

強固な配向骨を誘導する積層造形椎間スペーサー

研究者：中野 貴由 大阪大学 大学院工学研究科 名誉教授
開発企業：中島 義雄 帝人ナカシマメディカル株式会社 取締役会長
(推薦者：三島 良直 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 理事長)



中野 貴由 氏



中島 義雄 氏

1. 技術の背景

整形外科領域において、脊椎疾患は難疾病の一つであり脊髄や神経に由来する疼痛や麻痺が多発し、受傷後は寝たきり状態になる場合も多い。従来法での椎間固定術は、スペーサー内部に自家骨を充填・移植する自家骨移植に頼った骨癒合のため不確実性があり、椎間スペーサー／骨間の固定が不十分な場合には、スペーサーが移動・脱転することによる脊椎軸異常や神経圧迫が深刻な臨床課題となっている。こうした課題を克服するため、早期離床とQOL(生活の質)向上を可能とする新規椎間スペーサーの開発が臨床現場から求められていた。そこで、自家骨を必要とせず骨基質配向性(骨質指標の一つ)を健全化する新規椎間スペーサーの開発を目的とした。

2. 技術の概要

本技術は、大阪大学中野貴由名誉教授が長年培ってきた原子・分子レベルでの骨基質配向性に関する系統的研究と骨質指標としての提唱、帝人ナカシマメディカル株式会社の持つ金属積層造形技術の融合による“世界初・日本発の人為的骨基質配向化誘導を可能とする革新的な金属積層造形製椎間スペーサー”の開発である。基礎研究開始から約20年の歳月を経て、新規概念からなる本椎間スペーサーの製品化・臨床応用が実現された。

骨基質配向性は、骨の主成分であるコラーゲン線維とアパタイト結晶の3次元優先配向方位とその配向度合いである。中野栄誉教授は、材料科学的手法を駆使し、世界に先駆けて骨基質配向性が骨部位に強く依存することを見出すとともに、骨再生部の骨強度は、既存の骨密度指標よりも骨基質配向性によって強く支配されることを発見した(図1)。加えて、最新の骨再生手法を駆使しても、骨基質配向性の回復は、オステオサイト(応力感受細胞)の振る舞いに由来して、骨密度の回復に対し著しく遅れ、健全な骨基質再生には、長期間が必要となることを見出した(図1)。

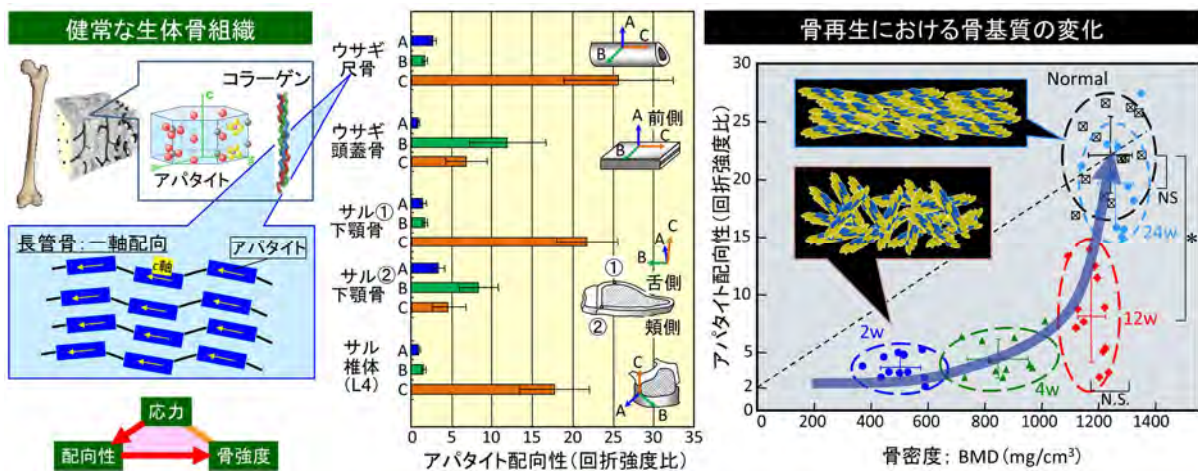


図1 骨基質(この場合、アパタイト結晶のc軸)の配向性と骨再生時の変化

健全な骨では部位に応じた骨基質(コラーゲン/アパタイト)の配向性を示し(中図)、骨再生時には骨密度の再生に比べ著しく遅延(右図)する。

新規の椎間スペーサーは、健全な椎体では頭尾軸に沿って骨基質配向性を示し、その機能を模倣するために、(1)非荷重下での骨芽細胞(骨形成細胞)の配列化、(2)産生されたコラーゲンをトラップする接着斑の局在化、(3)コラーゲン線維へのアパタイト結晶の自己組織化による骨基質の配向化、これらの発現を促すための階層型一方向配向溝構造として“Honeycomb Tree Structure® (HTS)”を考案した(図2)。このHTSは、埋入初期には非荷重下でさえも、骨芽細胞を伸展・配向化誘導し、かつ骨髄液の流動性を制御することによって、骨再生中長期においては健全な骨質維持が可能となる階層性の骨基質配向化を促進する仕組みを持つ。

HTSが細胞と相互作用するような微細かつ精密な複雑構造は、通常の製造法では実現できないことから、帝人ナカシマメディカル株式会社の有する最先端レーザ金属積層造形技術を駆使し、さらに整形外科用インプラントの品質保証技術によって、100 μ mオーダの配向溝形状を高品質かつ安定

な製造条件を確立し、「UNIOS® PL スペーサー」の製品化を実現した。

本製品の特長は、(1) 自家骨の採取充填が不要 (自家骨吸収期間、無配向骨基質の形成・吸収期間を省略可能)、(2) 金属積層造形法を駆使したチタン合金による日本初の一体造形製品、である。

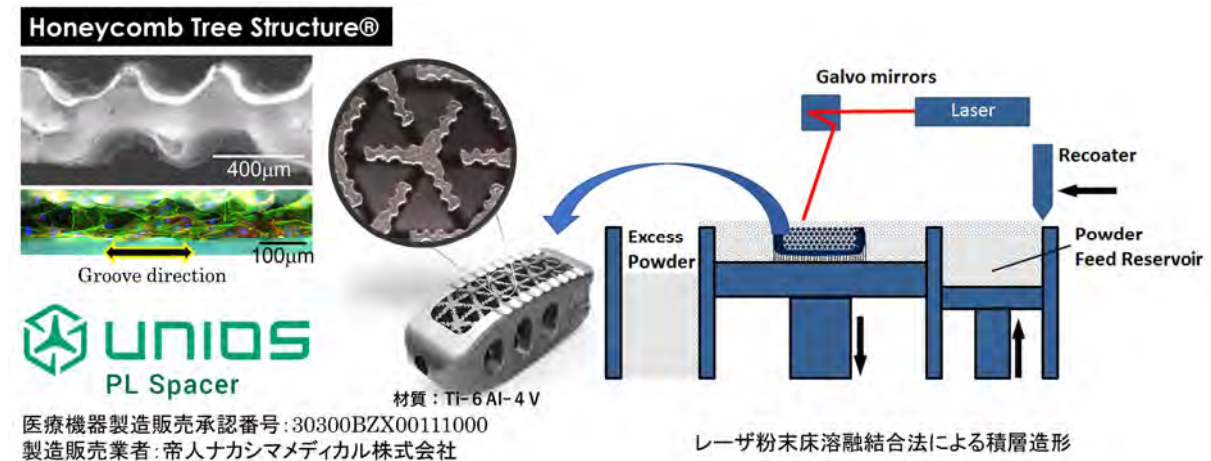


図2 金属積層造形技術を駆使して作製された Honeycomb Tree Structure® (HTS) を持つ UNIOS® PL スペーサー

薬事承認申請に向けては、HTS の有効性を証明するためにヒツジを用いた大型動物試験を実施した。椎体内、椎間へ導入された新規椎間スペーサーは、埋入後 8 週、16 週にて従来法の自家骨移植した場合と比べ、4~5 倍のスペーサー／骨界面強度を示す (図 3)。その際、HTS の一軸配向溝に沿ってコラーゲン線維が一軸走行するとともに、アパタイト結晶の *c* 軸が優先配向した骨の形成が認められた。一方、自家骨充填した従来型のスペーサーでは、骨再生時に見いだされた結果 (図 1) と同様にアパタイト結晶の配向化組織の形成は認められない。新規椎間スペーサーでの配向化骨の形成は、あたかも生体組織として振る舞う骨質制御型デバイスの誕生となった。

こうして健全な骨配向性に対応した、配向化骨基質を誘導可能とする新たなデバイスのデザインコンセプトと HTS の機能特性が実証され、世界初の骨質治療用椎間スペーサーの原理が構築された (図 3)。2021 年 4 月に厚生労働省の薬事承認を取得し、2021 年 6 月に保険収載され、2021 年 7 月より 5 拠点病院 (北海道医療センター・獨協医科大学・慶應義塾大学・浜松医科大学・大阪大学) において初期臨床を実施し、良好な骨癒合性を確認した。2022 年 9 月より大規模臨床応用を開始し、日本発の骨質 (この場合、骨基質配向性) の早期健全化を可能とする世界初の臨床応用デバイスとなり、既に 3000 個以上の椎間スペーサーが患者へ埋入されている。

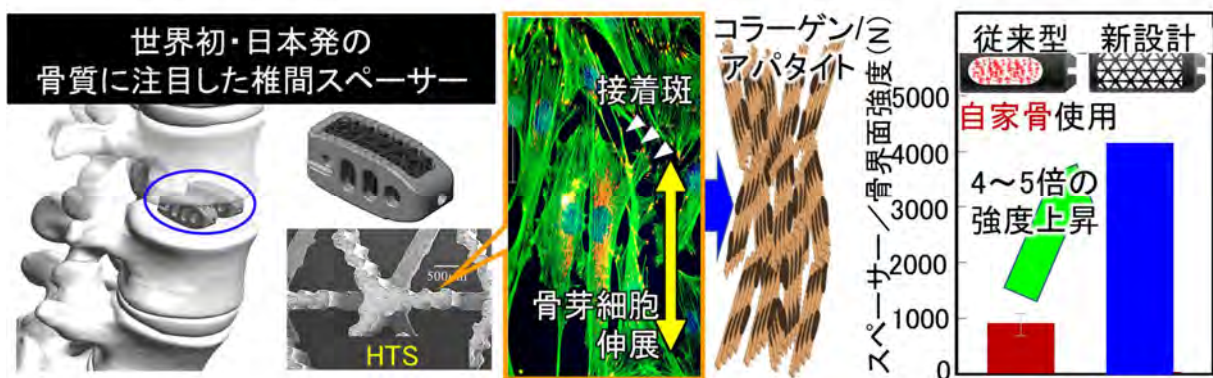


図3 強固な配向骨を誘導する積層造形椎間スペーサーの作動原理

HTSの配向化溝に沿って、無負荷状態にて骨芽細胞を伸展させ、接着斑でコラーゲンを一軸配向化制御、さらにはアパタイトc軸（強固な方向）を同一方向に配列し、健全な椎体骨と類似の骨基質配向性を導く結果、従来型椎間スペーサーに比べ自家骨無しで、4～5倍の強化と早期骨癒合を達成する。

3. 効果

アメリカ国立衛生研究所（NIH: National Institutes of Health）は、「骨強度」への「骨密度」以外の新たな影響因子として「骨質」（Bone Quality）の関与を2000年に提言した。その後、骨健全性の評価指標として骨質を重要視する考えが広まったが、骨質そのものの本質の理解とその制御のためのデバイスの製品化は進んでいない。HTSは、世界初の人為的に早期に骨質健全化を可能とするチタン合金製の積層造形椎間スペーサーとなった。

本製品の新規コンセプトは、（1）当該椎間スペーサー自体の世界的普及が見込まれ、（2）HTSは、当該椎間スペーサーに留まらず、骨基質配向性を示すあらゆるデバイス／骨界面を有する骨癒合型デバイスへ応用が可能である。加えて、（3）日本の高い金属積層造形技術を象徴する製品事例として先端技術を世界に向けて発信し、（4）骨密度・骨量医療から骨質（骨基質配向性）医療へと世界標準を変える骨医療イノベーション製品として位置づけられる。

なお、本研究開発は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費基盤研究（S）（JP18H05254）、および科学技術振興機構（JST）と日本医療研究開発機構（AMED）による戦略的イノベーション創出推進プログラム（S-イノベ）（JP20im0502002）の支援により実施されました。ここに謝意を示します。