

平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14418

研究課題名(和文) 骨へのひずみ遮蔽を生じないインプラント創製のための配向性を基軸とする設計指針構築

研究課題名(英文) Consideration of design principle for creating implant that does not cause strain shielding on bone based on bone matrix orientation

研究代表者

石本 卓也 (Ishimoto, Takuya)

大阪大学・工学研究科 ・准教授

研究者番号：50508835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：骨へのひずみ遮蔽(骨の健全性を維持するために必要な正常な負荷がかからなくなる現象)による周囲骨の強度低下、結果としての骨折を生じないインプラントの実現が急務であるものの、未だ実現には至っていない。骨への悪影響の無いインプラント創製を目指して、ひずみ遮蔽と骨強度を強く決定する骨配向性の関係性の解明を試みた。インプラントの使用に関わらず、骨へのひずみ低下は配向性劣化、強度低下をもたらすものの、ひずみ遮蔽度を低減する低ヤング率インプラントの使用により、配向性劣化と強度低下を緩和可能であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Metallic implant that does not cause strain shielding has been keenly anticipated because strain shielding in which the mechanical stimuli required enough for maintaining bone health is lost results not only in bone loss but also in reduced bone strength. To achieve such implant, basic study is needed for understanding the relationship between strain shielding and bone matrix orientation. We prepared the strain shielding situations with and without using implant and analyzed the bone matrix orientation and bone mechanical property, resulting in clarifying that the strain shielding surely induced the deterioration of bone matrix orientation and mechanical property simultaneously. However, mitigation of strain shielding by using low-modulus implant significantly reduced the degree of deterioration of bone matrix orientation and mechanical property.

研究分野：生体材料学

キーワード：ひずみ遮蔽 配向性 金属インプラント 低ヤング率インプラント 骨ヤング率 骨細胞

### 1. 研究開始当初の背景

骨は、外部の力学的環境に合わせて自らの構造を敏感に改変し、強度を最適化する優れた機能を有する、材料学的に極めて興味深い生体器官である。ところが、この優れた能力ゆえに、力学的負荷低減環境下では、骨は強度を低下させてしまう。こうした負荷低減状態を「ひずみ遮蔽」環境と呼び、ひずみ遮蔽による骨強度低下は、骨へのインプラント埋入後に生じる大きな問題の1つである。金属インプラントの剛性は骨の剛性と比較し著しく高く、骨に負荷するはずの健全なひずみが著しく減少し、骨吸収が生じ結果として強度低下、骨折を招く。

ひずみ遮蔽克服のため、低ヤング率合金の開発や多孔質化による見かけのヤング率低下が国内外で盛んに試みられているが<sup>[1]</sup>、克服には至っていない。当研究グループは、その最大の原因の1つが、ひずみ遮蔽状態と、骨強度(ヤング率、最大応力、靱性)を制御する骨アパタイト配向性<sup>[2,3]</sup>の関係性が解明されていないことであると考えている。配向性は、骨強度に対して従来骨診断に用いられる骨密度の2倍以上もの寄与を有する場合がある<sup>[3]</sup>にもかかわらず、インプラント埋入の骨への影響は、多くの場合レントゲンでの骨密度により診断されるため、実際の骨強度が過大評価(強度低下が過小評価)されている可能性がある。実際、申請者らは股関節置換インプラントにて、レントゲンでは検知不可能な配向性の劣化を確認している<sup>[4]</sup>。すなわち、ひずみ遮蔽による骨強度劣化を生じないインプラントを得るには、ひずみと配向性との関係性を理解し、配向性に基づいた新たな指針を構築し、骨に閾値以上の負荷を与えることを念頭に置いたインプラント設計を行うことが重要である。

### 2. 研究の目的

ひずみ遮蔽による骨強度劣化を生じないインプラントの実現とそのための方針策定に向け、「基礎要素検討段階」、「応用的検討段階」に分けて以下の具体的取り組みを実施した。

- (1) 基礎要素検討(インプラント非埋入下での検討): 動物骨を用い、生理的負荷未滿のひずみ領域での、ひずみ - 骨配向性の関係を解明。
- (2) 応用的検討(インプラント埋入下での検討): 動物骨にインプラントを埋入し、ひずみ遮蔽の影響の有無について検証。

### 3. 研究の方法

#### (1) 基礎要素検討段階

SD ラットに対し神経切除により後肢を不動化することで、大腿骨へのひずみ低減モデルを作製した。一定期間経過後に大腿骨を摘出した。

#### (2) 応用的検討段階

素材、厚さ、微細構造にて制御した種々の

剛性を有するインプラントをウサギ脛骨に埋入し、一定期間経過後に骨をインプラントとともに摘出した。

これらの骨に対し、骨形態をレントゲンならびにX線マイクロCTにて、骨密度をpQCTにて測定するとともに、微小領域X線回折法(反射法・透過法)によりアパタイトc軸配向性を、複屈折顕微鏡法によりコラーゲン配向性を定量解析した。骨強度指標として、ヤング率をナノインデンテーション法にて解析した。さらに、骨のひずみ感受を担うと期待される骨細胞の、ひずみ遮蔽下での挙動を考察するべく、X線ナノCT法ならびに共焦点レーザ顕微鏡にて骨小腔を可視化し、その形態を定量評価した。統計学的処理にはStudent's t検定を用い、 $P < 0.05$ を統計的有意とした。

### 4. 研究成果

#### (1) 基礎要素検討段階

インプラント非埋入下での低ひずみ(ひずみ遮蔽)の影響は、骨量減少のみならず主ひずみ方向(骨長軸方向)に沿った骨基質配向性の等方化として現れた(図1)。すなわち、

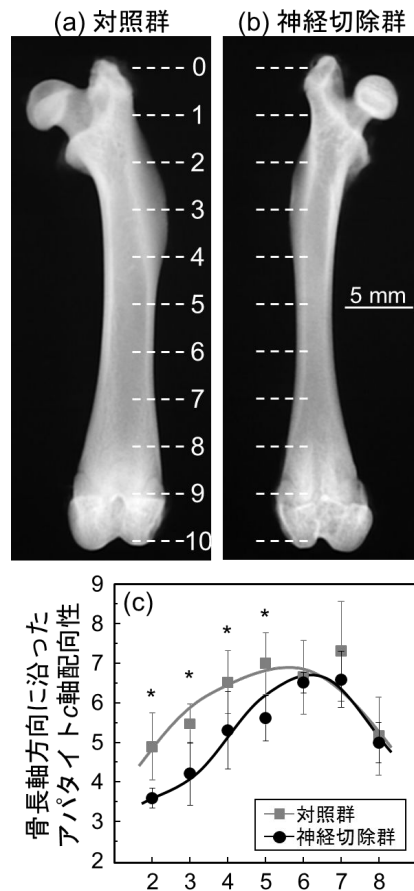


図1 (a) 対照群と、(b) 神経切除によりひずみ低減状態にしたラット大腿骨のレントゲン写真。(c) 骨長軸に沿うアパタイト配向性の分布。神経切除群にて有意な配向性の低下が認められる。\*:  $P < 0.05$ 。

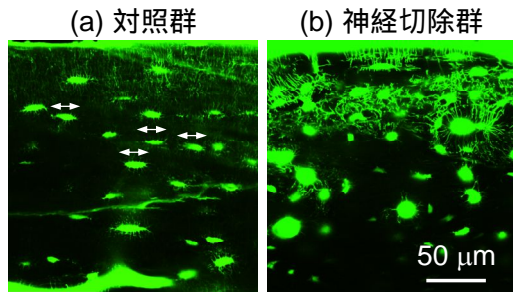


図2 (a) 対照群と、(b) 神経切除によりひずみ低減状態にしたラット大腿骨中の骨細胞の蛍光染色画像。骨細胞は神経切除群で等方化している。

配向性の低下がひずみ遮蔽の指標となることを示すとともに、骨量の減少から推定される以上に骨の力学特性は低下していることが示された。さらに、ひずみ感受を担うとされる骨細胞が、正常なひずみ場を適切に感受できないと考えられる等方的な形状へと変化し(図2) インプラント抜去後に荷重環境が正常化した場合でも配向性が正常化しにくい状態になることが示唆された。

## (2) 応用的検討段階

チタン合金製インプラント埋入によるひずみ遮蔽状態は破骨細胞による骨吸収活性を亢進させ、16週間の埋入でプレート直下の皮質骨にて多孔質化が進行した。興味深いことに、配向性と気孔率は有意な負相関を示し、骨吸収の亢進と骨配向性の低下が同時に生じる、すなわち、骨量(形状)・材質ともに劣化することが示された。そこで、ポア周辺での微細構造を解析すると、光学顕微鏡像ならびに X 線吸収係数よりポア部表面でのオステオン様の層状の新生骨形成(New bone)が認められた。20 μm 径の微小 X 線を用いて新生骨部とリモデリングを受けていない部位(Lamella)での配向性を解析すると、新生骨部では配向性が顕著に低く、さらに、応力感受細胞としての骨細胞は図2(b)同様、形態異方性を失い配列はランダム化していた。通常、低骨代謝下で形成された骨は優先配向性を構築するが<sup>[5]</sup>、応力遮蔽環境下、すなわち、骨細胞に対して健全な力学的刺激が与えられない場合は極めて低配向な骨が形成されることが示された。つまり、*in vivo*での骨配向化には、骨細胞に対する応力情報が不可欠であることが明らかとなった。

ひずみ遮蔽を抑制し得るインプラントの実現に向けたパイロットスタディとして、特殊な手法にて、同一素材でヤング率が約2倍異なるインプラントを作製し<sup>[6]</sup>、同様の埋入試験を実施した。低ヤング率インプラント埋入群においては、高ヤング率群と比較し、骨量の減少、主応力方向に沿った骨基質配向性の低下(図3)さらには同方向への骨ヤング率の低下を有意に抑制できることが明らかとなった。骨細胞もより正常な形状を維持していた。本モデルでは、材料の化学的性質が

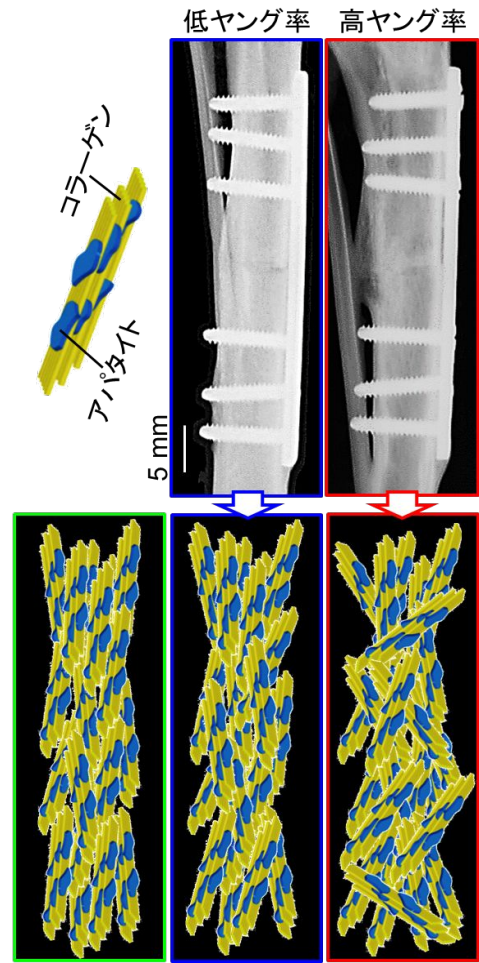


図3 2種のヤング率を示すインプラントを埋入による骨基質配向性変化の模式図。低ヤング率インプラントはひずみ遮蔽による配向性劣化を抑制する。

同一であることから、ひずみ遮蔽のみの影響を特化してとらえることが可能である。すなわち、低ヤング率インプラントがひずみ遮蔽と結果としての骨劣化の抑制に有効であることが初めて示された。

ただし、完全なひずみ遮蔽の防止には至っていないことから、低ヤング率化に加えて新たな方法論(例えば、インプラント埋入とともに力学負荷やそれに相当する刺激を負荷する等)を導入することが必要となるであろう。

本研究で、インプラントの有無に関わらず、ひずみ遮蔽によって骨基質の配向性が劣化し、それに対応して骨力学機能が低下した。本来骨は、骨細胞によるひずみ感受を介し、力学環境に対して機能的に適應する優れた能力を有するが、この適應能力が、低ひずみ環境の下では負の効果を生じることを見出した。こうした現象に関与する遺伝子カスケードや機能性タンパクの同定を推進していく必要がある。

## <引用文献>

- [1] M. Niinomi: J Mech Behav Biomed Mater 1

(2008) 30-42.

- [2] T. Nakano et al: Bone 39 (2002) 479-487.
- [3] T. Ishimoto et al: J Bone Miner Res 28 (2013) 1170-1179.
- [4] Y. Noyama et al: Mater Trans 53 (2012) 565-570.
- [5] M. Kashii et al.: J Bone Miner Metab 26 (2008) 24-33.
- [6] 當代光陽 他: 鉄と鋼 101 (2015) 501-505.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Takuya Ishimoto, Bunji Sato, JeeWook Lee, Takayoshi Nakano: Co-deteriorations of anisotropic extracellular matrix arrangement and intrinsic mechanical property in c-src deficient osteopetrotic mouse femur, Vol. 103 (2017) pp. 216-223, 査読有.

DOI: 10.1016/j.bone.2017.06.023.

石本卓也, 中野貴由: ロコモティブシンドロームのためのバイオマテリアル - 骨の異方性, バイオマテリアル - 生体材料 -, Vol. 36 (2018) pp.38-41, 査読有.

<https://ci.nii.ac.jp/naid/40021451923/>.

Jun Wang, Takuya Ishimoto, Takayoshi Nakano: Unloading-induced degradation of the anisotropic arrangement of collagen/apatite in rat femurs, Calcified Tissue International, Vol. 100 (2017) pp. 87-94, 査読有.

DOI:10.1007/s00223-016-0200-0.

石本卓也, 中野貴由: アパタイト配向性と骨のメカノバイオロジー, バイオマテリアル - 生体材料 -, Vol. 34 (2016) pp. 138-143, 査読有.

<https://ci.nii.ac.jp/naid/40020828876/>.

〔学会発表〕(計 4 件)

石本卓也, 中野貴由, 川西洋平, 阿部信吾, 坂井孝司, 村瀬剛, 吉川秀樹: Additive manufacturing による低ヤング率インプラントの創製と骨への応力遮蔽抑制効果, 第 38 回日本骨形態計測学会, 2018.

石本卓也, 中野貴由: 応力応答性に骨質を支配するアパタイト結晶配向性, 日本補綴歯科学会第 125 回学術大会(招待講演), 2016.

石本卓也, 田中優衣, 中野貴由: 金属製インプラント埋入にともなう骨配向性低下挙動, 日本金属学会 2016 年秋期(第 159 回)大会, 2016.

石本卓也, 中野貴由: 骨の配向性解析と配向化を促す骨インプラント, 第 55 回日本生体医工学会大会(招待講演), 2016.

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

石本 卓也 (ISHIMOTO Takuya)  
大阪大学・大学院工学研究科・准教授  
研究者番号: 50508835

(2)研究分担者

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