

325 骨格系組織の力学対応システムとリモデリングの遺伝子工学

The Mechanical Stress-Responsible System in Skeletal Organs and Molecular Genetics in Tissue Remodeling

正 西原 克成(東大) 田中 順三(科技厅)

Katsunari Nishihara, Faculty of Med., Univ. of Tokyo
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113 JAPAN
Junzo Tanaka, National Inst. of Science

To study mechanism in Wolff's Law of functional adaptation in bone morphology, animal experiments using sintered hydroxyapatite, titanium electrodes, and hydroxyapatite-collagen composite sintered in low temperature were carried out. Through these experiments following results were obtained; Repeating mechanical stresses are converted into fluid-flow in skeletal tissue in organisms, then fluid-flow induces streaming potential in hydroxyapatite skeleton. This streaming potential evokes gene expression to induce bone morphogenetic proteins (BMP) in undifferentiated mesenchymal cells around skeleton. In this way bone remodeling takes place by biomechanical stimuli. From this conclusions morphology of vertebrates with hydroxyapatite skeletons can change their form by habitual usage of skeletons. This means vertebral morphology is controlled by dual factors of the genetic code and physical stimuli which have been called environmental causes.

1. 骨の機能適応現象

骨組織の建築学的構造に最初に気づいたのはチューリヒ工科大学の数学者Culmannである。彼は友人の解剖学者Meyerの展示していた人間の大腿骨の長軸方向の切断面を見た時に、ただちにその骨梁の走行が主応力線の走行に一致している事を直観(大腿辺縁系思考)によって洞察した(1867年)。これ以前は、骨組織の構造は、ガリレオによって研究されていた。Culmann-Meyerの研究は、J. Wolffに引きつがれた。ベルリン大学フンボルト大の外科の教授で、骨格の手術ばかりを行い、あとに整形外科を分離独立させたとされるWolffは、患者の治療を通して骨形態の機能適応(functional adaptation)現象を見つけ、これをWolffの法則として提示した(1892年)。彼は、手術や治療を通して骨格系器官の運動機能を変化させると、骨梁の走行のみならず骨格の輪郭も変容するという事を、膨大な数の臨床治験を通してまとめた。

このWolffの法則は、経験的法則性であり、膨大な症例の示す事実の観察に基づいたものである。この法則を提示する迄に彼は20年間に7冊程の50-60ページに及ぶ論文を、Virchow archiveに発表している。この法則は約100年間にわたり検証されることがなかった。何故かと言えば、多くの人がこの法則を別の法則に置き代えて検証しようとしたことと、生物とは何かを深く考えずに生体力学を一般力学の延長上であつたためである。

個体発生と系統発生の概念を確立し、同時にこの両者の関係が進化の過程の主要部の再現である事を発見したHaeckelの一番弟子にRouxがいた。Rouxは、今世紀初頭に生命発生機構学(Entwicklungsmechanism der Organismen)と生体力学(Biomechanik)を創始した。極めてすぐれた洞察力を有していた学者である。彼は、重力など力学的物理的刺激が、脊椎動物の発生と進化には必須の因子であることをすでに100年前に認識していた。

2. RouxとMaximum-Minimum Law

Rouxは、Wolffの法則をMaximum-Minimum Lawにおきか

えた。Wolffの法則は極めてゆるやかな経験的法則性であり、「骨の機能適応形態」という実態のあいまいな、主として骨の輪郭と骨梁の走行すなわち形態のみを観察して示した法則であった。これを「最小重量で最大強度を保つ物質が骨である」としたMaximum-Minimum Lawは、骨組織の示した形態的特性を、実際に測定し観察することなく観念的に法則を置き換えてしまったらしい。その後骨のピエゾ電性が発見されると、このMaximum-Minimum Lawは「平等強さの法則」に近似しているとして、さらなる法則性の置き換えが行われた。その結果Bassettのピエゾ電流による骨のリモデリングの見事なサイクルが完成した。この機序による骨の改造では、一定の反復性の負荷で骨は太くならねばならないのであるが、実際には、骨は一定の軸方向のみの反復性の荷重では、皮質骨は縮小し細く引きしまり、皮質骨の密度が高くなる。ということは、いつのまにかWolffの法則は事実と異なる全く別の観念論的法則性に置き換わってしまった事に気づかずに、無駄な努力を100年間続けていたことになる。Wolffの法則が100年間検証されなかった理由の一つはこんなところにあつたのである。つまり、ゆるやかな経験則を、つきつめて数量化する前に、いいかげんに法則を置き換えてしまったのである。もう一つは、力学刺激と生命体との関連が見失われていたためである。

3. 自然の中における形の法則性と生命形態の法則性

ガリレオ以後は、この世界は直線と円や球、楕円や円錐で成り立っているとされていた。漸く最近になって、多くの自然物の形態は、ジュリア集合やマンデルブロー集合で代表されるフラクタル形状をとるとされるように変化して来た。これらの数式で表わされる形態は、生命体においても血管構造、骨梁走行の構造、神経系、脂肪組織などの構造にも見られると言われている。しかし、数式で表わされる形態は、無限に小さくも、大きくも繰り返されるが、実際の物質は、分子や原子のレベルで極小の繰り返し構造は止まる。生命体では、どのレベルでフラクタル構造の繰り返し止まるのであろう

か?生命体では分子よりはるかに大きな単位で繰り返しが止まるが、この最小単位が細胞レベルである。我々の体細胞は、膨大な種類の細胞から成り立っているが、すべての体細胞を構成する遺伝子は、完全に等しいはずである。細胞の種類や形を各々に決定するのが、共通に持つ遺伝子の発現部位の違いによると考えられる。つまり、多くの階層性の構造を持ちながら体を構成する組織の最小単位が細胞であるという事は、とりあえずまとまりのあるユニットでフラクタル構造の最小単位が始まるのが各細胞の遺伝子の発現によるという事である。これを正しく認識して把握すれば、生命体は一気にすべてがやさしくなる。Wolffの法則は、力学刺激が何らかの物質に変換され、そのものにより、未分化の間葉細胞の遺伝子の引き金が引かれて骨組織を造ったり吸収したりしているはずであることが察せられる。この変換される物質をさがせば、自然とWolffの法則という生理学の法則性が解けるのである。そして、機能という明らかな役割り分担を示す細胞群(器官という)の作用の法則性つまり生理学的法則性は、すべて何らかの物質の作用により、細胞群の遺伝子の引き金が引かれる事によるという事がわかる。

4. 各器官の特性と遺伝子の発現

脊椎動物においては、最も原始的なprocariota由来と考えられるミトコンドリアを内に持つ游走性のEucariota形の白血球から、体の骨格を形成する筋肉・骨・軟骨に至るまで、等しい遺伝子発現機能を持つ間葉細胞から成り立っている。眼や脳を構成する細胞は外胚葉に由来し、肝・脾・胃・腸・肺は内胚葉に由来する。これらは発生の初期に分化し遺伝子発現の部位が早期に固定するが、元来はすべての体細胞は、等しい遺伝子を持っている。従って、あらゆる臓器の機能は究極では遺伝子の発現という事になる。細胞の分化から生理・生化学的機能発現に至るまでが当然遺伝子の発現による。ここまで明らかとなると従来の学問分科の形態学、生理学・生化学・分子生物学と組織の再生・リモデリング・増殖・生殖学の各体系は、遺伝子とその引き金となるphysicochemical stimuli(生体力学)に関連する同じ現象系の異なった側面として理解される。

これらの統合研究をtrilateral research methodと呼んでいる。この観点から、従来とは異なる機能別に各器官や臓器を分類して見ると以下ようになる。

光器(眼、松果体、皮膚)は電磁波・電流が遺伝子発現の引き金となり、造血器(赤血球・白血球・リンパ造血系、心臓脈管系)は細胞レベルの消化として栄養物質(O_2 も含む)や圧力が引き金となる。骨格系(筋肉・腱・骨膜・骨髄、軟骨膜・軟骨)は圧力とリン酸とカルシウム、力学刺激・電流が引き金となる。消化器(胃、腸、肺、肝・脾・口腔、鼻腔)は酸素、栄養物、電流が引き金となっている。また鼻器は気体の化学物質が、聴器三半規管は重力波、音波、圧力が、脳神経系は電流が余剰栄養系、脂肪組織(乳腺・大網・皮下)および生殖系は栄養が細胞分化の引き金となる。

5. 骨格系臓器の改造と形態

これで明らかなように骨格系臓器のリモデリングは反復性の力学刺激とリン酸・カルシウムの栄養による。筋肉と骨・軟骨は骨格系臓器に分類されるが、骨と筋は互いにどのような関係になるのであろうか?

以下のような一連の実験研究(trilateral research)を成犬と成猿を用いて行って、遺伝子工学的に骨のリモデリングの機序を解明した。

- 1) HA, TCPを皮下に移植→変化なし
- 2) HA, TCPを筋肉内に移植→造血と造骨の誘導
- 3) HA, TCPを皮下にBMPまたは電流とともに→造血巢の誘導
- 4) コラーゲン複合HA焼結体の皮下、筋肉内移植→細胞レベルの消化、造血巢の形成

が観察された。

さらにヒドロキシアパタイトを表皮部にのみ持つ軟骨魚類(ドチザメ)および軟骨のみから成る円口類(ヌタウナギ)に人工的に合成したヒドロキシアパタイトの焼結体を筋肉内に移植したところ、類骨と造血巢の形成が認められた。

以上の実験から力学による反復性の負荷は、半閉鎖系の生体においては心臓循環とは別の体液性の流動に変換され、アパタイトチャンバーの雰囲気下でこの液性流動はstreaming potentialを発生する。リン酸とカルシウムイオンと電流の三者が揃って未分化間葉系細胞に作用すると、これらの細胞群の遺伝子が発現して造血と造骨と骨の吸収・添加をはじめます。つまり骨格系臓器を構成する細胞群の遺伝子発現の引き金が従来の考えでは思いもよらなかった力学刺激にあったという事である。

6. Wolffの法則と形態変容の法則性

力学刺激で形態が変化するという事は、由々しい問題である。なんととなれば従来生物の形はすべて遺伝子で子々孫々まで伝えられるとされて来たが、これが力学刺激でも変化するととなれば、形はDNAのハードの情報系と力学等のソフトの情報系の二重支配という事になるからである。骨格系は力学だが眼なら光である。現に暗闇の洞窟に100万年位居ればハードのDNA情報系はこの間一度も機能発現しないから、突然変異(生殖細胞における眼に関連する遺伝子の)が起こるにまかせることとなる。光というソフトがなくなれば、機能発現を知らぬ間にととう眼は、荒廃した遺伝子は持つてはいるが、見えなくなりやがて4億年もたてば眼も痕跡程度となる。

我々脊椎動物は環境因子と呼ばれるソフトの情報系なしには生きられない。つまり環境ソフト系は生命体の目に見えない一部を構成していたのである。生命体は半開放系であったことにダーウィン以来150年間気づくことがなかったのである。ソフトが変われば形も変わる。これはラマルクの用不用の法則である。ソフトの情報系は、我々の個体に痕跡を残さない化石にも何一つとして残ることはない。教育などもソフトの情報系であるが、これらは本や言葉、テープやフロッピーディスクなどとして保管される。つまりわれわれ個体は厳密には半閉鎖系で常に周囲からの環境や教育という名のソフト情報系とは切っても切れない深い関係にある。ソフトの変化とは内的外的要因の変化のことでありこれで形が変われば、これがラマルク説である。遺伝子が変わらなくても形の変化はソフトの変更により次代に伝えられる。この変化を俗に形態的進化と言う。そして分子進化はこの形態進化を後追いついて突然変異によって起こることになる。

本研究で、脊椎動物の動態の進化においてネオダーウィニズムを完全に否定することが出来た。