

身体運動の原点 運動生命科学 の提唱

跡見順子

(大学院総合文化研究科生命環境科学系身体運動科学・運動生命科学)

[セントラルドグマとタンパク質] 古くから運動は代謝を活性化し、タンパク質の合成と分解つまりターンオーバーを上昇させることが報告されている。最近の培養細胞を用いた研究では合成されたタンパク質の30%もが異常タンパク質であることが報告されており、異常タンパク質の分解をはじめ、細胞内のタンパク質を正常に維持することが必須であることがわかってきた。とくに加齢に伴い観察される基礎代謝率の低下には細胞の活性の低下のみならず細胞数の減少つまりアポトーシスによる細胞死も関わっている。また加齢にともない増加する神経疾患をはじめ、生活習慣病は、全身の細胞の状態を悪化させる。有酸素運動のような全身的な持久運動は、直接運動に参与する骨格筋を中心とする組織の細胞の活性化をもたらすだけでなく、呼吸循環系、脳神経系、ストレス応答系などの全身的な代謝回転を上昇させ、動的に活性化し続けることにより、細胞レベルで健康的な状態が保持されることが理解され始めている。

[運動ストレスとストレスタンパク質] 運動は、このように代謝を活性化する刺激であるが、それらの刺激は漸増的にマイルドな負荷をかけることで、ストレスタンパク質を誘導する。ストレスタンパク質の機能は分子シャペロンつまり変性タンパク質のリフォールディングあるいは分解系への移送など、タンパク質からなる細胞のシステムを円滑に活性化し続けることに必要なタンパク質である。最近このストレスタンパク質(熱ショックタンパク質: HSPともいう)の遺伝子発現をもたらす転写因子である熱ショック因子(HSF1)の過剰発現により長寿がもたらされることが明らかになり、その過剰発現により誘導されるHSPsの中にHSP70とともに低分子量ストレスタンパク質(sHSPs)が報告されている。

[細胞の基盤と張力] sHSPは、他のHSPsに比べてその機能の解析は遅れているが(ヒトで約10種類)、細胞の形づくりや張力発揮には必須で、動的特性をもたらす細胞骨格(CSK)の分子シャペロン機能を果たしている。実際、著者らが十数年研究してきたsHSPsの代表的な分子B-クリスタリン(α B-crystallin)は、細胞への力学特性—しかも動的—の必要な細胞及び骨格筋の部位に局在し、細胞の力学的特性に応じたタンパク質複合体をつねに動的に維持するのに貢献していることが、筋芽細胞やグリオーマ細胞の動画像より明らかになった。 α B-crystallinの発現を遺伝子工学的に減少させると、基質としっかり接着して細胞骨格を発達させ、通常移動しない細胞が移動してしまうことがわかった。我々は当初、無重力環境における運動低下による筋萎縮のモデルで萎縮した遅筋・ヒラメ筋で特異的に激減するタンパク質として α B-crystallinを同定した。このタンパク質は筋を伸張位に固定すると筋重量も維持され減少しない。骨格筋は、昔から長さを維持すること、遅筋線維と速筋線維はエネルギー代謝と張力発揮特性が異なることが昔から知られている。遅筋線維は、酸素を利用して持続的な緊張性収縮

をし、速筋線維は無酸素的に高い張力を相動性に発揮する。健康の鍵を握る有酸素運動は、前者の特性を向上させる。 α B-crystallinは、筋線維タイプ依存的に発現しており、これらの機能的特性が引き起こすストレス特性と相関すると考えられる。骨格筋は、腱を介して骨に結合しているため、つねに収縮後の弛緩時には伸張される。いずれの時期においても張力はZ帯(及びM帯)の細胞骨格及び接着班を構成するタンパク質複合体で受容される。またZ帯は、各種シグナル分子が集積しており核へのシグナルの移行部位でもある。また遅筋では、インシュリン様成長因子(IGF-1)がカルシニョーリン系を活性化し、常時転写因子NEFATを活性化していることが報告されている。

[細胞骨格とダイナミクス] 我々は、 α B-crystallinの細胞内機能及び細胞骨格のひとつチューブリン・微小管システムへの機能を研究している。 α B-crystallinはtubulin二量体の変性による凝集沈殿抑制効果を示すが、それはsHSPが共通にもつ α -crystallin domainのあるC末領域による。また α B-crystallinは微小管を安定化する微小管タンパク質MAPsと相互作用し、微小管を脱重合させるCa²⁺やアルカロイドから微小管を維持する機能を示すことを明らかにした。細胞内での種々のストレスへの α B-crystallinの局在の変化をみるために、GFP- α B-crystallinを作成し、心筋細胞に導入し、タイムラプス撮影を行ったところ、心筋の収縮に同期して横紋を形成することが明らかとなった。これらのことから、 α B-crystallinは筋の持続的・律動的な収縮に応じた細胞内のストレス変化に応じて細胞骨格などのタンパク質にシャペロンのように作用することにより、持続的な運動により持続的にもたらされる遅筋の細胞内代謝環境に堪える細胞内システムを保持し、適応能の基盤を創っていると考えられる。 α B-crystallinの発現低下した細胞ではミトコンドリアが不安定となり活性が低下するようである。

[細胞と個体の連関: 運動生命科学の提唱] ストレスに対して適応効果が得られるのは上手にストレスをかけることによりHSPsが誘導されるからである。 α B-crystallinノックアウトマウスでは、とくに遅筋が遅発的・病的に変成することが報告されている。このような筋細胞でのストレス適応機構は、他の組織の細胞でも存在しからの健康状態を変えているだろう。全身性のストレス応答の要であるHPA軸(視床下部・脳下垂体・副腎系)の上手な活性化が脳をふくむ全身のストレス適応能の獲得に重要であることも報告されている。種々の精神疾患への運動の効果が示唆され始めている。わたしたちのからだを制御している神経系・内分泌系をふくめ、個体が行う律動的な運動に伴う細胞の機械的・物理的・化学的刺激応答それ自身が、からだをつくっている細胞の適刺激となっているのではないだろうか。本来動的な細胞を身体運動によって適度に活性化し続けることで、こころと意志が育まれるわたしを知る教育が必要だろう。