

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592995

研究課題名(和文) 生体適合性形状記憶合金を用いた新たな骨造成法の開発

研究課題名(英文) Development of new bone augmentation method using self-activated mesh device made by memory alloy

研究代表者

高橋 哲 (Takahashi, Tetsu)

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60226850

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：形状記憶合金(SMA)メッシュを用い、SMAの有する形態回復力を応用した骨膜伸展法による骨形成法の開発を行った。今回はNi含有のNi-Ti SMAメッシュをウサギの頭蓋骨の骨膜下に設置し、骨膜を伸展させ同部の骨形成状態を評価した。その結果5, 8週で伸展部の骨形成をマイクロCTおよび組織学的評価を行った。その結果SMAの形態回復力を応用した骨膜伸展は同部に著明な骨形成を促進することが示された。本研究成果は内外の学会で報告し、高い評価を得た。またその成果は、国際雑誌に掲載された。本研究は骨移植を行わない、画期的な骨造成法と考えられ、臨床応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：New bone augmentation method using self activated mesh device made by memory alloy (SMA) was developed. We performed an animal experiment using Japanese white rabbits. The device was inserted under the periosteum at the forehead. We evaluated bone formation using micro-CT and histological method. The quantitative data by the area and the occupation of newly formed bone indicated that the experimental group had a higher volume of new bone than the control group. The use of self-activated devices for the periosteal expansion using SMA technique may make it possible to avoid donor site morbidity, and seems to be a viable method of bone augmentation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：骨造成 形状記憶合金 メッシュ 骨膜伸展 皮質骨穿孔

### 1. 研究開始当初の背景

顎顔面領域の腫瘍、外傷においては、骨・軟組織の欠損から審美的(顔貌)、機能的(摂食、嚥下、呼吸)障害を招く。これらの顎顔面領域の再建では自家骨などの移植による治療が中心であるが、採取部の負担、煩雑な手術手技、感染など課題が多く、患者の負担を軽減するような顎骨の再建方法が望まれている。

### 2. 研究の目的

本研究は、以前のわれわれの研究から得られた骨膜の骨形成能に着目し、形状記憶合金(SMA)の形態回復力を利用した骨膜伸展骨形成法を開発し、より侵襲の少ない骨形成法を確立することにある。

### 3. 研究の方法

使用動物：ウサギ(前頭部)

使用材料：形状記

憶合金メッシュ(5

X15X0.275mm)

実験方法：実験動

物は4群に分けた。

手術は全身麻酔下で、頭頂骨の骨膜下を剥離翻転し、骨膜と頭頂骨骨面の間にメッシュを挿入した。チタン製スクリュー(径1.5X長さ3mm)をメッシュ下部にアンカースクリューとして挿入し、メッシュを頭頂骨骨面に密着固定縫合し、骨膜縫合、皮膚縫合を行い、完全閉鎖した。なお、メッシュを母骨から離れた状態のものをコントロール群とした。定期的に頭頂部の形態評価を行い、試料は伸展刺激後、5週目と8週目に採取した。分析方法としては、マイクロCTにて形態評価を行った後、組織学的検討を行った。

### 4. 研究成果

伸展刺激後における装置の露出による合併症は認めず、全ての症例で骨面からの伸展に伴う垂直的増大を認め、術後5週、8週において、コントロールに比較して、実験群において著明な骨の新生を認めた。マイクロCTでの形態評価において、コントロール群では装置と母骨間の間隙に新生骨はほとんど認めないものの、実験群で新生骨の有意な増大を認めた。さらに骨膜伸展時に頭頂骨表面に皮質骨穿孔(decortication)を行い、骨髄側からの血液供給を可能にして同時に骨膜延長を行うと皮質骨穿孔を行わない場合に比較して、さらに新生骨の形成が促進され、大量の骨形成が起ることがあきらかとなった。本研究は内外の主要な関連学会で発表するとともに、J Biomed Mater B Appl Biomater, Clin Implant Dent Related Res に accept 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22件)

1. Yamauchi K, Nogami S, Tanaka K, Yokota S, Shimizu Y, Kanetaka H, Takahashi T. The effect of decortication for periosteal expansion osteogenesis using shape memory alloy mesh device. *Clinical Implant Dentistry Related Res*, 査読有り, in press, 2014
2. Yokota S, Nishiwaki N, Ueda K, Narushima T, Kawamura H, Takahashi T. Evaluation of thin amorphous calcium phosphate coatings on titanium dental implants deposited using magnetron sputtering. *Implant dentistry* 査読有り, 23: 343-350, 2014. doi: 10.1097/ID.000000000000098.
3. Nogami S, Yamauchi K, Kataoka Y, Takano H, Yamashita Y, Takahashi T. Clinical comparison between arthrocentesis and conventional conservative treatment with maxillomandibular fixation for unilateral high condylar fractures. *J Oral Rehabil*, 査読有り, 41: 141-7, 2014. doi: 10.1111/joor.12124.
4. Kawai T, Echigo S, Matsui K, Tanuma Y, Takahashi T, Suzuki O, Kamakura S. First clinical application of octacalcium phosphate collagen composite in human bone defect. *Tissue Engineering Part A* 査読有り, 20: 1336-1341, 2014. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0508.
5. Kawano M, Nakayama M, Aoshima Y, Nakamura K, Ono M, Nishiya T, Nakamura S, Takeda Y, Dobashi A, Takahashi A, Endo M, Ito A, Ueda K, Sato N, Higuchi S, Kondo T, Hashimoto S, Watanabe M, Watanabe M, Takahashi T, Sasaki K, Nakamura M, Sasazuki T, Narushima T, Suzuki R, Ogasawara K. NKG2D<sup>+</sup> IFN-<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T cells are responsible for palladium allergy. *PLoS One* 査読有り, 12:e86810, 2014 doi: 10.1371/journal.pone.0086810. eCollection 2014
6. Miura K, Anada T, Honda Y, Shiwaku Y, Kawai T, Echigo S, Takahashi T, Suzuki O. Characterization and bioactivity of nano-submicro octacalcium phosphate/gelatin composite. *Applied Surface Science* 査読有り, 282: 138-145, 2013
7. Yamauchi K, Takahashi T, Nogami S, Kataoka Y, Miyamoto I, Funaki K. Horizontal alveolar distraction osteogenesis for dental implant:

- long-term results. Clinical oral implants research, 査読有り、24:563-8, 2013doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02417.x
8. Yamauchi K, Takahashi T, Tanaka K, Nogami S, Kaneuji T, Kanetaka H, Miyazaki T, Lethaus B, Kessler P. Self-activated mesh device using shape memory alloy for periosteal expansion osteogenesis. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 査読有り、101:1050-8, 2013. doi: 10.1002/jbm.b.32876
  9. Lethaus B, Poort L, Yamauchi K, Kloss-Brandstatter A, Boekmann R, Kessler P. Quantitative bone CT as a tool to assess vascularization in irradiated bone - An animal study. Clinical oral implants research, 査読有り、24:746-9, 2013doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02480.x
  10. Nogami S, Takahashi T, Ariyoshi W, Yoshiga D, Morimoto Y, Yamauchi K. Increased levels of interleukin-6 in synovial lavage fluid from patients with mandibular condyle fractures: correlation with magnetic resonance evidence of joint effusion. J Oral Maxillofac Surg, 査読有り、71: 1050-8, 2013. doi: 10.1016/j.joms.2013.01.021
  11. Yoshiga D, Yamashita Y, Nakamichi I, Tanaka T, Yamauchi K, Yamamoto N, Nogami S, Kaneuji T, Mitsugi S, Sakurai T, Kiyomiya H, Tominaga K, Morimoto Y, Takahashi T. Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Osteoporos Int, 査読有り、24: 2365-9, 2013doi: 10.1007/s00198-013-2277-x
  12. Miyamoto I, Ishikawa A, Morimoto Y, Takahashi T: Potential risk of asymptomatic osteomyelitis around mandibular third molar tooth for aged people: A computed tomography and histopathologic study. PLoS One 査読有り、8: e73897, 2013. doi. 10.1371/journal.pone.0073897. eCollection2013.
  13. Okada S, Kiyama T, Sato E, Tanaka Y, Oizumi T, Kuroishi T, Takahashi T, Sasaki K, Sugawara S, Endo Y: Inhibition of phosphate transporters ameliorates the inflammatory and necrotic side effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronate in mice. Tohoku J Exp Med 査読あり、231: 145-158, 2013
  14. Miyamoto S, Shinmyozu K, Miyamoto I, Takeshita K, Terada T, Takahashi T. Histomorphometric and immunohistochemical analysis of human maxillary sinus-floor augmentation using porous  $\beta$ -tricalcium phosphate for dental implant treatment. Clin Oral Implants Res. 査読あり、24: Suppl A100: 134-138.2013 doi. 10.1111/j.1600-0501.02396.x
  15. Kataoka Y, Ariyoshi W, Okinaga T, Kaneuji T, Mitsugi S, Takahashi T, Nishihara T: Mechanisms involved in suppression of ADAMTS4 expression in synoviocytes by high molecular weight hyaluronic acid. Biochem Biophys Res Commun 査読あり、432: 580-585, 2013 doi. J.bbrc.2013.02.0423.
  16. 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. Ann Thrac Cardiovasc Surg, 査読あり、19: 35-42, 2013
  17. Nakamoto T, Kanao M, Kondo Y, Jajiwara N, Masaki C, Takahashi T, Hosokawa R. Two-dimensional real-time blood flow and temperature of soft tissue around maxillary anterior implants. Implant Dent, 査読あり、21: 522-527, 2012 doi. 10.1097/ID.0b013e318272fe81.
  18. Yamauchi K, Takahashi T, Kaneuji T, Nogami S, Miyamoto I, Lethaus B. Pivot technique combined with mandibular backward distraction osteogenesis for the patient with high risk for relapse. Journal of Craniofacial Surgery 査読有り、23,658-660,2012doi: 10.1097/SCS.0b013e31824db876
  19. Mitsugi S, Ariyoshi W, Okinaga T, Kaneuji T, Kataoka Y, Takahashi T, Nishihara T. Mechanisms involved in inhibition of chondrogenesis by activin-A. Biochem Biophys Res Commun 査読あり、420: 380-384, 2012. doi.10.1016/j.bbrc.2012.03.003.
  20. Miyamoto I, Funaki K, Yamauchi K, Kodama T, Takahashi T. Alveolar Ridge

- Reconstruction with Titanium Mesh and Autogenous Particulate Bone Graft: Computed Tomography-Based Evaluations of Augmented Bone Quality and Quantity. Clinical implant dentistry and related research, 査読有り、14,304-311,2012doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00257.x
21. Yamauchi K, Takahashi T, Kaneuji T, Nogami S, Yamamoto N, Miyamoto I, Yamashita Y. Risk factors for neurosensory disturbance after bilateral sagittal split osteotomy based on position of mandibular canal and morphology of mandibular angle. Journal of oral and maxillofacial surgery. 査読有り、70,401-406,2012doi:10.1016/j.joms.2011.01.040
  22. Takahashi T, Yamauchi K, Iizuka T. The widening of the alveolar process aiming implant insertion. Preprosthetic and maxillofacial surgery: biomaterials, bone grafting, and tissue engineering. J Ferry and E. Hinziker ed., Woodhead Publishing Limited, Cambridge, UK, pp. 130-157, 2011.査読あり, ISBN:978-1-84569-589-7
- [学会発表](計27件)
1. Takahashi T. Use of titanium mesh and mesh tray for reconstruction of the jaws. Tawanese Association on Oral and Maxillofacial Surgeons 2014. (2014/March, 8<sup>th</sup>, Tainan, Chinese Taipei)
  2. Yamauchi K. Block-out technique for horizontal alveolar bone augmentation. (2014/02/06)33th International Symposium for Maxillofacial Surgery, Dentistry, St. Anton, Austria
  3. Takahashi T. Dento-alveolar reconstruction for cleft lip and palate patients using secondary alveolar bone grafting and dental implants: A 20-year experience. 52th Korean Association of Maxillofacial and Plastic and Reconstructive Surgeons. (2013/November, 2<sup>nd</sup>, Gwangju, Korea)
  4. Yamauchi K, Nogami S, Tanaka K, Kaneuji T, Takahashi T. Self-activated mesh device using shape memory NiTi alloy for perosteal expansion osteogenesis. 2013/October 21-24,21<sup>st</sup> International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (Barcelona, Spain)
  5. Tanaka K, Yamauchi K, Nogami S, Takahashi T. Effects on osteoblast adhesion by the glow-discharge treat titanium surface vs. ultraviolet treated titanium surface. 2013/October 21-24,21<sup>st</sup> International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (Barcelona, Spain)
  6. Nogami S, Takahashi T, Kaneuji T, Yoshiga D, Yamauchi K. Increased levels of interleukin-6 in synovial lavage fluid from patients with mandibular condyle fractures: correlation with magnetic resonance evidence of joint effusion. 2013/October 21-24,21<sup>st</sup> International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (Barcelona, Spain)
  7. 高橋 哲. チタンメッシュを用いた歯槽骨造成法の適応とポイント(ランチョンセミナー)2013/10/11-13第58回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会(福岡)
  8. 山内健介、野上晋之介、田中謙光、清水良央、金高弘恭、高橋 哲. Ni-Tiメッシュを用いた骨膜伸展骨形成法での皮質骨穿孔併用の有効性 2013/10/11-13 第58回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会(福岡)
  9. 野上晋之介、山内健介、金氏 毅、吉賀大午、片岡良浩、高橋 哲. 関節突起骨折における炎症性サイトカインの発現-滑液成分と Joint effusion の関係-2013/10/11-13, 第58回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会(福岡)
  10. Takahashi T. Use of titanium mesh for reconstruction of the jaw. 2<sup>nd</sup> International symposium on dental implantology and biomaterials of West Coast Strait.(2013/September, 24<sup>th</sup>, Fuzou, China)
  11. 山内健介、野上晋之介、田中謙光、清水良央、金高弘恭、高橋 哲. Ni-Tiメッシュを用いた骨膜伸展骨形成法での皮質骨穿孔併用の有効性. 2013/09/13-15 第43回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会(福岡)
  12. Kawai T, Kamakura S, Matsui K, Tanuma Y, Edamatsu H, Kanda N, Echigo S, Suzuki O , Takahashi T. Clinical application of octacalcium phosphate collagen composite in human craniofacial bone defects. 25<sup>th</sup> European conference on biomaterials. (2013/September, 8<sup>th</sup>-12<sup>th</sup>, Madrid,

- Spain)
13. Kawai T, Matsui K, Tanuma Y, Suzuki O, Echigo S, Takahashi T, Kamakura S. The First Clinical Trial of Octacalcium Phosphate Collagen Composites in Dental Field. The European Chapter Meeting of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS-EU 2013) (2013/June, 7-10<sup>th</sup>, Istanbul, Turkey)
  14. 宮本郁也、野上晋之介、山内健介、吉賀大午、金氏 毅、高橋 哲. 加齢に伴う歯槽骨の画像診断学的、病理学的検討. 第16回日本顎顔インプラント学会 (2012年12月1日-2日、北九州)
  15. 高橋 哲. 歯槽骨欠損に対する骨造成の進歩 シンポジウム3 「歯槽骨・顎骨および口腔の再建と機能回復の進歩」 第22回日本歯科医学会総会(2012年11月10日、大阪)
  16. 高橋 哲. シンポジウム3 「顎骨再建と口腔インプラントによる口腔顎顔面の再建」 仮骨延長とインプラントによる機能再建. 第57回日本口腔外科学会総会・学術大会 (2012年10月21日、横浜)
  17. 山内健介、金氏 毅、野上晋ノ介、吉賀大午、宮本郁也、高橋 哲. 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57回日本口腔外科学会総会・学術大会(2012年10月19日、横浜)
  18. 高橋 哲. 骨再建と歯科インプラントによる機能回復(特別講演) 日本耳鼻咽喉科学会宮城地方会、第149回例会学術講演会 (2012年9月1日、仙台)
  19. 高橋 哲. 外傷症例に対する骨造成とインプラントによる治療(ランチョンセミナー) 第14回日本顎顔面外傷学会総会(2012年7月22日、新潟)
  20. Takahashi T. Current concept in alveolar ridge augmentation for implant placement. 34<sup>th</sup> Asian Pacific Dental Congress 2012 (2012/June, 15<sup>th</sup>, Taipei, Chinese Taipei)
  21. 高橋 哲. 歯槽骨・顎骨再建のための新しい骨造成法の開発 -歯槽骨延長法と骨膜伸展骨延長法について- 第61回東北大学歯学会教授就任講演.(2012年6月8日、仙台)
  22. 宮本郁也、山本哲彰、山内健介、野上慎之介、山下善弘、高橋 哲. 顎骨再建症例における咬合再建の臨床的検討. 第72回九州歯科学会総会 (2012年5月19, 20日、北九州)
  23. Yamauchi K, Kaneuji T, Nogami S, Miyamoto I, Takahashi T. Self-activated mesh device using shape memory alloy for periosteal expansion osteogenesis. 53th Annual Meeting of Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2012/April, 19-21th, Gangneung, Korea)
  24. 山内健介、野上晋ノ介、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. 第41回日本口腔インプラント学会総会. (2011年9月17,18日、名古屋)
  25. Takahashi T. Dynamic GBR using periosteal expansion osteogenesis: A novel concept of bone augmentation. 10<sup>th</sup> Annual meeting of pan-pacific implant society.(2011/July, 2<sup>nd</sup>, Chuncheon, Korea)
  26. Takahashi T. Current concepts in augmentation technique for implant placement in severely atrophic alveolar ridge. 33th Asian Pacific Dental Congress 2011 (2011/May, 3<sup>rd</sup>, Manila, Philippines)
  27. 高橋 哲. チタンメッシュを用いた顎骨再生: 骨移植と骨膜伸展骨形成. シンポジウム「骨の再生医療」第65回日本口腔科学会総会. (2011年4月11日、東京)
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
高橋 哲 (TAKAHASHI TETSU)  
 東北大学・大学院歯学研究科・教授  
 研究者番号: 60226850
- (2)研究分担者  
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
- 山内 健介 (YAMAUCHI KENSUKE)  
 東北大学・大学院歯学研究科・講師  
 研究者番号: 10364150