

## 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)

### 平成 27 年度成果報告書 (公開)

プロジェクトマネージャー (研究リーダー)	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 塙 隆夫
開発リーダー (企業責任者)	帝人ナカシマメディカル株式会社 中島 義雄
参加機関	北海道大学、東北大学、大阪大学、国立病院機構北海道医療センター、
研究開発課題	金属系バイオマテリアルの生体機能化—運動骨格健康長寿の要—

#### 1. 研究開発の目的

脊椎治療において临床上問題となっている。緩み、MRI 検査での発熱・アーチファクト形成、感染症におけるバイオフィilm形成の問題を解決するために、緩まない椎弓根スクリュー、椎骨と一体化し骨移植を必要としない脊椎用ケージ、柔軟で MRI アーチファクトが低減できるロッドから構成される脊椎インターナルサポートデバイスの開発を目指す。この達成のために必要な技術は、MRI アーチファクトフリーの低磁性合金設計開発技術、骨配向を制御するための脊椎の骨配向解析技術、複雑形状デバイスを実現するための金属 3 次元積層造形技術、微細表面を創出するための特殊加工技術、アーチファクトを低減するためのデバイス設計技術、である。

#### 2. 研究開発の概要

- (1) 低磁性ジルコニウム合金の製造、加工プロセスの確立
- (2) MRI アーチファクトの定量・臨床評価
- (3) 骨微細構造 (力学機能) 解析に基づく椎弓根スクリュー・椎間ケージ導入経路の最適化
- (4) 椎弓根スクリュー・椎間ケージの部位に応じた骨/材料界面設計
- (5) スクリュー、椎間ケージ、ロッドの試作
- (6) 低磁性ジルコニウム合金によるスクリュー、椎間ケージ、ロッドの試作

#### 3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

- (1) ジルコニウム合金の製造、加工プロセスの確立 (東京医科歯科大学、東北大学)

ジルコニウム合金大量溶解プロセスの確立、加工材の磁化率と機械的性質の同時獲得を行った。特に大量溶解、鍛造・スウェーピングによるプロセスの確立、疲労試験の準備を実施した。低磁性ジルコニウム合金の大量溶解プロセスの基盤となる高周波スカル溶解によるインゴットの作製、これを用いた合金棒材の傾角鑄造技術の確立、冷間スウェージ加工により棒材への加工、にそれぞれ成功し、本合金の加工プロセスに関してはほぼ確立した。一方で、ジルコニウム合金の加工熱処理による機械的性質の向上に関しては、熱処理温度および時間に関する条件を追加して傾向を把握する必要がある、これについては次年度実施する。3次元積層造形によるジルコニウム合金については、非接触ガスアトマイズ法により高純度ジルコニウム合金粉末が得られ、かつ積層造形試作を行うに十分な粉末量が得られるまで推進する

ことができた。以上より、本年度設定した目標はほぼ達成、または予想を上回る成果を得た。

#### (2) MRI アーチファクトの定量・臨床評価 (北海道大学・北海道医療センター)

磁場歪み率が MRI 装置の磁場強度に依存しないことを確認した。次に、単純な形状の棒状金属試料の磁場歪みマッピング精度が 5%程度であることを確認した。しかし、インプラント近傍のデータが欠損する問題が未解決で、また、MRI 検査では検査目的に応じ様々な検査法 (撮像法) が用いられるが、撮像法に応じて発生するアーチファクトが異なる。MRI 専用高周波電磁界解析ソフトウェアの各種設定条件の最適化を行い、シミュレーションが 20 時間程度で実施できることを確認した。次に、発熱事故例をモデル化してシミュレーションを行い、高発熱となることを実証し、さらに、そのような患者の場合でもインプラント装着部位位置の工夫で発熱量が安全なレベルまで低減することを見出した。

#### (3) 骨微細構造 (力学機能) 解析に基づく椎弓根スクリュー・椎間ケージ導入経路の最適化 (大阪大学・帝人ナカシマメディカル・北海道医療センター)

骨解析と並行して、新規デバイスの提案と試作を行った。初期より配向した骨を誘導し、その異方性を維持することを目指し、これまでに得られた知見に基づき、デバイス内部に、①異方性骨誘導する、②形成された骨に荷重伝達する、③深部にまで栄養や骨系細胞がよどみなく供給される、ことを意図した特殊なメッシュ構造を有するデバイスを設計し、積層造形法による作製を完了した。ヒツジ腰椎に十分な N 数にて埋入し、3 月に摘出まで既に終えていることから、目標を上回る進捗が得られている。

#### (4) 椎弓根スクリュー・椎間ケージの部位に応じた骨/材料界面設計 (大阪大学・帝人ナカシマメディカル・北海道医療センター)

椎弓根スクリューの強固な固定を得るための最適な椎弓根スクリュー導入経路を提案するため、ステージ I にて開発した骨梁内部のアパタイト配向性と、骨梁分布の解析法を併用することで、椎弓根周辺での異方性骨構造のデータベース構築に着手した。さらに、本手法を新規金属デバイス埋入骨に適應できるよう拡張し、統計学的有意性が得られる精度を実現した。得られた異方性の知見に基づき、正常な異方性骨の誘導を目指した新規デバイスの設計に着手し、1 次試作品の作製と動物への埋入を完了した。摘出骨を上記の手法で解析することで、さらなる最適化設計へとフィードバックする。

#### (5) スクリュー、椎間ケージ、ロッドの試作 (北海道医療センター・帝人ナカシマメディカル)

3 次元積層造形による脊椎デバイス (椎間スペーサー) の最適設計と羊を用いた大動物実験を実施した。脊椎インプラント内に骨移植なしで骨誘導が可能で、骨成熟に従い骨配向を最適化できる新しい椎間スペーサーの設計と大動物試験を実施した。臨床現場で爆発的に多く用いられるようになった LIF (lateral interbody fusion) の椎間ケージに 3 次元積層造形により作製した特殊な pore 形状を付与した。まず、低磁性金属であるジルコニウムに先行し、チタン合金による椎間ケージを作製した。対照群のケージには、骨移植なし、自家腸骨移植の 2 種類を、3 次元造形したケージには pore サイズが異なる 2 種類を作製し、大動物である羊の腰椎に設置し 2 ヶ月間飼育した。