

骨の生体力学特性と生体電流および遺伝子発現

西原 克成*

1. 骨の生体力学特性と生体電気特性

骨組織の建築学的構造が最初に注目されたのは、チューリッヒ工科大学の数学者Culmannが、友人の解剖学者Meyerの展示した大腿骨の剖面標本を見る機会を得た1845年に始まると言われている¹⁾。標本を見た彼は、骨組織が数学的な力学対応形態を示していることに気付き、これを機にMeyerとともに数理的解析がCulmannによってはじめられた²⁾。Culmannに続いてこれを臨床的に発展させたのが有名なJ. Wolffである³⁾。経験則のWolffの法則(1892年)は、Functional Adaptationとして様々に解釈されており、1世紀にわたる多くの試みにもかかわらず数理的には検証することができず今日に至っている。Rouxは、Wolffの法則の解釈としてMaximum-Minimum Lawを提唱し、骨が最小重量による最大強度の物性を有するものとして理解した。これを平等強さの法則と解釈している学者もいるが⁴⁾、これが骨組織の持つリモデリングの本質的特性であるかは疑問である。Bennighoffや藤田恒太郎は、「骨柱は主応力線に従って形成される。したがって皮質骨と海綿骨は骨組織として同等であり、主応力線の密度が異なるのみである」と主張している。臨床的には、骨は一定の反復性の力線を作用させると密度が高くなり縮小するから、この主応力線説が最も適合している。同一の反復運動を長期に続けると、往々にして骨折を起こす

のはこのためである。骨の機能適応現象を生体力学的に解明するには、まず、この現象系で骨組織が力学的にいかに対応するかを正確に把握し、次いで力学現象がいかなる刺激に変換されて細胞レベルに作用するかを考える必要がある。この過程を無視しては生体力学現象の解明はありえない。

従来から、骨組織のもう一つの特徴としては生体電気現象が知られていたが、この両者は、骨の持つ同一の特性の異なった側面と考えられる。骨は主応力線に従って骨柱を形成するとされているが、主応力線は電磁波と同様に直交する三成分よりなる。したがって力学現象が電気現象に変換され、さらにこれが細胞レベルに作用していると考えることができる。このことから、力学のみの研究や電気生理学のみの研究がこの分野では無力であることが分かる。骨の生体力学現象では、ピエゾ電流が重視され⁵⁾、Bassettによるリモデリングのモデルも一応完成したかに見えた⁶⁾。骨組織は同じ反復性の荷重で密度が高くなり縮小するが、ピエゾ電性では、骨は平等強さの法則に従って、同じ反復荷重下では大きくならなければならないから、現実の現象と一致しない。アキレス腱には骨の10倍のピエゾ電性があるとされているが電位の測定は極めて難しく、乾燥した腱を走行に対して45°の角度で切断し、圧力を加えてはじめて測定が可能とされる。もとより骨の10倍のピエゾ電性のあるアキレス腱は、健常では化骨はしないし、生体組織の乾燥は死を意味するから、このような状態で測定したピエゾ電流が何を意味するかは不明である。しかしピエゾ電流からヒン

* Nishihara K 東京大学医学部口腔外科学教室

トを得た研究で、生体内の骨に電流を通すと骨の形成が促進されることが明らかにされた⁷⁾。

今日では骨の増生は streaming potential (流動電位) によると考えられるようになってきている⁸⁾。物質には伝導性の流体下で流動電位が生ずることは 100 年前から知られており、次のような関係式が知られている。

$$E/P = \varepsilon \zeta / \eta \sigma$$

E : 電位 ζ : ゼータ電位
 P : 圧力差 η : 流体の粘性係数
 ε : 誘電率 σ : 流体の電気伝導率

生体組織は、この電気刺激を間葉系細胞が受け止め、この刺激で間葉細胞の遺伝子の発現が起こり、造骨と造血が共軌的に生ずると考えられることを、次項の思考研究で明示する。骨の生体力学特性に関する研究は、従来、光弾性試験、有限要素解析などの力学研究とピエゾ電流の研究などが別個に行われ、骨の造血器官としての機能は研究の対象とされることがなかった。骨の持つあるがままの姿を総合的に研究対象としない限り骨の生体力学特性の解明は困難と考えられる。したがって、再び古典の形態学の基本に立ち返り、骨に関する「形態変容の法則性の解明」(Goethe)に取り組まない限り、この方面の研究に Break-through を拓くことは不可能と思われる。従来の骨の生体力学の盲点がこの辺りにあるように思われる。骨の形態的機能適応現象の解明には単純な材料学や生体応力分布の数理研究をはじめとして、流体力学、電気生理学、分子遺伝学、系統発生学などを統合し、さらに進化の起こる機序の解明に至る総合的視点に立つ必要がある。

2. 思考研究による形態学、生体力学 および分子遺伝学の統合

脊椎動物の定義は、「骨化の程度は異なるが、骨性の脊柱を持つ脊索動物」であるから、ヒドロキシアパタイトとコラーゲンの複合体がこの宗族を規定する本質的に重要な物質ということになる。個体発生学と系統発生学の体系を確立した Haeckel は、37 歳で「個体発生は系統発生を繰り返す」という有名な生命反復説を発表し、一世を風靡したが、後に幼形進化が明らかにされ、当時の生物学で説明できなくなると急速に支持を失い、機械論的反復説として生物学の主流から遠ざけられた。しかし、進化学と遺伝学を統合した概念を内蔵する一連の現象系の学説を、彼は著書「Generelle Morphologie der Organismen (生命形態学総論 1866)」においてただ“Ontogenese recapituliert Phylogenese”という、彼の造語になる主語と述語を用いて表現したのみであった。「反復」のドイツ語を用いず Recapitulation という語を用いたのは、もともと脊椎動物のはじまりがエラ孔をもった口の袋の頭 (Caput) のみから成り、「要点の繰り返し」の意味をこの語が持つからである。Mechanisch という語を機序 (mechanism) として理解せずに機械的 (mechanical) と英訳したところに大きな誤りがあったのである。これは「形態変容の法則性の解明」を目的とした、Goethe の「形態学」の流れを引き継いだ Haeckel の意図を完全に無視したものである。Haeckel の高弟の Roux が、この流れを発展させて Biomechanik (生体力学) を創始したことからもこのことは明らかである⁹⁾。個体発生学と系統発生学の関係は、まぎれもなく進化の過程が、Haeckel や Roux が当時洞察していたように生体力学の主導下で、アパタイトの骨格系を中心に、遺伝現象として起こることを意味している。脊椎動物のはじまりのムカシホヤは、固着性のもものは 5 億年間進化する事なく今日に及び、頭進する幼形進化の道を選んだものが、時間軸に沿って個体の体制を分化させた。脊椎動物の上陸では、重力の作用により個体の体制は革命的に変化した。これらの事象から進化の原動力が、Roux の洞察したように生体力学であることが自明のこととして理解される。

流体力学作用は、同等の液体内にある生物個体ではほとんど機能しない。これが太古の脊椎動物の内骨格系が骨化しなかった理由である。しかし、水中で浮力に相殺されてほとんど作用しなかった 6 分の 1 G の重力が、陸に上がった脊椎動物

では1Gとして作用すると、流体力学が作動するようになり軟骨の内骨格が化骨した。流動電位は固体と液体との界面で発生するため、軟骨と筋肉との界面で骨化が生ずるのであるが、造骨は造血と共軛して発生したと考えられる。この時に水から空気的环境に変わるため、呼吸も鰓から腸管咽頭嚙下呼吸を経て肺に変換する。これらの一連の変化に従属して、腸管栄養器官の造血器（白血球造血と赤血球造血）が腸管の特定の部位（鰓器および脾臓）から骨髓腔に移動したが¹⁰⁾、これは造骨と造血が共軛して生体力学的に軟骨・筋肉界面に誘導された現象だからである。これらの一連の力学対応はすべて遺伝現象に取り込まれるので、一度陸棲を経験した生物は、硬骨魚類のように水中に回帰して流体力学の威力が減殺されても、骨髓造血を続ける。しかし、宇宙実験でも知られるように完全な無重力下では、カエルの骨は1週間でスカスカになるが、これは、流動電位の発生が無重力では著明に減殺されるためと思われる。これらのことから骨組織のリモデリングに関する研究は、骨の持つ高次機能である骨髓造血と流体力学を切り離して成立しないことが明らかとなる。

約100年前に Biomechaniks を創始した Roux に引き続いて Haeckel の学問の流れを発展させ、力学的摂理の下に脊椎動物の体制の進化による変遷を人間に至るまで脈管系の発生の観察により検証したのが、わが国の故 三木成夫教授（東京芸術大学、解剖学）である¹⁰⁾。

個体発生と系統発生を実現する進化の過程の象徴的再現はともに遺伝子による。今日では、カンブリア紀以後の生物は共通した基本的体節遺伝子（ホメオボックス）を持ち、その表現形が用不用の法則（Lamarck）に則って変化すると考える最先端の遺伝学者もいる¹¹⁾。発生学を中心とした形態学と分子遺伝学を統合し、さらに進化の原動力となる生体力学を統合すれば、前述の学問の流れに則った脊椎動物の進化の解明が可能と考えられる。

3. 骨の形態的機能適応現象のメカニズムの解明に関する実験

従来の骨の特性解明に関する研究は、形態と内部の建築学的構造に関連する支持機械機能の究明が専らとされ、骨の持つ高次機能としての脈管栄養系および免疫系機能についてはほとんど考慮されることがなかった。骨組織の生体力学的特性すなわち形態とその基礎となる内部微細構造の力学的応答システムは、この三者の機能と共軛関係にあると考えられる。生体力学による骨の新生ないし改造の作用機序には数段階の連続した反応系が介在すると考えられる。本研究は骨組織の持つ生体力学的特性と電気生理学的特性との間にある相互関係を明らかにすることにより、骨の形態的機能適応現象を解明することを目的とする。顎骨と人工歯根のモデルとして、反復荷重下で生ずる骨の歪を測定できるモデルを作製し、このモデルに近似した二次元モデルで有限要素解析を行い、測定した歪と有限要素解析の結果とを対比した。また、動物実験を行い組織標本を作り骨の増生現象とモデル実験で得られた結果とを対比した¹²⁾。その結果骨の生体力学特性は液性の流動が深く関与していると考えられる結果が得られた。そこで骨組織の持つ生体力学的特性と液体の流動との関連¹³⁾を電気生理学的特性ならびに生理活性物質（BMP）の二点に着目し、これらの間にある相互関係を明らかにすることにより骨の形態的機能適応現象の解明を試みた。その結果、これらの骨の改造が流動電位で発生していると考えられる実験結果が得られた¹⁴⁾。

3.1 実験

3.1.1 顎骨模型作製による実験と有限要素解析（FEA）との比較

(1) 馬のアキレス腱を乾燥させ、人工歯根を植立した顎骨モデルを作製した。犬の下顎骨の二次元モデルに近似した平板状三次元の頬舌断面モデルを作製し、歪測定用・ピエゾ電流測定用の素子を模型に装着した。電極設置点は有限要素解析の要素分割点と一致させた。

(2) この立体模型に相応する二次元モデルを作製し要素分割を行い、6 kgf/mm の静荷重下で水平面に対し角度を変えて有限要素解析を行い、主応力線の走行と歪の強度および応力分布パターンを分析した。

3.1.2 動物実験およびモデル実験

(1) 人工歯根

(A) 成犬の片側の上下顎小白歯を抜去し、標本が前述の模型実験に近似した状態となるよう動物の顎骨に人工歯根を植立した。植立後、機能を与えてから標本を摘出し人工歯根周囲に形成された新生骨を光学顕微鏡で観察した。

(B) 成犬および成猿を用いて人工歯根植立術を2群に分けて行った。1群は人工歯根に機能を付与し、2群は人工歯根を安静に保ち（人工歯根を歯肉で覆うか連続冠で免荷する）、一定期間後に病理組織学的に比較観察を行った。

(C) 人工歯根表面に形成される表面化骨現象（セメント質形成）を解明するための立体拡大顎骨模型を作製し、歯根面に strain gauge を取り付け、歯周靭帯に相当する部分に粘性体（オイル）を入れ、咀嚼運動に近い反復性の荷重を加え、陥凹部と凸部に生ずる波形の大きさと型を比較した（図4 A・B）。これを FEM 解析図および病理組織所見と対比した。

(2) 人工骨髄チャンバー

(A) アパタイトの人工骨髄チャンバーを作製し、液性流動の著しい筋肉内と液性流動の少ない皮下組織に埋入した。

(B) ガラスの円筒管にアパタイト顆粒を填入したチャンバーを作り生食水を流入させて、流動電位を測定した。

(C) 皮下組織にアパタイトチャンバーと BMP を添加し、共存下で埋入した。

これらの実験を通して機械的圧力と生体電気現象および生理活性物質の液性流動の三者による化骨現象の相関性を比較・統合し、骨の生体力学による改造現象の解明を行った。

3.2 実験結果

1. 咀嚼運動に近似した反復荷重により、アキレス腱の代用骨の各部位で波形の異なる重層した波動運動の発生が観察された。ピエゾ電位の測定は困難であった。

2. 有限要素解析結果と病理組織標本との対比では、人工歯根に機能を加えた群では釘植（靭帯結合）が生じ（図1 B）、主応力線が靭帯関節により直交する成分に変換される所見が観察された（図1 A）。固有歯槽骨・骨梁・皮質骨の新生は主応力線の走行とはほぼ一致していた（図1 B・C）。安静にした群では骨性癒着が生じ（図2）、主応力線は歯根と骨との間を一体として流れ（図3 A）、歯周

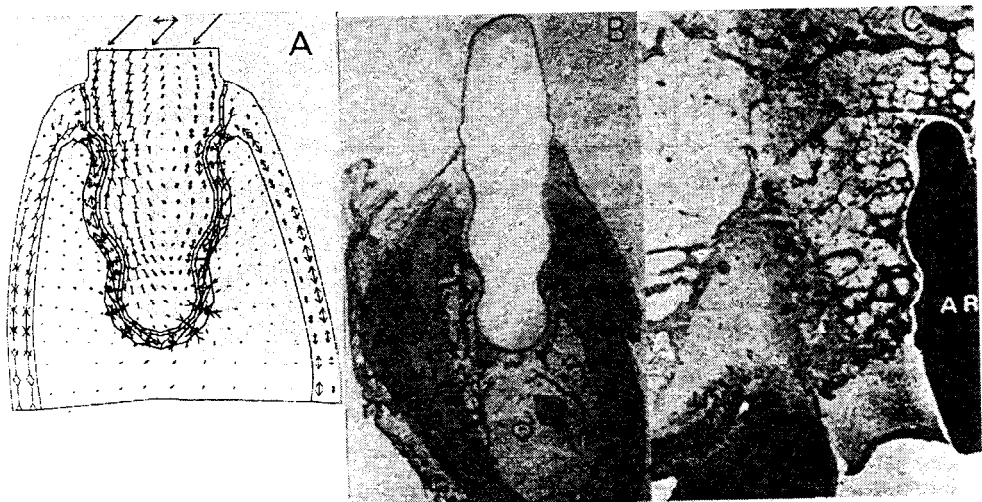


図1 主応力線の走行と新生骨組織の走行



図2 免荷による骨性癒着歯と骨の消失

部の境界面に炎症を伴わない破壊性の骨の改造が観察された(図3B・C)。

3. 人工歯根・顎骨の立体模型では(図4A)咀嚼の反復荷重は、歯根膜において波動運動の形に変換されて周囲骨に伝えられた(図4B)。波動運動の形は歯根表面の形状と固有歯槽骨の表面形状に依存していた(図4B)。歯の周囲骨も顎骨の皮質骨とともに液性流動で新生される所見が得られた(図5)。

4. 人工骨髄チャンバーの実験では、筋肉内では液性流動に従ってアパタイト多孔部の周囲に骨の形成が開始される像が得られた(図6, 7)。皮

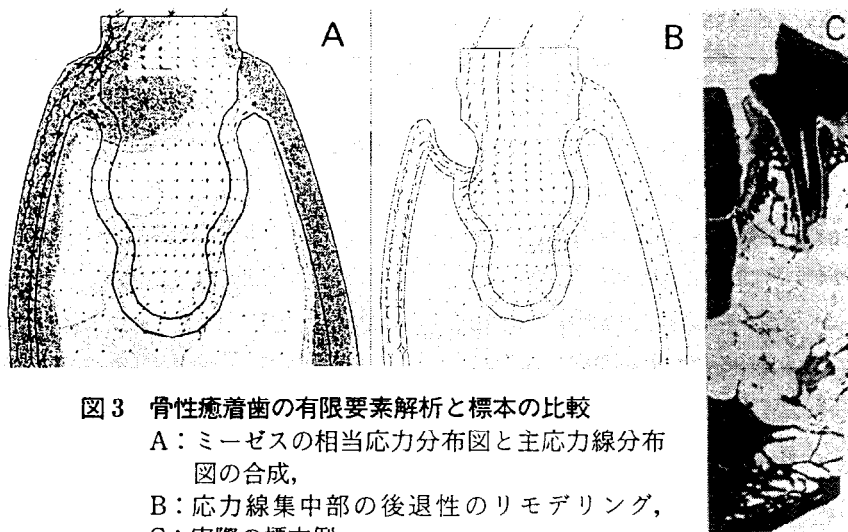


図3 骨性癒着歯の有限要素解析と標本の比較
 A: ミーゼスの相当応力分布図と主応力線分布図の合成,
 B: 応力線集中部の後退性のリモデリング,
 C: 実際の標本例。

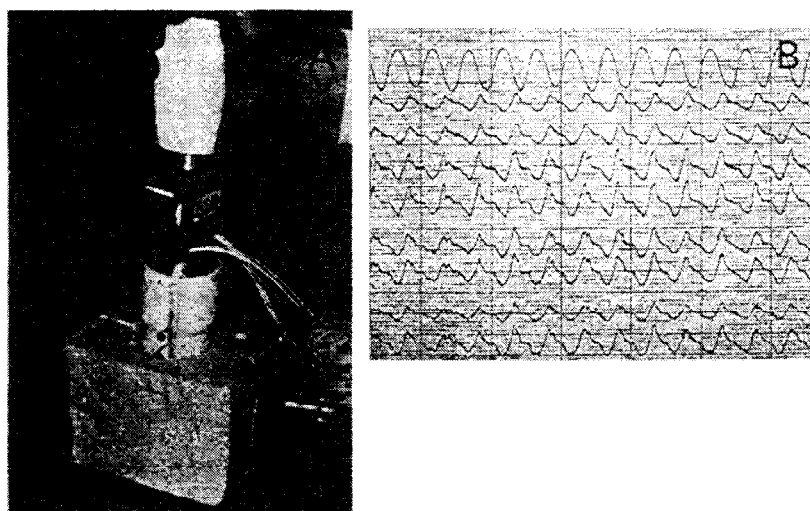


図4 油圧による歯根膜の咀嚼圧の測定装置(A)とその波形(B)

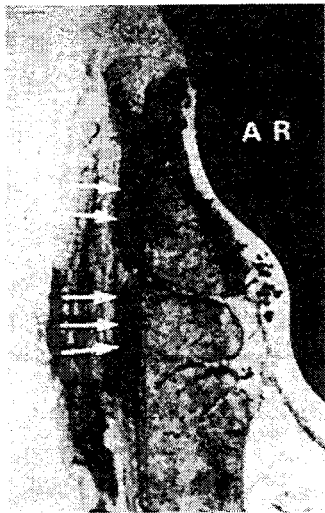


図5 主応力線に近似した皮膚骨内の管の走行と新生骨 (矢印)
AR：人工歯根

下では造骨と造血には BMP の存在が必要であった。生食水の流入試験ではガラス管内のアパタイトにより流動電位の発生が観察された。

本実験結果から、骨の生体力学的改造はピエゾ電性より流動電位によると考えられる所見が得られた (図 5, 7)。造骨現象には大別して表面化骨と造血に共軛した造骨の二種があり、表面化骨は、歯根の表面に見られ (図 8)、その他はすべて造血に共軛していると考えられた (図 1 B・C, 5)。本研究で観察された歯根表面のセメント質 (図 8) は線維骨 (Weidenreich) であり歯周支持器官として認められる固有歯槽骨 (図 1 B・C, 5, 9) とそれに付着する骨梁はともに造血に共軛した造骨と考えられた。これらの造骨は FEA による主応力線の走行にほぼ一致して認められており (図 1 A・B・C)、いずれも流動電位によって誘導されたと考えられた (図 10, 11)。また、FEA と病理組織標本から骨性癒着様式の歯は機能に対して骨がリモデリングできず、したがってこれは二律背反のシステムであることが明示された (図 2, 3 A・B・C)。固有歯槽骨の形成では歯根膜腔に著明な血管構造の形成が認められた (図 9)。また人工歯根植立による皮質骨の増生が見られた例でも (図 1 B, 5)、必ず歯根膜腔と皮質骨部に連絡通路の形成が認められ、これによる液性の流動により遠隔

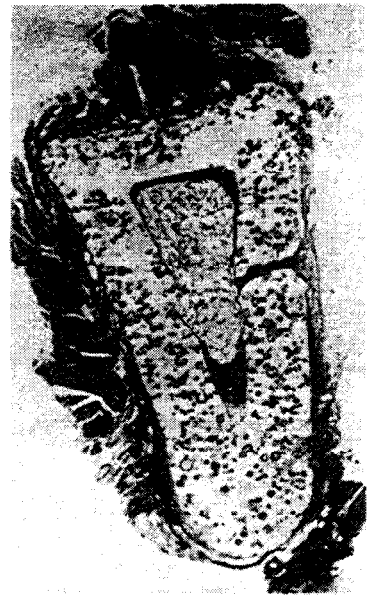


図6 アパタイトチャンバー内の骨髓巢と骨の形成

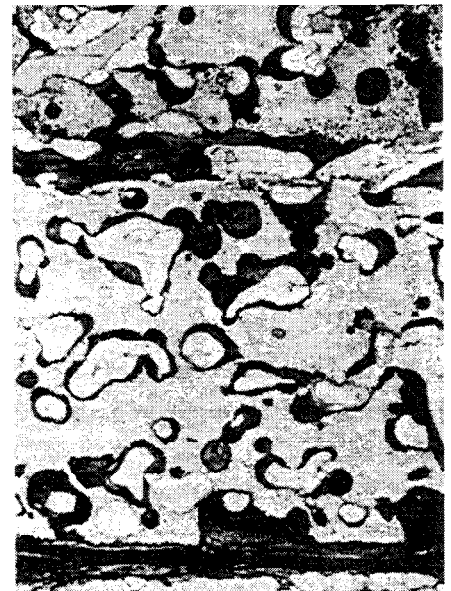


図7 アパタイトチャンバー内の骨髓巢と骨の形成

の皮質骨の形成が生ずると考えられた (図 10)。アキレス腱による代用骨でも、油圧による模型でも反復性の咀嚼運動は骨においても歯根膜腔においても、ともに波動運動として作用していた (図 4)。

人工骨髓チャンバーの造骨の観察では、液性の流動の起こりにくい皮下では骨も造血も誘導されず、筋肉内でのみ液性の流路に従って造骨と造血

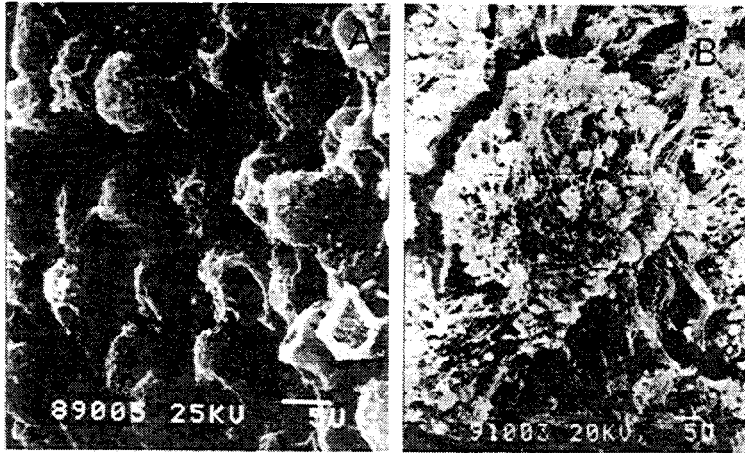


図8 人工歯根表面のセメント芽細胞
植立後11か月(A)と24か月(B)



図9 人工歯根の歯根膜の血管形成

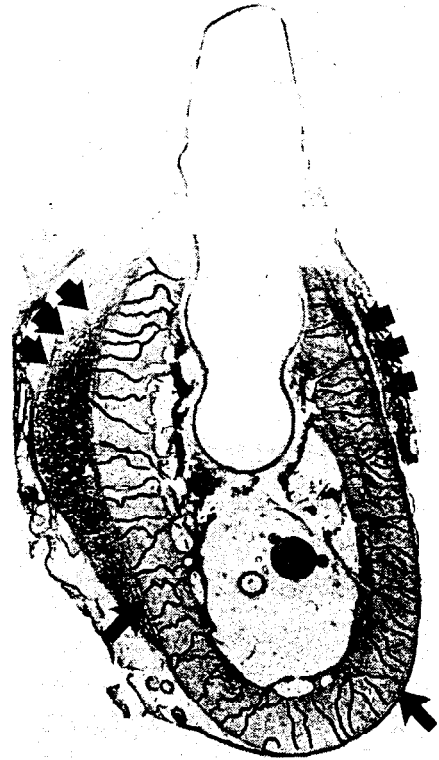


図10 新生骨(小矢印)と皮質骨内の栄養管(中立印:
一部推定)

が生ずる所見が多数観察された(図6, 7)。BMPとアパタイトの皮下組織への移植では液性流動がなくても造血と造骨が認められた。また、チタンメッシュを皮下で通電した実験では周囲に白血球造血が認められた。

本研究を総合すると、骨の形成は液性の反復性の流動による streaming potential によって形成され、液性の流動が主応力線に近似するものと考えられた(図6, 7, 10, 11)。固有歯槽骨も遠隔部の骨の改造とともに反復性の液性の圧力による波動性流動が主応力線に近似して作用し、造血と造骨を生起し、造血巣は骨の改造とともに縮小し、やがてハーバース管とこれにほぼ直交するフ

ォルクマン管に変容すると考えられた(図6, 7, 10)。これにより長期の反復荷重下で骨の密度が増して骨が縮小する現象の説明が可能となった。液性流動は主応力線に近似した走行で伝播し、流動電位に変換され、これが間葉系細胞に作用して遺伝子の発現が起こり、造血と造骨が生ずると考えられた。

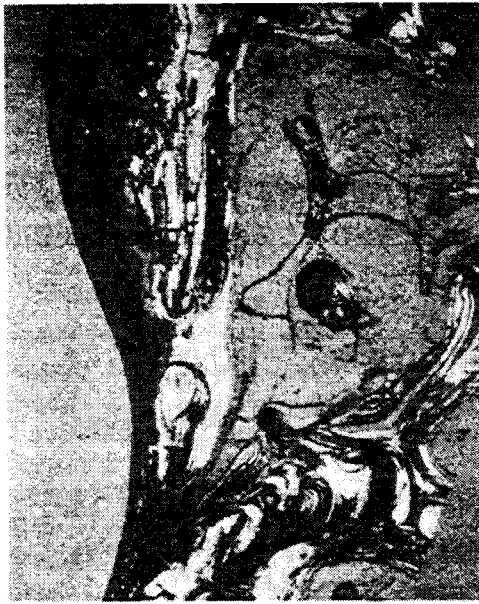


図 11 偏光顕微鏡による骨の走行液性流動による化骨を示す。

4. 骨組織と免疫系および間葉系細胞の遺伝子発現について

間葉系細胞の遺伝子発現と造骨の関係は生体力学の進化学への導入で説明されると考えられるから、本実験の意義づけと評価のため、再び進化の過程を振り返り、脊椎動物の上陸劇の力学対応について考察する。元来、鰓器は主に赤血球の担当する気体の吸収・排泄機能と血液代謝物の排泄という腎機能を備え、さらに細菌などの未消化物の細胞レベルの消化という白血球造血機能と、これらを統御する内分泌器から構成されていた。これが上陸劇で、白血球造血器(扁桃腺、胸腺)、内分泌器(甲状腺・副甲状腺、副腎)、肺へと分化し腎臓が鰓から離れ、中腎へと分離した。これが重力と空気に対する生体力学対応による変化であることは論ずるまでもない。脊椎動物の特徴はその定義に見られるように、水酸アパタイトという物質と、この宗族の成立とともに始まる免疫現象の二つである⁹⁾。上陸劇ではアパタイトと免疫現象の中軸となる造血とが一つの器官として統合された¹⁰⁾。これが骨髓造血系である。今日免疫機構は統一的に把握されにくいとされているが¹⁵⁾、生命の形態と機能と、器官を形作る特徴的物質の物性

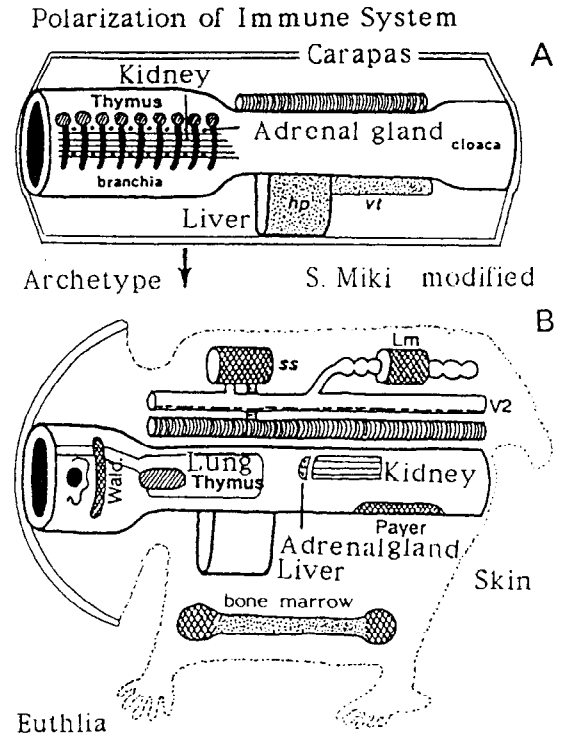


図 12 免疫・造血系の進化
A：原始型，B：哺乳類

との三者の相関性から、免疫現象と造血系の進化を生体工学の視点から究明すると、本来の免疫機能の意義が明らかとなってくる。

免疫現象の成立は、系統発生学では、受動的皮膚呼吸から、鰓器への変換、つまり腸管呼吸の完成にはじまるとされている(図 12 A)¹⁵⁾。脊椎動物の上陸劇では、空気と重力への対応として吸収・排出の複合臓器としての鰓器の多様な機能の分化が生じ、造血臓器(扁桃・胸腺)、内分泌(甲状腺・副甲状腺)腎排出系と副腎内分泌系および肺が分離したが、呼吸器に付属していた鰓腸平滑筋を伴うことなく肺ができた。上陸の重力対応で軟骨が骨化した結果、力学対応で髓腔が形成され、この骨髓腔に脾臓の造血系が移動した。これはコラーゲン-アパタイト複合体の骨髓腔の方がコラーゲンのみの脾臓より造血に有利なためである。造血は細胞増殖系で成立するから、核酸の代謝を必須とし、また、膨大なエネルギー代謝と細胞呼吸を必要とする。したがってリン酸やカルシウムは必須である。これが脾臓から骨髓に造血の

場が移動した背景である (図 12 B)。これは、共通の遺伝子をもった様々な機能の間葉系細胞の遺伝子発現の引き金が、biomechanics のみならずアパタイトの material effect との複合に依存することを意味している。これらのことから免疫現象の意義を導くと、免疫現象とは腸管を中心とした生命活動の吸収・排出系に伴う、生体内における「細胞レベルの消化活動」を主体とした吸収・運搬・細胞呼吸系・エネルギー代謝系、細胞増殖系および栄養の貯蔵と生殖系、つまり間葉細胞系が中心となった生命活動の総体ということになる。その中心は血液細胞が担当する。赤血球が利用可能な栄養と酸素および老廃物と炭酸ガスの消化・吸収・運搬に対応し、白血球が微生物、抗原、異種蛋白、高分子物質の消化、吸収、運搬、代謝に対応する。活動の結果生ずる老廃物質系と余剰の栄養 (遺伝物質 = 生殖細胞、貯蔵物質 = 脂肪など) も免疫系の一翼を担う。従来免疫とは、「自己・非自己の識別」とされていたが、現実の免疫現象では「異種蛋白をはじめとして、体内に侵入して来た物質が消化できるかできないか」だけが問題となるのである。従来は白血球とその関連器官が免疫の中心器官とされていたが、新しい概念では当然赤血球も免疫の主役となる。また鰓器とその関連が最重要免疫器官であるから、肺、腎臓、副腎、甲状腺・副甲状腺、脳下垂体、肝臓、脾臓、膵臓、消化管全域、生殖系、神経系、筋肉系、リンパ系、扁桃系、乳腺・皮下組織・大網・骨髄を含む脂肪の流れ全域、皮膚・汗腺、細網内皮系全域が免疫現象の場となる (図 12 B)。

5. おわりに

今日一部では、学問の化石とも見られている古生物学や比較解剖学、系統発生学を含めた古典的形態学は、生体力学の下に現在まさに復活しようとしている。生物学・医学における生体力学の軽視は学問の方法論とも深く係わっているものと思われる。裸眼で直視する古典的形態学での手法は、今世紀には顧みられることもなくなり、専ら光学機器や電子機器による研究が中心となってき

た。

しかし、機能の偏りや誤りなどで生ずる機械臓器の疾患は、正常骨の生理的 remodeling で生ずる変形が原因となっているため、顕微鏡による病理組織標本で捕らえることができない。そのためと思われるが、これらの理由で生ずる変形症すなわち Wolff の法則に従った変形という疾患の成立とその原因すら今日一般医家にはほとんど認識されていない。また、今日骨髄チャンバーが免疫・栄養系、細胞呼吸系、細胞増殖系の重要なジェネレーターとして機能している認識がないため、骨休めを怠った過度のスポーツなどで免疫システムを傷害している若年者の症例が多発している。

思考研究と総合実験から、骨は造血と共軌的に液性流動による電位によって形成され、したがって免疫の中軸を担いつつ、機能に従って改造されると考えられる結果が得られた。骨は単純な力学作用で改造されるのではなく、力学作用が流体の作用に変換され、さらにこれが電気に転換されて、造血と造骨の間葉系細胞の遺伝子が発現され、それにより改造が起こると考えられる結果が得られた。

本研究は、平成 5 年度文部省科研費重点領域研究 (1)05221102 および平成 6 年度同研究 (1)06213102 の助成によるものである。

文 献

- 1) Meyer G: Die Architectur der Spongiosa. Reichert und Dubois-Reymond's Archive, 1867, 615
- 2) Cowin SC: Wolff Law of trabecular architecture at remodeling equilibrium. J Biomech Eng 108: 83-88, 1986
- 3) Wolff J: Ueber die Theorie des Knochenchwundes durch vermehrten Druck und der Knochenanbildung durch Druckentlastung. Archivs für Klin Chirurgie 42: 302-324, 1891
- 4) Endo B: Analysis of stresses around the orbit due to Masseter and temporalis muscles respectively. Anthropol Soc Nippon 78(4): 251-266, 1970
- 5) Fukada E, Yasuda I: On the piezoelectric effect of bone. J Phys Soc Jpn 12: 1158-1162,

- 1957
- 6) Basset C: Biophysical principles affecting bone structure. Bourne G ed, The Biochemistry and Physiology of Bone Vol. 3, 2nd ed, Academic Press, New York, 1971, 1-76
 - 7) Lentes RW: Case of ununited fracture treated by electricity. New York State J Mes 5: 317-319, 1950
 - 8) Pollack SR, Petrov N, Salzstein R, Barnkov G, Blagoeva R: An anatomical model for streaming potentials in osteons. J Biomechanics 17(8): 628-637, 1984
 - 9) Roux W: Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismus. Leipzig, 1895
 - 10) 三木成夫：生命形態の自然誌。うぶすな書院 東京 1991
 - 11) Alberch P: Heterochrony; Pattern or process? Biodiversity and evolution, the 10th inter symp on biology in conjunction with the awarding of the international prize of biology 26, 27, 1994
 - 12) Nishihara K: Studies on peri-root tissue formation around new type artificial root made of dense hydroxyapatite. Clinical Materials 12: 159-167, 1993
 - 13) 高久田和夫：骨の機能的適応に関する仮説（成長因子の機械的負荷による輸送）。日本機械学会論文集(A編) 58(551): 13-19, 1992
 - 14) 西原克成：ハイブリッド型人工骨髄造血巣誘導へのアプローチ。人工臓器 24(1): 6-12, 1995
 - 15) 多田富雄：免疫の意味論。青土社 東京 1994