

患者別に機能発現する階層構造インプラント

実施予定期間：平成 22 年度～平成 26 年度

総括責任者：平野 俊夫（大阪大学 総長）

研究代表者：吉川 秀樹（大阪大学大学院医学系研究科
器官制御外科学 教授）

I. 概要

全く新規な設計思想により、患者が個々に求める骨機能（骨質の自発的改善能・衝撃吸収能・骨格形状への適合能）発現に向けた基盤技術の獲得に成功した。本手法は階層構造を巧みに利用した骨関節インプラント自体の高機能化と周囲骨への骨質付与の両輪からなり、我々が目指す“患者毎に最適化された骨機能を発揮するインプラント”の開発へとつながる。結果、新規インプラントは、従来型の平均骨格情報に基づくインプラントとは一線を画し、機能再建術を受けた患者に対し、これまで不可能とされた活動的な生活を提供できる。本事業では、同技術の臨床応用に向けた開発展開を図り、患者毎に機能を最適化したインプラントの実用・製品化を加速する。

1. 機関の現状

本事業の基盤となるスーパー特区は、唯一民間企業が代表者となって採択されている「整理番号 8：生体融合を可能とする人工関節の患者別受注生産モデルの構築（研究代表者：ナカシマメディカル株式会社 蔵本孝一）」であり、このスーパー特区の中で大阪大学からは 7 名の研究者（医学系研究科 吉川、村瀬、富田、坂井、工学研究科 中野、井藤、石本）が参画し、その中核を担っている。

また、本スーパー特区とグローバル COE プログラム「構造・機能先進材料デザイン教育研究拠点（大阪大学）」は、「先進的生体材料・未来型人工関節に関する研究」において、2009 年 12 月より研究協力協定（MOU）を締結しており、本事業の推進にあたり極めて緊密な連携体制が構築されている。

2. 計画構想の内容

本事業では、患者が個々に求める骨機能（骨質の自発的改善能・衝撃吸収能・骨格形状への適合能）をマルチスケールでの階層的な材料設計により付与し、あたかも生体骨として振る舞うように、各サイズスケールでの骨機能を最適化した金属製インプラントを実用化・製品化する。その具現化に向けた新規インプラントの有効性・安全性のデータを系統的にかつ、加速的に取得する。効率的なデータ取得のため、以下の 6 大テーマの計画に基づき、戦略的に研究を推進する。

- インプラントデザインに用いる骨質指標の決定
- インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価
- in vivo 応力を制御するための溝/孔構造の最適化
- 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作
- 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価
- ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価

3. 実施期間終了時における具体的な目標

a. 中間評価時（3 年目）の成果目標

患者毎に異なる 3 つの骨機能（骨質の自発的改善能、衝撃吸収能、骨格形状への適合能）の治験実施計画書に記載可能な有効性に関するデータを 50%以上取得する。

b. 本事業終了時（5 年目）の成果目標

「患者毎に異なる骨機能（骨質の自発的改善能・衝撃吸収能・骨格形状への適合能）を付与したインプラント（人工関節・骨接合用品）」の開発と 5 例以上の患者に対し最適製品を試作し、治験実施計画書に記載可能な有効性・安全性に関するデータの取得を完了する。

4. 実施期間終了後の取組

- “患者毎に異なる機能（骨質の自発的改善能・衝撃吸収能・骨格形状への適合能）”の付与により高機能された骨類似インプラントの治験実施計画書を作成する。
- 個別の患者での骨格形状に最適化した人工関節・骨接合用品、骨類似の低ヤング率・衝撃吸収能を發揮する人工股関節および骨質の自発的付与を可能とする異方性孔/溝構造を付与した人工股関節の医療用具製造承認申請書を作成する。

5. 期待される波及効果

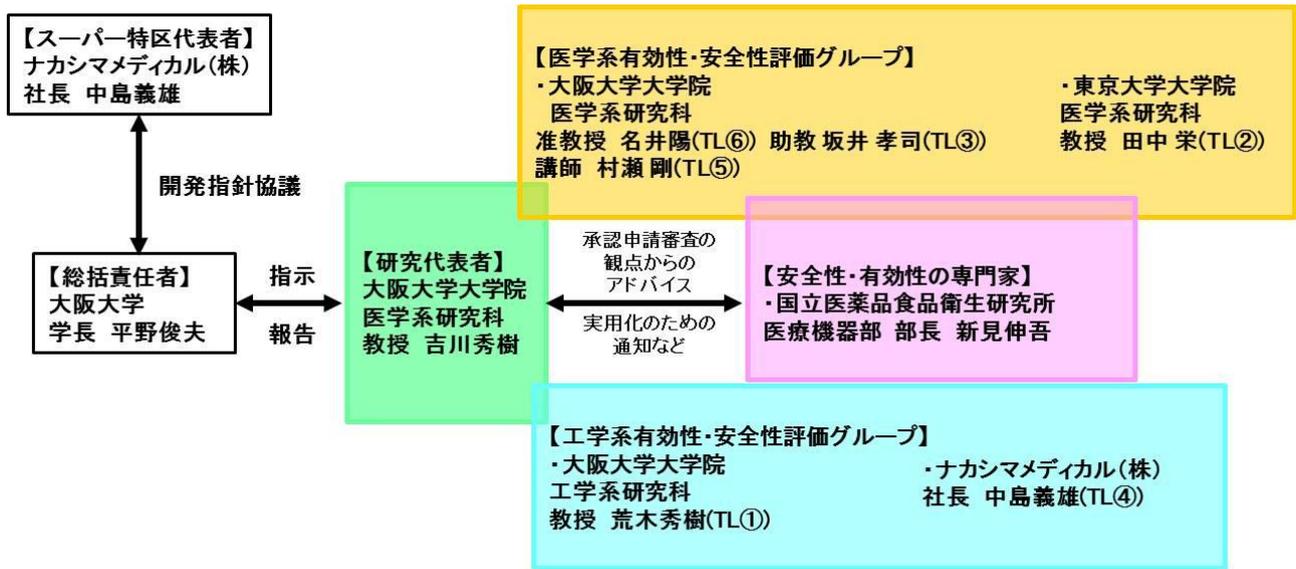
- 「インプラント設計・材料学」ともいべき新規学問領域の構築
- 患者毎に高機能化したインプラントの評価ガイドライン・審査指針策定
- 学術的根拠に基づく患者別に機能発現する階層構造インプラントの製品化
- 取得特許のライセンスによる参画メーカー等からの実用化
- 製造承認申請書の論理展開の情報開示による複数メーカーからの産業化
- アジア地域での日本製医療機器の拡大と生体医工学分野の学術的支援

6. 生命倫理・安全面への配慮について

本事業では、生命倫理・安全対策に関する観点から以下に示す法令又は指針、規定を厳格に遵守して研究開発を推進する。

- 遺伝子組換え実験等
 - 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律
- 臨床研究
 - 臨床試験に関する倫理指針
 - 疫学研究に関する倫理指針
 - ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
 - 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について
- 動物実験等
 - 動物の愛護及び管理に関する法律
 - 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準
 - 動物の処分方法に関する指針
 - 研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針
 - 動物実験の適正な実施に向けたガイドライン

7. 実施体制



*課題責任者および各機関の代表者のみ記載

氏名	所属部局・職名	当該構想における役割
◎平野 俊夫	大阪大学 学長	総括責任者
吉川 秀樹	大阪大学大学院 医学系研究科 教授	研究代表者
○名井 陽	大阪大学医学部 附属病院 准教授	ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価・チームリーダー 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価
○村瀬 剛	大阪大学大学院 医学系研究科 講師	患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価・チームリーダー ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
○坂井 孝司	大阪大学大学院 医学系研究科 助教	<i>in vivo</i> 応力を制御するための溝/孔構造の最適化・チームリーダー 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
○田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科 教授	インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価・チームリーダー ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
中川 匠	東京大学医学部 附属病院 講師	インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
門野 夕峰	東京大学医学部 附属病院 助教	インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
新見 伸吾	国立医薬品食品 衛生研究所 部長	患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
迫田 秀行	国立医薬品食品 衛生研究所	患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
○荒木 秀樹	大阪大学大学院 工学研究科 教授	インプラントデザインに用いる骨質指標の決定・チームリーダー インプラントデザインに用いる骨質指標の決定 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
中野 貴由	大阪大学大学院 工学研究科 教授	衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
石本 卓也	大阪大学大学院 工学研究科 助教	インプラントデザインに用いる骨質指標の決定 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価

萩原 幸司	大阪大学大学院 工学研究科 准教授	インプラントデザインに用いる骨質指標の決定 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
○中島 義雄	ナカシマメディ カル株式会社 社長	衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作・チームリーダー 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
高橋 広幸	ナカシマメディ カル株式会社 課長	<i>in vivo</i> 応力を制御するための溝/孔構造の最適化 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
野山 義裕	ナカシマメディ カル株式 係長	<i>in vivo</i> 応力を制御するための溝/孔構造の最適化 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
福田 英次	ナカシマメディ カル株式会社 主任研究員	衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価 ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価

8. 各年度の計画と実績

a. 平成 22 年度

・計画

- (1) インプラントデザインに用いる骨質指標の決定
生体アパタイト結晶の配向性・結晶構造・格子欠陥やコラーゲンの優先走行性に着目し、「微小部 X 線回折法」や「ラマン分光法」、「陽電子消滅法」により新たな骨質評価法を確立する。
- (2) インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価
各種細胞（骨細胞・破骨細胞など）や *in vivo* における材料界面での親和性を細胞骨格や接着タンパク質などに着目して評価する。
- (3) *in vivo* 応力を制御するための溝/孔構造の最適化レントゲン写真を用いた既埋入インプラント周囲の骨微細構造を評価する。さらに、骨質を改善する異方性構造の最適化、応力シミュレーションとそれらの有効性を *in vivo* により評価する。また、材料表面に骨親和性を付与する表面改質技術の構造最適化と *in vitro* 評価を行う。そして、材料表面に骨親和性を付与する表面改質技術の有効性を *in vivo* にて評価する。
- (4) 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作
電子ビーム積層造形装置の最適運転条件とそのパラメーション方法を確立する。
- (5) 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価
CT 画像から患者個々の骨格形状に最適化された「パーソナライズド骨接合用品」を試作し、その有効性・安全性を医学的・工学的な観点から評価する。そして、得られたデータをもとに有効性・安全性評価に関するガイドラインなどへの提案を行う。

・実績

- (1) インプラントデザインに用いる骨質指標の決定
計画通りに進捗し、陽電子寿命法における骨格子欠陥検出の可能性を見出した。
- (2) インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価

In vitro の研究においては DNA microarray を用いて骨芽細胞における遺伝子変化をとらえることに成功した。

- (3) *In vivo* 応力を制御するための溝/孔構造の最適化
計画通りに進捗し、臨床例での埋入インプラント周囲の骨微細構造を評価し、異方性構造を有するインプラント周囲の応力を解析した。また、電子ビーム積層造形装置で作製したチタン合金で GRAPE Technology の有用性が確認できた。
- (4) 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作
計画通りに進捗し、低ヤング率化と衝撃吸収性を同時付与できた。
- (5) 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価
計画通りに進捗し、パーソナライズド骨接合用品の試作をおこない、安全性有効性を評価した。

b. 平成 23 年度

・計画

- (1) インプラントデザインに用いる骨質指標の決定
平成 22 年度に引き続き、新たな骨質評価法を確立すると共に、平成 22～平成 23 年度に明らかにした各種骨質指標を利用して、各種疾患モデル動物（OVX・OP/OP マウスなど）やインプラントを埋入したモデル動物の骨質を評価する。
- (2) インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価
平成 22 年度に引き続き、各種細胞や *in vivo* における材料界面での親和性を評価する。
- (3) *in vivo* 応力を制御するための溝/孔構造の最適化
平成 22 年度に引き続き、既埋入インプラント周囲の骨微細構造、骨質を改善する異方性構造の最適化、応力シミュレーションとそれらの有効性を評価する。そして、材料表面に骨親和性を付与する表面改質技術の構造最適化と *in vitro* 評価を行うと共に、材料表面に骨親和性を付与する表面改質技術の有効性を *in vivo* にて評価する。
- (4) 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作

平成 22 年度に引き続き、電子ビーム積層造形の最適運転条件とバリデーション方法を確立する。さらに、パウダー/ソリッド複合体の力学的安全性を評価するとともに、耐衝撃吸収性と構造の関係を明らかにする。さらに、各種ガイドラインに基づいた生物学的安全性を評価する。

(5) 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価

平成 22 年度に引き続き、「パーソナライズド骨接合用品」の有効性・安全性を評価する。そして、得られたデータをもとに有効性・安全性評価に関するガイドライン等への提案を行う。さらに、CT 画像から患者個々の骨格形状に最適化された「パーソナライズド人工関節」を試作し、その有効性・安全性を医学的・工学的な観点から評価する。そして、得られたデータをもとに有効性・安全性評価に関するガイドラインなどへの提案を行う。

・実績

(1) インプラントデザインに用いる骨質指標の決定
各種手法を活用し、生体・人工アパタイト試料に対して原子レベル～マイクロメートルスケールの新規骨質指標を決定した。骨質指標の力学機能に対する寄与についても統計学的に実証できた。

(2) インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価

In vitro の研究においては DNA microarray を用いて骨芽細胞における遺伝子変化をとらえることに成功し、骨芽細胞が基質蛋白合成を促進させるようなインプラントの作成を計画することが可能になった。

(3) in vivo 応力を制御するための溝/孔構造の最適化骨形成が良好で骨誘導を促進する表面構造を決定することができた。また、多孔質構造を有するビーグル犬用のシステムを積層造形法で作製し、動物実験に供した。多孔質構造人工股関節システムを試作した。

(4) 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作

複合体化はインプラント用金属粉末組成によらず可能で、骨類似の力学機能を発現するソリッド部の構造を決定できた。ソリッド部の構造を変化させても高衝撃吸収性を付与できることを示すことができた。

(5) 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価

過去の臨床データ解析からパーソナライズド骨接合用品・人工股関節に対するデザインコンセプトを決定・試作し、国際規格 (ISO) に準じて力学的安全性試験を実施し、規格値を満足した。

c. 平成 24 年度

・計画

(1) インプラントデザインに用いる骨質指標の決定
平成 23 年度に引き続き、各種骨質指標を利用して、各種疾患モデル動物やインプラントを埋入したモデル動物の骨質を評価する。そして、平成 22～平成 23 年度に明らかにした各種骨質指標を利用して、関節リウマチや変形性関節症などのヒト検体骨の骨質を評価する。

(2) インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価

各種細胞 (骨細胞・破骨細胞など) in vivo における応力感受性を細胞骨格/細胞間接着に関するタンパク質に着目して評価し、応力センシングマーカートを探索する。

(3) in vivo 応力を制御するための溝/孔構造の最適化

平成 23 年度に引き続き、既埋入インプラント周囲の骨微細構造、骨質を改善する異方性構造の最適化、応力シミュレーションとそれらの有効性を評価する。そして、材料表面に骨親和性を付与する表面改質技術の構造最適化と in vitro 評価を行うと共に、材料表面に骨親和性を付与する表面改質技術の有効性を in vivo にて評価する。

(4) 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作

平成 23 年度に引き続き、パウダー/ソリッド複合体の力学および生物学的安全性を評価する。さらに、骨質指標・応力感受性マーカー・骨格に基づき構造を決定した患者別パウダー/ソリッド複合体を製作すると共に、患者別パウダー/ソリッド複合体の各種規格に基づいた力学的安全性を評価する。

(5) 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価

平成 23 年度に引き続き、「パーソナライズド骨接合用品」および「パーソナライズド人工関節」の有効性・安全性を評価する。そして、得られたデータをもとに有効性・安全性評価に関するガイドライン等への提案を行う。

・実績

(1) インプラントデザインに用いる骨質指標の決定
新規骨質指標について、各種疾患モデル動物 (骨粗鬆症モデル、大理石病モデル) やインプラント埋入モデル動物骨の骨質評価を行い、病態と骨質との関係を明らかにすることで妥当性・有効性を評価した。またヒト検体骨での骨質評価にも着手した。

(2) インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価

マウス脛骨に対するインプラント挿入モデルを作成し、インプラント埋入骨標本を作製した。骨形態計測及び、メカニカルストレスに呼応して発現が変化する Sclerostin に対する免疫染色を含む組織学的評価を行った。

(3) in vivo 応力を制御するための溝/孔構造の最適化骨質を改善する異方性構造の最適化を達成しうる積層造形法による新たな表面加工・表面形状を決定し、家兎大腿骨インプラント及びビーグル犬用人工股関節インプラントを埋入し骨形成を検証し、骨親和性を確認した。

(4) 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作

電子ビーム積層造形法により作成したパウダー/ソリッド複合体構造を有する金属インプラントの力学特性に関わるデータを統括し力学的安全性を検証した。また最適な複合体形状を決定し動物下肢骨への埋入実験により生物学的安全性を検証した。

(5) 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価

パーソナライズド骨接合用品の設計技術を開発し医療用画像デジタルデータから独自のソフトウェア技術を応用して CT 画像から 3 次元骨モデルを作成した。またパーソナライズド骨接合用品を試作して有効性を検証し、臨床研究にむけて必要なデータの取得に着手した。

d. 平成 25 年度

・計画

(1) インプラントデザインに用いる骨質指標の決定
平成 24 年度に引き続き、各種骨質指標を利用して、ヒト検体骨の骨質を評価する。

- (2) インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価
平成 24 年度に引き続き、各種細胞や in vivo における応力感受性を細胞骨格/細胞間接着に関するタンパク質に着目して評価し、応力センシングマーカーを探索する。
- (3) 衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作
平成 24 年度に引き続き、患者別パウダー/ソリッド複合体の力学的安全性を評価する。
- (4) 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価
平成 24 年度に引き続き、「パーソナライズド骨接合用品」および「パーソナライズド人工関節」の有効性・安全性を評価する。そして、得られたデータをもとに有効性・安全性評価に関するガイドライン等への提案を行う。
- (5) ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
各検討課題の成果を集結した「ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラント」の有効性・安全性を医学的・工学的な観点から評価する。そして、得られたデータをもとに有効性・安全性評

価に関するガイドラインなどへの提案を行う。さらに、臨床的評価から抽出された問題点を各実施課題担当者にフィードバックし、承認申請に向けて必要な追加データを取得する。

e. 平成 26 年度

・計画

- (1) 患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価
平成 25 年度に引き続き、「パーソナライズド人工関節」の有効性・安全性を評価する。そして、得られたデータをもとに有効性・安全性評価に関するガイドラインなどへの提案を行う。
- (2) ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価
平成 25 年度に引き続き、「ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化したインプラント」の有効性・安全性を医学的・工学的な観点からの評価、得られたデータをもとに有効性・安全性評価に関するガイドラインなどへの提案および臨床的評価から抽出された問題点を各実施課題担当者にフィードバックし、承認申請に向けて必要な追加データを取得する。

9. 年次計画

取組内容	1年度目	2年度目	3年度目	4年度目	5年度目	実施期間 終了後
①インプラントデザインに用いる骨質指標の決定	①-1 新たな骨質指標の系統的解析	①-2 各種疾患モデル動物およびインプラントを埋入した動物を用いた骨質評価	①-3 ヒト検体を用いた設計マーカーの有効性評価			
②インプラント・骨界面の親和性に関する生物学的評価	②-1 骨系細胞の材料界面での親和性に関する評価		②-2 骨系細胞の応力感受性に関する生物学的評価			
③in vivo 応力を制御するための溝/孔構造の最適化	③-1 骨質を改善する異方性構造の最適化と前臨床試験		③-2 骨誘導を促進する表面改質手法の最適化と前臨床試験			
④衝撃吸収性をもつパウダー/ソリッド複合体の構造最適化とインプラントの試作	④-1 パウダー/ソリッド複合体の製造プロセス（電子ビーム積層造形法）の最適化	④-2 パウダー/ソリッド複合体の力学的・生物学的安全性の評価	④-3 各種骨質指標・応力感受性マーカー・骨格形状に基づくパウダー/ソリッド複合体の試作			
⑤患者毎の骨格形状に最適化されたインプラントの臨床的評価	⑤-1 骨格形状に最適な形状の骨接合用品の臨床的評価	⑤-2 骨格形状に最適な形状の人工関節の臨床的評価				
⑥ヒエラルキーデザインにより患者毎に高機能化されたインプラントの臨床的評価				⑥-1 患者毎に高機能化したインプラントの臨床的評価		
				⑥-2 臨床上の問題点の各実施課題へのフィードバック（名井・全メンバー）		