

「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」

平成 15 年度採択研究代表者

高野 直樹

(立命館大学 教授)

「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」

1. 研究実施の概要

増加傾向にある骨粗鬆症の予防・治療の診断補助のみならず、骨再生研究やインプラント研究開発に貢献すべく、海綿骨の微視構造を考慮したマルチスケール・シミュレータを開発する。特に、骨梁内の生体アパタイト結晶配向も考慮した点で世界初のシミュレータとなる。均質化法と重合メッシュ法を併用し、医師向けに、高分解能イメージベース自動モデリング法、モルフォロジー分析法、骨梁内生体アパタイト結晶配向の可視化法、マイクロ応力に基づく骨質評価法、通信機能を組み込んだマルチプロフェッショナル・シミュレータを開発する。これまで、ブタ大腿骨、エストロゲン投与オスウズラ脚骨に適用し有効性を確認し、献体より取得したヒト腰椎骨の解析を進めている。平成 18 年度にソフトウェアを完成させ、ヒト腰椎骨のモデリング手順を確立する。また、将来の投薬シミュレータへの発展の基礎を築くべく、骨細胞メカノセンサモデリングと骨リモデリングシミュレーションなどの応用研究も実施した。

2. 研究実施内容

増加傾向にある骨粗鬆症の予防・治療の診断補助のみならず、骨再生研究や歯科も含めたインプラント研究開発に貢献すべく、海綿骨の詳細な微視的3次元ネットワーク構造を考慮したマルチスケール・シミュレータを開発する。特に、研究グループでX線回折により実測した骨梁内の生体アパタイト結晶配向に関する知見を基に、X線CTによる骨梁構造のイメージベースモデリングと骨梁内生体アパタイト結晶配向の自動設定アルゴリズムを開発することにより、ナノスケール～マイクロスケール～マクロスケールを繋ぐ世界初の生体硬組織マルチスケール・シミュレータを開発してきた。解析手法として、均質化法と独自の重合メッシュ法により、ミクローマクロ間の双方向の連成を考慮し、マイクロ応力分布が海綿骨レベルの骨質を定量的に反映することを利用した独自のマイクロ応力評価手法を開発した。計算力学の知識がなくても使用できるよう、医師向けの GUI を組み込んだマルチプロフェッショナル・シミュレータとしてシステム開発を行った。具体的に、高分解能イメージベース自動モデリング法、マルチスケール・モデリングを支援するためのモルフォロジー分析法、骨梁内生体アパタイト結晶配向の可視化法を開発した。重合メッシュ法によるマルチスケール・モデリング法(図1)と可視化法(図2)は特許出願を行った。

昨年度からブタ大腿骨とエストロゲン投与オスウズラ脚骨に適用し、その有用性を示してきた。特に、後者(図3)については、モルフォロジー分析に基づく適切なマルチスケール・モデリング法を示した(図4)。生体アパタイト結晶配向と骨梁構造を考慮したマクロ弾性定数を計算した結果を図5に示す。脚骨の長手方向のヤング率は、図6のように骨密度のおよそ2乗の関数として整理されることが確認できたが、図7(エストロゲン投与期間30日)に示すように面内ヤング率(E_r , E_θ)やせん断係数($G_{r\theta}$)は骨密度で整理することはできず、モルフォロジーの影響を受けていることが示された。現在行われている骨密度のみに頼る評価・診断では、限られた部位の長管骨に対する軸方向荷重に対する評価しか行えず、骨折要因である転倒時などの任意荷重に対しては開発手法が有効である。

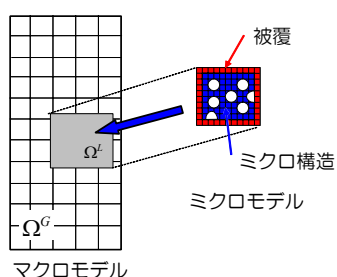


図1 重合メッシュ法による
モデリング法

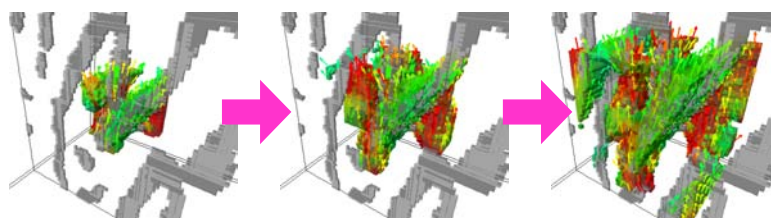


図2 骨梁内生体アパタイト結晶配向の可視化法

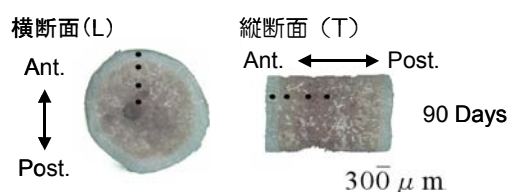


図3 エストロゲン投与により
骨髓骨形成したオスウズラ
脚骨

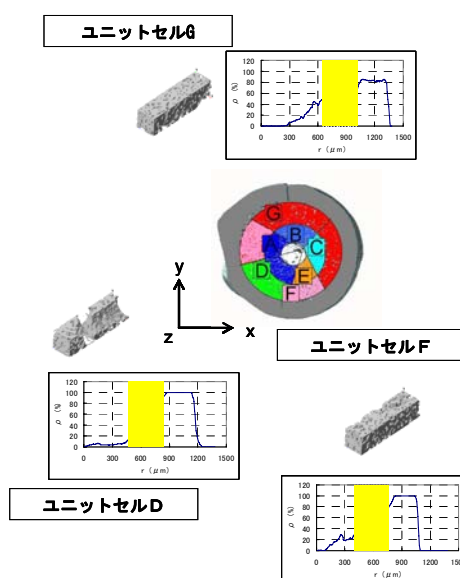


図4 ウズラ脚骨のマルチスケール・モデリング
(ユニットセル・モデリング)

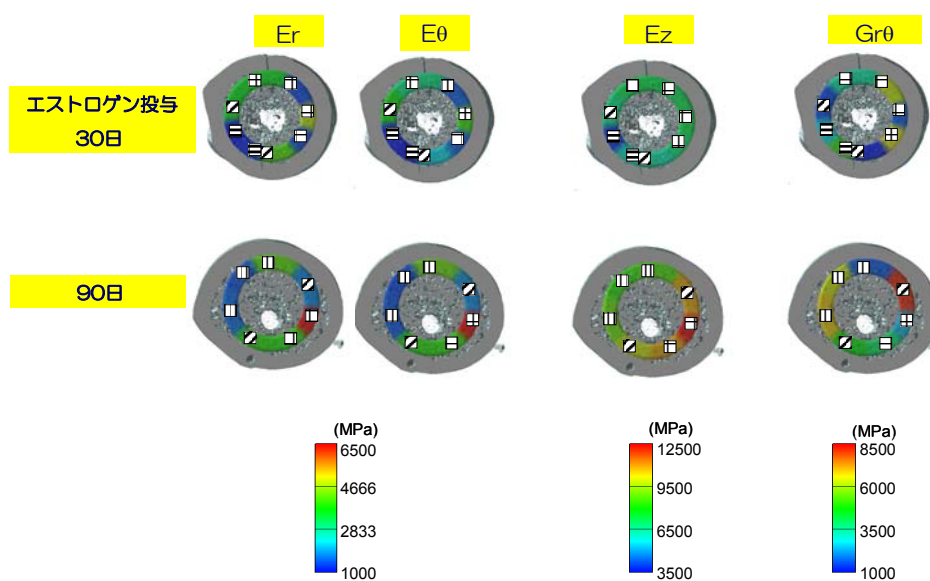


図5 予測されたマクロ弾性定数の分布

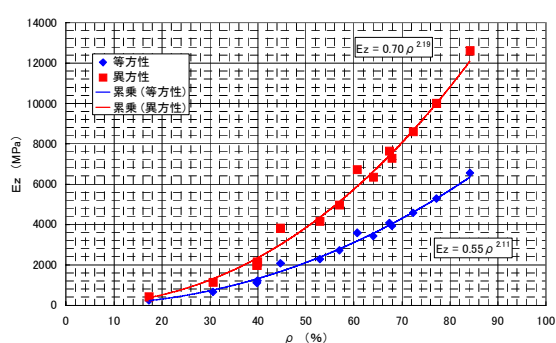


図6 長手方向ヤング率 E_z と骨密度の関係

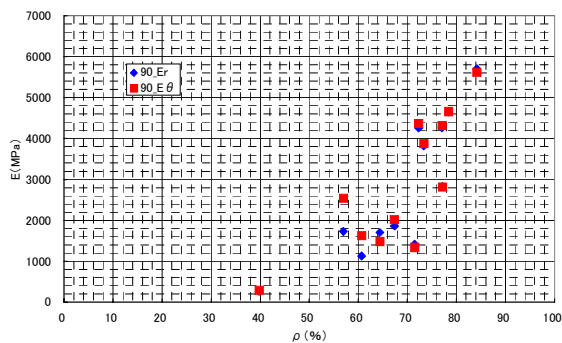


図7 面内ヤング率 E_r , E_θ と骨密度の関係

以上のシミュレーションはすべて通常の PC (Pentium4 1CPU、メモリ 2GB) で実行可能であり、医師向け GUI を完備したことから実用性にも富むといえる。また、多孔質セラミックスなど人工材料にも有用であることを確認し、開発ソフトウェアの信用性も確認できた。

現在は、10 体の献体より取得したヒト腰椎骨を用い、DEXA、pQCT による骨密度計測と X 線 CT 撮像を行っている(図8参照)。特に広範囲を高分解能で撮像するために、いくつかの X 線 CT 像をモルフロジー分析結果に基づいてつなぎあわせるべく研究を続行している。骨粗鬆症患者では相当に骨密度が低いため、ソルバーの見直しを行った上で平成 18 年度中にヒト腰椎骨の評価手順を確立する計画である。

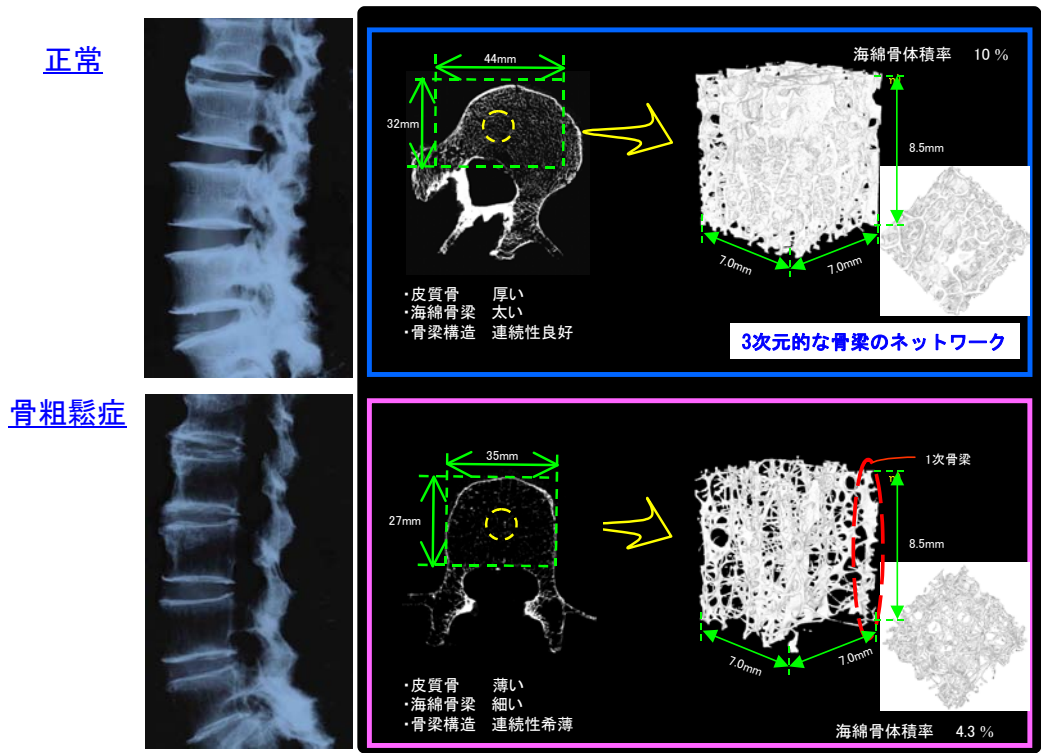


図 8 ヒト腰椎骨の高分解能 X 線 CT と 3 次元再構築像

3. 研究実施体制

「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研究分担グループ長：高野 直樹（立命館大学、教授）

②研究項目：

1. 均質化法と重合メッシュ法によるマルチスケール・モデラー、ソルバー、可視化ソフトの開発
と医師向け GUI 開発、通信機能モジュールの開発
2. ノードブロック型前処理付き反復法による高速化の検討
3. エストロゲン投与オスウズラのマルチスケール・モデリングとマイクロ・マクロ応力解析
4. ヒト腰椎骨海綿骨のモルフォロジー分析とマルチスケール・モデリング
5. 人工多孔質セラミックスによるソフトウェア検証

「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研究分担グループ長：安達 泰治（京都大学、助教授）

②研究項目：

1. X 線 CT による高分解能イメージベース・モデリング技法の確立
2. 地球シミュレータおよび PC クラスタによる超大規模直接解析
3. 骨細胞のメカノセンサネットワークシステムの観察および数理モデルの構築

4. 骨梁リモデリング・シミュレーション

5. アクチン細胞骨格の力学的応答の実験観察ならびにタンパク分子動力学シミュレーションに関する基礎研究

「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研究分担グループ長：中野 貴由（大阪大学、助教授）

②研究項目：

1. エストロゲン投与オスウズラのマルチスケール・シミュレーション

2. ヒト腰椎骨の DEXA、pQCT、X 線 CT による解析

3. 家兎尺骨の再生骨に対するナノインデンテーションによるヤング率計測と X 線回折との相関に関する研究

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

（1）論文（原著論文）発表

○ 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

○ 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

○ 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caffoldsの構造設計支援」

精密工学会誌 2005.12 Vol.71, No.12, pp.1483-1487.

2005 年 12 月

○ 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 日

(2) 特許出願

H17 年度出願件数： 2 件 (CREST 研究期間累積件数： 2 件)