234 間質液流れにともなう細胞のせん断刺激応答を考慮した 三次元骨梁リモデリングシミュレーション

Simulation of three-dimensional trabecular bone remodeling
considering osteocytic responses to interstitial fluid-induced shear stresses

○学 亀尾 佳貴 (京都大・院) 正 安達 泰治 (京都大・工) 正 北條 正樹 (京都大・工)

Yoshitaka KAMEO, Taiji ADACHI, and Masaki HOJO

Department of Mechanical Engineering and Science, Graduate School of Engineering,
Kyoto University, Yoshida-honmachi, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501

Key Words: Trabecular remodeling, Flow-induced shear stress, Cellular response, Poroelasticity

1. 緒言

骨基質の変形により骨細管-骨小腔系内に生じる間質液の流れは、細胞のメカノトランスダクション過程において、重要な役割を担うと考えられている⁽¹⁾。その主たる機構として、骨細胞が突起の細胞膜に作用する流体せん断力を感じ、受容した力学情報を周囲の細胞に伝達することで、骨リモデリングが調整されるとの仮説⁽²⁾が提案されている。一般に、骨細管とその内部に存在する骨細胞ネットワークの形態は、異方性を有しており、間質液の流れや骨細胞の力学刺激感知、および、力学情報伝達などに大きな影響を及ぼすと考えられる。したがって、骨リモデリングのメカニズムを細胞レベルから解明する上で、このような異方性を考慮した理論的検討が必要である。

そこで本研究では、著者らがこれまで提案した骨梁リモデリング⁽³⁾のシミュレーションモデルを拡張することにより、骨細管の配向性が間質液流れや骨梁形態変化に及ぼす影響について検討する。まず、骨細管の異方性を考慮した三次元単体骨梁に対し、多孔質弾性論を用いた有限要素解析を行い、間質液の流れを定量的に評価する。次に、骨細胞突起表面に作用する間質液のせん断力を力学刺激とした骨梁のリモデリングシミュレーションを行う。

2. 骨梁内間質液流れの有限要素解析

2.1 多孔質弾性論

骨梁は、骨基質(固相)と間質液(流体相)より構成され、多孔質弾性論を用いて、その力学的振舞いを定量的に解析することが可能である。骨細管形態の異方性が間質液の流れに及ぼす影響を考慮するため、流体の流れやすさの指標である透水係数を異方性の二階のテンソルとして扱う。骨基質の力学特性に等方性を仮定すると、多孔質弾性論の平衡方程式、および拡散方程式は、それぞれ、変位 u_i 、流体圧 p 、および物体力 F_i を用いて、

$$G \nabla^2 u_i + \frac{G}{1-2\nu} \frac{\partial^2 u_k}{\partial x_i \partial x_k} - \alpha \frac{\partial p}{\partial x_i} - F_i \quad (1)$$

$$\alpha \frac{\partial u_{k,yk}}{\partial t} + S_e \frac{\partial p}{\partial t} = \frac{k_{ij}}{\mu} p_{,ij} \quad (2)$$

と表される⁽⁴⁾。ここで、定数 G はせん断弾性係数、 ν は排水 Poisson 比、 α は Biot-Willis 係数、 k_{ij} は透水係数テンソル、および μ は粘性係数である。上式に基づき、有限要素解析⁽⁵⁾により、荷重負荷にともなう内部流体圧変化を計算した。

2.2 骨細胞突起に作用する流体せん断応力

骨細管-骨小腔系内に生じる間質液の流体圧勾配により、間質液の流れが発生する。簡単のため、間質液の流路を、プロテオグリカンが張り巡らされた同軸二重円管とみなす。Stokes 方程式に流速比例抵抗を加えた Brinkman 方程式を、壁面上でのすべりなし条件を仮定して解くと、骨梁内部の

任意の点 x において、 $n(\theta, \phi)$ 方向に配向した骨細管内の細胞突起表面に作用するせん断応力 $\tau_p(x, n)$ は、点 x における間質液圧力 $p(x)$ の勾配を用いて、

$$\tau_p(x, n) = \frac{r_c}{\gamma} \{ A I_1(\gamma/q) - B I_1(\gamma/q) \} \nabla p(x) \cdot n(\theta, \phi) \quad (3)$$

と表される⁽²⁾。ここで、 r_c は骨細管の半径、 q は骨細管半径 r_c と細胞突起半径 r_p との比($q = r_c/r_p$)を表す。その他の定数については、Weinbaum の文献⁽²⁾を参照した。

3. 骨梁リモデリングの数値モデル

本研究で用いた数値モデルの理論的枠組み⁽³⁾を Fig.1 に示す。図中の括弧付番号は、本報の各節に対応する。以下の節において、骨細胞による力学刺激感知から、細胞間の力学情報伝達、骨の形成・吸収までの過程を概説する。

3.1 骨細胞による力学刺激感知

骨細胞が感知する力学刺激として、細胞突起表面に作用するせん断応力の時間平均値 $\overline{\tau_p}$ を、その表面積で積分した値を定義する。このとき、単位体積中で $n(\theta, \phi)$ 方向に配向した細胞突起の局所配向長さ $l_c(n)$ を導入することにより、骨細胞ネットワークの異方性を考慮することができる。ここで、 $l_c(n)$ を用いると、骨細胞が単位体積あたりに感知する力学刺激量 $S_{oc}(x)$ は、次式のように表される。

$$S_{oc}(x) = \int_0^{2\pi} d\phi \int_0^\pi 2\pi r_p l_c(n) \overline{\tau_p(x, n)} d\theta \quad (4)$$

3.2 細胞間の力学情報伝達

骨細胞が感知した力学情報は、細胞間ネットワークを通して周囲の細胞に伝達され、骨梁表面に存在する骨芽細胞・破骨細胞が、それぞれ骨の形成・吸収を調整すると考えられている。そこで、情報伝達距離の増加と共に情報量が低下するものと仮定し、骨梁表面上の点 x_{sf} に存在する細胞が受け取る力学刺激情報量 $S_{sf}(x_{sf})$ を、

$$S_{sf}(x_{sf}) = \int_\Omega w(l, n) S_{oc}(x) d\Omega \quad (5)$$

Fig.1 Framework of the adaptive bone remodeling.

と定義した。ここで、 $w(l, n)$ は情報伝達距離 $l (= |x - x_f|)$ に関する単調減少関数であり、骨細胞ネットワークの配向方向 n に依存する。本報では、力学情報伝達の異方性は考慮せず、 $w(l, n) = w(l) = 1 - l/l_L$ ($l \leq l_L$) と定めた。

3.3 骨形成・骨吸収則

骨リモデリングの自己調節機構は、生理的な範囲内の刺激に対して、刺激量が増大すると骨形成が促され、減少すると骨吸収が進行すると定性的に特徴付けられる。そこで、前節で定義した力学刺激量 $S_f(x_f)$ をリモデリングの駆動力とみなし、骨梁表面移動速度 $\dot{M}(x_f)$ と $S_f(x_f)$ とを区分的な正弦曲線⁽²⁾で関連付けた。また、骨細管形態の配向方向は、骨形成時の形成方向に一致すると考えられていることから、新生骨の骨細管配向方向については、骨梁表面の法線方向と一致するよう決定した。

4. 三次元骨梁リモデリングシミュレーション

4.1 単体骨梁モデル

解析領域 $0.8 \text{ mm} \times 1.2 \text{ mm} \times 1.2 \text{ mm}$ を、Fig.3に示すように一辺 $40 \mu\text{m}$ の立方体Voxel要素を用いて分割し、中央に直径 $240 \mu\text{m}$ の円柱型骨梁を、その主軸と x_3 軸とのなす角が 30° となるよう配置した。骨細管は、円柱の主軸から骨梁表面に向け放射状に配向しており、それに垂直な面内では等方的に分布するものとした。この骨梁モデルを、骨梁と同じ力学特性を有する幅 $40 \mu\text{m}$ の板で挟み込み、空隙部を骨髓液で満たした。

骨梁の透水係数は、Beno⁽⁶⁾の手法に倣い、骨細管配向方向の主値を $k_n = 2.0 \times 10^{-21} \text{ m}^2$ 、それに垂直な面内での主値を $k_p = 6.4 \times 10^{-22} \text{ m}^2$ と決定した。他の材料定数は、粘性係数 $\mu = 1.0 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ 、せん断弾性係数 $G = 5.94 \text{ GPa}$ 、排水Poisson比 $\nu = 0.325$ 、固相の体積弾性係数 $K_s = 17.66 \text{ GPa}$ 、流体相の体積弾性係数 $K_f = 2.3 \text{ GPa}$ 、および孔隙率 $\phi = 0.05$ とした⁽⁷⁾。

境界条件として、下端面の面外変位を拘束し、骨梁表面からの間質液の自由流入を仮定した。上端面に x_3 方向の変位が一樣となるような振幅 $a = 0.1 \text{ MPa}$ 、周波数 $f = 1 \text{ Hz}$ の圧縮-引張振動荷重を与え、各種力学量の変化、およびリモデリングによる骨梁の形態変化を調べた。なお、式(4)中の平均せん断応力 τ_p は、荷重変動1周期中(1 s間)に変化するせん断応力の時間平均値とし、また、骨梁の形態変化は、Level Set 法を用いて表現した。

Fig.3 Three-dimensional single trabecular model.

4.2 結果および考察

リモデリングによる骨梁の形態変化、および、間質液流れにともなう流体せん断応力分布を Fig.4 に示す。初期状態において、せん断応力が高い部位で骨形成、低い部位で骨吸収が生じた結果、Fig.4(b)に示すように、骨梁は一時的に太くなった。その後、骨梁端部の骨吸収が進行し、最終的に、Fig.4(d)に示すような、荷重軸方向に配向した円柱形状の骨梁が形成された。これらの結果は、骨の機能的適応現象をよく表現していると考えられる。

また、Fig.4(d)に示す 30 days の骨梁において、負荷開始

Fig.4 Morphological change of a single trabecula and distribution of fluid-induced shear stress.

Fig.5 Seepage velocity at $t = 1.0$ [s] in 30-days trabecula.

1 s 後の間質液の浸透流速分布を Fig.5 に示す。同図では、流速ベクトルを x_2 - x_3 平面上に投影して示した。同図右に示す拡大図中において、骨梁の右側表面では、水平方向の流速が顕著であるのに対し、左側表面での流れは、斜め上方を向いており、流速も小さい。リモデリング後の骨梁には、Fig.6 に示すように新旧二つの骨梁領域が存在することから、上述の結果は、両領域における骨細管配向方向の相違に起因すると考えられる。

Fig.6 Orientation of canaliculi after bone remodeling.

5. 結言

本研究では、多孔質弾性論を用いて間質液の流体せん断力を評価し、それを骨細胞への力学刺激とみなした骨梁リモデリングシミュレーションを行った。その際、骨細管の異方性を考慮し、骨梁の形態変化との関連を調べた。結果として、骨梁は荷重軸方向に配向し、荷重支持に適した形態へと変化した。また、リモデリング後は、同一骨梁内において骨細管配向方向の異なる領域が共存することが確認された。以上から、本シミュレーションが、骨リモデリング現象を表現する上で、有用であることが示唆された。

本研究は、一部、京都大学 21 世紀 COE プログラム「動的機能機械システムの数理モデルと設計論—複雑系の科学による機械工学の新たな展開—」フロンティア研究助成の補助を得た。記して謝意を表する。

参考文献

- (1) Cowin, S. C., J. Biomech., 32-3, (1999), 217-238.
- (2) Weinbaum, S. et al., J. Biomech., 27-3, (1994), 339-360.
- (3) 亀尾ほか, 日本機械学会 2006 年度年次大会講演論文集 No. 06-1, Vol. 6, pp. 41-42.
- (4) Wang, H. F., "Theory of Linear Poroelasticity" (2000), Princeton Univ Press.
- (5) 亀尾ほか, 第 11 回計算工学講演会論文集, Vol. 11, pp. 293-294.
- (6) Beno, T. et al., J. Biomech., 39-13, (2006), 2378-2387.
- (7) Smit, T.H. et al., J. Biomech., 35-6, (2002), 829-835.