

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
戦略的イノベーション創出推進プログラム (S-イノベ)
中間評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 革新的硬組織再生・再建システム創製
(英語) Creation of innovative hard tissue regeneration and reconstructive systems

研究開発実施期間：令和2年4月1日～令和3年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名：(日本語) 石川邦夫
(英語) Kunio Ishikawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立大学法人九州大学・大学院歯学研究院・教授
(英語) Professor, Faculty of Dental Science, Kyushu University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

骨と同じ組成の炭酸アパタイト骨補填材は、水酸アパタイト骨補填材に比較して著しく高い骨伝導性を示すだけでなく、破骨細胞と骨芽細胞によってなされる骨リモデリングにも調和して新しい骨に置換される。これらの骨伝導および新しい骨への置換はいずれも細胞が担っており、骨伝導による材料表面への骨形成および新しい骨への置換を加速するには、炭酸アパタイト骨補填材の多孔体化が極めて有用である。特に、炭酸アパタイト骨補填材にハニカム構造を付与した炭酸アパタイトハニカム骨補填材は、骨質に重要な役割を担う配向性骨の形成に極めて有用であるだけでなく、貫通孔方向への骨伝導が著しく早い。また、単に貫通孔内部に骨が形成されるだけでなく、赤血球や血管内皮細胞も確認されたことからハバース管構造を有する機能性の高い骨が再生されたと判断される。さらに、ブロック状の炭酸アパタイトハニカム骨補填材を用いると、これまでは困難とされてきた垂直的骨造成、水平的骨造成が極めて簡便に施術できるようになる。

したがって、炭酸アパタイトハニカム骨補填材は、臨床上的有用性が極めて高く、骨補填材イノベーションとなる可能性も極めて高い。本研究開発では、顆粒状とブロック状の両者の炭酸アパタイトハニカム骨補填材を社会実装する予定である。

令和2年度は COVID-19 の影響が甚大であり、政府の要請によって参画研究者に在宅勤務が指示され

る状況が長く続いた。また、動物実験施設を含め、研究開発に不可欠な施設が閉鎖される状況が長く続き、研究開発の実施自体が極めて困難な状況であった。

このような状況にも関わらず、製造方法の確立、ジーシー研究所への製造設備の設置は、概ね順調に行われた。

炭酸アパタイトハニカム骨補填材の製造には、まず、ハニカム金型を通してハニカム原料を押出し、原料ハニカムを製造する。次に、原料ハニカムを脱脂（ハニカム原料に含まれる樹脂成分を除去する工程）して炭酸カルシウムハニカムとする。そして、炭酸カルシウムハニカムを、溶解析出法でリン酸化して炭酸アパタイトハニカム骨補填材とする。

ハニカム原料は、カルシウム化合物と有機バインダー（ハニカム金型を通すために、ハニカム原料を粘土状とするために使用する）の混合物であるが、その安定性に課題があった。すなわち、原料を混練してから経時的に成分間の反応が進行し、ハニカム原料の粘度が高くなることがわかっていた。ハニカム原料の粘度が経時的に変化すると、押出が困難になる。鋭意検討した結果、原料成分の一つの調製によって安定性を増大できることがわかった。このことによって、ハニカム原料の製造から押出までの期間にゆとりができる。ただ、ハニカム構造体の押出成形は、多くのパラメーターの最適化が必要であり、ハニカム原料が変わると、脱脂条件、加工条件、リン酸化条件を含むパラメーターの最適化を全てやり直す必要があるため、今後の総合的な判断が必要となる。

ハニカム原料を、ハニカム金型を通して押出を行い、原料ハニカム（カルシウム化合物と有機バインダーを組成としたハニカム構造体）を製造する。令和2年度に、この押出工程の検討で、後工程が不要となる手法を見出した。この新手法によって、製造プロセスを簡素化できるため製造コストを抑えることができる。さらに、骨欠損部への充填性向上や移動防止など骨補填材としての機能も高められる。令和2年度上期には、研究室レベルの成果であったが、令和2年度下期に、製造技術としての移管が概ね完了した。

原料ハニカム（カルシウム化合物と有機バインダーの混合物であるハニカム構造体）は、製品形態に加工する。この加工方法についても、技術移管が完了し、企業研究所への加工機の設置、動作確認を完了した。

製品形態に加工した原料ハニカムから炭酸カルシウムハニカム（炭酸アパタイトハニカム骨補填材の前駆体）を製造する。既承認品（炭酸アパタイト緻密体顆粒：サイトランスグラニュール）と炭酸アパタイトハニカム骨補填材の製造方法の差分の一つが有機バインダーを用いることであり、炭酸アパタイトハニカム骨補填材の薬事承認においては、有機バインダーが完全に除去されていることが担保される必要がある。次のリン酸化工程では有機バインダーの除去ができないため、炭酸カルシウムハニカム製造工程で有機バインダーを完全に除去する必要があり、その検証を行う必要がある。各種の検証方法の検討を行い、高感度検出法で検証を行うこととし、基本的な分析条件は確立した。今後、さまざまな脱脂条件で有機バインダーの残存量を定量化し、令和3年度に最終製品である炭酸アパタイトハニカム骨補填材に有機バインダーが残留していないことを検証する。

炭酸アパタイトハニカム骨補填材の最終製造工程においては、炭酸カルシウムハニカムを前駆体とし、水溶液中における溶解析出法で炭酸アパタイトハニカム骨補填材を製造する。炭酸アパタイトハニカム骨補填材は、既承認品（炭酸アパタイト緻密体顆粒：サイトランスグラニュール）とは形態が異なるため、全く同じ方法でリン酸化を行うと、一部の成分比率が異なる炭酸アパタイトハニカム骨補填材が製造される。一部の成分比率が異なっても、骨補填材の機能としては、全く問題ないが、差分なしの方が薬事承認取得に有益であるため、形態に起因する要素を微修正することによって既承認品（炭酸アパタイト緻密体顆粒：サイトランスグラニュール）と同じ組成となる目途をつけた。

このように、炭酸アパタイトハニカム骨補填材の調製手法の確立と製造設備の設置等は COVID-19 の

影響を食い止め比較的順調に実施できた。一方、ブロック状の炭酸アパタイトハニカム骨補填材の実験動物を用いた有用性評価は、COVID-19による動物実験施設の閉鎖等の影響を受け、進まなかった。

今後の COVID-19 の展開は予測不可能であるが、COVID-19 が終息した段階で動物実験等を可及的速やかに実施し、全体計画への影響を最小限に抑える努力が必要である。

英文：

Carbonate apatite (CO₃Ap) artificial bone substitute shows much higher osteoconductivity than hydroxyapatite artificial bone substitute. Moreover, CO₃Ap artificial bone substitute is replaced to bone through bone-remodeling process. Both bone formation and replacement to bone are done by the osteoblasts and osteoclasts. Therefore, porous structure is very useful to accelerate bone formation and replacement to a new bone. Among various types of porous structures, honeycomb structure is unique. CO₃Ap honeycomb artificial bone substitute was found to demonstrate much faster new bone formation along the interconnected pores. Moreover, oriented bone along the pores was confirmed. In addition, vertical and horizontal bone formations were possible using the CO₃Ap honeycomb artificial bone substitute

In this development, both granular-type and block-type CO₃Ap honeycomb artificial bone substitute will be studied.

In this year, COVID-19 completely prevented animal studies and affected other studies. Despite of terrible COVID-19, set-up of the production facilities and production-side studies were generally done as scheduled.

For the production of CO₃Ap honeycomb artificial bone substitute, first, ingredient of the honeycomb is made, followed by the fabrication of ingredients honeycomb. Then, calcium carbonate honeycomb is fabricated from ingredients honeycomb. Then, CO₃Ap honeycomb artificial bone substitute is fabricated using calcium carbonate honeycomb in aqueous solution through dissolution-precipitation reaction.

Instability of the ingredients of the honeycomb limited the duration to extrusion process. Chemicals contained in the ingredients reacted each other leading increase of the viscosity which makes extrusion process difficult. By modifying a component of ingredients, stability of the ingredients of the honeycomb became much better. However, change of the ingredients of the honeycomb affects many process, detailed effects should be studied also to the latter process.

Ingredients honeycomb is cut to the desired forms including granules and blocks, followed by calcium carbonate honeycomb fabrication. For the cutting process, suitable cutting device was chosen and set at the research cement of the company. In the following debinding process, organic binder contained in the ingredients honeycomb should be removed completely and it have to be confirmed. Removal of the binder was found to be possible by regulating the heating condition. Also, its confirmation method was established.

Calcium carbonate honeycomb that is a precursor of CO₃Ap honeycomb artificial bone substitute is immersed in sodium hydrogen phosphate aqueous solution for compositional transformation maintaining macroscopic honeycomb structure through dissolution-precipitation reaction. In general, composition of the CO₃Ap dense artificial bone substitute which has already approved for its clinical use and CO₃Ap honeycomb artificial bone substitute were found to be the same even though some composition need to be adjusted.

As stated above, set-up of the production facilities and production-side studies were generally done as scheduled. In contrast, animal related studies could not be performed in this term due to COVID-19 and resulting shot down of the animal related facilities. Although no one can predict future of COVID-19, animal related studies will be performed as soon as possible when COVID-19 worked itself out.

III 評価総合所見

- (1) マイルストーンは、顆粒についてはほぼ達成されている。ブロック体を対象とした動物実験については、Covid-19の影響で遅れがみられる。実験再開後の挽回を期待する。
- (2) 株式会社ジーシーの製造ラインで製造をスケールアップしたところ、九州大学で確立した製造方法では炭酸アパタイト多孔体を製造できない場合がある。今後、検証と改善を行い、事業化へ向けて着実に歩を進めること。