

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09261

研究課題名(和文) マグネシウム合金の骨髄内での吸収機序の解明および骨折治療機器としての最適化の探求

研究課題名(英文) Elucidation of the absorption mechanism of magnesium alloys in bone marrow and exploration of their optimization as bone fracture treatment devices

研究代表者

河野 友祐 (Kawano, Yusuke)

藤田医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50528560

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：生体吸収性髄内釘として有用な素材になりうるマグネシウム合金の最適化を求めて研究を行った。まず第一にマウスの大腿骨骨折モデルを作成し、12ヶ月にわたりZK30, HF-ZK30, WE43の各素材における骨折の治癒過程および金属の吸収過程を観察した。また *in vitro* でも吸収性について確認した。その結果、表面加工を施していないZK30はHF加工を施したZK30やレアアースを含むWE43に比べ優位に早期に吸収された。HF-ZK30はWE43と比べても強度、吸収性について少なくとも遜色なかった。また、髄内釘のあらたな構造となりうるデザインを考案し、自己拡張性を有するステントデザインを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マグネシウム合金の力学的な強度を増強させるために、レアアースを用いることは海外においてよく行われる。しかし日本ではレアアースを含む金属を体内に留置することは、その安全性に懸念があるため現状では認められていない。その点、我々が研究で立証したフッ化処理したZK30は、レアアースを用いることなくWE43と少なくとも同等程度の強度を有する事ができ、今後の医療において重要な意義を見出したと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Bioresorbable magnesium (Mg) alloy-based implants offer promising alternatives to traditional metallic implants for the treatment of bone fractures because they eliminate the need for implant removal after healing. The Mg-Y-rare-earth (RE)-Zr alloy WE43, designed for orthopedic implants, has received European Conformity mark approval. However, currently, WE43 is not clinically used in certain countries possibly because of concerns related to RE metals. In this study, we investigated the use of a RE-free alloy, namely, Mg-Zn-Zr alloy (ZK30), as an implant for bone fractures. Hydrofluoric acid (HF) treatment was performed to improve the corrosion resistance of ZK30. HF-treated ZK30 (HF-ZK30) exhibited lower corrosion rate and higher biocompatibility than those of WE43 in *in vitro* experiments. After implanting a rod of HF-ZK30 into the fractured femoral bones of mice, HF-ZK30 held the bones and healed the fracture without deformation.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：マグネシウム合金

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨折治療において現在主流であるインプラントはチタン合金を用いたプレートおよび髓内釘である。しかし非吸収性であるチタン合金製インプラントは骨折が癒合すると抜去する事が必要となることが多く、患者や医療者、医療費いずれの面においても負担となる。プレートと髓内釘は骨折部位により使い分けられ、長管骨の骨幹部で骨折する場合は髓内釘が良い適応となる。髓内釘はプレートに比べおおまかな整復固定力、手術創が小さい、大半を骨内に留置するため体表から目立ちにくいという特徴があるが、既存の髓内釘は形を変えることが難しく、患者個人の体形に合わせた治療が出来ない。そこでそれらを解決すべく、新たなインプラントについて研究する必要性を感じた。

2. 研究の目的

本研究は生体吸収性を有するマグネシウム合金（以下 Mg 合金）の骨髓内での吸収機序を解明し、患者個人の骨の形にあわせた骨折治療機器としての最適な形状と表面処理を解明することであった。

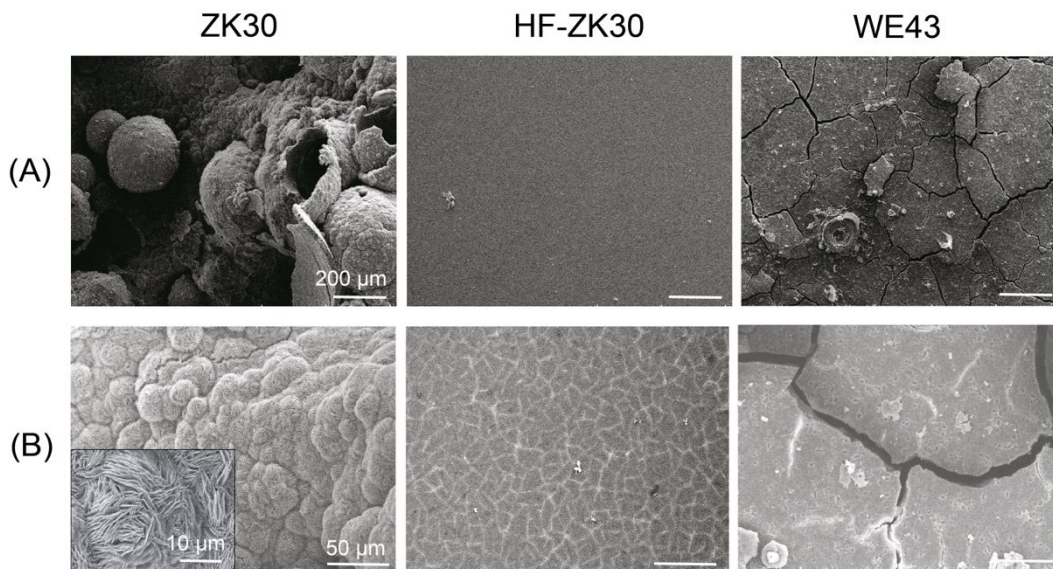
3. 研究の方法

15 週齢 Wister ラットの大腿骨骨折モデルを作成した。先行研究によって得られたデータを活用しフッ化処理の方法などに変化をつけた 2 種の ZK30、および WE43 を、骨折した大腿骨の骨髓腔の内径を測定し 0.7mm~1.0mm までで可能な限り太いものを挿入した。マイクロ CT を用いて骨癒合の状況、Mg 合金の吸収スピード、さらには吸収時に発生する水素ガスの状況などを、1 ヶ月ごとに術後 12 ヶ月まで調査した。

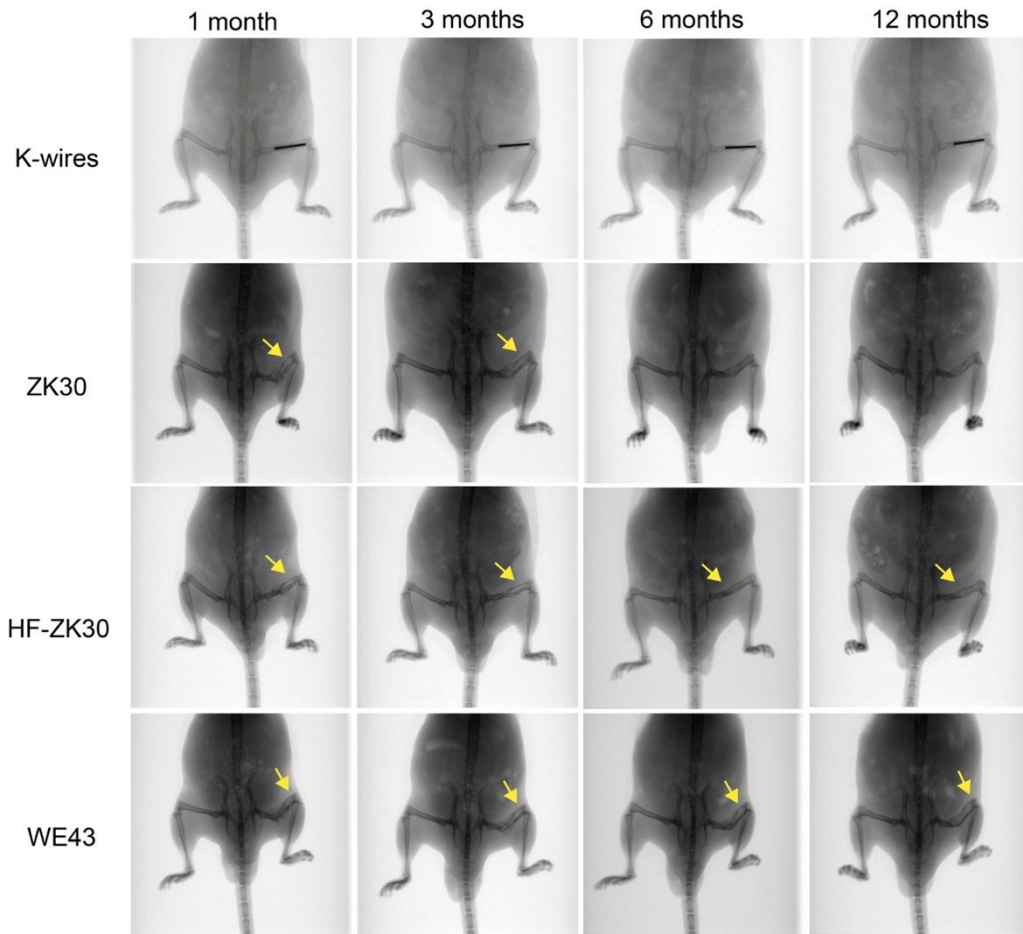
患者の骨の形状に合うように、CAD データを利用して髓腔内で拡張するステントタイプの髓内釘デザインについて検討を行った。

4. 研究成果

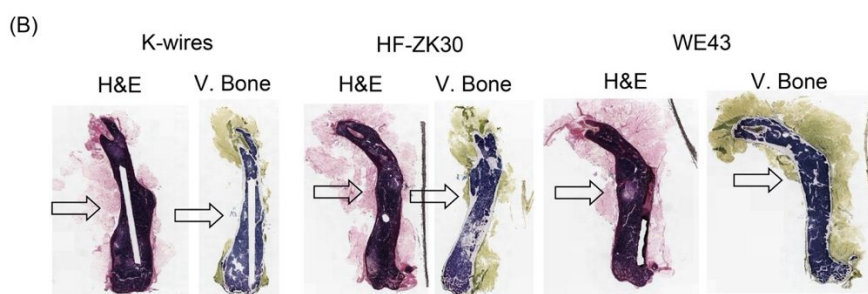
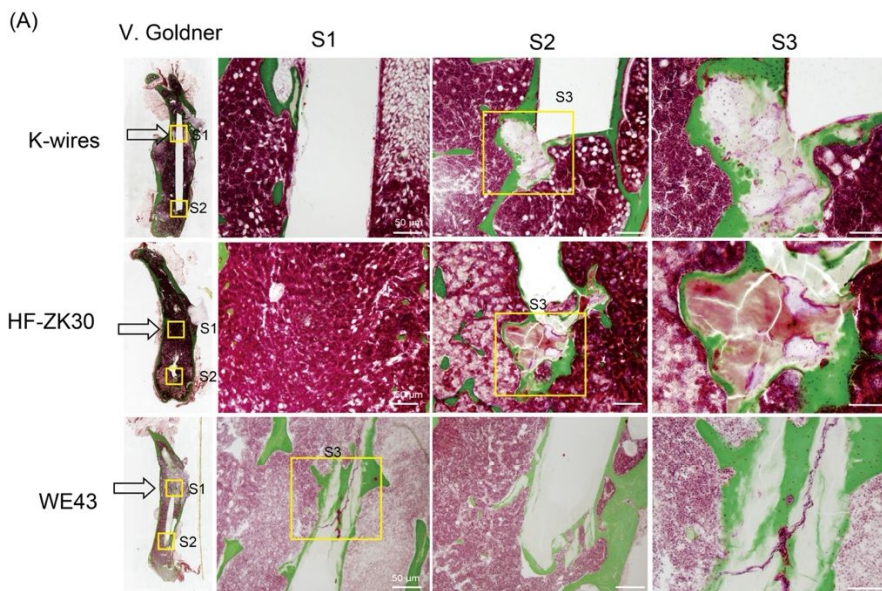
まず、ZK30、フッ化処理した ZK30 (HF-ZK30)、および WE43 の電子顕微鏡所見を示す。ラットを 12 ヶ月間、撮影した画像を示す。HF-ZK30 は表面積が非常に小さく、溶解しにくい表面加工が施されたことがわかる。



次に 12 ヶ月撮影した CT 画像を示す。HF-ZK30 は ZK 30 に比べ、溶解しにくく、WE43 と遜色ない性能を示した。

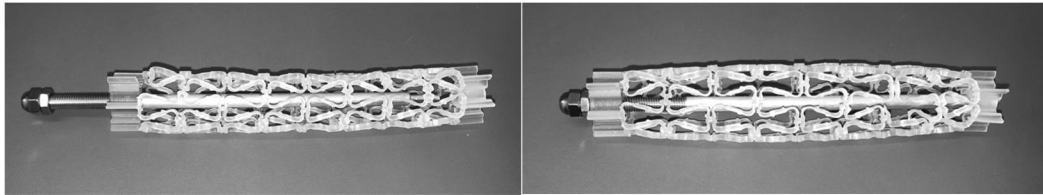


12 ヶ月経過した後の大腿骨病理標本を示す．HF-ZK30 は骨癒合を阻害することなく溶解していた事がわかった．



以上をまとめたものを英語論文で発表した。

鎖骨骨折用の形状可変性インプラントとして最適な構造を構築するため、自己拡張機能を有する髄内釘のデザインを開発した。



こちらについては、今後非吸収性金属を用いてプロトタイプを作成し、模擬骨を用いてバイオメカニクス研究を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Watanabe Hirota, Xu Wei, Uno Haruka, Uraya Yuki, Kugita Masanori, Komohara Yoshihiro, Niidome Takuro, Sasaki Makoto, Shimizu Ichiro, Fujita Nobuyuki, Kawano Yusuke | 4. 巻 112 |
| 2. 論文標題 Fluoride treated rare earth free magnesium alloy <sc>ZK30</sc>: An inert and bioresorbable material for bone fracture treatment devices | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A | 6. 最初と最後の頁 963 ~ 972 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbm.a.37673 | 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 - |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 浦屋有紀、河野友祐、佐々木誠、清水一郎、新留琢郎、藤田順之ほか |
| 2. 発表標題 レアース非含有マグネシウム合金の骨接合材料としての有用性の検討 |
| 3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会 |
| 4. 発表年 2022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 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 清水 一郎 (Shimizu Ichiro) (10263625) | 岡山理科大学・工学部・教授 (35302) | |
| 研究分担者 | 新留 琢郎 (Niidome Takuro) (20264210) | 熊本大学・大学院先端科学研究部(工)・教授 (17401) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|