

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19360316
 研究課題名（和文）
 材料工学的手法による骨配向化機構の解明
 研究課題名（英文）
 Mechanism for formation of preferential alignment in bone microstructure
 研究代表者
 中野 貴由（NAKANO TAKAYOSHI）
 大阪大学・大学院工学研究科・教授
 研究者番号：30243182

研究成果の概要：

材料工学的手法を駆使することで、骨内のアパタイト配向化への支配因子について、細胞レベルでの解明を試みた。とりわけ、単独種の細胞を欠損、もしくは活性化させるような特殊な動物モデルを用いて、配向化に及ぼす骨系細胞の役割に対する本質を追及した。例えば、正常な骨系細胞の存在する場合に比べ、破骨細胞数の増減は骨配向性を低減し、結果として骨力学機能の劣化へとつながった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	9,700,000	2,910,000	12,610,000
2008 年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
年度			
年度			
年度			
総計	15,700,000	4,710,000	20,410,000

研究分野：材料工学

科研費の分科・細目：構造・機能材料

キーワード：骨微細構造、op/op マウス、生体アパタイト、力学特性、集合組織

1. 研究開始当初の背景

骨組織の主成分であるアパタイト結晶の c 軸配向性は、“新たな骨質指標”として極めて有望である。なぜなら、骨組織の特性は、骨密度よりも、むしろ、アパタイト結晶の c 軸配向の優先分布（配向性）により支配されるためである。しかし、骨が最適な力学機能を発揮できるように配向組織を形成し、異方性微細構造を維持し続けるためのメカニズムについては全く不明である。

2. 研究の目的

骨の石灰化（アパタイト析出）が骨系細胞を介しての、生体内での結晶成長過程であり、

骨が構造材料として力学機能を発揮するための複合材料であることを考慮すると、骨配向化機構はまさしく材料工学によって解き明かされるべき課題である。骨の配向化機構の全容解明は、壮大なプロジェクトではあるが、本研究では、材料工学的手法を中心に分子生物学的手法を導入することで、骨系細胞レベルから、その本質に迫ることを目的とした。

3. 研究の方法

材料工学的手法を駆使することで、骨内のアパタイト配向化への支配因子について、細胞レベルにまで遡り解明を試みた。

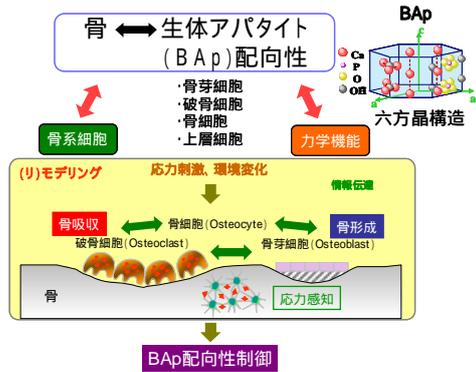


図1 配向性に関与すると考えられる骨系細胞

特に、単独種の細胞を欠損、もしくは活性化させるような特殊な動物モデル（図1参照）を用いて、配向化に及ぼす骨系細胞の役割に対する本質を追及した。

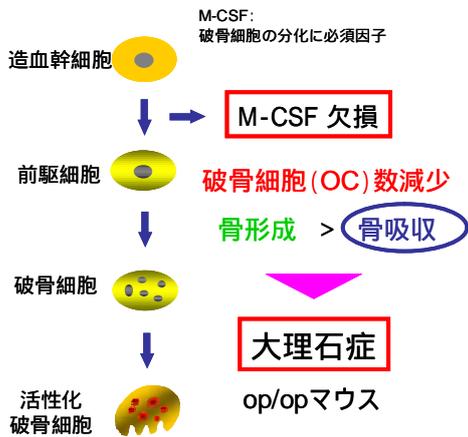


図2 M-CSF欠損によって大理石症が発現するop/opマウス

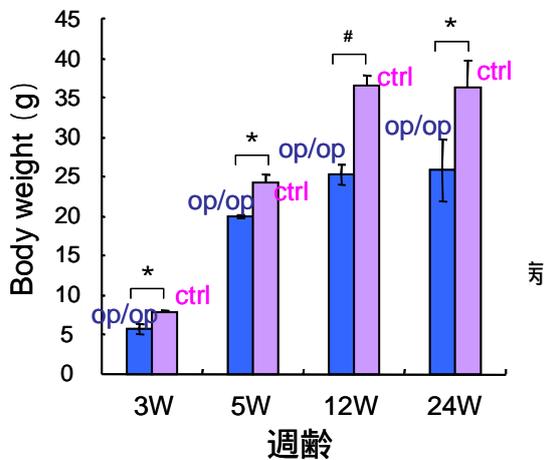


図3 op/opマウスでは明瞭な低体重が認められる

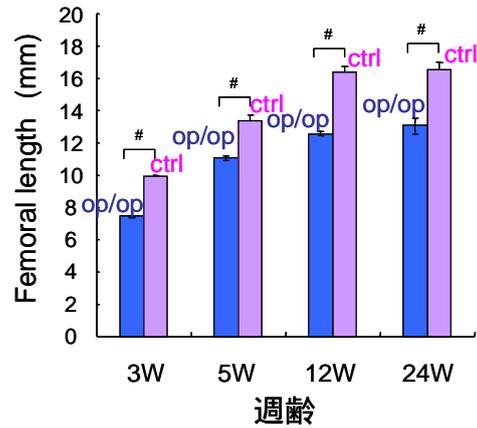


図4 op/opマウスは明らかな骨長減少が認められる

マウスを用いて、破骨細胞の存在しない状態、もしくは全く逆の立場から、破骨細胞数を増加させたマウスを用いて、骨配向化機構を明らかにした。

4. 研究成果

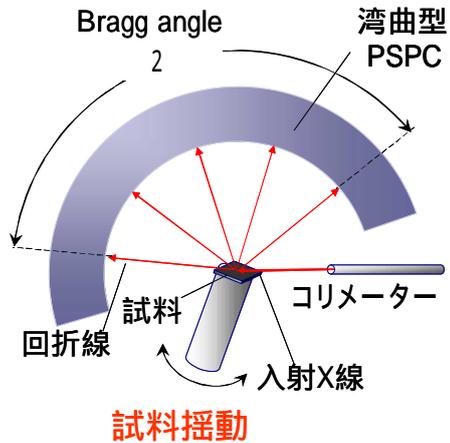


図5 微小領域X線回折法での反射型光学系（一次元PSPC搭載）

破骨細胞を減少させることで、大理石骨症を発症し、海綿骨の著しい形成と体重の減少（図3）、骨長の減少（図4）が認められたのに対し、破骨細胞を増加させることで、骨粗鬆症を発症し、多孔質化した部位においては、微小領域X線回折法（1次元（図5）、2次元PSPC使用、入射X線径20~300 μ m）を用いることで、骨長手方向のアパタイトc軸配向性解析により、著しい配向性の低下が認められた。一方で、外膜側の緻密な皮質骨部位では、配向性の低下は顕著ではなかった。

こうした低配向化を引き起こした原因は、

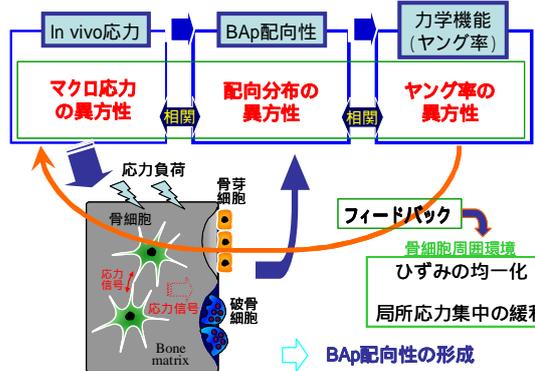


図6 in vivo 応力と BAp 配向性、力学機能（特にヤング率）との関係。骨系細胞 3 種によって、調整され、OCY の役割が特に重要であるが、OC（破骨細胞）の低減によっても低配向化が実現される。ただし、OB（骨芽細胞）の活性の低下も関係する可能性がある。

破骨細胞数の増加にともなう骨の類骨化、代謝回転速度の高速化に起因するものと考えられた。さらに、配向性の変化はナノインデンテーション法による微小部ヤング率の変化を始めとした骨組織の力学特性変化とも密接な関係を示した。

結果として、正常な骨系細胞の存在する場合に比べ、破骨細胞数の増減は骨配向性をいずれも低減し、結果として骨力学機能の劣化へとつながった（図6）。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 12 件)

中野貴由：生体アパタイト配向性による骨質評価，臨床整形外科，医学書院，(2009)，in press

中野貴由，石本卓也：ミネラルの質を規定するアパタイトの配向性と骨コラーゲン，腎と骨代謝，22 [3] (2009)，in press.

T. Nakano，T. Ishimoto，J.-W. Lee and Y. Umakoshi：Preferential Orientation of Biological Apatite Crystallite in Original, Regenerated and Diseased Cortical Bones, Journal of the Ceramic Society of Japan, 116 (2008)，pp.313-315.

李志旭，中野貴由，豊澤悟，田畑泰彦，馬越佑吉：大理石骨病（op/op）マウスの大腿骨骨幹中央断面での生体アパタイト結晶の配向性分布，日本金属学会誌，72 [2] (2008)，pp.85-90.

K. Sasaki，T. Nakano，J. D. Ferrara，J.-W. Lee and T. Sasaki：New Technique for Evaluation of Preferential Alignment of Biological Apatite (BAp) Crystallites in Bone using Transmission X-ray Diffractometry, Materials Transactions, 49 [9] (2008) pp.2129-2135.

中野貴由：結晶工学的アプローチによる正常・疾患・再生硬組織の骨質評価，全国大学・歯学部附属病院診療放射線技師連絡協議会誌，41，Vol 8,1，(2007)，pp2-8

J.-W. Lee，T. Nakano，S. Toyosawa，Y. Tabata and Y. Umakoshi：Evaluation of BAp orientation using mouse models for osteoporosis (OPG-KO) and osteopetrosis (op/op), Materials Science Forum, 561-565 (2007)，pp.761-764.

他

〔学会発表〕(計 15 件)

中野貴由：第29回日本骨形態計測学会共催サテライトセミナー、大阪国際会議場、2009年5月28日（講演予定）

李志旭，川原啓太，中野貴由：マウス脛骨欠損モデルの作製方法の検討と骨質・骨量パラメータの探索、日本金属学会2009年春期（第144回）講演大会，東京工業大学大岡山キャンパス、2009年3月28日～30日

T. Nakano，Preferential Orientation of Biological Apatite Crystallite in Various Bones (Invited), 4th International Symposium on Designing Processing and Properties of Advanced Engineering Materials (ISAEM-2008), Nagoya, 21st, Nov, 2008.

T. Nakano，W. Fujitani and Y. Umakoshi：Adaptation of BAp Crystal Orientation to Stress Distribution in Rat Mandible During Bone Growth, Advanced Structural and Functional Materials Design 2008 10-12, November 2008, Osaka, Japan, OR-208.

李志旭，中野貴由，豊澤悟：OPG-KO マウスでの生体アパタイトの優先配向度と結晶子サイズの解析、日本金属学会2008年秋期（第143回）大会，熊本大学黒髪キャンパス，熊本，2008年9月23日

中野貴由：コラーゲン走行に基づくアパタイトの石灰化と配向形成、第28回骨形態計測学会、東京医科歯科大学、東京2008年7月26日

嵐 文隆、中野貴由、馬越佑吉、宇田川信之、中村美どり：c-fos ノックアウトマウス大腿骨における生体アパタイト配向性の週齢依存性、日本金属学会2008年春期(第142回)大会、武蔵工業大学世田谷キャンパス、東京、2008年3月26日

中野貴由：「結晶工学的アプローチによる正常・疾患・再生硬組織の骨質評価」全国歯科大学・歯学部付属病院新療放射線技師連絡協議会第18回研修会、招待講演、2007年7月1日

〔図書〕(計1件)

中野貴由、石本卓也：ますます重要になる細胞周辺環境の科学技術 - 細胞の存在、増殖、機能のコントロールから再生医療まで - , 「第2章 細胞周辺環境のための材料加工技術, 17. 多孔質金属」, 田畑泰彦編, 「遺伝子医学」MOOK, (株)メディカルドゥ, (2009) in press .

〔その他〕

【受賞】

石本卓也、嵐文隆、中野貴由、馬越佑吉、宇田川信之(松本歯科大)、中村みどり(松本歯科大) 第28回骨形態計測学会 若手研究者賞「透過型光学系を有する微小領域X線回折法を用いたc-fos ノックアウトマウス大腿骨の骨質解析」に対して、2008年7月28日

嵐文隆、石本卓也、中野貴由、宇田川信之(松本歯科大)、中村美どり(松本歯科大)：平成20年度材料開発研究会(社団法人日本鉄鋼協会関西支部、社団法人日本金属学会関西支部)第4回研究会 研究発表最優秀賞「次世代骨代替インプラント開発のための遺伝子組み換えマウス骨配向化過程の解明」に対して、2008年12月16日

【研究代表者のHP】

<http://www.mat.eng.osaka-u.ac.jp/msp6/MSP6-HomeJ.htm>

(1)研究代表者

中野 貴由 (NAKANO TAKAYOSI)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：30243182

(2)研究分担者

井藤 幹夫 (ITOU MIKIO)
大阪大学・工学研究科・助教
研究者番号：00294033

(3)連携研究者

田畑 泰彦 (TABATA YASUHIKO)
京都大学・再生医科学研究所・教授
研究者番号：50211371

波多 聡 (HATA SATOSHI)

九州大学・総合理工学研究院・准教授
研究者番号：60264107