筋肉の動き

江 橋 節 郎*

Setsuro EBASHI : The movement of muscle cells.

The molecular and submolecular mechanism of muscle contraction was surveyed from a crystallographic point of view.

The contraction is a result of interactions of two kinds of myofilaments, thick and thin filaments, which are the assemblies of hundreds of myosin and actin molecules, respectively. No conspicuous intramolecular conformational change associated with contraction can be found by X-ray diffraction analysis. What can be detected on contraction is the change in steric relationship between both kinds of filaments. The merits and demerits of electron microscopic and X-ray diffraction techniques in analyzing such changes are discussed. Recent new findings using the technique to reconstruct the three-dimensional structure of such filaments from the electron microscopic images by Fourier transform and synthesis are referred to. [J. Cryst. Soc. Japan 23, 64 (1981)].

動物を特徴づける「動き」というものが筋肉によって行われることは、人類がもの心ついた時から気づいていたに違いない。この筋肉の働きが、ミオシンとアクチンという2つの蛋白と、ATP(正しくはMgATP)という1つの小分子との相互作用の上に成り立っていることがSzent-Györgyi らによって明らかにされたのは1940年代の初期であり、生物現象を分子レベルで解明しようという意味での分子生物学の成功の嚆矢であった。

筋肉細胞の内部が整然とした構造をもっていることは(第1図)、光学顕微鏡レベルで認められる美しい横紋構造から既に予想されており、他方収縮という現象が、蛋白質のゾル・ゲル的な反応に基くものであることは、既に19世紀後半にKühne らによって示唆されていた。

このような背景の下に、Astbury らによってケラチンの α, β 変換像がX線回折によって捉えられたのである。誰しも考えることは、筋収縮は α - β 変換に類似した蛋白分子の構造変化によるものであらうということであり、残された問題はそれを証明する技術だけと考えられたのである。

しかし、この線に沿った研究は何ら意味のある結果を生まなかった。筋の収縮に際して、蛋白の構造変化を示す様な徴候が全く認められなかったのである。この当惑すべき事実を見事に克服したのが、有名な「辻り説」である。2種のフィラメントが相互に位置を変えることが収縮であるという我々の意表をつく学説は、1954年H. E. Huxley らとA. F. Huxley らによって、全く異った根拠の上に提唱されたものであるが、これは生物学研究の中で最も鋭智に富んだ成果の一つと考えられる(第2, 3図に主としてH. E. Huxley によって示され

* 東京大学医学部薬理・理学部物理

第1図 筋原線維の微細構造。筋細胞は径50~100 μm もある巨大細胞であるが、その中に径約1 μm (ⓐ)の筋原線維が実質上の収縮の単位となっている。筋原線維は縦方向に約2.5 μm の単位即ち筋節(サルコメア)から成っているⓑ。筋節はZ帯からZ帯に至る形態上の単位でもあり、Z帯に連る細いミオフィラメント(主としてアクチン)、M線で束ねられる太いミオフィラメント(主としてミオシン)より成る。ⓒはその横断面で、太いミオフィラメントと細いフィラメントとの立体上の配列を示す(電顕像は北沢俊雄による。代謝14臨時増刊「代謝と機能」241-251, 1977)

第2図 筋原線維におけるミオフィラメントの配列。下方の模型は図1ⓒの②を基準とし、軸方向に切った切片において2種のフィラメントが示すべき3種のパターンを示したもので、上の2図の中にこの3種の型を認めることができる(主としてaとc; bは第3図を参照。電顕像は北沢俊雄による)

第3図 収縮時における兩種ミオフィラメントの相対的配置。「辻り説」に従えばa, b, cに示される様な兩種フィラメントの配置が見られるべきであり、事実これに対応した電顕像が得られている(電顕像は北沢俊雄による(同上)。Cの長軸切片像において、H帯では倍の細いフィラメントが観察されるが、これは北沢によって始めて示されたものである：挿入図はH帯の断面図)

第4図 収縮時におけるX線回折像の変化とその解釈。回折像左は静止時に、右は収縮時に対応する。最も著明な変化は、静止時には(1,0)反射(赤道に近い)より弱かった(1,1)反射(赤道に遠い)が、収縮時には逆に前者より強くなっている。その説明(左模型図)は、静止時は太いフィラメントが強調される結果として(1,0)反射が強く、収縮時には細いフィラメントが強調される様になり、その結果(1,1)反射が強くなるというものである。この変化が何によるかということを示したのが右下の2つの図で、弛緩時(左)及び収縮時(右)における太いフィラメント及び細いフィラメントのと相対的位置に関する想像図である。太いフィラメント周囲の6個のノブはミオシンの頭部(S-1)を意味し、弛緩時には太いフィラメントに密着しているが、収縮時には細いフィラメントの方に接近する(即ちクロス・ブリッジの形成)。この模型の回折をとれば、上図の回折像に近似したものが得られる(松原一郎による)。しかし、これはこの回折像のいくつかの解釈の1つであることを注意する必要がある。

第5図 電顕像におけるクロス・ブリッジ。第2,3図のような電顕像の一部を拡大したもの。
H. E. Huxley は細いフィラメントから棘の様に出ているのがミオシンの頭部(S-1)であると断定し、クロスブリッジと名付けた。この棘構造の一部は太いフィラメントに繋がらず、恰も細いフィラメントに起因しているという印象を与えるが、その多くは、この切片に入らなかったミオシンから出た頭部であると見做したのである(電顕像は北沢俊雄一同上—による)。

第6図 太いフィラメントと細いフィラメントとのつなぎを説明する模型図。(a)は第1~3図の電顕図に相当する模型図。その破線に囲まれた部分を(b)に拡大した。ミオシンの頭部が細いフィラメント(大槻の模型)に垂直に接すると(最下)、アクチンとの相互作用の結果として約 45° 傾き(中)、この傾きの距離だけ位置を変える(つまり収縮する)。この傾いた位置でのミオシンの頭は、ATPと結合するとアクチンとの親和性を失い、アクチンから離れる(最上)。このようなサイクルが収縮であると考えられるわけである(イラストレーションは若林健之による)

た通り説の電顕的証明の一部を例示した。A. F. Huxley の説については参考文献を参照されたい。

迂り説の出現とともに、X線回折の対象は、蛋白分子の大きさと関連した0.1~1nmから、蛋白のアセンブリとしてのフィラメントの大きさ、つまり10~100nmへ向けられることとなる。この様な小角散乱領域における技術的困難は、主としてH. E. Huxleyを中心とするイギリスグループの努力により克服され、2種のフィラメント間の相互作用、つまり太いフィラメント(ミオシンフィラメント)からの突出部と細いフィラメント(主としてアクチンよりなる)との相互作用(クロスブリッジ機構)をある程度捉えることに成功(第4図)したのである。しかし、この成功は電顕によるクロスブリッジの確認がその基盤となっていることを忘れてはならない(第5図)。この様にしてミオシンの頭部がアクチンの上で長軸方向に首ふりをするといういわゆるピッチング機構はすべての教科書に採用されることとなったのである(第6図)。

X線回折像の解釈は、実は非常に大胆な仮説に立っている。この事は、X線回折研究を筋収縮における制御機構——ミオシン・アクチン・ATPは基本反応であるが、生理的収縮を

第7図 電顕像3次元再構成によって得られたアクチン・ミオシン(S-1)結合(第6図)の横断面図(若林健之ら)。Aがアクチンか、Bがアクチンかは決定していない。いずれにしても「ブロック説」は根本的な再検討を要する。S-1は蛋白分解酵素によって得られたミオシン頭部—第6図の頭部の1つに相当。

第8図 電顕像3次元再構成法によって得られたアクチン・ミオシン結合(第7図に同じ)の正面図(若林健之ら)。左は第7図下、右は第7図上に基いて構成したもの。従来のミオシン頭部(S-1)(Moore, Huxley, De Rosier, 1970)は、第6図中で示される様に、長軸に対し45°の角度で傾いていたがこの図では、直角に近く、それからのずれはせいぜい10~20°に過ぎない。従来のもののほうが電顕像で矢じり構造(arrowhead)といわれるアクチン・ミオシンS-1の見かけの構造に合っているが、若林らは、傾きをもたない上記の構造が、電顕的には傾きをもった矢じり構造として認知される理由を示している。

起こすものは、 Ca^{2+} であり、これは細いフィラメントヒのトロポニン、トロポミオシンを介してミオシン・アクチン・ATP系を制御するという江橋らによって提唱された機構——に拡大した時にその欠陥を露呈したといえる。H. E. Huxley らは、筋収縮時と弛緩時の回折像の差をトロポミオシン（第6図参照）の移動で説明し、これに立ってトロポニンによる収縮制御の機構を説明しようとしたのである(1973)。これによれば弛緩時のトロポミオシンの位置は、ミオシンがアクチンへ結合することを妨げているというもので、一般に「ブロック説」と呼ばれている。

X線回折像の一つの大きな欠陥は、位相に関する情報が得られないことである。焦点深度の深い電顕像は、いわば一種の投影像であり、位相をその映像の中に含んでいる。Klug は、この必ずしも長所とはいえない電顕像の特性を巧みに利用し、3次元再構成法を開発した。この方法の対象がヘリックス対称をもつものに拡大され得るということは、正に筋肉がその研究の対象となり得るということである。この線に沿った H. E. Huxley らの研究は、当初は

第9図 ミオシン頭部の収縮時の動きに関する新しい提唱(若林健之)。上記とその他の実験の結果として、ミオシン頭部が第6図の様な動きをすることが非常に難しいことが明らかになってきた。これに対し、ミオシン頭部がアクチン長軸に対し角度を変えることなく、しかも両種のフィラメントの回り(収縮)が起る為の機構の一つとして、提唱されたのが、上記のビュオット機構である。つまりミオシン頭部はその傾角を変えることなく、アクチンの回りを回転するというもので、せいぜい 60° 回れば充分な回り(収縮)が得られる。

「ブロック説」を支持するかに見えた。しかし、トロポニンの制御機構解明を目指して Klug, H. E. Huxley の研究室に学んだ若林の帰国後の研究は、結果的にイギリスグループによって提唱され、広く承認されていたアクチンとミオシンの頭部との結合の微細構造に重大な疑問を投げかけることになった(第7, 8, 9図)。現在 H. E. Huxley と若林の2つのグループが、この方向の研究で鎚を削っているが、ある意味では従来のクロス・ブリッジに関するX線回折研究の成果を白紙に戻した感がある。

これまでの研究は、筋の弛緩時と硬直時または最高収縮時の解析から進められた。いわば準静的な状態から、ダイナミックなものを推定しようとするものであった。収縮の過程における変化を刻々と追跡するのが望ましいことはいうまでもない。これについては、強力X線装置の発展と、検出装置の改良により、ある程度の成果が得られて来たが、シンクロトロン放射光の出現はこの問題に関して一紀元を画そうとしている。漸く我々は「筋肉の動き」を直接分子レベルで捉えられる様になって来たようである。

参 考 文 献

- A. F. Huxley : Muscle Structure and Theories of Contraction. Progr. Biophys. Biophys. Chem. 7, 255—318 (1957).
- 松原一郎：高速X線回折—生物機能の分子メカニズムを知る系口Ⅰ 科学 44, 637；Ⅱ, 44, 701 (1974).
- 若林健之：光回折法，光回折法および三次元像再構成法，生化学実験講座15筋肉396頁—430頁，日本生化学会編，東京化学同人（1975）；Ebashi, S. Maruyama, K. and Endo, M., eds. Muscle Contraction : Its Regulatory Mechanisms, Japan Science Societies Press, Tokyo & Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980).