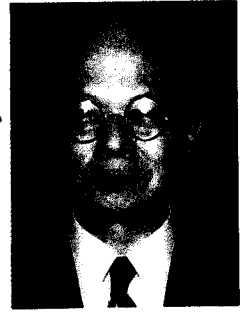


中国の偉大な生化学者 曹天欽博士(I) ミスター・トロポミオン

江橋 節郎



長い研究生活の中で知り合った数多くの研究者の中には、何人かの忘れ難い人々がいる。学問的業績は文献に残るが、人間的魅力はその死とともに土に還る。それをこの世に残すことは、その人たちとの出会いをもった者の義務かも知れない。

曹天欽 (Tsao Tien-chin, Cao Tianqin) を友人にもったことは私の大きな誇りである。筋化学者としてのツァオさんを語るためには、筋生化学の歴史のなかでの位置を明らかにする必要がある。

筋生化学小史

筋収縮の生化学に先鞭をつけたのは、W. Kühne (1837-1900)である。まだ20代だったキューネは、筋生理学者の最高の材料であった蛙の筋肉を細かくつぶして10%の食塩水に漬けると、粘稠な物質が抽出され、これに水を加えると凝固して沈澱してくることに気づいた。キューネはこの凝固物は筋収縮を担う物質に違いないと考え、“Myosin” (ミオン) と名付ける。

キューネはその後、この蛋白質の抽出方法や溶解性についてあれこれやったが、すっきりした結果はついにしななかった。実は蛙の筋蛋白質は変性しやすく、一旦細胞から分離されると、その溶解性は急速に失われていく。キューネの迷走の原因も大部分は変性によるものと思われる。(一般的に言って、高等な動物の方が筋蛋白質は安定で、その調製は容易である)。

1970年代に入り、滑り説が常識になるとともに古典的筋生理学への関心が高まり、蛙の筋蛋白質が再び注目を浴びるようになった。その精製に成功すれば、蛙筋で詳細に観察されてきた生理的収縮を、生化学的なプロセスに対応づけることが出

来ると期待された。が、結果はやはり失敗であった。

キューネは27才の若さで、アメーバ運動や原形質流動などにも言及した200頁ほどの単行本“Untersuchungen über das Protoplastm” (1864)を書き、その20頁余りを筋蛋白質に割いたが、その後この研究に戻ることはなかった。

歴史にifは禁句であるが、この場合どうしてもifが口を突いて出てしまう。“Enzym” (酵素) という用語を創始し、トリプシンの発見やロドプシンの研究などに、立派な業績を残したキューネであってみれば、変性の傾向が遥かに少ない兎の筋肉を使っていたなら、さぞかし立派な仕事をしたことだろう。そうすれば、大セント・ジョルジの出版もなかったかも知れないし、ましてや私のような者が、1960年前後にやった、ささやかな仕事で、したり顔をすることも有り得なかった。

それは兎も角、A. Szent-Györgyi (1893-1986) とその協力者によるアクトミオン-ATP系の確立は、生体の重要機能を分子レベルで再現することを目標とする、本来の意味における分子生物学の最初の成功であり、1950年前後に老若を問わず多くの人々を魅了したテーマだった。セント・ジョルジの著書“Chemistry of Muscular Contraction (1951)”は、食糧ばかりか、情報にも餓えていた戦後の日本に、発行と同じ年に大量輸入され、

續に相応しい評価と待遇を周囲から受けていたかどうか。悲劇的な死を遂げたベイリーへの追悼文の中で、さる老大家は、当時ベイリー研に在室した欧米の若手研究者には多くのスペースを割り乍ら、ツァオさんについてはついに語る事が無い。少なくともツァオさんはスター的存在でなかったようである。英国人は中国人には好意的であるが、東洋人としてのツァオさんには、やはり何かと苦勞が多かったことと思う。

ツァオさんの自慢話。その小さな体を見込まれて（といっても163cm前後、東洋人としてはとくに小さい方ではないが）ボートのコックスをやれ（有名なケンブリッジ・オックスフォードのボートレースのことである）、そしたら腹一杯食わせてやると言われた。当時の英国は戦後の窮乏時代、食生活はかなり厳しかったが、ツァオさんは「私は研究をしに来たので、食べ物を貰いに来たのではない」と断乎断ったという。一寸はにかみながらこの話をした時の、人懐っこい笑顔が忘れられない。

ツァオさんとの交遊

1957年、戦後の日本で初めて大型の国際会議「国際酵素化学シンポジウム」が赤堀四郎先生を会長として開催され、当時の酵素化学者の主だったところが多数来日することになった。恩師 熊谷 洋先生を代表としてすでに発足していた筋化学研究グループは、これを機にサテライトシンポジウムを開くこととなり、あれこれ手を廻して、結局外国から何人かの実力者を招くことに成功した。

この時点で、名実ともに東洋一の筋化学者だったツァオさんの名前が候補者に上がったのは当然である。中国の場合は先方の政府がイエスと言え、欧米の研究者よりは却って旅費が出やすいこともあり、私としては懸命の努力を続け、それに応えてツァオさんも心から熱意を示して呉れたのである。結局 台湾問題との絡まりで 最終的にはご破算となったが、誠意の人という印象が鮮やかに残った。

こうしてツァオさんとのペンフレンドとしての交遊が始まるが、直接 出会う機会は やって来ない。そのうちに文化大革命が始まり、ツァオさんが難儀しているという情報が伝わって来る。

そんなある日、一通の手紙が舞い込んだ。それは東京大学「江橋先生」という宛名の白い小型の封筒で、差出人の名も中身も、それ以外の文字も全くない不思議な代物だった。私は直感的にツァオさんが自分はまだ生きてると知らせてくれたのだと悟った。彼の機知と心根の優しさの現れだった。

1975年になって中国科学者の使節団が訪れた。文革は まがりなりにも 継続していた。来日した中国の学者は いずれも立派な紳士ではあったが、それを案内する日本人の中には腹に据えかねる者がおり、私自身、実に不愉快な思いをさせられる場面もあった。しかし流石は丸山工作さん、そのような邪魔者には目もくれず、「ツァオさんはどうしている？」と単刀直入、使節団に英語で切り込んだものである。使節団は卒直に「彼は獄から釈放され自宅に居るが、仕事を始めるほどには気力が恢復していない」と返答し、やっと消息がつかめた。最悪の事態は 避けられたらしい ということ、暗黒のなかに一縷の光明を見いだした思いであった。

こうして1979年、熊谷 洋、名取礼二両先生の筋科学への貢献を記念して、海外からも20人近い研究者を招き、参加者100名を越える盛大なシンポジウムを開いたところに、ついにツァオさんが姿を現した。最初の文通から実に22年後のことである。来日が急遽決定したため、講演を頼むことは出来なかったが、パーティーではたちまち主役になった。流暢なクイーンズ イングリッシュに英国流のジョークを混ぜ、まことに堂々としたもので、正直これだけの国際人は一寸 我々の仲間には見当らない。この会の夜の部は、まさに Tsao シンポジウムとなったのである。

ミスター・トロポミオシンの由来

ここで副題をミスター・トロポミオンとした理由を説明しておきたい。トロポミオシンの発見はベイリー単独の仕事で、ツァオさんはその研究の発展に最大の貢献者であるにしても、トロポミオンを「ツァオの蛋白質」ということは出来ない。しかし トロポミオンはツァオさんと私を結ぶ糸である。1960年、私は筋収縮における Ca^{2+} (カ

續に相応しい評価と待遇を周囲から受けていたかどうか。悲劇的な死を遂げたベイリーへの追悼文の中で、さる老大家は、当時ベイリー研に在室した欧米の若手研究者には多くのスペースを割り乍ら、ツァオさんについてはついに語ることがない。少なくともツァオさんはスター的存在でなかったようである。英国人は中国人には好意的であるが、東洋人としてのツァオさんには、やはり何かと苦勞が多かったことと思う。

ツァオさんの自慢話。その小さな体を見込まれて（といっても163cm前後、東洋人としてはとくに小さい方ではないが）ボートのコックスをやれ（有名なケンブリッジ・オックスフォードのボートレースのことである）、そしたら腹一杯食わせてやると言われた。当時の英国は戦後の窮乏時代、食生活はかなり厳しかったが、ツァオさんは「私は研究をしに来たので、食べ物を貰いに来たのではない」と断乎断ったという。一寸はにかみながらこの話をした時の、人懐っこい笑顔が忘れられない。

ツァオさんとの交遊

1957年、戦後の日本で初めて大型の国際会議「国際酵素化学シンポジウム」が赤堀四郎先生を会長として開催され、当時の酵素化学者の主だったところが多数来日することになった。恩師 熊谷 洋先生を代表としてすでに発足していた筋化学研究グループは、これを機にサテライトシンポジウムを開くこととなり、あれこれ手を廻して、結局外国から何人かの実力者を招くことに成功した。

この時点で、名実ともに東洋一の筋化学者だったツァオさんの名前が候補者に上がったのは当然である。中国の場合は先方の政府がイエスと言え、ば、欧米の研究者よりは却って旅費が出やすいこともあり、私としては懸命の努力を続け、それに応えてツァオさんも心から熱意を示して呉れたのである。結局 台湾問題との絡まりで 最終的にはご破算となったが、誠意の人という印象が鮮やかに残った。

こうしてツァオさんとのペンフレンドとしての交遊が始まるが、直接 出会う機会は やって来ない。そのうちに文化大革命が始まり、ツァオさんが難儀しているという情報が伝わって来る。

そんなある日、一通の手紙が舞い込んだ。それは東京大学「江橋先生」という宛名の白い小型の封筒で、差出人の名も中身も、それ以外の文字も全くない不思議な代物だった。私は直感的にツァオさんが自分はまだ生きてると知らせてくれたのだと悟った。彼の機知と心根の優しさの現れだった。

1975年になって中国科学者の使節団が訪れた。文革は まがりなりにも 継続していた。来日した中国の学者は いずれも立派な紳士ではあったが、それを案内する日本人の中には腹に据えかねる者がおり、私自身、実に不愉快な思いをさせられる場面もあった。しかし流石は丸山工作さん、そのような邪魔者には目もくれず、「ツァオさんはどうしている？」と単刀直入、使節団に英語で切り込んだものである。使節団は卒直に「彼は獄から釈放され自宅に居るが、仕事を始めるほどには気力が恢復していない」と返答し、やっと消息がつかめた。最悪の事態は 避けられたらしい ということ、暗黒のなかに一縷の光明を見いだした思いであった。

こうして1979年、熊谷 洋、名取礼二両先生の筋科学への貢献を記念して、海外からも20人近い研究者を招き、参加者100名を越える盛大なシンポジウムを開いたところに、ついにツァオさんが姿を現した。最初の文通から実に22年後のことである。来日が急遽決定したため、講演を頼むことは出来なかったが、パーティーではたちまち主役になった。流暢なクイーンズ イングリッシュに英国流のジョークを混ぜ、まことに堂々としたもので、正直これだけの国際人は一寸 我々の仲間には見当らない。この会の夜の部は、まさに Tsao シンポジウムとなったのである。

ミスター・トロポミオシンの由来

ここで副題をミスター・トロポミオンとした理由を説明しておきたい。トロポミオシンの発見はベイリー単独の仕事で、ツァオさんはその研究の発展に最大の貢献者であるにしても、トロポミオンを「ツァオの蛋白質」ということは出来ない。しかし トロポミオンはツァオさんと私を結ぶ糸である。1960年、私は筋収縮における Ca^{2+} (カ



図2. Symposium on Regulatory Mechanism of Muscle Contraction (1979). このシンポジウムは熊谷先生の75才の誕生日と、名取先生の筋原線維(スキンド・ファイバー)発表25周年(実際の創出は1949, 1954に初めて英文で発表)を祝って、世界の第一線の研究者に声をかけたところ、ほとんどすべての人がこれに応じ、一小領域に限定したシンポジウムとしては画期的なものとなった。

前列(着席)左から6人および7人目が熊谷・名取両先生、それから3人おいて Tsao さん、なお前列左から4人目に K. Porter、熊谷先生の左に A. F. Huxley、Tsao さんの右隣に H. E. Huxley の顔もみえる。

ルシウムイオン)の役割を明らかにしたつもりだったが、多くの反対者を納得させるには、その分子レベルの機構の解明が必要であることが分かって来た。

そこで本来 Ca^{2+} に反応しないアクトミオシン-ATP系がどうして Ca^{2+} 感受性になるのかという理由を探したところ、1963年になってアクチン、ミオシン以外に第三の蛋白質が介在していることが明らかになった。

この物質の物理化学的性質は何とトロポミオンに酷似するが、ベイリーのトロポミオンにはその活性がない。間もなくこの蛋白質(活性トロポミオンと命名)はトロポミオンと私たちが発見した新蛋白質トロポニンの複合体であることが分かる(～1965年)。こうしてツァオさんと私の因縁は、ありきたりのものでないことが実証されたのである。

簡単に言えば、トロポニンは Ca^{2+} 受容蛋白質であり、アクチンフィラメント上のトロポミオン

を介してアクチンとミオシンとの反応を制御する。このようにトロポミオンはアクチンとの関係が深く、トロポニンと共に第二の構造蛋白質群に属する。ミオシンという紛らわしい名称をつけたのは前述の通り賢明でなかった。

ここで心筋を含む横紋筋の収縮系をつくる三つの蛋白質群について説明しておく。その第1群は言うまでもなくアクチン-ミオシン系で、量的に約8割を占める。第2群は Ca^{2+} 制御を担うトロポニン-トロポミオン系で全体の約1割。第3群も約1割で、アクチンフィラメントおよびミオシンフィラメントの立体構造を支える蛋白質系。量的にその大部分を占め、機能的にも重要なものが丸山工作さんの発見になるコネクチンで、ミオシンとアクチンの動的な働きを制約している。このほかに、静的な構造の支えとして α -アクチニンやM-蛋白質などがある。第3群の蛋白質はほとんどが日本人によってみつけられた。

こうして、私たち日本の研究者によってトロポミオシンの Ca 制御における生理的意義が明らかになったのであるが、この事は英国の科学者にとっては大きなショックだったようである。英国

が筋生理学においては世界をリードして来たことは万人の認めるところだが、生化学の方はどうもパッとしない。それだけに、英国人ベイリーの発見になるトロポミオシンに対する期待は大きく、その総仕上げをすることは英国科学者の義務と考えていた節がある。それが極東の名もない研究者にしてやられたことで、英国の面子は形なしとなった。

この最初の報告は、1963年9月ロンドン王立協会で行なわれた筋シンポジウムの席上、当時 A.F. Huxley のもとに留学していた遠藤 實 (当時 東大薬理助手) によって行なわれたが、そこに出席して

いた米国の友人からの報告によれば、聴衆は演者をキッと見据え、ついで一斉に頭をガクンと垂れ、しばらく無言の時間が流れたという。

ツァオさんとしても、トロポミオシンの生理的意義を明らかにしたいという希望をもっていたに違いないが、彼の学問の流れはそこにはなかったし、当時の中国の経済事情は到底それを許すべくもなかった。それでも上海の生理生化学研究所に帰ったツァオさんは、教室をあげてトロポミオシンに取り組んだ。中国語による発表を加えると量的にも膨大なもので、この時期世界のトロポミ

Properties of Some Minor Protein Components of Muscle

T. C. TSAO*

Institute of Physiology & Biochemistry, Academia Sinica, Shanghai

It is now generally accepted that the system actin, myosin and adenosinetriphosphate contains the essential components of the contractile mechanism of muscle. In spite of the efforts of dozens of investigators working through nearly two decades, the nature of the interaction of the three remains a source of fascination as well as a challenge to all who are interested in the problem of the chemistry of muscle contraction.

The present communication is not concerned with this system, and in a sense it might be unrelated to the central theme of the Conference. Rather it deals with three minor protein components of muscle and serves as a short survey of the works which engage our attention at the moment.

1. TROPOMYOSIN

Under suitable conditions of pH and ionic strength, tropomyosin crystallizes like other globular proteins; but at neutral pH and in the absence of salt ions, it undergoes linear polymerization (1, 2). The instantaneous depolymerization by the action of salt ions suggests that the aggregation phenomenon is largely electrostatic in origin. In comparative studies (3, 4) of tropomyosins from different sources we noticed that the polymer-

stability of the protein, and the derivative crystallized as needles which retained some of the features of the crystals of the unmodified protein. When more than 52 of the 61 ϵ -amino groups were modified, the protein was again endowed with the ability to polymerize linearly and the salting-out threshold was further reduced to 0.02~0.04 M. The protein came out from solution at a suitable pH as liquid crystals.

By using arginase to detach the amidinyl groups of the arginine side chains, it was possible to reduce the polymerizability of this protein. A loss of 35% of the amidinyl groups resulted in a 100% loss of the ability to polymerize. No peptide bond fission was detected during the enzymatic action. On the other hand, the acetylation of 75% of the ϵ -amino groups with acetic anhydride did not alter the polymerizability.

It appears that the amidinyl, but not the δ -amino, groups of tropomyosin participate in the polymerization process. It is suggested that one end of the asymmetric molecule is occupied by a local patch of a few arginine residues and the other end aspartic or glutamic acid residues. The electrostatic attraction and the stability of the terminal amidinyl and carboxyl ion pairs on one hand

図3. Conference on the Chemistry of Muscular Contraction (1957) に掲載された Tsao さんの論文 ツァオさんの来日は遂に実現しなかったが、この会で発表する予定であった論文をこの Conference の Proceedings に載せることが出来た。

オシン研究の據点であった。その中には1965年(中国語による発表は1963年)弟子の、ゴン(Kung Tsu-Chin, Gong Zu-xun, 龔祖楨)さんの協力のもとに行なわれた、トロポミオシンのパラクリスタル作製という見事な仕事が含まれている。

このパラクリスタルは、欧米学界ではコーエン(Cohen)らの発表(1966年)がオリジナルとされ、ツァオさんらの仕事は今なおほとんど無視されている。発表が中国の英文誌であり、紙質も悪く、電顕写真が鮮明でなかったこともあるが、欧米の雑誌以外に発表された非欧米人の論文は、ツァオさんほどの人でも適正な評価を受けるのは容易ではないのである。

あれこれ考え合わせると、ツァオさんは、少くとも私にとって、あくまでもミスター・トロポミオンである。

今回は、インスリン完全合成という科学的壮举の故に、文化大革命の奔流に巻き込まれざるを得なかったツァオさんの悲劇を述べることにする。

えばし せつろう

1944年(昭19)東京(帝国)大学医学部 卒業。医学博士。1959年 東京大学医学部 教授(薬理学講座)。1971年 東京大学理学部 併任教授(生物物理学講座)。1983年より岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 教授、1985年 同研究所長、1991-93年 岡崎国立共同研究機構長。

東京大学名誉教授、生理学研究所名誉教授、日本学士院会員、ロンドン王立協会外国会員、米国国立科学アカデミー外国会員。

筋弛緩因子の発見をもとに、1960年 筋収縮のカルシウム説を提唱(当時 Ca^{2+} は全く問題とされていなかった)。1965年 カルシウム結合蛋白トロポニンを発見・命名し、筋収縮の分子機構を確立する道を拓いた。この研究展開の過程で日本学士院賞恩賜賞(1972)、文化勲章(1975)、ピーター・ハリス賞(1986)、勲一等瑞宝賞(1995)などを受賞。