骨の機能的適応に関する仮説* (成長因子の機械的負荷による輸送)

高 久 田 和 夫*¹

A Hypothetical Mechanism for Adaptive Bone Remodeling (Transportation of Growth Factors by Mechanical Loads)

Kazuo TAKAKUDA

A hypothetical mechanism of the adaptive remodeling of bones is proposed. In this hypothesis, the growth factors (GFs) are assumed to dominate the activities of tissues as follows: firstly, the osteoblasts activate the GFs accumulated within the bone matrix, then GFs in bone fluid are transported to bone surfaces according to the fluid flow induced by the mechanical loads to bones, and finally, GFs control the activities of bone surface cells which govern the apposition and the deposition of bone tissues. It is shown that many curious properties reported in adaptive bone remodeling can be explained by the proposed hypothesis. Further more, a simple numerical model based on the hypothesis simulates two typical adaptation phenomena, that is, the adaptation to repetitive artificial moments and the correction of abnormal curving after malaligned fracture.

Key Words: Biomechanics, Biomaterials, Optimum Design, Numerical Analysis, Medical Engineering, Bone, Bone Remodeling, Functional Adaptation, Bone Fluid, Growth Factors

1. はじめに

骨がリモデリングを行い機械的負荷に対して機能的に適応する現象^{(1)~(3)}は生物学的に興味深く、これまで多くの実験が積み重ねられてきている^{(4)~(14)}。また解析的な研究として、現象を数学的に記述しようとする試みも行われている^{(15)~(17)}。

骨のリモデリングは神経系の支配なしでも生じることから⁽⁶⁾、局所の骨組織自身が自分の置かれた力学的環境を認識して成長もしくは縮する機構を持つものと推定される。工学の立場からこの現象を見ると、骨は各部分における局所的な力学的情報のみを利用して、器官としての骨の全体的な構造について最適化を行っているように感じられる。人工材料にこの種の機能を持たせることは難しいものの、骨がいかんして機能的適応を実現しているかについて検討することは、工学の問題としても非常に興味深く有意義である。

骨の成長は骨芽細胞、吸収は破骨細胞の機能である。骨が力学的環境を認識する機構には骨細胞が何らかの役割を果たすものと想定されており、いままでに

電気説^{(18)~(20)}、静水圧説⁽²¹⁾、疲労損傷説^{(22)~(24)}が提案されている。しかしこれらの仮説では実験的事実を説明することは難しく、例えば骨折して曲がってつながった骨が真直になるなどの良く知られている骨の挙動のシミュレーションモデルを作ることができないでいる。そこで本研究では、骨の機能的適応について種々の角度から検討を加えてリモデリングの制御機構の特性を明らかにし、実験的事実に適合させ得るモデルを提案する。

2. 骨の機能的適応

機械的負荷が骨のリモデリングに及ぼす刺激効果については、必ずしも確立された事実とは受けとめられてはいないものの、次のように報告されている。

2.1 刺激効果の時間的特性

a. 静的負荷と動的負荷 骨に機能的適応を生じさせる機械的負荷としては、静的負荷の寄与は小さく、動的負荷のほうがはるかに効果的である⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁸⁾⁽¹⁴⁾。

b. 負荷速度 動的負荷は負荷の最大値⁽¹⁰⁾と負荷速度で規定されるが、両者のうちでは負荷速度が支配的な刺激効果を持ち、負荷速度の大きいほどリモデリングに有効である⁽⁷⁾。

c. 繰返し回数 骨の吸収を防止するために必要

* 原稿受付 平成3年11月21日。

¹ 正員、東京医科歯科大学医用器材研究所 (〒101 東京都千代田区神田駿河台2-3-10)。

な繰返し回数は一日に数回、骨にリモデリングを生じさせるために必要な繰返し回数は数十回であり、それ以上回数を増しても効果がない⁽⁹⁾。

2・2 刺激効果の空間的特性

a. ひずみが生じない領域での骨の成長 人工関節の生物学的固定では、表面に設けた孔の中に骨を侵入させることにより固定を図る⁽²⁵⁾。人工関節に荷重が作用しても、金属と骨とでは弾性係数の差が大きいのので孔の中にはごくわずかしかな荷重が伝達されず、内部の組織には事実上ひずみは生じない。しかしながら周囲の骨に適切な大きさの荷重が作用していないと、強固な固定は実現できない^{(25)~(28)}。このことから、骨をつくる細胞自身に機械的荷重が作用しなくとも、近傍の骨に作用していれば成長への刺激になることがわかる。

b. 有効な力学的因子 局所的な力学的状態を代表する力学的因子のうち、リモデリングにより付加される骨量と比較的良く相関するものとしては、ひずみエネルギー密度、応力の静水圧成分、主応力などが挙げられている⁽¹²⁾。

c. ひずみ分布 骨折後に曲がってつながった骨も、時間と経過とともに曲がり訂正されるようにリモデリングされることが知られている⁽²⁹⁾。この現象は、骨の内部へ向いひずみが圧縮から引張りへ向かって変化している箇所では成長、逆の箇所では吸収が生じるとするひずみこう配仮説⁽³⁰⁾により説明されている。

3. リモデリングの制御機構

2章で列挙した骨の適応的リモデリングの表面的な特性のいくつかは、力学的な観点からは不可解なものである⁽³¹⁾。現象を理解するためには背後に隠れているリモデリングの制御機構について検討する必要がある。

3・1 適応的リモデリングの特性 2・1c項で述べたように、適応的リモデリングのために必要な繰返し荷重の飽和回数は、日常生活における活動の繰返し数に比較して非常に小さい。少数回の繰返しで効果が飽和してしまうことは、荷重履歴を考慮した最適化が不可能なことを意味し、骨にとって適切な特性とは言えない。さらにCurrey⁽³⁰⁾も議論しているように、骨がひずみもしくは応力そのものを認識し反応するものと仮定すると、2・2c項のような現象を説明することができない。そのためにひずみこう配仮説が提案されたのであるが、この仮説では純圧縮あるいは純引張りを受ける骨を採取することができず、不合理さが残る。

以上のことから、骨による力学的環境の認識は機械

的荷重が一つの状態から別の状態へ移行する過程において行われ、力学量そのものではなく、力学状態の変化に伴って誘起される副次的な過渡現象を認識しているという可能性が示唆される。

3・2 骨成長因子 一方、孔への骨の侵入は、荷重を受ける部位で放出された何らかの化学物質が孔まで輸送され成長の刺激になると考えると理解しやすい。刺激物質の候補としては、骨基質に大量に含まれ *in vivo* および *in vitro* で骨誘導および骨成長を引き起こす成長因子^{(32)~(36)}が挙げられる。

BMP や TGF β などの成長因子は骨基質内では不活性な状態にあるが、破骨細胞により骨吸収が行われた箇所において活性化し、骨芽細胞を刺激して、吸収された部分を埋めるように骨が形成され骨形状が維持されるものと考えられている⁽³²⁾。しかし活性化された成長因子のすべてがこのようにして消費されるとは考え難い。残余の因子は分解されるか、骨組織に含まれる液体内に留まるか、それとも血液もしくはリンパ液の中に取込まれることになる。

残余の成長因子の運命に関連して注目されることは、破骨細胞の活動を抑制するビスフォスフォネートが、異所性骨化の抑制作用を持つことである⁽³⁷⁾。もし異所性骨化の抑制が骨組織内の破骨細胞の活動の抑制に起因するものであるならば、異所性骨化は破骨細胞により活性化された成長因子が異所性骨化の生じる部位まで輸送されて生じることになる。

3・3 ひずみにより誘起される骨液の流れ 骨に機械的荷重が作用すると電位を生じるが、これは骨に生じるひずみにより骨液⁽³⁸⁾に流れが引き起こされ、イオンの輸送が生じることによるものと考えられている⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾。したがって、もし骨液に成長因子が入るならば、骨液のひずみ誘起流れにより輸送されるものと推定される⁽⁴¹⁾。輸送機構は分子の移動という物理現象であるから、骨への機械的荷重により影響を受けるはずである。

骨を多孔質体と見なせば、骨液の流れは Darcy 流れとして解析できる。骨の表面において内部の応力の静水圧成分が大きければ内部から表面へ向かう流れが生じ、小さければ逆向きの流れが生じる。このような流れは、骨内の成長因子の濃度分布を調節し細胞の活動を制御する。

3・4 成長因子の輸送によるリモデリングの制御 以上の議論により①リモデリングは液性因子により支配されること、②骨組織内の液体の流れにより力学的環境の認識がなされることが推定され、骨の適応的リモデリングの機構に関する次の仮説が導かれる。

すなわち骨の適応的リモデリングは成長因子により以下のように支配されるものとする。第1段階：骨基質に含まれる成長因子が活性化され骨液中に放出される。第2段階：骨への機械的負荷により骨液の流れが生じ、成長因子が骨表面へ輸送される。第3段階：成長因子により、骨の成長を支配している骨表面の細胞の活動が制御される。

流れによる成長因子の輸送機構は、2章で検討した骨の適応的リモデリングの持つ種々の特性を備えている。まず静的負荷では骨液の流れは生じないことから動的負荷のみがリモデリングに有効となり、負荷速度の効果の大きいことも妥当と言える。破骨細胞の活動による成長因子の貯留にはある程度の時間を要するのに対し、輸送は少数回の繰返し負荷により終了することが可能であるから、少数回の負荷の繰返しで刺激が飽和することも説明できる。またひずみの生じない孔の中への骨の成長、骨に生じる応力の静水圧成分が適応的リモデリングに有効であること、ひずみ分布の重要性⁽¹¹⁾⁽¹³⁾なども、リモデリングが成長因子の輸送に支配されることと整合的である。

3.5 仮説の拡張性 提案した仮説は、現象を一元論的に説明することを主眼においてできるだけ単純なモデルとして構成したものである。しかしながら実際には、全身の因子などを含む種々の機構が協調しつつ働いて制御システムを構成しているはずである。骨細胞の働きについても、骨内の流れの経路の維持という受働的な役割のみを要求しているが、より高度な役割を果たすように仮説を修正することもできる。例えば次のような修正が考えられる。a. 骨細胞の受容器が成長因子を認識して産生される Ca^{2+} , cAMP あるいは cGMP などのセカンドメッセンジャー⁽⁴²⁾が、骨細胞の突起間の gap junction⁽⁴³⁾を介して輸送されるとする。b. 細胞骨格の変形もしくは細胞膜上の機械

受容器により骨細胞が細胞間の圧力差や液体の流れを認識し、セカンドメッセンジャーによる伝達が行なわれるとする。c. 液性の情報伝達が受働的な流れに限定されず、骨細胞の能動的な作用にもよるとする。

4. 適応的リモデリングのシミュレーション

骨を多孔質体として取扱うことにすると、骨の適応的リモデリングの支配方程式系は、poroelasticity 理論⁽⁴⁴⁾の方程式に、輸送された成長因子の量に応じた細胞の活性度の変化を記述する方程式を追加して得られる。しかし in vivo における骨内の流れについての報告⁽⁴⁵⁾はごく少なく、方程式に含まれる定数を決定するために必要な資料は不足している。

そこで詳細なモデル解析は次報において示すこととし、本報では単純なはり理論に基づいたシミュレーションを行い、これまで骨の適応的リモデリングに関して得られている知見と一致するかどうかを検定する。

4.1 シミュレーションモデル 長管骨をモデル化して、図1に示すように両端で連結されている弾性係数 E 、幅 b の2本のはり beam1, 2が曲げモーメント M を受ける場合について考える。図に示すように座標系 xz をとり、beam1, 2の内外側面の z 座標をそれぞれ $z_{1M}, z_{1L}, z_{2M}, z_{2L}$ とする。はりの厚さ h_1, h_2 、beam1, 2の断面の図心の位置 c_1, c_2 、中立軸の z 座標 z_0 、中立軸から beam1, 2の断面の図心までの距離 d_1, d_2 、はりの断面二次モーメント I は次のようになる。

$$\left. \begin{aligned} h_1 &= z_{1M} - z_{1L} \\ h_2 &= z_{2L} - z_{2M} \\ c_1 &= 1/2 (z_{1M} + z_{1L}) \\ c_2 &= 1/2 (z_{2L} + z_{2M}) \\ z_0 &= (c_1 h_1 + c_2 h_2) / (h_1 + h_2) \\ d_1 &= h_2 (c_2 - c_1) / (h_1 + h_2) \\ d_2 &= h_1 (c_2 - c_1) / (h_1 + h_2) \\ I &= (1/12 b h_1^3 + d_1^2 b h_1) \\ &\quad + (1/12 b h_2^3 + d_2^2 b h_2) \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots (1)$$

図1 長管骨のはりモデル

図2 骨表面での流れのモデル

また曲げモーメント M により、中立軸からの距離が z_n の点に生じるひずみ ε_x は

$$\varepsilon_x = (M/EI)z_n \quad \dots\dots\dots (2)$$

である。

はりの内部には液体が含まれ、成長因子はこの液体中で産生・分解され、無負荷状態で定常的な濃度分布状態にあるものとする。はりへの負荷に伴って、はり内部には圧力分布が生じ流れが引き起こされる。このような状況は図2のようにモデル化でき、線型性を仮定すると1回の負荷で内部から流出する成長因子の量 δg は、流動係数 f とはりの表面でのひずみ ε_x の最大値 ε を用いて

$$\delta g = f|\varepsilon| \quad \dots\dots\dots (3)$$

のように表される。ある時間範囲 Δt の間に放出される成長因子の総量 Δg は流れの様相によって定まる。 Δg があるセットポイント値を越えれば成長、少なければ吸収が生じるとし、さらに骨の成長(吸収)量は成長因子の量とセットポイント値との差に比例すると仮定すると、骨の内外表面の成長量 $\Delta U_M, \Delta U_L$ は、内外表面における成長係数 Γ_M, Γ_L とセットポイント値 $\Delta g_M, \Delta g_L$ を用いて次式で与えられる。

$$\left. \begin{aligned} \Delta U_M &= \Gamma_M(\Delta g - \Delta g_M) \\ \Delta U_L &= \Gamma_L(\Delta g - \Delta g_L) \end{aligned} \right\} \quad \dots\dots\dots (4)$$

図3 周期性負荷によるリモデリング-成長係数の影響
($E=1, b=1, s_L=1.0, s_M=0.5, M^c=1.0$)

したがって、面の正負を考慮して、はりの内外側面の座標 z_M, z_L は Δt の間に次のように変化する。

$$\left. \begin{aligned} z_{1M} &= z_{1M} + \Delta U_M, z_{1L} = z_{1L} - \Delta U_L \\ z_{2M} &= z_{2M} - \Delta U_M, z_{2L} = z_{2L} + \Delta U_L \end{aligned} \right\} \quad \dots\dots\dots (5)$$

4.2 周期性負荷によるリモデリング 本節でのシミュレーションは、骨に規定された外力を加える動物実験におけるリモデリングに対応するものである。モーメント M^c が繰返し作用する周期性負荷では、骨内に往復流れが生じて成長因子の濃度分布は定常状態に達する。周期性負荷時に表面から放出される成長因子の量 Δg は、圧縮側の部位と引張側の部位で差がなく、補正された流動係数 f^c を用いて式(3)を書き換えて

$$\Delta g = f^c|\varepsilon| \quad \dots\dots\dots (3)^*$$

で与えられる。式(4)は内外側での最大ひずみの絶対値 $|\varepsilon_M|, |\varepsilon_L|$ 、ひずみで表された補正成長係数 Γ_M^c, Γ_L^c およびひずみに換算されたセットポイント値 s_M, s_L を用いて、次のように書き換えられる。

$$\left. \begin{aligned} \Delta U_M &= \Gamma_M^c(|\varepsilon_M| - s_M) \\ \Delta U_L &= \Gamma_L^c(|\varepsilon_L| - s_L) \end{aligned} \right\} \quad \dots\dots\dots (4)^*$$

式(4)*は例えば Cowin⁽¹⁷⁾ が提案したものと同じ形の方程式であり、本仮説が従来の仮説を包含していることがわかる。

図4 周期性負荷によるリモデリング-初期形状の影響
($E=1, b=1, s_L=1.0, s_M=0.5, M^c=1.0, \Gamma_M^c=\Gamma_L^c=0.1$)

$E=1, b=1, s_L=1.0, s_M=0.5$ のはりで初期形状を $(z_{1L}=-2.0, z_{1M}=-1.0, z_{2M}=1.0, z_{2L}=2.0)$ とし, $M^c=1.0$ の負荷に対する成長係数 $\Gamma_M^c=\Gamma_L^c=0.02, 0.05, 0.1, 0.5$ の場合のリモデリングを図3に示す。また同じはりで, $\Gamma_M^c=\Gamma_L^c=0.1, M^c=1.0$ とし, はりの初期形状が $(z_{1L}=-2.0, z_{1M}=-1.0, z_{2M}=1.0, z_{2L}=2.0), (z_{1L}=-1.0, z_{1M}=-0.5, z_{2M}=0.5, z_{2L}=1.0), (z_{1L}=-0.5, z_{1M}=-0.2, z_{2M}=0.2, z_{2L}=0.5)$ の場合のリモデリングの状況を図4に示す。図の横軸は式(4)*, (5)に従ってリモデリングさせたときの繰返し数 N , 縦軸ははりの内外側面の位置であり, 実線が外側, 破線が内側の位

図5 骨の曲がりによるオフセット負荷

図6 遷移性負荷と周期性負荷の組合せによるリモデリング-成長係数の影響

$(E=1, b=1, s_L=1.0, s_M=0.5, \Gamma_M^c=\Gamma_L^c=0.1, M^c=1.0, P=1.0, z_p=-0.5)$

置を示している。これらの結果より本モデルにおいては、周期性のモーメント負荷により生じるひずみがセットポイント値に一致するよう骨の厚さの制御が行われることがわかる。

4.3 遷移性負荷と周期性負荷の組み合わせによるリモデリング 本節でのシミュレーションは、骨折後に曲がってつながった骨の曲がり訂正されるリモデリングに対応するものである。日常生活での活動は、周期性負荷の他に安静時から起立時への姿勢の変化のように遷移的に変化する負荷がある。遷移性の負荷における流れは一回のみ生じ、成長因子の輸送も一回で終了する。

図5に示すように骨が曲がっている状況を想定し、遷移性負荷としては圧縮力 P の荷重軸の z 座標 z_p に対して骨の中立軸の位置 z_0 がオフセットを持つことにより生じる曲げモーメント M' を採用する。

$$M' = (z_0 - z_p)P \dots \dots \dots (6)$$

また周期性負荷としては4.2節と同様に一定の曲げモーメント M^c を採用する。

このとき表面から放出される成長因子の量 Δg は、圧縮側の beam1 では M' によるひずみ ϵ_x の寄与が成

図7 遷移性負荷と周期性負荷の組合せによるリモデリング-軸荷重のオフセット量の影響

$(E=1, b=1, s_L=1.0, s_M=0.5, \Gamma_M^c=\Gamma_L^c=0.1, w=0.5, M^c=1.0, P=1.0)$

長因子を放出する側に作用することから、遷移性負荷と周期性負荷でのひずみの絶対値 $|\varepsilon'|$ と $|\varepsilon^c|$ の寄与が加算され

$$\Delta g = f^c |\varepsilon^c| + f' |\varepsilon'| \quad \dots\dots\dots (3)^{**}$$

となる。これに対して、引張側の beam2 では M' によるひずみ ε'_L の寄与は成長因子を内部に吸引する側に作用することから減算となる。

$$\Delta g = f^c |\varepsilon^c| - f' |\varepsilon'| \quad \dots\dots\dots (3)^{**}$$

したがって式(4)は、内外側の最大ひずみの絶対値 $|\varepsilon'_M|, |\varepsilon'_L|, |\varepsilon'_M|, |\varepsilon'_L|$, ひずみで表された補正成長係数 Γ'_M, Γ'_L , 遷移性負荷の周期性負荷に対する重み係数 w , およびひずみに換算されたセットポイント値 s_M, s_L を用いて次のように書き換えられる。圧縮側の beam1 に対しては

$$\left. \begin{aligned} \Delta U_M &= \Gamma'_M (|\varepsilon'_M| + w |\varepsilon'_M| - s_M) \\ \Delta U_L &= \Gamma'_L (|\varepsilon'_L| + w |\varepsilon'_L| - s_L) \end{aligned} \right\} \quad \dots\dots\dots (4)^{**}$$

beam2 に対しては

$$\left. \begin{aligned} \Delta U_M &= \Gamma'_M (|\varepsilon'_M| - w |\varepsilon'_M| - s_M) \\ \Delta U_L &= \Gamma'_L (|\varepsilon'_L| - w |\varepsilon'_L| - s_L) \end{aligned} \right\} \quad \dots\dots\dots (4)^{**}$$

$E=1, b=1, \Gamma'_M=\Gamma'_L=0.1, s_L=1.0, s_M=0.5$ のはりで初期形状は周期性負荷に対する収束値の $z_{1L}=-1.309, z_{1M}=-0.655, z_{2M}=0.655, z_{2L}=1.309$ とし、重み係数を $w=0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0$ と変化させた際の負荷 $M^c=1.0, P=1.0, z_p=-0.5$ に対するリモデリングの状況を図6に示す。また同じはりで $w=0.5$ の場合について、軸荷重のオフセット量を $z_p=-1.0, -0.5, -0.2, -0.1$ と変えた場合のリモデリングの状況を図7に示す。図の横軸は式(4)**、(5)に従ってリモデリングさせたときの繰返し数であり、縦軸は荷重軸から計ったはりの内外側面の位置である。これらの結果より、本モデルでは周期性負荷により骨の厚さが規定され、遷移性負荷により骨の中立軸の移動が支配されて、曲がっていた骨が真直にリモデリングされることわかる。

5. 終 わ り に

本研究では骨の機能的適応についてこれまでに蓄積された知見に基づき、骨の適応のリモデリングが成長因子により支配されるとする仮説を提示した。すなわち、破骨細胞の働きにより骨基質内に含まれる成長因子が骨液中に放出されるが、活性化された因子は骨への機械的負荷にともなう骨の表面へ輸送され、骨の成長と吸収を支配する骨表面の細胞の活動を制御しているとする仮説である。

骨の適応のリモデリングがこのような機構の支配下

で生じるとすると、これまでに知られている実験的事実の多くを合理的に説明することができる。また純圧縮、純引張状態の骨のリモデリングが記述でき、骨折による異常な曲がり訂正される状況をシミュレーションできるなど、従来の仮説にない有利な特徴を備えている。

骨の機能的適応機構を解明するためには、力学的機構と化学的機構の相関について明らかにする必要がある。しかしながら生体力学におけるこの側面についてはこれまでほとんど手が付けられておらず、手がかりとなる作業仮説すら提案されていないのが現状である。このような状況における本仮説は、間接的な論拠のみから推定されたものであり実験的な基礎付けは将来の課題として残されてはいるものの、生体力学と生化学の複合領域へ向かって研究を進展させるための基礎となりえる。

文 献

- (1) Goodship, A. E., ほか2名, Functional Adaptation of Bone to Increased Stress, *J. Bone Joint Surgery*, **61-A** (1979), 539-546.
- (2) Lanyon, L. E., ほか3名, Mechanically Adaptive Bone Remodelling, *J. Biomech.*, **15**(1982), 141-154.
- (3) Woo, S. L., ほか6名, The Effect of Prolonged Physical Training on the Properties of Long Bone: A Study of Wolff's Law, *J. Bone Joint Surgery*, **63-A**(1981), 780-787.
- (4) Hert, J., Liskova, M. and Landrgot, B., Influence of the Long-Term, Continuous Bending on the Bone, *Folia Morphologica*, **17**(1969), 389-399.
- (5) Hert, J., Pribylova, E. and Liskova, M., Reaction of Bone to Mechanical Stimuli, part 3. Microstructure of Compact Bone of Rabbit Tibia after Intermittent Loading, *Acta Anat.*, **82**(1972), 218-230.
- (6) Hert, J., Sklenska, M. and Liskova, M., Reaction of Bone to Mechanical Stimuli, part 5. Effect of Intermittent Stress on the Rabbit Tibia after Resection of the Peripheral Nerves, *Folia Morphologica*, **19**(1971), 378-387.
- (7) O'Connor, J. A. ほか2名, The Influence of Strain Rate on Adaptive Bone Remodelling, *J. Biomech.*, **15**(1982), 767-781.
- (8) Lanyon, L. E. and Rubin, C. T., Static vs Dynamic Loads as an Influence on Bone Remodelling, *J. Biomech.*, **17**(1984), 897-905.
- (9) Rubin, C. T. and Lanyon, L. E., Regulation of Bone Formation by Applied Dynamic Loads, *J. Bone Joint Surgery*, **66-A**(1984), 397-402.
- (10) Rubin, C. T. and Lanyon L. E., Regulation of Bone Mass by Mechanical Strain Magnitude, *Calcif. Tissue Int.*, **37**(1985), 411-417.
- (11) Lanyon, L. E., Functional Strain in Bone Tissue as an Objective, and Controlling Stimulus for Adaptive Bone Remodelling, *J. Biomech.*, **20**(1987), 1083-1093.
- (12) Brown, T. D., ほか4名, Toward an Identification of Mechanical Parameters Initiating Periosteal Remodeling: A Combined Experimental and Analytical

- Approach, *J. Biomech.*, **23**(1990), 893-905.
- (13) Churches, A. E. and Howlett, C. R., The Response of Mature Cortical Bone to Controlled Time-Varying Loading, in *Mechanical Properties of Bone* (ed. Cowin, S. C.), (1981), 69-80, AMD-Vol. 45, ASME.
- (14) Meade, J. B., ほか 4 名, Bone Remodeling due to Continuously Applied Loads, *Calcified Tissue Int.*, **36**-S1 (1984), S25-S30.
- (15) Cowin, S. C. and Firoozbakhsh, K., Bone Remodeling of Diaphysial Surfaces under Constant Load: Theoretical Predictions, *J. Biomech.*, **7**(1981), 471-484.
- (16) Firoozbakhsh, K. and Cowin, S. C., An Analytical Model of Pauwels' Functional Adaptation Mechanism in Bone, *Trans. ASME., J. Biomech. Engng.*, **103**(1981), 246-252.
- (17) Cowin, S. C., ほか 3 名, Functional Adaptation in Long Bones: Establishing in vivo Values for Surface Remodeling Rate Coefficient, *J. Biomech.*, **18**(1985), 665-684.
- (18) Bassett, C. A., ほか 2 名, Effects of Electric Currents on Bone in vivo, *Nature*, **204**(1964), 652-654.
- (19) Gjelsvik, A., Bone Remodeling and Piezoelectricity-I, *J. Biomech.*, **6**(1973), 69-77.
- (20) Gjelsvik, A., Bone Remodeling and Piezoelectricity-II, *J. Biomech.*, **6**(1973), 187-193.
- (21) Jendrucko, R., ほか 3 名, Theoretical Evidence for the Generation of High Pressure in Bone Cells, *J. Biomech.*, **9**(1976), 87-91.
- (22) Martin, R. B. and Burr, B. B., A Hypothetical Mechanism for the Stimulation of Osteonal Remodelling by Fatigue Damage, *J. Biomech.*, **15**(1982), 137-139.
- (23) Burr, B., ほか 3 名, Bone Remodeling in Response to in vivo Fatigue Microdamage, *J. Biomech.*, **18**(1985), 189-200.
- (24) Carter, D. R., Mechanical Loading Histories and Cortical Bone Remodeling, *Calcified Tissue Int.*, **36**-S1 (1984), S19-S24.
- (25) Engh, C. A. and Bobyn, J. D., The Influence of Stem Size and Extent of Porous Coating on Femoral Bone Resorption after Primary Cementless HIP Arthroplasty, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, **231**(1988), 7-28.
- (26) Pilliar, R. M., ほか 4 名, Bone Ingrowth and Stress Shielding with a Porous Surface Coated Fracture Fixation Plate, *J. Biomed. Mat. Res.*, **13**(1979), 799-810.
- (27) Szivek, J. A., ほか 3 名, A Study of Bone Remodeling using Metal-Polymer Laminates, *J. Biomed. Mat. Res.*, **15**(1981), 853-865.
- (28) Luedemann, R. E., ほか 2 名, Bone Remodeling associated with a Flexible Femoral Intramedullary Implant, *Biomat. Med. Dev. Art. Org.*, **14**(1986), 181-194.
- (29) Alberts, B., ほか 5 名, (大隅ほか 3 名監訳), 細胞の分子生物学, (1990), 994, 教育社.
- (30) Currey, J., *The Mechanical Adaptations of Bones*, (1984), 252-261, Princeton Univ. Press.
- (31) Currey, J. D., Can Strains Give Adequate Information for Adaptive Bone Remodeling?, *Calcified Tissue Int.*, **36**-S1(1984), S118-S122.
- (32) Bonewald, L. F. and Mundt, G. R., Role of Transforming Growth Factor-Beta in Bone Remodeling, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, **250**(1990), 261-276.
- (33) Noda, M. and Camilliere, J. J., In vivo Stimulation of Bone Formation by Transforming Growth Factor- β , *Endocrinology*, **124**(1989), 2991-2994.
- (34) Urist, M. R., Bone: Formation by Autoinduction, *Science*, **150**(1965), 893-899.
- (35) Celeste, A. J., ほか 6 名, Identification of Transforming Growth Factor β Family Members present in Bone-inductive Protein Purified from Bovine Bone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**(1990), 9843-9847.
- (36) Wang, E. A., ほか 14 名, Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein Induces Bone Formation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**(1990), 2220-2224.
- (37) Fleish, H., Bisphosphonates: Mechanisms of action and Clinical Applications, in *Bone and Mineral Research 1* (ed. Peck, W. A.), (1983), 319-357, Excerpta Medica.
- (38) Talmage, R. V., Morphological and Physiological Considerations in a New Concept of Calcium Transport in Bone, *Am. J. Anat.*, **129**(1970), 467-476.
- (39) Starkebaum, W., Pollack, S. R. and Korostoff, E., Microelectrode Studies of Stress-Generated Potentials in Four-Point Bending of Bone, *J. Biomed. Mat. Res.*, **13**(1979), 729-751.
- (40) Gross, D. and Williams, W. S., Streaming Potentials and the Electromechanical Response of Physiologically-Moist Bone, *J. Biomech.*, **15**(1982), 277-295.
- (41) Piekarski, K. and Munro, M., Transport Mechanism Operating between Blood Supply and Osteocytes in Long Bones, *Nature*, **269**(1977), 80-82.
- (42) Rodan, G. A., ほか 3 名, Cyclic AMP and Cyclic GMP: Mediators of the Mechanical Effects on Bone Remodeling, *Science*, **189**(1975), 467-469.
- (43) Doty, S. B., Morphological Evidence of Gap Junction between Bone Cells, *Calcif. Tissue Int.*, **33**(1981), 509-512.
- (44) Nowinski, J. L., Stress Concentration around a Cylindrical Cavity in a Bone treated as a Poroelastic Body, *Acta Mech.*, **13**(1972), 281-292.
- (45) 乗松ほか 5 名, Osteocyte-lining cell bone unit の horseradish peroxidase の取込みについて, 骨代謝, **10** (1977), 265-271.