

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10870

研究課題名(和文) 超高純度生体内吸収性固定材料の開発

研究課題名(英文) Development of ultra-pure bioabsorbable materials implant

研究代表者

岡 佳伸 (Oka, Yoshinobu)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：80719865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：近年生体内吸収性があり、かつ強度が高いマグネシウム(以下Mg)合金を用いた新たなインプラントの開発が検討されている。本研究の目的は超高純度Mg製生体吸収性インプラントの生体吸収性、生物学的安全性、生体内での強度などの実用性を評価することであった。日本白色家兎の下肢留置モデルにおいて、Mgインプラント留置による血中・尿中Mgの上昇やMgの組織沈着などは認めず生体内安全性が示された。従来はMgインプラントの生体内での早期溶解が問題となっていたが、Mgの作成方法などの工夫により、生体内埋入後1年半の期間インプラントを残存させることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マグネシウム(以下Mg)は、治療のために体内に埋め込まれた後、徐々に溶解し、時間経過によってすべてが消失してなくなるため、抜釘のための再手術の必要はない。Mgを生体材料として使用する際の問題点として、加工の難しさ、早期溶解とそれともなう十分なインプラント強度の維持ができないといった問題が挙げられる。本研究ではMgの生体内安全性を確認し、作成法の改良により早期の溶解を抑制し、強度を維持することが可能だった。マグネシウム材料の使用により患者への身体的、経済的負担を軽減する低侵襲医療デバイスの製造が可能であり、ひいては国の医療費支出の削減にも貢献することができると思われる。

研究成果の概要(英文)：Recently, the development of a new implant using magnesium (hereinafter called Mg) alloy with bioabsorbability and high strength is examined. The purpose of this study was to evaluate the bioabsorbability, biological safety, and in vivo strength of ultra-pure Mg bioabsorbable implants.

In the lower limb indwelling model of Japanese white rabbit, the rise of blood and urinary Mg and the organization deposition of Mg by the Mg implant detainment were not recognized, and the safety in vivo was shown. Though the early dissolution of Mg implant in vivo became a problem until now, it succeeded in keeping the implant for 1 year and a half after the implantation in vivo by changing the creating method.

研究分野：小児整形外科

キーワード：生体内吸収性材料 高純度マグネシウム 固定材料

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年の超高齢化社会において、医療の発達により骨折に対する内固定術や脊椎疾患に対する固定術、心血管病変に対する血管内ステントといった生体内インプラントを用いる治療は増加の一途を辿っている。優れた内固定材料の条件として、適切な固定力の維持のために十分な強度、軽量性、骨親和性、耐食性を有すること、そして生体内吸収性を有することが挙げられる。従来の内固定材料は、耐久性は優れているが骨癒合後に抜去が必要であるもの、あるいは生体内吸収性はあるが耐久性は弱いと、一長一短であった。マグネシウムはそれぞれの長所を併せ持ち、十分な強度、軽量性、骨親和性と生体内吸収性を両立できる可能性があり、近年多くの研究が進められている。しかしマグネシウムの初期分解速度のコントロールには、その純度や加工において課題がありマグネシウムインプラントの実用化には至っていない。

### 2. 研究の目的

われわれはこれまでの成果として超高純度マグネシウムを用いたインプラントを作成し実験的に使用できる環境にある。この利点を生かし、超高純度マグネシウム材料を用いた生体内吸収材料の開発と臨床応用を行う。本研究の目的は、超高純度マグネシウムを用いた生体内吸収性インプラントの実用化である。

### 3. 研究の方法

#### (1) 生体外での溶解試験

2×50mmのピン状に加工したMgインプラントを疑似体液中に浸透した。試験開始後1,2,4,8,12週後に残存しているインプラントを溶媒より取り出し、純水洗浄・乾燥ののちに、乾燥重量の測定と透過X線の撮像を行った。その後、残存した試料で硬度試験および引き抜き試験を行った。

#### (2) 生体内安全性試験

生体内試験には日本白色種の家兎を用いた。吸入麻酔下にMgインプラントを家兎の右大腿遠位外側に留置したモデルを作成した。埋入1,2,3,4,8週に静脈血による血液生化学試験(Ca, Mg濃度、WBCやCRPなどの炎症反応を含む)と尿検査を施行した。埋没後8週の時点でペントバルビタールによる安楽死を施行し、インプラント刺入部周囲の軟部組織や全脳、心臓、肝臓、腎臓および脾臓を摘出し組織学的検査を行った。

#### (3) 生体内溶解性試験

生体内溶解性試験には生体外試験と同様のMgインプラントの髓内留置モデルを選択した。吸入麻酔下に左大腿骨と右脛骨内にインプラントを刺入した。埋入後1週、2週、4週後から1か月おきに1年後まで単純X線による画像評価を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 生体外での溶解試験

浸透後2週間頃から徐々に溶解を認めたと、インプラントの十分な残存を認めている。各時点での残存したピンの乾燥重量・硬度・直径・破断応力・外観に関しては知的財産の関係もあり現時点では公開を差し控える。

浸透試験に用いた溶媒のpHは浸透開始後から徐々に上昇し、2週間程度の上昇を認めたのち安定化した。

#### (2) 生体内安全性試験

血液生化学検査では観察期間のいずれにおいても、明らかな血中・尿中Mgの上昇や血中Caの減少、CRPや白血球数の上昇などの炎症反応を示唆する所見は認めなかった(図1)。

また組織学的検討においても、臓器障害や他臓器へのMg沈着は明らかでなかった(図2)。

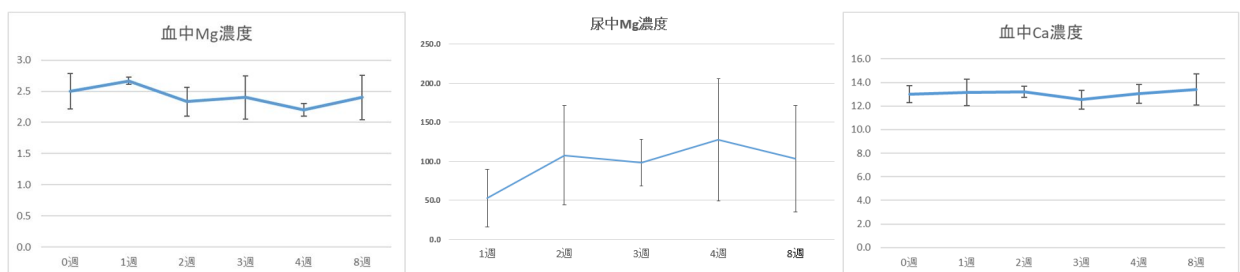


図1 生体内安全性試験における生化学検査結果

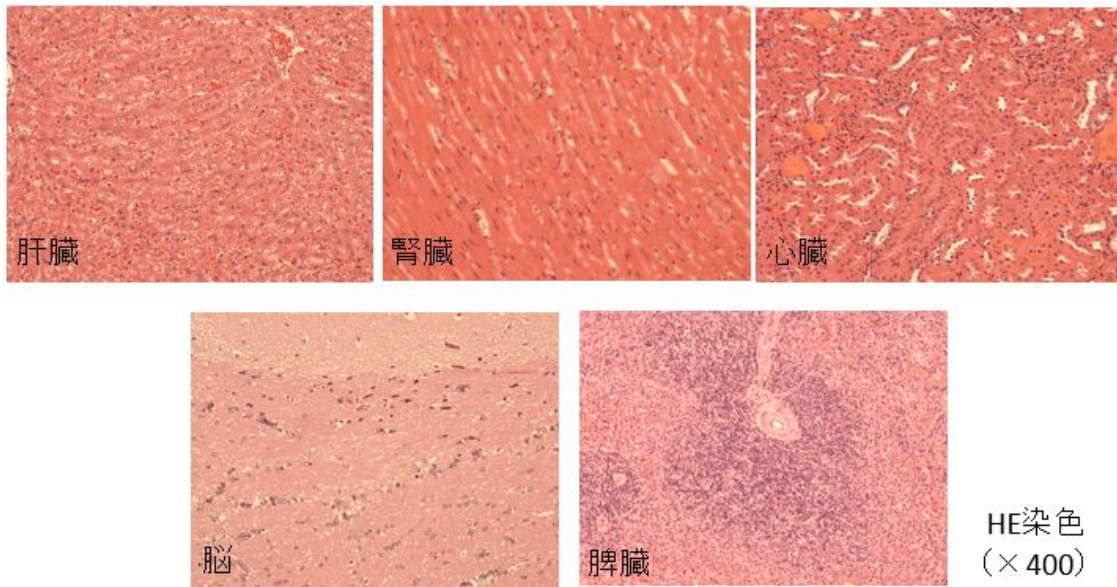


図2 埋没後8週における各臓器の組織像 明らかなMg沈着を認めない

(3) 生体内溶解性試験

生体内溶解試験では留置後1年まで単純X線上インプラントの残存を認めた。

溶解の経緯を示す単純X線画像等に関しては知的財産の関係もあり現時点では公開を差し控える。

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〕

-

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
研究分担者	金 郁ちよる  (Kim Wook-Cheol)  (50244603)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授    (24303)	