

統合・代替医学的問題と重力健康科学の展望: 心筋細胞の形・ダイナミクスから考える

東大 ○跡見順子¹, 藤田恵理¹, 大澤具洋¹, 桜井隆史², 高沖宗夫³, 山下雅道³, 原田崇広⁴, 石原一彦⁵, 鈴木孝昌⁶, 渡辺敏行⁷, 原田伊知郎⁸

View of gravity health science from molecular and cellular level focusing complimentary and alternative medical sciences: Proteins dynamics to make shape and their molecular chaperones in cultured myocyte

Yoriko Atomi¹, Eri Fujita¹, Tomohiro Ohsawa¹, Takashi Sakurai², Muneo Takaoki³, Masamichi Yamashita³, Takahiro Harada⁴, Kazuhiko Ishihara⁵, Takayoshi Suzuki⁶, Toshiyuki Watanabe⁶, Iichiro Harada⁸.

¹ The University of Tokyo, Integrated Research System for Sustainability Science (IR3S), Human Sustainability Project (HSP), Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-5876

E-mail: atomi@idaten.c.u-tokyo.ac.jp

² The University of Tokyo, Dept. of Life Science, Komaba, Meguro-ku, Tokyo, Japan 153-8902

E-mail: sakurai@idaten.c.u-tokyo.ac.jp

³ JAXA

E-mail: yamashita@surc.isas.jaxa.jp, takaoki.muneo@jaxa.jp

⁴ Fukui University, Dept. of Technology,

E-mail: harada@life.ne.his.fukui-u.ac.jp

⁵ The University of Tokyo, Graduate School of Technology, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-8656

E-mail: ishihara@mpc.t.u-tokyo.ac.jp

⁶ National Institute of Health Science, Dev. of Cellular and Gene Therapy Products, Yoga Setagaya-ku, 158-8501

E-mail: "Takayoshi Suzuki" Suzuki@nihs.go.jp

⁷ Tokyo University of Agriculture and Technology, Harumi-Cho, Fuchu 183-8538.

E-mail: toshi@cc.tuat.ac.jp

⁸ Tokyo Institute of Technology, Graduate School of Life Technol., Midori-ku, Nagatsuda, Yokohama 226-8503

E-mail: iharada@bio.titech.ac.jp

Abstract: Gravity is one of factors to maintain our living system to be active and healthy, because our biological system is constructed based on at least three important conditions under gravity on the earth as follows: 1) activity-dependent system at both levels of the cell and body, 2) morpho-dynamic system constituted of the cytoskeleton and extracellular matrix as, and 3) self organization to keep centering their mass at both levels of the cell and body. Such a system is organized by dynamically regulated protein filament system, such as actin, tubulin/microtubule (MT) and intermediate filament system. The use of filaments (the cytoskeleton, which is regulated with dynamic property) must be essential for maintaining shape responding own mobile activity intrinsic for especially animals under the gravity on the earth. Keeping such a morpho-dynamic system needs molecular chaperone, which takes care of free forms of proteins to keep equilibrium balancing free forms and filamentous forms, which has various functional properties of polarity, pushing ability, making various shapes and making fulcrum in the association with other protein complex at focal adhesion and extracellular matrix. Striated muscles are typical organized form that we can analyze a mechanism of two cytoskeleton systems of actin and tubulin/microtubule, because they work with balanced force each other under physiological condition against calcium oscillation per each beating. These organization of the cytoskeleton realizes autonomic beating like everlasting nonstop ping machine. It is interesting to study that what factors strongly relates to autonomous system, quantity of tension, and dynamic property. Studies to characterize tubulin/MT are rare in striated muscles. Beating heart expresses molecular chaperone α B-crystallin like as unigravitational muscle, which may support continuous beating keeping dynamic instability by taking care of chaperoning free forms of tubulin, actin and intermediate filament. Under space the expression levels of α B-crystallin may decrease because of the unloaded work performed by cardiac myocyte.

Key words; Space Utilization, balanced tension, morpho-dynamics, the cytoskeleton, α B-crystallin

1. 研究構想

本 WG は平成 16 年度選定 WG ヒトにいたる地球上生命(動物)の進化と「ヒトの生物学」研究班一分子・細胞から個体までを「運動と適応」でつなぐ宇宙利用基盤研究、「ダイナミック適応重力場」と生物原理を探る宇宙利用基盤研究を進展させ重力健康科学の原理を宇宙環境を利用して提起しようとするものである。分子がシステムティックに機能する場としての細胞、細胞の機能依存的な場としての身体及び臓器、生命が存在を継続するための場としての地球、地球を擁する宇宙と重力場という視点から人間存在と生存を考える。ダイナミックに構造化されている生命システムを無重力環境においたときの瞬時の変化を捉える実験を構築する議論にまで同時にもってゆく。抗重力筋の培養細胞の実験を評価することは難しいので同じ性質をもつ拍動している心筋細胞の拍動数から機能が評価できる心筋細胞を用いて周囲の環境の固さや柔らかさ等の張力発揮条件を変化させて重力の有無による変化を解析する。重力場において機械的刺激を担うのは細胞骨格であり、その強度が周囲の力学的環境を認識して遺伝子発現を変化させるか、形態とダイナミクスを維持する細胞骨格の動的状態の維持に必須な分子シャペロン・ α B-crystallin の発現の多寡から無重力空間のダイナミクス状態が変化するかどうかを推察する。蛍光顕微鏡の搭載が可能であれば、ミトコンドリア活性の評価も行う。飛行機を利用した実験も計画を試みる。

2. 目的と背景

ヒトにいたる生命の構成基盤を、重力及び宇宙環境因子との関係性から研究し、ヒトの生物学的位置づけを明らかにする。さらにその観点から人類の生存や個人の幸せを希求する戦略を提示する。そのために、下記の三つの生命システムに焦点をあて、重力を中心とした環境因子に対する適応能力を明らかにする。

(1) 三つの生命システム

- 1) 運動応答システム(張力発揮システム)、
- 2) 知覚のダイナミクスシステム: とくに物理的・機械的刺激: 熱、流れ、引っ張り、振動などのメカニカル刺激 エネルギー依存性非平衡維持チャンネルタンパク質による電圧勾配の電流の生成システムと連携した各種受容体によるシグナル伝達システム: 脳内場との関連)。細胞の場合は、各種シグナル分子のみならず周囲の環境の柔らかさをも受容しており、重力の有無により応答が変化すると考えられる。
- 3) 生命の時間継続性戦略(構造の時間維持): 以上の3つの生命が採用した基本機能分子システムを、「非平衡開放系細胞システム原理」と対峙させつつ議論し、問題の解決策、研究方法の見直しを行う。入れ子システムを構成している構造場にとくに注目する。具体的な対象は、自動拍動する心筋細胞にする。究極的な力学環境応答機構に対する重力の影響を知ることができると考えられる。

地球上生命システムの中でも重力対応システムは、生

命の基本単位である‘細胞’の基幹‘構成’システム(細胞外マトリクス、細胞膜、細胞骨格、核骨格、ミトコンドリア、DNA/染色体、アミノ酸への翻訳システム、など)そのものの中に組み込まれていると考えられる。そのため、安易に組織ごとと比較するだけでなく、組織の中における個々の細胞の役割(とくに「場」を形成するダイナミクス創成構造体)に注目する必要がある。

これらの視点から本研究は、培養細胞を用いて重力場における運動が増減したとき、重力を増減したときの、運動を起こすのに必須な器官の環境及び構成する細胞の重力応答性を、環境の熱力学環境を考慮しながら、考察し、ミトコンドリア生存の場である細胞の場を構築する細胞骨格、調節因子としての Ca^{2+} 、遺伝子発現の場である核、細胞の場である細胞外マトリクスにターゲティングし、真核細胞・酵母からヒトにいたる「ダイナミック適応重力場」でうまれた生物原理の論理構築を図る。

(2) 細胞の内外への力学応答とタンパク質ダイナミクス、その自律性と意図的(自発的)運動によるダイナミクス維持の必須性

活動依存性細胞生存システム原理は、生命誕生以来構成的に持っている張力発揮タンパク質により、自律的に、そのシステムが機能するような機構を進化させてきたと考えられる。心筋細胞は、その創発原理から活動依存性システムと動的不安定システムを共役させている生命システムであるといえる。現存の最小原始生物であるバクテリアにも、細胞骨格及び張力発揮基盤としての細胞壁(多細胞生物では細胞外基質)があることがわかっている。細胞骨格のアクチン及びチューブリン系に機能的に類似したタンパク質をもち、きわめてダイナミックに生存システムを維持している。

(3) タンパク質ホメオスタシス維持マーカーとしての分子シャペロン

上記の仮説を裏付けるのは、 α B-クリスタリン等のフィラメント構造創成タンパク質の分子シャペロンの発現を追跡することでその動態を評価することが可能である。 α B-クリスタリンはヒトではきわめて多いことから、二足歩行をするヒトへの重力健康科学の指標としても有効な指標である。

文献: Ohto-Fujita, E., Y. Fujita, Y. Atomi. Analysis of the α B-crystallin domain responsible for inhibiting tubulin aggregation/ Cell Stress & Chaperone (2007) 12:163-171.