

名取のスキンドファイバーと名取先生の思い出

馬 詰 良 樹

東京慈恵会医科大学分子生理学講座教授

NATORI'S SKINNED FIBER AND MEMORIES OF PROFESSOR REIJI NATORI

Yoshiki UMAZUME

Professor of Department of Molecular Physiology, The Jikei University School of Medicine

In the early spring of 1949, Reiji Natori succeeded in removing the cell membrane of an isolated fiber of skeletal muscle to prepare a cytoplasmic preparation. The preparation is now known as Natori's skinned fiber. Although skinned fibers lack a cell membrane, which responds to electrical stimulation in intact muscle, electrical stimulation still elicits contraction waves that slowly propagate along the fibers. After carefully examining these propagating contraction waves, Natori deduced that the propagation is mediated by a membrane system inside the cytoplasm. Later, this internal membrane system was morphologically verified. Skinned fibers showed elastic extensibility beyond the elastic limits of intact muscle fibers. This elasticity enabled Natori to predict the third myofilament system that connects the thin actin filament system to the lattice of thick myosin filaments. His prediction was verified by Maruyama, who discovered the gigantic protein called "connectin," which constitutes the third myofilament. Without the diffusion barrier of the cell membrane, skinned fibers enabled direct application of chemical substances to muscle cytoplasm. This capability of skinned fibers, as well as Natori's continuous efforts to establish and promote muscle research among biologists, physiologists, pharmacologists, and biophysicists, lead to the recent outstanding advances in muscle research in Japan. I was inspired by Natori's comment, in his lecture on the physiology of visual sensation, that nature may be conveniently described in reciprocal space. As a result, I decided to become a physiologist and perform muscle research. I have been engaged mostly in diffraction studies of skeletal muscle in which periodicity in real muscle is converted into reciprocal space. Natori consistently treated his followers as geniuses; that is, he never suggested them to do what he wanted to do, but he expected them to find their own projects by themselves.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2008 ; 123 : 249-56)

Key words: skinned fiber, connectin, skeletal muscle

I. 名取のスキンドファイバー考案まで

1. 物理学への関心

明治最後の年にあたる1912年(明治45年), 東京に生まれた名取禮二先生は, 濃厚な哲学の香り

平成19年12月15日, 学外共同研究“筋生理の集い”研究集会での名取禮二先生追悼記念講演会における講演内容

漂う日本獨逸学協会中学校を経て1929年(昭和4年)に東京慈恵会医科大学予科に入学。予科の物理学教授, 緒方信助博士の一年先輩の理論物理学者, 服部鼎博士から量子力学を含めた物理学の個人指導を受けたり, 量子力学の先駆者 Niels Bohr の講演 *Licht und Leben*¹⁾ の邦訳²⁾³⁾ を読んだりして, 物理学に深い関心を寄せながら学部学生時代を送りました。当時の物理学は新しい科学の時代



Fig. 1. Reiji Natori while an undergraduate.

を切り拓いていました。

2. 浦本生理

1936年(昭和11年)に大学を卒業した名取先生は、浦本政三郎先生の生理学教室で研究をしたいと願ひ出ました。浦本先生に頭からつま先までしばし眺められた挙句に「すぐに助手になりなさい」と言われ、名取先生はずいぶんと驚いたようです。



Fig. 2. A portrait of Prof. Seizaburo Uramoto painted by Ryohei Koiso displayed in Department of Molecular Physiology, The Jikei University School of Medicine.

当時、卒業するなり助手になることはきわめて異例なことでした。学生時代と同じように夏休みをとってあきれられたりしながらも名取先生は研究の道を歩き始めました。

興奮性組織を主たる研究対象の一つとしていた浦本生理にあって、名取先生ははじめのうちは鯉の呼吸中枢の実験をしていましたが、やがて関心は骨格筋の収縮の仕組みへと向かいました。力学的に見た筋線維の性質を光学的な観察や、電磁気学的な観察と組み合わせるいろいろな角度から検討していきました。

興奮している筋線維が収縮して縮まるのとは別に、収縮していない筋線維でも引き伸ばされればゴムひものようにもとの長さに戻ろうとする弾性を示します。この筋線維の弾性は名取先生の興味的になりました。

3. 全機性

浦本先生が親しくしておりました東京帝国大学・生理学の橋田邦彦博士が全機性という考えを唱えている⁴⁾⁵⁾ことも知りました。全機性の考え方には、Niels Bohrの考え¹⁾⁻³⁾に共通するものがあります。生体を構成する要素と要素の有機的なつながりの中にこそ生命の生命らしい特質がはじめて現出するのであって、生命科学における分析的的手法にはおのずから限界があるという考えです。

細胞が生命の基本的な構成要素であるとされていきましたから、筋肉の収縮の仕組みを知りたいと思うときに、いかにして生命の特質を損なうことなく活き活きとした筋線維細胞を取り出して実験に供するかが研究の成否を決めると考えられていました。そして、その筋線維細胞に傷をつけて分解して調べることは生理学の研究手法としては許されないものように思われました。しかし、力学、光学、電磁気学のさまざまな手法をいくら駆使してみましても、細胞膜という被殻の外から中身の細胞質の性質を窺い知ろうとすることは、まさに隔靴搔痒の感を名取先生に募らせるばかりでした。

そこに戦後の機材の不足が追い討ちをかけます。名取先生はついにカエルの骨格筋をすりつぶして抽出した筋タンパクを、注射器の先から押し出して作った筋肉モデルの性状を調べ始めます。これは第二次大戦前後に Szent-Györgyi が行っ

ていた実験⁶⁾に似たものだったようです。しかし、全機性の視点に立ち戻って考えますと、このようなすりつぶしたタンパク系の性質がどれだけ生理的な筋肉の性質を反映しうるかがはなはだしく疑問になります。細胞を分割するにしましても、もっと生理的な性質を保つ努力をしながら分割しなければいけない。名取先生はこのように思い直します。

II. 名取のスキンドファイバーの創製

1. 細胞内の水と機械油

こうして名取のスキンドファイバー創製のときが訪れました。名取のスキンドファイバーというのは、骨格筋組織から単離した筋線維細胞の細胞膜を剥ぎ取り、細胞質だけにした標本のことです。筋線維細胞が示す弾性が細胞膜に由来するものなのか、細胞質に由来するものなのかを見極めようということが細胞膜を慎重に剥ぎ取ってみようとした直接の動機だったようです。

1948年(昭和23年)のこと、残っていた実体顕微鏡のもとで細胞膜を剥ぎ取る取り組みが始まりました⁷⁾。いざはじめてみますと細胞膜にちょっと傷をつけただけでその直下の筋細胞質は不可逆な凝集を起こしてもろもろと壊れ、生理的な細胞質からは程遠いものしか得られませんでした。これは傷つけた部分から筋線維細胞内に入り込む細胞外液の作用に違いありませんので、細胞内液に

似せた細胞外溶液をいろいろと工夫して試してみましたがうまくいきません。細胞内に入り込んでも収縮を起こさない人工溶液を調製するには、1960年代の江橋節郎博士の研究を待たなければなりません。江橋博士は苦心の末にカルシウムイオンがわずか0.1ミリモル濃度以下の低濃度でも筋収縮装置の引き金を引くことを突き止めることになります⁸⁾。

カルシウムイオンのことをまだ知りえなかった名取先生がそこで採った方法は油の中で細胞膜を剥ぎ取ることでした。細胞外液が細胞内液と混ざるのがいけないのであれば、細胞外液を油に置き換えておいてその油の中で細胞膜を剥げば、水と油の関係によって生理的な細胞内液を保ったままの細胞質標本が得られるのではないかと。

手近にあった機械油を使ってこの目論見が大成功であることを見届けた名取先生は、「やれやれ」と思ったそうです。1949年(昭和24年)3月のことでした⁹⁾¹⁰⁾。安全かみそりの刃を折って割り箸の先に取り付けた自作のメスが実験道具でした。

名取先生はガマガエルから摘出した筋線維を用いましたが、この季節に細胞膜剥離に成功したことは大きな幸運をもたらしました。油中で細胞膜を剥いだスキンドファイバーが電気刺激に応答し、比較的ゆっくりと伝播する収縮の波を起こしたのです¹¹⁾。その後繰り返し行われた実験で、同じように調製したスキンドファイバーでも春先のガ

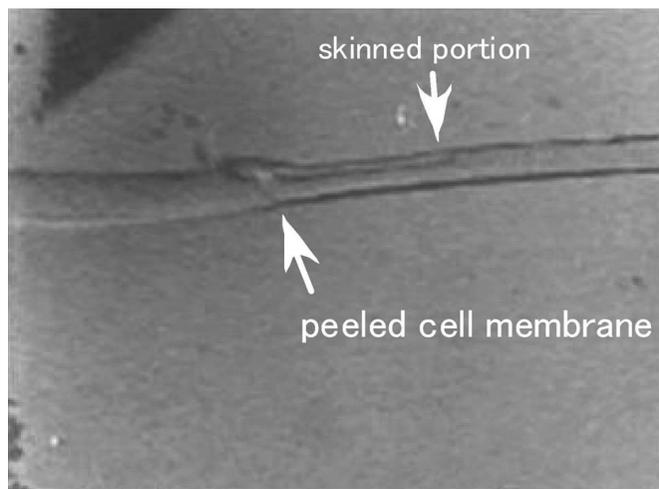


Fig. 3. A skinned fiber prepared in oil. The diameter of the fiber is about $100\ \mu\text{m}$. Captured from a movie filmed by Prof. Reiji Natori.

マガエル筋だけが再現性よく電気刺激に応答することがわかりました。

2. 興奮性内部膜系

当時はすでに細胞膜が電気刺激に反応して伝播する活動電位を発生することが知られていました。したがって、細胞膜を剥ぎ取った細胞質だけ

の標本が電気刺激に応答することは意外でした。細胞膜だけでなく細胞質内にも電気刺激に応答して、その応答を伝播する構造があることを意味していました。名取先生は注意深く実験を重ね、電気刺激に対する応答が陽極側から起こることを突き止めました¹²⁾。このことからこの細胞質内の被刺激構造物は細胞質の中に細胞外液を閉じ込めたような膜構造物であろうと名取先生は論じました¹³⁾。この細胞質内の膜構造物が形態的に確認されるのはその後1950年代に入ってからのことです¹⁴⁾。

3. 筋弾性フィラメント

細胞膜から分離された骨格筋の細胞質はしなやかな弾性を示しました。細胞膜を剥ぎ取る前の筋線維は少し引き伸ばすと弾性限界を迎えて断裂してしましますが、筋細胞質はもとの長さの3倍に達するまで引き伸ばすことができました。しかも放せばおよそ元の長さまで戻ります¹⁵⁾。細胞質の弾性を担う構造物として名取先生は当初細胞内膜構造物を考えました。しかし、筋細胞質の主たる部分が相互に滑りあう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交互嵌合であることが示されますと、このほかに第三の弾性フィラメントが太いフィラメント系と細いフィラメント系を繋いでいるはずであると考えようになりました。丸山工作博士らの尽力により、この第三のフィラメントはコネクチン connectin という巨大タンパクからなるしなやかなフィラメントであることがわかりました¹⁶⁾¹⁷⁾ (この巨大タンパクが今日の欧米では connectin でなく titin と呼ばれることが多くなっているのは残念なことです)。

III. 筋生理学の発展

1. 名取の階段

このようにして多くの生理的な特徴を保存しながら細胞を分割することに成功した名取先生は、生化学者が調べる、要素としての筋タンパクと、その要素が有機的に組み立てられることによって生理機能を発現する筋線維細胞との間とを段階的な分解と再構成で繋ぐ「名取の階段」の考えを提唱しました¹⁸⁾。

この階段の各段階での知見を結集して筋収縮の本質を解き明かすことを目指して1952年(昭和

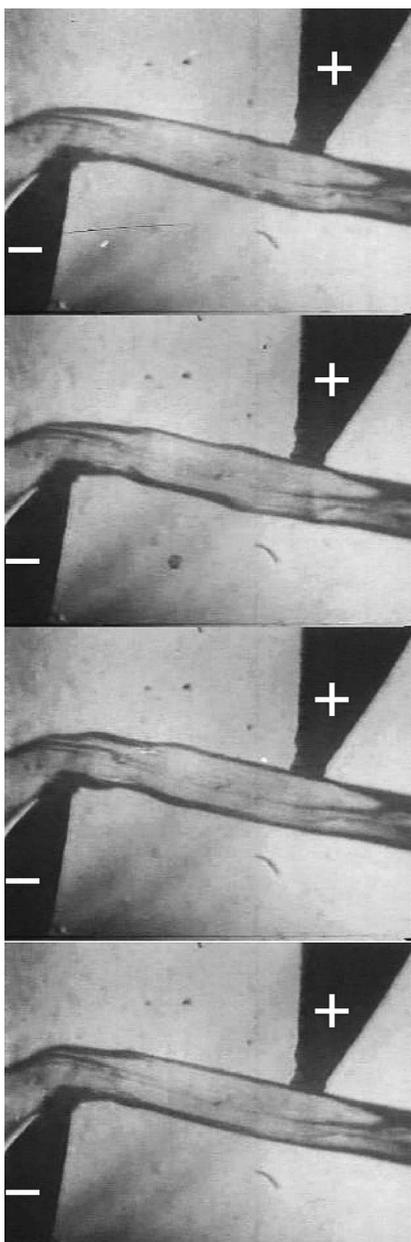


Fig. 4. Contraction waves propagating along a skinned fiber from the anodic side of the electrodes. Captured from a movie filmed by Prof. Reiji Natori.

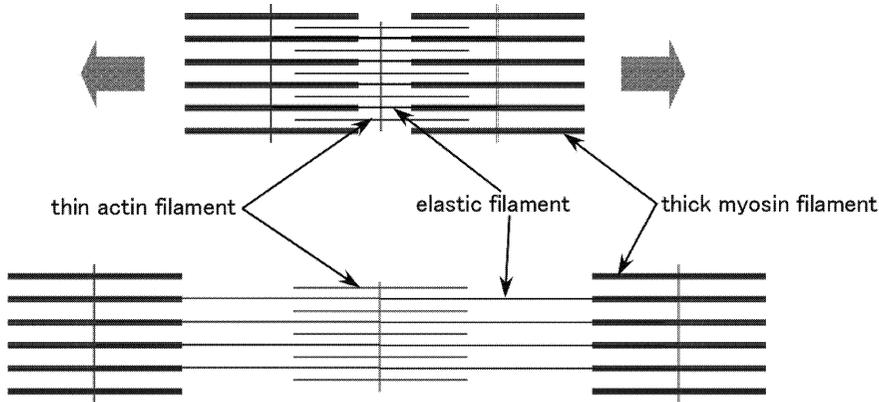


Fig. 5. Elastic filaments connecting the lattices of thick and thin myofilaments.

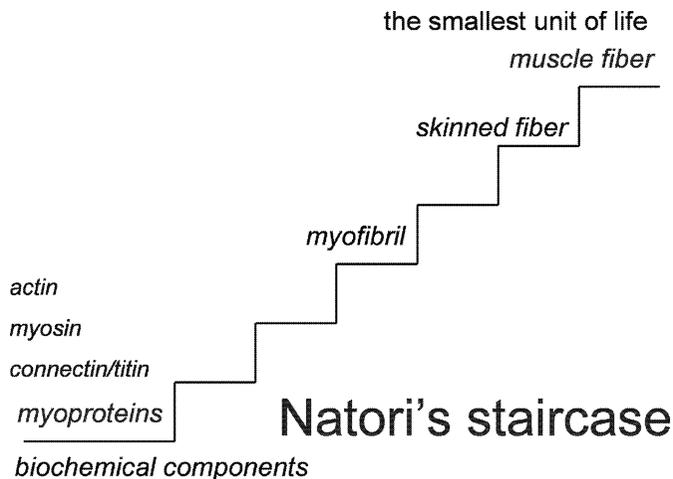


Fig. 6. The staircase of Natori illustrating the idea of gradual decomposition and reconstruction of muscle. Many muscle researchers were stimulated by this idea.

27年)名取先生は、医学、理学(生物、物理、化学)、工学、農学の広い分野の筋肉研究者に一種のプロジェクト研究を呼びかける「筋生理の集い」を始めました。この集いが母体になって1955年(昭和30年)には東京大学薬理学の熊谷洋博士を班長とする文部省科学研究班「筋肉収縮機序に関する化学的研究」が組織されます。そして1957年(昭和32年)には「筋収縮の国際会議」が東京で開催されて名取のスキンドファイバーを含めた日本の筋研究が世界の注目を浴びるようになりました¹⁹⁾²⁰⁾。

それまで名取のスキンドファイバーは、たまたま名取先生のもとを訪ねた研究者からくちづてなどで海外にも知られていたようですが、この国際会議の参加者は名取のスキンドファイバーの映

画を初めて眼にしておおいに驚いたようです。

こうして立ち上げられた日本の筋研究における学問分野横断的プロジェクトは生化学の殿村雄治、生物物理学の大沢文雄、薬理学の江橋節郎の各博士らの力を結集して世界に例を見ない著しい発展を繰り広げて行くこととなります。「筋生理の集い」と熊谷研究班の班会議から始まりました「生体運動の班会議(お正月の会)」とは、どちらもそれぞれに自由な学術集会として筋・生体運動の研究者を刺激し続けております。

2. 実験系としてのスキンドファイバー

生理的な機能を良く保った名取のスキンドファイバーは多くの筋研究を推進することになります。拡散障壁となる細胞膜を持たないスキンドファイバーは、筋細胞質に化学物質・薬物を直接

作用させられます。それでいて生理的な構築に筋タンパクが組み立てられておりますから、精製されたタンパクには還元できない筋線維に特有の性質を維持しています。しかも、数十ミクロンから百ミクロン以上に及ぶ直径を持つ円柱状構造で長さは数センチに及ぶものが容易に得られますから、簡単な装置を使うだけで発生する力を測ったり、長さひずみを与えたりできます。また、顕微鏡的に筋線維の長さ方向に並ぶ横紋として観察される筋節構造の周期性と、線維の太さ方向に整然と横並びする太・細両フィラメント系が作る格子構造の周期性は単純な光回折パターンを与えますから、リアルタイムでの細胞内構造の観測を可能にします。これらの特質によって、骨格筋のスキンドファイバーは便利な実験系として生理・薬理・生物物理学分野で活用されています¹⁹⁾²¹⁾。

また、細胞膜を機械的に剥ぎ取るのではなく、サポニンやトリトンのような表面活性剤（洗剤）で溶かして除去する手法が開発されます²²⁾と、一つ一つの細胞が小さくて細胞膜を機械的に剥ぐのが容易でない心筋、平滑筋、その他の組織のスキンド標本も作られて盛んに利用されるようになります²³⁾²⁴⁾。

IV. 名取先生の思い出

1. 無限大をゼロにする

骨格筋に見られるような周期構造が素となって得られる光回折パターンにおきましては、素とな

る構造の周期と回折パターンに見られる周期との間に逆数関係が成り立ちます。名取先生の勧めで私がスキンドファイバーの技術を携えて Martin Kushmerick 博士の研究室に留学いたしました（1974年・昭和49年）前後に、当時（1972年・昭和47年から）学振の流動研究員として名取生理に來ておりました藤目智博士と行いました光回折の研究²⁵⁾はこの逆数関係の世界での仕事になりました。その後、仙台の松原一郎博士に教えを乞うて始めましたのも、太いフィラメントが整然と横並びする周期をやはり逆数関係の世界で X 線を使って調べる研究でした^{26)–28)}。

このように逆数関係の世界で私が研究を進めてきたことを思いますとき、生き活きと思い出されますのは学生時代に受けた名取先生の視覚の講義です。「遠くのもの小さく見える。無限大がゼロになるように（逆数の世界で）物理学を書き換えたら分かりやすくなる。」この名取先生の言葉に確信を得て私は生理学の道を進んだように思います。1951年（昭和26年）に名取先生がまとめた「筋生理学」²⁹⁾をみますと、逆数の世界における X 線回折研究の紹介に2ページ近くも割いています。当時の名取先生はすでに X 線を含めた光の回折が骨格筋研究のひとつの有力な道具になって行くことを予見していたのでしょう。

2. 天才教育

実際に私が研究室に入りましてからは名取先生から何か直接の手ほどきを受けた記憶がありません



Fig. 7. Prof. Reiji Natori in his office.

ん。「何を研究したら良いでしょうか」と尋ねる私に、名取先生は「あとで言いますっ!」ぐっとにらむような怖い顔でおっしゃるばかり。スキンドファイバーの作り方にしましても、外部から見学に見えた方に名取先生がデモンストレーションしているところを遠目に覗かせてもらうのがやっとでした。

これが名取先生の言うところの「天才教育」でした。後年その真意を名取先生に尋ねてみましたところ、茶目っ気たっぷりに「天才は教育ではできないんだよ。だって天才だもん」。どうやら天才教育というのは放置するということだったようです。

3. 畏敬の念

研究には天才教育でも、名取先生の最後の弟子としての私は大変に良くしていただき、ずいぶんと甘えてきたものだといまさらながら感謝の念に堪えません。

その昔、名取先生の言葉を真に受けまして、藤目智博士と私とが先生の教授室にありましたブランデーを全て飲み干してしまいましたことは先生のご家族の間で有名なことだったようです。そのことを最近になって知りましてずいぶんと恥ずかしい思いをいたしました。しかし、当時の名取先生は驚き、あきれながらも私には何もおっしゃいませんでした。このことを思いますと、少年マガジンを愛読されていたという先生のやさしさがまたじわりと身にしみてきます。



Fig. 8. Prof. Reiji Natori used to amuse us with his broad-gauged talks on various issues. His talks were full of gentleness and tenderness for everyone.

本稿は名取先生に伺ったお話の記憶を、先生が遺された文章³⁰⁾などを頼りに構成したものです。

文 献

- 1) Bohr N. Licht und Leben. Nature 1933; 21: 245-50.
- 2) Niels Bohr, 菅井準一訳. 光と生命 (I). 科学 1933; 3: 236-7.
- 3) Niels Bohr, 菅井準一訳. 光と生命 (II). 科学 1933; 3: 280-1.
- 4) 橋田邦彦. 因果律と全機性 (I). 科学 1932; 1: 456-8.
- 5) 橋田邦彦. 因果律と全機性 (II). 科学 1932; 1: 501-4.
- 6) Szent-Györgyi A. Chemistry of muscular contraction. New York: Academic Press; 1947.
- 7) 名取禮二. 筋短縮機構の研究. 日生理誌 1949; 11: 14-5.
- 8) Ebashi F, Ebashi S. Removal of calcium and relaxation in actomyosin systems. Nature 1962; 194: 378-9.
- 9) 名取禮二. 筋原線維の性質と筋収縮機構. 生体の科学 1952; 3: 209-12.
- 10) Natori R. The role of myofibrils, sarcoplasm and sarcolemma in muscle contraction. Jikeikai Med J 1954; 1: 18-28.
- 11) Natori R, Isojima C. Excitability of isolated myofibrils. Jikeikai Med J 1962; 9: 1-8.
- 12) Natori R. Propagated contractions in isolated sarcolemma-free bundle of myofibrils. Jikeikai Med J 1965; 12: 214-21.
- 13) Natori R. The electric potential change of internal membrane during propagation of contaction in skinned fiber of toad skeletal muscle. Jpn J Physiol 1975; 25: 51-63.
- 14) Porter KR, Palade GE. Studies on the endoplasmic reticulum III. Its form and distribution in striated muscle cells. J Biophys Biochem Cytol 1957; 3: 269-300.
- 15) Natori R. Viscoelastic properties and contraction response of myofibrils. Jikeikai Med J 1954; 1: 72-9.
- 16) Maruyama K, Natori R, Nonomura Y. New elastic protein from muscle. Nature 1976; 262: 58-60.
- 17) Maruyama K, Kimura S, Ohashi K, Kuwano Y. Connectin, an elastic protein of muscle. Identification of "Titin" with Connectin. J Bio-

- chem 1981 ; 89 : 701-9.
- 18) Natori R. Skinned fiber, past and present. In : Ebashi S, Maruyama K and Endo M. editors. Muscle contraction : its regulatory mechanisms. Tokyo : Japan Sci Soc Press ; 1980. p. 19-29.
 - 19) Podolsky RJ, Constantin LL. Regulation by calcium of the contraction and relaxation of muscle fibers. Fed Proc 1964 ; 23 : 933-9.
 - 20) Huxley AF. The variety of muscle activating systems. In : Ebashi S, Maruyama K and Endo M. editors. Muscle contraction : its regulatory mechanisms. Tokyo : Japan Sci Soc Press ; 1980. p. 3-18.
 - 21) Endo M, Tanaka M, Ogawa Y. Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres. Nature 1970 : 228 : 34-6.
 - 22) Ohtsuki I. Saponin treatment of cells-a method for making the cytoplasmic membrane permeable to macromolecules. Jpn J Pharmacol 1977 ; 27 : 30.
 - 23) Endo M, Kitazawa T. E-C coupling studies on skinned cardiac fibers. In : Morad M, editor. Biophysical Aspects of Cardiac Muscle. New York : Academic Press ; 1978. p. 307-27.
 - 24) Endo M, Kitazawa T, Yagi S, Iino M, Kakuta Y. Some properties of chemically skinned smooth muscle fibers. In : Casteels R, Godfraind T, Rüegg JC, editors. Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle. Amsterdam : Elsevier ; 1977. p. 199-209.
 - 25) Umazume Y, Fujime S. Electro-optical property of extremely stretched skinned muscle fibers. Biophys J 1975 ; 15 : 163-80.
 - 26) Matsubara I, Umazume Y, Yagi N. Lateral filamentary spacing in chemically skinned murine muscles during contraction. J Physiol 1985 ; 360 : 135-48.
 - 27) Umazume Y, Onodera S, Higuchi H. Width and lattice spacing in radially compressed frog skinned muscle fibres at various pH values, magnesium ion concentrations and ionic strengths. J Muscle Res Cell Motil 1986 ; 7 : 251-8.
 - 28) Umazume Y, Higuchi H, Takemori S. Myosin heads contact with thin filaments in compressed relaxed skinned fibres of skeletal muscle. J Muscle Res Cell Motil 1991 ; 12 : 466-71.
 - 29) 名取禮二. 筋生理学. 東京 : 丸善 ; 1951.
 - 30) 名取禮二. 康寧を求めて : 私の歩いてきた道. 東京 : 東京慈恵会医科大学生理学講座 ; 2003.