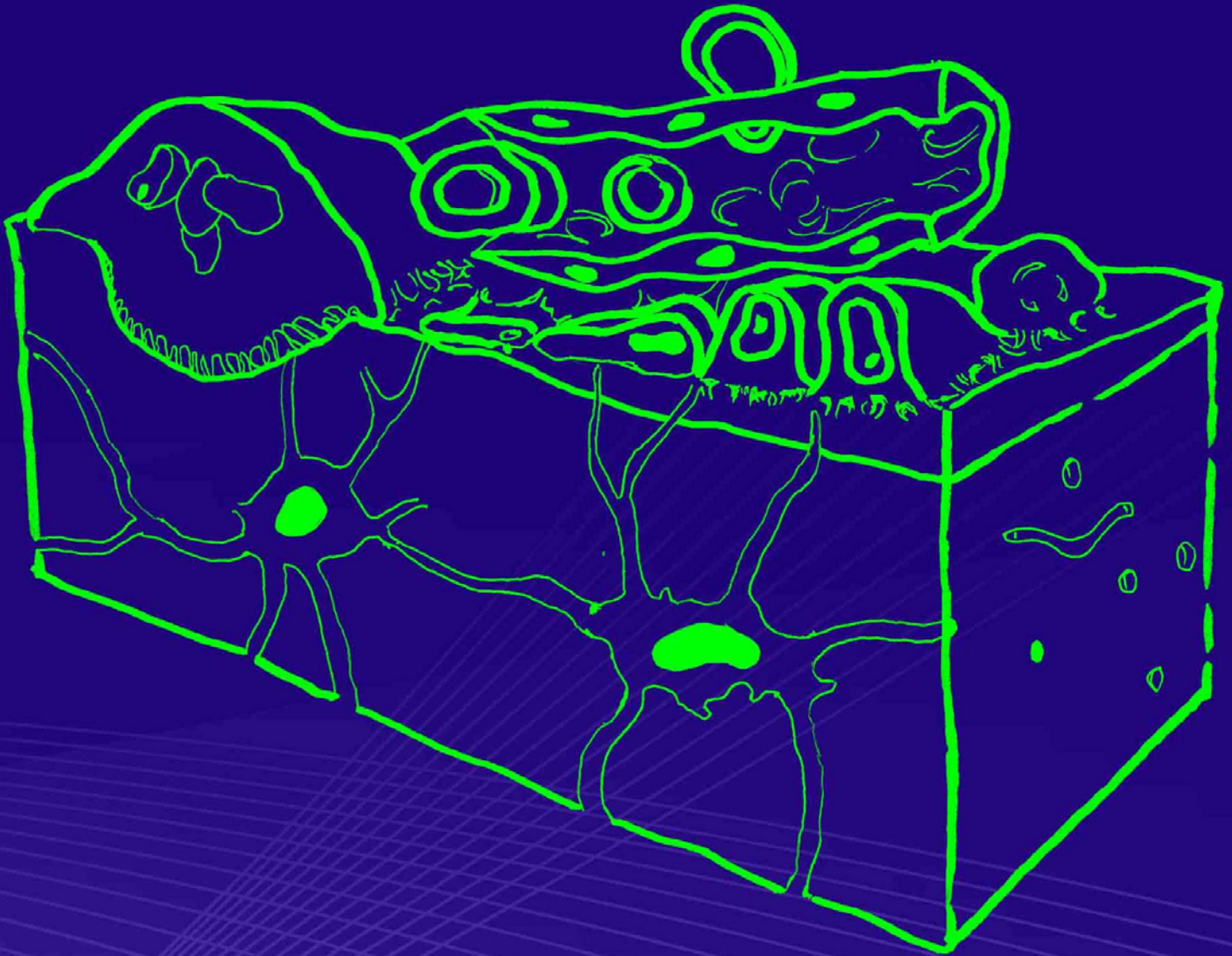




ชีววิทยาของกระดูก

ชีวเคมีระดับเซลล์และโรคที่พบบ่อย



สิทธิศักดิ์ หรรษาเวก

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

สิทธิศักดิ์ ھرรณาเวก.

ชีววิทยาของกระดูก: ชีวเคมีระดับเซลล์และโรคที่พบบ่อย.

-- กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์จามจุรีโปรดักต์, 2553.

275 หน้า.

1. ชีวเคมี – กระดูก – เซลล์. I. ชื่อเรื่อง.

ISBN 978-974-496-046-7

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์

พิมพ์ครั้งที่ 1 จำนวน 1,000 เล่ม พฤศจิกายน พ.ศ. 2553

ผู้จัดจำหน่าย ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สาขา

ศาลาพระเกี้ยว โทร. 0-2218-7000-3 โทรสาร 0-2255-4441

สยามสแควร์ โทร. 0-2218-9881-2 โทรสาร 0-2254-9495

ม.นเรศวร จ.พิษณุโลก โทร. 0-5526-0162-4 โทรสาร 0-5526-0165

ม.เทคโนโลยีสุรนารี จ.นครราชสีมา โทร. 0-4421-6131-4 โทรสาร 0-4421-6135

ม.บูรพา จ.ชลบุรี โทร. 0-3839-4855-9 โทรสาร 0-3839-3239

โรงเรียนนายร้อย จปร. จ.นครนายก โทร. 0-3739-3023 โทรสาร 0-3739-3023

จัตุรัสจามจุรี (CHAMCHURI SQUARE) ชั้น 4 โทร. 0-2160-5301-2 โทรสาร 0-2160-5304

รัตนธิเบศร์ (แยกแคราย) โทร. 0-2950-5408-9 โทรสาร 0-2950-5405

CALL CENTER (จัดส่งทั่วประเทศ) โทร. 0-2255-4433

<http://www.chulabook.com>

เครือข่าย

ศูนย์หนังสือ ม.วลัยลักษณ์ จ.นครศรีธรรมราช โทร. 0-7567-3648-51 โทรสาร 0-7567-3652

ศูนย์หนังสือ ม.แม่ฟ้าหลวง จ.เชียงราย โทร. 0-5391-7020-4 โทรสาร 0-5391-7025

ศูนย์หนังสือ ม.ราชภัฏเชียงราย จ.เชียงราย โทร. 0-5377-6000

ร้านหนังสือบดินทรเดชา (สิงห์ สิงหเสนี) रामคำแหง 43/1 โทร. 0-2538-2573 โทรสาร 0-2539-7091

ร้านค้า, หนังสือเข้าชั้นเรียน ติดต่อแผนกขายส่ง สาขารัตนธิเบศร์ (แยกแคราย) โทร. 0-2950-5408-9 โทรสาร 0-2950-5405

พิมพ์ที่ :

โรงพิมพ์จามจุรีโปรดักต์ พฤศจิกายน 2553

โทร. 0-2451-5517 โทรสาร 0-2897-1787

แต่...พระคุณมารดา บิดา
ครู อาจารย์และคุณความดี

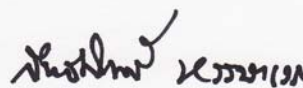
True success is not in the learning, but
in its application to the benefit of mankind

Abdullahi Yusuf MD.

คำนำ

องค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์พื้นฐาน ชีวเคมี ชีววิทยาทางการแพทย์ของกระดูก ได้เจริญรุดหน้าอย่างรวดเร็วในทศวรรษที่ผ่านมา ปัจจุบันแม้มีตำราโรคกระดูกและตำรา ออร์โธปิดิกส์ภาษาไทยอยู่เป็นจำนวนมาก แต่ยังขาดเนื้อหาทางด้านวิทยาศาสตร์พื้นฐาน ชีวเคมีและชีววิทยาระดับเซลล์ รวมทั้งความสำคัญที่เกี่ยวเนื่องกับทางการแพทย์ของโรคกระดูกที่พบบ่อย ตำรา “ชีววิทยาของกระดูก: ชีวเคมีระดับเซลล์และโรคที่พบบ่อย” เล่มนี้ประกอบด้วยเนื้อหาสาระพื้นฐานของวิทยาศาสตร์การแพทย์ของกระดูกในระดับเซลล์ ชีวเคมีและชีววิทยา เริ่มตั้งแต่ โครงสร้าง การเจริญพัฒนาและชีวเคมีของกระดูก ชีววิทยาระดับเซลล์และโมเลกุลของกล้ามเนื้อกระดูกและข้อ เซลล์ต้นกำเนิด และวิศวกรรมเนื้อเยื่อกระดูก โปรตีนกระตุ้นการเจริญของกระดูกและตัวบ่งชี้ทางชีวเคมี การเชื่อมติดรอยกระดูกหัก และวัสดุทดแทนกระดูก กระดูกอ่อนผิวข้อ โรคข้อเสื่อมอักเสบ และโรคกระดูกโปร่งบางหรือโรคกระดูกพรุน

ผู้เขียนได้รวบรวมข้อมูลและอ้างอิงจากบทความในวารสารทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ ผลงานวิจัยและประสบการณ์ของผู้เขียนจากการวิจัย รวมทั้งจากหนังสือและตำราที่เกี่ยวข้อง ผู้เขียนพยายามใช้ภาษาไทยให้มากที่สุดในการเขียนตำราเล่มนี้ โดยอ้างอิงพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. ๒๕๕๒ และศัพท์บัญญัติราชบัณฑิตยสถานจากเว็บไซต์ของราชบัณฑิตยสถาน ผู้เขียนหวังว่าตำราเล่มนี้จะเป็นประโยชน์แก่นิสิต นักศึกษา แพทย์ทั่วไป นักวิจัยทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์แพทย์ออร์โธปิดิกส์ ตลอดจนผู้สนใจและทำวิจัยในสาขาที่เกี่ยวข้อง เพื่อใช้เป็นแนวทางในการศึกษาค้นคว้าวิจัย ต่อยอดองค์ความรู้ และนำมาประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ และสัมฤทธิ์ผลสูงสุดทั้งในปัจจุบันและอนาคต



สิทธิศักดิ์ หรรษาเวก, พ.บ., Ph.D.

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

“ความสำเร็จมิใช่อยู่ที่การเรียนรู้เท่านั้น หากแต่เป็นการนำไปใช้ให้เป็นประโยชน์แก่เพื่อนมนุษย์”

กิตติกรรมประกาศ

ตำรา"ชีววิทยาของกระดูก: ชีวเคมีระดับเซลล์และโรคที่พบบ่อย" สำเร็จลุล่วงได้เพราะได้รับการสนับสนุน และช่วยเหลือจากผู้มีพระคุณ ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณ มารดาบิดา ผู้เป็นทั้งแรงบันดาลใจและกำลังใจ ตลอดจน สละเวลาของครอบครัวในการให้เขียนจัดทำตำรา ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชา และเป็นแบบอย่างที่ดี ตลอดจนให้โอกาสทางการศึกษาแก่ผู้เขียนให้ได้รับความรู้ในชั้นสูง โดยเฉพาะ ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ธาดา สืบหลินวงศ์ ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุจินต์ อึ้งถาวร รองศาสตราจารย์ ดร.วิไล อโนมะศิริ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนันทนา ศิริทรัพย์ รองศาสตราจารย์ ดร.นวลทิพย์ กมลวารินทร์ ศาสตราจารย์ ดร.ปรางณี กุลละวณิช รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ปรีดา ทศนประดิษฐ์ และ Professor Lloyd Wolfinbarger, Jr, PhD. และขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ ไตรสุขวงศ์ ศาสตราจารย์ ดร.จิระพันธ์ กริ่งไกร และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พิสิฐ ปรพันธ์วัฒน์ หัวหน้าภาควิชาชีวเคมี ที่ให้การสนับสนุนในการทำงานและการวิจัยทุกด้าน

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วินัย พากเพียร และศาสตราจารย์ นายแพทย์ยง ภู่วรรณ ท่านอาจารย์เป็นทั้งแรงบันดาลใจ และเป็นแม่แบบในการทำงาน และการทำวิจัยตลอดจนการครองตน และการดำเนินชีวิต นับตั้งแต่ผู้เขียนเป็นนิสิตแพทย์จบจนถึงปัจจุบัน ขอขอบพระคุณ รศ.พญ. วรนุช ธนากิจ ที่เอื้อเฟื้ออุปถัมภ์เยื่อใยและพาวิชาวิทยาของกระดูก ขอขอบพระคุณคณาจารย์และนักวิจัยทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือและทำวิจัยร่วมกัน รศ. นพ. พงศ์ศักดิ์ ยุกตะนันท์ รศ. นพ. อารี ตनावลี รศ. นพ. วรพงศ์ ภู่งศ์ ทันทแพทย์หญิงวรรณ อันวระวัฒนา รศ. ดร. กอบธัม สติรกุล รศ. ดร.ศิริพร ดำรงค์ศักดิ์กุล รศ. พญ. วรนุช จงศรีสวัสดิ์ รศ. นพ. ไพศาล เวชพิพัฒน์ รศ. พญ. สุภัทพร เทพมงคล อ.นพ. ชูเกียรติ เฉลิมพันธ์พิพัฒน์ อ.ดร.สฤษดิ์ พงษ์กร คุณอภิรดี เทียมบุญเลิศ นพ.สีหัทธ งามอุโฆษ นพ.ศรัณย์ ดันต์วิสุทธิ ศูนย์วิจัย ChulaMRC ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง รศ.ดร.สุกัญญา วีระวัฒนะกุมพะคุณปรีชา เรื่องเวชระชาัย คุณระพีพร แม้นนทรรัตน์ พญ.มณีนรัตน์ ชยานุรักษ์กุล และนพ.กนก พฤตวิทย์บุญ

ขอขอบคุณเพื่อนร่วมงานในภาควิชาชีวเคมีทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในทุกด้าน ขอขอบคุณนิสิตปริญญาโทและเอกที่ได้ร่วมทำวิจัย นายสุภากร สิริเศรษฐ์ นางสาวเบญจมาศ ดีไพศาลสกุล นางสาวปิยนุช บำรุงพินิจถาวร นางสาวจริยา พูลภักดี นายสมเกียรติ มลิลาน นางสาวณัฐฐาภรณ์ แซ่ตัน นางสาวปนัดดา เดชวงศ์ยา

ผลงานวิจัยของคณะผู้วิจัยที่ใช้เป็นข้อมูลในการเขียนตำราเล่มนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ศูนย์ส่งเสริมการวิจัยในภูมิภาคเอเชียของมูลนิธิเกาหลีเพื่อการศึกษาชั้นสูง ณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) สำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษาแห่งชาติ ทุนอุดหนุนการวิจัยงบประมาณแผ่นดิน สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ขอขอบคุณผู้ปวยทุกท่านซึ่งอนุญาตให้นำข้อมูลและรูปถ่ายเพื่อนำมาประกอบในการจัดทำตำราเล่มนี้ เพื่อเป็นวิทยาทาน

ขอขอบคุณ คุณนันทวรรณ มีชาญ ที่ช่วยเหลืองานพิมพ์ต้นฉบับ และจัดทำดัชนีท้ายเล่ม คุณอริยะ ศิลารัตน์ ตระกูล ที่เอื้อเฟื้อรูปวาดประกอบตำรา และคุณราชศักดิ์ วิโรจน์ ช่วยออกแบบจัดทำปก โรงพิมพ์จามจุรีโปรดักท์ และศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้จัดพิมพ์หนังสือเล่มนี้ให้สำเร็จลุล่วงได้เป็นอย่างดี

สารบัญ

	หน้า
1. โครงสร้าง การเจริญพัฒนา และชีวเคมีของกระดูก (Structure, Development, and Biochemical Function of Skeleton)	1
2. ชีววิทยาระดับเซลล์และโมเลกุลของกล้ามเนื้อกระดูกและข้อ (Molecular and Cell Biology of the Musculoskeletal System)	37
3. เซลล์ต้นกำเนิดและวิศวกรรมเนื้อเยื่อกระดูก (Stem Cells and Bone Tissue Engineering)	73
4. โปรตีนกระตุ้นการเจริญของกระดูกและตัวบ่งชี้ทางชีวเคมี (Osteogenic Growth Factors and Biochemical Markers)	113
5. การเชื่อมติดรอยกระดูกหักและวัสดุทดแทนกระดูก (Fracture Healing and Bone Graft Substitutes)	133
6. กระดูกอ่อนผิวข้อ (Articular Cartilage)	171
7. โรคข้อเสื่อมอักเสบ (Osteoarthritis)	191
8. โรคกระดูกโปร่งบาง (Osteoporosis)	225
ดัชนี	263

1

โครงสร้าง การเจริญพัฒนา และชีวเคมีของกระดูก

Structure, Development,
and Biochemical Function
of Skeleton

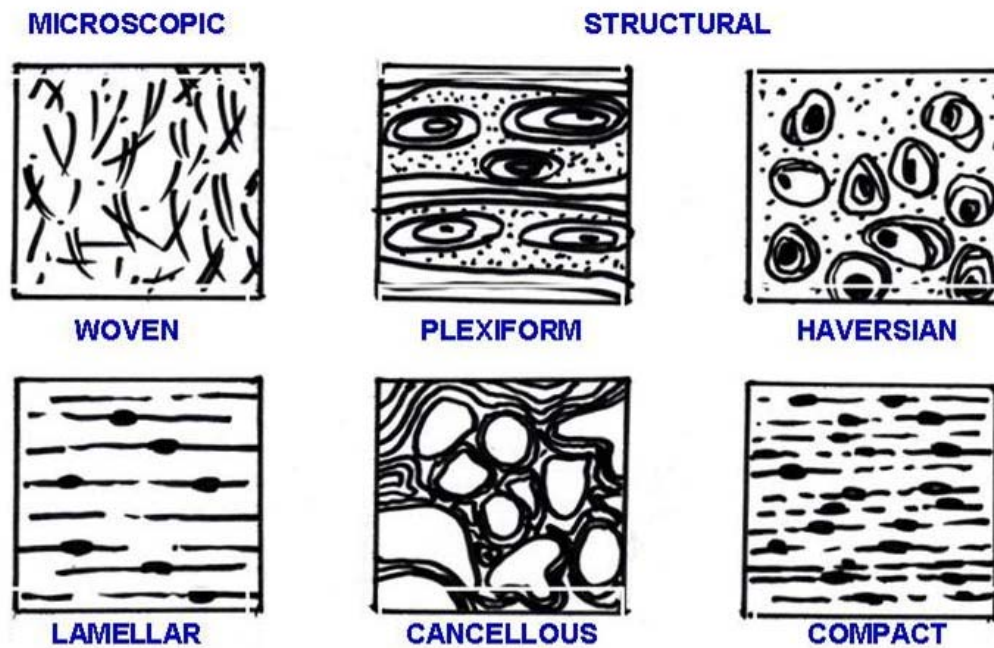
- I. องค์ประกอบของกระดูก
- II. สายพันธุ์ของเซลล์สร้างกระดูก
- III. สายพันธุ์ของเซลล์สลายกระดูก
- IV. ส่วนประกอบของเนื้อฟันกระดูก
- V. การเจริญแร่ธาตุในกระดูก
- VI. การปรับแต่งหรือแต่งเกลากกระดูก
- VII. ความสมดุลของแร่ธาตุและฮอร์โมน
- VIII. การเจริญพัฒนาของกระดูก
ในระยะเอ็มบริโอ
- IX. โครงสร้าง หน้าที่ และชีวเคมีของ
แผ่นศูนย์การเจริญของกระดูก
- X. โรคหรือความผิดปกติที่มีผลต่อ
แผ่นศูนย์การเจริญของกระดูก

โครงสร้าง การเจริญพัฒนา และชีวเคมีของกระดูก

(Structure, Development, and Biochemical Function of Skeleton)

กระดูกเป็นเนื้อเยื่อที่มีโครงสร้างเป็นระเบียบ และมีการเปลี่ยนแปลงเป็นพลวัตรอยู่ตลอดเวลา (dynamic) ตั้งแต่การจัดเรียงผลึก apatite ในระดับโมเลกุลจนถึงรูปแบบของ trabecular network ในระดับอวัยวะ การจัดเรียงตัวของเนื้อเยื่อ เซลล์ และโมเลกุลในกระดูก ทำให้เกิดความทนแรงดึง (tensile strength) คล้ายกับที่เกิดขึ้นในเหล็ก

กระดูกแบ่งออกเป็น 2 ประเภทตามลักษณะที่เห็นภายใต้กล้องจุลทรรศน์ ได้แก่ woven bone และ lamellar bone^{1,2} (รูปที่ 1)



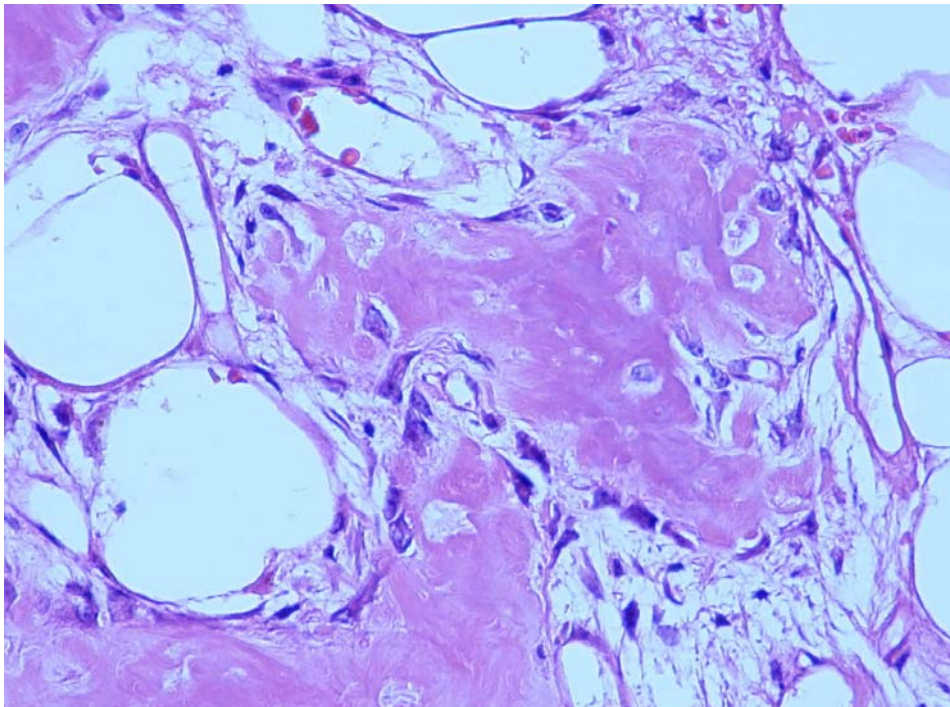
รูปที่ 1 ประเภทของกระดูกตามลักษณะที่เห็นภายใต้กล้องจุลทรรศน์

1. กระดูก woven bone เป็นกระดูกที่เจริญยังไม่เต็มที่ หรือเป็นกระดูกแรกเริ่ม โดยปกติพบในตัวอ่อน ระยะเอ็มบริโอและทารกแรกเกิด ในกระดูกเกิดใหม่ภายหลังกระดูกหัก (fracture callus) และในส่วน metaphysis ของกระดูกยาว (long bone) นอกจากนี้ยังพบได้บ่อยในโรคเนื้องอกกระดูก โรค osteogenesis imperfecta และ pagetic bone กระดูก woven bone มีลักษณะเป็นเส้นใยหยาบ ประกอบด้วยเส้นใยคอลลาเจนที่มีการจัดเรียงตัวไม่เป็นระเบียบ มีจำนวนเซลล์ต่อปริมาตรมากกว่ากระดูก lamellar bone ด้วยเหตุนี้จึงมีคุณสมบัติเชิงกลเป็น isotropic property กล่าวคือมีลักษณะทางกลศาสตร์คล้ายคลึงกันโดยไม่ขึ้นอยู่กับทิศทางของแรงที่มากระทำ

2. กระดูก lamellar bone เริ่มเกิดขึ้นในทารกหลังคลอด 1 เดือน แล้วค่อย ๆ เจริญแทนที่ woven bone เมื่ออายุได้ 1 ปี จนกระทั่งอายุ 4 ปีกระดูกส่วนใหญ่เจริญเป็น lamellar bone ดังนั้น lamellar bone จึงเป็นกระดูกที่เจริญเต็มที่ ซึ่งเกิดจากการปรับแต่งของกระดูก woven bone พบได้ในกระดูกที่เจริญเต็มที่ทั้งกระดูกพรุน (trabecular bone) และกระดูกทึบ (cortical bone) สามารถเจริญด้วยกระบวนการ intramembranous หรือ endochondral ossification กระดูก lamellar bone ประกอบด้วยเส้นใยคอลลาเจนที่จัดเรียงตัวเป็นระเบียบ มีลักษณะทางกลศาสตร์แตกต่างกันขึ้นอยู่กับทิศทางของแรงที่ทำการกระทำ โดยมีความแข็งแรงสูงสุดในแนวแกนนอนตามการเรียงตัวของเส้นใยคอลลาเจน จึงมีคุณสมบัติเชิงกลเป็น anisotropic property

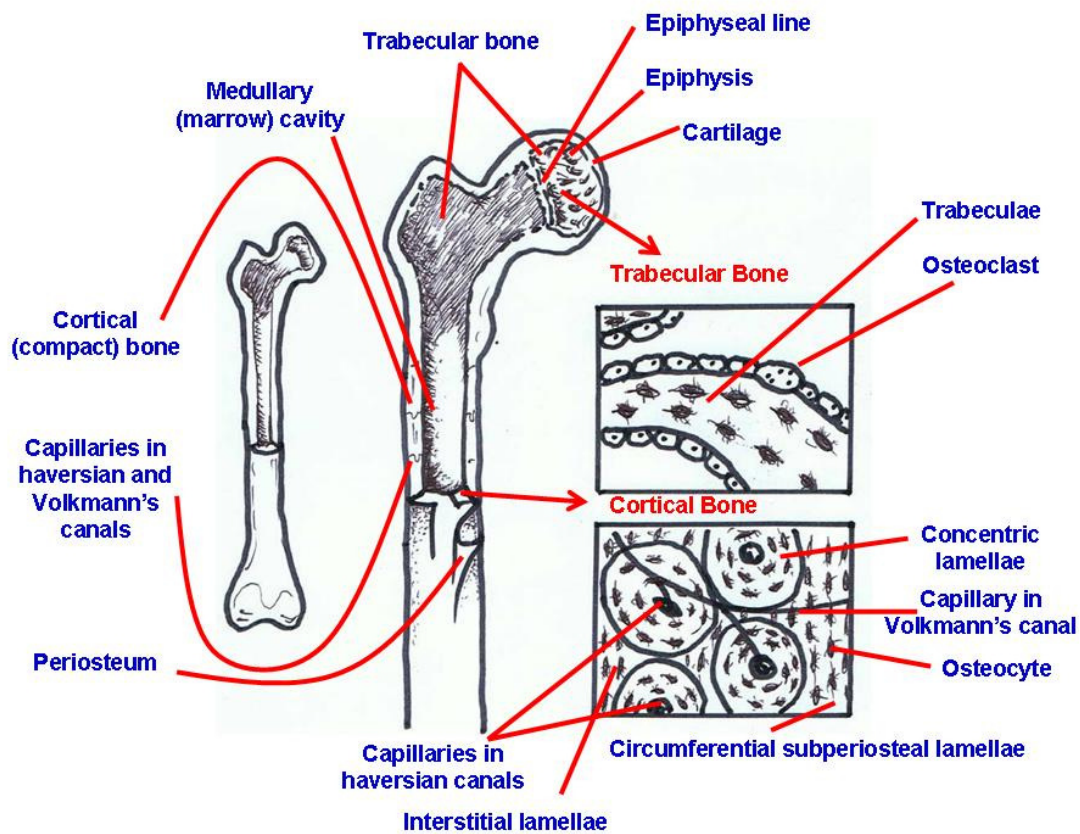
กระดูก woven bone และ lamellar bone แบ่งตามลักษณะโครงสร้างออกเป็น 2 ประเภทได้แก่ กระดูกพรุน (trabecular, spongy หรือ cancellous bone) และกระดูกทึบ (dense, cortical หรือ compact bone) (รูปที่ 1) กระดูกทึบมีมวลกระดูกมากเป็น 4 เท่าของกระดูกพรุน (trabecular bone) โดยที่การผลัดเปลี่ยนหมุนเวียน (turnover) ของกระดูกพรุนสูงมากกว่า 8 เท่าของกระดูกทึบ เนื่องจากกระดูกพรุนมีพื้นที่ผิวสำหรับเซลล์สูงกว่ามาก

กระดูกพรุน (trabecular bone) ส่วนมากพบที่บริเวณ metaphysis และ epiphysis ของกระดูกยาว และพบในปล้องกระดูกสันหลัง โครงสร้างภายในของกระดูกพรุน เรียกว่า เส้นกระดูก (spicules) ประกอบขึ้นเป็นรูปทรงแตกแขนง (branching lattices) สามมิติ woven bone ที่เกิดขึ้นใหม่ในรูปแบบ trabecular จะไม่พบการจัดเรียงตัวของเนื้อพื้น (matrix) (รูปที่ 2) เปรียบเทียบกับ lamellar bone ซึ่งมีรูปแบบการจัดเรียงตัวของเส้นใยเนื้อพื้นเป็นชั้นๆ

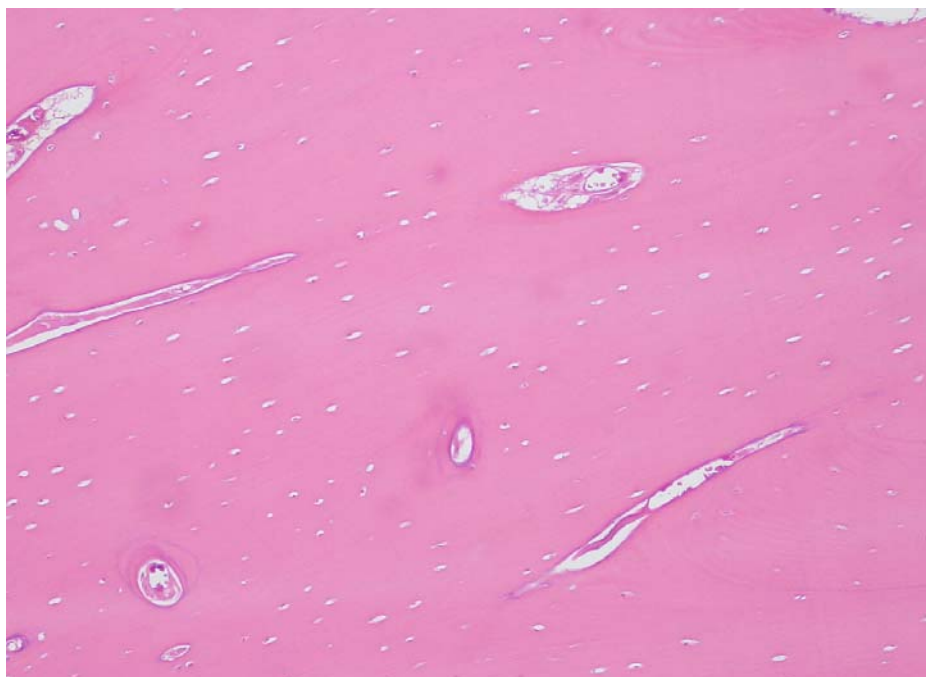


รูปที่ 2 ลักษณะของกระดูก woven bone ภายใต้กล้องจุลทรรศน์

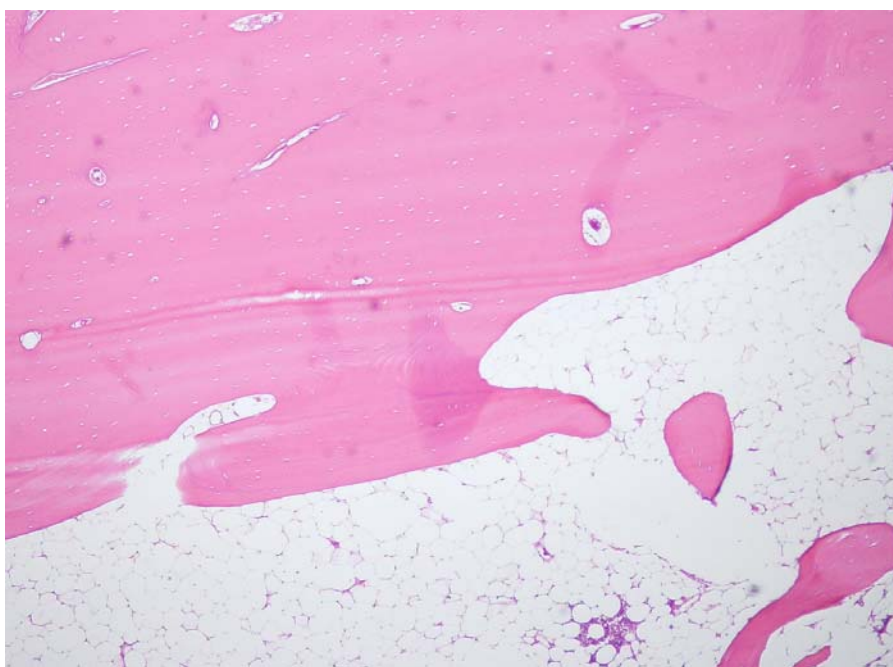
กระดูกทึบ (cortical bone) ทนต่อแรงดัด (bending) แรงบิด (torsion) และแรงกด (compression) ได้ดี ในสัตว์ขนาดเล็กจะไม่มีหลอดเลือดภายในกระดูกทึบ แต่จะมีเพียง lamellar bone เรียงตัวเป็นชั้นๆ เรียกว่า compact bone ในสัตว์ขนาดใหญ่ cortical bone ประกอบด้วยชั้นของ lamellar bone และ woven bone รวมกัน เรียกว่า plexiform bone โดยมีหลอดเลือดอยู่ภายใน woven bone จึงทำให้กระดูกเจริญอย่างรวดเร็ว สำหรับกระดูกที่มีโครงสร้างซับซ้อนที่สุดคือ Haversian bone ซึ่งประกอบด้วยช่องทางหลอดเลือดที่ถูกล้อมรอบด้วย lamellar bone เรียงตัวเป็นวงซ้อนกัน (concentric lamellar) โดยแต่ละหน่วยของลักษณะโครงสร้างนี้เรียกว่า osteon แต่ละ osteon ประกอบด้วย central canal หรือ Haversian canal ที่เป็นช่องทางของหลอดเลือด ท่อน้ำเหลืองและเส้นประสาททางขนานตามความยาวของกระดูก ระหว่าง osteon มี interstitial lamellae แทรก เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ ระหว่าง Haversian canal นี้มีการเชื่อมต่อระหว่างกันและติดต่อกับ osteon ด้วย Volkmann's canal ซึ่งวางตั้งฉากกับแกนยาวของกระดูก ข้อแตกต่างที่เด่นชัดระหว่าง cortical bone และ trabecular bone คือ ความหนาแน่นและลักษณะรูพรุน (porosity) ของเนื้อกระดูก นอกจากนี้ลักษณะโครงสร้างของเนื้อกระดูกก็แตกต่างกันด้วยดังแสดงในตารางที่ 1 (รูปที่ 3 - 5)



รูปที่ 3 ลักษณะทั่วไปของกระดูกประกอบด้วยกระดูกทึบ (cortical bone) และกระดูกพรุน (trabecular bone)⁴



รูปที่ 4 ลักษณะของกระดูกทึบชั้นนอก (cortical bone) ภายใต้กล้องจุลทรรศน์



รูปที่ 5 ลักษณะของกระดูกพรุน (trabecular bone) ต่อกับกระดูกทึบภายใต้กล้องจุลทรรศน์

ตารางที่ 1 ข้อแตกต่างระหว่างกระดูกทึบ (cortical bone) และกระดูกพรุน (trabecular bone)

คุณสมบัติ	กระดูกทึบชั้นนอก (Cortical bone)	กระดูกพรุน (Trabecular bone)
1. ความหนาแน่น	สูง	ต่ำ
2. รูพรุน	ร้อยละ 10	ร้อยละ 50 – 90
3. โครงสร้าง	แข็ง	เส้นเชื่อมต่อกันประสานเป็นร่างแห
4. ช่องว่าง	เล็ก	ใหญ่
5. สิ่งที่อยู่ในช่องว่าง	Haversian และ Volkmann's canals	Canaliculi และ lacunae

กระดูกแบ่งตามลักษณะรูปร่างของกระดูกได้เป็น 4 ชนิด คือ

1. กระดูกยาว (Long bone) เป็นกระดูกแข็งที่มีรูปร่างยาว มีความยาวมากกว่าความกว้าง เช่น กระดูกต้นแขน (humerus) กระดูกต้นขา (femur) กระดูกแข้ง (tibia) เป็นต้น กระดูกยาวประกอบด้วยส่วนต่าง ๆ ดังนี้
 - ส่วนที่เป็นแท่งยาว เรียกว่า ลำกระดูก (shaft หรือ diaphysis) ส่วนใหญ่ประกอบด้วยกระดูกทึบตรงกลาง มีช่องกลวงเรียกว่า โพรงไขกระดูก (medullary cavity) เป็นที่อยู่ของไขกระดูก
 - ส่วนปลายทั้ง 2 ข้างของกระดูกยาว เรียกว่า epiphysis ประกอบด้วยกระดูกพรุน (trabecular bone) อยู่ด้านใน โดยมีกระดูกทึบคลุมบาง ๆ ด้านนอก ช่องพรุนของ spongy bone ต่อเนื่องกับโพรงไขกระดูกในส่วนของลำกระดูก
 - ส่วนปลายของแท่งกระดูกแข็งยาวที่เริ่มขยายกว้างออก เรียกว่า metaphysis
 - ส่วนต่อระหว่าง epiphysis กับ metaphysis เรียกว่า epiphyseal plate ซึ่งเป็นกระดูกอ่อนที่อยู่ในช่วงการเจริญเติบโต ส่วนนี้ประกอบด้วย hyaline cartilage และมีการแบ่งตัวสร้างเนื้อกระดูกแข็งเพื่อเพิ่มความยาวให้กับแท่งกระดูกแข็ง
2. กระดูกสั้น (Short bone) เป็นกระดูกแข็งที่มีรูปร่างสั้น เช่น กระดูกข้อมือ (carpal bone) และกระดูกข้อเท้า (tarsal bone) เป็นต้น แกนกลางของกระดูกนี้ ประกอบด้วยกระดูกพรุนซึ่งถูกหุ้มล้อมรอบด้วยกระดูกทึบ
3. กระดูกแบน (Flat bone) เป็นกระดูกแข็งที่มีรูปร่างแบน เช่น กะโหลกศีรษะ (skull) กระดูกสะบัก (scapula) เป็นต้น ประกอบด้วย กระดูกทึบ 2 ชั้นประกบกับส่วนของกระดูกพรุนที่อยู่ตรงกลาง
4. กระดูกรูปร่างไม่สม่ำเสมอ (Irregular bone) ได้แก่ กระดูกแข็งที่มีรูปร่างแปลก ๆ เช่น กระดูกสันหลัง (vertebra) ขากรรไกรบน (maxilla) ขากรรไกรล่าง (mandible) เป็นต้น

กระดูกเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของระบบกล้ามเนื้อกระดูกและข้อ มีหน้าที่ช่วยในการเคลื่อนไหวของร่างกาย ทำหน้าที่ห่อหุ้มป้องกันอวัยวะภายใน และเป็นแหล่งเก็บสะสมแร่ธาตุแคลเซียมของร่างกายด้วย กระดูกแต่ละชิ้นมีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันหุ้มอยู่ที่ผิวด้านนอกเรียกว่า periosteum ซึ่งเป็นเยื่อหุ้มกระดูกที่มีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดเส้นใยหนาแน่นและการเรียงตัวของเส้นใยไม่เป็นระเบียบ โดยประกอบด้วยเซลล์ที่มีความสามารถในการสร้างเนื้อกระดูกขึ้นใหม่เมื่อมีกระดูกหักในบริเวณนั้น ส่วนเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ลาดอยู่ภายในโพรงไขกระดูก เรียกว่า endosteum ซึ่งมีความสามารถในการสร้างเนื้อกระดูกได้เช่นเดียวกัน¹⁻⁴

I. องค์ประกอบของกระดูก

เนื้อกระดูกประกอบด้วยองค์ประกอบที่สำคัญ 2 ส่วน คือ เซลล์ และเนื้อพื้น (matrix) เซลล์ของกระดูกแบ่งออกเป็น 4 ชนิดได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดกระดูก (osteoprogenitors) เซลล์สร้างกระดูก (osteoblasts) เซลล์กระดูกที่เจริญเต็มที่ (osteocytes) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclasts)

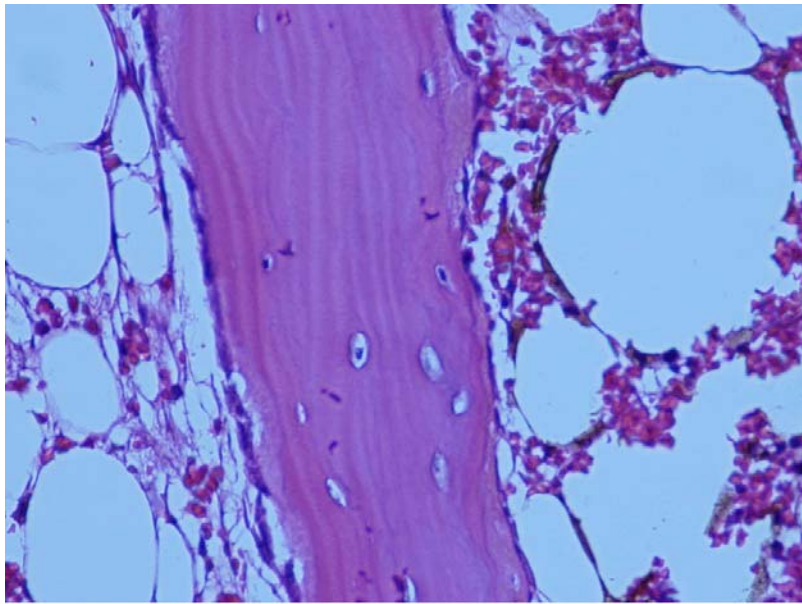
เนื้อพื้นกระดูกประกอบด้วยสารอินทรีย์และน้ำรวมกันร้อยละ 35 และสารอนินทรีย์ร้อยละ 65 สารอินทรีย์ส่วนใหญ่ประกอบด้วยคอลลาเจนประมาณร้อยละ 90 รวมอยู่กับ ground substance ซึ่งเป็นสารประเภท glycosaminoglycans สำหรับสารอนินทรีย์ประกอบด้วยแร่ธาตุต่าง ๆ ที่สำคัญคือ แคลเซียมและฟอสเฟตรวมกันเป็นผลึกแคลเซียมไฮดรอกซีเอปาทาइट (crystalline calcium hydroxyapatite)

1. เซลล์กระดูก (Bone cells)⁵⁻⁷

เซลล์ osteoprogenitors เป็นเซลล์ต้นกำเนิดซึ่งเจริญมาจาก embryonic mesenchymal cells โดยมีความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์ osteoblasts เซลล์ต้นกำเนิดเหล่านี้พบแทรกอยู่ในโพรงกระดูกชั้น endosteum และผิวกระดูกในชั้น periosteum นอกจากนี้ยังพบอยู่บนเส้นกระดูกบริเวณ metaphysis ของกระดูกที่กำลังเจริญ เซลล์เหล่านี้ถูกกระตุ้นให้เจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ osteoblasts เพื่อสร้างเนื้อกระดูกหรือซ่อมแซมเนื้อกระดูกส่วนที่ถูกทำลายหรือแตกหักให้มาเชื่อมติดกันตรงบริเวณรอยหักเรียกว่า callus

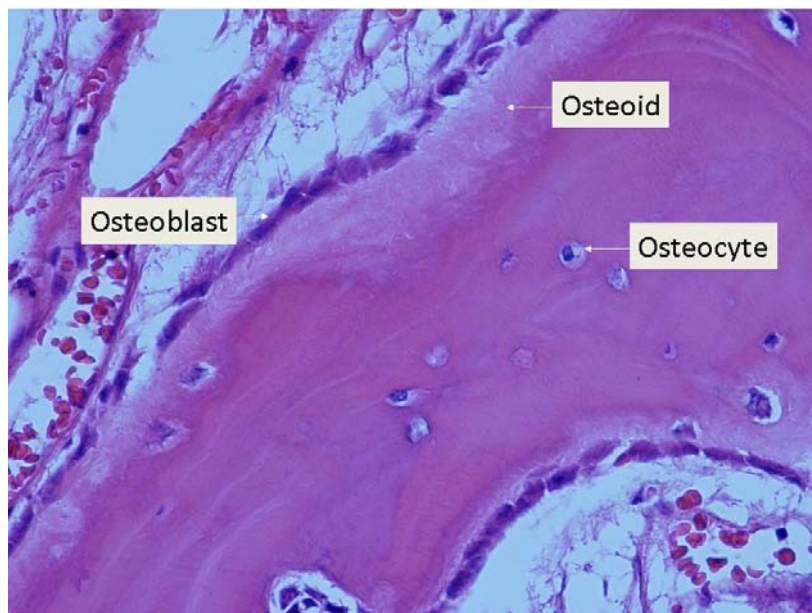
เซลล์ osteoblasts ทำหน้าที่สร้างเนื้อกระดูกเกิดใหม่ เรียกว่า osteoid เซลล์มีลักษณะเป็นรูปทรงสี่เหลี่ยมคล้ายลูกบาศก์ (cuboid) เรียงตัวเป็นแถวชิดกัน พบบริเวณผิวกระดูกที่กำลังสร้างเนื้อกระดูกใหม่ในเยื่อหุ้มกระดูก (periosteum) ในโพรงกระดูก (endosteum) และบุผิวกระดูกพรุน รวมทั้งในช่อง Haversian canal เซลล์ osteoblasts สร้างเส้นใยคอลลาเจนชนิดที่ 1 (type I collagen) รวมทั้งสังเคราะห์ osteocalcin และ bone sialoprotein ซึ่งเป็นโปรตีนในเนื้อพื้นกระดูก ปัจจัยที่มีส่วนกระตุ้นและชักนำให้เกิดกระบวนการเจริญเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์กระดูกได้แก่ bone morphogenetic proteins (BMPs) โปรตีน growth factors และไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ เช่น interleukins, insulin-like growth factor และ platelet-derived growth factor

ลักษณะเซลล์มีนิวเคลียสอยู่ด้านตรงข้ามกับผิวของกระดูก (รูปที่ 6 และ 7) เซลล์ย้อมติดสีน้ำเงินเข้ม (basophilic stains) ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบนิวเคลียสขนาดใหญ่ rough endoplasmic reticulum มีจำนวนมากเพื่อสังเคราะห์โปรตีนส่งออกนอกเซลล์ และ Golgi apparatus อยู่ใกล้กับนิวเคลียส นอกจากนี้ยังมี mitochondria และ cytoskeleton กระจายทั่วไปในไซโตพลาซึม เซลล์ osteoblasts มีการสร้างเอนไซม์ alkaline phosphatase ซึ่งตรวจพบได้โดยการศึกษาทางชีวเคมีและทาง histochemistry เนื้อกระดูกที่สร้างออกมาในระยะแรกยังไม่มีแร่แคลเซียมเรียกว่า osteoid ต่อมาเกิดการตกผลึกและเชื่อมแร่ธาตุต่าง ๆ โดยเฉพาะแคลเซียม (mineralization หรือ calcification) กลายเป็นเนื้อกระดูกแข็งล้อมรอบเซลล์ที่เรียกว่า osteocytes



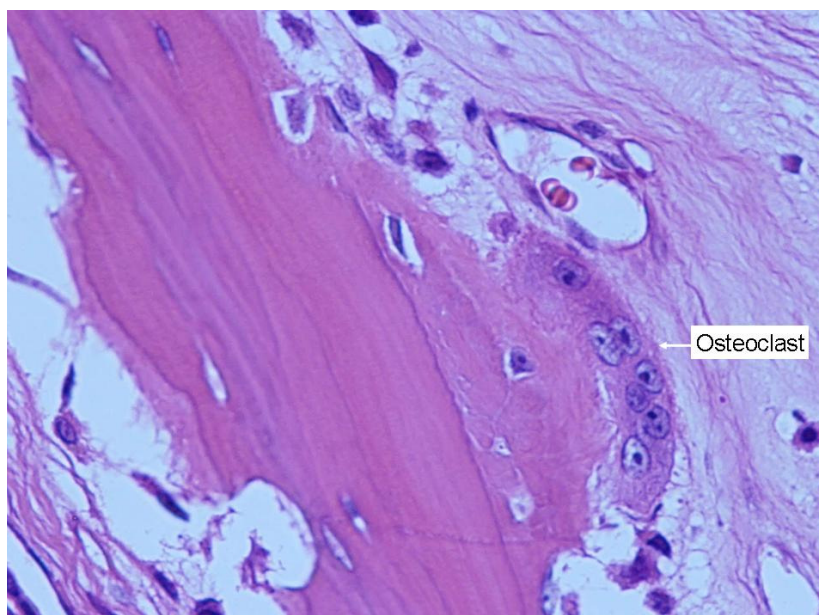
รูปที่ 6 ลักษณะเซลล์บุผิวกระดูก (bone lining cells) ทั้ง 2 ข้าง ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ธรรมดา

เซลล์ osteocytes เป็นเซลล์กระดูกที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้ว (รูปที่ 6 และ 7) มีนิวเคลียสขนาดใหญ่ แต่มีออร์แกเนลล์ในไซโตพลาซึมน้อย เซลล์ osteocytes เป็นเซลล์กระดูกที่มีจำนวนมากที่สุด แต่ละเซลล์อาศัยอยู่ใน lacuna โดยติดต่อกันด้วย canaliculi และ cytoplasmic processes ยื่นเข้าไปใน canaliculi เพื่อนำอาหาร ติดต่อสื่อสาร และแลกเปลี่ยนสารระหว่างเซลล์หรือระหว่างเซลล์ที่อยู่ลึกเข้าไปในเนื้อกระดูกกับหลอดเลือดที่อยู่ภายใน central canal ด้วย gap junctions ดังนั้นสารอาหารและของเสียจึงสามารถส่งผ่านเข้าออกได้



รูปที่ 7 ลักษณะเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์กระดูกที่เจริญเต็มที่ (osteocytes) ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ธรรมดา

เซลล์ osteoclasts เป็นเซลล์สลายกระดูกที่มีขนาดใหญ่และมีหลายนิวเคลียส จึงมีลักษณะเป็น multinucleated giant cells (รูปที่ 8) เซลล์เหล่านี้เจริญมาจากเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดในไขกระดูก (monocyte-macrophage lineage precursors) เซลล์ osteoclasts สามารถสังเคราะห์เอนไซม์ tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) และย่อยสลายเนื้อกระดูก จึงพบเซลล์ชนิดนี้บริเวณผิวกระดูกที่มีการกัดกร่อน โดยอยู่ในแอ่งที่เรียกว่า Howship's lacuna ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่าภายในเซลล์มี rough endoplasmic reticulum จำนวนน้อยมาก แต่มี mitochondria ปรนอยู่กัับ vesicles ปรนเรียบจำนวนมาก ลักษณะเด่นของเซลล์ osteoclasts คือ มีเยื่อหุ้มเซลล์ด้านที่ชิดติดกับเนื้อกระดูกยื่นออกมาเรียกว่า ruffled (brush) border ซึ่งเกิดจากการม้วนพับของเยื่อหุ้มเซลล์เป็นหยัก ไซโตพลาซึมบริเวณนี้มี vesicles ที่บรรจุน้ำย่อย acid phosphatase และมีผลึกแร่ธาตุจำนวนมาก เซลล์ osteoclasts อยู่ชิดติดกับผิวกระดูกโดยอาศัยโปรตีนจับยึดบนเยื่อหุ้มเซลล์ที่เรียกว่า integrins ซึ่งสามารถจับกับโปรตีนอื่นในเนื้อพื้นกระดูกด้วยลำดับกรดอะมิโนที่จำเพาะเป็น RGD (arginine-glycine-aspartate) แล้วกระตุ้นให้เซลล์ osteoclasts ทำหน้าที่กัดกร่อนสลายเนื้อกระดูก



รูปที่ 8 ลักษณะเซลล์สลายกระดูก (osteoclasts) ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ธรรมดา

เซลล์ osteoclasts มี proton pump ATPase อยู่หนาแน่นบริเวณ ruffled border โดยได้รับโปรตอนจาก carbonic anhydrase system ซึ่งเปลี่ยนคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำไปเป็นไบคาร์บอเนต (bicarbonate) และไฮโดรเจนไอออน (hydrogen ions) ดังนั้น pH บริเวณนั้นลดต่ำลงร่วมกับเอนไซม์ acid hydrolase ที่ปล่อยจากถุง vesicles มาละลายผลึก apatite crystals และมีการสลายแร่ธาตุรวมทั้งสลายสารอินทรีย์ที่อยู่ในเนื้อพื้นกระดูก

2. กลไกระดับเซลล์ของกระดูก (Cellular mechanisms of bone modeling)^{3, 4, 8-10}

การเปลี่ยนแปลงขนาดและรูปร่างของเซลล์ osteoblasts ขึ้นอยู่กับเซลล์นั้นถูกกระตุ้นให้ทำหน้าที่หรือไม่ ในระยะที่เซลล์มีการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ (osteoid) เซลล์จะเรียงตัวที่ผิวชั้นเดียวรูปทรงคล้ายลูกบาศก์ ระยะนี้เซลล์มีการสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 1 (type I collagen) และโปรตีนอื่น ๆ เช่น osteonectin และ proteoglycans เป็นต้น (ตารางที่ 2) รวมทั้งสารควบคุมเมแทบอลิซึมของเซลล์กระดูก เช่น ไซโตไคน์ growth factors และ prostaglandins (ตารางที่ 3) ถ้าเซลล์อยู่ในระยะพักโดยไม่ได้ถูกกระตุ้น เซลล์จะมีรูปร่างแบนยาวเรียกเซลล์ที่อยู่ในระยะนี้ว่า resting bone lining cells มีหลักฐานสนับสนุนว่าเซลล์ osteoblasts อาจสังเคราะห์เอนไซม์ collagenase, collagenase inhibitor และ plasminogen activator ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการสลายเนื้อกระดูก รวมทั้งผลิต neutral protease เอนไซม์ alkaline phosphatase ซึ่งสามารถกักตรึงเนื้อฟอสเฟตและช่วยให้เกิดกระบวนการแข็งแร่แคลเซียม (calcification)

สารประเภท prostaglandins และ parathyroid hormone (PTH) สามารถจับกับโปรตีนตัวรับที่ผิวเซลล์ แล้วกระตุ้นส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านวิถี adenylate cyclase/cAMP และ phosphoinositol-calcium (IP3-Ca) ส่วนสารประเภท 1, 25-dihydroxyvitamin D และ glucocorticoids สามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้ามาจับกับโปรตีนตัวรับในไซโตพลาซึมแล้วเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียส เพื่อจับกับ DNA และกระตุ้นให้เกิดกระบวนการถอดรหัสของ DNA เป็น messenger RNA นอกจากนี้เซลล์ osteoblasts ยังมีโปรตีนตัวรับสำหรับเอสโตรเจนซึ่งทำหน้าที่คล้ายกับตัวรับของสเตียรอยด์ฮอร์โมน

เซลล์ osteoclasts สามารถสลายกระดูกได้ก็ต่อเมื่อเซลล์เข้ามาถึงผิวกระดูก ซึ่งเกิดขึ้นได้จากการที่เซลล์ osteoblasts หดตัวหรืออาจเกิดจากเอนไซม์ collagenase และ neutral protease สลาย osteoid ที่ผิวกระดูก ขณะเดียวกันสารโปรตีนที่อยู่ในเนื้อฟอสเฟตกระดูก เช่น BMPs หรือ TGF- β ถูกปล่อยออกมาช่วยกระตุ้นให้มีการสร้างกระดูกและรักษาสมดุลของกระดูกได้

การสลายกระดูกเกิดขึ้นโดยอาศัยเอนไซม์ carbonic anhydrase ทำให้ได้โปรตอนอิสระ (H^+) ซึ่งถูกปล่อยออกมาด้วยวิธี H^+ -ATP pump ทำให้สภาพ pH เป็นกรด (pH~4) เกิดการละลายแร่ธาตุในกระดูกและช่วยให้เอนไซม์สลายกระดูกของเซลล์ osteoclasts ทำงานได้ดีขึ้น เช่น cathepsin B และ acid phosphatase นอกจากนี้ mast cells สามารถหลั่ง heparin ซึ่งช่วยให้ collagenase ทำหน้าที่ได้ดีขึ้นและอาจมีผลทำให้เกิดการสลายกระดูก เซลล์ monocytes และ lymphocytes อาจสร้างและหลั่งสารไซโตไคน์เฉพาะมาควบคุมกระบวนการปรับแต่งกระดูก เซลล์ osteoclasts ไม่มีโปรตีนตัวรับสำหรับ PTH, prostaglandin E และ 1, 25-dihydroxyvitamin D สารเหล่านี้จึงออกฤทธิ์ผ่านเซลล์ osteoblasts ซึ่งจะมีผลช่วยให้เกิดการสลายกระดูกมากขึ้น

ตารางที่ 2 โปรตีนที่เป็นองค์ประกอบในกระดูกชนิดที่ไม่ใช่คอลลาเจน (noncollagenous matrix proteins)³

ชื่อโปรตีน	การทำหน้าที่
Phosphorylated Glycoproteins Osteopontin-bone sialoprotein 1 (SPP, 2ar,pp69) Bone sialoprotein-bone sialoprotein 2 Osteonectin (SPARC, BM-4Q) BAG-75 (dentin matrix phosphorprotein) Tetranectin Thrombospondin	ยึดเหนี่ยวเซลล์ ควบคุมการเพิ่มจำนวนแร่ธาตุ ยึดเหนี่ยวเซลล์ กระตุ้นการเจริญแร่ธาตุ จับกับแคลเซียม การจับระหว่างแร่ธาตุและคอลลาเจน ควบคุมรูปร่างเซลล์ ควบคุมการย้ายที่เซลล์ จับกับเนื้อฟันกระดูก ควบคุมการสะสมแร่ธาตุ จับกับคอลลาเจน
γ-Carboxyglutamic Acid-Containing Proteins Osteocalcin-bone Gla protein Matrix Gla protein-MGP	ควบคุมการผสมแร่ธาตุ ควบคุมการผสมแร่ธาตุ
Glycosaminoglycan-Containing Proteins Aggrecan Veriscan Decorin-CS PGII (DS-PGII:PG-40) Biglycan-SC-PGI Betaglycan (Heparan sulfate PG) Syndecan (Heparan sulfate PG) Osteoglycan HA-PG III Fibromodulin Thrombomodulin Lumican	คุ้มน้ำ ยับยั้งการเจริญแร่ธาตุ เติมช่องว่างเนื้อฟันให้เต็ม ควบคุมการสร้างเส้นใยคอลลาเจน จับกับโปรตีนกระตุ้นการเจริญ คอลลาเจน และเซลล์ ควบคุมการเจริญแร่ธาตุ จับกับโปรตีนกระตุ้นการเจริญ ไม่ทราบ จับกับ TGF- β จับกับคอลลาเจนและ apatite จับกับคอลลาเจน จับกับโปรตีนกระตุ้นการเจริญ จับกับ type I และ II collagen จับกับโปรตีนกระตุ้นการเจริญ
Others Fibrillin Vitronectin (complement S-protein) Tenascin Fibronectin	ตรึงเส้นใย elastin ยึดติดกับเซลล์ osteoclast การเปลี่ยนสภาพเป็นเนื้อเยื่อชั้นต้น การจับระหว่างเซลล์และเนื้อฟัน

ตารางที่ 3 สารที่ควบคุมเมแทบอลิซึมของเซลล์กระดูก³

สารชีวโมเลกุล	เซลล์ที่มีผล	ผลที่เกิดขึ้น
สารชีวเคมี		
Prostaglandins	Osteoblast; osteoclast	การสลายกระดูก
Leukotrienes	Osteoclast	การสลายกระดูก
ไซโตไคน์และโปรตีนกระตุ้นการเจริญ		
TGF- α and - β	Osteoblast; osteoclast	การเปลี่ยนสภาพเซลล์, การสร้างโปรตีน
PDGF	Osteoblast	การเปลี่ยนสภาพเซลล์
EGF	Osteoblast	การเพิ่มจำนวนเซลล์, การเปลี่ยนสภาพเซลล์, การสร้างโปรตีน
FGF	Osteoblast	การเปลี่ยนสภาพเซลล์
IL-1, -3, -4, -6, -8, -11	Osteoblast; osteoclast	การสร้างโปรตีน, การสลายกระดูก
LIF	Osteoblast	การสร้างโปรตีน
TNF	Osteoblast	การสร้างโปรตีน
Lipocortin II	Osteoclast	การเปลี่ยนสภาพเซลล์
IGFs I and II	Osteoblast	การสลายกระดูก
BMP 2-7	Precursor cells; osteoblast	การเปลี่ยนสภาพเซลล์,
MCSF	Osteoclast	การเจริญเต็มที่ของเซลล์, การสลายกระดูก
ฮอร์โมนและวิตามิน		
Calcitonin	Osteoclast	การสร้างและการสลายกระดูก
Parathyroid	Osteoblast	การสร้างและการสลายกระดูก
CGRP	Osteoblast	การสร้างและการสลายกระดูก
Vitamin A	Osteoblast	การเปลี่ยนสภาพเซลล์
Vitamin D	Osteoblast; osteoclast	การสร้างโปรตีน, สมดุลแร่ธาตุ
Estrogen	Osteoblast; osteoclast	การสร้างและการสลายกระดูก
Testosterone	Osteoblast	การสร้างกระดูก
Thyroid	Osteoblast	การสลายกระดูก
Glucocorticoid	Osteoblast	เปลี่ยนสภาพเซลล์, สลายกระดูก, สร้างโปรตีน

II. สายพันธุ์ของเซลล์สร้างกระดูก (Osteoblast Lineage)

1. เซลล์สร้างกระดูก (Osteoblasts)⁴

1.1 รูปร่างและหน้าที่ของเซลล์ osteoblasts

ตัวบ่งชี้ระดับโมเลกุล (molecular markers) หลายชนิดสามารถช่วยในการบ่งชี้เซลล์ osteoblasts ออกจากเซลล์ชนิดอื่น ๆ เซลล์ osteoblasts ที่เจริญเต็มที่แล้วรวมทั้งเซลล์ตั้งต้นบางชนิด (precursors) พบว่ามีการแสดงออกของโปรตีน alkaline phosphatase ในระดับสูง เซลล์ที่อยู่บนพื้นผิวกระดูกซึ่งสามารถติดสีย้อมเชื่อมต่อ alkaline phosphatase ถือว่าเป็นเซลล์ osteoblasts โปรตีน osteocalcin เป็นตัวบ่งชี้ที่จำเพาะมากที่สุดของเซลล์ osteoblasts และตรวจพบได้เฉพาะในเซลล์ osteoblasts ที่เจริญเต็มที่ ตัวบ่งชี้อื่น ๆ ได้แก่ โปรตีนตัวรับที่ผิวเซลล์สำหรับฮอร์โมนซึ่งมีผลต่อเซลล์ osteoblasts เช่น ตัวรับของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH receptor) รวมทั้งโปรตีน transcription factors และสารโมเลกุลที่เซลล์ osteoblasts หลั่งออกมา เช่น type I collagen นอกจากนี้ตัวบ่งชี้อื่นของเซลล์ osteoblasts ยังรวมถึงโปรตีนที่อยู่ในเนื้อพื้น คือ osteocalcin, osteonectin และ osteopontin

เซลล์ osteoblasts มีบทบาทที่สำคัญและเด่นชัด 2 ประการ¹¹ คือ สามารถสร้างเนื้อพื้นกระดูกและควบคุมการทำงานของเซลล์ osteoclasts ซึ่งสลายกระดูก เพื่อให้เกิดสมดุลหรือเกิดกระบวนการควบคุมของการสร้างและการสลายกระดูก

1.2 การเจริญเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์ osteoblasts

เซลล์ที่มีส่วนสำคัญในการสร้างกระดูก ประกอบด้วย เซลล์บุผิวกระดูก (bone lining cells) เซลล์ osteoblasts และเซลล์ osteocytes เซลล์ทั้งสามนี้เจริญมาจากแหล่งกำเนิดของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (mesenchymal origin) ซึ่งอยู่ในไขกระดูกและรู้จักกันดีในชื่อ marrow stromal cells (MSCs)¹² ซึ่งสามารถตรวจพบ STRO-1 ที่ผิวเซลล์ได้ เซลล์ MSCs นี้มีประสิทธิภาพในการเจริญเป็นเซลล์ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันได้หลายชนิด เช่น เซลล์สร้างเส้นใย (fibroblasts) เซลล์ไขมัน (adipocytes) เซลล์กล้ามเนื้อ (myocytes) และเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocytes) โดยเหตุผลนี้จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า mesenchymal stem cells ซึ่งมีศักยภาพนำไปประยุกต์ใช้รักษาทางการแพทย์ได้มากมาย เซลล์ marrow stromal cells นี้ไม่เหมือนกับเซลล์ต้นกำเนิดที่แท้จริง เพราะสูญเสียความสามารถในการเจริญเปลี่ยนสภาพเซลล์ (differentiation) และการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) เมื่อเวลาผ่านไป ซึ่งเซลล์ต้นกำเนิดที่แท้จริงควรมีความสามารถในการเจริญเพิ่มจำนวนเซลล์ได้ใหม่ด้วยตนเอง (self renewal) โดยไม่จำกัด

เซลล์ osteoblasts ที่อยู่บนผิวเยื่อหุ้มกระดูกเจริญมาจากเซลล์ในเนื้อเยื่อชั้นเยื่อหุ้มกระดูก (periosteal membrane) ซึ่งบุอยู่ภายนอกผิวกระดูก ยกเว้นส่วนข้อต่อ (articular joint) เยื่อหุ้มนี้ชั้นในเป็นชั้นเซลล์ ส่วนชั้นนอกเป็นชั้นพังผืด ชั้นในหรือ cambial layer นี้มีเซลล์ซึ่งมีศักยภาพในการเจริญเป็นเซลล์กระดูกและเซลล์กระดูกอ่อน ซึ่งอาจมีบทบาทสำคัญต่อการเชื่อมติดกันของกระดูกหัก¹³

เซลล์ตั้งต้นที่พร้อมจะเจริญเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์กระดูก (osteoblast differentiation) จัดเป็นเซลล์ตั้งต้นในสายพันธุ์กระดูก (osteoprogenitor cells) เซลล์ตั้งต้นนี้จะเจริญไปเป็นเซลล์ preosteoblasts และเซลล์ osteoblasts ซึ่งสังเคราะห์สร้างกระดูกได้อย่างเต็มที่ ความสามารถของเซลล์ตั้งต้นนี้ในการเจริญเพิ่มจำนวนไปเป็นเซลล์กระดูกในระยะแรกนี้สูงมาก ต่อจากนั้นจะลดลงขณะที่เซลล์มีการเจริญเปลี่ยนสภาพ (differentiation)

จนกระทั่งเซลล์ osteoblasts ที่เจริญเติบโตเต็มที่จะไม่แบ่งตัว โปรตีน LRP5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5), TGF- β และ IGF-I มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการเจริญเพิ่มจำนวนเซลล์ แต่ละระยะของการเจริญเปลี่ยนแปลงสภาพเซลล์ถูกกำหนดโดยตัวบ่งชี้ระดับโมเลกุล เช่น โปรตีนตัวรับที่ผิวเซลล์ โปรตีน transcription factors หรือโปรตีนเนื้อพื้ที่ถูกสร้างขึ้น รูปร่างของเซลล์เปลี่ยนแปลงจากเซลล์ MSCs รูปคล้ายกระสวย (spindle-shaped) เจริญจนมีขนาดใหญ่ขึ้น และเป็นเซลล์ที่เจริญเต็มที่รูปร่างคล้ายทรงสี่เหลี่ยมลูกบาศก์ (cuboidal-shaped) (รูปที่ 7) นอกจากนี้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งขณะเจริญเปลี่ยนแปลงสภาพ โดยเซลล์ตัวอ่อนซึ่งอยู่ในไขกระดูกจะค่อย ๆ เคลื่อนเข้ามาใกล้พื้นผิวกระดูกและเจริญจนกระทั่งเป็นเซลล์กระดูกที่เจริญเต็มที่ในที่สุด¹² (รูปที่ 7)

ปัจจัยที่ชักนำให้เซลล์ MSCs มีการเจริญเปลี่ยนแปลงสภาพไปนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด กระบวนการดังกล่าวอาจถูกควบคุมบางส่วนด้วยโปรตีน bone morphogenetic proteins (BMPs)¹⁴ ซึ่งเป็นสมาชิกในกลุ่มโปรตีน TGF- β และมีความสำคัญในการเจริญพัฒนาของโครงร่างกระดูก คุณสมบัติของ BMPs ในการกระตุ้นให้เกิด osteoblast differentiation และมีการสร้างกระดูกนี้ได้มีการนำไปประยุกต์ใช้ในศัลยกรรมทางออร์โธปิดิกส์และการสร้างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ¹⁵ ในปัจจุบันโปรตีน BMPs นี้นำมาใช้ทางคลินิกในการกระตุ้นให้เกิดการสร้างกระดูกในการเชื่อมกระดูกสันหลัง (spine fusion) และกระดูกหักไม่เชื่อมติดกัน (fracture nonunions)

ปัจจัยที่ควบคุมเซลล์ในการเปลี่ยนแปลงสภาพเป็นเซลล์ที่จำเพาะในสายพันธุ์ใดนั้น (เช่น เซลล์กระดูก เซลล์ไขมัน หรือเซลล์กระดูกอ่อน) ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด โปรตีน bone morphogenetic proteins (BMPs) ไม่เพียงแต่กระตุ้นให้เซลล์เปลี่ยนแปลงสภาพเป็นเซลล์กระดูกเท่านั้น และยังคงส่งเสริมให้เซลล์ MSCs เจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดอื่น เช่น เซลล์ chondrocytes โปรตีน TGF- β กระตุ้นให้เกิด osteoblast differentiation เนื่องจากส่งเสริมให้เซลล์ตั้งต้นในระยะแรกมีการเจริญเพิ่มจำนวน เช่นเดียวกับ BMPs โปรตีน TGF- β ไม่ได้มีผลโดยตรงต่อเซลล์ในการเจริญเป็นเซลล์ในสายพันธุ์กระดูก อย่างไรก็ตามก็มีผลในระยะหลังของกระบวนการ osteoblast differentiation โดย TGF- β ยับยั้งกระบวนการ osteoblast differentiation และกระตุ้นเซลล์ให้มีการเจริญในสายพันธุ์ของเซลล์ chondroblasts

หลังจากที่เซลล์ตั้งต้นเจริญไปเป็นเซลล์ในสายพันธุ์ osteoblasts แล้ว กระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพเป็นเซลล์กระดูกถูกกระตุ้นด้วยโปรตีนหลายตัว ซึ่งควบคุมการเพิ่มจำนวนเซลล์ (ในระยะแรก) และการเปลี่ยนแปลงสภาพเซลล์ (ในระยะหลัง)¹⁶ งานวิจัยล่าสุดค้นพบโปรตีนที่สำคัญ 2 ชนิด ในกระบวนการ osteoblast differentiation ได้แก่ Runx2 (หรือ Cbfa1)¹⁷ และ Osterix¹⁸ โปรตีนทั้งสองชนิดนี้เป็น transcription factors ซึ่งควบคุมการแสดงออกของยีน ซึ่งจำเป็นต่อเซลล์ที่จะทำหน้าที่เจริญไปเป็นเซลล์ osteoblasts โปรตีน Runx2 ทำหน้าที่ควบคุม Osterix และจำเป็นต่อการแสดงออกของ Osterix ดังนั้น Runx2 จึงจัดว่าเป็นโปรตีนควบคุมหลัก (master regulation) ของกระบวนการ osteoblast differentiation สำหรับโปรตีน IGF-I ไม่จำเป็นสำหรับกระบวนการ osteoblast differentiation แต่ดูเหมือนว่ามีความสำคัญต่อประสิทธิภาพของการเกิดกระบวนการดังกล่าว

เซลล์ osteoblasts ที่เจริญเต็มที่ที่มีอายุขัยจำกัด โดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 100 วัน ระหว่างนี้เซลล์ osteoblasts จะสร้างเนื้อกระดูกใหม่ที่เรียกว่า osteoid ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนและสภาพเชิงกล ในที่สุดเซลล์ osteoblasts ที่เจริญเต็มที่ (รูปที่ 6) สามารถอยู่ที่ผิวกระดูกและเจริญไปเป็น bone lining cells หรือฝังตัวอยู่

ในเนื้อพื้นกระดูก (matrix) สร้างสารโปรตีนและเจริญเป็นเซลล์ osteocytes¹⁹ อีกทางหนึ่งเซลล์สามารถเกิดการตายด้วยวิธี apoptosis (programmed cell death) การควบคุมกระบวนการ apoptosis เป็นปัจจัยที่สำคัญในการกำหนดสมดุลระหว่างการสร้างและการสลายกระดูก การสร้างกระดูกถูกกระตุ้นด้วยโปรตีน IGF-I และ PTH ซึ่งทำให้เซลล์ osteoblasts มีอายุขัยมากขึ้น

2. เซลล์บุผิวกระดูก (Bone lining cells)⁶

เซลล์ osteoblasts ที่มีชีวิตรอดหรือไม่ได้ฝังตัวอยู่ในกระดูกในรูปของเซลล์ osteocytes ก็จะมีชีวิตต่อไปเป็นเซลล์ bone lining cells ในบริเวณที่มีการสร้างกระดูกอยู่ตลอดเวลา ผิวกระดูกจะติดด้วยเซลล์ osteoblasts ส่วนในบริเวณที่มีการสลายกระดูก ผิวกระดูกจะถูกติดด้วยเซลล์ osteoclasts อย่างไรก็ตามผิวกระดูกทั้งภายใน endosteal และ trabecular ส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดกระบวนการสร้างและสลายกระดูกตลอดเวลา แต่ถูกปกคลุมด้วย bone lining cells ซึ่งมีรูปร่างแบนบางติดอยู่กับผิวกระดูก (รูปที่ 6) เซลล์เหล่านี้ไม่พร้อมทำงานเหมือนเซลล์ osteoblasts และสูญเสียความเป็นขั้ว และการสร้างสารโปรตีนของกระดูก หน้าที่ของ bone lining cells ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจถูกกระตุ้นให้เจริญเป็นเซลล์ osteoblasts พร้อมทำงานและทำหน้าที่เป็นแหล่งของเซลล์สร้างกระดูก นอกจากนี้ bone lining cells อาจควบคุมการทำงานของเซลล์ osteoclasts ในการสลายกระดูก ซึ่งอาจมีบทบาทในการปรับแต่งกระดูก (bone remodeling) โดยสลายกระดูกให้เป็นหลุมโดย osteoclasts เพื่อให้มีการสร้างกระดูกใหม่แทนที่ได้

3. เซลล์กระดูกที่เจริญเต็มที่ (Osteocytes)²⁰

ประมาณหนึ่งในสามของเซลล์ osteoblasts ซึ่งทำหน้าที่สร้างและหลั่งสารโปรตีนจะฝังตัวอยู่ในเนื้อพื้นกระดูกกลายเป็นเซลล์ osteocytes ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีจำนวนมากที่สุดของเซลล์กระดูก (ประมาณร้อยละ 90) และอยู่ในช่อง lacuna ภายในเนื้อพื้นกระดูกที่บดและกระดูกพูน รูปร่างที่เด่นชัดที่สุดของเซลล์ osteocytes คือมีส่วนของเซลล์ยื่นออกเป็น process ขนาดเล็กจำนวนมากแผ่ออกมารอบ ๆ เซลล์ โดยผ่านทางช่องเล็ก ๆ ที่เรียกว่า canaliculi ตลอดเนื้อพื้นกระดูก การเจริญเปลี่ยนสภาพขั้นสุดท้ายจากเซลล์ osteoblasts ไปเป็น osteocytes ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งรูปร่างและชีวเคมีของเซลล์ เซลล์ osteocytes มีขนาดเล็กกว่าเซลล์ osteoblasts และสูญเสียความเป็นขั้ว รวมทั้งไม่มีองค์ประกอบของการหลั่งสารของเซลล์ ถึงแม้ว่าเซลล์ osteocytes สามารถสร้างสารโปรตีน เช่น BSP, OPN และ osteocalcin ได้ปริมาณน้อย แต่ก็ไม่ได้หลั่งสารจำนวนมากออกมาตลอดเวลาเหมือนกับเซลล์ osteoblasts ในทางชีวเคมีสามารถแยกเซลล์ osteocytes ออกจากเซลล์ osteoblasts โดยอาศัย monoclonal antibody ที่จำเพาะต่อเซลล์ osteocytes และเซลล์ osteocytes จะไม่แสดงออกโปรตีน alkaline phosphatase

III. สายพันธุ์ของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast lineage)

1. รูปร่างและหน้าที่ของเซลล์ osteoclasts²¹

เซลล์ osteoclasts เป็นเซลล์ขนาดใหญ่มีหลายนิวเคลียส (multinucleated giant cells) เซลล์ osteoclasts ที่เจริญเต็มที่พบอยู่บริเวณผิวกระดูก ทำหน้าที่สลายเนื้อกระดูกที่มีแร่ธาตุ (mineralized bone matrix) ที่สำคัญ เซลล์ osteoclasts ไม่สามารถสลายเนื้อกระดูกใหม่ที่ไม่เจอแร่ธาตุ (unmineralized osteoid matrix) ซึ่งมี

ความสำคัญในกระบวนการปรับแต่งกระดูก (bone remodeling) เซลล์ osteoclasts มีไมโทคอนเดรีย และ lysosomal vesicles จำนวนมากและมีขอบหยัก (ruffled border) ซึ่งชิดติดกับผิวกระดูก ตัวบ่งชี้ระดับโมเลกุล (molecular markers) ของเซลล์ osteoclasts ได้แก่ tartrate-resistant acid phosphatase, calcitonin receptor, receptor activator of nuclear factor kappa B (NFkB) (RANK) และ α -V/ β -3 integrin บนผิวเซลล์

เซลล์ osteoclasts ทำหน้าที่สลายกระดูกด้วยการยึดติดแน่นอยู่กับผิวกระดูกโดยอาศัย sealing zone ซึ่งมีลักษณะคล้ายวงแหวน และมีโครงเซลล์โปรตีนแอดทินจำนวนมาก จึงทำให้เกิดช่องปิดบนผิวกระดูกซึ่งเซลล์จะหลั่งกรดและเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายกระดูก ภายในเซลล์ คาร์บอนไดออกไซด์ถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็นกรดคาร์บอนิก ด้วยเอนไซม์ carbonic anhydrase II กรดจะถูกขับผ่าน ruffled border เข้าไปในช่องว่างกระดูกที่มีการกักตรอนโดยอาศัย ATP ดังนั้นจึงพบไมโทคอนเดรียจำนวนมากในเซลล์ osteoclasts

การสลายกระดูกก่อให้เกิดชิ้นส่วนชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ของเนื้อพื้นกระดูก รวมทั้งแคลเซียมและฟอสเฟต ไอออนในช่องว่างที่มีการกักตรอนกระดูก สารที่เป็นผลจากการสลายกระดูกเหล่านี้จะถูกนำเข้ามาในเซลล์ด้วยกระบวนการ endocytosis ที่ชั้น basal membrane จากนั้นจะถูกขนส่งไปยัง lysosome เพื่อย่อยสลายต่อไปหรือไปยังชั้น apical membrane ด้วยกระบวนการ transcytosis ซึ่งขับออกมาอยู่ในช่องว่างนอกเซลล์ การหลั่งกรดและเอนไซม์รวมทั้งสารที่ถูกย่อยสลาย เกิดขึ้นโดยผ่านทางชั้น basal membrane เนื่องจาก ruffled border ของเซลล์เพิ่มพื้นที่ผิวของชั้น basal membrane ภายใน sealing zone จึงทำให้เซลล์ osteoclasts มีประสิทธิภาพในการสลายกระดูกเพิ่มมากขึ้น ซึ่งมีความสำคัญในทางคลินิกเพราะยา bisphosphonate มีผลทำให้เซลล์สูญเสีย ruffled border จึงยับยั้งการสลายกระดูกของเซลล์ osteoclasts ได้ เซลล์ osteoclasts มีค่าครึ่งชีวิต ประมาณ 10 วัน และสามารถเคลื่อนย้ายจากตำแหน่งที่มีการสลายกระดูกไปยังบริเวณอื่นในช่วงเวลาดังกล่าว ในช่วงปลายชีวิตของเซลล์ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่ามีการดำเนินไปอย่างไร เซลล์ osteoclasts อาจตายด้วยวิธี apoptosis หรือเปลี่ยนกลับมาเป็นเซลล์ที่มีนิวเคลียสเดียว (mononuclear cells) รายงานล่าสุดพบว่า ยา bisphosphonates นอกจากจะทำให้สูญเสีย ruffled border แล้วยังชักนำให้เซลล์ osteoclasts ตายด้วยวิธี apoptosis จึงมีผลลดจำนวนเซลล์ osteoclasts ในการสลายกระดูก

2. การเจริญเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์ osteoclasts (osteoclast differentiation)²²

เซลล์ osteoclasts สัมพันธ์กับเซลล์ macrophages อย่างใกล้ชิด และเจริญมาจากเซลล์ในสายพันธุ์เม็ดเลือด (hematopoietic lineage) ซึ่งตรงข้ามกับเซลล์ตั้งต้นของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในสายพันธุ์ของเซลล์ osteoblasts เซลล์ osteoclasts เข้าสู่กระบวนการเจริญเปลี่ยนสภาพตามลำดับโดยผ่านระยะกลางก่อนที่จะเจริญเป็นเซลล์ osteoclasts ที่เจริญเต็มที่ เช่นเดียวกันกับเซลล์ osteoblasts แต่ละขั้นตอนในการเจริญนี้ถูกควบคุมอย่างมากและความผิดปกติที่ขั้นตอนเหล่านี้สามารถทำให้เกิดโรคในคนได้ เซลล์ตั้งต้น osteoclasts มาจากโพรงไขกระดูกหรือไม่ก็จากกระแสเลือด โดยผ่านหลอดเลือดฝอยของไขกระดูก ซึ่งวิ่งขนานชิดติดกับผิวกระดูก เซลล์เหล่านี้เจริญไปเป็น preosteoclasts ที่มีนิวเคลียสเดียว ซึ่งในที่สุดก็เชื่อมรวมกันเป็นเซลล์ osteoclasts เจริญเต็มที่ที่มีหลายนิวเคลียส การควบคุมกระบวนการนี้เชื่อมโยงกับกระบวนการปรับแต่งกระดูก (remodeling)

เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (multipotent hematopoietic stem cells) เจริญเข้าสู่สายพันธุ์ osteoclasts ภายใต้การควบคุมของ transcription factor PU.1 (ทำหน้าที่เทียบเท่ากับ Runx2 และ Osterix ในกระบวนการ osteoblast differentiation) โดยเจริญไปเป็น myeloid precursors โปรตีน macrophage colony stimulating factor (M-CSF) มีความสำคัญต่อเซลล์เหล่านี้ในการเจริญเพิ่มจำนวนและมีชีวิตอยู่รอด ดังนั้นเซลล์อาจเจริญไปในวิธีของ macrophages หรือ osteoclasts ถ้าในสภาวะ PU.1 หรือ M-CSF เกิดความผิดปกติหรือขาดหายไปนั้นจะส่งผลให้สูญเสียทั้งเซลล์ macrophages และ osteoclasts นอกจากนี้ยังมี c-Fos และ NFkB คอยขับเคลื่อนให้เจริญเป็นเซลล์ osteoclasts และยับยั้งการเจริญไปเป็นเซลล์ macrophages เซลล์ตั้งต้นที่จะเจริญไปเป็น osteoclasts แสดงโปรตีนตัวรับ receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK) ที่ผิวเซลล์ การจับกันระหว่างโปรตีนนอกเซลล์ RANK ligand และตัวรับ RANK ช่วยส่งเสริมให้มีการเจริญเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์ osteoclasts ที่ทำหน้าที่สลายกระดูกและเจริญเต็มที่มีหลายนิวเคลียส

3. กลไกระดับโมเลกุลของกระบวนการควบคู่ (Molecular mechanisms of coupling)²³

สัญญาณทางระบบซึ่งทำให้เกิดการสลายกระดูก เช่น PTH มีผลไปเพิ่มจำนวนเซลล์ osteoclasts ที่สลายกระดูกได้อย่างดี อย่างไรก็ตาม เซลล์ osteoclasts ไม่มี PTH receptors บนผิวเซลล์และไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมนโดยตรง ในทางตรงกันข้ามเซลล์ osteoblasts มี PTH receptors และตอบสนองต่อ PTH โดย M-CSF และ RANKL ที่สำคัญต่อการเจริญเปลี่ยนสภาพของเซลล์ osteoclasts

ดังนั้น PTH ซึ่งทำหน้าที่เพิ่มการสลายกระดูก ถูกควบคุมโดยเซลล์ osteoblasts ในการสร้างกระดูก ซึ่งหลังโปรตีนกระตุ้นการเจริญของเซลล์ osteoclasts (proresorptive, osteoclastic factors) เพื่อให้เกิดกระบวนการควบคู่ของการสร้างและการสลายกระดูก (รูปที่ 9)

เซลล์ osteoblasts และ osteoclasts ส่วนใหญ่อยู่ใกล้กัน เช่น ในแอ่งสลายกระดูก (resorptive pit) จึงเกิดกระบวนการควบคู่ได้ โปรตีน RANKL มีทั้งอยู่ในรูปอิสระ (soluble form) และในรูปที่ติดกับผิวเซลล์ osteoblasts การสัมผัสกันโดยตรงระหว่างเซลล์ osteoblasts และ osteoclasts อาจกระตุ้นโดยผ่านทาง การจับกันระหว่าง RANKL/RANK (รูปที่ 9) กระบวนการควบคู่นี้ถูกกระตุ้นโดยโปรตีนที่หลั่งออกมาจากเซลล์ osteoblasts เช่น monocyte chemotactic protein และ osteopontin ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารล่อเรียกเซลล์ (chemoattractants) สำหรับเซลล์ osteoclasts

การควบคุมเกิดขึ้นโดยโปรตีนที่สร้างขึ้นมาจากเซลล์ osteoblasts มีชื่อว่า osteoprotegerin (OPG) ซึ่งเป็นสารที่มีโครงสร้างคล้ายกับโปรตีนตัวรับ RANK โปรตีน OPG จับกับ RANKL และยับยั้งการทำงานของ RANKL (รูปที่ 9) โปรตีน OPG ยับยั้งขั้นตอนของการเจริญเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์ osteoclasts (osteoclastogenesis) ซึ่งกระตุ้นโดย RANKL การสร้าง OPG ถูกควบคุมโดยโปรตีนที่อยู่ในเซลล์ osteoblasts (ทั้งสัญญาณกระตุ้น osteoclasts เช่น PTH และโปรตีนส่งเสริมการสร้างกระดูก เช่น เอสโตรเจน แคลเซียม และ BMPs) ดังนั้นเซลล์ osteoblasts สามารถยับยั้งการเจริญของ osteoclasts ในการตอบสนองต่อการกระตุ้น PTH โดยการหลั่งโปรตีนต้านการสลายกระดูก เช่น OPG