

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成30年 5月24日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10402

研究課題名(和文) 高齢化社会に適応する高機能性脊椎インプラントの開発

研究課題名(英文) The development of high-functional spinal implant to adapt to an aging society

研究代表者

明田 浩司 (Akeda, Koji)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20422826

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：生体活性化チタン合金スクリューの表面にビスフォスフォネート(BP)製剤を吸着させた薬剤徐放型・生体活性化チタン合金スクリューの開発を行った。Ca-加熱処理を行ったTi-6Al-4V合金に10%の濃度の医療用グレードの水和ゲルを用いて1.8 μ mの厚みを有するコーティングを作成し、真空加熱処理を行うことによりゼラチンの溶解性を低下させた。擬似体液中でのアパタイト形成能が確認された。我々が開発したインプラントはアパタイトを形成して骨と結合し、骨吸収を抑制に働く有効濃度のミノドロン酸を徐放するため、骨粗鬆症骨での使用に有用性が高い可能性を考えた。

研究成果の概要(英文)：We have developed the bioactive Titanium (Ti)-6Al-4V alloy screw that has a drug-releasing potential of bisphosphonate. Bioactive Ti-6Al-4V alloy were prepared by CaCl₂-heat treatment. The bioactive Ti-alloy was coated by 10% hydration gel (medical use), followed by vacuum heat treatment. The surface analysis of a hydration gel-coating bioactive Ti-alloy by FE-SEM showed that substantial "bone-like" hydroxy-apatite deposits covered the entire surface. This biomaterial was shown to have the controlled-release function of Bisphosphonate with effective dose for suppressing a bone resorption in vitro. The results of this study suggest that our newly-developed bioactive Ti alloy coated by hydration gel coating would have the possibility of effective use for the osteoporotic bone.

研究分野：脊椎外科

キーワード：生体材料 チタン合金 生体活性処理 薬剤溶出性材料

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う様々な脊椎疾患は増加傾向にあり、腰痛、変形、神経麻痺などの問題に対する治療への社会的要請が増加している。この問題に対し、脊椎インストゥルメンテーションに代表される医療技術の進歩により、高齢者の脊椎の変形を矯正、安定化することが可能となり、機能的予後に著しく貢献している。一方、脊椎の補強、固定に用いられている金属（主にチタン合金）は、骨との結合能を有しないため、骨と金属の間での緩み、引き抜けなどの不具合が多発されている。これは、金属表面と骨組織間での micro-movement が、局所での破骨細胞活性化、骨溶解、組織の線維化を促進させることが主原因と考えられており、骨粗鬆症患者では、この現象はさらに増強される。従って、金属表面が骨結合する機能（生体活性）を持ち、さらに骨強度を改善させる機能を併せ持つ、機能性インプラントの開発は高齢化社会において急務である。研究代表者らは、生体活性を有する脊椎チタン合金性スクリューの開発を行っている。Ti-6Al-4V 合金製スクリューに生体活性処理（NaOH-CaCl₂-加熱-温水）を行うことにより疑似体液中でスクリュー表面に高い HA 形成能が付与されることが示され、骨組織との親和性および結合能が向上することが示された。しかし、現在、骨粗鬆症性骨での生体活性化スクリューの効果は不明である。近年、ビスフォスフォネート（BP）は骨組織再生に対する組織工学に应用されており、骨生体材料より BP を徐放させることにより、骨基質再生が促進されることが報告されている。我々は、BP を生体活性層に吸着させることにより、局所の骨組織代謝をコントロール出来る、世界初の薬剤徐放性機能を兼ね備えた新規脊椎インプラントの開発に挑む。

2. 研究の目的

本研究では薬剤徐放型・生体活性化チタン合金の開発に取り組む。生体活性化チタン合金へビスフォスフォネート（BP）製剤の吸着法を確立する。in vitro では、疑似体液中での薬剤の徐放能を評価し、HA 形成能を評価する。in vivo では、ビーグル犬を用いて BP 徐放型・生体活性化チタン合金の骨親和性および骨結合能を評価する。

3. 研究の方法

薬剤徐放型・生体活性化チタン合金：チタン合金板（10×10×1mm³）を試験片とし、これに生体活性処理（NaOH-CaCl₂-加熱-温水）を施す。

・BP 製剤溶解液に処理後の試験片を 37 で 24 時間浸漬する。

・BP 製剤溶解液に生体親和性及び生体吸収性に優れるゼラチンを混合して粘性を高めた溶液に処理後の試験片を 37 で 24 時間浸漬する。

処理後の試験片の HA 形成能及び BP 徐放能を

評価し、これらの性能を同時に付与する化学処理条件を明らかにする。

同処理を上述のチタン合金製スクリューに施して薬剤徐放型・生体活性化チタン合金スクリューを作製する。

インプラントは乾燥させた後、ガス滅菌を行う。使用するビスフォスフォネート製剤は、アレンドロネート（C₄H₁₂NNaO₇P₂・3H₂O=271.08、東京化成工業株式会社）およびミノドロン酸（C₉H₁₂N₂O₇P₂・H₂O=322.15、東京化成工業株式会社）を予定しており、それぞれの溶解液（10-50 μM）を作製する。

ハイドロキシアパタイト（HA）形成能の評価：上述にて作製したインプラントを疑似体液内に 3 日間浸潤させ、スクリューの表面に形成された HA を走査電子顕微鏡（SEM）にて観察する。また、エネルギー分散型 X 線分析（EDX）にて、形成された HA の原子組成を評価する。

In vitro での薬剤徐放能の評価：上述にて作製したチタン合金スクリューを、疑似体液中に静置後、1、3、7、14、21 日後に疑似体液を交換し、徐放されたアレンドロネートおよびミノドロン酸量を液体クロマトグラフィー法（reverse phase liquid chromatography）にて定量化する。

薬剤徐放型・生体活性化チタン合金の効果：ビーグル犬（n=30）を用いて、薬剤徐放型・生体活性化チタン合金スクリューの骨親和性および骨結合能を評価する。以下の実験群を用いる。1. 対照群：生体活性化チタン合金、2. ミノドロン酸徐放型・生体活性化チタン合金

4. 研究成果

2016 年度成果：

薬剤徐放性生体活性 Ti-6Al-4V 合金を調製するために、従来の生体活性処理の工程を改良し、ビスフォスフォネート製剤使用液の浸漬処理を追加した。アレンドロネート（AN）溶液に浸漬することにより、3 日間で約 2.7 μM（500 μM AN 溶液浸漬）の AN が溶出することが確認された。しかし、その後、疑似体液中でのアパタイト形成が認められなかった。そこでさらに、生体活性処理法を改良し、Ca-加熱処理後に 5 μM の AN あるいは 50 μM のミノドロン酸（MA）を含有させた水和ゲルをコーティングする方法を試みた。Ca-加熱処理を施したところ、10%の濃度の医療用グレードの水和ゲルを用いた時に 1.8 μm の適度な厚みのコーティングが得られた。同処理により Ca-加熱処理後に形成されたナノスケールの網目構造を有する表面層にゲルが浸潤されることが電子顕微鏡により観察された。処理後の合金は水中で 1 日以内に約 0.01 μM の AN あるいは約 0.1 μM の MA を溶出したが、疑似体液中でアパタイトを形成しなかった。そこで、水和ゲルに水酸化カルシウムあるいはリン酸二水素アンモニウムを加えたところ、処

理後の合金はANあるいはMAの溶出を損なうことなく擬似体液中で3日以内にほぼ表面全面にアパタイト形成を形成した。

2017-2018年度成果：

Ca-加熱処理を行ったTi-6Al-4V合金に10%の濃度の医療用グレードの水和ゲルを用いて1.8 μ mの厚みを有するコーティングを作成することが可能となった。しかし、このコーティング層は擬似生体環境下において、数時間以内に溶解することが判明し、ゲルの架橋を強化することが課題となった。そこで10%濃度の水和ゲル(医療用グレード)をコートした後、真空加熱処理を行うことにより、ゼラチンの溶解性を低下させることに成功した。この処理により、初期(数時間以内)のMAの溶出が著しく低下した。処理後、擬似体液に浸漬しても溶液内のpHは変化しないことが示された。またこの処理に際して、CaCl₂あるいはCa(OH)₂を加えることにより、アパタイト形成を保持することが判明した。つまり、これらの処理を行ったTi-6Al-4V合金は生体内でアパタイトを形成して骨と結合し、骨吸収を抑制に働く有効濃度のミノドロン酸を徐放するため、骨粗鬆症骨での使用に有用性が高い可能性を考えている。薬剤徐放型・生体活性化チタン合金スクリューの効果に関しては、現在、ビーグル犬を用いた動物実験が進行中である。

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 9 件)

1. Akeda K, Yamaguchi S, Matsushita T, Kokubo T, Murata K, Takegami N, Matsumine A, Sudo A. Bioactive pedicle screws prepared by chemical and heat treatments improved biocompatibility and bone-bonding ability in canine lumbar spines. Plos one 13(5):e0196766, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0196766. 査読有
2. Nishimura A, Ito N, Asanuma K, Akeda K, Ogura T, Sudo A. Do exercise habits during middle age affect locomotive syndrome in old age? Mod Rheumatol. 28(2):334-338, 2018. doi: 10.1080/14397595.2017.1333670. 査読有
3. 山田 淳一、明田 浩司、中瀬 一真、佐野 友彦、西村 明展、湊藤 啓広、脊椎椎体骨折発生率の経年的変化 最近12年間の地域住民コホート調査、日本骨粗鬆症学会雑誌 3(2):180-181,2017. 査読有
4. Kishimoto M, Akeda K, Sudo A, Espinoza Orias AA, Inoue N. In vivo measurement

of vertebral endplate surface area along the whole-spine. J Orthop Res. 34(8):1418-30, 2016. doi: 10.1002/jor.23354. 査読有

5. 明田 浩司、山田 淳一、竹上 徳彦、西村 明展、湊藤 啓広、加藤 俊宏、【骨粗鬆症性椎体骨折-治療の現状と問題点】脊椎椎体骨折の追跡コホート調査、整形・災害外科 59(7):895-902, 2016. 査読有
6. Akeda K, Yamada T, Inoue N, Nishimura A, Sudo A. Risk factors for lumbar intervertebral disc height narrowing: a population-based longitudinal study in the elderly. BMC Musculoskelet Disord.16:344, 2015. doi: 10.1186/s12891-015-0798-5. 査読有
7. 西村 明展、明田 浩司、加藤 公、湊藤 啓広、骨粗鬆症および椎体骨折が運動機能に与える影響 地域住民対象コホート研究より、Osteoporosis Japan 23(1):78-79, 2015、査読有
8. 近藤 幹大、明田 浩司、榊原 紀彦、笠井 裕一、湊藤 啓広、腰椎椎体骨折後にcamptocormia (CC)を呈したパーキンソン病 (PD)患者の治療経験、中部日本整形外科災害外科学会雑誌 58(1):117-118, 2015、査読有
9. 小嶽 和也、明田 浩司、中村 知樹、榊原 紀彦、松峯 昭彦、湊藤 啓広、成人期の原発性腰椎Ewing肉腫に対して脊椎全摘出術を行った1例、中部日本整形外科災害外科学会雑誌 58(5):945-946, 2015、査読有

[学会発表](計 34 件)

1. Akeda K, Yamaguchi S, Matsushita T, Cheng K, Masuda K, Nakase K, Yamada J, Sano T, Matsumine A, Sudo A. Surface Analysis of Screw Hole After Bioactive Pedicle Screw Removal in the Dog : Safety Assessment Implications for Clinical Application. ORS 2017 Annual Meeting, March 19-22 2017, San Diego Convention Center (San Diego CA USA)
2. Cheng K, Akeda K, Inoue N, Masuda K, Sudo A. Three-Dimensional Computed Tomographic Evaluation of Extreme Lateral Interbody Fusion : A Preliminary Study. ORS 2017 Annual Meeting, March 19-22 2017, San Diego Convention Center (San Diego CA USA)
3. Yamada J, Akeda K, Nakase K, Sano T, Nishimura A, Sudo A. Change in Incidence of Vertebral Fractures Over 12-years : A Population-Based Cohort Study in Japan. ORS 2017 Annual Meeting, March 19-22 2017, San Diego Convention Center (San Diego CA USA)
4. Huang J, Cheng K, Kato K, Sah R, Akeda

- K, Macias B, Inoue N, Hargens A, Masuda K. 28-Day Recovery after Microgravity Conditions Restored Rodent Bone Quality but Not Intervertebral Disc Height. ORS 2017 Annual Meeting, March 19-22 2017, San Diego Convention Center (San Diego CA USA,)
5. 明田 浩司, Kevin Chung, 井上 望, 舛田 浩一, 中瀬 一真, 山田 淳一, 佐野 友彦, 須藤 啓広, XLIFによる腰椎の3次元の構造変化 CT画像による定量的評価、第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会、平成29年4月13-15日、ロイトン札幌・さっぽろ芸文館(北海道札幌市)
 6. 明田 浩司, 竹上 徳彦, 須藤 隆夫, 中瀬 一真, 佐野 友彦, Kevin Cheng, 井上 望, 舛田 浩一, 須藤 啓広, PD-6: 椎間板変性に伴う腰椎椎間孔狭窄 - 外科的治療による3次元の椎間孔構造変化 -、第28回日本末梢神経学会学術集会、2017年8月25日、ウインク愛知(愛知県名古屋市)
 7. Akeda K, Yamaguchi S, Matsushita T, Kokubo T, Murata K, Takegami N, Yamada J, Matsumine A, Sudo A. Biomechanical and Histological Evaluations of Bioactive Pedicle Screws with Hydroxyapatite-Forming Potential in the Canine Lumbar Spine. March 5-8, 2016 ORS 2016 Annual Meeting, Disney's Coronado Springs Resort (Orlando FL USA)
 8. Akeda K, Yamaguchi S, Matsushita T, Kokubo T, Murata K, Takegami N, Yamada J, Sudo A. Effect of Bioactive Pedicle Screws with Hydroxyapatite-forming Potential in the Canine Lumbar Spine. May 16-20, 2016 43rd Annual Meeting of ISSLS, Marina Bay Sands Convention Centre (Singapore)
 9. Yamada J, Akeda K, Nakase K, Sudo A. Changes in the Incidence of Vertebral Fractures in a Population-based Cohort Study of the Elderly. May 16-20, 2016 43rd Annual Meeting of ISSLS, Marina Bay Sands Convention Centre (Singapore)
 10. Nakase K, Akeda K, Yamada J, Sudo A. Progressive Pattern of Vertebral Deformity throughout Four Years in a Population-based Cohort Study of Vertebral Fracture. May 16-20, 2016 43rd Annual Meeting of ISSLS, Marina Bay Sands Convention Centre (Singapore)
 11. 明田 浩司, 山田 淳一, 中瀬 一真, 須藤 啓広, 脊椎椎体骨折の発生様式の推移 - 最近12年間での地域住民の比較調査: 第2報 -、第45回日本脊椎脊髄病学会学術集会、平成28年4月14-16日、幕張メッセ(千葉県千葉市)
 12. 明田 浩司, 山口 誠二, 松下 富春, 竹上 徳彦, 松峯 昭彦, 須藤 啓広, 臨床応用に向けた生体活性椎弓根スクリューの開発、第127回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会、平成28年9月30日-10月1日、まつもと市民芸術館(長野県松本市)
 13. 明田 浩司, 山田 淳一, 中瀬 一真, 佐野 友彦, 西村 明展, 須藤 啓広, 脊椎椎体骨折の発生様式の経年的変化 - 最近12年間の地域住民コホート調査 -、第18回日本骨粗鬆症学会、平成28年10月6-8日、仙台 勝山館(宮城県仙台市)
 14. 山口 誠二, 明田 浩司, 竹上 徳彦, 村田 耕一郎, 松峯 昭彦, 須藤 啓広, 松下 富春, 小久保 正, 化学および加熱処理によるTi-6Al-4V椎弓根スクリューへの生体活性チタン酸カルシウム層の形成、第31回日本整形外科学会基礎学術集会、平成28年10月13-14日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
 15. Takegami N, Akeda K, Murata K, Yamada J, Sudo A. Association between Vertebral Fracture and Degenerative Changes in Adjacent Intervertebral Discs. AAOS 2015 Annual Meeting March 24-28 2015, Sands Expo and Convention Center(Las Vegas Nevada USA)
 16. Yamada J, Akeda K, Takegami N, Kato T, Murata K, Nishimura A, Kato K, Sudo A. Progressive Pattern of Vertebral Deformity in a Population-based Cohort Study of Vertebral Fracture: Association with Bone Mineral Density. AAOS 2015 Annual Meeting March 24-28 2015, Sands Expo and Convention Center(Las Vegas Nevada USA)
 17. Yamada J, Akeda K, Takegami N, Kato T, Murata K, Nishimura A, Kato K, Sudo A. Progressive Pattern of Vertebral Deformity in a Population-based Cohort Study of Vertebral Fracture: Association with Bone Mineral Density. ORS 2015 Annual Meeting March 28-31 2015, MGM Grand Hotel (Las Vegas Nevada USA)
 18. Yamada J, Akeda K, Takegami N, Kato T, Murata K, Nishimura A, Kato K, Sudo A. Progressive Pattern of Vertebral Deformity in a Population-based Cohort Study of Vertebral Fracture: Association with Bone Mineral Density. ORS 2015 Annual Meeting March 28-31 2015, MGM Grand Hotel (Las Vegas Nevada USA)
 19. Kishimoto M, Akeda K, Murata K, Sudo A, Orias AAE, Inoue N. In Vivo Measurement of Vertebral Endplate

- Surface Area in the Whole Spine. ORS 2015 Annual Meeting March 28-31 2015, MGM Grand Hotel(Las Vegas Nevada USA)
20. Akeda K, Matsushita T, Yamaguchi S, Murata K, Takegami N, Yamada J, Matsumine A, Kokubo T, Uchida A, Sudo A. Newly-developed bioactive pedicle screw: biocompatibility and bone-bonding ability upgraded by chemical and heat treatments. ISASS 2015-15th Annual Conference April 15-17, 2015 San Diego, Manchester Grand Hyatt Hotel(CA USA)
 21. Takegami N, Akeda K, Murata K, Yamada J, Sudo A. Association between Vertebral Fracture and Degenerative Changes in Adjacent Intervertebral Discs. ISASS 2015-15th Annual Conference April 15-17, 2015 San Diego, Manchester Grand Hyatt Hotel(CA USA)
 22. Yamada J, Akeda K, Takegami N, Kato T, Murata K, Nishimura A, Kato K, Sudo A. Progressive Pattern of Vertebral Deformity in a Population-based Cohort Study of Vertebral Fracture. ISASS 2015-15th Annual Conference April 15-17, 2015 San Diego, Manchester Grand Hyatt Hotel(CA USA)
 23. Akeda K, Matsushita T, Yamaguchi S, Kokubo T, Murata K, Takegami N, Yamada J, Matsumine A, Uchida A, Sudo A. Effect of Bioactive Pedicle Screws Produced by Chemical and Heat Treatments on Biocompatibility and Bone-bonding Ability: Short-and Middle-term Results. 42nd ISSLS Annual Meeting (June 8-12 2015, Palace Hotel(San Francisco CA USA)
 24. Akeda K, Kato T, Takegami N, Yamada J, Kato K, Sudo A; Japan. Characteristics of Lumbar Vertebral Deformity in a Population-based Cohort Study of Vertebral Fracture. 42nd ISSLS Annual Meeting (June 8-12 2015, Palace Hotel(San Francisco CA USA)
 25. Fujiwara T, Akeda K, Takegami N, Yamada J, Kondo T, Sudo A. Intervertebral Disc and Cartilage Endplate Injury Patterns of Osteoporotic Vertebral Fractures. 42nd ISSLS Annual Meeting (June 8-12 2015, Palace Hotel(San Francisco CA USA)
 26. 明田 浩司、松下 富春、山口 誠二、竹上 徳彦、山田 淳一、須藤 啓広、生体活性化椎弓根スクリーンの金属表面解析と生体力学評価、第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 平成 27 年 4 月 16-18 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
 27. 明田 浩司、長尾 信人、竹上 徳彦、山田 淳一、榊原 紀彦、笠井 裕一、須藤 啓広、脊椎転移手術症例の生命予後調査、第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、平成 27 年 4 月 16-18 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
 28. 明田 浩司、加藤 俊宏、竹上 徳彦、山田 淳一、福島 達樹、須藤 啓広、腰椎椎体骨折の特徴と発生様式 -脊椎椎体骨折追跡コホート調査-、第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、平成 27 年 4 月 16-18 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
 29. 明田 浩司、松下 富春、山口 誠二、村田 耕一郎、竹上 徳彦、山田 淳一、松峯 昭彦、小久保 正、内田 淳正、須藤 啓広、生体活性化椎弓根スクリーンの開発：実用化に向けた臨床前研究の短、中期成績、第 88 回日本整形外科学会学術総会、平成 27 年 5 月 21-24 日、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)
 30. 明田 浩司、加藤 俊宏、竹上 徳彦、山田 淳一、加藤 公、須藤 啓広、腰椎椎体骨折の特徴と発生様式 -脊椎椎体骨折追跡コホート調査-、第 17 回日本骨粗鬆症学会、平成 27 年 9 月 17-19 日、広島国際会議場(広島県広島市)
 31. 明田 浩司、竹上 徳彦、山田 淳一、村田 耕一郎、須藤 啓広、椎体骨折は隣接する椎間板の組織変性に関与するのか?、第 17 回日本骨粗鬆症学会、平成 27 年 9 月 17-19 日、広島国際会議場(広島県広島市)
 32. 明田 浩司、藤原 達彦、竹上 徳彦、山田 淳一、近藤 哲士、須藤 啓広、骨粗鬆症性椎体骨折に伴う軟骨終板損傷および隣接椎間板障害の発生頻度、第 17 回日本骨粗鬆症学会、平成 27 年 9 月 17-19 日、広島国際会議場(広島県広島市)
 33. 明田 浩司、松下 富春、山口 誠二、竹上 徳彦、山田 淳一、村田 耕一郎、松峯 昭彦、小久保 正、内田 淳正、須藤 啓広、生体活性機能を有する椎弓根スクリー -ビーグル犬を用いた短・中・長期試験-、第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会 平成 27 年 10 月 22-23 日、富山国際会議場(富山県富山市)
 34. 明田 浩司、竹上 徳彦、山田 淳一、中瀬 一真、須藤 啓広、地域住民の腰椎椎体骨折の特徴と発生様式、第 23 回日本腰痛学会、平成 27 年 11 月 14-15 日、JP タワーホール&カンファレンス(東京都千代田区)
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕
出願状況(計 1 件)
- 名称：骨接合スクリーおよびその製造方法

発明者：明田 浩司、松下 富春、山口 誠二、
小久保 正
権利者：
種類：
番号：特願 2014-243997
出願年月日：2014 年 12 月 2 日
国内外の別：国内

取得状況（計 0 件）

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

明田 浩司 (AKEDA, Koji)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：20422826

(2) 研究分担者

松峯 昭彦 (MATSUMINE, Akihiko)
福井大学・学術研究院医学系部門・教授
研究者番号：00335118

竹上 徳彦 (TAKEGAMI, Norihiko)
三重大学・医学系研究科・助教
研究者番号：20727664

山口 誠二 (YAMAGUCHI, Seiji)
中部大学・生命健康科学部・講師
研究者番号：50726198

須藤 啓広 (SUDO, Akihiro)
三重大学・医学系研究科・教授
研究者番号：60196904

山田 淳一 (YAMADA, Junichi)
三重大学・医学部附属病院・診療等従事者
研究者番号：70741164

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

松下富春・(MATSUSHITA, Tomiharu)
アドバンス・メディック社