

# 社会に見えるかたちで 還元したいという気持ちは 必要です

大阪大学大学院 工学研究科マテリアル生産科学専攻

中野 貴由 教授



(NEDO産業技術研究助成)

- ◆アパタイト・ナノ結晶配向を利用した新たな臨床用硬組織評価・診断法の開発（平成15～17年度）
- ◆アパタイト・ナノ結晶配向を利用した新たな臨床用硬組織評価・診断法の開発（継続）（平成18～20年度）

骨密度から骨質へ—— 骨の強度は従来からの指標である骨密度に加えて、生体アパタイトの配向性（結晶の並び方や向き）といった骨質パラメータによって支配されることが分わかってきた。生体アパタイトの配向性を手掛かりにすることで、より正確に“骨の強さ”を導き出すことを可能とした世界初の骨質評価X線回折装置「R-AXIS BQ」を（株）リガクと共同開発した大阪大学大学院の中野貴由教授にお話をうかがった。

## 金属材料から生体材料へ

本格的な高齢化社会を迎え、変形性関節症や骨粗鬆症などの人体の硬組織（骨、歯）疾患の深刻化が叫ばれて久しい。前者の日本国内における患者数は700万人以上（予備軍を含めると3,000万人）で治療法の一つである人工インプラント置換術数は、例えば膝関節の場合、年間約4万件が報告されている。また、後者の推定患者数は1,000万人にのぼり、50代女性の実に4人に1人が骨粗鬆症とも言われている。

一方、再生医工学技術の急進展により、これまで不可能とされていた骨の再生も現実味を帯びてきた。しかしながら、骨の再生組織が本来の組織・特性を回復しているか否かの確認——表面的には治ったように見えても、強度が十分であるかを見極めること——は困難

で、骨の強度を計測する技術の確立と臨床応用が緊急の課題となっている。以上のような現状に対応するためには、現在用いられているレントゲン、CTを使った骨量・骨密度の平面的・立体的な計測手法では骨の強度の診断という用途目的には限界を迎えつつある。

ところで近年、骨の強度を診断する上で注目を集めている新たな指標に骨質がある。従来の指標である骨密度（Bone Mineral Density）が生体アパタイトの密度（存在量）を測定するものだったのに対し、骨質（Bone Quality）は骨強度を表す骨密度以外の支配因子だ。元来、骨はコラーゲン線維と生体アパタイト・ナノ粒子が結合した高度に制御された微細構造を持っている。生体アパタイト・ナノ粒子は一定の方向に規則正しく並ぶことで強度を保っているため、この配向性を解析することで骨強度と強い相関を示す

骨質パラメータを算出することができる。

骨の生体アパタイト・ナノ粒子の配向性に着目し、平成15～17年度のNEDO産業技術研究助成において「アパタイト・ナノ粒子の配向性が骨質指標になりうる」ことを世界に先駆けて示したのが、大阪大学大学院の中野貴由教授だ。骨の研究といえば当然のごとく医学の領域と思いきや、中野先生は工学研究科マテリアル生産科学専攻である。

「私の専門は金属材料です。簡単に言うと金属をベースにした材料開発で、詳細には材料の塑性（注1）変形を扱う結晶塑性学に該当します。学生時代、所属していた馬越佑吉研究室は航空宇宙材料の研究を基本テーマに据えており、そこでまず私が選択したのは、当時はかなりホットな素材であったチタンアルミ系でした（馬越先生は阪大の副学

写真中央で白く光っているのが骨のサンプル。CCDカメラもしくはX線透過像でサンプルの中心位置を割り出す。



中野先生とリガクが共同開発し、リガクが販売する骨質評価X線回折装置「R-AXIS BQ」。BQはBone Quality（骨質）の略



骨（マウス）のサンプルのアマウントを中野先生が実演



長を務められた後、現在は物質材料研究機構の理事をされています。私の研究テーマはやがて材料の異方性<sup>(注2)</sup>へとシフトしていきます。異方性の材料は総じて嫌われることが多いのですが、逆に考えればある特定の必要な方向だけに必要な力学特性を発揮するような組織制御も可能となります。」

興味深くてやりがいのあるテーマを見つけて研究を進めていた中野先生に、あるとき転機が訪れる。ざつくばらんに言うところ「ボス（＝馬越先生）と同じ領域でいくら一生懸命やっても未来は開けない」と思い至り、「これまで培ってきた材料工学の知識を存分に活かせる新たな研究分野を模索すべきではないか」と考え始めたのだ。

「人類には、ガンに代表されるように、いまだに絶対的な治療法を見出すことができない病がいくつも残されています。一日でも長く、快適かつ有意義に

生きたいという願いは、誰にとっても普遍的であるはず。しかしその願いは現状では必ずしも達成されておらず、限界があることは直視せざるを得ません。そういったことを強く意識し始めた私は、生命科学にかかわる材料の開発こそが必要ではないかと考えるようになりました。

そんな折り、整形外科医になっていた高校の同級生にたまたま再会し、話をする機会がありました。彼によれば『金属は生体の中でものすごく大事な役割を果たしている。しかし、まだ分かっていないことも多く、専門家も十分に理解しないまま使っている』と言います。金属製の生体材料といえば当時はチタンというイメージでしたから、私が取り組んできたチタンアルミ系とそう遠くない素材です。その後、文部科学省の未来開拓学術研究推進事業で再生医工学に取り組む機会があり、結

果としてこれらの一連の流れは、私が生体材料研究へと進むきっかけとなりました。そして生体組織である骨は異方性材料の典型例であることに気づきました。」

未来開拓学術研究推進事業のなかで京都大学再生医科学研究所や大阪大学歯学部との研究者らと交わった中野先生は、ついに骨の微細構造の異方性というテーマに到達。また、タイミングを同じくして、大阪大学は、臨床医工学融合研究センターを設立し、医工連携の流れを強化していくこととなる（現在、中野先生は臨床医工学融合研究教育センター教授を兼任している）。

(注1) 固体に外力を加えて変形させた時、力を取り去っても元の形に戻らない性質。

(注2) 力学的強度等が方向に依存して変化すること。例えば、縦からの力には強いが、横からの力には容易に折れる材料のことを異方性の材料と言う。





緑豊かな大阪大学のキャンパスの中で、研究に励んでいるメンバーの方々

## 2つの研究

平成15～17年度のNEDO産業技術研究助成で得られた基礎的知見をもとに、平成18～20年度まで継続となったプロジェクトで中野先生は、①骨質解析に特化した専用装置の開発、②配向性を考慮した新規概念からなる股関節インプラントの試作という実用化・臨床応用をも視野に入れた2つの研究に取り組んできた。

### 成果①——骨質解析装置を開発・販売

分析機器メーカーの株式会社リガクと共同で、骨質と骨密度を同時に測定する骨質評価X線回折装置「R-AXIS BQ」を開発、平成20年7月から同社が販売を開始した。

本装置は骨質の中でも生体アパタイトの配向性に着目。配向性を解析するためには従来より微小領域X線回折法が用いられてきたが、骨解析に特化し、しかも骨試料作製のためのハンドリングを最小限に抑えた装置はこれまで存在しなかった。本装置は骨のサンプルを専用ステージにセットするだけで、X

線回折の後、専用のソフトウェアで骨質ならびに骨密度を全自動測定できる（測定時間は5分以内）。骨強度の正確な診断を可能とする本装置は「再生骨の骨質解析、骨再生度合い」「骨再生機構の解明」「骨疾患の程度や発生メカニズムの解明」「骨疾患の創薬支援」「骨粗鬆症などの病疾患への薬剤投与効果の検証」「インプラント周囲骨の骨質解析から新規インプラントの最適設計」「遺伝子組換え動物の骨質解析・骨質変化機構の解明」等、幅広い応用が期待される。

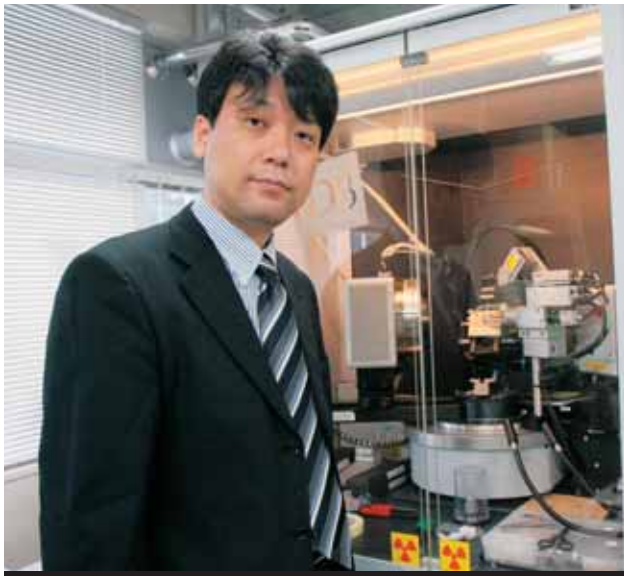
「リガクさんのX線回折技術がベースになっていますが、非破壊・非加工で見られる透視像と組み合わせていることもウリのひとつです。また、透視像は単一波長からなる特性X線を用いることから、骨密度は通常の解析より定量的であり、通常より波長の短いMoK $\alpha$ 線を用いることで、透過能、2次元面でのより正確な解析など様々なメリットもあります。X線回折の初心者でも容易に取り扱いができるよう、自動化にはとことんこだわっていますし、ソフトウェアには我々自身が研究シーンで使いたい、あり

とあらゆる要望をすべて盛り込んでいただきました」

### 成果②——新規インプラントの開発

平成18年より股関節疾患の専門家である坂井孝司氏（大阪大学大学院医学系研究科）、生体応力計算（バイオメカニクス）の専門家である安達泰治氏（京都大学大学院工学研究科）の両氏を共同研究者に迎えた。加えて実用化研究への移行に備え、製品化を目指すナカシマプロペラ株式会社メディカル事業部の参画により、生産ラインでの実現の可能性と、コストを考慮した設計・開発を推進。表面パターン化形状を持つ新規人工骨製インプラントの試作品を完成させ、ウサギ、ビーグル犬への埋入試験を行い、骨形成についての良好な知見を得ている。

「この人工骨製インプラントの新規性は、骨の量的なものだけではなく、配向性が健全に保たれる形態を持っていることです。ごくおおざっぱにいうと、患者の骨と同じように振る舞い、特性を発揮できる、生体にやさしいインプラントということが出来ます」



なかの たかよし  
1967年、岡山県生まれ。90年大阪大学工学部金属材料工学科卒業。92年大阪大学大学院工学研究科修士課程修了後、ただちに大阪大学助手に。96年、大阪大学にて博士(工学)の学位を取得。現在、大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻教授、大阪大学臨床医工学融合研究教育センター教授(兼任)、大阪大学大学院工学研究科附属構造・機能先進材料デザイン教育研究センター教授(兼任)。

## 実用化は社会への還元

骨質評価X線回折装置の製品化はもとより、着実に成果をあげているプロジェクトだが、スタートした当初、中野先生は意外にも成功へとつながる明確な実用化イメージは掴んでいなかったという。

「研究をスタートさせた時点では、正直なところ私自身もニーズを把握していませんでした。もともとは骨の部位によって配向性が異なることをシーズに、産業技術研究助成の最初の3年間は、その配向性こそが重要であることを証明していきました。実は審査の段階でNEDOさんから『考え方はおもしろいが、実際に使えるかものどうか確かめる必要がある』とのコメントを頂戴しました。以前はどちらかというサイエンスに走りがちだった私も、研究を継続していく中で、実用化に結びつきたいと、意識はずいぶん変わっていったと思います」

さて最後に、中野先生には“実用化を研く”ためにコツのようなもの、あるいは若手研究者に向けたアドバイスをお願いした。

「大学の研究者は本来、短いスパンでの社会のニーズを見るべきではないと私は考えています。ただし、この考え方も臨機応変に使い分ける必要があって、サイエンス志向のテーマであれば徹底的にサイエンス志向で、応用志向のテーマならば徹底的に応用研究を追うべきです。サイエンスと応用研究

の両極端は意外にリンクすることがあります。対して、そのあいだを行き来するような中途半端な研究、すなわち実用にもならない、社会にも貢献できない、あるいは論文にしてもインパクトをもたらさない研究は—言い過ぎかもしれませんが、個人的には—お勧めできません。たとえば物質と材料という考え方があって、物質は人類に貢献しない限りは物質に過ぎず、人類、そして社会に貢献してこそ初めて材料になるのです。その辺の石ころでも使えないものだったら物質だし、それがダ

イヤモンドであれば材料になる。材料という名前を掲げる限り、本来ならば世の中に貢献できるような物質でなければなりません。勝手に自分の研究はサイエンスだと思い込んで、実用なんて関係ないと思っている限りは、実用化はたぶんできないと思います。非常に難しい部分ではありますが、少なくとも社会に見えるかたちで還元したいという気持ちは必要でしょう。

一方で、サイエンス志向の基礎研究が今まさに必要とされています。医学系の方とも良く話をするのですが、目の前に困っている患者さんがいると何とか助けなければいけないと、これまでの医療は応用面に走りがちであったとのこと。しかしながら、新たな医療のブレークスルーのためには、もう一度、基礎に立ち返り、臨床応用に向けた独創的な技術やアイデアが必要とされています。もちろん、新規技術が生み出されても、薬事法に通らないような技術であれば宝の持ち腐れになってしまいますので、その点を考慮した上で研究は行わなければなりません。研究者にも色々なタイプがいるわけですが、最終的には、広い視野を持ち、物事を違う観点から見るのが大切だと思います」

## 骨質評価X線回折装置「R-AXIS BQ」の特徴

### ① 透過型光学系とイメージングプレートの組み合わせ

従来の配向性測定は、主に測定面を露出しなければならない反射法で、そのためには骨試料の加工が必要でした。本装置は試料のX線透過能の高いMoK $\alpha$ 特性X線を用いて、二次元検出器湾曲イメージングプレートの特徴を生かし、測定面を露出する必要がない透過法を採用したことで非破壊による骨質のマッピング測定を可能にしました。

### ② 骨密度も同時解析可能(吸収係数解析)

X線吸収を単一波長である特性X線を用いることで高分解能で測定可能であり、骨密度(面積骨密度)も同時に解析できます。

### ③ 幅広いサイズの骨に対応可能な骨質解析専用ステージ

ラット、マウスなどの小型動物骨や骨生検した骨切片などに幅広く適用可能。専用の骨質測定ステージと解析ソフトウェアにより、骨質解析を簡単に行うことができます。

### ④ 解析対象の大部分を占める長管骨や扁平骨ではサンプルをマウントするだけで、2種類の自動センタリング法による試料位置の決定からX線吸収プロファイル、骨質配向性の測定、解析データの表示までを全自動で行なうことができます。

測定手順は、[1]サンプルの長さを入力→[2]サンプルマウント→[3]測定条件入力→[4]測定開始の4ステップで解析結果を得られます。