

#### 4. 研究の成果と評価

哺乳動物の筋肉内に移植した合成ヒドロキシアパタイトの人工骨チャンバーで認められた異所性の造骨を伴った造血現象は、試験研究で得られた画期的な成果であるが、この現象は、皮下に移植した時には起こらない。本研究はこの現象が、筋肉内と皮下でいかなる違いがあるかを検討した。筋肉内も皮下組織内も共に間葉系由来の細胞からなり、筋肉は体動の源の器官として収縮と伸展を繰り返す器官であるが、皮下組織は積極的に収縮伸展をしない。このことから、両組織間における造骨・造血現象の有無の違いは、液性の流動の有無によると考えられた。今日、骨の形成は流動電位（streaming potential）によると考えられている。本研究では、骨の形成のみならず、骨の改造も造血もすべて streaming potential の作用によるとする作業仮説を検証することを目的の一つとした。組織や器官における細胞の分化やサイトカイン、骨基質などの物質の形成はすべて未分化間葉細胞の遺伝子の発現によることは論ずるまでもない。streaming potential による一連の遺伝子の発現を明らかにする目的で、チタンメッシュとアパタイト多孔体の二種類の人工骨に  $10\ \mu\text{V}$  の電流を流して皮下組織に移植し、筋肉内移植の所見と比較した。その結果、アパタイトでは皮下で筋肉内の所見と同様の造血と造骨が観察され、チタンメッシュでは著明な白血球造血が観察された。造血・造骨の現象と、間葉細胞と電流の関係を明らかにする目的で、皮下に BMP(bone morphogenic protein) と共にアパタイトチャンバーを移植したがこの所見も、これらの組織所見と同様であった。

これらのことから、間葉系組織内における造骨・造血の一連の現象が streaming potential による未分化間葉細胞の遺伝子の発現による BMP の誘導によることが明らかになった。そこで、合成アパタイトの生理食塩水流動下で streaming potential を観測し、水圧を変化させて発生する電位を測定した。一方、進化の過程では、骨髓造血が、陸棲による重力の影響下で生じた血圧の上昇で起こっていると考えられることから、骨髓腔をもたない軟骨魚類（サメ）と円口類（メクラウナギ）に人工骨髓チャンバーを移植した結果、哺乳類と同様に類骨と造血巣の誘導が認められた。これは、進化がラマルクの用不用説に従うことことを実験的に検証した画期的成果といえる。すなわち、造血と造骨は、遺伝現象とは別の重力や局所に作用する生体力学を引き金として起こる間葉細胞の遺伝子の発現で起こることを明らかにしたものである。

本研究は、脊椎動物の謎と言われた骨髓腔における造血の仕組みを解明し、これを臨床応用することを目的とする。これは進化の第二革命期の上陸に際して、造血の場が原始脊椎動物本来の腸管を離れ、骨髓腔に移動したとする三木成夫の「脾臓の発生」研究に基づいている。本研究はこの研究成果を実用化する目的のもので、次の 5 種類の研究を実施した。①間葉細胞の遺伝子の発現が streaming potential によることを実験であきらかにした。②有効に造血巣を誘導す

る電極型の人工骨髄バイオチャンバーの設計と作製を行い、これらを成犬に移植し、造血誘導能の観察を行った。③系統発生における腸管造血から骨髄造血への変換，すなわち骨髄造血の発生の原因が何であるかを解明する目的で，実験進化学手法を考案した。進化のエポックとなる哺乳類(猿・犬)，鳥類(ヒヨコ)，両生類(ゼノプス)，軟骨魚類(ドチザメ)，と円口類(メタウナギ)の筋肉内に合成アパタイト人工骨髄バイオチャンバーを移植し，造血巣の誘導の有無を観察した。④牛由来のコラーゲンとアパタイトとの低温による複合焼結体を開発し，同様の移植実験を成犬とドチザメで行い，組織免疫と造血の関係を観察した。⑤人類特有の免疫疾患の原因を究明し，本疾患が人類のみに特有の構造欠陥で生ずる口呼吸が主要原因との結果を得たので，成犬と成猫の頸部ワルダイエル扁桃リンパ輪部に培養した口腔内常在菌を多量に注入し，免疫病の実験動物による作製を試みた。これらの実験結果から異所性ならびに骨髄腔を持たない軟骨魚類における異種性の造骨と造血現象がすべてのアパタイトとチタン電極バイオチャンバーの移植により，すべての種において観察された。また，牛由来のコラーゲンは犬では明らかな細胞レベルの消化現象が観察されが，サメでは円滑な類骨と造血巣の誘導が観察された。これらの実験結果から，骨髄造血の成立が，浮力に相殺された見かけ上の6分の1Gの水中から陸棲への変化に伴う1Gの作用によることが明らかとなった。また，原始脊椎動物の組織は哺乳類の胎児蛋白に相当し，主要組織適合抗原を持たないことが明らかとなり，胎児蛋白の成体型への変換が骨髄造血に伴う重力の作用と考えられる結果が得られた。これらのことから組織免疫と感染免疫とアレルギーで混迷している現在の免疫学を統一的に理解できる新しい免疫学の考え方として「細胞レベルの消化・代謝・呼吸」(三木)という新しい免疫学の概念を樹立することができた。

器官を構成する細胞の遺伝子の発現によるものであり，あらゆる形態の基本も体細胞の遺伝子の発現により，組織の再生・修復からリモデリング・再生産(生殖)もまた遺伝子によるという自明のことを，真に理解した結果得られた結論である。これにより，脊椎動物の進化の様式が，ラマルク用の不用の法則すなわち生体力学主導で制御されていることを世界に先駆けて検証することができた。

さらに「顔の科学」に代表される本研究をさらに発展させて，脊椎動物の進化学を樹立し，「生物は重力が進化させた」(講談社科学図書)と題して研究成果を発表した。