

# 骨基質配向化誘導を可能とした Ti 合金製脊椎固定用 デバイス(UNIOS® PL スペース)の開発と製品化

高橋 広幸<sup>1)</sup> 井上 貴之<sup>2)</sup> 中島 義雄<sup>3)</sup> 横田 勝彦<sup>4)</sup>  
伊東 学<sup>\*\*</sup> 松垣 あいら<sup>1)\*\*\*</sup> 中野 貴由<sup>2)\*\*\*</sup>

## 1. はじめに

2001年、アメリカ国立衛生研究所(NIH: National Institutes of Health)は、骨強度が骨密度だけで説明出来ないことから、新たな影響因子として骨質(Bone Quality)の関与を示した<sup>(1)</sup>。しかしながら、骨質の実態は不明であり、当時は階層の異なる様々な因子; ①骨梁構造(Bone architecture), ②骨代謝回転(Bone turnover), ③石灰化(Mineralization), ④損傷の蓄積(Damage accumulation)などがその一例として挙げられ、新しい概念として世界的に骨質の本質に関する探索がスタートした。中野らは、骨質は金属材料工学的なアプローチの中で初めて解明されることを提唱した<sup>(2)</sup>。つまり、骨の力学特性は、骨部位に応じて敏感に変化するコラーゲン線維/アパタイト結晶の集合組織配向性(骨基質配向性)によって決定され、特に再生骨では、その70%が骨基質配向性によって支配されることを世界に先駆けて提唱した<sup>(3)</sup>。しかし、骨基質配向性を考慮した骨質医療は、現在までに実現されておらず、ましてや医療デバイスとして製品化された事例は存在していなかった。一方、超高齢社会の到来に伴い、脊椎疾患に対する脊椎固定デバイスの手術件数は増加の一途をたどっており、体幹の中心にある脊椎へのアプローチは整形外科の中でも最後の砦として認識されている。脊椎固定デバ

イスは、脊椎患部の上下椎体と接触させ、最終的には骨癒合により互いに一体化させることを治療目的としている。既存製品は、骨形成促進のためにデバイス内部に自家骨(自分の骨盤腸骨等から採取した骨)を充填・移植する手術手技が主流となっている。ただし、自家骨採取により侵襲を加えた患部では採骨部痛が発生する機会が多だけでなく、骨/脊椎デバイス間の固定性が不十分なため、術後に脊椎デバイスが椎間から移動もしくは脱転し、脊椎のアライメント異常や神経圧迫が再発するような臨床問題が発生する。そこで我々は、脊椎固定に対し、金属材料工学的な概念である骨基質配向性に着目し、中野らが提唱する、“骨基質配向化誘導”をデザインコンセプトとする「UNIOS® PL スペース」を研究開発、PMDA(医薬品医療機器総合機構)での承認の後、2021年7月より製品化した。現在までに100症例を超える臨床応用を実施し、良好な術後経過が得られており、将来的には年間10,000個のデバイス供給を目指している。

本製品の特長は、(1)自家骨充填不要、(2)最新のレーザ金属積層造形技術(金属床粉末溶融結合法:PBF-LB/M))を駆使したTi-6Al-4V合金による国内医療機器メーカーとして初の一体造形、(3)骨基質配向性を早期に健全化するための“Honeycomb Tree Structure®(以下、HTS)”の導入、にある<sup>(4)</sup>。ここで骨基質配向性は、生体骨を構成する六方晶系アパタイト結晶c軸とコラーゲン線維の3次元配列(原子配列の3次元優先配向方向とその度合い)であり、健全な脊椎骨では主として頭尾軸方向へ骨基質配向性が認められる<sup>(5)</sup>。

本稿では、金属材料工学的手法を駆使した骨基質配向化誘導に着目して設計された脊椎固定用デバイス“UNIOS® PL スペース”の研究・開発と臨床応用に至るまでの技術的経緯について紹介する。

## 2. 製品化に要求される各開発事項

### (1) 脊椎固定デバイスに求められる機能特性

脊椎固定デバイスには、自家骨なしでも埋入初期から健全な頭尾軸方向への骨基質配向性が誘導され、短期から長期に

\* 帝人ナカシマメディカル株式会社; 1) 研究部 副部長  
2) 開発部 副部長, 3) 代表取締役会長, 4) 代表取締役社長

\*\* 国立病院機構北海道医療センター; 統括診療部長

\*\*\* 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻  
; 1) 准教授 2) 教授

Development and Clinical Application of a Spinal Fusion Device (UNIOS® PL spacer) that Promotes Bone Matrix Orientation; Hiroyuki Takahashi\*, Takayuki Inoue\*, Manabu Ito\*\*, Aira Matsugaki\*\*\*, Katsuhiko Yokota\*, Yoshio Nakashima\* and Takayoshi Nakano\*\*\* (\*TEIJIN NAKASHIMA MEDICAL Co., Ltd. \*\*National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center \*\*\*Division of Materials and Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, Osaka University)

2022年11月1日受理[doi:10.2320/materia.62.58]



図1 骨基質配向化誘導のため考案したHTSを搭載したTi合金製脊椎固定デバイス。

わかって高い固定性を実現出来ることが求められている。

これまで中野らは、Ti金属単結晶を用いて塑性変形量を増加し、転位源を増殖させることで、すべり線間隔の最適化が配向溝構造を持つTi表面で骨芽細胞の遊走・伸展方向に骨基質の優先配向性を形成可能であることを見出す<sup>(6)(7)</sup>とともに、レーザ金属積層造形技術により表面最適化が可能であることを証明した<sup>(8)(9)</sup>。さらに、骨が最大主応力ベクトル方向に沿って、骨基質配向性を維持するには、正常な骨リモデリングと応力感受細胞であるオステオサイトを軸とした骨健全化が必要不可欠であることを見出している<sup>(10)(11)</sup>。最先端の骨再生医療でも骨基質配向化は誘導できないため、こうした骨基質配向化機能特性を実際の脊椎デバイスに実装するには、脊椎周辺環境下における骨基質配向化を人工的に誘導する最適ポアラス設計が不可欠となる。そのためデバイス埋入初期には非荷重下で骨芽細胞を配向化誘導し、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性骨基質配向化設計により、図1に示すHTSを考案した。本デザインは、異方性基板上での骨芽細胞配列化と骨基質配向化、さらには骨中の応力センサー細胞であるオステオサイトの応力感受シグナルの発現機構の知見を生かした基本原理に基づく。

## (2) 大型動物試験による骨基質配向化評価

PMDAへの薬事申請を目的としたHTSの有効性評価データ取得のため、ヒツジを用いた大型動物試験において、HTSを内包する試験体を用いて、埋植8週間後の骨基質配向性( $\mu$ XRDと複屈折定量法)と引抜試験による初期固定性を評価した。骨基質配向性はHTSに沿って、コラーゲン線維が一軸優先走行し、アパタイト結晶のc軸優先配向化形成が認められた(図2左)。現状の自家骨埋入材ではアパタイト結晶の集合組織形成は認められないが、HTS内包の試験体では、従来型試験体の約4倍程度の引抜強度を記録し(図2右)、試験体内部に誘導された骨組織は、健全骨に類似した頭尾軸方向への強い骨基質配向性を人工誘導し、あたかも生体組織として振る舞うTi積層造形体の脊椎固定デバイスとして機能した。さらに、本優先細胞配列は長期的な骨基質配向化維持に必要なとされる骨内部でのメカノセンサーとしてのオステオサイト配列化へとつながった。以上より、高配向化した骨を誘導するという新たなコンセプトとHTSの機能特性が実証され、世界初の骨基質配向化を誘導する脊椎デバイ

スの基本原理が構築された。

## (3) 原材料の物理学的特性データの取得

原材料の物理学的評価は、ASTM F2077およびF2267に準拠して実施した。レーザ金属積層造形は $10^6$  K/s程度のバルクへの超急冷プロセスであり、 $\alpha/\beta$ トランザス遷移温度付近(詳細は非公開)でのHIP処理による残留応力の除去と強度-延性バランスの最適化により、図3に示すような異方性組織制御と685 MPaもの回転曲げ疲労強度が達成された。これはレーザ積層造形ならではの長特であり、既存材料として代表的なチタン合金の鍛造材に匹敵する材料特性を發揮、開発デバイスの最終的な製品設計値(形状、サイズバリエーション等)を決定づけた。

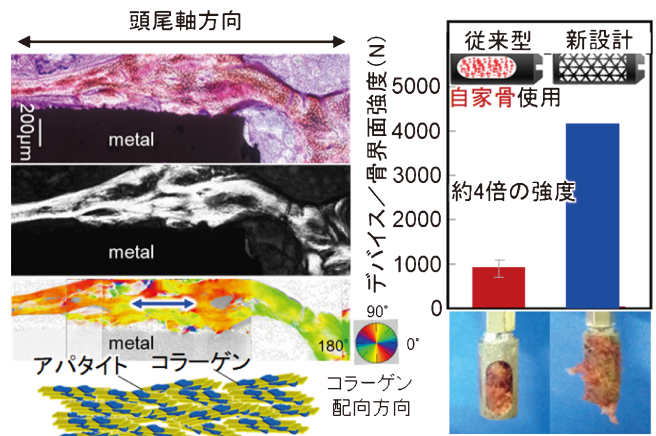


図2 HTSを備えた脊椎デバイスは、内部に頭尾軸方向に優先配向化した骨基質を誘導し(左)、骨との界面強度の比較(右)。

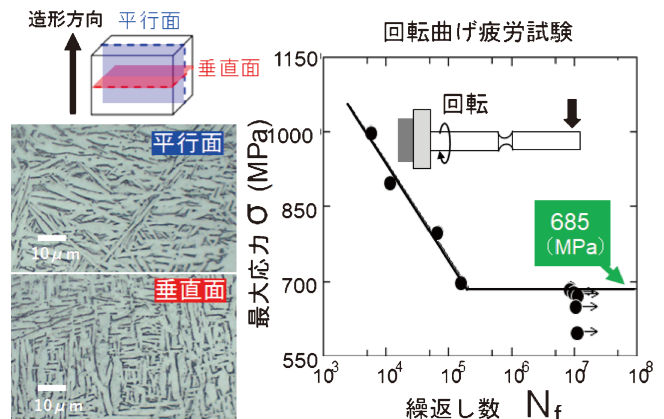


図3 HIP処理による積層造形体Ti-6Al-4V合金の異方性組織制御(左)と鍛造材に匹敵する回転曲げ疲労強度を実現(右)。

## 3. 薬事承認から大規模臨床応用まで

機械的安全性試験を通過した最終製品、および患部へ埋植するための専用手術器械の非臨床試験を獨協医科大学 Cadaver Surgical Training Roomにて実施した。5種類の手術アプローチ(1. Bilateral PLIF, 2. Unilateral PLIF, 3. TLIF Oblique, 4. LPI, 5. PLIF Rotation)により、実際の手術同様

にペディクルスクリューとロッドによる脊椎後方固定を用い、想定した椎間患部への設置を行った。このとき、開発デバイスおよび手術器械の設置性や操作性試験は、限りなく実臨床に近い条件にて実施している。その結果、HTSを搭載した脊椎スペーサーの強度および初期固定性は、脊椎手術システムとして高い完成レベルを確認できた。

これまでゴールドスタンダードとされてきた自家骨の存在が、骨再生さらには配向化骨形成を大きく遅延させていることが示され、従来品に相当するインプラント内部に移植骨を充填する場合に比べて、HTSを有する本デバイスは、健全な骨質回復までの期間が短縮されたことを大型動物試験データから証明<sup>(4)</sup>。本デバイスは、2021年4月にPMDA承認を受け、2021年6月に保険収載、2021年7月より初期臨床応用を5つの拠点病院(北海道医療センター、獨協医科大学、慶応義塾大学、浜松医科大学、大阪大学)が担うことで、優れた骨癒合性を確認し、全症例において良好な経過を示している。

#### 4. 特許および商標

本開発による新規脊椎スペーサーは、前述の金属材料工学的な手法で見出された骨質に着目したデザインコンセプトに対応した製品であり、その骨治療戦略の基本コンセプトそのものが高い独創性と優位性を有している。特に、本開発の骨基質配向化誘導 HTS (Honeycomb Tree Structure<sup>®</sup>)は、2018年に国内特許出願、2019年にはPCT出願を行い、今後は各国別において特許取得のための手続きを実施中である(特許①)、さらに2件の特許(特許②、③)により本製品は権利化されている。加えて2件の商標登録(商標①、②)により製品ブランド化を行っている。

【特許①】特願2018-199592(2018年10月23日出願)(公開番号: JP.WO2020085321.A1)「インプラント材料および当該インプラント材料の製造方法」、国際出願番号: PCT/JP2019/041360(2021年3月29日)、インプラント材料および当該インプラント材料の製造方法

【特許②】特許第6168718号(2017年7月7日登録)、インプラント材

【特許③】特許第5918499号(2016年4月15日登録)、構造体の製造方法および構造体

【商標①】商標登録第6450443号(2021年10月1日文字商標登録)「ユニオス UNIOS」

【商標②】登録第6567132号(2022年6月6日文字商標登録)「ハニカムツリーストラクチャー Honeycomb Tree Structure」

#### 5. 今後の展望

本邦における脊椎固定デバイスの適用症例数は、2021年では約85,000症例あり、そのうち椎体間固定デバイスは52,798セットが使用され、手術症例数は今後も増加見込みである。

高骨質誘導という本脊椎デバイスのコンセプトは世界初の提案であり、(1)当該デバイスそのものの世界的普及、(2)開発の新規HTSは骨基質配向化を必要とするすべてのデバイス/生体骨界面での適用が見込まれ、当該脊椎デバイスに留まらず、すべての骨デバイスへの応用が可能となる。加えて、(3)日本の金属積層造形技術水準の高さを象徴する製品事例として最先端技術を世界に発信することとなり、(4)骨密度・骨量医療に代わる骨質(骨基質配向性)医療を新たに提唱し、これまでの骨に対する医療を刷新するトリガーとなるものと確信している。

本開発は、JSPS 科学研究費 基盤研究(S)「骨異方性誘導のための「異方性の材料科学」の構築」(JP18H05254)およびAMED 戦略的イノベーション創出推進プログラム(S-イノベーション)(JP20im0502002)の支援により実施された。ここに謝意を示します。

#### 文 献

- (1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, *J. Am. Med. Assoc.*, **285**(2001), 785-795.
- (2) T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa and Y. Umakoshi: *Bone*, **31**(2002), 479-487.
- (3) T. Ishimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Yamamoto and Y. Tabata: *J. Bone Miner. Res.*, **28**(2013), 1170-1179.
- (4) T. Ishimoto, Y. Kobayashi, M. Takahata, M. Ito, A. Matsugaki, H. Takahashi, R. Watanabe, T. Inoue, T. Matsuzaka, R. Ozasa, T. Hanawa, K. Yokota, Y. Nakashima and T. Nakano: *The Spine Journal*, **22**(2022), 1742-1757.
- (5) T. Ishimoto, K. Yamada, H. Takahashi, M. Takahata, M. Ito, T. Hanawa and T. Nakano: *Bone*, **108**(2018), 25-33.
- (6) A. Matsugaki, G. Aramoto and T. Nakano: *Biomaterials*, **33**(2012), 7327-7335.
- (7) Y. Nakanishi, A. Matsugaki, K. Kawahara, T. Ninomiya, H. Sawada and T. Nakano: *Biomaterials*, **209**(2019), 103-110.
- (8) A. Takase, T. Ishimoto, R. Sugauma and T. Nakano: *Additive Manufacturing*, **47**(2021), 102257.
- (9) K. Hagihara and T. Nakano: *Journal of Metals*, **74**(2022), 1760-73.
- (10) T. Ishimoto, K. Kawahara, A. Matsugaki, H. Kamioka and T. Nakano: *Calcif. Tissue Int.*, **109**(2021), 434-444.
- (11) T. Matsuzaka, A. Matsugaki and T. Nakano: *Biomaterials*, **279**(2021), 12120.