

金属材料学を基軸とした骨基質配向化機構解明と 制御法の確立

—本多フロンティア賞を受賞して—

中 野 貴 由*

NAKANO, Takayoshi* Clarification of Mechanism for Formation of Anisotropic Bone Matrix Orientation and its Orientational Control Based on Metallic Materials Science —On the Occasion of Receiving the 18th Honda Frontier Award—



I would like to express my sincere gratitude to my many collaborators and stakeholders who routinely support my research topics, and as a result, I was awarded the 18th Honda Frontier Award from the Honda Memorial Foundation. The annual award ceremony and the memorial lecture were held on 26th, November, 2021 at the Japan Academy Hall in Tokyo despite the COVID-19 pandemic.

In this research report, I will briefly describe the ceremony and the research topics closely related to the 18th Honda Frontier Award.

1. はじめに

筆者は、2021年11月26日（金）、（公財）本多記念会より、金属工学の先駆者としての本多光太郎博士の名前に冠された第18回本多フロンティア賞を受賞する機会に恵まれた。大変栄誉ある賞を授与いただき大変光栄に存するとともに、身の引き締まる思いである。受賞内容は「金属材料学を基軸とした骨基質配向化機構解明と制御法の確立」であり、金属材料学の学理を生体組織に適用することで「異方性材料科学」ともいうべく新たな学理構築と骨医療デバイスの創製へとつなげた成果に対するものである。本多光太郎博士が「金属の密林の大いなる開拓者」と称されたことには足元にも及ばないが、金属材料学を全くの異分野である骨へ適用し、同時に金属3Dプリンタを駆使したチタン合金製医療デバイスへと臨床応用するまでの努力に対して本賞が授与されたものと大変栄誉に感じている。加えて、本賞の受賞は、共同研究者の先生方、研究室のスタッフや卒業生の皆様、研

究を様々な側面からサポートをいただいた皆様によるものであり、全ての関係者にこの場を借りて御礼を申し上げます。

2. 本多フロンティア賞の受賞にあたって

（公財）本多記念会¹⁾は、本多光太郎博士の偉業を永く記念するために、各種表彰や支部講演会助成事業を行っている。その中で、本多フロンティア賞は、「理工学特に金属及びその周辺材料に関する研究を行い、学術面あるいは技術面において画期的な発見又は発明を行った者」に贈呈されることになっている。本多光太郎博士が生誕された2月21日に受賞者が公表され、2021年度は5月28日に本多記念賞、本多フロンティア賞、本多記念研究奨励賞の三賞の授賞式・記念講演会が開催される予定であった。しかしながら、5月当時、全国的に新型コロナウイルス感染者数が増大し、新型コロナウイルス重症化対策のためのワクチン接種もほとんど進んでいなかったことから、11月26日への延期が決まった。その間、デルタ株が猛威を振るったが、10月に入ってから感染者数が激減し、加えて関係各位の多大なるご尽力とご配慮によって、万全のコロナ感染対策のもと、東京の学士会館にて対面での授賞式と記念講演会が実施された。

当日は、本多光太郎博士の遺影（Fig. 1）が壇上でどっしりと構える中で、荘厳な授賞式が開催された。本多フ

* 大阪大学 大学院工学研究科 マテリアル生産科学専攻 教授
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1
Distinguished Professor, Division of Materials and
Manufacturing Science, Graduate School of Engineering,
Osaka University
2-1, Yamada-Oka, Suita, Osaka 565-0871



Fig. 1 A portrait of Prof. Kotaro Honda.

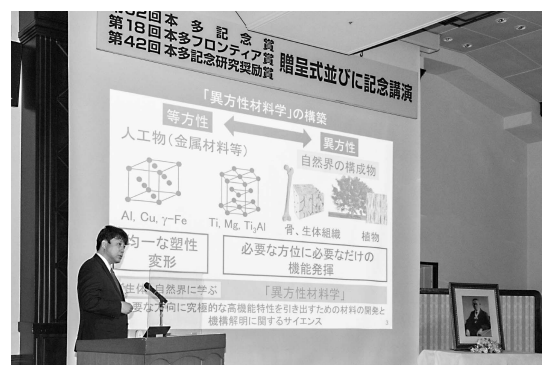


Fig. 3 The memorial lecture of 18th Honda Frontier Award.



Fig. 2 The ceremony of 18th Honda Frontier Award.

フロンティア賞の選考過程は、選考委員長の東京大学 大学院新領域創成科学研究科 木村薫教授より説明がなされ、東北大学材料科学高等研究所所長の折茂慎一教授と私の2名が受賞者となった経緯が紹介された。表彰式は、登壇の際、本多光太郎博士の遺影に一礼し、引き続き(公財)本多記念会の前川禎通理事長から、フェースガードとマスクを着用の上で表彰状と記念品を直接手渡しいただいた (Fig. 2)。その後、記念講演会が開催され、筆者は受賞対象の「金属材料学を基軸とした骨基質配向化機構解明と制御法の確立」と題し、35分間のマスクなしでの記念講演を行った (Fig. 3)。記念講演には、日本チタン学会会長の新家光雄東北大学名誉教授、(一社)日本チタン協会から三木基専務理事、木下和宏企画部長、木村欽一郎部長、産学連携委員の日本製鉄㈱高梨健太郎氏をはじめ多くの方に駆けつけていただき、幸甚の至りであった。

3. 受賞対象の研究内容

3.1 研究概要

超高齢社会となった現在、疾患骨や再生骨の機能・強度診断のためには、従来から用いられている骨密度(アパタイトの密度)の評価では不十分である。本研究では、生体骨内のアパタイト結晶が、異方性の強い六方晶をベースとする構造を持つことに着目し、微小領域X

線回折法をはじめとする金属材料学的手法や知見を基軸とすることで、骨基質内のコラーゲン線維の走行に基づくアパタイト結晶の c 軸配向性が、骨組織の力学機能に代表される諸特性を支配する骨質指標となることを解明した。アパタイト配向性は、*in vivo* 応力、骨代謝回転、骨系細胞挙動に敏感であり、骨解剖部位に応じた配向度合いを示すため、骨基質配向性を指標とすることで、骨組織再生過程、様々な骨疾患の形成過程、創薬支援等、幅広く応用できることを証明した。

加えて、骨系細胞や遺伝子レベルでの骨基質配向化機構の解明、骨基質配向性を誘導するための骨代替材料の研究・開発、さらには基質配向化制御等の新領域を、金属材料学と生物学、医歯学との融合的な学理構築により新たに開拓している。

3.2 研究の背景と目的

筆者は、1990年代、新たな航空宇宙材料の候補材としてのTi-rich TiAl (γ/α_2) 層状化合物の塑性挙動に関する研究を展開した。中でも、層状化合物の力学特性は、構成相のうち体積率が僅か10%しか存在しない異方性 α_2 相(六方晶系)の変形モードによって支配されることを見出した。こうした六方晶系化合物の示す異方性にヒントを得て、類似の異方性構造を持つ骨組織のアパタイト結晶に着目したことが、金属材料学と生物学、医歯学との境界領域分野開拓への礎となった。

骨基質はナノレベルにまで緻密に制御されているが、その機能・組織評価は、従来指標の骨密度によって行われている。本研究では、生体骨内の約半数体積を占めるナノアパタイトが、力学的異方性の強い六方晶系をベースとする結晶構造を示し、コラーゲンの走行とも強く関連することから、アパタイト結晶配向化(c 軸方位の優先配列)が、骨基質の力学機能をはじめとする諸特性を支配する可能性に注目し、骨配向性評価(Evaluation)、配向化機構解明(Mechanism)、配向化制御(Materials Design)の3本柱を基軸に様々な知見を見出している。

3.3 研究の新規性と成果

本研究の新規性と成果は、【A】～【D】の以下4項目

に大別される。

【A】金属材料学的手法によるアパタイト配向性（結晶集合組織）解析と正常骨組織の配向性の解明

筆者は、金属材料学分野での研究経験と学理を活かし、結晶学・材料組織学等の金属材料学的手法を基軸とすることで、骨微細構造と機能を解明するための研究を推進し、以下の新たな知見を得た。

(A1) 正常骨（皮質骨・海綿骨）基質の配向性解明と骨基質配向性解析手法の確立

微小領域 X 線回折法・複屈折法等を駆使し、代表的な皮質骨基質部・海綿骨基質部のコラーゲン/アパタイト配向性を見出した。骨基質は部位に応じたユニークなコラーゲン/アパタイト *c* 軸配向性を示した²⁾。研究成果の要点は、(1) 尺骨（長管骨）、下顎骨、腰椎骨では、それぞれ、長手方向、近遠心方向、頭尾軸方向に沿った 1 軸配向性を示すこと²⁾³⁾、(2) 頭蓋骨では、骨面に沿った 2 次元配向性を示し、骨成長に支配されること、(3) 歯冠直下の下顎皮質部では、咀嚼にともなう局所応力分布を反映し、配向性は局所的に変化すること²⁾⁴⁾、(4) 海綿骨では、骨代謝回転に応じて一次骨梁に沿って *c* 軸配向化が促進することである。つまり正常な皮質骨・海綿骨では、*in vivo* 応力に応じた骨基質配向性を示し、力学機能の要求にあわせた微細構造を構築する。換言すれば、骨基質配向性は、骨の力学機能を評価するための「骨質指標」となることを提唱した。

(A2) 微小領域 X 線回折法の光学系の最適化と非侵襲化

骨組織を微小領域 X 線回折法で解析する場合には、回折情報が通常の X 線回折法より微弱であることから、X 線光学系を中心とした解析条件の最適化を行うとともに、非加工で全自動的に骨配向性を解析可能な R-AXIS BQ（BQ は「骨質（Bone Quality）」の略）を（株）リガクとの共同開発により製品化した。加えて、臨床応用に必須な非侵襲手法として、骨表面を伝達する超音波速度（SOS）による骨基質配向性の測定法の確立に成功した⁵⁾。

【B】アパタイト配向性を利用した再生骨基質の評価と骨再生過程の解明

骨基質配向性は、再生骨の機能評価法として有力であることを証明した⁶⁾⁷⁾。例えば、ウサギ尺骨に完全欠損を導入し、サイトカインの徐放による再生医学的手法にて骨基質の再生を行い、コラーゲン/アパタイト配向化過程を解析することで、以下の新事実が判明した。(1) 基質配向性は骨密度の再生に遅延し、骨密度とは独立な指標であり、骨密度指標では代替できない、(2) 骨力学機能は、骨密度よりも、骨基質配向性との間で強い相関を示すことを見出した。

以上より、「*in vivo* 応力分布⇔骨基質配向化⇔ヤング率の異方性」という関係が導かれ、メカノセンサー細胞としての骨細胞（OCY: Osteocyte）の働きが、基質配

向性の制御に対し必須であることを見出した⁸⁾。加えて、薬剤評価のための応力感受可能な *in vitro* 3 次元骨ミニ臓器の構築にも成功している⁹⁾。

【C】疾患骨組織による病理解明と遺伝子組み換え動物を用いた骨基質配向化機構の解明

(C1) 各種疾患骨における基質配向性変化と制御

変形性膝関節症では、軟骨消失部において関節面法線方向への配向性が有意に上昇し、癌骨転移では癌細胞の骨芽細胞への直接接触により骨基質配向化劣化を通じて骨折リスクの上昇を導くことを見出した¹⁰⁾¹¹⁾。骨粗鬆症においては、原発性骨粗鬆症（OVX（卵巣摘出）：エストロゲン欠乏）と続発性骨粗鬆症（Ca 欠乏食）のラット椎骨（L5）を対象とすることで、同じ骨粗鬆症であっても、配向性の変動方向が真逆になることを見出した¹²⁾。こうした知見は、骨粗鬆症薬剤等の薬効評価にも有効である。

(C2) 遺伝子、骨系細胞レベルでの骨基質配向化機構の解明

遺伝子機能を欠損させたノックアウト（KO）動物を用いて、骨基質配向化機構の解明を進めている。基質配向化は、骨形成を行う骨芽細胞（OB: Osteoblast）、骨吸収を行う破骨細胞（OC: Osteoclast）、OCY といった細胞レベルで構築されると予想されることから、各骨系細胞の機能や発現を制御し、配向化に及ぼす遺伝子、骨系細胞の役割について明らかにしている。中でも、M-CSF（マクロファージコロニー刺激因子）欠損、OPG（オステオプロテゲリン）欠損、*c-fos*（骨格の発生に関わる転写因子）欠損により、成長期の骨基質配向化には、OC の役割が極めて重要であることを見出した¹³⁾。さらに、近年オステオカルシン（OCN: Osteocalcin）欠損により、OCN がコラーゲン線維に対してアパタイト結晶の *c* 軸方向への核形成を支配することを見出した¹⁴⁾。

【D】骨基質配向化に基づく骨代替材料の開発と基質配向化制御

骨基質は部位に応じた最適なアパタイト配向性を示し、骨本来の力学機能を発揮する。したがって、骨代替材料を開発する場合には、骨置換部、もしくはその周囲骨の配向性を考慮し、改善・維持させるための新規概念からなる骨代替材料の開発が不可欠となる。筆者らは、(1) 骨基質配向性を誘導する新規材料の開発と機能解明¹⁶⁾¹⁷⁾、(2) 配向化・形状制御基板上への骨基質配向化手法の確立と基質配向化機序の解明¹⁸⁾¹⁹⁾、(3) 表面成分傾斜溶解性生体材料の開発²⁰⁾、(4) 新生骨配向化誘導のための金属インプラントの形状設計、金属 3D プリントによる組織制御による低弾性率化・力学機能解明^{21)~24)}、(5) 外場を利用した配向化付与による細胞配向化・骨基質制御等¹⁸⁾に成功している。

3.4 研究の有用性

骨基質の組織・機能を評価する際に、これまでの指標としての「骨密度」から、コラーゲン/アパタイトから

なる異方性骨基質の配向性に視点を換え、「骨質指標」として提案し、基質配向化機構を解明、さらには骨インプラントのデザインにまで広く応用しようとする試みは極めて有用である。実際に新規歯科インプラント、新規人工股関節の臨床応用が世界に先駆けて行われた。さらに椎体固定のための骨配向化誘導を行うことを可能とするチタン合金製椎体スパーサー（UNIOS PL スパーサー®：帝人ナカシマメディカル㈱による製造・販売²⁵⁾）は令和3年4月にPMDA（医薬品医療機器総合機構）から薬事承認を受け、6月より特定病院での臨床応用がスタートし、良好な成績を収めたことから、令和4年9月より広く一般病院でも臨床応用が始まる²⁶⁾。本号にその詳細は帝人ナカシマメディカル㈱から「紹介」として解説されていることから、参考にしていただきたい²⁶⁾。

今後の医療は、「現在の骨密度・骨量医療を骨質（配向性）医療へ」、「スカラー医療をベクトル医療へ」と根本的に変革していく可能性を持つ。

3.5 研究の波及効果

筆者らによるこれまでの金属材料学を基軸とした骨基質配向化機構に関する研究により、**Fig. 4**に示すように、疾患、骨再生、遺伝子変異等の様々な要因が、骨基質配向性に影響を与えることが新規に解明された。基質配向性に注目することは、単なる機能評価法ではなく、骨成長・再生・疾患形成機構等を解明するための手段となる²⁷⁾。骨基質配向化は、応力をはじめとする外部環境や生体内環境と密接に関係し、骨系細胞の働きに強く支配されることが証明された。

こうした基質異方化は自然界の創成物の大多数が持ちあわせ、さらに生体では骨基質のみならずほとんど全ての生体組織が保有するため、医療・生体組織再生に対する戦略を根本から変えることを意味している。つまり自然界の持つ異方性・配向化を理解するための研究が、今後益々重要となる。さらに、骨基質の異方性・配向化は遺伝子・細胞レベル、情報伝達をつかさどる分子レベルから理解され、制御可能であることから、今後の創薬や医療デバイスの新規開発による長寿社会での健康寿命の増加に対する貢献ははかり知れないものと期待している。

骨基質配向化を考慮したチタン合金製の医療デバイスの設計・開発はこれまでに全く存在しえない概念であったが、形状・組織の制御を可能とする金属3Dプリンタプロセスと合わせて異方性高付加価値化することは、医療分野だけでなく工業分野においても高付加価値化の一つの方策として広く波及するものと期待される。

最終的には、金属材料学が生物学やその他学理と融合し、医療分野、さらには全分野における高機能化のための学理ともいえる「異方性材料科学」として広く波及効果を示し、益々発展するものと確信している。

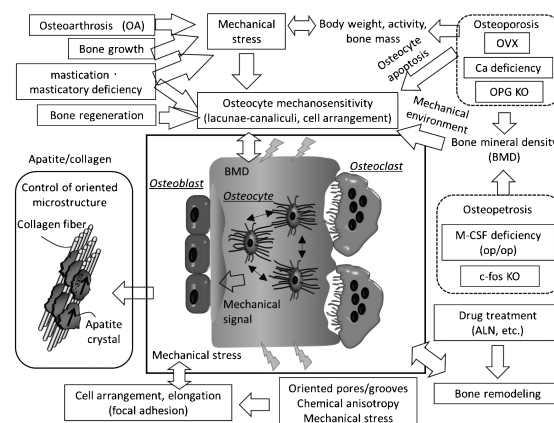


Fig. 4 Various controlling factors determining anisotropic bone matrix orientation.

4. おわりに

受賞対象となった「金属材料学を基軸とした骨基質配向化機構解明と制御法の確立」は、金属材料学を起点に生物学やその他学理を融合し、医療分野をはじめとする全分野での材料高機能化のための「異方性材料科学」ともいべき学理構築、さらには社会実装に向けた筆者の生涯を通じての取り組みである。まだまだ道半ばではあるものの、このたびの受賞を糧にさらに精進していきたいと考えている。

謝辞

本稿で紹介した研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究（S）「骨異方性誘導のための「異方性の材料科学」の構築」（JP18H05254）、AMED 戦略的イノベーション創出推進プログラム（S-イノベ）、ならびにJST-CREST ナノ力学「カスタム力学機能制御学の構築～階層化異方性骨組織に学ぶ～」(JPMJCR2194)、の支援によって実施された。

参考文献

- 1) 本多記念会ホームページ, <http://hondakinenkai.or.jp/> (2022.6.8 アクセス).
- 2) T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa, Y. Umakoshi: Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by micro-beam X-ray diffractometer system, *Bone*, 31, (2002), 479-487.
- 3) T. Ishimoto, K. Yamada, H. Takahashi, M. Takahata, M. Ito, T. Hanawa, T. Nakano: Trabecular health of vertebrae based on anisotropy in trabecular architecture and collagen/apatite micro-arrangement after implantation of intervertebral fusion cages in the sheep spine, *Bone*, 108, (2018), 25-33.

- 4) S. Kuroshima, T. Nakano, T. Ishimoto, M. Sasaki, M. Inoue, M. Yasutake, T. Sawase: Optimally oriented grooves on dental implants improves bone quality around implants under repetitive mechanical loading, *Acta Biomaterialia*, 48, (2017), 434–444.
- 5) T. Ishimoto, R. Suetoshi, D. Cretin, K. Hagihara, J. Hashimoto, A. Kobayashi, T. Nakano: Quantitative ultrasound (QUS) axial transmission method reflects anisotropy in micro-arrangement of apatite crystallites in human long bones: A study with 3-MHz-frequency ultrasound, *Bone*, 127, (2019), 82–90.
- 6) T. Nakano, K. Kaibara, T. Ishimoto, Y. Tabata, Y. Umakoshi: Biological apatite (BAP) crystallographic orientation and texture as a new index for assessing the microstructure and function of bone regenerated by tissue engineering, *Bone*, 51, (2012), 741–747.
- 7) T. Ishimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Yamamoto, Y. Tabata: Degree of biological apatite c-axis orientation rather than bone mineral density controls mechanical function in bone regenerated using rBMP-2, *Journal of Bone and Mineral Research*, 28, (2013), 1170–1179.
- 8) A. Sekita, A. Matsugaki, T. Nakano: Disruption of collagen/apatite alignment impairs bone mechanical function in osteoblastic metastasis induced by prostate cancer, *Bone*, 97, (2017), 83–93.
- 9) A. Matsugaki, D. Yamazaki, T. Nakano: Selective patterning of netrin-1 as a novel guiding cue for anisotropic dendrogenesis in osteocytes, *Materials Science & Engineering C*, 108, (2020), 110391; 1–6.
- 10) A. Matsugaki, T. Matsuzaka, A. Murakami, P. Wang, T. Nakano: Three-dimensional printing of anisotropic bone mimetic structure with controlled fluid flow stimuli for osteocytes: Flow orientation determines the elongation of dendrites, *International Journal of Bioprinting*, 6, (2020), 293; 1–11.
- 11) Y. Kimura, A. Matsugaki, A. Sekita, T. Nakano: Alteration of osteoblast arrangement via direct attack by cancer cells: New insights into bone metastasis, *Scientific Reports*, 7, (2017), 44824; 1–11.
- 12) R. Ozasa, T. Ishimoto, S. Miyabe, J. Hashimoto, M. Hirao, H. Yoshikawa, T. Nakano: Osteoporosis changes collagen/apatite orientation and Young's modulus in vertebral cortical bone of rat, *Calcified Tissue International*, 104, (2019), 449–460.
- 13) T. Ishimoto, B. Sato, J. W Lee, T. Nakano: Co-deteriorations of anisotropic extracellular matrix arrangement and intrinsic mechanical property in c-src deficient osteopetrotic mouse femur, *Bone*, 103, (2017), 216–223.
- 14) T. Moriishi, R. Ozasa, T. Ishimoto, T. Nakano, T. Hasegawa, T. Miyazaki, W. Liu, R. Fukuyama, Y. Wang, H. Komori, X. Qin, N. Amizuka, T. Komori: Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass, *PLOS Genetics*, 16, (2020), e1008586; 1–29.
- 15) M. Todai, T. Nagase, T. Hori, A. Matsugaki, A. Sekita, T. Nakano: Novel TiNbTaZrMo high-entropy alloys for metallic biomaterials, *Scripta Materialia*, 129, (2017), 65–68.
- 16) S.-H. Sun, T. Ishimoto, K. Hagihara, Y. Tsutsumi, T. Hanawa, T. Nakano: Excellent mechanical and corrosion properties of austenitic stainless steel with a unique crystallographic lamellar microstructure via selective laser melting, *Scripta Materialia*, 159, (2019), 89–93.
- 17) T. Hori, T. Nagase, M. Todai, A. Matsugaki, T. Nakano: Development of Non-equiatomic Ti–Nb–Ta–Zr–Mo High-Entropy Alloys for Metallic Biomaterials, *Scripta Materialia*, 172, (2019), 83–87.
- 18) A. Matsugaki, G. Aramoto, T. Ninomiya, H. Sawada, S. Hata, T. Nakano: Abnormal arrangement of a collagen/apatite extracellular matrix orthogonal to osteoblast alignment is constructed by a nanoscale periodic surface structure, *Biomaterials*, 37, (2015), 134–143.
- 19) Y. Nakanishi, A. Matsugaki, K. Kawahara, T. Ninomiya, H. Sawada, T. Nakano: Unique arrangement of bone matrix orthogonal to osteoblast alignment controlled by Tspan11-mediated focal adhesion assembly, *Biomaterials*, 209, (2019), 103–110.
- 20) K. Hagihara, Z. Lia, M. Yamasaki, Y. Kawamura, T. Nakano: Strengthening mechanisms acting in extruded Mg-based long-period stacking ordered (LPSO)-phase alloys, *Acta Materialia*, 163, (2019), 226–239.
- 21) K. Hagihara, T. Nakano: Control of anisotropic crystallographic texture in powder bed fusion additive manufacturing of metals and ceramics—A review, *Journal of Metals (JOM)*, 74, (2022), 1760–1773.
- 22) O. Gokcekaya, T. Ishimoto, S. Hibino, J. Yasutomi, T. Narushima, T. Nakano: Unique crystallographic texture formation in Inconel 718 by laser powder bed fusion and its effect on mechanical anisotropy, *Acta Materialia*, 212, (2021), 116876; 1–12.

- 23) K. Hagihara, T. Nakano, M. Todai: Unusual dynamic precipitation softening induced by dislocation glide in biomedical beta-titanium alloys, *Scientific Reports*, 7, (2017), srep8056; 1–9.
- 24) T. Ishimoto, K. Hagihara, K. Hisamoto, S. H. Sun, T. Nakano: Crystallographic texture control of beta-type Ti–15Mo–5Zr–3Al alloy by selective laser melting for the development of novel implants with a biocompatible low Young’s modulus, *Scripta Materialia*, 132, (2017), 34–38.
- 25) 高橋広幸, 中島義雄: 骨基質配向性に着目したチタン合金製 UNIOS® PL スペーサーの開発と製品化, *チタン*, 70[3], (2022), 8–11.
- 26) T. Ishimoto, Y. Kobayashi, M. Takahata, M. Ito, A. Matsugaki, H. Takahashi, R. Watanabe, T. Inoue, T. Matsuzaka, R. Ozasa, T. Hanawa, K. Yokota, Y. Nakashima, T. Nakano: Outstanding in vivo mechanical integrity of additively manufactured spinal cages with a novel “honeycomb tree structure” design via guiding bone matrix orientation, *The Spine Journal* (2022), <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2022.05.006>, on line.
- 27) T. Nakano: Part I Biological tissues and organ, Chapter I: Bone tissue and biomaterials design based on the anisotropic microstructure advances in metallic biomaterials: Tissues, materials and biological reactions (edited by M. Niinomi et al.), Springer, 3, (2015), 3–30.

