

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：20106

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10916

研究課題名(和文) 新規骨質評価法を用いたin vivoにおけるステロイド性骨粗鬆症骨質に関する研究

研究課題名(英文) Research for in vivo assessment of bone quality in glucocorticoid-induced osteoporosis

研究代表者

須田 廣美(木村 須田) (Suda (Kimura-Suda), Hiromi)

公立千歳科学技術大学・理工学部・教授

研究者番号：00574857

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ステロイド性骨粗鬆症(G10)による骨折リスク上昇は、骨密度が低下する前から生じることが報告されており、骨密度とともに骨強度を規定する骨質の劣化が大きく影響することが予測される。一方、G10患者の骨質に関する詳細な研究報告は極めて少ない。そこで本研究では、in vivoで行う骨質解析を目指し、赤外イメージングとマイクロCTを駆使しながら、G10モデルラット大腿骨および腰椎の化学的かつ構造学的な骨質解析、ならび骨密度測定を行うとともに、脛骨の力学特性評価を行い、G10モデルラットの骨強度、骨密度、骨質の関わり合いを解明することを目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義は、ステロイド性骨粗鬆症(G10)のように、骨密度が低下する前に骨折リスクが上昇する骨粗鬆症について、新規骨質評価方法を構築しながら、骨強度、骨密度、骨質の関わり合いを明らかにし、骨密度に加え、石灰化度の計測が骨の評価に有効であることを示したことである。また、社会的な意義は、本研究のような多角的かつ網羅的な骨の評価方法の構築が、骨粗鬆症のみならず、くる病や骨軟化症など、骨質劣化を伴う病気の予防や診断、治療薬の開発に貢献できることである。

研究成果の概要(英文)：Fracture risk rapidly increases in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis (G10). It has been reported that the rate of increase of fracture risk in G10 was higher than the rate of change of bone mineral density (BMD). We hypothesized that bone quality parameters in G10 are remarkably changed. In this study, we assessed bone quality, BMD, and bone strength in the G10 rat model using Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopic imaging (FTIR imaging), micro-computed tomography (micro-CT), and three point bending testing in order to develop in vivo assessment of bone quality. Moreover, the relationship among bone quality, BMD, and bone strength in the G10 rat model was examined.

研究分野：材料解析学 医歯薬学

キーワード：ステロイド 骨粗鬆症 骨質 骨強度 赤外イメージング 骨密度 配向性 赤外分光法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)ステロイド性骨粗鬆症(GI0)は、副腎皮質コルチコイド(GC; グルココルチコイド)治療における副作用の一つで、長期ステロイド治療を受けている患者の30~50%に骨折が起こることが報告されている。GCは炎症を起こす疾患の治療に広く用いられ、膠原病、リュウマチ、ぜんそくの治療など、慢性病にも使用されることから、GI0患者の年齢層は幅広く、性別によらない。日本では、約120万人以上がGCを3ヶ月以上使用している。

GI0の特徴は、GCの使用開始後すぐの骨量減少が8~12%と高く、その後は数パーセントずつ減少する傾向にある。GCは、骨芽細胞や骨細胞にアポトーシスを誘発させ、破骨細胞の寿命を延長するほか、腸管からのカルシウム吸収低下、腎臓からのカルシウム再吸収低下、PTHの分泌低下を招き、二次性副甲状腺機能亢進症を介して骨密度減少と微細構造破壊に至らせることが報告されている(Tanaka Y. 2014)。また、GI0は他の骨粗鬆症と比べ、骨強度が骨密度に対してより大きく低下する。そのため、GI0に伴う骨強度低下は、骨質劣化が大きく影響すると考えられている。一方、GI0患者の骨質に関する研究報告は極めて少ない。

(2)骨質は、骨の構造特性や材質特性のことで、2000年に開催されたNIHコンセンサス会議において、骨密度と共に骨強度に影響を与える要因として定義づけられた。これ以降、骨質は注目されるようになり、評価手法を含め、研究が盛んに行われるようになった。骨質を規定する因子は、骨構造、石灰化度、骨基質、マイクロダメージ、骨代謝回転など複数存在し、それらが複雑に絡み合って骨の構造特性や材質特性になるため、骨密度とは異なり、骨強度との関わり合いを解明することは難しい。また、各骨質因子は骨代謝によって制御され、骨強度に反映される(Saito M. 2008)。したがって、骨質解析は骨代謝をモニターしながら行うのが理想である。一方、多くの骨質解析手法はin vitroで計測するものが多く、in vivoで行えるのは、マクロ構造解析を目的としたQCT、高解像度CT、高解像度MRI、およびマイクロ構造解析を目的としたマイクロCT、マイクロMRIなどによる骨の構造解析だけである。骨の材質特性を評価する手法には、赤外分光法やラマン分光法(Kimura-Suda H. 2015 著書)、核磁気共鳴などがある。しかしながら、in vivoで行われているのは、ラマン分光法(Morris M. 2015)によるものだけである。

(3)申請者はこれまで、赤外イメージング、顕微ラマン分光、同位体顕微鏡などを併用し、原発性骨粗鬆症や末期腎臓病に伴う二次性副甲状腺機能亢進症(高代謝回転骨)、無形成骨症(低代謝回転骨)による続発性骨粗鬆症の骨質解析とその可視化を行い、骨強度との関わり合いについて検討してきた。特に、骨強度とコラーゲン線維配向性やカルシウム代謝の関わり合いに着目し、赤外イメージング法を駆使した未脱灰試料におけるコラーゲン線維配向性の可視化法やカルシウム安定同位体を用いたカルシウム代謝の可視化法の開発を行なった。

その結果、二次性副甲状腺機能亢進症を発症すると、骨のコラーゲン線維配向性、石灰化度、ならびに炭酸塩含有率は有意に低下し、骨の脆弱性が増大することを示した。また、新鮮骨の薄片作製法を開発し、樹脂包埋法が骨質に及ぼす影響について示した。

(4)GI0のような骨密度が低下する前に骨折リスクが上昇する骨の骨強度と骨質の関わりを検討するためには、in vivoで行える骨質評価法と力学特性評価法の開発が必要であると考え、本研究の着想に至った。そこで、GI0モデルマウスを作製し、in vivoによる骨質評価と力学特性評価を行う方法について検討した。一方、GI0モデル動物作製には時間を要すること、マウスの個体差が大きいことから、in vivoにおける力学特性と骨質の関わり合いを短時間で検討するのは難しいと判断し、動物をマウスからより骨質を特徴付けやすいラットに変更し、安楽死させたGI0モデルラットから摘出した骨の評価を行うことにした。

2. 研究の目的

GI0に伴う骨折リスク上昇は、骨密度が低下する前から生じることが報告されており、骨密度とともに骨強度を規定する骨質の劣化が大きく影響すると予測される。一方、GI0患者の骨質に関する研究報告は極めて少ない。本研究では、in vivoで行う骨質解析を目指し、赤外イメージングとマイクロCTを駆使しながら、GI0モデルラット大腿骨および腰椎の化学的かつ構造学的な骨質解析、骨密度測定を行うとともに、脛骨の力学特性評価を行い、GI0モデルラットの骨強度、骨密度、骨質の関わり合いを解明することを目的とした。

そのため、(1)GI0モデルラットを作製、(2)3点曲げによる骨強度の評価、(3)マイクロCTによる骨密度の測定(4)カルセイン標識による石灰化速度の解析、(5)試料調整法の検討、(6)赤外イメージングによる骨質の解析、(7)赤外二色性イメージングによるコラーゲン線維配向性の評価を行い、得られたデータから、(8)GI0モデルラットの骨強度、骨密度、骨質の関わり合いを検討した。

3. 研究の方法

(1)GI0モデルラットの作製

雌性LEW/CrIcrIjラット11週齢は体重計測後、背部皮下にPrednisolone緩徐放ペレット(25mg)を埋入したGI0群(n=10)、偽手術を施したSham群(n=10)を作製し、60日間飼育した。各ラットは骨形成速度を測定するためにカルセイン標識を行なった後、体重計測、安楽死させて

から大腿骨，脛骨，腰椎(L5)を摘出して生理食塩水による洗浄を行なった。

(2)3点曲げによる骨強度の評価

G10群とSham群から得た脛骨に対し，それぞれ3点曲げ試験を行い，G10モデルラットの骨強度について評価した。

(3)マイクロCTによる骨密度の測定

G10群とSham群の大腿骨に対し，マイクロCTによる骨の3次元的な観察を行い，骨密度を得た。

(4)カルセイン標識による石灰化速度の解析

ラットにカルセインを2回投与し，2本の石灰化前線の間隔の平均値を2日間で除してから，石灰化速度を解析した。

(5)試料調整法の検討

摘出後，直ぐに生理食塩水による洗浄を施したマウス大腿骨(新鮮骨)，および洗浄後に70%エタノールによる固定，ポリメチルメタクリレート(PMMA)による樹脂包埋を施した大腿骨の薄切片を作製し，赤外イメージング法による骨質の評価を行なった。また，凍結切片法による新鮮骨の薄切片は -20°C ，PMMA包埋法を用いた薄切片は室温で6ヶ月間保存し，長期保存による骨質への影響について検討した。

(6)赤外イメージングによる骨質の解析

G10群とSham群の大腿骨および腰椎は，PMMA包埋してから薄切片($\sim 3\ \mu\text{m}$)を作製し，赤外イメージングによる骨質解析を行なった。赤外イメージの皮質骨骨膜側，中心部，骨内膜側，および海綿骨から赤外スペクトルを抽出し，ハイドロキシアパタイト，コラーゲン由来の赤外バンドから石灰化度($\text{PO}_4^{3-}/\text{Amide I}$)，炭酸塩含有率($\text{CO}_3^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$)，結晶化度($1030\ \text{cm}^{-1}/1020\ \text{cm}^{-1}$)，ミネラル成熟度($1030\ \text{cm}^{-1}/1110\ \text{cm}^{-1}$)を得た。

(7)赤外二色性イメージングによるコラーゲン線維配向性の評価

赤外イメージングによる骨質解析に用いた検体について，赤外二色性イメージングを行い，コラーゲン線維配向性と石灰化度，炭酸塩含有率，結晶化度，ミネラル成熟度の関わり合いについて検討した。

4. 研究成果

(1)G10モデルラット

試験終了時の平均体重は，試験開始時と比べて，Sham群が17.5%増加したのに対し，G10群は2.4%の増加に留まり，G10群の体重がSham群に対して有意に低値を示した。

(2)骨強度

脛骨の最大応力と靱性は，G10群がSham群に対して有意に低値を示し，Prednisolone投与により骨の脆弱化を招いたことが確認された。

(3)骨密度

G10群の大腿骨の骨密度は，Sham群に対して有意に低値を示した。この結果から，G10群の脛骨の最大応力と靱性の低下には，骨密度の低下も影響していると考えられる。

(4)石灰化速度

Sham群の大腿骨では皮質骨と海綿骨ともに石灰化前線を確認した。一方，G10群の大腿骨における石灰化前線は，皮質骨骨内膜側では認められたが，海綿骨では認められなかった(図1)。

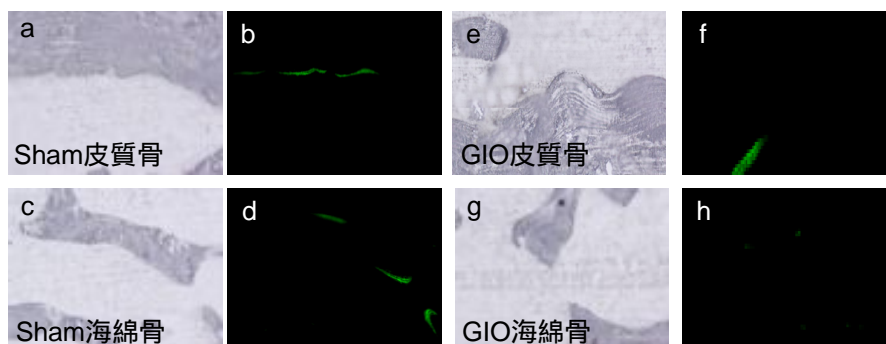


図1. ラット大腿骨のカルセイン標識
Sham皮質骨(a,b)，Sham海綿骨(c,d)，GIO皮質骨(e,f)，GIO海綿骨(g,h)

(5)骨質評価のための試料調整法

マウス大腿骨について、凍結切片法による新鮮骨の薄切片およびPMMA包埋法による薄切片を作製し、その骨質を比較した。その結果、PMMA包埋法による薄切片の石灰化度と結晶化度は高値を示し、炭酸塩含有率は低値を示した。また、それぞれ薄切片作製直後と6ヶ月保存後の骨質を比較した結果、試料調整法に関わらず、保存前後の石灰化度、炭酸塩含有率、結晶化度は有意な差が認められなかった。これらの結果から、*in vivo*で評価する骨質とPMMA包埋後の骨質は異なることが考えられる。また、凍結切片法による新鮮骨の薄切片とPMMA包埋した薄切片の骨質は、保存条件を十分に検討すれば、6ヶ月程度変化しないことが示された。

(6)石灰化度、炭酸塩含有率、結晶化度、ミネラル成熟度

G10群とSham群の大腿骨(図2)および腰椎の赤外イメージングを行ない、得られた赤外スペクトルから石灰化度、炭酸塩含有率、結晶化度、ミネラル成熟度を算出した。その結果、G10群大腿骨の海綿骨と皮質骨骨内側側の石灰化度、炭酸塩含有率、結晶化度、ミネラル成熟度はSham群に対して有意に低値を示した。一方、腰椎背側皮質骨の骨膜側、中心、骨内側側では、G10群の結晶化度、ミネラル成熟度が有意に低値を示し、腹側皮質骨中心、骨内側側では結晶化度、ミネラル成熟度がSham群に対して有意に低値を示した。頭側海綿骨は、結晶化度のみ低値を示した。これらの結果から、腰椎は大腿骨に比べて緩やかに骨質が変化することが示された。

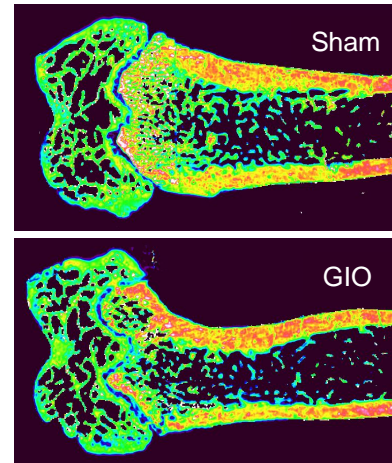


図2. 赤外イメージ
Sham, G10 大腿骨の石灰化度

(7)コラーゲン線維の配向性

大腿骨皮質骨のコラーゲン線維配向性は、Sham群、G10群共に大腿骨の骨軸に沿って配向し、大きな差異は認められなかった。それぞれ配向性を示す部位と示さない部位において、その骨質を比較した結果、配向性を示さない部位では石灰化度とミネラル成熟度が有意に低値を示した。この結果から、コラーゲン線維配向性は、石灰化度、ミネラル成熟度の劣化に伴って低下することが考えられる。

(8) G10モデルラットの骨強度、骨密度、骨質の関わり合い

骨強度、骨質、骨密度の関係を調べた結果、G10群の大腿骨皮質骨骨膜側の石灰化度と最大応力に正の相関が認められた。この結果から、G10モデルラットでは、骨密度の計測に加え、石灰化度の計測が有効であると考えられる。

<引用文献>

日本骨代謝学会 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン改定委員会編, ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2014 改訂版, 大阪大学出版会, 1-16.
宗圓聰 他, 特集ステロイドホルモンと骨, CLINICAL CALCIUM, 24 巻 9 号, 2014.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiromi Kimura-Suda, Fumiya Nakamura, Ryota Oseto, Yuya Kanehira, Dai Sato, Ryo Fujita, Masahiro Ota, Masahiko Takahata	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationships among Collagen Fiber Orientation, Mineralization, Mineral Maturity, and Crystallinity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Crystals and Liquid Crystals	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15421406.2020.1743467	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Teppei Ito, Hiromi Kimura-Suda	4. 巻 61
2. 論文標題 Degree of Orientations of Collagen Fibers and Bone Apatite Crystals in Rat Femora by Infrared Dichroism Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 115-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.job.2019.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiromi Kimura-Suda, Teppei Ito	4. 巻 59
2. 論文標題 Bone quality characteristics obtained by Fourier transform infrared and Raman spectroscopic imaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 142-145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.job.2017.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiromi Kimura-Suda, Masahiko Takahata, Teppei Ito, Tomohiro Shimizu, Kyosuke Kanazawa, Masahiro Ota, Norimasa Iwasaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Quick and easy sample preparation without resin embedding for the bone quality assessment of fresh calcified bone using fourier transform infrared imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0189650
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0189650	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Teppeï Ito, Hiromi Kimura-Suda	4. 巻 654
2. 論文標題 Analysis of Collagen Fiber Orientation in Bone Using Infrared Dichroism Imaging in Reflectance Mode	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Crystals and Liquid Crystals	6. 最初と最後の頁 244-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15421406.2017.1358052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計29件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Fumiya Nakamura, Ryota Oseto, Yuya Kanehira, Dai Sato, Ryo Fujita, Masahiro Ota, Masahiko Takahata, Hiromi Kimura-Suda
2. 発表標題 Relationships between Collagen Fiber Orientation, Mineralization, Mineral Maturity, and Crystallinity
3. 学会等名 KJF-ICOME2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumiya Nakamura, Ryota Oseto, Yuya Kanehira, Dai Sato, Ryo Fujita, Hideyo Horiuchi, Tomomi Masuya, Syota Furukawa, Masahiko Takahata, Hiromi Kimura-Suda
2. 発表標題 Femoral bone quality in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis after implantation of prednisolone pellet
3. 学会等名 ASBMR 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村-須田廣美
2. 発表標題 赤外イメージ・ラマンイメージからみた骨粗鬆症治療
3. 学会等名 第39回日本骨形態計測学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村郁哉, 大瀬戸椋大, 兼平裕也, 佐藤大, 藤田諒, 太田昌博, 高畑雅彦, 木村-須田廣美
2. 発表標題 ラット大腿骨の骨質因子と骨構造の関係
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村郁哉, 大瀬戸椋大, 兼平裕也, 佐藤大, 藤田諒, 太田昌博, 小林大二, 高畑雅彦, 木村-須田廣美
2. 発表標題 ステロイド性骨粗鬆症ラット大腿骨の骨質解析
3. 学会等名 第39回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村郁哉, 大瀬戸椋大, 兼平裕也, 佐藤大, 藤田諒, 堀内秀与, 枅谷朋美, 古川翔太, 高畑雅彦, 木村-須田廣美
2. 発表標題 ステロイド性骨粗鬆症を発症したラット大腿骨では皮質骨幅の減少と二次海綿骨の骨吸収を認めたが, 一次海綿骨と皮質骨骨内膜・骨膜側では骨形成を確認した
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村郁哉, 大瀬戸椋大, 兼平裕也, 佐藤大, 藤田諒, 堀内秀与, 枅谷朋美, 古川 翔太, 高畑雅彦, 木村-須田廣美
2. 発表標題 ステロイド性骨粗鬆症ラット大腿骨におけるコラーゲン線維配向性と骨質パラメータの相関
3. 学会等名 第23回生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村郁哉, 佐藤大, 藤田諒, 長谷川智香, 堀内秀与, 枡谷朋美, 太田昌博, 高畑雅彦, 居城邦治, 網塚憲生, 木村-須田廣美
2. 発表標題 ステロイド性骨粗鬆症モデルラットにおける骨強度と骨密度および骨質の関係
3. 学会等名 第40回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村郁哉, 兼平裕也, 佐藤大, 藤田諒, 長谷川智香, 堀内秀与, 枡谷朋美, 太田昌博, 高畑雅彦, 居城邦治, 網塚憲生, 木村-須田廣
2. 発表標題 ステロイド性骨粗鬆症ラットの腰椎の骨質は, 大腿骨の骨質に比べて緩やかに変化する
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuya Kanehira, Teppei Ito, Hiromi Kimura-Suda
2. 発表標題 Stability of calcified bone sections prepared by the newly developed frozen sectioning procedure
3. 学会等名 KJF-ICOMEF 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村郁哉, 大瀬戸椋大, 鎌田賢, 兼平裕也, 佐藤大, 藤田諒, 太田昌博, 高畑雅彦, 木村-須田廣美
2. 発表標題 赤外イメージングによるステロイド性骨粗鬆症の骨質解析
3. 学会等名 第31回北海道骨粗鬆症研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teppei Ito, Hiromi Kimura-Suda
2. 発表標題 Bone quality assessment for fresh bone using Fourier transform infrared, near infrared and Raman spectroscopic imaging
3. 学会等名 KJF-ICOMEF 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Teppei Ito, Masahiko Takahata, Tomohiro Shimizu, Kyosuke Kanazawa, Hiromi Kimura-Suda
2. 発表標題 Bone quality assessment of fresh bone using FTIR imaging
3. 学会等名 ASBMR 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Teppei Ito, Masahiko Takahata, Tomohiro Shimizu, Kyosuke Kanazawa, Hiromi Kimura-Suda
2. 発表標題 Effects of fixing and embedding on bone quality assessed using Fourier transform infrared imaging
3. 学会等名 CIF 18th (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Teppei Ito, Hiromi Kimura-Suda
2. 発表標題 Bone quality assessed using near infrared spectroscopy with near infrared reflectance accessory and microscope accessory
3. 学会等名 CIF 18th (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村 - 須田廣美
2. 発表標題 赤外イメージング・ラマンイメージングによる骨質の解析
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会北海道ブロック第2回研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤哲平, 金沢恭祐, 木村-須田廣美
2. 発表標題 骨アパタイトとコラーゲン繊維の配向性の関係
3. 学会等名 第36回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiromi Kimura-Suda, Teppei Ito, Megumi Asai
2. 発表標題 Bone Apatite Mineralization and Orientation
3. 学会等名 KJF-ICOMEF 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Teppei Ito, Megumi Asai, and Hiromi Kimura-Suda
2. 発表標題 Orientation of Poorly Crystalline Carbonated Apatite in Bone
3. 学会等名 AsianNANO 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 木村-須田廣美, 伊藤哲平, 金沢恭祐
2. 発表標題 ラット大腿骨の石灰化とアパタイトの配向性
3. 学会等名 第27回バイオフロンティア講演会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Teppei Ito, Kyosuke Kanazawa, and Hiromi Kimura-Suda
2. 発表標題 Relationship between collagen fiber orientation and hydroxyapatite crystal orientation in rat femur
3. 学会等名 CIF ' 17 (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	高畑 雅彦 (Takahata Masahiko) (40374368)	北海道大学・医学研究院・准教授 (10101)	