

## 代替物の劣化吸収と新生骨の形成を考慮した 骨組織再生シミュレーション

安達 泰治<sup>\*</sup>, 河野 雄二<sup>†</sup>, 富田 佳宏<sup>#</sup>

<sup>\*</sup> 神戸大学 工学部 機械工学科  
神戸市灘区六甲台町 1-1  
e-mail: adachi@mech.kobe-u.ac.jp

<sup>†</sup> 神戸大学大学院 自然科学研究科  
神戸市灘区六甲台町 1-1  
e-mail: kawano@solid.mech.kobe-u.ac.jp

<sup>#</sup> 神戸大学 工学部 機械工学科  
神戸市灘区六甲台町 1-1  
e-mail: tomita@mech.kobe-u.ac.jp

### Abstract

For a bone regeneration using a biodegradable scaffold, design of its external shape and geometry of porous microstructure is a key issue to control the structural properties of regenerated bone tissue as well as the regeneration process. During and after the regeneration process, in which degradation of the scaffold and formation of the new bone occurs in the same time frame, bone-scaffold system is required to keep and obtain a desired mechanical function such as the stiffness as a structural system. In this study, a computational simulation method for a bone-scaffold system in the bone tissue regeneration process was newly proposed, and basic characteristics of the method were discussed through case studies using a simple model.

### 1. はじめに

骨の組織再生工学は、生分解性材料により作成された骨代替物(Scaffold)を用いて、損傷・欠損した骨組織の再生を試みるものであり<sup>(1)</sup>, 骨代替物の形状・微視構造の設計が、重要な課題の一つである。骨代替物の劣化・吸収と新たな骨の形成過程は、お互いが密接に関わり合あう複雑な現象であり、また、再生が完了するまでの間、両者からなる骨-代替物系には、構造体としての力学的機能が求められる。そのため、骨代替物の構造設計を行う上で、初期の構造力学特性のみならず、一連の再生過程における骨-代替物系の構造力学特性を考慮することが必要となる。本報では、代替物の劣化・吸収と新生骨の形成を同時に表現し得る骨組織再生シミュレーションモデルを構築し、再生過程および再生完了後の骨構造を力学的に評価する。おこなう

### 2. 骨組織再生シミュレーションモデル

#### 2.1 骨代替物の劣化・吸収モデル

骨代替物の劣化・吸収は、生分解性ポリマーの加水分解<sup>(2)</sup>に伴う分子量の低下に起因する。また水分は、骨代替物の表面だけでなく内部にも浸透し、その力学特性を低下させる<sup>(3)</sup>。そこで、骨代替物の力学特性の変化は、局所の分子量および水分量によ

り記述されると仮定し, 骨代替物の局所含水率  $c$  の変化を拡散方程式  $\partial c / \partial t = D \nabla^2 c$  を用いて表現する. ここで,  $D$  は拡散係数である. さらに, 分子量  $W$  の分解速度  $\dot{W}$  を, 含水率  $c$  の単調関数とした. また, 骨代替物は等方線形弾性体と仮定し, ヤング率を  $E_s$ , ポアソン比を  $\nu_s$  とした. ここで, ヤング率  $E_s$  は, 分子量  $W$  の一次増加関数として近似した.

## 2.2 新生骨の形成モデル

骨-代替物系において, 新たな骨は, 代替物表面ならびに骨表面に形成されると仮定し, 骨梁表面再構築モデル<sup>(4)</sup>を援用する. 骨形成を担う骨芽細胞に対する力学的な刺激量として, 代替物表面局所における応力  $\sigma_c$  と, その近傍の応力の代表値  $\sigma_d$  との比  $\Gamma = \ln(\sigma_c / \sigma_d)$  を骨形成の駆動力とする. 骨代替物表面における骨の形成速度  $\dot{M}$  は,  $\Gamma > 0$  で  $\dot{M} > 0$ ,  $\Gamma \leq 0$  で  $\dot{M} = 0$  とする. 新たに形成される骨は, 等方線形弾性体と仮定し, ヤング率を  $E_b$ , ポアソン比を  $\nu_b$  とした.

## 2.3 骨-代替物系の力学的機能変化の評価

代替物の劣化・吸収と新生骨の形成が同時に進行する骨の再生過程における, 骨-代替物系の構造体としての剛性変化の概略図を Fig.1 に示す. 力学的な機能として, 骨-代替物系のひずみエネルギーを示すと, 初期においては, 骨の形成が十分に発達していないため, 骨代替物がひずみエネルギーを負担し, 同図中に示すように, 劣化に伴うひずみエネルギーの増加が見られる. その後, 骨代替物の吸収による体積減少に伴い, 骨代替物の受け持つひずみエネルギーが, 破線で示すように減少し, 骨代替物は, 荷重支持機能を失っていく. その一方で, 骨部では, 点線で示すように, 骨再生に伴い, ひずみエネルギーの負担が増加し, 最終的には, 骨代替物の劣化・吸収の完了により, 全ひずみエネルギーと等しくなる. この間, 実線で示す全ひずみエネルギーは, 増加と減少を繰り返しながら, 最終的に一定の値へと収束する. すなわち, 構造体内部では, 骨代替物から骨へと主たる荷重支持体の置換が生じているものの, 系全体としては, 剛性をほぼ維持している.

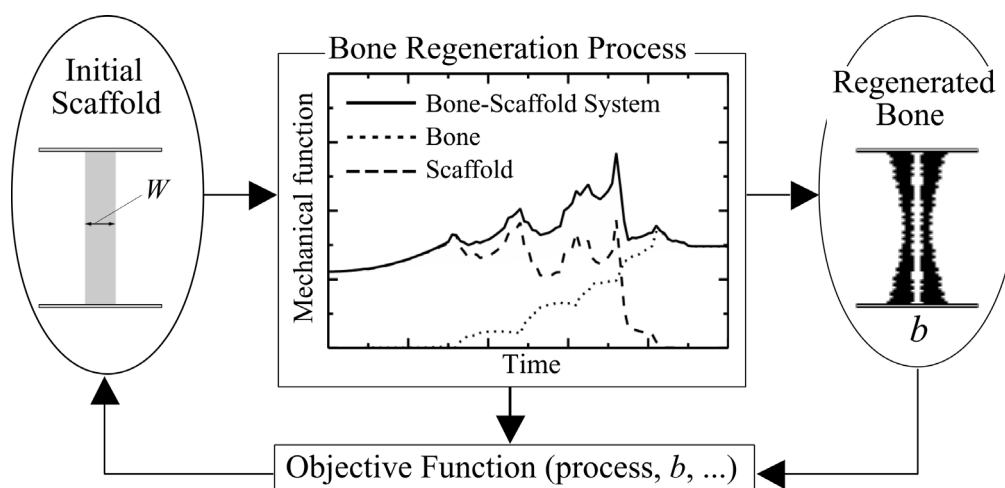


Fig. 1: Computational simulation of bone regeneration process.

実際の骨代替物の構造設計においては, Fig.1 に示すように, 骨一代替物系の骨再生シミュレーションを通じて, 再生過程および新たな骨形成後の構造体としての剛性を評価し, これが, 目的とする値になるよう, 初期の骨代替物形状を修正する手続きをとることになる.

### 3. 単純骨構造の再生シミュレーション

#### 3.1 シミュレーションモデル

二次元単純骨構造モデルを作成し, 骨構造の再生シミュレーションを行う. Fig.2(a) に示すように, 一辺  $100\mu\text{m}$ , 厚さ  $1.0\text{mm}$  の要素  $50\times 50$  を用い, 上下端に仮想的な剛体板を配置した一本の骨代替物モデルを作成した. 境界条件は, 上端面に一定荷重  $446\text{N}$  の条件下で一様変位  $u$  を与え, 下端面は固着とした. 材料定数は,  $E_s = 20\text{GPa}$ ,  $\nu_s = 0.3$  および  $E_b = 20\text{GPa}$ ,  $\nu_b = 0.3$  とした. 応力解析は, 二次元平面ひずみ問題とした. 各要素に対して, 含水率  $c$  の発展は差分法を用い, 相当応力  $\sigma$  は有限要素法を用いて求めた.

#### 3.2 骨構造の形態変化

骨構造の再生過程における, 骨および骨代替物の形態変化を Fig.2(b)-(f) に示す. 再生初期では, モデルの上下端表面において, 骨代替物の劣化が不均一に進行し, その近傍に骨が形成される. さらに, 形成された骨により, 近傍の応力が不均一となるため, Fig.2(b) に示されるように, 上下端において局所的な骨の形成が生じる. その後, 初期の骨形成部位から骨が成長すると同時に, 骨代替物の劣化・吸収が, Fig.2(c) から(e)のように進行し, 最終的に, Fig.2(f) に示される骨 2 本からなる平衡な構造体となった. このように, 一連の再生過程において, 骨代替物から骨へと構造体が置き換わる様子が示された.

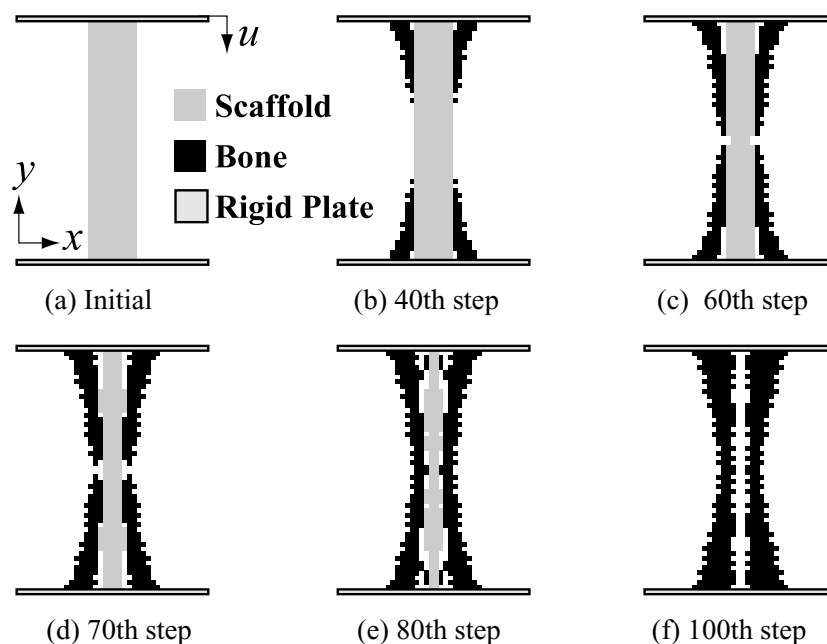


Fig.2: Degradation of scaffold and new bone regeneration.

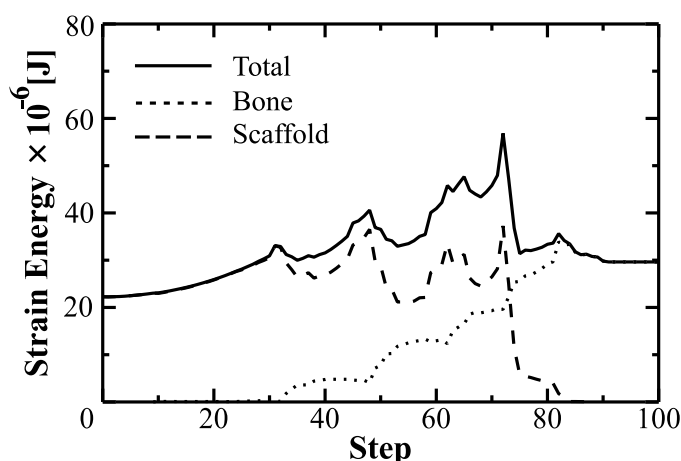


Fig.3: Change in strain energy in regeneration process.

### 3.3 骨一代替物系の剛性の変化

骨構造の再生過程における、骨および骨代替物のひずみエネルギー、およびその合計の変化を Fig.3 に示す。初期の 30th step までは、骨の形成が十分に発達していないため、骨代替物がひずみエネルギーを負担し、劣化に伴うひずみエネルギーの増加が見られる。その後、吸収による体積の減少に伴い、ひずみエネルギーも減少し、荷重支持機能を失っていく。一方で、骨部では、骨再生に伴い、ひずみエネルギーの負担が増加し、骨代替物の劣化・吸収完了により、全ひずみエネルギーと等しくなる。この間、全ひずみエネルギーは、増加と減少を繰り返しながら、最終的に一定の値へと収束する。すなわち、構造体内部では、骨代替物から骨へと主たる荷重支持体の置換が生じているものの、系全体としては、剛性を維持している。

## 3. 単純骨構造の剛性評価

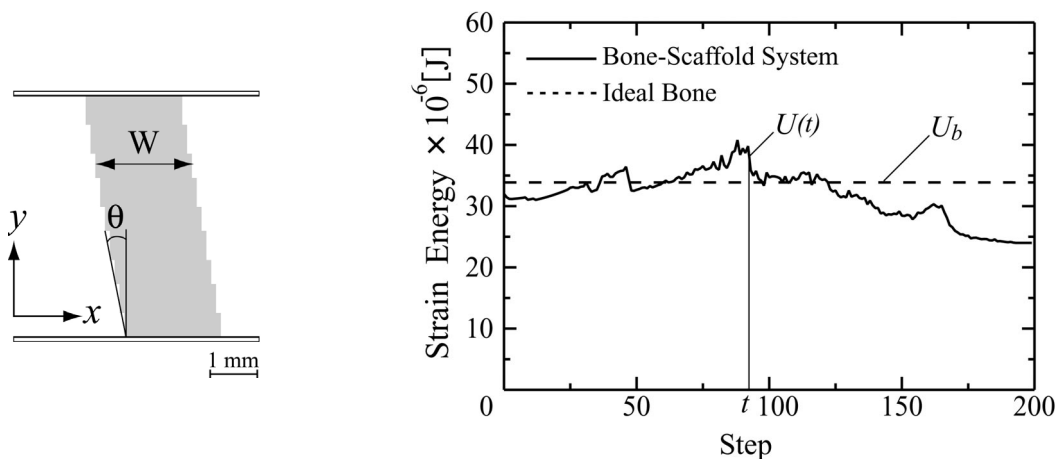
### 3.1 評価関数

骨構造の再生シミュレーションを用い、初期形状が再生過程における構造体の剛性変化に及ぼす影響を力学的に検討する。単純骨構造モデルとして、Fig.4(a)に示すように、一辺 5.0mm、厚さ 1.0mm の領域を、有限要素  $50 \times 50$  を用いて離散化し、そこに、幅  $W$  の骨代替物部材を角度  $\theta$  に配置した。上下端に仮想的な剛体板を介して一定荷重 340N の条件下で一様変位  $u$  を与え、下端面は固着とした。ここでは、骨代替物の部材幅  $W$  および角度  $\theta$  が初期の骨代替物形状を決定する。例えば、初期形状  $W = 2.0\text{mm}$ 、 $\theta = 9.10\text{deg}$  に対して、骨の再生過程における骨一代替物系の全ひずみエネルギー  $U(t)$  は、Fig.4(b)に実線で示すように、時間的に変化する。また、同図において、破線は理想的な骨組織の同荷重下におけるひずみエネルギー  $U_b$  を示している。本報では、理想的な骨組織を、 $\theta = 0\text{deg}$ 、 $W = 1.0\text{mm}$  の骨要素とした。これらのひずみエネルギーの値を、構造体としての剛性評価の指標として用いるものとし、次の二つの評価関数

$$\Phi_p = \int_0^T \frac{|U(t) - U_b|}{T} dt \quad (1)$$

$$\Phi_f = |U(\infty) - U_b| \quad (2)$$

を定義する. ここで,  $T$  は骨代替物の劣化・吸収が完了し, 骨構造が再生するまでの時間を表す. また,  $U(\infty)$  は, 再生完了後における骨構造のひずみエネルギーを表す. すなわち,  $\Phi_p$  は骨構造の再生過程における骨-代替物系の剛性を評価する関数であり,  $\Phi_f$  は, 再生が完了した骨組織の剛性を評価する関数である.



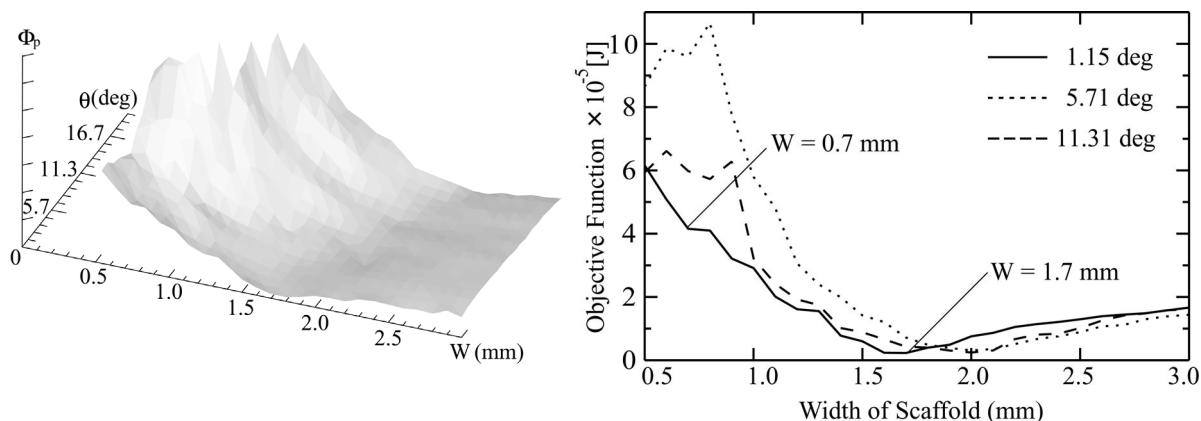
(a) A simple scaffold model.

(b) Change in strain energy.

Fig. 4: Simulation of regeneration process for simple model with design variables  $W$  and  $\theta$ .

### 3.2 初期形状パラメータの影響

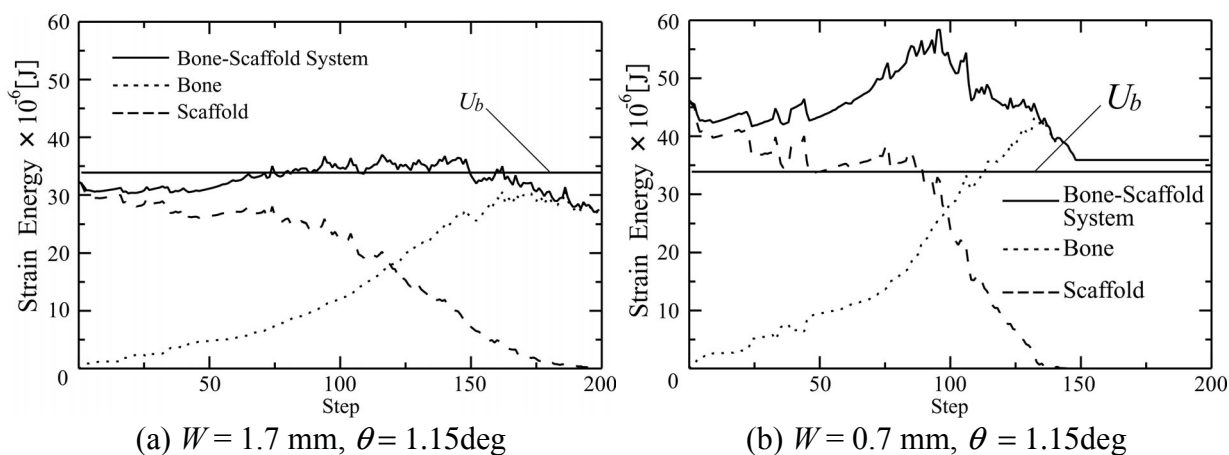
骨代替物の初期形状パラメータである角度  $\theta$  を 0deg から 20deg まで, 骨代替物の幅  $W$  を 0.5mm から 3.0mm まで変化させ, 骨構造再生シミュレーションを行った. 形状パラメータ  $\theta$  および  $W$  に対する評価関数  $\Phi_p$  値を, Fig.5(a)に示す. 角度  $\theta$  一定の断面を見ると, Fig.5(b)に示すように,  $\Phi_p$  は, 初期部材幅  $W$  に対して下に凸となり, 極小値を持つことがわかる. Fig.5(a)に示す  $\Phi_p$  の曲面から, その最小値を探索すると, 初期形状パラメータ  $W = 1.7\text{mm}$ ,  $\theta = 1.15\text{deg}$  が得られた. このことは,  $\theta = 0\text{deg}$ ,  $W = 1.0\text{mm}$  と仮定した理想骨と等しい代替物の初期形状が, 必ずしも再生過程を考慮した評価関数  $\Phi_p$  の最小値を与えないことを示している.



(a)  $\Phi_p$  for  $W(0.5-3.0\text{mm})$  and  $\theta(0-20\text{deg})$

(b)  $\Phi_p$  for  $\theta=1.15, 5.71, \text{ and } 11.31\text{deg}$

Fig.5: Objective function  $\Phi_p$  for simple bone regeneration



(a)  $W = 1.7 \text{ mm}$ ,  $\theta = 1.15 \text{ deg}$  (b)  $W = 0.7 \text{ mm}$ ,  $\theta = 1.15 \text{ deg}$   
 Fig.6: Change in strain energy in bone regeneration process

評価関数  $\Phi_p$  の最小値が得られた初期形状パラメータ  $W = 1.7 \mu\text{m}$ ,  $\theta = 1.15 \text{ deg}$ , および、それらとは異なるパラメータの一例として、 $W = 0.7 \mu\text{m}$ ,  $\theta = 1.15 \text{ deg}$  に対する再生過程におけるひずみエネルギーの変化を Fig.6 にそれぞれ示す. 最小値を与える初期形状を用いた Fig.6(a)では、初期から再生が完了するまでの間、常に骨-代替物系の全ひずみエネルギーが、理想骨のひずみエネルギー  $U_b$  に近い値をとっており、再生過程を通じて、力学的な機能が保たれることが期待できる. 一方これに対して、Fig.6(b)においては、代替物の劣化・吸収と新たな骨の形成に時間的なずれが生じ、両者間の力学的機能の移行がスムーズに行なわれていないことがわかる. 例えば、同図において、90～100step あたりでは、全ひずみエネルギーが、理想骨の約 2 倍まで増加しており、構造体としての剛性の低下が避けられないことが予想される.

#### 4. おわりに

本報では、骨代替物の劣化・吸収および新生骨の形成を同時に表現するシミュレーションモデルを提案し、単純骨構造モデルに適用した. その結果、骨構造再生過程における形態および力学的な機能が、骨代替物から骨へと置き替わる様子が再現できた. また、単純骨構造における各形状パラメータと構造剛性との関係について、再生過程および再生完了後の骨-代替物系の力学的機能を表す評価関数を用いて検討した. これら二つは、互いに重要な意味を持つため、目的に応じてこれらの評価関数を関連付ける必要がある. 今後、三次元の複雑形状に本手法を適用し、実験との比較により詳細な検討を行うとともに、骨代替物の微視構造の設計手法について検討を進める.

#### 5. 参考文献

- (1) Langer, R. and Vacanti, J. P., Tissue engineering, *Science*, **260** (1993), 920-926.
- (2) Hutmacher, D., Hurzeler, M. B., and Schliephake, H., A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, **11-5** (1996), 667-678.
- (3) Wong, W. H. and Mooney, D. J., Synthesis and properties of Biodegradable polymers used as synthetic matrices for tissue engineering, In: *Synthetic Biodegradable Polymer Scaffold*, (Eds. Atala, A. et al.) (1997), 51-82, Brikhauser Boston.
- (4) Adachi T., Tsubota K., Tomita, Y., and Hollister, S. J., Remodeling simulation for cancellous bone using microstructural voxel finite element models, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, (in press).