

自己組織化する骨類似材料の開発

生体に吸収され本当の骨に変わる新規人工骨の再生機序を解明

平成 13 年 10 月 2 日

東京医科歯科大学

独立行政法人 物質・材料研究機構

概 要

東京医科歯科大学（四宮謙一 大学院医歯学総合研究科・教授）と独立行政法人物質・材料研究機構（田中順三 物質研究所・主幹研究員）は、科学技術振興事業団の戦略的基礎研究推進事業（CREST）によって研究を行い、生体内に埋植すると吸収されて本当の骨に置き換わる新しい骨欠損部充填用人工骨を開発した。動物実験の結果を詳細に検討したところ、新規人工骨はきわめて生体適合性が高く、材料の周囲に骨を作り直す細胞群を誘導し、材料の吸収と新生骨の再生が同時に進行する様子が観測された。この骨の再生様式は、自家海綿骨を移植したときに見られる骨再生ときわめて良く似ている。人工材料で、本物の骨と同じように生体の骨代謝系に取り込まれる材料の開発は今回が初めてであり、骨の再生医療の新しい方向が明らかになった。新規人工骨は、骨の無機成分であるハイドロキシアパタイトと有機成分であるコラーゲン（新田ゼラチン株式会社製：大阪府八尾市）からできた複合材料で、コラーゲン間に化学架橋を導入することにより機械的強度と生体吸収性を最適化することに成功し、医学応用の道が拓けた。

1．現状技術の問題点

病気やケガで失われた骨組織は、幅 5mm 程度の欠損であれば自然に治癒する。しかし、それより大きな骨欠損が生じた場合には、患者本人の腸骨（腰の骨）や腓骨（脚の骨の細い方）の一部を採取して移植する「自家骨移植」が行われている。自家骨を骨欠損部に移植すると、破骨細胞が移植された骨を吸収し、骨芽細胞がその周囲に新生骨を付加する機構が働いて骨組織が再生される。しかし、自家骨移植では採取できる骨の大きさに限界があり、健康な部分にメスを入れるため患者の肉体的な負担は非常に大きい。そのため、自家骨に代わる生体吸収性の骨欠損部充填用材料の開発が強く望まれていた。

現在、「自家骨移植」に使われる骨の量が足りない場合には、セラミック、特にア

パタイトが骨補填材料として多用されている。しかし、アパタイトは生体内でほとんど吸収されないため骨の中にそのまま残存し、長期的には、強度が劣化して骨折を起こす危険性がある。そのため荷重のかかる部位への適用は難しい。そこで、もし自家骨と同じように吸収され、速やかに新しい骨に変わる材料が開発されれば、健康な自家骨を採取する必要がなくなり、患者の肉体的負担は大幅に軽減される。また付随的な治療が不要であるため、医療費の削減につながると期待される。

2．バイオミメティック法による新規材料の開発

今回開発した材料は、骨の無機成分である「ハイドロキシアパタイト」と有機成分である「コラーゲン」からできている。東京医科歯科大学（高久田和夫 生体材料工学研究所・助教授）と日本大学（田中茂男 獣医学科教授）は物質・材料研究機構と協力して、生体内で骨ができる代謝メカニズムを詳細に解析し、生体類似条件（pH8-9、温度 40℃）で骨によく似た組成・構造の「骨類似・アパタイト/コラーゲン複合体」の開発に成功した。この複合体の中では、アパタイト結晶（30 ナノメートル）とコラーゲン（300 ナノメートル）が自発的に規則正しく整列（自己組織化）し、全体として 20 マイクロメートル以上の長さの線維を形づくっている。このミクロな線維物質を化学架橋で互いに結合させることにより、複合体は海綿骨に匹敵する高い機械的強度を示した（三点曲げ強度：60 メガパスカル = 1 平方センチメートルに 600kg をかけるとやっとな壊れる強度）。化学架橋は、コラーゲンに含まれるリジン（アミノ酸の一種）同士をグルタルアルデヒドで架橋して行う。この化学架橋の量によって生体内の吸収速度を調節することが可能になった。

3．新規材料の医学的応用

【応用例 1】 開発した「骨類似アパタイト/コラーゲン複合体」を粒子状にして、ビーグル犬の脛骨骨幹部の骨欠損（長さ 20mm）に移植した。粒子が移動しないように移植部の周囲を生体吸収性の膜で覆った。レントゲンで手術後の経過を観察したところ、写真 1 のように、速やかに新生骨が形成され、術後 12 週（約 3 ヶ月）で骨欠損はほぼ完全に新生骨で満たされた（写真 2：組織標本参照）。

【応用例 2】 骨類似複合体を円柱状のインプラントに成形した後、ビーグル犬の脛骨に移植した（写真 3）。その結果、術後 2 週でインプラントの周囲に新生骨が形成され、術後 8 週で創外固定器を外して体重負荷が可能になり自由に運動できるようになった。その後、12 週で人工骨は完全に新生骨で覆われ、24 週で骨髓腔が形成され本当の骨に変わった。新規材料は生体内の骨代謝系に取り込まれ、破骨細胞が材料を吸収し、その横で骨芽細胞が新生骨を再生することが明らかになった（写真 4）。

4．臨床応用・用途

本材料は、整形外科・脳外科・胸部外科・口腔外科・耳鼻咽喉科・形成外科・獣医外科等における生体融和型の骨補填・骨置換材料として臨床応用が可能である。比較的小さい骨欠損には、直径 1mm 前後の顆粒として埋植する。用途として、下記の例が考えられる。

- 1) 整形外科： 長管状骨の骨欠損の充填材、あるいは自家骨を採取した後の腸骨スパーサーとして使用。人工椎体（頸椎前方固定）として特製プレートやケージと組み合わせて使用。
- 2) その他の期待される応用例：
 - ・脳外科： 脳の手術後の頭蓋骨プレートとして使用。
 - ・口腔外科： 顎堤挙上用の埋入材・歯周組織再建の充填材。生体吸収性膜材で被覆し、周囲からの肉芽組織侵入を防止して使用する。
 - ・担体： 骨形成促進因子を含浸し、薬剤除放システム(DDS)として使用。

今回開発した骨類似複合材料に関する企業説明会を平成13年10月4日(木)に物質・材料研究機構（つくば市・並木）で開催し、本技術を企業に移管した上で臨床応用に進める計画である。

連絡先：

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 先端治療外科学系講座
脊椎脊髄神経外科学分野

教授 四宮 謙一

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 （電話 03-5803-5271）

独立行政法人物質・材料研究機構 物質研究所

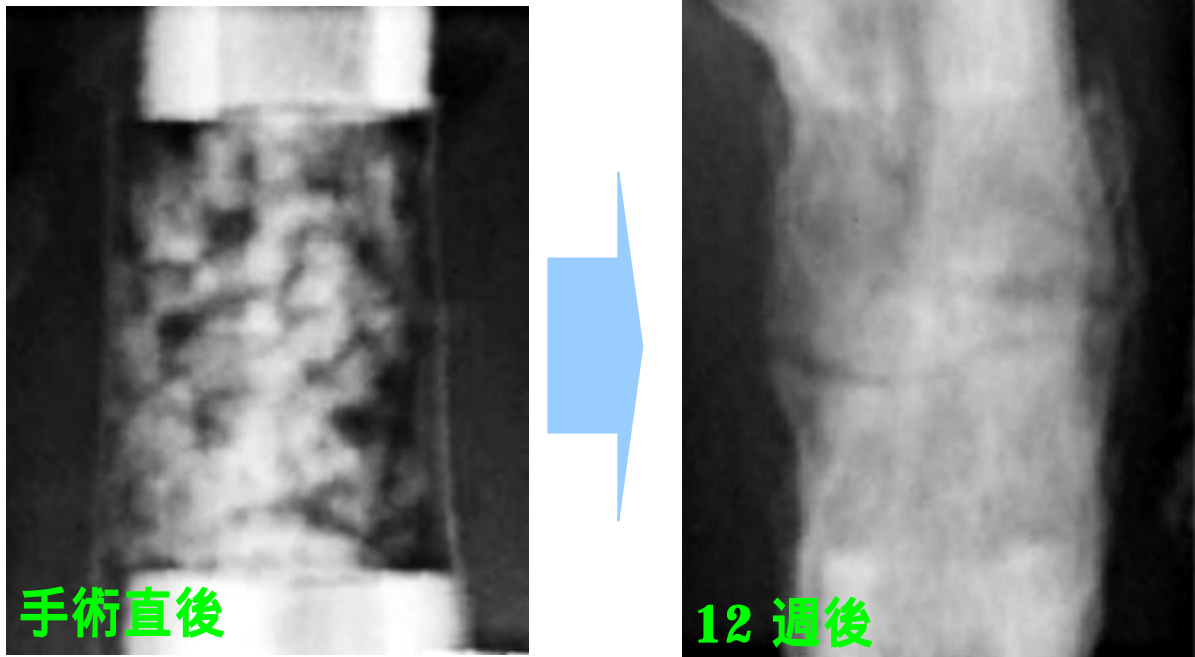
主幹研究員 田中 順三

〒305-0044 茨城県つくば市並木 1-1 （電話 0298-58-5649）

独立行政法人物質・材料研究機構 総務部総務課広報係

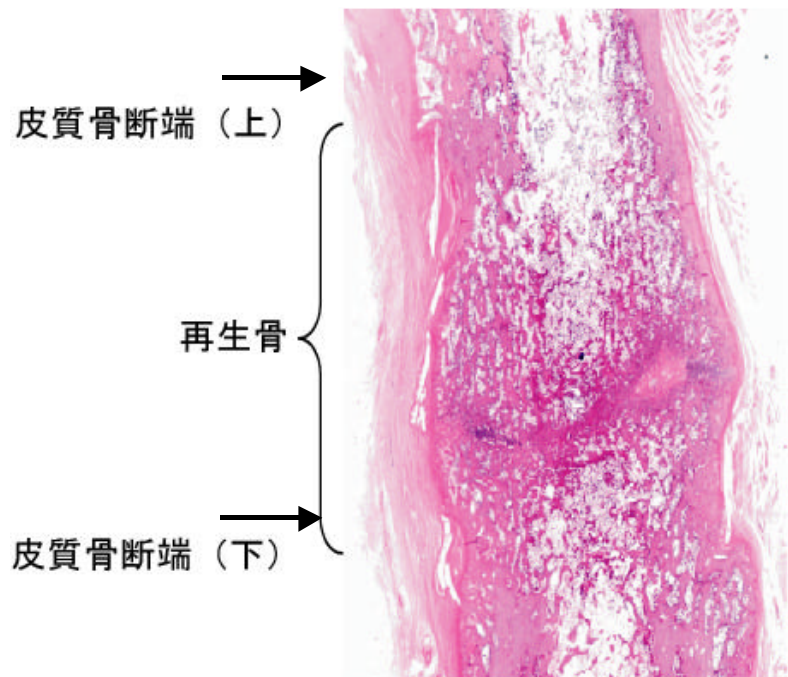
（電話 0298-59-2026）

- 写真 1 -



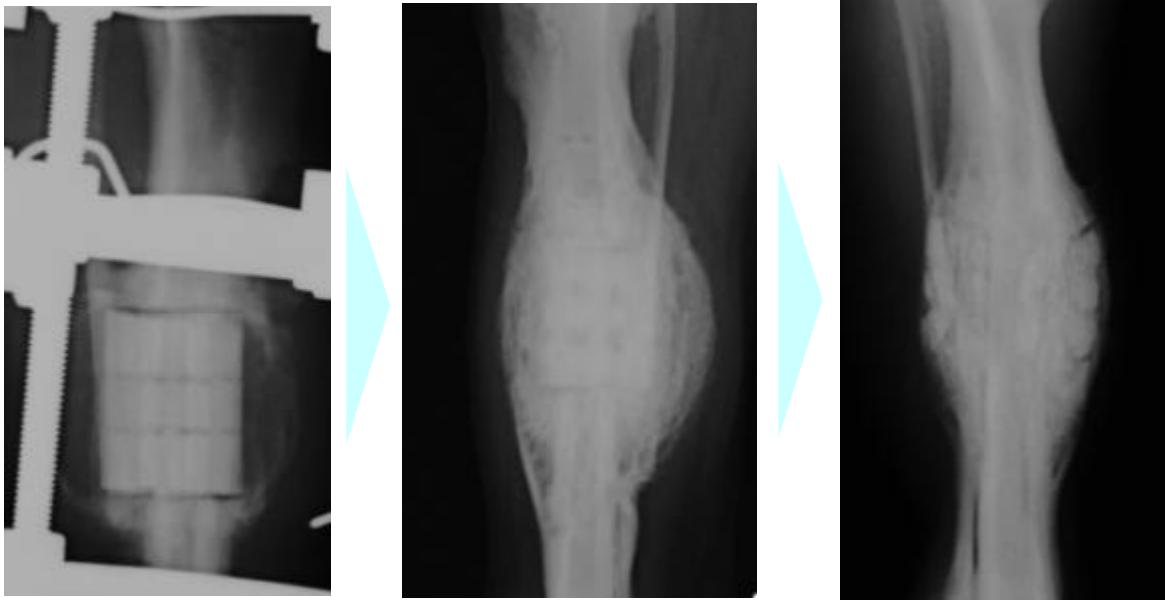
イヌ脛骨（20mm長の骨欠損）に粒子状の骨類似複合体を移植した（左）。
12週後に、骨がほぼ完全に再生され、イヌは自由に活動できるようになった（右）。
粒子を固定するため、生体吸収性膜で骨欠損部を覆った。

- 写真 2 -



HE染色組織標本：約3ヶ月後に長さ20mmの骨欠損に新生骨が完全に再生する。

- 写真 3 -



手術 2 週後

1 2 週後

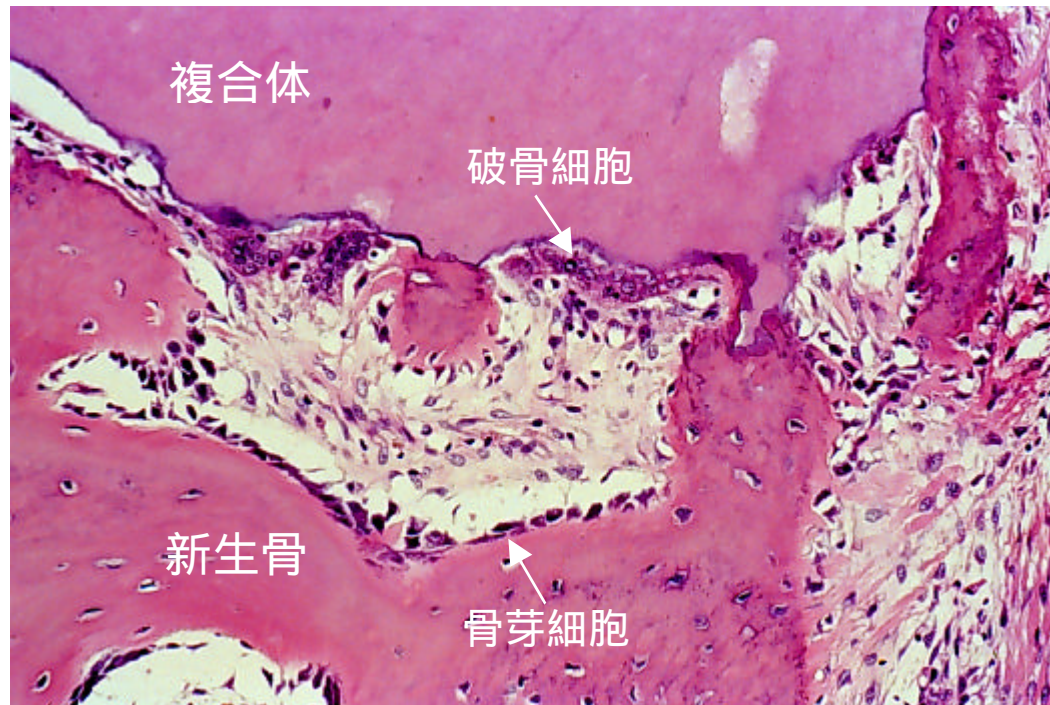
2 4 週後

2 週後：インプラント周囲に仮骨が形成され始めます。

(術後 8 週後に創外固定器を外す。)

1 2 週後：インプラントは新生骨に包埋されます。

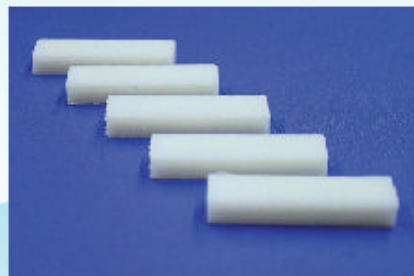
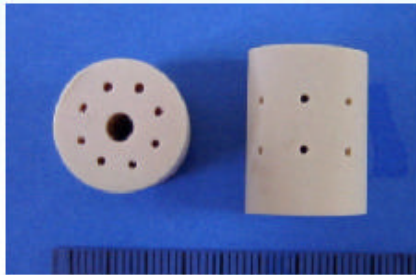
2 4 週後：インプラントは自家骨に置換され、骨髓腔が形成されます。



ビーグル犬の脛骨に骨類似複合体を移植した結果。
(術後 12 週間後の HE 染色・非脱灰組織標本)
複合体の周囲に破骨細胞が現れて骨類似複合体を吸収する。その跡の吸収窩に骨芽細胞が誘導されて新生骨を再生する。
この写真は、複合体人工骨が生体内の骨代謝系に取り込まれ、本当の骨に組織化されることを意味している。

開発した骨類似材料の例

さまざまな形態と機能



—水酸アパタイト／コラーゲン複合体—