Physiological Insight : What Nature Can Teach Us

Knut Schmidt-Nielsen*

まえがき

以下に掲げるのは、昨年の第3回国際比較生理生化学会議での Schmidt-Nielsen 教授による plenary lecture の全訳である。この講演は会議の2日目に会場となった東京都立大学新キャンパスの講堂で満員の参加者を前にして行われた。

Schmidt-Nielsen 教授については、あまりにも有名な教科書“Animal Physiology”や、珠玉の名著といわれる“*How Animals Work*”を始めとする多数の著作を通じてわが国でもよく知られており、今更紹介するまでもないが、ご本人は日本は初めてということで、この会議への参加を大変楽しみにしておられた。また、この特別講演のために、幾月も前から原稿を作って周到に準備をされたばかりか、同僚の前で何回かリハーサルを行われたそうで、教授にとってこれは異例のことであると伺った。この記念すべき講演の原稿を完全な形でいただくことができ、また、本誌への訳文の掲載を許諾していただいたのもこのためである。

実際の講演では、多数の美しいスライドが用いられた。それらはすべて、登場する動物の姿を興味深い絵や写真で示したものと、その動物を用いてなされた発見を簡潔に文字で示したものの2枚組から構成されていたが、今回の講演のために全て新しく作られたとのことであった。著作権などの問題があるため、これらの図を掲載できないのは残念である。

参加者の多様性を考慮して、あまり専門的な内容は避けていただくようにあらかじめお願いしておいたこともあって、講演は極めて平易であり、高校生程度でも十分に理解できるものであった。内容については、聞く人によって様々な感想を抱かれたことと思う。いくつもの具体例を通して、多様な生物の中に、生理学上の個々の問題を解決するのに特に適したものが存在すること、そして、このような生物

との偶然ともいえる出会いが、予想を超えた発展につながる場合があることが一貫して説かれていた。個々の動物を、生理学のための手段(tool という言葉が何度も使われていた)と考えるこのような視点は、必ずしも比較生理学者としての Schmidt-Nielsen 教授の研究を貫いている姿勢とは一致しないように思えた。しかし、基礎研究においてさえも、目先の見通しだけが重視される風潮の中で、比較生理生化学の重要性をどのようにアピールすればよいかを日夜考えているものの一人として、筆者には、「その答えは歴史の中に求められる」というのが教授のメッセージであるように感じられた。その意味では、この講演のタイトルには「自然が教えるもの」とあったが、「歴史が教えるもの」という側面を持っていたと思う。

ところで、講演の中で、Schmidt-Nielsen 教授自身の業績については、(肝油にまつわる幼時のほほえましいエピソードを除けば)一言も触れられなかったのは意外であった。鳥類の呼吸機構の解明、砂漠の動物の生理学、scaling の問題等々、20世紀後半の比較生理学研究の精華ともいべき数々の輝かしい研究について、教授の口から直接に聞けることを期待して来られた参加者の中には、失望された方もあったと思われる。実質的には、研究の第一線から引退された教授の、謙虚な人柄がそうさせたのかも知れないが、もっと深い意図があったのかも知れない。このことについては、会期中に尋ねようと思っていたながら機会を得られずに終わった。

夫人とともに日本各地を訪問するのを楽しみにしてこられたのであるが、残念なことに来日前にかかった呼吸器系の病気がかなり悪化し、当日は講演も危ぶまれるほどの体調であったが、会期後の予定を全てキャンセルされ、気力で40分を予定どおりに終えられた教授の責任感の強さにも改めて敬意を表したい。(高橋景一記)

*Department of Zoology, Duke University, Durham, North Carolina, U.S.A.

生理学的洞察—自然が教えるもの

クヌート・シュミットニールセン

最初に、全ての参加者と共に、このような興味深い国際会議にお招きいただいたことに対して、組織委員の方々にお礼を申し上げたいと思います。この興味深く、かつ刺激的な聴衆を前に講演する機会を与えられて深く感謝しております。私は、ここにいらっしゃる大部分の方よりも長く生きてきましたが、それは私が生理学の興味深い発展の時代の大部分を生きてきたということでもあります。私は長生きすることの良さを喜びをもって立証することができます。それは魅惑に満ちた経験でした。そこで、皆さんにも長生きすることを心からお勧めする次第です。

ただ、長生きにはマイナスの面もあります。その一つは、格言のようなものを期待されるのではないということです。しかし、私は皆さんの注目に値するようなことをなにも思い付きません。また、私が生理学の未来について語ることを期待されるかもしれませんが。けれども、長生きすればするほど未来については分からなくなっていくものです。未来は皆さんのなかの若い方々のものです。そして、私が若いというのは、まだ私の年令になっていないすべての方をさしています。

今日は、生理学についての私達の現在の知識が、どれ程、いくつかの、ある生物に固有の特徴に依存した決定的な発見に由来するものであるかをお示したいと思います。生物には、ある特定の科学的な問題についての研究に特に適した性質を備えているものがあります。そこで、予期されなかった発見が、それを最初に発見した好奇心の強い生理学者が想像したよりも大きな発展を導いたいくつかの例についてお話ししましょう。

テンジクネズミ(モルモット)

私が子供の頃はビタミンは神秘的な物質でした。必須であるということは知られていましたが、化学的なことは殆ど何も分かっていなかったのです。水溶性のビタミンと油溶性のビタミンが存在すること

が知られていました。ノルウェーの家でスプーン一杯のタラの肝油が夕食の席で、子供達に与えられていたことをよく覚えています。“深く息を吸えば味がしないよ”というのが父の助言でした。

これが私の最初の生理学的な発見でした。言われたように深く息を吸ってから、肝油を飲み込む間息を止めていると、最後に息を吐き出さなければならぬときに、その不味い油の味がしてしまうのです。反対に、もし肝油を口にのける前にできるだけ息を吐き出しておき、あとで息を吸い込む前にコップ一杯の水を飲めば不快な味はずっと軽減されました。

当時、水溶性だということだけしか分からなかったビタミンCは、新鮮な果物や野菜の中にあり、壊血病を防ぐのに必要だということが知られていました。壊血病は、船乗りたちにとって、長い航海の間の悩みの種でしたが、長い間伝染病だと考えられ、衛生管理が行き届かないことが原因だと思われていました。しかし、200年あまり前の1776年に、Cook 船長(Captain Cook)が世界周航の Endeavor 号の乗組員の驚くほど良好な健康状態について王立協会に報告しました。彼は、これを、船乗りたちの健康維持に有効だと判断された食料を積み込むことに並外れた注意が払われたためだと考えました。その食料の一つがザウアークラウトで、Cook 船長の言葉によれば、“これまでに発見された最良の海上抗壊血病薬の一つ”でした。乗組員たちはそれぞれ週に二回1ポンドずつを、入手可能なときには新鮮な野菜と一緒に受け取ったのです。

1907年に、二人のノルウェーの研究者、Holst と Frølich が、モルモットに新鮮な野菜を十分に与えなければ、ヒトの壊血病と同じ症状を示すようになることを発見したとき、壊血病の実験的な研究が可能になりました。ヒトと、果実を食べる少数のコウモリを除けば、殆どモルモットだけがビタミンCを食物から取らなければならない動物なので、壊血病の実験的研究に使われる唯一の動物となりました。

図1 講演中のシュミットニールセン教授

1930年代になって初めて Szent-Györgyi がビタミンCの化学的性質を明らかにしました。彼は当時オレンジとキャベツからその物質を結晶化して、ヘキソースの一種に関係しているということは分かったけれども、どのヘキソースかは分からなかったと回想しています。彼はそれを“イグノース (Ignose)”と呼ぼうとしました。“Ignosco”とは分からないという意味で、語尾の“ose”は糖類に標準的に用いられる用語だからです。Biochemical Journal誌のエディターは冗談が嫌いだとそれを拒絶しました。“ゴッドノース (Godnose)”も同じように不首尾に終わったので、彼は編集者の提案にしたがってそれを“ヘクスロン酸”と呼ぶことにしたのです。

私が若い学生だったとき、謎に包まれたビタミンの一つの化学的性質が明らかにされたというニュースは全世界の報道機関を通じて野火のように瞬く間に広がりました。この発見によって Szent-Györgyi には1937年のノーベル賞が与えられました。

ビタミンK

ビタミンKは、ある実験動物の独特の生理的性質が理由となって発見されました。普段は、私達はビタミンKにほとんど注意を払いません。ビタミンKは腸内細菌によって合成されるので、正常な人間や他の動物にとって必須のものではないからです。しかし、医学的には非常に重要なものです。

1930年代にデンマークの生化学者 Henrik Dam はビタミンではなくコレステロールの合成の研究を始めました。彼はニワトリを使って研究をすることに決め、あらゆる既知のビタミンを含む精製された餌を与えました。この餌でラットは育ちますが、ニワトリはだめでした。病的になり、血液は正常に凝固しなくなり、また、説明のできない出血をするようになりました。Dam はニワトリが食餌による欠乏症によって病気にかかったと考え、根気よく研究を続けた末、鳥類の食餌中には必要であるけれども哺乳類には必要でない未知のビタミンを突き止めました。彼はその因子をデンマーク語でKから始まる凝固という言葉から、ビタミンKと名付けました。

なぜこの発見が重要なのでしょうか？ ビタミンKの小腸内での吸収には胆汁酸の存在が必要で、胆石によって胆管閉塞症になるとこのビタミンの吸収が減り血液凝固が悪くなるのです。

かつては、胆石の外科的除去は血液凝固が悪いために、大量の、悪いときには死にいたる出血を伴うので危険な手術でした。今日ではこれを簡単に防ぐことができます。しかし、もしニワトリがこのビタミンを食餌成分として要求しなかったら、血液凝固におけるビタミンKの重要性は長い間未知のままであったかも知れません。その臨床的重要性によって、Damの研究は1943年にノーベル賞を受けました。ちなみに、Damはコレステロール合成の研究は続きませんでした。その達成の名誉は1964年のノーベル賞受賞者である生化学者 Konrad Bloch に帰したのです。

カエルの心臓

次に、また別の動物について、そして夢の重要性を示す興味深い例についてお話ししましょう。神経インパルスの化学伝達について重要な発見をした Otto Loewi は、ある晩、寝入った後で目覚めたとき、カエルを用いた素晴らしい実験のアイデアを思い付いていたと語っています。彼は鉛筆をつかみ急いでメモを取りました。次の朝彼はそのなぐり書きが解読不能なのを見てぞっとしました。一日中彼は繰り返しその大事な覚え書きを解読しようとしたが無駄でした。次の晩、彼は同じ靈感を得てまた目覚めました。今度は彼は注意深く、より良いメモを取りました。

次の日 Loewi は生理学の歴史の中で最も単純で最も有名な実験の一つを行いました。カエルの心臓

を塩類溶液で灌流し、迷走神経を刺激すると心臓の鼓動は遅くなりました。この心臓を灌流した塩類溶液を第二の心臓に流すと、今度はその心臓の鼓動が遅くなりました。この塩類溶液が含んでいたある化学物質—もちろんそれがアセチルコリンだったことを私たちは知っています—これが第二の心臓の拍動を遅くしたのです。15年後の1936年に Loewi はこれらの発見によってノーベル賞を受けました。

この簡単な実験には幸運な要素があります。アセチルコリン受容体の研究で有名な David Nachmansohn が数年前に私に話してくれたのですが、Loewi は合衆国を訪問中にその実験をやってみせようとしたが、どういう訳かアメリカのカエルの心臓は期待されたようには反応しなかったということです。

アセチルコリン受容体

Loewi のカエルの心臓の実験は、当時のあらゆる想像を遥かに超える発展をもたらしました。引き続いて他の様々な発見が行われましたが、その中のいくつかはその研究に特に適した動物を用いることによって可能となったものでした。この分野での初期の進歩についての栄誉の多くは David Nachmansohn に帰せられます。彼は、アセチルコリンが作用部位から取り除かれなければ蓄積してそれ以上の刺激を不可能にしてしまうであろうことを理解していました。その除去には、アセチルコリンエステラーゼの作用をもつ酵素が明らかに必要でした。

1937年にパリ万国博覧会を訪れた Nachmansohn は生きているシビレエイ (*Torpedo*) の展示に出会いました。彼はシビレエイの発電器官は筋肉が変化してできたものであることを思い出し、それならば発電器官にアセチルコリンエステラーゼが存在するかもしれないと推測しました。彼は数匹のシビレエイを確保することができ、そして、1 kg の発電組織が1時間に3ないし4 kg ものアセチルコリンを加水分解することを発見して驚きました。これは僅か3%しか蛋白質を含んでいない組織にしては驚愕すべき速度です。

つぎの飛躍は、発電組織は ATP のエネルギーを用いてコリンをアセチル化し、アセチルコリンを作るといふことの発見によってもたらされました。エディターに論文を却下されたことのある人達—私達の殆ど全てがそうだと思いますが—に対して、この重要な発見を報告した論文が、*Science*, *Journal of Biological Chemistry*, そして *Proceedings*

of the Society for Experimental Biology and Medicine から却下されたということを申し上げたいと思います。思うに Nachmansohn の発見が“全く予期されなかった”ものだったからでしょう。この論文は1943年になってようやく *Journal of Neurophysiology* に掲載されました。

当時は戦時中で、ドイツが、抗コリンエステラーゼとして作用し速やかな死をもたらす有機燐化合物を化学戦で使う準備をしていると信じられていました。Nachmansohn は米国国防省に呼ばれ、コリンエステラーゼに対する有機燐類の効果を調べるよう依頼されました。この研究にはデンクウナギの調達が必要でした。彼は国防省の調達官が“ここには気違いじみた注文がたくさんくるが、これがこれまでで一番だ！戦争遂行のためにアマゾンからデンクウナギをだって！”と言ったと述べています。

アセチルコリン受容体研究の大きな成功はこの物質が発電器官の中に著しく豊富にあったことによっています。Nachmansohn はアセチルコリン受容体はコンフォーメーション変化によってイオンの局所的な透過性の増加を引き起こし、その結果として膜の脱分極と活動電位が生じることを正しく推論しました。

Changeux, 沼, それに彼らの共同研究者たちのおかげで、いま私達はこの受容体の一次構造とその機能を知っています。彼らは、相補的 DNA クローニングおよびシーケンシング技術を用いて、この受容体が5つのサブユニットからなり、それらのサブユニットは一緒にリガンド依存性イオンチャネルとして働くことを発見しました。これは神経生理学者にとって極めて重要な成果であります。

神経生理学者への特別な贈り物であると考えられることのできるもう一つの動物についても一言言っておかなければならないでしょう。それは東アジアのコブラ *Bungarus* です。その毒液は74のアミノ酸からなる強い毒性をもった α -ブンガロトキシンを含んでいます。このアミノ酸はアセチルコリン受容体に非常に高い親和性で結合するので受容体の親和性と精製の研究にとって理想的な試薬となったのです。

Loewi の夢や Nachmansohn のシビレエイとの偶然の出会いがもたらした広大な発展の跡を振り返ることは容易です。しかし、仮にこれらの並外れた研究材料がなかったとすれば、今日私達はどのようにしていただろうかと推測することは困難です。

カエルは、実際に非常に古くから人気のある実験

動物でした。1850年には早くも Claude Bernard が有名な南米の矢毒クラレの研究にカエルを使っています。彼はクラレの致死作用は筋肉の機能を麻痺させることであることを示しました。彼は続けて麻痺したカエルの筋肉は収縮する能力を保っていること、さらに神経にはなお伝導能力があることを示しました。クラレによって神経と筋肉の間の伝達が起こらなくなるのだという彼の結論は今日では当たり前のこととして受け取られています。

アンコウとカエル

他にも多くの生理学上重要な発見がカエルを使ってなされているので、この動物の並外れた重要性には何度も触れることになります。例えば、カエルは腎臓の働きについての大きな疑問を解決するのに役立ちました。

1930年頃まで、腎臓の働きの過程について、如何に少しのことしか分かっていなかったかは想像するのも困難です。尿は糸球体での濾過作用によって形成されるのだろうか、それとも尿細管の分泌作用によって作られるのだろうか？多くの議論にもかかわらず、濾過と尿細管の機能についての明確な理解は、カエルを用いた研究と、魚の一種を用いた研究による二つの記念碑的な発見まではなされませんでした。

アンコウ *Lophius piscatorius* の重要性に気づいたのは、Johns Hopkins 大学の薬理学教授であった E. K. Marshall でした。この醜い偏平な魚は大部分が巨大な頭部でできています。小さな体部にある腎臓は特殊で、糸球体を持ちません。このことは1897年に発見されていましたが、30年後に Marshall がその重要性に気づいたのです。彼は尿は糸球体がなくても作られうることを、尿細管の分泌機能のみで完全に作られることを示しました。濾過過程が必要でないというこの重要な発見はアンコウを知らなかったら行われることのなかった実験によって初めて可能となったのです。

数年後の1930年にさらに前進がありました。Pennsylvania 大学の薬理学教授であった A. N. Richards が、糸球体が限外濾過作用によって原尿を作り、それが尿細管を流れている間に変化するのだということを示したのです。

彼はカエルの腎臓では糸球体は腎臓の組織の奥深くではなく表面にあるという単純な、しかし重要な事実を利用しました。このことによって細いガラス

毛細管を挿入して糸球体の中の液体を採取し分析することが可能になることに彼は気づいたのです。

ジュレットの大きさを100ミリリットルから2ミリリットルまで小さくするというのが当時の微量化学でした。Richards はその1,000分の1の量を扱ったということを理解しなければなりません。このように少量のサンプルを分析するために彼はそれまで聞いたこともないような量を扱うための全く新しい手法を開発しなければならませんでした。そして、限外濾過作用が実際に糸球体で起こっていることの最初の明らかな証拠を得たのです。これら二つの発見のどちらも、その研究に特別に適した動物に依存しています。

これらの発見は、糸球体の濾過速度の決定や、尿細管の分泌速度、それに生体内での腎血流の決定にとっての手法を後に開発するための基礎となりました。それらはやがて、腎機能についての今日の詳細な理解の進展を導いたのです。

カエルの皮膚

カエルとその生理学の研究における重要性についてもう少しお話ししなければなりません。1930年に August Krogh はカエルにとって皮膚が浸透調節のための最も重要な器官であることを明らかにしました。カエルの皮膚は、非常に希釈された溶液から淡水よりも薄い溶液からさえも一液体の塩濃度を約1%に保つのに必要なイオンを取り込むことができます。

皮膚によって輸送されるイオンの量を測る方法を編み出したのは Krogh の研究室にいた生化学者 Hans Ussing でした。リンガー液を入れてある二つのチェンバー間にカエルの皮膚を置くと、皮膚を通るイオンを電流として測定することができます。この電流は短絡電流といい、皮膚を介した電位差をゼロに保つのに必要なものです。

この短絡電流がナトリウムイオンの能動輸送を直接に示す尺度であることには強い証拠があります。Ussing cell として広く知られている装置は生体膜のイオン輸送に関する多くの研究に用いられました。カエルが、生理学上の問題に対する単純なアプローチの広い適用性を、またもや指し示したことに感謝すべきでしょう。

イカの巨大軸索

ここで、1963年に Hodgkin と Huxley にノーベ

ル賞をもたらした、神経の機能についての一連の決定的な発見についてお話ししましょう。

今日私たちが神経インパルスの発生と伝播について知っている殆ど全てのことは、ひとつの重要な生物、つまりイカに由来すると言っても決して誇張ではありません。この動物には、非常に大きいために“巨大軸索”と呼ばれる数本の神経軸索があります。200～300グラムの普通のイカで、巨大軸索は長さが4～5インチで、直径が1ミリメートル近くありますから、その断面積は哺乳類の一本の神経繊維の1,000倍以上にもなります。

生きているイカではこれらの巨大繊維は泳ぎを調節しています。外套の収縮によって水管から水が噴出し、ジェット推進で動物を反対の方向に進ませるのです。この仕組みが適切に働くためには、外套のすべての部分が同時に収縮しなければなりません。そこで外套の一番遠い部分には伝導速度が最も大きい一番太い繊維がきています。

巨大軸索は1909年にライデンで印刷された学位論文で最初に記載されました。著者のL.W. Williamsはその発見に確信が持てませんでした。これほど大きい神経繊維はありえないように思えたからです。彼の観察は、1936年のコールドスプリングハーバーでのシンポジウムでJ.Z. Youngが注意を促すまで気づかれないうまででした。神経生理学者達はすぐに研究手段としての巨大軸索のすばらしい利用価値に気づきました。

その一人が卓越した神経生理学者のK.S. Coleで、電位固定法を考案した人です。Coleは既にWilliamsの家族と知り合いでしたが、何年もの間、近代神経生理学にとって最も重要な研究材料の存在に彼が気づかないでいたというのも興味深い話です。

巨大軸索の研究の中で、際だって重要な進歩は3つあります。一つは電位固定法です。二番目のものは灌流法で、これによって活動電位が神経の膜に発生するものであることが示されました。巨大軸索の内容物を搾り出して人工の溶液で置き換えても、活動電位はやはり生じるので、膜におけるイオンの動きによって活動電位が生じることがわかりました。

神経生理学の三つめの重要な進歩はテトロドトキシンとして知られる毒を用いることによってもたらされました。この物質によって、ナトリウムの移動によって起きる神経の膜での電気的現象を他のイオンによって引き起こされるものから分離することが可能になりました。

フグ

テトロドトキシンは、知られているもっとも毒性の強い物質の一つです。これはフグ、学問的にいうとフグ目に属する魚に含まれています。いくつかの種は太い刺で守られていて、捕まえられると体を膨らませて全体が刺で覆われた丸い球状になります。

フグの毒性については東洋では何千年前から知られていました。西洋の文献でフグについての最初の報告の一つはCook船長によるものです。彼の船が1774年にニュー・カレドニアにいたとき、新しい魚が船に持ち込まれました。食卓に供せられる前に、その魚は船に乗っていた博物学者によって時間をかけてスケッチされ正確に描写されました。やっと魚の料理ができあがったのは、いつもの夕食が済んだ後でしたが、彼らが口にしたのは少量だったにもかかわらずそれはほとんど破滅的な効果をもたらしたのです。

Cook船長は後になって王立協会に、朝の3時ごろ彼らは手足全体が非常に弱くなり麻痺しているのに気づいたと報告しています。“ほとんど触覚がなくなっていました”と彼は言っています。“私の力で動かすことのできるものの中で軽いものと重いものの区別もできませんでした。一杯に水が入った1クオートの壺も、一枚の羽も、私の手のなかでは同じに感じられました。私たちは吐剤を飲み、その後汗がでて大分楽になりました”。翌朝その魚の臓物を食べた豚の一匹が死んでいるのが見つかりました。

博物学者のゆっくりとした良心的な作業がCook船長を救ったのだと思えます。数年前、ある記事の書き出しはこのようなものでした。“テトロドトキシンは無色の物質で、味は不明である。”それもその筈、致死量は0.5ミリグラム以下と推定されていて、クラーレのおよそ100倍も毒性が強いのですから。

テトロドトキシンの強い毒性にもかかわらず、フグは日本では食用にされています。毒は肝臓と卵巣に集中しているので適切に下拵えをすれば身は無害であり、大変な美味とされています。フグは認可された料理屋で出され、そこでは長い教育を終えた特別の免許を持つ調理師がフグを料理します。その教育を終えるに際して、調理師は自分でこしらえた料理を食べた後に初めて免許を受けるのだそうです。

生物学者は、このめずらしい物質が全く関係のない他のいくつかの生物にも存在すると聞けば驚くで

しょう。その一つが西部のサンショウウオ *Taricha* です。数年前に、Stanford 大学で Victor Twitty が *Taricha* から東部のサンショウウオ *Ambystoma* に眼胞を移植したところ、*Ambystoma* は麻痺しました。この麻痺は西部のサンショウウオの毒によるもので、それは後になってテトロドトキシンと同定されました。

最近テトロドトキシンは無脊椎動物のヒョウモンダコ (blue-ringed octopus) でも見つかっています。このタコではテトロドトキシンは毒腺に含まれ、恐らく餌となる動物を殺すのに使われています。

神経生理学におけるテトロドトキシンの重要性は1964年に檣橋と Moore によって認識されました。それ以来テトロドトキシンは多くの問題、例えば活動電位の発生中に、ナトリウムイオンとカリウムイオンは同じ開いたチャネルを通して動くのかというような問題に答えるのに役立ってきました。この問題に対する答えは否です。テトロドトキシンは電位依存性ナトリウムチャネルを選択的にブロックし、カリウム電流には影響を与えません。ここでは詳しく述べませんが、ほかの分子でカリウムチャネルを選択的にブロックしたときには、ナトリウム電流は影響を受けずに流れます。

好奇心をそそる研究結果についてお話ししましょう。巨大なフジツボ *Balanus nubilus* には、直径1~2ミリメートルで長さは10センチメートルに及ぶ筋線維があります。この巨大繊維を記載した Graham Hoyle は巨大軸索が神経生理学において重要だったように、この繊維が筋肉の研究で重要になるだろうという希望を持っていました。これは期待したよりも困難なことでしたが、この筋細胞はテトロドトキシンに対する感受性を示さないことが分かりました。このことが、このような繊維では活動電位はナトリウムではなく、カルシウムの流入によって起こるのだという、今ではカニなどの甲殻類の筋肉の一般的性質として認められている特徴を明らかにした萩原の研究につながったのです。

* * *

多くの重要な発見において、毒がどのようにして重要で、不可欠でさえある研究手段となったかについて述べました。テトロドトキシンやブンガロトキシンのように動物由来のものもありますし、矢毒のクラレのように植物由来のものもあります。また軸索末端部で小胞からのアセチルコリンの放出を阻害するボツリヌス毒のようにバクテリア由来のもの

もあります。

探求の道具としての毒物の使用が実験生理学における新しいアプローチであるような印象を与えたくはありません。前世紀に、傑出したフランスの生理学者 Claude Bernard は毒の研究に魅せられました。彼は毒を当時用いることのできたどんな機械的手段よりもずっと敏感にからだの機能を解析できる生理学的な道具であると考えたのです。

デンキウナギ

アセチルコリンの同定と一次構造決定における電気魚の重要性については前に述べました。シビレイは海水産の魚ですが、南米の淡水産のデンキウナギ *Electrophorus electricus* も同様に重要です。面白いことに、この魚は肺呼吸をし、水面下にずっと置くと溺れてしまいます。しかし、ここでの話にとって、もっと大事なものは、その発電器官にあるナトリウムチャネルで、これが数百ボルトの放電の原因なのです。

電気魚の電位依存性ナトリウムチャネルは1,820個のアミノ酸残基からなる蛋白質です。その一次構造は沼とその共同研究者たちによって明らかにされ、これによってチャネルの開閉時におけるコンフォメーション変化の詳細を推測できるようになりました。

海洋生物の発光

さて今度は、全く違った種類の生物が重要な発見に果たした役割についてお話ししましょう。下村とその共同研究者たちによって行われたクラゲの一種 *Aequorea* の研究は、予期されなかった重要な貢献を筋肉生理学にもたらしました。

Aequorea は発光生物です。一万匹にものぼるこのクラゲから5ミリグラムの発光蛋白質が単離精製され、エクオリンと名付けられました。この蛋白質はポリペプチドの単鎖からなり、分子量は約19,500です。

下村のグループはエクオリンの発光は溶液中のカルシウムイオン濃度に直接に関係していることを見いだしました。このことが、今度は生体中での 10^{-7} Mといった非常に低濃度でのカルシウムイオンの簡単でしかも素晴らしく敏感な測定法の基礎となりました。

エクオリンはカルシウムイオンの細胞内での動きを調べるのに不可欠な役割を演じました。その最も重要なものは、筋肉の筋小胞体と収縮要素の間を

カルシウムイオンが移動することの発見でしょう。もしもエクオリンや、後にはさらに他の敏感な発光性分子を用いて、カルシウムのこのような動きを追うことができなかったならば、これらのカルシウムの移動の本質的役割についてわからないままだったでしょう。

ホタルの発光

当初考えられたよりも重要になったもうひとつの発光生物は、1947年に McElroy によって導入されたホタル *Photinus* です。ホタルを英語では firefly といいます。名前から想像されるようなハエの仲間ではなく、甲虫の一種です。

1940年代の後半に McElroy は様々な発光性のバクテリア、菌類、動物を研究していました。彼がホタルの研究を始めたのは、ある学生が何か適切な独立研究テーマを下さいと頼んできた時からでした。彼は学生にホタルを集めてルシフェリンとルシフェラーゼの存在を証明してみなさいと言ったのです。当然のように、生きているホタルからの抽出物は非常によく光りましたが、その光はすぐに消えました。恐らく発光系の基質であるルシフェリンが不可逆的に分解されるのだと思われました。しかし、1947年に McElroy は少量の ATP を加えると、失活しているように見えた抽出物中に明るいフラッシュが現われたと報告しました。最も重要な成果は、発光の継続時間は ATP の濃度に直接に関連していたということです。

その後、この系が、ATP の迅速な測定に非常に敏感なアッセイとして使えることが明らかになりました。その有用性はピリジヌクレオチドやフラビンヌクレオチドなどのアッセイへと拡張され、世界中の研究室で広く使われるようになりました。ホタルルシフェリンは今日多くの研究用品業者から入手できます。McElroy が若い研究補助者たちに、集めたホタル100匹当たり25セント払っていたときよりも簡単に必要な生化学物質が 手に入るようになりましたが、値段の方はそうは行きません。

アルマジロとハンセン氏病

つぎに、また別の興味深い動物であるアルマジロについて、フロリダの科学者 Eleanor Storrs が行った研究のことをお話ししたいと思います。アルマジロは頑丈なよろいをつけた哺乳類で、アリクイやセンザンコウの仲間です。アルマジロをよく知らない

方々のために、雌は常に4頭の仔を産み、その4頭は常に一卵性の四つ子であるという珍しい特徴があることをお話ししておきましょう。このアルマジロが重要なのは、世界で広い範囲にわたって大きな問題となっているハンセン氏病に、ヒト以外で罹る唯一の動物であるからです。

ハンセン氏病の病原体、*Mycobacterium leprae* は、1879年にノルウェーの医師 Armauer Hansen によって発見されました。しかしハンセン氏病についてのその後の研究は、二つの単純な事実によって妨げられました。その第一は、病原菌が人工培地では育たなかったこと、第二は、この病気にうまく感染する実験動物がいなかったことです。

その時、アルマジロの生殖の専門家 Storrs 博士が幸運な発見をしました。彼女は、ハンセン氏病が鼻や耳といった人体の冷たい部分を侵すことを偶然知りました。アルマジロが多くの哺乳類よりも低い体温をもっていることを知っていたので、彼女はアルマジロが実験的に感染するかも知れないと示唆しました。人間の患者からハンセン氏病の病原菌を1群の動物に植えつけてから15ヵ月後に、最初のアルマジロがこの緩やかに進行する病気の明らかな症状を発現しました。こうして、思いがけなくもハンセン氏病の実験的研究が可能になったのです。

ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ

少数の例外を除いて、私は今まで動物についてだけお話ししてきましたが、私達の分野に非常に重大な貢献をした植物たちを忘れてはなりません。クラレやさまざまなアルカロイドだけが有用だったわけではありません。神経生理学にとって大変重要なもう一つの道具であるセイヨウワサビ (horse radish) についてお話ししたいと思います。

その根はホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ (horse radish peroxidase, HRP) を含んでいます。HRP は分子量約40,000のヘム蛋白質です。これは容易に神経細胞に取り込まれ、そこにとどまる傾向を示します。

他の多くの物質と同様に、HRP は軸索に沿って運ばれますが、その進行は追跡が可能です。HRP は酵素であり、適切な基質中でインキュベートすることによって簡単に目に見える沈殿を作るので、ごく少量でも検出できるのです。

HRP は神経生理学者にとって主に3つの面で役立っています。第一は、傷ついた末梢の軸索にHRP

が取り込まれると、逆行輸送によって細胞体まで運ばれるので、どの細胞体からその軸索が出ているかが分かります。例えば、筋肉の中の神経末端部で取り込まれたHRPは、軸索に沿って脊髄の中の対応する運動ニューロンへと運ばれます。控えめにいっても、このような同定は、この素晴らしい手段がなければ、不可能ではないにしろ恐ろしく大変な仕事となるでしょう。

第二の利用法は、傷ついた神経細胞体のそばにHRPを与えるもので、こうすると、そこで取り込まれたHRPは軸索に沿って順行性に(末梢に向けて)運ばれるため、特定の神経細胞からの軸索の末端分岐を明らかにすることができます。第三の、そして普通に行われている利用法は、電気生理学的研

究で微小電極を刺入した細胞に印を付けることです。このテクニックは染色された細胞の微小な構造を明らかにするのに威力を発揮します。

* * *

話を終えるに当たってこの講演の最初に述べたことを繰り返します。即ち、私には生理学の未来について予言することはできないということです。安心して言えることは、今日お話ししたさまざまな例が示しているように、みなさんとみなさんの仲間の研究者が今日研究していることが将来どのような重要性を持つことになるのかを予言することはできないということです。あなたがたの努力に最良の幸運がありますように。ありがとうございました。

(高橋道子訳)