

Ca 研究の回顧

—特集に寄せて—

江橋 節郎

Setsuro Ebashi : 岡崎国立共同研究機構生理学研究所 名誉教授

Ca 研究には2つの流れがある。その1つは有名な Ringer の発見 (1883) に由来する細胞外液の Ca で、他の1つは細胞内制御因子としての Ca である。分子遺伝学でなければ夜も日も明けない時代に、「Ca 時代」などといっぱしの顔ができるのは、主として後者の Ca によるものである。

細胞の動きやエネルギー代謝などでは華々しい活躍を見せる Ca も、蛋白合成ではこれといった働きが見えてこない。これは生命が細胞という形をとることが Ca 作用発現の前提となっているからであり、生物進化の過程を反映していると考えられる。

現在の Ca 時代の先駆となった研究は、1940 年頃に Heilbrunn によってカエル骨格筋で行われたが、その背景には単細胞を研究していた生物学者の間に、その動きは Ca によってコントロールされているに違いないという共通の理解があった (その根拠は曖昧なものだったが)。Heilbrunn はその1人で、グループの考えを骨格筋に拡張しようとしたわけである。ところが味方になるはずの仲間の学者たちは Heilbrunn の提唱に冷淡であった (唯一の例外は鎌田武雄であって、木下治雄の協力を得て行われた Ca 直接注入による筋収縮の確認 (1943) は、戦時中に日本で行われたため、残念ながら世界に新しい学問の流れを起こすことはできなかった)。ましてや、人間を本来の目標とする正統生理学者がこれを無視しようとしたのは、当然であったかもしれない。そればかりでなく、当時生理学界の帝王的存在であった筋生理学者 Hill が、もっともらしい論理でこれを否定してしまったのである。ここで Ca 収縮因子説は一頓挫を来す。現在の Ca 説は、Ca を意識しなかった「弛緩因子」という奇妙な名称の因子の研究から発展したものである。

ここで特筆しなければならないのは、1950 年代の半ばから 1983 年の Berridge の IP3 発見直前までの約 30 年近く (鎌田を含めれば 40 年間)、Ca 学説の発展は、垣内史朗のカルモデュリン発見 (1969~70; これによって Ca は筋研究者の独占物でなく、すべての生物科学者の共通財産となった) を含め、日本人の主導のもとに行われてきたことである。外国でよくその理由を聞かれるが、Heilbrunn が生まれ育った米国では、気のきいた研究者は *E. Coli* の分子遺伝学に殺到し、蛋白合成という立場からは死物に近い筋肉などには見向き

もしなかったためかもしれない。日本人の保守性が、少なくとも筋研究には幸いしたということであろう(ただしこれは40年前のことで、聡明な現在の日本の研究者は米国スタイルを完全に身につけたようである)。

さて Ringer に戻る。Ca 研究の対象を心臓から骨格筋に移した Ringer は、外液から Ca を除くと反復収縮が起こるといふ意外な事実につき当り(1886)、その進路を見失ってしまう。他方、平滑筋の自発運動も心臓と同じようにふるまうことが Stiles によって示され(1901)、外液の Ca/K のバランスが興奮性(収縮性)を決めるということになり(Ringer 自身は、そのようなことを明言してはいない)、問題はすっかり矮小化されてしまった。Ca 研究は実質的に中断されたのである。

この一連の経過の中に、正統生理学者の神経・筋(骨格筋)崇拜と、それに対照的な薬理学者の心筋・平滑筋好みをまざまざと見ることができる。たしかに体性神経の支配下にある骨格筋と、自律神経支配下の心筋・平滑筋との間には越え難い溝があった(後述するように、Ca 拮抗薬はこの溝を埋めるのに大いに貢献した訳である)。もし Ringer が専門的な薬理学者であったならば(彼は薬理学教室で研究を進めたが、本職は内科医で、研究はいわば趣味であった。それだからこそ、画期的なことができたのかもしれない)、当然平滑筋を次の対象としたであろう。

薬物効果を含め、心筋・平滑筋の収縮が外液からの Ca 流入に依存することが、骨格筋小胞体からの Ca 遊離に準じて論ぜられるようになったが(1961)、これに関与するチャネルの基礎的な研究は、Ca 拮抗薬というものの存在が確認された(1969)にもかかわらず遅々として進まなかった。これにブレイクスルーをもたらしたのが沼正作とその協力者である(1989)。それは心筋や平滑筋でなく、骨格筋の動作電位を収縮に繋ぐ(興奮収縮連関、E-C カップリング)場である T システム(横管系)において行われた。本来このカップリングは生理的には外液の Ca を必要としないが、ある条件下ではジヒドロピリジン誘導体(DHP)が奏効し、その受容体が多量に存在することが知られていた。沼らはこれを手掛りとして、チャネルの全一次構造を解明、T システムは現象的には電位伝達機構として働くが、その本態は Ca チャネルであることを分子遺伝学的に証明したのである。心筋・平滑筋、ことに後者では未分の状態にあったのが、骨格筋ではその機能に応じて分化し、正常時には Ca チャネルは陰に隠れ、電位依存性だけが陽に残ったと解釈できる。このことにより我々は1つの分子が2つの機能をもつ(dual function)という生物の新しい側面を知ったのである。

率直に言って、その後の電位依存性 Ca チャネルの研究の進展は、その物理的側面を含んだ終局的機構究明という立場からは、必ずしも期待通りには進んでいない。いうまでもないが、イオンチャネル、ことに電位依存性のチャネルは生命の基本的機構の1つである。Ca チャネルにおける DHP の成功は、ある意味で僥倖であった。研究がここまで発展してきたからには、本問題そのものを目標とした Ca 拮抗薬開発の努力があつて然るべきであろう。基礎研究の重要性は誰しも認めるが、実際にはすべて後回しになる。この課題は創薬的研究の1つの試金石だと思われる。