

チタン電極バイオチャンバーによる人工骨髄造血巣誘導と
Wolff の法則の法則・ラマルクの用不用の法則の検証
— 実験進化学手法による脊椎動物三つの謎の解明 —

東京大学医学部口腔外科
西原 克成

Verification of Use and Disuse Theory by Means of
Artificial Bone Marrow Biochamber of Titanium Electrode
— Elucidation of Trilateral Riddles of Vertebrates
by Experimental Evolutionary Research —

Katsunari Nishihara

Department of Oral Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Key words : Biomechanics (生体力学), Evolution (進化), Immunity (免疫),
Hemopoiesis (造血巣), Biogenetic Law (生命発生原則),
Use and Disuse Theory (用不用の法則), MHC (主要組織適合抗原遺伝子
複合体), Hydroxyapatite (ハイドロキシアパタイト)

Trilateral research methods are developed by the author integrating morphology, molecular biology (physiology and biochemistry), and molecular genetics of remodeling by means of biomechanics. Through this research method the author develops artificial bone marrow chamber using bioceramics. The author notices that biomechanical stimuli are converted to wave dynamics of body fluid in organisms, which are in turn converted into streaming potential, after that gene expression of mesenchymal cells of skeletal tissue starts. In vertebrates we have trilateral riddles to be read, i. e., mechanisms of the evolution, immune system, and development of hematopoiesis in bone marrow in phylogeny as well as in ontogeny. Definition of the vertebrates is a chordata having bony backbone, with the various degree of ossification. Therefore, if we can synthesize cartilage or bone artificially, we can read the trilateral riddles by means of model experiments using these skeletal substitutes. The present research aims to prove the use and disuse theory by means of newly developed experiments, i. e., trilateral research methods. Lamarck proposed the empirical law of use and disuse theory as results of precise observation of the vertebrates. However, this theory has not been explained by means of molecular biology and molecular genetics. For this reason this theory has been disregarded in evolutionary science. The author can interpret the theory with molecular biology by means of biomechanics.

1. 2つの生体力学と生物の電気現象

Roux は1895年に生命発生機構学 *Entwicklungsmechanik der Organismen*¹⁾を創始した。これは、生命の発生と進化には、重力の作用が不可欠であるとの洞察のもとに考案されたものである。Roux は、Haeckel の個体発生と系統発生を学んだ後に医学を修め、進化の作用因を重力をはじめとする力学に求めた学者であるが、*mechanik* (機序・英語の *mechanisms* に相当する) という独逸語が機械論と誤訳され、今世紀に入ってこの学問は発展することができなかった。W. Roux の著書をひもとくと、すでに100年前に発生過程における生体の電気現象を中心に研究が進められている。生命体はすべて水溶性のゲルでできている。リモデリングに共軛したエネルギーの渦の回転する有機体が生命体である。従ってすべてはエレクトロンの流れと受け渡しで成立するはかない存在である。Roux はすでに重力と生体電気の深い関連性を認識していたのである。

今日の医工学をはじめとする生命科学の分野で扱われているバイオメカニクスは、米国の Fung 教授 (カリフォルニア大学) の創始したもので、動物の体を機械部品のようにバラバラに分解し、そこに工学理論を当てはめたものである。従っていたずらに細かいいうえに、重力をはじめとするエネルギーの作用が殆ど無視されていて、いくら細かく解析しても生命現象の謎とは無縁の局所の流体力学反応や、骨の応力分布状態が近似的に知られるのみである。当然このバイオメカニクスと生体電流とは無関係とされる。医学生に生体力学について質問すると、「細胞のズリ応力の話聞いたことがある」という答が返ってくるのみである。医学や生命現象のなかにこのバイオメカニクスやズリ応力がいかなる意義を有するのかについての位置づけが全く不明のまま講義を受けている。バイオメカニクスの先生が、講義で唐突にズリ応力を話すため、バイオメカニクスと言うと笑い出す者さえいる。余りにこまかい話で何故ズリ応力なの

かの説明がないからである。これに対して Roux のバイオメカニクスは、重力をはじめとする力学現象のみならず、生命発生の *mechanik* すなわち形態形成 (個体発生) と形態変容 (系統発生学=進化学) の機序の解明であるから、作用因としてすべてのエネルギーが含まれるのである。Roux の著した生命発生機構学誌 (1895年) の内容は、大半が生物電流に関するものである。形態学 (*morphologia*) の創始は1795年のことで、詩人で有名な Goethe による。これは「生命の形態と器官への命名と、形態変容の法則性の解明」と定義されている。これを受けてフランスの Lamarck が生物学を博物学から分離し、生物の精微な観察に基づいて進化学の経験的法則性として「用不用の法則」を樹立した。これには、重力作用に基づく力学等エネルギーが進化の作用因として入っている。このエネルギーを一定量個体に負荷すれば個体の形が二次的にベクトルに従って決まるというのである。このエネルギーが力学刺激に限られる場合を、脊椎動物では、Wolff の法則²⁾と呼ぶ。これは個体の全体ないし一部が反復性に動く時、骨格を流れる主応力線と重力 (引力) 方向との合成で体の形が決まるというものである。このエネルギーを何らかの方法で代を隔てて伝えれば、個体で生ずる変形を同じ遺伝形質のまま、代を隔てて伝えることが可能である。これが Lamarck の用不用の法則である。エネルギーが局所の器官を構成する細胞の遺伝子の引き金を直接引いて、力学等に従って形の改造、すなわちリモデリングが起こるためである。従って脊椎動物3つの謎である進化と免疫系の謎と骨髄造血の発生は、生命形態の発生と変容すなわち形態学・機能学 (生理・分子生物学) とリモデリングの遺伝子学とをバイオメカニクスで統合すれば、一気に解明されるのである。方法論としては「用不用の法則」(Lamarck の生体力学) と「生命発生原則 (Haeckel)」と *Bromechanics* (Roux) と現代の分子生物学・分子遺伝子学で解けるのである。著者はこれを統合して真正生命発生原

則とした。

今日エネルギーが工学・理学に正統に評価されていない。ことに生命現象は宇宙現象の最も高次の集約された反応系であるという認識がない。この視点から Einstein の統一理論を見直すと、相対性理論に熱力学が導入されていないことがわかる。今日、超伝導現象が統一理論から浮き上がっているが、熱力学を正統に導入すると、電子の物質中の速度と光の速度が温度の関数で変化することがわかる。従来は、時間の作用、重力の作用、温熱・電磁波の作用と空間の作用というクインテッセンスのうち4つを無視して質量のある物質だけで脊椎動物3つの謎を究明しようと空しい努力をしていたのである。これが真の唯物論である。基督教自然神学の世界では、質量のある物質以外のすべてのエネルギーは霊的現象として扱われていたのである。それでキリスト教神学の歪形のユートピア思想のマルクス唯物主義思想とダーウイン唯物主義思想の2つの妖怪が19世紀と20世紀に生まれたのである。これらをサイエンスと誤解したところに今世紀最大の悲劇があった。今日人類は20世紀の最後の年に至り漸くこれに気づきはじめた。

脊椎動物の進化の革命のうち、最大の作用因は、第2革命の脊椎動物の上陸で生ずる重力作用への対応による。この対応は、動物の血圧の上昇に変換され、これはさらに流動電位の上昇に変換される。一方、酸素の溶媒の水(1%)から空気(21%)への変換が同時に起こる。これらの環境因子の変化で、局所の骨格と皮膚・鰓器が遺伝形質が同じままで革命的に変容を遂げる。これが進化である。他の革命期に生ずる形の変化は、動物の身体の反復性の動かし方のベクトルと重力方向との合成で形が決まる変容である。つまりこれが用不用の力学である。

2. 生命現象と分子生物学

今日では、分子生物学が隆盛をきわめているが、この学問体系のなかでは生体電気のおさま

りが、はなはだ悪い。分子生物学には大きな見当ちがいがあるためである。その一つが生体力学と流体力学の失念であり、もう一つが生命現象の本質の見誤りである。分子生物学は波動力学の体系をたてたシュレーディンガーの著した「生命とは何か？」³⁾にもとづく、物理的手法による生物学研究である。生命現象の本質を「遺伝現象」と見て、若い物理学者が遺伝現象解明に用いた最も単純な系がバクテリアとファージの系であった。高等生命体の力学摂理である流体力学が無視できるほどに小さい系だったのである。手法だけが物理的であったため電気は一切排除された。流体力学のレーノルズ数が1以下の系を用いたのであるが、この系ではニュートン力学は成立しない。15000Gをかけても死なないのがバクテリアであるが、多細胞系の動物は5G~7Gで1日たりと生き永らえる事ができない。これは循環が保てないためである。生命現象の本質は、「リモデリングに共軛したエネルギーの渦すなわち代謝廻転」で、遺伝現象は代を隔てたりモデリングにすぎない。無生物の反応系は、リモデリングのないエネルギーの渦であり、時間の作用でagingする。多細胞系では、エネルギーの渦が外から作用する5G~7Gで止まってしまうのである。この外からのエネルギーを受けるのが脊椎動物では主に骨格系である。

エネルギー代謝の回転には質量のある物質と質量のない物質が同時に作用する。従来の医学では、質量のない物質すなわちエネルギーが物質として正當に扱われていなかった。リモデリングは細胞の遺伝子発現の引き金が引かれて起こる。この遺伝子発現が physicochemical stimuli によってコントロールされているから、半分は質量のある物質で、半分は質量のない物質すなわちエネルギーによってリモデリングをはじめとする遺伝子発現がコントロールされているのである。物理化学刺激が環境因子で、これにより体細胞の遺伝子の発現が、局所においてコントロールされているとなれば、話はすべて簡単

である。

形をコントロールする骨格系に、ある範囲内で反復荷重を負荷すると、荷重の主応力線方向と重力作用方向との合成で形が変化する。これが有名な Wolff の法則であり、力学刺激によって起こるリモデリングで形が変わる。すなわち、生体は軟体つまり水溶性の液体と弾性体でできているから、すべての力学刺激は液体の流動、つまり流体力学刺激に変換されこれがさらに流動電位に翻訳されると、これにより遺伝子の引き金が引かれて種々の機能が発現し、生体力学によるリモデリングが起こるのである。用不用の法則も、生体自身の動きを含めたバイオメカニクス刺激が引き金となって起こる遺伝子発現によることが明らかである。Wolff の法則は一代限りのバイオメカニクスによる変形の法則で、用不用の法則は代を隔てた変形のバイオメカニクスによる伝達であり、ともに個体の遺伝形質は同じである。リモデリングに共役したエネルギーの代謝廻転が生命現象であり、これが傷害されたものがいわゆる免疫病である。アインシュタインの光電効果の新解釈(1901年)がニュートン力学の世界観を変えたように、力学刺激のすべてが生体内で流体力学を介して電位に翻訳・変換され、その電位が細胞遺伝子の引き金を引いていたことが明らかとなり、生命科学の世界観は一変して生命現象の解明がやさしくなってきたのである。骨髄造血の発生の要因の解明により進化と免疫システムの謎も明らかとなりつつある。

3. 脊椎動物の物質的特徴

脊椎動物とは「骨化の程度にかかわらず骨性の脊柱を持つ脊索動物」⁴⁾である。つまり、コラーゲン・軟骨・骨がこの宗族の定義物質ということである。一方、この宗族にのみ特徴的なシステムは、呼吸系にある。腸管呼吸系がこの宗族にほぼ特有のものである。すべての生命体は、共通した特徴として水溶性コロイドの半閉鎖性の反応系より成り、半透膜で周囲環境より

境界されている。従って外界より均等に生命体に作用する酸素とエネルギー刺激に対応する呼吸系と刺激受容神経系は体表に発生する。神経系と呼吸系は、原始型ではほぼ共役して分化誘導が起こると考えられる。単細胞系の原生動物に始まる生命個体の体制が、多細胞系において再現される。脊椎動物と他の宗族との分岐の出発点は、皮膚に存在した呼吸上皮の、腸管内への移動にある。それ迄は苔虫類に見られる触手による皮膚呼吸である。こうして原索類のホヤ(ascidia)に見られる鰓の腸・鰓腸が発生する。これは触手補食から腸管補食への変化にともなう、酸素濃度の高い腸管内への呼吸上皮の移動か、腸上皮の酸素による呼吸上皮への分化誘導つまり化生であり、一種の力学対応による遺伝子発現と見られる。鰓腸の成立は、栄養とそれを燃焼する酸素とが、一本の腸管に統合された事を意味するから、生命体の本質であるエネルギー代謝の究極のかたちである細胞呼吸システムの効率化がこの宗族で完成する。細胞呼吸は間葉系遊走細胞の血液細胞を介して行うから、酸素と栄養による血液細胞の分化誘導が腸管で起こる。これが原索動物から原始脊椎動物まで、一環して腸管とその周囲と腸管に由来する器官で造血を行う脊椎動物の特徴なのである。脊椎動物の第二革命の上陸劇を経験した宗族だけは、腸管造血の一部が骨髄組織という骨格系に移る⁵⁾。腸管の脾臓から骨髄腔への造血系の移動の原因を究明すれば、脊椎動物の時間軸に沿った形態と機能の変容の法則が解明される。形態学の本義は「形態変容の法則性の解明」であるから、進化の法則の解明が形態学の真の目的である。前述のように、コラーゲンか軟骨か骨が⁶⁾、脊椎動物を規定する生体材であるから、この三者の一つが人工的に合成されれば、これを用いて脊椎動物の本質的現象を解明できるのである。これが脊椎動物のモデル研究である。脊椎動物の本質的現象とは、従来三つの謎と言われた、進化の法則と免疫システムと骨髄造血の発生のことである。今日合成されたヒドロキ

シアパタイトがあるから、この物を用いて骨髄造血の発生をモデル研究すれば、これらの謎は一気に解明される。何となれば、合成されたアパタイトを用いて哺乳動物において異所性（本来の骨髄組織以外で）に人工的に造血を発生させて、その要因を解析して明らかにすれば、これが進化の過程で脾臓から骨髄腔へと造血の場が移動する原因だからである。この人工骨髄組織発生装置が、人工骨髄チャンバーである⁷⁻¹¹⁾。次に人工骨髄チャンバーを用いて内骨格に骨髄を持たない軟骨魚類（原始脊椎動物）の筋肉内に移植して、人工的に造血巣が誘導される条件を明らかにすれば、進化の原因は実証されたと考えてよい。ヒドロキシアパタイトが合成された段階で脊椎動物の謎の解明のモデル研究がすでに可能となったのである。

4. 生命現象と宇宙の構成則

生命現象の本質は、代謝回転の渦の廻ることであるが、これはエネルギーによって遂行されるから、従って生命の反応系は、宇宙現象の最も高次の集約された反応系という事になるのである。従って宇宙の構成則を再度見直し、今日知られている物理現象のすべてを統一的に説明できる考えで、生命現象を素直に観察研究する必要がある。今日の生命科学には、空間の作用も時間の作用も、温熱エネルギーの作用も、重力作用も殆ど欠落しており、すべての現象を質量のある物質だけで解明しようと無駄な努力を続けているのである。それでダーウインの進化の空論や免疫の意味論といった目的論が横行するのである。宇宙は、時間と空間と質量のある物質と、重力をはじめとする力学エネルギーと、温熱電磁波動エネルギーの5つの構成要素（クイントエッセンス）の複合した複雑きわまりない現象系である。そして生命体は、固相・液相・気相と変化する物質の水溶性の固溶体に近いコロイドから成る反応系で、空間と時間と質量のある物質と二種類のエネルギーを占有してはじめて成立するはかない存在である。アインシュ

タインの相対性理論は、時間と空間が光をなかだちとして相対的關係にあるとするものであるが、有限のものを真空中の光速としたところにこの理論の誤りがある。熱力学を無視したために絶対零度という有限を見落としているのである。それで超伝導現象が現代物理学のなかにおさまらなくなっていたのである。最近のハーバード大学の実験では、 -273° 付近のナトリウム金属気体中の光速が、わずかに 17m/sec となってしまったという発表があったが、これも今の物理学におさまらない謎となっている。チェレンコフ光というのは、物質（質量のある）を通る光は真空中より速くなるというものである。今日質量のある物質も、質量の無いエネルギーも究極では等価であることが明らかとなっているから、光速が物質（エネルギーを含む）の影響を受けるのはチェレンコフ光から自明のことである。宇宙にはエネルギーの分布しない真空状態は、例外的にしか存在しないと考えられるから、アインシュタインの「真空中の光速」というのは、仮想の事になり、光速は、エネルギーによって速くも遅くもなるということである。 -273°C では、仮想真空中の光速の2000万分の1となる。光とは逆に電子は、常温付近（ -40°C ~ 200°C ）では 0.1mm/sec しか移動しないが、玉突き現象で秒速30万km近くを電気が流れる。これが -273°C では、2000万倍になるのである。これが超伝導現象なのである。ボルツマンの式をまつまでもなく、空間も時間も質量のない物質エネルギーであるから、エネルギー不変の法則から考えると、超低温と常温との間に相対性理論が成立するのである。アインシュタインの誤りの本質は、不変なものを光速としたところにあるが、温熱エネルギーの絶対零度のみが不変なのである。そして、 -273.15°C は、どんなにエネルギーをつぎ込んでも作ることはできない。つまり相対性理論は絶対零度で代表される熱力学の法則を基準として、時間と空間と光速と重力が互いに相対的關係にあるということである。従って、常温から -273°C の世界を眺め

ると、常温の1秒が2000万秒(231.5日)の長さになる。原子時計は、常温付近で正確であるが、6000°Cでは原子核が壊れて時計はすっ飛んでしまう。半減期も-273°Cでは極めて長くなる。時間というのは、限りなく熱力学に近似した性質のエネルギーということになる。すべての反応系は、時間の作用と空間の作用、重力作用と質量のある物質の作用と、さらに熱力学・電磁波動の作用を受ける。生命の時間は、水が固体となる程度の低温で可逆的に止めることができるが、凍結と解氷をうまくしないと可逆性が駄目になる。宇宙の構成則と正しい相対性理論に基づく正しい統一理論(Simple Theory)を導入して、脊椎動物の生命現象を人工骨髄造血巢のモデル研究によって究明すれば、容易に進化と免疫の謎が解明されるのである。

5. 進化の学問の方法論

従来の進化論は、ダーウィンの自然神学に則ったキリスト教世界の予定調和説の亜型に属する。人為選択の育種を神の手による自然選択に置き換えたのがダーウィン進化論である。ここには明確なエネルギーとしての時間の作用、空間の作用、重力など力学的作用がなく、温熱・電磁波動エネルギーの作用も明確に考慮されていない。ただ質量のある物質で成り立つ生命が、時の経過で漠然として淘汰という環境因子によって形が変わるとするものである。研究方法は、化石や現生動物の外形だけを見るもので、生物も細菌から海藻、草花から樹木、昆虫から棘皮動物、環形動物から脊椎動物までごちゃ混ぜで何をどのような研究してよいのやら分からなかった。脊椎動物も明確に解剖学的に器官の変容を観察し、その変容の法則性の解明を行うという研究は、19世紀末以後には途絶えてしまったのである。これはネオ・ダーウィニズムの名の下に Lamarck の用不用の法則と Haeckel・Roux の生命発生原則 (Biogenetic Law) や生命発生機構学 (Entwicklungsmechanik der Organismen)、生体力学 (Biomechanik) が20世

紀には殆ど完璧に否定されてしまったためである。進化とは何かと言えば、「開放系である生命体が時間の作用でリモデリングする時に周囲環境から取り込むエネルギーと質量のある物質の作用により、同じ遺伝形質のまま形を変えること」である。これが形態と機能の進化である。しかし遺伝子も時間の作用を受けるから、長期間経過すれば、生命体の変形の有無に関わりなく遺伝子が無目的にウィルスの感染(プロウィルス)やコピーミスで少しずつ変化する。これが分子進化である。分子進化は生命体の外形の形態の変化とは殆ど関連性がない。このように明確に進化学を定義づければ、自ずから研究手法が決まる。進化学の手法は次の2つによる。

- (1) Biomechaniks による Lamarck (1806) の用不用の法則の分子生物学的検証
- (2) Haeckel の Biogenetic Law (Recapituration Theory) (1865) への Roux の Biomechaniks (1895) の導入

これら Lamarck と Haeckel の研究には形態学・機能学(分子生物学)・遺伝子機能学の3者の統合 (Trilateral Research) による実験進化学手法を用いた検証が有効である。

6. 進化学(進化の起こる原因究明の学)の人工骨髄モデル研究による検証

以下3で述べた方法論に従って進化の原因の究明について述べる。

- (1) Lamarck の用不用の法則(1809)と人工骨髄モデル

用不用の法則とは、バイオメカニクスによる形態変容の法則のことである。用不用の法則は次の2部よりなる。

第一法則：すべての動物において、ある器官の頻繁で持続的な使用は(発達の限界を越えないかぎり)、この器官を少しずつ強化・発達させるとともに大きくし、これに比例した威力を付与する。他方、しかじかの器官を全く使用しないと、この器官はいつのまにか弱まって役に立たなくなり、しだいにその力を減じてついには

消滅する。

第二法則：ある種族が久しい以前より身をおいてきた状況の影響により、すなわちある器官の優先的な使用の影響およびある部位の恒常的な不使用の影響により、自然が個体に獲得させたあるいは失わせたあらゆるものは、獲得させた変化が雌雄に共通であるか、新しい個体を生み出したものに共通であるかぎり、自然は生殖によって新しく生まれた個体にこれを付与する。

彼はこの二つの法則をまとめて用不用の法則とした。これを「不動の真理」とし、「これを見過ごすことのできる者は、自ら一度も自然を観察したことのない者だけだ」とも述べている。この2つの法則でラマルクは自明のこととして「外的要因・内的要因を伝えることによって」という条件を記入することを省いてしまったことが、後世の誤った翻訳の源となったのである。第二法則の部分が独立して扱われ、しかも誤って「獲得形質の遺伝」として後世に翻訳されたのであった。用不用の法則とは、体の使い方(外的・内的要因を変化させる)つまりソフトの情報を次代に伝えるだけで体の変形をウオルフの法則によって次代に伝えることが可能であるということを表した法則のことである。

これを現代流に解釈してみよう。器官をある範囲内で使えば発達し、使わなければ萎縮してやがて消失する。この使い方というソフトの情報を次代に伝えさえすれば、同じ遺伝形質のまま発達か未発達かを伝えることができる。用不用とは、体のある特定の器官に特定の使い方、つまり偏ったエネルギーを発生させると、それに従って局所のリモデリングに際して、エネルギーに従って形が変わるといふものである。これは細胞のリモデリングに際して細胞遺伝子の引き金がエネルギーによってコントロールされているということなのである。しかもリモデリングの仕方も、遺伝子の発現の仕方もすべてそこに作用するエネルギーをはじめとする物質に影響されるのである。脊椎動物の第2革命の上

陸で骨髄造血巣が発生するが、これを用不用の法則で解釈し、これを応用して人工骨髄を開発した手法を説明する。水棲の原始脊椎動物のサメがデボン紀に汽水に取り残された状態は今でも簡単に再現できるから、実験的に再現した結果得られた所見を以下に記す。空気呼吸になっていないサメは、陸に上がると窒息しそうなりのたうち回る。その結果血圧が上昇し、鰓に残る水を介して空気呼吸が可能となり、同時に起こる流動電位の上昇で軟骨の骨化が起こる。のたうち回らないと、血圧が上がらず、自重で循環が止まり死ぬ。6分の1Gの水中から1Gの地上に出た時の重力対応は、血圧の上昇であった。これを実験で検証するには、水棲のアホートル(メキシコサンショウウオ)の幼形成体を陸上げさせて時期遅れに爬虫類型の成体に個体発生させて、骨格を比較すればよい。外鰓の消失に伴って著名な変態が起こるとともに、顎軟骨の融合と軟骨の骨化、骨髄腔形成と骨髄造血が起こる。用不用の法則では、汽水の干ばつによる強制陸上げが起こり、これが次代、次々に伝えられるとこれに正しく対応しさえすれば、軟骨の骨化と骨髄造血の発生が自動的に起こるのである。実験では哺乳類で力学刺激(血流や体液流)により、人工のアパタイトの雰囲気下で造血が生ずることを検証すれば、骨髄造血発生メカニズムの見当がつくのである。大型動物を用いて、殆ど動きのない皮下組織と常時動きのある筋肉内にアパタイト(HAP)多孔体とTCP多孔体を移植して造血・造骨を観察すればよい。

(2) 生体電流による造血系の誘導

成犬や成猿を用いて実験を行った結果、ともに皮下組織では異所性の造血と造骨は一切起こらない。それに対して成犬の背筋部や成猿の大腿筋肉内に移植したHAPやTCP多孔体には3か月以後から造骨と共軛した著明な造血巣の形成が確認された(図1)。一方、皮下のアパタイトにBMP(bone morphogenetic protein)というサイトカインを添加すると造血と造骨の形成



図1 HAP焼結多孔体を成猿の大腿筋肉内に移植して、11か月経過時のハイブリッド型に誘導された骨と造血巣筋肉細胞が筋膜と骨膜に化生し、HAPとともに骨と造血巣を誘導する。

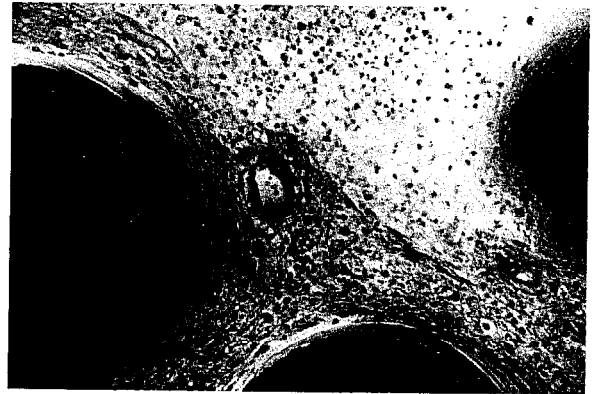


図2 チタン電極(10 μ A)を成犬の皮下組織に移植して、3か月経過時の組織標本リンパ球と白血球の誘導が観察される。

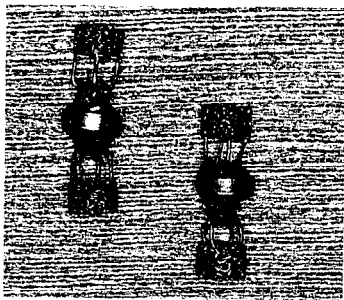


図3 サメの背筋部や成犬の皮下組織・脾臓内に移植したチタン電極 (5 μ A~10 μ A)



図4 成犬の脾臓内に移植したチタン電極 (10 μ A) 周囲の組織像, 造血組織が線維組織に変化している。

が認められたことから、心臓ポンプによる血流による流動電位だけではBMPがアパタイト人工骨格に付着する間葉細胞から生じないことが分かる。アパタイトに生理食塩水を流し、そこに生ずる流動電位^{12,13)}を測定すると10 μ Aから15 μ A程度であるので、皮下に10 μ Aの電流とともにHAP多孔体を移植すると筋肉内と同様に造骨と造血がアパタイトチャンバー内に発生する。一方、チタン電極(10 μ A)を成犬の皮下に移植すると白血球、リンパ球造血が起こる(図2)。また、ガラスウールにBMPを添加して皮下に移植すると造血・造骨が起こらず軟骨のみが形成されることが知られている。従っ

て、流動電位による造血と造骨の誘導はBMPの流動電位による誘導であり、誘導されたBMPがさらに細胞の遺伝子の引き金を引き、これにより造血と造骨が共軛して起こることが分かる。これらの一連のサイトカイン生産の連鎖反応のすべてが、細胞の遺伝子発現に由来することが分かる。細胞の遺伝子の引き金が流動電位によって引かれてBMPが発生するのである。細胞がなければBMPは軟骨までしか造らないがこの軟骨も周囲に存在する細胞の遺伝子発現で生産され、それが遠く細胞質のない部分にまで及ぶだけである。つまり用不用の法則は、力学刺激的作用により引き金が引かれることに

よって起こる局所の器官を構成する細胞の遺伝子発現によるということが明らかとなった。また、成犬の脾臓に $5\ \mu\text{A}$ から $10\ \mu\text{A}$ の電極(図3)を移植して3か月後に摘出して組織変化を観察すると、脾臓造血巣がコラーゲンの臄状になり、内臓内に線維性の組織の形成が観察された(図4)。用不用の法則の分子遺伝子学による解明で、体の使い方というソフトの情報を伝えることにより、同じ遺伝子質の動物の個体の形と機能の変化を次代に伝えられることが明らかとなった。

(3) 進化学と Roux の biomechaniks

脊椎動物の系統発生で最も劇的に体制の変化するのが第2革命の上陸劇である。この革命劇で鰓器の1つが肺に変容し、内骨格の軟骨が骨化し、造血巣の中心が腸管から骨髄へと移動する。個体発生と系統発生とを観察して、進化の過程で最も顕著に形態と機能の変容が生ずるのが鰓器である。他はコラーゲンが軟骨に変わりその軟骨が骨に変化したり(骨格)、骨性の皮歯が再びコラーゲンに戻ったり(皮膚・毛髪)するか、あるいは形が変化するだけである。従って進化の作用因を研究するには鰓器の変容か骨髄造血の発生が最適であるが、鰓器の変容は極めて多彩でとらえどころがない。すなわち、第1鰓腺は内耳になり、第2がワルダイエル扁桃リンパ輪(白血球造血巣)、第3、第4が上皮小体と頸洞、第4が胸腺、第6が肺である。そして心臓もホヤの原索類の成立と前後して鰓腸の動きによって誘導される鰓腸筋から成る。哺乳類は、顔面口腔を形成する殆どの筋群が、心臓と由来の同じ鰓腸平滑筋から成る¹⁴⁻¹⁶⁾。この様に多彩に変容する鰓器を進化の原因究明に用いるのは適していない。鰓器の変容は、鼻と口から入ってくる水中のエサと細菌・ウイルスと水中の酸素(1%含有)が、コロイドのエサと空気中の酸素(21%含有)と細菌・ウイルスに変化しただけで、これらの刺激に対応して鰓腺を形成する細胞の遺伝子発現が起こり、自動的にこれらの器官が誘導されるのである。つまり局所の器

官を形成する各細胞は、体のパーツすべてを形成できる遺伝子を備えているから、入ってくる質量のある物質や微生物、酸素や質量のない物質エネルギーが引き金となってこれらに対応する多彩な器官が、時間の作用すなわち、細胞のリモデリングに際してこれらに対する対応形態をとるのである。系統発生すなわち進化における形態変容は、時間の流れに従って生ずる環境因子という広義の生体力学の変化に対する用不用の法則に則った形の変化ということである。上陸劇を経験する前の原始型脊椎動物で現生のもは原索類(ナメクジウオ)、円口類(ヤツメウナギ)と軟骨魚類(サメとエイ)であり、これらの内骨格は軟骨しかない。サメは椎骨が一部アパタイト化しているが、軟骨性化骨で骨髄腔はない。造血系は、腸管の脾臓に存在する。哺乳動物で皮下移植では何も起こらないアパタイトやTCP多孔体に筋肉内の液性の流動を負荷すれば、異所性に造血・造骨がチャンバー内に誘導されることが明らかとなったが、系統発生の原始型にこれを応用すれば、異種性(本来その種には存在しない)に人工的に骨髄造血巣が誘導されるはずである。サメの心臓ポンプでは血圧が低いために軟骨細胞から骨組織と造血組織が分化誘導できないとしても、筋肉内にHAPやTCP多孔体を移植して、哺乳類と同様に造血と造骨が誘導されれば、サメの背筋の激しい運動のバイオメカニクスによる遺伝子発現が検証される。さらにチタン電極($10\ \mu\text{A}$)(図3)を移植して造血が起これば、一連の遺伝子発現が流動電位によることも検証されるのである¹⁷⁻²⁰⁾。ヌタウナギとサメ(ドチザメーTriakis)の背筋部にHAPやTCPを移植すると造血巣の誘導が観察された。サメでは、アパタイトでもチタン電極($10\ \mu\text{A}$)でもその周囲と、少し離れた脊柱の背側端に脊椎動物に特有の脊椎造血巣の形成が観察された(図5)。一方、アパタイトはタンパク質を安定化すると考えられることから、抗原性の著明な成牛の皮膚のコラーゲンとアパタイトを高圧・低温で焼結して人工軟骨を合成し、

これを前述したように成犬の筋肉内とサメの筋肉内に移植し、3か月後に摘出した結果以下のようなことが明らかとなった。サメでは、無機HAPとTCPと殆ど同様の組織変化で造血巣の誘導が観察された。抗生性のある組織がアパタイトで焼結され、徐放性に消化吸収され、細胞は異型性を増していたが、成犬では消化管粘膜に近似した人工軟骨の消化反応の組織像が観察されたが、臨床的にガンは完全に否定された。これにより、原始脊椎動物は組織免疫の遺伝子の引き金がかかれておらず、高等動物の胎生組織と同様に免疫学的に寛容となっていることを明らかにした。これによりサメの臓器が哺乳類に移植可能なことが明らかとなった。これらの研究で、組織免疫系においても系統発生と個体発生同ステージで、免疫寛容であることが明らかとなった。一方、呼吸系の鰓器の変容が酸素1%を含む水から21%含む空気に変換したときに発生するが、これと同時に起こる骨髓造血の発生は、原始魚類の苦し紛れののたうち廻りによる血圧の上昇により、自動的に起こるエネルギー代謝の飛躍的増大によるものである。これらの一連の動作と連鎖反応が、重力への対応結果である。個体発生における骨髓造血の発生は、胎生期の後半に起こるが、これは羊水に

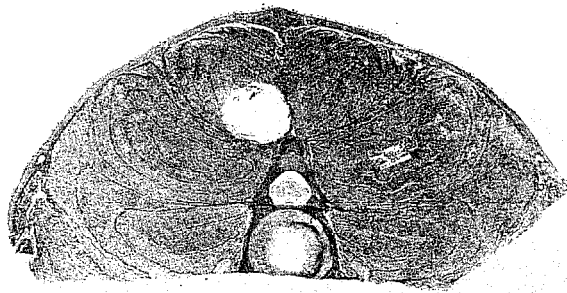


図5 チタン電極(10 μ A)(図3)を移植したドチザメ(Triakis)の4か経過時の切片標本骨髓を囲む軟骨の頂点に脊椎動物に特有の造血巣が誘導されている。

浮いていた胎児が成長に伴って母胎と密着し、浮力を失って重力が作用し、心臓の力が増大して血圧が高まった結果である。胎児は母胎の血圧に左右され、発生とともに血圧が高まり、この高まりとともに、胎児の運動が活発化する。上陸に相当する咽頭胚(pharyngula)期には上陸したサメと同様に胎児も激しく動くが、この激しい運動で鰓器の後端が含気性となるが、各宗族の個体発生の詳細な観察により、哺乳類の横隔膜に納まる肺と両生類・爬虫類・鳥類の内臓と共存する肺の形成は、出発点(発生時点)から異なることが明らかとなった。前者の軟骨魚類と考えられるネコザメ(Heterodontus Japonicus)は、歯がすでに哺乳類型でheterodontia(異形性歯)を持ち、心臓の位置と形も、背腹側に長い楕円形で、後者の代表のドチザメ(Triakis)の扁平のものとは異なる。前者を陸上げすると、囲心腔に連続する含気嚢がすでに背筋に沿って発生し(図6)、ここに鰓器が連続すると呼吸細胞への化生が生ずると考えられる。囲心腔の尾側底が横隔膜となるが、横隔膜神経こそは神経支配も囲心腔と完全に同じで腕(ヒレ)と心臓(迷走)と舌(舌咽)の神経とは頸神経叢で連繋を持つ。哺乳類の個体発生の切片標本の経時的観察で、肺が囲心腔内に伸びる様子が歴然と観察で

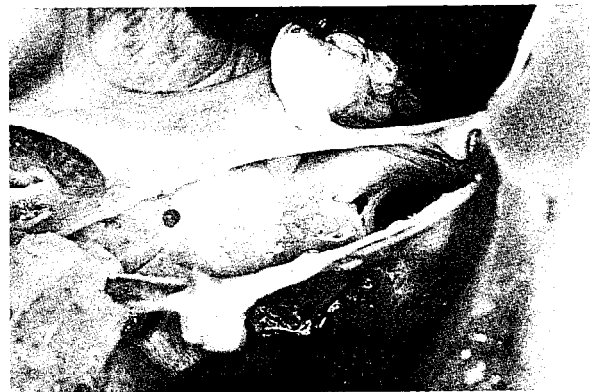


図6 ネコザメの囲心腔の尾側底に肺となる含気腔が左右一対認められる。哺乳類の肺に似てすでに右(図の右)が大きく、左が小さい。この囲心腔の尾側の底が横隔膜となる。図の上が尾側で肝臓、下が頭側で心臓

きる。囲心腔は、ヒレを動かすことで心臓が動くシステムであるから、のたうち廻って腕を動かすと肺が動く哺乳類のシステムは、肺の活動力が爬虫類型に比較して極めて大きくなる。それで骨髄造血が極度に発達し、哺乳類だけが関節頭に白血球造血巣が発生し、脈管系のいたるところにリンパ造血器が発生するのである。これに対して両生類・爬虫類・鳥類のコースをたどると考えられるドチザメ (Triakis) で代表される軟骨魚類は、homodontia (同型歯性) で、囲心腔が扁平で、上陸してできる肺は、心臓に付着して食道を背側に横切って腹腔に向かう。上陸後淡水に回帰した総鱗類が硬骨魚類となる。この肺も鰾に変容しているが、爬虫類型である。陸上げしたドチザメを解剖するとすでに両ヒレ

の腕に含気性の疎性結合組織が背筋部に連続して発生しており、ここに鰓腺が連続して肺が形成されると考えられる。個体発生でメキシコサンショウウオの切片標本を観察すると、肺は囲心腔に入ることなく食道を横切って背側に腹腔へ伸びる (図7)。アホロートルは人為的上陸により、水棲のエラが「用不用」に縮小しやがてエラ孔が耳管を残して塞がってしまう (図8)。

7. 臨床系統発生学

脊椎動物の3つの謎は、骨髄造血の発生の原因 (流動電位の高まりによること) の究明により大半が解明された。進化の原因と免疫のシステムの謎が骨髄造血の発生で明らかとなったのは、この発生が脊椎動物の進化の第二革命で起こるから、進化の最大エポックの原因が明らかとなるのである。そして造血とは、細胞レベルの消化力すなわち、免疫力の源の細胞を造ることだから、免疫システムも解明されるのである。特に人工軟骨を用いて解明された、原始脊椎動物の免疫寛容性は、組織免疫のMHC (major histocompatibility antigen complex) の遺伝子を軟骨魚類は持っているものの、哺乳類の胎児

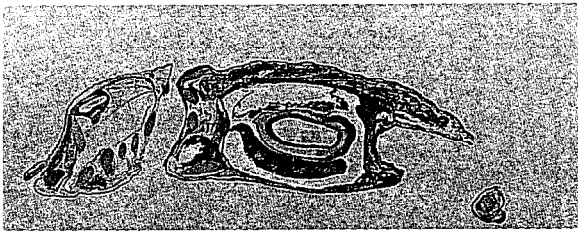


図7 両生類の肺は気管が囲心腔に接し、消化管 (食道) を背側に横切って胃腸の背側に腹膜まで伸びて横隔膜がない。

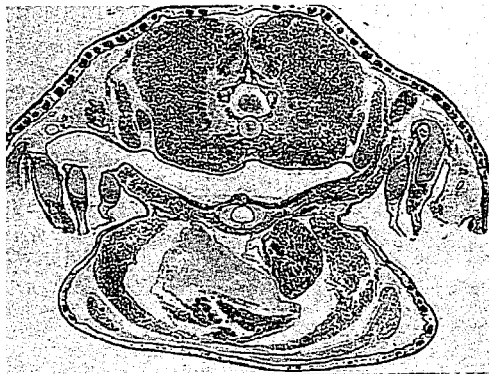


図8-A

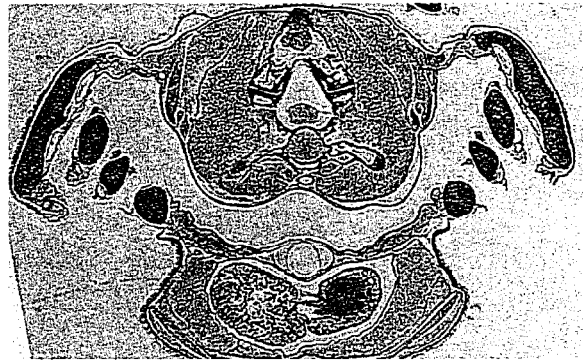


図8-B

図8-A 陸上げ後2週間経過時のアホロートル

アホロートルの幼形成体を陸上げすると、徐々に外鰓が縮小し、心臓も縮んでくる。

図8-B 陸上げ後1か月で外鰓は消失し鰓孔がゆっくり融合してくる。心臓も引き締まって血圧が高まり、肺は囲心腔には入らず、気管のみが囲心腔に接して形成される。

と同様に蛋白質の形成がないことが明らかとなった。HLA (human leucocyte antigen) と呼ばれる哺乳類のMHCは、遺伝子の機能の発現が重力作用に対応した血圧上昇で生ずる流動電位の高まりにより、骨髓造血の成立と同じ要因で起こる白血球膜の蛋白質の誘導現象であった。これにより、今日隆盛をきわめる「自己非自己の免疫学」が、目的論的解釈による誤りであることも明らかとなった¹⁷⁻²⁰⁾。免疫力とは細胞レベルの消化力のことで、抗原抗体反応も消化の様態にすぎない。免疫力を障害する因子が免疫病の原因となるが、栄養失調や大気汚染のほかは、免疫病の原因は質量のないエネルギー、つまり生体力学である。つまり体の使い方(バイオメカニクス)の誤りで、用不用の法則に則って発生する病気が免疫病である。個体発生における系統発生の大略の現象も、発生過程の胎児の動きのバイオメカニクスによる。従ってヒトの胎児の10か月間の母胎環境は、デボン紀以降の地球環境と同等とみるべきである。これが臨床系統発生学である。特にヒトの受胎後32日から38日の6日間がデボン紀の上陸期に相当するから、この時の母胎の酸素不足で、古代魚の心臓を持った奇形胎児が発生することがある。母体が立位、座位を続けて睡眠不足となるだけで、胎児の酸素不足を来し内臓奇形が生ずる怖れがあることを知るべきである。用不用の法則を一代限りで骨格系の力学対応の形態に限って扱ったものがWolffの法則である。これも骨や軟骨・筋肉を形成する間葉細胞がリモデリングする際にエネルギーの作用(生体内で電流に変換される)を受けて変形するという法則である。生体力学刺激により、局所の骨格系の細胞の遺伝子発現で起こるリモデリングの様式である。

本研究は、平成9年度文部省科研費重点領域(1)創発システム(領域番号:264)「新しい進化学理論の実験による探索—脊椎動物の力学対応進化学の実験系の確立—」と同基盤研究(A)

(1)(課題番号:09309003)「人工骨髓の開発・実用化と免疫学の新概念確立に関する研究」の助成による。

引用文献

- 1) Roux, W. : Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismus. Leipzig, 1895.
- 2) Wolff, J. : Ueber die innere Architektur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachstum. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, Virchöws Archiv, 50: 389-453, 1870.
- 3) シュレーディンガーE (岡小天, 鎮目恭夫訳): 生命とは何か. 岩波書店, 東京, 1951.
- 4) Halstead L. B. (田隅本生 監訳): 脊椎動物の進化様式. 法政大学出版局, 東京, 1984, 46, 61
- 5) 田中康一: 造血と静脈—造血機構の本態についての考察—. 最新医学, 33: 1186-1201, 1957.
- 6) 須田立雄, 小沢英浩, 高橋栄明: 骨の科学. 医歯薬出版, 東京, 1987, 23-26
- 7) 西原克成, 丹下 剛, 松田良一, 田中順三, 広田和士, 樺沢 洋: 人工骨髓造血巢の誘導実験と新しい免疫系の概念—原索類・円口類・軟骨魚と哺乳類の消化系・造血系の研究比較—. 日口診誌, 9(2): 217-231, 1996.
- 8) 西原克成, 丹下 剛, 松田良一, 瀬野久和, 梁井 皎, 藤井和子, 田中順三, 広田和士: 実験進化学手法によるハイブリッド型人工器官の開発と新しい免疫学の概念. 人工臓器, 25(3): 753-758, 1996.
- 9) 西原克成, 田中順三, 広田和士: 実験進化学手法による力学対応進化学の検証. 日口診誌, 9(2): 232-249, 1996.
- 10) Nishihara, K., Tange, T., Tokumaru, H., Yanai, A., Hirayama, Y. : Study on developing artificial bone marrow made of sintered hydroxyapatite chamber. Bioceramics, 5: 131-138, 1992.
- 11) 西原克成: 骨の生体力学特性と生体電流および遺伝子発現. BME, 9(5): 2-10, 1995.
- 12) Pollack, S. R., Salzstein, R., Pienkowski, D. : The electric double layer in bone and its influence on stress-generated potentials. Calcif Tissue Int, 36: S77-S81, 1984.

- 13) Pollack, S. R., Petrove, N., Salzstein, R., Brankov, G., Blagoeve, R. : An anatomical model for streaming potentials in osteons. *J Biomechanics*, 17(8): 627-636, 1984.
- 14) 三木成夫：サンショウオに於ける脾臓と胃の血管 — とくに二次静脈との発生学的関係について。 *Acta Anat Nipp*, 38:140-155, 1963.
- 15) 三木成夫：脾臓と腸管二次静脈との関係 — ニワトリの場合 —。 *解剖学雑誌*, 40:329-391, 1965.
- 16) 三木成夫：胎児の世界。中央公論社，東京，1983.
- 17) Nishihara, K., Tanaka J. : Successful development artificial bone marrow biochamber using bioceramics by means of experimental evolutionary study. *CIMTEC '98*, June 14-19, 1998, Florence, Italy, Abstracts of CIMTEC '98:274, 1998.
- 18) Katsunari Nishihara : On the evolution of the spine in vertebrates. 5th Meeting and Seminar on Ceramics and Tissues, October 1-3, 1998, Faenza, Italy
- 19) 西原克成：重力対応進化学。1999 南山堂
- 20) Katsunari Nishihara, Junzo Tanaka : Successful Development artificial bone marrow biochamber using bioceramics by means of experimental evolutionary study. 9th Cimtec-World Forum on New Materials Symposium 6-Materials in Clinical Applications P. Vincenzini (Editor) Techna Srl, 1999, 353-364