

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 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：23592835

研究課題名(和文)低強度・高周波バイブレーションによる骨形成活性効果のインプラントへの応用

研究課題名(英文) Application of effect of low-magnitude and high-frequency loading on peri-implant bone to the implant

研究代表者

小川 徹(Ogawa, Toru)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：50372321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：バイオメカニクスと骨メカノバイオロジーの観点から、インプラント臨床の科学的基盤を確立することを目的とし、荷重下のインプラント周囲骨における骨代謝動態に関して、1. 有限要素解析(FEA)によるインプラント周囲骨の応力分布、2. finePETによるインプラント周囲骨の骨代謝活性の両者を空間的に対応付け、その関連を検索した。

動物実験モデルを用い、高周波振動刺激を検討に加え、様々な負荷による骨反応の詳細を検索した。部位特異性の検討、fine-PETとFEAとの対照による骨代謝に影響を及ぼすFEA応力成分の分析や振動解析を応用し、高周波振動に対するインプラント周囲骨挙動を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to examine the influence of various loading on dynamic changes of bone-metabolism around the implant using a super-high resolution [18F]NaF-PET in rat tibiae. Adult male Wistar rats installed experimental implant on the tibia were used in this study. Increase of bone-metabolism was observed until 7 days after implantation surgery and then gradually decreased. Differences in bone-metabolism between immediate loading and no-loading group were found. This suggests loading affects bone-metabolism around the implant. Also

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：補綴系歯学

キーワード：インプラント 振動刺激 高周波 オッセオインテグレーション 有限要素 メカノバイオロジー

1. 研究開始当初の背景

2000年初頭,Rubinらにより極めて低強度の高周波振動 (Low Magnitude and High Frequency: LMHF loading) が osteogenic な効果を示すという画期的な現象が報告されて以来, 数々の研究によってその妥当性・信頼性が向上し, 現在では骨粗鬆症患者への臨床応用も一部なされる段階にまで至っており, 医科, 特に整形外科領域では注目を集めている。

1) Increasing bone quality and quantity (Rubin et al. 2001; Judex et al. 2009),
2) improved bone healing (Omar et al. 2008; Goodship et al. 2009; Hwang et al. 2009),
3) Inhibition of osteopenia (Rubin et al. 2004, 2006; Gilsanz et al. 2006; Sehmisch et al. 2009; Shi et al. 2010)

申請者は, この現象が本質的に歯科インプラントへ適用可能であることに着目し, 2008年よりルーベンカソリック大学 (ベルギー) との共同研究によりラット脛骨モデルを用い, カスタムメイドのバイブレーション装置により全身的に振動刺激を適用し, 組織・形態組織学的, さらには PET を用いた核医学的な評価にて, その有効性を明らかにする基礎研究を行っている。

その後, 振動刺激の持続時間や刺激回数 (レストピリオドの有無) などの時間的パラメータがその効果に影響を示すこと報告し (Ogawa et al. J Clin Periodontol. 2011) 現在は周波数や振動強度の影響に対する検討を加えているところである。

そこで本研究では, この画期的な手法を歯科臨床へ発展的に応用することを目的とし, 以下の2つの課題を実施する。

(1) 実際の臨床適用により近似したモデル設定のため, 高次の実験動物, イヌ顎骨モデルおよび汎用デンタルインプラントシステムを用い, さらに自作した小型バイブレーション装置にて局所的にインプラントへ刺激を加え, その有効性の確認とさらに刺激条件や刺激のタイミングおよび刺激方法 (直接もしくは間接刺激) 等の詳細を追及する。

(2) 有限要素法 (FEM) 振動解析をインプラント-骨へ応用し, 高周波振動に対するインプラント周囲骨挙動を解明する。これまでの研究から一般的な機械的荷重 (つまり低周波刺激) の骨への影響は, 時間に対するひずみ量 (ひずみ率: strain rate) と骨反応との関連を評価することが最も妥当とされている。一方, 高周波振動のような刺激の場合, その伝達様相が低周波のものとは極めて異々くるためひずみ率のような指標で同じように表現することは適切でないといわれる。しかし高周波の振動刺激が骨に与えている影響の定量的評価は非常に難しく, そのためこれまで LMHF loading の osteogenic な効果はその現象こそ確認されているものの, そのメカニズムはほとんど明らかとなっていない。本研究では, 東北大学における工学系の応用力

学・計算力学研究者との共同体制を取り, 地震時の地盤震動伝播や建築物との連成挙動の評価に用いられている計算力学的手法を利用する。こうした数値シミュレーションによる評価法は, 実験では困難な数多くの影響因子に関するパラメトリック・スタディを容易に実現可能とし, 本研究における強力な支援ツールとなる。

2. 研究の目的

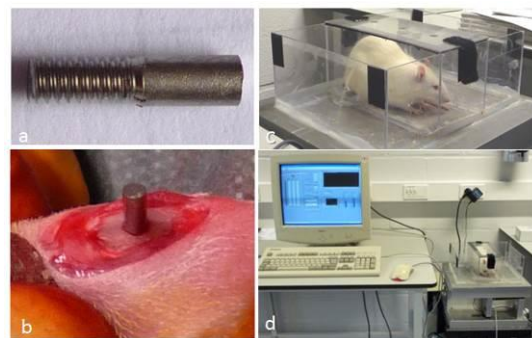
(1) 本研究では, 高次の実験動物顎骨モデルを用いて LMHF loading の有効性の確認と刺激条件・タイミング等の詳細を追及し, この画期的な手法の臨床応用へ向けた更なるステップアップを目指す。また, 振動刺激の強度及び周波数に着目し, ラット脛骨モデルにてそれらが骨形成活性化に及ぼす影響を検討し, 適切な刺激条件を検索することを目的とした。

(2) 加えて, 工学系の応用力学・計算力学研究者の協力により有限要素 (FEM) モデル化・振動解析を行い, 振動刺激のインプラント周囲骨へ与える影響を評価し, 動物実験で得られた結果と合わせその関連を検索し LMHF loading と骨反応に関するメカニズム解明のための新たな知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

12週齢雄性 Wister 系ラット 120匹を用いた。片側脛骨近位側へ自家製の Ti インプラントを埋入後, 各ラットを振動刺激強度・周波数の異なる実験群 5群 (T1~T5) および刺激を与えないコントロール群 (CTR) の計 6群にランダムに分配した。

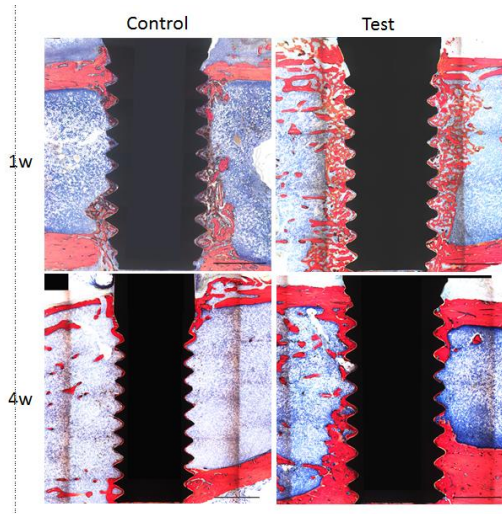
振動刺激は, カスタムメイドの振動刺激装置により全身的に与えた (5日/週)。1週および4週にて屠殺, 固定・脱灰した後, PMMA に包埋し, インプラントおよび脛骨の長軸方向に平行に切片を作成した。



組織切片は 20-30 μm に研磨した後, Stevenel's blue and Von Gieson's picrofuchsin red 染色を施し, 組織学および組織形態学的评价を行った。組織形態学的评价は, インプラント-骨接触率 (BIC) および周囲骨密度 (BF) を用いて行った。

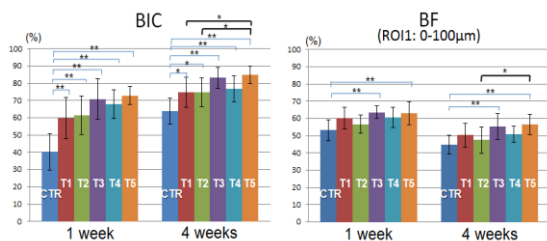
4. 研究成果

組織学的には、特に実験群において治療期間1週にてインプラント周囲に明瞭な新生骨形成反応が認められ、4週ではより成熟した骨の形成が観察された。



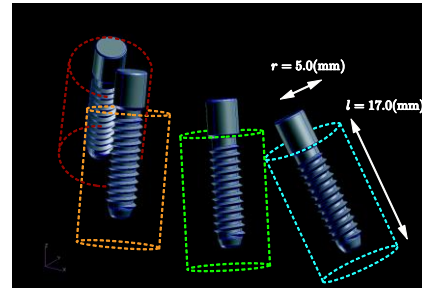
組織形態学的評価の結果を図に示す。BICについては、1, 4週ともCTR群とすべての実験群間で有意な差が認められた。また4週にて、T5群はT1, 2群と比較して有意に高い値を示した。BFでは、1, 4週ともT3, 5群とCTR群に比べ有意に高い値を示し、また4週にてT2群とT5群間に有意な差が認められた。

Group	周波数 (Hz)	強度(加速度) (g)	刺激時間(分)
CTR	-	-	-
Test 1	12-30	0.3	5
Test 2	70-90	0.075	5
Test 3	70-90	0.3	5
Test 4	130-150	0.043	5
Test 5	130-150	0.3	5



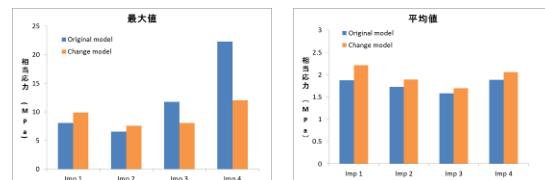
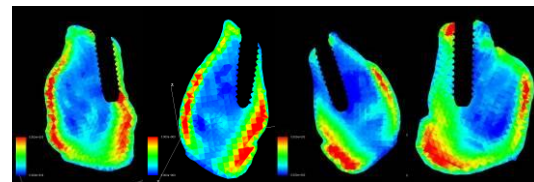
以上の結果より、振動刺激の周波数・強度とも骨形成効果に関連していることが示唆された。またこれまでの一連の研究結果と合わせて、低強度・高周波振動刺激がインプラントオッセオインテグレーションおよびインプラント周囲骨形成に対して活性効果を持つ、つまりインプラント治療期間の短縮や周囲骨量・質の改善が期待できること、さらに適切な刺激条件を用いることで効率よく活性効果が得られることが確認された。

さらに、FEA 振動解析をインプラント-骨へ応用し、高周波振動に対するインプラント周囲骨挙動の解明について検討を行った。



また、二値化もでのおよび多値化モデルの検討を行った結果、二値化モデルにおいては皮質骨と海綿骨のヤング率の差により、骨内での応力伝達がなされず、応力負担がインプラント頸部皮質骨に局限していた。これに対して、多値化モデルにおいては海綿骨領域を含めたインプラント周囲骨の広い領域において応力が発生しており、二値化モデルに較べて海綿骨領域における応力負担が増加していた。

これらの傾向は2つのモデルにおける顎骨内の材料特性の設定に依存しており、実際の骨密度分布に近い材料特性を有する多値化モデルの有効性が示唆された。



5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計3件)

(1) Ogawa T, Vandamme K, Zhang X, Naert I, Possemiers T, Chaudhari A, Sasaki K, Duyck J. Stimulation of titanium implant osseointegration through high frequency vibration loading is enhanced when applied at high acceleration. Calcif Tissue Int. 2014. in press.

(2) Yamamoto M\$, Ogawa T\$, Yokoyama M, Koyama S, Sasaki K. Influence of immediate and early loading on bone metabolic activity around dental implants in rat tibiae. (\$: Shared first authorship). Clin Oral Implants Res. 2013.

doi: 10.1111/clr.12218. in press.

研究者番号： 00508921

(3) Shigemitsu R, Ogawa T, Matsumoto T, Yoda N, Gunji Y, Yamakawa Y, Ikeda K, Sasaki K.

Stress distribution in the peri-implant bone with splinted and non-splinted implants by in vivo loading data-based finite element analysis. *Odontology*. 2013; 101: 222-6.

[学会発表] (計3件)

(1) Kanda Y, Ogawa T, Vandamme K, Shibamoto A, Zhang X, Naert I, Sasaki K, Duyck J, Effect of low-magnitude and high-frequency loading on bone defect healing, 91th The International Association for Dental Research (IADR), 2013年03月20日~2013年03月23日, Seattle, USA.

(2) Matsuo Y, Yamamoto M, Ogawa T, Yokoyama M, Sasaki K, [18F]NaF-PET Image Analyses of Peri-implant bone metabolism elicited Loading, 7th East Asian Consortium on Biomedical Engineering, 2013年11月18日~2013年11月20日, Taipei, Taiwan.

(3) Matsuo Y, Yamamoto M, Ogawa T, Yokoyama M, Sasaki K, Evaluation of Peri-Implant Bone Metabolism with High-resolution-NaF-PET during Mechanical Loading, The 60th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, 2012年12月14日~2012年12月15日, Niigata, Japan.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 徹 (OGAWA, TORU)
東北大学・大学病院・講師
研究者番号：50372321

(2) 研究分担者

佐々木 啓一 (SASAKI KEIICHI)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：30178644

池田 清宏 (IKEDA KIYOHIRO)
東北大学・工学(系)研究科・教授
研究者番号：50168126

山川 優樹 (YAMAKAWA YUKI)
東北大学・工学(系)研究科・准教授
研究者番号：80324010

重光 竜二 (SHIGEMITSU RYUJI)
東北大学・大学病院・助教