

骨の細胞における組織学的・微細構造学的知見

Histological and Ultrastructural Findings on Bone Cells

網塚 憲生, 本郷 裕美, 坪井香奈子, 長谷川智香, 山本知真也, 原口 真衣

Norio Amizuka, Hiromi Hongo, Kanako Tsuboi, Tomoka Hasegawa, Tomomaya Yamamoto and Mai Haraguchi

北海道大学歯学研究科硬組織発生生物学教室

要旨 骨組織に存在する骨芽細胞はコラーゲン分泌とリン酸カルシウム結晶の沈着を行うことで石灰化骨基質合成を行う細胞である。しかし、骨芽細胞は基質合成を行うとともに、自らは骨細胞に分化して骨基質の中に埋め込まれてゆく。骨芽細胞と骨細胞は互いに細胞突起を介した細胞性ネットワークを形成し、グループとして機能すると考えられている。破骨細胞は骨吸収を行う多核巨細胞であり、波状線から酸と基質分解酵素を分泌して骨基質を吸収している。破骨細胞は古い骨あるいは脆弱な骨を認識して吸収すると考えられており、その後、骨芽細胞が新しい骨を添加させてゆく。このように、骨は絶えず、破骨細胞により吸収され、また、骨芽細胞により新しく形成されているが、この新旧の骨基質の置換を骨リモデリング（骨改造）という。骨リモデリングは、破骨細胞と骨芽細胞系細胞との細胞学的カップリングを基盤としている。

キーワード：骨芽細胞，骨細胞，破骨細胞，石灰化骨基質，骨改造

1. はじめに

骨組織には、石灰化骨基質を合成する骨芽細胞 (osteoblast)、骨基質の中に埋め込まれている骨細胞 (osteocyte)、そして、骨基質を吸収する破骨細胞 (osteoclast) が存在する。骨基質は、I型コラーゲン線維とリン酸カルシウム (主にハイドロキシアパタイト hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$) 結晶からなり、骨芽細胞によって合成・分泌される。また、成人の骨は、常に、破骨細胞が古い骨基質を取り除き、そこに、骨芽細胞が新しい骨基質を添加するといった骨基質の入れ替えが行われている。このような古い骨から新しい骨への置換を骨リモデリング (bone remodeling) または骨改造という。本稿では、骨の細胞の構造と機能について形態学的所見を中心に概説する。

2. 骨の肉眼構造

手や足にみられる骨は、管状をしていることから長管骨 (長骨) という。その内部には真綿のような海綿骨 (spongy bone) が発達し、それは無数の細かな梁状の骨梁 (trabecule) から構成されている。一方、長管骨の外壁をなす部分を皮質骨 (cortical bone) という。皮質骨は骨単位 (オステオン: osteon) またはハバース系 (Haversian system) とよばれる同心円状の基本単位から構成されている (図1)。骨単位の中央には血管が走行するハバース管という管があり、それを中心として、骨細胞が同心円状のネットワークを形成している。皮質骨は、コラーゲン線維や石灰化結晶が規則正しく、

また、緻密に配列しているため、緻密骨 (compact bone) とも呼ばれる。

一方、成長期における長管骨は、骨の両端に軟骨 (成長軟骨: growth plate cartilage) を有しており、それを基盤として、骨の長軸方向に成長してゆく (軟骨内骨化: endochondral ossification)。骨端軟骨の軟骨細胞は長軸方向に列を作って並んでいる (軟骨カラム) が、骨組織から血管が軟骨カラムに侵入することで、細胞間の軟骨基質が相対的に露出してゆく

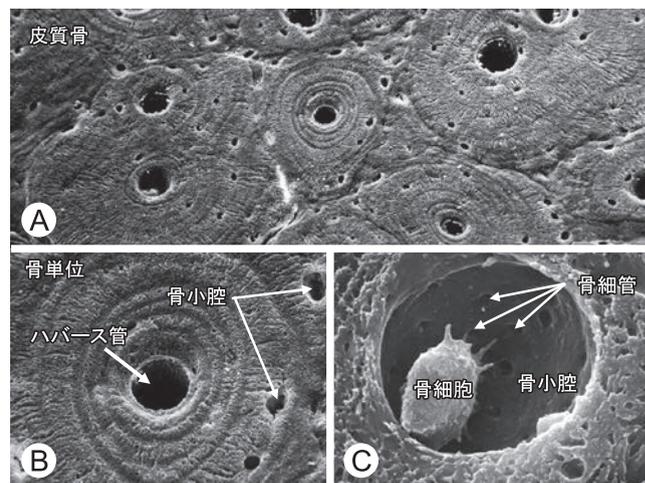


図1 骨単位の走査型電子顕微鏡像

A: 皮質骨を研磨し細胞や血管などを除去してから走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察した所見。B: 同心円状の骨単位の中央部にはハバース管が存在する。C: 骨細胞を除去せずに SEM 観察した骨小腔。骨細胞は骨細管に向かって細胞突起を挿入しようとしている。A, B は文献7) より、C は文献4) より改変。

〒060-8586 札幌市北区北13条西7丁目
2015年9月3日受付

る。そこに、骨芽細胞が新しい骨基質を添加してゆくため、内部に軟骨基質が存在し、骨がその周囲を取り囲む一次骨梁 (primary trabecule) がつくられてゆく。これに対して、骨リモデリングを受けた骨梁を二次骨梁 (secondary trabecule) という。

3. 骨芽細胞の構造と機能

骨芽細胞は骨基質の表面に局在し骨形成を行う細胞である。活発に骨基質を合成する骨芽細胞を活性型骨芽細胞または成熟型骨芽細胞 (mature osteoblast) とよび、扁平化して骨表面を覆っているだけの休止状態にある骨芽細胞を休止期骨芽細胞 (bone lining cells) という。活性型骨芽細胞はコラーゲン線維をはじめとする骨基質蛋白を分泌するだけではなく、基質小胞 (matrix vesicle) という細胞外の小胞構造物を骨基質に分泌することにより、石灰化を誘導してゆく (図 2)。このように骨芽細胞は骨基質蛋白の分泌と石灰化を行うが、次第に、自ら作り上げた骨基質のなかに埋め込まれて、骨細胞 (osteocyte) に分化する。

骨基質合成を活発に行う活性型骨芽細胞は、細胞体の豊かな立方型もしくは円錐型を示し、槽状の粗面小胞体や核に隣接したゴルジ体の集積 (ゴルジ野) を発達させている。このような細胞内小器官は活発な基質合成を示唆しており、trans-Golgi network の空胞内には合成過程中的コラーゲン線維などを観察することができる。骨芽細胞により分泌された

骨基質は、分泌後ただちに石灰化するのではなく、コラーゲン線維の分泌とその後の石灰化の時間差のため、類骨層 (osteoid) と呼ばれる不完全な石灰化領域が骨基質の表層に形成される。類骨層の厚さは、活性型骨芽細胞直下では 5 ~ 10 μm にも達する。

骨芽細胞は活性期を過ぎると扁平化し、粗面小胞体やゴルジ体など細胞内小器官の乏しい休止期骨芽細胞になる。休止期骨芽細胞は、単に、骨表面を覆うだけでなく、骨基質内の骨細胞と細胞突起を介して連絡している。従って、骨細胞からの情報などを受けて、必要に応じて活性型骨芽細胞へ変化することができる。

骨芽細胞はグループとして同調的に機能すると考えられる。これは細胞間結合装置に負うところが大きく、骨芽細胞間にはタイト結合 (tight junction)、ギャップ結合 (gap junction)、接着結合 (adherens junction) の 3 種の結合様式が存在する。また、骨細胞とも細胞突起のギャップ結合を介して細胞性ネットワークを形成しており、両細胞が連携して機能すると考えられている。

骨芽細胞が分泌する骨基質蛋白は主に I 型コラーゲン線維であるが、その他、オステオカルシン、骨シアロ蛋白質、オステオポンチン、オステオネクチンなどの非コラーゲン性蛋白、さらには、デコリンやバイグリカンなどがあげられる。非コラーゲン性蛋白とプロテオグリカンの多くは石灰化に対して抑制的に作用すると考えられているようである。また、骨芽細胞は insulin-like growth factor I, II (IGF-I, II), transforming growth factor β (TGF- β), bone morphogenetic protein (BMP) などの局所因子も産生している。

4. 骨基質の石灰化

4.1 基質小胞性石灰化

骨基質の石灰化は、骨芽細胞が分泌した基質小胞によって開始される (図 3)。基質小胞は、単位膜 (脂質二重層) で囲まれた小胞構造物で、大きさは直径 40~200 nm とまちまちである。基質小胞の分泌様式として、骨芽細胞からの発芽 (budding) によって細胞外に分泌される機序が考えられているが、微細構造学的・分子生物学的な詳細は明らかにされていない。さて、基質小胞の内部にリン酸イオン (PO_4^{3-}) やカルシウムイオン (Ca^{2+}) が入り込み、リン酸カルシウム結晶の核が形成され、それを基に結晶が放射状に発達してゆく。そして、それら結晶が、基質小胞の単位膜を突き抜けて外界に露出してくる。その石灰化構造物を石灰化球 (mineralized nodule, calcifying foci) という。石灰化球が周囲に存在するコラーゲン線維に接触すると、そこからコラーゲン線維に石灰化を波及させてゆく。このように、基質小胞から石灰化球までの過程を基質小胞性石灰化 (matrix vesicle mediated calcification) とよび、さらに、石灰化球からコラーゲン線維が石灰化する過程をコラーゲン性石灰化 (collagen calcification) という。

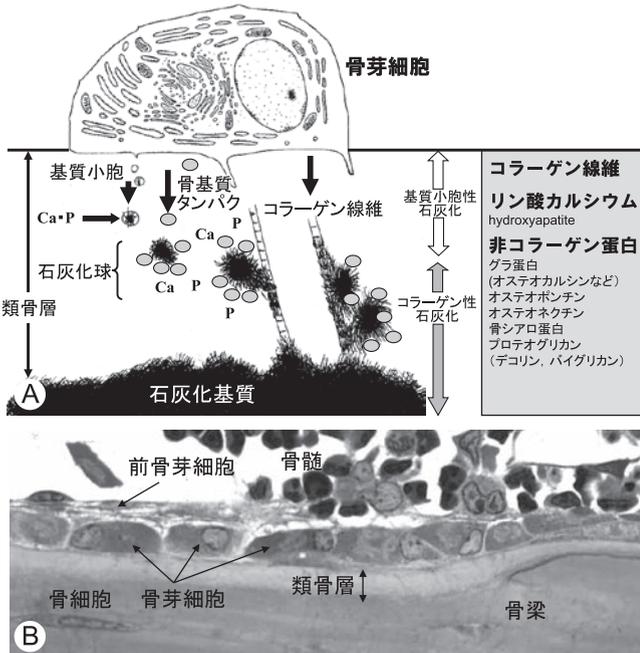


図 2 骨芽細胞の骨基質合成における模式図と光学顕微鏡像 A: 骨芽細胞は骨基質に多量のコラーゲン線維と非コラーゲン蛋白のほか、基質小胞を分泌する。基質小胞から石灰化球へと発達し、コラーゲン線維を石灰化してゆく。B: 骨梁上の骨芽細胞の光学顕微鏡像。骨芽細胞は細胞体の豊かな活性型骨芽細胞を示し、その直下には厚い類骨層が広がっている。文献 3) より改変。

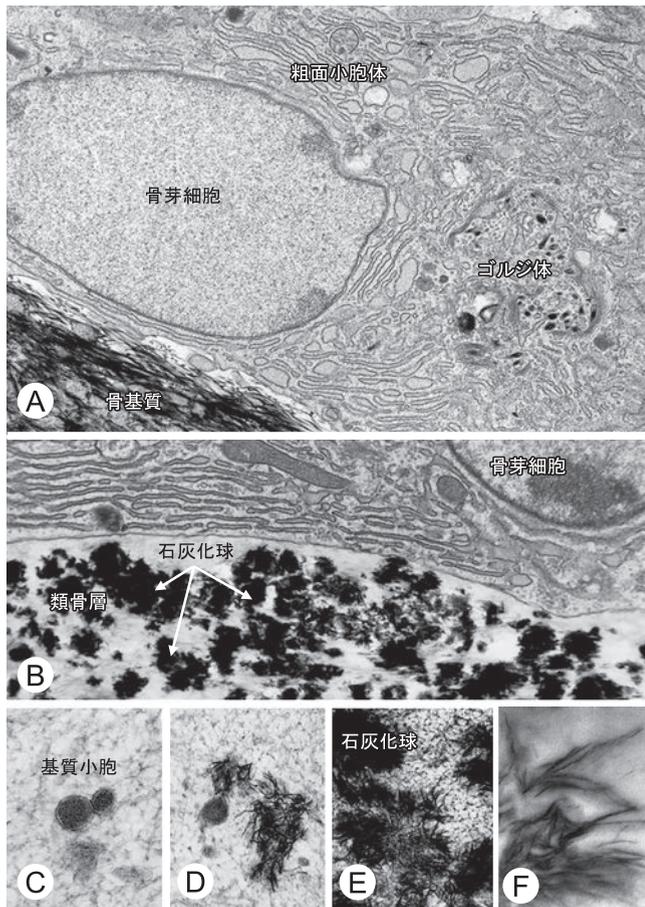


図3 骨芽細胞および骨基質石灰化の透過型電子顕微鏡像
 A: 活性型骨芽細胞を透過型電子顕微鏡で観察した所見。細胞内には多数の粗面小胞体やゴルジ体を観察することができる。ゴルジ空胞にも重合された黒いコラーゲン線維を観察する。B: 骨芽細胞直下の類骨層には多数の黒い球状構造物(石灰化球)が観察される。C-F: 類骨層には基質小胞(C)が分泌され、内部で放射状に伸びた針状の石灰化結晶が基質小胞の外に露出する(D)。やがて、それらは石灰化球となる(E)。石灰化球は細い針状の結晶の集合体であることがわかる(F)。AとBは文献4)、C-Fは文献7)より改変。

4.2 基質小胞におけるリン酸イオン・カルシウムイオンの輸送機構

基質小胞の単位膜には、アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase: ALPase), Na/Pi co-transporter type III, Ca²⁺-ATPase などの酵素や膜輸送体が備わり、PO₄³⁻やCa²⁺を基質小胞内に輸送すると考えられている(図4)。そのため、まず、組織液中のリン酸化合物からPO₄³⁻を遊離させる必要がある。その過程において、ピロリン酸合成酵素(ecto-nucleotide pyro-phosphatase/phosphodiesterase 1: ENPP1)が細胞外のヌクレオチド三リン酸(ATP)などから、ピロリン酸(PPi: 2個のリン酸が結合した構造)を切り離す。さらに、ALPaseによって、ピロリン酸は2つのPO₄³⁻に遊離し、基質小胞の膜に局在しているNa/Pi co-transporter type IIIによって基質小胞内に輸送されると考えられている。一方、

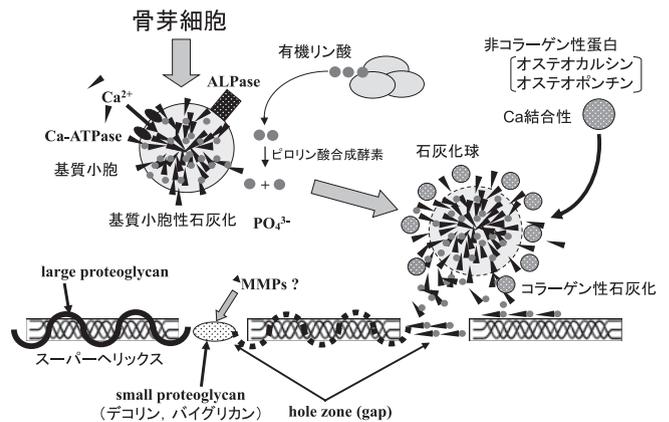


図4 骨基質石灰化の模式図

骨芽細胞は基質小胞とコラーゲン線維を類骨層に向かって分泌する。基質小胞の単位膜にはALPaseやCa-ATPaseが局在しており、それらによって基質小胞内にCa²⁺やPO₄³⁻濃度が上昇し、リン酸カルシウム結晶が析出してくる。それが成長して石灰化球へと変化する。一方、コラーゲン線維のプロテオグリカンが除去されて、石灰化球由来のCa²⁺やPO₄³⁻がコラーゲン性石灰化を開始してゆく(文献5)より改変。

Ca²⁺は細胞外では遊離したイオンの状態で存在しており、基質小胞に存在するアネクシンV(annexin V)がCa²⁺-ATPaseとして機能し、Ca²⁺が基質小胞内に輸送されるという。基質小胞に入り込んだPO₄³⁻やCa²⁺は、単位膜を構成するホスファチジルセリンなどのリン脂質に結合することで、単位膜の内側側に濃縮・保持される可能性が推察されている。

4.3 石灰化球の形成

基質小胞内に形成されたリン酸カルシウム結晶を透過型電子顕微鏡で観察すると、1つのリン酸カルシウムの結晶の塊は針状または細長いリボン状を呈している(図3)。基質小胞から出てきたリン酸カルシウム結晶塊は、1つ1つは放射状に、また全体としては球状に集積していることから石灰化球という。また、石灰化球を構成する1つのリン酸カルシウム結晶塊の周囲には、厚さ約1nmの有機性の鞘状構造(crystal sheath)が覆っている。これらの鞘にはオステオカルシン、オステオポンチンや骨シアロ蛋白が含まれており、内部の結晶成長を調節している可能性が高い。

特に、オステオカルシンは、ビタミンK2(メナテトレノン)の存在下でγ-カルボキシラーゼが作用することで、グルタミン酸残基(Glu)がγ-カルボキシルグルタミン酸残基に変換(Gla化)する。γ-カルボキシル化オステオカルシンはリン酸カルシウム結晶塊の周囲に結合し、有機性の鞘状構造を形成すると考えられる。なお、ワーファリン投与によってビタミンK2作用を抑制すると、オステオカルシンのγ-カルボキシル化が抑制されてしまい、リン酸カルシウム結晶塊が球状にまとまらず散在してしまうため、典型的な石灰化球を作り上げることができない。

4.4 コラーゲン性石灰化

基質小胞から生じた石灰化球からの石灰化結晶が周囲のコ

ラーゲン細線維に接触すると、そこから石灰化が波及し、コラーゲン性石灰化が誘導される。この過程をコラーゲン性石灰化という。

骨基質蛋白の主な構成物質はI型コラーゲン線維であり、骨基質の有機質の90%以上を占める。類骨層においては多量のI型コラーゲン細線維が存在するが、その周囲にはファイブロンクチンやテネイシンC、あるいは遊離型のヒアルロン酸が取り巻いている。コラーゲン細線維は、直径1.5 nm長さが約300 nmのスーパーヘリックス(3本の α 鎖のらせん構造)が僅かにずれて互いに平行に配列する。スーパーヘリックスの“ずれ”、すなわち「隙間」をhole zoneまたはgapというが、骨芽細胞から分泌されたばかりのコラーゲン線維には、デコリンやバイグリカンがhole zoneに存在しているという。

このようなコラーゲンの微細構造を踏まえて、通常、デコリンやバイグリカンがコラーゲンの石灰化を阻止しており、一方で、石灰化の誘導時期になると、デコリンやバイグリカンがhole zoneから除去されて、代わりに PO_4^{3-} と Ca^{2+} が結晶の核を形成するというhole zone theoryが古くから提唱されてきた。しかし、この仮説では、基質小胞性石灰化球とコラーゲン石灰化との関連性が説明できない。一方、石灰化球がコラーゲン線維に接触した箇所から石灰化が波及することを考えると、hole zoneではなくスーパーヘリックスを足場として石灰化が進むという考え方もある(図4)。このように、コラーゲン線維の石灰化については、いまだ議論の余地が残る課題であり、今後の解析が待たれる。

5. 骨芽細胞の前駆細胞

骨芽細胞の由来は、未分化間葉系細胞に求めることができる。未分化間葉系細胞は、まず、骨芽細胞になりうる骨原性細胞(osteogenic cell)へと分化する。この段階では、骨芽細胞のみではなく、また、軟骨、筋あるいは脂肪などへ分化する能力も有している。これらの骨原性細胞が骨芽細胞前駆細胞(osteoblast progenitor cell)、さらには、前骨芽細胞(preosteoblast)に分化すると、コラーゲン線維合成能やALPaseなどの基質石灰化に関与する様々な酵素を発現するようになり、最終的には、基質小胞を分泌する骨芽細胞に分化する。

骨芽細胞の分化においては、Runx2(Runt-related transcription factor 2)およびosterixがそのマスター遺伝子として考えられている。前骨芽細胞は、ALPaseのほかに、これらRunx2やosterixを発現しており骨芽細胞への分化が運命づけられているが、まだ、骨基質に定着し活発に石灰化骨基質を合成する段階にまで至っていない。前骨芽細胞を透過型電子顕微鏡で観察すると、活性型骨芽細胞と同様に粗面小胞体やゴルジ体を発達させているもの、あるいは、多数の小胞を含有し、細胞突起を樹状様に伸ばして破骨細胞や骨芽細胞と接触するものなどを観察することができる。従って、*in vivo*で定義されている前骨芽細胞とは、分化段階に幅があり

機能がやや異なる細胞群を総称しているのかもしれない。

前骨芽細胞には、骨芽細胞と同様に副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)や活性型ビタミン D_3 ($1\alpha,25(OH)_2D_3$)などの受容体が発現している。また、前骨芽細胞は、RANKL(receptor activator of NF κ B ligand)という破骨細胞の分化誘導因子を細胞膜上に発現する一方、破骨細胞前駆細胞(前破骨細胞preosteoclast)はそれと結合する受容体(receptor activator of NF κ B: RANK)を細胞膜上に有している。よって、前骨芽細胞のネットワークの中で破骨細胞の前駆細胞と前骨芽細胞が細胞間接触によりRANKシグナルを破骨細胞前駆細胞に伝える可能性が推察されている。

6. 骨細胞の構造と機能

6.1 骨細胞の構造

骨細胞は、骨芽細胞自らが産生した骨基質に埋め込まれた細胞であり、骨基質内の骨小腔(osteocytic lacuna)という空間に存在している(図5)。骨細胞は多数の細胞突起を伸ばすが、それら突起は骨細管(osteocytic canaliculi)と呼ば

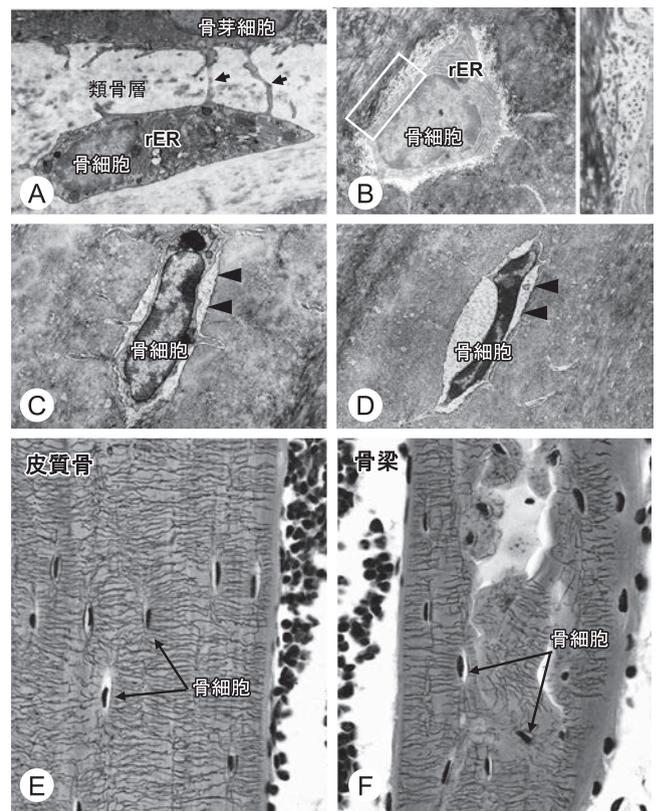


図5 骨細胞と骨細管系の走行

A-D: 骨細胞になったばかり細胞は(Aは類骨細胞, Bは石灰化基質の浅層に埋め込まれた骨細胞), 骨芽細胞と同様に、粗面小胞体やゴルジ体を発達させる。一方、骨基質内部深くに埋め込まれた骨細胞(C, Dとも成熟骨細胞)は細胞内小器官をあまり発達させない(矢頭は境界板)。E, F: 骨細胞は扁平化し(矢印)、その細胞体の長軸を骨の長軸方向に平行になるように局在する。また、骨細胞から伸びる骨細管はそれに対して垂直に走行する。文献6)より改変。

れる細い管を通して骨基質に張り巡らされている。骨細胞の細胞突起は、骨細胞どうしや骨表面に局在する骨芽細胞の突起とギャップ結合を介して連絡することで、骨細胞・骨細管系 (osteocyte lacunar-canalicular system) という機能的ネットワークを形成している。骨細胞は、皮質骨 1mm^3 あたりに 25000 個も存在し、その数は骨芽細胞や破骨細胞よりも圧倒的に多い。

骨細胞は、骨基質に埋め込まれた時期や深さによって、その細胞構造が異なる。骨基質に埋め込まれたばかりの骨細胞は発達した粗面小胞体やゴルジ体を有しており、ほとんど骨芽細胞と同じ機能を有していることから osteoblastic osteocyte と呼ばれる。また、類骨層に存在する骨細胞 (類骨骨細胞: osteoid osteocyte) はその周囲が石灰化球で囲まれているが、やはり、細胞内小器官は骨芽細胞に類似した構造を示す。一方、石灰化骨基質で取り囲まれた成熟骨細胞 (mature osteocyte) は、粗面小胞体やゴルジ体など蛋白合成に関わる細胞内小器官はあまり発達せず、細胞質の占める割合が少なくなり、いくつかのミトコンドリアや小胞などが観察されるにすぎない。

6.2 骨細胞・骨細管系

骨細胞の機能は骨細胞・骨細管系によるところが大きい。例えば、バイオメカニカルなシミュレーションを行うと、骨細胞・骨細管系は、骨に掛かる力学負荷の感知に役立つこと、また、骨細胞の細胞突起内部および突起と細管との間を利用して、物質輸送が行われる可能性が高い。このような骨細胞・骨細管系は、三次元的に規則的な配列を示すほど機能的であると考えられている。例えば、皮質骨では、骨梁の長軸方向と骨細胞の長軸が平行になり、骨細胞からの細胞突起は骨表面に垂直に終止している。透過型電子顕微鏡で観察すると、コラーゲン線維は束を形成して層状構造を形成するが、骨細胞の細胞突起はそのコラーゲン線維束に規則正しく接している (図 6)。一方で、骨細胞の細胞突起中にはアクチンフィラメントが発達していることを考慮に入れると、コラーゲン線維と骨細胞突起の規則的な立体関係は、突起内のアクチンフィラメントがコラーゲン線維の引っ張りやたわみを三次元的に感知するのに都合が良いと考えられる。

骨細胞・骨細管系は、 PO_4^{3-} や Ca^{2+} などの骨基質ミネラルやサイトカインなどの輸送にも関与することが推測されている。例えば、分子量 300 Da の蛍光物質は、軟骨基質内と同じ速度 ($3.3 \pm 0.6\text{ cm}^2/\text{sec}$) で輸送されるという。骨小腔と骨細管の表面積の総和は骨芽細胞が接している骨表面の総和の約 100 倍にも達するといわれ、従って、骨基質から容易に PO_4^{3-} や Ca^{2+} などの骨基質ミネラルが骨小腔や骨細管に流れ込む可能性が考えられる。このようなことを考えると、確かに、骨細管は骨基質ミネラルの輸送通路として役立っているのかもしれない。さらに、PTH や低カルシウム飼料を与えた初期の反応として、骨細胞が骨小腔の石灰化ミネラルを溶解し、骨小腔が拡大する現象が指摘されている。この現象は古くは Recklinghausen や Kind によって periosteocytäre osteolyse と

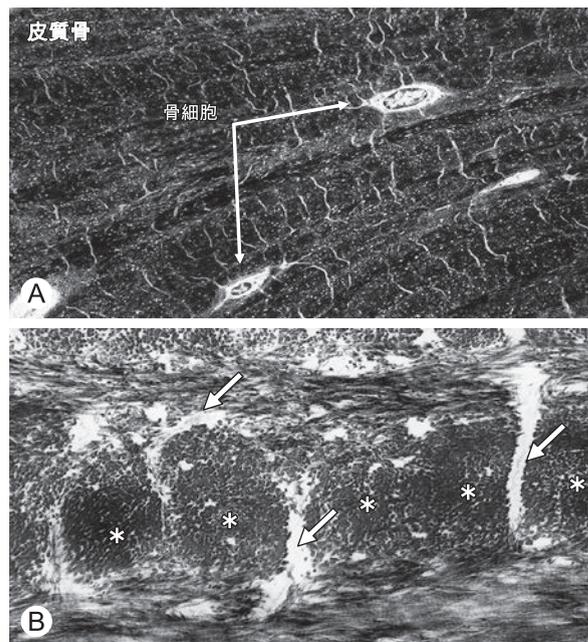


図 6 骨基質内のコラーゲン線維の走行

A: 皮質骨のコラーゲン線維の電子顕微鏡所見。黒く染め出されたコラーゲン線維は一定方向 (図の横方向) に走行しているように見え、骨細胞はその走行を妨げないように紡錘形状を示す。B: 骨細胞からの細胞突起 (骨細管: 矢印) はコラーゲン線維の束 (*) を囲むように接している。文献 2) より改変。

報告されてきたが、1960 年代に Belanger により骨細胞性骨溶解 osteocytic osteolysis へと発展・提唱されるに至った。近年、この現象に注目が集まっており、その解析が待たれる。

6.3 骨細胞が産生する因子

骨細胞が産生する重要な因子として、スクレロスチン (sclerostin), dentin matrix protein (DMP)-1, fibroblast growth factor (FGF)23 などがあげられる。FGF23 は骨細胞から産生され、腎臓の近位尿細管に作用することで血中リン濃度を抑制している。また、スクレロスチンも骨細胞から分泌され、骨表面に局在している骨芽細胞を抑制する。その機序として、Wnt シグナルを介して骨芽細胞の活性を亢進する可能性が述べられている。DMP-1 は主に骨細胞によって産生され、その蛋白局在は骨小腔および骨細管に一致している。DMP-1 は、リン酸カルシウム結晶に結合することから、骨細胞周囲の骨基質石灰化に関与することが示唆されている。

7. 破骨細胞の構造と骨吸収

7.1 破骨細胞の微細構造

破骨細胞は骨基質上で骨吸収を営む多核の巨大細胞である。破骨細胞の形態学的特徴として、骨基質に面する細胞膜の嵌入構造、すなわち、波状縁 (ruffled border) をあげることができる (図 7)。また、細胞質内には多数のミトコンドリア、核を取り巻くように分布するゴルジ体、大小様々な小胞や空胞が認められる。このような破骨細胞のマーカー酵素として、コラゲナーゼやゼラチナーゼとして機能するカタペ

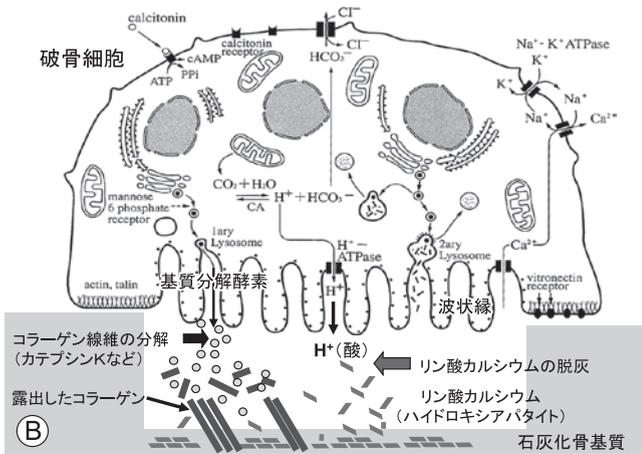
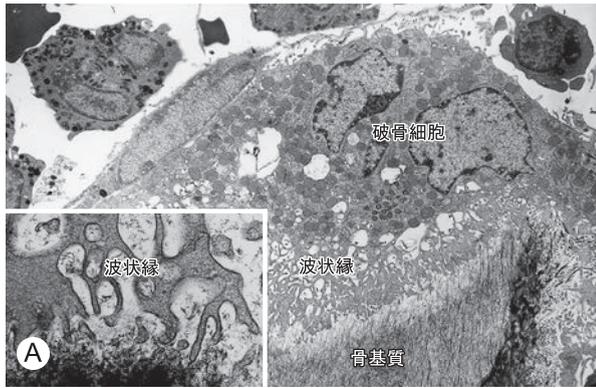


図7 破骨細胞の構造と骨吸収のメカニズム

A: 破骨細胞を透過型電子顕微鏡で観察した所見。骨吸収を行っている破骨細胞には発達した波状縁が認められ、その周囲には大小様々な空胞が観察される。枠内: 波状縁の間、および、その周囲の空胞に細かい針状結晶塊を認める。B: 破骨細胞の骨吸収の模式図。破骨細胞は波状縁から多量の酸 (H^+) とカテプシン K などの基質分解酵素を分泌する。酸は骨基質のリン酸カルシウムを脱灰し、カテプシン K などは露出してきたコラーゲン線維などを分解する。A は文献 3), B は文献 1) より改変。

シン K (cathepsin K) やマトリックスメタロプロテナーゼ-9 (MMP-9) のほか、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (tartrate resistant acid phosphates: TRAPase) をあげることができる。

破骨細胞は、古い骨基質あるいは物性的に脆弱な骨基質を認識して、その部位を吸収する。その後、骨芽細胞は、破骨細胞が吸収した部位に新しい骨基質を添加してゆく。つまり、破骨細胞が古い骨基質を除去し、骨芽細胞が新しい骨基質に置きかえる骨リモデリングが絶えず行われている。骨リモデリングにおいては、破骨細胞から骨芽細胞へ何らかの働きかけがあり、骨吸収と骨形成がバランス良く共役していると考えられる。これをカップリング (coupling) という。

7.2 骨吸収の微細構造学的機序

骨吸収を営む破骨細胞の直下は緩やかに陥凹しており、ハ

ウシッ窩 (Howship's lacuna) あるいは吸収窩 (resorption lacuna, resorption pit) と呼ばれる。破骨細胞は、波状縁の周りの明帯とよばれる領域によって骨基質と密着するため、波状縁と吸収窩とで囲まれた閉鎖された空間を作り上げることができる (図7)。破骨細胞による石灰化骨基質の吸収機構は、骨ミネラルの脱灰と有機成分の分解の2つに分けて考えることができる。骨ミネラルの溶解については、破骨細胞の細胞質内に存在するII型炭酸脱水酵素により H^+ が産生され、それが波状縁に組み込まれた液胞型プロトンポンプ V-ATPase によって吸収窩へと能動輸送される。このため、吸収窩は pH 3-4 の酸性環境となり、ハイドロキシアパタイトなどの石灰化結晶は脱灰される。一方、有機成分の分解については、cathepsin K や MMP-9 などの基質分解酵素を含む分泌顆粒が形成され、trans-Golgi network の細胞膜に存在するカチオン非依存性マンノース 6 リン酸レセプターによって波状縁まで輸送されて吸収窩に分泌される。従って、吸収窩は二次水解小体と同等な機能的微小環境を形成すると考えることができる。このように、石灰化結晶は細かな断片へ、また有機成分は不定形状構造へと分解されるが、吸収窩内で全て完結するわけではない。波状縁周囲には細かなミネラル結晶を含む空胞が観察され、さらに低分子へと分解されてゆくことが推測される。

8. おわりに

骨組織に存在する骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞の構造と機能を概説した。近年、骨は腎臓だけでなく、脾臓、肝臓あるいは中枢神経との機能的な関連性も指摘されており、様々な視点からの研究により、新しい機能が発見されると思われる。

文 献

- 1) 網塚憲生, 小澤英浩: 西沢良記, 白木正孝, 江澤郁子, 広田孝子 (編), カルシウム その基礎・臨床・治療, ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 20-34 (1999)
- 2) 網塚憲生: 日本骨形態計測学会誌, 13, 5-9 (2003)
- 3) 下村淳子, 網塚憲生: 新しい透析骨症, 日本メデイカルセンター, 東京, 107-115 (2003)
- 4) 網塚憲生, 李 敏啓, 前田健康: 下野正基, 前田健康, 溝口到 (編), 歯の移動の臨床バイオメカニクス—骨と歯根膜のダイナミズム—, 医歯薬出版, 東京, 59-76 (2006)
- 5) 網塚憲生, 李 敏啓, 下村淳子: 医学のあゆみ, 221, 5-13 (2007)
- 6) Sasaki, M., Hongo, H., Hasegawa, T., Suzuki, R., Liu, Z., Freitas, PHL., Yamada, T., Oda, K., Yamamoto, T., Li, M., Totsuka, Y. and Amizuka, N.: *Oral Science International*, 9, 1-8 (2012)
- 7) 網塚憲生: 脇田 稔, 前田健康, 中村浩彰, 網塚憲生 (編), 口腔組織・発生学第2版, 医歯薬出版, 東京, 306-327 (2015)