

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390522

研究課題名（和文）

新規ニッケルフリー形状記憶合金を利用した3次元的顎顔面形態制御の医用工学的検討

研究課題名（英文）

Biomedical examination for three-dimensional control of craniofacial form using new Ni-free shape memory alloy.

研究代表者

金高 弘恭（KANETAKA HIROYASU）

東北大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：50292222

研究成果の概要（和文）：

本研究では、新規ニッケルフリー形状記憶合金を利用した生体内埋入型顎整形装置により、縫合部での成長制御による3次元的顎顔面形態制御の可能性について医用工学的観点から検討を行うことを目的とし、成長期ラット頭蓋の縫合部に対して力学的負荷を加える動物実験モデルを作製し、力学的負荷に対する縫合部の反応について生物学および形態計測学的な評価を行った。その結果、新しい形状記憶合金を利用したデバイスにより、顎顔面部の形態制御を3次元的に行うことができる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to examine the possibility of three-dimensional craniofacial form control by the growth control of the suture using internalized device made of Ni-free Ti-based shape memory alloy from the biomedical engineering aspect. The animal experiment model which loads mechanical force on the suture of a growth phase rat cranium was produced. Biological and morphometrical evaluation for the reaction of the suture against the mechanical stress was done in this study.

As a result, it was suggested that three-dimensional form control of craniofacial regions could be performed by the device using a new shape memory alloy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2010年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2011年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
総計	13,000,000	3,900,000	16,900,000

研究分野：歯科医用工学

科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学・再生歯学

キーワード：トランスレーショナルリサーチ、生体材料、歯学、形状記憶合金、骨延長

## 1. 研究開始当初の背景

顎顔面形態は、縫合や軟骨における成長、および歯槽骨を含めた歯列形態により決定されるため、顎顔面形態の異常に対しては、それらを統合的にコントロールする治療が必要である。そのため従来より、歯列不正に対しては矯正歯科治療、骨格系の不正に対しては、成長期では顎整形装置、成人では顎矯正手術が適用され、また近年、仮骨延長術も広く行われるようになってきている。しかしながら、成長期における顎整形装置はいずれも大きく目立つ装置であり、また顎矯正手術や仮骨延長術も外科的侵襲や感染などの問題が指摘されていた。

これら従来の治療法の問題点を改善するために、生体内に安全に長期間埋入可能(高い生体安全性)であり、かつ生体内で長期間形態および応力が安定している新しい顎整形装置の開発が望まれていた。その条件を満たすものとして超弾性特性および形状記憶特性という2つの特性を合わせ持つ形状記憶合金に着目した。しかしながら、現在唯一実用化されているNi-Ti合金は、高いアレルギー性(Bass et al., 1993)や発ガン性(Waalkes et al., 2005)が報告されているニッケル(Ni)を構成元素として半量程度も含有するため、近年その生体安全性が疑問視されていた。

そこで我々は、生体安全性の高い生体用合金を使用し、縫合、軟骨、歯列それぞれをコントロールすることにより、顎顔面形態の3次元制御を行うことを最終的な目標とする研究を行ってきた。これまでに、生体安全性の高い金属元素のみからなる生体用ニッケルフリーチタン基形状記憶合金を開発し(Hosoda et al., 2006, 2007, 2008)、すでに歯の移動に対しては、Ni-Ti合金に匹敵する効果を示すことを確認していた。(Suzuki, Kanetaka et al., 2006; Kanetaka et al., 2007)。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、縫合部での成長制御による3次元顎顔面形態制御について医用工学的検討を行うことである。この目的を実現するために、平成21年度には、すでに我々の研究チームで開発されているNi等の有害元素を含まない生体安全性の高い形状記憶合金(Ti-Mo-X系およびTi-Nb-X系(X=Al, Ga, Ge, In, Zrなど)の中から、整形力の発現に最も適した合金を選択し、材料特性の向上を行ったうえで、新しい生体埋入型顎整形装置を製作した。

次年度の平成22年度には、縫合部におけ

る成長制御の基本モデル(動物実験モデルI)として、成長期ラット頭頂骨間矢状縫合部に対し、様々な方向および大きさの力を加え、それらに対する反応を観察し、形態計測学的、組織学的、分子生物学的に検討した。

さらに平成23年度には、顎顔面形態の3次元制御の基本モデル(動物実験モデルII)として、成長期ラットの頭頂骨縫合(前後的コントロール)、上顎頬骨縫合(垂直的コントロール)に力学的負荷を加え、各縫合部での成長制御により、整形力シミュレーションを併用した予知的な顎顔面形態の3次元制御の可能性について医用工学的観点から検討を行った。

本研究成果により、顎顔面形態異常に対する、より効率的で為害作用の少ない治療が可能となることが期待される。本研究では顎顔面形態の異常に対する予知的な低侵襲治療の実現に向けた詳細な検討を行い、臨床応用実現への道筋をつくることを最終的な目標とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、Ti-Mo系およびTi-Nb系のニッケルフリー形状記憶合金から優れた特性を有する組成を選択し、新規開発合金を利用した生体内埋入型顎整形装置により、縫合部での成長制御による3次元顎顔面形態の制御について医用工学的観点から検討を行うことを目的としている。

上記の目的を達成するために、下記の通り、研究を遂行した。

### 【平成21年度】

#### (1) ニッケルフリーチタン基形状記憶合金の選択

広範囲の組成の中から特に優秀な機械的特性が得られた形状記憶合金を選択した。また、生体適合性についても検討を行うため、ルミノメーター等を利用し、細胞毒性試験、細胞生存性試験、アポトーシスアッセイなど細胞生物学的な適合性評価を多角的に行った。さらに、X線造影性を高めたPt系形状記憶合金の開発に成功した。

#### (2) 生体内埋入型顎整形装置の設計

力の方向、力の大きさについては、実験動物の顔面骨格形態を参考に装置の大きさや形状等の材料調整を行い、装置の設計を行った。これらの装置のうち、骨延長装置については実際にラットへの埋入実験を行い、骨延長に有用であることが確認された。

#### (3) 次年度研究に向けた予備実験

次年度の動物実験への移行をスムーズに行うため、あらかじめ装置の埋入手術法、整形力シミュレーション等の予備実験を行い、より効率的で移行的な研究遂行に努めた。

【平成22年度】

（1）動物実験モデルの作製

縫合部における成長制御の基本モデル（動物実験モデルⅠ）として成長期ラット頭頂骨間矢状縫合部に生体内埋入型顎整形装置により力学的負荷を加えるモデルを作製した。

（2）力学的負荷に対する縫合部の評価

〈縫合部の生物学的評価〉

- ①縫合部の改造：各種マーカを測定することにより、骨形成および骨吸収について検討した。
- ②縫合部の癒合：過剰な骨形成として評価し、特に炎症など病的変化との関連も検討した。
- ③縫合部の開存：縫合部における組織のアポトーシス、壊死、炎症などの観察を行った。
- ④組織における至適負荷の検討：以上の縫合部における改造、癒合、開存などを検討の重点的な観点として精査し、整形のための至適負荷応力について検討した。

〈整形力シミュレーションと頭蓋形態計測評価についての比較検討〉

マイクロCTを応用した3次元形態について有限要素法を用いた応力分布のシミュレーションを行い、それによって起こる頭蓋形態の変化を予測すると同時に、特に応力集中部、分散部での縫合部での組織評価との関係についても評価を行った。

（3）生体内長期埋入後の材料特性の評価

生体内で中・長期的（12, 24, 36, 48週間後）に使用された装置については、取り出した後、装置の力学的特性の変化、表面の腐食状態の精査を行い、ステントやカテーテルなど他の医療分野への応用展開を考慮し、合金設計段階までさかのぼり検討を行った。

【平成23年度】

（1）3次元制御を行う動物実験モデルの作製

顎顔面形態の3次元制御を行う動物実験モデル（動物実験モデルⅡ）として、成長期ラットの前頭鼻骨縫合（前後的控制）および上顎頬骨縫合（垂直的控制）に同時に力学的負荷を加えるモデルを作製した。向きの異なる2箇所縫合部に対し、拡大、圧縮、ズレ方向の力を複合的に組み合わせて持続的に負荷することにより、顎顔面形態の予知的な3次元制御の可能性を検討した。

（2）整形力シミュレーションによる応力分布の検討と顎顔面形態変化の予測

3次元有限要素法により装置設計と負荷応力から装置の設置場所における顎顔面部の整形力シミュレーションを行った。特に応力の集中部位などを検討し、形態変化を予測するとともに、重点的に組織学的な評価を行う部位を選定した。

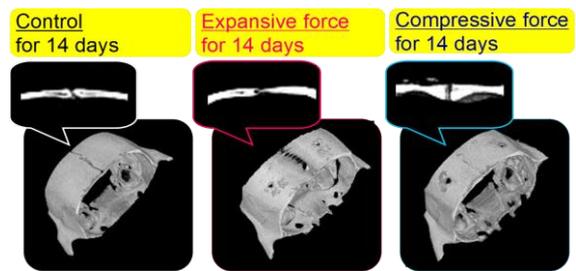
（3）新しい生体内埋入型装置による顎顔面形態の3次元制御の評価

規格撮影された軟X線写真により、新しい生体内埋入型顎整形装置による顎顔面形態の変化について、計測学的評価を行った。さらに、マイクロCTを応用した3次元形態の変化についても評価を行い、顎顔面形態の3次元制御の可能性を検討した。なお、軟X線写真は側面および上面より規格化して撮影を行い、それぞれ計測点を設定し、顎顔面形態の変化について距離計測および角度計測を行うこととした。これらのデータを整形力シミュレーションによる応力分布の予測と比較し、生体内埋入型装置の作用が与える形態変化への影響について検討を行った。

4. 研究成果

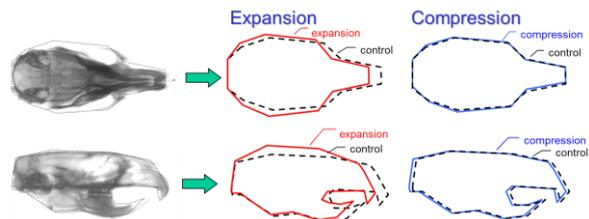
（1）ラット頭頂骨間矢状縫合部への効果

ラット頭頂骨間矢状縫合部への新規形状記憶合金を利用した力学的負荷により、拡大力では縫合部が厚みを薄くしながら開大し、圧縮力では厚みが増しながら頭頂間距離が小さくなることが確認された。



（2）ラット顔面頭蓋形態への効果

ラット頭頂骨間矢状縫合部への新規形状記憶合金を利用した力学的負荷により、縫合部への直接的な効果だけでなく、顔面頭蓋形態にも間接的に影響を与えることが確認された。具体的には、拡大力負荷時に、前後長の短縮や高さの増大が認められた。



〈成果のまとめ〉

ラット頭蓋縫合部に対する新しい形状記憶合金による力学的負荷により、負荷した力の大きさ、方向、作用期間に応じた反応が認められたことから、新規形状記憶合金ワイヤーによる縫合部への局所的な顎整形力の効果の可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Zhang Y, Kanetaka H, Sano Y, Kano M, Kudo T, Sato T, Shimizu Y.  
Pressure controlled clamp using shape memory alloy for minimal vessel invasion in blood flow occlusion. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 査読有, 2012, 印刷中
2. Watanabe Y, Okuno M, Shimizu Y, Kanetaka H, Inamura T, Hosoda H.  
Martensite Variant Reorientation of NiMnGa/Silicone Composites Containing Polystyrene Foam Particles. Advanced Materials Research, 査読有, 409, 2011, 645-650
3. Kanetaka H, Shimizu Y, Kudo T, Zhang Y, Kano M, Sano Y, Ichikawa H, Hosoda H, Miyazaki S.  
New Internalized Distraction Device for Craniofacial Plastic Surgery using Ni-Free Ti-based Shape Memory Alloy. J Craniofac Surg, 査読有, 21(6), 2010, 1839-1842. 2010

[学会発表] (計2件)

1. 山内健介, 野上晋之介, 田中謙光, 金氏毅, 宮本郁也, 高橋 哲, 金高弘恭  
形状記憶合金メッシュを用いた骨膜伸展骨形成法の検討  
第41回日本口腔インプラント学会・学術大会, 2011年9月16-18日, 名古屋
2. 細田秀樹, 稲邑朋也, 若島健司, 奥野元貴, 後藤章仁, 金高弘恭  
NiMnGa 粒子分散樹脂複合材料磁場駆動型アクチュエータの粒子状態と変形挙動  
複合材料学会第35回複合材料シンポジウム, 2010年10月13-14日, 広島

[図書] (計0件)

なし

[産業財産権]  
○出願状況 (計1件)

名称: Pt系形状記憶合金  
発明者: 細田秀樹, 金高弘恭, 稲邑朋也, 堤 聡  
権利者: 東京工業大学、田中貴金属株式会社  
種類: 日本国特許出願  
番号: 特願2010-41468  
出願年月日: 2010年2月26日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

なし

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金高 弘恭 (KANETAKA HIROYASU)  
東北大学・大学院歯学研究科・准教授  
研究者番号: 50292222

(2) 研究分担者

清水 良央 (SHIMIZU YOSHINAKA)  
東北大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号: 30302152

工藤 忠明 (KUDO TADA-AKI)  
東北大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号: 50431606

安田 聡 (YASUDA SATOSHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 00431578

(3) 連携研究者

細田 秀樹 (HOSODA HIDEKI)  
東京工業大学・精密工学研究所・教授  
研究者番号: 10251620