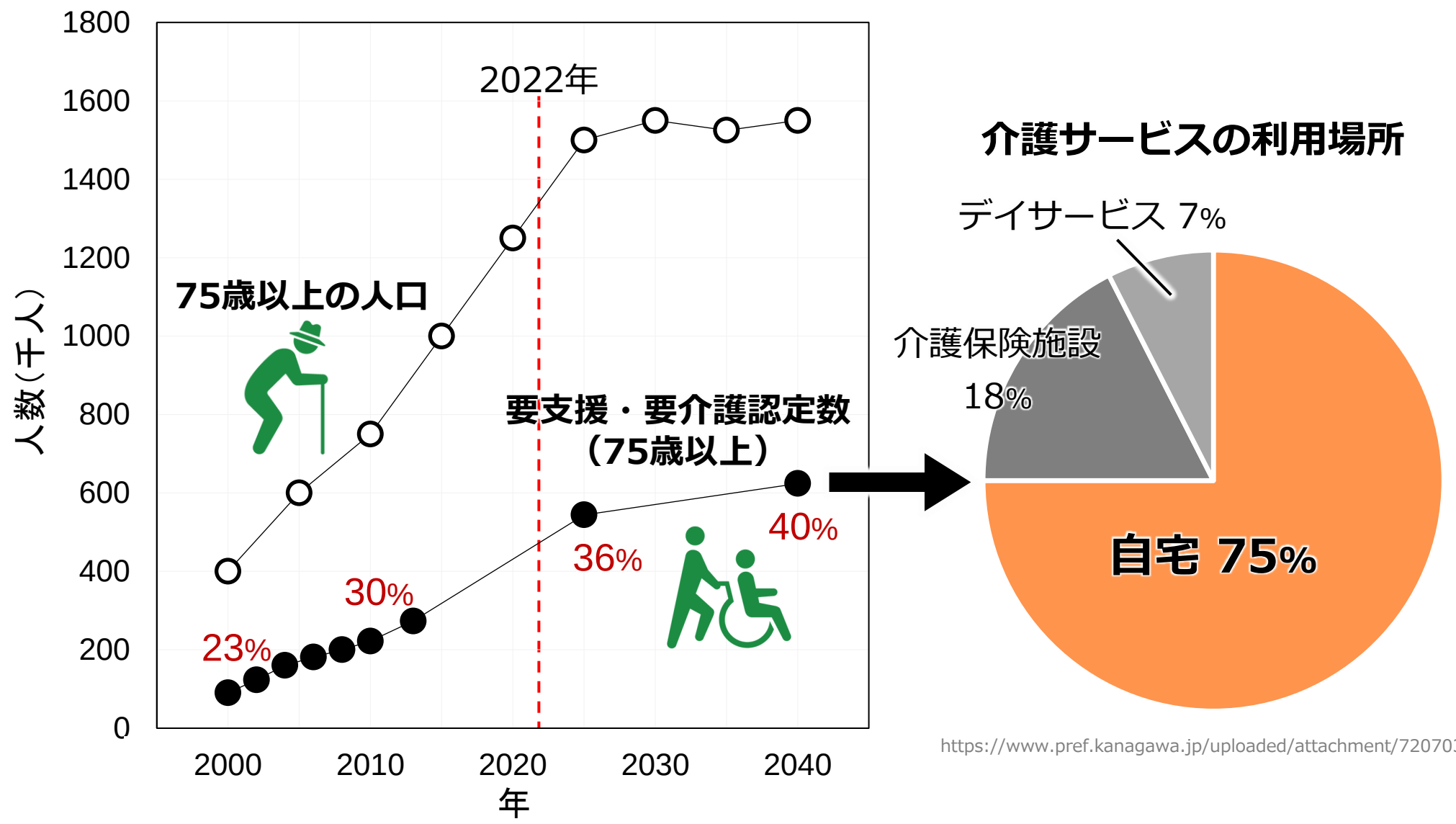


損傷許容性に優れる リン酸カルシウム系人工骨 の開発

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
准教授 横井 太史

2022年12月22日

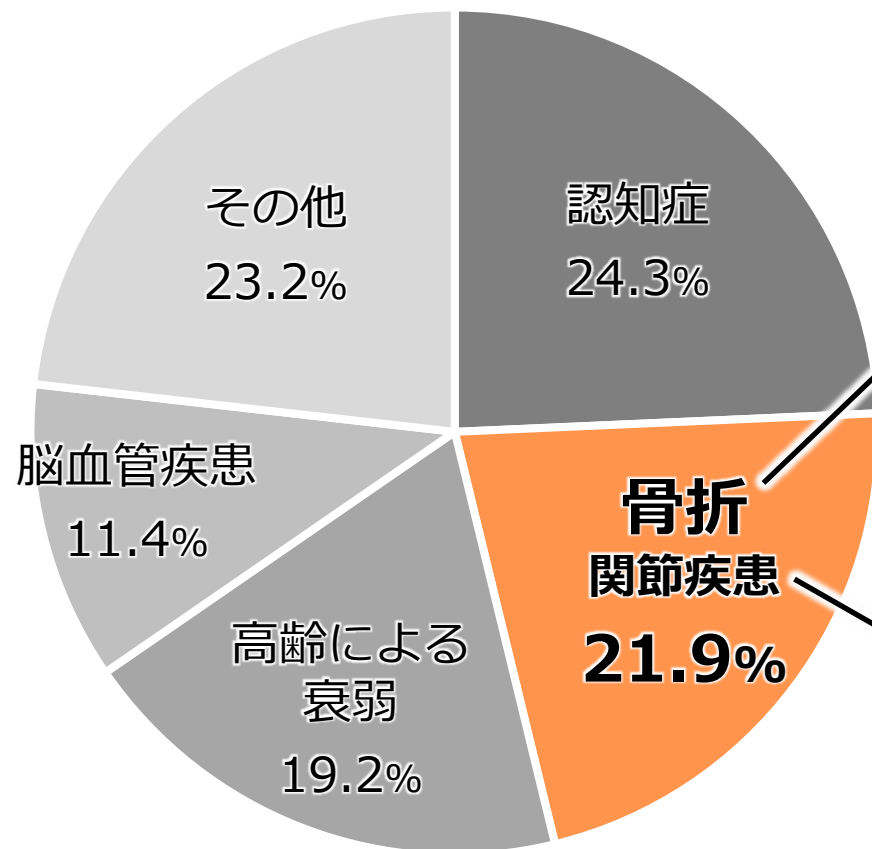
高齢者を取り巻く現状と将来推計（一例）



<https://www.pref.kanagawa.jp/uploaded/attachment/720703.pdf>

支援や介護が必要な後期高齢者の増加が予想されている。

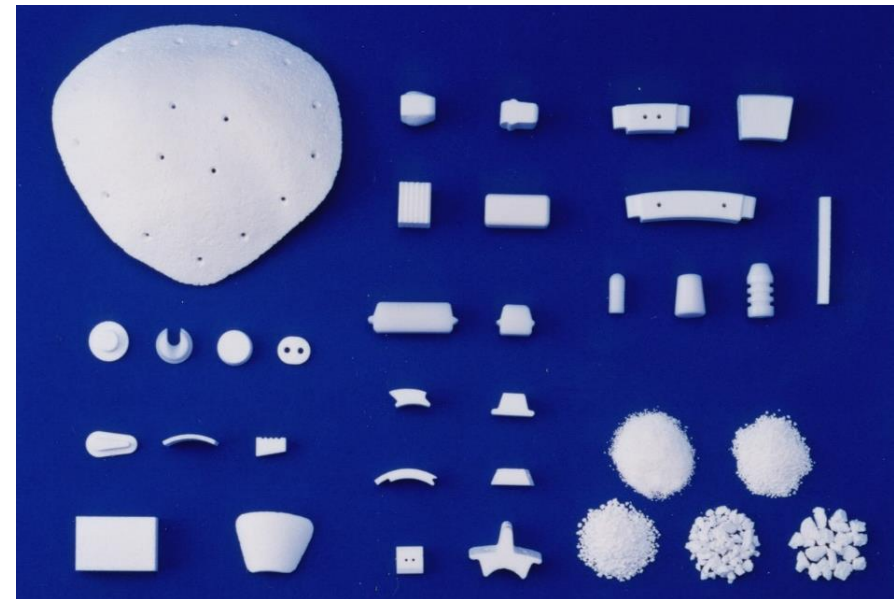
介護を受ける人だけでなく、**介護する家族**の**QOL**維持の対策が必要である。



介護が必要になった主な原因

(厚生労働省 2019年 国民生活基礎調査の概況より引用)

<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/index.html>



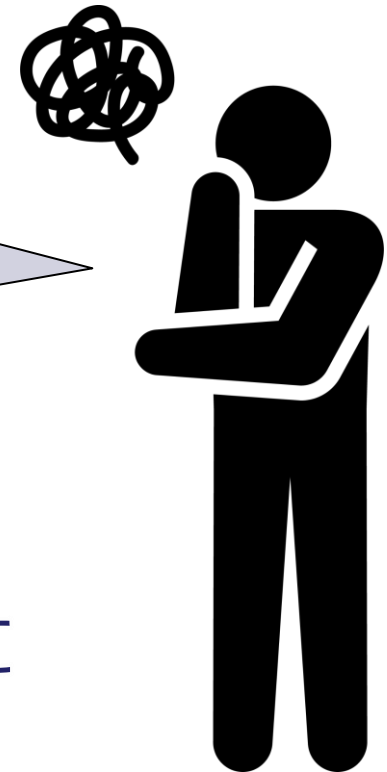
リン酸カルシウム製の
セラミックス人工骨

<http://www.pentax.jp/japan/lifecare/newceramics/apaceram/index.html>



https://www.ykh.gr.jp/service/seikeigeka/jinkokansetsu_gairai

セラミックスで大丈夫？
割れないの？



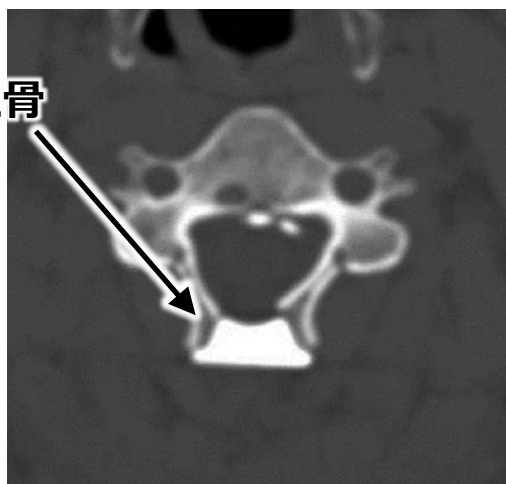
A. 割れません。なぜなら、割れないように
患者さんの行動を制限するからです。

開発技術のねらい

患者さんのQOLの向上に真に貢献する**割れない人工骨**の開発

ターゲット リン酸カルシウム系人工骨 (メイン)

医療分野における
その他の部材
(ポテンシャル)



市場規模 (国内)

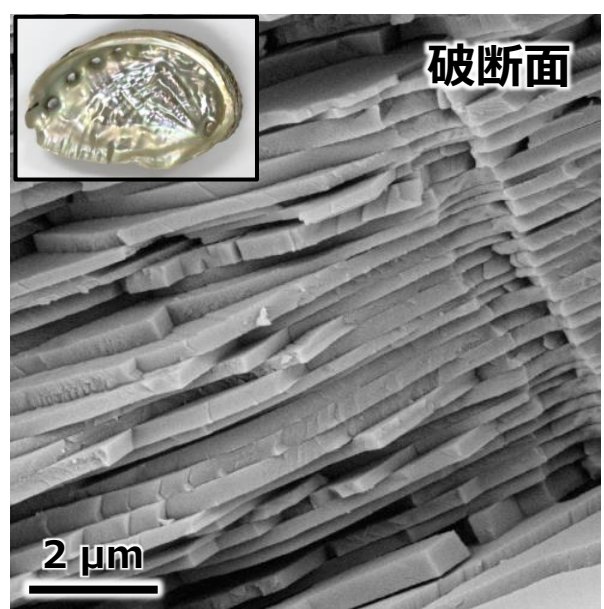
86億円

約400億円

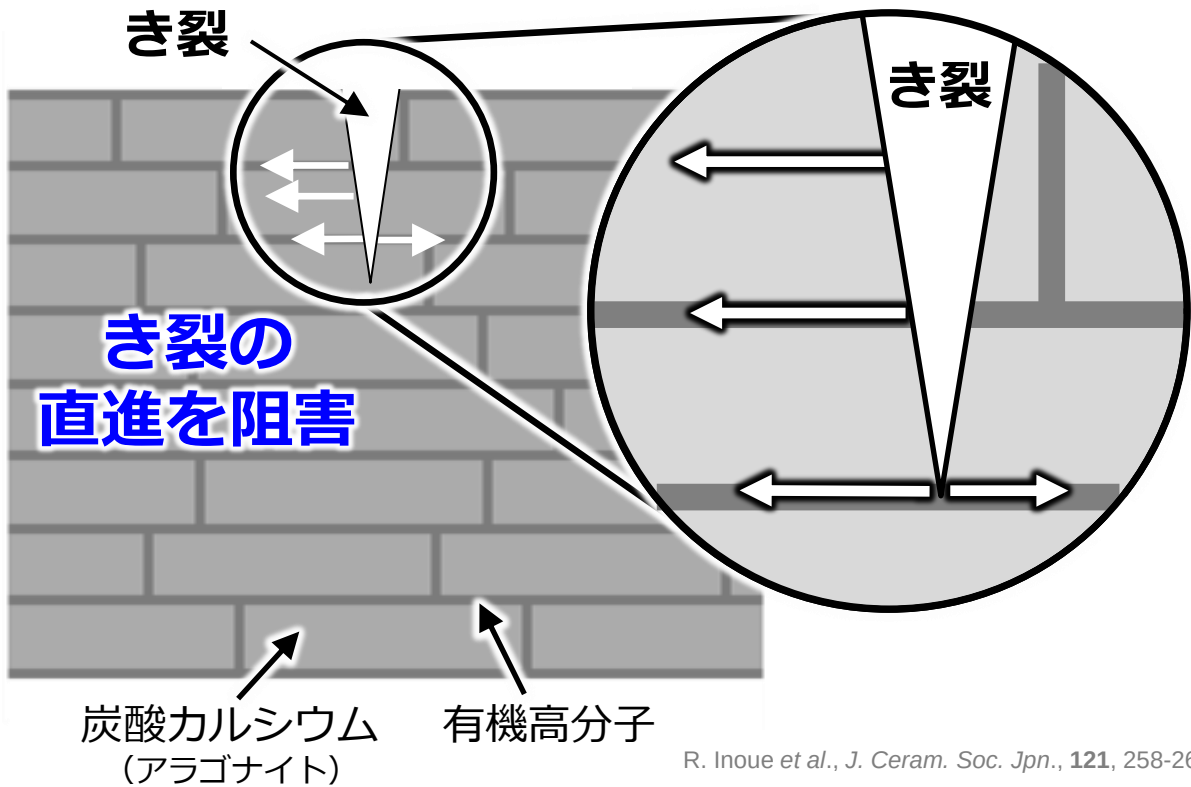
合計

約500億円

貝殻（真珠層）の微細構造



破壊靱性は炭酸カルシウム（アラゴナイト）の**10倍**



R. Inoue et al., J. Ceram. Soc. Jpn., 121, 258-260 (2013).

レンガ／モルタル構造が真珠層の強靱な機械的特性の起源



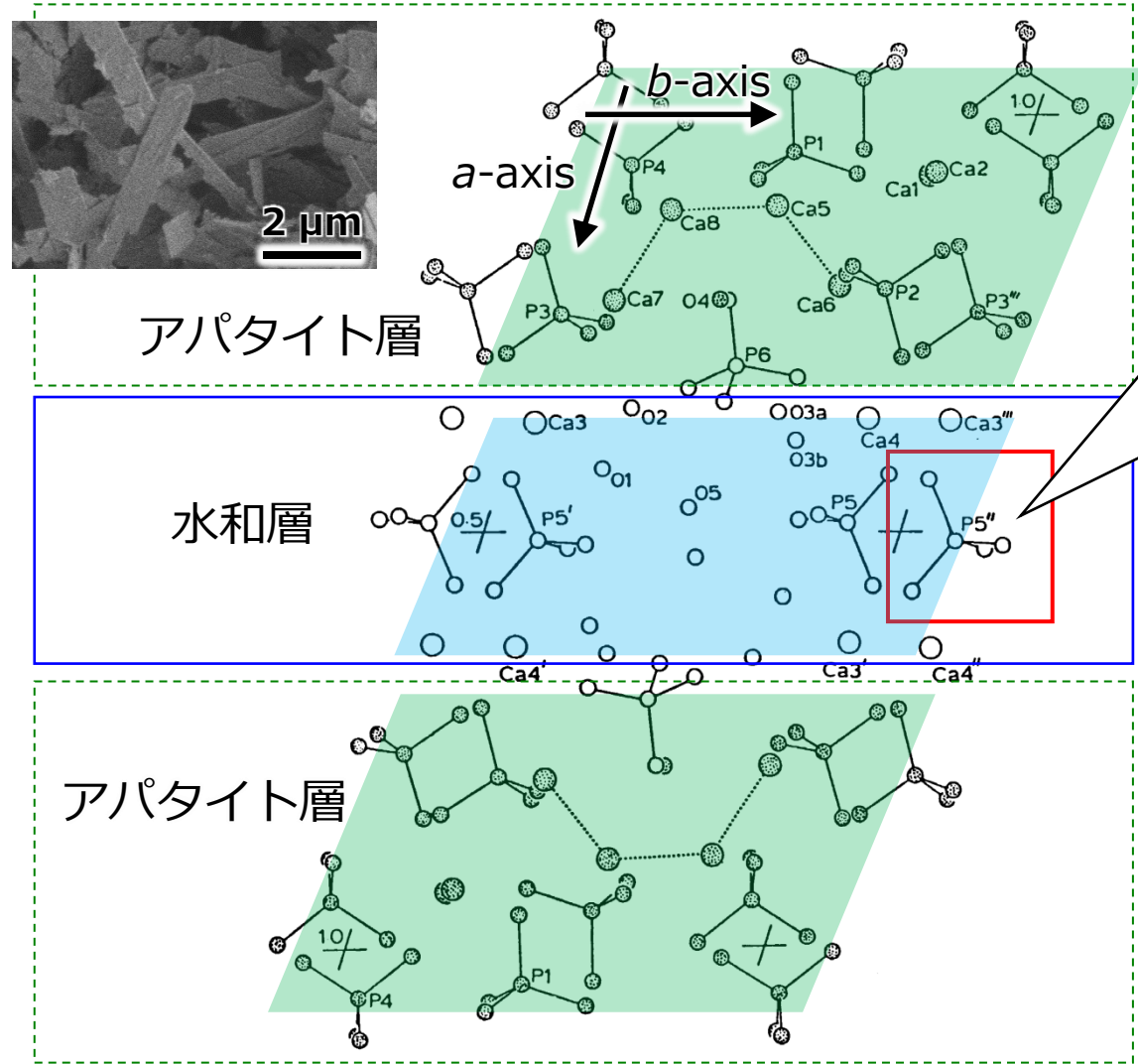
リン酸カルシウムを使って真珠層のようなレンガ／モルタル構造をどのように構築するか？



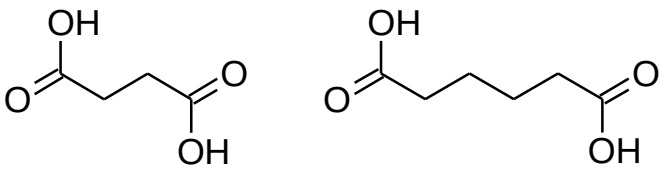
層状リン酸カルシウムの利用

層状リン酸カルシウムとは？

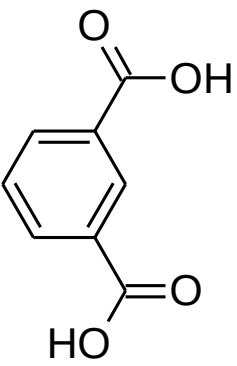
Octacalcium phosphate (**OCP**) : $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$



水和層中の HPO_4^{2-} を
カルボン酸イオンに置換できる



水和層に導入できる代表的なカルボン酸

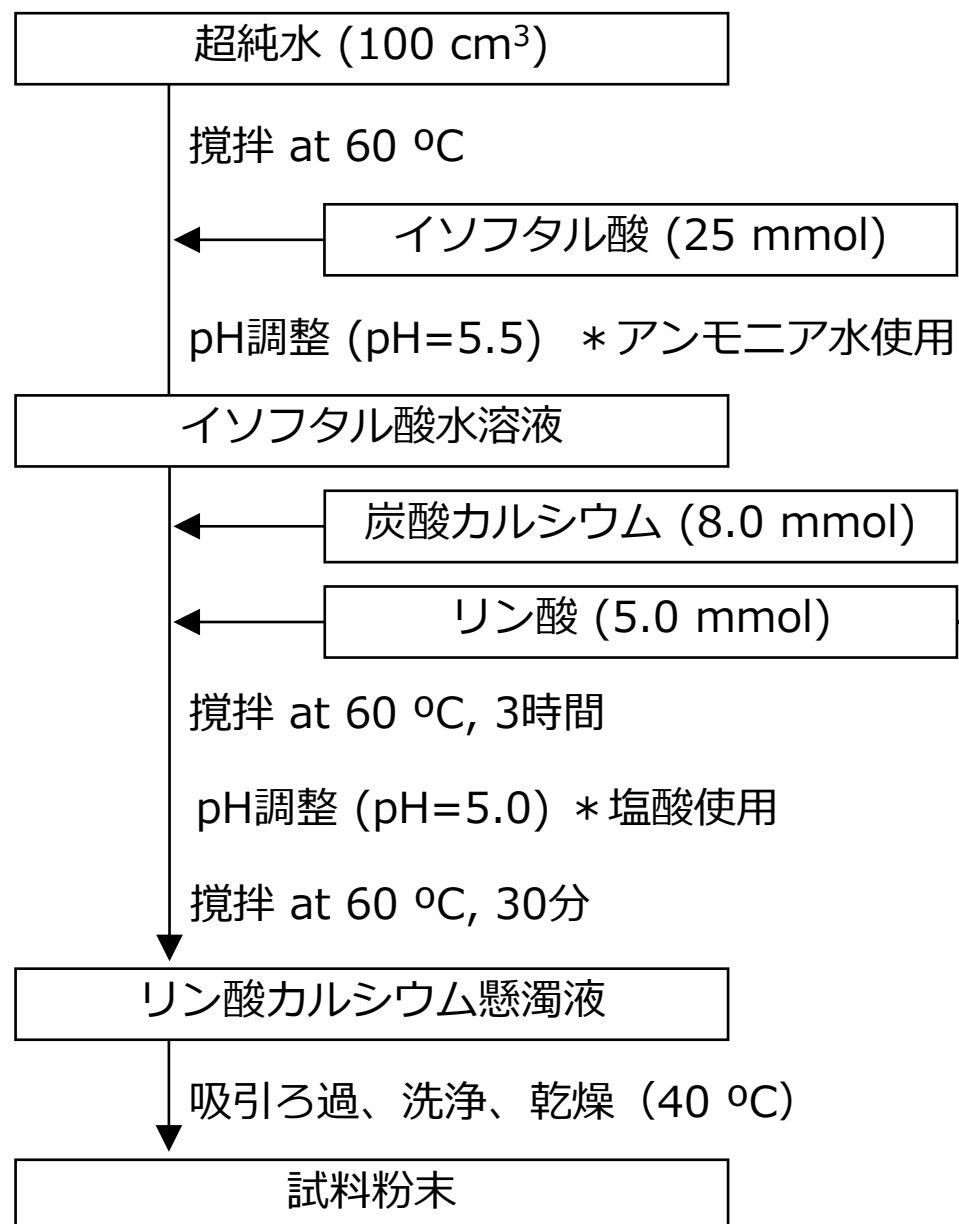


本研究では、
熱安定性と**合成実績***
の観点から、
イソフタル酸を使用

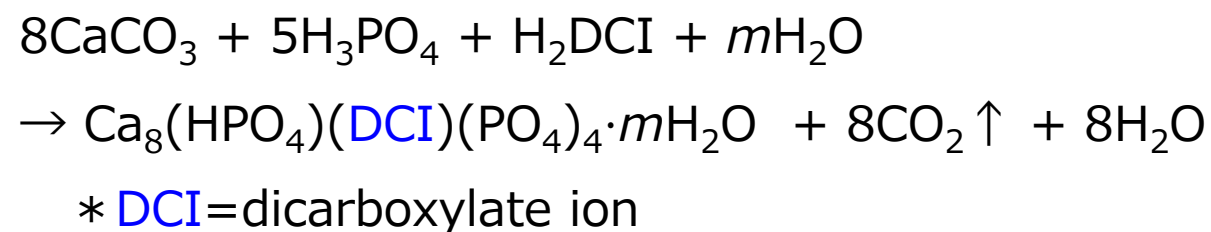
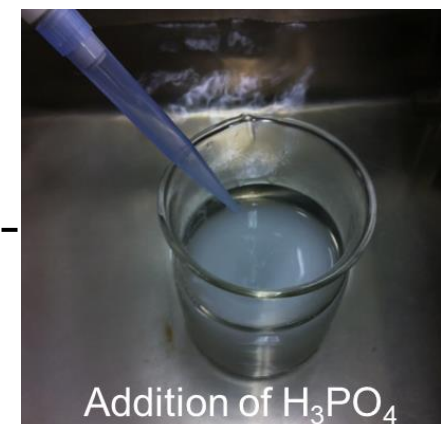
*T. Yokoi et al., J. Ceram. Soc. Jpn., **130**, 337-340 (2022).

OCPの層状構造の模式図

M. Mathew et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., **60**, 1141-1143 (1987).

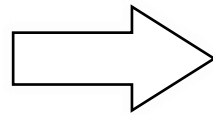


- ✓ 特別な設備不要
- ✓ スケールアップ可能
(1L程度まで検証済み)
- ✓ 高再現性



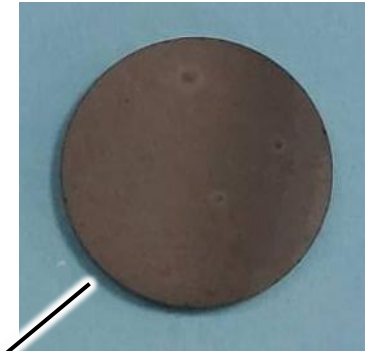
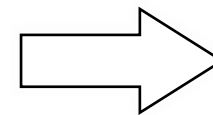


加圧成形



熱処理
(焼結 + 熱分解)

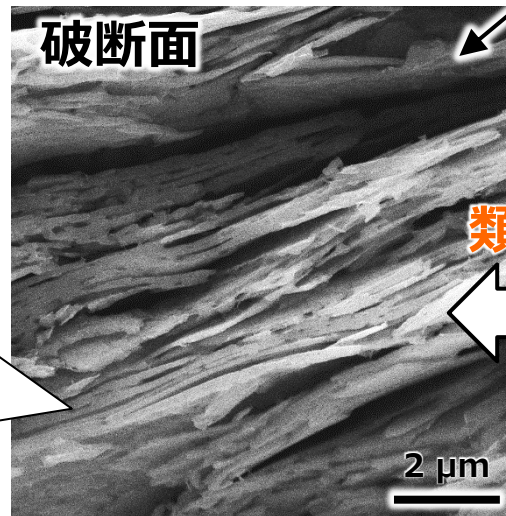
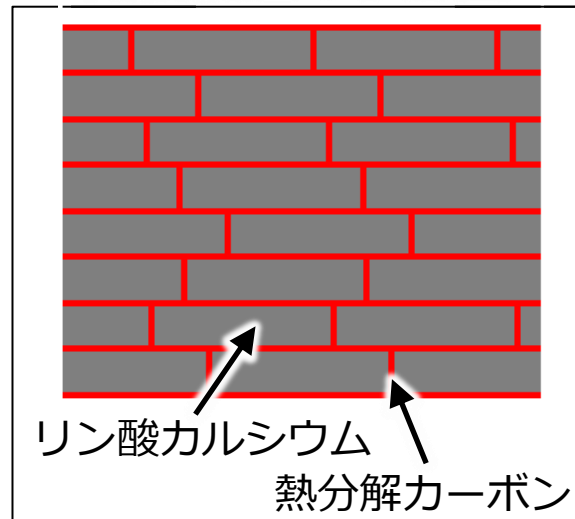
(1000 °C, 24 h, in N₂)



イソフタル酸含有OCP

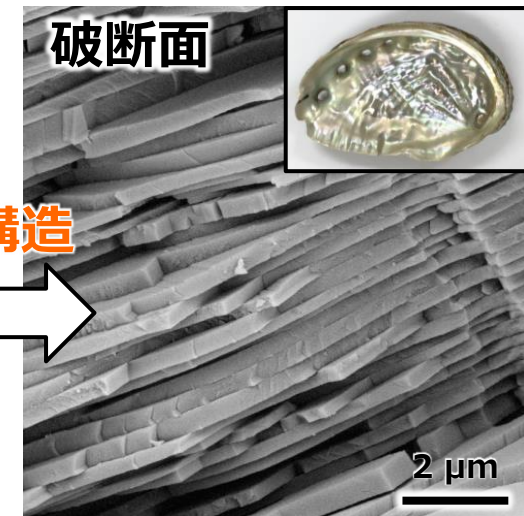
リン酸カルシウム／熱分解カーボン
複合体

微細構造の予想図



破断面

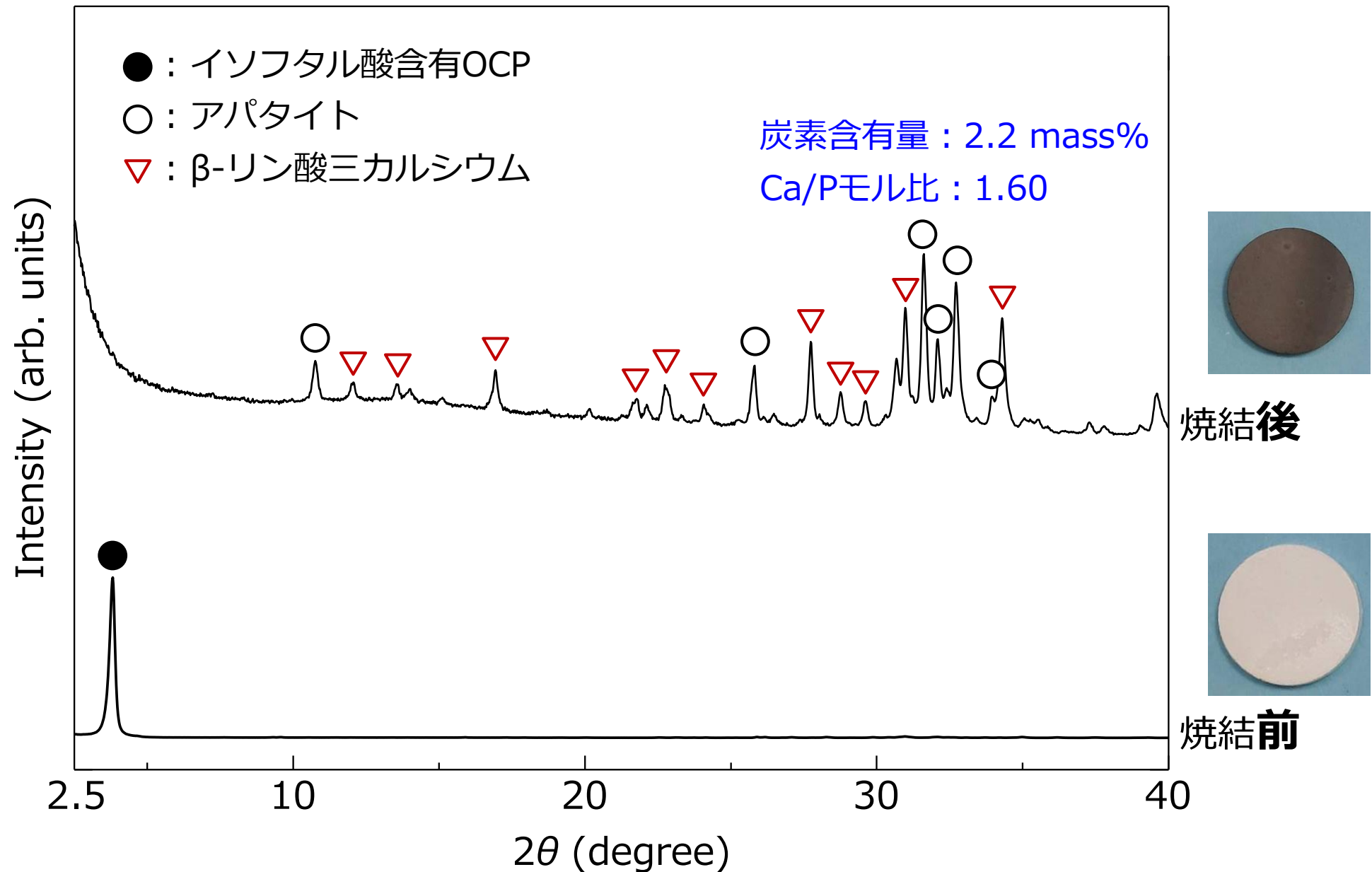
類似構造



真珠層

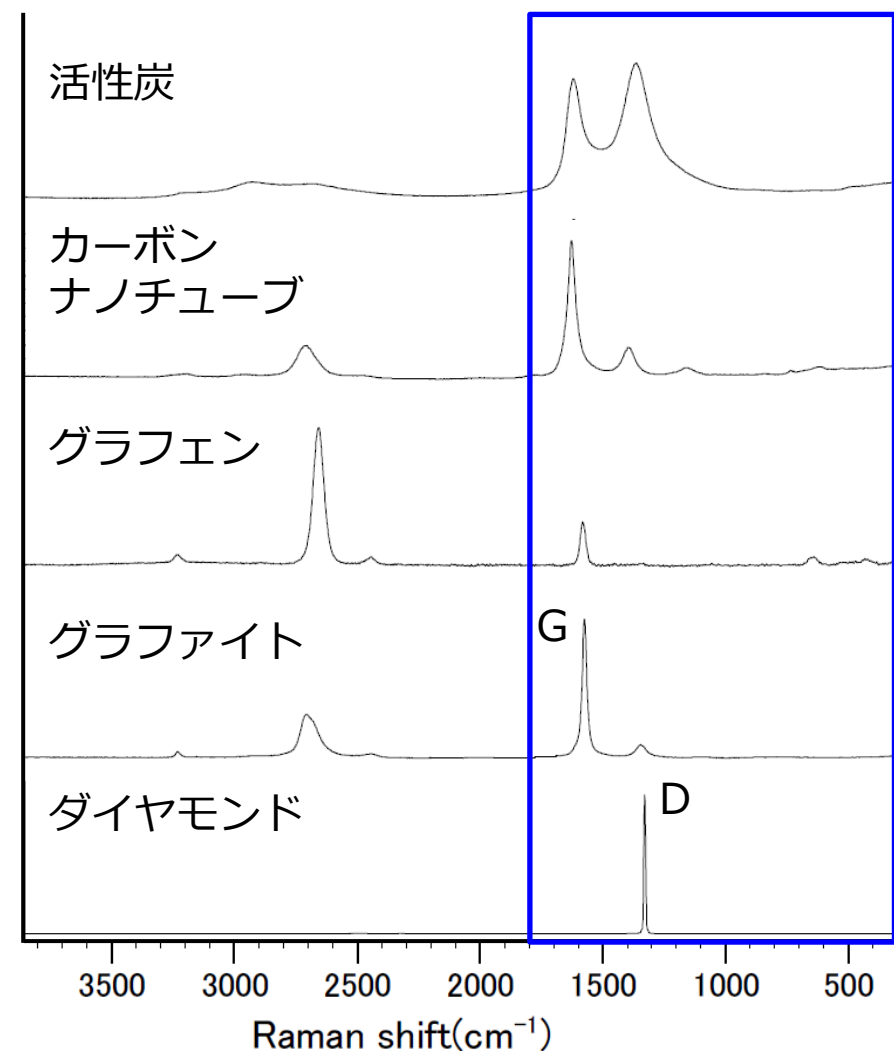
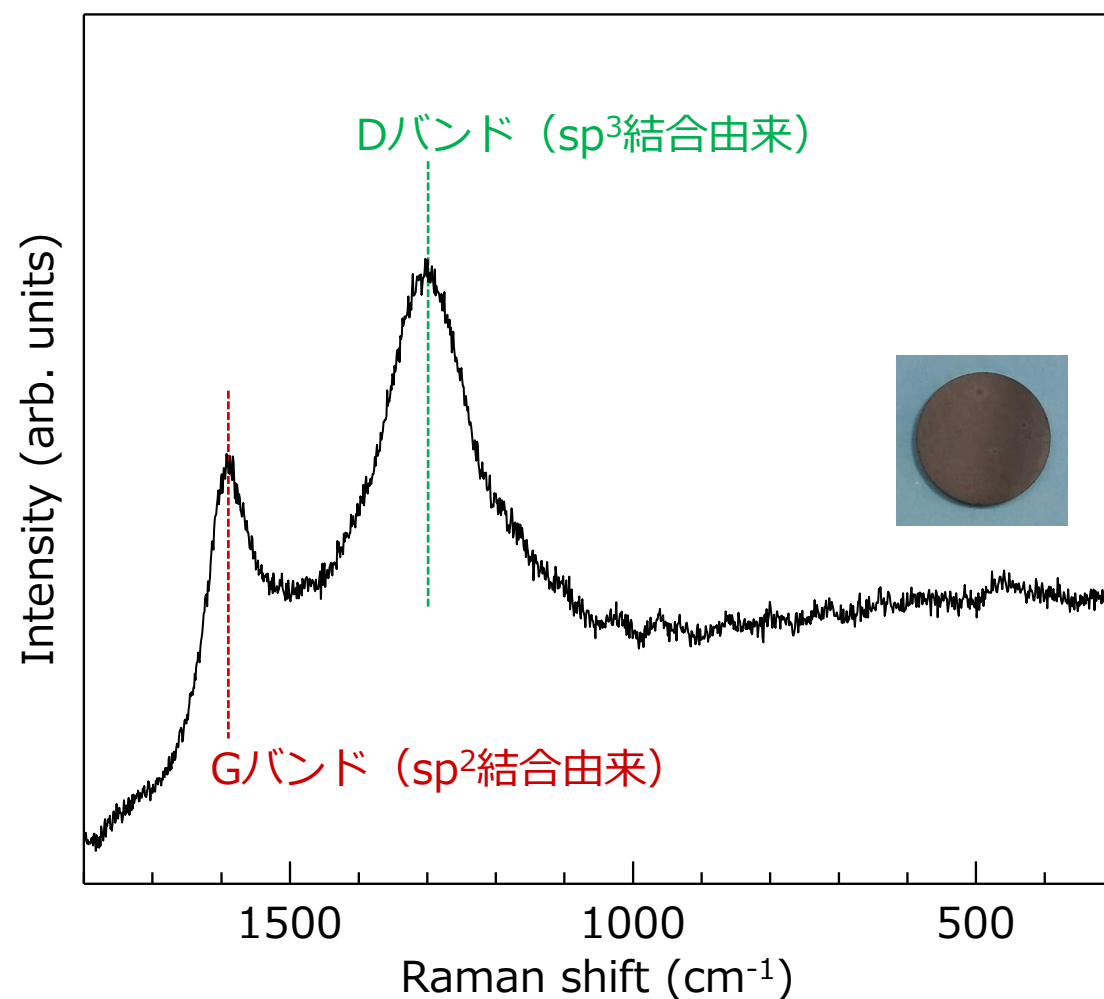


真珠層類似構造を有するリン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体の作製に成功！

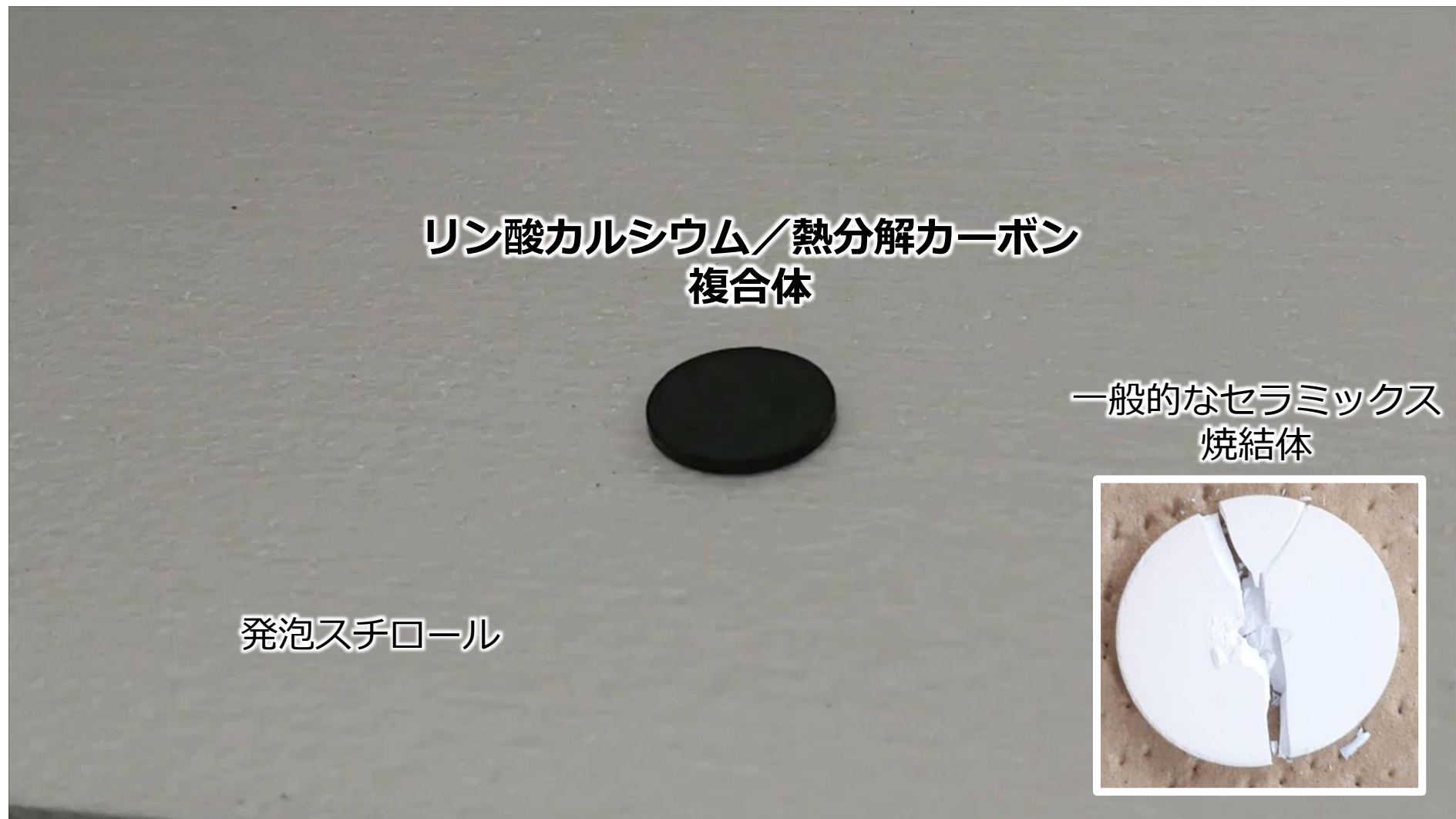


得られた材料は**アパタイト**、**β-リン酸三カルシウム**、**熱分解カーボン**の複合体
(* アパタイトとβ-リン酸三カルシウムは人工骨として臨床応用されている。)

リン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体

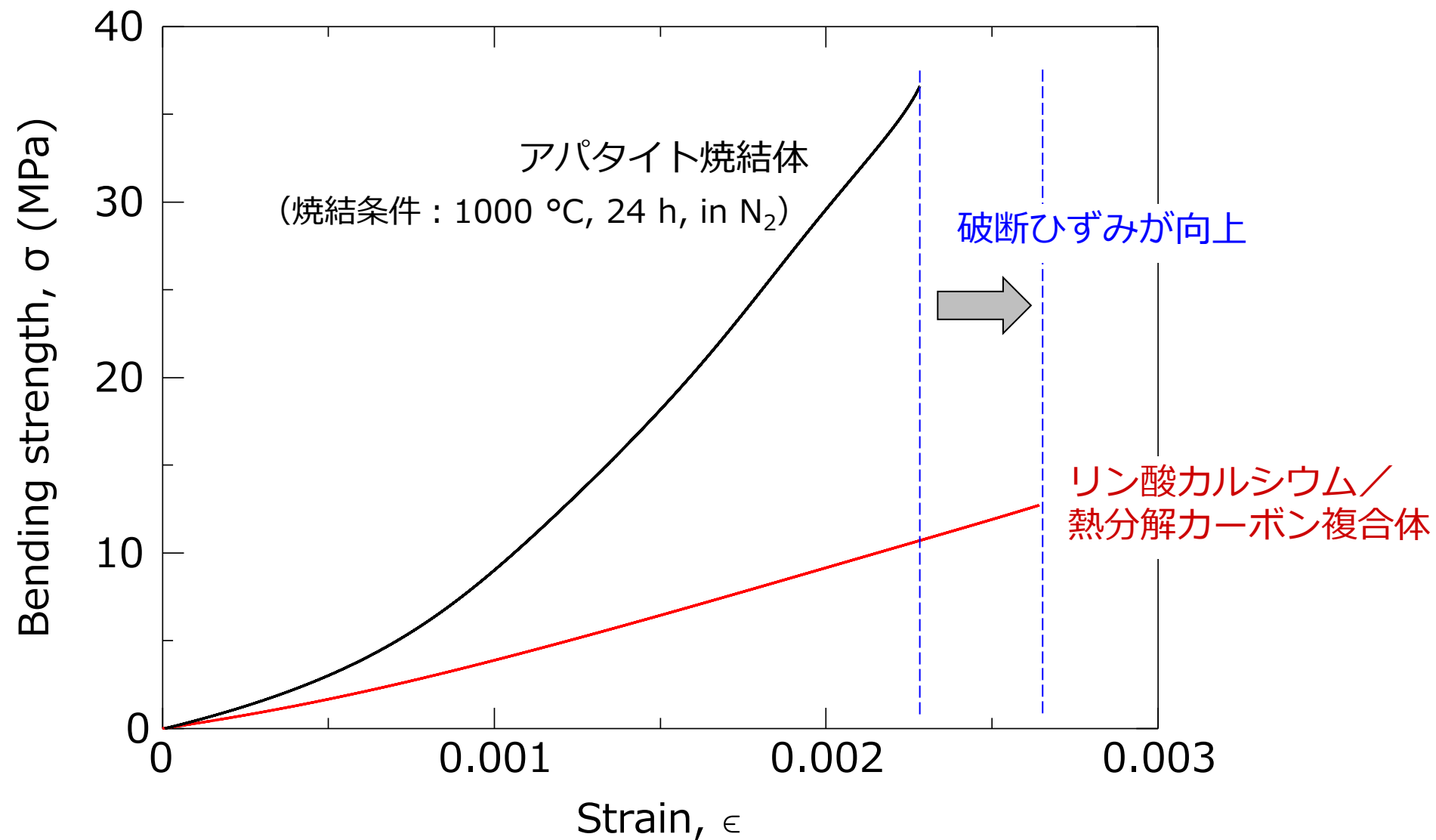


熱分解カーボンは**活性炭様物質**



複合体では**き裂が伝播しにくい**ため全体の破壊に至らなかった。

熱分解カーボンの存在が重要！



機械的特性評価のまとめ

	リン酸カルシウム／熱分解 カーボン複合体	アパタイト焼結体
曲げ強度 (MPa)	11.65±1.41	39.07±6.95
曲げひずみ (×10 ⁻³)	2.83±0.21	2.24±0.36
ヤング率 (GPa)	5.32±0.80	25.95±4.81
ビッカース硬さ (kgf・mm ²)	11.7±7.2	126.6±11.1

変形しやすい機械的性質の特徴、ならびに硬すぎないことが
優れた損傷許容性の発現に寄与

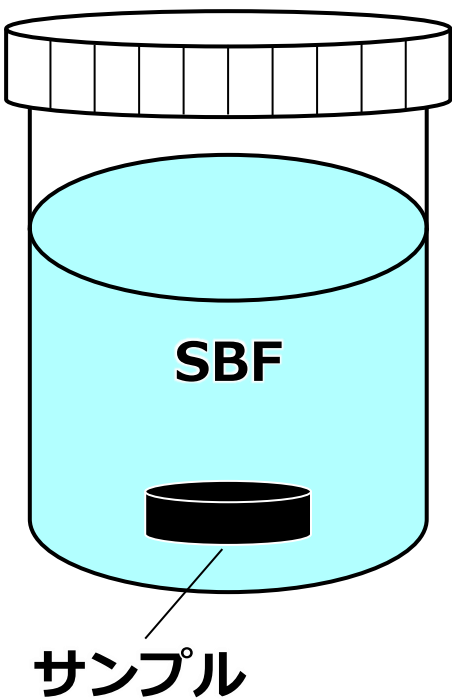
擬似体液を用いた骨結合性の評価

擬似体液（SBF）を用いた骨結合性の評価

SBFとは、ヒトの血漿の無機イオン濃度とほぼ等しい組成を有する水溶液でアパタイトに対して過飽和な溶液である。SBF中においてアパタイトを形成する材料は生体内においても材料表面にアパタイトを形成し、骨と結合することが期待される。

（SBFを用いた骨結合能の評価はISO 23317:2014に準拠して実施）

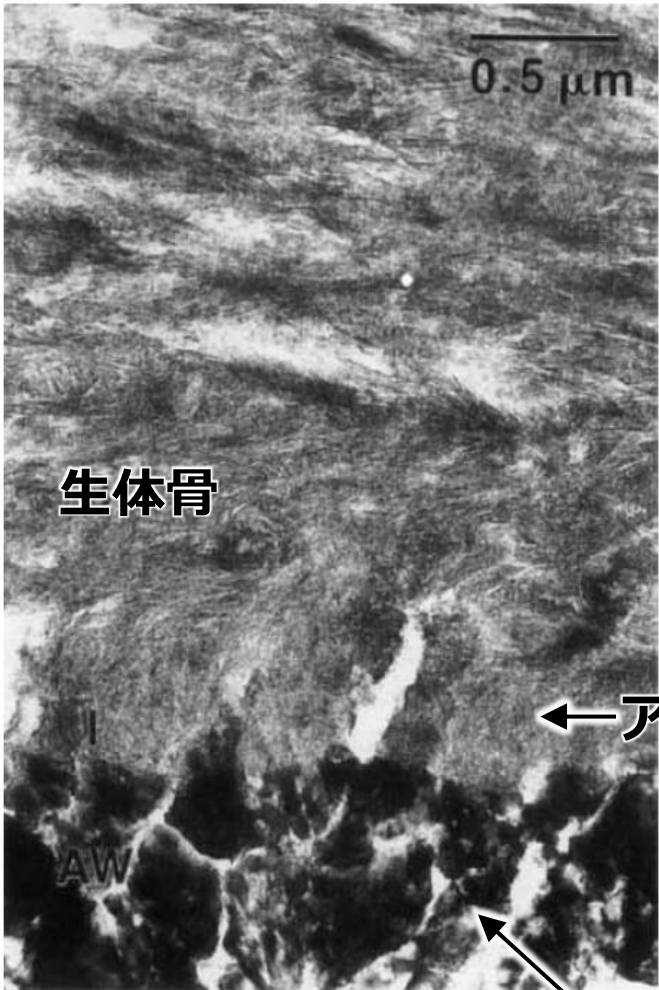
イオン	濃度（mM）	
	擬似体液（SBF）	ヒトの血漿
Na ⁺	142.0	142.0
K ⁺	5.0	5.0
Mg ²⁺	1.5	1.5
Ca ²⁺	2.5	2.5
Cl ⁻	148.8	103.0
HCO ₃ ⁻	4.2	27.0
HPO ₄ ²⁻	1.0	1.0
SO ₄ ²⁻	0.5	0.5



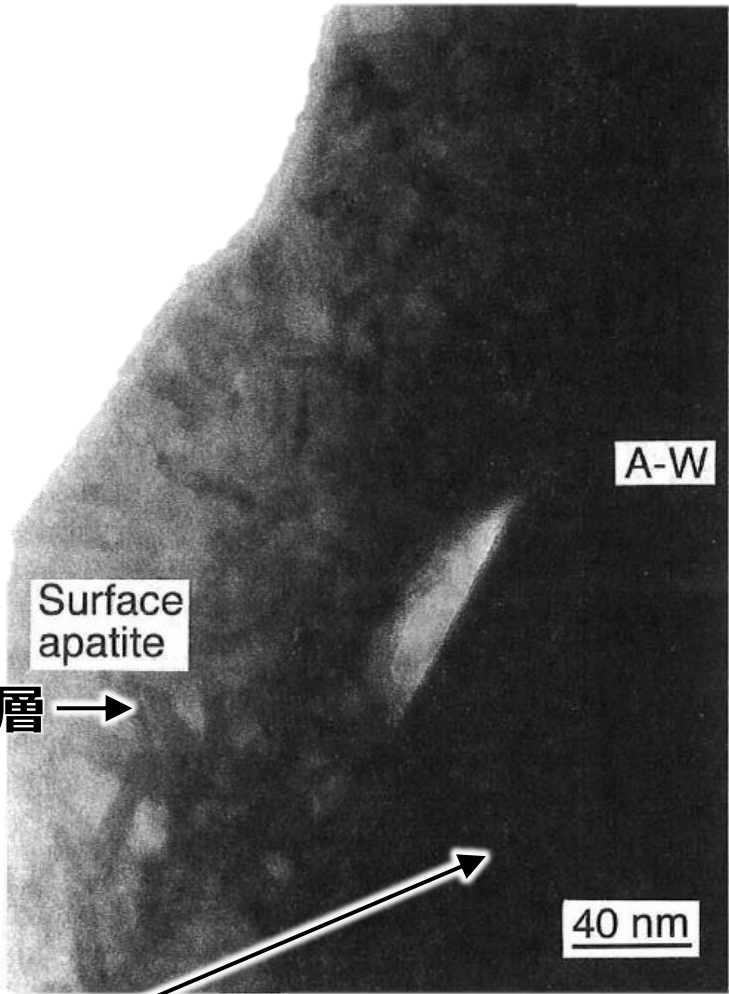
擬似体液（SBF）を用いた骨結合性の評価系の模式図

擬似体液を用いた骨結合性の評価の妥当性

動物実験



擬似体液（SBF）試験

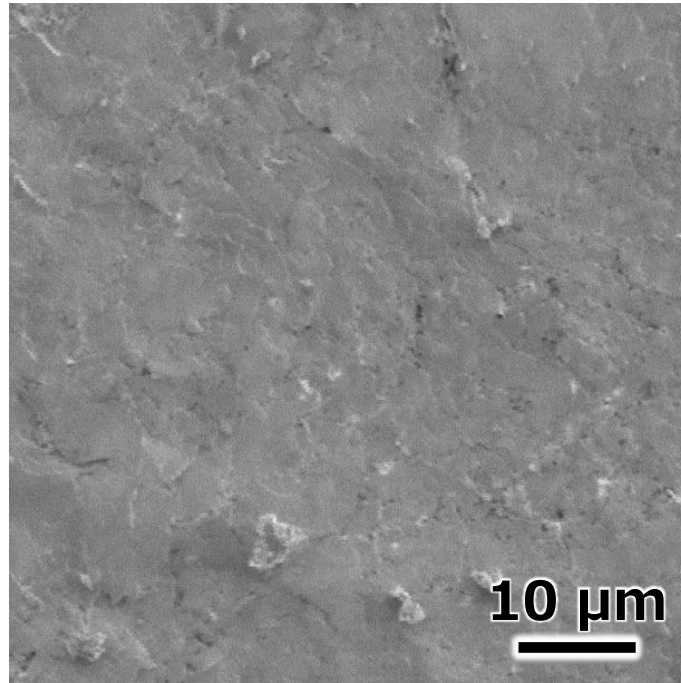


←アパタイト層→

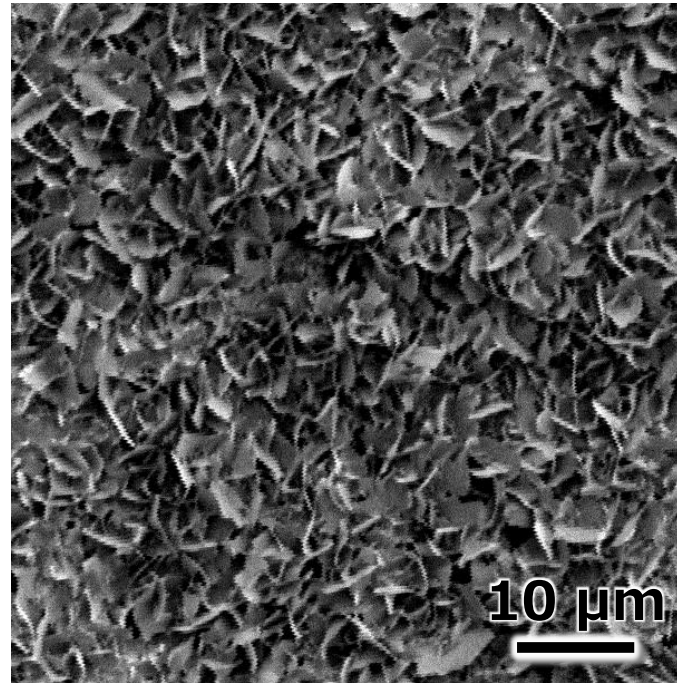
人工骨（結晶化ガラスA-W）

擬似体液（SBF）を用いた試験法は
生体内における材料のアパタイト形成を*in vitro*で模擬できる。

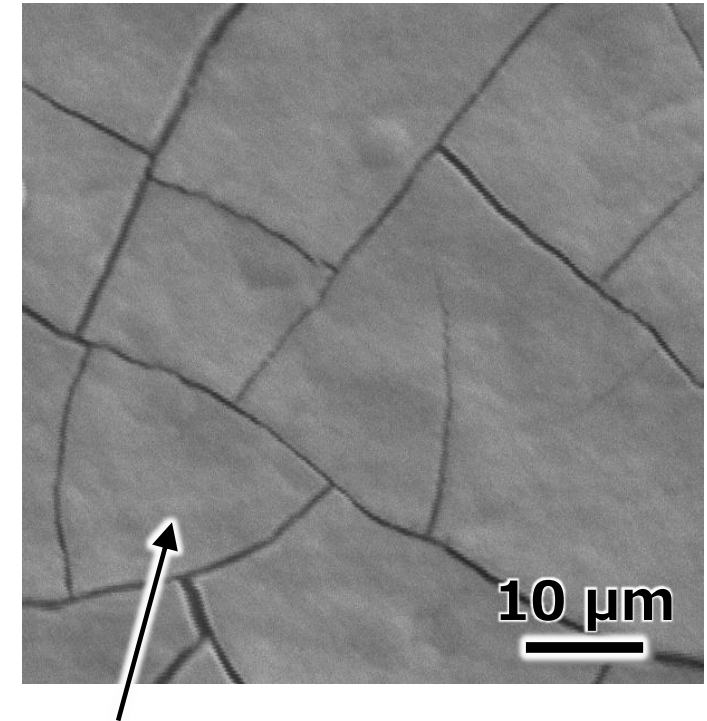
SBF浸漬前



SBF浸漬 1日間

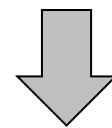


SBF浸漬 3日間



SBF中で形成される典型的なアパタイト層

リン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体表面において、
旺盛なアパタイト形成を確認できた。



生体内に埋入後に骨と直接結合し、**人工骨として機能**することが十分に期待できる！

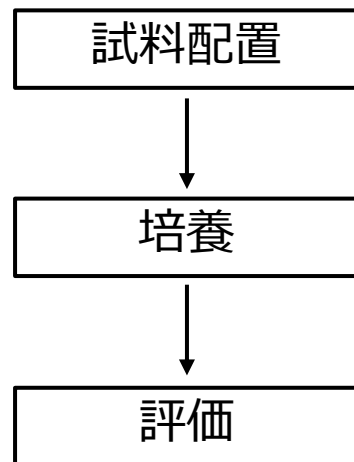
リン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体の細胞毒性評価



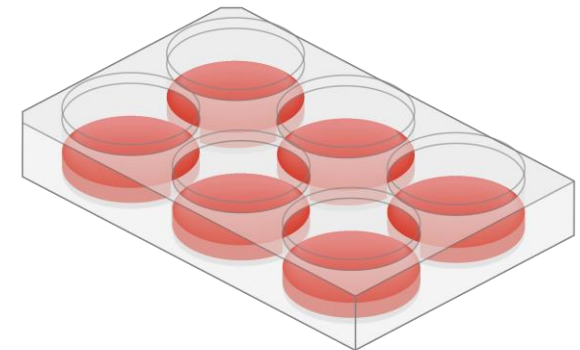
空气中で焼結して試料作製
→ 熱分解カーボンなし



窒素中で焼結して試料作製
→ 熱分解カーボンあり

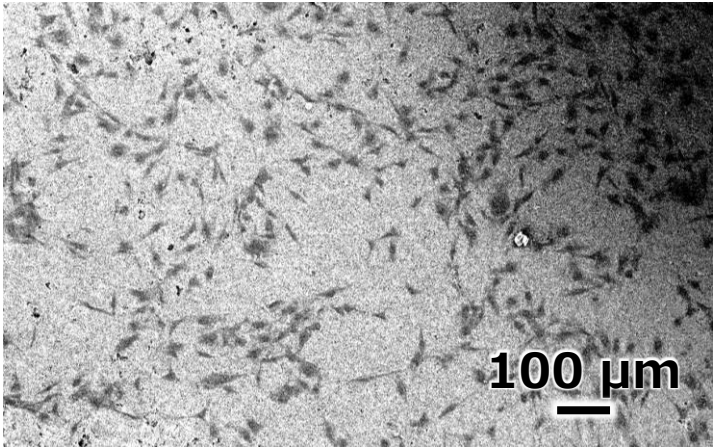


- 試料上に 1×10^4 の細胞（マウス頭蓋冠由来）を播種
- CO_2 インキュベーター内で1 日培養
- ホルマリン固定、エタノール脱水後に、材料上に接着している細胞数を計数して細胞毒性を評価

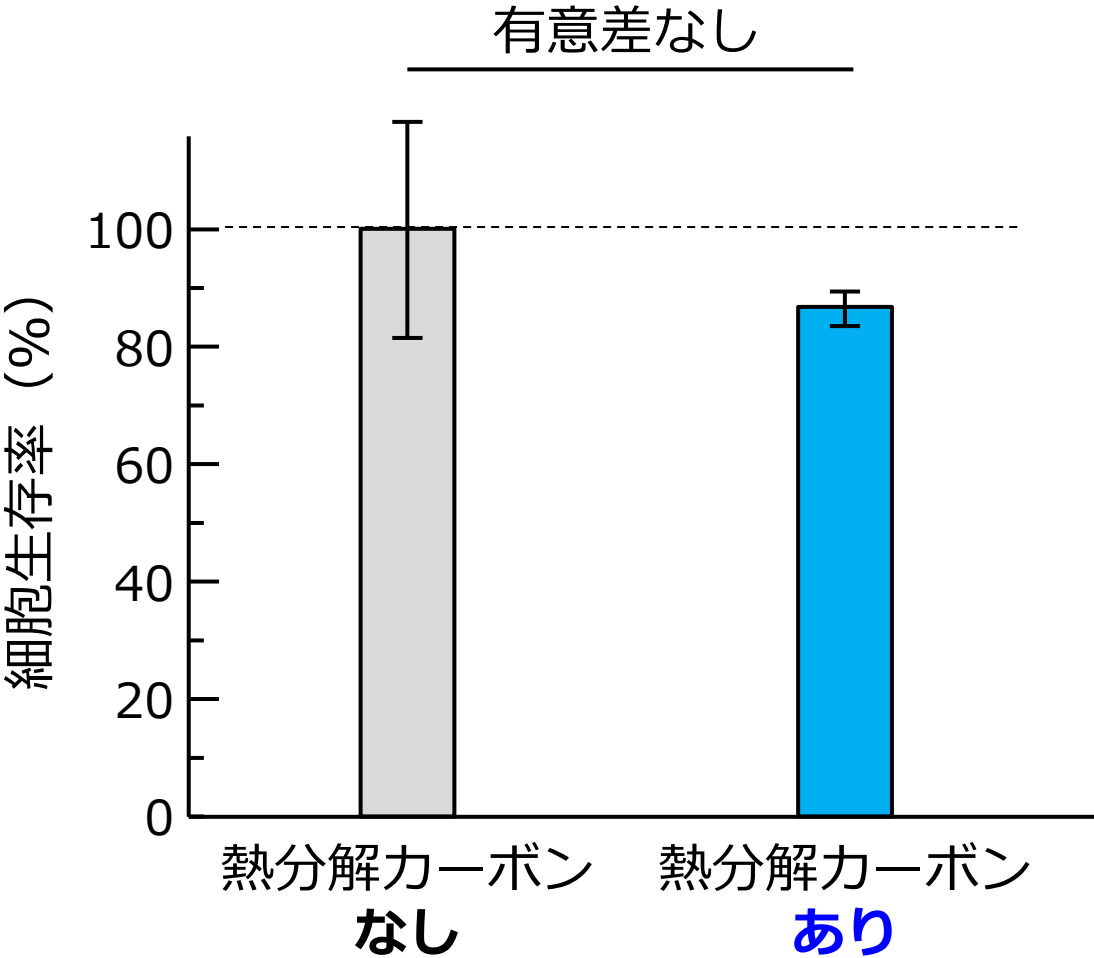
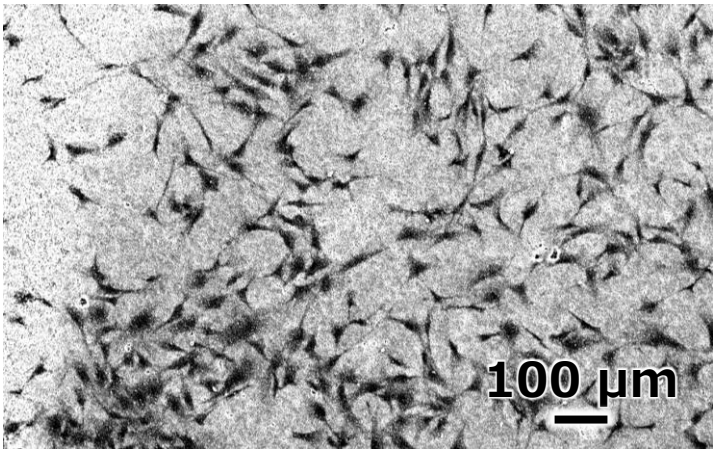


細胞毒性の評価

熱分解カーボンなし



熱分解カーボンあり



リン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体に**細胞毒性が無い**ことを確認できた。

従来材料との特性比較

	材料特性				患者	企業		
比較項目	強度	靱性 (損傷許容性)	耐用 年数	生物学的 特性	治療費	価格 競争力	成型性 = 機械 加工性	製造性
従来の アパタイト焼結体	○	×	20年 ○	○	○	○	×	○
リン酸カルシウム/ 熱分解カーボン 複合体	△ 焼結条件の 最適化によ り○にでき る可能性は 十分ある	○ 損傷許容性 向上の効果	目標:50年 ○	○	△ ただし 破損の リスク低減 のメリット 有	△ ただし 機能向上分 を価格に上 乗せできる 可能性あり	○	△ N₂雰囲気 必要

従来材料に対して、リン酸カルシウム／熱分解カーボン複合体は優位性がある。

実用化に向けた課題

- 強度の向上 → 材料の緻密化が必要
(= 焼結条件の最適化を進める必要がある)
- 破壊靱性値の定量評価
- 生物学的特性の評価
(細胞実験、動物実験)
- 医歯工連携体制の強化
- 産学連携体制の構築



企業への期待

- セラミックスの高度焼結技術や機械的特性評価技術を持つ企業との共同研究を希望。
- 本技術を使った医療機器を共同で開発していただける企業を希望。
- 医療材料分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。



本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：複合体、骨修復材料、医療機器、複合体の製造方法及び骨欠損部の修復方法
- 出願番号：特願2022-141722
- 出願人：東京医科歯科大学、大阪大学
- 発明者：横井太史、川下将一、藤川竜一、後藤知代、関野徹



お問い合わせ先

東京医科歯科大学
オープンイノベーション機構

TEL 03-5803-4736

FAX 03-5803-0286

e-mail openinnovation.tlo@tmd.ac.jp

URL <http://tmdu-oi.jp/>