

6 骨代謝回転と石灰化

POINT

- 骨基質石灰化を開始するのは骨芽細胞から分泌された基質小胞である。基質小胞内にリン酸やカルシウムイオンが輸送され、結晶の核形成ならびに成長が誘導される。
- 石灰化は、基質小胞内で核形成・成長したリン酸カルシウム結晶が外界に出て石灰化球になる過程（基質小胞性石灰化）と、石灰化球からコラーゲンを石灰化する過程（コラーゲン性石灰化）に分けられる。
- 高骨代謝回転では急速な骨基質合成のため、多量の有機成分、不規則な走行のコラーゲン線維および骨細管系、また、類骨層の増加が認められる。
- 低骨代謝回転では骨基質の置換が行われにくいため、微細亀裂の残存や骨基質のしなやかさの消失につながる。
- 近年、骨細胞・骨細管系が周囲の微量な骨基質ミネラルの調節を行う可能性、すなわち、骨細胞の細胞突起や骨細管を経路とする物質輸送の可能性が示唆されている。

はじめに

骨はからだの支柱としてだけではなく、体外から取り入れたカルシウムなどのミネラルを石灰化という方法で骨基質に貯蔵している。血清カルシウムの恒常性は厳密に維持されており、ヒトではカルシウム調節ホルモンにより骨基質からのカルシウムの流出や流入を腎臓と協調しながら一定に制御している。さて、骨基質は内部応力や外からの機械的刺激に対して合理的な構築を示しているが、一方で、常に新しい骨基質と置き換わるといった代謝が認められる。このような骨代謝は骨改造（骨リモデリング）に基づいており、骨の細胞の細胞間相互作用、局所因子やカルシウム調節ホルモンによりその骨代謝回転が調節されている。しかし、近年、骨基質内に埋

め込まれている骨細胞が基質ミネラル代謝に影響を及ぼすことが示唆されてきている。

ここでは、骨基質石灰化の基礎的機序を踏まえて、骨改造すなわち骨リモデリングにおける骨基質石灰化、ならびに、骨細胞が骨基質ミネラルを調節する可能性について、われわれの知見を中心に述べたい。

I. 骨基質の細胞学的石灰化機序について

1. 骨芽細胞による骨基質の石灰化機序について

骨芽細胞は骨基質の合成と石灰化を行う細胞である（図1-6-1）。骨芽細胞はコラーゲン線維などの骨基質蛋白を産生しながら、基質小胞と呼ばれる小さな小胞構造物を骨基質へと分泌する。基質小胞の中では、リン酸カ

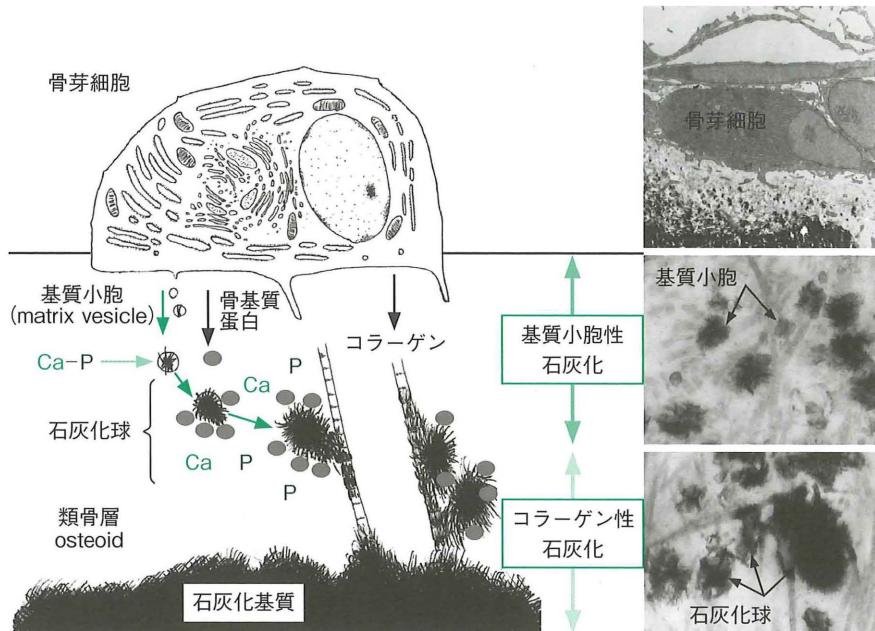


図 1-6-1 骨芽細胞による骨基質合成と石灰化の模式図

骨芽細胞は骨基質（類骨層）に向かって多量のコラーゲン線維と基質小胞を分泌していく。基質小胞内で核形成・成長したリン酸カルシウム結晶（ハイドロキシアパタイト結晶）は、基質小胞の単位膜を破って外界に露出し石灰化球となる。石灰化球は周囲に存在するコラーゲン線維を石灰化していく。基質小胞から石灰化球までを基質小胞性石灰化、コラーゲン線維が石灰化される過程をコラーゲン石灰化という。

〔網塚憲生、他：Clinical Calcium 2009；19(12)：78-86¹⁴⁾ より改変〕

ルシウム結晶（ハイドロキシアパタイト）の核が形成され、短冊状の結晶塊が放射状に集積し、外方に向かって成長していく¹⁵⁾。リン酸カルシウム結晶の集積塊が大きくなると基質小胞の単位膜を破って外界に出ていくが、その時点のリン酸カルシウム結晶塊を石灰化球というようになる。ここまで的过程を基質小胞性石灰化と呼び、その後、石灰化球がコラーゲン線維へと波及するプロセスをコラーゲン性石灰化という。

活性に骨基質合成と石灰化を誘導する骨芽細胞は活性型骨芽細胞、あるいは成熟型骨芽細胞と呼ばれるが、細胞全体は橢円形から立方形を示し、細胞内には多数の粗面小胞体と核に近接するゴルジ野を発達させている。そのような活性型骨芽細胞の直下には有機質の豊富な未石灰化層である類骨

層が存在する。類骨層では、物理化学的な石灰化速度は基質蛋白の合成速度に遅れるため、その時間差を osteoid maturation period と呼び、この時間的ズレが類骨層として観察されることがわかっている。このような石灰化が完了していない類骨層には I 型コラーゲンのほか、オステオポンチン、オステオカルシン、基質グラ蛋白などの非コラーゲン性蛋白が多量に蓄積されている。ところで、骨芽細胞は活性期を過ぎると扁平化して、休止期骨芽細胞、いわゆる bone lining cell と呼ばれる状態になる。これら細胞の骨基質合成能は低く、ほとんど石灰化した骨表面を覆っているだけの細胞であり、透過型電子顕微鏡では、bone lining cell 直下にはオスミウム好性の電子密な薄層である境界板が観察される。

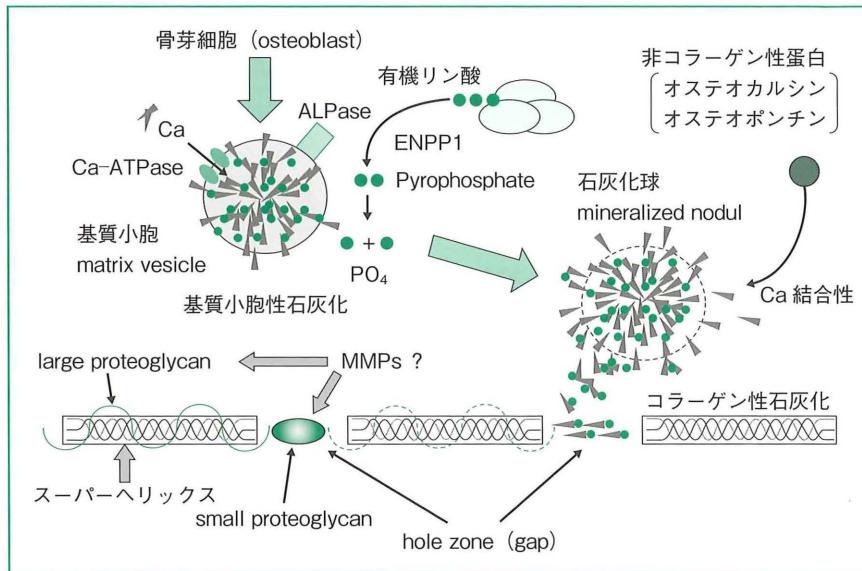


図 1-6-2 石灰化の微細構造学的メカニズム（概略図）

骨芽細胞から分泌された基質小胞の単位膜には ALPase や Ca-ATPase などが存在しているため、基質小胞内に Ca^{2+} や PO_4^- が輸送される。基質小胞内でリン酸カルシウムの核形成が誘導されると、短冊状のリン酸カルシウム結晶塊は放射状に集積、成長していき、基質小胞の単位膜を破って外界に出る。それを石灰化球という。

〔網塚憲生、他：医学のあゆみ 2007；221：5-13¹⁵⁾ より改変〕

2. 石灰化結晶の微細構造について

基質小胞性石灰化は、①基質小胞内でのハイドロキシアパタイト結晶 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ を主とするリン酸カルシウム結晶の核形成過程、②石灰化球の成長過程、に分けて考えることができる（図 1-6-2）¹⁾。基質小胞の単位膜にはアルカリホスファターゼ（ALPase）や Ca-ATPase などが存在しており、基質小胞内部にリン酸（ PO_4^- ）とカルシウム（ Ca^{2+} ）を輸送することにより、基質小胞内の $\text{Ca} \cdot \text{P}$ 濃度を上昇させるという。その結果、基質小胞の単位膜（脂質二重層）の内膜に沿ってリン酸カルシウム結晶の核が形成されると考えられる。この際、 PO_4^- の供給は、リン酸化合物を基質として ecto-nucleotide pyro-phosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1) によってピロリン酸が合成され、それを ALPase がモノリン酸（ PO_4^- ）に切断していく可能性が推察されている²⁾。

基質小胞の単位膜を突き破って外界に露出したリン酸カルシウム結晶の集積塊は石灰化球と呼ばれるようになる。石灰化球を構成する短冊形のリン酸カルシウム結晶塊は、外液に直接露出しているのではなく、結晶塊のすぐ外側には水和層が覆っており、そこに遊離した各イオンが内部の結晶と動的平衡を保つことが論じられている。そこには、多量の有機成分も存在すると考えられており、したがって、短冊形のリン酸カルシウム結晶塊は有機性の鞘に包まれることになる。これらの石灰化結晶塊周囲に存在する厚さ約 1 nm の有機性の結晶鞘は、結晶ときわめて密接な関係を保っていることから、結晶の形成・成長に重要な役割を果たしていると思われる。このような短冊形の石灰化結晶を脱灰して透過型電子顕微鏡で観察すると、周囲が高電子密度構造を示すので、Bonucci らはそれを “crystal ghost” と呼んでいる³⁾。ここにオス

テオカルシン、オステオポンチンや骨シクロ蛋白の局在が観察されるという。したがって、このような非コラーゲン性骨基質蛋白は結晶鞘 (crystal ghost) を構成するだけではなく、結晶成長を抑制的に制御している可能性がある。Hunter らによれば、オステオカルシンはリン酸カルシウム結晶の核形成を抑制的に、一方、オステオポンチンは結晶成長に対して抑制的に作用するようである⁴⁾。

II. 骨代謝回転の違いによる骨基質の石灰化について

1. 骨代謝回転と石灰化骨基質

石灰化骨基質は、通常、生理的な骨改造 (骨リモデリング) を受けて新しい骨へと置き換えられる。この際、破骨細胞の骨吸収とそれに連動した骨芽細胞の骨形成が重要な役割を果たす。なお、骨芽細胞の骨形成に伴う石灰化を一次石灰化と呼び、それに対して、すでに作られてしまった骨基質が長い時間をかけて徐々に物理的に石灰化が進む現象を二次石灰化という。ここでは、本稿の趣旨から一次石灰化を中心に取り上げていく。

ヒトの成長期の大軸骨では新旧の骨基質の置換に2年とかからず、成人の場合で全骨格の3~5%は常に置き換わっている。骨代謝回転とは、骨改造の速度 (頻度) を指すが、単に速度だけの問題ではなく、骨基質の組織学的な様相も大きく異なってくる (図1-6-3)。たとえば、骨代謝回転が上昇した状態では、破骨細胞の骨吸収活性が亢進しているため、骨芽細胞の骨形成活性も上昇している。そのため、高骨代謝回転の骨基質には多数の複雑なセメントライン (古い骨基質と新しい骨基質の境界線) が形成される。さらに、急速に骨基質形成が行われるため、多量の非コラーゲン性有機成分の沈着、不規則な

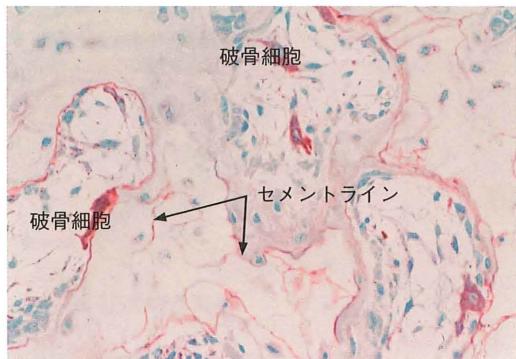


図1-6-3 セメントラインの組織化学

セメントラインは破骨細胞が骨吸収を行なながら移動していった軌跡であるとともに、新・旧の骨基質の境界線である。セメントラインには、破骨細胞と同様に酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ活性が存在するので、組織化学にて図のように赤く染色することができる。ここでは、多数の複雑なセメントラインが形成されているが、これは過去に活発な骨改造が行われたこと、すなわち、高骨代謝回転を示したことを意味している。

〔網塚憲生、他：骨のリモデリング、歯の移動の臨床バイオメカニクス、2006¹⁶⁾ より改変〕

走行のコラーゲン線維、また、骨細胞および骨細管系の配列も不均一となる。このような状況では、有機成分は急速に合成・分泌されるが、石灰化は物理化学的な反応に依存する割合が大きく、石灰化が追いついていけない。したがって、類骨層の幅が広がり、また、不規則な走行を示すコラーゲン線維の石灰化結晶の配列も乱雑になると考えられる。つまり、一言で表現すると、高骨代謝回転では低石灰化を示す幼若骨を作り上げることになる。

これに対して、骨代謝回転が低下した状態では、破骨細胞も骨芽細胞も細胞機能が低下してしまうため、骨基質の置換が行われにくくなり、古い骨基質が長い間、残存することになる。したがって、低骨代謝回転の骨では、類骨層の厚さは薄く、そこには活性型骨芽細胞ではなく休止期骨芽細胞 (bone lining cell) が骨表面を覆っていることが多い。しかし、新旧の骨基質の置換がなかなか行われ

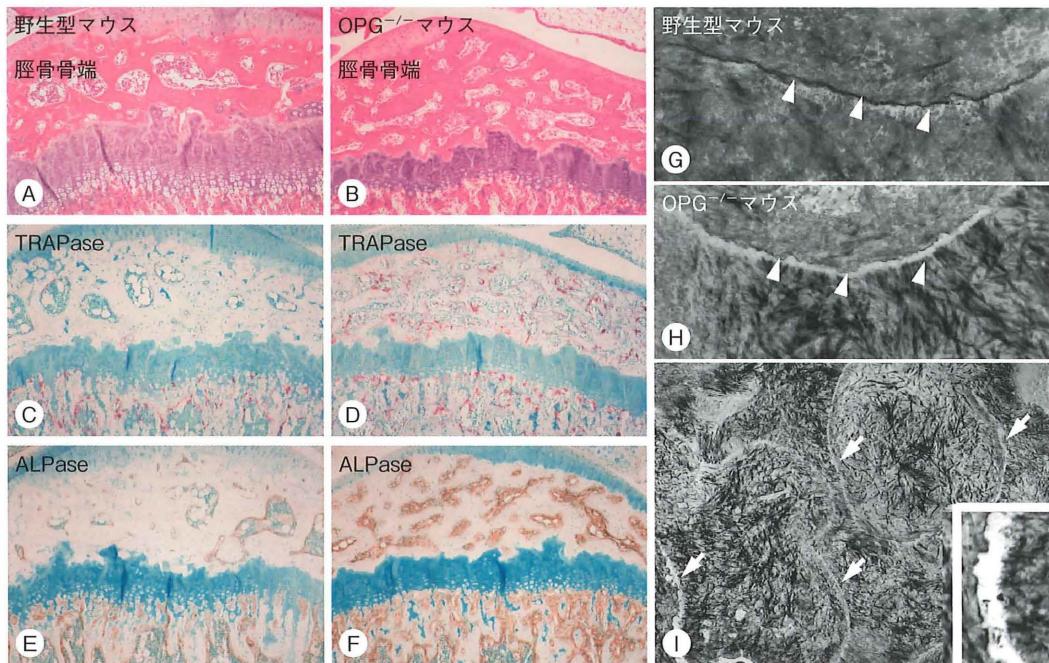


図 1-6-4 オステオプロテジェリン (OPG) 欠損マウスの骨基質の組織像

骨代謝回転が上昇した OPG 欠損マウスの骨端 (B) を観察すると、野生型マウス (A) と大きな違いは認められないが、組織化学を行うと野生型マウス (C, E) に比べて、多数の酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRAPase) 陽性破骨細胞 (D) およびアルカリホスファターゼ陽性骨芽細胞 (F) が OPG 欠損マウスに存在することがわかる。また、セメントラインを電顕観察すると、野生型マウスでは緊密な構造を示すが (G), OPG 欠損マウスでは低電子密度 (H) を示し、また、深く掘れたセメントラインを観察することができる (I)。枠内は、セメントラインがやや解離した部位を示す。

[Amizuka N, et al : J Electron Microsc (Tokyo) 2003 ; 52 (6) : 503-513⁵⁾ より改変]

ないために、古い骨基質に生じた微細な亀裂 (マイクロクラック) が長い間、残ってしまい、それが蓄積されると大きな破断 (骨折) に繋がることはいうまでもない。また、骨基質にしなやかさを与えてるのはコラーゲン線維をはじめとする有機成分や水であるが、コラーゲン線維が作られてそのまま放置された状態が長く続くと、斎藤らが主張している悪玉架橋が多く蓄積してしまい、コラーゲン線維のしなやかさが損なわれてしまい、強いでは、骨全体としてのしなやかさが失われてしまう。

2. 高骨代謝回転と低骨代謝回転のモデル動物の組織像

このような骨代謝回転は、細胞間相互作用

としての破骨細胞と骨芽細胞の細胞性カップリングに依存している。すなわち、破骨細胞が骨基質を吸収した後に、骨芽細胞の前駆細胞が移動てきて、そこで骨芽細胞に分化するとともに基質に定着し、破骨細胞が吸収した箇所に骨基質を形成していくことになる。骨改造 (骨リモデリング) の概念は難しくないが、破骨細胞と骨芽細胞とのカップリングがどのように行われるのかについては、未だに明確な答えは出でていない。また、破骨細胞と骨芽細胞とのカップリングは、破骨細胞の分化因子などが遺伝子工学的に改変されたマウスで大きな影響を受けている。そこで、以下に、高骨代謝回転と低骨代謝回転のモデル動物であるオステオプロテジェリン (osteoprotegerin; OPG) 欠損マウスと op/op マウスの組織像

について紹介したい。

1) OPG 欠損マウスの骨基質について

オステオプロテジエリン (osteoprotegerin; OPG) は破骨細胞の分化形成において receptor activator of NF- κ B (RANK) / RANK ligand (RANKL) の結合を阻害することで破骨細胞形成を制御している因子である。したがって、OPG 欠損マウスでは、多数の破骨細胞が認められるとともに、野生型マウスに比べて骨梁の著しい減少を示す (図 1-6-4)⁵⁾。しかしながら、残存した骨端の骨梁や皮質骨を観察すると、そこには、多くの破骨細胞だけでなく、ALPase 強陽性骨芽細胞、および、不規則な走行を示す多数のセメントラインが観察された。つまり、正常では骨代謝回転が低い骨端部であっても、OPG 欠損によって骨代謝回転が上昇してしまう。

このような骨代謝回転の高い OPG 欠損マウスの骨基質を観察すると、コラーゲン線維の走行が不規則であり有機質に富む骨基質が存在した。セメントラインも穿下性かつ陥凹状に不規則に形成されるため、骨基質がこまかく断片化してしまう傾向を示した。さらに、このようなセメントラインは低電子密を示しており、新・旧の骨基質が密着せずに脆弱であることが考えられた。

以上、われわれの解析では、OPG 欠損マウスで急速に作られた骨は、骨基質が幼弱なだけではなく、セメントラインにおける密着性も悪いことが推測されている。

2) op/op マウスの骨組織

op/op マウスは macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) を欠損するため、マクロファージや破骨細胞を有さない。骨組織において、本来、骨リモデリングが行われる部位においては、破骨細胞は存在しないため骨芽細胞はカップリングを受けること

ができない状態になっている。ただし、op/op マウスは、小柄ではあるが長管骨を長軸方向に成長させることができる。このことから、モデリングである軟骨内骨化の部位では、破骨細胞が存在しなくとも、成長板軟骨への血管侵入とその後の骨芽細胞の活性化が誘導されるようである。

さて、op/op マウスの脛骨を組織観察すると、本来、骨髓が存在している領域は、一次骨梁（未だ骨リモデリングを受けておらず、軟骨コアを中心に骨基質が取り巻いている骨梁）で占められている。骨幹部の領域では、本来、骨リモデリングが行われる部位であるが、破骨細胞からのカップリングがないと骨芽細胞は扁平な休止期の細胞 (bone lining cell) になっている⁶⁾。さて、op/op マウスの大腿骨や脛骨は、コンタクトマイクロラジオグラフィーや軟 X 線では不透過像を示すために、いわゆる大理石骨病モデルとされてきた。しかしながら、われわれが顕微鏡レベルで解析した結果、単位面積（体積）における基質石灰化が悪いことがわかった（図 1-6-5）。つまり、扁平な骨芽細胞が細長い細胞突起をかろうじて伸ばしている骨、あるいは、骨芽細胞ではなく骨髓細胞が骨基質に直接接する骨表面を有する骨では、基質石灰化はきわめて悪く、未石灰化領域が広がっていた。このことは、骨芽細胞は骨基質石灰化を誘導するだけでなく、石灰化の後も骨基質ミネラルの維持を行っている可能性を示唆するものと思われる。骨芽細胞はその細長い細胞突起を骨細管に挿入して骨基質内に張り巡らせており、骨細胞の細胞突起とギャップ結合を介して機能的グループを形成していることを考えると、骨芽細胞と骨細胞が骨基質ミネラルの調節をしている可能性もあるだろう。

以上から、骨基質の正常な石灰化状態を維持するためには、生理的な破骨細胞と骨芽細

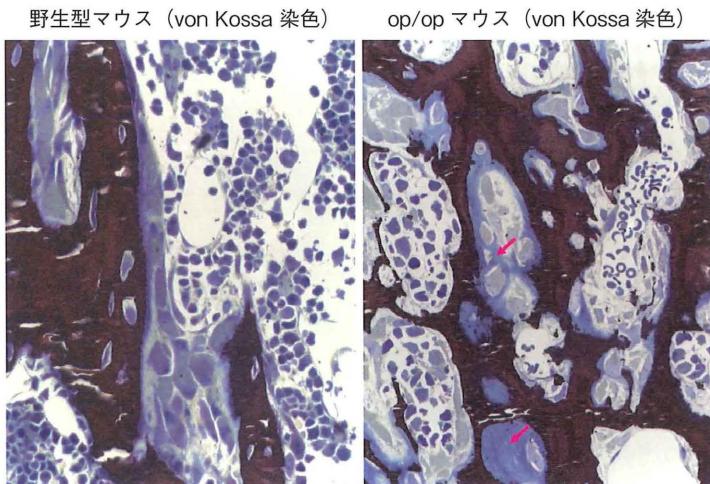


図 1-6-5 野生型マウスと op/op マウスの骨基質の石灰化

von Kossa 染色によって石灰化基質は茶色に示される。野生型マウスでは骨梁の骨基質すべてが均一に石灰化（茶色）しているのに対して、op/op マウスでは青く抜けた未石灰化骨基質（矢印）が観察される。

[Sakagami N, Amizuka N, et al : Micron 2005 ; 36(7-8) : 688-695⁶⁾ より改変]

胞のカップリングの維持が必要であり、このことは、同時に、構造的・材質的に良い骨を作り上げることを示唆している。

III. 骨細胞・骨細管系による骨基質ミネラル維持の可能性

1. 骨細管における石灰化ミネラル輸送について

緻密骨における骨細胞の数は骨芽細胞や破骨細胞よりも圧倒的に多く、骨細胞・骨細管系の骨に接する総面積はきわめて広い。そのため、可能性として、骨小腔や骨細管からの骨基質ミネラルの流出・流入を調節している可能性が論じられてきた。Tatsumi らは骨細胞に特異的なジフテリア毒受容体トランジェニックマウスを作製し、そこにジフテリア毒を投与することによって骨細胞を特異的に死滅させた⁷⁾。その結果、破骨細胞の骨吸収とは関係なく、骨小腔周囲での未石灰化骨基質が露出してくる現象、すなわち、骨基質ミネラルの流出が示唆されている。もし、骨細胞が骨基質ミネラルの維持や流出・流入を調整しているとすると、これまで述べてきた骨リモデリング、すなわち、骨代謝回転によ

る骨基質石灰化とは独立した石灰化調節機構が存在することになる。

しかし残念ながら、骨細胞・骨細管によるミネラル輸送を、*in vivo* で明確に動的に可視化した論文は今のところない。また、ミネラルが骨細胞の細胞突起内部を通るのか、あるいは細胞突起と細管の間隙を通るのか、という疑問も生じる。おそらく、細胞内部については cAMP などが、一方、細胞突起と細管の間隙は骨基質由来のミネラルが通ると推測されるが、今後、それを実証する必要がある。ちなみに、骨細管と細胞突起との間隙における物質輸送の速度に関して、Wang らは、骨細管内の物質輸送の速度 ($3.3 \pm 0.6 \text{ cm}^2/\text{sec}$) は軟骨基質内の物質輸送の速度と同じ、すなわち水中の移動速度の約 60% 程度であることを明らかにしている⁸⁾。

2. 骨細胞の FGF23 産生による血中リン濃度調節と骨基質石灰化

近年、骨細胞によってさまざまな因子が産生されることが知られているが、とくに、骨基質ミネラルに関する因子としては fibroblast growth factor (FGF) 23 が注目を集めている⁹⁾。

FGF23 の研究は、骨、とくに骨細胞が全身性のリン濃度調節に関与しており、臓器としての骨が認識される大きなきっかけとなつた。われわれの観察では、規則的な骨細管系を示す骨細胞にもっとも強い FGF23 陽性反応を認めている¹⁰⁾。たとえば、骨幹端の一次骨梁は不規則な骨細管系を示し、そこにおける骨細胞はあまり FGF23 を産生しない。一方、皮質骨は規則的な骨細管系を示しており、多量の FGF23 を産生している。上述したように、一次骨梁は軟骨コアとその周囲の骨基質が急速に形成された骨であり、骨細胞・骨細管は不規則に局在する。おそらく、一次骨梁における骨細胞の役割は、リンなどをはじめとする全身的ミネラル調節ではなく、骨梁を形成する足場としての意義が強いかもしれない。

FGF23 は骨細胞から産生された後、循環系を介して腎臓の近位尿細管に達するが、その細胞膜上には FGF23 の受容体である FGFR1c とその co-receptor である klotho が複合体を形成しており、FGF23 はそれに結合するという。したがって、klotho 欠損 (kl/kl) マウスは FGF23 シグナルを通さないため、高リン・高カルシウム血症を生じる。そのため、骨基質では石灰化が進むようと思えるが、実際はそうではなく、石灰化密度の高い部分と低い部分があり、低い部分では未石灰化骨基質が広範囲に存在することが観察されている^{11), 12)}。このことは、高リン血症は石灰化結晶の材料であるリンを過剰に提供するが、石灰化を行うのは骨の細胞群であることを物語っている。一方、骨細胞が產生するもう一つの因子として dentin matrix protein-1 (DMP-1) があげられるが、DMP-1 欠損マウスでは FGF23 産生が亢進し低リン血症が誘発されてしまう¹³⁾。この場合は骨軟化症となるが、おそらく、骨の細胞

が石灰化を誘導しようとしても、供給源の血中リン濃度が低いために石灰化が抑制されてしまうと考えられる。

おわりに

骨基質は、常に新しい骨基質と置き換わるといった代謝が認められる。このような骨代謝は組織学的な骨改造、すなわち、骨リモデリングであり、それは、破骨細胞と骨芽細胞との細胞性カップリングに依存している。骨の正常な石灰化基質を維持するためには、生理的な破骨細胞と骨芽細胞のカップリングが必要であり、このことは、同時に、構造的・材質的に良い骨を作り上げることを示唆している。骨リモデリングは、骨の細胞の細胞間相互作用、局所因子やカルシウム調節ホルモンにより調節されており、全身的および局所的に調節されている。しかし、近年、骨基質内に埋め込まれている骨細胞が基質ミネラル代謝に影響を及ぼすことが示唆されてきており、今後、骨細胞が骨基質ミネラルを調節するか否か、今後の研究に期待される。

文献

- 1) Amizuka N, Hasegawa T, Oda K, et al : Histology of epiphyseal cartilage calcification and endochondral ossification. *Front Biosci* 2012 ; 4 : 2085-2100
- 2) Anderson HC : Matrix vesicles and calcification. *Curr Rheumatol Rep* 2003 ; 5(3) : 222-226
- 3) Bonucci E, Gherardi G : Histochemical and electron microscopy investigations on medullary bone. *Cell Tissue Res* 1975 ; 163(1) : 81-97
- 4) Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, et al : Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins. *Biochem J* 1996 ; 317 (Pt 1) : 59-64
- 5) Amizuka N, Shimomura J, Li M, et al : Defective bone remodelling in osteoprotegerin-deficient

- mice. *J Electron Microsc* (Tokyo) 2003; 52(6): 503-513
- 6) Sakagami N, Amizuka N, Li M, et al: Reduced osteoblastic population and defective mineralization in osteopetrosic (op/op) mice. *Micron* 2005; 36(7-8): 688-695
- 7) Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, et al: Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab* 2007; 5(6): 464-475
- 8) Wang L, Wang Y, Han Y, et al: In situ measurement of solute transport in the bone lacunar-canalicular system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(33): 11911-11916
- 9) Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(11): 6500-6505
- 10) Ubaidus S, Li M, Sultana S, et al: FGF23 is mainly synthesized by osteocytes in the regularly distributed osteocytic lacunar canalicular system established after physiological bone remodeling. *J Electron Microsc* 2009; 58(6): 381-392
- 11) Suzuki H, Amizuka N, Oda K, et al: Histological and elemental analyses of impaired bone mineralization in klotho-deficient mice. *J Anat* 2008; 212(3): 275-285
- 12) Sasaki M, Hongo H, Hasegawa T, et al: Morphological aspects on osteocytic function of the osteocytic lacunar canalicular system and of osteocyte-derived factors. *Oral Science International* 2012; 9(1): 1-8
- 13) Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al: Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006; 38(11): 1310-1315
- 14) 網塚憲生, 李 敏啓, 郭 穎, 他: ビタミンK2と骨質 1) 構造特性. *Clinical Calcium* 2009; 19(12): 78-86
- 15) 網塚憲生, 李 敏啓, 下村淳子: 骨の構造と機能. *医学のあゆみ* 2007; 221: 5-13
- 16) 網塚憲生, 李 敏啓, 前田健康: 骨のリモデリング—骨形成と骨吸収のメカニズム. 下野正基, 前田健康, 溝口 到編: 歯の移動の臨床バイオメカニクス—骨と歯根膜のダイナミズム. 2006, 59-75, 医歯薬出版, 東京

(網塚憲生, 長谷川智香, 佐々木宗輝)