

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16614

研究課題名(和文) ストレスシールドリングフリーを実現：新規開発材料による次世代型骨伝導インプラント

研究課題名(英文) Realization of stress shielding free implant :osteconduct implant with newly developed materials for next generation

研究代表者

滝沢 崇 (Takizawa, Takashi)

信州大学・医学部附属病院・助教(診療)

研究者番号：40748109

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：今回チタン繊維の長さや直径の比を定義したアスペクト比(Asspect Ratio: AR)を調節することにより表面積、多孔率、引張率の高い改良型のTitanium fiber plate(TFP)AR500を開発した。In vitroでは、改良型(TFP)は従来型TFPよりも有意に細胞増殖能が高かった。In vivoのCT評価では、改良群ではコントロール群よりも術後12週の骨体積が大きかった。また、組織標本の検討では、改良群は従来群よりもTFP周囲の再生組織の接着率が高かった。改良型TFPは従来型TFPよりも骨伝導性に優れており、臨床応用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Titanium Fiber Plate(以下TFP)は骨と厳密に同等の弾性率を持ち合わせた線維性の多孔性構造を有しており、既に骨再生の足場材として有用であると報告した。今回チタン繊維の長さや直径の比を定義したアスペクト比(Asspect Ratio: AR)を調節することにより表面積、多孔率、引張率の高い改良型のTFP(AR500)を開発できた。本研究で検証した改良型TFPの骨補填剤としての用途は、現在の整形外科脊椎手術治療における重要な課題を解決する。本研究により高い有効性を認められれば、脊椎固定術の際の骨癒合率の向上を見込むことが出来、早期に整形外科手術への導入が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have developed an improved TFP (AR500) with high surface area, porosity, and tensile strength by adjusting the aspect ratio (AR), which defines the ratio of length to diameter of titanium fibers.

In vitro, the improved Titanium fiber plate (TFP) had significantly higher cell proliferation ability than the conventional TFP. In vivo CT evaluation showed that the improved group had a larger bone volume 12 weeks after surgery than the control group. In the examination of tissue specimens, the improved group had a higher adhesion rate of regenerated tissue around the TFP than the conventional group.

The improved TFP has a structure with a longer fiber length than the conventional TFP, so it has a higher surface area and porosity, and it is considered that the results were better in vitro and in vivo. The improved TFP has better bone conductivity than the conventional TFP and can be expected to be clinically applied.

研究分野：生体医工学

キーワード：チタンファイバー 骨再生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

H30年度からR2年度まで「ストレスシールドイングフリーを実現：新規開発材料による次世代型骨伝導」というテーマで研究を行った。Titanium fiber plate (TFP) は2014年に信州大学工学部で開発されたもので、既に特許を有している。

TFP は皮質骨と厳密に同等の弾性率を持ち合わせた線維性の多孔性構造を有しており、既に骨再生の足場材として有用であると報告した (Takizawa T, Saito N, et al, Titanium fiber plates for bone tissue repair, *Advanced Materials*, 2018 Jan;30(4))。今回我々はより高い骨伝導能の TFP を得るため、チタン繊維の長ささと直径のアスペクト比 (AR) を AR 25 から AR 500 に調節し表面積、空孔率を高めた改良型 TFP を開発した。

2. 研究の目的

改良型 TFP (AR 500) が従来型 TFP (AR 25) と比較して骨伝導能に優れているか検討することである。

3. 研究の方法

【*In Vitro*】AR25 と AR500 に MC3T3-E1 cell を播種、1週間培養し、蛍光色素で核を染色し接着形態を観察した。また Alamar blue assay で TFP 上での細胞増殖能につき比較評価した。

【*In Vivo*】ラットの脊椎横突起間に、AR500 の TFP を移植した群 (改良群) と従来型 TFP (AR25) を移植した群 (従来群)、デコルチケーションのみの群 (Empty 群) を作成し、術後 12 週後の Micro-computed tomography (CT) 画像と組織標本で骨再生能につき比較評価した。

4. 研究成果

In vitro では、Calcein 及び H33342 (以下 H33342) で染色し蛍光顕微鏡を用いて観察したところ、両群とも辺縁まで良好な細胞接着が認められた。1日後と3日後と7日後に Alamar blue assay で細胞増殖能を測定した。AR25、AR500 とともに、1日後より3日後、3日後よりも7日後の細胞が有意に増殖した ($p < 0.01$)。

In vivo の CT 評価では、AR25、500 とともに、TFP 移植後は周囲に淡い陰影を認めたが、12週になるとそれは消失し、TFP に沿って横突起から硬化した骨組織の再生を認めた。計測してみると改良群では従来群および Empty 群よりも術後 1 週と比較した術後 12 週の骨体積が大きかった。

また、組織標本の検討では、組織像では、TFP に沿うように横突起から骨再生を認め、TFP を取り囲むように再生組織が接着していた。こちらも計測してみると改良群は従来群よりも TFP 周囲の再生組織の接着率が高かった。改良型 TFP は従来型 TFP よりも繊維長が長い構造を有しているためにより高い表面積と空孔率を有し、*in vitro* 及び *in vivo* でより良い結果であったと考えられる。改良型 TFP は従来型 TFP よりも骨伝導能に優れており、臨床応用が期待できる。

今後、以上をまとめて論文投稿する予定である。

本研究期間に TFP が長期間骨と共存してもストレスシールドイングを生じないインプラントである、という仮説を検証するところまでは及ばなかったが、1) TFP がより最適な生体親和性を発揮する構造条件を見つけ、2) TFP を固定材料でなく骨再生の足場材として使用した場合、局所骨単独、または従来の TFP と比べて骨癒合率が上がるかどうかをはっきりと

検証できた。

これらの結果から，TFP を脊椎後側方固定術に用いた際に，局所移植骨と一体化して骨再生を促し，従来の骨癒合単体のみでの成績よりも上回る足場材としても期待できる可能性があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三村哲彦, 滝沢崇, 高橋淳, 齋藤直人, 他
2. 発表標題 改良型チタンファイバープレートの骨補填材としての有用性の検討
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------