

第3回江橋節郎賞を受賞して

井上 和秀

九州大学大学院・薬学研究院・薬理学分野



私はこれまで神経伝達におけるアデノシン 3 リン酸 (ATP) 受容体の生理機能を神経薬理的に研究してきたが、最近痛み伝達におけるグリア細胞の役割と ATP 受容体の機能を特に興味深く思え、その研究に集中している。それらの業績が評価され、今回極めて光栄な本賞をいただいた。江橋節郎先生は私が学生の頃には既に我が国の碩学であり、雲の上の先生であった。留学したロンドン単科大学でも著名人であり、FRS のメンバーでもあられた。従って、そのような先生のお名前を冠した賞は私には遙か遠い存在であり、選考審査の俎上に載ることさえ憚られたが、強く推してくださる先生の説得をついに受け入れた。その理由は、推薦してくださるレベルに達したとすれば、これはひとえに、これまで私を信じて研究に協力してくださった若い皆さん、そしてその研究を様々な側面から支えてくださった多くの方々のお陰であることに、あらためて気づかされたからである。その方々の真摯な研究への努力は賞賛されるに値することは事実であり、いただける可能性があるならば、みんなを代表していただければいいと考えた。賞をいただけて、まずその方々へ深甚の感謝を表したい。さて、アデノシン 3 リン酸は細胞内においてはリン酸基供与体として細胞の生命活動には必須の分子であることが確立されていたことから、約 40 年ほど前にバーンシュトック先生により提唱された「細胞外において情報伝達をする」というアイデアは常軌を逸したものと受け止められた。長い苦節の時代を乗り越えて、1993 年の P2Y1 クローニング成功を契機として、一気に ATP 受容体研究がサイエンスとして認知されてきたのである。ATP 受容体は、ATP をアゴニストとするイオンチャネル型受容体 (P2X) ファミリーと、ATP 以外にも UTP などのヌクレオチドをアゴニストとする G タンパク質共役型受容体 (P2Y) ファミリーに大別され、それぞれ 7 種類 (P2X1~P2X7) および 8 種類 (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11~P2Y14) がこれまでに報告されている。ATP 受容体は、生体のどの部位にも何らかのサブタイプが発現しており、このような「発現の瀾漫性」は他の受容体では見られない特徴である。

国立衛生試験所 (現・国立医薬品食品衛生研究所) 薬理部にて私が ATP 受容体研究を始めたのは米国留学から帰国した翌年 1988 年からであった。米国から持ち帰ったラット褐色細胞腫由来 PC12 細胞を用いて、カテコールアミン (CA) 放出メカニズムを研究していた私は、偶然に、ATP を PC12 細胞にふりかけてみた。すると、これまで最大の反応を引き起こしていたニコチンの約 6 倍も大きな CA 放出

が引き起こされた。細胞外液の 3H ラベルした CA をシンチレーションカウンターで測定していたが、その数値が異常に高かったことに驚き、細胞が破裂したのではないかとさえ思ったものである。中澤憲一博士の協力を得て、ATP 刺激により同細胞から巨大な内向き電流が惹起されること、その反応には再現性があることもわかり、細胞は生きていて、生理的な反応である希望がわいてきた。そうして、ここから本格的な研究が極めて地味にスタートしたのである。その後、1994 年には、故植木昭和門下から小泉修一博士（現・山梨大学医学部薬理学教授）がグループに加わり、カルシウムイメージングの精密な技術で ATP 研究を発展させてくれた。また、このころからアストロサイトやミクログリアにも研究対象が広がっていった（国立精神神経センター高坂新一現所長のガイダンスによる）。痛み研究は、1995 年 2 つのグループが Nature に後根神経節（DRG）ニューロンに限局して発現する P2X3 を見出したときからである。米国留学から戻った上野伸哉博士（現・弘前大学医学部教授）が私のラボに参加し、DRG ニューロンを使って P2X2, P2X3 に関する電気生理の研究を開始した。そして、1998 年、津田誠博士が鈴木勉教授の下から私のグループに入り、痛みの行動薬理学的研究が本格的に開始された。こうして、1999 年に発見された神経障害性疼痛発症モデルの脊髓ミクログリアの異常な活性化と P2X4 過剰発現のデータは、様々な状況がうまく重なり、また様々なトラブルを来月には臨月で出産という重本由香里氏、また来月には卒業してしまう溝腰朗人君らのがんばりでなんとか乗り越え、2003 年に Nature 誌上に発表することができた。その後、2005 年、2007 年の Nature 論文はいずれも大変興味深く、それぞれの研究エピソードは語れば長くなる。2005 年より九州大学薬学研究院に移り研究を進めてきた。字数が少なくて多くのお世話になった方々、すばらしい成果を上げた若き研究協力者・学生たちを紹介できなくて残念であるが、最後に、私たちの研究成果を厳しく評価して下さった選考委員会の先生方のサイエンティストとしての実にフェアなご姿勢に敬意と感謝の意を表して、締めくくりたい。

(Kazuhide Inoue)

