

細胞分子生物学・地球生物学から
身体運動科学を再考する
—ミクロとマクロをつなげる身体運動科学—

跡見順子

東京大学生命環境科学系

Molecular Biology of Physical Exercise
-New Aspects for Physical Exercise Considering into
Biological Means of Mechanical Stimulus from Cell to Body-

Yoriko Atomi

Dept. of Life Sciences,
The University of Tokyo

Abstract

It is to be essential not only for higher organisms but also for lower multicellular ones to recognize outer world and environment. Human as well as most animals keep posture, balance and stand against gravity on the earth. A musculo-skeletal system developed in animals is useful for this purpose. The musculo-skeletal system can produce mechanical energy by attaching to the bone via tendon (specified ECM), that is, to make the fulcrum. Most cells, in culture and vital organisms except blood cells have characteristics to attach the bottom of the dishes or the ECM (extracellular matrix). It seems that they can move or work against this fulcrum. Cells have cytoskeletal network to keep their cell shape. This relationship is like one between skeletal muscles and their attaching bones in human body. This cellular cytoskeleton is dynamically regulated to form and to be broken down corresponding to extracellular stimuli. This dynamic regulation needs energy. Recent researches have shown essential roles of the cytoskeleton of the cells to transport chemical signals, mRNA and various factors between nucleus and various organelles such as mitochondria, lysosome, endoplasmic reticulum in the cells. Even in nucleus, nuclear matrix plays a role for DNA organization and for gene expression. Nuclear matrix is composed of the similar various isoforms of cytoskeletal proteins and other nuclear specific proteins. Maintenance of cytoskeletal network needs energy. Energy shortage such as ATP depletion induces breakdown of cytoskeleton and results in forming blebs and dying in apoptosis.

Animal including human seems to utilize rather stretch responses and develop stretch responsive system to respond to mechanical works in cell to human body, than gravity

responsive system. The function of skeletal muscle is to develop tension. The physical interaction of contractile motor proteins typically composed of myosin and actin, sliding, produces motility, but the sliding motility results in tension by connecting to filamentous network of Z-bands. This contractile unit from Z — to Z-band is called as sarcomere. On the otherhand Z-bands are connected to ECM (basal lamina) by cell membrane and further to skeletal system.

Muscle tissue can increase and/or decrease its weight to adapt mechanical stimuli. We named this ability as “muscle plasticity” like in the case of ‘brain plasticity’. ‘Plasticity’ is the quality of being plastic (easily formed into various shapes by pressing and kept the shape). Such remodeling such as muscle hypertrophy needs long hours, since these process associates with the increase of materials inevitable for protein synthesis and/or degradation and gene expression. We should know the mechanism of protein synthesis and/or degradation and gene expression in order to know the mechanism of muscle plasticity and training effects. The cell is able to respond for their stimuli using units of machines of the cell, cellular organelles such as nucleus, ribosome, mitochondria and endoplasmic reticulum. We must think about the mechanism of muscle plasticity and training effect from the standpoint of the living cell. We believe we can get more training effect if we adopt higher intensity of exercise and/or of muscle contraction. Why ?

In another case, muscle reorganizes sarcomere length when fiber length is changed (either shortened or lengthened). Keeping muscle length to a given length is essential for skeletal muscle to functionate. If a muscle is continuously kept to be stretched, the muscle seems to increase sarcomere number, and if shortened, the muscle seems to decrease the number and readjust that. Why the length of muscle fiber or stretch stimulus is essential for muscle growth or hypertrophy and differentiation? The changes of fiber type, protein synthesis, transcriptional changes, translational alteration and satellite cell and/or nuclear numbers are intensively studied in recent years.

The mechanical stimulus of muscle contraction by myosin/actin motor system can be conducted through cytoskeletal system to the nucleus. These close relation between structure and function observed in skeletal muscle system and DNA/protein interaction in the cell controlling life show the importance of physical exercise in our life.

(1) 身体運動を再考する。

1. 人間とタンパク質

本学教養課程の「身体運動科学」(旧保健体育)の最初の講義で“タンパク質”というところを思い浮かべると質問すると、三大栄養素の一つおよび筋肉という答えが返ってきた。生物学と縁がなく大学まで来てしまった人の平均的な知識である。化学や物理を教科としてとってきた理科系の学生でもこのような知識しかないことに、「身体運動科学」の生理学生化学の基礎と題して講義している身としては愕然としたが、この方が一般的な認識らしいと知って覚悟をしたのである。そういえば、もうだいぶ前になるが、私自身cDNAのcをcAMPのcと同じかと思って“サイクリックDNA”と勘違いしたこともあったのだから、初心にかえて生物の一員としての人間の理解に欠かせなくなっているこの十数年間の生命科学的見地—細胞という場におけるタンパク質とDNA・遺伝子を中心にして生命を考える—から身体運動を考えてみたい。最新の遺伝学的解析によれば人間とチンパンジーを分ける根拠はもうほとんどないそうである。文化を築き上げ科学的探求により自らを進化の頂点に位置づけた人間は、科学と文化により自らが生物としてのヒト、動物としてのヒトとしての存在であることをより深く知るようになってきた。人間は自ら‘考え、道具を使う’動物として特別の地位を与えていたが、生命科学が長足の発展をとげた現在は、人は“DNAでできた遺伝子でプログラムされている”というフレーズのほうがより一般的な知識となっている。このとき何故か講義を受講している(特に高校で生物を履習していない)学生は‘人はタンパク質でできている’とはいわず、タンパク質は栄養素の一つという認識のままになっているのである。脳の思考経路・ネットワークは自然に出来るものではないことがわかる。我々人間もふくめて、人体の70%を構成する水を除外すると生物のからだの実体はタンパク質であるといっても言い過ぎではない。我々はコンピューターは記憶素子を用いたプログラムによって動くことを知っているが、実物はプラスチックなどの素材でできている。人間のから

だもDNAでできた遺伝子でプログラムされているが、実体(実物)はタンパク質でできているのである。骨はカルシウムでできていると思っている人がほとんどであるが、骨はコラーゲンというタンパク質を中心としてできた線維にカルシウムが沈着している、あるいは結合(バインド)しているのであり、カルシウムの粉を固めても骨はできないのである。

素材によりもののかたちや性質(機能)がきまることが多いが、人間のからだをつくっている素材であるタンパク質は原料であるアミノ酸の組み合わせかたにより、いろいろ異なる性質(機能)をもった素材になる。骨も髪の毛も筋肉もタンパク質という素材を主要構成成分としてできている。このように変幻自在にかたちを変えることが出来るという性質が生命を形づくってきたともいえる。数十年前人文科学の中に包含されていた体育学は、教育学部の中の一講座として位置づけられ、数十年来身体運動の科学として運動生理学的研究を中心にして発展してきたともいえる。生理学は機能に焦点をあて解析する。生物の場合、その機能は素材であるタンパク質がすでにもっている。最終的に人の身体運動は、機能をもったタンパク質に規定されているともいえる。が、人体の構造には階層性があるため、仕組みが見えにくい。素材までさかのぼって機能の研究をすることにより、身体運動、運動と生命とのかわりをより深く洞察できるようになると考えられる。運動の様々な場面でみられる美しいあるいは面白い現象の奥に生命のあきれるほどに見事で賢い仕組みがかくされている。面白いのは人の運動で測った速度/張力関係が、運動を担っているタンパク質(分子)であるミオシンとアクチンの相互作用による速度/張力関係(とりだして精製した分子として試験管やシャーレの中ではかかって)とほとんど同じであることである。運動とのかわりでみられる現象から生きているダイナミックな生命の原理にせまることができる。

2. 地球という場と進化という時間に規定された‘もの’が造る秩序・身体と運動 ワトソンらが明らかにした生命の原理—セン

トラッドグマーDNAの二重螺旋により生命の情報が記述され、保存され、タンパク質として我々の存在・実存を可能にしている—により、我々ひとを含む生物が現在生きているということは、地球上でのものの相互作用により生じた生物の進化の歴史の結果であるということが明らかになりつつある。時々場あたりの偶然ともいえる諸現象の仕組みと推理通りに展開する必然的な現象の仕組みとの織り成す発生・形態形成の妙、地球上に生きる生物達の知恵の秘密を探る謎解きゲームの面白さはどんなに面白い推理小説もかなわないと思うのは筆者だけではないであろう。このような筆者には納得せざるを得ない概念・思考を提起する生命科学の研究結果は、生命科学に関するありとあらゆる分野において既製の考え方、方法の見直しを迫っている。身体運動科学も例外ではありえない。一方でそれと遜色のないくらい、宇宙への人類の旅立ちは現在われわれが考えている以上に大きな意識の変換をもたらしているものと考えられる。生物を育てあげたこのかけがえのない地球環境のもつ環境因子の影響は計り知れないほど大きいに違いない。地球を離れて、宇宙から地球を対象化することにより、地球の存在、その中で育まれてきた生命の存在をより明解に解析することができるようになった。とくに運動、身体運動は地球的環境との相互作用で成立するものである。自分の身体や身体の動きの中に潜むからくりを進化の時間軸と地球という場を意識して捉える、“見えないゆりかごの働きよう”を生物を介して少しづつ見えるようにするのに、身体運動は格好の研究対象である。“DNAから宇宙まで”をつなげる論理こそその人の身体の動きを中心に解析する学問研究領域—身体運動科学の基盤となる。

身体運動科学の土台を従来の人体生理学・人体解剖学だけではなく、広く生物学の土台で考える時がきている。数千の異なった細胞の集りとして、個々の細胞の特徴と細胞を結合している構造、それを作り出す細胞の特徴、細胞はそれらのまわりの環境との相互作用で自分の行動を決定する。組織の一員としてあるいは組織とは独自に行動するかを決めるのも細胞自身であ

る。従来の体育・健康科学・スポーツ科学・運動生理学では個体としてのひとの身体運動を解析してきたが、何故それらの現象が生じるのかは明らかにされてこなかった。さまざまな現象の背景となっているメカニズムをあきらかにするには、上記の生物としての特性、細胞から構成された生物のしくみから身体運動の仕組みを再構築する必要がある。近年の生命科学の目覚ましい研究の方法と概念の進歩から身体運動科学を再考してみることにする。

本稿ではマイクロからマクロまで生命及び運動を統一的にとらえることを目的として、できるだけわかりやすく物である人間そしてそれによってなされる運動を生命科学的に解説してみようと思う。

(1) 地球上での運動

1. 地球の歴史と生物の歴史

地球科学の報告では、地球は水の惑星、流体惑星……、さまざまな特性がある不思議な天体である。宇宙からの観察により発見した地球上に存在する数多くの円形の湖は隕石が地球にぶつかって出来た跡に水がたまったものであることから推察し、地球は岩石の塊がぶつかりあって誕生し、太陽系の中の位置などまったくの偶然の運が重なって生命を育むようになったという。原始地球における化学実験の試験管内の状況は生命を考えるととき常に忘れてはならない条件である。高温、高圧下でのDNA、アミノ酸、糖質、脂質、水、無機元素、—これは主な生体構成物質でもあるが—は、原始地球にすでに存在していると考えられている。遺伝、つまり自己の複製を保証するDNA/RNAの相補性、効率的な化学反応の場をつくる細胞、生命の最小単位としての細胞が出現するのも時間の問題であったのであろう。第二の重大事件がシアノバクテリアの仲間による酸素産生とその結果としての酸素の蓄積という環境条件の変化であり、現在の高等生物の仕組の基礎が酸素の有効利用によるエネルギー効率の飛躍に負っていたものと考えられる。ミトコンドリアとの共生が成立しなかったなら現在の生物体系はなかったものと考えられる。エアロビクス運動の健康への功罪はこの

細胞の起源による。そして第三の要因としてミオシン・アクチン・ダイニン・チューブリンなどの動きを可能にさせるタンパク質の出現があったと考えられる。

2. 生命/生物(細胞)の特性

1) 細胞の意味

細胞はエネルギーを喰い外界のエントロピーを増大させながら、内部にエントロピー増大の法則に反して秩序を維持している複製能を持つ生命の最小単位であるといえる。細胞は膜という境界で区切られた独立の生命活動の場である。化学反応が一定の速度で進むためには、化学物質の濃度が一定の濃度以上に維持されることが必要であるが、そのためには拡散して行かないように一定の区画を設けることが必要である。細胞内での化学反応は比熱が大きく水という極性を持ったきわめて特殊な媒体の中で進行する。水と対極にある疎水性の脂質が境界となる膜を形成した。膜をつくるのも脂質の化学的性質である。相補性に基づく遺伝の原理を補償するRNA、DNAの科学的性質とみずから触媒機能を持ち、複製機能をも兼ね備えたRNA・タンパク質の性質の両方に依存して生起する化学反応を一定の範囲内に囲いこみ、外と内を区別するシステムが細胞である。

一個の細胞=個体という単細胞では生命現象は多細胞生物と比較して単純であると思える。機能を分化させた多くの異なった種類の細胞によって構成されている多細胞生物では細胞の生死と個体の生死あるいは細胞の機能と個体の機能が必ずしも一致しないので、様々な生命現象を細胞で考えるとといっても単純ではない。最近ではプログラム細胞死という現象も知られており、ますます細胞と組織、組織と個体のという生命現象の階層性を念頭におき、それらの相互関係を意識しながら、生命の成り立ちを洞察する必要性にせまられているといえる。多細胞生物の存在は細胞間を結合する細胞外基質(マトリクス:以下ECM)を構成するタンパク質の進化と同期していると考えられる。これまで特に人の場合、通常個体あるいは組織単位で機能が考えられてきた。しかし生命活動の基本は細胞単位で

遂行される。細胞外基質は直接接している細胞の環境である。細胞の内と外を区別し、単細胞生物から多細胞生物への生物の進化の道筋と同じように、面倒でも細胞にもどり、細胞から組織へ、組織から個体へと再構築し解析する方法が生物の理にかなっている。しかし同時に細胞一個を研究していても解明出来ない問題もある。

2) 生命の素材と細胞の構成

生命を構成している素材について考えてみると、進化の過程の中で偶然と必然の積み重ねにより、現在生存している生物の生体を構成している物質が残されてきたことがわかる。真核細胞は核、細胞膜、小胞体、ミトコンドリア、ゴルジ体、ライソソームなどの種々の細胞内小器官を持っており、これらは上述したDNA、RNAの核酸、脂質、アミノ酸の重合によってできるタンパク質などの立体構造をもった巨大分子により構成されている。これらはミトコンドリアと同様に皆もとは別々の生物であったのであろうか。エネルギー源の糖・脂質は都合の良いことに細胞内外のシグナル伝達物質でもある。個々の細胞は単細胞生物と同様に自己の内部でのエネルギー水準を感知するシステムをもっていると考えられるが、機能を分化させた多細胞生物では個体内のエネルギー水準を感知し行動する必要があり、その機能を保持しているのが脳の摂食に関与している神経細胞および消化器官を構成する細胞である。細胞内のシグナル伝達システムと組織間のシグナル伝達に関与し、一個の個体としての自立性を保証しているシグナル伝達システムの相互関係を連結させる物質があるのであろうか。

3) 原核細胞と真核細胞

単細胞/多細胞生物の区別と異なり、核膜や細胞骨格の有無、DNAの構造、DNAからのタンパク質合成システムの複雑さなど細胞の大きさに見合う内部の構造のシステム化のされかたの違いにより原核/真核細胞に分類される。遺伝情報を担うDNA量の圧倒的な差異は単に進化の順番でこの差異がうまれたというよりも、初期の地球的環境のなかで細胞が取り込んだ物質の

違いがこの差異をうみだしたのではないであろうか。最近の細胞骨格系に関する研究結果から原核細胞と真核細胞の違いにはミオシン・アクチン・ATPあるいはアクチンに代わるチューブリンにより構成される微小管を利用した運動系により成立する運動のシステムの原始的モデルの存在の有無が関与している可能性が考えられる。環境に対して受動的に反応するか能動的に対するかは、能動的行動を実現させるシステムの有無により決定されるであろう。この運動システムの維持には莫大なエネルギーが必要である。おそらく酸素を利用した効率的なエネルギー産生系の獲得（ミトコンドリアの細胞内への導入と共生）と同期して生まれたものではないであろうか。

3. 細胞の接触、力の支点

運動を張力や他の機械的エネルギーに変換するには、力を発揮する支点が分子レベルでも必要であろう。真核単細胞生物や生体を形作る組織を構成する多くの細胞は細胞どうしあるいはECMに接着しており、接着のための受容体とそれと連絡する細胞骨格構造を持っており、構造的な支点、認識の支点を形成している。細胞外の化学的物理的環境が細胞への刺激となっている。組織や個体の表層に位置する上皮細胞は特別な機能を担うので組織の中での細胞の占める位置情報が細胞の機能、構成するタンパク質の遺伝子発現に影響を与えていることは確かである。重力から派生する因子が何らかの関連をもっているであろうことが推察される。

3. 細胞の運動と個体（ひと）の運動

単細胞動物ゾウリムシが化学的刺激に反応して運動することは明らかにされているが、他の因子たとえば重力を感知して運動しているかどうかは現在無重力状態を検討する宇宙実験の一課題である。細胞培養系における増殖期にある細胞の運動がフラクタル関数で説明されていることから推察すると接着性の細胞への重力の関与も考えられるかもしれない。細胞周期に伴う細胞自身の運動が細胞内部の物質代謝の結果なのか、培地中に微量に存在する成長因子などの化学物質と受容体との相互作用により引き起こ

される結果なのかかわからないが、細胞の接着や運動に必要な運動タンパク質や細胞骨格は細胞に基本的に組み込まれている。分化した多くの細胞においては、同じ接着分子をもち一定の細胞外基質に接着している細胞（こういう細胞群を同じ細胞という）は、接着していることにより通常細胞増殖は抑制されている。通常血球系の細胞のみが運動能を保持している。赤血球は受動的に血管内部を移動しているの、膜直下の裏打ち構造以外の細胞骨格は分化の過程で消滅している。白血球のうちマクロファージは細胞に侵入する際接着し運動する。

一方個体の運動は意図的であろう（随意運動）となかろうと（不随意運動）、神経からのインパルスにより筋が収縮するというシステムをとっている。従って個体の運動の成立には少なくとも二つの分化し分業した細胞—神経系と骨格筋が必要である。骨格筋では、細胞内におこるモータータンパク質の相互作用を張力に変換し、さらに個体の運動へも効率よく変換する徹底的に特殊化された構造的基盤がある。対照的に神経細胞は電気インパルスと化学的物質のみに反応すべく保護されている。神経系は頭蓋骨と脊椎のなかで、何重にも巻いたミエリン鞘により隔離され神経細胞固有の情報の正確な伝達のためのシステム（おもにイオンチャンネルを用いた電気信号による）を構成している。この両システムにはチューブリンモータータンパク質系が発達しエネルギー供給のための物質やミトコンドリアなどの輸送を担っている。特に神経細胞では細胞体でつくられた物質が長い神経突起末端のシナプスへ輸送されるために長いレールとなるチューブリンと逆行性・順行性の両モータータンパク質が数十個も発見されている。細胞自体の運動は抑制されてはいるものの、細胞内部は動的現象に満ちている。

4. 外界（物理的世界）の認知（上下左右の認識）、姿勢保持および姿勢制御

外界を正しく認識するためのセンサー・感覚器官があるために、個体として能動的な運動を遂行することが出来る。聴覚、味覚などはさておき、運動の遂行に必須なのは骨格筋内部の張

力センサーと平衡感覚であろう。張力センサーは骨格筋内部と腱に存在する特殊化された細胞である筋紡錘と腱紡錘（内部に存在する収縮要素）で神経とループ構造を形成し末梢レベルだけの速い調整を行うと同時に個体全体への調節系へも、さらに平衡感覚をつかさどる内耳および小脳とも連絡するシステムを形成している。平衡感覚は内耳の三半規管内の有毛細胞がセンサーであるが、これも実は機械的伸長刺激に対する細胞のチャンネルとそれと連結した細胞骨格に依るものであるらしい。視覚も重要で外界の物理的環境の認識に必須である。姿勢を保持するときには、これらの上述したシステムが稼働される。

5. 重力に抗しての移動のための筋骨格系（伸張収縮系）

1) 運動と力の発揮とそのためのエネルギー

ミオシン・アクチンという二つのタンパク質とATPというヌクレチオドが存在すると運動が起る。片方を固定するともう一方が走る。走ろうとする分子の端を張力計に連結すると張力を測ることができる。分子モーターとも呼ばれる如く、タンパク質分子の相互作用である。モータータンパク質ミオシンの分子量は大きく（約40万）、レールとなるアクチン一個は球状で分子量4万4千、相互に7~8個連結して（重合して）線維上のタンパク質をつくる。線路上を荷物をのせて運搬する電車のようなシステムとしてチューブリン・ダイニン/キネシン系モータータンパク質が存在し主にGTPをエネルギーとして利用するが、力の発揮というよりも主に物質の輸送システムとして細胞内で機能している。

2) ミオシン・アクチン（とATP）の相互作用による（滑り）の発生

アクチンでできた線維上の構造に沿ってミオシン分子が移動する結果、両者の相互作用によって生じる運動は滑り運動となる。アクチンの長さが決まっている（その長さが熱力学的に安定なのか）、ATP一個の加水分解のエネルギーにより移動出来る長さが決まっている、ミオシン・アクチン・ATP/ADP分子間の相互作用時間と安

定性等に規定されて滑り運動は往復運動つまり収縮運動となる。アクチン相互の連結部位は微妙にづれているのでねじれが介入し、結果的に弾性を内包することになる。

3) ミオシン・アクチンモーターのZ帯および基底膜を介しての骨への連結による張力の発揮

横紋筋ではこのミオシン・アクチンの相互作用をする単位の長さが一定であり（サルコメアという）、アクチン結合タンパク質を含むいくつかのタンパク質により約 $2.2\mu\text{m}$ ごとに仕切られている。このしきりをZ帯（膜）という。Z帯のタンパク質群は通常の培養細胞の力の作用点である焦点接触の構成タンパク質と類似している。骨格筋は細胞の両端が特殊化された結合組織である腱を介して骨に連結されており、Z帯および腱は張力を伝える構造物として機能している。このことにより筋組織あるいは筋細胞は一定の長さに保持されている。収縮の仕方にもより、収縮せずとも受動的な伸張でも、連結部位であるZ帯には張力がかかり伸張されることになる。骨に連結していない心筋でもZ帯にコラーゲン線維が結合して張力の伝達部位であることが報告されている。またZ帯には細胞膜に存在する脂質も局在していることも報告され、収縮のシグナル分子であるカルシウムの貯蔵部位である小胞体やタンパク質の製造工場であるリボゾームなどもこれらの張力発揮の構造である収縮構造・Z帯との関係で配置されていることが分かりつつある。余すところなく徹底的に機会的刺激に適応した骨格筋は遺伝子発現の機構まで構造化されているものと考えられる（後述）。

4) ミオシンのATP結合とその加水分解酵素活性を利用したエネルギー利用

ミオシンはATPやADPを結合するアミノ酸の配列（ドメイン）をもっている。アクチンはミオシン分子と親和性が高く触媒の様に働きのミオシンのATPアーゼ活性（ATP分解活性）を高める。カルシウムイオンはトロポニンCに結合することにより塞いでいたアクチン分子のミオシン結合部位を露出させ、その相互作用を可能にさせる。それによりさらにその活性が増加する。こ

の化学反応にともなう分子の構造変化が機械的エネルギーつまり張力への変換を可能にする。

5) 収縮のシグナル分子はカルシウム

通常カルシウムの急激な増加は神経細胞からの刺激が貯蔵場所である筋小胞体のカルシウムチャンネルを開きカルシウムを放出させることによってもたらされる。カルシウムはカルシウムを結合する構造をもったトロポニンCに結合し、それに伴うタンパク質の構造変化が上記ミオシン・アクチンの相互作用による滑り運動を可能にさせる。刺激時には細胞内カルシウム濃度は 10^{5-6} モルと上昇するが、非刺激時においては 10^7 モルと低い。細胞外カルシウム濃度は 10^3 モルと高い。

6. エネルギー産生システム

地球上での運動は重力とともにATPの主要な産生に欠かせない酸素により規定される。植物による酸素の産生、空気中の酸素の含有量の増加などにより生じた今日の地球の環境条件が生物のエネルギー産生システムを造ったといえる。

1) エネルギーとエネルギー源

筋収縮の直接のエネルギーはATPである。ATPは三つのリン酸基を結合している。ATPは適度に不安定な物質であるため、分解されやすく結合を一個切るとに約7キロカロリーの自由エネルギーを放出する ($ATP + H_2O = ADP + Pi + \text{エネルギー}$)。細胞内には一定程度存在するが、必要に応じて再合成される ($ADP + P_{Cr} = ATP + Cr$; クレアチンキナーゼあるいは $2ADP = ATP + AMP$; アデニレートキナーゼ)。再合成の元になるエネルギー源は糖質、脂肪などの外界から摂取した食物に由来する。食物は消化器官で分解され、体内の組織へ輸送され構成している細胞へとりこまれて細胞内で再合成され貯蔵される。余剰な糖質、脂肪は脂肪組織の脂肪細胞にとりこまれ、脂肪として蓄えられる。糖質は脂肪に変換されるが合成された脂肪は糖質に戻らない。

2) リン酸化とリン酸化合物と高エネルギーリン酸化合物とヌクレオチド

細胞内のシグナル伝達の中心様式が糖、脂質、タンパク質のリン酸化であることがわかってき

た。リン酸化された物質の極性が変化することによりその物質と相互作用する物質の反応性を変化させる。将棋の駒倒しに似ており、はじめの駒へほんの少し加えられた力が次々へと隣り合った駒へ受け渡されるように、隣り合ったタンパク質のリン酸化が次々へ伝搬され、細胞膜から核へ、あるいはグリコーゲンの分解カスケードにおける基質と酵素の相互作用などに利用される。またこのような生体物質のリン酸化はエネルギー準位を上げることで反応性が上昇するものと考えられる。ATPの加水分解は細胞内に存在する少量のATPとクレアチンリン酸などの高エネルギーリン酸化合物の分解により放出される。

3) 嫌氣的分解と好氣的分解

糖の嫌氣的分解である解糖は好氣的代謝よりも地球上では古いATP産性(再合成)システムである(つまり酸素が生成される前に生命が存在していた)。6個の炭化水素化合物が分解され3個の炭化水素化合物であるピルビン酸になる過程で2分子のATPが再合成される。解糖によって生存している生物は現存しているが、単純な構造を持つ原核細胞であることが多い。人の生体内では赤血球など数少ない。ピルビン酸からさらに水素を受け取り乳酸に変化することにより、補酵素NADHを酸化しNADとすることにより解糖の中間段階に必要なNADを供給する。

酸素の存在下ではNADHの酸化はミトコンドリアで行われる。好氣的代謝が優先されるが、乳酸脱水素酵素の種類(アイソフォーム)も両代謝系相互の調節に関与しているかもしれない。

4) エネルギー源・糖/脂質の分解

代謝は好氣的代謝が中心である。糖質は嫌氣的分解と好氣的分解の両方で代謝されるが、脂質の分解は好氣的代謝のみである。小胞体での β -酸化の後、アセチルCoAとなり、糖質と同様にミトコンドリア内でTCA回路および酸化的リン酸化により、水素は分子状酸素に受け渡され、それまでの過程でATPが再合成される。アセチルCoAからはATPが17分子生成される。脂質は分子内の水素含有量が多いので、分解エネルギーは1グラムあたりでみても糖質の4キロカロリーに対して9キロカロリーと高いので貯

蔵エネルギーとして適しているが、単位時間あたりのATP再合成量は低く、パワーを競う競技には不向きである。またTCA回路での代謝がスムーズに行われるためにはTCA回路の基質の十分な供給が必要である。回路の基質が一つでも不足すると、それが律速因子となり代謝速度が低下する。

8. ミトコンドリア

1) 酸素の特性と役割

酸素分子は生体の主要構成元素である炭素や窒素などと異なり、最外郭の電子軌道に不対の電子を含んでおり、常に安定な状態へと遷移したがる傾向をもっているのできわめて反応性が高い。鉄分子を構造に含んだタンパク質は酸素とゆるく結合し酸素の運搬体となることができる。ADPのリン酸化と共役して働く鉄結合酵素であるチトクロムCオキシダーゼは酸素を結合し、水素の受け取り手として機能する。化学的には疎水性の環境をもとめて移動する。生理学的には、肺および末梢の組織では酸素分圧の差によりガス交換がなされると考えられているが、実際の酸素の通り道は肺胞の細胞膜—赤血球の細胞膜—ヘモグロビン……筋細胞の細胞膜—ミオグロビン—ミトコンドリアの膜—チトクロムで、最終的に水素を受け取ることにより水 (H_2O) を生成する。

反応性の高い酸素はイオン化することが避けられず、一部はスーパーオキシドアニオン ($\cdot O_2^-$) へと変化するが、SOD (スーパーオキシドディスムターゼ) という酵素により過酸化水素へと代謝される。SODは運動トレーニングにより増加することが明らかにされている。

2) 細胞質との対話 (共生) と独自性: 遺伝子の分有、タンパク質合成と輸送、細胞内での移動

ミトコンドリアは独自の遺伝子 (DNA) を持ち、アミノ酸翻訳のコドンのルールが核のルールと異なるので、起源は別であり、嫌気性の細胞との共生により細胞内小器官として共存したものと考えられている。ミトコンドリアは食物のクロロプラストとともに分子状酸素を利用するきわめて特殊な構造を進化させた。ミトコンドリアは現在の生物シアノバクテリアと類似

していることから共生説の正当性が裏付けられている。ミトコンドリアの内膜、外膜に埋め込まれた呼吸関連酵素群の遺伝子の一部は核にコードされ独自にはミトコンドリアタンパク質を合成することはできない。核にコードされたタンパク質は他のミトコンドリア外のタンパク質と同様細胞質で合成され、ミトコンドリアへ運搬されミトコンドリア内で初めて正常な構造をとることが報告されている。そのタンパク質の輸送およびフォールディング (立体的な形が出来ること) にストレスタンパク質が関与することが明らかにされている (後述)。ミトコンドリア内ではバクテリアと類似したシステム—mRNAを合成しつつ同時にアミノ酸への翻訳、タンパク質への合成をおこなっていくので、真核生物の通常システムとは異なる面がある。しかし、ミトコンドリアの増殖は独自の刺激により調節されていると考えられ、最近単純な分裂装置さえ内包していることが報告されている。ミトコンドリア遺伝子の複製はバクテリアと類似しており、環状2本鎖の繋ぎ目の構造の変異の受けやすさと機能との関連が様々な病態と関係することが報告されている。受精卵においてもミトコンドリアは細胞質に存在することから、母親のミトコンドリアを遺伝的に受け継いでいると考えられている。ミトコンドリアは細胞内で微小管やマイクロフィラメント (アクチンフィラメント) に沿って移動することが観察されており、細胞の構造—とくに細胞骨格との関連が示唆されている。

(2) 身体運動を骨格筋及び骨格筋細胞の構造と機能から考える

これまでの体育学・身体運動科学の領域で中心的に行われていた研究—ひとの運動を中心にすえ、全身運動であるエアロビクスと筋力発揮、そして個体の運動の巧みさの解析—は細胞生物学で考えにくい研究対象ではある。組織までは遡ってもほとんど細胞レベルで論議されてこなかった。唯一筋線維 (筋細胞) の線維組成として線維タイプの変化がミオシンのATPase染色という方法あるいは単一筋線維として研究されてきた。間違いやすい筋線維という単語を使うの

で、筋線維が筋細胞であるという意識が希薄である。短時間の動きや力の発揮の基本的な研究は個体レベルと分子レベルの研究がスポーツ科学、生物物理学の両分野で進行中でそこには必ずしも細胞の概念は現在必要ないようである。しかしこれらの分野でも収縮様式の違い、個人差など個々のデータに見られる微妙な揺らぎやずれを引き起こす機構、あるいは可塑性の研究のように、生物、生体への時間をかけて一定の永続的な変化あるいは急激な遺伝子発現などの機構を検討するときには、化学反応の起こる場と一連のマシーンを内臓している細胞の分子生物学的見方(細胞/タンパク質/DNA)が必須である。外界への適応のための機構はこの地球上で生まれ育ってきた生物の基本論理であるからにほかならないからである。

1. 生体のしくみには階層性がある：骨格筋の階層性と機能と構造

図1は細胞を意識して書いた骨格筋の階層性である。機能的には収縮し力を発生するというように一元化しているが、よく考えてみると当然のことながら他の細胞と共通の構造をもっている。骨格筋の機能があまりに強力で魅力的であるため、骨格筋は収縮装置のみが強調される。図2 aはよく引用される骨格筋の収縮機構の階層性を示す図である。この図では筋線維が細胞に相当すると考えられるが、明瞭な細胞の概念が見られない。骨格筋では分子から組織レベルまでの全ての構造が線維状になっているので、とくに間違えやすい。実際、ミオシン、アクチンとATP分子があれば基本的な収縮特性は記録され、組織レベル、個体レベルで測定した収縮特性と類似した結果が得られるのである。ここには細胞であることを典型的に示す核が描かれていないが、核は収縮には必要がないのである。筋線維・筋原線維を束ねている構造(細胞骨格：図2 b)も無視される場合が多いが前述したようにECMにつながるこの構造が力の伝達を担っている。細胞増殖や遺伝子発現を担っている核やサテライトセルは骨格筋の可塑性を考えるとときの中心的存在になる。図2 cは培養筋細胞における筋形成と核の変化である。

2. 組織は単一の細胞で構成されているのではない

組織は分化した一種類の細胞がお互いに(同じ接着構造/受容体を持ち、その接着構造/受容体によりお互いに、あるいは同じ細胞外基質に結合している)認識しあって集った集合体である。骨格筋は骨格筋細胞により構成されているが、骨格筋を構成する細胞のすべてが骨格筋細胞ではない。筋サテライトセル、線維芽細胞、血管内皮細胞、あるときはマクロファージが侵入している。とくにトレーニング期など骨格筋により多くの刺激を与え、通常の代謝レベルが上昇している場合は、その刺激に即応して反応し、適応するために細胞増殖、細胞死、筋細胞の肥大・萎縮など様々な動的変化が細胞レベルでおこっている。量的に多い大多数の筋細胞よりもそれ以外の細胞がその時点で重要な役割を果たしていることもある。肝臓や心臓はもっと多くの種類の細胞で構成されている。運動による心筋肥大と病的な肥大の差の一つとして心臓の組織中の線維芽細胞の成長因子(PDGF；血小板増殖因子)に対する反応性の変化が報告されている。虚血後の再還流で活性酸素で心筋障害がおこるのも毛細血管の中の白血球の仕業であるとの報告例がある。成長後の大人の心筋細胞は増殖しないが心臓を構成している他の細胞は必ずしもこの限りではない。血管の豊富な組織は血管の内皮細胞や血球細胞のその組織を構成する主要な細胞への影響は見逃すことができない。持久性の運動・トレーニングにとまらぬ心筋内でも心筋細胞以外の線維芽細胞、血管内皮細胞などに様々な変化が生じているだろう。

3. 筋細胞の特殊性

骨格筋細胞(筋線維)は単核の沢山の筋芽細胞が出産前、および出産後の新生児期つまり胚形成時および生後の数年の乳児期に融合してできた多核の細胞である。成熟したおとなの骨格筋の核の数は速筋で数千、遅筋ではその倍あるという。この筋線維ができていく過程は細胞培養法により培養ディッシュ上でも観察できる(図2 c)。すでに骨格筋になることは決定しているが融合前の単核の細胞を筋芽細胞、融合

してチューブ状になったものを筋管細胞という。この変化を分化とする。この数年の研究でこれらの過程には4つの筋決定遺伝子であるmyogenic factor, MyoD, Mif 5, myogenin, MRF4が関係していることが明らかにされてきた。これらの関係をまとめると図3a, b, cのようになる。MyoDとMif-5が共同して中胚葉性の線維芽細胞を予定筋芽細胞へと決定し、さらにMyogeninに働きかけて筋特有の構造タンパク質を発現させる(分化させる)(a)。これらはお互いに共同して遺伝子発現を増幅し(b)、他の因子(成長因子、原癌遺伝子、ホルモンなどの液性因子)によって抑制されることが分かっている(c)。これらの遺伝子は発生時の筋形成過程だけでなく、骨格筋再生の過程でも発現することが報告されている。すなわち再生時には発生の過程と同様の過程を繰り返すと考えられる。伸長性収縮後、特に速筋では数分後に細胞骨格の一つである中間径線維のデスミンが壊され、数日後にファイブロネクチンが発現すること、筋破壊後の再生時に癌遺伝子であるc-fosやc-mycが発現することが報告されている。骨格筋細胞が基底膜(IV型コラーゲンとラミニンなどが骨格を作っていると考えられている)に囲まれている。細胞が基底膜に接着しているということは基底膜からシグナルを受容し伝達系を形成しているということである。もう少し生化学的あるいは生命科学的に言えば筋細胞の膜にはコラーゲン、ラミニンの受容体があり細胞の外にあるコラーゲン、ラミニンは受容体を介してそれらにかかる刺激を細胞に伝えている。受容体の細胞の内部には細胞骨格が結合し外からの刺激を核、小胞体などの細胞内小器官に伝えている。この場所は骨格筋、心筋などの横紋筋の場合、筋腱結合部およびサルコメアのZ帯に相当すると考えられる。Borgらは心筋でコラーゲン線維がZ帯を介して細胞の中に入っている電子顕微鏡像を報告している。一般に細胞内のシグナル伝達系はタンパク質のリン酸化によるものであろうことが示唆されている。我々は接着性の細胞特に骨格筋は、このように細胞外からの刺激、とくに機械的刺激をダイレクトにしかも効率良く収縮タンパク質だけでなく、核に

まで伝える構造に進化しているというモデルを提示している。

他の細胞と違って骨格筋細胞の核は融合後自発収縮が始まると、細胞膜直下に移動する。核のすぐ外側は細胞膜があるだけで細胞外基質に接しているため直接刺激が核に伝わる。ストレッチが数分の内に遺伝子発現を引き起こし、タンパク合成を上昇させるなど筋に様々な影響を与えるのもこのような構造ゆえであろう。細胞膜直下にも裏うち構造の細胞骨格が発達している。その遺伝子が欠損して発現するジストロフィーの病態の一部は、ジストロフィンタンパク質あるいはジストロフィン結合膜タンパク質の異常・欠損が細胞膜をはさんで細胞の裏打ち構造と細胞外基質の間の機械的刺激の伝達の異常が主因であると考えられている。松田はジストロフィンマウスMDXでは症状が軽いが遠心機を用いて筋組織にかかる負荷・重力を増加させると、人のジストロフィーの疾患と同様に症状が重篤になることから、重力のもとでの人の成長に伴う体重の増加が筋細胞への負荷を増大させジストロフィンなしでは支えきれないことによるという報告をしている。筋細胞は特殊なようにみえるが、類似の裏打ち構造はどの細胞ももっている。生体の各組織のおかれた機械的刺激に対する環境あるいは温度などの物理的・化学的環境により、細胞の周りの細胞外基質の構造、発達も異なり、それに対応して細胞の内部の骨格構造も異なってくる。

4. 細胞を取り巻く環境・細胞外基質とストレッチ

細胞外基質にはコラーゲン、プロテオグリカン、ファイブロネクチン、ラミニンなどのタンパク質があり、接着する細胞の増殖、分化、形態、性質などに影響を与えている。細胞どうしが互いに接着しあるいは細胞外基質=細胞外マトリックスと結合していることはとりもなおさず接着している細胞あるいは受容体を介して細胞外基質(構成するタンパク質)からの刺激を受け取っているということの意味する。卑近な例をとれば、アキレス腱(細胞外基質の一つであるコラーゲン線維の特殊化したもの)を伸ば

す体操をすれば、その刺激は腱から筋細胞のECM受容体に伝わり、受容体と結合している細胞骨格タンパク質を介して、タンパク質の合成場所であるリボソームや遺伝子発現のおこる核へと刺激（細胞内情報）が伝達されることになる。細胞外基質は後述するように骨格筋の可塑性の基盤を形作る。

図2に示したように、筋組織には基底膜の内側、骨格筋細胞膜の外側、つまり基底膜と骨格筋細胞の間にはたくさんの融合してない筋芽細胞‘サテライトセル’が存在する。サテライトセルは筋細胞が壊れたときの増殖予備軍で、基底膜から遊離することが増殖の刺激となり、分裂し、融合して基底膜の中あるいは外に新しい細胞を形成する。サテライト細胞は他の組織の幹細胞と同様に基底膜と接着していることにより増殖能を保持していると考えられている。これまでの多くの骨格筋の可塑性に関する研究から適当な筋の伸長は骨格筋組織、筋細胞の維持に不可欠な要因であるように見える。Darr & Shultz はラットの後肢懸垂後数日以内に筋細胞の核、サテライトセルの減少が見られることを報告している。さらに成長期の若いラットではサテライトセルの分裂による細胞の増殖が後肢懸垂直後に抑制されることを示した。これらのことは詳しい機構は不明であるが骨格筋の収縮あるいは細胞外基質である基底膜を構成するタンパク質そして細胞骨格を介しての適当な張力が生体内でも骨格筋細胞の分裂・増殖・融合すなわち骨格筋の発達に必須であることを示唆している。我々の研究室ではこれらの機構を研究するモデルとして、シリコンゴムで細胞伸長装置を自作した。細胞への機械的な刺激とくにストレッチを通して筋形成、肥大・萎縮の機構を解明する研究を行っている。現在のところコーティングしたコラーゲンを介しての細胞へのストレッチ刺激は細胞の増殖を抑制する傾向があることが明らかになっている。またコラーゲングル培養法と言ひ、3次元の立体的な環境の中で細胞を培養する方法（通常の培養ディッシュの上での培養に比べて生体内の環境と近いため近年器官培養の研究の主流になってきた）でも細胞の増殖は抑制される。コラーゲングル内で

の細胞の形態の変化が細胞の分裂のための装置一式が正常に機能することを妨げている可能性が示唆されている。生体内では他の細胞あるいは細胞外基質と接着して組織を形成していること自体が増殖抑制の環境なのである。病気で肝臓を切除するとそのことが合図となって肝細胞の増殖が始まりもとの形にまで回復する。この不思議な増殖能の制御と形づくりのメカニズムはまだわかっていない。多くの癌細胞はこの接着による増殖抑制が効かなくなっておりこの過程に細胞外基質が関与しているらしい。正常な個体ではうまくいっている細胞の増殖と分化の複雑な調節機構の一部が狂ってしまうと、個体をも死に至らせる場合がある。

5. 細胞骨格

図2に示した筋原線維の束ね役であり細胞の屋台骨である細胞骨格系は、3種類のタンパク質（のモノマー）が寄り集まって（重合して）構成される。アクチンによって構成されるマイクロフィラメント、チューブリンによって形成される微小管、太さがその中間の中間径フィラメントである。いずれもアイソフォーム（基本的な役割は同じであるが、発現する細胞、組織によりタンパク質のアミノ酸組成が少しづつ異なり細胞の特徴を反映している）がある。アクチン線維（F-アクチン）および微小管の形成は遊離のモノマーが多いと形成促進、少ないと脱重合が高進し、線維の形成が抑制の方向へとバランスする性質がある。すなわち細胞骨格は時々刻々と変化する細胞内環境に呼応してダイナミックにタンパク質レベルでも遺伝子発現レベルでも適応する素材でつくられているともいえる。微小管は20°～37°Cの温度では重合を促進、それより低い温度やCa²⁺イオンは重合を抑制する。そればかりでなく遊離のチューブリンはそれ自身のmRNAに結合し、遺伝子の転写を抑制する。つまり遺伝子発現をも自動制御するシステムになっている。ミトコンドリア、ライソソームなどの細胞内小器官はこの微小管のレールの上をミオシンの代わりにキネシンやダイニン等のモータータンパク質を使って移動すると考えられる。ポリペプチド鎖を伸長するelongation factor (EF), mRNA,

mRNAのcap構造などのタンパク質への翻訳装置の部品の一部は細胞骨格アクチンフィラメントに結合していることが報告されている。Horne & Heskesらは骨格筋の内部ではリボゾームがサルコメアA帯と局在が同じであることを報告している。中間径フィラメントは通常モノマーにならないと考えられているが、細胞分裂時にはリン酸化により脱重合する。筋細胞の崩壊時には真っ先に脱重合あるいは分解される。発生過程で各組織が分化するときにはアイソフォームが代わり、その組織に適した機能と強度を維持するように見える。

6. 核と核骨格とDNA

筋細胞の核は細胞膜直下にあるので細胞外からのシグナルを時間的にも距離的にもダイレクトに受け取ることが出来る。生体組織由来の培養細胞や株化した細胞を使って、筋細胞形成における核の動きや核構造の変化を追うと興味深い。融合する前の細胞の核をTriton X-100のような非イオン系の可溶化剤で処理すると核骨格が残る。核内には細胞骨格よりももっと編み目の細かい核骨格が張り巡らされていることがわかる。DNAは特別な配列(AT:アデニン・チミンが多い)で核骨格に結合している。骨格筋の収縮やストレッチに伴って腱や骨からの刺激が直接タンパク質のリン酸化などを通じてクロマチン構造に影響を与える可能性も強い。先に示した(図2)ように機械的刺激は主に細胞外基質からの核のDNAにいたる細胞内構造を介して伝達されると考えられないであろうか。おそらく筋組織ほどシステマティックに構造により機能が規定されている細胞・組織はないであろう。図1に示した筋組織の階層性のモデルに示した筋機能の一元化はこれらの構造的背景に裏付けられている。脳組織の機能の多様性とは対照的である。現在筆者はこの観点にたって骨格筋組織の可塑性について研究を進行中である。光学顕微鏡レベルでは、DNAの塩基に選択的に結合する蛍光色素DAPI, PIなどで染色するとDNAが観察できる。

細長い筋細胞(筋線維)に沿ってたくさんある核は別々に調節されているであろうか。一つ

の核の遺伝子発現により転写されるmRNA, それから合成されるタンパク質はその核からおおよそ50~100 μ mであることがそれらの分子を視覚的に見えるように修飾した細胞組織学的研究により培養細胞で示された。神経刺激は筋線維の端から端までほぼ均一に刺激を伝えるようであるが、局所的な刺激は必ずしも同じではない。特にどんな刺激にしる刺激の量や質の変換期(移行期)には新しい刺激に対する遺伝子発現と前からの刺激によりすでにつくられていたmRNAやタンパク質(たとえばミオシンの軽鎖やインテグリンなどは細胞内にタンパク質のプールがある)が混在する時期と場所があり、分析すると両方のmRNAやタンパク質が発現することになる。Staron & Petteは以前、一つの長い筋細胞(筋線維)のなかに二種類以上のミオシン重鎖が発現していることを報告している。彼らはその後筋からシングルファイバー(一本の筋線維/筋細胞)を抜き出し、20個に分割し(一片が20 ng), RT-PCR法で発現しているミオシンのmRNAのタイプを検出し、両端が二種類、中央部が二種類のタイプを発現していたことを発表していた。さらにPetteは新しいミオシンのタイプの発現を免疫抗体法を用いて細胞の核の周辺の細胞質を染色することで鮮やかに示した。遅筋線維は速筋線維よりも細胞の核の数が二倍も多いのはなぜそうなったのかわからないが、代謝や構成タンパク質のターンオーバーが数倍も高い遅筋線維では核の数も倍多くないと要求されるタンパク質の合成に対応出来ないのかもしれない。

7. 使用性肥大と廃用性萎縮・タンパク質の合成と分解の調節

男性ホルモン、成長ホルモンなどは筋タンパク質の合成を増大させるが、そのとき同時に筋力トレーニングなどで筋の活動状態を通常よりも高めることが必要である。活動状態を通常レベルよりも低下させると筋重量は低下する。どのような機構が働いて、骨格筋は現在の活動レベルに合わせてタンパク質の合成と分解を調節しているのであろうか。Ku & Thomasonは後肢懸垂モデルでのラットのヒラメ筋タンパク質の

合成の低下が一時間以内で起こる（タンパク質の分解が始まるのは数日後）ことに対し、mRNAのコードをアミノ酸の配列へ変換しポリペプチド鎖を伸長してゆきいわゆるタンパク質の翻訳工場リボゾームがうまく機能しないことが主因であることを報告している。後肢懸垂群では大きなポリゾームが増加すること、すなわち新しくmRNAに付着したリボゾームが転移することが出来ず、ポリゾームとなって交通渋滞を引き起こしタンパク質合成が減少するらしい。またeEF-2のリン酸化によりタンパク合成の低下が起こることも報告されており、骨格筋の収縮あるいは骨格筋の細胞骨格への張力が細胞内のリン酸化やカルシウム濃度の変化を介してタンパク質の合成状態を活動状態を瞬時に反映するしくみを構造的に有しているのかも知れない。骨格筋の活動状態を高めるとは筋収縮に伴って生ずる様々な細胞内の変化—ATP再合成の上昇、ATP、ADP、無機リン酸(Pi)の濃度、ATP/ADP比などの細胞内ヌクレオチド濃度や比の変化、必要なタンパク質の遺伝子の転写の高進（上記のホルモンはタンパク質合成に必要な酵素の転写を高め、ミオシン重鎖の遺伝子のの上流に結合する）・タンパク質への翻訳などの高進などが生起する状態を指す。

8. 筋線維組成の意味：収縮とそのエネルギーと酸素

— 運動と代謝を結びつける機構 —

ヒトの骨格筋は大きく赤筋（遅筋）と白筋（速筋）の2種類に分けられる。これは細胞レベルで2種類の筋細胞すなわち遅筋線維（細胞）、速筋線維（細胞）があること、そのどちらかが多いか少ないかによって決まる。数十年前にこの細胞（繊維）の分類の命名法はヒトの場合Type I 繊維、Type II (Type II A, Type II d, Type II b など) 線維と決められ、今日に至っている。この分類法はタンパク質ミオシンのアイソフォーム（分子レベルで同じ機能をもつタンパク質であるがほんの少しのアミノ酸の違いがあり性質に違いがでてくるもの）を言う。たとえば速筋線維を構成しているfast myosinにもType II A Type II d Type II b の亜種がある例やこれらの骨格筋タイプのミシオンとは別に、非骨格筋ミオシン

（平滑筋や分泌細胞の分泌の際働くミオシンなど）等の例がある）によるものである。（ミオシンはアクチンとの相互作用で形が変化し、その結果運動をひきおこすという分子としてののかたちを実現する物質としての性質とATPと結合し、そのATPを分解するという酵素の役割を同時に備えている。このミオシンの性質が骨格筋の最大の特徴である機械的エネルギーを化学的エネルギーに変化するという性質を具現している）。しかしもうひとつの分類法が存在し、SO(slow oxidative)、FOG (fast oxidative glycolytic)、FG(fast glycolytic) ともいい体育学・スポーツ科学の分野ではよく用いられている。この分類法は主にミオシンのATP分解活性に依存する。筋線維の収縮速度の遅速という機能に加えて、その代謝が酸化、解糖のいずれが主であるかという代謝の違いをミトコンドリア内の酸化酵素活性を測定して分類するという方法を加味している。筋の収縮に対するエネルギー消費を単純に収縮特性で比較するときは、モータータンパク質としてそのかたちとATP分解酵素としての二面性を備えているミオシンというタンパク質の性質だけで議論しているのであるが、そこにミトコンドリアという細胞内小器官というタンパク質とは階層の異なる存在が介入してくるので、きわめて複雑な話になるのである。もっとわるいことには、ミトコンドリアともいわず、コハク酸脱水素酵素活性などの酸化酵素活性を測定し、ミオシンの収縮特性と組ませるわけで、実際の分類には便利かもしれないが、それが意味している細胞、分子レベルでの相互関係を説明しない限り曖昧さが残り甚だ釈然としないまま了解しなければならぬ。初期の学問には皆似たり寄つたりのケースが多く含まれていると思われるが、そのメカニズムが分からないままに現象から応用方法を考案する例は数限りないが、健康科学、体育スポーツ科学はこの生命科学のめざましい進展の中で、既知の学問体系の中に含んでいる曖昧さをひとつひとつ明解なものにしていかねばならない。

9. ストレスと運動：適応の分子的基盤

前述したようにSO/FOG/FG型の筋線維組成の分類方法は生命の階層性を考えると非常に曖昧で現象から導かれたものであることが分かる。別の見方からすれば、この曖昧さの中に研究の芽を内包しているわけで、ミオシンのようなモータータンパク質の出現とミトコンドリアの出現、あるいは細胞の中でその両者を仲介している細胞骨格が両者を関連づける機構が存在すると考えられるし、さらに生物の進化を考えるとそれらの出現・進化は平行してすすんだものであるらしいことが予想される。そして個々の全く別に進化したと思われるDNA、タンパク質、ミトコンドリアなどが一つの細胞の中で共存するときの相互の軋轢を少しでも解消し潤滑油となっているのがストレスタンパク質であるように思われる。生命は秩序の形成つまり組織化organizationである。筆者が骨格筋の萎縮の過程で発見した急激に減少しストレッチで増大しダイナミックに変化するストレスタンパク質・ α B-クリスタリン (α -クリスタリンB鎖)の細胞内機能を明らかにする研究過程は、ストレスタンパク質が、運動が引き起こすあるいは個体の運動時に生起する独立の多くの現象(個々の現象は他の現象にとってストレスであることが多い)を相互にうまく関係づける接着剤・緩和剤のような役割を持つ分子であることを如実に語ってくれた。分化した生物である人のストレスに対する反応システムは個体レベル(ストレスの認知と臓器間連絡)と細胞レベル(ストレスによる分子の変性とその防御)の2段階の階層性を形成している。組織レベルにも存在するストレスタンパク質は培養細胞系で発見されたので、温度という生化学実験方法では切っても切り放せない一つの物理的刺激(ストレス)に対する細胞の応答から発見され、もとは熱ショックタンパク質(Heat shock protein: HSP)と呼ばれていた。運動などの機械的刺激は、現在のところストレス研究の分野では認知されていないようであるが、発生時におけるHSPの発現は細胞の運動や細胞の物理的歪みなどの物理的刺激がストレスタンパク質の発現を誘導している可能性は大きい。最大酸素摂取量の測定の研

究からはじまったエアロビクスの研究は、上記のストレスタンパク質であり筋線維タイプ依存的に発現している α B-クリスタリンを通じて分子や細胞レベルでのエアロビクス(酸素によるATP再合成系を用いたミオシン・アクチンの運動)の研究につながろうとしている。遅筋と速筋の新たな側面が展開しそうである。

10. 生物の可塑性とは環境因子(刺激)に対して適応し保存される性質のこと

脳の可塑性に対応させて骨格筋の可塑性という言葉が筋の研究の分野で使われている。使用性に肥大し、廃用性に萎縮し、その状態が持続するからであろう。国語辞典で「可塑性」を調べると、「塑」はこねて、何かの形を作る意。「可塑剤」は合成樹脂の原料に混ぜ、練って性状を整えるためのもの。「可塑性」は粘土、プラスチックなどのように、強い力が加わった時に、形が変わってしまい、そのままにも戻らない性質のこと。「脳の可塑性」すなわち神経のシナプスができると記憶として保存される性質に対して使われた。これはそのままの意味でよい。この場合、「可塑剤」は、ホルモンほかの液性物質だったり、外界からの刺激(インパルス)だったりする。たとえば自転車に乗ることを覚えると数十年乗らなくても乗れるような例はこれに当たる。それでは骨格筋の可塑性とは何か?あるいは骨格筋の可塑性という言葉の使い方は正しいのか。1980年にドイツで“Muscle Plasticity”というシンポジウムが開かれ、そのままのタイトルで刊行されている。骨格筋の肥大、萎縮などは、骨格筋に力を恒常的に加えたときに形が変わるので、骨格筋は可塑性があるととりあえずいえるが、プラスチックと違って、刺激を取り除いた時に時間はかかるが、ほぼもどることが多い(1G下での恒常性レベルにもどる)。正確には戻らない?とすると「可塑性」という言葉を使っても良いかも知れない。しかし正確には刺激レベルに応じて形を維持していると考えると国語辞書にあるものと同義ではない。もっと詳細に、生物学的にみてゆくと生物に可塑性を定義することが無理かもしれない。それを生じさせた刺激

を取り除くとほぼ元に戻るので可塑性というよりも「適応」の方が正しいのであろう。あえて使うなら刺激を加えている限り「塑」の性質をとどめている点に注目して可塑性があるといっても良いと考えてはどうであろうか。こう考えると骨格筋、骨、心臓等の臓器では加わる物理的刺激的の多少あるいは甲状腺ホルモン、ステロイドホルモン、神経支配はその組織の形態および性質（筋線維タイプなど）を変化させる。もっと広く考えれば生物の発生、分化、つまり形態形成の過程は後戻り出来ない可塑性の過程であるともいえるのではないであろうか。

11. 筋における刺激の伝達／神経支配／筋線維タイプ

成熟した骨格筋の活動は主に神経を介して調節されている。神経からのインパルスにより骨格筋の収縮がおこる機構は詳細に研究されてきたが、神経を介した刺激がいかなる生化学機構により遺伝子発現、タンパク質合成、などを調節しているかは明らかではない。ここではほとんど触れなかった筋線維組成と神経支配の問題も細胞生物学的に検討することが出来るほどに研究の進展がないと思われる。ここでは神経支配の発達以前に筋線維タイプが存在することを述べるにとどめることにする。すなわち発生の過程においても神経に影響を受ける以前に筋細胞レベルで遅筋細胞、速筋細胞が存在する。遅筋細胞、速筋細胞は骨格筋の基本的特性であることが分かる。さらに神経刺激、筋収縮、ストレッチなどによる筋の活動がどのような機構で遺伝子発現につながるかは明解にされていない。前述したように骨格筋においては筋収縮に伴う力学的刺激がダイレクトに遺伝子発現を引き起こす可能性を考えると収縮の違い（張力、頻度など）が核での核骨格・DNA相互関係に影響を及ぼしその差をうみだしているのかもしれない。少なくとも仲介している化学反応にリン酸化、カルシウムが関連しているだろうという予想はつくが今後の研究に期待するところである。

新制大学制度における体育実技の発祥の地である東京大学教養学部保健体育科は、東京大学

大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系のなかに改組された。運動適応科学、認知行動科学の両講座において、生命体の一つとしての人の身体の仕組みを、より積極的にかかわり実現させる個体の運動（身体運動）を介して解明してゆくことにより、環境認知のしくみ、環境への適応の仕組みの本質が垣間見えてくるものと考えられる。おそらくこのような生物学的手法および論理から、筋の収縮方法の違いや強度、頻度の違いなどによりトレーニング効果が質的量的に異なるのかなどの応用的側面をも解明されるであろう。生理学、運動生理学の言葉を生化学、細胞生理学の言葉に置き換える研究が必要なそしてそれが可能な時代がきている。自己の身体・意識を介してDNAから宇宙までの地球環境を色濃く反映している生命体の原理に肉薄できる領域の発展を切に願うものである。

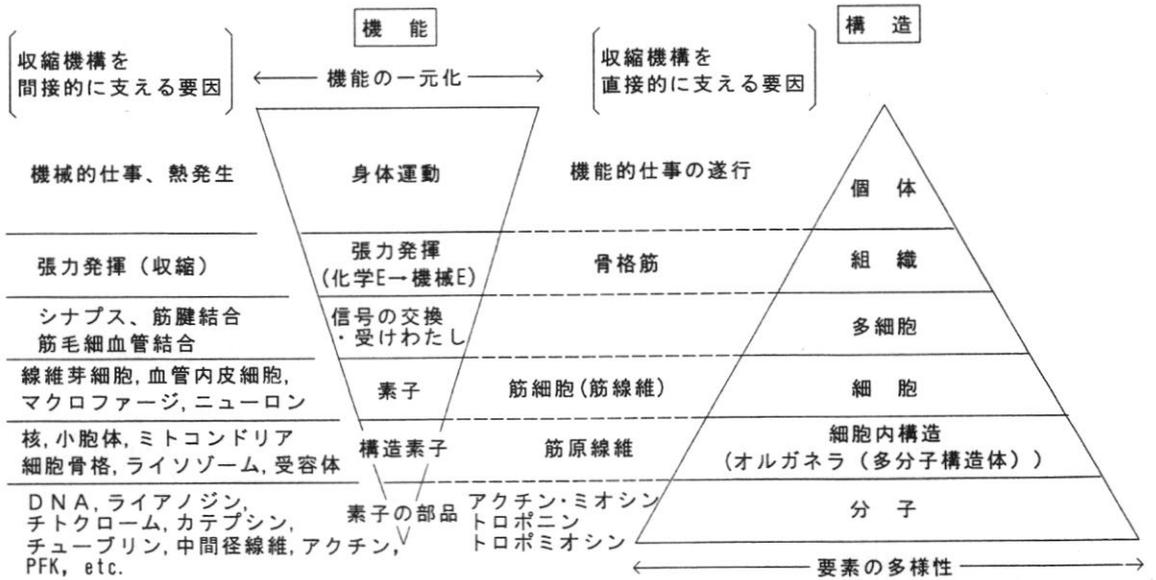


図1 運動の成立にみられる階層性。骨格筋の収縮による張力発揮は骨を介して個体の身体運動を実現する。一方、筋細胞（筋線維）は数多くの分子、オルガネラによって構成され、細胞一個で独立の生命活動を営んでいるが、張力発揮という機能のためにその構造までも（とくに収縮機構は）一元化しているように見える。ともすると見えなくなる細胞を意識して骨格筋を中心にして考えられる身体運動の階層性を表わした（跡見）。

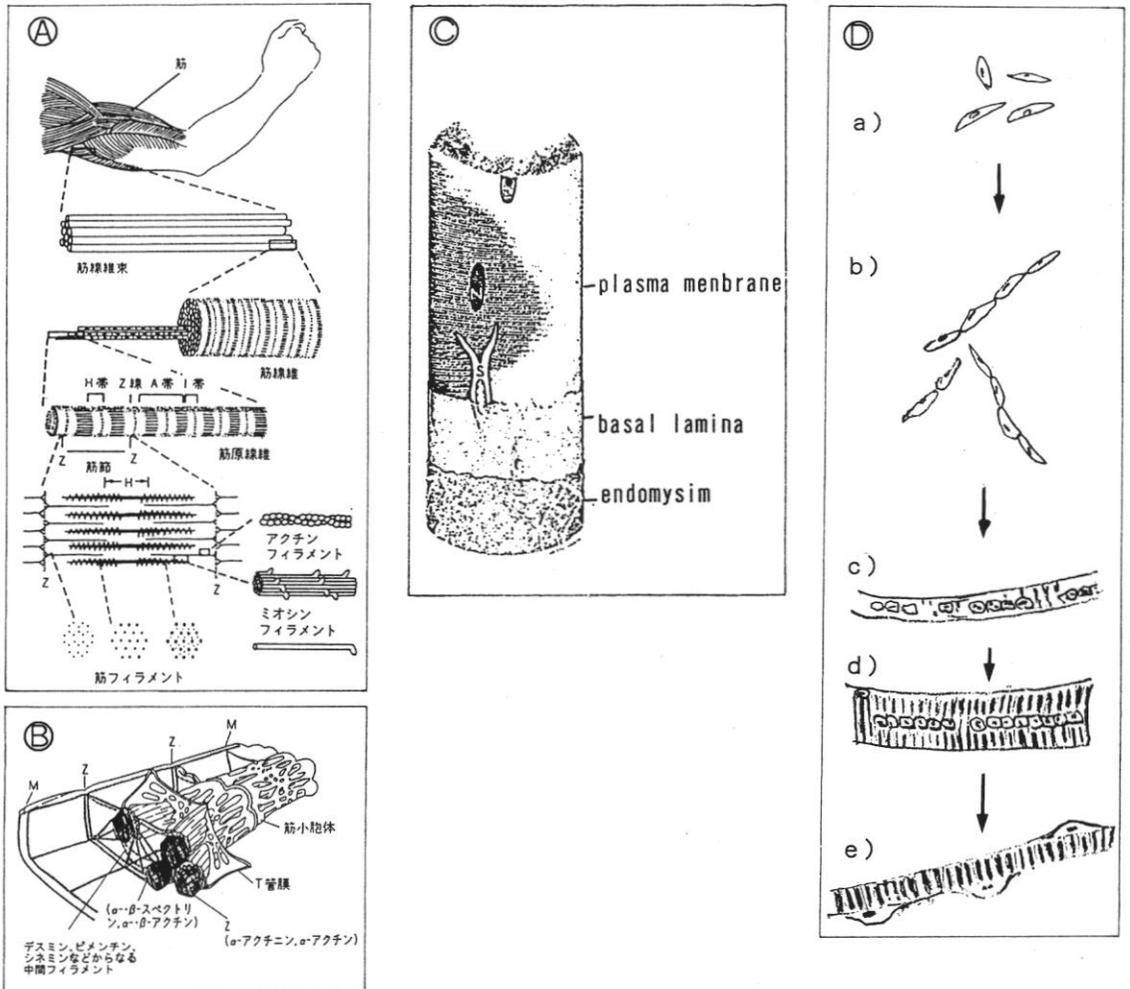


図2 骨格筋の収縮機構の階層性 (A) (Huxley, H. 1958) と収縮装置の保守構造 (B) (Lazarides et al., 1985)。細いフィラメントと太いフィラメントから筋原線維が形成され、横紋構造を持つ筋原線維が束になり筋線維を形成する。骨格筋の収縮装置は筋線維により形成される。(B) 骨格筋の筋線維は細胞骨格を中心とした様々なタンパク質で支えられている。これらのタンパク質は筋の収縮装置や小胞体、T管系の配列、形態維持に重要な役割を果たしている。(C) 核とサテライトセルを含んだ骨格筋細胞 (MazanetとFranzini-Armstrong)。サテライトセルを示すために電子顕微鏡観察からモデル化して筋細胞の一部を描いたものである。サテライトセルは筋線維内鞘(endomysium)や基底膜(basal lamina)の内側、筋線維の細胞膜(原形質膜 plasma membraneあるいはplasma lemma)の外側に存在する。核は細胞膜の内側に存在する。(D) 培養骨格筋細胞にみられる筋形成(跡見)。11日鶏胚胸筋を摘出し、コラーゲンコートしたディッシュの上に培養した。1-2日後、紡錘形をした筋芽細胞(a)は縦に並び始める(b)。3-5日後、それらの筋芽細胞は融合し、一本の長い筋管細胞となる(c)。細胞の核は中央部に存在し一列に並ぶ。7-14日後、横紋が形成され(d)、筋管細胞は自発収縮を始める。さらに収縮の頻度が増えると培養ディッシュの底面から離れ、核も中央部から細胞膜直下に移動する(e)。

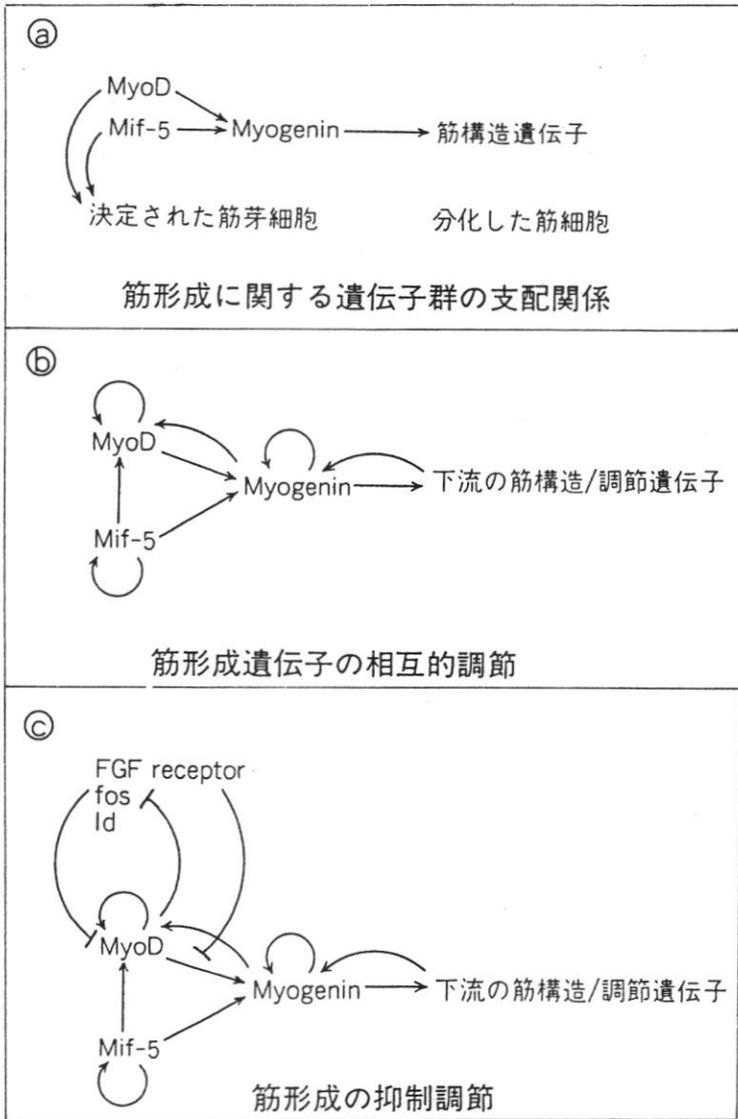


図3 筋決定遺伝子myogenic factor, (MyoD, Mif5, myogenin,) の筋発生分化時における発現調節と相互関係。a, 中胚葉性の幹細胞はMyoDとMif5の発現により将来筋細胞となることが決定された筋芽細胞となる。両者はmyogeninの遺伝子発現を誘導し、myogeninは多くの筋構造タンパク質の遺伝子群を発現させる。b, MyoD, Mif5及びmyogeninはそれぞれ自らの遺伝子の上流にエンハンサーとして結合し自らの発現の調節を増幅する。またこれらの3種類の筋決定遺伝子群は相互にその発現を増幅する。筋決定遺伝子により発現誘導される筋の構造遺伝子の発現もmyogeninの発現を増幅する。c, 筋形成の抑制因子である線維芽細胞成長因子 (bFGF) 受容体、c-fos原癌遺伝子はともにリン酸化を介して筋決定遺伝子myogenic factorの結合を抑制する。筋決定遺伝子myogenic factorは通常ダイマーで一定のDNAの配列に結合して遺伝子発現を増幅するが、Idも同じ配列を認識し結合することにより、筋決定遺伝子のダイマー化を妨害し、それらの発現を抑制する。MRF 4は成長後の遺伝子発現にかかわる。