Osaka University Knowledge Archive

Title	生体アパタイト配向性を指標とした骨粗鬆症疾患に対する材料学的解析
Author(s)	宮部, さやか
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/57515
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【102】

氏　　名	宮（みや）　部（べ）　さやか
博士の専攻分野の名称	博　士（工　学）
学　位　記　番　号	第　２３８２０　号
学位授与年月日	平成22年３月23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を指標とした骨粗鬆症疾患に対する材料学的解析**
論文審査委員	(主査) 教　授　中野　貴由 (副査) 教　授　中嶋　英雄　　教　授　藤本　愼司

論　文　内　容　の　要　旨

本研究では、骨粗鬆症疾患硬組織に対し、材料工学的観点から生体アパタイト（BAp）のc軸配向性を骨質指標とし解析を行うことで、骨量・骨質両面からの統合的評価を行った。本論文は以下に示す全7章より構成されている。

第1章では、本研究にて注目する疾患である骨粗鬆症の社会的背景とその特徴、及び骨粗鬆症における骨量、骨質両者の評価の重要性について述べた。その上で、現状の問題点を指摘し、結晶学的観点からBAp結晶の配向性に着目することで、異方性材料である骨の骨強度を反映する骨質評価指標としてのBAp配向性解析の意義について説明した。

第2章では、要因の異なる二種類の骨粗鬆症ラットモデルを作製し、従来の骨量評価に加え、骨質指標として微小領域X線回折法を用いたBAp配向性解析を行った。その結果、要因による配向性の変化方向の違いが明らかとなった。両骨粗鬆症モデルともに正常値から配向性が変化を示したことから、骨粗鬆症におけるBAp配向性の骨質指標としての有用性を立証した。

第3章では、第2章にて立証した、骨粗鬆症における骨質指標としてのBAp配向性の有用性をもとに、作用機序の異なる二種類の骨粗鬆症治療薬剤投与ラットモデルを用い、骨量・骨質、および骨強度の解析を実施した。その結果、骨粗鬆症治療薬剤の違いによる骨量、骨質、骨強度に対する影響を解明し、BAp配向性を用いた骨粗鬆症治療薬剤評価の薬剤開発、及び治療における薬剤選択への有用性を示した。

第4章では、臨床的意義の大きいヒト試料を用い、骨粗鬆症における圧迫骨折の多発部位である椎骨のうち荷重負荷割合の高い皮質骨部においてBAp配向性分布と最大配向方向と配向値の決定と定量化の手法を確立した。椎体正中面内でのBAp配向性は皮質骨走行方向と非常に強い相関関係を示し、BAp配向性は皮質骨走行方向に優先配向していることを明らかにし、椎体皮質骨でも優先配向することで応力環境に対応することが示された。

第5章では、ヒト腰椎海綿骨の骨梁内での骨梁方向を含む二次元面内BAp配向性分布解析を行った。その結果、ロッド状のヒト海綿骨梁では骨梁方向に完全に一軸的なBApのc軸優先配向性を有することを明らかにし、その定量評価法を確立した。

第6章では、第5章で得られた知見をもとに、頭尾軸方向に平行、垂直な一次、二次骨梁

における配向性、および骨体積率の異なる椎体を用い、海綿骨梁での配向性変化について解析した。その結果、一次、二次骨梁の配向性に有意差はなく、一次、二次骨梁ともに同等の力学機能を担っていることが示唆された。また、椎体中央部海綿骨領域の応力シミュレーションの結果、骨梁内での主応力方向は海綿骨梁方向と一致しており、骨梁密度の低い海綿骨梁では高い海綿骨梁に比べ骨梁内に高い応力負荷が認められた。BAp配向性度は、骨梁密度の減少にともない上昇し、配向度と骨梁密度とは強い逆相関を示した。つまり、負荷応力の増大に対し、応力方向への材質的な観点からの微細構造の異方化度合を高めることで、応力環境への力学的機能適応を達成していた。

第７章では得られた結果を総括した。

論文審査の結果の要旨

本研究は、骨粗鬆症疾患硬組織に対し、生体アパタイト（BAp）結晶の c 軸配向性が、骨質パラメータとして骨強度を支配する極めて重要な因子であることを明らかにしている。微小領域Ｘ線回折法を中心とした材料工学的手法を駆使することで、骨量・骨質両面からの評価系の確立に至るとともに、骨粗鬆症の要因や骨粗鬆症治療薬剤が骨配向化に及ぼす役割を示し、最終的に骨配向化機構に関する検討を行っている。本論文で得られた成果の要約は以下のとおりである。

(1) 要因の異なる二種類の骨粗鬆症モデル（エストロゲン欠乏（原発性）とカルシウム欠乏（続発性））の解析から、BAp 配向性が骨粗鬆症の発症とともに変化することを見出し、その変化方向は骨粗鬆症要因により異なることを解明している。中でも、BAp 配向性の適正値からのずれ量と変化方向が重要であることを示している。さらに、カルシウム欠乏性の骨粗鬆症では、骨系細胞のうち、応力感受機能を有すると期待されるオステオサイトの形態や応力感受時の特異タンパクの発現から、BAp 配向化がオステオサイトの応力感受機能と深く関わることを明らかにしている。

(2) BAp 配向性が、骨粗鬆症における骨質指標として有効であることに基づき、作用機序の異なる二種類（ラロキシフェンとアレンドロネート）の骨粗鬆症治療薬剤投与を行った際の効果を調べている。両薬剤ともに骨量は減少抑制を示すが、BAp 配向性はラロキシフェンにおいて正常値レベルを保ち、骨粗鬆症ラットモデルでの有効薬剤の選択性を判断可能であることを明らかにしている。

(3) 重回帰分析をはじめとする統計学的手法を用いることで、各骨粗鬆症治療薬剤が骨強度に与える支配因子を検討している。例えば、ヤング率は BAp 配向性により強く支配されることを示している。こうした骨粗鬆症治療薬剤に対する BAp 配向性を加えた多面的な評価は、創薬、及び治療における薬剤選択に対し極めて重要であることを実証している。

(4) 圧迫骨折の多発部位である椎体に注目し、実際のヒト献体を用いて、皮質骨、海綿骨における骨粗鬆症化にともなう BAp 配向性の変化を検討している。皮質骨部では *in vivo* 応力分布部位に応じた特異な配向化を見出すとともに、海綿骨骨梁では主応力に沿った BAp 配向性の存在を、骨梁を含む 2 次元解析により実証している。さらに皮質骨／海綿骨境界での、配向性の不連続な遷移過程を明らかにし、一次骨梁が骨粗鬆症化による *in vivo* 応力上昇を原因として高配向化することを見出している。

以上のように、本論文にて得られた成果は、骨粗鬆症疾患に対する材料学的解析により、疾患の病態解明、さらには骨配向化機構の解明にも繋がるものであり、学術的、実用的にも極めて重要な知見を多数含んでおり、材料工学の発展に貢献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して認める。