

有機・無機複合人工骨補填材料 (アパタイト／コラーゲン人工骨補填材料)

(2013年～現在)

Key-words：水酸アパタイト、コラーゲン、人工骨

生体骨は水酸アパタイトを含む無機物とコラーゲンを主とした有機物の複合体である。その構造は単なる混合物ではなく、コラーゲン分子が集合してできたコラーゲン繊維の周囲に水酸アパタイトのc軸が繊維軸方向に配列した構造を有している。このナノ構造を実現した人工骨が2013年より使用されるようになった。現在実用化されているアパタイト／コラーゲン人工骨は気孔率95%の多孔質状であり、湿潤状態でスポンジ状の弾性を示すことから、骨欠損部へ補填しやすく、操作性に優れている。また、生体骨と類似のナノ構造を有することから、骨のリモデリングプロセスに取り込まれ、優れた骨形成能を有することが示され、整形外科や歯科口腔外科を中心に利用されている。さらに、シート状やペースト状にする研究も進められており、まだ満たされていない医療ニーズに応えるべく、今後のさらなる展開が期待できる。

1. 製品適用分野

人工骨

2. 適用分野の背景

1980年代に生体骨の無機質主成分である水酸アパタイト (HAp) 人工骨が製品化された。その後、1990年代後半には骨内で吸収され生体骨に置換するβ型リン酸三カルシウム (β TCP) やα型リン酸三カルシウム (α TCP) の水和硬化を応用した生体活性骨ペースト (リン酸カルシウムセメント) が製品化された。これら人工骨は、それぞれの特徴を活かし、人工骨補填材料として臨床使用されている。

一方、生体骨はHApを含む無機物とコラーゲン (Col) を主とした有機物の複合体である。この組成を再現するため、HApとColを混合した複合体の研究が行われてきたが、Kikuchiらは骨の一次構造であるHApのナノ結晶とCol繊維が配向したナノ構造に注目し、骨類似構造を有する有機・無機複合材料 (HAp/Col人工骨) の開発に成功し、人工骨としての有効性を報告した¹⁾。この技術を応用し、生体骨類似構造とスポンジ状の弾性を示す人工骨が実用化され、セラミックス単一組成の人工骨と合わ

せて広く臨床使用されるようになった。

3. 製品の特徴

現在製品化されているHAp/Col人工骨には大きく3つの特徴がある²⁾。

① 生体骨類似の構造・組成

生体骨はCol分子が集合してできたCol繊維の周囲に、六方晶系であるHApのc軸が繊維軸方向に配列した構造を有している。この構造体は、温度40℃、pH9で、水酸化カルシウム懸濁液とリン酸を含むCol溶液を混合攪拌することで人工的に合成でき、得られたHAp/Col複合繊維はCol繊維に沿ってHApのナノ結晶が配列した構造を有していることが確かめられている。また、HApとColの組成比 (重量比) は生体骨に近い80:20で調整されており、ナノレベルでの生体骨組織構造と組成比が再現されている。

② フレキシブルな操作性

HAp/Col複合繊維に生理食塩水などを加えゲル化し、一定の条件で凍結乾燥することで均質なHAp/Col多孔体人工骨を作製することができる。この多孔体は図1に示すように、湿潤状態でスポンジのような弾性を有することから、周囲の骨と隙間なく補填することができるため、母床骨との密着性がよく、骨伝導による骨形成を阻害しない。さらに、顆粒状のセラミックス人工骨のように補填時に周囲に飛散することなく使用することができるなど、操作性に優れている。

③ 生体内での吸収・骨置換特性

図2にHAp/Col多孔体人工骨の気孔構造を示す。100～500 μm程度の気孔を有することで、生体内

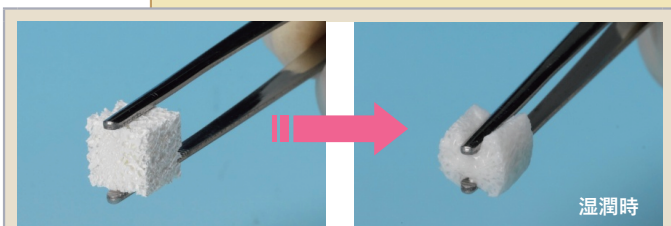


図1 HAp/Col多孔体人工骨の操作性
湿潤状態でスポンジ状の弾性を示す。

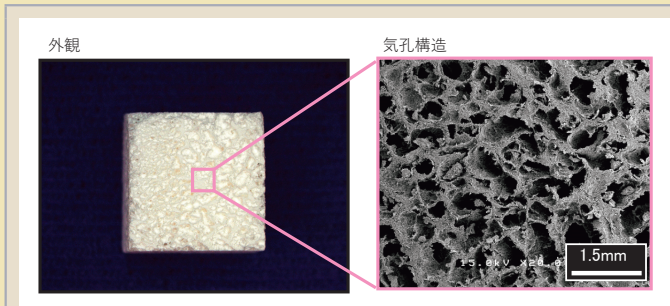


図2 HAp / Col 多孔体人工骨の外観と気孔構造
気孔率約95%, 100~500 μmの気孔を有する。

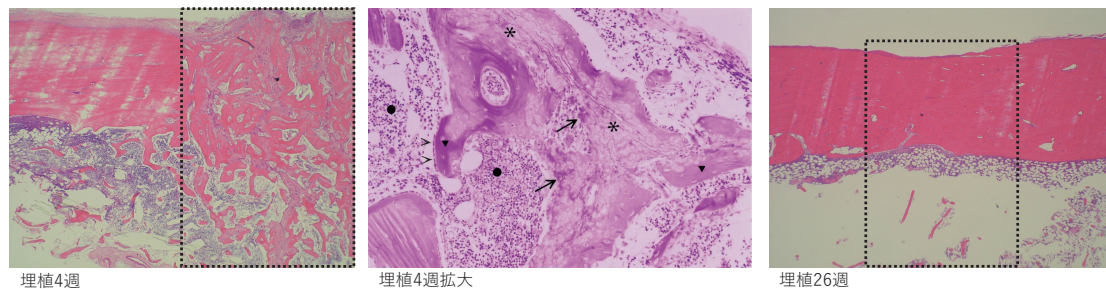


図3 骨内埋植試験結果

□: 人工骨埋植部位 ●: 骨髄細胞 4週: 人工骨内部へと細胞が侵入し、破骨細胞による材料の吸収および骨芽細胞の活性化に伴う骨形成が認められる。
→: 破骨細胞 ▼: 新生骨 26週: 人工骨は完全に吸収され、自家骨組織へ置き換わっていることが確認できる。
>: 骨芽細胞 *: 材料

での細胞の取り込みや血管組織の導入を促し、速やかな骨形成や吸収・骨置換特性を示す。これは、ISO10993-6を参考に社内倫理委員会承認のもとで行った骨内埋植試験結果から確認できる。図3に示す通り、埋植4週目でHAp/Col多孔体人工骨内部への細胞が侵入し、破骨細胞による材料の貪食および骨芽細胞の活性化に伴う骨形成が認められた。この反応は自家骨（自分の骨）を移植した際に見られる骨リモデリング^{注1}プロセスと同様である。さらに埋植26週目では、移植した材料は完全に吸収され、生体骨組織と置換していることが分かる。

4. 現在・将来展望

HAp/Col多孔体人工骨は、医療機器GCP^{注2}（医療機器の臨床試験実施に関する基準）にしたがって実施した臨床試験によって有効性が示され、整形外科領域を中心に広く使用されている³⁾。また、歯科口腔外科領域でも骨形成の有効性が評価されている。これは、生体骨組織と類似したナノ構造を持つことで、自家骨と同様の骨リモデリングプロセスを経て骨形成、吸収・骨置換特性を示すこと、また、スポンジ状の弾力性を有し、操作性に優れるという製品

性能が評価された結果である。このHAp/Col複合繊維を原材料とし製法を変えることで、気孔率を下げたもの、ろ紙のようなシート状のもの、注入可能なペースト状のものなどの製品形態への応用が考えられる⁴⁾。有機・無機複合人工骨はセラミックス単一組成の人工骨では達成できなかった製品仕様への応用が可能であり、患者様のQOL（Quality of life；生活の質／人間らしい充実感・満足感を持って生活を送ることが出来ているかを図る尺度）のさらなる向上と、まだ満たされていない医療ニーズに応えるべく製品開発が期待できる。

文 献

- 1) M. Kikuchi, S. Itoh, S. Ichinose, K. Shinomiya and J. Tanaka, *Biomaterials*, 22, 1705-1711 (2001).
- 2) 望月直美, *細胞*, 45, 31-33 (2013).
- 3) 早乙女進一, 阿江啓介, 松本誠一, 新井嘉容, 真鍋 淳, 他, *臨整外*, 50, 959-966 (2015).
- 4) 菊池正紀, *セラミックス*, 52, 401-404 (2017).

【連絡先】 中島 武彦 (なかじま たけひこ)
HOYA Technosurgical 株式会社
〒160-0004 東京都新宿区四谷4-28-4 YKB
エンサインビル

注1 生体の骨は常に、破骨（はこつ）細胞によって古い骨が壊され、骨芽（こつが）細胞によって新しい骨が作られている。この2つの細胞による骨の代謝をリモデリングという。

注2 Good Clinical Practiceの略で、医療機器の治験を実施する際に企業や医療機関が守るべき基準をまとめた省令。