

生体におけるエネルギーの流れ 生活工学のための熱力学序論Ⅷ

Energy Flow in Living Bodies

Introduction to Thermodynamics for Human Environmental Engineering Ⅷ

妹尾 学

Manabu SENO

(東京大学名誉教授)

1. はじめに

生活工学にとって生体の活動を理解することは第一歩であり、エネルギーの側面からヒトを中心とした生体の活動をみることにする。生体を研究の対象とすることは有史以前からの長い歴史があり、古くは身体の機能と並んで心あるいは魂の問題に深い関心が向けられた。心が物質としての身体に由来するのかわいかは古来の大問題であったが、周知のようにデカルトが身心二元論を唱えて以来、身体は心と離れて究明されるようになった。ここで生体というのもこの意味で、心を別においたアプローチである。しかし近年、この作業が進むにつれ、心あるいは精神も身体に由来するものとして、科学的アプローチの対象となってきたが、ここではこの問題には触れない。

19世紀に入って、近代科学の手法をもって生体の謎を解く試みが熱心に行われるようになった。化学の分野では、J. Liebig (1803~1873)、次いで E. Fischer (1852~1919) そして彼らに続く人々によって、多くの生体物質が明らかにされ、これらの物質代謝の研究が続けられ、これらの膨大な成果は生化学の体系を形づくり、長い伝統をもつ生理学とともに

生体现象の解明が続けられてきた。第二次世界大戦後、科学の急速な発展に伴い、生体の解明も急ピッチで進められ、遺伝子の主体である染色体の構造、機能の解明など、誠に目覚ましい成果を挙げている。

しかし、これらの努力にも拘わらず、まだ生体现象には我々の理解の及ばない領域が多く残されている。生命の本質についての議論もなお先が見えない。様々な局面からの生体へのアプローチがなお必要なのである。

2. 生体でのエネルギーの流れ

はじめに問題のありかを明確にするために、生体でのエネルギーの流れを概観しておこう。生体の働きは物質の流れとともに、エネルギーの流れとして把握されてきた。

生体は炭水化物、脂肪、たんぱく質などを含む食物を摂取し、消化、吸収によって必要な物質を体内に取り入れる。これらの一部は身体の構成物の原料として、また一部はエネルギー源として使われる。エネルギーの主要な流れは、細胞内でのグルコースの酸化分解によるアデノシン三リン酸 (ATP) の合成であり、この過程は細胞呼吸とよばれる。合成さ

れた ATP は、生体内での物質代謝、物質輸送、神経伝達、筋運動など様々な生体活動のエネルギー源として使われ、生体でのエネルギー通貨ともよばれる。これらの生体活動の結果、使われたエネルギーは最終的には熱として体外に排出される。

ヒトが必要とするエネルギーは、本シリーズVII¹⁾で述べたように、第六次改訂日本人の栄養所要量(2000)によれば、安静時のエネルギー消費量(実測値)の推定平均値(EA)から求めた基礎代謝量(BM)を基準とする。基礎代謝量は、“身体的、精神的に安静な状態で代謝される最小のエネルギー代謝量であり、生きていくために必要な最小のエネルギー代謝量”と定義されている。BMは安静時エネルギー消費量の平均値EAのおおよそ0.8倍にあたる。ヒトが通常その必要量

を充足するために取るエネルギー摂取量はおよそBMの1.5倍である。実際にはそれぞれの活動の程度によってエネルギー消費量は変わるので、大体の目安とするため生活活動強度をI(低い)、II(やや低い)、III(適度)、IV(高い)の4区分に分け、それぞれの指数(基礎代謝量の倍数)を1.3, 1.5, 1.7, 1.9と定めエネルギー所要量を求める。具体的な数値は前報VIIに示したので、参照してほしい。なおここで留意すべきことは、エネルギー代謝は体重ばかりでなく体質による個人差が大きく、基準値はあくまでも平均値であり、個々人にとってはおよそその目安に過ぎないことである。

一例として成人(30~49才)の男女に対するエネルギー代謝量を表1に示しておく。

表1 基礎代謝量およびエネルギー所要量

	男 (30~49)		女 (30~49)	
	MJ/day	W = J/s	MJ/day	W = J/s
安静時エネルギー所要量の平均 (EA)	7.565	87.56	6.288	72.78
基礎代謝量 (BM)	6.276	72.64	4.895	56.65
エネルギー所要量 生活活動強度 II	9.414	109.0	7.322	84.74
" III	10.67	123.5	8.368	96.85

なお我が国ではこのエネルギー単位として kcal がなお使われているが、ここでは SI 単位系の kJ に換算して示した (1 kcal = 4.184 kJ, 1 MJ = 10³ kJ = 10⁶ J)。なお表1には1日あたりのエネルギー所

要量とともに、単位時間あたりのエネルギー消費量を W = J/s の単位で並記した。

このエネルギーは体内の各部分で次のように消費される。

	消費エネルギー (kJ/day)	出力 (W)
脳・神経系 (情報伝達・制御)	750	8.7
心臓 (血液循環)	250	2.9
肺 (呼吸)	210	2.4
腎臓 (水代謝)	310	3.6
肝臓 (物質代謝)	1500	17.4
消化器 (消化・吸収)	630	7.3
筋肉 (収縮・運動)	5860	67.8

これらの仕事 (エネルギー消費) を、概略ではあるがエネルギーの各形態に分類すると次のようになる。

化学エネルギー	物質代謝	2130 kJ/day	24.7 W
	物質輸送	770 kJ/day	8.9 W
電気エネルギー	情報伝達	750 kJ/day	8.7 W
運動エネルギー	筋肉運動	5860 kJ/day	67.8 W

これらの仕事のエネルギー源は ATP の内部 (化学) エネルギーであり、このエネルギーがどのようにしてそれぞれの過程で利用されるかが問題となる。本稿では、筋収縮を対象として運動エネルギーへの変換を中心に調べていくことにしよう。

3. ATP の発見

ATP 発見の歴史には、科学者をめぐる興味深い物語がある²⁾。Liebig は生体を構成する物質に強い興味をもち、筋運動のエネルギーはたんぱく質の分解により供給されると考えた (1840 年)。しかし確かな証拠もないままに推移し、1907 年になってケンブリッジ大学の生理学者 F. G. Hopkins (1861~1947) と W. Fletcher (1873~1933) は筋肉中の乳酸の消長を注意深く測定し、筋収縮によって乳酸が生産され、酸素がないと蓄積、酸素があると消失することを観

察した。なお、乳酸は古く 1780 年に W. Scheele によってミルクで発見され、1807 年 F. Berzelius は筋肉中の乳酸を見出していた。同じ大学の A. V. Hill (1886~1977) は 1910 年以來、筋収縮に伴う熱発生 of 精密な測定を行った。生体における熱と仕事との関係を究明する野心的な研究であるが、カエルの筋肉が 1 回収縮したときに 20°C で僅か 0.003°C の上昇を示すのを測定しようという試みである。この困難を克服して、筋収縮に伴う熱発生には 2 段階あり、初期発生の段階は酸素の有無に拘らず一定で、次の回復期発生は酸素が存在するときのみ認められることを見出した。

これらの研究成果を知り、自身筋収縮の研究に従事していたドイツキール大学の O. Meyerhof (1884~1951) は、それまでに得られた実験結果に基づいて、次のように結論した。すなわち、筋肉での乳酸の生成

量は筋肉に発生した張力に比例する。乳酸はグリコーゲンの分解に由来し、酸素が存在するとき乳酸の一部は酸化され、残りはグリコーゲンにもどる。この論文を読んだ Hopkins は早速追試し、自分の研究が見事に結実したのを喜び、Hill と Meyerhof の研究は、生命現象を物理と化学の協力で探求した素晴らしい業績と賞賛し、ノーベル賞選考委員会に推薦した。1922 年のノーベル生理学医学賞はこの兩人に支えられた。

Meyerhof はカイザー・ウィルヘルム研究所に招かれ、1929 年の暮、新設の生理学研究所長として赴任し、華々しく解糖系の研究を展開した。その直後、コペンハーゲンの若手の生理学者 E. Lundsgaard (1899~1968) からの論文原稿を受取った。それには、カエルの筋肉にヨード酢酸を加えると乳酸の生成は全くみられなくなるが、それでも電気刺激により、酸素存在下では収縮は長く続き、窒素下では 70 回ほどで応答は終るとあり、筋収縮における乳酸の必要性を否定するものであった。このとき Meyerhof のとった態度は冷静、適切であった。早速、Lundsgaard を呼び、立会実験を行い、この結果は確認された。ノーベル賞に輝いた Meyerhof の筋収縮の乳酸学説は 10 年で瓦解したのである。

ところで、Lundsgaard はクレアチンリン酸が筋収縮のエネルギー源であると考えていた。筋肉でのクレアチンリン酸の存在は、1927 年アメリカの C. H. Fiske (1890~1978) と Y. SubbaRow (1896~1948) によって発見されていた。Lundsgaard はヨード酢酸を加えた筋肉が無酸素下で 70 回ほどしか収縮しないのは、クレアチンリン酸が消費されたため、酸素を供給するとクレアチンリン酸が再生され、筋収縮も起こることを知っていた。Fiske と SubbaRow

は 1929 年 ATP を発見した。Meyerhof の研究室の K. Lohmann (1898~1978) も同じ頃 ATP を見出した。それより前、Lohmann はクレアチンリン酸の分解により約 50 kJ/mol の発熱を生じることを見出し、新たに発見された ATP も分解で同程度の発熱を示すことを知った。

1932~4 年、Lundsgaard はクレアチンリン酸が減少して収縮が止まる前に ATP も減少することを見出し、ATP がまず分解し、クレアチンリン酸がそれを補うのではないかと考えた。1934 年には、Lohmann がクレアチンリン酸からのリン酸転移により ATP を再生する酵素クレアチンキナーゼを発見したが、筋収縮に関わる代謝の全体像が解明されるまで、まだ 10 年近い年月が必要であった。

Meyerhof の研究室で、F. Lipmann (1899~1986) もクレアチンリン酸と ATP の消長を追求し Lundsgaard と同じ考えに達したが、師の Meyerhof はなぜか ATP を避ける風があり ATP の研究はすべて Lohmann に任せた。彼は 1935 年 ATP の化学構造を解明し、ATP の発見者としての名を高めたが、その成果も Lohmann の単独名で発表された。ここに何か事情がありそうで、丸山工作は次のように解釈している²⁾。Fiske, SubbaRow の ATP 発見は *Science* (1929. 10. 18) の号に発表されている。一方、Lohmann の発見は *Naturwiss.* (1929. 8. 2) の号に報告され、この日付からは Lohmann に先取権があるようにみえる。しかし Fiske は 1926 年頃から ATP 単離の研究に着手しており、1927 年、おそくとも 1928 年には ATP を突き止めていたと思われる。ところで Meyerhof は 1928 年末から 29 年初めにハーバード大学を訪問したので、ここで Fiske から ATP の話を聞き、帰国後これを

Lohmann に話した可能性がある。Fiske は ATP 発見の先取権は自分にあると主張したこともあるようで、この辺の事情に Meyerhof が自ら主張しなかった理由があるように見える。当時新興国アメリカの科学は、ヨーロッパ、とくにドイツに比べてはるかに遅れていた。ハーバード大学医学部の分析化学助教授の Fiske がインド人留学生 SubbaRow とリン酸定量法を開発し、これによってクレアチンリン酸、次いで ATP の発見に到ったのであるが、僻地での業績がとかく軽視されがちなのは世の慣らひであろうか。

1909年に設立されたカイザー・ウィルヘルム協会は順次整備が進められ、1915年に生物学研究所が設立され、O. Warburg (1883~1970) が中心となって生理学、生化学の研究が展開され、1924年にはO. Meyerhof、翌年にはH. A. Krebs (1900~1981)、次いでF. Lipmannもこれに加わり、生化学の分野で世界の中心となる活動を行った。Meyerhof, Lohmann, Lipmannは解糖系の解明を進め、もう一步のところまできていたが、“木を見て森を見なかった”ために解決には到らなかった。これを大胆な仮説を立て解決したのが、フランクフルト大学のG. Embden (1874~1915)であった。彼はフルクトース二リン酸の分解が解糖系の主要経路であることを明らかにし、これによって解糖系の全体がほぼ解明された。現在、解糖系はEmbden-Meyerhof回路とも呼ばれる。

Krebsは1931年フライブルグ大学に移り、尿素の生合成の研究を始めた。ここで師のWarburgの教え-とにかく実験すること、その上でよく考え、勉強し、さらに実験して仮説を立て、それを徹底的に検証すること-を忠実に守った。Krebsの尿素回路はサ

イクル反応を示す画期的な業績であった。

1930年代に入ってドイツの情勢は異変を告げる。ユダヤ系研究者が多くを占める生化学の分野では、とくに緊急の問題となった。1933年、Krebsはドイツを追われイギリスに渡り、1935年シェフィールド大学薬理学教室に職を得て、後年KrebsのTCAサイクルと呼ばれる細胞呼吸系の根幹をつくるクエン酸回路を確立した。Meyerhofは1938年フランスを経てアメリカに渡り、ペンシルベニア大学に迎えられる。Lipmannも1939年アメリカに渡り、コーネル大学、マサチューセッツ総合病院を経て1943年ハーバード大学に職を得る。

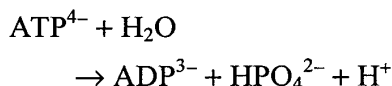
Lipmannは既にベルリン時代にATPの高エネルギーリン酸結合の生化学的意義について思いを巡らしていた。1941年長文のレビューを発表し、ATPの高エネルギーリン酸結合が生体内のエネルギー交換の普遍的通貨として働くことを提唱した。ここにATPの生体内エネルギー通貨という概念が確立された。彼は引続きリン酸基、アセチル基などのグループトランスファの諸反応を解明し、1947年には補酵素Aを発見した。これらの業績に対して、Lipmannは1953年ノーベル生理学医学賞を、TCAサイクルの発見者Krebsとともに受けている。

4. ATPの産生

ATPは細胞内で0.001~0.005 mol/L (0.5~2.5 mg/mL)の濃度で存在する。pH7では3個のリン酸基は電離しており、ATP分子は負電荷-4をもち、これがいわゆる高エネルギー的性質の原因とみられる。しかしATPは Mg^{2+} など2価陽イオンと結合するので、生体内では Mg^{2+} 複合体として存在すると思われる。酵素反応においては分子

の形態が重要な因子となるが、 Mg^{2+} が ATP の末端の 2 個のリン酸基とアデニン環の 6-アミノ基とも結合し、全体としてかなりまるまった分子形をとっていると考えられる。

ATP の ADP (アデノシン二リン酸) への加水分解反応



の標準ギブズエネルギー変化 $\Delta G'$ は、標準状態 (25°C, 100 Pa, pH7, pMg3, イオン強度 0.1 mol/L) の条件で

$$\Delta G' = -31.56 \text{ kJ/mol}$$

と与えられている。この値は単純なエステル、グリコシドや多くのリン酸化合物の値よりかなり高く、ATP は高エネルギー化合物と呼ばれてきた。しかし、このことは必ずしも正しくない。というのは、生体系にあるいくつかのリン酸化合物の加水分解の $\Delta G'$ を並べてみると、表 2 に示すように、ATP は中間に位置する。このことは ATP がリン酸基の転移における中間化合物と

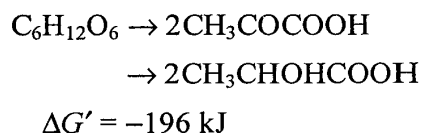
表 2. リン酸化合物の加水分解の標準ギブズエネルギー変化

化合物	$\Delta G'$ (kJ/mol)
ホスホエノールピルビン酸	61.9
1,3-ビスホスホグリセリン酸	49.4
クレアチンリン酸	43.1
アセチルリン酸	42.2
ATP	31.6
グルコース 1-リン酸	20.9
フルクトース 6-リン酸	15.9
グルコース 6-リン酸	13.8

して都合のよい位置を占めること、すなわ

ち ATP-ADP 系は $\Delta G'$ の高い (高いリン酸基転移能をもつ) 化合物と低いリン酸基転移能をもつ化合物の共役反応を仲介するのに最も適していることを示している。反応の共役は生体系において重要な意味をもち、これによってそのみでは進まない吸エルゴン反応 (正の ΔG をもつ) が発エルゴン反応 (負の ΔG をもつ) とのカップリングによって推進される。化学反応間のカップリングには共通の中間体が必要であり、ATP-ADP 系は効率のよい中間体として働くことになる。

ATP は細胞内でグルコースなどを出発原料としてつくられる。この過程でグルコースの内部エネルギー (化学エネルギー) が ATP に移され、これが生体内のエネルギー通貨として使われる³⁾。グルコース $C_6H_{12}O_6$ はまず細胞質ゾル内で解糖とよばれる過程で、ピルビン酸 $CH_3COCOOH$ 、乳酸 $CH_3CHOHCOOH$ に分解される。



解糖系は酸素が関与しない嫌気性の分解反応で、11 段階よりなり、グルコースよりピルビン酸を生成する。この過程で 3 分子の ATP を生成し、1 分子の ATP を消費するので、正味 2 分子の ATP を生成する。そのエネルギー効率は標準状態で、 $2 \times 31.6 / 196 = 0.322$ であるが、実際の条件ではもっと高いと思われる。

解糖系ではグルコースが 2 分子の乳酸に分解分解されるだけで、まだ多くの化学エネルギーが使われずに残っている。これを利用するのが、細胞内の小粒ミトコンドリアで行われる細胞呼吸である。ミトコンドリアは長さ 3 μm 、幅 0.5 μm 程度の楕円体で、外膜 (脂質二分子膜) で囲まれ、そ

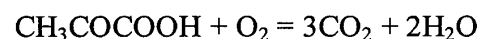
の内側にはクリステとよばれる仕切（内膜）が多数あり、外膜との間に膜間腔をつくり、内部のマトリックスと分ける。解糖系で生成したピルビン酸はミトコンドリアのマトリックスに入り、補酵素 CoA およびニコチンアミド-アデニンジスクレオチド NAD⁺と反応してアセチル CoA になり、マトリックス内で起こるトリカルボン酸サイクル(Krebs の TCA サイクル)に入る。アセチル CoA はサイクル内のオキサロ酢酸と反応してクエン酸となり、引続く 8 段階の酵素反応を経てもとにもどる。なお、アセチル CoA は糖ばかりでなく、脂肪酸のβ酸化やケト原性のアミノ酸の脱アミノによっても生成する共通の代謝中間体である。

TCA サイクルの詳細はここでは触れないが、1分子のアセチル CoA がこれを一巡すると、3分子の NADH と 1分子の還元形フラビン FADH₂ を生成し、また 1分子の GTP (グアノシン三リン酸) をつくる。NADH, FADH₂ は内膜にある電子伝達系に渡される。電子伝達系はシトクロムなどのたんぱく質複合体よりなり、送られてくる NADH の H をプロトン H⁺ と電子 e⁻ に分け電子は多くの段階を経て電子伝達系で運ばれ、これとともに H⁺ は膜間腔に汲み上げられる。このようにして内膜を隔てて H⁺ の濃度差 (浸透圧差) が生じるが、内膜には H⁺ 輸送性 ATPase F₀F₁ があり、濃度差を駆動力として H⁺ が F₀F₁ を通るとき ATP 合成が起こる。この酸化的リン酸化のメカニズムは、1961 年 F. Mitchell によって提唱され、化学浸透圧説とよばれる。当時この説は想像を絶するものであったが、その後繰り返し行われた実験的検証はこの説の正しさを証するものであり、1978 年“生体膜におけるエネルギー変換の研究”に対し

て、Mitchell にノーベル化学賞が与えられた。

ATP 合成酵素 F₀F₁ で、F₀ は内膜に組み込まれている H⁺ の通路を掲成し、F₁ に反応活性がある。F₁ は α, β, γ のサブユニットからなり、円筒状の α と β が交互に 3 個ずつ環状に並び、その中央に棒状のサブユニット γ が挿入された構造をとっている。β に ATP 結合部があり、なにも結合していない状態、ADP が結合した状態、ADP が ATP になった状態で β の分子形態が変化し、これによって γ が回転する。H⁺ の流れによって γ が回転し、これによって ADP から ATP の合成が起こると考えられ、逆に F₀F₁ で ATP 分解が起こると、γ が逆方向に回転し、分子モーターとして機能する。F₀F₁ の構造を解明した P. D. Boyer と J. E. Walker に対して、1997 年ノーベル化学賞が与えられた。

酸化的リン酸化において、1分子の NADH から 3分子の ATP が、FADH₂ からは 2分子の ATP が生成する。TCA サイクルで 1分子のアセチル CoA から 3分子の NADH と 1分子の FADH₂ が生成し、また GTP は ATP に変換されるので、TCA サイクルで 12分子の ATP が生成する。ピルビン酸がアセチル CoA になるとき NADH を生じるのでピルビン酸 1分子の酸化に共役するリン酸化によって 15 ATP を生成する。

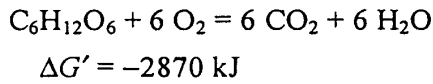


$$\Delta G' = -1142 \text{ kJ}$$

から ATP 合成のエネルギー効率 は標準状態の条件で、 $15 \times 31.6 / 1142 = 0.415$ となる。

グルコースから解糖一酸化的リン酸化の一貫した経路での ATP 合成を考えると、解糖系でピルビン酸 2分子になるとき 2 ATP が合成され、酸化的リン酸化で $2 \times 15 = 30$ 分子の ATP が合成される。さらにピ

ルビン酸が乳酸になるとき NADH が消費されるので、これに相当する分 6 ATP を加えると合計 38 分子の ATP が合成されることになる。このとき ATP 合成のエネルギー効率は、



から、 $38 \times 31.6 / 2870 = 0.418$ となる。

5. 筋収縮におけるエネルギー変換

生体が力学的、電氣的、化学的仕事を行うとき ATP の化学エネルギーを利用する。代表的な例として、ここでは筋肉による力学的仕事をみてみよう。生体は化学エネルギーを力学エネルギーに直接変換している。これは現在の私達にとって誠に魅力あるプロセスである。

既に述べたように、筋収縮に伴う物質、エネルギー変化は古くから興味の対象であり、様々な研究が展開されてきた。筋は安静時には弛緩状態にあり、運動のための収縮にはエネルギーを必要とする。筋肉の運動によりグルコースを消費し、グルコース貯蔵物であるグリコーゲンが減少し、それとともに乳酸の増加がみられる。筋肉は嫌気性条件下でもグルコースから乳酸への解糖プロセスが続き、つくられた ATP により筋収縮の仕事をする。しかしこのプロセスでの ATP 合成は限られており、乳酸の蓄積による疲労も加わって長続きしない。なお、ここで生成した ADP は筋肉中にあるクレアチンリン酸との反応で、ATP に再生されクレアチンが排出される。

筋肉中では解糖プロセスを追うように、酸素存在下での細胞呼吸が起こり、乳酸の一つ手前のピルビン酸がアセチル CoA を経て TCA サイクルに入り、電子伝達系と連結して、酸化的リン酸化により多量の

ATP の生産が始まる。持久性を必要とする運動にはこのプロセスの発動が必要である。

ある種の物質は筋収縮系を解糖系や細胞呼吸系からはずす(脱共役)働きがある。たとえばヨード酢酸 ICH_2COOH は解糖系を阻害する。しかしこの条件でも筋肉はしばらくは電気刺激によって収縮を繰り返す。このような事情が2で述べた Meyerhof の困惑を招いたのであるが、ここで消費された ATP を再生するのはクレアチンリン酸である。クレアチンリン酸は ATP より高いリン酸基転移能をもち、かつ細胞内で ATP より数倍高い濃度で存在するので限られた時間ではあるが、ATP の補給を可能にする。

さて、筋肉たとえば骨を動かす骨格筋(横紋筋)をつくる筋細胞は、直径 1 mm、長さ数 cm に達する巨大な多核細胞で、多数の原細胞が一行に並んで融合してできたものである。この中に太さ 1 μm 程度の筋原繊維が長軸方向に並んでいる。筋原繊維の末端はコラーゲン繊維につながり、腱によって骨につながる。筋原繊維には横縞模様があり、繰返し単位は隣り合う 2 本の Z 線間の構造であり、サルコメア(筋節)とよばれる。その長さは静止時で約 2.5 μm で、

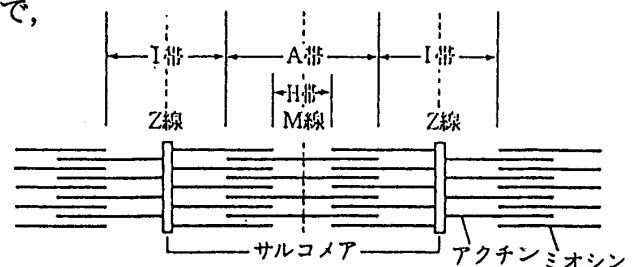


図1. 筋原繊維の構造

中央に M 線、その左右に H 帯があり、両側の暗部につながるが、これらの横紋を合わせて A 帯という。A 帯の隣には Z 線を越

えてI帯が広がる。(図1)。

筋原繊維をつくるのはたんぱく質のミオシンおよびアクチンである。アクチンは分子量4.2万Dの球状たんぱく質で、線状に集合して半ピッチ14分子、36nmのらせんをつくり、これが2本巻きついて太さ7nm、長さ1 μ mのフィラメントをつくる。ミオシンは重鎖(分子量22万D)2本と2種の軽鎖(分子量2万D)各2本、計6本のペプチド鎖の複合体で、約300分子が集合して、太さ12nm、長さ1.6 μ mのフィラメントをつくり、2つに割れた頭部が突出している。図1で、Z線を端にして両側にアクチンフィラメントが配列しI帯をつくり、M線の左右にミオシンフィラメントが配列し、端に近い部分がアクチンフィラメントと互い違いに重なり合い、A帯をつくる。

これら筋肉たんぱく質の働きは、1942年A. Szent-Gyorgyi (1893~1986)によって劇的に示された。それより前、筋肉たんぱく質はミオシンとして知られていた。1939年ソ連のV. A. EngelhardtはミオシンATPaseを発見した。これに刺激されて、Szent-Gyorgyiは筋収縮の研究に取掛かった。既に彼は“生物学的燃焼、とくにビタミンCおよびフマル酸の接触作用に関する研究”によって、1937年ノーベル生理学医学賞を受けていた。止まることのない熱意で新しい研究に取組んだ彼は、間もなく大発見に導かれた。ウサギの骨格筋から常法通り1時間程で抽出したミオシンは低粘度であったが、誤って24時間かけて抽出したものは粘度が非常に高かった。この液を試験管にとりATPを加えると、筋収縮に対応すると思われる超沈殿が起こった。1時間抽出の液ではこの現象はほとんど起こらず、この違いは24時間抽出でミオ

シンの外に別のたんぱく質も抽出されたためと考えられ、これによって新しいたんぱく質が発見され、ミオシンを活性化するという意味でアクチンと名付けられた。これによって筋収縮の主役はミオシン-アクチン-ATP系であることが明らかになったのである。しかし、筋収縮のメカニズムはなお不明であった。

1954年、筋原繊維の光学顕微鏡による観察に基づいてA. Huxleyが、同時に電子顕微鏡による観察に基づいてH. HuxleyとJ. Hansonが、筋収縮すべり説を提出した。顕微鏡でみると、A帯には太いミオシンフィラメントが並行に並び、I帯にはZ線から出た細いアクチンフィラメントが並び、その光はA帯のミオシンフィラメントの間へ入り込んでいる。筋収縮が起こると、アクチンがミオシンの間へさらに深く入り込み、Z線にまで達する。それぞれのフィラメントの長さは収縮によって変わらない。このすべり説が直ちに受入れられたわけではない。筋原繊維がゴムひものように収縮するという考えが根強くあったからである。しかしその後の多くの検証によって広く認められるようになった。注意深い観察で、ミオシンフィラメントの突出している頭部がアクチンフィラメントと結合しながら進んでいくようにみえる。

アクチンやミオシンの立体構造が1990年代初めに明らかになった。ミオシン頭部は2つのドメインよりなり、先端側の重鎖部分にはATP結合部位とアクチン結合部位がある。そしてATPが結合、分解すると、重鎖部分と軽鎖部分の2つのドメイン間の角度が大きく変化することが確かめられた。

筋収縮に関して多くの知見が集積されてきたが、その分子論的メカニズムの解明

はなお最終的な結着には達していない。対立する2つの説があり、一つはミオシン頭部でのATPの結合、分解による構造変化が、直接アクチンフィラメント上の歩みをひき続き起こすというLever-Arm説で、もう一つは構造変化と歩みの間には確率論が支配する弱い結合しかないとするLoose Coupling説である。後者は大沢文夫ら⁴⁾によって提唱されたもので、常温、水中で動く筋原繊維は常時ランダムなブラウン運動が支配し、熱をエネルギーと同程度の入力エネルギーで一方向に動くためには、確率論的支配を脱するある仕組みがなければならないと考える。これまでの生体を機械的にみる立場を脱却する見方である。最近になって1分子観測、1分子操作の手法が開発され、ミオシン-アクチン系での分子の動きが直接観察されるようになり、機械論的な見方に慣れてきた私達にとって想像もできない知見が得られるようになってきた⁵⁾。

6. おわりに

筋肉は持続的な運動に適した赤筋と、急激な運動に対処する白筋に大別される。赤筋の赤い色はミトコンドリアとそれに酸素を運ぶミオグロビンによる。これにはTCAサイクルに関与する酵素群が多量に含まれ、脂肪の酸化によってゆっくりではあるが、大量のエネルギーを供給できる。代表的な赤筋は心筋や呼吸筋で、これに対し手足の筋や背筋は白筋で、急激で短時間の運動に適する。

赤筋と白筋の区別は連続的で、赤筋に多い緩収縮性酸化的繊維SO(1型)、白筋に多い速収縮性解糖繊維FG(2B型)と、それらの中間の速収縮性酸化的解糖繊維FOG(2A型)の3種の繊維があり、これ

らがモザイク状に混在し筋肉をつくっている。マラソン走者は赤筋、短距離走者は白筋が多い。また、近海ものには白味の、遠洋ものには赤味の魚が多い。

ATPの補給経路として最も迅速に働くクレアチンリン酸による再生経路では、体重1kgあたり約420kJで、再生速度は54.5J/sなので、約7.7秒で消費される。解糖系によるエネルギー供給量は約960J/kgで、供給速度は29J/kg/sなので、33秒で消費される。両方合わせて約40秒が酸素の供給なしに全力を出せる限界である。酸素を用いる細胞呼吸ではSO繊維を用い、エネルギー遊離速度は15J/kg/sで解糖系より低いが、長時間有効に働き、糖質ばかりでなく脂質のグリセロール、脂肪酸を消費するので、健康維持にも有用である。

【参考文献】

- 1) 妹尾 学, 生活工学研究, 7巻2号, 148 (2005)
- 2) 丸山工作, 生化学の黄金時代, 岩波書店 (1990)
- 3) 香川靖雄, エネルギー 生命, 環境そして栄養, 女子栄養大学出版部 (1993)
- 4) 大沢文夫, 講座: 生物物理, 丸善 (1998)
- 5) 柳田敏雄, 日経サイエンス, 2001, 10, 30 (2001)