

## 名取禮二先生と日本の筋研究

遠 藤 實

埼玉医科大学

### PROFESSOR REIJI NATORI AND MUSCLE RESEARCH IN JAPAN

Makoto ENDO

*Saitama Medical University*

Professor Reiji Natori's influence on muscle research in Japan is discussed. As early as 1949 Natori prepared skinned fibers by mechanically removing the sarcolemma from living muscle fibers in paraffin oil. The most surprising thing about Natori's fiber is that it still responds to electrical stimulation with propagated contraction. His experiments were greeted with immense excitement by Western muscle physiologists. Professor Natori correctly attributed the response to the internal membrane system. Natori's fiber is an excellent preparation for the study of muscle contraction, because while both the contractile protein system and the sarcoplasmic reticulum are largely intact, various manipulations that are impossible in living fibers can easily be made. Utilizing this feature of Natori's fiber, several original research studies were performed in Japan. Dr. Maruyama discovered an elastic protein, connectin, in myofibrils, whose existence had been predicted by Professor Natori from the elastic behavior of Natori's fiber. Drs. Umazume and Fujime found an interesting electro-optical property of extremely stretched Natori's fiber. Calcium-induced calcium release from the sarcoplasmic reticulum was also discovered in Japan by utilizing Natori's fiber. In addition to being a distinguished researcher, Professor Natori was a great leader. He organized regular meetings on muscle physiology in 1952 for physiologists and all other persons interested in muscle. He warmly encouraged young physiologists, biophysicists and biochemists but sometimes did so with a critical attitude. Professor Fumio Oosawa, a pioneer and leader in actin research, who was originally a high polymer physicist, was also encouraged by Professor Natori to enter the field.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2008 ; 123 : 257-62)

Key words: Natori's skinned fiber, viscoelastic properties of muscle, connectin (titin), electro-optical property of muscle, calcium-induced calcium release

#### I. はじめに

名取ファイバーによって世界の筋研究の進展に大きく貢献された名取禮二先生は、卓越した研究者であるとともに偉大な指導者でもあった。生理学はもちろん、物理学全般の深い理解と学識を持っておられた先生は、生理学、生物物理学の領

域にわたる関連分野の研究者に幅広く接し、温かく見守り、指導、激励、育成して、わが国の筋研究の発展を大きく導いて下さった。先生が亡くなられて一年半、頂戴した表題のもとに稿をまとめる機会を得たことは、名取ファイバーのお蔭で研究を進めてきた私にとって、大きな喜びであり、大変光栄に感じている。

## II. 世界の注目を集めた名取ファイバー

### 1. 日本の筋研究の第一人者、名取先生

名取先生は、日本の筋研究の押しも押されぬ第一人者であった。名取ファイバーの創製によって、日本の筋研究ここにあり、と世界にアピールし、その後も常にわが国の筋研究をリードして下さった。先生のご研究がどのような思索と努力を経てあの高みに至ったかについては、先生の直接の流れを汲む慈恵医大の方が述べておられるので、ここでは名取ファイバーが世界に与えた衝撃に限って記すこととする。

### 2. AF Huxley と名取ファイバー

1979年10月箱根の富士ビューホテルにおいて、名取先生の名取ファイバー創製25周年と熊谷洋先生の75歳の誕生日を併せて記念した「筋収縮の制御」シンポジウム（第9回王子セミナー）が江橋節郎教授らの主宰、藤原科学財団と日本学術振興会の後援の下に、海外からも15名の一流研究者を招いて盛大に開催された。このシンポジウムで名取先生と並んで特別講演をしたAF Huxleyは、その冒頭に名取ファイバーのほぼ正確な歴史を含めて彼が名取先生の実験を知った経緯とその強い印象について述べているので、暫くは彼の言葉を借りることとする。

名取ファイバー25周年のシンポジウムですが、名取教授がその仕事を実質的に成し遂げられたのはもう少し以前のことであったと理解しています。彼が単一筋線維から細胞膜を取り除いてもなお電気刺激に応じて収縮反応を示すことを発見したのは確か1949年頃のことでした。しかし、この発見が日本国外に広く知られるようになるまでには多くの年月を要しました。言い訳になりますが、その一端は名取教授の控え目な態度にあったと思います。彼は1951年にその実験について発表していますが、それは彼の著書「筋生理学」の中であり、日本語での発表でした。英文による最初の発表は、1954年のJikeikai Medical Journal創刊号ですが、この雑誌も欧米では広くは読まれていませんでした。屢々起きるように、名取ファイバーのニュースが欧米に広まるには公式の論文発表よりも個人的な接触による情報伝達の方が有効でし

た。

私は英国内で最も早く名取教授の仕事を知った一人ですが、それは個人的な非公式のチャンネルを通じてでした。私と同じCambridge大学Trinity CollegeのフェローであったSV Perryは、1953年に日本を訪問して名取研究室を訪れ、帰ってきてからそこで観た名取の注目すべき実験について筋肉に興味を持つ友人達に報告したのです。ところで、Perryのこの日本訪問は、科学研究のためではありませんでした。国際的な生化学者であるとともに国際的なラグビー選手でもあったPerryは、Cambridgeのラグビー・チームの監督として日本を訪れたのでした。

DR Wilkie教授も手紙の交換を通じて名取教授の仕事を1953年には知っていて、名取教授から送られてきた1952年の日本生理学会で発表されたという名取ファイバーの性質について記されている手紙を私に見せてくれました。

名取教授と私の次の出会いは、1960年か61年にちょうど私がCambridgeから移ってすぐのUniversity College Londonの研究室を名取教授が訪れてくれた時でした。その時見せて貰ったいくつかの彼の実験の映像には非常に感銘を覚えました。しかし、私の最も印象に残っているのは、1965年東京の国際生理学会で見た彼の実験の映像です。真ん中で縦に短く二つに裂かれて輪を作った名取ファイバーを電気刺激すると、その結果、収縮がその輪をぐるぐると何度も何度も伝播して廻るのです。それを見て、誰も名取ファイバーにall-or-noneの伝播収縮が起きることを疑うものではありませんでした。

### 3. 名取ファイバーの衝撃

名取ファイバーが世界を驚かせたのは、細胞の電気刺激による興奮は細胞膜の機能であると考えられていたのに、その細胞膜を取り除いた名取ファイバーが、なお電気刺激に応じることであった。名取先生は、この収縮が陰極直下から生じる筋細胞の通常の電気刺激と違って陽極直下から生じる事実を示して、細胞膜と同様な性質を持った内部膜系が存在し、筋細胞質側に置いた電極からその内部膜系を刺激するための現象である、と喝破された。実際その後、筋細胞の微細構造が明らかになり、細胞膜の陥入系と見ることのできるT

管系が、その名の通りの横断方向だけでなく、所々で縦方向にも走って網状構造を形成していること<sup>2)</sup>、また T 管膜は興奮性を有していること<sup>3)</sup>が明らかになって、名取ファイバーの電気刺激による伝播収縮は T 管系の興奮の結果であると理解されることになった。

名取先生の初期の実験のもう一つの大きな謎は、油中で作成されたファイバーに少量の溶液を与えると、それがどんな組成の塩類溶液であっても収縮が起きることであった。蒸留水を適用しても収縮が起きるのである。この問題は長く研究者を悩ませたが、現在では江橋教授が解明された<sup>4)</sup>とおり、筋の収縮系のカルシウム感受性が極めて高く、極微量の混在カルシウムによって収縮が起きていたことが分かっている。名取先生の提示された大きな謎が、江橋先生によって解明されたことは、日本の筋研究の大きな誇りの一つである。

### III. 筋モデルとしての名取ファイバー

#### 1. 名取ファイバーの優れた特徴

名取先生は、生きた筋線維と抽出した収縮蛋白との間には大きな性質の差があること、その間の多くの段階を一步一步埋めて初めて生きた筋の機能を収縮蛋白の知見とつなげて本当の理解ができることを見事に図示された。有名な「名取の階段」である。そしてその考えの下に、生きた筋線維から一步だけ階段を下りた名取ファイバーを作られたのである。生きた筋細胞から細胞膜を除去しただけの名取ファイバーは、その収縮装置も筋小胞体も生きた筋そのままであり、その一方で、生きた筋細胞では不可能な種々の操作が可能である。すなわち、名取ファイバーは最も生理的な筋モデルであり、その意味で Szent-Györgyi の創製したグリセリン筋よりも遥かに優れた特徴を有している。前記の講演において AF Huxley も、筋収縮の研究における名取ファイバーは、神経興奮の研究におけるイカの巨大神経に匹敵する標本であると激賞している。

名取ファイバーの特徴を生かして世界をリードする研究が、以下に述べるように、日本でいくつも生まれたのも、本家の力と言うべきであろうか。

#### 2. 筋の弾性蛋白コネクチン

名取先生はその筋研究の初期から筋の粘弾性に

ついていろいろ思考を巡らせ、実験を続けておられた。筋原線維が太いフィラメントと細いフィラメントの2種類のフィラメントから構成されていることが明らかになり、収縮の滑り説が信じられるようになって、多くの筋研究者がミオシンとアクチンのことだけしか考えなかった時代にも、先生は、筋原線維には2種類のフィラメント以外に弾性線維が存在するに違いないと主張しておられた。それは先生が、名取ファイバーは引き伸ばせば静止長の3倍以上にまで切れずに伸びることを見ておられたからである。(筋細胞では、細胞膜が破断して収縮してしまうのでそんなには引き伸ばせない。)そこまで伸ばすと、太いフィラメントと細いフィラメントの重なりは全くなくなるが、加えた力を除くとファイバーは完全に元の構造に戻る。このことは、筋原線維には引き伸ばされても筋節としての形を保つ弾性線維が存在しているはずだ、と先生は考えられ、その弾性線維はどのようにして筋節構造を保つのか、いろいろな可能性を考えておられた。その話を我々は先生からいつも伺っていて脳裏に刻まれていたが、実際に筋肉をアルカリ処理してミオシンとアクチンを除いてしまっても後に弾性成分が残ることを発見した丸山工作教授も、直ちに名取先生に報告されたという。その蛋白をコネクチンと名付けた丸山教授は、名取先生と一緒に実験も行い、研究を進展させて、コネクチンが太いフィラメントと Z 帯をつなぐ構造であることまでを明らかにされた<sup>5)6)</sup>。

#### 3. *In vivo* 筋フィラメントの研究

前項で述べたとおり、名取ファイバーは筋原線維の2種のフィラメントの重なりがなくなる点を遥かに超えて引き伸ばすことができる。そのような状態の下では、それぞれのフィラメントの性質を、他種のフィラメントの干渉を受けることなく調べることができる。しかも、フィラメントは *in vitro* では得ることが難しい規則正しい配列を保っている。すなわち、収縮反応から離れて、フィラメントの物理化学的な性質を調べるのにも、名取ファイバーは極めて優れた標本なのである。

この利点を最初に見事に生かして見せたのが、名取先生の愛弟子、馬詰良樹教授の藤目智博士との共同研究である。彼らは、極度に引き伸ばした名取ファイバーに縦方向の電場をかけると光回折

線の強度が増すことを発見し、その解析から、細いフィラメントはZ帯から自由端に向かう双極子モーメントを有していることを明らかにし、また、フィラメントの曲げ剛性の値を求めて、*in vitro* のアクチン・フィラメントの研究とつなげた<sup>7)</sup>。

#### 4. Calcium-induced calcium release

名取ファイバーでは、前にも述べたように、収縮蛋白系だけでなく筋小胞体もほとんど生きた筋細胞のままに保たれているため、筋小胞体機能の研究にも極めて優れた標本である。

本来の名取ファイバーは、油の中で細胞膜を除去して作成、使用されるが、種々の物質を適用して反応を見るためには、水溶液中で実験できる方が望ましい。キレート剤で  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を十分に下げ、かつ MgATP を存在させた塩類溶液中で細胞膜を除去し（あるいは、細胞膜にサポニンで孔をあけて拡散障壁を消失させ）て、skinned fiber を作る方法が現在では多く用いられている。（本稿では便宜的に、油中の細胞膜除去ファイバーを名取ファイバー、水溶液中のものを skinned fiber と呼ぶことにする。水溶液中では油中と違って、溶性蛋白がすべて失われるし、筋形質のイオン組成も外から与えた組成に置き換わるので、skinned fiber は、構造的には名取の階段をさらに一段下りたものというわけではないが、名取ファイバーよりも生理的状態から一步遠ざかっていることを認識しておくべきである。）名取ファイバーを水溶液中に置いて skinned fiber の実験を最初に試みたのは、名取先生の実験に感銘を覚え、その後いろいろと名取ファイバーの実験を続けてきた RJ Podolsky らであった<sup>8)</sup>。

筆者も大学院学生時代に名取ファイバーのことを初めて勉強したときから、そういう標本を使って実験してみたいと思っていた。英国留学から帰って、今後の自分の研究方向について考えていた1966年頃、種々のイオン環境がどのように収縮に影響するかを skinned fiber で調べてみようかと決心して、当時三共の研究所から江橋研に国内留学に来ていた田中實氏と一緒に実験を始めた。張力を測定するためにファイバーの両端をどう保持するかに苦労して、両面スコッチ・テープを使ってアクリル板に固定したこと（後には絹糸で縛るようになった）、常温で  $\text{Ca}^{2+}$  を加えて収縮させた

カエルの skinned fiber が  $\text{Ca}^{2+}$  を洗っても全然弛緩してくれず、低温で実験するようになって漸く可逆的収縮が得られたこと等々、多くの懐かしい思い出がある。仕事はまずまず順調に進んで、 $\text{Ca}^{2+}$  濃度-張力曲線を種々の条件で測定して、 $\text{Mg}^{2+}$  濃度を上げると  $\text{Ca}^{2+}$  感受性が下がること<sup>9)</sup>、 $\text{Ca}^{2+}$  感受性は筋節長に依存し、筋節が長いほど高いこと<sup>10)</sup>、などを明らかにし、また、MgATP 濃度を低くすると等尺性張力はあまり変わらないのに短縮速度は非常に小さくなることなどを発見して<sup>11)</sup> ますます興味が増し、さらに収縮系の性質を追求しようと考えていた。しかしちょうどその頃、薬理学会に何か発表しなければならないことになって、skinned fiber に対するカフェインの作用などを調べた<sup>12)</sup> ことから、筋小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出機構の問題に没頭することになった。

低濃度（ $\sim 50 \mu\text{M}$ ）のキレート剤存在下において skinned fiber に低濃度（ $\sim 0.2 \text{mM}$ ）のカフェインを適用すると、かなり長い潜時の後に最大収縮に近い収縮が起きるが、一過性ですぐに弛緩してしまう。しかし、その数分後に再びほとんど同様の一過性収縮が起き、ほぼ同じ間隔で繰り返し何度も同様な収縮が起きる。この毎回ほぼ最大の収縮が起きる事実は正のフィードバック機構の存在を示唆しているので、そのフィードバック・メカニズムを追求して、筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  放出機構は、 $\text{Ca}^{2+}$  自身が  $\text{Ca}^{2+}$  放出を引き起す性質（calcium-induced calcium release [CICR]）を有することを発見した<sup>13)</sup>。これを国際的に初めて発表<sup>14)</sup>した1968年のWashington, D.C.の国際生理学会では、我々の発表と並んで、FordとPodolskyが全く別の実験事実から同じ結論（CICR）を発表した。

その後、CICRの諸性質を世界に先駆けて明らかにすることができた<sup>15)</sup>と自負しているが、これもすべては名取先生が名取ファイバーを作って実験をすることが可能であることを示して下さったからできたことである。

#### IV. 筋生理の集い

冒頭に述べたように、名取先生は自ら研究を進めるだけでなく、日本の筋研究全体の推進にも大きな力を注がれた。筋収縮の仕組みを解明するに

は、生理学にとどまらず、いろいろな方向から研究して得た知見を総合しなければ、と考へておられた先生は、1952年に医学も生物学も物理学も一緒になって話し合う機会を作ろう、と自ら主宰して「筋生理の集い」を始められた。筆者が研究生生活に入る数年前のことなので、当時のことは話に聞いただけであるが、名古屋の大沢文夫教授も最初の会から参加しておられた。江橋節郎教授の筋弛緩因子の発見もこの「筋生理の集い」で初めて報告された。この会が母体となって、1955年には熊谷洋教授を班長とする文部省科学研究費の筋化学研究班が組織され、さらに、1957年には筋収縮に関する国際シンポジウムが東京の国際文化会館で熊谷会長、江橋事務局長のもとに開催された。その後も文部省科研費の生体運動関係の研究班が幹事役を務める生体運動の研究會が毎年正月に開かれ、現在に至るまで続いている。そこでは、みんなが集まって自由活発に討論して研究を進めようとする伝統が守られているが、その種をまかれ、育てられたのが名取先生である。本家の「筋生理の集い」の方にはその後紆余曲折もあったが、現在も慈恵医大の馬詰、栗原両教授のお世話で年1回開催され、筋研究者のホットな話題が提供される刺激に満ちた楽しい会として続けられている。

## V. 名取先生と大沢文夫教授

高分子物理学者の大沢文夫教授が筋研究に入られたのにも、名取先生の影響が大きかったようである。この点に関しては、大沢先生ご自身がその著書「飄々楽学」<sup>16)</sup>の中で詳しく述べておられていて、以下は同書の記述をもとに要点を述べたものである。

高分子のポリアクリル酸と高分子のポリビニルアルコールとで作った人工筋肉が酸で縮み、アルカリで伸びるというような実験をしておられた大沢教授が、同じ名古屋大学の医学部生理の伊藤龍教授の所へその人工筋肉を持って行ったところ、伊藤教授が名取先生を紹介してくれたという。Szent-Györgyiの『筋肉収縮の化学』を読んで、高分子で作った筋肉モデルの研究をやっているも実際の筋肉のことは分からない、ということを知っておられた大沢教授は、「モデルの研究は続けるけれども、実際の筋肉の研究もしなければならぬ、

という気分になっていたときに、名取さんが現れて、僕をおだてたので、調子に乗って、筋肉そのものの研究をやることになったのです。」と述懐しておられる。1952年頃の出会いであったという。

以来大沢教授は、屢々慈恵医大の名取先生を訪ね、とくに新人の大学院学生は必ず連れて名取のファイバーの実験や実験の映画を見せて貰った。いつも夕方から夜で、いつ何人連れて行っても必ずご馳走してもらえた。そんな時、名取先生はいつものブランディを飲みながら、好きな物理の話になりハイゼンベルグが出てきたり、哲学的な話になったりしてとてもご機嫌よく帰られて、奥様が「今夜は大沢さんとお会いになったでしょう」と分かっておられた、と伝えられている。

名取先生が大沢教授を初めとして、物理の分野から新しく筋肉研究に入ろうとする人達を温かく包容して励まされたことは、日本の筋研究の進展にとって大きな力になった。彼らには、先ずは自信を持って、そして手を動かさず、と助言された。実際、大沢研究室から顕微鏡下で細胞膜を剥がして名取ファイバーを作る方法をマスターした人が何人もいるという。その一方で、先生は、本当の物理がわからないから生物物理でもやろうというのは駄目だとか、自分で手を動かさない評論家は駄目だとか、大切なことは厳しく言われる本物の指導者であった。

## VI. おわりに

日本の誇る筋研究の高峰、カルシウムの江橋節郎、アクチンの大沢文夫、ミオシンの殿村雄治の三教授を御三家と称し、各研究室の性格を殿村工場、大沢牧場、江橋精肉店と見事に表現したのは故丸山工作先生であったが、名取先生のことは別格として「名取親分」と呼ばれた。

名取先生は、1978年京都の国際生物物理学会の直前に関西セミナーハウスで山田科学財団の援助を得て国際生物物理若手夏の学校が大沢研の若手を中心になって実施されたときに、これは帳簿にのせないお金だから自由に使うように、と大沢教授にお金をぽんと渡されたという。そのように名取先生は慈恵の筋生理グループの親分であるだけでなく、将に日本の筋研究グループの素晴らしい親分であった。研究者、指導者としてはもちろん、

トータルの人間としての名取禮二先生の偉大さに改めて深い敬意を捧げたい。

### 文 献

- 1) Huxley AF. The variety of muscle activating systems. In: Ebashi S, Maruyama K, Endo M, editors. *Muscle Contraction: Its Regulatory Mechanisms*. Tokyo: Japan Scientific Societies Press and Berlin: Springer-Verlag; 1980. p. 3-18.
- 2) Eisenberg B. The sarcotubular system of frog skeletal muscle. PhD Thesis, University of London 1971.
- 3) Costantin LL. The role of sodium current in the radial spread of contraction in frog muscle fibers. *J Gen Physiol* 1970; 55: 703-15.
- 4) Ebashi S, Endo M. Ca ion and muscle contraction. *Progr Biophys Mol Biol* 1968; 18: 123-83.
- 5) Maruyama K, Natori R, Nonomura Y. New elastic protein from muscle. *Nature* 1976; 262: 58-60.
- 6) Maruyama K, Yoshioka T, Higuchi H, Ohashi K, Kimura S, Natori R. Connectin filaments link thick filaments and Z lines in frog skeletal muscle as revealed by immunoelectron microscopy. *J Cell Biol* 1985; 101: 2167-72.
- 7) Umazume Y, Fujime S. Electro-optical property of extremely stretched skinned muscle fibers. *Biophys J* 1975; 15: 163-80.
- 8) Hellam DC, Podolsky RJ. The relation between calcium concentration and isometric force in skinned frog muscle fibers. *Fed Proc* 1966; 25: 466.
- 9) 遠藤 実, 田中 実. 名取の線維の Ca 収縮. *日生理誌* 1968; 30: 550-1.
- 10) Endo M. Length dependence of activation of skinned muscle fibers by calcium. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1972; 37: 505-10.
- 11) 遠藤 実, 田中 実. 名取の線維の短縮速度と MgATP 濃度. *日生理誌* 1970; 32: 468.
- 12) 遠藤 実, 田中 実. 名取の線維 (Skinned fibre) の Ca 収縮とそれに対する二, 三薬物の作用. *日薬理誌* 1968; 64: 112 §-3 §.
- 13) Endo M, Tanaka M, Ogawa Y. Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres. *Nature* 1970; 228: 34-36.
- 14) Endo M, Tanaka M, Ebashi S. Release of calcium from sarcoplasmic reticulum in skinned fibers of the frog. *Proc Intern Congr Physiol Sci* 24<sup>th</sup> 1968; 7: p. 126.
- 15) Endo M. Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Physiol Rev* 1977; 57: 71-108.
- 16) 大沢文夫. 飄々楽学: 新しい学問はこうして生まれつづける. 東京: 白日社; 2005.