

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09588

研究課題名（和文）究極のスマート材料としての3Dプリント人工骨の最適設計の実現

研究課題名（英文）Optimal Structural Design of 3D Printed Artificial Bone

研究代表者

大山 慎太郎（OYAMA, SHINTARO）

国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・客員研究員

研究者番号：80768797

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は予定通り中間1/3層に、骨梁構造のみ、骨梁構造と支柱、骨梁構造と支柱3本を有する円柱状人工骨を3D印刷した。この際印刷ソフトウェアやβ-TCP粒子の前処理、コーティングの技術改良を進めた。2週齢のラット大腿骨に埋植し、良好な骨導入性を確認した。特に低密度の中1/3構造に選択的に早い骨導入性を確認することができた。この実験結果により設計により圧縮精度を改善するためのハードウェア・ソフトウェア改善を実施した。印刷時に1種類だけでなく複数種類のインクを混在し、印刷時に選択することができるような設計と仕様策定を実施。論文1件、特許1件、出版7件、口頭発表2件行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体骨に勝る人工骨材料は存在せず、自在造形性と吸収置換性のトレードオフ課題を有していた。また、自在造形は困難であり、手術中に加工に時間を要した。本研究はそれらの課題を解決する意義のある研究である。人工骨を3D印刷する際に、構造バリエーションにより自在造形性と強度、高い吸収置換性を両立できることが実験動物埋植試験で確認できた。またシミュレーションも条件付きながら可能である。今後、複合材料や薬剤による特性を付加した人工骨材料の実現にも大きく前進する事が期待される。欠損組織や病態に合わせた複合造形は未踏の部分であり、研究上も臨床上也非常に重要で未来のある領域と考える。

研究成果の概要（英文）：In this study, we 3D printed cylindrical artificial bones with (1) only bone beam structure, (2) bone beam structure and strut, and (3) bone beam structure and three struts in the middle 1/3 layer as planned. In this process, we improved the printing software, pretreatment of β-TCP particles, and coating technology. 2-week-old rat femurs were implanted, and good osteoinduction was confirmed. In particular, we were able to confirm selective and rapid osteoinduction in the low-density middle 1/3 structure. The experimental results led to hardware and software improvements to improve compression accuracy by design. Design was implemented to mix not only one type of ink at printing, but also multiple types of ink, which can be selected at the time of printing, and specifications for a new 3D printer were developed.

研究分野：整形外科

キーワード：人工骨 生体材料 セラミックス 3Dプリンター 整形外科 インプラント

## 1. 研究開始当初の背景

近年、外傷や腫瘍等による骨欠損や変形に対する治療として多くの症例で自家骨移植にかわり人工骨移植が選択されることも多くなった。自家骨移植は採取に伴う侵襲、疼痛、出血や感染といった合併症が術後問題となることが多く、また同種骨や異種骨は病原体や免疫反応のリスクがある一方、人工骨は材料工学の進歩により生体親和性、適合性、置換性に富むリン酸三カルシウム(TCP)等の優れた材料が普及したことが理由である。TCPによる人工骨材料はTCPによる焼結型多孔質ブロックや顆粒とTCPによる骨ペーストが上市している。前者は100 - 400  $\mu\text{m}$ の気孔を有し骨細胞の侵入に適しているため骨置換性が良いが強度は低く、また狙った形状に造形することが困難である一方、後者は硬化後の強度が高く複雑形状の欠損に充填しやすい反面、骨吸収・置換性が低い[Bouler *et al.*, 2017]。手術ではその特性に応じた利用をするが、例えば矯正楔状骨切りや荷重骨の欠損のinlay graftや骨釘など**強度が必要で欠損部に合わせた特定の形状に加工する必要が生じる場合、依然強度と生体親和性に優れた生体由来骨(自家骨・同種骨・異種骨)に頼ることが多いが、術中造形は術者負担、手術時間や感染のリスクを増加させるため術前計画時点での造形が可能な強度と生体親和性に優れた人工骨が望まれてきた。**

## 2. 研究の目的

これまで動物実験で一様な造形ブロックでの良好な骨置換性及び安全性を確認した(図1)。しかし目標とする自在な内部構造を作成し狙った構造的強度を実現できるか、また生体内での置換経過中の強度を維持できるかは明らかでない。理論上は200  $\mu\text{m}$ 程度の穿孔が骨細胞の誘導には理想的であるとされるが、市販多孔質体は理想径の穴が多いとされながらも内部で必ずしも連続しておらず、骨細胞による代謝が機能しない事も多いとされる。一方多数の無作為の穿孔は構造的強度を落としてしまう原因となり、人工骨材料には吸収が遅いが強度の高い柱構造も重要であると考えられる。

本研究においては以下の2点を目的とした

- ・骨梁構造や支柱構造を模することで理論上構造強度と骨置換性能を上げた多孔質体を3Dプリントし、その物理強度を計測し、狙った性能を出すための要件を明らかにし、造形法に関する知見及びシミュレーションを行えるようデータを蓄積、ソフトウェアを作成すること
- ・実験動物(ラット)の大腿骨を穿孔/切除し、1で作成した人工骨を挿入/グラフト+プレート固定することで、強度を維持しながら早期に骨置換が可能か、市販品とも比較しながら強度および骨置換性に関して比較評価すること

## 3. 研究の方法

倫理委員会は理化学研究所の動物実験倫理委員会の承認下で実施した。(動物実験計画承認番号H30-2-006(2))。予めCAD上で造形物強度シミュレーションを行った上でTCPブロック(3Dプリント人工骨)を印刷。具体的には高強度の内部構造を持つ造形人工骨(現在はまず中間1/3層に骨梁構造のみ、骨梁構造と支柱、骨梁構造と支柱3本を有する支柱、を造形し、これをラット大腿骨にあけた2~3mmの骨欠損部分に埋植。左右でコントロール及びテストを行った。それぞれ1週、2週、4週、3か月後にそれぞれ犠死後、埋入部を周囲組織とともに摘出、固定し、再度CTで撮影し、生前のCTデータと比較する。画像情報処理研究チームの有する三次元画像解析ツールVCADにより、スライスバイスライスの体積骨密度・再生骨構造の定量解析について三次元画像構築を行い比較。また、組織切片作製後、染色し、光学顕微鏡で新生骨生成量と炎症反応について評価。造形結果に応じてシミュレーションソフトウェアと3D印刷機ハードウェアの改良を実施する。

## 4. 研究成果

既存のRICOH社製3Dプリンタを利用し、予定通り2mm、高さ2mm柱のTCP(リン酸三カルシウム)人工骨を成型した(以降3D人工骨柱)。これに関してはヘッドの動作やインクの吐出プログラムを修正し、骨柱の収率を改善させることができた。骨梁構造や支柱構造の理論上強度と骨置換性能を調査するため、研究計画通り、通常の3D人工骨柱と、3D人工骨柱の中央1/3層を骨梁を模した低密度の構造(密度3層3D人工骨柱)を設計し印刷造形を行った。比較は以下の3パターンで行った(1.密度を均一にした3D人工骨柱と密度3層3D人工骨柱/2.既存の市販人工骨と3D人工骨柱/3.既存の市販人工骨と密度3層3D人工骨柱)。これを2週齢のラット大腿骨に埋植し1/2/4週/3か月/6か月で摘出し、CT撮影を行い、組織切片を作成。Masson Trichrome染色、TRAP染色を行い骨組織への置換や骨侵入を観察した。1の比較においてはいずれも1週目から良好な骨導入が確認されたが、低密度構造の方が良好な骨導入が観察され、特に低密度の中1/3層に特に良好な骨誘導が観察された。またCT上も良好な骨化が確認された。2・3.は既存人工骨より早期の段階で骨化を確認することができた。

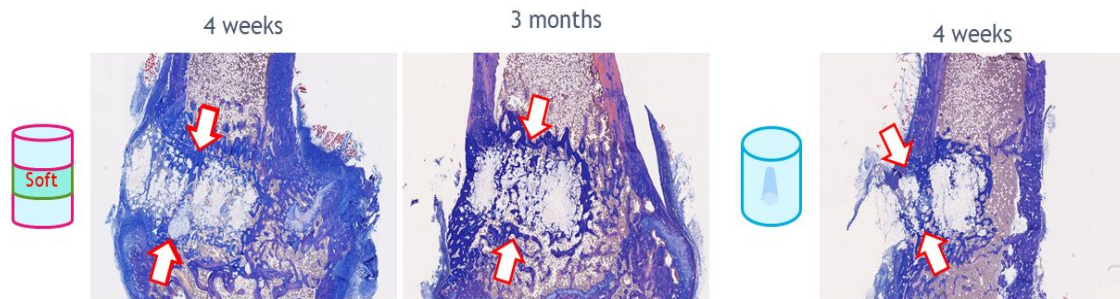


図1 . 左：硬度を3層に変化させ造形。低硬度部の骨置換を早期誘導可能であった。  
 右：骨誘導性の連通孔構造を設計。中央部に骨置換を早期誘導可能であった。

我々が本研究の開始前に予想していたより低密度構造でも早い段階での骨侵入が観察されることが判明した。骨梁構造を正確に印刷することで圧縮強度を落とさずに低密度構造を実現することが可能なため、今後は縦方向の支柱構造を印刷し応力計算を行い、この結果を反映させたシミュレーションソフトウェアを作成した。

実験結果により設計により圧縮精度を改善するためのハードウェア・ソフトウェア改善を実施した。印刷時に1種類だけでなく複数種類のインクを混在し、印刷時に選択することができるような設計・仕様策定を実施、研究期間中には間に合わなかったが、発注済みである。

論文1件、特許1件、出版7件、口頭発表2件を行った。

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 YAMAZAWA Kenji	4. 巻 86
2. 論文標題 Engineering Support for Researchers and Layered Manufacturing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Japan Society for Precision Engineering	6. 最初と最後の頁 666 ~ 670
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2493/jjspe.86.666	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2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大山 慎太郎
2. 発表標題 Development of new binder jetting process for fabricating bone regeneration implants
3. 学会等名 12th Biomedical Interface Workshop
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 横田 秀夫
2. 発表標題 理化学研究所におけるデータ利用研究
3. 学会等名 AI-MAILsキックオフミーティング（招待講演）
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 萩原恒夫	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 380
3. 書名 3Dプリンタ用新規材料開発	

1. 著者名 渡邊政樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社技術情報協会	5. 総ページ数 469
3. 書名 3Dプリンタ用材料開発と 造形物の高精度化	

1. 著者名 横田秀夫・山澤建二・辻村有紀・渡邊政樹・大山慎太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 90
3. 書名 BIO INDUSTRY	

1. 著者名 横田秀夫・山澤建二・辻村有紀・渡邊政樹・大山慎太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 269
3. 書名 バイオ3Dプリント関連技術の開発と応用	

1. 著者名 横田秀夫、山澤建二、辻村有紀、渡邊政樹、大山慎太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日刊工業新聞	5. 総ページ数 167
3. 書名 工業材料 2019年10月号	

1. 著者名 横田 秀夫,山澤 建二,渡邊 政樹,辻村 有紀,大山 慎太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 46
3. 書名 Pharm stage	

1. 著者名 大山慎太郎・渡邊政樹・山澤建二・辻村有紀・横田秀夫	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 211
3. 書名 月刊 B10 INDUSTRY 2021年10月号	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 人工骨	発明者 横田秀夫, 山澤建二, 辻村有紀, 大山慎太郎, 渡邊政樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-169561	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

3Dプリンターでの人工骨製作 <a href="https://jp.ricoh.com/technology/institute/research/tech_bone_fabrication.html">https://jp.ricoh.com/technology/institute/research/tech_bone_fabrication.html</a>
---

## 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	横田 秀夫 (YOKOTA HIDEO) (00261206)	国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・ チームリーダー (82401)	
研究分担者	山澤 建二 (YAMAZAWA KENJI) (50344057)	国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・ 副チームリーダー (82401)	
研究分担者	平田 仁 (HIRATA HITOSHI) (80173243)	名古屋大学・予防早期医療創成センター(医)・教授 (13901)	

	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	渡邊 政樹 (WATANABE MASAKI) (50851721)	国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・ 客員研究員 (82401)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関