



Title	生体アパタイト配向性による硬組織疾患に関する研究
Author(s)	李, 志旭
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48657">https://hdl.handle.net/11094/48657</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

氏 名	李 志 旭
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 0 2 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科マテリアル生産科学専攻
学 位 論 文 名	生体アパタイト配向性による硬組織疾患に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 馬越 佑吉 (副査) 教 授 藤本 慎司 准教授 中野 貴由

## 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、骨質関連因子の中で BAp 配向性に注目し、骨系細胞の機能（リモデリング）と *in vivo* 応力の変化が引き金となる硬組織疾患モデルについて解析を行った。すなわち、(1)破骨細胞欠損により大理石骨病を呈する op/op マウス、(2)破骨細胞過剰により骨粗鬆症を呈する OPG-KO マウス、そして(3)軟骨の加齢化と退化化により発病する変形性膝関節症（human OA）、という 3 つの代表的な硬組織疾患に対し、BAp 配向性を解析することで、各々硬組織疾患の特徴的な BAp 配向性の変化を見つけた。さらに、疾患硬組織診断に対する結晶学的アプローチの有効性を探るとともに、BAp 配向性と疾患程度の相関、BAp 配向化機構に及ぼす応力環境の変化（OA）、骨系細胞の役割（op/op、OPG-KO）について、考察を行った。本論文は以下に示す全七章から構成されている。

第 1 章では、本研究を遂行するに至った背景および目的について述べた。

第 2 章では、破骨細胞欠損により大理石骨病を呈する op/op マウスとその対照群（正常マウス）の形態計測を行うとともに、長管骨における骨密度（BMD）と BAp 配向性を解析した。

第 3 章では第 2 章で解析してきた破骨細胞欠損モデル（op/op マウス）の皮質骨（直径約 250  $\mu$ m の領域）における BAp 配向性に加え、皮質骨断面内の BAp 配向性分布をより細かく解析することで、骨モデリングにおける破骨細胞の役割を明らかにするとともに、さらに絞られた微小領域 X 線回折法（ $\mu$ XRD）の特徴を示した。

第 4 章では、破骨細胞過剰（OPG-KO マウス：骨粗鬆症）モデルにおいて、大腿骨の皮質骨における骨密度（BMD）と BAp 配向性を解析すると共に、皮質骨断面内の BAp 配向性と結晶サイズを解析した。

第 5 章では、破骨細胞欠損させた op/op マウス、逆に破骨細胞過剰の OPG-KO マウス（大理石骨病、骨粗鬆症）を用いてそれぞれ大腿骨におけるマクロな力学特性を解析するとともに、力学特性に含まれる構造パラメータと材質パラメータの分離を行った。また、材質パラメータにおける骨量と骨質の寄与について調べた。

第 6 章では human 変形性膝関節症（OA）における軟骨下骨の骨微細構造の変化に注目し、骨量的な変化の解析と共に、BAp 配向性の変化を解析することで病理説明や疾患部の進行程度をはじめとする病態の定量的評価の可否について調査した。

第 7 章では、本研究で得られた結果および知見を総括した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、骨質関連因子の中で生体アパタイト (BAp) 結晶の配向性に注目し、大理石病、骨粗鬆症、変形性膝関節症といった代表的な硬組織疾患に対する結晶学的立場からの診断の可能性を調べている。また、BAp 配向性と疾患程度の相関性、配向に及ぼす応力環境、骨系細胞の役割についても検討している。本研究で得られた主要な結果は以下の通りである。

- (1) 大理石病マウス大腿骨骨幹の皮質骨における骨密度は正常骨と有意差を示さないが、骨長手方向に沿った BAp の c 軸配向性は対照群である正常マウスよりも低い値を示す。この変化は、破骨細胞数減少により正常な骨再生モデリングが阻害され、残留骨による骨質劣化が誘導されるためである。しかし、骨外膜直下では、膜性骨化として骨芽細胞による骨モデリングが進行しているため、BAp 配向性に大きな差異は認められない。
- (2) 破骨細胞過剰 (骨粗鬆症) マウスでは、低骨密度、皮質骨の多孔化などの異常が認められる。BAp の c 軸配向性と結晶サイズは正の相関関係を示す。すなわち、骨代謝回転の上昇に伴いコラーゲン配列が低下し、その結果 BAp 配向性が低下する。
- (3) 大理石病、骨粗鬆症マウスの大腿骨部の力学特性を評価した結果、これら疾患により力学機能 (最大曲げ応力、ヤング率) は低下する。すなわち、応力荷重-変位曲線は変化し、破断に至るまでの吸収エネルギーは疾患により著しく低下する。また、ヤング率も顕著に低下する。このような硬組織疾患では、力学機能 (材質パラメータ) を支配する因子として骨密度よりも BAp 配向性の影響が顕著である。
- (4) ヒト変形性膝関節症の軟骨下骨の骨微細構造の変化に注目し、骨量変化の解析と共に、BAp 配向性の変化の解析により、病理解明ならびに疾患部の進行程度を知ることが可能である。軟骨下骨表面の法線方向に対して BAp 配向が上昇し、軟骨下骨の厚さはこの BAp 配向性と有意な正の相関を示す。この BAp の配向性の変化は、軟骨の消失とその後の応力集中が深く関わっていると推察され、変形性膝関節症における軟骨下骨の硬化は、退行性変化による骨量の変化と共に、BAp 配向性との複合的な効果であると考えられる。
- (5) BAp 配向性は、単なる微細構造の異方性を示す組織的な因子のみならず、骨質指標として有効であることを示唆している。

以上のように、本論文は BAp 結晶の配向性評価といった工学的立場から骨疾患の原因解明、進行程度の評価等を行い、学術的にもまた実用的にも有益な知見を多く含んでおり、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。