

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和2（2020）年度 中間評価用〕

平成30年度採択分
令和2年3月31日現在

骨異方性誘導のための「異方性の材料科学」の構築

Materials Science of Anisotropy for induction of
bone tissue anisotropy

課題番号：18H05254

中野 貴由 (NAKANO, TAKAYOSHI)

大阪大学・大学院工学研究科・教授



研究の概要（4行以内）

「異方性」を基軸に材料工学・生物科学の融合の下に、必要な方向に究極的な高機能特性を引き出すための新学理「異方性の材料科学」構築を目指す。生体骨そのものの異方性制御、ならびにあたかも生体骨として振舞う異方性骨代替材料の創製を目指し、骨異方化機能を有する複数の遺伝子を発見するとともに、骨異方性誘導の原理に基づいたインプラント創製に成功した。

研究分野：材料工学

キーワード：生体機能材料、骨異方性、金属積層造形

1. 研究開始当初の背景

骨組織中の多くを占める骨アパタイト結晶の *c* 軸配向性は、『新たな骨質指標』として、骨密度以上に重要であるものの、最先端の骨再生手法を駆使しても、健全な骨配向性組織の回復は望めない。骨異方性誘導を明確に目指した骨再生・骨代替材料の開発が強く求められており、そのためには、骨異方性の自発的構築機構の解明・制御と異方性骨代替インプラントの創製の両視点からのアプローチが不可欠である。

2. 研究の目的

「なぜ骨異方性が形成されるのか？」という「異方性」を強く意識した核心的問いに、材料工学・生物科学の両側面からのアプローチの融合による解決を目指す。具体的には、(A) 自発的骨異方性形成、(B) 人為的異方性骨代替材料創製に基づき、骨系細胞の織り成す異方性骨形成機構を解明・制御すると同時に、全く異なる側面からのアプローチとしての人為的な手法である金属 3D プリンタにより、骨異方化原理に基づく人為的骨異方性促進材料・インプラントの創製と、自発的骨配向化との相互作用解明を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、骨内外の「異方性」を中心に、疾患や失われた骨の積極的な配向性組織誘導を行うために、以下2つの全く未知な重要項目を解明する。

(A) 自発的骨異方化機構の解明

遺伝子組換えマウス骨を用いた *in vivo* 研究

と、生体内環境を注目因子に限定し模擬した細胞を用いた *in vitro* 研究を相補的に扱い、材料工学的・生物学的解析を駆使して骨異方化機能を有する遺伝子・分子の同定を行う。(B) 人為的骨異方性促進材料・インプラント創製と、自発的骨配向化との相互作用の解明
骨異方性誘導の原理に基づき骨配向化を形成可能なインプラントデバイスを創製する。金属 3D プリンタにて、造形パラメータ最適化による形状制御を駆使して骨異方性形成のための分子・細胞機序を誘導、生体骨異方化を実現する。

4. これまでの成果

これまでの研究により、当初目標を上回る、独創性や新規性が高く、学術的にインパクトの強い成果が多数得られ、最終目標である学理の構築に向けて加速的に進捗している。成果を、公表可能な範囲にて以下に紹介する。

(A) 自発的骨異方化機構の解明

(A1) 骨に存在するタンパクであるオステオカルシン (OCN) の未知の機能を解明: OCN タンパクがコラーゲン線維上へのアパタイト結晶核生成時の方位関係を規定する役割を有し、その欠損により、コラーゲンが正常に優先配向化している場合であってもアパタイトの結晶学的方位が無秩序化し、結果として骨の剛性が著しく低下（骨折リスクが上昇）することを見出した。コラーゲンとアパタイト *c* 軸は自己組織化に基づき平行関係を示すという骨医学・骨材料学における従来の常識を覆した画期的成果であり、教科書を塗り替える世界的インパクトのある発見であ

る (PLOS Genetics に受理)。

(A2) 「骨基質異方性の人為的な作り分け」を可能とする遺伝子 Tspan11 の発見: 異方的に伸展した骨芽細胞が排出するコラーゲンの配向方向を自在に操り、結果としてアパタイト異方性を決定する遺伝子 Tspan11 を発見した。基板異方性と細胞接着斑との相互作用に基づき平行・垂直の骨基質異方性が決定される分子機序の解明は従来の科学的常識を覆す画期的成果であり、今回の新発見は生体材料学のトップジャーナルである Biomaterials 誌 (IF: 10.3) に掲載された。

(B) 人為的骨異方性促進材料・インプラントの創製、自発的骨配向化との相互作用の解明

(B1) 骨異方性誘導の原理に基づいた脊椎インプラント創製: 配向化誘導溝構造を壁面に有する一方向孔を内部に設けた新設計脊椎ケージをレーザ積層造形にて、造型パラメータ最適化による形状制御を駆使して高精度に実現した。配向化誘導型ケージ内部に高配向化した骨が誘導され、自家骨を採取することなく急速に配向化骨を誘導し力学的信頼性を獲得する画期的なデバイスであり、従来の術式を根底から変える可能性が高い。

(B2) 金属 3D プリンタによるステンレス鋼の耐食性の劇的な向上: レーザ積層造形により、本来不可避の孔食の発生を完全に防止し、一般的なステンレスの定義を超越する高耐食性を与えることに成功した。本成果は当初の研究計画において予見していなかった新たな、かつ異方性の材料科学の進展に極めて重要な展開であり、Scripta Materialia 誌に速報として投稿、掲載され、Most downloaded articles にランクされるなど世界的な注目を集めている。

(B3) 非侵襲アパタイト配向性診断法の確立: 骨を摘出することなく、さらに侵襲性の高い X 線回折法を用いず、アパタイト配向性を検出する手法を検討し、超音波伝播速度を用いた測定法を確立した。本成果は、配向性指標の臨床適用への可能性を切り拓き、骨研究の権威である Bone 誌に掲載されるとともに、日本経済新聞の科学技術欄にて報道された。

5. 今後の計画

これまでの成果および採択時の審査結果の所見 (学術のみならず、社会に大きく貢献する) に基づき、当初研究計画に則りつつも臨床適用 (実用化・社会への貢献) をより意識しながら、残りの 3 年間で本研究課題の完成を目指す。(A) 自発的骨異方化機構の解明: 当初予定を上回り同定に成功した複数の骨異方化制御遺伝子について、遺伝子治療や創薬の実現を目指した配向化機序解明を行う。 具体的には、OCN や Tspan11 関連遺伝子に関して、そのアゴニスト・アンタゴニストの発見による分子ターゲットを模索、骨配向化

制御因子の薬剤としての活用を目指す。(B) 人為的骨異方性促進材料・インプラントの創製: 非侵襲配向性診断の臨床適用を目指した診断基準を構築するとともに、金属 3D プリンタを駆使した形状・材質同時制御に基づき、低弾性率・超高耐食性インプラントを創製し、材料工学と生物科学の融合により、金属材料でありながらあたかも生体骨のように振る舞うインプラントを実現する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

[1] A. Matsugaki, D. Yamazaki, *T. Nakano: Selective patterning of netrin-1 as a novel guiding cue for anisotropic dendrogenesis in osteocytes, Mater. Sci. Eng. C, 108 (2020), 110391.

[2] T. Ishimoto, R. Suetoshi, D. Cretin, K. Hagihara, *T. Nakano et al.: Quantitative ultrasound (QUS) axial transmission method reflects anisotropy in micro-arrangement of apatite crystallites in human long bones: A study with 3-MHz-frequency ultrasound, Bone, 127 (2019), 82-90.

[3] Y. Nakanishi, A. Matsugaki, *T. Nakano et al.: Unique arrangement of bone matrix orthogonal to osteoblast alignment controlled by Tspan11-mediated focal adhesion assembly, Biomaterials, 209 (2019), 103-110.

[4] S.-H. Sun, T. Ishimoto, K. Hagihara, *T. Nakano et al.: Excellent mechanical and corrosion properties of austenitic stainless steel with a unique crystallographic lamellar microstructure via selective laser melting, Scripta Mater., 159 (2019), 89-93.

[5] Y. Kunitomi, T. Nakano, *T. Matsumoto et al.: Biomimetic mineralization using matrix vesicle nanofragments, J. Biomed. Mater. Res. A, 107 (2019), 617-625.

[6] T. Nagase, T. Hori, M. Todai, S.-H. Sun, *T. Nakano: Additive manufacturing of dense components in beta-titanium alloys with crystallographic texture from a mixture of pure metallic element powders, Mater. Design, 173 (2019), 107771.

[受賞] 中野貴由: 日本骨代謝学会 学術賞 (基礎系) (2019.10), 日本金属学会 第 16 回功労賞 (学術部門) (2018.9), 他.

以上を含む、原著論文: 43 報、解説論文: 23 報、国際会議論文: 1 報、著書: 8 冊、特許: 4 件、学会発表: 143 件 (内 基調講演 13 件、招待講演: 21 件)、受賞: 39 件の関連業績。

7. ホームページ等

<http://www.mat.eng.osaka-u.ac.jp/msp6/nakano/>