

【論文】

骨成長における成長板軟骨の役割と仕組み

河上 俊和¹・本多奈保子¹・渡辺 敏郎¹
藤澤 政美¹・近藤 照敏¹・中野 博文¹
田渕 正樹²・滝瀬 定文³

¹ 園田学園女子大学人間健康学部

² 梅花女子大学食文化学部

³ 大阪体育大学名誉教授

要旨

骨組織の成長と発達は、骨格の構築を主体とした身体の発育において不可欠なプロセスである。骨組織の大半は、未分化な細胞成分から、直接、骨組織として形成されるのではなく、軟骨細胞や軟骨組織を介した骨基質の形成過程を経た後に石灰化基質で構成された骨組織へと置換される。この一連の骨形成過程には、細胞の転写因子や細胞間のシグナル伝達系、内因性の液性因子、さらに骨へのメカニカルストレスなどの種々の因子が緻密に関連しながら骨形成システムの機能に重要な役割を演じている。

本論文は、骨形成の基本的な生理メカニズムとともに成長板軟骨（以下、成長軟骨と略す。）の構造特性に焦点を当てた研究プロジェクトによる研究成果を交えながら、骨成長における成長軟骨の役割や仕組みについて概説する。

1. はじめに

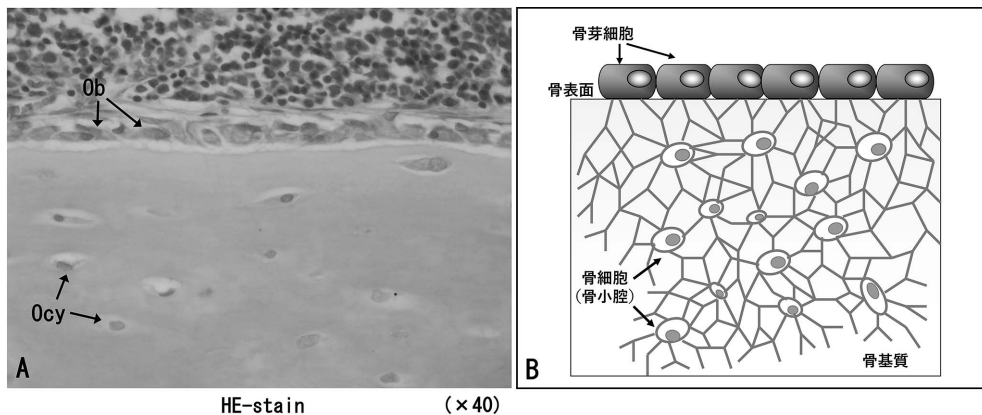
1) 骨の量と構造の調節機構

骨は、成長発育や荷重・運動などのメカニカルストレスの条件に応じて骨局所における骨形成と骨吸収の平衡を保ちながら骨の量と構造を維持する（骨リモデリング）。骨リモデリングは、骨の細胞群や局所制御因子としてのサイトカインなどが複雑に関わるシステムであり、骨細胞及び骨芽細胞、破骨細胞が相互に作用しながら骨改造を成し遂げている¹⁾。

一方、骨代謝の側面では、細胞性因子の作用に加えて、副甲状腺ホルモン（Parathyroid hormone: PTH）やカルシトニン（Calcitonin: CT）、エストロゲン（Estrogen: ER）などの全身性因子による影響を受ける。このため、骨髄及び骨基質に存在する多くの細胞群は、骨代謝の状態や液性因子の影響により産生されるサイトカインの作用を骨芽細胞と破骨細胞が受容し、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収により骨の量と構造が制御される¹⁾。

また、骨局所での骨リモデリング機構には、重力や体重、運動による衝撃力や歪み、撓みといったメカニカルストレスが骨に加わることが重要である。この理由は、Wolff の法則²⁾としてよ

く知られているように、骨はメカニカルストレスの条件に応じて骨を修復、再構築し骨の内部構造や量を変化させることで力学的な環境に適応するシステムを備えているからである。この生理機構として、骨内部では骨細胞が骨基質の中に埋没してメカノセンサーとして存在し、骨にかかるメカニカルストレスを感知するとともに細胞突起を通じてメカニカルシグナルを骨芽細胞へ伝達することにより、骨形成を調節する情報伝達系として機能している^{3, 4)} (図 1-A, B)。



図・A : 光学顕微鏡像(河上撮影)
 図・B : 文献¹より引用改変
 Ocy : Osteocyte (骨細胞)
 Ob : Osteoblast (骨芽細胞)

図 1 脛骨骨幹部の光学顕微鏡像 (A) と骨組織の構造 (B)

2) 骨密度からみた骨成長の役割

骨は、身体の体重を支え運動動作を支持する働きとともに体内のカルシウムの貯蔵庫として血液中のカルシウム濃度を維持する重要な役割を担う組織である。このような生体の生理機能を維持するため、骨は細胞群の活発な働きにより骨の再構築を繰り返し、骨の代謝機能を維持している⁵⁾。例えば、ヒトの骨は出生時の重量が体重の 1/100 (約 30g) 程度であり、その後は形態学的な成長に伴い量的に増加する。骨格は、20 歳前後で成長軟骨の骨化を完了し、骨密度は若年期の男性で 15 歳から 17 歳、女性で 12 歳から 14 歳で急激に増加し、20 歳から 30 歳の間に最大骨量 (Peak bone mass) に達する⁶⁾。最大骨量 (骨密度) の獲得においては、成長期の骨代謝状態とその促進因子が重要であり、女性では、スポーツ活動を初経前より始めた女性ほど骨に対する運動効果は高い。思春期にスポーツ活動を行っていた女性は、同時期にスポーツ活動の経験を有しない女性より最大骨量において 5% ほど高いことが認められていることから、初経後の中学生期におけるスポーツ活動歴が骨密度に与える効果は大きく、骨格の成長と骨密度を獲得するための重要な時期であると言える^{4, 7, 8)}。

このように、骨の成長と密度の増加は、身体の成長発育に関わる種々の要因に加えて、骨への運動負荷の条件により骨代謝が促進され、その基礎は成長軟骨の細胞増殖により営まれる。この成長軟骨における細胞の増殖と分化は、骨代謝関連ホルモンや局所制御因子などのさまざまな関

わりにより制御されており、それらの相互作用は骨成長の完了を意味する成長軟骨の閉鎖まで継続すると考えることができる。

2. 研究の背景と概要

超高齢化が進行する社会においては、骨粗鬆症やサルコペニアといった加齢が関係する運動器疾患が急増し、健康寿命を大きく揺るがす危険因子になっている⁹⁾。中でも、運動器はヒトの歩行や移動を支持する主要な器官であることから、運動器を構成する骨格筋と骨組織との間の生理的な相互関係と健康状態に対する関心は益々高くなっている¹⁰⁾。このため、若年期からの骨成長と骨強度の増大は、加齢に伴う筋・骨関連疾患の発症予防に加えて健康体力づくりといった健康科学の学問領域においても重要な課題である¹¹⁾。したがって、加齢に伴う運動器疾患の予防においては、運動器の成長や代謝機構に関する理解を深化させることが予防医学におけるエビデンス確立に不可欠である。

ところが、骨組織を主体とした硬組織^{3,4,11)}は、研究手法の特殊性や難易度から、骨の量と構造の仕組みに対する生理活性物質の作用とその制御システムは依然として不明な点が多く残されたままである。また、骨量減少や骨粗鬆症をはじめとする骨関連疾患の病態生理に関する研究の進展に対して、骨成長を司る成長軟骨の役割や仕組みに焦点を当てた研究は、未開拓な研究課題が多く残されている。

本研究プロジェクトでは、骨代謝に影響を与える要因として、マイオカイン関連物質と骨リモデリングとの関係^{11,12)}に着目した。骨成長の制御機構を解明する手立てとして、成長期ラットを用いて骨の成長軟骨におけるマイオカイン関連物質とそのレセプター（受容体）の発現変化について免疫組織化学研究による骨成長の分子機序の解明を目指すものである。

そこで、これまでの骨成長に関する諸家による報告と著者らの研究プロジェクトのパイロットスタディから得た知見を融合させ、骨成長における成長軟骨の役割と仕組みとともに今後の研究課題の展望について概説する。

3. パイロットスタディ

1) 研究目的

近年、世界的な分子生物学的研究方法の急速な発展により、骨組織は筋組織と同様に能動的に生理活性物質を産生する内分泌器官であり、オステオカインの産生にも関わることが理解されてきた。この生理活性物質の一つとして、オステオカルシンは生体の恒常性維持に関わるとともに消化管や脾臓にも作用し、インクレチンやインスリンといったホルモンの分泌を介して骨代謝に間接的に影響を与えるといった見解が散見されている。また、オステオカルシンは、生活環境や運動条件に伴って生じるメカニカルストレスにより他の石灰化促進因子とともに骨局所に発現が

誘導される¹²⁻¹⁷⁾。

一方、オステオカルシンは、液性因子として大腿骨や脛骨のような末梢の骨組織にも影響を与える可能性があると思えられる意見も認められ^{15, 17)}、骨成長に対する作用は十分明らかではなく骨基質の石灰化に関する分子機序も不明な点が多く残されたままである¹¹⁾。

本研究は、加齢に伴う運動器疾患の予防対策に関するエビデンス構築の観点から、骨成長過程の生理機構に着目した。ラット下肢骨の脛骨の成長軟骨を検索対象に設定し、組織学研究による成長因子とそのレセプターの局在について経時的（週齢毎）に検討を行う研究プロジェクトを立ち上げ、そのパイロットスタディとしてラット成長軟骨の組織学的研究を行なった。

2) 実験方法

①実験及び倫理的配慮

実験は、本研究プロジェクトにおけるパイロットスタディの組織学実験（光学顕微鏡観察）に必要な最小限の実験動物数として、4週齢の Sprague-Dawley 系雄ラット（n=4、株式会社日本クレア）を用いた。動物実験室の飼育環境は、室温 22.5°C、湿度 55% であり、飼料は動物用固形飼料（CE-2、株式会社日本クレア）の自由摂取、飲水は水道水の自由飲水である。

なお、本実験は園田学園女子大学・園田学園女子短期大学の動物実験委員会の研究倫理審査による承認を得た上で、日本生理学会の制定した「生理学領域における動物実験に関する基本方針」を遵守し、実験を行なった。

②光学顕微鏡による観察

実験動物は、4週齢（n=1）及び6週齢（n=1）、8週齢（n=1）、10週齢（n=1）の各週齢時に Pentobarbital sodium 麻酔下にて開腹開胸し、左心室から生理食塩水にて前灌流を行った後、4%パラフォルムアルデヒド固定液により灌流固定を行った。その後、左右の脛骨を摘出し、直ちに 10% ホルマリン固定液に浸漬固定した。

脛骨の固定標本は、実体顕微鏡下で鋭利な剃刀（片刃）を用いて脛骨近位骨端部から脛骨骨幹部に向けて 10mm の位置にて骨の長軸方向（矢状面）に対して横軸方向（垂直）に切り出し、10% ホルマリン固定液にて後固定を行なった。そして、固定標本は水道水にて 24 時間の水洗後、8% EDTA-sucrose 脱灰液（pH7.2）により 20 日間の脱灰を行なった。その後、水道水にて水洗後、エタノール系列で脱水し、パラフィンに包埋後、骨の長軸方向に沿って大型滑走式ミクロトーム TU-213（大和工機工業株式会社製）にて 4μm に薄切りし、組織標本作製した。

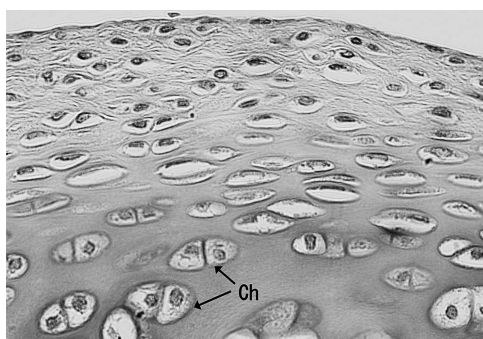
その後、本パイロットスタディでは、成長軟骨の石灰化機構の特徴を観察することに焦点を当て、10週齢の組織標本を対象に Hematoxylin-Eosin 染色（以下 HE-stain と略す）を行い、脱水、透徹、封入を行った後に光学顕微鏡〔総合健康学科 組織学研究システム（EVIDENT オリンパス システム顕微鏡 BX53）〕にて観察、撮影を行なった^{3, 18)}。

3) 研究結果（光学顕微鏡観察結果）

今回の光学顕微鏡観察では、ヒトの思春期に相当する時期の4週齢から8週齢のラットの骨組織ではなく、ヒトの思春期以降に相当し成長軟骨を主体とした骨領域の骨成長完了の時期に相当する10週齢の骨組織の成長軟骨を観察対象とし¹⁹⁾、成長軟骨の構造特性²⁰⁾を組織学的に明らかにすることに焦点を当てた。

光学顕微鏡観察の結果、脛骨近位骨端部は関節軟骨（硝子軟骨）で構成され（図2）、次いで骨端部から骨幹部部、骨幹部方向に位置する成長軟骨に相当する領域では、成長軟骨を構成する5つの領域に区分される像が観察された

（図3-A）。まず、静止帯軟骨細胞層では、表層に位置する扁平な核が観察される細胞の長軸が関節面に対して平行に配列していた。次いで、増殖帯軟骨細胞層は、静止帯軟骨細胞層の直下に位置し、長方形かつ小型の細胞と円形でやや大型の細胞が大小不同に混在する像が観察された。また、増殖帯軟骨細胞層に続く直下には肥大帯軟骨細胞層が存在し、この層には比較的大型の核と広い細胞質を有する細胞群で構成されていた（図3-B）。肥大帯軟骨細胞が柱状に配列する間隙には、石灰化基質が存在し、この直下もしくは下縁の層には軟骨の吸収系細胞による石灰化基質の吸収や侵食現象を呈する侵食帯軟骨細胞層に相当する像が観察された。さらに、骨幹部部から骨幹部に向けた層では、骨梁の新生に関わる像が観察され、成長軟骨の石灰化と海綿骨梁の形成が進展するプロセスが観察された（図4）。



HE-stain (×40)

Ch : Chondrocyte (軟骨細胞)

図2 脛骨近位骨端部における関節軟骨の光学顕微鏡像

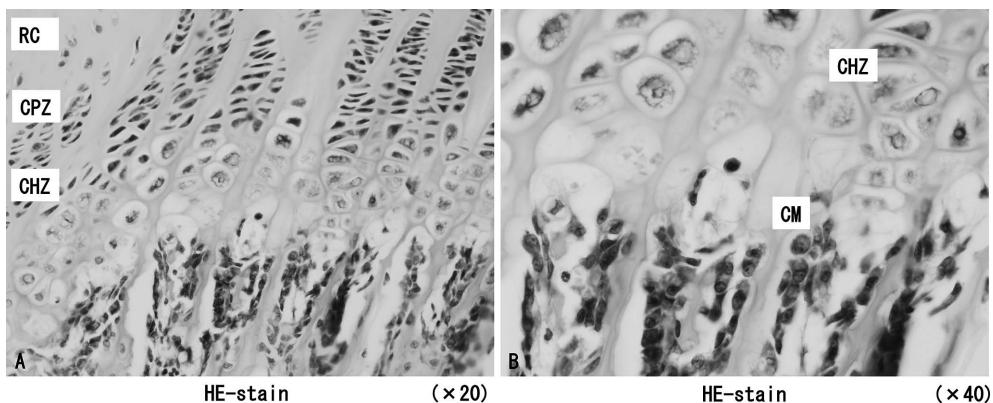
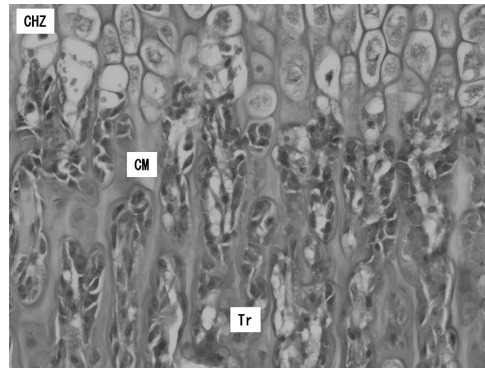


図3-A, B 脛骨近位骨端骨幹部部における成長軟骨の光学顕微鏡像

RC : Resting zone chondrocytes (静止帯軟骨細胞層)
CPZ : Proliferating zone chondrocytes (増殖帯軟骨細胞層)
CHZ : Hypertrophic zone chondrocytes (肥大軟骨細胞層)
CM : Calcified matrix (石灰化基質)



HE-stain (×20)

CHZ : Hypertrophic zone chondrocytes (肥大軟骨細胞層)
CM : Calcified matrix (石灰化基質)
Tr : Trabecular bone (骨梁)

図4 脛骨近位骨端骨幹部成長軟骨の石灰化と海綿骨梁形成過程の光学顕微鏡像

すなわち、骨端軟骨は成長軟骨特有の構造を生かして長骨の長軸方向への成長をもたらす上で重要な役割を担っている。そして、成長軟骨は、発育に伴い最終的には骨基質に置換され、成長軟骨の閉鎖とその後の骨密度の増加に繋がることを窺わせるものであるが、この一連の成長軟骨の石灰化機構に対してマイオカイン関連物質とそのレセプターがどのような役割を演じるのかについては、興味深い研究課題である。

4. 成長軟骨が骨成長に関わる仕組み

骨の成り立ちは、胎生期に軟骨組織にて骨の原形が形作られ、骨の成長とその後の完了に伴い骨組織に置換される。この骨組織の形成は、間葉組織が、直接、骨に置換される膜性骨化とともに内軟骨性骨化として骨の発生の重要な過程である²¹⁾。特に、骨基質を形成するための基礎として、軟骨細胞は円柱状の軟骨組織を構成し、骨芽細胞の作用を受けながら Bone collar と言われる骨のさやの形成に関わる。この軟骨組織で構成された骨領域では、軟骨細胞の肥大化や細胞外基質の石灰化、軟骨細胞の破壊（吸収）と血管侵入、石灰化基質の除去といった複雑な過程を経ながら骨芽細胞による骨基質の形成が成し遂げられる²²⁾。また、この骨形成過程と並行し、骨端部では細胞増殖が生じて軟骨細胞が長軸方向に配列した軟骨柱が構成され、骨端部での関節軟骨の形成に加えて、骨端部から骨幹部端に向けて成長軟骨が構築される。そして、成長軟骨は骨の長軸成長が完了するまで残存し、骨成長において欠かすことができない組織としての役割を果たすことになる。

このため、成長軟骨が骨成長と骨形成に関わる役割を明らかにすることは、骨の発生や成長、骨密度と骨強度の増加の機序を理解することになることから、これまで軟骨無形成症やくる病、アロマターゼ欠損症、成長ホルモン分泌異常、骨形成不全症、脳性麻痺・神経変性疾患といった骨疾患・病態モデルによる研究²³⁻²⁹⁾から、骨の成長・発達に影響を与える因子とメカニズムにつ

いての検討がなされている。中でも、軟骨無形成症²³⁾では、線維芽細胞増殖因子受容体3型の変異を要因として、軟骨細胞の増殖抑制やアポトーシスの亢進により軟骨組織の形成が抑制される。そして、軟骨の内骨化により成されるはずの骨伸長と骨成長が特徴的に阻害される。アロマターゼ欠損症²⁶⁾では、性ホルモンによる軟骨細胞の分化が促進されることが、二次性徴の発来に伴う骨の成熟や骨端線の閉鎖に必要である。アロマターゼは、男性ホルモン（テストステロン）を女性ホルモン（エストロゲン）に変換する酵素であり、生体内ではアンドロゲンはエストロゲンに転換されて骨組織の細胞群に作用することから、男女とも成長軟骨における骨端閉鎖と骨の石灰化に性ホルモンの作用が重要な要因となる。また、成長ホルモン分泌異常²⁵⁾では、軟骨細胞の増殖と骨伸長が促進される機序には成長ホルモン（Growth hormone: GH）とインスリン様成長因子（Insulin-like growth factor-1: IGF-1）の作用が不可欠であることが明らかにされている。

いずれの骨疾患・病態モデルに関する報告でも、軟骨細胞の増殖や分化、軟骨組織の石灰化のプロセスが生じないことにより骨成長が阻害されることから、成長軟骨の構成細胞に対して局所制御因子として作用する成長因子が成長軟骨の構造変化に欠かすことができない制御因子であることが理解されるものである。

しかしながら、これらの骨疾患・病態モデルを用いた実験では、多彩で未知な可能性を有する身体の成長発育の一端を担う骨成長の仕組みを探るという観点では、骨成長が展開される多様なメカニズムの探索として十分な研究手段とはいえない側面を残すところである。そこで、骨の軟骨成長やその調節因子に関する検討を行った報告に目を向けてみると、骨成長の過程として、膜性骨化と内軟骨性骨化は骨化様式の中心的な役割を担っている²¹⁾。そして、成長軟骨の骨化に関わる内軟骨性骨化の機序として、軟骨細胞はコラーゲンやアグリカンが豊富な軟骨基質を構築し、軟骨細胞は急速な増殖や基質合成を伴いながら成長し肥大軟骨細胞を形成する³⁰⁾。その後、肥大軟骨細胞は成熟とともに周囲の基質を石灰化し、石灰化した肥大軟骨細胞は、骨折治癒過程³¹⁾や骨欠損後の基質修復過程³²⁾における軟骨細胞の石灰化過程でも観察されるような細胞増殖因子（Transforming growth factor- β : TGF- β ）や血管内皮細胞増殖因子（Vascular endothelial growth factor: VEGF）をはじめとする血管新生の誘導因子を介して血管とその後の骨芽細胞の侵入による骨基質の産生と一次海綿骨が形成され、二次骨化や骨端線の閉鎖、骨成長の完了が成し遂げられることになる。この骨形成プロセスには、線維芽細胞増殖因子（Fibroblast growth factor: FGF）や TGF スーパーファミリーに属する骨誘導因子（Bone morphogenetic protein: BMP）が軟骨細胞の増殖や分化に対してポジティブに作用し、栄養素の摂取状態や生活、運動負荷の力学的な条件により軟骨形成と骨成長の促進因子として作用することについて一定の見解が見出されている^{20, 31-33)}。このように、成長軟骨においては、軟骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞などが相互に関わる仕組みにより、内軟骨性骨化の中心的な役割を担う組織として骨の長軸方向への伸長による骨成長を支持するメカニズムは最も有力な骨成長の仕組みとして理解されるものである。

ところで、上述してきたように、近年の分子生物学的研究手法の開発により運動器の代謝や適応変化については、筋組織から産生・分泌されるマイオカインや骨組織から産生・分泌されるオ

ステオカインがそれぞれの組織の局所のみで作用するのではなく、全身性の液性因子のように標的臓器や細胞に作用する可能性も指摘されるようになっている^{12, 15, 17)}。このような点を踏まえると、これまで支持されてきた成長軟骨を介した骨成長の生理機構についても、骨成長に影響を与える新たな成長因子や既知の成長因子とそのレセプターによる作用機序について、種々の実験条件の工夫を施した研究モデルによる再検証を行うことは、成長軟骨閉鎖の機序に加えて骨成長と骨密度の調節機構に関する新たな知見をもたらす可能性があるものと考えられる。

5. ま と め

本研究プロジェクトにおける成長軟骨を主役とした骨成長の生理メカニズムの再検証に迫る組織学研究は、骨成長の観点から運動器が健康体力づくりに果たす役割や加齢に伴う運動器疾患の予防における意義を説明することを可能にする手立てとなるものと考えている。

この点について、今後は成長期の骨成長過程について縦断的に組織学的な検討を加えることや運動によるメカニカルストレスの影響、摂取栄養素との量－影響関係を探るための実験条件の設定は重要である。このように、多角的な視点から骨成長に関わる可能性を有するマイオカイン関連因子とそれらのレセプターとの間で制御されるシステムに焦点を当てた免疫組織化学研究を進めることは、骨成長における成長軟骨の石灰化機構の役割と仕組みについて分子レベルから新たな知見をもたらすことが可能になると思われる。

謝辞

本研究の一部は、園田学園女子大学・園田学園女子大学短期大学部 令和6（2024）年度「共同研究（若手研究）」による助成を受けたことを付記する。

利益相反（COI）自己申告：申告すべきものはなし

参考文献

- 1) 滝瀬定文, 河上俊和: Section 6 運動と骨格 メカニカルストレスと骨細胞. 運動生理学のニューエビデンス (宮村実晴 編), 東京, 真興交易 (株) 医書出版部, p.138-145, 2010.
- 2) Wolff JL: The Law of Bone Remodeling (Das Gesetz der Transformation der Knochen, 1892). (Translated by Maquet P, Furlong R), Springer-Verlag, Berlin, 1986.
- 3) Kawakami T, Takise S, and Kawata H: Effects of physical exercise on femoral bone mineral density and osteocyte micromorphology in young ovariectomized (OVX) rats. Jpn J Phys Fitness Sports Med., 59: 395-406, 2010.
- 4) 河上俊和, 田渕正樹, 渡辺敏郎, 藤澤政美, 滝瀬定文: 咀嚼運動と骨密度、骨成長との関わり. 園田学園女子大学論文集. 56: 135-148, 2022.
- 5) 滝瀬定文, 河上俊和: ランニングと骨リモデリング. ランニング学研究. 26: 51-56, 2015.
- 6) 鈴木隆雄: 第3章 骨粗鬆症の予防法. 1. 基本的問題－骨量推移と予防. 骨粗鬆症ナビゲーター (中村利孝 編), 東京, メディカルレビュー社, p.124-127, 2001.
- 7) Haapasalo H, Kannus P, Sievänen H, Heinonen A, Oja P, Vuori I: Long-term unilateral loading and bone

- mineral density and content in female squash players. *Calcif Tissue Int.*, 54(4) : 249-255, 1994.
- 8) 揚 鴻生：第4章 治療へのアプローチ 3. 運動療法と日常生活指導. プラクティカル内科シリーズ4 骨粗鬆症(松本俊夫 編), 東京, 株式会社 南江堂, p.73-83, 1998.
 - 9) Kadono Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Tanaka S, Nakamura K: Statistics for orthopedic surgery 2006-2007: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Orthop Sci.*, 15: 162-170, 2010.
 - 10) 滝瀬定文, 河上俊和：第3章 水泳・水中運動が身体にもたらす効果 3) 中高年「水泳・水中運動が骨密度に及ぼす影響」. 健康スポーツ科学における運動処方としての水泳・水中運動(出村慎一監), 東京, (株) 杏林書院, p.79-92, 2016.
 - 11) 河上俊和, 田淵正樹, 渡辺敏郎, 藤澤政美, 林 準平, 滝瀬定文：骨リモデリングに着目した成長期の女性アスリートの健康体力づくり. 園田学園女子大学論文集, 57: 1-10, 2023.
 - 12) 溝上顕子, 川久保(安河内)友世, 竹内 弘, 平田雅人：オステオカルシンとインスリン分泌. 日本薬理学雑誌, 145(4) : 201-205, 2015.
 - 13) Lee N K, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn J D, Confavreux C, Dacquin R, Mee P J, McKee M D, Jung D Y, Zhang Z, Kim J K, Mauvais-Jarvis F, Ducy P and Karsenty G: Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.*, 130(3) : 456-469, 2007.
 - 14) Fulzele K, Riddle R C, DiGirolamo D J, Cao X, Wan C, Chen D, Faugere M-C, Aja S, Hussain M A, Brünig J C and Clemens T L: Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell.*, 142(2) : 309-319, 2010.
 - 15) Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Fattore A D, DePinho R A, Teti A, Ducy P and Karsenty G: Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell.*, 142(2) : 296-308, 2010.
 - 16) Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith C E, Hermo L, Suarez S, Roth B L, Ducy P and Karsenty G: Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell.*, 144(5) : 796-809, 2011.
 - 17) Oury F, Khirman L, Denny C A, Gardin A, Chamouni A, Goeden N, Huang Y-yun, Lee H, Srinivas P, Gao X-B, Suyama S, Langer T, Mann J J, Horvath T L, Bonnin A and Karsenty G: Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. *Cell.*, 155(1) : 228-241, 2013.
 - 18) Kawakami T, Takise S, Fuchimoto T and Kawata H: Effects of masticatory movement on cranial bone mass and micromorphology of osteocytes and osteoblasts in developing rats. *Asia Pac J Clin Nutr.*, 18(1) : 96-104, 2009.
 - 19) 滝沢彩音, 荻原 優, 大迫正文：発育期ラット脛骨海綿骨における骨の形成過程に関する観察. 東洋大学大学院紀要, 47: 257-268, 2010.
 - 20) 安井久人, 西田郁子, 西岡孝浩, 横溝唯史, 打和智子, 福島直樹, 野村信人：ラットの脛骨骨幹端部における軟骨内骨化に及ぼす亜鉛の影響. 小児歯科学雑誌, 33(1) : 79-90, 2001.
 - 21) Hoshi K, Komori T, Ozawa H: Morphological characterization of skeletal cells in Cbfa1-deficient mice. *Bone.*, 25(6) : 639-651, 1999.
 - 22) Nakamura N, Ozawa H: Ultrastructural, enzyme-, lectin, and immunohistochemical studies of the erosion zone in rat tibiae. *J Bone Miner Res.*, 11(8) : 1158-1164, 1996.
 - 23) Yamanaka Y, Ueda K, Seino Y, Tanaka H: Molecular basis for the treatment of achondroplasia. *Horm Res.*, 60(Suppl 3) : 60-64, 2003.
 - 24) 武山健一, 山本陽子, 加藤茂明：VDR ノックアウトマウスの病態と骨石灰化障害, *CLINICAL CALCIUM.*, 17(10) : 1560-1566, 2007.
 - 25) Kanzaki S, Hosoda K, Moriwake T, Tanaka H, Kubo T, Inoue M, Higuchi J, Yamaji T and Seino Y: Serum propeptide and intact molecular osteocalcin in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker of bone growth and response to GH therapy, *J Clin Endocrinol Metab.*, 7(4) : 1104-1109, 1992.

- 26) Morishima A, Grumbach M M, Simpson E R, Fisher C and Qin K: Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.*, 80 (12) : 3689-3698, 1995.
- 27) Zhou P, Shah B, Prasad K and David R: Letrozole significantly improves growth potential in a pubertal boy with growth hormone deficiency. *Pediatrics.*, 115(2) : 245-248, 2005.
- 28) Glorieux F H: Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics.*, 119(Suppl 2) : 163-165, 2007.
- 29) Henderson R C, Lark R K, Gurka M J, Worley G, Fung E B, Conaway M, Stallings V A and Stevenson R D: Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics.*, 110(1) : 5, 2002.
- 30) Chung U-I: Essential role of hypertrophic chondrocytes in endochondral bone development. *Endocr J.*, 51 (1) : 19-24, 2004.
- 31) 向井裕貴, 滝瀬定文, 河上俊和: 骨折治癒過程における免疫組織化学的研究. *スポーツ整復療法学研究.*, 13(3) : 161-169, 2012.
- 32) 河上俊和, 滝瀬定文, 古河準平, 奥田修人, 佐川光一: ラット脛骨骨欠損後の運動が血管形成に及ぼす影響. *スポーツ整復療法学研究.*, 15(3) : 153-158, 2014.
- 33) 吉永久秋, 西田郁子, 西岡孝浩, 鶴田 靖, 塚本計昌, 内上堀征人: 成長期ラットの運動負荷による脛骨骨幹端部への影響に関する実験的研究. *小児歯科学雑誌.*, 34(4) : 803-820, 2000.
- 34) Kronenberg H M: Developmental regulation of the growth plate. *Nature.*, 423(6937) : 332-336, 2003.
- 35) Yoon B S, Lyons K M: Multiple functions of BMPs in chondrogenesis. *Cell Biochem.*, 93(1) : 93-103, 2004.

〔かわかみ としかず 運動生理学、スポーツ医学〕

〔ほんだ なおこ 健康科学、公衆衛生学〕

〔わたなべ としろう 食品学〕

〔こんどう あきとし 健康科学、眼科学〕

〔ふじさわ まさみ 運動生理学、スポーツマネジメント学〕

〔なかの ひろふみ 応用酵素学、食品衛生学〕

〔たぶち まさき 生化学〕

〔たきせ さだふみ 運動生理学、スポーツ医学〕