

## 破骨細胞と関連病変

仙波伊知郎

鹿児島大学歯学部口腔病理学講座

## Osteoclast and related diseases

Ichiro Semba

Department of Oral Pathology, Kagoshima University Dental School  
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

### **Abstract:**

Osteoclast is an essential bone cell that is a supporting and driving force of bone function such as remodeling of tissue and calcium metabolism. Osteoclast represents heterogeneous morphology depended on functional activity according with local tissue microenvironment. A genetic and functional disorder of osteoclast directly causes metabolic bone diseases such as osteopetrosis and osteomalasia. Otherwise, in focal non-specific bone diseases such as direct cancer invasion and inflammation, osteoclast also play an important role for development of the diseases.

In the review, several examples of the microenvironment that may regulate osteoclast function in bone diseases are represented and discussed. In a case of adult type osteopetrosis, genetically malfunctioned osteoclasts recovered morphologically and functionally in the inflammatory lesion of mandibular osteomyelitis. The genetic disorder may present in a functional control pathway that cross-talking with an inflammatory signaling pathway. Another example, direct bone invasion by oral cancer induced high activation of osteoclasts in the area faced to the cancer foci. The process of osteoclastic activation in the cancer invasion site was directly reduced by irradiation therapy. Finally, in an inflammatory animal model, highly activated osteoclasts showed large and multinucleated morphology even if they detached from bone surface.

The evidences suggest local tissue microenvironment of osteoclast is an essential determinant for not only osteoclastogenesis but also functional activation of mature osteoclast. While, as functional depressing mechanism, control of apoptosis in osteoclast is suspected. Further investigation for factors of microenvironment that regulate osteoclast function and morphology in bone diseases is required.

**Key words:** osteoclast, microenvironment, osteopetrosis, cancer, inflammation.

## I. はじめに

破骨細胞は骨組織固有の細胞で、骨芽細胞と協調して骨組織のリモデリングとともに血中カルシウム濃度の恒常性の維持に関与し、骨組織の持つ支持機能とカルシウム濃度調節機能を担っている。従って破骨細胞の機能に異常が生じると骨組織の機能や形態異常を来し、いわゆる骨代謝性疾患が生じる。遺伝性疾患としては大理石骨病があり、また、副甲状腺機能亢進症などのホルモン異常に伴う骨病変などとともに、閉経期の女性に見られる骨粗鬆症にも関与している。一方、骨組織に炎症や腫瘍が生じた際にも破骨細胞は病変形成に大きな役割を果たしている。本稿では破骨細胞に関連する幾つかの病変を取り上げながら、破骨細胞の形態と機能について、特に破骨細胞の機能を調節する微小環境について考えたい。

## II. 破骨細胞

破骨細胞の発生・分化機構は近年まで謎に包まれていた。骨組織固有の細胞ではあるが、中胚葉由来の骨芽細胞とは異なり、血液幹細胞から分化する。単球マクロファージとは形態的、機能的に近縁であるが、最終分化には M-CSF などのサイトカインだけでは不十分で、いわゆる間質細胞との接触が必要であり、骨組織の微小環境下で最終分化が生じる<sup>1)</sup>。また、この過程に関与するシグナル経路が近年明らかになり (RANK と RANKL)<sup>2)</sup>、骨芽細胞の分化に必須の転写因子 (Cbfa1) の発見<sup>3)</sup>と相まって、骨組織固有の細胞の発生・分化機構が明らかになりつつあるといえる。

破骨細胞の機能は骨基質を脱灰し、分解・吸収することであり、その機能によってミネラルの代謝と骨組

織のリモデリングに関与している。この骨吸収能は破骨細胞の細胞形態と密接に関連して営まれている。即ち骨基質に面する細胞膜が刷子縁と呼ばれる構造に特殊化し、また、その周囲を取り巻く透明帯の形成によって骨表面に密閉空間を形成し、細胞外にあたかも細胞内小器官の水解小体内部の様な環境を作り出している。また、活発に細胞移動を行いながら骨表層を吸収する。走査電子顕微鏡で見ると、破骨細胞が複数の偽足を伸ばし、また細胞体も伸長し、活発に移動しながら骨吸収を行っている事が判る。(図1)

この様な破骨細胞の骨吸収能は生理的にはカルシウム代謝と骨組織のリモデリングという両面から調節を受けている。カルシウム代謝に関与するカルシトニン、副甲状腺ホルモン、活性型ビタミンD<sub>3</sub>などのホルモンによって破骨細胞の機能もある程度は調節を受けるが、生理的な条件下ではカルシトニンがカルシウム代謝に果たす役割は大きくはないと考えられている<sup>4)</sup>。一方、骨組織のリモデリングは骨芽細胞による骨形成とのカップリングが重要であるが、骨吸収を行う場所の選択機構と吸収量の調節機構、および吸収量と同量の骨形成を行う機構などは不明である。生理的条件下では調節の主役は骨芽細胞あるいは骨細胞にあると考えられているが、病変部では生理的な調節機構とは別の経路からも破骨細胞の機能亢進や抑制が生じていると考えられる。しかし、現時点ではこれらの破骨細胞の機能調節機構に関する知見は断片的なものであるにすぎない。

破骨細胞の形態は機能と密接な関連を有するにも関わらず、骨という硬組織の表面に存在する事から、形態を定性的、定量的に観察することが困難であり、こ

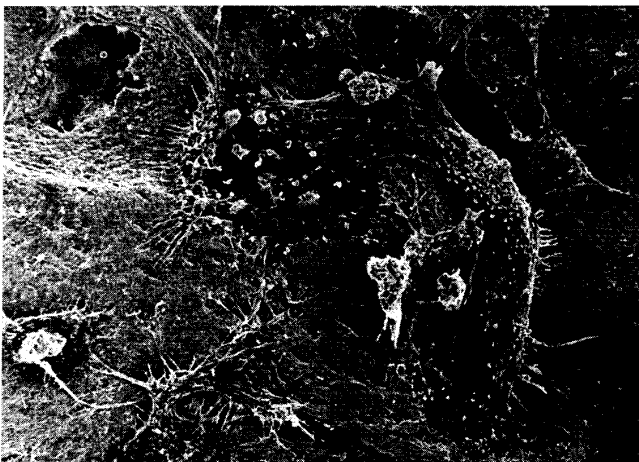


図1 : Scanning electron microscopic figure of osteoclast on a rat calvarium surface. (original x1000)



図2 : Cultured osteoclast on plastic dish derived from mouse bone marrow culture. (original x40)

れまでに蓄積された組織所見は乏しく、多くは培養系での知見である。また、マウス骨髄組織由来の細胞の混合培養によって得られた破骨細胞では、シャーレ上で細胞体が大きく広がり、全周にわたって多数の偽足の伸長が見られ、組織上で見られる形態とは大きく異なる(図2)。また、破骨細胞は骨表面で活発に骨吸収を行っている時には比較的固定しやすいが、吸収窩を形成していない場合や骨表面から離れた場合は形態的特徴を失う事から、破骨細胞の消長に関する知見も乏しい現状である。

### Ⅲ. 大理石骨病における破骨細胞

#### A. 大理石骨病

大理石骨病は破骨細胞の機能不全によって生じる骨系統疾患で、組織変化としては骨硬化が主な所見である。破骨細胞の機能である骨吸収が阻害され、骨のリモデリングに異常が生じ、骨は硬化しているにも関わらず脆弱で、易骨折性である。臨床的にはその他に骨髄機能不全(貧血、出血傾向など)や脳神経麻痺が見られるが、これらの症状も骨のリモデリングの異常によって骨髄腔が閉塞され、造血の場が縮小する事や頭蓋底の脳神経孔が狭小化する事によって生じる。大理石骨病は通常、早期発症型(常染色体劣性遺伝)、遅延発症型(常染色体優性遺伝)、中間型(常染色体劣性遺伝)、腎尿細管性アシドーシスを伴う型(常染色体劣性)の4型に分類されるが<sup>5)</sup>、これらの各型は遺伝様式も異なり、それぞれ異なる疾患単位と考えられ、従って大理石骨病は一つの疾患群としてとらえるべきである。

原因遺伝子については腎尿細管性アシドーシスを伴う型では、破骨細胞の骨吸収、脱灰に必要なプロトンの産生に関わる炭酸脱水素酵素Ⅱの欠損が知られている<sup>6)</sup>。早期発症型の一部の症例では破骨細胞のH<sup>+</sup>-ATPaseのα3サブユニットに変異が見いだされている<sup>7)</sup>。これと同様の遺伝子変異はマウスにおける大理石骨病の自然発症モデルであるocマウスにも見られている<sup>8)</sup>。一方、最近、エンドソームやライゾソーム膜の塩素イオンチャンネルの一つをコードしているCLCN7遺伝子に変異が見いだされ<sup>9)</sup>、同じ早期発症型でも異なった遺伝子の変異が見られる。さらに、破骨細胞の骨吸収機能に重要な働きをされると考えられているカテプシンKに異常があると濃化骨異骨症が生じる<sup>10)</sup>。

遅延発症型はX線所見の違いから更に二型が亜分類されているが<sup>11)</sup>、原因遺伝子は不明である<sup>12)</sup>。この

型は致死性である早期発症型とは異なり、成人期になって多発骨折などによって気付かれる事が多く、また、顎骨骨髄炎を併発することも多い。

遺伝子異常の検索には多数の症例を用いた家系調査によるアプローチが一般的であるが、発症頻度が少ない疾患では困難であり、機能異常の検索から推定される遺伝子にアプローチする事が必要である。しかし、ヒトの場合、一般に*in vitro*における機能異常の検索は容易では無く、各症例における詳細な組織形態の観察から機能異常を推定する事が重要になる。一方、破骨細胞の機能である骨吸収の異常を形態学的に捉えるためには、非脱灰標本による観察が欠かせないが、非脱灰標本作製の技術的困難性から、これまでに蓄積された所見は乏しいと云わざるを得ない。以下に自験例の遅延発症型TypeⅡ大理石骨病における所見について述べる。

#### B. 遅延発症型大理石骨病における破骨細胞

下顎骨骨髄炎の為に顎骨部分切除がなされた症例であるが、炎症巣の周辺部では大理石骨病に典型的な骨硬化性の組織像を呈していた<sup>13)</sup>。非脱灰標本を用いた微小軟X線による石灰化度の解析ではセメント線における高石灰化が見られ、免疫組織化学ではセメント線に一致してオステオカルシンの沈着が見られる。さらに、電子顕微鏡によるセメント線の観察では層板状を呈する不定形基質が見られ、正常な膠原線維は見られない<sup>13)</sup>。

一方、破骨細胞はその大きさが極めて大きくなり、

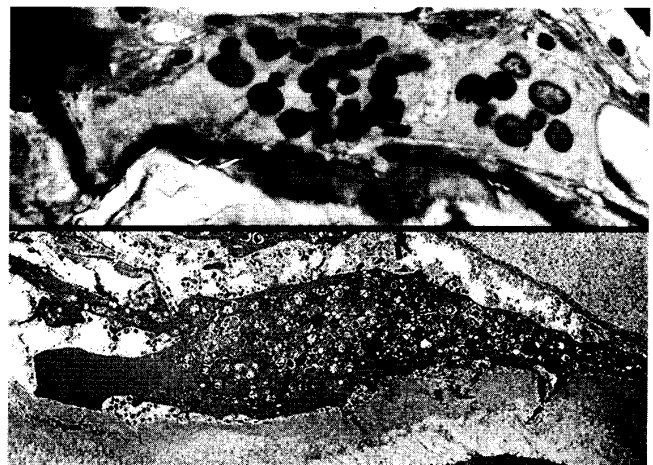


図3 : Up: large abnormal osteoclast by undecalcified preparation (original x40), Low: electron microscopic figure of abnormal osteoclast showing obvious clear zone and deficient in ruffled border formation. (original x1000)<sup>13)</sup>

細胞数の増加も著しい。これは破骨細胞の機能低下に対する代償性の変化であると考えられる。電子顕微鏡的には骨基質に面した破骨細胞の細胞膜では透明帯の形成とその部分での骨基質表面への接着は認められるものの、刷子縁の形成が不十分で、細胞突起も乏しい。細胞質には多数の水解小体が見られ、細胞内小器官を含んだものも見られる(図3)<sup>13)</sup>。

非脱灰染色標本で破骨細胞直下の骨基質を見ると、周囲の骨基質に比べ過染色性を呈し、過剰な脱灰が生じている事が判る。一方、破骨細胞が存在しない骨吸収面や、その後に骨形成が生じて内部に位置する吸収面、即ちセメント線では、より石灰化度が高くなっている。これらの所見は破骨細胞の脱灰能に異常があるというより、脱灰後の基質吸収に異常がある事を示唆している。電子顕微鏡所見でも破骨細胞直下の骨基質表面にはセメント線で見られた不定形基質の中に細線維状に断片化した膠原線維も見られる<sup>13)</sup>。

さらに、リモデリングに伴って形成された骨も正常な層板構造を示さず、骨吸収面に異常な膠原線維束が形成されており、骨形成の異常も見られた。これは破骨細胞の基質吸収機能の異常により、破骨細胞が骨表面に長く留まる様になり、過剰な脱灰が生じ、リモデリングに際して骨吸収に引き続いて生じる骨芽細胞による骨形成の場になるセメント線の形成異常と石灰化異常が生じ、骨形成にも異常が生じるものと考えられる。

### C. 炎症巣での所見

一方、下顎骨骨髓炎の病巣中心部では著しい炎症性細胞浸潤と骨吸収が見られた。炎症巣での破骨細胞の形態は上述の様な周辺部のものとは異なり、ほぼ正常の大きさで、刷子縁の形成や吸収窩の形成も見られた<sup>13)</sup>。即ち炎症巣では破骨細胞の形態と機能が正常に回復している事を示唆している。従ってこの症例における遺伝子異常は基質吸収機能の調節に関与する部分に存在する可能性があり、他のシグナル経路からのクロストークによって代償され得るものとも考えられる。さらに、この事は破骨細胞の機能と形態は密接に統御されていること、また、破骨細胞の機能は局所の微小環境によって調節されていることを示唆している。炎症巣という異常な環境下ではあるが、遺伝的に異常な破骨細胞の機能と形態が回復するという事は、遅延発症型大理石骨病に対する対症療法を考える際にも重要な示唆を与えていると考えられる。

さらに、未解明であるリモデリング時のカップリン

グ因子についても、炎症性サイトカインのシグナル経路とのクロストークを視野に入れた微小環境との関係について検討する必要があると考えられる。

## IV. 歯肉癌の顎骨浸潤に伴う破骨細胞の活性化

### A. 腫瘍の骨浸潤と骨代謝動態の解析

腫瘍の骨浸潤には骨破壊、吸収機能を有する破骨細胞の関与が重要であり、その機能の調節機構の解明は腫瘍の進展制御という観点からも重要である。破骨細胞の機能を賦活化する炎症性サイトカインなどと同様の因子を腫瘍細胞が産生する事が報告されているが<sup>14)</sup>、全身性の腫瘍随伴症候群としての高カルシウム血症を引き起こす因子(PTHrPなど)との関連など、不明な点も多い<sup>15)</sup>。また、破骨細胞の骨吸収能を抑制するカルシトニンの投与や骨吸収抑制効果が知られているビスフォスフォネートの応用が試みられているが<sup>16)</sup>、未だ不明な点が多い。

腫瘍の浸潤によって骨は破壊・吸収されるが、骨組織には反応性の骨形成も生じる為、骨組織における変化は生理的なりモデリングの変容として考える事もできる。骨形態計測法は個体における骨代謝環境を評価するために腸骨の比較的小さな生検材料を用い、主に海綿骨についての計測が最も良く行われている<sup>17)</sup>。一方、病変部における計測は計測部位の偏りを排除するために、比較的大きな標本で多数の部位を計測する必要がある。しかし、骨形態計測に耐える非脱灰大割標本の作製が困難である事から、病変部における骨形態計測を試みた研究は少ない。今回は重合収縮が比較

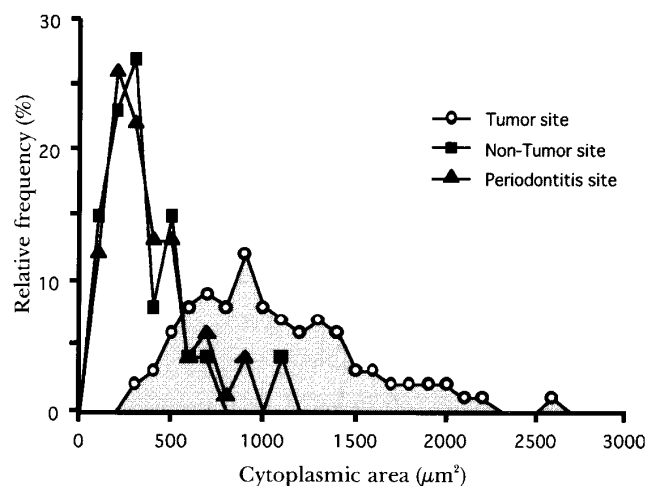


図4: Relative frequency distribution of osteoclast cytoplasmic area.<sup>19)</sup>

の少ないポリエステル系レジン（リゴラック）を用い、また緻密で硬い歯牙や皮質骨を含む顎骨の標本を作製する為に研磨標本作製法を改良し<sup>18)</sup>、顎骨に浸潤した歯肉癌症例における破骨細胞について、その形態と骨組織の変化を骨形態計測法を用いて解析した<sup>19)</sup>。

## B. 歯肉癌顎骨浸潤部の破骨細胞

破骨細胞の大きさは *in vitro* ではその活性度と相関すると考えられているが、生体内での計測はほとんど試みられていない。切片上の断面での計測はばらつきが大きいと考えられるからである。従って多数の計測結果を統計的に見る必要がある。しかし、実際に細胞核を含む断面での胞体の大きさの計測結果は非腫瘍部や慢性炎症部では予想外に均一であり、それに対して腫瘍部では有意に大きく、その分布は幅広い（図4）<sup>19)</sup>。一方、破骨細胞はその前駆細胞の細胞融合によって形成されると考えられているので、大きさと細胞核数の比率を見ると非腫瘍部や慢性炎症部では、細胞核の一個当たりの面積はほぼ一定であるのに対して、癌浸潤部ではその面積は大きく、核数の増加に伴い核一個当たりの面積も増加している<sup>19)</sup>。この事は腫瘍部では破骨細胞の大きさの増大は単に細胞融合によるだけでなく、機能の亢進に伴い大きくなっていることを示唆している。

全身的な因子によるリモデリング亢進時の骨吸収増加は破骨細胞数の増加によるが、癌浸潤部や慢性炎症部などの病変部では細胞数の増加に加え、成熟した破骨細胞の大きさを増大させ、機能亢進をもたらす微小環境因子があるものと考えられる（図5）<sup>19)</sup>。

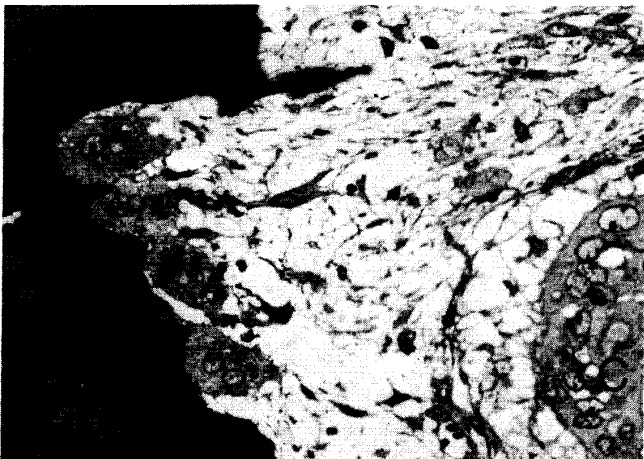


図5：Histological appearance of osteoclastic bone resorption mediated by invading carcinoma (C). (original x 40)<sup>19)</sup>

## C. 癌浸潤部の骨代謝動態の解析

歯肉癌（扁平上皮癌）に対する治療（化学療法と放射線療法）の効果を下里・大星による判定基準<sup>20)</sup>に基づいて組織学的に検索し、一方、各症例の癌浸潤部、非腫瘍部の骨代謝状況を骨形態計測の手法<sup>21)</sup>で評価した。

検索した症例全体で見ると癌浸潤部では非腫瘍部に比較して、骨吸収のパラメータの値が著明に増大し、骨形成のパラメータは減少していた<sup>19)</sup>。一般に骨吸収が生じるとリモデリングにおける骨芽細胞とのカップリング機構によって骨形成も増大するが、癌浸潤部では骨吸収が一方的に亢進し、骨形成と逆相関を示し、正常のカップリング機構が抑制されているものと考えられる。

このアンカップリングの状態について、更に個々の症例の治療方法（特に放射線治療）と治療効果について検討してみると、癌浸潤部では治療効果が低い症例、即ち癌細胞の活性が高いと考えられる症例では、治療効果が低い症例に比べて骨吸収が亢進しており<sup>19)</sup>、癌細胞の活性度と骨吸収には直接的な関係がある事が解る。一方、骨形成のパラメータは癌浸潤部では治療効果が低い症例では有意に抑制されていた。しかし、形態学的には癌浸潤部でも骨形成は少ないながらも見る事ができ、癌細胞の直接的な骨形成抑制機構を考えるより、破骨細胞の活性化の亢進とともに活性化の維持、継続による効果が大きいと考えている。腫瘍随伴症候群としてみられる高カルシウム血症の症例ではアンカップリングが報告されているが<sup>22)</sup>、検索した症例では癌による全身的な高カルシウム血症は見られておらず、非腫瘍部での骨代謝パラメータにも変動は見られない。従って癌浸潤部での微小環境が破骨細胞の活性化とその維持をもたらしているものと考えられる。その機構としてはアポトーシスの抑制が考えられるが、具体的な知見は得られていない。

## D. 治療方法による骨代謝動態の差異

更に放射線治療の有無により、このような癌の治療効果と骨代謝パラメータの関係について検索すると、癌浸潤部では放射線治療を受けた症例の方が、放射線治療を受けていない症例に比べて骨吸収が有意に低下し、癌の治療効果が高い症例群と同程度になっていた<sup>19)</sup>。一方、骨形成については、有意差は見られない。また、非腫瘍部ではこのような治療内容の違いと骨代謝パラメータに関して差異は見られない。この放射線治療の有無と癌治療効果の間には有意な相関は見られていない<sup>19)</sup>。従って放射線治療を受けた症例の癌浸潤部における骨

吸収の低下は癌細胞による破骨細胞の活性化が抑制された為ではなく、放射線の破骨細胞に対する直接的な作用と考えられる。今回は放射線の破骨細胞への直接作用が、どの様な機構で生じるのかについては検索していないが、破骨細胞のアポトーシスの促進作用についての検討が今後必要であろう。

この様に癌の骨浸潤における破骨細胞の活性化は癌細胞の活性化と密接な関係があり、特に成熟した破骨細胞を活性化し、その胞体の大きさを増大させる様な局所因子を癌細胞が産生しているものと考えられる。これまでに炎症性サイトカイン、プロスタグランジンなど様々な因子が提案されているが<sup>23)</sup>、破骨細胞の形成を促進するだけでなく、成熟した破骨細胞の機能を調節する因子は未だ不明である<sup>24)</sup>。また、通常の放射線治療によって破骨細胞が直接影響を受け、骨吸収の抑制に寄与している事が示唆されたが、長期間の放射線治療はかえって骨吸収を促進したとの報告もある。癌そのものの治療は当然癌による破骨細胞の活性化機序を抑制し、骨浸潤の抑制にもつながるが、歯肉癌など骨浸潤を来し易い場合には破骨細胞の機能を直接抑制する治療も考慮すべきで、成熟破骨細胞の機能調節機構の解明が必要である。

#### E. 癌の顎骨浸潤に付随して見られた所見

口腔癌の顎骨浸潤に付随して見られた破骨細胞に関連して注目すべき所見について付記しておく。進行した顎骨浸潤癌のX線所見として floating tooth が知られている。これは癌の浸潤に伴って骨吸収が顕著であるにもかかわらず歯根吸収がほとんど生じない為に癌組織中に歯牙が浮かんでいるように見える。組織学的にも歯根吸収を引き起こすいわゆる破歯細胞がほとんど見られない。この事は破歯細胞の発生と活性化の機構が破骨細胞とは異なっている事を示している。生理的、病的歯根吸収を引き起こす破歯細胞の発生と活性化には歯根膜組織が微小環境として重要な役割を果たしていると推測されるが、今後破骨細胞および破歯細胞の発生・分化、活性化を調節する微小環境の解明に際して重要な視点と考えられる。

#### V. 骨髄炎・関節炎の動物モデルにおける骨病変

炎症性骨吸収の主体は破骨細胞であり、特に急性炎症時に骨吸収が進行する事は辺縁性歯周組織炎の経過でも知られている。しかし、急性炎症時の組織採取は人体例では困難であり、形態学的知見を得る機会は少ない。一方、慢性炎症では組織像は病変によって多彩

であり、炎症性骨吸収の一般的なモデルを得る事は困難である。ここでは炎症性骨吸収における破骨細胞の役割を考える例として、きわめて特異的な炎症を引き起こす動物モデルの一例を取りあげる。

#### A. 動物系統に特異的な炎症モデル

結核菌の菌体成分が buffalo rat という系統にのみ特異的な骨髄炎、関節炎を引き起こし<sup>25)</sup>、その有効な菌体成分が Wax D であると言う事を見いだした<sup>26)</sup>。この際に見られる骨の炎症は、菌体成分の一回の皮下注射によって惹起され、その後持続性、進行性に継続する。注射部位である足底部に近接する趾骨、中足骨、足根骨などの骨髄炎と各関節を巻き込んだ病変を形成し、やがて既存の骨形態が失われ、著明な骨形成を伴い、足関節から遠位部が一塊となる特異的な骨病変となる<sup>26)</sup>。この様な炎症の発症機序の解明が待たれるが、持続する骨の炎症モデルとして骨の多彩な変化を観察する事が出来る。

#### B. 炎症巣における破骨細胞の活性化

この炎症モデルでは、初期には膿瘍形成に伴う既存骨の破骨細胞性骨吸収が見られ、病変の進行とともに関節軟骨の破軟骨細胞による破壊、骨髄炎に伴う骨破壊などが見られる。更に、炎症が持続し、既存の足底部の組織が全く失われて、肉芽組織が継続的に増殖し、その中に骨新生と骨吸収が繰り返される。齧歯類の正常骨組織では単核で、比較的小型の破骨細胞を見る事が多いが、この様に持続する炎症巣の中に見られる破骨細胞は多核で、胞体は大型化している。また、この炎症巣では骨表面に破骨細胞が存在するだけではなく、

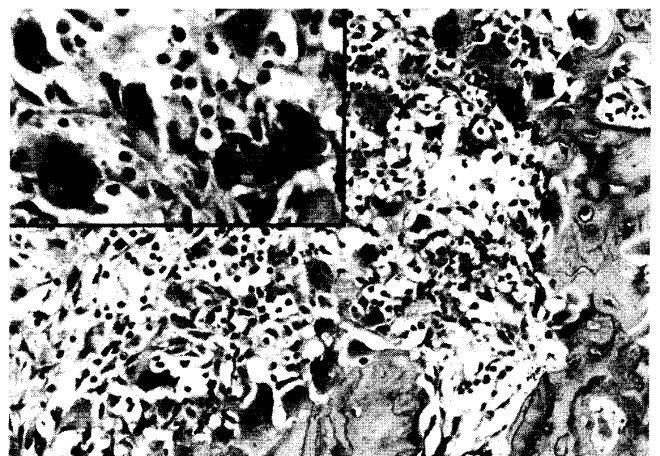


図6 : A lot of large sized osteoclasts in inflammatory lesion. insert: osteoclasts detached from bone surface. (original x40)

骨表面から離れて存在するものも多数見られる(図6)。その様な細胞は多核のマクロファージと区別することは形態的には困難であるが、骨表面に存在する細胞と連続的に存在しており、骨表面から遊離してもその形態を保っているものと考えられる。

一般に破骨細胞は骨表面から離れるとその形態的な特徴を失い、おそらくアポトーシスによって細胞死に至り、破骨細胞数の調節がなされていると考えられる。しかし、この破骨細胞の細胞死に関する知見は乏しく、その調節機構も明らかではない。*in vitro*では破骨細胞の延命因子の解析が試みられているが、破骨細胞活性化の調節機構との関係も含めて未だ不明である。この様な持続性炎症モデルを用いて、破骨細胞におけるアポトーシスの機序と炎症性の破骨細胞活性化機序に関する微小環境因子を明らかにできる可能性がある。

## VI. おわりに

本稿では破骨細胞に関するこれまでの歴史的研究を概観するというより、様々な病変における破骨細胞の形態学的な所見を中心に、その形態と機能を微小環境との関連について考察し、今後解明されるべき問題点を指摘した。

病変部では破骨細胞は生理的な機能時とは異なり、その形態と機能が大きく変化する。その変化は全身性の因子よりも主に局所組織の微小環境によって左右されているものと考えられる。また、特異な分化を遂げたと考えられる破骨細胞は歯根膜組織という微小環境でのみ形成される可能性もある。今後、この様な破骨細胞の発生、機能調節、アポトーシスなどを調節する局所の微小環境因子の解明が必要であり、その様な機構を踏まえた種々の治療方法が開発される事が期待される。

また、本稿では全身性の因子が重要な役割を果たす内分泌異常や腎疾患に伴う骨病変、腫瘍随伴症候群としての高カルシウム血症における破骨細胞の形態と機能などについては触れなかった。破骨細胞の機能を調節する微小環境を考える際に全身性因子との関係を考慮しなければならない事は論をまたないが、その点については別稿にゆずる。

## 文献

- 1) Udagawa, N., Takahashi, N., Akatsu, T., Tanaka, H., Sasaki, T., Nishihara, T., Koga, T., Martin, T. J. & Suda, T.: Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 7260-7264, 1990
- 2) Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Yamaguchi, K., Kinoshita, M., Mochizuki, S., Tomoyasu, A., Yano, K., Goto, M. & Murakami, A.: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 3597-3602, 1998
- 3) Komori, T., Yagi, H., Nomura, S., Yamaguchi, A., Sasaki, K., Deguchi, K., Shimizu, Y., Bronson, R. T., Gao, Y. H., Inada, M., Sato, M., Okamoto, R., Kitamura, Y., Yoshiki, S. & Kishimoto, T.: Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell*, 89, 755-764, 1997
- 4) Sage, J. M., Pond, W. G., Krook, L., O'Connor, J., Walker, E. F. Jr.: Bone metabolism in thyroidectomized young pigs. *Cornell. Vet.*, 59, 547-549, 1969
- 5) Shapiro, F.: Osteopetrosis. *Current clinical considerations. Clin. Orthop. Rel. Res.*, 294, 34-44, 1993
- 6) Sly, W. S., Hewett-Emmet, D., Whyte, M. P., Yu, Y-S. L. & Tashian, R. E.: Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, 2752-2756, 1983
- 7) Frattini, A., Orchard, P. J., Sobacchi, C., Giliani, S., Abinun, M., Mattsson, J. P., Keeling, D. J., Anderson, A. K., Wallbrandt, P., Zecca, L., Notarangelo, L. D., Vezzoni, P. & Villa, A.: Defects in *TCIRG1* subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat. Genet.*, 25, 343-346, 2000
- 8) Scimeca, J. C., Franchi, A., Trojani, C., Parrinello, H., Grosgeorge, J., Robert, C., Jaillon, O., Poirier, C., Gaudray, P. & Carle, G. F.: The gene encoding the mouse homologue of the human osteoclast-

- specific 116-kDa V-ATPase subunit bears a deletion in osteosclerotic (oc/oc) mutants. *Bone*, 26, 207-213, 2000
- 9) Kornak, U., Kasper, D., Bosl, M. R., Kaiser, E., Schweizer, M., Schulz, A., Friedrich, W., Delling, G. & Jentsch, T. J.: Loss of the CIC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell*, 104, 205-215, 2001
  - 10) Gelb, B. D., Shi, G. P., Chapman, H. A. & Desnick, R. J.: Pycnodysostosis a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science*, 273, 1236-1238, 1996
  - 11) Anderson, P. E., & Bollerslev, J.: Heterogeneity of autosomal dominant osteopetrosis. *Radiol.*, 164, 223-225, 1987
  - 12) Lian, J. B., Dunn, K. & Key, L.: In vitro degradation of bone particles by human monocytes is decreased with depletion of the vitamin K-dependent bone protein from the matrix. *Endocrinol.*, 118, 1636-1642, 1986
  - 13) Semba, I., Ishigami, T., Sugihara, K. & Kitano, M.: Higher osteoclastic demineralization and highly mineralized cement lines with osteocalcin deposition in a mandibular cortical bone of autosomal dominant osteopetrosis type II: ultrastructural and undecalcified histological investigations. *Bone*, 27, 389-395, 2000
  - 14) Mundy, G. R.: Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone*, 12, S1-6, 1991
  - 15) Barengolts, E., Buschmann, R., Shavrin, D. H., Abramson, E. C., Kukreja, S. C.: Effects of hypercalcemia-producing tumor extract and parathyroid hormone on osteoclast ultrastructure. *Acta Anat.*, 137, 160-164, 1990
  - 16) Yates, A. J., Oreffo R. O. C., Mayor K., & Mundy G. R.: Inhibition of bone resorption by inorganic phosphate is mediated by both reduced osteoclast formation and decreased activity of mature osteoclasts. *J. Bone Min. Res.*, 6, 473-8, 1991
  - 17) Eriksen, E. F., Axelrod, D. W. & Melsen, Flemming. Chap. 9, Bone remodeling in metabolic bone disease., In; *Bone histomorphometry.*, 51-67, Raven press, New York, 1994
  - 18) 仙波伊知郎：手術硬組織材料のマクロ非脱灰研磨標本の作製法と解析；骨・歯牙組織の病理検査法と研究技術の実際，永井教之編，学際企画，東京，1991
  - 19) Semba, I., Matsuuchi, H. & Miura, Y.: Histomorphometric analysis of osteoclastic resorption in bone directly invaded by gingival squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol. Med.*, 25, 429-435. 1996
  - 20) Shimosato, Y., Oboshi, S. & Baba, K.: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jap. J. Clin. Oncol.*, 1, 19-35, 1971
  - 21) Parfitt, A. M., Drezner, M. K., & Glorieux, F. H.: Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. *J. Bone Mineral Res.*, 2, 595-610, 1987
  - 22) Kukreja, S. C., Rosol, T. J., Shevrin, D. H. & York, P.: Quantitative bone histomorphometry in nude mice bearing a human squamous cell lung cancer. *J. Bone Mineral Res.*, 3, 341-6, 1988
  - 23) Todd, R., Chou, M. Y., Matossian, K., Gallagher, G. T., Donoff, R. B. & Wong, D. T. W. : Cellular sources of transforming growth factor-alpha in human oral cancer. *J. Dent Res.*, 70, 917-23, 1991
  - 24) Dyess, C. L., Carter, D., Kirchner, J. A. & Baron, R. E.: A morphometric comparison of the changes in the laryngeal skeleton associated with invasion by tumor and by external-beam radiation. *Cancer*, 59, 1117-22, 1987
  - 25) Ishizuki, S., Kanda, N., Kaneta, S & Fujihira, E.: Progressive foot swelling in BUF rats. A new animal model for screening of anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 271, 303-314, 1984
  - 26) Kawabata, Y., Semba, I., Hirayama, Y., Koga, T., Nagao, S. & Takada, H.: Wax D of mycobacterium tuberculosis induced osteomyelitis accompanied by reactive bone formation in buffalo rats. *FEMS Immun. Med. Microbiol.*, 22, 293-302, 1998