

第4章 新規材料設計

第4節

界面反応に基づく骨基質配向誘導型材料の設計

大阪大学 松垣 あいら 大阪大学 中野 貴由

1. はじめに

骨組織の再建は整形外科、歯科、顎顔面外科をはじめとする多くの臨床分野において重要な課題である。外傷や腫瘍、加齢、感染などにより生じた骨欠損は、自家骨移植や人工骨補填材を用いた治療が一般的であるものの、生体本来の構造と機能を伴った骨再建には課題も多い。特に、自然骨に見られるような配向性や階層構造を持つ骨組織の再構築は、依然として骨医療の難題である。骨は単なるミネラル硬組織ではなく、細胞外マトリクスを基盤とし、内部には血管や骨細胞(オステオサイト:OCY)ネットワークを発達させた動的な構造組織である。その特徴は精緻に制御された階層的配向性にあり、荷重伝達や骨代謝において重要な役割を果たす。近年では、マテリアルと生体との界面反応に関する理解が進む中で、生体機能を人工的に制御・再生させる骨バイオマテリアル工学が加速度的に発展している。

骨組織の機能的特性は、I型コラーゲン線維とアパタイト結晶が高度に配向化した微細構造(骨基質配向性)により支えられ、骨の異方的な力学応答や恒常性維持に重要な役割を果たす。骨基質配向性の調節は、骨芽細胞の整列・分泌基質の方向性、OCYによる応力感受とリモデリングの誘導といった、細胞レベルでの複雑な制御機構により実現される。こうした動的な3次元構造は力学環境との相互作用により形成・維持され、単なる骨量や骨密度の回復では実現できない、真に機能的な骨再生に不可欠である。その実現のためには、骨芽細胞の分化誘導やカルシウムイオンの供給といった生化学的な効果にとどまらず、物理的・構造的因子を取り入れた人工材料が、生体界面における細胞制御を通じて骨機能を再建するために不可欠である。具体的には、近年、材料表面のトポグラフィーおよび機械的特性が、生体界面における細胞接着や骨基質の形成に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。これらの知見を背景として、組織再生を指向した新たな設計原理の1つとして、配向骨誘導型骨形成材料が注目を集めている。

本稿では、こうした骨組織の配向再建に焦点を当て、材料-細胞界面における反応を通じて骨基質の配向形成を誘導する材料設計戦略について概説する。配向性を有する骨組織の形成をいかにして材料側から誘導するか、界面反応に基づく制御メカニズムと、応用展開について紹介する。さらに近年では、骨の生理学的機能と連動しつつ骨基質配向性を制御する材料設計の

2. 自然骨の階層構造と機能

骨は、機械的支持機能と代謝的機能の両者を担う複合材料であり、その特性はマクロからナノスケールに至る階層構造に基づく(図1)。このような多階層構造の形成および維持は、骨代謝に関与する複数の細胞の協調的機能により実現されており、力学刺激への応答機構と代謝制御機構の両面から理解することが重要である。骨質を規定する主要因子の1つであるコラーゲン線維とアパタイト結晶の配向構造は、骨芽細胞による基質の産生および石灰化過程によって形成され、さらにリモデリング過程において再編成される。骨基質の配向構造は、骨組織の異方的な力学特性を決定づける要因であり、同時に骨関連細胞の機能発現にも深く関与する¹⁾⁻³⁾。こうした配向構造に起因する力学的異方性は、骨梁構造と密接に連動し、最大荷重に対して効率的な支持構造を実現している。特に、アパタイト結晶のc軸が主応力方向に一致することで、ヤング率を含む骨の力学特性は顕著に向上する⁴⁾。たとえば、大腿骨の皮質骨では、荷重方向に沿った明確なアパタイト結晶の配向が観察されており、骨の力学的機能適応の最重要因子として機能している。このような骨基質の配向構造は、単なる構造的特徴ではなく、生体機能に直結する重要な因子である。骨のリモデリングや修復過程においても、骨基質配向性は重要な

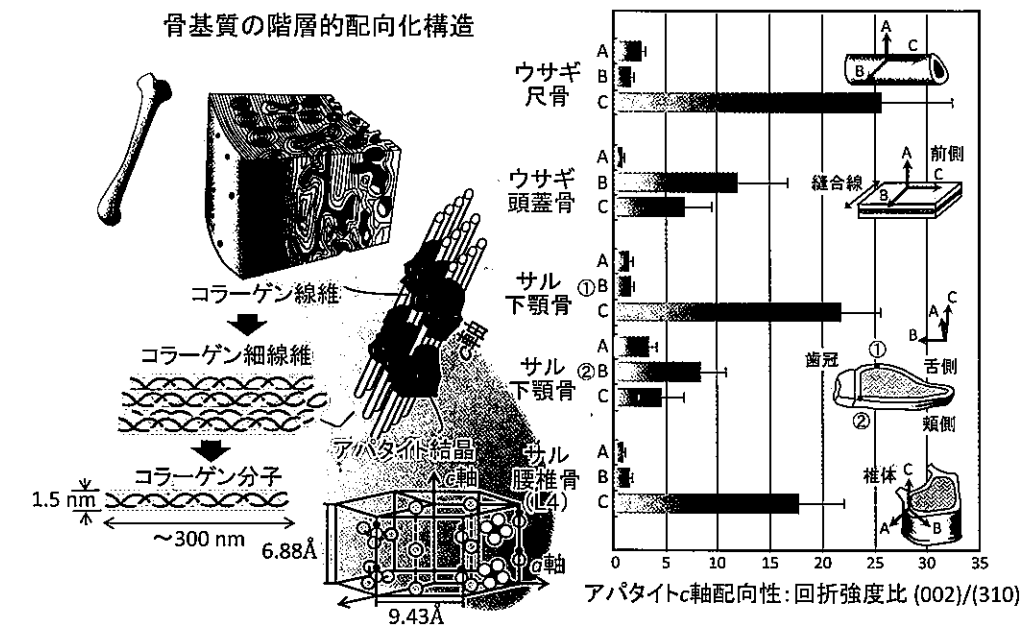


図1 骨基質の階層的な配向化微細構造

骨はマクロな形態からミクロな分子・原子まで階層的に異方性構造を有している。アパタイト結晶のc軸はコラーゲン線維の走行方向と一致しており、このコラーゲン/アパタイト配向性(骨基質配向性)が骨の力学特性を強く支配する

制御因子として働き、骨芽細胞の活動や細胞間シグナリングにも影響を及ぼす。

骨基質の配向性は、疾患や再生過程、遺伝子変異などの多様な要因に対して非常に高い感受性を示す。配向構造は、アパタイト結晶とコラーゲン線維の間に構造的整合性を保ちつつ、適応的に変化することが明らかになっている⁵⁾。このような配向化骨基質の形成は、外部からの力学刺激のみならず、生体内環境の変化とも密接に関係しており、骨関連細胞群の機能によって強く制御される。近年では、骨基質の配向構造を制御する仕組みを分子および遺伝子レベルで解明する研究も急速に進展しており、配向性に関与する主要な調節因子の同定が進められている⁶⁾。

3. 骨基質配向化誘導の細胞生物学的機構

骨組織における配向構造は、骨芽細胞の初期的な活動によりその基盤が形成され、その後はOCYによる恒常性維持機構を介して、長期にわたり動的に調節される。とりわけ、骨芽細胞は接着基盤の形状や外部からの力学刺激を受感し、細胞骨格の伸展方向に沿ってコラーゲン線維を配列させる。この過程において、正常骨ではアパタイト結晶のc軸も同様の方向に配向されることで、骨基質に特有の異方的な構造特性が発現する^{7b)}。骨芽細胞は、骨髄間質細胞(BMSCs)から分化し、コラーゲンや非コラーゲン性タンパク質を分泌することで、骨基質の配向性形成において中心的な役割を果たす。骨基質の配向化は、骨芽細胞の細胞骨格構造や接着様式に強く依存する。細胞は基底面の材料表面に接着し、細胞骨格の繊維状構造(アクチン

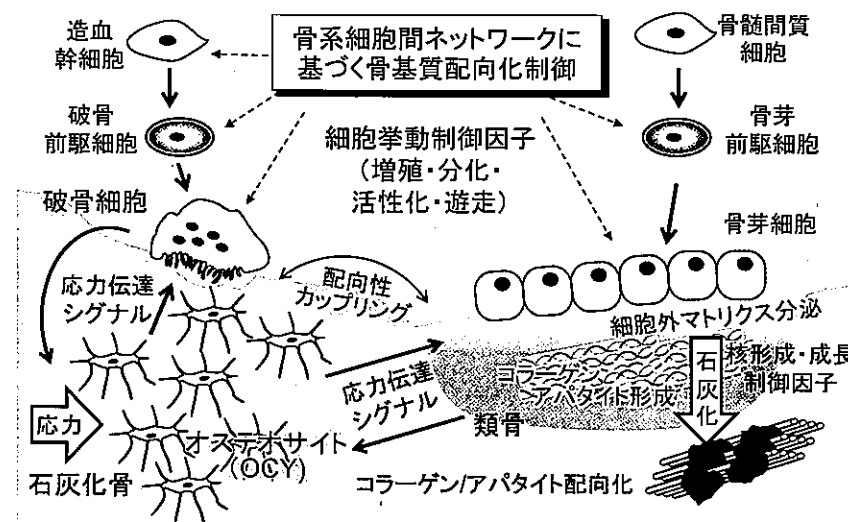


図2 骨基質配向化誘導に関わる細胞生物学的機構

骨組織における配向構造は、骨芽細胞による初期の骨基質形成によりその基盤が構築される。その後、破骨細胞との相互作用を通じて骨の再構築が進行し、OCY が関与する恒常性維持機構によって、長期にわたり動的に調節される。これら細胞間の協調的な活動が、骨組織に特有の高度に秩序立った配向構造の形成と維持に寄与する

フィラメントなど)を一定方向に整列させることから、骨芽細胞の形態や極性、運動性は骨基質の配向形成の鍵となる。さらに、形成された配向構造は、骨芽細胞から分化した OCY が骨基質内に取り込まれ、配向化された細胞ネットワークを構築することで、周囲の力学環境の変化に応答しながら動的に再構築される。OCY は、細胞突起を介して他の OCY や骨関連細胞と情報伝達を行い、応力の集中部位や骨欠損領域において、適切な骨吸収および骨形成を誘導するリモデリング機構を担う。この一連のプロセスは、骨組織の構造的・機能的な恒常性を支える基盤であり、骨基質の配向構造が生理的環境下で動的に維持・最適化される仕組みと解釈できる⁹⁾(図 2)。また、この過程において OCY は、自身のネットワーク構造を再構成し、骨細管内における間質液の流動を調節することで、力学刺激に対する感受性を高めている。このような骨基質の配向性と連関した OCY の高効率な応力感知能力は、プロスタグランジン E_2 (PGE_2) を介して、骨基質の再構築および再配向に関与していることが示唆されている¹⁰⁾。

4. 配向化骨基質再建のための界面反応設計

骨は自己修復能を有し、力学刺激に応答してその構造を動的に変化させる高度に複雑な組織である。しかしながら、骨折後に形成される新生骨においては、アパタイト結晶の *c* 軸配向が不十分であり、配向性の回復遅延は、再骨折のリスクを顕著に上昇させる¹¹⁾。このような骨微細構造の再構成をいかにして材料工学的アプローチから効果的に誘導するかが、骨再建分野における喫緊の課題である。骨誘導材料の機能性を向上させる上で、材料表面と骨関連細胞との界面における相互作用制御は極めて重要である。材料表面の物理的および化学的特性は、細胞の接着、形態形成、分化、さらに骨基質の配向形成にまで大きな影響を及ぼす。特に、骨芽細胞は材料表面の微細構造や物性を感知し、それに応じて細胞骨格を再構成することで、骨基質の配向構築を誘導する能力を有する。

骨再建プロセスでの細胞機能制御のため、表面トポグラフィー、化学的官能基、電荷、剛性などの最適化設計が重要である。特に、骨芽細胞の規則配列化や、破骨細胞の吸収活性を局所的に調整可能な表面設計が求められる。骨機能再建を目指し、単に「骨への置換」を目的とするのではなく、材料自体が「骨として機能しうる」新たな概念、すなわち骨組織との機能的一体化を指向するアプローチが提案されている。具体的には、再生骨組織の機能発現のためには、材料表面から骨関連細胞への積極的な働きかけを通じて、細胞接着挙動を能動的に制御することが求められる。特に、骨アパタイトの秩序だった結晶学的配向性を誘導するためには、個々の骨芽細胞の配列パターンを精密に制御することが不可欠である。骨芽細胞の規則化配列は基板材料に導入された異方性の度合いと高い相関を示す。さらに、形成される骨基質の配向性の強さもまた、骨芽細胞の配列化度と明確に相関する¹²⁾。すなわち、材料工学的手法により基板の異方性を制御することで、任意の骨基質配向性を誘導することが可能となる。材料表面に形成される異方性構造は骨芽細胞の優先的な配列化を誘導し、短期間でアパタイト結晶が配向化された再生骨の形成を促進する。このような材料による骨配向化誘導は、材料-生体界面において、細胞構成要素のサイズに応じたマルチスケールの統制下で実現されている。すなわち、ナノスケールの分子(核酸やタンパク質)から、マイクロスケールの細胞内構造(アクチン骨格

や接着斑)に至るまで、多階層的な細胞制御の方法論が必要である(図3)。たとえば、リングラフィによるナノオーダーの表面微細加工は、細胞サイズよりも小さな起伏を利用し、インテグリンの集合化を制御することで細胞接着を調節し、さらにはコラーゲン分子の特定アミノ酸配列との相互作用を通じて、細胞の伸展方向およびコラーゲン基質の配向化を制御する。このように、表面形状およびそのスケールに応じて配列化された骨芽細胞による骨基質配向化は、遺伝子発現レベルから精緻に制御されており、材料デザインを通じて骨組織の機能的再構築を実現するための新たな指針となっている¹³⁾¹⁴⁾。加えて、表面の化学的修飾により、細胞接着分子の誘導や吸着タンパク質の選択的配向が可能となる。たとえば、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸(RGD)配列のような特定ペプチドの固定化は、インテグリンを介した細胞接着の特異性と効率を向上させる。さらに、超親水性ポリマーを金属材料と複合化することにより、骨基質の配向形成促進と骨形成誘導とを同時に達成する材料設計も提案されている¹⁵⁾。このような先端的材料設計は、骨再建における構造的および機能的再生の両立に向けて重要な手段となり得る。

さらに興味深いことに、近年の研究により、精緻に構築された骨基質中のコラーゲン線維およびアパタイト結晶の高秩序な配向構造が、単なる機械的支持にとどまらず、骨の本質的な生理機能を支える重要な要素であることが明らかとなっている。特に、こうした配向構造が細菌感染に対して高い抵抗性を示すことが実証されており、骨が機械的支持構造にとどまらず、生体防御機能の一端を担うことが示唆される¹⁶⁾。すなわち、骨基質の高度に秩序化された構造は、感染制御や免疫応答の調節といった機能にも関与しており、骨はもはや単なる支持組織ではなく、生体内における高度な情報処理および機能制御を司る組織として再定義されつつある。

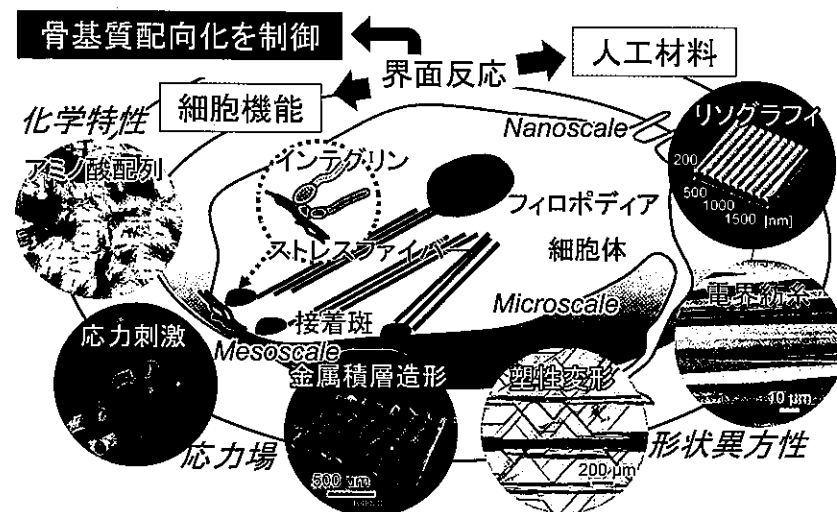


図3 骨基質配向化制御のための人工材料-細胞界面反応デザイン

材料と生体との界面において、細胞構成要素のサイズに応じたマルチスケールの統制に基づき、骨基質配向化が誘導される。具体的には、ナノスケールの核酸・タンパク質から、ミクロスケールのアクチン骨格や接着斑に至るまで、階層的な細胞制御機構が関与している

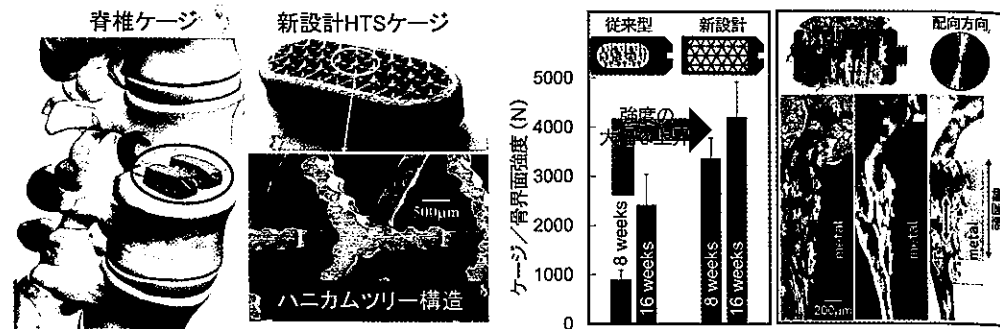
5. 骨基質再建を実現する脊椎デバイス創製

脊椎固定術においては、椎体間ケージ内に自家骨を充填する方法が標準治療として広く確立されている。たとえば、腰椎すべり症などの脊椎疾患治療では、椎体間固定に脊椎用インプラントが使用されるのが一般的であり、標準的な治療として中空ケージ内に自家骨を移植する方法が採られている。しかしながら、自家骨には採取量に限界があるほか、採骨部位における疼痛、変形、さらには神経損傷などの合併症がしばしば問題となる。また、固定力不十分によりケージが椎体間から逸脱し、椎間配列の乱れや神経圧迫といった重大な臨床合併症を招くおそれがある。こうした課題に対し、筆者らは骨基質の配向性、すなわち健全な椎体において頭尾軸方向に整列するコラーゲン線維およびアパタイト結晶のc軸配向に着目し、大量の自家骨を用いずとも、埋入直後から安定性を発揮し、長期的に生体の一部として機能する多孔性配向誘導型デバイスを設計・開発した²⁰⁾。本デバイスでは、頭尾軸方向への骨基質配向性の誘導が可能な構造を備えており、健全椎体と同様に、コラーゲン線維およびアパタイト結晶のc軸が特定方向に優先的に配列されるよう設計されている。具体的には、このデバイスには「ハニカムツリー構造(Honeycomb Tree Structure®: HTS)」が組み込まれており、荷重が加わらない初期段階でも骨芽細胞の規則配列化を誘導するとともに、骨髓液の流動性を確保するための溝と孔が設けられている。この構造は、これまで筆者らが明らかにしてきた以下の知見に基づくものである。

- ①骨の機械的特性はコラーゲンおよびアパタイト結晶の基質配向性により支配される
- ②骨の基質配向性は骨芽細胞の伸展と配列化によって形成される
- ③OCYによる応力感知が骨配向性の維持・変化に重要である

HTSを搭載したケージをヒツジの椎体間に埋入し、8週および16週後に引き抜き試験を実施したところ、従来のケージと比較してHTSケージは有意に高い固定力を示し、8週時点で従来比約4倍の引抜強度が確認された。この高強度は、誘導された骨組織の微細構造に起因しており、従来の自家骨移植では見られない頭尾軸方向へのアパタイト配向性を有する骨が形成され、生体組織と一体化した固定デバイスとして機能した。加えて、形成された骨基質内にはメカノセンサー細胞であるOCYが頭尾軸に沿って配列しており、これにより効率的な荷重感知と骨リモデリング制御が可能となり、長期的な安定性も期待される。自家骨移植群では、初期に骨吸収を伴うリモデリングフェーズを経た後に骨形成が進行するのに対し、HTSケージでは吸収過程を経ることなく早期から骨形成が開始され、短期間で健全骨に類似した微細構造が構築された。これにより、HTSケージの使用により、健全な骨質の回復期間を大幅に短縮できることが実証された(図4)²¹⁾。

さらに近年では、上記の金属3Dプリンティング技術を応用し、生物学的因子を一切用いず



文献 21) よりクリエイティブ・コモンズ CC-BY 4.0 国際ライセンス下で改変引用

※口絵参照

図4 ハニカムツリー構造を有する新設計脊椎ケージのデザインと骨基質配向化に起因する優れた力学特性の発現

骨基質配向化原理に基づき、埋入初期における骨芽細胞の配列化と骨髓液流動、OCYの応力感受を誘導可能なHTS構造を設けることで、再生骨は元の健康骨と同様の配向化微細構造を有し、短期間で高い力学的安定性を達成することに成功した

に、幹細胞による自発的な骨形成を誘導することにも成功している²²⁾。これらの成果は、デバイスを単に生体内に埋入するのみで、細胞の分化運命を人為的に制御し得る可能性を示しており、従来の材料依存型の骨再建医療に対して、根本的なパラダイムシフトをもたらすものである。

6. おわりに

本稿では、材料表面における界面反応を基盤とした骨基質の配向誘導に焦点を当て、材料設計からその応用展開を概観した。骨の健全性を評価する上で、コラーゲン線維の走行およびそれに沿って配向するアパタイト結晶の配向構造は、重要な骨質指標の1つとして位置づけられる。骨基質の配向性は、*in vivo*における力学刺激や骨代謝の状態、さらには炎症性サイトカインなどの生体内環境に対して極めて高い感受性を有する。この特性により、骨密度や既存の骨質指標と並び、骨基質配向性は新たな診断・評価パラメータとしての有用性が極めて高い。今後の骨医療は、従来のように骨密度や骨量といったスカラー的な情報に依拠する診断から、骨基質の配向性を考慮に入れたベクトル的な評価に基づく新たな医療パラダイムへと転換していくことが期待される。

文 献

- 1) T. Nakano et al. : *Bone*, 31, 479 (2002).
- 2) T. Nakano : Part I Biological Tissues and Organ, Chapter I Bone Tissue and Biomaterials Design Based on the Anisotropic Microstructure

Advances in Metallic Biomaterials: Tissues, Materials and Biological Reactions (Edited by M. Niinomi, T. Narushima and M. Nakai), Vol.3, Springer (2015).

- 3) R. Ozasa et al. : *Calcif. Tissue Int.*, 104, 449 (2018).
- 4) J. Wang et al. : *Bone*, 181, 117024 (2024).
- 5) T. Moriishi et al. : *PLoS Genet.*, 16, e1008586 (2020).
- 6) 中野貴由 : まてりあ, 64, 317 (2025).
- 7) A. Sekita et al. : *Bone*, 97, 83 (2017).
- 8) Y. Nakanishi et al. : *Biomaterials*, 209, 103 (2019).
- 9) T. Ishimoto et al. : *Calcif. Tissue Int.*, 109, 434 (2021).
- 10) T. Matsuzaka et al. : *Biomaterials*, 279, 121203 (2021).
- 11) T. Ishimoto et al. : *J. Bone Miner. Res.*, 28, 1170 (2013).
- 12) A. Matsugaki et al. : *J. Biomed. Mater. Res. A*, 103, 489 (2015).
- 13) A. Matsugaki et al. : *Acta Biomater.*, 9, 7227 (2013).
- 14) A. Matsugaki et al. : *Biomaterials*, 37, 134 (2015).
- 15) T. Matsuzaka et al. : *Acta Biomater.*, 192, 39644943 (2025).
- 16) R. Watanabe et al. : *Biomater. Adv.*, 154, 213633 (2023).
- 17) T. Ishimoto et al. : *Scr. Mater.*, 132, 34 (2017).
- 18) T. Ishimoto et al. : *Scr. Mater.*, 194, 113658 (2021).
- 19) T. Nakano and K. Hagihara : Addit. Manuf. of Medical Devices, ASM Handbook, Volume 23A, Additive Manufacturing in Biomedical Applications (Edited by R. J. Narayan), 416, ASM International (2022).
- 20) T. Ishimoto et al. : *Spine J.*, 22, 1742 (2022).
- 21) A. Matsugaki et al. : *Spine J.*, 23, 609 (2023).
- 22) A. Matsugaki et al. : *Int. J. Bioprinting*, 10, 406 (2024).