

細胞・身体不安定性の二階層と制御要求性から探る「知の身体性」基盤 Embodiment of knowledge to explore dual instabilities of “Cell & Body” and regulation-requirement to be controlled

跡見順子,*¹
Yoriko Atomi

清水美穂,*¹
Miho Shimizu,

¹ 東京大学 セルツボダイナミクス・ラボ
Cell to Body Dynamics Laboratory, The University of Tokyo,

跡見友章,*²
Tomoaki Atomi

廣瀬 昇,*²
Noboru Hirose

*² 帝京科学大学 医療科学部 理学療法学科
Teikyo University of Science, Faculty of Medical Science, Department of Physical Therapy

身体がもつ無限の可能性は、遺伝子だけでは取り出すことができない。また抽象的な思考やシミュレーションのみでは、「いのちある人間の生存」を保証できない。ここでは生成単位として身体と細胞を設定し、その制御主と両者の関係性を理解することで、自己努力の実現を保証する知の身体性基盤を探る。遺伝子が読み出され実体化されるのは、細胞という区切られた環境(場)である。細胞が、生命の単位であるのは、「変化しうる適応基盤」を生み出し保証するシステムである故である。多細胞動物においては、その細胞が生きている場が身体である。生命の単位は、遺伝子ではなく、遺伝子発現の場・「細胞」である。地上においては、細胞も身体もともに一定のかたちをもち、接着し、張力を発揮している。本発表では、多細胞動物である人の身体をつくる細胞の生存条件として力学的なホメオスタシスを設定し、自律生成系である細胞の生存戦略:「動的不安定性」維持と個体(身体)の生存戦略:立位二足歩行の常態特性「不安定性」を対置し、両者の制御要求性を比較し、細胞の能力を引き出しかつ身体への意識を育成する身体の使い方としてのスローエクササイズがうみだす身心連携効果について考える。人は、自分がわかるように創られていない。二つの生成単位である細胞と身体の関係性を理解し、かつスローエクササイズにより、「自分がわかる」回路が形成される可能性と身体主である人間には了解のための言語による記述の必須性についても議論したい。さらに、納得性のある生命に対する知識や考え方を学ぶことと、自ら動くその動作中の自分の意識を記述し言語化する行為を同時に同一場所で行うことの有用性と実現可能性について議論したい

1. はじめに

多くの人々が遺伝子で自分の可能性が決定されてしまっていると思っている。今日、生活習慣病や精神疾患の増加、世界一の長寿を誇る超高齢日本人女性もその50%は寝たきりである、など健康や人間存在そのものにかかわる社会問題は多い。加えて、昨年、未曾有の大災害に遭遇して不自由な避難生活を長期間余儀なくされている被災者の心身健康確保は緊急である。そのような状況にあって、「いのち」(生きていること)の実感や理解、先端生命科学に基づく健康リテラシーの普及は必須といえる。従来から、身体が動くこと、運動することの心身健康への効果は良く知られているが、主にエネルギー代謝やダイエット効果というレベルで理解されるに留まっている。本発表では再生医学の主流になりつつある細胞科学や進展めざましい脳科学などの背景となる生命科学に基づき、人間が自己を受容し、自然物である身体をいかし、それにより「自分の存在基盤が分かる」ようになるメカニズムについて提案したい。古来「汝自身を知れ gnothi seauton」は、人間の究極的な知の対象であった。座学による知識の学習だけでは、自己を知ることができないことは、ギリシャの時代には理解されていた。しかし、現代、そのような考え方は消失し、今や、自分の脳につくる仮想現実を現実と誤解している人々が増え、対人関係さえままならず、心理学講座がその解決策として提供されている。活動依存性に生存する

細胞から成る身体の健康に、活動=動くことや運動は必須であり、こころの問題さえ、細胞から成る脳への働きかけは有効である。「どのような運動が、如何なる生命科学的根拠に基づいて健康に良いのか、人間理解に必要なのか」について検討することが、健康な社会作りの基盤として求められている。

2. 人間の生物学的位置づけと細胞の動的特性

2.1 身体と細胞の関係

人間は、多細胞・陸上脊椎動物である。多細胞と言っても多数の細胞が集まり個体を形成するのではなく、受精した卵細胞が、互いに認識するためのタンパク質を生み出しながら分裂して最終的には 60 兆もの細胞により身体を埋める。互いにコミュニケーションルールを発現させながら成長する。しかし、一方、それらの細胞はすべてクローンであり、種の保存戦略の配下で駆動するように分化する。細胞は一方、活動依存性に生存するよう進化してきたので、環境刺激に常に応答し動的平衡を維持することが細胞の生存戦略であり、この性質を共通にもつ。活動を駆動する要因は多岐に亘る。身体を適切に動かすことは、この活動依存性の細胞を協調させて互いに生きるコミュニケーションをすることが分子レベルでもあきらかになりつつある。

2.2 身体の制御と細胞の関係

多細胞高等動物は、脳神経系による中枢制御されており、このトップダウンの制御は絶大である。とくに動物の特性である身体運動は、骨格筋と一対一対応でシナプス形成する体制神経系の活動により制御される。身体内において細胞が受け取る環

連絡先:跡見順子, 東京大学, 〒113-0032 東京都文京区弥生
2-11-16, TEL/Fax:03-5841-3055, E-mail:atomi@bio.c.u-
tokyo.ac.jp

境刺激としての身体内の物理化学的な状態 (pH、温度、浸透圧、血糖値、種々のホルモンやサイトカイン等の液性因子) は、自律神経系の元で制御されている。さらにもう一つ忘れて成らないのが細胞が置かれる力学的環境である。すなわち体位や肢位、運動状態は、身体レベルでの外界の物理的な刺激や環境の直接的な受容 (触覚、聴覚、嗅覚、味覚、平衡感覚等) により感覚情報として入力され意識に上るが、受動的でありかつ順応が速いこともあり、意識に残りにくい。重力場で、細胞と個体 (身体) の両面で動的不安定性に対応して活動するよう進化してきたと考えたと意識に上りにくい身体や体位、肢位、姿勢をなんとか意識に上らせて自らの身体の状態を理解する方策が必要となる。とくに身体運動で発揮する筋肉の収縮力を伝達する関節部位は、神経系も液性情報を運ぶ血管系も侵入しない細胞と細胞が生み出した細胞外環境で構築されているので、個人が行う身体運動や姿勢の変化などが引き起こす機械的力学的刺激のみが細胞の活動を引き出す有効刺激となる。さらに、これらの機械的刺激へ応答する線維芽細胞、軟骨細胞、骨細胞などは、刺激の多寡や強度により、他の細胞種に変化してしまう危険性が高いため適切かつファインチューニングされた身体運動が超高齢社会を生き抜く人間にとってきわめて重要となる。現実的な身体周辺の問題の一つがここにある。

2.3 細胞の力学対応システム 多細胞動物の細胞は、すべて共通に三つの細胞骨格をもつ。細胞骨格の名は、細胞のかたちを生み出し力学対応するからであり、アクチンとチューブリンとともに球状タンパク質が重合して線維構造をつくるが、その制御はエネルギー依存的でありかつ細胞環境因子により重合・脱重合が制御されるきわめて動的な線維システムである。筋肉のようにおおきな力に耐えなければならない組織の細胞では、三つの細胞骨格同士を連結するタンパク質も発現しており、制御系の異なる三つの細胞骨格が連結されるため、拮抗関係が生まれ、それぞれの細胞骨格がもつ動的制御系が複雑に連動してファインな緊張関係を生み出している。細胞が自身の形態と力学的な安定性を制御しているかどうかについて、フランスの若手研究者 M. Thery (Thery et al., 2006) は、細胞が力を発揮する接着基盤をマイクロ加工し、検討したところ、細胞は、不安定な部位を自ら強化するよう細胞骨格を配置することを示した。また細胞が移動運動を駆動する条件において、アクチンフィラメントによる接着基盤からの力学的な情報を受け、次いで重量のある DNA 塊を容する核の近傍に位置する微小管制御中心を配向させることを細胞のタイムラプス撮影からあきらかにした (Gomes et al., 2005)。細胞は、分裂周期から分化すると細胞骨格を安定化する数々のタンパク質を発現するため、多くの研究者は分化した組織から成る大人の身体においては、細胞骨格の動的不安定性は機能していないと考えており、微小管安定化剤である Taxol 等の抗がん剤を投与してきた。しかし、近年、ほとんど研究データがなかった骨格筋における細胞骨格微小管が横紋筋の自律的な活動性を制御するチャネルタンパク質 (Prosser et al., 2011) の制御因子として、あるいはジストロフィン (Ayalon et al., 2008) やゴルジ器官 (Zaal, et al., 2010) との関連など報告されるようになってきた。

2.4 細胞骨格のダイナミクス維持と適応 筆者が、細胞と身体を連携し、かつ持続させる意識から自分を育成する身体の方法への発展の可能性を発見したのは、この方向性を生み出す細胞骨格の特性と、そのダイナミクスを維持するために必要なストレスタンパク質の必須性が、重力場における姿勢や体位、運動の仕方の違いによっていることの発見からである。恒温動物である人は、その恒温性故に脳の活動を維持できる。しかし体温保持のための熱を産生しているのもストレスタンパク質の発

現が高い遅筋と遅筋の性質をもつタイプの速筋である。骨格筋には、速い収縮をする速筋 (白筋) とゆっくり収縮する遅筋 (赤筋) がある。赤筋は重力に耐え立位二足歩行を維持するために人で最も発達している。重力解除の実験モデルであるラットの後肢懸垂で遅筋の代表であるヒラメ筋の重量は一週間で半減する (Atomi et al., 1991)。このヒラメ筋で、特異的に減少する鍵タンパク質として同定したのが、低分子量ストレスタンパク質であり、後にその機能は、微小管を構成するチューブリンタンパク質のお世話をする分子シャペロンであることをあきらかにすることになる (Ohto-Fujita, et al., 2007, Fujita et al., 2004)。実は遅筋では酸素を利用してエネルギー産生するためにミトコンドリアが多く酸化ストレスも多いが、同時にそれらへの修復系を発達させることで、タンパク質のホメオスタシス維持を行っている代表的な組織である。高齢者で増加する種々の病態はタンパク質のホメオスタシスの破綻が原因であることが多い。細胞というシステム維持には複数の制御系を同時に稼働させることが必要でエネルギー代謝と筋の収縮特性を担うタンパク質を連動して稼働するための遺伝子転写調節 (コアクティベータ・PGC1 α) の発現には、微小管のダイナミクス維持が必須であることがハーバード大学の Spiegelman ラボから報告されている (Arany et al., 2008)。多くの生活習慣病の鍵は、この PGC1 α の発現制御にかかっている。

3. 細胞と身体の 2 階層における力学応答と制御

物理的な地球環境因子、特に重力場、にさらされた地上における生物進化の結果として形成された人の進化的な位置づけと特質についてはほとんど研究がなされていない。しかし、人は、きわめて不安定な立位二足歩行を常態とするように進化してきた。それを可能にする脳神経系と筋骨格系を獲得してきてきた。歩行のリズムなどについては、古くから研究がなされ、除脳ネコでもリズムが生成されることから、CPG (セントラルパターンジェネレーター) は、脊髄にあることがあきらかにされている。しかし、この実験では、ネコの体重を牽引して行われているので、体重保持に必要な脳の部位についての検討は行われていない。

ここでは、これまでの細胞や脳科学の知見から、次ぎの3つの生命運動力学に関する生命科学的原理を紹介したい。

①「身体-細胞間の力学連携とセントラルドグマ連携」の原理

現在その方法論が提起されはじめた細胞科学の知見により、運動による細胞および細胞-細胞外環境 (マイクロからマクロな身体まで) の力学応答が、遺伝子発現やタンパク質合成・分解・ターンオーバーにつながるという原理 (様々なメカノケミカル変換分子機構) が、液性因子による制御とは別枠で細胞が共通にもっている制御系として認められつつある。とくにかたちや張力発揮に有用な巨大タンパク質構造体としての線維構造を生み出す細胞骨格や細胞外基質は身体の動きや体位・肢位のダイナミックな変化と連動した細胞生存戦略 (セントラルドグマ=遺伝子情報をタンパク質に変換し、細胞の実質を生み出す) を稼働させる。身体と細胞をダイレクトに連携する基盤であり、身体の現場性を保証する (図 1; セントラルドグマとは、遺伝子情報がタンパク質情報となる一方向性の情報の流れがあることを二重らせん構造の発見者のひとりフランシスクリックが提唱した。)

②「自分がわかる」原理

脳科学の観点から、重力、運動などの力学ストレスが、骨格筋・腱・骨等に存在する自己受容感覚器 (細胞) を活性化し、上行性のシグナルとなり脳の感覚野に達すると同時に隣り合った運動野とも連携し、かつ総合的なネットワークを形成する。1000 個もあるという骨格筋のうち 400 個は脊柱の動きを感じ、応答する

調節に使われている。動物は、姿勢及び移動時には、体幹や脊柱の軸は、重力方向と交差する方向となる。しかし人間は、この軸が変化しており、とくに腹側が前面に変化した(図 2)。体幹部には、内臓を容れ、とくに生命線となる呼吸器である肺を発達させたが、呼吸もまた胸郭をつなぐ横紋筋と同じ横紋筋である横隔膜の収縮により成される。呼吸は意識により変化させることができるが同時に身体の動きによる骨格筋の収縮によっても駆動される。陸上に上がり進化した動物では体幹の制御は、呼吸と連動した特有のものとして進化した。呼吸の制御は、人間以外の動物では、移動時には、移動のリズムに引き込まれてしまうが、人では、上述の様に意識による制御が可能である。体幹制御はアジアでは注目され、種々の身体スキルに組み込まれている。とくに人では、立位を常態とする姿勢や二足歩行・走行などの移動方法の違いが、四足動物とは異なる、自己意識を進化させてきたと考えられる。不安定性が安定性を希求する動作や意識を生み出してきた。2010年にMRI法により6週間のバランスボードトレーニングが、脳の前頭葉と島を連携する灰白質を増加させたことが報告された(Taubert M et al. 2010)。

③ 意識と運動の協調原理

身体運動科学の観点から、運動中に意識を積極的に動作に指向させることによって心と体の協調が強化される。身体には重さがあり、重さのある身体を制御し続けなければならないので、持続的な随意筋の活動が必要である。身体の各部位は相反的につくりをなし制御されているので各部位のバランスを調節しかつその集合としての身体重心を制御するスキルを生み出してきた。重さのある身体各部位はその重さを受けながら効率よく移動できる神経筋ネットワークの関係性を動物が生存するその環境における移動により構築してきた。筋骨格系は、使用性肥大廃用性萎縮の性質をもつ。脳神経系の可塑性はさらに大きい。身体の基本形をつくる骨格は、ほぼ骨どうしの関係性から反射運動を生み出すことが可能であることが報告されている(Murai A et al., 2007)。

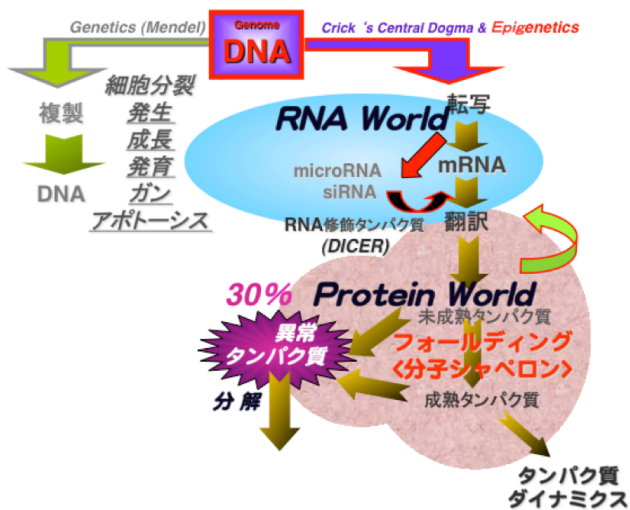


図 1 身体運動の現場性とエピジェネティックシステム
親からもらう遺伝子(DNA)で決まる部分(遺伝:左側)だけではなく、細胞の核内の DNA に働きかけの遺伝子をどれだけ読み出しタンパク質を合成するか、つまり努力によって細胞の状態のメンテナンス状態が大きく影響を受ける”エピジェネティック”な影響により能力や健康状態、生活習慣病の発症率などが大きく影響をうけることが分かってきた。

これらの三点を一体化し、「人間健康科学」、「身心一体科学」へと統合することにより、意識を積極的に働かせたスロー(時間的)エクササイズ(例えば、日常での立ち居振る舞い、太極拳、スロージョギング等)の有効性が理解される。

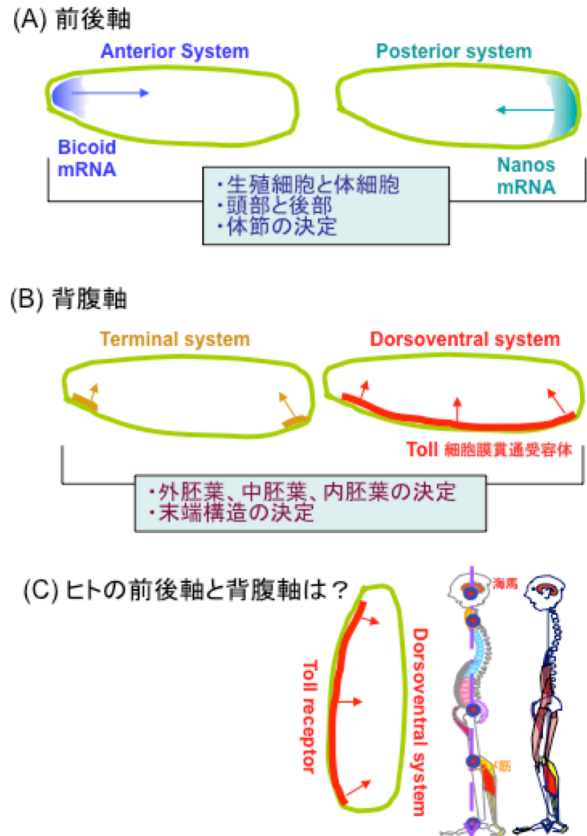


図2 からだの軸を決定する分子:形態形成は、3つの軸(前後、背腹、左右)があり、それぞれの場所に依存した細胞の性質を決める分子がある(ショウジョウバエの例)。(A)前後が それぞれ、bicoid, nanos という mRNA の局在である。(B)背腹は”Dorsal”タンパク質が関与(腹側で多い)の受容体(Toll:細胞膜貫通タンパク質)が多く発現している。Dorsal は脊椎動物で炎症を引き起こす分子 NF-kB のホモログである。Dorsal は発生時に腹側では発現が多くさらに局在が核であるが、背側側は細胞質に局在、gradation になっている。脊椎動物の NF-kB は細胞質の通常 IkB にマスクされており、核移行することができないが、TNF-α のような炎症性サイトカインを受容すると PKC 経路を介してリン酸化のカスケードが動き、IkB がリン酸化されプロテアソームで分解、フリーになった NF-kB が核移行すると、炎症性応答が進行する。(C) ヒトの立位時には、ショウジョウ蠅の前後はヒトでは上と下、ショウジョウ蠅の背腹(上下)は前と後となる。図中の右端の立位の人の姿勢は、膝と股関節を緩く屈曲して自重を支える立位である。太極拳では、この姿勢を終始維持しながら学習する。

4. 立位歩行・走行の持続(持久走)とスローエクササイズ

4.1 人の立位歩行の位置づけ サルからの人間への進化を駆動した要因についての研究は遅れているが、Bramble& Lieberman (2004)は、持久性運動がヒトへの進化を促進させたとのレビューを紹介している。他の四足動物に比較して、ヒトではマラソンのような持久性運動が効率よくできる速度の範囲が広くかつ効率が高い。その特殊性に加えて汗腺の発達により熱放散を行うことで体温調節が可能となったことで呼吸と連動する発話に関する脳機能を分離させた。呼吸に関しても研究が遅れており、アジアで生まれ伝えられてきた数々の身体スキルは伝承されているものの科学的な解析は遅れている。

4.2 スローエクササイズ的身心連携活性化特性 細胞科学的な視点から見ると、細胞には、上述の重さに耐えて形を動的に支える上述した「不安定なせんい」構造を作り出すための「柔らかいタンパク質」・細胞骨格と、その機能を補助する「ストレスタンパク質」が必要に応じて誘導される。このストレスタンパク質の一つである α B-クリスタリンや HSP70 は、スローエクササイズの持続で誘導され、抗重力を担う組織の細胞(抗重力筋・腱・膝等の関節・脳神経系・血管系等)を維持活性化している。自重を引き受けながらゆっくりと行うスローエクササイズ時には、身体の立位時の重心(あるいは軸)をコントロールする意識を、「持続的かつ反復的」に働かせる必要があり、「自己」を生み出す脳領域を生成する刺激となり、環境適応的に育成される。太極拳に代表される自重を自分で制御しながら、仮想的な敵への身体的な対応を学習するスローエクササイズは、これまで運動科学分野で研究が遅れていたバランス能(平衡能)の科学的基盤を提供すると同時に、運動の心身(むしろ「身心」)を連携する身心の連携の理解に適している。同時に、細胞レベルにおいても重さやかたさを自律制御しているという細胞科学からの理解(知の身体性)は、人間という自分自身の存在を、別の枠組である自然物としての身体や細胞の知位置づけにより、客体化する設定をすることになり、生命科学と立位を常態として活動する人間をトータルにかつ自己の存在を組み入れて理解することが実質的に可能な教育方法となる。

5. トータルに人間の能力を使う学習～知識・運動・言語により記述の同時性と脳のネットワーク形成を目指す

生命体は、本来、生存戦略を追求して進化してきた。自己保存戦略を優先させドーパミンなどの報酬系がそれを支えている。それ故、本人の納得性を引き出すことができる知識の伝授が重要であり、自分がより積極的に生きるための理解に役立つような科学知識の再構成が重要であると考えている。生物学から「こころ」を除いてしまったことによる科学の進展は大きいですが、それは生命の本質を見失うとともに、とくに階層性の高い「こころ」を発達進化させてきた人間が自らを理解するための知として設定しにくい。「生きていることの科学の知識」の納得性のある理解と身体を自分で制御せざるを得ない運動実践及びそれらを言葉により書き記す行為は、脳において実際連携の回路をつくる。この頃は知識教育と身体運動実習の場を時空間的に時と場を別に分けてしまっているのがほとんどであり、それだけではなく、スポーツや運動をする人としらない人に二極化している事実がある。図3のように身心が分離してはトータルな人間の能力は活かされにくい。が、それを同一にすることで人間がもつ身体性とメタ認知を融合させる時間を生み出すことの重要性は計り知れない。そのような教育を3000人の1年生が必修としている身体運動実習枠に共通実習として入れ込む改革を行ってきた(Atomi et al., 2010)。残念ながら細胞と身体を実践的視覚的言語化により連携するプログラムは、費用や人員の関係でなくなってしまったが、多くの人が遺伝子という言葉だけを、決定論的に受け取っ

ている事実があり、生きるモチベーションに与える悪影響ははかりしれないほど大きい。古くはギリシャの都市国家でおこなわれていた身体が動く場と「自分を理解する回路」をつくる教育こそ人間の知の身体性を理解し育成する基盤となることをあらためて強調したい。

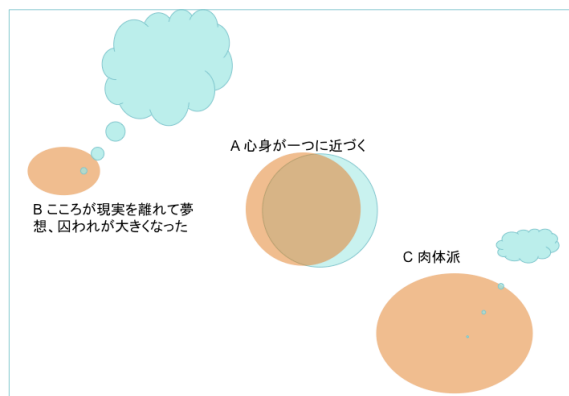


図3 揺れる「二つの存在」—からだの存在・こころの安定性

参考文献

- Thery et al., Cell distribution of stress fibres in response to the geometry of the adhesive environment. *Cell Motil Cytoskeleton.* 63:341-55, 2006.
- Gomes et al., Nuclear movement regulated by Cdc42, MRCK, myosin, and actin flow establishes MTOC polarization in migrating cells. *Cell.* 121, 451-63, 2005.
- Prosser BL et al., X-ROS signaling: rapid mechano-chemo transduction in heart. *Science.* 333,1440-5, 2011.
- Atomi, Y., Early changes of alpha B-crystallin mRNA in rat skeletal muscle to mechanical tension and denervation. *Biochem Biophys Res Commun* 181, 1323-1330. 1991.
- Ohto-Fujita et al., Analysis of the alphaB-crystallin domain responsible for inhibiting tubulin aggregation. *Cell Stress Chaperones* 12, 163-171, 2007.
- Fujita, Y et al., alphaB-Crystallin-coated MAP microtubule resists nocodazole and calcium-induced disassembly. *J Cell Sci* 117 (Pt 9), 1719-1726, 2004.
- Arany, Z. et al., Gene expression-based screening identifies microtubule inhibitors as inducers of PGC-1alpha and oxidative phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 4721-4726, 2008.
- Taubert M et al., Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *Neurosci.* 30:11670-7. 2010.
- Murai A et al., Modeling and identifying the somatic reflex network of the human neuromuscular system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2717-21, 2007.
- Bramble, Dennis M. and Lieberman, Daniel E. Endurance running and the evolution of Homo. *Nature*, 432, 345-352, 2004
- Atomi Y. Education Program for "Gnothi Seauton" and Understanding of Own life System and Brain System. "Gnothi Seauton – knowing yourself through your body". *AI学会, 第4回身体知研究会*, 2009.