

## 骨基質配向性を考慮した積層造形による椎体間スペーサーの開発と臨床応用

### Development and clinical application of bone quality-targeted intervertebral spacer using metal additive manufacturing based on bone matrix orientation

中野 貴由

Takayoshi Nakano

大阪大学 大学院工学研究科 マテリアル生産科学専攻 生体材料科学領域

Biomaterials & Structural Materials Design Area, Division of Materials & Manufacturing Science,  
Graduate School of Engineering, The University of Osaka

**Key words:** Metal additive manufacturing, Preferential orientation of collagen and apatite, Intervertebral spacer, Bone quality, Biomaterials and medical device

生体骨は、コラーゲン線維とアパタイト結晶からなる階層的な配向化構造を示し、骨基質配向性（コラーゲン／アパタイトの3次元優先配向方向とその配列度合い）は骨機能を支配する重要な骨質（Bone Quality）因子の一つと考えられる。しかしながら、骨基質配向性は、骨量や骨密度以上に敏感に変化し、骨再生時の健全な骨質配向性の獲得には長期間を要す。

本稿では、健全な骨基質配向化誘導を可能とする全く新しい概念からなる椎体間スペーサーの開発・臨床応用を紹介する。当該椎体間スペーサーは、健全な骨基質配向性を初期から誘導するために、人為的に骨芽細胞を伸展配向可能とするHoneycomb Tree Structure (HTS)を最新の金属積層造形法により導入している。その結果、初期固定強度が極めて高く（ヒツジで従来の4～5倍）、骨基質配向性の早期修復を可能とした。

#### 1. 生体骨の解剖学的部位に応じた骨基質配向性

生体骨は *in vivo*での3次元応力分布に対応し、骨部位依存的なアパタイト *c*軸配向性（骨基質配向性のうちのアパタイト成分）を示し、その優先配向方向に高強度化する<sup>1)</sup>。その特徴としては、(1)長管骨、下顎骨、腰椎骨は、骨軸方向、近遠心方向、頭尾軸方向に沿ってそれぞれ、1軸配向性を示す、(2)頭蓋骨は、骨面に沿っ

た2次元配向性を示し、骨成長にも支配される、(3)下顎骨では、咀嚼にともなう局所応力分布を反映し、配向性は変化する、(4)海綿骨は、骨梁に沿ったバケットと関連し、*c*軸配向化が達成される、などが挙げられる。つまり正常な皮質骨や海綿骨は、*in vivo*応力に応じて最適化された骨基質配向性を構築し、力学機能を発現することから、骨基質配向性は*in vivo*応力と力学機能の両者と密接に関わる重要な“骨質指標”といえる。

#### 2. 骨基質配向性を指標とした骨基質再生プロセス

アパタイト *c*軸配向性は、再生骨の機能評価法としても有効な手段である<sup>2)</sup>。図1に示すように、骨形成タンパクrBMP-2を徐放した長管骨大欠損部の再生過程において、アパタイト配向性を指標とすることで、(1)骨基質配向性は骨密度の再生に大きく遅れるため、骨密度指標では代替できない、(2)骨力学機能は、骨密度よりも、骨基質配向性との間で強い相関を示す、などが理解できる。この場合、力学機能はおよそ7割がアパタイト配向性で決定されることから、その重要性が理解される。

応力分布を感知可能なオステオサイト (OCY: Osteocyte) は、骨基質配向性の制御に必須であるが、骨再生初期では周囲の骨基質が未熟であるため、OCY

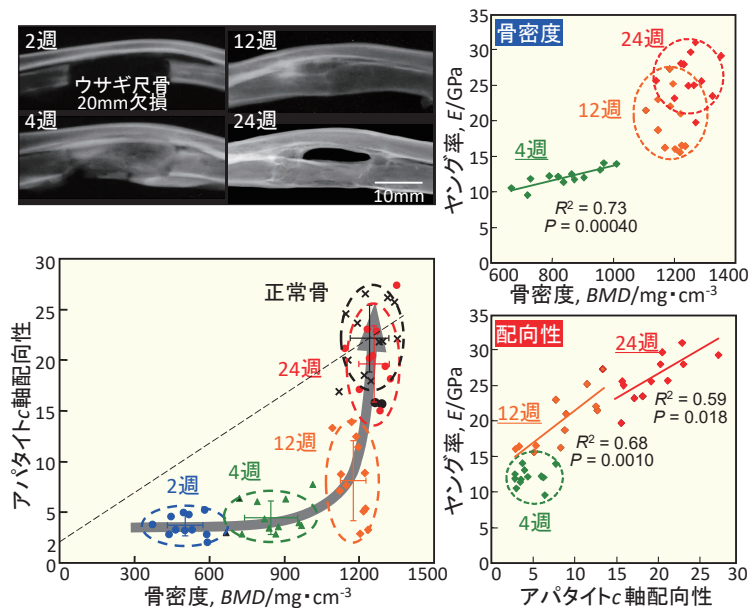


図1 ウサギ尺骨大欠損でのrBMP-2を担持した分解性ゼラチンハイドロゲル足場の導入による骨再生におけるレントゲン像と骨密度、骨アパタイトc軸配向性の変化過程およびヤング率の相関。

は正しい応力分布を感知できず、健全な基質配向性は形成されない。そのため、骨再生医療を用いて迅速に欠損部を骨充填しても、機能性は回復せず、骨再生医療の限界が見える。

### 3. 骨基質配向化を促す金属積層造形製椎体間スペーサーの臨床応用

脊椎は、体幹を支持する重要な役割を担い、椎体間スペーサーには疾患や外傷によって不安定化した椎体同士を、迅速に力学的に固定化することが要求される。一方で、臨床で使用されている既存のスペーサーは、中央部に空洞が設けられたボックス型であり、隣接する椎体との骨癒合を促進するために空洞部に自家骨を移植する術式がゴールドスタンダードとして定着している。しかしながら、必ずしも良好な術後成績は得られておらず、初期固定不足によるスペーサーの沈み込み等の不具合例が多数報告されている。

健全な骨基質配向化を促すには、骨再生医療に加えて、人為的に健全な骨基質誘導するための仕組みが不可欠となる。高度な骨再生医療においても再生初期からの基質配向化誘導は原理的に不可能である。

筆者らは、配向溝を付与した基板上において溝に沿った骨芽細胞が遊走・伸展し、骨基質の優先配向性が決定

されることを実証している。さらに、表面最適化された多孔体構造によって、応力負荷作用による骨基質配向性が向上し、骨が健全に保たれることを発見している。そこで、デバイス埋入初期には非荷重下で骨芽細胞を伸展・配向化誘導し、骨髄液の流動性を制御し、中長期では健全な骨質維持が可能となる階層型骨構造配向化設計により、図2に示す階層型一方向配向溝構造としてHTSを考案した<sup>3,4)</sup>。金属積層造形法を活用することで、空隙の構造制御と連通性、および力学強度も考慮した自由度の高い形状設計が可能となる。本デザインは、異方性基板上での骨芽細胞配列化とアパタイトを含む骨基質配向化、さらには骨中の応力感受細胞であるOCYの応力シグナルの受信機構の基礎的知見を生かした原理に基づいている。骨基質配向化誘導の可能性を証明するため、ヒツジを用いた大型動物試験によって、HTSの有効性を確認した。その結果、HTS内包の試験体は、従来型の約4～5倍程度の押出強度を発揮した<sup>3)</sup>。自家骨埋入の従来型試験体では、新生骨は自家骨表面に局在しており、試験体内部には充填した自家骨が残存し、ランダムな骨配向となっていた。一方で、HTSでは頭尾軸方向にコラーゲン／アパタイトが一軸優先走行しており、健全骨に類似した頭尾軸方向への強い骨基質配向化誘導を呈していることが確認された<sup>4)</sup>。HTSでは、試験体内部も外部の正常

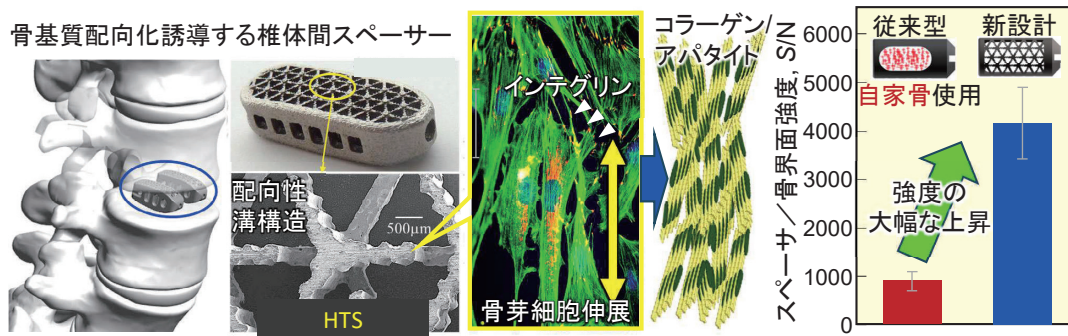


図2 骨芽細胞の配向化誘導と長期的な骨質維持により優れた椎体間固定能を発揮するHoneycomb Tree Structure (HTS)。

骨と同程度の骨基質配向度を示しており、HTSの優れた骨基質の配向化誘導能が実証された。骨質治療用椎体間スペーサーの原理が構築され、あたかも生体組織として振る舞う世界初の骨質制御型デバイスの誕生となった。

2021年4月にPMDAの薬事承認を取得し、2021年6月に保険収載され、初期臨床では良好な骨癒合性が確認されている。2022年9月より大規模臨床応用を開始し、既に7200個（2025年9月初旬時点）の金属積層造形製椎体間スペーサーが患者へ埋入されている。

この世界初日本発の配向化誘導設計スペーサーは、「UNIOS PL スペーサー」として、現在、ナカシマヘルスフォース(株)から販売され、健全な骨質を早期に形成する椎体間スペーサーとして注目されている。

#### 4. おわりに

本稿では、骨質指標の一つである骨基質配向性の健全化を人為的に誘導可能な新しい椎体間スペーサーの開発と臨床応用について紹介した。この配向化を促進するデバイス構造は、骨と接触する全ての骨デバイスに適用が可能である<sup>5)</sup>。今後、骨基質配向性を骨密度・骨量に加えることで、これまでの骨密度医療が骨質医療へと変革するものと期待している。

#### 参考文献

- 1) Nakano T et al.: Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by microbeam x-ray diffractometer system, *Bone*, 31, 479-487, 2002.
- 2) Ishimoto T, Nakano T et al.: Degree of biological apatite c-axis orientation rather than bone mineral density controls mechanical function in bone regenerated using recombinant bone morphogenetic protein-2, *Journal of Bone and Mineral Research*, 28, 1170-1179, 2013.

- 3) Ishimoto T, Nakano T et al.: Outstanding in vivo mechanical integrity of additively manufactured spinal cages with a novel "honeycomb tree structure" design via guiding bone matrix orientation, *The Spine Journal*, 22, 1742-1757, 2022.
- 4) Matsugaki A, Nakano T et al.: Innovative design of bone quality-targeted intervertebral spacer: Accelerated functional fusion guiding oriented collagen/apatite microstructure without autologous bone graft, *The Spine Journal*, 23, 609-620, 2023.
- 5) Nakano T, Hagihara K: Additive Manufacturing of Medical Devices, *Additive Manufacturing in Biomedical Applications* (Edited by Narayan R.J.), ASM Handbook, 23A, ASM International, 416-433, 2022.