



次世代人工軟骨を目指した高強度ゲル-バイオセラミックス複合体の骨接着



研究者所属・職名 :
大学院先端生命科学研究院・特任助教

ふりがな ののやま たかゆき

氏名 : 野々山 貴行

主な採択課題 :

- [若手研究\(B\)「高強度ハイドロゲル中でのリン酸カルシウムのバイオミネラリゼーション」\(2014-2016\)](#)

分野 : 高分子材料、バイオセラミックス

キーワード : 高強度ゲル、人工軟骨、骨再生、ハイドロキシアパタイト、関節治療

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

2000年代初頭より開発されている高強度ハイドロゲルは高い含水率に起因するウェットな表面を有するため、正常軟骨と同程度の優れた低摩擦性を有し、また高い耐荷重性を有することから**次世代ソフト人工軟骨**への応用が検討されている。一方で骨との接触面に対して臨床を想定すると、関節内の軟骨欠損部に移植されたゲルは母床としての骨組織へ永久的に固定される必要があるが、ゲルにそのような骨組織との接着能は全く認められず、このような高強度ゲルを人工軟骨へ応用する上で**骨組織との接着は大きな課題**となっていた。そこで本研究は、当研究室で開発された高強度ゲル (DNゲル) を生体内で骨組織へ無毒かつ強固に固定する手法を開発することを目的とした。

- 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

骨組織は、約30%が生体高分子であるコラーゲン、70%がリン酸カルシウム塩のハイドロキシアパタイト (HAp) から成る。HApは天然物・合成物問わず、生体内で骨の形成を誘導する「**骨伝導性**」を有する。この性質を利用してゲルを骨に接着させるため、DNゲルをカルシウム水溶液・リン酸水溶液に交互に浸し、ゲル表層部にHApを形成させ、ウサギの大腿骨に作成した骨欠損部に埋植して、接着強度及び構造を評価した。

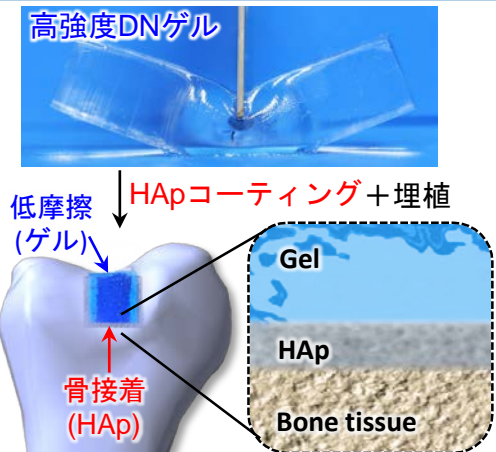


図1 高強度ゲルの固定化戦略

次世代人工軟骨を目指した高強度ゲル-バイオセラミックス複合体の骨接着

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

一般的にHApは硬く脆い物質だが、ゲル内部に形成されたHApは粒子サイズが小さく、かつ含有率が数%のためDNゲルの優れた柔軟性・強靭性はそのままに、ゲル最表面の化学的性質は高密度のHApと同等に改質できる。このHAp複合DNゲルと比較のピュアなDNゲルを、ウサギの大腿骨顆部に作成した骨欠損部に埋植したところ、ピュアなDNゲルは最大埋植期間の12週後でも全く接着が認められなかった一方で、HAp/DNゲルでは2週後に骨組織との接着が認められ、4週以降ではゲルそのものの強度を超えた高い接着強度を達成した。この接着構造を詳細に解析するため、骨とHAp/DNゲルの境界領域を高倍率の電子顕微鏡で観察したところ、骨再生がゲル内部まで進展し、明確な境界のない傾斜構造を形成していることが示された。この領域では天然の骨組織と合成ハイドロゲルが融合しており、この界面を破壊するには、骨とゲルの両方を破壊する必要があるため、非常に高い接着強度を達成していると考えられる。この傾斜構造は、実際の軟骨や腱、靭帯などの結合軟組織が骨と結合している形態と非常に類似しており、無毒かつ生体にとって違和感のない理想的な接着形態と言える。また、HApは酸性環境で容易に溶解することが知られている。これを利用して、HApが表面コートされたDNゲルに、目的の形の酸性ゲルをスタンプのように接触させると、接触した部分のみHApが溶解した微細な表面パターン処理ができる。このゲルを生体内に埋植すると、HApがコートされた目的の部分のみを選択的に骨接着させることが可能となり、より複雑で高度なゲル-骨接着法を確立した。

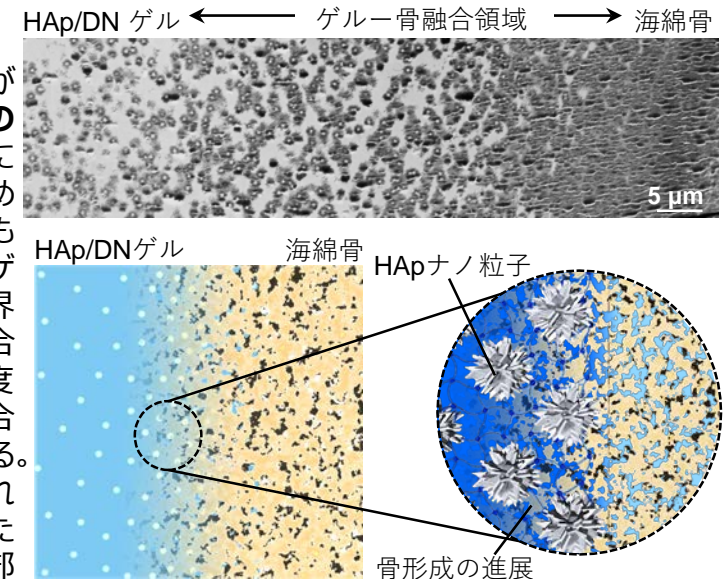


図2 ゲルへの骨再生進展による高強度接着

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

これまで高強度ハイドロゲルの結合軟組織、特に軟骨への応用にとって大きな課題であった、生体内におけるゲルの高強度骨接着固定法を開発した。本手法は、物質透過性を有するゲル材料であれば種類を問わないユニバーサルな固定技術である。この技術を元に、現在、企業、医師と共に高強度ゲルの人工軟骨への臨床応用研究を進めている。現行の人工関節置換による関節治療では、軟骨欠損部だけでなく正常部分も除去してしまう侵襲性の高い手術である。それとは異なり、ハイドロゲルを人工軟骨として用いる場合は、正常部分を生かしながら欠損部のみにゲルを埋植するため、実際の軟骨組織に近く違和感が少なくなるだけでなく、手術における患者の負担も大きく軽減できる。近い将来に、この次世代人工軟骨手術を受けられるよう研究・開発を進めていく。