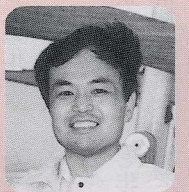


# 身長はどのようなメカニズムで伸びるか —骨成長における軟骨細胞の役割—

歯学部  
口腔生化学講座

加藤 幸夫



## PROFILE

(かとう・ゆきお)  
 ◆一九四八年、大阪市に生まれる。カリフォルニア大学とロックフェラー大学に留学した。  
 ◆この十六年間ひたすら軟骨の研究に専念してきた。軟骨細胞のダイナミックな分化現象の面白さに魅了されたためだが、本心では生命のより普遍的な問題に取り組みたいと願っている。しかし、いまだ軟骨の研究から離れないでいる。

## 成長板とは？

人間の成長には二つのピークがあり、胎生期と思春期で骨格が目に見えて伸びる。骨が伸びるためには、骨の両端に近い部分にある「成長板」と呼ばれる軟骨が重要であり、二十才頃、成長板が閉じ骨成長が停止する。

成長板には、増殖軟骨細胞、成熟軟骨細胞および肥大軟骨細胞が小柱状に順番に配列して三層を形成している(図1)。

成長期では、軟骨細胞は二十四時間

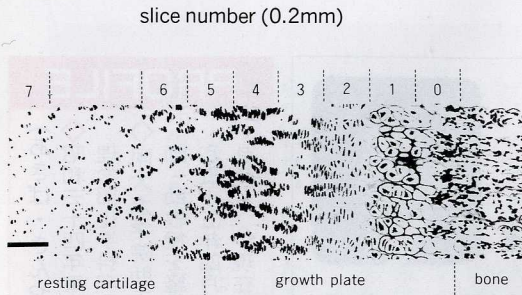


図1 成長板の組織像  
各スライス0.2mmの幅である。細胞サイズの変化が目される。  
s-0下部肥大層 s-1上部肥大層 s-2,3成熟層  
s-4増殖層 s-5,6,7静止層(永久軟骨)

に一回分裂しており、その娘細胞は、増殖を停止してから成熟軟骨細胞となりコラーゲンとコンドロイチン硫酸プロテオグリカンからなる細胞外基質を合成分泌する。さらに成熟軟骨細胞は直径が五倍もの大型の肥大軟骨細胞に最終分化して、基質の石灰化を誘導する。石灰化した軟骨のみが、新生骨に置き換わって、その結果、骨が縦軸方向へと伸びる。この成長板における細胞変化には約四日間かかる。

## 新しい軟骨モデル

私たちは、軟骨からの骨形成のメカニズムを追求するために軟骨細胞培養系を用いている。というのは、図1に示すように、成長板の幅は狭く、各層はわずか0.2ミリ、0.4ミリの幅しかない。この狭い領域での変化を生化学あるいは分子生物学的に解析することは今の技術では困難であるからである。

培養皿の上で軟骨細胞を栄養液と血清(ホルモンと成長因子を含んでいる)とともに摂氏三十七度でインキュベ

トすると、細胞を数十倍以上に増やすことができる。

また私たちは、線維芽細胞増殖因子(FGF)が、軟骨細胞に対する最も強力な成長因子であり、これを用いると大量の軟骨細胞集団を得ることができると報告した(図2)。

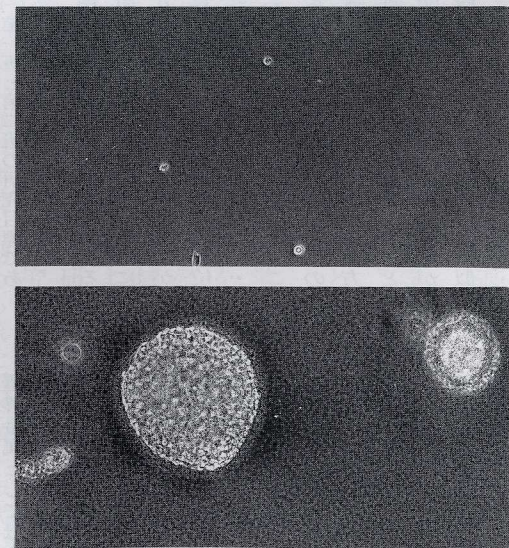


図2 軟骨細胞の増殖に及ぼす線維芽細胞増殖因子(FGF)の促進効果  
軟骨培養系に FGF を 0.4ng/ml 添加して培養すると、対照では細胞は増殖しないが(上図)、FGF 添加群では細胞が100-1000個まで増殖分裂して巨大な細胞集団をつくる(下図)。 広大フォーラム25期4号 (No. 309) 1993.12.15 24

法は多くの研究者によって利用されているばかりでなく、骨折や関節炎の治療薬としても注目されている(左記)。

軟骨細胞培養系は、過去四十年以上も、細胞分化のモデルとして頻繁に用いられてきた。しかし平面的な培養皿を用いた以前の手法では、試験管内で、軟骨細胞の最終分化と石灰化を再現することはできなかった。

私たちは、一九八八年からこの問題に取り組み、軟骨細胞を遠心管のなかで立体的に培養することにより、軟骨

細胞の最終分化と石灰化を *in vitro* で再現することに初めて成功した。また軟骨の石灰化物(リン酸カルシウムアパタイト)の結晶の微小構造(図3)は骨のアパタイトとは異なっていることを証明した。

さらに、私たちは、軟骨の石灰化が、多くの成長因子とホルモンによって綿密に制御されていることを初めて明らかにした。またホルモンと成長因子の受容体の変化が軟骨細胞の分化に決定的な役割を果たしていることを報告した。

## 骨折

若い人の骨折は回復が早い。高齢者では、回復が悪い。骨折の治療にも、軟骨細胞の増殖、基質産生、肥大化、石灰化は不可欠である。先に述べた線維芽細胞増殖因子(FGF)や骨形成因子(BMP)は、骨折の治療を著しく早めることが動物実験で証明されており、整形外科医や製薬会社がこれらの臨床応用を目指して現在活発に研究している。

での円滑な運動を妨げ、軟骨としての弾力性を損なうからである。

関節炎では通常石灰化しない永久軟骨が石灰化して異常な骨ができる。この原因は不明だが、軟骨細胞自身による局所的な成長因子の産生が関与しているかもしれない。

一方、私たちは、軟骨細胞培養系を用いて、炎症反応の増幅に関与する新しい蛋白を精製してそのアミノ酸配列を部分的に決定した。リウマチ性関節炎の患者では、これらの炎症増幅因子の血清レベルが三〜十倍も増加していることも興味ぶかい。関節炎関連蛋白の血清中レベルを測定することにより、経験に頼らない合理的な診断ができるのではないかと期待される。

## 歯科での成長因子の応用

歯周病での骨の欠損や、歯科用インプラントの装着のために、成長因子を応用する時代が来ようとしている。先

に述べたBMPやFGFは生体材料としてとくに有望である。

## 高齢者の生活の質の向上のために

歯科の病気や関節炎、骨折は命にかかわることはない。しかし生活を楽しくするために大きな障害となる。逆に生活に楽しみがなくなれば人は長生きはできない。実際、大腿部骨折を起こした高齢者の半数以上は、五年以内に死亡するという統計がでている。

二十一世紀の医療では、Quality of lifeが大きな問題となるであろう。私たちの研究の目標は二重である。



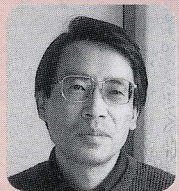
図3 軟骨のリン酸カルシウムアパタイト結晶の電顕写真

- ①発生学・生物学としての細胞分化のメカニズムの追求
  - ②軟骨と骨に関わる病気の診断と治療法の開発
- この二つの目標に対して、軟骨細胞の培養系は今まで役立ってきた。次は、軟骨細胞と骨細胞の培養系を連結させること、分子生物学の技術をさらに活用することが私たちの課題である。

# 身は有限にして無限を思う

工学部  
応用数学講座

瀬藤 憲昭



## PROFILE

- (せとう・のりあき)
- ◆一九四〇年生まれ
  - ◆一九六三年京都大学理学部卒業
  - ◆一九七六年広島大学に赴任
  - ◆専門は理論物理学のその数学的応用

## 計算機上の数学

ヒトの思考能力は発達し、その脳は無限回の操作を行えるに至った。その典型的な学問として数学がある。計算

機はそれが機械である限り、無限を扱うことは不可能であろう。しかし従来の無限を思う「理論数学」に加えて、

計算機の発達により、理論数学に興味深い観測結果を提供する「実験数学」の分野が生まれつつある。