



Title	Regulation of anisotropic bone nano-organization by artificial stress field
Author(s)	王, 俊
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34423
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (Jun Wang)	
Title	Regulation of anisotropic bone nano-organization by artificial stress field (人為的応力場印加による異方性骨ナノ組織の制御)
<p>To investigate the effect of altered mechanical environments on anisotropic bone nano-organization, through evaluation of the degree of BA_p <i>c</i>-axis orientation along the long bone axis in this study, unloading induced by sciatic neurectomy (SN) on rat femur and rat ulna axial compressive loading were used in this study. Results revealed that bone can adapt reduced or increased mechanical stimulation through the alteration of its material parameters (preferential BA_p/collagen orientation) as well as structural parameter.</p>	
<p>In chapter 1, background, motivation and objectives were introduced.</p>	
<p>In chapter 2, the effects of unloading on the anisotropic bone nano-organization on growing rat femur were studied. In unloaded bone, bone area decreased significantly and the new bone mainly formed in the inner surface. Furthermore, bone adaptive response to unloading condition through the alteration of anisotropy in micro-organization was first demonstrated. Unloading-induced loss of anisotropic stress field significantly degraded the BA_p <i>c</i>-axis and collagen orientation along the femur long axis, which represents that the femur somewhat lost anisotropic micro-organization and the relating anisotropic material property that is an important contributory element of whole bone strength and fracture risk. In addition, osteocytes as mechanosensor changed its morphology as round lacunae with isotropically radiating canaliculi under unloading condition indicating the importance of osteocyte lacunar-canicular architecture for the BA_p orientation.</p>	
<p>In chapter 3, the effects of short time loading on anisotropic bone nano-organization were studied. The results showed that even in immature bone induced by artificial loading, the preferential orientation of the BA_p <i>c</i>-axis along the ulnar long axis was found, although it did not reach the levels found in pre-existing cortical bone, indicating the newly formed bone could be a source of well-functioning bone with highly oriented BA_p. Additionally, in the new bone which formed under loading condition, osteocytes as mechanosensor appeared to align themselves parallel to the principal loading direction, which reflected the preferential orientation of collagen and BA_p <i>c</i>-axis, in response to mechanical loading, indicates that osteocytes can be regarded as an important factor in regulating bone microstructure.</p>	
<p>In chapter 4, the effects of load magnitude on anisotropic bone nano-organization were studied. The cortical bone area of loaded bone increased with load magnitude. The BMD of newly formed bone in loaded group was significantly higher than that in normal group, but load magnitude had no significant effects on BMD. In addition, a dose-response relation between BA_p <i>c</i>-axis orientation and load magnitude was found under loading with peak loads of 5-13 N, however, due to microdamage induced by overloading, BA_p <i>c</i>-axis orientation in 15 N group decreased greatly compared with that of normal group. The minimum effective strain was $1293 \pm 162 \mu\epsilon$ (5 N) and the maximum strain was $3055 \pm 114 \mu\epsilon$ (13 N). Besides, bone mechanical properties were significantly correlated with degree of BA_p <i>c</i>-axis orientation, indicating BA_p <i>c</i>-axis orientation was a promising index for determining and predicting bone mechanical properties.</p>	
<p>In chapter 5, the effects of load cycles per day on anisotropic bone nano-organization were studied. The results showed that the number of load cycles has a great effect on the anisotropy in collagen and BA_p micro-organization which ultimately determines bone mechanical properties. This effect may involve the change in fluid velocity which directly influenced the osteocytes sensitivity to mechanical stimulation and cycles-related microcracks which induce osteocyte apoptosis.</p>	
<p>In chapter 6, the time course of change in BA_p <i>c</i>-axis orientation was elucidated. During the early stage of new bone formation, the new bone induced by artificial loading was immature, showing relatively lower BA_p <i>c</i>-axis orientation, then increased with time, finally higher significantly than that in normal ulnae.</p>	
<p>In chapter 7, the main results of this study were summarized and significance was described.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Jun Wang)
		(職)	氏 名	
論文審査担当者	主査	教授	中野 貴由	
	副査	教授	藤本 慎司	
	副査	教授	荒木 秀樹	

論文審査の結果の要旨

本論文は、骨の異方性ナノ構造、すなわち生体アパタイト／コラーゲンの配向化構造の形成に対する *in vivo* 応力の影響を、ラット長管骨に対する神経切除による応力除荷モデル、ならびに人工的 *in vivo* 応力負荷モデルを用いて定量的に明らかにしている。骨組織の力学的環境変化に対する機能適応が、骨量や骨形態のみならず骨配向化構造の改変によってもなされることを、材料工学的解析手法を駆使しつつ初めて解明している。

第 1 章は序論であり、骨組織が有する配向化構造の骨力学機能に対する顕著な寄与、ならびに骨の力学的環境への適応についての理解が骨量もしくは骨構造パラメータに限定されていることを解説し、配向性による機能適応を解明することの意義について述べている。

第 2 章では、坐骨神経切除によるラット大腿骨除荷モデルを用い、無負荷状態が配向性に及ぼす影響を解明している。無負荷状態で形成された骨組織は、大腿骨の骨長軸に沿う一軸的な生体アパタイト (c 軸) / コラーゲンの優先配向性が有意に低下し、より等方的な微細構造を示す。さらに当該部位においては、応力センサーとしてのオステオサイトの形態・配列も等方化しており、オステオサイトと配向化組織形成との重要な関連性を示唆している。

第 3 章では、ラット尺骨への人為的応力負荷モデルを構築し、通常活動時よりも大きなひずみを骨長軸方向に短期間負荷し、ひずみの骨配向性への影響を解析している。人為的負荷に応答して、優先配向化した骨が形成されることを解明している。

第 4 章では、骨配向化度の負荷の大きさ依存性を明らかにし、とりわけ配向性上昇に対するひずみの閾値を同定している。さらに、こうした配向化に対するオステオサイトの影響に関して考察しており、とりわけ低配向化の要因が、骨への微小クラック導入による骨細管の断裂、結果としてのオステオサイトの応力センシング機能の破綻であることを明らかにしている。

第 5 章では、1 日当たりの負荷時間の配向性への影響を検討している。1 日わずか 2.5 秒間の負荷であっても、配向性の上昇には有効であり、1 時間を超える負荷の継続は配向化上昇効果を低下させることを見出している。

第 6 章では、負荷期間にともなう配向性変化を明らかにしている。2 週間程度の短期間の負荷では、骨は低骨密度で未熟な状態であり低配向性を示すが、負荷期間にともない配向化が進行することを示している。

第 7 章では、本論文により得られた知見をまとめ、骨への *in vivo* 応力負荷に基づく骨配向性ならびに骨力学機能の人為的制御指針について総括するとともに、応力負荷に基づく骨医療の可能性について言及している。

以上のように、本論文は、これまで全く解明されていなかった骨ナノ異方性構造変化に基づく骨の機能適応について、材料工学的立場からのアプローチによって初めて解明しており、骨関連分野のみならず、材料工学の発展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。