

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11632

研究課題名(和文) 微小循環を指標とした数値simulationによる歯周組織再生療法評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of an evaluation method for microcirculation of periodontal regeneration by Particle Simulation .

研究代表者

松尾 雅斗 (MATSUO, MASATO)

神奈川歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：30190416

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)：我々は歯周組織再生やインプラント周囲の骨形成とリモデリングに関して微小循環に焦点をあて形態学的な研究を続けてきた。血管鋳型法は血管内に低粘度合成樹脂を注入し組織微細血管構築を電子顕微鏡(SEM)で観察する方法である。歯科モデルとして歯を抜去した抜歯窩の血管鋳型標本では、抜歯後新生血管は時間を追うことに分岐を繰り返し、一塊の血管網となる。この血管網の基部から骨添加が行われ、正常な組織へと修復が行われる。この経時的再生過程をSEM画像を元に、工学的情報処理技術である粒子シミュレーション技術を用いて数値シミュレーションし、新たな再生療法の効果が評価することが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で導かれた数値シミュレーションによる微小循環の予測法は明確な医療の質の向上に貢献すると思われる。血管鋳型法を用いて微小循環を毛細血管レベルまで完全に観察する血管鋳型法に情報工学の数値シミュレーション技術を併用することで、微小循環変化の客観的な予測が可能となった。本法を用いることで微小循環を指標とした再生医療や創薬の分野での新たな評価法を確立する事が可能となる事が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We have continued the studies with a focus on microcirculation with periodontal tissue regeneration and peri-implant bone formation. The microvascular resin cast method is a method of injecting synthetic resin into blood vessels and observing the microvascular architecture with an electron microscope (SEM). In vascular casts of extraction fossae from extraction models, newly formed Bone is added from the base of this vascular network. The regeneration process was using particle simulation technology, an engineering information processing technique, based on SEM images. The development of this method has made it possible to evaluate the effectiveness of new regenerative dental therapies.

研究分野：口腔解剖学

キーワード：微小循環 歯周組織再生 SEM 数値シミュレーション

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

再生医療の領域では医学と工学の連携が盛んに行われている。歯科再生医療においても様々な取り組みが行われているが、コンピューターを用いた数値シミュレーションは、治療や薬剤の効果を予測する上で非常に興味深い手法の一つであった。

2. 研究の目的

本研究では、抜歯窩の再生モデルを例にとり、血管新生と骨再生のメカニズムを観察した。血管新生とCa輸送モデルを考慮した工学的な新しい視点から、骨と血管の連成成長過程について検討した。さらに、骨形成に関する成長因子を考慮した反応拡散系モデルを用いて、歯槽骨形成の解析結果と画像データとの比較・検証も行った。

3. 研究の方法

解析条件として計算領域は 1mm^3 (3次元)で、1粒子直径 $11\ \mu\text{m}$ 、総粒子数は729000個を格子上に配置した。解析期間は30日間で、総解析回数は3000回、刻み時間は0.01として解析を行った。

(1)血管新生の解析条件

血管新生の初期配置として、動脈上に血管起点粒子を9点配置して、誘引値(0~1.0の乱数)として血餅粒子を729000個配置した。動脈上の起点から血管が伸長や分岐を繰り返し、境界に到達するまでの血管新生は、血餅内の最大誘引値の細胞粒子に向かってなされるものとし、血餅領域内部の血管網形成には周囲の血管粒子数密度の条件により、血管粒子の粗密化を防いだ。

(2)Ca輸送の解析条件

Ca輸送の最大量を 10.0mg/dl 、骨細胞係数1.0、骨芽細胞密度・破骨細胞密度は0~1の乱数と仮定した。

(3)骨形成の解析条件

各刻み時間での骨芽細胞が骨を沈着させる量である骨細胞係数 $\alpha=0.0003$ 、Caから骨へと変化する骨化係数 $\beta=2.51$ として解析を行った。また時間経過に従い形状を変化させていくため、骨形成パターンの差分解析を行い、時間 t における骨芽細胞 $u(t)$ と破骨細胞 $v(t)$ を求めた。次にCa濃度 A に応じた各刻み時間ごとの骨密度 $\rho(t)$ ($0 < \rho < 1$)を算出し、骨密度 $\rho(t) > 0.05$ のみを表示させた。

4. 研究成果

(1)血管新生モデル

血管新生モデルとして、3次元領域に動脈上にある血管の起点と誘因物質となる血餅を粒子で配置した。ここで、動脈から新生した血管は、周囲の血餅に影響して形成されると仮定し、血管の新生過程として、まず伸長・分岐探索を行った。次に、探索粒子の中で最大誘引値を持つ粒子が血管となり、血管網が形成された。探索範囲に血餅が消失すると血管の伸長は停滞し、時間の経過とともに血管が内部に分岐、伸展した。

(2)Ca輸送モデル

Caは骨の沈着・形成や溶解・吸収を行いながら絶えず体内を移動した。Ca輸送のモデル化にあたり、血管を中心に3次元空間に同心円上で拡散させるため、Ca輸送式を用いた。また、Ca濃度は定常拡散と仮定し計算した。

(3)骨形成モデル

血管から分泌されたCaから骨が形成されると仮定し、骨形成を促す骨芽細胞と骨形成を抑制し骨吸収を促す破骨細胞による拡散係数で与えた反応拡散系モデルを示した。Caの影響を考慮した骨形成モデルの計算過程では、骨は骨芽細胞により、Caから骨へと変化した。ここで、骨へと変化するCa濃度に骨化係数や骨形成・吸収のバランスを取り入れて、刻み時間ごとに骨密度が変化するようにモデル化した。

創傷の治癒や組織再生を予測する手段の一つとして本研究ではCa輸送を考慮した骨形成と血管新生の複雑な現象を可視化するためコンピューターシミュレーションによる連成解析を行った。その結果、血管新生は3次元上に伸長・分岐しながらも血管同士の合流がな

い血管網の形成が確認できた。さらに、血管を中心にCaが拡散され、定常に拡散されることもわかった。また、同時に骨芽細胞と破骨細胞の影響を数値化することで、幼弱骨の形成過程も推測された。今後は、時間経過での歯骨の成長と血管新生の増減など影響し合う条件について細かく検討することで、応力解析を含めた連成モデルの構築が行えることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Reiko Yamamoto, Kaori Amano, Satoko-Wada Takahashi, Masahiro To, Shunsuke Takahashi, Masato Matsuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Changes in the microcirculation in periodontal tissue due to experimental peri-implantitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2021.03.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Keita Ogasawara, Masahiro To, Yu-Hao Liu, Toshimitsu Okudera, Takatsuna Nakamura, Masato Matsuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Application of deproteinized bovine bone mineral as proangiogenic scaffold for alveolar bone formation in beagle dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MICROSCOPY	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfab007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masahiro TO, Masato MATSUO, Shun-suke TAKAHASHI. et.al	4. 巻 28
2. 論文標題 Microcirculation changes in gingival tissue after ultrasonic tooth preparation in beagle dogs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 journal of Applied Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1590/1678-7757-2019-0145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Motoji H, To M, Hidaka K, Matsuo M.	4. 巻 62
2. 論文標題 Vitamin C and eggshell membrane facilitate orthodontic tooth movement and induce histological changes in the periodontal tissue.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Bioscience	6. 最初と最後の頁 80-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.01.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masahiro To, Chen-yao Su, Kouki Hidaka, Toshimitsu Okudera, Masato Matsuo	4. 巻 94
2. 論文標題 Effect of advanced platelet-rich fibrin on accelerating alveolar bone formation in dogs: a histological and immunofluorescence evaluation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 238-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-019-00479-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 松尾雅斗, 奥寺俊允, 中村社綱	4. 巻 129-3
2. 論文標題 歯科臨床のための Oral Biology 3. 歯周組織再生医療 2	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 歯界展望	6. 最初と最後の頁 700-710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松尾雅斗, 中村社綱	4. 巻 129-4
2. 論文標題 歯科臨床のための Oral Biology 4. インプラントとオッセオインテグレーション	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 歯界展望	6. 最初と最後の頁 896-904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松尾雅斗, 山本麗子	4. 巻 129-6
2. 論文標題 インプラント周囲炎.(Peri-implantitis)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 歯界展望	6. 最初と最後の頁 98-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計15件(うち招待講演 2件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Rintaro Furukawa, Katsuya Nagayama, and Masato Matsuo
2. 発表標題 Numerical Simulation of Alveolar Bone Regeneration -Trabecula Formation of Extraction Socket -
3. 学会等名 The 11th TSME International Conference on Mechanical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Rintaro Furukawa, Katsuya Nagayama, and Masato Matsuo
2. 発表標題 Numerical simulation of alveolar bone regeneration -reproduction of the regeneration process in extraction sockets-
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of Japanese Society for Microcirculation
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsuo M, To M, Okudera T
2. 発表標題 Morphological study of bone formation and microvascular changes after Carbonate Apatite granules graft
3. 学会等名 28th EAO congress, Lisbon (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuo M, To M, Okudera T
2. 発表標題 Microvascular changes and bone formation after carbonate apatite granule graft
3. 学会等名 97th IADR General meeting, Vancouver (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto R, Wada-Takahashi S, Takahashi SS, To M, Matsuo M
2. 発表標題 Microcirculation changes in peri-implant tissue after experimental inflammation
3. 学会等名 97th IADR General meeting, Vancouver (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松尾まりあ, 劉宇豪, 東雅啓, 松尾雅斗
2. 発表標題 歯科再生医療の獣医臨床への応用 .炭酸アパタイト系人工骨を用いた顎骨再生療法の試み
3. 学会等名 第54回神奈川歯科大学学会総会, 横須賀
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥寺俊允, 東雅啓, 日高恒輝, 松尾雅斗
2. 発表標題 多血小板フィブリン (PRF) を用いた歯槽骨再生時の微小循環
3. 学会等名 第49回日本口腔インプラント学会学術大会, 博多
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuo M, To M, Nagayama K
2. 発表標題 Particle Simulation of Alveolar Bone Regeneration and Angiogenesis using platelet-rich plasma (PRP)
3. 学会等名 27th EAO annual scientific meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuo M, To M, Nagayama K
2. 発表標題 Particle Simulation of Bone Regeneration and Angiogenesis using platelet-rich plasma.
3. 学会等名 96th IADR general session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小笠原敬太, 東雅啓, 山本麗子, 奥寺俊允, 中村社綱, 松尾雅斗
2. 発表標題 異種多孔性骨移植材を用いた歯槽骨造成療法後の歯周組織変化
3. 学会等名 第48回日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 劉宇豪, 松尾 雅斗, 郭宗甫
2. 発表標題 歯髄由来幹細胞と多血小板フィブリン (PRFr) を用いた坐骨神経損傷の再生について
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾雅斗
2. 発表標題 インプラントロジストのためのOrel Biology
3. 学会等名 Dental Concept21 20周年記念学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuo M
2. 発表標題 Regenerating process of alveolar bone microcirculation after application of platelet-rich fibrin (PRF)
3. 学会等名 ISBB International Workshop. Tianjin (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsuo M
2. 発表標題 Regenerating processes of alveolar bone microcirculation after application of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF)
3. 学会等名 The 8th Congress of Asia Anti-Aging & Regenerative Medicine. Seoul (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsuo M
2. 発表標題 Regenerating processes of alveolar bone microcirculation after application of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF)
3. 学会等名 日本美容外科学会. 東京
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 松尾雅斗 他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 144
3. 書名 歯科臨床のためのオーラルバイオロジー -微小循環から紐解くインプラント・咬合-	

1. 著者名 前畑香編 松尾雅斗 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5. 総ページ数 152
3. 書名 総義歯治療を成功させる匠の概形印象	

1. 著者名 北海道形成歯科研究会編 松尾雅斗	4. 発行年 2019年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 144
3. 書名 インプラント治療の到達点	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 俊介 (TAKAHASHI SHUNSUKE) (60206810)	神奈川歯科大学・歯学部・教授 (32703)	
研究分担者	永山 勝也 (NAGAYAMA KATSUIYA) (70363398)	九州工業大学・大学院情報工学研究院・教授 (17104)	
研究分担者	東 雅啓 (TO MASAHIRO) (70707348)	神奈川歯科大学・歯学部・准教授 (32703)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------