

## 人工骨髄造血巣の誘導実験と新しい免疫系の概念

—原索類・円口類・軟骨魚類と哺乳類の消化系・造血系の比較研究—

西原 克成 丹下 剛\* 松田 良一\*\*  
田中 順三\*\*\* 広田 和士\*\*\* 樺沢 洋\*\*\*\*

### Successful Inducement of Artificial Bone Marrow and the New Concept of Immune System

—Comparative Study in the Digestive and Hemopoietic System Among  
the Hemicordata, Cyclostomata, Chondrichthyes, and Mammal—

KATSUNARI NISHIHARA, TSUYOSHI TANGE\*\*, RYOICHI MATSUDA\*\*,  
JUNZO TANAKA\*\*\*, KAZUSHI HIROTA\*\*\* AND HIROSHI KABASAWA\*\*\*\*

**Abstract:** A trilateral research method integrating morphology (Goethe), molecular biology (Delbrück), and biomechanics (Roux) was developed. Based on this method, it was shown that mechanisms of both morphogenesis based on cell differentiation and of function based on physiological and biochemical processes originated from gene expression, which derives from physical stimuli (biomechanics in the wide sense which correspond to environmental factors) The authors already reported successful inducement of hemopoietic nests with hydroxyapatite artificial bone marrow chambers implanted in dogs and monkeys. In this paper based on trilateral research, artificial inducement of bone marrow hemopoiesis is reported using chondrichthyes (shark) and cyclostomata, which represent the phylogenical stage of archetype vertebrates. Also a comparative study of hemopoietic organs and digestive tract between mammals and archetypes was carried out. Based on these results, a new concept of the immune system and a simple theory for biological reaction are proposed.

**Key words:** Phylogeny (系統発生学), Trilateral Research (三者統合研究), Biomechanics (生体力学), Morphogenesis (形態形成), Physicochemical Stimuli (物理化学的刺激), Hydroxyapatite (ヒドロキシアパタイト), Bone Marrow (骨髄), Hemopoiesis (造血), Immune System (免疫系)

[Received Jun. 30, 1996]

---

東京大学医学部口腔外科学教室 (主任: 高戸 毅教授)

\* 東京大学医学部病理学教室 (主任: 町並陸男教授)

\*\* 東京大学教養学部生物学教室

\*\*\* 科学技術庁無機材質研究所

\*\*\*\* 京急油壺マリンパーク館長

*Department of Oral Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo* (Chief: Prof. Tsuyoshi TAKATO) 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan.

\* *Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo* (Chief: Prof. Mutsuo MACHINAMI)

\*\* *Department of Biology, University of Tokyo*

\*\*\* *National Institute for Research in Inorganic Materials*

\*\*\*\* *Keikyū Aburatsubo Marine Park Aquarium*

## 1. はじめに

形態学と生理学・生化学および分子遺伝学に大別される学問が取り扱っている現象系の背後には、共通する作用因子として生体力学がある。著者らは、これらの学問を統合して研究する手法を考案し、これを Trilateral research method と呼んでいる<sup>1)</sup>。これにより系統発生学から進化学までを含む Morphologia (Goethe), 生理学・生化学・分子遺伝学を含む Molecular biology (Delbrück), および Biomechanics (Roux) の三者を統合し、従来別々の事象として扱われていた生物学の特徴的現象が、同一の事象の異なる側面であることを明らかにした<sup>2,3)</sup>。形態を形成する細胞分化の機構と、機能の発現として理解される生理的生化学的過程は、究極では広義の生体力学(Physicochemical stimuli すなわち重力, 光, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, リン酸, カルシウムイオン, 核酸等栄養を含み, 従来まとめて環境因子と呼ばれていた)の作用で作動する間葉系細胞の遺伝子の発現にその大半が依存している<sup>2)</sup>。従って高等生物の形態と機能と組織の再生・組織誘導の三者が、最終的には等しく局所細胞の遺伝子の Physical stimuli (環境因子)による機能の発現で遂行されているということになる。従来はこの点が明らかでなかったため同一の現象を研究手法により、別々の学問として分離して扱っていた。そのために、多くの混乱を生じたものと考えられる<sup>1,2)</sup>。

著者は系統発生学に基づいて、咀嚼器官、呼吸器、造血臓器という生命体に最も重要な器官の進化の過程をつぶさに観察した結果、脊椎動物の器官や細胞レベルにおける形態変容の実態には、ネオ・ダーウィン流の進化が一切認められず、力学対応による変化のみが認識されることを明らかにした<sup>1,2)</sup>。本研究は、進化が重力など生体力学を主導として起こるとする Lamarck の用不用説、Roux の Biomechanics と生物発生機構学および Haeckel・三木成夫の「生命の形態学」に基づくものである<sup>4)</sup>。進化の原因が力学にあるとすれば、現生の動物を用いて人工の生体材を移植し、生体力学刺激を負荷する事により異所性に細胞レベルで高次機能細胞を誘導し、進化で起きた過程を

*in vivo* で再現する事が可能と考えられる。著者はこれを実験進化学手法 (Experimental evolutionary study method) と呼んでいる<sup>1)</sup>。既に、哺乳類の筋肉内に、アパタイト人工骨髄チャンバーを移植することにより、異所性の造血巣と造骨細胞を誘導することに成功し、第32回人工臓器学会においてオリジナル賞一位を受賞した(1994)<sup>5)</sup>。また、1995年の第33回日本人工臓器学会総会のシンポジウムにおいて、「実験進化学手法によるハイブリッド型人工器官の開発と新しい免疫系の概念」として発表し、この手法の有効性を明らかにした<sup>6)</sup>。

本研究では、この手法を発展させ、哺乳類では動脈接続チャンバー内におけるハイブリッド型の人工骨髄造血巣の誘導と自家肝臓培養を試みた。一方、内骨格に硬骨を持たない軟骨魚類、円口類にもこの手法を適用した。すなわち、各系統の進化の各ステージを代表する動物を用いて骨髄造血巣の人為的誘導を試み、その実験結果と鮫および哺乳類の体制の比較形態学に基づいて、エネルギーを含めた物質の取り込みと同化すなわち消化から代謝を経て異化・排出に至る過程を生体の力学対応として統一的に把握することを試みた。これにより、従来別個の学問として並行していた生命体の現象系を、生体反応の統一理論 (Simple theory) として統合を試みた。元来軟骨の内骨格を持ち、骨髄腔を持たないサメとヌタウナギの筋肉内にアパタイト人工骨髄チャンバーを移植した結果、確実に造血巣の誘導に成功した。さらに、これらの原始脊椎動物における人為的造血巣誘導の実験結果に基づいて、サメおよびホヤの体制と哺乳類の体制との比較を行い、新しい免疫系の概念を提唱した<sup>1,5,6)</sup>。

## 2. 研究方法

A. アパタイト人工骨髄チャンバーによる人為的骨髄造血巣の誘導に関する研究

### 1) 哺乳類

(1) 成犬および成猿による人工骨髄の筋肉内の異所性の誘導については、既に詳細に報告したので結果のみを記す<sup>5-8)</sup>。成犬は3か月後に移植物を手術により摘出して (Fig. 1) 標本を作製した。

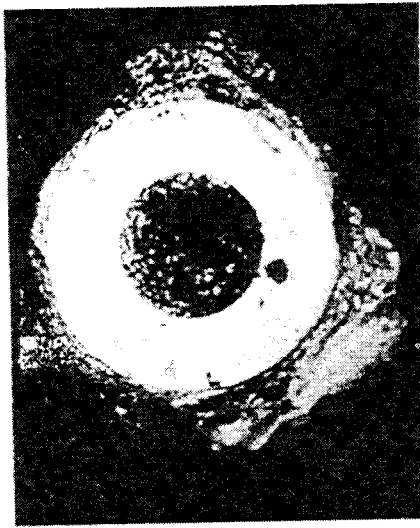


Fig. 1 Artificial bone marrow chamber implanted in muscle of a dog.

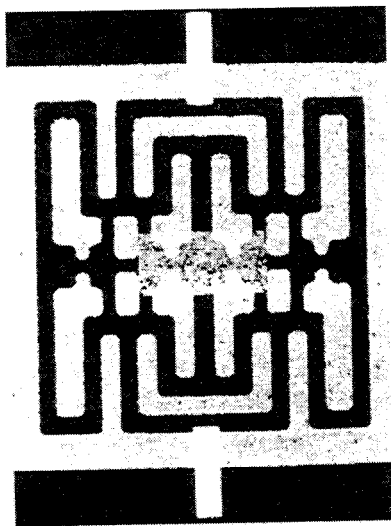


Fig. 2 Arterial chamber for the liver made of sintered hydroxyapatite.

成猿は12か月後に屠殺して標本作製した。

(2) 成犬の大腿動脈に接続した人工骨髄チャンパーと自家肝臓培養チャンパー (Fig. 2, 3) を移植後2か月に摘出し、標本作製した。

2) 軟骨魚類は6頭の鮫(ドチザメ)の背筋部にアパタイト人工骨髄チャンパーを各6個ずつ埋入し、1, 2, 3, 4か月後に屠殺して標本作製した。

3) 円口類では3匹のヌタウサギの背筋部にアパタイト人工骨髄チャンパー(サンギ社製)を移植し、1か月後、2か月後に標本作製した。

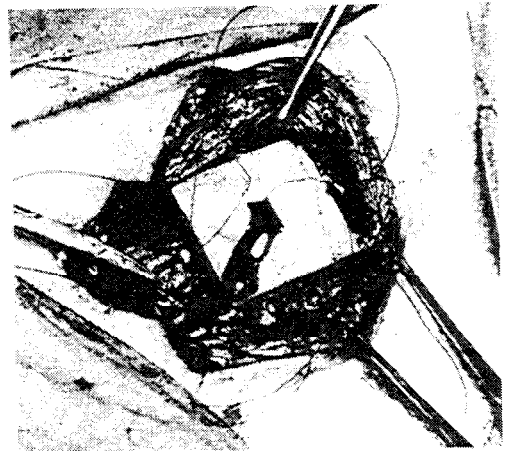


Fig. 3 Artificial chamber for the liver, connected to the femoral artery.

### B. 比較形態学的研究

鮫と犬の消化管系の重要臓器の組織標本作製し、組織学的に比較した。

また成犬の筋肉内に低温高压焼結法によるヒドロキシアパタイト緻密焼結体及びコラーゲンアパタイト複合の低温焼結体を移植し、2か月後に摘出して標本作製した。一方、成犬の皮下に10  $\mu$ A の電流を流した状態でチタンメッシュを移植し、2か月後摘出し標本作製した。これらの組織所見と腸管部のそれとを比較した。

## 3. 研究結果

### A. アパタイト人工骨髄チャンパー

#### 1) 哺乳類

(1) 成犬と成猿の筋肉内における人工骨髄チャンパー内に生じた異所性の造血と造骨組織の所見を (Fig. 4-a, b, c, d) に示す。筋肉組織がその構造を保った状態で筋膜、骨膜に化生している所見が認められた。図の中の HA はヒドロキシアパタイトの略である。

(2) 大腿動脈に接続した人工骨髄と自家肝臓培養チャンパーの組織所見を (Fig. 5-a, b, 6-a, b) に示す。

2) 鮫(ドチザメ)の筋肉の対照および筋肉内に移植したアパタイトチャンパー周囲に認められた造血巢の所見を (Fig. 7~9) に示す。筋肉組織が直接造血細胞に化生する所見が認められ、移植後4か月の標本では類骨の形成が認められた (Fig. 10)。

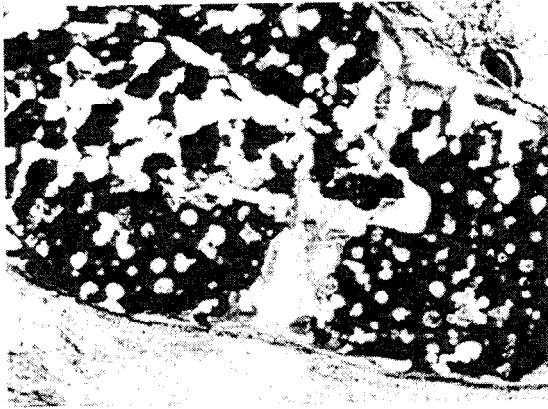


Fig. 4-a

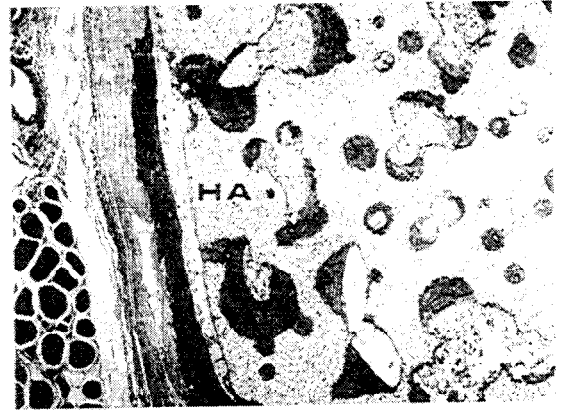


Fig. 4-b

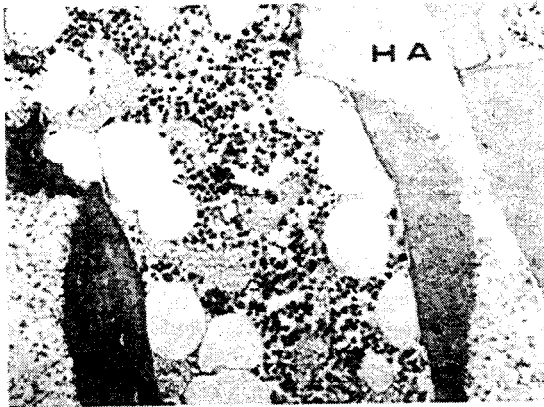


Fig. 4-c

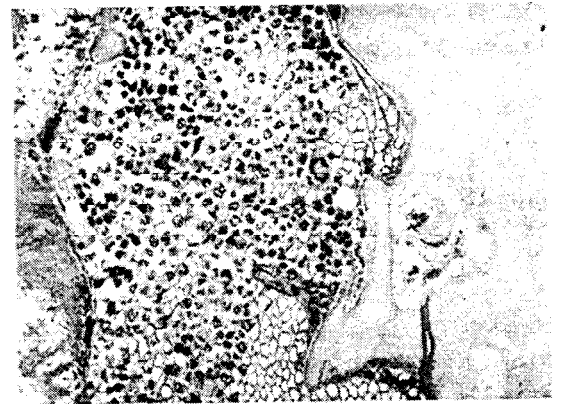


Fig. 4-d

Fig. 4-a, b, c, d Sintered hydroxyapatite artificial bone marrow with osteogenesis and hemopoiesis induced in muscle of a dog.  
 HA : hydroxyapatite



Fig. 5-a



Fig. 5-b

Fig. 5-a, b Hemopoiesis observed in artificial bone marrow chamber connected with femoral artery of a dog.

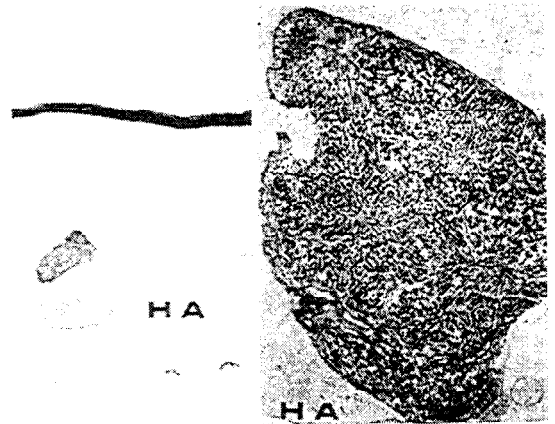


Fig. 6-a

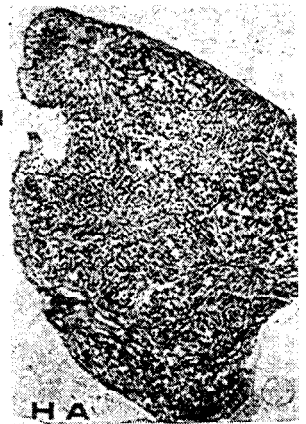


Fig. 6-b

Fig. 6-a, b Liver tissue 2 months postop, implanted in the hydroxyapatite chamber connected with femoral artery.



Fig. 7 Histological finding of shark skin and muscle for control.



Fig. 9 Hemopoiesis and metaplasia of muscle tissue observed around sintered hydroxyapatite-collagen chamber in shark muscle, 2 months postop.

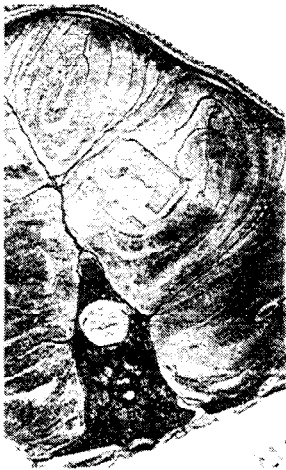


Fig. 8 Collagen-hydroxyapatite artificial bone marrow chamber implanted in shark muscle.

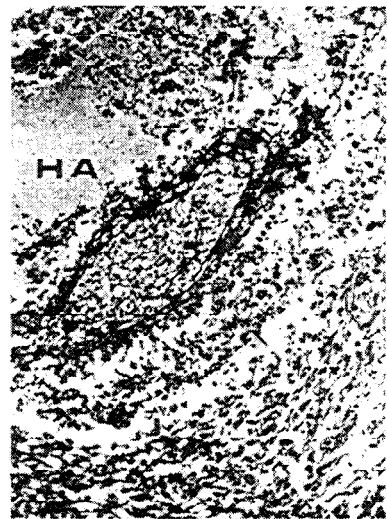


Fig. 10 Hemopoiesis and osteoid formation around implanted hydroxyapatite, 4 months postop.

3) 円口類ヌタウサギに移植したアパタイトチャンバーに認められた造血巢の所見を (Fig. 11~13) に示す。筋肉組織が直接造血細胞に化生する所見が認められたが、移植期間が短かったためか、類骨の形成は認められなかった。

#### B. 鮫と犬の消化管系組織の比較

低温高圧焼結法によるヒドロキシアパタイト緻密焼結体を筋肉内に埋入した2か月後の組織所見では、一部に白血球の造血巢の誘導が認められた。Fig. 14-a, bに従来型の1200°Cで焼結したヒドロキシアパタイト(旭光学社)の組織所見を示

す。また、アパタイト・コラーゲン複合低温焼結体の筋肉内への埋入6か月後の組織所見を Fig. 15-a, bに、アパタイト・ヒアルロン酸複合低温焼結体を Fig. 16-a, bに示す。アパタイト周囲に種々に分化した細胞群、つまりアパタイトを細胞が取り込み消化して、自らは高次機能細胞に分化している様子が認められた。チタンメッシュに10 $\mu$ Aの直流電流を通電して2か月後の周囲組織の所見では、白血球造血巢の誘導が認められ (Fig. 17)、有機物複合アパタイトの周囲に認め

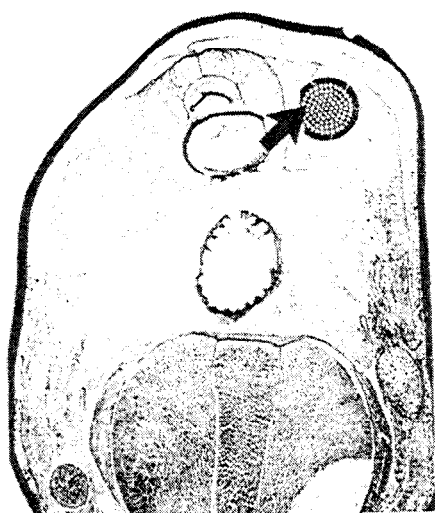


Fig. 11 Sintered hydroxyapatite chamber (Sangi Co. Ltd.) implanted in cyclostomata (arrow).



Fig. 12 Hemopoiesis and metaplasia of muscle observed around porous sintered hydroxyapatite implanted in cyclostomata, 2 months postop.

られた所見に極めて類似していた。

成犬の肺を Fig. 18, 胃を Fig. 19, 腸を Fig. 20-a, b, c, に示し, Fig. 21-a, b と Fig. 22 および Fig. 23-a, b にそれぞれ鮫の鰓と心臓および肝臓を示したものである。鰓の根元には赤血球のプールがある (Fig. 21-b)。これらの構造から腸管に付属する吸収システムはすべて粘膜下に血球のたまりが存在し, 元来が造血臓器の構造と機能を持っていたことが示された。

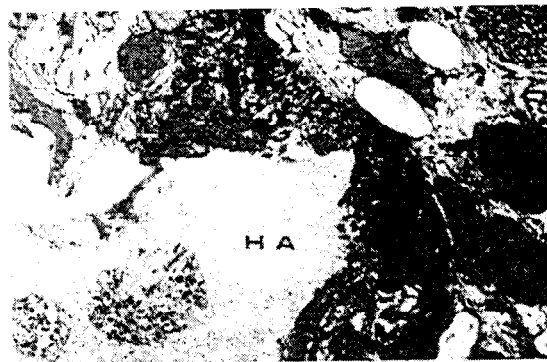


Fig. 13 Hemopoiesis observed in porous site of conventionally sintered hydroxyapatite in muscle of cyclostomata.

#### 4. 考 察

造血臓器の進化の過程を系統発生的に追うと, 造血巣は原始の腸管周囲の血島にはじまり, 水棲の間は肝・脾臓の内臓系にとどまっていることが分かる<sup>4,9-12)</sup> (Fig. 24 三木成夫原図)。しかし陸棲になると, 造血器官が力学対応に従って比較的自由に腸管系から骨格系の骨髄に移動する (Fig. 24)<sup>9-12)</sup>。このことから, 造血の場は重力が深く関与することが窺われる。水棲と陸棲では浮力に相殺される重力の作用は, 血圧の高さの差として表明され, その結果生ずる流動電位 (streaming potential) の大きさに違いが生ずると考えられる<sup>13)</sup>。このような状態で内骨格の軟骨が硬化化すると骨髓腔が生じ, この腔洞に造血巣が未分化間葉系細胞から自動的に分化誘導される。これが脾臓から骨髓腔に造血の場が移動した理由と考えられる。従って, 現生の哺乳動物の液性流動の顕著な筋肉内に, 髓腔を持つ合成アパタイト焼結体を移植すれば, 異所性に造血や造骨細胞を誘導出来るはずである。従来, 合成アパタイト焼結体は, 生体内では骨伝導能のみを持ち, 造血能や骨の誘導能はないとされていたが, 本研究では, 哺乳類の筋肉内に移植して2か月経過後には, 全例とも造骨と造血巣が観察された。従来皮下組織では, 移植しても組織学的変化は起こらないとされていたが, 移植物体を外から動かして液性の流動を生じさせたり, 移植物に通電した例では, 全く同様の組織誘導が観察された。さらに通電の代わりに BMP (bone morphogenetic protein) を入れて



Fig. 14-a

Fig. 14-b

Fig. 14-a, b Tissue reaction observed histologically in and around conventionally sintered hydroxyapatite implanted in muscle of dog, 6 months postop.

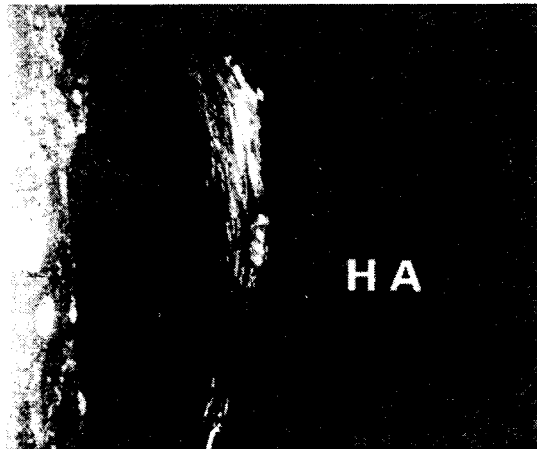


Fig. 15-a

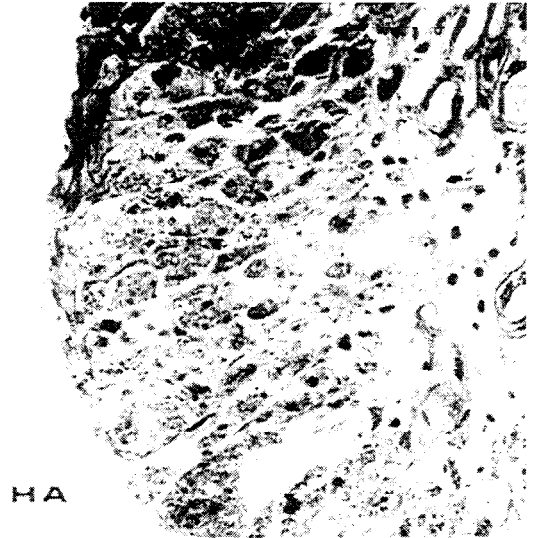


Fig. 15-b

Fig. 15-a, b Histological findings observed around sintered collagen-hydroxyapatite composite implanted in muscle of dog, 6 months postop. Differentiation of mesenchymal cells can be observed.

アパタイトを皮下に移植しても、全く同様の組織所見の結果が得られた。一方、高圧低温法によるヒドロキシアパタイト緻密焼結体（科技厅無機材研製）を筋肉内に移植すると、緻密体であるにもかかわらず著明な白血球造血巢の誘導が観察された。また、チタンメッシュを皮下に通電して移植した場合には、骨の形成は全く認められないで著明な白血球造血が観察された (Fig. 17)。これらの実験結果を総合すると、静脈性のよどみのある腔洞では、カルシウムとリン酸イオンの存在下で、

弱い電流により未分化間葉細胞の遺伝子の発現が起こり、造骨と共軛した赤血球造血が起こる。リン酸とカルシウムイオンが存在し、静脈性のよどみがないと白血球造血のみが起こり、また、電流が存在し、リン酸とカルシウムイオンが欠除すれば同様に白血球造血のみが生ずる。これらの過程はすべて遺伝子の発現による BMP などのサイトカインの形成を介して遂行されると考えられる。

三木成夫は造血器官の進化の研究から、脈管系と造血系を同一単位の器官系として把握し、造血

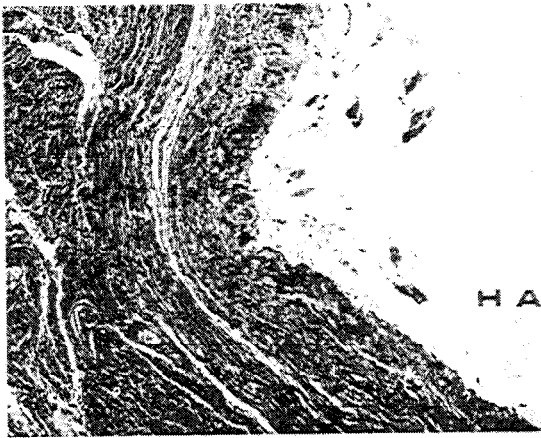


Fig. 16-a

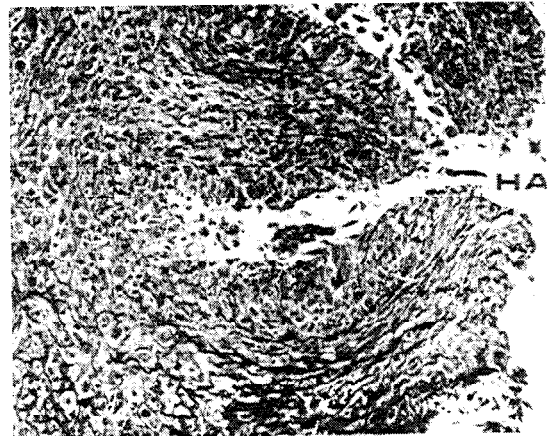


Fig. 16-b

Fig. 16-a, b Histological findings observed around sintered hyaluronic acid-hydroxyapatite composite 6 months postop. Tissue reaction of cytological digestion resembling histology of digestive tract is observed.

HA: Sintered apatite removed



Fig. 17 Tissue reaction observed around titanium artificial bone marrow implanted subcutis with 10 $\mu$ A current, 2 months postop.

T: titanium removed

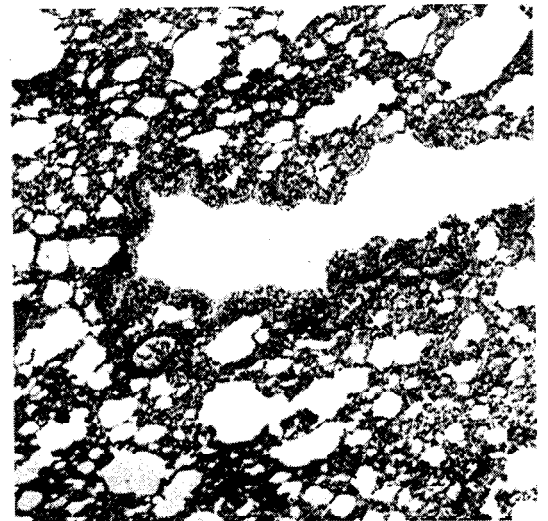


Fig. 18 Histological findings of the lung of a dog.

細胞を「細胞レベルの消化」すなわち腸管外体内消化と呼んでいる<sup>4)</sup>。本論文では、この考えをさらに発展させ、重力から光、電流までも物質として含め、酸素・リン酸、核酸、アミノ酸、糖を含めた物質のすべての細胞の同化過程を時間の作用として、細胞レベルの消化とみている。この過程の中心を造血細胞が担う。しかし、実際には血液細胞のみならず生体を構成するすべての細胞が、それぞれにエネルギーを含めた物質を同化する。

この考えで本研究結果を検討すると、物質を同化した細胞は、物質の取り込みに応じて間葉細胞の遺伝子を発現させ、それぞれに造血球、リンパ球、造骨細胞、筋細胞、線維細胞というように多様な細胞に分化誘導されることが分かる。アパタイト・コラーゲン複合体の筋肉内移植時の組織反応の所見や、チタンメッシュの通電の組織反応に共通して認められる病理組織所見は、腸管粘膜周囲に認められる GALT (gut associated lymphoid tissue)<sup>12,13)</sup> のそれに極めて類似性が高い。

この造血組織の分化を、ここで三木が唱えるよ





Fig. 19 Histological findings of the stomach of a dog.

うに腸管外の生体内における細胞レベルの消化として把握してみよう。そうすると、これらの一連の高次機能細胞の誘導現象は、電流からリン酸・カルシウムイオン、栄養、酸素までを含んだ physicochemical stimuli を同化した未分化間葉細胞が、取り込んで分解するつまり消化する際に連動して生ずる細胞分化現象として理解する事が出来る。細胞の分化は、当然間葉細胞の遺伝子の発現によるから、従ってこの一連の現象は physicochemical stimuli による遺伝子の発現によることになる。これを腸管粘膜周辺に観察される GALT にあてはめてみよう。腸管で消化された各栄養は、粘膜を通過すると同時に未分化間葉細胞に取り込まれる。脈管内の消化が主として機械的作用に支えられた酵素による食物の分解であるが、この分解物が腸粘膜から取り込まれ、引き続いて起こる間葉細胞による吸収と同化が、つまりは細胞レベ

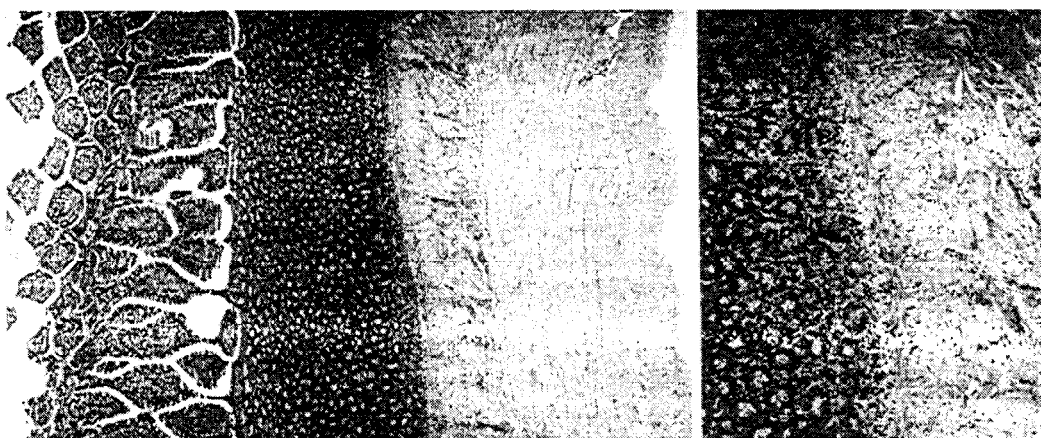


Fig. 20-a

Fig. 20-b

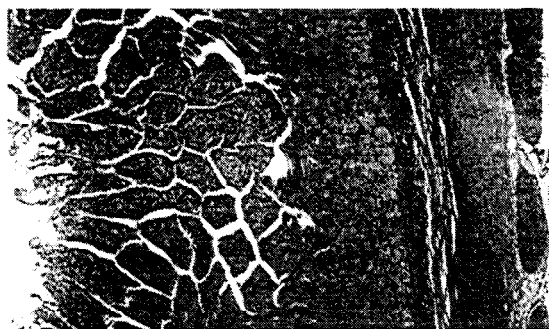


Fig. 20-c

Fig. 20-a, b, c Histological findings of the ileum and colon of a dog.

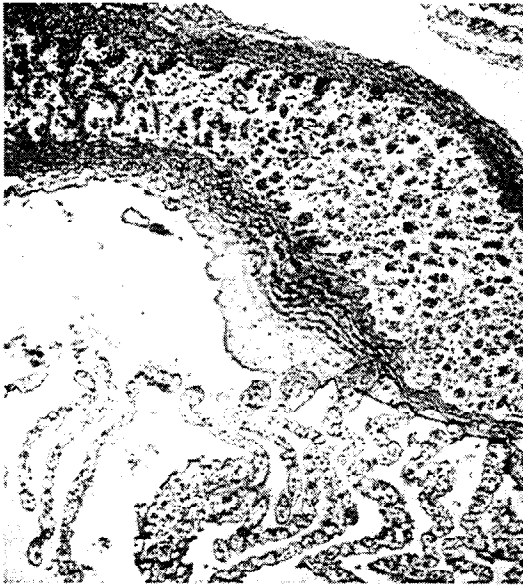


Fig. 21-a



Fig. 21-b

Fig. 21-a, b Histological findings of the gill of shark.

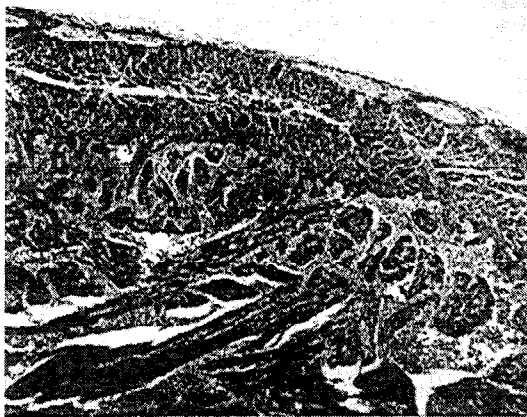


Fig. 22 Histological findings of the heart of shark.

ルの消化ということになる。これが消化吸収の実態である。この細胞レベルの吸収に際して、間葉細胞の遺伝子が発現して白血球やリンパ球が誘導される。つまり造血とは電流も含めた物質（栄養素、酸素、細菌、原虫を含む）による遺伝子の発現であったという事になる。実際にこのような細胞レベルの消化・吸収・同化が、つまるところ物質による遺伝子の発現であるかどうかを調べたのが、哺乳類の皮下への電極付のチタンとアバタイトチャンバーの移植実験と、鮫と円口類へのアバタイトチャンバーの移植実験である。

今日免疫現象とは、自己非自己の識別といわれ

ている<sup>14)</sup>。しかしこの免疫の概念では、多種多様な免疫病を説明することはほとんど不可能である<sup>1,3)</sup>。自己非自己の識別という概念は、免疫現象のうち自然界には起こりにくい、異種ないし同種の器官の移植（他家）の際に認められるものである。ことにルドワランのうずらの神経堤のヒヨコへの移植の際に認められる、生着後の胸腺の機能発現に伴って起こる、うずら神経堤由来組織の壊死をよく説明している<sup>15)</sup>。しかし説明不能の免疫病の例を挙げればきりが無い。寄生虫を例に取れば、これらは明らかに非自己であるが、彼らは血液型物質や主要組織適合抗原を持たないため、宿主はこれを消化することができない。その結果、寄生虫を受容するほか道がないのである。病原性の細菌も今日有効な薬物が多数存在するので問題とならないだけである。細菌は、少量なら消化出来るが、大量に消化しきれなくなると寄生され、感染することになるのである。一方、自己の一部である骨や筋肉、あるいは肝臓、脾臓でも、生きた状態で自己の他の組織に移植すれば、多くの場合容易に吸収される。ここでも自己非自己は無力である。アレルギーやアナフィラキシーと自己非自己の関係は、現代の免疫学ではどうなっているのであろうか？ 自己免疫疾患は自己非自己の究極において、自己器官を自己細胞が攻撃する



Fig. 23-a

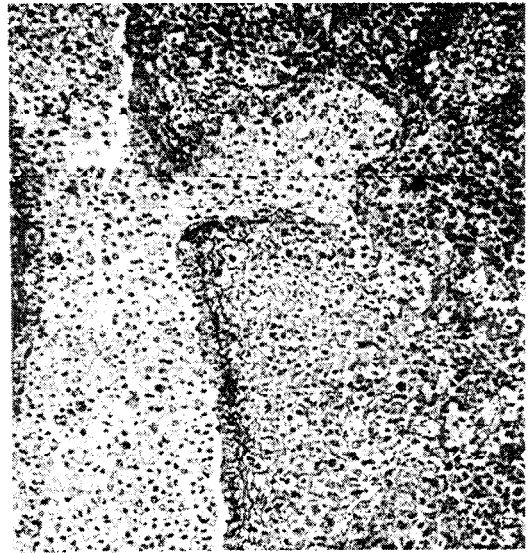


Fig. 23-b

Fig. 23-a, b Histological findings of the shark liver.

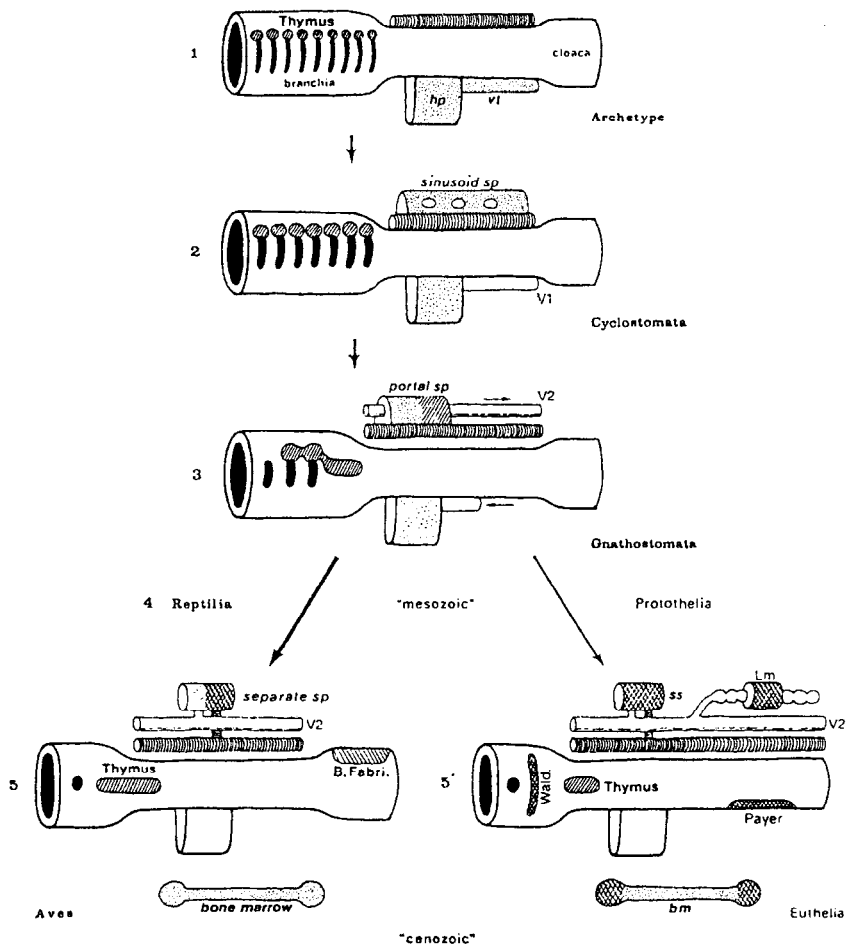


Fig. 24 Evolution of hemopoietic organs. (S. Miki)

ことになるのである。実際には、これらはすべて単純な細胞レベルの消化・吸収・代謝から細胞呼吸を経て異化・同化され、排出ないし備蓄される過程にみられる異常現象である。この観点から免疫系を再点検すると、免疫系とは、細胞レベルの物質の吸収から同化・代謝を経て排出されるまでの生体反応の過程ということになる。従って免疫病とはこの細胞レベルの同化から排出までの過程に生ずる異常を示すものということになる。複雑な免疫疾患のすべてが、これで統一的に説明が可能となる。従来、免疫現象の中心と目されていた抗原抗体反応や食食作用は、細胞による消化の一樣態ということになる。アレルギー反応もアナフィラキシー反応も、消化の過程で生ずる生体にとって不利な現象ということになる。

従来の医学の中心には、単純な目的論が発想の根底にあったため、人間の価値観を基準として現象を観察しており、同化に際して生ずる不都合な反応や細胞レベルの対応反応を的確に把握できず、混乱が生じたものといえよう。生命体には一定の範囲内でホメオスタシスや合目的な反応、生命維持のための制御機構などが存在するようにみえるが、すべての現象系が目的論の脈絡に基づいて成立しているとは限らないのである。もとより生命体は究極の目的も目標も持つことのない (Goethe), 自己創発的なシステムにすぎない存在だからである。しかし、だからといって極めて危ういシステムという事でもない。

細胞レベルの消化・代謝・排出の一連の過程に生ずる異常を、免疫疾患と考えると、今日の免疫病が統一的に説明出来る上に、他家移植も問題なく説明できることになる。細胞レベルの消化は、間葉細胞が担当する。その中心はもとより従来の免疫系の中心といわれた赤血球を含めた造血細胞が担当するが、この細胞以外にも内外胚葉上皮系臓器と間葉臓器を問わず細網内皮系が存在し、中枢神経には間葉由来のミクログリア細胞が存在する。これらの間葉細胞群は上皮系器官の機能発現に重要な役割を演じている。あらゆる上皮器官は上皮・間葉相互作用のもとに機能しているからである。このあらゆる臓器の裏方の役割を果たすと同時に、造血という細胞レベルの消化の主役を演

ずる間葉系の一連の細胞による同化・異化・代謝呼吸・貯蔵・排出の過程に生じた異常がいわゆる免疫病ということである<sup>13)</sup>。これで免疫病が、音や光、気圧や温度、湿度、精神的圧迫から摂取する食品、空気の質といったあらゆる物理化学的刺激 (physicochemical stimuli) とストレスによって起こる事が説明できるのである。

このように考えると免疫という用語自体が、価値観に基づく不適当なものであることが分かる。従って、免疫病すなわち間葉系に生ずる同化・異化 (消化)・貯蔵・排出の過程の異常は、何によって起こるかを考えれば、自ずから従来不明とされていた多くの免疫病の原因が明らかとなる。生体に加わる重力波から光、音、電流、放射線から酸素、炭酸ガス、栄養等食品から薬物、細菌、原虫等寄生体から精神的な圧力に至るすべての物質と現象から、異常を発生する原因を慎重に除外して行けば、免疫病の原因として残るものは、従来は、よもやと考えて見落としていたものであることが分かる。治療の過程では、あらゆる刺激を減じて安静をはかるのが普通であるから、問題となるのは、温熱刺激、重力波、圧力、光刺激、音波、湿度のほかは、呼吸器と消化器、泌尿生殖系からの吸収系すなわち食品のほか、気道と肺と腸管・泌尿生殖系に共生している細菌や原虫などである。

ここで野生の動物と人類の違いを思い起こしてみよう。人類と他の哺乳類を区別する器官は、もとより存在しない。哺乳類の基本体制 (真獣類 Euthelia) のすべては relict としてヒトにかすかに残っているからである。しかしシステムは唯一存在する。乳児期を過ぎると、喉頭の短縮により口呼吸が可能となる。これが言葉を習得したために生じた気道部の構造的欠陥で、人類特有のものである<sup>14)</sup>。口呼吸は口蓋扁桃リンパ組織のみならずワルダイエルリンパ輪全体を障害する。このものの原器は、鰓部に存在する胸腺 (Thymus) であり (Fig. 24, 25), 鰓 (Fig. 21-a, b) と肺 (Fig. 18) とも相同器官である<sup>14)</sup>。鰓の構造と扁桃の構造は基本的には、同じと考えられる。原始型では、鰓部に腎・副腎が存在していた。また脳下垂体は鼻プラコードの扁桃部から形成され、甲状腺・副甲状腺、顎洞も鰓器近傍の組織から形成さ

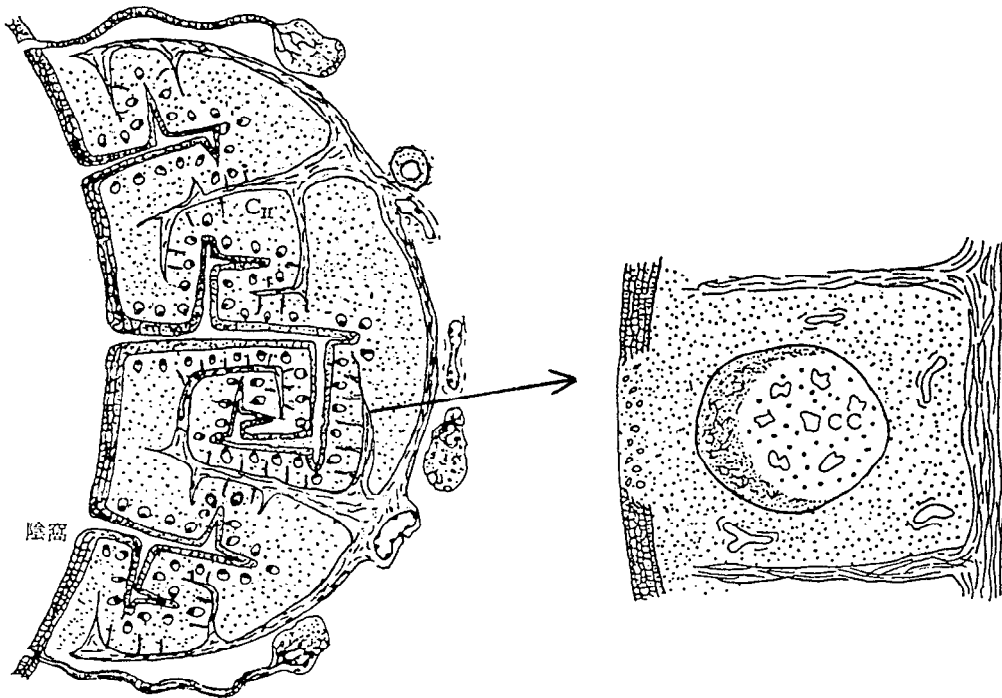


Fig. 25 Schema of the lymph-adenoid tissue of the air way (Fiorette modified).

れる<sup>4)</sup>。鰓の構造は、 $O_2$ に触れた未分化間葉細胞から赤血球が誘導されるシステムのようにみえる。酸素と炭酸ガスに対応してこの血球が誘導され、脂肪ではリンパ球が、ポリペプチドや糖類では白血球が誘導されると考えられる。鮫には筋肉内に血液の混合装置・奇網が存在する。哺乳類のみは赤血球は無核となるが、これは赤血球が酸素と炭酸ガスの運搬のみというあまりに単純な機能のために核を不要とし、排除しているためかもしれない。排除された核は再び血球を作ることも考えられる。最も原初の脊椎動物の鰓器ないしその近傍から分科した現生哺乳類の臓器を列举すると、心臓・扁桃リンパ輪、甲状腺・副甲状腺、胸腺、肺、脳下垂体、頸洞、耳管、腎・副腎がある<sup>3,4)</sup>。これら臓器の原型となる原初の鰓器の機能は、白血球と赤血球の造血機能のほか、内分泌と泌尿の排出であり、近傍の腸管で造血と生殖細胞の増殖と排出を行う。造血も生殖もともに余剰の栄養ということになる<sup>4)</sup>。Fig. 21, 22は鮫の鰓と心臓であり、また Fig. 25はヒトの扁桃の模式図である。ともに構造が類似しており血管構造に乏しく、鰓は酸素に触れた未分化間葉細胞が赤血球に分化する装置としてみられ、扁桃は細菌や高分子物質を

捕捉した未分化間葉系が白血球に分化する装置とみられる。鰓器も肺も元来腸管粘膜に由来しているから、造血細胞の誘導が酸素や炭素ガス、栄養のみならず細菌でも生ずると考えれば、GALTやPayer板も栄養や細菌に誘導された腸管所属の造血巢として統一的に理解される<sup>4)</sup>。

心臓は、原索動物のホヤでは、鰓腸のリズム運動（蠕動）につられて動いた脈管であり、従ってこの段階では血液は行きつ戻りつする心臓で送られている<sup>3,4,15)</sup>。鮫の鰓の基部にみられる血液のたまりの親が鰓心臓となっていることが分かる。つまり心臓も元来が鰓器の一部を構成した造血器とみられる。原索類のレベルでは、腎臓と副腎と生殖巣も鰓部に存在していたのである<sup>4)</sup>。腎臓も造血に深く関与していた器官であり、エリスロポエチンが哺乳類においても腎臓で産出されるのは、原索類つまり脊椎動物の基本体制の名残を示すものである<sup>3,4)</sup>。造血系は吸収された酸素と栄養物（細菌も含む）の同化による産物であり、泌尿・汗は、血液の代謝つまり細胞呼吸のはての産物である。また生殖は造血で得られた脂肪等とならぶ栄養の余剰の産物である。この三者は価値観を排除してみれば、産物としては等価の物質であり、従

って鰓腸というまとまった一つの器官で産出される。脊椎動物が頭進すると、鰓腸を構成する多様な各器官が、それぞれ重力の作用を受ける。吸収・代謝して成生する産物に時間のかかる器官では時間軸に従って口腔の二極に分化する<sup>3,4)</sup>。また、造血器も重力の間接的作用に従って大きくその場を移動する。こうして肺・消化管系、造血系、泌尿生殖器系が三極に分化することになる。元来この吸収・消化造血系・泌尿生殖はすべて鰓とその近傍に存在したもので、外来から取り込まれた物質の細胞レベルの消化のシステムの、流れの異なった様態であることがわかる。実際これらの器官の分化は、個体発生の初期に神経堤細胞の移動によって起こることをルドワランがウズラの神経堤をヒヨコに移植して見事に示している<sup>16)</sup>。つまり鰓器を構成する神経堤が腎・副腎まで下行して副交感神経を形成するのである。このことから、迷走神経が支配する器官は、すべてホヤの鰓器に存在していた臓器であるということが分かる<sup>17)</sup>。5億年の頭進により、命の要の口と鰓腸の一体となった囊が、口腔に長く間延びしたのがヒトをはじめとする哺乳類と言える。

皮下結合組織部に移植された、通電したチタンメッシュの周囲の造血巣の誘導 (Fig. 17) は、電流刺激による未分化間葉細胞の遺伝子の発現として理解される<sup>13)</sup>。つまり高等脊椎動物の間葉細胞は、光を同化・固定する植物細胞内の葉緑体と同様に、重力波や電流、光、放射線などを同化して遺伝子を発現させ、ある種の蛋白質を作り出していることになる。従来物質として、酸素や栄養素のみを重視したが、重力や光、圧力なども物理的的刺激として細胞に作用して、種々の生成物が形成されていたことになる。これがすべて免疫系に影響を及ぼしているのである。これが生体反応の新しい統一理論 (Simple Theory of Biological Reaction) である。細胞レベルの消化で、種々の physicochemical stimuli を物質として取り込んだ未分化間葉細胞は、遺伝子の発現により游走細胞となり、血液・リンパ系においてそれぞれに機能する。

間葉系細胞は、骨・軟骨、血管、造血細胞、腸上皮細胞、大網、筋肉、脂肪細胞、腱、骨膜、

筋膜、細網内皮系細胞等に分化する能力を終生保持していると考えられる。それに対して外胚葉上皮由来の皮膚や神経系、内胚葉上皮由来の腸管粘膜と肺、肝・脾・脾等の内臓系は発生初期に分化が固定され、機能遺伝子が終生狭い領域に固定される。間葉系でも、心臓や腎臓は早期に分化が固定される。つまり未分化間葉細胞は、白血球のように最も原始的な単細胞の游走性真核生物の細胞形態から、主として骨格系を司る筋や骨、血管系に変身できるだけの遺伝子が常に作動できるようになって、用意されているということになる。

本研究から、この遺伝子の発現が、streaming potential や光、放射線など physicochemical stimuli と酸素やリン酸、核酸や栄養素との複合作用によることが示された。

## 5. 結 論

実験進化学手法により哺乳類で人工骨髄チャンバーを用いて異所性に骨髄造血巣を誘導することに成功したが、本研究ではこれをさらに発展させ、骨髄腔を終生持たない原始脊椎動物に人工骨髄チャンバーを移植することにより異種性に類骨と骨髄造血巣の誘導を試みて成功した。これらの一連の実験と比較形態学による観察結果から、生体反応の統一理論 (Simple Theory) とともに新しい免疫系の概念を提唱した。

本研究は文部省科研費一般研究 (B) 06455008, 試験研究 (B, 1) 06558119, および総合研究 (A) 07309003 の助成によるものである。また、一部は、株式会社サンギの助成によるものである。記して感謝する。本研究の要旨は、「実験進化学手法によるハイブリッド型人工器官の開発と新しい免疫学の概念」と題して第33回日本人工臓器学会大会 (平成7年11月7-9日, 大阪国際交流センター) のシンポジウム「バイオ人工臓器の現状と展望」において発表した。

## 文 献

- 1) Nishihara, K. The basic construction of vertebrates, structural defects in the human body and a new concept of the immune system. *Journal of Oromaxillofacial Biomechanics*, 1(1), 79-86, 1995.
- 2) Nishihara K. What is the viscerocranium from the standpoint of vertebrate evolution?. *Journal*

- of Oromaxillofacial Biomechanics, 1(1) : 73-78, 1995.
- 3) 西原克成 : 顔の科学, 日本教文社, 東京, 1996.
  - 4) 三木成夫 : 生命形態学序説—根源形象とメタルモルフォーゼー. うぶすな書院, 東京, シェーマ原図 29, 1993.
  - 5) 西原克成 : ハイブリッド型人工骨髄造血巢誘導へのアプローチ. 人工臓器, 24(1) : 6-12, 1995.
  - 6) 西原克成, 丹下 剛, 松田良一, 瀬野久和, 梁井 皎, 藤井和子, 田中順三, 広田和士 : 実験進化科学手法によるハイブリッド型人工器官の開発と新しい免疫学の概念. 人工臓器, 25(3) : 753-758, 1996.
  - 7) Nishihara K., Tange, T., Tokamaru, H., Yanai, A. and Hirayama, Y. : Study on developing artificial bone marrow made of sintered hydroxyapatite chamber. Bioceramics, 5 : 131-138, 1993.
  - 8) Nishihara, K., Tange, T., Hirota, K. and Kawase, K. : Development of hybrid type artificial bone marrow using sintered hydroxyapatite. Bio-Medical Materials and Engineering, 4(1), 61-65, 1994.
  - 9) 三木成夫 : サンショウウオに於ける脾臓と胃の血管一とくに二次静脈との発生学的関係について. Acta Anat Nipp, 38, 140-155, 1963.
  - 10) 三木成夫 : 脾の起源—胃腸循環のいかなる場に発生したものか?—. 医学の歩み, 47, 469-477, 1963.
  - 11) Miki, S. : Genesis of the splenic vein. Vascular Neuro-effector, ed by John A Bevan, Raven Press New York, 195-201, 1983.
  - 12) 三木成夫 : 脾臓と腸管二次静脈との関係—ニワトリの場合—. 解剖学雑誌, 40 : 329-391, 1965.
  - 13) 西原克成 : 骨の生体力学特性と生体電流および遺伝子発現. BME, 9(5) : 2-11, 1995.
  - 14) 野間口隆 : 免疫の生物学 (生命科学シリーズ). 裳華房, 東京, 1987.
  - 15) A. S. ローマ, T. S. バーンズ, 平光厲司訳 : 脊椎動物のからだ—その比較解剖学—. 法政大学出版局, 東京, 1987.
  - 16) N. LeDourain. The neural crest. Developmental and Cell Biology (12), 1st ed, Cambridge Univ. Press, 1982.
  - 17) 西原克成 : トレーニングによる上達と生体構造の変化—生体力学刺激による神経細胞の対応と遺伝子発現について—. 日本機械学会シンポジウム[No. 95-45]講演論文集. 15, 1995.