

うろこコラーゲンに固有な緻密化技術 および高強度人工骨の開発 : 早期の骨再生

東京工業大学大学院理工学研究科材料工学専攻

田中順三、吉岡朋彦

北海道大学大学院医学研究科

安田和則、杉浦弘明

人工骨開発の現状

●骨が欠損したときの治療法

- ・自家骨移植 → 侵襲性が高い(手術の約50%、6万件/年)
- ・同種／異種骨移植 → 感染のリスク

●臨床使用されている人工骨(約3万件/年)

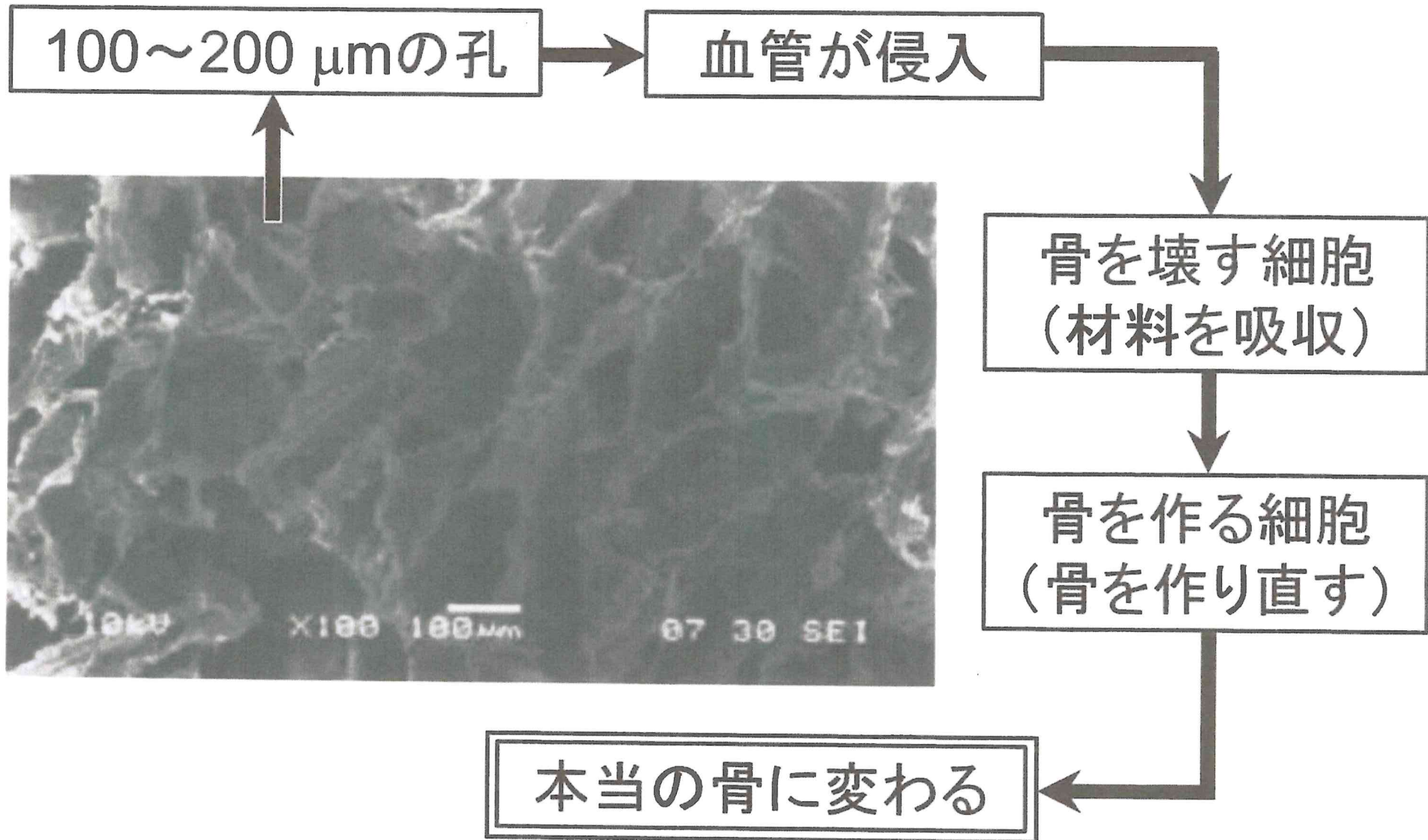
リン酸カルシウムセラミックス

- ・HAp → 生体吸収性が低い、脆い
- ・ β -TCP → 生体吸収性がやや高い、脆い

●HAp／コラーゲン複合人工骨

- ・本当の骨と置き換わる
- ・弾性を有するが、強度不足

人工骨が新しい骨に変わる仕組み



従来技術の問題点と本技術の特徴

●従来の人工骨

- ・リン酸カルシウム → 生体吸収性に問題、脆弱
- ・複合体 → 強度に問題

●臨床で求められる性質

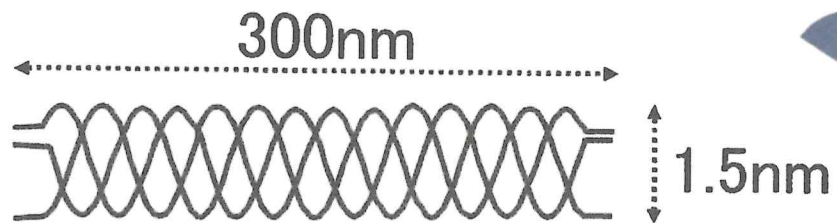
- ・骨に類似した力学的性質を有する
- ・生体吸収性と骨のリモデリングが調和
- ・取扱いやすさ(成形しやすい、粉末を生じない など)

●本技術：コラーゲンの高密度化

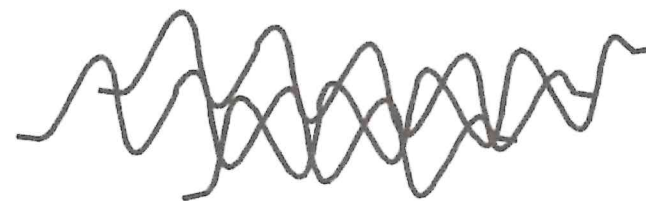
- ・リン酸カルシウム／コラーゲン複合体の、コラーゲン濃度を上げた多孔質体の創製
- ・高い生体吸収性と力学的特性向上の両立

コラーゲンの構造

① コラーゲンの3重螺旋構造



② ゼラチンの構造 (3重螺旋が解ける)



③ ペプチドの構造 (各鎖が低分子化する)



- ・哺乳動物(牛、豚、鳥)由来コラーゲン: 人獣共通感染症あり
- ・魚類由来コラーゲン: 人獣共通感染症なし ⇒ 高い安全性

魚類コラーゲンの変性温度

- 魚などの変温動物の変性温度は生育環境温度に依存
鮭などの寒流系の魚では、変性温度が20°Cを下回る
- その魚類のなかで熱帯産のテラピア鱗由来コラーゲン(テラピアコラーゲン)の変性温度は37°Cであり魚類の中で最も高く哺乳類コラーゲンに匹敵する

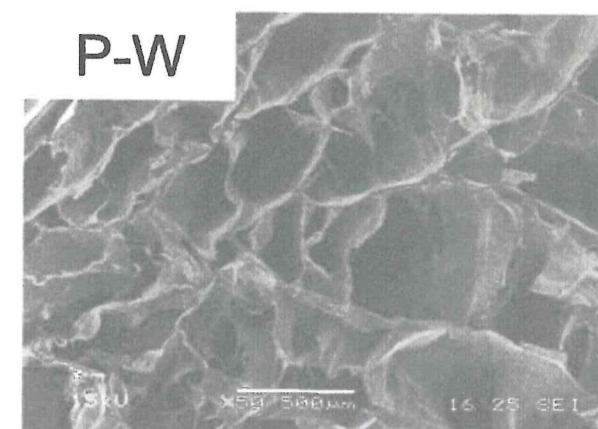
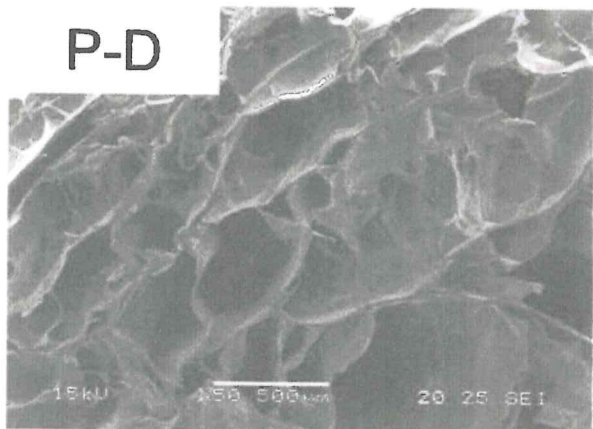
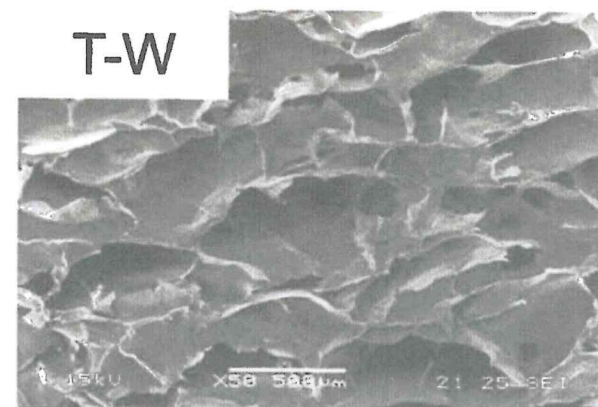
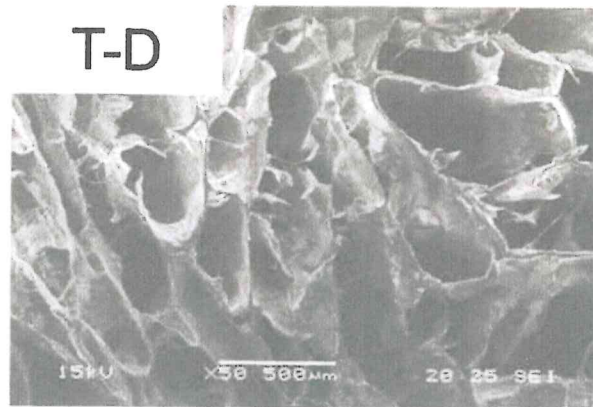
	変性温度 (°C)		変性温度 (°C)
豚	41	テラピア	37
牛	37	コイ	32
羊	40	サバ	26
ウサギ	39	サンマ	23
ラット	37	サケ	19



Oreochromis Niloticas

(Int. J. Biol. Macromol., 32, 199 (2003))

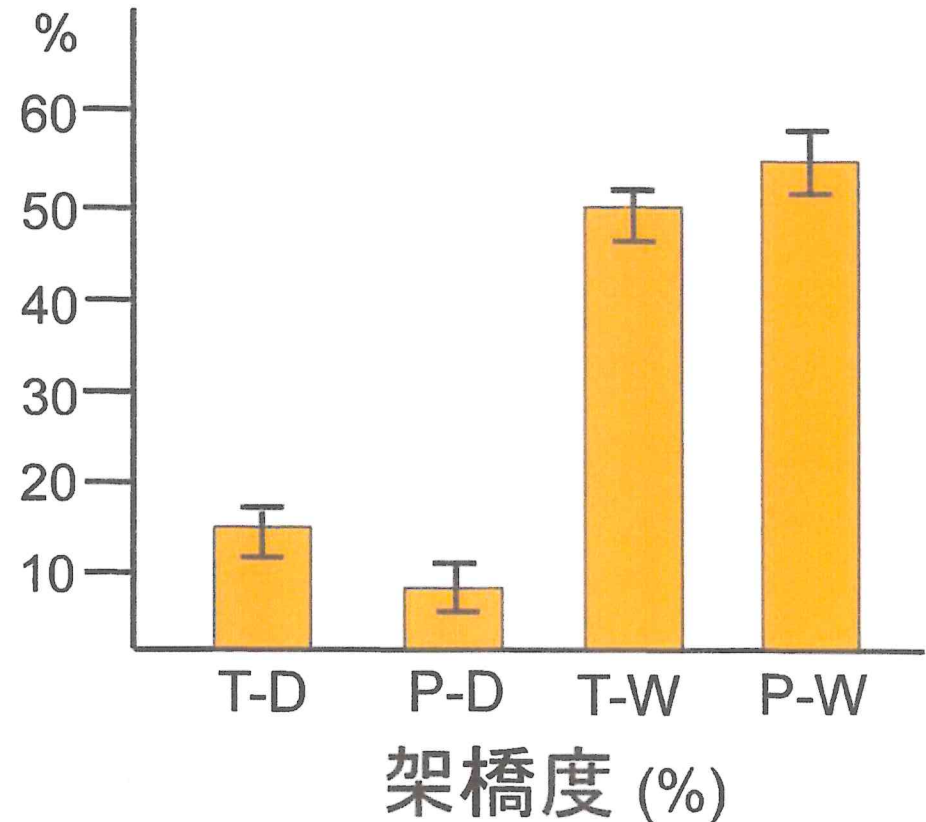
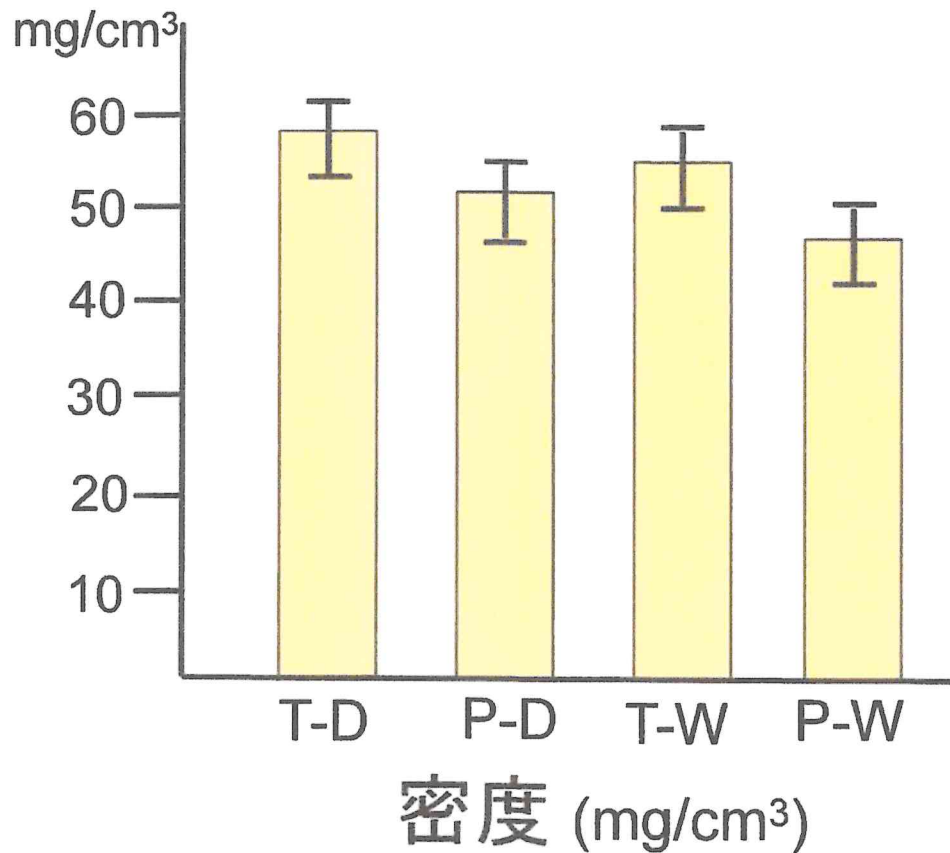
高密度化コラーゲン多孔質体の内部構造



T-D : テラピア熱架橋
P-D : ブタ熱架橋

T-W : テラピア化学架橋
P-W : ブタ化学架橋

高密度化コラーゲン多孔質体の特性

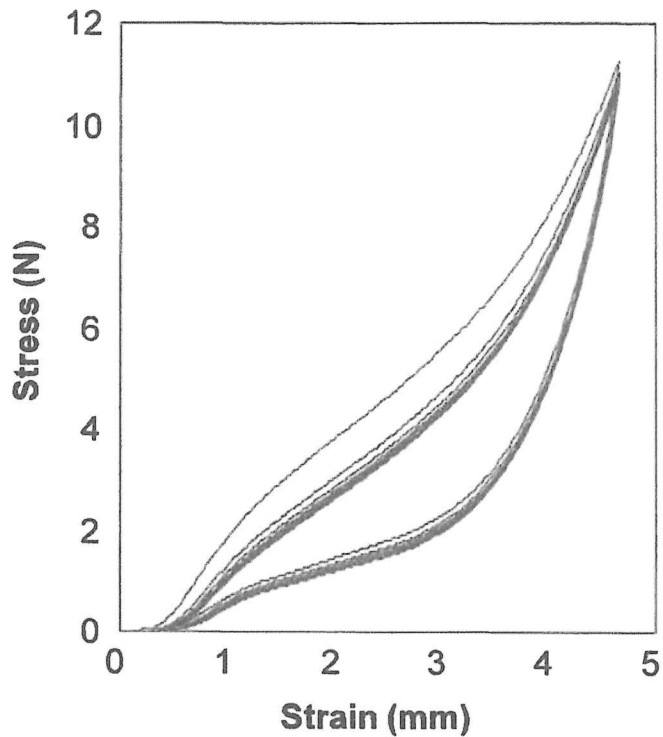


T-D : テラピア熱架橋 T-W : テラピア化学架橋
P-D : ブタ熱架橋 P-W : ブタ化学架橋

(J. Biomater. Sci., 20, 1353 (2009))

高密度化コラーゲン多孔質体の機械的特性

多孔質体の応力-歪曲線

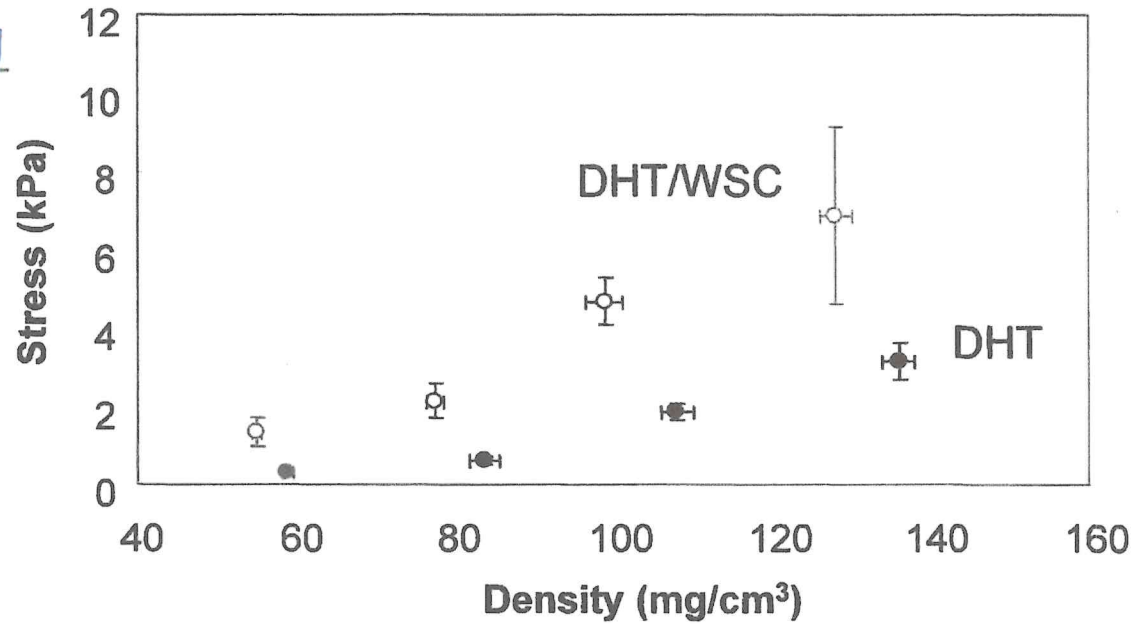


算出

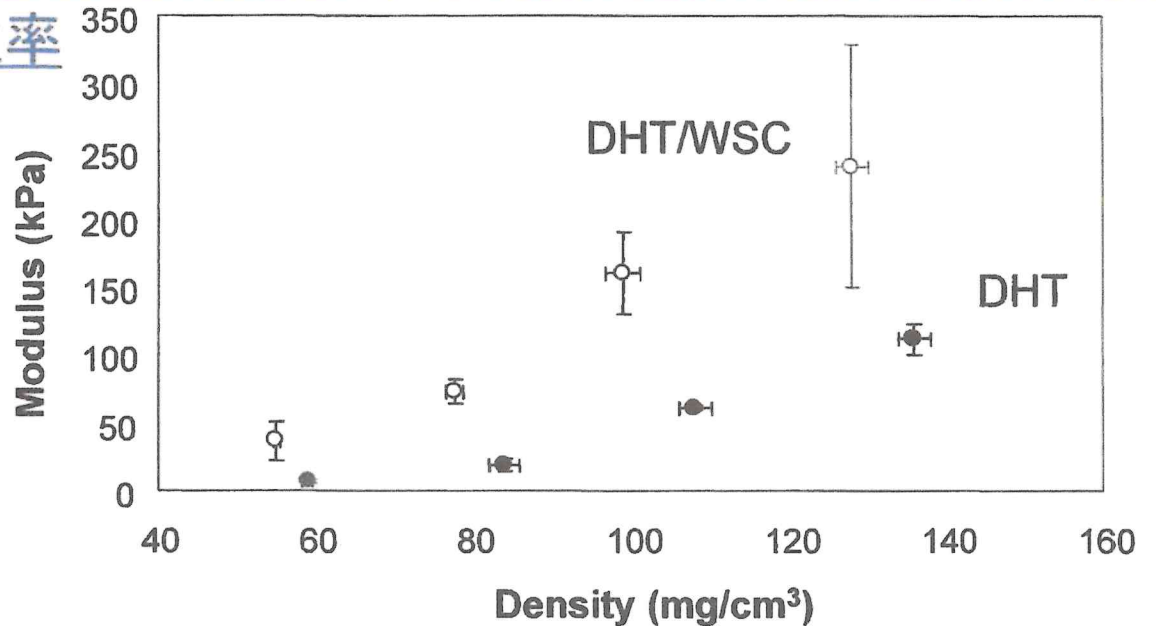
・30%歪み時の応力

・弾性率

応力

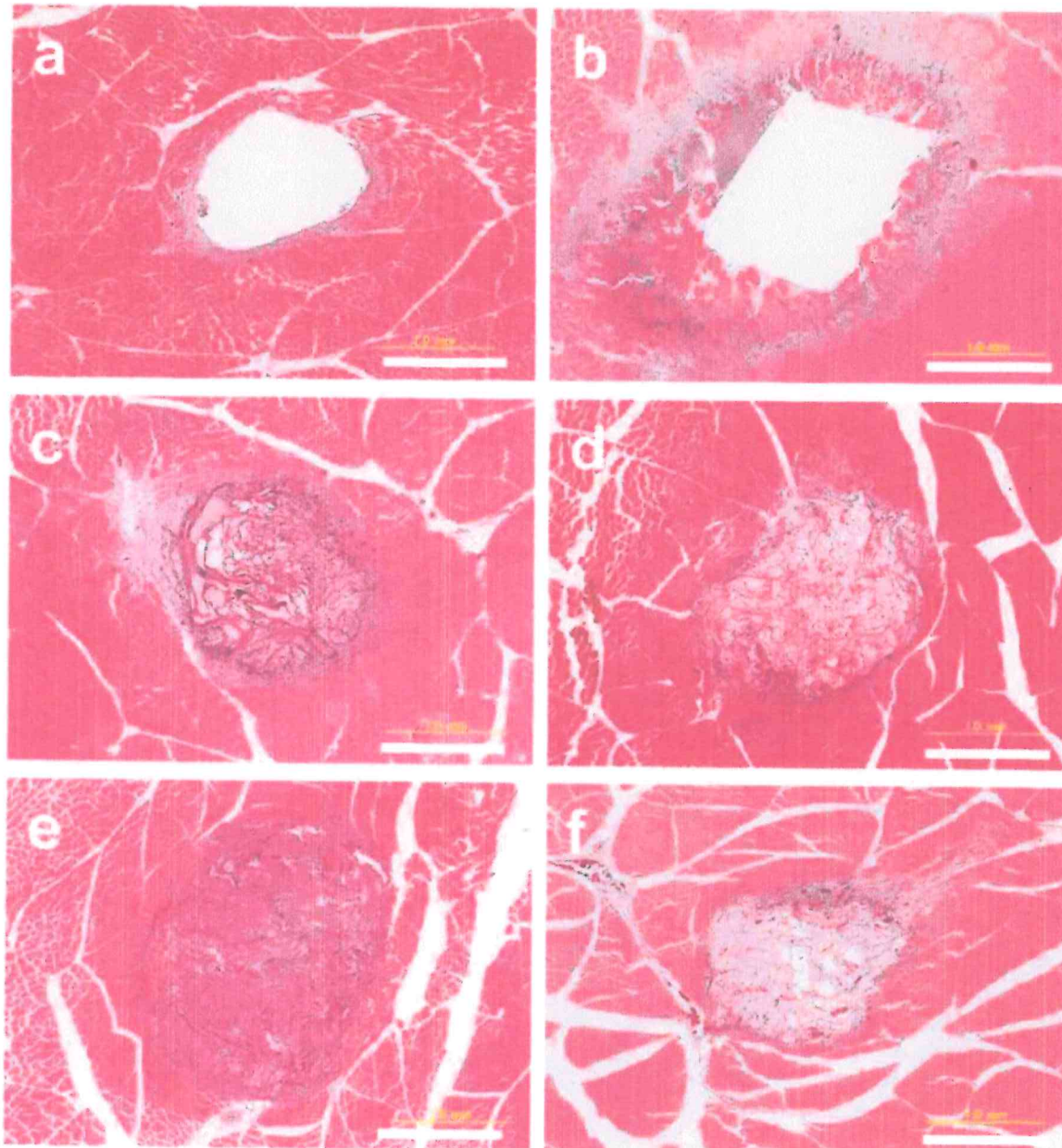


弾性率



(Mater. Charact., 61, 907, (2010))

埋植1週間後

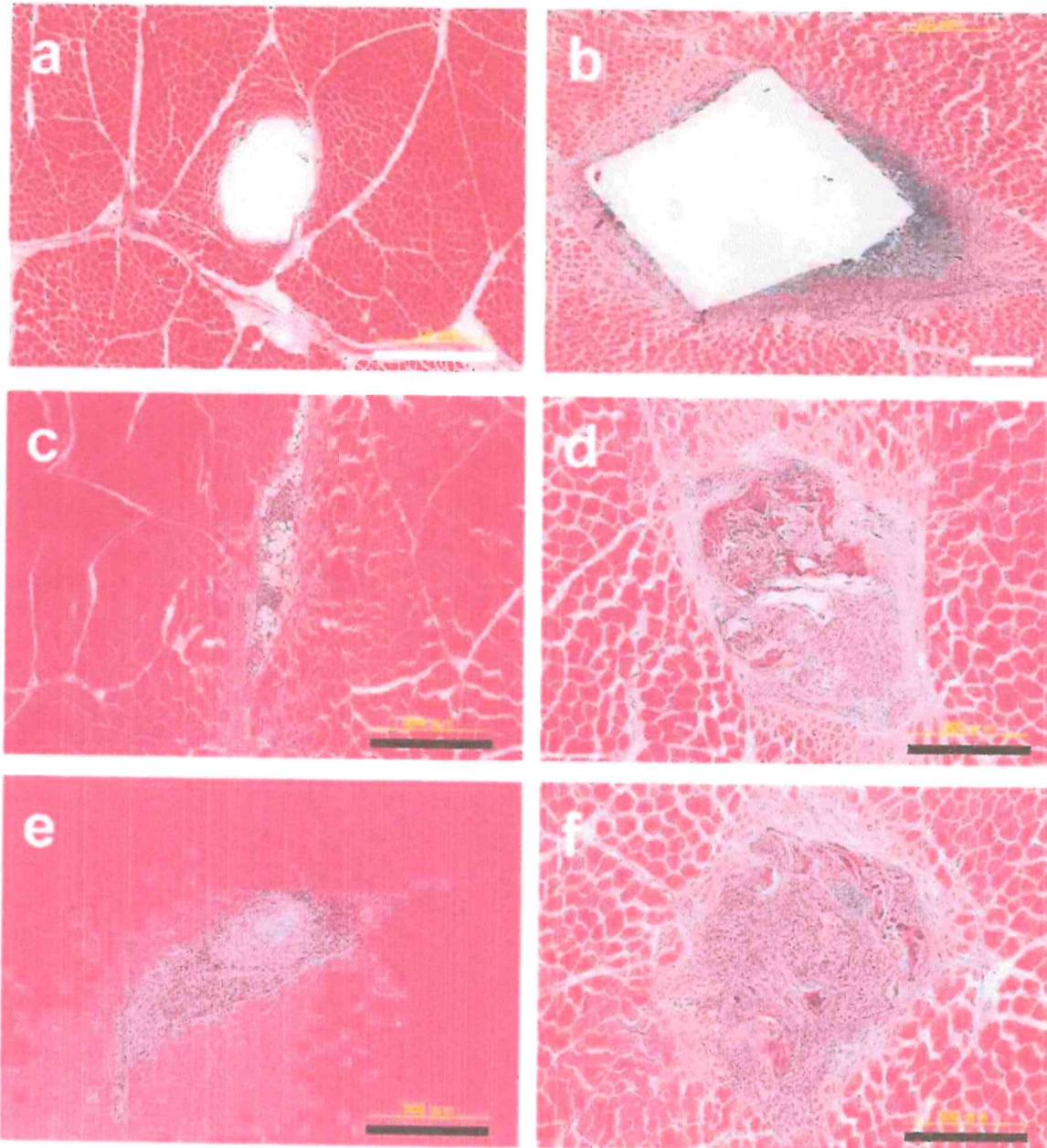


埋植1週間後の異物反応

- a. ネガティブコントロール：
高密度ポリエチレン
- b. ポジティブコントロール：
0.75% zinc diethyldithio-
carbamate含有ポリウレタン
- c. T-D: 熱架橋ティラピアコラー
ゲン多孔体
- d. T-W: WSC架橋ティラピアコ
ラーゲン多孔体
- e. P-D: 熱架橋ブタコラーゲン多
孔体
- f. P-W: WSC架橋ブタコラーゲ
ン多孔体

(J. Biomater. Sci., 20, 1353 (2009))

埋植4週間後

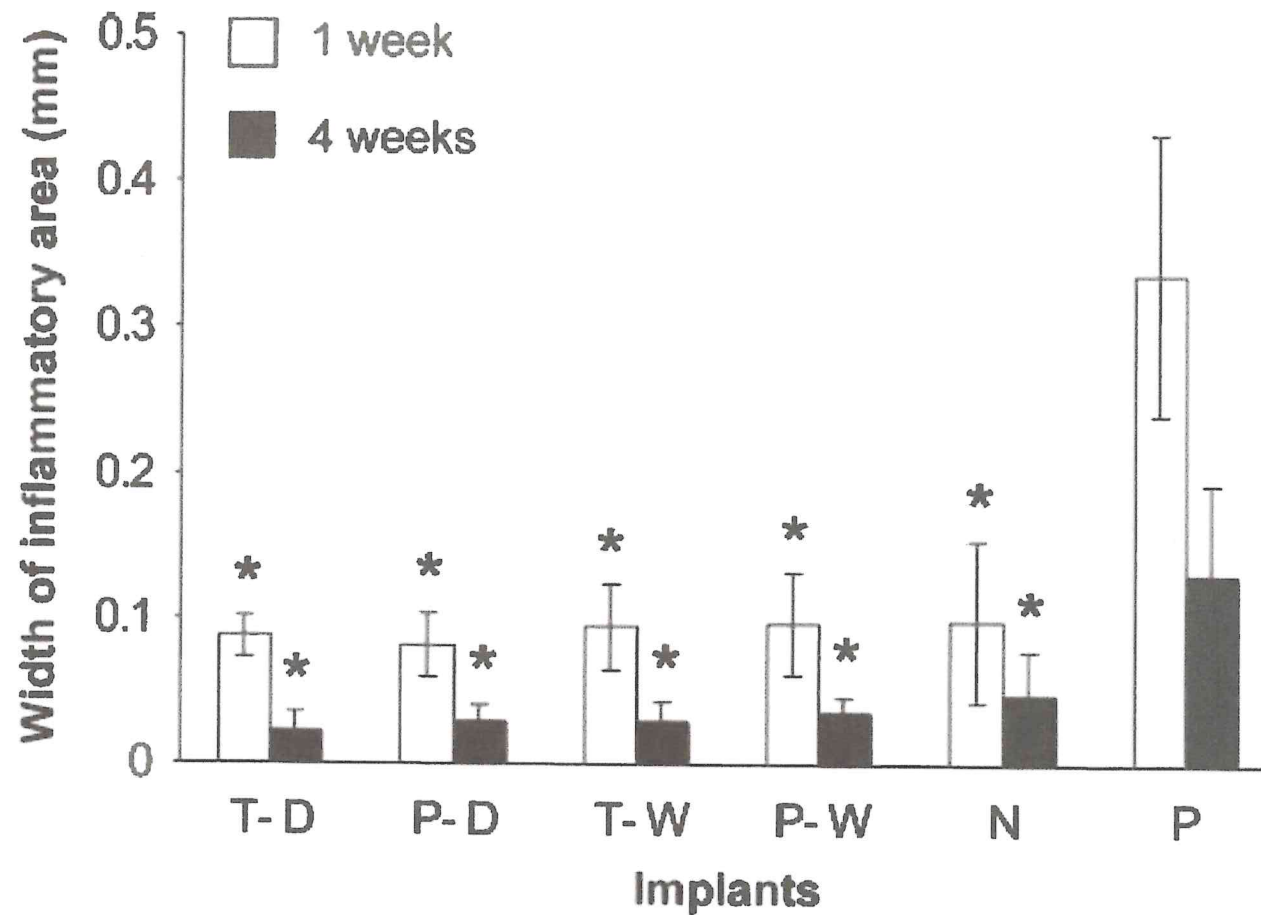


埋植4週間後の異物反応

- a. ネガティブコントロール：
高密度ポリエチレン
- b. ポジティブコントロール：
0.75% zinc diethyldithio-
carbamate含有ポリウレタン
- c. T-D: 熱架橋ティラピアコラー
ゲン多孔体
- d. T-W: WSC架橋ティラピアコ
ラーゲン多孔体
- e. P-D: 熱架橋ブタコラーゲン多
孔体
- f. P-W: WSC架橋ブタコラーゲ
ン多孔体

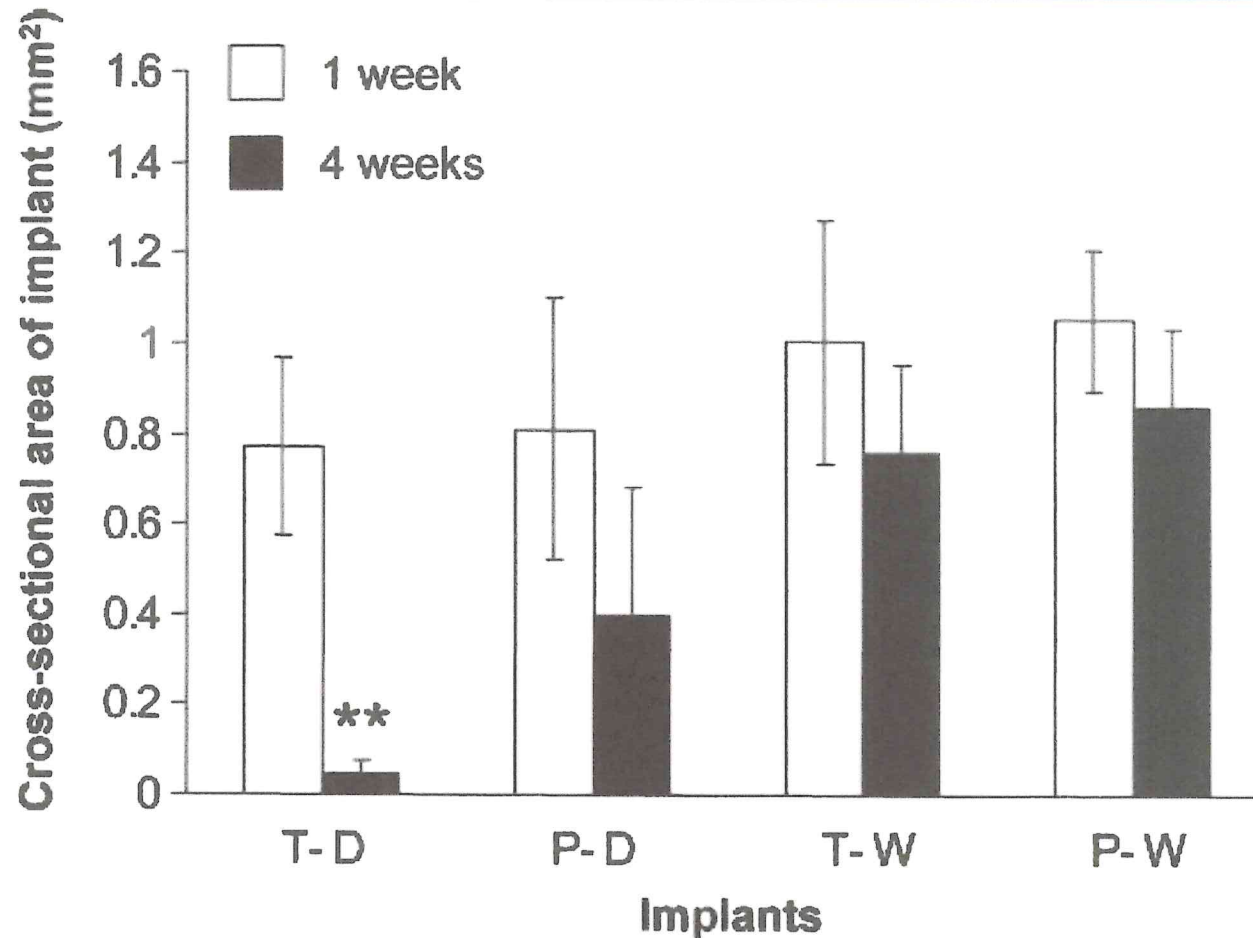
(J. Biomater. Sci., 20, 1353 (2009))

炎症領域



インプラント周囲の炎症領域の幅から定量化したインプラントの異物反応 (*; $p < 0.001$)。テラピア鱗由来コラーゲンは、豚コラーゲン同様に異物反応が少ない材料である。

生体吸収性

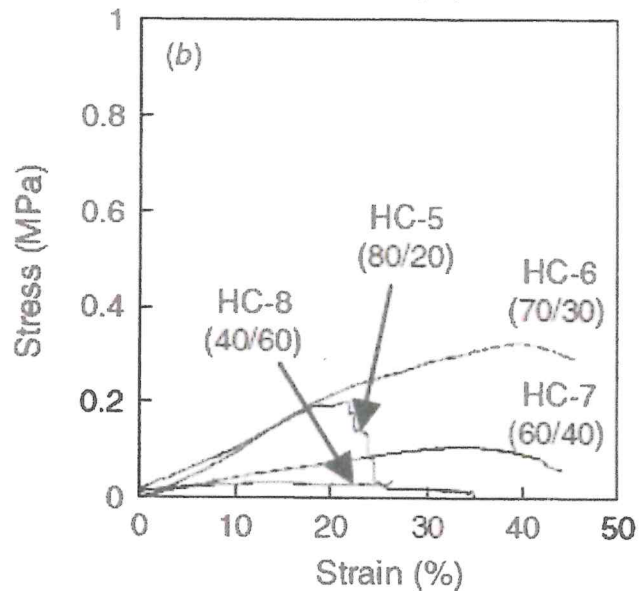
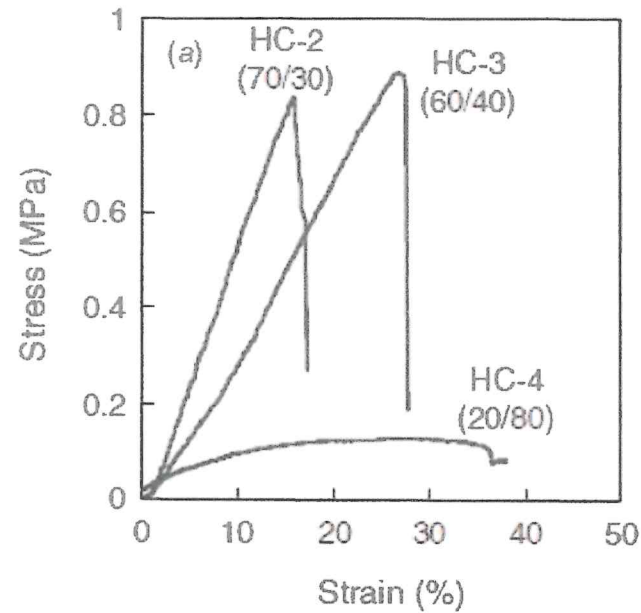


インプラントの面積から定量化したインプラントの生体吸収性 (**; $p < 0.0001$)。テラピア鱗由来コラーゲンは、架橋度の違いにより、生体吸収性をコントロールできる材料である。

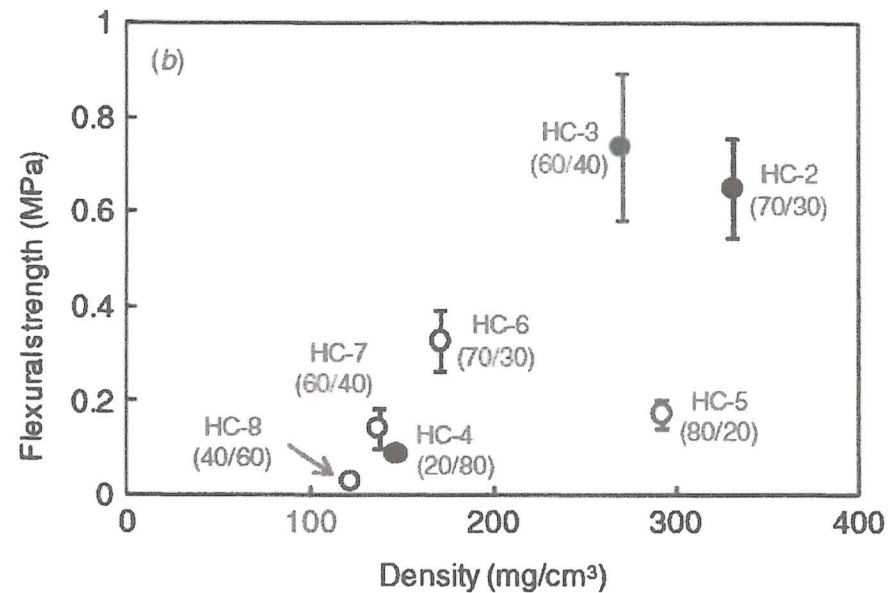
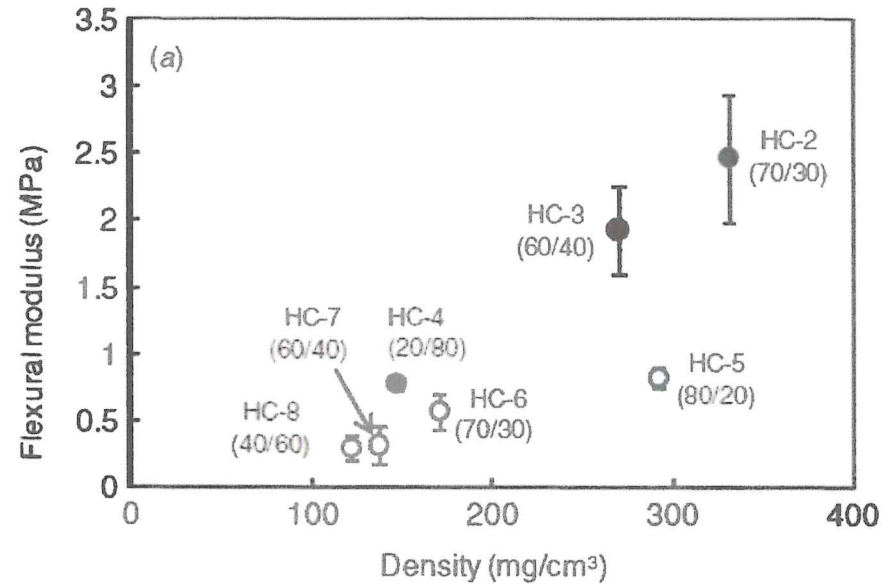
複合体の機械的特性

(Biomed. Mater. 6, 015012 (2011))

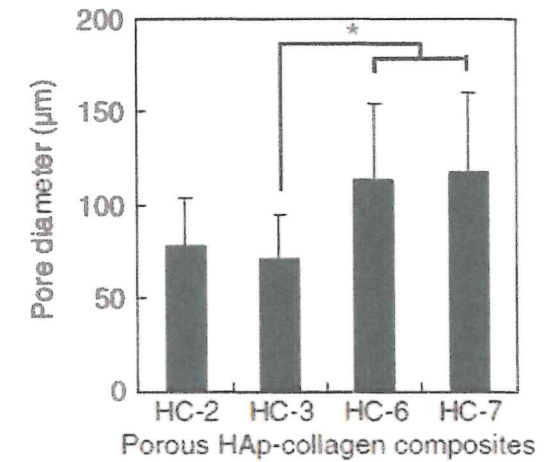
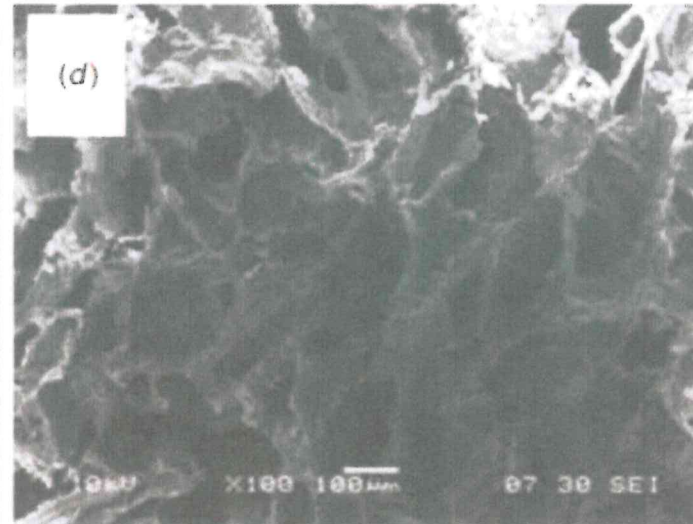
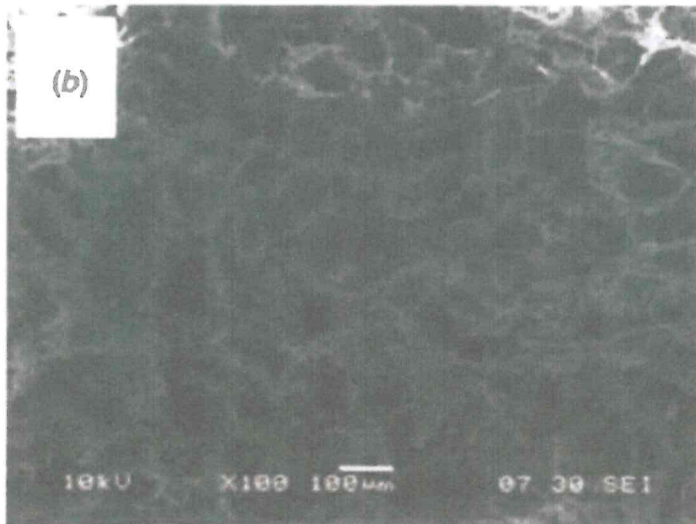
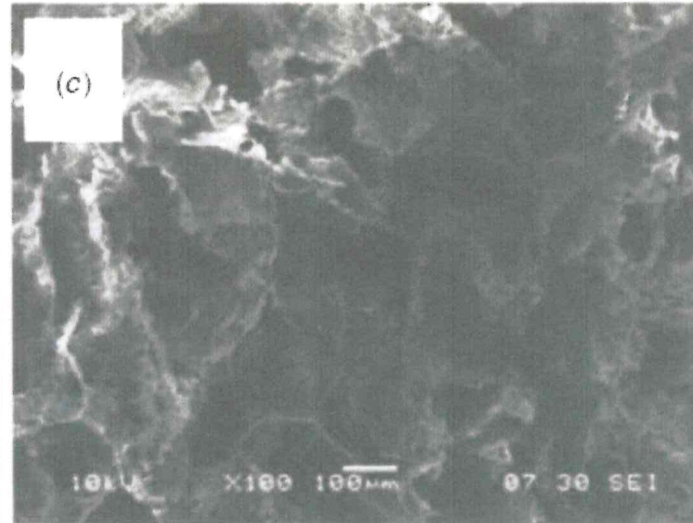
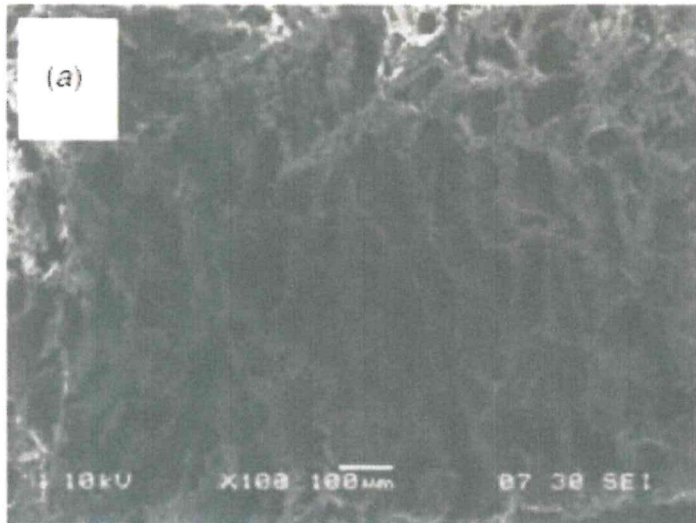
■ 応力-歪曲線



■ 曲げ弾性率および強度と密度の関係



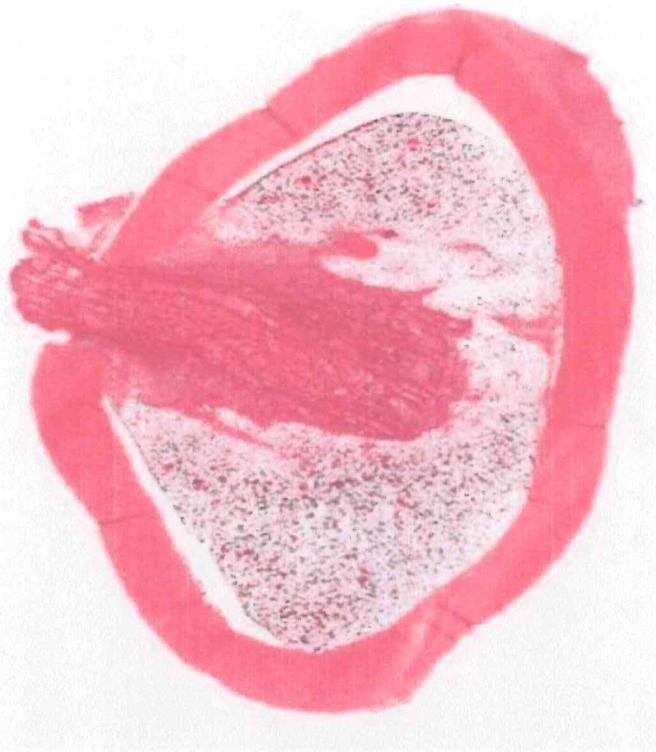
複合体の多孔質構造



(a) HC-2, (b) HC-3, (c) HC-6, and (d) HC-7

埋植1～3週間後のHE染色図

Col濃度: 5 %、HAp: Col = 60: 40



1週後



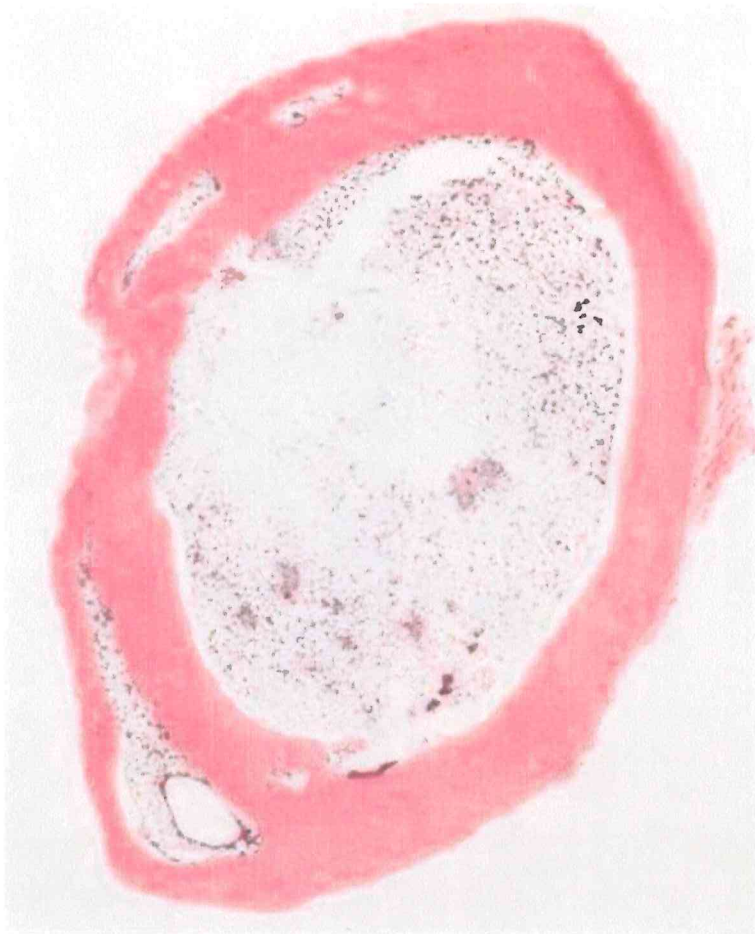
2週後



3週後

埋植6週間後のHE染色図

Col濃度: 5 %、HAp: Col = 60: 40



Control(骨孔のみ)



新技術の特徴・従来技術との比較

- ティラピアコラーゲンは吸収性が高く、安全である。
- コラーゲンの高密度化技術により、従来の複合体に比較して強度を10倍以上に高めることができた。
- 兎大腿骨の骨欠損部を置換すると、3週で新生骨組織が充填され、6週で完全に再生した。

想定される用途

- 自家骨移植術を置き換える人工骨
- 骨再生医療用足場材料
- 細胞培養用基材

実用化に向けた課題

- 従来の豚コラーゲン／リン酸カルシウム複合体に比較し、強度を10倍以上に高めたが、依然海綿骨の強度にはおよばない。さらなる強度向上が必要。
- 強度を向上させた場合の、骨化機構の解明。

企業への期待

- コラーゲン高濃度化およびアパタイトとの混合プロセスの機械化。
- 骨再生用の高強度コラーゲンスポンジの開発。
- 高密度コラーゲン／アパタイト複合多孔質体の気孔作製技術。

想定される業界

- 利用者・対象： 医療機器メーカー
- 市場規模： 人工骨市場は10年後に500億円と概算。再生医療の市場は500億円以上。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 高密度多孔質複合体
- 出願番号 : 特願2009-128892
- 出願人 : 東京工業大学
- 発明者 : 田中、安田、吉岡 ほか

お問い合わせ先

国立大学法人東京工業大学

産学連携コーディネーター 松林 真奈美

TEL 03-5734-7637

FAX 03-5734-7694

e-mail matsubayashi@sangaku.titech.ac.jp