

事業化プロジェクト2

「高機能・高耐久型人工関節・脊椎椎体 スペーサーの開発」

最終報告

中心研究者

信州大学 先鋭領域融合研究群

バイオメディカル研究所

所長、教授

齋藤 直人

背景

人工股関節

ストレスシールドング（応力遮蔽）

大腿骨ステムと骨との間で力学的特性に大きな差異

例) 弾性係数

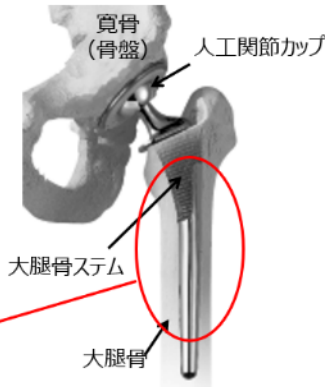
金属製人工関節の弾性係数は骨の約10倍

接合部近傍の応力伝達で不具合

破損や骨吸収・萎縮を誘発

骨に対して、
チタンが硬すぎる！

大腿骨のこの部分の骨がチタン
との硬さの差で脆弱化し、大腿
骨ステムの緩みや骨折を生じる。



脊椎椎体スペーサー

チタン製

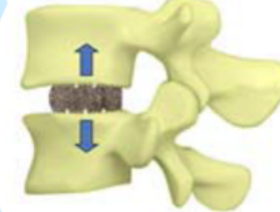
○骨親和性
×弾性率
(骨より高い)
椎体圧潰

骨親和性
金属チタン：良好
PEEK：不良

PEEK製

×骨親和性
△弾性率
(骨より低い)
骨癒合不全

骨との弾性率の比較
金属チタン：高すぎ
PEEK：やや低い



研究開発要素

- ◎骨親和性の向上
- ◎弾性率を骨に近似

早期に骨癒合が得られ、
脊椎椎体に優しい高機能
スペーサー

整形外科領域で用いられている生体材料の問題点

チタン：硬すぎる

PEEK：骨組織との親和性が低い

目的

- ・骨と力学的特性が近似しているPEEKの表面改質を行い、骨組織親和性を向上させる。
- ・表面改質PEEKを用い、高機能・高耐久性の人工関節、脊椎椎体スペーサーを開発する。

高機能・高耐久型人工関節・脊椎椎体スパーサーの開発

研究開発・事業化計画

製品開発

1. 表面改質カーボンファイバー複合PEEKの開発・評価
 - (1) PEEKの表面改質
 - (2) 表面改質カーボンファイバー複合PEEKの生物学的試験
2. 表面改質カーボンファイバー複合PEEK脊椎椎体スパーサーの開発
3. 表面改質カーボンファイバー複合PEEK人工股関節システムの開発

技術移転・出口企業・知財

4. 人工股関節システム・脊椎椎体スパーサーの技術移転

安全性評価技術

5. カーボンファイバー複合材の安全性評価技術の確立

1. 表面改質カーボンファイバー複合PEEKの開発・評価

(1) PEEKの表面改質

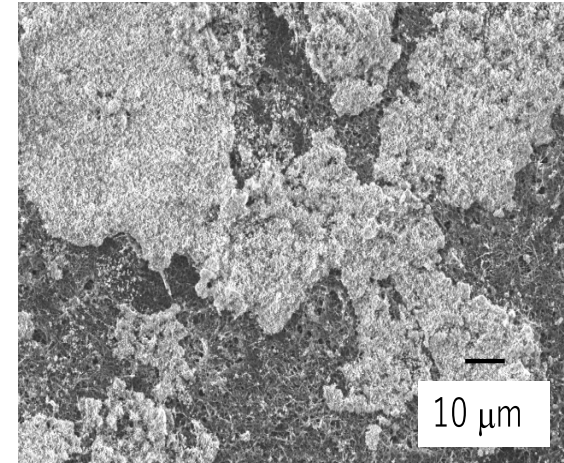
① PEEK表面へのHAコーティング



未処理のCF複合PEEK



HAをコーティングした
CF複合PEEK



走査型電子顕微鏡像

問題点

- ・HAコーティング量の不足
- ・不均一なコーティング
- ・HAの剥離
- ・硫酸処理によるPEEK表面の劣化



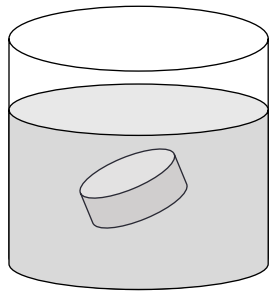
表面処理を含め、PEEKの持つ
機能的特性を活かせる方法の再検討が必要

1. 表面改質カーボンファイバー複合PEEKの開発・評価

(1) PEEKの表面改質

②リン酸化処理法による表面コーティング

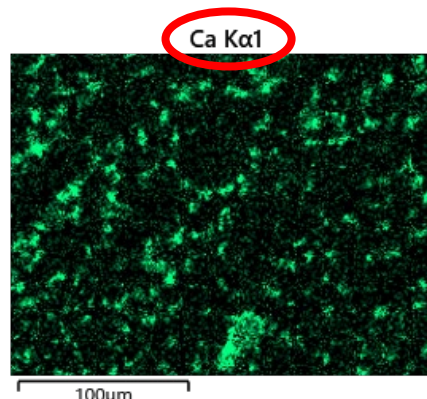
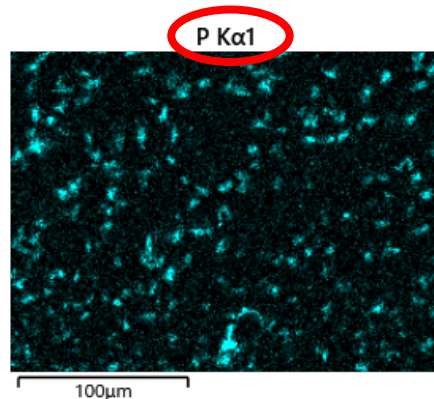
- (i) アルカリ水溶液に浸漬させて、表面に親水性を付与
- (ii) オキシ塩化リンに浸漬させてリン酸基を導入



オキシ塩化リン処理



PEEKインプラントの
オキシ塩化リン処理



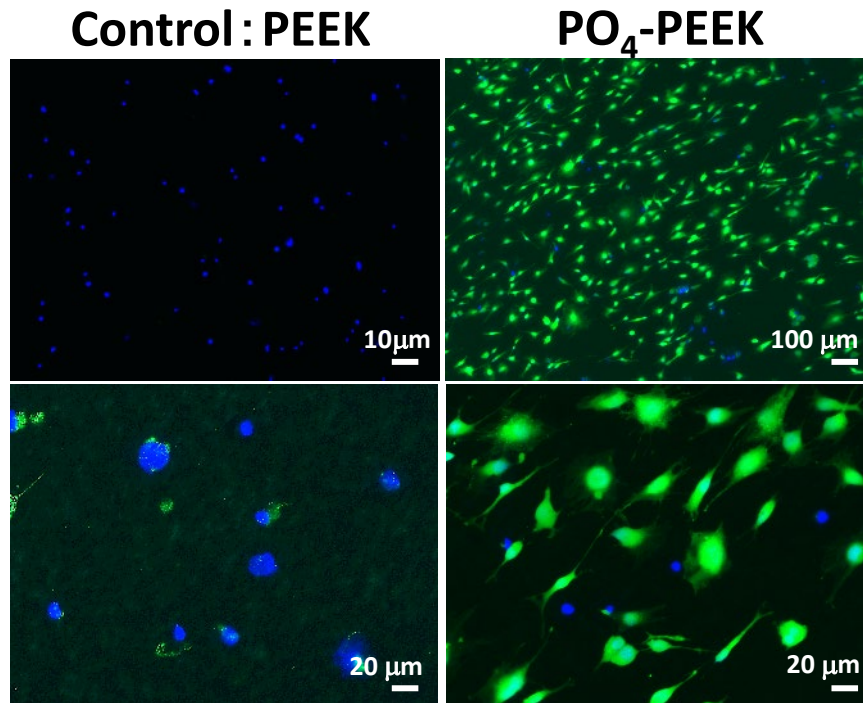
SEM-EDS(エネルギー分散型X線分光器)によりリンとカルシウムの同部位での存在を確認

1. 表面改質カーボンファイバー複合PEEKの開発・評価

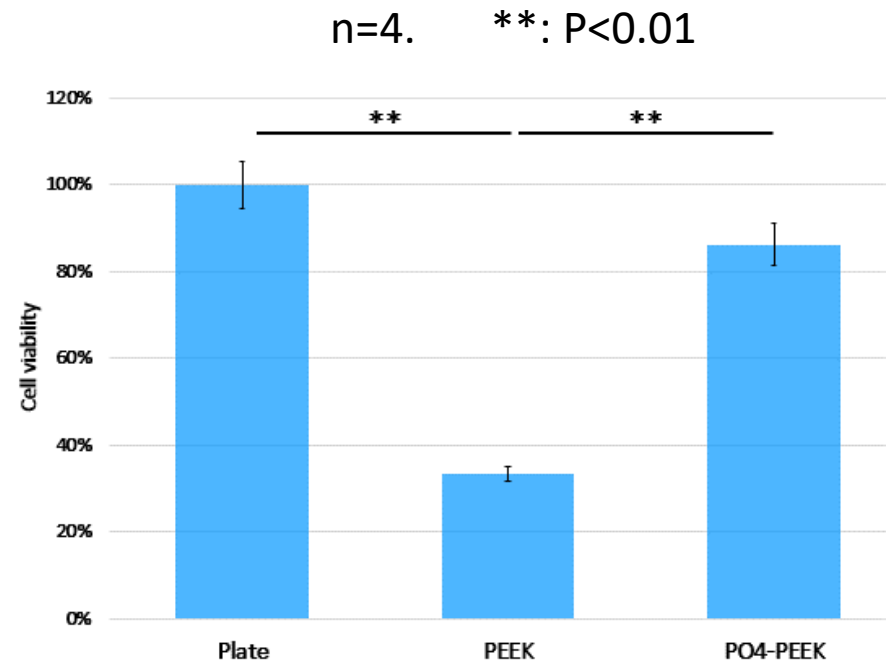
(2) 表面改質カーボンファイバー複合PEEKの生物学的試験

①リン酸化処理PEEKの *in vitro* 生体安全性試験

マウス頭蓋冠由来骨芽細胞(MC3T3細胞)による細胞増殖性試験



蛍光顕微鏡による観察



alamarBlue法による細胞増殖性評価

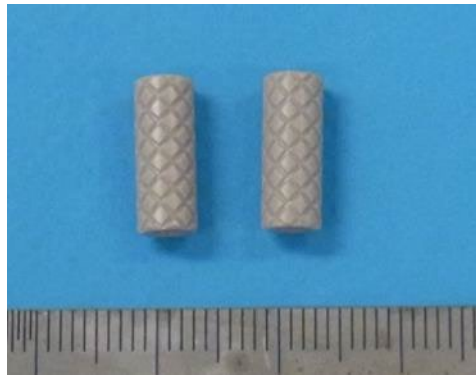
マウス骨芽細胞による試験では、リン酸化処理PEEKで良好な細胞増殖性を示した。

1. 表面改質カーボンファイバー複合PEEKの開発・評価

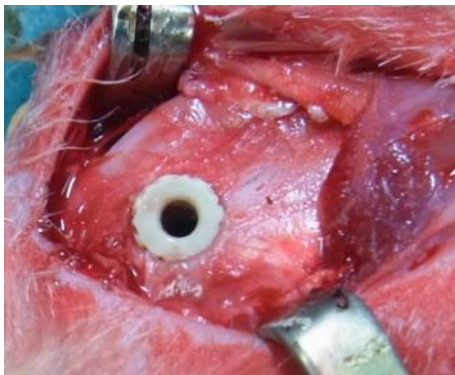
(2) 表面改質カーボンファイバー複合PEEKの生物学的試験

②リン酸化処理PEEKの *in vivo* 生体親和性試験

日本白色家兎大腿骨への埋植試験



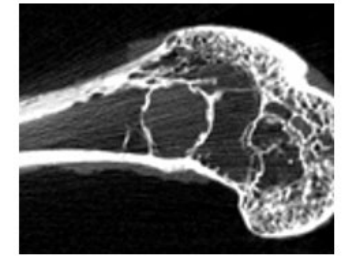
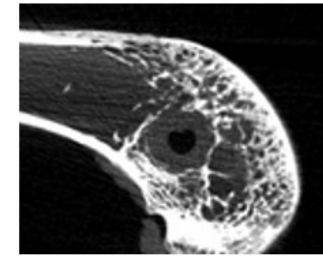
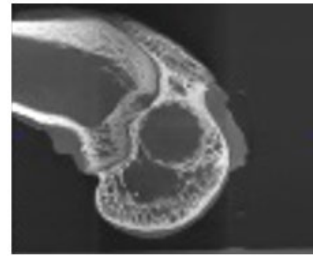
試験用インプラント



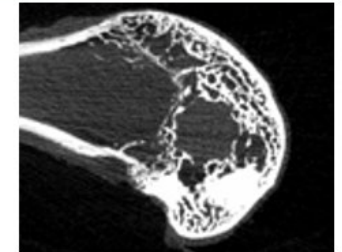
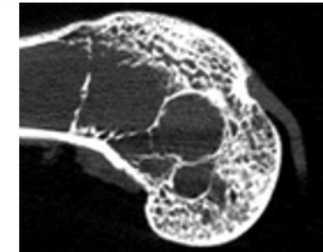
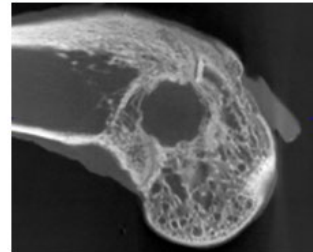
大腿骨顆部への埋植

CTによる評価

PEEK



PO₄-PEEK



4週

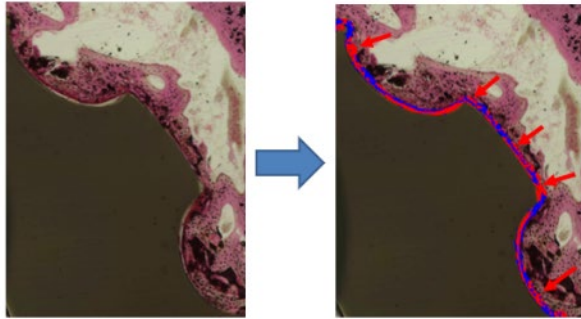
8週

12週

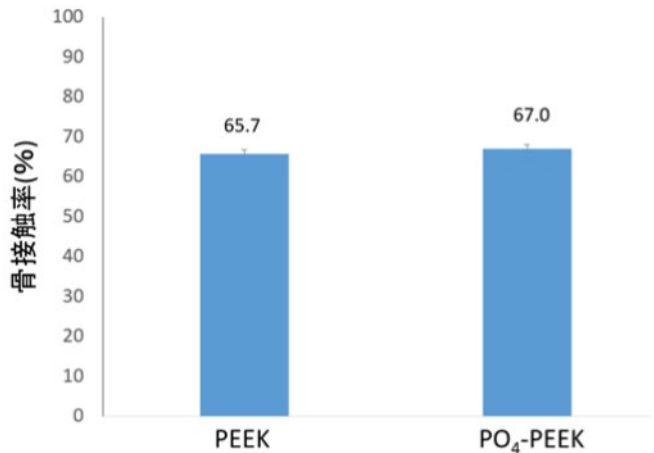
採取大腿骨のCT像では、インプラント周囲に新生骨の形成を認め、ControlとPO₄-PEEKの間に明らかな差を認めない。

日本白色家兎大腿骨への埋植試験

病理組織学的評価・骨接触率



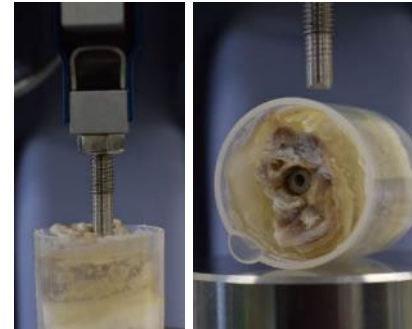
画像の処理・解析により骨接触率を測定



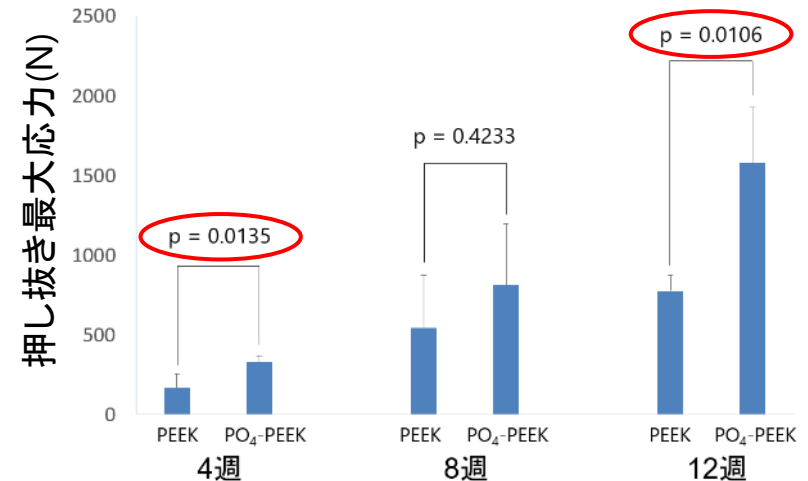
骨接触率には有意差を認めない。

良好な骨組織親和性

押し抜き試験



樹脂にて骨を固定し、力学試験機でインプラントを押し抜く。

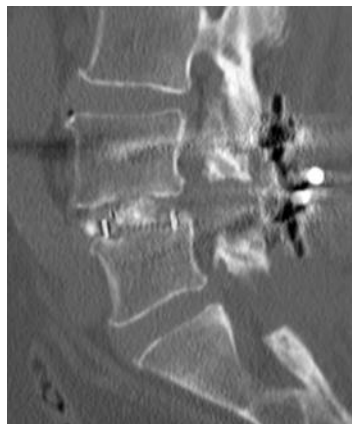


- ・押し抜き応力は経時的に増加した。
- ・リン酸化処理PEEKの押し抜き最大応力がControlよりも有意に高かった(4週, 12週)。

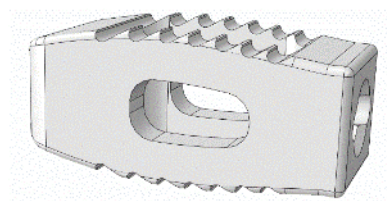
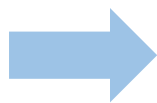
2. 表面改質カーボンファイバー複合PEEK脊椎椎体スペーサーの開発

(1) 脊椎椎体スペーサーの設計、試作

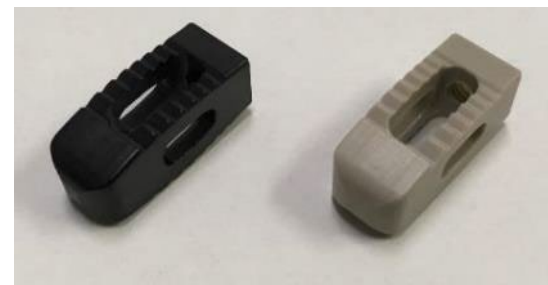
患者データ使用による最適化されたデザイン



患者CT画像



CADデータ作成



CF複合PEEK PEEK
工業用グレードのPEEKによる試作
(現在はCF複合PEEKは使用していない)

3Dプリンタの導入



ドイツ Apium社製 P220



3Dプリンタで作製した脊椎椎体スペーサー

2. 表面改質カーボンファイバー複合PEEK脊椎椎体スペーサーの開発

(2) ミニブタ脊椎固定術モデルでの検証

ブタ用脊椎椎体スペーサー



実験用ミニブタ



PO₄-PEEK



純チタン



PEEK



スペーサー埋め込み手術

45日

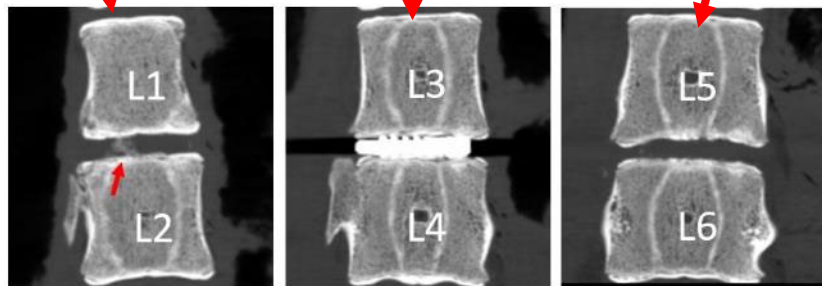
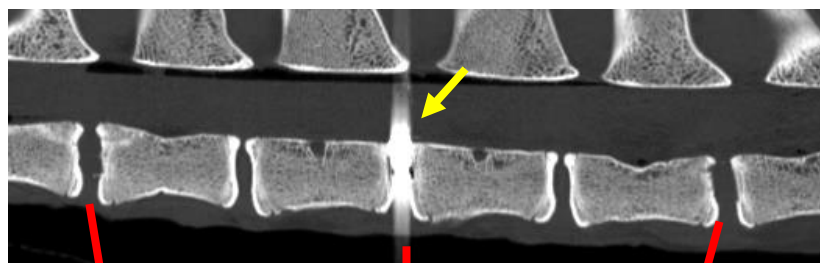


屠殺して脊椎を採取

ミニブタへのリン酸化処理PEEK、純チタン、PEEK製の脊椎椎体スペーサー埋め込み手術

第1回ミニブタ性椎固定術(2020年度)での有効性評価

ミニブタ脊椎の評価: CT撮影



PO₄-PEEK

純チタン

PEEK

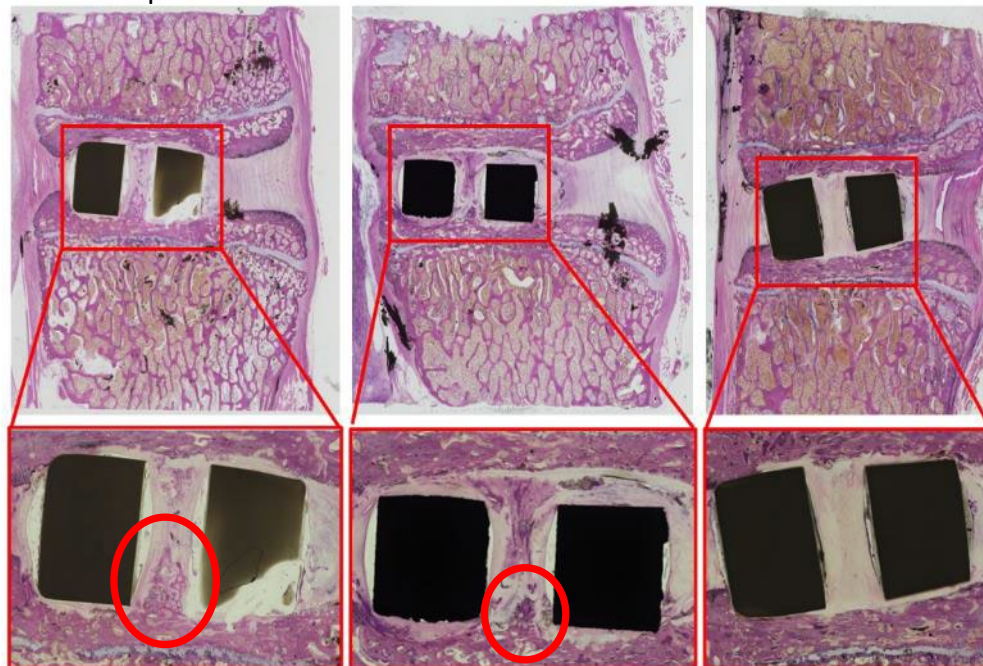
チタン製は脊柱管内にハレーション
PO₄-PEEK製インプラントの周囲に石灰化陰影

病理組織学的評価

PO₄-PEEK

純チタン

PEEK



PO₄-PEEK製インプラントの間に新生骨の形成
PEEK製インプラントの周囲には新生骨を認めない

病理組織学的にはPEEK製インプラント以上、
純チタン製と同等の骨組織親和性

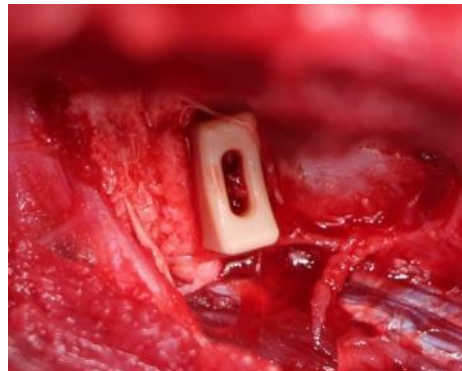
リン酸化処理PEEK製スペーサーの有効性+安全性評価として ミニブタでの椎体固定術モデル実験(2回目)を施行(2021年10月)

- ・それぞれのミニブタに**1種類のインプラント**を**5椎間**埋め込む。
埋め込むインプラントの数を増やすことにより、前回と同様のCTによる画像評価・病理組織学的評価に加え、
各インプラントの材質による**生体への影響・安全性**を評価する。

Control: PEEK



ミニブタ用インプラント

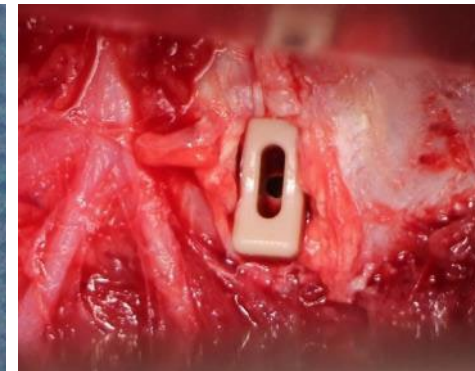


椎間板腔に埋め込み

PO₄-PEEK



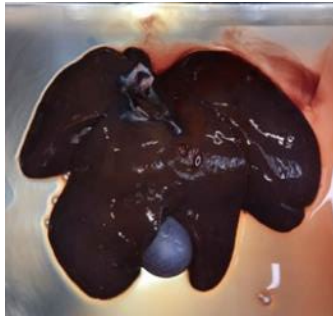
ミニブタ用インプラント



椎間板腔に埋め込み

安全性評価: 屠殺時肉眼所見(2021年12月)

Control: PEEK



肝臓



腎臓



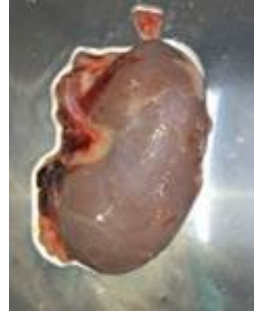
PO₄-PEEK



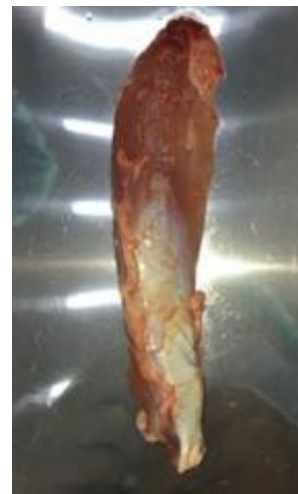
肝臓



腎臓



大腰筋



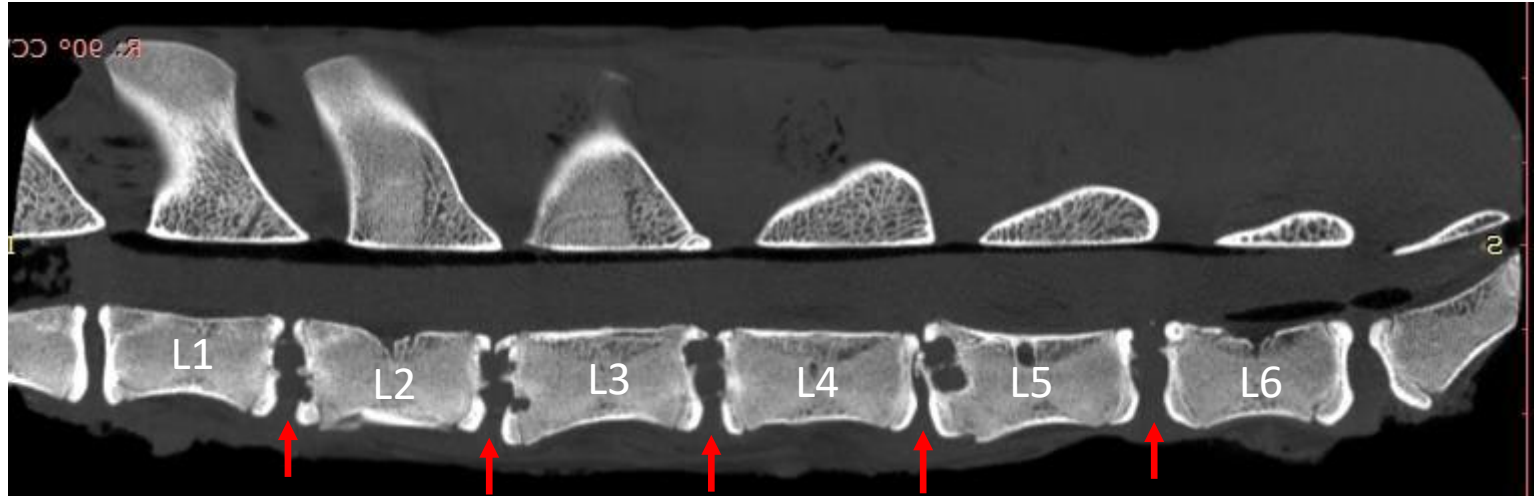
大腰筋



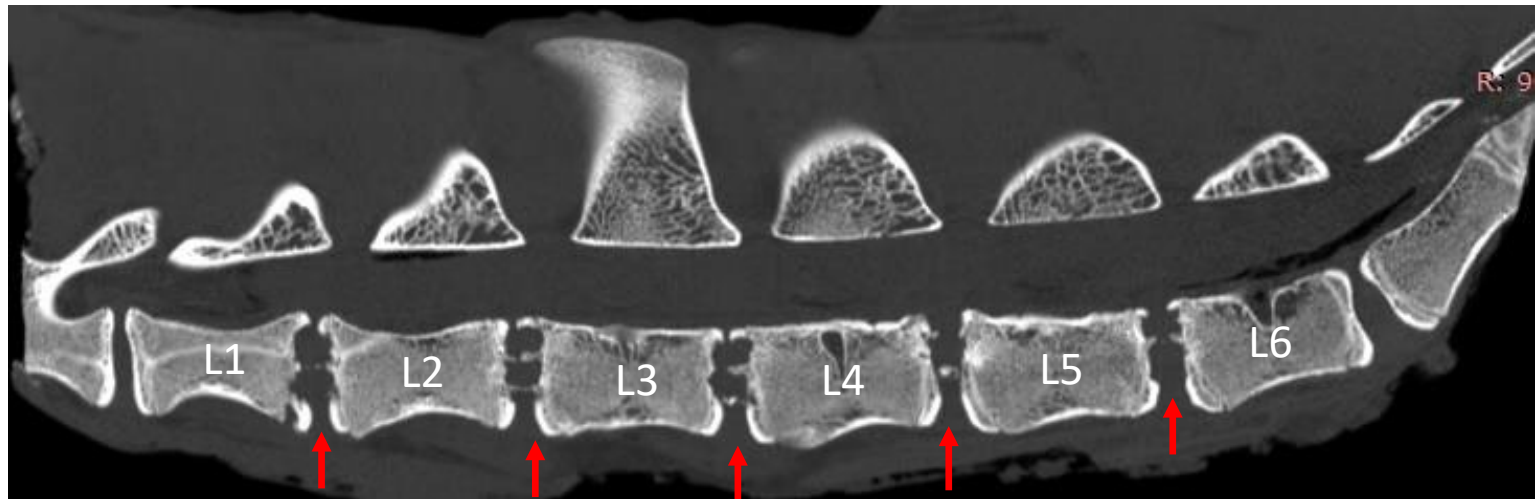
腹部臓器および、術野近傍の筋肉に明らかな異常を認めない

有効性評価: 摘出脊椎CT画像

Control: PEEK



PO₄-PEEK



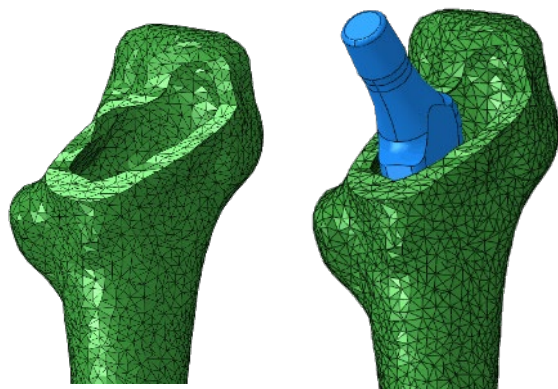
PO₄-PEEKで明らかにインプラント周囲の石灰化が強い

3. 表面改質カーボンファイバー複合PEEK人工股関節ステムの開発

患者股関節CTデータ解析



ステムの設計



患者CTデータの骨形状、弾性率分布からステムのデザイン、剛性を最適化する

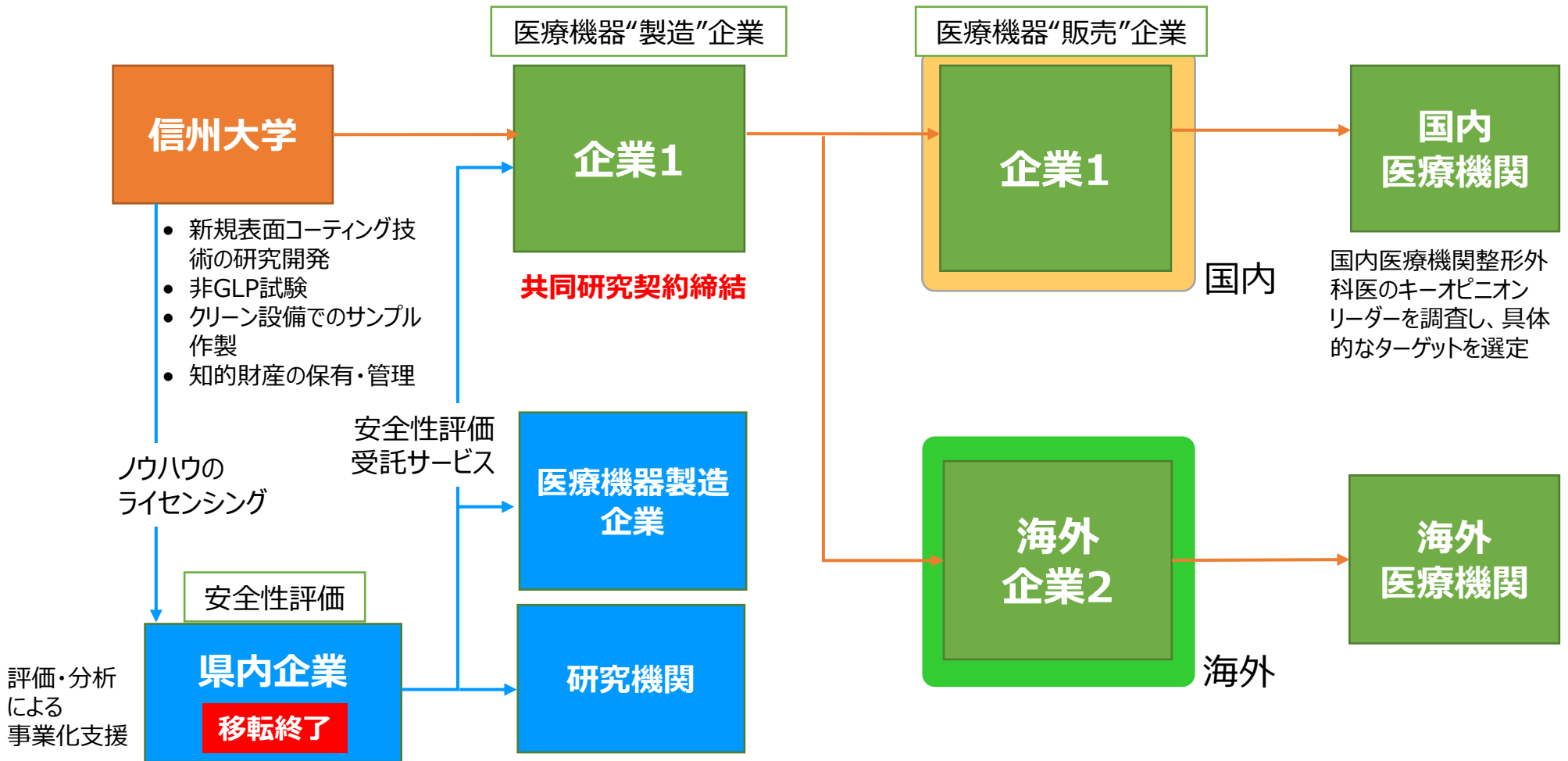
チタン/PEEKステムの試作



金属ネック部分 樹脂によるデモ用ステム

設計をもとに金属、樹脂によるデモ用のステムを試作した

5 人工股関節システム・脊椎椎体スパーサーの技術移転

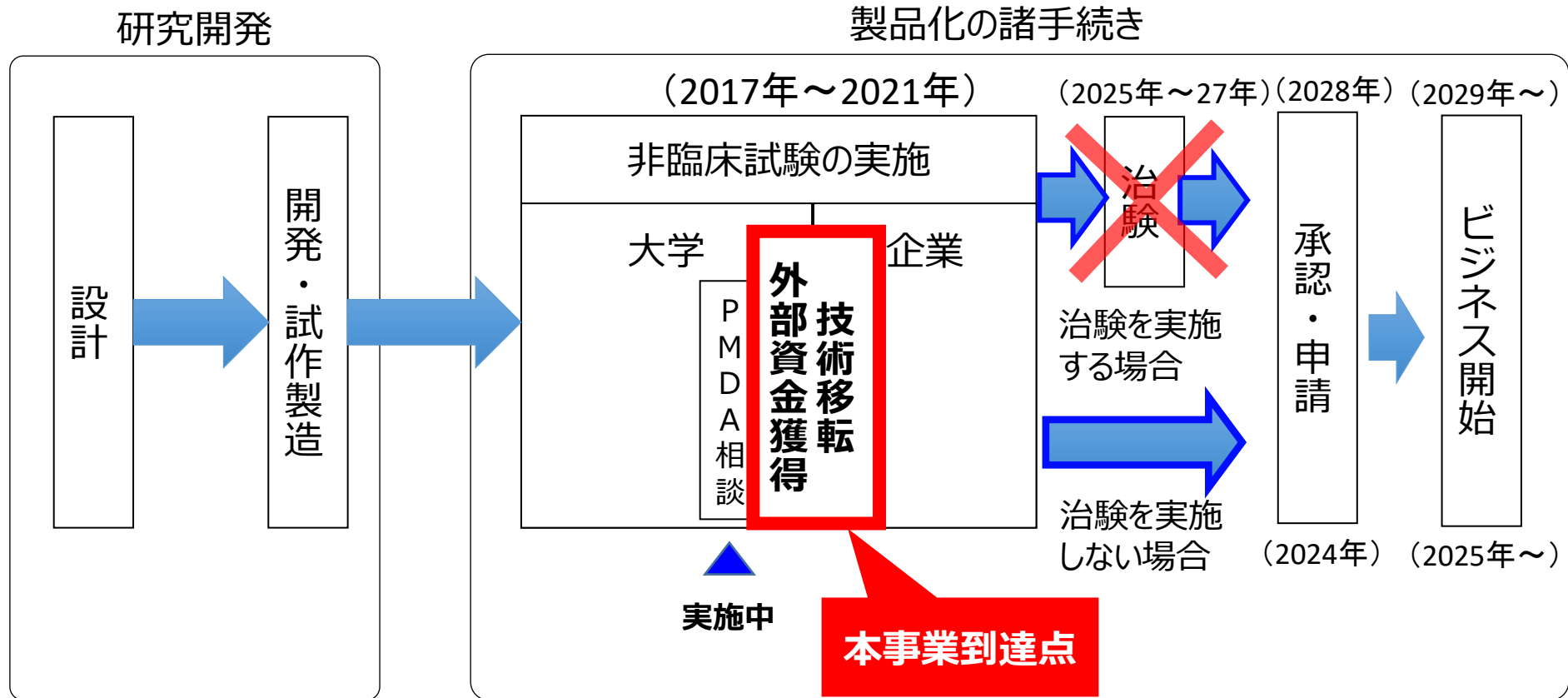


脊椎椎体スパーサーについては、医療機器製造企業、国内／外の販売企業など戦略パートナーが具体化した。

2022年度以降の展望

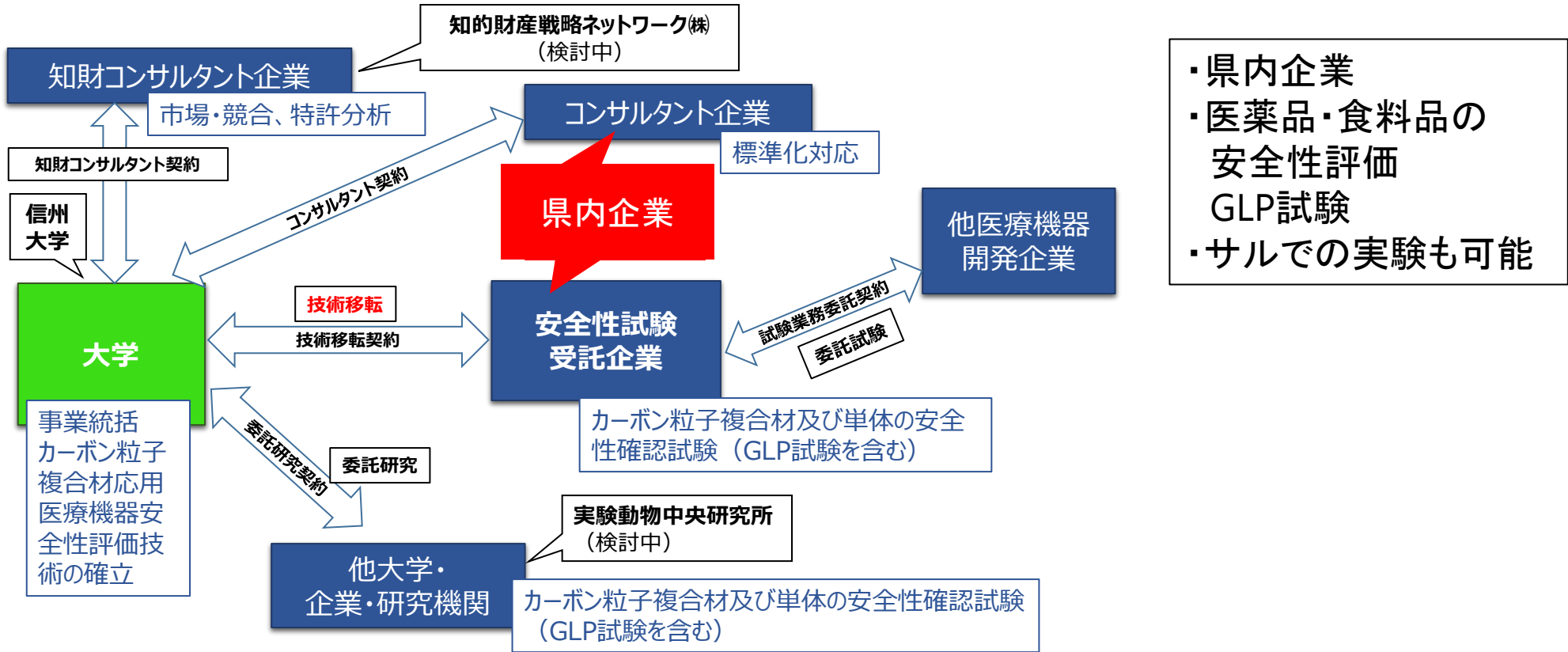
技術移転活動の計画

- ✓ PMDA相談により、リン酸化処理PEEK製脊椎椎体スパーサーが「改良医療機器」と認められ、治験が回避できることとなった。
- ✓ 国内企業1に本発明の製造技術をライセンスし、同社が脊椎椎体スパーサーとして、2025年（GLP試験のみの場合）の上市を目指す。



技術移転以降のプロセスについては、企業からの300百万円の拠出により実施

5. カーボンファイバー複合材の安全性評価技術の確立



- ・県内企業
- ・医薬品・食料品の安全性評価
GLP試験
- ・サルでの実験も可能

2019年6月 「カーボン粒子およびカーボン粒子複合体の生体安全性試験」の事業化が決定
2020年3月 30万円で技術移転オプション契約を締結