

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25820011

研究課題名（和文）骨細胞のマルチスケール力学解析に基づく力学刺激感知機構の解明

研究課題名（英文）Clarifying the Mechanism of Osteocyte Mechanosensing Based on Multiscale Mechanical Analysis

研究代表者

亀尾 佳貴（KAMEO, Yoshitaka）

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・助教

研究者番号：60611431

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、骨リモデリング過程における骨細胞の力学刺激感知機構を明らかにするため、微視的な高分子構造から巨視的な骨基質の材料特性までを考慮したマルチスケール力学解析を行った。まず、骨細管内に存在する細胞周囲マトリックスを考慮した流体-構造連成解析を通じ、間質液流れによる骨細胞突起の変形を調べた。また、層板構造を有する骨組織を多層多孔質弾性体としてモデル化し、骨小腔-骨細管系内の骨細胞に負荷される流れ刺激を定量的に評価した。さらに、骨小腔-骨細管構造の異なる骨梁に対してリモデリングシミュレーションを行い、微細な流路構造の相違が骨梁の適応的な形態変化を及ぼす影響を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：The objective of this study is to clarify the mechanism of osteocyte mechanosensing that regulates bone remodeling through multiscale mechanical analysis. To begin with, we investigated the deformation of an osteocyte process induced by interstitial fluid flow in a canaliculus by performing fluid-structure interaction simulation that considers pericellular matrix. Then, we evaluated flow stimuli given to osteocytes embedded in lamellar bone tissue, which was modeled as a multi-layered poroelastic material. Finally, with the help of trabecular remodeling simulation, we clarified the effects of the microstructure of lacuno-canalicular porosity on the adaptive changes in trabecular bone morphology.

研究分野：バイオメカニクス

キーワード：骨 骨細胞 リモデリング マルチスケール解析 バイオメカニクス

### 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は、骨密度の低下を特徴とする骨疾患であり、骨の脆弱化により骨折の危険性を著しく増大させる。特に高齢者にとって、骨粗鬆症は、生活の質を低下させるのみならず、身体機能の低下から生命予後の悪化を招く重大な疾患である。このような骨密度の低下は、古い骨の吸収と新たな骨の形成とのバランスが崩れることにより引き起こされることから、骨粗鬆症をはじめとする骨の脆弱化の予防・治療には、骨の再構築(リモデリング)のメカニズムを理解し、その知見を臨床に応用することが喫緊の課題である。

骨リモデリングは、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成との代謝回転の繰返しにより実現されており、その過程は、周囲の力学環境の影響を強く受けている。力学刺激に対するセンサー細胞として、骨基質中で複雑な三次元ネットワーク構造を形成している骨細胞が有力視されている。また同時に、骨細胞は、破骨細胞や骨芽細胞の代謝活動を制御する司令細胞と考えられており、次世代の骨疾患治療の標的細胞として、組織学的・生理学的観点から精力的に研究が行われている。

しかしながら、骨細胞は、硬組織中に埋没しているため単離培養が難しく、いかにして力学刺激を感知し、骨リモデリングを制御しているのかは依然として不明である。骨細胞が感知する力学刺激については諸説あるが、近年の研究により、骨基質の変形にともない骨小腔・骨細管系という微細な空孔内に生じる間質液の流れが、骨細胞の力学刺激感知過程に重要な役割を果たすことが示唆されている。したがって、間質液の挙動を解析することにより、骨細胞に負荷される力学刺激を定量的に評価し、それがリモデリングによる骨の適応的な形態変化に及ぼす影響を明らかにすることは、非常に重要な課題である。

### 2. 研究の目的

本研究では、骨リモデリングに関連する微視的な高分子構造から巨視的な骨基質の材料特性までを考慮したマルチスケール力学解析を通じて、生体内において骨細胞に負荷される力学刺激を定量的に評価するとともに、力学環境に応じた骨の機能的適応過程における骨細胞の力学刺激感知機構を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

骨基質中に存在する骨細胞が、間質液の流れを介して感知する力学刺激を評価するため、本研究では、超高压電子顕微鏡観察に基づく詳細な三次元構造モデルを援用した、数理モデリング・シミュレーション研究を展開する。骨細胞の力学刺激感知過程には、分子・細胞レベルから組織・器官レベルまで、幅広い空間スケールにおける物理が影響を及ぼす。そこで、異なる空間スケールで生じ

る現象をそれぞれ数理モデルとして表現し、それらを相互に関連付けたマルチスケール力学解析を行う。以上の取り組みを通じ、骨リモデリング過程における骨細胞の力学刺激感知機構の統合的な理解を目指す。

### 4. 研究成果

#### (1) 間質液流れによる骨細胞の変形評価

超高压電子顕微鏡を用いて取得した連続断面画像を三次元再構築することにより、内部に骨細胞突起を含む骨細管のイメージベース力学解析モデルを作成した。骨細管内に存在するプロテオグリカン等の細胞周囲マトリックスを考慮し、格子ボルツマン法と粗視化粒子モデルとを組み合わせた流体構造連成解析を行うことにより、複雑な流路形状を有する骨細管内の間質液流れが、骨細胞突起の変形に及ぼす影響を検討した。その結果、骨細管壁や細胞突起表面の微細な凹凸に応じて発生した不均質な流れ場により、骨細胞突起に複雑なひずみ分布が確認された(図1)。また、骨細管内の細胞周囲マトリックスの密度が増加するにつれ、流れによる骨細胞突起の変形が抑制されることが示された。

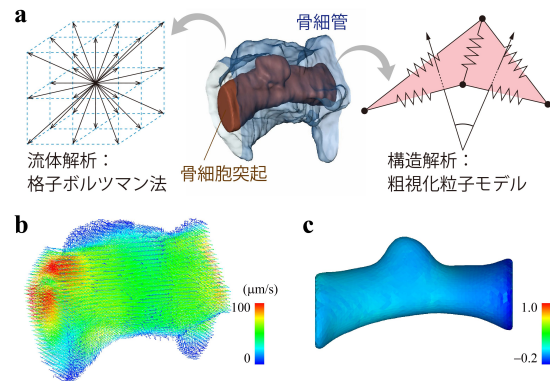


図1 間質液流れによる骨細胞突起変形解析：(a)解析手法，(b)間質液の流速，(c)骨細胞突起の面積ひずみ。

#### (2) 骨梁・骨単位内部における間質液流れの定量評価

海綿骨ならびに皮質骨の微視構造要素である骨梁・骨単位は、発達した層板構造を有する多孔質体であり、生体内において歩行運動や姿勢維持等に起因する繰返し荷重を受けている。そこで、多孔質中の流体の流れやすさを表す透水係数の不均質性に着目し、これらの構造体を、それぞれ各層で透水係数の異なる中実円柱・中空円柱形状の多層多孔質弾性体としてモデル化することにより、繰返し荷重下において骨小腔・骨細管系内に発生する間質液の流れを解析した(図2)。その結果、間質液の浸透流速を骨細胞への力学刺激の指標とみなすと、間質液が自由流出入可能な表面(骨梁では外側表面、骨単位ではハバース管に面した内側表面)近傍において相対的に大きな透水係数を持つ骨組織の方が、

内部に埋め込まれた骨細胞は、より大きな流れ刺激を受ける可能性が示唆された。

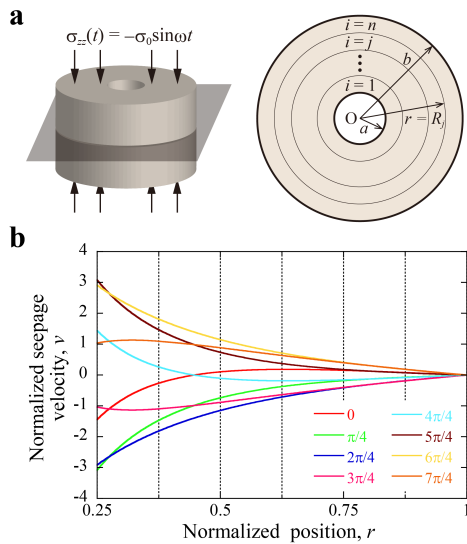


図2 骨単位内部における間質液流れの多孔質弾性解析：(a)多層骨単位モデル，(b)間質液の浸透流速分布。

(3) 間質液流れが骨梁形態変化に及ぼす影響の評価

骨梁を骨基質と間質液から成る多孔質弾性体とみなし、扁平骨を想定した少数の太い骨細管を持つ単体骨梁モデル (Model F) と、長管骨を想定した多数の細い骨細管を持つ単体骨梁モデル (Model L) を作成した。骨小腔 骨細管系の構造が異なるこれら2種類の骨梁モデルに対し、繰返し荷重が負荷された際に、内部の骨細胞に作用する流れ刺激を定量的に評価した。その結果、Model Fの方がModel Lよりも骨細胞への流れ刺激が大きいことが示された。

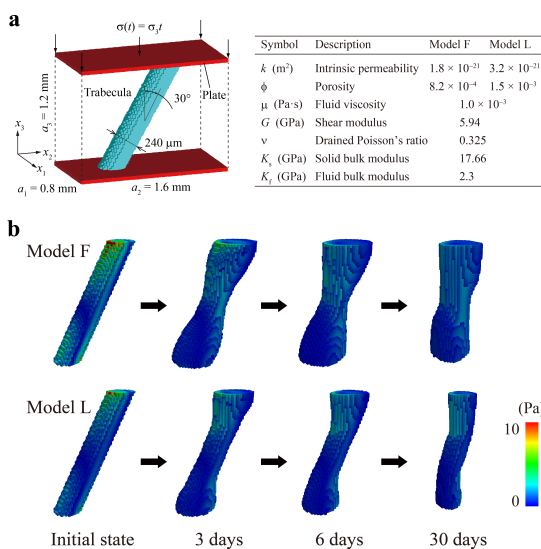


図3 骨梁リモデリングシミュレーション：(a)単体骨梁モデル，(b)骨細胞に作用する流体せん断応力と骨梁形態変化。

さらに、両骨梁モデルに対して同一の力学荷重を負荷し、リモデリングシミュレーションを通じてそれらの形態変化を解析した。その結果、いずれのモデルにおいても荷重方向に配向した骨梁が形成されたが、扁平骨を模した Model Fの方が、長管骨を模した Model Lよりも骨形成が生じやすいことが示された (図3)。以上の結果から、骨組織内部における骨小腔 骨細管構造の相違は、骨細胞への力学刺激量の調節に貢献している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

Yoshitaka Kameo, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, “Theoretical Investigation of the Effect of Bending Loads on the Interstitial Fluid Flow in a Poroelastic Lamellar Trabecula”, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 11 (2), 15-00663, 2016. 査読有  
DOI: 10.1299/jbse.15-00663

Yoshitaka Kameo, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, “Poroelastic Analysis of Interstitial Fluid Flow in a Single Lamellar Trabecula Subjected to Cyclic Loading”, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 15 (2), 361-370, 2016. 査読有  
DOI: 10.1007/s10237-015-0693-x

Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi, “Bone Cell Biology Assessed by Microscopic Approach. A Mathematical Approach to Understand Bone Remodeling”, *Clinical Calcium*, 25 (10), 1475-1481, 2015. [Japanese] 査読無  
DOI: CliCa151014751481z

Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi, “Modeling Trabecular Bone Adaptation to Local Bending Load Regulated by Mechanosensing Osteocytes”, *Acta Mechanica*, 225 (10), 2833-2840, 2014. 査読有  
DOI: 10.1007/s00707-014-1202-5

Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi, “Interstitial Fluid Flow in Canaliculi as a Mechanical Stimulus for Cancellous Bone Remodeling: In Silico Validation”, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 13 (4), 851-860, 2014. 査読有  
DOI: 10.1007/s10237-013-0539-3

[学会発表](計17件)

Yoshitaka Kameo, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, “Poroelastic Analysis of Interstitial Fluid Flow in a Lamellar Osteon Subjected to Cyclic Loading”, The 12th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XII) & The 6th Asia-Pacific Congress on Computational Mechanics (APCOM VI), Seoul, Korea, 151141, Total 1 page, 2016.7.24-29.

亀尾佳貴, 大多尾義弘, 石原正行, “繰返し荷重を受ける層板状骨単位内部における間質液流れの多孔質弾性解析”, 日本機械学会第28回バイオエンジニアリング講演会, No. 15-69, 2H13, 東京, 2016.1.9-10.

Yoshitaka Kameo, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, “Theoretical Investigation of the Effects of Bone Lamellar Structure on the Interstitial Fluid Flow in Poroelastic Trabeculae”, The 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2015), Sapporo, Japan, pp. 126, 2015.9.16-19.

Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi, “A Mathematical Approach to Analyze Cancellous Bone Remodeling Regulated by Coupling Cellular Activities”, The 26th CDB Meeting Mechanistic Perspectives of Multicellular Organization, Kobe, Japan, pp. 50, 2015.9.8-9. <Selected Talk>

Yoshitaka Kameo, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, “Theoretical Analysis of Fluid Pressure Response to Cyclic Loading in Cylindrical Trabecular Bone Modeled as Poroelastic Material”, VI International Conference on Computational Methods for Coupled Problems in Science and Engineering (Coupled Problems 2015), Venice, Italy, Total 1 page, 2015.5.18-20.

亀尾佳貴, 大多尾義弘, 石原正行, “繰返し荷重を受ける円柱状骨梁内部における間質液流れの多孔質弾性解析”, 日本機械学会第27回バイオエンジニアリング講演会, No. 14-67, pp. 211-212, 新潟, 2015.1.9-10.

Yoshitaka Kameo, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, “Poroelastic Analysis of Interstitial Fluid Flow in Trabecular Bone with Lamellar Structure under Cyclic Loading”, Asian

Conference on Mechanics of Functional Materials and Structures (ACMFMS2014), Nara, Japan, pp. 371-374, 2014.10.10-13.

Satoshi Mitsunaga, Yoshitaka Kameo, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, “Poroelastic Finite Element Analysis of Interstitial Fluid Flow in Trabecular Bone with Inhomogeneous Distribution of Permeability”, Asian Conference on Mechanics of Functional Materials and Structures (ACMFMS2014), Nara, Japan, pp. 407-408, 2014.10.10-13.

Yoshitaka Kameo, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, “Modeling and Simulation of Trabecular Bone Remodeling Considering Intercellular Signaling between Bone Cells”, 11th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XI), Barcelona, Spain, Total 2 pages, 2014.7.20-25.

Yoshitaka Kameo, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, Hiroshi Kamioka, Taiji Adachi, “Deformation Simulation of Osteocyte Process in Canaliculus Using Three-Dimensional Image-Based Model”, International Symposium on Mechanobiology 2014 (ISMB2014), Okayama, Japan, pp. 105, 2014.5.20-23.

Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi, “Computational Validation of Interstitial Fluid Flow as a Candidate for Mechanical Stimulus in Cancellous Bone Remodeling”, 1st International Conference on Computational Engineering and Science for Safety and Environmental Problems (COMPSAFE2014), Sendai, Japan, pp. 365-367, 2014.4.13-16.

山本隆太, 亀尾佳貴, 大多尾義弘, 石原正行, 上岡寛, 安達泰治, “骨細管のイメージベースモデルを用いた骨細胞突起変形シミュレーション”, 日本機械学会関西支部第89期定時総会講演会, No. 144-1, 7-20, 大阪, 2014.3.18-19.

亀尾佳貴, 大多尾義弘, 石原正行, “層板構造を有する単体骨梁内部における間質液流れの多孔質弾性解析”, 日本機械学会第26回バイオエンジニアリング講演会, No. 13-69, pp. 501-502, 仙台, 2014.1.11-12.

山本隆太, 亀尾佳貴, 大多尾義弘, 石原正行, 上岡寛, 安達泰治, “骨細管内の微細構造を考慮した骨細胞突起変形シミュレ

ーション”,日本機械学会第24回バイオフロンティア講演会, No. 13-68, pp. 11-12, 京都, 2013.11.1-2.

Yoshitaka Kameo, Ryuta Yamamoto, Yoshihiro Ootao, Masayuki Ishihara, Hiroshi Kamioka, Taiji Adachi, “Modeling Flow-Induced Deformation of Osteocyte Process in Canalculus”, 5th International Conference on Computational Bioengineering (ICCB2013), Leuven, Belgium, Total 1 page, 2013.9.11-13.

安達泰治, 竹中健太郎, 亀尾佳貴, 井上康博, “骨の構造・機能適応ダイナミクスの数理バイオメカニクス: 骨系細胞間の相互作用”, 第33回日本骨形態計測学会, ワークショップ2「医歯工連携による骨組織関連研究」, 日本骨形態計測学会雑誌, Vol. 23, No. 1, p. S63, 浜松, 2013.7.4-6.

亀尾佳貴, 玉崎清良, 大多尾義弘, 石原正行, “骨系細胞の分化を考慮した骨梁リモデリング数理モデルの構築”, 第18回計算工学講演会, G-10-4, 東京, 2013.6.19-21.

#### 〔図書〕(計1件)

亀尾佳貴, 安達泰治, “骨小腔 - 骨細管形態を考慮した骨梁透水係数の推定 骨梁の多孔質弾性解析に向けた材料定数の定量評価”, バイオマテリアル研究の最前線(成島尚之, 中野貴由 編)(第9章7節), 公益社団法人 日本金属学会, pp. 241-242, 2014.10.

#### 〔その他〕

##### その他講演

亀尾佳貴, “骨小腔 骨細管系の微細構造を考慮した骨梁リモデリングシミュレーション”, 第18回生命科学研究所シンポジウム, 京都, 2016.7.7-8.

亀尾佳貴, “力学環境下における骨の機能的適応の数理バイオメカニクス”, 平成27年度京都大学再生医科学研究所若手発表会, 京都, 2016.1.21.

亀尾佳貴, “骨リモデリングに学んだ最適構造設計手法”, 第88回テクノラボツアー「生物に学ぶ、自然に学ぶ工学の英知」, 大阪, 2014.1.22.

亀尾佳貴, “骨リモデリングに学ぶ力学環境に適応した構造設計手法の提案”, 第2回ネイチャー・インダストリー・アワード～若手研究者からの発信～, 大阪, 2013.11.20.

亀尾佳貴, “力学環境に対する骨の機能的

適応ダイナミクスの数理解析”, 弾性数理解析の発展と普及, 利用に関する調査研究会(平成25年度第1回)岐阜, 2013.10.11.

亀尾佳貴, “リモデリングによる骨の機能的適応現象のマルチスケールバイオメカニクス”, 第70回バイオメカニクスフォーラム21研究会, 大阪, 2013.10.5.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

亀尾 佳貴 (KAMEO, Yoshitaka)

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・助教

研究者番号: 60611431