

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-188419

(P2013-188419A)

(43) 公開日 平成25年9月26日(2013.9.26)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)  
**A 6 1 L 27/00 (2006.01)** A 6 1 L 27/00 F 4 C 0 8 1

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2012-58258 (P2012-58258)  
 (22) 出願日 平成24年3月15日 (2012.3.15)

(71) 出願人 500175325  
 学校法人愛知学院  
 愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地  
 (74) 代理人 100078190  
 弁理士 中島 三千雄  
 (74) 代理人 100115174  
 弁理士 中島 正博  
 (72) 発明者 河合 達志  
 愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内  
 (72) 発明者 普山田 宏成  
 愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内

最終頁に続く

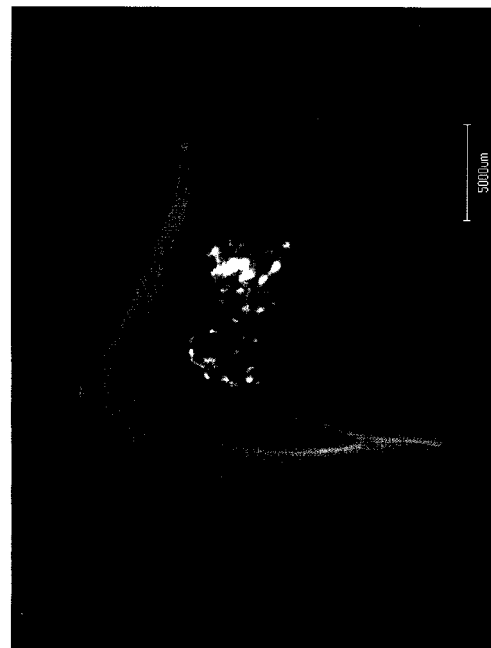
(54) 【発明の名称】 新生骨誘導に用いられるスキャホールド、並びに、新生骨誘導に用いられるBMP-スキャホールド複合体及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】形状制御が可能であり、従来品に比べて耐高負荷物性に優れた新生骨誘導に用いられるスキャホールド、並びに、新生骨誘導に用いられるBMP-スキャホールド複合体及びその製造方法を提供すること。

【解決手段】新生骨誘導に用いられるスキャホールドは、X線発生装置で得られた骨欠損部の三次元座標データに基づいて金属粒子を電子ビームにより積層して造形された三次元メッシュ素材からなるものである。その金属粒子は30µm超100µm以下のチタン粒子であり、その三次元メッシュ素材のポアサイズは100µm以上である。新生骨誘導に用いられるBMP-スキャホールド複合体は、上記スキャホールドと、当該スキャホールドに複合化された骨形成因子(BMP: Bone Morphogenetic Protein)とからなる。

【選択図】 図7



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

X線発生装置で得られた骨欠損部の三次元座標データに基づいて金属粒子を電子ビームにより積層して造形された三次元メッシュ素材からなる新生骨誘導に用いられるスキャホールドであって、

前記金属粒子は30 μm超100 μm以下のチタン粒子であり、前記三次元メッシュ素材のポアサイズが100 μm以上であることを特徴とする新生骨誘導に用いられるスキャホールド。

## 【請求項 2】

前記ポアサイズが800 μm以上であることを特徴とする請求項 1 に記載の新生骨誘導に用いられるスキャホールド。 10

## 【請求項 3】

前記三次元メッシュ素材の表面が0以上200 μm以下の凹凸によって構成されていることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の新生骨誘導に用いられるスキャホールド。

## 【請求項 4】

前記三次元メッシュ素材の太さが200 μm以上600 μm以下であることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の新生骨誘導に用いられるスキャホールド。

## 【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれかに記載の新生骨誘導に用いられるスキャホールドと、当該スキャホールドに複合化された骨形成因子（以下単に「BMP」ともいう）と、からなることを特徴とする新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体。 20

## 【請求項 6】

前記BMPは生体の骨から抽出し部分精製したものであることを特徴とする請求項 5 に記載の新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体。

## 【請求項 7】

骨欠損部のX線画像を撮影するX線撮影工程と、

前記X線画像に基づいて前記骨欠損部の三次元座標データに加工する三次元座標データ設計工程と、

粒径30 μm超100 μm以下のチタン粒子をターゲットとして電子ビーム三次元造形機を用いてスキャホールドを作製するスキャホールド作製工程と、 30

BMPと前記スキャホールドとを複合化する複合化工程と、からなることを特徴とする請求項 5 又は 6 に記載の新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体の製造方法。

## 【請求項 8】

更に、前記複合化工程の前に当該スキャホールドの表面をプラズマ処理する表面改質工程を備えたことを特徴とする請求項 7 に記載の新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新生骨誘導に用いられるスキャホールド、並びに、新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体及びその製造方法に関し、更に詳しくは、所定の三次元座標データに基づいて、電子ビームを用いて金属粒子を所望の三次元形状となるように積層することにより三次元造形物を作製し、その三次元造形物と骨形成因子（Bone Morphogenetic Protein、以下単に「BMP」ともいう）とを複合化させる技術、並びに、当該複合体を生体移植して新生骨を誘導する技術に関する。 40

## 【背景技術】

## 【0002】

口腔領域には種々の顎骨欠損性の疾患（例えば、腫瘍、嚢胞、外傷、炎症）が存在し、その骨欠陥部位に新たな骨を再生させることは、きわめて重要である。そのため、従来か 50

ら、これらの骨疾患によって生じた骨欠損部の再建には種々の方法が提案されている。例えば、他の部位の骨を欠損部に移植させ、骨の再生を誘導させる方法（自家骨移植）が周知である。

【0003】

また、特許文献1の「骨インプラント及び骨インプラントを製造するためのセット」には、連続気孔系を有する開放セル金属構造を少なくとも含む骨インプラントが開示されている。同文献では、金属としてチタンが一例として掲げられ、開放セル内に骨形成性物質を充填することに言及されている。そして、同文献では、採用しうる開放セル金属構造の例として次のようなものが挙げられている。すなわち、整形外科企業Zimmerの製品「Trabecular Metal」、整形外科企業ESKAの多孔質骨インプラント、m-pore社の開放セル金属構造、Fraunhofer Instituts IFAMの様々な実験的粉末冶金法で製造された開放セル金属構造、及び、Fraunhofer Instituts ILTのレーザー焼結によって製造された金属構造である。

10

【0004】

特許文献2の「骨誘導支援組成物」として、形態付与性や形態保持性を有する骨誘導を支援する骨誘導支援組成物であって、メタアクリル酸エステル、多官能重合性単量体、メタアクリル酸エステルまたは多官能重合性単量体の内一方以上に溶解もしくは膨潤可能である重合体、重合性開始剤及び骨形成因子を有するものが開示されている。また、骨修復機能を有する反応性医療物質を作製する方法として、重合体とメタクリロイロキシエチルコハク酸メチル（T A）、多官能重合性物質、骨形成因子、生体親和性物質、重合性開始材を含む骨誘導支援組成物（混合物）を骨修復機能を有する反応性医療物質作製用金型或いは石膏型に填入し、 $20 \sim 500 \text{ kgf/cm}^2$ で約 $10 \sim 120$ 分間予備加圧後、型より取り出し形態修正を行う技術が開示されている。

20

【0005】

非特許文献1の「テーラード型運動器デバイスの技術開発及び探索的臨床応用研究」には、顎骨について、Rapid Prototyping（R P）技術を応用して患者C Tスキャン画像から理想的な顎骨形態を回復するテーラード型チタンメッシュトレイ（チタンメッシュプレート）を臨床研究使用する旨が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0006】

【特許文献1】特表2010-510817

【特許文献2】特開2006-296465

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】厚労省科研費報告書「テーラード型運動器デバイスの技術開発及び探索的臨床応用研究 平成22年度 総括・分担研究報告書Page.47-51（2011）」

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

40

しかしながら、自家骨移植を実施する場合には、再建部以外の骨組織を移植するためその部位の骨を喪失するという問題や必要量の確保が困難であるという問題がある。また、複雑な形状を有する欠損部位に適合した形状に加工することが困難、すなわち、欠損部位との間に隙間ができたり、解剖学的制約等の理由から形状制御が困難であるという問題がある。更に、顎骨には高負荷が加わるため、自家骨のみの移植ではその高負荷に耐えられるか保障ができない、すなわち、高負荷物性を保障できないという問題がある。

【0009】

また、特許文献1の開放セル金属構造は、チタン粒子の表面のみを焼結させて得られた構造と考えられるため、特に、高負荷物性が十分ではないという問題があると考えられる。また、特許文献2の場合には、骨誘導支援組成物が高分子樹脂からなるものであり、そ

50

もその形態を制御できないという問題がある。更に、非特許文献1の場合には、チタン金属を用いていたとしても、これを三次元造形したものではないため、骨欠損部の形状再現に限界があり、耐高負荷物性にも限界があるという問題がある。

【0010】

本発明は上記事情に鑑みてなされたものであり、その第一の目的は、形状制御が可能な新生骨誘導に用いられるスキャホールド、並びに、新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体及びその製造方法を提供することにある。

本発明の第二の目的は、従来品に比べて耐高負荷物性に優れた新生骨誘導に用いられるスキャホールド、並びに、新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体及びその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記課題を解決するために、本発明に係る新生骨誘導に用いられるスキャホールドは、X線発生装置で得られた骨欠損部の三次元座標データに基づいて金属粒子を電子ビームにより積層して造形された三次元メッシュ素材からなる新生骨誘導に用いられるスキャホールドであって、

前記金属粒子は30 $\mu$ m超100 $\mu$ m以下のチタン粒子であり、前記三次元メッシュ素材のポアサイズが100 $\mu$ m以上であることを要旨とする。

【0012】

本発明に係る新生骨誘導に用いられるスキャホールドは、X線発生装置で得られた骨欠損部の三次元座標データに基づいて金属粒子(30 $\mu$ m超100 $\mu$ m以下のチタン粒子)を電子ビームにより積層して造形された三次元メッシュ素材からなるものであるため、骨欠損部の形状に適合する三次元形状を実現することができる。従って、本発明によれば、形状制御が可能であるとともに、従来品に比べて耐高負荷物性に優れる。また、金属粒子がチタン粒子からなるため、生体親和性に優れる。また、前記三次元メッシュ素材のポアサイズが100 $\mu$ m以上であるため、BMPの充填が可能である。

【0013】

この場合において、前記ポアサイズが800 $\mu$ m以上であってもよく、1000 $\mu$ m以上であってもよい。BMPを前記三次元メッシュ素材の内部へ導入するためである。

【0014】

この場合において、前記三次元メッシュ素材の表面が0以上200 $\mu$ m以下の凹凸によって構成されていることが好ましい。BMPを十分に吸着させ複合化させるためである。例えば、膨出状球径約50 $\mu$ mの凹凸によって前記三次元メッシュ素材の表面が構成される。

【0015】

この場合において、前記三次元メッシュ素材の太さが200 $\mu$ m以上600 $\mu$ m以下であることが好ましく、更に好ましくは、300 $\mu$ m以上500 $\mu$ m以下であることが好ましい。30 $\mu$ m超100 $\mu$ m以下のチタン粒子をターゲットにして電子ビームを照射する結果、前記三次元メッシュ素材の太さがこのような値となる。

【0016】

上記課題を解決するために、本発明に係るBMP - スキャホールド複合体は、上記本発明に係る新生骨誘導に用いられるスキャホールドと、当該新生骨誘導に用いられるスキャホールドに複合化されたBMPとからなることを要旨とする。従って、本発明に係る新生骨誘導に用いられるスキャホールドと同様の作用効果を発揮する。更に、本発明に係る新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体は、これが生体へ移植されることにより新生骨を誘導することができる。

【0017】

この場合において、前記BMPは生体の骨から抽出し部分精製したものであることが好ましい。

【0018】

10

20

30

40

50

上記課題を解決するために、本発明に係る新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体の製造方法は、

骨欠損部のX線画像を撮影するX線撮影工程と、

前記X線画像に基づいて前記骨欠損部の三次元座標データに加工する三次元座標データ設計工程と、

粒径30 $\mu$ m超100 $\mu$ m以下のチタン粒子をターゲットとして電子ビーム三次元造形機を用いてスキャホールドを作製するスキャホールド作製工程と、

BMPと前記スキャホールドとを複合化する複合化工程と、からなることを要旨とする。従って、本発明に係る新生骨誘導に用いられるスキャホールドと同様の作用効果を実現する。

【0019】

この場合に、更に、前記複合化工程の前に当該スキャホールドの表面をプラズマ処理する表面改質工程を備えてもよい。

【発明の効果】

【0020】

本発明に係る新生骨誘導に用いられるスキャホールド、並びに、新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体及びその製造方法は、上記構成を備えたため、

- (1) 形状制御が可能である、
- (2) 耐高負荷物性を実現することができる、
- (3) 生体親和性が高い、
- (4) 新生骨誘導に用いることができるという効果がある。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】本発明の一実施形態に係る新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体1を作製する手順を説明するための工程図である。

【図2】骨欠損部の三次元座標データDにより構成される三次元画像の一例を示す図である。

【図3】Electron Beam Meltingシステム5（以下単に、「EBMシステム5」という）の構成を示す図である。

【図4】EBMシステム5を用いて積層造形された三次元造形物の一例を示す外観写真である。

【図5】本発明の一実施形態に係る新生骨誘導に用いられるスキャホールド2の外観写真である。

【図6】本発明の一実施形態に係る新生骨誘導に用いられるスキャホールド2のSEM写真である。

【図7】移植部位のマイクロCT画像である。

【図8A】EPMAによる元素分析結果を示す画像である。

【図8B】EPMAによる元素分析結果を示す画像である。

【図9】図8Bの組織観察拡大写真である。

【符号の説明】

【0022】

- 1 ... 新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体
- 2 ... 新生骨誘導に用いられるスキャホールド
- 3 ... コーンビーム型X線発生装置
- 4 ... コンピュータ
- 5 ... EBMシステム
- 6 ... 電子ビーム発生部
- 6 a ... フィラメント
- 6 b ... グリッドカップ
- 6 c ... アノード

10

20

30

40

50

7 ... フォーカスコイル  
 8 ... 偏向コイル  
 9 ... 真空チャンバー  
 10 ... パウダーコンテナ  
 11 ... 積層テーブル  
 D ... 三次元座標データ  
 EB ... 電子ビーム  
 MP ... 金属粒子  
 S1 ... X線撮影工程  
 S2 ... 三次元座標データ設計工程  
 S3 ... スキャホールド作製工程  
 S4 ... 複合化工程

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

以下、図面を参照して本発明の一実施の形態について詳細に説明する。

(BMP - スキャホールド複合体1の作製)

図1は、本発明の一実施形態に係る新生骨誘導に用いられるBMP - スキャホールド複合体1を作製する手順を説明するための工程図である。

工程S1の骨欠損部のX線画像を撮影するX線撮影工程においては、例えば、コーンビーム型X線発生装置3を用いて骨欠損部、例えば、患者の顎骨欠損部のX線CTスキャン画像が撮影される。

20

【0024】

次に、工程S2の三次元座標データ設計工程においては、工程S1で得られたX線画像に基づいて骨欠損部の三次元座標データD(例えば、STLデータ)に加工する。すなわち、工程S1で得られたX線画像がコンピュータ4に読み込まれ、画像解析ソフトを用いて骨欠損部の三次元データが設計され、更に、その三次元データが一定の厚み(ピッチ)にスライスされる。これにより、骨欠損部の三次元座標データDが得られる。その三次元座標データDにより構成される三次元画像を図2に示す。

【0025】

次に、工程S3のスキャホールド作製工程においては、粒径 $30\mu\text{m}$ 超 $100\mu\text{m}$ 以下、好ましくは平均粒径約 $70\mu\text{m}$ のチタン粒子をターゲットとしてEBMシステム5を用いてスキャホールド2が作製される。

30

【0026】

ここで、図3を参照してEBMシステム5を用いた積層造形によるスキャホールド2の作製の仕組みについて説明する。電子ビーム発生部6(フィラメント6a、グリッドカップ6b、アノード6c)から加熱されたフィラメント6aを介して電子ビームEBが発生される。電子ビームEBは三次元座標データDに基づいて発生するよう制御される。すなわち、電子ビームEBは、フォーカスコイル7により集束され、更に、偏向コイル8により三次元座標データDに基づく位置に走査される。これにより、真空チャンバー9のパウダーコンテナ10から積層テーブル11上に均等に供給された金属粒子MP(本実施形態では粒径 $30\mu\text{m}$ 超 $100\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $50\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは平均粒径約 $70\mu\text{m}$ のチタン粒子)のうち当該走査線上のターゲットとなる金属粒子MPに電子ビームEBが照射され、これにより金属粒子MPが溶融される。そして、三次元座標データDに従った三次元空間位置に内部まで溶融された金属粒子MPが積層され冷却され、所望の三次元造形物が得られる。例えば、図4に示すメッシュ状の三次元造形物(ポアサイズ約 $1000\mu\text{m}$ 、格子太さ約 $300\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下)が得られる。すなわち、EBMシステム5によれば、複雑な形状の三次元造形物を得ることができる。

40

【0027】

得られた三次元造形物は、真空チャンバー9内でのプロセスにより得られたものである

50

ため、不純物が除去されており材料特性に優れる。また、その三次元造形物は、高温で造形されたものであるため安定で残留歪が低い。尚、本実施形態において、チタン粒子を用いるのは、生体親和性に優れているためである。また、金属粒子MPとして用いるチタン粒子の粒径を30 $\mu$ m超としたのは、30 $\mu$ m以下だと処理中に爆発する危険性があるためである。より好ましい範囲として、50 $\mu$ m以上100 $\mu$ m以下としたのは、この範囲が実用的であり、100 $\mu$ mを超えるとスキャホールド2の表面がざらつくためである。

#### 【0028】

次に、工程S4のBMPとスキャホールド2とを複合化する複合化工程について説明する。

まず、BMPを天然抽出する。患者口腔内の歯、例えば、親知らず等から抽出するとよい。次に、BMP溶解液としてタンパク質溶解剤を調整(GuHCl(4M)+CaCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(0.5M))し、BMP粉末を溶解液に溶解する。

次に、図5に示す中空のメッシュ状円筒(又はメッシュ状円柱)のスキャホールド2(直径4mm×高さ8.5mm)1個に対して、タンパク質溶解剤200 $\mu$ Lを滴下する。タンパク質溶解剤が付着したスキャホールド2をCut off 6000の透析チューブ内に封入し、透析外液を蒸留水として48時間透析する。これにより、BMPをスキャホールド2に吸着させる。そして、BMPをスキャホールド2に吸着させたものを凍結乾燥する。これにより、スキャホールド2の表面にBMPが綿状に沈殿し、複合化が完了し、BMP-スキャホールド複合体1が得られる。尚、人工合成の水溶性BMPを用いる場合には、BMP溶液をスキャホールド2に滴下した後、凍結乾燥を行えばよい。これにより、BMP-スキャホールド複合体1が得られる。

#### 【0029】

工程S4の他の例について説明する。デキストリンを蒸留水に溶解した後、BMP粉末(上記と抽出手法は同様)と、当該デキストリン溶液とを混和させ、スキャホールド2に練り込み、凍結乾燥を行えばよい。これにより、BMP-スキャホールド複合体1が得られる。

#### 【0030】

工程S4の更なる他の例について説明する。スキャホールド2にBMP粉末(上記と抽出手法は同様)をスキャホールド2に振動を与えながら付着させる。その後、スキャホールド2の表面にデキストリン溶液を塗布する。これにより、BMP-スキャホールド複合体1が得られる。尚、表面にデキストリン溶液を塗布するのは、BMP粉末のこぼれ落ちを防ぐためである。

#### 【0031】

上記工程S4について種々の手法を説明したが、上記いずれの手法においても、工程S4を行う前にスキャホールド2の表面をプラズマ処理する表面改質処理工程を行ってもよい。プラズマ処理により表面改質がなされ、BMP溶液等とスキャホールド2との親和性が高まると考えられるためである。

#### 【0032】

(スキャホールド2)

図5に示すスキャホールド2は、図1に示す工程S1~S4を行って作製されたものである。すなわち、スキャホールド2は、コーンビーム型X線発生装置3で得られた骨欠損部の三次元座標データDに基づいて金属粒子MPを電子ビームEBにより走査・溶融・積層して造形されたものである。図5に示すように、スキャホールド2は、三次元メッシュ素材からなる。より具体的には、中空のメッシュ状円筒(又はメッシュ状円柱)である。メッシュ素材は、例えば、ハニカム構造、トラス構造、ラーメン構造とすることができるがこれに限定されない。

#### 【0033】

積層造形に用いた金属粒子MPは30 $\mu$ m超100 $\mu$ m以下のチタン粒子であるため、図5の三次元メッシュ素材の表面は、図6のSEM写真に示すように、0以上200 $\mu$ m以下の凹凸によって構成されているが、表面性状はこれに限定されない。例えば、本実施

10

20

30

40

50

形態のように平均粒径70 μmのチタン粒子を金属粒子MPとして用いた場合、図6の表面の凹凸の球状膨出部の球径は同図に示すように約50 μm(40 μm~70 μm程度)となるがこれに限定されない。また、同図に示すように、三次元メッシュ素材の太さは200 μm以上600 μm以下であるとよく、300 μm以上500 μm以下がより好ましいがこれに限定されない。ターゲットとなる金属粒子MPの粒径を制御することにより、三次元メッシュ素材の太さは制御可能である。

#### 【0034】

また、同図に示すように、三次元メッシュ素材のポアサイズは、約1000 μmである。ポアサイズは、患部の状態に応じて適宜選択しうるが、100 μm以上が好ましく、800 μm以上がより好ましい。BMPの充填を可能とするためである。ポアサイズが大きい程、BMPをスキャホールド2の内部へ導入することが容易となる。スキャホールド2は以上の構成を備えるため、骨欠損部の形状に適合する形状を実現することができ、形状制御が可能であるとともに、従来品に比べて耐高負荷物性に優れる。また、金属粒子MPはチタン粒子からなるため、生体親和性に優れる。

10

#### 【0035】

(BMP - スキャホールド複合体1)

BMP - スキャホールド複合体1は、スキャホールド2の表面に、BMPが吸着し、複合化されたものである。BMPは、人間又は動物から抽出・部分精製したものが好ましいがこれに限定されない。

20

#### 【実施例】

#### 【0036】

(スキャホールドの作製)

骨欠損部の三次元座標データDとして、直径4 mm×高さ8.5 mm、メッシュ状(ポアサイズ1000 μm)の円筒形(円柱形)のものを作製した。次に、その三次元座標データDに基づいて三次元多孔質のスキャホールドを作製した。すなわち、スキャホールドは、Electron Beam Meltingシステム(Arcam A1、Arcam AB(Arcam社製))を用いて、純チタン粉末(平均粒径70 μm)をターゲットにして電子ビームを照射する(出力1.4 kW、造形速度80 cm<sup>3</sup>/h)ことにより作製した。

#### 【0037】

(スキャホールドの観察)

作製後の表面性状及びポアサイズの観察をSEMを用いて行った。図6にSEM像を示す。SEM観察において、スキャホールドの表面性状は粗造であり、ポアサイズは設計と同じく約1000 μmであることが分かった(図5参照)。

30

#### 【0038】

(BMP - スキャホールド複合体の作製)

Urist等の方法に準じて脱灰ブタ皮質骨よりBMPを抽出・部分精製した。

移植試料は次のようにして調整した。

まず、作製したスキャホールドを10 mMデキストリン水溶液中に浸漬した。

次に、BMP溶解液としてタンパク質溶解剤を調整(GuHCl(4 M) + CaCl<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O(0.5 M))し、作製したBMP粉末(5 mg)をこのグアジニウム塩酸で溶かした。

40

次に、作製したスキャホールド1個に対して、タンパク質溶解剤200 μLを滴下した。タンパク質溶解剤が付着したスキャホールドをCut off 6000の透析チューブ内に封入し、透析外液を蒸留水として48時間透析した。これにより、グアジニウム塩酸を抜いた状態でBMPをスキャホールドに吸着させた。その後、BMPを吸着させたスキャホールドを凍結乾燥した。そして、BMP - スキャホールド複合体を得た。

#### 【0039】

(BMP - スキャホールド複合体の生体移植)

次に、BMP - スキャホールド複合体を生体に移植した。用いた生体は、DDY conventionalマウス(4週齢、雄性)であり、移植した部位は、左側大腿部筋膜間空隙である。

50



## 【 0 0 4 0 】

## ( 組 織 観 察 及 び 考 察 )

移植 3 週間後にマイクロCT撮影を行いその観察を行った。また、通法に従い試料を樹脂包埋し、E P M Aによる元素分析及び非脱灰による組織観察を行った。図 7 に示すマイクロCT画像によれば、B M P - スキャホールド複合体の周辺に不透過像が認められた。また、図 8 A 及び図 8 B に示すE P M Aによる元素分析結果並びに図 9 に示す組織拡大写真によれば、B M P - スキャホールド周辺にC a、P 及びO が顕著に検出された。それらの重ね合わせ像は、3 元素ともほぼ同部位に存在していることを示した。以上のことから、不透過像はB M P によって誘導された新生骨と考えられる。

更に、組織観察では、B M P - スキャホールド複合体の内部には、殆ど新性骨の誘導が認められなかったが、その外周囲には旺盛な新性骨の誘導が認められた。

10

## 【 0 0 4 1 】

以上のことから、E B M システムは、複雑な形状のB M P - スキャホールド複合体の作製に適用可能であることが判明した。すなわち、得られるB M P - スキャホールドの形状制御が可能であることが判明した。また、E B M システムによれば、用いるチタン粒子径に応じてスキャホールドを作製することができる。例えば、メッシュ太さをチタン粒子径の約 4 倍 ~ 約 1 2 倍程度にすることができる。従って、E B M システムは、新生骨誘導に最適な形状を構築するのに実用性が高いことが判明した。更に、B M P - スキャホールド複合体を構成するスキャホールドは、チタン粒子をターゲットとしてE B M システムにより作製されたものであることから、従来品に比べて耐高負荷物性に優れている。

20

## 【 0 0 4 2 】

上記のように、B M P - スキャホールド複合体の外周囲には、良好な新生骨誘導が認められたが、その内部への骨誘導はわずかであった。従って、スキャホールドの内部にB M P を効率的に吸着させ複合化させるには、

( 1 ) 骨へと分化する間葉系幹細胞の進入に適したポアサイズになるように、スキャホールドの三次元座標データを設計するとよい、

( 2 ) 表面性状を改質してもよい、

( 3 ) B M P とスキャホールドとの吸着・複合化手法を患部の症状に応じたものとするるとよい、といえる。

## 【 0 0 4 3 】

以上、本発明の実施の形態について詳細に説明したが、本発明は上記実施の形態に何ら限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲内で種々の改変が可能である。

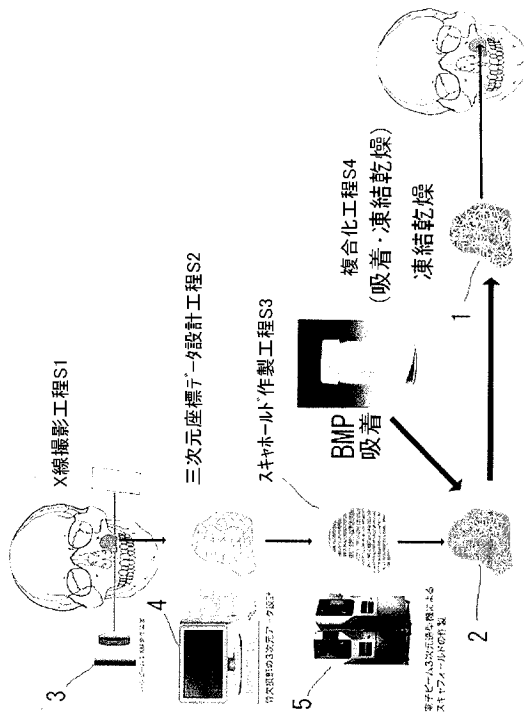
30

## 【 産 業 上 の 利 用 可 能 性 】

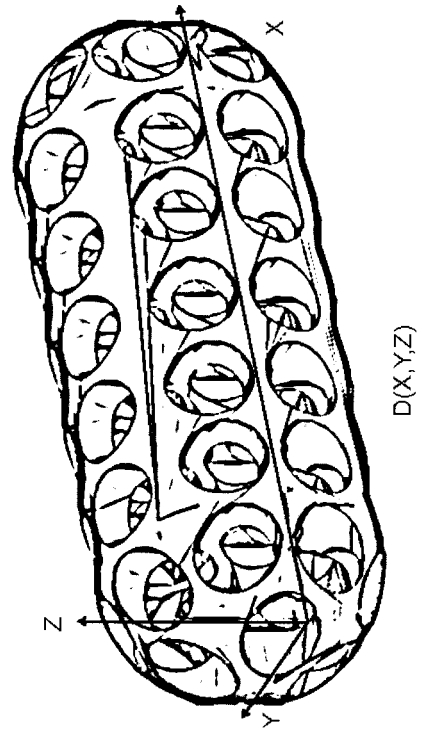
## 【 0 0 4 4 】

本発明に係る新生骨誘導に用いられるスキャホールド、並びに、新生骨誘導に用いられるB M P - スキャホールド複合体及びその製造方法は、新生骨誘導に関連する医療産業メーカーその他関連産業団体において有用性が高い。

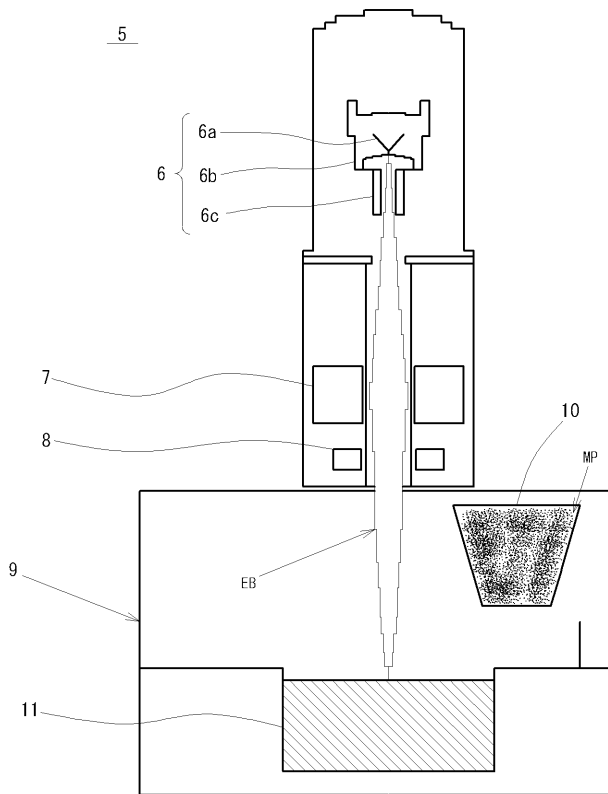
【 図 1 】



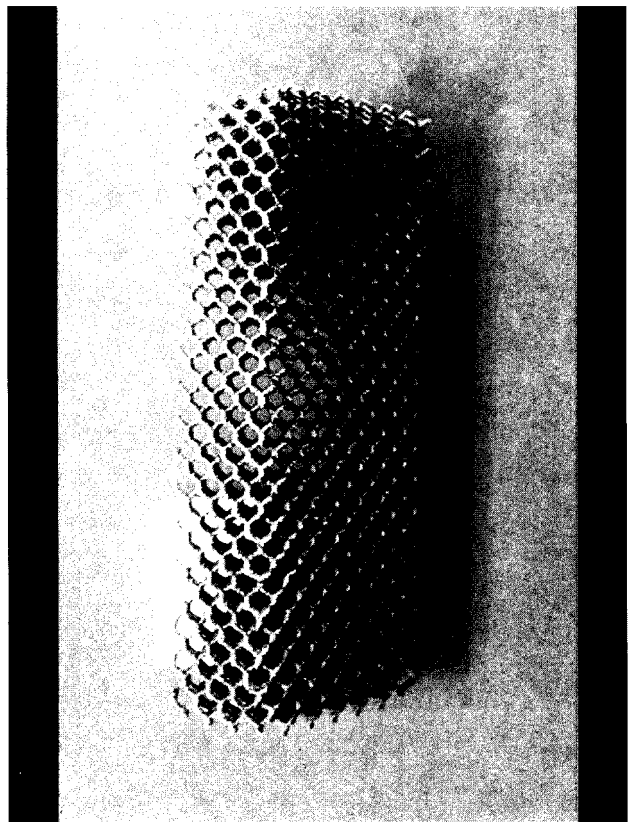
【 図 2 】



【 図 3 】



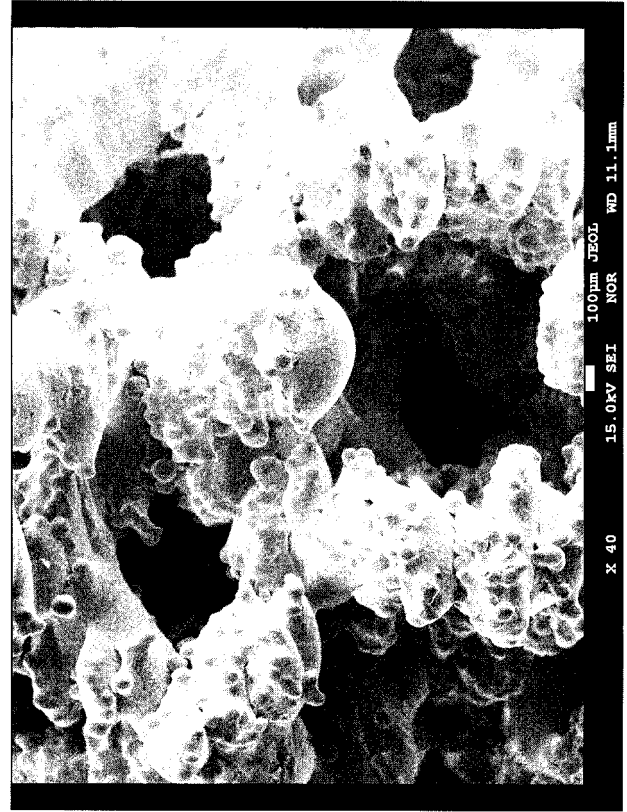
【 図 4 】



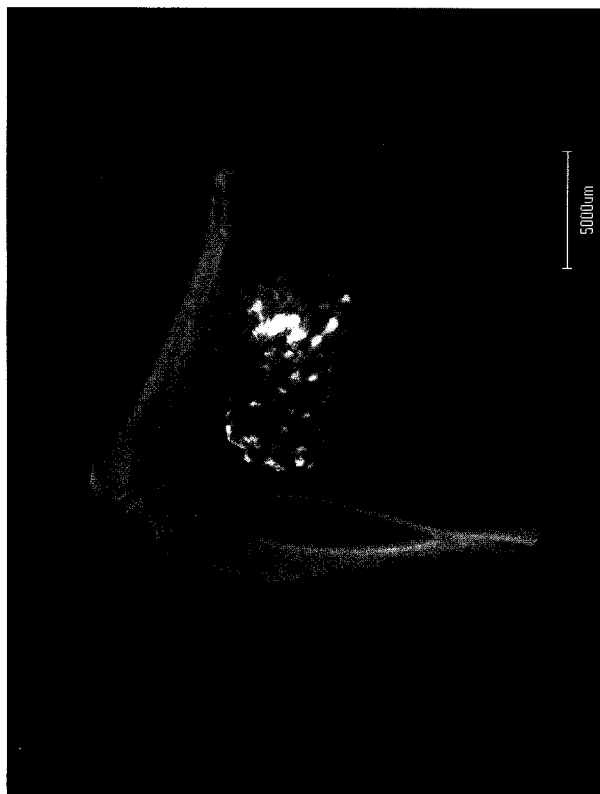
【 図 5 】



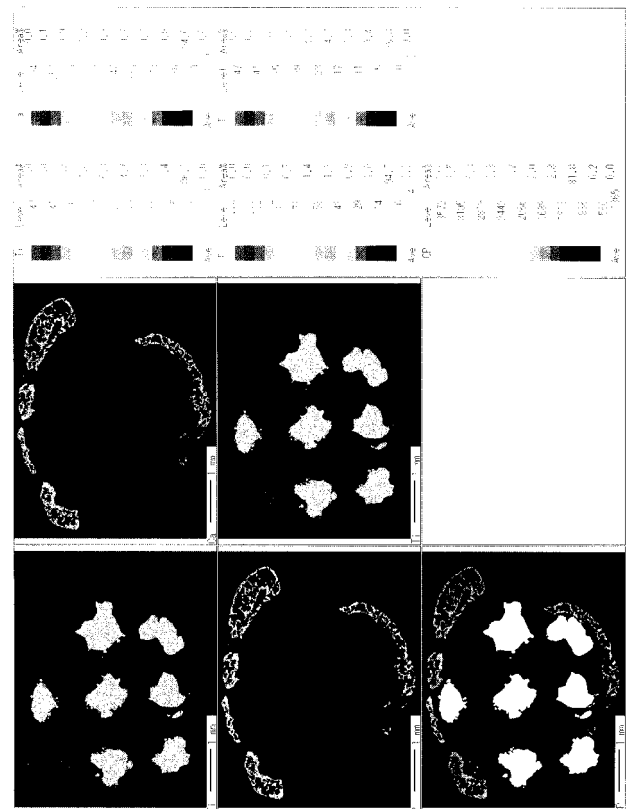
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 A 】





---

フロントページの続き

(72)発明者 小林 周一郎

愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内

(72)発明者 辰巳 龍司

愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内

Fターム(参考) 4C081 AB04 BA12 BA13 CD28 CG02 DA06 DB06 DB07 DC12 EA02  
EA15