生体に学ぶ：骨置換材の創製

育成研究：ＪＳＴイノベーションプラザ・福岡　平成１８年度採択課題
「生体に学ぶ：骨置換材の創製」

代表研究者：〔九州大学・大学院歯学研究院・口腔機能修復学講座・生体材料工学分野　教授　石川邦夫〕

■ 研究概要

前駆体ブロックを用いた溶解-析出反応によって生体骨の無機主成分である炭酸アパタイトのブロック体調製に世界で初めて成功した。調製された炭酸アパタイトは自家骨と同様に骨に置換される理想的な骨置換材となることを細胞および実験動物を用いた検討によって実証した。

■ 研究内容、研究成果

超高齢社会の到来に伴い、骨欠損再建術式が急増している。骨欠損再建術の第一選択は自家骨移植であるが、自家骨採取に伴う健全部位への侵襲、採取可能な骨量および骨形態の制限など重篤な問題点がある。そこで、自家骨と同様に骨に置換される人工材料の開発が期待される。骨の無機主成分は炭酸アパタイトであるが、炭酸アパタイトは高温で分解されるため、炭酸基を完全に除去された水酸アパタイト焼結体が 1970 年代に発明され、臨床応用されている。水酸アパタイト焼結体は骨伝導性（材料と骨が結合する性質）を示すため、骨再建術への貢献は極めて大であるが、骨には力学的保持機能以外にも造血作用などの生物学的機能もあるため、生体骨と置換する骨置換材が望まれる。遊離自家骨は破骨細胞による吸収、骨芽細胞による骨形成からなる骨リモデリングによって骨に置換される。水酸アパタイトは骨伝導性を示すものの、破骨細胞によって吸収されないため骨に置換されることはない。本研究では前駆体として炭酸カルシウムを選択し、リン酸塩中において溶解析出型反応による組成変換を行い、炭酸アパタイトブロックを調製することに世界で初めて成功した。また、水酸アパタイト焼結体および炭酸アパタイトブロック上で破骨細胞を培養すると、水酸アパタイト焼結体の場合は破骨細胞による吸収窩が認められなかったが、炭酸アパタイトブロックの場合は破骨細胞が炭酸アパタイトを吸収することがわかった（図１）。破骨細胞による吸収は炭酸アパタイトが骨リモデリングと完全に調和する理想的な骨置換材となる可能性を示唆している。そのため、実験動物に形成した骨欠損を炭酸アパタイトおよび水酸アパタイト顆粒で再建し、両者の挙動を検討した。その結果、いずれも優れた組織親和性と骨伝導性を示すことがわかった。しかし、骨との置換に関しては全く異なる挙動が観察された。すなわち、現在臨床応用されている水酸アパタイト顆粒は全く吸収を受けず、そのため顆粒の粒径には変動が認められなかった。一方、炭酸アパタイトは破骨細胞によって吸収され（図２，３）、骨に置換されるため、顆粒は経時的に小さくなった（図４）。臨床治験の前に行う前臨床試験でも炭酸アパタイトは臨床応用に関して全く問題ないことがわかった。

■ 今後の展開、将来の展望

育成研究の成果、炭酸アパタイトが遊離自家骨と同様に骨と置換する理想的な骨置換材料であることが実証されたため、今後は実用化を目指してさらに研究を展開する。生体材料の実用化においては臨床治験が必要不可欠であり、次のステップは炭酸アパタイト骨置換材の臨床治験である。幸いにも科学技術振興機構が選定する「独創的シーズ展開事業 委託開発」に対して応募した「骨置換型人工骨の開発」が採択されたため、当該経費を用いて株式会社ジーシーが臨床治験等を行う。開発経費総額は２億５５００万円であり、開発期間は５年２か月である。当該開発ターゲットは荷重が負荷されない骨欠損部位であるが、荷重負荷部に適用可能な骨置換材開発への要望も極めて大きい。理論的に強度向上は可能であるため、高強度型炭酸アパタイト骨置換材の開発も検討する必要があると思われる。

図１　炭酸アパタイトが破骨細胞を吸収している走査型電子顕微鏡写真。

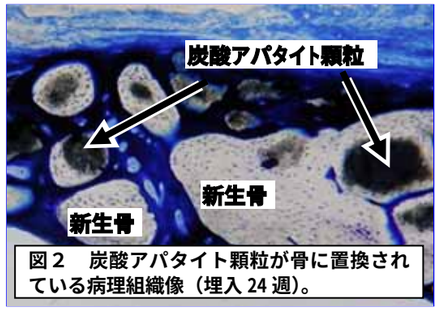

図２　炭酸アパタイト顆粒が骨に置換されている病理組織像（埋入 24 週）。

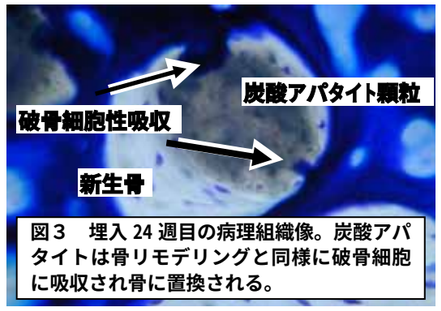

図３　埋入 24 週目の病理組織像。炭酸アパタイトは骨リモデリングと同様に破骨細胞に吸収され骨に置換される。

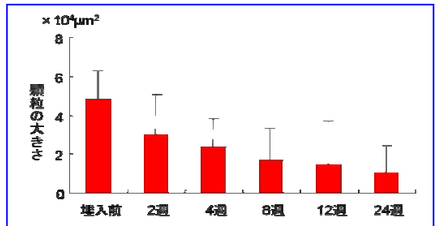

図４　炭酸アパタイト顆粒の大きさの経時変化。炭酸アパタイト顆粒は経時的に吸収され骨に置換される。

■ 研究体制

- **代表研究者**
  〔九州大学　歯学研究院・口腔機能修復学講座・生体材料工学分野　教授　石川邦夫〕
- **研究者**
  松家茂樹（福岡歯科大学）、宮本洋二（徳島大学）、張　磊（JST）、都留寛治（九州大学）
  竹内あかり（九州大学）、丸田道人（九州大学）、福田雅幸（秋田大学）
  広田一男（株式会社ジーシー）、杉原久夫（株式会社ニューライム）
- **共同研究機関**
  福岡歯科大学、徳島大学、秋田大学
  株式会社ジーシー、株式会社ニューライム

■ 研究期間

平成１８年４月　～　平成２１年３月