

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21087

研究課題名（和文）材料工学を基軸にした骨基質配向化サイエンスの構築

研究課題名（英文）Development of a new scientific principle of anisotropic bone matrix science based on materials engineering

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：材料工学を基軸に生物学との融合により、生体の生理的特性や遺伝子情報に基づく骨基質配向化形成の機序解明を目指した新融合分野「骨基質配向化サイエンス」を開拓した。具体的には、骨基質中のメカノセンサーであるオステオサイト機能に着目し、骨基質配向化の生物学的機序を発見した。応力場の負荷による骨基質配向化が、オステオサイトによるメカノセンシングの関与によって制御されていること、さらにはその制御因子を発見し、骨基質配向化の分子機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

再生骨や多くの疾患骨で見られる骨脆弱化の主要因は骨基質配向性の乱れ（低下や変動）である。材料工学を基軸に生物学を融合する新たな試みにより、遺伝子や機能性タンパク質（分子）レベルでの骨基質配向性の制御機構解明に挑み、新融合分野「骨基質配向化サイエンス」という未踏の学術分野を開拓した。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、本成果は学術的意義にとどまらず、社会に成果を還元する意味でも極めて重要な成果である。

研究成果の概要（英文）：A new scientific principle of "Anisotropic bone matrix science" based on materials engineering was developed to understand the biological system regulating the construction of oriented bone matrix microstructure. A new strategy combined with materials engineering and biology was developed based on the materials scientific analysis of bone. We focused on the osteocyte function as a mechanosensor inside bone matrix, to identify the molecular cues determining bone matrix orientation. To solve the issues, in vivo bone analysis was conducted and in vitro bone-mimetic coculture system was developed. These approaches allowed to find out the biological molecules mediating mechanical stress and bone matrix orientation.

研究分野：材料工学

キーワード：骨基質配向化サイエンス 骨基質微細構造 骨質 アパタイト オステオサイト メカノセンシング

1. 研究開始当初の背景

コラーゲン/アパタイトからなる骨基質が示す特有の配向化構造は、求められる方向に必要な力学特性の発揮を可能とする重要な骨質因子である。骨基質配向性は骨密度とともに骨強度に寄与し、長期臥床など免荷骨では、配向性低下による骨の異常劣化をもたらす。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、その本質である骨基質配向化機構を明らかにするためには、生物学的手法を融合し、骨基質配向化に作用する分子機序を理解する必要性がある。

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により、生体の生理的特性や遺伝子情報に基づく骨基質配向化形成の機序解明を目指し、新融合分野としての「骨基質配向化サイエンス」という未踏の学術分野を構築する。

3. 研究の方法

材料学を基軸に、本課題で名付けた「骨基質配向化サイエンス」の融合的手法により新たな学術開拓を目指す。骨基質中のメカノセンサーであるオステオサイトに着目し、具体的には以下の課題解決に取り組む。

(1) 応力を起点とした骨配向化の仕組みを、骨中のメカノセンサーとしてのオステオサイトの役割に着目して解明する。マウス長管骨の *in vivo* モデル解析により骨細管-骨小腔システムと骨基質配向性との定量的関係性を明らかにする。

(2) オステオサイト-骨芽細胞間相互作用の骨配向化への関与について、生体内情報伝達物質の観点から配向化機序を解明する。*In vitro* 骨模倣培養システムを作製し、細胞間情報伝達による配向化への関与について明らかにする。

4. 研究成果

(1) 応力と骨配向性の関係性の定量的解明

骨メカノセンサーであるオステオサイトの骨細管-骨小腔システムの形態異方性と、コラーゲン/アパタイト優先配向性との間の「異方性 異方性」相関を初めて明らかにした。応力負荷の大きな部位では、より伸長しかつ主応力方向に配列化したオステオサイトと、同じく主応力方向に優先配向化した骨基質(コラーゲン/アパタイト)が共存する。骨は、主応力が負荷する方向に特化して骨基質優先配向化構造を形成することで、主応力方向に高い強度特性(ヤング率等)を発揮する^{1,2)}。主応力方向に伸展・配列化したオステオサイトは、骨小腔と垂直、すなわち主応力と直交する骨細管を主に有する(図1)。骨基質のひずみによる骨細管中の流体流動によるメカノセンシング機構を考慮すると、主応力に直交する骨細管では最も効率的に応力方向を検出可能である。

今回の発見は、応力場の負荷による骨基質配向化が、オステオサイトによるメカノセンシングの関与によって制御されていることを示唆する。すなわち、これまで、応力の「大きさ」を感知する(結果として骨量が調整される)ものと理解されてきたオステオサイトが、実際には応力の

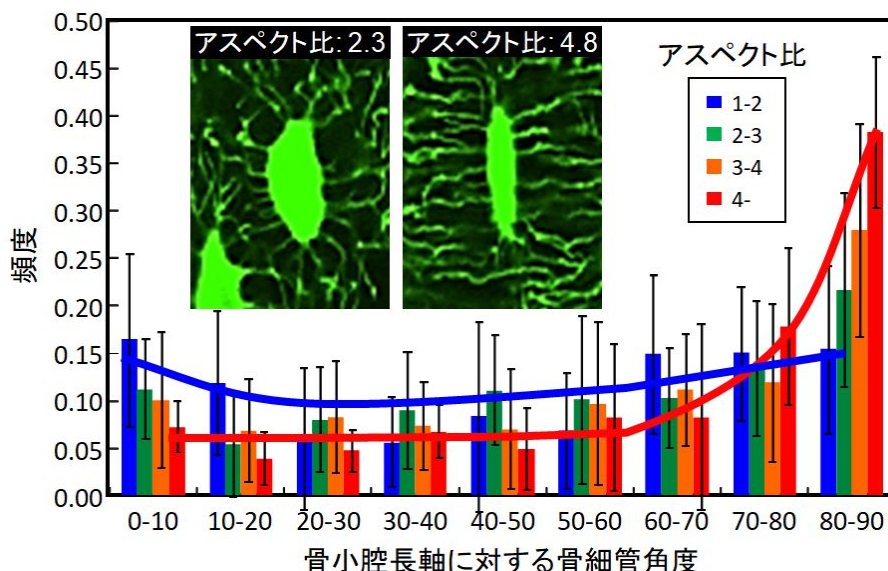


図1 オステオサイト形態(アスペクト比)と骨細管方向性の関係性。高アスペクト比のオステオサイトは垂直に伸展した骨細管を主として有する。

大きさのみならず『方向性』をも検出し、結果として骨配向性をも調整することが初めて明らかになった。骨基質配向化をもたらすオステオサイトの生物学的特性を明らかにした画期的成果であり、材料学と生物学の融合をもたらした本成果は、骨医学の主要ジャーナルである *Calcified Tissue Engineering* 誌に掲載された³⁾。

(2) オステオサイトの応力感受を起点とした骨配向化機構の発見

骨基質配向性は、骨芽細胞伸展方向へと優先配向化するとともに、細胞配列度に相関して変化する⁴⁾。オステオサイトの応力感受と骨芽細胞の規則性、両者を再現しその相互作用理解のための独自の応力負荷異方性モデル化培養を構築した(図2A)。骨細管中の流体流動、インテグリンによる骨芽細胞接着および両細胞間での生体分子のやり取りを模擬し静的・動的荷重を負荷すると、応力場に応じた興味深い細胞の規則化応答が理解された。オステオサイトへの一定流速の流体刺激負荷による骨芽細胞配列への影響は認められない一方で、流速変化を有する振動流刺激は、骨芽細胞の高配列化を導いた(図2B)。

これは、オステオサイトが衝撃運動などの強度に対応する骨細管中の流体加速度を感受することで、骨芽細胞への指令伝達により骨配向化を促すことを意味している。加えて、次世代シーケンシング解析により、振動流刺激が骨の異方性を決定する分子 Prostaglandin E2 (PGE2) を同定した。PGE2 を起点とした骨配向化機序は、配向性(同時に骨強度)劣化をもたらす異常状態の骨(骨折時の再生骨、骨粗鬆症・関節リウマチなどの疾患骨、寝たきり等による免荷骨)の配向性向上や維持を可能とする新規骨治療法の創出、医療デバイス開発へとつながる。本成果は生体材料学分野のトップジャーナル *Biomaterials* 誌に掲載される⁵⁾とともに、テレビ・新聞等で多数報道され(テレビ大阪 2021年10月27日「やさしいニュース」、日刊工業新聞 2021年11月2日 科学技術欄、財經新聞 2021年11月3日 IT・サイエンス欄)、基礎研究にとどまらず、社会に成果を還元する意味でも極めて重要な成果といえる。

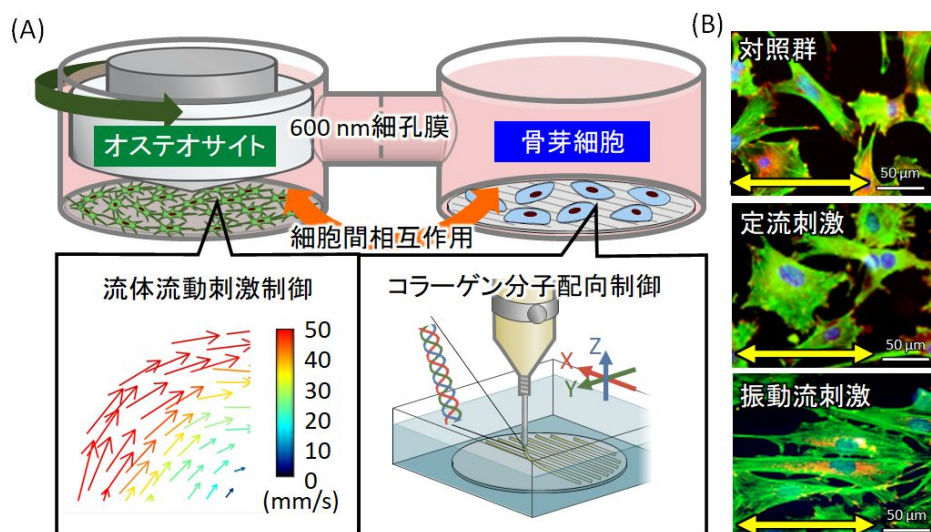


図2 オステオサイトの応力感受を起点とした骨配向化機構。(A) 応力負荷異方性モデル化培養の構築。流体解析によりオステオサイトに定量的な静的・動的荷重を負荷しつつ、骨芽細胞には配向化コラーゲンにより細胞配列の規則性を付与する。(B) オステオサイトの流体刺激に応答した骨芽細胞配列変化。オステオサイトの振動流刺激は骨芽細胞の高配列化をもたらす。

本研究課題では、骨配向化をもたらす材料学的・生物学的仕組みを理解することで、「骨基質配向化サイエンス」という新たな学術分野を構築した。応力をはじめとする外場による骨基質配向化機序の本質的理解は、生体模倣の観点からも極めて意義深い。本成果を起点として材料・生物が発現する配向化特性を理解し、新たな学問体系として発展することが期待される。

< 引用文献 >

- 1) Ishimoto T, Nakano T, et al., *Bone* 103, 216-223 (2017).
- 2) Wang J, Ishimoto T, Nakano T, *Calcif Tissue Int* 100, 87-97 (2017).
- 3) Ishimoto T, Nakano T, et al., *Calcif Tissue Int* 109, 434-444 (2021).
- 4) Matsugaki A, Nakano T, et al., *J Biomed Mater Res A* 103, 489-499 (2015).
- 5) Matsuzaka T, Matsugaki A, Nakano T, *Biomaterials* 279, 121203 (2021).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Matsuzaka Tadaaki, Matsugaki Aira, Nakano Takayoshi	4. 巻 279
2. 論文標題 Control of osteoblast arrangement by osteocyte mechanoresponse through prostaglandin E2 signaling under oscillatory fluid flow stimuli	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 121203 ~ 121203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2021.121203	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 Matsugaki Aira, Matsumoto Shun, Nakano Takayoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 A Novel Role of Interleukin-6 as a Regulatory Factor of Inflammation-Associated Deterioration in Osteoblast Arrangement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6659 ~ 6659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21186659	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 Lee Sungho, Nagata Fukue, Kato Katsuya, Kasuga Toshihiro, Nakano Takayoshi	4. 巻 109
2. 論文標題 Development of orthophosphosilicate glass/poly(lactic acid) composite anisotropic scaffolds for simultaneous reconstruction of bone quality and quantity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 788 ~ 803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.37067	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 Ishimoto Takuya, Kawahara Keita, Matsugaki Aira, Kamioka Hiroshi, Nakano Takayoshi	4. 巻 109
2. 論文標題 Quantitative Evaluation of Osteocyte Morphology and Bone Anisotropic Extracellular Matrix in Rat Femur	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Calcified Tissue International	6. 最初と最後の頁 434 ~ 444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-021-00852-1	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 Matsugaki Aira, Matsuzaka Tadaaki, Murakami Ami, Wang Pan, Nakano Takayoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 3D Printing of Anisotropic Bone-Mimetic Structure with Controlled Fluid Flow Stimuli for Osteocytes: Flow Orientation Determines the Elongation of Dendrites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Bioprinting	6. 最初と最後の頁 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18063/ijb.v6i4.293	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、石本卓也、小笹良輔、池尾直子、中野貴由	4. 巻 3
2. 論文標題 パーソナル骨質医療実現のための骨コラーゲン / アパタイト配向性評価とその制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine 「Personal health record の利活用」	6. 最初と最後の頁 59-68
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 Matsugaki Aira, Kimura Yumi, Watanabe Ryota, Nakamura Fumihito, Takehana Ryo, Nakano Takayoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Impaired Alignment of Bone Matrix Microstructure Associated with Disorganized Osteoblast Arrangement in Malignant Melanoma Metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 131 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11020131	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 11
2. 論文標題 細胞および骨基質の配向化機序に基づく骨機能化誘導	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 まてりあ	6. 最初と最後の頁 594-599
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 中野貴由、石本卓也、松垣あいら、小笹良輔	4. 巻 35
2. 論文標題 骨質指標としての骨基質配向性とその変化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 651-657
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11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松坂 匡晃、松垣 あいら、中野 貴由
2. 発表標題 オステオサイトの応力感受を起点とした細胞・骨基質配向化機序の解明
3. 学会等名 日本金属学会2022年春期講演 (第170回) 大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松坂匡晃、松垣あいら、中野貴由
2. 発表標題 オステオサイトの応力感受を起点とした骨芽細胞配列化制御因子の解明
3. 学会等名 第41回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野貴由
2. 発表標題 骨部位に依存した骨基質配向性と骨インプラントのアライメント
3. 学会等名 第40回日本骨形態計測学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石本卓也、川原啓太、松垣あいら、上岡 寛、中野貴由
2. 発表標題 長管骨におけるアパタイト配向化とオステオサイト形態異方性の相関性
3. 学会等名 第40回日本骨形態計測学会（招待講演）
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骨配向化をもたらす応力レスポンス因子解明
3. 学会等名 第3回日本金属学会第7分野講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山岡祐介、小笹良輔、中野貴由
2. 発表標題 X染色体連鎖性低リンパ血症性くる病における骨基質性配向性と骨強度の変化
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 山岡祐介、小笹良輔、中野貴由
2. 発表標題 リン代謝不全における骨微細構造と骨力学機能の破綻
3. 学会等名 日本金属学会2020年秋期第167回講演大会
4. 発表年 2020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微細構造とヤング率の変化
3. 学会等名 日本金属学会2020年秋期第167回講演大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細川智哉、松垣あいら、石本卓也、中野貴由
2. 発表標題 骨再生過程におけるカルシウム代謝の影響
3. 学会等名 第3回日本金属学会第7分野講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益田欣宗、小笹良輔、中野貴由
2. 発表標題 骨芽細胞関連遺伝子が骨配向性に及ぼす影響
3. 学会等名 第3回日本金属学会第7分野講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山岡祐介、小笹良輔、中野貴由
2. 発表標題 くる病における骨脆弱化機構の解明
3. 学会等名 日本鉄鋼協会・日本金属学会 関西支部 材料物性工学談話会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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)	富山大学・学術研究部都市デザイン学系・教授 (13201)	
研究分担者	小笹 良輔 (Ozasa Ryosuke) (80845347)	大阪大学・工学研究科・助教 (14401)	
研究分担者	松垣 あいら (Matsugaki Aira) (10592529)	大阪大学・工学研究科・准教授 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------