

Clinical Topics

3Dプリンター 人工臓器の製造・開発の支援に有効

Additive Manufacturing Technology(AMT:付加製造技術)は3次元(3D)の設計データを基に材料を付加させて3Dプリンターで3D形状を造形する技術の総称であり、少量生産や複雑な構造の造形に適している。医療分野では人工骨、人工関節などの医療機器、術前・術中計画支援モデル、義歯、義肢、再生医療などに応用されており、今後、人工臓器の製造・開発に有効な支援技術となっていくと期待されている。

革新的な物づくりにつながる可能性

3Dプリンターで立体物を製造する方法は従来の切削加工や鋳造造形と全く異なり、異種材料を付加しながら内部構造まで3D積層造形で造形することが可能である(図1)。またコンピュータで3Dデザインし、それを直接3Dプリンターで造形することができ、少量多品種、オーダーメイド製品の受注生産が可能になる。

医療用の製品は材料によって、レベル1:通常材料(医学教育・訓練用模型、医療機器パーツ・手術機器)、レベル2:生体適合性材料(埋め込み型人工臓器・パーツ)、レベル3:生分解性材料(再生医療用スキャフォールド)、レベル4:生物学的材料(再生医療用細胞構造体)の4段階に分けられる。

富山大学工学部生命工学科教授の中村真人氏によると、3Dプリンターによる人工臓器の製造上の欠点・問題点として①使える材料に制限がある②精度が不十分、正確性に改善の余地がある③表面の粗さ④強度の問題⑤製造に時間がかかる⑥コストが高いが挙げられる。しかし、同

氏は「これらの問題が解決されれば革新的な物づくりにつながると考えられる」と展望している。

データの作成が簡単な医療用ソフトウェアを開発

整形外科領域ではAMTを用いて高精細なCT画像から精密な骨モデルを作製し、テーラーメイドな人工骨や治療用工具をCAD(Computer-Aided Design)システムと3Dプリンターで設計・造形して手術などに活用している。

3Dプリンターを用いて造形するためには、3Dスライス画像データ(CT、MRIなど)から領域抽出(セグメンテーション)を行い、皮膚・筋肉・骨の領域からその表面を三角形データ(Standard Triangulated Language: STL)に変換・クリーニングし、CADシステムと3Dプリンターを用いてモデルを設計・造形する。その際、CADシステムと3Dプリンターを結ぶ医療用ソフトウェアが重要となる(図2)。岩手県立大学ソフトウェア情報学部ビジュアルイノベーション学教授の土井章男氏は2次元(2D)・3D画像から3Dプリンター用データ(等値面)を簡単に作成する低

コストの医療用ソフトウェアVolume Extractor 3.0(VE3)を開発した。

同氏は「これまで3D画像から造形用データを作成するには、画像表現・画像処理と図形表現・形状処理のために複数のアプリケーションを習得する必要があったが、VE3では3D画像処理とSTL編集ツールを統合して単一アプリケーションにしたため、習得が簡単になった。またVE3は市販のソフトウェアと比べて、短時間で精度が同等の3Dプリンター用データを低コストで作成できるというメリットがある」と述べた。

VE3では既にCADソフトウェアや3Dプリンターと組み合わせてテーラーメイドの骨折プレートや手術用補助工具などが作製されており、医療分野でのさらなる活用が期待されている(図3)。

カスタムメイド人工骨は顎顔面領域骨欠損の治療に有用

顎顔面領域の骨欠損にこれまで行われてきた自家骨移植による再建法は侵襲性が高く、量的にも十分な骨が採取できないことも多い。そこで東京大学大学院感覚・運動機能医学講座口腔外科学分野教授の高戸毅氏は、3Dプリンターを用いて作製したカスタムメイド人工骨CT-Boneを骨欠損の治療に用いている。

成形の流れは①患者の3D石膏モデル上にワックスを用いて人工骨をデザイン②CTで撮影③CT画像データを取り込み④αリン酸三カルシウ

ム(TCP)と多糖類水溶液を材料とした3Dインクジェットプリンターで作製する(粉体積層造形法)。同氏らはこれまでに小顎症など約30例にCT-Boneの移植を行っている(図4)。

このCT-Boneの特徴としては①CT画像データを用いることで内部構造も形成可能②正確な外形を形成可能③TCPを材料として用いることで自己骨への早期置換が可能であることが挙げられる。

さらに、同氏は複数の素材を用いて3Dバイオプリンターで精微に構築した臓器骨格に成長因子を配置して高機能足場素材を作製し、これに大量の細胞を注入することで機能低下を克服し、従来の機能を上回り若返りを実現する再生組織・臓器の創生を目指している。現在、ヒトリコンビナントコラーゲンなどの素材と成長因子を用いて、ヒトの骨組織や膝関節の製造を進めている(図5)。

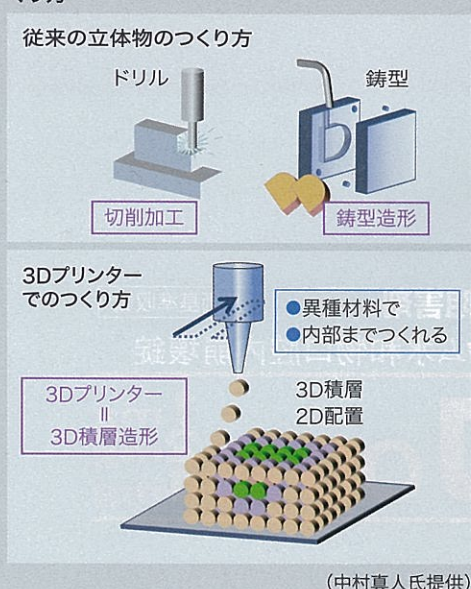
同氏は「骨、創傷被覆組織、軟骨・半月板、膝関節などの再生組織・臓器を製造するには、合成コラーゲン、3D造形、成長因子が共通する必須な技術であり、それを実現するための3Dバイオプリンターが来春には完成する予定だ。これらが実現すれば産業や社会に大きなインパクトとなる」と期待している。

試験系モデルで世界初の脳動脈瘤治療デバイス開発を支援

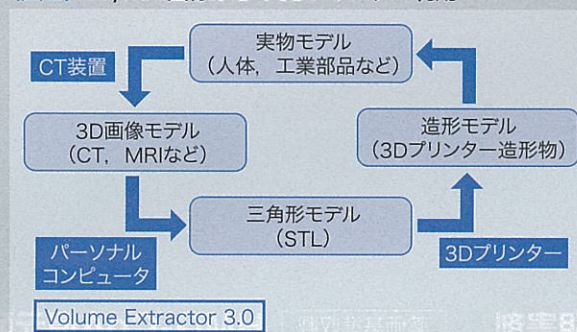
国立循環器病研究センター研究所

次ページへ続く

〈図1〉従来法と3Dプリンターによる立体物の作り方



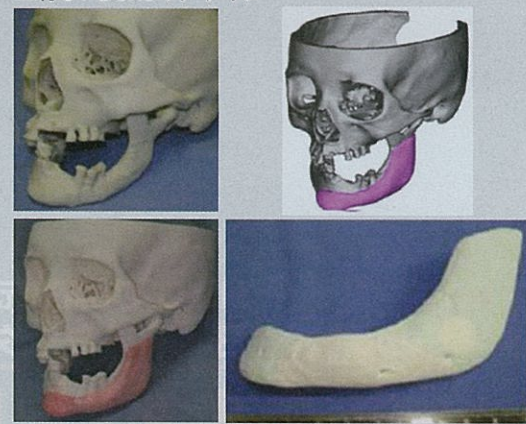
〈図2〉CT/MRI画像からの3Dプリンター利用



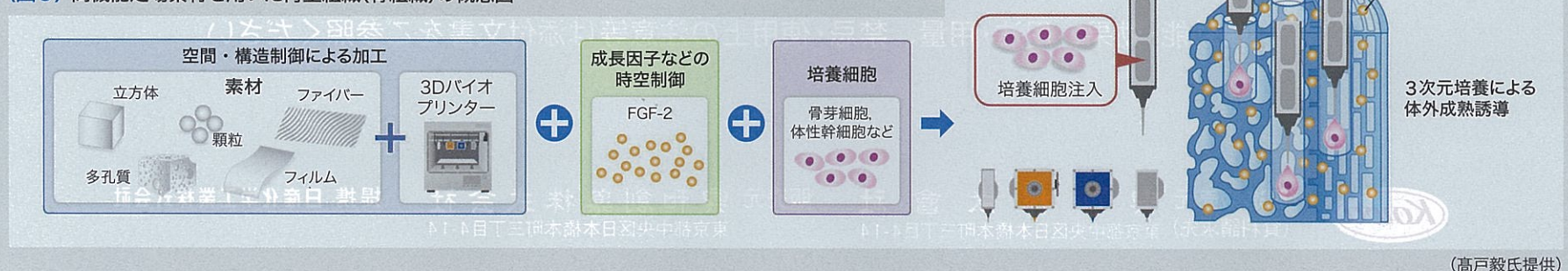
〈図3〉VE3で作成した3Dプリンター用データを用いた骨折プレート補助造形モデル



〈図4〉3D造形モデルを利用したカスタムメイド人工骨CT-Boneのデザイン



〈図5〉高機能足場素材を用いた再生組織(骨組織)の概念図



前ページから続く

医工学材料研究室室長の中山泰秀氏は3Dプリンターを利用して、心臓代替弁、脳動脈瘤の血管内治療用ステント、カバードステントを開発している。

同氏らは2000年に自家移植用の組織体を自家組織のみを用いて体内で作製する医療技術「生体内組織形成術(In body Tissue Architecture Technology: IBTA)」を開発、2005年にIBTAを用いた心臓代替弁「バイオバルブ心臓弁」の作製に成功した。バイオバルブ作製用「型」は3Dプリンターを利用して作製することで、大きさや形状を容易に調整し、4種類ある心臓弁を小児から成人までオーダーメイドでつくり分けることが可能である(図6, 7)。

また、同氏らは開口部の広い難治性の巨大脳動脈瘤を塞栓治療するための世界初の治療デバイス、ハニカム多孔化カバードステントの開発を行っている(図8)。同デバイスの特徴は①蛇行した脳蓋内を誘導しやすい②留置の位置決めがしやすい③動脈瘤閉塞能力が高い④分枝が温存可能⑤血管内膜誘導能力が高いなどが挙げられる。

同デバイスの性能試験の要求項目には①スムーズな誘導性②動脈瘤の塞栓性③分子血管の開存性がある。そこで同氏らはCT画像から3Dプリンターを用いて作製した内頸動脈と椎骨脳底動脈のモデルから血管形状の枠を作製し、それをイヌやウサギのモデルに移植して試験を行った(図9)。その結果を基に、同デバイスの安全性と性能を評価するための多施設共同、非盲検・非対称単一群、探索的、医師主導試験が2016年3月から開始されることになった。

同氏は「3Dプリンターを使用することで、研究室で思い付いたアイデアをその日のうちに実物化でき、これまで1年間必要だった改良スパンが1カ月間、1週間に短縮できるようになった。3Dプリンターはこれまで人工臓器の試作から、部品、人工臓器自体の製造に利用されてきたが、われわれの研究のように試験系モデルの作製など人工臓器開発における支援技術としても重要度を増している」と指摘した。

細胞プリント法で 生きた細胞の3D配置に成功

大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻の松崎典弥氏、明石満氏らは、3Dプリンターを用いて細胞と蛋白質をプリントし生体外で組織モデルとして使用できる、擬似的な3D組織構造を構築する技術を開発している。

インクジェットプリントによる細胞プリントには①さまざまな成分を含む溶液を任意の場所に定量的に配置できる②ナノメートルからミリメートル単位までサイズ制御が可能—などの特徴がある。既存の3Dバイオプリンターを用いた人工耳介や人工大動脈弁の製造例が報告されているが、細胞配置の分解能が低いため、細胞間相互作用を形成した組織・臓器としての機能発現に乏しいという問題がある。そこで松崎氏らは血管系を含めた主体組織の複雑な3D構造を正確に再現するため、1細胞レベルでの3Dバイオプリンター技術の開発を進めている。

同氏らはこれまでに、1層から成る細胞膜表面に足場となる細胞外マトリックス(ECM)をナノメートルサイズで形成することで細胞間の接着を誘起し、それを1層ずつ積層し、複

数種の細胞で構成される3D組織体を構築することに成功している(細胞積層法、図10)。同氏らは、1層ずつ積層する同法を3Dバイオプリンターで再現することを試みている。生きた細胞と溶液をインクジェットプリンターを用いて1.6±0.7個/滴の精度で3D配置を制御し、B5判サイズでの生存率90~100%を得ることに成功した(細胞プリント法、図11)。

また、同氏らは肝細胞と肝臓の血管細胞を使い、インクジェットプリントによる細胞プリント法で作製した3D肝組織チップを用いた薬剤毒性試験の結果を初めて報告した。

同氏は「現在ディスペンサーを用いたマイクロレベルの押出成形により、細胞とゲルの造形は可能となってきた。しかし、生体組織類似の高機能3D組織体を構築するには、細胞・ECMの精密3Dプリント技術の開発が重要となる」と述べた。

人工乳房の作製は可能だが 現在は手作業に劣る

㈱池山メディカルジャパン代表取締役の池山紀之氏は、3Dプリンターの人工乳房作製への応用を行っている。

腫瘍、火傷、事故、先天性などの要因による身体の欠損部を補綴する人工物(エピテーゼ)には眼・耳・鼻・乳房・指などがあるが、わが国では乳がん罹患率の上昇とともに人工乳房が重要視されている。

乳房再建法にはインプラント再建や自家組織再建などの外科的な手術によるものがあるが、人工乳房は外科的手術を望まない患者や外科的手術が成功しなかった患者にとって有効な再建法となる。

乳房再建法に用いる人工乳房は、

人体に印象材(歯の型取りと同じ)を塗って型を取り、その型から石膏型を起こし、石膏型を参考に対側(切除側)の乳房を粘土で作製する。粘土型に合わせて軟らかい樹脂製の人工乳房を作製し、患者自身の体に直接合わせて皮膚との細かい色合わせを行う。同社ではこの製作工程を全て手作業で行っている(図12)。

同氏らは3Dプリンターを人工乳房の作製に応用するため実験を行っているが、既存の3Dプリンターでは人工乳房の材料となる軟らかい樹脂を用いて人工乳房を直接作製することは不可能である。そこで次の2種類の方法で人工乳房を作製している。①従来は石膏でつくっている乳房の型を、3方向から乳房を撮影した画像データを用いてコンピュータ上で作製し、そのデータを基に乳房の型を直接3Dプリンターで作製(図13)②3Dプリンターを用いて硬い材料で乳房サンプルをつくり、従来通り石膏で型を取り、それを基に人工乳房を作製(図14)。

前者の方法では、乳房の下部、陰になる部分は写真では撮影できないため、これまで蓄積した乳房のデータから体格に合わせたデータを予想してコンピュータ上で乳房の型を作製する必要があった。後者の方法では、3Dプリンターで作製した乳房サンプルにゆがみが生じる他、コストが高いという欠点があった。

同氏は「現在は材料、3Dプリンターの積層時間、コストなどの問題があり、従来の手作業の方が人工乳房の作製に適していると考えられる。しかし、近い将来、これらの問題が解決されれば患者のニーズに合わせた人工乳房が作製できるものと考えている」と展望した。

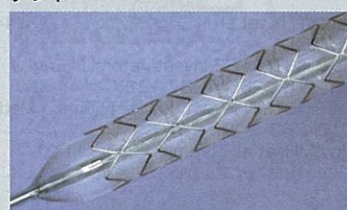
〈図6〉3Dプリンターを用いて作製したバイオバルブ心臓弁作製用の「型」



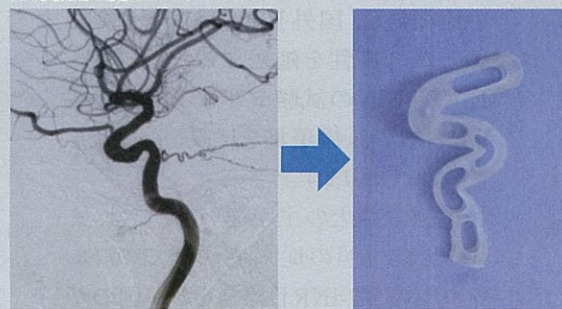
〈図7〉さまざまな大きさのバイオバルブ心臓弁(直径5~30mm)



〈図8〉ハニカム多孔化カバードステント



〈図9〉3Dプリンターを用いて作製した内頸動脈と椎骨脳底動脈のモデル

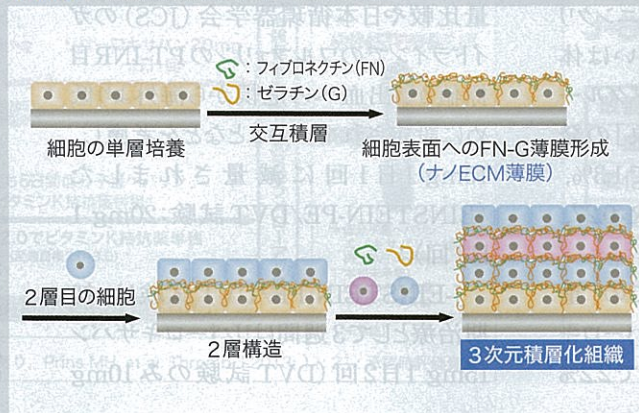


脳血管撮影による3D撮影像

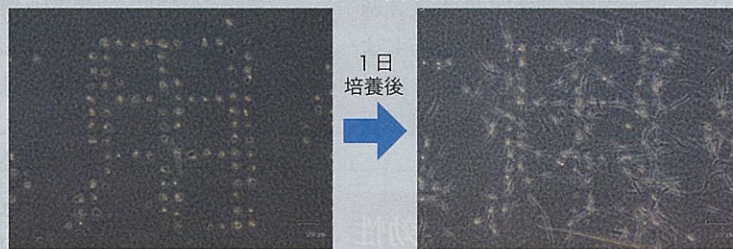
3Dプリンターで作製したアクリル性ケース

(図6~9とも中山泰秀氏提供)

〈図10〉細胞積層法による3D組織構築



〈図11〉細胞プリント法による正常ヒト由来線維芽細胞の定点配置



培養時(左)。培養1日後(右)には生きた細胞の移動が認められた

(図10, 11とも松崎典弥氏提供)

〈図12〉全て手作業で作製した人工乳房、装着前(左)と装着後(右)



〈図13〉写真データを基に型を直接3Dプリンターで作製した人工乳房



〈図14〉3Dプリンターで乳房サンプルをつくって作製した人工乳房



(図12, 13とも池山紀之氏提供)