



Title	応力場に基づく骨微細構造構築を介した骨力学機能適応に関する研究
Author(s)	松坂, 匡晃
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101650
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名(松坂 匡晃)	
論文題名	応力場に基づく骨微細構造構築を介した骨力学機能適応に関する研究
論文内容の要旨	
<p>本研究では、応力場の感受に基づく骨基質配向化を介した力学機能適応機構を分子・細胞スケールから解析し、骨配向化因子とその制御機構を明らかにすることを目的とした。特に、骨組織の異方性微細構造が荷重や細胞間相互作用により制御される機序を解明するため、材料学的および生物学的手法を統合的に駆使した。本論文は、以下の全8章から構成される。</p> <p>第1章では、骨の力学機能適応が生物の基本的な機能維持のために重要であり、骨基質配向性がその中核を担う重要な骨質因子であることについて概説し、本研究の目的と意義を明確にした。</p> <p>第2章では、オステオサイトの応力感受を起点とした骨配向化機序を解明するために、生体骨における荷重環境を模擬した応力負荷異方性共培養モデルを構築した。本モデルではオステオサイトと骨芽細胞の細胞間相互作用に注目し、オステオサイトには流体流動刺激、骨芽細胞には配向化コラーゲン基板を用いた異方性誘導を独立して制御した。それぞれの細胞は可溶性タンパク質による情報伝達を行うことが可能であり、流動感受に基づく情報伝達因子を介した骨芽細胞の配向化挙動を解明した。</p> <p>第3章では、第2章で構築した共培養モデルを用いて、オステオサイトが応答する流動刺激パラメータの解明と定量的な配向化制御機構を解明することを目指した。特に、流体流動の加速度に着目し、加速度刺激を感受したオステオサイトが配向化制御因子を分泌し、それによる骨芽細胞配列および骨基質配向化の機序を解明した。次世代シーケンシングによりオステオサイトが分泌する因子を網羅的にスクリーニングし、加速度依存的に産生されるGalectin-3を配向化制御因子として同定した。</p> <p>第4章では、Galectin-3が生体骨の骨基質配向性制御および力学特性に及ぼす寄与を <i>in vivo</i> で解明することを目指した。骨組織の形態、骨密度、骨基質配向性の解析に加え、三点曲げ試験を用いて骨力学機能パラメータ（剛性、最大荷重、吸収エネルギー）を測定し、構造パラメータ（断面二次モーメント）および材質パラメータ（ヤング率）に分離することで、Galectin-3欠損による影響を解析した。Galectin-3が存在しない場合、骨基質配向性が適切に構築されずその材質低下を構造変化により補った全く異なる力学機能適応を呈すことが明らかとなった。</p> <p>第5章では、骨組織の適応メカニズムにおいて、応力場の変化を感じ、骨微細構造を制御する機構を明らかにすることを目指した。特に、骨細管内の流体流動の加速度変化が骨力学機能適応に与える影響と、Galectin-3がこの過程で果たす役割に注目した。その際、周期的な負荷モデルを構築し、骨組織に与えるひずみ速度を定量的に制御した。負荷にともなう骨のひずみ分布を解析するために、ひずみゲージと有限要素解析を組み合わせて脛骨のひずみ分布を可視化した。周波数の異なるひずみ刺激下で、正常な野生型 (WT) マウスとGalectin-3欠損マウス (KO) のそれぞれにおける、骨の断面積、断面二次モーメント、アパタイト配向性の骨構造の変化を解析した。以上より、骨はひずみ速度を感受し、Galectin-3の産生を介してアパタイト配向性を変化させることで、ヤング率を向上させ応力場に対して機能適応することが証明された。</p> <p>第6章では、骨組織の異方的微細構造を人工的に誘導し、損傷した骨の迅速かつ機能的な回復を可能にする新規生体材料の開発を目指した。ここまで述べてきた骨基質配向化による機能適応は骨組織が適切な応力感受をできない場合には、自然に構築することは不可能である。本研究では、骨芽細胞の配列を人工的に制御し、異方性骨微細構造の形成を促進するための新規アプローチとして、ストライプ状のマイクロパターンを施したMPC-Ti基板を創製した。</p> <p>第7章では、金属材料の生体適合性をより正確に予測するため、新しい設計指標である「Metal Bio-Affinity (MBA) Index」を提案し、その有効性を検証した。本研究では、金属の溶解挙動と細胞毒性の両方を統合的に評価するMBAを新たに指標として定義し、これが金属および合金の生体親和性を高精度に予測できることを見出した。</p> <p>第8章では、本研究により得られた知見を総括した。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名(松坂匡晃)		氏名
論文審査担当者	主査	教授 中野 貴由
	副査	教授 荒木 秀樹
	副査	教授 土谷 博昭
	副査	教授 多根 正和
	副査	准教授 松垣 あいら

論文審査の結果の要旨

本論文では、応力場に基づく骨の力学的機能適応について、材料工学的観点から骨微細構造に着目し、多角的に解析することで、新たな骨基質配向化因子とその制御機構の解明に取り組んでいる。骨組織が応力場に適応して骨微細構造を変化させる機序を分子・細胞レベルで解明し、得られた知見を基に新規材料設計の検討を行っている。

第1章は、序論であり、骨が生体の基本的な機能維持のために果たす力学的機能適応の重要性を概説している。特に、骨基質配向性が骨の機能性を規定する中心的な要因であり、骨質改善および新たな骨治療アプローチとしての骨基質配向性制御の重要性を説明し、本研究の目的と意義を明確化している。

第2章では、応力場に基づく骨基質配向化のメカニズムを解明するために、生体骨中の応力場環境を模倣した異方性共培養モデルを構築している。このモデルを通じて、骨のメカノセンサー細胞であるオステオサイトと骨形成を担う骨芽細胞の間で情報伝達因子が骨基質配向性制御を介在する仕組みを解明し、オステオサイトの流体流動感受が骨芽細胞の規則配列化とそれに伴う骨基質配向性を制御することを見出している。

第3章では、第2章で構築したモデルを用いて、オステオサイトへの流体刺激パラメータを定量的に制御し、流体加速度刺激が骨芽細胞規則配列化および骨基質配向化に与える影響を詳細に検討している。RNAシーケンシング技術を駆使した遺伝子情報解析に基づき、応力場に応じた配向性制御因子としてGalectin-3を見出している。さらに、加速度依存的なGalectin-3の産生が骨基質配向化を濃度依存的に調節するメカニズムを実証している。

第4章では、Galectin-3が生体骨において果たす役割を遺伝子組み換え動物を用いて検証し、骨基質配向性制御および力学機能への寄与を明らかにしている。特に、Galectin-3欠損骨では骨基質配向性の構築が十分に行われず、その結果として力学機能が低下する一方、構造的な適応が補完的に作用することを見出している。この知見は、Galectin-3が微細構造構築に基づく骨の力学的機能適応において重要な役割を果たすことを裏付けるものである。

第5章では、骨細管内の流体流動加速度が骨基質配向性およびヤング率に及ぼす影響を動物モデルにより定量的に検討している。有限要素解析とひずみゲージを組み合わせた解析により、骨が受けるひずみ変化が配向化構築における決定因子であることを明らかにしている。さらには、ひずみ変化に応じたGalectin-3の産生制御を介して骨基質配向化と力学機能を調節する具体的な機序を明確化している。

第6章では、損傷した骨の迅速かつ機能的な修復を可能にするために、骨基質配向化の人工的な誘導を目指した新規金属-高分子複合材料の設計を行っている。チタン基板上へのMPC(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)ポリマーのマイクロパターン修飾により、骨芽細胞規則配列化を制御し、骨基質の配向化誘導と骨形成の促進を達成している。

第7章では、金属材料の生体親和性を高精度で予測する新たな指標として「Metal Bio-Affinity (MBA) Index」を提案している。本指標は、金属材料の溶解挙動と細胞毒性を統合的に評価するものであり、作製した合金に対する細胞播種試験により本指標が生体親和性の予測に有効であることを実証している。

第8章では、本研究により得られた知見を総括している。

以上、本論文は、生体骨における応力場感受を起点とする骨基質配向性制御とその機能適応メカニズムを分子および細胞スケールから階層的に解明している。さらに、得られた知見を基に新たな生体材料の設計および開発の指針を提唱するものであり、材料工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。