

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K13836

研究課題名(和文)CT-FEA/3D造形法とナノ表面改質の融合による再生医療用材料最適設計法の確立

研究課題名(英文)Development of optimized design method of scaffold materials for regenerative medicine using CT-FEA/3D-printing and nano-surface modification

研究代表者

東藤 貢(Todo, Mitsugu)

九州大学・応用力学研究所・准教授

研究者番号：80274538

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、CT-FEMと3D-プリンティングの技術を組み合わせて、骨再生用インプラント材料の生体力学的最適設計法の基礎の確立を達成した。また、骨再生用足場材料の生体適合性と細胞親和性を向上させるために、2相型無機・有機複合材料の開発を試みた結果、ポリマー相としてポリ乳酸とポリカプロラクトンのブレンド材を導入し、ブレンド比を変化させることで、力学特性の制御が可能な新規材料の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：In this research, a biomechanically optimized design and fabrication method was established by using CT-FEM and 3D-printing technique. Furthermore, 2-phase porous inorganic/organic composite materials were developed in order to improve the biocompatibility and cell affinity. As the polymeric phase, polymer blend of PLLA and PCL was introduced to control the mechanical properties by changing the blend ratio. Thus, a novel composite material was successfully developed for bone tissue engineering.

研究分野：生体力学

キーワード：生体材料 有限要素法 組織工学 整形外科 インプラント 多孔質材料

### 1. 研究開始当初の背景

究極の臨床医学として注目を集める再生医療では、損傷を受け機能を失った組織を、細胞と人工足場材料を複合化して作製した人工組織で置換し、最終的には健康な組織が再生され元の状態に回復させることを目指している。したがって、人工組織を作製する技術の確立が必要不可欠であり、そのための工学分野は組織工学と呼ばれる。骨の再生医療においては、人工材料のみによる治療も進められているが、不完全な骨再生による骨折がしばしば問題となっている。そこで、細胞と人工材料を融合した新しい人工骨組織について研究が進められているが、いまだ臨床応用には至っていない。

骨再生において、細胞と組み合わせて使用する人工足場材料は連通多孔質構造を基本とする。本申請者は、医療用ポリマーと生体活性セラミックを多孔質構造のまま複合化する技術を開発し、細胞活性に優れることを明らかにした。しかし、実際の骨再生医療では、様々な形状、構造、サイズ並びに力学特性を有する再生部位に適用するように人工足場材料を設計・作製することが必要である。しかし、生体材料学の観点から足場材料の機能性のみが追及される一方、機械工学に基づいた材料設計・成形・加工の観点からの研究は少なく、技術的な進展が遅れている。さらに、計算力学の発展により、3D 骨格構造モデルによるバイオメカニクス解析が進んでおり、足場材料の設計に有用な知見を与えるとされるが、組織工学への応用も限られているのが現状である。

### 2. 研究の目的

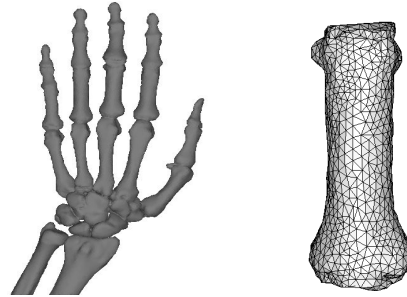
上述の現況を踏まえて、本研究では、骨の再生医療に用いる多孔質足場材料を、マイクロ構造と力学的特性の点から最適化し、3D プリンティング技術と複合化の技術を応用して作製する方法を確立することを目的とした。本研究の目的は以下の3つに分類される。(1) CT 画像を利用した FEA(CT-FEA) による足場材料の構造と力学特性の最適化;(2) CAD による連通多孔質構造を考慮した材料設計と 3D プリンティングによる作製と評価;(3) 無機・有機複合化、繊維構造の微細化等により生体適合性・細胞親和性を向上させた新材料の開発

### 3. 研究の方法

#### (1)CT-FEM

佐賀大学附属病院から提供を受けた 57 歳女性の左手の CT 画像より 3D モデルを構築し(図 1(a)),中指基節骨のみを抽出して仮想的に骨再生治療を検討した。中指基節骨の FE モデルを図 1(b)に示す。骨の弾性率は Keyak の式を用いて骨密度(CT 値より推定)より評価した。また、基節骨中央部に骨再生用インプラントの埋植を仮定し、CAD で作成したインプラントモデルと骨モデルを組み合わ

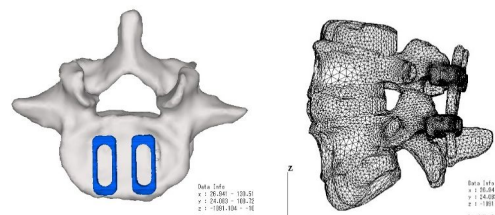
せたモデルも作成した。両端を固定し中央に負荷(800N)を加える 3 点曲げ試験の境界条件を与え、FEM により応力解析を行った。インプラントの埋植前後での応力状態を比較することで、ポリマー製インプラントに起因する応力変化について考察した。



(a)左手骨モデル (b) 中指基節骨 FE モデル

図 1 左手の 3D モデル

次に順天堂大学附属病院から提供を受けた 29 歳男性の脊椎の CT 画像より、L4 と L5 の 2 椎体を取り出したモデルを作成した。椎体間と上端および下端には椎間板モデルを挿入している。中央の椎間板内にはポリマー製のケージを 2 組挿入し(図 2(a)),また椎弓には実際の固定術で用いられる金属製のロッドとスクリューが装着してある。作成した脊椎モデルを図 2(b)に示す。骨の弾性率と圧縮降伏強度は骨密度から推定している。脊椎の解析では、要素単位で破壊が進行する損傷モデルを導入した。ケージの材質としては、整形外科インプラント用のポリマーとして広く使用されている PEEK ( $E=3.62\text{GPa}$ ) と PLA ( $E=1.46\text{GPa}$ ) の 2 種類を想定した。下端全面を拘束し上端前面に分布荷重(10kN)を段階的に加えることで非線形損傷解析を行った。



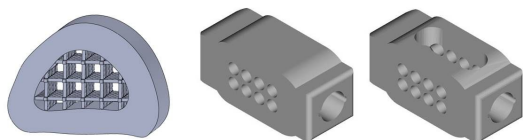
(a)ケージ (b)PLIF を装着した脊椎モデル

図 2 脊椎の 3D モデル

#### (2) 3D プリンティング

中指基節骨の骨再生用インプラントとしては、図 3(a)に示すように骨特有の皮質骨と海綿骨の構造を意識して、2 層構造のインプラントを設計した。外層は皮質骨様に高密度で、内部は海綿骨様に多孔質構造となっている。CAD データを紫外線硬化型の 3D プリンタ(ProJet-3500HD Max, ディーメック)に転送し、アクリル系樹脂を原料としてインプラントの作製を行った。一方、脊椎用インプラントとしては、図 3(b)に示すような 2 種類の構

造のケージを CAD でデザインし、得られたデータを射出成型型 3D プリント (Scovo C170-S, Open Cube) に転送し、生分解性樹脂 PLA を原料としてインプラントの試作を試みた。



(a)中指用インプラント (b)脊椎ケージ

図3 3D-CADモデル

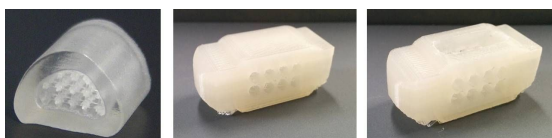
### (3) 有機・無機複合多孔体の作製

HA 多孔体はテンプレート法を用いて作製した。HA 粉末と PVA 溶液の混合溶液に PU スポンジを含浸し乾燥させた後、電気炉を用いて 1300℃、4 時間で焼結させ HA 多孔体を得た。次にペレット状の PLLA と PCL をジオキサン溶液に溶解して 3wt% の溶液を調整した。PLLA/PCL の混合比は 100/0, 80/20, 60/40, 40/60, 20/80, 0/100 とした。これらの溶液に HA 多孔体を浸漬し凍結乾燥を施すことで、複合多孔質構造体作製した。これらの複合体に関して、FE-SEM による微細構造の観察を行った。また、小型材料試験機を用いて圧縮試験を行い応力 - ひずみ関係を評価した。初期直線部の傾きから圧縮弾性率を求め評価した。

## 4. 研究成果

### (1) CT-FEM & 3D-プリンティング

図 4 に 3D プリントで作製した各インプラントの外観を示す。図 4(a) はアクリル製の基節骨用インプラントであり、外層は皮質骨様の高密度層であり、内部は海綿骨様の多孔質構造となっている。また、図 3(a) に示した CAD モデルと比較すると CAD でデザインした構造が精度よく再現されていることがわかる。図 4 (b) は図 3 (b) に示す 2 種類のケージ構造を射出成型型のプリンタで作製した PLA 構造体であり、こちらも CAD のデザインに近い構造が再現されているが、その精度は紫外線硬化型 (図 4(a)) に比べると劣る。しかし、脊椎用インプラントは生体吸収性の PLA であるためその応用範囲は広い。



(a) 中指インプラント (b) 脊椎ケージ

図4 インプラントの3Dプリントモデル

図 5 に基節骨モデルにおける相当応力の分布状態を示す。骨のみの場合 (左図) は負荷部に応力集中が観察されるが、インプラント装着モデル (右図) では応力集中部が左側に移動しており、骨とインプラントの弾性率の不連続性の影響によるものと推測される。表

1 には 10KN の圧縮負荷を段階的に加えたときに生じた損傷要素の数を損傷形態別に示している。PEEK, PLA とともに引張破壊の方が圧縮損傷 (降伏と破壊) よりも多いことがわかる。PLA の方が損傷要素数が若干多い傾向にあるがその差は小さい。この要因としては PLA の弾性率が PEEK よりも低いことが考えられる。脊椎ケージ用のポリマーとしては PEEK が一般的であるが、弾性率が 1/2 以下の PLA を用いても発生する損傷は大きく増加することはなかった。このことは PLA の使用可能性を示唆しており、生体吸収性という特徴を生かした新しい手術様式の可能性が見いだされた。

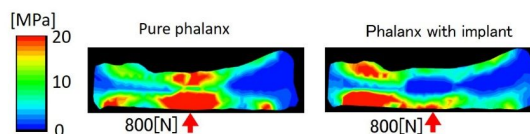


図5 中指モデルにおける相当応力分布状態

表1 脊椎モデルにおける損傷要素数

Failure type	Number of elements	
	PEEK	PLA
Compressive failure	1855	1901
Compressive yielding	1587	1615
Tensile failure	5640	5981

以上、中指基節骨と L4-L5 椎体に対して CT 画像より 3D モデルを作成し、骨再生・再建用インプラントを埋植した FE モデルを構築して応力解析と損傷解析を行った。さらに 3D プリントを用いてポリマー製インプラントの試作を試みた結果、CT-FEM と 3D プリンティング技術を組み合わせることで、患者毎に整形外科インプラントの最適設計が可能となることが示唆された。

### (2) 無機・有機複合多孔体

図 6 に HA/PLLA 複合体の FE-SEM 観察結果を示す。HA の骨格構造内にポリマー相の多孔質構造が形成された事が確認できた。また、すべてのブレンド比でも同様の構造が確認できた。図 7 に圧縮弾性率、エネルギー密度の結果を示す。HA 多孔体にポリマーのスポンジ構造を導入することで、圧縮弾性率およびエネルギー密度が増加することが分かった。力学特性増加の主因としては、HA 多孔体の骨格内部にスポンジ状ポリマーが存在することで、HA 多孔体の柱構造が強化されたことが考えられる。また、より高弾性で高強度の PLLA の含有率が増加すると、複合体の弾性率および強度は増加する傾向を示すことが分かった。これらの結果より、混合比を変化させた PLLA/PCL ポリマーブレンドの導入により、複合多孔質構造体の圧縮力学特性の制御が可能であることが示唆された。



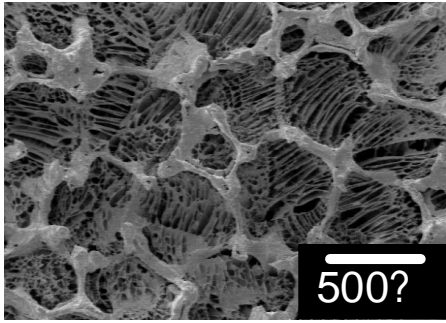


図6 HA/PLLA 多孔体の微視構造

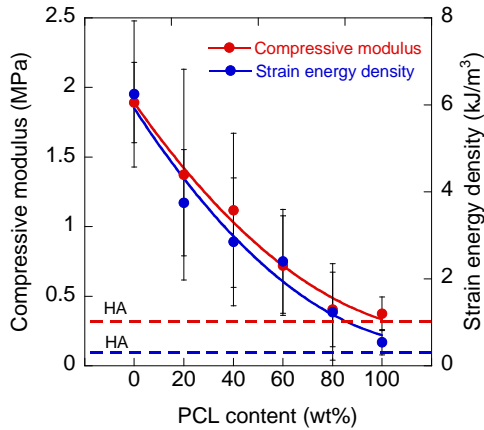


図7 圧縮力学特性のPCL含有率依存性

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

M.H. Jalil, M. Todo, Development and characterization of gear shaped porous scaffolds using 3D printing technology, International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatic, Vol.7, 2017, 74-83.

M.H. Jalil, M.H. Mazlan, and M. Todo, Biomechanical comparison of polymer spinal cages using Ct based finite element method, Vol.7, 2017, 110-117.

[学会発表](計 7 件)

高口健司, 東藤貢, 3D プリンティング技術を利用した骨再生用多孔質材料の構造最適化, 第5回日本バイオマテリアル学会九州ブロック講演会, 2015年9月18日, 福岡

高口健司, 東藤貢, 3D プリンティングを利用した骨再生用多孔質構造体の開発, M&M2015 材料力学カンファレンス, 2015年11月21日, 東京

Muhammad Hilmi Bin Jalil, Mitsugu Todo, Development of 3D porous structures using 3D-printing technology, The International

Conference on Advanced Technology in Experimental Mechancis 2015, 2015年10月7日, Toyohashi

東藤貢, Hilmi Jalil, 高口健司, CT-FEMと3Dプリンティングを応用した骨組織工学, 第29回バイオエンジニアリング講演会, 2017年1月19日, 名古屋

高口健司, 東藤貢, 3DプリンターとCT-FEMによる指骨再生用インプラントの作製, 第27回バイオフロンティア講演会, 2016年10月22日, 札幌

今村勇氣, 中牟田佑昌, 荒平高章, 都留寛治, 東藤貢, 無機・有機複合ビーズを用いた3次元多孔質構造体の開発, 第39回バイオマテリアル学会大会, 2017年11月20日, 東京

井上朋美, 中牟田佑昌, 荒平高章, 東藤貢, 骨再生用材料としての2相連通多孔質構造体の創製と力学特性評価, 第39回バイオマテリアル学会大会, 2017年11月20日, 東京

6. 研究組織

(1)研究代表者

東藤貢 (TODO MITSUGU)

九州大学・応用力学研究所・准教授

研究者番号: 80274538