

AFTERNOON TEA

産業医科大学・医・第一生理学

上田 陽一

光れ、バゾプレッシンニューロン！

平成15年5月31日、私達の教室にとって記念すべき日になりました。バゾプレッシンニューロンが光った瞬間でした。私はその日、蛍光顕微鏡下で、eGFPの鮮やかな緑色の蛍光を観察していました。

eGFPはオワンクラゲから発見された発光タンパク（Green Fluorescent Protein：GFP）の改変タンパクです。現在、生命科学研究分野で広く使われています。

第一生理学教室では、山下博初代教授（現九州栄養福祉大学教授）のもと、22年の長きにわたり、バゾプレッシン、オキシトシンという下垂体後葉ホルモンを産生する神経分泌ニューロンの研究が展開されました。私は、平成12年11月1日より山下教授の後任として本教室を担当することになりました。本教室を引き継いだ者として、この分野を何とかしてさらに発展させたいと考えました。社運をかけて（すこしオーバーですが、教室の命運をかけて）“バゾプレッシンニューロンに光を！”をスローガンとしてこのプロジェクトに取り組みました。これは私達のプロジェクトXです。バゾプレッシン遺伝子にeGFP遺伝子をつないで卵子に注入、トランスジェニックラットを作成するというものです。本教室でのこれまでに蓄積されたデータのほとんどはラットを用いています。ですから、遺伝子改変に汎用されているマウスではなく、どうしてもラットで作成したいと思いました。発生工学のシロウトがやろうというの

ですから今考えるとなんて無謀な計画だったのだろうと思います。しかし、ここがサイエンスのおもしろいところです。優れた共同研究者と、幸運にも恵まれ、とうとうバゾプレッシンニューロンが光り輝きました。これを見た瞬間の飛び上がらんばかりの嬉しさを味わえたことは本当に研究者名利に尽きます。よく調べてみると、視床下部室傍核、視索上核、視交叉上核というバゾプレッシンニューロンが存在する神経核のニューロンが、そして下垂体へ投射している軸索の通過する正中隆起がみごとに光っています。

その夜、助手の藤原さんと祝杯をあげ、帰宅につきました。夜も更けており自宅では家内と子供は熟睡していました。家内を揺り起こし、“実験がうまくいった、うまくいった。”と言ってはしゃいでいたら、抑揚のない声で“そう、よかったね、じゃ、おやすみ。”と寝そうになるので、“どんな実験か聞いてくれないの？”と言ったら”聞いても分らないから・・・でもよかったね、じゃ、おやすみ。”と言って本当に寝てしまいました。こちらは、興奮さめやらずあれこれとこれからの実験に思いを巡らし明け方まで寝つけませんでした。

さて、バゾプレッシン-eGFP遺伝子トランスジェニックラット作成の成功は、本教室のプロジェクトXの第一歩です。これから、光るバゾプレッシンニューロンを用いた研究を展開していきたいと考え、わくわくしている今日この頃です。

昨今の生物学のめまぐるしい発展により、従来から明確な定義がなかった生理学という言葉の意味するものがますます人によって異なっているのではないかと。生化学、分子生物学を主体とした研究室に身を置きながら「生理学的実験」に没頭してきた私にとっては、生理学とは生化学、分子生物学と対置することにおいて明確な概念になっている。私たちの研究室に共存する両者の違いを説明するのに、生理学実験は狩猟民族的で、生化学実験は農耕民族的という比喩がうまくあてはまると考えている。DNAを切つてつないで、発現させたタンパク質の構造を議論し、細胞内シグナルの網目の一部を切断しその効果を電気泳動パターンで確認する。こうした分子生物学的研究の日常は、様々な実験をプロトコルに従って、時にはいくつもの実験を同時に走らせながら切れ目なく研究を進めていくことで埋まっている。場所を共有している私たち生理学グループの日常はといえば、朝の脳切片作成に始まり、午後の実験、すなわち細胞にパッチクランプをして刺激し記録をとる、細胞が途中でだめになればまた次の細胞、のくり返し。研究者の1日だけを取り上げれば、両者とも忙しく立ち働いており外見上同じように見えるが、長い目で見ると大きな違いがある。分子生物学的研究では一つの実験が何日もの作業で構成されることが多く、毎日必ずながしかの研究上の変化（前進）がある。DNAの構築のステップを予定通り進めた、翌日のウェスタンブロットのために組織を分画した、等々。これに対し生理学的研究は1日が実験の単位で、統計的に満足な結果が得られるまで、毎日同じ実験を繰り返すことになる。生理学実験では1日丸坊主で終わる

ことも多く、そんな日は研究室に来なくてもよかったと思いつつながら疲れて帰ることになる。ならば生理学実験は単調でつまらないか、というとその反対で、実験が困難であるほど、目指す結果が得られたときの高揚感は格別でそれまでの苦労は忘れてしまう。この、生化学的（分子生物学的）実験は毎日着実に一步一步目標に向けて進めてゆき、生理学的実験は獲物を得るために何日も食わずに粘るところがそれぞれ農耕民族的であり、狩猟民族的である所以であるが、さらにこの比喩を際立たせているのが、実験対象が活着しているか否かという違いである。核酸やタンパク質の構造や挙動を念頭に置き、静止した組織像や電気泳動パターンでことが運んでゆく分子生物学に対し、生理学実験は常に活着している動物や細胞を相手にしている。興奮性細胞が膜電位をダイナミックに変えるのをオシロスコープの管面に眺め、音に変換して耳からもスパイクの様子を聴き、細胞の体調に実験の出来不出来が左右される。この静的な分子生物学実験と動的な生理学実験のイメージも農耕・狩猟のイメージに重なる。生理学を含めて生物学はいまや分子生物学のことばを基盤に構築し直されているし、分子生物学的手法は生理学実験の一部としてどんどん取り込まれているので、両者の境界は見えにくくなっているが、研究の日常にはそうした違いが存在すると考えている。しかしながら、遺伝子の改変、組織への発現、遺伝子の発現定量からはてはノックアウトマウスの作製まで、生理学実験を行うために必要な下準備としての分子生物学的実験に費やす労力は年々増加している。半農半漁（猟）の意識に切り替えざるを得なくなる日が近い予感がある。

医学部の生理学講座を担当させていただくようになって2年半が過ぎました。研究室の立ち上げと法人化に向けた種々の会議に追われながらも学部学生、医科学修士課程学生の講義・実習をなんとかこなしてきた、と言った感じです。「生理学」とはどのような学問かについて考える余裕のなかったこれまでですが、ヒトゲノム計画がほぼ終了してポストゲノムの研究方向が議論され、大学内ではカリキュラムの大幅な変更が討議されており、生理学者の1人として生理学の今後を真剣に考えてみなければ思うこの頃です。若い学生が分子生物学に走り生理学を志す学生が減ったと嘆かれてから何年も経ちます。ゲノムが全部わかって生理学がなければ機能はわからない、と大きなことを言っていましたが、ポストゲノムの時代、生理学の重要性が益々高まっていることは事実です。私自身は、分子生物学、生化学的な実験や動物の行動解析もある程度含めたプロジェクトを進めていることから分子と機能の解析を1つの研究室でなんと遂行することができますが、生理学的な実験を決してone of the assaysにしてはならないと考えています。そのためには、生理学者が分子生物学、生化学、発酵工学の領域にどんどん進

んでいってトータルな研究のイニシアチブをとるくらいの意気込みが必要ではないでしょうか。さらに、そのような生理学がキーの学問領域であるというとらえ方を医学教育の中で進めていく必要があるのではないのでしょうか。私は、三重大学の早期医学教育の中の医学概論の1コマで、イオンチャンネルという分子の異常から細胞の機能異常、ひいては固体の病態が引き起こされることを学生に説明しています。こうしたとらえ方は決して生理学に限ったことではありませんが、広く生理学教育の中で進めていく必要はあります。機能学としてどの領域にも関係するが故に学問分類上その存在が薄れてしまいがちな生理学を、逆に特異的な構造の理解・薬効理解・病態理解等全てに関わる学問として医学の中心に据えることが可能だと考えています。この春、解剖学会の年会に参加させていただく機会に恵まれ、解剖学会では複数のシンポジウムで教育について広く深く討議されていることを知りました。そうした試みを生理学会でも進めることが大切かもしれないと思いました。若輩の勝手な意見ですが、「Afternoon Tea」という場なら許していただけるかと思って述べさせていただきました。