

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462724

研究課題名(和文)骨形成能を有する生体吸収性マグネシウム合金の可能性 - 骨代謝に与える影響の検討 -

研究課題名(英文)The examination about the osteoinductive activity of the biodegradable magnesium alloy

研究代表者

今井 啓道 (Imai, Yoshimichi)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80323012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：新規開発したMg合金と、コントロールとしてTiを用いてプレート(2mm×3mm×0.5mm)を作成し、ラットの頭部骨膜下、背部皮下組織、大腿筋肉内に1枚ずつ移植し、移植1、2および4週後にμCT撮影と病理組織学的分析を行った。Mg合金は頭部骨膜下、背部皮下組織、大腿筋肉内の順に分解した。分解に伴い空孔が形成され、移植後4週までに縮小した。不溶性塩の析出量には部位差はなかった。病理組織学的には、Mg合金はTiと同様に生体適合性は良好であった。いずれもプレート周囲には1週で血管に富む厚い未熟な被膜が形成され、4週後には成熟化した。分解の早い頭部では初期の被膜形成が最も厚く形成された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the influence of the physiological environment surrounding Mg alloys on their corrosion behaviour. A Mg-1.0Al alloy with a fine-grained structure was formed into plates using titanium (Ti) as a control. These plates were implanted into the subperiosteum in the head, subcutaneous tissue of the back, and in the muscle of the femur of rats for 1, 2 and 4 weeks. The Mg alloy was corroded fastest in the head, at an intermediate level in the back, and slowest in the femur. The insoluble salt deposition at the Mg alloy surface had no influence on the volume loss. Gas cavities formed around the Mg alloy at all implantation sites and decreased after 4 weeks. Histopathological examination revealed that the Mg alloy exhibited good biocompatibility, as was seen with Ti. In addition, vascularized fibrous capsules formed around the plates and became mature with time. The volume loss in the different anatomical locations correlated with capsule thickness.

研究分野：形成外科学

キーワード：マグネシウム合金 骨折 骨形成 生体吸収性材料 生体適合性

1. 研究開始当初の背景

近年、生体吸収性マグネシウム合金が注目されている。マグネシウム合金は金属としての高い機械的強度を有しながらも、生体内で分解する全く新しい生体材料として、現在国内外で血管用ステントや、骨固定材の分野で積極的に開発が進められている。

顎顔面領域の骨固定材としても、現在従来のチタン製と、吸収性高分子材料の2種類が主に用いられ、特に小児では吸収性高分子材料が第一選択となっているが、実際のところ強度不足や炎症の惹起などの問題もあり、適応に関しては現在も論争がある。マグネシウム合金は機械的強度と分解性を併せ持つため、実用化に至れば特に小児では新たな第一選択となりうる。

現在我々が実用化を目指し研究を続けている開発マグネシウム合金は、機械的強度と組織親和性に優れ、さらに骨形成能を有する可能性が示唆されたため、骨折治癒を促進するデバイスとしても期待されることである。

2. 研究の目的

生体内におけるマグネシウム合金の分解挙動は完全には明らかになっていないため、本研究ではラットの複数の組織において、開発マグネシウム合金の分解挙動と周囲組織反応を分析し、分解挙動に影響する生体内因子を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

医療用に新規開発されたマグネシウム合金 (Mg-1.0Al alloy) と、コントロールとして市販のチタンを用いてプレート (2 mm × 3 mm × 0.5 mm) を作成した。動物は雄性ラット 54 匹を使用した。このうち 36 匹にはマグネシウム合金製のプレートを、残りの 18 匹にはチタン製のプレートを、頭部骨膜下、背部皮下組織、大腿筋肉内の3か所に1枚ずつ移植した。移植後1、2および4週後に、マグネシウム合金移植群のうち18匹に対してマイクロCT撮影を行い、残りの18匹とチタン移植群に対して病理組織学的分析を行った。撮影したマイクロCT画像を用いて、各移植部位における腐食形態、マグネシウム合金プレートの分解速度、発生したガスによる空孔の大きさ、および分解に伴い表面に析出する不溶性塩の量を分析した。病理組織学的観察により、マグネシウム合金およびチタンプレート周囲に形成された被膜の組織学的所見と、被膜の厚さを分析した。またすべてのラットの体重変化、血清および尿中マグネシウム濃度を分析した。

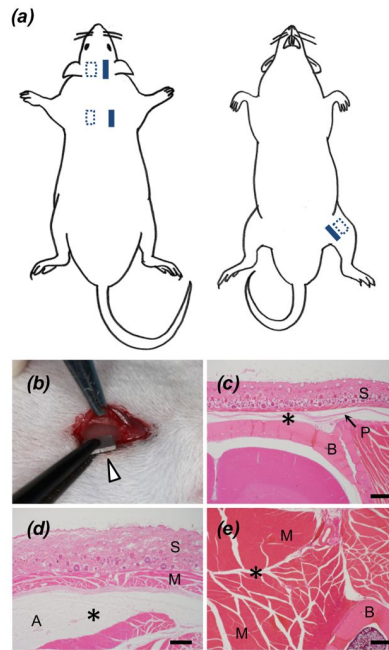


図1、ラットの実験動物モデル。(a) 移植部位のシーム。図中の実線は皮膚切開線を示す。破線は移植されたマグネシウム合金およびチタンプレートの位置を示す。(b) 移植時の肉眼所見。図中の矢頭はプレートを示す。(c-e) 移植部位の組織所見:(c) 頭部骨膜下、(d) 背部皮下組織、(e) 大腿筋肉内。*: 移植した組織の層。A: 脂肪組織、B: 骨、M: 筋肉、P: 骨膜、S: 皮膚。倍率: 40倍。スケールバー: 100 μm。

4. 研究成果

(1) マグネシウム合金は各移植部位で経時的に分解し、局部腐食を呈するものと全面腐食を呈するものとを認めしたが、移植部位による差を認めなかった。

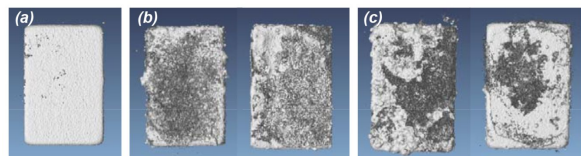


図2. 移植前後のプレートの3D再構成マイクロCT画像。(a) 移植前。(b, c) 移植後4週:(b) 全面的な分解と析出、(c) 局所的な分解と析出。

(2) 分解速度は、頭部骨膜下で最も速く、次いで背部皮下組織、大腿筋肉内の順であった。

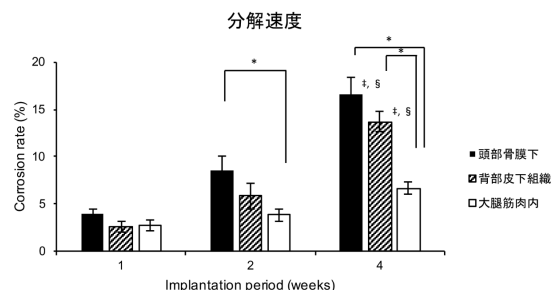


図3、マグネシウム合金プレートの分解速度

(3) マグネシウム合金の周囲には空孔が形成され、頭部骨膜下で空孔面積が大きかったが、いずれの部位でも移植後4週までに縮小した。

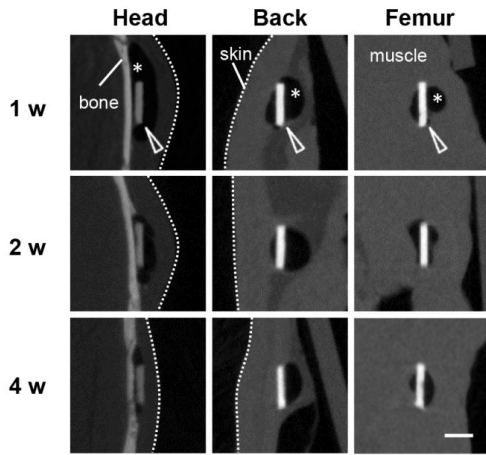


図4、各移植部位の術後1、2および4週における空孔のマイクロCT画像

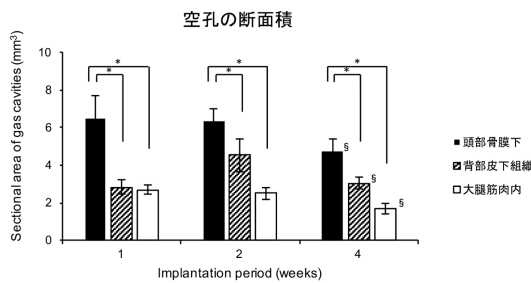


図5、空孔の断面積

(4) 不溶性塩の析出量には部位差はなかった。

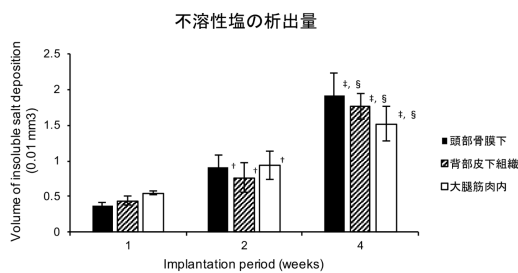


図6、不溶性塩の析出量。†、‡、および§は次の如く統計学的有意差を示す(p<0.05)。†:1週と2週における有意差、‡:1週と4週における有意差、§:2週と4週における有意差。

(5) 病理組織学的分析ではマグネシウム合金移植群とチタン移植群ともに、プレート周囲には被膜が形成された。被膜は初期には未熟な肉芽組織からなり、経時的に線維化を示した。線維化の進行過程には部位差を認めなかったが、マグネシウム合金群、チタン群ともに頭部骨膜下において、移植後早期の被膜が

他の部位より有意に厚かった。

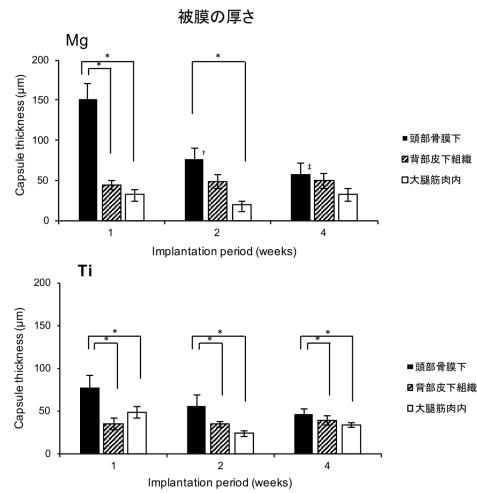


図7、マグネシウム合金およびチタンプレート周囲の被膜の厚さ

(6) 経過中ラットに体重減少や異常行動を認めず、血清・尿中マグネシウム濃度はいずれの群でも同等であった。

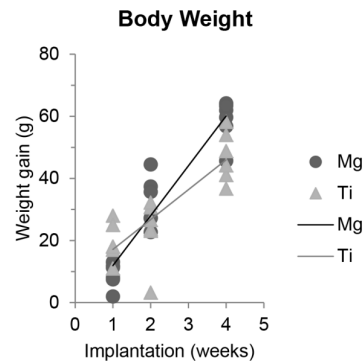


図8、ラットの移植後の体重推移。

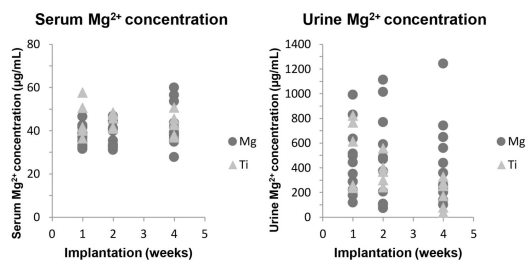


図9、(a) 血清マグネシウム濃度。(b) 尿中マグネシウム濃度

上記から、マグネシウム合金の生体内での分解挙動は移植部位により異なり、マグネシウム合金周囲の肉芽組織性被膜の厚さが分解速度に影響していた。生体内環境とマグネ

シウム合金の相互作用について、さらなる解明が必要である。マグネシウム合金の臨床応用においては、分解速度が移植部位により異なることを十分に配慮した設計が求められる。

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)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Chieko, M., Yoshinaka, S., Yoshimichi, I., Toshiji, M., Akiko, Y., Yuya, S., Naoko, I., Shuji, I., Toru, T., Miho, O., Hiroyuki, K., Masahiro, T. (2016). In vivo corrosion behaviour of magnesium alloy in association with surrounding tissue response in rats. Biomedical Materials, 11(2), 025001. 査読有, doi: 10.1088/1748-6041/11/2/025001

〔学会発表〕(計 3 件)

三浦千絵子、佐藤顕光、今井啓道、館正弘、清水良央、佐野有哉、及川美穂、向井敏司、山本玲子、池尾直子、磯崎修二、高橋泰 "生分解性マグネシウム合金の骨固定用デバイスへの応用 -動物実験モデルにおける手術手技での実用性評価-" 日本形成外科学会基礎学術集会、(2016.9.16) 大阪(ナレッジキャピタル コングレ・コンベンションセンター)

佐藤顕光、三浦千絵子、今井啓道、館正弘、清水良央、佐野有哉、及川美穂、向井敏司、山本玲子、池尾直子、磯崎修二、高橋泰 "生分解性マグネシウム合金の骨固定用デバイスへの応用 -骨折部および骨欠損部治療に関する X 線および組織学的検討-" 日本形成外科学会基礎学術集会、(2016.9.16) 大阪(ナレッジキャピタル コングレ・コンベンションセンター)

三浦千絵子、佐藤顕光、今井啓道、館正弘、清水良央、佐野有哉、及川美穂、向井敏司、山本玲子、池尾直子、磯崎修二、高橋泰 "生分解性マグネシウム合金のラット体内における分解挙動と組織反応" 日本形成外科学会基礎学術集会(2015.10.8) 盛岡(岩手県民会館)

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 啓道 (IMAI, Yoshimichi)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：80323012

(2) 研究分担者

清水 良央 (SHIMIZU, Yoshinaka)
東北大学・歯学研究科・助教
研究者番号：30302152

向井 敏司 (MUKAI, Toshiji)
神戸大学大学院・工学研究科・教授
研究者番号：40254429

山本 玲子 (YAMAMOTO, Akiko)
物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点ナノライフ分野バイオメタルグループ・グループリーダー
研究者番号：20343882

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

三浦(今川)千絵子 (MIURA, Chieko)
東北大学・医学系研究科・助教
佐藤 顕光 (SATO, Akimitsu)
東北大学・医学系研究科・医員(大学院生)
佐野 有哉 (SANO, Yuya)
東北大学・歯学研究科・産学官連携研究員
及川 美穂 (OIKAWA, Miho)
東北大学・歯学研究科・産学官連携研究員
磯崎 修二 (ISOZAKI, Shuji)
株)パイオラックスメディカルデバイス
高橋 泰 (TAKAHASHI, Yasushi)
株)パイオラックスメディカルデバイス