

Medical Science Digest MSD

Vol.48
No.9
2022
通巻638号

8

臨時増刊号

メディカル・サイエンス・ダイジェスト

特集

ビッグデータ解析に基づく がんの統合的理解と治療戦略

Integrated understanding and treatment strategies for cancer based on big data analysis

特集編輯 宮野 悟

(東京医科歯科大学 M&D データ科学センター)

Satoru Miyano

M&D Data Science Center, Tokyo Medical and Dental University

佐伯 龍之介・小川 誠司

(京都大学 腫瘍生物学 (病理学第二講座))

Ryunosuke Saiki, Seishi Ogawa

Department of Pathology and Tumor Biology

Graduate School of Medicine, Kyoto University

梶野 泰祐・高橋 隆

(愛知県がんセンター研究所)

(愛知県がんセンター)

Taisuke Kajino, Takashi Takahashi

Aichi Cancer Center Research Institute,

Division of Molecular Diagnostics

Aichi Cancer Center

斎藤 優樹・片岡 圭亮

(国立がん研究センター研究所)

Yuki Saito, Keisuke Kataoka

Division of Molecular Oncology,

National Cancer Center Research Institute

三森 功士

(九州大学病院別府病院)

Koshi Mimori

Kyushu University Beppu Hospital

中川 英刀

(理化学研究所)

Hidewaki Nakagawa

RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Lab for

Cancer Genomics

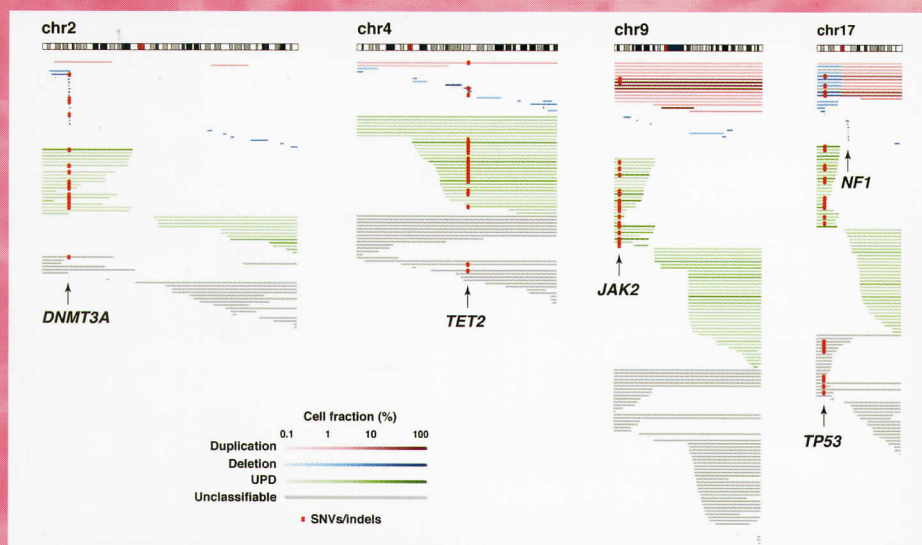
伊東 聡

(東京医科歯科大学 M&D データ科学センター)

Satoshi Ito

Department of Integrated Analytics, M&D Data Science

Center, Tokyo Medical and Dental University



がん転移が骨脆弱化をもたらす原理解明

—骨のコラーゲン／アパタイト配向性に着目した 骨治療への材料工学的アプローチ—

Materials scientific approaches for bone metastasis therapy based on collagen/apatite microstructure in bone matrix

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

■ Abstract ■

がん転移骨は著しい骨力学機能の低下をもたらす、再骨折リスクの上昇など深刻な病態を招く一方で、その機序は依然として不明であり、有効な治療法も充分には確立されていない。骨の機能化には、骨密度以上に骨の力学機能を支配する、材料工学に基づく骨質指標である骨基質配向性に基づいた機能発現が不可欠である。筆者らは、転移骨における骨脆弱化の要因を骨基質配向性に着目しつつ材料工学的手法により明らかにすると同時に、骨系細胞とがん細胞の相互作用を生物学的手法により解明し、転移骨の治療を可能とする創薬ターゲットの模索を目指している。

Key Words: Bone microstructure, Collagen/apatite, Bone metastasis, Cell arrangement, Osteoblast

構造に注目した治療戦略が求められる。

正常骨は、図1に示すように、解剖学的部位に応じた特異なアパタイト結晶のc軸配向性を示す³⁾。尺骨、腰椎骨では、それぞれ、骨軸方向、頭尾軸方向に沿った1軸配向性を示す。咀嚼荷重の影響を受ける歯冠直下の下顎骨部では、咀嚼にともなう局所応力分布を反映し変化する。一方で、頭蓋骨では縫合線、骨成長の影響を受けて骨面に沿った2次元配向性を示す。すなわち正常骨では、*in vivo* 応力に適応したコラーゲン／アパタイトの優先配向性を示し、必要とされる力学特性に応じた配向化構造を構築する。骨基質配向性は、3次元での最大主応力ベクトル分布の影響を強く受けて変化する骨質指標といえる。

骨アパタイトの秩序だった結晶学的配向性は、細胞配列パターンの異方性により制御される^{4, 5)}。骨芽細胞の一方向性配列化は、産生するコラーゲン線維の方向性を規定し、正常骨では、コラーゲン線維方向に沿って自己組織的にアパタイト結晶c軸が優先配向化することで、骨基質の配向化構造が構築される⁵⁾。すなわち、骨強度を決める骨基質配向性は、骨芽細胞配列度により一意的に理解することができる。こうした細胞の規則配列化と骨基質配向性との関連は、細胞接着・細胞骨格形成に関わるいくつかの遺伝子により緻密に制御されることを見出している⁶⁾。正常骨では骨配向化の分子シグナルによる骨機能化がなされる一方

■ 骨質指標としての骨基質のコラーゲン／アパタイト配向性

2000年、NIH（米国国立衛生研究所）より、骨強度の予測には骨密度以外の骨強度を表す指標としての「骨質」パラメータの探索が必要であることが提言された¹⁾。筆者らは材料工学の観点から、コラーゲン／アパタイトの3次元配列を意味する骨基質配向性に注目し、その優先配向方向や配向度が骨質指標の一つとして非常に重要であることを示してきた²⁾。疾患骨や再生骨の機能・強度診断には、従来から用いられている骨密度の評価だけでは不十分であり、骨中のアパタイト結晶がもつ極めて異方性の強い六方晶系をベースとする

Aira Matsugaki, Takayoshi Nakano
Division of Materials & Manufacturing Science
Graduate School of Engineering, Osaka University

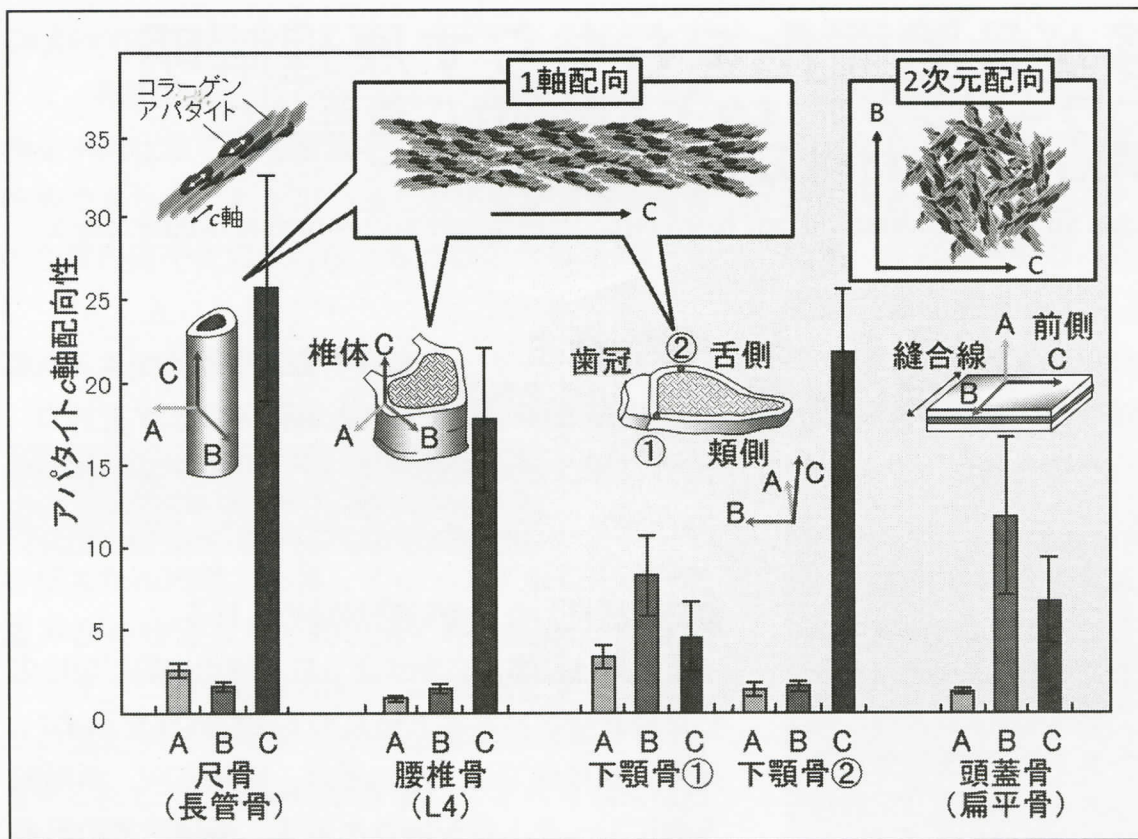


図1 皮質骨における特異なアパタイト結晶c軸配向性の解剖学的部位依存性。正常な皮質骨では、*in vivo* 応力に依存して異方性アパタイト結晶の骨基質内での配向性が決定される。文献³⁾より改変引用。

で、がんによって代表される細胞の異常化は重篤な骨劣化をもたらし、その多くが骨基質の配向化微細構造破壊に起因することが近年明らかになりつつある。

■がん転移による骨基質配向性変化

骨はがん転移の主要標的臓器であり、乳がんや

前立腺がんの多くで骨転移による骨脆化を招く。特に造骨性転移は骨形成促進により高骨密度骨を示すにも関わらず非常に脆く、易骨折性の難治疾患である。これは、がん転移による骨の脆弱化が骨密度では説明不可能であり、骨密度に基づいた既存のがん研究・転移医療の限界を意味している。

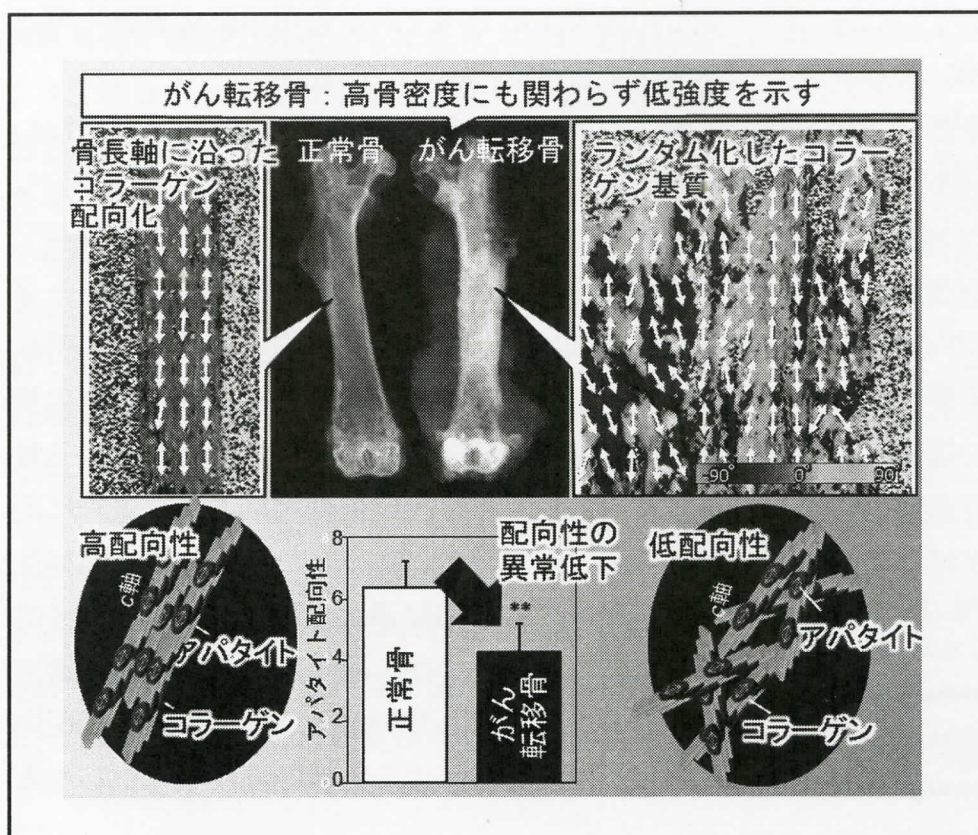
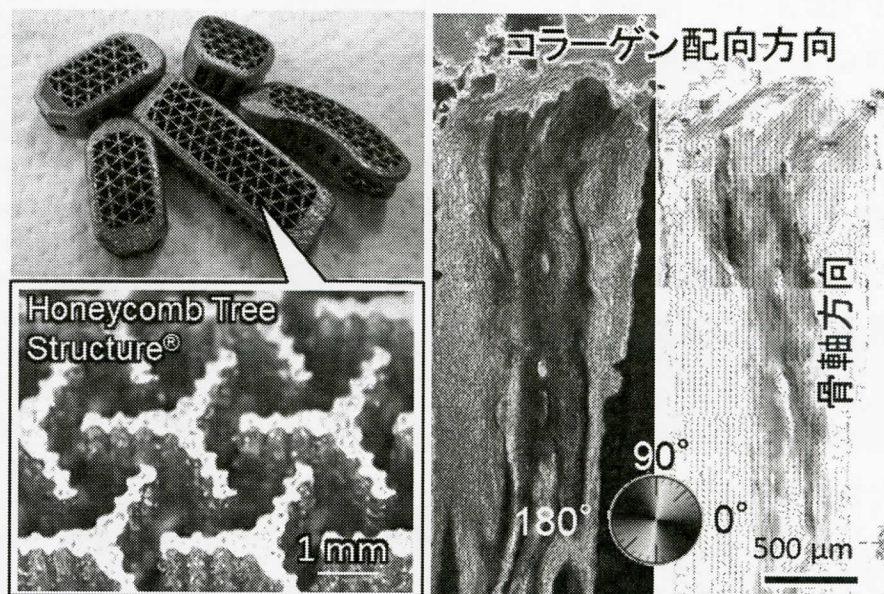


図2 がん転移による骨の脆弱化は、骨芽細胞—がん細胞間での直接接触を起点とした骨基質（コラーゲン／アパタイト）配向化異常によりもたらされる。文献⁷⁾より改変引用。

図3 配向性に着目した脊椎固定用デバイスの開発。早期の配向化骨形成を期待する新しい多孔体構造 (Honeycomb Tree Structure[®])。デバイス埋入により、頭尾軸方向に配向化したコラーゲン線維を形成する。文献¹³⁾より改変引用。



筆者らは、骨基質配向性の劣化が、がん転移による骨折リスク上昇の重要因子であることを発見した(図2)⁷⁾。すなわち、がん転移による骨の脆弱化は、従来の治療指標である骨密度以上に、骨基質配向性の低下によりもたらされる。正常骨では骨表面に一層に配列した骨芽細胞の規則的な作用により秩序だった骨形成がおこなわれた一方、がん転移骨では、異常配列化した骨芽細胞による無方向性の骨形成を生じた^{8,9)}。さらに、*ex vivo* がん転移モデルにより、がん細胞—骨芽細胞間では動的相互作用を起点とした細胞間結合の形成が骨芽細胞配列化低下による骨機能不全を招くことを発見した¹⁰⁾。

こういったがん転移による骨脆弱化に加えて、近年では感染・免疫の生体防御機構と骨脆弱化の関連も明らかになりつつある。新型コロナウイルス感染重症化を引き起こす原因タンパク質のひとつであるインターロイキン6 (IL-6) は、生体恒常性維持に必須のサイトカインであるが、その過剰産生は関節リウマチや関節炎等の疾患の引き金となり、炎症や骨破壊をもたらす。分極化マクロファージとの共培養により、骨芽細胞の規則配列化は破綻し、骨基質配向性劣化をもたらす。炎症状態では、炎症性マクロファージがIL-6を介して

骨芽細胞を攻撃し、その細胞骨格構造を変化させることで、配列化不全により骨の機能を変化させることを示唆している¹¹⁾。こうした発見は、がん転移や、将来的には関節リウマチに代表される免疫疾患による骨機能不全を防ぐ創薬や感染症治療の現場で新たなターゲットを提示できる可能性を示している。さらには、骨基質配向性を基軸にした患者ごとに機能するカスタム金属人工関節材料の開発につながることが期待される。

■骨基質配向性を基軸とした骨疾患治療デバイス開発

細胞の規則配列化を人為的に制御し、骨基質配向化を誘導することができれば、配向性劣化により脆弱化した骨の健全な再建が可能となる。たとえば材料表面の異方性構造を制御することで、任意の骨基質配向性を得ることができる。具体的には、超高速レーザ加工技術や積層造形法による形状制御、さらには応力場の制御によって可能であり、細胞配列化に基づく骨基質配向化方向や配向度の自在な制御を実現している。いずれの場合も材料の異方性表面形状が、骨芽細胞の優先配列化をもたらし、アパタイトが配向化した再生骨を短期間で形成可能である。2021年4月には骨配向化誘導が可能な脊椎固定用デバイス「UNIOS (ユニ

オス) PL スペーサー」が薬事承認, 7 月には上市化された (図 3) ¹²⁾。椎体骨との接触面に金属 3D プリンタによる特殊微細構造 (Honeycomb Tree Structure®) を設計することで, デバイス表面および内部での配向化骨が誘導されることから, 大量の自家骨移植などの処置を行わずに優れた骨癒合を得ることが可能となる ¹³⁾。デバイス表面の微細配向溝構造は, 骨芽細胞の一方向伸展・配列化をもたらし, 骨再生早期から配向化した骨組織の再建を可能とする。こうした細胞の規則配列化を起点とした骨基質配向化は, インテグリンによる接着斑活性化を介した分子機序により制御され, 遺伝子レベルから配向化のコントロールをも可能である。

■おわりに

骨の健全な力学機能発揮に必要な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, 骨健全化のためのがん骨転移研究について紹介した。がん転移骨の脆弱化は, 既存の骨医療では見落とされてきた骨基質配向化破綻が主要因となり引き起こされる。こうした骨基質配向性の劣化を人為的に制御し骨健全化のための配向化誘導デバイスは, 骨再生初期から細胞の規則配列化を促し, 骨機能化を実現可能である。これまでの骨医療には存在しえない概念であった骨基質配向性を考慮した骨がん治療は, 骨の「量」から「質」へと視点を変える医療革新を導くものと確信している。なお, 本研究の一部は, 科学研究費補助金基盤研究 (A) (20H00308), 基盤研究 (S) (18H05254) の支援により実施されました。

文 献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. J Am Med Assoc, 2001; 285: 785-95. DOI: 10.1001/jama.285.6.785.
- 2) Ishimoto T, Nakano T, Yamamoto M, *et al.* 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, 2013; 28: 1170-9.
- 3) Nakano T, Kaibara K, Tabata Y, *et al.* Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by microbeam X-ray diffractometer system. Bone, 2002; 31: 479-87.
- 4) Matsugaki A, Aramoto G, Nakano T. Abnormal arrangement of a collagen/apatite extracellular matrix orthogonal to osteoblast alignment is constructed by a nanoscale periodic surface structure. Biomaterials, 2015; 37: 134-43.
- 5) Matsugaki A, Isobe Y, Saku T, *et al.* 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, 2015; 103: 489-499.
- 6) Nakanishi Y, Matsugaki A, Nakano T. Unique arrangement of bone matrix orthogonal to osteoblast alignment controlled by Tspan11-mediated focal adhesion assembly. Biomaterials, 2019; 209: 103-10.
- 7) Sekita A, Matsugaki A, Nakano T. Disruption of collagen/apatite alignment impairs bone mechanical function in osteoblastic metastasis induced by prostate cancer. Bone, 2017; 97: 83-93.
- 8) Sekita A, Matsugaki A, Ishimoto T, Nakano T. Synchronous disruption of anisotropic arrangement of the osteocyte network and collagen/apatite in melanoma bone metastasis, Journal of Structural Biology, 2016; 197: 260-270.
- 9) Kimura Y, Matsugaki A, Sekita A, *et al.* Alteration of osteoblast arrangement via direct attack by cancer cells: New insights into bone metastasis, Scientific Reports, 2017; 7:44824
- 10) Matsugaki A, Kimura Y, Watanabe R, *et al.* Impaired alignment of bone matrix microstructure associated with disorganized osteoblast arrangement in malignant melanoma metastasis, Biomolecules, 2021; 11: 131.
- 11) Matsugaki A, Matsumoto S, Nakano T, A novel role of interleukin-6 as a regulatory factor of inflammation-associated deterioration in osteoblast arrangement, International Journal of Molecular Sciences, 2020; 21: 6659.
- 12) UNIOS PL スペーサー (医療機器製造販売承認番号: 30300BZX00111000), https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/510462_30300BZX00111000_A_01_01
- 13) Ishimoto T, Kobayashi Y, Takahata M, *et al.* Outstanding in vivo mechanical integrity of additively manufactured spinal cages with a novel “honeycomb tree structure” design via guiding bone matrix orientation, The Spine Journal, 2022, online.