

令和元年5月10日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10886

研究課題名（和文）骨コラーゲンの質的要素を考慮した有限要素解析による骨強度測定法の確立

研究課題名（英文）Bone strength measurement method by finite element analysis in consideration of qualitative factor of bone collagen

研究代表者

松浦 佑介（Matsuura, Yusuke）

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60638336

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）：骨の強さは骨質と骨量（骨密度）から決定される。骨質には構造的要素のみならず、コラーゲンの要素も含まれる。近年に技術革新により、骨強度をCTデータを用いたコンピューターシミュレーション的な手法（有限要素モデル）を用いることで測定可能となった。しかし、すべての骨質の要素が含まれているわけではなく、正確な骨強度測定はできなかった。本研究より精度の高いモデルを作成するためにコラーゲンの要素を加味した有限要素モデルを確立した

研究成果の学術的意義や社会的意義

脆弱性骨折に伴う社会的経済的な損失は計り知れない。現在は骨密度のみの骨粗鬆症診断に依存するため、正確な骨粗鬆症の診断ができず、脆弱性骨折を来す患者があとを絶えない。正確な骨強度を測定することで、骨密度低下を伴わない骨粗鬆症を発見し、脆弱性骨折を予防できる。また、このモデルを使うことで、手術のシミュレーション、術式の決定に貢献でき、テーラーメイドな医療に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Bone strength is determined from bone quality and bone mass (bone density). Bone quality includes not only structural elements but also elements of collagen. In recent years, due to technological innovation, bone strength can be measured using CT data. However, it did not include all elements of bone quality, and accurate bone strength measurement could not be performed. This study demonstrated that it is possible to measure more accurately by using a simulation method (finite element model). We established a finite element model that incorporates elements of collagen to create a high model.

研究分野：整形外科

キーワード：骨強度

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は単に骨密度が低下した状態ではなく、全身的に骨折のリスクが増大した状態を指し、WHO(世界保健機関)の定義では、「骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患である」とされる。実際には骨密度値は明らかに低下しているにもかかわらず脆弱性骨折を来さない症例がいる一方で、骨密度値が正常な症例であっても脆弱性骨折を繰り返す症例も存在し、脆弱性骨折を来す前の骨折予防治療導入は困難である。

2000年の米国立衛生研究所(NIH)におけるコンセンサス会議において「骨強度」は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨密度は骨強度のほぼ70%を占めるとした。残りの30%の説明要因を「骨質」という用語に集約し、その内容には、微細構造、骨代謝回転、微細骨折の集積、骨組織の石灰化の程度などをあげた。さらに斎藤らはこれらの骨質とは独立した因子としてコラーゲンの質の関与を明らかにした(Saito et al, 2010)。このコラーゲンの質の変化は主としてコラーゲン分子間の老化型の異常架橋が原因であり、老化型架橋の本体は、酸化や糖化といった加齢や生活習慣病により高まる要因によって誘導される終末糖化産物(advanced glycation end products: AGEs)である。AGEsの増加は骨の微小骨折の原因となり骨強度低下を招くが、酸化や糖化ストレスの亢進により誘導される(Saito et al. 2010)。しかし、臨床において患者個々の骨強度を測定する方法は確立していない。

一方でコンピューター技術の進歩によりあらゆる事象を予測可能であるとなってきた。気象では空気の流れを可視化し、工業製品では破壊検査をすることなく応力集中部位を同定できる。これらシミュレーションによって未来を予測し、災害や不具合を未然に防ぐことが可能となっている。人体においても生体内の力学的挙動を予測する方法が開発され、臨床に応用されつつある。その一つに有限要素解析が存在する。有限要素解析は組織の形態とその材料特性(Young率:柔らかさ、降伏応力:壊れやすさ)を用いることで患者個々の力学的挙動を予測可能である。しかし、工業製品と異なり材料特性は個体間で異なり、また同一個体内でもその質に分布が存在するため、解析が容易ではない。骨に関してCT値が高い部位はYoung率が高く降伏応力が高いことが知られており、その性質を利用した解析が患者特異的CT有限要素解析である。その妥当性は我々を含め、様々な研究者によって検証されてきたが、検体間におけるばらつきが存在し、正確な予測が可能とは言い難い。

### 2. 研究の目的

骨強度は骨密度のみならずコラーゲンの質を代表とする骨質が関与するにも関わらず、患者特異的CT有限要素解析には骨質の要素が含まれていない。そのため、これまでの妥当性検証試験では検体間にばらつきを生じていたと考えた。そこで、本研究の目的は、より精度の高い患者特異的CT有限要素解析を実現するために、骨コラーゲンの質も考慮に入れた材料特性(Young率、降伏応力)換算式を用いてかつてない有限要素解析を確立することである。

### 3. 研究の方法

#### CT値の計測と力学試験

10体の新鮮凍結屍体の全身の海綿骨から骨採取用の治具を用いて円柱状に採骨する。採骨した各検体のCTを撮影し、各々の骨密度値を算出する。CT撮影した検体を力学試験機を用いて圧縮し、材料特性(Young率、降伏応力)を計測する。

#### 骨中コラーゲンのAGEs測定

力学試験を行った各検体のAGEsを測定する。検体を脱灰し、コラーゲンを抽出。高速液体クロマトグラフィーを行い、骨中コラーゲン量を測定する。さらに、蛍光測定法を行い、総AGEsを標準化するとされるキニーネ硫酸塩の量を測定し、骨中コラーゲン量あたりのキニーネ硫酸塩の量とし、骨中AGEs含量とする。

### 4. 研究成果

新鮮凍結屍体8体(男性4体 女性4体、平均年齢86.1歳)の上腕骨頭部の海綿骨のCT値、骨強度、総AGEs量を計測。Young率ならびに降伏応力と骨密度の関係はそれぞれ  $y = 3597.1x + 2.2944$  ( $r=0.721$ )、 $y = 372.78x + 2.3728$  ( $r=0.766$ ) であり相関関係を認めた。さらにこれを計測可能な4検体ごとにまとめ、その検体のAGEごとの相関関係のグラフを作成すると、総AGEs量が高値であるほどYoung率、降伏応力が低く、総AGEs量が低値であるほど、Young率、降伏応力が高い値を示していた。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

〔学会発表〕(計 2件)

第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会 2018 年 10 月 11-12 日(奈良)  
骨コラーゲンの質を考慮した骨強度に関する研究  
松山善之

第 45 回日本臨床バイオメカニクス学会 2018 年 11 月 16-17 日(秋田)  
骨コラーゲンの質を考慮した骨強度に関する研究  
松山善之

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：鈴木崇根

ローマ字氏名：Suzuki Takane

所属研究機関名：千葉大学大学院医学研究院

部局名：環境生命医学

職名：講師

研究者番号(8桁): 30513072

研究分担者氏名：大鳥精司

ローマ字氏名：Ohtori Seiji

所属研究機関名：千葉大学大学院医学研究院

部局名：整形外科

職名：教授

研究者番号(8桁): 40361430

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。