

オンチップバイオミネラリゼーションの実現にむけて

益田 泰輔

骨組織は、その形態を維持しながら常に新しい骨組織に置き換わるダイナミックな組織であり、成人では全骨格の3~5%は常に骨吸収(破壊)/形成を繰り返している。この、骨のリモデリングのメカニズムは、多核細胞である破骨細胞によるリン酸カルシウムの溶解やコラーゲンの分解に起因する骨組織の吸収と、骨吸収部位における骨芽細胞による骨形成によって説明される。また、 Ca^{2+} や PO_4^{3-} は骨芽細胞前駆細胞あるいは破骨細胞前駆細胞の増殖および分化に影響を与えることが知られており、血流から血管壁に侵入する白血球由来のマクロファージにより放出される Ca^{2+} が局所因子となり、骨形成に作用する可能性などが報告されている。これら骨組織を構成するが、力学(機械的)刺激やホルモンなどの生理活性物質を感受して応答し、骨の恒常性を制御していると考えられている。言い換えれば、この骨リモデリングのバランスが破綻すれば、さまざまな骨疾患の原因になる。

一方、骨のリモデリングは、周囲の力学的環境の変化に対する適応応答としても知られている。骨は、リモデリングにともなう構造変化に合わせて、身体を支持する構造体としての機能を維持している。特に、重力や歩行などのように生体が曝される力学的環境との間には密接な関係があり、たとえば、宇宙空間の微小重力環境下では、骨への力学的負荷の減少にともない、骨からのカルシウム溶出と骨量減少・骨質劣化が促進されることが知られている¹⁾。また、歯科矯正治療においては、矯正力が力学刺激として歯根膜/歯槽骨組織に感受され、圧迫側では破骨細胞の出現による歯槽骨の骨吸収が、牽引側は骨芽細胞が活性化による骨形成が生じて、歯が移動することが知られている²⁾。これらの知見が示すように、骨

のリモデリングにおける、破骨細胞、骨芽細胞、骨細胞に対する力学刺激の重要性は、これまで多くの研究が示唆するものであるが、その力学的な刺激に対する受容応答(メカノセンサ)機構は、いまだに明らかにされておらず、これらを系統的に理解することが、今後の鍵となる。

細胞レベルにおいて、これらメカノセンシング機構を明らかにする試みは、細胞へ力学刺激を負荷する細胞培養システムの開発とともに、2000年以降、精力的に行われている。成瀬らは³⁾、シリコン膜製のチャンバーに播種した細胞を水平方向に伸展させ、ストレッチ刺激を負荷する培養システムを開発し、力学刺激によりマウス骨芽細胞株MC3T3-E1の細胞内カルシウムイオン Ca^{2+} が急激に上昇することを明らかにしている。また、Koikeらは⁴⁾、真空陰圧による薄膜変形を利用して骨芽細胞に伸展刺激を負荷すると、その分化が促進されると報告している。一方で、Rubinらは⁵⁾、骨芽細胞の前駆細胞である骨髄細胞のreceptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL)発現を抑制することにより、破骨細胞の前駆細胞からの破骨細胞誘導が抑制されることを示している。近年、細胞培養システムは、微細加工技術を用いたマイクロ流体デバイスとの融合により、複雑で動的な細胞周囲の微小環境を生体外で再現することが可能になり、さらなる発展を示している。肺や腸といった器官の機能を再現したこれらの培養デバイスは、Organ-on-a-Chipと呼ばれ、長期観察に優れたバイオニックシミュレータとしても注目されている。同様のオンチップによる骨組織培養に関しては、上記で紹介した力学刺激負荷細胞培養システムや骨芽細胞や破骨細胞の共存培養系がそれぞれ個別で存在するのみで、複雑で動的な骨のリモデリングを再現し得るレベルのものはまだ見当たらない。

今後の骨の研究の発展には、マイクロ流体デバイスにおいて血流(毛細血管網)や、骨芽細胞と破骨細胞との共存、さらには力学刺激といった骨組織の微小環境を生体外で再現させ、それらがもたらすであろう、生体が骨という無機鉱物を作り出すバイオミネラリゼーションといった生化学現象を同時に評価しうるデバイスの開発(図1)が必要となってくるだろう。

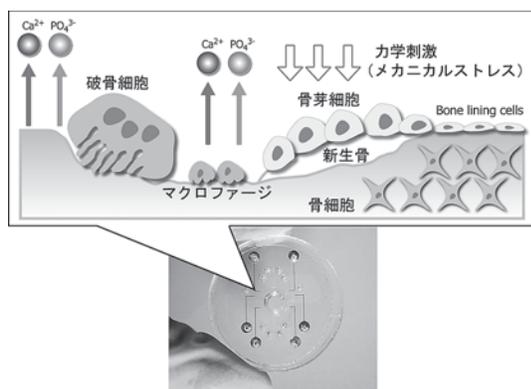


図1. マイクロ流体デバイス内で骨リモデリングの再現

- 1) 大島, 向井: *Clinical Calcium*, **18**, 1245 (2008).
- 2) 平下, 山本: 歯は動く, 医歯薬出版 (2006).
- 3) Danciu, T. E. et al.: *FEBS Lett.*, **536**, 193 (2003).
- 4) Koike, M. et al.: *J. Bone Miner. Metab.*, **23**, 219 (2005).
- 5) Rubin, J. et al.: *J. Biol. Chem.*, **278**, 34018 (2003).