

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591635

研究課題名（和文） 骨再生に優れた新しい生体吸収性骨セメントの開発

研究課題名（英文） A newly biodegradable bone cement inducing osteoanagenesis

研究代表者

高畑 智宏 (TAKAHATA TOMOHIRO)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：80571223

研究成果の概要（和文）：独自に開発した骨接着性リン酸系多糖誘導体を用い、生体吸収性骨セメントを創製し、物性と骨再生に関する実験データを集積した。本セメントは既存の骨セメントよりも優れた骨接着性を認めた。動物実験モデルでは骨欠損部に本セメントを充填することで本セメントは徐々に吸収され、骨へと置換された。新規骨セメントとして今後臨床応用ができるようさらなる研究を継続していく予定である。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate the effect of new bone cement consisting of Phosphorylated Pullulan, which has the nature of bioadhesive and biodegradable. This new cement bonded significantly better to hydroxyapatite as compared with commercially available bone cements. In vivo experiments, this cement was effective for the bone reconstruction compared with calcium phosphate cement. From this fine result, we plan to continue this project so that can apply to clinical practice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：バイオテクノロジー

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：骨再生

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会の到来に伴い、高齢者の骨折や関節疾患は寝たきりへと移行する大きな要因である。これらの疾患の治療において人工関節やプレートをレジン系の骨セメント（PMMA セメント）で固定する手法が用いられてきた。しかし、PMMA セメントは発

熱や血管内流出による重大な合併症も報告されている。一方、リン酸カルシウム系セメントは生体親和性が高く、生体で吸収されるというレジン系セメントにない優れた特性を有するものの、脆い、骨への接着性が乏しいなどの問題点がある。上記の問題を解決すべく、アパタイト接着性多糖複合体を用いた高機能性硬組織セメントの開発に着手した。

## 2. 研究の目的

独自に開発した骨接着性を有するリン酸系多糖誘導体 (図 1) を用い、生体吸収性骨セメントを創製した。本材は生体親和性が高く、かつ PMMA 骨セメントを超える骨への接着強さを有している。本研究では本骨セメントの物性と骨再生に関する実験データを集積するとともに、BMP などの成長因子や骨再生を促す薬剤を併用することにより、更なる骨誘導能向上を図る。

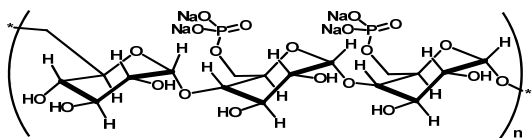


図 1

## 3. 研究の方法

### (1) 本骨セメントの物性評価

PMMA セメント、リン酸カルシウムセメントを比較し、圧縮強さや接着強さがどのように変わるかを検討する。また、薬剤徐放性についてもバンコマイシンを使用し検討する (図 2)。

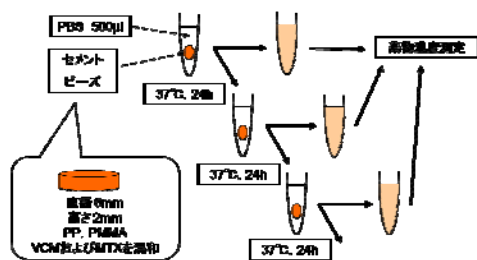


図 2

### (2) 本骨セメントの生体内における吸収速度の調節

本セメントを種々の動物 (マウス、ラット、ウサギ、ブタ) の骨内に留置し、体内での吸収速度ならびに周囲骨の再生能を検討する。まず、マウス、ラットで初期実験を行い、より臨床応用に近い中型動物 (ウサギ、ブタ) で実験データを集積した。

マウスでは大腿骨骨内を 24G 針で搔爬し (図 3)、リン酸化プルランを注入後 1 カ月で  $\mu$  CT を撮影した。



図 3

ウサギの実験では、尺骨に 1cm 長の骨欠損を作成し (図 4 左)、同部位に本セメントを留置した (図 4 右)。術後 1 カ月で組織学的検討と放射線学的評価を行った。

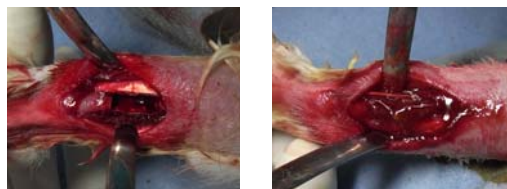


図 4

### (3) 成長因子など薬剤との併用による骨誘導能の向上

BMP などの成長因子や骨再生を促す薬剤を併用することにより、更なる骨誘導能向上の可能性を種々の動物を用いて検討する。

## 4. 研究成果

### (1) 本骨セメントの物性評価

#### ① チタンおよびアパタイトへの剪断接着強さ

本骨セメントは既存の PMMA セメントやリン酸カルシウムセメントを比べ、チタンおよびアパタイトに対して優れた剪断接着能を有した (図 5)。

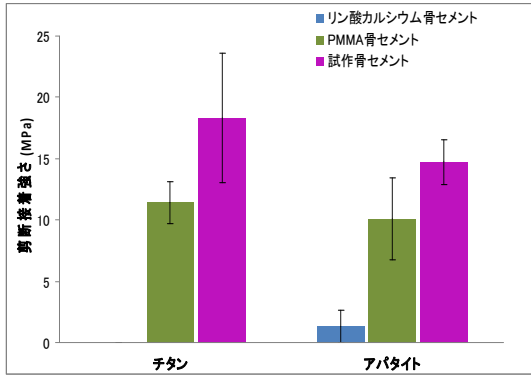


図 5

② 各種セメントの圧縮強さの比較

本骨セメントは既存のリン酸カルシウムセメントに比べ優れた圧縮強さを示した。さらに  $\beta$ -TCP を混合することにより圧縮強さを増強することが可能であった (図 6)。

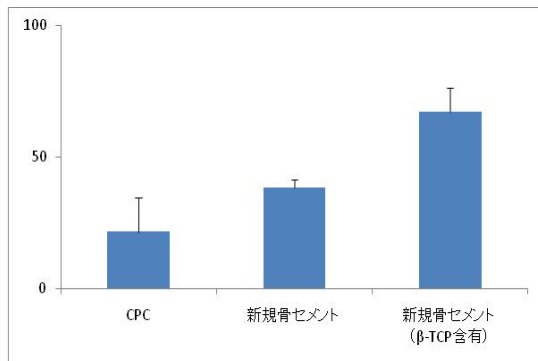


図 6

③ 薬剤徐放能の検討

本骨セメントは現在整形外科領域で使用されている PMMA 骨セメントよりも優れた薬剤徐放性を認めた。図 7 はバンコマイシンを使用して行った徐放能検査である。抗菌薬や成長因子などを本セメントに混和することで局所に薬剤を効果的に作用させることが可能である。

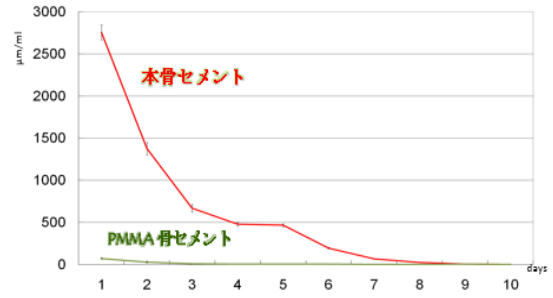


図 7

(2) 本骨セメントの生体内における吸収速度の調節

マウス大腿骨骨内を 24G 針で搔爬し、リン酸化プルランを注入後 1 カ月で  $\mu$ CT を撮影した。注入前 (図 8 左) と比して注入後 (図 8 右) で骨化傾向を認めた。



図 8

以下、ウサギ尺骨骨欠損モデルでの結果を示す。

組織学的検討では術後 1 カ月で本セメントは完全に吸収され (図 9 左)、サフラニン染色では軟骨化骨の形成を認めた (図 9 右)。

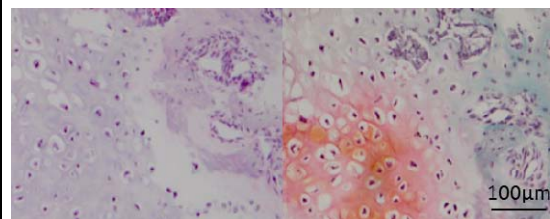


図 9

対照としたリン酸カルシウムセメント群では同セメントは術後 1 カ月で吸収されず、残存していた (図 10、黄三角部)。

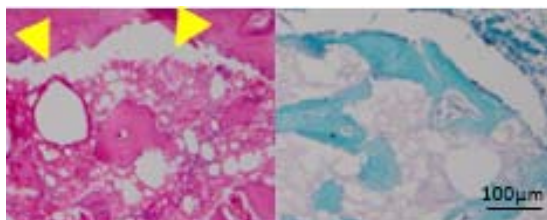


図 10

放射線学的評価として  $\mu$ CT を用いて検討した。術後 1 カ月で撮影したところ、本セメント群ではセメント留置部位は骨組織に置換されていた (図 7 左) のに対して、リン酸カルシウムセメント群ではセメントは吸収されず残存していた (図 11 右)。

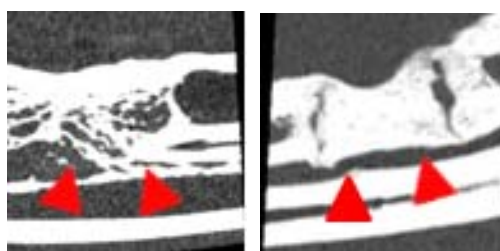


図 11

### (3) 成長因子など薬剤との併用による骨誘導能の向上

骨形成成長因子である BMP-2 を本セメントに含有させた結果、本セメントのみの群と比べ、術後 1 カ月の時点でより旺盛な骨形成を認めた (図 12)。

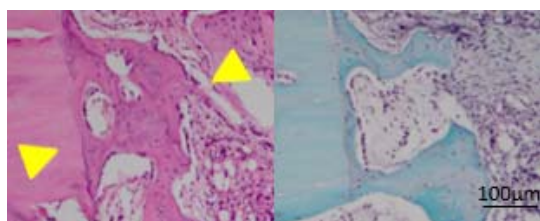


図 12

本研究では、整形外科領域で使用できる新たな骨セメントの有用性について実験を行った。本セメントは既存の骨セメントより優れた骨またはチタンへの接着能を持ち、さらに優れた骨再生能を認めた。薬剤の徐放能も既存の骨セメントより優れていた。これらの結果は本セメントの用途を拡大できるものであり、骨セメントとしてだけでなく、今後は現在主流となっているチタン製インプラントへのコーティングや様々な薬剤含有製材への応用が可能である。

今後は本セメント製材の臨床応用に向けて引き続き研究を継続していく予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 山根 健太郎、ウサギ尺骨骨欠損モデルを用いたリン酸化プルランの骨再生能の検討、第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会(2012)、2012 年 10 月 27 日、名古屋
- ② 馬崎 哲朗、硬組織接着性多糖誘導体リン酸化プルランによる薬剤徐放能の解析、第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会(2011)、2011 年 10 月 21 日、前橋
- ③ 高畑 智宏、硬組織接着性多糖誘導体リン酸化プルランの開発、日本整形外科学会(2011)、Web開催

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高畑 智宏 (TAKAHATA TOMOHIRO)  
岡山大学・医学部・客員研究員  
研究者番号：80571223

### (2) 研究分担者

尾崎 敏文 (OZAKI TOSHIFUMI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：40294459

### (3) 連携研究者

吉田 靖弘 (YOSHIDA YASUHIRO)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授  
研究者番号：90281162

塩崎 泰之 (SHIOZAKI YASUYUKI)  
岡山大学・岡山大学病院・医員  
研究者番号：00596041

馬崎 哲朗 (MAZAKI TETSURO)  
岡山大学・岡山大学病院・医員  
研究者番号：70644392

山根 健太郎 (YAMANE KENTARO)  
岡山大学・岡山大学病院・医員  
研究者番号：60644391