

膜, cyclic AMP, Ca^{2+} に魅せられて —私のアミラーゼ分泌研究メモから

元 北海道大学歯学部生理学教室 吉村 啓一

はじめに

1967年から1970年までのほぼ3年、私は褐色脂肪組織のスライスでノルエピネフリン、セロトニン、高 K^+ などの脂肪分解作用の研究に取り組んだ。細胞内のcyclic AMP (cAMP) や Ca^{2+} の変化の測定は、まだ夢でしかなかった時代、私が考えたことは「細胞外液の環境が細胞膜の酵素アデニレートサイクラーゼの反応性に影響するのではないか?」ということだった。私は最初褐色脂肪組織の還流を考えた。まだ日本の研究環境がひどく貧しかった時代、その実験に必要なポンプなどの器具などですらまだあまりにも高価、そんな希望を口にだすことすら出来なかった。せいぜい実行できたことはスライスでエピネフリンやセロトニンの脂肪分解作用がメジウムの K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} などの変化によりいかに影響されるかであった。その試みの過程でセロトニンや高 K^+ に脂肪分解作用があること、その効果が外液の Ca^{2+} に依存することを見つけた。Rasmussenの論文:cAMP, Ca^{2+} , 膜(1968年)[1]に強く影響されていた私は、これらの現象が脂肪細胞の膜での現象としか思えなかった。しかし最終的な結論は、スライスに残存する交感神経末端にセロトニンや高 K^+ が作用し、カルシウム依存性に分泌されるノルエピネフリンの効果だった。高 K^+ が神経末端から外液の Ca^{2+} 依存性に伝達物質を分泌することは、KatzやDouglasらがすでに報告していた。大学院の最後の年からほぼ3年間の私の努力は、自然科学の発展に何らの寄与もしなかった。私にとってはショックだったが、その失敗からおそらく沢山のことを学んだ。また殆ど自己流、試行錯誤でやっ

と身につけた生化学的実験の方法や技術、それはほんの初歩的またあたりまえのことにすぎなかったが、大筋ではそれほど大きく間違っていないというある種の自信だった。

研究の道を志した最初のほぼ十年間、決して瑣細とはいえない失敗を、ここで述べたことに加え、少なくともあと2度程経験した。今ふりかえって、当時の私が所属していた教室の守備範囲以外のことを試みた結果だったのか?これらの失敗から心に決めたことは、実験の対象を細胞レベルでの反応を中心に取り組むことだった。これらの失敗の度に、己のふがいなさにも自己嫌悪し、打ちひしがれていた。そんな私を支えたのは“この道よりわれをいかす道なし。この道を歩む”という有島武郎の言葉だった。そんなときいつも心で口ずさんだのは“こころざしをはたして、いつの日にか帰らん”という歌の一節だった。3年前、偶然開いた猪木正文さんの『物理学入門』[2]で、ニールス・ボーアの言葉“エキスパートとは、起こりうる可能性がある、すべての失敗を経験した人である”に出会った(この言葉は私達を勇気づけてくれます…。研究者は失敗によってのみ成長していくのです)という著者の注釈があった。この言葉にもっと若い時(私が失敗を繰り返していた時)出会っていたらどんなに救われたか?!

1976年からほぼ十年、耳下腺の切片でアミラーゼ分泌の変化、それとcyclic AMP (cAMP) やAdenylate cyclase 活性との関係に取り組んだ。ホルモンがいかなるメカニズムで作用するのかという疑問から研究者の道を選び、ホルモンの作用のメッセンジャー、cAMPに出会い、その分野の研究にあこ

がれて既に10年以上の歳月が過ぎていた。cAMPの測定に最低限必要な器具類を一応どうにかそろえた。さらにA-kinaseやA-kinase inhibitorなどの試薬の調整の準備に取りかかっていたとき、それらの試薬がSigmaで発売されたことを知った。やっとcAMPの変化とその脱感作の結果を論文にしたのは、それからほぼ4年後、1980年だった[3]。いつのまにか時代は遊離細胞の使用があたりまえとなり、又細胞内Caの測定の進歩は目覚ましかつた。私も遊離細胞への転換を考え、その試みをしていた。しかし自己流で試みたアミラーゼ分泌の結果は、誰もが普通に行っていたにもかかわらず、得られた結果にはいま一つ自信がもてなかった。

私が研究の世界に足を踏み入れた昭和60年代の初め、ある雑誌に生化学者の江上不二夫が一文を寄せ、その中に「ひとに見えない山をみつけたら、ほくは早く登りたい そんな山があるかしらひとにも見える山に登るなら、ほくはゆっくり登りたい おもわぬ花や小石があるだろう たのしみながら登りたい」という詩を載せていた。私はこの詩を実験室の壁に張り、いつも眺めていた。私が歩んだ研究の道はまさにこの詩の後半の部分、誰にもみえる山をゆっくり登ったにすぎなかった。私にはそんな道しか歩めなかったのかもしれない。大学紛争が華やかだった頃、私は全共闘系(?)の数人の学生と議論したことがある。彼等は「犬猫的な研究」という表現で、研究という名でなされている欺瞞性を指摘し、批判していた。私は「どんな研究でも“マネ”からはじまること、でも誠実に実験を積み重ねることで、誰もが気づかない現象に出会える、それが多くの研究者の心ではないか?」と反論した記憶がある。当時私が取り組んでいたのは上に述べた研究だった。もう10年くらい前、北大獣医学部の石川さんと話した折、この詩を示し、私が心を打たれていたことを話した。彼はすぐそれと同じ内容が寺田寅彦の随筆にあると話された[4]。私は大学生の頃、寺田寅彦の随筆“科学者とあたま”に出会っていた。石川さんは若くしてそれがわかる感受性を既にそなえておられた。石川さんは私が行って

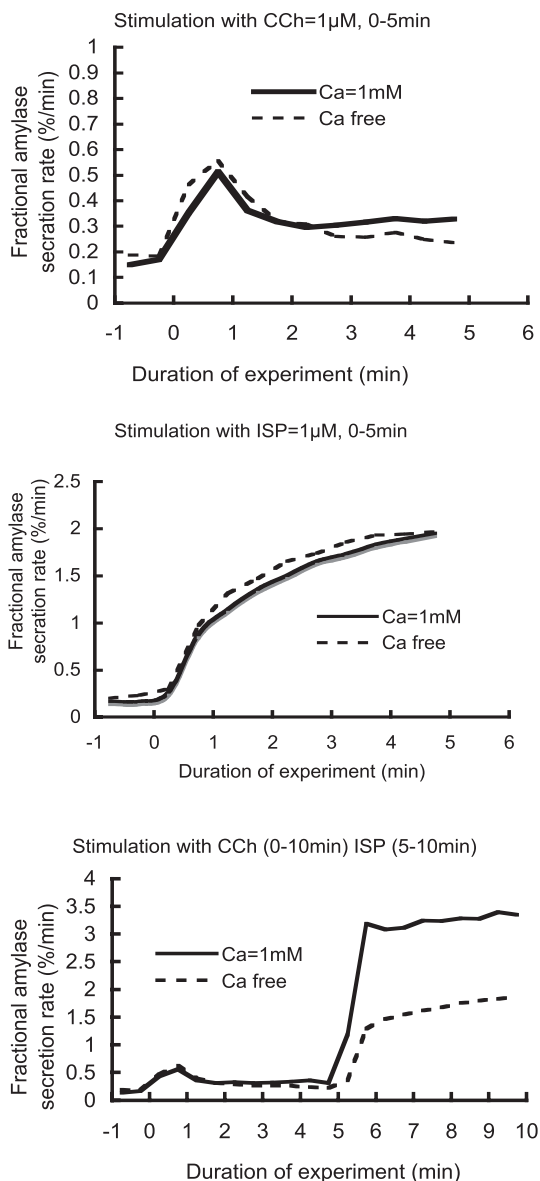


図1. ラット耳下腺遊離腺房細胞のアミラーゼ分泌経過。還流液にCa²⁺が1mM含まれる場合(実線)とCa²⁺が含まれない場合(破線)。縦軸はアミラーゼ分泌速度で、コントロール還流時に試料に存在したアミラーゼの何%が1分間に分泌されたかを示した。上パネル:カルバコール(CCh)のみの刺激。中パネル:イソプロテレノール(ISP)のみの刺激。カルバコールとイソプロテレノールの混合刺激。

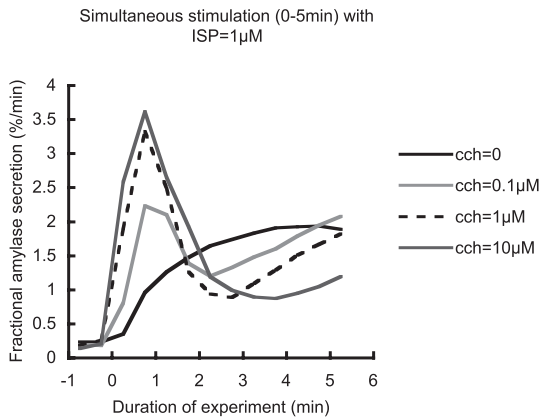


図2. カルバコール (CCh) とイソプロテレノール (ISP) の混合刺激によるアミラーゼ分泌反応. イソプロテレノール濃度を固定し, カルバコール濃度を变化させた時の初期反応 (Initial Peak) と持続期反応 (Plateau) の用量依存関係が異なる. 詳細は文献 11 を参照.

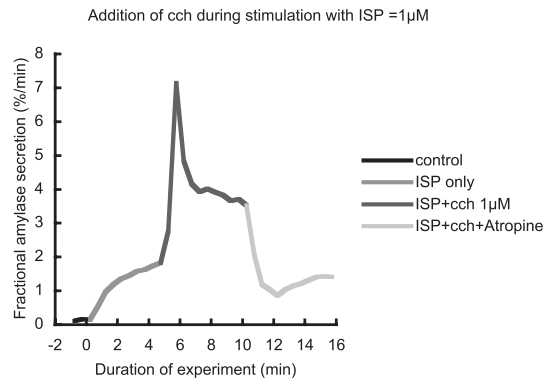


図3. イソプロテレノール (ISP) 持続刺激中にカルバコール (CCh) で短期間刺激を行った際のアミラーゼ分泌時間経過. 10分以降はムスカリン受容体をブロックした. アミラーゼ分泌反応は一過性にイソプロテレノール単独の反応より低レベルになるが, その後回復傾向に向った. 詳細は文献 11 を参照.

いた還流系を“only one”と表現し, 唾液腺の K^+ の動きの研究に私の手法をすぐ取り入れて下さった.

還流によるアミラーゼ分泌の研究

1989年の終わりから2002年の初めまで, 耳下腺細胞を小さなカラムで還流し, アミラーゼ分泌の解析を行った [5]. 細胞内 Ca^{2+} 測定の進歩はそれこそ目まぐるしいという感じだった. しかしアミラーゼ分泌と cAMP や Ca^{2+} との関係をきちんと解析するには, cAMP や Ca^{2+} ばかりではなく, 分泌の時間変化もきちんと解析する必要性を感じていた. そのためにはバッチ法での結果はあまりにも心もとなかった. 耳下腺スライスの還流は1970年なかば, Harper らが試みてはいた [6]. 彼等は還流唾液腺からの流出液を途中で澱粉と混合し, 最終的な生成物からアミラーゼ活性の自動的測定を試みていた. 彼等の論文を読んでも, その実験系をどのように組み立てたのか分からなかった. またその結果も私に特別な印象を与えなかった. 私に唯一可能だと思えた方法は最も平凡なこと, 還流唾液腺細胞から集めた分画, そのすべてのアミラーゼ活性を個別に測定することだった.

しかしカラムで集められ沢山の試料という煩雑さがまず頭に浮かび, 自ら踏み切る決心には至れないうちにいた.

1988年, 京都で内分泌の国際会議があり, その際, James Putney Jr が特別講演に招かれ, 耳下腺 Ca^{2+} 変化を話された. 講演が終り会場から出てこられた Putney に, 私は次のような質問をした. “コリン作動薬のアミラーゼ分泌はイソプロテレノールに比べ, はるかに弱い. Ca^{2+} 増加効果は速く発現し, その効果は, たとえ一時的としても, かなり顕著である. あなたが話されたコリン作動薬による細胞内 Ca の変化とアミラーゼ分泌効果の関係をどのようにお考えか?” と. 彼の答えは明快だった. “コリン作動薬のアミラーゼ分泌効果の時間変化をバッチ法で調べたとき, 初期の数分間その分泌速度が多少高いことを示唆する報告がある” と. 私は Putney とこんな会話をかわしてすぐ, 耳下腺遊離細胞の還流を決意した.

還流を始めて分かったことは, あらかじめ頭の中で想像していたほど測定に手間はかからなかった. カラムから流出する試料, そのほとんどがそのまま希釈せず測定できたことではバッチ法よりむしろ楽だった. はじめて還流を試みた日, 私が

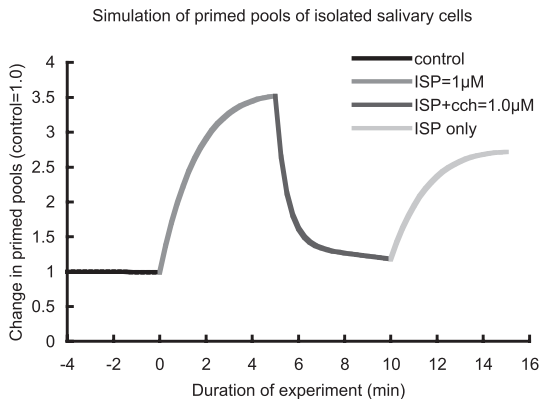


図4. アミラーゼ放出経過の測定値を元に、アミラーゼ放出準備状態 (primed pools) になっている分泌顆粒の増減を simulate した結果. イソプロテレノール持続刺激による細胞内 cAMP 濃度増加にともない, primed pool のサイズが3-4倍に大きくなった. カルバコールを加えると細胞内 Ca 濃度が増加し開口分泌が促進されると同時に primed pool への移行も増加する. CAMP はこの二つの Ca 作用を促進する効果がある. 詳細は 文献 11 を参照.

目にした Carbachol (carbamylcholine ; Cch) のアミラーゼ分泌効果の結果は驚きとしかいえなかった. Cch のアミラーゼ分泌効果は二相性, 即ち還流開始後一分以内の顕著なピークと (後になって, 初期の時間変化を細かく追跡した結果では [7] Cch 刺激開始後 10 秒以内にピークを示した) それに続く低いが, しかし明らかな持続性プラトーからなり, またそのピークの大きさはイソプロテレノール (Isop) の最大効果にほぼ匹敵した [5]. Cch のアミラーゼの分泌の時間経過は細胞内 Ca^{2+} の変化と驚く程よく類似していた. Isop のアミラーゼ分泌促進効果はゆっくりと発現し, 約5分でピークとなり, その効果は Isop が存在するかぎり持続した. 一方 cAMP の変化は Isop 添加後ほぼ2分で最大となり, 以後減少した. このように cAMP の時間変化は分泌とは必ずしも平行しなかった. 刺激をしない時 (リングル緩衝液のみを流した時) 分泌が殆どみられないのも驚きといえた. スライスや遊離細胞のバッチ法での実験では, 組織を新しいメジウムに移し 15 分インキュベートするだけで, 組織がもつ全アミラーゼの約 5%

が分泌され, Isop の刺激はその大きさをせいぜい三倍程に増加するだけだった.

還流で得られたアミラーゼ分泌の測定結果は, 測定の時点で組織中に含まれる全アミラーゼの何%が単位時間当たりに分泌されるかで表していた. それにもかかわらずその結果が意味すること, 例えば還流で得られた結果が分泌の速度 (時間あたりの分泌量) であること, それがバッチ法のデータを微分したものですら, 理解はおぼろげだった. はっきりと認識したのは, かなり後になってのこと, Neher らの膜容量 (Capacitance) の微分が開口分泌の示標である [8] などの論文に出会った後のことだった. 私は科学における数学の威力を教えられた. 少なくとも初歩的な数学や物理学を, その基本に帰って, きちんと学ぶことの必要性を改めて考えるきっかけだった.

私を驚かせたもう一つのことは Cch と Isop を組み合わせでみられるアミラーゼ分泌の増強があまりにもあざやかなことだった [9-11]. その反応の時間変化のパターンが示唆したことは, cAMP と Ca^{2+} の間の相乗効果は主に, cAMP が Ca^{2+} のアミラーゼ分泌効果の修飾によるだった (Ca^{2+} 系と cAMP 系の間でアミラーゼ分泌が増強することはバッチ法でも得られてはいた [12]). しかしその増強の程度は非常に少なく, またそのメカニズムも分からなかった). cAMP と Ca^{2+} とのあいだの増強のメカニズムを明確に示唆した例が他にあるのだろうか? 種々の異なる系で, 例えば他の種の耳下腺のアミラーゼ分泌, 或は顎下腺でのムチンの分泌, 或は他の蛋白ホルモンなどの分泌について, この両者の相互作用を還流系できちんと解析し, 比較生理学的 (?) に考察することで, 全く思いもつかない新たな展望が開けるのではないだろうか?

還流系がさらに示したことは cAMP が Ca^{2+} 効果 (Cch の作用) をその最大効果と親和性, そのいずれも顕著に高めることだった. Cch は二相性のアミラーゼ分泌 (initial peak と sustained phase) を示すが, cAMP はその二つの相をいずれも増強した. この場合 initial peak の増強は, その親和性を増加する程度 (約 50 倍) において, sus-

tained peak のそれ (約 10 倍) より明らかに顕著であった。このことは initial peak と sustained phase では増強のメカニズムが異なることを示唆する [11]。cAMP が Ca^{2+} の効果に対する親和性を顕著に高めることは、アミラーゼ分泌に際し細胞内の Ca^{2+} 濃度をあまり増加する必要がない点で、生理学的には非常に重要ではないだろうか？ なお cAMP は Cch の Ca^{2+} 増加効果は増強しなかった。

予め還流液の Ca^{+} を除去したとき、Cch と Isop の組み合わせで得られたアミラーゼの分泌のパターンも、最初は私の目を疑わせるに充分だった。Isop のアミラーゼ分泌効果は還流液の Ca^{+} を除去ではほとんど影響されない。しかし 5 分間の Isop 刺激に続いて Cch の連続刺激を加えた時、最初の、速いしかも一時的な大きなピークに次いで、アミラーゼ分泌速度は Isop 単独の効果よりはるかに小さくなった。このような結果も私にはあらかじめ予想できなかった。この実験に際して、私の気がついたもう一つのことは、一度減少したアミラーゼの分泌速度が時間の経過とともに再びゆっくりと増加し、isop 単独の効果へと徐々に回復することだった。私はこのデータの意味をすぐには理解できず、これらのデータは 3 年程伏せたままだった。

Isop での連続刺激開始と同時に、あるいは Isop 刺激開始後、種々の時間に Cch のパルス刺激 (1 min) を加えると、アミラーゼ分泌の速度は最初急激に起こる大きなピークに次いで急激に減少し、その値は Isop 単独添加で得られた値よりはるかに低いレベルとなり、その後再び Isop 単独の効果のレベルにゆっくりと回復した [11]。このデータと上に述べた Ca 除去の結果を二段階モデル (分泌顆粒と細胞膜の融合と顆粒の破裂) できちんと説明することは難しかった。これらのデータおよび私がすでに報告していたデータなども含め、耳下腺アミラーゼの分泌のメカニズムを、数学的にきちんと解析したのが日大松戸の吉垣さんだった [11]。私は科学における数学とコンピュータの威力を教えられた。この出来事は私が定年で、心のゆとりが出来たら改めて数学を少しでも勉強して

みようという気持ちを起こさせたきっかけの一つとなった。しかし、もう一つの重要な因子、コンピュータを使いこなすことは、私にとって今でも遠い世界である。

還流の実験で最も苦心したこと、それは耳下腺の細胞の調整後、その日予定したすべての還流をいかにすばやく終えるかだった。安静時 (刺激を加えないとき) のアミラーゼ分泌は遊離細胞を作ってから時間の経過で、徐々にではあったが明らかに増加し、アゴニストに対するアミラーゼ分泌の反応は多少低下がみだった。そのどちらも確実に防ぐことは出来なかった (それに反して Ca^{2+} の反応性は時間が経っても変わらなかった)。二つ以上の条件の比較をする場合、私に出来たことは、せいぜい還流を始める順序を変えることしかなかった。仏像には沢山の手を持ったものがある。“私にも沢山の手があって、その日必要とする還流の全てを、同時に始められたらどんなに良いだろう”，還流しながらいつもそう考えていた。

還流の実験から学んだこと

私は耳下腺の還流の仕事始めてから定年までのほぼ 10 年少々、耳下腺の還流によるアミラーゼ分泌の解析にすべてをかけた。私の能力では「この研究に全力をつくす以外なにか新しいことが出来そうもない」がおそらく正直な気持ちだった。『ついに無能無芸にして只此一筋に繋る』という芭蕉の有名な言葉を時々思い浮かべながら、「この仕事をどこまできちんとまとめることが出来るか」それが私に課せられた責務だと思った。

それにしても、10 年以上もかけて私はこの程度の仕事しか出来なかった。この時代、もし私が多少でも自分を慰めることが出来たとすれば、私が用いていた方法でアミラーゼ分泌のパターンを観察していたのは、私が世界で唯一人だったことである。還流実験が私に示してくれた種々の分泌パターン、それを見ている時の私は自然現象の不思議さ、美しさに魅せられていたとかしか表現できない。『実験家は全て現象から直接学ばなければならない。自然はいつも貴重なことをおしえる』と語ったジョリオ・キュリーの言葉が意味すること

を、いつも実感させられていた日々だった[13].

還流を初めて試み、その衝撃的としかいえない体験で始まった約10年の歳月、それは私の40年近い研究生活で最も楽しい、そして充実した時間であった。還流の条件を少し変えたとき、“今度はどんな思いもよらないデータと出会えるだろう”そんなことを夢見ながら、分光光度計の目盛りをいつも睨んでいた。今日得られた結果から、次はどんな実験をデザインにしよう、それが日々考える唯一のことだった。あたらしい文献を、少なくとも実験のアイデア求めるため、読むことはほとんどなくなった。

私が試みた耳下腺の還流は、もし山登りに例えるなら、おそらく誰もが知っていた、しかしあえて足を踏み入れる程の魅力は感じられないルートにすぎない。私にもその実験を始めるには多少のためらいはあった。しかしあえて踏み込んだのは研究費がいつも乏しかったという制約でのおかげだったのかもしれない。その結果誰にも気づかないことに出会えた。耳下腺 cAMP の変化を調べていた過程で、その反応に時間の因子が重要なことを教えられた[14, 15]。その感じははっきりと意識したものではなかったとしても、心の底にあったことが還流を取り入れた動機の一つだったとも思う。「14世紀のアルハンブラ宮殿のモザイクのパターンには結晶学者が今世紀になって発見した32の対称性、そのすべてが表現されている。ムーア人の芸術家は偶像の描写をコーランで禁じられていた。その制約がこのような創造に駆りたてた。制約というものは創造への飛躍のために、しばしば本質的な役をする」とジャドソンは『科学と創造』の中で述べている [16].

私は大学に入ってから山登り、というより山歩きを始め、それ以来一度も途絶えることなく今日まではほぼそと続いた。私が目指し、また実際に歩いた山のすべては、ほんの初歩的、だれもがいける山に過ぎなかった。私の周囲の意欲的な山の仲間には、ヒマラヤの未踏峰や未知の秘境に夢を馳せ、いつかそんな世界を目指すことにあこがれていた人も沢山いた。私の体力、技術、運動神経そして精神力など、そのどの一つをとってもそん

な世界は夢ですらありえなかった。そんな仲間仲間囲まれながら、将来は研究者として歩みたい、それが私の唯一の希望だった。私の山歩きは平凡に過ぎなかったが、山はたどるルート、季節、そして山に向き合ったときの心によって、必ずしも同じでない。私が研究者の道を歩みはじめたころ、江上さんの詩に感じ、それが私の心を支え続けたのも、私のそんな山歩きのイメージとどこか重なっていた。しかし還流実験にただひたすら取り組んでやっと分かったことは、研究の世界でなにか新しいことに会うためには、なにか他人とは異なるアプローチを取り入れる、そのことの重要さだった。平凡としかいえない私が、誰にも見えなかった何かに出会えたのは、誰もが知っていた、しかし誰もが敢えて試みようとはしなかったことに取り組んだ結果だった。

私の研究生活がまだかけ出しの頃 Rasmussen の論文 (1968) に出会い、その論文が問いかけた疑問—Cyclic AMP, Ca^{2+} , 膜の関係—それを知りたいという夢を抱いた。還流を始めてからの年月はただひたすらそのことを考え、その研究に全てを打ち込んだ。結果として、その関係のほんの一部を、見せてもらえた。生理研の村上さん、日大松戸の杉谷さんや吉垣さん、北里の瀬川さん (故人) など、私よりはるかに若くそして優秀な数人の方々が、こんな私をおりに触れて励まし、またそれぞれの立場で種々の協力をして下さった。その方々は、今でも折にふれ私を励まし、元気づけ、そして諫めて下さっている。私に出来るただ一つのことは、心の中で感謝することだった。最期の学会発表となった、ニュージーランドでの生理学会でのこと、私のセッションの座長はパッチクランプの発見でノーベル賞を受けた Dr. Neher だった。おかげで私はデータを前に、超世界的な学者とかなり長い時間 (私が長かったと感じただけかもしれないが) 対等に討議するという幸せな、楽しい時間をもつ幸運に恵まれた。今考えて残念だった唯一のこと、それはカメラをもってなかったためそのシーンが残っていないこと。別れ際、彼が差し出した手は大きく、温かだった。

耳下腺細胞の還流の過程で教えられたもう一つ

のこと、これもごく最近気づいたが、還流系を用いたことは時間軸を加えてアミラーゼ分泌を解析したことである。言葉を換えると、次元を一つ高めて眺めたことになる。その結果アミラーゼ分泌をより高い視野から眺めることができ、“バッチ法”では認識出来なかった現象を、誰にでもはっきりみえるようにできた。私がこんなことに気づいたのは、ある晴れた日、有珠山の520m地点まで上がり、有珠の町とその海岸線の複雑な地形を一人眺めていた。有珠全体の地形が初めて良くわかり、次元を高めてみることの大切さを教えられた(私が次元などという言葉で考えることが出来たのは、丁度その頃初歩的な数学の勉強で、2次元の世界に住んでいる人が急に3次元の世界に遭遇したら、などという話を多少勉強したことによると思う)。こんな経験から“見る”ということの大切さ又その難しさに気づき、またそのことを考えるきっかけともなった。

岩田義一の『偉大な数学者達』に19世紀の初め、楯岡関数論の建設に際してのアーベルとヤコビの間に繰り広げられた、激しい競走が書かれていた。ヤコビが疲れを知らぬエネルギーを持って、あらゆる障害を乗り越えて進むとき、アーベルはいとやすやすと飛行をつづけ、より一般的な目標に向かった。ルジャンドルはアーベルの絶筆、加法定理を「青銅よりも久しきにたえる記念碑」と讃えた[17]。ポアンカレの本『数学者と詩人』には、アーベルは常に自己を高い見地に置くことに慣れていたとあった[18]。私が岩田氏の本に初めて出会ったのは丁度50年前、大学の入学試験が終わってすぐのこと、こんな世界があることを初めて教えられ、感激したことは忘れられない。

生理学研究所の村上政隆さんが解剖学者 Stensen を記念した唾液腺シンポジウムを、2006年岡崎で主催された。研究の世界から離れてほぼ5年、まさに今浦島としかいえない私だったが、村上さんの好意で出席させていただいた。私の興味の中心は開口分泌におけるCaとcAMPの役割、細胞内におけるこの二つの系の協調メカニズム、それがいかなる発展をとげたのか?ということ。また私のように還流を試みている人が誰かいるだ

ろうか?という期待も少しはあった。しかし私のこれまでのテーマと連携しそうな発表はなく、私の手法を継続してくれる研究者もいなかった。もし私がまだ現役だったとしたら、なんらの新しい発展の方向性も見いだせず、といて方向転換もできず、ただ悩み、苦しみ続けていたかも知れない、そう思って自分を慰めた。

研究の世界で私が辿った道を振り返って、もしたった一言で表わすとしたら、“私にとっての不思議を求めた”としか表現できない。もう10年程前のこと。私は佐治晴雄さんの本『ゆらぎの不思議』[19]で金子みすずの詩“ふしぎ”に出会った。「私は不思議でたまらない だれにきいても わらってて あたりまえだということに」私がこの詩に出会ったとき、最初に思ったこと、それは、この“不思議”を感じとれる感覚、その感覚にどこまでこだわり続けられるか、それも研究者として大切な資質の一つではないかという思いだった。彼女はすばらしい詩人であったばかりではなく、科学者としての大切な心も備えていた。ところで最近、寺田寅彦の“科学者とあたま”を開き、この詩と全く同じ内容が書かれているのに気がついた。「科学者であるためには頭が良くなくてはならない。それと同時に普通の頭が悪い人よりもっともの分りの悪い田舎もの、“朴念人”でなければならない」とあった。私が詩の世界の魅力に初めて気づいたのが金子みすずの詩だった。そんな出会いが私をBronowskiの本『Science and Human Values』[20]に導き、William Blake, Yeats, などの詩に出会った。詩人の感性の素晴らしさは、私などがこの年になってやっと気づいたことを、若くして?既にそなえていることである。そういえばイスラムの詩人、ルバイヤートも中世を代表する数学者だった[21]。科学者がそのような感性を養うためには、いったいなにが必要なのだろうか?

私の研究生活はまだかけ出しの頃、上司の批判としてしばしば耳にしたことは「吉村君は重箱の底ばかり突ついている」だった。そのころの私はいつも一生懸命に考え、試行錯誤を繰り返し、私なりに努力して研究に取り組んでいるつもりだった。そんな批判が意味することが何なのか、私に

は全く分からなかった。ではいかに研究を進めるべきか、それについての示唆もまずなかった。今振り返ったとき“重箱の底ばかりつついている”という批判はおそらく当たっていた。何故なら研究のテーマを選ぶにあたり、現に利用できる設備の範囲内で可能なこと、また研究の経費をいかにかけないかをまず頭にうかべた。おそらく私の発想はあまりにも小さすぎた。そんななかでいつも心していたこと、それはできるだけ正確なデータを得ること、そのデータに基づいていかに研究をすすめるか、それがおそらく唯一考えたことだった。その姿勢の重要性を私にはっきりと気づかせて下さったのが、以下で述べる H.T. Narahara 先生との出会いだった。

未来への祈りをこめて

1964年4月1日、生理学教室の正式な一員となった日の朝、有村先生が“君は私と一緒に仕事をする気はありませんか”と尋ねられた。その6か月程前のこと、ホルモンがいかなるメカニズムで作用するかを調べたいと思い、生理学教室を訪れた。そこで有村先生に初めて出会い、先生の率直さ、研究に対するひたむきさに魅せられ、その場でこの教室を選んだのだった。そのとき先生が貸して下さったのが Harris 著の『Neural Control of Pituitary Gland.』だった。私はその本を感激して読んだ。生物学も単なる事実の羅列でなく、観察と実験それに基づいて論理的に進められる学問であることをその本から初めて教えられた。従って、先生の言葉に直ちに“よろしく御願います。”と答えることに躊躇することは全くなかった。まさか先生がすぐアメリカに永住されるとはその時思いもしなかった。それに続く有村先生の言葉、「実験室は研究をするための所です。今日からの君は、少なくとも私が教室にいる間は、机の前に座る自由はありません」だった。先生に教えるを受けたのは僅か約7か月だった。先生が身をもって教えて下さったのは“研究とは99%の汗である”だった。私が還流を試みた影には、おそらく研究者としてのかけ出しの時代に、先生がしっかりとしみ込ませて下さったその教えがあった。

最近手に入れた『The Divine Proportion』[22]を開いた。その序文で“*No inspiration without perspiration*”に出会った。但し、数学者の汗は、難しい問題を解くための必要不可欠な知的な集中、一つの問題を夜も昼も絶えず考え続けることだった。この点では同じ汗でも有村先生から教えられた汗(?)の対極にある。私も研究や講義などで基礎的な知識の乏しいことに気づき、心して努力を試みた。しかし結局は身にはつかなかった。最近『Galileo's Finger』(P. Atkins)[22]などを読み、不勉強だったことを改めて反省させられている次第である。このことを考えるきっかけとしては良い本の一つだと思う。ところで上の英語を日本語にすると“汗をかくことなしには、ひらめきはうまれない”である。この英語が非常に類似していることから考えると、インスピレーションと汗のもっと深い関連、意味があることを示唆しているのだろうか？

私は1971年、Albany(N.Y.)で一年間Narahara先生の指導を受けた。私は先生から(生)化学的な実験的研究に必要な基礎を初めて教えられた。その教えには、私が手に入れた範囲の本では出会えなかった、そして自力ではおそらく身につけられなかったことが沢山あった。その数々の教えの中で私の心の底に最も深く刻み付けられたこと「実験記録とはあなたが書いたものを、いつの日か誰かが見て、あなたが行った実験を確実に再現できなければならない」だった。あるとき、先生がいつも繰り返し教えられていたこの意味を体験し、私を感嘆させた出来事があった。私が彼の研究室で研修をはじめた頃、シアリルラクトースの精製を依頼された。先生はその方法が書かれた簡単な文献と一緒に、以前同じことを試みた時の分厚い実験記録のファイルを、是を参考にしなさいと手渡された(今振り返ったとき、このようにきちんと書かれた実験記録を眼にしたことは一度もない。その記録のたとえ一部であってもなぜコピーしなかったのか?)。私は彼の記録ノートを頼りに精製に取り組んだ。その精製が殆ど終わり、カラムで集めた試料を沈澱させ、アルコールとエーテルで洗い、乾燥の過程で、二週間程かけて

集めた試料を飛散させてしまった。翌朝、恐る恐る先生にその結果を報告した。その時、御自身で書かれた記録ファイルを拵げながら先生おっしゃられた言葉、それは“今回の失敗はあなたのミスではない。私の記録の不十分さが原因だった。”それは、私にとって決して忘れることが出来ない、衝撃的としかたえな体験だった。もし、私がこんなミスを日本でおかしたとしたら、私の研究能力、注意力(?)などがいかに不足しているかを指摘され、おそらくただ嘆き、絶望感を抱くだけだったに違いない。

帰国してからの私は実験のときにはいつも Narahara 先生の教えを思いだし、正確な実験記録を書くことに心したつもりだった。しかし退職時、すっかり色あせ、ほこりにまみれた古い実験記録を目にし、先生の教えがまだ身につけていなかったことを思い知らされた。ことわざに“鉄は熱いうちに打て”とか“三つ子の魂百まで”がある。私が Narahara 先生に教えを受けたのは、研究生生活を始めてすでに7年の歳月が過ぎていた。その間に自己流の試行錯誤の結果、しっかりと身にしみこんだ垢は、結局まだ落ちきれていなかった？若い研究者が研究を始めるに際し、必要とする基本的なことがしっかりと身につけられるように、きちんとしたトレーニングをすること、それがいかに重要かをあえて強調せずにはいられない。こんなことを痛切に感じざるを得ないのは、私が医学部という名目は大学であっても、ある意味の“専門学校の職業教育”しか受ける機会がなかったためなのか？この問題は若かった私がいつも悩んでいたことだった。

Narahara 先生が取り組み始めておられたのは、インスリン作用が、細胞のトリプシン処理で消失することから、インスリンの受容体はシアル酸を含む糖蛋白と考え、この蛋白を指標にインスリン受容体解析する試みだった。丁度そのころアフィニティクロマトを用いてインスリン受容体を純化したとの報告がなされた。しかし、Narahara 先生はご自身が始められた研究を少しも迷うことなく続けておられた。研究に対する先生の姿勢は当時の私にはかなり理解しにくいことだった。ある日

先生と私のやりとりを横で聞いていた一人の大学院生が、後で一枚のマンガを示してくれた。そのマンガには上司が弟子を激しく叱っている場面が描かれ、その説明として“*As a post-doctoral fellow, you must obey your supervisor, completely.*”(この英語、多少記憶があやしい)とあった。それを見せてもらっても、当時の私にはそのマンガの意味がよく理解できなかった。

耳下腺細胞の還流実験に取り組んでやっと気がついたこと、それは研究に際して大切なことの一つは“誰もが行ってない方法を試みる”は先に書いた。Dr. Narahara の研究の姿勢はまたまさしくその心であった。そのことに“はっとした”という感じで気がついたのは、ごく最近だった。先生は蛙の筋でぶどう糖の取込みを長らく研究されていた。おそらく先生はその仕事の発展として、シアル酸を指標にしてインスリンの受容体を解析する道を選ばれた、その方針を誠実に、そしてきちんと続けることによって、いつの日か“誰にも見えない山に出会える”、そのことはおそらく先生の確信となっていた。Narahara 先生の教えを受ける以前の私が教えられたことは、一生懸命に実験をし、結果を得、それをいかに早く論文として発表することだった。Narahara 先生の基本的姿勢は実験をするときの慎重さは勿論であるが、結果を論文として発表するときにはさらに慎重でなければならなかった。先生は論文の数も少なかったと思う。科学を真に進歩させるためには正確なデータを積み重ねることに加え、得られた結果に対しての誠実さもまた必須の条件である。この精神は先にあげた湯浅年子さんの本でピエール・キュリーの言葉“研究者が結果に対して自信がないときには何度も再検討しなければならないし、ときには論文の発表を中止する勇気がなければならない”が紹介されていた。すでに発表されたデータを否定した論文を出すことは難しい。

私はこの5年程、私なりに初歩的な数学や物理などに少しでも取り組もうと試みた。この文でも少しふれたが、「必要な基礎的な力が欠けている」と自覚したことが一つの動機であった。また数学の世界は“ピタゴラスの定理や素数は無限にある”

などのようにあたかも“永遠の生命を保っている”(?)ように見える(それに反し私が歩んだ生理学の世界では、たとえ40年前の最新技術や知識であったとしても、今では誰も顧みることさえしないものに満ちている)。また数学は紙と鉛筆、あとは定規、コンパス、はさみなどがあれば、いつでもまたどこでもそれなりの“実験(?)”を楽しめる世界でもある。ガリレオの言葉“科学という書物は数学の言葉で書かれている。従って科学を理解するには数学を学ばなければならない”という言葉の意味が少しは分かったと感じるのも、そんな勉強に取り組んだ結果だった。

数学の世界にはギリシャ時代から知られ、その意味は誰にでもわかる問題でありながら、まだ答えが見つけられない問題が沢山ある。最も有名なその種の未解決問題はフェルマーの最終定理だったが、それが解決されたのは10年ほど前だった。つい最近ポアンカレ予想も解かれたが、その問題がなにを意味するかさえ私には理解が難しい。私が夢見たcAMPとCa²⁺の関係も、誰でもが心の中に秘めている、しかし今はそれを攻撃する糸口が見つけられない、その意味では数学上の未解決問題と類似の仲間属するのかも知れない。cAMPは今から丁度50年前(1957年)、Sutherlandらにより発見された。こんな文を書きながらふとこんな“縁”の不思議さにまで思いを馳せた。

この数年、新しい論文を読むことは殆どない。たまにNatureなどを開いて気が付くこと、それは引用されている文献の殆どがこの5年以内のものであること。私が還流実験を始めてから、その結果が意味することを、自分の頭できちんと理解できるまで、10年以上の歳月が必要だった。その期間私は全力でこの仕事に打ち込んでいた。私の頭の回転があまりにも鈍かった結果なのか? この文で私が書いたことの内容の一部は、最後の論文を書いた5年前の時点でさえ、まだはっきりとは認識できてはいなかった。

素粒子の研究でノーベル賞を受けたワインバーグが科学を志す人のために“Four Golden Lessons”という題でエッセイを書いていた[24]。その四つ目の教えに“科学の歴史を学びなさい”が

あった。“もしあなたが素粒子物理学の分野で働いているとして、直ちに役に立つ何かをしているという満足はおそらくは感じられない。しかし、あなたの仕事が歴史の一部であることを知り、大きな満足を得られる”とありました。初めてこの文を読んだ時、その意味が良くわからなかった。数日後、まさしく偶然にハイゼンベルクの『部分と全体』を開いた。そこでは彼がまだ20才の頃、師であるゾンマーフェルトや友人達と交わした会話が書かれていた。その中で友人の母の言葉として“おそらく無名であった人々がデータを誠実に、正確に、そして全力をつくして積み重ねていたことが一人の天才を生み出すのにいかに重要か”という言葉が語られていた[25]。ワインバーグのエッセイの背後には『部分と全体』があったのではないか?

今、この文を書きながら私は昔テレビや映画などでみた生々しい戦場の光景をふと思い出した。同じような無名の戦士であったとしても、科学の世界の戦士であったことの幸せを感じざるを得ない。何故なら私の戦場は、まず第一に、たとえ多くの制約のもとだったとしてもその殆どは(有村先生の教えを受けた最初の7か月を除いて)自ら選んだ道であった。私がわがままだったと思うことがあったとしても、私が選んだ道は、今考えるとポアンカレの言葉「真理を探究するには、独立独歩であること、徹底的に独立独歩であることが不可欠である」[27]の精神を、それははっきりとした意識としてではなく、結果として求めていた結果だった? 有村先生も、そしてNarahara先生も、そんな私の性格を、とうに見抜かれておられたのか? 第二に、私のような仕事でも、いつの日か、新しい発展の方向性を導くきっかけとして、おそらくはっきりとした形ではないにしても、なんらかの寄与をする可能性は“ゼロではない”という点で。

長かった研究生活でしばしば悩まされたこと、それは私がどんなに注意して実験に取り組んでいるつもりでも、説明ができない反応にときに悩まされたことだった。研究生生活を長く続ける過程で、そんな出来事の起こる頻度は、徐々にではあるが、

明らかに少なくはなった。しかし完全になくなることはなかった。還流実験に取り組んでいたときにも、細胞の反応がなにか安定せず、しばらく悩まされたことがある。その原因が共同の動物実験室がマイコプラズマに感染されたことと分かってほっとさせられた。しかし理由がはっきりとはわからなかったこともある。そんな私をいつも励ましたのがキュリー夫人の次の言葉だった。すこし長いが引用する。

「実験室における偉大な科学者の生活というものは、多くの人が想像しているような、なまやさしい牧歌的なものではありません。それは物にたいする、周囲にたいする、特に自己にたいするねばりづよいたたかいです。偉大な発見というものは、すっかり武装したミネルヴァがジュピターの頭から生れでるのはちがって、学者の頭脳からすっかり完成されて飛びたすではありません。発見は前もって積み重ねられた苦しい努力の結実であります。みのりの多い多忙の日々の間に、なにをやってももうまくゆかない不安な日々がはいりこんできます。そういう日には研究対象そのものが敵対心をいだいているかとさえ思われます。こういうときこそ、じぶんの気の弱さや落胆と戦わなければならないのです。」—キュリー夫人“ピエル キュリー伝”[30] から。私が悩んだことの殆どは偉大なキュリー夫人のそれと比較など出来ることではおそらくない。しかし落ち込んだ時、この文章を何度思い浮かべ、力づけられたことだろう。

研究者として非常に大切なこと、それはいつでも、どこでもメモ用紙と鉛筆を必ず持参し、ふとなにかに気づいたとき、すぐメモをとる習慣を身につけることである。このことの重要性を始めて教えられたのは“From Neuron to Brain”に引用されていた Otto Loewi の夢のエピソードだった [26]。しかし若かった頃これを行なうことは決して易しくはなかった。この十年程そのためのノートを用意し、この習慣を守るべく心して努力をしている。記憶力がすっかり衰えたこともその習慣を不可欠としたことである。しかし、確実に行うことは今でも非常に難しい。もう間違いなく記憶

したと思い、すぐ書き留めることを怠り、おそらく永久に (?) 忘れてしまったことが、これまでに幾度あったことだろう? 極端な場合には、頭にふと浮かび、メモ用紙と鉛筆を取り出したとき、その内容を忘れてしまったことすらある。私がかぎりメモの重要性をはじめて述べたのはパソコンの次の言葉と思う。“頭のなかに瞬間的に通り過ぎて行く考えを書き留めるため常にメモを用意しておきなさい。求めもしないのに思い付いた考えほど貴重なものはなく、そういうことは二度と思い出せないからだ”(この文を何処で見つけたのだろうか?)。

文 献

1. Rasmussen H & Tenenhouse A: Cyclic adenosine monophosphate, Ca^{++} and membranes. Proc Natl Acad Sci USA **59**: 1364-1370, 1968
2. 猪木正文: 物理学入門, KAPPABOOK, 光文社, pp 293, 1963
3. Yoshimura K, et al: Jpn J Physiol **30**: 541-560, 1980
4. 寺田寅彦: 科学者とあたま, 寺田寅彦随筆集, 第4巻, 岩波文庫, pp 202, 1963「<前略>普通にいわれる常識的にわかりきったと思われることで、そうして、普通の意味でいわゆる頭の悪い人にでも容易にわかったと思われるような尋常茶飯事の中に、何かしら不可解な疑点を認めそうしてその闡明(せんめい)に苦吟するということが、単なる科学教育者にはとにかく、科学的研究に従事する者にはさらにいっそう重要必須なことである。この点で科学者は、普通の頭の悪い人よりも、もっともっと物わりの悪いのみ込みの悪い田舎者であり朴念仁でなければならない。<後略>」
5. Yoshimura K, et al: Jpn J Physiol **41**: 443-459, 1991
6. Harper JF, et al: Mol Pharmacol **14**: 1031-1045, 1978
7. Yoshimura K, et al: J Physiol **522**, 3: 403-416, 2000
8. Neher E, et al: Eur J Physiol **424**: 105-112, 1993
9. Yoshimura K, et al: Biochem Pharmacol **43**: 1031-1041, 1992
10. Yoshimura K, et al: Biochim Biophys Acta **1402**: 171-187, 1998
11. Yoshimura K, et al: Eur J Physiol **444**: 586-596, 2002
12. Yoshimura K, et al: Jpn J Physiol **34**: 655-667, 1984
13. 湯浅年子: パリ随想, みすず書房, pp 214, 1973
14. Yoshimura K, et al: Jpn J Physiol **35**: 765-781, 1985
15. Yoshimura K, et al: Jpn J Physiol **37**: 881-897, 1987
16. ジャドソン HF: 科学と創造, 培風館, pp 41, 1983
17. 岩田義一: 偉大な数学者達, 筑摩新書, 1955
18. ボアンカレ著, 科学者と詩人, 平林初之輔訳: 岩波文

- 庫, 1928
19. 佐治晴雄：ゆらぎの不思議, PHP 文庫, 1997
 20. Bronowski J: Science and human values, Harper & Row, New York, 1965
 21. オマルハイヤーム著, ルバイヤート, 小川亮作訳：岩波文庫, 1979
 22. Huntley HE: The Divine Proportion—A Study in Mathematical Beauty, Dover Pubns, pp 4, 1970
 23. Atkins P: Galileo's Finger, Oxford, 2003
 24. Weinberg S: Nature **426**: 369, 2003
 25. ハイゼンベルグ著, 部分と全体, 山崎和夫訳：みすず書房, pp 37, 1974
 26. Kuffler WS & Nicholls GJ, et al: From Neuron to Brain, Sinauer Associates, pp 147, 1976
 27. ボアンカレ著, 科学の価値, 吉田洋一訳：岩波文庫, pp 10, 1977
 28. Harris GW: Neural Control of Pituitary Gland, E Arnold, London, 1955
 29. 江上不二夫：生化学 **51**：409-419 参照. 1979
 30. キュリー夫人著, ピエル・キュリー伝, 渡辺 慧訳：白水社, pp 164, 1959