

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H06224

研究課題名(和文)骨基質配向化機構解明のための骨生物材料科学の構築

研究課題名(英文)Development of a novel scientific principle of "Biological Materials Science of Bone"

研究代表者

中野 貴由(Nakano, Takayoshi)

大阪大学・工学研究科・教授

研究者番号：30243182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子や機能性タンパク質レベルでの骨基質配向性の制御機構解明に挑戦し、「骨生物材料科学」という新たな学術分野を開拓した。生物が作り出す配向化構造制御機構の本質的理解に基づき、骨材料学と骨生物学の両者の融合により初めて可能となる新学術体系「骨生物材料科学」の構築を達成した画期的成果である。具体的には、破骨細胞分化因子欠損マウス骨の材料学的解析(in vivo)、異種細胞共培養モデルを駆使した配向化機構解明(in vitro)および血管微細構造の定量的解析の融合的手法に基づき、骨配向化材料を生み出す生物学的仕組みを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物が作り出す配向化基質材料の形成過程は極めて複雑であり、従来の生物科学的理解のみでは達成しえない、これまで全く未開拓の分野であった。特に骨基質配向性は新たな骨質指標として、従来指標の骨密度以上に重要である。本研究は材料科学と生物学の融合的観点から骨配向化の仕組みを解明し、新学理「骨生物材料科学」構築により新たな学術分野を開拓した。さらには、骨密度医療が現状なされている中で、本課題で見出した骨基質配向化の仕組みは、配向化に基づく骨疾患医療実現への大きな足掛かりとなることが期待され、本課題により学術的意義のみならず社会的にも極めて意義深い研究成果の創出を達成した。

研究成果の概要(英文)：A novel scientific principle of "Biological Materials Science of Bone" was developed to understand the biological scenario underlying the construction of oriented matrix structure involving bone matrix in biological system. A novel strategy combined with materials science and biology was developed based on the three kinds of methodology; materials scientific analysis of bone of genetically-engineered animals (in vivo), identification of molecular cues determining bone matrix orientation by development of coculture model with controlled cell arrangement (in vitro), and microstructural analysis of blood vessel. The developed multiple approach enabled the identification of some candidates (functional proteins) controlling the oriented architecture in bone matrix.

研究分野：生体材料学

キーワード：骨生物材料科学 破骨細胞 遺伝子欠損マウス 配向化制御機構 血管微細構造 共培養モデル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、骨密度以上に骨機能を支配する骨材料学的パラメータである骨基質(コラーゲン/アパタイト)配向性に着目し、再生骨やほとんどの代謝性骨疾患では骨基質配向性の乱れによる骨機能破綻をもたらすことを見出している¹⁾。これは材料学的手法に基づく骨解析により初めて達成された成果であるものの、その本質である基質配向化機構を明らかにするためには、遺伝子や分子レベルにまで遡り、生物学的手法を融合する必要がある。

2. 研究の目的

材料学を基軸に生物学的手法を融合する新たな試みを行うことで、遺伝子や機能性タンパク質(分子)レベルでの骨基質形成の制御機構解明に挑戦する。加えて、生物が作り出す多彩な配向化基質を対象に、材料学と生物学の融合分野としての「骨生物材料科学」という新たな学術分野の開拓を究極の目的とする。

3. 研究の方法

材料学に根差しつつ、生物学との新融合分野としての「骨生物材料科学」という新たな学術開拓を目指し、以下の具体的課題の解決に取り組む。

- (1) 造血幹細胞を起点とした正常な破骨細胞分化に関連する因子について、その遺伝子欠損マウス骨の材料学的解析に基づき配向化機序を解明する (*in vivo*)。
- (2) 異常細胞による骨配向化への関与について、異種細胞配向化共培養システムの構築により、細胞動態に基づいた配向化機序を解明する (*in vitro*)。
- (3) 骨血管ネットワーク配向性に着目し、血管微細構造の定量的理解に基づき配向化に基づく血管機能化への影響を解明する。

4. 研究成果

(1) 破骨細胞系(造血幹細胞系) 遺伝子欠損による骨配向性異常低下の発見

破骨細胞は造血幹細胞を起点とし、複数の転写関連因子によりその分化プロセスが緻密に制御されており、破骨細胞異常による骨吸収不全は高骨密度骨を形成するにもかかわらず非常にもろく、易骨折性を示す。破骨細胞分化・活性化に必須のタンパク質である src を欠損したマウス骨では、破骨細胞の活性化不全により骨吸収ができず高骨密度を示す一方で、興味深いことに、骨基質配向性、骨強度がともに低下することを発見した(図1)。このことは、造血幹細胞を起点とした細胞活性化が骨配向化に必須であることを示した画期的成果であり、骨医学の主要ジャーナルである Bone 誌に発表した²⁾。

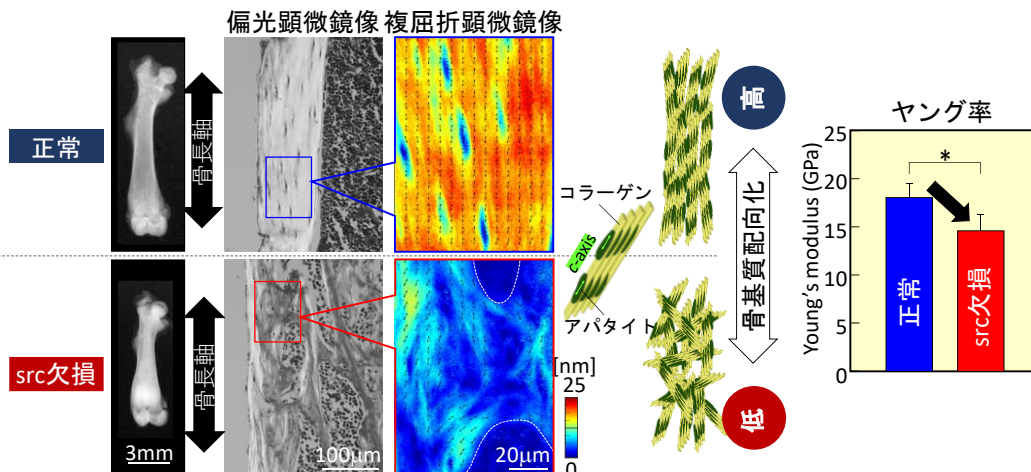


図1 src 遺伝子欠損骨では正常骨に比較して高骨密度骨を示すものの、骨長軸に沿ったコラーゲン走行は顕著に乱れた配向性を示す。src 遺伝子の欠損は骨基質配向性の異常低下に基づき、力学機能(ヤング率)の低下を招く。

(2) 異種細胞との動的相互作用に基づく骨芽細胞配列低下機構の発見

上記の破骨細胞欠損がもたらす骨基質配向化破綻の発見は、骨基質配向化には正常な細胞の活性化プロセスが必要不可欠であることを示した。一方で、異常細胞の関与は骨基質配向化の顕著な破綻をもたらす。たとえば悪性骨腫瘍形成により骨量増加を招いた骨においても、骨基質配向性の異常低下が骨力学機能の破綻をもたらす³⁾。

本研究では独自に *in vitro* 異種細胞配向化共培養システムを構築(図2A)し、異常細胞との直接的相互作用が骨芽細胞配列破綻による骨基質配向性低下をもたらすことを発見した。配向化コラーゲン基板上にて異常細胞-骨芽細胞の配向化遊走挙動を可視化(図2B)(初年度導入の蛍光顕微鏡にて取得)することで、異種細胞間での分子レベルの相互作用に基づき、細胞配列化

の破綻を招く動的機序が明らかになった。

骨芽細胞の配列状態とその接着斑の分布は、産生されるタイプ I コラーゲンの 3 次元走行方向、ひいてはアパタイト配向性を規定する⁴⁾。異常細胞とギャップジャンクションを形成し直接接触した骨芽細胞は顕著な配列低下を示し、異種細胞間での分子レベルでの相互作用が細胞配列化不全に基づき骨基質配向化破綻をもたらすことを発見した(図 2C)⁵⁾。異常細胞関与による骨微細構造変化の分子メカニズム解明は新たな創薬や骨疾患治療への展開が期待され、疾患に応じて適用可能な医療用デバイスの創製にもつながる大きな可能性を秘めている。

(3) 血管配向化微細構造解明のための材料学的解析手法の確立

上記の異常細胞の骨への関与は骨血管ネットワークを介した細胞侵入を起点として形成され、血管走行は骨基質配向性と関連した指向性を示す⁶⁾。研究代表者らは、微小領域 X 線回折法を駆使した骨の材料学的解析が、骨の 3 次元配向変化を定量的に理解可能な強力なツールとなることを示してきた一方、血管微細構造の配向性を材料学的に理解する方法論の確立が求められる。

本研究では、コラーゲン分子の偏光特性を活用した複屈折顕微鏡によるコラーゲン線維走行方向解析ならびに Sulforhodamine B 染色を用いたエラスチン線維可視化による配向角度解析を複合的に用いることで、血管中膜におけるコラーゲン/エラスチン基質材料の配向性を定量的かつ高精度に評価可能な手法を確立した(図 3)。血管微細構造は部位に応じて異なる配向化構造を示すことが見出され、血管中膜の微細構造は局所的な血流や血圧によって規定され、*in vivo* 応力場に応じた構造変化により血管機能を担保することが示唆された⁷⁾。

本研究では、生物が作り出す配向化構造制御機構の本質的理解に基づき、骨材料学と骨生物学の両者の融合により初めて可能となる新学術体系「骨生物材料科学」の開拓を達成した。生体内の基質材料はおおよそ例外なく配向化構造を発現しており、本成果は骨以外の生体内の臓器や組織に普遍的に適用可能な学問体系として発展していくことが期待される。

<引用文献>

- 1) Ishimoto T, Nakano T, et al., J Bone Miner Res 28, 1170-1179 (2013).
- 2) Ishimoto T, Nakano T, et al., Bone 103, 216-223 (2017).
- 3) Sekita A, Nakano T, et al., Bone 97, 83-93 (2017).
- 4) Nakanishi Y, Nakano T, et al., Biomaterials 209, 103-110 (2019).
- 5) Matsugaki A, Nakano T, et al., Int J Mol Sci 19, 3474 (2018).
- 6) Sekita A, Nakano T, et al., Mater Trans 58, 266-270 (2017).
- 7) Ozasa R, Nakano T, et al., J. Japan Inst Met Mater 82, 64-69 (2018).

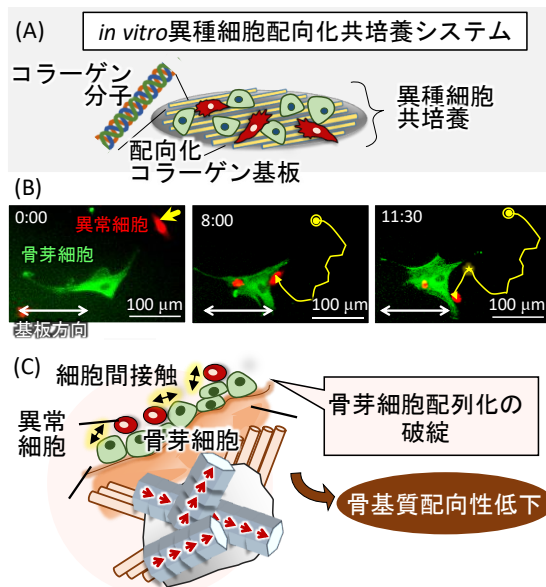


図 2 (A) *in vitro* 異種細胞配向化共培養システムの構築。(B) タイムラプス観察により、異常細胞との直接接触が骨芽細胞配列化破綻をもたらす動的機序が見出された。黄色矢印は異常細胞の遊走軌跡を示す。(C) 異種細胞間での分子レベルでの相互作用に基づく骨芽細胞配列異常により、骨基質配向性の著しい低下をもたらす機序を発見した。

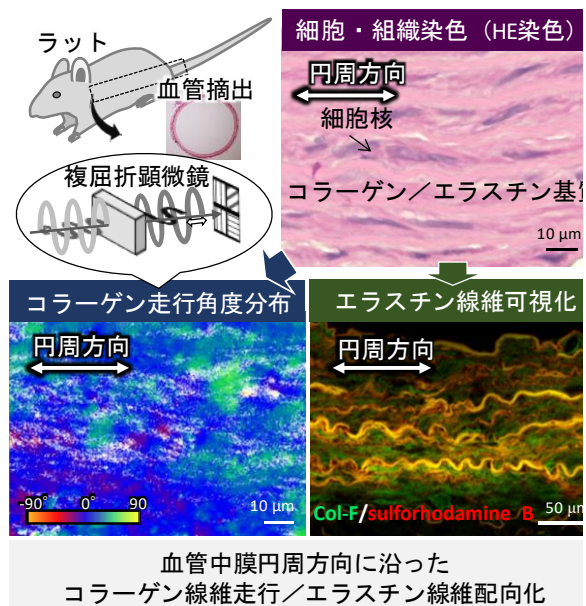


図 3 複屈折顕微鏡によるコラーゲン線維走行方向解析ならびに Sulforhodamine B 染色を用いたエラスチン線維可視化による配向角度解析により、血管中膜におけるコラーゲン/エラスチン基質材料の配向性解析手法を確立した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ryosuke Ozasa, Mayuko Nakatsu, Atsushi Moriguchi, Kyohei Sasaki, Takuya Ishimoto, Masahiro Okada, Takuya Matsumoto, Takayoshi Nakano	4. 巻 61
2. 論文標題 Analysis of bone regeneration based on the relationship between the orientations of collagen and apatite in mouse femur	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials Transactions	6. 最初と最後の頁 381-396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2320/matertrans.MT-M2019341	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 Aira Matsugaki, Daisuke Yamazaki, Takayoshi Nakano	4. 巻 108
2. 論文標題 Selective patterning of netrin-1 as a novel guiding cue for anisotropic dendrogenesis in osteocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials Science & Engineering C	6. 最初と最後の頁 110391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2019.110391	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 Takuya Ishimoto, Ryoichi Suetoshi, Dorian Cretin, Koji Hagihara, Jun Hashimoto, Akio Kobayashi, Takayoshi Nakano	4. 巻 127
2. 論文標題 Quantitative ultrasound (QUS) axial transmission method reflects anisotropy in micro-arrangement of apatite crystallites in human long bones: A study with 3-MHz-frequency ultrasoun	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 82-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2019.05.034	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 Yohei Nakanishi, Aira Matsugaki, Kosuke Kawahara, Takafumi Ninomiya, Hiroshi Sawada, Takayoshi Nakano	4. 巻 209
2. 論文標題 Unique arrangement of bone matrix orthogonal to osteoblast alignment controlled by Tspan11-mediated focal adhesion assembly	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 103-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2019.04.016	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 Sungho Lee, Aira Matsugaki, Toshihiro Kasuga, Takayoshi Nakano	4. 巻 107
2. 論文標題 Development of bifunctional oriented bioactive glass / poly(lactic acid) composite scaffolds to control osteoblast alignment and proliferation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 1031-1041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36619	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 Sungho Lee, Yuriko Kiyokane, Toshihiro Kasuga, Takayoshi Nakano	4. 巻 7
2. 論文標題 Oriented siloxane-containing vaterite/poly(lactic acid) composite scaffolds for controlling osteoblast alignment and proliferation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Asian Ceramic Societies	6. 最初と最後の頁 228-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21870764.2019.1599528	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 松垣あいら、中野貴由	4. 巻 580
2. 論文標題 応力による骨のリモデリング～骨の配向性と骨再生を促す表面形態	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 現代化学	6. 最初と最後の頁 56-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 松垣あいら、中野貴由	4. 巻 37
2. 論文標題 表面形状による細胞・骨配向化制御～ナノ配向溝による特異な直交性骨配向化現象～	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 バイオマテリアル - 生体材料 -	6. 最初と最後の頁 270-271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ryosuke Ozasa, Takuya Ishimoto, Sayaka Miyabe, Jun Hashimoto, Makoto Hirao, Hideki Yoshikawa, Takayoshi Nakano	4. 巻 104
2. 論文標題 Osteoporosis changes collagen/apatite orientation and Young's modulus in vertebral cortical bone of rat,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Calcified Tissue International	6. 最初と最後の頁 449-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-018-0508-z	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 A. Matsugaki, T. Harada, Y. Kimura, A. Sekita, T. Nakano	4. 巻 19
2. 論文標題 Dynamic Collision Behavior Between Osteoblasts and Tumor Cells Regulates the Disordered Arrangement of Collagen Fiber/Apatite Crystals in Metastasized Bone	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 3474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113474	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 Ryosuke Ozasa, Aira Matsugaki, Yoshihiro Isobe, Taro Saku, Yun Hui-suk, Takayoshi Nakano	4. 巻 106
2. 論文標題 Construction of human induced pluripotent stem cell-derived oriented bone matrix microstructure by using in vitro engineered anisotropic culture model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research: Part A	6. 最初と最後の頁 360-369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36238	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 Takuya Ishimoto, Katsuhisa Yamada, Hiroyuki Takahashi, Masahiko Takahata, Manabu Ito, Takao Hanawa, Takayoshi Nakano	4. 巻 108
2. 論文標題 Trabecular health of vertebrae based on anisotropy in trabecular architecture and collagen/apatite micro-arrangement after implantation of intervertebral fusion cages in the sheep spine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 25-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 小笹良輔、永石武流、山崎大介、松垣あいら、神崎万智子、倉谷徹、森井英一、坂田泰史、中野貴由	4. 巻 82
2. 論文標題 血管中膜におけるコラーゲン/エラスチン線維配向性解明のための定量的解析手法の確立	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本金属学会誌	6. 最初と最後の頁 64-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10. 2320/jinstmet.J2017060	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 小笹良輔、石本卓也、中野貴由	4. 巻 32
2. 論文標題 骨代謝とアパタイト配向性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腎と骨代謝	6. 最初と最後の頁 45-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 小笹良輔、中野貴由	4. 巻 57
2. 論文標題 生体イメージング法による骨髄内血管網の可視化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 まてりあ	6. 最初と最後の頁 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 中野貴由、石本卓也	4. 巻 10
2. 論文標題 材料学的視点からの骨基質配向性構造の解明ならびに骨配向化促進に向けた骨代替材料の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 応用物理	6. 最初と最後の頁 759-763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 松垣あいら、中野貴由	4. 巻 75
2. 論文標題 医用材料による細胞制御に基づく骨配向化誘導	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 高分子論文集 (Japanese Journal of Polymer Science and Technology)	6. 最初と最後の頁 164-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1295/koron.2017-0077	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 石本卓也、中野貴由	4. 巻 36
2. 論文標題 生体骨の異方性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 バイオマテリアルー生体材料ー	6. 最初と最後の頁 38-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 石本卓也	4. 巻 36
2. 論文標題 生体の勘違いを誘導する材料	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 バイオマテリアルー生体材料ー	6. 最初と最後の頁 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 中野貴由	4. 巻 -
2. 論文標題 医歯薬工の枠組みを超えた骨基質配向性研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Infinite dream, 日本骨代謝学会	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) なし	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 小笹良輔、石本卓也、中野貴由	4. 巻 68
2. 論文標題 骨質から見たバイオマテリアルの生体機能化	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 891-897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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88件 (うち招待講演 26件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 松垣あいら、原田樹、中野貴由
2. 発表標題 がん形成による骨微細構造破綻機構
3. 学会等名 日本金属学会2020年春期講演大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松坂匡晃、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 応力負荷異方性共培養モデル構築によるオステオサイトを起点とした骨配向化機序解明
3. 学会等名 日本金属学会2020年春期講演大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小笹良輔、中野貴由
2. 発表標題 後天性高血圧ラットにおける骨微細構造の変化
3. 学会等名 第41回バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 貴由
2. 発表標題 骨質指標としての骨基質（コラーゲン/アパタイト）の配向性とその制御
3. 学会等名 第126回槻ヶ谷腎・膠原病研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 貴由
2. 発表標題 骨質指標としての骨基質（コラーゲン線維/アパタイト結晶）の配向性に関する研究
3. 学会等名 第37回骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松坂匡晃、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 応力負荷異性共培養モデル構築による細胞・骨基質配向化挙動解明
3. 学会等名 日本金属学会2019年秋期講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森口敦、小笹良輔、森石武史、宮崎敏博、小守壽文、中野貴由
2. 発表標題 再生骨モデルを用いたアパタイト配向化機構の解明
3. 学会等名 日本金属学会2019年秋期講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小笹良輔、中野貴由
2. 発表標題 血圧変化が骨微細構造に及ぼす影響
3. 学会等名 日本金属学会2019年秋期講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石本卓也
2. 発表標題 金属材料工学を基軸とした生体骨・生体材料の機能化に関する研究
3. 学会等名 日本金属学会2019年秋期講演大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayoshi Nakano
2. 発表標題 Preferential orientation of collagen/apatite as a bone quality parameter and biomedical implant design based on the bone tissue anisotropy
3. 学会等名 PRICM10（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 骨再生・疾患における骨質因子としての骨基質配向性
3. 学会等名 日本補綴歯科学会第127回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安富淳平、石本卓也、上田正人、中野貴由
2. 発表標題 サンゴ骨格バイオミネラルの結晶配向化の材料学的解明
3. 学会等名 日本材料学会第67期通常総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 陽平、松垣 あいら、中野 貴由
2. 発表標題 ナノ周期表面構造による骨芽細胞および骨基質配向化機構
3. 学会等名 第38回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小笹 良輔、佐々木 恭平、中野 貴由
2. 発表標題 Apolipoprotein Eの骨配向性制御機構への関与
3. 学会等名 第38回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松垣 あいら、木村 友美、原田 樹、中野 貴由
2. 発表標題 がん細胞との相互作用による骨芽細胞配列化破綻
3. 学会等名 第38回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 コラーゲン/アパタイト配向性を指標とした 骨疾患機構の解明とデバイス開発
3. 学会等名 第3回先端獣医療コンソーシアム シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayoshi Nakano
2. 発表標題 Analysis and control of anisotropic bone extracellular matrix for development of bone replacement devices
3. 学会等名 Thermec ' 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Nakanishi, A. Matsugaki, T. Nakano
2. 発表標題 Formation of bone matrix perpendicular to osteoblast alignment in response to nanogrooves
3. 学会等名 Biomaterials International 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Nakano
2. 発表標題 Analysis and control of anisotropic bone matrix based on materials scientific approach
3. 学会等名 Biomaterials International 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石本卓也、中野貴由
2. 発表標題 異方性に着目した骨の材質（微細構造、力学機能）評価
3. 学会等名 平成30年度細胞・動物実験講習会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小笹良輔、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 ヒトiPS 細胞由来骨芽細胞による配向化骨基質の形成
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松垣 あいら、中野 貴由
2. 発表標題 バイオマテリアル科学に基づく細胞・骨基質配向化イメージング
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石本 卓也 中野 貴由
2. 発表標題 骨異方性解明のための材料工学的手法を駆使した骨イメージング
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小笹良輔、石本卓也、宮部さやか、橋本淳、吉川秀樹、中野貴由
2. 発表標題 骨粗鬆症ラットにおける骨の力学機能適応機構
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本 昌太、石本 卓也、松垣 あいら、中野 貴由、吉田 清志、大槻 大、吉川 秀樹
2. 発表標題 骨延長法における骨配向化促進とその機序解明
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永石 武流、小笹 良輔、神崎 万智子、森井 英一、倉谷 徹、坂田 泰史、中野 貴由
2. 発表標題 血流パラメータによる血管中膜配向性への影響
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 陽平、松垣 あいら、中野 貴由
2. 発表標題 ナノ表面形状制御による骨芽細胞および骨基質配向化機構
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥田 菜月、石本 卓也、田中 政己、渡辺 実、天野 均、中野 貴由
2. 発表標題 骨基質配向化に与える内軟骨性骨化の影響
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木 恭平、小笹 良輔、中野 貴由
2. 発表標題 中性脂肪代謝による骨配向性制御機構への関与
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田 樹、松垣 あいら、中野 貴由
2. 発表標題 がん細胞との相互作用による骨芽細胞配列変化機構
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森口 敦、小笹 良輔、松垣 あいら、中野 貴由
2. 発表標題 細胞間相互作用による骨組織配向化機構への関与
3. 学会等名 日本金属学会2018年秋期講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 医歯薬工連携研究に於けるハードルと夢～生体材料工学研究者の立場から
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石本卓也
2. 発表標題 骨コラーゲン/アパタイト結晶配向性の定量的解析と骨再生機構解明
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松垣あいら、中西陽平、川原公介、二宮孝文、沢田博司、中野貴由
2. 発表標題 ナノ表面構造による特異な「直交性骨基質配向化」機構
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石本卓也
2. 発表標題 骨組織・機能異方性の定量解析とそれに基づく骨再建
3. 学会等名 第1回日本金属学会第4分野講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小笹良輔、石本卓也、宮部さやか、橋本淳、吉川秀樹、中野貴由
2. 発表標題 骨粗鬆症ラットの椎骨におけるコラーゲン/アパタイト配向性変化
3. 学会等名 第1回日本金属学会第4分野講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥田菜月、石本卓也、田中政巳、渡辺実、天野均、中野貴由
2. 発表標題 内軟性骨化と骨基質配向性の関連の解明
3. 学会等名 第1回日本金属学会第4分野講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木恭平、小笹良輔、中野貴由
2. 発表標題 ApolipoproteinEの骨配向性制御機構への寄与
3. 学会等名 第1回日本金属学会第4分野講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田樹、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 がん細胞との細胞間シグナルに基づく骨芽細胞配列制御挙動
3. 学会等名 第1回日本金属学会第4分野講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森口敦、小笹良輔、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 破骨細胞由来因子による骨組織配向性への関与
3. 学会等名 第1回日本金属学会第4分野講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 生体硬組織における異方性結晶配向性組織の形成と支配因子
3. 学会等名 大阪大学ナノテクノロジー設備供用拠点 微細構造解析プラットフォーム2018年度第2回地域セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 骨粗しょう症による骨質指標としての骨基質配向性への影響
3. 学会等名 第40回長崎骨粗鬆症研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石本卓也、杉本昌太、松垣あいら、中野貴由、吉田清志、大槻大、吉川秀樹
2. 発表標題 再生部の牽引を用いた再生骨配向化促進
3. 学会等名 日本金属学会2019年春季（第164回）講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松垣あいら、中西陽平、中野貴由
2. 発表標題 材料表面形状制御に基づく直交性骨配向化機構
3. 学会等名 日本金属学会2019年春季（第164回）講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小笹良輔、永石武流、神崎万智子、坂田泰史、森井英一、倉谷徹、中野貴由
2. 発表標題 コラーゲン/エラスチン配向性の血管機能における役割
3. 学会等名 日本金属学会2019年春季（第164回）講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田樹、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 がん細胞との動的相互作用に基づく骨芽細胞配列制御機構
3. 学会等名 日本金属学会2019年春季（第164回）講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森口敦、小笹良輔、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 破骨細胞・骨芽細胞間連携による骨基質配向化機構
3. 学会等名 日本金属学会2019年春季（第164回）講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村郁仁、小笹良輔、中野貴由
2. 発表標題 妊娠および授乳関連性骨粗鬆症における骨配向性変化
3. 学会等名 日本金属学会2019年春季（第164回）講演大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Nakano, T. Ishimoto, A. Matsugaki
2. 発表標題 Analysis and control of preferential alignment of apatite crystals related to collagen fibers in various bones and in vitro bone-like tissues
3. 学会等名 PACRIM12（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 骨配向性と骨疾患
3. 学会等名 第59回日本老年医学学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野 貴由
2. 発表標題 骨配向性解析と制御に関する医歯薬工連携研究
3. 学会等名 第37回日本骨形態計測学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小笹良輔、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 iPS細胞由来骨芽細胞を用いた配向化骨基質形成
3. 学会等名 第37回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松垣あいら、青木 洋、中野 貴由
2. 発表標題 オステオサイトを起点とする細胞間相互作用に基づく骨芽細胞配列化挙動
3. 学会等名 第37回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関田 愛子、松垣あいら、中野 貴由
2. 発表標題 メラノーマ転移骨におけるオステオサイトネットワークおよびコラーゲン/アパタイト配向化構造の破綻
3. 学会等名 第37回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 骨質指標としての骨基質配向性制御の重要性
3. 学会等名 FINESIA発売記念講演会～新たな視点からデンタルインプラントを再考する～（京セラ主催）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野 貴由
2. 発表標題 癌骨転移部における骨質変化
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 生体材料と骨配向性に基づく椎骨のバイオロジー
3. 学会等名 第51回日本側彎症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 骨質としての骨配向性とミネドロネートの作用
3. 学会等名 リカルボン全国講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takayoshi Nakano, Takuya Ishimoto
2. 発表標題 Analysis and control of bone tissue anisotropy
3. 学会等名 European society for biomaterials (ESB)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安富淳平、石本卓也、上田正人、中野貴由
2. 発表標題 サンゴ骨格のマクロ-ミクロスケールでの異方性解析
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中西陽平、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 ナノ表面形状制御による特異な骨基質配向化
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永石武流、小笹良輔、石本卓也、中野貴由
2. 発表標題 脊椎動物の多様化における骨基質微細構造変化
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉本昌太、石本卓也、松垣あいら、中野貴由、吉田清志、大槻大、吉川秀樹
2. 発表標題 ラット大腿骨骨延長における骨配向化学動解析
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎大介、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 オステオサイトを起点とした骨配向化メカニズム解明
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清兼友理子、李誠鎬、春日敏宏、中野貴由
2. 発表標題 骨形成促進イオン徐放配向ファイバーマットの創製および骨芽細胞配向制御
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小笹良輔、坂本康太、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 破骨細胞由来因子による骨配向性制御機構の解明
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 李誠鎬、春日敏宏、中野貴由
2. 発表標題 生体活性ガラス複合ポリ乳酸ファイバーマットを用いた骨芽細胞の配向性制御
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石本卓也、山田勝久、高橋広幸、高畑雅彦、伊東学、埴隆夫、中野貴由
2. 発表標題 椎間ケージにおける椎体海綿骨異方性構造形成
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 表面構造制御に基づく細胞・細胞外基質の異方性発現
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松垣あいら
2. 発表標題 材料学を基軸にした細胞・組織異方性発現および配向化機構解明
3. 学会等名 日本金属学会2017年秋期講演大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takayoshi Nakano
2. 発表標題 Analysis and control of biological apatite / collagen matrix in bone tissue
3. 学会等名 Brazil MRS meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takayoshi Nakano
2. 発表標題 Analysis and control of bone tissue anisotropy
3. 学会等名 28th Annual Conference of the European Society for Biomaterials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野貴由、石本卓也、松垣あいら
2. 発表標題 骨細胞と骨基質アパタイト配向性
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 チタン表面形状制御に基づく細胞・骨気質配向化誘導
3. 学会等名 第5回チタン若手交流会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryosuke Ozasa, Aira Matsugaki, Takayoshi Nakano
2. 発表標題 Construction of anisotropic bone matrix microstructure by controlling human induced pluripotent stem cells
3. 学会等名 The 6th Asian Biomaterials Congress(ABMC6) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yohei Nakanishi, Aira Matsugaki, Takayoshi Nakano
2. 発表標題 Unique alignment of bone extracellular matrix orthogonal to osteoblast arrangement controlled by nanoscale periodic surface topography
3. 学会等名 The 6th Asian Biomaterials Congress(ABMC6) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 李 誠鎬、春日敏宏、中野貴由
2. 発表標題 ケイリン酸塩ガラス/ポリ乳酸ファイバーマットを用いた骨芽細胞の配向制御
3. 学会等名 第38回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中西陽平、松垣あいら、川原公介、二宮孝文、沢田博司、中野貴由
2. 発表標題 ナノ周期構造による直交性骨基質配向化機構
3. 学会等名 第38回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永石武流、小笹良輔、神崎万智子、坂田泰史、森井英一、倉谷 徹、中野貴由
2. 発表標題 血管中膜異方性構造の部位依存性
3. 学会等名 第38回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小笹良輔、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 破骨細胞を起点とした骨基質配向性制御機構
3. 学会等名 第38回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎大介、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 生体骨模擬共培養システムによる骨配向化メカニズムの解明
3. 学会等名 第38回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松垣あいら、木村友美、関田愛子、中野貴由
2. 発表標題 がん骨転移による異方性骨微細構造破綻機構
3. 学会等名 第38回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 材料工学的手法に基づく骨系細胞配列ならびに骨基質配向性の制御
3. 学会等名 第44回日本臨床バイオメカニクス学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 材料表面改変による細胞制御に基づく骨基質配向化誘導
3. 学会等名 日本材料学会第48回生体・医療材料部門委員会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 骨質指標としてのコラーゲン/アパタイト結晶の配向性とその応用
3. 学会等名 日本歯科理工学会 近畿・中四国地方会 2018冬期セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 李 誠鎬、春日敏宏、中野貴由
2. 発表標題 異方性骨基質再生に向けたケイリン酸塩ガラス/ポリ乳酸ファイバーマットの作製
3. 学会等名 日本金属学会2018年春季講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松垣あいら、山崎大介、中野貴由
2. 発表標題 オステオサイトを起点とする細胞間相互作用に基づく骨基質配向化機構
3. 学会等名 日本金属学会2018年春季講演大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小笹良輔、佐々木恭平、中野貴由
2. 発表標題 Apolipoprotein Eによる骨配向性制御機構
3. 学会等名 日本金属学会2018年春季講演大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 小笹良輔, 石本卓也, 中野貴由 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 315
3. 書名 無機 / 有機材料の表面処理・改質による生体適合性付与	

1. 著者名 山岡哲二、大矢裕一、中野貴由、石原一彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 211
3. 書名 バイオマテリアルサイエンス 第2版 - 基礎から臨床まで	

1. 著者名 中野貴由 (分担執筆)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 株式会社学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 163
3. 書名 ヴィジュアルでわかるバイオマテリアル 改訂第3版、時代をリードする先端バイオマテリアル	

〔産業財産権〕

〔その他〕

中野研究室HP
<http://www.mat.eng.osaka-u.ac.jp/msp6/nakano/>

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	石本 卓也 (Ishimoto Takuya) (50508835)	大阪大学・工学研究科 ・准教授 (14401)	
研究分担者	松垣 あいら (Matsugaki Aira) (10592529)	大阪大学・工学研究科 ・助教 (14401)	