



Title	骨基質配向化による感染防止と早期骨癒合を両立した整形外科インプラントの研究開発
Author(s)	渡邊, 稜太
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/92946">https://hdl.handle.net/11094/92946</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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

## 論文内容の要旨

氏名 ( 渡邊 稜太 )

論文題名

骨基質配向化による感染防止と早期骨癒合を両立した  
整形外科インプラントの研究開発

## 論文内容の要旨

本研究では、金属積層造形法（AM: Additive Manufacturing）法や化学処理に基づくインプラントの表面制御により、整形外科インプラントの感染防止と骨との固定の課題を解決でき得るインプラントの開発を目指し、本研究を推進した。本論文は、以下の7章により構成される。

第1章では、整形外科インプラントである人工関節と脊椎インプラントの概略と現状の課題、研究開発動向、骨基質配向性に着目した研究アプローチを記述し、本研究の目的と意義を明確にした。

第2章では、大腸菌-骨芽細胞共培養系を用いて、配向化骨形成による感染防止効果を評価した。金属AM法を用いてチタン合金表面に微細な配向溝構造を作製し、骨芽細胞と骨基質の高配向化を誘導した。配列化骨芽細胞は大腸菌の付着を抑制し、炎症性サイトカインの産生を抑制した。骨基質配向化により抗菌ペプチドの産生が上昇し、炎症性サイトカインの産生を低下させた。抗菌ペプチドは細菌に対して抗菌効果を有するため、配向化骨基質が高い感染抵抗性を有していることが明らかになった。したがって、配向化骨基質の早期誘導が感染防止に有効である可能性が示された。

第3章では、大腸菌の細胞膜成分であるLipopolysaccharide（LPS）を用いてラット感染模擬モデルを作製し、炎症性サイトカイン産生や骨基質配向性に及ぼす影響を評価した。LPS投与により炎症性サイトカイン産生が誘導され、骨吸収が促進した。また、LPS投与は新生骨の形成を抑制し、配向化骨基質の形成を遅延させることが明らかになった。したがって、大腸菌の感染前に、配向化骨基質を早期に誘導することが感染防止に重要であることが見出された。

第4章では、骨基質形成の促進が期待できる手法として、ハイドロキシアパタイトのナノ粒子（Nano-HA）に着目し、ポーラス構造への適用可能性や骨侵入性に及ぼす影響を評価した。ビーグル犬の大腿骨骨幹部への埋入試験を実施し、(1)ポーラス構造の気孔率に影響を与えないこと、(2)気孔率向上とNano-HAコーティングの複合効果によりポーラス深部への骨侵入性が向上することが示された。すなわち、高气孔率のポーラス構造にNano-HAコーティングを適用することで、優れた骨侵入性が得られることが示唆された。

第5章では、整形外科インプラントへの配向溝構造の適用に向けて、配向溝構造を有したポーラス構造（配向溝ポーラス）を設計し、骨基質配向化の有効性を評価した。また、第4章で優れた骨侵入性が得られたNano-HAを配向溝ポーラスに適用したときの骨基質形成に及ぼす影響も評価した。ビーグル犬の大腿骨に埋入後、非脱灰研磨標本を作製し、新生骨の形態計測およびコラーゲンの配向性解析を実施した。整形外科インプラントとして既に使用されているポーラス構造（従来型ポーラス）と比較して、配向溝ポーラスとNano-HAコーティングは骨基質形成および石灰化に影響を及ぼさなかった。配向溝ポーラスは、従来型ポーラスよりも早期にコラーゲンの配向化を誘導することができた。Nano-HAコーティングは、配向溝ポーラスによる構造効果に影響を与えず、配向化コラーゲンを形成させることができた。したがって、大腿骨において、術後早期に配向化骨を誘導できるポーラス構造を実現することができた。

第6章では、第5章に開発した配向溝ポーラスの脊椎スペーサーへの応用を目指した。自家骨を使用する従来型の脊椎スペーサーを比較群とし、配向溝ポーラスを有した脊椎スペーサー（配向溝スペーサー）の骨癒合性の有効性評価を行った。各種脊椎スペーサーをヒツジの腰椎椎体間に埋入し、椎体との力学的固定力と脊椎スペーサー内外の骨基質配向性を評価した。配向溝スペーサーでは、スペーサー内部まで旺盛な骨侵入が起こっており、従来型スペーサーの3倍以上の固定力を発揮した。椎体/スペーサー界面およびスペーサー内部の骨基質のコラーゲンとアパタイト配向性は、配向溝スペーサーの方が従来型スペーサーよりも高値であった。配向溝スペーサーは、スペーサー内部に配向化骨基質を早期誘導することで優れた骨癒合が獲得できることが明らかになった。

第7章では、本研究で得られた結果を総括した。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 渡 邊 稜 太 )	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 教授 中野 貴由
	副 査 教授 荒木 秀樹
	副 査 教授 安田 弘行
	副 査 教授 小泉 雄一郎
	副 査 准教授 松垣 あいら

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、整形外科インプラントの課題である細菌感染とインプラントの緩みについて、インプラント材料の表面制御による感染防止と骨癒合の促進に取り組んだ成果である。金属積層造形法を用いてインプラント表面に微細構造を導入し、骨基質配向性の制御に基づく細菌感染防止と骨癒合への影響を明らかにしている。さらには、材料表面の微細構造に適用可能な化学処理に着目し、微細構造と化学処理の組み合わせによる材料表面改質への検討を行っている。

第 1 章は序論であり、整形外科インプラントの日本の社会背景から見た際の重要性や既存の課題、研究開発動向について述べている。これまでに得られた知見に基づいて、骨基質の配向性に着目した新たな課題解決のアプローチを説明し、本研究の目的と意義を明確化している。

第 2 章では、大腸菌-骨芽細胞共培養系を用いることで、配向化骨基質の形成による細菌感染防止の効能を明らかにしている。材料表面に最適な一軸配向溝構造を導入することで、骨芽細胞配列化ならびに骨基質配向化を早期に誘導し、大腸菌の付着抑制や抗菌ペプチドの産生が生じることを示している。健全骨に類似した配向化骨基質の早期形成が、細菌感染の防止に有効である可能性を見出している。

第 3 章では、大腸菌の細胞膜成分である Lipopolysaccharide (LPS) を投与したラット感染模擬モデルを用いることで、LPS が配向化骨基質の形成を遅延させることを示している。すなわち、大腸菌感染の前に配向化骨基質を形成させることが、感染防止に重要であることを示唆している。

第 4 章では、形状を変えることなく微細構造への適用が期待できる化学処理として、ハイドロキシアパタイトナノ粒子 (Nano-HA) のコーティングに着目し、ポーラス構造や骨侵襲性に与える影響を調査している。Nano-HA コーティングがポーラス構造の気孔率に影響を及ぼすことなく、高气孔率のポーラス深部への骨侵入を促進させることを明らかにしている。

第 5 章では、ビーグルへの埋入試験により、配向溝構造を導入したポーラス構造 (配向溝ポーラス) は、臨床使用されている従来型構造よりも早期にコラーゲン配向化が誘導できることを明らかにしている。さらに、Nano-HA コーティングは配向溝ポーラス形状に影響を与えず、配向化コラーゲンの形成を可能とすることを見出している。

第 6 章では、配向溝ポーラスを脊椎スペーサーに適用し、ヒツジ椎体間への埋入試験によりその有効性を実証している。配向溝ポーラスを適用した脊椎スペーサーは、自家骨を用いる従来型の脊椎スペーサーよりも優れた固定力を獲得できることを見出している。配向溝スペーサー内部には、健全骨と同等の配向性を有した骨基質が形成されており、配向化骨基質形成の誘導が早期の骨癒合獲得に有効であることを証明している。

第 7 章では、本論文により得られた成果を総括している。

以上、本論文は、材料の表面設計に基づいた骨基質形成・配向化の制御と、それに伴う新たな機能発現を提唱するものであり、材料工学の発展に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。