3D プリンティングによる生体材料開発と細胞制御への応用

3D Printing of Biomaterials for Control of Cellular Behaviors

松垣 あいら・中野貴由 Aira MATSUGAKI and Takayoshi NAKANO

〔スマートプロセス学会誌, Vol. 9, No. 4 (2020) 別刷〕



3D プリンティングによる生体材料開発と細胞制御への応用

3D Printing of Biomaterials for Control of Cellular Behaviors

松垣 あいら^{*}・中野貴由^{*} Aira MATSUGAKI and Takayoshi NAKANO

Key Words: Metal 3D Printing, Biomaterial, Titanium Alloy, Surface Topography, Bone Cell

1. 緒言

金属 3D プリンティングは、外部複雑形状のみならず、内 部構造や材質(組織・原子配列)の制御に基づき、骨代替用 医療デバイスの高機能化を実現可能な次世代技術として期 待される^{1),2)}。特に、結晶集合組織化はヤング率をはじめと する力学特性の方位依存性に基づく物性制御を可能とし、 応力遮蔽を抑制可能なインプラント創製へとつながる³⁾。骨 代替用医療デバイスには力学特性と同時に高度な生体適合 性が求められ、周囲骨の機能化を発現誘導する骨デバイス の開発が必要不可欠である⁴⁶。

骨は階層的に異方性組織構築をなすことで3次元方向に 必要な機能性を発揮するため、骨の健全化には医療デバイ スと生体組織との相互作用を起点とした異方性組織の形成 誘導が必要不可欠である。金属3Dプリンティングはマイ クロメートルスケールの金属粉末を出発原料とし、溶融/ 凝固による固液界面の移動や熱勾配の影響による原子配列 の制御から、生体細胞の制御に極めて有利なマクロな表面 形状の制御をも実現可能であり、このような特徴を活かす ことで力学的・生物学的適合性の両者を充足した真に機能 的な骨代替用医療デバイス創製につながることが期待され る。

金属 3D プリンティングによる医療デバイス開発とその生物学的適合性評価の現状

生物学的適合性とは単に生体為害性の有無を意味するの ではなく、人工材料が生体内で適合し機能性材料として振 る舞うためには骨/インプラント界面が機能的に融合し健 全な異方性を有する骨で連結されることが必要不可欠であ る。これまでに、金属 3D プリンティングを用いた構造体 の生物学的親和性評価には、多孔質構造体内部への体液・ 細胞侵入および構造体表面の細胞接着能、増殖能に着目 し、気孔率やポアサイズと骨侵入の関係性について多くの 議論がなされてきた(Table 1)⁷⁻¹⁶⁾。いずれの報告において

も、気孔率 50-70%、ポアサイズ 300-500 um 程度の多孔体 は細胞の医療デバイス内部への侵入に有利であり、切削加 工等に比較して 3D プリンティングによる内部複雑形状制 御が骨との直接結合を誘導する有効性が示されてきた。な かでも、チタンやチタン合金は強固な不働態被膜の形成に より優れた耐食性と生体適合性を示し、光学顕微鏡レベル で直接骨と結合するオッセオインテグレーションの特性を 有するが、その相互作用は表面の形状や性状に極めて強く 影響される。電子ビーム積層造形法 (Electron Beam Melting; EBM) や選択的レーザ溶融法 (Selective Laser Melting; SLM) により表面形状を制御した基板上では、表面粗さに応じて 骨芽細胞の増殖^{17),18)} やコラーゲン産生¹⁹⁾、幹細胞分化²⁰⁻²²⁾ が変化すること、さらに近年では造形方向やプロセスパラ メータが間葉系幹細胞の増殖や遺伝子発現に影響すること が報告されている²³⁻²⁵⁾。いずれの場合も金属 3D プリンティ グ特有の形状制御による表面粗さの付与がたんぱく質吸 着、細胞接着や細胞核制御をはじめとする生物学的応答を 引き起こしたと考えられるものの、その機序理解には至っ ていない。著者らは金属 3D プリンティングを駆使するこ とで、生体骨特有の異方性微細構造に基づく骨の機能化を 誘導可能な医療デバイス開発を目指し、構造体の形状制御 による細胞制御に取り組んでいる26),27)。

3. 医療デバイス表面形状による細胞・骨の異方性制御

医療デバイスと生体組織はその界面において時空間的に 相互作用し、材料表面への細胞接着は多様な転写因子の 発現制御に基づき幹細胞の分化運命決定、さらには骨芽細 胞(osteoblast)への分化、骨形成を経て一部はオステオサ イト(osteocyte)へと最終分化を遂げ、骨の応力感受の中 心的役割を果たす。一方で骨吸収機能を有する破骨細胞 (osteoclast)は免疫細胞と同じ造血幹細胞を起源とし、人工 材料埋入による免疫反応とも密接に関与しながら組織の再 生を促す。すなわち骨デバイスの生物学的適合性とは人工 材料の生体内への埋入に伴う一連の生物学的応答、ひいて

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

Materials	Processing	Biocompatibility test	Animal/Cell	Main findings	Published year	Ref.
Ti-6Al-4V	SLM	In vitro	Human osteoblasts	Supported cell attachment and proliferation	2003	7
CP-Ti	SLM	In vivo and in vitro	Minipig mandibular/human gingival Fibroblasts	Showed substantial bone ingrowth	2005	8
Ti-6Al-4V	EBM	In vitro	Human fetal osteoblasts (hFOB 1.19)	Reduced cell proliferation in highly rough surfaces	2008	17
Ti-6Al-4V	EBM	In vivo	Rabbit femur and tibia	As-EBM implant response comparable to machined	2008	10
Ti-6Al-4V	SLM	In vitro	Human osteoblasts	Well-spread and with multiple contact points	2009	18
Ti-6Al-4V	EBM	In vivo	Frontal skull of domestic pig	More bone contact in more porous samples	2010	9
Ti-6Al-4V	EBM	In vitro	Human adipose-derived adult stem cells	Increased cell proliferation	2010	20
Ti-6Al-4V	SLM	In vivo	Human anterior mandible, Minipig mandibular	Peri-implant bone in close contact with the surface of the implant	2010	11
Ti-6Al-4V	EBM	In vivo	Rabbit ulna	New bone formation with preferred alignmentof apatite c-axis in the elongated pores	2011	26
Ti-6Al-4V	EBM	In vivo and in vitro	Rabbit mandibular/Rabbit osteoblasts	Proliferation in porous EBM Ti-64 implants matched coated implants	2012	12
Ti-6Al-4V	SLM	In vitro	Human periosteum-derived cells	Enhanced cell seeding and maintain nutrient transport	2012	13
Ti-6Al-4V	SLM	In vivo	Rat femur	Facilitated bone formation, which results in high mechanical integrity of the treated large bone defects	2013	14
Ti-6Al-4V	EBM	In vitro	Human osteoblast-like cells (SAOS-2)	Supported cell attachment, proliferation and deposition of a collagenous matrix characteristic of bone	2013	19
Ti-6Al-4V	EBM	In vivo	Sheep femur	High bone-implant contact in porous implant	2013	15
Ti-6Al-4V	EBM	In vivo	Bone replacement	Low Young's modulus and excellent energy absorption capacity	2015	27
Ti-6Al-4V	EBM	In vitro	Human mesenchymal stem cells	Supported cell attachment and proliferation with minimal inflammatory cytokines secretion	2015	21
Ti-6Al-4V	EBM/SLM	In vivo and in vitro	Beagle/ beagle mesenchymal stem cells	Supported cell adhesion, proliferation, ALP activity and the haemolytic ratio	2016	22
Ti-6Al-4V	SLM	In vitro	Human mesenchymal stem cells	Proliferation decreased with increasing density of energy	2018	23
Ti-6Al-4V	EBM/SLM	In vitro	Human mesenchymal stem cells	Building orientation affacted cellular viability and gene expression	2018	24
Ti-6Al-4V	SLM	In vitro	Mouse osteoblasts	Osteogenesis promoted by surface topography	2019	25
Ti-6Al-4V	SLM	In vitro	Rat mesenchymal stem cells	Cell proliferation and differentiation were dependent on the pore size and porosity	2020	16

Iable 1 Biological responses to structures fabricated by EBM or SLM

はそこから誘発される周囲骨の機能化誘導を意味し、特に 骨の異方性微細構造再建を主眼においた細胞制御のスト ラテジーが必要不可欠である。著者らは、マイクロメー トルスケールの材料表面形状²⁸⁾、ひずみ・応力負荷の異 方性²⁹⁾、コラーゲン分子配列による化学的な異方性^{30), 31)}、 といった周囲環境の制御により骨芽細胞配列化が達成され ることを見出している (Fig. 1)。いずれの場合も、配列化 骨芽細胞の構築する骨基質は細胞方向に平行であり、イン テグリンを介した細胞と基質との接着機構や、細胞内小胞 輸送プロセスにより緻密に配向化骨基質形成が統制される 可能性が示唆された。一方、生命現象を司る生体分子のサ イズであるナノメートルスケールにまで表面形状を極微細 化すると、興味深い現象が見出された。フェムト秒レー ザの干渉を利用して形成した LIPSS (レーザ誘起周期表面 構造)を用いることで、金属基板 (Ti-6Al-4V 合金、Co-Cr-Mo 合金) 上にナノメートルスケールの配向溝形状(幅およ そ 500 nm、高さおよそ 250 nm)を付与すると、骨芽細胞は 配向溝に沿って配列化する。驚くべきことに、ナノ配向溝 上で配列化した骨芽細胞は、細胞配列に直交する方向ヘコ ラーゲン基質形成を行うことが見出され、微小領域 X 線回 折法によるアパタイト配向性解析結果より、ナノ配向溝上 で形成されたアパタイト c 軸は細胞配列に対して直交方向 へ優先配向しており、すなわち、溝方向に配列化した骨芽 細胞の形成する骨基質は細胞配列方向に直交することが初 めて明らかとなった³²⁾。こういった特異垂直配向化は、細 胞膜上にて材料表面との分子・シグナルの授受を司るイン テグリンの集積化により制御され、平行/垂直配向を選 択的に発現する仕組みには細胞膜貫通たんぱく質である Tspan11が関与することを明らかにしている³³⁾。こうした 知見は、これまでの科学的な常識を覆すだけでなく、人工 関節等の表面にナノ配向溝構造を与えることで、インプラ ント周囲に自己組織的に形成する新生骨組織の微細構造ま でを健全化できる可能性を示している。

こういった材料表面の形状サイズに依存した骨基質配向 化の選択的制御は、細胞が有する階層的構造に由来する と考えられる。すなわちナノメートルスケールの分子(核 酸やたんぱく質)からマイクロメートルスケールの細胞内 小器官(アクチン骨格や接着斑)を個別に考慮した細胞制 御の方法論確立が必要である(Fig. 2)。著者らはリソグラ フィーによる 100 nm 精度の微細加工、エレクトロスピニン グ法による直径 10 µm 程度のファイバー形成や金属単結晶 の塑性変形に基づく数十 µm 程度の表面起伏は、それぞれ 細胞構成要素に対して独自の分子作用を示すことで細胞の 一方向配列化、ひいては骨基質の配向化をも達成可能であ ることを見出している^{34),35)}。ここで、エレクトロスピニン グ法とはポリマー溶液に高電圧を印加することで繊維を紡 糸する方法であり、材料や溶液粘度等の作製条件により繊 維径の制御が可能である。サブミリオーダーで表面起伏を



Fig. 1 Hierarchically ordered anisotropic bone structure can be constructed by biomedical materials design involving surface topography, stress field, and molecular arrangement. The schematic illustration of bone cells (osteoblasts, osteoclasts, osteocytes) menas the crosstalk between these cells for maintaing the anisotropic structuring of bone tissue.

制御可能な金属 3D プリンティングは、マクロには体液の 流入を可能としデバイス表面への細胞成分の誘導を促し、 さらには細胞体サイズに合致した表面形状に基づく間葉系 幹細胞の配列化を誘導可能であることが示された。すなわ ち再生初期の非荷重下においては骨再生の基板となる表面 形状を金属 3D プリンティングにより制御することが細胞 配列の異方性制御にとって極めて有効である。一方でデバ イス周囲への骨形成が達成されると、骨の健全化には最大 主応力ベクトルをホストボーンへ連続的に伝達することが 不可欠であり、人工股関節ステム表面への配向溝構造の設 計により、溝内への配向化骨誘導を可能とするインプラント を提案している。電子ビーム積層造形法により骨配向化を期 待できる人工股関節については、2018年に薬事承認を受け (帝人ナカシマメディカル社製:GS-Taper ステム)³⁶⁾、歯科 インプラントについては 2017年に、切削により骨配向化 の誘導が期待できるインプラントとして、すでに薬事承認・ 上市化されている (京セラ社製: FINESIA)³⁷⁾。いずれの場 合も、骨中のオステオサイトによる応力感受を起点とした 細胞間相互作用に基づき配向化骨形成が誘導されることが 示唆され、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 オステオサイト突起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の 微細組織形成を調整している38)。



Fig. 2 (Upper) Relationship between organella and surface topography controlled by various fabrication method. (Lower) Control of mesenchymal stem cells alignment using metal 3D printing.

さらに近年では、生きた細胞やたんぱく質を適材適所に 3次元配置することで生体組織や臓器模倣構造体を作製す るバイオプリンティング研究も進められ、再生医療分野へ の応用が期待されている。著者らはバイオプリンティング を用いた細胞・たんぱく質の配置制御により、オステオサ イトの細胞体および細胞突起伸展方向の異方性を制御する 因子として Netrin-1を見出している³⁹⁾。こういったプリン ティング技術を駆使した細胞制御は骨機能化誘導のための 医療デバイス創出につながるのみならず、生体内で異方性 が形成される仕組み解明にもつながることが期待され、創 薬を含めたその応用分野は限りなく幅広い。

4. おわりに

骨本来の機能を発現する医療デバイス開発のためには骨 配向化を積極的に促し、生物学的・力学的適合性を合わせ もったデバイス創製が求められる。金属 3D プリンティン グは、こうした材料の機能化を実現する技術として極めて 有用であり、単に外部複雑形状のみならず、内部構造や組 織、原子配列といった材質の制御により自在な機能発揮を 可能とする。とりわけ骨配向化構造を決定する細胞配列の 異方性制御には、積層造形法による細胞サイズに適合した 表面形状の制御が有効であり、接着斑を介した表面形状と 細胞との相互作用に基づく骨異方性発現を可能とする。金 属 3D プリンティングは、生体骨異方性の概念を基軸に構 造・機能材料としての骨の真の機能化を実現可能な次世代 技術として大いに期待される。

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)の支援により実施された。ここに謝意を示 します。

参考文献

- S-H. Sun, T. Ishimoto, K. Hagihara, Y. Tsutsumi, T. Hanawa and T. Nakano: "Excellent mechanical and corrosion properties of austenitic stainless steel with a unique crystallographic lamellar microstructure via selective laser melting", Scripta Materialia, 159-15 (2018), 89-93.
- 石本卓也: "骨への応力遮蔽低減のためのAdditive Manufacturing プロセスによるβ型チタン合金の組織制御", スマートプロセス学会誌, 8-4 (2019), 119-123.
- T. Ishimoto, K. Hagihara, K. Hisamoto, S-H. Sun and 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.
- T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa et al.: "Unique alignment and texture of biological apatite

crystallites in typical calcified tissues analyzed by microbeam x-ray diffractometer system", Bone, **31**-4 (2002), 479-487.

- 5) T. Nakano, K. Kaibara, T. Ishimoto, Y. Tabata and 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**-4 (2012), 741-747.
- 6) T. Ishimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Yamamoto and Y. Tabata: "Degree of biological apatite c-axis orientation rather than bone mineral density controls mechanical function in bone regenerated using recombinant bone morphogenetic protein-2", Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 28-5 (2013), 1170-1179.
- 7) DA. Hollander, T. Wirtz, M. von Walter, R. Linker, A. Schultheis and O. Paar: "Development of individual three-dimensional bone substitutes using selective laser melting." European Journal of Trauma, 29-4 (2003), 228-234.
- S. Hollister, C. Lin, E. Saito, C. Lin, R. Schek, J. Taboas et al.: "Engineering craniofacial scaffolds", Orthodontics & Craniofacial Research, 8-3 (2005), 162-173.
- 9) S. Ponader, C. von Wilmowsky, M. Widenmayer, R. Lutz, P. Heinl et al.: "In vivo performance of selective electron beam-melted Ti-6Al-4V structures", Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 92-1 (2010), 56-62.
- P. Thomsen, J. Malmström, L. Emanuelsson, M. René and A. Snis: "Electron beam-melted, free-form-fabricated titanium alloy implants: Material surface characterization and early bone response in rabbits", Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 90-1 (2008), 35-44.
- C. Mangano, A. Piattelli, S. d' Avila, G. Iezzi, F. Mangano, T. Onuma, et al.: "Early human bone response to laser metal sintering surface topography: A histologic report", Journal of Oral Implantology, 36-2 (2010), 91-96.
- X. Li, YF. Feng, CT. Wang, G-C. Li, W. Lei, Z-Y, Zhang, et al.: "Evaluation of biological properties of electron beam melted Ti6Al4V Implant with biomimetic coating in vitro and in vivo", PLoS ONE, 7-12 (2012), e52049.
- S. Van Bael, YC. Chai, S. Truscello, M. Moesen, G. Kerckhofs, H. Van Oosterwyck, et al.: "The effect of pore geometry on the in vitro biological behavior of human periosteum-derived cells seeded on selective laser-melted Ti6Al4V bone scaffolds", Acta Biomaterialia, 8-7 (2012), 2824-2834.
- 14) J. Van der Stok, OP. Van der Jagt, S. Amin Yavari, MFP. De Haas, JH. Waarsing, H. Jahr, et al.: "Selective laser melting-produced porous titanium scaffolds regenerate bone in critical size cortical bone defects", Journal of Orthopedic Research, **31**-5 (2013), 792-799.
- 15) A. Palmquist, A. Snis, L. Emanuelsson, M. Browne and P. Thomsen.: "Long-term biocompatibility and osseointegration of electron beam melted, free-form-fabricated solid and porous titanium alloy: Experimental studies in sheep", Journal of Biomaterials Applications, 27-8 (2013), 1003-1016.
- 16) Z. Chen, X. Yan, S. Yin, L. Liu, X. Liu, G. Zhao, et al.: "Influence of the pore size and porosity of selective laser melted Ti6Al4V ELI porous scaffold on cell proliferation, osteogenesis and bone ingrowth", Materials Science and Engineering: C, 106 (2020),

110289.

- 17) S. Ponader, E. Vairaktaris, P. Heinl, C. Wilmowsky, A. Rottmair, C. Körner, et al.: "Effects of topographical surface modifications of electron beam melted Ti-6Al-4V titanium on human fetal osteoblasts", Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 84-4 (2008), 1111-1119.
- 18) PH. Warnke, T. Douglas, P. Wollny, E. Sherry, M. Steiner, S. Galonska, et al.: "Rapid Prototyping: Porous Titanium Alloy Scaffolds Produced by Selective Laser Melting for Bone Tissue Engineering", Tissue Engineering Part C: Methods, 15-2 (2009), 115-124.
- 19) NW. Hrabe, P. Heinl, RK. Bordia, C. Körner and RJ. Fernandes: "Maintenance of a bone collagen phenotype by osteoblast-like cells in 3D periodic porous titanium (Ti-6Al-4V) structures fabricated by selective electron beam melting", Connective Tissue Research. 54-6 (2013), 351-360.
- 20) CM. Haslauer, JC. Springer, OLA. Harrysson, EG. Loboa, NA. Monteiro-Riviere, and DJ. Marcellin-Little.: "In vitro biocompatibility of titanium alloy discs made using direct metal fabrication", Medical Engineering & Physics, **32**-6 (2010), 645-652.
- 21) J. Lv, Z. Jia, J. Li, Y. Wang, J. Yang, P. Xiu, et al.: "Electron beam melting fabrication of porous Ti6Al4V scaffolds: Cytocompatibility and osteogenesis", Advanced Engineering Materials, 17-9 (2015), 1391-1398.
- 22) H. Wang, B. Zhao, C. Liu, C. Wang, X. Tan, M. Hu: "A Comparison of Biocompatibility of a Titanium Alloy Fabricated by Electron Beam Melting and Selective Laser Melting", PLoS ONE, 11-7 (2016), e0158513.
- 23) B. Wysocki, J. Idaszek, J. Zdunek, K. Rożniatowski, M. Pisarek, A. Yamamoto, et al.: "The influence of selective laser melting (SLM) process parameters on in-vitro cell response", International Journal of Molecular Sciences, 19-6 (2018), 1619.
- 24) V. Weißmann, P. Drescher, H. Seitz, H. Hansmann, R. Bader, A. Seyfarth, et al.: "Effects of Build Orientation on Surface Morphology and Bone Cell Activity of Additively Manufactured Ti6Al4V Specimens", Materials, 11-6 (2018), 915.
- 25) L. Shan, A. Kadhum, MSH. Al-Furjan, W. Weng, Y. Gong, K. Cheng, et al.: "In Situ Controlled Surface Microstructure of 3D Printed Ti Alloy to Promote Its Osteointegration", Materials, 12-5 (2019), 815.
- 26) T. Nakano, W. Fujitani, T. Ishimoto, J.-W. Lee, N. Ikeo, H. Fukuda and K. Kuramoto: "Formation of new bone with preferentially oriented biological apatite crystals using a novel cylindrical implant containing anisotropic open pores fabricated by the electron beam melting (EBM) mothod", ISIJ International, **51**-2 (2011), 262-268.
- 27) N. Ikeo, T. Ishimoto and T. Nakano: "Novel powder/solid composites possessing low Young's modulus and tunable energy absorption capacity, fabricated by electron beam melting, for biomedical applications", Journal of Alloys and Compounds, 639 (2015), 336-340.

- 28) A. Matsugaki, G, Aramoto and T. Nakano: "The alignment of MC3T3-E1 osteoblasts on steps of slip traces introduced by dislocation motion", Biomaterials, **33** (2012), 7327-7335.
- 29) A. Matsugaki, N. Fujiwara and T. Nakano: "Continuous cyclic stretch induces osteoblast alignment and formation of anisotropic collagen fiber matrix", Acta Biomaterialia, 9 (2013), 7227-7235.
- 30) A. Matsugaki, Y. Isobe, T. Saku and T. Nakano: "Quantitative regulation of bone-mimetic, oriented collagen/apatite matrix structure depends on the degree of osteoblast alignment on oriented collagen substrates", Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 103-2 (2015), 489-499.
- 31) R. Ozasa, A. Matsugaki, Y. Isobe, T. Saku, H-S Yun and T. Nakano: "Construction of human induced pluripotent stem cell-derived oriented bone matrix microstructure by using in vitro engineered anisotropic culture model", Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 106-2 (2018), 360-369.
- 32) A. Matsugaki, G. Aramoto, T. Ninomiya, H. Sawada, S. Hata and 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.
- 33) Y. Nakanishi, A. Matsugaki, K. Kawahara, T. Ninomiya, H. Sawada and T. Nakano: "Unique arrangement of bone matrix orthogonal to osteoblast alignment controlled by Tspan11-mediated focal adhesion assembly", Biomaterials, 209 (2019), 103-110.
- 34) S. Lee, A. Matsugaki, T. Kasuga and T. Nakano: "Development of bifunctional oriented bioactive glass/poly (lactic acid) composite scaffolds to control osteoblast alignment and proliferation", J Biomed Mater Res, 107-5 (2019), 1031-1041.
- 35) A. Matsugaki and T. Nakano: "Control of cellular arrangement by surface topography induced by plastic deformation", Crystals, 6-6, (2016), 73.
- 36) 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_22900BZX00364000_A_01_01.pdf
- 37) FINESIA BL フィクスチャー ファイナフィックス (医療機器 承 認 番 号: 22800BZX00034000), http://www.info.pmda.go.jp/ downfiles/md/PDF/230934/230934_22800BZX00037000_A_02_03. pdf
- 38) 中野貴由: "異方性の材料科学に基づく骨基質配向化の解明と 制御",バイオマテリアル-生体材料-, 35-1 (2017), 10-13.
- 39) A. Matsugaki, D. Yamazaki and T. Nakano: "Selective patterning of netrin-1 as a novel guiding cue for anisotropic dendrogenesis in osteocytes", Materials Science and Engineering: C, 108 (2020), 110391.

代表者メールアドレス

松垣あいら matsugaki@mat.eng.osaka-u.ac.jp