

力が骨を強くする仕組み

一配向性を指標とした新しい骨医療-

松垣あいら* 中野貴由*

要旨:コラーゲン/アパタイトからなる骨組織が示す特有の配向化構造は,求められる方向に 必要な力学特性の発揮を可能とする重要な骨質因子の一つである。骨配向性は骨密度ととも に骨強度に寄与し,長期臥床など免荷骨では,配向性低下による骨の異常劣化をもたらす。 最近の研究により,オステオサイトが応力の「方向性」を感受し,メディエータ分子を介し て骨配向性を調節する新しい骨機能適応のメカニズムが示された。

はじめに

生体骨は、応力場の異方性に対して、コラーゲ ン/アパタイトからなる骨基質を最大主応力方向 に優先配向させ、当該方向に特化した高強度を発 現する。オステオサイトは、骨中の応力感受セン サーとして機能し、負荷応力の変化に応答して骨 量や骨密度を適応させる司令塔として機能する。 一方で、骨小腔形態や伸展・配列方向と骨基質配 向性は長管骨の部位依存性に関連して相互に密接 な関係を示し、オステオサイトは応力の大きさだ けでなく、その方向性をも感受し、配向化骨基質 形成を制御するものと考えられる。

本稿では、応力と骨配向性との関係性につい

Understanding of mechanoresponsive functionalization controlled by oriented bone matrix microstructure for medical innovation based on bone quality index て,オステオサイトによる応力感受とそれに基づ く細胞間相互作用に着目しつつ紹介する。

I. 配向性による骨の機能適応

骨のコラーゲン/アパタイト配向化構造は,解 割学的部位に応じた *in vivo* での3次元応力分布 により大きく異なる。図1に,尺骨,頭蓋骨,下 顎骨,腰椎骨の皮質骨部における代表的な正規直 交座標系での3方向へのアパタイト結晶 *c* 軸配向 度を示す¹⁾。尺骨や腰椎骨では荷重方向に基づい た一軸的応力負荷に応じて,骨長軸・頭尾軸に 沿った優先配向性を示す。一方,下顎骨は咀嚼荷 重に応じた3次元配向分布を示し,*in vivo* 応力分 布と骨配向性の密接な相互関係を示唆している。 すなわち,骨は,主応力が負荷する方向に特化し て優先配向化構造を形成することで,主応力方向 に高い力学特性を発揮する²³³。

応力と骨配向性との関係性を定量的に理解する ことで,負荷応力に応じた人為的な配向性制御を も可能となる。ラット尺骨への人為的負荷モデル により,応力と骨との関係性について重要な知見 が得られている。骨は負荷に対する最大主ひずみ

^{*} Aira MATSUGAKI et al, 大阪大学大学院工学研究 科マテリアル生産科学専攻, 生体材料学領域

Key words : Collagen/apatite orientation, Osteocyte, Mechanosensing



図1 皮質骨における特異なアパタイト結晶 c 軸の解剖学的部位依存性〔文献1)より改変〕 正常な皮質骨では, *in vivo* 応力に依存して異方性アパタイト結晶の骨基質内での配向性が決定される。



図 2 ラット尺骨への人為的応力負荷モデル

アパタイト配向性は,骨量・骨密度と大きく異なり,負荷ひずみ量に依存した変化を示す。



より改変〕

方向に沿って優先配向化構造を構築し、ひずみ量 に応じて一定の閾値まで配向性が上昇する⁴。骨 量や骨密度も同時に増加するが、その増加率は配 向性に比較して低く、ひずみ量に依存した強い変 化は認められない(図2)。これは、骨が荷重負荷 に応じて配向化構造を調節する機構を備え、外部 応力に応じてその微細構造を最適化(配向化)す ることで機能適応することを意味する。

こうした応力場による骨配向化は、オステオサ イトの応力感受により調節される。負荷応力の大 きな部位では、最大主応力方向に優先配向化した 骨基質の内部で、より伸長しかつ最大主応力方向 に配列化したオステオサイトが存在する。最大主 応力方向に伸展・配列化したオステオサイトは、 骨小腔と垂直、すなわち最大主応力方向に直交し た骨細管を主として有する。応力感受の仕組みは 骨基質のひずみによる骨細管中の流体流動を起点 とし、最大主応力と直交する骨細管は最も効率的 にその主応力情報を検知できる(図3)。すなわ ち、これまで、応力振幅に対する骨量のモジュ レータとして認識されてきたオステオサイトが、 応力振幅の大きさのみならず3次元方向性をも検 知し,配向性を調整していることが理解される⁵⁾。

Ⅱ.細胞の規則配列と骨配向性制御

応力に対するオステオサイトの骨配向性調節機構は,配向化コラーゲン構築の起点となる骨芽細胞配列の規則性と関連する。骨基質配向性は,骨芽細胞伸展方向へと優先配向化するとともに,細胞配列度に相関して変化する⁶⁾。骨形成活性を有する骨芽細胞は*in vivo*では立方体様形状の規則性を有し,*in vitro*では培養細胞の伸展度からその配列性を評価できる^{7)~10)}。さらには応力負荷異方性モデル化培養により,オステオサイトの応力感受と骨芽細胞の規則性の両者を再現しその相互作用理解が可能となる(図4A)。

骨細管中の流体流動,インテグリンによる骨芽 細胞接着および両細胞間での生体分子のやり取り を模擬し静的・動的荷重を負荷すると,応力場に 応じた興味深い細胞の規則化応答が理解される。 オステオサイトへの一定流速の流体刺激負荷は骨 芽細胞配列に影響を与えない一方で,流速変化を

高アスペクト比のオステオサイトは垂直に伸展した骨細管を主として有する。



対照群

定流刺激

振動流刺激





図 4 流体刺激に応じた PGE₂発現による骨芽細胞配列制御

A 流体刺激負荷と異方性培養を組み合わせた骨模倣培養システムの構築。

B・C オステオサイトへの流体刺激に応じて骨芽細胞配列は変化する。

D オステオサイトの流体刺激に応答した PGE₂発現変化。〔文献 11)より改変〕 *p<0.05 **p<0.01</p>



図 5 オステオサイトの応力感受を起点とした骨配向化機序 オステオサイトは加速度変化を有する振動流刺激を感受し, PGE₂を介して骨 芽細胞配列を制御し骨配向性を調節する。

有する振動流刺激は、骨芽細胞の高配列化を導い た(図4B・C)。これは、オステオサイトが衝撃 運動などの強度に対応する骨細管中の流体加速度 を感受することで、骨芽細胞への指令伝達により 骨配向化を促すことを意味している。加えて、次 世代シーケンシング解析により、振動流刺激が骨 の異方性を決定する分子 Prostaglandin E_2 (PGE₂) の同定に至った(図4D)¹¹⁾。PGE₂を起点とした骨 配向化機序は、配向性(同時に骨強度)劣化をも たらす異常状態の骨(骨折時の再生骨、骨粗鬆 症・関節リウマチなどの疾患骨、寝たきりなどに よる免荷骨)^{12)~14}の配向性向上や維持を可能とす る新規骨治療法の創出、医療デバイス開発へとつ ながる(図5)。

Ⅲ. 骨基質配向化を誘導する骨代替デバイス開発

骨代替デバイスの埋入により骨に配向化のため

の応力場を提供し、疾患や損傷で失われた骨機能 の回復に取り組んでいる。例えば、骨代替デバイ ス周囲骨での応力分布を制御する配向溝の設計・ 導入により、溝内への配向化骨誘導を可能とする 骨インプラントを実現している¹⁵⁾。こうした骨配 向化を期待できる配向化溝構造を有する人工股関 節は、2018年に薬事承認¹⁶⁾、歯科インプラントに ついても2017年に、骨配向化誘導設計が施された インプラントが薬事承認・上市化されている¹⁷⁾。 さらに2021年4月には骨配向化誘導が可能な脊椎 固定用デバイス「UNIOS(ユニオス)PL スペー サー」が薬事承認、7月には上市化された¹⁸⁾(図6)。

椎体骨との接触面に金属積層造形による特殊微 細構造(HTS;ハニカムツリーストラクチャー) を設計し,デバイス表面および内部での配向化骨 を誘導,大量の自家骨移植などの処置を行わずに 早期に優れた骨癒合を得ることが可能となる¹⁹。





図 6 配向性に着目した脊椎固定用デバイス 早期の配向化骨形成を期待する新しい多孔体構造(HTS/ハニカ ムツリーストラクチャー)(A)。デバイス埋入により,頭尾軸方 向に配向化したコラーゲン線維を形成(B),オステオサイトが優 先配列化する(C 矢頭)。

デバイス表面の微細配向溝構造は,骨芽細胞の規 則配列化をもたらし,骨再生早期から細胞伸展化 による配向化骨の再建を可能とする。

おわりに

骨の健全な力学特性発揮に必要不可欠であるコ ラーゲン/アパタイト配向化構造に注目して,応 力による骨配向化とオステオサイトネットワーク との関係,さらには応力場を活用した骨健全化の ためのインプラントデザインへの応用について紹 介した。これまでの骨医療には存在しえない概念 であった骨配向性を考慮したインプラントの実現 は,骨の「質」へと視点を変える医療革新を導く ものと期待している。さらには骨配向性を指標と することで,遺伝子やタンパク質の新たな機能が 次々に見出されており²⁰⁾,配向化薬剤の開発,さらには治療法として新しい骨医療技術への展開が 今後ますます重要になる。

(謝辞:本稿で紹介した研究の一部は,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」[研究代表 者:中野貴由:平成30年度~令和4年度]ならびに 内閣府SIP [戦略的イノベーション創造プログラ ム]/統合型材料開発システムによるマテリアル革命 [三島良直 PD:管理法人:JST]の支援により実施 された。ここに謝意を示します。)

文 献

1) Nakano T et al : Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calci-

fied tissues analyzed by microbeam X-ray diffractometer system. Bone 31:479-487,2002

- 2) Nakano T et al: Biological apatite (BAp) crystallographic orientation and texture as a new index for assessing the microstructure and function of bone regenerated by tissue engineering. Bone 51:741-747, 2012
- 3) Ishimoto T et al : Degree of biological apatite c-axis orientation rather than bone mineral density controls mechanical function in bone regenerated using recombinant bone morphogenetic protein-2. J Bone Miner Res 28: 1170-1179, 2013
- 4) Wang J et al : Unloading-induced degradation of the anisotropic arrangement of collagen/ apatite in rat femurs. Calcif Tissue Int 100 : 87-97, 2017
- Ishimoto T et al : Quantitative evaluation of osteocyte morphology and bone anisotropic extracellular matrix in rat femur. Calcif Tissue Int 109 : 434-444, 2021
- 6) Matsugaki A et al : Quantitative regulation of bone-mimetic, oriented collagen/apatite matrix structure depends on the degree of osteoblast alignment on oriented collagen substrates. J Biomed Mater Res A 103:489-499, 2015
- Matsugaki A et al : Continuous cyclic stretch induces osteoblast alignment and formation of anisotropic collagen fiber matrix. Acta Biomaterialia 9 : 7227-7235, 2013
- Matsugaki A et al : The alignment of MC3T3– E1 osteoblasts on steps of slip traces introduced by dislocation motion. Biomaterials 33 : 7327-7335, 2012
- 9) Matsugaki A et al : Abnormal arrangement of a collagen/apatite extracellular matrix orthogonal to osteoblast alignment is constructed by a nanoscale periodic surface structure. Biomaterials 37 : 134-143, 2015
- 10) Nakanishi Y et al: Unique arrangement of bone matrix orthogonal to osteoblast alignment controlled by tspan11-mediated focal adhesion assembly. Biomaterials 209 : 103-110, 2019
- 11) Matsuzaka T et al : Control of osteoblast arrangement by osteocyte mechanoresponse

through prostaglandin E2 signaling under oscillatory fluid flow stimuli. Biomaterials **279**: 121203, 2021

- 12) Ozasa R et al : Osteoporosis changes collagen/ apatite orientation and Young's modulus in vertebral cortical bone of rat. Calcif Tissue Int 104 : 449-460, 2018
- 13) Ozasa R et al:Bone fragility via degradation of bone quality featured by collagen/apatite micro-arrangement in human rheumatic arthritis. Bone 155: 116261, 2022
- 14) Ozasa R et al : Combination treatment with ibandronate and eldecalcitol prevents osteoporotic bone loss and deterioration of bone quality characterized by nano-arrangement of the collagen/apatite in an ovariectomized aged rat model. Bone 157 : 116309, 2022
- 15) Noyama Y et al : Design and optimization of the oriented groove on the hip implant surface to promote bone microstructure integrity. Bone 52 : 659-667, 2013
- 16) GS-Taperステム(医療機器製造販売承認番号: 22900BZX00364000). http://www.info.pmda. go.jp/downfiles/md/PDF/510462/510462_2290 0BZX00364000_A_01_01.pdf
- FINESIA BL フィクスチャー ファイナフィッ クス (医療機器製造販売承認番号:22800BZX 00034000). http://www.info.pmda.go.jp/ downfiles/md/PDF/230934/230934_22800 BZX00037000_A_02_03.pdf
- 18) UNIOS PL スペーサー(医療機器製造販売承認 番号:30300BZX00111000). https://www. pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDat aSetPDF/510462_30300BZX00111000_A_01_01
- 19) Ishimoto T et al : Outstanding in vivo mechanical integrity of additively manufactured spinal cages with a novel "honeycomb tree structure" design via guiding bone matrix orientation. The Spine J June 04, 2022 https://doi.org/10.1016/j.spinee.2022.05.006
- 20) Moriishi T et al : Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass. PLoS Genetics 16 : e1008586, 2020

*