

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11305

研究課題名(和文) 生分解性マグネシウム合金メッシュによる次世代型顎骨再建法の開発

研究課題名(英文) Development of a next generation type reconstruction method using biodegradable magnesium alloy mesh

研究代表者

高橋 哲 (Takahashi, Tetsu)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号：60226850

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：生体遺残と材料学的強度の問題解決のため生分解性マグネシウム合金による次世代型顎骨再建方法の開発研究を行い次の結果を得た。1. 生体安全性試験：in vitroの含有元素の細胞毒性試験及びラット背部皮下移植で生体安全性が確認された。しかし吸収過程で水素ガス発生が確認された。2. 生分解性マグネシウム合金ピンによる骨移植固定法の開発：移植骨固定のマグネシウム合金ピン(Mgピン)を開発した。ウサギの実験でMgピンにより、24週移植片を固定することができた。術後6ヶ月経過観察期間で合併症はなく治癒経過は良好であった。Mgピンの吸収初期に発生する水素ガスのコントロールと表面性状の検討が必要と思われた。

研究成果の概要(英文)：To solve the problems concerning residues in the body and strength of the biomaterials, we performed a research of a next generation reconstruction method using biodegradable magnesium alloy mesh and got the next results. 1. The living body safety was confirmed by in vitro cell toxicological test of a containing element and in vivo rat back subcutaneous transplantation. But the hydrogen gassing was confirmed by the absorption process. 2. Development of a bone transplantation fixed way by a biodegradability magnesium alloy pin: A magnesium alloy pin of transplantation bone fixing (Mg pin) has been developed. It was possible to fix a bone fragment for 24 weeks by a Mg pin by an experiment of rabbit. No complications were observed in a follow up period for 6 months postoperatively, and the healing process was excellent. Control of hydrogen gas which occurs in an absorption early stage of a Mg pin and consideration of surface design of the Mg pin seemed to be necessary.

研究分野：医歯薬学

キーワード：生分解性 マグネシウム合金 生体遺残 材料学的強度 顎骨再建 骨移植 ピン

## 1. 研究開始当初の背景

現在顎顔面領域の顎骨・歯槽骨の再建は主として自家ブロック骨の移植や、自家骨の細片などが用いられるが、それらの固定には、金属製のスクリューやピン、あるいはチタンのメッシュ、さらには吸収性の生体材料であるポリ乳酸などのスクリューやピン、あるいはポリ乳酸のメッシュなどが用いられることが多い。しかし非吸収性の金属は生体に遺残するために除去が必要となり、患者の負担が大である。一方吸収性の材料はいずれも強度に問題がある。マグネシウムを基材とした、Mg-Ca-Zn合金は生体内で吸収される、生分解性を示すことが知られている。本マグネシウム合金を用いれば、非吸収性で、生体遺残の問題を持つ金属と、吸収性材料だが強度に問題のあるポリ乳酸などの問題を解消する次世代の再建材料が開発できると考えた。

## 2. 研究の目的

金属性材料の生体遺残の問題と吸収性材料の強度不足を解消する、生分解性マグネシウム合金をもちいた生体吸収型金属による次世代型顎骨再建法を確立するために、生分解性マグネシウム合金の生体内での分解速度及び経時的強度変化を検証して、顎骨再建に適するマグネシウム合金の材料を開発し、その安全性と有用性を検証することとした。

## 3. 研究の方法

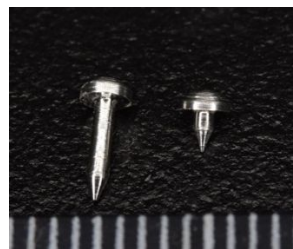
### (1) 生分解性マグネシウム合金の生体安全性試験

*in vitro*において厚さ0.1 mmのマグネシウム合金性プレートの線維芽細胞を用いたMTT assayを行い、細胞毒性を調べた。またラット背部皮下にマグネシウム合金プレートを移植し、生体内の種々の臓器におけるマグネシウム合金からのMg<sup>2+</sup>のリリース、生体内での蓄積、生体内

での分解速度を調べた。さらにラットの異なる5箇所すなわち脛骨、頭頂部、背部皮下、腹腔内、大腿部に移植実験を行い、マグネシウム合金の吸収の度合いを比較するとともに、それぞれのマグネシウム合金の周囲の組織反応を病理組織学的に観察した。

### (2) 生分解性マグネシウム合金ピンによる骨移植固定法の開発

移植骨の固定のために、マグネシウム合金スクリューピン(Mgピン)作成した。実験動物として、ラットを用い、頭蓋骨を左右2側にわけ、左側の後頭部から直径5 mmの骨を採取した。採取された骨片を移植骨とし、右側の後頭部に長さ3 mm、太さ1 mm、頭部の大きさ2.5 mmのMgピンにて固定した。左側の骨欠損部は人工被膜で被覆し、Mgピンで被膜を固定した。コントロールとして、同じ形状をもつチタン合金スクリューピン(Tiピン)によって同様の処置を行った。1, 4, 12, 24週後屠殺し、マイクロCT撮影、樹脂包埋、パラフィン包埋を行い、移植骨の固定、生着、ピンの分解・吸収開始時期、ガス発生 の程度、骨欠損部の新骨の形成状況等を評価した。



## 4. 研究成果

### (1) 生分解性マグネシウム合金の生体安全性試験

*in vitro*の線維芽細胞を用いたMTT assayによる毒性試験において、マグネシウム合金の安全性が示された。ラット背部皮下移植実験により、Mg<sup>2+</sup>の臓器内

濃度はガイドライン以内であり、安全性が確認された。また初期における体液中への  $Mg^{2+}$  のリリースに対する生体への対応として、尿への  $Mg^{2+}$  の排出と骨への骨内への蓄積により、その恒常性が保たれることが確認された。しかし、移植したマグネシウム合金周囲に水素ガスが発生することが確認された。次に同様にラットの異なる 5 箇所すなわち脛骨、頭頂部、背部皮下、腹腔内、大腿部に移植実験を行い、腹腔内でのマグネシウム合金の吸収がもっとも早く、頭頂部、背部、脛骨、大腿部の順であった。マグネシウム合金の分解は周囲の組織に影響されることが示された。またマグネシウム合金の生体内での分解は比較的最早いいため、顎顔面領域で移植骨の固定材料として用いるためには移植後の骨の形成速度及を考慮することが必要であることが示された。これらの研究結果は、Biomedical Materials 及び Dental Material Journal に accept された。

(2) 生分解性マグネシウム合金ピンによる骨移植固定法の開発

Mg ピンによって 6 か月、移植骨を固定することが可能であった。術後 6 か月経過観察期間において合併症を生じた症例はなく、治癒経過は概ね良好であった。しかし Mg ピンの吸収初期段階でその周囲に水素ガスの発生が観察された。Mg ピンの吸収速度のコントロール及び吸収初期の水素ガス発生の抑制のために表面性状の検討が必要と考えられた。Mg の骨形成作用により、骨増生量増加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 7 件)

- (1) Sato T, Shimizu Y, Odashima K, Sano Y, Yamamoto A, Mukai T, Ikeo N, Kumamoto H, Takahashi T. In vitro and In vivo Analysis of the Biodegradable Behavior of a Magnesium Alloy for Biomedical Applications. Dental Material Journal, 査読あり、in press, 2018
- (2) Sato A, Shimizu Y, Imai Y, Mukai Y, Yamamoto A, Miura C, Muraki K, Sano Y, Ikeo N, Tachi M. Initial organ distribution and biological safety of  $Mg^{2+}$  released from a Mg alloy implant. Biomed Mater, 査読あり、13:035006, 2018. doi: 10.1088/1748-605X/aaa9d5.
- (3) Yamauchi K, Nogami S, Kataoka Y, Koyama S, Lethaus B, Takahashi T. Cortical bone repositioning technique for horizontal alveolar bone augmentation: A case series. Int J Periodontics Restorative Dent, 査読あり、2018. doi:10.11607/prd.2839.
- (4) Yamaguchi Y, Yamauchi K, Suzuki H, Sai Y, Nogami S, Takahashi T: Volumetric comparison of maxillofacial soft tissue morphology: CT in the supine position versus three-dimensional optical scanning in the sitting position. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 査読あり、125: 351-357, 2018. doi: 10.1016/j.oooo.2017.12.018.
- (5) Takeda Y, Suto Y, Hashimoto W, Nishiya T, Ueda K, Narushima T, Takahashi T, Ogasawara K. TRAV7-2\*02 Expressing CD8<sup>+</sup> T Cells Are Responsible for Palladium Allergy. Int J Mol Sci, 査読あり、18: 2017. pii: E1162. doi: 10.3390/ijms18061162.

- (6) Yamauchi K, Nogami S, Martinez-de la Cruz G, Hirayama B, Shimizu Y, Kumamoto H, Lethaus B, Kessler P, Takahashi T. Timed-release system for periosteal expansion osteogenesis using NiTi mesh and absorbable material in the rabbit calvaria. *J Craniomaxillofac Surg*, 査読あり, 44: 1366-1372, 2016. doi: 10.1016/j.jcms.2016.06.015.
- (7) 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. *Clin Implant Relat Res*, 査読あり, Suppl 2. E376-84. 2015. doi: 10.1111/cid.12250.

〔学会発表〕(計 9件)

- (1) Takahashi T. Dento-alveolar reconstruction of the alveolar clefts in patients with cleft lip and palate: secondary bone grafting followed by implant placement. 2018/4/28. 59<sup>th</sup> Congress of Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (Seoul, Korea)
- (2) マルチネス ヘラルド、山内健介、平山 聞一、片岡良浩、野上晋之介、高橋 哲。顎骨の頬側皮質骨界面移動に伴う骨リモデリングの経時的変化。2017/9/23 第47回(公社)日本口腔インプラント学会学術大会。(仙台)
- (3) Takahashi T. Bony reconstruction of alveolar ridge using octacalcium phosphate and collagen composite (OCP/Col). 2017/6/4 Osteology Japan National Symposium.(東京)
- (4) Takahashi T. Bony reconstruction of the jaw using octacalcium phosphate

(OCP) and collagen composite. 2017/4/1 23th International conference on oral and maxillofacial surgeons. (Hong Kong, China)

- (5) 高橋 哲。骨再生の臨床。2017/3/12 第7回日本バイオインテグレーション学会(仙台)
- (6) 高橋 哲。口腔外科領域における顎骨の再建療法の現状と展望。2017/3/6 第16回日本再生医療学会(仙台)
- (7) Takahashi T. Bony reconstruction using titanium mesh and particulate cancellous bone and marrow (PCBM). 2017/2/25 16<sup>th</sup> Pan-Pacific Implant Society Meeting (Seoul, Korea)
- (8) Martinez G, Yamauchi K, Nogami S, Hirayama B, Shimizu Y, Takahashi T. Evaluation of bone regeneration process between bone grafting and cortical bone repositioning. 2016/2015/10/27 22th International Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. (Melbourne, Austraria)
- (9) 山内健介、野上晋之介、片岡良浩、小山 重人、高橋 哲。皮質骨移動術を併用した歯槽骨再生誘導法の臨床的検討。2015/9/21 第45回(公社)日本口腔インプラント学会学術大会(岡山)

〔図書〕(計 3件)

- (1) Yamauchi K, Takahashi T: Cortical bone repositioning technique. Horizontal alveolar ridge augmentation in implant dentistry: surgical manual. Edited. By Len Tolstunov, Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, USA. pp. 253-258, 2015
- (2) Yamauchi K, Takahashi T: Horizontal alveolar distraction and periosteal expansion osteogenesis. Horizontal alveolar ridge augmentation in implant dentistry: surgical manual.

Edited. By Len Tolstunov,  
Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, USA. pp.  
240-252, 2015

研究者番号:40254429

- (3) Takahashi T, Yamauchi K. Vertical  
augmentation of the alveolar ridge  
with titanium-reinforced devices  
(Protected bone regeneration). In  
Vertical augmentation of the alveolar  
ridge in implant dentistry. Edited.By  
Len Tolstunov, Wiley-Blackwell,  
Hoboken, NJ, USA.pp.93-109, 2015

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

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

山内 健介 ( YAMAUCHI KENSUKE )  
東北大学・大学院歯学研究科・准教授  
研究者番号 : 10364150

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

向井敏司 (MUKAI TOSHIJI)  
神戸大学・工学研究科・教授