

【退任記念講義】

## 気ままな生理学

馬 詰 良 樹

東京慈恵会医科大学分子生理学講座

### PHYSIOLOGY AD ARBITRIUM

Yoshiki UMAZUME

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

I have spent happy days at The Jikei University School of Medicine, thanks to blessed chance meetings with various people. The days that have impressed me most were when I served as chief in establishing a nursing school in our medical faculty. During my high school days, I was fond of, but unfortunately not necessarily good at, physics. So, I entered this college to be a medical doctor. But I soon realized that I was hardly capable as a physician. Meanwhile, I was attracted by Professor Natori's biophysical views and joined his laboratory as a physiologist after graduation. When I was filming skinned fibers under a microscope following Natori's advice, I found an interesting phenomenon, the electro-optical effect. This phenomenon enabled the stiffness of thin (actin) filaments in the fiber to be estimated. When I visited Kushmerick's laboratory, I found that the skinned fibers that I had prepared were superior. Thus, I realized that although I had believed that Professor Natori had taught me nothing, he had, in fact, taught me essential things. Other memorable studies I have performed include x-ray diffraction studies of skinned fibers and health science experiments with long-term measurements of simple physical variables, such as body weight and body temperature. To present new results in my farewell lecture, I planned several experiments. The obtained results were all unexpected ones, but the experimental efforts may not be in vain.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2010;125:77-84)

Key words: physiology, skinned fiber, health science

#### I. 思い出深いこと

在任中の思い出深いことといえば、何と云っても東京慈恵会医科大学・医学部看護学科設置準備委員長を務めたことです。小森理事、現看護学科の芳賀教授、西沢さんをトップとする事務の方々と共に「小さくてもきらりと光る大学！」をスローガンに掲げ、看護学科の実現に向けて取り組みました。

実現に向けた取り組みの中で決定的だったことは当時、千葉大学看護学部長を務めておられた吉武香代子教授に学科長としてきていただいたことでした。吉武教授に学科長就任をお願いするために小森理事と千葉大学に参りまして、看護学科の設置準備についてご説明しますと、吉武教授は「それで学科長にはどなたか目星がおりますか？」

と尋ねられたので、「はい、それは先生です」と私が申し上げたところ、「まあ！」と驚かれながら、看護学科長として来ていただけるようになりました。

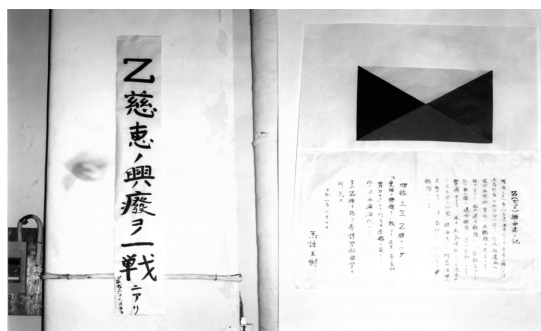


図1. 看護学科設置準備室内の掲示(左)と、いろ紙で作したZ旗。

いよいよ看護学科の設置認可申請が迫ってきた頃、日露戦争での日本海海戦を連想して設置準備室にいろ紙で自作したZ旗を掲げ、傍らに「慈恵ノ興廢コノ一戦ニアリ、各員一層奮勵努力セヨ」と書きました(図1)。遊び心いっぱい楽しい仕事でした。

## II. 漫然と慈恵に入学して第一生理学教室へ

遡って、私の高等学校における常識は「なんらとりえのない医者の子は医学部に行く!」というものでした。私は物理学に憧れを持っていましたが、高等学校の同じクラスに先天的に物理ができるやつがいて勝てませんでした。そこで漫然と慈恵医大に入学しました。

進学課程二年のとき、「やはり医学部は合わない!」と思い、退学しようと思いました。眼科を開業していた父が「お前は物理が好きだというがワシの学位論文は、戦闘機が霧の中を着陸するとき、いかなる色の光を滑走路に灯せばよいか?というものだ。これ物理だろう!医者になっておけばなんでもできる」といいました。そこで気を取り直して学部に進みました。

昭和44年(1969年)春に大学を卒業し、私は第一生理学教室に名取禮二先生の最後の弟子として入室しました。なぜそうなったのかというと、学部一年のとき、名取先生が視覚の講義で「遠くのは小小さく見える。無限遠がゼロとなるように物理学を書き換えればもっとわかりやすくなる」と仰い、「かっこいいこと言われるなあ」と感激したからです。

## III. 小机教授の思い出

卒業のとき、「名取生理に入る」と言ったら眼科を開業していた父が、「基礎なんかやっても喰ってはいけない!さらにお前は結婚するとも言っている。結婚が基礎かの一方にしろ!」と言いました。私は当時学生部長を務めておられた衛生学の小机教授に相談しました。

「父が、女を取るか基礎を取るかのどっちかにしろ!とっているのですが…」と言ったら、小机教授は「両方取るのがいいでしょう。事実私も基礎ですが、家内と子供は生きています。奥さんになる方には結婚しても死ぬことは無い、とい

ておけばいいでしょう」といわれました。私はとても共感して今の家内に「基礎をやるが、死ぬことは無い」と言いました。今その話を家内にすると「聞いた覚えは無い!」といます。こういう重要なことは念書を作っておくべきだった、と後悔しています。

## IV. 名取先生の教育

名取先生の教育のキーワードは「放置」でありました。

第一生理学教室に入って、「私、どういう実験をすればよろしいでしょうか?」と恐る恐る尋ねたところ、ぐっと睨まれて「あとで言います!」。しかし、いつまで経っても先生は何も仰ってはくありませんでした。「ワシャ天才教育」。

先生が晩年になってから「先生、よく天才教育と仰ってましたね」と言うと、先生は「天才は教育じゃあできないんだよ。だって天才だもん」といたずらっぽく仰いました。

「あまり論文を読んではいけない!実験をやった後に関連論文を読み、それに書いてないことが新発見だ!」というのが、私が確かに教わったことのようなでした。

## V. ウマヅメ効果

昭和49年(1974年)の春のことでした。突然名取教授室に呼ばれ「きみ、ハーバードへ行かんか?」と言われました。「相手はどういう方でしょうか?」と尋ねると「知らん!誰かいないかと言ってきたそうじゃ。何でもいいから行っちゃいなさい。」「はー」

このとき、ある同級生が「ウマー、ボストン行くんだって?迷子になるなよ!ボストンバッグもって行ったらいいよ」と訳のわからないことをいいました。

その8月からの留学が決まって5月の連休前、名取先生が「きみ、英語話せるのか?」と言われたので「いいえ」と答えると、「筋肉の収縮の顕微鏡映画撮って行って、半年も見せていればそのうちに英語なんか話せるようになるよ」といい加減なことをいいました。私は「そんなもんかなあ」と思って顕微鏡映画を撮っていました。そのとき、不思議な現象に気づきました。引き伸ばしたスキ

ンドファイバーに電気泳動的にカルシウムイオンを注入したときだけ横紋がはっきり見えるのです。それを3フィート残っていた16ミリフィルムに撮っておきました。もしあの時10フィート以上もフィルムが残っていたとしたら、もったいないと思って撮らなかったことでしょう。

連休明けに現像しました。観れば見るほど不思議な現象でした。名取先生に見せると「ピント狂ってんじゃないの?」と言われました。私は思いました。「ははあ、この現象は名取先生でも知らないのだ!」と。

ちょうどその頃、名古屋大学の物理から教室に来ていた藤目 智さんが「光回折で見たらいい」と言いました。レーザ光回折で観ると、何もカルシウムイオンを使わなくても、単に筋肉の長軸方向に電場をかけるだけで回折線の強度が増すことがわかりました。

名取先生はこの現象をUmazume's Effectと名付けて宣伝してくれました。しかし、世界中で誰もそのように言ってくれる人はいませんでした。や

むを得ず私はこの現象をElectro-Optical Effect 電気光学効果と命名しました。

このような現象が起こる理由についての考察から、引き伸ばしたスキンドファイバーにおいて、太い(ミオシン)フィラメントの格子から抜け出した細い(アクチン)フィラメントが電気的な双極子となっていて、それが印加した電場によってたわむらしいことがわかりました。(図2)

細い(アクチン)フィラメントが硬ければ硬いほど電場を切ったときの細い(アクチン)フィラメントのたわみの戻りが速いはずであることから、細い(アクチン)フィラメントの曲げ弾性率を $2 \sim 3 \times 10^{-17} \text{ dyn}\cdot\text{cm}^2$  ( $=2 \sim 3 \times 10^{-26} \text{ N}\cdot\text{m}^2$ ) と見積もることができました(図3)<sup>1)</sup>。この細い(アクチン)フィラメントの曲げ弾性率は、生理的な筋収縮トリガーであるカルシウムイオンの存在下に明らかに低下することもわかりました<sup>2)</sup>。機能を発揮するときに、より柔らかくしなやかになるというのはとても生命らしい特徴に思えました。

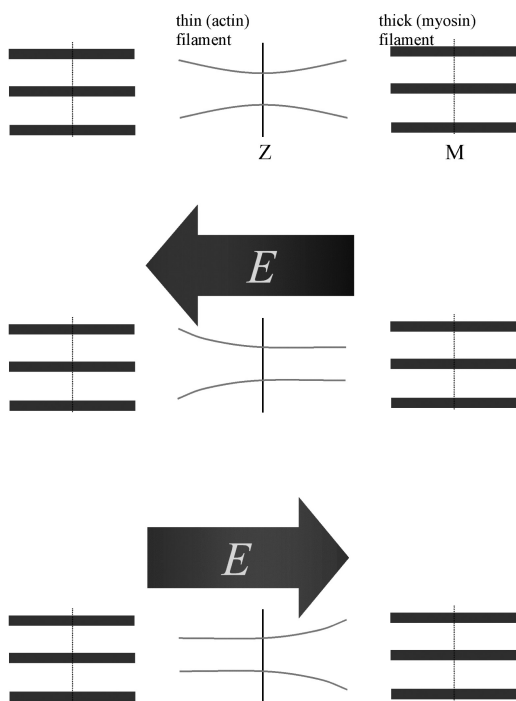


図2. 電場が電気的な双極子である細いフィラメントをたわめる。

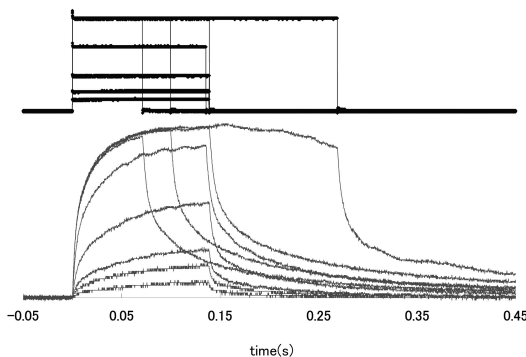


図3. 伸展したスキンドファイバーのレーザ光回折線強度の電気光学効果による変化。条件を変えて行った実験の結果を重ねあわせて表示している。上段に重ね合わせたさまざまな黒い矩形トレースがスキンドファイバーの長軸に沿って印加した電圧の強度と持続時間を表す。電極間距離1cmほどで最大印加電圧は150V。下段に重ね合わせた灰色のトレースが一次回折線強度変化を表す。印加電圧を切った直後の回折線強度の減少速度から細い(アクチン)フィラメントの曲げ弾性率が求まる。講座の山口眞紀君、竹森 重君による電気光学効果の追試実験から。

## VI. 留 学

8月にハーバード大学医学部のKushmerick研究室に米国筋ジストロフィー協会の博士研究員として行きました。この研究室ではスキンドファイバーの収縮時のATPase活性を直接測ることに挑戦していました。その数年前にエール大学が開発したばかりの液体クロマトグラフィーを使えば、十分な分解能で結果が得られることまでは解っていました。しかし、肝心のスキンドファイバーが収縮してくれなかったのです。

私は顕微鏡下に彼らのスキンドファイバーを見て「これじゃあだめだ」と思いました。良いファイバーは実体顕微鏡下半暗視野で虹色に光るのですが、Kushmerick研のファイバーはどんより曇っていました。私がとったファイバーで実験をするとガンガン収縮しました<sup>3)</sup>。大学院生のRony君は「ヨシキが実験に革命を起こした!」といいました。このとき私はつくづく思いました。名取先生は、何も教えてくれていなかったのではなく「肝心要のことはちゃんと教えてくれていたのだ」と。

## VII. X 線 回 折

帰国後、東北大学医学部にいらした松原一郎博士に教わってスキンドファイバーのX線回折をやろうと思い立ちました。夜行列車に乗っては西新橋での講義と、仙台の松原研究室でのX線回折実験とを往復しました<sup>4)</sup>。松原博士は私のためにX線カメラを町工場に頼んで作って下さいました(図4)。

X線回折法では、骨格筋の中の太い(ミオシン)フィラメントの配列間隔を測定することができま

す。図5に実際に研究室で撮ったスキンドファイバーのX線回折像と、そこからどのようにして太い(ミオシン)フィラメントの1,0格子間隔( $d_{1,0}$ )がわかるかを示しました。 $d_{1,0}$ は30から40nmになります。骨格筋線維細胞の太さは0.1mm位ですから、筋線維細胞の太さの1万分の一の世界になります。1万というとは $10^4$ ということですが、この4桁のスケールの違いをわかりやすい例で言うと、山手線の内側と、そこにいる一人のヒトの背丈との関係になります。

松原研究室から大学に戻って、私はスキンドファイバーの中に入れないような高分子物質の溶液を使って、スキンドファイバーを膠質浸透圧で圧縮する実験を行いました。X線回折法で観測すると $d_{1,0}$ にして35nmくらいの太さまではスキンドファイバーは容易に圧縮できるのですが、それよりさらに圧縮しようとする急につぶれにくくなることを見いだしました<sup>4)</sup>。この圧縮に対する抵抗は、太い(ミオシン)フィラメントから突出しているミオシン頭部が、最寄りの細い(アクチン)フィラメントにぶつかってつかえるようになることを反映しているだろうと論じました<sup>5)</sup>。細胞膜を除去する前の生きた骨格筋線維細胞では、 $d_{1,0}$ にして35nmくらいの太さまで筋細胞質が圧縮された状態にあります。このことは生きた骨格筋ではミオシン頭部とアクチン分子とが収縮性相互作用を起こしやすい距離に保たれていることを示唆する興味深い事実でした。しかし、今のところミオシン頭部とアクチン分子との接近が収縮性相互作用の起こりやすさに意味ある効果を持つものかどうかははっきりとした結論が出ておりません。

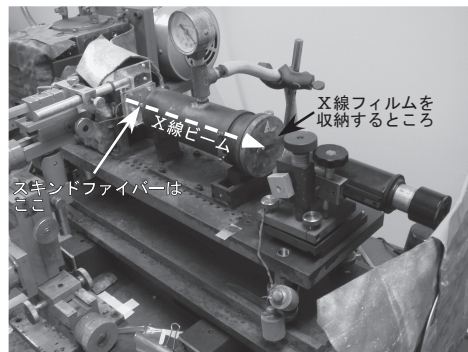


図4. 松原一郎博士にいただいたX線カメラ。

Ⅷ. 健康科学

健康というのは四六時中のことです。朝だけ健康とか、夜だけ健康という人はありません。これを科学しようとするとき、そこには量子力学ばりの不確定性原理があることに気をつけねばなりません。量子力学における不確定性原理は、「位置の不確定性」と「運動の不確定性」との積がプランク定数で表される最小限度を下回ることは原理的にできないと述べるものです。私が編み出した健康科学における不確定性原理は「日常生活の不確定性」と「観察量の不確定性」の積がある最小限度を超えることはできないというものです。つまり、ある人の日常生活パターンを詳しく調べるほど、調べられた人の生活は本当の日常生活ではなくなってしまうということです。したがって、日常生活パターンを調べるコツは「詳しく調べない」ことです。たとえば体重だけ測る。

スキンドファイバーのような細胞以下のレベルの研究だけでなくヒト全体を対象とした研究も講座の伝統なので、ひとつ体重を測ってやろうと思い立ちました。その頃解剖学教室には10g分解能の良い体重計があったのですが、大掛かりのもので持ち歩けるものではありませんでした。どうしたものかと思っておりましたら看護学科の吉武教授が50g分解能の体重計があることを教えてくれ

まして、早速購入しました。

イギリスの友人が家に遊びに来ることになっていたのでその前日から実験を開始しました。ご飯を食べたり柿を食べたり、バナナを食べるとその分だけ確かに体重が増えました。排尿するとその量に応じて確かに体重が減る。また、夜寝ている間にも徐々に体重が減ります。これは不感蒸泄です。翌日、パーティの前に水を1ℓ飲んでみますとちゃんと1kg体重が増え、4時間くらいかけて排出されていきました。5時頃から友人が来てパーティを始めるとアルコール飲料を摂取しては忙しく排泄していくさまがよくわかりました。

ここで睡眠中の不感蒸泄の平均速度がわかることに着目しました。就寝時と起床時に時刻と体重さえ記録しておけば、睡眠中の体重減少量を睡眠時間で割って不感蒸泄の平均速度が出ます。この測定を10年間続けてみたところ冬は不感蒸泄が多く、夏少ないことがわかりました。睡眠時間も夜が長い冬に長く、夏に短い傾向がありましたが、不感蒸泄の季節変動のほうがずっとはっきりしていました。不感蒸泄速度と基礎代謝との相関を支持する結果と考えられました。またボランティアを募り、「アクアクラブ」と銘打って幅広い年齢層の不感蒸泄速度を同じ方法で調べましたところ、年齢による基礎代謝の変化と不感蒸泄量とがよく相関することも確かめられました<sup>6)</sup>。

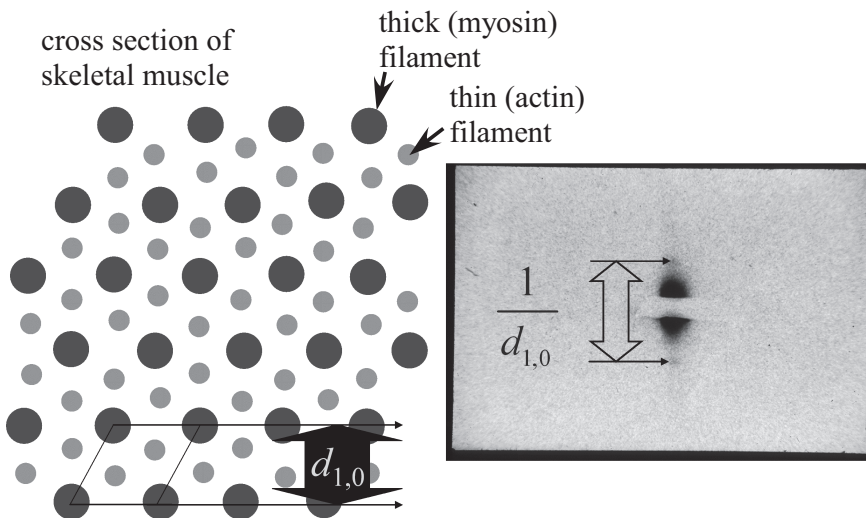


図5. 筋肉の横断面像 (左) と、スキンドファイバーからのX線回折像 (右)

## IX. 物理学と生理学の境目

大阪からの学会の帰りに熱力学の第一法則について思いをめぐらせているうちに、冷たい水を飲んだら体温はどのように下がるのだろうかという実験のアイデアを思いつきました。はじめのうちは直腸温を測っていたのですけれども、やがてあぐらをかいて膝窩に温度計を挟み込めば、両手を自由に使って他の作業をしながらでも体温の変動を簡単に測れることがわかりました。以後はもっぱら膝窩温を使用しました。

冷たい水を飲むと水に熱を奪われて体温が少し下がるはずですが、生体の調節的な発熱反応を考えなければ、飲んだ冷水と身体とが熱平衡に達するまでに「飲んだ水が身体から奪う熱量」と「身体が水に奪われる熱量」とは等しくなるはずですが、このときの体温の低下と飲んだ水の体内での温度上昇との比は、水と身体の熱容量の比になります。飲んだ水の熱容量がわかっていれば身体の熱容量がわかるわけで、体重当たりの熱容量を求めれば身体の平均の比熱が求まることになります。式で書けば  $m\gamma(\theta_0 - T) = C\{M(T_0 - T)\}$  ということです。ここで  $m$  は飲んだ水の質量、 $\gamma$  は水の比熱、 $\theta_0$  は飲んだ水の温度、 $T$  は平衡したときの体温、 $C$  は身体の比熱、 $M$  は身体の質量、 $T_0$  は水を飲む直前の体温。身体の比熱  $C$  以外は直接測定が可能です。そこで左辺、すなわち水が得た熱量を縦軸に、右辺の中括弧の中を横軸にプロットすれば身体の比熱を傾きとした比例関係が得られるという寸法です。早速いろいろな温度と量の水を飲んで調べてみたら見事な直線関係が得られて、私の身体の平均比熱は  $0.73 \text{ cal} \cdot \text{g}^{-1}$  と推定されました。

比熱を正確に求めるにはなるべく極端な温度の水をたくさん飲んで、飲んだ水と身体とがやり取りする熱量を大きくしてやる必要があります。あまりに熱いお湯を飲んだらやけどしてしまいますから、冷たい水を頑張って飲んでいました。そのうちに氷を吞めば  $80 \text{ cal/g}$  の融解熱を身体から奪ってくれるから飲む量が少なくて済むことに気づきました。やった！と思って氷を買ってきて試しました。すぐに気がついたことには氷はそのままでは吞み込めない。歯でガリガリかじっているうちに今度は歯が痛くなってしまふ。それでも苦

勞してやり遂げた挙句にわかったことは、氷では予測したほど体温が低下しない、という思いがけない結果でした。

こういう物理では説明できない現象が起こったとき、生理学の出番なんだと思いました。逆に言えば、物理で説明できるところは物理で片付けてしまおうという姿勢が必要なのだともいえましよう。

## X. ウマツメ効果再び

退任記念講義に向けて実験をしようと考えました。講座の大野哲生君が骨格筋の細い(アクチン)フィラメントを溶かす働きをするゲルゾリンを放射光施設でのX線回折実験のために精製していました。このゲルゾリンを使ってスキンドファイバーの細い(アクチン)フィラメントを溶かし、太い(ミオシン)フィラメントだけにしてウマツメ効果を調べれば、今度は太い(ミオシン)フィラメントの曲げ弾性率を見積もれるはずだと思いました。講座の山口眞紀君と竹森 重君がこの実験をやってみてくれたのですが結果はだめでした(図6)。太い(ミオシン)フィラメントが硬すぎるため、電荷の偏りに合わせた強い電場をかけて

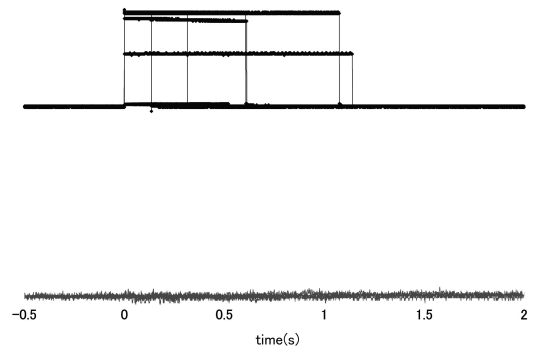


図6. ゲルゾリン処理によって細い(アクチン)フィラメントを溶かしたスキンドファイバーのレーザー光回折線強度の電気光学効果による変化。条件を変えて行った実験の結果を重ねあわせて表示している。上段に重ね合わせたさまざまな黒い矩形トレースがスキンドファイバーの長軸に沿って印加した電圧の強度と持続時間を表す。電極間距離  $1 \text{ cm}$  ほどで実験での最大印加電圧は  $200 \text{ V}$ 。下段に重ね合わせた灰色のトレースが回折線強度変化を表す。電圧印加による回折線強度の変化は全く見いだせない。講座の山口眞紀君、竹森 重君による。

も全く回折線強度に変化が現れなかったのです。

もう一つ、退任講義の数週間前から研究室配属で研究室に来た相澤紀江君、服部大樹君、樺敬人君の3人がウマヅメ効果に着想を得た研究をしてくれました。ウマヅメ効果による細い（アクチン）フィラメントのたわみがアクチンとミオシン頭部の距離を攪乱すれば、スキンドファイバーの収縮活性化過程が変調されるのではないかとというアイデアです。こちらは期待通りの結果が得られたかに見えましたが、観られた効果は結局、溶液を流れた電流による温度上昇効果によることが最終的に判明しました。期待とは違いましたが大変興味深い結果です。

期待される結果がすんなりと出るような研究ばかりをしていたのでは大きな発見はできないはず。名取先生がよく言っておられたように「思ったとおりの結果が出なかったのならおめでとう！」ということだと思いました。

## XI. お わ り に

名取先生から研究室配属の学生諸君におよぶ多くの方々との邂逅を幸せに思い返しています。そして気ままに生理学を楽しませていただいたことに深く感謝しています。

## 文 献

- 1) Umazume Y, Fujime S. Electro-optical property of extremely stretched skinned muscle fibers. *Biophys J* 1975; 5: 163-80.
- 2) Yoshino S, Umazume Y, Natori Rb, Fujime S, Chiba S. Optical diffraction study of muscle fibers. II. Electro-optical properties of muscle fibers. *Biophys Chem* 1978; 8: 317-26.
- 3) Levy RM, Umazume Y, Kushmerick MJ.  $Ca^{2+}$  dependence of tension and ADP production in segments of chemically skinned muscle fibers. *Biochim Biophys Acta* 1976; 430:352-65.
- 4) Matsubara I, Umazume Y, Yagi N. Lateral filament spacing in chemically skinned murine muscles during contraction. *J Physiol* 1985; 360: 135-48.
- 5) Umazume Y, Higuchi H, Takemori S. Myosin heads contact with thin filaments in compressed relaxed skinned fibers of frog skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 1991; 12: 466-71.
- 6) 芳賀佐和子, 馬詰良樹. 夜間睡眠時体重減少の個人差および季節差に関する研究. *小野スポーツ科学* 1995; 3: 113-24.