The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Novel hydroxyapatite ceramics with an interconnective porous structure exhibit superior osteoconduction in vivo
Author(s)	玉井, 宣行
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43848
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【100】

氏　　名	玉井宣行（たまい のりゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　17670　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Novel hydroxyapatite ceramics with an interconnective porous structure exhibit superior osteoconduction in vivo **（連通気孔構造を有する新規多孔体ハイドロキシアパタイトセラミックス－その優れた微細構造と骨伝導能－）**
論文審査委員	（主査） 教　授　吉川　秀樹 （副査） 教　授　越智　隆弘　　教　授　内山　安男

論文内容の要旨

［目　的］

ハイドロキシアパタイトは哺乳類の骨、歯の無機質成分に類似しており、その生体親和性、骨伝導能を見ても人工骨として非常に適していると考えられる。それらのことより、1980 年代より整形外科、歯科口腔外科領域において骨補填剤としてハイドロキシアパタイト多孔体が使用されている。しかしながら、それらが新生骨に置き換わるという報告はなく、それは現在臨床にて使用されているハイドロキシアパタイト多孔体の気孔間の連通性に問題があると考えられる。それゆえ、細胞が十分通りうる大きさの気孔間連通孔と適度の初期強度を有する人工骨が理想とされていた。今回我々は、泡ゲル化技術（foam-gel technique）を採り入れる事によって、平均気孔径 150 ミクロン、平均気孔間連通孔径 40 ミクロン、気孔率 75%の連通気孔を有するハイドロキシアパタイト（interconnected porous hydroxyapatite ; IP-CHA）を開発することに成功した。そこで、本研究では IP-CHA の特性及び in vivo 骨伝導能を検討した。

［方　法］

・泡セラミックスの製造過程

1．スラリーの調整：水酸アパタイト粉末と重合反応試薬（ポリエチレンイミン）を混合してスラリーにし、十分に攪拌させる。

2．起泡と気孔構造の固定：スラリーに起泡剤（ポリオキシエチレンラウリルエーテル）を添加し、攪拌して泡沫状にする。それに重合開始剤（多官能基エポキシ化合物）を添加し、所定の型に導入する。気孔構造は 30 分で固定され、脱型、乾燥の後 1200℃で焼結する。

・走査電子顕微鏡およびマーキュリーポロシメトリー

走査電子顕微鏡にて気孔の並び、気孔径、気孔間連通孔、ハイドロキシアパタイト粒子の焼結性を観察し、市販の現在臨床使用中の多孔体（HA-A）と比較した。マーキュリーポロシメーターにて細孔分布すなわち気孔間連通孔の分布を観察しこれも HA-A と比較した。

・in vivo 骨伝導能

日本白色家兎（3.0～3.5 kg）の大腿骨顆部に直径6 mmのドリルホールを開け、そこに直径6 mm、高さ15 mmのIP-CHA及びHA-Aを移植し、移植後2週、3週、6週、9週でサンプルを取り出し、経時的に1．組織学的所見2．圧縮強度試験にて、多孔体内への細胞侵入、血管新生、新生骨の形成、及び新生骨の形成による圧縮強度の変化を検討した。HA-Aに関しては、移植後3週の時点で多孔体内への細胞侵入が皆無であることよりそれ以後の組織学的検討、及び圧縮強度試験は行っていない。

［　成　績　］

・走査電子顕微鏡所見－弱拡－

IP-CHAの気孔径は100ミクロンから200ミクロンの間でほぼ均一であり、気孔同士が10ミクロンから50ミクロンの連通孔で互いにつながっているのが観察できた。それに対してHA-Aは気孔間連通孔がなく、気孔径も不均一であった。

・走査電子顕微鏡所見－強拡－

気孔表面の様子を×10000倍の強拡で観察すると、IP-CHAではアパタイト粒子が密に並び、お互いに強固に接着しているのが観察できた。一方HA-Aでは表面が非常に凸凹しており、アパタイト粒子の接着も弱い事が分かった。

・マーキュリーポロシメーター

IP-CHAでは、気孔間連通孔径の分布は10～80ミクロンにあり、40ミクロンで最大を示していた（図2-a)。これより算出したIP-CHAの有効気孔は総気孔の約90%（すなわち実質有効気孔率%；総気孔率(75%)×0.9＝67%）であった。一方、HA-Aでは気孔間連通孔径の分布は1ミクロン以下にあり、同様にして算出した実質有効気孔率は2.5%であった。

・in vivo骨伝導能

－組織学的所見（ヘマトキシリン、エオジン染色）－

日本白色家兎、大腿骨顆部に移植した多孔体内への組織の侵入を、3次元的にとらえるため直径6 mmの多孔体を、直径2 mm、4 mm、6 mmの同心円にて区切りゾーン分けを行った。IP-CHAでは、線維芽細胞様組織の侵入、新生骨形成、新生骨髄形成が経時的に深層に及んでいるのが観察できるのに対して、HA-Aでは母床骨に接しているゾーン1でさえ気孔内への明らかな組織侵入は見られなかった。

－圧縮強度試験－

日本白色家兎、大腿骨顆部に移植したIP-CHAの新生骨形成に伴う強度変化を経時的に観察するとIP-CHAの初期強度はおよそ10 Mpaであるが移植後経時的に圧縮強度が増し、移植後9週では初期強度の約3倍の30 Mpaを示していた。移植後3週、6週、9週共に統計学的有意差を認めている。

［　総　括　］

理想的な人工骨には、生体親和性、適度な初期強度、優れた骨伝導能を兼ね備え、最終的には母床骨に置き換わる事が求められているが、これまでに使用されている人工骨でこれらの条件を全て満たすものは存在しない。そのなかでも、ハイドロキシアパタイト多孔体は、生体親和性、骨伝導能の面でも最も人工骨に適していると考えられる。しかしながら、ハイドロキシアパタイト多孔体は初期強度を求めると骨伝導能が悪くなり、逆に骨伝導能をあげるため気孔径を大きくすると初期強度が落ちてしまう2面性があった。今回、泡ゲル化技術を採り入れることにより深層まで細胞が入り込める気孔間連通孔をもち、なおかつ適度な初期強度、高気孔率を兼ね備えたハイドロキシアパタイト多孔体を開発し、これまでにない骨伝導能を証明した。今後、IP-CHAの臨床応用を考えていく上で、骨形成因子などのサイトカイン、骨芽系細胞、遺伝子などの導入が必要となりIP-CHAの連通機構は非常に重要で、今後臨床面であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

高齢化社会に伴い、骨粗鬆症などの絶対的骨量が不足する疾病が増加している。それゆえ、整形外科分野で骨欠損の修復や骨粗鬆症により脆弱化した骨の補強に対し、骨再生能と適度な初期強度を有し、しかも気孔内に細胞侵入、

血管新生を可能とする連通構造を有する人工骨の開発が急務となってきている。本研究では、気泡ゲルキャスト技術を採用し、全気孔連通構造を有するハイドロキシアパタイト（IP-CHA）の作製に成功し、その特性及び in vivo 骨伝導能を検討している。

走査電子顕微鏡にて気孔の並び、気孔径、気孔間連通孔を観察し、水銀圧入ポロシメータにて細孔分布すなわち気孔間連通孔の分布を観察した。また、in vivo 骨伝導能は、白色家兎の大腿骨顆部に直径 6 mm のドリルホールを開け、直径 6 mm、高さ 15 mm の IP-CHA を移植し、多孔体内への細胞侵入、血管新生、新生骨の形成、及び新生骨の形成による圧縮強度の変化を経時的に検討した。結果として、走査電子顕微鏡所見では、IP-CHA の気孔径は平均 150 μm で、ほぼ全ての気孔が気孔間連通孔でつながっており、ポロシメトリーでは気孔間連通孔径の分布は 10～80 μm で、40 μm で最大を示していた。家兎大腿骨埋入実験では、骨髄形成を伴う骨形成が経時的に IP-CHA ブロックの深層に及んでいるのが観察でき、移植後 6 週では直径 6 mm の円柱形ブロックの最深部においても、新生骨を全ての気孔内に観察することができ、優れた in vivo 骨伝導能を示した。気泡ゲルキャスト技術を採用する事により深層まで細胞が入り込める気孔間連通孔をもち、適度な初期強度、高気孔率を兼ね備えたハイドロキシアパタイト多孔体を開発し、これまでにない骨伝導能を証明した。

今後、骨組織の Tissue Engineering を目指し、“IP-CHA” を担体として用いることにより、骨伝導能のみならず骨誘導能を有する “Bio-Active IP-CHA” の開発が可能になり、その基礎的研究として本研究は学位の授与に値すると考えられる。