

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：17104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26420202

研究課題名(和文) 抜歯後の血管新生から歯槽骨再生に至る現象の数値シミュレーションの研究

研究課題名(英文) A Study on Numerical Simulation of Alveolar Bone Regeneration and Angiogenesis

研究代表者

永山 勝也 (Nagayama, Katsuya)

九州工業大学・大学院情報工学研究院・教授

研究者番号：70363398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：インプラント治療の研究には、血管新生に伴う栄養供給の増加による歯槽骨再生が必要とされているが、骨形成の評価は実験に頼り、解析で予測はされていない。本研究の全体構想は、周囲の歯槽骨形成の程度を予測し、可視化する数値シミュレーションの構築である。手順は、先ず解析の基本モデルを構築し、次に抜歯後からの幼弱骨形成に適用し、骨梁形成に至るまでを解析して、基本的な一連の解析モデルが完成した。手法は複雑現象も扱える粒子モデルを用いた。基本モデルは完成したが、解析にはパラメータが多数あり、それらの最適化と検証が今後の課題である。本研究により将来、血管新インプラント治療の質の向上への貢献を期待したい。

研究成果の概要(英文)：In the study of implant treatment, alveolar bone regeneration is required due to an increase in nutritional supply accompanying angiogenesis, but the evaluation of bone formation is dependent on experiments and has not been predicted by analysis. The overall concept of this study is to construct a numerical simulation to predict the degree of surrounding alveolar bone formation and visualize it. In the procedure, a fundamental series of analytical models was completed by first constructing the basic model of analysis, applying it to the formation of young bone from extraction of the tooth, and analyzing the trabecular bone formation. The method used a particle model that can handle complicated phenomena. Although the basic model has been completed, there are many parameters in the analysis, and optimization and verification of them are subjects in the future. We hope to contribute to the improvement of the quality of vascular implant treatment in the future.

研究分野：数値解析

キーワード：Numerical Simulation Alveolar Bone Regeneration Angiogenesis

1. 研究開始当初の背景

生体組織や器官の再生では、再生に必要な酸素や栄養を得るために血液の循環が必須であり、いかに再生部位に血管を呼び込むかが近年の臨床再生医療研究の主流となっている。骨添加や骨改造においても、血管の存在が重要な因子のひとつであることが知られている。また、近年、多血小板血漿などの創傷治癒促進剤の臨床再生医療分野への応用が注目されており、その効果予測が望まれている。

またインプラント治療の研究には、血管新生に伴う栄養供給の増加による歯槽骨再生が必要とされているが、骨形成の評価は実験に頼り、解析で予測はされていない。

2. 研究の目的

本研究の全体構想は、周囲の歯槽骨形成の程度を予測し、可視化する数値シミュレーションの構築である。

本研究では、実験での観察の相対的な容易さから、歯槽骨の再生における血管新生との相互作用を予測するシミュレーターの構築を行い、臨床再生医療分野へ応用することを第一の目的とする。

また、骨は一見すると静的な組織に見えるが、実際には他の生体組織と同様に、常に動的にリモデリングすることによって内部構造や外部形状を変化させており、力学的な環境の変化に対して、機能的に適応・変形する自己調節能力を持っている。しかしながら、そのメカニズムは未解明な点が多い。そこで、本研究では、骨の動的リモデリングにおける機能的適応メカニズムの解明に対して、数理モデリング・計算機シミュレーションからアプローチすることを第二の目的とする。

3. 研究の方法

手順は、先ず解析の基本モデルを構築し、次に抜歯後からの幼弱骨形成に適用し、幼弱骨から骨梁形成に至るまでを解析して、基本的な一連の解析モデルが完成した。

先ず、血管新生から歯槽骨再生に至る一連の解析モデルの構築を実施した。詳しくは血管新生 Ca 輸送・拡散 + 応力解析 骨生成までの一連の現象を相互作用も加味したモデルの構築である。従来の応力と骨生成の解析に加え、抜歯直後からの血管新生まで遡ってモデル化した。手法は複雑現象も扱える粒子モデルを用いた。先ず血管粒子は、分岐と伸長により、血管新生を表現する。次に血管粒子からの Ca 輸送を拡散方程式でモデル化した。また骨の応力解析も粒子モデルで構築した。そして、血管からは Ca が骨へ拡散輸送され、また骨粒子に働く応力解析と合わせた複合要因で、骨は形成されるモデルとした。

それぞれのモデルを詳しく述べる。

3-1. 血管新生および退縮モデル

血管新生(Angiogenesis)は、血管内皮細胞が

連なりながら遊走と分裂を繰り返し伸長する。歯槽骨内部では、抜歯による出血によって抜歯窩領域中央に血餅凝固点形成され、この血餅凝固点に向かって血管が新生する。したがって、数理モデルでは、新生誘因物質を新生方向に対して空間的に傾きを持たせて配置することで新生方向を制御した。分岐の角度や血管径等の値は血流の流量や幾何形状を考慮して理論的に導出し、それらの値をモデルに適用した。新生速度や分岐の頻度は個体差があり、また促進剤の使用によって変化するため、パラメーターとして設定した。また、血管の退縮については、血管周囲の骨密度を検知し、閾値以上であれば流量の細い血管から順に退縮していくものとした。

3-2. Ca²⁺輸送モデル

新生血管から分泌された Ca²⁺は抜歯窩領域において拡散され、骨の主成分であるヒドロキシアパタイトの元となる。

そこで、数理モデルとしては、移動現象論で用いられる Reynolds の輸送定理において、Fick の法則を導入した保存方程式を支配方程式とする。ただし、新生血管からの Ca²⁺分泌を考えた場合、対流の効果は大きくないため、対流項を無視する。更に、定常的に分泌・拡散するものと仮定し、非定常項も無視する。また、反応式から分かる通り、局所的な骨の形成量と Ca²⁺の消費量は保存関係にあるため、生成・消失項は局所的な骨の形成量とする。

なお血液中の Ca²⁺濃度はホルモンの働きによって常に 8.8~10mg/dl の間で調節されているので、本研究では血管の Ca²⁺濃度を 10.0mg/dl の一定値としている。

3-3 骨形成モデル

3.3.1 力学的刺激に対する応答

力学的刺激が局所的に強い箇所ではリモデリングによる形成が生じ、逆に力学的刺激が局所的に弱い箇所ではリモデリングによる吸収が生じるという相関性が Goodship らの実験によって明らかにされ、Huiskes らは骨のリモデリングを表現した。骨は成長の際はヤング率が増加し、逆に骨は吸収される際はヤング率が減少するという最も直感的かつ基本的な自己調節機構をモデル化したものである。また、Carter らによる報告を踏まえるとヤング率は骨密度のほとんど 3 乗に比例するということができる。

そこで、骨密度 の変化速度がひずみエネルギー密度 U の $1/3$ 乗に比例するという相関関係が得られるため、本研究では、力学的刺激に対する骨の応答を示す数理モデルを表現する。

3.3.2 骨の拡散モデル

骨のリモデリングの基本的な現象は、微視的な細胞レベルにおける多数の複雑な力学的・生化学的なシグナル伝達によるものである。微視的な細胞レベルから少し広げた視点で

論ずると、欠損部における骨梁形成は、まず、細胞群の活動により、骨梁の基礎となる形態形成がなされ、更に力学的刺激により骨形成が促進されることで、骨の機能的応答(形状の最適化)が実現される。したがって、本研究では、機能的応答を満足した骨梁構造を再現するために、細胞間コミュニケーションやシグナル分子の拡散(伝達)をモデル化することで、時間発展に加えて空間的な調節を同時に解くものとする。

4. 研究成果

構築したモデルを用い、抜歯後から約 30 日までの幼弱骨形成までの、血管新生と骨生成の盛んな状況までのモデル化と解析を行い、実験写真と比較・検証した。

更に幼弱骨形成約 30 日後から骨梁形成までの約 90 日までの、血管退縮と骨梁形成に至るまでの解析を行った。基本モデルは完成したが、解析にはパラメータが多数あり、それらの最適化と検証が今後の課題である。本研究により将来、血管新生から歯槽骨再生までの一連の現象の数値シミュレーションの構築によって、インプラント治療の質の向上が期待できる。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 7 件)

Numerical Simulation of Alveolar Bone Regeneration and Angiogenesis - Trabecular Bone Formation -
Y. Fukuda, Katsuya Nagayama, and Masato Matsuo, 7th TSME- ICoME, BME005, 5page, 査読有, チェンマイ (タイ) 2016.12.16

歯槽骨再生と血管新生の数値シミュレーション-骨梁形成まで-
福田 圭寿, 永山勝也 (九工大), 松尾雅斗 (神奈川歯大) 機械学会年次大会講演論文集 九州大学(福岡市)2016.9.13, J0220101, 2page, 査読無し

Numerical Simulation of Alveolar Bone Regeneration and Angiogenesis - Building a Coupled Model -
A. Kitamoto, Katsuya Nagayama, and Masato Matsuo, 5page, 査読有, Petchburi (タイ) 2015.12.17

歯槽骨再生と血管新生の数値シミュレーション - 応力・拡散による骨形成 - / 北本旭央 (九工大), 永山勝也 (九工大), 松尾雅斗 (神奈川歯大) バイオフロンティア講演会、B214, 2page, 九州大学 (福岡市), 2015.10.03

粒子モデルによる歯槽骨再生と血管新生の数値シミュレーション 応力因子の導入, 北本旭央 (九工大), 永山勝也, 松尾雅斗 (神歯大) 日本機械学会 九州支部第 68 期総会講演会論文集: 講演番号 110 2page, 2015/3/13 福岡大 (福岡市)

Particle Simulation of Alveolar Bone Regeneration and Angiogenesis -treated with Platelet-Rich Plasma, p45
Akio Kitamoto(KIT), Katsuya Nagayama(KIT) and Masato Matsuo(Kanagawa Dental College), 台北 (台湾)
WCPRM <http://7thwcprm.org/>, 2014.11.6

Particle Simulation of Alveolar Bone Regeneration and Angiogenesis -Effect of stress on bone formation, p46
Katsuya Nagayama(KIT), Akio Kitamoto(KIT) and Masato Matsuo(Kanagawa Dental College), 台北 (台湾)
WCPRM <http://7thwcprm.org/>, 2014.11.6

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
http://www.nl.mse.kyutech.ac.jp/08_regen-med.htm

6. 研究組織

(1) 研究代表者
永山 勝也 (NAGAYAMA, Katsuya)
九州工業大学・大学院情報工学研究院・教授
研究者番号: 70363398

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者

松尾 雅斗 (MATSUO, Masato)

神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：30190416

(4)研究協力者

()