

## 第 15 回江橋節郎賞を受賞して

林 康紀

京都大学大学院 医学研究科 システム神経薬理学分野



この度、第 15 回江橋節郎賞を受賞し、推薦、選考の労をお取りくださった先生方に感謝すると共に、これまでの錚々たる受賞者先生方の末席に加わり、身が引き締まる思いです。私のこれまでの研究は、一過性のカルシウムシグナルがいかにか長期的なシナプス伝達効率の変化に結びつくかというもので、江橋先生の一連のカルシウムイオンに関するご発見がなければ、なし得ないものでした。

私が薬理学を志したのは全くの偶然でした。右も左も分からない医学生の頃、基礎研究に触れてみたく、ゼミの先輩であった田代啓先生（現京都府立医大教授）にご相談したところ、ご紹介いただいたのが、当時京都大学医学部薬理学教室の三輪聡一先生（当時助手、後北海道大学教授、現豊岡公立病院院長）でした。そのまま大学院に進むことになり、退官間際の藤原原始先生にご挨拶に伺ったところ、顔をくしゃくしゃにして喜んでくださったのをよく覚えております。大学院では中西重忠先生（当時教授、現サントリー生物有機化学研究所所長）、成宮周先生（当時教授、現メディカルイノベーションセンター長）のご指導を受け「副嗅球シナプス伝達における代謝活性型グルタミン酸受容体、mGluR2 の役割」というテーマで研究を行い、当時同定されたばかりの mGluR サブグループ特異的な作用薬を同定し、それを用いて生体でサブグループに特異的な機能解析を行いました。これにあたっては、高橋智幸先生（当時生理学教室講師、現 OIST 教授）、大船泰史先生（サントリー生物有機化学研究所、後大阪市立大学教授）、島本啓子先生（サントリー生物有機化学研究所）に大変お世話になりました。その業績で 1998 年には日本薬理学会から学術奨励賞をいただき、京都での第 67 回年会（会頭：栗山欣彌先生）で発表の機会をいただきました。その 24 年後に江橋節郎賞を頂くこととなり、あらためて私を育ててくれた日本薬理学会には深く感謝を申し上げます。

大学院卒業後は、Cold Spring Harbor 研究所、マサチューセッツ工科大学、理化学研究所での研究生生活を経て、母校、京都大学医学部の薬理学教室に戻ってきました。大学院以来一貫してグルタミン酸性シナプス伝達の機能とその可塑性の分子機構に興味を持ってきました。私は特にグルタミン酸受容体がシナプス可塑性、中でも海馬長期増強現象（LTP）に伴い、いかなる変化を受けるかに興味を持ってきました。私は、LTP の誘導に伴い、AMPA 型グルタミン酸受容体がシナプスへ移行すること、またアクチンが急速に重合しシナプスを拡大させることを見出してきました。ここに深く関わるのが、カルシウムイオンです。LTP 誘導に伴いシナプス局所でカルシウムが上昇するのは、ほんの数秒に過ぎません。ところが、それが数十分から数時間にわたるシナプス伝達の向上を引き起こします。これがどのような分子メカニズムによって引き起こされているのかということが、LTP の発見爾来の疑問となっています。

グルタミン酸性シナプスに存在するタンパク質は生化学的解析や質量分析などから多数がわかっていますが、その中でも、旭川医科大学生化学教室の藤澤仁先生、山内卓先生（後徳島大学教授）らがトリプトファン水酸化酵素の活性化因子として発見されたカルシウム/カルモジュリンタンパク質キナーゼ II（CaMKII）は、一度活性化されると自己リン酸化によってその活性状態を維持することができることから記憶分子との役割が考えられてきました。しかし、CaMKII はリン酸化酵素としてはあまりにも多量に存在すること、またキナーゼ活性には必要ないと考えられる回転対称 12 量体構造を形成する

ことから、何かその他の機能があるのではないかと考えられてきました。我々は、CaMKIIの形状や、基質分子と安定した複合体を作る性質などから、液-液相分離を起こすのではないかと考えました。液-液相分離とは特定のタンパク質や核酸が水の中の油滴のように自発的に集合する現象で最近注目されています。我々は実際にこれを実証することに成功し、CaMKIIは基質分子とカルシウム依存的に液-液相分離を起こすことを実証し、それによりシナプス後部にタンパク質を集積させると考えています。AMPA型グルタミン酸受容体は間接的にこの機能によりシナプスに集積したものと考えられます。

グルタミン酸性シナプス伝達は中枢神経系で、電気回路で言えば電線に相当する重要なものですが、創薬標的として成功しているものは多くありません。私が医学部の学生だった1980年代に笹征史先生（当時助教授、後広島大学教授）が講義でグルタミン酸受容体に関して良い薬物が無いとおっしゃっていましたが、現在もさほど状況は変わっておりません。しかし、おそらく各種の神経伝達物質の中で、調節機構が最もよく研究されている伝達物質であるかと思えます。そのため創薬標的としての可能性は無限にあると思っています。

最後に私事になりますが、この受賞の方を今年で88歳になる父が聞いて大変喜んでくれました。父は整形外科医ですが、同門の高名な江橋先生のお名前は当然存じ上げており、息子がそのお名前を冠した賞を受賞したことは驚きであったようです。私としても良い親孝行ができたと思っています。

本賞の対象となった仕事は研究を始めて以来、多数の指導者や共同研究者の方々で行ったものです。ここではお名前を挙げることはできませんが、深く感謝申し上げます。

(Yasunori Hayashi)

