

骨細胞によるメカノセンシングを考慮した 骨梁リモデリングの数理モデルとシミュレーション

安達 泰治^{*}, 尾迫 佑樹, 田中 基嗣[†], 北條 正樹[#]

京都大学大学院 工学研究科 機械工学専攻
京都市左京区吉田本町

^{*} e-mail: adachi@mech.kyoto-u.ac.jp

[†] e-mail: mototsugu@mech.kyoto-u.ac.jp

[#] hojo_cm@mech.kyoto-u.ac.jp

Abstract Living bone tissue has an ability to adapt its internal structure and outer shape to the mechanical environment through the processes of remodeling as well as regeneration; those are defined as the coupled formation and resorption by cellular activities. One of the important questions is how mechanical stimulus at the cellular level is integrated into the tissue level remodeling/regeneration through the complex hierarchical systems to construct trabecular/cancellous bones with a mechanical integrity to match with their functional demands. This study focused on the osteocyte network systems embedded in bone matrix; known as a candidate system of the mechanosensory mechanism. From the multi-scale biomechanics viewpoint, we proposed a mathematical model of adaptive bone remodeling considering this complex sensory network systems, and conducted computational simulation using a voxel finite element method. Through a case study of remodeling for a simple bone unit under compressive loading, basic features of the proposed model to express the trabecular surface-remodeling phenomenon were demonstrated.

1. はじめに

骨は、力学的環境の変化に対する適応現象であるリモデリングにより、絶えず自らの構造を機能的に変化させている[1]. この骨リモデリングは、骨組織に存在する各種細胞レベルで生じる複雑な生化学的反応過程の結果であるが、様々な過程において、力学的な因子の関与が鍵となっている. このような微視的な細胞活動や巨視的な組織構造の変化と力学因子とを関連付けるシステムの一つとして、骨基質の内部および表面に存在する各種細胞が形成する細胞間ネットワークが挙げられる[2]. 骨基質内部では、力学的刺激に対するセンサーとして働く骨細胞群が、ギャップ結合によりネットワークを形成している[3]. このネットワークにより、感知された力学的刺激情報が細胞間で伝達され、これに応じて、骨表面に存在する骨芽細胞および破骨細胞の代謝活動に影響を与え、結果として、骨の適応的な構造変化がもたらされる. 本研究では、この複雑なシステムからなる機能的適応現象を数理モデル化し、巨視的な構造変化と微視的な細胞活動との力学的階層間を貫く新たな理論的枠組みの構築を目指している. また、計算バイオメカニクス的手法を用いて、細胞間ネットワークの活動と骨リモデリング現象との力学的関連性の解明を目指している. 本報では、まず、骨細胞による力学的刺激の感知、情報伝達、および骨芽細胞・破骨細胞による骨形成・骨吸収を数理モデル化する[4, 5]. 次に、海綿骨の微視的構造である骨梁を対象として、Voxel有限要素解析による骨リモデリングシミュレーション手法[6-10]を行って、骨梁の形態変化について検討する.

2. 骨梁リモデリングの数理モデル

骨リモデリングの本質的なメカニズムは、骨組織に存在する各種細胞レベルで生じる複雑な生化学的反応過程である[11]. このような微視的な細胞活動と巨視的な組織構造の変化とを関連付けるシステムは、骨基質の内部および表面に存在する各種細胞が形成する細胞間ネットワークである[2]. 骨基質内部では、力学的刺激に対するセンサーとして働く骨細胞群が、ギャップ結合により、Fig.1 に示すような複雑なネットワークを形成している[3]. このネットワークにより、力学的刺激の情報が細胞間で伝達され、これに応じて、骨表面に存在する骨芽細胞および破骨細胞が骨構造の変化をもたらす.

骨基質中において、骨細胞は骨小腔と呼ばれる空間内に存在し、数多くの細長い細胞突起を骨細管中に伸ばしている. また、骨細胞の細胞体と骨小腔との間隙、および細胞突起と骨細管との間隙は、間質液により満たされている. このような骨梁内部の微視構造の異方性に起因して、骨梁の力学特性は、巨視的には、異方性を有する. 一方、骨基質の変形に伴う間質液の流れに着目すると、流れの方向性や大きさは、骨細管の配向性や形状に強く依存すると考えられる. したがって、骨梁に対する力学的負荷に伴い間質液に圧力勾配が生じ、骨細管内で間質液の流れが発生する一連のメカニクス[12-14]に対して、骨基質内部の複雑な微視構造が及ぼす影響は大きく、これを考慮した実験的および理論的検討が重要であるといえる. ここでは、まず、骨細胞によるメカノセンシングを考慮した骨梁リモデリングシミュレーションを通じて、本質的なメカニズムを抽出するため、いくつかの仮定をおきながら、単純化された数理モデルを構築する.

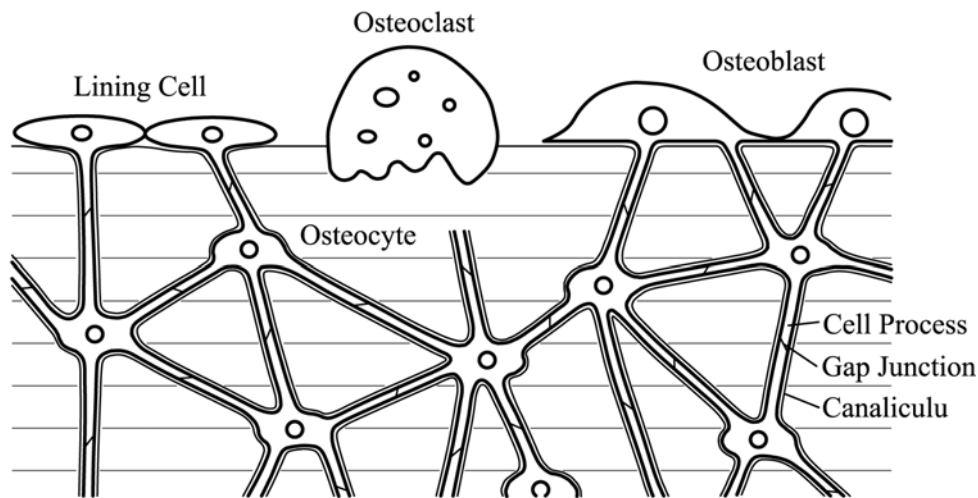


Fig. 1: Schematic drawing of bone intercellular network.

2.1 骨細胞による力学刺激の感知とその骨梁表面への伝達

まず、骨細胞が感知する力学刺激量を定義する. 骨細胞が骨細管中に伸ばす細胞突起構造は、本来異方性を有するが、ここでは、Fig.2(a)に示すように、等方的に突起が伸びているものと仮定する. また、Fig.2(b)に示すように、細胞突起が存在する領域を半径 l_s の球で表し、この領域を骨細胞の力学刺激感知領域とする. なお、骨細胞の細胞体は点で表現され、刺激感知領域を表す球の中心に位置すると仮定する.

骨細胞は、間質液の流れに伴って生じる細胞突起表面に作用するせん断応力に対して、敏感に応答を示すことが知られている．そこで、刺激感知領域内で骨細胞が感知する力学量として、せん断流と直接関連する間質液の流れを駆動する圧力勾配を用いることとする．すなわち、Fig.2(c)に示すように、骨梁内部の任意の点 $\mathbf{x}_r$ における圧力勾配の大きさを $|\nabla P(\mathbf{x}_r)|$ 、点 $\mathbf{x}_b$ に位置する骨細胞を i と表し、点 $\mathbf{x}_r$ と点 $\mathbf{x}_b$ の距離 $l = |\mathbf{x}_r - \mathbf{x}_b|$ に応じた重みを考え、感知する力学刺激量 $S_i(\mathbf{x}_b)$ を

$$S_i(\mathbf{x}_b) = \int_{\Omega} w_s(l) |\nabla P(\mathbf{x}_r)| d\Omega \quad (1)$$

のように仮定する．ここで、 Ω は全骨梁領域を表し、 $w_s(l)$ は、 l に関する重み関数として、刺激感知領域内 ($l < l_s$) でのみ値をもつ．ここでは、刺激感知領域内の位置による感度の変化は考えず、重み関数 $w_s(l)$ を

$$w_s(l) = \begin{cases} 1 & (0 \leq l < l_s) \\ 0 & (l_s \leq l) \end{cases} \quad (2)$$

で表す．

骨梁を等方均質体として単純化して取り扱うため、間質液の圧力 $P(\mathbf{x}_r)$ は、均質体としての骨梁の圧力で代替され、すなわち、骨梁内部の任意の点における応力テンソル $\sigma_{ij}(\mathbf{x}_r)$ の静水圧成分により、

$$P(\mathbf{x}_r) = -\sigma_{kk}(\mathbf{x}_r)/3 \quad (3)$$

のように表現される．ただし、例えば歩行などによる骨梁の力学状態変動が生じる時間スケールに比べて十分長い時間スケールを考え、荷重変動の繰り返しの結果として生じる時間平均的な力学状態に着目する．

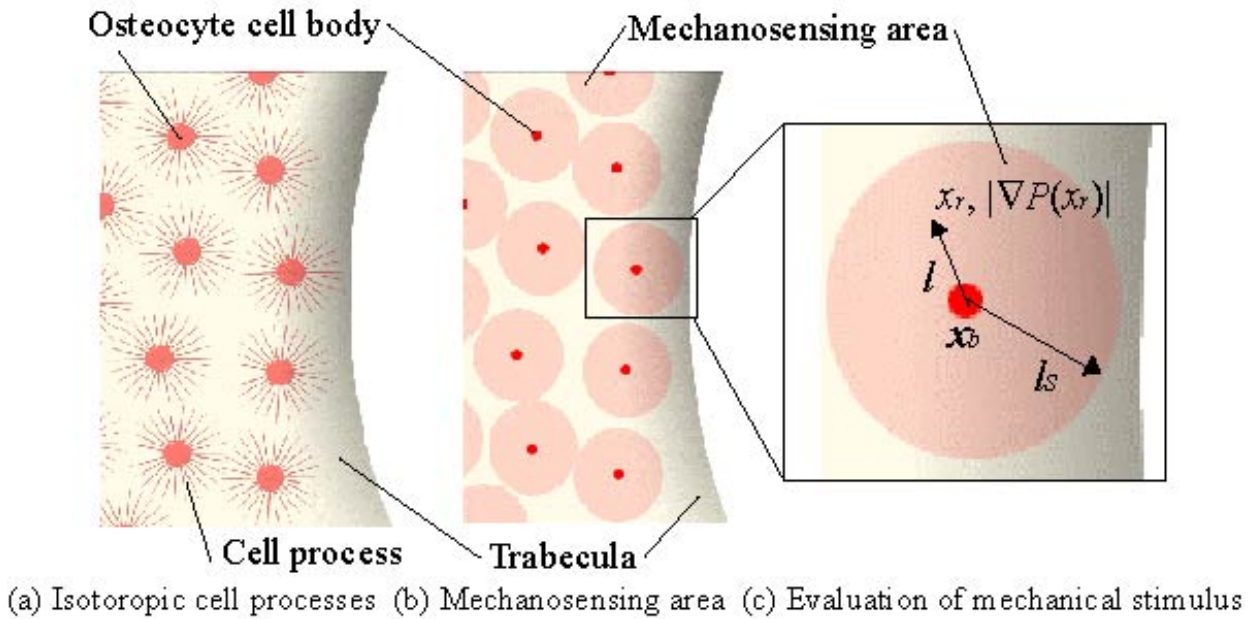


Fig. 2: Modeling of mechanosensing by osteocytes in trabeculae.

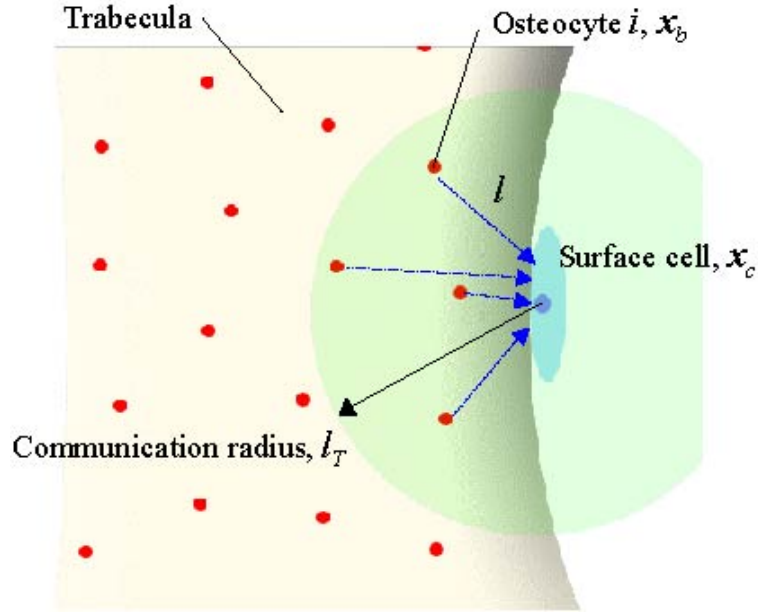


Fig. 3: Modeling of intercellular communication

次に、細胞間ネットワークを介して、骨梁表面に存在する細胞に骨細胞からの力学情報が伝達される過程を Fig.3 に示すようにモデル化する．細胞間ネットワークを介したコミュニケーション能力は、情報の伝達距離が大きくなるほど低下し、伝達が不可能となる限界距離が存在すると考える．すなわち、骨梁表面において骨の形成・吸収を担う細胞は、自身を中心として半径 l_T の球で表される伝達領域内に存在する骨細胞から情報を受け取ると仮定する．そこで、式(1)中の力学刺激量 $S_i(\mathbf{x}_b)$ を用いて、骨梁表面上の任意の点 $\mathbf{x}_c$ における力学情報量 $T(\mathbf{x}_c)$ を

$$T(\mathbf{x}_c) = \sum_i^{N_{oc}} w_T(l) S_i(\mathbf{x}_b) \quad (4)$$

のように定義する．ここで、 N_{oc} は、全骨梁領域に存在する骨細胞の個数を、 $w_T(l)$ は、伝達距離 $l = |\mathbf{x}_c - \mathbf{x}_b|$ に応じて単調減少する重み関数を表す．このとき、重み関数 $w_T(l) (\geq 0)$ は、細胞間情報伝達の局所性から $l < l_T$ でのみ値をもつとする．また、式(4)で得られる力学情報量 $T(\mathbf{x}_c)$ は、骨梁表面に存在する細胞の活性度を示すスカラー関数であり、ここでは常に正定値となる．

2.2 力学刺激情報に応じた骨梁表面移動

骨のリモデリングの自己調節機構は、生理的な範囲内の力学刺激に対して、刺激量が増大すると骨組織は成長し、刺激量が減少すると骨組織は吸収すると定性的に特徴付けられる．そこで、骨梁表面における力学情報量 $T(\mathbf{x})$ をリモデリングの駆動力とし、この値が大きければ骨形成、および小さければ骨吸収が生じると考える．すなわち、骨梁表面移動速度 $\dot{\mathbf{M}}(\mathbf{x})$ とリモデリング駆動力 $T(\mathbf{x})$ との関係を、関数 F を用いて

$$\dot{\mathbf{M}}(\mathbf{x}) = F(T(\mathbf{x})) \begin{cases} < 0 & (0 \leq T < T_0) : \text{Formation} \\ > 0 & (T_0 < T) : \text{Resorption} \end{cases} \quad (5)$$

と仮定することにより，リモデリングによる骨梁表面移動を記述する．このとき， $T=T_0$ においてリモデリング速度が $\dot{M}=0$ となるリモデリング平衡点が存在し，その平衡点近傍では， $\dot{M}$ と T は単調増加の関係にあるが，平衡点から離れると $\dot{M}$ には上下限值 $\dot{M}_{\max}$ ， $\dot{M}_{\min}$ が存在する形式が一般的である．また， $\dot{M}=0$ となる T の値が幅を持った不感帯も考慮されるのが一般的である．そこで，Fig.4 に示すように，リモデリング平衡の近傍における擬似的な不感帯の閾値として， T_u および T_l を導入する．以上により，リモデリング回転の時間スケールに対して十分長い時間スケールについて，骨細胞が感知する力学刺激から骨梁構造の局所的な変化までが関連付けられる．

骨梁表面応力一様化則[6, 7]におけるモデルパラメータは，応力の感知半径 l_s ，および不感帯幅 $|\Gamma|=\Gamma_u-\Gamma_l$ の2種類であった．一方，本報で構築した数理モデルには，4種類のモデルパラメータが導入されている．その1つ目は，骨細胞による力学刺激の感知半径 l_s であり，1個の骨細胞から伸びる細胞突起の存在領域を表すため，骨細胞の密度と1対1の対応関係にある．すなわち，骨細胞の密度が大きくなれば，1つの骨細胞が伸ばす細胞突起の長さが小さくなるために，感知半径 l_s は小さくなる．2つ目のモデルパラメータは，骨細胞から骨梁表面上の細胞への力学情報の伝達半径 l_r である．骨細胞間の情報伝達距離に関する実験的報告はほとんど無いようであるが，例えば，力学刺激に対する骨芽細胞間のカルシウムイオン波伝播の *in vitro* 観察を参考にすると，数 $100\ \mu\text{m}$ のオーダーと推測される．3つ目のパラメータは，リモデリング平衡点 T_0 であり，骨梁表面の細胞が受け取る力学情報量 T がこの値を持つとき，リモデリングによる骨形成と骨吸収が見かけ上釣り合う．骨細胞が実際に反応を示すせん断応力の値から，このパラメータのオーダーを同定することが可能であると考えられる．4つ目のモデルパラメータは，擬似的な不感帯の幅 T_u-T_l である．このパラメータは，平衡点近傍の力学情報量に対する骨吸収・骨形成の活性度を表す．これら4つのパラメータは，実験で得られる骨梁構造の変化および力学刺激に対する細胞の反応と，シミュレーションとを比較することにより，決定することが可能である．

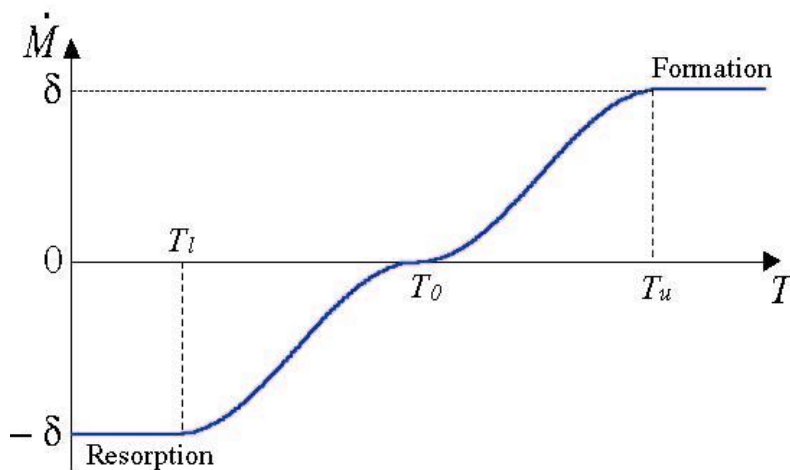


Fig. 4: Rate equation for trabecular surface remodeling

3. 骨細胞ネットワークを考慮した骨梁表面リモデリングシミュレーション

3.1 シミュレーション手法

構築した数理モデルの基本的な特性について検討するため、骨梁レベルにおける力学状態の詳細な評価、および、リモデリングによる骨梁表面移動を表現する手法として、Voxel 有限要素法を用いた計算機シミュレーション手法[7]を適用する。

ここで構築するシミュレーションモデルにおいては、骨基質内部に存在する骨細胞、細胞突起、骨小腔、および骨細管などの微視構造は、直接的には反映されない。したがって、解析領域を分割する Voxel 要素の種類は、骨梁とその空隙部を満たす骨髄の 2 種類に限定される。本報では、骨梁および骨髄を等方線形弾性体と仮定し、骨梁の材料定数は、ヤング率 $E_t = 20\text{GPa}$ 、ポアソン比 $\nu_t = 0.30$ 、骨髄の材料定数は、ヤング率 $E_m = 20\text{MPa}$ 、ポアソン比 $\nu_m = 0.49$ とする。

リモデリングによる骨梁形態の変化を、以下の手順の繰り返しにより表現する。

- (1) 解析領域内の分割に従って骨梁の初期形態を離散化し、各要素の材料定数を設定する。この際、離散化された骨梁に対して、骨細胞要素をランダムに配置する。
- (2) Voxel モデルに境界条件を与え、EBE/PCG 法を用いた有限要素解析を行い、各要素の応力テンソル σ_{ij} を求める。
- (3) 求められた応力テンソルをもとに、各骨細胞要素に対する式(1)の力学刺激量 S_i 、および、各骨梁表面要素に対する式(4)の力学情報量 $T(x_c)$ を算出する。
- (4) リモデリング駆動力 $T(x_c)$ 、およびそれに応じた確率から、表面移動速度 $\dot{M}$ を決定し、要素の付加・除去により骨梁表面移動を行う。ただし、新たに付加された骨梁要素は、骨細胞の密度 ρ_{oc} から決定される確率に従い、骨細胞要素としてマーキングする。また、除去された骨細胞要素に関しては、その骨細胞が骨の吸収により消滅したものとして扱う。
- (5) リモデリングによる形態変化が得られない場合、あるいは同様の形態変化を繰り返す場合は、リモデリング平衡に達したと判断して計算を終了し、平衡でなければ手順(2)に戻り計算を繰り返す。

以下では、上記(2)～(5)の一連の手順を 1 step とし、その繰り返し回数を step 数と呼ぶことにする。

3.2 単体骨梁モデル

Frost [15] の示した骨梁リモデリングの基本パターンに習い、Fig.5 に示すように、Z 字型骨梁 (Model Z)、Y 字型骨梁 (Model Y)、および X 字型骨梁 (Model X) の計 3 通りについて、 X_2 方向に圧縮荷重を受ける二次元骨梁モデルを作成した。解析領域全体の大きさは、 $a_1 \times a_2 = 1.44\text{mm} \times 1.36\text{mm}$ であり、領域を分割する立方体 Voxel 要素の寸法 δ を一辺 $8\text{ }\mu\text{m}$ とした。このとき、全解析領域の要素分割数は、 $180 \times 170 = 30,600$ 個、初期状態における骨梁部の要素数は、それぞれ、12,994 個 (Model Z)、4,874 個 (Model Y)、および 16,800 個 (Model X) とした。

境界条件は、Fig.5(a)に示すように、 $X_2 = 1.36\text{ mm}$ の上端面に X_2 方向の一様圧縮変位 U_2 を与え、下端面の面外変位を拘束した。このとき、上端面における X_2 軸方向の全荷重 F_2 を考え、同軸方向の見かけの応力 $\sigma_2 = U_2 / a_1 \delta$ が -1.0MPa となるように、一様圧縮変位 U_2 を各ステップで調整した。ここで、 $\varepsilon_2 = U_2 / a_2$ を X_2 軸方向の見かけのひずみと定義する。なお、ここでは二次元解析領域を立方体 Voxel 要素で分割してい

るため、解析モデルは、Voxel 要素 1 個分、すなわち $\delta = 8 \mu\text{m}$ の厚みを有する．そこで、厚み方向の面外変位を拘束することにより、仮想的な二次元平面ひずみ状態を再現し、有限要素解析を行うこととした．

数理モデルに含まれるモデルパラメータは、Fig.2 中の刺激感知半径を $l_s = 35 \mu\text{m}$ 、Fig.3 中の情報伝達半径を $l_T = 150 \mu\text{m}$ 、および、Fig.4 中のリモデリング平衡点を $T_0 = 2500 \times \delta^3$ 、不感帯の形成閾値をそれぞれ $T_u = 3000 \times \delta^3$ 、吸収閾値を $T_l = 2000 \times \delta^3$ とした．また、骨細胞の密度を $\rho_{oc} = 1\text{cell}/3000\mu\text{m}^2$ とし、骨梁内部に骨細胞をランダムに配置する際に参照した．これらのパラメータは、シミュレーションと実験とを定量的に比較することで決定される．

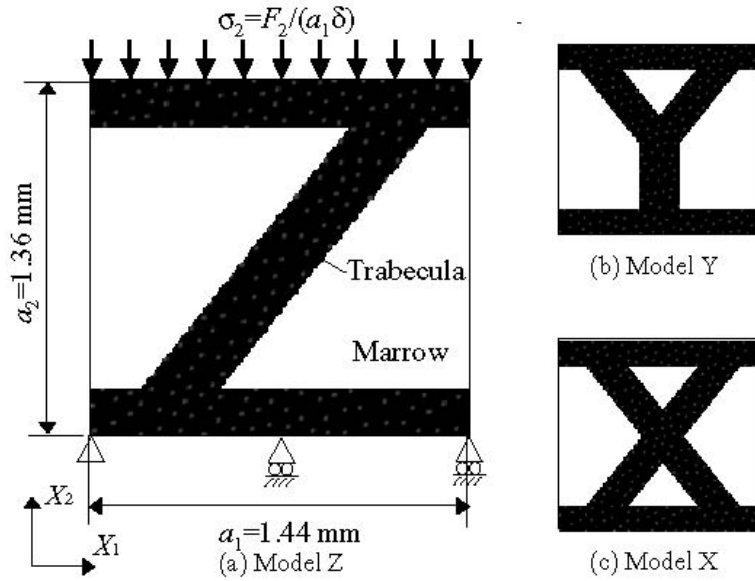


Fig. 5: Single trabecular models under compressive loading by voxel finite elements.

3.3 単軸応力下の骨梁形態変化

骨梁リモデリングシミュレーションにより得られた骨梁の形態変化について述べる．リモデリング過程における代表的な骨梁構造として、Model Z、Model Y、および Model X について、それぞれ 20th step、50th step、および 100th step における構造を Fig.6 に示す．

Z 字型の骨梁に単軸圧縮負荷が作用する Model Z の場合、初期形態において、Z 字の斜向部で応力が高くなり、上下の平行部で低くなる．そのため、斜向部の骨梁の表面近傍では圧力勾配が大きくなり、リモデリングの初期段階において斜骨梁は全体的に太さを増した．この段階での骨形成は、強い曲げを受けて大きな圧力勾配が生じる Z 字の鋭角部で特に顕著であったため、20th step において、Fig.6(b)上段の形態へと変化した．その後、斜向部の両端近くの圧縮側では依然として圧力勾配が大きいため、内側への表面移動が進行した．一方、引張側では応力低下に伴い圧力勾配が小さくなり、この部位の表面移動は負に転じ、50th step において、Fig.6(c)上段の形態へと変化した．この後、さらに骨梁は負荷方向へと回転し、最終的には、100th step において、Fig.6(d)上段に示すように、荷重方向に 1 本の骨梁が形成された．

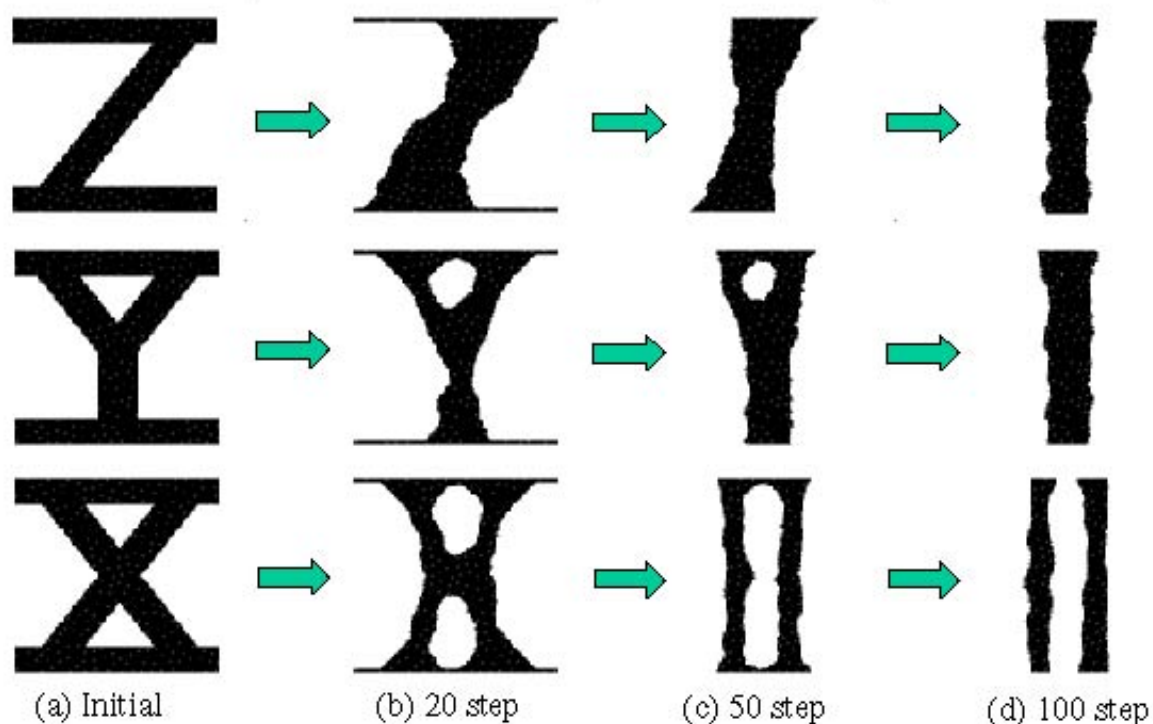


Fig. 6: Change in trabecular shape by surface remodeling under compressive loading.

枝分かれの構造をもつ **Model Y** では、リモデリングの初期段階において、圧力勾配の高低に応じた表面移動が生じ、三角形の骨髄部が円形に近づき、Y字型下側の垂直部の中央あたりでは骨梁が細くなった。その結果、20th step において、Fig.6(b)中段に示すように、垂直部の細い骨梁領域での応力上昇がこの部位の圧力勾配を増大させ、正の表面移動に転じることにより、50th step の形態へと変化した。なお、このときまでに Y字型上下の水平部は消滅した。この後、円形の骨髄部分と接する骨梁表面では骨形成が進行し、最終的には、Fig.6(d)上段に示すように、**Model Z** と同様の1本の骨梁配向形態が得られた。

斜十字の構造をもつ **Model X** の場合、圧力勾配に応じた骨梁表面移動により、20th step では、Fig.6(b)下段に示すように、H字型に近い形態への変化が生じた。H字型中央の水平部は、圧力勾配の高い部位から離れており、伝達される力学情報量が小さくなる。このため、50th step において、Fig.6(c)下段に示すように、H字型中央の水平部の骨梁が完全に吸収され、連結した骨髄部が骨梁に囲まれる形態となった。骨梁上下端の連結部においても、前述のような原因により負の表面移動が進行した結果、100th step において、Fig.6(d)下段に示すように、**Model Z** および **Model Y** の場合とは異なり、荷重方向に平行な2本の骨梁となった。

以上のように、3つの骨梁モデル全てにおいて、リモデリングにより骨梁の配向が圧縮負荷方向へ変化する結果が得られた。これは、骨梁表面の応力一様化則を用いたリモデリングシミュレーションと同じ傾向を示すものである。しかしながら、Fig.6(d)に示すように、最終的に得られた骨梁形態の表面に着目すると、表面応力一様化則に基づくシミュレーション[6]では見られなかった特徴的な凹凸が形成されていることがわかる。本シミュレーションにおいて、単一および少数本の骨梁が、ほぼ完全に荷

重方向に配向した直方体状の形態が得られた場合、骨梁表面に形成される凹凸は、リモデリング平衡状態を維持するのに重要な役割を果たす。すなわち、このような凹凸により圧力勾配が生じ、骨の吸収と形成が平衡するのに必要なリモデリング駆動力 T がもたらされる。

一方、Model Z と Model Y、および Model X を比較すると、いずれも荷重方向に骨梁が配向するものの、その本数については、Model Z と Model Y においては 1 本、Model X においては 2 本となった。このように、たとえ、力学的境界条件とモデルパラメータが同じ場合であっても、初期形態によりそれぞれ異なる平衡状態へと変化していることがわかる。これは、本モデルにおいては、大域的なルールを用いず、局所的な力学情報量のみを用いてリモデリングによる表面移動を記述していること、および、リモデリングの活性度が低下する不感帯の存在を仮定していることが原因として考えられる。さらに、本モデルに導入した 4 つのモデルパラメータ、および力学的境界条件を変化させた場合、ここで得られた骨梁構造と異なる構造が形成される可能性が考えられる。したがって、本モデルの特性について、より理解を深めるためには、モデルパラメータや境界条件が骨梁の形態変化に及ぼす影響について検討する必要がある。

3.4 リモデリングによる機能的適応現象の定量的評価

前節で示した骨梁単体のリモデリングシミュレーションにおいて、Fig.5 に示すように、骨梁構造が荷重方向に配向することが確認された。この結果は、単軸負荷下においては荷重方向と骨梁方向との一致が荷重支持に適することを考えると力学的に妥当であり、実際に観察される骨の機能的適応現象を良く表現するものと考えられる。そこで、骨梁構造の適応変化を定量的に検討するため、前節で得られたシミュレーション結果について、荷重方向に関する見かけの剛性の変化を Fig.7(a) に示す。ここで、荷重方向である X_2 方向に関する見かけの剛性としては、見かけの応力 σ_2 と見かけのひずみ ϵ_2 との比 σ_2/ϵ_2 を用いた。

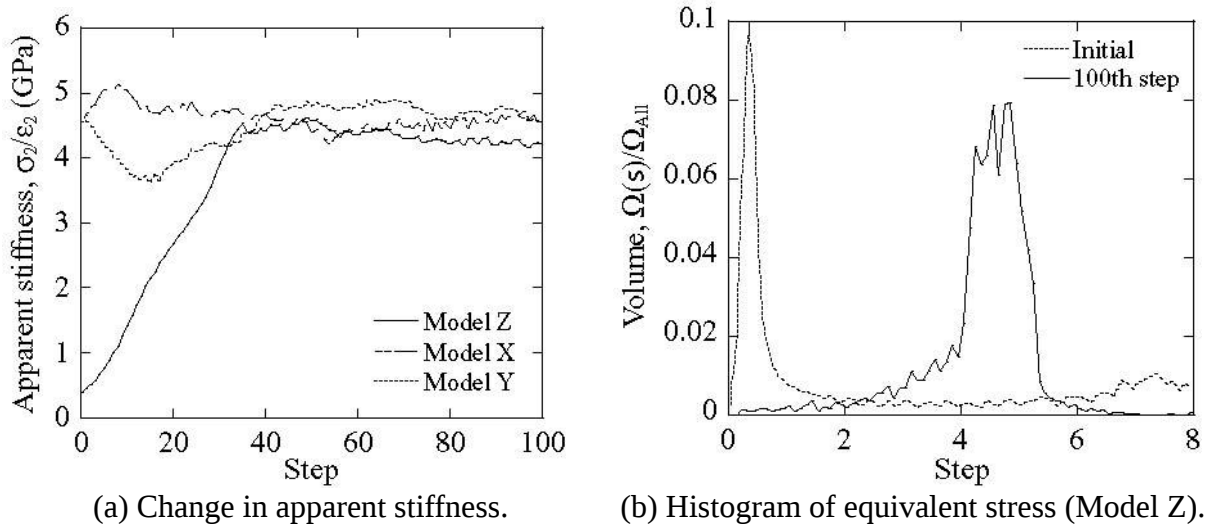


Fig. 7: Quantitative evaluation of single trabecular remodeling under compressive loading.

骨梁の体積は、すべての骨梁モデルにおいて時間に対してほぼ単調減少したが、荷重方向に関する見かけの剛性については、Fig.7(a)に示すように、Model Zにおいて、シミュレーションの初期段階に単調増加し、その後はあまり変化が起らなかった。一般に、材料の減少は見かけの剛性を低下させる。しかしながら、Model Zを用いたシミュレーションの初期から 40th step までの段階においては、体積の減少にもかかわらず見かけの剛性が増加している。したがって、リモデリングにより骨梁配向が荷重方向に変化することにより、荷重に対する骨梁構造の剛性が増加したといえる。また、Model Y および Model X に関しては、Fig.7(a)に示すように、初期と 100th step における見かけの剛性が同程度となった。このことは、骨梁の量的減少に起因する剛性低下の効果と、骨梁配向の変化による剛性上昇の効果が均衡したことを示すものと考えられる。以上のように、骨細胞によるメカノセンシングを考慮した本リモデリング則により、骨梁レベルの機能的適応現象を表現可能であることが定量的に示された。

3.5 骨梁レベルの応力一様化

骨梁表面の応力一様化則を用いたリモデリングシミュレーション[6, 7]により、実際の海綿骨構造に類似した骨梁パターンが得られることが示されている。したがって、局所的な応力一様化は、骨リモデリングの重要な一つの指針となり得ると考えられる。しかしながら、この数理モデルは、現象論的な仮説[16]に基づくものであり、骨梁レベルの応力一様化をもたらすマイクロレベルのメカニクスとの関連付けは行われていない。そこで、本節では、骨細胞によるメカノセンシングを考慮した本リモデリング則と、骨梁レベルの応力一様化との関連性について検討する。

第 3.3 節において得られた Model Z のシミュレーション結果に基づき、初期形態および 100th step において相当応力 σ を有する骨梁体積 $\Omega(\sigma)$ のヒストグラムを Fig.7(b) に示す。ただし、同図中において、骨梁体積 $\Omega(\sigma)$ を解析領域内の全骨梁体積 Ω_{All} により規格化している。同図に示すように、モデルの初期状態において、荷重方向に対して垂直な骨梁が存在するために、低応力領域が大きいことがわかる。また、骨梁が荷重方向に対して斜向していることに起因して、幅広く応力値が分布している。このとき、骨梁が有する相当応力値の分散は、初期において 41.6MPa であったのに対して、リモデリングにより骨梁配向が荷重方向に変化することで、100th step においては、応力値の分布幅が狭まり、その分散が 0.86MPa となった。この結果、ヒストグラムの形状が、単峰を有する形状に変化した。同様に、Model Y および X おいても、応力の分散が、それぞれ 2.58 から 0.56、および、1.71 から 1.02 に減少した。このように、骨梁リモデリングの数理モデルにより、応力の一様化の傾向が達成されていることがわかる。

しかしながら、その一方で、Fig.7(b)に示すように、100th step における応力分布は、若干の広がりを持つ。これは、Fig.5(d)の上段に示すように、リモデリング平衡状態において骨梁配向が荷重方向と一致した場合、骨梁表面に局所的な凹凸が形成されることに起因する。そのため、骨梁レベルでの完全な応力一様状態は得られていない。しかしながら、表面応力一様化則を用いた巨視的な海綿骨のリモデリングシミュレーションでは、応力不均一性 Γ を評価するために用いる感知半径 l_L は、本シミュレーションにより形成される骨梁表面の凹凸の長さスケールに比べて十分大きいものが用いられている。したがって、表面応力一様化則を用いたリモデリングシミュレーションにより、実際に観察される巨視海綿骨レベルの骨梁パターンを表現することを目

的とした場合、骨梁表面の局所的な凹凸による応力の不均一さは許容範囲として取り扱うことが可能と考えられる。

以上のように、単体骨梁レベルにおける応力一様化の傾向が本モデルにより得られたことから、骨細胞間ネットワークレベルのメカニクスが、現象論的な仮説としての表面応力一様化則を説明可能なマイクロレベルのシステムであることが示唆される。これは、細胞レベルの刺激感知から巨視的な海綿骨構造の変化に至る力学的階層間を結び付ける重要な知見である。

4. おわりに

細胞突起に作用するせん断応力を骨細胞が感知する力学刺激因子として仮定し、この刺激と直接関連する物理量として、骨基質内に生じる圧力勾配を考慮した骨梁リモデリング則について検討した。ここでは、骨細胞が伸ばす細胞突起の存在領域内における圧力勾配の絶対値を用いて、骨細胞が感知する力学刺激量を定義した。この力学刺激量に基づき、細胞間コミュニケーションにより骨梁表面に伝達される力学情報量を定義し、これを骨梁表面移動の駆動力とするリモデリング則を提案した。さらに、この数理モデルと Voxel 有限要素解析手法を組み合わせることにより、骨細胞によるメカノセンシングを考慮した骨梁リモデリングシミュレーション手法を構築し、数理モデルの基本的特性を検討した。二次元骨梁単体モデルを用いてシミュレーションを行った結果、骨梁配向が荷重方向に適応変化することにより、骨梁レベルの応力一様化がもたらされることが示された。これは、骨細胞ネットワークレベルにおけるメカニクスと骨梁表面応力一様化則との関連性を示唆するものであり、細胞レベルの刺激感知から巨視的な海綿骨構造の変化に至る骨のマルチスケールメカニクスを確立する枠組みの一部として、本モデルが有用であると考えられる。

骨の基質に埋め込まれたままネットワークを形成する骨細胞の機能に関しては、その多くが未だ解明されておらず、骨形成を担う骨芽細胞、および骨吸収を担う破骨細胞との活動の連鎖機構にも不明な点が多い。したがって、*in vitro* および *in vivo* におけるさらなる骨細胞に関する実験的検討が望まれる。その一方で、本研究のような計算バイオメカニクス的手法に基づき、各種細胞の機能をモデル化し、実際に観察される骨梁構造の変化を表現することにより、細胞の機能を明らかにしていくことも有効であると考えられる。

シミュレーション結果から得られたように、本モデルは、骨リモデリングによる機能的適応現象を表現し、さらには、骨リモデリングの重要な一つの指針となる骨梁レベルの応力一様化をもたらし得ることが示された。したがって、本研究で提案した数理モデルは、骨細胞によるメカノセンシングと関連して骨吸収／形成が調整されるリモデリングメカニズム解明の一助となるものと考えられる。

参考文献

- [1] 例えば, Martin, R. B., Burr, D. B., and Sharkey, N. A., *Skeletal Tissue Mechanics*, (1998), Springer.
- [2] Cowin, S. C., Moss-Salentijn, L., and Moss, M. L., Candidates for the mechanosensory system in bone, *J. Biomech. Eng.*, **113**-2, (1991), 191-197.

- [3] Donahue, H. J., McLeod, K. J., Rubin, C. T., Andersen, J., Grine, E. A., Hertzberg, E. L., and Brink, P. R., Cell-to-cell communication in osteoblastic networks: Cell line-dependent hormonal regulation of gap junction function, *J. Bone & Min. Res.*, **10**-6, (1995), 881-889.
- [4] 尾迫佑樹, 安達泰治, 田中基嗣, 北條正樹, 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 回計算力学講演会講演論文集, **04**-40, (2004), 185-186.
- [5] 尾迫佑樹, 安達泰治, 田中基嗣, 北條正樹, 骨細胞によるメカノセンシング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 17 回バイオエンジニアリング講演会, **04**-48, (2005), 387-388.
- [6] Adachi, T., Tomita, Y., Sakaue, H., and Tanaka, M., Simulation of trabecular surface remodeling based on local stress nonuniformity, *JSME Int. J.*, **40C**-4, (1997), 782-792.
- [7] Adachi, T., Tsubota, K., Tomita, Y., and Hollister, S. J., Trabecular surface remodeling simulation for cancellous bone using microstructural voxel finite element models, *J. Biomech. Eng.*, **123**-5, (2001), 403-409.
- [8] Tsubota, K., Adachi, T., and Tomita, Y., Functional adaptation of cancellous bone in human proximal femur predicted by trabecular surface remodeling simulation toward uniform stress state, *J. Biomech.*, **35**-12, (2002), 1541-1551.
- [9] Tsubota, K., Adachi, T., and Tomita, Y., Effects of a fixation screw on trabecular structural changes in a vertebral body predicted by remodeling simulation of trabecular surface remodeling, *Annals Biomed. Eng.*, **31**-6, (2003), 733-740.
- [10] Tsubota, K. and Adachi, T., Changes in the fabric and compliance tensors of cancellous bone due to trabecular surface remodeling, Predicted by a digital image-based model, *Comp. Meth. Biomech. & Biomed. Eng.*, **7**-4, (2004), 187-192.
- [11] Parfitt, A. M., Osteonal and hemi-osteonal remodeling: The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone, *J. Cell. Biochem.*, **55**, (1994), 273-286.
- [12] Weinbaum, S., Cowin, S. C. and Zeng, Y., A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses, *J. Biomech.*, **27**-3, (1994), 339-360.
- [13] Cowin, S. C., and Weinbaum, S., Strain amplification in the bone mechanosensory system, *Am. J. Med. Sci.*, **316**-3, (1998), 184-188.
- [14] You, L., Cowin, S. C., Schaffler, M. B., Weinbaum, S., A model for strain amplification in the actin cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix, *J. Biomech.*, **34**-11, (2001), 1375-1386.
- [15] Frost, H. M., Structural Adaptation to mechanical usage: A proposed 'three-way rule' for bone modeling, *V. C. O. T.*, **1**, (1988), 7-17.
- [16] Adachi, T., Tanaka, M., and Tomita, Y., Uniform stress state in bone structure with residual stress, *J. Biomech. Eng.*, **120**-3, (1998), 342-347.