

医学博士江橋節郎君の「筋の収縮及び弛緩の機構に関する研究」に対する授賞審査要旨

一九四〇年代の初期に Szent-Györgyi によって提唱された、ミオシン・アクチン・ATP系が、筋収縮の基本過程を担うものであるという学説は、生理機能を分子レベルで解明しようとした試みのうちで最も目ざましい成功の一つとされている。しかし、この成功は、人々にミオシン・アクチン・ATP系に対して過度の期待を懐かせることとなった。すなわち、この系と、生きた筋の収縮との間に見られる懸隔も、この系を精密に追究することによって、やがては解消されるだろうという期待を与えたのである。

江橋節郎君の研究は、この様な筋研究の流れとは全く別の角度から始められ、結果において生きた筋と、ミオシン・アクチン・ATP系との溝を埋めるものとなったといえることができる。

その研究は便宜上二つに大別することが出来る。

一、筋収縮における Ca^{2+} と小胞体の役割の解明

江橋君は、薬物や電気刺激による筋の収縮と、ミオシン・アクチン・ATP系との関係に興味をもち、一九五一年より筋研究を開始した。殊に薬物や電気刺激による生きた筋の収縮は、原則として可逆的であるのに、ミオシン・アクチン・ATP系の反応が一見不可逆的であるという事実注目し、ミオシン・アクチン・ATP系を可逆的にしようとする努力を続けた結果、まもなく筋の抽出液中に、ATPの存在下にアクトミオシンの弛緩をもたらす因子（弛

緩因子)の存在に気づいた(この因子の発見は既に江橋君らの研究の前年に Marsh によりなされていた)。この本態の追求を続けた結果、一九五五年に至ってそれが Kieley と Meyerhof によって発見された ATPase 作用をめぐりクロゾーム成分に他ならないことを見出した。この事實は、弛緩因子は溶性酵素に違いないと考えていた多くの生化学者に意外の感を与え、かえって多くの研究者をこの問題に集中させることとなった。

一九五九年に至り、江橋君はこの因子が形態学的には、小胞体に他ならないことを明らかにすると共に、ATP の存在下に強く Ca^{2+} を結合することを発見した。他方、ミオシン・アクチン・ATP 系の収縮には、微量の Ca^{2+} が必要であるという従来気付かれていなかった事實を見出し、小胞体の弛緩作用は、この Ca^{2+} を収縮系から奪うことに他ならない事を明らかにした(アクトミオシン系における Ca^{2+} の重要性は、江橋君とは独立にほぼ同時に A. Weber によっても指摘された)。この様な事實に基づいて江橋君は生きた筋の収縮は、働作電位の影響のもとに小胞体から遊離する Ca^{2+} が収縮系に結合、これを活性化することによってひき起されるものであること、弛緩はその Ca^{2+} が再び小胞体にくみ上げられ、収縮系が Ca^{2+} という活性化因子を失うことによって起るものであるという考えを提唱した。

この説は、一九六二年頃より世界中で認められ、現在では筋生理の重要な領域の一つである興奮収縮連関の機構を説明するものとして、どの教科書にも記載されるようになっていた。

なお収縮の問題から多少離れるが、江橋君らは、筋の解糖系の中で主要な地位を占めるフォスフォリラーゼを筋の活動に応じて活性化するフォスフォリラーゼ b キナーゼが、微量の Ca^{2+} で活性化されることを見出している。この

ことは、 Ca^{2+} が筋収縮のみならず、代謝系においても、引き金物質として働いていることを示すものとして興味深い。

二、新構造蛋白質にトロポニンの発見

前記の様に、収縮系における Ca^{2+} の役割が明らかになると共に、ミオシン・アクチン・ATP系の学説に、以前には気付かれなかった欠陥のあることがわかって来た。それは、ミオシン・アクチンを主体とする収縮系を精製すればする程、 Ca^{2+} に対する反応性を失っていくという事実である。

江橋君は、前述の研究の連続として、一九六二年よりこの問題の追究をはじめ、翌一九六三年に至って、収縮系の中には、ミオシン・アクチン以外に、第三の蛋白質因子が存在し、この因子が存在した時のみ、収縮系は、 Ca^{2+} に反応するものであることを明らかにした。

この因子は、間もなく二つの蛋白、一つは一九四六年 Bailey によって発見されて以来、機能の全く不明であった線維状の蛋白・トロポミオシンと、今まで知られていなかった新しい球状の蛋白とより成ることを示した。この新蛋白は、江橋君らによってトロポニンと命名された。

その後、免疫学的電子顕微鏡的に、トロポニンが細いフィラメントの上に 400\AA の周期をもって存在することが江橋君とその協力者によって示され、これにもとづいて従来アクチンのみより成ると考えられていた細いフィラメントの構造に修正が加えられた。すなわちアクチンのダブルヘリックスの溝にトロポミオシンが 400\AA の周期で縦に並び、そのトロポミオシン分子の各々の一定位置にトロポニンが結合しているというモデルが提出された。

他方、トロポニンが、小胞体からの興奮時遊離される Ca^{2+} の受容体に他ならないことを明らかにすると共に、心筋や平滑筋のトロポニンの Ca^{2+} に対する親和性が異なることから、これらの筋におけるアルカリ土類イオンの薬理学的な基礎を明らかにした。すなわち、トロポニンは生理的には Ca^{2+} の受容体であり、薬理学的にはアルカリ土類金属の筋収縮作用の受容体であるということが出来る。

その後、トロポニンは更に二つのサブユニット即ち C_1 と C_2 を結合するトロポニンIIとトロポミオシンに結合するトロポニンIとより成ることが示された。

現在トロポニンの研究は、世界の筋研究者の一つの重要なテーマであり、筋の主要研究室の大半がその研究に従事している。

なおこのトロポニンの分離に附随して、従来知られなかった新蛋白が抽出された、即ち、Z帯の重要蛋白である α アクチニン、M線を構成するM蛋白である。殊に α アクチニンの発見は、トロポミオシンをその主要構成分と推定した従来のZ帯に関する仮説を覆えし、新しい研究の出発点になっている。

これらの江橋君の研究は、収縮の基本的な過程、即ちミオシン・アクチン・ATP反応系を、生きた筋の収縮に繋ぐものである。従来の分子生物学的研究がややもすれば、基礎過程にのみ関心をもつのに反し、この研究は、収縮に関与する因子を限なく数え上げ、生理的な場の中における各々の因子の固有の役割を明らかにしたもので、分子生物学の今後のゆき方を示唆したものである。

なお、江橋君は、筋研究を通じて、臨床医学にも貢献している。現在筋ジストロフィー診断法のうち最も重要なも

の二つとされている血清クレアチンキナーゼの測定は、江橋君らによって提唱されたものである。

以上、江橋君は筋の研究において常に世界の研究者の先頭に立ち、次々と新しい領域を開拓し続けたものというべきである。

一、主要な著書及び論文目録

(一) 筋収縮における Ca と小胞体

1. 江橋節郎・武田文子・熊谷洋 骨格筋弛緩因子の二成分への分離、日薬理誌、五、一〇七(一九五五)
2. H. Kumagai, S. Ebashi and F. Takeda: Essential relaxing factor in muscle other than myokinase and creatine phosphokinase, *Nature*, 176, 166 (1955).
3. 江橋節郎・武田文子・大塚正徳・熊谷洋 筋弛緩因子の酵素的性格、酵素化学シンポジウム、一一、一一(一九五六)
4. S. Ebashi: A granule-bound relaxation factor in skeletal muscle, *Arch. Biochem. Biophys.*, 76, 410(1958).
5. S. Ebashi: Kielley-Meyerhof's granules and the relaxation of glycerinated muscle fibers, "Conference on the Chemistry of Muscular Contraction", Igaku-Shoin Tokyo, p. 87 (1957).
6. S. Ebashi and F. Ebashi: Relaxation of glycerol-treated muscle fibers by acetone. *Nature* 183, 678 (1959).
7. 江橋節郎 グリセリン筋と弛緩因子、筋化学(熊谷洋篇)二三九頁・医学書院(一九五九)
8. S. Ebashi, F. Ebashi and Y. Fujie: The effect of EDTA and its analogues on glycerinate muscle fibers and adenosinetriphosphatase, *J. Biochem.*, 47, 54 (1960).
9. 江橋節郎 弛緩因子と筋収縮弛緩サイクル、東京医学誌、六九、六五(一九六一)
10. S. Ebashi: Calcium binding and relaxation in the actomyosin system, *J. Biochem.*, 48, 150 (1960).

11. S. Ebashi: The role of "relaxing factor" in contraction-relaxation cycle of muscle, *Progr. Theor. Phys.*, Suppl. 17, 35 (1961).
12. S. Ebashi: Calcium binding activity of vesicular relaxing factor, *J. Biochem.*, 50, 236 (1961).
13. F. Ebashi and S. Ebashi: Removal of calcium and relaxation in actomyosin systems, *Nature*, 194, 378 (1962).
14. S. Ebashi and F. Lipmann: Adenosine triphosphate-linked concentration of calcium ions in a particulate fraction of rabbit muscle *J. Cell Biol.*, 14, 389 (1962).
15. S. Ebashi and M. Endo: Further studies on the calcium binding activity of the relaxing factor. In *Biochemistry of Muscle Contraction*, ed. J. Gergely, Little, Brown and Co., Boston, pp.199 (1964).
16. S. Ebashi, M. Otsuka and M. Endo: Calcium binding of the relaxing factor and the link between excitation and contraction. *Excerpta Medica, Intern. Congr. Ser. No.48, XXII Intern. Congr. Physiol. Sci. Leiden*, 899 (1962).
17. 江橋節郎 弛緩因子と興奮収縮連関「生体の科学」一四(二七九(九六三))
18. T. Ohnishi and S. Ebashi: Spectrophotometrical measurement of instantaneous calcium binding of the relaxing factor of muscle, *J. Biochem.*, 54, 506 (1963).
19. 江橋節郎 筋収縮機構とカルシウムの役割「十六回日医総会講演集」一七一(一九六三)
20. 江橋節郎 筋小胞体と興奮収縮連関「十六回日医総会講演集」一七一(一九六三)
21. T. Ohnishi and S. Ebashi: The velocity of calcium binding of sarcoplasmic reticulum, *J. Biochem.*, 55, 599 (1964).
22. G. Inesi, S. Ebashi and S. Watanabe: Preparation of vesicular relaxing factor from bovine heart tissue, *Am. J. Physiol.*, 207, 1339 (1964).

23. M. Otsuka, I. Ohtsuki and S. Ebashi: ATP-dependent Ca binding of brain microsomes, *J. Biochem.*, 58, 188 (1965).
24. S. Ebashi: The sarcoplasmic reticulum and excitation-contraction coupling, In *Molecular Biology of Muscular Contraction*, ed. S. Ebashi, F. Oosawa, T. Sekine and Y. Tonomura (B.B.A. Library vol.9), Igaku Shoin, Tokyo, and Elsevier Publishing Co., Amsterdam, p.197 (1965).
25. T. Ohnishi and S. Ebashi: Measurement of Ca-ion concentration under physiological condition by a special spectrophotometer, *Digest 6th Intern. Congr. Med. Flect. & Biol. Engin.* Tokyo, p.620(1965).
26. 江橋節郎 筋収縮における小胞体Caの役割『生物物理学講座六』一五五頁、吉岡書店(一九六五)
27. 江橋節郎 筋シトロームと弛緩因子、蛋白質、核酸、酵素、一〇、四(一九六五)
28. S. Ebashi and M. Endo: Calcium ion and muscle contraction, In *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol.18, eds. J.A.V. Butler and D. Noble, Pergamon Press, Oxford p.123 (1968).
29. 江橋節郎 筋収縮の化学的調節『生理学大系』一、二、一般生理学Ⅱ(内田、内菌篇)二二五頁、医学書院(一九六九)
30. 小川靖男・江橋節郎 筋シトローム、続生物物理学講座九、八五頁、吉岡書店(一九六九)
31. S. Ebashi: Ca-ion as a Basis of Pharmacological Action, In *Proc. 4th Intern. Congr. Pharmacol.*, Vol.1, Schwabe & Co., Publishers, Basel, p.32 (1969).
32. Y. Ogawa, S. Harigaya, S. Ebashi and K. Lee: Sarcoplasmic Reticulum Calcium Uptake and Release Systems in Muscle, In *Methods in Pharmacology*, vol. 1 ed. A. Schwartz, Appleton-Century-Crofts, Meredith Corporation, New York, p.327 (1971).
- ㊦ トロポリン及びその他の新構造蛋白質
33. S. Ebashi: Third component participating in the superprecipitation of "natural actomyosin", *Nature*,

- 200, 1010 (1963).
34. K. Maruyama, Y. Ishikawa and S. Ebashi: Effect of several relaxing agents on the ATPase activity of the trypsin-treated myosin B, *J. Biochem.*, **55**, 581 (1964).
 35. S. Ebashi and F. Ebashi: A new protein component participating in the superprecipitation of myosin B, *J. Biochem.*, **55**, 604 (1964).
 36. S. Ebashi, F. Ebashi and K. Maruyama: A new protein factor promoting contraction of actomyosin, *Nature*, **203**, 645 (1964).
 37. S. Ebashi and F. Ebashi: α -Actinin, a new structural protein from striated muscle, I. Preparation and action on actomyosin-ATP interaction, *J. Biochem.*, **58**, 7 (1965).
 38. K. Maruyama and S. Ebashi: α -Actinin, a new structural protein from striated muscle, II. Action on actin, *J. Biochem.*, **58**, 13 (1965).
 39. S. Ebashi and K. Maruyama: Preparation and some properties of α -actinin-free actin, *J. Biochem.*, **58**, 20 (1965).
 40. S. Ebashi and A. Kodama: A new protein factor promoting aggregation of tropomyosin, *J. Biochem.*, **58**, 107 (1965).
 41. S. Ebashi and A. Kodama: Interaction of troponin with F-actin in the presence of tropomyosin, *J. Biochem.*, **59**, 425 (1966).
 42. S. Ebashi: Studies on the contractile system from a physiological point of view, *Excerpta Medica*, Intern. Congr. Ser. No.87, XXXIII Intern. Congr. Physiol. Sci. Tokyo p.405 (1965).
 43. S. Ebashi, H. Iwakura, H. Nakajima, R. Nakamura and Y. Ooi: New structural proteins from dog heart and chicken gizzard, *Biochem. Z.*, **345**, 201 (1966).

44. M. Endo, Y. Nonomura, T. Masaki, I. Ohtsuki and S. Ebashi: Localization of native tropomyosin in relation to striation patterns, *J. Biochem.*, **60**, 605 (1966).
45. S. Ebashi and A. Kodama: Native tropomyosin-like action of troponin on trypsin-treated myosin B, *J. Biochem.*, **60**, 733 (1966).
46. S. Ebashi: Structural proteins controlling the interaction between actin and myosin, "Symposium über progressive Muskeldystrophie", ed., E. Kuhn, Springer-Verlag, Heidelberg, P. 507 (1966).
47. 江橋節良 筋肉の新轉位蛋白質の生化学 三六、三三五(一九六六)
48. I. Ohtsuki, T. Masaki, Y. Nonomura and S. Ebashi: Periodic distribution of troponin along the thin filament, *J. Biochem.*, **61**, 817 (1967).
49. S. Ebashi, F. Ebashi and A. Kodama: Troponin as Ca^{++} -receptive protein in the contractile system, *J. Biochem.*, **62**, 137 (1967).
50. T. Masaki, M. Endo and S. Ebashi: Localization of 6S component of actinin at Z-band, *J. Biochem.*, **62**, 630 (1967).
51. Y. Nonomura, W. Drabkowski and S. Ebashi: The localization of troponin in tropomyosin paracrystals, *J. Biochem.*, **64**, 419 (1968).
52. S. Ebashi, A. Kodama and F. Ebashi: Troponin I. Preparation and physiological function, *J. Biochem.*, **64**, 465 (1968).
53. T. Wakabayashi and S. Ebashi: Reversible change in physical state of troponin induced by calcium ion, *J. Biochem.*, **64**, 731 (1968).
54. S. Ebashi: Structural proteins and their interaction, "Symposium on Muscle" eds. E. Ernst and F.B. Straub, Academiai Kiado, Budapest, p. 77 (1968).

55. T. Masaki, O. Takaiti and S. Ebashi: "M-substance", a new protein constituting the M-line of myofbrils, *J. Biochem.*, **64**, 909 (1968).
56. S. Ebashi: Contractile proteins of cardiac muscle, *Jap. Circul. J.*, **32**, 1797 (1968).
57. 江橋節郎・Ca 受容蛋白質「トロポニン」生物物理入門 (一九六八)
58. 江橋節郎 カルシウムと筋収縮「細胞化学」新編 一九六八
59. 江橋節郎ほか七名 筋収縮「続生物物理」講義 一「二四五頁」吉岡書店 (一九六九)
60. S. Ebashi, M. Endo and I. Ohtsuki: Control of muscle contraction, *Quart. Rev. Biophys.*, **2**, 351 (1969).
61. K. Murayama and S. Ebashi: Regulatory proteins of muscle, In the *Physiol. and Biochem. Muscle as a Food.* **2**, ed. E.J. Briskey, R.G. Casions and B.B. March. The Univ. of Wisconsin Press, Madison. p.373 (1970).
62. S. Ebashi: Structure and function of troponin and other regulatory proteins of muscle, 8th Intern. Congr. of Biochem., Interlakeon Abstracts, p.30 (1970).
63. K. Maruyama and S. Ebashi: Flow birefringence Studies on interaction of troponin, tropomyosin and F-actin, *Sci. Pap. Coll. Gen. Edu.*, Univ. Tokyo, **20**, 171 (1970).
64. S. Ebashi, T. Wakabayashi and F. Ebashi: Troponin and its componets, *J. Biochem.*, **66**, 441 (1971).
65. S. Ebashi: Comparative Aspect of Structural Proteins of Muscle with Particular Reference to Regulatory Proteins, In *Physiology and Pharmacology of Vascular Neuroeffector Systems*, eds. J.A. Bevan, R.F. Furchgott, R.A. Maxwell and A.P. Somlyo, S. Karger, Basel, p.190 (1971).
66. S. Ebashi and Y. Nonomura: Proteins of the Myofbril, In *The Structure and Function of Muscle*, ed. G.H. Bourne, Academic Press New York, in press

67. S. Ebashi and F. Ebashi: Activation of myosin A adenosinetriphosphatase by some organic solvents, J. Biochem., **46**, 1255 (1959).
68. S. Ebashi, Y. Toyokura, H. Momoi and H. Sugita: High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy, J. Biochem., **46**, 103 (1959).
69. H. Noda and S. Ebashi: Aggregation of myosin A. Biophys. Biochim. Acta, **41**, 386 (1960).
70. S. Okinaka, H. Kumagai, S. Ebashi, H. Sugita, H. Momoi, Y. Toyokura and Y. Fujie: Serum creatine phosphokinase, Arch. Neurol., **4**, 64 (1961).
71. H. Sugita, K. Okimoto, S. Ebashi and S. Okinaka: Biochemical alterations in progressive muscular dystrophy with special reference to the sarcoplasmic reticulum, In Exploratory in muscular dystrophy and related disorders, ed. A.T. Milhorat, Excerpta Medica Foundation, New York, p.321 (1966).
72. E. Ozawa, K. Hosoi and S. Ebashi: Reversible stimulation of muscle phosphorylase b kinase by low concentration of calcium ions, J. Biochem., **61**, 531 (1967).
73. E. Ozawa and S. Ebashi: Requirement of Ca ion for the stimulating effect of cyclic 3', 5'-AMP on muscle phosphorylase b kinase, J. Biochem., **62**, 285 (1967).
74. 江橋節郎 筋収縮の分子生物学——歴史的發展——科学三才 一〇六 (一九六九)