

京都大学	博士 (医学)	氏名	清水 孝 彬
論文題目	Bioactivity of sol-gel-derived TiO ₂ coating on polyetheretherketone: In vitro and in vivo studies (Sol-gel 法で酸化チタンコーティングした PEEK (ポリエーテルエーテルケトン) の生体活性評価)		
(論文内容の要旨)			
<p>【序論】 PEEK(ポリエーテルエーテルケトン)は、生体親和性の高い高分子ポリマー材料であり、主に脊椎固定術用インプラントとして臨床応用されている。PEEK は従来のチタン製インプラントと異なり、皮質骨に非常に近い弾性率を有しているため、インプラント周囲の骨における応力遮蔽を防ぎ、骨の委縮を回避できるという利点がある。また、PEEK は X 線透過性の材料であるため、手術部位の骨癒合の有無を単純 X 線で確認しやすい。一方で、PEEK 表面は化学的に非常に安定しているので直接骨組織と結合しない、つまり生体活性 (in vivo) での骨結合能)がないことが大きな問題点である。PEEK の優れた力学特性を維持したまま生体活性を付与できれば、骨周囲に使用する理想的なインプラント材料となり得る。</p> <p>酸化チタン (TiO₂) 溶液に PEEK を浸漬し、表面にゲル状の TiO₂ コーティング層を形成させた後(Sol-gel 法)、酸処理を加えることで擬似体液中のアパタイト形成能を付与できることが明らかになっている。このコーティング層は容易に PEEK 表面から剥離するが、O₂ plasma 照射もしくは Sandblasting (TiO₂ 粉末を使用) で前処理すれば層の基材への接着力が増し、剥離を防ぐことができる。そこで本研究では、これらの前処理後に Sol-gel 法で TiO₂ をコーティングし、さらに酸処理を加えることで PEEK に生体活性を付与できるかを評価した。また、in vitro) での評価として、それぞれの方法で処理した PEEK 表面の、擬似体液中のアパタイト形成能及び間葉系幹細胞の反応を評価した。</p> <p>【目的】 Sol-gel 法による TiO₂ コーティングで PEEK に生体活性を付与できるかを評価すること。</p> <p>【材料と方法】 a. 無処理、b. O₂ plasma + Sol-gel、c. O₂ plasma + Sol-gel + 酸、d. Sandblasting + 酸、e. Sandblasting + Sol-gel + 酸、の 5 通りの方法で処理した PEEK を以下の評価法で比較した。(1) in vitro) 評価：擬似体液に各処理した PEEK を浸漬し、表面のアパタイト形成能を評価した。また、PEEK 板上でウサギ骨髄由来間葉系幹細胞 (MSCs) を培養し、PEEK 表面への細胞接着能、細胞増殖能、骨芽細胞系への分化能を評価した。(2) in vivo) 評価：平板状 PEEK インプラントをウサギ脛骨近位部に埋入し、4、8、16 週の埋入期間で、インプラントと周囲の骨を試験片として取り出し、力学的、画像的、組織学的に評価した。力学的評価ではインプラントと骨の結合力を、画像的評価では μCT でインプラント周囲の新生骨量を、組織学的評価ではインプラントと骨の結合率を、それぞれ測定した。</p> <p>【結果】 (1) in vitro) 評価：酸で処理した群 (c, d, e 群) で、擬似体液浸漬後に表面の良好なアパタイト形成能を認めた。MSCs の反応に関しては、Sandblasting で前処理した群 (d, e 群) が、優れた細胞の接着性と骨芽細胞系への分化を示し、O₂ plasma 照射で前処理した群 (b, c 群) で高い細胞増殖能を認めた。</p>			

(2) in vivo) 評価：前処理の方法に関わらず、酸で後処理した群 (c, e 群) において、8 週、16 週の時点で優れた骨-PEEK 間の結合力がえられた。ただし、Sol-gel コーティングせずに酸処理した群 (d 群) では無処理群と差はなかった。 μ CT での新生骨量と、組織像での骨と PEEK の結合率も同様の結果だった。

【考察】 前処理の方法 (O₂ plasma 照射もしくは Sandblasting) に関わらず、酸処理を加えれば、Sol-gel 法による TiO₂ コーティングは PEEK に優れた生体活性を付与できることが明らかになった。Sol-gel 法を用いずに Sandblasting と酸処理だけでも擬似体液中のアパタイト形成能を付与することはできるが、PEEK 表面に均一に TiO₂ をコーティングできないため、in vivo) での骨結合能は得られなかったと考えられる。また、インプラント表面での MSCs の反応の違いは、処理した PEEK 表面の粗さや化学的性質に寄与するものと考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

PEEK(ポリエーテルエーテルケトン)は、生体親和性の高い高分子ポリマー材料であり、主に脊椎固定術用インプラントとして臨床応用されている。しかし、PEEK 表面は化学的に非常に安定しているので直接骨組織と結合しないことが大きな問題点である。本研究では、PEEK に対して、酸化チタン (TiO₂) をゲル状にして表面にコーティング(Sol-gel 法)し、酸処理を加えることで骨結合能を付与できるかを評価した。コーティング層の PEEK 表面への接着を促すために O₂ plasma 照射もしくは Sandblasting (TiO₂ 粉末を使用) で前処理し、これらが与える影響も評価した。In vitro) での評価としては、それぞれの方法で処理した PEEK 表面の、擬似体液中のアパタイト形成能及び間葉系幹細胞の反応を評価した。結果として、酸処理した群が擬似体液浸漬後に表面の良好なアパタイト形成能を示した。また、Sandblasting で前処理した群で、ナノレベルの粗さの影響を受けて間葉系幹細胞の PEEK 表面への良好な接着と骨芽細胞系への分化を認めた。In vivo) (日本白色家兎の脛骨へのインプラント埋入試験) では、前処理の方法に関わらず Sol-gel 法に酸処理を加えた群において、優れた骨 PEEK 間の結合力がえられた。以上のことから、Sol-gel 法と酸処理によって PEEK に生体活性を付与できることが明らかになった。

以上の研究は PEEK に対する骨結合能の付与方法の解明に貢献し、今後の整形外科領域における高分子ポリマーインプラントの開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 12 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。