

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11195

研究課題名(和文) In silico解析による構造最適化に基づく高強度コンポジットレジンの創製

研究課題名(英文) Development of new composite resin with greater mechanical strength by optimizing structure using in silico analysis

研究代表者

山口 哲 (YAMAGUCHI, SATOSHI)

大阪大学・歯学研究科・准教授

研究者番号：30397773

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)：本研究では、コンポジットレジン(CR)の機械的強度が、未だ歯科用金属に及ばないことに着目し、CRを構成するフィラーの種類、サイズ、配合方法や幾何学的配置などのパラメータと機械的強度の関連性をシミュレーションモデルによりin silico予測することで、機械的強度の向上につながるメカニズムを明らかにした。さらに、これらの数多いパラメータを最適化することで、従来のCRよりも高強度でさらに寿命の長い、新規のCRを試作可能であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, a mechanism to improve the mechanical strength of composite resin (CR) was successfully elucidated by in silico prediction of relevance between parameters (a type of fillers, sizes, contents, and geometric layouts) and the mechanical strength. Furthermore, optimized these parameters demonstrated that the possibility to develop new CR with greater mechanical strength and higher longevity.

研究分野：歯科生体材料学

キーワード：歯学 歯科材料 コンポジットレジン 有限要素解析 マルチスケール解析 長期耐久性 シランカップリング CAD/CAM

1. 研究開始当初の背景

コンポジットレジン(CR)は、フィラーとマトリックスレジンから構成されており、シラン処理で両者が結合することにより全体としての機械的強度を生み出している。数 μm ~50 μm のフィラーを配合した、従来のマクロフィラー型から、最近では、ナノサイズの超微粒子フィラーを高密度に配合したナノフィラー型に至るまで、フィラーの配合方法を様々に工夫したCRが開発されており、その性能向上に伴い臨床での使用頻度がますます増加している。しかしながら、CRの機械的強度は未だ金属には及ばず、金銀パラジウム合金の代替材料として広く使用されるためには、その機械的特性のさらなる改良が必要とされている。

CRの機械的強度の向上には、フィラーの種類、サイズ、配合方法や幾何学的配置など、関与する多くのパラメータを最適化することが必要となる。これまで、シミュレーションモデルを用いて、フィラーの重量含有率と曲げ強度の関係や体積含有率と弾性率の関係など、個々のパラメータと機械的強度の関連性について調査した報告はあるものの、数多いパラメータを最適化し、金属に匹敵する機械的強度を達成するために必要な条件を明らかにしようとする試みは報告されていない。また、従来のシミュレーションでは、モデルを単純化するために球状フィラーが使用されているが、多くの市販CRでは不定形フィラーが複雑に組み合わせられて配合されている。こういった複雑なモデルの解析は一般化することが困難で、従来研究の *in vitro* 実験で報告されている曲げ強度の実測値と比較しても差が大きい。

研究代表者は、ナノあるいはマイクロスケールからマクロスケールの現象を解析する「マルチスケール解析」を応用すれば、どのような種類のCRでもシミュレーション可能となると考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、CRの機械的強度が、未だ歯科用金属に及ばないことに着目し、CRを構成するフィラーの種類、サイズ、配合方法や幾何学的配置などのパラメータと機械的強度の関連性をシミュレーションモデルにより *in silico* 予測することで、機械的強度の向上につながるメカニズムを明らかにする。さらに、これらの数多いパラメータを最適化することで、従来のCRよりも高強度でさらに寿命の長い、新規のCRを創製することを目的とした。

3. 研究の方法

CRの機械的性質の向上に必要なとされる要因は、フィラーの形状、種類、サイズや幾何学的配置などが挙げられるが、フィラーのサイズが小さいがゆえに通常の実験では、どの要因がマクロな物性に影響を及ぼしている

のかを検証することが困難であった。そこで、コンピュータ上でミクロ構造とマクロ構造との連携解析を可能にするマルチスケール解析に着目した。マルチスケール解析は、大きく分けて、均質化解析、マクロ解析と局所化解析の3つのフローで構成されている。まず、均質化解析では、非均質なミクロ構造モデルを作製して、数値材料試験を行い、その試験データをもとに材料物性値を同定する。

次に、マクロ解析では、同定された材料物性値をマクロ構造モデルに適用して解析する。最後に、局所化解析では、マクロ構造解析から一部の領域を切り出して結果を拡大し、ミクロ構造内の結果分布を評価する。

さらに、従来の有限要素解析とは異なり、ボクセル(空間を小さな立方体で分割)を使用することから、メッシュ生成の必要がなく、複雑な構造を伴う大規模なモデルの解析が可能となる。このマルチスケール解析を用いれば、CRの機械的性質の向上に必要な要因を効率的に比較検証できると考えられることから、研究代表者は、フィラーの形状、種類、サイズや幾何学的配置の各要因を個々に比較可能なモデルを作製し、これらの違いがマクロな物性に及ぼす影響の検証を行った。

(1) CRの破壊基準

コンピュータ上で解析を行うにあたり、実際の材料を用いた実験と整合性がとれた結果を得るために最も重要となるのが破壊基準である。そこで、まず、市販品の組成を参考に、不定形のシリカガラスフィラーをレジンモノマー(Bis-GMAとTEGDMAの混合物)に填入した試作CRを用いて試験片を作製し、最小で500nmの解像度を持つナノCTを用いて試験片を撮影し、撮影領域から任意の領域を抽出することで、10種のミクロ構造モデルを作成した。これらのミクロ構造モデルを用いて均質化解析、マクロ解析と局所化解析を行った。

(2) ミクロフィラーの「形状」が曲げ強さへ及ぼす影響

まず、CRの機械的性質の向上に必要なとされる要因の1つであるフィラーの形状が曲げ強さへ及ぼす影響を評価するために、充填用CRを対象にした解析を実施した。破壊基準の検証で使用したミクロ構造モデルをもとに、球形フィラーモデルを新たに作製し、同様にマルチスケール解析を行った。

(3) ナノフィラーの「種類」が圧縮強さへ及ぼす影響

次に、フィラーの種類が圧縮強さへ及ぼす影響を評価するために、CAD/CAM用CRブロックを対象にした解析を実施した。CAD/CAM冠として使用可能なブロックの構成成分は、「シリカ微粉末とそれを除いた無機質フィラーの2種類のフィラーの合計が60wt%以上である」と定義されており、われわれは、こ

の無機質フィラーを改良することで、咬合力に耐えうる圧縮強さを得られるのではないかと着想した。市販されているCAD/CAM用CRブロックを対象に無機質フィラーの比率をエネルギー分散型X線分光器や走査型プローブ顕微鏡を用いて分析し、その種類と体積含有率が圧縮強さに及ぼす影響をマルチスケール解析により検証した。

(4) ナノフィラーの「サイズ」が圧縮強さへ及ぼす影響

ブロックに含有されるナノフィラーのサイズについては、5種の異なる直径の球形シリカフィラーをBis-GMA/TEGDMAに填入したモデルを作成し、これらのモデルに対してマルチスケール解析を行った。

(5) ナノフィラーの「幾何学的配置」が圧縮強さへ及ぼす影響

フィラーの幾何学的配置が圧縮強さへ及ぼす影響を評価するために、ミクロ構造モデル内に球形シリカフィラーを12個分規則的に配置したモデルを作製し、体積含有率を一定にした状態で、体心に配置したフィラーからその周囲に配置したフィラーまでの距離の変化が圧縮強さへ及ぼす影響を検証した。

(6) シランカップリングの割合がCRのマクロ物性に及ぼす影響

CRに含まれているシリカフィラーとマトリックスレジンのシランカップリングの割合がCRのマクロ物性に及ぼす影響について検討するために、1辺が90nmの立方体マトリックスレジんに、体積含有率が55.161%となるように直径40nmのシリカフィラーを充填したナノスケールモデルを設計し、解析ソフトウェアを用いて均質化解析を行った。

(7) 試作CRの長期耐久性評価

最後に、試作したCRの破断荷重と長期耐久性を評価するために、*in vitro*での圧縮試験と加速疲労試験を実施し、市販品のCRと比較した。試料を37℃の水中に24時間浸漬後、直径25mmのPVCチューブ内にアクリルレジンで固定し、精密万能試験機を用いて、クロスヘッドスピード1.0mm/minで短軸圧縮試験を行った。圧縮試験で得られた破断荷重をもとに、疲労試験の初期荷重を決定し、PVCチューブ内に水を張った状態で3種類のプロファイルを用いて段階的に荷重を上昇させながら加速疲労試験を行った。

4. 研究成果

(1) CRの破壊基準

様々な破壊基準で比較を行った結果、最大主ひずみの平均値に対する標準偏差の割合が、その他の基準と比べて最も小さな値を示し、解析に有用であることを見出した。さらに、局所化解析の結果から、不定形フィラー間、つまり、レジンマトリックス内部に最大

主ひずみが集中していることが分かり、レジンマトリックスの物性を改良することでCR全体の機械的性質の向上が実現できる可能性が示された。

(2) ミクロフィラーの「形状」が曲げ強さへ及ぼす影響

マルチスケール解析を行ったところ、不定形フィラーを用いる方がマクロ構造モデルの曲げ強さが高くなり、ミクロ構造では最大主ひずみの分布が拡がりにくいことが明らかとなった。これらの結果は、フィラーの形状を工夫することでミクロ構造の破壊起始点から亀裂が伝播するのを防ぎ、マクロ構造の曲げ強さを向上できる可能性を示している。

(3) ナノフィラーの「種類」が圧縮強さへ及ぼす影響

2種のフィラーが含有されているCAD/CAM用CRブロックの場合、アルミナの体積含有率が高くなると圧縮強さが低下する傾向にあることが分かった。1種のフィラーに着目した場合、フィラーの機械的性質を高くする(シリカからアルミナなど)とマクロ構造の機械的性質が向上したことから、CAD/CAM用CRブロックに含有するシリカ以外の無機質フィラーとして、シリカと比べて、弾性率の高い材料を、可能な限り少なく含有することが圧縮強さの向上につながる事が明らかとなった。

(4) ナノフィラーの「サイズ」が圧縮強さへ及ぼす影響

均質化解析とマクロ解析の結果から、ナノフィラーの直径が小さくなるほど、圧縮強さが高くなる事が明らかとなった。これは、ナノフィラーの直径が小さくなるほど、レジンマトリックス内に集中する最大主ひずみが小さくなり、フィラー同士が動きにくくなっていることに起因するものと考えられる。

(5) ナノフィラーの「幾何学的配置」が圧縮強さへ及ぼす影響

フィラー間の距離が離れるほど、圧縮強さが減少する傾向を示したが、その変化量は3%と少なく、先のフィラーの形状、種類やサイズの要因と比べると影響が少ないことが分かった。これは、フィラーが少数単位で凝集している方が、均質に分散しているのと比べて、圧縮強さが高くなることを示唆している。

(6) シランカップリングの割合がCRのマクロ物性に及ぼす影響

フィラーの体積含有率を固定したまま、シランカップリング割合の異なる5種のモデルを作製し、解析により得られたマクロ物性を比較したところ、球状ナノフィラーを含有するCRにおいて、シランカップリングの割合が低下すると、CRの強度が低下することが明

らかとなった。

(7) 試作 CR の長期耐久性評価

ナノフィラーがマトリックスレジンとバランス良く充填された CR においては、破断荷重が大きく、長期耐久性が高くなることが明らかとなった。

以上のように、本研究では、金属に代わる歯科用修復材料の創製を目指して、マルチスケール解析を応用して CR を構成するフィラーの種類、サイズ、配合方法や幾何学的配置などのパラメータと機械的強度の関連性を明らかにした。さらに、これらの数多いパラメータを最適化することで、従来の CR よりも高強度でさらに寿命の長い、新規の CR を試作可能であることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Yamaguchi S, Inoue S, Sakai T, Abe T, Kitagawa H, Imazato S, Multi-scale analysis of the effect of nano-filler particle diameter on the physical properties of CAD/CAM composite resin blocks. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 査読有, 20(7):714-719, 2017. doi: 10.1080/10255842.2017.1293664.

Yamaguchi S, Anchieta RB, Guastaldi FP, Tovar N, Tawara D, Imazato S, Coelho PG. *In silico* analysis of the biomechanical stability of commercially pure Ti and Ti-15Mo plates for the treatment of mandibular angle fracture, *J Oral Maxillofac Surg* 査読有, 75(5): 1004.e1-1004.e9, 2017. doi: 10.1016/j.joms.2016.12.043.

Yamaguchi S, Mehdawi IM, Sakai T, Abe T, Inoue S, Imazato S. *In vitro/in silico* investigation of failure criteria to predict flexural strength of composite resins, *Dent Mater J* 査読有, 37(1): 152-156, 2018. doi: 10.4012/dmj.2017-084.

山口 哲, 今里 聡, 金属に代わる歯科用修復材料の創製を目指して、生産と技術 査読無, 69(3):92-95, 2017.

〔学会発表〕(計 14 件)

Yamaguchi S, Inoue S, Sakai T, Abe T, Imazato S. *In silico* multi-scale analysis of composite resin block for CAD/CAM. The Academy of Dental Materials 2015 Annual Meeting, October 7, 2015, Hawaii (USA).

Sakai T, Abe T, Yamaguchi S, Imazato S, *In silico* evaluation of mechanical properties of composite resins using

high-resolution nano-CT images. The 63rd Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, October 30, 2015, Fukuoka (Japan).

Yamaguchi S, *In silico* biomechanics research of dental materials, tooth, and bone. Seoul National University Dental Research Institute Seminar, December 8, 2015, Seoul (Korea).

Yamaguchi S, Abe T, Sakai T, Imazato S. Homogenization-analysis of influences of filler-shapes on physical properties of Composites. 94th General Session & Exhibition of the IADR, June 23, 2016, Korea (Seoul).

堺 貴彦, 安部友大, 井上小百合, 山口 哲, 今里 聡. マルチスケール解析に基づく高解像度ナノ CT 画像を用いたコンポジットレジンの機械的性質の評価, 日本歯科理工学会近畿・中四国地方会夏期セミナー, 2015年8月22日, 大阪市.

山口 哲, 井上小百合, 堺 貴彦, 安部友大, 今里 聡, CAD/CAM用コンポジットレジンの機械的特性~マルチスケール解析による圧縮強度の評価~, 第66回日本歯科理工学会学術講演会, 2015年10月3日, 東京都.

Inoue S, Yamaguchi S, Uyama H, Yamashiro T, Imazato S. Influence of constant strain on elastic modulus of thermoplastic orthodontic materials. International Dental Materials Congress 2016, November 5, 2016, Bali (Indonesia).

加島佳奈, 山口 哲, 今里 聡. シランカップリングの割合が CAD/CAM コンポジットレジンブロックの圧縮強さに及ぼす影響についての *in silico* 解析. 第70回日本歯科理工学会学術講演会, 2017年10月14日, 新潟市.

山口 哲, 可児廉志郎, 河上和馬, 井上小百合, 騎馬和歌子, 今里 聡. CAD/CAM コンポジットレジン冠の破断荷重と長期耐久性評価. 第70回日本歯科理工学会学術講演会, 2017年10月14日, 東京都.

山口 哲, 今里 聡. 歯科用金属代替材料創製のためのマルチスケール解析法の確立. 第2回歯工連携ワークショップ, 2016年8月10日, 大阪市.

山口 哲. 歯科用修復材料とインプラントのモデリングと *in silico* 解析. 第33回計算数理工学フォーラム, 東京慈恵医科大学国領キャンパス, 2017年9月19日, 東京都.

山口 哲. 数理科学的アプローチに基づく歯科材料の高性能化の試み, 第4回 TFC Fusion Research Seminar, 東北大学片平キャンパス 知の館, 2018年1月

11日, 仙台市.

山口 哲. 歯科用コンポジットレジンの高強度化を目指したマルチスケール構造解析, 第73回日本顕微鏡学会学術講演会, 2017年6月1日, 北海道.

山口 哲. 生体材料のコンピュータ解析で何を明らかにできるのか?, 第10回若手研究フォーラム, 2018年3月14日, 吹田市.

[その他]

<http://web.dent.osaka-u.ac.jp/~techno/publications.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 哲 (YAMAGUCHI SATOSHI)
大阪大学・歯学研究科・准教授
研究者番号: 30397773

(2) 研究分担者

今里 聡 (IMAZATO SATOSHI)
大阪大学・歯学研究科・教授
研究者番号: 80243244

(4) 研究協力者

井上 小百合 (INOUE SAYURI)
大阪大学