

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19914

研究課題名（和文）顆粒結合型炭酸アパタイト人工骨の創製

研究課題名（英文）Fabrication of granules bond type carbonate apatite artificial bone

研究代表者

石川 邦夫（Ishikawa, Kunio）

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：90202952

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、緻密体が形成されるアクリル系バインダーではなく、高い気孔率が期待できるセルロース系バインダーを用い、炭酸アパタイト多孔体を製造できるか否かを検討し、さらに、当該炭酸アパタイト多孔体の組織反応を検討することである。セルロース系バインダーを用いても炭酸アパタイト多孔体が製造できた。

ウサギに埋植すると4週目でも多孔体中央部まで骨形成された。経時的に骨リモデリングによる炭酸アパタイト多孔体の骨置換も確認された。

球の結合によるマクロ気孔は骨形成に極めて重要であるが、球内部のマクロ気孔の重要性も確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会を迎え、骨再建術が急増している。自家骨移植（患者自身の骨を採取して骨欠損治療を行う手法）には健全部位への侵襲という重篤な問題があり、自家骨に匹敵する機能を備える人工骨が望まれている。本研究で開発した連通多孔性炭酸アパタイト人工骨は埋植4週目で中央部まで骨形成され、さらに骨リモデリングによって新しい骨に置換される理想的な人工骨となる可能性が高い。また、マクロ気孔構造だけでなく骨梁部のマイクロ構造が骨置換に影響を及ぼすことが明らかになった。本研究成果を基盤とした高機能性炭酸アパタイト骨補填材の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：The objective of this investigation is to fabricate porous carbonate apatite artificial bone using not acrylate but cellulose as a binder since cellulose binder allows porous body. It was found that calcium carbonate with cellulose binder also allows the fabrication of porous carbonate apatite artificial bone. When the bone defect of rabbit tibia was reconstructed with the porous carbonate apatite artificial bone, new bone was formed even at the center of the block 4 weeks after surgery. Also, osteoclasts and osteoblasts were found indicating bone remodeling process. Faster replacement to bone was confirmed for cellulose binder used carbonate apatite when compare with that fabricated using acrylate bine. It was, therefore, concluded that not only macro porous structure but also micro structure plays important roles for the replacement of carbonate apatite artificial bone to bone based on bone remodeling.

研究分野：生体材料学

キーワード：炭酸アパタイト 人工骨 多孔体 連通気孔 骨梁 マイクロ構造

1. 研究開始当初の背景

骨は炭酸基を含む炭酸アパタイトである(表1)。しかしながら、炭酸アパタイトは焼結できない。1970年代に発明された炭酸を除去した水酸アパタイト焼結体は骨伝導性(材料表面に骨が結合する性質)を示す画期的な材料であり、典型的な人工骨補填材として臨床応用されているが、自家骨移植が第一選択であるという状況を打破するには至っていない。

これは、「①自家骨は新しい骨に置換されるが、置換されない。」「②水酸アパタイト焼結体の骨伝導性は自家骨には遠く及ばない。」ためである。

研究代表者は炭酸カルシウムブロックを前駆体として用い、リン酸塩水溶液中で溶解析出型組成変換反応を行うと前駆体ブロックが形態を保ったまま、組成が炭酸アパタイトになることを見出した(特許成立:日本、米国、欧州、カナダ、豪州、中国など)。

ビーグル犬顎骨欠損モデルによる使用模擬試験において、炭酸アパタイトは水酸アパタイト焼結体、β型リン酸三カルシウム、ウシ焼成骨と比較して圧倒的な骨伝導性を示すことが確認された(図1)。また、水酸アパタイト焼結体は骨に置換されない

表1 ヒトの骨組成例

組成	含有量(wt%)
Ca	34.8
CO ₃	7.4
PO ₄ as P	15.2
Na	0.9
Mg	0.72
K	0.03
Cl	0.13
F	0.03



図1 使用模擬試験結果 ビーグル犬顎骨に形成したインプラント隣接部骨欠損を各種骨補填材で再建、12週後のビラヌエバゴールドナー染色像。ビラヌエバゴールドナー染色では成熟骨は緑色に染色される。

いが、炭酸アパタイトは経時的に骨に置換されることが確認された(図2)。

なお、水酸アパタイト骨補填材は体内で吸収されないためクラスIII医療機器であるが、炭酸アパタイトは体内で骨に置換されるためクラスIV医療機器と分類された。

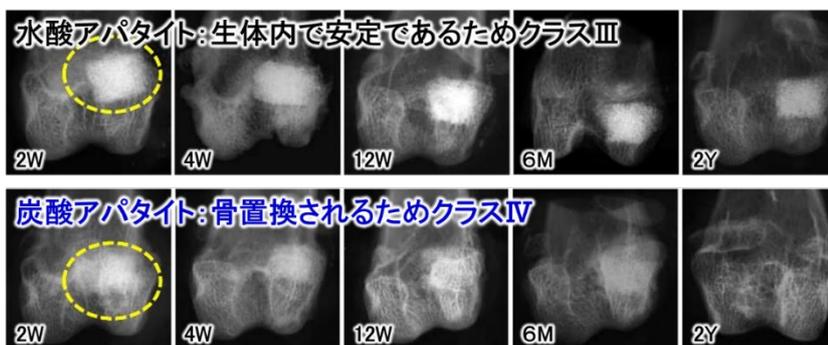


図2 ウサギ大腿骨に埋植した水酸アパタイトおよび炭酸アパタイト骨補填材のマイクロCT像。

我が国では歯科インプラントを前提した骨再建術に用いことができる骨補填材は承認されていなかったため、歯科インプラントを前提とした骨補填材の有効性・安全性の検証を目的としたワーストケース多施設治験を行った。その結果、全症例で有効性が確認されただけでなく、炭酸アパタイトから骨への置換も確認された(図3)。

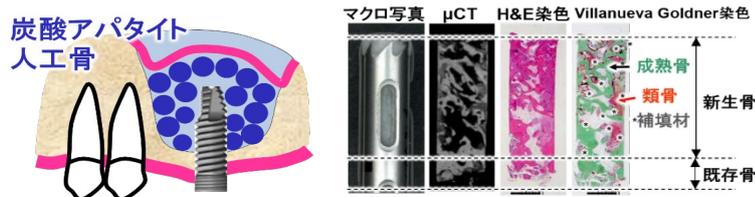


図3 多施設治験の概要 サイナスリフトでの有効性を検証し、ヒトでも炭酸アパタイトが骨に置換されることを確認。他の有効性も100%であった。

骨と同じ組成である炭酸アパタイト骨補填材は世界で初めて承認され、日米で臨床応用されている。なお、これまでの骨補填材は骨伝導性が限定的であるため、インプラントなど過重負荷を受ける部位への適用は禁忌であった。骨の無機組成である炭酸アパタイト骨補填材は骨伝導性に優れるため、適用制限がない骨補填材（インプラント術を含めた全ての歯科領域で用いることができる。）として薬事承認され、日本ではトップシェアとなっている。

炭酸アパタイト骨補填材は溶解析出型組成変換反応で製造されるが、溶解析出型組成変換反応は前駆体の表面からしか進行しない。そのため、ブロック状骨補填材の製造には時間がかかったり、不可能であったりするという課題がある。

先に行った研究「課題名：炭酸アパタイト骨補填材の気孔形状・サイズが骨伝導性および骨置換性に及ぼす影響」によって各種手法で炭酸アパタイト多孔体が製造できることがわかった。その中で円柱状および球状のアクリル樹脂を用いて調製した三次元多孔体は、ほぼ同様の気孔率を備えるにもかかわらず骨形成能が異なることを明らかにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、アクリル系バインダーではなく、高い気孔率が期待できるセルロース系バインダーを用い、セルロース含有炭酸カルシウム顆粒を製造、セルロース含有炭酸カルシウム顆粒を、水を用いて結合し、三次元多孔体を製造、脱脂、リン酸化して炭酸アパタイト多孔体を製造できるか否かを検討し、さらに、当該炭酸アパタイト多孔体の組織反応を検討することである。

3. 研究の方法

バインダーとしてはセルロースを選択した。炭酸カルシウムとセルロースを混合後、ドーム型押出機で押し出し、そうめん形状の混合体を回転によって球状化した。当該球状体を水の存在した状態で結合させ、連通多孔体前駆体とし、脱脂して炭酸カルシウムとした。さらにリン酸水素二ナトリウム水溶液に浸漬して炭酸アパタイト化した。

得られた多孔性炭酸アパタイト骨補填材をウサギ大腿骨に埋入し、病理組織学的検索を行った。

4. 研究成果

4-1 炭酸カルシウム-セルロースバインダーの押出と球状化

炭酸カルシウム粉末とバインダー（セルロース）を水で混練し、ドーム型押出機で押し出し、そうめん状の混合体を調製した（図4、5）。

得られたそうめん状混練体を回転式球状化装置で球状化した（図6、7）図7に示すように球状化の可否は混練体の水分量（粘性）および回転数に大きく依存した。



図4 原料の混合部(上)とドーム型押出機



図5 ドーム型押出機から押し出されたそうめん状混練体



図6 回転式球状化装置

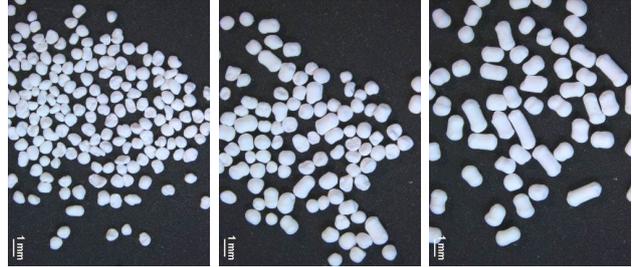


図7 回転式球状化装置で球状化したそうめん状混練体。回転数、添加した水の量等で形態が変化する。

4-2 球状混練物の多孔体化と炭酸アパタイト多孔体の調製

得られた球状混練物は加圧して多孔体化した(図8、9)。なお、加圧の際に一定量の水を添加することが必要であった。水単独ではセルロース含有炭酸カルシウム球の形態が保てなかった。一方、80%エタノールでは形態を維持できることがわかった。

図9に調製された多孔体を示す。この多孔体を脱脂すると炭酸カルシウム多孔体が調製された。さらに炭酸カルシウム多孔体をリン酸水素二ナトリウム水溶液に浸漬すると、溶解析出型組成変換反応で炭酸アパタイト多孔体となることがわかった。

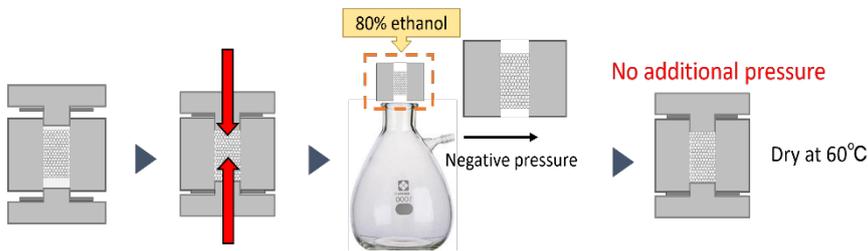


図8 球状混練物の多孔体化の概念図



図9 球状混練物から調製した多孔体

4-3 炭酸アパタイト多孔体の組織反応

図10にウサギ大腿骨内側顆欠損(遠位骨端)に埋植した炭酸アパタイト多孔体の術後4週目

ウサギ大腿骨内側顆(遠位骨端) φ6×3欠損

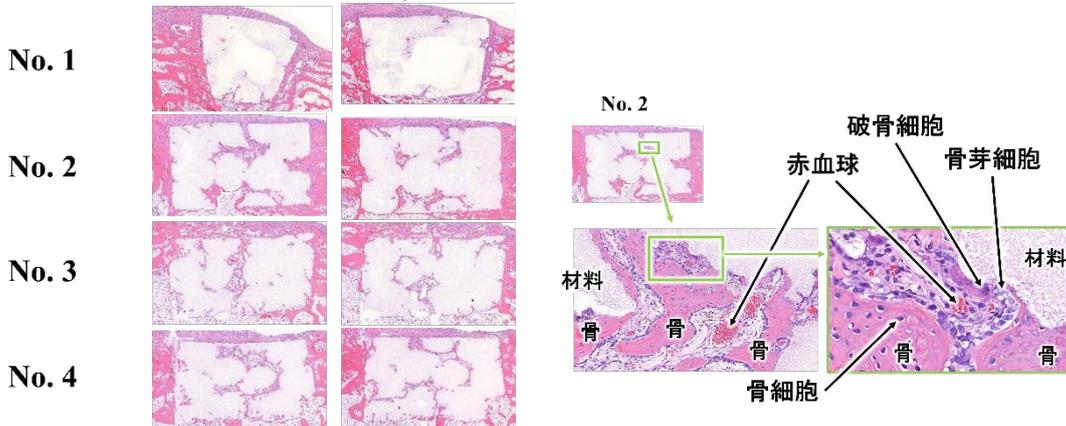


図10 ウサギ大腿骨内側顆欠損に埋植した炭酸アパタイト多孔体の HE 染色像 (術後4W)

の HE 染色像を示す。全てのウサギで多孔体中央部まで新生骨の形成が確認された。また、多孔体の気孔には血管形成が確認された。さらに破骨細胞、骨芽細胞が材料表面に観察され、炭酸アパタイト多孔体が活発にリモデリングを受けていることがわかった。

図 11 に埋植後 12 週目の HE 染色像を示す。埋植後 4 週目に比較して炭酸アパタイト多孔体の骨置換が進行しており、破骨細胞が吸収した部位に新しい骨が形成されていることがわかる。

ウサギ大腿骨内側顆(遠位骨端) φ6×3欠損

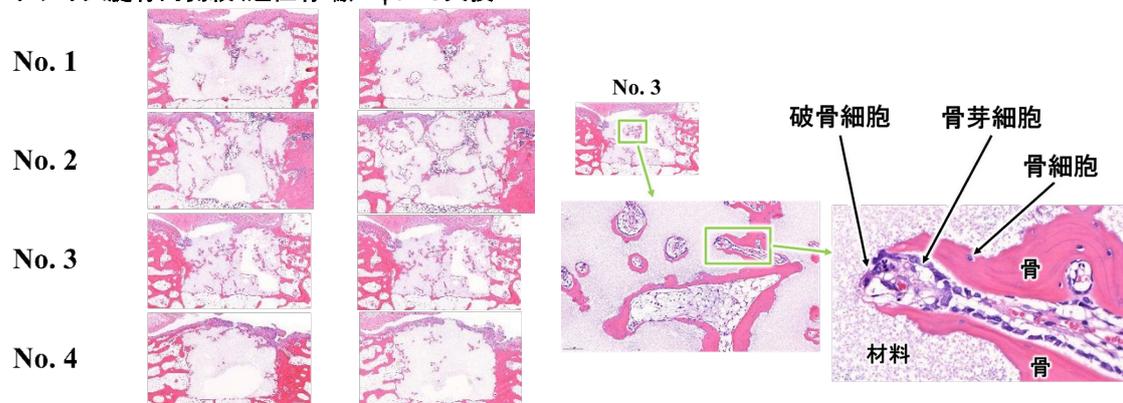


図 11 ウサギ大腿骨内側顆欠損に埋植した炭酸アパタイト多孔体の HE 染色像 (術後 12W)

なお、アクリル系バインダーで球を調製した系に比較して骨置換が早いことがわかった。これはマクロ気孔ではなく、球の中のマイクロ気孔の差に起因すると思われた。

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〕

〔その他〕

特記事項なし

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
---------	---------