

令和 5 年 4 月 21 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18051

研究課題名（和文）新規低弾性チタン合金であるTi-Nb-Sn合金を用いた骨折治療インプラントの開発

研究課題名（英文）Development of novel implants for fracture treatment using TiNbSn alloy with a low Young's modulus

研究代表者

上村 雅之（Kamimura, Masayuki）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：80758962

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：骨折の手術治療に最適なインプラントの開発を目指して、東北大学金属材料研究所が開発した低弾性合金であるチタン-ニオブ-スズ合金（TiNbSn合金）を用いて骨折治療用インプラントを作成し、動物実験モデルによる骨折治癒の評価を行った。ウサギ脛骨骨折モデルにTiNbSn合金製の従来型プレートおよびロッキングプレートで固定を行い、従来臨床で使用されているチタン合金製のインプラントと比較して骨折部髄内仮骨の体積増大と仮骨内リモデリングの早期誘導、力学的特性の改善が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨折に対する手術治療の目的は、受傷者や社会に対する損失を最小限に抑えるために早期に適切な骨癒合を得ることであるが、一部の症例は癒合不全に陥り治療に難渋する。本研究ではTiNbSn合金製の骨折治療インプラントを開発するにあたり、TiNbSn合金のヒト皮質骨に近い低弾性という特性が骨折治癒の促進や骨癒合部の力学的促進の改善につながる事が確認された。実際の骨折治療において成績改善に貢献するインプラントの開発が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Aiming to develop an optimal implant for the surgical treatment of fractures, we evaluated fracture healing in an animal experimental model using implants made of titanium-niobium-tin (TiNbSn) alloy, a low elasticity alloy developed by Tohoku University Institute for Materials Research. Fixation of a rabbit tibia fracture model with conventional plates and locking plates made of TiNbSn alloy showed an increase in volume of intramedullary callus at the fracture site, early induction of remodeling in the callus, and improvement in mechanical properties compared to implants made of titanium alloy used in conventional clinical practice.

研究分野：整形外科

キーワード：骨折治癒 プレート 合金

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨折は受傷患者に対して疼痛や機能障害をもたらすだけでなく、社会に対しても医療コストや治療期間の休職による経済的損失をもたらす。従って早期に適切な骨癒合を得るための骨折治療の意義は大きく、ギプス固定に代表される保存治療で適切な骨癒合が期待できない場合は手術治療の適応となる。手術治療の目的は、インプラント固定によって骨折部に变形を残さないよう整復状態を維持しながら、早期に骨折治癒過程が進行するような力学的・生物学的環境を構築することである。骨折部における軸方向への微小な動きが骨折治癒を促進することは広く知られている。骨折治療インプラントの金属材料として現在最も広く用いられているTi(titanium)-6Al(aluminium)-4V(vanadium)合金のヤング率(110GPa)はヒトの皮質骨(30GPa)と比較して高値である。インプラントと皮質骨のヤング率の乖離が骨折癒合不全の一因と考えられており、近年、より低いヤング率を有するチタン合金の開発が進められている。一方で、この条件を達成するために骨折治療インプラントの金属材料に求められる至適な弾性率はいまだ明らかになっていない。

東北大学金属材料研究所において開発されたTi-Nb(niobium)-Sn(tin)合金は低いヤング率と優れた骨親和性を有し、さらに加熱処理で剛性とヤング率を調整することが可能な傾斜機能材料である。Ti-Nb-Sn合金を素材として作成した骨折治療インプラントを使用し、骨癒合を促進する分子生物学的メカニズムの解明、インプラントの至適なヤング率の検討が可能になれば、実際の骨折治療において成績改善につながる新たなインプラントの開発が期待できる。

### 2. 研究の目的

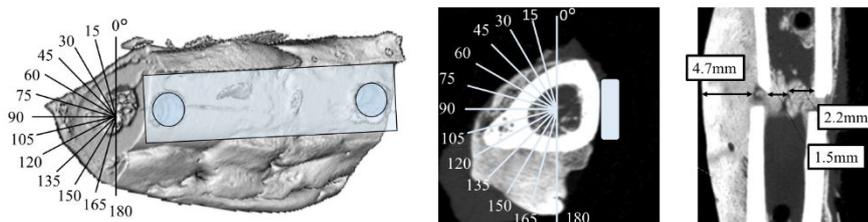
(1) 従来から使われているTi6Al4V合金製プレートと新規に開発したTiNbSn合金製プレートを用いて固定した家兎脛骨骨切りモデルを使用し、Ti6Al4V合金と比較してTiNbSn合金の低ヤング率が骨癒合に与える影響を検討し、TiNbSn合金製プレートの骨癒合促進効果を評価する。

(2) 先行実験で用いた従来型プレートはスクリューの挿入によってプレートを骨に押し付け、摩擦力を生じさせることで固定性を得る。一方、骨折への手術治療にあたり現在主流となっているロッキングプレートはスクリューヘッドがプレートに固定され、プレートが骨を圧迫することなく骨折部を固定可能であり、また優れた固定力によりスクリューのゆるみが減少し偽関節や癒合不全の発生率の低下につながっている。Ti-Nb-Sn合金製ロッキングプレートと従来の工業用純チタン(CP-Ti)製のロッキングプレートで固定した家兎脛骨骨切りモデルを使用し、ロッキングプレートにおいてTiNbSn合金の低ヤング率が骨癒合に与える影響を検討し、CP-Ti製ロッキングプレートと比較した骨癒合促進効果を評価する。

### 3. 研究の方法

(1) 東北大学金属材料研究所にてTiNbSn合金の一部を加熱処理し、ヤング率を変化させたTiNbSn合金を作成した。TiNbSn合金のヤング率を自由共鳴振動法を用いて測定した。これらのTiNbSn合金を用いて、市場で入手可能なTi6Al4V合金製骨折治療プレートと同形状のプレートを作成した。ウサギ脛骨骨折モデルを用いて脛骨に1mm幅の横断骨切りを行い、螺子固定を行った。

骨折後4,8週の時点を脛骨を摘出し、マイクロCTを撮影し3次元画像処理ソフトウェアZioCubeで放射線画像再構成により得られた縦断画像を用いて、



ImageJにて仮骨体積と仮骨の架橋を定量的に評価した(上図)。

術後4週の時点を標本で組織形態計測を行った。脱灰標本にヘマトキシリンエオジン染色、アルシアンブルー染色を行い、顕微鏡デジタルカメラで撮影した画像を作成し、骨切り部を中心とした20mm長の範囲で新整骨面積と軟骨面積をImageJで計測した。骨形成を評価するため切片にオステオカルシン免疫染色を行い、仮骨全体、髄内および骨外におけるオステオカルシン陽性細胞数を計測した。

術後4,8週における骨癒合過程にある脛骨骨切り部の強度を3点曲げ試験によって評価した。電気機械式万能試験機Instron Model 5566を用いて、骨切り部に圧子を当て前方から後方へ2mm/分の速度で荷重をかけ、検体が破断した時点で終了とした。荷重-変位曲線を記録し、最大荷重(N)を算出した。また荷重-変位曲線における初期の直線部分(線形領域)の傾きを剛性(N/mm)として算出した。

(2) 東北大学金属材料研究所にて作成したTiNbSn合金を用いて、市場で入手可能なCP-Ti製ロッキングプレートと同形状のプレートを作成した。ウサギ脛骨骨折モデルを用いて脛骨に1mm

幅の横断骨切りを行い、螺子固定を行った。

骨折後 4,6 週の時点で脛骨を摘出し、マイクロ CT を撮影し ZioCube で放射線画像再構成により得られた縦断画像を用いて、ImageJ にて仮骨体積と仮骨の架橋を定量的に評価した。

術後 4 週の標本で組織形態計測を行った。脱灰標本にヘマトキシリンエオジン染色、アルシアンブルー染色を行い、顕微鏡デジタルカメラで撮影した画像を作成し、骨切り部を中心とした 20mm 長の範囲で新整骨面積と軟骨面積を ImageJ で計測した。骨形成を評価するため切片にオステオカルシン免疫染色を行い、仮骨全体、髄内および骨外におけるオステオカルシン陽性細胞数を計測した。

術後 4,6 週における骨癒合過程にある脛骨骨切り部の強度を 3 点曲げ試験によって評価した。Instron Model 5566 を用いて、骨切り部に圧子を当て前方から後方へ 2 mm/分の速度で荷重をかけ、検体が破断した時点で終了とした。荷重-変位曲線を記録し、最大荷重 (N) を算出した。また荷重-変位曲線における初期の直線部分 (線形領域) の傾きを剛性 (N/m) として算出した。

#### 4. 研究成果

(1) マイクロ CT で評価した仮骨体積は術後 4 週において TiNbSn 群の髄内で大きかった。術後 8 週では両群とも仮骨総体積が減少し、Ti6Al4V 合金群で髄内仮骨体積が相対的に大きくなりリモデリングの遅れを示唆すると考えられた。仮骨架橋幅は術後 4 週で TiNbSn 群の髄内で大きく、術後 8 週では Ti6Al4V 合金群の髄内で大きく、TiNbSn 合金群の新生骨形成の先行を示唆していた。(右図)

組織形態計測では、TiNbSn 合金群の新生骨形成量が仮骨全体、髄内仮骨、プレート設置面側において大きかった。オステオカルシン免疫組織化学染色標本において、TiNbSn 合金群の成熟骨芽細胞の数が多かった。(右下図)

力学試験において、術後 4 週時点の癒合骨の最大荷重および剛性は TiNbSn 合金群で有意に大きかった。術後 8 週での両群間の差はなかった。

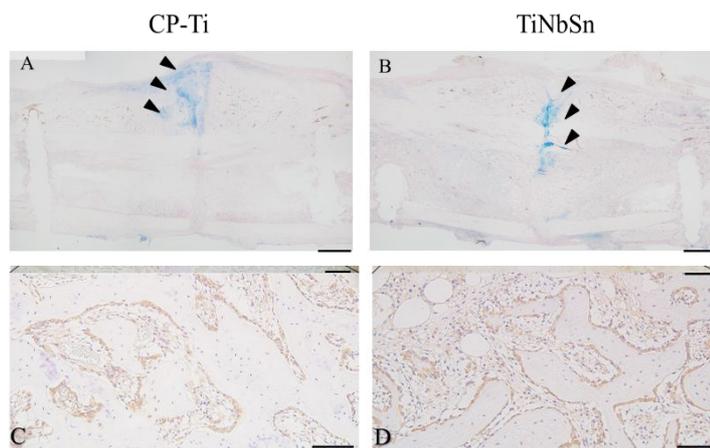
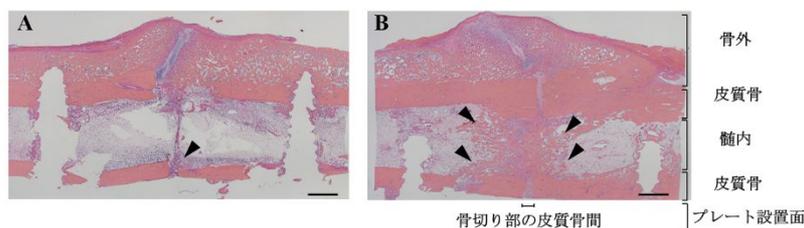
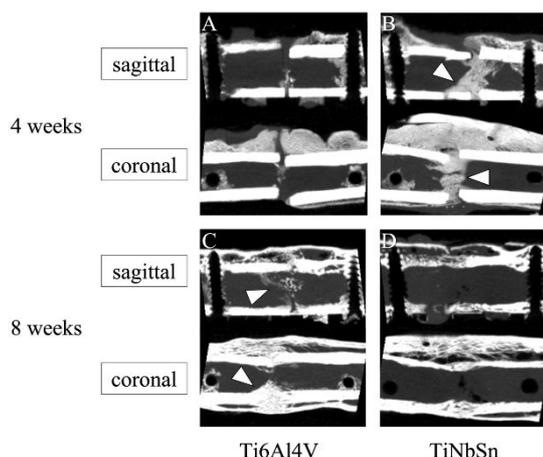
以上の結果から、TiNbSn 合金製プレートは髄内仮骨およびプレート設置面側の仮骨の形成を促進し、新生骨形成によるリモデリングを促すことで早期の骨強度回復をもたらしたと考えられた。

(2) マイクロ CT で評価した仮骨体積は術後 4 週において TiNbSn 群の髄内で大きかった。術後 6 週では両群とも仮骨総体積が減少し、CP-Ti 群で髄内仮骨体積が相対的に大きくなりリモデリングの遅れを示唆すると考えられた。仮骨架橋幅は術後 4 週において TiNbSn 群が髄内、髄外、全体とも大きく、一方で 6 週では CP-Ti 群の髄内で大きくなり、TiNbSn 合金群の新生骨形成の先行を示唆していた。

組織形態計測では、TiNbSn 合金群の新生骨形成量が仮骨全体、髄内仮骨、プレート設置面側において大きかった。アルシアンブルー染色標本で仮骨内の残存軟骨組織の面積が TiNbSn 合金群で小さかった(右上図)。オステオカルシン免疫組織化学染色標本において、TiNbSn 合金群の成熟骨芽細胞の数が多かった(右下図)。

力学試験において、術後 4 週時点の癒合骨の最大荷重および剛性は TiNbSn 合金群で大きく、術後 6 週での最大荷重 TiNbSn 合金で大きかった。

以上の結果から、TiNbSn 合金製プレートは髄内仮骨およびプレート設置面側の仮骨の形成を促進し、新生骨形成によるリモデリングを促すことで早期の骨強度回復をもたらしたと考えられた。ウサギ脛骨骨折モデルにおいて骨切り部の骨片間に適切な micromotion をもたらし、骨癒合早期における仮骨の成熟と強度の再獲得を促進したと考えられる。



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 Ito Kentaro, Mori Yu, Kamimura Masayuki, Koguchi Masashi, Kurishima Hiroaki, Koyama Tomoki, Mori Naoko, Masahashi Naoya, Hanada Shuji, Itoi Eiji, Aizawa Toshimi	4. 巻 480
2. 論文標題 -type TiNbSn Alloy Plates With Low Young Modulus Accelerates Osteosynthesis in Rabbit Tibiae	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Orthopaedics and Related Research	6. 最初と最後の頁 1817 ~ 1832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/CORR.0000000000002240	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊東 健太郎
2. 発表標題 低弾性率チタン合金製プレートによるウサギ脛骨骨切り部の骨癒合促進効果
3. 学会等名 日本整形外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊東健太郎
2. 発表標題 低弾性率チタン合金製プレートによるウサギ脛骨骨切り部の骨癒合促進効果
3. 学会等名 東北骨代謝・骨粗鬆症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古口 昌志
2. 発表標題 低弾性率チタン合金製ロッキングプレートによるウサギ脛骨骨切り部の骨癒合促進効果
3. 学会等名 日本整形外科学会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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