

第40回 日本骨形態計測学会 若手研究者賞

## 骨の微細配向化構造形成メカニズム解明のための 応力負荷異方性共培養モデル構築

松坂 匡晃, 松垣 あいら, 中野 貴由

大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻

**Key words:** 骨質, 配向性, 骨力学機能, メカノレスポンス, 共培養, 細胞間相互作用

### 抄 錄

骨のコラーゲン線維／アパタイト結晶c軸配向性は、従来、骨診断・治療において最重要視されてきた骨密度(BMD: Bone Mineral Density)指標に加えて骨機能評価に必要不可欠な、材料科学に基づく骨質因子の一つといえる。機械的環境は配向化骨構造の重要な決定因子であり、骨基質は、外部の負荷刺激に応じてその微細構造を組織化することで機能適応を果たす。骨のメカノトランスダクションはオステオサイトの機能により支配されるが、機械的刺激に基づき骨の配向化微細構造が制御される分子機序は未解明のままである。本研究では異方性培養足場材料を用いて、(1) 機械的負荷状態と、(2) 骨芽細胞-オステオサイトの情報伝達、を同時に制御可能な骨模倣共培養モデルを新たに構築した。本モデルにより、オステオサイトへの流体流動刺激負荷量に依存して、骨芽細胞配列が大きく変化することが見出された。すなわち、オステオサイトの力学応答が、可溶性分子を介して骨芽細胞配列、ひいては骨配向化に寄与することを明らかにした。

### 諸 言

2000年代初頭、骨強度の評価は、従来から用いられている骨密度だけでは不十分であり、それ以外の骨強度を表す指標として「骨質」パラメータ模索の重要性が指摘された<sup>1)</sup>。以来、骨質指標として、骨梁構造<sup>2, 3)</sup>、コラーゲン架橋<sup>4)</sup>、細胞活性<sup>5)</sup>、マイクロクラック<sup>6)</sup>をはじめとする様々な指標<sup>7)</sup>が提案されてきた。筆者らは材料科学的観点から、骨組織のコラーゲン線維／アパタイト結晶の結晶学的異方性に着目し、その優先配向方向や配向度合いが骨質評価指標の1つとして極めて重要なことを示してきた<sup>8)</sup>。骨質指標としてのアパタイト配向性は、骨の力学機能を反映する強力な骨質因子の一つであるものの、その配向化発現機構については未だ明らかになっていない部分が多い。材料科学を基軸とした骨質因子である骨配向化の機序理解は、疾患や損傷により失われた骨機能の健全化に必要不可欠であり、さらには工学的見地からの医歯薬学との融合研究に基づき、骨形態計測学の新たな発展につながるともの期待される。本稿では、力学環境に応じた骨配向性変化について、組織～細胞・分子レベルでの配向化機序を理解するための材

料科学的アプローチにより新たに解明された骨配向化の分子制御メカニズムについて述べる。

### 生体内での骨配向性

骨組織の評価には、現状ではレントゲンやDXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry), CT (Computed Tomography) 等の軟X線吸収解析に基づく骨形態、骨密度 (BMD: Bone Mineral Density) が主な指標として用いられている。しかしながら、こうした手法では、原子レベルでの結晶学的異方性の評価を行うことができない。結晶配向性的定量化には、微小領域X線回折を駆使した、アパタイト結晶のc軸配向性解析が有用である。アパタイトc軸の優先配向性は、正常骨の場合、コラーゲン走行方向にはほぼ平行になることから、本指標は間接的にコラーゲンの配向性をも評価可能である。Fig.1に微小領域X線回折法により解析した、解剖学的部位に依存した正常成熟皮質骨の3方向の配向性分布を示す<sup>8)</sup>。六方晶系のアパタイト結晶の配向性はc軸配向性により定義され、アパタイト結晶の回折ピークのうち、c軸方向と一致する(002)とそれに垂直な(310)の二つのピークの回折強度比より

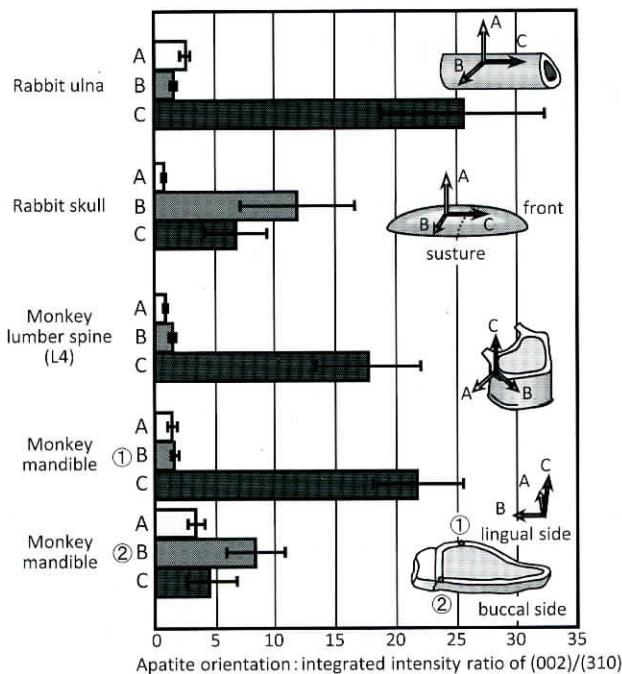


Fig.1 In normal cortical bone, the crystallographic orientation of apatite in the bone matrix varies depending on the anatomical position, which is determined by *in vivo* stress distribution. (Reproduced from Ref. 8)

解析した。回折強度比は無配向時には約2の値を示し、それより高い値は、解析方向に対して優先c軸配向性を示すことに対応する。皮質骨は解剖学的部位に応じて应力分布もさまざまであり、アパタイトのc軸はそれに対応した特徴的な優先配向性を示すことが明らかとなっている。尺骨、腰椎骨では、それぞれ骨長手方向、頭尾軸方向に沿って優先的なc軸配向性を示す。一方、膜性骨化により扁平骨を形成する頭蓋骨では、骨面内に沿った2次元配向性を示す。こうした部位に応じた特徴的な骨配向性は、*in vivo*応力分布と深く関連し、特に強いc軸配向性を示す方位は、最大主应力方位と一致する。さらに、下顎骨においては近遠心方向に沿った優先配向性を有するが、咀嚼荷重を受ける歯冠直下では近遠心よりもむしろ咀嚼方向に強い優先配向性を示しており、局所的な应力分布の変化に対応して敏感に変化する。

### 力学荷重と骨配向性

アパタイト配向性は、従来の骨評価指標である骨量・骨密度に加えて骨力学機能の発現に重要な指標である。Fig.2には、ラット尺骨への人為的負荷モデルを用いた

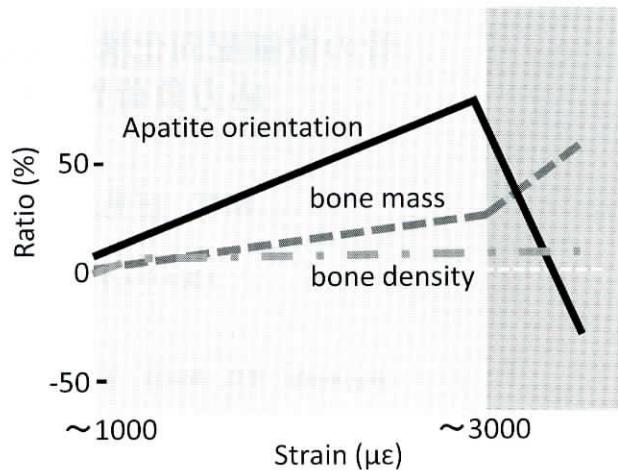


Fig.2 Apatite orientation rather than bone mass and bone density alters in response to artificial loading. (Reproduced from Ref. 9)

骨ひずみとそれに応じた骨量、骨密度、アパタイト配向性の変化を示す<sup>9)</sup>。骨量・骨密度以上にアパタイト配向性によって骨のひずみに対する機能適応が行われていることが示された。さらに、筆者らはウサギ尺骨の骨再生過程における骨密度、骨長軸に沿ったアパタイト配向性変化を見出している<sup>10)</sup>。ナノインデンテーション法により解析された骨長軸方向でのヤング率は、再生4週では骨密度と相関するものの、それ以降では、配向性と有意に相関することから、再生期間のほとんどで配向性がヤング率の変化を強く支配する。重回帰分析によると、本モデルにおいて、ヤング率に対する配向性と骨密度の寄与度合は7:3であり、骨再生時の配向性の力学機能に対する顕著な重要性が示されている。

坐骨神経切除術による除荷モデルのラット大腿骨では、骨長軸に沿った優先的なアパタイト配向性が低下しており、应力の遮断された環境では骨の異常劣化を招く<sup>11)</sup>。さらには、組織学的解析により、骨小腔—骨細管構造における形態学的变化が示され、正常骨では骨長軸に沿って整列したオステオサイトが、除荷によりその形態や配列を大きく乱すことが示された。すなわち、骨はオステオサイトを起点とした骨細管ネットワークに基づき機械的環境を感じ、骨の配向微細構造を調節すると考えられる。

骨への应力負荷が骨組織の配向性のみならず、骨小腔—骨細管形態にも影響を及ぼすことから、配向性を有する組織形態の形成は生体内における内因性および外因性因子とそれらに対する細胞応答により支配されるもの

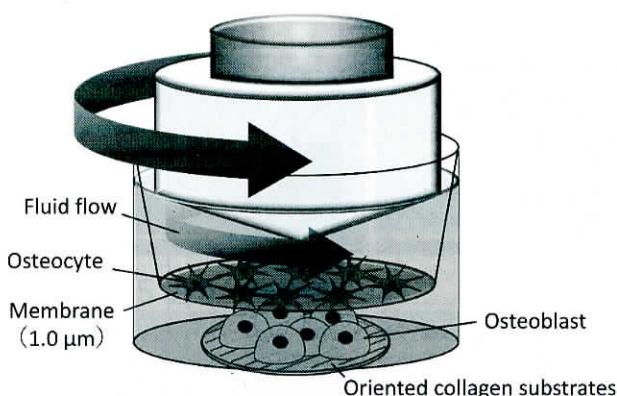


Fig.3 Schematic illustration of the developed coculture device of osteocyte and osteoblast.

Osteocyte under mechanical stimuli can communicate with osteoblast cultured on oriented collagen substrate.

と考えられる。骨代謝を制御する骨芽細胞・破骨細胞やオステオサイトによる細胞間での生理活性物質を介したシグナル伝達が、骨配向化に対し極めて重要な役割を果たすことが期待される。

配向性形成に対する骨の応力環境への適応性が明らかとなり、骨中で応力感受を担うオステオサイトの骨配向性に対する新たな役割が注目されている。オステオサイトは細胞間ネットワークを形成し、可溶性タンパク質を介して他のオステオサイトや骨芽細胞と情報伝達を行う<sup>[12]</sup>。身体活動中に生じる応力刺激により骨基質にひずみが発生し、このひずみ勾配は骨細管内を通る間質液の流動を生じさせる。骨小腔中のオステオサイトは細胞表面に発生するせん断刺激として流体流動を感じ<sup>[13, 14]</sup>、生化学的信号へと変換、骨芽細胞および破骨細胞と相互作用することで、骨の機能適応を調節する。骨基質産生を担う骨芽細胞の配列化は、組織レベルでの骨配向性を制御する<sup>[15, 16]</sup>ことから、オステオサイトの応力感受が骨小腔—骨細管ネットワークを介した可溶性因子の伝達により、骨芽細胞の配列化ひいては骨基質配向化を制御する可能性を示唆している。

#### 流体流動負荷異方性共培養モデルの構築

オステオサイト—骨芽細胞間相互作用による複雑な骨配向化メカニズムの解明には、力学刺激をコントロールし、細胞制御とその応答を解析可能な*in vitro*共培養モデルが有用である。応力負荷下での骨配向化と骨細管の流体流動刺激、細胞間相互作用を模擬するために、骨芽細

胞への異方性環境の付与およびオステオサイトへの特異的な流体流動刺激の負荷を独立的に制御可能であり、細胞間での可溶性因子を介した情報伝達を人為的に模擬した実験モデルの構築を行った (Fig.3)。

マウス（生後3日齢）頭蓋冠からcollagenaseによる逐次的酵素処理により抽出した初代骨芽細胞を用いた。生体内で骨芽細胞が接着する足場となるコラーゲン基質に着目し、生体内コラーゲン基質を模倣した異方性コラーゲン基板を作製した。その際、タイプIコラーゲンを流体学的手法により分子配列を人工的に一方向に制御する手法を用いた<sup>[17]</sup>。基板のコラーゲン走行方向に対する骨芽細胞の配列度に基づき、骨組織の異方性度合を定量的に理解することが可能である<sup>[18]</sup>。

一方、基質中に埋入して存在するオステオサイトは、その単離の困難さが指摘されている。そのため成熟マウス長管骨に対し骨髓除去、溶解処理を繰り返すことにより、骨組織での機能に類似した初代オステオサイトの単離を試みた<sup>[19]</sup>。初代オステオサイトはFig.4Aに示すように樹状突起を伸展し、オステオサイト特有のGp38発現がみられることから、初代オステオサイトの単離・培養に成功したことが示される<sup>[20, 21]</sup>。

モータ制御に基づくコーンの回転は、オステオサイト培養面に均一なせん断応力を発生させる流動刺激負荷を可能とし、骨細管内での流体流動を再現した。せん断刺激の大きさは以下の式 (1) により算出した<sup>[22]</sup>。

$$\tau = \frac{\mu \gamma \omega}{h} = \frac{\mu \omega}{\tan \theta} \quad (1)$$

各パラメータは $\tau$ :せん断応力 ( $\text{Pa} = \text{N}/\text{m}^2$ )、 $\mu$ :粘度 ( $\text{N}/\text{m}^2$ )、 $r$ :回転半径 (cm)、 $h$ :メンブレンからの高さ (cm)、 $\theta$ :コーンの先端角度 (deg) である。オステオサイトの流体刺激応答性を確認するために、real-time RT PCRを用いて解析を行った。Fig.4Bに示すようにintegrin α2の発現量がオステオサイトに対する流体刺激によって、統計学的に有意に上昇した。integrin α2は細胞伸展に応じてERKシグナル伝達を活性化させ、細胞活性を高める遺伝子<sup>[23]</sup>であり、オステオサイトが流体刺激に応答してシグナル伝達を開始していることが見受けられる。

オステオサイトと骨芽細胞はタンパク質が通過可能な孔径1.0 μmのメンブレンを隔てて共培養することで、可溶性因子を介した細胞応答を模倣した。概要図 (Fig.3) に示すとおり、骨芽細胞・オステオサイトをそれぞれ独立に制御しつつ、細胞間相互作用を再現するための新規の共培養モデルの作製に成功した。

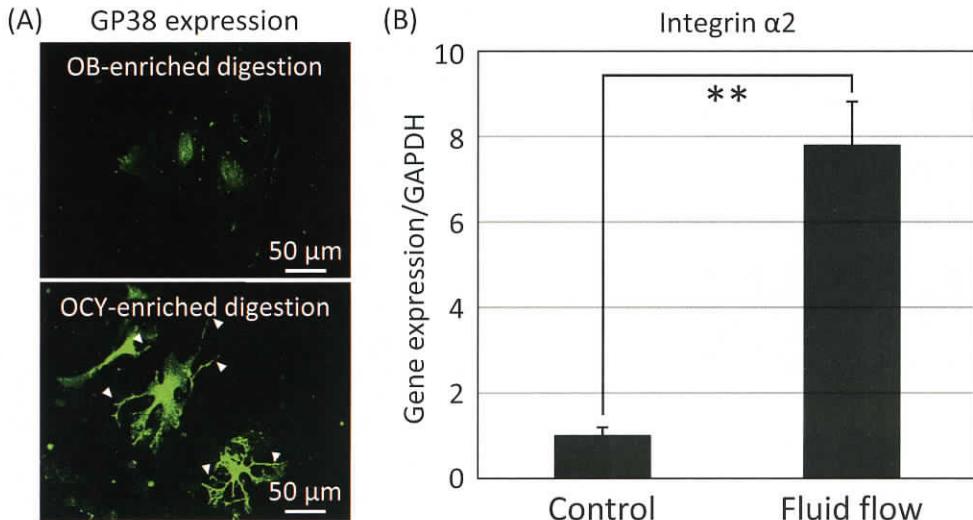


Fig.4 (A) Immunocytochemical analysis of GP38 expression in the isolated cellular digestions. (B) Comparison of gene expression in osteocytes in response to fluid flow. Arrowheads indicate the elongation of dendrites from cell bodies. \*\* :  $p < 0.01$ .

#### オステオサイトへの流体刺激に対する骨芽細胞配列化応答

オステオサイトに対して大きさの異なるせん断刺激を負荷し、同時に骨芽細胞配列を解析することで、応力感受機能に基づく骨芽細胞配向化応答メカニズム解明を目指した。オステオサイトには無負荷状態をControlとし、骨細管中の環境を考慮して2, 5, 8 dyn/cm<sup>2</sup>のせん断刺激を負荷した。骨芽細胞を免疫染色法により可視化することで、形態観察ならびに配向度を解析した。オステオサイトへのせん断刺激負荷が無い状態では、骨芽細胞は基板コラーゲン方向に沿って比較的低い優先配列を示す。一方で、せん断刺激負荷の増大に伴い、骨芽細胞配列が上昇することが明らかになり、以下に示す式に基づく細胞配向度の定量解析結果から、オステオサイトは負荷応力依存的に骨芽細胞配列を制御することが示唆された(Fig.5)。

$$R = 2 \left( \langle \cos^2 \theta \rangle - \frac{1}{2} \right) \quad (2)$$

$$\langle \cos^2 \theta \rangle = \left( \sum_i^n \cos^2 \theta_i \right) / n \quad (3)$$

本研究で構築したオステオサイト-骨芽細胞共培養系においては、オステオサイト、骨芽細胞間にギャップジャンクションによる直接的な結合は存在しないため、可溶性因子を介して相互作用したものと考えられる。そのため、オステオサイトは応力刺激のレベルに応じて、

可溶性因子を介し骨芽細胞配列を制御することが示唆された。オステオサイトは応力刺激感受にともない、ATP (アデノシン3リン酸)、NO (一酸化窒素)、Ca<sup>2+</sup>、prostaglandins 等、さまざまなセカンドメッセンジャーの産生を増加させる<sup>25-28</sup>。しかしながら、骨芽細胞の配向化を制御する因子の特定は未だなされていない。本研究により確立した共培養モデルとMicroarrayや次世代シーケンシングを用いた網羅的な遺伝子発現解析等を組み合わせることで、配向化制御因子の同定、配向メカニズムの解明がされつつある。さらには、筆者らは破骨細胞欠損によりアパタイト配向性が低く骨力学機能破綻を導くことを示す<sup>24</sup>など、その他の細胞・臓器の複雑な関連により配向性が形成されることを見出した。結果として、本モデルは他の骨系細胞との相互作用理解にも拡張できるなど、分子レベルでの配向化制御機構解明に向けたさらなる応用展開も期待される。

#### 結 言

材料科学的観点に基づく新たな骨形態計測指標としての骨組織の配向性は、骨の健全性を定量的に示す重要な骨評価指標である。骨の配向性は、応力をはじめとする外部環境や生体内環境と密接に関連し、最終的にはオステオサイトの応力感受機構、骨芽細胞・破骨細胞による骨リモデリングにより制御される。本稿では、オステオサイト・骨芽細胞の相互作用に着目し、2細胞系の共培

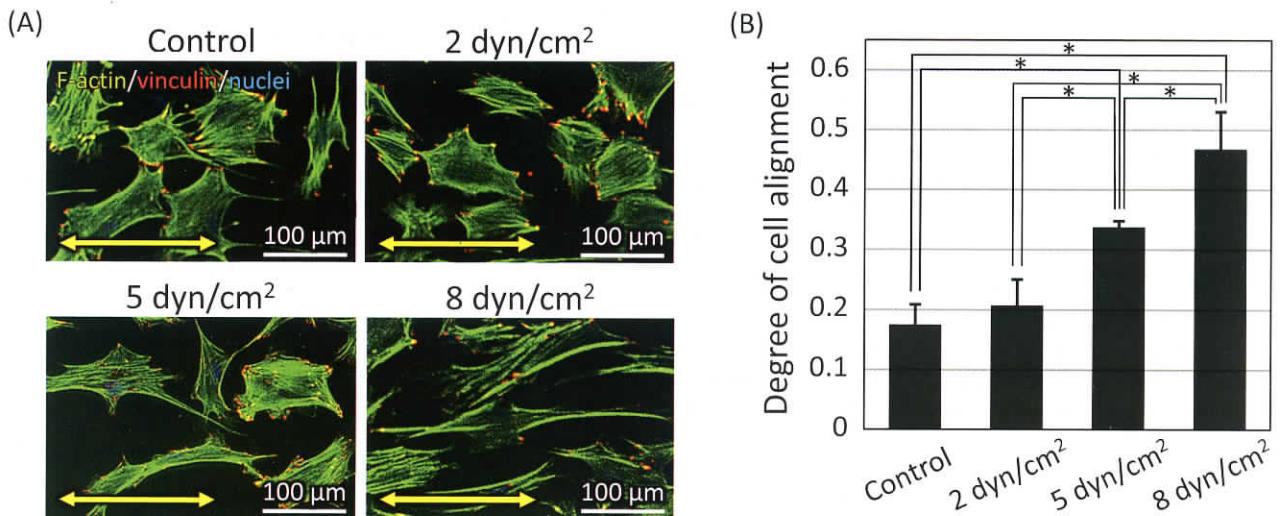


Fig.5 Osteoblasts arrangement in response to control (no flow) or fluid flow.

(A) Immunofluorescence images of osteoblast cultured on oriented collagen substrates with osteocyte stimulated with shear stress. Green, F-actin; red, vinculin; blue, nuclei. (B) Comparison of the degree of cell orientation. \* :  $p < 0.05$ .

養モデルを新規に構築し、それを利用することで骨基質配向化メカニズムの一端を明らかにした。こうした骨配向化の細胞・分子レベルからの機序解明は、骨健全性の診断や治療にとどまらず、工学的見地からの医歯薬系分野との融合研究に基づいた骨再建やインプラント設計開発<sup>29, 30)</sup>の指針の提示など、骨形態計測学の新たな発展につながるものと期待される。

### 謝 辞

本稿にて紹介した研究成果の一部は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(S)JP18H05254(研究代表者:中野貴由)の支援を受けて実施された。

### 文 献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, *JAMA*, 285 (6), 785–795, 2001.
- 2) Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, Orimo H: Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk, *J Bone Miner Res*, 20 (10), 1828–1836, 2005.
- 3) Yamada S, Chiba K, Okazaki N, Era M, Nishino Y, Yokota K, Yonekura A, Tomita M, Tsurumoto T, Osaki M: Correlation between vertebral bone microstructure and estimated strength in elderly women: An ex-vivo HR-pQCT study of cadaveric spine, *Bone*, 120, 459–464, 2019.
- 4) Saito M, Marumo K: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus, *Osteoporos Int*, 21 (2), 195–214, 2010.
- 5) Amizuka N, Karaplis AC, Henderson JE, Warshawsky H, Lipman ML, Matsuki Y, Ejiri S, Tanaka M, Izumi N, Ozawa H, Goltzman D: Haploinsufficiency of parathyroid hormone-related peptide (PTHRP) results in abnormal postnatal bone development, *Dev Biol*, 175 (1), 166–176, 1996.
- 6) Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, Ito M, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Miyamoto K, Cao Y, Kawanishi J, Norimatsu H: Long-term treatment of incadronate disodium accumulates microdamage but improves the trabecular bone microarchitecture in dog vertebra, *J Bone Miner Res*, 18 (3), 512–520, 2003.
- 7) Donnelly E: Methods for assessing bone quality: a review, *Clin Orthop Relat Res*, 469 (8), 2128–2138, 2011.
- 8) Nakano T, Kaibara K, Tabata Y, Nagata N, Enomoto S, Marukawa E, Umakoshi Y: Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by microbeam X-ray diffractometer system, *Bone*, 31 (4), 479–487, 2002.
- 9) 松垣あいらら, 中野貴由: 応力による骨のリモーデリング～骨の配向性と骨再生を促す表面形態, *現代化学*, 7, 56–59, 2019.
- 10) Ishimoto T, Nakano T, Umakoshi Y, Yamamoto M, Tabata Y: 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 (5), 1170–1179, 2013.
- 11) Wang J, Ishimoto T, Nakano T: Unloading-induced degradation of the anisotropic arrangement of collagen/apatite in rat femurs, *Calcif Tissue Int*, 100 (1), 87–94, 2017.
- 12) Wang Z, Odagaki N, Tanaka T, Hashimoto M, Nakamura M, Hayano S, Ishihara Y, Kawanabe N, Kamioka H: Alternation in the gap-junctional intercellular communication capacity during the maturation of osteocytes in the embryonic chick calvaria, *Bone*, 91, 20–29, 2016.
- 13) Ganesh T, Laughrey LE, Niroobakhsh M, Lara-Castillo N: Multiscale finite element modeling of mechanical strains and fluid flow in osteocyte lacunocanicular system, *Bone*, 137, 115328,

2020.

- 14) Adachi T, Aonuma Y, Tanaka M, Hojo M, Takano-Yamamoto T, Kamioka H: Calcium response in single osteocytes to locally applied mechanical stimulus: differences in cell process and cell body, *J Biomech*, 42 (12), 1989–1995, 2009.
- 15) Matsugaki A, Fujiwara N, Nakano T: Continuous cyclic stretch induces osteoblast alignment and formation of anisotropic collagen fiber matrix, *Acta Biomater*, 9 (7), 7227–7235, 2013.
- 16) Matsugaki A, Aramoto G, Nakano T: The alignment of MC3T3-E1 osteoblasts on steps of slip traces introduced by dislocation motion, *Biomaterials*, 33 (30), 7327–7335, 2012.
- 17) Ozasa R, Matsugaki A, Isobe Y, Saku T, Yun H-S, Nakano T: Construction of human induced pluripotent stem cell-derived oriented bone matrix microstructure by using in vitro engineered anisotropic culture model, *J Biomed Mater Res A*, 106 (2), 360–369, 2018.
- 18) Matsugaki A, Isobe Y, Saku T, Nakano T: 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 (2), 489–499, 2015.
- 19) Stern AR, Stern MM, Van Dyke ME, Jähn K, Prideaux M, Bonewald LF: Isolation and culture of primary osteocytes from the long bones of skeletally mature and aged mice, *Biotechniques*, 52 (6), 361–373, 2012.
- 20) Matsugaki A, Yamazaki D, Nakano T: Selective patterning of netrin-1 as a novel guiding cue for anisotropic dendrogenesis in osteocytes, *Mater Sci Eng C*, 108, 110391, 2020.
- 21) Matsugaki A, Matsuzaka T, Murakami A, Wang P, Nakano T: 3D printing of anisotropic bone-mimetic structure with controlled fluid flow stimuli for osteocytes: flow orientation determines the elongation of dendrites, *Int J Bioprinting*, 6 (4), 293, 2020.
- 22) Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, Cimbala JM, Zhou Z, Donahue HJ: Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions, *Am J Physiol-Cell Physiol*, 292 (1), C545–C552, 2007.
- 23) Plotkin LI, Mathov I, Aguirre JI, Parfitt AM, Manolagas SC, Bellido T: Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, Src kinases, and ERKs, *Am J Physiol-Cell Physiol*, 289 (3), C633–C643, 2005.
- 24) Ishimoto T, Sato B, Lee J-W, Nakano T: Co-deteriorations of anisotropic extracellular matrix arrangement and intrinsic mechanical property in c-src deficient osteopetrotic mouse femur, *Bone*, 103, 216–223, 2017.
- 25) Genitos DC, Kephart CJ, Zhang Y, Yellowley CE, Donahue HJ: Oscillating fluid flow activation of gap junction hemichannels induces ATP release from MLO-Y4 osteocytes, *J Cell Physiol*, 212 (1), 207–214, 2007.
- 26) Smalt R, Mitchell FT, Howard RL, Chambers TJ: Induction of NO and prostaglandin E2 in osteoblasts by wall-shear stress but not mechanical strain, *Am J Physiol-Endocrinol Metab*, 273 (4), E751–E758, 1997.
- 27) Lu XL, Huo B, Park M, Guo XE: Calcium response in osteocytic networks under steady and oscillatory fluid flow, *Bone*, 51 (3), 466–473, 2012.
- 28) Cherian PP, Siller-Jackson AJ, Gu S, Wang X, Bonewald LF, Sprague E, Jiang JX: Mechanical strain opens connexin 43 hemichannels in osteocytes: a novel mechanism for the release of prostaglandin, *Mol Biol Cell*, 16 (7), 3100–3106, 2005.
- 29) Noyama Y, Nakano T, Ishimoto T, Sakai T, Yoshikawa H: Design and optimization of the oriented groove on the hip implant surface to promote bone microstructure integrity, *Bone*, 52 (2), 659–667, 2013.
- 30) Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Sasaki M, Inoue M, Yasutake M, Sawase T: Optimally oriented grooves on dental implants improve bone quality around implants under repetitive mechanical loading, *Acta Biomater*, 48, 433–444, 2017.

# Development of anisotropic mechano-coculture model for understanding of mechanisms for constructing oriented bone matrix microstructure

Tadaaki Matsuzaka, Aira Matsugaki, Takayoshi Nakano

Division of Materials and Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, Osaka University

**Key words:** bone quality, oriented microstructure, mechanoresponse, coculture, osteoblast-osteocyte communication

## Abstract

Bone matrix exhibits oriented microstructure composed of collagen/apatite, which has attracted attention as an important bone quality index rather than bone mineral density. Mechanical condition is a prominent determinant of bone tissue functionalization; bone matrix organizes its microstructure in response to external loading stimuli. Although mechanotransduction in bone is governed by osteocyte function, the precise mechanisms linking mechanical stimuli and anisotropic bone matrix microstructure are poorly understood. We developed a novel, bone-mimetic coculture platform that enables simultaneous control of mechanical condition and osteoblast-osteocyte communication with an anisotropic culture scaffold. The engineered coculture device helps in understanding the relationship between osteocyte mechanoresponses and osteoblast arrangement, which is a significant contributor to anisotropic organization of bone tissue. Our study showed that osteocyte responses to fluid flow stimuli regulated osteoblast arrangement through soluble molecular interactions.

〈2020年12月16日 受稿〉