

大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会)

【報道解禁】(日本時間)
4月17日(水)午前3時

2024年4月15日

大阪公立大学

プラズマ照射で難治性骨折の治癒を促進

- 医工連携で挑む次世代型 骨再生医療 -

<ポイント>

- ◇難治性骨折をラットモデルで作製し、プラズマを骨折部に直接照射。
- ◇プラズマ照射による治癒促進を確認、損傷部強度は約3.5倍に上昇。
- ◇医学×工学の新治療法による成果を、放射線学・生体力学・組織学的観点から多角的に検証。

<概要>

子どもからお年寄りまで年齢に関係なく誰にでも起こりうる骨折。骨のずれが大きい場合や、折れ方が複雑な時には、金属のねじやプレートを使用して骨折部を固定する手術が必要です。手術を行っても治るまでには一定期間が必要で、動けない状態が長く続くと高齢者の場合では寝たきりになったり、若い世代においても社会復帰に時間がかかってしまいます。

大阪公立大学大学院医学研究科 整形外科の齊藤 公亮大学院生(大阪市立大学大学院医学研究科 博士課程3年)、豊田 宏光准教授、中村 博亮教授、同大学院工学研究科 医工・生命工学教育研究センターの 呉 準席教授らの共同研究グループは、骨折した骨が癒合する(骨がくっつく)までの期間を短縮できる治療法として、プラズマ照射に注目しました。本研究では、骨癒合することが極めて困難な**難治性骨折ラットモデル**を作製し、**低温大気圧プラズマを生体に直接照射**しました(図1)。その結果、プラズマ照射した群は、照射していない群(コントロール群)と比べて**明らかに骨癒合が進んでいることが確認**できました。また、癒合した部位の強度を調べると、**コントロール群に比べて約3.5倍強い**ことも分かりました。

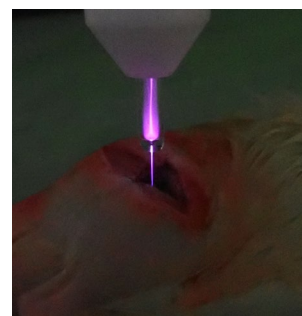
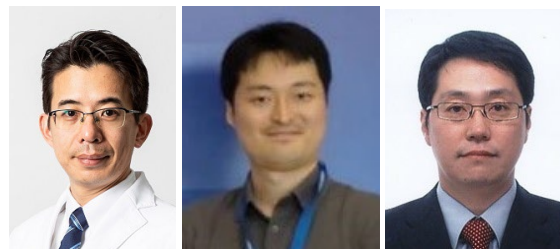


図1：生体への直接照射

さらに本研究では細胞への影響を調べるため、ラットの前骨芽細胞株にプラズマを5~15秒間照射しました。その結果、骨芽細胞が骨細胞へ分化する際の指標となるタンパクの活性が上昇し、**骨芽細胞の成熟が進んでいる**ことが分かりました。

今後、現在行われている骨折治療と本治療を組み合わせることで、より確実な骨癒合や治療期間短縮への貢献が期待されます。本研究成果は、2024年4月17日(水)、国際科学誌「PLOS ONE」にオンライン掲載される予定です。

医学分野と工学分野が連携することで、これまでになかった新しい医療技術が創出されます。低温大気圧プラズマを活用した骨癒合促進技術はそのひとつになりえると考えます。今後は、医獣連携や産学連携にも挑戦し、臨床の現場に届けられる技術になるよう研究を重ねたいと思います。



豊田 准教授 齊藤 大学院生 呉 教授

<研究の背景>

骨折は、手術を行っても、元の状態に回復するまでに一定期間が必要です。骨折した部位の安静を保つことで骨癒合が得られますが、通常の経過と比べて骨折の治癒が遅れてしまったり（遷延治癒）、長期間安静にしても骨癒合が得られない状態（偽関節）になる場合があります。動かさない期間が長くなると大きな後遺症を引き起こしかねず、高齢の場合は寝たきりの原因にもなります。この問題を克服するために多くの手術方法が開発されてきましたが、骨折の治癒を促進し、骨癒合までの日数を短縮できる治療法の開発は難しく、未だニーズが高い重要な課題となっています。

そこで本研究チームが注目したのが、低温大気圧プラズマ技術です。プラズマとは、活性粒子（電子、イオン、ラジカル、光）の集合体で、気体に高温加熱や電氣的衝撃などの高エネルギーを加え、分子の解離や原子の電離を生じさせることで発生します。近年、室温環境下での照射が可能となったため、生体へ直接照射するプラズマ医療が注目されています。皮膚の潰瘍や感染に対して、治癒促進効果が発揮されることが報告されており、組織の再生への期待が高まっています。本研究グループはこの技術を骨折治療に応用できないかと考え、以前にウサギの前足にある尺骨という骨を大きく切除したモデルに対する低温大気圧プラズマ照射が、新たな骨が再生することを発表しました（参考：[2021年10月18日配信プレスリリース](#)）。今回は、整形外科診療でも特に治療に難しい、難治性骨折モデルを作製し、低温大気圧プラズマ照射による骨折治療効果が認められるのか検討しました。

<研究の内容>

本研究グループは、生体に直接照射が行え、持ち運び可能なペンシルタイプの低温大気圧プラズマ照射装置を共同で開発しました（図2）。ラットの大腿骨に難治性骨折モデル（骨癒合がかなり困難な骨折モデル）を作製して損傷部位にプラズマ照射を行うことにより、骨折部の治癒効果がどのように変化するか調べました（図3）。5分間プラズマを照射した群（プラズマ群）と、ヘリウムガスをのみ照射した群（コントロール群）を作成し、単純X線（レントゲン）やCT画像における変化や、組織学的、力学強度的な違いを比較しました。

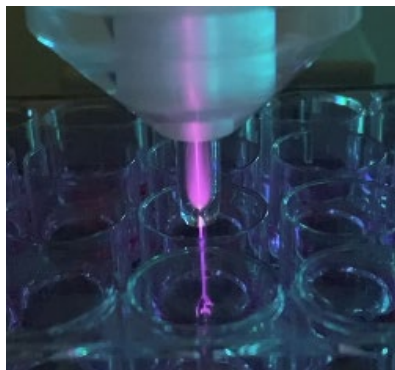


図2：ペンシルタイプの低温大気圧プラズマ発生装置。
実際の培養細胞への照射の様子。

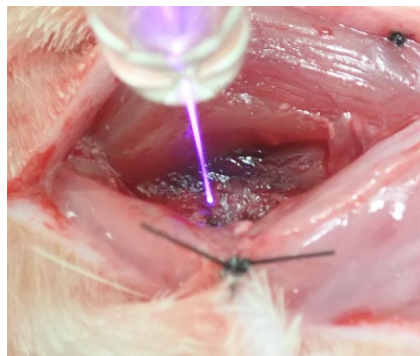


図3：ラット難治性骨折モデルへの低温大気圧プラズマ照射の様子。

その結果、術後8週の単純X線（レントゲン）やCT検査により、対照群は骨癒合していないのに対して、プラズマ群では骨の連続性を確認できました（図4）。さらに組織検査では、プラズマ群では術後4週で骨折部に軟骨の形成がみられ、軟骨内骨化という骨癒合に必要なプロセスに進んでいることがわかりました（図5）。術後8週で行った大腿骨の3点曲げ試験では、骨折部の強度がプラズマ群で約3.5倍になっていることもわかりました。



図4：術後8週目の単純CT（レントゲン）画像比較。コントロール群では骨の連続性がみられないが、プラズマ照射群では新生骨が骨折部を架橋している。

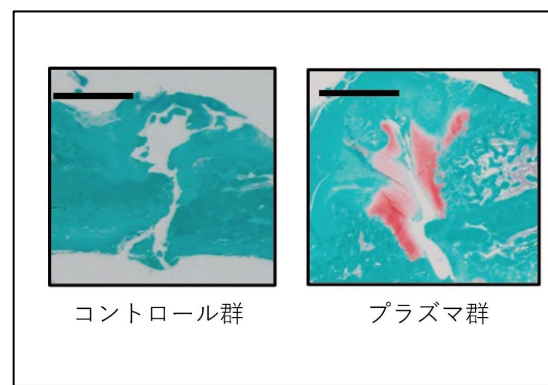


図5：術後4週目の骨折部のサフラニン-O染色（軟骨の成分が赤く染まる）画像比較。プラズマ群では骨折部に軟骨の形成（赤色）がみられるが、コントロール群ではみられない。これは軟骨内骨化と呼ばれる骨折部の隙間に形成された軟骨が骨に置き換わることで骨折が治癒していく過程を見ていると考えられる。

次に、細胞への影響を調査するためにマウスの前骨芽細胞株（骨芽細胞に類似した性質のある細胞）をシャーレで培養し、プラズマを照射する実験を行いました。その結果、5~15秒間の照射で、ALPという骨芽細胞が骨細胞への分化していく際の指標となるタンパクの活性が上昇していることが分かりました。このことはプラズマ照射により骨芽細胞の成熟が進んだ（分化した）ことを意味します。以上から、プラズマ照射は軟骨内骨化を足がかりにした骨癒合の促進や、骨芽細胞の骨分化を促進するなどの効果を発揮する可能性が示唆されました。

<期待される効果・今後の展開>

現在行われている骨折治療に、今回の動物実験で示された低温大気圧プラズマによる骨折治癒促進効果を組み合わせることができれば、難治性骨折の治癒を大いに促進させる画期的な治療法になるのではないかと期待されます。今後はより大型の動物や、最終的にはヒトにおいて難治性骨折に効果があること、また、通常骨折であっても骨癒合までの日数短縮への貢献可能性について、研究を進めたいと考えています。

<資金情報>

本研究は、科研費（低温大気圧プラズマを用いた骨再生促進技術の開発と整形外科領域への展開〔課題番号：19K03811〕、「知と健康のグローバル拠点事業推進研究」の対象研究です。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】PLOS ONE

【論文名】Fracture healing on non-union fracture model promoted by non-thermal atmospheric-pressure plasma

【著者】Kosuke Saito, Hiromitsu Toyoda, Mitsuhiro Okada, Jun-Seok Oh, Katsumasa Nakazawa, Yoshitaka Ban, Kumi Orita, Akiyoshi Shimatani, Hana Yao, Tatsuru Shirafuji, Hiroaki Nakamura

【掲載URL】<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0298086>

【研究内容に関する問い合わせ先】
大阪公立大学大学院 医学研究科
准教授：豊田 宏光（とよだ ひろみつ）
TEL：06-6645-3851
E-mail：h-toyoda@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】
大阪公立大学 広報課
担当：上野
TEL：06-6605-3411
E-mail：koho-list@ml.omu.ac.jp