

生体機能化バイオマテリアル



若 者

石 本 卓 也*

Bio-Functionalized Biomaterial

Key Words : Biological function, Bio-function directed index,
Materials design, Tissue repair

1. はじめに

筆者は、マテリアル生産科学専攻生体材料学領域 (Biomaterials and Structural Materials Design Area) にて、中野貴由教授のもと、助教として研究活動を行っている。一般的にバイオマテリアル研究が対象とする事象は幅広く、組織再建や薬剤運搬のための材料創製、生体毒性評価、生体組織・細胞挙動制御システムの構築、そのメカニズム解明など、枚挙に暇がない。そして、上記のようないかなる事象を研究対象とする場合であっても、筆者が常に念頭に置いておくべきであると考えるのが、「生体機能を指向する」ことである。すなわち、生体機能が失われた場合には生体組織が本来発揮すべき機能そのものを復元し、疾患などで機能異常をきたした場合には機能最適化を実現すること、さらにはそのためのメカニズムを解明することが、バイオマテリアル研究の最終的なゴールであると認識している。この生体機能を指向するという意識は、筆者が大学4年生から博士後期課程にかけて携わった、骨再生過程の解明に関する研究が礎となっている。

2. 骨力学機能指標としての生体アパタイト配向性

骨というのは、極めて巧みに機能化された生体器官である。骨は、*in vivo* (生体内)において、運動

を司り臓器を保護する力学的機能、生命維持に必須の体液内イオンの恒常性を制御する代謝機能、そして、こうした機能の微小な損傷部を復元する自己修復機能などを併せ持つ。こうした骨機能の発現は、マクロスケールからナノスケールにわたって極めて精巧に構築された三次元階層構造と、その構造内部に緻密に配置もしくは誘導された機能性タンパク質群、骨系細胞群の挙動によって能動的に制御されていると考えられる。しかし、こうした骨機能と骨構造との関連性は必ずしも理解されてはいない。とりわけ力学的機能については、従来、レントゲン法やCT法による骨量・骨密度の評価が絶対的な判定基準であり、こうした評価法は、上述の骨の精巧な階層的構造の大部分を反映できない。

こうした状況の中、筆者が4年生で配属された研究室において、材料工学的立場から見た骨評価に関する研究が精力的に行われていた。中でも、骨中生体アパタイトが、異方的なイオン配列に基づく力学特性の異方性を示す、六方晶系の結晶構造を有するナノ結晶であることに基づき、アパタイトの結晶集合組織 (c軸優先配向性)^[1]が、骨力学機能を反映する新たな骨評価指標として提案されていた。このアパタイト配向性はコラーゲン線維の走行と強い相関性を有し、前述の階層的構造の中でも最小スケール側に位置する構造的特徴である。筆者は、微小領域X線回折法を用い、このアパタイト配向性を指標としつつ骨再生過程を評価し、再生メカニズムを解明するという課題に取り組むこととなった。この一連の研究を通じて、「機能指向」の重要性を強く認識することとなる。

筆者の主な研究対象となったのは、溶解性高分子を担体とした骨形成タンパク BMP-2 (bone morphogenetic protein-2; 骨形成細胞である骨芽細胞の分化促進、賦活化により骨形成を活性化する成長因



*Takuya ISHIMOTO

1980年7月生
大阪大学・大学院工学研究科・マテリアル生産科学専攻 (2008年)
現在、大阪大学・大学院工学研究科・マテリアル生産科学専攻 助教 博士 (工学) 材料評価学・生体材料学
TEL : 06-6879-7506
FAX : 06-6879-7506
E-mail : ishimoto@mat.eng.osaka-u.ac.jp

子)の徐放によるウサギ尺骨の再生であり、この手法は最先端の骨再生医療技術の一つであった。この骨再生過程を、配向性と、これまでの絶対的骨評価指標としての骨密度を用いて解析し、さらに、ナノインデンテーション法、三点曲げ法にて計測したヤング率、靱性などの材質特性との相関関係を解析した。その結果得られた知見は大変興味深く、また、既存の骨診断法、骨再建法の問題点を示唆するものであった。以下にその概要^[2,3]を示す。

- (1) 配向性と骨密度は物理的に独立なパラメータであり、再生過程においても独立に変化する。BMP-2の強力な骨誘導能に基づき骨密度は急速に回復するものの、配向性の回復は極めて遅延し、さらに骨密度から配向性の回復度は予測できない。
- (2) 配向性は、これまで絶対的骨評価基準として用いられてきた骨密度よりもはるかに高精度に骨力学機能(材質特性としてのヤング率や靱性)を支配する指標である。したがって、骨密度が完全回復している場合でも配向性の回復が不十分であれば、力学機能の完全回復は達成されない。
- (3) 材質特性のうち靱性は配向性に特に強く支配さ

れ、ほぼランダム配向を示す再生初期においては、骨は曲げ荷重下にて、最大荷重に到達後すぐに破断に至る。つまり、優先配向性が構築されなければ骨本来の強靱化機構は発現せず、極めて脆い性質を示す(図1参照)。

こうした結果より、配向性が骨に対する重要な力学機能指標であることが明らかとなった。一方で、現在主流となっている骨形成促進に基づく骨再建、つまり、骨密度の急速再生を命題とした方法論が、必ずしも機能指向型でないことが示された。以上のような知見が、「骨密度=骨力学機能」という従来の図式を払拭するとともに、欠損部の単なる組織充填ではなく、早期の機能再生を具体的に目指した組織再建法、つまり、「生体機能指向型骨再建術」確立にむけた方法論の構築が急務であることを強く意識する一つのきっかけとなった。

3. 生体機能指向のために

生体機能を指向した組織再建法の構築は言うまでもなく、生体が本来有する機能そのものや機能化メカニズムの理解に基づかなければならない。すなわち、生体機能の発現・維持を支配的に規定する生体機能指標を同定し、その指標を制御するための生物・

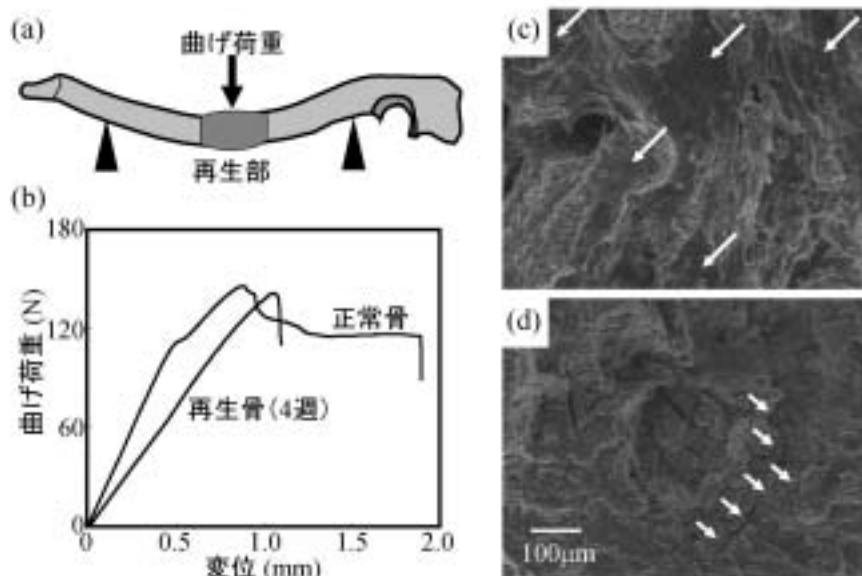


図1 再生部三点曲げ試験による力学機能評価と破断面観察。

(a) 三点曲げ試験の模式図、(b) 三点曲げ試験の荷重 - 変位曲線、(c) 再生骨 (4週) (d) 正常骨の破断面のSEM画像。SEM画像中、紙面垂直方向が骨長軸、主亀裂進展方向は右から左。

骨長軸方向に優先配向性を有する正常骨に対し、ランダム配向性を示す再生骨では、最大荷重に到達後すぐに破断に至り、極めて低靱性を示す。正常骨の破断面は起伏に富み、亀裂の分岐(d)の矢印部)や配向したコラーゲン線維による亀裂の架橋に基づくエネルギー消費の増大といった強靱化機構を発現する。一方、優先配向性を示さない再生骨ではそのような機構が発現せず、破面は平滑(c)の矢印部)であり、小さなエネルギーで、しかも急速に破断に至る^[3]。

物理・化学的因子を特定、さらには制御機序を解明することではじめて、生体機能そのものを目指した組織再建が可能となる。

骨組織においては、生体アパタイト配向性、つまりナノスケールで見た骨構造が、骨の力学機能指標の一つであることが実証された。本稿では、長管骨再生過程を例に挙げ紹介したが、配向性の力学機能指標としての有用性は、種々の状態(正常、疾患、再生)や、部位(大腿骨、椎骨、顎骨、頭蓋骨など)形態(皮質骨、海綿骨)の骨組織に対して当てはまる^[1-4]。しかし、それぞれの骨が担うべき生体機能は異なり、力学機能以外の機能とのバランスも考慮すると、骨機能は複雑である。同時に、骨機能を完全に模倣した骨代替用バイオマテリアルの創製や、*in vivo*で骨機能を完全かつ急速に回復する方法論の確立は容易ではないことが予想される。まずは、骨力学機能指標としてのアパタイト配向性をターゲットとし、配向化制御因子の同定とメカニズムの解明、ならびに配向化のための最適条件の探索、そしてそれに基づく、骨機能の早期再建のための機能化バイオマテリアルの開発と配向化制御法の確立を目標として研究を進めていきたい。そして最

終的には、まさに骨組織そのものとしての機能を十分に発揮し、生体内に埋入した瞬間から、元々そこに存在していたかのように周囲と機能調和する、これまでにない理想的な生体機能化バイオマテリアルの具現化を目指したい。

なお、本稿で記述した研究内容は中野貴由教授との共同研究の成果である。また、本稿執筆の機会を与えていただきました大阪大学大学院工学研究科・田中敏宏教授ならびに「生産と技術」関係者の方々に心より感謝申し上げます。

引用文献

- [1] T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, Y. Umakoshi et al.: Bone, 31, 479-487 (2002).
- [2] T. Nakano, T. Ishimoto, J.W. Lee, Y. Umakoshi: J. Ceram. Soc. Jpn., 116, 313-315 (2008).
- [3] T. Ishimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi, Y. Tabata: J. Phys. Conf. Ser., 165, 012085_1-4 (2009).
- [4] 中野貴由: 臨床整形外科学会誌, 44, 566-572 (2009).

