

特集2

再生医療を支える “骨っぽく”ない骨

スポンジ状で弾力性がありメスでも切れる人工骨の開発に成功

けがや病気などで失われた骨を補う「人工骨」の利用が年々伸びている。さまざまな製品がシェアを争う中、スポンジのように骨の欠損部に詰めたり、メスでも切ったりできる画期的な製品が昨年12月に登場した。骨の組織と同じ成分や構造で、周囲の骨にすぐなじむこの人工骨は、JST委託開発制度*を活用し、東京工業大学の田中順三教授らの研究成果をHOYA Technosurgical社が10年の歳月をかけて実用化した。現場のニーズにも応える高機能な製品が開発されたことで、再生医療での人工骨の普及と市場の拡大が期待される。

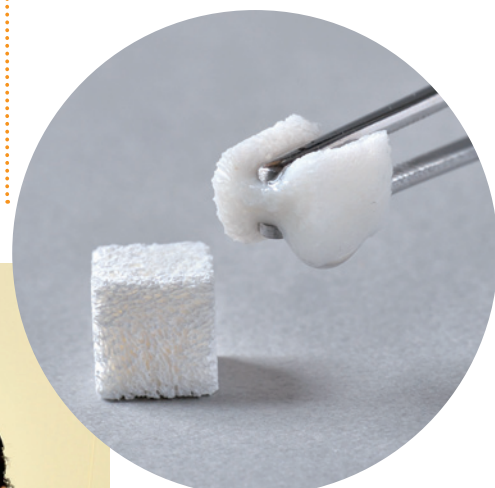
新しさへの挑戦

骨は私たちの体を支え、脳や内臓を保護している。体に欠かせないだけに、骨の一部が骨腫瘍などの病気や外傷で失われてしまったら治療が必要になる。骨は元々、骨のメンテナンスをする細胞が古い骨を壊して吸収し、新しい骨をつくるという新陳代謝を繰り返している。これも、元になる骨があつてのサイクルで、欠けたところにはなかなか再生しない。大きく欠

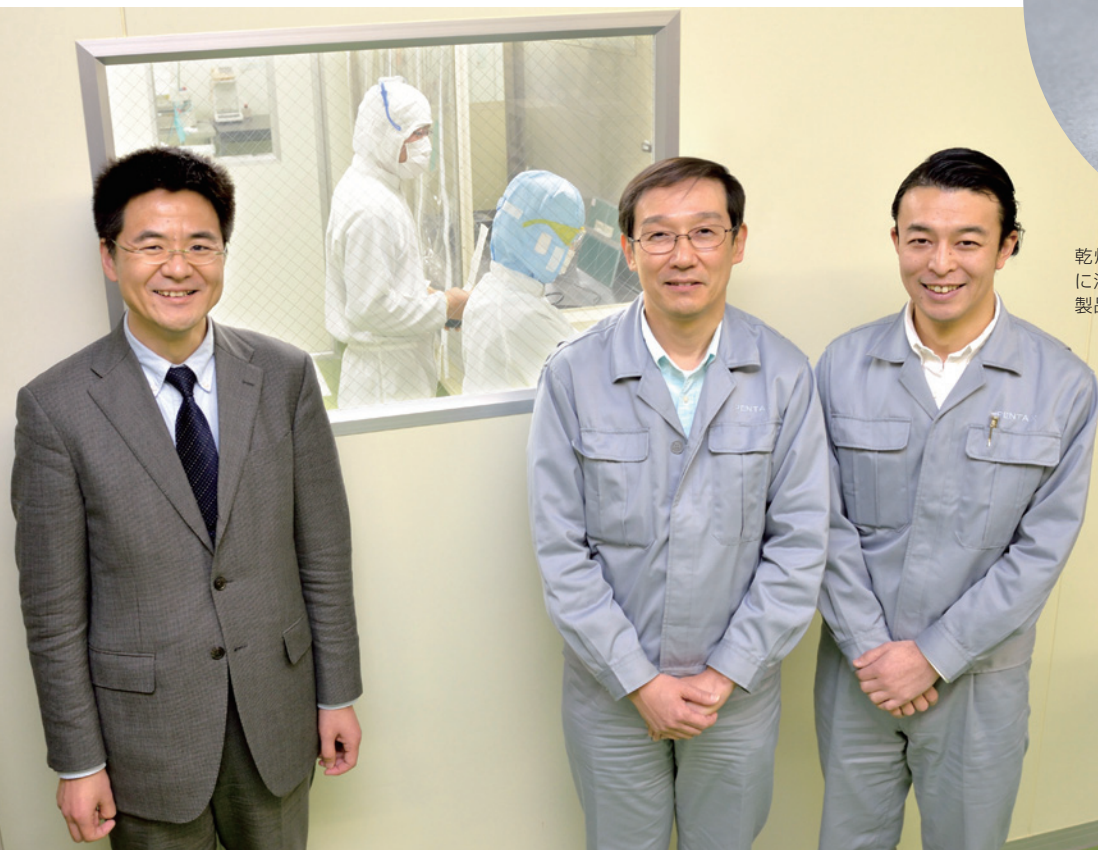
損した骨組織を補う場合、これまで患者自身の骨から取った自家骨を移植する方法が主流だった。しかしこの方法では2カ所の手術が必要になり、採取部のトラブルも多いなど患者への負担が大きい。そこで考え出されたのが人工骨である。

当初は強度を得るために金属や堅牢なセラミックスでつくられていた人工骨だが、硬すぎて周囲の組織になじみにくい場合があったり、成長期の子どもには長期に渡って使えない問題もあった。よ

り生体となじみやすく、また骨細胞に吸収置換され生きた骨に再生できる素材を求めて改良を重ねられてきた。同じセラミックスでも、骨に近い成分であるハイドロキシアパタイト（水酸化リン酸カルシウ



乾燥時（左）は硬くて欠けやすいが、血液や水に浸すとスポンジのような弾力が生じる（右）。製品は1辺1cmの立方体。



〈写真左から〉

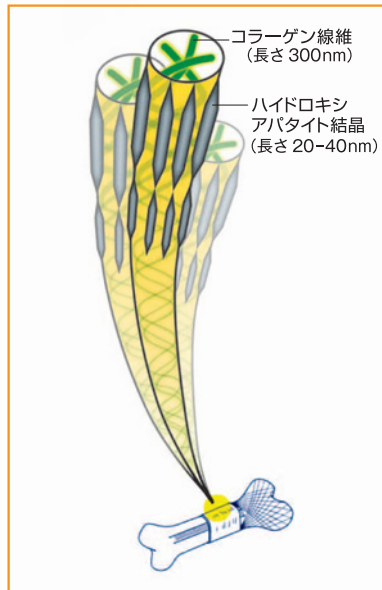
中島 武彦 なかじま・たけひこ
HOYA Technosurgical株式会社
取締役 開発部長

石川 剛 いしかわ・つよし
HOYA Technosurgical株式会社
益子製造部長

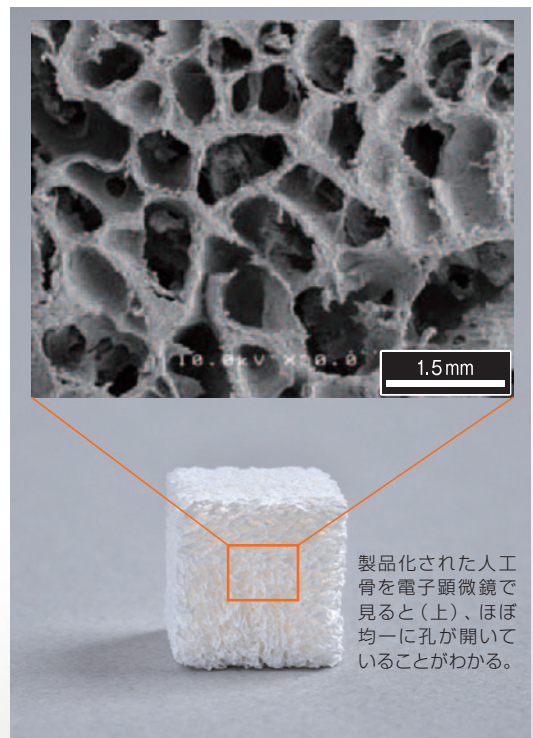
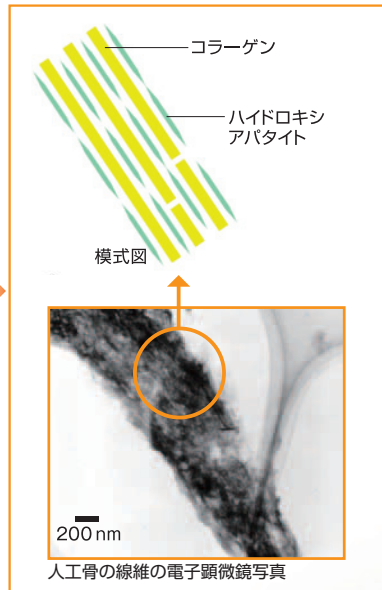
庄司 大助 しょうじ・たいすけ
HOYA Technosurgical株式会社
開発部 開発2グループ



骨構造模式図



人工骨の微細構造



左は骨の微細構造。びっしりと並んでいるコラーゲン線維の隙間にハイドロキシアパタイトの結晶が沈着し、硬い組織となる。開発された人工骨(右)は、コラーゲン線維に沿ってハイドロキシアパタイトがナノレベルで整列しており、実際の骨に近い構造を持つ。

図: Masanori Kikuchi et al, Biomaterials, 22 (13), 1705-1711 (2001)

製品化された人工骨を電子顕微鏡で見ると(上)、ほぼ均一に孔が開いていることがわかる。

ム) を使った吸収置換型人工骨が1980年代に開発され、普及した。さらに吸収置換性に優れたベータ型リン酸3カルシウムなどの新素材も登場したが、いずれも硬くて加工しにくく、移植先に形状を合わせるのが難しい。欠点を克服しようと、削りやすい軽石状や、小さな立方体やさまざまな骨に合わせて整形したブロック、小さな患部に詰める粉末やペーストなどが開発されてきたが、手術中の取り扱いがより簡単な素材が求められていた。

移植後に吸収されてなくなるだけで骨の再生が進まない症例も少なくない。人工骨が吸収置換で再生するには骨の細胞が取り付き易いこと、理想的には中まで細胞が入り込める構造が必要となる。これら従来品の課題を克服する新しい高機能な人工骨の開発が望まれてきた。

話は十数年前にさかのぼる。HOYA Technosurgical社の前身ペンタックス社の社員が参加した、ある研究成果の説明会があった。物質・材料研究機構生体材料研究センター(茨城県つくば市)の田中順三センター長(当時。現在は東京工業大学教授)と東京医科歯科大学の研究グループが、骨が再生する仕組みを詳しく分析して開発した新しい素材を紹介していた。生体の骨と類似した組成や構造(上図)

を持ち、移植後に吸収されて骨が再生することも動物実験で確認されたため、これを製品化する企業を求めているのだ。ハイドロキシアパタイトなどを用いた人工骨で、実績とシェアを持つ同社はいち早く名乗りを上げて、JST委託開発制度による開発が2003年から始まった。

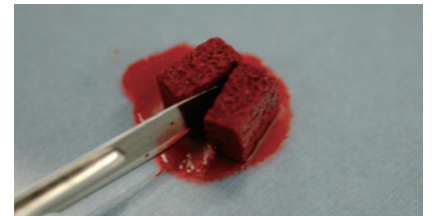
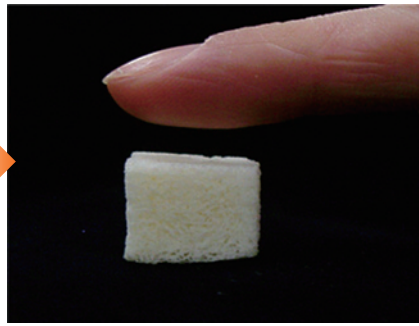
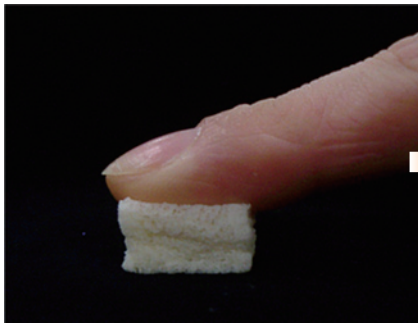
「新材料だから新人に」

新素材は、生体材料であるコラーゲンにハイドロキシアパタイトの細い結晶を生きた骨と同じ4対1の割合で混合して繊維状にしたものだ。生体内で吸収されやすい上、コラーゲンとの複合繊維にしたことで、これまでの人工骨にはない弾力性が生まれ、従来品の欠け易くて使いにくい難点を克服できると考えられた。

開発メンバーに抜擢されたのは、当時まだ入社したばかりの開発部の庄司大助さんだった。新人らしく「大きな仕事したい」と希望に燃えていた青年は、配属されるなり物質・材料研究機構生体材料研究センターへ人工骨の技術を学ぶために1人で派遣された。開発部長の中島武彦さんは、「新しい材料だからこそ、何でも素直に吸収してくれそうな新しい人に任せることにしました」。大きな期待を背負ってのスタートだった。

「大学ではセラミックスを学んできたので、コラーゲンなど生体材料の扱いは生まれて初めて。実験手法の違いに戸惑いました」と庄司さんは当時を振り返る。「セラミックスは、ここ益子町(栃木県)で盛んな焼き物と同じで、最後に焼成するのでそれが材料の消毒にもなる。でもコラーゲンは違う。高温にすると壊れてしまうため、加熱殺菌ができないのです。細菌などがつかないように、クリーンルームの管理にも細心の注意が必要です」と例を挙げた。

新素材の作成技術をひと通り身につけて開発チームに戻った庄司さんがまず取り組んだのは、製品形状の検討だった。教わった技術では、緻密な塊やスポンジ状、粒状、注射器に詰めて患部に注入するタイプもつくることのできる。複合繊維の良さを生かして、医療現場で最も喜ばれる形態は何だろうか。共同研究先の医師たちにも相談し、考え抜いた末に選んだのが、骨細胞が入り込みやすく、手術時つまんだり切ったりすることが容易な「スポンジ型」だった。保存時は乾燥状態で、使う直前に血液や生理食塩水に浸すと1分ほどで柔らかく戻る。多彩な製品ラインアップを持つ同社にとっても初めての形状だ。柔軟性が可能にする新たな



湿らせた新しい人工骨をメスで切る様子。詰めるには大きすぎる場合にも、破損することなく、簡単にサイズを調整できる。



新しい人工骨の移植イメージ。ゆるく詰め込むだけでなく、切断もできるので、複雑な欠損部にも対応しやすい。

約12週で生体内の骨代謝サイクルに取り込まれ、自家骨に置換されることが確認された(下図)。

有効性が認められ、いよいよひとによる臨床試験にこぎつけた矢先に、薬事法が大きく改正された。医療機器であっても、医薬品と同等に臨床試験でこれまでよりはるかにたくさんのデータが要求されるようになったのだ。「試験の大規模化に対して社内の体制は整っていないし、どのような試験が必要なのかも決まっていませんでしたから、みんなで頭を抱えました」。益子工場(栃木県)で製造を取りしきる石川剛部長が当時の状況を話す。開発を中止する案まで出たという。議論の末、当初4年の期間を延長してでも開発を続けるという結論を出した。「いい製

これまでの人工骨にない弾力性を持たせることで、手術時の取り扱いが容易になった。

需要を掘り起こすことも期待して、今までにないインパクトのある形態への挑戦が始まった。

最適な大きさの孔を求めて

スポンジ状の人工骨は、見た目も作り方も保存食品の高野豆腐に似ている。材料に水を加えてかき混ぜたゲルを凍らせた後、周囲の湿度を下げて水分を飛ばし、乾燥させる。これは凍結乾燥という技術で、寒天やフリーズドライ食品にも使われている。凍ったまま乾燥させると、抜けた水分の跡に小さな孔が残る。この気孔が高密度で均一であるほど、手術時に使い勝手の良い弾力を生み出すことができる。

品質の良い気孔をつくるには、この凍結の過程が重要だ。ゲルを凍らせるときの氷の結晶の成長次第で気孔のでき具合が変わるが、それをどうコントロールしたらよいかはわからなかった。庄司さんは、あらゆる資料を調べ、方法を探った。「大きなヒントになったのがアイスクリームの製法でした。なめらかな舌触りをつくるには、氷の結晶をきめ細かくしなければならぬからです。まさに私たち

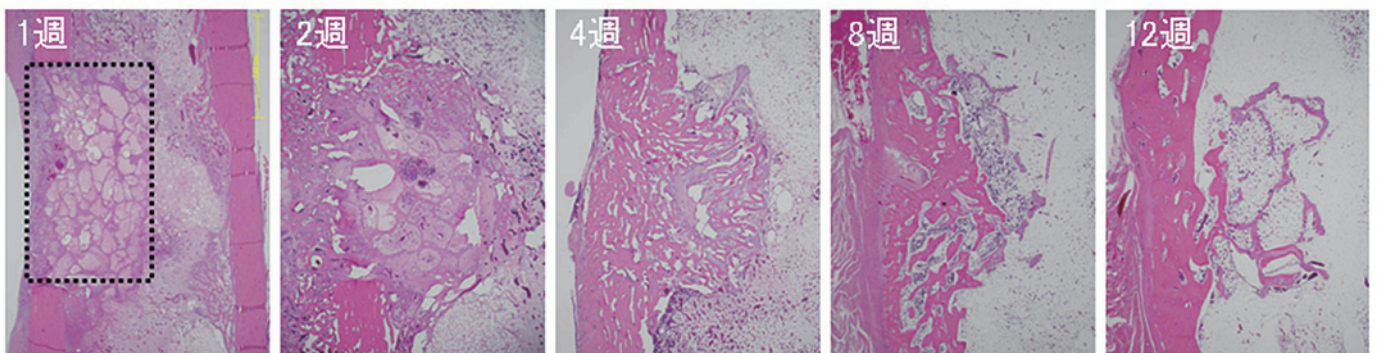
が求めていた技術でした」。食品を中心にさまざまな分野の手法を試しながら、均一な気孔をつくる技法を構築した。

気孔の大きさや密度次第で骨の細胞の入り込みやすさが変わり、人工骨の吸収速度が変わってくる。吸収が速すぎても、遅すぎてもよくない。骨の再生のサイクルに適度に合っていることが望ましい。セラミックス製人工骨の開発実績を生かして孔の大きさや密度の目安を立て、新しい素材で最適な条件を探した。

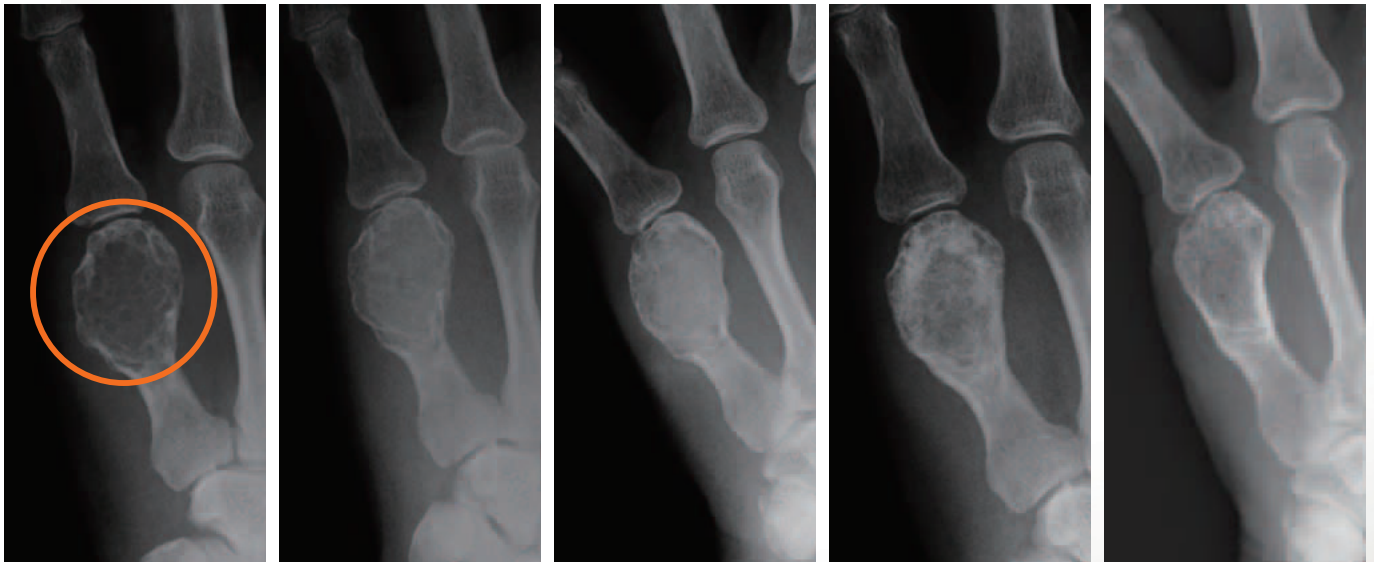
「使い勝手や骨との置換の良さのバランスを数値化しながら、何十個も試作品をつくっては東京医科歯科大学の臨床の先生に見てもらい、最適な構造を決めていきました」と中島さんは話す。

法改正で立ちは大なる壁

できあがったスポンジ状の人工骨は、生体内でうまく機能するだろうか。人工骨は医療機器で、厳しいチェックを受けて初めて一般の患者に使うことができる。まず、動物を使った有効性確認試験が始まった。ウサギの脚の脛骨を5ミリメートルほど欠いて、そこに人工骨を移植して経過を観察した。実験を重ね、人工骨が



ウサギのすねの骨での有効性確認実験では、移植された新しい人工骨(点線部分、直径約5mm、深さ3mm)が骨の吸収と再形成の代謝サイクルのなかで最終的に自家骨に置き換わることが確認された。



術前 術後 術後12週 術後24週 術後3年
 実際にひとに新しい人工骨を使用した例。左小指の骨腫瘍の病変部(丸)を手術で新しい人工骨に置き換えたところ、周囲の骨となじんで骨が再生し、腫瘍による骨の変形も軽減した。

品になるとみんな確信していましたから、そう簡単にあきらめることができなかつたのです」と中島さんは続けた。これまで人工骨が使いにくかつた症例にも対応できるため、市場が拡大するという期待もあり、新しい臨床試験に挑戦することとなった。

3年かけて臨床試験を終了した。移植手術後の経過観察では、同じ期間で骨に置換された件数が従来品に比べて多かつた(下図)。最終的に、術後24週で6割以上が完治し、残りもほぼ周囲の骨に同化するという結果が得られた。安全性も問題はなかつた。1年間の審査を経て、2012年には医療機器製造販売承認を取得することができた。

利用場面拡大への期待

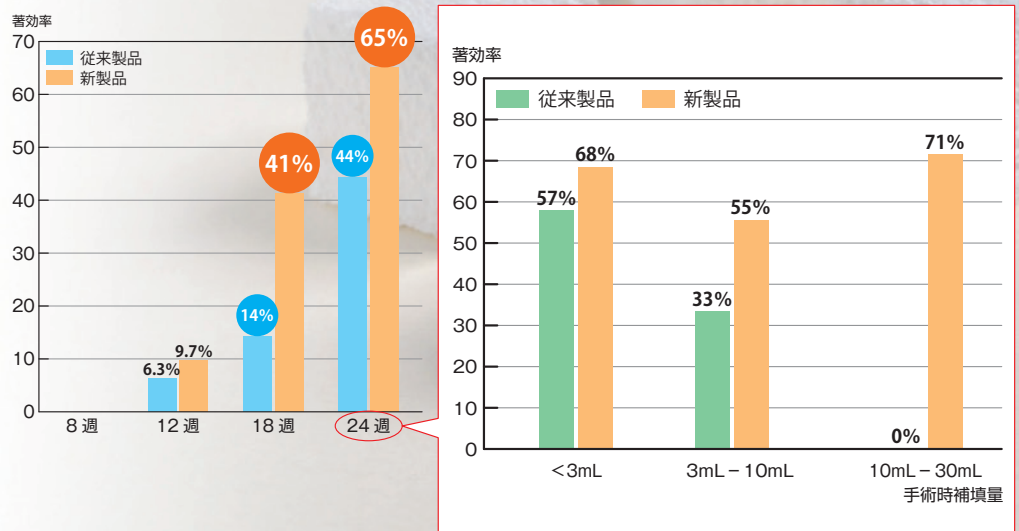
2013年1月には保険適用を受け、10年かかって製品化にこぎつけた。「ようやく発売でき、ほっとしています。開発中にさまざまな課題に遭遇し、臨床の先生をはじめいろいろな人に助けられました。ようやく患者さんの役に立てるようになり、とても嬉しい気持ちです」と庄司さん。まだ市場に出たばかりだが、「今までになく使い勝手が

いい」、「骨ができるのも従来品より少し早い」といった感想が寄せられているという。「医療現場に受け入れられるか、まだ数年は安心できないと考えています。生物由来の材料を使っているため、均一な製品をつくるのがとても難しい。利用者の反応を見ながら、より高品質で機能性の優れた製品になるよう、形状や大きさなどのラインアップも増やし、改良を重ねていきたい」と石川さんは話す。

今回開発した人工骨の特長は、スポンジ状で弾力があることだ。骨の欠損部分が複雑な形状をしていても、材料自身が変形し、簡単かつ確実に埋められる。ま

た、メスなどで簡単に切断や加工ができることから、従来製品と比較して手術時の使い勝手も大幅に向上した。スポンジ状の構造や組成は、ひとの骨と極めて類似しているため吸収置換も良い。

既存品の短所を克服した新しい人工骨は、自家骨や従来製品に代わり再生医療の幅広い分野で利用できる。現在、骨移植治療で使用される人工骨の国内市場は約100億円といわれるが、移植片の柔軟性が求められる症例に新しい人工骨が広く普及することで、人工骨の使用率が拡大し、市場の成長も加速すると期待されている。



臨床試験で人工骨が完全に吸収され、自家骨と同一になった割合(著効率。従来製品との比較)。従来製品では、なかなか置換しなかつた大容量の移植にも適している(右、10~30mL時)。

図：四宮謙一他、整形外科63(9)、921-926(2012)を基に作成