



# Vision

## 真の生理学の確立を

順天堂大学名誉教授

小川 靖 男

昨年（2006年）筋研究の2人の大先達を相次いで喪った。7月に恩師江橋節郎先生、11月に名取礼二先生です。お二方のご業績については既に追悼文に詳しく記されていますので改めて述べる必要もありません。ここでは私が強く印象づけられたお言葉を記します。私が大学院に入学したときに江橋先生から頂いた忠告は以下のようなものでした。「physiology, 就中 general physiology を勉強しなさい。生化学など in vitro の研究をしていると現象の発現機構について大変興味深く魅力的なものがあるが、それが生体内で実際に起こりうる現象か否かの判別が容易になるから。」また或る時は「physiology での所見をカンニングしながら研究が正しい方向に向かっているかをチェックすることが大切である。」とも仰っておりました。一方、名取先生がご講演の折に漏らされた以下のお言葉に衝撃を受けました。「生体を擬することはできない。だいいち生体と同じ濃度にタンパク質を溶かすことができない。」と仰いました。その時私はそんな馬鹿なと思いましたが、後に単離平滑筋細胞を用いた研究をしていて、細胞と同じ屈折率を示すウシ血清アルブミン溶液（中性、同等のイオン強度）を作るのに大変苦勞を致しました。何とか作れはしましたが大変粘稠で、このような溶液中で想定している反応が予想される速度で起きるのか懐疑的になりました。細胞内に注入された  $\text{Ca}^{2+}$  指示薬の Kd 値が異なるのも当然と思いました。 $\text{Ca}^{2+}$  sparks（非伝播性の局所的に起こる反復

した  $\text{Ca}^{2+}$  放出。1-数個の  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネルに由来すると考えられている。）のサイズも intact fiber と skinned fiber とでは異なるといわれています。上記のことを考慮すると、 $\text{Ca}^{2+}$  の見掛けの拡散速度定数の相違も一因と考えられます。

以上のことは成長した個体あるいは細胞についての生理学のお話です。しかし現在の生物学研究の手法は HEK 293 cell, primary culture cell 等を用い、異所性に cDNA を発現させるか遺伝子発現を抑制した細胞についての機能変化を研究しているのが大部分です。これは細胞を試験管に見立てて対象タンパク質のみの機能が変化し、そのほかは全く成体と変わらないという前提で行われているに過ぎません。発育途中のものと成体とでは機能的に異なる場合があります。たとえば成体骨格筋にタプシガーギンなどの  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ阻害薬を作用させても筋小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  漏出は起こりませんが、myotube の primary culture cell では非筋細胞と同様に速やかな  $\text{Ca}^{2+}$  漏出が起こると報告されています。またリアノジン受容体遺伝子をノックアウトすると  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネルのみならず、筋原繊維の形成も著しく傷害されます。極言すれば、見たいものだけを見ている観があります。最近漸くノックインマウスを作製し成体での性質を検討する機運が出てきました。この場合にも対象蛋白のみならずすべての機能について調べる事が重要です。昨年暮れの「筋生理の集い」(名取、酒井両先生以来慈恵会医科大学でお世話いただい

ている)では心筋トロポニンTのアミノ酸残基一つを欠損したノックインマウスの心筋活動電位が変化していることが報告されました。Ca<sup>2+</sup>制御系蛋白のみならず、イオンチャネル蛋白にも影響があることが予想されます。

発育、成長の時間軸を明示的に固定して、見た

いものだけでなくすべてを見て、しかる後に重要なものを整理統合していくことが大切です。現在の我々を取り巻く研究環境が非常に悪いことを承知の上で敢えて言わせてもらおうと、迂遠なようでもこのような地道な研究が集積されてくれば、真の生理学が確立されると確信します。