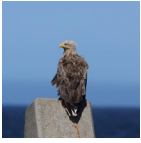


骨を強くする材料をつくる

— 細胞の「並び」から合金設計まで —



若 者

松 坂 匡 晃*

Materials Engineering for Bone Strengthening:
From Cell Alignment to Alloy Design

Key Words: Bone quality, Metal-cell interaction, Biomedical alloys, Data-driven alloy design

はじめに

筆者は大阪大学大学院工学研究科中野貴由教授の研究室に所属し、骨と接する金属材料——インプラントや人工関節などに使われる材料——の研究に取り組んできた。材料を専門とする研究室で、なぜ「骨」なのか。それは骨そのものが、コラーゲン(有機成分)とアパタイト(無機成分)からなる精密な異方性複合材料だからである。金属の微細組織を制御するのと同じように、骨の微細構造も制御できるのではないか。その発想が、この研究の根幹にある。

骨折や骨疾患の治療では骨密度が主な評価指標として用いられているが、骨密度が正常であっても骨折リスクの高い患者は少なくない。骨密度以外に骨の力学機能を左右する因子は「骨質」と総称されるが、中野研究室では、その中でもコラーゲン/アパタイトの配向構造(骨配向性)が骨強度の主要な支配因子であることを実証してきた¹⁾。骨密度だけでなく骨配向性も正しく再構築しなければ、骨の強さは取り戻せない。さらに、この配向構造の起源が骨芽細胞の「配列」にあることも明らかにしてきた。骨芽細胞は細胞体の長軸方向に沿ってコラーゲン繊維を分泌し、そのコラーゲン上にアパタイト結晶が配向して沈着するため、骨芽細胞の配列方向がそのまま骨基質の配向を決定する。

しかしながら、生体内で骨芽細胞の配列がどのような分子メカニズムで制御されているのかは未解明

のままだった。筆者の研究は、この問いに取り組むところから始まった。本稿では、骨芽細胞配列の分子メカニズムの解明から、それを材料表面で再現するマイクロパターン技術、母材の革新としての超ハイエントロピー合金、そして合金設計を加速する予測指標の構築まで、一連の取り組みを紹介する。

骨芽細胞の配列を制御する分子メカニズム——PGE2の発見

骨芽細胞の配列メカニズムを解明するため、筆者は骨組織内の力学センサーであるオステオサイトに着目した。オステオサイトは骨基質中に埋まり、周囲の力学環境を感知して骨芽細胞に情報を伝達する司令塔の役割を果たしている。このオステオサイトと骨芽細胞の力学刺激に応じた細胞間クロストークを再現するため、異方性共培養デバイスを独自に開発した。オステオサイトへの振動流刺激と、配向コラーゲン基板上での骨芽細胞培養を同時に制御できる系である。生体内の骨組織では、日常の身体活動に伴い骨基質が繰り返し変形し、骨細管内の間質液に振動的な流れが生じる。この振動流こそがオステオサイトへの生理的な力学刺激であり、一方向の定常流とは異なる細胞応答を引き起こす。

この系を用いた研究により、振動流で刺激されたオステオサイトが分泌するプロスタグランジンE2(PGE2)が、EP2/EP4受容体を介して骨芽細胞の配列を促進する新しいガイダンス因子であることを発見した²⁾。力学環境(振動流刺激)→オステオサイトのメカノレスポンス→PGE2分泌→骨芽細胞配列→配向化骨基質形成、という一連のカスケードが明らかとなった。この知見は、骨芽細胞を適切に配列させることさえできれば、骨配向性は自律的に構築されることを意味する。しかし同時に、このメカニズムは力学刺激の存在を前提としている。骨折やイ



* Tadaaki MATSUZAKA

1997年4月生まれ
大阪大学大学院 工学研究科 マテリアル生産科学専攻博士後期課程(2025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 工学博士
TEL: 06-6879-7507
FAX: 06-6879-7507
E-mail: matsuzaka@mat.eng.osaka-u.ac.jp

ンプラント埋入直後のように十分な荷重がかからない再生初期には、オステオサイトを介した力学的カスケードは機能しない。再生の初期段階から配向化骨基質を誘導するためには、力学刺激に頼らず、材料が直接骨芽細胞の配列を導く必要がある——これが次の問いであった。

マイクロパターンチタン基板による骨配向性誘導

チタン (Ti) は金属インプラント材料として最も広く使われているが、Ti表面上で骨芽細胞は通常ランダムな方向に接着・伸展し、形成される骨基質も等方的になる。そこで筆者は、細胞接着やタンパク質吸着を抑制する性質を持つMPC(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)ポリマーに光反応性を付与し、Ti表面にストライプ状のマイクロパターンを形成する手法を開発した。MPCポリマーは細胞膜のリン脂質構造を模倣しており、表面がタンパク質の非特異的吸着を強く抑制する。そのためコーティングされた領域では細胞接着が抑制され、細胞接着の「オン/オフ」パターンが生まれる。

骨芽細胞をこの基板上で培養したところ、特に100 μm 幅のストライプパターンにおいて骨芽細胞は一方方向に強く配列・伸長し、正常骨に類似した一方方向配向のコラーゲン/アパタイト基質を形成した³⁾。この幅は骨芽細胞の大きさに対応しており、細胞同士が接触しながら一方方向に整列するために最適な空間スケールであった。さらにこの過程では、アクチン細胞骨格の整列が核を一方方向に引き伸ばし、この核変形がメカノトランスダクションを介してWnt/ β -カテニンシグナル経路を活性化するという、力学的な刺激から遺伝子発現に至る制御機構が働いていることも明らかになった。つまり、材料表面のマイクロメートルスケールの幾何学パターンが、細胞の形を変え、核の形を変え、遺伝子の発現を変え、最終的に骨配向性を生み出す。成長因子や薬剤といった生化学的な手段を一切用いず、材料表面の接着パターンだけで骨配向性を制御できるという点に、この研究の面白さがある。

この成果により、インプラント表面で骨配向性を能動的にデザインする道筋が見えてきた。しかしながら、いかに表面で理想的な骨組織を再構築できたとしても、それを支える母材——金属そのもの——が力学的・生物学的に不十分であれば、インプラン

トとしては成り立たない。表面設計の研究を進めるほど、母材そのものの革新が避けて通れない課題であることが明確になった。

母材を革新する——超ハイエントロピー合金BioSHEA

この課題に対して筆者が着目したのが、ハイエントロピー合金(HEA)という新しい合金概念である。HEAは5種類以上の元素をほぼ等原子比で混合し、高い混合エントロピーにより安定な固溶体を形成する合金であり、従来合金では到達し得ない力学特性の実現が期待されている。中野研究室では低毒性元素のみを用いた生体用HEA(BioHEA)を世界に先駆けて開発してきたが、筆者はこの概念をさらに推し進め、混合エントロピーを $\Delta S_{\text{mix}} \geq 2.0R$ (Rは気体定数)にまで高めた8元系TiNbTaZrMoHfWCr超ハイエントロピー合金(BioSHEA)を世界で初めて開発した⁴⁾。

BioSHEAの降伏強度は約1950MPaと、従来の5元系BioHEAを約550MPa上回る。この大幅な強化は、8元素が固溶体中に引き起こす格子ひずみの増大による固溶強化に起因する。一方で、生体適合性は純チタンと同等の水準を維持している。これは、構成元素をすべて低毒性元素のみで設計するという方針が、8元系という超多元素系においても有効であることを示している。

しかしながら、BioSHEAの成功は同時に新たな課題を浮き彫りにした。8元素の組み合わせだけでも膨大な候補が存在し、組成を非等原子比に展開すれば探索空間は事実上無限に広がる。すべての候補合金に対して細胞培養実験を行うのは到底現実的ではない。超多元素化の可能性を最大限に引き出すためには、合金の生体適合性を設計の初期段階で迅速に予測する方法論が不可欠となる。

VITA Index——データ駆動型の合金設計へ

この問題に対して筆者が構築したのが、VITA Index (Velocity-Ion Toxicity-Affinity Index)である⁵⁾。従来、金属の生体適合性評価では腐食速度と細胞毒性がそれぞれ独立に議論されてきた。しかしながら、実際の細胞適合性は、「どれだけの速度で金属イオンが溶出するか」と「そのイオンがどれだけ細胞に有害か」の掛け合わせで決まる。VITA Indexはこの本質を捉え、ファラデーの電気分解の法則に立脚した

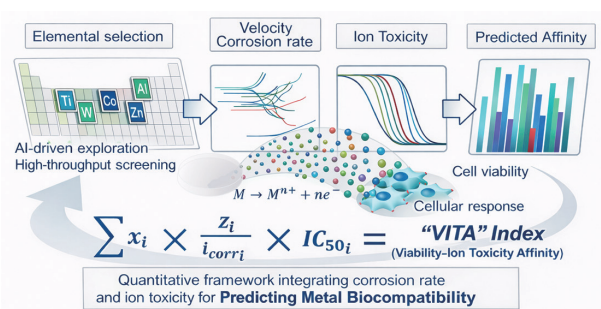


図1 VITA Index の概念図。文献5より改変引用。

物理的原理の上に、イオン固有の毒性と腐食電流密度を一つの指標に統合したものである。つまり、VITA Indexは各元素について「細胞が耐えうるイオン濃度」と「実際の溶出速度」の比として定義される。この値が大きいほど、溶出するイオンの量が毒性閾値に対して十分に小さく、細胞適合性が高いことを意味する。

純金属17種のデータから算出したVITA Indexと実験的に測定した細胞生存率との間には $R^2 = 0.81$ の強い相関が確認され、従来の IC_{50} のみに基づく予測($R^2 = 0.34$)を大きく上回った。さらに、各元素のVITAを原子分率で加重平均することで合金の細胞適合性も予測でき、Ti合金やステンレス鋼、さらにはBioHEA、BioSHEAといった新たな設計概念に基づく合金に対しても良好な一致を示している。VITA Indexを用いることで実験に先立って合金候補をスクリーニングできるため、BioSHEAのような超多元素に基づく広大な探索空間を体系的に攻略するツールとして機能する(図1)。

おわりに

本稿で紹介した研究は、メカニズム解明から材料開発、予測モデル構築まで、異なる手法を跨いでいる。金属材料学に軸足を置きながらも、骨芽細胞の配列原理を解き明かすことも、イオン溶出と毒性の関係を定式化することも、すべて材料設計に必要なメカニズムの理解である。科学現象に基づきメカニズムを追求し、その理解の上に材料を設計する——中野研究室で日々の研究を通じて身体に染み込んだこの姿勢が、異なる分野に踏み込むたびに道標となってきた。

同時に、これからの材料研究者には「つくる力」に加えて「予測する力」が求められると感じている。実験に裏打ちされた知見は今後も不可欠だが、探索空

間爆発的に広がる多元系合金や、多因子が絡み合う生体環境での材料挙動を攻略するには、実験データから法則性を抽出し、予測モデルとして定式化する力がますます重要になる。VITA Indexの構築はその第一歩であり、メカニズムの理解とデータ駆動型の思考は対立するものではなく、むしろ両輪として機能することを実感した。

現在、筆者は新たな展開として金属3Dプリンティング(積層造形)にも取り組み始めている。中野研究室ではレーザー積層造形において金属の結晶方位を自在に制御する技術の開発を進めており、母材の結晶組織そのものをデザインするという新たな次元が拓かれつつある。メカニズムの理解に基づく材料設計、データ駆動型の合金スクリーニング、そしてそれらを形にする造形技術——研究の幅は広がり続けているが、根幹にあるのは、科学現象の理解から優れた材料を生み出すという材料研究そのものへの情熱である。その先に、骨を強くする材料の実現があると信じて、研究に邁進していく。

謝辞

本研究を進めるにあたり、終始丁寧なご指導を賜りました大阪大学大学院工学研究科の中野貴由教授に心より感謝申し上げます。松垣あいら准教授をはじめとする研究室の皆様、共同研究者の先生方、そして、日夜実験に取り組んでくれた学生の皆さんに深く御礼申し上げます。最後に、執筆の機会をいただきました「生産と技術」関係者の皆様に感謝いたします。

参考文献

- 1) T. Nakano, K. Kaibara, T. Ishimoto, Y. Tabata, Y. Umakoshi, Biological apatite (BAp) crystallographic orientation and texture as a new index for assessing the microstructure and function of bone regenerated by tissue engineering, *Bone*, 51, 741–747 (2012).
- 2) T. Matsuzaka, A. Matsugaki, T. Nakano, Control of osteoblast arrangement by osteocyte mechanoresponse through prostaglandin E2 signaling under oscillatory fluid flow stimuli, *Biomaterials*, 279, 121203 (2021).
- 3) T. Matsuzaka, A. Matsugaki, K. Ishihara, T. Nakano, Osteogenic tailoring of oriented bone matrix organization using on/off micropatterning

for osteoblast adhesion on titanium surfaces, *Acta Biomaterialia*, 192, 487–500 (2025).

- 4) T. Matsuzaka, A. Hyakubu, Y.S. Kim, A. Matsugaki, T. Nagase, T. Ishimoto, R. Ozasa, H.S. Kim, T. Mizuguchi, O. Gokcekaya, T. Nakano, Development of an equiatomic octonary TiNbTaZrMoHfWCr super-high-entropy alloy for

biomedical applications, *Materials Chemistry and Physics*, 316, 129120 (2024).

- 5) T. Matsuzaka, A. Matsugaki, T. Nakano, A VITA Index for predicting cytocompatibility of metallic biomaterials based on ion release and toxicity, *Biomaterials*, 331, 124101 (2026).

