

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：32682

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04538

研究課題名（和文）実験と計算科学との融合による生命機能を備えたテーラード人工骨の開発

研究課題名（英文）Development of Tailored Artificial Bones with Life Functions by Integrating Experimental and Computational Science

研究代表者

相澤 守 (AIZAWA, MAMORU)

明治大学・理工学部・専任教授

研究者番号：10255713

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、バイオマテリアルのなかで人工骨などとして臨床応用されているバイオセラミックスをベースとし、生命現象に積極的に働きかける「生命機能マテリアル」を実験と計算科学の融合により開発する。より具体的には、実験系研究者からの良質な実験データおよび機械学習などにより収集した情報をもとに「生命機能推定モデル」を構築する。そのモデルを逆解析することにより創り出される「設計図」をもとに生命機能を自在に制御した「革新的バイオマテリアル」を創出し、我が国の「健康寿命の延伸」に貢献する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、日本は超高齢社会に突入し、健康寿命の延伸が大きな課題となっており、機能的な人工骨の開発が求められている。一方、人工骨の開発には、人工骨材料となる材料を作製し、その材料を用いて、細胞試験や動物実験を行なう。動物実験は、莫大な費用や多くの時間、さらには動物を犠牲にしてしまうという問題がある。動物福祉の観点から、動物実験で動物を使用しない方法に置き換える「代替」、実験する動物の数を減らす「削減」、動物に与える苦痛を少なくする「改善」の3Rの原則が促進されている。本研究では、機械学習を活用して、代替動物実験法のための機械学習モデルを構築し、我が国の健康寿命の延伸と動物福祉に貢献する。

研究成果の概要（英文）：In this study, we will develop “biofunctional materials” based on bioceramics, which are clinically applied as artificial bones and other biomaterials, and which actively work on life phenomena, by integrating experimental and computational science. More specifically, we will construct a “biofunction estimation model” based on high-quality experimental data from experimental researchers and information collected by machine learning and other methods. Based on the “blueprint” created by inverse analysis of the model, we will create “innovative biomaterials” with freely controlled biofunctions and contribute to the “extension of healthy life expectancy” in Japan.

研究分野：生体材料学

キーワード：バイオセラミックス アパタイト テーラード人工骨 骨形成率 機能予測 計算科学

## 実験と計算科学との融合による生命機能を備えたテーラード人工骨の開発

### 1. 研究開始当初の背景

近年、日本は超高齢社会に突入し、2025年には、高齢者率が30%に達するといわれており、健康寿命の延伸が大きな課題となっている。これに伴い、骨疾患患者が増加しており、その対策の一つとして、機能的な人工骨の開発が挙げられる。水酸アパタイト ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ; HAp) や  $\beta$ -リン酸三カルシウム ( $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ;  $\beta$ -TCP) は、生体親和性が高いことから現在臨床応用されている。一方で、人工骨の開発には、人工骨材料となる材料を作製し、その材料を用いて、細胞試験や動物実験を行なう。しかしながら、動物実験は、莫大な費用や多くの時間、さらには動物を犠牲にしてしまうという問題がある。今日、動物福祉の観点から、動物実験で動物を使用しない方法に置き換える Replacement (代替)、実験する動物の数を減らす Reduction (削減)、動物に与える苦痛を少なくする Refinement (改善) の 3R の原則が促進されている。本研究では、従来の人工骨材料の開発プロセスに機械学習を活用して、人工骨開発に不可欠な代替動物実験法の確立に資する「機械学習モデル」を構築し、我が国の健康寿命の延伸と動物福祉に貢献することである。

### 2. 研究の目的

今日、日本では、超高齢化社会に突入し、健康寿命の延伸や骨疾患患者の増加に伴い、人工骨の開発が重要となっている。HAp や  $\beta$ -TCP は、生体親和性が高いことから人工骨の材料として臨床応用されている。また、当研究室においても、これまでにアパタイトファイバースキャフォールド (AFS) [1]、 $\beta$ -TCP ファイバースキャフォールド (TFS) [2]、骨ミネラル含有アパタイトセラミックス (Bone HAp) [3]などの種々の人工骨の開発に成功している。しかしながら、これら人工骨の開発には動物実験による安全性と有効性の検証を必要とするが、動物福祉の観点から動物実験の削減が求められている。我々は機械学習を利用して、当研究室で開発された人工骨に対する動物実験データの各種材料の合成条件や材料特性等を「説明変数 X」、動物実験の結果である骨形成率を「目的変数 Y」とした「骨形成推定モデル  $Y=f(X)$ 」を構築し、逆解析によって新規材料の作製条件の提案に成功した [4]。そこで、本報告では、その研究成果をさらに発展させた、生体硬組織反応である骨形成能と生体吸収性を同時に予測する「骨形成・吸収置換推定モデル」を構築した結果を説明する。さらに、その直接的逆解析によって新規材料の作製条件を提案し、その設計図にもとづいて実際に材料を作製した。作製した材料の材料特性を明らかにするとともに、ブタ脛骨埋入試験による骨形成率および生体吸収率が推定値と一致するか検証を行なったので報告する。

### 3. 研究の方法

まず、材料作製条件 (気孔形成剤の添加量など) を  $X_1$ 、材料特性 (気孔率など) を  $Y_1$  とした **モデル 1** 「 $Y_1=f(X_1)$ 」を構築した。次に、材料特性  $Y_1$  と *in vivo* 実験条件 (埋入期間など) を  $X_2$ 、骨形成率と生体吸収率を  $Y_2$  とした **モデル 2** 「 $Y_2=f(Y_1, X_2)$ 」を構築し、2段階で実験条件から生体硬組織反応を予測するモデルを機械学習により構築した。モデルは、Double cross-validation (DCV) によって精度の検証が行なわれた。機械学習による回帰分析および逆解析は、Variational bayesian gaussian mixture regression (VBGMR) を用いた。逆解析は、気孔形成剤であるカーボンビーズ (CB) の添加条件を変えた AFS および TFS の作製条件をモデルに入力することで、材料特性、骨形成率および生体吸収率の推定値を算出した。

その結果にもとづいて AFS および TFS を作製した。作製した材料の略号として、AFS/TFS X(Y-Z) とし、X を CB の添加量 (mass%), Y を直径 150  $\mu\text{m}$  CB の添加割合 (%), Z を直径 20  $\mu\text{m}$  CB の添加割合 (%) とした。作製した材料の材料特性評価 (気孔率・圧縮強度・ $\text{Ca}^{2+}$ イオン溶解速度) を行ない、実測値と推定値が一致するか検証を行なった。ここで、DCV の実測値と推定値の誤差の標準偏差を推定値の誤差範囲とし、誤差範囲内に実測値が存在するとき、「一致」と判断した。

さらに、作製した材料をブタの脛骨に埋入し、埋入 12 週間後に取り出し、ビラヌエバボン (VB) 染色により組織学的評価を行なった。また、切片の画像解析により骨形成率および生体吸収率を算出し、その実測値が推定値と一致するか検証を行なった。

### 4. 研究成果

DCV によるモデルの予測精度検証結果から、気孔率・圧縮強度・ $\text{Ca}^{2+}$ 溶解速度を予測する「モデル 1」と骨形成率・生体吸収率を予測する「モデル 2」の構築に成功した。その結果を図 1 に示す。それぞれのモデルで良好な予測精度であることを確認できる。

構築したモデルの逆解析によって提示された「設計図」をもとに、実際に AFS および TFS を作製した。気孔率、圧縮強度および  $\text{Ca}^{2+}$ 溶解速度の測定を行なった結果、作製した AFS および TFS の実測値が推定値からの誤差範囲内に存在することが確認され、本研究で構築したモデルの予測性能から正しく予測できていることがわかった。

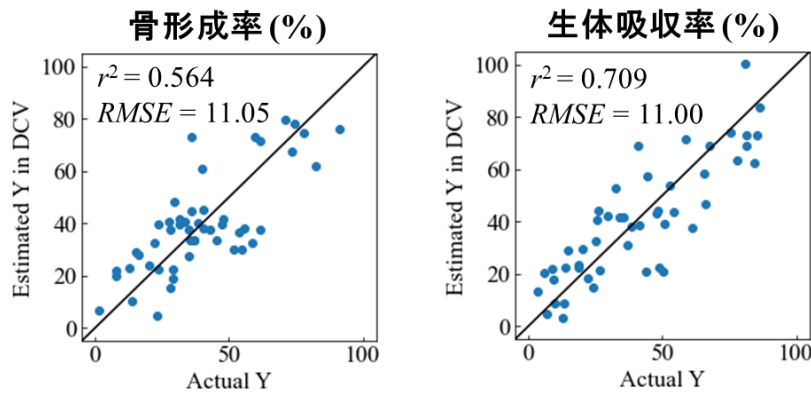


図1 骨形成率および生体吸収率の実測値 vs. DCV 推定値

さらに、材料特性の一致した AFS および TFS をブタ脛骨に埋入した組織学的観察の結果から、材料内部に骨組織が侵入し、新生骨が形成されている現象が観察され、TFS では、材料が吸収され、骨組織に置換されていることが観察された。組織切片像の画像解析によって算出した「骨形成率」および「生体吸収率」の実測値および推定値を比較した結果、骨形成率および生体

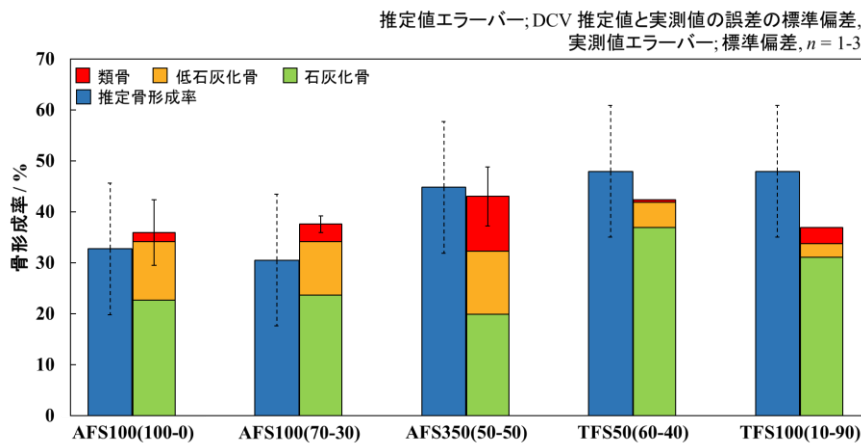


図2 骨形成率の実測値と推定値との比較

吸収率は、動物の個体差による誤差を考慮するとすべての AFS および TFS で推定値の誤差範囲内に実測値が含まれていることが確認できた (図2)。

以上の結果より、構築したモデルを用いて作製した多孔質リン酸カルシウムセラミックスは、モデルから推定される材料特性と生体硬組織反応は比較的近い値を示すことがわかった。この知見は、動物実験を行わずにバイオセラミックスの骨形成能や生体吸収性を予測する「代替動物実験法」の確立につながると考えられる。なお、この研究成果は国際誌に既に発表している (S. Horikawa, K. Suzuki, K. Motojima, K. Nakano, M. Nagaya, H. Nagashima, H. Kaneko, M. Aizawa, “Material Design of Porous Hydroxyapatite Ceramics via Inverse Analysis of an Estimation Model for Bone-Forming Ability Based on Machine Learning and Experimental Validation of Biological Hard Tissue Responses”, *Materials*, **17**(3), 571 (2024).; <https://doi.org/10.3390/ma17030571>)。

- [1] Y. Yamada et al., *J. Asian Ceram. Soc.*, **7**, 101-108 (2019).
- [2] Y. Shigemitsu et al., *Solid State Phenomena*, **340**, 113-117 (2022).
- [3] T. Yokota et al., *Mater. Technol.*, **33**, 689-697 (2018).
- [4] K. Motojima et al., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **62**, 5898-5906 (2023).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Motojima Kohei, Shiratsuchi Rina, Suzuki Kitaru, Aizawa Mamoru, Kaneko Hiromasa	4. 巻 62
2. 論文標題 Machine Learning Model for Predicting the Material Properties and Bone Formation Rate and Direct Inverse Analysis of the Model for New Synthesis Conditions of Bioceramics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Industrial & Engineering Chemistry Research	6. 最初と最後の頁 5898 ~ 5906
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.iecr.3c00332	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 Yamamoto Ayano, Horikawa Shota, Suzuki Kitaru, Aizawa Mamoru, Kaneko Hiromasa	4. 巻 48
2. 論文標題 Prediction of bone formation rate of bioceramics using machine learning and image analysis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 New Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 5599 ~ 5604
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D3NJ05991J	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 Horikawa Shota, Suzuki Kitaru, Motojima Kohei, Nakano Kazuaki, Nagaya Masaki, Nagashima Hiroshi, Kaneko Hiromasa, Aizawa Mamoru	4. 巻 17
2. 論文標題 Material Design of Porous Hydroxyapatite Ceramics via Inverse Analysis of an Estimation Model for Bone-Forming Ability Based on Machine Learning and Experimental Validation of Biological Hard Tissue Responses	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 571 ~ 571
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ma17030571	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15件（うち招待講演 1件/うち国際学会 7件）

1. 発表者名 山本彩乃, 堀川祥太, 鈴木 来, 相澤 守, 金子弘昌
2. 発表標題 画像処理および機械学習におけるバイオマテリアルの高精度骨形成率予測のための特性設計
3. 学会等名 第35回セラミックス協会秋季シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀川祥汰, 白土里奈, 鈴木 来, 本島康平, 金子弘昌, 相澤 守
2. 発表標題 計算科学を導入した骨形成推定モデルの構築とその逆解析による作製条件の提案
3. 学会等名 第35回セラミックス協会秋季シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀川祥汰, 白土里奈, 鈴木 来, 本島康平, 金子弘昌, 相澤 守
2. 発表標題 機械学習を活用したバイオセラミックスの骨形成推定モデルの構築と逆解析による実験条件の提案
3. 学会等名 2022年度第3回酸素酸塩材料科学研究会, 日本セラミックス協会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀川祥汰, 鈴木 来, 本島康平, 金子弘昌, 相澤 守
2. 発表標題 機械学習を活用した骨形成推定モデルの構築とその逆解析による材料特性の検証
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相澤 守, 横田倫啓, 井古田未来, 鈴木 来, 本島康平, 金子弘昌
2. 発表標題 計算科学を積極的に活用した骨形成推定モデルの構築
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会・第8回アジアバイオマテリアル学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Motojima, Rina Shiratsuchi, Kitaru Suzuki, Mamoru Aizawa and Hiromasa Kaneko
2. 発表標題 Prediction of properties and bone formation rate for bioceramics and design of synthesis conditions with machine learning
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相澤 守, 横田倫啓, 井古田未来, 鈴木 来, 本島康平, 金子弘昌
2. 発表標題 計算科学を積極的に活用した骨形成推定モデルの構築
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会・第8回アジアバイオマテリアル学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Motojima, Rina Shiratsuchi, Kitaru Suzuki, Mamoru Aizawa and Hiromasa Kaneko
2. 発表標題 Prediction of properties and bone formation rate for bioceramics and design of synthesis conditions with machine learning
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Horikawa, K. Suzuki, K. Motojima, H. Kaneko and M. Aizawa
2. 発表標題 Construction of a Model Estimating Bone-Forming Ability of Bioceramics Utilizing Machine Learning and Its Inverse Analysis to Verify Material Properties
3. 学会等名 International Symposium on Inorganic and Environmental Materials 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 A. Yamamoto, S. Horikawa, K. Suzuki, M. Aizawa and H. Kaneko
2 . 発表標題 Predictive machine learning model constructure for bone formation rate using scanning electron microscope images
3 . 学会等名 International Symposium on Inorganic and Environmental Materials 2023 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 S. Horikawa, K. Suzuki, K. Motojima, K. Nakano, M. Nagaya, H. Nagashima, H. Kaneko and M. Aizawa
2 . 発表標題 Construction of A Model Estimating Bone-Forming Ability of Bioceramics Utilizing Machine Learning and Its Validation by In Vivo Experiments
3 . 学会等名 Biomaterials International (BMI) Conference 2023 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Y. Sakai, S. Horikawa, K. Suzuki, M. Aizawa, H. Kaneko
2 . 発表標題 Prediction of bone formation rate of artificial bone by machine learning considering variation of experimental results
3 . 学会等名 Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (Bioceramics 33) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 堀川祥汰, 鈴木 来, 本島康平, 金子弘昌, 中野和明, 長屋昌樹, 長嶋比呂志, 相澤 守
2 . 発表標題 機械学習により設計した多孔質リン酸カルシウムセラミックスの材料特性とその生体硬組織反応の検証
3 . 学会等名 無機マテリアル学会147回学術講演会
4 . 発表年 2023年

1. 発表者名 M. Aizawa, S. Horikawa, T. Yokota, R. Shiratsuchi, K. Suzuki, K. Motojima and H. Kaneko
2. 発表標題 Construction of Estimation Model of Bone Formation for Porous Hydroxyapatite Ceramics by Machine Learning
3. 学会等名 11th International Symposium on Inorganic Phosphate Materials(ISIPM) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀川祥汰, 鈴木 来, 本島康平, 中野和明, 長屋昌樹, 長嶋比呂志, 金子弘昌, 相澤 守
2. 発表標題 機械学習による 多孔質リン酸カルシウムセラミックスの 材料設計と生体硬組織反応の実験的検証
3. 学会等名 日本セラミックス協会第62回セラミックス基礎科学討論会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://www.isc.meiji.ac.jp/~a_lab/">http://www.isc.meiji.ac.jp/~a_lab/</a> <a href="http://www.isc.meiji.ac.jp/~a_lab/institute/">http://www.isc.meiji.ac.jp/~a_lab/institute/</a>
--

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	金子 弘昌  (Kaneko Hiromasa)  (00625171)	明治大学・理工学部・専任准教授    (32682)	



6. 研究組織（つづき）

	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	松本 守雄  (Matsumoto Morio)  (40209656)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授     (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関