

<全298> 純チタンマイクロ多孔板による新医領域への展開、フルメタル・バリアフィルターによる歯周組織再生

(委託先) 新世代加工システム株式会社
(再委託先) 国立大学法人 東北大学歯学部大学院
国立大学法人 東京医科歯科大学生体工学材料研究科
独立行政法人 理化学研究所
学校法人 近畿大学工学部
株式会社 長峰製作所
株式会社 モリタ

プロジェクトリーダー:東北大学歯学部大学院 研究科長 佐々木啓一

サブ・プロジェクトリーダー:新世代加工システム株式会社 代表取締役 大崎俊彦

(連絡先:新世代加工システム株式会社 取締役 吉川研一

電話:048-469-8311/FAX:048-486-9367/E-mail:ken-yskw@dune.ocn.ne.jp)

1. 研究開発の背景と目的

1-1 背景

5000 万人以上と推定される日本の歯周病罹患者の対応が不十分なため多くの歯が失われている。その背景として、歯周再生治療が臨床現場に普及していないことが挙げられる。歯周組織再生とはすなわち歯を支える歯根膜と歯槽骨の再生を意味し、その需要を満たすためのバリアメンブレンを用いた再生治療において、現在薬事承認使用されて素材がポリマー製のため、薄い(約 1mm)歯肉下に埋設するには厚すぎる(400 μ m)こと、賦形性に乏しく脆弱なこと、寿命が短い(2ヶ月)こと、さらに多孔質のため細菌がトラップされやすいことから、組織圧迫、血流障害さらに感染症を併発すれば骨再生を阻害し骨再生は失敗する。よって歯周組織再生法の普及には使用されている素材の改良が不可欠である。

1-2 目的

そこで純チタンでバリアメンブレン(この事業では部品とみてバリアフィルターと称す)の機能を達成し現行のポリマー製品と置き換える。そのためには以下の3点が主要な課題である。

○純チタン一種の極薄シートを母材とし、孔径 20 μ m、ピッチ 50 μ m の貫通孔アレイ生成法を確立し量産製法へ展開

○開発製法の特性と現場ニーズを考慮、「性能重視」と「コスト重視」の次の2ラインナップで製品化

・焼結タイプ(コストパフォーマンス)

・マイクロ成形タイプ(高性能)

○薬事承認に対応する製品性能および安全性評価

2. 研究開発の体制

2-1 新世代加工システム株式会社

事業管理を行い、受託研究機関を統轄する。また、マイクロ製法の開発を実施、「マイクロプレス加工」「レーザー加工」「マイクロプラスト加工」「表面改質」「放電プラズマ焼結」の研究開発に従事する。

2-2 株式会社長峰製作所

マイクロ製法の開発—マイクロプレス加工に必要な超精密パンチ加工用超精密平面研削盤の改造開発とバリアフィルターの開発を実施する。

2-3 独立行政法人理化学研究所

基幹研究所大森素形材工学研究室が担当。マイクロ製法の開発—マイクロ機械加工、マイクロ電解加工およびこれらによるハイブリッドシステムを構築する。

2-4 学校法人近畿大学工学部

機械工学科が担当。焼結成型法の開発—放電プラズマ焼結法による製法の開発を実施する。

2-5 国立大学法人東北大学

歯学研究科が担当。開発品の強度・物性試験、in vitro (試験管内で)安全性評価、in vivo (生体内で)動物実験を実施する。

2-6 国立大学法人東京医科歯科大学

生体材料工学研究所が担当。EDX, XRF, XPS による元素組織分析により、チタン材料そのものと加工による表面物性を安全面から評価する。

2-7 株式会社 モリタ

商品開発室が担当。市場調査、薬事承認準備を実施する。

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

歯周病再生治療(GTR法)に用いられる現状のバリアフィルターは、強度が脆弱で厚みが(400 μ m)あり歯周組織内での取り扱いに難があり、また多孔質で細菌定着し易い欠点がある。本開発は純チタンを薄板に歯肉細胞が通過し難い微細孔(ϕ 20 μ m)をピッチ 50 μ m にて高密度形成し、従来の 1/20~1/40 の厚みとした。

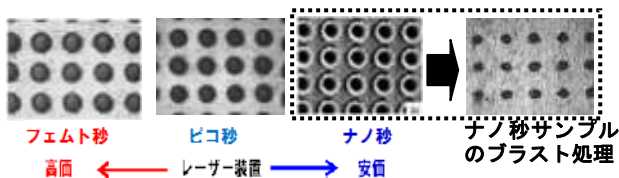
“バリアフィルター”を、従来のバリアメンブレンに置き換え、合理的なコストにて量産できる加工法を開発する。次に新規に開発されたバリアフィルターの安全性を確認するために生体適合性テスト、動物実験等を実施する。更に市場調査と薬事申請のための準備作業を実施する。

3-2 サブテーマ<1>フルメタル・バリアフィルターの新加工技術確立—バリアフィルターの製造法として、レーザー加工法とマイクロプラスト加工法の技術開発

担当:新世代加工システム株式会社(吉川研一以下5名)

(1) レーザー加工法

- 1) 仕様：*材質：純チタン I 種、*板厚：10~20 μm、*孔径：φ20 μm、*孔ピッチ：50 μm、*安全性：元素分析、生体適合性テスト、動物実験にて評価した。
- 2) 製法：フェムト秒(高価)、ピコ秒、ナノ秒(安価)の3種類のパルスレーザーを使用した。
- 3) 結果：*生体毒性を有する元素は原材料及び加工部位にて検出されなかった。*ビーグル犬への埋設試験では特に異常は認められなかった。*生産コスト：自動化を前提に競争力のある製造原価を実現する。*パルス幅に応じて穿孔部位の微細形状が異なり、フェムト秒では精緻な穿孔形状であった一方、ナノ秒ではレーザーが入射した孔縁部に熔融物(ドロス)が認められた。元素分析ではドロスの主成分は酸化チタンで生体為害性を及ぼす成分は検出されなかった。尚、後述のプラスト加工によりドロス除去・清掃が可能であった(下図)。



- 4) 結論：レーザー加工によるサンプルは、形状、物性および安全性の条件を満たし、動物試験における生体親和性にも今のところ問題はなく、なお経過観察中である。また本工法による量産可能であることが示唆された。

(2) マイクロプラスト加工

高効率の生産方式として検討した。

- 1) 仕様：孔径φ50およびφ80 μm、ピッチ200 μm
- 2) 結果：孔径φ80 μm、ピッチ200 μm加工を達成し(左図)、穿孔速度476個/秒を達成するもφ50 μmで孔未形成が発生した。
- 3) 結論：目標の達成には仕様は満足せず。メタルマスク適用により改善が期待される。



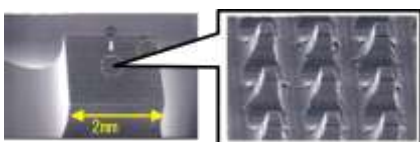
3-3 サブテーマ<2> マイクロプレス加工

—機械加工による量産テクノロジー—

担当：(株)長峰製作所、新世代加工システム(株)(長峰勝他6名)

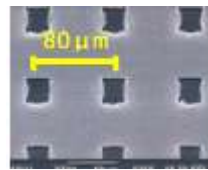
(1) 超精密加工機(小型精密研削盤)製作

- 1) 目標：孔径φ20 μm、ピッチ50 μmの微細孔加工用パンチ加工機の開発
- 2) 結果：超精密加工機およびそれによる微細孔、微細ピッチ用(□25 μm、ピッチ80 μm)パンチが完成した(下図)。



- 3) 結論：目標の超精密加工機の開発は完了した。

また、その加工機による微細パンチ加工もほぼ完成した。



(2) 微細パンチアレイによるプレス加工成形

- 1) 目標：上記試作パンチにて5~15 μm厚チタンシートを打抜き
- 2) 結果：上記のパンチで□25 μm、ピッチ80 μmメッシュフィルター構造を達成した。(上図)
- 3) 結論：ほぼ目標仕様のバリアフィルターを完成した。最終目標の孔径φ20 μm、ピッチ50 μmフィルターは3月中に達成見込みである。

(3) チタンシートの表面改質

- 1) ELID 研削法による表面改質：チタンシートに対するELID研削によって、シート表面に生体親和性に有効な良質のTiO₂層が形成された。
- 2) マイクロプラスト法による表面改質
シート表面に細胞附着能を高める(トポグラフィ効果)微細溝が形成されるとともに、ナノパルスレーザー加工の際に生じる孔縁部のドロス除去に極めて有用であった。以上の表面改質はチタン材の生体親和性向上に有効であり、レーザー加工後の表面清掃にも威力を発揮した。

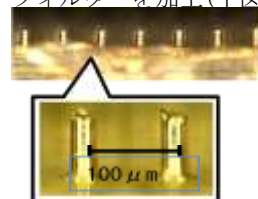
3-4 サブテーマ<3> 電気化学・電磁気加工による

超微細多孔質成形—マイクロエレクトロファブ리케이션

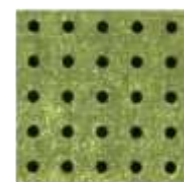
(1) 電気化学による超微細多孔質成形

担当：理化学研究所(大森 整他5名)
新世代加工システム(株)

- 1) 目標：マイクロエレクトロ(放電)加工による孔径φ20 μm、ピッチ50 μmのバリアフィルターの加工開発
- 2) 結果：マイクロツールによる加工用電極を作成し、チタンシートに対しエレクトロ(放電)加工を実施。孔径φ20 μm、ピッチ100 μmバリアフィルターを加工(下図)



マイクロツール加工による電極



エレクトロ(放電)加工によるバリアフィルター

- 3) 結論：目標の高密度には至らなかったが、形状の整った高精度のバリアフィルター加工がなされた。一方で電極の消耗と、加工に時間を要する問題が見られた。

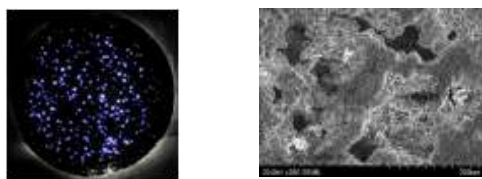
(2) 電磁気加工による超微細多孔質成形—マイクロSPSファブ리케이션

担当：近畿大学工学部(京極秀樹)
新世代加工システム(株)(吉川研一)

- 1) 目標：放電プラズマ焼結法(SPS)による純チタン微細多孔質性バリアフィルターの開発
- 2) 結果：
(ア)チタン粉末を原料とした多孔質製造法
食塩スペースホルダーを用いたSPS焼結に

より、微細な多孔質構造が形成された。

(下図)



SPS による焼結の際、食塩スペースホルダーにて多孔質構造が形成された純チタン薄板(左: 厚さ 0.5mm)および走査型電子顕微鏡(SEM)像(右)

(イ) 短繊維焼結による多孔質製造法

□30 μ m、長さ2mmによる薄板状の多孔質の焼結ができた。(右図)

- 3) 結論: いずれの焼結品も多孔質構造が確保されたが、柔軟性に乏しい。(ア)については孔径の制御がやや困難であり、(イ)については孔径がより微細だが、表面研磨を施すと孔が閉じてしまう傾向が見られた。



3-5 サブテーマ<4>物性、安全性評価、動物実験

担当: 東北大学大学院歯学研究科

(佐々木啓一他5名)

(1) 試作品強度・物性試験

- 1) 目標: 再生スペースを保持する強度ならびに生体内に埋設するための操作性、付形性の評価
- 2) 結果: 強度試験および歯周病科に在席する歯周病専門医による評価を行い、開発品を歯周組織内に埋設する際に適切な強度や弾性を検討、チタンシート厚さの選定と加工後の残留応力緩和と処理等によって、歯周組織内に設置可能な強度と適切な操作性・物性を得たと評価された。

(2) 安全性評価

- 1) 目標: 試作品上でヒト歯胚由来細胞を培養、その付着と増殖に与える影響、および加工による材料へのコンタミネーションの調査
- 2) 結果: レーザー加工による試作品上にて、ヒト歯胚由来細胞を72時間培養したところ、従来品のチタンメッシュ等では、材料表面に殆ど細胞の付着が認められなかった一方、試作品では微細貫通孔をアンカーとして多数の細胞が付着・増殖し、良好な生体親和性に加え、培養細胞の付着と増殖を促進することが確認された。不純物分析では、加工による金属元素の混入等は検出されなかった。エレクトロ加工および焼結加工品は予備試験にて生体親和性を確認した。

(3) 動物実験による組織再生、機能評価

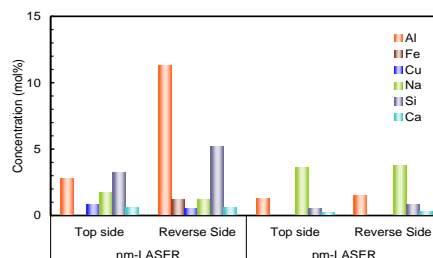
- 1) 目標: ビーグル犬を対象とした開発品の生体内における効果の検証
- 2) 結果: ビーグル犬の歯槽骨に歯周病モデルとなる骨欠損窩洞を形成、レーザー加工製バリアフィルター開発品を骨欠損部に適用し、組織再生機能を検証、埋設手術を計画通りに実施した。埋設後における動物の健康状態は良好、埋設後3ヶ月で標本作成予定である。

3-6 サブテーマ<5>物理化学的評価

担当: 東京医科歯科大学生体材料工学研究所

(塙 隆夫、堤 祐介)

- (1) 目的: 開発したバリアフィルターの表面分析を行い、物理化学的な立場から生体適合性や生体安全性を評価
- (2) 結果: レーザー加工によるチタン酸化物の形成を確認、ごく微量の不純物元素(下図)を検出、加工法の更なる改善を示唆した。



XPS 分析による微量混入元素

4. 得られた成果

- 目標仕様のバリアフィルター加工法が開発された。即ち 5~15 μ m 厚で 4cm 角のチタンシートに、ピッチ 50 μ m 孔径 ϕ 20 μ m の孔を 640,000 個の貫通孔アレイが形成されたバリアフィルが加工できた。
- バリアフィルター製造の 2 ラインナップ (レーザー加工、マイクロプレス加工) が確立された。
- 薬事承認審査に対応する製品性能、および安全性評価の達成の見込みが得られた。
- 目標仕様のバリアフィルターが達成され、新規製品の設計及び製法の最適化が図られた。
- 試作品の物性評価も達成された。
- 生体親和性と安全性及び生物学的機能評価は達成された。
- 動物実験による再生機能評価ビーグル犬へのレーザー製バリアフィルターの施術による健康への悪影響が無いことが確認された。

5. 薬事対応の状況

薬事申請は株式会社モリタが担当する。クラスの分類はⅢ(高度管理医療機器)に該当する。事業実施期間中を通じて、本開発品を後発品あるいは改良品いずれかとして取り扱うか、各受託機関および伴走コンサルティングである(財)医療機器センター・医療機器産業研究所の専門家と議論を重ねた結果、後発品にて早期の薬事承認を目指す。

また、安全性試験と動物試験評価をより精細に実施することにより、従来品と比較しての優位性を確認した上で、改良品にて新たな効能を盛り込んだ製品とするオプションも検討する。更に将来的には、ヒトを対象とした医師主導治験の実施を行い、新規医用材料としての薬事申請を計画している。尚、名称については「手術用メッシュフルチタンバリアフィルター」とする予定である。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

各製法のうち、レーザー加工については製法特許と

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
して検討し 2 月末に出願した。

マイクロブラスト加工については、 $\phi 20 \mu\text{m}$ 孔の
ブラスト加工に関して現状では加工不可能であるもの
の、メタルマスクを使っての微細粉での孔開け方法が
有効との見込みがあり、これを実験検証の後、特許出
願を検討する。

マイクロプレス加工に関しては、既に東北大学が発
明者として含まれる長峰製作所による出願特許が存在
し、これによってカバーできるとみられる。

7. 開発した製品の市場性

今後、我が国が高齢化社会へと急速に突入していく
中、歯を支持する歯周組織が破壊される歯周病の患者
数は増加の一途をたどり、現在でも患者数は 5000
万人を数えようとしている。

それに対応する歯周組織再生療法が保健取載された
ものの、歯科臨床における術式としては物性が劣り取
り扱いにくく、歯周組織再生機能も不十分である。

さらに、現在、歯周病再生治療用で販売されている
最大手ゴアテックス社製バリアフィルターは、保険取
載点数より高額で保険適用されず、自由診療のインプ
ラントの治療にほとんどが使われているのが実情であ
る。このことから、ゴアテックス製バリアフィルター
をはじめとするスペースメイキング法に用いるフィル
ターには歯周病治療に積極的に用いられてこなかった。

そのような背景から現状バリアフィルターの欠点を
改良した製品が手頃な価格帯で上市されれば、大いに
需要が見込まれる。しかも偶然ではあるが、平成 24
年度をもって、バリアメンブレン市場の 8 割の販売量
を占めるゴアテック社がバリアメンブレンの販売を終
了し、これを継承する製品が上市される予定がない。

このように、現状のバリアメンブレンを改良した製
品を上市でき、かつ競合製品が撤退することで、本開
発品の市場の獲得は極めて高い確率で有望と見込まれ
る。

さらには医科領域における形成外科で用いられて
いる大型サイズのチタンメッシュにも本技術が応用でき
る。将来的にはティッシュエンジニアリングにおける
培養細胞スキャフォールドへの利用も見込まれ、市場
における成長性は非常に大きいと予測される。

8. 今後の事業展開計画

図らずも PL の所管する東北大学大学院歯学研究科
は、先の東日本大震災で甚大な被災を受けたものの、
事業管理会社および各受託機関の手厚い支援と、学内
諸氏による粉骨を惜しまぬ復興努力によって、本事業
は目標を滞りなく達成し、薬事申請とその上市に向け
順調に進捗している。

しかし残念ながら、当事業が単年度で終了し、いま
のところその後の事業支援に目処が無いことから、後
一步での製品上市と、当該製品市場制覇が達成でき
るところにありながら、2012 年度における進展の見込
みが立っていないのが現状である。

しかし一方で、本プロジェクトが産声をあげた東北
地域が、今回の震災復興支援の対象として公的事業支
援を受けることが政策化され、特に当開発にあたる新
規高度医療機器開発事業については、特に原発事故に
より甚大な地元産業へのダメージを被った福島県に公

的支援が施されることとなっている。無論当事業は震
災前に策定され、今まさに芽が出始める世界唯一無二
の革新的医療機器開発事業であるが、この震災はこれ
を東北地域の中でも特に産業面の被害著しい福島県に
おいて事業することを啓示されたものと確信している。

我々は現在、福島県内における生産拠点を精力的に
模索しており、理化学研究所および東北大学のバック
アップの下、ベンチャー企業を福島県に設立すること
を目指している。その上で今後は、国および福島県の
先進医療機器開発事業への応募により事業資金を得る
ことを前提に、開発メンバーの再構成と事業計画の策
定、当事業の成果物を量産する技術及び体制の構築、
そして薬事申請に向けた細胞培養試験と動物実験の促
進と早期の申請を行い。早ければ 2013 年度より福島
県における生産開始を見込むものである。

9. まとめ

9-1 研究開発成果

研究開発の主目的は、「微細孔・微細ピッチを有す
る極薄純チタン製バリアフィルターの開発」である。
バリアフィルター仕様①材料；純チタン I 種 ②板
厚：10~20 μm ③貫通孔； $\phi 20 \mu\text{m}$ 、ピッチ 50 μm で
あった。

開発された製品の販売は、直ちに量産可能な 2 ラ
インナップとする予定である。即ち①高精度高品位タ
イプ、②コストパフォーマンスを目指した普及タイプ、
それぞれの製品構成に合わせた製法が開発され、①高
精度高品位タイプとして「レーザー加工法」、②コス
トパフォーマンスを目指した普及タイプとして「マイ
クロプレス加工法」が生産可能である。

課題解決のための改良品としての物性等の仕様お
よび医用材料として不可欠な安全性の評価のため、各
再委託先にて加工された材料の表面分析、生体適合性、
動物実験等のテストを実施し、素材と加工面の安全性
は確認され、生体適合性は細胞の増殖が従来の 3 倍も
確認され十分な性能を達成している。動物実験は計画
通りに実施され、経過観察等現在も続いている。

市場調査から歯周病治療目的のみならず、インプ
ラント治療への応用が極めて有望であるとの知見を得
ている。

薬事申請に関しては伴走コンサルタントより「後
発品」にとどまらず「改良品」としての位置づけられ
る新規性を擁するとの示唆を得た。このようなことから
研究成果は充分達成され、更なる発展性も期待でき
よう。

9-2 今後の課題

(1) 2 方式によるバリアフィルターの量産化対応

現時点では開発段階なので、今後は生産性を考慮し
た自動化された設備とし、量産化対応していかなけれ
ばならない。

(2) 量産会社及び工場の立地

量産体制として新たな理研ベンチャー企業を設立す
るのか、現状の事業管理会社に対応するのか、現在、
震災対応として医療機器製造業を誘致に意欲のある福
島県における敷設を検討しているが、その際は地元企
業とのコラボレーションが有望と考えられ、現在、福
島県と交渉中である。

(3) 開発体制の構築

今後、今回開発されたバリアフィルターの生産性向上及び医科用メッシュの開発を目指していくに当たり、生産技術、開発のスタッフの雇用および開発体制をどのようにするかが課題となる。

(4) 薬事申請

薬事は従来方針の「後発品」に加え、「改良品」としての申請を検討している。改良品申請には必要な資料準備をしなければならないことと、薬事申請しても認可までに時間がかかるということが問題である。

(5) 会社の維持管理

薬事承認までに長期間を要すれば、仮に会社を設立しても存続が危ぶまれる。薬事許可を早くしていただき、早く売り上げに寄与する状況が来ることが必須となる。販路拡大等の自助努力も行い、開発品を別分野の産業界にも展開するべく営業活動を行う。

[引用文献]

1) 長峰 勝、石幡浩志、島内英俊：「医療機器部品、高付加価値加工のためにチタンのマイクロピニア加工」器械と工具：日刊工業新聞社、2011 年 11 月号 p58-62.

[研究発表]

[1] Hiroshi ISHIHATA, Yoko KOBAYASHI, Hirofumi KANEKO, Mitsuru SHIMONISHI, Masashi KOMATSU, Hidetoshi SHIMAUCHI and Keiichi SASAKI: “Development of 20 um Micro-pored Full-Titanium Membrane for Bone Argumentation”, 第 24 回バイオエンジニアリング講演会 Japan-Korea Joint Symposium “Biomechanics and biomaterials for hard tissue” (2012 年 1 月 8 日, 大阪大学 豊中キャンパス 基礎工学部棟)

[特許申請]

[1]特願 2012-43877 整理番号 PDJ00059 発明等の名称「医療用多孔プレート」 発明者 (小泉俊郎、石幡浩志)、特許出願人 (新世代加工システム株式会社、株式会社ラステックス)、提出日：平成 24 年 2 月 29 日

