

# AFTERNOON TEA

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 薬学専攻  
創薬科学講座 医薬分子機能科学教室

木下 英司

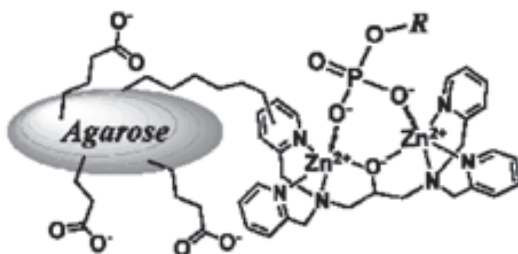
高知大学医学部循環制御学教室の安藤元紀先生からのご指名により今回書かせて頂く機会を頂戴致しました。安藤先生は同じ大学研究室出身の先輩でありまして、昔から親しくさせて頂いております。そんな縁で今回は私にバトンが回ってきたことと思います。

さて、バトンを気軽に受けたのはいいのですが、一体何を書いていいのやら？『何を書いてもいいですよ、自由きままに』との久保先生のお言葉はとて有難いのですが、やはり私のような若輩にはテーマを与えられたもの書きの方がよほど気楽であるというのがまだまだ本音のようです。生理学研究の経験はまだ5年と浅く、今回は皆さまに私を知っていただくという意味合いも込めまして、私がこの5年間でしてきました研究、そしてこれからしていこうとする研究の目標を自己紹介も兼ねまして書きたいと思います。

博士号を取得してから渡米留学し、細胞内シグナル伝達の研究に従事していた頃（1998年のお正月くらい）、当時広島大学医学部生理学第一講座の教授であられました瀬山一正先生から『一緒に仕事をやらないか』とのお誘いを頂いたことが、生理学との出会いでした。むしろ生化学系の分野で研究をしていました私にとっては、生理学の分野はとて新鮮で、瀬山先生の情熱におされながら、イオンチャネル研究に猛スピードで引きずり込まれて行きました。当初、私に課せられたノルマは2つありました。1つは瀬山先生のライフワークであります植物毒グラヤノトキシンと電位依存性Naチャネルの関係というテーマからこの毒の結合部位を探ることで、もう1つはカエルの心臓からL型Caチャネルの遺伝子をクローニングすることでした。前者のノルマの方が急を要することを肌で感じましたので、それからはNaチャ

ネルの遺伝子配列とのにらめっこの日々が始まりました。その甲斐もあってか、今では心臓・骨格筋・脳II型のチャネル遺伝子内にどういった制限酵素認識配列が存在するのかを頭の中でイメージできることが私の特技となりました。毒の感受性の異なるアイソフォーム間でキメラを作成し、感受性の差を生み出す部位を絞り込むといった手法で、その結合部位がチャネルの4つのドメインに渡って分布し、そのほとんどがセグメント6に存在することが判りました。このことは、この毒がチャネルの活性化と不活性化のゲーティングを同時に修飾するという意味で大変興味深いことです。もう1つのノルマは、幸いにも全てのサブユニットのクローニングに成功し、現在はCaチャネルリン酸化制御の分子メカニズムを探るツールとして使用しています。

そんな生理学との出会いから5年、私を導いて下さった瀬山先生は退官され、所属の教室も生理学第一から心臓血管生理医学へと名前を変えました。そんな折に、私自身も上記の所属教室に異動・着任しました。これからはイオンチャネルをもっと別の角度から見ていきたいと思っております。まずは、私たちが新たに開発したSNP解析の強力な武器となる技術(Rf Enhancer -ZC-



リン酸イオンを捕捉する亜鉛イオン固定化ゲル

東洋紡績)を応用し、イオンチャネル病における変異部位とその機能異常について、臨床医の先生方と協力して進めて行くという目標を持っております。また、図に示しました様なリン酸化物を生理的pH下の水溶液中で特異的に捕捉する機能分子(Phos-tag, ナード研究所&マナック)の誘導体開

発も進めております。こうした独自に開発した機能分子がチャネルを含むリン酸化タンパク質を包括的に理解するためのフォスフォプロテオーム研究に貢献することを強く期待しながら、新しい職場でもはりきって頑張っていきたいと思います。

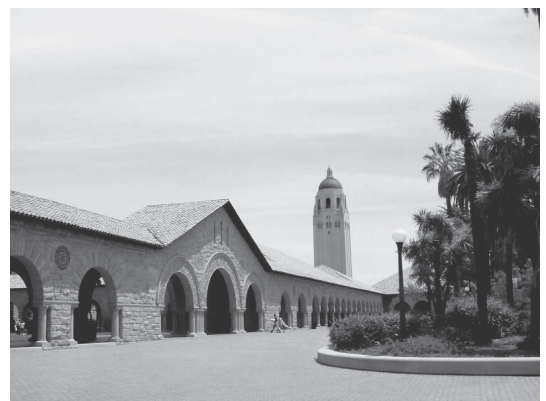
東京都立大学・理学研究科  
身体運動科学専攻

北 一郎

今回、東京都老人総合研究所、運動・自律機能関連研究グループの内田さえ先生より「Afternoon Teaのコーナーに留学中のお話を書いてみては」ということで推薦を受けました。このコーナーに書かれている先生方のとても興味深い内容に一時は躊躇したのですが、このコーナーの趣旨にあります「自由気ままに」を頼りに(そのほかのことについてはこの際みなかったことにして)書かせていただくことにしました。

私は昨年、Visiting Facultyとしてカリフォルニア州スタンフォード大学に留学しました。私にとって海外留学は就職した頃からの夢であり、周りの先生方の留学体験談をききながら、いつか自分も行ってみたくてずっと思っていました。先輩の先生方からは異口同音に「なるべく若いうちに留学した方がいいよ」といわれ続け、そうこうしているうちに15年ほどが経過し、すでに若くなくなってしまった(?)時ようやくチャンスが訪れました。なぜ、留学したかったのかときかされると即答に困ってしまうのですが、もちろん自分の研究を発展させるために最先端の環境に自分の身をおき、研究のための手技や考え方をできる限り吸収できればと考えていました。しかし、私の場合、それに加えて、とにかく海外で生活してみたかった、異文化に触れたかった、実感したかったということがあったと思います(こんなことをいうと多くの方々にお叱りをうけそうですが)。そして、その目的を果たすチャンスが不意に訪れたのでした。

スタンフォード大学では、ナルコレプシーセンターのE. Mignot教授(現米国睡眠学会会長)およびS. Nishino博士らの研究グループに受け入れていただくことができました。ここでは睡眠に関する問題について(特にナルコレプシー)、分子生物学、生化学、生理学、薬理学、行動学、さらには臨床医学など多角的に研究が行われており、それぞれの領域を専門とするポスドクやビジティングスカラーたちがアメリカ国内だけでなく世界中から集まり、独自のアプローチで実験を行っていました。ですので、ラボミーティングなどでは共通のテーマに対していろいろな角度からディスカッションが行われ、私などはそれだけでトクをしたような気分になってしまいました。また、スタンフォード大学にはナルコレプシー犬のコロニーがあり、1999年にはナルコレプシーの原因について画期的な研究成果がこの研究グループから



発表されたことをご存じの方も多いと思います。さて私とはといえば、このような歴史的発見に携わったわけではなく、この発見に貢献したドーベルマンたちに仲良くしてもらいながら、従来より行っていたあくびの研究をもとに睡眠・覚醒のメカニズムについて、私にとっては夢のような研究環境の中でいろいろな観点からの助言や情報を得ながら研究する機会を得ました。またあくびのメカニズムに伴う penile erection についても検討を始めることになりました。この行動は、睡眠中にも見られる現象で非常に興味深いものです。なぜあくびと同じメカニズムで発現するのかはなぞです

が、少しでもひもとけたらと思い、現在も継続して研究しています。この疑問について興味・関心、あるいは何かアイデアがありましたら、ご連絡いただければうれしく思います。

ところで留学の目的、成果は達成できたのか？これについては研究面、生活面ともにいろいろ苦労はありましたが、若くない私でも得たものは非常に多かったと思います。少なくともカリフォルニアが、「海に向こうの遠い国」から「海をはさんだお隣の街」と思えるようになったことが大きな収穫でした。

慶應義塾大学医学部 生物学教室

長井 孝紀

## Neherを前にしての 恥ずかしい思い

大学院の研究テーマ以来、もっぱら味覚を中心とした感覚系を研究対象としています。日本味と旬学会会長の大阪大学、山本隆先生からバトンタッチしました。生理学会に入会したのは東京大学の動物学博士課程の時です。もう四半世紀前のことになりましたが、日生誌に初めて寄稿します。大学院修了後は帝京大学医学部生理学講座に職を得、3年前から慶應の医学部にて生物学教育を担当しています。少し昔を振り返ってみたいと思います。

味覚というと、最近味のリセプターが次々とクローニングされ、分子生物学が盛んですが1970年代には、苦味や甘味などいわゆる味の質に対しては特定の受容体は存在しない、などという考えもあって、どのような研究手法を用いるのがよいのかはっきりしない時代でした。今年のノーベル医学生理学賞はNMRによる神経活動部位の可視化という、臨床的価値も高い革新的研究に与えられました。その前の革新的技術はいうまでもなく、Neher-Sakmannによる patch 電極でした。80年代の生理学会では種々の細胞からの記

録報告であふれていました。この技術は感覚器の分野では網膜の細胞で早々と成果が挙がりましたが、味覚の分野では通常のガラス微小電極で味細胞の興奮性を調べた論文がScience (1983)に掲載される、と言った状況でした。私は次は patch 電極だ、その手法を身に付けたいと思いました。1984年に味覚の研究という名目で米国ミシガン大学へ留学の機会に恵まれましたが、そこでの研究手法は違いました。そこで85年になってからコロラド大学の医学部に移り、聴覚の受容細胞、有毛細胞で whole-cell 記録を経験しました。翌86年に帝京大学に戻ってからは、当然、味細胞で whole-cell をと考えました。当時は酵素処理で遊離した細胞を得て、記録するのが常套手段でしたので、Nomarski 付きの倒立顕微鏡、そして精度の良いマニピュレータが必需品でした。しかし、それらは私の実験テーブルにはありませんでした。そこで科研費を申請し、ここでは書けないプロセスを経てようやく一般Cを取得しました。当時、申請限度額は500万円でしたが、実際は7掛けできましたし、単年度で備品に使える額の制限があるので、結局、必需品は買えませんでした。もたもたしているうちに、1988年にドイツのグループがカエルの味細胞から whole-cell 記録を成

功させNatureに発表したのです。私の意欲は急速に萎えてしまいました。そのような状況にありながらこの手法の創始者であるNeherと会う機会にめぐまれたのです。多分、88年秋だと思うのですが、米国での学会出席のあとコロラド大学に立ち寄ったらNeherがいたのです。3年前まで有毛細胞からwhole-cell currentを記録していた実験室の横の廊下で、かつての同僚がNeherを紹介してくれました。目の前にあのNeherがいるということで何時なく緊張し、何を話したか全く覚えていません。彼は容量性電流測定による分泌顆粒の開口放出につて分かり易い講演をしてくれました。講演後のレセプションでは、彼は若い

大学院生やポストドクと気さくに歓談していましたが、私は腰が引けてその中に入っていけませんでした。私はこのような機会は積極的に利用する性質ですし、周りの参加者多くのは旧知で遠慮は要らないにもかかわらずです。patch電極記録をやろうと意気込んでいたのに変節してしまい、研究者として恥ずかしかったのです。生理学者なら実験装置を自作してでもやるべきところ、器械がそろわないからやめたなど、理由になりません。今は、幸いなことに研究計画、機器の購入に問題はなくなったのですが、patch電極は手付かずのままです。