

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：50101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02207

研究課題名(和文) 分子・結晶とマイクロ構造体の変形相互作用による骨組織強度特性

研究課題名(英文) Bone Tissue Mechanics under Deformation with Interaction between Molecule and Crystal of HAP and Micro Structure

研究代表者

但野 茂 (TADANO, SHIGERU)

函館工業高等専門学校・校長・校長

研究者番号：50175444

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,300,000円

研究成果の概要(和文)：骨組織の基本構造物質であるハイドロキシアパタイトとコラーゲンにおける分子・結晶レベルの荷重伝達・負荷応答を観察する手法を整理し、力学負荷に対する応答を明らかにした。また、これらの物質が高度に組織化されたマイクロ骨構造体と局所的な力学的特性を可視化する計測装置を開発し、力学解析に利用可能な3次元力学特性モデルを示した。組織レベル、マイクロ骨構造体、分子・結晶レベルの各階層間の力学的機能相互を効果的に評価する手法を整理し、骨組織における強度特性の発現機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症に代表される高齢者の骨疾患は寝たきりの重大な要因の一つであり、その対策は緊急な課題である。これらの骨疾患では、骨強度低下により骨折リスクが増大するため、骨強度の正確な診断と予防が重要となる。正確な診断と予防には、骨組織における強度特性の発現機構を解明することが必要となる。そのためには、骨組織の組織レベル、マイクロ骨構造体レベル、分子・結晶レベルの各階層間での力学的機能相互を効果的に評価する手法の確立が要となる。本研究では、これらの計測手法を整理、開発することで、各階層における荷重伝達や負荷応答および各階層間の力学的機能相互を明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：This study proposed methods for observing load transfer and response in hydroxyapatite and collagen matrix at the molecular to crystal level of bone, which are the basic structural constituents of bone tissue, and the response to the external mechanical load was clarified. In this project, an original measurement instrument was developed for visualizing three-dimensional architecture and distribution of mechanical property of bone microstructures, in which the molecular and crystal matrix are highly organized. A three-dimensional mechanical model that can be used for mechanical analysis was constructed by using the instrument. Therefore, the hierarchical mechanical functions among the tissue level, microstructure, and molecular/crystal level was observed to clarify the mechanism of manifestation of strength characteristics in bone tissue.

研究分野：バイオメカニクス、人間医工学

キーワード：機械材料・材料力学 生物・生体工学 生体材料 複合材料・物性 細胞・組織 老化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 今日の超高齢社会において、骨粗鬆症に代表される骨疾患は寝たきりの要因ともなるため深刻な社会問題である。これらの骨疾患では、骨強度低下により骨折リスクが増大するため、骨強度の正確な診断と予防が重要となる。これまでに、骨強度評価法について多くの議論がなされてきた。臨床では主に骨密度による骨折評価が行われてきたが、骨密度が高くても骨折する症例も多く報告されている。このため、正確な診断と予防には、骨密度以外の要因を明らかにすることが重要であり、骨組織における強度特性の発現機構を解明することが必要となる。
- (2) 骨組織は、ミネラル(主にハイドロキシアパタイト:HAp)と有機質(主にコラーゲン:Col)が分子・結晶レベルで複雑に積層した構造を有し、それらの物質が高度に組織化されたマイクロ骨構造体を形成し、これらがさらに組織化されて皮質骨や海綿骨を形成する。そのため、強度特性の発現機構を明らかにするためには、各階層における荷重伝達・負荷応答を明らかにし、各階層間の力学的機能相互を評価することが必要となる。しかし、それぞれを効果的に評価する手法は未だ整理、確立されておらず、これらの骨強度特性への寄与も不明である。

2. 研究の目的

そこで本研究では、骨組織の基本構成物質である HAp と Col における分子・結晶レベルの荷重伝達・負荷応答を明らかにし、それらの物質が高度に組織化されたマイクロ骨構造体の変形相互作用を調べるとともに、構造体、組織といった各階層間の力学的機能相互を効果的に評価し、骨組織における強度特性(剛性、弾性率、応力等)の発現機構を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 皮質骨における分子・結晶レベルの荷重伝達・負荷応答を明らかにするため、広角 X 線回折および小角 X 線散乱測定技術を応用し、負荷中の分子・結晶レベルの変形挙動を観察した。X 線回折法は、周期構造をもつ物質の構造解析を非破壊的に行うことができるため、骨の微視的構造の調査に有効な方法の 1 つである。これまでに、小角・広角 X 線回折の同時測定により、HAp 結晶ひずみは巨視的な骨組織ひずみよりも小さい値を示すのに対し、コラーゲン線維ひずみは大きい値を示すことが明らかにされてきた。しかし、骨の加齢による、HAp 結晶ひずみ、コラーゲン線維ひずみの組織ひずみに対する影響は未だ明らかでない。そこで、年齢の異なるウシ(1カ月齢未満, 2歳齢, 7歳齢)の大腿骨皮質骨より採取した板状の試験片に引張負荷を与え、低エネルギー X 線を用いた小角・広角 X 線回折の同時測定を行い、成長・加齢に伴う、組織ひずみに対する微視的ひずみを調査した。
- (2) 分子・結晶レベルの荷重伝達・負荷応答を明らかにするため、特に HAp・Col 内部の分子構造の力学応答に着目し、ラマン分光法によるラマンシフトの挙動変化を観察した。ラマン分光法とは試料に単一レーザを当てた散乱光を利用した成分分析法であり、水分による影響が少なく非侵襲的であるなどの特徴から、骨などの生体試料を測定することに適している。散乱光からは元のレーザと同じ波長の光の他に、結晶格子状態固有の振動数だけ振動数が異なったラマン散乱光が検出されるため、骨に負荷した際のラマン散乱光を分析することにより、骨の応力状態とラマン散乱光の推移の関連性を調査できる。ウシの大腿骨より年齢別に皮質骨試験片を作製し(1ヶ月齢未満, 2歳齢, 7歳齢)、小型引張治具により引張負荷を与えながら再現性の高いラマンイメージングを用いてラマンシフトを測定することにより、成長・加齢と骨の力学的特性の変化の関連性をより精密に調査した。
- (3) 分子・結晶レベルの力学的機能相互を明らかにするため、皮質骨組織を脱 HAp(脱灰)処理した際の衝撃破壊耐性の変化を調査した。試験片はウシ大腿骨皮質骨より採取し、四角柱状(3×3×30 mm)に成型した。破壊特性は、自作の小型シャルピー式破壊試験装置を用いて、3点曲げの負荷条件下で評価した。衝撃入力部である試験片中央の裏面(引張変形表面)には 0.5 mm幅 0.5 mm深さの切り欠きを加え、破壊形態を制御した。この試験片をエチレンジアミン四酢酸(EDTA)水溶液に浸漬し、脱灰の進行形態を観察した。処理条件と脱灰量の関係を観察し、脱灰形態が破壊特性に及ぼす影響を調査した。一方、骨組織中の HAp-Col の組成を意図的に制御するための手法として、脱灰組織に対し再度 HAp 形成を促すミネラル誘引法の提案を行った。本手法では、水酸化カルシウム懸濁液とリン酸水溶液の混合液であるアパタイト中和液中に試験片を配置し、電圧印加によるミネラル誘引を行った。陰極配置での通電により HAp 結晶の生成に成功し、結晶構造は金属電極のみならず骨表面にも付着した。そこで、海綿骨脱灰組織に対し通電による HAp 供給を行いながら負荷試験を行い、力学特性の変化を調査した。
- (4) 分子・結晶レベルの荷重伝達・負荷応答の発現機構を解明するため、分子・結晶レベルの荷重伝達・負荷応答に対する HAp-Col の組成の影響を調査した。そこで、ウシ大腿骨皮質骨から皮質骨試験片を採取し、脱灰処理により異なる HAp 含有量を有する試験片を作製した。巨視的な組織ひずみ^Aと微視的な HAp 結晶ひずみ^Bおよびコラーゲン線維ひずみ^Cの関係を小角・広角 X 線回折により測定し、これら微視的力学挙動と HAp 含有量の関係について調査した。

- (5) 骨組織の各階層間の力学的機能相互を効果的に評価し強度特性の発現機構を解明するため、はじめにマイクロ骨構造体に着目した。皮質骨のマイクロ骨構造体の観察、およびマイクロ骨構造体と骨組織の力学的機能相互を明らかにするため、シリアルセクションに基づく構造観察と、硬さ試験による微視領域の力学特性評価が可能な3次元内部構造観察・分析システムを開発した(図1)。本システムは、精密立型加工機(東芝機械製:UVM-350(J))を基に開発された硬組織対応型 Micro Slicer System(理化学研究所所有 RMSS-

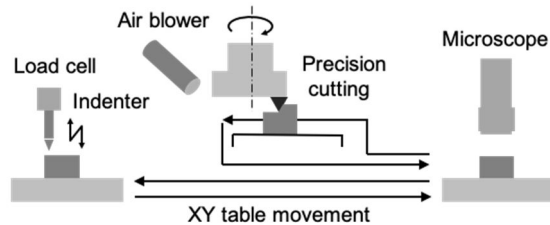
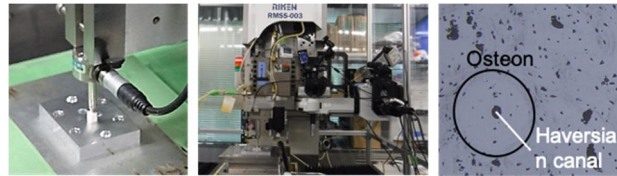


図1 3次元内部構造顕微鏡システムへの硬さ分布計測機能の実装

- 003)を機能拡張したものである。3次元観察に必要な多断面の鏡面生成と顕微鏡撮像を連続的かつ全自動に行いながら、装置に組み込んだピッカース硬さ測定システムにより、観察断面上での多点押し込み試験を実現した。この装置により骨組織マイクロ構造体の3次元構造観察および力学的特性分布計測が可能になった。また、より高分解能が求められる対象を扱うため、パーコピッチ圧子を静電容量型の微小力センサに取付け、圧電ステージに治具を介して設置する機構を付与することでナノスケールでの力学特性計測も可能としている。これら開発した3次元内部構造観察システムを利用し、ウシ大腿骨皮質骨を対象に、ハバース管系や微小孔を有する皮質骨組織の3次元マイクロ骨構造体とオステオンスケールの3次元硬さ分布ならびに弾性率分布を計測した。
- (6) 皮質骨におけるマイクロ骨構造体と分子・結晶レベルの力学的機能相互を明らかにするため、HAp結晶ひずみ特性に対するマイクロ骨構造体の異方性や巨視的な力学的特性との対応を調査した。骨幹皮質骨において、骨軸円周方向異方性に着目し、短冊状試験片を作製し、X線回折中の引張試験により組織ひずみに対するHAp結晶ひずみの比を、材料試験機による引張試験により弾性率を計測し、HAp結晶ひずみ特性と弾性率の異方性の対応を調査した。試験片は、2歳齢ウシの左右大腿骨の骨幹皮質骨より採取し、短冊状試験片(1×2×32mm)を作製した。骨幹長軸(骨軸)を0°とし、0°、30°、60°、90°をそれぞれ長軸とする短冊状試験片(S00、S30、S60、S90)を各5本採取した。
- (7) 骨組織における残留応力の発現機構に着目した。これまでに、ウシ大腿骨の骨幹皮質骨では、表層から深部にかけて骨軸方向の残留応力分布が内在していることを確認してきた。そこで、骨組織内部での残留応力の発生機序を解明するため、1ヶ月齢未満、2歳齢、8-9歳齢の年齢の異なるウシを対象に、骨幹皮質骨表層の残留応力を測定し、成長による残留応力の変化を確認した。各年齢群それぞれ5個体から、大腿骨骨幹中央部を採取し、X線イメージングプレートを用いたX線回折法により骨軸方向の残留応力を計測した。また、骨幹断面形状、骨組織弾性率、マイクロ骨構造体に起因する断面内の空孔度、HAp含有量と配向度を計測した。
- (8) 海綿骨の強度特性の発現機構を解明するため、海綿骨構造と力学的特性の関係に着目した。特に、臨床で観察される海綿骨圧壊のメカニズムを理解するためには、降伏後の圧縮破壊特性について明らかにすることが重要である。そこで、海綿骨立方体試験片の一軸圧縮破壊試験の計測方法を整理し、ウシ大腿骨を対象に弾性率や最大圧縮応力が異なる頸部及び骨幹端部の海綿骨試験片を用いて、海綿骨の圧縮破壊特性を調査した。2歳齢ウシ1個体の左右大腿骨の頸部及び骨幹端部より、5×5×5mmの海綿骨立方体試験片を計19個採取した。力学試験機を用いて、室温の生理食塩水中で骨幹長軸方向について一軸圧縮破壊試験を行った。応力ひずみ関係より、最大圧縮応力 σ_u 、弾性率 E 、ポアソン金属の圧縮試験規格であるISO 13314: 2011およびJIS H7902: 2016を参考に、プラトー応力 ρ_l 、単位体積あたりエネルギー吸収量 W 、エネルギー吸収効率 W_e を定量化した。
- (9) 海綿骨における力学的機能相互の評価を目的に、臨床MRIによる海綿骨撮影データより、MRIで計測されるT1・T2マップ値と海綿骨強度特性との関係を調査した。T1マップ値は骨髓脂肪化を反映し、T2マップ値は骨髓の水分含有量を反映することから、これらは海綿骨構造を反映する間接的な指標となる可能性がある。そこで、加齢や閉経による骨髓脂肪化や海綿骨骨粗鬆症化による骨髓腔の増大が骨の強度低下と関係することに着目し、定量的計測値であるT1マップ値やT2マップ値が海綿骨強度の予測因子となり得るか検討した。変形性股関節症に対して人工股関節置換術を行った閉経後女性4名(平均年齢67.3±5.5歳)を対象とし、摘出した4つの骨頭から5×5×5mmの海綿骨立方体試験片を計40個切り出し、手術前に測定したT1・T2マッピングデータからそれぞれの試験片に一致する領域のT1・T2マップ値を算出した。各試験片はmicro-CTによるHAp含有量および海綿骨構造評価を行った後、圧縮破壊試験により降伏応力 σ_y と降伏後の最小応力 σ_c を測定した。

4. 研究成果

- (1) 年齢の異なるウシ大腿骨皮質骨試験片に引張負荷を与え、小角・広角X線回折の同時測定を行い、加齢に伴う組織ひずみに対する微視的ひずみを調査した。低エネルギーX線を用いた小角・広角X線回折の同時測定法を整理・提案した。これにより、実験条件を同一にすることができ、より正確な実験結果を得ることができた。光学顕微鏡下における引張試験により求めた組織弾性率は、2歳齢、7歳齢に比べ、1カ月齢未満の試験片が顕著に低い組織弾性率を示した。先行研究では、HAp結晶ひずみが骨組織ひずみより小さい値を示すのに対し、コラーゲン線維ひずみは大きい値を示した。本研究では、2歳齢と7歳齢の試験片において同様の結果が得られたのに対し、1ヶ月齢未満の試験片では、コラーゲン線維ひずみの顕著な低下が確認された。また、2歳齢と7歳齢の結果を比較すると、7歳齢は2歳齢に比べて、コラーゲン線維ひずみが小さくなり、HAp結晶ひずみが大きくなった。このことから、加齢に伴ってコラーゲン線維の寄与が低下することが明らかになった。
- (2) 小型引張治具により引張負荷を与えながら再現性の高いラマンイメージングを用いてラマンシフトを測定した結果、リン酸基ピークでの引張荷重とラマンシフトの関係には負の相関が確認された。引張負荷によりラマンシフトが低い波数へ移動することが示された。また、その他の成分では負の相関が認められない成分も存在したが、これはラマン測定における波形のピークが検出されにくいことによるものだと考えられる。また、ウシの年齢を変えてラマンシフトの変化量を比較した結果、年齢が増加するにつれてラマンシフトの変化量が小さくなることがわかった。このとき、試験片の弾性率が年齢とともに増加したことから、成長・加齢に伴う骨の変形能が、ラマンシフトの変化量から推定できる可能性が考えられる。本研究で提案したラマンイメージング手法では、測定領域内においてラマンシフトが正規分布していることが確認された。したがって、測定領域内のラマンシフトを統計処理することにより、1点における計測に比べて材料の高精度なラマンシフトを検出できることがわかった。特に、骨組織のように不均一な複合材料において有用な手法となる。

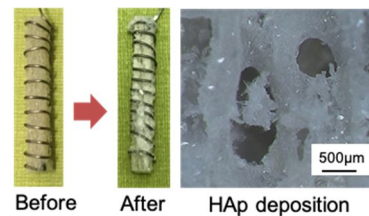


図2 海綿骨表面へのHAp形成

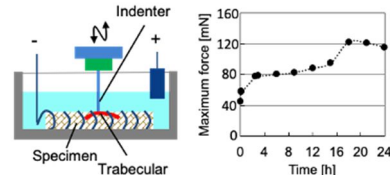


図3 アバタイト中和液中での通電による脱灰試験片の硬化

- (3) 脱灰処理時間と脱灰量の関係を micro-CT を用いて観察した結果、完全に脱灰される 168 時間までは中心部に骨組織が残存しており、皮質骨試験片の脱灰は試料表面から進行することが確認できた。また、この脱灰は EDTA 水溶液の温度により加速し、37 °C では 2 時間の脱灰処理で、5 °C における 24 時間の脱灰処理と同等の脱灰量となることがわかった。次に、脱灰試験片の衝撃破壊試験の結果より、適度な脱灰量であれば破壊耐性が向上し、脱灰が過剰になると吸収エネルギーが低下する傾向を示した。そこで、切り欠きを付与した試験片を 37 °C で 2 時間処理したところ、破壊吸収エネルギーが未処理の 3 倍となった。したがって、適度な脱灰による応力集中部の軟化が、破壊の発生と進展を抑制する効果を与えることを確認した。また、海綿骨試験片をアバタイト中和液中で通電した際の試験片の変化を図 2 に示す。試験片表層に HAp の形成が確認されたことから、通電処理中の硬さ変化を、海綿骨骨梁への繰り返し負荷試験により評価した。図 3 に通電時間と押し込み反力の関係を示す。時間の経過とともに反力が大きくなる結果が示され、HAp の析出が硬さに寄与することが確認された。この硬さ変化は海綿骨骨梁では顕著であったが、試験片のマクロな力学特性に与える影響は小さかった。

- (4) 脱灰処理により異なる HAp 含有量を持つ骨試験片について組織ひずみと微視的ひずみを測定し、微視的力学挙動とミネラル分率の関係について調査した。その結果、HAp 含有量を低下させた脱灰骨試験片においても、組織ひずみに対するコラーゲン線維ひずみは大きく、HAp 結晶ひずみは小さいという傾向が観察され、intact 試験片と同様の傾向を示すことが確認された。しかし、コラーゲン線維ひずみと HAp 結晶ひずみの比 C/I の値は、intact 試験片では 7.23 であったのに対し、脱灰骨試験片では 13.65 となり、大きな差が確認された。HAp 含有量の低下に伴って HAp 結晶ひずみに対するコラーゲン線維ひずみが相対的に増大し、コラーゲン線維に作用する応力が増加するため、結果として巨視的な組織弾性率が低下すると考えられる。

- (5) 精密切削技術に基づき、皮質骨表面の鏡面生成と顕微鏡観察を多断面にわたり自動実施するシステムを開発した。最適な切削条件/を探索した結果、切削面を研磨することなくハバース管や骨小腔の観察に十分な仕上げ面となった。精密切削では切込み厚さの正確性や繰り返し位置決め精度も高いことから、本システムを利用することで、骨組織内部の精密な 3 次元構造を比較的容易に観察できる。また、各切削面に対し微小押し込み試験を導入すること

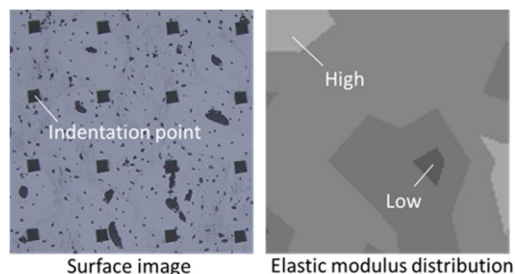


図4 3次元内部構造顕微鏡システムによる押し込み弾性率分布計測例

で、硬さや押込み弾性率の分布計測を実現した。図4に観察画像の一例を示す。ハバース管(フォルクマン管)直上部では硬さは著しく低下するが、顕微鏡画像からは差異が判断できない部位でも明確な硬さの違いを検出できることが確認された。V-Cat(理化学研究所VCADシステム研究プログラム提供ソフトウェア)を用いて、顕微鏡画像および硬さ分布の2次元画像を積層することで、3次元可視化を実現した。本システムを利用することで、皮質骨組織のマイクロ骨構造体と局所的な力学的特性が可視化でき、力学解析に利用可能な3次元力学特性モデルを構築することができた(図5)。

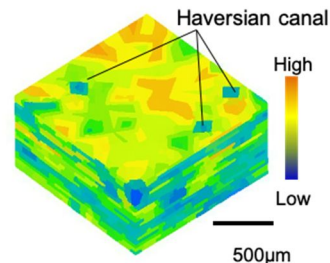


図5 骨微視構造のビッカース硬さ分布

- (6) 図6に、試験片配向角 α と平均 H_V および平均弾性率の関係を示す。エラーバーは5本の試験片の標準偏差を示す。弾性率は、骨軸方向で最大であり、円周方向で最少となり、 0° と 60° 、 90° の間、 30° と 90° の間に有意な差が認められ、すでに確認されている力学的異方性を確認した。各平均値は、 $\cos \alpha$ と有意な相関が得られた($P < 0.05$)。 H_V は、各配向角

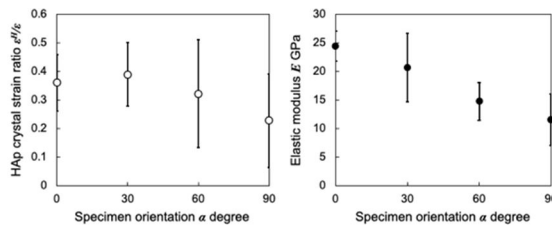


図6 皮質骨試験片の配向角 α と ϵ^H/ϵ_0 および弾性率の関係

の間に有意な差は認められなかったが、各平均値と $\cos \alpha$ には有意な相関が認められ($P < 0.05$)、弾性率と同様に骨軸方向から円周方向に低下する傾向が得られた。骨幹皮質骨の力学的異方性は、オステオン構造やハバース管の配向、HAp結晶やコラーゲン線維の配向に依存すると考えられる。弾性率と H_V が似た傾向を示すことから、HAp結晶のひずみ特性も、これらの構造異方性に依存すると考えられる。今後、HAp結晶ひずみ特性と階層構造特性の異方性との対応を明らかにすることで、皮質骨組織における荷重分担のメカニズムが明らかにでき、破壊メカニズムを含む骨強度決定因子の解明に寄与すると考えられる。

- (7) 年齢の異なるウシの大腿骨骨幹皮質骨表層における骨軸方向の残留応力を計測した結果、1ヶ月齢未満から2歳齢では、骨幹直径や皮質骨厚さの増加とともに残留応力が有意に増加した。一方、2歳齢から8-9歳齢では、骨幹直径がやや大きくなるものの皮質骨厚さは変化せず、残留応力の有意な変化も認められなかった。成長時の骨形成過程において残留応力が発生し、成長後の骨形成・再構築過程ではほとんど変化しないことがわかった。成長に伴う体重増加により生体内負荷が増加するため、骨形成・再構築過程における生体内負荷の変化が残留応力の発生に寄与すると考えられる。また、残留応力は、空孔度と有意な負の相関、HAp含有量・配向度と有意な正の相関が認められた。したがって、骨形成・再構築に伴うマイクロ骨構造体および分子・結晶レベルの構造の変化が、骨幹皮質骨内部の局所的な不静定構造を形成するため、残留応力の局所的な増減に寄与していると考えられる。
- (8) 海綿骨の圧縮破壊特性を調査した結果、エネルギー吸収量は、骨幹端部に比べて頸部で高かった。これは、生体内において、大腿骨頸部が骨幹端部に比べてより大きな負荷が作用しやすく、衝撃エネルギーをより吸収できるよう最適化されたと考えられる。また、プラトー応力やエネルギー吸収量と最大圧縮応力に高い相関が認められたことから、降伏に至るまでの圧縮強度と降伏後の破壊に要するエネルギーは、同じ海綿骨の構造特性に起因していることが考えられる。一方、部位によるエネルギー吸収効率には有意差が認められなかった。骨密度は両領域で異なり、最大圧縮応力やプラトー応力、エネルギー吸収量は異なるが、エネルギー吸収効率はどちらの領域も高くなるように最適化されている可能性が考えられる。
- (9) MRIで計測される海綿骨のT1・T2マップ値と海綿骨強度特性との関係を調査した結果、T1マップ値は、骨密度や海綿骨構造パラメータと相関するとともに、 σ_y および σ_c と正の相関を示した。一方、T2マップ値は、 σ_y との相関は認められなかったが、 σ_c および強度低下率(σ_c/σ_y)との相関を示した。これは海綿骨の再骨折による圧壊リスクを反映すると考えられる。T1・T2マップ値は、骨密度の影響を除いた場合でも相関を示したことから、海綿骨構造パラメータとともに骨密度以外の質的要因を反映する指標であることが示唆された。ただし、T1・T2マップ値共に、骨密度の低い試験片では相関が低くなるという欠点があることに注意が必要である。
- (10) 以上より、補助事業期間を通して、骨組織の分子・結晶レベルの荷重伝達・負荷応答を観察する手法を整理し、負荷中の応答を明らかにした。また、これらの物質が高度に組織化されたマイクロ骨構造体と局所的な力学的特性を可視化する計測装置を開発し、力学解析に利用可能な3次元力学特性モデルを構築することができた。また、皮質骨や海綿骨の組織、構造、マイクロ骨構造体、分子・結晶レベルの各階層間の力学的機能相互を効果的に評価する手法を整理し、骨組織における強度特性との関係を明らかにすることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Satoshi Yamada, Mai Onuma, Masahiro Todoh, Shigeru Tadano	4. 巻 13
2. 論文標題 Changes of residual stress, diaphyseal size, and micro-nano structure in bovine femurs during growth and maturation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 No.18-00110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kaori Endo, Masahiko Takahata, Hiroyuki Sugimori, Satoshi Yamada, Shigeru Tadano, Jeffrey Wang, Masahiro Todoh, Yoichi M. Ito, Daisuke Takahashi, Kohsuke Kudo, Norimasa Iwasaki	4. 巻 65
2. 論文標題 Magnetic resonance imaging T1 and T2 mapping provide complementary information on the bone mineral density regarding cancellous bone strength in the femoral head of postmenopausal women with osteoarthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Biomechanics	6. 最初と最後の頁 13-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Naomichi Furushiro, Hideo Yokota, Sakiko Nakamura, Kazuhiro Fujisaki, Yutaka Yamagata, Mitsunori Kokubo, Ryutaro Himeno, Akitake Makinouchi, Toshiro Higuchi	4. 巻 11(6)
2. 論文標題 Three-Dimensional Observation of Microstructure of Bone Tissue Using High-Precision Machining	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Automation Technology	6. 最初と最後の頁 883-894
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.20965/ijat.2017.p0883	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ota M, Takahata M, Shimizu T, Kanehira Y, Kimura-Suda H, Kameda Y, Hamano H, Hiratsuka S, Sato D, Iwasaki N.	4. 巻 28(4)
2. 論文標題 Efficacy and safety of osteoporosis medications in a rat model of late-stage chronic kidney disease accompanied by secondary hyperparathyroidism and hyperphosphatemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Osteoporosis International	6. 最初と最後の頁 1481-1490
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00198-016-3861-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kazuhiro FUJISAKI, Ayumi HASEGAWA, Hiroya YOKOYAMA, Kazuhiko SASAGAWA	4. 巻 12(3)
2. 論文標題 Deminerlization of cortical bone for improvement of Charpy impact fracture characteristics	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 16-00267.1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/jbse.16-00267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kazuhiro Fujisaki, Naoya Saito, Shunto Date, Kazuhiko Sasagawa	4. 巻 11(6)
2. 論文標題 Observation of Apatite Formation on Titanium Plate and Bone Surfaces in Electric Stimulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Automation Technology	6. 最初と最後の頁 902-905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shigeru Tadano, Satoshi Yamada	4. 巻 3
2. 論文標題 How is residual stress/strain detected in bone tissue?	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mechanical Engineering Reviews	6. 最初と最後の頁 No. 15-00291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1299/mer.15-00291	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Satoshi, Tadano Shigeru, Fukasawa Koichi	4. 巻 49
2. 論文標題 Micro-cantilever bending for elastic modulus measurements of a single trabecula in cancellous bone	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 4124 ~ 4127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.10.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu T., Takahata M., Kimura-Suda H., Kameda Y., Endo K., Hamano H., Hiratsuka S., Ota M., Sato D., Ito T., Todoh M., Tadano S., Iwasaki N.	4. 巻 28
2. 論文標題 Autoimmune arthritis deteriorates bone quantity and quality of periarticular bone in a mouse model of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Osteoporosis International	6. 最初と最後の頁 709 ~ 718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00198-016-3781-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Endo, Satoshi Yamada, Masahiro Todoh, Masahiko Takahata, Norimasa Iwasaki, Shigeru Tadano	4. 巻 4
2. 論文標題 Structural strength of cancellous cubic specimens under cyclic compression	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Peer J	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.7717/peerj.1562	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計58件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 田口佳孝, 山田悟史, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 ウシ大腿骨皮質骨円周方向のHAp結晶ひずみ特性
3. 学会等名 第3回日本バイオマテリアル学会北海道ブロック研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎佑太, 山田悟史, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 骨幹皮質骨における弾性率とハイドロキシアパタイト結晶ひずみの骨軸-円周方向異方性
3. 学会等名 日本機械学会第10回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口佳孝, 山田悟史, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 皮質骨のハバース管ネットワーク構造特性と破壊強度
3. 学会等名 日本機械学会北海道支部第57回講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東藤正浩, Zhao Lei, 幸村紀信
2. 発表標題 皮質骨有機・無機ラマンシフトの負荷応答と無機体積分率の影響
3. 学会等名 日本機械学会M&M2018材料力学カンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 兼吉洸希, Zhao Lei, 山田悟史, 東藤正浩
2. 発表標題 脱灰骨の有機・無機成分の力学挙動計測
3. 学会等名 日本機械学会2018年度年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤隆平, Zhao Lei, 山田悟史, 東藤正浩
2. 発表標題 X線回折による再石灰化骨の力学挙動計測
3. 学会等名 日本機械学会M&M2019材料力学カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤隆平, Lei Zhao, 山田悟史, 東藤正浩
2. 発表標題 X線回折による再石灰化骨の力学挙動計測
3. 学会等名 第23回生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤崎和弘, 山下典理男, 横田秀夫
2. 発表標題 リアルセクションングによる骨組織微視構造の3次元観察と微小硬さ分布計測
3. 学会等名 2018年度精密工学会秋季大会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤崎和弘, 齋藤直也, 森脇健司, 笹川和彦
2. 発表標題 海綿骨骨梁のアパタイト量調整が力学特性に与える影響
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 王振亘, 廣岡大祐, 古城直道, 山口智実, 横田秀夫, 藤崎和弘, 山下典理男
2. 発表標題 逐次精密切削観察システムを利用した鋼の微小硬さ分布測定 (第3報) 測定精度向上を目指した駆動条件の検討
3. 学会等名 2020年度精密工学会春季大会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤崎和弘, 田中景一郎, 森脇健司, 笹川和彦
2. 発表標題 電圧印加によるアパタイト形成が軟組織の力学特性に及ぼす影響
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長内慧多, 藤崎和弘, 笹川和彦, 森脇健司
2. 発表標題 脱ミネラル処理による微視的な構造変化が牛大腿皮質骨の破壊特性に与える影響
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオフロンティア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長内慧多, 藤崎和弘, 笹川和彦, 森脇健司
2. 発表標題 電圧印加による牛皮質骨微視構造の軟化特性
3. 学会等名 第53回日本生体医工学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長内慧多, 藤崎和弘, 笹川和彦, 森脇健司
2. 発表標題 電圧印加による脱灰処理が牛皮質骨の力学特性に与える影響
3. 学会等名 第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中亜実, 山田悟史, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 ウシ大腿骨頸部及び骨幹端部における海綿骨圧縮破壊特性
3. 学会等名 本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Yamada, Masahiro Todoh, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Effects of single trabecula stiffness on cancellous bone strength in bovine femoral neck and metaphysis
3. 学会等名 8th World Congress of Biomechanics (WCB2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田悟史, 長尾春奈, 高橋祐太, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 ウシ大腿骨における海綿骨強度と骨梁剛性・ネットワーク構造特性
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田悟史, 深沢光一, 長尾春奈, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 海綿骨弾性率・強度に対する骨梁剛性の寄与
3. 学会等名 第31回北海道骨粗鬆症研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoya SAITO, Kazuhiko FUJISAKI, Takeshi MORIWAKI, Kazuhiko SASAGAWA
2. 発表標題 Effect of Voltage-induced Apatite Deposition Process on Mechanical Properties of Demineralized Bone Tissue
3. 学会等名 The 12th International Symposium on Advanced Science and Technology in Experimental Mechanics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masahiro Todoh, Ryosuke Okabe, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Micro-scale deformation and Raman shifts of mineral and collagen phases in bone tissue
3. 学会等名 XXVI Congress of the International Society of Biomechanics 2017 (ISB2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Yamada, Koichi Fukasawa, Masahiro Todoh, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Elastic modulus and hydroxyapatite crystal orientation in a single trabecula
3. 学会等名 XXVI Congress of the International Society of Biomechanics 2017 (ISB2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masahiro Todoh, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Age-related changes in microscopic deformation of mineral and collagen phases in bone by XRD analysis
3. 学会等名 5th Switzerland-Japan Workshop on Biomechanics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Yamada, Masahiro Todoh, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Elastic modulus and crystal orientation in a single trabecula
3. 学会等名 5th Switzerland-Japan Workshop on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東藤正浩
2. 発表標題 X線回折による皮質骨有機・無機複合ナノ構造の力学解析
3. 学会等名 第56回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 幸村紀信, 東藤正浩, 山田悟史, 但野茂
2. 発表標題 皮質骨有機・無機ラマンシフトの負荷応答と加齢の影響
3. 学会等名 日本機械学会M&M2017材料力学カンファレンス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤崎和弘
2. 発表標題 Effect of Microscopic Structural Characteristics of Apatite Crystals on Mechanical Properties of Cortical Bone Tissue -アパタイト結晶の微視構造特性が皮質骨組織の力学特性に及ぼす影響-
3. 学会等名 平成29年度化学系学協会東北大会化学教育研究協議会東北大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東藤正浩, 岡部亮佑, 但野茂
2. 発表標題 骨アパタイト・コラーゲンの微視的変形とラマンシフトの関係
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤崎和弘, 山下典理男, 横田秀夫
2. 発表標題 皮膚骨精密切削面の微小硬さ分布測定に基づいた三次元力学構造モデリング
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤直也, 藤崎和弘, 森脇健司, 笹川和彦
2. 発表標題 骨組織の力学特性改善に向けたアパタイト脱着処理
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田悟史, 深沢光一, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 ウシ大腿骨頸部・近位骨幹端における骨梁弾性率
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長尾春奈, 山田悟史, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 皮質骨－海綿骨構造における骨梁弾性率
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Yamada, Masahiro Todoh, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Effects of single trabecula stiffness on cancellous bone strength in bovine femoral neck and metaphysis
3. 学会等名 8th World Congress of Biomechanics (WCB2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Todoh, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Characteristic X-ray diffraction method for mechanical analysis of mineral and collagen phases in bone tissue
3. 学会等名 2016 Summer Biomechanics, Bioengineering and Biotransport Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Satoshi Yamada, Koichi Fukasawa, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Elastic modulus of single trabecula in bovine cancellous bone by micro cantilever bending
3. 学会等名 22nd Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masahiro Todoh, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Observation of mechanical response of mineral and collagen phases in bone tissue by laser Raman imaging
3. 学会等名 The 16th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Satoshi Yamada, Tomoki Komori, Masaru Kanaoka, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Laser bonding technique for bone specimens using ceramic paste
3. 学会等名 The 16th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 東藤正浩
2. 発表標題 マイクロナノメカニクスの視点から知る骨強度特性 (招待講演)
3. 学会等名 第36回日本骨形態計測学会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岡部亮佑, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 骨アパタイト・コラーゲンの力学的挙動とラマンシフトの関係
3. 学会等名 日本機械学会2016年度年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山田悟史、小森智希、金岡優、但野茂
2. 発表標題 セラミックペーストを用いた骨組織のin vitroレーザ接合
3. 学会等名 日本機械学会第27回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 齋藤直也, 藤崎和弘, 笹川和彦
2. 発表標題 電圧印可時の皮質骨表面へのミネラル析出挙動の観察
3. 学会等名 日本機械学会第27回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤崎和弘, 長谷川歩, 笹川和彦
2. 発表標題 局所脱灰処理が皮質骨組織の破壊特性に及ぼす影響
3. 学会等名 日本機械学会第29回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田悟史, 深沢光一, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 ウシ大腿骨単一骨梁における弾性率と HAp 結晶配向性の関係と皮質骨との比較
3. 学会等名 日本機械学会第29回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 遠藤香織, 高畑雅彦, 杉森博行, Wang Jeffrey, 山田悟史, 但野茂, 東藤正浩, 伊藤陽一, 高橋大介, 清水智弘, 工藤與亮, 岩崎倫政
2. 発表標題 MRI T1, T2 mappingによる海綿骨強度予測 - ヒト臨床骨検体サンプルを用いた検討 -
3. 学会等名 第29回北海道骨粗鬆症研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤崎和弘, 山下典理男, 横田秀夫
2. 発表標題 逐次断面精密切削 観察システムを利用した皮質骨組織の微小硬さ分布測定
3. 学会等名 精密工学会2016年度春季大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kaori Endo, Masahiko Takahata, Hiroyuki Sugimori, Jeffrey Wang, Satoshi Yamada, Daisuke Takahashi, Masahiro Todoh, Shigeru Tadano, Kohsuke Kudo, Norimasa Iwasaki
2. 発表標題 MRI T1 map value can be a surrogate for bone strength of cancellous bone
3. 学会等名 ORS2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山田悟史, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 ウシ大腿骨皮質骨オステオンレベルの弾性率分布
3. 学会等名 日本機械学会第28回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 遠藤香織, 山田悟史, 高畑雅彦, 東藤正浩, 但野茂, 岩崎倫政
2. 発表標題 脆弱性骨折後圧潰進行リスクの予測因子 - ウシ海綿骨試験片を用いた繰返し圧縮破壊試験による検討 -
3. 学会等名 第30回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 清水智弘, 高畑雅彦, 亀田裕亮, 遠藤香織, 濱野博基, 平塚重人, 太田昌博, 伊藤哲平, 木村須田廣美, 東藤正浩, 但野茂, 岩崎倫政
2. 発表標題 関節リウマチでは皮質骨の骨質劣化により早期から骨脆弱性が生じる
3. 学会等名 第30回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Masahiro Todoh, Shigeru Tadano
2. 発表標題 X-ray diffraction method for strain measurements of mineral and collagen phases in cortical bone
3. 学会等名 International Conference on Advanced Technology in Experimental Mechanics 2015 (ATEM ' 15) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Ayumi Hasegawa, Kazuhiro Fujisaki, Kazuhiko Sasagawa
2. 発表標題 Improvement of Impact Toughness of Cortical Bone by Means of Local Demineralization of Defect Area on Structure
3. 学会等名 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kaori Endo, Satoshi Yamada, Masahiro Todoh, Masahiko Takahata, Norimasa Iwasaki, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Structural Strength of Bovine Cancellous Cubic Specimens under Cyclic Compression
3. 学会等名 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 atoshi Yamada, Koichi Fukasawa, Masahiro Todoh, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Micro Cantilever Bending for Elastic Modulus of Single Trabecula
3. 学会等名 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Masahiro Todoh, Shigeru Tadano, Masanobu Minowa
2. 発表標題 Strain measurements for mineral and collagen phases in cortical bone by small and wide angle X-ray diffraction
3. 学会等名 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 遠藤香織, 山田悟史, 東藤正浩, 高畑雅彦, 岩崎倫政, 但野茂
2. 発表標題 ウシ海綿骨立方体試験片の繰返し圧縮時における強度特性
3. 学会等名 日本機械学会2015年度年次大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 近久晃一朗, 山田悟史, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 ウシ大腿骨皮質骨表層と内部における弾性率と微視構造特性
3. 学会等名 日本機械学会2015年度年次大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 深沢光一, 山田悟史, 東藤正浩, 但野茂
2. 発表標題 Micro Cantilever Bendingによる海綿骨骨梁単体の弾性率計測
3. 学会等名 日本機械学会2015年度年次大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 清水智弘, 高畑雅彦, 亀田裕亮, 遠藤香織, 濱野博基, 平塚重人, 太田昌博, 伊藤哲平, 木村須田廣美, 東藤正浩, 但野茂, 岩崎倫政
2. 発表標題 関節リウマチでは早期から関節近傍皮質骨の骨質異常と骨脆弱性が生じる
3. 学会等名 第33回日本骨代謝学会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Satoshi Yamada, Mai Onuma, Shigeru Tadano
2. 発表標題 Residual Stress of Bovine Femurs in Three Age Groups
3. 学会等名 The 25th Congress of the International Society of Biomechanics (ISB2015) (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	横田 秀夫 (YOKOTA HIDEO) (00261206)	国立研究開発法人理化学研究所・光子工学研究領域・チームリーダー (82401)	
研究分担者	東藤 正浩 (TODO MASAHIRO) (10314402)	北海道大学・工学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	高畑 雅彦 (TAKAHATA MASAHIKO) (40374368)	北海道大学・医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	藤崎 和弘 (FUJISAKI KAZUHIRO) (90435678)	弘前大学・理工学研究科・准教授 (11101)	
研究分担者	山田 悟史 (YAMADA SATOSHI) (90730169)	北海道大学・工学研究院・助教 (10101)	