

## 脊椎動物の謎と 骨格系物質

西原 克成

東京大学医学部口腔外科 講師



### — 著者略歴 —

にしはら かつなり  
西原 克成

昭和46年東京大学大学院(医)修了。同年学位受領(医博)。

現在、東京大学医学部口腔外科講師。科学技術庁無機材研客員研究官、順天堂大学形成外科、北海道大学歯学部、九州大学歯学部大学院、広島大学工学部大学院非常勤講師。

顎顔面バイオメカニクス学会理事、日本バイオマテリアル学会評議員、日本口腔インプラント学会評議員、日本人工臓器学会員、日本機械学会員。

第32回日本人工臓器学会にて、人工骨髄造血巢の誘導の研究でオリジナル賞1位受賞。

[研究分野] 口腔科臨床医学、バイオメカニクス、免疫工学。実験進化学手法により人工骨髄、人工肝臓、人工脾臓の開発に従事。

[著書] 顔の科学(日本教文社)、呼吸健康術(法研)

### 1. 脊椎動物の謎

脊椎動物の謎といわれる生物学上の未解決問題には、進化の法則性と免疫系および骨髄造血の3つがある。今回は、脊椎動物の謎と骨格系物質の関係について述べる。血液の機能は、細胞レベルの吸収・呼吸・栄養運搬であるから、結局は細胞レベルの消化・代謝・呼吸とその産物の運搬ということである(三木成夫)。免疫系の本質的機能を微生物や異物の細胞レベルの消化と考えると、その中軸を担うのは血液リンパ脈管系である。したがって、骨髄造血巢はリンパ造血器とならんで細胞消化・細胞呼吸のジェネレーターということになり、免疫系の要といえる。

造血器官の本質的機能というのは栄養の代謝であるから、脊椎動物の基本体制からすれば、腸管に付属するはずのものである。それが進化のあるステージで腸管を離れて骨髄腔へ移動する。これが骨髄造血の謎である。なぜ、原始脊椎動物は腸管で造血を行うのに、高等動物では造血の場が体壁骨格系の骨髄腔に移動するのであろうか。これは進化のあるステージ、すなわち脊椎動物の第二革命と言われる上陸劇を境として腸管系の脾臓から骨髄腔に移動するものであるから、造血臓器の進化を詳しく研究し、この変化の起こる要因を究明すれば、脊椎動物の謎が解明されるはずである。つまり、進化の過程で生ずる骨髄造血の発生するメカニズムの要因を究明すれば、進化の謎も解明されるのである。骨髄造血は免疫系の要であるから、したがって、骨髄造血・リンパシステムの意義を解明すれば、免疫システムの謎も解明されるはずである。つまり、脊椎動物の3つの謎が骨の持つ造血と

いう高次機能とその成立の過程を明らかにすることにより解明されるのである。

米国のトーマスは、血液疾患の治療目的で1970年から人間を対象に骨髄移植を行って成功し、1990年、ノーベル医学生理学賞を受賞した。この理論となったのがカナダの癌研究所のマクローのマウスの脾臓コロニー法の開発である。この開発の発端は、マウスに致死量の放射線を照射した時に、尻尾を照射し忘れたマウスが生き返ったことに始まる。尻尾の骨に生き残った造血幹細胞が脾臓で急増殖してコロニーを作ったために生還したのである。以上述べてきたことから、脊椎動物の謎が骨の特性にあるらしいという見当がつく。

このあたりのことは、既に1965年に形態学者の三木成夫の系統発生学的手法を用いた「脾臓の発生」という研究でほぼ解明されている。これによれば、骨髄造血は水棲から陸棲への変化に伴う、見かけ上1/6Gから1Gへの環境変化が原因である。まさに今世紀初頭に、脊椎動物の進化と発生が、重力など力学因子を主導として起こるとして、生命発生機構学とバイオメカニクスを創始したRouxの予測した通りであった。

## 2. ライフサイエンスの生体力学による統合

三木はGoetheの形態学とHaeckelの系統発生学の直系を自認していたが、Rouxもまた、Haeckelの高弟である。筆者は三木の見解にしたがってTrilateral Research手法を考案した。これは形態系の発生・解剖・病理学と機能系の生理・生化・薬理学(分子生物学)と増殖系の成長・分裂・リモデリングの分子生物学(分子遺伝子学)の

三者を広義の生体力学因子(physicochemical stimuli)によって統合することにより、高次機能細胞を未分化細胞から生体力学因子によって誘導し、これによりハイブリッド型の人工臓器を開発する研究手法であり、実験進化学手法とも呼んでいる。

これは高等生命体を構成するほとんどすべての体細胞が共通した同じ遺伝子を持っており、各器官や組織の形態も機能も増殖もすべては究極では個々の細胞の遺伝子の発現に依存しており、その発現の引き金が広義のバイオメカニクス因子であるからである。この手法を用いて人工骨の合成ヒドロキシアパタイト(アパタイト)の焼結体を応用してバイオチャンバー(人工骨髄チャンバー)を作製した。このバイオチャンバーを哺乳類の筋肉内に移植することにより、世界に先駆けて骨髄造血と骨組織を異所性に誘導することに成功した。これにより、第32回日本人工臓器学会においてオリジナル賞を受賞した(1994年)。さらに、このバイオチャンバーを本来骨髄組織を持たない原始脊椎動物の軟骨魚類のサメと円口類のメタウナギの筋肉内に移植し、異所性、異種性に類骨と造血巣の誘導に成功した(1995年)。また原索類のマボヤの幼生を人工海水中でカルシウムイオンを調節したりカドニウムにおきかえることにより、幼形のまま変態させる人為的幼形進化(ネオテニー)(図1)の実験にも成功した(1996年)。これにより、脊椎動物の進化がまぎれもなく重力などの力学と燐灰石を主軸としたカルシウムイオンなどphysicochemical stimuliという広義の生体力学に関連して起こることを明らかにした(図2)。

Effect of  $Gd^{3+}$  on Tail Resorption of Larva

図1 ホヤの有尾変態  
(人為的幼形進化)

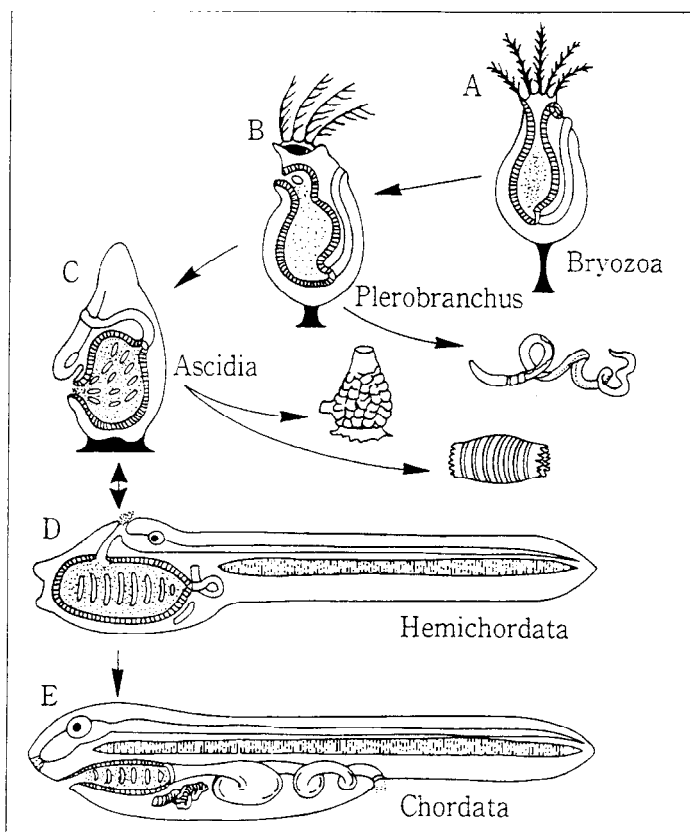
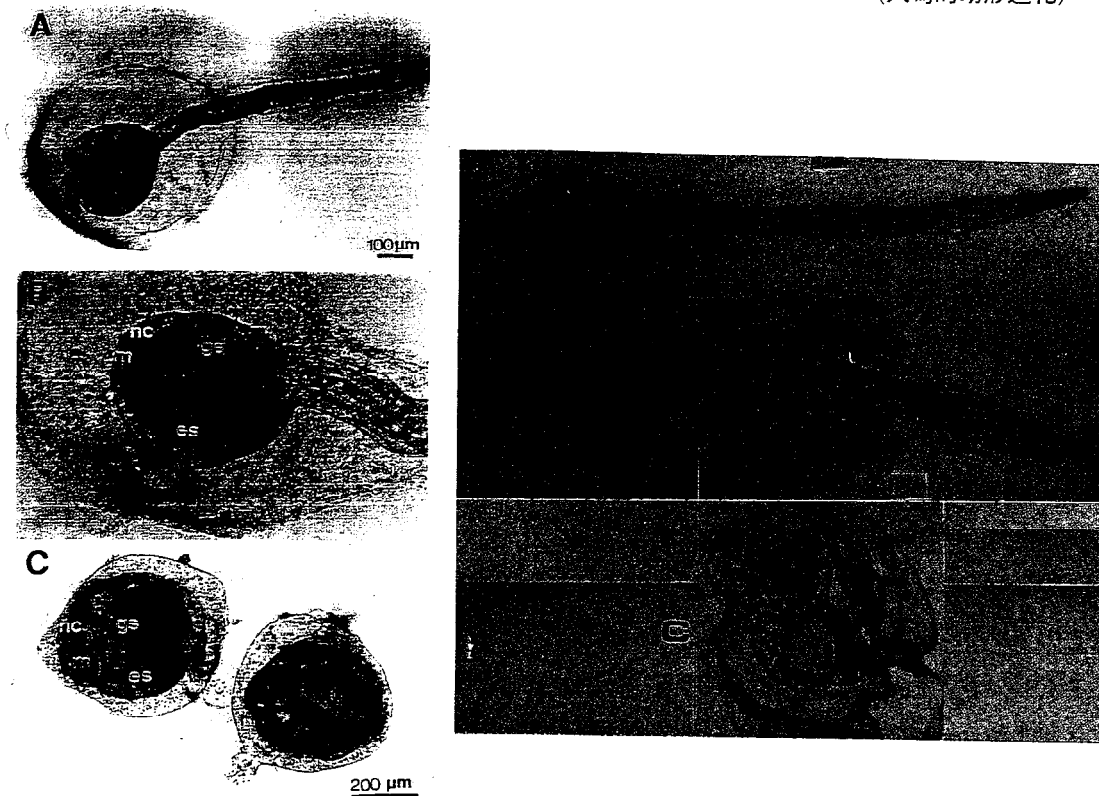


図2 ホヤの幼形進化のシエーマ  
(三木成夫)

### 3. 現代生命科学と広義のバイオメカニクス

広義のバイオメカニクス因子とは physico-chemical stimuli のことで、酸素から栄養までも含む物理化学的刺激をさす。現代の生物学では、光というエネルギーを利用して炭酸ガスを高分子物質として生命体に同化できるのは葉緑素のみとされていた。しかし実際には光や重力や電磁波、放射線が高等生命体に作用すれば、当然細胞はそれぞれの機能に応じてある種のタンパク質を作る。それで機能が維持されるのである。例えば、網膜は光が入ればロドプシンを作るし、骨に反復性の力が加われば骨芽細胞や破骨細胞が誘導されて骨のリモデリングが起こる。支持組織は力学刺激の引き金で間葉系細胞の遺伝子が発現し、それで形を維持したり改造したりする機能が支えられている。一事が万事物質として把握しにくい重力や圧力、温度、光、電波、湿度、画像や思想に至るソフトの物質系によってわれわれの体細胞や神経細胞の機能が遂行される。もとより、酸素や窒素、栄養や細菌、寄生虫から異種蛋白質に至るあらゆる物質の生体内への取り込みによっても、細胞レベルの消化が起こり細胞分化や誘導の機能が遂行されるのが、われわれ脊椎動物の体を構成する細胞なのである。60兆ある細胞はもとよりすべて等しい遺伝子を持つ細胞に由来する。成長が完了すれば一部の細胞の遺伝子にコピーミスや組み換えが起こるものの、各種のパーツを構成する多くの個々の細胞は、持っている遺伝子のごく一部の機能を発現させて、持ち場を支えていることになる。

アインシュタインレベルの物理学では、エ

ネルギーも質量も等価であるから、生命体は有形無形の物質を受け取ると、これらを細胞レベルで同化し、細胞レベルの呼吸が作動し代謝回転が始まる。その結果、老廃物と余った栄養分を生ずる。この老廃物が泌尿、汗、廃ガスであり、余った栄養分が生殖細胞と脂肪細胞である。同化と代謝・回転と細胞レベルの呼吸を担うのが血液リンパ脈管系である。いわゆる栄養物質の食物類とその燃焼の元素は内胚葉由来の腸管粘膜から主に吸収されるが、皮膚からも極微量直接吸収される。

外胚葉由来の感覚神経系細胞群の嗅器・視器・聴器・触覚器（温熱、圧力）がエネルギーを中心とした感覚系刺激物質の同化を担当する。例えば光は皮膚と神経系で摂取され、皮膚でメラニンが産出され、眼や松下体で受容されると種々の物質が誘導される。もとより神経系は、皮膚、歯のエナメル質、毛髪と同じ系統の外胚葉に由来する。したがって歯と髪と皮膚は、脳の外界との窓口の光器・嗅器・三半規管（重力器）と同様の感覚器として理解すべき器官である。

20世紀の生命科学には重力などが物質として扱われていなかった。それで脊椎動物の進化学と免疫系が混迷したのである。サイエンスとしてはちょうど100年遅れていたことになる。現在、進化と免疫学をニュートン力学で説明すべく猛然と努力が世界中で続けられている。その結果できてきた学問が、「複雑系」と「スーパーシステム」の概念である。生命科学に限って言えば、重力やエネルギーを正當に物質として扱い、思考プログラムの中にインプットすれば複雑系は不要である。先に脊椎動物の謎と骨格系物質の関連を述べたが、脊椎動物を定

義する物質が骨であるから骨を解明すれば謎が解けるのである。19世紀に開花した骨と歯を中心とした古典的形態学が Roux のバイオメカニクスとともに20世紀後半には見捨てられてしまった。それで脊椎動物の謎が20世紀に迷宮入りしたのである。

#### 4. 脊椎動物の定義

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。つまりハイドロキシアパタイト(アパタイト)か、その前駆物質の軟骨ないしコラーゲンの脊柱を持つ生き物が生物界の名門のわが宗族ということである。その中で哺乳類は最も優れたシステムに進んだエリートである。脊椎動物の進化を骨格系物質に着眼して概観して見よう。

原索類のホヤの成体には、軟骨様の棘状のホヤ肌がある。これが棘魚類でアパタイト化したらしい。原始脊椎動物の現生のサメは棘魚類の直系と考えられるが、サメ肌にアパタイトの棘の名残の楯鱗(歯の原器)がある。サメの楯鱗は口の部で力学対応して大きくなり歯となるが、サメの体の内骨格は軟骨でできている。原始脊椎動物の造血は、専ら肝臓と脾臓の腸管由来の臓器で行う。ホヤとサメの間に位置するのが円口類のヤツメウナギやメクラウナギであるが、これらの肌はヌルヌルの多糖類の腺が発達し、内骨格と歯が軟骨物質でできている。軟骨は硫黄を含む多糖類でできているから、円口類の皮膚は多糖類方向に発達し、アパタイトを濃縮できないのかもしれない。

原始脊椎動物のサメの次のステージに位置する生物が両生類である。カエルやイモリの骨格は硬骨つまりアパタイトの骨で

きており、関節頭が軟骨で覆われている。両生類では造血は徐々に骨髓腔に移り、爬虫類と鳥類では本格的に骨髓造血を行う。後者の骨は気嚢が発達しているが、元来骨と骨髓造血巣と空気とは酸素を仲立ちとして引き寄せ合う性質があるらしく、気道に近い骨は生長とともに含気性になることが多い。

哺乳類に至り骨髓造血系、リンパ系が完成し、腸管を離れて二次リンパ造血巣が、間葉のリンパ流の至る所にできる。また、白血球造血巣が哺乳類のみに滑膜性の関節頭に陣取る。それで、ワルダイエル扁桃リンパ輪を窓口として関節頭がウィルスや細菌にやられてリウマチや白血病や関節炎になるのである。内臓腸管系の造血が重力を引き金として骨格の骨髓部に移動しているのが高等動物である。なかんずくヒトは直立しているから立っているだけで、骨休めを怠ると免疫系が疲労する。これが長期に及ぶと過労死することがある。ヒトは1日のうち1/3は立位から位置のエネルギーを解除しなければ、寿命が短縮する。われわれは2Gで生活すると寿命が半分になり、5Gではすぐ死んでしまうのである。動物の進化で上陸により重力対応で腸管の仕事が骨格に移った。細胞呼吸のジェネレーターの骨髓造血巣は力学論理に支えられて成立したのである。ジェネレーターの休養には重力の解除が必要である。昔から言われる骨休めとはこのことであった。無理な姿勢で長時間立っていれば、それだけで免疫系をいためる。温泉療法とは見かけ上の重力の解除を中心とした骨休めと保温による免疫系、つまり細胞レベルの消化・呼吸力の回復・強化療法ということであった。

---

## 参考文献

- 1) 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.
  - 2) 西原克成, 田中順三, 広田和士：実験進化学手法による力学対応進化学の検証. 日口診誌, 9(2)：232-249, 1996.
  - 3) 西原克成, 丹下 剛, 松田良一, 田中順三, 広田和士, 樺沢 洋：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・軟骨魚と哺乳類の消化系・造血系の研究比較—. 日口診誌, 9(2)：217-231, 1996.
  - 4) 三木成夫：胎児の世界. 中公新書, 東京, 1983.
  - 5) 三木成夫：生命形態の自然誌. うぶすな書院, 東京, 1991.
  - 6) 三木成夫：生命形態学序説. うぶすな書院, 東京, 1993.
- 

## INFORMATION

---

### 第6回 クリニカル・ビデオフォーラム (CVF) のご案内と演題募集

- 会 期**：1998年2月4日(水) 午前9時より午後5時頃まで
- 会 場**：東京国際フォーラムレセプションホール(5階)ほか(最寄り駅：JR有楽町駅, JR東京駅) 住所：東京都千代田区丸の内3丁目8番1号 ☎03-3211-8080, 7411
- 目 標**：本フォーラムには2つのAspectがあると考えます。  
(1) 画像の最先端を探る (2) 動画で見せる診断と治療の技
- シンポジウム**：(応募, 一部指定) (1) 3D画像から得られるもの (2) 画像処理のメリット
- 要 望 演 題**：1) 動画でとらえたこの一瞬  
(応募) Open Surgery, Endoscopic Surgery, Interventional Radiology, Endoluminal Endoscopic Therapyなど何れの領域でも緊急検査時の所見や治療に成功した一瞬など, VTRは, 短いもので結構です
- 2) 見て欲しい私の手技・私の手術のコツ
- 一 般 演 題**：要望演題以外で本フォーラムに適していると思われるもの。テーマは自由です。多数の  
(応募) ご応募お待ち申し上げます。
- 当番世話人：鈴木 博昭(東京慈恵会医科大学内視鏡部)  
代表世話人：北島 政樹(慶應義塾大学医学部外科)  
常任世話人：片山 仁(順天堂大学医学部放射線科) 北島 政樹(慶應義塾大学医学部外科)  
比企 能樹(北里大学医学部外科) 平松 京一(慶應義塾大学医学部放射線診断科)  
宮野 武(順天堂大学医学部小児外科)(アイウエオ順)
- 演題締め切り**：1997年9月1日(月)
- 問い合わせ先**：東京慈恵会医科大学内視鏡部 第6回CVF事務局 東京都港区西新橋3-25-8  
事務局担当：奥脇 秀一郎 ☎03-3433-1111(内線3181) FAX：03-3459-4524
-