

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17010

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) Study of the impact of magnesium alloy on osteogenesis

研究代表者

三浦 千絵子 (Miura, Chieko)

東北大学・大学病院・医員

研究者番号：80509240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：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、現在国内外で積極的に開発が進められている。実用化に至れば特に小児の骨接合材分野では新たな第一選択となりうる。またマグネシウム合金は骨形成能を有する可能性も示唆されており、骨折治癒を促進するデバイスとしても期待される場所である。本研究ではマグネシウム合金に表面処理を加える事で分解挙動がどう変化するかを観察した。その結果、表面処理の種類によってマグネシウム合金の生体内挙動が変化する事が明らかになった。これにより表面処理がマグネシウム合金の生体内挙動を制御・調整できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、マグネシウム合金への表面処理によって、生体内骨固定材料として、安定した挙動を目指すために反応強度を調節したり、骨形成をもたらすために腐蝕反応を長時間持続させたりすることが意図的に行える可能性が示唆された。生体吸収性と十分な強度に加えて骨形成能を持つ新たなマグネシウム合金による骨固定材料開発への表面処理の意義と可能性を示したものと考える。

研究成果の概要(英文)：In recent years, magnesium alloys have been studied for application in various medical fields because of their mechanical strength and biodegradability. This time, with the aim of controlling the decomposition behavior while maintaining the mechanical strength and properties, the magnesium alloy was surface-treated and transplanted into the living body, and an experiment aimed at confirming the decomposition behavior from various perspectives. In the surface treatment, the calcium phosphate system was deposited on the surface, and the change in the decomposition behavior due to the presence of the precipitate was confirmed. At the same time, the effect of inducing new bone due to the presence of the calcium phosphate system deposit was also noted. We believe that our research can present a new evaluation method for the development of biodegradable medical implant materials with appropriate safety and clinical effects.

研究分野：形成外科学

キーワード：マグネシウム合金 生分解性 ガス産生 ネイル 元素分析 分解挙動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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

マグネシウム合金はその分解過程においてガスを産生するため、その産生速度をコントロールし、生体への影響を最小限にすることが重要な課題である。また合金組成や加工の変化により分解速度が変化し、ガス産生に影響するほか、機械的強度も変化する。このため骨固定材として使用する場合の至適な金属組成、加工を追求する必要がある。これまで我々は主に Mg-1.0Al alloy を用いて研究を進めてきたが、本研究では新たに三元系 (Mg-Ca-Zn) 合金を用いることとした。その機械的強度を調べ、またその表層に表面処理を施す事で、ガス産生や生体内挙動が変化するのかを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究で用いる移植材料として、向井らが作製した Mg-Ca-Zn の三元系マグネシウム合金(特願 2004-194912、国際特許 PCT/JP2005/012279)を用い、骨埋入用ネイルを作製した。ネイルの形状は、ヘッド部分は 2 mm、軸は 1 mm、長さ 4 mm(内、ヘッドの高さ 1 mm)とした。表面処理は、水酸化マグネシウム(耐蝕層)を析出させる表面処理と、耐蝕層上にリン酸カルシウム系(化合物プルシャイト)を析出させる表面処理を準備した。コントロール群として同形状のチタン合金製ネイルを使用した。動物はアウトブリード日本白色ウサギ(JW/CSK)12匹を用いた。その左右の大腿合計 24 肢を、チタン合金群、裸材群、耐蝕層群、プルシャイト群の4群(各移植材料につき n=3)に分類した。全身麻酔下に大腿骨にネイルを留置し(図1)、手術後1週および4週に大腿部を検体として摘出した。

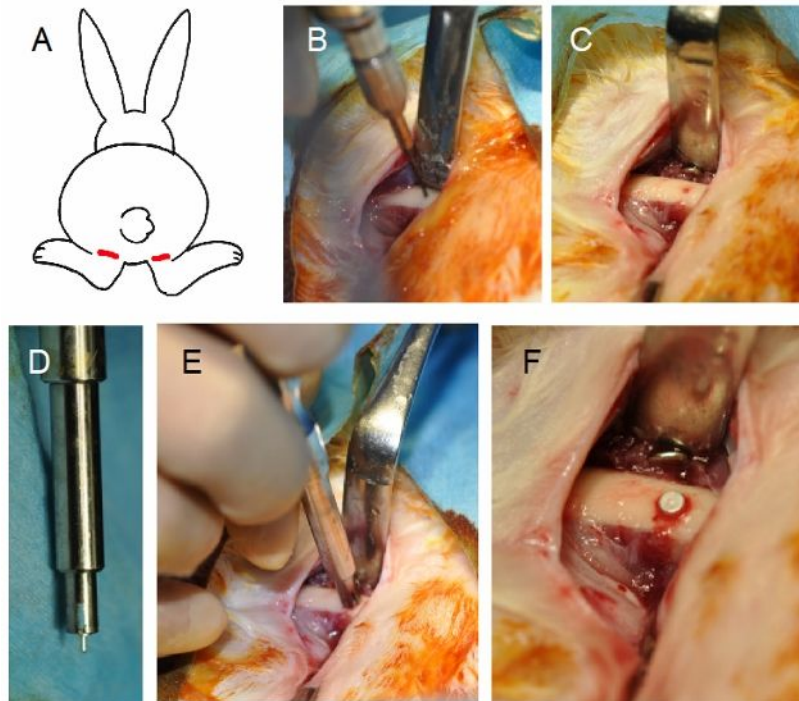


図1. A: 両側大腿の皮膚切開, B: 大腿骨露出と骨孔作成, C: 骨孔作成後, D: アダプターによるネイル把持, E: アダプターを使用してタップせずに骨孔にネイルを挿入, F: 大腿骨にネイルを埋植。

各標本に対して、マイクロ computed tomography (CT) 撮影を行ったあと、ネイル移植部外の組織は除去し、非脱灰研磨標本による組織学的観察ならびにエネルギー分散型 X 線分析 (EDX: Energy dispersive X-ray spectrometry) による元素分析を行った。

4. 研究成果

(1) 試験素材は降伏強度: 352 MPa, 最大(破断)強度: 591 MPa, 破断ひずみ: 0.123 であった。

(2) マイクロ X 線 CT 画像 (図 2, 3)

1 週におけるマイクロ X 線 CT 撮影画像では、全群において既存骨の明らかな吸収は認めなかった。裸材群、耐蝕層群、プルシャイト群において骨外および骨髓腔内にネイル周囲に発生したガスによるものと思われる空孔が複数確認され、ネイルは耐蝕層群では外形に不整がみられた (図 2)。4 週では、耐蝕層群で空孔形成が確認できたが、他のマグネシウム合金の 2 群では 1 週に比べて減少していた (図 3)。マグネシウム合金の 3 群ともに新生骨形成がみられた (図 3)。

図 2 . 1 週での CT 図

A: チタン、B: 裸材、
C: 耐蝕層、D: プルシャイト

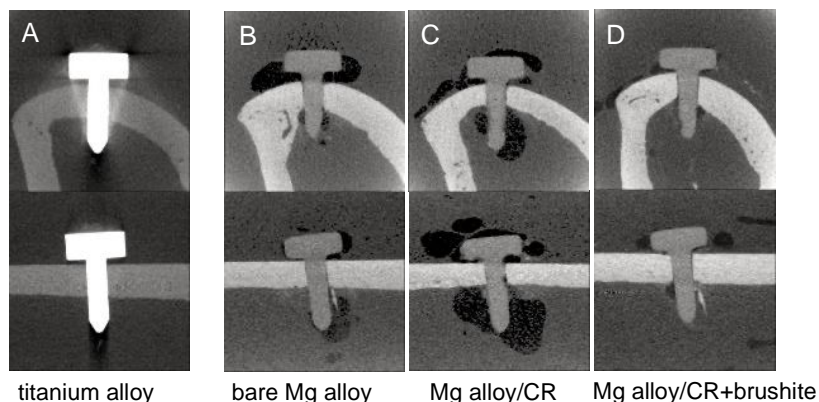
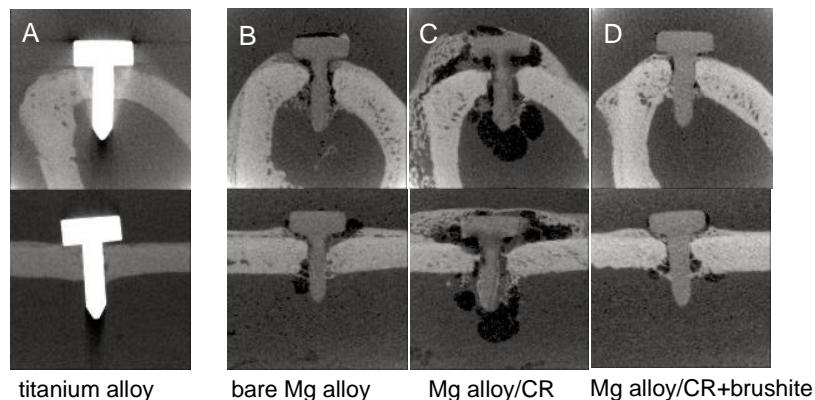


図 3 . 4 週での CT 図

A: チタン、B: 裸材、
C: 耐蝕層、D: プルシャイト



(3) 非脱灰研磨標本による組織所見 (図 4~6)

図 4A-B では、ガス像を認めず周囲との反応もほぼ認めない。一方で、図 4C-H では、ネイル周囲のガス像を認め、髓腔内にもガスが発生している事がわかった。図 4D, F, H ではネイル頭周囲に新生骨も認めている。

図 4 . 1,4 週における非脱灰
研磨標本

A: チタン 1w、B: チタン
4w、C: 裸材 1w、D: 裸材
4w、E: 耐蝕層 1w、F: 耐
蝕層 4w、G: プルシャイト
1w、H: プルシャイト 4w、
Ti: チタン合金、Mg: マグ
ネシウム合金、OB: 既存
骨、BM: 骨髓、NB: 新生
骨、G: 空孔

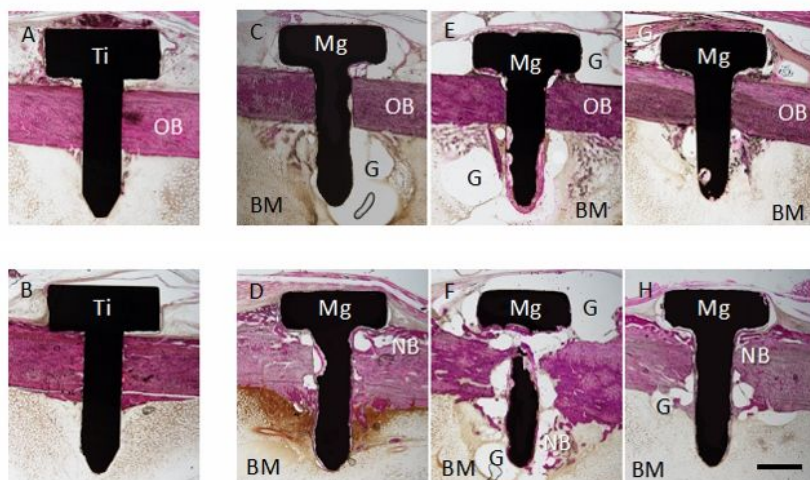


図 5 は、1、4 週におけるチタン合金ネイル周囲の組織所見を示している。1 週ではネイル周囲に薄い好塩基性の肉芽組織 (Granulation tissue : GT) を認めた (図 5A)。4 週では線維性組織 (Fibrous connective tissue: FT) (図 5B)、骨髓 (Bone marrow: BM) (図 5C) がみられる

が、明らかな新生骨は認めなかった。

図 5 .1,4 週でのチタン合金周

囲の代表的な組織所見

A: 1w 肉芽組織がみられる

B: 4w 線維性組織がみられる

C: 4w 骨髄組織がみられる Ti:

チタン合金、GT: 肉芽組織、

FT: 線維性組織、BM: 骨髄

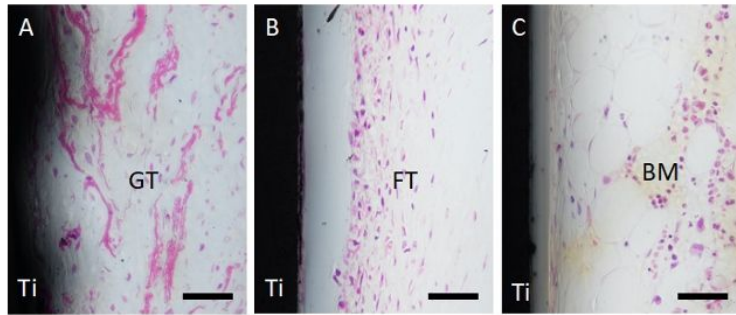


図 6 は、1、4 週におけるマグネシウム合金(耐蝕層)ネイル周囲の組織所見を示している。1 週では薄い好塩基性の無構造の腐食生成層 (Corrosion product: CP) を耐蝕層表面に認める (図 6A)。4 週ではネイルの分解が進んでいるため外形形状が不規則で、ネイル周囲に海綿骨様の新生骨形成がみられ、マグネシウム合金の表面では腐蝕生成物 (Corrosion product: CP) を介して新生骨 (Newly formed bone: NB) が接しており、海綿骨間には疎な線維性組織 (Fibrous connective tissue: FT) を伴っていた (図 6B)。また、図 6C では周囲に空孔形成 (Gas cavity: G) がみられた。

図 6 .1,4 週での Mg 合金周囲の代

表的な組織所見

A: 1w 無構造の腐食生成物がみられる

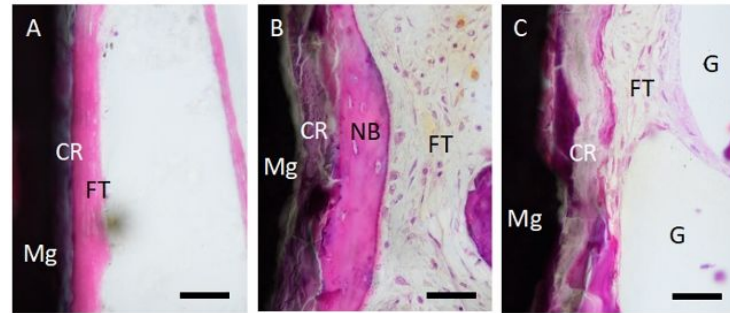
B: 4w 腐食生成物を介して新生骨が接している

C: 4w 周囲に空孔形成がみられた

Mg: マグネシウム合金、CR: 耐蝕

層、CP: 腐食生成物、NB: 新生骨、

FT: 線維性組織、G: 空孔



(4)非脱灰研磨標本による EDX 所見 (図 6、7)

図 6 はチタン合金、図 7 はマグネシウム合金の、4 週での合金周囲の組織における EDX のマッピング所見を示している。関心領域をネイルシャフトの骨髄内部分とし、元素 (Ti、N、C、O、Mg、Ca、P) を同定した。チタン合金表層に腐蝕生成物と思われる元素の出現は見られず、Ca を主体とした成分の析出も認めなかった。骨成分であるリン酸カルシウムを示す Ca、P、O を含む組織も周囲に認められなかった。マグネシウム合金 (裸材群) 表面は腐蝕され、陥凹変形を来しており、同部位は Mg、C、P、O を成分とする析出物 (腐蝕生成物) に置き換わっていた。その表面に Ca、C、O、P からなる別成分の析出物が薄く覆っている様子が確認された。この析出物は厚いリン酸カルシウムの構造物へと連続していた。この厚い構造物は、電子顕微鏡像上、新生している骨組織であることが確認できた。他のマグネシウム合金群においても同様であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Akimitsu Sato, Yoshinaka Shimizu, Yoshimichi Imai, Toshiji Mukai, Akiko Yamamoto, Chieko Miura, Kenji Muraki, Yuya Sano, Naoko Ikeo and Masahiro Tachi	4. 巻 13
2. 論文標題 Initial organ distribution and biological safety of Mg ²⁺ released from a Mg alloy implant	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 35006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1088/1748-605X/aaa9d5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村木健二、今井啓道、佐藤顕光、館正弘、清水良央、佐野有哉、及川美穂、向井敏司
2. 発表標題 生分解性マグネシウム合金における製造過程において生じた合金内析出物不均一が骨形成へ及ぼす影響について
3. 学会等名 第27回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

〔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
研究協力者	村木 健二 (Muraki Kenji)	東北大学・医学系研究科・大学院生 (11301)	
研究協力者	今井 啓道 (Imai Yoshimichi) (80323012)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究協力者	清水 良央 (Shimizu Yoshinaka) (30302152)	東北大学・歯学研究科・助教 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	向井 敏司 (Mukai Toshiji) (40254429)	神戸大学・工学研究科・教授 (14501)	
研究協力者	佐藤 顕光 (Sato Akimitsu)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	
研究協力者	及川 美穂 (Oikawa Miho)	東北大学・歯学研究科 (11301)	
研究協力者	佐野 有哉 (Sano Yuya)	東北大学・歯学研究科 (11301)	