

Obituary

追悼

江橋節郎 氏

(1922 - 2006)

Nature Vol. 442 (996)/31 August 2006



D. E. PHILPOTT

細胞内カルシウムの調節的役割を明らかにした生理学者

動物が動けるのは筋肉収縮のおかげである。神経インパルスが筋細胞膜内外の電位変化を引き起こし、これが細胞の両端に速やかに広がることで筋肉を収縮させる。筋細胞表面で発生した電気的な興奮が、細胞内部に詰め込まれたタンパク質の収縮を引き起こす仕組みは、数十年間にわたって生理学における最大の謎の1つであった。この難問を実質的に解いたのが、2006年7月17日に83歳で亡くなった江橋節郎氏である。

筋細胞の中には、その長軸方向に沿って2種類のフィラメントが並んでいる。「太い」フィラメントを作るタンパク質ミオシンが、「細い」フィラメントを作るアクチンとよばれる別のタンパク質と相互作用して、両フィラメントを相互に滑らせることで筋細胞の両端が引き寄せられ、収縮が起こる。この過程には、ATPの分解で生成するエネルギーが使われる。収縮の生化学的な基盤の概要は、1940年代に Albert Szent-Györgyi 解明され、生理学のおよび構造学的な基礎については1950年代に Jean Hanson と Hugh Huxley によって、および Andrew Huxley と R. Niedergerke によって明らかにされた。しかし、神経が筋収縮を引き起こす仕組みは依然として謎であった。

江橋は、カルシウムイオンの非存在下では、たとえATPをミオシン-アクチン系に添加しても収縮反応は起こらないが、微量のカルシウム（数 μM ）を添加すると、ATPが顕著な収縮反応を引き起こすことを発見した。このカルシウム依存性がそれまで生化学者たちに見落とされていたのは、実験用ガラス器具や試薬中の不純物から微量のカルシウム混入があったからである。江橋は、使用するすべての溶液とタンパク質標品にカルシウムイオンが混入しないよう苦心を重ね、実験結果の信頼性を高めていった。彼の得た実験結果は、同じころに Annemarie Weber が得た実験結果と一致していた。彼女は、収縮反応に際したATP分解には微量のカルシウムが必要なことを、江橋とは独立に報告していたのだ。

筋収縮にはカルシウムが関与しているのではない。そんな考えが江橋の脳裏に浮かんだのは、B. B. Marsh が1951年に報告した「弛緩因子」について研究している最中のことであった。弛緩因子は、筋細胞をすり潰して得られる懸濁液（ホモジェネート）の成分であり、これによってミオシン-アクチン系の弛緩を引き起こすことができた。江橋は、弛緩因子が、筋

小胞体とよばれる筋肉に特異的な細胞小器官の破片にすぎないことを証明した。そして、この因子の作用機序を調べる過程で、Emil Bozler が 1954 年に得ていた、カルシウムを隔離する「キレート」剤 EDTA が弛緩を引き起こすという結果に注目した。江橋は、さまざまなキレート剤のカルシウム結合能と弛緩活性を比較し、両者が密接に相関することを見いだした。また、筋小胞体の破片が、ATP の存在下でカルシウムイオンを速やかに蓄積して、十分な量のカルシウムを周囲の媒質から除去することで弛緩を引き起こせることも明らかにした。

弛緩過程は収縮の逆の現象である。そこで江橋は、「膜表面における興奮が何らかのシグナルを筋小胞体を送り、これが弛緩期および休止期に筋小胞体に蓄積したカルシウムイオンの放出を促し、この流出したカルシウムイオンが収縮反応を引き起こす」という、興奮と収縮の共役に関して今日受け入れられている説を提案した。

江橋はこの過程を詳細に調べることで、精製したミオシンおよびアクチンが、カルシウムイオンがまったく存在しない条件でも ATP と反応すること、また、カルシウムのもつ調節作用が、特定のタンパク質因子が存在する場合にのみ認められることを見つけた。この因子は、それまで機能が不明であったタンパク質のトロポミオシンと、江橋が新たに発見して「トロポニン」と命名したタンパク質との混合物であることが判明した。トロポミオシンとトロポニンは、細いフィラメント中にアクチンとともに存在する。カルシウムイオンの非存在下では、これら 2 つのタンパク質は共同でアクチンを阻害し、太いフィラメントを作るミオシンとの相互作用を妨げる。カルシウムがトロポニンと強く結合することを見いだした江橋は、この結合により生じるトロポニンの立体構造の変化が、トロポミオシンを介してアクチンへと伝えられ、アクチンの阻害状態を解除し、結果的に収縮反応が起こるのだと提案した。この仮説は後に立証されることとなる。

1960 年代初頭の当時、カルシウムのような単純な無機イオンが筋収縮を制御するという江橋の仮説は、ほとんどの生化学者にとって受け入れがたいものだった。当時の一般的な見方では、筋収縮のような重要な生物学的現象は、精巧な構造の有機分子が調節してい

るはずだとされていたからだ。このため江橋は、明らかな証拠を得ているにもかかわらず、自説を認めてもらうのに苦労した。彼がトロポニンを発見し、筋収縮機構を解明してようやく、カルシウムイオンの調節的役割は広く受け入れられるようになった。

カルシウムの調節的役割は、筋肉の収縮に留まらない。江橋の発見以降、神経伝達物質やホルモンの放出、代謝切り替え、遺伝子発現など、数多くの細胞過程がカルシウムによる制御を受けていることが明らかになった。したがって江橋は、カルシウムシグナル伝達という研究領域を切り開き、生命科学全体に大きな影響を与えたと言える。

江橋節郎は、幼少の頃から利発であった。小学校と中学校の両方で飛び級を許され、当時国内随一の名門校であった第一高等学校に進んだ。東京大学薬学部の教授には 36 歳の若さで就任した。しかし、江橋の科学上の業績は、彼の明晰な頭脳のみに帰せられるわけではない。研究室での彼の働きぶりは猛烈をきわめ、ほぼ連日、夜中の 12 時すぎまで研究を続けた。彼の妻の文子をはじめとして、共同研究者は多かったものの、主要な結果のすべては江橋自身が生み出したものであった。

世界の生理学および薬理学の分野で最も尊敬される科学者の 1 人として、江橋は、日本の文化勲章をはじめとする数多くの栄誉を受けた。また、日本学士院やロンドン王立協会のほか、米国、ドイツ、ベルギーなど数か国の科学アカデミーの会員でもあった。江橋はまた、国際純粋・応用生物物理学連合の代表 (1978～1981 年) や国際薬理学連合の代表 (1990～1994) として世界の科学界に貢献し、1981 年に東京で開催された国際薬理学会議では議長を務めた。

江橋は魅力的な人物であった。カリスマ性があり、同僚たちに対して思いやりがあり、助力を借しまず、信に厚く、また母国を愛する心が強かった。2000 年に脳梗塞に襲われてからは身体の自由が制限されたにもかかわらず、明晰な頭脳はそのままであった。そして体調はかなり安定していたため、突然の訃報は予期せぬものであった。故人の友人ならびに教え子たちは、心より哀悼の意を表するものである。 ■

東京大学名誉教授 遠藤 實