

自己評価報告書

平成23年 4月28日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008 ～ 2011

課題番号：20240043

研究課題名（和文） 高機能人工骨の創製

研究課題名（英文） Development of high-performance artificial bones

研究代表者

鄭 雄一 (Yuichi Tei/Ung-il Chung)

東京大学・大学院工学系研究科・教授（医学系研究科兼任）

研究者番号：30345053

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：生体材料、トランスレーショナル・リサーチ、再生医学、生理活性

1. 研究計画の概要

本研究では、生体適合性・安全性に優れた α 型リン酸三カルシウムを基本素材として、骨移植を代替する理想的人工骨を創製することを目的とする。具体的には、期間内に以下の点を研究・解明する：

(1) リン酸カルシウム造形法の研究：インクジェットプリンターによるオーダーメイド型人工骨に関しては、インクヘッドの改良による造形精度の向上、分割による操作性の向上、内部構造設計による分解吸収性の向上を図る。また、後処理により力学的強度を改善する。

テトラポッド型微小人工骨に関しては、既に均一なテトラポッドの形状の作製に成功しているが、後処理による力学的強度の向上、焼結温度の調節による分解吸収能の向上を図る。

(2) 生理活性物質の同定と付与方法の研究：バイオセンサーによる生理活性物質同定と作用機序の分子生物学的解析を行い、同定された生理活性物質について、リン酸カルシウムに付与した際の最適の送達制御法を明らかにする。

(3) 動物実験での検証：人工骨の試作と動物実験による安全性・有効性の証明を行った後、臨床研究へ向けての準備を行う。

2. 研究の進捗状況

(1) オーダーメイド人工骨に関しては、基本的な処方決定し、第一世代の人工骨（薬物を付与しないタイプ）に関しては、臨床研究10例を終え、既に多施設臨床試験に入っている。現在、中間解析中である。テトラポッド型人工骨に関しては、大動物実験がほぼ終わり、第一世代の人工骨（薬物を付与しないタ

イプ）に関して、臨床試験に入るための準備を進めている。

(2) バイオセンサーによるスクリーニングで、幾つかの生理活性物質を同定し、その作用機序を報告している。そのうちの2つに関しては、人工骨に担持させた場合の徐放の状態を明らかにしている。低分子化合物に関しては、とくにDDSは必要ない可能性が示されている。タンパク質に関しては、DDSの利用がおそらく必要であり、現在検討を行っている。

(3) 薬物を担持した第二世代の人工骨の試作を開始し、小動物実験をほぼ終え良好な結果を得ている。この結果を踏まえて、大動物実験を遂行中である。

3. 現在までの達成度

(1) ②おおむね順調に進展している。

(2) ②おおむね順調に進展している。

(3) ②おおむね順調に進展している。

（理由）全ての項目において、ほぼ計画通りに進行しているため。

4. 今後の研究の推進方策

おおむね順調に推移しているため、これまで通りのやり方で、推進していく。具体的な目標としては、

(1) テーラーメイド人工骨に関しては、臨床試験を引き続き遂行する。テトラポッド型人工骨に関しては、臨床試験の目処をつけ、可能であれば、開始する。

(2) これまで得られた生理活性物質の中から、送達法も含めて、最も効果の高い物質を選択する。

(3) 薬物を担持した人工骨の大動物試験を終え、臨床研究への目処をつける。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 45 件) 全て査読有り

1. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, and Kawaguchi H. Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nature Med* 16:678-683, 2010.

2. Saijo H, Kanno Y, Igawa K, Mori Y, Kondo K, Shimizu K, Suzuki S, Chikazu D, Iino M, Sasaki N, Anzai M, Chung U, Takato T. Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology. *J Artif Organs* 12:200-205, 2009.

3. Choi SJ, Lee JI, Igawa K, Sugimori O, Suzuki S, Mochizuki M, Nishimura R, Chung UI, Sasaki N. Bone regeneration within a tailor-made tricalcium phosphate bone implant with both horizontal and vertical cylindrical holes transplanted into the skull of dogs. *J Artif Organs*. 12:274-7, 2009.

4. Sakai T, Matsunaga T, Yamamoto Y, Ito C, Yoshida R, Sasaki N, Suzuki S, Shibayama M, Chung U. Design and fabrication of a high-strength hydrogel with ideally homogeneous network structure from tetrahedron-like macromonomers. *Macromolecules* 41:5379-84, 2008.

5. Ohba S, Kawaguchi H, Kugimiya F, Ogasawara T, Kawamura N, Saito T, Ikeda T, Fujii K, Miyajima T, Kuramochi A, Miyashita T, Oda H, Nakamura K, Takato T, Chung U. Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulates Gli3 repressor activity. *Dev Cell* 14:689-699, 2008.

[学会発表] (計 4 件)

1. Chung U. Signaling factors coordinating chondrogenesis and osteogenesis in endochondral bone development. The 26th Naito Conference on Osteobiology. Hyogo, November 4-7, 2009

2. 酒井崇匡、松永拓郎、柴山充弘、鄭 雄一。均一構造を有する tetra-PEGゲルの構造解析。第 20 回高分子ゲル研究討論会、東京、2009. 1. 15

3. F. Yano, T. Ikeda, T. Saito, N. Ogata,

K. Nakamura, T. Takato, H. Kawaguchi, U. Chung. A novel small thienoindazole-derivative compound promotes chondrogenic differentiation without inducing hypertrophy through production of Runx1. 2008 OARSI (The Osteoarthritis Research Society International) World Congress on Osteoarthritis, Roma, Italy, 2008. 9 18-21 (口頭発表、Young Investigator Award)

4. 矢野文子、池田敏之、齋藤琢、緒方直史、木村文子、竹田秀、中村耕三、高戸毅、川口浩、鄭雄一。新規低分子化合物チエノインダゾール誘導体はRunx1 とSox trioを介して永久軟骨再生を誘導する。第 26 回日本骨代謝学会 大阪国際会議場、大阪 2008. 10. 29-31 (口頭発表、優秀演題賞 (基礎系)、IBMS-ANZBMS Meeting Travel Award 2009)

[図書] (計 1 件)

鄭 雄一、ワック株式会社、骨博士が教える「老いない体」のつくり方、2010 年、180 ページ

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：人工骨構成ユニット及び人工骨構成システム

発明者：鄭 雄一 他

権利者：東京大学

種類：特許権

番号：PCT/JP2010/004690

出願年月日：2010年7月22日

国内外の別：国外

○取得状況 (計 1 件)

名称：カルシウムイオン溶出を制御した人工骨材料

発明者：鄭 雄一 他

権利者：東京大学

種類：特許権

番号：特許4460645号

取得年月日：2010/02/19

国内外の別：国内

[その他]

研究室ホームページ

<http://www.tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp/>