

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10012

研究課題名(和文)次世代型生体吸収性アパタイト表面被覆Mg合金の骨表面変化に関する研究

研究課題名(英文)Changes on Bone Surface in Next-Generation Bioabsorbable Hydroxyapatite Surface-Coated Magnesium Alloys

研究代表者

野添 悦郎 (Nozoe, Etsuro)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：40208351

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)：生体吸収性を有するMg合金による次世代型骨接合プレートの開発を目的とし、ウサギ大腿骨表面に設置したプレートの変化について観察した。実験用に作製したプレートは骨接合プレートへの応用を考慮し、チタン製ミニプレートに準じた形状とし、プレートとスクリュー表面には水酸もしくは炭酸アパタイト被膜処理を行い、被膜処理を行わなかったものを対照とした。その結果、被膜処理を行ったプレートは、対照よりも合金の腐食・吸収は少なく、それに伴う水素ガスの発生も抑制されていた。被膜の種類による差は少なく、吸収される炭酸アパタイトと吸収されない水酸アパタイトとでは、プレートの吸収量には大きな差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Mg合金が生体吸収性を有する特徴を生かし医療材料として利用することは学術的にも社会的にも意義深い。しかしながら、Mg合金吸収時の水素ガスの発生が最大の課題点とされる。本研究者は、Mg合金表面にアパタイトをコーティングすることで、骨接合プレート埋入後の骨接合機転の完了するまでの期間の水素ガス発生を緩徐にできることが分かり今後の次世代型プレートの開発に向けて意義深いものと考えた。また、被膜を形成するアパタイトに関しても、吸収性のない水酸アパタイトと吸収性のある炭酸アパタイトにおいても金属の腐食・吸収過程ならびに水素ガス発生抑制に差がなく、臨床応用を図る上で極めて意義深い。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop a next-generation bone-joint plate made of bioabsorbable Mg alloy. The plates and screw surfaces were treated with hydroxyapatite or carbonate apatite coating, and those without coating were used as controls. The plates with the coating showed less corrosion and absorption of the alloy than the control, and the associated generation of hydrogen gas was also suppressed. There was little difference in the amount of absorption of the plates between the carbonate apatite, which is absorbed, and the hydroxy apatite, which is not absorbed.

研究分野：口腔外科学

キーワード：生体吸収性材料 マグネシウム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究者は、新しい合金組成の Mg 合金の開発とその加工法の開発を行うとともに、Mg 合金の腐食を抑制するためハイドロキシアパタイト (HA) 被膜の形成法を確立した。平成 28 年度科学研究費助成事業基盤研究 (C) (一般) (課題番号 16K11651) において、HA 被覆を行った Mg 合金の骨内動態の概要を把握することを目的とし、ラット大腿骨内に埋入した 5 種類の Mg 合金ロッド (径 1.5 mm × 4 mm) の骨内動態、特に金属劣化挙動と周囲組織の挙動について研究を行った。その結果、骨表面における Mg 金属の腐食・吸収の様相について観察、評価することが必要と考えられた。また、HA 被覆合金では、被膜表面に骨の形成を認め、腐食が金属の広い部分に広がるまで、被膜は破壊されず、形成された骨も残存していた。HA 被膜は残存して為害作用の可能性も否定できず、被膜そのものも吸収されるべきと考え、研究分担者廣本らは被膜成分が吸収される炭酸アパタイト (CA) 被膜形成法を開発 (2017) した。そこで、これまで観察した HA 被膜の局所破壊による局部腐食の進行と、CA 被膜の骨吸収でできた被膜欠陥からの局部腐食とその様相はどのように異なるのかについても観察、評価することとした。

2. 研究の目的

マグネシウム (Mg) は生体必須元素であり、Mg 合金はその性状が骨の弾性と類似し、骨接合材としての最適な剛性を有する。さらに生体内で腐食 (溶解)・吸収される特性が認められる。一方、Mg が生体内で腐食・吸収される際に水酸化物イオンと水素ガスが発生し、強度が低下するため、そのコントロールが必要とされる。近年 Mg 合金の生体吸収性医療用材料としての開発研究が行われており、申請者らは、合金の開発・加工法の確立ならびに合金表面へのアパタイト (A) 被膜の生成法を確立して水素ガス発生をコントロールし、Mg 合金を骨接合材に利用することを目指している。研究者らが開発・加工したアパタイト被覆 Mg (A-Mg) 合金の、骨内および骨周囲における強度および腐食 (溶解) の様相の経時的な変化ならびに骨修復への効果を検証し、次世代生体吸収性デバイスの開発を目指すことを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

<使用動物> ウサギ 10 匹 <金属の埋入> 鎮静ならびに局所麻酔後、ウサギ左右大腿骨に Mg 金属プレート (図 1, 2) をスクリュー 3 本にて固定、埋入した。使用した金属は Mg-Ca (X08) 合金で、被膜なし、HA 被膜あり、CA 被膜ありをそれぞれ 3 本ずつ埋入した。<摘出> 観察期間は、埋入後 2 か月、6 か月後とし、鹿児島大学動物実験規約に従い、安楽死後に試料を採取した。<観察方法> 単純 X 線による観察・・・Mg 金属摘出までの間、金属埋入後鎮静下に X 線撮影した。マイクロ CT による観察・・・摘出した骨と金属は 10% 緩衝ホルマリン固定後、レジブロック包埋を行い、マイクロ CT 撮影にて内部構造、金属の腐食様相、骨の変化等を分析した。非脱灰研磨トルイジンブルー染色標本による観察・・・Mg 金属ならびに骨の形状を分析するため、非脱灰研磨標本作製、観察した。大腿骨などの組織標本の HE 染色による観察。



図 1 . Mg 合金プレート, スクリュー



図 2 . 埋入直後

4. 研究の成果

(1) 単純 X 線による観察 (図 3, 4)

すべてのプレートで、埋入後 7 日で埋入部位に最も広い範囲でのガス溜り像がみられた。その範囲は被膜のないプレートが最も広がった。

埋入後 1 か月時にはプレート周囲には骨増生がみられ、時間の経過とともにその範囲は広がっていた。埋入後 24 週経過時、被膜のないプレートでは骨表面から大きく盛り上がる所見を認めたが、内部は空洞化の様相がうかがえた。水酸アパタイト被膜プレートでは、24 週でガス溜り像を認めたが、炭酸アパタイト被膜プレートではガス溜りは認めなかった。

(2) マイクロ CT による観察 (図 3, 4)

埋入 8 週では被膜なしのプレートでは、被膜のあるプレートよりも、厚さの減少が顕著であった。

埋入 24 週では、被膜なしプレートにおいて腐食が最も顕著で、被膜のあるプレートにおいても腐食が認められた。プレートと骨の間に隙間がみられるものではプレート表層への骨の被覆が少なく、近接していたものでは、表層の骨の被覆と母床骨の吸収像が強く認められた。

(3) 非脱灰研磨トルイジンブルー染色標本による観察 (図 5)

8 週埋入試料において、被膜のないプレートでは、プレートの腐食・吸収が最も強くみられ、プレートを被うように骨が取り囲んでいたが、プレートと増殖した骨との間にガス溜りが形成されていた。被膜のあるプレートでは、プレートと母床骨に隙間のあるものではプレート表面の骨の被覆は少なかったが、プレートと母床骨とが近接していたものでは、プレートを被うように骨の増生が認められ、プレートと増殖骨の間にガス溜りを認めた。被膜のあるプレートでは、腐食・吸収は顕著でないが、部分的に孔食が認められた。

24 週埋入試料において、被膜のないプレートでは、広い範囲での腐食・吸収がみられ、プレート周囲の骨内にも吸収像とガス溜りの像がみられた。被膜のあるものでも腐食・吸収を認めるが、その範囲は狭く、孔食が大きくなる様子がうかがえた。またプレート表面に骨が被覆するものでは、プレートと骨の間にガス溜りがみられ、プレートに接する母床骨にもガス溜り像がみられた。

(4) HE 染色による観察 (図 6)

8 週埋入試料では、プレートの腐食・吸収とともに骨膜側での薄い骨形成がみられ、24 週埋入試料ではさらに腐食が進んでいた。骨吸収部には破骨細胞は見られず、残存骨周囲に骨芽細胞を伴う部分も見られ、不規則な骨改造線が認められた。

上記の結果から、アパタイト被膜のないプレートでは、早期に腐食・吸収が生じ、水素によるガス溜りが生じていた。被膜のあるプレートでは、腐食・吸収速度が遅くなることが確認できた。アパタイト被膜の違いによる Mg 合金プレートの腐食・吸収の差については、吸収されない水酸アパタイトと吸収される炭酸アパタイトで大きな差は見られなかった。Mg 合金周囲に形成される骨は、水酸アパタイトの方が量が多い傾向がうかがえた。ただ、単純 X 線像において、埋入 24 週時にプレート周囲にガス溜り像がみられたことから、吸収されない水酸アパタイト合金では、遅発性の腐食・吸収によるガス発生の可能性が示唆された。

今回の実験において、プレート固定時にスクリューヘッドの破折が生じ、スクリュー形状等の再検討が必要と考えられた。

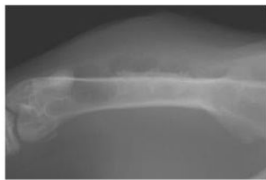
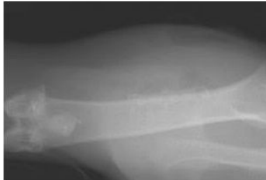
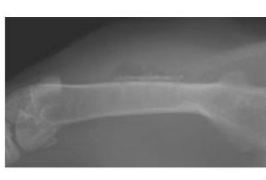
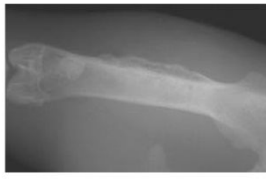
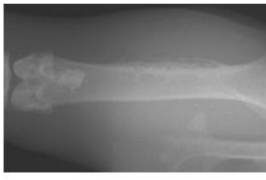

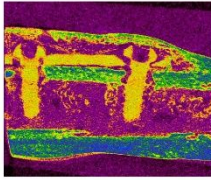
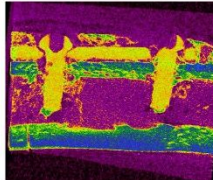
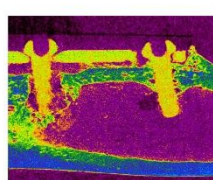
被膜	なし	水酸アパタイト	炭酸アパタイト
1 week			
8 weeks			
摘出後 μCT像			

図3 . 単純X線像とμCT像 (埋入8週)

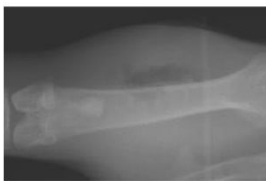
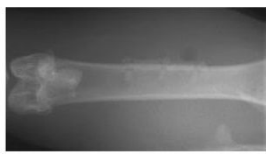


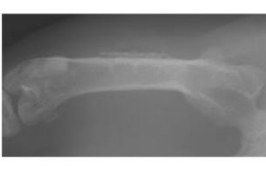

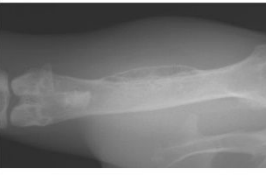


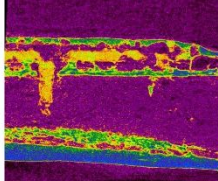
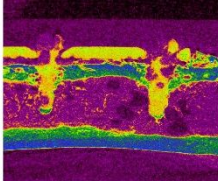
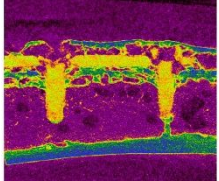
被膜	なし	水酸アパタイト	炭酸アパタイト
1 week			
8 weeks			
24 weeks			
摘出後 μCT像			

図4 . 単純X線像とμCT像 (埋入24週)

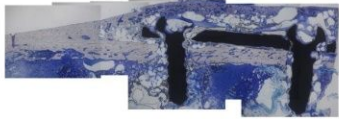


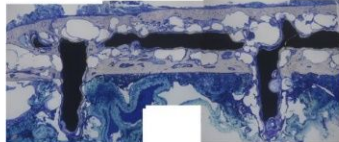
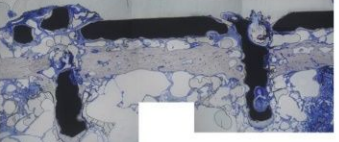
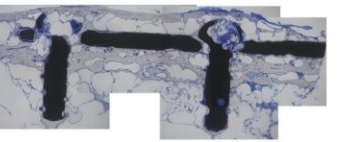
被膜	なし	水酸アパタイト	炭酸アパタイト
8 weeks			
24 weeks			

図5 . 非脱灰研磨トルイジンブルー染色標本


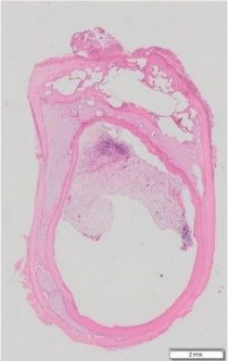

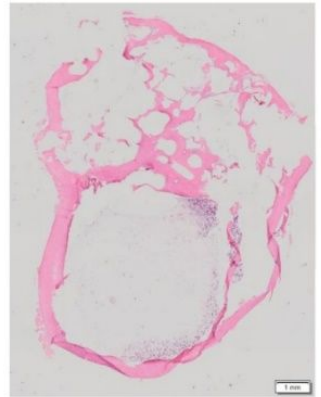
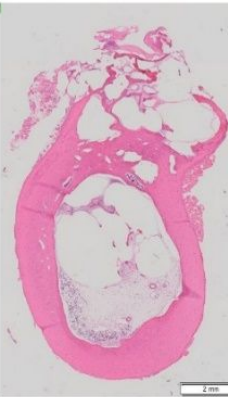

被膜	なし	水酸アパタイト	炭酸アパタイト
8 weeks			
24 weeks			

図6 . HE 染色標本

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	廣本 祥子 (HIROMOTO Sachiko) (00343880)	国立研究開発法人物質・材料研究機構・構造材料研究拠点・グループリーダー (82108)	
研究分担者	花田 幸太郎 (HANADA Kotaro) (00357790)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・研究グループ長 (82626)	
研究分担者	嶋 香織 (SHIMA Kaori) (10343526)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授 (17701)	
研究分担者	吉村 卓也 (YOSHIMURA Takuya) (30726758)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	
研究分担者	中村 典史 (NAKAMURA Norifumi) (60217875)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授 (17701)	

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
---------	---------