

筋科学の先達に学ぶ (その 1)

九州工業大学名誉教授 児玉 孝雄

はじめに

2018年12月に慈恵会医科大学で開かれた恒例の「筋生理の集い」で、本稿と同じタイトルの発表をしたところ、主催の同大学医学部細胞生理学講座の南沢教授から本欄への寄稿のお誘いを頂きました。長年にわたり筋肉ATP分解のエネルギー論的解析を中心とした研究をしてきたため[1,2], 筋肉の生理学は多少なりとも勉強しましたが、それ以外の生理学諸分野はほとんど素人なのでためらいはありましたが、生理学の発展に少しでもお役に立てるならと思い、筆を執ることにしました。

生理学に限らず、科学のどの分野でも歴史を辿る場合、「分野の発展に大きな影響を与えた発見、発明、仮説の提唱が、誰によって、どのようにして為されたのか」がその背景とともに主題になるのが一般的です。筋科学の場合、20世紀半ば過ぎまでの発展は、3,000以上の論文、書籍(本稿での著者名のみあるいは西暦年のみの記述も含む)に基づくNeedhamの大著Machina Carnis [3]で辿ることができます。それ以降の発展については、最近のRallの著書が参考になります[4]。「集い」で私が強調したかったのは、「そのような先達とはどのような人物が、どのような状況のもとで研究を進めたのだろうか?」ということでした。そこで、発表では、次のような英語の副題を入れました: Quotes/Anecdotes/Episodes of Great Pioneers of Muscle Science and Related Fields. すな

わち、筋科学において収縮エネルギー源追求の歴史的展開(表1)に重要な貢献をした人々の言葉や文章、考え方、事例などの引用(quotes)、彼らにまつわる逸話(anecdotes)、関連する話(episodes)を時系列に従って並べる構成にしたのです。ここではその中から、「集い」での発表準備のために資料の収集・整理をしているとき、特に強い印象を受けた研究者を紹介したいと思います。

1. 無細胞系の実験研究の始まり—Buchner

19世紀は実験科学が活発に進み始めた時代でした。そのなかで、私が印象づけられたのはBuchner(写真1, 脚注1)です。彼は、よく知られているように、酵母の無細胞抽出液によるアルコール発酵を初めて示し(1897)、1907年のノーベル化学賞を受賞しました。そして、生化学において、無細胞抽出液をそのまま用いるばかりでなく、さらに遠心や濾過によって分画した細胞小器官や単離した酵素(脚注2)を用いた実験研究、いわゆる無細胞系の研究が盛んに行われるようになった契機を創ったのですが、それを予言するかのような彼自身の言葉がノーベル賞受賞講演[5]の最終パラグラフにあります: We are seeing the cells of plants and animals more and more clearly as chemical factories, where the various products are manufactured in separate workshops. The enzymes act as the overseers. Our acquaintance with these most important agents of living things

脚注1) 写真の出典はすべて Wikipedia Public Domain.

脚注2) 酵素(enzyme)という語は、“εν ζυμη, 酵母の中”を意味するギリシア語に因んで、トリブシンを発見したKühneが初めて使った(1876)。Buchnerが無細胞抽出液によるアルコール発酵を示したときまでには、ほかにアミラーゼ、ペプシンなどの細胞外ではたらく消化酵素だけが発見されていただけであった。

表1. 筋収縮エネルギー源の概念の変遷

19世紀後半～	イノゲン説
1920～	乳酸説
1930～	フォスファゲン説
1939	ミオシンのATP加水分解活性の発見
1962	生筋を用いた実験による筋収縮とATP加水分解 共役の直接証明



写真1. Eduard Buchner (1860～1917, ドイツの化学者)

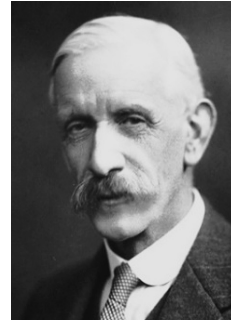


写真3. Frederick G Hopkins (1861～1947, 英国の生化学者)

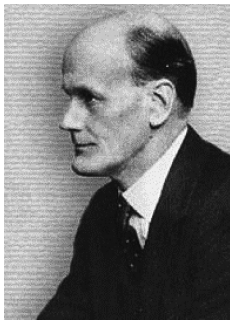


写真2. Walter M Fletcher (1873～1933, 英国の生理学者)

駆者であったように思います。

2. 実験生物科学の厳しさ—Fletcher と Hopkins

19世紀半ば以降, “イノゲン inogen” という酸素が結合した仮想物質が分解して, 乳酸と二酸化炭素へ変化するときに発生するエネルギーによって筋肉は収縮する, と考えられるようになっていました(文献 [3] 2章 参照). この考えは, “物質の燃焼は酸素との結合である” ことを実証した Lavoisier の影響を強く受けていると思われます. しかし, 20世紀になって, Fletcher (写真2) と Hopkins (写真3) によって異なる条件下での筋収縮・弛緩に伴う乳酸の消長の厳密な測定がなされ(1907), 乳酸はグリコーゲンから生成することが Parnas と Wagner によって示されます(1914). さらに, Hill (写真4) による筋収縮の力学的・熱力学的特性の測定, Meyerhof (写真5) によるグリコーゲンからの乳酸生成量と発生する張力の関係の解析によって, イノゲン説は根本から覆され, 筋収縮のエネルギーは, グリコーゲンから乳酸が生成される過程で生み出されるという“乳酸説”が

is constantly increasing”. “factories” は工場, “workshops” は工場のいろいろな作業部門, “overseers” を部門の監督と読むと, “各部門はどのような作業を, どのように進めるのか?”, “監督の責任の果たし方は?” などの疑問が生まれ, 自然に, 次の課題は “それぞれの詳細と相互関連を調べてみるのだ” とつながるのではないのでしょうか? このように, Buchner は, 生理・生化学研究の発展のひとつの方向を明確に示した先



写真4. Archibald V Hill (1886～1977, 英国の生理学者)

主流となりました。このような大きな変革をもたらした先駆者としての Fletcher と Hopkins が、現代の私たちも経験する実験生物学の興味深さ、難しさ、厳しさについて述べた英国王立協会での Croonian Lecture [6] の一部を紹介しましょう：
The actual chemical events which underlie the obvious manifestation of changes in muscle—the contraction, the exhibition of fatigue, the recovery—we might then regard as relatively simple. We find similar indications in all progressive departments of biochemistry. The chemical events are not in themselves necessarily complex or obscure ; the complexity is found in the conditions under which they occur. The difficulties of biological enquirers arise from the fact that he has, for the most part, to accept these conditions as given. It is usually open to the physicist or pure chemist to control and simplify the conditions of his experimental work, or wisely avoid regions of complexity until collateral progress has been made simple. In biology the experimentalist, when he tries simply them, is even viewed with suspicion. 下線の部分は筆者が魅かれたところです。少し言葉を補いながら訳すと、“(筋肉で進行する) 化学反応自体は必ずしも複雑ではないし、

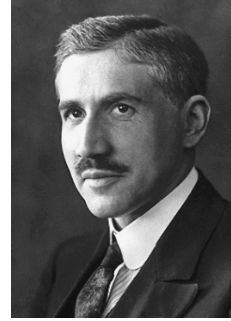


写真5. Otto F Meyerhof (1884～1951, ドイツ生まれの生化学者。晩年アメリカに移住した)

解しがたいものでもない；複雑さは、反応が進行する条件にこそあるのだ。それらを探求する人たちにとっての難しさは、多くの場合、その条件をそのまま受け入れなければならないことである(中略)実験生物学者が、(無計画に反応条件の)単純化を試みれば、疑念をもって見られることになる”。まさに、困難な実験課題に取り組む生物学者の誰もが経験することであり、それに向かい合うときに心すべき至言のように思います。

3. 研究者の連携—Hill と Meyerhof

Fletcher と Hopkins の研究を継承・発展させた Hill と Meyerhof の二人は共に 1922 年、ノーベル生理・医学賞の栄誉に輝きますが、互いに研究者としてどのように感じていたのかを、それぞれの受賞講演 (1923) から知ることができるので、紹介したいと思います。まず、Hill の講演 [7] の締めくくりのフレーズです：…we should have been lost and bewildered had not Meyerhof, in the brilliant researches which he will now describe, ably led us through a part of the forest where our own methods are helpless. To take another analogy, the completion of the drawing will rest with the chemists : we physicists can only provide a sketch ; we can indicate the type of

脚注3) Webster, TBL (1905-1974). 1948年, AV Hillが Professor of Physiology であった University College London の Professor of Greek に就任した。

脚注4) *Nature* 誌も 50 年後に “news and views” 欄でこの論文を取り上げている。
(*Nature* 397 : 652-653, 1999, http://fisio.ib.usp.br/bif213/pdf/alexander_1999.pdf).

machine and its properties, the chemists must describe it in detail. 要するに、Hill 自身は、筋肉という machine の概略とその物理的特性を描き出し、Meyerhof のような化学を得意とするものは、その詳細を明らかにするのが仕事であるということだと思います。

次は、Meyerhof の講演 [8] の第三パラグラフの最後の文章です：Apart from the pioneer work of Fletcher and Hopkins, it was this discovery above all which, shining out like a beacon light through a sea mist, made it possible for me to steer a safe course through the shallows. 最初の“it” は文脈から Hill による熱産生と力学的仕事に関する研究成果を指していますが、それが、海霧（先が良く見通せない状態にあった筋収縮という複雑な生命現象の研究）の中で、浅瀬を（乗り上げることなく）無事通り抜ける（間違った方向へ進むことなく乳酸生成と酸素消費の相関の解明を進める）ための標識灯の役割を果たしてくれた、ということで、とてもお洒落な比喻のように思います。異分野や方法論の異なる研究者が協力しあって、大きなひとつの目標に立ち向かうことは、今でこそ当たり前ですが、近代科学の創成期に、分野ばかりか国まで異なる研究者同士がこれほどまでに互いに高く評価しあっていたというのは感慨深いことです。Meyerhof はその後、解糖系の解明などの優れた業績をあげたばかりでなく、何人ものノーベル賞受賞者を含む多くの優秀な研究者を育て、20 世紀前半における世界の生化学のリーダーとして活躍しました。ノーベル財団の Web サイトに、その業績を称える記述があります [9]。

4. 研究を進める上での仮説とは?—Hill

また、Hill は Fletcher と Hopkins の下で筋肉の研究を始めたのですが、先に示したこの二人の実験科学における厳しい考え方を受け継いでいることを端的に示す表現が、1949 年に Nature 誌に発表した論文 [10] の最終パラグラフにあります：Prof. T.B.L. Webster (脚注 3) recently provided an epigram to be posted in my laboratory：‘Υποθεσις ελεγχονζμη αποδεχομενη ονχ

εξοιτεα’，which means that hypotheses should not be put forward that do not admit test. The hypothesis that adenosine triphosphate breaks down during the contraction of a living muscle ought not to be left in that category, but only biochemists can remove it. 何と、自分の研究室に掲示している“検証を許さないような仮説は提唱すべきではない”という“研究者の心構え”ともいえる警句を論文の締めくくりに使っているのです。Hill がこの論文(文献[10])を書いた動機は、本稿その 2 で詳述するように、1939 年にロシア(当時はソビエト連邦)の Engelhardt と Lyubimova [11] が筋肉の構造タンパク質ミオシンが ATP 分解酵素(ATPase)であることを示してから 10 年経過しても、ATP 分解が収縮の直接エネルギー源であることが未確認のままだったことにあるようです(表 1 参照)。そして、“生筋が収縮するとき、ATP が分解するという仮説をそのままにしておくべきではないが、それを確かめることができるのは生化学者だけだ”と述べているのです(脚注 4)。これだけでも、研究者の奮起を促しているのはよくわかりますが、さらに翌年、Meyerhof の 65 歳の誕生日を祝う論文集に、“challenge”という語をタイトルに用いた論文を寄稿しています [12]。Hill は晩年、筋収縮研究の更なる発展を次世代に託す気持ちのこもった筋生理学のクラシックとも言える自伝・解説付き論文集 [12] を出版しています。その中で論文 [10] への研究者の応答は“subthreshold”だったが、論文 [11] への応答は“well above threshold”であったと記しています。論文・学会発表などを通して、Hill はどのくらい多くの研究者が「生筋の収縮に伴う ATP 分解の測定」を試みるかどうかを見ていたのだらうと思いますが、自分の書いた論文に対する学界の応答レベルまで生理学用語を用いて表現するとは、筋収縮エネルギー論の先駆者としてだけでなく 20 世紀を代表する生理学者としての Hill の真骨頂を知る思いです。

Hill, Meyerhof に続く人たちについては本稿その 2 (次号(3号)掲載予定)で紹介することにしてしましよう。

文 献

1. Kodama T: Thermodynamic analysis of muscle ATPase mechanisms. *Physiol. Rev.* **65**: 467–551, 1985
2. Kodama T: Energetics of myosin ATP hydrolysis by calorimetry. In: *The Role of Water in ATP Hydrolysis Energy Transduction by Protein Machinery*, Suzuki M, Ed. Springer, Chap 7, pp 103–111, 2018
3. Needham DM: *Machina Carnis*. In: *The Biochemistry of Muscular Contraction in its Historical Development*, Cambridge University Press, 1971
4. Rall JA: *Mechanism of Muscular Contraction*, Springer, 2014
5. Buchner E: Cell-free fermentation. Nobel Lecture, December 11, 1907. <<https://assets.nobelprize.org/uploads/2018/06/buchner-lecture.pdf>>
6. Fletcher WM & Hopkins FG: Croonian lecture: The respiratory process in muscle and the nature of muscular motion 1917. <<https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rspb.1917.0005>>
7. Hill AV: The Mechanism of Muscular Contraction. Nobel Lecture, December 12, 1923. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1922/hill/lecture/>>
8. Meyerhof OF: Energy conversions in muscle. Nobel Lecture, December 12, 1923. <<https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/meyerhof-lecture.pdf>>
9. Otto Meyerhof and the Physiology Institute: the Birth of Modern Biochemistry. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Sun. 17 Mar 2019. <<https://www.nobelprize.org/prizes/themes/otto-meyerhof-and-the-physiology-institute-the-birth-of-modern-biochemistry-2/>>
10. Hill AV: Adenosine triphosphate and muscular contraction. *Nature* **163**: 320, 1949
11. Engelhardt WA & Lyubimova MN: Myosine and adenosinetriphosphatase. *Nature* **144**: 688–689, 1939
12. Hill AV: A challenge to biochemists. *Biochim Biophys Acta* **4**: 4–11, 1950
13. Hill AV: *Trails and Trials in Physiology: A Bibliography, 1909-1964; with reviews of certain topics and methods and a reconnaissance for further research*. Arnold, 1965

「教育のページ」は学部学生，大学院生，ポスドク，教員などを対象に，生理学教育に関する取り組みや意見を紹介することを目的としています．原稿はWeb（日本生理学会ホームページ）上にも掲載されます．皆様のご投稿をお待ちしています．投稿規程は http://physiology.jp/magazine/contribution_rule/ をご参照ください．