

Title	筋収縮におけるミオシンの2つの頭部の役割
Author(s)	宮田, 真人
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	http://hdl.handle.net/11094/450
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

【27】

氏名・(本籍)	宮 田 眞 人
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 8075 号
学位授与の日付	昭 和 63 年 3 月 25 日
学位授与の要件	理学研究科生理学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	筋収縮におけるミオシンの2つの頭部の役割
論文審査委員	(主査) 教授 中村 隆雄 (副査) 教授 濱口 浩三 教授 柴岡 弘郎

論 文 内 容 の 要 旨

筋肉の収縮をひきおこすミオシンは2つの頭部を持っている。筋収縮においてこれらミオシン頭部がATP加水分解と共役して、どのようにアクチンとの結合、解離、そして運動を繰り返すかまだ明らかでない。本研究ではミオシンのそれぞれの頭部のF-アクチンとの結合、解離、およびヌクレオチドとの反応を調べ、両頭部の収縮における役割を明らかにしようとした。

ウサギ骨格筋から得たミオシンはその2つの頭部が互いに異なっていることが知られている。すなわち片方の頭部(B)はATPを加水分解する際に反応中間体としてミオシン-リン酸-ADP複合体を形成するのに対し、もう片方の頭部(A)は、ミオシン-ATP複合体を形成する。頭部Bは収縮そのものに関与し、頭部Aはアクチンフィラメントを介した収縮の制御にのみ必要であり、また骨格筋と収縮の制御の方法の全く異なる平滑筋ミオシンでは両頭部とも頭部Bであると考えられていた。そこで平滑筋ミオシンの形成する中間体の性質を詳しく調べた。するとこのミオシンも骨格筋の頭部Aに似た頭部を持つことが示された。このことは頭部Aが骨格筋タイプの収縮の制御のみに必須なのではなく、収縮そのものにかかわっていることを示唆する。

これまでミオシンの形成するATPase反応中間体は単離したミオシンを用いて調べられてきた。そこで収縮の最小単位である筋原繊維中のミオシンが形成する中間体を調べた。筋原繊維中でもミオシン頭部Bは単離されたミオシンと同じ中間体を形成すること、頭部Aはミオシン-ATP複合体とミオシン-ADP複合体の両方を形成することが示された。

ミオシン頭部をprotease処理で切り離した標品(S-1)のアクチンへの結合についてはある程度調べられているがミオシンの2つの頭部がどのようにお互いに影響を与えているのか殆どわかっていな

い。そこでミオシンの尾部を除いたヘビーメロミオシン (HMM) を用いて2つのそれぞれの頭部のアクチンへの結合をアクチンにラベルしたピレンの蛍光変化から調べた。HMMは広い範囲のイオン強度下で両方の頭部で結合していた。高イオン強度下でHMMのアクチン結合の各stepを解析するとHMMの片方の頭部は他の頭部のアクチンへの結合を妨げないばかりでなく、むしろ結合を促進することが示された。これらの結果はミオシンの2つの頭部が協同的にアクチンと結合、解離することを示唆している。更にATP存在下でも頭部Bが反応中間体を形成するだけで頭部Aもアクチンから解離する現象が見られた。以上の結果よりミオシンの頭部Aは骨格筋タイプの収縮制御に関与するだけでなく、筋収縮中に頭部Bのアクチンへの結合を必要な時に強化し、大きな張力を伴った収縮を可能にしているものと推察された。

論文の審査結果の要旨

本論文の主題は筋肉の収縮タンパク質ミオシン分子の二つの頭部がそれぞれどのような性質、構造と反応性を持ち、それが筋肉の収縮運動とどのように機能的に関連しているかを明らかにしようとしたものである。宮田君は精製したミオシンだけでなく筋原繊維中でもミオシンの片方の頭部のみがアクトミオシン型ATPase反応の中間体であるミオシン-リン酸-ADP複合体をつくり、他の頭部はATPとの複合体をつくることを示した。またミオシン-ATP複合体を形成する頭部は従来CaとATPによる筋収縮の制御に働いているとみなされていたが、収縮制御機構の全く異なる平滑筋のミオシンでも片方の頭部のみがリン酸ADP複合体を、他の頭部はATP複合体を形成することを示し、二つの頭部をもつことが収縮制御よりも収縮そのものに必要なことを示唆した。さらに宮田君はアクチンをピレンIAAでラベルし、ラベルの蛍光がミオシン-アクチンの結合により消光することを利用してミオシンの二つの頭部両方がアクチンと同時に強く結合することを明確にした。また結合の弱い高いイオン強度下でも二つの頭部の片方がアクチンと結合することを明らかにした。この結果は二つの頭部のジョイント部はかなり柔らかい構造であることを示し興味ふかい。

宮田君はさらに片方の頭部のみがリン酸ADP複合体を形成すると両頭部ともアクチンから解離することを示し、またアクトミオシンのAMPNPならびにADPによる解離は基質濃度の一乗の関数となり、解離は片方の頭部がヌクレオチドと結合すれば引きおこされることを示した。即ちヌクレオチドが存在すると頭部間相互作用がおり、片方の頭部とATPの反応によりもう一方の頭部とアクチンの結合が抑えられることを示しており、この相互作用のためミオシンが二つの頭部をもっていてもアクチン上を滑らかにすべることができると推定される。

これらの研究は生体運動の分子機構を明らかにする上で重要な知見を与えるもので、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。