

美しく奥ゆかしい筋肉に とり憑かれたひとびとは

竹 森 重

渡辺由陽先生が私どもの研究室の抄読会などに参加されるようになったのは、今から20年ほど前のことになります。その間に教育をめぐる環境も、研究をめぐる環境も、社会とともに大きく変動しました。このような変動のうねりは私どもが専門といたします筋肉研究の流れにも大きく反映されていたと感じます。このたびの渡辺先生の退任を機に、歴史的な回顧をしながら私どもからみた筋肉の魅力をご紹介します。未解決の問題点を拾い出してみます。キーワードは美しさと奥ゆかしさです。研究というものの歩みを、人類の歩みのような長い眼で見ていただくための材料にして下さることを願っております。

骨格筋は美しい

筋肉美という表現が用いられることがあります。私たちの骨格を動かす筋肉（骨格筋）そのものは微細に見ても美しいものです。たとえば電子顕微鏡で見ますと二種類の筋フィラメントが秩序正しく整列して「筋節」という構造を作っていることがわかります（図1）。生物の身体の中にこの筋節ほど美しく秩序ある構造はありません。筋節を構成する二種類のフィラメントは「太いミオシンフィラメント」と「細かいアクチンフィラメント」です。各フィラメントの主成分はそれぞれミオシンとアクチンというタンパク質で、骨格筋が力を出して縮むという収縮現象を実現する主役です。わたくしたち動物は自らの生存に適した環境を求めて移動したり、環境に

働きかけたりするためにこの骨格筋の収縮を利用します。骨格筋は私たちの頭脳とともに、私たち動物をして動物たらしめる欠くことのできない装置であり、このことが骨格筋を私たちにとってそもそも魅力的な存在にしています。

筋節の構造に見られますように、骨格筋は収縮を実現する主役のアクチンとミオシンという二種類のタンパク質を高い濃度でお行儀よく配列し、筋肉の長さ方向に縮もうとする強い力を発生しながら、許されれば実際に筋肉の長さを縮ませます。長さ変化する素材として私たちの身の回りにはゴムやバネがありますが、しっかりした力を支えられるゴムやバネは長さ変化をさせにくく、伸び縮み自由なゴムやバネが支える力は頼りないことをご存じでしょう。骨格筋はゴムやバネとは全く趣の異なる筋節構造のおかげで、力強さと自由な長さ変化とを両立させる性質を備えています。ど

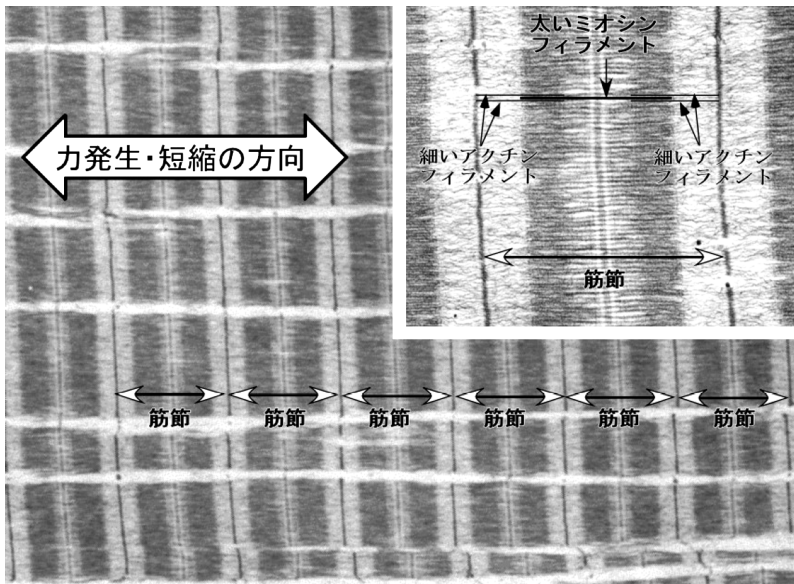


図 1 骨格筋細胞中の筋節構造の電子顕微鏡写真。ウシガエル縫工筋。図の一つの筋節の長さは一ミリメートルの 1000 分の 2.5 (2.5 ミクロン) に相当する。

美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは

のようにしたら筋肉のような優れた性質の装置を作れるだろうか、ということも筋肉の仕組みを解き明かしたいという気持ちを私たちに掻き立てます。

誰しも「こころ」がどのように生まれるのかということには深い興味を持っているものです。しかし、「こころ」が宿るとされる頭脳の複雑な構造と仕組みを前にすると、「こころ」が生まれるからくりの解明はどれも難しそうだなという気持ちになります。そんな時、骨格筋の美しい筋節構造のお行儀良い繰り返しは、頭脳はまだ無理でも骨格筋ならばそのからくりがわかるのではないか、という気持ちと呼びおこします。ここまでで奥ゆかしくも心そそる骨格筋の魅力の源を、まずはある程度共有していただけでしょうか。

「こころ」の理解にむけた 20 世紀の成果

「こころ」の理解はとりあえず容易ではなさそうだと書いてしまいましたが、人類はあきらめていたわけではありませんし、いまもあきらめてはいません。私たちの「こころ」が宿ると信じられている頭脳の組織を構成する最小単位は神経細胞です。この神経細胞の一つ一つが働く仕組みは、私たちの身体の中の細胞の仕組みとしては最も深く解明されているものです。

神経細胞が働く仕組みの解明に至った過程を大きな流れでとらえてみましょう。動物の個体から切り出した標本でも、神経から筋肉へと伝わる電気活動が見事な収縮をひき起こすという観察がきっかけとなって「電気生理学」という分野の研究がまず始まりました¹⁾。この分野は物理化学の成果と電気技術の発達を利用しながら進化し、ついには神経細胞が働く仕組みの解明に到達しました。ただしその足取りは一定したのではなく、主に二つの画期的な節目を持って進みました。

最初の節目は 1900 年頃に現れました。生体細胞の電気現象がどのようにして発現するかの基本がわかったのです²⁾。このころには物理学にも大

きな節目となる進展がありました。ほぼ完成されたと思われて閉塞感に覆われていたはずの物理学の世界、今日では古典物理学と呼んでいます、その向こう側に思いもかけない新しい物理学の世界、今日で言う現代物理学の世界が切り拓かれたのです³⁾。

生体細胞の電気現象について、次の画期的な節目はそれから半世紀ほど経った第二次大戦後に現れました⁴⁾。生体細胞がこの電気現象を信号として操る仕組みが解明されたのです。ちょうどワトソンとクリックが有名な二重らせんモデルとして遺伝子の仕組みを解明した⁵⁾頃にあたります。

自然科学の進展に向けた人類の努力は休むことなくたゆまず続けられているのですが、画期的な進展がこのような節目を持ちながら異なる分野で同期して現れてきていることは興味深い事実です。画期的な進展と次の画期的な進展にはさまれた期間の科学的努力は、それでは何のために役立っているのかというと、荒削りな画期的進展の道をいわば踏みならして次の画期的な進展を受け入れる条件を整える役割を果たしているようです。この踏みならしの地道な努力の成果を吸い込みながら、時代の人々の予想から少し離れたところに次の画期的進展が現れます。第二次大戦後の画期的進展ラッシュ以来、すでに半世紀以上が経過しています。次なる新たな画期的進展がもう現れてもよい頃ではないのか、という熱い期待をよそに、いまのところこれといった徴候は現れていません。

少し横道にそれましたが話を元に戻して、神経細胞が膜に起こる電気現象を利用する基本戦略は20世紀の二つの節目でほぼ完全に解き明かされました。神経細胞が信号を伝えるときに起こす細胞膜の電氣的変動現象は「活動電位」と呼ばれていますが、私たちの骨格筋細胞もまた、脳や脊髄からの収縮指令を活動電位の形で細胞のすみずみに伝え、収縮の引き金としています。では、筋肉が収縮の引き金を引く仕組みはどのように調べられているのでしょうか？

興奮収縮連関過程

骨格筋細胞は直径が十分の一ミリメートル，長さが長いものでは十センチメートル以上に及ぶ巨大な円柱状細胞です。私たちの血液中を流れて酸素を運ぶ赤血球という細胞は最大径が千分の七ミリメートルの円盤状の細胞ですから，比べてみると骨格筋細胞がいかに巨大かがわかると思います。骨格筋はこのように巨大な細胞ですから，その細胞膜に起こった収縮指令たる活動電位を細胞の奥深くまですばやく伝えるためには「横行小管」という伝令管を使っています（図2）。横行小管は細胞膜表面から掘りこまれた井戸のような構造です。この横行小管に接して存在する筋小胞体という細胞内の袋状の膜器官が，横行小管内を伝わってきた活動電位信号に反応してカルシウムイオンを放出し，これが収縮につながります。興奮収縮連関と呼ばれる過程です。

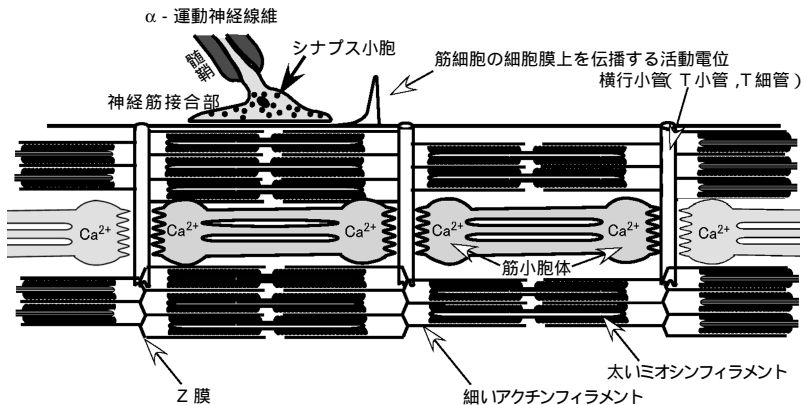


図2 α -運動神経線維という太い神経線維が収縮指令を活動電位の形で脊髄またはその上の脳幹から骨格筋細胞にまで伝える。この指令は神経筋接合部で骨格筋細胞膜の活動電位に引き継がれ，横行小管を通して細胞深部の筋小胞体に伝えられる。これに反応して筋小胞体が，その中に普段かき集めて蓄えているカルシウムイオン (Ca^{2+}) を筋原線維内に放出すると，それが引き金となって収縮が起こる。

ここで横行小管を伝わる活動電位情報に反応して筋小胞体がカルシウムイオンを放出する時、横行小管の膜と筋小胞体の膜とのあいだでどのように情報がやり取りされるのでしょうか。この数十年間で横行小管膜側ではジヒドロピリジン受容体⁶⁾、筋小胞体膜側ではリアノジン受容体と呼ばれる膜に埋め込まれたタンパク質がやり取りをするところまでは突き止められました⁷⁾。この最近の進歩によって、心臓の筋肉での興奮収縮連関過程はかなり明らかになりました。しかし、骨格筋についてはこの二つのタンパク質間でどのようなやり取りがなされているのかがいまだに解明されていません。奥ゆかしい骨格筋は、ここでもそのすべてをなかなか見せてくれないようです。

カルシウムイオンが収縮のスイッチを入れる

筋小胞体が放出したカルシウムイオンは、筋節構造の繰り返しからなる筋原線維という直径千分の一ミリメートルくらいの線維状構造の中に滲み込み、細いアクチンフィラメント上にあるトロポニンというタンパク質に結合します。トロポニンはいわば筋節の「収縮開始ボタン」です。筋小胞体から筋節まではカルシウムイオンが収縮指令の情報を伝えるわけです。

この情報伝達を担うのがカルシウムイオンであることを明らかにしたのは東京大学の江橋節郎先生で1960年代のことでした⁸⁾。いまでは骨格筋細胞に限らず生体細胞一般がカルシウムイオンを細胞内での情報メッセンジャーとして利用することは広く認められ、教科書的な常識になっています。しかし、江橋先生がカルシウムイオンの骨格筋細胞内における情報メッセンジャーとしての役割を世界に向かって主張し始めた当時、江橋先生の主張は世界の科学界からの激しい抵抗に遭いました。カルシウムイオンのような単純な物質ではなく、炭素原子を含む多くの原子が組み合った構造を作る複雑な分子こそを、細胞は情報伝達に利用しているはずだという強い思い込みが世界の科学界にはあったのです。江橋先生はこの思い込み

美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは

に叩かれながらも、年余にわたる労苦の末にカルシウムイオン説を世界に認めさせました。その江橋先生は日本の科学と科学者に対する危機感から、研究や教育に対する警鐘を数多くの論稿として発信されています⁹⁾。江橋先生の「天才でなくて秀才で良いのか！」といった調子の論稿を読み返しますと、科学・科学者の現状を想ってひやりとさせられます。

話を再び元に戻しますと、これでカルシウムイオンがいよいよ筋節の「収縮開始ボタン」を押すことになります。この「収縮開始ボタン」であるトロポニンというタンパク分子はトロポミオシンという細長いタンパク分子と繋がっています。トロポミオシンは細いアクチンフィラメントに蔓のように絡まっていて、細いアクチンフィラメント上に「アクチンとミオシンの収縮性相互作用の禁止/許可信号」を送ります。カルシウムイオンがトロポニンについていないときにはトロポミオシンがアクチンとミオシンの収縮性相互作用を阻んでいるのですが、カルシウムイオンがトロポニンにつくと、トロポミオシンはアクチンとミオシンの相互作用を許すようになるわけです。

太いミオシンフィラメントを構成するミオシン分子は、一つ一つがひょ

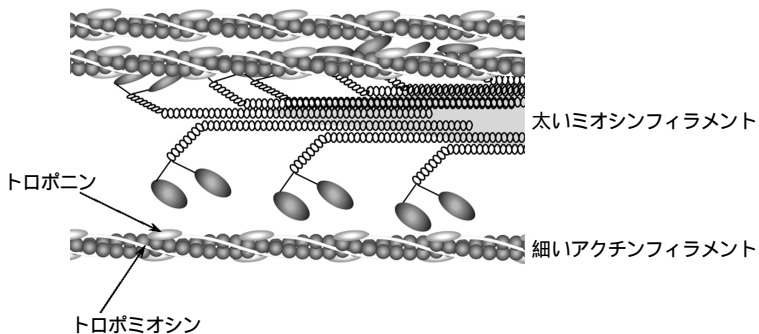


図3 筋節を構成する太いミオシンフィラメントと細いアクチンフィラメントの構造の模式図。基本的な構築を示すことを目的に実際の形態をかなりゆがめて描いている。

ろ長いしっぽをもったオタマジャクシのような形をしていて、そのしっぽの部分束ねるようにして太いミオシンフィラメントを形成しています（図3）。オタマジャクシの頭に相当するミオシン頭部は太いフィラメントから突き出して、最寄りの細いアクチンフィラメント上のアクチン分子と収縮性の相互作用をしようとします。細いアクチンフィラメントは球状のアクチン分子がお数珠のように連なったものです。ミオシン頭部とアクチン分子との収縮性相互作用は、一つ一つの筋節の中で、細いアクチンフィラメントたちを太いミオシンフィラメントの束の中に手繰り込んで筋節を短くしようとします。このような一つ一つの筋節の働きが筋原線維の上で縦に繋がり、筋肉の強い力発生と自由な長さ変化が実現されます。このことは第二次大戦後の科学の画期的進展の節目に二人のハックスレー氏が仲良く明らかにしました^{10),11)}。二種類のフィラメントが長さを変えずに互いに滑りあうようになることから「滑り説」と呼ばれています。

筋節の中で細いアクチンフィラメントの束と、太いミオシンフィラメントの束とをばらばらにならないように繋いでいるのは、巨大でしなやかなタンパク質のフィラメントです。このしなやかなフィラメントのことは千葉大学の丸山工作先生のグループが長年の研究の末に明らかにしました¹²⁾。丸山先生がこの巨大タンパク質に命名した「コネクチン」という名称がいまはあまり使われずに「タイチン」と呼ばれることが多くなっています。後に述べるアデノシン三リン酸の構造を決定した牧野堅博士のことが世間にあまり知られていないのと同様に残念なことです。

さて、ここでトロポニン・トロポミオシンはどのようにしてアクチン分子とミオシン頭部との相互作用を阻んだり許したりするのでしょうか。この問題についてもその後数十年の間、紆余曲折がありました。カルシウムイオンがないときには、細いアクチンフィラメントに絡まるトロポミオシンが、アクチン分子上のミオシン頭部との結合部位を覆い隠しているという立体障害説が第二次大戦後に唱えられ、そして今日も有力です¹³⁾。この

美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは

立体障害説は、一旦は強く疑問視されたものの、その後勢いを取り戻してきているのです。カルシウムイオンがないときにも太いミオシンフィラメントから飛び出たミオシンの頭部は、アクチンと弱いながら相互作用をしていることが示されたことが、立体障害説が一旦疑問視された大きな理由でした¹⁴⁾。しかしその後細いアクチンフィラメントとそれに絡みつくトロポニン、トロポミオシンの細かい構造を調べる手法が大きな進歩を遂げ、構造の詳細が明らかになるにつれて立体障害説への期待が再び膨らんでいます。とはいえ疑問視の理由となった問題点が根本的に解決されたわけではありません。今日でもいろいろな手法を駆使して立体障害説でどこまでが説明できるのかを多くの人が調べています。ここでもまた奥ゆかしい骨格筋はなかなかすべてを見せようとはしていません。

アクチンとミオシンの収縮性相互作用

骨格筋について、やはり何と言っても興味深いのはアクチンとミオシンの相互作用がどのようにして収縮を実現するのかという問題です。力を出して、許されれば縮もうとする骨格筋の仕組みは、人工的な動力源であるエンジンやモーターとはいろいろな意味でまるで違います。最初にも述べましたように、優れた人工動力源を開発する上でのヒントを得るためにも、状況に合わせた適応性を示しながら、力強さと大きな長さ変化を両立させる骨格筋の優れた特性がどのように実現されているのかを、人類はぜひとも知りたいのです。

このアクチンとミオシンの相互作用の仕組みの研究においても、画期的な進展が20世紀の半ばの第二次大戦後に現れました。アンドリュウ・ハックスレー氏が1957年に発表した筋収縮機構のモデルです¹⁵⁾。アンドリュウ・ハックスレー氏は神経細胞の細胞膜が活動電位を発生する先述の仕組みを一気に解明したグループの一人であり、太いミオシンフィラメントと細いアクチンフィラメントとの「滑り説」を示した二人のハックスレー

氏のうちの一人でもあります。彼のこのモデルでは、アクチンがミオシンのある一部分、たとえば太いミオシンフィラメントから飛び出しているミオシン頭部のブランプランとした揺れ動き運動を直接の動力源に利用します。花粉から水中にはじけ出た微粒子が不規則に揺れ動くというブラウン粒子の運動と同じような揺れ動き運動です。

花粉からはじけ出た微粒子の不規則運動が、花粉の「いのち」の直接の証ではなくて、粒子に衝突してくる周囲の水分子の、生命とは直結しない運動の証であることをアインシュタインが示した¹⁶⁾のは、科学におけるさまざまな画期的進展が同期した節目の 1900 年ごろのことでした。アインシュタインのアイデアは、あらゆるものが熱で揺らぐ原子・分子から構成されているという理解への扉を開く画期的アイデアでした。そして、その次の画期的な科学の進展の節目となった 1950 年ごろに、原子・分子の熱運動のような無秩序な微粒子運動から、筋収縮のような目に見える秩序ある運動を生命体に取り出すというアイデアをハックスレー氏が示したことになります。筋収縮に限らず生命体が細胞内・外で「いのち」という秩序を生み出すために、分子・原子の熱揺らぎをいろいろなところでうまく利用していることが最近次々に明らかにされてきています。この今日の視点からしますと、花粉の微粒子の運動は「いのち」の直接的な証では確かになかったのですが間接的な証ではあったことになり、大変興味深い経緯です。

アクチンまたはミオシン分子上の、行ったり来たりの揺れ動き運動のうち、例えば右から左へ振れるときにだけミオシンとアクチンが結合して一緒に動き、逆に左から右へ振れるときには離れるということを繰り返せば、一方方向性の運動だけが取り出せるというのがハックスレー氏のアイデアの骨子です(図 4)。このようにすれば太いミオシンフィラメントと細いアクチンフィラメントとがそれぞれ長さを変えずに滑り込みあう一方方向性の運動を取り出すことができます。骨格筋が外から加えられたさまざまな力

美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは

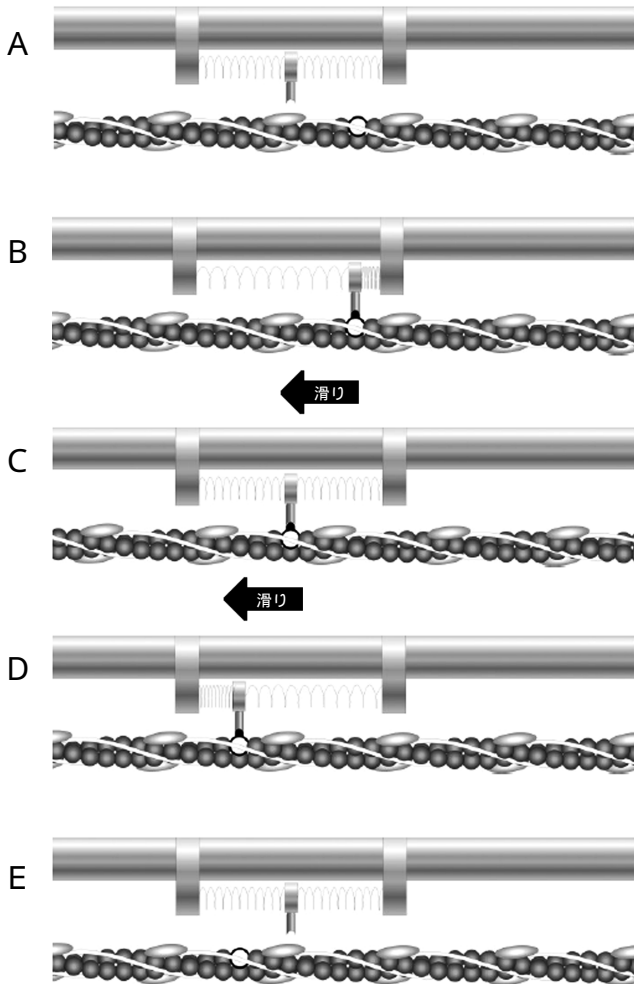


図4 ハックスレー氏のモデル。揺れ動き運動部分を仮に太いミオシンフィラメント上に置いたが、具体像についての誤解を避けるために、文献11の図にならって太いミオシンフィラメントの構造をあえて抽象化した。ばねでつながれて揺れ動く部分が右から左へ白丸で示した部分を運んで滑りが実現されている。

に抗して縮むときに示す特性がどのように説明できるのかがそれまではわからなかったのですが、このアイデアでは持続的な収縮をしている骨格筋の特性が見事に再現され、画期的なアイデアとして広く受け入れられました。

筋収縮の活自由エネルギー力源

私たちの身体の中では骨格筋を流れる血液が肺からの酸素を骨格筋の細胞に届け、この酸素を使いながら筋細胞がブドウ糖を徹底的に分解して収縮のための活自由エネルギー力を取り出し、発生した老廃物をまた血液が洗い流しています。切り出した実験動物の骨格筋では血液循環がありませんので酸素不足の環境にあり、この環境で骨格筋の細胞はブドウ糖を酸素なしでも壊せる範囲でだけ壊して乳酸にしなが自由エネルギーら活力を得ます。第一次大戦後の時代にマイヤーホフは切り出した酸素不足の筋肉の中で、ブドウ糖が消費されて乳酸が産生されることを見て、ブドウ糖から乳酸が産生されることが筋収縮の活自由エネルギー力源であるとしました¹⁷⁾。これをマイヤーホフの乳酸説といいます。この乳酸説でマイヤーホフは1922年にノーベル賞を授与されています。

ところがその少し後にルンズゴールという人が、ブドウ糖を乳酸にして活自由エネルギー力を得る細胞内反応をモノヨード酢酸という化学物質で抑制しても、切り出した筋肉が何十回も収縮することを見出し¹⁸⁾、この時に活自由エネルギー力源として使われているものはクレアチンリン酸という化学物質らしいことを突き止めました。この発見によって筋肉が利用する直接の活自由エネルギー力源はクレアチンリン酸だろうということに移り変わりました。

ところがさらにマイヤーホフのもとでローマンという人が、筋肉にはクレアチンリン酸をつかってアデノシン三リン酸を作る酵素があることを示し¹⁹⁾、エンゲルハルトは筋肉がアデノシン三リン酸を分解する作用を持つことを示しました²⁰⁾。大連病院の牧野堅博士が先述したように世界に先駆

美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは

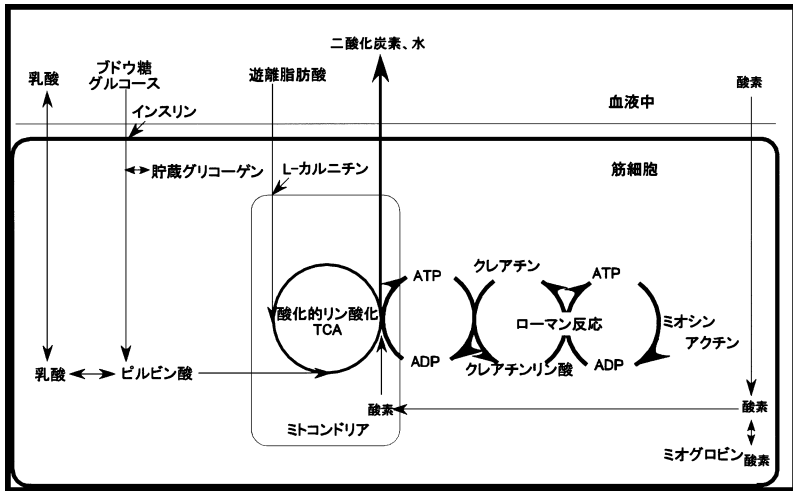


図5 骨格筋細胞が収縮のための活^{自由エネルギー}力を得る経路。毛細血管(上端)から酸素やブドウ糖(グルコース)のような食物由来の活^{自由エネルギー}力源を取り込んでアデノシン三リン酸(ATP)の形でアクチンとミオシンの収縮反応の活^{自由エネルギー}力に利用するが、途中いったんクレアチンリン酸を経由する。

けてアデノシン三リン酸の構造を決定したのはその翌年です²¹⁾。その後、マイヤー-ホフのもとで学んだリップマンが、わたくしたちの細胞は食べた物の活^{自由エネルギー}力源をアデノシン三リン酸の形にしてから細胞内の随所で利用していることを示し²²⁾、骨格筋もその例外でないことがデイビスらによって1960年代に入ってようやく確定されました²³⁾。筋肉の直接の活^{自由エネルギー}力源は1900年代前半のおよそ50年間の歳月をかけて、ブドウ糖からの乳酸産生過程からはじまり、クレアチンリン酸を経て、アデノシン三リン酸へと落ち着いたわけです。

しかしハックスレー氏の筋収縮モデルはそれをさらに先に進めていました。ハックスレー氏のアイディアの最も特徴ある部分は筋収縮の直接の活^{自由エネルギー}力源が、花粉の微粒子にみられた不規則なブラウン運動のような、行ったり来たり揺れ動き運動であり、動物の食物に直接由来する化学的な

^{自由エネルギー}活 力源ではないと明示していたからです。動物は食べなければ筋肉を動かすことはできないわけで、間接的には食べ物に由来するアデノシン三リン酸が筋収縮の^{自由エネルギー}活 力源として利用されていることは確かです。しかし骨格筋がアデノシン三リン酸からの^{自由エネルギー}活 力を利用する様式は、燃料を燃やして得る^{自由エネルギー}活 力をそのまま推進力に利用する私たちのエンジンの様式とはまるで違うのです。このあとで丁寧に考えますが、ハックスレー氏のモデルではどこにアデノシン三リン酸の^{自由エネルギー}活 力が注がれているのかを先走って述べますと、行ったり来たり揺れ動き運動のうち、たとえば右から左に振れるときにだけミオシンとアクチンを結合させ、左から右に戻るときには結合を壊してミオシンとアクチンが離れて揺れ動き運動を続けるようにするために使われています。ハックスレー氏はこの点を明確に指摘しており、この点でもハックスレー氏のアイデアは画期的でした。

アクチンとミオシンの役割

骨格筋の筋節構造の中で、ハックスレー氏のモデルがどのように作動しているのかを明らかにすることがその次のステップになりました。以来60年以上にわたってこのステップの解明に向けた努力が紆余曲折しながら続いているのが現状です。

先に例えばとして示しましたように、行ったり来たり揺れ動く部分としてまず想定されたのは太いミオシンフィラメントから飛び出しているミオシン頭部でした。このミオシン頭部を舟を漕ぐオールのように使って、細いアクチンフィラメントを手繰り込むように力を出して筋節が縮もうとするのだろう、というのが多くの研究者の期待となりました。持続的な収縮をしている骨格筋に、急な長さ変化を与えた時の応答などを手掛かりにして、細いアクチンフィラメントと結合した状態のミオシン頭部が、オールとしてどのように向きを変えながら変化するかを探る試みが盛んになされました。ミオシン頭部に多くの関心が注がれたために、オール漕ぎモデ

美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは

ルは首ふりモデルとも呼ばれて高等学校の教科書に掲載された時期もありました。さらに収縮中のミオシン分子は、ミオシンとアクチンの結合を切るたびに一分子のアデノシン三リン酸の^{自由エネルギー}活 力を利用するのだらうという具合に、ハックスレーモデルは具体像に向けて、必ずしも十分な根拠が揃っていない拡張を取り込んで理解されるようになりました。

ところが、収縮中の筋肉の注意深い観察から、ミオシン頭部が首から先を振っているように見えないことが報告され、さらにミオシンがアデノシン三リン酸一分子の分解で何度もアクチンとの結合を作ったり壊したりする可能性が示されたことから、この拡張されたハックスレーモデルは大きく揺らぐことになりました。首ふりモデルは高等学校の教科書から取り下げられ、ミオシン頭部が首を振らずに細いアクチンフィラメント上をリニアモーターカーのように滑って走る像が描かれるようになりました²⁴⁾。こうした新しい筋収縮像の発信で、江橋先生の次の世代が担う日本の生物物理学の世界は大いに盛り上がったものです。経済バブルが崩壊する前の絶好調の時代でした。

首ふりモデルリバイバル

アクチンとミオシンは骨格筋の筋節にしかないものではなく、細胞内の動力源として様々な細胞にあります。一般細胞のミオシンは骨格筋の筋節中のような太いフィラメントを通常形成しませんが、二分子ずつがひよろ長いしっぽで寄り添って、双頭のおたまジャクシとしてアクチンが作るフィラメントのレールに沿って運動します。

骨格筋で太いフィラメントを形成するミオシンはアクチンフィラメントのレールを走り抜けますが、細胞内のミオシンには二つの頭のどちらかはいつも必ずアクチンフィラメントに着けた状態を維持しながら進むものがあります。具体的にはアクチンレールの進行方向後る側の方の頭だけをレールから浮かせ、探るようにしてアクチンレールの先の方に着地させ、今

度は後ろになったもう一方の頭をアクチンレールから浮かせて、レールのさらに先を探って結合させるのです。二つの頭を「足」とみることにすれば、アクチンレールの上を二足歩行する感じです²⁵⁾。

少なくとも日本ではかなり否定的にみられていた首ふりモデルが、この二足歩行モデルに息を吹き返した感があります。首ふりモデルにおいて頭が動かないようにみえたのは、二足歩行モデルにおける足首から先を動かさないように摺り足して歩いていたからであって、股はしっかり開いて歩いていたということになりました。二足歩行の股は、首ふりとしてみるならば首にあたります。このような展開の中で、足の長さや歩幅の関係や、股の部分の構造変化に強い関心が集まるようになり、アクチンレールの上を走るリアモーターとしてのミオシンはいつしか忘れ去られたかのようにも見えています。これは実際に時代が巻き戻されたということなのでしょう。半世紀前の時代への巻き戻しが起こったのだとするとその間の研究は無駄な寄り道だったのでしょうか？首振りモデルがなぜこんなにも強いのかを掘り下げて考えることがその回答を与えると期待されます。

首振りモデルの真髄

動物は脳の発達とともに感覚を使って自らの範囲を固有の身体からその周囲環境へと拡張してきました。階段を昇るときの手のひらはつかまった手すりの堅牢さを皮膚面に知りますが、石橋を杖でたたく手のひらは杖の先端に石橋の堅牢さを知ります。冬の陽だまりの暖かさは皮膚面上に感じますが、夜空の星の煌めきははるか彼方の星の上に発すると感じられます。このように動物が自らの身体を外界に拡張できるのは、身体の姿勢が安定に保たれているからです。動物はその身体の安定を実現するために、骨格を駆動する筋肉を適切に操る脳神経系を発達させてきました。自己の固有の身体と周囲環境とをつなぐ重要な外界センサーとしての目、耳が、動物のところが宿る頭に配置されていることも、周囲環境に拡張された自己の

美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは

像を無駄な煩雑さを避けて構築するための理にかなった戦略でした。周囲環境へ拡張された自己を構築する要となる頭は、二足歩行をする私たち人間では最上部に位置します。要の頭と地面との間に入る身体の各部分の筋・骨格系は、てっぺんにいただく頭部を安定に保つための積極的な緩衝装置として反射的に駆動されるようになっていきます。この反射的な駆動は下位の脳神経系が受け持っています。このため、たとえば目が回って自らの身体と周囲環境との位置関係が不安定になった時には、周囲環境への拡張部分を切り落とされた身体の頼りなさに面喰います。障害物競走で野球のバットに額を押し当ててぐるぐると回った直後に、ゴールへ向けて走ろうとするときのあの経験です。あるいは急な停電でいきなり視覚を奪われた時のあの狼狽です。

このような経験的な前提があるために、人類がこれまでに開発してきた各種の道具や装置は、しっかりとした土台を確保し、その土台のもとで部分部分が適切な動きをして機能するように設計されました。筋肉がどうやって力を出したり短縮したりできるのかを理解するにあたって、筋研究者たちは人類が道具に利用してきたバネのような仕組みをまずは考えていました。

これに対してハックスレー氏の首ふりモデルの驚きは、力や短縮のおおもとを方向を選ばない首の揺れ動き運動においたところにあります。不安定な揺れ動き運動の中から特定方向の動きを取り出すためにこそ動物が食べたものの活^{自由エネルギー}力は用いられることをハックスレー氏のモデルは適切に指摘していたことを先に述べました。しかしながら筋肉がオールを漕ぐ力に食べたものの活^{自由エネルギー}力を直接に使うのであれば、私たち人間が作ってきた装置の設計思想と合致するので、首ふりモデルをオール漕ぎモデルと考えると、食べたものの活^{自由エネルギー}力の使い道についてのハックスレー氏のモデルの真髄を見落としがちになっていたのでしょう。

つまるところ、方向を選ばない揺れ動き運動から秩序ある運動を取り出

解離したA,Mが右
へ帰りがらない。

結合したAMが左
へ行きたがらない。

$$K = \frac{[AM]}{[A][M]} = e^{-\frac{\mu_0^A + \mu_0^M - \mu_0^{AM}}{kT}}$$

$$K \ll K$$

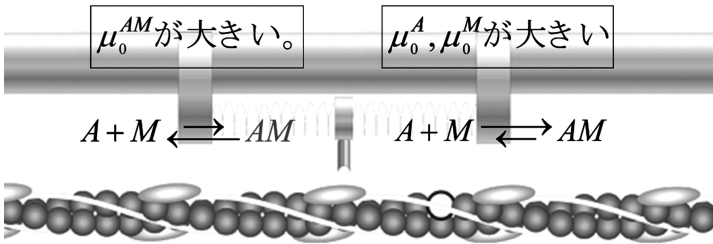


図6 ハックスレーモデルでは食べた物からの^{自由エネルギー}活 力^{自由エネルギー}を注がないと、直接の活 力^{自由エネルギー}源である揺れ動き運動にブレーキがかかって止まってしまう。 $\mu_0^A, \mu_0^M, \mu_0^{AM}$ はそれぞれ、結合していないアクチン (A), 結合していないミオシン頭部 (M), 結合したミオシン頭部とアクチンの複合体 (AM 複合体) の居心地の悪さを表す。K は A と M が結合して AM を作る反応の結合定数。k はボルツマン定数, T は摂氏の温度に 273.15 を加えた絶対温度の値。e は自然対数の底。

すためには食物由来の^{自由エネルギー}活 力^{自由エネルギー}が必要であるわけを理解することが、ちょっと意外に見えるハックスレーモデルの真髄を納得する近道です。自然に存在する無秩序な持続運動から特定の方向の秩序ある運動を、^{自由エネルギー}活 力^{自由エネルギー}を使うことなく無償で取り出すことができたとなると、それは打ち出の小槌のような究極のエコエネルギー源になります。しかしこのようなむしの良い小槌はたぶん絶対にできないという経験則をエントロピー増大の法則と呼んでいます。「エネルギー打ち出の小槌」がなぜ存在し得ないかを首振りモデルについて考えてみましょう。

すでに述べましたように、行ったり来たりを繰り返す首であるミオシン

頭部にアクチンがただ気まぐれに結合するのでは、結合は首の行きにも帰りにも同じくらい起こることになってしまっていて、筋肉が縮もうとする方向にだけ起こりません。ミオシン頭部が細いアクチンフィラメントの上流にあるアクチン分子と結合して、それを首の揺れ動き運動ついでに下流に運んで離すという方向だけが選り好みされて起こるように仕組む必要があります。それには、上流にいるミオシン頭部はアクチンと結合していないと居心地が悪く、下流に行くとアクチンと結合していないことが居心地良くなるようであればよいですね。ここで、上流で居心地の良さからアクチンと結合し、首の揺れ動き運動ついでに下流に来たミオシン頭部の気持ちになってみましょ。下流ではアクチンを離した方が居心地が良いので期待通りにアクチンを離します。しかし、ここで問題が起こります。アクチンとの結合を切ったこのミオシン頭部は、下流にいる限りは居心地が良いのですが、上流は居心地が悪くなる場所ですから下流から上流へは戻りたがらなくなり、首の揺れ動き運動にブレーキをかけてしまうのです(図6)。下流でアクチンとの結合を切ったミオシン頭部が上流に戻ってくれないことには、上流で再びアクチンと結合するようにと仕組んだつもりの作戦が機能しません。

自由に振れていた振り子が、振り子の付け根や周りの空気と擦れることでだんだんにブレーキがかかって止まっていくように、アクチンを下流で離してから上流に戻りたがらないミオシン頭部は、ミオシン頭部の揺れ動き運動にブレーキをかけて段々に止めてしまう効果を持ちます。揺れ動き運動の熱が冷めてしまうのです。そこでたとえば、上流に戻りたがらないミオシン頭部が上流に戻るようにしてやるというのが、ハックスレーモデルに指摘されている、食べたものから取り出したアデノシン三リン酸から得た^{自由エネルギー}活力の使い道です。気まぐれな首ふり運動から一定方向への力や短縮を取り出すために支払われる代償は、すべての前提となっていた自由な揺れ動き運動を止めないために注ぎ込まれるわけです。

二本足のミオシンが一步一步股を開いて細いアクチンフィラメントレベルの上を歩く現在の筋収縮モデルも、離れた後ろ脚を前につくのが後ろにつくのが全くの気まぐれであったなら泥酔状態の酔っ払いになってしまい、いつまでたっても先には進みません。離れた足を気まぐれに任せずに進行方向にだけつくようにするところにアデノシン三リン酸からの自由エネルギー自由エネルギーが活自由エネルギー力が必要であって、わたくしたち人間が足を運んで前に進むのと見かけ上は似ていても、そこでの活自由エネルギー力の使い方が同じとは限らないのです。離れた後ろ足が前に進む仕組みの部分にリニアモーターカーモデルで考えた仕組みがあっても構わないし、人間のように股の部分に足を前に運ぶ仕組みがあっても良いのです。

リニアモーターカーモデルがあたかも首ふりモデルの対案であるかのように受け止められてしまったところにそもそも誤解があったのであって、首ふりモデルも、リニアモーターカーモデルも、二足歩行モデルも、たぶん結局は大きなくりとしてハックスレーのモデルの範疇にあるはずです。具体化に向けて焦点を少しずつ違う局所にあてているだけなのに、安定した自己を前提に周囲環境に自己を拡張しているという私たち自身の設計戦略に引きずられて、何が問題の本質であるかを、しっかり考えないと見失いそうになるのです。

こうして筋肉はその美しさを引き立たせる奥ゆかしさをもって筋研究者たちの気を引きながら、私たち動物の理解の弱点をうまく利用して1957年以来誰にも画期的なもう一步を踏ませることを許さずにきている、というところでしょうか。

おわりに

いまや人類文明の重要な基盤となっている自然科学といえども、その進展が現実にはどのようなものであるかということを広い分野の方々に理解していただくことに期待して、私自身を含めた筋研究者たちが歩んできた

美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは

道筋を振り返りました。大人はいつの時代も「いまどきの若いものは」と嘆いて来ていることに象徴されるように、科学はもちろんのこと、教育も経済も政治も社会も、いかにあるべきかが明らかになる日はまだまだ当分来ないように思えます。むしろそんな日は永遠に來ないことが証明できるのではないかとすら思いたくなります。自然科学の発展やその応用が倫理に反する可能性があるときには厳しい目を向けなければなりません、自然科学がどうあるべきかについては固定的に考えることを避けて様々な立場をとってみながら、次の飛躍的な進展が到来することを心待ちにしたいものです。

謝辞

原稿をご査読下さり、貴重なご意見を下さった東京慈恵会医科大学・分子生理学講座の木村雅子博士，山口眞紀博士に心から感謝申し上げます。

文献

- 1) Bresadola M (1998) Medicine and science in the life of Luigi Galvani (1737-1798). *Brain Res. Bull* **46**: 367-380.
- 2) Bernstein J (1902) Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme. *Pflügers Arch* **92**: 521-562.
- 3) 竹森重 (2008) 名取禮二の挑戦：名取がスキンドファイバー創製で乗り越えたもの．慈恵医大誌 **123**: 271-288.
- 4) Hodgkin A, Huxley A (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* **117**: 500-544.
- 5) Watson JD, Crick FH (1953) Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **171**: 737-738.
- 6) Schneider MF, Chandler WK (1973) Voltage dependent charge movement in skeletal muscle: a possible step in excitation-contraction coupling. *Nature* **242**: 244-246.
- 7) Endo M (2007) Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. In: *Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 592,

- Regulatory mechanisms of striated muscle contraction*. Edited by Ebashi S, Ohtsuki I. Springer, Japan, pp 275-285.
- 8) 遠藤實 (2007) 江橋先生と筋興奮収縮連関の Ca 説 その確立まで . 慈恵医大誌 **122**: 201-213.
 - 9) 江橋節郎 (1993) 世界の曲がり角 . 蛋白質核酸酵素 **38**: 102-104 .
 - 10) Huxley AF, Niedergerke R (1954) Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibers. *Nature* **173**: 971-973.
 - 11) Huxley H, Hanson J (1954) Changes in cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature* **173**: 973-976.
 - 12) Maruyama K, Matsubara S, Natori R, Nonomura Y, Kimura S, Ohashi K, Murakami F, Handa S, Eguchi G (1977) Connectin, an elastic protein of muscle: Characterization and function. *J Biochem* **82**: 317-337.
 - 13) Vibert PJ, Haselgrove JC, Lowy J, Poulsen FR (1972) Structural changes in actin-containing filaments of muscle. *J Mol Biol* **71**: 757-767.
 - 14) Chalovich JM, Yu LC, Brenner B (1991) Involvement of weak binding crossbridges in force production in muscle. *J Muscle Res Cell Motil* **12**: 503-506.
 - 15) Huxley AF (1957) Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem* **7**: 255-318.
 - 16) Einstein A (1905) Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik (Germany)* **17**, 549-560.
 - 17) Meyerhof O (1920) Die Energieumwandlungen im Muskel. III. Kohlehydrat und Milchsäure umsatz im Froschmuskel. *Pflügers Arch ges Physiol. Menschen und Tiere* **185**: 11-32.
 - 18) Lundsgaard E (1930) Untersuchungen über Muskelkontraktion ohne Milchsäure. *Biochem Z* **217**: 162-177.
 - 19) Lohmann K (1934) Über die enzymatische Aufspaltung der Kreatinephosphorsäure; zugleich ein Beitrag zum Chemismus der Muskelkontraktion. *Biochem Z* **271**: 264-277.
 - 20) Makino K (1935) Über die Konstitution der Adenosin-Triphosphorsäure. *Biochem Z* **278**: 161-163.
 - 21) Engelhardt WA, Ljubimowa MN (1939) Myosin and adenosine triphosphate.

美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは

Nature **144**: 668-669.

- 22) Lipmann F (1941) Metabolic generation and utilization of phosphate bond energy. *In: Advances in enzymology and related subjects. Vol. 1.* Edited by Nord FF, Werkman CH. Interscience Publishers. N.Y., pp. 99-162.
- 23) Cain DF, Davies RE. (1962) Breakdown of adenosine triphosphate during a single contraction of working muscle. *Biochem Biophys Res Commun* **8**: 361-366.
- 24) 矢野雅文, 月田承一郎 (1989) 特集・筋収縮の分子機構: クロスブリッジ説の新展開 / クロスブリッジ構造変化と収縮機構・蛋白質核酸酵素 **34**: 1776-1783 .
- 25) Sun Y, Goldman YE (2011) Lever-arm mechanics of processive myosins. *Biophys J* **101**: 1-11.