

骨格系生体材料研究の最近の進歩と生命科学の統一理論 —バイオマテリアルによる脊椎動物の謎の解明に関する研究—

西原 克成

I. 骨格系物質と生命科学の統一理論

10 数年前までは、真に生体と融合する生体代替材料の合成生体素材は存在しないといわれた時代があった¹⁾。その後、バイオマテリアルの時代を迎えて、生体と真に融合する生体活性、不活性の種々の材料が開発された。

ある生物種に特徴的な物質が人工的に合成されれば、この人工物質をモデルとして用いてその生物種だけに特徴的な現象を解明することができるかもしれない。この手法は、20 世紀に盛んになった生命科学の還元主義の一つの手法であるが、一見して解析不能と考えられる程の複雑な系でも単純化すれば解析が可能となる事例は多数存在する。人工物質ではないが、遺伝現象を単純系で解析したのが Schrödinger の提唱により創始された分子生物学である^{2,3)}。この観点から、バイオマテリアルを用いて動物界の名門のわが宗族の「脊椎動物の謎」の解明にアプローチすることが可能である⁴⁻⁶⁾。これは生物型のヒドロキシアパタイトの（以下アパタイトと略す）の合成と、低温による焼結が可能となったことによる^{7,8)}。何故合成したアパタイトでこれが可能となるかといえば、脊椎動物の定義が「化骨の程度は異なるが、骨性の脊柱を持つ脊索動物」であるからである。厳密にはアパタイトとなる可能性を持つ軟骨でもコラーゲンでも解明が可能である。

生物の分類学を完成させた臨床医家の Linné は、動植物の分類を通して、脊椎動物の分類に際して本質的に基準となる物質が骨格物質であることを明らかにしている⁹⁾。それによって原始脊椎動物、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類を分類しているのである。それゆえに、Linné 以後の動物学者はなだれを打って骨と歯の研究に取り組んだのである¹⁰⁾。哺乳類を他と区別する唯一の基準となる器官は韌帯関節を持つ釘植歯のみである^{9,10)}。脊椎動物の謎とは、生命科学の最も重要な謎である「形態進化学」と「骨髓造血系」

および「免疫システム」の3者である^{5,6,9)}。これらの謎が、意外なことに骨格系物質の解明によって明らかとなる。20 世紀には、このことがほとんど忘れられてしまったが、これは、前述の骨と歯の形態学と Roux の創始した biomechanik (生体力学) が、今世紀に入ってから生物学と医学においてほとんど無視されたためである^{11,12)}。

医学においては、哺乳類にとって最も本質的な臓器の内臓頭蓋の医療は、米国型の歯科医術が担当したが、これは入れ歯に合わせた処置法の体系であった。そのため、この分野で本質的に重要な哺乳類の特性と歯の生体力学的特性との関連性や、咀嚼器官の本質と他の臓器との相関性などの研究がいっさい忘れられてしまった⁹⁾。また、骨の形態学と生体力学も、整形外科領域ではほとんど無視され、工学理論不在のまま釘やピンを用いて骨の接合術が図られて今日に至っている¹³⁾。18 世紀と 19 世紀に飛躍的に発展した歯と骨の形態学と、生体力学的研究による脊椎動物なかんなく哺乳類解明の学問は、医術の偏狭な技術偏重主義のためにほとんど駄目になってしまったのである。

一方、内科での造血と免疫系の研究では、ほとんど骨格物質を考慮せずに研究が進められて今日に至る¹⁴⁾。歯科と整形外科では、骨格のみを扱い骨髓造血と免疫系はほとんど研究対象としなかった。臓器別医学の欠陥と生物学の還元主義が 20 世紀の医学と生命科学における荒廃を増幅させたのである。

物理学者によって分子生物学が創始された時も、生命に最も本質的な機能を、遺伝現象として、その最も単純系として細菌とファージを用いて研究が開始された³⁾。しかし、生命現象の最も本質的な機能は、果たして遺伝現象なのだろうか? 生命体は、一定の空間と一定の時間と一定の物質を占有し、エネルギーの占有、すなわちエネルギーとその源となる物質の補給を外界から受けて、時間の作用として代謝に共役したりモデリングをするシステムである^{5,15)}。遺伝現象は代を隔てたりモデリングの一つの様態にすぎない。時間の作用としてのリモデリングに際して、この生命体に及ぼす力学作用の有無で、形態的なリモデリングの仕方が変わる。この力学によるリモデリングの影響の様式は、骨格系の物質の特性に依存して異なる^{9,15)}。

このように考えていくと、20 世紀の生命科学には、今世紀に飛躍的に発達した物理学的世界観が全く入っていないか

Recent progress in skeletal biomaterials and the simple theory of life science: trilateral research to investigate vertebrate system using bioceramics. **Keywords:** biomechanics, immune system, evolution, hydroxyapatite, simple theory

Nishihara K.

東京大学医学部口腔外科学教室 (〒113 東京都文京区本郷 7-3-1) Dept of Oral Surg, Fac of Med, University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

ったことがわかる^{9,15)}。20世紀には、エネルギーと物質は、光という粒子と波動の性質を持つ物質を仲立ちとして等価であり、空間も時間も本質的物理作用を有するとするのが一般的宇宙観とされる。今日の生命科学には、地球の重力すら入っていないのである。とくに生命体は、局所の器官や組織が subtle energy ならびに強いエネルギーの作用を含む physicochemical stimuli を受けてすべての機能が発現する^{4-7,9)}。

ほとんどすべての器官の持つ機能はリモデリングと共役した作用と見ることができる。これらは究極では体の各器官を構成する細胞群の遺伝子の発現による。つまり、重力を含めた力学から O₂、栄養までも包含した physicochemical stimuli が引き金となって、局所の細胞の遺伝子の特定部位が発現すると細胞の機能が発現されリモデリングと共役した代謝が遂行される⁴⁻⁷⁾。これが生命科学の統一理論(シンプルセオリー)である。たとえば眼¹⁶⁾は光の刺激が引き金となって機能が発現しロドプシンを作る一連のタンパク質合成遺伝子のカスケードが作動し、巡りめぐって脳で認識されて視覚を生ずる。同様に骨という器官では反復性の力学刺激が引き金となって間葉細胞の遺伝子の機能が発現し、造血と共役したりモデリングが起り、形が変化する。

II. アパタイト人工骨と生体力学

骨格物質の特性を解明する目的で骨の代替材バイオマテリアルをモデルとして用いる研究が最近にわかに注目されている^{4-7,9)}。これにより骨組織の生体力学特性が解明されるとともに、骨のもつ複合性高次機能の解析が進み、骨のリモデリングと力学刺激との関連性が解明されたことが最近の成果といえよう¹⁶⁾。時間の作用で起こる骨のリモデリングに際して、反復性の力学刺激が作用すると、この力学刺激が生体の論理に翻訳(変換)され、刺激の性質に従って骨のリモデリングの様式が変化することが明示された¹³⁾。これは従来、Wolffの法則と呼ばれていた骨の機能適応形態の経験則の発現機序が解明されたことによる¹⁶⁾。また、生命現象の解明のために人工骨格の生体材料を応用すると共に生体力学を本格的にライフサイエンスに導入すれば従来混迷を続けていた免疫学の体系と骨髄造血の謎が解明されるのみならず、従来検証が不可能と考えられていた脊椎動物の謎が解明され、検証可能な進化学が樹立されるはずである^{6,7,9)}。

従来から脊椎動物の進化様式は、骨格物質が主導となっていることが経験則として知られている¹⁷⁾。したがって古典とされる形態学(Goethe)¹⁸⁾の系統発生学・個体発生学(Haeckel)と生理・生化学(Bernard)とリモデリングの分子遺伝学(Delbrück)の3者を生体力学(Roux)¹⁹⁾を中軸として統合して研究すると、従来の生命科学の各分科が同じ現象の異なる側面であることが明らかとなる。この統合研究を筆者は Trilateral Research と呼んでいる^{20,21)}。こ

の研究により Wolff の法則の発現機序が明らかにされ¹⁶⁾、脊椎動物の形態進化が、広義の生体力学(physicochemical stimuli)が引き金となって起こることも明らかとなる²²⁻²⁵⁾。したがって現生の動物を用いて、力学刺激を負荷すれば進化で生じた過程を個体の局所において再現する実験進化学手法(experimental evolutionary research method)を開発することが可能となる^{4-7,23,24)}。

脊椎動物の進化では、従来は器官の機能進化については、あまり論ぜられなかった。詳細に研究すれば、ヒドラも哺乳類も腸や間葉系組織の基本機能は同じである²⁶⁾。とくに脊椎動物では、造血機能は、局所の論理にしたがって腸管から骨髄に重力の作用で、自動的に移動する^{11,12)}。このように外的要因や内的要因により自由度を持って器官の機能が変化してしまうのが脊椎動物の特徴である^{12,14)}。この宗族では、使わなければ機能が廃絶し、使えば発達するという一定した力学対応様式しか存在しない。

最近数年間のバイオマテリアル研究の注目すべきエポックとなる事項と成果について述べる。

III. 最近のバイオマテリアル研究の進歩と脊椎動物の特徴

最近のバイオマテリアルの目覚ましい進歩の3点を要約し、具体的に示す。

- 1) 高圧低温法による無機質・有機質複合体の生物型のアパタイト骨格系バイオマテリアル合成法の確立⁸⁾
- 2) 生体材料の医学応用研究に関する生体力学を導入した方法論の確立⁴⁾
- 3) 脊椎動物特有の骨格系物質と免疫系および形態進化の謎の関連性の生体材料による解明法の開発⁴⁻⁷⁾。

骨格系物質は間葉細胞の産生物質であり、造血・免疫系もまた間葉細胞の分化による代謝機能である。そして免疫系の謎を解く鍵が骨髄造血系の進化にあり、骨の機能適応の特性を示す「Wolffの法則」の発現機序には形態進化、つまり形態変容の法則性の鍵が潜む。このゆえに、系統発生学を応用して合成アパタイトの移植による生体力学的研究を行えば、免疫系と形態進化の機序が解明されるのである。

Wolffの法則は、体の使い方の偏りによって、局所の骨格の形が遺伝で大まかに決まっている形から、二次的に変わることを示す経験則であり、生命形態と重力など力学作用との切っても切れない関係を示すものである。Wolffの法則が正しければ、Darwinの進化論は成立しないはずである。遺伝で決まっている形が、体の使い方(教育など環境因子といわれるソフトの情報系)で変われば、われわれの形態を規定する因子はハードの遺伝子の情報系とソフトの情報系(環境因子など)の二重支配ということになるからである。形の変化が次代に伝えられるのには、遺伝子の変化は必要なく、特定の行動様式や環境因子などソフトの情報系が確実に伝えられればよいのである⁹⁾。一方、形の中心を成す骨格物質に、免疫系の中軸の造血器が進化の過程

で主として重力の影響により骨髓造血巣として腸管から移動する^{4,5,7,11,12}。

20世紀の生命科学には本格的に重力など力学作用や光、電磁波の作用(Rouxの提唱したバイオメカニクス)が導入されていなかった。つまり20世紀には粒子性と波動性をもつ光を仲立ちとした空間と時間と重力とエネルギーと形をもついわゆる物質との関係を解明することに成功したEinsteinの飛躍的に発展した物理学理論が、ほとんど生命科学では根付いていなかったのである。

以下、最近のバイオマテリアルの進歩とについて順次解説する。

まず最初に特筆すべきことは、最近のアパタイト研究の進歩により従来型のアパタイト焼結体と生物アパタイトの違いが明らかにされたことである。それに基づいて筆者と科学技術庁 無機材質研究所第10研究グループの広田和士研究官との共同開発により低温高压法によるアパタイト有機質複合焼結法が完成したことである^{6,7}。これは40°C、2000気圧で、水の存在下に、コラーゲンとアパタイトを焼結するものである。この焼結法を活用すると、免疫工学的に種々の応用が可能となる。

ついで特記すべきことは、日本機械学会バイオエンジニアリング部会のバイオメカニクス研究連絡協議会において、生体材料研究の手法として、生体への工学理論の本格的導入と、Rouxのバイオメカニクスへの復帰が提言されたことである¹⁵。従来のバイオマテリアル関連の研究には生体力学の導入が薄弱のうえに、もっぱら行われていたのは、中国系米国人Fungの提唱した生体力学である。これは生命体をバラバラの部品に分解して、そこに工学的手法を導入したもので、この手法では生命現象の謎を解明することは困難といえる。これに対してRouxは今世紀の初頭には、生命の発生・分化・形態進化には、重力や力学が必須と考えてバイオメカニクスと生命発生機構学を創始したが、これが今日的にほとんど埋もれているのである。欧米学者も、最近ようやくRouxのバイオメカニクスへの復帰を説くようになってきている。

1993年に宇都宮で開かれたInternational Symposium on Advanced Bio-Materials and Engineering '93 (ISABE '93)においてペイラー医科大学の能勢教授が、今日の臓器別の生体材料研究の各専門分野に互いに共通する「common languageが必要ではないか？」との提言があった²⁷。

従来の生体材料研究では、生体親和性についてmaterial effectの観察のみを行ってきた。生体内では、移植体周囲の生体組織に分布する内圧の状態は、移植体の形状に依存する。組織反応は生体力学の影響により異なるから、応力分布の違いによって異なり、したがって周囲組織の反応は、移植した物の形態に依存する。これを生体材料のshape effectという。この生体材料に内圧以外に機能圧が作用すると、組織反応はこの機能圧の性質の違いによっても変わってくる。これをfunctional effectという。生体材料の臨

床応用研究のための必要条件がmaterial effectの研究であり、十分条件はshape effectとfunctional effectすなわち生体力学に関する反応の研究ということになる²⁸。生体力学の作用によって同じ材料でも生体組織の反応が変化するのであるが、この3者を統合した観察研究手法が臓器別医学の全領域に共通した生体材料研究の方法論であり、common languageである²⁷。

生体材料研究のcommon languageとは生命科学に前述のRouxの生体力学を導入することであった。これは生命科学のシンプルセオリー(統一理論)につながることもある。

1994年に開催された第2回World Congress of Biomechanics (Amsterdam)では、主催者のHuiskesのグループの研究者の発表で、「有限要素解析法を駆使してヒップジョイントの最適化をシミュレーションしてきたが、実地応用して10年経過するとつぎつぎと問題が後追いで生ずるから、何か重要な点をoverlookingしているのではないか？」と方法論への重大な疑念が表明された。このoverlookingの問題については、Huiskesのみならず世界中の整形外科と歯科において、壮大なoverlookingが今でも進行している。

今まで全く無批判に人工代替骨格物質と骨とを直接結合ないし癒合させることを目標としてこの10年間研究が進められてきた。そして、臨床応用して10年近く経過して、シミュレーションとは異なる臨床結果が出て戸惑っているのが、この業界の指導的学者である。ここに二つの問題がある。一つは硬組織と鈦物や鈦物質同士を剛のシステムで接合させることの工学的誤りを、生体材料を扱う医学者と工学者がoverlookingしたことである。もう一つは生体に作用する力学刺激は、生体の論理に翻訳されない限り作動しないが、この翻訳のメカニズムをoverlookingしたまま、力学刺激の解析研究が世界中で続けられてきたことである。

Young率とPoisson比は、エネルギーを受けたときの物性の縮み方の比率を表すから、異なる剛体を接合させて、温度や圧力、荷重を加えれば、接合部に破断が生ずる。理論破壊強度の3倍を想定しても、破壊することが数的に30数年前に明らかにされた。工学ではそれ以後は建築物に至るまで、柔のシステムに換えて今日に至る。ただ医学の世界で整形外科と歯科のみが骨とセラミクス、骨とチタン等を剛システムで接合しようと試みている。弾性係数(Young率)を発見したのはNewton没後まもない頃の臨床医師Youngであった。

つまり20世紀の科学の世界において、壮大なoverlookingが生命科学の中に存在していたのである。これらの二つの問題指摘は、従来の生体材料の研究方法が厳密な科学的検証を受けていなかったことを物語る。これは、この世の中にあまねく行きわたっている力学的世界観が医学・生物学の世界にだけは、本格的に導入されていなかったため

である。Fung の生体力学は、上べだけの生体器官への工學理論の導入であり、生命科学の統一理論とはほど遠いものである。今日、Roux の生体力学への復帰と Einstein レベルの物理学の導入が、この分野での緊急課題といえよう。

IV. 骨格系物質の重要性と生命科学研究におけるブレイクスルー

生体材料は中胚葉・間葉器官の代替材が常に主流である。これは間葉組織に由来する高次機能臓器の多くが未分化間葉細胞から分化誘導される能力を終生保持しているためである。つまり、未分化間葉組織の分化誘導により形成される高次器官の骨や腱・筋肉系および・脈官造血系組織の代替となる生体材が、移植された宿主の間葉細胞と容易にハイブリッド器官を作るためである。上皮系器官は間葉系、内・外胚葉系を問わず個体発生の過程で分化が早く、生体材料とのハイブリッドが困難なため、上皮器官の人工代替器官は、機能を主体とした大型の体外の生化学的装置を用いるのが現在は一般的である。生体材料として上皮系組織に用いるものには、単純な口腔粘膜上皮の皮膚への応用とそれに準ずる創傷被覆材としての人工皮膚程度しかない。

そこで、間葉組織の代替となる材料について考えて見よう。まず骨と歯の代替、ついで軟骨と腱、靭帯、筋膜、筋肉の代替、血管および心臓の代替器官および血液と血球の代替材がある。これらの器官はつまるところコラーゲンという間葉細胞から排出される物質と、変化自在の間葉細胞の特定の機能様態の代替物質として認識される。一方皮膚や腸管内臓系の重要臓器も、外胚葉系の高次機能器官の中樞神経系や末梢神経細胞もすべて間葉細胞の裏打ちに基づいて上皮間葉相互作用のもとに機能していることが知られている。生体材料で最も有用性があるのが、現在では筋膜、腱、骨格系と血管心臓系であり、これらはすべて間葉組織に由来している。そこで有効な生体材料の研究のためには間葉系細胞の本質的な機能を深く考える必要がある。

間葉系は生命活動の中軸となる代謝・細胞呼吸とリモデリングを担当するとともに、その場となる生命の器とその場の間を力学的に連絡する脈管運動系と骨格運動系を担当するのである。栄養の同化と代謝・細胞呼吸が造血系で行われ、異化排出が間葉上皮系の腎臓と汗腺および血液を介した外呼吸の機能器官内胚葉腸管上皮系の肺と皮膚を介して行われる。外胚葉上皮系は、外界と生体内空間を境界する皮膚と、外界と生体内とを連絡する感覚情報系の眼・鼻・耳等およびその神経系と運動神経系つまり、中樞の脳脊髄系と末梢神経系を担当する。歯のエナメル質や毛髪の一部は外胚葉組織でできているからこれらは感覚器の変容器官として理解すべき器官である。眼と鼻と耳は脳の飛び出した感覚系であり、皮膚自体も光や物理刺激、温熱、放射熱を感知してメラニン色素を誘導する装置を備えている。光を感じるのは眼のみではない⁹⁾。これに対して内胚葉上皮

系器官は生体内に腸管上皮を通して物質を吸収し取り込むシステムとして機能する。こうして吸収された物質を中胚葉系の間葉組織が細胞レベルで消化して代謝し、細胞呼吸のはてに老廃物(泌尿)・廃ガスと余った栄養(脂肪組織と生殖細胞)として蓄えたり排出する。

間葉系の臓器で生物種によっても、また宗族によっても最も顕著に様態の異なる器官は何であろうか? 生物種で最も顕著に様態の異なる間葉系物質は、骨格物質である。たとえば脊椎動物を定義する物質はアパタイト骨格(アパタイト・コラーゲン複合体)である。歯は太古の甲皮の歯の原器のアスピディン(歯と骨の複合体)の特殊化したものである。原始脊椎動物と高等のそれを分け隔てる物質は造血を行う骨髄組織である。また哺乳類を他と区別する特徴的器官は、唯一トリボスフェニック型の臼歯で代表される釘植歯で^{6,9)}、関節をもつ歯のことである。この歯のシステムは、力学対応による optimization system をもつ。このシステムにより顎の関節系から歯の機能別形態、聴覚伝導系骨格の成立に至るまで、哺乳類に特有の抜本的な変化が生ずる⁹⁾。ここで生体材料学的視点から骨格物質に着目して、Linné 流の生物分類学を試みてみよう。生物を骨格系物質で分類すると大略5種類に分類される。

- (1) 珪酸系骨格の珪藻
- (2) セルロースの植物
- (3) 炭酸カルシウムの貝・サンゴ類
- (4) キチン系の節足動物
- (5) ヒドロキシアパタイトの脊椎動物

このうち生体材料として応用されるものに、珪酸系(バイオガラス、シリコン)、キチン系、アパタイト系がある。キチン系とアパタイト系は免疫疾患にも有効とされているが、これらはともに高等生命体の間葉細胞の産物であるためである。高等生命体では間葉細胞が、細胞レベルの消化、つまり免疫系の中軸を担う。珪酸は地球には炭素と同じ程度存在するが、高等生命体は全くこれを利用しないから、生体材料としてはあまり期待できない²⁹⁾。

骨格系物質によって生物の生き方が大きく変わるらしい。生命体は時間軸にそってリモデリングすることにより、加齢からくる生命システムの機能の劣化に対応する。つまり、時間の作用を最も顕著に表すのが生命現象といえよう。モデリング時に、力学作用を取り込むシステムを骨格系物質が備えているかないか¹⁵⁾、体の形と行動様式と時間の作用の3者の関連性を示す形態変容の法則性(進化の様式)が決まる。

珪酸系、セルロース系、炭酸カルシウム系の骨格をもつ生物は、力学対応によるリモデリングの有効なシステムをほとんどもっていないらしい。したがって時間の作用による形態変容の起こる原因は、もっぱら遺伝子のコピーミスなどの突然変異によるらしい。これに対してキチン系とアパタイト系骨格を持つ生物は、この骨格がよく力学対応して形が変わる。アパタイト骨格の脊椎動物では、この力学

対応の仕方は「Wolffの法則」と呼ばれる²²⁾。したがってアパタイト骨格物質の生体力学特性の解明により、この宗族の進化と免疫系の謎の解明のブレイクスルーが拓かれるのである。

V. アパタイト骨格と脊椎動物の革命期

ここで骨格系物質のバイオマテリアルの視点から器官別に Linné, Goethe, Hecker の形態学の系譜をたどってみよう。脊椎動物の形態的進化には大略4つの革命期がある。革命とは、天の命を改めることで、したがってハードの情報系のDNAで定められた生命体としての形態が、何らかの原因によって同じハードの情報系のまま変わってしまうことをいう⁹⁾。この法則性は、Lamarckにより用不用の法則として今から約200年前に発見された。この原因は、Lamarckのいう内的・外的要因にあり、現代用語に翻訳すると環境因子と呼ばれるソフトの情報系(教育から食物、重力から温熱、気圧、温度、力学刺激、光までも含む physicochemical stimuli)による。原初の革命で、水中の酸素に対する対応で、皮膚で呼吸を行っていた酸素に対するパラニューロン細胞が外胚葉から内胚葉の腸管に移動した。これにより翼鰓類から原索類が分離した。これが脊椎動物の原初の革命である⁹⁾。これは触手捕食時に触手の皮膚の細胞

で行っていた呼吸が、腸管運動による捕食への移行とともに腸管粘膜に取り込まれたのである。栄養の消化・吸収を担当する腸管粘膜部に、酸素という栄養燃焼の元素が餌と同時に入ってきた時に、酸素の濃度勾配の高い水の方に酸素パラニューロン細胞が移動したためである。こうしてできた原索動物のホヤの皮膚には、サメの楯鱗(歯の原器でサメ肌を形成する図1(a),(b)に似た三錐歯様の軟骨様、トゲ状のホヤ肌を持つ(図2)。まだアパタイトを皮膚表面に濃縮するシステムがないため、カルシウム分とリンが一樣に皮下組織に分布していることがホヤ肌と皮下組織のマイクロアナライザーの分析で最近明らかとなった²⁹⁾。

脊椎動物の第一革命は、アパタイトを皮膚に排出する楯鱗と歯と顎の獲得である。これがシルリア紀の棘魚類の出現である。ホヤの幼形進化という内的・外的要因すなわち環境因子の変化で頭進するようになり魚形の原索類ができる。汜過捕食が頭進の力学で効率化するのに伴って、鰓腸

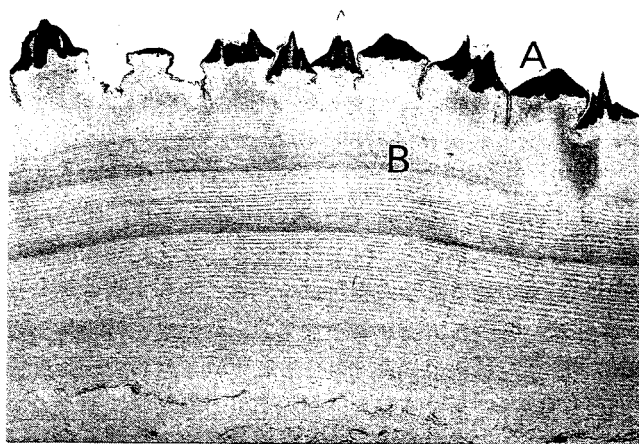
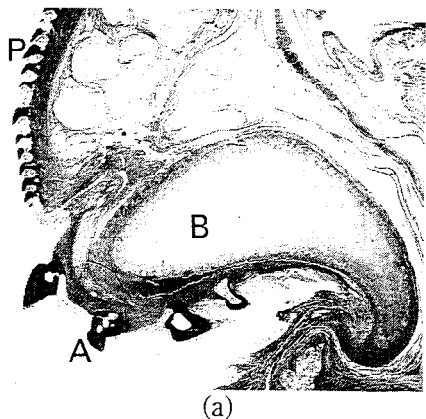
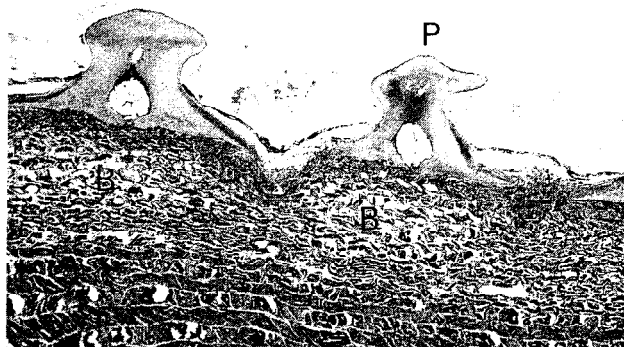


図2 ホヤ肌の楯鱗原器の軟骨様の棘(A)とホヤの被囊(B)



(a)



(b)

図1 (a) サメ肌(=楯鱗)(P)と歯(A)と顎(B)の軟骨。歯は肌の楯鱗が顎の部分で力学対応して大きくなったもの。(b) サメ肌(=楯鱗)一歯と毛と皮膚の原器(P)、楯鱗(歯の原器でアパタイトのエナメル質・象牙質・線維骨から成る)と皮膚・皮下組織(B)



図3 ホヤ(マホヤ)の幼生(A)、孵化後のオタマジャクシ形の幼生。変態して尾を失って生体へと成長する(B)、幼形進化(C)尾の有るままBのように変態している(実験によるネオテニー)。

運動が活発化し顎運動の分離を来し、同時に栄養の摂取の飛躍的増大の結果カルシウムとリン酸の集積が起こる。その結果ホヤ肌石灰化し軟骨様の楯鱗(歯)の原器がアパタイト化するらしい。この棘魚類がひたすら頭進を続けるとサメとなる。サメは約1億年で行動様式が飽和するため、その後の3億年間ほとんど形が変わらない。ムカシホヤも幼形進化の道を選ばなかったものは今も同じ形を保って、浜過捕食を行っており、セルロースの根を生やして岩に固着して5億年間ほとんど形を変えない。ムカシホヤに作用する力学刺激が、波と重力と自身の鰓腸の蠕動運動のみで、形態を変容させる力学因子が5億年間ほとんど変わらないためである。ホヤの幼形進化は、実験進化学手法で現在でも起こすことができる。人工海水でCaイオン濃度を変化させて筆者は世界で初めてマボヤを用いてこれに成功した²³⁾(図3(A), (B), (C))。同じ遺伝子のホヤでも環境因子の変化により形態が変化して育つ。これは、heterochrony(遺伝子の時間差発現)によると考えられる³¹⁾。

脊椎動物の第二革命は、生棲環境の激変すなわち外的要因によって生ずる脊椎動物の基本体制の変革である。脊椎動物の上陸劇がこれで、呼吸の対象が水から空気に変化し、同時に重力環境は浮力に相殺されていた見かけ上1/6Gから、1Gの世界に変化する。この時に、サメの鰓の最後端の自由に動く呼吸粘膜(鰓弓軟骨を持たないため)が、動いて空気呼吸が可能となるのである。これがやがて袋状の肺となり、外呼吸が同じ遺伝子のまま局所の論理(局所細胞の遺伝子の発現)によって天の命すなわち遺伝子で決められている機能を改める¹¹⁾。同時に、上陸で呼吸困難に陥り、のたうちまわると血圧が高まり、内骨格の軟骨が徐々に骨化して骨髓腔ができる^{11,12)}。ここに腸管系の脾臓から造血巣が自動的に局所の論理により骨髓腔に移動する。つまり、外呼吸の鰓腸平滑筋呼吸から骨格体壁筋による肺呼吸への革命と同時に、内呼吸つまり細胞呼吸のジェネレーターが、腸管系から骨格の骨髓腔へ移動するのである。骨格物質は、間葉組織の産物であり、造血系の細胞も同系の間葉細胞から成る。したがって、両者は同じ遺伝子発現様式の間葉系細胞からなる。そのためにこのようなことが自動的に起こるのである。

内外胚葉系の細胞の遺伝子は、発生の初期に固定され、生涯定まった場において、定まった遺伝子の機能のみを発揮するが、間葉系細胞のみは、心臓、腎臓、主要動・静脈等の高次機能器官以外は、条件さえそろえば生涯にわたり血球や組織球、脂肪細胞、筋肉細胞、腱、筋膜、靭帯、骨芽細胞、細網内皮系細胞、軟骨細胞、等に変化できる遺伝子の機能を有する。ここで何故第二革命の上陸を経験した動物のみが骨格系に造血巣が移動するかを考えてみよう。

陸棲に伴う血圧上昇に伴って起こる肺の形成とともに軟骨が骨化し、髓腔ができるためである。これは血圧上昇に伴うstreaming potentialの上昇による刺激で間葉細胞の遺伝子の機能発現が起こり、軟骨細胞から造骨と共役した

造血細胞が誘導されたためと呼吸の都度、鰓から入ってきたCaイオンが陸棲で、呼吸からカルシウムが吸収されなくなったためである。肺と内骨格の形成とともにこの時、皮膚に貯蔵されていたアパタイトのリン酸とカルシウムが内骨格に移動し、脾臓や鰓腸(胸腺)で行われていた造血が、骨髓腔に移動する^{11,12)}。しかし、造血は原始脊椎動物では腸管の内胚葉上皮器官で行われていたものであるから、これが単純に中胚葉系の骨髓のみに完全に移動することは考えにくい。これが造血の場が骨髓に移った後にも残っている胸腺や脾臓、腸管付随リンパ組織(GALT: gut-associated-lymphoid-tissue)、パイエル板で行われる造血細胞の分化機能である¹¹⁾。このとき血液型物質と主要組織適合抗原の分化が起こるらしい²³⁾。軟骨魚類のサメやエイ、円口類はこれらの抗原がない²³⁾。哺乳類の胎児においても主要組織適合抗原を作る遺伝子は発現されない。

脊椎動物の第三革命は長ずると咀嚼に変化する哺乳のシ

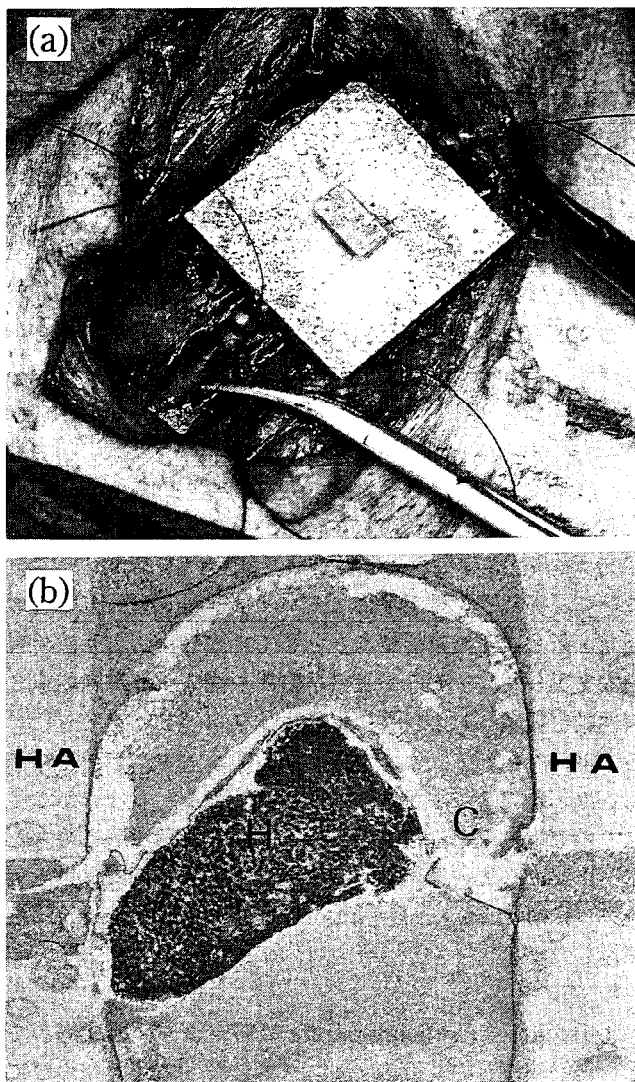


図4 (a) 動脈接続用アパタイトバイオチャンバー。自家肝臓培養のための。成犬の大腿動脈へのバイオチャンバー接続移植術。(b) 2か月経過時の自家肝臓(H)の組織像(弱拡大)。C: チャンバー内の動脈血の流路と血球, HA: アパタイトバイオチャンバー。

ステムの獲得による。これは、咀嚼システムの成立に伴ったエネルギー代謝の革命に随伴した一連の変化である。コラーゲンアパタイト複合体の骨は、間葉細胞の産物である。あらゆる上皮系の臓器も上皮間葉相互作用のもとに機能する。したがって、肝臓や脾臓も、アパタイトバイオチャンバーで自家培養することが可能である(図4(a),(b))⁷⁾。このように上皮性器官の支持臓器としてアパタイトは人工免疫器官のバイオチャンバーに活用できるのである。一方、骨組織はリン灰石で石灰化した結合組織であるから、人工骨の合成アパタイトと同じくらいに、生体になじみのよいコラーゲンそのものが応用されてしかるべきである。組織適合抗原さえないコラーゲンが得られれば合成アパタイト以上に人工腱や筋膜として臨床応用が広がるはずである²³⁾。

VI. 実験進化学手法の開発

系統発生学・個体発生学・比較解剖学の形態学と生理・生化学(Bernard)とリモデリングの分子遺伝学の3者をバイオメカニクスによって統合して、脊椎動物の生命の中軸となる骨格系複合器官である内臓頭蓋の個体発生における分化の過程をつぶさに観察すると、形態分化が力学対応に基づいた進化の概略の再現であり、遺伝子のヘテロクローニ(時間差発現)によることが明らかとなる^{4,5,9,31)}。

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、生体力学を負荷すること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* で再現することが可能と考えられる。筆者はこれを実験進化学手法(Experimental Evolutionary Study Method)と呼んでいる⁷⁾。すでに、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、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示した⁷⁾。そこで骨格系臓器を構成する筋肉組織と疎性結合組織、および骨の代替生体材料(アパタイト)の各3材料を用いて、人工骨格に進化のエポックで新たに作用したと考えられる生体力学を負荷するか、しないかで生起する組織の反応性の違いを観察する、思考実験も含めた以下、筋肉系と皮下組織系および骨格系の3者に分けた実験系(Experimental Evolutionary Research System)を実施した^{4,5)}。

1. 筋肉系

- ① Dynamic cardiomyoplastyの研究より、横紋筋から心筋機能への変換のメカニズムに関する思考ならびに文献的研究⁶⁾。
- ② 孵化後のヒヨコの体性タンパク質と大腿骨への2 G(重力)と1 Gの重力の影響に関する研究⁵⁾。
- ③ 哺乳類と原始的脊椎動物における人工骨髄バイオチャ

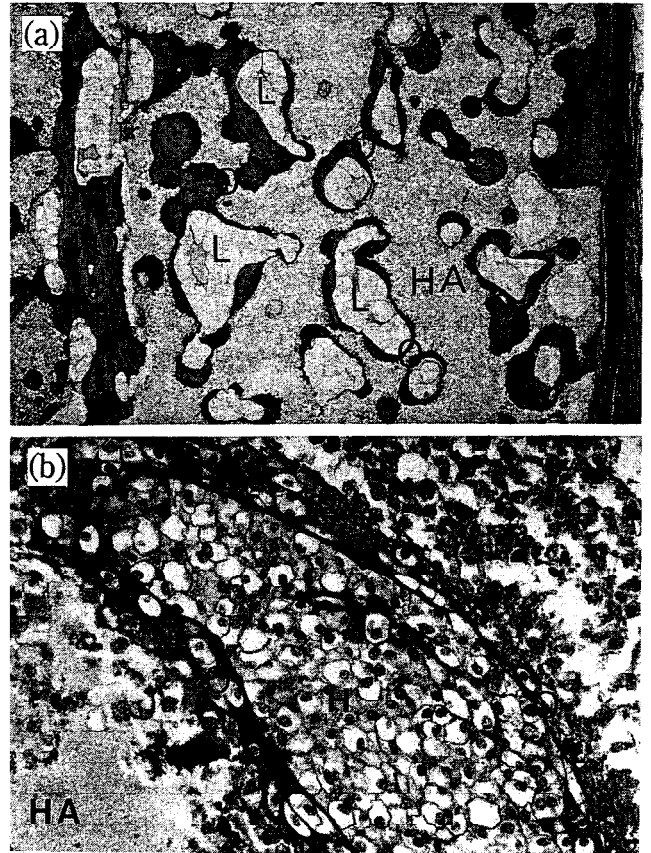


図5 (a) 成鼠の筋肉内に移植したアパタイト人工骨髄バイオチャンバー内の造骨(O)と骨髄脂肪組織(L)(移植後12カ月経過時 マソントリクローム染色)。HA:アパタイトバイオチャンバー。(b) サメ(ドチザメ)の筋肉内にアパタイト人工骨髄バイオチャンバーを移植後の類骨と造血巣の誘導(移植後4カ月経過時)。HA:アパタイトバイオチャンバー。

ンバーによる造骨に共役した造血巣誘導能の比較研究 日本ザルとイヌ、ニワトリとサメの筋肉内への人工骨髄アパタイトチャンバーの移植⁶⁾(図5(a),(b))。

2. 結合組織系

皮下結合組織への人工骨髄アパタイトチャンバーの移植とチタン人工骨髄バイオチャンバー(通電式)の移植実験^{5,16)}。

3. 骨格系

アパタイト人工骨格の電気特性と骨組織・造血巣誘導作用の観察。

- ① アパタイト焼結体の生理食塩水の流動下における流動電流の計測^{5,16)}。
- ② 著明な力学刺激の加わる顎骨へのアパタイト人工歯根の有限要素解析による数値研究と移植実験結果との対比による生体力学的研究³²⁻³⁹⁾。

筆者はこれらの実験により骨格系臓器すなわち筋肉と骨および歯という複合系器官の生体力学特性をまとめ、さらに合成アパタイトの人工骨髄バイオチャンバーを用いた電気生理学的実験、および骨格発生タンパク(BMP: bone morphogenetic protein)による一連の系統的実験を行い、Wolffの法則を検証することに成功した(1995)¹⁶⁾。Wolff

の法則の発現機序と系統発生学上の形態的進化および骨髄造血の発生とが、筋肉の反復性の力学作用と、浮力の存在しない陸上における重力 1 G の生体に及ぼす力学作用の違いにより生ずる、同じ現象系の異なる三つの側面であり、ともに生体力学（液性の流動→流動電流）による未分化間葉細胞の遺伝子の発現によることを明らかにした¹⁶⁾。Huiskes が overlooking した力学刺激の生体論理への翻訳とはこのことであった¹⁶⁾。また著者は、従来型と高圧低温のアパタイト焼結体を用いて、実験進化学手法により進化の各ステージを代表する円口類、軟骨魚類、両生類、鳥類、哺乳類などの筋肉内に、人工骨髄チャンバーを移植することにより、すべての種で人為的に造血に共役した造骨を誘導することに成功した (1995)⁹⁾。このことは、形態的進化と機能の進化が局所の遺伝子の physicochemical stimuli に依存したいわゆる環境因子主導で起こることを意味する^{5,6)}。脊椎動物の進化すなわち形態的進化と機能進化の様式は、遺伝形質によるハードの情報系と環境因子と呼ばれるソフトの情報系 (physicochemical stimuli) の二重支配を受けている^{5,6)}。ハードの情報系の進化は遺伝子のコピーミスなどで起こる。したがってこれは無目的に確率的に、形態の変化を後追いついて起こるものである。これが分子進化である。

軟骨魚類と円口類の筋肉内に哺乳類のコラーゲンとアパタイトを低温で複合した焼結体の新素材の人工骨髄チャンバーを移植したところ、類骨と造血巣の形成が見られた⁹⁾。これらを哺乳類の筋肉内に移植すると、造骨は認められず、著明な細胞レベルの消化としての組織反応が観察されるが、従来型のアパタイトや tri calcium phosphate (TCP) のみの移植では見事に造血に共役した造骨の誘導が起こる⁴⁻⁶⁾。この違いは系統発生的な組織免疫系の確立が、従来の考えと異なり、重力の作用に依存することを意味する。陸生の動物は分化が原始脊椎動物 (サメ) より、重力の作用で一段階進み、組織免疫学的な個体が確立されると考えられる²³⁾。生体材料を応用して脊椎動物の進化学と免疫系の謎が解ける日が近づくとともに、骨格系新素材の開発は、今日完全に第三世代へと向かっている。

VII. 生命科学のシンプルセオリー (統一理論)

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。つまり高等脊椎動物の間葉細胞は、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、ある種のタンパク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、重力や圧力、電磁波や放射線なども物質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り、これがすべて免疫系つまり細胞レベルの代謝吸収・リモデリングに影響を及ぼす。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や骨格系、造血系細胞となり、それぞれに機能する⁴⁻⁷⁾。つまり未分化間葉細胞は、最も原始的な単細胞の真核生物としての遺伝子から、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。つまり真核生物から多細胞生物を経て、原始脊椎動物が誕生し、それが哺乳類へと形態的・機能的に進化したわけであるが、その構造体を基礎的に支える細胞レベルで経験した進化の過程をすべて間葉細胞の遺伝子が保持しているということである。これらの局所の細胞の遺伝子発現によって脊椎動物の形態と機能が維持される。あらゆる physicochemical stimuli に対する時間軸に沿った細胞レベルの消化・代謝・呼吸・排出・リモデリングの過程を、従来免疫系と呼び、この過程の異常が免疫病と呼ばれたものであった^{4,20,21)}。つまり、免疫系とは実態として細胞レベルの消化・代謝・細胞呼吸と、これらに共役したリモデリングの異化・同化すなわち泌尿と栄養貯蔵・生殖関連を含む過程すべてを指す。ということは「免疫」という言葉があまりにも不適切ということである。次代にまで及ぶリモデリングの生体力学対応がすなわち形態変容の法則性であり進化学である^{6,9)}。一連の骨格系の研究から、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明らかとなった。

VIII. 結語

Einstein レベルの現代物理学の理論を生命科学に導入することにより、骨格系生体材料を用いて実験進化学手法を考案し、一連の実験を行った。その結果に基づいて、生体反応の統一理論 (シンプルセオリー) を提唱することができた。

この生命科学の統一理論により、近い将来に脊椎動物の謎といわれた免疫系と進化学とハイブリッド型人工臓器の開発にブレークスルーが拓かれることが予測される。

本研究は、文部省科研費、平成 6~8 年度試験研究 (B) (1) 06558119, 平成 7~9 年度総合研究 (A) 07309003, 平成 8 年~9 年度重点領域 (1) 創発システム 08233102, および株式会社サンギ、同ロッテの助成によるものである。

文 献

- 1) 渥美和彦：人工臓器，岩波書店 東京 1973
- 2) Schrödinger E (岡小天，鎮目恭夫訳)：生命とは何か，岩波書店 東京 1951
- 3) Delbrück M: A physicist looks at biology. Trans Conn Acad Arts Sci 38: 173, 1948
- 4) 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: 6, 1995

- 5) 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—. 日口診断会誌 **9**: 217, 1996
- 6) 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. 日口診断会誌 **9**: 232, 1996
- 7) 西原克成, 丹下 剛, 松田良一, 瀬野久和, 梁井 咬, 藤井和子, 田中順三, 広田和士: 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. 人工臓器 **25**: 753, 1996
- 8) Nishihara K, Hirota K: Successful pressure sintered of hydroxyapatite-collagen composite. *Mater Clin Appl*: 297, 1995
- 9) 西原克成: 顔の科学, 日本教文社 東京 1996
- 10) 藤田恒太郎: 哺乳類の歯の系統発生. 科学 **28**: 611, 1958
- 11) 三木成夫: 生命形態学序説—根源形象とメタモルフォーゼー, うぶすな書院 東京 シューマ原図 29, 1993
- 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—, 解剖誌 **40**: 329, 1965
- 13) 西原克成: 人工材料(無機)—この1年の進歩. 人工臓器 **25**: 940, 1996
- 14) 西原克成: 人工骨髄の開発に関する研究. 平成5年度科研費研究成果報告書 1993
- 15) 西原克成: 20世紀の生物学と世紀末. 油壺シンポジウム報告書 **1**: 19, 1995
- 16) 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**: 2, 1995
- 17) Halstead LB(田隅本生 監訳): 脊椎動物の進化様式, 法政大学出版局 東京 1984, 46, 61
- 18) 鈴木雄一: 脊椎動物としての顔. *モルフォロギア* **18**: 152, 1996
- 19) Roux W: *Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismus*, Leipzig 1895
- 20) Nishihara K: The basic construction of vertebrate, structural defects in the human body and a new concept of the immune system. *J Oromax Biomech* **1**: 79, 1995
- 21) Nishihara K: What is the viscerocranium from the standpoint of vertebrate evolution. *J Oromax Biomech* **1**: 73, 1995
- 22) 西原克成: 顔の形とWolffの法則について. 顎顔面バイオメカ **2**: 8, 1996
- 23) Nishihara K, Kabasawa H: Relations between gravity and cell differentiation in vertebrates—a new concept of immunology—. *J Oromax Biomech* **2**: 19, 1996
- 24) Nishihara K, Sato Y, Morisawa M: Morphology of the viscerocranium and evolution of vertebrates—evidence of experimental neoteny using ascidia—. *J Oromax Biomech* **2**: 16, 1996
- 25) 西原克成: 口と全身の発生学的関連性. 顔面バイオメカ **2**: 54, 1996
- 26) 藤田恒夫: 腸は考える, 岩波書店 東京 1991
- 27) International Symposium on Advanced Bio-Materials and Engineering '93, Sept. 1-4, 1993, Utsunomiya, Japan
- 28) 西原克成: 生体材料を用いた実験進化学手法の試み. 日バイオマテリアル会 17回予稿集 1995, 150
- 29) 西原克成: ホヤの幼形進化と棘魚類. 日本発生物学会 30回大会 1997, 183
- 30) 宇佐見雄司, 金田敏郎, 浅井淳平: ガラスセラミックス粉末の腹腔内投与が生体に及ぼす影響. 生体材料 **12**, 1994
- 31) Alberch P: Heterochrony; pattern or process? Biodiversity and evolution. the 10th Int Symp on Biology in Conjunction with the Awarding of the International Prize of Biology 26, 27, 1994
- 32) Nishihara K, Nakagiri S: Biomechanical investigation of implant failure in bone-bioceramics juncture system. *Mater Clin Appl*: 491, 1995
- 33) 西原克成: 骨性癒着と靱帯結合の人工歯根の生体力学的比較研究. 第3回顎顔面バイオメカニクス学会学術大会講演論文集 1995, 41
- 34) Nishihara K, Kobayashi T, Akagawa T: Studies on periodontal tissue around a new type hydroxyapatite artificial root. *Bioceramics* **3**: 171, 1991
- 35) Nishihara K, Akagawa T: Comparative studies on periodontal tissues around new type artificial roots made of zirconium oxide, titanium and hydroxyapatite. *Phosphorous Res Bull* **1**: 179, 1991
- 36) Nishihara K, Akagawa T: Clinical applications of hydroxyapatite artificial root of fibrous tissue attachment type. *Bioceramics* **4**: 223, 1991
- 37) Nishihara K, Kobayashi T, Akagawa T: Successful periodontal tissue formation around new type hydroxyapatite artificial root. *Trans Fourth World Biomater Congr* 1992, 381
- 38) Nishihara K, Jiang L, Kobayashi T, Yanai A, Nakagiri S: Studies on functional effect of hydroxyapatite artificial root upon surrounding tissue—new concept for bone-bioceramics jointing system—. *Bioceramics* **5**: 333, 1993
- 39) Nishihara K, Kobayashi T, Hirayama Y: Five years' successful artificial root therapeutics with newly tailored root. *Abstr 1993 IADR*, 1993, 311