

2. 研究の概要

本研究は、脊椎動物を定義する物質のヒドロキシアパタイトの生物骨格に近似した人工骨を有機質コラーゲンと無機鈹物質との複合体により低温で sintering することを目的とする。従来は、合成ヒドロキシアパタイトは 1200°C で焼結合成されていたため極端に堅くてもろく、生体内でリモデリングすることができなかった。セラミックス単体で使用する事が多く有機質との複合では混合状態で使用する以外に方法がなかった。動物の骨格はアパタイトとコラーゲンの複合体であり靱性強度がセラミックス単体に比べて高くかつ弾性、粘性もはるかに高いうえに天然骨は常にリモデリングし新たに作り替えられている。アパタイトと有機質を複合して燃結し、リモデリングしやすく粘弾性のある人工骨を開発することは、近年この領域では夢とされていた。本研究分担の広田はすでにヒドロキシアパタイトの高圧低温 sintering 法を開発していた。研究代表者はこの画期的技術を応用すれば低温でアパタイトとコラーゲンを複合燃結することが可能かも知れないと考え本計画を立案し実施した。

本研究により研究代表者は世界に先駆けてコラーゲン-アパタイト低温複合 sintering 法の開発に成功した。この天然骨に近似した新しい生体材の人工骨は従来の極端に硬くてもろい焼結体とは異なり、ブロック状または円柱状のものではカミソリで切ることができ、荷重を加えると円柱が太くなって破碎されることがなく、荷重を除去すると元の太さに戻り、天然の骨よりも弾性に富んでいる物質が合成された。研究代表者は生体力学環境下で合成アパタイトを用いて移植された個体の間葉細胞の遺伝子の機能発現によりハイブリッド様式で人工的に間葉系高次機能細胞を誘導する画期的な実験法すなわち trilateral research による実験進化学手法を開発した。この手法で筋肉内で異所性に造血巣と造骨を誘導して第 32 回日本人工臓器学会でオリジナル賞第一位を受賞した(1994)。この実験進化学手法に本研究で開発された新しい人工骨を応用し異種性に類骨と骨髓造血巣の誘導にも成功した(1995)。

進化のステージで、脊椎動物の第 2 革命の上陸 (terrestrialization) を経験しない原始脊椎動物は腸管系のみで造血器官をもち内骨格はすべて軟骨でできている。この原始型には円口類と軟骨魚類がいる。

成牛から抽出したコラーゲンを用いてアパタイトと低温 sintering した新型人工骨を哺乳類(犬)と原始脊椎動物の軟骨魚類(鮫)に移植した結果哺乳類では著明な組織反応と細胞レベルの消化反応とみられると細胞分化と異形細胞の誘導が認められたが、鮫においては無機質のアパタイト焼結体(1200°C 焼結)と殆ど同様の類骨と造血層の誘導が認められた。牛由来のコラーゲンを含む人工骨が鮫の組織と反応しない事は重大な発見と言える。この研究を発展させると脊椎動物の進化学と免疫系の謎が解明されることが予想される。一般に脊椎動物、

特に爬虫類，鳥類，哺乳類においては胎生期には主要組織適合抗原の遺伝子の発現がない事が知られている。そのためルドワランが明示したように，胎生期では，異種性のヒヨコとウズラの神経堤の移植が可能である。

一方脊椎動物の進化における形態の変容が個体発生における胎生期にその頭部において再現される事を発見した Haeckel は，有名な「個体発生は系統発生を繰り返す」という生命反復説 (Recapitulation Theory 頭部反復説) を 1866 年に提唱した。この説は，今日完全に revival しており，ホメオボックスを持つ脊椎動物の遺伝子の heterochrony で全て説明できるとされている (Alberch, 1994)。胎児の世界では個体発生の各ステージで窒素の代謝も軟骨魚類，両生類，爬虫類，哺乳類の進化における変化と一致して変るから，主要組織適合抗原も個体発生に一致して円口類，軟骨魚類に存在しない事が強く推察される。牛コラーゲン複合のアパタイト人工骨で，哺乳類に見られる組織反応がないということは，軟骨魚類に組織適合抗原がない可能性が考えられる。これを検証する目的で，組織の移植実験を行った。種々の組織移植実験の結果，鮫同志の皮膚移植，鮫の筋層へのゼノプス (アフリカツメガエル) とマウスの筋肉の移植がともに生着した。これらの成果は，従来の自己・非自己で成り立つ組織免疫学の基本概念を揺るがす重大な発見である。これは免疫学の新しい概念の確立につながると共に，骨髄造血の謎と進化学・免疫系の謎の解明につながる世界的な発見と言える。

コラーゲン複合アパタイトで問題となるのは，生体材料となるコラーゲンをいかなる動物から得るかである。ここに二つの問題がある。一つは抗原性の問題であり，二つ目はプリオンとクロイツフェルトヤコブ病の感染の問題である。今日プリオンには対応するすべがないため哺乳類材料は近い将来先進国においては法律によってすべて使用禁止となる可能性が高い。原始脊椎動物に主要組織適合抗原がないとなれば，一気に二つの問題が解決される。現在サメのコラーゲンの抽出法が研究上の焦眉の急となっている。