

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	三菱ガス化学株式会社 新潟研究所 主席研究員 平野 龍一
研究責任者	国立大学法人名古屋大学 大学院医学系研究科 手の外科学研究室 教授 平田 仁
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発課題	高伸張性不織布、高靱性骨ペースト、骨ステントを組み合わせた脆弱性骨折に対する新規治療技術開発と実用的な製品製造技術の確立

1. 研究開発の目的

高齢者の骨折治療では術後の長期安静臥床による合併症などにより、要介護状態に移行し易い。現在高齢者に対する骨接合術では専ら金属材料が用いられているが、脆弱な骨は金属材料に負け、種々の問題から長期臥床を余儀なくされることが多い。一方、高齢者の脊椎圧迫骨折では骨ペーストを用いた治療も行われているが、合併症の原因となる骨ペーストの骨折周辺部への漏出防止に対応した施術は無い。

これらの問題を解決するため、名古屋大学平田らが以前開発した超高靱性骨ペースト (CPC) とポリ乳酸 (PLLA) 製骨ステントを用いた骨脆弱性骨折に対する治療技術を更に発展させるため、高伸張性の特性を持つポリヒドロキシアルカノエート (PHA) の医療グレードでの開発、および、脆弱性骨折治療に最適化した材料形状と、低侵襲手術による挿入技術を独自に開発する事を目的とした。

2. 研究開発の概要

医療グレードの高伸張性 PHA の製造方法をほぼ確立した。PHA は微生物生産で得られるが、当初技術導入を予定した PHA 生産菌は技術的課題で利用できず、自社生産菌での開発を行った。PHA の不織布、及び、袋状構造体の作成方法を確立し、長管骨用、及び、椎体骨用の PHA 三次元構造体を開発した。長管骨用では、患部の捻じれや曲げストレスに対し強度を保つため、PLLA 骨ステントと一体化した。これら三次元構造体は、CPC 注入により PHA が骨空洞内で拡張し、更に PHA 表面に CPC 成分の適度な滲み出しが認められ、所期の目標を達成した。注入量を制御する CPC 注入デバイス等の周辺デバイスを開発した。試作した PHA の非 GLP での安全性試験で安全性を確認した。開発した三次元構造体の有効性を、椎体骨用は模擬骨を用い CPC 充填後の強度で確認した。一方、長管骨用は大型動物モデルで評価したが、統計学的有意差は得られなかった。原因として PLLA 骨ステントの靱性が影響していることを示唆するデータを得た。

①成果

研究開発目標	成果
①PHA 三次元構造体の開発 (1) 医療グレードの PHA を用いた三次元構造体の開発	① (1) 医療グレードの PHA 製造法をほぼ確立した。PHA の不織布、及び、袋状構造体(バッグ)の作製方法を確立した。同バッグを用いた骨脆弱性骨折の治療に適した形状の、三次元構造体を二種類 (長管骨用、椎体用) 開発した。

<p>(2) 大型動物（長管骨）での有効性の確認</p>	<p>(2) ビーグル犬大腿骨骨折モデルの動物試験を、PHA バッグ、PLLA 製骨ステント、CPC を組み合わせた群と CPC のみの二群で実施した。2 か月後、両群に皮膚の感染兆候は認められず良好な状態であった。一方、歩行獲得（非再骨折）頭数は対照群の方が少なかったが、統計的有意差までは得られなかった。</p>
<p>(3) 椎体模擬骨モデルでの有効性の確認</p>	<p>(3) 椎体用構造体の模擬骨での試験の結果、従来の手技に比して 200%以上の強度を発揮し、その有効性を確認した。</p>
<p>②PHA の安全性の確立</p>	<p>②医療グレードの PHA 試作品を用い、非 GLP での細胞毒性試験、急性全身毒性試験、骨内埋植試験、皮下埋植試験、残留溶媒測定、エンドトキシン測定を実施し、安全性を確認した。加えて、関連する国内法令、通知等を参考に品質管理項目を定めた。</p>
<p>③骨ステントの構造決定および CPC デバイスの開発</p>	<p>③長管骨用の PLLA 骨ステントの構造を最適化した。三次元構造体への CPC 注入デバイス（セメントガン）を開発した。椎体内空洞へ三次元構造体を挿入する際、損傷防止のための保護デバイスを開発した。</p>

②今後の展開

高齢者の骨脆弱性に起因する骨折治療の現状は、脆い骨に対し固い金属材料を用いる骨接合術などが主流で骨脆弱性に見合った根本的治療法が確立されていない。本研究成果は、骨脆弱性骨折の治療に於いて飛躍的な改善をもたらす可能性がある。本研究チームは、本研究の成果を基に骨脆弱性骨折治療器具の製品化をめざした開発を継続すると共に、開発した PHA の材料特性を生かして他の医療分野への展開の可能性を探る。

3. 総合所見

既開発の高靱性骨ペーストと骨ステントによる骨脆弱性骨折治療技術を基盤に、新規生分解性素材である PHA を用いた高伸張性不織布を組み合わせ、より確実に安全な経皮的椎体形成術（PVP）を可能とする治療技術を目指して素材設定、製造技術および量産化検討、物理特性評価、バルーン形成法およびその機能検討などを進められた。その結果、PHA 素材製造について、新たに自社生産菌での生産技術を確立された点は一定の成果である。

今後は、本研究開発の根幹となる新素材の特性および新機能コンセプトを念頭に置いた実験系を用いて、実用化を見据えた水準で評価をする必要があるが、と考えられる。各素材の特性およびコンセプトは優れており、実用化に向け、体制を強化し、研究開発を推進することが望まれる。

※記載の情報は平成 28 年 1 月時点の情報です。