東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

「負担の軽い骨の移植が可能に」
～優れた骨形成を示す合成人工骨を初めて開発～

１．発表者：

鄭　雄一　東京大学大学院工学系研究科　バイオエンジニアリング専攻　教授
（医学系研究科兼担）

２．発表のポイント：

◆骨になる能力が高く、移植手術の容易な人工骨の開発に成功
◆生体のウシ由来の骨と同等以上の骨形成能・癒合能・置換能を示すことを確認
◆患者自身の健康な骨を摘出する移植や、他人から摘出した骨の移植以外の負担の軽い骨の移植が可能に

３　．発表概要：

東京大学 大学院工学系研究科　バイオエンジニアリング専攻　鄭雄一教授（大学院医学系研究科兼担）、同 大学院農学生命科学研究科附属動物医療センター　望月学教授と株式会社ネクスト 21（鈴木茂樹社長）らは、骨になる能力が高く、移植手術の容易な人工骨の開発に成功しました。開発した人工骨を、スウェーデン イエテボリ大学バイオマテリアル部門で生体のウシ由来の骨との比較試験により評価した結果、低結晶性リン酸オクタカルシウム(OCP)射出成型人工骨（注 1）がきわめて高い骨形成能・癒合能・置換能を示すことを確認しました。

この人工骨は新規な射出成型法で成形（図 1）されているため、任意の形を自由に成形できます。成形後に再結晶化（OCP 化処理、図 2）することにより、世界で初めて OCP を作用成分とした骨形成に優れた人工骨を作りました。また、開発した人工骨は献体から摘出し脱蛋白（注 2）した骨（他家骨、注 3）や、ウシ等の動物の骨を加工して作成した骨（異種骨）（図３）の形状や成分と比較して大きな差はなく、これらの生体由来の骨（注 4）と同等以上の骨形成能を示しました。

日本では他者の骨を移植するための骨バンクが存在しないため、自分の身体の健全な足や腰などの部位から採取した骨（自家骨、注 5）を移植することが一般的です。しかし、OCP 射出成型人工骨により、自家骨の移植や海外の骨バンクからの提供を待つことのない、新しい骨移植の可能性が期待されます。さらに、自家骨を移植する場合に患者に生じる外科的な負担を低減できる可能性も高まります。

４．発表内容：

現在世界中で流通している人工骨（注 6）は焼結された HA（ハイドロオキシアパタイト）もしくはβ-TCP（β-リン酸三カルシウム）を主成分としています。これらの人工骨では、焼結処理が行われると、体内に移植しても不活性で、自骨との相互作用のない安定な骨材料になる一方で、骨形成能は低くなる問題があります。このため欧米では、骨移植にはより骨形成能の高い献体由来の他家骨が主に用いられています。日本ではさまざまな理由から骨バンクの整備が遅れているため、他家骨の入手が難しく、臨床ニーズに充分にこたえることができないのが現状です。

東京大学を中心とする研究グループは、従来にはない骨形成能・置換能に優れた材料で、手術時の操作性の良い OCP 射出成型人工骨の開発を 2005 年より開始しています。今回、CIM（セラミック・インジェクション・モールド）技術（注 7）により、α-TCP を骨伝導能（注 8）に優れた形状に造形し、再結晶化（OCP 処理）により物性を向上させるとともに、合成人工骨としては初めて、高い骨形成能を持たせることに成功しました。

この OCP 射出成型人工骨とβ-TCP 人工骨との比較試験を東京大学大学院農学生命科学研究科附属動物医療センターで行ったところ、新生骨侵入（注 9）、骨置換、移植後の物性とも優れた結果を得ました。また、国際研究協力の一環として、スウェーデンのイエテボリ大学で生体のウシ由来の異種骨との比較試験を行ったところ、OCP 射出成型人工骨が従来の人工骨にはない、生体由来の骨のもつ骨形成能と同等以上の性能を示すことがわかりました。

この OCP 射出成型人工骨は、これまで十分に対応できていなかった、他家骨への臨床ニーズを満たすことができるようになります。また、米国では 2006 年にヒトの死体からの骨の盗難事件が明るみに出て、倫理的な問題が浮き彫りになると同時に、その汚染された骨を移植された数百人の患者が今後未知の感染症を発症する可能性が懸念されています。今回開発した人工骨は、このような問題の解決への糸口になることが期待されます。

日本では、歯科領域を除いても 8 万件以上、世界で 150 万件程度の骨移植が行われており（データ-1）、日本で OCP 射出成型人工骨を製造することにより、国内市場のみならず、海外への輸出の可能性が大きく期待されます。

なお、OCP 射出成型人工はこれまで独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）と独立行政法人医薬品基盤研究所（NIBIO）の支援を受けて前臨床試験（動物を使って有効性・安全性を調べる試験）を完了し、治験を開始するための治験相談を行っている段階です。国内外で、整形外科と歯科領域での具体的な販売パートナーが決まり次第、国内の基幹病院で治験を開始する予定です。

４．発表雑誌：

雑誌名：「Biomaterials (2014) 35:3229-3242」

論文タイトル： Molecular and structural patterns of bone regeneration in surgically created defects containing bone substitutes

著者：Ibrahim Elgali , Kazuyo Igawa , Anders Palmquist, Maria Lenneras, Wei Xia, Sungjin Choi, Ung-Il Chung, Omar Omar, Peter Thomsen

DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.084.

５．問い合わせ先：　東京大学　大学院工学系研究科　バイオエンジニアリング専攻　教授
（医学系研究科兼担）
鄭　雄一

写真資料等の問い合わせ先　㈱ネクスト 21　代表取締役　鈴木茂樹

６．用語解説：

1）低結晶性リン酸オクタカルシウム(OCP)射出成型人工骨：OCP は特殊なリン酸カルシウムで、骨形成に最適な材料であるが、OCP を加工して任意の形状を作ることが永年の研究でも困難であった。東京大学を中心とする研究グループは、新しい CIM（セラミック・インジェクション・モールド）技術（注 6）と再結晶化法を組み合わせて、形状を作ってから OCP 結晶を作製することに成功した。CAD で設計することで任意の形状の人工骨を大量生産できる。

2）脱蛋白：過酸化水素等で生体骨を処理してタンパク質を除去したもの。含有タンパク質は 100％除去はされていないが、臨床的に使用しても抗原抗体反応は認められない程度にまで低下している。

3）他家骨（Allograft）：献体された死体から摘出した骨。他家骨を使用する場合には、自分の身体の健全な骨の摘出手術は必要ないが、他の臓器移植で見られるような骨のバンク制度が必要になる。他人の骨を使うため、倫理的な問題や感染症の可能性がある。

4）生体由来の骨：他家骨や異種骨を脱蛋白して、骨バンク経由あるいは製品として流通している。

5）自家骨（Autograft）：自分の身体の健全な部分（足や腰）から採取した骨。採取する際に身体への負担が大きいのはもちろん、手術時間も長くなる。また欠損部分が大きい場合には自家骨を用いる方法は使えない。

6）人工骨（Synthetic graft）：化学的合成を伴う人工骨であり、燐酸カルシウムを固化させ、1000℃以上で焼結させた HA（ハイドロオキシアパタイト）人工骨や、比較的低温の 800℃程度で焼結させた β-TCP（β-リン酸三カルシウム）人工骨がある。安全性は高いが骨形成・癒合・置換能が生体由来骨に劣っており、米国では骨移植手術症例の 70%が骨バンクからの他家骨移植である。

7）CIM（セラミック・インジェクション・モールド）技術　：セラミックスの射出成形は、セラミックス粉末を樹脂系のバインダーと加熱混練して、一旦粘土状の固まりした後、粒状にして、普通の熱可塑性樹脂と同じように射出成形機で成形品（グリーンパーツ）を作り、その後、素焼き（脱樹脂、ブラウンパーツ）、焼成して製品（ホワイトパーツ）をつくる新しい精密加工技術。

8）骨伝導能：医療材料を生体内の自然骨内に埋入したとき、材料表面に沿って骨が形成され、材料と骨が結合して一体となる機能。

9）新生骨侵入：人工骨の隙間に新しい骨が侵入して、移植人工骨の機械的強度が向上すること。
　新生骨の侵入速度が速く、到達深度が深いことが望まれる。

７．添付資料：

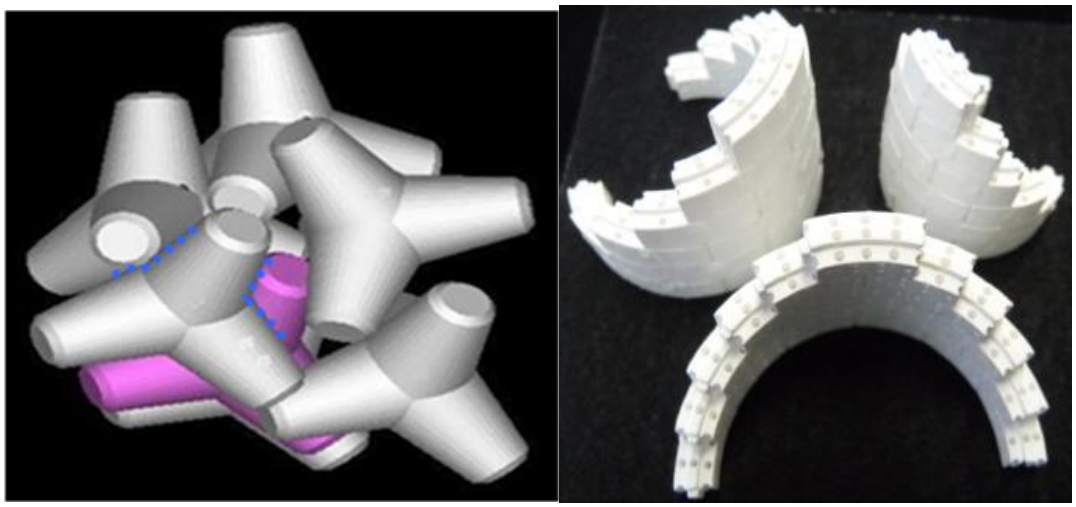


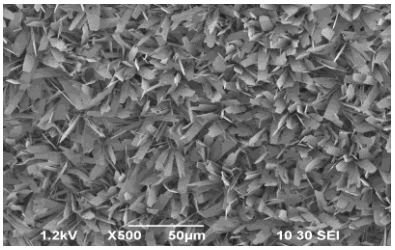
図１　OCP 射出成型人工骨。左）テトラボーン、右）レゴボーン。

優れた骨形成能持つOCP人工骨の表面結晶状態

OCPは骨伝導能と骨誘導能を持つ材料である。
Curr Med Chem. 2008;15(3):305-13.

OCPは骨や歯の生成するアパタイト結晶の前駆体である。
J.Res.Natl.Stand.Technol.115,257-265

OCPはHAやβ-Tcpよりも骨再生や吸収性に優れている。
Tohoku J.Exp.Med.1991 164,33-50 Curr Med Chem. 2008;15(3):305-13.



OCPを人工骨として成形することに初めて成功

Volume 1284, September 2005, Pages 290-295
Interface Oral Health Science
Copyright (c) 2006 New X-national Technology KK All Rights Reserved.

図２　OCP 化に成功した過去の報告例とその写真

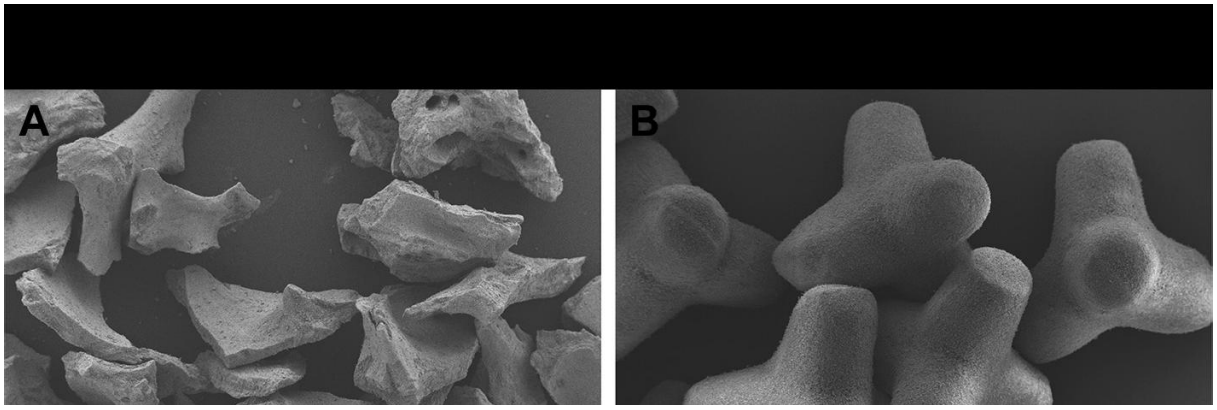


図 3　生体のウシ由来の骨（左）と OCP 射出成型人工骨（テトラボーン）

データ-1

■OCP 射出成型人工骨の売上予想の根拠となる数値

<table>
<tr><td>対象疾患名</td><td>整形外科：骨及び関節軟骨の悪性新生物、挫滅損傷及び外傷疾患、
脊柱管狭窄性等脊柱疾患
歯科：抜歯、のう胞摘出、骨欠損、サイナスリフト</td></tr>
<tr><td>対象患者数（人）</td><td>整形外科領域での対象となる疾患と患者数は以下の表に示す通りである。脊椎の固定に際しては幅広く使用できる可能性がある。広く”脊椎障害”に属する患者は 116 万人にのぼる[注1]。そのため脊椎における潜在的な需要は大きく、さらに使用される場合は莫大な量の人工骨を使用する（100[g]単位で使用される）ことになるので、人工骨の使用量は非常に大きい。
歯科領域では、抜歯窩への埋入、のう胞摘出後の補填、骨欠損（先天性、感染性、外傷性、腫瘍性）部への補填、サイナスリフト術における使用などが考えられる。具体的な使用例としては歯周病による骨欠損のような疾患が考えられるが、”歯肉炎および歯周疾患”患者は 200[万人]にのぼる[注1]。さらに、”その他の歯及び歯の支持組織の障害”患者も 187 万人にのぼる[注1]。個別の症例ごとの患者数は不明だが、2%の患者が本製品の適用にあたると考えている。

<table>
<tr><th>国・地域</th><th>疾病名</th><th>人数
（人）</th></tr>
<tr><td>日本</td><td>骨及び関節軟骨の悪性新生物　注 1
骨折等外傷疾患　　注 2
脊柱管狭窄性等脊柱疾患　　注 3
（参考疾患）
脊椎障害　注 1
歯肉炎および歯周疾患　注 1
その他の歯及び歯の支持組織の障害　注 1</td><td>2,000
83,800
2,758

(1,163,000)
(1,997,000)
(1,874,000)</td></tr>
<tr><td>米国 注 4</td><td>骨及び関節軟骨の悪性新生物
骨折等外傷疾患
脊柱管狭窄性等脊柱疾患
（参考疾患）
脊椎障害
歯肉炎および歯周疾患
その他の歯及び歯の支持組織の障害</td><td>4,405
184,560
6,074

(2,561,000)
(4,398,000)
(4,127,000)</td></tr>
<tr><td>欧州（EU）
注 5</td><td>骨及び関節軟骨の悪性新生物
骨折等外傷疾患</td><td>7,184
301,030</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	脊柱管狭窄性等脊柱疾患 （参考疾患） 脊椎障害 歯肉炎および歯周疾患 その他の歯及び歯の支持組織の障害	9,906 (4,177,000) (7,173,000) (6,731,000)
中国 注 6	骨及び関節軟骨の悪性新生物 骨折等外傷疾患 脊柱管狭窄性等脊柱疾患 （参考疾患） 脊椎障害 歯肉炎および歯周疾患 その他の歯及び歯の支持組織の障害	20,580 862,200 28,379 (11,964,000) (20,544,000) (19,278,000)
小計	（国内）参考疾患除く 参考疾患含む	88,558 (5,122,558)
小計	（海外）参考疾患除く 参考疾患含む	1,419,493 (82,372,493)
合計	参考疾患除く 参考疾患含む	1,508,051 (87,495,051)

注 1 厚生労働省患者調査（平成 17 年）患者数より。

注 2 厚生労働省患者調査（平成 17 年）総患者数より、「頭蓋骨及び顔面骨の骨折」、「頚部，胸部及び骨盤の骨折（脊椎を含む）」、「大腿骨の骨折」、「その他の四肢の骨折」、「多部位の骨折」、「部位不明の骨折」、「挫滅損傷及び外傷性切断」の総数

注3 平成17年度 保健・衛生行政業務報告 厚生労働省大臣官房統計情報部編 財団法人 厚生統計協会,P450,特定疾患医療受給者証所持者数 平成17年度末 広範脊柱管狭窄症

注4 日本国内患者数に米国との人口比を乗じて算出。（日本の人口は総務省統計局発表の平成19 年総人口総数127,777千人、米国の人口は「”National Population Estimates,” June 18,2003.U.S. CensusBureau, “Census 2000”（国勢調査）」より2000 年（平成12 年）の人口281,421 千人とした。）

注5 外務省公表の各国・地域情勢よりEU 人口を459,000 千人（2005 年1月）とし、米国との人口比を乗じて算出。

注 6 外務省公表の各国・地域情勢より中華人民共和国人口を 1,314,480 千人（中国国家統計局 2006）として日本との人口比を乗じて算出。