

実習内容：支持組織 (2) 軟骨・骨・骨化	
SBO	<ol style="list-style-type: none"> 1. 軟骨の組織構造を説明しうる。 2. 硝子軟骨・線維軟骨・弾性軟骨の構造を理解し、それぞれが分布する主な器官を列挙できる。 3. 骨の組織構造を説明しうる。 4. 骨化の機構について説明しうる。
キーワード	<p>軟骨組織 cartilagenous tissue： 軟骨芽細胞、軟骨細胞、プロテオグリカンの捕水性、軟骨膜、硝子軟骨、線維軟骨、弾性軟骨</p> <p>骨組織 bone tissue： 緻密骨・海綿骨・骨髄腔・類骨質・研磨標本・脱灰標本・ハバース系・骨単位 osteon・ハバース層板・介在層板・ハバース管・フォルクマン管・骨膜 骨芽細胞 osteoblast・破骨細胞 osteoclast・骨細胞 osteocyte・骨細管</p> <p>骨化 ossification (骨形成)： 膜内骨化・軟骨内骨化</p>

1. 軟骨組織 cartilagenous tissue(軟骨 cartilage)

機械的な圧力に対する抵抗性に優れた組織(骨組織とは異なる組織である。)

軟骨組織は基質とそれを作る軟骨細胞からなる。軟骨は基本的に血管が発達しておらず、軟骨表面からの受動的拡散により栄養される。軟骨細胞は自ら作り出した基質に囲まれた小腔(軟骨小腔)に散在し、基質を維持している。

1. 軟骨組織の構成要素

1) 細胞成分

軟骨芽細胞 chondroblast: 軟骨の形成初期に活発な細胞分裂、基質の合成・分泌を行う。軟骨の成長・再生に関与。

軟骨細胞 chondrocyte: 軟骨基質によって囲まれた成熟細胞。基質の維持。

2) 基質 matrix (細胞外基質 extra cellular matrix)

線維性細胞間物質：膠原線維(主に Type II collagen、弾性線維)

無形細胞間物質：多量のプロテオグリカン proteoglycan (アグリカン aggrecan)

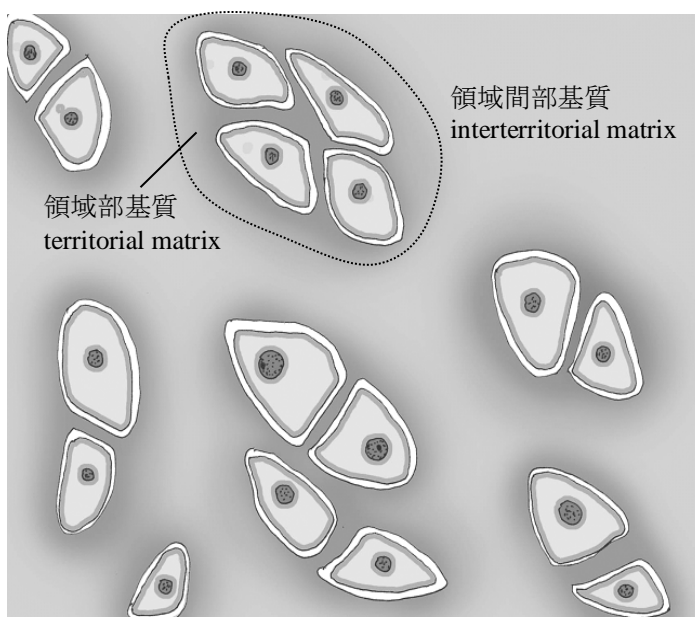
捕水性(水分子と結合)を有し、栄養物や代謝成分の拡散に有効。

*基質に血管は存在しない。(大きな軟骨では血管が進入することがある)

*基質成分の組成により3種類の軟骨

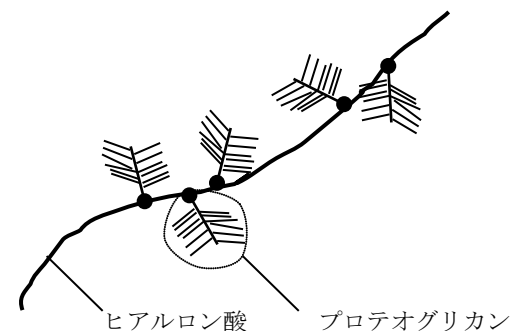
3) 軟骨膜 perichondrium

軟骨表面を被う交織線維性結合組織で、血管や軟骨芽細胞が存在する。



領域部基質にはプロテオグリカンが多く H&E 染色では塩基好性を示す。

*プロテオグリカン: コアタンパクにコンドロイチン硫酸などのグルコサミノグリカンが多数結合した糖タンパク。周囲にさらに多数の水分子を引きつける。



(硝子)軟骨組織の基本構造

無形細胞間基質の構造

2. 軟骨組織の種類

1) 硝子軟骨 hyaline cartilage

最も普通に見られる軟骨。発生中の骨の一時的な骨格。

肉眼的には光沢を有し、半透明な乳白色を呈する。

基質には膠原線維(type II collagen が構成)が束を形成せず、網状に配列。

* 膠原線維と線維間基質の屈折率が等しいので基質が均質無構造に見える。

分布: 鼻中隔、喉頭、気管、気管支、肋骨の胸骨端、長骨の関節面、発生中の骨。

2) 線維軟骨 fibrocartilage

強靱結合組織と硝子軟骨の中間型に相当→結合組織性軟骨

軟骨細胞の他に線維芽細胞を含む。軟骨膜を持たず周囲の結合組織に連続する。

基質には膠原線維(type I collagen が構成)が束を形成し、波状に走行。

分布: 椎間円板、関節円板、関節半月、恥骨結合、腱の停止部分。

3) 弾性軟骨 elastic cartilage

肉眼的には黄色で、透明度が高い。

基質には弾性線維が束を形成し、軟骨細胞の周囲で特に密(柔軟性)。

分布: 耳介、外耳道、耳管、喉頭蓋、喉頭軟骨の一部。

2. 骨組織 bone tissue

1. 骨の基本的構築

骨組織 { Ca 塩を多く含む細胞間質
骨細胞

硬く、抗屈曲性に優れた組織

中心部まで骨組織で締められるわけではなく
内部は骨髄が占める。

1) 緻密質 substantia compacta

骨幹・骨表面に分布

多くの脈管系により栄養される(後述)

2) 海綿質 substantia spongiosa

長幹骨の骨端部や短骨の内部を作る。

細い骨梁より形成され、

構築は力学的な力(力線)に適応して配列

3) 骨髄 bone marrow

骨幹部分や海綿質の骨梁同士の隙間を占める。

{ 赤色骨髄 造血性の細網組織
黄色骨髄 脂肪組織

加齢と共に赤色から黄色骨髄に置換される。

4) 骨膜 periosteum

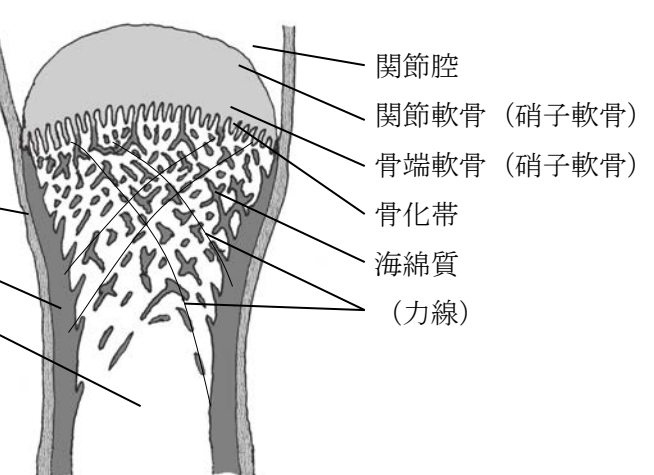
骨と骨周囲の組織を結合させる。

骨の発生・成長・再生に関与。

外側の「線維性骨膜」と内側の「骨形成層」

よりなる。

線維性骨膜は関節包へ連続する。



成長中の長幹骨の模式図

5) 関節軟骨 articular cartilage

骨端の関節面に存在する薄い硝子軟骨

6) 骨端軟骨 epiphyseal cartilage

成長期の骨に見られ、骨幹と骨端の骨組織の間に位置する。

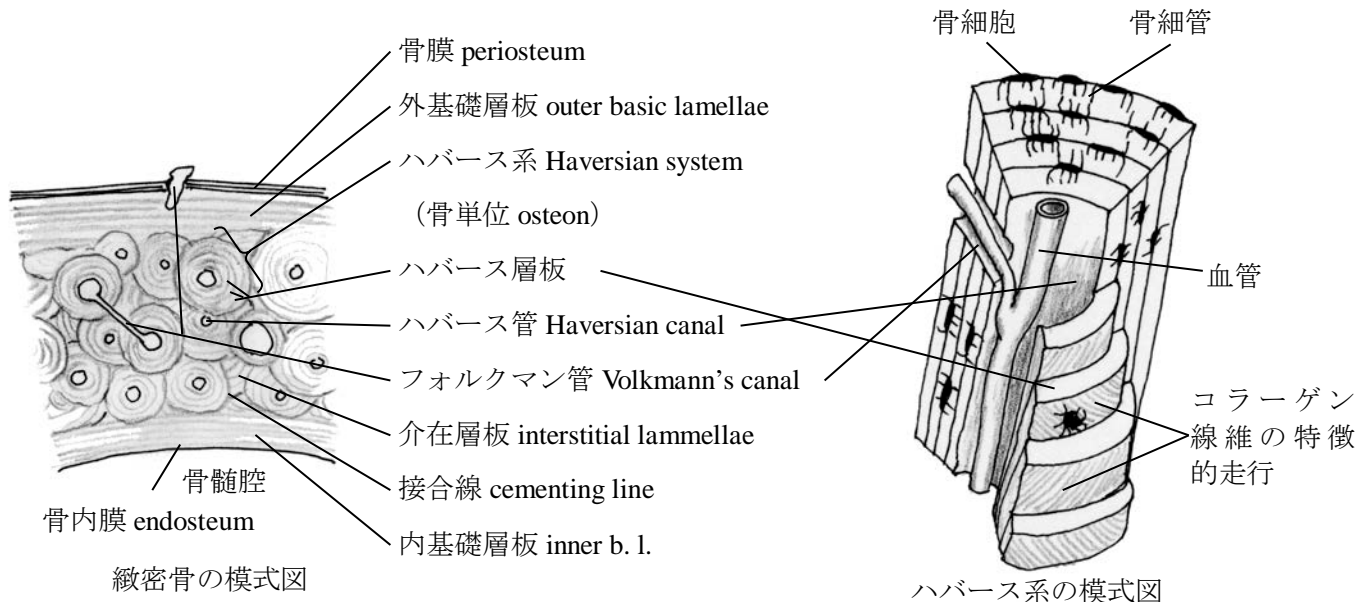
(骨端部に骨化中心 center of ossification [2次骨化中心]が形成されていない場合、関節軟骨と骨端軟骨に明確な境はない。)

2. 骨組織の構造

細胞成分	{	骨細胞	osteocyte	骨質中に存在し長い突起を延ばす細胞			
		骨芽細胞	osteoblast	骨形成			
		破骨細胞	osteoclast	骨吸収			
細胞間質	{	膠原線維 (Type I collagen)					
		基質	{	類骨質	プロテオグリカンなどの糖タンパク		
				無機質	Ca 塩	リン酸カルシウム	炭酸カルシウム (アパタイト結晶 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)

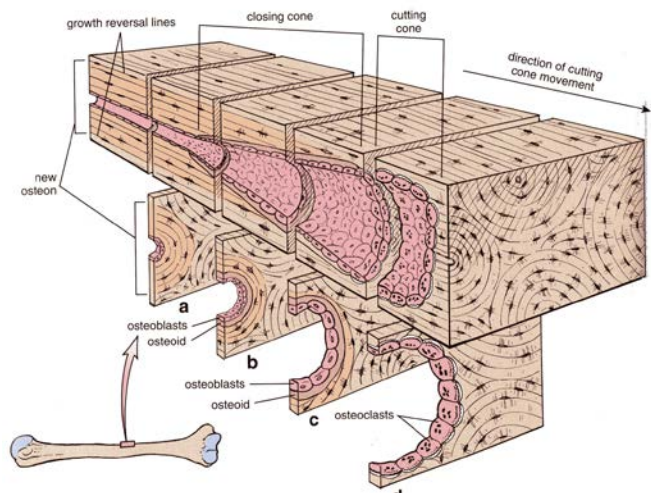
1) 骨の組織像 層板形成とハバース系

骨組織を見ると、緻密骨内には多数の血管や神経の通る穴が見られる。これはハバース管と呼ばれ、その周囲には木の年輪のような同心円上の層板構造が見られる。この層板をハバース層板と呼び、一つの同心円構造をハバース系もしくは骨単位 (osteon) と呼ぶ。ハバース系は骨代謝の基本単位となる。一方、骨の最外層と最内層には骨表面と平行な層板が見られることがあり、これらは内・外基礎層板と呼ばれる。各層板内には骨細胞が層板に沿って配列するのが観察できる。ハバース系の最外層は他の層板に比べ明るく見え、これを接合線と呼ぶ。時折、周囲に層板構造を伴わない管 (フォルクマン管) により他のハバース管や、骨膜、骨髓腔と連絡している。



2) ハバース系と骨代謝

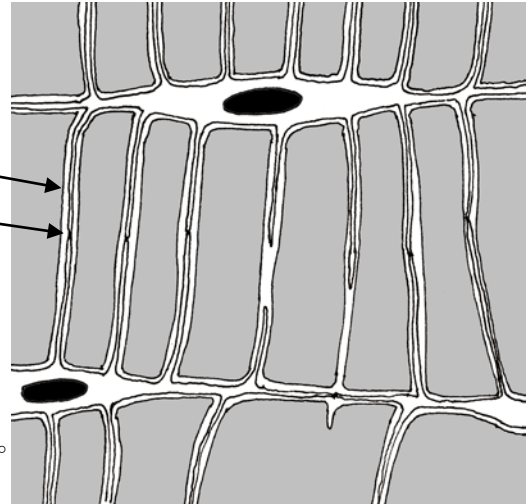
骨組織は骨吸収と骨形成を繰り返し常に代謝している。骨代謝の基本となるのがハバース系である。骨吸収は後述の破骨細胞が行うが、緻密骨内では破骨細胞がしばしばハバース管を広げるように大きな孔あける。やがて接合線となる範囲まで孔が大きくなると、このハバース系での骨吸収は終わり、その孔を裏打ちするように骨形成が行われハバース層板が形成される。このとき骨質を作るのが骨芽細胞である。やがて骨芽細胞は自らが生り出した骨質に埋まり、骨細胞となる。



3) 骨組織を構成する細胞成分

① 骨細胞 osteocyte

骨質に存在する骨小腔 bone cavity 中に存在する。
緻密骨では通常骨層板中に存在することが多い。
骨小腔同士は細い管（骨細管 bone canalicule）により
連絡しており、その中に細胞突起が入る。
細胞突起同士は gap junction により連結する。



② 骨芽細胞 osteoblast

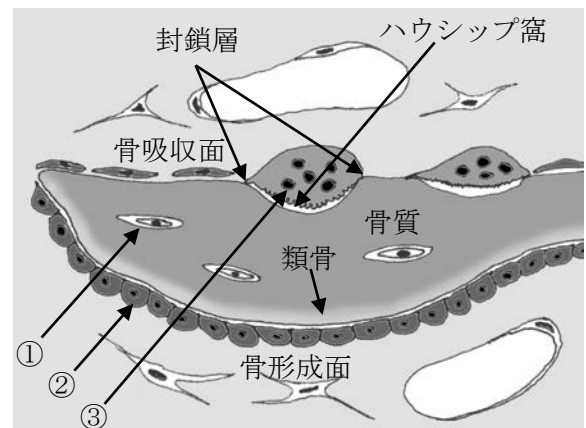
20~30 μm
骨膜の最内層や、骨梁表面、ハバース管内腔面に多角形の一層の細胞層として存在。
骨形成 osteogenesis 能を持つ。
細胞質中に rER が豊富で H&E 染色では強塩基好性を示す。
トロポコラーゲン tropocollagen の分泌
グリコサミノグリカンの分泌→石灰化 calcification に関与
（*骨化の実習にて観察する）

トピック： 近年、海綿骨表面の骨芽細胞が幹細胞の存在する場ではないかとの報告がなされ注目されている。
Li, L. and T. Xie (2005). "Stem cell niche: structure and function." *Annu Rev Cell Dev Biol* 21: 605-631.

③ 破骨細胞 osteoclast

大型の多核細胞（数十~100）~50 μm
骨吸収作用を持ち、自ら吸収した骨質に出来た窪み（ハウシップ窩 Howship's lacunae）等に分布
細胞質中にミトコンドリアを多く含み H&E 染色では酸好性（eosin 好性）を示す。
骨質に接する側の細胞表面には 2 μm 程度の多数の細胞膜陥入（波状縁）が見られ、それに続いて細胞質中に大小の空胞・ミトコンドリアやライソゾームが豊富に観察される。

（*骨化の実習にて観察する）



骨リモデリング時の模式図

骨質が成長する面（骨形成面）には活発な骨形成性能を持つ骨芽細胞の配列が見られる。骨芽細胞直下の骨質はまだ骨化が進んでおらず、類骨と呼ばれる。骨吸収面では骨芽細胞は休止期状態で存在し、多核の破骨細胞が骨吸収を行う。

細胞間質

④ 層構造における膠原線維の特徴的走行

cf. ハバース層板

⑤ 類骨と石灰化

4) 骨膜 periosteum と骨内膜 endosteum

骨膜は線維性骨膜と骨形成層からなり潜在的骨形成能をもつが、関節軟骨面、腱・靭帯附着部は骨膜を欠く。骨形成層には骨芽細胞が存在し骨形成性能を持つため、骨膜は骨折などの骨組織損傷時の修復過程に重要な役割を担う。

骨内膜は骨幹内腔面や海綿骨表面を覆い、骨形成能を持つ一層の薄い細胞層から成る。

3. 骨化 Ossification (骨形成 osteogenesis)

注記：「骨化と石灰化 calcification」両者は別の概念であり、「骨化≠石灰化」である。骨化とは骨組織特有の組織学的特徴を伴った石灰化と考えられる。

1. 骨化の種類

1) 膜内骨化 intramembranous ossification

結合組織中で直接骨形成が起こる。

発生期の頭蓋底以外の頭蓋骨及び鎖骨の骨形成時、及び全ての時期の軟骨膜・骨膜での骨形成
→膜性骨 membranous bone, 付加骨 appositional bone

2) 軟骨内骨化 endochondral ossification, enchondondral ossification

発生期に形成される軟骨性の骨格モデルが骨組織に置き換わる

1) 以外の骨の骨形成時に見られる。

→置換骨, 軟骨性骨 cartilage bone, endochondral bone

2. 長骨の骨形成

1) 骨幹での骨形成

(a) 軟骨膜 (骨膜) での膜内骨化 (軟骨外骨化 perichondral ossification)

骨幹部中央を取り巻くように骨形成→骨幹部骨輪 diaphyseal ring
軟骨膜→骨膜

↓

骨膜の骨形成層にて骨芽細胞による骨基質の付加→骨の太さ方向への成長
付加成長

(b) 骨化中心による髓腔形成 (軟骨モデル中央部での骨化)

軟骨細胞の肥大・空洞化 (退行変性)

軟骨小腔の拡大・融合 → 間隙形成

退行変性に伴う軟骨基質の石灰化

↓

一次骨化中心 primary center of ossification 骨幹部骨化中心 diaphyseal ossification center の形成

↓

血管・未分化間葉系細胞などの骨膜成分が骨幹部骨輪を通り内方へ進入

大食細胞による変性した軟骨細胞の除去

破骨細胞による石灰化した軟骨基質の除去

骨芽細胞による骨小柱 (一次海綿骨) の形成

→骨内膜に縁取りされた一次 (骨) 髓腔の形成

※骨膜での骨付加と同時に、骨髄腔側からの破骨細胞による骨吸収により (髓腔の拡大)、緻密骨の厚さは常にその場で最適なレベルに調節される。

2) 骨端での骨形成

(a) 骨端軟骨による骨への置換と骨伸張

骨端軟骨が増殖し、軟骨内骨化により骨に置き換えられる。(右図参照)

(形態的特徴から柱状軟骨とも
言われる。)



骨の長さ方向の成長

※ 骨端軟骨が全て骨に置き換わると(骨端線閉鎖)、骨の長さ方向の成長は止まる。

(b) 骨化中心による髓腔形成

骨端中央部の石灰化



二次骨化中心 secondary center of ossification 骨端部骨化中心 epiphyseal ossification center の形成

(一次骨化中心より遅れる)

骨端軟骨で軟骨細胞が増殖
細胞核は扁平で積み重なる。

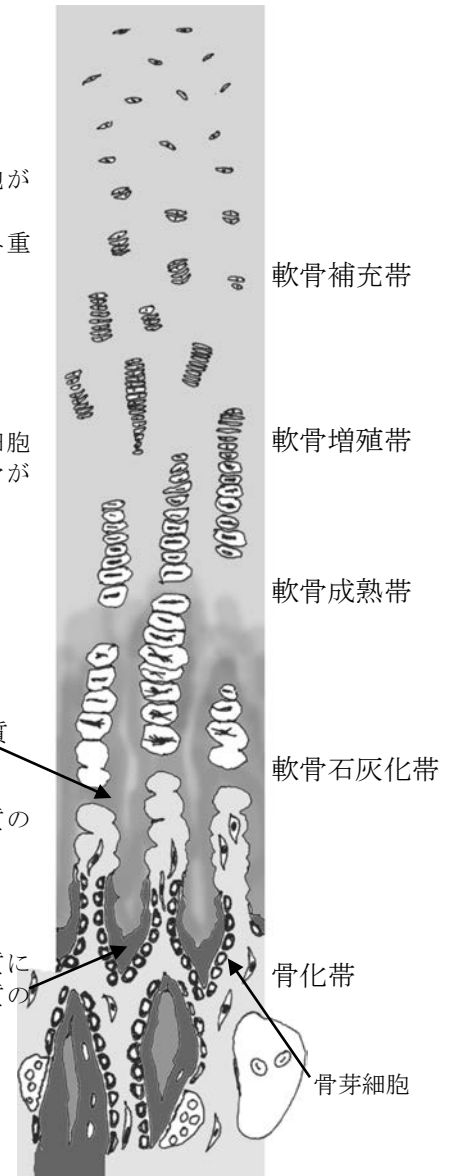
細胞間物質形成と細胞の肥大化により軟骨が成長
(骨端が遠位へ伸張)

石灰化した軟骨基質

細胞変性と軟骨基質の石灰化

石灰化した軟骨基質にかぶせるように骨質の形成

破骨細胞と骨芽細胞による骨代謝により次第に骨へ置換される。



3. 骨の改変

1) 成体の骨でも骨質の形成と吸収は常に繰り返される。→骨改変 bone remodeling

ハバース系の改築

Ca 代謝との関係

参考：歯列矯正

2) 発育中の骨は成長に適応して外形を変える。→骨改造 bone modeling

骨吸収面と骨形成面のバランスにより、一定の比率での骨の成長を行う。

(必要以上に緻密骨が厚くなることはない)

参考：骨密度、ホルモンによる血中 Ca 濃度の調節 (PTH, calcitonine の標的細胞は osteoclast, osteoblast)

発展事項	骨折などの損傷治癒における骨膜の重要性について考えてみよう。
------	--------------------------------