

# AFTERNOON TEA

京都大学医学研究科細胞機能制御学（生理学）

松岡 達

佐賀大学生理学教室，柳（石原）圭子さんから、引き継ぎました。

Na/Ca 交換蛋白の研究をしています。大学院生の時からの研究テーマですが、未だに分からないことが多く、私にとっては phantom の様な存在です。最近になり、心不全の心臓で Na/Ca 交換蛋白の発現量及び活性が著明に変化することが知られるようになってからは、友人の一人は、Na/Ca 交換を phantom Menace (Phantom = 幻、目に見えない、亡霊； Menace = 脅威、威嚇) だと、比喩しています (Goldhaber JI. Circ Res. 1999 **85** (11): 982-4). スター・ウォーズのファンの方はご存知でしょうが、エピソードIの副題「The Phantom Menace」に掛けた比喩です（映画では、後にシスの暗黒卿ダース・ベイダーとなる幼いアナキン・スカイウォーカーのことを示唆していると思われます）。本当に「脅威」かどうかは、盛んに研究されているところですが、私にとっておもしろいテーマであることに変わりありません。

心筋細胞における Na/Ca 交換の役割をもっと詳しく定量的に知りたい、さらにはより広く心筋細胞の仕組みを知りたいとの欲張った (?) 興味から、最近ではミトコンドリアの Na/Ca 交換、エネルギー代謝に手を広げています。特に力を入れているのはコンピュータを用いた、心筋細胞の in silico バーチャルモデル (Kyoto model と我々は呼んでいます) の作成です。活動電位、細胞内イオン濃度変化のシミュレータとしては Luo-Rudy モデルが有名ですが、我々の目指すのは、より広範な心筋細胞機能のシミュレータです。現在まで

に、細胞収縮、ミトコンドリア酸化的リン酸化を組み込んだ ATP に依存する in silico 心筋細胞ができあがりました。現在は解糖系、TCA 回路等を含むエネルギー代謝のより詳細なモデル化、 $\beta$  受容体シグナル伝達系のモデル化等に力を注いでいます。実験では、細胞機能の一面を見ているに過ぎません。in silico バーチャルモデルを作成したことで、実験データをもとに、実心筋細胞で起こっている現象を具体的に推測することが可能となります。phantom が少しずつ real になってきた感じがします。

しかしながら、コンピューターシミュレーションも、実験と同じように限界があります。分からない部分が多いからです。シミュレーションから得られる作業仮説 (予測) は実験的に検証する必要があります。また、逆に実験データのシミュレーションによる検証も必要だと思います。まさに、in vivo と in silico、その両方が必要です。生理学雑誌に最近掲載された二つのご意見 (2003年65巻9号、梶谷文彦先生巻頭言「システム生理学の推進：フィジオーム」；2004年66巻1号、菅弘之先生 OPINION「統合生理学、システム生理学、フィジオームの重要性」) には勇気づけられます。実際には、顕微鏡下の細胞を観察しながら、キーボードを叩きプログラムをコーディングするような仕事がずっと続いています。近い将来に仕事を系統的にまとめたいと願っています。スター・ウォーズのように break するとうれしいのですが…。次回は、慈恵医大の大内さんにバトンタッチします。

旭川医科大学の柏柳先生よりバトンを引き継ぎまして、このコーナーに寄稿させていただきます。柏柳先生には、私が大学院時代からご指導いただいております。

学生時代は生物物理や神経生化学をかじり、就職後は制癌剤、抗ウイルス剤などの創薬研究を経て、現在は電気生理的手法を用いたイオンチャネルの機能解析や薬物作用の検討を行っております。やはり企業人のためか、ここで「研究」と書くことやニュアンスが異なり、「検討」が近いように感じます（もっとも「検定」までは行かないでほしいです）。

電気生理については'93-'94の間、群馬大学医学部第二生理学教室（当時）の小澤教授の下で勉強できる機会を得ました。ラット海馬神経細胞やアフリカツメガエル卵母細胞を実験に用いて、美しい電流トレースがオシロスコープに描かれることに厳粛な感じさせました。この中で、もっとも印象深かった実験は、卵母細胞に発現させたNMDA受容体における単一チャネル電流の記録です。イオンチャネル分子の動きを（電気信号に変換されているとはいえ）リアルタイムに見たり、また、全細胞電流のようなアナログな応答が単一電流のような量子化されたものに分解できることを実際に体験できたことは、これまでの実験生活の中で最もドキドキした期間でした。ちょっとアブナイヒトと思われるかもしれませんが、「神」に一歩近づいたと感じたものです。

私の部署は、ゲノム機能解析室という看板を掲げており、ゲノム情報を基に薬の標的となる新規分子や新規機能を探し出すのがミッションです。

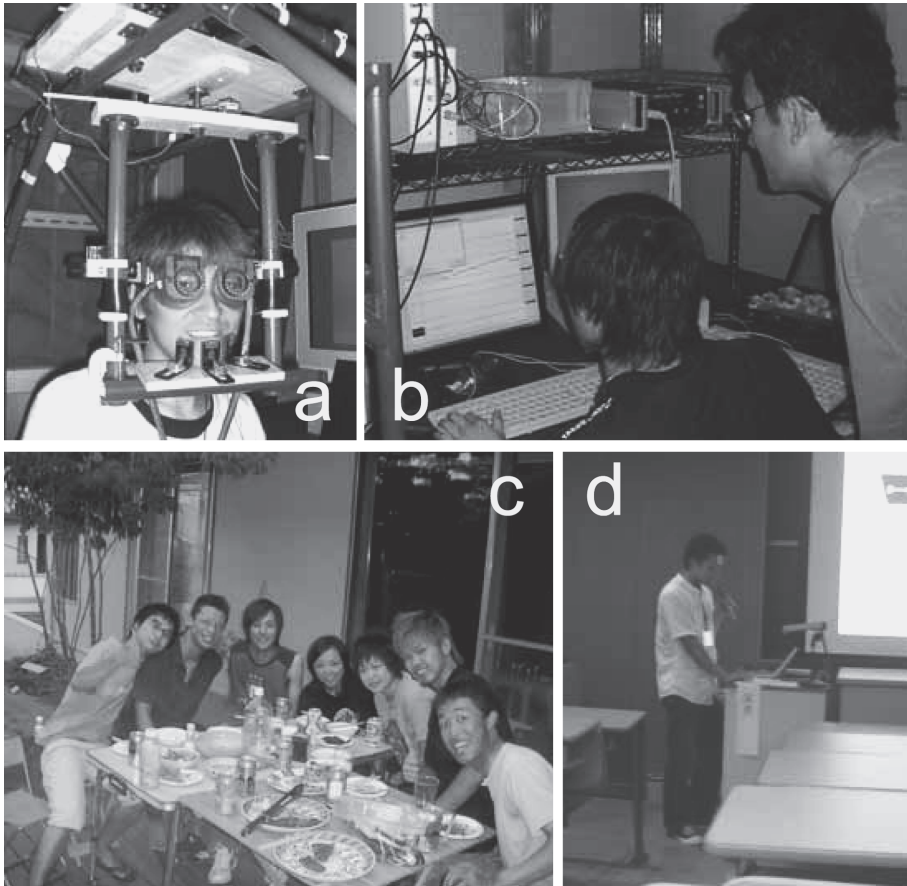
ゲノム配列が明らかになっても、タンパク質、組織そして生体レベルでの機能解明には多くの時間と手間が必要とされ、これを短縮するためのブレークスルーはまだ無いようです。電気生理関連ではオートパッチや蛍光膜電位測定をツールとして期待していますが、今のところ、一部のルーティンワークへの適応に限定されます。短期的な業績が求められる傾向が強くなってきている中、実験のスループットが極めて悪い電気生理には不利な状況です。会議が続くと実験時間さえ取れなくなってきます。データアップの期限に間に合いません、気分はブルー。こんなときは、「単一電流はキレイだよなあ、電気生理も良いところあるんだぜ」と暫し窓の外を眺めて気分転換です。

さて、私の勤務先は、茨城県つくば市の科学万博跡地にあります。つくば市の中心部は、大学、研究機関の移転、万博開催などを機に道路や区画が整備されたため、キレイでデッカイ町になっています（人工的で嫌いという方もいますが）。「石を投げると博士に当たる」などと言われ、高校生も理科系希望者が多い土地柄です。このつくば市のトピックスといえば、最近開通した「オタクエクスプレス」こと「つくばエクスプレス」です。この電車、田園地帯を爆走し（高速でトンネルに突入するため耳が痛い）、車内で高速LANの実証実験も予定されています。構想20年、工期11年を要した事業とのこと、大したものですよ。一方、つくばに来て12年になる私の業績は…いまひとつ。やはり実験しなくてはなりません。「もっとデータを」そして何より「もっとドキドキしたい」と思うこの頃です。

つくば産業技術総合研究所の小高泰さんからバトンを受けました。小高さんとは6年前、私のアメリカ留学先のボスが主催したハワイの学会で知り合いました。話をしてみると、研究の興味も近く（頭部直線運動中の眼球運動）、年齢も同じ、出身も関西と言うことですっかり意気投合し、それ以来、仕事のみならず家族ぐるみの付き合いをさせていただいています（私が小高宅に押しかけ、ご馳走になってばかりなのですが）。堅苦しいこと抜きの間柄なので、ここでも小高先生ではなく

小高さんと呼ばせてもらいます。

アメリカ留学の後半は次の職探しに苦心していました。ちょうど小高さんと知り合ったその学会で、小高さんのボスである河野憲二先生から、「山下勝幸先生が奈良医大の生理学の教授になったのは知っている？」と声をかけられ、それがきっかけで8年ぶりに母校の奈良医大に戻り、現在、生理学第一講座で前庭研究を続けています。学会を手伝うのでタダでハワイに行けるぞと、軽い気持ちで参加した学会でしたが、思いがけず私の人



写真

- a : (自慢の) 手作り実験装置      b : 動体視力の実験風景 (右が私)  
c : 基礎配属の打ち上げパーティ      d : 学生の学会発表風景

生を左右するターニングポイントになりました。

ここ数年は、ヒトを対象とした研究に力を入れています。いくつか理由があるのですが、そのひとつはまず被験者に困らないということです。前庭感覚を中心に、視覚、体性感覚をテーマとした実験は学部学生にとっても興味深いようで、生理学実習、基礎配属、ボランティア、アルバイト、他大学の卒論研究といろいろな形で絶えず学生が参加してくれます。特にスポーツとの接点が多く、弓道、ラグビー、柔道、野球などを対象とした実験も進行中です。最近では、3年生を対象とした4週間にわたる基礎配属があったのですが、動体視力をテーマとした実験を提案したところ、定員オーバーの体育会系6人（バスケ3人、野球、テニス、合気道各1人）が志願してくれました。1週目はホームセンターの往復と大工道具を使っての頭部固定装置や回転装置の工作、第2、3週は連日朝から夕方まで動体視力のトレーニングと頭部眼球運動の測定、最終週はデータ解析・結果の議論とかなりハードなスケジュールでした。学生も、自分自身の動体視力を高めて競技力をアップさせようというモチベーションがあり、後半は相

当疲れた様子でしたが、スタミナドリンクを飲みながらもよく頑張ってくれました。この原稿を書いている翌日が近畿生理学談話会で、2人の学生がその成果を発表することになっています。先ほど発表練習会があり、学生が「緊張してきたー」と言っていました。私も自分の発表より緊張しそうです。

近年、医学部学生の生理学離れが懸念されています。学生たちと話をすると、生理学は理解もなので勉強しにくく（暗記物の方が勉強しやすい）、研究テーマや実験装置もあまり馴染みがないため内容がイメージしにくいという理由で、敷居が高いと感じているようです。今回の基礎配属では、学生が自分でこのテーマを選び、自分で実験装置を作ることにより、少しは生理学に親しみを持ってくれたのではないかと考えています。幸い面白いデータが出たこともあり、今度はこの結果を論文として世に出し、所詮、学生実験だと思っている(?)学生たちを驚かせてやろうかと企んでいます。

次は、会うたびにエネルギーをくれる、いつも元気な京大の稲場直子さんにバトンを渡します。