

201408003B

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業

カーボンナノチューブとPEEK材を複合する技術を活用した
脊椎手術のための高機能インプラントの開発

(H24 - 医療機器・一般 - 003)

平成24年度～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者

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

齋藤 直人

平成27(2015)年5月

目 次

I. 総合研究報告

カーボンナノチューブとPEEK材を複合する技術を活用した
脊椎手術のための高機能インプラントの開発

齋藤直人

研究要旨	-----	1
A. 研究目的	-----	2
B. 研究方法	-----	7
C. 研究結果および D. 考察		
平成24年度	-----	10
平成25年度	-----	59
平成26年度	-----	90
E. 結論	-----	134
F. 健康危険情報	-----	136
G. 研究発表	-----	136
H. 知的財産権の出願・登録状況	-----	137
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	138
II. 研究成果の刊行物・別刷	-----	141

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合研究報告書

カーボンナノチューブとPEEK材を複合する技術を活用した
脊椎手術のための高機能インプラントの開発

研究代表者 齋藤 直人

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

研究要旨

我が国の脊椎疾患を有する患者数は、高齢化の影響を受けて急速に増加しており、いわば国民的疾患の様相を呈している。脊椎手術が必要な重症例も増加しており、国民のQOL (quality of life) を守るためには、安全・安心な脊椎手術用医療機器の開発は、早急に対応を迫られる課題である。多くの脊椎手術で行われる脊椎固定では、脊椎椎体スペーサー（ケージを含む）と骨移植が用いられる。しかし、以前より脊椎椎体スペーサーに使用されているチタン金属は、骨に比べて硬すぎるために母床の脊椎椎体が圧潰することがある。これにより、複数回手術が必要になる、機能障害が発生するなどの問題が多数生じている。このため近年は、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）材が頻用されるようになった。PEEK単体または炭素繊維強化PEEK（CFR/PEEK）を脊椎椎体スペーサーに使用すると、金属材料に比して弾性率が低いため、椎体が圧潰することが少ない。しかしPEEKは骨親和性が低いため、骨移植を併用した場合でも骨癒合しにくく、不安定性が生じるという大きな欠点がある。このように、現在の脊椎椎体スペーサーによる脊椎固定には多くの問題があるが、今後も脊椎手術が増加し続けることは確実である。

このような状況において、日本で発見されたカーボンナノチューブ（CNT）はナノテクノロジー材料の代表であり、近年急速に生体材料への応用研究が活発になっている。研究代表者らの医工・産学連携開発チームは、2003年からCNTを応用した人工関節用ポリエチレンやセラミックスの実用化を目指した先駆的研究を進めてきた。これまでに、CNTは生体親和性に優れ、骨誘導能を持つなど、生体材料として優れていることを明らかにしてきた。またCNT単体および複合材料の生体安全性を徹底的に検証し、現在外部専門機関でGLP試験を実施している。工学的には、すでにCNT複合材料の高機能化を達成している。特にCNT複合ポリエチレンは、電磁波を用いたポリエチレン/CNT界面の構造制御技術の開発により、高弾性率化と耐衝撃性向上という相反する物性を両立出来ることが明らかになり、画期的な特性を有する生体材料が現実になりつつある。本研究では、この独自に開発したCNT複合技術をシーズとしてPEEK材に適用し、新しいCNTとPEEKの複合材料（CNT/PEEK）を開発する。目的とする製品は、強度が高いが弾性率が骨に近似し、骨親和性の高い理想的なCNT/PEEK脊椎椎体スペーサーである。この開発に成功すれば、手術を必要とする多くの重症脊椎患者に有用な、日本発の革新的医療機器になることが期待できる。

研究分担者

加藤博之・信州大学医学部・教授
高橋 淳・信州大学医学部附属病院・講師
薄井雄企・信州大学医学部附属病院・特任研究員
羽二生久夫・信州大学バイオメディカル研究所・講師
伊東清志・信州大学医学部附属病院・講師
青木 薫・信州大学医学部附属病院・助教
高梨誠司・信州大学医学部附属病院・医員
岡本正則・信州大学医学部附属病院・助教（診療）
小林伸輔・信州大学医学部附属病院・医員
野村博紀・信州大学医学部附属病院・医員
田中 学・信州大学医学部附属病院・医員
森山茂章・福岡大学工学部・教授
西村直之・ナカシマメディカル株式会社・課長
湯谷知世・ナカシマメディカル株式会社・係員
赤木 雅道・ナカシマメディカル株式会社・主任
奥山真紀子・ナカシマメディカル株式会社・係員

A. 研究目的

【研究の目的・必要性】

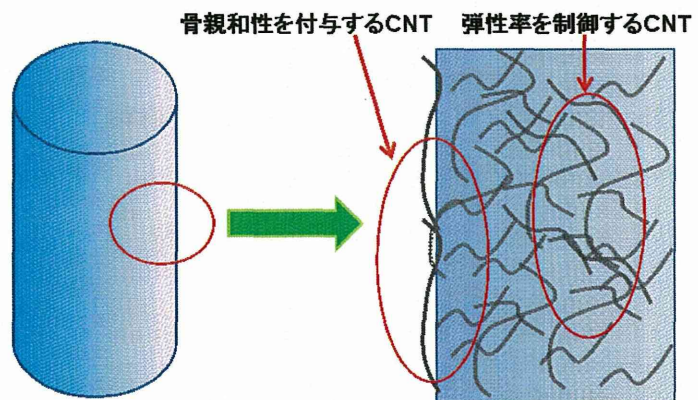
高齢化社会となった現在、脊椎疾患を有する患者数が急増し、国民的疾患の様相を呈している。平成20年度患者調査によれば平成11年度比60-80%の増加であり、腰椎疾患だけでも我が国の患者数は2500万人と言われている。これに伴い脊椎手術を行う変形性脊椎症、脊椎迂り症、腰部脊柱管狭窄症などの患者数が急増し、特に脊椎圧迫骨折は骨粗鬆症の増加とともに急速に増加しており、慢性の痛みを生じる場合には手術を必要とする。しかし、現在の脊椎手術には多くの問題点が残されており、期待された効果が得られず、複数回の手術が行われること、大きな機能障害が残存することなどがある。今後も増え続けることが予想される脊椎手術を成功させることは、国民のQOLの向上、医療費の削減のために早急に対応を迫られる課題である。

この脊椎手術ではほとんどの場合に脊椎固定が行われるが、この際にインプラントである脊椎椎体スペーサーが使用される。これは上下の脊椎椎体の間にスペーサー挟み込み、腸骨などから採取した骨を移植して脊椎を固定する手術である。通常のスぺーサーで固定する場合もあるが、ケージ状のスぺーサーに骨を詰め込み、より脊椎固定を促進する手技も普及している。これらの脊椎椎体スペーサーにはチタンなどの金属が使用されてきたが、金属に比べて周囲の骨が弱いため、時間の経過とともに椎体が潰れてきてしまうという問題が多数生じた。このため、近年では金属の代わりにポリエーテルエーテルケトン (PEE

K) が使用されている。

PEEKのメリットは、対疲労性、耐摩耗性、寸法安定性に優れており、生体安全性について実証されていることである。しかし金属に比べて強度が低いため、炭素繊維強化PEEK (CFR/PEEK) が使用されることが多い。しかし、このCFR/PEEKには、骨親和性が低い (骨癒合を妨げる)、骨と弾性率が大きく異なる (スペーサー周囲骨が弱くなる)、微細な構造を形成しにくいなどの問題点がある。実際にCFR/PEEKを脊椎椎体スペーサーに用いた脊椎固定手術では、短期成績はよいが、一定期間経過すると母床骨との間に隙間が生じ不安定になる、固定された上下の椎体が脆くなるなどの問題が生じてくる。このため、再び機能障害を生じる、再手術が必要になる等、患者のQOLの低下を招いてしまう。

以上の問題点を解決するために、カーボンナノチューブ (CNT) を複合したPEEK (CNT/PEEK) の脊椎椎体スペーサーを開発する。CNT/PEEKは、CNTの複合方法と複合率を調整することにより、高い強度を保ったまま、骨と近い弾性率を達成することが可能である。また、CNTには骨形成を促進する特性があるため、CNT/PEEKは骨誘導能を有する世界初の生体活性スペーサーになることが期待できる。これにより、CFR/PEEKで問題であった周囲の椎体骨との不安定性や脆弱化を防ぐことができる。さらに、CNT がナノサイズであるため太い炭素繊維を強化材として使用する場合より、微細な構造の脊椎椎体スペーサーを作製することが可能で、移植骨の量を増加させる、周囲の骨が入り込みやすい構造を構築できるなどの可能性がある。



最適な弾性率と骨親和性を有する CNT 複合 PEEK 材

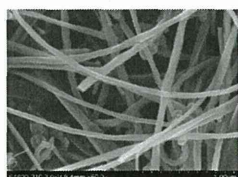


脊椎椎体スペーサーによる脊椎固定

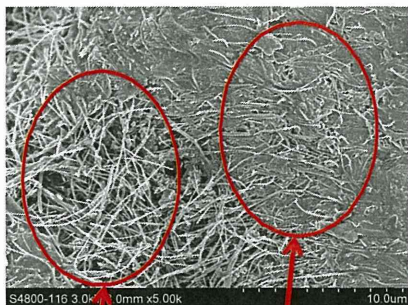
【当該研究計画に関して現在までに行った研究等】

現在、CNTは新しい構造材料、機能性材料として多くの分野で研究開発が行われ、応用製品が普及しつつある。信州大学では、研究協力者であるCNT製法の化学気相成長法を発見した工学部教授遠藤守信を中心に、地域イノベーションクラスタープログラムや地域卓越研究者戦略的結集プログラムにおいて、製造技術や応用技術を開発し、CNT研究を大きく推進している（Nature 2005等）。一方医療分野においても、CNTの生体応用研究は近年世界的に注目されてきたが、生体材料の生体反応を専門研究分野（Nat Biotechnol 2001等）とする研究代表者は、8年前からCNTの生体材料としての生体安全性研究を研究協力者である実験動物中央研究所堤秀樹らと進め、その成果を世界に発信してきた（Chem Soc Rev 2009, Chem Soc Rev 2011等）。また、整形外科医である研究代表者は、研究協力者である松本歯科大学生化学教授宇田川信之らと協力してCNTと骨組織の反応を細胞内シグナルのレベルまで探求し、CNTが骨形成を促進することを世界で初めて明らかにし（Small 2008, Nano Let 2009等）、その後各国の研究チームが実証している。このCNTの骨形成促進機能をCNT/PEEKで発揮させることにより、初の骨誘導能を有する生

体活性椎体スペーサーを実現する。さらに、CNTを生体材料と複合する技術開発を、信州大学工学部および研究協力者であるナカシマメディカル株式会社西村直之らと共同で進めてきた。特に人工関節摺動部材であるポリエチレンおよびセラミックスにCNTを強化材として複合する研究は、基盤研究(A)、NEDO「ナノテク・先端部材実用化研究開発」、経産省「課題解決型医療機器」などで進め、すでに専門機関によるGLP試験を実施している段階である。この研究過程において、CNT複合材料のこれまでにない様々な物性を見出している。例えば耐摩耗性材料である人工関節用ポリエチレン材料において高い弾性率でありながら耐衝撃性が高い相反する条件を実現する材料の開発に成功している。この画期的な特性を実現には、CNTとポリマーの界面制御技術が大きな鍵を握っている。具体的には電磁波を用いて不活性雰囲気/真空中で誘電加熱によりCNT/ポリマーの界面を形成する技術であり、本研究開発はこの技術を応用して実施する。その他にもCNT複合材料に多くの独創的技術を有しており、これらのシーズはCNTをPEEKに複合する際にもそのまま適用が可能であり、従来と比較して高い耐久性と最適な弾性率を持つCNT/PEEKを実現するものである。

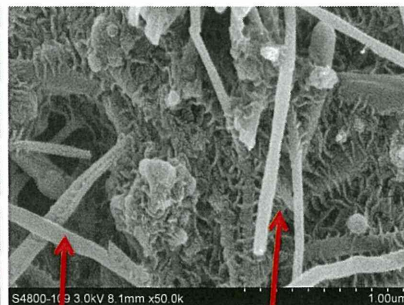


CNT単体



CNTとポリマーの複合化
/弾性率制御

CNT単独で存在/骨親和性



CNTとポリマーの複合化
/弾性率制御

CNT単独で存在/骨親和性

CNT/ポリマーコンポジット技術の一例（ポリエチレン）

【研究期間内に何をどこまで明らかにするか】

研究内容として、具体的には以下3点が中心となる。

- 1) 生体親和性および骨誘導能を持つ材料・構造体の研究開発
- 2) PEEK材料の特有の課題である高い高温成形技術での適用改良
- 3) 対象となる脊椎部材である動的圧縮、曲げ試験による耐久性実証。

本研究開発においては3年を計画しており、各年度の目標を示す。

平成24年度：CNT/PEEKを製造し、基礎材料物性の計測(物理的、生物学的)を実施する。製造にフィードバックし、脊椎椎体スペーサーに最適なCNT/PEEKを達成する。

平成25年度：CNT/PEEKを用いた動物実験を終了する。外部機関におけるGLP試験を実施する。薬事承認申請を実施する。

平成26年度：臨床治験へ向けた準備を完了する。

研究期間内の達成目標は、GLP試験の終了、臨床治験の前(治験相談)までである。

【当該研究の特色・独創的な点】

CNT複合材料の生体材料への応用そのものが、世界初の試みである。研究代表者らはこのCNT生体応用研究を世界に先駆けて開始し、各省庁から多くの補助を受けて、CNT/ポリエチレンおよびCNT/セラミックスについては大きく先行している。すでにPMDAとの無料相談や医薬品・医療機器薬事戦略相談のための事前面談などを行っており、日本初の革新的人工関節として臨床応用に向かって進んでいる。本研究課題であるCNT/PEEKの脊椎椎体スペーサーは、CNT複合技術および臨床応用において、この先行研究の経験を最大限に生かす開発研究である。CNT/PEEKの生体材料以外の工業製品は各国で研究が開始されているが、高温形成など技術的な問題点が多く、未だに十分な物性が出ていない。CNT/ポリエチレンおよびCNT/セラミックスで培った複合技術を応用して課題を解決し、最大の特性を引き出すことができると考えている。CNT/PEEKの生体材料への応用研究はもちろん世界初の試みである。優れた機械的特性に加えて骨誘導能などの生体活性を有する独創的な脊椎椎体スペーサーを開発する。臨床応用のために最も重要な生体安全性については、先行するCNT複合材料のデータを効率よく応用し、必要なCNT/PEEK独自の生体安全性試験を実施する。これにより、今後更に激増することが確実な脊椎手術のための、日本初の革新的医療機器を創出することができる。

【当該研究により期待される科学的成果および学術的メリット】

本研究により開発されるCNT/PEEK複合材料は、これまで問題が多かった脊椎椎体スペーサーの機能が飛躍的に向上させ、脊椎手術技術が大きく進歩する。また脊椎椎体スペーサー以外にも骨折治療用プレートや人工関節に応用が可能で、多くの疾患治療が進歩する。さらにCNT複合材料の臨床応用の実現により、CNTのDDSへの応用や再生医療への応用など、重要疾患への新しい展開が可能になる。一方、CNT複合PEEKは、生体材料のみならず一般の工業製品にも有用であり、様々な分野の科学技術に重要な進歩をもたらす。

【経済的メリット】

日本の医療機器市場はこれまで外国企業に圧倒されていたが、世界初のCNT/PEEK脊椎椎体スペーサーは、日本の企業が巻き返しを図る突破口になる。さらに、日本発の革新的医療機器として巨大な世界市場に参入できれば、日本の医療産業全体が活性化され、日本経済の発展に大きく寄与する。医療費などの経済的効果は次に記載した。

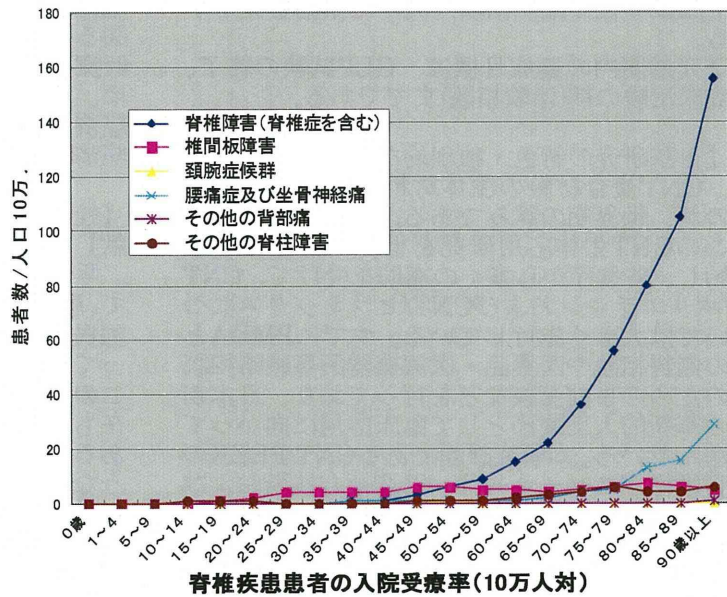
【社会的メリットおよび厚生労働行政への貢献】

平均寿命、健康寿命が世界一の日本において、患者数が最も多い疾患は脊椎疾患であり、国民のQOLに最も関与する疾患であるといっても過言ではない。厚生労働行政において、この国民病ともいえる脊椎疾患の克服は、現在も今後も最も力を入れるべき課題の一つである。特に、脊椎疾患患者が手術を受けるような重篤な状況になった場合、その行動制約は本人のみならずその周辺の家族、看護職員などへ波及する。少子高齢化が進んでいる現在、労働人口の減少、医療費増大は緊急の対応を迫られている。また入院治療等が発生した場合、労働人口である家族の経済的・精神的・肉体的負担が大きい。特に医療機関から離れた地域に居住する家族にとってはホテル滞在など実際の医療費以外の費用を負担することになる。さらに往々にしてその負担を行うのは高齢の同居家族である場合が多く、国民生活向上の観点からは“安心・安全”である国づくりからその現状は大きな問題である。

厚生労働省の基本理念の1つである“世界に誇る少子高齢社会の日本モデルとなるよう、格差が少なく、何歳になっても働きたい男女が働くことができ、安心して子どもを産み育てることができ、地域で健康に長寿を迎えることができる社会”の実現のためには、日常

誰でも抱える可能性のある脊椎疾患(広義では腰痛から重篤な疾患まで)の問題点を解決し「医療・介護」分野で真の意味での安心・安全(高齢者におけるQOLの確保、家族・介護者及び介護費用の軽減・負担減)を確保するものである。介護保険の総額は7兆5000億に達し(平成22年度)、本費用の削減は急務である。

以上の理由から、当該研究により脊椎疾患の重症患者に行われる脊椎手術の治療成績が大きく向上し、術後の機能障害が減少して複数回手術を回避できるようになれば、社会的メリットは大きく、厚生労働行政に貢献することが期待できる。



B. 研究方法

本研究において生体機能再建部材であるCNT/PEEK材料を開発する技術目標は、①長期にわたって使用が可能な強度と耐久性を有すること、②これまで実現不可能であった生体の骨組織に近い弾性率を実現すること、③骨親和性が低いPEEKに骨誘導能を有するCNTを複合することにより、骨親和性という新たな生体特性を付加することである。

また臨床応用を実現するための目標は、①CNT/PEEKの生体安全性を徹底的に検証すること、②CNT/PEEKを脊椎椎体スペーサーとしての医療機器に適合させること、③研究期間内に臨床治験前までの準備を完了することである。

本研究開発は次の3つのステージによって実施する。

1) 基本部材開発ステージ (平成24、25年度)

基本的なCNT/PEEK材料開発は信州大学 (研究代表者: 医学部教授齋藤直人、研究分担者: 工学部准教授薄井雄企) が中心となり、素材料設計、生体親和性構造設計を実施する。その仕様に基づきインプラント製造経験のあるナカシマメディカル株式会社 (研究協力者: 開発部西村直之) が実際のインプラント製造規格に基づき試験片を製造し、研究レベルにおける機械的特性を評価する。

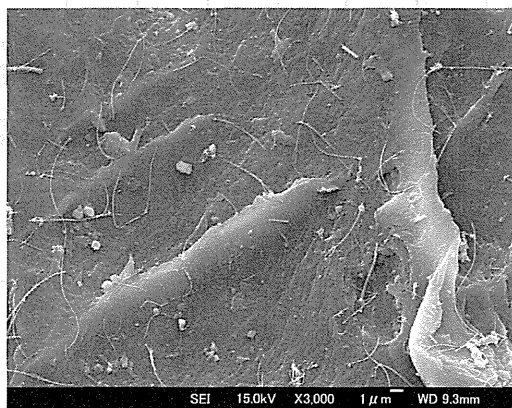
CNT/PEEKの生体安全性評価、骨親和性評価は、信州大学、松本歯科大学 (研究協力者: 生化学宇田川信之)、実験動物中央研究所 (研究協力者: 試験事業部堤秀樹) が行う。in vivo試験としては、短期～長期の皮下および骨埋め込み試験、遺伝子改変マウスによる発癌

性試験など、in vitro試験としては、細胞毒性試験、遺伝毒性試験などを実施する。

CNT/PEEKの骨親和性は、本研究の重要課題の一つである。このため、予備実験として前倒して骨親和性評価研究をすでに開始している。PEEK材の表面にCNTを付着させ、実験動物の骨孔に埋め込んだ。比較対照はCNTを付着していないPEEKである。数回の予備実験を行い、その結果を工学にフィードバックしてCNTの複合方法の検討を行い、CNTの骨誘導能が十分発揮できるインプラントの表面性状を構築する。

対象となる脊椎椎体スペーサーのコンセプトデザインは、信州大学 (齋藤直人、研究分担者: 医学部教授加藤博之、研究分担者: 医学部附属病院助教伊東清志) が中心となり、決定する。このコンセプトを基に実際のインプラント設計 (構造解析、詳細設計) を実施する。構造解析においては福岡大学 (研究分担者: 工学部准教授森山茂章)、詳細設計においてはナカシマメディカル株式会社が実施する。

開発プロセスとして重要な素材開発においては、研究代表者らのグループでは既にCNT/ポリエチレン材料の開発を行った実績がある。これは人工関節摺動部材として現在実用化目前まで開発を進めた素材/医療器具である。この素材開発において電磁波利用CNT/ポリマー界面制御技術を開発し、完全な混合が困難なこれら2つの物質を融合させることに成功している。この部材は、弾性率は高いが耐衝撃性に優れるという相反する性質を両立させた。単純な混合では得られないこの電磁波利用界面制御技術はその形態だけでなく、その機能性向上 (機械物性への寄与と生体親和性への寄与) を期待できるものである。



CNT/PEEK 複合材料のSEM像

2) 薬事申請、臨床試験向けGLP試験、及びISO/JIS規格に従った物性確認試験（平成25、26年度）

具現化されたインプラントに関しては臨床試験を実現するためには①インプラントの機械的特性 ②安全性試験（GLP試験）を行う必要がある。

① インプラントの機械特性試験（研究代表者：信州大学、研究協力者：ナカシマメディカル株式会社）（一部外注）

- ・ 素材の検証試験
検証すべき物性としては引張、曲げ、圧縮、回旋などの基本的な機械物性及び溶出などの科学的な物性を調査する。
- ・ インプラント実物の試験

脊椎の試験規格であるASTM規格F2077に従い試験を実施する必要がある。本試験を元に薬事承認申請の資料を整備する。規格に示されるように、静的圧縮、回旋、動的圧縮、回旋圧縮などの試験を実施する。

②安全性試験（GLP試験）（外注：GLP試験対応機関）

安全性試験においてはGLP規格に基づき以下の項目の試験を実施する必要がある。

- 細胞毒性試験
- 感作性試験
- 復帰突然変異試験
- 染色体異常試験
- 短期筋肉内埋植試験（1週～4週）
- 骨内埋植試験（1週、4週、12週、24週、48週）

この他にも後述する薬事相談如何では、追加の試験を実施する可能性がある。

3) 臨床治験に向けた準備ステージ（PMDA対応など）（研究2年次～3年次）

上記項目2)と同時並行に薬事申請を行う。研究2年目後半より薬事戦略相談を実施し、申請における活動を開始する（研究代表者：信州大学、研究協力者：ナカシマメディカル株式会社）。

本研究の新規性より臨床治験が必要になると考えられるために、当該研究期間終了後直ちに信州大学が中心となり医師主導治験を実施する予定である。目標症例数は2施設合計66症例を予定している。

製品はClassIIIで申請を実施する予定である。

年次計画工程表

所掌	分担テーマ	H24				H25				H26			
		～6	～9	～12	～3	～6	～9	～12	～3	～6	～9	～12	～3
信州大学	素材設計												
	生体親和性構造設計												
	素材評価(生体)												
	インプラント設計												
	GLP試験対応												
	PMDA対応												
ナカシマメディカル(株)	素材試作												
	素材評価(機械物性)												
	インプラント詳細設計												
	ASTMF2077試験												
福岡大学	PMDA対応												
	構造解析(素材)												
	構造解析(インプラント)												
松本歯科大学	素材評価(生体)												
実験動物中央研究所	素材評価(生体)												
GLP外注機関	GLP試験対応												