

骨粗鬆症治療のための生体材料

人間福祉医工学研究部門 高機能生体材料グループ

伊藤敦夫

はじめに

骨粗鬆症患者はヨーロッパ、米国、日本を合わせて約7,500万人、日本だけでも約1,075万人(2000年推計)といわれています。WHOの推計によれば、骨粗鬆症が主原因である大腿骨頸部骨折(大腿骨の腰に近い部分で、細くくびれた場所の骨折)は、世界で年間約130～160万件発生しており、2025年までに600万件に増加すると予測されています。特に、平均寿命の伸びからみて、600万件のうち400万件は日本を含めたアジア地域で発生すると予測されています。

世界的にみると骨粗鬆症の治療には、カルシウム製剤、ビスフォスフォネー

ト、エストロゲン製剤、ステロイド、カルシトニン、ビタミンK₂などが現在臨床で使用されており、フッ化ナトリウム(NaF)製剤、モノリン酸フッ化ナトリウム(Na₂PO₃F)製剤が米国食品医薬品局(FDA)で審査中です。その他、ヒトの場合には、骨吸収防止、骨形成促進に効果がある因子として、マグネシウム、亜鉛、銅を挙げることができます。最近の知見によれば、閉経後10年までの女性の骨量低下はエストロゲンが関与していますが、男性高齢者および閉経後10年以上の女性高齢者の骨量減少はビタミンD、カルシウム、亜鉛や銅欠乏が関与している疑いが強くなっています。例えば、骨

粗鬆症患者に対して、カルシウム投与(1000 mg Ca/day)の他に、亜鉛(15.0 mg/day)、マンガン(5.0 mg/day)、銅(2.5 mg/day)を2年間投与した臨床研究では、カルシウムに加えてこれら微量金属を投与することが、骨密度低下を防止するのに効果的であるという結果が出ています(J. Nutr. 124: 1060-1064, 1994)。

材料自身に骨再生促進機能がある亜鉛含有リン酸カルシウム材料

私たちは生体吸収性のリン酸三カルシウム(TCP: Ca₃(PO₄)₂)に、適量の亜鉛を含有させて焼結した亜鉛徐放性リン酸三カルシウムセラミック材料(ZnTCP)を開発してきました^{1,2)}。骨代謝に関しては、亜鉛は骨芽細胞を活性化して、破骨細胞の活動を抑制するので、ZnTCPは材料自身に組織再生促進機能がある(in situ tissue regeneration)バイオマテリアルであるといえます。この材料の開発過程で、ZnTCPが骨粗鬆症の発症を予防していると思われる現象を発見しました。すなわち、ZnTCPを含むアパタイトセラミック(ZnTCP/HAP)を家兎の大腿骨骨幹部に長期間埋入して、経過を観察したところ、家兎が不動と加齢のために埋入して12週目以降には骨吸収が顕著となり、家兎の皮質骨部が擬似的な骨粗鬆状態を呈しました(骨に孔が開いている)。亜鉛非含有のTCP/HAPでは、骨とTCP/HAPが接触している界面でも同じような骨吸収が発生し、24～60週ではTCP/HAPが骨から部分的に剥離しているのが観察されました(図1上)。一方、亜鉛含有量0.316wt%のZnTCP/HAPでは、ZnTCP/HAPから遠く離れた部分では骨吸収が生じているものの、骨とZnTCP/HAPが接触している界面では骨吸収の発生が少ないという結果でした(図1下)。すなわち、ZnTCP/HAPは骨粗鬆症の症状である骨吸収を防

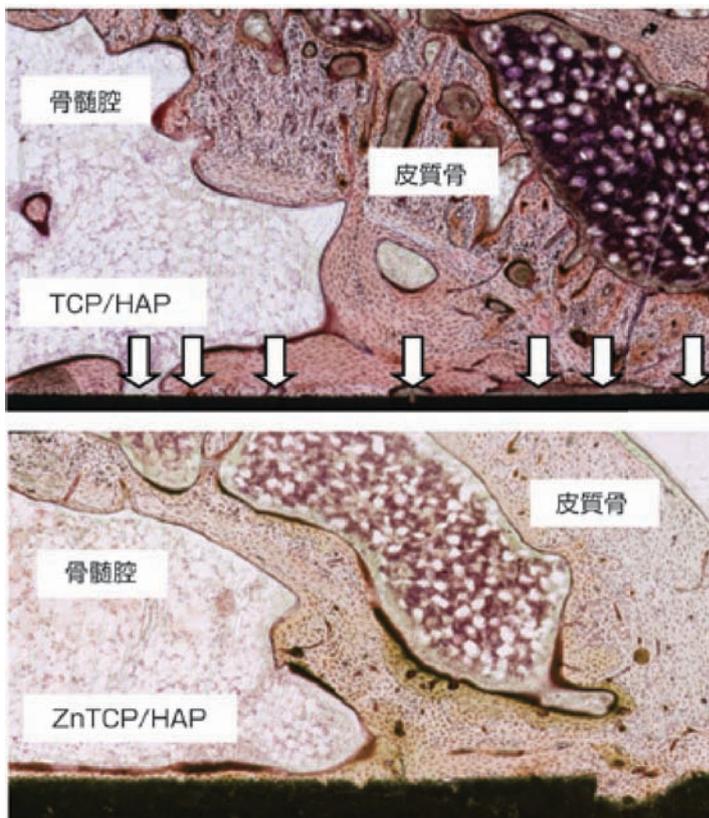


図1 TCP/HAP (Ca/P=1.60、亜鉛含有量 0wt%) (上) 及び ZnTCP/HAP ((Ca+Zn)/P=1.60、亜鉛含有量 0.316wt%) (下) を家兎大腿骨中に 24 週間埋入後の骨組織

TCP/HAPと骨の界面は骨吸収により隙間(矢印)が生じているが、ZnTCP/HAPには皮質骨が密着している。

(H. Kawamura, A. Ito et al., J. Biomed. Mater. Res., 65A, 468-474, 2003, Wiley Periodicals, Inc., より転載)

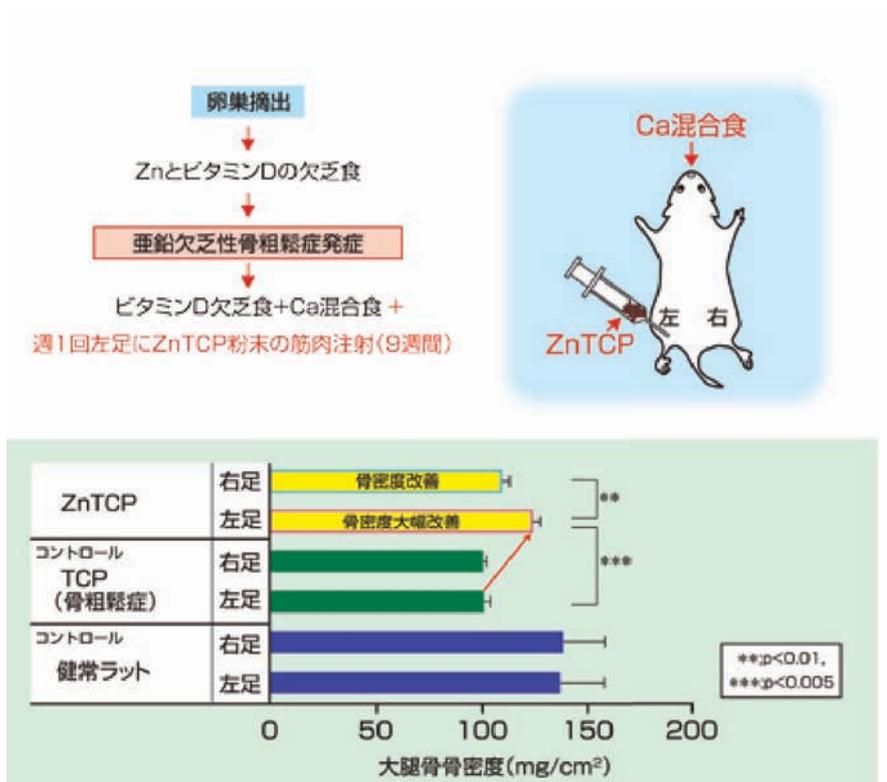


図2 ZnTCP粉末の筋肉内注射による亜鉛欠乏性骨粗鬆症改善効果

ZnTCPの亜鉛含有量は12.05wt%で、CaZn₂(PO₄)₂との混合物。(伊藤他、骨形成をコントロールする亜鉛徐放性セラミックス、バイオマテリアル、21、383-388 (2003)、日本バイオマテリアル学会、より転載)

止していることが示唆されました。

骨粗鬆症治療にむけて

上記のような結果を踏まえて、ZnTCPに骨粗鬆症治療効果があるのかどうかを確かめる実験を行いました³⁾。5週齢雌ウイスター系ラットの卵巣を摘出し、低亜鉛低ビタミンD食を与えて飼育することで亜鉛欠乏性骨粗鬆症病態にしました。その後、Ca混合食を与えながら毎週1回ZnTCP粉末(Zn含有量12.05wt%) 10mgを左足大腿骨近傍の筋肉内に注射し、9週間後に骨密度計測を行いました(神戸薬科大学大塚誠元助教授との共同研究)。この実験では骨の中にZnTCPを埋入したわけではありません。筋肉内にZnTCP粉末を注射しただけです。しかし、注射を行った側の左大腿骨骨密度が9週間後までに大きく改善しました(図2)。ZnTCP投与を受けていない側の右大腿骨骨密度は、左大腿骨骨密度に比べて、有意に低い結果となりました。ZnTCPを注射投与した大

腿部の皮膚には発赤や脱毛などの異常所見は認められず、注射したZnTCPは1週間で消えて無くなり、筋肉組織には、炎症、浸潤液、肉芽組織は認められませんでした。つまり、カルシウムの経口投与にZnTCPの筋肉内注射を組み合わせることによって、亜鉛欠乏性骨粗鬆症病態ラットの骨密度を局所的に回復できることがわかりました。この結果は、骨密度が低く骨折リスクが高い部位を局所的に骨形成促進させ、骨折を未然に防止する局所治療が可能であることを示唆しています。

なお、現在この研究は、さらに効果の高い組成物となるように、亜鉛のほかにマグネシウムとフッ素を追加し、米国保健衛生研究所(NIH)グラントプロジェクト(Project Title: Biomaterials (Mg/Zn/F-BCPs) for osteoporosis therapy; Grant Number: 1R01EB003070)として推進中です。

参考文献

- 1) Ito A., et al. "Zinc-releasing calcium phosphate for stimulating bone formation," *Materials Science and Engineering C*, 22(2002)21-25
- 2) Ito A., et al., "Zinc-containing tricalcium phosphate and related materials for promoting bone formation," *Current Applied Physics*, 5(2005)402-406
- 3) Otsuka M., et al., "Effect of controlled zinc release on bone mineral density from injectable Zn-containing β -tricalcium phosphate suspension in zinc-deficient diseased rats," *J. Biomed. Mater. Res.*, 69A(2004)552-560