

令和元年6月24日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10356

研究課題名(和文) 骨に剛性が近く、かつ優れた骨形成能をもつ頸椎疾患治療用インプラント器材の開発

研究課題名(英文) Newly-developed spinal implants for cervical degenerative disease, which has excellent bone conductivity

研究代表者

伊東 清志 (Kiyoshi, Ito)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師

研究者番号：00362111

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)：PEEK素材の表面をフッ素化することで、骨伝導性を高める実験を行った。そのためのフッ素・酸素混合ガスのフッ素ガス分圧、処理時間の調整により骨伝導を高められることが分かった。しかし実際の加工条件において、PEEKの形状(最終的に家兎に埋入してin vivoの実験を行うため円柱形が必要要件であった。in vitroでは、板状のPEEKを使った。)に、表面加工の状態が左右されることが分かった。先日提出した特許の関係より、具体的な表面フッ素化の条件について記載することはできないが、in vivoで表面をマイナスイオン化して、カルシウムイオンをより多く集合させる条件を検討することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、本来骨伝導性をもつ可能性が低い、高分子化合物をフッ素化することにより、骨伝導性を付加することができることが証明され、引いては、脊椎疾患インプラントのみではなく、足関節、膝関節などのインプラントへの応用が可能となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：An experiment was conducted to enhance the bone conductivity by fluorinating the surface of the PEEK material. Therefore, it was found that bone conduction can be enhanced by adjusting the fluorine gas partial pressure of the fluorine / oxygen mixed gas and the processing time. However, under the actual processing conditions, the shape of PEEK (Cylinder was the necessary requirement for final implantation in rabbits and in vivo experiments. In vitro, plate-like PEEK was used.) It was found that the condition of surface processing was affected. Although the conditions of the surface fluorination can not be specifically described from the relationship of the patent submitted recently, it was possible to study the conditions which cause the surface to be negatively ionized in vivo and to gather more calcium ions.

研究分野：脳神経外科

キーワード：高分子化合物 ポリエーテルエーテルケトン 骨伝導性 骨形成能 インプラント

1. 研究開始当初の背景

頸椎、腰椎などの疾患に対する、インプラントによる治療を要する骨疾患患者数は、日本の高齢化の影響を受けて急速に増加しており、頸椎疾患患者においても、脊椎椎体スパーサー（図1）による脊椎固定脊椎手術が必要な重症例も増加している。このような状況において、安全・安心な骨疾患治療用インプラントの開発は、早急に対応を迫られる課題であった。現在、骨疾患インプラントとしては、チタンなどの金属製、セラミックス製、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）製などが用いられている。骨疾患患者の中でも高齢者の患者は特に、骨質が悪く、骨が脆いことが多い。この為、低剛性のPEEK製インプラントが使用される機会が増えている。しかしPEEKは周囲に骨が形成されにくく固定力が低いことが問題点として指摘されていた(Kurtz SM et al.;Biomaterials 28,2007)。

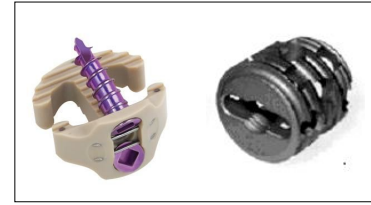


図1：(左)PEEK製インプラント (右)チタン製インプラント

2. 研究の目的

研究代表者は先行研究において、PEEKの骨形成能の改良に取り組み、PEEK表面形状の加工及びチタン溶射による効果確認実験を、H23年度科学技術振興機構研究成果プログラムで行い（図2）、PEEK表面形状の加工では骨形成能向上に無効であるが、チタンを溶射した器具の周囲には骨形成が認められ、チタン溶射が骨形成能向上に有用である（図2右）という知見を得た。一方、PEEK表面が非常に滑らかなため、溶射したチタンが簡単に剥がれてしまうという欠点も明らかになった。そこで、また研究代表者らは、別の先行研究において、カーボンナノチューブ(CNT)とPEEKを混練したCNT/PEEK製インプラントを試作し、当該CNT/PEEKを用いた動物実験を施行した。(H24年度厚生労働科学研究費補助金、「カーボンナノチューブとポリエーテル・エーテル・ケトン材を複合する技術を活用した脊椎手術のための高機能インプラントの開発(H24-医療機器-一般-003)）」本研究は、インプラント全体の素材を変える事により、その骨親和性、剛性、耐久性等を改善しようとした。CNTそのものの生体に対する安全性の評価が非常に難しく、臨床応用には、まだ時間がかかると判断されていた。

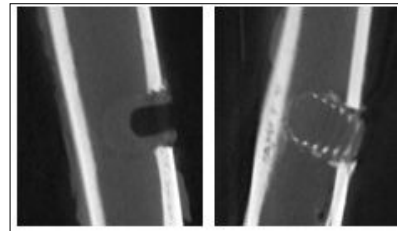


図2：ウサギ大腿骨にインプラント埋植4週間後のCT像
(左)PEEK単独器具には骨形成は見られない。
(右)PEEKにチタンを溶射した器具周囲には骨形成が認められる。

高分子化合物であるPEEKは、図3の化学式のようにベンゼン環がエーテル結合およびケトン結合により結合した重合ポリマーで、親水性が殆どなく撥水性で、電荷的にも安定している。

これらの実験を通して、医療用にすでに認可されている器材であるPEEK組成の改変ではなく表面機能を改変する方法が好適と考え、更に、先行研究の知見を基に、表面機能を「物理的に」改変するのではなく、「化学的に」改変させ、骨形成能向上を図る方法の研究を進めることとした。

チタン製インプラントにおいて、「親水性」や「電荷保持能力」と骨形成能が相関するという報告がある(Aita H.;Biomaterials.30,2009)。しかし、PEEKに「親水性」を持たせたり「荷電性」を持たせたりすることで、骨形成能が付与できるかは全く不明である。本研究では、PEEK表面の「親水性」や「電荷保持能力」向上により骨形成能が付与できるかを検証することとした。

高分子化合物であるPEEKは、図3のようにベンゼン環がエーテル結合およびケトン結合により結合した重合ポリマーで、親水性が殆どなく撥水性で、電荷的にも安定している。

本研究代表者は、高分子芳香族ポリマーのフッ素化処理により親水性基を導入して親水性を向上させ、電荷の保持を可能にする方法(特開2010-150460)に注目し、この処理によって、PEEKに骨形成能を付与することができれば、PEEKによる骨に剛性が近く、かつ優れた骨形成能をもつ頸椎疾患治療用インプラント器材の開発が可能となると考

－ PEEKの化学式と特徴 －

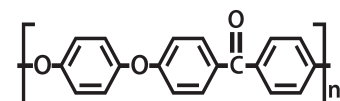


図3：PEEKの化学式
化学的に安定している重合ポリマーである。

え、研究を進めた。

3. 研究の方法

本研究は、以下の3つのステージによって、高性能 PEEK 素材を開発した。

- (1) PEEK の親水化および電子供与性官能基の付加：複数の条件下（フッ素ガス分圧、処理時間等）で PEEK 表面にフッ素化処理を行い、表面の親水化、電荷化を行う。
- (2) *in vitro* での擬似体液への浸漬試験：人工組織液に加工した PEEK を留置し、フッ素化処理の条件の違いによるリン酸カルシウムの析出の違いを検討して、最も有利な条件を見つける。
- (3) *in vivo* での骨形成の観察、力学試験の施行：2の結果をもとに、加工した PEEK をウサギ大腿骨に埋植する。そして 4、8、12 週（それぞれ $n=8$ ）で犠牲死させ、骨の形成をマイクロ CT、組織標本で観察する。また JIS 規格に則って力学試験を行い、引き抜き強度を測定する。

4. 研究成果

- (1) PEEK の親水化および電子供与性官能基の付加：複数の条件下（フッ素ガス分圧、処理時間等）で PEEK 表面にフッ素化処理を行い、表面の親水化、電荷化を行う。
- (2) *in vitro* での擬似体液への浸漬試験：人工組織液に加工した PEEK を留置し、フッ素化処理の条件の違いによるリン酸カルシウムの析出の違いを検討して、最も有利な条件を見つける。

以上の研究課題について、研究協力者として高松帝酸株式会社に依頼して *in vitro* 用の実験材料を作成した。*in vitro* での検体としては、加工しやすいように 20mm X 20mm の板状の PEEK に、フッ素加工を表面に施した加工 PEEK を作成した。その際に、実際に骨ができるために表面加工を調整した因子としては、以下の2点が挙げられ、実際に変更して検討した。

- 1 フッ素ガス分圧、処理時間の条件検討
- 2 フッ素・酸素混合ガスのフッ素ガス分圧、酸素ガス分圧、処理時間の検討

これらの条件を変化、フッ素・酸素混合ガスのフッ素ガス分圧、酸素ガス分圧、処理時間の調整により親水性基の導入を高められると考えた。しかし実際の加工条件において、PEEK の形状（最終的に家兎に埋入して *in vivo* の実験を行うため円柱形が必要要件であった。）に、表面加工の状態が左右されることが分かった。そのため当初 3 年の実験計画であったが、動物実験の予定がたらず 1 年延長となった。先日提出した特許の関係より、この紙面で、具体的な表面フッ素化の条件について記載することはできないが、*in vivo* で表面をマイナスイオン化して、カルシウムイオンをより多く集合させる条件は検討することができた。この条件をもとに、以下の実験に進んだ。

(3) *in vitro* での擬似体液への浸漬試験

人工組織液に、各種の表面加工を行った PEEK インプラントを浸漬し、経時的(1-7 日を予定)にリン酸カルシウムの析出を X 線回折で確認した。以下の図 4 は、擬似体液への浸漬試験の結果の際に撮影したものである。続いて SEM にて最終的にどの表面処理を行った PEEK でリン酸カルシウムの析出が最も期待できるか検討した。図に示されたように、PEEK の表面をフッ素化し、そしてヒト間葉系幹細胞 (HMSC) の骨芽細胞を培養し、試験片周囲の増速細胞数測定を行った。その後、*in vivo* への検討を始めたが、板状の PEEK での条件を、円柱形の PEEK 2mm X 20mm へ応用することが非常に困難であった。

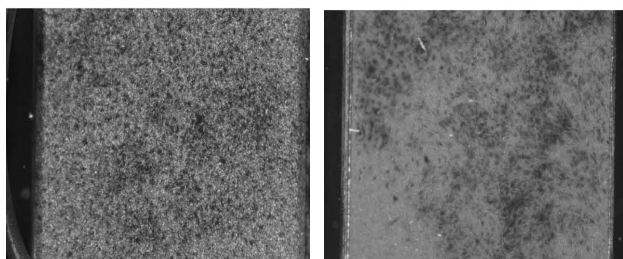


図 4 表面改質したチタンで HMSC を 3 日間培養し、ニュートラルレッド染色したもの。左)チタンを、ある条件のもとで表面処理して親水性を高めたもの。右)未処理の純チタン。親水性を高めたチタンの方が、HMSC の増殖が盛んであることがわかる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

- ・ Ito K, Seguchi T, Nakamura T, Chiba A, Hasegawa T, Nagm A, Horiuchi T, Hongo K: Evaluation of metallic artifacts caused by nonpenetrating titanium clips in the postoperative neuroimaging World Neurosurg 96: 16-22, 2016 査読有
doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.086
- ・ Ito K, Aoyama T, Miyaoka Y, Seguchi T, Horiuchi T, Hongo K: Surgery for ventral intradural thoracic spinal tumors with a posterolateral transpedicular approach. Acta Neurochir (Wien) 158: 1563-1569, 2016 査読有
doi: 10.1007/s00701-016-2864-7
- ・ Ito K, Aoyama T, Horiuchi T, Hongo K: Utility of nonpenetrating titanium clips for dural closure during spinal surgery to prevent postoperative cerebrospinal fluid leakage. J Neurosurg Spine 23: 812-819, 2015 査読有
doi: 10.3171/2015.3.SPINE141215
- ・ Ito K, Horiuchi T, Murata T, Hongo K: Analysis of clinically relevant mechanical and thermal characteristics of titanium foam spinal implants during drilling. J Mater Sci Mater Med 26: 237-240, 2015 査読有
doi: 10.1007/s10856-015-5576-2
- ・ Ito K, Horiuchi T, Seguchi T, Hongo K: Usefulness of a device for body support during operations performed while standing. Neurosurg Rev 38:731-737, 2015 査読有
doi: 10.1007/s10143-015-0633-3

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：樹脂インプラント材料及びその製造方法

発明者：伊東清志、川原一郎、森 一高

権利者：国立大学法人信州大学

種類：特許

番号：特願第 2015-094324 号

出願年：平成 27 年

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等 信州大学医学部脳神経外科 website にて、研究の進捗状況について公表している。<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-noge/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：川原 一郎

ローマ字氏名：(KAWAHARA, Ichiro)

所属研究機関名：松本歯科大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 20319114

(2)研究協力者

研究協力者氏名：森 一高

ローマ字氏名：(MORI, Kazutaka)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。