

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「シミュレーション技術の革新と
実用化基盤の構築」
研究課題「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」

研究終了報告書

研究期間 平成15年10月～平成19年3月

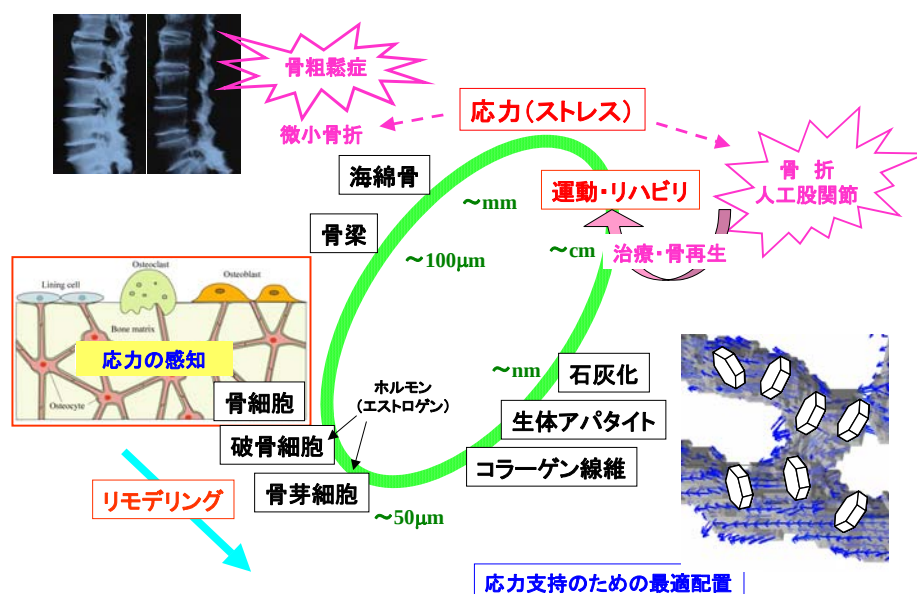
研究代表者：高野 直樹
(立命館大学理工学部マイクロ機械シ
ステム工学科、教授)

1 研究実施の概要

マルチスケール法は、欧米で誕生した数学的均質化法を中心として 1990 年代以来世界的に活発な研究がなされ、理論的成熟を見た。日本では、研究代表者を含む複数の研究者が研究成果を生み、線形から非線形へ、2次元から3次元へ、仮想材料モデルから実材料への適用へと進展し、複合材料や多孔質材料の微視的モルフォロジーの重要性が認識された。一方、企業において実用化するには障壁が残った。理由の一つは、ユーザの力量に頼ったマイクロ構造モデリングは精度保証が必ずしもできないことである。マイクロ構造モデリングを支援するツール開発が必須であった。別の理由は、問題によっては均質化法の理論的限界があることである。具体的には、マイクロ構造モデル内でのマクロ場の一様性という制約であるが、これをユーザが判断することは不可能に近かった。その結果、マルチスケール法とは言うものの、ユーザが空間スケールの中で自由自在に必要な情報を取り出すことはできなかった。材料分野ではき裂や界面といった極めて重要な問題がこの制約にかかる。本研究で扱う海綿骨も同様であった。これに対し、研究代表者が第一人者として早くから研究を進めてきた重合メッシュ法は、均質化法の理論的限界を打ち破る唯一の方法であり、両手法を併用する提案手法は、過去のマルチスケール法が抱える問題点を解決することができる。マイクロ構造モデリングを支援するには、重要性を既述したモルフォロジーの分析機能を開発することが有効と考えた。

さて、生体硬組織（骨）に関わるバイオメカニクス分野では、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た。医師らも、実臨床例に基づき、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いた。現在では、100 μm 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。前者の構造的因子の重要性は、上記の複合材料などのモルフォロジーの重要性と同じことである。しかし、生体硬組織に対する力学的見地からの総合的な研究は、本研究組織以外にはほとんど見あたらない。ナノ・マイクロからマクロへと繋ぎ、マクロな境界条件下でマイクロ応力を求めるという**双方向のマルチスケールが重要**であり、図Aに示す枠組みを考えた。さらに上記の因子に加え、10 μm オーダの細胞を考慮し、空間マルチスケールの枠組みに、時間スケールを加えるべく、研究構想を立てた。

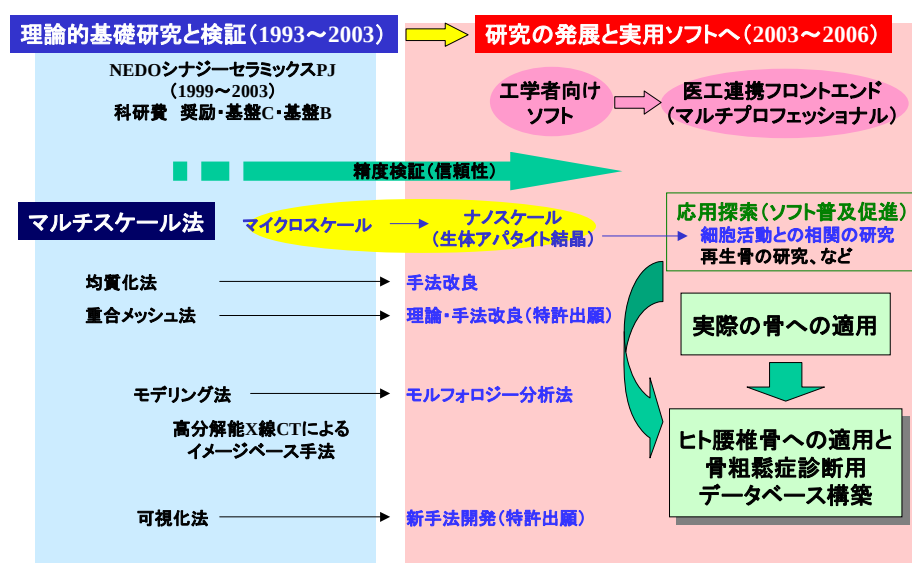
本研究の目的は、**生体硬組織（骨）を対象とし、医師らを主たるユーザと想定し、医師らが計算力学、材料科学、生体力学といった異分野の専門知識もあわせて研究に邁進し、成**



図A マルチスケール応力によるアプローチ

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しようとするものである。BAp結晶、骨梁内のラメラ組織、骨系細胞、骨梁ネットワーク構造、マクロ挙動と荷重形態を繋ぎ、医師らが自由自在に関心のスケールで情報を抽出できるソフトウェアを開発することである。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**をモットーとする。

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、過去の研究もあわせて下図 B のような経緯で立案した。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、そのかわりに理工系の研究組織(計算力学・材料科学・生体力学の各専門家)だけで組織を構成し、医師らにはオブザーバとしてサポートしていただいた。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ることで、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前提に研究をスタートした。



図B ソフトウェア開発の経緯

3研究グループの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。最終的に当初計画の性能を上回るソフトウェアの開発を完了した。ソフトウェア名は、骨質(bone quality)研究への新展開を可能にするという意味あいからDoctorBQと名付けた。

本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ーの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**』を世界初で実現した点にある。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合メッシュ法を用いる併用解法を開発し、部分的に特許申請をした。可視化法も新規開発し特許申請した。解析手順は、図Cに示す2値化、図Dに示す均質化、図Eに示す局所化(ミクロ応力解析)よりなる。均質化法と重合メッシュ法のソルバーを核とし、マルチスケール解析用の独自のモデラー、骨粗鬆症診断を志向した独自のポストプロセッサを有する。さらに、モルフロジー分析により、モデリングとポストプロセッシングを支援する。イメージベースのボリュームデータ、ボクセルFEメッシュデータ、および円筒座標系データを同時に保有するデータ構造により、均質化法と重合メッシュ法を併用するモデリング法の確立に成功した。また、医師向けの新規GUIを開発した。本研究で提案するマルチプロフェッショナル・インタプリタである。これはXML言語を用い、一般的な計算力学の専門用語と医師向け専門用語の間の翻訳や、医師が計算力学専門家のノウハウを

引き出しつつ、ソフトウェアのカスタマイズを可能とするソフトウェアである。図C～Eの中で、赤色はデータ形式を、ピンク色は処理を、そして水色はモルフォロジー分析を示している。

解析手法の特徴であるナノスケールの BAp 配向と力学的特性の関連については、X 線回折とナノインデンテーションにより動物再生骨を用いて実験的に裏付けも行った。開発ソフトはブタ大腿骨のほか、岡山大学大学院医歯学総合研究科の協力を得て、エストロゲン投与雄ウズラ脚骨へ適用し、その有効性を検証した。

さらに、研究総括 土居教授の助言を得て、ヒト腰椎骨への適用も実施した。ヒト腰椎骨は、大阪市立大学病院の協力を得て献体からご提供いただいた。実際のヒト腰椎骨の解析手順を示すことができ、開発ソフトウェアの啓蒙と普及に大変有効であった。日本骨代謝学会基準のDEXA法による診断、X線CT撮像からモルフォロジー分析、一通りのマルチスケール応力解析を実施した。X線回折技術の進展により、骨梁1本の BAp配向測定も行うことができ、予測通りの骨梁長手方向の BAp結晶配向性を実証し、提案するモデリング・解析手法とソフトウェアの信頼性を高めることができた。

開発ソフトウェアを用いて行った以上の研究項目の特記事項を要約すると、

- ・ 従来手法で問題であった異方性を、骨梁ネットワーク構造と BAp 配向に基づき、自動モデリングにより正確に評価できた。このモデリング法、均質化結果の妥当性も動物骨およびヒト腰椎骨中の骨梁を用いて実験的に示した。
- ・ 自重方向のヤング率は骨密度の関数として表現できたが、それ以外の特性（せん断係数など）は骨密度の関数としてまとめられないことを示した。本手法を用いることにより初めて、転倒時などの任意の荷重形態に対するマイクロ応力解析が正確に行えることを示した。
- ・ ヒト腰椎骨の海綿骨モルフォロジーに関し、板状骨梁、梁状骨梁の荷重伝達経路の解析と可視化に成功した。

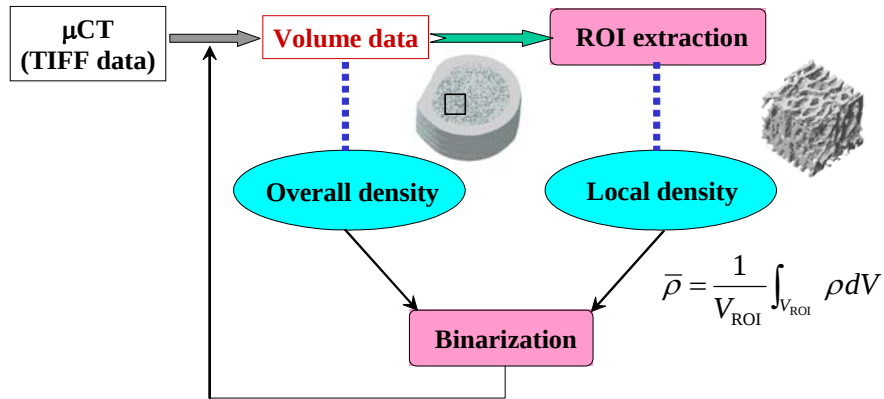
となる。以上の知見と正確なマクロ特性予測・マイクロ応力解析手法の確立は、骨質研究の新たな進展を生み、骨粗鬆症の診断・治療に還元しうる有意義な成果といえる。

また、開発ソフトウェアを用いることにより生まれる新しい研究の展開をも示すため、**応用技術研究**も3年間を通して行った。まず、再生骨用スカフォールド設計への応用を示した。マルチスケールの枠組みにより現実的な荷重を考慮することが可能となった。

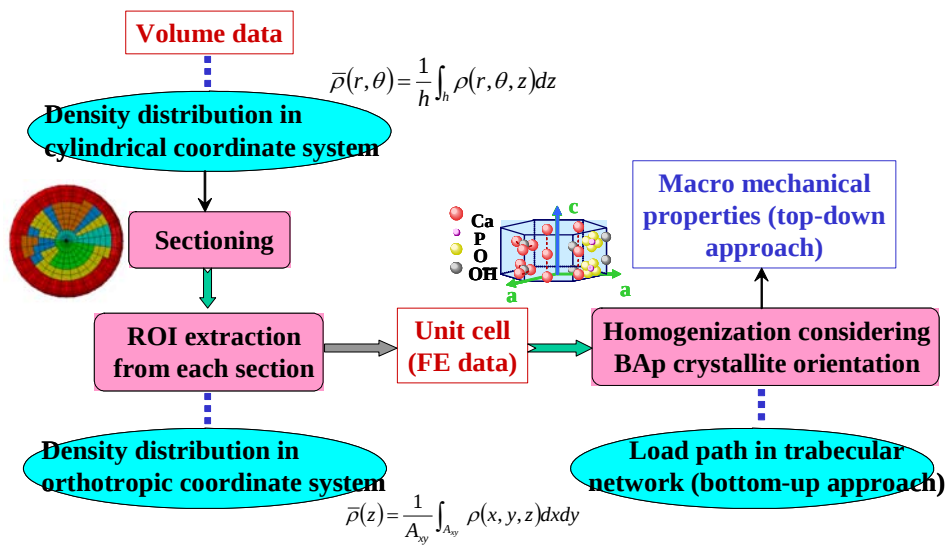
応用技術研究の中でも特に注目されるのは、**マイクロ応力を検知する骨細胞ネットワークのメカノセンサー機構について研究し、その数理モデルと、リモデリングシミュレーション法を提案した点**である。骨小腔・骨細管のナノメートルオーダーの観察とイメージベースモデリングにより、そのネットワーク構造の異方性に起因する力学的特性の異方性、骨細管周辺の変形状態をマルチスケールに解析できるようになった。また、2次元の簡単なリモデリングシミュレーションを実施し、提案する数理モデルとリモデリングシミュレーション法の有効性を示した。

これにより、細胞活動によるリモデリングが生み出す骨梁ネットワーク構造と BAp 配向の関係と、これらを考慮したマクロ特性予測、マクロ荷重下でのマイクロ応力解析の各項目の連鎖を考慮し、骨折リスクの評価が将来可能となると考えられる。さらに、細胞内力学にまで研究は及び、生化学を視野に入れた総合的研究を実施した。将来の創薬、薬剤投与による予防・治療のためのバイオダイナミック・シミュレーションへの礎を築くとともに、開発ソフトウェアの普及を促進するに十分な有意義な成果を得た。

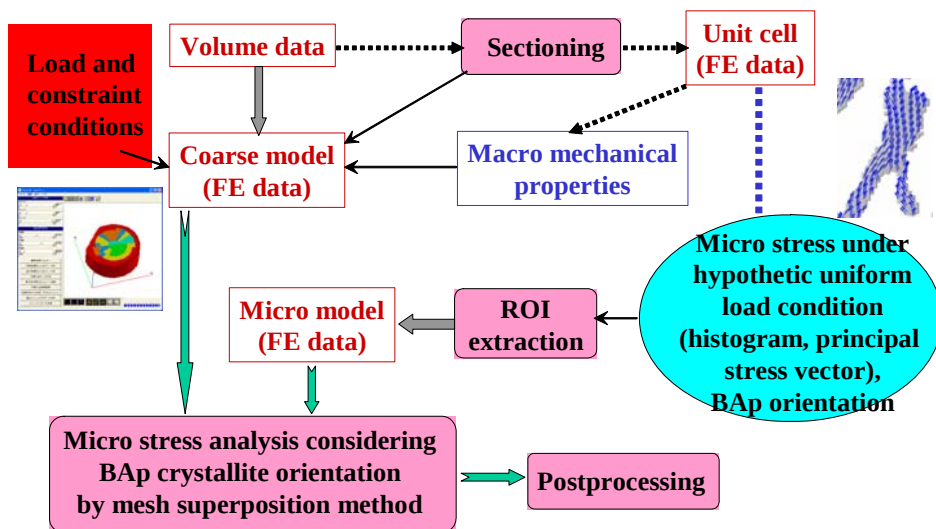
領域シンポジウム、JSTシーズイノベーション出会いの場での発表などを通じ、当初対象として設定した腰椎骨、大腿骨の骨粗鬆症だけでなく、歯科分野からも関心を持ってもらい、歯科インプラント埋設時のインプラント周辺の海綿骨特性の解析など、すでに開発ソフトウェアの波及効果が見える形で現れており、今後ますます広がるものと期待される。なお、ソフトウェアは平成19年6月の日本骨形態計測学会講演会(於 長崎)にてデモ展示をして広く紹介すべく準備を開始した。



図C 2値化プロセス



図D 均質化プロセス (ナノ・ミクロからマクロへ)



図E 局所化 (ミクロ応力解析) プロセス (マクロからミクロへ)

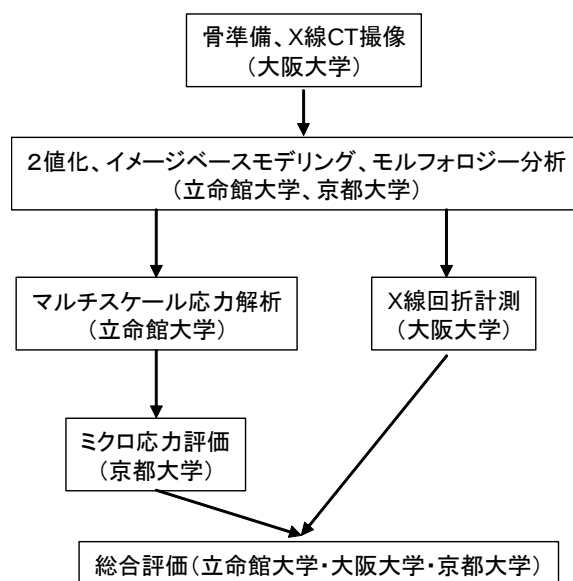
2 研究構想及び実施体制

(1) 研究構想

マルチスケール法は、欧米で誕生した数学的均質化法を中心として 1990 年代以来世界的に活発な研究がなされ、理論的成熟を見た。日本では、研究代表者を含む複数の研究者が研究成果を生み、線形から非線形へ、2次元から3次元へ、仮想材料モデルから実材料への適用へと進展し、複合材料や多孔質材料の微視的モルフォロジーの重要性が認識された。最近では、マルチフィジックス解析が注目されている。しかしマルチスケール・マルチフィジックスとも元来は欧米から輸入された技術である。マルチスケール解析で優勢の我が国の特徴を生かし、高度なマルチスケール解析を材料開発を担う化学者、ライフサイエンスや医療に携わる医師らが自由自在に使えるようにすることが、過去の研究を完遂するために必須の責務である。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、生体力学といった異分野の専門知識もあわせて研究に邁進し、成果を予防・医療に還元できるように、複数の専門学問(マルチプロフェSSIONナル)をまたぐ研究ツールとしてのシミュレータを開発しようとするものである。

そこで研究組織は、マルチプロフェSSION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。

たとえば、後述するヒト腰椎骨の解析では、図Fのように分担し、共同で研究を進めた。



図F 研究分担の例 (ヒト腰椎骨の解析手順の概要)

本研究テーマを実施するには医師との連携が必須であるが、医師の個別研究グループは作らず、オブザーバとして各研究グループを支援してもらう形式をとった。計算力学の専門家にとっても、理工学部の研究者にとっても高度なシミュレーション技術に対して医師らの理解を得ることは不可能であり、理工系の最先端技術を目に見える形で、すなわち医師らにとっても極めて使い易いソフトウェアという形で見せる、さらには試用によるフィードバックが重要との考えに基づいている。そこで、理論・解析手法の確立とソフトウェア開発を第一ステップとして、期間は3年間と設定し、研究を開始した。当初より、3年後には完成したソフトウェアを用い、医師らを加えて研究組織を再編成して、第二ステップの研究段階へ移行することを想定したものである。

予定通り、理論・解析手法を確立でき、ソフトウェアDoctorBQは完成した。当初予定を上回る手法開発、ソフトウェア開発が行えた。具体的に、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。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。詳細は3章で述べる。

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点である。これは研究総括 土居教授の助言によるものである。

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。本研究で築いた基礎技術を、次ステップでは完成の域まで高めたい。

本研究成果は、3章の表1にまとめてあるが、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)

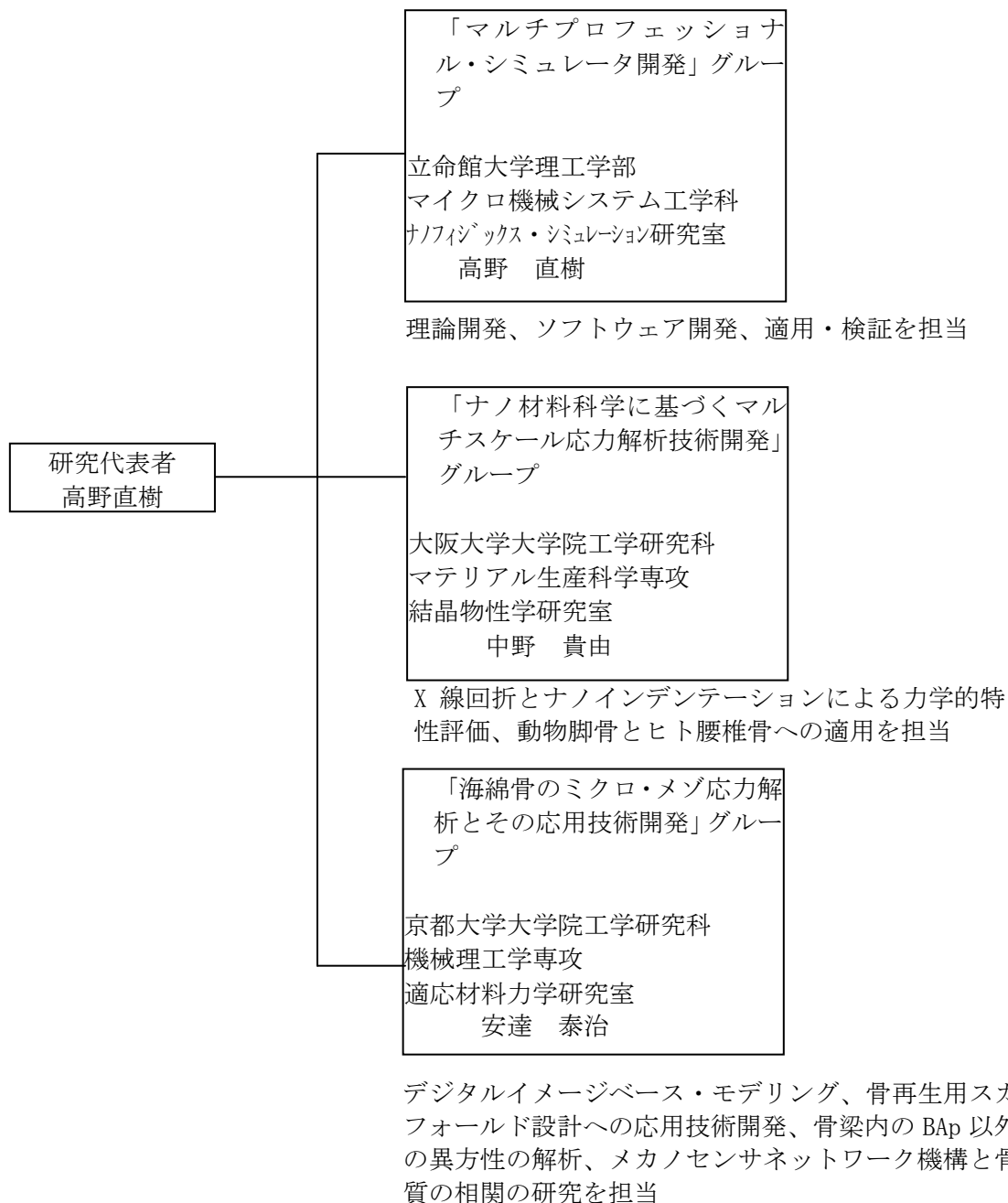
ここで、●を付した項目は当初計画になかった項目である。また、医師の協力は、3-B において岡山大学大学院医歯学総合研究科、(4)において大阪市立大学病院の協力を得た。詳細は3章に記す。

これらの研究成果を総合すると、ナノ～ミクロンオーダー～マクロに至る統合的な解析システムの構想が描けた。すなわち、現在の骨質評価で考慮されているのは、本研究がシミュレーション分野ではリードする海綿骨の骨梁ネットワーク構造(～100 μ m)と材質の因子である BAp 結晶配向(～数10nm)の2つである。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くり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。

なお、開発ソフトウェアは、研究終了後、企業が医師らのサポート、コンサルティング、およびカスタマイズに対応するようにし、多数ユーザへの頒布を目指す。もしも立命館大学・大阪大学・京都大学の研究組織だけで対応するとしたら、医師らの質問に対する迅速な応答も困難になるし、ソフトウェアのインストールなどまできめ細やかな対応には対応できない。企業(ソフトウェアベンダーなど)との連携を想定し、開発ソフトウェアの独自性を守るための特許申請は2件行っている。また、医学系の学会を通じた活動が有効と考える。

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行われるのは必至と見られる。ただし、腰椎骨に比して意外と複雑な荷重形態となる顎骨への適用に向けて、さらなる解析技術の進展が必要であり、研究を続行したい。

(2)実施体制



3 研究実施内容及び成果

本研究チームは3つのグループより構成されるが、各グループが別個のサブテーマを推進するだけでなく、常に共同研究により難テーマを克服してきたため、下表に研究項目、研究実施機関をまとめ、代表して各研究項目ごとにまとめていずれかのグループの欄に記載することとする。

表1 研究項目・研究実施機関と報告書記載欄

研究項目	研究実施機関	報告書記載欄
(1)ソフトウェア開発		立命館大学
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	大阪大学
(3)動物脚骨への適用		大阪大学
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		立命館大学
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		京都大学
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相関(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相関(生化学と細胞内力学)	京都大学	

3. 1 マルチプロフェッショナル・シミュレータ開発

(立命館大学大学 「マルチプロフェッショナル・シミュレータ開発」グループ)

(1)研究実施内容及び成果

まず、主眼の**ソフトウェア開発**(以下ソフトと略記)について述べる。開発ソフト

DoctorBQ(BQ は bone quality＝骨質)は、 μ CT からの TIFF 画像を入力とし、大別して

・2値化モジュール(画像フィルターを含む)

・モルフォロジー分析モジュール

・均質化法ソルバー・モデラー

・重合メッシュ法ソルバー・モデラー

・ポストプロセッサ

・GUI(マルチプロフェッショナル・インタプリタ)

より構成される。これらの主要モジュールの構成を図1-1に示す。また、特徴的な機能と解析手法および使用ライブラリを図1-2にまとめて示す。図1-2および図1-3に示すように、

本ソフトの最大の特徴は、『**海綿骨のマイクロメートルオーダーの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ーの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ーの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。

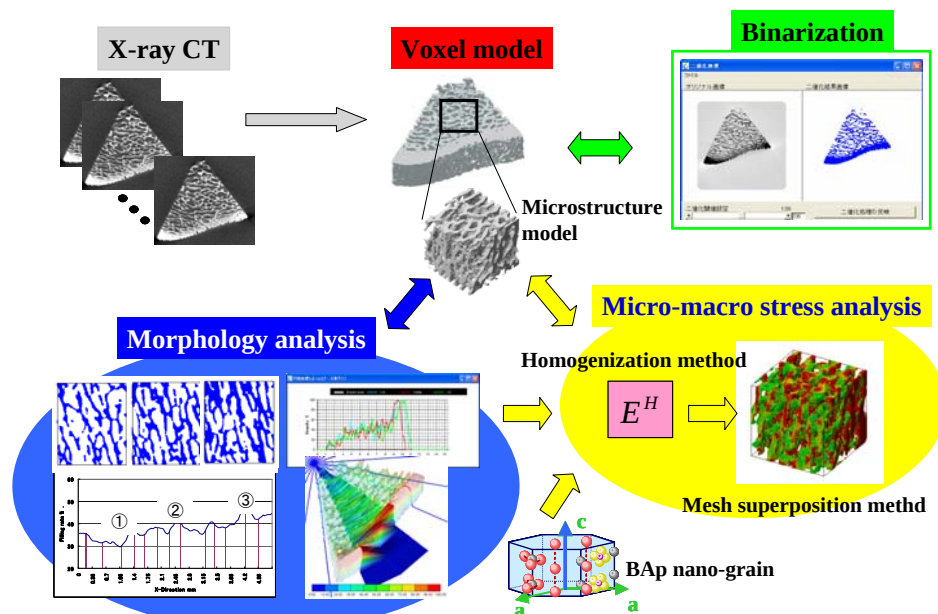


図 1 - 1 開発ソフトの主要モジュールの構成

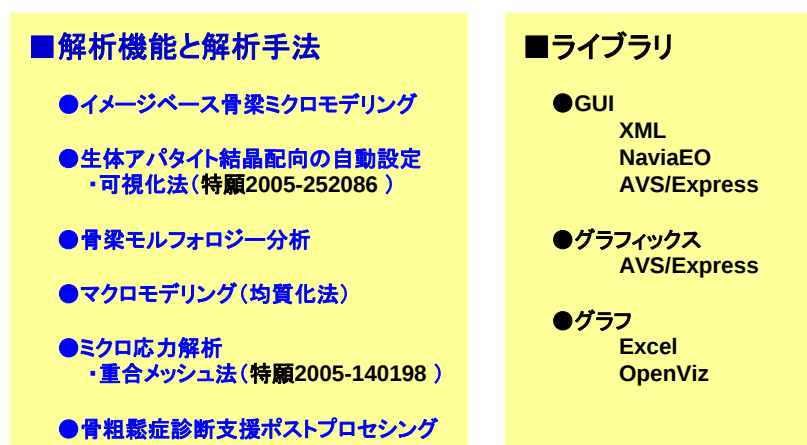


図 1 - 2 開発ソフトの主要機能・解析手法と使用ライブラリー一覧

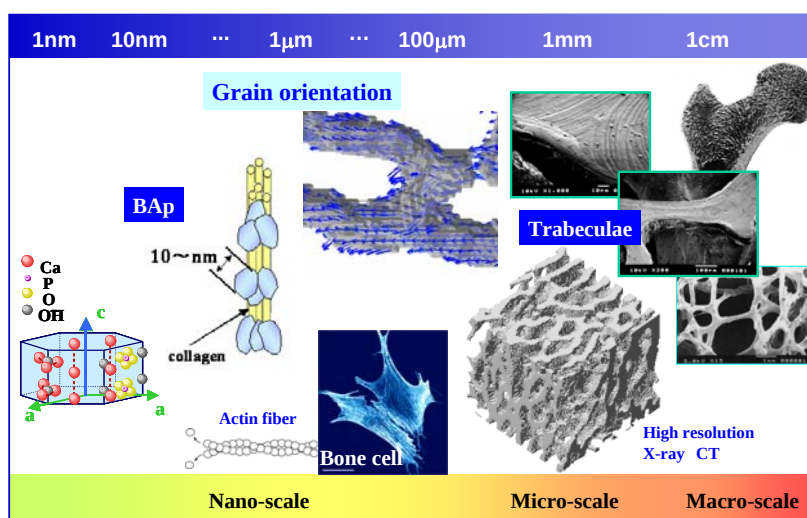


図 1 - 3 海綿骨のマルチスケール・バイオメカニクス・シミュレーションの概念

さらに、3次元骨梁構造は自動モデリング(デジタルイメージベース・モデリング)が可能であるが、本研究の特徴である**B A p 配向設定も完全自動化**に成功した。これにより、医師らが使用する際の障壁が完全に取り除かれ、実用化が実現した。これは、図1-4の骨梁断面のSEM写真などによる観察結果、表1の研究項目5-Dによる細胞活動の研究結果、研究項目4-CなどによるBAp配向測定結果をもとに、図1-5のアルゴリズムを考案、ソフトにインプリメントしたことによる。すなわち、マイクロメートルオーダーの骨梁構造が荷重支持に適応すると同様に、骨梁内のコラーゲン線維の配向とBAp配向も荷重支持に適応するという観察に基づく知見から、対象とする部位の骨に生活において主として作用する荷重に対する最大主応力ベクトルを用いてBAp配向を自動設定するものである。まず、骨梁の物性を等方性と仮定して均質化法によるマルチスケール解析を実施した後、最大主応力ベクトルを直交異方性の主軸とする。この処理はプログラム内ですべて行われ、ユーザ向けGUIは図1-6に示すようにチェックボックスでBAp配向を考慮するか否かを選択するだけである。デフォルトではチェックボックスはONになっており、BAp配向は常に考慮され、自動的に正確な解析が実施される。

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。ただし、3次元体である海綿骨の内部のBAp配向(ベクトル)を表示するには、従来のたとえば有限要素法(FEM)ソフトでも有効な手段はなかった。そこで、図1-7のように、半透明表示、表示領域を可変にアニメ化すること、表示領域表面のみベクトルを表示すること、などを組み合わせた新規可視化法を提案し、特許取得とソフト開発を行った。これを応用し、図1-8のような骨梁内部の主応力ベクトルの可視化も可能となり、骨梁内の荷重伝達経路の把握から、骨梁の力学的役割すなわち荷重支持機能の考察が行えるようになった。

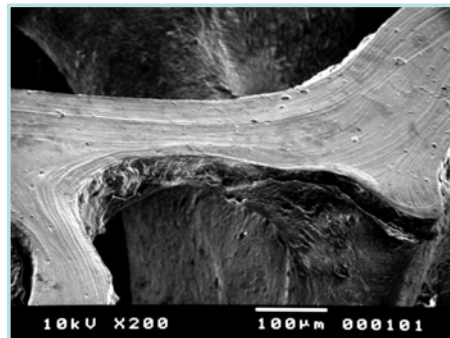


図1-4 骨梁断面のSEM写真

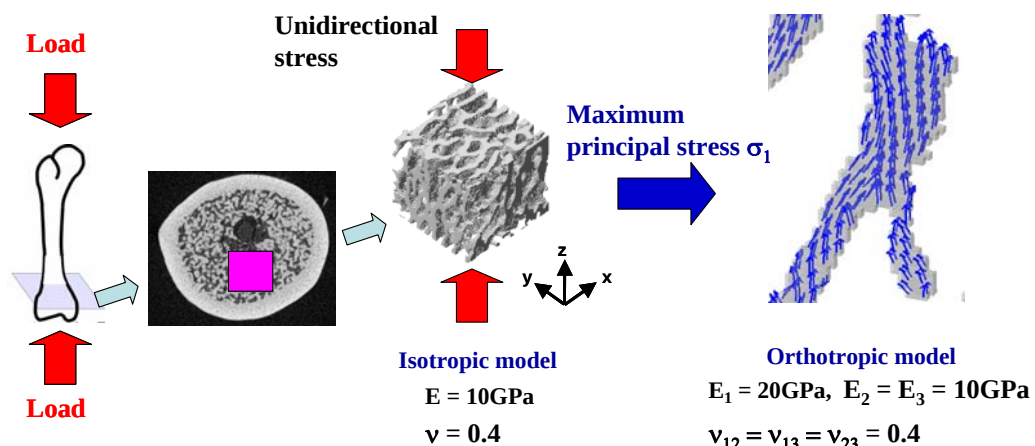


図1-5 BAp 配向全自動設定アルゴリズム



図 1 - 6 BAp 配向全自動設定の GUI (ソルバーのランチャー)

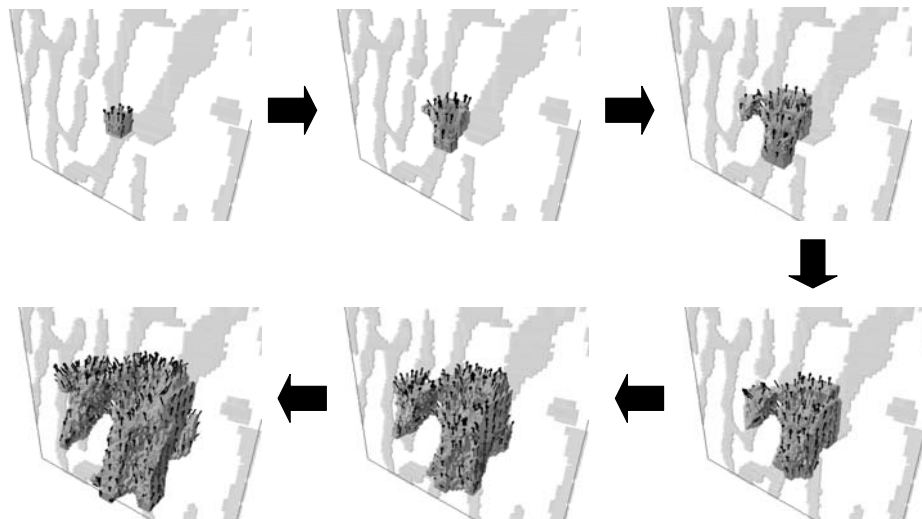


図 1 - 7 骨梁内部のベクトル情報 (BAp 配向) の可視化手法

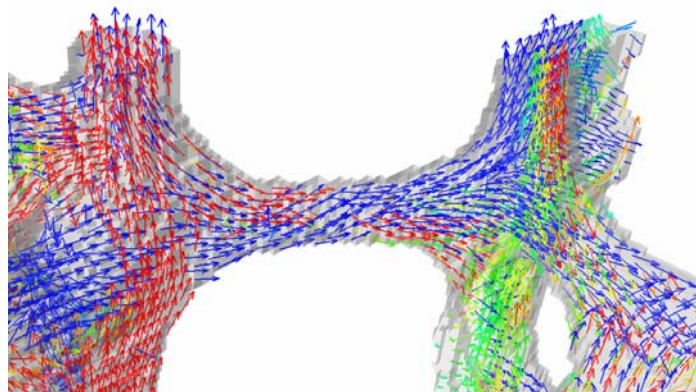


図 1 - 8 骨梁内部の主応力ベクトルの可視化手法

第2の特徴は、**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合メッシュ法を用いる併用解法**を採用した点にある。これにより、従来は一様応力下の解析しかできなかったのに対し、転倒時などの実荷重に対するマルチスケール応力解析が初めて実現されるばかりか、均質化法の理論的制約であるマイクロモデル内でのマクロ場の非一様性に対応することが可能になる。繊維強化複合材料など一部の人工材料では均質化法の理論的制約は問題とならないが、生体の多くの問題において、特に海綿骨では理論的制約に注意する必要があり、理論に疎い医師らに使用いただくには障壁となっていた。上記の併用解法を採用することにより、理論などの知識や数値解析・シミュレーションの力量を問わず、誰でも精度良いマルチスケール応力解析が可能となった。

均質化法にも工夫をこらし、上記のBAp配向の考慮に加え、骨粗鬆症患者の腰椎骨海綿骨のような低骨密度の場合には、マイクロモデルを十分に剛性の低いダミー要素で被覆し、周期境界条件の設定ミスによる解析精度の低下を自動的に防ぐよう、ソフト開発を行い、その妥当性を示した。

重合メッシュ法に関しては、海綿骨のような多孔体においては、マイクロモデル(またはローカルモデル)の境界を均質化された等価材料モデルよりなる被覆要素で覆う必要があることを理論的に示し、これを自動的に設定する手法を開発し、特許取得とソフト開発を行った。

各マルチスケール解析法に適した独自のモデラーの開発も行った。均質化(すなわち平均化)を行うためのマイクロモデルの抽出法は理論的に記述し大系化することが不可能である一方、精度に多大な影響を及ぼすため**モルフォロジー分析機能**の開発を行った。

長管骨や腰椎骨の形状的特徴から図1-9の円筒座標モルフォロジー分析では、

$$P(r, \theta) = \frac{1}{h_z} \int \rho(r, \theta, z) dz \quad \rho(r, \theta, z) = \begin{cases} 1 & \text{for trabecula} \\ 0 & \text{for pore} \end{cases}$$

なる式に従い、骨梁密度分布をグラフ化して示すことができる。上式は数値的には

$$P(r, \theta) = \frac{1}{h_z \times \Delta T} \iint \rho(r, \theta, z) dT dz \quad \Delta T = \text{int} \{ \max(h_x, h_y) / 20 \}$$

なる式(記号の定義は図1-10)により評価する。グラフはAVS/Expressの表示機能に加え、Microsoft EXCELが自動起動し、マクロにより最適なグラフが表示され、

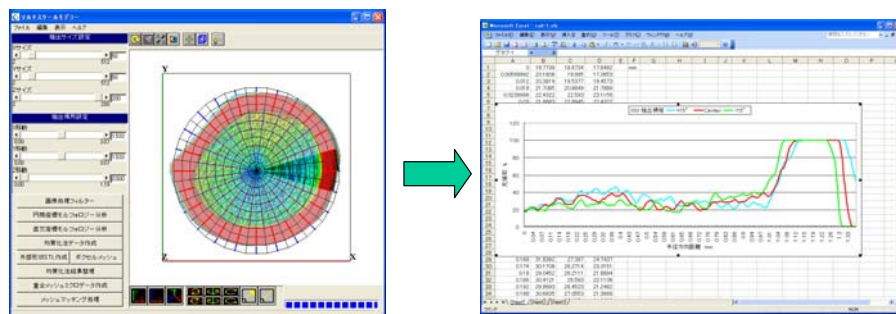


図1-9 円筒座標モルフォロジー分析機能

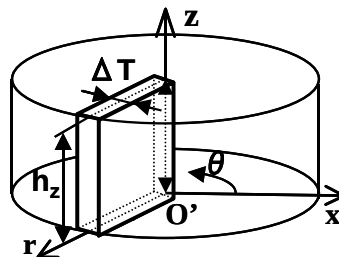


図1-10 円筒座標モルフォロジー分析の定義

レポート作成などにも便利な機能とした。さらに、マイクロ構造の特徴が異なる領域分割を行い、円筒座標系に基づくデータとして後のマクロモデリングをサポートするようになっている。領域分割はグラフ形態から容易に判断できる。一旦領域分割ができれば、図 1-11 のように各領域から均質化用のユニットセルを抽出することは容易である。抽出したユニットセルが、幾何学的周期性と一様性を満足しているかどうかを確認するため、図 1-11 のように直交座標モルフォロジー分析機能も開発した。

図 1-12 は、解析された均質化材料モデルの確認を行っているところである。この均質化材料特性値をマクロモデルに代入するには、マクロメッシュと上記の円筒座標系に基づく領域分割情報から自動的に処理するようにした。最終的に図 1-13 に示すような重合メッシュ法のモデル作成が完了する。

開発したモデラーは、画像ベースのボリュームデータ（ボクセル重心ベース）、ボクセル FEM データ（節点ベース）と円筒座標系データの 3 つを常に管理することにより、自動化と柔軟性（機能追加容易性）を実現している。市販のボクセル解析ソフトウェア（VOXELCON）にも無い独自の手法と言える。

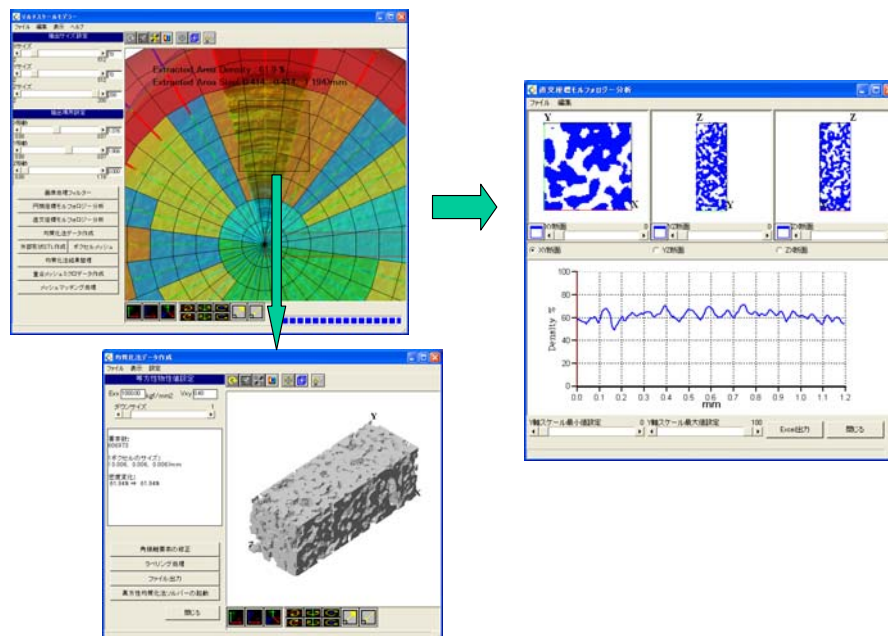


図 1-11 均質化用ユニットセルモデリングと直交座標モルフォロジー分析による確認

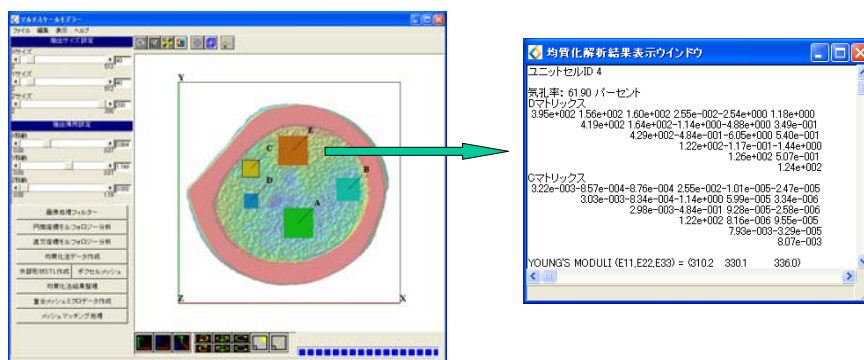


図 1-12 均質化材料モデルの確認

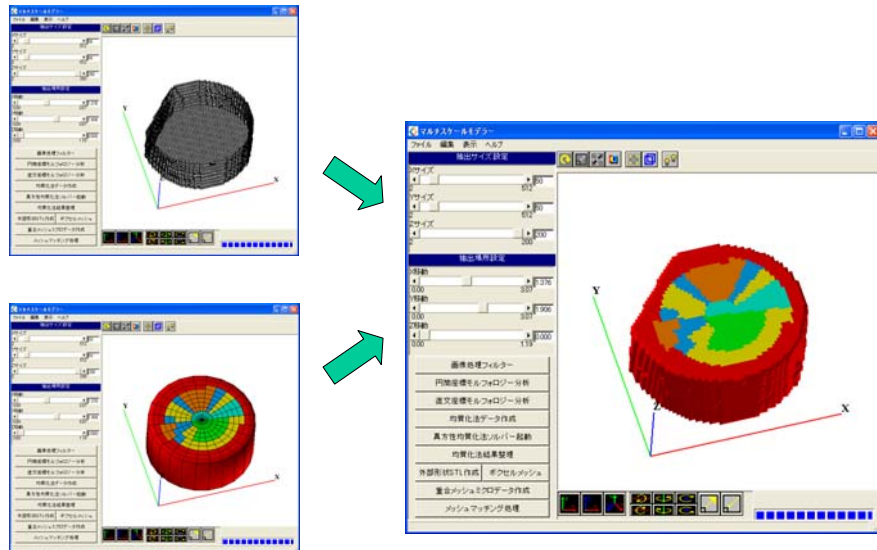


図 1-13 マクロモデルへの均質化材料特性の自動代入

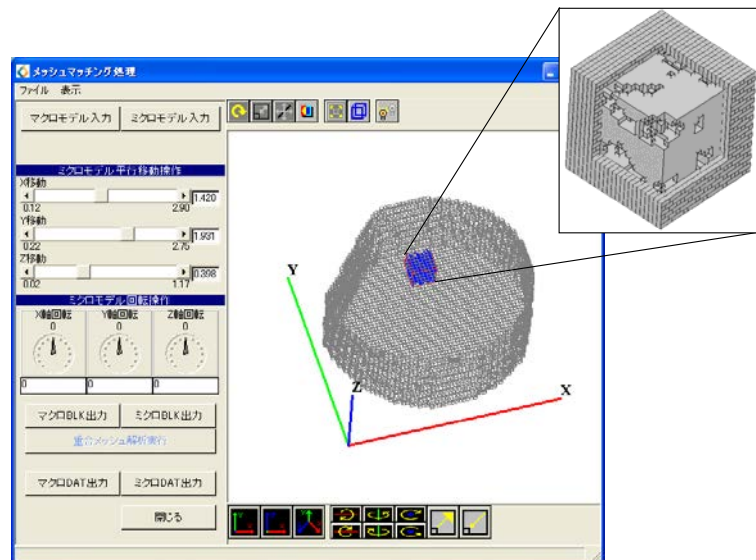


図 1-14 重合メッシュ法のモデラー

最終的に得られる骨梁内のマイクロ応力の評価として、前記のように主応力ベクトル表示に基づく荷重支持機能の評価があげられる。加えて、マイクロモデル内の応力分布を図1-15左図のようにヒストグラム表示する手法は研究代表者も過去に提案してきたが、本研究では、通常の応力ヒストグラムを高応力側から累積して得られる図1-15右図の新規ヒストグラム表示法を提案した。これにより、運動の激しさ(入力荷重の大きさ)に従って危険域と縦軸

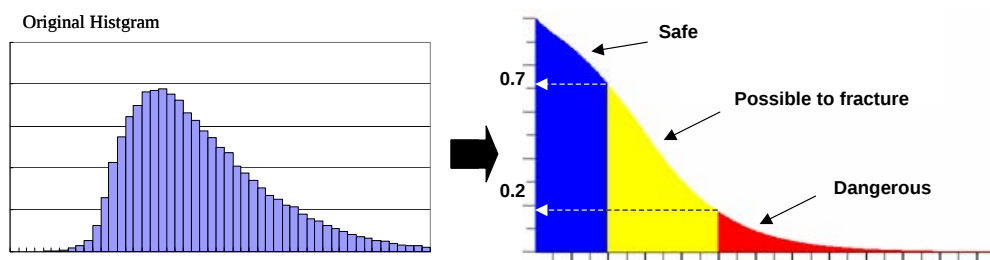
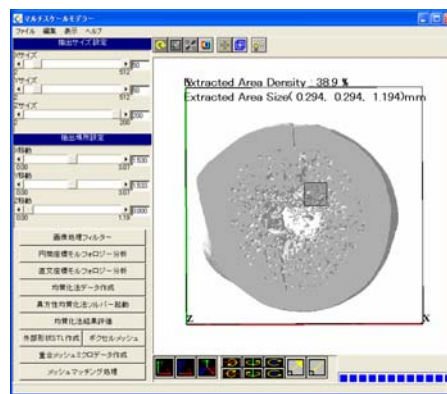


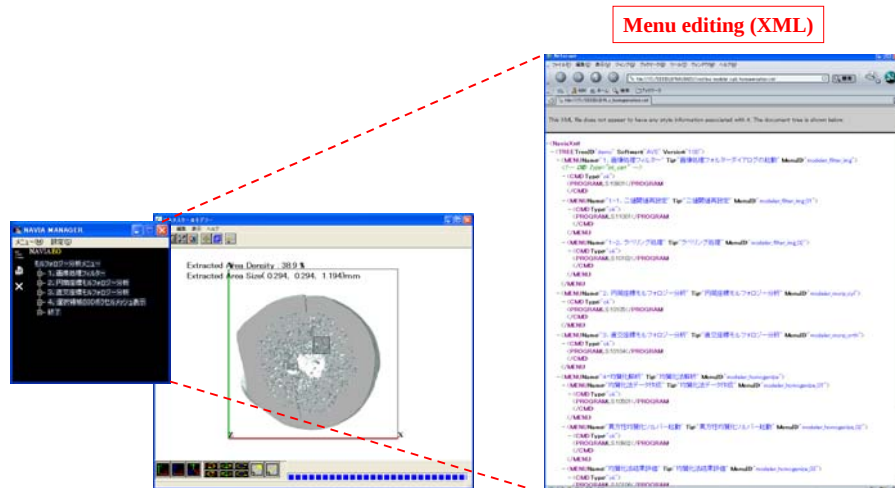
図 1-15 ミクロ応力に基づく骨粗鬆症診断支援ヒストグラム表示機能

のリスク値が高くなる。これは、骨粗鬆症診断支援として有用である。図1-15のような赤・黄・青の分類は、現在の DEXA 法による学会基準の骨粗鬆症診断と対応している。運動の激しさの定義、赤・黄・青の領域の基準値、さらにヒストグラム横軸の評価式がそれぞれユーザ定義が可能のようにソフトが設計されており、医師らが独自の研究ツールとしてカスタマイズし、活用できるようになっている。

上記のマルチスケール解析手順をソフト上で実現するにあたり、極限まで自動化を図り、マウス操作などの回数を極力下げようとした。加えて、医師とソフトとのインタフェースを実現する GUI として、計算力学専門家のノウハウと、医師らが自ら構築するノウハウをソフトに自ら反映させ、医師個人別の GUI を自ら構築できるようなソフトウェアを開発した。これを、医師と計算力学・生体力学・材料科学の総合知識の集約となるマルチプロフェッショナル・インタプリタと名付けた。これを実現するため、ソフト開発ツール NaviaEO を採用し、図1-16のように XML 言語によるメニューのカスタマイズが容易に行えるソフト開発に成功した。カスタマイズされた専門メニューの一例を図1-17に示す。



(a) 通常の GUI



(b) マルチプロフェッショナル・インタプリタ

図 1-16 NaviaEO による GUI

次に、本システムを**ヒト腰椎骨**に適用した事例について述べる。年齢・性別の異なるヒト腰椎骨（協力：大阪市立大学病院、高岡邦夫教授、小林章郎助教授、岩城啓好講師）について、まず DEXA 法による骨密度測定と骨代謝学会基準に基づく骨粗鬆症診断を行った結果を図 1-18、図 1-19 にそれぞれ示す。これを分解能 20 μ m の X 線 μ CT により撮像した海綿骨を健常骨と骨粗鬆症患者で比較した一例を図 1-20 に示す。

海綿骨モルフォロジーを詳細に分析すると、椎体の上部・下部では棒状（rod-like）

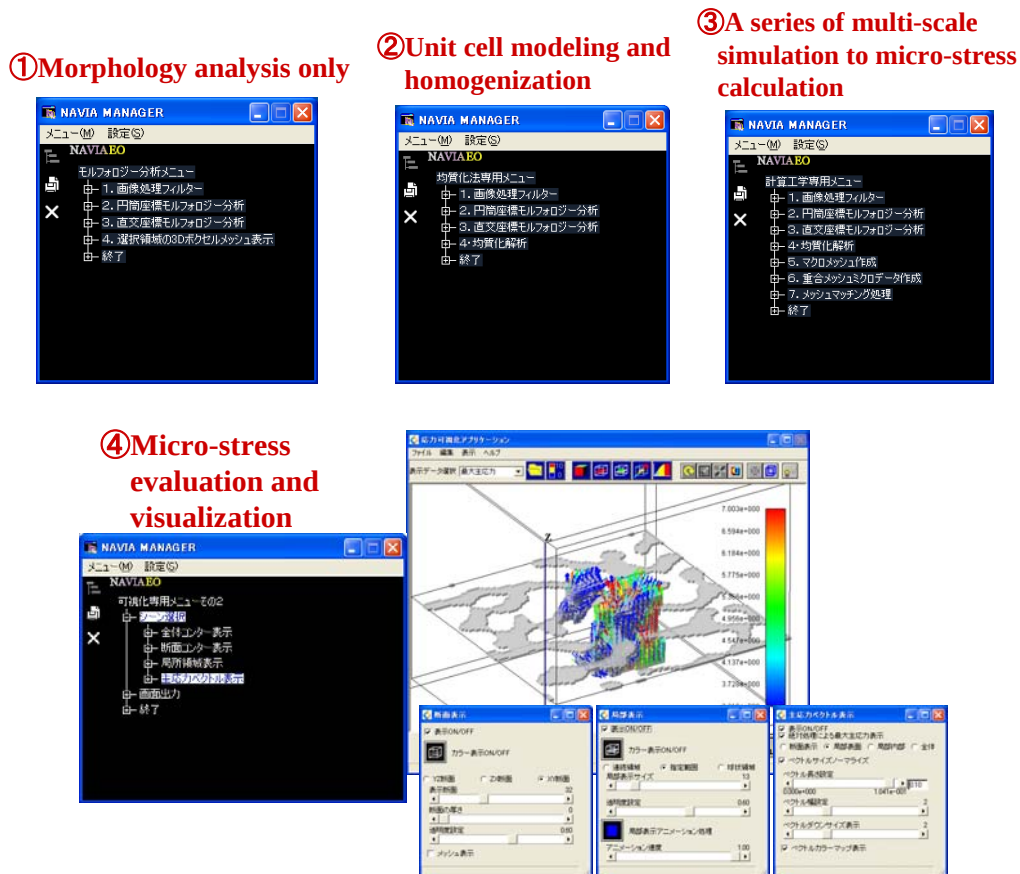


図 1 - 1 7 カスタマイズの事例

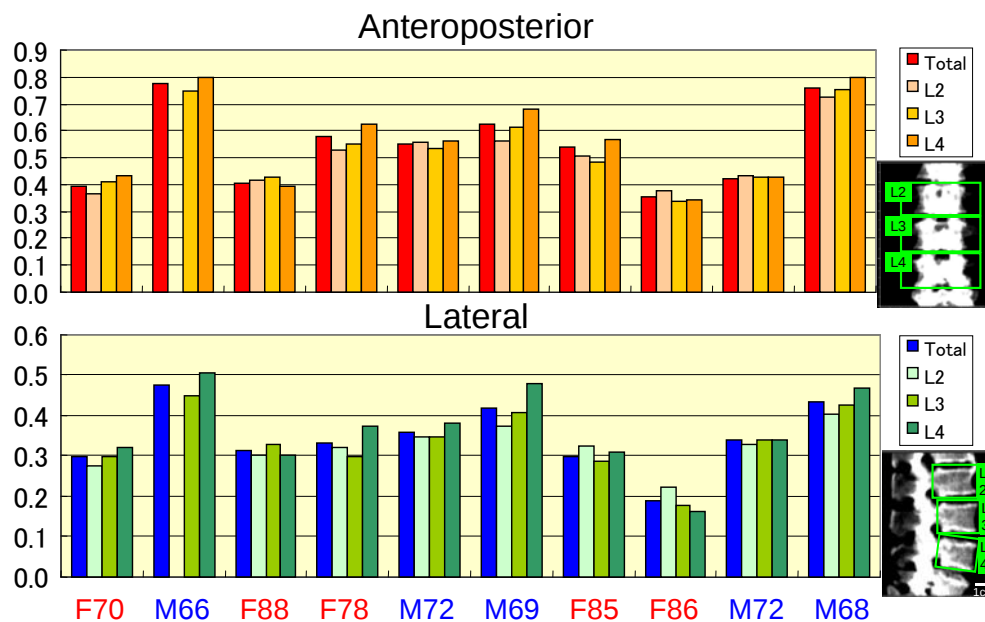


図 1 - 1 8 DEXA 法による腰椎骨骨密度測定結果

な骨梁が顕著である反面、椎体中央部では板状 (plate-like) な骨梁が多数見られる。これは健常骨、骨粗鬆症患者ともに同様であり、両者は骨梁幅と板状骨梁の大きさが異なる (図 1 - 2 1、図 1 - 2 2)。さらに、板状骨梁からは多数の棒状骨梁

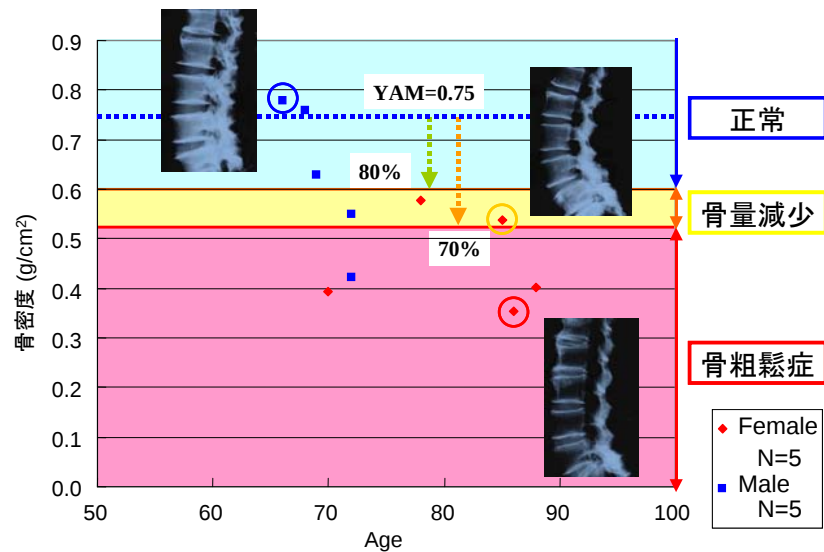


図 1-19 骨代謝学会基準 (YAM=0.75) に基づく骨粗鬆症診断

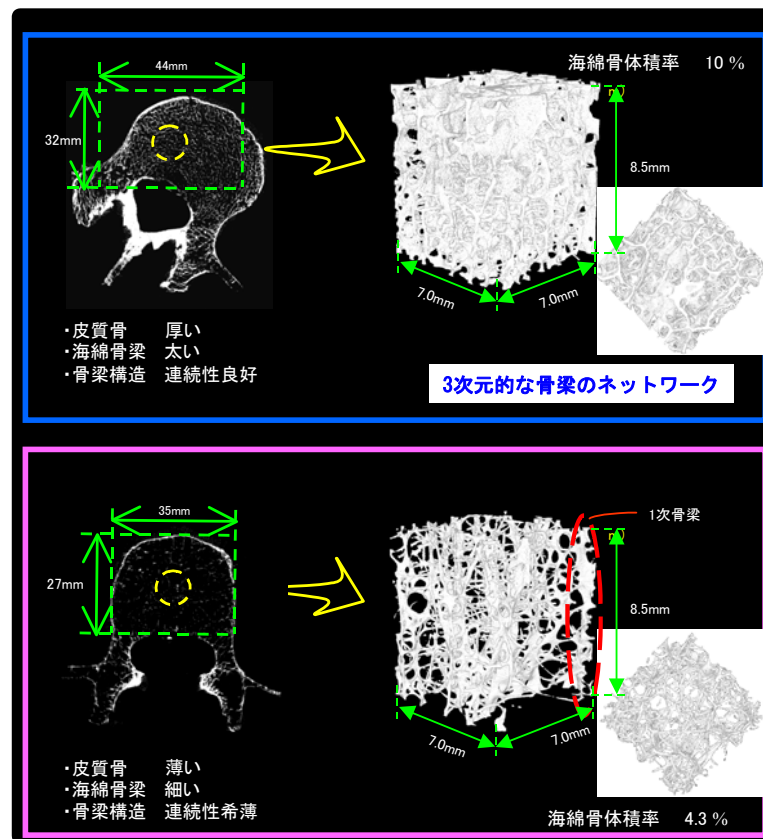


図1-20 健常骨(上)と骨粗鬆症患者(下)の海綿骨の特徴

が分岐しており (図 1-23)、板状骨梁は荷重支持を行う上で荷重経路の分散の役割を果たすことが想像できる。そこで、均質化法により一様圧縮場におけるマイクロ応力解析を行った結果、図 1-24 に示すように板状骨梁により棒状骨梁に荷重分散がなされていることが示された。また、主応力ベクトル表示から、これまで注目されていなかった 2 次骨梁内の応力分布と変形モードを把握することができ、1 次骨梁と 2 次骨梁の相関を表現することができた。さらに、板状骨梁の面積と分岐数

(連結した棒状骨梁の本数) には正の相関が見られた。

図1-26、図1-27には骨粗鬆症患者と健常骨に対する均質化法による BAp 配向を考慮したマクロ特性の解析結果を示す。これを用い、重合メッシュ法により、同様にBAp 配向まで考慮したミクロ応力解析結果を図1-28、図1-29に示す。均質化法では考慮できないせん断変形に対する応答を解析した。板状骨梁は方向によっては抵抗剛性を持たず、荷重支持機能が発揮されないが、棒状骨梁はその複雑なモルフォロジーのために方向によらずせん断変形に対する剛性が発揮されている。

なお、ヒト腰椎骨の X 線 CT 撮像においては、高分解能イメージにより骨梁を正確にとらえるため、いくつかの領域に分けてパノラマ撮像し、直交モルフォロジー分析機能により画像の連結を行った。図1-20～図1-25に示した献体の例のほか、別の健常骨については 30 μm と 15 μm の分解能で撮像したほか、切断して断面観察も行い、2 値化の妥当性を示したほか、X 線 CT の分解能の違いによる情報の相違についても検討した。予想通り、15 μm の分解能の画像と比べ、30 μm の分解能の画像では詳細部がとらえきれず、ましてや 100 μm オーダの低分解能画像に基づ

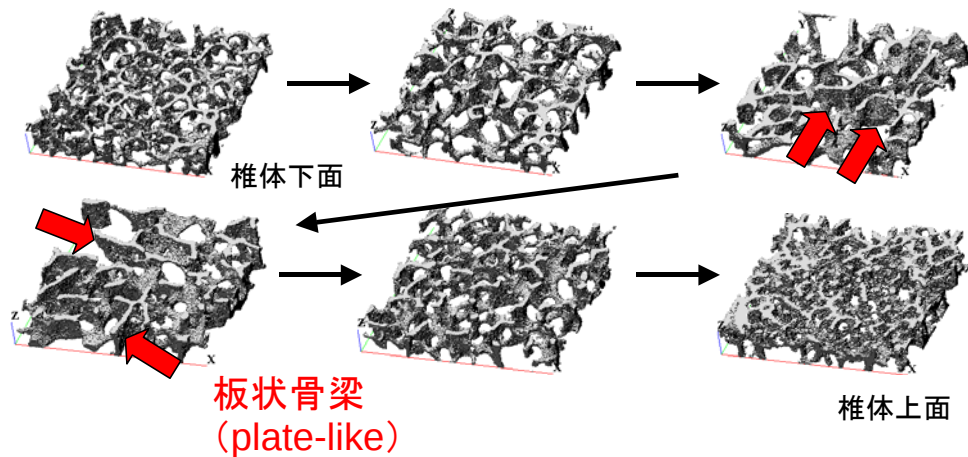


図1-21 健常骨の海綿骨の詳細モルフォロジー

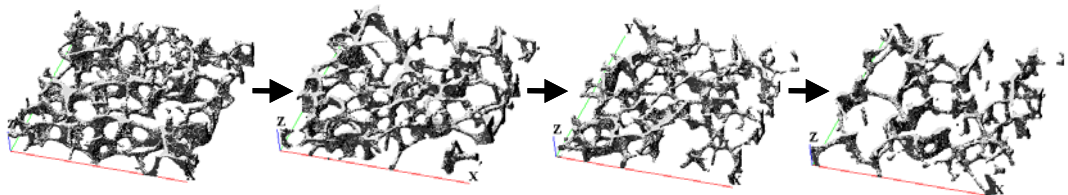


図1-22 骨粗鬆症患者の海綿骨の詳細モルフォロジー

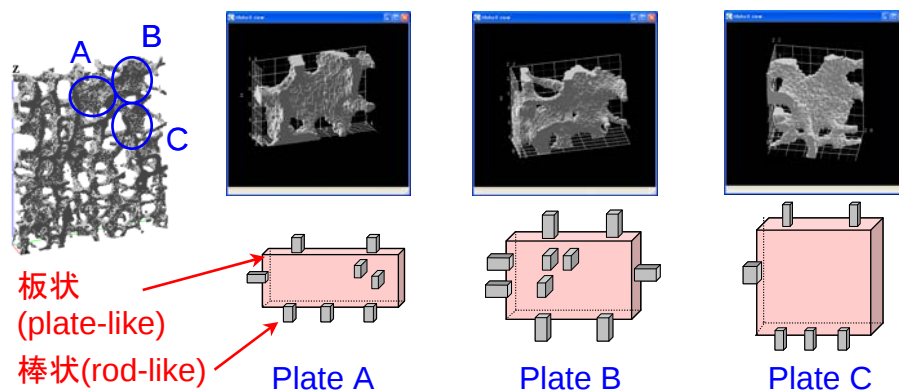


図1-23 板状骨梁のモルフォロジー分析

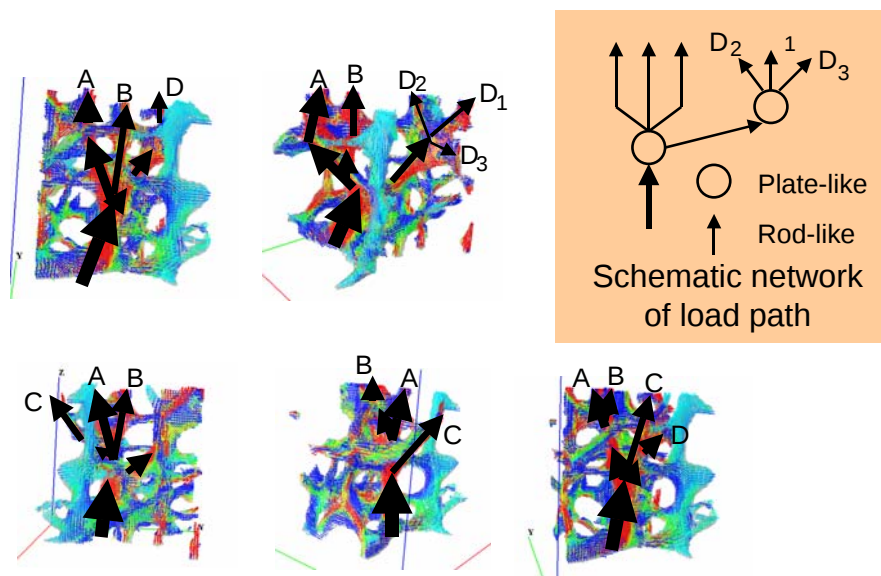


図 1 - 2 4 ミクロ応力解析による荷重伝達経路の説明

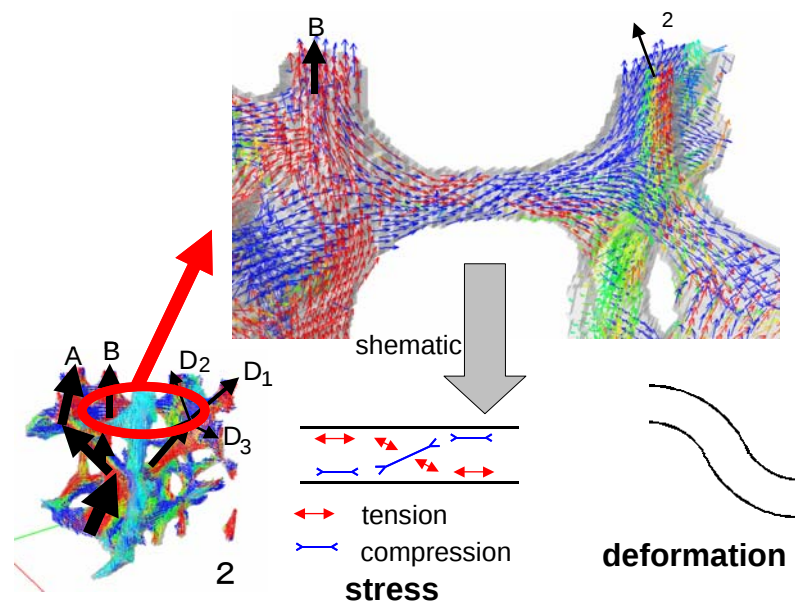


図 1 - 2 5 2次骨梁の変形・応力状態

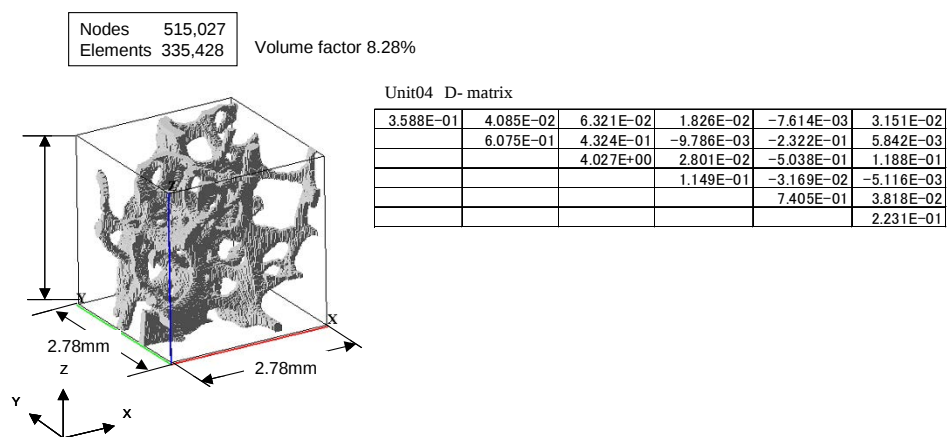


図 1 - 2 6 骨粗鬆症患者のマクロ特性

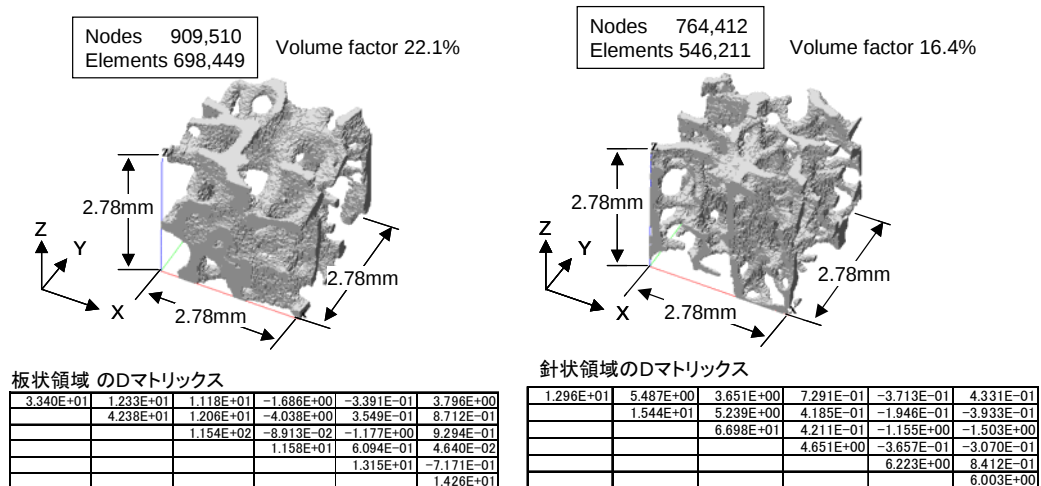


図1-27 健康骨の板状骨梁域(左)と棒状骨梁域(右)のマクロ特性

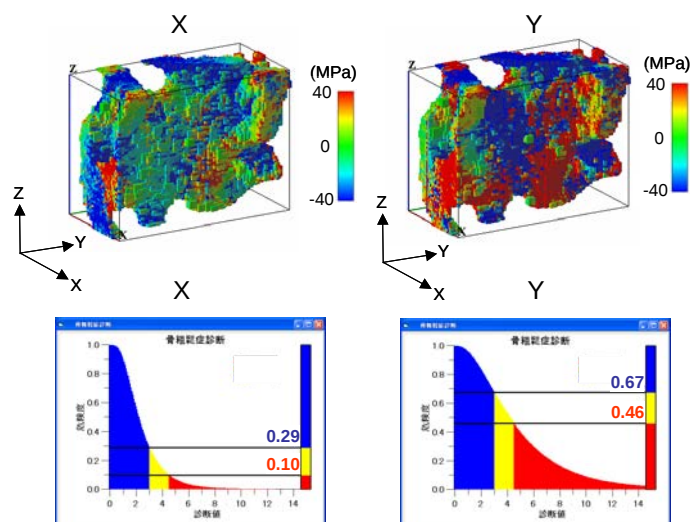


図1-28 板状骨梁の重合メッシュ法によるせん断変形時のマイクロ応力解析結果

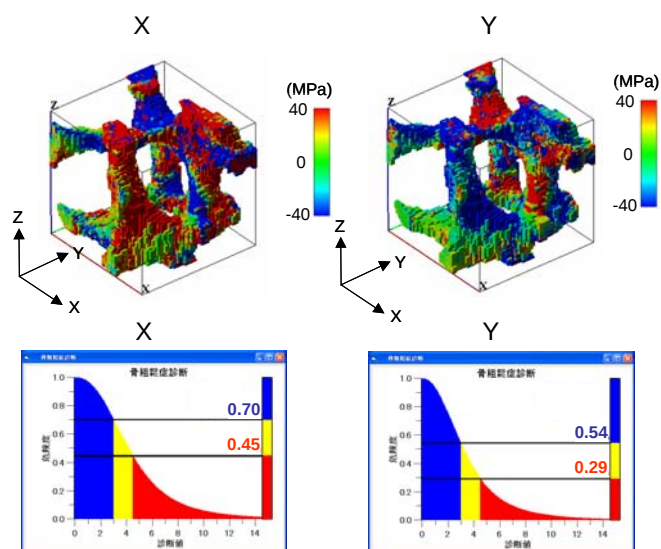


図1-29 棒状骨梁の重合メッシュ法によるせん断変形時のマイクロ応力解析結果

測定部位: Human 椎骨 L4
海綿骨(平面部)
(●部分)

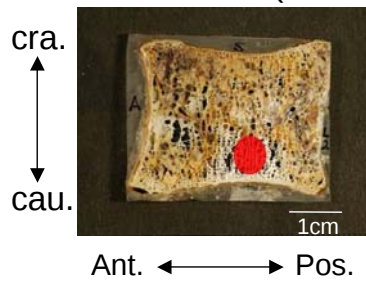


図 1 - 3 0 X 線回折による骨梁 1 本の BAp 配向測定部位
D8 DISCOVER with GADDS

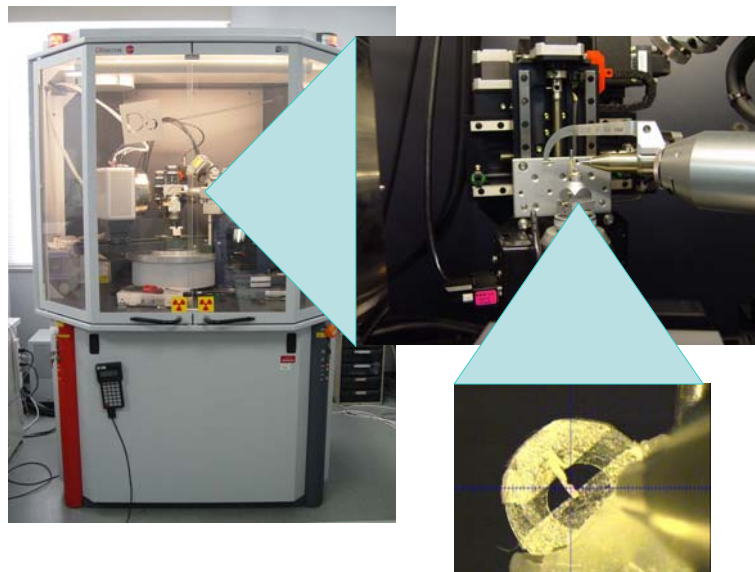


図 1 - 3 1 X 線回折装置への骨梁のセッティング

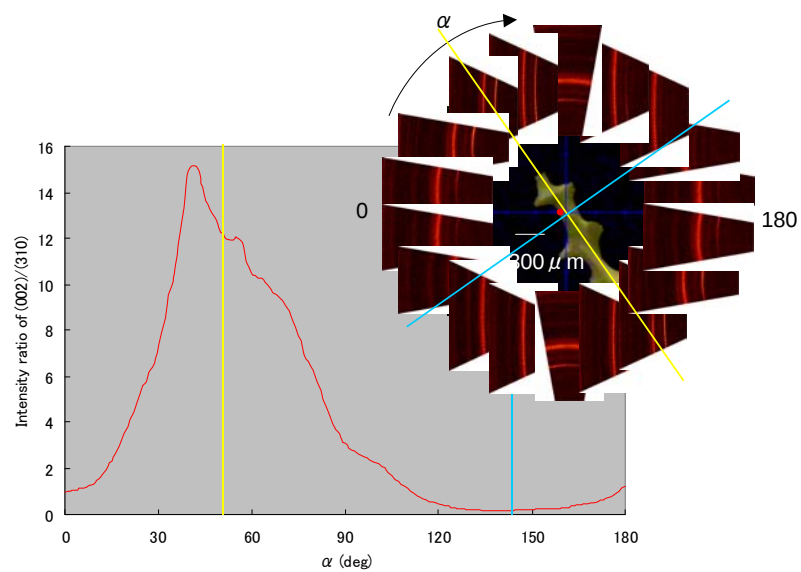


図 1 - 3 2 骨梁の BAp 配向測定結果

く解析では正確な解析は到底不可能であることが示唆され、今後のイメージベース解析への警鐘を鳴らす知見が得られた。

次に、健常骨の腰椎骨下部（図 1－30）の棒状骨梁 1 本に対し、**X 線回折による BAp 配向測定**を行った。従来の反射法 X 線回折から透過法にすることで照射域を 1/4.3 に絞ることが可能となったおかげで、骨梁 1 本の BAp 配向測定に初めて成功した。装置へのセッティングの様子を図 1－31 に、測定結果を図 1－32 に示す。誤差を排除すべく改良の余地はあるものの、予想通り**骨梁の長手方向に強い配向性を確認することができた**。図 1－24、図 1－25 の結果などとも比較し、図 1－5 のように BAp 配向全自動設定によるマルチスケール解析の妥当性が示されたものと言える。

(2) 研究成果の今後期待される効果

開発ソフトは、当初の目的通り、医師らが使用できる簡便さと、世界初の解析手法をインプリメントした高度さを兼ね備えた独自性の高いソフトに仕上がった。すでにオブザーバーとして複数の医師らに意見をいただき、骨質研究の新たな強力なツールとして評価いただいた。骨粗鬆症に深く関与されておられる医師だけでなく、歯学系（歯科インプラント、補綴）の医師からも関心を持って評価され、試用が始まるなど、研究チームでは当初予想しなかった良い展開を見せつつある。また、歯科専用の CT 開発メーカーからも、付属ソフトとしての可能性を検討いただいている。次年度以降は、開発ソフトの本格的な広報と普及に邁進したい（たとえば平成 19 年 6 月開催の日本骨形態計測学会）。医師から解析依頼を受けるのではなく、医師らが自ら本ソフトを使用し、研究成果を上げるとともに、本ソフトにより得られる新たな知見が医療・臨床へと還元されていくことが大いに期待される。

ヒト腰椎骨のモルフォロジー分析、マルチスケール応力解析については、一連の解析手順を実際に示すことができたため、今後は医師らの手に委ね、系統的かつ個体差の問題まで議論できるよう多数の解析を進め、医学的に有意義な成果をあげることが大いに期待される。そのため、医工連携を強化し、X 線回折による BAp 配向測定などは理工系で分担するといった新しい研究体制の構築が近未来的に実現されるものと考ええる。

3. 2 ナノ材料科学に基づくマルチスケール応力解析技術開発

（大阪大学 「ナノ材料科学に基づくマルチスケール応力解析技術開発」グループ）

(1) 研究実施内容及び成果

X 線回折、X 線 CT とナノ材料科学に基づく研究を中心とし、動物骨、ヒト献体腰椎骨の解析を実施した。

まず、**X 線回折による BAp 配向性と力学的特性（ヤング率）との相関**を証明するため、動物長管骨に 2cm 欠損を与え、rBMP2 を徐放した再生骨を対象とし、BAp 配向性と骨密度回復過程の相関、ヤング率の回復過程との相関を調査した。12 週までは骨密度は上昇し正常状態にほぼ回復するものの BAp 配向はほとんど回復していなかった。これは、再生部に荷重伝達が十分になされず、BAp 配向と力学的因子の相関が再生初期には生じないことを示しており、逆に正常状態とは力学的因子に強く支配されていることを示唆する結果である。再生部に荷重伝達がなされた後、24 週ではほぼ正常状態まで特性が回復し、本来の骨の荷重支持機能が回復していることがわかった。次に、ナノインデンテーション法によりヤング率を実測した結果、ヤング率は順調に回復していた。そこで、ヤング率と骨密度、配向性との相関を調査した。これより、ヤング率は骨密度よりも配向性と強い相関があることが明らかとなった。

これらの結果から、ヤング率 (YM) を決定する因子を重回帰分析した結果、X 線回折による回折強度比 (IR) と骨密度 (BMD) との間には、

$$YM = a + b(IR) + c(BMD^{2.01})$$

なる関係があることがわかった。このような実測結果は世界初の成果である。

次に、開発ソフトを動物骨に適用した結果と、X線回折の測定結果を示す。

最初の事例は図2-1に示す**ブタ大腿骨**である。まず、開発ソフトの円筒座標モルフォロジー分析機能を用い、海綿骨のイメージベース計測による骨密度分布を図2-2に示す。いずれの領域においても、グラフは激しいオシレーションを呈している。グラフより、オシレーションのピーク間の距離を図中にあわせて示す。

また、直交座標モルフォロジー分析機能の一つとして、寸法計測機能があるため、これを用いて、図2-3のように骨梁幅と骨梁間距離（平均 $0.48 \pm 0.09\text{mm}$ ）を計測した結果、図2-2のオシレーション間隔（平均 $0.47 \pm 0.13\text{mm}$ ）と一致することを見いだした。

したがって、均質化（平均化）を行うには、小さい領域ではなく、骨梁が5本程度含まれる領域として、図2-4のように $(0.47 + 0.25) \times 5 = 3.6 \div 4\text{mm}$ 角のユニットセルが適切であると判断された。均質化法により得られたマクロなヤング率を図2-5に示す。図には、X線回折により計測される回折強度比をあわせて示す。**均質化法により得られたマクロなヤング率とX線回折により計測されるBAP配向性は定量的によく一致した。**これはBAP配向を考慮して初めて得られる結果である。先のナノインデンテーションによるヤング率と回折強度比との相関の事実とあわせ、提案手法によるマルチスケール解析の妥当性と有効性が初めて実証されたものとする。

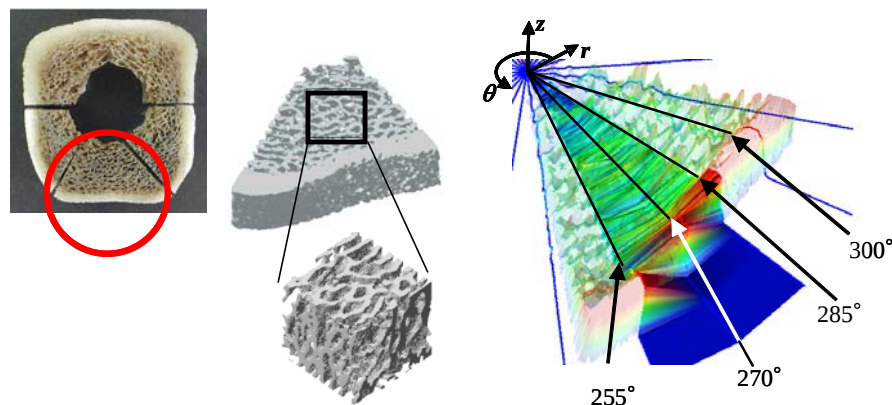


図2-1 ブタ大腿骨の海綿骨

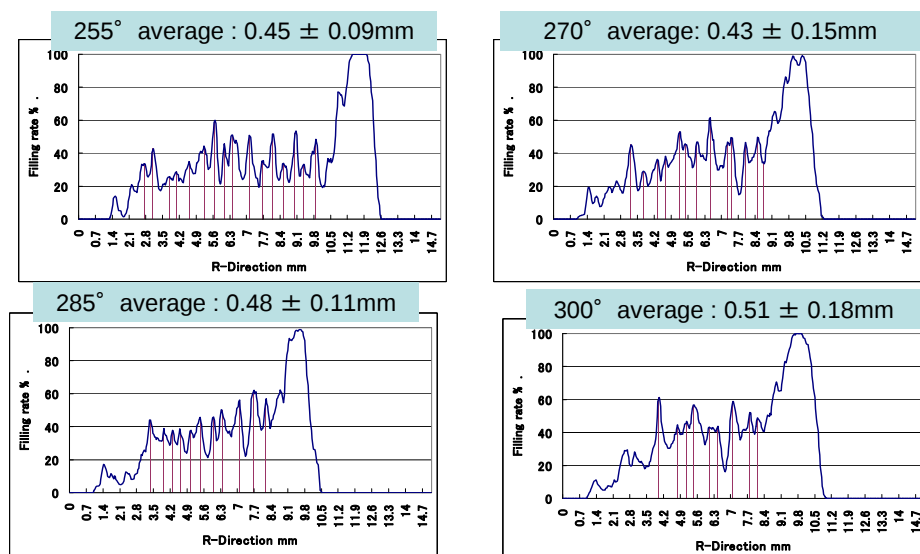


図2-2 円筒座標モルフォロジー分析結果

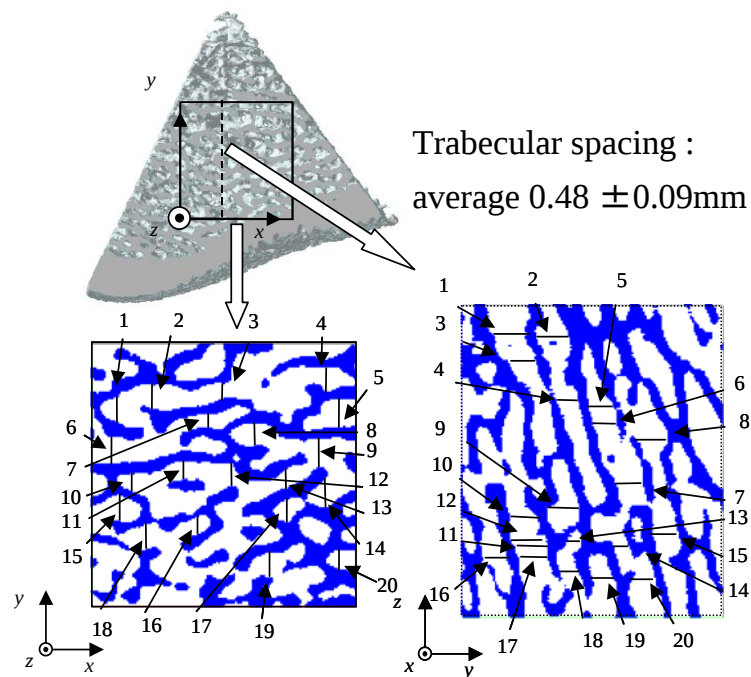


図 2-3 骨梁の寸法計測

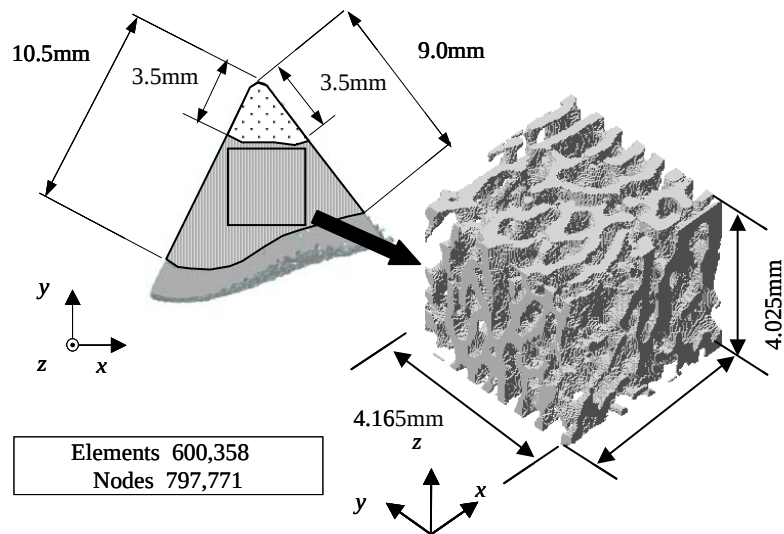


図 2-4 均質化用ユニットセルの抽出

均質化法によればヤング率以外にもポアソン比、せん断係数も正確に得られる。上記のモルフォロジー分析における骨密度のオシレーションから予想できたことであるが、均質化法の解析結果も総合して、対象のブタ大腿骨は図 2-6 のようなモルフォロジーであると結論づけられる。図 2-6 は単純なモルフォロジーに見えるが、立体視装置などを駆使しても、図 2-4 のユニットセルモデルを単純に観察しただけでは図 2-6 のモルフォロジーを想像することは不可能であり、開発ソフトのモルフォロジー分析機能および BAp 配向を考慮したマルチスケール解析が有効であると言える。

自重方向(図 2-7 の z 方向)に一樣なマクロ応力を負荷した場合のマイクロひずみ分布を均質化法により解析した。図 2-7 は局所領域のひずみ分布の比較である。BAp の配向性を

考慮することにより、ひずみ集中が緩和されていることがわかる。また、図2-8はひずみ分布のヒストグラム表示である。同様に、BAP 配向を考慮すると、ひずみ値のばらつきが減少し、ひずみの均一化が図れることがわかる。

次に、**エストロゲンを投与した雄ウズラの脚骨骨髓骨**(協力:岡山大学大学院医歯学総合研究科 山本敏男教授、河井まりこ助手)の解析を行った(図2-9)。エストロゲン(女性ホルモンの一種)が骨細胞の代謝活動に影響を与えることは既知である。雄ウズラは元来骨髓骨を有しないが、エストロゲン投与により骨髓骨が形成される。しかしながら、産卵しない雄ウズラでは、雌ウズラほど代謝が活発でなく、骨髓骨形成は主として自重による荷重支持機能に反応することが予想され、力学的因子と骨髓骨モルフォロジーや荷重支持機能との相関を考察するのに適した系である。

図2-10には、エストロゲン投与20日、30日、90日のウズラに対する円筒モルフォロジー分析結果を示す。投与期間が長くなるにつれ、骨密度が上昇し、特に皮質骨近傍で顕著な浄化が見られ、90日投与後はほぼ全域で80%近い骨密度となっていることがわかる。本分析結果はpQCTによる測定結果と良好に一致しており、X線CT撮像だけであらゆる情報が得られることが示された。

マルチスケール解析のため、円筒座標モルフォロジー分析に基づき、領域分割とユニットセル抽出を行った。図2-11と図2-12はエストロゲン投与30日のウズラに対する領域分割とユニットセルモデリングを行った結果である。同様に、90日のウズラに対する結果を図2-13と図2-14に示す。偶然、両者とも7領域に分割された。

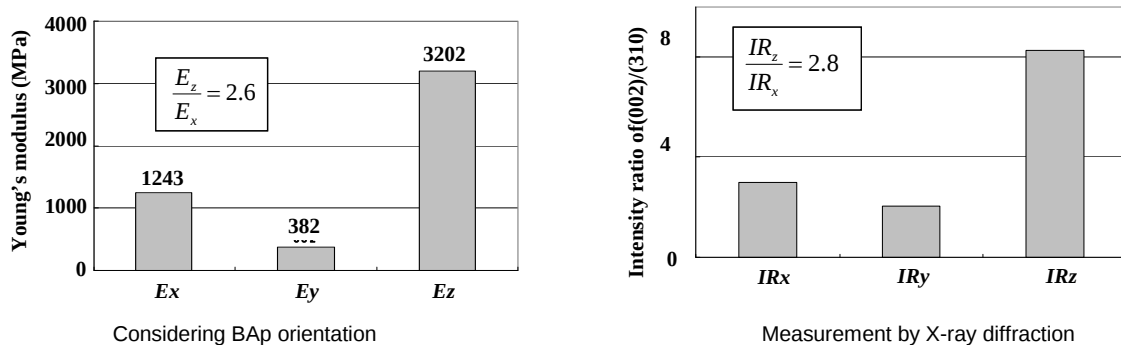


図2-5 マクロなヤング率(左)と回折強度比(右)

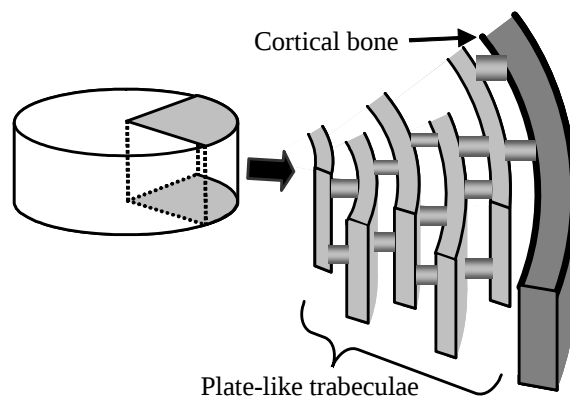


図2-6 海綿骨モルフォロジーのスケッチ

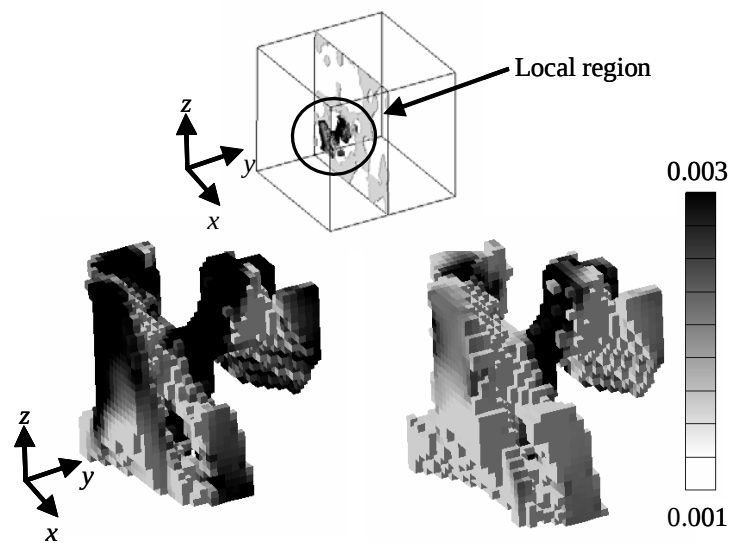


図 2-7 局所領域のマイクロひずみ分布（左：BAP 配向の考慮なし、右：考慮あり）

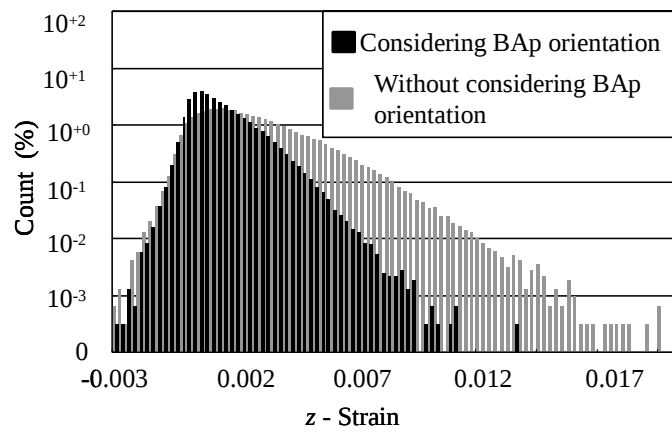


図 2-8 ミクロひずみのヒストグラム分布による BAP 考慮の有無の比較

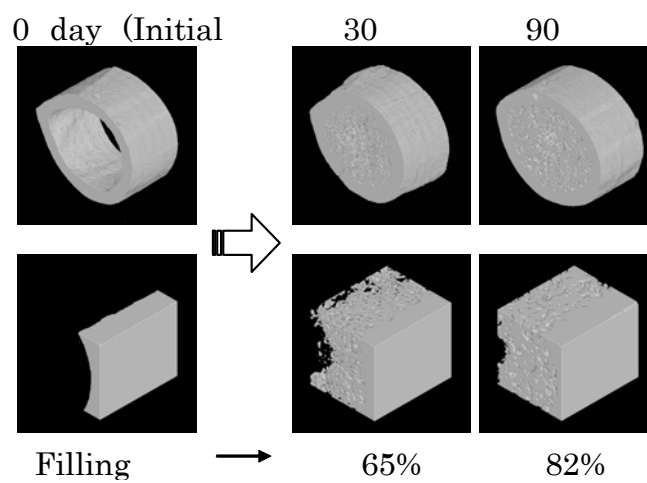


図 2-9 エストロゲン投与による骨髓骨形成過程（ボクセルモデル表示）

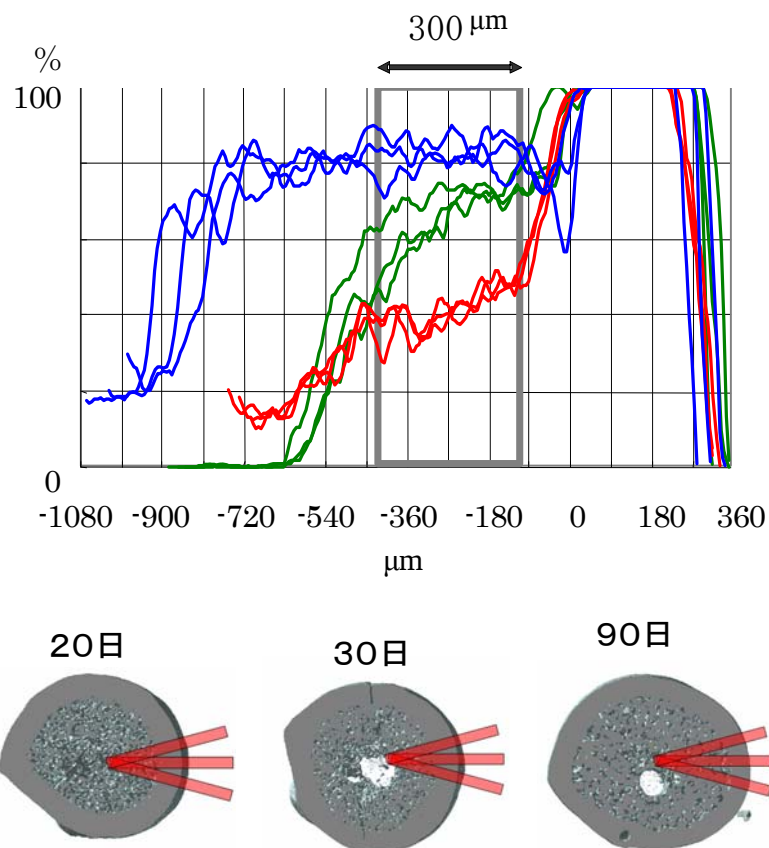


図 2 - 1 0 円筒座標モルフォロジー分析結果

これらのユニットセルモデルを用い、均質化法によるマクロ特性予測を行った。図 2 - 1 5 は骨密度分布を示している。90 日投与ウズラでは、4 時の方向に極端に骨密度が高い局所領域があるが、全体に骨密度が上昇していることがわかる。一方、図 2 - 1 6 は長手方向ヤング率、極座標系で表した面内ヤング率とせん断係数の分布である。面内ヤング率とせん断係数については、骨密度分布の高低と相関がないことがわかる。このことをより明確にするため、図 2 - 1 7、図 2 - 1 8 には面内ヤング率と骨密度の関係をプロットしている。明らかに、面内ヤング率は骨密度の関数では表せないことがわかる。一方、図 2 - 1 9 から、長手方向ヤング率は骨密度のおよそ 2.2 乗の関数でまとめられることがわかった。

これまで、低分解能 CT 画像を用いたバイオメカニクス解析では、輝度から骨密度に換算し、ヤング率を骨密度の関数として表現していたが、異方性が考慮できないなどの問題点があった。本解析結果より、長手方向ヤング率は骨密度の関数として、かつ過去の知見に近い約 2 乗則で表現できるが、断面内ヤング率やせん断係数は骨密度の関数として表現できず、長手方向荷重以外の荷重形態に対する応答に対応するせん断係数の予測が悪かったことが指摘できる。一方、**骨梁構造と BAp 配向を考慮した本研究で初めて異方性を正確に予測でき、任意の荷重に対する応答が解析可能となった。**

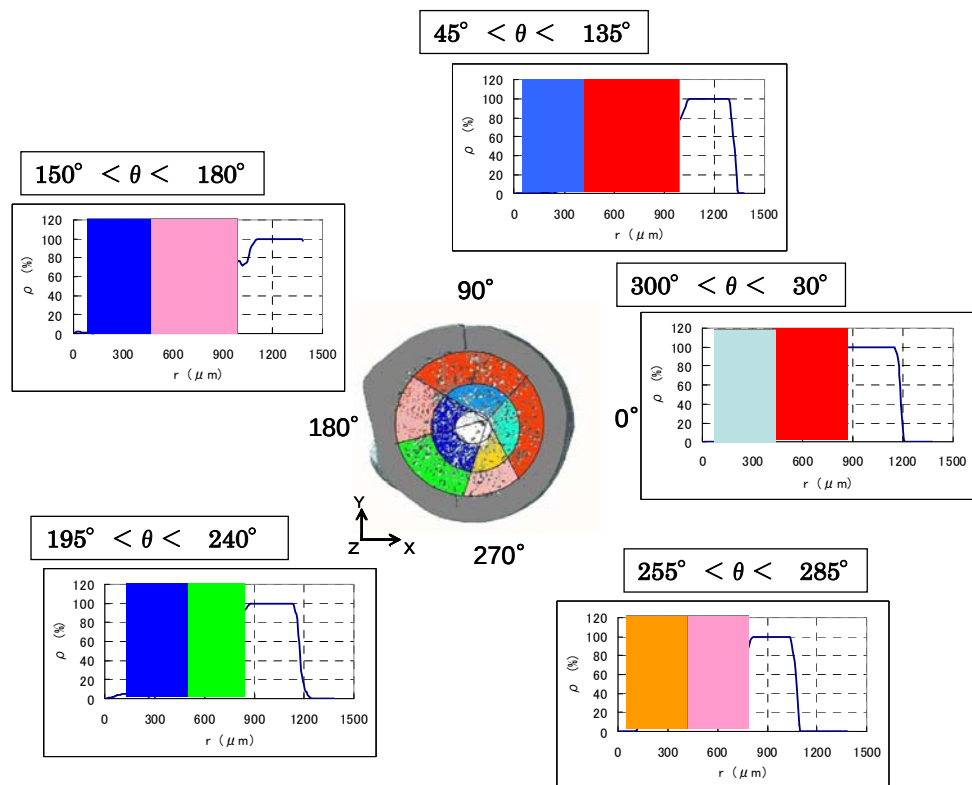


図 2-1-1 エストロゲン投与 30 日の骨髓骨のモルフォロジー分析と領域分割

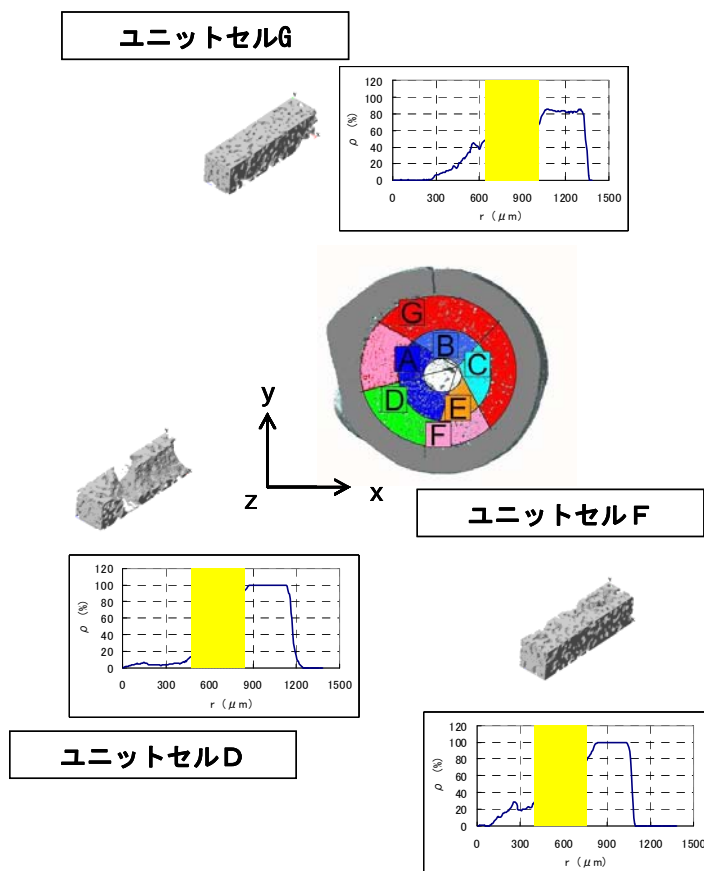


図 2-1-2 エストロゲン投与 30 日の骨髓骨のユニットセルモデリング

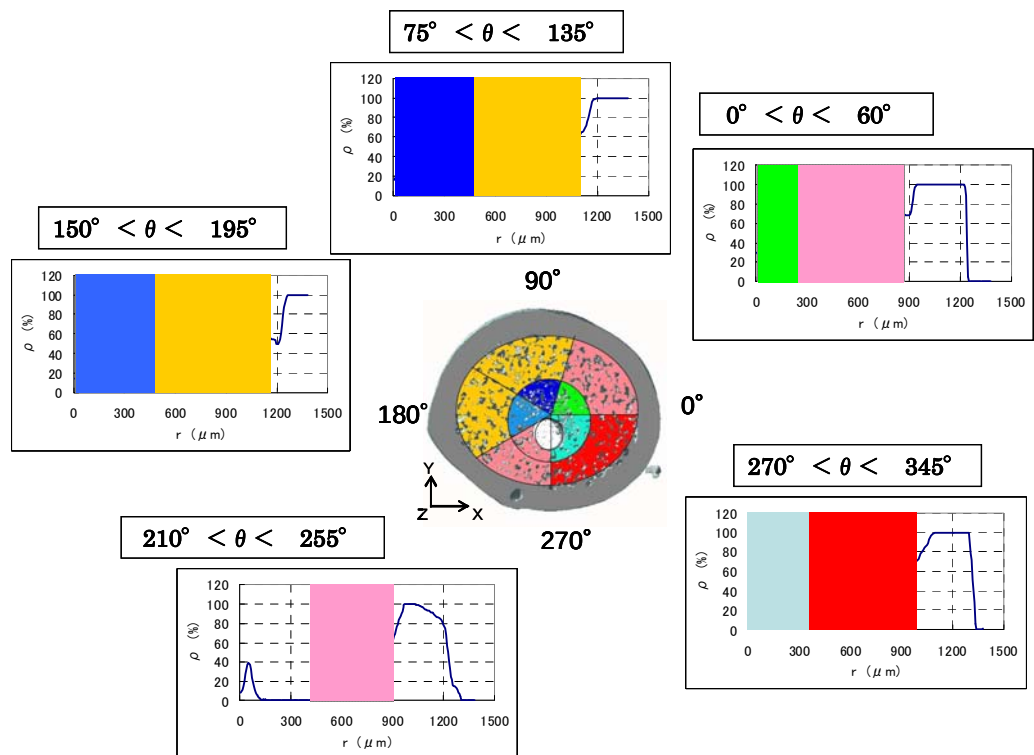


図 2-13 エストロゲン投与 90 日の骨髓骨のモルフォロジー分析と領域分割

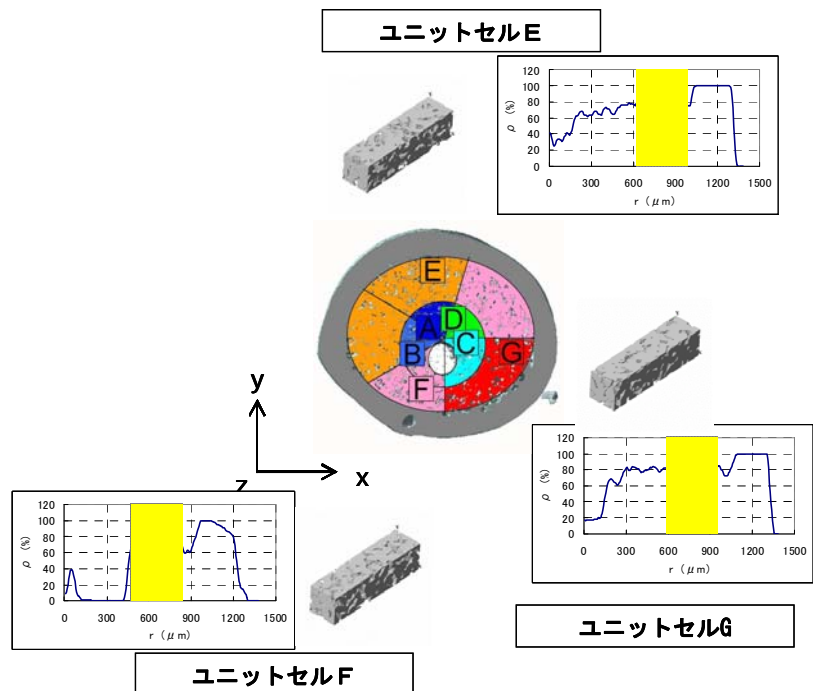


図 2-14 エストロゲン投与 90 日の骨髓骨のユニットセルモデリング

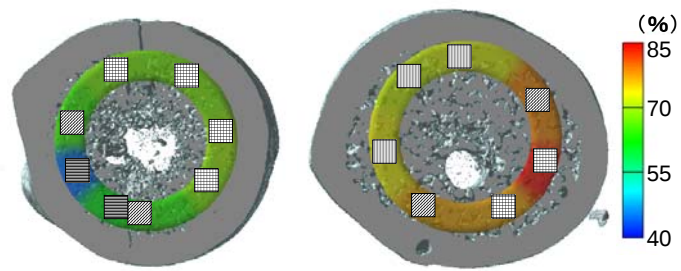


図 2-15 骨密度分布 (左: エストロゲン投与 30 日、右: 90 日)

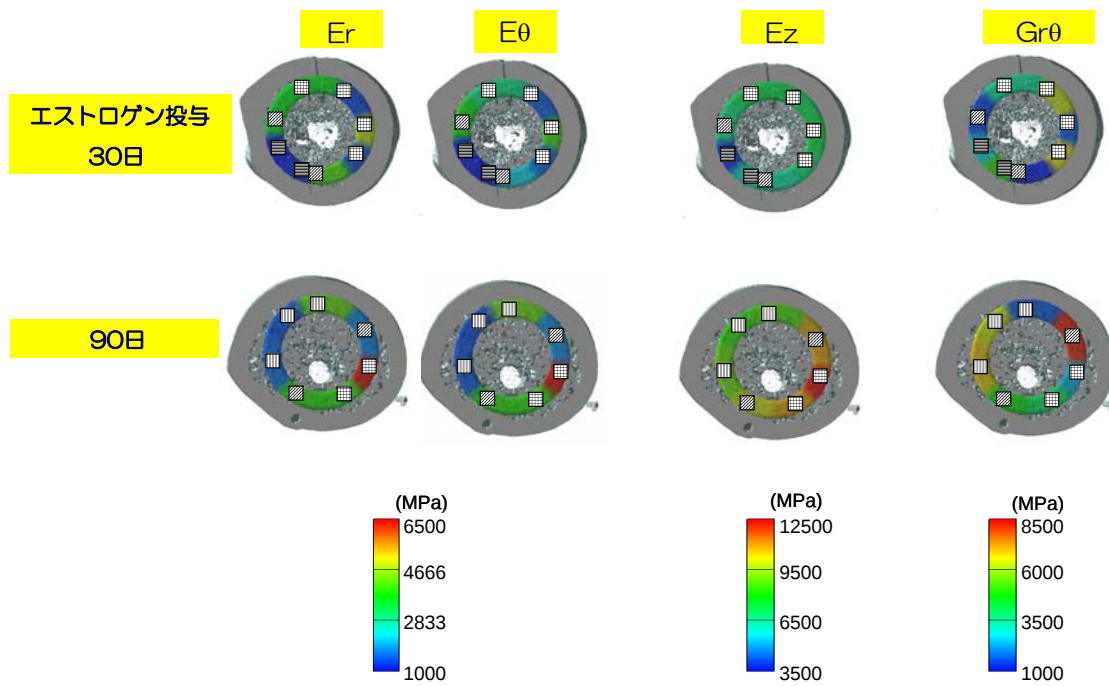


図 2-16 マクロ特性分布 (上: エストロゲン投与 30 日、下: 90 日)

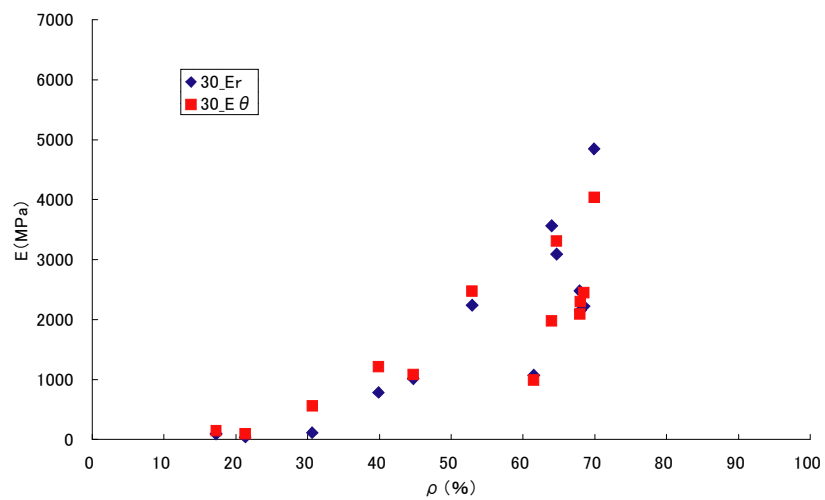


図 2-17 断面内ヤング率と骨密度の相関 (エストロゲン投与 30 日)

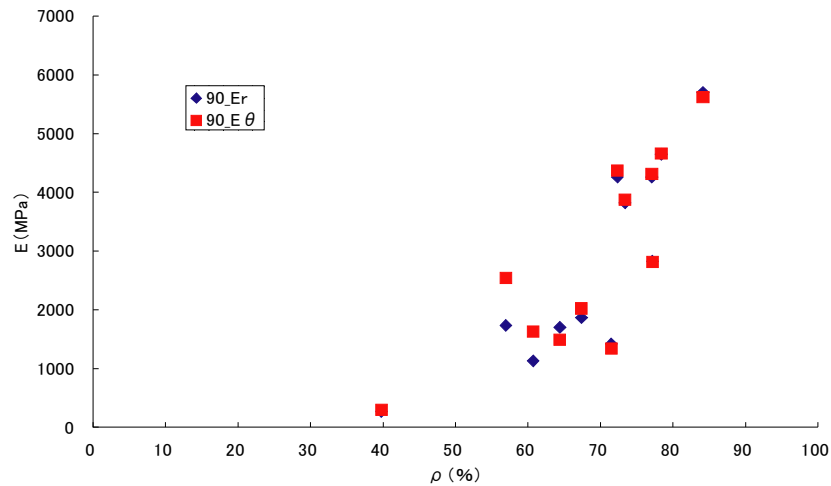


図 2-18 断面内ヤング率と骨密度の相関（エストロゲン投与 90 日）

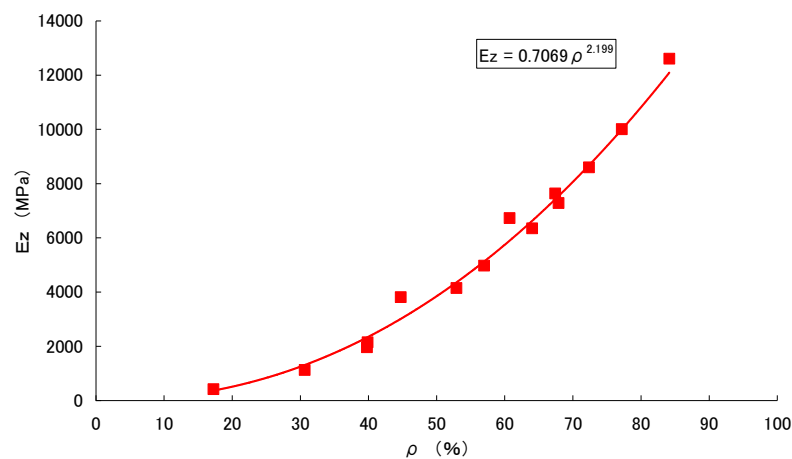


図 2-19 長手方向ヤング率と骨密度の相関（エストロゲン投与 30 日、90 日）

(2) 研究成果の今後期待される効果

X線回折によるBAp結晶配向計測とナノインデンテーション法によるヤング率測定をあわせて、少なくとも動物骨についてはBAp配向とヤング率との相関が明らかになった。また、ヒト腰椎骨の骨梁についてもBAp結晶配向性を計測することができた。今後は、ヒト腰椎骨の骨梁1本に対するヤング率測定を行うことが期待される。このためには、たとえばMEMS (micro electro mechanical system; 微小電気機械システム) 技術を応用するなどの新しい展開が考えられる。もちろん、計測データ数を増やすことも必要となるため、医師らとの連携が強化されていくものと考えられる。

現状の骨のバイオメカニクス・シミュレーションで行われている骨密度だけに依存したヤング率の推定法は、本研究の成果によって今後より正確な推定へと移っていく必要があるため、現在のソフトベンダー、医師・医学会とも協調しながら、標準化を図るべく努力を続けることが必要と考える。同時に、ヒト腰椎骨の解析からも示唆された通り、X線μCT 撮像についても、より高分解能化と基準作りの方向へ歩調をあわせて進展すべく、実証例の整備と啓蒙活動を大規模に開始することが期待される。

歯学分野においても、歯科インプラント埋設時のリモデリング挙動は、力学的因子が極めて強く作用することから、歯学分野への研究進展も大いに期待される。

3. 3 海綿骨のマイクロ・メゾ応力解析とその応用技術開発

(京都大学 「海綿骨のマイクロ・メゾ応力解析とその応用技術開発」グループ)

(1)研究実施内容及び成果

骨梁構造と BAp 配向をともに考慮したマルチスケール応力解析において、主に均質化(マクロ特性予測)のアルゴリズムの妥当性とその有効性、得られる新たな知見についてこれまでまとめた。本研究グループでは、解析結果の内の**マイクロ応力を用いた応用研究の可能性**を検討した結果を主に成果をまとめる。特に、マイクロ応力あるいは変形と骨系細胞(骨芽細胞および骨細胞)の細胞活動との関連について研究を行った。細胞活動はリモデリングによる骨梁構造形成や BAp配向を生むメカニズムと密接に関連しているが、これまで力学的観点からの研究はまったく無い。**骨細胞の応力(ひずみ・変形)を感知するメカノセンシング機能、これと関連する細胞内に存在するアクチン細胞骨格の力学的なふるまい、感知された力学刺激情報の細胞間での伝達と骨表面に存在する骨芽細胞、破骨細胞の代謝活動への影響を加味した統合的なリモデリングシミュレーションへ発展するための基礎研究**を行った。

まず、均質化法によるマルチスケール解析を**再生骨用スカフォールド設計**に応用するシナリオについて述べる。これまで、マイクロ構造モデルに対し、一様圧縮荷重条件下でのリモデリング・スカフォールド置換のシミュレーション技術を確立してきた。マルチスケール解析を応用すれば、現実的な複雑な力学的環境下でのリモデリング・スカフォールド置換シミュレーションが可能となり、スカフォールド設計に有用である。

ここでは、ブタ大腿骨(3. 2のブタとは別の系)から、図3-1に示す要領で、いたるところからユニットセルモデルを抽出して均質化マクロモデルを作成し、図3-2に示す現実的な

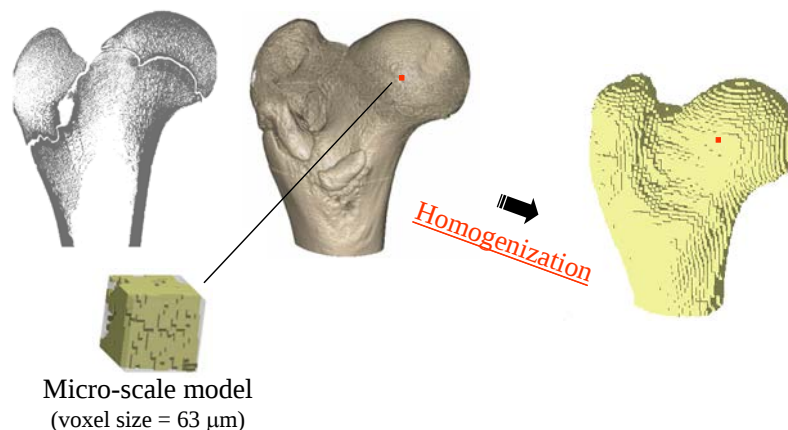


図 3-1 ブタ大腿骨の均質化モデリング

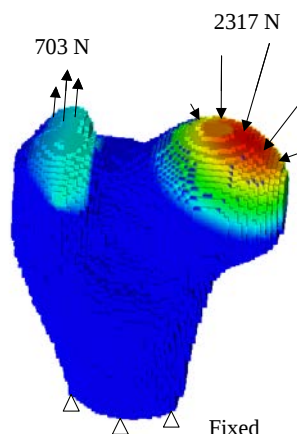


図 3-2 境界条件

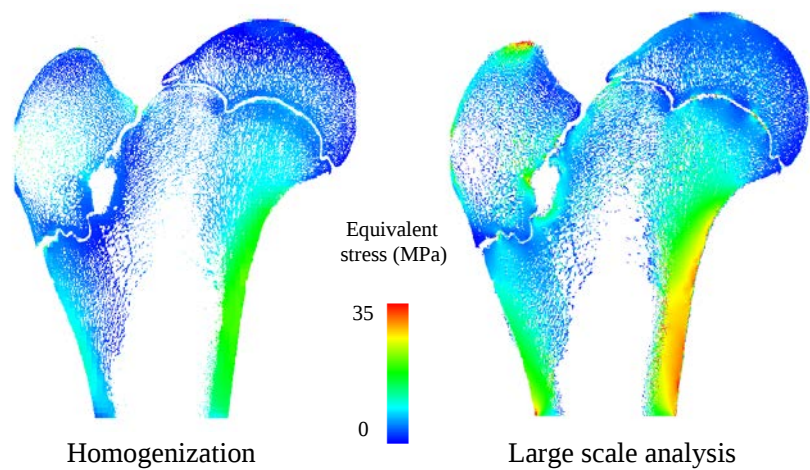


図 3-3 均質化モデルと直接大規模解析との比較

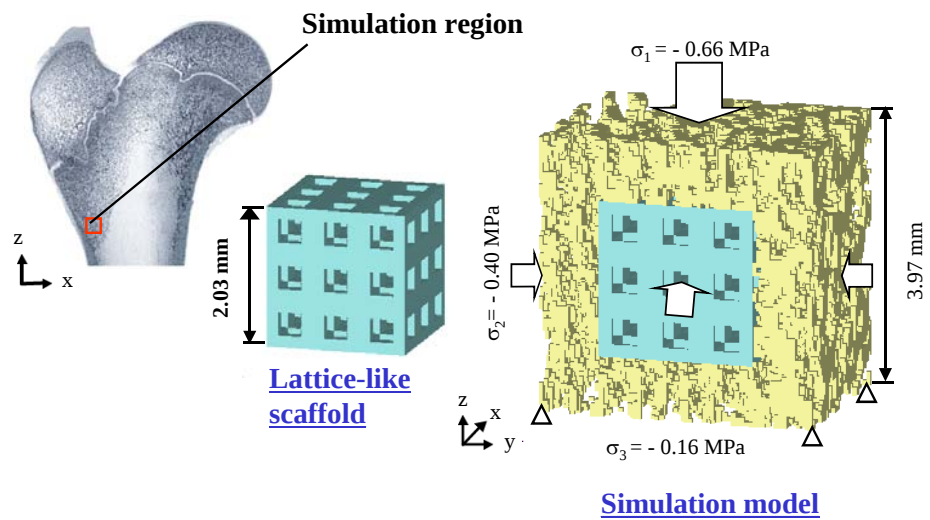


図 3-4 スカフォールド埋設時のリモデリングシミュレーションモデル

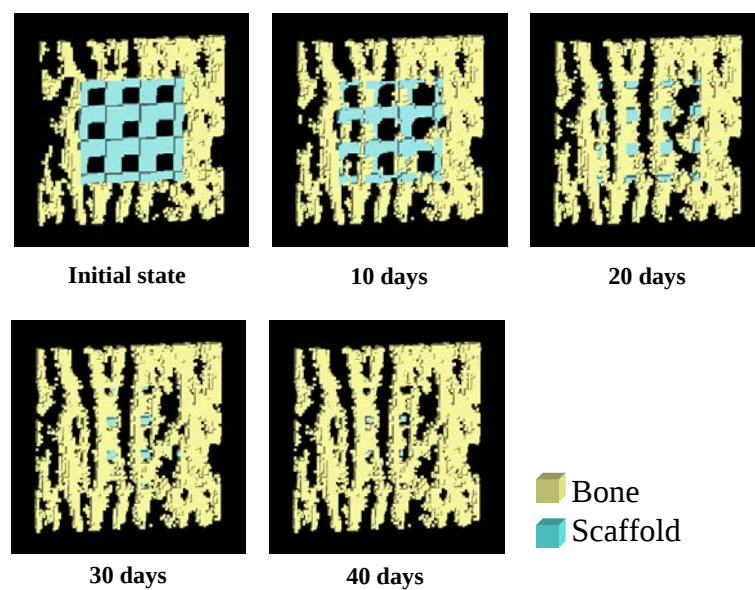


図 3-5 スカフォールド置換・リモデリングシミュレーション結果

荷重条件を与えた。図3-3より、クラスタシステムを用いた直接大規模解析結果と比較し、均質化モデルは定性的には良い結果が得られていると判断される。定量的には拘束部右上部の皮質骨の応力値が低目に見積もられたので、この原因は今後詰める必要がある。

均質化モデルを用い、図3-4の要領でスカフォールドを埋設したリモデリングシミュレーションを実施した。図3-5にシミュレーション結果を示す。**マルチスケール解析により初めて、現実的な力学的環境下でのスカフォールド埋設・置換・リモデリングシミュレーションに基づくスカフォールド設計が可能となった。**臨床バイオメカニクスへの応用として価値ある成果が得られたと言える。

次に、骨梁内の BAp配向による異方性以外に、**骨小腔・骨細管構造に起因する異方性の有無とその解析法**について検討した。これは、イメージベースモデリング手法と均質化法によるマルチスケール解析手法を、骨梁内のさらに微視構造に応用し、骨細胞突起が張り巡らされた骨基質内の極微細な応力を解析したものである。

まず、骨基質内に存在する**骨細胞ネットワークの直接的な観察手法**について検討した。その結果、骨のリモデリングや再生において重要な骨基質内に存在する骨細胞ネットワークについて、蛍光色素を用いた3次元ネットワークの観察に成功し、これらを定量的に評価することができた。画像処理を施し、イメージベースモデリングを行った結果を図3-6に示す。均質化法により等価物性値を求め、これを骨梁の特性としたマルチスケール解析を実施した。ただし、応用探索のための予備解析であるため、ここでは BAp 配向は考慮していない。骨梁構造モデルとして、図3-4のブタ大腿骨より取得したモデルを用い、骨梁のさらに微細構造モデルとして図3-6を適用した。

得られた結果を図3-7に示す。骨細管を正確にとらえるには分解能をより高める必要がある。しかしながら、**骨細管周辺の変形状態を解析できるようになったことで、骨細管内の間質液の流れと、それによるメカノセンシング機能のモデル構築の可能性が開けた**といえる。もちろん、骨小腔・骨細管の極微細構造まで考慮したマルチスケール解析はこれまでに無く、新規性に富む成果と言える。

そこで、**メカノセンサネットワーク機構と骨質の相関**について深く考察を行った。すでに骨梁構造形態が骨の力学的な機能と重要な関連を持つことが明らかとなり、骨粗鬆症の臨床的な診断、予防・治療において重要な知見が得られることを述べた。しかしながら、実際の骨梁形態の形成過程には、骨形成を担う細胞活動とBAp結晶配向との密接な関係をも明らかにすることが重要である。細胞活動は、複雑な生化学反応過程の結果であるが、その過程において重要な役割を果たすであろう力学的因子の役割は十分に理解されていない。骨基質内部では、力学刺激の感知センサーとして働く骨細胞が、細胞突起を介して骨細管ネットワークを形成している。このネットワークにより、感知された力学刺激情報が細胞間で伝達され、骨表面に存在する骨芽細胞および破骨細胞の代謝活動が影響を受け、骨の適応的な構造変化がもたらされると考えられる。

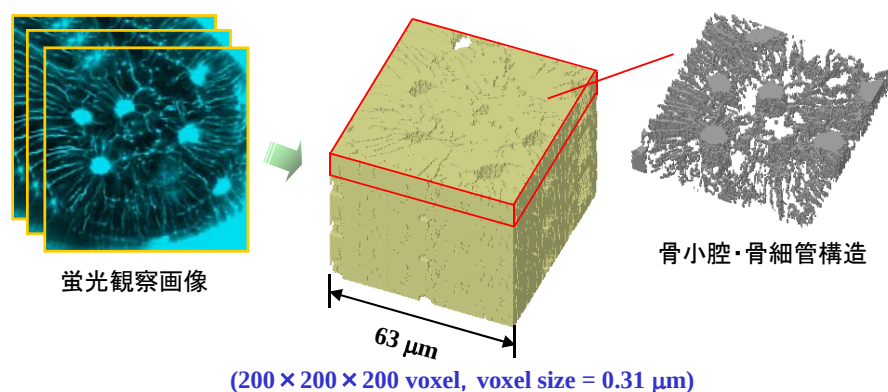


図3-6 骨細胞ネットワークの蛍光観察と骨小腔・骨細管構造を考慮した解析モデル

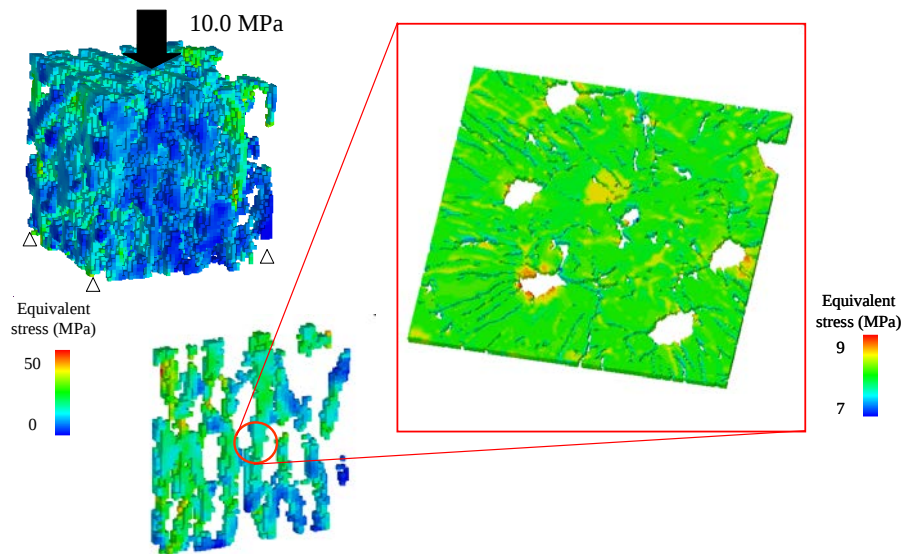


図 3-7 骨小腔・骨細管構造近傍のマイクロ応力解析結果

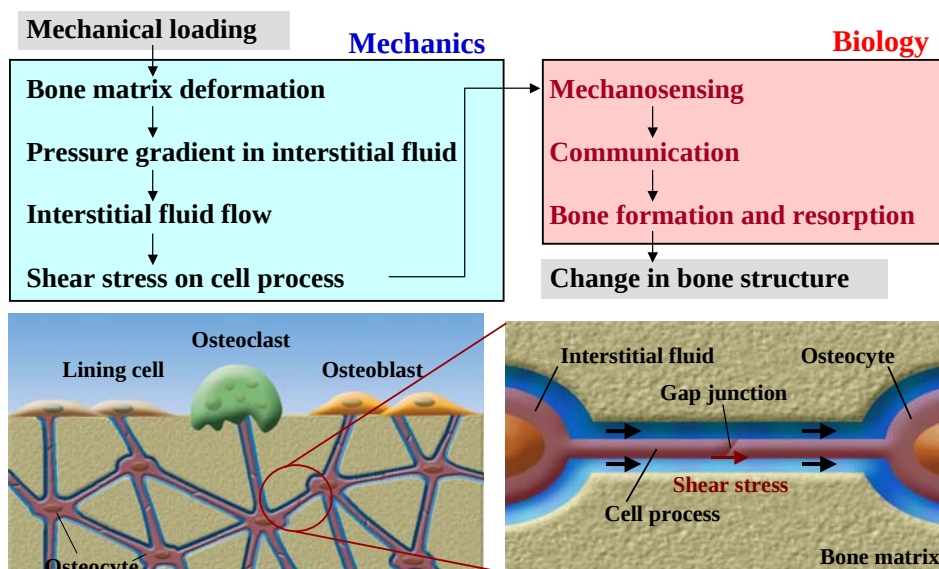


図 3-8 メカノセンシング機能の数理モデル化の構想図

したがって、図3-6の骨細胞ネットワークの観察結果から得られる**骨細胞ネットワークの形態的特徴**について考察を深め、骨小腔－骨細管ネットワーク無いの間質液を含む骨基質を多孔体弾性体としてモデル化し、骨細管内の間質液の流れとそれに伴う骨細胞突起に作用するせん断応力を評価することを試みた。これをもとに、**骨細胞による力学刺激の感知、情報伝達、骨芽細胞・破骨細胞による骨形成・骨吸収からなる複雑なシステムの機能的適応現象の数理モデル化**を試みた(図3-8)。

上記と同じブタ大腿骨を用い、図3-9の小片を抽出し、蛍光観察を2方向から行った結果を示す。画像処理は、図3-10に示すように、2値化後にLevel Set法を用いてまず骨小腔部を抽出し、骨細管部と分離した。

Level Set法により、骨細管表面の法線ベクトル $\mathbf{n}_r(\mathbf{x})$ を作成し、単位体積あたりの骨細管の体積 $V_c(\theta)$ から長さ $l_c(\theta)$ を算出し、これを**異方性を含む骨細管密度関数**として定義した。骨細管の異方性を評価するため、円柱座標系で極プロットした結果を

図 3-11 に示す。この骨細胞ネットワークの異方性が重要な役割を果たすと考えている。

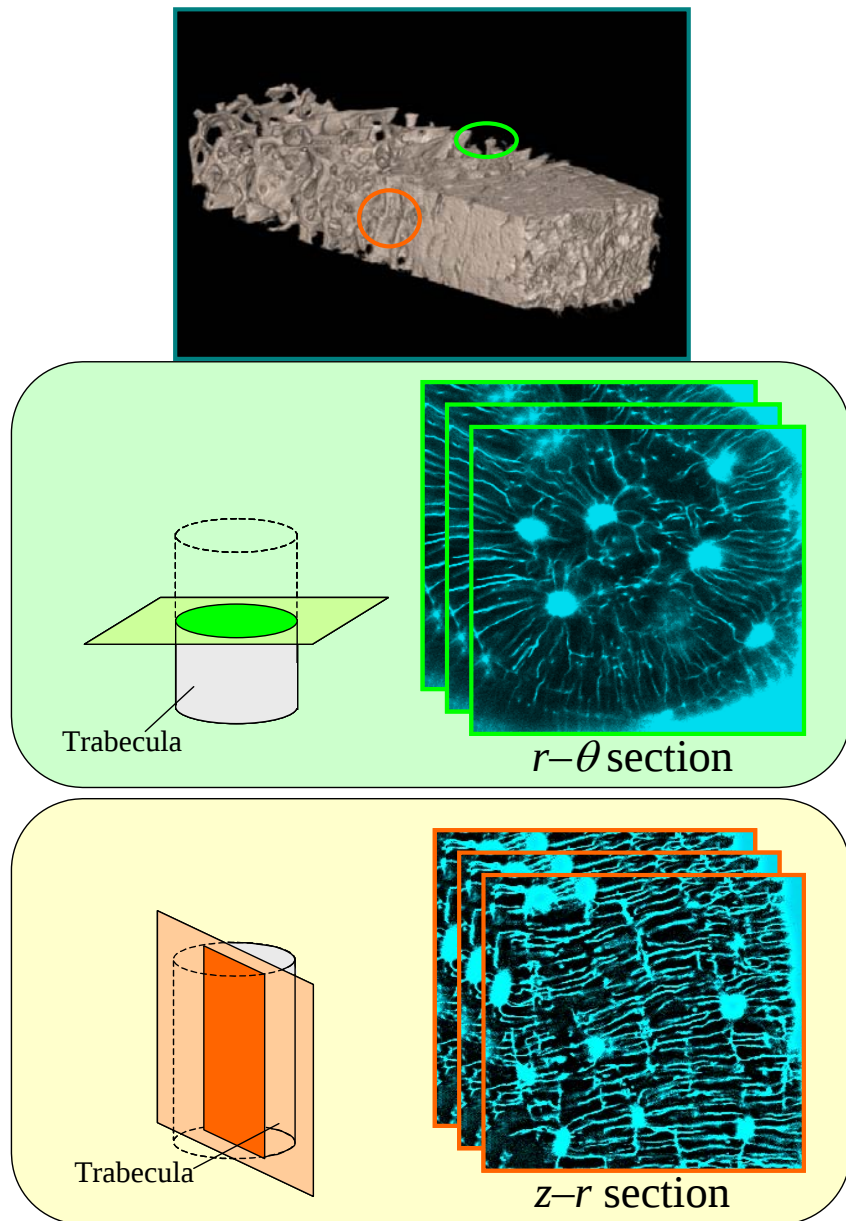


図 3-9 骨細胞ネットワークの異方性の観察結果

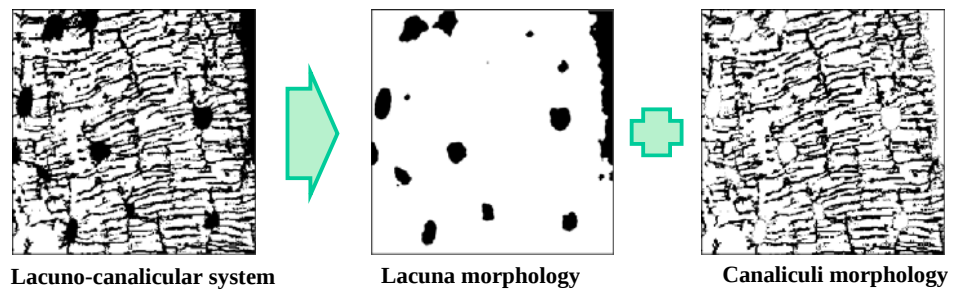


図 3-10 画像処理方法

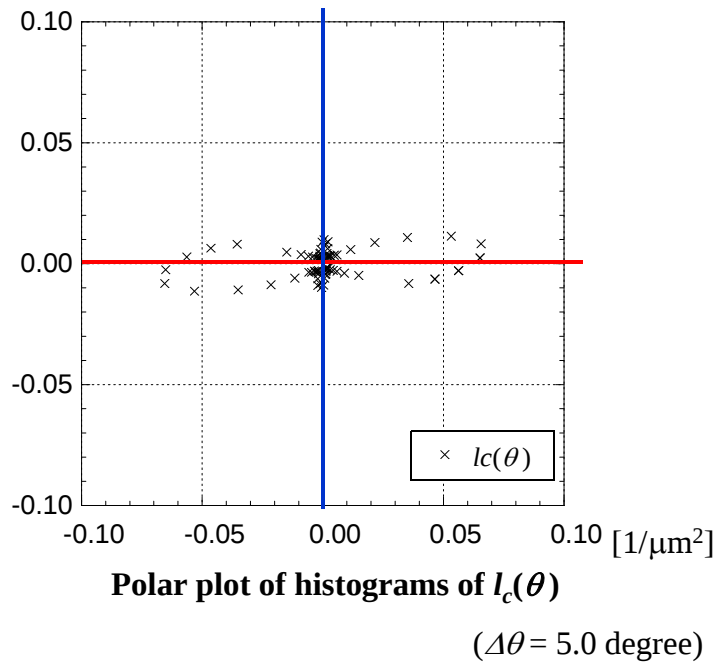


図 3-1-1 骨細管密度の異方性の評価結果

$l_c(\theta)$ を基に、力学刺激から細胞活動を促す刺激量への変換を経て、リモデリングのシミュレーションへと繋ぐ一連の数理モデルの構想図を図 3-1-2 に示す。骨基質の変形により生じる間質液にかかる圧力勾配から、骨細胞突起に作用するせん断応力を評価するための手法を図 3-1-3 に示す。せん断応力に骨細管密度関数を重みとして次式のように積分し、力学的刺激量を見積もる。

$$\bar{S}_{oc}(x) = \int_{\phi} \int_{\theta} \pi d_p l(n) |\bar{\tau}(n)| d\theta d\phi$$

さらに、骨表面の骨芽細胞・破骨細胞へ伝達されるシグナル量の見積りは、骨吸収・骨形成を行う閾値の関数を定義することとした。その概念を図 3-1-4 に示す。

なお、多孔質弾性体の挙動は、研究代表者が過去に繊維強化プラスチック複合材料の RTM (resin transfer molding) 成形シミュレーションの研究において開発した均質化法によるダルシー則理論の応用を図る。以上により、図 3-1-2 のメカノセンシング機能の数理モデルを確立するための目処を得ることができた。

上記の提案は、あくまで理論上のことであり、本研究では特に新規性の高い骨細管ネットワークの観察と形態評価を実際に行った。分解能不足といった問題が浮き彫りになったが、メカノセンシング機能の数理モデルの基礎を築けたと考える。

上記の数理モデルの中で、ダルシー則は用いていないが、根本的なアルゴリズムを検証するため、2次元の簡単なモデルにおいて、部分的に骨細管密度の異方性を考慮した統合的リモデリングシミュレーションを実施した。図 3-1-5 にシミュレーションの問題設定を示す。比較のため、骨細管密度の異方性を考慮しない場合と、提案手法である異方性を考慮した場合の2通りを行った。ただし、異方性は、本来はダルシー則の浸透係数 (permeability tensor) に反映されるべきであるが、今回は簡易に与えてある。

図 3-1-6 に、リモデリング過程のシミュレーション結果を示す。異方性考慮の有無によらず、定性的には類似の結果が得られており、鉛直方向圧縮荷重に適応して骨梁は鉛直方向へと向きを変えており、定性的に妥当な結果と言える。しかし、図 3-1-7 に示す骨梁幅を見ると、異方性考慮の有無による差が定量的に理解できる。これは、圧力勾配に沿った骨細管の配向が原因で、力学刺激の感受性が向上し、

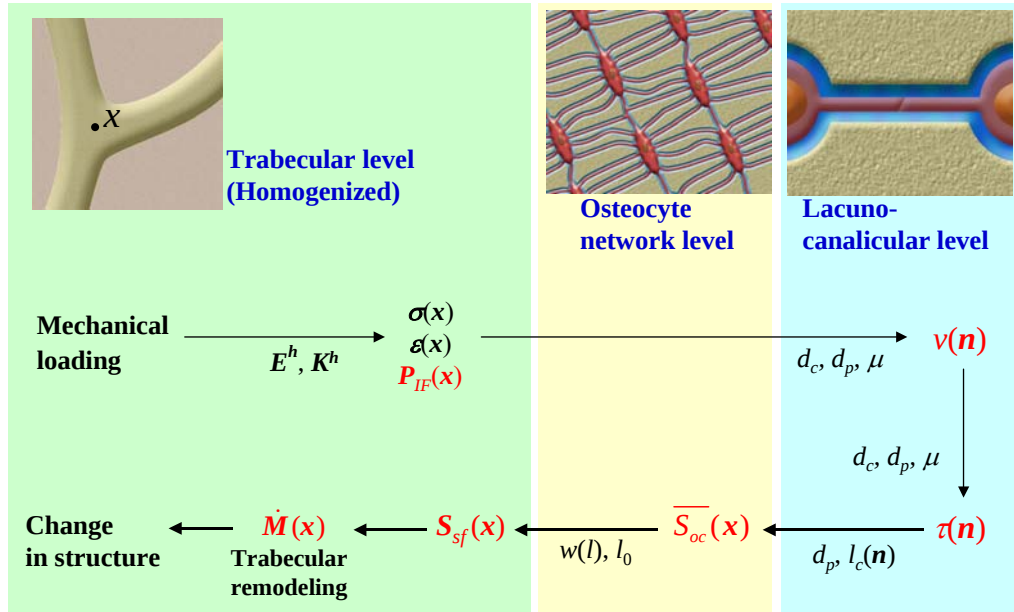


図 3－1 2 メカノセンシング機能の数理モデルの概要

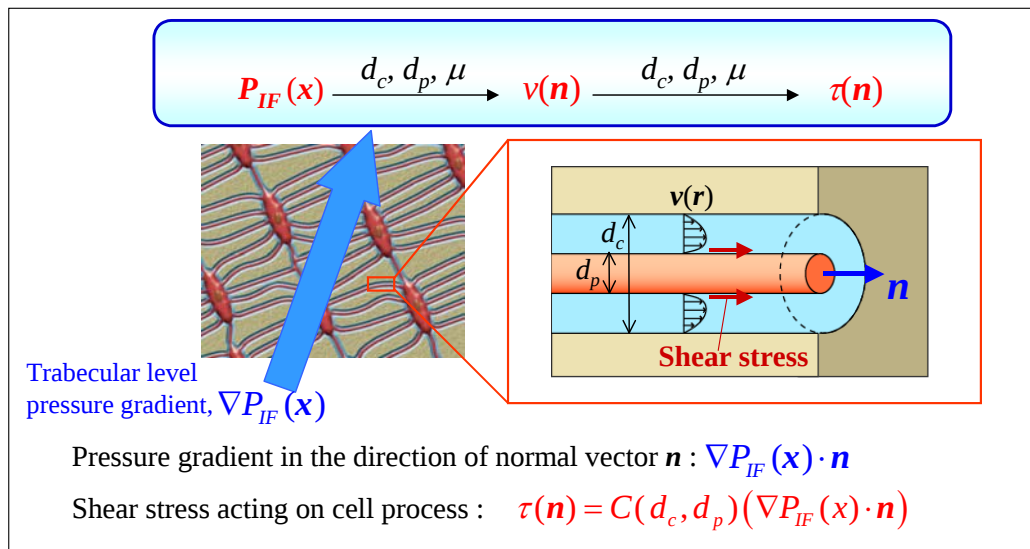


図 3－1 3 間質液の流れに伴う骨細胞突起に作用するせん断応力評価手法の概要

Trabecular surface remodeling rate $\dot{M}$

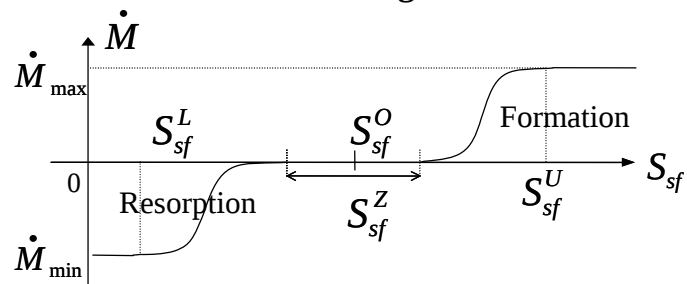


図 3－1 4 骨吸収・骨形成の閾値の定義

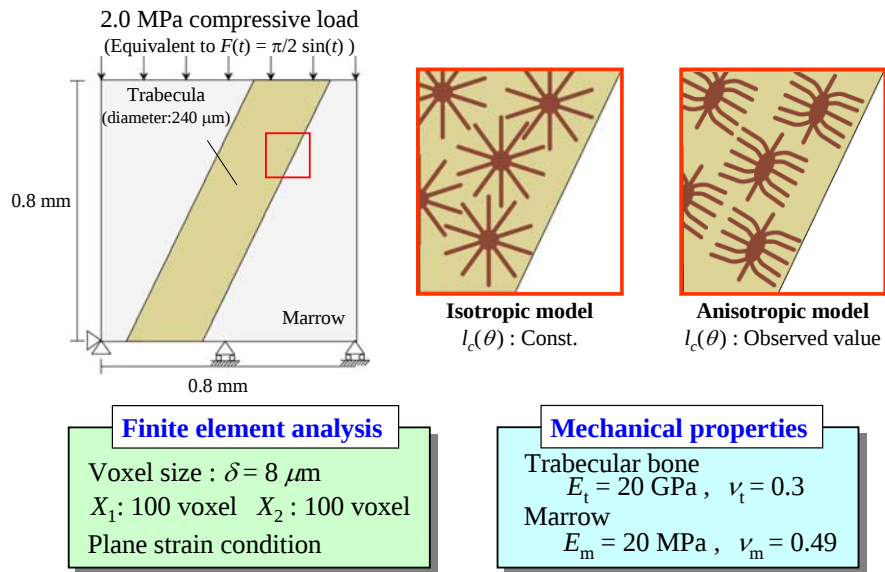


図 3-15 骨細管ネットワークと細胞活動を部分的に考慮した 2次元リモデリングシミュレーションの問題設定

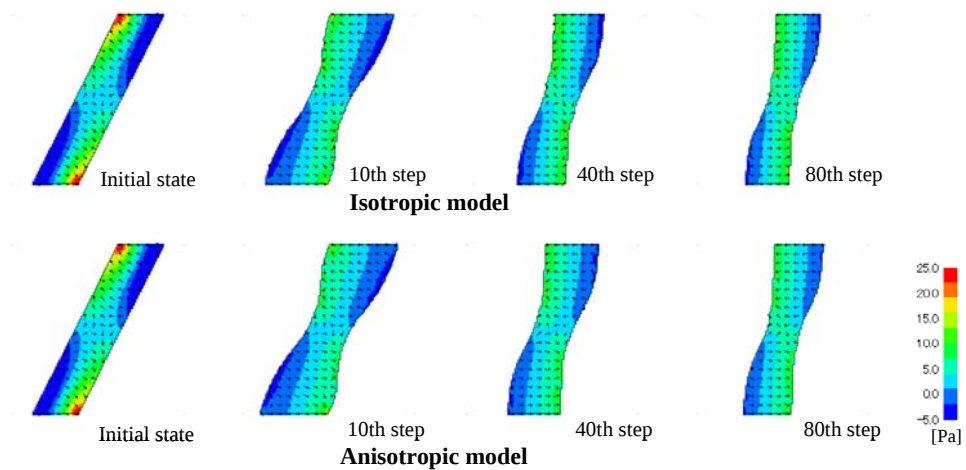


図 3-16 シミュレーション結果
(上：骨細管密度の異方性を考慮せず、下：考慮あり)

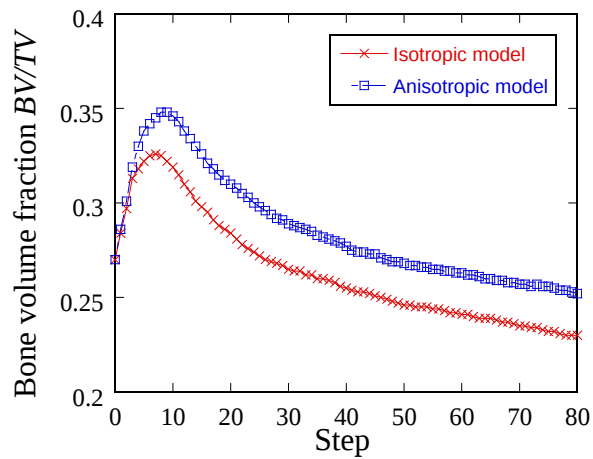


図 3-17 骨細管密度の異方性が骨梁幅に及ぼす影響

骨細胞へのシグナルレベルも高まった結果と考察される。以上の簡単な予備シミュレーションから、**連続体力学に基づくメカノセンシング機能の数理モデル**の基礎が築けたと考える。

次に、**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**について、実験観察による研究を行った。すでに過去の研究において、骨芽細胞の力学刺激応答機構においてアクチン細胞骨格の量や配向性が関連しているとの実験結果が得られている。本研究では、マルチスケール解析により得られるミクロ応力（変形）との連携を図るため、脱重合と再重合といった細胞骨格の形成過程に対して張力や変形などの力学的因子がどのように関与しているかを明らかにするために、次の2つの実験を行った。

まず、アクチン細胞骨格構造を一旦脱重合により崩壊し、その後の再重合、すなわちアクチン骨格ネットワーク再形成過程を観察した。このとき、膜貫通タンパク質であり、細胞外基質のあるアミノ酸配列（RGD配列）を認識して特異的にバインドするインテグリンとアクチンの連結を介して、マイクロビーズを細胞膜に接着した。その結果、再重合過程においてビーズが細胞の辺縁部から中心部へと移動する結果を得た。このことは、アクチン細胞骨格の重合過程に張力の作用が必要であることを示している。

次に、アクチン細胞骨格の脱重合過程においても張力が骨格構造に影響を与えることを示した。まず、骨芽細胞のアクチン骨格ネットワークに作用している張力を部分的、選択的に解除し、圧縮のひずみ（変形）の解放を行った結果、局所的にアクチン骨格構造が脱重合することが示された。このことは、アクチンの構造安定に細胞骨格内の張力が大きな役割を果たしていることを示している。

したがって、重合・脱重合の両過程において張力の作用が不可欠であり、その結果、アクチン骨格ネットワーク内の力の平衡下で、力学刺激応答特性がアクチン骨格ネットワークの構造・機能を通して調整されている可能性を示すことができた。すなわち、**骨の力学刺激感知機構（メカノセンサー機構）において、アクチン骨格構造の特性が重要な役割を果たすこと、その構造はアクチンネットワーク内で作り出される力学因子（張力）によって調整されていること**、が示唆された。換言すれば、アクチン細胞骨格が、その構造を介してメカノセンサーとして機能していることを示唆するものである。

以上のアクチン細胞骨格構造の動的挙動と力学環境因子との相互作用についての示唆を検証するため、分子動力学法によるタンパクレベルのシミュレーションを実施した。具体的に、アクチンモノマー分子の引張シミュレーションによる基礎検討をふまえて、**生化学因子と力学因子が関連するアクチンフィラメントのヘリックス構造の変化を追従するためのタンパク分子動力学シミュレーション**の研究を行った。

本研究では、アクチン細胞骨格が明確な移動性細胞であるケラトサイト（図3-18）を用いた実験を行った上で、細胞骨格の脱重合過程に関与する切断タンパク質であるコフィリンの作用に対してアクチンフィラメントに作用する張力により調整されるタンパクレベルのコンフォメーション変化を調査する目的でシミュレーションを行った。

まず、実験からは、細胞骨格の脱重合部位においてアクチンネットワークに張力の解放による圧縮の増分ひずみが存在することが示された。図3-19には変位ベクトルの測定結果を、図3-20にはひずみ分布を示す。このことは、アクチンの安定性において、張力の作用の重要性を示している。逆に、アクチンフィラメントの脱重合において、張力の解放に伴うタンパクレベルのコンフォメーション変化の重要性を示唆しており、さらに、切断タンパク質（コフィリン）との相互作用を明らかにすべきとの知見を与えている。

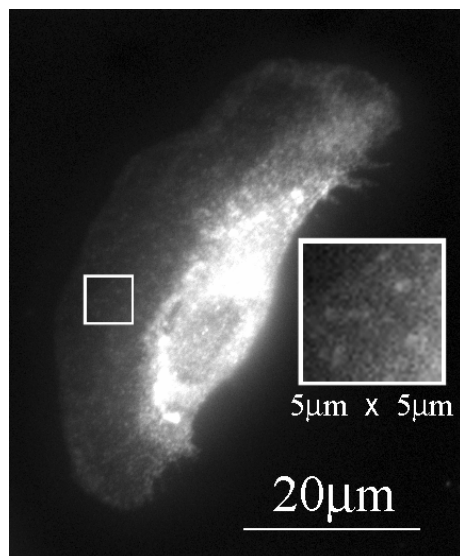


図 3-18 ケラトサイト

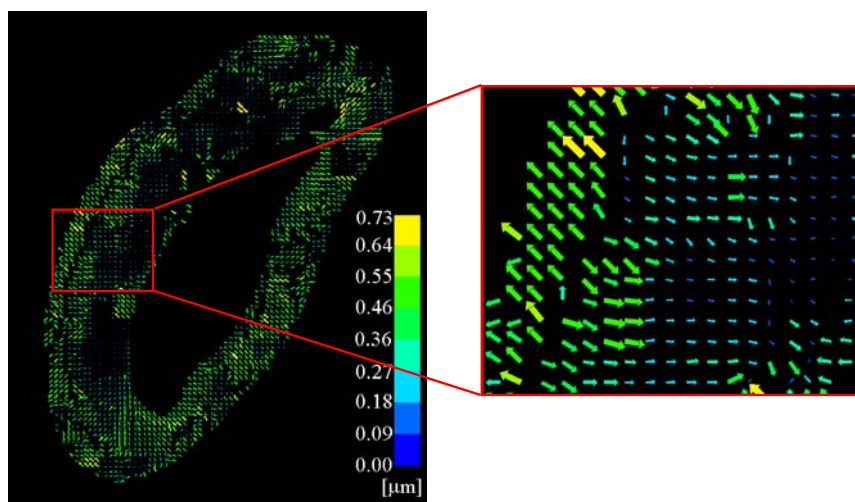


図 3-19 変位ベクトル

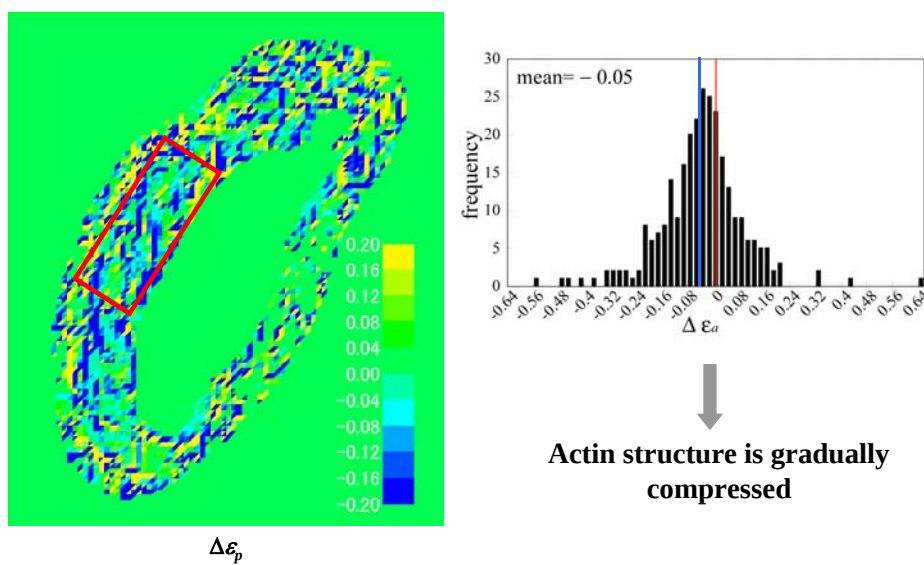


図 3-20 ひずみ分布

そこで、十分な水分子の中に存在するアクチンのモノフィラメントを対象として、基礎的なシミュレーション法を確立した。アクチンフィラメントはヘリックス構造をとり、約14個のモノマーがその半周期を構成する。約2 nsの平衡化計算により図3-21に示す初期構造を得ることができた。次に、図3-22に示す要領で単軸引張解析を行い、初期の弾性変形域におけるみかけの剛性を求めた。図3-23に示す通り、シミュレーションにより得られた値は、実験的に得られる文献値とオーダー的に一致したことから、**14個のモノマーよりなる半周期のアクチン構造はフィラメントの構造要素としてのふるまいを十分に表現できる**との結論を得た。

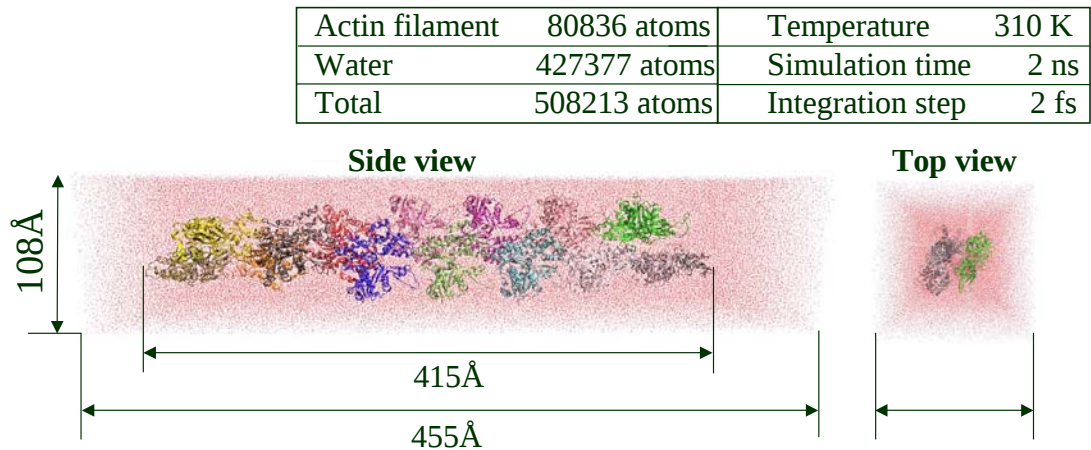


図3-21 アクチンフィラメントの分子動力学モデル

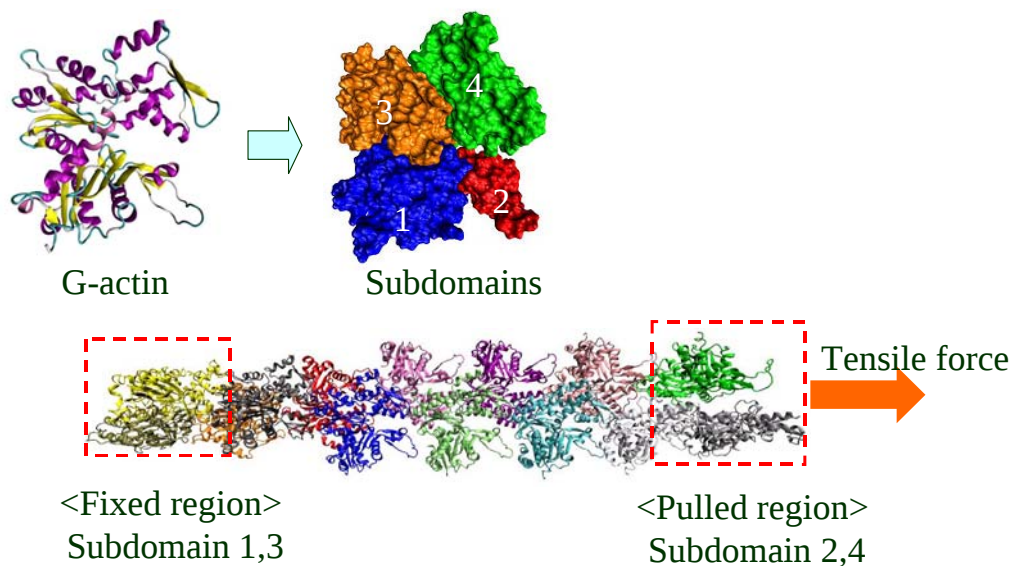
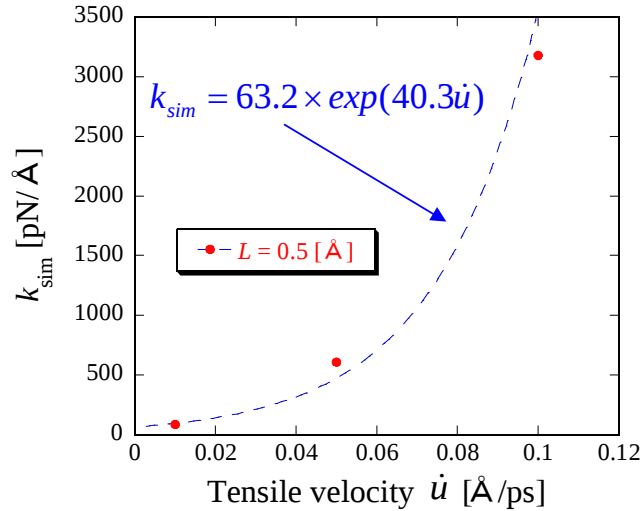


図3-22 引張解析方法

Stiffness k_{sim} plotted against tensile velocity for two spring model elongation $L = 0.5$.



$$k_{sim}(\dot{u} \approx 0) = 63.2 \text{ [pN/nm]}$$

$$k_{exp}(1\mu\text{m}) = 43.7 \pm 4.6 \text{ [pN/nm]}$$

図 3-23 シミュレーション結果

(2) 研究成果の今後期待される効果

実施した研究の中でも、特に表1の(5-B)のナノレベルの骨小腔・骨細管に起因する異方性モデリング法の開発、(5-C)のメカノセンサネットワーク機構のダルシー則をベースとしたマルチスケール数理モデリング、(5-D)の細胞内力学因子との相互作用の研究は、本研究で当初計画し開発したソフトウェアをさらに高度に推し進め、図3-24のような統合的解析システムの可能性を示唆し、また同時に必要な基礎技術を確認できた点で意義があると考えられる。特にリモデリングシミュレーションにおいて Level Set 法を採用したため、骨粗鬆症の予防・治療薬投与効果のシミュレーションなどへの発展が期待される。

一方、新たな技術開発の必要性も明らかとなった。たとえば、骨小腔・骨細管ネットワークをとらえるには、より高分解能化が必要であること、リモデリングなど時間変化を追跡する動的シミュレーションでは高速化技法や大規模解析手法の導入が望まれること、があげられる。

これらの問題点を克服することにより、現在骨質評価項目としては取り上げられていないナノレベルの因子、すなわち骨小腔・骨細管ネットワーク構造に起因する異方性、骨細胞ネットワークのメカノセンサ機構によるリモデリングと本研究の主眼である骨梁ネットワーク構造(モルフォロジー)および BAp 結晶配向性との相互関係、の2点が加わった新たな骨質評価手法の構築がなされるものと期待される。

こうした進展は、細胞の生化学的因子をも包含した枠組みとなるため、上記のように骨粗鬆症の予防・治療薬の開発へと繋がる世界初の成果となりうる。

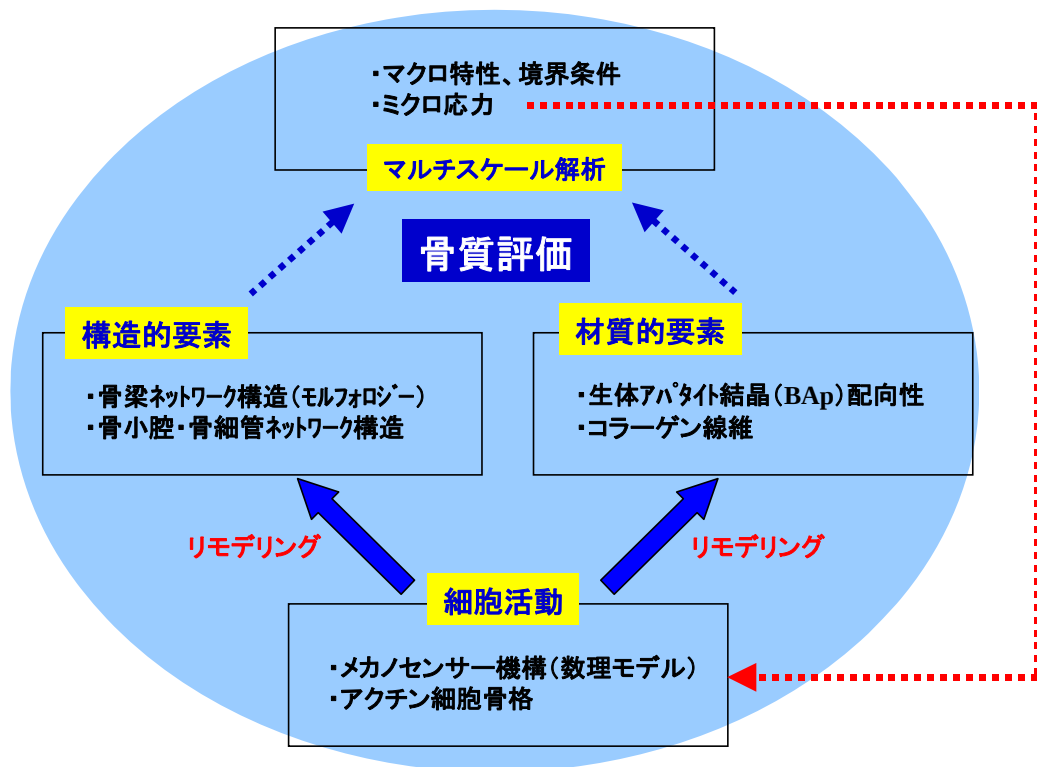


図3-24 新しいナノ～ミクロン～マクロスケールの連鎖を考えた
海綿骨の統合的シミュレータ構想

4 研究参加者

①「マルチプロフェッショナル・シミュレータ開発」グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
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	研究総括 マルチプロフェッショナル・シミュレータ開発	平成 15 年 10 月～ 平成 19 年 3 月
奥野義紘	大阪大学大学院工学研究科生産科学専攻	M2	マルチスケール解析ソルバー開発	平成 15 年 10 月～ 平成 16 年 3 月
宮野尚哉	立命館大学理工学部マイクロ機械システム工学科	教授	マルチプロフェッショナル・インタプリタ設計	平成 16 年 4 月～ 平成 18 年 9 月
磯野吉正	立命館大学理工学部マイクロ機械システム工学科	教授	応力可視化法開発	平成 16 年 4 月～ 平成 18 年 9 月
大恵克俊	立命館大学理工学部マイクロ機械システム工学科	講師	生体アパタイトの力学的特性に関する研究	平成 16 年 4 月～ 平成 18 年 9 月
高寺葉子	立命館大学理工学部マイクロ機械システム工学科	チーム事務員		平成 16 年 5 月～ 平成 19 年 3 月
浅井光輝	立命館大学理工学部マイクロ機械システム工学科	助手	動物骨の解析、応力可視化法開発	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 9 月
山東 篤	立命館大学理工学部マイクロ機械システム工学科	CREST 研究員	ヒト腰椎骨のマルチスケール・シミュレーション	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 3 月

②「ナノ材料科学に基づくマルチスケール応力解析技術開発」グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
中野貴由	大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻	助教授	動物骨とヒト腰椎骨の X 線回折・骨密度計測・ヤング率計測・マルチスケール応力解析技術開発	平成 15 年 10 月～ 平成 19 年 3 月
馬越佑吉	大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻	教授・副学長	骨密度計測と評価	平成 15 年 10 月～ 平成 19 年 3 月
石本卓也	大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻	D2	生体硬組織用高分解能 X 線回折計測、実データのマルチスケール解析	平成 16 年 1 月～ 平成 19 年 3 月

③「海綿骨のミクロ・メゾ応力解析とその応用技術開発」グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
安達泰治	京都大学大学院 工学研究科機械 理工学専攻	助教授	ヒト腰椎骨の X 線 CT 撮 像とイメージベースモデリ ング、応用技術開発	平成 15 年 10 月～ 平成 19 年 3 月
北條正樹	京都大学大学院 工学研究科機械 理工学専攻	教授	海綿骨応力解析のため のミクロ・メゾメカニクス手 法の検討	平成 16 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
田中基嗣	京都大学大学院 工学研究科機械 理工学専攻	助手	X 線 CT を用いた海綿骨 骨梁構造の評価手法の 検討	平成 16 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
櫛田慶幸	京都大学大学院 工学研究科機械 理工学専攻	CREST 研究員	PC クラスタによる直接解 析と画像処理、応用技術 開発	平成 17 年 4 月～ 平成 17 年 12 月
田原 大輔	京都大学大学院 工学研究科機械 理工学専攻	CREST 研究員	ヒト腰椎骨のモルフォロジ ー分析、応用技術開発	平成 18 年 4 月～ 平成 19 年 3 月

5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内誌 3 件、国際誌 4 件)

- [1]Ken-ichi Tsubota (東北大学)、Taiji Adachi (京都大学)
「Spatial and Temporal Regulation of Cancellous Bone Structure: Characterization of a Rate Equation of Trabecular Surface Remodeling」
Medical Engineering & Physics, Vol. 27, No. 4, pp. 305-311
2005 年 5 月
- [2]Katsuya Sato (山口大学)、Taiji Adachi (京都大学)、Mamoru Matsuo (神戸大学)、Yoshihiro Tomita (神戸大学)
「Quantitative Evaluation of Threshold Fiber Strain that Induces Reorganization of Cytoskeletal Actin Fiber Structure in Osteoblastic Cells」
Journal of Biomechanics, Vol. 38, No. 9, pp. 1895-1901
2005 年 9 月
- [3]安達泰治 (京都大学)
「骨再生シミュレーションによるポーラススcaffoldの構造設計支援」
精密工学会誌 Vol. 71, No. 12, pp. 1483-1487
2005 年 12 月
- [4]Mitsuhiro Kawagai (立命館大学)、Atsushi Sando (CREST 研究員)、Naoki Takano (立命館大学)
「Image-based Multi-scale Modeling Strategy for Complex and Heterogeneous Porous Microstructures by Mesh Superposition Method」
Modelling and Simulation in Materials Science and Engineering, Vol. 14, No. 1, pp. 53-69
2006 年 1 月
- [5]山東篤 (CREST 研究員)、櫛田慶幸 (CREST 研究員)、高野直樹 (立命館大学)、安達泰治 (京都大学)、中野貴由 (大阪大学)、馬越佑吉 (大阪大学)、

石本卓也（大阪大学）、榎元孝俊（立命館大学）、河井まりこ（岡山大学）、
山本敏男（岡山大学）

「生体硬組織の高分解能イメージベース・マルチスケール・モデリング」

日本計算工学会論文集（オンラインジャーナル）論文番号：20060017

2006 年 5 月

- [6] Taiji Adachi（京都大学）、Yuki Osako（京都大学）、Mototsugu Tanaka（京都大学）、Masaki Hojo（京都大学）、Scott J. Hollister（ミシガン大学）
「Framework for Optimal Design of Porous Scaffold Microstructure by Computational Simulation of Bone Regeneration」

Biomaterials, Vol. 27, No. 21, pp. 3964-3972

2006 年 7 月

- [7] 河貝光寛（立命館大学）、高野直樹（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、浅井光輝（立命館大学）

「海綿骨の骨梁モルフォロジーと生体アパタイト結晶配向性を考慮したマルチスケール応力解析」

材料 Vol. 55, No. 9 pp. 874-880

2006 年 9 月

(2) その他の著作物（総説、書籍など）

- [1] 中野貴由（大阪大学）、石本卓也（大阪大学）、李志旭（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、山本雅哉（京都大学）、田畑泰彦（京都大学）、小林章郎（大阪市立大学）、岩城啓好（大阪市立大学）、高岡邦夫（大阪市立大学）、山本敏男（岡山大学）

「骨の力学的機能とミネラルの配向」

日本バイオレオロジー学会誌

Vol. 18, No. 3, pp. 100-110

2004 年 3 月

- [2] 高野直樹（立命館大学）、

「2004 年 エンジニアリングシミュレーションの未来」

MSC talk, No. 33 エムエスシーソフトウェア株式会社, pp. 8-9

2004 年 10 月

- [3] 中野貴由（大阪大学）・馬越佑吉（大阪大学）

「再生硬組織への結晶学的アプローチによる構造・機能評価 ―微小領域 X 線回折法を用いて―」

遺伝子医学 MOOK 1 号 再生医療へのブレイクスルー ―その革新技術と今後の方向性
株式会社メディカルドゥ、pp. 215-222

2004 年 11 月

- [4] 中野貴由（大阪大学）、乾晴行（京都大学）

「新たな研究展望―金属間化合物研究から生命科学・医療分野への展開」

金属 Vol. 76-7 アグネ技術センター, pp. 798-804

2006 年 6 月

- [5] 中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）

「材料工学的アプローチによる骨質研究」
生産と技術 Vol. 58-3, pp. 47-50
2006 年 7 月

(3) 学会発表（国際学会発表及び主要な国内学会発表）

① 招待講演（国内会議 15 件、国際会議 0 件）

- [1] 高野直樹（立命館大学）
「均質化法の実用化に向けて－マルチプロフェッショナル・シミュレータ構想」
日本計算数理工学会第 6 回計算数理工学フォーラム
千葉、2004 年 3 月 26 日
- [2] 中野貴由（大阪大学）
「ナノアパタイトの結晶配向性に注目した再生・疾患硬組織へのアプローチ」
日本骨代謝学会第 22 回日本骨代謝学会学術集会
大阪、2004 年 8 月 5 日
- [3] 高野直樹（立命館大学）
「均質化法の実用化技術」
日本塑性加工学会シミュレーション統合システム分科会第 44 回 FEM セミナー
町田、2004 年 10 月 4 日
- [4] 安達泰治（京都大学）
「海綿骨のリモデリングと再生の計算バイオメカニクス」
第 31 回日本臨床バイオメカニクス学会
福岡、2004 年 11 月 12 日～13 日
- [5] 高野直樹（立命館大学）
「生体アパタイト結晶が語ること」
大阪商工会議所 第 7 回ナノバイオ産業セミナー
大阪、2005 年 9 月 6 日
- [6] 高野直樹（立命館大学）
「生体硬組織のイメージベース・マルチスケール・シミュレーション」
横断型基幹科学技術研究団体連合 第 8 回横基幹技術フォーラム
東京、2005 年 11 月 14 日
- [7] 高野直樹（立命館大学）
「生体硬組織のマルチスケール・バイオメカニクス・シミュレーション」
日本材料学会 第 54 期 第 5 回塑性工学部門委員会（第 1 回塑性力学分科会）
名古屋、2005 年 12 月 19 日
- [8] 中野貴由（大阪大学）
「骨代替材料の開発のための骨微細構造の理解ならびに評価系の重要性」
人工関節の機能高度化研究会
岡山、2006 年 4 月 22 日
- [9] 中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）
「硬組織への結晶学的アプローチと力学機能の解明」

第 45 回日本生体医工学会大会
福岡、2006 年 5 月 15 日～17 日

- [10]高野直樹（立命館大学）
「多孔体の高分解能イメージベース・マルチスケール解析」
日本学術振興会 加工プロセスによる材料新機能発現 第 176 委員会 第 4 回研究会
東京、2006 年 5 月 23 日
- [11]中野貴由（大阪大学）
「アパタイト配向性に注目した再生・疾患硬組織の骨質評価」
ニューセラミックス懇話会バイオ関連セラミックス分科会第 13 回研究会
大阪、2006 年 5 月 26 日
- [12]高野直樹（立命館大学）
「多孔体のマルチスケール C A E」
特定非営利活動法人 非線形 C A E 協会 非線形 C A E 勉強会
東京、2006 年 6 月 16 日
- [13]中野貴由（大阪大学）
「骨質の新指標～アパタイトの配向性と力学機能」
骨質研究会 第 1 回 Bone Quality セミナー
東京、2006 年 9 月 2 日
- [14]中野貴由（大阪大学）
再生誘導組織の評価技術、シンポジウム「再生医療のための必要技術要素」
第 15 回硬組織再生生物学会学術大会・総会
京都、2006 年 9 月 16 日
- [15]安達泰治（京都大学）
「骨梁構造のイメージベースモデリングと再構築・再生シミュレーション」
第 19 回京滋骨粗鬆症研究会
京都、2006 年 9 月 23 日

② 口頭発表 （国内会議 60 件、国際会議 11 件）

- [1]安達泰治（京都大学）、鍋島弘樹（神戸大学）、富田佳宏（神戸大学）
「ポーラス Scaffold の構造寸法が再生骨梁構造に及ぼす影響」
第 43 回日本 ME 学会大会、日本エム・イー学会誌、生体医工学、Vol. 42、Suppl. 1、
p. 240
金沢、2004 年 5 月 19 日～21 日
- [2]高野直樹（立命館大学）、奥野義紘（大阪大学）
「重合メッシュ法によるマイクロ構造モデリングとマルチスケール応力解析」
日本計算工学会第 9 回計算工学講演会
東京、2004 年 5 月 25 日
- [3]Taiji Adachi（京都大学）、Yuki Osako（京都大学）、Mototsugu Tanaka（京都大学）、
Masaki Hojo（京都大学）、Scott J. Hollister（ミシガン大学）
「Microstructural Design of Porous Scaffold Using Computational Simulation for

Bone Regeneration]
European Society of Biomechanics 2004
オランダ、2004 年 7 月 4 日～7 日

- [4] 児山欣典 (神戸大学)、安達泰治 (京都大学)、富田佳宏 (神戸大学)
「海綿骨欠損内の骨梁構造形成に及ぼす周囲環境因子の影響」
日本機械学会 2004 年度年次大会
札幌、2004 年 9 月 5 日～9 日
- [5] 佐藤成道 (京都大学)、尾迫佑樹 (京都大学)、安達泰治 (京都大学)、田中基嗣 (京都大学)、北條正樹 (京都大学)
「Level Set 法を用いた骨梁リモデリングの三次元シミュレーション」
日本機械学会 2004 年度年次大会
札幌、2004 年 9 月 5 日～9 日
- [6] N. Takano (立命館大学)、M. Kawagai (立命館大学)、T. Adachi (京都大学)、T. Nakano (大阪大学)、T. Ishimoto (大阪大学)、Y. Umakoshi (大阪大学) and T. Yamamoto (岡山大学)
「Multi-scale Biomechanics Simulation and Visualization for Trabecular Bone」
IWACOM (International Workshops on Advances in Computational Mechanics)
町田、2004 年 11 月 3 日～6 日
- [7] T. Adachi (京都大学)、N. Sato (京都大学)、Y. Osako (京都大学)、M. Tanaka (京都大学)、M. Hojo (京都大学)
「Computational Simulation of Trabecular Surface Remodeling Using a Level Set Method」
IWACOM (International Workshops on Advances in Computational Mechanics)
町田、2004 年 11 月 3 日～6 日
- [8] T. Andoh (先端力学シミュレーション研究所)、K. Tsubota (東北大学)、T. Shimeno (日本メディカルマテリアル)、T. Adachi (京都大学)
「Development of a System to Evaluate the Fitness of Implant in Hip Joint Replacement Surgery」
IWACOM (International Workshops on Advances in Computational Mechanics)
町田、2004 年 11 月 3 日～6 日
- [9] 東規雄 (神戸大学)、佐藤克也 (神戸大学)、安達泰治 (京都大学)、富田佳宏 (神戸大学)
「マイクロパーティクルを用いた局所変形負荷に伴う骨芽細胞のカルシウム応答発生起点の観察」
日本機械学会第 15 回バイオフィロンティア講演会
山口、2004 年 11 月 6 日～7 日
- [10] 安達泰治 (京都大学)
「メカニカルストレスに対する骨リモデリングの階層性」
第 31 回日本臨床バイオメカニクス学会 シンポジウム II (メカニカルストレスと生体反応)
福岡、2004 年 11 月 12 日～13 日

- [11]尾迫佑樹（京都大学）、安達泰治（京都大学）、田中基嗣（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「骨細胞間のメカノセンサーネットワークの数理モデル化」
日本機械学会 第17回計算力学講演会
仙台、2004年11月17日～20日
- [12]本間義規（神戸大学）、安達泰治（京都大学）、手塚健一（岐阜大学）、富田佳宏（神戸大学）
「力学環境下における海綿骨欠損内部の骨梁再生シミュレーション」
日本機械学会 第17回計算力学講演会
仙台、2004年11月17日～20日
- [13]石本卓也（大阪大学）、土田裕基（オリンパス）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、山本敏男（岡山大学）、河井まりこ（岡山大学）、高野直樹（立命館大学）
「骨髄骨の機能変化と *in vivo* 応力解析」
日本金属学会春季講演大会
横浜、2005年3月29日～31日
- [14]安達泰治（京都大学）、尾迫佑樹（京都大学）、田中基嗣（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「骨梁リモデリングのマルチスケールバイオメカニクス（骨細胞ネットワークモデル）」
第44回日本生体医工学会大会
つくば、2005年4月25日～27日
- [15]河貝光寛（立命館大学）、高野直樹（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、安達泰治（京都大学）、榎元孝俊（立命館大学）、山本俊男（岡山大学）、河井まりこ（岡山大学）
「海綿骨のモルフォロジー分析と均質化法による応力解析」
日本材料学会 第54回学術講演会
仙台、2005年5月20日～22日
- [16]河貝光寛（立命館大学）、高野直樹（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、安達泰治（京都大学）、山本俊男（岡山大学）、榎元孝俊（立命館大学）
「生体硬組織のマルチスケール応力解析システムの開発」
日本計算工学会 第10回計算工学講演会
東京、2005年5月31日～6月2日
- [17]Taiji Adachi(京都大学)、Yuki Osako(京都大学)、Mototsugu Tanaka(京都大学)、Masaki Hojo(京都大学)
「Computational Simulation of Trabecular Surface Remodeling Considering Osteocyte Network as a Mechanosensory System」
The Second Japan-Switzer and Workshop on Biomechanics
京都、2005年9月12日～16日
- [18]Mitsuhiro Kawagai（立命館大学）、Naoki Takano（立命館大学）、Atsushi Sando（CREST 研究員）、Noriyuki Kushida(CREST 研究員)
「Three-Dimensional Stress Analysis of Trabecular Bone Considering Microscale Morphology and Nanoscale Apatite Grain Orientation」
The Second International Conference on Computational Bioengineering
ポルトガル、2005年9月14日～16日
- [19]中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、田畑泰彦（京都大学）
「生体硬組織への材料工学的アプローチと力学機能の解析」

第 49 回日本学術会議材料研究連合講演会
京都、2005 年 9 月 16 日

- [20] 中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、田畑泰彦（京都大学）
「再生・疾患硬組織のアパタイト配向性と力学機能変化」
第 1 回口腔顔面頭蓋再生研究国際シンポジウム
第 5 回日本外傷歯学会総会
第 14 回硬組織再生生物学会
岡山、2005 年 9 月 19 日
- [21] 高野直樹（立命館大学）、河貝光寛（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、石本卓也（大阪大学）、安達泰治（京都大学）
「重合メッシュ法と均質化法を用いた海綿骨のマルチスケールモデリング」
日本機械学会 2005 年度年次大会
東京、2005 年 9 月 19 日～22 日
- [22] 児島欣典（神戸大学）、安達泰治（京都大学）、富田佳宏（神戸大学）
「海綿骨再形成過程における微視組織構造の観察」
日本機械学会 2005 年度年次大会
東京、2005 年 9 月 19 日～22 日
- [23] 佐藤成道（京都大学）、安達泰治（京都大学）、田中基嗣（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「骨細胞ネットワークの形態的特徴を考慮した骨梁モデリング」
日本機械学会 2005 年度年次大会
東京、2005 年 9 月 19 日～22 日
- [24] 田中基嗣（京都大学）、青沼有紀（神戸大学）、安達泰治（京都大学）、上岡寛（岡山大学）、山本照子（岡山大学）、北條正樹（京都大学）
「力学刺激に対する単離骨細胞の応答観察」
日本機械学会 2005 年度年次大会
東京、2005 年 9 月 19 日～22 日
- [25] 下川善道（京都大学）、佐藤克也（山口大学）、安達泰治（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「移動性細胞におけるアクチン骨格構造の動態観察」
日本機械学会 2005 年度年次大会
東京、2005 年 9 月 19 日～22 日
- [26] 石本卓也（大阪大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、山本雅哉（京都大学）、田畑泰彦（京都大学）
「骨力学機能の再生に対するアパタイト密度ならびに配向性の役割」
日本金属学会 2005 年秋期（第 137 回）大会
広島、2005 年 9 月 28 日～30 日
- [27] 石本卓也（大阪大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、田畑泰彦（京都大学）
「ナノインデンテーションによる骨ヤング率解析法の検討」
日本金属学会 2005 年秋期（第 137 回）大会
広島、2005 年 9 月 28 日～30 日
- [28] 田中基嗣（京都大学）、青沼有紀（神戸大学）、安達泰治（京都大学）、上岡寛（岡山大学）、山本照子（岡山大学）、北條正樹（京都大学）
「メカノセンサーとしての骨細胞における力学刺激応答の in vitro 観察」
日本複合材料学会 第 30 回複合材料シンポジウム

愛媛、2005 年 10 月 19 日～21 日

- [29]安達泰治（京都大学）、児山欣典（神戸大学）、北條正樹（京都大学）、富田佳宏（神戸大学）
「海綿骨欠損内の骨梁構造形成に及ぼす力学的因子の影響」
第 32 回日本臨床バイオメカニクス学会
北海道、2005 年 10 月 28 日～29 日
- [30]河貝光寛（立命館大学）、高野直樹（立命館大学）、安達泰治（京都大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、山東篤（CREST 研究員）、櫛田慶幸（CREST 研究員）
「骨粗鬆症診断のための海綿骨解析へのマルチスケール応力によるアプローチ」
日本機械学会 第 16 回バイオフィロンティア講演会
滋賀、2005 年 11 月 10 日～11 日
- [31]青沼有紀（神戸大学）、田中基嗣（京都大学）、安達泰治（京都大学）、上岡寛（岡山大学）、山本照子（岡山大学）、矢野澄雄（神戸大学）、北條正樹（京都大学）
「局所変形負荷に対する単離骨細胞のカルシウム応答」
日本機械学会 第 16 回バイオフィロンティア講演会
滋賀、2005 年 11 月 10 日～11 日
- [32]山東篤（CREST 研究員）、榎元孝俊（立命館大学）、河貝光寛（立命館大学）、高野直樹（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、安達泰治（京都大学）、山本俊男（岡山大学）、河井まりこ（岡山大学）
「重合メッシュ法による生体硬組織のイメージベースモデリング」
日本機械学会 第 18 回計算力学講演会
つくば、2005 年 11 月 19 日～21 日
- [33]櫛田慶幸（CREST 研究員）、安達泰治（京都大学）、高野直樹（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、奥田洋司（東京大学）、山本俊男（岡山大学）、河井まりこ（岡山大学）
「アパタイト配向性を考慮した海綿骨応力分布の効率的計算」
日本機械学会 第 18 回計算力学講演会
つくば、2005 年 11 月 19 日～21 日
- [34]櫛田慶幸（CREST 研究員）、奥田洋司（東京大学）、安達泰治（京都大学）、高野直樹（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、山本俊男（岡山大学）、河井まりこ（岡山大学）
「並列有限要素法による海綿骨応力解析」
日本機械学会 第 18 回計算力学講演会
つくば、2005 年 11 月 19 日～21 日
- [35]松田亮（京都大学）、安達泰治（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「引張荷重下におけるアクチン分子の構造変化：分子動力学シミュレーションによる検討」
日本機械学会 第 18 回計算力学講演会
つくば、2005 年 11 月 19 日～21 日
- [36]石本卓也（大阪大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、山本雅哉（京都大学）、北郷明成（京都大学）、田畑泰彦（京都大学）
「硬組織再生過程における in vivo 応力、アパタイト結晶配向、力学機能の相関」
第 13 回顎顔面バイオメカニクス学会
大阪、2005 年 11 月 19 日～20 日
- [37]大橋芳夫（大阪大学）、寒知子（大阪大学）、石本卓也（大阪大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）
「一方向伸展ポア内に形成された新生骨の形成過程の医工学的解析」
バイオマテリアル学会 第 27 回バイオマテリアル学会大会

京都、2005 年 11 月 28 日～29 日

- [38]宮部さやか（大阪大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、山本雅哉（京都大学）、田畑泰彦（京都大学）

「結晶学的アプローチによる骨粗鬆症ラットもモデルの解析」

バイオマテリアル学会 第 27 回バイオマテリアル学会大会

京都、2005 年 11 月 28 日～29 日

- [39]中野貴由（大阪大学）、石本卓也（大阪大学）、李志旭（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、田畑泰彦（京都大学）

「生体・再生・疾患硬組織における生体アパタイト結晶の配向性と力学機能の相関」

バイオマテリアル学会 第 27 回バイオマテリアル学会大会

京都、2005 年 11 月 28 日～29 日

- [40]安達泰治（京都大学）

「ポーラス Scaffold 構造の設計・造形支援（デジタルモデリング・シミュレーション技術）」

バイオマテリアル学会 第 27 回バイオマテリアル学会大会

京都、2005 年 11 月 28 日～29 日

- [41]下川善道（京都大学）、安達泰治（京都大学）、北條正樹（京都大学）

「移動性細胞におけるアクチン骨格構造のひずみと脱重合の関連」

日本機械学会 第 18 回バイオエンジニアリング講演会

新潟、2006 年 1 月 13 日～14 日

- [42]伊藤慎一（京都大学）、田中基嗣（京都大学）、安達泰治（京都大学）、上岡寛（岡山大学）、山本照子（岡山大学）、北條正樹（京都大学）

「ニワトリ胚頭蓋冠培養組織内における骨細胞の力学応答観察」

日本機械学会 第 18 回バイオエンジニアリング講演会

新潟、2006 年 1 月 13 日～14 日

- [43]児山欣典（神戸大学）、安達泰治（京都大学）、北條正樹（京都大学）、富田佳宏（神戸大学）

「海綿骨再形成過程における骨基質線維配向に及ぼす力学的因子の影響」

日本機械学会 第 18 回バイオエンジニアリング講演会

新潟、2006 年 1 月 13 日～14 日

- [44]佐藤成道（京都大学）、安達泰治（京都大学）、田中基嗣（京都大学）、北條正樹（京都大学）

「骨細管・骨小腔の形態的特徴を考慮したリモデリングシミュレーション」

日本機械学会 第 18 回バイオエンジニアリング講演会

新潟、2006 年 1 月 13 日～14 日

- [45]安達泰治（京都大学）

「細胞内アクチン骨格構造システムのバイオメカニクス」

日本金属学会東海・関西支部学術討論会

ー若手生体材料研究者が目指す金属とセラミックス、高分子とのインテグレート生体多機能材料ー

名古屋、2006 年 1 月 20 日

- [46]安達泰治（京都大学）、佐藤成道（京都大学）、田中基嗣（京都大学）、高野直樹（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、北條正樹（京都大学）

「骨細胞ネットワークの形態モデリングと骨梁再構築シミュレーション」

55 回理論応用力学講演会

京都、2006 年 1 月 24 日～26 日

- [47] 山東篤 (CREST 研究員)、榎元孝俊 (立命館大学)、高野直樹 (立命館大学)、中野貴由 (大阪大学)、安達泰治 (京都大学)、馬越佑吉 (大阪大学)、山本俊男 (岡山大学)、河井まりこ (岡山大学)
「海綿骨のイメージベース・マルチスケール応力解析」
第 55 回理論応用力学講演会
京都、2006 年 1 月 24 日～26 日
- [48] 安達泰治 (京都大学)、佐藤成道 (京都大学)、田中基嗣 (京都大学)、北條正樹 (京都大学)
「骨細胞メカノセンサーネットワークの形態的特徴を考慮した骨梁リモデリングシミュレーション」
理研シンポジウム 生体力学シミュレーション研究
埼玉、2006 年 3 月 7 日
- [49] 高野直樹 (立命館大学)、櫛田慶幸 (CREST 研究員)、山東篤 (CREST 研究員)、榎元孝俊 (立命館大学)、中野貴由 (大阪大学)、馬越佑吉 (大阪大学)、山本敏男 (岡山大学)、河井まりこ (岡山大学)
「骨髄骨の高分解能イメージベース・バイオメカニクス・シミュレーション」
日本金属学会 2006 年度春期大会シンポジウム
東京、2006 年 3 月 21 日～23 日
- [50] 高野直樹 (立命館大学)、浅井光輝 (立命館大学)、中野貴由 (大阪大学)、馬越佑吉 (大阪大学)、安達泰治 (京都大学)、河井まりこ (岡山大学)、山本敏男 (岡山大学)
「均質化法による骨髄骨のマルチスケール・モデリングとその検証」
日本材料学会 第 55 期通常総会・学術講演会
長岡、2006 年 5 月 26 日～28 日
- [51] 山東篤 (CREST 研究員)、高野直樹 (立命館大学)、榎元孝俊 (立命館大学)、中野貴由 (大阪大学)、馬越佑吉 (大阪大学)、安達泰治 (京都大学)、河井まりこ (岡山大学)、山本敏男 (岡山大学)
「生体硬組織の高分解能イメージベース・マルチスケール解析」
日本計算工学会 第 11 回計算工学講演会
大阪、2006 年 6 月 12 日～14 日
- [52] 河貝光寛 (立命館大学)、高野直樹 (立命館大学)、山東篤 (CREST 研究員)、安達泰治 (京都大学)、中野貴由 (大阪大学)
「生体硬組織のイメージベース・マルチスケールシミュレータの開発」
日本計算工学会 第 11 回計算工学講演会
大阪、2006 年 6 月 12 日～14 日
- [53] 鈴木優介 (京都大学)、安達泰治 (京都大学)、櫛田慶幸 (原子力機構)、北條正樹 (京都大学)
「イメージベーストモデルを用いた骨再生用 Scaffold の構造設計」
日本計算工学会 第 11 回計算工学講演会
大阪、2006 年 6 月 12 日～14 日
- [54] 亀尾佳貴 (京都大学)、安達泰治 (京都大学)、櫛田慶幸 (原子力機構)、北條正樹 (京都大学)
「多孔質弾性論を用いた骨梁内間質液の微視的流体シミュレーション」
日本計算工学会 第 11 回計算工学講演会

大阪、2006 年 6 月 12 日～14 日

- [55]安達泰治（京都大学）、下川善道（京都大学）、Kennedy O. Okeyo（京都大学）、
北條正樹（京都大学）
「移動性細胞におけるアクチン骨格構造のひずみと脱重合の関連」
日本バイオレオロジー学会 第 29 回日本バイオレオロジー学会年会
福岡、2006 年 6 月 15 日～17 日
- [56]Taiji Adachi（京都大学）、Yoshitaka Kameo（京都大学）、Masaaki Hojo（京都大学）
「Multiscale Modeling and Simulation of Trabecular Bone Remodeling Considering
Interstitial Fluid Flow in Lacuno-Canalicular System」
7th World Congress on Computational Mechanics
ロサンゼルス、2006 年 7 月 16 日～22 日
- [57]Naoki Takano（立命館大学）、Mitsuhiro Kawagai（立命館大学）
「Toward Biomedical Use of Advanced Multi-scale Stress Simulation of Trabecular
Bone」
7th World Congress on Computational Mechanics
ロサンゼルス、2006 年 7 月 16 日～22 日
- [58]石本卓也（大阪大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）
「骨質指標としてのアパタイト配向性の重要性の検討～長管骨欠損部再生モデルを用い
て」
第 26 回骨形態計測学会
新潟、2006 年 7 月 28 日～29 日
- [59]Kennedy O. Okeyo（京都大学）、Yoshimichi Shitagawa（京都大学）、Taiji Adachi
（京都大学）、Masaki Hojo（京都大学）
「Quantitative Evaluation of Strain Field in the Lamella Region of Cellular
Fragments from Fish Keratocytes」
5th World Congress of Biomechanics
ミュンヘン、2006 年 7 月 29 日～8 月 4 日
- [60]Taiji Adachi（京都大学）、Narumichi Sato（京都大学）、Mototsugu Tanaka（京都大
学）、Masaki Hojo（京都大学）
「Modeling and Simulation of Trabecular Surface Remodeling Considering
Morphological Characteristics of Osteocyte Network」
5th World Congress of Biomechanics
ミュンヘン、2006 年 7 月 29 日～8 月 4 日
- [61]Mototsugu Tanaka（京都大学）、Yuki Aonuma（京都大学）、Taiji Adachi（京都大学）
Hiroshi Kamioka（京都大学）、Teruko Takano-Yamamoto（京都大学）、Masaki Hojo（京
都大学）
「Calcium Response in Isolated Chick Osteocytes and Osteoblasts to Direct
Deformation」
5th World Congress of Biomechanics
ミュンヘン、2006 年 7 月 29 日～8 月 4 日

- [62]石本卓也（大阪大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、山本雅哉（京都大学）、田畑泰彦（京都大学）
「材料工学的手法による長管骨再生過程の解析」
第9回日本組織工学会
京都、2006年9月7日～8日
- [63]田中基嗣（京都大学）、安達泰治（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「骨細胞におけるメカノセンシング挙動のその場観察」
日本機械学会 2006 年度年次大会
熊本、2006 年 9 月 18 日～22 日
- [64]鈴木優介（京都大学）、安達泰治（京都大学）、櫛田慶幸（原子力機構）、北條正樹（京都大学）
「骨梁内部の微細構造を考慮した海綿骨イメージベース解析」
日本機械学会 2006 年度年次大会
熊本、2006 年 9 月 18 日～22 日
- [65]島田義孝（京都大学）、安達泰治（京都大学）、堤 定美（京都大学）
「アクチンフィラメント先端における重合モデリング：ブラウン動力学を用いた検討」
日本機械学会 2006 年度年次大会
熊本、2006 年 9 月 18 日～22 日
- [66]松田 亮（京都大学）、安達泰治（京都大学）、曾我部正博（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「アクチンフィラメント引張剛性の分子動力学シミュレーションによる評価」
日本機械学会 2006 年度年次大会
熊本、2006 年 9 月 18 日～22 日
- [67]伊藤慎一（京都大学）、田中基嗣（京都大学）、安達泰治（京都大学）、上岡 寛（岡山大学）、山本照子（東北大学）、北條正樹（京都大学）
「骨マトリックス内における骨細胞の変形観察」
日本機械学会 2006 年度年次大会
熊本、2006 年 9 月 18 日～22 日
- [68]青沼有紀（神戸大学）、田中基嗣（京都大学）、安達泰治（京都大学）、上岡 寛（岡山大学）、山本照子（東北大学）、矢野澄雄（神戸大学）、北條正樹（京都大学）
「単一の単離骨細胞における局所変形による力学刺激とカルシウム応答の関係」
日本機械学会 2006 年度年次大会
熊本、2006 年 9 月 18 日～22 日
- [69]Kennedy O. Okeyo（京都大学）、安達泰治（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「Observation of Actin Network Flow in Lamellipodia of Fish Keratocyte Using Fluorescent Speckle Microscopy」
日本機械学会 2006 年度年次大会
熊本、2006 年 9 月 18 日～22 日
- [70]亀尾佳貴（京都大学）、安達泰治（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「間質液流れを考慮した骨梁リモデリングシミュレーション」

日本機械学会 2006 年度年次大会
熊本、2006 年 9 月 18 日～22 日

- [71]河貝光寛（立命館大学）、高野直樹（立命館大学）、安達泰治（京都大学）、
中野貴由（大阪大学）、田原大輔（CREST 研究員）
「海綿骨の高分解能イメージベース統合分析ソフトの開発」
日本機械学会 2006 年度年次大会
熊本、2006 年 9 月 18 日～22 日

③ ポスター発表 （国内会議 4 件、国際会議 2 件）

- [1]Katsuya Sato(山口大学)、Taiji Adachi(京都大学)、Masaki Hojo(京都大学)、
Yoshihiro Tomita(神戸大学)
「Release of Intracellular Tension Induces the Rapid Disassembly of Actin Stress
Fibers in Osteoblastic Cells」
The Second Japan-Switzer and Workshop on Biomechanics
京都、2005 年 9 月 12 日～16 日
- [2]山東篤（CREST 研究員）、高野直樹（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉
（大阪大学）、安達泰治（京都大学）、山本俊男（岡山大学）、河井まりこ（岡山大学）、
河貝光寛（立命館大学）、榎元孝俊（立命館大学）
「生体硬組織のイメージベースモデリングと重合メッシュ法による in vivo 応力解析」
日本機械学会 材料力学部門 M&M2005 材料力学カンファレンス
福岡、2005 年 11 月 4 日～6 日
- [3]浅井光輝（立命館大学）、河貝光寛（立命館大学）、高野直樹（立命館大学）、
中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、安達泰治（京都大学）
「海綿骨骨梁の BAp 配向を考慮した均質化解析と X 線回折による計測」
日本機械学会 材料力学部門 M&M2005 材料力学カンファレンス
福岡、2005 年 11 月 4 日～6 日
- [4]伊藤慎一（京都大学）、田中基嗣（京都大学）、安達泰治（京都大学）、
上岡寛（岡山大学）、山本照子（岡山大学）、北條正樹（京都大学）
「生骨組織への力学刺激に対する骨細胞カルシウム応答のリアルタイム解析」
富士裾野 21 世紀フォーラム
静岡、2006 年 1 月 27 日～28 日
- [5]D. Tawara(CREST 研究員)、J. Sakamoto（金沢大学）、H. Murakami（金沢大学）、
N. Kawahara（金沢大学）、J. Oda（金沢大学）、K. Tomita（金沢大学）
「Bone Fracture Analysis of Osteoporosis Vertebra to Evaluate Therapeutic Effect
By Patient-Specific Finite-Element Method」
5th World Congress of Biomechanics
ミュンヘン、2006 年 7 月 29 日～8 月 4 日
- [6]安達泰治（京都大学）、鈴木優介（京都大学）、北條正樹（京都大学）
「骨再生用 Scaffold の構造設計支援シミュレーション：イメージベースモデルを用いた
検討」
第 9 回日本組織工学会
京都、2006 年 9 月 7 日～8 日

（4）特許出願

①国内出願（２件）

1. “数値解析システム、その数値解析プログラム、及びその数値解析方法”
発明者：高野 直樹（立命館大学）
出願人：学校法人立命館
出願日：平成 17 年 5 月 12 日
出願番号：2005-140198
2. “3 次元オブジェクト内で 3 次元的に分布するテンソル量を表示するコンピュータプログラム、及びテンソル量表示画像データ作成方法”
発明者：高野 直樹（立命館大学）、河貝 光寛（立命館大学大学院）
出願人：学校法人立命館
出願日：平成 17 年 8 月 31 日
出願番号：2005-252086

②海外出願（０件）

（５）受賞等

①受賞

- [1] 中野貴由（大阪大学）
第 22 回日本骨代謝学会感謝状
「ナノアパタイトの結晶配向性に注目した再生・疾患硬組織へのアプローチ（特別講演）」に対して
2004 年 8 月
- [2] 石本卓也（大阪大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、山本雅哉（京都大学）、田畑泰彦（京都大学）
平成 16 年度日本金属学会・鉄鋼協会関西支部材料開発研究会最優秀ポスター賞
「再生材料の開発と材料学的評価」に対して
2004 年 12 月
- [3] 河貝光寛（立命館大学）、高野直樹（立命館大学）、中野貴由（大阪大学）、馬越佑吉（大阪大学）、安達泰治（京都大学）、榎元孝俊（立命館大学）、山本俊男（岡山大学）、河井まりこ（岡山大学）
日本材料学会第 54 期学術講演会 優秀講演発表賞
「海綿骨のモルフォロジー分析と均質化法による応力解析」に対して
2005 年 5 月
- [4] 安達泰治（京都大学）
JACM Award for Young Investigators in Computational Mechanics
(Japan Association for Computational Mechanics)
2005 年 7 月
- [5] 中野貴由（大阪大学）
感謝状
「口腔顔面頭蓋再生研究国際シンポジウム、シンポジウム講演」に対して

International Symposium of Maxillofacial & Regenerative Biology in OKAYAMA 2005,
Chairman (Prof. Noriyuki Nagai)
2005 年 9 月

- [6] 中野貴由 (大阪大学)
第 2 回日本金属学会村上奨励賞
日本金属学会
2005 年 9 月

- [7] 寒 知子 (大阪大学)、石本卓也 (大阪大学)、中野貴由 (大阪大学)、馬越佑吉 (大阪大学)、中嶋英雄 (大阪大学)
平成 17 年度日本金属学会・鉄鋼協会関西支部材料開発研究会優秀ポスター賞
「骨微細構造の異方性を考慮した指向性ポーラスインプラントの埋入設計」に対して
2005 年 12 月

- [8] 石本卓也 (大阪大学)、中野貴由 (大阪大学)、馬越佑吉 (大阪大学)
21 世紀 COE プログラム「構造・機能先進材料デザイン研究拠点の形成」
第 4 回シンポジウム最優秀ポスター賞
「結晶学的アプローチによる骨再生過程の解明」に対して
2006 年 3 月

- [9] 安達泰治 (京都大学)
日本臨床バイオメカニクス学会 学会奨励賞
2006 年 10 月

②新聞報道

- [1] 高野直樹 (大阪大学 (当時))
「計算力学研究最前線
医学、工学の枠を越え、幅広いユーザーのニーズに応える
マルチプロフェッショナル・シミュレーターの構築を目指して」
朝日新聞 (九州版)、2003 年 11 月 6 日
- [2] 中野貴由 (大阪大学)
「「骨の強度」の調査方法を新発見!!」
阪大ウォーカー、阪大 NEWS～俺らの大学、結構スゴい!～、2006 年 4 月号 (No. 91)
- [3] 中野貴由 (大阪大学)
「骨の健康診断に新指標 症状の把握, 正確に」
日本経済新聞、2006 年 4 月 24 日
- [4] 高野直樹 (立命館大学)
「骨の強さ, より正確に 立命館大が解析ソフト 骨折リスク診断など応用へ」
日刊工業新聞、2006 年 6 月 12 日
- [5] 中野貴由 (大阪大学)
「金属研究生かす新手法 骨の強度 正確測定」

日経産業新聞、 2006 年 7 月 20 日

③その他
なし

(6)その他特記事項
なし

6 結び

最大の目標であったマルチプロフェッショナル・シミュレータが予定通り完成し、期間中に歯科医師による試用が始まったこと、期間終了後直ちに頒布を開始できるめどが立っていることから、目標は達成できたと考える。さらに、予定していなかったヒト腰椎骨の解析や、期間中に研究項目を追加して実施し、成果が得られた。一方、解析時間という点ではさらに高速化を図り実用性を高めたいとの課題も残ったため、総合すると達成度は95%と考える。ただし高速性については、64ビットパソコンやPCクラスタへの対応による改善は十分に見込めると考える。

これまで、正確に評価しようがなかった異方性を難なく考慮できる本手法を医師らに提案し、実用的ソフトウェアを提供することにより、医師らが想像しえなかったバイオメカニクス・シミュレーションを可能にした。医師らは計算力学の専門家に頼るしかない状況において、ソフトウェアベンダーでも開発は到底不可能な新規理論・モデリング手法・可視化法・GUIを、誰でも使える形で提供できた。骨質の研究に対してエポックメイキングになる成果であると考えられる。これまで、種々のパラメータの影響の有無、正負の相関性程度しか議論できない場合もあった事項に対しても、今後は定量的な深い議論が可能になるものと予想される。また、ごく一部を2次元的にしか見ていなかった海綿骨は、その内部まで3次元的に、しかも構造だけでなく応力(主応力ベクトル)まで観察できる本ソフトウェアは、大幅な親展をもたらすと期待される。急務である骨粗鬆症研究と診断・治療への還元という命題にこたえるべく、通常の5年の研究期間を3年に短縮して医師らへのソフトウェア提供を早期に実現したことは意味あることと考える。単なる手法開発とデモ事例の提供、限られたユーザしか使いこなせないソフトウェア開発と異なり、計算力学の専門家のコンサルティング無しに使えるソフトウェア、極限まで操作を減らしたソフトウェアの開発を当初から目指したことは、今後の啓蒙と普及の努力を続ける限り、インパクトを与えうるものと考えられる。

さらに、生体骨をとりまくマルチスケールに起こる現象の連鎖を数理モデル化することに挑戦した。本研究成果のソフトウェアを核として、医師らとの連携をさらに強化し、研究を持続することによる飛躍が大いに期待されるステージまで上りつめることができた。細胞(生化学)までを計画に盛り込み実施したことが、こうした将来展開につながった。

再掲しないが図3-24の将来像を明確に描けたことは大きな進展であった。今後は、図3-24に沿って、マイクロ応力検知、細胞活動、リモデリング、それにより生み出される骨梁ネットワーク構造、骨小腔・骨細管ネットワーク構造、BAp配向に起因する異方性、マクロ特性とマクロ境界条件下でのマイクロ・マクロ挙動(変形・応力)、そしてマイクロ応力検知に戻る連鎖を考慮したバイオダイナミクス・シミュレーションを実現することにより、薬剤投与や製薬にも寄与する研究へと発展することが期待される。

これを実現するためには、ナノ構造である骨小腔・骨細管ネットワーク構造をとらえるため、TEMトモグラフィー技術などを採用し、新たなる超高分解能イメージベース・シミュレーションの可能性を探ることが考えられる。また、ナノインデンテーション法によるヤング率測定をさらに高精度化、異方性の測定まで可能にすべく、たとえばMEMS(micro electro mechanical system)技術を駆使するなどの新しい可能性を探ることが考えられる。これらを総合して、新しい超高分解能ナノメカニクスの研究とのリンクが期待される。

また、本研究で示した骨梁ネットワーク構造中の荷重伝達経路について、最近注目される複雑系科学の一分野であるパーコレーション理論の考えを取り入れることが考えられる。正確なモルフォロジー分析、マルチスケール応力解析結果を、より臨床的に活用しやすいよう統計・数理モデルとして編纂する手段の候補として検討の価値があると考えられる。

本研究で扱わなかった歯科分野で注目されるインプラントを考慮した解析、複雑な荷重条件(力学的環境)下の顎骨への新展開に向けても、さらなる研究とソフトウェアへの機能追加が望まれる。

本研究プロジェクトの研究組織は、計算力学を主たる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)と、材料科学を専門とする中野助教授(大阪大学)、生体力学を専門とする安達助教授(京都大学、研究開始時は神戸大学)のコンパクトな組織で、研究チーム内に異分野融合が実現されていたこと、若手チームの近隣の地の利を生かした密な会合、各グループに個別

テーマを設定するというよりは単一のサブテーマを共同で解決していくスタイルを取った、という特徴がある。医師らには客観的にオブザーバとして協力をいただいた。これが非常にうまく機能したと考える。バイオメカニクスの分野は、理論を立てる以前に、十分な実験・観察があり、そこから考えられる仮説にもいくつかの可能性があるため、それを互いの見方から議論を尽くした上で、ソフトウェアに反映することができた。まさにこの3名だからこそ達成しえたものと感じる。

研究費も、実験・観察・検証のための最先端機器の導入に多く割いた。X線CT装置、X線回折装置、DEXA法装置、骨試料作成用の装置、細胞実験用の各種装置である。時には通常でない観察法にも挑戦し、理工系の各専門分野の目で時間をかけて丹念に観察を行うことができたことは、ソフトウェア開発にも反映された。機器導入は、研究の進展にともない、柔軟に対応して下さった研究事務所と研究総括 土居先生らのお陰である。

ソフトウェア開発(プログラミング)に関しても、医師らが使えるGUIを実現するため、一部外注によりGUI開発をしたことが、期間終了後直ちに頒布を可能とすることにつながった。研究の第1フェーズとしての初期目標をほぼ達成できたのは、こうした研究体制を支援いただいたCREST制度のお陰である。医師らに対しても、JST CREST による開発であることは、ソフトウェア使用の敷居を低くしてくれるものであった。思わぬ点でもCREST制度の恩恵が見えた。複数の異分野の理工系専門家、医師、そして実験をともなう検証、高度なグラフィクスとGUIのプログラマがすべて揃って初めて高度な実用的ソフトウェアは実現できる。プログラマ主体で進められる現在の医療用ソフトウェア開発に信頼性という側面から警鐘を鳴らしたい。

また、2年目に2名のポスドク研究員を、3年目も1名のポスドク研究員を雇用した。彼らは、異分野を融合した本研究チームの中で、容赦ない先端的・専門的議論についていくために努力し、その結果、研究や知識の幅を広げつつ、その中で自分の位置づけを確認することができたと思う。学生は、その中に混じって何とかついていこうと努力し、実際に素晴らしい成果の一部を出してくれた。大阪大学の石本君は、修士課程から博士後期課程へと進学を決意し、学会講演会でも高い評価を受けるまでになった。

医師らをあえてチームメンバーとせず、中立にオブザーバとして意見をうかがい、多大なる協力をいただき、目に見えるソフトウェアという形で医師らに還元しつつ、研究終了後の新展開の第2ステップではチームに参加していただこう、という計画も有効に機能した。その分、3年という短期間でソフトウェア開発を完了するというノルマを自らに課し、現実に達成できたため、次ステップが大いに期待できる状況にある。今後は、医歯系の学会をも巻き込んだ大規模な研究へ進む覚悟である。