

骨形成機構の進化と異所性石灰化：海から皮膚へのアプローチ

Evolution of osteogenesis and ectopic calcification: Approach from the sea to human skin

山田勝久¹・今田千秋²

Katsuhisa YAMADA¹ and Chiaki IMADA²

Abstract

It is well-known that the origin of the life was more likely to have occurred in the ocean. The mechanism of calcification developed by marine creatures was useful not only for determination of the shape of the body but also for the evolution into creatures such as hermatypic corals which play important roles in the marine environment by building reefs. Eventually, this process became osteogenesis, enabling the differentiation into various bones including oral teeth, which led to the evolution of vertebrate animals with high flexibility and physical mobility. In evolutions of creatures with developing of their bones in response to various environments, it was undifferentiated osteogenic cells which enabled the evolution of bones in various parts of the body. In human evolution, this mechanisms of osteogenesis played an important role and it was maintained in the evolutionary process. Under normal circumstances, calcification only occurs in bone tissues; however this mechanism sometimes malfunctions. It is called an ectopic calcification in which calcium is deposited abnormally in soft tissues. Recently, it was shown that A wave of ultraviolet rays (UVA) irradiation induced this phenomenon in cultured cells. Therefore, it is considered that this phenomenon may be also caused in human skin. This review article is considered about a phenomenon of calcium accumulation induced by UVA irradiation in cultured human fibroblasts through the acquisition of osteogenesis mechanism in evolution from the invertebrate to the vertebrate. At the last, this review article describes about a possibilities for an application of deep seawater as a prevention method in regard to this phenomenon.

Key Words: Calcification, Deep seawater, Evolution of the life, Skin, UVA

要 旨

地球上のすべての生命が海洋に誕生したことは、今や周知のとおりである。そしてまた、生体内に最初の骨を作った生命も海洋生物である。海洋生物が手にした骨形成機構は、生命の形を留めるのに有効であるだけでなく、群生構造物として地球環境を左右する造礁サンゴのような生物への進化を導いた。また獲得した骨形成機構を、個体の中で巧みに骨格や歯など様々な骨に分化させて、やがて生命としての形の維持と行動における柔軟性を併せ持つ脊椎動物の誕生に至った。生命が生活環境の変化に呼応して進化する中で、体の様々な部位に骨を形成することができるのも、骨を作る細胞が未分化の状態で体中に分布していることに起因する。このことは生命が環境の変化に呼応して骨を形成する仕組みを獲得し、進化の階段を上り詰めてヒトにまで進化した証である。しかしこの骨形成機構には時々不具合が生じる。それは元来形成されない部位で骨が形成されてしまう、異所性石灰化という現象である。最近になって、培養細胞において紫外線がこの現象を誘導することが示された。したがってこの現象がヒトの皮膚でも起っている可能性が考えられる。本稿では無脊椎動物から脊椎動物への進化における骨形成機構の獲得を通して紫外線により生じる細胞のカルシウム蓄積現象について考察を行い、最後にこの現象に対する抑制手段として海洋深層水利用の可能性を書き添える。

¹ 株式会社 ディーエイチシー (〒106-0047 東京都港区南麻布2-8-21 南麻布MICビル7F)

² 国立大学法人 東京海洋大学・学術研究院 (〒108-8477 東京都港区港南4-5-7)

キーワード：石灰化, 海洋深層水, 生命の進化, 皮膚, 紫外線A波

1. 緒 言

地球上のすべての生命が海洋に誕生したことは、今日では定説となっている(角皆, 2009)。最初の生命は極めて脆弱であり、想像するに泡粒の如く消え去ることもあったかもしれない。それゆえに生命はしっかりとした形を欲したことだろう。この生命の本質的な願望は、生命の進化とともに現実のものとなる。地球上で最初に骨の原型を持った生物は現在の棘皮動物門に属するウニの仲間と考えられている。ウニはその発生において、原腸腔をつくる内胚葉の細胞に先立って葉間域に落ち込んだ間葉細胞中の骨針を形成するが、その過程に骨形成の起源を見ることができる。ウニは自らが獲得した骨の形成機構により、やがて体全体を覆う堅牢な外骨格を形成する。このウニの外骨格は、炭酸カルシウムが基質タンパク質に吸着して形成される(遠藤・更科, 2007)。これが一般に組織の石灰化と呼ばれる現象である。生物の骨格形成に伴う形態及び生命の維持において、体組織の石灰化は重要な意味を持っている。ウニの骨形成過程を再考するとき、体組織の石灰化が外骨格を持つ無脊椎動物であるウニに限った現象ではないことに気づかされる。なぜならば骨形成の機構は、無脊椎動物よりも進化した脊椎動物でもウニとほぼ同じメカニズムを保持しており、具体的な現象を挙げれば、骨の中に血液細胞をつくる赤色骨髄が形成されること、また老化によって身肢骨が脂肪からなる黄色骨髄に変化することなど、血液細胞と骨形成細胞との間に密接な関係が存在しているからである。これは血液細胞と骨芽細胞や脂肪細胞が、同じ幹細胞由来であることを示唆するものと考えられている(後藤, 1997)。今日の動物界において、進化の頂点に立つ脊椎動物のヒトの骨形成における石灰化は、骨格の主体である骨と歯に限定して促される仕組みを獲得している(Li and Uitto, 2013)。しかしながら上述の骨形成機構における進化的背景から、骨格や歯以外の生体組織にも石灰化が生じる場合がある。これが異所性石灰化や軟部組

織石灰化と呼ばれる病状である。この異所性石灰化は、動脈など血管系で生じると虚血性心疾患のように重篤な状態に陥るので、原因や機序をはじめとしてこれまで数多くの研究が行われてきた。これら異所性石灰化に関する報告の中で、「血管におけるカルシウム(以後, Ca)の沈着サイトは、血管中膜に存在するエラスチンの老化に伴う断片化物である」という塩井ら(2010)の報告は、皮膚科学分野においても非常に興味のある知見として捉えることができる。なぜならば皮膚におけるエラスチンは、コラーゲンとともに皮膚の物理的機能に大きく関与する細胞外マトリックス成分として広く知られており、加齢に伴い質的、量的に低下することがわかっているからである(旗持, 2008)。これまでの皮膚科学分野における研究成果から、細胞外マトリックス成分の質的、量的な劣化が皮膚の物理的機能の低下を導いて、皮膚の老化の原因となることは定説となっている(山羽ら, 2016)。皮膚の老化は、しわやたるみなど外観から確認することができるため、特別な検査機器を用いなくても容易に察知することができる現象である。それゆえに美容上、大きな問題として捉えられている。さらに皮膚の老化に関しては、近年紫外線が大きな影響を与えることがわかってきた(松永, 2016)。皮膚科学の分野では、紫外線による皮膚の老化には特に「光老化」という用語が付与されて、今日では一つの研究分野となっている。光老化の特徴は、紫外線が関与しない非露光部の皮膚における自然老化に比べて、皮膚組織の肥厚とゴワゴワ・ガサガサ感の増加である(Ichihashi *et al.*, 2011)。皮膚は健常であれば、骨組織を含まない典型的な軟部組織である。皮膚における石灰化現象については、一部の病気に起因する局所的なもの(今野ら, 2003)やある種の遺伝的疾患患者の皮膚線維芽細胞が骨芽細胞に分化していたという報告があるが(Yates *et al.*, 2001)、非病者の皮膚における石灰化現象の報告は見あたらない。そこで我々は光老化という観点から、紫外線が皮膚に与える影響の一つとして、真皮石灰化の可能性についての研

究に着手した。本稿では海洋に端を発した生命の誕生とその進化に伴う骨形成機構における普遍性に着眼し、無脊椎動物から脊椎動物への進化と骨形成を中心に、骨形成機構を獲得したゆえのヒトの苦悩を含めて、21世紀における有望な地球資源である海洋深層水（高橋，2000）について、ヒトの皮膚への利用展望を含めて述べてみたい。

2. 海洋生物における骨形成の始まり“石灰化”

地球上に最初の生命が誕生したのはおよそ38億年前というのが定説となっているが、体の中にCaを蓄積するいわゆる石灰化生物は、最初の生命誕生から遅れること33億年後の5億4000万年前に海洋に出現し、その後の地球の大きな環境変化にも適応して現在に至っている。石灰化生物の出現以来、長い年月の間にその一部は海底に堆積し、石灰岩として古来よりヒトの生活に活用されてきたのは周知のとおりである。生物における石灰化作用はバイオミネラル化における主要な現象であり（長澤，2004）、これには炭酸Caとリン酸Caの主要な2形態が存在する。海洋生物では、石灰化の主要形態は前者の炭酸Caである。陸上生物が光合成により二酸化炭素を有機的に固定するのに対して、海洋生物は炭酸Caとして無機的に固定する（長澤，2009）。海洋において石灰化能を有する生物群は、原生生物から脊索動物に至るまで多様に富んでいる。その中

でも原生生物では有孔虫や藻類が（岡崎・瀬戸口，1987）、また動物ではサンゴ（刺胞動物）（伊佐・山里，1987）や貝類（軟体動物）（中原，1987）が重要な位置を占めている。さらに21世紀に入ると安元ら（2002）が、海洋細菌にも石灰化する種が存在することを報告している。光合成で生育する海藻については、光量に相関してCaの藻体内取り込みが報告されており（池森，1970）、光と生物の組織石灰化との関係を考察するうえで興味深い。先述のとおり、体組織の石灰化は生物にとって様々な役割を果たしているが、その中でも骨格形成は最も重要な役

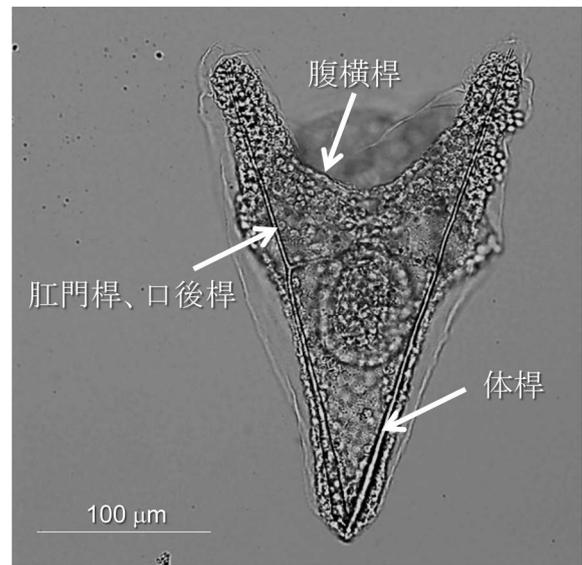


図2. ウニの幼生骨格（金沢大・谷内口，小曾根氏提供）
体桿、腹横桿、肛門桿および口後桿といった骨針の形成が確認できる。

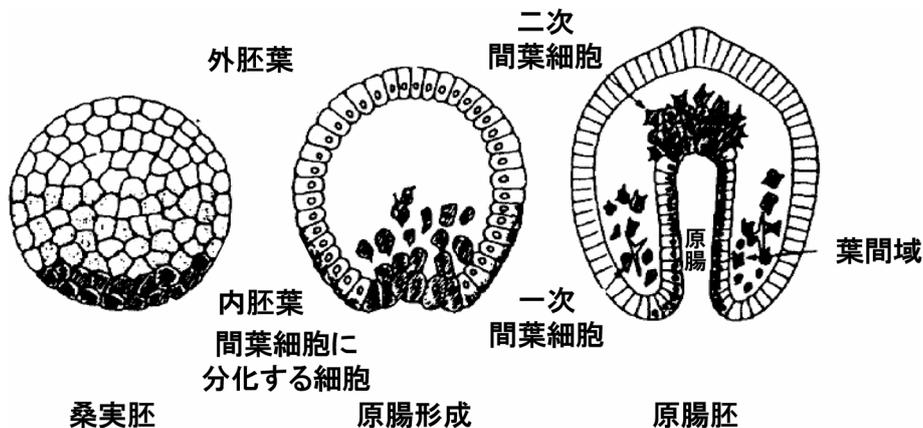


図1. ウニの発生初期における間葉細胞の分化（後藤，1997）

骨形成の起源は、ウニの発生において原腸腔をつくる内胚葉の細胞に先立って間葉域に落ち込んだ間葉細胞によって骨針が形成される（バイオメカニズム学会誌の許可を得て転載）。

割と考えられる。地球上で最初に骨の原型を持った生物は現在の棘皮動物門に属するウニの仲間と考えられている。ウニ類は発生研究の格好のモデルとして古くから研究対象とされてきたが、初期発生の段階で、原腸腔をつくる内胚葉の細胞に先立って葉間域に落ち込んだ間葉細胞中に炭酸Ca結晶の骨針(図1, 2)が形成されることがわかっている。これを後藤(1997)は、生物における骨形成の起源と見ることができると述べている。ウニの発生時期は厳密に制御されているうえに、その形成に関与する特殊な細胞も特定されている(Wilt, 1999)。実際ウニの骨針には少なくとも合計45種類のタンパク質が確認されているが(後藤, 1997)、これらのタンパク質の骨形成における役割の詳細についてはまだ解明されていない。ウニに始まる無脊椎動物の原始的な外骨格は、やがてそれを内骨格へと移行させた脊椎動物へと進化の道を辿ることになる。

3. 生物の進化と骨形成

先述のとおり石灰化能を有する生物が海洋に出現して以来、今日では骨形成能を有する生物は多様性に満ちているが、本稿では我々ヒトが属する脊椎動物の進化と骨形成に注目することにした。脊椎動物の進化において、最初に皮骨と呼ばれる骨を身にまとった最古の脊椎動物がカンブリア紀後期からオルドビス期前期の間(約5億年前)に出現した無顎類の異甲類(Heterostraci)に分類される仲間であることが知られている。異甲類は皮甲と呼ばれる原始的な皮骨を全身にまとい(図3)、その皮甲の最表層には多数の象牙質結節が存在していたらしい(後藤, 1997)。Halstead(1984 後藤・小寺訳)によると、この原始的な皮骨の象牙質結節の形成は、当時の海水から体液に移行した過剰なCaを排泄するために、エネルギー源であるリン酸と結合させて真皮中に沈着させたものだというから、あたかも真皮中に蓄電池を埋め込んだようなものである。さらにこの象牙質結節は、外界の変化を感じとるための原始的な感覚器の役目を担ったと考えられているので、多機能性蓄電池といったところだろう。周知の

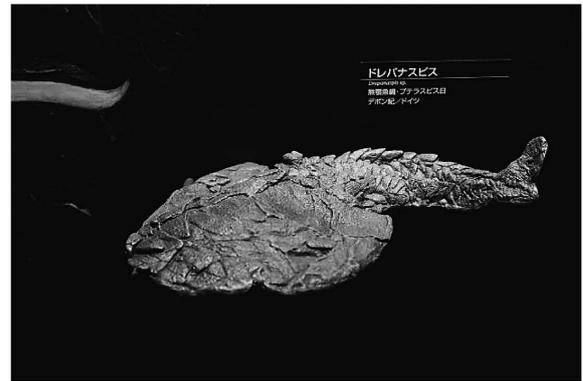


図3. デボン紀の異甲類*Drepanaspis* sp. の化石標本(国立科学博物館提供)

からだの前方は背腹2枚の皮甲、後方は運動のために細かく分かれた差数の小さな皮甲で覆われていた。海底を泳ぎ回りながら泥の中に住む餌となる生物を探して捕食していたと考えられている(国立科学博物館の許可を得て掲載)。

とおり、Caは筋肉や神経の働きにとって重要な役割を有するが、過剰になれば細胞内に沈着するので厄介な側面がある。このため異甲類は、過剰なCaを細胞から除去するために、リン酸Caとして真皮に沈着させたものと考えられている。異甲類の皮甲に起源を持つ皮骨は、その後出現する軟骨魚類の皮小歯(楯鱗)や硬骨魚類の硬鱗や骨鱗、さらには両生類、爬虫類および哺乳類の頭骨や鎖骨へと進化する。なおこれらの骨は膜性骨とも呼ばれ、その形成に至る特徴は、線維性結合組織の膜中に血管が侵入して間葉由来の骨芽細胞がコラーゲンとリン酸Caを分泌し、コラーゲン上にリン灰石の微細な結晶が沈着する点にある(須田ら, 1985)。一般に皮骨は、頭骨を除いて進化に伴って退行する傾向にある。次に皮骨に加えて、椎骨、肋骨、肢骨、鰓弓骨などの骨格を体の内側に持った生物が出現する。これらは、上述の膜性骨に対して軟骨性骨と呼ばれ、内骨格を形成する骨である。軟骨性骨の形成の特徴は、まず軟骨が形成された後、その幹部に血管が侵入して石灰化する。これが破骨を受けて骨化が起こり、原始骨髄が形成される。なお軟骨性骨の骨端には軟骨が残る。両生類や爬虫類ではこの骨端の軟骨は成熟しても残るが、哺乳類では性成熟すると骨端も骨化する。すなわち軟骨性骨は、軟骨が骨によって置換されるという脊椎動物の進化の軌跡を雄弁に語っ

ている。なお哺乳類では、肋軟骨、椎間円板、恥骨結合、気管軟骨、耳軟骨、鼻軟骨など機能的に必要な場所には軟骨が残されている。軟骨は血管の侵入を必要とせず、コラーゲンやエラスチン等の細胞外マトリックス成分を含み、時には石灰化して硬化することも可能という高い自由度を保持しており、水中での支持骨格としては理想的であったと考えられる。これに対して膜性骨は高い物理的応力にも耐えられるしっかりとした組織であり、生物が陸上進出時に重力と対峙するためには必須とした組織であったと考えられる。脊椎動物は、石灰化生物が本来外骨格を構成していた骨を内部骨格に利用することにより、陸上生活への移行を成し遂げたのである（後藤, 1997）。

4. ヒトの骨形成と異常

ヒトは進化の過程を経て、膜性骨を内骨格に、柔軟性を要する部位には軟骨性骨を発達させて陸上生活で二足歩行が可能になるまでに至った。その結果、脳が非常に発達して地球上の生物の頂点に立ったのである。しかしそんなヒトであっても骨の形成の原点には、先述の無脊椎動物のウニに見られる石灰化生物のメカニズムを継承しているため、体中のどの細胞が骨を形成しても不思議ではない。人体で組織が骨化する部位は硬組織と呼ばれる体骨格と歯であるが、それ以外の部位でも石灰化を生じる場合があり、硬組織以外の組織が石灰化することから医学的には異所性石灰化と呼ばれている。異所性石灰化は通常無症状なので自覚されない場合が多いらしい。その結晶の大きさや広がりも様々で、必ずしもレントゲンで発見できるとは限らない、言うなればステルス性の組織変化である。異所性石灰化に対する生化学的なコントロール指標としては、血清中のCa量とリン（以後、P）量の積（以後、Ca・P積）が用いられている（小川, 2012）。血清中のCa量の正常値は10 mg/dLであり、P量の正常値は3-4 mg/dLとされているので、Ca・P積が30-40の間に制御されることが望ましいとされている。このCa・P積を上昇させる原因としては、高Ca血症と高P血症が知

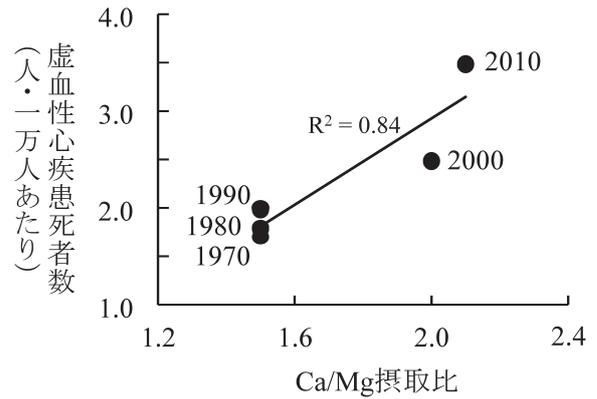


図4. 日本におけるCa/Mg摂取比と虚血性心疾患死（CHD）リスク関連の推移

1990年代年まで低いCa/Mg摂取比により抑えられていたCHD死者数は、2000年代に入りCa/Mg摂取比の増加に呼応しCHD死者数は急増した。

（調査年から見る健康日本21（第二次）分析評価事業、http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21/eiyouchousa/kekka_eiyou_chousa_nendo.html, (2017年9月6日) および鈴江ら(1992)より集計）

られている。異所性石灰化の人体への影響として、血管の石灰化は高血圧を誘導し、血管の虚血を引き起こす。これが心臓の冠動脈で生じると、狭心症や心筋梗塞を引き起こす原因となる（塩井, 2010）。先述の高Ca血症や高P血症は、腎臓疾患患者やこれを治療している人工透析患者に頻出する症状であるが（竹谷, 2010）、こうした腎臓疾患と密接な関与がない虚血性心疾患に関しては、Karppanen *et al.* (1978) の報告が著名である。彼らは虚血性心疾患の原因として毎日の食事に注目して世界的な規模の調査研究を行った結果、食事からのCaとマグネシウム（以後、Mg）の摂取比（以後、Ca/Mg比）と虚血性心疾患死との間に高い相関を見出した。この報告を皮切りに、Ca/Mg摂取比と虚血性心疾患リスクに関して世界中で疫学研究ならびに実験動物を用いた研究が活発に行われ、今日では彼らの報告は定説となっている。ちなみにこの報告によれば1978年代当時の日本人のCa/Mg摂取比は約1.23であり、調査中最も虚血性心疾患死のリスクが低い国として報告されている。その時のイタリアのCa/Mg摂取比は約2.25、米国では約3.25であり、いずれも虚血性心疾患死のリスクが高い国とされている。Karppanen

et al. (1978) の報告から約40年の歳月を経た現在の日本のCa/Mg摂取比は、2.2を超過しており、1978年当時のイタリアに並んだことになる。これに呼応するように、1990年代まで安定であった日本人の虚血性心疾患死者数は、2000年頃から上昇傾向に転じている(図4)。このことは1995年のわが国の心不全診断基準の改変を考慮しても確実な増加を示していることから(入野・栗原, 2005)、わが国においても食事からのCa/Mg摂取比に注意を払うことが必要となってきた。

5. 海から皮膚への研究アプローチ

生物の石灰化機構は進化の時間的経過に並行する形で様々な機能的変化を伴って進化の頂点に位置するヒトにまで継承されてきたことは上述のとおりである。ヒトにおける組織の石灰化は厳密に制御されているが(Li *et al.*, 2013)、ある種の疾病や生活習慣により制御機構に綻びが生じて、異所性石灰化に至ることは先に述べたとおりである。これらは海洋で最初に骨形成機構を取り入れた石灰化生物から継承された潜在的欠点(進化の過程における石灰化の普遍性を確保するためには、そうならざるを得なかった?)と考えられる。この現象については、例えばコンピュータプログラムのバグと考えると理解しやすいかもしれない。人体の石灰化機構におけるこのバグは、疾病や生活習慣で発生することは既に知られていたが、我々は健常人が日常生活において紫外線暴露という環境因子によって皮膚に石灰化が生じる可能性をテーマとした研究に着手した。人体において典型的な軟部組織である皮膚は、解剖学的に表皮と真皮に分けられるが(図5)、真皮の構成は異所性石灰化が生じる器官として周知である血管とほぼ同様、細胞外マトリクス成分で満たされている。したがって我々は、「ここで石灰化機構にバグが生じれば、真皮にも石灰化が生じ得るのではないか」という仮説を建てた。真皮の石灰化機構(ここでは抑制機構と呼ぶべきかもしれないが)にバグを引き起こす要因として真皮まで到達する長波紫外線(UVA)が、筆頭に想定できる(池谷ら, 1999)。そ



図5. ヒト皮膚の組織切片像

健康な女性皮膚切片像(31歳, 白人女性, 非露光部)。上側が表皮で下側が真皮。表皮には緻密に累積する表皮角化細胞が確認される(BIOPREDIC International社から供給された皮膚組織を株式会社ケー・エー・シーが組織切片化したものを入手)。

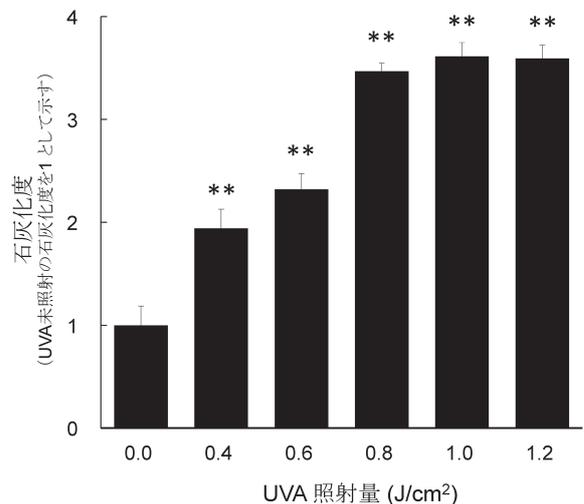


図6. UVA照射に伴う正常ヒト皮膚由来線維芽細胞の石灰化

UVA未照射時の線維芽細胞の石灰化度を1として、UVA照射量と細胞の石灰化との関係を示した。UVA照射をされた線維芽細胞は、照射量依存的に石灰化度が上昇した。(n=8, mean ± SD, **p<0.01, Steel-Dwass test, ANOVA)

ここで我々は正常ヒト皮膚由来線維芽細胞を用いた研究で、UVAが石灰化を誘導すること(図6)および海洋深層水にその石灰化を抑制する効果を確認し、既に本誌に報告した(山田ら, 2017)。この報告はUVAが真皮における異所性石灰化を誘導する原因となる可能性を示唆したものであり、またこの異所性石灰化に対して海洋深層水が抑制効果を有することが期待されるものであった。こうして我々は、生

命の進化と骨形成機構に導かれるように、紫外線という環境因子とヒト皮膚の石灰化および海洋深層水による石灰化抑制と研究を発展させて、やがて海洋からヒトの皮膚に研究の矛先を移していくこととなった。なお、海洋深層水による石灰化抑制機序を含めてまだ多くの研究課題が残されているが、近い将来、海洋深層水の石灰化抑制機序が解明されれば、科学的に意義付けされた海洋深層水の利活用における新しい道が開かれるものと期待している。

謝 辞

本稿起草にあたり、ウニの幼生における骨針の画像を提供頂いた金沢大学・臨海実験施設連携研究員の谷内口孝治博士および技術職員の小木曾様に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 遠藤一佳・更科 功 (2007) 生体鉱物に含まれる基質タンパク質の構造と機能. 地質ニュース, 632, 41-45.
- 後藤仁敏 (1997) 骨の起源と進化. バイオメカニズム学会誌, 21, 157-162.
- Halstead, L. B., 後藤仁敏・小寺春人 (訳) (1984) 分子レベルから骨化系までの機能と形態, 硬組織の起源と進化. 共立出版, 東京, pp. 1-199.
- 簗持 淳 (2008) 加齢に伴う皮膚の変化. Dokkyo J. Med. Sci., 35, 227-236.
- Ichihashi, M., M. Yagi, K. Nomoto and Y. Yonei (2011) Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Medicine*, 8, 23-29.
- 池森雅彦 (1970) 海藻の石灰化に関するCa⁺⁺のとりこみと光合成活性との関係. *The Botanical Magazine*, 83, 152-162.
- 池谷宗太・松永由紀子・西山敏夫・福田 寛・高松翼 (1999) ヒト皮膚線維芽細胞に対する長期UVA照射の作用. 日本化粧品技術者会誌, 33, 267-276.
- 入野了士・栗原幸男 (2005) 虚血性心疾患死者数年次推移における心不全死亡診断基準の改定による影響. 厚生の指標, 52, 22-25.
- 伊佐英信・山里 清 (1987) 5. サンゴ類の骨格形成と石灰化. 海洋生物の石灰化の起源と系統進化 (大森昌衛・須賀昭一・後藤仁敏編), 東海大学出版会, 東京, pp. 69-86.

- Karppanen, H., R. Pennanen and L. Passinen (1978) Minerals, coronary heart disease and sudden coronary death. *Adv. Cardiol.*, 25, 9-24.
- 今野 稔・桔梗辰二・安東和人・会田嵯武朗・村石修一・井上達也 (2003) 皮膚石灰化沈着症の石灰化物質の解析. *臨床化学*, 32, 249-254.
- Li, Q. and J. Uitto (2013) Marine mineralization/anti-mineralization networks in the skin and vascular connective tissues. *Am. J. Pathol.*, 183, 10-18.
- 松永由紀子 (2016) 光老化皮膚における皮膚内部構造変化. *東邦医学会雑誌*, 63, 36-38.
- 長澤寛道 (2004) バイオミネラルリゼーションの科学. *化学と生物*, 42, 340-345.
- 長澤寛道 (2009) 第15章海洋生物における石灰化の意味. 海と生命「海の生命観」を求めて (塚本勝巳編), 東海大学出版会, 東京, pp. 218-231.
- 中原 皓 (1987) 6. 軟体動物の殻体形成と石灰化. 海洋生物の石灰化の起源と系統進化 (大森昌衛・須賀昭一・後藤仁敏編), 東海大学出版会, 東京, pp. 87-112.
- 小川哲也 (2012) 透析患者における大動脈壁の異所性石灰化の臨床的意義. *東京女子医大雑誌*, 82, 357-361.
- 岡崎恵視・瀬戸口浩彰 (1987) 4. 藻類および高等植物の石灰化と系統進化. 海洋生物の石灰化の起源と系統進化 (大森昌衛・須賀昭一・後藤仁敏編), 東海大学出版会, 東京, pp. 59-68.
- 塩井 淳 (2010) 血管石灰化・リモデリングと糖尿病. *脈管学*, 50, 561-567.
- 須田立雄・小澤英治・高橋栄明 (1985) 骨の科学. 医歯薬出版, 東京, pp. 1-301.
- 鈴江緑衣郎・上岡 薫・小佐野美香 (1992) 日本人の無機質 (リン, カリウム, マグネシウム, 亜鉛, 銅) の摂取量とその年次推移. 昭和女子大学大学院生活機構研究科紀要, 2, pp. 67-76.
- 高橋正征 (2000) 海にねむる資源・海洋深層水. あすなろ書房, 東京, p. 189.
- 竹谷 豊 (2010) リン酸トランスポーターと心血管疾患. *生化学*, 82, 727-729.
- 角皆静男 (2009) 第3章海水中の元素と生命. 海と生命「海の生命観」を求めて (塚本勝巳編), 東海大学出版会, 東京, pp. 31-51.
- Wilt, F. H. (1999) Matrix and mineral in the sea urchin larval skeleton. *J. Struct. Biol.*, 126, 216-226.
- 山羽宏行・田中 浩・八代洋一・中田 浩 (2016) 紫外線による真皮線維芽細胞における小胞体機能変化と皮膚光老化との関連性. *日本化粧品学会誌*, 40, 87-92.
- 山田勝久・柴田雄次・野村道康・今田千秋 (2017)

UVA照射により誘導される正常ヒト線維芽細胞の石灰化に対する海洋深層水の抑制効果. 海洋深層水研究, 18, 1-7.
安元美奈・西島美由紀・沼子千弥・松山東平・志津里芳一 (2002) アレイ状顆粒をつくる海洋細菌.

第18回日本微生物生態学会講演要旨集, 103.
Yates E. K., S. Mizuno and J. Glowacki (2001) Early shifts in gene expression during chondroinduction of human dermal fibroblasts. *Exp. Cell Res.*, 265, 203-211.
(2017年12月18日受付; 2018年9月30日受理)