

令和元年5月29日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20350

研究課題名(和文)血管新生を誘導する新しい高骨親和性生分解マグネシウム合金の開発

研究課題名(英文)Development of new biodegradable magnesium alloy to induce angiogenesis

研究代表者

梅山 広勝(Umeyama, Hirokatu)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40770334

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)：マグネシウム(Mg)合金は、既存の骨固定材料の欠点を補う骨接合材の材料として注目を浴びている。しかしこれまでの研究では、合金の分解率が最も高く、多くのMgイオンが溶出される埋植後初期の生体への影響についての検討がなされておらず実際の臨床での使用方法に即しておらず有益な情報が得られていない。今回の研究の結果から、表面積の大きなMg合金を埋植したとしても、腎臓からの尿排泄と骨への蓄積により体内のMgの恒常性は維持され、埋植初期の生体安全性は保たれることがわかった。本研究の結果はMg合金を医療材料として安全かつ有効に使用する際の基礎的なデータであり、Mg合金が理想的な骨接合材となる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マグネシウム(Mg)合金を用いた顔面骨用骨固定材は、頭蓋顔面骨手術において(特に小児症例においては)第一選択となる可能性が高い。また、今回使用するMg合金は、顎顔面領域で用いることを念頭に入れた配合であるが、強度や分解速度を調整して使用目的に応じた新たな合金を作製する準備は既に整っている。骨置換や骨増生が必要な部位への骨補填材料として用いるなど、形成外科領域のみならず幅広い領域での応用も可能であり、社会的・臨床的意義は非常に大きい。

研究成果の概要(英文)：Magnesium (Mg) alloys are considered a promising material for biodegradable medical devices; however, the initial effects and distribution of released Mg²⁺ ions following implantation are unclear. This is addressed in the present study, using two types of Mg alloys implanted into rats. An in vitro immersion test was first carried out to quantify Mg²⁺ ions released from the alloys at early stages. Based on these data, we performed an in vivo experiment in which the large amount of alloys were subcutaneously implanted into the backs of rats for 1, 5, 10, and 25 h. Mg²⁺ accumulation in organs was measured by inductively coupled plasma mass spectrometry. Our results suggest that homeostasis is maintained by urinary excretion and bone accumulation of released Mg²⁺ ions in response to sudden changes of Mg²⁺ ions concentration in the body fluid with a large amount of Mg alloy implants at the early stage.

研究分野：形成外科

キーワード：Mg合金

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

1. 研究開始当初の背景

従来の生体内分解性ポリマー素材よりも機械的強度に優れ、体内で完全に分解されるマグネシウム(Mg)合金が理想的な骨接合材の材料として注目を浴びている。諸外国が工業用 Mg 合金の臨床応用が中心であった中、我々は医療用に特化した均一結晶化した高強度・高延性を持つ Mg 合金の製に成功し、これまで顔面領域の骨接合材の臨床応用へ向けて研究を進めてきた。しかしこれまでの研究では、合金の分解率が最も高く、多くの Mg²⁺が溶出される埋植後初期の生体への影響についての検討がなされていない。また先行研究では小さな金属片を埋植するのみで生体適合性を評価しており、実際の臨床での使用方法に即しておらず有益な情報が得られていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、臨床上想定されるより大きな表面積を持った Mg 合金を埋植し、埋植後 25 時間以内の合金から溶出する Mg²⁺の動態を観察し、生体安全性を明らかにすることである。まず In vitro 擬似体液浸漬試験を行い以下の項目を明らかにする。合金種の違いによる分解速度の違い。25 時間以内に Mg 合金から溶出する Mg イオンの傾向。その後、それらのデータをもとに In vivo 埋植試験を行い以下の項目を明らかにする。埋植後 25 時間以内の生体への影響。埋植後 25 時間以内の Mg イオンの排泄、蓄積について。合金種の違いによる生体での Mg イオンの動態について。

3. 研究の方法

分解率の異なる二種類の Mg 亜鉛合金を用いて実験を行なった。まず擬似体液浸漬試験を行い、浸漬後初期に Mg 合金から溶出される Mg²⁺量、単位時間あたりの溶出率について調べた。その結果をもとに臨床で想定されるよりも大きなプレート(30 mm × 10 mm × 1 mm)を作成しラット背部皮下へ埋植した。1 時間、5 時間、10 時間、25 時間後(各 5 匹、計 40 匹)に屠殺し、血液、尿を含む各臓器の誘導結合プラズマ質量分析計による微量金属測定、主要代謝臓器の血液生化学検査、病理組織学的分析にてコントロール群および二種類の Mg 合金の差を比較検討した。

4. 研究成果

擬似体液浸漬試験の結果、体液浸漬後 30 分が最も Mg²⁺の溶出率が高いことがわかった。また分解度の違いによる合金種の差は 25 時間まで明らかとならなかった。生体埋植試験の結果では、埋植後 1 時間群から血中、尿中、金属周囲組織の Mg²⁺濃度の上昇が見られたが、臨床異常所見は認められず、血中濃度は臨床上正常範囲内であった。合金埋植群では 25 時間群の大腿骨骨幹部、骨端部で高い値を認めた。血液生化学検査および病理組織学的分析では異常所見を認めなかった。合金周囲組織、尿以外で合金種の差による各臓器の Mg²⁺濃度の動態に差はなかった。Mg 合金は酸化被膜や腐食生成物による保護層がない状態である埋植後初期が、単位時間あたりの Mg²⁺の溶出量が最も多くなる。今回の研究から、生体では合金から溶出された Mg²⁺は合金周囲組織によって素早く取り込まれ、体循環に取り込まれ腎臓からやかに排泄されることで体内の恒常性が維持されている。また骨組織は Mg の貯蔵庫としての役割があり、血中 Mg²⁺濃度の変動に対して早期より関与し、蓄積という形でその恒常性に貢献していることがわかった。そのため腎機能が正常であれば表面積の大きな Mg 合金を埋植しても生体の安全性は保たれることが本研究より明らかとなった。臨床応用のためには表面積の大きな Mg 合金が長期的に生体へ与える影響や腎機能低下時の Mg²⁺の動態について今後解明が必要である。

5. 主な発表論文等

〔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 0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。