

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月15日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究B

研究期間：2008～2011

課題番号：20390487

研究課題名（和文） 咬合力による骨組織改造の高精度予測

研究課題名（英文） High precision prediction of bone tissue changes by occlusal force

研究代表者

魚島 勝美 (UOSHIMA KATSUMI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50213400

研究成果の概要（和文）：咬合力によって起こる骨組織の改造を、正確に予測することができるシミュレーションモデルの確立を目的として、ラットにインプラントを埋入し、上部構造を装着して咬合力を加えることができるモデルを構築した。このモデルを用いて、インプラントおよび周囲組織をマイクロCTにて撮影し、そのデジタルデータを3次元有限要素法プログラムに取り込み、荷重を加えるシミュレーションを行った。有限要素法による解析結果と組織切片で観察される組織変化の相関性を検討した結果、応力集中部位に骨組織変化が起こる可能性が示され、3次元有限要素法による骨組織の改造予測が十分に可能であることが示された。現時点でその精度については検証中であり、今後の継続的な研究が必要である。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to establish a simulation model to predict bone tissue changes by occlusal force by means of 3-D finite element analysis. We established rat implant occlusion model first. Then, we used micro CT to have digital data of 3-D structure of the implant with surrounding bone tissue. Using 3-D finite element analysis program, we applied occlusal force to the implant and seek some correlation between the force distributions and bone tissue changes investigated by histological sections. As a result, we found that there were some correlations between those and it was shown that the bone tissue changes upon occlusal loading could be predicted by 3-D finite element analysis. The precision should be verified by further investigation yet.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
総計	11,300,000	3,390,000	14,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：歯科補綴学一般

1. 研究開始当初の背景

骨に力学的な負荷がかかると、その形態が変化することは義歯床下の骨が経年的に減少することや、インプラントを用いた実験に

より明らかである（小木曾誠、相川修二ら：Apatite 2-Piece Implant（第2報）機能的負荷試験 日本補綴歯科学会雑誌 32（2）320-331, 1988. Frost H. M. : Wolff's law and

bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*, 64:175-188, 1999.). また、代表者等はラット歯根膜をモデルとして、咬合力に生体が応答するメカニズムを解明しようと試み、主に破骨細胞がその機能の中心的役割を果たしている可能性を提示した (Masaru KAKU, Katsumi UOSHIMA, Yasuo YAMASHITA, Hiroyuki MIURA: Investigation of Periodontal Ligament Reaction upon Excessive Occlusal Load—Osteopontin Induction among Periodontal Ligament Cells—. *J. Periodont. Res.*, 40:59-66, 2005.).

一方、CTの解像度が飛躍的に向上し、従来は組織学的手法でしか観察できなかった骨梁構造もかなり高い精度で立体的かつリアルタイムに観察することができるようになっている。また、3次元有限要素法も工業界での応用を背景としてその解析機能が充実し、高い精度で応力解析をすることが可能である。これらのことは、実際に生体内で起こる、応力に応じた骨改造の予測と、その正確性を検証することが可能であることを示唆している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、天然歯およびインプラントにかかる咬合力がそれら周囲の骨構造の変化に及ぼす影響と結果を高精度に予測することが可能であるか否かを検索し、可能であればその予測方法を確立することである。具体的には、まずラットの天然歯およびインプラントに咬合力を負荷する場合としない場合とで変化する骨構造を組織学的に検索する。一方、組織学的検索をするものと同一固体、同一部位における咬合力負荷前の骨構造をマイクロCTによって立体的に捉え、これに基づいて咬合力負荷時の応力を3次元有限要素法によって解析する。最終的には実際に観察される咬合力負荷後の組織学的な骨構造およびマイクロCTで得られる立体構造と有限要素法による解析結果との相関性を検索し、有限要素法におけるどのような咬合力想定が実際の骨構造の変化を正確に予測するかを見出そうとするものである。

3. 研究の方法

(1) まず、実験系を確立するための予備実験としてラットを用いて動物実験を行なう。本研究はインプラントを対象として行なう。ラット上顎への純チタンインプラント植立は既に藤井らによって確立されている方法に従って行なう (N. Fujii, H. Ohnishi, M. Shirakura, S. Nomura, H. Ohshima, T. Maeda *Regeneration of Nerve Fibers in the Peri-Implant Epithelium Incident to*

Implantation in the Rat Maxilla as Demonstrated by Immunocytochemistry for Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) and Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP). *Clin Oral Implant Res.* 14:240-247, 2003.). これに関して、咬合を与えないものと、埋入したインプラントがオッセオインテグレーションを獲得した後に金属板を合着して咬合力を負荷するものとで比較する。

(2) 実験系を確立した後、ラット上顎臼歯歯根周囲の骨をマイクロCTにて撮影し、その画像データを3次元有限要素法の解析ソフトに入力する。応力分布の検索は、実際にかかる咬合力(固形飼料を砕く際の測定値を使用)を中心に、数種類の咬合負荷をプログラム上で想定して行なう。この結果得られた応力分布と、上記で得られた実際の組織学的観察結果を比較検討し、両者の相関を検索して、*in vivo*で起こる骨改造に相関する応力分布を示す条件を特定する。

4. 研究成果

(1) 動物実験モデルの確立について

咬合力に対する骨組織の反応を、3次元有限要素法を用いて高精度に予測するためには、動物実験モデルの構築が必要不可欠である。代表者らのグループでは既に確立されたラット上顎における純チタンインプラント植立モデルを備えていたので、研究開始当初はこれを用いる予定であった。しかしながら、このモデルは純チタン製の円柱を用いるもので、いわゆる上部構造を装着して咬合力を加えるという点では不十分であった。そこで、直径1.8mm、長さ2.0mmの純チタン製スクリュータイプインプラントを特注にて製作し、さらに上部構造をねじ止めできる構造を付与した。



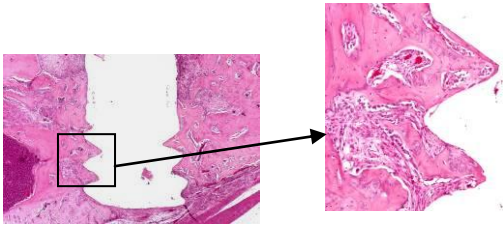
インプラント体 上部構造
(円形またはカンチレバー)

組織学的検索の結果、円形の上部構造を装着し、咬合付与を付与したモデルではオッセオインテグレーションの崩壊は起こらず、インプラント表面周囲の骨改造が活発に起こること、カンチレバータイプの上部構造を装着したモデルでは、部分的にオッセオインテグレーションが崩壊し、インプラント周囲の骨に活発な骨吸収が起こることが示された。すなわち、本研究に用いることができる動物実験モデルが確立された。3次元有限要素法による解析とそれに相関する骨組織の反応

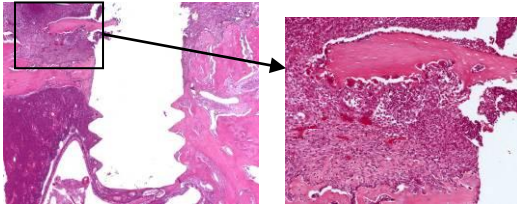
を検索する対象として、カンチレバータイプの上部構造がふさわしいことも見出された。



埋入したインプラント 円形タイプ(左)とカンチレバータイプ(右)



円形タイプ：活発な骨改造が観察される

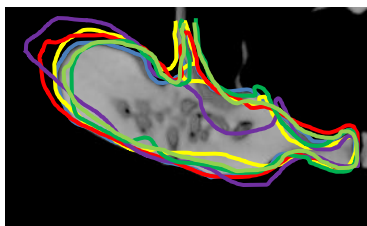


カンチレバータイプ：活発な骨吸収がインプラントと離れた部位に観察される

(2) 検索対象の条件設定について

3次元有限要素法による応力分布のシミュレーションを行うためには、インプラント埋入後のインプラント体および周囲組織の立体構造をCT撮影によってデジタルデータに変換し、解析モデルを構築することが必要である。しかしながら、ラットが生存した状態でマイクロCT撮影をすることは不可能で、咬合力を付与する前と、一定期間付与した後の骨構造を同一個体で比較することができない。そこで、まず上顎第1、第2臼歯抜歯後のラット上顎骨の平均的な形態を求め、これを解析対象モデルとすることを試みた。

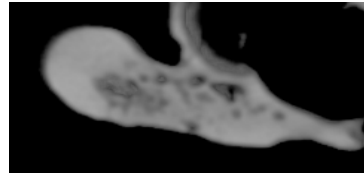
ラット16匹の抜歯後の上顎骨をマイクロCTにて撮影し、形態計測を行った結果、その平均的な形態はある程度求められるものの、個体差が大きく、この手法によって骨組織改造を高精度に予測するには不十分であるとの結論に達した。



一定の形態は求められるものの、個体差が大きい

以上の結果より、上顎骨の平均的なモデルを用いて有限要素法による解析を行うことは断念し、咬合力を一定期間付与した後ラットをと殺し、上顎骨をCTにて撮影した後、同一個体の組織切片を作製して、両者の結果を比較することとした。

また、インプラント埋入時と一定期間咬合力を付与した後では、ラットの成長による骨組織の体積変化があること、また、咬合力を付与しなくても、インプラント埋入によって、その先端付近に骨形成が起こることが見出され、咬合力によって起こる骨組織変化のみを検索するためには、これらによる骨体積変化を把握することが必要であった。そこで、経時的な骨組織の体積変化とインプラント埋入による先端部の骨形成量を計測した。その結果、ラットの成長に伴い上顎骨前方部でその厚みが増すこと、インプラント埋入によってその先端部に骨が形成されて、インプラント周囲の骨体積が増加することが数値で示された。



ラット上顎骨の断面

Sample number	体積(mm ³)
#1 (177)	0.12
#2 (195)	0.13
#3 (200)	0.17
#4 (166)	0.16
#5 (190)	Implant loss
#6 (178)	0.18
#7 (174)	0.26
#8 (149)	Implant loss
#9 (198)	0
#10 (176)	0

インプラント先端部の骨体積増加量

つまり、3次元有限要素法による応力分布解析の結果と、組織学的検索結果の比較評価をする場合、これらの要素を前提にする必要があることが示されたと言える。

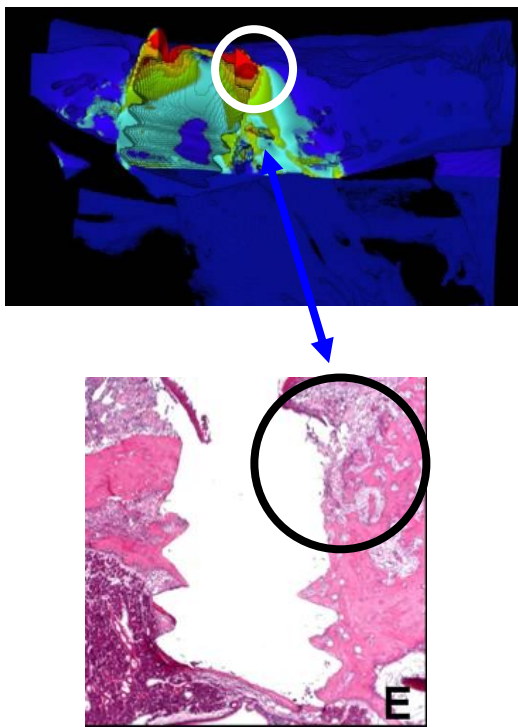
(3) 3次元有限要素法について

上述の如く、ラットをと殺して組織切片を作製する前にCT撮影を行う事となったが、水分を多量に含む試料のCT撮影結果は、インプラント先端部分において、測定誤差が大きくなる傾向が示され、組織切片と応力分布解析結果との比較の際に、この部位を除外する必要があることが判明した。したがって、両者の比較はインプラント側面に限定して

行うこととした。

(4) 骨組織改造の予測について

下図に示すように、有限要素法による解析結果と組織切片で観察される組織変化の相関性を検討した結果、応力集中部位に骨組織変化が起こる可能性が示され、3次元有限要素法による骨組織の改造予測が十分に可能であることが示された。しかしながら、現時点では厳密な両者の相関を断定するには至っていない。今後も詳細な検索を継続し、少なくとも1mm程度の領域誤差をもって、骨改造や組織変化を予測できるレベルを目指したい。また、応力集中部位で起こる骨吸収や応力に大きさに応じた細胞の変化も同定することを目標としている。



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2件)

(1) Masako Nagasawa, Ryohei Takano, Takeyasu Maeda, Katsumi Uoshima: Observation of the Bone Surrounding Overloaded Implant in a Novel Rat Model. JOMI. 査読有り 2012. In press.

(2) Ryohei Takano, Roxana Stegaroiu, Masako Nagasawa, Katsumi Uoshima: Towards the establishment of a 3-D finite element model to investigate stress distribution around an implant under excessive load in a rat model: Optimal implant location and

dimensions. REVISTA ROMÂNĂ DE STOMATOLOGIE 査読なし- VOLUMUL LVII, NR. 1, 62-66, 2011

[学会発表] (計13件)

(1) Nagasawa M, Takano R, Uoshima K: Bone tissue changes around implants upon occlusal loading in ovariectomized rats. International Symposium on Oral Health Education and Research, Balikpapan, Indonesia, December 10-11, 2011

(2) Takano R, Nagasawa M, Nozawa M, Stegaroiu, R, Uoshima K: Is it possible to speculate bone remodeling by mechanical load with 3D finite element analysis? International Symposium on Oral Health Education and Research, Balikpapan, Indonesia, December 10-11, 2011

(3) 高野 遼平, 長澤 麻沙子, 野澤 恩美, Stegaroiu Roxana, 魚島 勝美: ラット上顎骨へのインプラント植立が骨改造に与える影響. 第41回日本口腔インプラント学会学術大会, 名古屋, 2011年9月16-18日

(4) Takano R, Nagasawa M, Nozawa M, Stegaroiu, R, Uoshima K: Influence of implant installation on apical bone formation in rat maxilla. 14th meeting of the International College of Prosthodontists, Kona Hawaii, USA, September 8-12, 2011, Conference program: 187, 2011

(5) Masako Nagasawa, Katsumi Uoshima, Maeda takeyasu: Histological Investigation on the Bone Surrounding Dental Implant upon Occlusal Load Using a Novel Rat Model. International Joint Symposium on Oral Sciences. Kuta, Bali. 2010. 12. 17-18

(6) 高野 遼平, 長澤 麻沙子, 八木 稔, Stegaroiu Roxana, 魚島 勝美: 3次元有限要素法によるシミュレーションと実際の骨改造との相関性検証を目的としたモデル構築. 日本口腔インプラント学会学術大会、札幌、2010. 09. 18

(7) Masako Nagasawa, Keiko Yoshida, Ryohei Takano, Takeyasu Maeda and Katsumi Uoshima. The risks of early and over loading of the implants. IADR, Barcelona, Spain, July 17, 2010. (Abstract IADR Abstract: P. , 2010)

(8) 長澤 麻沙子, 高野 遼平, 吉田 恵子, 川崎 真依子, 前田 健康, 魚島 勝美: ラット咬合モデルを用いた咬合力に対するインプラント周囲骨変化の組織学的観察. 第119回日本補綴歯科学会学術大会、東京 2010. 6. 13

(9) Masako Nagasawa, Katsumi Uoshima, Keiko Yoshida, Maiko Kawasaki :

Investigation on degenerative changes of the bone surrounding dental implant upon excessive occlusal load -a novel animal model to clarify the mechanism of osseointegration destruction-, 5th Scientific Meeting of Asian Academy of Osseointegration, Nov. 20-22nd, 2009 in Bali, Indonesia

(10) Takano R, Nagasawa M, Mikami S, Stegaroiu R, Uoshima K : Towards the establishment of a 3-D finite element model to investigate stress distribution around an implant under excessive load in a rat model, 5th Scientific Meeting of Asian Academy of Osseointegration, Nov. 20-22nd, 2009 in Bali, Indonesia

(11) 長澤麻沙子、魚島勝美、吉田恵子、川崎真依子：動物実験モデルを用いたオッセオインテグレーション崩壊機序の検索、第39回日本口腔インプラント学会学術大会、大阪 2009.9.27

(12) 長澤麻沙子、加来 賢、秋葉 陽介、吉田恵子、川崎真依子、Rosales Marcelo、Al-amin Buiyan、魚島勝美、前田 健康：インプラント咬合動物実験モデルにおける骨の組織学的観察、第51回歯科基礎医学会学術大会・総会、新潟 2009.9.10

(13) 長澤麻沙子、魚島勝美、吉田恵子、川崎真依子、Rosales Marcelo、Al-amin Buiyan：ラットを用いた口腔インプラントの咬合モデル確立、第118回日本歯科補綴学会学術大会、2009.06.07、京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

魚島 勝美 (UOSHIMA KATSUMI)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：50213400

(2) 研究分担者

藤井 規孝 (FUJII NORITAKA)
新潟大学・医歯学総合病院・教授
研究者番号：90313527
ステガロユ ロクサーナ
(STEGAROIU ROXANA)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：10303140

(3) 研究協力者

長澤 麻沙子 (NAGASAWA MASAKO)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号：40612239
高野 遼平 (TAKANO RYOHEI)
新潟大学・大学院・学生