

筋科学の先達に学ぶ (その2)

九州工業大学名誉教授 児玉 孝雄

5. 筋収縮エネルギー源追求の展開一陽と陰

1920年代半ば以降、筋収縮エネルギー源の追求は加速的に進展します。まず Embden によって嫌気条件下では収縮と乳酸生成に位相のずれがあることが示されて、“乳酸説”に蔭りが見え(1926)、さらに、モノヨード酢酸でグリコーゲンからの乳酸生成を完全に阻害しても筋収縮が起こることを示した Lundsgaard のよく工夫された実験で、完全に否定されます(1930-31)。そしてフォスファゲン(脚注1)の時代に入ります。

その始まりは、皮肉なことに Hill の研究室(University College London)で、Eggleton 夫妻が、その量が収縮にともなって減少し、収縮が終わると回復するリン酸化合物、フォスファゲンを発見したことです(1927)。ほぼ同時に、Fiske と Subbarow が同じ化合物を発見し、クレアチンリン酸と同定します。さらに ATP が発見され、その特性、構造が明らかになり(1929-35)、細胞のエネルギー変換において中心的な役割を果たしていることが確立されたのです。“高エネルギーリン酸”概念の提唱によってよく知られている Lipmann の総説[1]はこのような発展の経緯を総括したものと いえます。

こうして細胞全体の ATP を中心としたエネルギーの流れがはっきりと把握できるようになって行くにつれて、筋収縮のエネルギーも ATP 分解によって供給されるのだろう、と考えられるようになったと思われます。しかし、1939年の Engelhardt と Lyubimova によるミオシンの ATPase 活性の発見[2]までは何も見つけられないままで

した。ここで、「何故そのような遅れが生じたのだろうか?」、「その発見ができる寸前までたどり着いていたはずの Meyerhof や周辺の研究者ではなく、何故ロシアの研究者たちが発見したのか?」、という大きな疑問が湧いてきます。その背景には、1929年にアメリカで始まり、西ヨーロッパ、さらには日本まで伝播して、第二次世界大戦(1939-45)の引き金となった「世界大恐慌」があり、その影響が科学研究にも及んでいたであろうことは想像できますが、ここでは、次の二つのことを念頭に置いて、研究者は独自のプライドをもつべきであるという視点から考えてみましょう。

i) “乳酸説”が否定された後、Meyerhof, Lundsgaard をはじめとする多くの研究者は、“筋肉では収縮時に ATP が分解され、クレアチンリン酸の分解とグリコーゲンからの乳酸生成によって ATP の再合成が起こる”と考えるようになっていた(文献[3]の5, 6章参照)；

ii) Meyerhof のグループでは、生化学的実験が活発に行われ、主な実験材料であった筋肉の抽出物の取り扱いには習熟していた。

6. “筋肉中の ATPase の発見”はなぜ遅延したのか?

そこで、文献探しをしたところ、Engelhardt 自身の回顧録[4]と彼の弟子の Kisselev による師の追憶文[5]の中に関連する記述をみつけることができたので、言葉を補いながらまとめてみます。まず、「筋収縮のエネルギー源は ATP の分解である」と考えられるようになっていたにも拘わらず、

脚注1) Phosphagen: クレアチンリン酸、アルギニンリン酸などの細胞内でエネルギー貯蔵の役割を果たしているリン酸化合物の総称。

「筋肉中の ATPase の発見まで時間がかかった」
ことに関してです。

当時の研究者たちにとっての最大の関心事は、グリコーゲンが乳酸へ変化する過程をはじめとする代謝経路に関与する酵素を見つけ出し、精製することでした。すり潰した筋肉を低塩濃度の水溶液（例えば、生理的食塩水）で抽出すると、これらの酵素はすべて可溶性画分に回収されます。これに対して、筋肉の主要構成タンパク質（筋原繊維構成タンパク質）は抽出残渣の中に残ります（脚注2）。研究者たちは残渣が強い ATPase 活性を示すことはよく知っていたのですが、可溶性酵素に傾注するばかりで、残渣の示す ATPase 活性には関心を示さなかったのです。Engelhardt [4] は、このように、限られたことだけに集中するあまり周りが見えなくなっている状態を“hypnotic spell 催眠術”にかかっている、関心を示してもらえないミオシンを“enzymological Cinderella（脚注3）”と表現しています。前者は、研究者の誰もが陥りがちな危険性です。後者は、「研究の過程での見過ごしや無視した（あるいは無視せざるをえなかった）ことの中には、後の研究によって貴重な真実として生まれ変わる事象が潜んでいる可能性があるということをおぼろげに忘れてはならない」、という戒めのように思います。

次に二つ目の疑問「Meyerhof たちは・・・？」に関して、Engelhardt [4] が Meyerhof 自身の言葉として引用した記述があります：In any machine, if it is not a heat engine, the energy-producing chemical process must interfere with the structural base of the machine, in order to produce the changes which are the source of the work performed. 意識すると、熱機関ではない機械装置では、化学反応が供給するエネルギーは装置の基本構造の変化を引き起こし、その変化が装置の作動の基本となる、ということ

です。Meyerhof はこれだけのしっかりした化学-力学エネルギー変換に関する見識を持っていた上に、彼の周りには、HH Weber をはじめとするタンパク質の物理化学的性質を調べていた研究者もいたのです。Kisselev [5] に次のような表現があります。At the time this postulate was not experimentally elaborated either by Meyerhof himself or by others.... Lundsgaard and Meyerhof had all the groundwork that was necessary to discover the ATPase activity of myosin..... but no one actually discovered it before Engelhardt and Lyubimova, even though a number of scientists were ready for it both theoretically and experimentally.

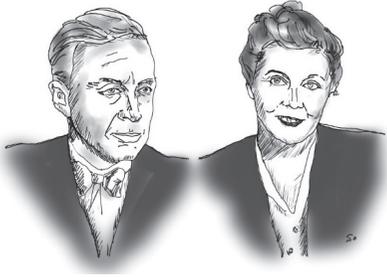
不思議なのは、理論、実験技術の両面からも十分準備ができていたはずの Meyerhof ほかの研究者たちが、何故 Engelhardt と Lyubimova に先行されてしまったのだろうか？ということ。Engelhardt の言うように [4]，“催眠術”にかかっていただけなのではないでしょうか？

7. 見捨てられた実験対象に立ち向かう—Engelhardt と Lyubimova

そこで、Engelhardt と Lyubimova がミオシン ATPase 研究を始めた動機をもう少し探ってみましょう。前述のように、1930年代は ATP の動態が種々の組織・細胞で調べられるようになっていました。Engelhardt も鳥類の有核赤血球を用いた研究で、酸素消費と ATP 合成の共役（後に酸化リン酸化として一般化される）という重要な発見をしていました。一方、「ATP 分解が筋収縮のエネルギー源である」ことを証明する実験に直接取り組む研究者は現れませんでした。文献 [4, 5] の該当箇所の記述からは、Engelhardt は“生体エネルギー変換の理解を深める上で、そのような状況を放置しておくべきではない”，と考えたのではない

脚注2) 脊椎動物の骨格筋は、その湿重量の約 80% が水、残り約 20% がタンパク質であり、その約 60% が筋原線維を構成しているいわゆる構造蛋白質である。これらのタンパク質の単離、生化学的的特性の解明が行われるのは、20 世紀後半以降である。

脚注3) “継母や義姉にいじめられ、Cinderella ≡ 灰かぶり姫と呼ばれていた娘が、妖精の助けでお城の舞踏会に出て、王子に見初められ、帰りを急いでお城の階段に落ちてしまった靴の片方が手掛かりとなって王子と再会、結婚して幸福になる”，という童話にちなんだ比喩。



Wladimir A Engelhardt (1894–1984) と Militza N Lyubimova (1899–1975) 夫妻, ロシアの分子生物学者

かと思われます。筋肉抽出残渣に含まれる ATPase の研究を始めたときの状態を、彼自身は次のような比喩的表現をしています: Figuratively speaking, we simply took out from the wastebucket the stuff that others rejected as not deserving attention [4]. 不要物として屑入れバケツに捨てられていたもの(筋肉抽出残渣)を自分たちは拾い上げた, というのです。そして, 塩濃度の異なる溶液で残渣を処理して, 可溶性画分の ATPase 活性を測定し, ある塩濃度以上での溶出画分が強い活性を示すことを発見しました。さらに, 活性を示すタンパク質の熱安定性は極めて低い(37°C, 10 分間で完全失活), ATP を加えておくと安定性が上昇することから, そのタンパク質はミオシンである, と確信したのでした [2].

このように他の研究者が無視していることに挑戦して, 新しい突破口を開いた Engelhardt の人柄について, Kisselev [5] は次のように述べています: Engelhardt was heretic, a man with paradoxical mind who loved to stun those around him with ideas that were totally unexpected and unconventional. He hated all manner of rules and canons in science and enjoyed demolishing them. He would not follow the beaten track and look for ATPase in extracts, where others had looked before him, but tried insoluble sediment, i.e., that part of the muscle extract that had been carefully removed and discarded by his predecessors. 他の研究者たちが従来の考え方や常識にとらわれて, 挑戦しようとしないうる対象に敢えて立ち向かうに

は, このくらいの反骨心と気構えをもつことが必要だということではないでしょうか?

しかし, “精神力”だけでは, 未経験の筋タンパク質を取り扱う実験をすることはできません。その意味で, 文献 [6] の “Husband and wife teams” の一組として紹介されているように, 研究の管理・運営の業務が次第に増えていく夫の Engelhardt を支えつつ, 自身にとって初めての筋肉タンパク質の実験を丁寧に行った Lyubimova の努力は高く評価されるべきであろうと思います。

Engelhardt と Lyubimova によるミオシン ATPase 活性の発見は, 当初こそ「酵素というものは小さい球状タンパク質のはずだ」という根強い反発もあったようですが, 20 世紀半ば以降, 筋肉の収縮・弛緩に関与するタンパク質が次々と単離・特性の解明がなされます。併行して, これらのタンパク質の集合体としての筋肉の収縮系の構造と機能の理解も進むこととなります。この意味で, 彼らの発見は “opening salvo in the revolution of muscle biochemistry” ≡ “筋肉生化学の革命の始まりの祝砲” [7] となったのです。

“生筋における収縮と ATP 分解の共役”を直接示す実験は, 1962 年に Cain と Davies が成功して [8], Hill の生化学者への “challenge” (本稿その 1 参照) が, ミオシンの ATPase 活性の発見から 20 年以上経過して, ようやく結実します。とはいえ, 何故それほど長い年月が必要だったのかについては, もう少し時間をかけて調べてみたいと思います。

謝 辞

日本生理学雑誌の EDUCATION に拙稿を掲載する機会を与えてくださるとともに, 数々の助言をいただいた教育委員会の先生方に心より感謝いたします。

文 献

1. Lipmann F: Metabolic generation and utilization of phosphate bond energy. *Adv Enzymol Relat Mol Biol* 1: 99-162, 1941
2. Englehardt WA & Lyubimova MN: Myosine and

- adenosinetriphosphatase. *Nature* **144**: 688–689, 1939
3. Needham DM: *Machina Carnis. The Biochemistry of Muscular Contraction in its Historical Development*, Cambridge University Press, 1971
 4. Engelhardt WA: Life and science. *Ann Rev Biochem* **51**: 1–19, 1982
 5. Kisselev LL: Wladimir Engelhardt: the man and the scientist. In: *Comprehensive Biochemistry*, vol. 37, Semenza G & Jaenicke R, Eds. Elsevier, Chapter 3, pp 67–99, 1990
 6. Hargittai M: Militza N. Lyubimova and Vladimir A. Engelhardt. In: *Women Scientists: Reflections, Challenges, and Breaking Boundaries*, Oxford University Press, pp 52–56, 2015
 7. Szent-Györgyi AG: Milestone in physiology: The early history of the biochemistry of muscle contraction. *J Gen Physiol* **123**: 631–641, 2004
 8. Cain DF & Davies RE: Breakdown of adenosine triphosphate during a single contraction of working muscle. *Biochem Biophys Res Comm* **8**: 361–366, 1962

「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。