



骨に対する材料学的研究に魅せられて

大阪大学助教；大学院工学研究科
マテリアル生産科学専攻

石本 卓也

私は、2008年3月に大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻にて博士(工学)の学位を取得し、同4月より1年間の特任助教を経て、今年4月より、上記専攻の生体材料学領域にて中野貴由教授の下、助教として研究活動を行っております。私が在籍中の研究室のテーマの遷移を振り返りますと、主に骨組織を研究対象とし、「配向性(異方性)」をキーワードとしつつ、Establishment(評価法の確立)→Evaluation(評価)→Mechanism clarification(配向化メカニズムの解明)→Control(配向化制御)と段階的に研究が進展してきました。こうした研究によって様々なことが明らかとなってきた反面、理解が進むにつれ、ますます新たな課題が見出される状況です。

私がこれまで研究対象としてきた骨は、生体アパタイトとタイプIコラーゲンを主成分とするナノコンポジットであり、様々なスケールにおいて極めて異方的な構造を有しています。中でも、ナノスケールにおいては、アパタイトが*in vivo*でコラーゲンをテンプレートとしてエピタキシャルに結晶成長する結果、アパタイトc軸とコラーゲン線維方向は概ね平行関係を有し、さらにこのアパタイト/コラーゲンが、正常骨では骨部位に依存した配列異方性(配向性)を構築しています。例えば長管骨では、アパタイトc軸がその長手方向と平行に一軸配向しています。この配向性が、骨材質特性の異方性を生じ、骨が最適な力学機能を発揮できると推察されます⁽¹⁾。当時、研究室では、結晶集合組織もしくは優先配向性が材料の力学特性を制御する、という結晶材料学の概念が骨にも適用可能ではないかとの考えのもと、精力的に研究が進められていました。こうした状況から、私は、アパタイトの結晶配向性を主とする結晶学的パラメータを用いた骨評価法の確立と解析を課題として、研究をスタートしました。

4年生時に私に与えられた研究テーマは、「材料学的手法による骨再生過程の解明」でした。ウサギ尺骨に作製された自然治癒不可能な欠損部に対し、ゼラチンゲルを担体としてrBMP2(幹細胞からの骨芽細胞への分化を促進し、骨形成活性を高める効果を有する機能性タンパク質)を徐放し、高速な骨再生を図った場合の骨再生過程を、結晶学的指標として

のアパタイト配向性によって評価しました。これは、これまでスカラ量としてのアパタイト密度(骨密度)のみで評価されてきた骨に対し、異方性を反映するベクトル量としてのアパタイト配向性を指標として再生骨の再生度合を評価し、骨配向性の再生機構を明らかにするものでした。同時に、ナノインデンテーション法を適用し、ヤング率と配向性との相関の解析にも取り組みました。この研究で得られた知見は、主に次の2つに集約することができます。(1)骨再生時のアパタイト配向性と骨密度の回復過程は一致せず、両者は互いに独立に変化する。したがって、骨密度からはアパタイト配向性の回復度合を推測することは困難である。さらに、アパタイト配向性の回復は骨密度に遅れて進行する⁽²⁾。(2)ヤング率は、アパタイト配向性と骨密度によって高精度に説明されるものの、骨再生期間のごく初期を除くほとんどの期間で、アパタイト配向性が支配的にヤング率を決定する。さらに、骨密度に分布がなく一定の場合は、ヤング率と配向性とは完全に一対一に相関する。

つまり、アパタイト配向性が骨微細構造の異方性の回復過程を評価するのみならず、骨力学機能の異方性を如実に反映する指標として、極めて重要であることを実証しました。しかし一方で、rBMP2の徐放という骨再生医療の最先端の手法を用いてさえ、アパタイト配向性の再構築ならびに骨力学機能の回復は遅延することも明確になりました。

こうした、骨再生の成果を含む研究室での様々な研究成果に関連し、現在の中野研究室での研究方針はアパタイト配向化メカニズムの解明ならびに配向化制御へとシフトしつつあります。そしてこれまでに、オステオサイトの応力感受機能を介しての*in vivo* 応力情報、骨系細胞の規則的な形態、配列、配置、遊走方向等が、配向化制御因子として理解されてきました。結局、骨組織異方性の構築のためには、骨系細胞の機能や挙動の制御が不可欠です。結果として人工材料の適用こそが、細胞制御の有力な方策であり、我々材料工学分野の研究者が最も得意な分野であります。つまり、単に欠損部を空間的に充填するだけでなく、材料の存在によって、細胞本来の機能を補助し、さらには促進し、結果として本来の異方性構造を有した生体組織を誘導し得る生体材料を創製することが究極の目標であります。異方性組織の誘導を常に意識した生体材料の材質・形態設計が、再生医療がなし得ていない異方性組織の誘導を可能とする次世代の生体材料の創製へとつながると確信しており、それが材料工学研究者として今取り組むべき最大の課題であります。

今は、自然界の創造した骨構造の精密さに魅せられつつ、それを人工的に制御することの重要性を強く意識して、研究に没頭する日々です。

文 献

- (1) T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa and Y. Umakoshi: Bone, **31**(2002), 479-487.
- (2) T. Nakano, T. Ishimoto, J.-W. Lee and Y. Umakoshi: J. Ceram. Soc. Jpn., **116**(2007), 313-315.

(2009年7月30日受理)
(〒565-0871 吹田市山田丘2-1)