

骨基質配向性制御による骨力学機能の早期再建 ～分子機能制御と足場材料設計の統合的配向化戦略～

Early Restoration of Bone Mechanical Function through Controlling Bone Matrix Orientation: An Integrated Strategy Based on Molecular Regulation and Materials Design

齊藤 光郁[#], 森 陶子[#], 松坂 匡晃, 松垣 あいら, 中野 貴由*

Mitsuka Saito, Toko Mori, Tadaaki Matsuzaka, Aira Matsugaki, Takayoshi Nakano

[#]: These authors equally contributed. * : Corresponding author.

大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻

Division of Materials & Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, The University of Osaka

Key words: 骨基質配向性, 骨力学機能, 配向化分子機能, 骨芽細胞配列化, 材料の幾何学的設計

はじめに

骨折リスク予測や骨再建治療では、骨密度だけで骨強度を十分に説明できず、長年「骨質」の重要性が指摘されてきた。とりわけ、コラーゲン線維／アパタイト結晶 *c* 軸の配向性は、力学機能をはじめとする骨機能を支配する極めて重要な骨質因子のひとつである¹⁾。骨基質配向性は生体内での生物学的機構に基づき、緻密に制御されている。つまり、生体内の化学環境と力学刺激の協調により自らの秩序構造を構築・最適化する階層的な機能化原理が存在し、その原理の解明は骨質劣化の本質的理解および再建戦略の構築に不可欠である。

本稿ではこの配向性を構築する仕組みを、疾患や薬剤投与に伴う分子機能に基づく内的環境制御と、足場材料を用いた力学場設計に基づく細胞配列制御という二つの視点から整理し、これらの統合的・階層的理解を通じて骨力学機能再建の新たな指針を提示する。

分子機能に基づく内的環境制御

骨の配向構造は、代謝・ホルモン・栄養といった生体内分子環境により精密に制御されることが明らかになりつつある。特に骨粗鬆症では、エストロゲン欠乏や栄養障害により骨リモデリングを司る局所分子環境が変化し、骨形成・吸収のバランスが崩れることで、骨秩序構造形成に決定的な影響を及ぼす²⁾。筆者らは、異なる骨粗鬆症モデル（低カルシウム・リン食、卵巣摘出）において、骨基質配向性

が発症機序に応じて対照的な応答を示すことを見出している。低カルシウム状態では骨密度減少に伴ってアパタイトおよびコラーゲンの配向性が著しく低下する一方で、卵巣摘出ではむしろ配向性が上昇する。これは、密度低下に対して骨が配向化によって主応力方向である頭尾軸への力学強度を補償する適応機構を有する一方で、栄養欠乏下ではその適応能自体が失われることを意味する。

さらに筆者らは、薬剤関連性骨劣化の要因が、コラーゲンとアパタイトの結合を媒介する分子の化学修飾状態の変化による骨配向構造の乱れであることを明らかとした。この分子はコラーゲン線維に局在し、アパタイト結晶の *c* 軸方向への成長を誘導する役割を担うが、修飾が阻害されるとその機能が失われ、結晶成長の秩序が破綻する。以上より、骨基質配向化は生体内分子の代謝環境や化学修飾状態によって精密に制御されており、疾患骨における配向化骨再建には分子機能に基づく介入が不可欠である。

筆者らは現在、標的分子の同定や材料表面への高分子・ペプチド修飾を通じて、局所分子環境を模倣・誘導する材料設計を進めている。これにより、生体の自己組織的な骨配向化機構を人工的に再現し、骨が本来有する自発的な配向化形成能の回復を目指している。

足場材料による細胞配列制御を介した骨基質配向化誘導

骨の配向化構造は、外力に応じて緻密に制御されており、荷重方向に最大の力学機能を発揮する。この配向化構

造は、骨組織中のオステオサイトによる応力感受と、それに基づく骨芽細胞の配列化により構築されることが明らかとなりつつある。一方で、骨折部位や人工材料の周囲など、本来有する力学刺激が十分に伝達されない環境では、この自発的な配向形成機構が発揮されず、配向化骨基質の形成が困難となる。この問題に対し筆者らは、応力伝達経路および骨芽細胞配列を、材料表面設計によって積極的に制御する方法論を確立してきた³⁾。

具体的には、人工股関節システム表面に骨の主応力ベクトルと平行な溝構造を導入することで、主応力方向に沿った高配向化骨の再建に成功した。これは、インプラントから骨への主応力の連続的な伝達を促し、骨中オステオサイトの応力感受が健全な配向化骨形成を導いたことによる。

さらに、材料表面に一方方向の周期的な微細配向構造を付与することで、骨芽細胞の配列方向を直接制御できることが明らかとなった。表面に方向性をもつ微細構造を設けると、細胞接着部位がトポグラフィーに規定され、細胞内張力が一方方向に偏る。この張力の異方性により細胞全体が伸展し、一方方向配列の誘導が可能となる⁴⁾。

このように、材料表面の幾何学的設計は、応力伝達経路と細胞配列の両面から骨基質配向化制御を可能とする。

結果として、骨芽細胞が形成するコラーゲン線維およびアパタイト結晶が同一方向に整列し、骨基質の配向化とそれに基づく力学強度の早期回復に寄与する。すなわち、生体が有する配向化機構を模倣し、材料設計を通じて再現・制御することは、骨の力学機能を人為的に再構築する新たな戦略となる。

おわりに

骨は、分子レベルから組織レベルに至るまで階層的な秩序構造を有し、その配向化機構は生体分子の化学的制御と力学的刺激応答の精緻な協働によって維持されている⁵⁾。筆者らの一連の研究により、骨の配向構造は分子機能と応力伝達という異なる要因が動的・相補的に連動することで初めて構築されることが明らかとなってきた。

真に機能的な骨の再建を実現するためには、分子レベルでの機能制御による内的環境制御と、細胞・組織レベルでの力学的応答を誘導する外的環境設計を統合し、生体が本来有する自発的な配向化機構を材料の設計によって人為的に再現・誘導する必要がある。このような分子機能制御と足場材料設計の統合的配向化戦略は、骨粗鬆症や薬剤関連性骨劣化における骨質劣化の根本的克服に資するとともに、人工関節や骨補填材を用いた骨機能の本質的再建にも新たな展開をもたらすと期待される。

謝辞

この度の若手研究者賞受賞および貴重な執筆の機会を与えてくださった学会役員の先生方に深謝申し上げます。本研究は国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）（JPMJCR2194, JPMJCR22L5）、日本学術振興会科学研究費助成事業（23H00235, 24H00382）の支援を受けたものです。

引用文献

1. Nakano T, et al: Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by microbeam X-ray diffractometer system, *Bone*, 31, 479-487, 2002
2. Ozasa R, et al: Osteoporosis changes collagen/apatite orientation and Young's modulus in vertebral cortical bone of rat, *Calcified Tissue International*, 104, 449-460, 2019
3. 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
4. Matsugaki A, et al: The alignment of MC3T3-E1 osteoblasts on steps of slip traces introduced by dislocation motion, *Biomaterials*, 33 (30), 7327-7335, 2012
5. Matsuzaka T, et al: Control of osteoblast arrangement by osteocyte mechanoresponse through prostaglandin E2 signaling under oscillatory fluid flow stimuli, *Biomaterials*, 279, 121203, 2021

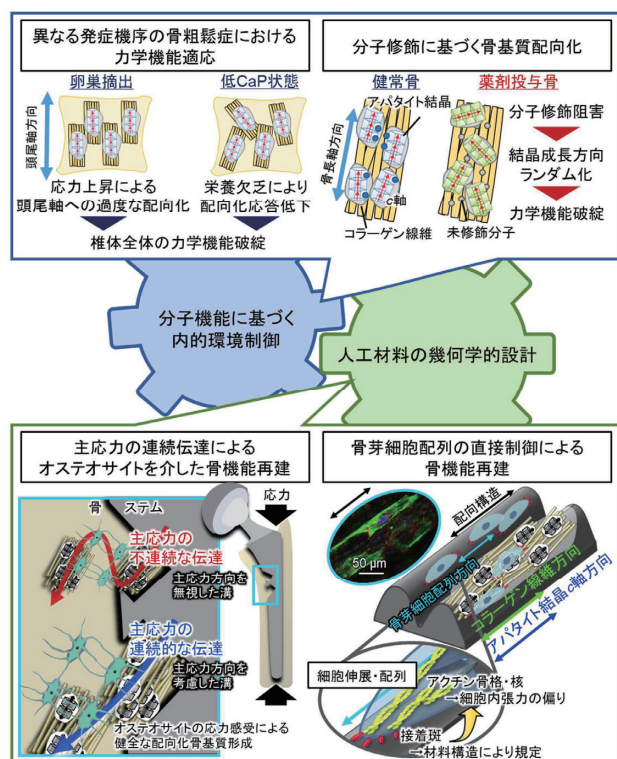


図 配向化骨再建のための統合的戦略。生体内分子機能を考慮した内的環境制御と力学的応答を誘導する幾何学的設計の両者が不可欠である。