



生物実験センターによようこそ

萩原研究室～生物実験センター



萩原 啓実 助教授

骨に対しあなたはどんなイメージを持っているだろうか。おそらく多くの人は「体を支えるもの」と思っているのではないだろうか。確かにそれも重要な骨の役割ではある。だが、他にも骨には大切な役割があるのだ。それは「カルシウムを蓄える」というものである。この働きが損なわれれば、さまざまな病気を引き起こしてしまう。

ここ萩原研究室では、このような骨についての研究を進めている。やがては医療に結びつける事が目標だ。それでは具体的な研究内容を紹介していこう。



骨のでき方

よく「大人になると身長は伸びない」という。これは言い換えれば「大人になると骨は伸びない」ということである。なぜある時期を境に骨は伸びなくなるのか、それは骨の形成と深く結びついている。それではまず骨はどのようにできているのか説明しよう。

骨の形成の仕方は二通りある。一つは頭蓋骨など殻のように広がる骨、もう一つは背骨など直線的に長く伸びる骨である。そして、この二種類の骨は作られ伸びていく過程が違うのだ。骨は骨芽細胞という細胞が作っていくのだが、前者は軟骨の形成を伴わずに骨芽細胞が直接骨を作っていく。こうしてできた骨は一度形成されると大きさはほとんど変わらない。頭の大きさが子供の頃からあまり大きくなるないのはこのためである。それに対し後者は図1のように最初に軟骨ができる。軟骨は増殖度が高く、成長板というところから伸びていき、やがて軟骨は骨芽細胞によって硬い骨に置き換えられる。ところで、この成長板があるかぎり骨は伸びることができるのだが、普通は成長板は18歳を過ぎるあたりでなくなってしまう。そして成長板がなくなるともう骨は伸びなく

なる。このため「大人になると身長は伸びない」のである。

骨はこうして形成されるのだが、その骨もいつも同じ骨ではない。骨を溶かす細胞を破骨細胞といい、次頁の図2のように骨は破骨細胞に溶かされ、骨芽細胞により再び形成されることを繰り返している。なぜこのようなことが起こるのか、その原因の一つはカルシウムにある。

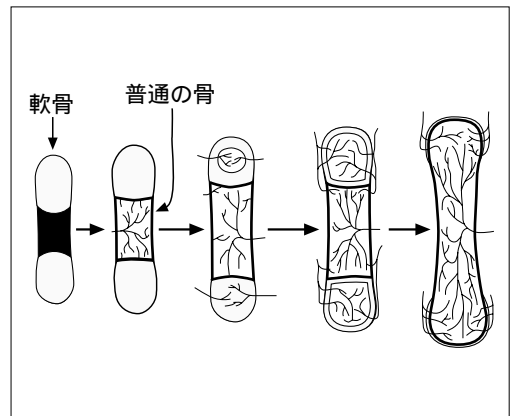


図1 軟骨を伴う骨の形成の仕方



できた骨が溶けてまたできる

健康な人であれば血液中のカルシウムの濃度は常に約10mg/dlに保たれている。そのメカニズムは次の通りだ。血液中のカルシウムが足りなくなると「カルシウムを補いなさい」という指令が副甲状腺という器官から出る。そして破骨細胞が活性化し酸と酵素を出して、骨を溶かしていく。骨の主成分であるリン酸カルシウムは分解され、カルシウムが血液中に分泌され足りない分を補う。血液中のカルシウム濃度が元に戻ったら「骨を溶かすのを止める」という指令が副甲状腺から出る。そして骨芽細胞が骨を元通りに修復していく。つまり骨のカルシウムを利用するのだ。骨がカルシウムを蓄えるとはこのことである。また、破骨細胞と骨芽細胞の活性のバランスが大切なのはいうまでもない。

例えば破骨細胞の活動が活発になりすぎると、骨芽細胞による骨の修復が間に合わなくなる。その結果骨のカルシウム濃度は下がり、骨はスカスカになり骨粗鬆症という病気を引き起こす。一旦この病気にかかると骨はもろくなり、ちょっとしたことでもすぐに折れてしまう。

反対に、骨芽細胞の活動が活発になりすぎるとカルシウムは骨に必要以上に蓄積される。これは過骨という状態であり、ひどくなると骨のリン酸カルシウムの濃度が高くなる大理石病という病気になる。図3を見て頂きたい。aは骨粗鬆症の、bは通常の、cは大理石病の骨の内部の様子を表している。aではカルシウムが少なすぎてわずかな衝撃にも耐えられなくなる。それに対しcで

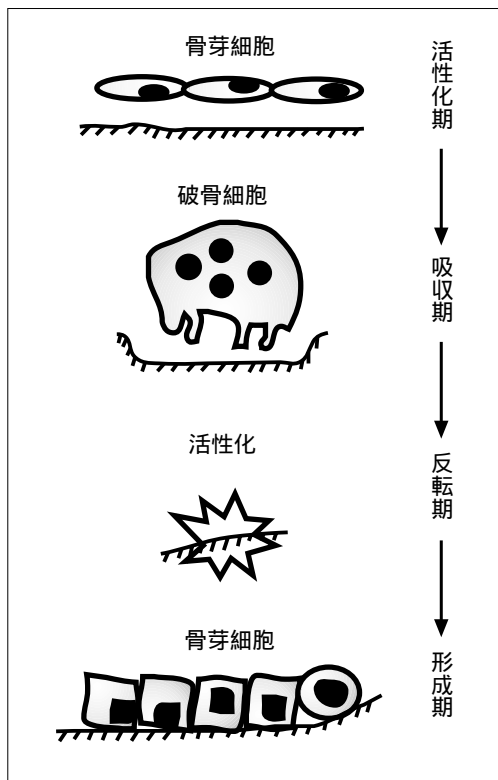


図2 骨が溶けてまたできる

は、骨は硬くなりすぎて弾力性を失い、やはり骨はもろく折れやすくなる。破骨細胞と骨芽細胞の活性のバランスが乱れると、このような症状が引き起こされるのだ。

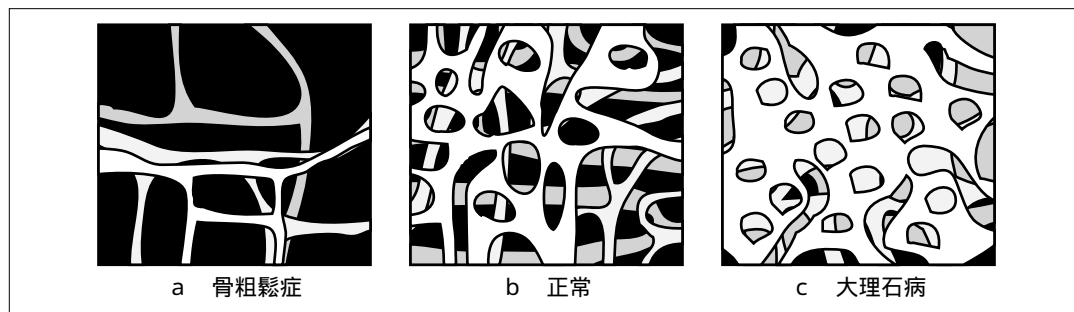


図3 骨の内部の様子



血管が硬くなる

前節で骨は骨芽細胞によって作られる、と書いた。骨が作られるとは、骨の細胞にリン酸カルシウムが沈着することである。このようにリン酸カルシウムが沈着する現象を石灰化という。正常な人ならば石灰化を起こすのは骨の他には歯だけである。ところがこの二箇所以外の本래石灰化しないところが石灰化することがある。そのことを正常と異なる位置で起きる石灰化という意味で、異所性石灰化という。ここで異所性石灰化の例を一

つ挙げよう。血液中のカルシウムが過剰になると、体外に排出しきれずに余分なカルシウムが血管に沈着することもある。図4のように血管の内側に骨と同様、リン酸カルシウムがべたっと張り付き、血管が固くなって動かなくなってしまう。血管は平滑筋細胞という細胞が伸びたり縮んだりして血圧を調節しているのだが、石灰化すると平滑筋細胞は動けなくなり、その働きも失われる。そして弾力を失った血管は破裂しやすくなるのだ。これは動脈硬化という病気である。それではこの異所性石灰化はなぜ起こるのだろうか。

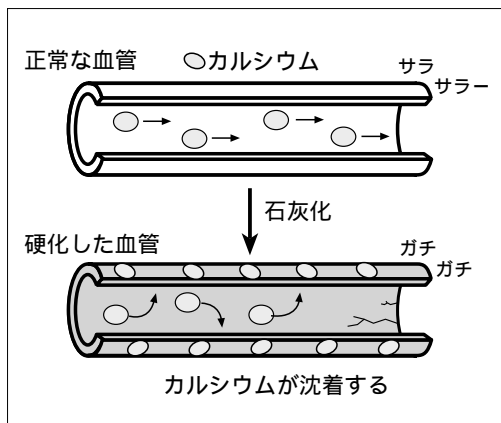


図4 血管の石灰化

骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、そして平滑筋細胞は間葉系細胞という同じ起源の細胞から分化した、一つのグループにまとめられる。下に細胞の分化について説明したコラムと図5があるので、参考にして頂きたい。間葉系細胞とはさまざまな細胞に分化する前の細胞であり、これに働く信号によってどの細胞に分化していくのかが変わる。ここで、正常な状態で石灰化するのは骨芽細胞と軟骨細胞なのだが、平滑筋細胞も石灰化の能力を隠し持っていると考えられる。これが異所性石灰化の原因である。普通の状態では何かが働いて機能しないようになっているのだが、一旦何か

細胞の分化について

人間はもともと一個の受精卵からできている。そこから分裂を繰り返し細胞は数え切れないほどに増えていくわけだが、ただ同じ細胞が増えていくわけではない。増えていく過程で、たとえば筋肉の細胞、脂肪の細胞など様々な種類の細胞に変化していく。そして筋肉の細胞は動く、脂肪の細胞は脂肪を蓄える、などその細胞に応じた特殊な機能を持つようになる。そのように細胞が変化していくことを分化という。そして、このように細胞が分化していくためにはある信号が必要である。信号とは「何々に分化しなさい」という命令を持っているものと考えればいだろう。信号が働きその刺激を細胞が感じ取って、命令に従い分化していく。つまりどのような信号が働くかによって、分化する先が変わってくるのだ。これによ

り一個の受精卵から始まり、いくつも枝分かれをして人間の複雑な体ができている。

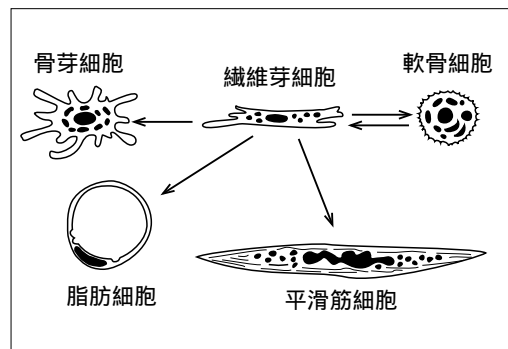


図5 細胞の分化

の刺激を受けるとその平滑筋細胞は隠された能力を発揮するのだ。

他に異所性石灰化の例として乳ガンなどがあ



医療への第一歩

今まで骨の代謝や石灰化の仕組みについて説明してきたが、仕組みがわかっただけではまだ不十分である。そこから医療に応用し役立てることこそが萩原研究室の最終目標である。この節ではそのための研究をいくつか紹介していこう。

生活習慣病といわれる病気がある。今までに触れた骨粗鬆症や動脈硬化などの病気はその一例で、他にも高血圧症や糖尿病などがある。これらの病気は同時にいくつもの症状を起こしやすい。例えば骨粗鬆症を引き起こす原因の一つに高血圧がある、といったように、一つの病気にかかると他の病気も引き起こすことが多い。このことから、生活習慣病を引き起こす共通の原因があるのかもしれない、と考えられる。萩原研究室では、血圧を調節するホルモンと骨形成との間の関連を調べている。その結果、血圧を上げるホルモンは骨形成を抑制し、血圧を下げる信号は骨形成を促進することを見つけており、そのメカニズムを研究中である。

また、骨を溶かす破骨細胞の分化や活性化には破骨細胞分化誘導因子というタンパク質が必須で

る。いずれにしても、石灰化のメカニズムを解明することは、いろいろな病気の治療法の確立へとつながっている。

ある。萩原研究室ではこのタンパク質の発現を誘導するメカニズムを調べており、アスコルビン酸（ビタミンC）が調節しているのでは、と考えている。この研究は破骨細胞の異常な活性が原因である骨粗鬆症の、予防や治療に対する上でも重要だろう。

また第三節では石灰化について触れたが、石灰化の本質的なメカニズムはまだ研究の途中である。また、本来石灰化しない平滑筋細胞がどのようにして石灰化の能力を獲得していくのか、そのメカニズムはまだ解っていない。具体的な研究として、萩原研究室では動脈硬化における石灰化の原因を探る目的で、平滑筋細胞による石灰化のモデル系を確立し、石灰化を調節している物質を探索している。これらのメカニズムが解明されれば、それは正に医療への第一歩である。

このように現代の難病に対して、新しい治療法を確立するための土台となる研究を萩原研究室では行っている。他にも環境ホルモンなどその研究分野は広い。これからの時代に、萩原研究室のような研究はますます重要になっていくだろう。



生物実験センターと動物実験

最後に、萩原先生の所属している生物実験センターについて触れておこう。生物実験センターは7類生以外の学部生にはなじみの薄い長津田地区にある。国立大学では医学部以外で初めてできた本格的な動物実験の施設であり、生命理工学部の多くの研究室が、このセンターで使う動物を飼育しているのだ。

動物実験に欠かせないもの、それはなんといっても実験動物である。センターではもちろんそのための動物を飼っている。医学部関係の施設ではイヌ、ネコ、サルなどの大きめの動物もよく使われているのだが、このセンターではそこまで大きな動物は飼われていない。ウサギ、マウスといった小さな動物、ヒトデ、カエルなどの水棲動物が



生物実験センター 外観

このセンターの主な実験動物だ。そしてこれらの動物の飼育にも、その動物ごとにさまざまな工夫が心がけられている。たとえばウサギやマウスは余計な雑菌がつかないように、人間よりも清潔に飼われている。このように動物の環境を気遣うのも、すべて動物の犠牲を少なくするためなのだ。

動物実験に対し多くの人にはあまりいいイメージを持っていないのではないだろうか。確かに遺伝子操作されたために生まれつき奇形の動物や、ワクチンを作るため病原体を打ち込まれた動物など、痛々しい姿の実験動物もいる。そして実験に使われた動物の多くが安楽死されることも事実である。このような動物に対して、多くの人々が「かわいそう」という思いを抱くだろう。もちろん研究者自身も例外ではない。だが動物実験は必要不可欠である。なぜなら体の中は細胞や組織が絶えず相互作用して活動しているため、最終的に薬の効果を調べるときなど、どうしても実験をしなければ



ウサギの飼育室

れば確かめられないこともあるからだ。そのことは将来新しいどんな技術が開発されても変わらないだろう。だからこそこのセンターのような動物実験の施設がある。センターでは非人道的な実験を極力なくすための法規、指針が定められており、また実験動物の恐怖感や苦痛を和らげるよう努めている。

さらに、できる限り動物を用いた実験を行わないための努力も実践されている。培養細胞を使った実験、コンピューターで薬の効果を調べるなど、動物を使わなくてもできることは多い。また実験の精度を上げることにより、動物実験を無駄に繰り返すことを防げるようになってきた。実験動物が管理されて飼われているのも実験の精度を上げるため、ひいては動物の犠牲を少なくすることにつながるのだ。このように実験動物の倫理的な問題を向上させる努力は今までも、そしてこれからも続いていく。



水棲生物の飼育室

最近ではバイオテクノロジーに関する話題が盛んである。遺伝子操作された野菜は市場に出回り、クローン技術に関する法律が国会で審議されている。21世紀には現在の情報産業に代わり、生命工学が花形産業になるだろう、という声もある。そしてバイオテクノロジーが社会の中で重要な地位を占めていくにつれ、その指針や法規もさらに求められるだろう。

倫理観は国や地域によって違うため、動物実験をはじめとする数々の問題に関して一概にこうあるべきだとは言えない。しかしこの問題に更なる議論がなされ、一般の人々と研究者が互いに歩み

寄り、その間にある垣根を少しでも低くしていくことは必要だろう。月並みな意見ではあるが、少しでも多くの人にこの問題に関心を持って頂けたら、記事を書いた者として幸いである。

最後になりましたが、突然の取材に快く応じていただき、またわかりやすく説明して下さった萩原先生にこの場を借りて深くお礼を申し上げます。これからの先生の研究がますます発展することをお祈り致します。

(浅川 真路)

写真提供:生物実験センター