

インプラントで骨折治療や 歯の再建に新たな地平を拓く

日刊工業新聞社 ● 林 武志



阪大吹田キャンパス（大阪府吹田市、阪大提供）

高齢化社会の加速に伴い、ヒトの「根幹」となる骨への対処が注目されている。骨折を筆頭に、骨に関する様々な疾患の治療に貢献する存在がインプラント。骨、インプラントについて、大阪大学大学院工学研究科の中野貴由教授、石本卓也准教授、松垣あいら助教、小笹良輔博士後期課程学生らのチームが角度を変えて向き合う。阪大吹田キャンパス（大阪府吹田市）を拠点に、最新の研究に取り組む研究チームの「今」を探った。



骨、インプラントを研究する阪大チーム (左から松垣助教、中野教授、小笹さん、石本准教授、チーム提供)

骨配向化機構を解明

インプラントは骨折治癒や様々な骨疾患の治療、歯の再建などの広範な用途で、硬組織の機能を代替するために用いられている。インプラントには埋入初期より骨が本来有していた力学機能（強度）を代替し、それを長期的に維持することが要求される。そのために、インプラント周囲の骨に健全な骨が急速に誘導（再生）され、インプラントと骨とが機能的に連結し、それが長期的に維持されることが不可欠となる。

骨の力学機能は生体アパタイトとコラーゲン線維からなる骨基質の優先配向性によって多くの部分が支配される。健全な骨は部位に応じた配向化構造を示すことから、配向性が骨の健全性の一つの指標となる。

中野教授は「骨配向性を制御する因子は大きく二つある」として、「一つは in vivo（生体内）主応力の方向と大きさであり、主応力の方向にアパタイト c 軸とコラーゲン線維が優先配向し、主応力の大きさが配向度合いを決定する。もう一つは骨を形成する役割を持つ骨芽細胞の遊走（移動）や伸展・配列で、遊走・伸展・配列方向に配向した骨基質（アパタイト c 軸とコラーゲン線維）が形成され、骨基質の配向度は細胞の配列度によって決定される」としている。

骨芽細胞配列の決定は、基板表面と骨芽細胞を結ぶ接着斑（図1）、さらにはそれを構成するインテグリン

と深く関わっているものとみている。これは「骨には骨形成をする骨芽細胞のほかに骨吸収をする破骨細胞、応力を受感するオステオサイトという細胞がある。配向化骨形成にはこれらの細胞同士の相互作用が重要」なためだ。

インプラントで骨配向化促進を実現

再生医療では iPS 細胞（人工多能性幹細胞）の利用により患者本人の細胞から配向化骨を誘導することが必須となる。

中野教授らのチームはインプラントでよく使われる金属表面への異方性パターンニングや分子配向化コラーゲン基板を用いることで、骨芽細胞だけでなく、iPS 細胞から分化誘導した骨芽細胞を配列化させ、配向化骨基質形成に成功した（図2）。「骨再生においては、まず骨密度が再生初期より急速に回復し、アパタイト c 軸とコラーゲン線維の優先配向性の回復には長期間を要するため、それに伴って力学機能の回復が遅れる」（中野教授）としている。

配向性は主応力に基づいて形成されることから骨再生過程においては、欠損部への骨充填と高骨密度化が生じ、骨への応力負荷がある、しきい値を超えてからでなければ、配向化は達成されない。すなわち通常の骨再生過程に基づけば、必然的に配向性回復、結果としての力学機能回復は遅れることになる。したがって、

図 1

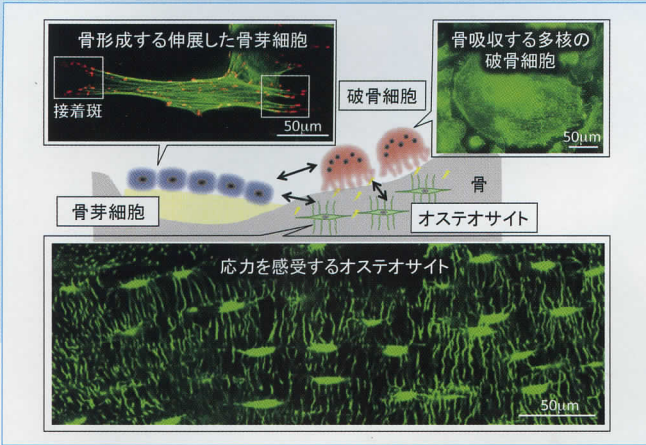


図 2

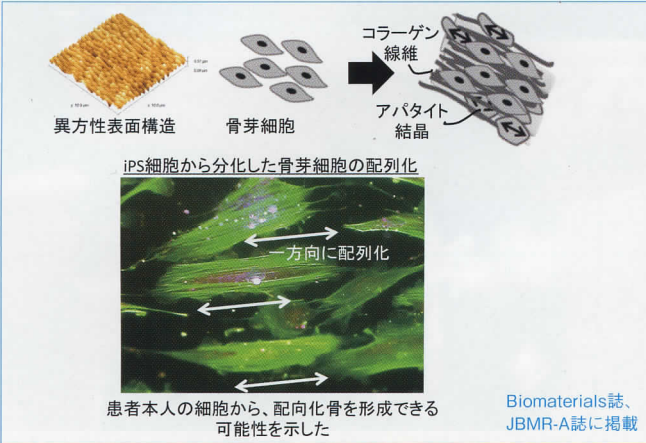


図 4



インプラント埋入後早期の骨力学の機能化のためには応力刺激がなくても再生骨の基質配向化を可能とする仕組みをインプラントに導入することが欠かせない。

骨芽細胞の遊走・伸展・配列が骨基質配向性を決定することから、骨芽細胞の遊走・伸展・配列を制御する構造をインプラントに導入することにより、応力負荷が期待できない再生初期においても骨基質配向性を誘導することが可能になると期待される。骨芽細胞の遊走・伸展・配列には基板表面の異方性形態や異方的な分子配列、特定方向へと延びた溝や孔が有効とみている。例えば人工股関節システム表面への適切な角度の配向化溝構造の導入により、溝内部に溝伸展方向へと配向化した骨が形成された (図 3-1)。

チームはさらに、長崎大学歯学部長の澤瀬隆教授(口腔インプラント学分野)らとの共同研究によって、歯科用インプラントに対し同様の配向化マイクロスレッド(溝)を導入することで溝内部に、溝伸展方向へと

図 3-1

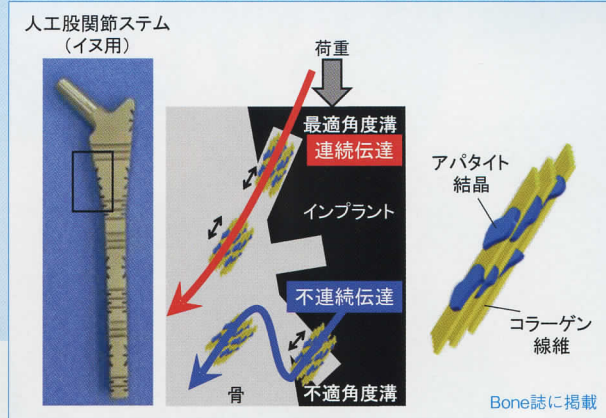
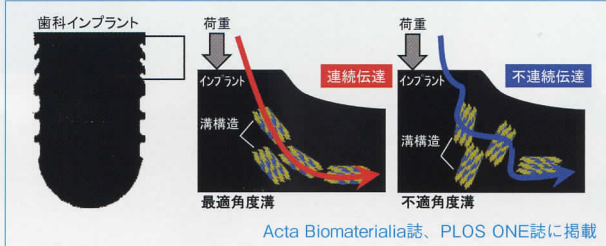


図 3-2



配向化した骨を誘導することに成功した (図 3-2、図 4)。配向溝構造は初期での骨芽細胞伸展のみならず、溝内部に骨が形成された後の骨を通じた応力伝達を促進することから、長期的な配向性・骨健全性維持をも可能とすることが期待される。

股関節システムにおいては骨頭(股関節)から負荷する荷重、歯科インプラントにおいては歯冠部から負荷する咀嚼荷重を、下部の大腿骨、下顎骨へと連続的に伝達し、インプラント周囲の骨の健全化を促す。インプラントのヤング率(応力を負荷された際の材料のひずみ難さを表す)が低いほど、溝内部の形成骨に負荷する応力値を増大させることができ、さらなる配向化が達成できる。

製品化された歯科用インプラントはすでに多くの臨床適用例があり、配向溝構造を持つ股関節システムも開発中で、今後の臨床適用が見込まれる。さらに脊椎デバイスや骨折プレートなどあらゆる整形外科・歯科インプラントに対し、骨基質配向化誘導・維持のコンセプトは重要で、細胞配列制御、応力制御に基づく人為的配向性制御を目指したインプラントの設計開発が進められている。

中野教授は「配向化溝や表面パターンの形成への3Dプリンターの適用も魅力的であり、その可能性を探索している」と話している。

※今回の研究成果は、日本学術振興会の科学研究費補助金基盤研究(S)「骨配向化誘導のためのマテリアルポーンバイオロジー」の支援によるもの。