濃度、水熱時間および水熱温度には大きな差が見られなかったが、初期 Fe/Ca 原子比は顕著な違いが認められた。つぎに、提案された条件で合成した生成物の X 線回折図形を Figure 1 に示す。いずれの初期 Fe/Ca 原子比においても副生成物が生成した。これは、学習時に初期 Fe/Ca 原子比 0.3 以上のデータが欠如していたため、その領域の予測が外挿となり困難であることに起因すると考えられる。さらに、初期 Fe/Ca 原子比 0.7 以上では原料である FeO の残存が確認された。なお、初期 Fe/Ca 原子比 0.45 において副相はごく微量であり、ほぼ Fe-HAp の単一相が得られた。また、XPS 測定の結果から、初期 Fe/Ca 原子比が高い条件では Fe<sup>2+</sup> と Fe<sup>3+</sup> の共存が確認された。これは Fe の濃度の増大に対し、添加したギ酸量の還元能が不足したことで、溶解した Fe<sup>2+</sup> が一部酸化されたためと推察される。Figure 2 に得られた Fe<sup>2+</sup>-HAp の走査型電子顕微鏡写真を示す。Fe 無添加 (初期 Fe/Ca 原子比 0) では針状粒子の凝集体であるが、Fe<sup>2+</sup> が置換固溶することで一次粒子は板状化する傾向が観察された。最後に、最適条件にて生成した Fe<sup>2+</sup>-HAp の組成を EDX から測定したところ、組成式は Ca<sub>9.32</sub>Fe<sub>0.68</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> (x=0.68) で示され、機械学習を用いなかった場合の固溶限界、Ca<sub>9.8</sub>Fe<sub>0.2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> (x=0.2) から置換量は化学両論比で Δx=0.5 増大させることが可能となった。

4. 結言

過去の実験データ 144 件から機械学習のモデルを構築したところ、Fe<sup>2+</sup>-HAp の合成条件設計に有効であることが確認できた。また、モデルが提案した条件のうち、初期 Fe/Ca 原子比 0.45、水熱温度 200°C、水熱時間 4.5 時間、ギ酸濃度 0.2 mol・dm<sup>-3</sup> においてほぼ Fe<sup>2+</sup>-HAp の単一相が得られ、その置換量は従来から Δx ≈ 0.5 増大させることができた。

5. 参考文献

[1] N. Matsumoto: 「金属固溶アパタイト「惑わす材料」から「数多くの可能性を秘めた材料へ」」, *The DIVISION*, **58**, pp.3-9, 2012.  
 [2] A. Tampieri, et al.: “Intrinsic magnetism and hyper thermia in bioactive Fe-doped hydroxyapatite”, *Acta Biomaterialia*, **8**, pp.843-851, 2012.  
 [3] S. E. Panchu, et al.: “Enriching Trace Level Adsorption Affinity of As<sup>3+</sup> Ion Using Hydrothermally Synthesis Iron-Doped Hydroxyapatite Nanorods”, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, **32**, pp.47-62, 2022.  
 [4] 塩田隼也, 遠山岳史: 「Fe(II)置換型水酸アパタイトの水熱合成」, 第33回無機リン化学討論会要旨集, pp.9-10, 2024.

Table 1 Experimental conditions suggested by machine learning.

	Initial Fe/Ca atomic ratio	Fomic acid concentration / mol·dm <sup>-3</sup>	Hydrothermal time / h	Hydrothermal temperature / °C
1	0.4	0.15	4	200
2	0.45	0.2	4.5	200
3	0.5	0.25	6	190
4	0.7	0.2	4	200
5	0.95	0.2	4.5	200

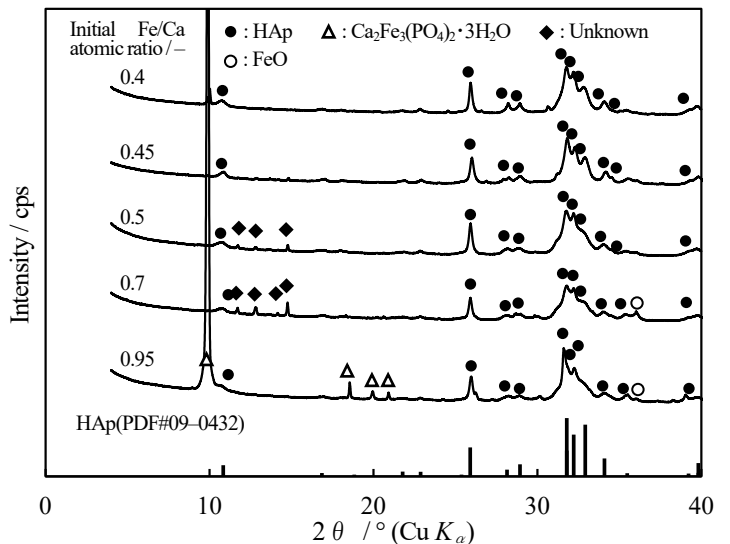
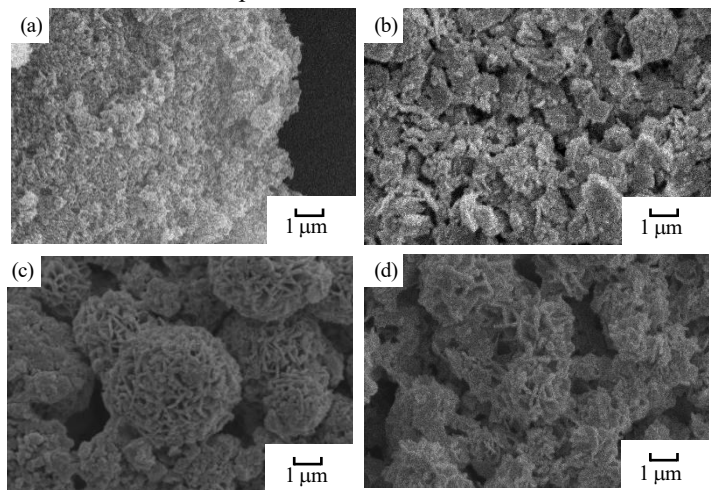


Figure 1 X-ray diffraction patterns of the product obtained under various experimental condition.



Initial Fe/Ca atomic ratio /-, (a): 0, (b): 0.4, (c): 0.45, (d): 0.5  
 Hydrothermal temperature / °C, (a): 200, (b): 200, (c): 200, (d): 190  
 Hydrothermal time / h, (a): 24, (b): 4, (c): 4.5, (d): 6  
 Fomic acid conc. / mol·dm<sup>-3</sup>, (a): 0.1, (b): 0.15, (c): 0.2, (d): 0.25

Figure 2 Scanning electron micrographs of Fe<sup>2+</sup>-HAp obtained under various condition.