

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08941

研究課題名(和文) 高い安全性と優れた骨形性能をもつ世界初新型PEEK頰椎スパーサーの開発

研究課題名(英文) Development of the new PEEK cervical spine spacer with high safety and excellent bone conduction

研究代表者

伊東 清志 (Ito, Kiyoshi)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・准教授

研究者番号：00362111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本課題に関しては、特許申請上詳細な情報を提供することは差し控えるが、まず比較的均一に溶射が可能な平面において可能であるということがわかった。AD法によりハイドロキシアパタイトを溶射することが可能である。しかしその一方で板状のPEEK以外にハイドロキシアパタイトを溶射することは、現時点では不可能であり、とくに円柱状のPEEKに対する均一な溶射をいかに行うかという点に課題が残った。実際のインプラントには、板状のものを層状にした直方体のものもありPEEKにハイドロキシアパタイトを溶射してインプラントを作成する際には、参考になる点であり、次のステップにつながるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プラスチック基材に対して、プラスト処理などをおこなうことなく、骨形成性物質であるハイドロキシアパタイトを溶射することが可能であるということを実証できた。従来プラスチック基材の表面は比較的滑らかであり、そこに溶射するということが不可能に近いと考えられていた。産業総合研究所によるAD法の学術的および社会的貢献は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Regarding this subject, we refrain from providing detailed information in the patent application, but first we were able to do it on a plane where thermal spraying can be performed relatively uniformly. Although the thermal spraying conditions cannot be clarified, it was found that hydroxyapatite can be sprayed by the AD method. However, on the other hand, it is not possible at present to spray hydroxyapatite other than plate-shaped PEEK, and there remains a problem of how to perform uniform spraying on columnar PEEK. Some of the actual implants are rectangular parallelepipeds made by layering plate-like ones, which is a reference point when making implants by spraying hydroxyapatite on PEEK.

研究分野：脊椎脊髄疾患治療

キーワード：インプラント 脊椎脊髄疾患 ハイドロキシアパタイト ポリエーテルエーテルケトン

1. 研究開始当初の背景

「高い安全性と優れた骨形成性能をもつ世界初新型 PEEK 頰椎スペーサーの開発」

本研究は、頰椎症等の骨疾患に用いられているチタン製インプラントの欠点を解消し、臨床的課題を解決できる新規の治療用インプラント器材の開発を目的とした。

即ち、現在、医学会で使用されている、チタン製インプラントの高い剛性による術後の骨破壊、特に、高齢者やリウマチ性疾患をもつ女性患者等への適用における留意の必要性及びレントゲン撮影におけるハレーション惹起等の臨床上的問題点があげられる。

その問題点を補完できる素材がポリエーテル・エーテル・ケトン樹脂(以下 PEEK)である。PEEK は、骨に剛性がちかくかつレントゲン撮影の際にはアーチファクトを引くことがない。

しかし、その一方で既にインプラントとして用いられて、安全性が確認されている PEEK の最大の欠点は、極めて低い骨形成能力しかもたず、高い骨形成能力をもつチタンに匹敵する能力を付加することが極めて必要であると考え。極めて低い PEEK の骨形成能をチタンに匹敵するまでに高めた、骨形成能 PEEK 器材の開発を目指した。

具体的には、PEEK 表面に骨形成性物質のハイドロキシアパタイト(以下 HA)溶射により骨形成機能を付加する。PEEK へ HA を溶射できる方法は未だ開発されておらず、本研究の PEEK への HA 溶射技術開発は画期的で、独自性が高い。また、本研究で開発を目指す骨形成能 HA 溶射 PEEK 材は、頰椎症以外の各種の骨疾患治療用インプラントの開発に繋がる、極めて創造性の高いものである。

以上を、研究開始当初の背景として検討し、研究の目的、方法に進んだ。

2. 研究の目的

本研究の目的は、上記のとおり、チタンに替わるインプラント器材を開発するというものである。具体的には、既にインプラントして使用されている PEEK の、唯一の欠点である自己骨形成遅延が解決することさえ出来れば、チタン製器具にとって替る、極めて優れた頰椎症治療用器具となり得るという考えのもとに、新型骨形成性 PEEK の開発研究を進める。(表 1)

表 1：金属(チタン)、従来 PEEK、本研究で目標とする低剛性・高骨形成性 PEEK の特性の比較

特性	金属(チタン)	従来 PEEK	本研究で開発する新型 PEEK
剛性	高く、 <u>骨破壊の危険有。</u>	骨に近く、 <u>骨破壊の危険無。</u>	従来 PEEK と同等。
骨形成性	<u>高く、骨が約 3 か月で形成される。</u>	<u>極めて低く、自己骨形成までに 10~12 か月を要する。</u>	<u>チタン製器具に匹敵する骨形成性を示し、約 3 か月で骨が形成される。</u>

これまでの研究の結果、チタンに替わりうるインプラント器材としては、PEEK 表面へ、安全性に懸念のない HA などの骨形成物質の溶射加工がもっとも好適との結論に至った。しかしながら、通常の溶射技術は、高温で溶射材を溶かし、それを高速で叩き付けることにより粒子間を物理的に密着、積みかさねて皮膜を形成させることから、溶射する基材が樹脂のような熱に弱

い材料の場合、吹き付ける溶射材を高温にすることができず、そのため十分な密着強度が得られなかった。事実、先行研究の、株式会社信州セラミックスが開発した「低温溶射法」(<http://www.shincera.co.jp/ceramics/>)による、酸化チタン及び HA を溶射した PEEK 材の開発研究において、HA は溶射ができず、酸化チタンは一応溶射できたものの、密着強度が十分得られず、剥離し易いという知見を得た。そこで、本研究代表者は、樹脂のような熱に弱い基材にでも溶射でき、且つ、十分な密着強度が得られる溶射技術について調査・検索を行い、国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研)が開発した、「エアロゾルデポジション(AD)法」によるプラスチック基材へのコーティング技術(http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2017/pr20170616_2/pr20170616_2.html)に注目した。そして本技術による PEEK への HA 膜コーティングの可能性について研究を進めることとした。

この技術は、研究協力者である明渡 純氏が世界に先駆けて開発した方法である。プラスチック基材へ低温でセラミック膜 (HA 膜とは異なる。) を形成できることが確認されているだけで、PEEK に、さらに HA 膜を形成できるかは試みられておらず、全く未知数である。本研究は、全く新しい独自のものである。また、医学の臨床現場で生じた問題を解決するために、情報・通信産業のセラミックス電子部品分野で開発された技術(AD 法)を取り入れ、学際的なアプローチにより、学術的に妥当かつ臨床現場で現実に使用可能な手法を探索検証するという点でも独自性がある。この AD 法により、PEEK に HA 膜を形成させ、且つ、非常に強固に密着させられる条件が解明され、さらに、その HA 膜形成 PEEK がチタンに匹敵する骨形成能を示すことが確認されれば、チタンに替わる画期的なインプラント器材となることが十分期待され、この骨形成機能 PEEK はスパーサー以外の多方面のインプラントに応用できる、日本「発」、世界「初」のインプラント器材ともなることから、本研究は、非常に高い創造性を持つといえる。

3. 研究の方法

本研究では AD 法を用いた骨形成機能 PEEK 器材開発のための条件を明らかにすることを目的とし、以下の三点を取り扱った。

- ① PEEK 表面に HA 膜を形成させるための諸条件(PEEK 表面及び HA の性状)について探索的検討を行った。
- ② ①で示された諸条件により作成された HA 膜形成 PEEK の HA 膜結合状態を、組成的／物理的に評価する。具体的には、SEM(走査電子顕微鏡)、TEM(透過電子顕微鏡)などでナノレベルの基材表面の観察や、「JIS K 6848-4 引きはがし試験」による物理的強度の確認を行った。
- ③ HA 膜形成 PEEK の HA 膜の密度などを変化させ、骨形成性の評価を *in vitro* と *in vivo* で行う。これにより、骨形成に最も有利な条件及び方法を考察した。

【研究方法】

- ① **PEEK 表面に HA を結合させるための諸条件の探索実験 (表2)** AD 法を用いて、PEEK の表面に HA を結合させるための諸条件を、AD 法開発者の産総研と長野工業技術総合センター(以下 工技センター)と検討した。当初明らかにされていた、結合を左右する因子は以下の二点であった。第一は、基板(本研究では PEEK)の形態、表面抵抗、第二は、溶射材粒子(本研究では HA)の直径、形状、飛散速度である。まずは、この二つの因子について検討した。

② 作成されたHA溶射PEEKのHAの結合状態を組成的／物理的に評価した。SEM（走査電子顕微鏡）、TEM（透過電子顕微鏡）などにより基材にHAが接着しているか観察する。また引きはがし試験での強度の確認、評価を行った（表2）。PEEKの表面にHAを溶射して作製したHA溶射PEEKを、SEM、TEMを用いてナノレベルで、HAとPEEKとの結合状態を観察する。またPEEK表面からのHAの剥がれやすさを「JIS規格 K6848-4の引きはがし試験」で評価する。素材の組成的、物理的評価は、研究協力者の工技センター・小松 豊氏の協力を得て行った。

③ in vitro及びin vivoにて骨形成性の評価を行った。その結果から最も骨形成に有利なHAの接着条件を考察した（表2）。

③-1 in vitroでの擬似体液への浸漬（しんじ）試験：

各種の条件で作製したHA溶射PEEKを人工組織液に浸漬し、経時的(1-7日を予定)にリン酸カルシウムの析出をX線回折で確認する。SEMにてリン酸カルシウムの形成を観察し、どの条件で作製した基材が、最もカルシウムの集積能力が高く、骨形成に効果性を持つか検討し、in vivoの実験に移る。本実験は、研究協力者の松本歯科大学教授・川原 一郎先生と行う。

③-2 in vivoでの骨形成の観察、力学試験の施行（図2、）：

③-1の結果をもとに作製したネジ状加工HA溶射PEEKを、ウサギ大腿骨に埋植する。そして4週/8週/12週の三群(それぞれn=8)で犠牲死させ、骨の形成を動物実験用マイクロCT、組織標本で観察する。また「JIS規格T0311金属製骨ねじの機械的試験方法」に則って力学試験を行い、引き抜き強度を測定した。

図 2: in vivo 試験

ウサギ大腿骨へ PEEK に HA をコーティングしたものを埋植する。先行実験において実際にインプラントを植え込んだところ(○

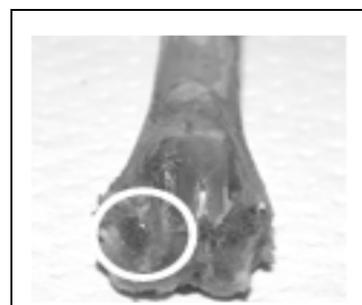


表 2、 本研究における連携と役割分担

(◎: 主担当、○: 副担当)

項目	実施機関			
	信州大	松本歯科大	産総研	工技センター
① PEEK に HA を結合させる条件	◎		○	○
② HA の結合状態の評価	◎			○
③-1 in vitro 試験（骨形成評価）	◎	○		
③-2 in vivo 試験（骨形成評価）	◎	○		
④ まとめ	◎	○	○	○

4. 研究成果

今回の、「高い安全性と優れた骨形性能をもつ世界初新型 PEEK 頸椎スペーサーの開発」のテーマにおいて最も困難を極めたのは、コロナ禍における、信州大学、産総研、長野工業技術センター、松本歯科大学の連携である。実際には、これらそれぞれのあいだで直接完成したものを見ながら discussion する必要があった。そのため、研究期間を 1 年間延長させていただいた。感謝申し上げます。

① PEEK 表面に HA を結合させるための諸条件の探索実験

本課題に関しては、特許申請上詳細な情報を提供することは差し控えるが、まず比較的均一に溶射が可能な平面において可能であるということがわかった。AD 法によりハイドロキシアパタイトを溶射することが可能である。しかしその一方で板状の PEEK 以外にハイドロキシアパタイトを溶射することは、現時点では不可能であり、とくに円柱状の PEEK に対する均一な溶射をいかに行うかという点に課題が残った。

実際のインプラントには、板状のものを層状にした直方体のものもあり PEEK にハイドロキシアパタイトを溶射してインプラントを作成する際には、参考になる点であり、次のステップにつながるものである。

② 作成された HA 溶射 PEEK の HA の結合状態を組成的／物理的に評価した。SEM (走査電子顕微鏡)、TEM (透過電子顕微鏡) などにより基材に HA が接着しているか観察する。また引きはがし試験での強度の確認、評価を行った。

① とも関連するが、溶射できても実際にこの引きはがし試験で臨床応用が難しい形態が明らかになった。最終的には円柱状の形態には不向きなことが判明した。直方体の PEEK での臨床応用を検討していくべきである。今後の検討課題とする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 伊東清志	4. 巻 4
2. 論文標題 最新の知見2 ロボティックスの脊椎手術への応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 最新主要文献でみる脳神経外科学レビュー	6. 最初と最後の頁 173-181
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito K, Yamada M, Horiuchi T, Hongo K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Microanatomy of the dura mater at the craniovertebral junction and spinal region for safe and effective surgical treatment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosurg Spine	6. 最初と最後の頁 165-171
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2020.1.SPINE191424	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ito Kiyoshi, Yamada Mitsunori, Horiuchi Tetsuyoshi, Hongo Kazuhiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Appropriate surgical procedures for Chiari type 1 malformation and associated syrinx based on radiological characteristics of the craniovertebral junction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosurgical Review	6. 最初と最後の頁 575 ~ 580
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10143-019-01079-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊東清志, 中村卓也, 宮岡嘉就, 窪田 樹, 堀内哲吉, 本郷一博	4. 巻 28
2. 論文標題 【脊髄・脊椎疾患】脊髄腫瘍 診断のピットフォールと手術戦略.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経外科ジャーナル	6. 最初と最後の頁 278-285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 伊東清志, 中村卓也, 堀内哲吉	4. 巻 48
2. 論文標題 解剖を中心とした脳神経手術手技 ロボティックスの脊椎脊髄治療への応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 385-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Kiyoshi, Nakamura Takuya, Horiuchi Tetsuyoshi, Takeshi Uehara	4. 巻 -
2. 論文標題 Cauda equina biopsy as a tool in the diagnosis of malignant tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2020.05.044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Kiyoshi, Nakamura Takuya, Horiuchi Tetsuyoshi, Hongo Kazuhiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Surgical treatment of cervical spondylosis in patients 80 years of age and older. A retrospective observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0217725	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kiyoshi Ito, Takuya Nakamura, Yoshiki Hanaoka, Naoki Ogiwara, Tetsuyoshi Horiuchi	4. 巻 22
2. 論文標題 Evaluation of the "nutrient foramen" as a suitable landmark in spinal surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Spine Journal	6. 最初と最後の頁 732-737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊東清志
2. 発表標題 The First Case of Total Disc Replacement For Cervical Radiculopathy Using an Artificial Mobi-C Disc
3. 学会等名 第61回中部脊髄外科ワークショップ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東清志
2. 発表標題 Long-term Surgical Results and Surgical Strategy of the Spinal Neurinoma via Posterior Approach
3. 学会等名 第38回日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東清志
2. 発表標題 Pitfalls of the Preoperative Diagnosis and Surgical Strategy for Spinal Cord Tumors
3. 学会等名 第38回日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東清志
2. 発表標題 多孔質発泡チタンの骨形成における組織学的・力学的・放射線学的検討
3. 学会等名 第47回日本脊椎脊髄病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東清志
2. 発表標題 Surgical Treatment of Cervical Spondylosis in Patients Equal or Over 80 Years Old
3. 学会等名 第31回日本老年脳神経外科学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------