

平成22年 5月17日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20700372

研究課題名 (和文) HAp の X 線回折現象を用いた骨組織異方性弾性率測定

研究課題名 (英文) Measurement of Anisotropic Elastic Modulus of Bone Tissue Using X-ray Diffraction from HAp Crystals

研究代表者

藤崎 和弘 (FUJISAKI KAZUHIRO)

北海道大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：90435678

研究成果の概要 (和文)：

本研究では骨組織内 HAp の結晶構造と力学特性に注目し、X線回折を利用した骨組織異方性弾性率測定手法の開発を行った。骨組織負荷時の応力-ひずみ関係と、X線回折により得られる HAp 結晶ひずみとの関係を調査し、組織弾性率が HAp 結晶の変形割合に大きく依存することがわかった。本手法を生体組織に適用するため、皮膚組織の X線吸収特性と、皮膚組織が回折 X線計測に与える影響を調査し、皮膚・皮下組織を透過する回折 X線を利用した結晶材料のひずみ測定を実現した。

研究成果の概要 (英文)：

On the microscopic scale, bone tissue is a composite of hydroxyapatite (HAp) and collagen. Anisotropic elasticity of bone tissue is strongly influenced by the microscopic structure of the HAp in bone tissue, and as HAp in bone has a crystalline structure, X-ray diffraction is used to measure the crystal lattice strain. It was found that the bone tissue stress was related by the lattice strains and volume fraction of HAp. And elastic modulus of the tissue depended on the strain of HAp crystals. This study applied the X-ray diffraction to the skin tissue covered materials. The strain of the implanted material could be measured by this X-ray diffraction method when the material was located under the skin tissue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：バイオメカニクス、骨組織、X線回折、ハイドロキシアパタイト、異方性、応力・ひずみ、結晶構造、インプラント

1. 研究開始当初の背景

生体骨組織は異方性特性を有することが知られている。特に支持骨格として大きな負荷を受け持つ脚の大腿骨や脛骨では、骨軸方向に強い破壊強度、変形抵抗（弾性率）を示す。この異方性は骨構造の力学応答を知る上で重要な材料物性である。骨組織の異方性力学特性はマルチスケールの異方性構造に由来する（図1）。網目構造を持つ海綿骨においては、骨梁の形状が直接異方性弾性率に関係するが、緻密組織の皮質骨においても特定方向に強い異方性弾性率を示す部位がある。これは、顕微鏡観察でみられるオステオンの繊維方向や微細血管（ハバース管）の走行方向にほぼ一致する。また、オステオンを構成するコラーゲン繊維や、コラーゲン繊維に沈着する HAp 結晶もまたオステオン方向に指方性のある配置・配向を示す。生体内硬質成分である HAp の粒子形状や結晶自体が有する異方性変形特性は骨組織の巨視的異方性を解明する上で重要な因子である。

2. 研究の目的

骨組織を微視的にみるとハイドロキシアパタイト（HAp）とコラーゲンからなる複合構造である。骨組織の力学挙動は硬質成分である HAp 結晶の構造と分布、含有量に依存する。本研究では骨組織内 HAp の結晶構造と力学特性に注目し、X線回折を利用した骨組織異方性弾性率測定システムを構築する。また、骨構造各部から試験片を作製し、弾性率分布測定を実施する。弾性率分布を骨構造の3次元形状モデル上に記述し、構造解析用の異方性構造モデルを作成する。

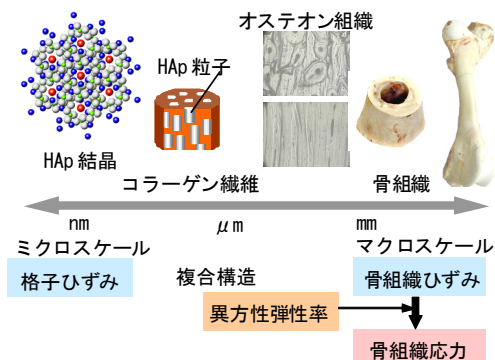


図1 骨組織のマルチスケール構造と力学量の関係

3. 研究の方法

(1) 基礎技術

本研究では骨組織内 HAp のナノ構造に注目し、骨組織の力学的特性、特に異方性弾性率の骨内分布測定法の開発を行う。HAp 結晶

の構造解析にはX線回折を利用する。結晶構造を有する材料にX線を照射すると、結晶中の原子から散乱したX線同士が干渉し、特定方向に強い回折X線が生じる。この回折現象は、結晶の格子面間隔  $d$ 、X線波長  $\lambda$ 、回折角  $\theta$  から、式(1)の Bragg の式で表される。

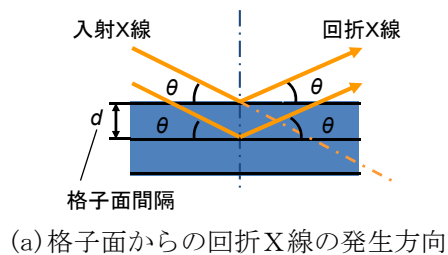
$$2d \cdot \sin \theta = \lambda \quad (1)$$

図2(a)に格子面に入射するX線と回折X線の関係を示す。材料内部には同一格子面が数多く存在するので、回折したX線の強度は、同一格子面間隔の総和に対応した値となる。X線を試料透過方向に入射すると、回折X線は図2(b)のように円錐面状に分布する。これをX線フィルムなどの2次元検出器で検出すると、円形の回折パターン（回折円）が得られる。結晶格子面が特定の方向に配向している場合、円周上に強度の濃淡として配向方向が表現される。

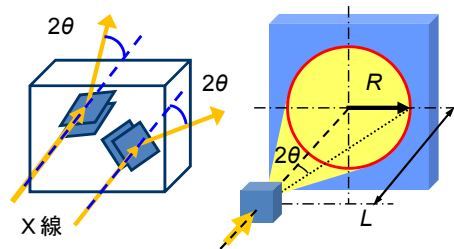
格子面に変形が生じると、格子面間隔が変化し、回折角が変化する。格子ひずみを、有ひずみ、無ひずみ状態の格子面間隔  $d$ 、 $d_0$  の比で定義すると、式(1)から式(2)で表すことができる。このとき  $\theta_0$  は無ひずみ状態の回折角である。

$$\varepsilon = \frac{d - d_0}{d_0} = \frac{\sin \theta_0 - \sin \theta}{\sin \theta} \quad (2)$$

本研究では骨組織を負荷した際の、組織のひずみと、X線回折により測定される結晶のひずみの関係から、HAp ひずみ特性と組織弾性率との関係を調査する。



(a) 格子面からの回折X線の発生方向



(b) 試験片を透過する回折X線パターン

図2 X線回折の原理

## (2) 検討項目

骨組織異方性弾性率を決める因子は、硬質成分である骨組織内 HAp の結晶性、配向性、格子面間隔および、結晶のひずみ特性である。本研究ではこれら項目を同一箇所測定し、広範囲な測定を実現することで骨構造内の異方性弾性率分布を得る。また、X線照射下での負荷実験を実施し、応力とひずみの関係から、X線で測定される異方性パラメータと弾性率の関係を調査する。測定された弾性率を CT から得られる形状モデル上に記述し、有限要素解析などで利用できる解析モデルを構築する。

主な検討項目は以下のとおりである。

### ① 生体骨測定システムの構築

制御システムの構築（データフロー、プログラミングによる信号処理）を行う。

### ② 負荷装置を利用した巨視的変形と微視的挙動の測定

異方性試験片、人工アパタイト評価用試験片を作製し、負荷実験を行う。

### ③ 骨試験片の作製と測定例の提示

牛大腿骨を用いた皮質骨試験片を作製し、X線回折を利用した骨組織異方性弾性率推定パラメータ（結晶性・配向性・格子面変形特性）の計測を行う。

### ④ 骨構造の異方性弾性率測定

皮質骨の異方性軸（骨軸、円周方向）に沿った引張試験片を作製し、様々な負荷条件下でのX線ひずみ測定を実施する。

骨異方性弾性率とX線回折法により測定される HAp 結晶ひずみの関係を調査する。

### ⑤ 異方性データの数値解析への適用

骨組織の局所異方性弾性率を測定する。内部情報を持った異方性骨構造有限要素モデルの構築を行う。

### ⑥ X線測定手法の生体適用に向けた検証

皮膚・皮下組織下にある骨組織やインプラントのX線測定を実施し、X線測定時の生体組織の影響を調査する。

## 4. 研究成果

### (1) 計測システム

図3にX線回折装置（Rigaku 製 RINT2200）を示す。X線照射中に試験片を負荷するため、小型の力学試験装置を開発した。また、測定データから結晶配向、ひずみを高精度に取得するための専用の解析プログラムを作成した。

### (2) 骨組織内 HAp の結晶配向

図4に牛大腿皮質骨から作製した板状試験片を透過するX線の回折パターンを示す。回折円には円周上に強度分布が生じており、骨軸方向に HAp 結晶の c 軸を示す(002)面が多く配向していることが確認された。

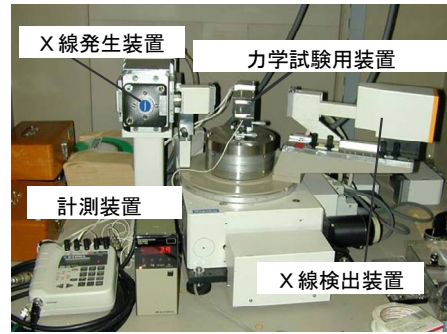


図3 X線装置の外観

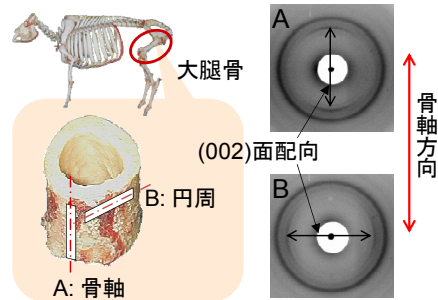


図4 牛大腿皮質骨のX線回折パターン

### (3) 異方性弾性率と HAp ひずみ

試験片を負荷した際の HAp 結晶の格子ひずみは、測定した(002)(211)(213)のどの格子面についても骨組織ひずみに比べて小さな値を示し、骨組織ひずみの増加に伴い線形に増加する傾向を示した。このひずみの割合は格子面により異なった。各格子ひずみを格子面の配向量で重みづけし平均することで、結晶の平均的なひずみを推定した。牛大腿骨皮質骨の各部位から骨軸試験片 A および円周試験片 B を作製し、同負荷条件下で測定された巨視的な骨組織ひずみ  $\epsilon_b$  と弾性率  $E_b$  および HAp の体積含有率  $v_h$  と結晶ひずみ  $\epsilon_h$  の関係を図5に示す。本結果から HAp 結晶特性である、配向、ひずみ、結晶含有率が組織応力と高い相関があることが確認された。本結果はまた、骨組織の異方性弾性率が HAp 結晶ひずみの組織ひずみに対する割合と、HAp 含有量に依存することを示している。

### (4) 骨組織の数値解析モデル

弾性率分布を数値シミュレーションに適用するため、ボクセルベースの大腿骨構造モデルを作成した。図6に3次元解析モデルを示す。モデルはX線 CT から得られた断層画像をコンピュータ上に3次的に再現したもの(a)であり、皮質骨、海綿骨、関節、軟組織の4領域に分けられ、CT 解像度と同等のボクセル要素に分割されている(b)。本モデルを利用することで有限要素法等による応力解析が可能である(c)。

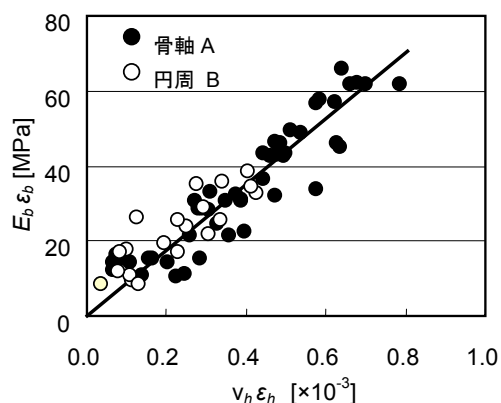


図5 巨視的な異方性力学特性と HAp 結晶特性の関係

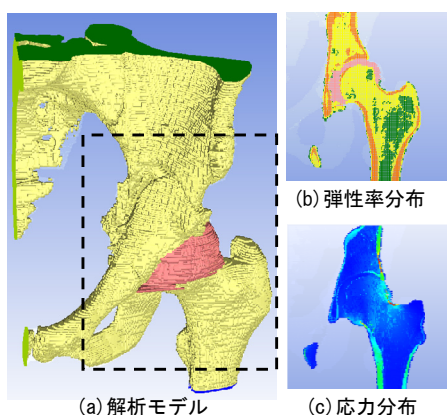


図6 ヒト大腿骨の FEM モデル (解析ソフトウェア：くいと製 VOXELCON)

#### (5) 生体計測への展開

生体組織内に存在する骨構造の X 線計測を実現するためには、皮膚組織の X 線吸収特性と、皮膚組織が X 線回折に与える影響を調査する必要がある。実際に皮膚・皮下組織を透過する回折 X 線を利用し、六方晶系の結晶構造を有するチタン試験片のひずみ測定を実施した。実験では、ウサギの背中から厚さ 1mm 程度の皮膚組織を採取し、純チタン製の板状試験片を覆った状態で、試験片を曲げ負荷した際の、回折 X 線を測定した。得られた回折プロファイルのピークのうち、強度の高い(110)格子面からの回折 X 線を利用し、格子ひずみの測定を実施した。X 線回折で得られるひずみは皮膚組織の有無によらず同等の値を示した。これにより、X 線回折を利用した生体内材料の応力・ひずみ測定の可能性が示された ([雑誌論文] ①)。

#### (6) 結果の意義

現在、X 線を利用した骨組織の微視構造解析や、応力・ひずみ測定が進められている。

本成果に基づき、ヒトの骨組織における異方性構造と力学量の関係を定量的に示せれば、骨再生や骨粗しょう症などの診断において重要な生体機能の診断手法となる。また、皮膚・皮下組織下の結晶性材料においても X 線回折法が適用できることが確認されたことから、生体骨組織に対する本手法適用の可能性が示された。

#### 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 1 件)

- ① K. Fujisaki, S. Tadano, Strain Measurement of Pure Titanium Covered With Soft Tissue Using X-Ray Diffraction, Journal of Biomechanical Engineering, 査読有, 132(4), 2010, 031004-1-5

[学会発表] (計 6 件)

- ① 藤崎和弘、但野茂、X 線回折法による歯牙表面のひずみ分布測定、日本機械学会第 22 回バイオエンジニアリング講演会、2010. 1. 9、岡山
- ② 藤崎和弘、他 2 名、生体組織内チタンインプラントの X 線ひずみ測定、日本機械学会 2009 年度年次大会、2009. 9. 14、盛岡
- ③ K. Fujisaki、他 3 名、Effect of Skin and Subcutaneous Tissue on X-ray Strain Measurement of Ti Implant, World Congress 2009 on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2009. 9. 9, Munich, Germany
- ④ 藤崎和弘、他 2 名、皮膚組織等を介したチタンインプラントの回折 X 線プロファイル、日本機械学会第 21 回バイオエンジニアリング講演会、2009. 1. 24、札幌
- ⑤ 山田悟史、藤崎和弘、他 2 名、牛大腿骨皮質骨における残留応力分布、日本機械学会第 21 回バイオエンジニアリング講演会、2009. 1. 23、札幌
- ⑥ 井上正弘、藤崎和弘、他 8 名、臼蓋形成不全股における応力形態と寛骨臼回転骨切り術の効果予測、第 35 回日本臨床バイオメカニクス学会、2008. 11. 14、大阪

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

藤崎 和弘 (FUJISAKI KAZUHIRO)  
北海道大学・大学院工学研究科・助教  
研究者番号：90435678