

令和元年6月27日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10878

研究課題名(和文)植物由来のバイオ接着剤を用いた骨折治療への応用

研究課題名(英文) Application to bone fracture treatment using the bioadhesive derived from a plant

研究代表者

白濱 正博 (Shirahama, Masahiro)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：90196626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：植物由来接着剤(以下バイオボンド)を用いて、骨に対する生体親和性を立証し、世界初の骨接合用の接着剤としての可能性を検証する研究を行った。

接着剤としてバイオボンドは生体親和性に優れ、炎症反応はコントロールと全く変わらない結果であったが、親水性に乏しく血液や浸出液が骨とボンド間に侵入すると接着力が著しく低下し、骨折治療に耐えうる程の固定力は得られなかった。バイオボンド自体に親水基を付加する改良も加えたが、接着性自体も低下し実用化は難しいと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在行われている骨折治療はチタンなどの金属プレートやワイヤーで骨を直接固定する内固定が一般的で、粉碎骨折や固定螺子を挿入できないような小さな骨片に対しては放置しているのが現状である。本研究では植物由来接着剤(以下バイオボンド)を用いて、骨に対する生体親和性を立証し、世界初の骨接合用の接着剤としての可能性を検証する事である。これにより、より解剖的に正確な整復と、強固な初期固定を獲得できることが期待できる。さらに現状で整復・固定できなかった骨折も固定ができるようになる可能性があり、骨折治療を劇的に変える可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Using adhesive (as follows biobond) derived from a plant, I proved the biocompatibility for the bone and performed a study to inspect possibility as adhesive for the world's first osteosynthesis. The biobond was superior to biocompatibility as adhesive, and the inflammatory reaction was control and a result not to change at all, but when it was hydrophilic and was poor, and blood and an exudate invaded it between a bone and bond, adhesive strength was remarkable and decreased, and the fixation as I could endure bone fracture treatment was not provided. The improvement to add a hydrophilic group to biobond in itself increased it, but adhesive property in itself decreased, and it was thought that the practical use was difficult.

研究分野：整形外科

キーワード：骨折治療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在行われている骨折治療はチタンなどの金属プレートやワイヤーで骨を直接固定する内固定が一般的で、粉碎骨折や固定螺子を挿入できないような小さな骨片に対しては放置しているのが現状である。本研究では、九州工業大学の金子大作氏が開発した、植物由来接着剤(以下バイオボンド)を用いて、骨に対する生体親和性を立証し、世界初の骨接合用の接着剤としての可能性を検証する事である。これにより、より解剖的に正確な整復と、強固な初期固定を獲得できることが期待できる。さらに現状で整復・固定できなかった骨折も固定かができるようになる可能性があり、骨折治療を劇的に変える可能性があると考えられる。



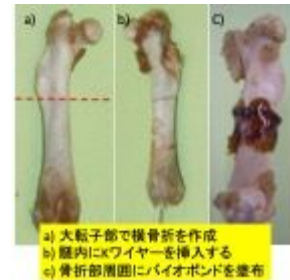
### 2. 研究の目的

本研究の目的は、バイオボンドをもって、世界初の骨用接着剤として分子レベルで再設計し、実用性・安全性を高め臨床応用を目指す事である。

### 3. 研究の方法

#### Ex-vivo

18週齢、雄のWister Ratを屠殺後大腿骨を取り出し、ボーンソウにて大腿骨大転子部で横骨折を作成、1.2mmのKワイヤーを髓内に挿入し切断面をプレスフィットさせ、骨折部周囲にbiobondを骨周囲に塗布した(B群)。controlとして現在臨床応用されているエチル2シアノアクリレート(商品名:アロンアルファA:A群)、2-オクチルシアノアクリレート(商品名:Dermabond:D群)を同様に塗布した。control群に使用したBondはいずれも皮膚、軟部組織用の接着剤である。



接着剤を塗布した後、Kワイヤーを抜去し骨折部を中心に3点折り試験を行い、最大破断強度、EI(曲げ剛性)を測定した。

#### in vitro

SDラット頭蓋骨由来の骨芽細胞(コスモバイオ社)を培養し細胞障害性の有無をMTT試験、bond上で骨芽細胞を24時間培養し細胞形態観測を行った。

biobondをB群、エチル2シアノアクリレートをA群、2-オクチルシアノアクリレートをD群、BondなしをN群とした。

#### in vivo

10週齢の雄のWister Ratの麻酔下で皮膚を切開し大腿骨を露出させ、骨剪刀で横骨折を作成し、髓内にアライメントを整えながらKワイヤーを挿入し以下の接着剤としてバイオボンド、エチル2シアノアクリレート(商品名:アロンアルファA)、2-オクチルシアノアクリレート(商品名:Dermabond)を塗布し、コントロールとしてKワイヤー固定のみの4群を比較した。

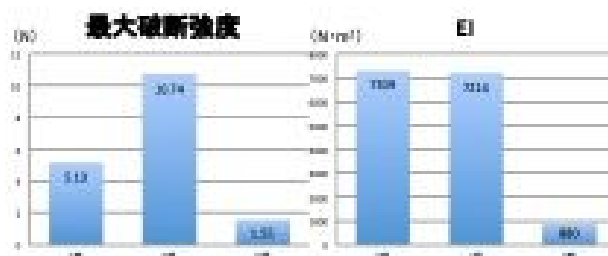


検討項目は4週、8週、12週で屠殺し、癒合状態を確認するためにCTを撮像し骨癒合状態と経時的変化を確認、3点折り試験を行い骨強度を測定した。また、組織学的所見として、HE染色、ヴィラヌエバ染色を行い、骨代謝状態の観察も行った。

### 4. 研究成果

#### Ex-vivo

B群(N=5), A群(N=5), D群(N=5)で3点折り試験を行った。最大破断強度はB群:平均5.13N, A群:10.74N, D群:1.55N, EIはB群:7309, A群:7214, D群:880であった。



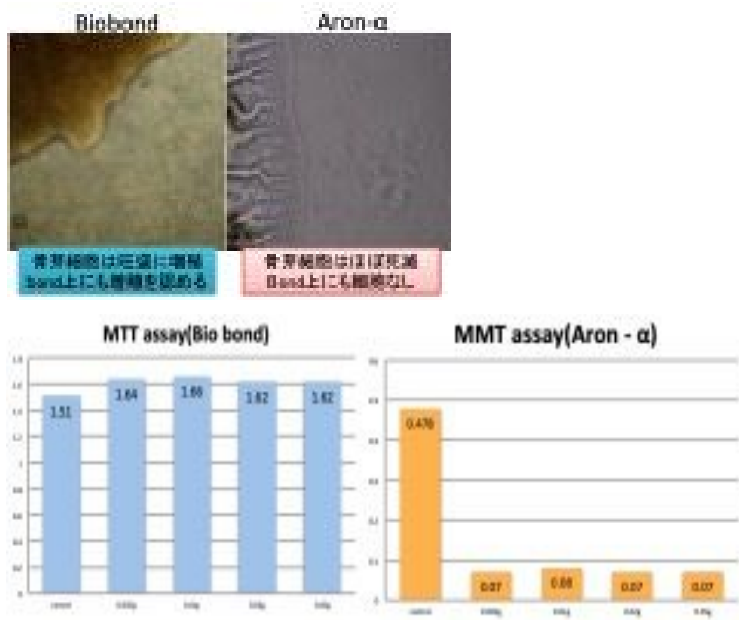
#### in vitro

##### MTT試験(細胞障害性)

B群、A群、D群で各々ボンドの量を0.005g、0.01g、0.02g、0.05gを塗布し、各Bond上で骨芽細胞50000個を24時間培養後吸光度を測定した。

B 群は濃度に関係なく control と同等の細胞増殖を認めたが、A、D 群では吸光度が低下し、明らかな細胞障害を認めた。

また、24 時間後の細胞形態を観測すると、B 群は Bond 上に旺盛に細胞増殖を認めた。しかし、A 群、D 群は Bond 辺縁で骨芽細胞の変形を認め、増殖も認めなかった。



#### in vivo

B 群は Bond 融解後、生体骨に塗布を試みたが塗布困難でモデル作成が困難であった。

A 群、D 群は各週 N = 3 で作成可能であった。

CT では A 群、D 群では各々4 週では明らかな骨癒合は認めなかった。8 週では N 群で仮骨形成を認め骨皮質の癒合も認めた、A、D 群では仮骨形成は認めるものの、骨折部に間隙が残存していた。12 週では各群群とも仮骨形成 + 骨皮質の連続性を認めた。

エチル 2 シアノアクリレート、2-オクチルシアノアクリレートは塗布後に空気中や組織中の水分と重合することにより接着力を発揮するため、in vitro における固定性は良好であった。

一方でバイオボンドは合成する際にすでに重合されているため、湿潤環境では本来持つ接着力を発揮しにくく、接着後も骨折部からの出血や周囲の軟部組織の湿潤環境により固定後にすぐに外れてしまう事象がおこった。湿潤環境下でも化学合成接着剤と同等の接着力を持たせるために、バイオボンドに親水基を付加、親水性のアルギン酸ナトリウムを付加したが、接着性が低下し生体内での実用化は難しい結果となった。

#### Micro CT



#### 5 . 主な発表論文等

なし

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。