

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2005～2008

課題番号：17101005

研究課題名（和文）

疾患骨、再生骨への新評価法の確立と骨デザインの臨床応用技術への展開

研究課題名（英文）

Development of new bone method for evaluating pathological or regenerated hard tissues and bone design for biomedical application

研究代表者

馬越 佑吉（UMAKOSHI YUKICHI）

大阪大学・名誉教授

研究者番号：00029216

研究成果の概要：

超高齢化社会の到来に際し、骨疾患への新たな治療法の開発や再生された骨組織の機能を評価するための新たな評価・診断法が開発が求められている。本研究では、材料工学的手法を駆使し、骨の主要成分である生体アパタイトに注目し、その骨中の密度のみでなく、配向性に代表される結晶学的特徴に注目して、骨機能および再生過程を評価するとともに、各種硬組織健全化のための骨デザインを行なった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	33,300,000	9,900,000	43,290,000
2006 年度	22,900,000	6,870,000	29,770,000
2007 年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2008 年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
年度			
総計	78,200,000	23,460,000	101,660,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学、ナノ材料・ナノバイオサイエンス

キーワード：骨再生・骨疾患、アパタイト、結晶配向、骨質、外場、足場材料

## 1. 研究開始当初の背景

QOL の向上を目指し、骨疾患に対する新たな治療法の開発や、再生骨組織の新たな計測・診断法が開発が求められている。なかでも硬組織は、コラーゲンの周りに、イオン結晶であるナノ寸法のアパタイト（図 1）が整列し、その構造が生体各部位に依存して制御された複雑な器官であるにも関わらず、その評価は、臨床上、レントゲンや CT を利用して、骨密度のみに注目してなされている。そこで骨質に注目した診断法を提案するとともに、実際に臨床応用するための要素技術の開発を行うことが不可欠である。

## 2. 研究の目的

X 線回折法に基づく骨質に注目した診断法を提案するとともに、骨配向性解析のための光学系を樹立することを目的とした。とりわけ、再生医工学的手法で再生した硬組織ならびに疾患硬組織を対象として骨質を評価するとともに、各種硬組織への健全な配向性を付与するための骨デザインを行なった。

## 3. 研究の方法

微小領域 X 線回折法を駆使し、その光学系の構築による骨配向性を解析可能とする

ともに、 $\mu$ CT 装置 (H17 年度購入)、pQCT 装置等、による骨形態・骨量の解析を行った。

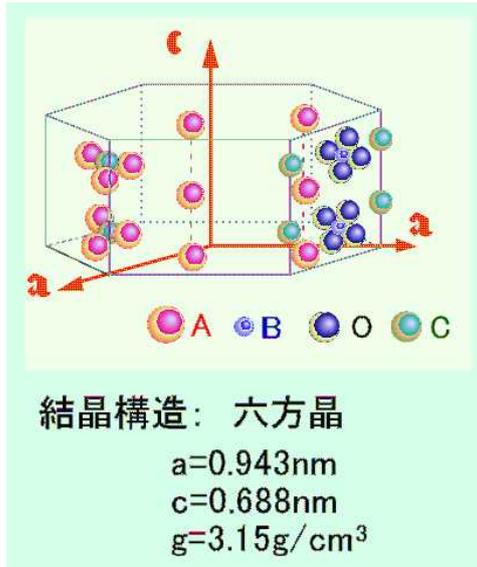


図 1 アパタイトの基本構造。A 位置に主としてカルシウムイオンが、B 位置にリン、C 位置に水酸化物イオンが存在し、微量置換元素によって置き換わる。

さらにナノインデンテーション法 (図 2) 動的熱機械特性測定装置 (H18 年度購入) により再生骨を中心とした疾患硬組織の解析を行った。

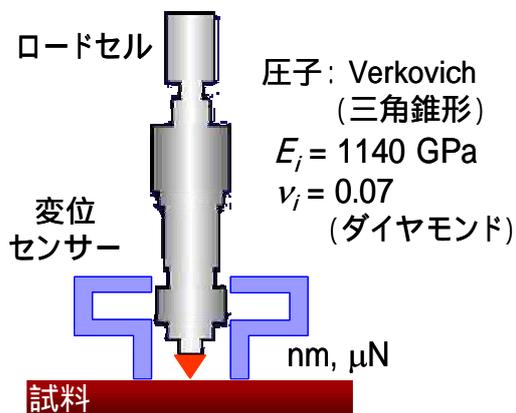


図 2 ナノインデンテーション法の原理図。本研究では、Verkovich タイプのダイヤモンド圧子を用いた。

#### 4. 研究成果

4 つの大項目に分類し、研究を進めるこ

とで、当初予定した以上の成果が得られた。

#### 4.1 配向性評価システムの開発

骨質としてのアパタイト配向性に注目した診断法を提案するとともに、硬組織に対する結晶学的アプローチとして、微小領域 X 線回折法を駆使し、結晶配向性を評価するためのシステムの構築を行なった。

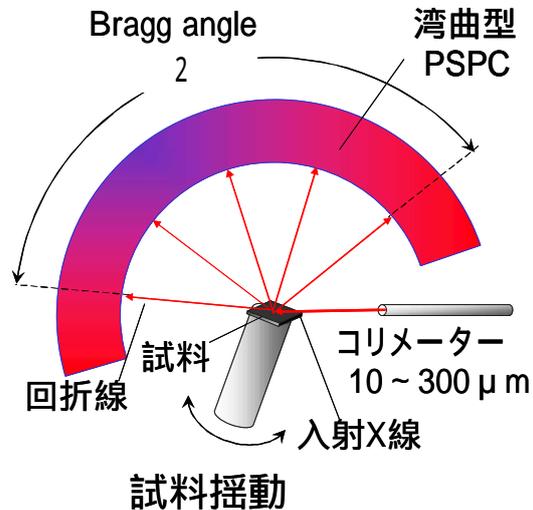


図 3 代表的な微小領域 X 線回折法の光学系。入射系、検出系を様々に変えることで適切な解析を実施することが可能である。

まで絞ることで、微小領域での回折情報を得るとともに、一定条件下での試料揺動により回折強度の平均化を行うよう調整した。その結果、(002)、(310)面の法線ベクトルが、設定領域に含まれる場合にて、回折線が検出可能となった。尚、回折 X 線は湾曲型 1 次元 PSPC と平面型 2 次元 PSPC、もしくはイメージングプレートを用いることで、対称反射以外の回折も含めて、2 に対し同時計測を行った。硬組織の力学的機能を規定すると予想されるアパタイト結晶配向性、また間接的にはコラーゲンの線維伸長方向が、高精度に測定可能となった。さらに、反射光学系と透過光学系を組み合わせることにより、1 軸配向性 (例えば、大腿骨や尺骨) のみならず、2 次元配向性 (例えば、頭蓋骨) 3 次元配向性 (例えば、下顎骨) の解析が可能となった。こうした新しい光学系の開発により、局所的な骨微細構造 (アパタイト c 軸配向度) の定量化が可能となった。

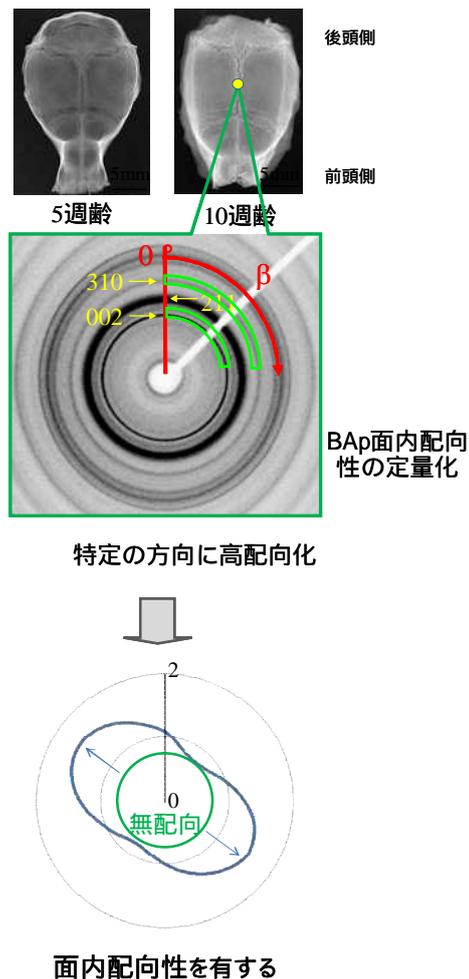


図 4 解析の一例。頭蓋骨は一般に二次元配向性を示すとともに、成長部位に応じて一軸配向性を呈する。

こうした成果に基づき、生体硬組織各部位での配向度データベースの構築を行なうための万全の準備を整えることが出来た。

#### 4.2 硬組織の欠損モデルの作製とその解析

再生医工学研究の目覚ましい進歩は、過去には再生不可能とされた巨大骨欠損部の再建さえも可能としているものの、ミクロな骨質レベルでの健全な骨再建に関しては不明である。そこで前項での配向性解析システムの早期構築に基づき、硬組織欠損モデルの作製とその再生過程の解明、さらには外場利用による配向性制御法について研究を遂行し、これまでに幾つかの国際的成果を見出した。

例えば、ウサギ骨再生モデルによる検討の

結果、配向性は、*in vivo* 応力分布と極めて強い相関を示すとともに、力学機能を再生期間にて支配する決定因子であることを明らかにした。すなわち、レントゲン等で解析した骨密度の回復を基準に、配向性をはじめとした骨微細構造の修復を判定することはできないことを示した。

#### 4.3 再生硬組織への外場印加効果の検討

骨再生時の力学機能は配向性に支配され、さらにその配向性は通常の方法であると骨密度が回復しない限り、早期での正常な状態への回復は原理上困難であることから、外場印加効果を用いて、骨再生時の配向性の制御が可能となった（特許の関係上詳細は省略）。

#### 4.4 その他方法による評価と配向性利用による硬組織疾患モデルの解析

微小領域 X 線回折法による配向性解析に加えて、pQCT 法、 $\mu$ CT 法さらには医療現場で必須の要素である非侵襲法を実現するための手法（秘密保持契約の関係から省略）による新しい総合的骨量・骨質評価法を検討し、臨床応用への道筋ができた。

#### 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 120 件)

A. Shiraishi, S. Miyabe, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Ito and M. Mihara : The combination therapy with alfacalcidol and risedronate improves the mechanical property in lumbar spine by affecting the material properties in an ovariectomized rat model of osteoporosis, BMC Musculoskeletal Disorders, ( 2009 ) in press.

Y. Suzawa, T. Funaki, J. Watanabe, S. Iwai, Y. Yura, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Akashi : Regenerative behavior of biomaterial / agarose composite gels as

bone grafting materials in rat cranial defects, Journal of Biomedical Materials Research; PartA, (2009) in press.

M. Kashii, J. Hashimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi and H. Yoshikawa: Alendronate treatment promotes bone formation with a less anisotropic microstructure during intramembranous ossification in rats; Journal of Bone and Mineral Metabolism, 26, 24-33, (2008).

M. Tane, S. Akita, T. Nakano, K. Hagihara, Y. Umakoshi, M. Niinomi, and H. Nakajima: Peculiar elastic behavior of Ti-Nb-Ta-Zr single crystals, Acta Materialia Vol.56 (2008) pp.2856-2863.

宮部さやか, 中野貴由, 石本卓也, 高野直樹, 安達泰治, 岩城啓好, 小林章郎, 高岡邦夫, 馬越佑吉: 透過型光学系を有する微小領域 X 線回折法によるヒト海綿骨内生体アパタイト配向性の 2 次元定量解析, 日本金属学会誌, 72 [1] (2008), pp.57-62.

〔学会発表〕(計 150 件超)

川田健太郎, 石本卓也, 中野貴由, 坂井孝司, 吉川秀樹: 細胞遊走のための溝構造を有する骨インプラントの骨再生挙動、日本金属学会 2009 年春期講演大会

萩原幸司, 中野貴由, 馬越佑吉, 園浦章弘, 新家光雄: 生体用 型 Ti-Nb-Ta-Zr 合金単結晶における疲労変形誘起 相の形成、日本金属学会 2008 年秋期講演大会

佐々木啓太, 中野貴由, 萩原幸司, 馬越佑吉: 一方向性孔導入による Ti3Al 単結晶の塑性挙動制御、日本金属学会 2008 年秋期講演大会

橋孝洋, 中野貴由, 萩原幸司, 馬越佑吉: TiAl-PST 結晶への異方性孔導入による塑性挙動制御、日本金属学会 2008 年秋期講演大会

〔図書〕(計 4 件)

T. Nakano, Y. Tabata, and Y. Umakoshi, "Texture and Bone Reinforcement. In: Encyclopedia of Materials, Science and Technology Updates, Elsevier, Oxford, (2005), MS2061-1-8.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

馬越佑吉, 中野貴由, 配向性の制御装置, 2006 年 6 月 30 日出願, 特願 2006-180675

〔その他〕

馬越佑吉: 日本金属学会功労賞他、本研究に関連する受賞 11 件

6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬越 佑吉 (UMAKOSHI YUKICHI)  
大阪大学・名誉教授  
研究者番号 00029216

(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

安田 秀幸 (YASUDA HIDEYUKI)  
大阪大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号 60239762

橋本 淳 (HASHIMOTO JYUN)  
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号 40237938

吉川 秀樹 (YOSHIKAWA HIDEKI)  
大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 60191558

(3) 連携研究者