

骨組成（炭酸アパタイト）人工骨

研究者：石川 邦夫 九州大学 大学院歯学研究院 教授
開発企業：中尾 潔貴 株式会社ジーシー 代表取締役社長
(推薦者：中村 誠司 九州大学 大学院歯学研究院長)



石川 邦夫 氏



中尾 潔貴 氏

1. 技術の背景

悪性腫瘍や外傷、歯科インプラントなどに起因して骨機能を再建する骨再建術では、自家骨移植（自分の骨を骨欠損部に移植する術式）が第一選択である。しかしながら自家骨採取に基づく健全部位への侵襲は重篤な問題である（図1）。

自家骨移植以外の骨再建術として、水酸アパタイト（ハイドロキシアパタイト）

[HAp: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$]人工骨による骨再建術も確立しているが、水酸アパタイトは、骨伝導性（既存骨に接触させて人工骨を埋植した場合に、人工骨表面に既存骨から骨が形成される性質）が低く、頸椎椎弓形成術（ラミノプ्लाスティ）などの血流が限定的な骨欠損部では骨伝導されない症例が多い。また十分な血流がある場合でも、移植した水酸アパタイトが骨に置換されることはない。

一方、無脊椎動物の骨格組成は炭酸カルシウムであり、ヒトを含む脊椎動物の骨格組成は、炭酸アパタイト[CO_3Ap : $\text{Ca}_{10-a}(\text{PO}_4)_{6-b}(\text{CO}_3)_c$]である。無脊椎動物から脊椎動物への進化の過程でエネルギー代謝に必要なリン酸を体内に貯蔵する必要があり、貯蔵器官として骨を選択したとされている。

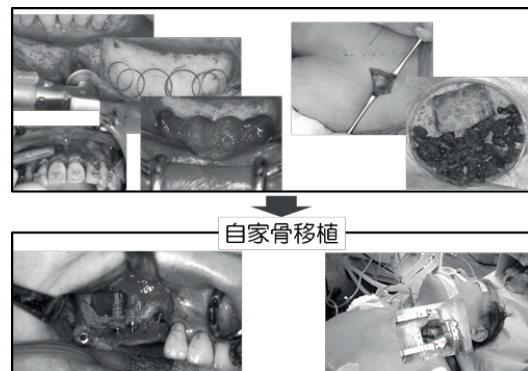


図1 自家骨採取と自家骨移植

炭酸アパタイト粉末は合成可能であるが、体内で粉末は炎症を惹起するために、ブロック化する必要がある。一般的にセラミックブロックはセラミックス粉末を高温で焼き固めて作られるが、炭酸基を含む炭酸アパタイトは、高温では分解してブロックを作ることができない。そのため、1970年代に炭酸基を含まないアパタイトである水酸アパタイト粉末が調製された。水酸アパタイトは、分解されずに焼き固められること、一定の骨伝導性を示すことから、典型的な人工骨として臨床応用されているが、生体内での働きは自分の骨から採取した骨（自家骨）とは大きな差があった。

2. 技術の概要

一般的な生体環境では炭酸アパタイトは安定して存在する。研究者はリン酸ナトリウム水溶液に前駆体である炭酸カルシウムブロックを浸漬すると、マクロ形態を保ったまま、組成が炭酸アパタイトに組成変換されることを見出した。

この反応は、溶解析出型組成変換であると考えられる。すなわち、溶解度が小さい炭酸カルシウムブロックは水溶液に浸漬すると炭酸カルシウムから微量のカルシウムイオンと炭酸イオンが水溶液中に解離する。水に浸漬した場合は、溶解平衡となるが、リン酸イオンが存在する水溶液の場合、炭酸アパタイトに対し過飽和となり、炭酸アパタイトが析出する。この溶解反応と析出反応が経時的に進行し、炭酸カルシウムブロックはマクロ形態を維持したままで組成が炭酸アパタイトに変換される。

3. 効果

調製された炭酸アパタイトが自家骨と同様に新しい骨に置換されるには、生体内で骨の再形成（骨リモデリング）の役割を担う二つの細胞、破骨細胞（骨を吸収する細胞）と骨芽細胞（新しい骨を作る細胞）とに炭酸アパタイトブロックが高い親和性を示すことが重要である（図2）。

骨、水酸アパタイト、炭酸アパタイト表面で破骨細胞を培養すると、水酸アパタイト表面では吸収窩（細胞が炭酸アパタイトを吸収した痕跡）が認められなかった。一方、骨および炭酸アパタイトでは破骨細胞性吸収窩が確認された（図3）。炭酸アパタイトが破骨細胞性吸収を受けするため、実験動物による骨置換を確認したところ、水酸

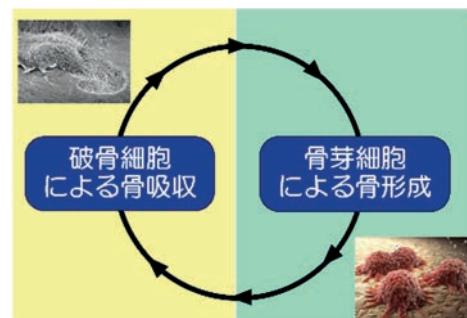
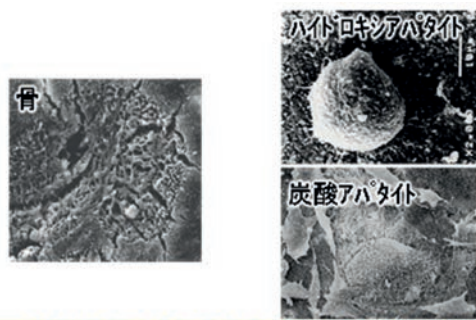


図2 骨リモデリング



骨と炭酸アパタイトは破骨細胞に吸収されるが水酸アパタイトは破骨細胞に吸収されない。

図3 試料表面で破骨細胞を培養した際の挙動

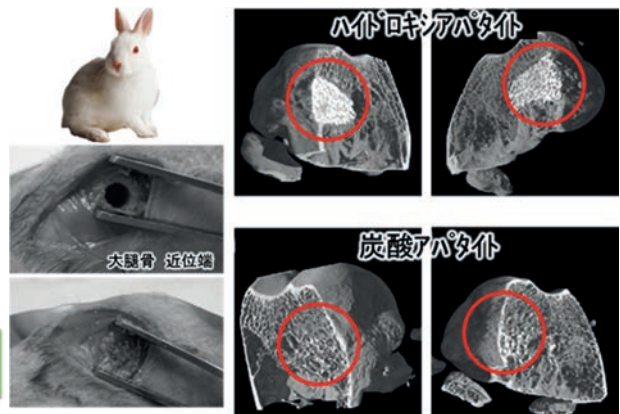


図4 ウサギ大腿骨欠損を人工骨で再建した24カ月後の挙動

アパタイトでは2年経過しても全く骨に置換されないが、炭酸アパタイトは骨に置換されることが確認された（図4）。

この現象は図5に示す破骨細胞の炭酸アパタイトブロックのハウシップ窩形成モデルにより説明できる。生体環境（pH7.4）では炭酸アパタイトが水酸アパタイトに比較して安定相であるため、骨の無機成分は炭酸アパタイトである。ところが、破骨細胞が形成する弱酸性環境では炭酸アパタイトの方が水酸アパタイトより溶解度が高い（図6）。このため炭酸アパタイトは破骨細胞に吸収されるが、水酸アパタイトは破骨細胞に吸収されないと考えられる。

骨リモデリングにおいて破骨細胞の働きと対局をなすのが骨芽細胞である。炭酸アパタイトが骨芽細胞の機能に及ぼす影響を解析したところ、水酸アパタイト以上に機能に影響を示すこともわかった。

このデータを基盤に、ビーグル犬顎骨のインプラント隣接部で炭酸アパタイトによる骨再建の使用模擬試験を実施した。図7に示すように水酸アパタイトの場合、骨形成は認められるものの、骨形成量は限定的であり、インプラント体表面や欠損部表面に骨は形成されていない。そのため、インプラント体と骨と水酸アパタイト人工骨は分離されている。一方、炭酸

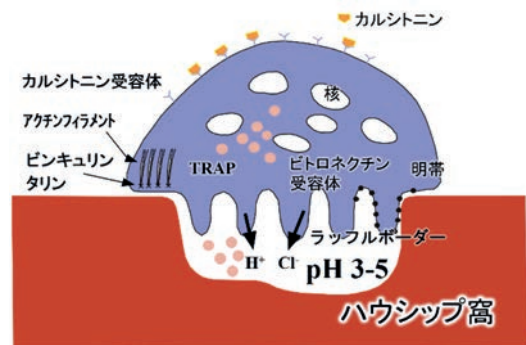


図5 破骨細胞の模式図

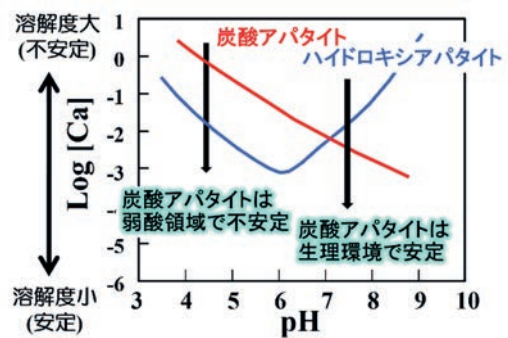


図6 アパタイトの溶解性

アパタイトの場合、旺盛な骨形成が認められた。また、インプラント体表面は骨で被覆されており、欠損部表面も骨で被覆されている。そのため、インプラント体と骨と炭酸アパタイト人工骨が一体化されることがわかった。

炭酸アパタイト人工骨の生物学的安全性試験、使用模擬試験を行った後に、炭酸アパタイトの有効性・安全性を多

施設治験（東京医科歯科大学病院、九州大学病院、徳島大学病院）で確認した。治験症例は、上顎洞底挙上術（上顎骨の内部にある上顎洞と呼ばれる空洞の底の部分を押上げる技術）である。全ての症例で有効性・安全性が確認された。特に、難症例である上顎洞底挙上術2回法群（2回に分ける術式）ではバイオプシ（組織採取）が可能である。採取した組織から炭酸アパタイト人工骨が新しい骨に置換されることも確認された。さらに、荷重部（力がかかる部位）における有用性も確認された。

この治験の結果を受け、炭酸アパタイト人工骨は世界初の骨組成（炭酸アパタイト）人工骨として2017年12月に薬事承認を受けた。また、我が国では歯科用インプラントに用いることができる（荷重部に適用できる）人工骨は承認されていなかったが、炭酸アパタイト人工骨は我が国で初めてインプラント術、荷重部位を含む全ての歯科領域（歯周外科、口腔外科含む）で使用可能な人工骨として図8に示すように商品化された。

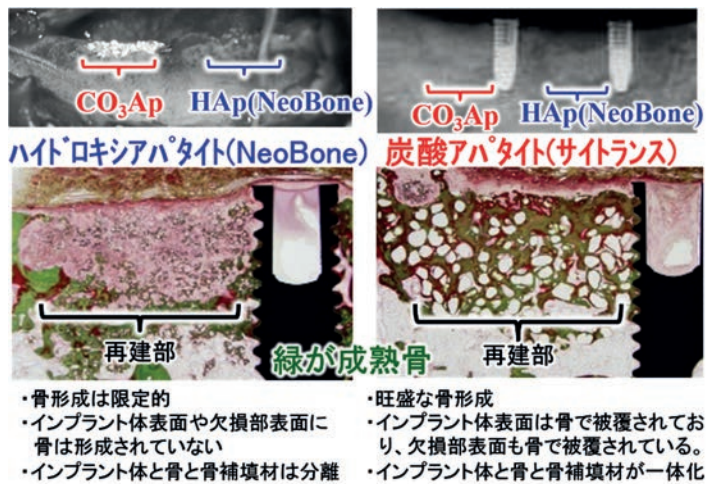


図7 ビーグル犬顎骨欠損部への埋植試験埋植期間3カ月

多施設治験：100%の有効性を確認

上顎洞底挙上術1回法群
(炭酸アパタイト顆粒移植と歯科用インプラント体の埋入を同時に行う)
インプラント体に一定負荷し回転及び動揺の有無を評価：全症例で「有効」

上顎洞底挙上術2回法群
(炭酸アパタイト顆粒の移植を先に行い、術後6ヶ月以降に同部位に歯科用インプラント体埋入する手術)

骨の厚さの増大を確認

骨の厚さ(mm)

術前	術後7ヶ月
~3	~10

マクロ写真 μCT H&E染色 Villanueva Goldner染色

全症例で骨への置換を確認

成熟骨
顎骨
補填材
新生骨
既存骨

世界初：骨組成（炭酸アパタイト）人工骨

承認日：2017(H29)年12月14日
承認番号：22900BZX00406000
販売名：ジーシー サイトランス グラニュール

cytrans

【使用目的又は効果】
本品は歯科領域（口腔外科、歯周外科等）で使用される骨補填材である。上下顎骨・歯槽骨の骨欠損の補填に適用する。インプラント体埋入時にインプラント体が露出した部分の補填、インプラント体の埋入を前提とした二期的再建時の骨補填（母床骨のみではインプラント体の固定が得られない場合の待時埋補）ならびにインプラント体の埋入と骨補填を同時に実施する骨補填（非荷重部位、荷重部位）に適用する。

国内初：インプラント術、荷重部位を含む全ての歯科領域で使用可能な人工骨

図8 世界初：骨組成（炭酸アパタイト）人工骨の多施設治験と商品化