

# My Thesis (私の学位論文)

医歯薬学研究部

口腔顎顔面形態学分野

山下菊治

(主論文)

*Kikuji Yamashita and Tomomichi Takagi*

**Calcification preceding new bone formation induced by demineralized bone matrix gelatin.**

**Archives of Histology and Cytology 55 (1), 31-43 (1992)**

[本文へのリンク](#)

(副論文)

*Kikuji Yamashita, Yasuyuki Horisaka, Yasuo Okamoto, Yoshiyuki Yoshimura, Naoyuki Matsumoto, Jun Kawada and Tomomichi Takagi*

**Effect of bupivacaine on muscle tissues and new bone formation induced by demineralized bone matrix gelatin.**

**Acta Anatomica (Cells Tissues Organs) 141, 1-7 (1991)**

[抄録へのリンク](#)

※冊子体は蔵本分館に所蔵あり

*Kikuji Yamashita, Yasuyuki Horisaka, Yasuo Okamoto, Yoshiyuki Yoshimura, Naoyuki Matsumoto, Jun Kawada and Tomomichi Takagi*

**Architecture of implanted bone matrix gelatin influences heterotopic calcification and new bone formation.**

**Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 197, 342-347 (1991)**

[抄録へのリンク](#)

※冊子体は蔵本分館に所蔵あり

私は、徳島大学薬学部生化学教室で西田幹夫先生(当時助教授、そののち名城大学教授)のご指導の下、修士課程の2年間をホルモンの代謝研究に費やしました。当時、徳島県では甲状腺腫の患者さんが多く、その原因が飲料水中のマンガンイオンではないかという仮説の下、ラットにマンガンイオンを含んだ飲料水を与え、<sup>125</sup>I を投与して甲状腺重量や甲状腺中のホルモン分布の定量解析を来る日も来る日も行っていました。一方で、甲状腺ホルモンが作用した肝細胞中のエネルギー消費が、細胞内 ATP 量の変化として感知できるかという試みを行い、やはり毎日のように細胞内の ATP 量をフォトンカウンターで測定していました。当時の研究室では、まだ培養設備が整っていなかったため、時間との勝負で、細胞内の ATP 量の経時変化を詳細に計測しました。これらの一連の研究から、アイソトープやフォトン測定することで、細胞内のホルモン合成やエネルギー代謝の変化が手に取るようにわかるという不思議さから、研究の楽しさや奥深さにすっかり魅了されてしまいました。

大学院の2年生になった頃、川田純先生(当時教授、徳島大学名誉教授)から「君は大学院を修了

したら大塚製薬に行くか、歯学部の先生になるか、どちらが良い？」と尋ねられました。当時は、就活なるものではなく、おおらかな時代でした。歯学部の様子もわからないまま、とりあえず研究ができるのならと、即座に「歯学部の先生になりたいです。」と答えました。ちょうどこの頃、歯学部の第2口腔解剖学講座の高木知道先生（当時教授、徳島大学名誉教授）は形態学を主体とする解剖学講座でも生化学的な研究を取り入れたいとの希望があり、徳島生物学会で発表したことで何度かお話をさせて頂いていた私に白羽の矢が立った様です。このことがご縁で薬学修士号を取得して歯学部の助手になりました。初めて、歯学部長の竹田義朗先生（大阪大学、徳島大学名誉教授）から辞令を交付された日に、「君は人体解剖をしたことがないようだけれど、大丈夫かね？」とお尋ねになりました。「大丈夫です。」と答えたものの、根拠はありません。やるしかありません。それからの5年間は、1年の半分は1週間に4回の人体解剖学実習と組織学実習、歯形彫刻実習に出て、ほぼ毎日教科書やアトラスとにらめっこしながら、必死で学生と一緒に勉強していました。

そのころ、高木先生からある論文を手渡されました。Uristらの脱灰骨基質ゼラチンというものを腹直筋内に移植すると1週間で軟骨が誘導され、10日で軟骨の石灰化と骨形成が起こり、14日で骨髄が形成され、造血が行われるという衝撃的な内容でした。まだ、骨誘導因子の存在が知られていない頃の話です。この世界の中では骨の発生機構がすべて凝集されていて、おまけに血液までできるんです。骨格筋の中ですよ！驚きでした。まずは、種々の条件下での移植後1, 3, 5, 7, 10, 14, 21日の移植体を含む腹直筋の連続組織切片を毎日毎日染色して、観察しての繰り返しを半年間ぐらい続けて、ようやく何が起こっているのかが分かるようになってきました。また、一方で中山食品から牛の骨を10kgずつ頂いて、液体窒素で固めながら、ハンマーで砕き、タンパク質を抽出する毎日でした。この頃には、博士課程の大学院生の岡本康生君や堀坂寧介君が共同研究に来てくれて、恩師の吉村好之先生(当時助手、徳島文理大学教授)と一緒にハンマーを振るっていました。タンパク質を精製して骨誘導活性の本体となる生理活性因子を同定しようとするためです。まもなく遺伝子解析から、複数のBMP (Bone Morphogenetic Protein) の存在が明らかになり、この実験は消滅してしまいました。そのような状況下でも、骨誘導現象の解析から、骨誘導に先行する細胞が関与しない石灰化現象(Acellular Mineral Deposition : AMD)が起こることを見出し、この石灰化量と筋細胞の崩壊量が誘導骨の量に比例していることを明らかにしました。更に、このAMDは、筋肉の崩壊部位や脂肪粒にも石灰化が起こり、この機構はナノスペースセオリーに従っていることを明らかにしました。この発見によって動脈硬化や脳梗塞、種々の石灰化変性はこのAMDと同様の機構で引き起こされることが明らかになりました。また、軟骨芽細胞や骨芽細胞の起源は筋衛星細胞だけでなく、血管周囲細胞や、崩壊筋細胞である可能性を示しました。この実験結果だけでは、この時代の「細胞分化は元に戻らない」というバイブル的存在の鉄則を打ち破るには至りませんでした。多くの発見に出会うことができました。これに関連した発表論文の中から3報を選び、博士論文として提出しました。また、これらの一連の発見に対し、歯科基礎医学会賞を受賞しました。この研究は、私の宝物であり、さらに研究を進めたいと願っています。