

放射線科学

どのようなしくみで生物は動くことができるのか —筋肉のタンパク質、アクチンとミオシンの構造—

佐々木 教祐

アリストテレスは「感覚と運動能力の有無」が動物と植物の違いであると言っているが、植物にもハエなどを取る食虫植物などのように運動性をもっているものもあるが、「自由に動き回ることができる」ということは動物の基本的な性質の一つであろう。それでは「動く」と言う「生物のモーター」はどんな「しくみ」になっているのだろうか。一口で言ってしまえば「アクチンとミオシンとからなる2種類のフィラメントが、生体のエネルギー物質ATPを消費しながら滑り込み、それをコントロールしているのがカルシウムイオン」ということである。これらの物質が動物にしか無いかというと、植物の細胞の中にもあり、例えば水草のシャジクモではこれを使って活発な原形質流動が見られるのである。

それでは「生物のモーター」を構成するタンパク質、アクチンとミオシンはどのような分子の形をしており、どのようにアクチン分子とミオシン分子が構造を変化する事によって「動き」が生れるのだろうか。私たちはこの疑問を解明するために、筋肉の主成分の一つであるアクチン分子の立体的な原子のつながりを決定する研究を10年ほど前から進めてきて、やっとその構造を解明することができた。

普通、「筋肉」という言葉を聞くとボディビルなど強い力をイメージしがちだが、血管を膨張・収縮させているのもまた筋肉である。運動の面から筋肉を分類すると、自分の意志によって動かすことができる筋肉を「随意筋」と呼び、骨格筋(図1)がこれに属し、運動神経によって制御されている。また意志と関係なく動く心筋(心臓の筋肉)、血管筋、眼の瞳孔筋などを「不随意筋」と呼び、自律神経によって支配されている。また形態による分類では、筋線維を顕微鏡で観察したときに濃淡の横縞が見られる筋肉を「横紋筋」(図2)と呼び、骨格筋、心筋がこれに属している。横縞のない血管筋、内臓筋、瞳孔筋などを「平滑筋」と呼んで区別している。不随意筋は心筋を除いてすべて平滑筋であ

る。

筋原線維を顕微鏡で観察すると2～3 μm の周期で明暗の繰り返しが見られる(図2)。この筋原線維を模式図で描くと図3のようになっている。I帯の断面には直径約6nm(1nm=10⁻⁹m)の細い線維があり、H帯の断面には直径約15nmの太い線維が六角形の格子構造をとって整然と並んでいる。A帯のうちで濃い部分は6本の細い線維が1本の太い線維を取り囲んでいる。筋肉が収縮するとI帯とH帯の幅が狭くなることが観察される。このことは細い線維が太い線維の中に滑り込むことを意味している。

骨格筋の筋原線維を構成しているタンパク質の43%はミオシンで、高イオン強度の溶液に筋原線維を入れるとミオシンが抽出されてくる。このとき偏光顕微鏡で筋原線維を観察するとI帯やZ線はそのままだがA帯が消失することからミオシンが太い線維の主成分であることがわかる。ミオシンは分子量約50万の細長い分子で、電子顕微鏡で観察すると2つの頭を持ったヘビのような形(図4)をしている。また細い線維の構造はアクチン(分子量4万2千)の重合体を骨格として二重らせん構造をもち、その上にトロポミオシン(分子量3万5千)の鎖とトロポニン(これはトロポニンT(分子量3万1千)、トロポニンI(分子量2万1千)、トロポニンC(分子量1万8千)から構成されている)がついた図5の形をしている。トロポニンT、I、Cのそれぞれの分子は、トロポミオシンとの結合、アクチンとミオシンの相互作用の阻害、カルシウムイオンの結合の3つの機能を分担している。すなわちカルシウムイオンの濃度が低いときは、アクチンとミオシンの相互作用はトロポニンIにより阻害されていて筋収縮は起こらないが、カルシウムの濃度が上昇するとトロポニンCにカルシウムが結合し、この阻害を止めるので筋は収縮することができる。

それでは筋肉の収縮する仕組みはどのようになっているのだろうか。図3の模式図の細い線維が太い線維の中に滑り込むことにより筋肉の収縮が起こり「生物のモーター」が動くことになるのだが、「どのような仕組みで滑り込む」のかがまだよく分からない。図4のS-1の部分が首を振って滑り込んで行く、リニアモーターのように滑っていくなど色々考えられているが、筋肉を構成している分子の3次元構造がまだはっきりしていない現状では確かなことは言い難い。私達がアクチンの立体的な原子の配置をX線結晶構造解析で決定しようとしている研究もこの仕組みを知りたいためである。

つぎに筋肉細胞に収縮の命令をどのように伝えているのだろうか。生物は指令を伝える物質としてカルシウムイオンを使っている。細胞内のカルシウム

ムイオン濃度は通常 $0.1 \mu\text{M}$ 以下と非常に低く保たれている。それは細胞膜上にはカルシウムポンプと呼ばれるタンパク質があつて、ATPを分解して得られるエネルギーを使ってカルシウムイオンを積極的に細胞の外へ放出しているからである。そのためカルシウムイオンの濃度を簡単に数十倍に変化させ、外部からの刺激を非常に明瞭な信号として細胞内に伝えることができる。このため生物はカルシウムイオンを結合することにより、構造変化を起こす特殊なタンパク質を進化させてきたと推定される。さらに筋肉のように頻りに刺激を受けて興奮する細胞では、細胞内部の袋状構造にカルシウムイオンを取り込むことによって速やかに細胞内のカルシウムイオンの濃度を下げ、また必要なときにはすぐ供給できるようなシステムを持っている。これを筋小胞体と言ってATPを1個分解する毎に2個のカルシウムイオンを汲み上げることができるカルシウムポンプを用意している。

神経インパルスが来るとカルシウムイオン濃度を上昇させ、細胞内にその指令を伝え、筋原線維内の太い線維と細い線維とが滑り込みを起こさせると言う点はどの筋肉でも同じであるが、横紋筋と平滑筋ではカルシウムイオン濃度の上昇を感知し、アクチンとミオシンに伝える仕組みが異なっている。横紋筋の場合は前述のトロポニンがカルシウムイオンを結合することにより、トロポニンの構造変化を起こさせ、アクチンとミオシン間の相互作用の阻害を取り除くと共に、アクチンの分子構造に影響を与え、ミオシンとより結合し易くしていると考えられている。一方平滑筋はトロポニンを持たないため、カルシウムイオンは細胞質中にあるカルモジュリンと言うタンパク質にまず結合し、構造変化を起こす。更にそれはミオシン軽鎖をリン酸化する酵素（ミオシン軽鎖キナーゼ）に結合し活性を高める。ミオシン軽鎖キナーゼとカルモジュリン複合体はミオシン軽鎖をリン酸化して、アクチンとミオシンとが相互作用できるようになり収縮が起こる。私達は図6に示すようにニワトリの砂嚢のアクチン（平滑筋）の構造を決定したが、ドイツのグループも骨格筋の構造を独立に決定した。これらの2種類のアクチンの立体構造を比較すると、収縮のメカニズムがかなり異なっているのに、分子の形は良く似ていることが明らかになった。今後はアメリカで解析が進んでいるミオシンの立体構造と合わせて筋肉のしくみを分子レベルで明らかにしていきたいと考えている。

(名古屋大学医療技術短期大学部教授)

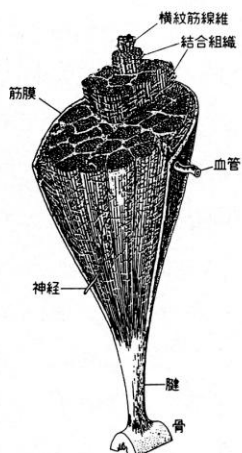


図1 骨格筋の構造

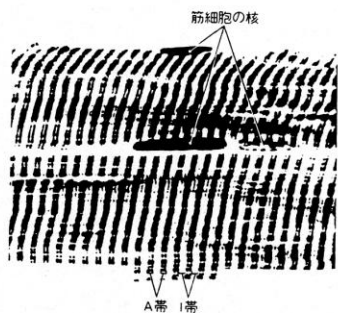


図2 骨格筋の光学顕微鏡写真

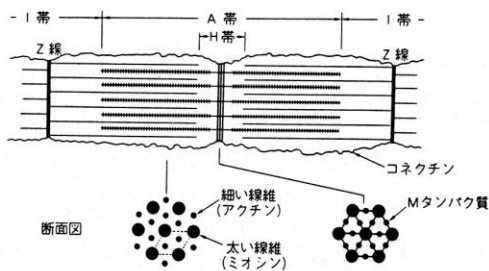


図3 筋原線維の構造の模式図
(Z線から出ているのが細い線維)

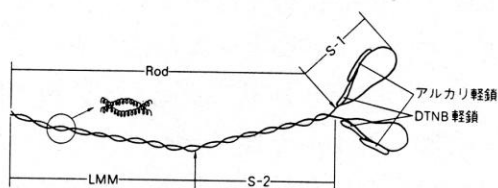


図4 ミオシンの構造
(これが集まって太い線維を作る)

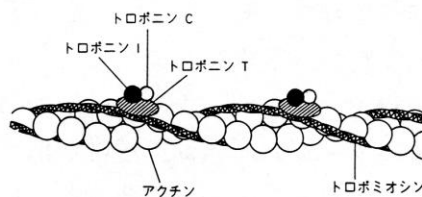


図5 細い線維の構造

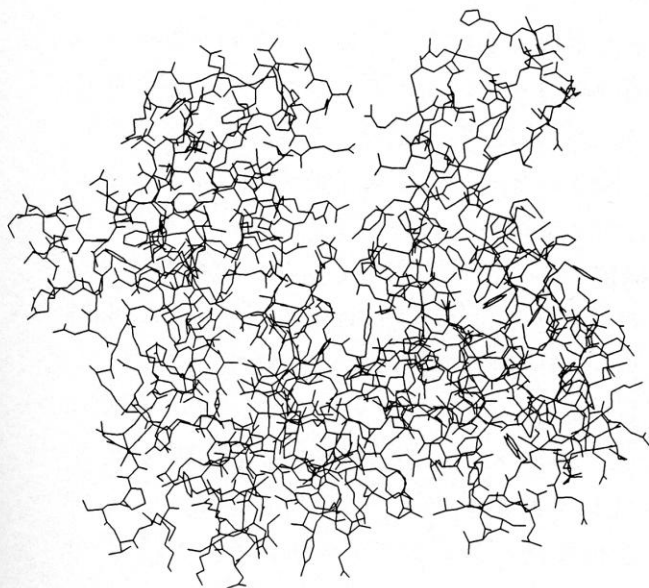


図6 ニワトリの砂囊アクチンの構造
(左右に開き易い構造を持つ)