

医学博士遠藤 實氏の「筋細胞における

カルシウム・イオン動員機構に関する研

究」に対する授賞審査要旨

膜を取り除いた標本)を水溶液中でも使えるように改良して実験を行った。そのスキンド・ファイバーに低濃度のカフェインを作用させたとき、ほぼ最大の収縮が低頻度で繰り返し起こる事実から、正のフィードバック機構の存在を洞察して、その機構を追究した結果、カルシウム自身が筋小胞体からのカルシウム放出を起こすことを見した。

筋細胞の生理的な収縮に際しては、細胞膜の興奮の結果細胞内にカルシウム・イオンが動員されて収縮装置に結合し、収縮反応が惹起される。筋細胞以外の一般の細胞においても、表面の細胞膜から細胞内容に向かって情報を伝えるいわゆるセカンド・メッセンジャーの中でカルシウム・イオンは最も重要なものの一つとして働いている。カルシウム・イオンは多くの場合、主として細胞内の貯蔵庫から放出される。遠藤 實氏は、このカルシウム・イオンの放出機構の中で極めて重要な過程の一つである「カルシウムによるカルシウム放出 (calcium-induced calcium release [CICR]) を発見して、

さらに、スキンド・ファイバーの利点を巧みに活用してカルシウムのカルシウム放出作用を定量的に測定する方法を開発してCICRの諸性質を明らかにした。また、小胞体内外のカルシウム・イオン濃度差を逆転させた条件下ではCICR促進薬によって放出の裏返しの小胞体内腔へのカルシウム流入が促進されることから、CICRはチャンネルの機能であることを示唆した。

その諸性質並びに生理的意義を明らかにし、また、それに関連する疾病の病因を解明した。

この独創的発見の先見性は、生理機構の発見(一九六八年—一九七〇年)から一九九七年経過後の一九八七年になってようやくその機構を担う分子の実体(カルシウム放出チャンネル)であるリアノジン受容体 (ryanodine receptor [RyR]) が米国の生化学者らによって単離・精製されたことから窺うことができる。

(1) 「カルシウムによるカルシウム放出」の発見とその意義
遠藤氏は名取のスキンド・ファイバー(筋細胞から油の中で細胞

またCICRの重要性は、(3)で述べるように、この生理機構、あるいはその分子の実体であるRyRが広く各種の筋細胞において基本的な生理機能を担っているのみならず、神経細胞や受精卵などに

においても重要な機能を果たしていることから明らかである。

(2) 悪性高熱の病因の解明

上記の知見に基づき、遠藤氏は一九八三年に悪性高熱（吸入麻酔薬による全身麻酔に際して稀に起きる遺伝性疾患）の患者の骨格筋においてCICRの異常亢進があることを見出し、さらに多くの症例を検討して、遺伝的にCICRが異常に亢進している個体において、CICR促進作用を有する吸入麻酔薬によってそのCICRがさらに促進される結果、小胞体からカルシウム放出が起こって全身の筋肉が収縮し悪性高熱に至るという概念を確立し、その病因を明らかにした。さらに進んで、悪性高熱の特効薬とされるダントロレンがCICRを抑制することを示し、その治療法に明確な基盤を与えた。病気とその特効薬のメカニズムの解明は、その治療法の発見に劣らず大きな貢献である。

(3) 普遍的生理機構解明への貢献

CICRなしはRyRの普遍的生理機能は、遠藤氏自身および国内外の研究者によって明らかにされたが、その間遠藤氏は終始指導的立場にあつて重要な役割を果たした。

A. 骨格筋では、RyRがT管（細胞膜から細胞内に陥入した構造）

の膜に存在するジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬受容体(DHP受容体=膜電位センサー)からの情報を受けてカルシウム放出を起こす結果、生理的収縮が起きる。しかし、そのカルシウム放出はCICRではなく、RyRチャンネルのCICRと異なるモードでの開口であること、また、古くから筋収縮を惹起することが知られているカフェインの作用メカニズムがRyRのCICR促進の結果であることなどの解明は、遠藤氏の貢献によるものである。

B. 遠藤氏らは、骨格筋におけるCICR発見の後すぐの一九六九年に、心筋の生理的収縮にはCICRが直接に関与しているであろうと予言した。その後間もなくFedaiatoらが心筋小胞体におけるCICRの存在を確認し、以後多くの紆余曲折があったが、現在ではCICRが生理的機構であることが一般に受け入れられている。

C. 平滑筋の小胞体には、イノシトール三燐酸受容体(IP₃R)とRyRとが併存していて、前者がより重要な役割を果たしているが、両者はとくに小胞体膜貫通部位においてホモロジーが高く、その性質にも共通するところが多い。遠藤氏らは、IP₃RにもCICRの性質があること、その性質のためにアゴニストによる平滑筋細胞のカルシウム放出が細胞全体に及ぶ伝播を生じ、その結果「全か無」的収縮を起こすこと、などを示した。

D. 遠藤氏のCICR発見に触発されて、神経細胞や卵細胞を含む非

筋細胞に於いては、CICRの存在が明らかとなり、その生理的重要性を示すデータが累積してきている。

参考文献

1. Endo, M.: Entry of a dye into the sarco-tubular system of muscle. *Nature* 202, 1115-1116, 1964.
2. Endo, M.: Entry of fluorescent dyes into the sarco-tubular system of the frog muscle. *J. Physiol.* 185, 224-238, 1966.
3. Ebashi, S. & Endo, M.: Ca ion and muscle contraction. *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 18, 123-183, 1968.
4. Ebashi, S., Endo, M. & Ohtsuki, I.: Control of muscle contraction. *Quart. Rev. Biophys.* 2, 351-384, 1969.
5. Endo, M., Tanaka, M. & Ogawa, Y.: Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres. *Nature* 228, 34-36, 1970.
6. Endo, M. & Nakajima, Y.: Release of calcium induced by 'depolarisation' of the sarcoplasmic reticulum membrane. *Nature (New Biol.)* 246, 216-218, 1973.
7. Endo, M. & Blinks, J. R.: Inconstant association of aequorin luminescence with tension during calcium release in skinned muscle fibres. *Nature (New Biol.)*, 246, 219-221, 1973.
8. Endo, M.: Conditions required for calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. *Proc. Japan Acad.* 51, 467-472, 1975.
9. Thorens, S. & Endo, M.: Calcium-induced calcium release and "depolarization"-induced calcium release: their physiological significance. *Proc. Japan Acad.* 51, 473-478, 1975.
10. Endo, M.: Mechanism of action of caffeine on the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Proc. Japan Acad.* 51, 479-484, 1975.
11. Endo, M. & Kitazawa, T.: The effect of ATP on calcium release mechanisms in the sarcoplasmic reticulum of skinned muscle fibers. *Proc. Japan Acad.* 52, 595-598, 1976.
12. Kitazawa, T. & Endo, M.: Increase in passive influx into the sarcoplasmic reticulum by "depolarization" and caffeine. *Proc. Japan Acad.* 52, 599-602, 1976.
13. Takagi, A., Sugita, H., Toyokura, Y. & Endo, M.: Malignant hyperpyrexia; effect of halothane on single skinned muscle fibers. *Proc. Japan Acad.* 52, 603-606, 1976.
14. Endo, M., Kitazawa, T., Yagi, S., Iino, M. & Kakuta, Y.: Some properties of chemically skinned smooth muscle fibers. In *Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle*, ed. by R. Casteels et al., Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, pp. 199-209, 1977.
15. Endo, M.: Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Physiol. Rev.* 57, 71-108, 1977.
16. Endo, M. & Iino, M.: Specific perforation of muscle cell membranes with preserved SR functions by saponin treatment. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 1, 89-100, 1980.
17. Endo, M.: Mechanism of calcium-induced calcium release in the SR membrane. In *The Mechanism of Gated Calcium Transport across Biological Membranes*, ed. by Ohnishi, S.T. & Endo, M., Academic Press, N.Y., pp. 257-264, 1981.
18. Endo, M., Yagi, S., Ishizuka, T., Horitani, K., Koga, Y. & Amaha, K.: Changes in the Ca-induced Ca release mechanism in the sarcoplasmic reticulum of the muscle from a patient with malignant hyperthermia. *Biomed. Res.* 4, 83-92, 1983.
19. Ishizuka, T. & Endo, M.: Effects of adenine on skinned fibers of

- amphibian fast skeletal muscle. *Proc. Japan Acad.* **59B**, 93-96, 1983.
20. Ishizuka, T., Iijima, T. & Endo, M.: Effect of adenine on twitch and other contractile responses of single fibers of amphibian fast skeletal muscle. *Proc. Japan Acad.* **59B**, 97-100, 1983.
21. Endo, M.: Calcium release from sarcoplasmic reticulum. *Current Topics in Membranes and Transport* **25**, 181-230, 1985.
22. Ohta, T. & Endo, M.: Inhibition of calcium-induced calcium release by dantrolene at mammalian body temperature. *Proc. Japan Acad.* **62B**, 329-332, 1986.
23. Ino, M., Kobayashi, T. & Endo, M.: Use of ryanodine for functional removal of the calcium store in smooth muscle cells of the guinea-pig. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **152**, 417-422, 1988.
24. Ohta, T., Endo, M., Nakano, T., Morohoshi, Y., Wanikawa, K. & Ohga, A.: Ca-induced Ca release in malignant hyperthermia-susceptible pig skeletal muscle. *Amer. J. Physiol.* **256**, C358-C367, 1989.
25. Yamazawa, T., Ino, M. & Endo, M.: Presence of functionally different compartment of the Ca^{2+} store in single intestinal smooth muscle cells. *FEBS Lett.* **301**, 181-184, 1992.
26. Kawana, Y., Ino, M., Horidi, K., Matsumura, N., Ohta, T., Matsui, K. & Endo, M.: Acceleration in calcium-induced calcium release in the biopsied muscle fibers from patients with malignant hyperthermia. *Bioméd. Res.* **13**, 287-297, 1992.
27. Ino, M. & Endo, M.: Calcium-dependent immediate feedback control of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca^{2+} release. *Nature* **360**, 76-78, 1992.
28. Ino, M., Yamazawa, T., Miyashita, Y., Endo, M. & Kasai, H.: Critical intracellular Ca^{2+} concentration for all-or-none Ca^{2+} spiking in single smooth muscle cells. *EMBO J.* **12**, 528-529, 1993.
29. Oyamada, H., Murayama, T., Takagi, T., Ino, M., Iwabe, N., Miyata, T., Ogawa, Y. & Endo, M.: Primary structure and distribution of ryanodine-binding protein isoforms of the bullfrog skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* **269**, 17206-17214, 1994.
30. Yamazawa, T., Takeshina, H., Sakurai, T., Endo, M. & Ino, M.: Subtype specificity of the ryanodine receptor for Ca^{2+} signal amplification in excitation-contraction coupling. *EMBO J.* **15**, 6172-6177, 1996.
31. Ikemoto, T. & Endo, M.: Properties of Ca^{2+} release induced by clofibrate acid from sarcoplasmic reticulum of mouse skeletal muscle fibres. *Brit. J. Pharmacol.* **134**, 719-728, 2001.
32. Ikemoto, T., Hosoya, T., Aoyama, T., Kihara, Y., Suzuki, M. & Endo, M.: Effects of dantrolene and its derivatives on Ca^{2+} release from the sarcoplasmic reticulum of mouse skeletal muscle fibres. *Brit. J. Pharmacol.* **134**, 729-736, 2001.
33. Oyamada, H., Oguchi, K., Satoh, N., Yamazawa, T., Hirose, K., Kawana, Y., Wakatsuki, K., Oguchi, K., Tagami, M., Hanaoka, K., Endo, M. & Ino, M.: Novel mutations in C-terminal channel region of the ryanodine receptor in malignant hyperthermia patients. *Jpn. J. Pharmacol.* **88**, 159-166, 2002.