OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	配向化骨の早期形成を目指した新規脊椎ケージの設計と開発
Author(s)	高橋, 広幸
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72393
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（高橋広幸）	
論文題名	配向化骨の早期形成を目指した新規脊椎ケージの設計と開発

論文内容の要旨

本研究では，移植骨の充填を不要とする異方性多孔体構造を有する脊椎ケージの実現を目指している．頭尾軸方向に対して骨芽細胞の遊走・伸展方向を制御する異方性多孔体構造を設計し，3次元積層造形技術を用いて製作した．異方性多孔体構造を有する脊椎ケージの効果を実証するため，ヒツジを用いた大型動物試験を行い，その有効性を実証した．本論文は以下に示す全7章より構成されている．

第1章は序論であり，日本の超高齢社会における脊椎ケージの適用症例の需要増加の背景と重要性を示し，従来製品のコンセプト説明から既存の脊椎ケージの問題点を述べた．高齢者への適用を考慮して，自家骨移植を不要とし，骨微細構造の異方性を反映した多孔質構造を工夫し，早期に骨配向性の高い健全な骨が誘導され，体内埋入直後から長期に渡り安定して機能する脊椎ケージの有用性を述べた．

第2章では，ヒツジ椎体へ汎用型脊椎ケージを埋植し，内部構造が中実と中空の比較試験を行い，椎体における海綿骨の異方性構造が脊椎ケージの移植後の骨変化を骨健全性評価法の実証を行った．本評価方法は，脊椎ケージのタイプによる健全性の差異および埋入期間に依存した骨成熟度の変化も検出可能であり，今後の脊椎ケージ開発にとって有用な骨健全性評価法として確立することが出来た．

第3章では，既存脊椎ケージの骨癒合に用いられる自家骨移植の影響を明らかにするため，中空構造を有する脊椎ケージを作製し，自家骨移植有無の効果について比較評価を行った．自家骨移植有の場合，骨量増加と骨梁構造異方性の上昇が得られたが，骨梁構造異方性およびアパタイト配向性は著しく低値であり，力学機能の健全化という観点から自家骨移植の影響はわずかであった．そのため，海綿骨特有の階層的異方性構造を早期に形成する他の方法が必要であることが示唆された．

第4章では，細胞制御のための異方性貫通孔構造を頭尾軸に対して導入した新たなケージを作製し，その有効性をヒツジ椎体内へ埋植することで有効性評価を行った．新しい異方性孔構造の導入によって，椎体の海綿骨梁の走行方向ならびにアパタイト／コラーゲン優先配向に対し，正常骨類似の頭尾軸に沿った異方性を付与することに世界に先駆けて成功した．本知見は，埋植初期から椎体海綿骨の健全な異方性構造を有しており，長期に生体内にて安定機能する脊椎ケージを実現する重要な基礎試験となった．

第5章では，ケージ界面での骨配向性の低下を考慮した改良型異方性多孔体構造を作製した．試験体は，移植骨を充填する既存ケージを模擬したコントロール，改良型異方性多孔体構造を有するケージを頭尾軸に対して平行と垂直方向の2種類の設置，ケージ中心部のみに少量移植骨を充填するケージの合計4種類にて，骨形成評価と引抜き試験による力学評価を行った．その結果，改良型異方性多孔体を有するケージは，コントロールに比して有意に高い力学的強度が認められ，その強度は試験体の破断強度に匹敵した．組織染色，蛍光ラベリングに基づく観察から，ケージ表層から旺盛な骨侵入が見られた．応力負荷の生じない骨再生の早期段階でさえも，異方性多孔体による骨芽細胞の配列化に基づき骨の異方性化を実現し，長期にわたり生体内にて安定に機能する脊椎ケージを臨床応用できる知見が得られた．

第6章では，本研究で実施したヒツジを用いた大型動物試験に関する周辺機器の開発について述べ，脊椎ケージ埋入に必要な具体的な手術器械に関する設計ポイントをまとめた．本研究における動物試験はヒトの手術と同レベルの手術器械や術前計画が要求され，埋植する試験体形状や用途に合わせて手術器械を作製することは，動物愛護の観点からも手術時間の短縮と出血量の低減を実現し，安全で確実な手術を実現するため重要であった．

第7章では，本研究で得られた結果を総括した．

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　高橋　広幸　）

	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主 査	教授	中野 貴由
副 査	教授	藤木 慎司
副 査	教授	荒木 秀樹
副 査	准教授	石本 卓也

論文審査の結果の要旨

本論文は、骨量・骨密度のみならず、材料学的骨健全性指標としてのアパタイト／コラーゲン配向性の急速回復を、自家骨移植を用いることなく実現し、従来なかった設計思想に基づき脊椎ケージを研究開発し、ヒトを模擬可能な大型動物（ヒツジ）への埋入試験を用いて、その有効性を統計学的に実証している。骨癒合促進するヒト用脊椎ケージ実現への大きな足掛かりを得ている。

第 1 章は序論であり、超高齢社会における脊椎ケージの重要性を示し、自家骨を移植して骨の量的再生の促進を図っている現状を説明するとともに、従来型ケージの使用では臨床にて問題が生じている事実を述べている。配向性を健全化することによる当該問題点を解消するための方策を、これまでの知見に基づき系統的に説明している。

第 2 章では、脊椎ケージ適用部位の海綿骨に特化した骨健全性指標を確立している。骨梁自体の主応力方向への構造異方性の数理的解析法と、骨梁内でのアパタイト／コラーゲン配向性の定量解析法を提案し、ケージ種類や埋入期間に依存した骨健全性指標の変化を統計学的に検出することに成功し、これら指標が海綿骨の健全性評価とそれに関連したケージの機能評価にとって極めて有用であることを実証している。

第 3 章では、自家骨移植の不要化を目指した基礎研究として、自家骨移植の影響を上記の骨健全性指標によって解析し、自家骨移植の効果は極めて限定的であり、骨の健全性の改善にはほとんど寄与しないことを明らかにしている。

第 4 章では、配向化に対する主要制御因子である、"骨芽細胞配列化"と"*in vivo*応力負荷"を短期・中長期に実現するため、異方性表面起伏を有する貫通孔を主応力方向の頭尾軸に対して導入した新たなケージを設計・試作している。ヒツジ椎体内へ埋植し、正常骨類似の頭尾軸に沿ったアパタイト／コラーゲン優先配向化の早期誘導に成功している。

第 5 章では、ケージに改良し、従来型ケージとの比較ならびに自家骨移植の効果を統計学的に同時に評価可能な実験系を構築した。短期・中長期の埋入試験を実施し、骨健全性評価に加えて、力学機能指標解析のため引抜試験を行った。引抜強度は、埋入初期の8週の時点で、新設計ケージが自家骨を使用していないにも関わらず、自家骨を使用した従来型に対して3倍を超える数値を示し、その後も高値が長期的に維持された。これは、設計思想の通り、埋入初期の骨芽細胞の配列化による骨基質の配向化、さらには骨形成後の貫通孔を通じた応力伝達による高配向性の維持機構が機能したためであることを、組織・細胞解析に基づき明らかにしている。

第 6 章では、新設計ケージに対応した手術器具の設計ならびに手術手技の要点について述べている。

第 7 章では、本研究で得られた成果に基づき、新規配向化促進脊椎ケージの製品化に向けた指針を総括している。

以上のように、本論文は材料工学的な指針から脊椎デバイスを設計開発し、緻密な骨微細構造・力学機能の解析に基づきその有用性を実証し、これまでにない新たな脊椎ケージの臨床応用を促すものであるとともに、材料工学の骨医療に対する貢献を示しており、材料工学の発展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。