



# 貝殼珍珠層萃取物對誘導骨骼生成之功效

高淑雲、吳純衡

水產試驗所水產加工組

## 前言

貝類是一種營養價值豐富且鮮美可口的水產品，在台灣所產的貝類以牡蠣位居首位，其次為文蛤、蜆及九孔等，但是這些貝類經處理取下貝肉後，產生大量的廢棄貝殼造成環保問題，因此如何將這些廢棄貝殼作有效的利用與提昇其附加價值，是一項非常重要的課題。據文獻指出，貝殼珍珠層萃取物經細胞評估結果，顯示能活化造骨細胞。另外，在動物實驗上也發現其具有極佳的生物相容性，而這些特性跟骨骼生成蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 非常類似。造骨細胞在骨質形成的調控上扮演相當重要的角色，若是造骨細胞分化不足，則骨質的生成與骨質密度將會降低，進而影響骨骼的生長及修復。有鑑於此，若能以貝殼珍珠層萃取物作為骨頭替代物而植入受損骨骼中，將其應用在促進骨骼修復癒合上，更能提高貝殼珍珠層萃取物的應用層次與價值。

## 造骨細胞的分化及功能

造骨細胞是骨骼形成過程中的重要功能細胞 (Gerard, 2002)，其主要源自於間質幹細胞，此種細胞具有分化為多種細胞類型的特徵，在各種調控因子的作用下，通過複雜的分子機制，間質幹細胞可以分化為造骨細胞、纖維母細胞、脂肪細胞及肌肉細胞等，

而當造骨細胞的骨骼起始細胞接近骨表面時，則演化為具有分泌、合成膠原基質的造骨細胞。當前趨造骨細胞經過礦化過程後，造骨細胞進入分化的末端階段，其本身會包埋於礦化的骨基質中成為骨細胞 (Katagiri et al., 2002)。此外，由造骨細胞分化成的襯裡細胞，它參與蝕骨細胞細胞性骨吸收過程，並調控骨骼代謝過程中的鈣、磷在細胞外液中之作用 (圖 1) (楊，1997)。造骨細胞主要功能為合成、分泌膠原與醣蛋白，形成骨骼基質。另外，造骨細胞也參與蝕骨細胞性骨吸收的調控作用，造骨細胞與蝕骨細胞在多種因子的調控下，通過複雜的分子機制，兩者協同維持了骨骼的代謝平衡 (林，2007; Kazuhisa et al., 2003)。

## 骨骼生成蛋白的作用與特性

骨骼生成蛋白對造骨細胞的生長與分化 (如表) (Miljkovic et al., 2008)，扮演著重要的角色。骨骼生成蛋白因具有骨骼生成能力，而被認為在臨床上可用以修復骨折與骨骼再生 (Celeste et al., 1990; Takaoka et al., 1993)。骨骼生成蛋白雖然最先被發現是因為可以誘導骨骼生成，而今已經知道骨骼生成蛋白亦會影響形態發生與細胞分化 (Susumu et al., 2000)。據研究指出，骨骼生成蛋白可

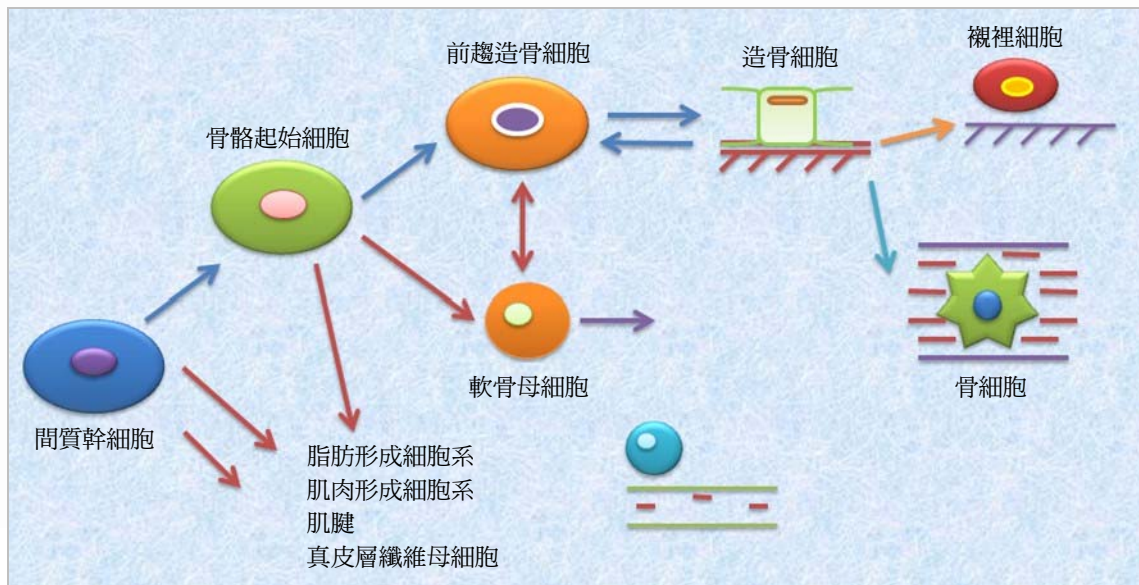


圖 1 造骨系列細胞的分化模式(楊，1997)

誘導間質幹細胞分化，並誘導新骨形成 (Katagiri et al., 1997)。

骨骼生成蛋白在骨細胞分化上所扮演的角色 (Miljkovic et al., 2008)

| 骨 骼 生 成 蛋 白                | 作 用      |
|----------------------------|----------|
| BMP-2, BMP-7, BMP-14       | 軟骨與硬骨的生成 |
| BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-8 | 硬骨的生成    |
| BMP-9, BMP-12, BMP-13      | 軟骨的生成    |

## 珍珠層萃取物誘導造骨細胞分化與礦化作用

Almeida 在 2003 年所發表的報告中，指出在細胞實驗中，加入維生素 C 及  $\beta$ -磷酸化甘醇酸是已知能夠誘導造骨細胞分化與礦化的物質，而據 Marthe et al. (2003) 研究發現，在造骨細胞中加入大珠母貝 (*Pinctada maxima*) 珍珠層水溶液萃取物可促進造骨細

胞分化與礦化，且比添加維生素 C 及  $\beta$ -磷酸化甘醇酸時，效果更迅速。在評估造骨細胞是否分化成熟，可利用鹼性磷酸酶活性作為指標，據文獻指出細胞實驗與動物實驗結果均顯示，珍珠層水溶液萃取物能藉由促進鹼性磷酸酶的活性來刺激骨髓基質細胞分化，且其作用類似骨骼生成蛋白，具有活化骨髓基質細胞產生新骨的特殊效果 (Lamghari et al., 1999)。亦有報告 (Lopez et al., 2000) 顯示，牡蠣殼珍珠層中的有機成分中，其水溶性基質中主要胺基酸為 glycine 與 alanine 兩種，且整個水溶性基質的蛋白質量依重量百分比不同，分為 4 個部分，其中一個部分的水溶性基質會讓鹼性磷酸酶活性提高，而鹼性磷酸酶已知是礦化的指標之一，因此可知水溶性基質中含有能促進細胞分化的活性成分。另外，Westroek et al. (1998) 研究發現骨細胞之所以被活化，可能是因為來自珍珠層基質萃取物的化學訊息，因此認為在牡蠣殼



珍珠層與骨組織中皆含有此種成分。以牡蠣殼珍珠層水溶性萃取物在與造骨細胞進行共同培養時，可發現在水溶液基質在一定濃度時，會促進造成細胞的礦化，且比添加維生素 C 及  $\beta$ -磷酸化甘醇酸更迅速。且觀察造骨細胞的型態會由單層增殖為多層細胞，並形成網狀構造，同時又有鈣小結存在，顯示牡蠣殼珍珠層水溶性萃取物可以加速前趨造骨細胞分化與礦化且無細胞毒性（吳，2004; Marthe et al., 2003）。Yexing et al. (2007) 從凹珠母蛤 (*Pinctada fucata*) 珍珠層中所得之萃取物，經添加於造骨細胞中共同培養後，也可誘發造骨細胞產生礦化現象（圖 2）。

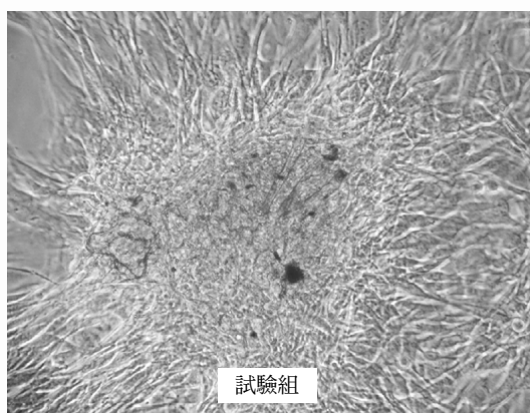
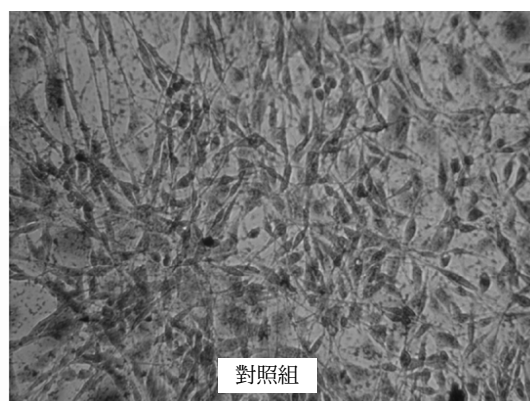


圖 2 從凹珠母蛤珍珠層中所得之萃取物，經添加於造骨細胞中，共同培養可誘發產生礦化現象 (Yexing et al., 2007)

## 珍珠層萃取物具有生物相容性及促進骨骼癒合能力

根據研究（許，2004）指出，以老鼠（ICR 品系）作為實驗動物，在老鼠的左腳掌皮下注射牡蠣殼珍珠層水溶性萃取物後，分析腳掌厚度及腳掌皮下的切片變化，發現結締組織增厚的情況並不顯著，也未被發現會導致任何嚴重的發炎反應、壞死或是膿腫的生成，顯示牡蠣殼珍珠層水溶性萃取物具備有良好的生物相容性。另外，在老鼠的兩根股骨製造出約 0.65 mm 骨缺損後，於骨缺損處植入牡蠣殼珍珠層水溶性萃取物的乾燥粉末，經 2 個月將老鼠犧牲，檢測股骨缺損處 X 光透射度的改變及股骨缺損處的切片變化，其透射度有降低的情況，可發現新生骨質形成的速度較快，而且較緻密（具有加速前趨造骨細胞的分化與礦化），進而使骨重塑較快達成。顯示牡蠣殼珍珠層水溶性萃取物具有可以促進骨骼癒合的能力。

## 結語

牡蠣殼或是其它被廢棄的貝殼，如能以創新與更寬廣的利用角度去思考，即可由原本可能成為垃圾或造成環保大麻煩的廢棄物，搖身一變成為高價值的天然素材。研究顯示，貝殼珍珠層萃取物具有誘導骨骼生成能力，且植入動物體內，亦具有良好的生物相容性。因此，若能佐以更多的科學數據驗證，則其應用性又可大幅提昇。如此不僅能減少廢棄貝殼造成的環境污染，也可增加其經濟效益。