

新 骨の科学

Bone Biology

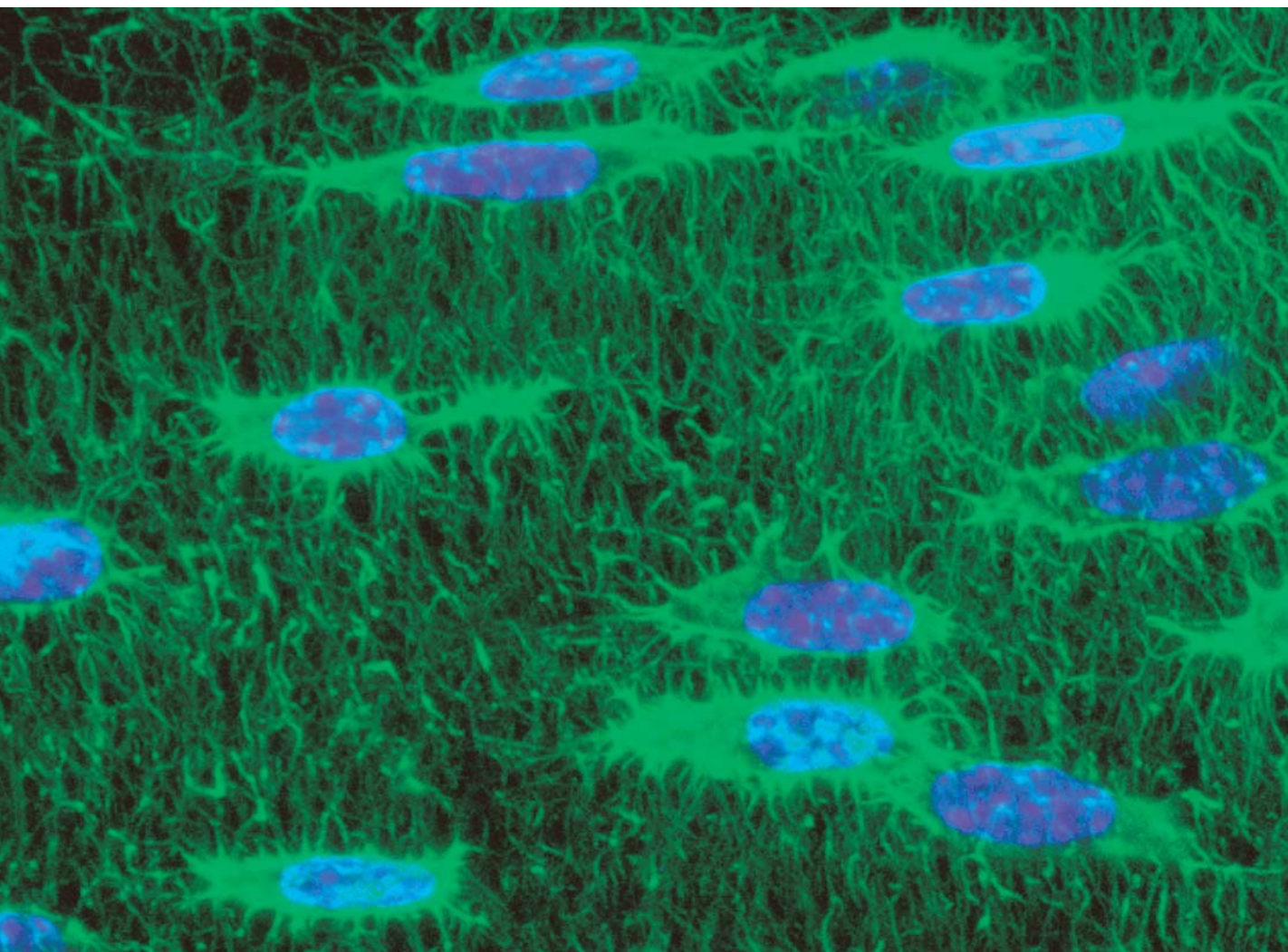
第2版

● 編著

須田立雄 小澤英浩 高橋榮明

● 著

田中 栄 中村浩彰 森 諭史
高橋直之 網塚憲生 遠藤直人 竹澤保政

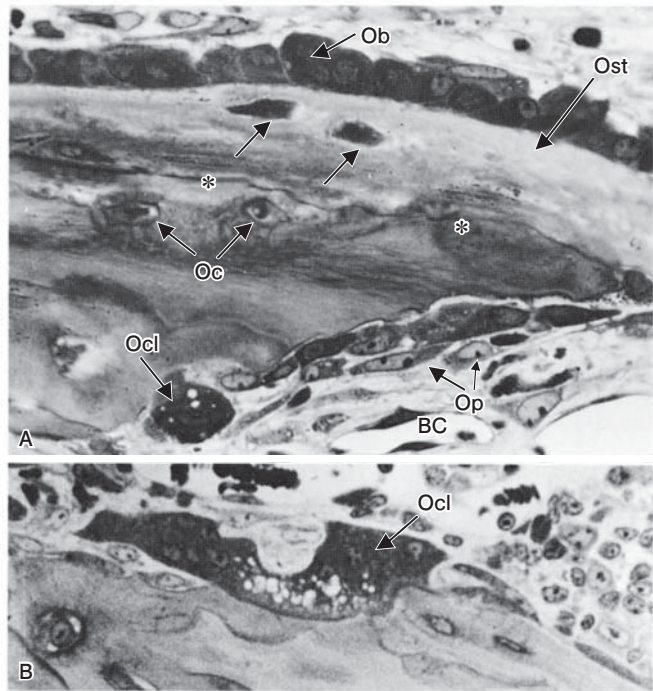


医歯薬出版株式会社

図2-12 ラット脛骨骨幹端骨梁

A：写真上部に単層に並ぶ骨芽細胞 (Ob) は立方状を呈し、核近傍にはよく発達したゴルジ装置をもつ。その骨面には幅広い類骨層 (Ost) が形成され、そのなかに幼若な骨細胞 (矢印) が埋め込まれている。この骨梁中にはいったん吸収を受けた名残を示す層板 (*) がみられ、また明瞭な境界線で境された骨小腔中には成熟骨細胞 (Oc) も存在する。形成面と反対の骨梁表面には骨吸収中の破骨細胞 (Ocl) と、吸収窩上には骨芽細胞や未分化間葉系細胞 (Op) が集まっている。BC：毛細血管。

B：破骨細胞 (Ocl) とハウシッブ窩。



骨表面の吸収窩あるいはハウシッブ窩 (Howship's lacuna) とよばれる浅いくぼみ中に細胞の一部を入れており、そこには後述する波状縁 ruffled borderが発達している。

以上3種類の細胞のほかに単核の破骨細胞前駆細胞や、未分化間葉系細胞や骨原性細胞が存在し、それぞれ破骨細胞や骨芽細胞に分化すると考えられている。骨芽細胞に分化する細胞の特徴は、染色性の弱い細長い核と、わずかに酸ないし塩基好性に染まる明るい細胞質をもち、骨内膜、骨膜内層、中心管内面や骨梁表面などに認められる (図2-12)。また、骨髄に存在する骨髄間質細胞も骨芽細胞に分化することが知られており、*in vivo*での骨芽細胞系細胞の分化制御機構についてはなお詳細な検討が待たれる。

5 骨の組織観察法とイメージング

骨の構造は、肉眼から元素レベルまでさまざまな形態分析装置の進歩とともに明らかにされてきた。骨や歯などの石灰化硬組織の微細構造を観察するためには、エックス線、CMR、CT、 μ CT、*in vivo* μ CT、 μ MRI、 μ PET、synchrotron light based μ CT、超音波USM、DXA、pQCT、エックス線回折などの非侵襲的観察や、光学顕微鏡、位相差顕微鏡、微分干涉顕微鏡、偏光顕微鏡、蛍光顕微鏡、蛍光分析顕微鏡、レーザー顕微鏡、FTIRイメージング顕微鏡、透過型電子顕微鏡、走査型電子顕微鏡、分析電子顕微鏡 (EPMA, EDX, EELS) 原子間力顕微鏡などの各種顕微鏡が組織・細胞レベルから分子レベルまでの高分解能観察・分析に用いられている。観察法も多様で、*in vivo*、*in vitro*での生体観察から、化学固定・物理固定 (凍結法)、研磨・薄

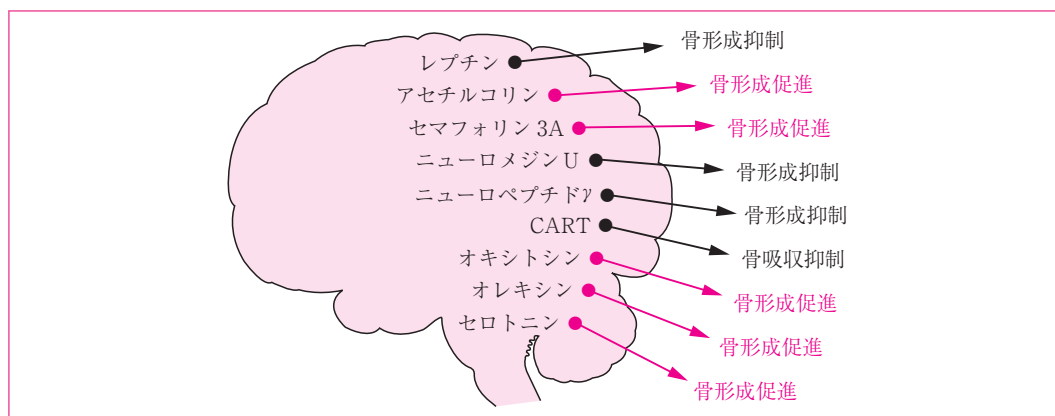


図9-2 神経関連因子の中枢を介する骨代謝調節

さまざまな神経関連因子が中枢を介し、あるいは末梢で骨代謝を調節している。神経関連因子の骨に対する主要な作用をまとめた。

梢で作用する。セロトニンは中枢より骨形成促進シグナルを末梢に送る。以上のように、さまざまな神経関連因子が中枢を介し骨代謝を調節している (図9-2)。

2 骨と臓腑・筋肉

2007年Karsentyらはマウスを用い、骨芽細胞が分泌するオステオカルシン (OC) は、全身性のエネルギー代謝を調節するホルモン作用をもつと報告した。OCは、膵臓β細胞のインスリン分泌を促進する。一方、インスリンは、骨芽細胞が発現するインスリン受容体 (InR) を介して骨形成と骨吸収を促進する。その結果、骨からOCの遊離が促進される。インスリンは骨組織でOCの産生と遊離を高め、骨由来のOCがインスリン分泌を高めるというポジティブなエネルギー代謝のループが存在する。さらにOCは、エネルギー代謝を調節するホルモン様作用を有する。

1 オステオカルシンとエネルギー代謝

1) オステオカルシンの構造とホルモン様作用

ヒトOCは、アミノ酸49残基よりなり、翻訳後にビタミンK依存性γ-グルタミルカルボキシラーゼにより、17, 21, 24番目のグルタミン酸残基のγ位炭素がカルボキシル化される (図9-3)。また、23番目と29番目のシステイン残基間でジスルフィド結合が形成される。γカルボキシグルタミン酸 (Gla) 残基をもつOCは負電荷が増すために、ヒドロキシアパタイトへの親和性が増大する。そのため、大部分のOCは骨基質中に取り込まれるが、一部は血中に放出される。血中のOCは、三つのグルタミン酸残基がすべてカルボキシル化されたOC (carboxylated OC, cOC) と低いカルボキシル化状態のOC (undercarboxylated OC, unOC) の二つの形態で存在する。このunOCに、ホルモン様作用が認められる。unOCは、①膵臓β細胞の増殖とインスリ

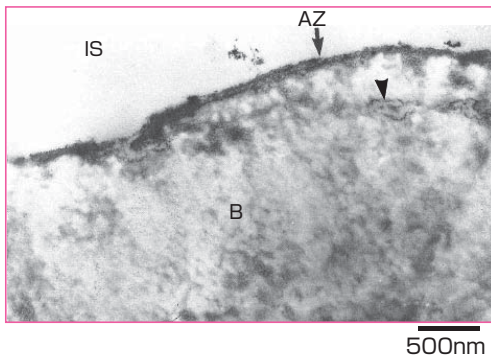


図14-3 チタン表面のオッセオインテグレーション
チタンをラット脛骨に埋入した28日後の透過型電子顕微鏡写真。チタン界面には透過性の無定形構造物 (AZ) が確認される。IS:インプラント, B:骨組織。(Ayukawa,Y et al.: An ultrastructural study of the bone-titanium interface using pure titanium-coated plastic and pure titanium rod implants. *Acta Histochem Cytochem*, 29 : 243~254, 1996)

よって、インプラントと骨組織との境界には20~50 nmのプロテオグリカン（タンパク多糖複合体）が存在することが明らかにされた（図14-3）。つまり、オッセオインテグレーションとは、線維性被包でも、アンキローシスでもない、チタンと骨が有機物質を介して間接的に接触するものであることが解明されつつある。

3 オッセオインテグレーションの獲得

では、有機物質を介する間接的な接触はどのような過程を経て獲得されるのであろうか。インプラント治療は顎骨にドリリングを施す外科的損傷を加えることから、オッセオインテグレーションの獲得は、骨折時における創傷の治癒機転に準ずるといわれている。しかしながら、骨折時における治癒機転と大きく異なるのは、母床骨側は創傷の治癒過程と同じように炎症期、細胞増殖期、仮骨形成期、リモデリング期（⇒第12章参照）を経て骨が新生されるのであるが、埋入されたチタン表面からもインプラント埋入4週後には線維性骨 woven boneの形成が認められること

である（図14-4）。通常みられる破骨細胞による骨吸収を経ず、いきなり骨芽細胞によって骨が新生されるミニモデリング（⇒第11章参照）がチタン表面で起こっており、この現象がインプラントの初期固定における重要な要因であることはいうまでもない。と同時に、ミニモデリングの現象はチタンに骨形成誘導能があることを示唆している。

では、どのようなメカニズムで破骨細胞を介さずに骨が新生され、オッセオインテグレーションが獲得されるのであろうか。オッセオインテグレーション



図14-4 インプラント体を埋入して4週後の所見
インプラント体に接合して新生骨がみられ、その表面に類骨と立方形の骨芽細胞が認められる（自然光）。（伊藤明美ほか：オッセオインテグレーションの形態学. *THE BONE*, 123(3) : 51~56, 2009 を改変）

表16-7 ASBMRタスクフォース2013 AFFの症例定義

本骨折は大腿骨小転子遠位直下から顆上部の直上までに生じる骨折と定義され、下記5つの大項目のうち、少なくとも4項目を満たすことが必要である。小項目は認められなくてもよいが、ときにこれらの骨折と関連を認める。

大項目

1. 外傷なし、立った高さからの転倒のような軽微な外傷に関連する。
2. 骨折線は外側骨皮質に始まり多くは横走するが、大腿骨内側に及ぶ際には斜め方向になる場合もある。
3. 完全骨折では両側骨皮質を貫通し、内側スパイクを認めることがある。不完全骨折では外側のみに生じる。
4. 骨折は粉碎なし、わずかな粉碎のみである。
5. 骨折部外側骨皮質の外骨膜または内骨膜に、限局性の骨皮質の肥厚（くちばし様“beaking”あるいは炎様“flaring”が生じる。

小項目

1. 骨幹部の全体的な骨皮質の肥厚
2. 片側または両側の鼠径部または大腿部の鈍痛またはうずく痛みといった前駆症状
3. 両側の不完全または完全大腿骨骨幹部骨折
4. 骨折の癒合遅延

ASBMR：American Society for Bone and Mineral Research米国骨代謝学会

大腿骨骨頸部骨折、転子下らせん骨折に連続する転子間骨折、人工関節のインプラント周辺骨折、原発性あるいは転移性の骨腫瘍および種々の骨疾患（たとえば骨Paget病、線維性骨異形成症）に関連する病的骨折などは含まない。2013年ASBMRタスクフォース改訂版より引用邦訳

（日本整形外科学会骨粗鬆症委員会：非定型大腿骨骨折診療マニュアル、日整会誌、89(11)：959～973、2015）

6 ロコモティブシンドローム

移動能力の低下である。運動器の障害により、介護・介助が必要な状態になったり、そうなるリスクが高い状態であり、骨量が減少し、骨が脆弱な状態である骨粗鬆症、関節軟骨や椎間板障害されている状態である変形性関節症や変形性脊椎症、ならびに筋量や神経活動の低下によるサルコペニア（筋肉減少症）がある。

① ロコチェック

ロコチェックの七つの項目のうち、一つでも当てはまる場合にはロコモティブシンドローム（以下、ロコモ）の可能性がある。ロコチェックは自己チェックの指標であり、診断基準ではない（表16-8）。

表16-8 ロコチェック

1. 片脚立ちで靴下が履けない
2. 家の中でつまずいたり、滑ったりする
3. 階段を上がるのに手すりが必要である
4. 家のやや重い仕事が困難である
5. 2 kg 程度の買い物をして持ちかえるのが困難である
6. 15 分くらい続けて歩けない
7. 横断歩道を青信号で渡りきれない

表16-9 ロコモ度テスト

1. 立ち上がりテスト：40、30、20、10 cm の台でそれぞれ可能か。両脚で、片脚で可能か
2. 2 ステップテスト：2 歩分の歩幅
3. ロコモ 25：この 1 か月間での状況についての質問とその回答

年齢相応の結果に達しているかを評価する。