

[PRESS RELEASE]

2007年9月7日

東京大学医学部附属病院

東京大学大学院農学生命科学研究科附属動物医療センター

株式会社ネクスト 21

ガウス株式会社

## テトラポッド®人工骨 ～270億分の1のテトラポッドが人工骨を変える～

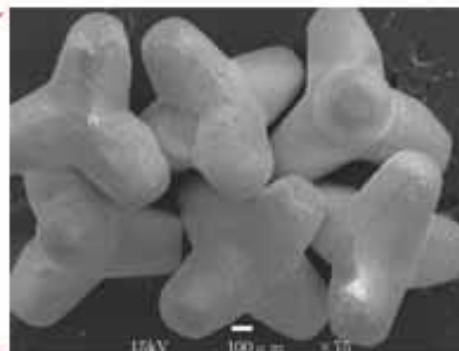
新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の助成により、東京大学医学部附属病院（\*1）ティッシュ・エンジニアリング部（\*2）、東京大学大学院農学生命科学研究科附属動物医療センター（\*3）、（株）ネクスト 21（\*4）、ガウス（株）（\*5）は骨芽細胞、破骨細胞の侵入や血管新生に適した理想的な連通路をもつ外形 1mm のテトラポッド人工骨を開発しました。既存の顆粒状人工骨製品と比較して機械的強度、細胞や血管の侵入、骨吸収置換性において優れた特性を示すことができ、動物への移植試験の結果からテトラポッド人工骨の有効性と安全性を確認しています。テトラポッド人工骨は、単なる人工骨にとどまらず、骨誘導物質 DDS として、骨再生のための優れた足場材料（スキャフォールド）となることが期待され、今後、臨床応用を進めていく予定です。

### 【要 約】

既存の顆粒状人工骨は混練して硬化させたブロック状の人工骨材料を粉砕しているため、不定形顆粒で形状寸法のバラツキが多いのに対して、テトラポッド人工骨は粉末射出成形により金型で成形しているため、定形、均質です。テトラポッド同士の隙間が、細胞や血管が侵入しやすい 100～300 μm となるようにテトラポッドの外形を 1mm に設計したため、テトラポッド人工骨を集積化させることにより理想的な連通路ネットワークができることを特徴としています。これまで、テトラポッド人工骨と、既存の顆粒状人工骨の機械的強度の持続性、細胞の侵入性、骨吸収置換性について理化学試験及び動物試験で確認した結果、テトラポッド人工骨は既存の不定形顆粒状人工骨より埋入後の初期強度が優れていることが分かりました。また、既存の顆粒状人工骨は周囲から細胞が侵入し骨吸収置換が起こるのに対し、テトラポッド人工骨では絡み合ったテトラポッドの周囲からだけでなく内部にも細胞が侵入し骨吸収置換が起こることが分かりました。また、テトラポッド人工骨は定形、均質であるため、テトラポッド人工骨の表面積や重量と周囲の空間が規定され、テトラポッド人工骨に FGF や BMP などの生理活性物質を定量的に導入することができます。従って、単なる人工骨にとどまらず、骨再生医療の分野においても骨誘導物質 DDS として、あるいは再生医療の優れた足場材料（スキャフォールド）となることが期待され、今後、臨床応用を進める予定です。



外形 1mm のテトラポッド



電子顕微鏡写真

## 【テトラポッド人工骨の特徴】

### 設計と製法

既存の顆粒状人工骨は混練して硬化させたブロック状の人工骨材料を粉砕しているため、不定形顆粒でバラツキが多いのに対して、テトラポッド人工骨は粉末射出成形により金型を使用しているため、定形（外形 1 mm）均質です（図 1）。テトラポッド人工骨を集積することにより、テトラポッドの頂点を結ぶ正四面体の空間的重複が起こり、入り組んだ構造体となる為、高い強度や形状保持性を発揮します（図 2）。また、集積させることで骨細胞や血管が侵入しやすい 100 ~ 300  $\mu$ m の理想的な連通孔ネットワークが、全ての方向に対し無限に広がり、中心部まで細胞が侵入しやすいことを特徴とします。さらに、材質を強度、吸収置換性が高い

型リン酸三カルシウム（ $\beta$ -TCP）とリン酸八カルシウム（OCP）混合体としました。また、カルシウムの放出による炎症反応が少ない処理も施されています。これらの特徴により、生体骨に近く、早期に高い機械的強度の実現と吸収置換が期待できます。また、テトラポッド人工骨は定形、均質であるため、テトラポッド一粒の表面積や重量が規定され、テトラポッド人工骨に FGF や BMP などの生理活性物質を定量的に導入することが可能となり、骨再生医療の分野においても骨誘導物質 DDS として、優れた足場材料（スキャフォールド）となることを特徴とします（図 3）。

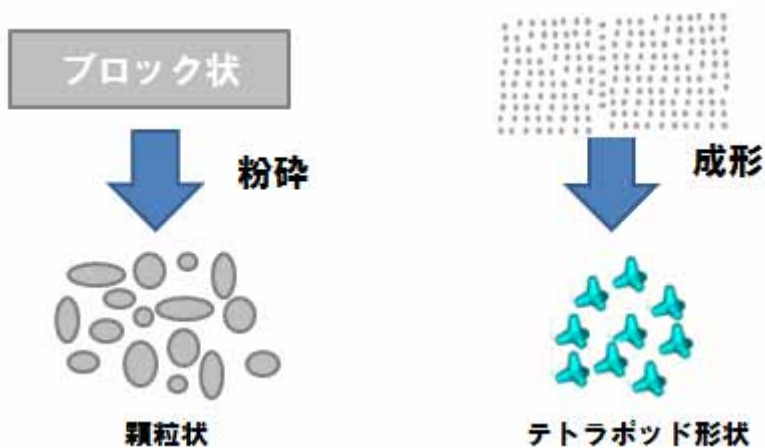


図 1 既存製品とテトラポッド人工骨の製法の違い

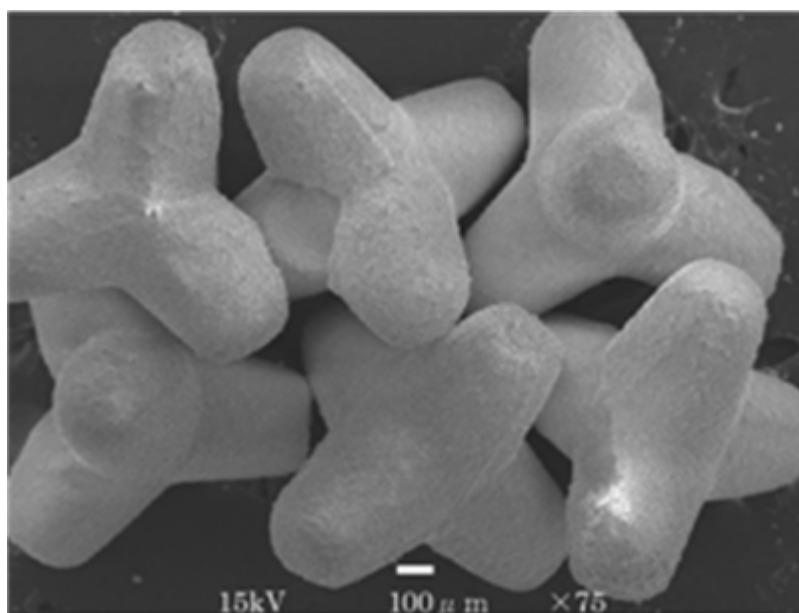


図 2 集積時のテトラポッド人工骨の SEM 画像

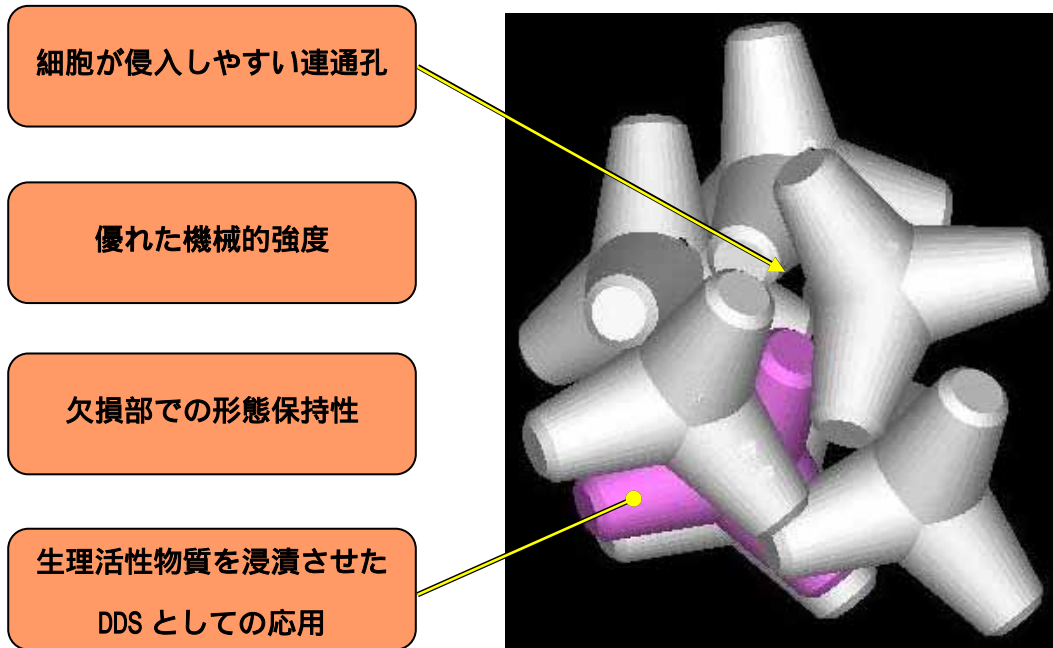


図3 テトラポッド人工骨の展望

安全性と有効性

テトラポッド人工骨をウサギ大腿骨に埋植し、4週間後のマイクロCT画像の結果より、連通路に沿って中心部まで骨細胞の侵入を確認しました(図4)。この結果により、テトラポッド人工骨では絡み合ったテトラポッドの周囲からだけでなく内部にも細胞が侵入し骨吸収置換が起こると考えられます。また、2006年から現在まで、テトラポッド人工骨の安全性と有効性を確認するために8頭のビーグル犬に対して移植を行ないました。安全性の確認では、一般健康状態観察、血液検査、X線CT撮影からテトラポッド人工骨の移植による局所的・全身的な副作用は観察されませんでした。有効性の確認ではテトラポッド人工骨とコントロールとして既存の顆粒状人工骨(多孔性-TCP製品)を移植し、ビーグル犬の組織をHE染色/MT染色により観察した。4週後の染色結果から、テトラポッド人工骨は形態を保ち連通路内部まで骨組織が侵入している様子が分かる(図5)のに対し、既存の顆粒状人工骨は表層が落ち込み、内部には線維性の組織が侵入し、骨の形成を阻害している様子が分かりました(図6)。この結果により、テトラポッド人工骨は形態を保持しながら連通路内部に骨組織が侵入しているため、強度と骨吸収置換のバランスを維持し、理想的な骨再生が実現できていると考えられます。

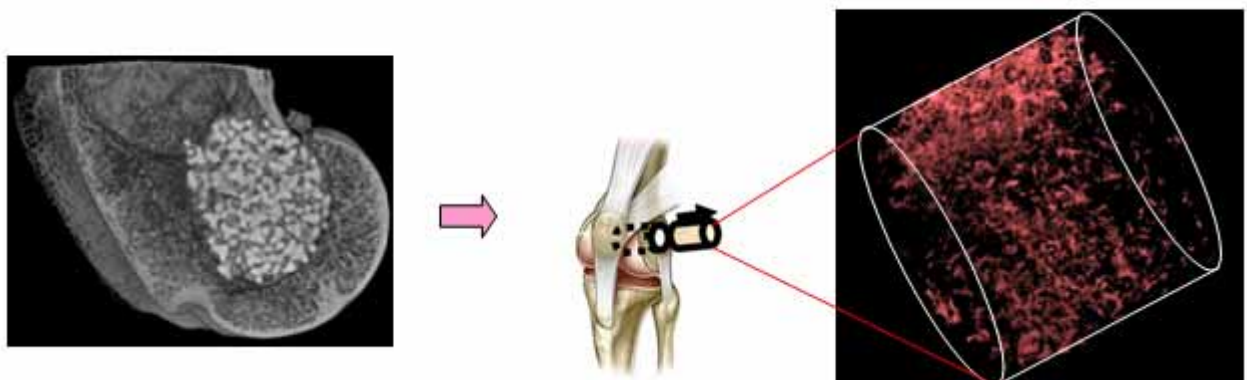
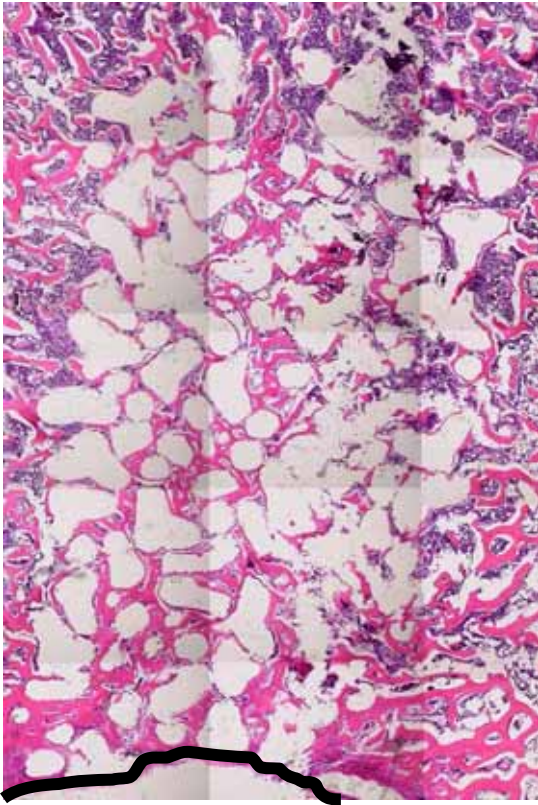


図4 テトラポッド人工骨のROI(関心領域)での新生骨(ウサギ大腿骨)





纖維性の組織

図5 テトラポッド人工骨の組織切片（H E 染色） 図6 既存の顆粒状人工骨の組織切片（H E 染色）

#### 【背景】

従来、骨補填材として最も多く使われてきたのは、自家骨であります。これは採取できる量に限界があり、余分な手術を必要とし、それに伴い 30%にも及び合併症を引き起こしています。従って、できれば自家骨の採取を避けたいと考えられています。欧米では、自家骨を補うものとして、亡くなった人などから採取し、保存しておいた他家骨が多く使われてきましたが、これは提供者の保有していた感染症などをもたらす恐れがあります。従って、他家骨の使用もできれば避けたいと考えられています。その結果、最近ヨーロッパでは、人工骨が他家骨より多く使われるようになってきています。日本では、他家骨を使う習慣が無かったので、20年前から人工骨が世界で最も多く使われてきています。人工骨は、供給量に限界が無く、合併症や感染症をもたらす恐れも無い。しかし、なお人工骨が骨補填材の中で占める割合は、我が国で 30%、ヨーロッパで 15~20%、米国で 10%にしか過ぎません。なぜならば、臨床医は、現在の人工骨に満足していないからです。人工骨への要望は 早く自分の骨に置き換わること（骨吸収置換速度が早い）、術中に成形しやすいこと（操作性が良い）、自家骨と同等以上の機械的強度があること、などがあります。このような臨床現場からのニーズに対し、テトラポッド人工骨の主成分は吸収置換型材料である 型リン酸三カルシウム（ $\beta$ -TCP）とリン酸八カルシウム（OCP）で、理想的な連通孔ネットワークが存在するため早期の骨吸収置換が期待でき、自家骨・他家骨の代替となる人工骨として期待されています。

#### 【共同研究の概要】

本研究は基礎研究から臨床研究まで、東京大学内の医学部・農学部の連携による研究体制が整い、生産については、ガウス㈱と㈱ネクスト21との強力な連携による生産体制が整いました。このような、理想的なトランスレーショナルリサーチ体制の構築がなされ、よりスムーズで現実的な実用化への移行を可能としました（図7）。

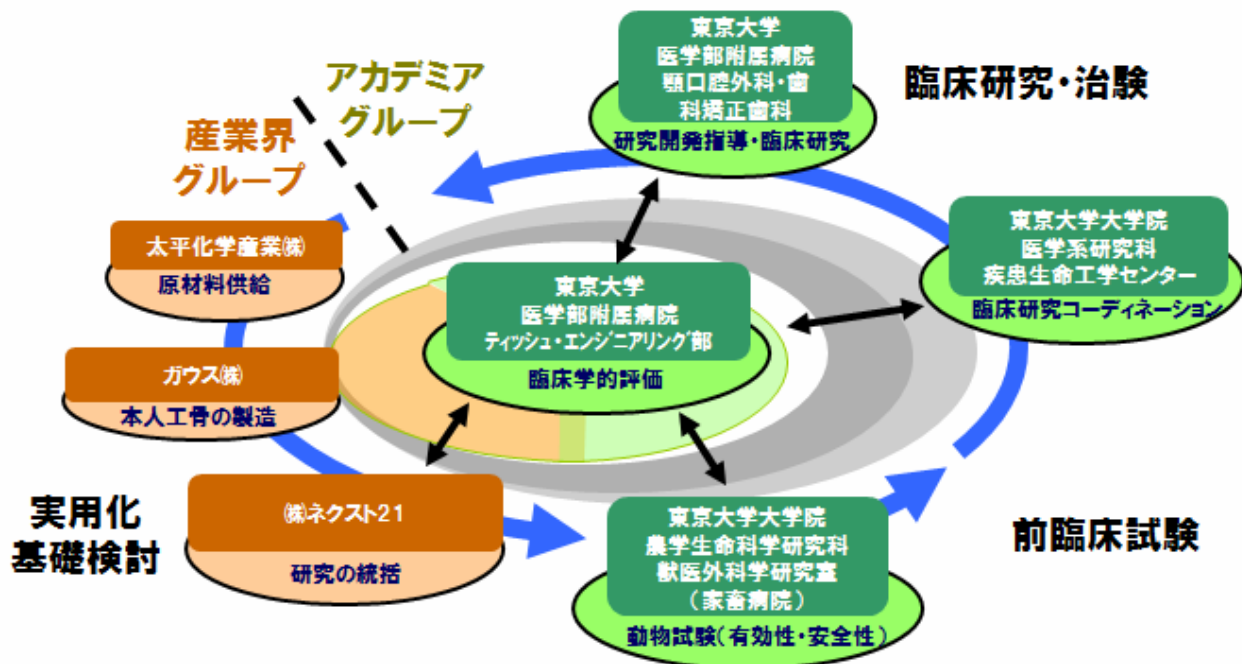


図7 研究開発体制

#### 【市場性について】

テトラポッド人工骨の適用患者は骨腫瘍疾患、外傷疾患であり、平成17年度国内の患者数は骨腫瘍疾患で374.5千人、外傷疾患（骨折）で167.8千人と非常に多くなっています（\*6）。骨腫瘍以外に高齢化に伴う骨疾患も含めた場合では、骨置換手術用の補填材の市場は2008年時点で、19億ドル（年間・全世界）ともいわれています。また、人工骨が骨補填材の中で占める割合は日本で35%、米国で10%にしか過ぎず、生体骨と同等の性能をもった人工骨が開発されれば、市場での占有率がさらに大きく変わると考えています。

#### 【注 釈】

(\*1)東京大学医学部附属病院 病院長 武谷雄二

所在地：〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/>

(\*2)東京大学医学部附属病院 ティッシュ・エンジニアリング部 副部長 鄭雄一

所在地：同上

<http://square.umin.ac.jp/t-e/>

(\*3)東京大学大学院農学生命科学研究科附属動物医療センター センター長 佐々木伸雄

所在地：〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/vmc/>

(\*4)株式会社ネクスト21 代表取締役社長 鈴木茂樹

所在地：〒113-0033 東京都文京区本郷 3-38-1 本郷イシワタビル 8F

<http://www.nxt21.com>

(\*5)ガウス株式会社 代表取締役社長 高根勝久

所在地：〒678-0092 兵庫県相生市矢野町上土井 273-1

<http://www.gauss.ne.jp>

(\*6)出展：厚生労働省「推計患者数の年次推移（平成17年）」

[http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/cgi/sse\\_kensaku](http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/cgi/sse_kensaku)

---

**《本件に関するお問合せ先》**

東京大学医学部附属病院 ティッシュ・エンジニアリング部 副部長・教授 鄭 雄一  
電話:03-5841-1427 (直通) E-mail: [uichung-ky@umin.ac.jp](mailto:uichung-ky@umin.ac.jp)

**《プレスリリース配信元》**

東京大学医学部附属病院 広報企画部 (担当: 山岡)  
電話: 03-5800-9188 (直通) E-mail: [pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp](mailto:pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp)

**《プレスリリース掲載》**

URL: <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/>

東大病院ホームページからも、本プレスリリースの閲覧が可能です。

---