

自分の骨を育てて直す夢の治療を目指して

# 生分解性樹脂複合材料による 骨再生用スcaffoldsの開発

イノベーションプラザ京都における育成研究 平成16年度採択課題

「生分解性樹脂複合材料による骨再生用高機能スcaffoldsの開発」

代表研究者 京都大学大学院 工学研究科 機械理工学専攻 教授

## 北條 正樹



PLLA繊維/PLGA樹脂からなるかご型および三次元スcaffoldsを開発した。まず、編機および織機を開発して製造技術を確立するとともに、その生分解過程を含めた力学特性、及びin vitroにおける細胞接着と増殖の性能を評価した。さらに生物学的安全性試験、in vivo動物実験を実施し、その有効性を確認した。

### ■ 研究内容、研究成果

組織再生工学の進歩により、骨の欠損部で骨芽細胞を活性化させることにより骨を再生させることが可能になってきた。この手法は、従来の自家骨やインプラントの移植と比べ利点が多く、期待されている。ここで、工学の立場から要となるのが、細胞増殖の足場（スcaffolds）である。要求される機能は、1) 組織液が循環する多孔構造でありかつ細胞が接着し増殖する面積があること、2) 結合組織の進入を阻止して組織形成の空間を確保すること、3) 必要な剛性・強度を有すること、4) 適度な生分解速度を有すること等、構造と機能の両面から多岐にわたる。

本研究では、生分解性樹脂であるポリ-L-乳酸（PLLA）繊維およびバインダーとして乳酸・グリコール酸共重合体（PLGA）樹脂からなる複合材料を用いて、骨再生用高機能スcaffoldsを開発した。本手法では、かご型（リリアン編）または三次元織の2種類の繊維構造をバインダーで複合化することにより、その構造や機能およびその異方性を自由

に設計することが可能である。さらに、本研究では、歯科医師の指導の下で、臨床の立場も考慮してスcaffoldsの設計仕様を決定した。また、繊維および樹脂として米国食品医薬局（FDA）のGMP基準に適合した生分解性樹脂を用いることにより、実用化に向けての障害も少ないと予測される。スcaffoldsの製造技術に関して、かご型では従来の手編みと比べ100倍以上の生産性向上を実現するとともに、その性能の向上と品質の安定化を図ることができた。三次元織に関しては、密度が低く連通孔を有する織構造が作製できる装置を、全く新しい発想により開発した。

開発されたスcaffoldsは、優れた力学特性、生分解性を有する他、in vitroにおける細胞増殖も良好である。実施した生物学的安全性試験においても、問題は認められていない。さらに、イヌやミニブタを用いた実験において、骨の再生が認められた。

### ■ 今後の展開、将来の展望

開発されたスcaffoldsは、まず単体で、その優れた細胞培養能力を生かしたバイオリクター等への用途展開の実用化が近いと考えられる。さらに、医療器具関連商社を通じて研究用製品としての販売を検討している。

当初目的とした、注入型培養骨と組合わせた製品を臨床研究において試験品として使用する用途、および、これらの医療機器としての販売には、さらなる検討とデータの蓄積が必要である。今回の研究では動物実

験において定性的な成果を得るのみにとどまっているが、今後適切なモデルを用いて大規模な実験を行い、定量的な成果を得ることが必要である。

医療機器としての販売のためには、治験確認申請、治験、製造販売承認のプロセスを経ることが必要である。注入型培養骨に関して現在その準備を行っているところであり、これと本スcaffoldsを組合わせた医療機器の販売はその次のステップとなるため、さらに時間がかかると予測される。

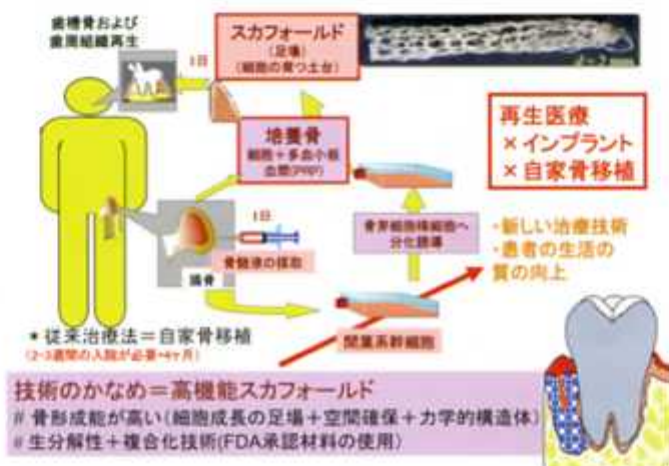


図1 スcaffoldsを用いた骨の再生医療



図2 スcaffolds用リリアン編機と開発したかご型スcaffolds

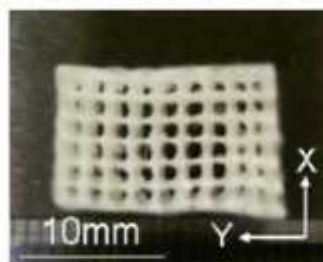


図3 三次元織機と開発した三次元スcaffolds

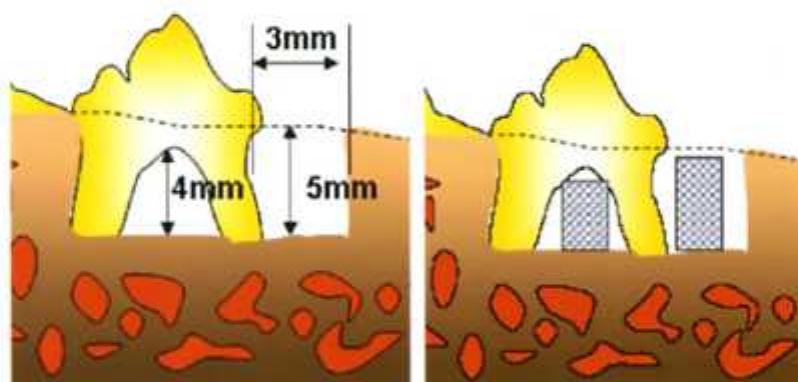


図4 イヌの欠損モデルと欠損部にスcaffoldsを移植したときの模式図

## 研究体制

**代表研究者** 京都大学大学院 工学研究科 機械理工学専攻 教授 北條 正樹

**研究者** 安達 泰治(京都大学)、日和 千秋(神戸大学)、横田 久美子(神戸大学)、馬場 俊輔(先端医療振興財団先端医療センター)、大久保 淳(アルプラスト)、島 伸行(アルプラスト)、井上 剛臣(アルプラスト)、井元 俊之(井元製作所)、西村 理(井元製作所)、田中 信生(科学技術振興機構)

**共同研究機関** 京都大学、神戸大学、(財)先端医療振興財団先端医療センター、アルプラスト(株)、(株)井元製作所

## 研究期間

平成16年10月～平成19年9月

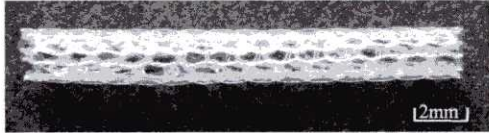
# 生分解性樹脂複合材料による骨再生用スcaffold

## ★再生医療分野での研究・開発用途に！

※スcaffoldは全て弊社クリーンルーム内にて作製・管理しています。

スcaffoldとは、… 近年の組織工学の進歩により、自分の細胞を用いて疾患を治癒する再生医療技術が発達している。スcaffoldとはこの技術の三大要素の一つであり、細胞成長のための足場となるものである。三大要素とは、①自分の細胞・②細胞成長を促進する分化誘導因子・③スcaffoldである。

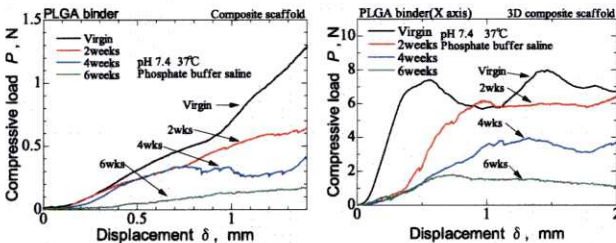
### (1) かご型スcaffold



本製品は、歯周病により欠損を生じた歯槽骨再生用スcaffoldとして開発を行ったものです。PLLA(ポリ乳酸)繊維でチューブ状の編み構造体を作製し、バインダーとしてPLGA(乳酸-グリコール酸共重合体)を塗布しています。また、壁面に空孔を有した形状です。(空孔率は約94%)

#### 【主な特徴】

- ・繊維直径は0.07~0.15mm
- ・編み目のピッチは0.5~1mm.
- ・円筒直径は1mm・1.5mm・2mm.
- ・長さは1~7cm.
- ・コイル状繊維の挿入による半径方向の力学特性の制御が可能
- ・バインダー樹脂はPCLに変更可.



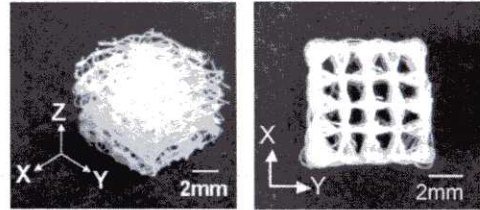
かご型スcaffold(半径方向) 3D スcaffold(X軸方向)

図1 scaffoldの圧縮強度の低下(PBS中)

#### 【参考文献】

- 田中・日和・井元・安達・北條・馬場, 材料システム, Vol.26, pp.79-88(2008)  
日和・沖添・中井・田中・安達・北條・馬場, 材料システム, Vol.26, pp.89-95(2008)

### (2) 三次元スcaffold

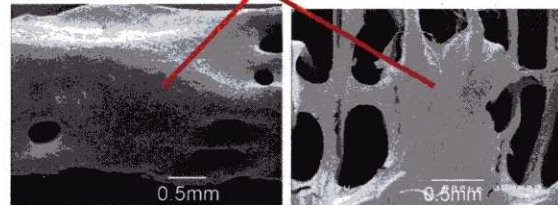


本製品はやや大きな骨欠損に適応できる骨再生用スcaffoldとして開発を行ったものです。PLLA繊維で三次元織構造体を作製し、バインダーとしてPLGAを塗布しています。Z軸方向に大きな貫通孔, X・Y軸方向に小さな貫通孔を有した形状です。(空孔率は約89%)

#### 【主な特徴】

- ・X-Y 繊維直径は0.07~0.15mm.
- ・Z 繊維は直径0.1~0.2mm.
- ・Z 軸方向の孔径は約1mm, X 及び Y 軸方向の孔径は約0.3mm.
- ・外寸は, 最大10×10×7mm.
- ・バインダー樹脂はPCLに変更可.

#### 骨組織の形成



かご型スcaffold 8週 3D scaffold 6週  
図1 scaffold上でマウスの骨芽細胞様細胞(MC3T3-E1, RikenBRC)の培養を行った時のSEM画像

日和・横田・中井・田中・井元・安達・北條・馬場, 材料, (2008.9掲載予定)

本スcaffoldは、(独)科学技術振興機構 JST イノベーションプラザ京都における平成16年度採択育成研究として行った、JST・京都大学・神戸大学・先端医療センター・アルプラスト(株)との共同研究の成果に基づき開発されたものです。

 Imeto 株式会社 井元製作所

〒602-8315 京都市上京区今出川通七本松東入ル上ル突抜町501番地  
TEL 075-464-3630  
FAX 075-463-2718