

ダイナミック適応重力場の生物学

東大・総合文化 跡見順子、藤田義信、桜井隆史、小黒麻美、京大・医学研究科 永田和宏、久保田広志、JAXA 山下雅道

Biology of Adaptation with Dynamics for Gravity

Yoriko Atomi, Yoshinobu Fujita, Takashi Sakurai, Asami Oguro, Kazuhiro Nagata, Hiroshi Kubota, Masamichi Yamashita
E-Mail: atomi@idaten.c.u-tokyo.ac.jp

Abstract: Recent vast progress of analytical science, especially molecular and cellular biology produces new problem in our human society. Scientific researchers as well as general people cannot think totally about our own existence, especially in biological aspect. We human beings are included in Homo Sapiens, one of biological organism evolved on the earth. In our working group, essentiality of life system will be discussed from tensile structure-related dynamics. We are focusing two aspects of dynamic property of life at both levels of cell and body, which are often missed in our scope of life science. Tensegrity model proposed by D. Ingber does not often persuade dynamic property produced by real dynamic material (proteins) system, such as the cytoskeleton and extracellular matrix of our life system called as “dynamic instability”. The cell always responds to environmental world and changes it as much as the cell is demanded. The body of multicellular organism is just the environment for the cell. This truth is also applied to brain system. We are focusing two communicating aspects of the cell-body-, and brain-body-systems with real dynamic fibrous structures partly explained by thermodynamics. Such two theoretical aspects of life system including human beings are targets of our working group. Molecular and cellular biology and fMRI and PET will be available for studying life system described above including our brain system.

Key words: dynamic instability, the cell, Gravity, human brain

宇宙科学研究のうち、生命科学分野においては、その重要なテーマに地球自身が生みだした生命システムの構築原理と 38 億年にわたる進化・適応機構がある。ストレスに抗してシステム維持を追求する生命の戦略は、ストレスに対処する方法や科学技術を編みだした人間自身の存在の在り方にも示唆を与えてくれるはずである。中でもシステム原理として構成されていると考えられる‘かたち’のある生物-とくに人間を含む哺乳動物-の重力適応の鍵分子として機能解析してきた構造対応システム・細胞骨格タンパク質及びその時間適応に必須な分子シャペロン(タンパク質のお世話役のタンパク質)から考えたい。からだの生命システムがもっているストレス応答システム及び細胞がもっているストレス応答システム・ストレスタンパク質をうまく引き出すことで、適応が獲得される。適応を生むストレス因子の中核である重力・機械的刺激を中心軸において論理構築する。はじめに基盤分子シャペロンとしてのストレスタンパク質及び張力対応システムについて紹介する。

生物の形を作るシステム

‘地上’で家を建てる場合に基礎と柱が必要なように、形のある細胞も形をつくるための力学的基盤としてタンパク質からなる細胞外マトリクスを、かたちをつくる素材として細胞骨格をもつ。細胞骨格が発揮する強度(張力)は細胞により異なるが、細胞骨格を壊したり、細胞骨格のダイナミクスを止める物質を加えると細胞は死ぬ。また基盤である細胞外マトリクスから剥がしても細胞死が起こる。生態情報はゲノムに書き込まれているが、ゲノムが形をつくるわけではない。ゲノムを読み出す場合は、機械的に強度を必要とし、生物は、そのために細胞内外にタンパク質や糖などで力学的につりあった強度に耐える構造をつくる。

形のダイナミクス

細胞骨格は、引っ張りに対して強靱なファイバー構造体であり、かつアクチンフィラメントは筋のサルコメア構造に類似した収縮構造をもつストレスファイバーをつくる。ハーバード大学の D. Ingber¹⁾はこのテントや博多ドームのような張力によって制御

する力学構造・テンセグリティモデルを細胞に適用した。細胞は3種の共通のタンパク質ファイバー・細胞骨格（アクチン，チューブリン，中間径フィラメント）をもつ。「テンセグリティ」や「骨格」という名に似ず，ダイナミックに作りかえられており，とくにチューブリンがつくる中空の微小管は，‘動的不安定性 dynamic instability’ という性質を示す。名称通り，GTPを結合して重合し微小管を伸張するが，やがてGTPをGDPに分解すると不安定となり脱重合し短縮する。結果，重合していないフリーフォームが増加するとまた伸張するというような化学平衡関係の維持がこの動的不安定性の背景にある。さらにフリーフォームの増加により mRNA 量が壊されるというように，自らの制御を遺伝子レベルで行わず，現場でのタンパク質の重合・脱重合状態で細胞の動的な状態を調整している感がある。微小管は，細胞分裂の際に，染色体を二分割することで知られているが，骨格筋細胞では，筋芽細胞から筋線維への融合時の極性の維持に必須であること，また最近では，アクチンフィラメントとの相互作用で，細胞骨格自体のダイナミクスを維持していることが明らかにされている²⁾。とくに筋細胞では，アクチンフィラメントはミオシンと相互作用して細胞に収縮に，微小管は拮抗して伸張力を与え，両者の方向性の異なる力学環境により，細胞は移動せずに張力発揮環境を持続させている。サルコメアでは，これを高度に構造化しコスタメア構造をつくる³⁾。これらの構造は実際に張力依存的に保持されているため形そのものに意味がありストレッチングは細胞にとって必須である⁴⁾。このアクチンとチューブリンは元は異なる単細胞生物由来であるとの仮説が提唱された⁵⁾。刺激に即反応する転写因子 c-fos 前初期遺伝子は，アクチンのダイナミクスの停止で発現が抑制される⁶⁾。それではアクチンダイナミクスは何により維持されるのか。

活動依存性の細胞システムとダイナミクス維持

生命システムは，機能を生み出す構造を維持しつつさまざまな階層で方向性の異なる二局面を循環させながら機能している。両極間での揺れがダイナミクス持続因子＝細胞へのストレス因子となり適応を促進させる。タンパク質自体の合成と分解，細胞骨格タンパク質の重合と脱重合による動的な形態維持，エネルギー消費と産生，かたちの維持と張力発揮，収縮と弛緩（伸張），運動と構造維持，安定化と不安定化などである。このために，細胞は一世代の生存時間内においてもセントラルドグマにより再生産系を恒常的に機能させており，この系自体の正常なタンパク質の機能保持にタンパク質の一生をケアする分子シャペロン（ストレスタンパク質）に託している。この循環系からはずれたかたちでタンパク質

が変性するとさまざまな病態に移行する（アルツハイマー病，プリオン病など）。細胞の新生タンパク質のうち30%は異常であり合成と同時に分解されていることが示されている⁷⁾。細胞システムは動的に動かし続けることが必須である例えである。さまざまなストレスタンパク質が存在するが，上記長寿適応戦略モデルとしての心筋や遅筋細胞では中でも低分子量ストレスタンパク質（sHSPs）の発現が高く，エネルギー依存性の機能-構造関連システムの要で機能している。

sHSPs の一つである α B-クリスタリンは，無重力筋萎縮モデルのラット後肢懸垂モデルで特異的に減少する⁸⁾。宇宙環境では，重力下で獲得してきた細胞の適応獲得分子であるストレスタンパク質の発現が低下すると無重力下におけるヒトをも含む生物の適応システムをどのように刺激し続けるかは大きな問題であろう。 α B-クリスタリンのノックアウトマウスは，すぐに死ぬわけではないが，自発運動量を測ると顕著に低い。ストレスタンパク質の転写制御因子である熱ショック因子を C-エレガンスに強制発現すると寿命が約2倍に増加することから，IGF-1とともにストレスタンパク質は長寿因子であることが報告された。このモデルでは，変性タンパク質の凝集の抑制に効果のあったストレスタンパク質は α B-クリスタリンが属する sHSPs の仲間であった⁹⁾。

細胞の内外への力学応答と分子シャペロン: α B-クリスタリンと HSP47

重力は，地上では構成的な因子である。分子シャペロンから細胞の持続的な力学対応システムを考察した。細胞内で細胞の張力発揮と収縮機構を生み出す細胞骨格タンパク質に対する α B-クリスタリンの分子機構，細胞外での支点形成に必須な細胞外マトリクスの主要タンパク質コラーゲンに対するシャペロン HSP47 の重力負荷，解除への応答（ラットのモデル）を検討した。HSP47 は小胞体内の HSF により発現制御される唯一の分子シャペロンであり，コラーゲンタンパク質の3本らせん重合あるいは水酸基の負荷，細胞外への分泌のためのプロセッシングなどに必須であることが明らかにされている。

HSP47 の発現量をタンパク質及び mRNA の後肢懸垂及び遠心による過重力に対する応答をみると，その基質であるコラーゲンの mRNA よりもかなり速い時期に応答を示した。またコラーゲンは，線維芽細胞で合成されていると考えられているが，筋細胞は基底膜構造を有しており，細胞培養系で検討したところ，筋細胞内で合成されていることが明らかにされた。

α B-クリスタリンの構造依存的ダイナミクスと機能

α B-クリスタリンの発現の多い筋芽細胞では，

細胞骨格の一つであるチューブリン/微小管と局在が見事に一致する。αB-クリスタリンの発現の高い遅筋の抽出液のチューブリンとアクチンが主要な基質として結合してくる¹⁰⁾。αB-クリスタリンは、チューブリンの熱変性による凝集沈殿を抑制する効果的な分子シャペロンとして機能する¹¹⁾。その機能部位を調べると sHSPs が共通にもつα-クリスタリンドメインのあるC末端側であった。また微小管の重合体の安定化をおこなう MAPs に結合し、微小管の安定化に貢献している¹²⁾。タイムラプス映像によりαB-クリスタリンの発現を増加した細胞はダイナミックであるが移動せず接着しているが、細胞に抗αB-クリスタリン抗体をインジェクションすると安定性が減少し、不安定な移動傾向が生まれる。また拍動している心筋細胞に GFP-αB-クリスタリンを発現させ、その局在とそのダイナミクスを観察すると、拍動している状態でも横紋状に局在し、FRAPによりαB-クリスタリンの動的構造化が観察された。形態構築・張力発揮・収縮/伸張運動・さらにエネルギー供給系との連携など非生物システムでは同時に実現の不可能なシステムを、細胞では分子複合体のシンクロナイゼーションにより動的に構築している。永久機能的適応性の高い張力発揮システム、活動依存性に発現が亢進するストレスタンパク質の発現を誘導する環境刺激が重要であることが示唆された。

動物の重力応答機構

生物は重力に抗して仕事をするが、主要な方法は、脱重合できるタンパク質ポリマーで構成したタンパク質ナノファイバーの抗伸張力あるいは収縮による細胞間、組織間、個体と仕事の間である地球に対する張力発揮である。張力発揮ができないような状態では、細胞はシステムを維持できず死にいたる⁴⁾。

ゲノムが明らかになり、網羅的な解析が進んでいるが、細胞骨格の遺伝子は、比較対照のコントロールとして使われているように、遺伝子レベルでは大きな変化がしないように仕組まれている。宇宙関連の生命科学研究や、重力応答研究を含め、生命システムの必然的かつ構造的な視点は表面下のままである。宇宙研究は、広く宇宙や地球から自分たちの住んでいる地球や宇宙のみならずそこに生きている我々人類の存在の本質を探る眼をもつべきである。

ダイナミック適応重力場～細胞ダイナミクスとヒトダイナミクス研究をつなげる

宇宙研究の使命は2方向ある。一つは宇宙開発、他は地球及び地球に住む生命の対象化である。ヒトは地球生命体であるが、これまで人類の科学や哲学の歴史のなかでそのような状況設定がなされてこなかったため、地球環境因子(含宇宙環境因子)と

の相互関係の中で脳を含むシステム自体が構成され、進化してきたことを真つ正面から科学的に研究するという場がなかった。そのことが、現代における人類の様々な問題の根底に存在する。宇宙環境を地球環境に対比させることで、ヒトの分子から個体あるいは社会にいたる生命システムの基盤と原理を洞察することが必須である。対象化する条件をつくることは科学の第一歩である。生命の歴史を振り返ると、一つの種の生存期間は短く、とくに科学技術を生み出したヒトは、その科学技術を真に有効利用する方向性を見いださないと、科学技術によりみずから崩壊する危険がきわめて濃厚であるという批判はこれまで何回となく繰り返されてきた。宇宙環境を除いて対象化ができるとは考えられない。それは生命システム自体が抗重力原理で構成されてきたと考えられるからである。そこで本WGでは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、下記の三つ観点から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。また、2007年からの有人宇宙環境での対策及び抜本的な研究の必然性を提案する。

1) 運動応答システム(張力発揮システム)、2) 流れや引っ張り、振動などのメカニカル刺激知覚のダイナミクスシステム(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、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)、3) 生命の時間継続性戦略(構造の時間維持)の基本機能分子システムを「非平衡細胞システム原理」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。

特に注目する対象は、脳神経系、筋骨格系、心血管系、生殖系である。とくに人では意欲をもち活動することなしに活動を生み出す神経-筋組織の細胞システムが稼働しない。細胞の生存原理は活動¹³⁾(使用¹⁴⁾/出力¹⁵⁾依存性である。脳由来成長因子(BDNF)の転写はCa²⁺によって調節されかつタンパク質分解系とも関係している¹⁶⁾。

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。将来的に細胞からマウスなどの個体、そしてヒトへ研究を段階的に拡張していくことは、今後日本が有人宇宙飛行計画を実行する上で必要不可欠であり、ミクロからマクロへ視点を変えていくことで、それと同時に地球の自己循環システムを再考し、自身であるヒトを含めた生命を理解することに繋がっていくと考えられる。

これらの視点から本研究は、個体の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、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。

2005年3月開催のWGの紹介

以下の研究発表で次の観点から論議を行った。

・重力場における生命システムと宇宙実験//生物と時間//人間が自分を対象化するための宇宙//宇宙という視点と全体を見る目//生物と運動システムあるいはダイナミクスシステムという視点//細胞の重力センサーとメカノセンサーの関係//化学反応-相互作用の場と重力との関係

次回開催は2006年3月予定である。昨年度の議論を発展させ、本年度は1)動物個体・細胞・分子レベルでの応答機構とともに2)重力場で“立位で長時間移動する”ことで立位歩行・走行及び対峙する眼を獲得するに至った人独自の脳と身体との関係8)についても脳科学者(中田力¹³⁾/新潟大学、松澤大樹/南東北病院¹⁴⁾)も含めて議論し研究の視点を見いだす予定である。

引用文献

1. Ingber DE. Mechanobiology and diseases of mechanotransduction. *Ann Med.* 35,564-77. 200
2. Waterman-Storer CM, Worthylake RA, Liu BP, Burridge K, Salmon ED. Microtubule growth activates Rac1 to promote lamellipodial protrusion in fibroblasts. *Nat Cell Biol.* 1, 45-50, 1999
3. Danowski BA, Imanaka-Yoshida K, Sanger JM, Sanger JW. Costameres are sites of force transmission to the substratum in adult rat cardiomyocytes. *J Cell Biol.* 118, 1411-1420, 1992
4. Ruoslahti E. Stretching is good for a cell. *Science.* 276, 1345-1346, 1997
5. Volkmann BD and Barlow, PD, Eukaryotic Cells and their Cell Bodies: Cell Theory Revised、

REVIEW *Annals of Botany* 94: 9-32, 2004

6. Sotiropoulos A, Gineitis D, Copeland J, Treisman R. Signal-regulated activation of serum response factor is mediated by changes in actin dynamics. *Cell.* 98,159-169, 1999.
7. Schubert U, Anton LC, Gibbs J, Norbury CC, Yewdell JW, Bennink JR. Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes. *Natur* 404, 770-774, 2000.
8. Atomi Y, Yamada S, Nishida T. Early changes of alpha B-crystallin mRNA to mechanical tensin and innervation in rat skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol. 181, 1323-1330, 1991
9. Hsu AL, Murphy CT, Kenyon C. Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science.* 300, 1142-1145, 2003.
10. Sakurai T, Fijita Y, Ohto E, Atomi Y. Associating changes of cytoskeleton tubulin with molecular chaperone α B-crystallin in unloading soleus muscle with/without stretching. *FASEB J* 19, 1199-1201, 2005
11. Arai H, Atomi Y. Chaperone Activity of alpha B-crystallin Suppresses Tubulin Aggregation Through Complex Formation. *Cell Structure, and Function.* 22, 539-544, 1997
12. Fujita Y, Ohto E., Katayama E., Atomi Y. α B-crystallin-coated MAPs- microtubule resists nocodazole- and calcium-induced disassembly. *J. Cell Sci.* 117, 1719-1726, 2004
13. Schinder AF, Gage FH. A hypothesis about the role of adult neurogenesis in hippocampal function. *Physiology (Bethesda).* 19, 2532-61, 2004, Review.
14. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 25: 295-301, 2002
15. Shigematsu Y, Okamoto H, Ichikawa K, Matsumoto G. Temporal event association and output-dependent learning: A proposed scheme of neural molecular connections. *J. Advanced Computational Intelligence* 234-244, 1999.
16. West AE, Chen WG, Dalva MB, Dolmetsch RE, Kornhauser JM, Shaywitz AJ, Takasu MA, Tao X, Greenberg ME. Calcium regulation of neuronal gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 11024-31, 2001 Review.
17. 中田 力 脳の方程式 いち・たす・いち 紀伊国屋書店 2001
18. 松澤大樹 目で見える脳とこころ NHK出版 2003