

日本医療研究開発機構 若手研究者によるスタートアップ課題解決支援事業  
事後評価報告書



## I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) インプラント感染に対する電気殺菌を用いた低侵襲治療法の開発  
(英語) Development of a minimally invasive treatment for implant infection using electrical sterilization

実施期間: 令和 5 年 7 月 19 日 ~ 令和 6 年 3 月 31 日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 柿花 隆昭  
(英語) KAKIHANA Takaaki

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 東京大学・医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター・特任助教  
(英語) The University of Tokyo Hospital・Translational Research Center・Project Appointed Assistant Professor

## II 補助事業の概要

### (1) 研究開発の背景

医療用インプラントの使用は増加の一途を辿っており、整形外科では、人工関節、脊柱や骨折手術、歯科では矯正治療に用いられる。インプラント感染は最も深刻な合併症であり、特に整形外科における感染は、治療に長期間を要するため医療コストが大幅に増加する。人工膝関節感染だけをみても、2030年に米国では年間最大8万人の患者が発症し、医療費は2000億円以上と予測される。感染が起こると、インプラント上に感染源となるバイオフィームが形成される。バイオフィームは、抗生剤が直接作用しないため、内科的に治療することが難しい。整形外科インプラント感染の治療法は、インプラント温存か入れ替えに大別される。温存では、インプラントとその周囲組織の搔爬・洗浄する治療(DAIR: Debridement, antibiotics, and implant retention)が行われる。DAIRはインプラントを温存するための外科的治療であるが、手技が術者に依存することや、肉眼的に可視化できないバイオフィームは術野から完全に取り除くことが困難であり、感染治癒率は約50%と限定的である。入れ替え手術は、再感染率が低いものの、侵襲が大きく2回の手術や長期入院が必要かつ、手術5年後には3~5人に1人が死亡しており、生命予後の低下にも直結する。本提案では、整形外科インプラント感染患者において、インプラントを温存するために、低侵襲にバイオフィームを除去する医療機器を開発する。低侵襲かつ低再感染率の治療法は存在せず、医療現場では新たな治療方法が求められている。そこで、共同研究者の岡本が開発した、電気化学に基づく安全かつ高効率で殺菌可能なバイオフィームの除去技術を用いた医療機器を開発する。それにより、患者の早期退院、医療費抑制、QOLの向上を実現する。



図1. 本研究開発の背景

### (2) 研究開発の目標・ねらい

微弱な電位印加によるバイオフィームを殺菌する本技術を用い、生体での概念実証を行うとともに、市場調査、知財戦略、許認可戦略、保険償還戦略、販売・出口戦略を立案し、スタートアップ創生に繋げることを目標とする。

### (3) 研究開発の成果

分担機関の物質・材料研究機構共に、整形外科インプラント感染モデルを作成し、動物実験を実施した。黄色ブドウ球菌を付着させたチタンスクリューをラットの大腿骨に埋め込み、短期間の治療効果を検討した。LB液体培地にて一晩培養した *Staphylococcus aureus* を、インプラント(スクリュー型チタン)入り TSB液体培地へ適量接種し、37°Cで18-72時間、静置培養し、インプラント上にバイオフィームを生成させた。イソフルラン吸入麻酔下でラットの大腿部の前外側より切開を入れ、大腿直筋と中臀筋の間へ侵入し、

大腿骨を露出した。大腿骨遠位部から 1~2cm の距離に穴をあけ、バイオフィルムを形成したインプラントを挿入した(図 2)。切開したポケット部分にスポンジを挿入後、電気化学殺菌を行うため、作用極をインプラントへ接続し、対極、参照極はスポンジに差し込んだ。微弱電圧をイソフルラン吸入麻酔下で数時間かけ、治療後にステイプラーで閉創した。同様の治療を数回繰り返し、治療終了後に安楽死させ、生残菌数を比較するため、大腿骨及びインプラントを取り出した。それぞれのサンプルで生残菌数を比較することで、電気化学殺菌による感染への殺菌効果を評価した。

インプラントへの 1 回 2 時間の電位印加で、チタンスクリー上の細菌をコロニーカウントできないほどに死滅させることができた(図 3)。また、電位印加による、骨組織の壊死や正常組織への新たな炎症は見られなかった。今回は、1~3 日間についての短期効果の検証を行ったが、今後長期効果による検証、および大型動物での検証を実施予定である。



図 2.今回使用したラットインプラント  
感染モデル

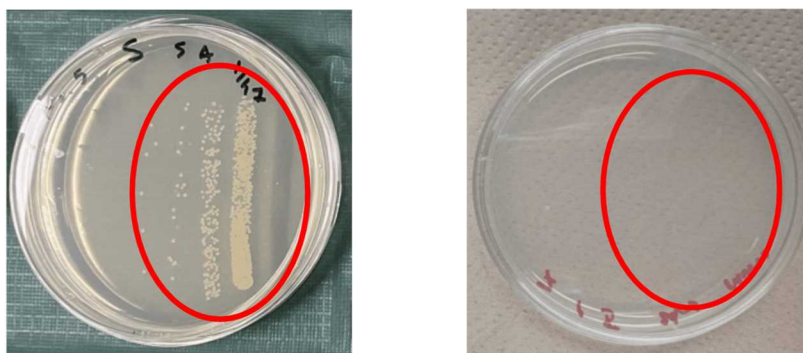


図 3. チタンスクリー上のバイオフィルムへの効果  
(左：電気殺菌なし、右：電気殺菌あり)

また、支援機関のサポートを受けて、ニーズ検証、特許戦略、許認可戦略、保険償還戦略および出口戦略について検討を行った。整形外科(膝関節、股関節、救急外傷、脊椎それぞれの専門医)、歯科領域への医師のヒアリングを行った。膝関節、股関節手術に比較し、救急外傷では、アウトカムが再感染よりも骨折治癒になるなど、整形外科でも疾患によって、ニーズやアウトカムが異なっていた。今回のヒアリング結果から最初に取り組むべき領域を特定することができた。また、膝関節や股関節は形状や、骨への挿入の方法等が異なっていることや、現在の術後の管理方法などから、病院で使用する際の要求事項を明らかにし、リスクの洗い出しと、その回避方法についての検討を行った。特許については、弁理士、弁護士との複数回の面談と調査により、競合技術を特定し、今後の出願戦略を構築することができた。許認可および保険償還戦略に関しては、メンターとの複数回の面談および東京都薬務課、PMDA、厚生労働省への相談により、医療機器の分類や対象疾患となる疾患など、方針を決定することができた。出口戦略については、当事業の担当 VC やシリコンバレーの VC、インプラントメーカー複数社との面談を通じて、事業性についても検討することができた。特に、整形外科インプラント感染は米国で医療費や訴訟の面から問題が深刻であり、日本よりも明らかにニーズがあることが判明した。また、インプラントメーカーとの面談の結果、複数社が整形外科インプラント感染を事業ポートフォリオとして検討していることがわかった。本課題はシリコンバレーのピッチ大会および、日本での成果報告ピッチ大会でグランプリを獲得し、事業終了後米国での先行承認も視野にいれ、米国市場と規制、保険償還の調査を行っている。今後、プロトタイプを作成するとともに、大型動物への検証へと進めていく予定である。

The utilization of medical implants continues to expand. In orthopedic surgery, they are employed for artificial joints, spinal surgery, and fracture surgery. Implant infections represent the most significant complication, necessitating a prolonged period of treatment and increasing medical costs. It is estimated that knee prosthesis infections will affect up to 80,000 patients per year in the United States by 2030, resulting in healthcare costs exceeding \$200 billion. When infection occurs, a biofilm forms on the implant, which is a microbial community that is difficult to treat medically because antibiotics do not act directly on it. The treatment of orthopedic implant infection is either implant preservation or replacement. Implant preservation involves the DAIR technique, which comprises debridement, antibiotics, and implant retention. However, the efficacy of this technique is dependent on the skill of the surgeon, and biofilms that cannot be observed with the naked eye are challenging to remove completely from the surgical field, resulting in an infection cure rate of approximately 50%. Although implant replacement has a low reinfection rate, it is highly invasive and requires two-stage revision and prolonged hospitalization. Furthermore, one in three to five patients dies five years after surgery, which is directly related to the decline in life expectancy. This proposal is to develop a medical device that minimally invasively removes biofilm to preserve implants in patients with orthopedic implant infections. Currently, there are no minimally invasive treatment methods with low reinfection rates, and new treatment methods are needed in the medical field. Therefore, we will develop a medical device that employs an electrochemistry-based biofilm removal technology, developed by co-researcher Dr Okamoto, to safely and efficiently sterilize biofilms. This will enable patients to be discharged from the hospital earlier, reduce medical costs, and improve quality of life. We conducted experiments in a rat model of orthopedic implant infection. Titanium screws with adherent *Staphylococcus aureus* were implanted into the femur of rats to investigate the short-term therapeutic effect. Biofilms were formed on the implants by incubation at 37°C for 18-72 hours. Under isoflurane inhalation anesthesia, an incision was made from the anterolateral side of the rat thigh and penetrated between the rectus femoris and gluteus medius muscles to expose the femur. A hole was drilled 1-2 cm from the distal femur, and a biofilm implant was inserted. After inserting a sponge soaked in saline solution into the incised pocket, the working electrode was connected to the implant, and the counter and reference electrodes were inserted into the sponge for electrochemical sterilization. A weak voltage was applied for several hours under isoflurane inhalation anesthesia, and the wound was closed with a stapler after treatment. The same treatment was repeated several times, and the femur and implant were euthanized at the end of the treatment and removed to allow for a comparison of the number of residual bacteria. By comparing the number of bacteria remaining in each sample, we were able to evaluate the bactericidal effect of electrochemical disinfection on the infection. A single 2-hour application of electrical potential to the implants killed the bacteria on the titanium screws to the point that colony counts were not possible. No necrosis of bone tissue or new inflammation of normal tissue was observed because of the application of electrical potential. In this study, the short-term effect was verified for 1 to 3 days, and we plan to verify the long-term effect and test the effect on large animals in the future.

In addition, interviews were conducted with orthopedic surgeons of different specialties (knee, hip, emergency trauma, and spine). It became clear that needs and outcomes differed by disease, even among orthopedic surgeons. The results of this interview helped to identify areas that should be addressed first. In addition, we were able to identify requirements for use in hospitals, identify risks, and discuss how to avoid them, as knee and hip joints differ in shape, method of insertion into the bone, and other factors. This project won the Grand Prix at a pitch competition in Silicon Valley, and we are currently researching the U.S. market, regulations, and insurance reimbursement. We plan to create a prototype and proceed with verification of the product for large animals in the future.