

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 生体骨医療を目指したマルチプロフェッショナル・シミュレータ

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者

高野 直樹 (立命館大学理工学部マイクロ機械システム工学科 教授)

主たる共同研究者

中野 貴由 (大阪大学大学院工学研究科 助教授)

安達 泰治 (京都大学大学院工学研究科 助教授)

3. 研究内容及び成果：

生体硬組織(骨)に関わるバイオメカニクスの分野では、増加を続ける骨粗鬆症患者に対処すべく研究が盛んになっている。本研究は、生体硬組織(骨)を対象とし、医師らを主たるユーザと想定し、医師らが計算力学、材料科学、生体力学等の異分野の専門知識もあわせて研究に邁進し、成果を予防・治療に還元できるように、複数の専門学問(マルチプロフェッショナル)をまたぐ研究ツールとしてのシミュレータを開発するものである。

臨床分野では、現在の骨密度だけに頼る診断から、「骨質(bone quality)」の重要性を認識しており、現在では、100 μ mオーダの海綿骨の3次元ネットワーク構造という構造的因子に起因する骨質評価と、材質的因子としてコラーゲン線維と生体アパタイト結晶(BAp)配向(数10nmオーダ)を骨強度・骨質評価の因子と位置づけ、研究が進められている。

本研究では上記の骨質研究への新展開を可能とすべく、海綿骨のマイクロメートルオーダの3次元骨梁構造と、骨梁内の生体アパタイト(BAp)結晶配向を完全自動設定により考慮することにより、従来問題とされた異方性を考えた正確なマルチスケール・バイオメカニクス・シミュレーションシステムを構築した。ここでは独自の解析手法として、ナノ・マイクロ特性を考慮したマクロ特性予測には均質化法を、任意のマクロな境界条件下で骨梁内のミクロ応力を解析するには重畳メッシュ法を用いる併用解法を開発した。

ソフトウェアは、計算力学の非専門家の使用を前提に、間違いなく高精度の解が得られる理論的根拠のある高信頼性ソフトウェア開発を目指した。そのため、新手法開発と精度検証から実用レベルのソフトウェア開発までを短期間で行うべく、ソフトウェア開発期間は3年間(2003年度後半～2006年度前半)とし、計算力学・材料科学・生体力学の各研究者が組織を構成し、医師らにはオブザーバとして参加してもらった。高度なバイオメカニクス・シミュレーションを目に見えるソフトウェア、医師らが自ら容易に使いこなせるソフトウェアとして短期間に仕上げ、本研究終了後に医師らを加えた大規模かつ系統的な第二ステップの研究フェーズへと移行することを想定した。

本研究チームは、マルチプロフェッショナルを志向し、計算力学を専門とする研究代表者(立命館大学、研究開始時は大阪大学)、材料科学を専門としてチタン合金の生体材料としての開発も手がける中野助教授(大阪大学)、生体力学を専門として細胞からシミュレーションまでを手がける安達助教授(京都大学、研究開始時は神戸大学)より構成した。近隣の地の利を生かし、頻繁なチームミーティングを実施し、1つのサブ研究項目に共同で対処する計画を立て、これが有効に機能した。

本研究の主体となるソフトウェアの最大の特徴は、海綿骨のマイクロメートルオーダの3次元骨梁構造と、骨梁内の生体アパタイト(BAp)結晶配向をも考慮したマルチスケール・バイオメカニクス・シミュレーションが可能である点にある。これまで、マイクロメートルオーダの3次元骨梁構造を考慮した事例はあり、研究レベルでは定着しつつあるが、より正確にナノメートルオーダのBAp結晶配向まで考慮した研究はこれまでに無く、本研究が世

界初の成果である。特に骨梁内の生体アパタイト結晶(BAp)配向は計測データをデータベース化して参照する計画であったが、ソフトウェア内で完全自動設定することに成功した。BAp配向の考慮は本研究の最大の特徴であり、その可視化も世界初の試みであり、重要な知見を与えるものである。

また、X線回折による計測技術も予定以上の進展により高分解能化が可能となり、骨梁一本の計測を実施し、提案手法の検証に厚みを増すことができた。さらに、BAp配向性と力学特性(ヤング率)との相関をナノインデンテーション法による計測を追加することにより示すことができ、シミュレーション結果の妥当性をサポートすることができた。

さらに顕著な計画外の研究項目は、当初予定の動物骨を用いた研究だけでなく、献体からご提供いただいたヒト腰椎骨を用いた実践的シミュレーションまで踏み込めた。

また、研究終了時に、単にソフトウェアが完成するだけでなく、医師らにアピールできるソフトウェアの使用法の道筋を示すことが、本研究成果の啓蒙と普及に有効との考えから、未開の分野に踏み込むための応用技術探索を当初から実施してきた。具体的に、当初計画にあった再生骨用スカフォールド設計への応用、骨系細胞活動とマイクロ応力との相関に関する研究がある。後者については研究期間中に新たな展開があり、骨梁内のナノ構造因子として骨小腔・骨細管ネットワーク構造に起因する異方性についての研究、連続体力学ベースのリモデリングシミュレーションからメカノセンサネットワーク機構の統合的数理モデルの構築への進展、さらに生化学と細胞内力学についての考察を深めたアクチン骨格構造の実験的研究と分子動力学シミュレーションへと研究幅の広がりがあった。

本研究成果の項目と役割分担を以下に列挙する。

(1) ソフトウェア開発

- 1-A 均質化法・モデラー(立命館大学・京都大学)
- 1-B 重合メッシュ法・モデラー(立命館大学)
- 1-C ポストプロセッサ(立命館大学・京都大学)
- 1-D GUI(マルチプロフェッショナル・インタプリタ)(立命館大学)

●(2) X線回折とナノインデンテーションによる力学的特性評価(大阪大学)

(3) 動物脚骨への適用

- 3-A ブタ大腿骨(大阪大学・立命館大学・京都大学)
- 3-B エストロゲン投与雄ウズラ脚骨(大阪大学・立命館大学)

●(4) ヒト腰椎骨への適用

- 4-A X線CT撮像とモルフォロジー分析(大阪大学・立命館大学・京都大学)
- 4-B マルチスケール応力解析(立命館大学・京都大学)
- 4-C X線回折による骨梁内BAp配向測定(大阪大学)

(5) 応用技術開発

- 5-A 再生骨用スカフォールド設計への応用(京都大学)
- 5-B 骨梁内のBAp配向以外の異方性(京都大学)
- 5-C メカノセンサネットワーク機構と骨質の評価(連続体力学)(京都大学)
- 5-D メカノセンサネットワーク機構と骨質の評価(生化学と細胞内力学)(京都大学)

ここで、●を付した項目は当初計画になかった項目である。また、医師の協力は、3-Bにおいて岡山大学大学院医歯学総合研究科、(4)において大阪市立大学病院の協力を得た。

以上により現在の骨質評価で対象とされている、海綿骨の骨梁ネットワーク構造(～100 μ m)と材質的因子であるBAp結晶配向(～数10nm)を考慮したナノ～マイクロオーダー～マクロに至る統合的な解析システムの構築を実現した。今後は、構造的因子としてはナノメートルオーダーの骨小腔・骨細管ネットワーク構造を加えるとともに、マクロな任意の荷重下でのマイクロ応力を検知するメカノセンサネットワーク機構に基づきモデリング過程が上記の各因子と相関づけられると予想される。これにより、生体骨のバイオメカニクス的大幅な進展が期待され、本研究が目指す骨粗鬆症の研究と診断への応用の枠組みは、予防・治療のための薬剤開発、投与方法の検討などへと広がることが期待される。

さらに、骨粗鬆症を対象として実施した本研究は、歯学系の医師からも関心を集め、歯科インプラント埋設時の海綿骨形成過程など、力学的因子が顕著な歯科分野への展開が見込まれる。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

生体骨医療のための骨の力学特性に関するすぐれたソフトウェアが完成したことは立派な成果である。特に、生体アパタイト結晶配向を自動的に決めるシステムの作成は興味深い。これを可能とした解析手法にも特徴がある。ナノ・マイクロ特性からマクロ特性予測には均質化法を、マクロな境界条件下での骨梁内のマイクロ応力の解析には重合メッシュ法を用いる併用解法は非常に独創性がある。また研究期間終了後直ちに研究成果のソフトウェアを国内の医師・製薬メーカーに頒布できる状態に達したことを評価する。計算力学の専門的なソフトウェアを医師らが使用するための専門用語通訳やノウハウなどの知識(ナレッジ)をファイルに蓄積でき、かつXMLを使用して自由にGUIを変更できる仕掛けを組み込みなど、本研究で提案するマルチプロフェッショナル・インテグリティの確立を行っている。

またシミュレータの信頼度向上のために、種々の実験を遂行しており、特に生体アパタイト結晶の配向と力学特性の関係を調べるためのナノインデンテーションの実験を行い、ヤング率がX回折強度比と骨密度にどのように依存するかを定量的に明らかにしている。さらに動物の骨、およびヒト腰椎骨を用いた解析、再生骨用スカフォールド設計への応用の試み、骨系細胞のメカノセンサー機構におけるアクチン細胞骨格の役割の重要性の明確化など新しい知見が多々得られている。

以上、骨の力学特性に関するマルチスケールシミュレータを短期間(3年)に作成するという強い意気込みのもとに、トータルシステムを完成させたことは高く評価できる。

外部発表について、3年間の期間内では開発・採用したモデリング・解析手法の妥当性、信頼性を評価して頂くことに集中し、多数の学会講演会のほかに国内外の原著論文を出版している。国内外の学会講演会で関心を持ってもらい、口頭発表・ポスター発表に対する評価(受賞)も受けた。さらに、新聞発表も行い一般に広く周知する努力を行っている。

本研究のモデリング・解析手法を採用した開発ソフトウェアは、期間終了後に広く国内の医師・製薬メーカー等に頒布することや、特に諸外国から上記論文をもとに開発されたソフトウェアの流入を防ぐことを想定し、国内特許2件を出願している。頒布(インストール作業)からユーザサポート、カスタマイズなどを企業に依頼する際にも特許出願を行っていることは有効である。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

生体骨医療を目指したマルチプロフェッショナル・シミュレータを完成させたことは、骨粗鬆症の治療に有効活用されることが期待できる。またこのシミュレータにより、骨の力学特性の詳細が理解できるようになりつつあり、生体骨の物理化学的特性という基礎的な知見が得られることは科学的なインパクトとして評価できる。例えば、生体アパタイト結晶の配向と骨の力学特性の関係が明らかになったこと、骨系細胞のメカノセンサー機構におけ

るアクチン細胞骨格の役割が判明しつつあることなどが挙げられる。

計算技術としては、均質化法と重合メッシュ法の併用による、ミクロとマクロのつながりが本プロジェクトでの重要な特徴である。この手法により生体アパタイト結晶の配向まで取り入れた骨の力学特性の解析が可能となった。これは世界的にも初めての成果である。またシミュレーションの精度を向上させるため、およびシミュレーション結果の検証のため、骨の構造や力学特性を測定するユニークな実験も行っている。以上シミュレーションと実験の協力関係により、骨の力学特性に関する基礎的な知見が得られている。

本シミュレータが骨医療に活用されると期待されること、更に歯科医療用に発展させられる可能性も高い。また力学的刺激に対する骨の応答やスカフォールド置換のリモデリングシミュレーションなど、時間発展を追いかけるシミュレーション部分は、まだ今後沢山の課題を残しているが、すでにその方向での取り組みが進められているので将来の興味深い展開が期待される。

4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

計算力学の専門家である研究代表者、そこで開発されたシミュレータの精度向上およびシミュレータの検証を主務とする材料科学の専門家である中野助教授、および生体力学の専門家の安達助教授というお互いに相補的な役割を演じつつ協力的に研究が進められた。安達助教授は主として時間発展が問題になるような課題に取り組み、それらは現時点でのシミュレータの将来への発展の方向を示唆している。

計算力学など工学の研究者と、医師との協力はなかなか難しいが、本プロジェクトではそれを克服して良好なチームワークを実現していると評価できる。これを3年間で完成させたことを高く評価したい。

3年間の成果に基づき、CTによる測定とシミュレーションによる骨の成長を組み合わせ、種々の医学的応用が可能であると思われる。また本シミュレータは、歯科医用に拡張されたり、時間発展の問題に展開されたりすると思われるが、本シミュレータが実際の医療にどのように活用されたか追跡調査をする必要がある。

今後は臨床のグループとの連携を図り、ソフトの改良を加え扱える骨の部位も広げていく必要がある。また日本発の本ソフトウェアが海外でも使ってもらえるような方策を検討することを期待する。