

## 人工骨髄チャンバーを用いた実験進化学手法による脊椎動物の謎の解明

西原 克成\*

## 要旨

脊椎動物を規定する物質的根拠からこの宗族の進化という現象を観察すると、最も劇的な体制の変化が進化の第二革命の上陸において発生していることが明らかとなる。この変化は主に呼吸系、骨格系、皮膚において生ずるもので、この変化の原因を宇宙を構成する構成則から考慮すると、時間と空間と質量のないエネルギーおよび、質量のある物質によって同じ遺伝形質のまま形態と機能が変化することが明らかとなる。用不用の法則と生命発生原則に、分子遺伝子学と生体力学を導入し、この第二革命で発生する骨髄造血の人工モデルを用いて進化の法則について検証したので解説する。

## 1. 脊椎動物の特徴と生体材料

脊椎動物とは何かと言えば、その定義は「骨化の程度にかかわらず骨性の脊柱を持つ脊索動物」である<sup>1)</sup>。つまり生体材料の観点からこの動物を見ると、コラーゲンか軟骨・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はば特有のものである。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。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<sup>2)</sup>。これは触手捕食から腸管捕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ことを意味するから、生命体の本質であるエネルギー代謝の究極の形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<sup>2)</sup>。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は、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うつ

る<sup>3-5)</sup>。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。前述のように、コラーゲンか軟骨か骨が、脊椎動物を規定する生体材であるから、この3者の1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3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、これ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<sup>6-13)</sup>。何となれば、合成されたアパタイトを用いて、哺乳動物に異所性(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。次に人工骨髄チャンバーを、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。

## 2. 生命現象とは何か

今日隆盛を極める細菌や哺乳動物の培養細胞を用いた分子生物学と多細胞系の動物学とは、本質的な違いがある。前者は微小なためにレーノルズ数が1以下となり、15000Gでも10万Gでも生きているが、多細胞系動物は5Gから7Gで死ぬ。循環系がGの作用で止まるためである。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。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ことになるのである。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

1999年9月2日受付

\* 東京大学・医学部口腔外科

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

キーワード：人工骨髄チャンバー、実験進化学手法、生体力学、脊椎動物、用不用の法則、生命発生原則、ヒドロキシアパタイト、分子遺伝子学

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)の複合した複雑極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2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。熱力学を無視したために絶対零度という限界を見落としている。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、 $-273^{\circ}\text{C}$ 付近のナトリウム金属気体中の光速が、わずかに $17\text{m/sec}$ となってしまうという発表があった。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、仮想のことになり、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。 $-273^{\circ}\text{C}$ 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( $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ )では $0.1\text{mm/sec}$ 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 $-273^{\circ}\text{C}$ 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。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 $-273^{\circ}\text{C}$ 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、 $6000^{\circ}\text{C}$ では原子核が壊れて時計はすっ飛んでしまう。半減期も $-273^{\circ}\text{C}$ 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。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生体材料を用いた人工骨髄造血系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。

### 3. 進化の学問的方法論

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(プロウイルス)

やコピーミス(突然変異)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、自ずから研究方法が決まる。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。

### 4. 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。用不用の法則は第1法則と第2法則よりなるが紙面の都合で省く。

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 Wolff 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。器官の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、それによ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うものである。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言うことなのである。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。脊椎動物の第二革命の上陸で骨髄造血系が発生するが、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。空気呼吸になれていないサメは、陸に上がると窒息しそうになりたうち回る。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<sup>14,15)</sup>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, 骨髓腔形成と骨髓造血が起こる. 用不用の法則では, 汽水の干ばつによる強制陸上げと洪水が繰り返され, この天変地異が次代, 次々代に際限なく繰り返されると, これらに正しく対応しさえすれば, 軟骨の骨化と骨髓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, 骨髓造血発生のメカニズムの見当がつくのである. 大型動物を用いて, 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. 成犬や成猿を用いて実験を行った結果, と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. 一方, 皮下のHAP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ることが分かる. アパタイトに生理食塩水を流し, そこに生ずる流動電位を測定すると $10\mu A$ から $15\mu A$ 程度であるので, 皮下に $10\mu A$ の電流とともにHAP多孔体を移植すると筋肉ないと同様に造骨と造血がHAPチャンバー内に発生する. 一方, チタン電極( $10\mu A$ )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. 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 $5\mu A$ から $10\mu A$ の電極を移植し, 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腱状になり, 内臓に線維性の骨格組織が観察された. 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や生体力学刺激の負荷を伝えることにより, 同じ遺伝形質の動物の個体の形と機能の変化を次々に伝えられることが明らかとなった.

## (2) HaeckelのBiogenetic LawへのRouxのBiomechanicsの導入

進化の作用因を研究するには鰓器の変容が骨髓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. 上陸劇を経験する前の原始型脊椎動物

で現生のは原索類(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, 軟骨性化骨で骨髓腔はない. 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加重すれば, 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)に人工的に骨髓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( $10\mu A$ )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. ヌタウナギとサメ(ドチザメ-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<sup>7,11,13)</sup>. サメでは, HAPでもチタン電極( $10\mu A$ )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<sup>11~13)</sup>(図1). 一方, アパタイトは蛋白質を安定化すると考えられる



図1 ドチザメの背筋部にHAP・TCP多孔体かTi電極( $10\mu A$ )を移植すると筋肉内のほかに脊柱の背側頂の軟骨に類骨化と共軛した造血巣が3か月後に誘導される. これはヒヨコの造血巣に酷似しており, 染色性以外には区別できない.

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<sup>11,12)</sup>。抗原性のあるコラーゲンがアパタイトで固定され、成犬では徐放性に消化吸収され、細胞は異型性を増していたが、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<sup>13)</sup>。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引かれておらず、高等動物の細胞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あきらかとなった(図2)。これらの研究で、組織免疫系においても系



図2 ラットにドチザメの皮膚を移植すると生着し、やがてサメ皮は脱落するが、サメの皮下組織をガイドとしてラットの上皮が伸びて来てやがて皮膚創が閉鎖する。

統発生と個体発生の同ステージで、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髄造血の発生は、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髄造血の発生は、胎生期の後半に起こるが、これは羊水に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、発生時点から異なることが明らかとなった(図3)。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、内耳となる *Spiracle* (空気孔)の構造も心臓の位置と形も、背腹側に長い楕円形で、後者の代表のドチザメの扁平のものとは異なる。前者には、囲心腔に連続する含気嚢がすでに背筋に沿ってあり、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で代表される軟骨魚類は、*Homodontia* (同型歯性)で、囲心腔が扁平で(図3)、上陸できる肺は、心臓に附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鯨類が硬骨魚類となる。この肺は鰓に変容しているが、爬虫類型である。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おり、ここに鰓腺が連続して肺が形成されると考えられ、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4)。

## 5. 脊椎動物の謎の究明と医学

脊椎動物の3つの謎は、骨髄造血の発生の原因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



図3 ドチザメの心臓はヒレにつながる軟骨で腹側を覆われた二重の囲心腔という筋膜に囲まれている。腔は気体で満たされ、ヒレを動かすと心臓が動くようになっている。ネコザメは外側の囲心腔に肺となる小嚢が左右二対(左が小さい)存在し、ここに肺が形作られると外側の筋膜が横隔膜となる。ドチザメは囲心腔の外側のヒレと腹腔の間にやがて肺となる腔が存在する。

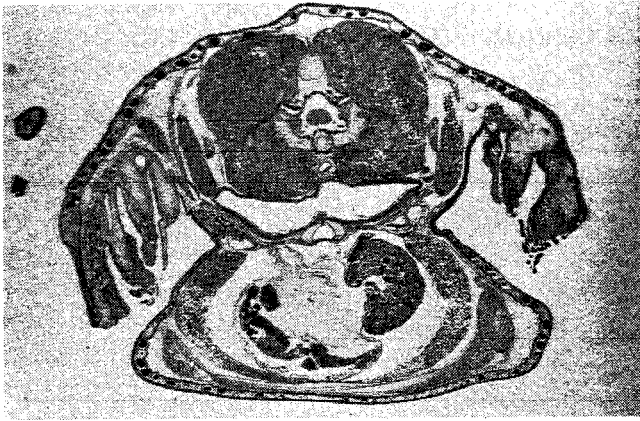


図4 陸上げ途中のメキシコサンショウウオ(アホロートル)の心臓は徐々に縮小し重力に対応する。囲心腔に接して気管が発生し、食道を背側に向かって横切って肺は尾側に伸びるから横隔膜が形成されない。

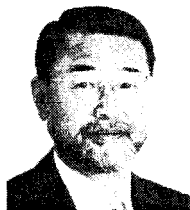
血圧上昇で生ずる流動電位の高まりにより、骨髄造血の成立と同じ要因で起こる白血球膜の蛋白質の誘導現象であった。免疫力とは細胞レベルの消化力のことで、抗原抗体反応も消化の様態にすぎない。免疫力を障害する因子が免疫病の原因となるが、栄養失調や大気汚染のほかは、免疫病の原因は質量のないエネルギー、つまり生体力学である。つまり体の使い方(バイオメカニクス)の誤りで、用不用の法則に則って発生する病気が免疫病である。個体発生における系統発生の大略の現象も、発生過程の胎児の動きのバイオメカニクスによる。従ってヒトの胎児の10か月間の母胎環境は、デボン紀以降の地球環境と同等とみるべきである。これが臨床系統発生学である。特にヒトの受胎後32日から38日までの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<sup>2)</sup>。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が、立位では骨髄造血が止まり、母胎が酸素不足となるためである。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を受けて変形するという法則である。局所の骨格系の細胞が生体力学刺激により、遺伝子発現して起こるリモデリングである。

本研究は、平成9年度文部省科学研究費基盤研究(A)(1)(課題番号:09309003)「人工骨髄の開発・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。

#### 参考文献

- 1) Halstead L. B. (田隅本生 監訳) : 脊椎動物の進化様式, 46, 61, 法政大学出版局(1984)
- 2) 三木成夫: 胎児の世界, 中央公論社(1983)
- 3) 三木成夫: サンショウ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)

- 4) 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)
- 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) 西原克成, 丹下 剛, 松田良一, 田中順三, 広田和士, 樺沢 洋: 人工骨髄造血巣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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Kastunari Nishihara, Tsuyoshi Tange, Hizuru Tokumaru, Akira Yanai, Yasuhiko Hirayama: Study on developing artificial bone marrow made of sintered hydroxyapatite chamber, Bioceramics, 5, 131-138 (1992)
- 10) 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)
- 11) Nishihara, K. and Tanaka, J: Successful Development Artificial Bone Marrow Biochamber Using Bioceramics by Means of Experimental Evolutionary Study, P. Vincenzini (Editor): Materials in Clinical Applications, 353-364, Techna Srl (1999)
- 12) Nishihara, K: On the Evolution of the Spine in Vertebrates. 5th Meeting and Seminar on Ceramics and Tissues, October 1-3, 1998, Faenza, Italy, in print.
- 13) 西原克成: 重力対応進化学, 南山堂(1999)
- 14) Pollack, SR., Salzstein, R. and Pienkowski, D: The Electric Double Layer in Bone and its Influence on Stress-Generated Potentials, Calcif Tissue Int, 36, S77-S81 (1984)
- 15) Pollack, SR., Petrove, N., Salzstein, R., Brankov, G. and Blagoev R: An Anatomical Model for Streaming Potentials in Osteons, J Biomechanics, 17 (8), 627-636 (1984)



西原克成 (にしはら かつなり)

1971年東京大学大学院(医)修了。同年医博。現在、東京大学医学部口腔外科講師。科技厅無機材研客員研究官、順天堂大学・北海道大学・九州大学大学院・広島大学大学院・岐阜大学非常勤講師を歴任。顎顔面バイオメカニクス学会理事、日本人工臓器学会・日本機会学会・日本口腔科学会会員。口腔科臨床医学、バイオメカニクス、免疫工学、力学対応進化学、実験進化学手法による人工臓器の開発に従事。第32回日本人工臓器学会で「人工骨髄造の開発」研究でオリジナル賞1位。主な著書に「顔の科学」、「生物は重力が進化させた」、「重力対応進化学」(南山堂)。

## 原始脊椎動物の器官発生と人工臓器

西原克成／にしはらかつなり  
 東京大学大学院医学系研究科口腔外科

脊椎動物は“骨化の程度にかかわらず骨性の脊柱をもつ脊索動物”で、特徴的器官は栄養摂取の腸管系に鰓腸・肺呼吸システムが取り込まれていることである。生命現象とは、エネルギー代謝と共役したりモデリング（新陳代謝）によって老化を克服するシステムのことで、個体丸ごとのリモデリングが遺伝現象である。

### ■脊椎動物のリモデリング

皮膚呼吸が原則のほかの動物と異なり、脊椎動物は栄養吸収系と呼吸系が腸管で一体化している。リモデリングの素材の栄養摂取とエネルギー代謝の中心となる呼吸が一体化していることは、生命現象の本体が腸管にあるということである。多細胞動物の基本体制は外胚葉・中胚葉・内胚葉よりなり、内外上皮が細胞膜で連続して神経系をつくり、膜性の電位で同じ遺伝形質をもつおびただしい数の細胞の形と機能を全体のなかで存在する位置に従って制御している。一方、間葉細胞群は心腎腸管系を中心とした動く筋肉・骨格・血液-遊走細胞システムで、おもに流動電位によって全細胞のエネルギー代謝とリモデリングが制御される。骨がこの集簇を決める物質であるから、この鉱物質のヒドロキシアパタイト（アパタイト）が合成されれば、これを用いたモデル研究で、この集簇の器官発生の謎を究明することができるはずである。その方程式は“骨と腸管呼吸との関連性を示す造血器官の発生の原因因子を合成アパタイトを用いたモデル研究で明らかにする”ことである。

このモデル研究として開発したのが、人工骨髓造血チャンバー（図1）と人工歯根であり、ともにアパタイト製とチタン製とがある。骨髓造血と釘植歯の発生はこの集簇の進化と並行して、それぞれ脊椎動物の進化の第二革命の上陸と第三革命の哺乳動物の誕生を機に起こる。これらの発生す

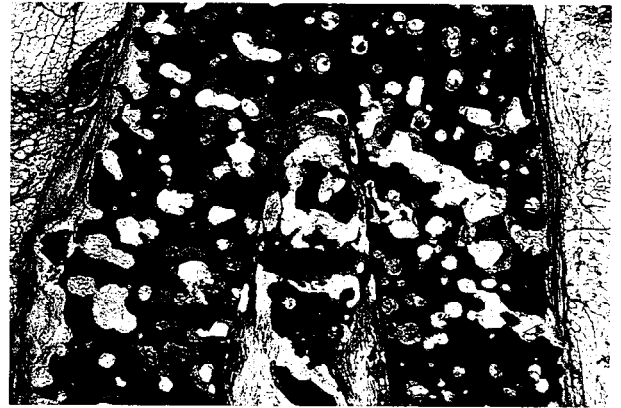


図1 アパタイト人工骨髓チャンバー  
 皮下組織に入れると反応がないが、筋肉内に移植すると造血と共役した造骨がアパタイト周囲に発生する。

る原因因子が何であるかを究明すれば、進化の起こる原因が明らかとなる。人工の骨格器官を種々の動物の組織に移植し、重力エネルギーを負荷して生体がこれに対応すると、各器官に進化の過程で発生する高次機能の骨芽細胞と骨髓造血細胞、セメント芽細胞を誘導することができる。これは動物の動きが、重力作用下では生体内ですべて流動電位を伴った流体力学に変換され、この電位によって骨格・筋肉系間葉細胞の遺伝子の引き金が引かれて、異所性または異種性にBMP（bone morphogenetic protein：骨誘導蛋白質-サイトカイン）が誘導され、進化の過程で発生する造骨・造血細胞やセメント芽細胞の誘導が起こるのである。一連の研究でハイブリッド型に高次機能細胞を誘導する人工器官が世界ではじめて開発され、同時に進化が動物の重力への対応で起こっていることを検証した。

### ■原始脊椎動物の進化の過程

重力進化学として、脊椎動物の進化の革命紀は以下のように書き改められた。

① 革命の揺籃期：皮膚呼吸を行う苔虫類（翼鰓類）から原索類のホヤが分岐する。

② 原初の革命：単体節のゲノムサイズ7（哺乳類のゲノムを100とする）のホヤの三倍体（ゲノムサイズ18）の鎖サルパ型のホヤが頭進を続けると、用不用の作用で古代ヤツメとなる。

③ 第一革命：古代ヤツメの4倍体がゲノム72の古代魚になる。これが代謝の活性化と呼吸の進展に伴って軟骨性の楯鱗と歯がアパタイト化して

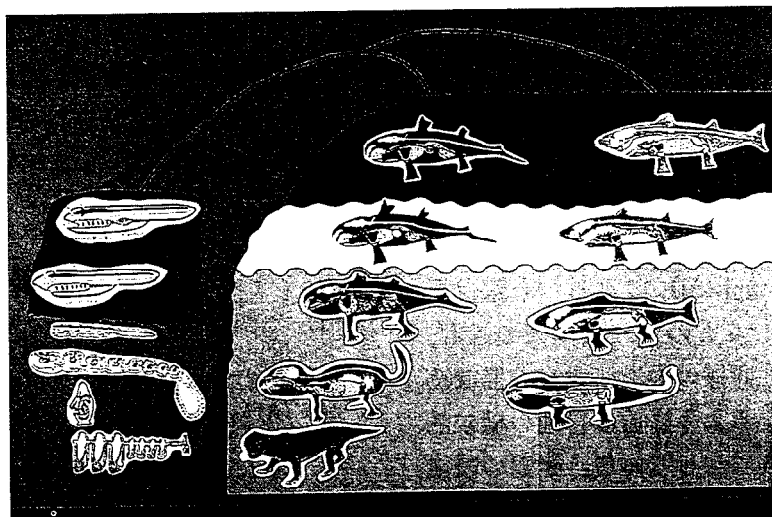


図2 重力進化による新しい系統樹 (西原原図)  
肺の形成が爬虫類と哺乳類では異なる。

棘魚類が誕生する。

④ 第二革命：重力作用が6倍になり、これに対応すると形が変化して代謝が活性化する。酸素が1%から21%に増えて代謝が飛躍し、水が重量にして1/1,000の空気に変わり、流体の抵抗の減少で形と代謝が変化する。鰓器が大きく変化し、内骨格のアパタイト化で血管の誘導が起こり、血管の発生と共役して自律神経系（交感）と錐体路系が発生する。皮膚の楯鱗もカルシウムが抜けて蛋白質のみとなる。これらはすべて用不用の作用による間葉細胞、外胚葉・内胚葉細胞の化生（metaplasia）による。これがラマルクの法則の分子生物学的解明である。

ここで、重力と時間の作用で原始系から高等動物の器官がどのように系統的に発生するかを、円口類のヌタウナギとヤツメウナギ、軟骨魚類のドチザメ (Triakys) とネコザメ (Heterodontas) の比較で観察し考察してみよう (図2)。

現存でもっとも古い体制をとる円口類がヌタウナギで、7つの鰓腺がすべてグニャグニャと心臓のように動く。鰓腺は前から順に小さくなり8番目の鰓腺は左右が寄ってひとつとなり、これが心臓となっている。心臓と鰓腺は同じ由来であることがこれでわかる。ヤツメウナギの鰓は硬骨魚類に似て骨格があり、動きも扇状になっている。

つぎの棘魚類の後裔の軟骨魚類ではドチザメと

ネコザメを比較すると、前者の心臓が小さく、頭進で胸腺と肺が慣性の法則で取り残されると、肺は囲心腔を避けて骨盤域にまで達するのに対し、後者の心臓が大きいため胸腺と肺が囲心腔に入り込んで後進する。サメには動かない舌があり、鰓弓軟骨が集まって鰓を動かす筋肉が舌を形成する。心臓が鰓筋由来であるから囲心腔の尾側底までがサメでは舌ということになる。

第二革命では代謝の飛躍的な増加と軟骨のアパタイト化で体節性の血管が交感神経とともに発生し、同時に大脳の前運動神経の錐体路系が発生する。このとき、心・脳・肝・腎に栄養動脈が発生する。上陸で鰓が廃用すると鰓弓が用不用の法則で消失し舌は呼吸筋のみとなり、交感神経系と錐体路の支配を受けるようになる。舌の運動のうち、言葉の発声が120%交感神経性であるのはこのためである。頭進では重力による慣性の法則により、一定速度で走る物体内で、消化や代謝に時間のかかる器官が徐々に速度と時間の関数で肛（尾）側に移動する。これが内臓の後進である。第一鰓腺は圧力振動センサーで頭進とともに前に移動して内耳となる。第二鰓腺は空気や食物の水分と接して、M細胞のように細菌やウイルスをつかまえてIgAをつくるシステムの扁桃となる。細菌があまりに多く取り込まれると白血球がこれを全身に播種する。第三・第四鰓腺由来の上皮小体・頸

洞・胸腺は外胚葉性の鰓孔と内胚葉性の鰓腺との複合器である。第五が鰓後腺となる。第六鰓腺は空気の抵抗力と嚥下筋運動によって後進する。

これらの変化は、上陸で21倍になった酸素と6倍の重力作用に対応した血圧の上昇と、水から重量にして1/1,000の空気に対する細胞の反応であり、すべて化生 (metaplasia) による。心臓は早い時期の鰓腺の合体したもので、上陸後の舌も、鰓弓がぬけると心筋と同様の平滑筋由来の横紋筋となる。牛タンでわかるように舌は普通の横紋筋とは異なり心筋のようになっている。鰓器の最後端の心臓に連続してひも状に背筋につづく腎があるが、哺乳動物では胸腺と肺が囲心腔に入るためにその尾側底が横隔膜となり、著しく後進する。その結果、ひも状の腎が圧縮されてそらまめ型に

なる。これも哺乳類だけである。原始型では腎も副腎も鰓器の間葉器官として鰓器に存在していた造血器の一つである。それでヒトの腎に今もエリスロポエチンができるのである。

## 文献

- 1) 文部省科研費報告書：「人工骨髄の開発と実用化—ハイブリッド型免疫器官・人工骨髄造血巣誘導系の実用開発—」平成7～9年度 基盤研究(A) (1) 07309003.
- 2) 文部省科研費報告書：「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—」平成8～9年度 重点領域(1) 創発システム 08233102.
- 3) 文部省科研費報告書：「人工骨髄の開発・実用化と免疫学の新概念確立に関する研究」平成9～12年度文部省科研費 基盤研究(A) (1) 09309003.