

大阪大学で 骨機能回復に新たな知見 アパタイト配向性の重要性解明で再生医療に二石

日刊工業新聞社 ● 林 武志

秋はノーベル賞のシーズン。大隅良典東京工業大学栄誉教授のノーベル生理学医学賞受賞に沸いた。一方、iPS細胞（人工多能性幹細胞）を手がけた京都大学 iPS 細胞研究所の山中伸弥教授のノーベル賞受賞で脚光を浴びたのが再生医療だ。大阪大学の中野貴由教授は「骨」に着目した研究に取り組んでいる。骨が高い強度を発揮するようにする骨配向性や骨をつくる細胞である骨芽細胞の並び方を制御することで、再生骨組織の健全化を目指している。

大阪大学の中野貴由教授（大阪大学提供）



研究に打ち込む阪大中野研究室の石本卓也准教授（左）と松垣あいら助教

骨再生にアパタイト配向度の重要性明らかに

従来、骨折したりして強度が落ちた骨を治癒した再生骨の評価は、骨密度（レントゲンやCT法により測定される）を用いて実施されてきた。骨の再生の評価は、骨が発揮すべき最も重要な機能である力学機能（強度）を強く反映する指標によってなされる必要がある。

大阪大学の中野貴由教授は現在、「骨」に着目した研究に取り組んでいる。ウサギの尺骨に導入した自然治癒が不可能な欠損部に対して、ゼラチンハイドロゲルを用いることで骨再生を図った。骨再生の挙動は、約12週までは骨密度の再生が優先的であり、強化された骨の形成のカギとなるアパタイトの優先配列は骨密度に遅れて再生し、24週間後によりやうく健康な状態に戻ったという（図1）。

骨密度が完全に正常化した状態でも、アパタイト配向性はまったく正常まで回復せず、その結果、骨の強度指標のひとつであるヤング率も正常値の6割程度しか回復していなかった。ヤング率は、アパタイト配向度が健全な状態に戻った24週後に正常化した。

分析の結果、骨密度によってヤング率が支配されるのは再生のごく初期（4週）のみであり、それ以降の大部分の時期ではヤング率は配向性によって支配されることが分かった。

ヤング率に対する貢献度は骨密度が3割に対し、アパタイト配向度が7割であり、骨力学機能に対するアパタイト配向度の重要性を示すことに初めて成功した。「アパタイト配向性は、骨の力学機能（強度）を表す重要な骨質指標」と中野教授は指摘する。

骨微細構造を再現可能に。再生医療への応用にも期待

その上で、「最先端の再生医学的手法による骨再建であっても、アパタイト配向性の早期回復は実現しない」という。このため、骨密度だけでなくアパタイト配向度を用いて正確な骨機能評価を実施する必要があるとともに、骨量・骨密度だけでなくアパタイト配向性を回復させる骨再生手法を確立することが不可欠とみている。

中野教授は石本卓也准教授とともにアパタイト配向性の回復については、再生部への負荷応力値によって支配されることを明らかにした。再生部に対して適切な応力環境を与えることが効果的であることとしている。

この知見を活かし、インプラント（人工股関節システム）への特殊溝構造の導入による表面形状の制御により、人為的に応力環境を整えることで、健全な状態と類似したアパタイト配向性を有する再生骨を形成させることに成功している。アパタイト配向度は、骨の健全性を見極めるための重要な骨質指標であり、骨再生やインプラント開発の指針として、今後の骨医療分野で重要

長管骨再生モデル

rBMP-2 徐放

2w

ウサギ尺骨
20mm欠損

4w

12w

24w

配向性は重要な骨質指標

アパタイト結晶

コラーゲン線維

アパタイト配向性の回復

骨密度の回復

アパタイト配向性回復指数, 0002/(310) 回折強度比

骨密度, BMD (mg/cm³)

正常骨

アパタイト配向性

異方的

等方的

パターン化指向性ポーラス孔による新生骨誘導

人間的に応力環境を制御

インフィルタの特殊溝構造の導入

主応力方向

インフィルタ

効果的な新生骨誘導、骨質維持

骨誘導能なし

応力状態を考慮したパターン化
[指向性]ポーラス孔の重要性

破骨細胞(骨吸収)

骨芽細胞(骨形成)

骨組織

細胞による応力感受と
アパタイト配向化誘導

オステオサイト
(応力感受)

配向化溝内での自発的骨再生誘導と骨配向性維持

基板コラーゲン配向度

細胞のならび

細胞がつくる
コラーゲン・アパタイト

アパタイト配向性

ランダム

骨芽細胞

ランダムな組織

弱い配列

細胞配列化

弱い配向性

強い配列

細胞配列化

強い配向性

特定の優先方向性を示す組織の形成

早期に健全な骨(配向化骨)を実現可能
→再生医療への応用

骨芽細胞