

応力による骨のリモデリング

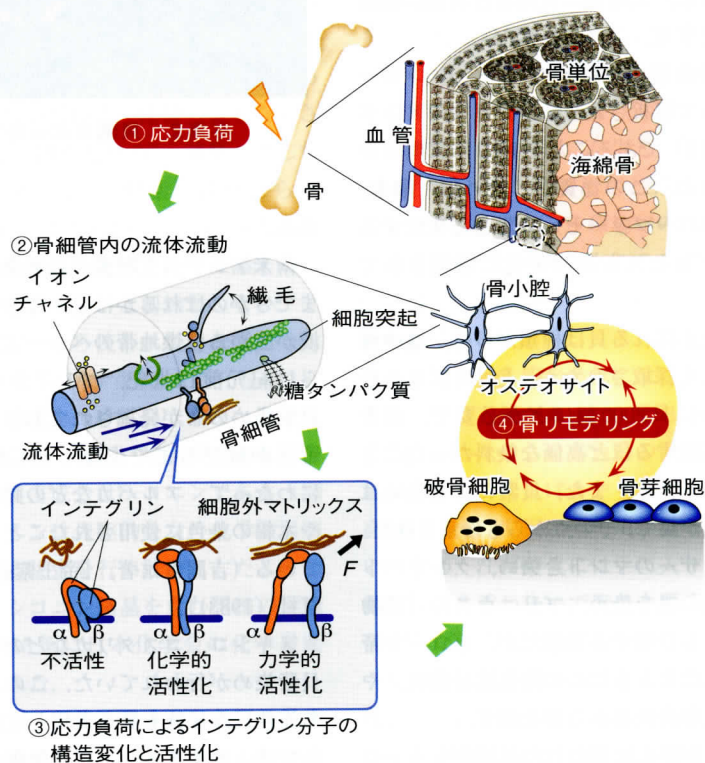
骨の配向性と骨再生を促す表面形態

松垣あいら・中野貴由

応力による骨のリモデリング

国際宇宙ステーションに長期滞在した宇宙飛行士は、骨の強度が極端に低下し、重度の骨粗鬆症レベルにまで骨がもろくなる。無重力の宇宙環境が骨の脆弱化を招いているのだ。骨は常に外部環境の変化を敏感に察知し、その組織をつくり変えることで、機能的に適応するよう変化している。一見静的に見える骨も、内部ではさまざまな細胞の活動により常につくり変えられている「臓器」なのだ。骨をつくる骨芽細胞、骨を破壊する破骨細胞、応力を感じるオステオサイト（骨細胞）の働きにより「リモデリング（再構築）」が行われている。地球上とは大きく異なる、無重力の宇宙空間ではリモデリング異常により骨強度の急激な破綻を招くと考えられている。

骨はどのようにして応力を感知しているのだろうか。細胞や組織に伝わった力の作用は、細胞のメカノセンサー分子の変形、すなわち立体構造の変化に基づき生化学シグナルを制御する。物理的な力刺激が細胞に受容され、分子シグナルに変換される過程はメカノトランスダクションとよばれ、骨に限らず多様な臓器の機能制御において重要な役割を果たしている。骨の応力感受を担うのはおもにオステオサイトであり、骨に負荷された応力は、骨内部に張り巡らされた、体液の流路である骨細管ネットワーク内の流体流動を生み出し、これをオステオサイト表面のインテグリン分子が感受、骨芽細胞や破骨細胞へと生化学シグナルを伝達することで骨リモデリングを調整すると考えられている（右図）。



骨に応力が負荷されると、負荷により生じた骨細管内での流体流動はオステオサイトのインテグリンを介して生化学シグナルへと変換され、骨芽細胞、破骨細胞との相互作用により骨リモデリングを行う。

応力負荷による細胞応答

骨の特殊な配向化構造

人間の中に200個以上ある骨は、部位に応じて特定の役割をもっている。たとえば、尺骨や大腿骨などの手足の骨は歩行・走行運動で負荷される荷重の支持のために、骨の長手方向に沿っ

た強度が必要とされる。では、なぜ骨は特定方向にだけ強い力学機能を発揮できるのだろうか。筆者らは、材料工学の立場から骨を研究することで、コラーゲン線維やアパタイト結晶で構成される、骨に特有の配向化構造が、特

定方位に沿った力学機能の発揮に必要な不可欠な因子であることを見だしてきた（図1a、文献1～3）。これは、コラーゲンおよびアパタイトが、ともに高度な力学的異方性を示す構造材料であることに由来する。コラーゲン線維

は、三重らせん構造をもつコラーゲン分子（直径約1.5 nm）が自己集合した細線維（直径約数百nm）の集合により形成され、線維方向に沿った強い力学特性を示す。こういった性質は骨に限らず血管や皮膚などの多くの軟組織の力学機能発現にも必要不可欠であり、異方的な構造・材質特性をもつ生体分子が配向して組織を形成することで、必要とされる方向へ特化した機能発現を可能としている。正常骨では、こういった配向化コラーゲン線維上でアパタイトがエピタキシャル結晶成長することで、アパタイト結晶c軸はコラーゲン線維に沿った優先配向性を示す。アパタイトは六方晶系の結晶構造に由来する力学的異方性をもつことから、骨はそのコラーゲン線維・アパタイト結晶配向化構造に基づいた力学特

性を発揮する。

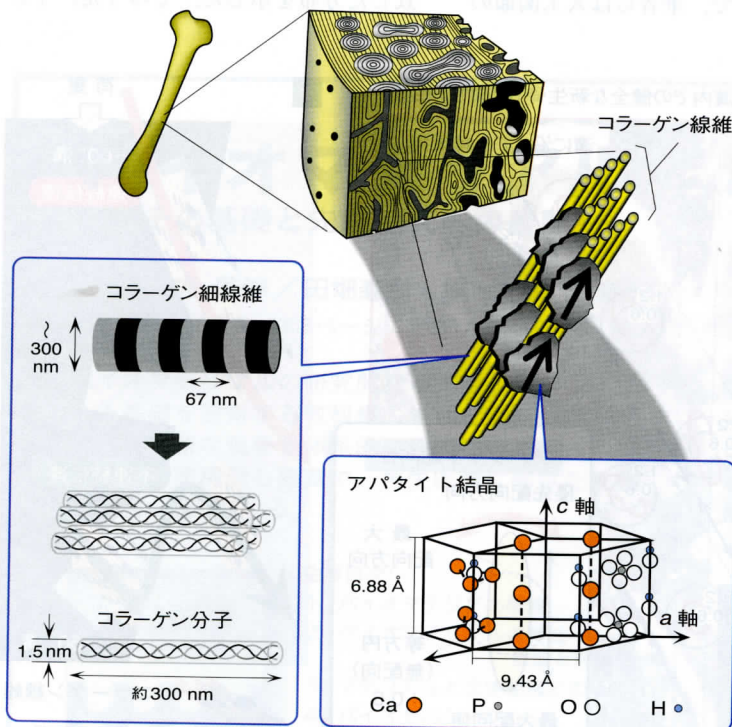
図1bには、尺骨、頭蓋骨、下顎骨、腰椎骨の皮質骨部における代表的な3方向でのアパタイト結晶c軸配向度を示す（文献1）。興味深いことに、骨はその種類や解剖学的部位に応じて異なる配向性を示すことがわかる。地球上では重力方向に基づいた一軸の荷重が負荷されるため、尺骨や腰椎骨では骨長軸・頭尾軸に沿った優先配向性を示す。一方で、下顎骨では咀嚼荷重に応じた配向性分布を示し、応力分布と骨配向性の密接な関係性を示唆している。

応力をもたらす骨の配向化

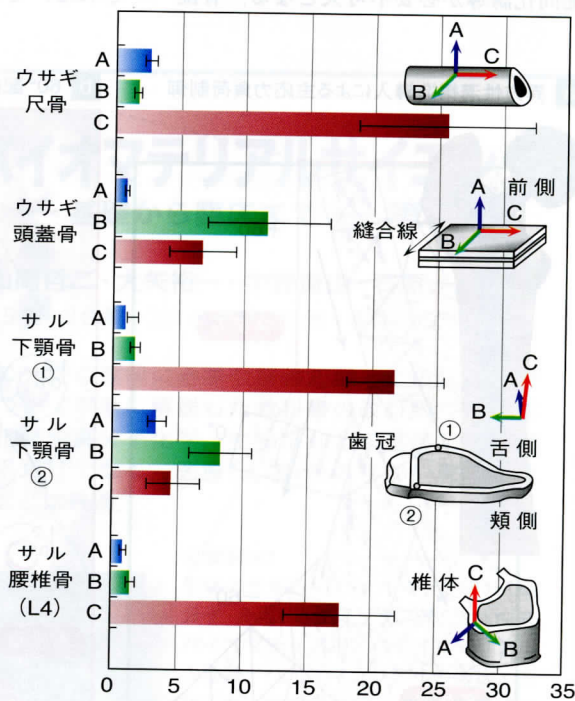
応力負荷と骨配向性との関係性を定量的に理解することができれば、外部

応力負荷を利用した人為的な配向性制御をも可能になると期待される。筆者らは疲労試験機を適用し、図2に示すようなラット尺骨への人為的負荷モデルを構築することで、応力と骨との関係性について重要な知見を得ている。すなわち、骨は人為的に負荷した最大主ひずみ方向に沿って優先的に配向化し、負荷ひずみ量に依存して一定の閾値まで配向性が上昇することを見いだした（文献4）。このとき、骨量や骨密度もわずかに増加するが、その上昇率は配向性に比較して低く、負荷ひずみ量に依存した変化は認められない。こうした発見は、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もち、外部応力に応じてその微細構造を最適化（配向化）することで機能的に適応することを意

a 骨の階層的配向化構造

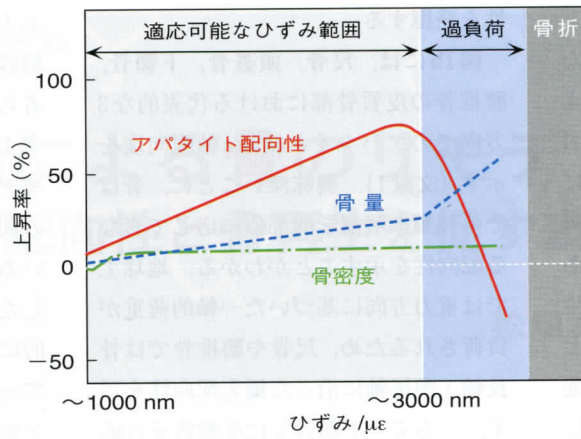


b アパタイトc軸配向性：回折強度比(002)/(310)



a) 骨はおもにコラーゲン線維・アパタイト結晶からなる配向化構造をもつ。
b) 骨のアパタイト配向性は、解剖学的部位や種類に応じて異なる配向化方向・配向度を示し、骨に負荷される応力分布と密接に関係する。アパタイト結晶配向性は、微小領域X線回折法による解析に基づき、(002)/(310)回折強度比で示している。

図1 骨の階層的配向化構造とアパタイト配向性



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。

図2 ラット尺骨への人為的応力負荷モデル

味する。

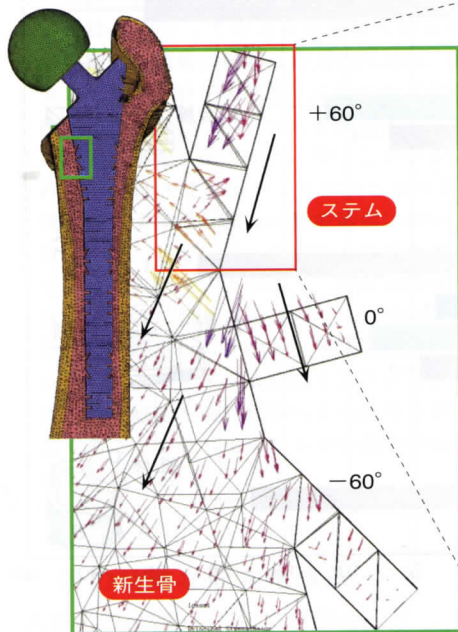
骨配向化制御のための材料・医療用デバイス開発

部位に適したコラーゲン・アパタイト配向性に基づき、本来の機能を発揮する骨組織。疾患や事故により機能破綻した骨の再建のためには、人工関節などの医療用デバイスによる骨再生・配向化誘導が必要不可欠となる。骨配

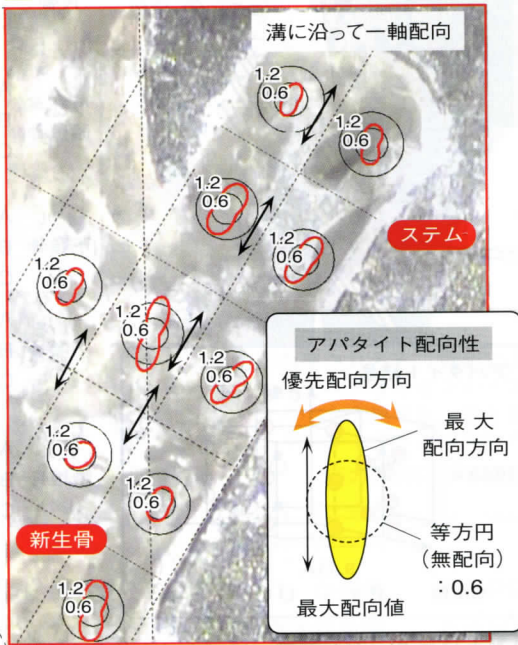
向化誘導には再生初期における細胞配列化が重要であるとともに（文献5, 6）、これまで見てきたように、骨配向化構造は応力負荷により誘導可能である。インプラント表面のポーラス（多孔質）化や溝形成によるアンカー効果（微細溝内への骨の侵入による固定）は、インプラント表面での骨内成長による安定的な固定に有効であると期待される。そこで、筆者らは人工関節の

周囲骨の応力を制御する配向溝構造の設計により、溝内への配向化骨誘導を可能とした（文献7）。図3には最大主応力方向に基づく人工股関節インプラントの表面設計を示す。人工股関節ステム表面に -60° , 0° , $+60^\circ$ 方向への配向溝を導入すると、溝角度 $+60^\circ$ 内の骨の主応力ベクトルは溝に平行に、周囲骨の主応力ベクトル方向とほぼ一致した分布を示した。そのうえ、イス

a 異方性溝構造導入による主応力負荷制御



b 60° 配向溝内での健全な新生骨（配向性）形成



a) 配向溝をもつ股関節インプラントの主応力ベクトル分布図。溝角度 60° 内の骨の主応力ベクトルは溝に平行に分布し、周囲の骨の主応力ベクトルとほぼ平行である。b) 60° 配向溝内での配向化骨形成。c) 主応力の流れを継続することで、応力負荷に基づく骨の配向化を実現した。

図3 人工股関節インプラントの表面設計

大腿骨への埋入試験により、期待どおり+60°溝内でのみ主応力ベクトルに沿った高配向化骨の再建に成功した。これは、骨中のオステオサイトによる応力感受に基づく骨組織配向化制御によると考えられ、ほかの骨系細胞との相互作用に基づき配向化骨形成を誘導する生物学的経路の存在が示唆される(文献8)。

こういった骨配向化促進のための医療用デバイスは、筆者らと企業との産学連携によりすでに実用化段階であり、配向化溝をもつ人工股関節は2017年に薬事承認され、同コンセプトに基づき骨配向化誘導をも期待できる歯科インプラント(FINESIA:京セラ(株))がすでに薬事承認・上市されている(文献9)。さらに、近年では筆者らにより金属3Dプリンターやその他の先端的手法を用いることで、金属インプラントの表面形状設計や単結

晶による低ヤング率化などを実現している(文献10,11)。

次世代の骨医療に向けて

骨の健全な力学機能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過程、さらには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。筆者らのこれまでの研究により、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係し、細胞レベル、さらには分子・遺伝子レベルからの配向化機序が明らかになりつつある。こうした骨の配向化に基づく機能適応を化学的に理解し、次世代の骨医療への展開

を目指している。

参考文献

1. T. Nakanoほか, *Bone*, **31**, 479 (2002).
2. T. Nakanoほか, *Bone*, **51**, 741 (2012).
3. T. Ishimotoほか, *J. Bone Miner. Res.*, **28**, 1170 (2013).
4. J. Wangほか, *Calcif. Tissue Int.*, **100**, 87 (2017).
5. A. Matsugakiほか, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **103**, 489 (2015).
6. A. Matsugakiほか, *Biomaterials*, **37**, 134 (2015).
7. Y. Noyamaほか, *Bone*, **52**, 659 (2013).
8. 中野貴由, *バイオマテリアル-生体材料-*, **35**, 10 (2017).
9. 中野貴由, 石本卓也, *応用物理*, **10**, 759 (2018).
10. K. Hagiharaほか, *Sci. Rep.*, **6**, srep29779 (2016).
11. T. Ishimotoほか, *Scripta Mater.*, **132**, 34 (2017).

バイオマテリアル

— その基礎と先端研究への展開 —

岡野光夫 監修 / 田畑泰彦・埴隆夫 編著

A5判上製 2色刷 368ページ 定価:本体5500円+税

バイオマテリアルの研究開発と実用化に必要なとされる基礎を習得する教科書。生体と材料の界面で起こる複雑な現象を体系的に理解できる。人工臓器などの実用例も豊富で、再生医療に向けた先端研究例も扱っている。



主要目次:

1. バイオマテリアル概論
2. バイオマテリアルの特性・機能と評価法
3. マテリアルと生体組織との反応
4. バイオセパレーション (分離, 吸着)
5. 人工臓器・医療デバイス
6. 薬物送達システム (DDS)
7. 再生医療

バイオマテリアルサイエンス

— 基礎から臨床まで — 第2版

山岡哲二・大矢裕一・中野貴由・石原一彦 著

A5判 2色刷 224ページ 定価:本体2600円+税

この分野の理解に必要な基礎知識とその臨床応用について平易に解説した教科書の改訂版。工学部の化学や高分子化学、生物学などを基礎とする材料系だけでなく、医療(工学)系の学部や専門学校生などに最適。



主要目次:

生体の仕組み/バイオマテリアル(高分子・金属・セラミックス)/生体由来バイオマテリアル/バイオマテリアルの性質/バイオマテリアルの形状/生体応答/医療機器(人工臓器・医療デバイス)/ドラッグデリバリーシステム/再生医療/バイオマテリアル研究に必要な解析技術/診断とバイオマテリアル/研究から実用化へ

東京化学同人