

令和元年5月27日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03197

研究課題名(和文) 体内で分解し残存異物とならない新規マグネシウムデバイス開発と各種疾患治療への応用

研究課題名(英文) Development of a new biodegradable magnesium alloy for medical equipment

研究代表者

内田 広夫 (UCHIDA, HIROO)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40275699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,650,000円

研究成果の概要(和文)：生分解性Mg合金ステープルを用いた自動縫合器の研究開発に取り組んだ。Mg合金は生体への安全性が高いが、自動縫合用ステープルとしての臨床実用化には、強度、剛性、耐食性および加工性など多くの課題を抱えていた。我々はステープルの製造に必要な微細加工を可能とする素材成分を見出し、さらに応力集中による屈曲や腐食による断裂をおこし難い湾曲形状にすることで、幅0.2mm×長さ3mmと精巧緻で破断せずに生体内で安定した縫合効果を得られるステープルの作製が可能となった。ステープルを用いて家兔(n=24)や豚(n=3)などの中大動物を用いて消化管吻合実験を行い縫合不全などの合併症なく全例生存することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生分解性Mg合金ステープルを用いた自動縫合器の研究開発に取り組んだ。素材を開発、形状工夫により安定した縫合効果を得られるステープルが制作できた。本ステープルを用いて中大動物を用いて消化管吻合実験を行い、縫合不全などの合併症なく全例生存した。細胞毒性もなく、Mg合金は3ヶ月で生分解した。ステープルが残存異物とならないため患者のQOLが向上し、本製品は生分解性金属を用いた世界初の自動縫合器となりうる。

研究成果の概要(英文)：We focus on Mg alloy because it is biodegradable, and has excellent biocompatibility. Mg-based medical devices have already been clinically used as vascular stents and orthopaedic screws. However, Mg staples can easily fracture or degrade at the corners of the B-shape after stapling because of their vulnerability to stress corrosion. Another concern is the production of hydrogen gas caused by the rapid corrosion of Mg in physiological environments. To address the above challenges, we first redesigned the optimal staple shape to a more rounded form without acute bending points to reduce stress concentrations introduced by stapling and anastomosing. We also developed a novel Mg alloy with sufficiently high ductility to be finely processed to form the shape of a staple and stapled without fracturing. These two patents made us successful in developing Mg alloy staples, and we have confirmed them to be suitable for surgical stapling by rabbit intestinal anastomosis.

研究分野：低侵襲手術

キーワード：生分解性金属 ステープル マグネシウム合金 自動縫合器

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外科手術では、血管を含む組織の切離・切除・縫合を目的に、自動縫合器を用いた器械縫合が頻用される。自動縫合器は術後合併症の減少や手術時間の短縮に寄与しているが、ステープル材料には非生分解性金属のチタンが使われており、体内に残存する異物であることから、アレルギー反応や癒着、感染などを起こすことが知られている。残存ステープルに伴う合併症が起きると、再縫合術や癒着剥離術などの再手術を要し、患者のQOL(quality of life)が低下すると共に、追加の治療に伴う医療費や医療従事者の業務負担が増大する。

2. 研究の目的

これらを改善するために生分解性金属であるマグネシウムに着目し、名古屋大学小児外科と産業技術総合研究所製造技術研究部門素形材加工研究グループが共同で、生分解性マグネシウム合金ステープルの研究開発に取り組んできた。

3. 研究の方法

マグネシウム合金は生体への安全性が高く、既に整形外科用スクリューや冠動脈ステントが実用化されているが、素材の特性上、亀裂や断裂をおこし易いため、自動縫合用ステープルとしての臨床実用化には、強度、剛性、耐食性、及び加工性など多くの課題を抱えていた。合金素材成分を変更して、ヤング率、引張強度などを測定し、微細加工ができるよう工夫した。更に微細加工に適した形状に関して、finite element analysisを用いて検討した。

家兎、豚を用いた動物実験として、ステープルを用いた腸管吻合を行った。

4. 研究成果

ステープルの製造に必要な微細加工を可能とする素材成分を見出した(名称:生体に使用可能な合金製部材・花田幸太郎・出願日 2015/08/20・出願番号 2015-163230)。さらに応力集中による屈曲や腐食による破断をおこし難い湾曲形状(名称:生体吸収性ステープル・内田広夫・檜 顕成・花田幸太郎・出願日 2015/10/09・出願番号 2015-201232)にすることで、幅 0.2mm×長さ 3mmと精巧緻密で、破断せずに生体内で安定した縫合効果を得られるステープルの作製が可能となった。

更に、本ステープルを用いて動物実験を行い、既存のチタンステープルと同等の長期の安全性、有効性を実証済みである。家兎(n=24)や豚(n=3)などの中大動物を用いて消化管吻合実験を行い、縫合不全などの合併症なく全例生存することを確認した。家兎の実験では、術後1年間の長期経過観察を行った。血液検査では血中Mg濃度、肝機能、腎機能の有意な上昇はなく、病理検査ではチタンステープルよりもマグネシウムステープル周囲の炎症の方が軽度であった。また、マグネシウムステープルを経時的に家兎の腸管組織から摘出し、 μ CTや走査型電子顕微鏡で観察すると、マグネシウムステープル外層から深部に向かって徐々に腐食が進み、術後3カ月目に腐食産物であるリン酸カルシウムに置き換わることを明らかにした。また、引張強度は術後2週間以上保たれており、創傷治癒に十分な期間、吻合を保持できることを示した。

今後は、マグネシウム合金ステープルに最適なステープラーの開発も進め、PMDA相談を活用して薬事戦略を立案すると同時に、ステープルおよびステープラーの試作品の機械的試験、生物学的安全性試験、動物実験を行い、医療機器としての安全性・信頼性を有する新規生分解性自動縫合器の規格化を目標とする。

本製品が実用化されれば、ステープルが残存異物とならずに低侵襲手術が可能となるため、患者のQOLが向上するだけでなく、残存異物による合併症に対する追加治療費を回避できる。また、本製品は生分解性金属を用いた世界初の自動縫合器であると同時に、国産初の外科手術用自動縫合器であり、組織縫合を行うすべての患者が開発品の使用対象となる。既存のチタン製

自動縫合器市場の全てを置き換えることが可能であると考える。

生分解性マグネシウム(Mg)合金ステープル

生分解性高分子化合物と比較し、高い荷重強度、金属特有の加工性

世界の現状

整形外科用Mg合金スクリュー



2013年 CEマーク取得

冠動脈Mg合金ステント



2016年 CEマーク取得

Mg合金は加工が難しく屈曲部が破綻するため
ステープルの作製は困難



我々の取得した特許でステープル製造が可能となった

- ① 生体に使用可能な合金製部材・花田幸太郎・出願番号2015-163230
- ② 生体吸収性ステープル・内田広夫・檜 顕成・花田幸太郎・出願番号2015-201232

新規マグネシウム合金ステープル (特許取得)
Φ0.25mm×幅3mm

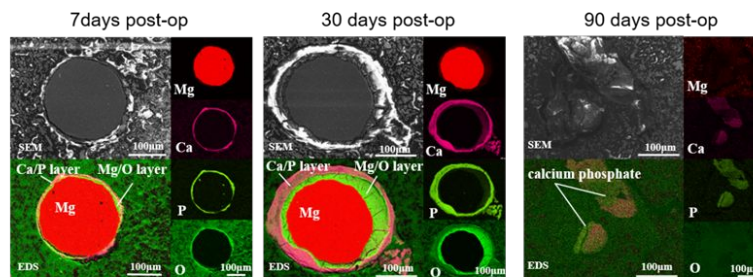


ステープルに緩やかなカーブを持たせ
屈曲点を有さない形状とすることで、
腐食による破断をおこり難くし、
長期間にわたり縫合効果が得られる



家兎、豚を用いた動物実験で既存ステープルと同等の長期成績

	既存チタンステープル	Mgステープル
縫合不全	—	—
周囲組織との癒着	+	+
ステープル周囲の組織学的炎症(HE)	+	+
吻合状態	◎	◎



Mgステープル断面のSEMおよびEDS
術後3カ月でリン酸カルシウムに置き換わった

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

2018年5月30日 第55回本小児外科学会学術集会 生分解性新規マグネシウム合金を用いた体内残存異物とならないステープルの開発 天野日出、檜顕成、花田幸太郎、田井中

貴久、城田千代栄、住田互、横田一樹、村瀬成彦、大島一夫、白月遼、千馬耕亮、藤代準、
田中裕次郎、内田広夫、

2017年 生体内で使用可能な医療用生分解性マグネシウムデバイスに関する研究 産総研
一名大アライアンス事業 新技術説明会(招待講演) 内田広夫

2016年9月2日 生分解性マグネシウムを用いた医療デバイスの開発 第110回当介技術
サロン(CSTCフォーラム)(招待講演) 内田広夫

2016年8月27日 小児低侵襲手術の現況と新たな展開 第52回日本小児外科学会近畿地
方会(招待講演) 内田広夫

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 1件)

名称：生体吸収性ステーブル

発明者：内田広夫、檜顕成、花田幸太郎

権利者：名古屋大学、産業技術総合研究所

種類：特許

番号：国際公開番号 WO2017061616

出願年：2016年10月7日

国内外の別：国際

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：花田 幸太郎

ローマ字氏名：(Hanada Kotaro)

所属研究機関名：国立研究開発法人産業技術総合研究所

部局名：エレクトロニクス・製造領域

職名：上級主任研究員

研究者番号(8桁)：00357790

研究分担者氏名：城田 千代栄

ローマ字氏名：(Shirota Ciyoe)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号(8桁)：20378194

研究分担者氏名：田井中 貴久

ローマ字氏名：(Tainaka Takahisa)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学部附属病院
職名：病院講師
研究者番号（8桁）：30378195

研究分担者氏名：木下 学
ローマ字氏名：(Kinoshita Manabu)
所属研究機関名：防衛医科大学校
部局名：免疫・微生物学
職名：准教授
研究者番号（8桁）：70531391

研究分担者氏名：田中 裕次郎
ローマ字氏名：(Tanaka Yujiro)
所属研究機関名：名古屋大学
部局名：医学系研究科
職名：准教授
研究者番号（8桁）：90382928

研究分担者氏名：檜 顕成
ローマ字氏名：(Hinoki Akinari)
所属研究機関名：名古屋大学
部局名：医学系研究科
職名：招へい教員
研究者番号（8桁）：90383257

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。