

## 疾患骨、再生骨への新評価法の確立と 骨デザインの臨床応用技術への展開

Development of new method for evaluating pathological or regenerated hard tissues and bone design for biomedical application

馬越 佑吉 (UMAKOSHI YUKICHI)  
大阪大学・名誉教授



### 研究の概要

超高齢化社会の到来に際し、骨疾患への新たな治療法の開発や再生された骨組織の機能を評価するための新たな評価・診断法が開発が求められている。本研究では、材料工学的手法を駆使し、骨の主要成分である生体アパタイトに注目し、その骨中の密度のみでなく、配向性に代表される結晶学的特徴に注目して、骨機能および再生過程を評価するとともに、各種硬組織健全化のための骨デザインを行なった。

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学， ナノ材料・ナノバイオサイエンス

キーワード：骨再生・骨疾患、アパタイト、結晶配向、骨質、外場、足場材料

### 1. 研究開始当初の背景

Quality of Lifeの向上を目指し、骨疾患に対する新たな治療法の開発や、再生骨組織の新たな計測・診断法が開発が求められている。なかでも硬組織は、コラーゲンの周りに、イオン結晶であるナノ寸法のアパタイトが整列し、その構造が生体各部位に依存して制御された複雑な器官であるにも関わらず、その評価は、臨床上、レントゲンやCTを利用して、骨密度のみに注目してなされている。そこで骨質に注目した診断法を提案するとともに、実際に臨床応用するための要素技術の開発を行うことが不可欠である。

### 2. 研究の目的

X線回折法に基づく骨質に注目した診断法を提案するとともに、骨配向性解析のための光学系を樹立することを目的とした。とりわけ、再生医工学的手法で再生した硬組織ならびに疾患硬組織を対象として骨質を評価するとともに、各種硬組織への健全な配向性を付与するための骨デザインを行なった。

### 3. 研究の方法

微小領域X線回折法を駆使し、その光学系の構築による骨配向性を解析可能とするとともに、 $\mu$ CT装置(H17年度購入)、pQCT装置等による骨形態・骨量の解析を行った。さらにナノインデンテーション法、動的熱機械特性測定装置(H18年度購入)により再生骨を中心とした疾患硬組織の解析を行

った。

### 4. これまでの成果

4つの大項目に分類し、研究を進めることで、当初予定した以上の成果が得られた。

#### 4.1 配向性評価システムの開発

骨質としてのアパタイト配向性に注目した診断法を提案するとともに、硬組織に対する結晶学的アプローチとして、微小領域X線回折法を駆使し、結晶配向性を評価するためのシステムの構築を行なった。入射X線はコリメーターにより10~100 $\mu$ m $\phi$ まで絞ることで、微小領域での回折情報を得るとともに、一定条件下での試料揺動により回折強度の平均化を行うよう調整した。その結果、(002)、(310)面の法線ベクトルが、設定領域に含まれる場合に、回折線が検出可能となった。尚、回折X線は湾曲型1次元PSPCと平面型2次元PSPC、もしくはイメージングプレートを用いることで、対称反射以外の回折も含めて、 $2\theta$ に対し同時計測を行った。硬組織の力学的機能を規定すると予想されるアパタイト結晶配向性、また間接的にはコラーゲンの線維伸長方向が、高精度に測定可能となった。さらに、反射光学系と透過光学系を組み合わせることにより、1軸配向性(例えば、大腿骨や尺骨)のみならず、2次元配向性(例えば、頭蓋骨)、3次元配向性(例えば、下顎骨)の解析が可能となった。こうした新しい光学系の開発により、局所的な骨微細構造(アパタイトc軸配向度)の定量化が可能となった。こうした成果に基づき、生体硬組織各部位での配向度データベースの構築を行なうための

〔4. 研究の主な成果 (続き)〕  
万全の準備を整えることが出来た。

#### 4.2 硬組織の欠損モデルの作製とその解析

再生医工学研究の目覚ましい進歩は、過去には再生不可能とされた巨大骨欠損部の再建さえも可能としているものの、ミクロな骨質レベルでの健全な骨再建に関しては不明である。そこで前項での配向性解析システムの早期構築に基づき、硬組織欠損モデルの作製とその再生過程の解明、さらには外場利用による配向性制御法について研究を遂行し、これまでに幾つかの国際的成果を見出した。

例えば、ウサギ骨再生モデルによる検討の結果、配向性は、*in vivo* 応力分布と極めて強い相関を示すとともに、力学機能を再生期間にて支配する決定因子であることを明らかにした。すなわち、レントゲン等で解析した骨密度の回復を基準に、配向性をはじめとした骨微細構造の修復を判定することはできないことを示した。

#### 4.3 再生硬組織への外場印加効果の検討

骨再生時の力学機能は配向性に支配され、さらにその配向性は通常の方法であると骨密度が回復しない限り、早期での正常な状態への回復は原理上困難であることから、外場印加効果を用いて、骨再生時の配向性の制御が可能となった(特許の関係上詳細は省略)。

#### 4.4 その他方法による評価と配向性利用による硬組織疾患モデルの解析

微小領域 X 線回折法による配向性解析に加えて、pQCT 法、 $\mu$ CT 法さらには医療現場で必須の要素である非侵襲法を実現するための手法(秘密保持契約の関係から省略)による新しい総合的骨量・骨質評価法を検討し、臨床応用への道筋ができた。

#### 5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

本研究は、材料学的指標であるアパタイト結晶の配向性が骨密度よりもはるかに強く骨機能を反映するという技術シーズに基づき、配向性を骨密度に代わる新たな骨質指標として臨床適用する世界に先駆けた試みである。臨床を強く指向した研究の遂行が、再生骨、疾患骨を用いた低侵襲での骨配向性評価システムの構築を完成させた。さらに、本システムの利用は、骨再生過程の解析、骨疾患形成メカニズムの解析といった、骨バイオロジーの解明の一端を担い、学術的価値をも創成している。こうした成果は、(材料)工学、医歯学、双方の視点から重要性が認められ、国内外

で高い評価を受けている。材料工学分野では、材料工学の新たな可能性の拡大への顕著な貢献が認められ、日本金属学会 功労賞、日本金属学会 功績賞等多数、医歯学分野では、骨密度評価に依存した骨医療を覆す極めて重要な研究であることが認められ、日本バイオマテリアル学会 科学奨励賞、日本骨代謝学会 優秀演題賞、日本骨形態計測学会 学会賞等、多数の受賞を受けた。さらに、本研究に関する招待講演は国際会議を含めて極めて多く、既に30件以上の講演を行っている。本指標、本システムが、骨診断基準のスタンダードとしての地位を獲得しつつある段階にもはや到達していると言っても過言ではない。

#### 6. 主な発表論文

【下記主要論文を含む、発表論文等 120 報、32 件の招待講演を含む 150 件超の講演】

- M. Kashii, J. Hashimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi and H. Yoshikawa: Alendronate treatment promotes bone formation with a less anisotropic microstructure during intramembranous ossification in rats; **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, 26, 24-33, (2008).
- M. Tane, S. Akita, T. Nakano, K. Hagihara, Y. Umakoshi, M. Niinomi, and H. Nakajima: Peculiar elastic behavior of Ti-Nb-Ta-Zr single crystals; **Acta Materialia**, 56, 2856-2863, (2008).
- T. Nakano, T. Kan, T. Ishimoto, Y. Ohashi, W. Fujitani, Y. Umakoshi, T. Hattori, Y. Higuchi, M. Tane and H. Nakajima, Evaluation of Bone Quality near Metallic Implants with and without Lotus-Type Pores for Optimal Biomaterial Design, **Materials Transactions**, 47, 2233-2239, (2006).

#### 【受賞】

**馬越佑吉**: 日本金属学会功労賞他、本研究に関連する受賞 11 件

#### 【新聞報道等】

“骨の質、正確に判定 強さ・もろさや回復状況 阪大・リガクが新装置”, **日本経済新聞**, 2008 年 7 月 21 日

“粒子の配列で骨のもろさ調査～阪大, 主成分アパタイト解析”, **日本経済新聞**, 2006 年 2 月 10 日

“骨の健康診断に新指標 症状の把握, 正確に” **日本経済新聞**, 2006 年 4 月 24 日

“New Parameter for Bone Quality” **The Japan Journal**, Vol. 3 No.8 (2006), pp.29. 他多数

#### 【ホームページ】

<http://www.mat.eng.osaka-u.ac.jp/mse3/mse3-homeJ.htm>