

## 研究余滴

法学部教授 新 関 輝 夫

福岡大学に赴任して40数年が経過した。光陰矢の如しとはよくいったものである。何事かの感慨なきにしもあらずといったところである。

赴任当時は大学紛争の嵐が全国を席卷し、静かな研究は望むべくもなかったが、福岡大学はまだ比較的落ち着いた環境にあり、その意味で「自由な」研究生活を楽しむことができた。さらに研究の対象であるフランス法の文献も思いの外揃っていたことも幸運であった。ただ、これらは野見山温先生や渡辺幸生先生が収集されたものであると思われるが、両先生は公法、国際法がご専門であり、私法分野のフランス法文献は充実しているとは言い難かった。いくつかの大学を除けば他の大学も似たような状態にあったといってよい。まだフランス実定法学の研究者が少なかったことにもよるものと思われる。従って上質の資料をいかに集めるかが研究の質をも左右しかねないといった今では考えられない研究環境にあった。そのため、伝手を頼って東京大学、早稲田大学や日本大学の図書を参考にさせていただいた。参考といってもコピーをとることはほとんど不可能で、冷暖房のない部屋でメモをとったり、フィルムで保管されている資料は暗室で辞書を引ながら読むということに終始した。しかし、この作業は学問をしているという緊張感があり、山口誓子の句境なども実感でき楽しくもあった。

民法解釈学を専攻する者にとって欠かすことができない資料の一つに法典調査会民法典議事速記録がある。これは各条文がどのような経緯で民法典の中に取り入れられることになったかを知ることができる第一級の史料でもある。紛失に備えて全国に数点保管されており、九州大学にも存在しているようである。極秘扱いになっているということもあってか、他の大学では閲覧が可能であったにもかかわらず、九州大学のものは見せてもらえなかった。もともと

九州大学は図書の公開に消極的で宝の山を前に何度臍を噛んだことか。図書館同士でコピーサービスが盛んに行われ、ネットで検索できる現況を思うとき今昔の感に堪えない。その議事速記録であるが、ある事が契機となって複写して製本されたものが売りに出された。早速それを購入していただいた。

フランス民法を専攻する者にとって必須の文献として、Fenet、Recueil complet des travaux préparatoires du Code civilがあり、これは日本の民法典議事速記録に匹敵するものであり、後年復刻版で入手することができた。

フランスの判例集もまだなく名古屋大学のものを利用した。ただ、確かDallozしかなくSireyやJCPなどは他大学のものを使わざるを得なかった。これらの判例集はその後全部図書館に入れていただき、九州で一番充実していると今でも自負している。

無過失責任の責任原理を研究する者にとってフランス法の無生物責任法理は魅力的である。この研究をするにあたって必読の文献のうちどうしても入手できないものが2点あった。Saleilles、Les accidents de travail et la responsabilité civile 1897とJosserand、De la responsabilité du fait des choses inanimées 1897である。この文献は日本でも存在することは知られていたがその内容が検討され紹介されたものはなかった。そこで勇躍パリ大学の図書館を訪ねたが、二冊とも紛失していて見るができなかった。どうしても必要な文献で失望は大きかった。次の日から古本屋通いが始まった。リュクサンブール公園の近くの一軒の古本屋で入手できるかもしれないが調査のため一週間ほど要するという朗報に接した。さして期待もせず待っていたところ取りに来るよという連絡が入った。この時ほどうれしいことはなかった。よほど喜んだらしくそれを見た実直そうな店員も一緒になって喜んでくれた。懐かしい思い出である。

他の古本屋での経験であるが、そこから大量の古書を購入しているある日本の大学の先生は地下室の倉庫へはフリーパスであるが、私はその先生と一緒にいる時以外はそこへは入れてもらえなかった。同じ本でも保存状態の悪いものを先に売りたいという思惑があり、上客でない私にはあまり保存状態のよくないものを売りつけようとしていたのである。商売の常道である。

これらの資料を基にして「フランス不法行為責任の研究」の小著をものにすることができた。

研究者にとって必須なのは資料やデータつまり情報とそれを使いこなすことができる能力（情報処理能力）である。このことは古今東西に共通する真実であると思われる。情報管理についていえば、少なくとも大学の図書館などで集めた資料でも広く公開されるべきであり、図書の電子化も含めてすでにその方向に進みつつあることは学問の発展にとって喜ばしいことである。

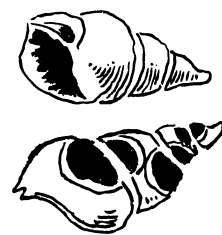
ただ、効率よく資料を収集し管理するために行政や各大学の経済的な負担も大きくなってきていることも事実である。近くに資料をおいて研究したいということも研究効率という点から理解できないこともないが、使われることの少ない膨大な資料を各大学の図書館が文字通り死蔵していることも周知のことである。そこで、誰でも利用できる資料館を設けてそこに資料を集中させるということもあっていいのではと思われるが、どうだろうか。図書の電子化が進めばこのような資料館などはまた不要の長物と化すことは確かなのであるが、個人で収集した貴重な資料でも今では大学の図書館では引き取らないと聞き、古書店でも市場性の薄いものには興味をもたないであろうから、いくら貴重であるといってもやがて散逸の運命にあるということになる。

大学のもつべき機能はいうまでもなく教育研究である。別の言い方をすれば、知識、文化、技術や技能などを創造、収集、蓄積し、それを広く伝播することである。いまや世界に誇れる我が国の中小企業のもつ技術なども失われつつあるというのではない。そのような技術や貴重な資料を保存するのも知識基盤社会を支えることが期待されている大学の社会的責任であるとすらいえるのではなかろうか。ある大学の貴重資料の一部を見せてもらう機会に恵まれた

が、現在国宝指定を受けているものも含まれているのには驚かされた。聞けば、その大学の卒業生が管理ができなくなったということで大学に寄贈したもののという。その資料が直接教育研究にいかに関与するかは定かではないが、それも大学の一つの役割なのではないかと思いたいのである。

誇れるほどの研究成果があるわけではないが、この40数年の研究生活はどうも資料との格闘に終始していたような気がする。資料の電子化によって研究の方法も変わってきたことは認めざるを得ないが、そのことによって研究の内容や質も変化していくことになるのであろうか。興味の尽きない点である。

振り返って思えば、私の研究生活は周囲の方々に支えられて成り立っていたものをつくづく実感する。お世話になった方々に心より御礼を申し上げたい。



## A T P 研究を振り返って

医学部教授 桂 木 猛

33年に及ぶ私の福岡大学での教員生活を終えるに当り、これまで行って来た研究について反省も込めて少々振り返ってみたい。私の研究テーマはA T Pであるが、従来より知られている細胞内エネルギー供給系としてのそれだけでなく、A T Pは、細胞外シグナル分子として、全く異なる機能を持つことが明らかにされ、近年、これはトピックスとなっている。

これに出会った切っ掛けは、大学院を出てすぐ、東北大学、応用生理の助手となった時、教室のある先輩が行っていた、「A T P」が実は、細胞膜上に独自の受容体を持ち、細胞間のシグナル伝達に深く関わっている分子であるらしいとの研究を目の当たりにして、強い衝撃を受けた時であったように思う。当時、既に、内臓神経に非アドレナリン性、非コリン性神経の存在が英国の Burnstock 教授により提唱され、その候補として、A T Pが挙げられていたが、日本では、全く見向きもされていなかった。その頃、福岡大学医学部に大学院が設置されるということで、当時の薬理学の古川教授にお声を掛けて頂き、久しぶりに故郷、福岡の地に、舞い戻って来ることが出来た。その直後、兼ねて連絡を取り合っていた南イリノイ大学(薬理学)の Su 教授(過つての Burnstock 教授の共同研究者)の下へ、運よく米国心臓協会の fund を貰って2年間留学することになった。滞在地の Springfield は、リンカーンゆかりの地で、大変治安も良く、丁度、サバティカルで留学中のある教授宅を借り受けることが出来、二人の子ども現地の小学校へ元気に通い、何の問題もなく、アメリカ生活を大いに楽しむことが出来た。ここでの研究は、ひたすら、ウサギの神経 血管標本を使った isotope 実験を繰り返す毎日であったが、苦勞の甲斐あって、A T Pが確かに神経伝達物質であることを付き止め、5編の paper を発表することができた。実はこの時、A T Pは平滑筋側にも取り込まれ、電気刺激により

放出されることを見い出していたが、余りに常識外の結果であり、教授の意向でこの時は、未発表のまま帰国し、その後、これは、A T Pの細胞外シグナル分子としての放出メカニズムの研究として今日に至っている。恐らくこれは、当時、世界初の報告であったと思われるが、最初これを欧文誌に投稿した時の「A T Pの様な細胞内で重要な役割を担っているものが、細胞外に出てくるなどという無駄なことを、生体は絶対にしない。」というコメントの内容は、今でも、鮮明に憶えている。その様に、当初、世界的にも極めて minor なテーマであったA T P研究も、15年程前に、ある薬理学会で、このテーマのシンポジウムを組んだ仲間と共に生理学研究所で「A T P研究会」を立ち上げることが出来、これは、遂、最近まで続けられてきた。その結果、現在では、多くの優秀な若手研究者が育ち、年々活発な研究発表が行われ、数年前には、その仲間の一人、九州大学の井上和秀教授の主催により、この福岡の地で、盛大な国際シンポジウムも開催された。

平成5年度、本学の海外研究員として、ロンドン大学(UCL)の Burnstock 教授の下で研究する機会を与えて貰ったが、その間の滞在は、大変貴重な経験となった。そこには、E U圏は元より、世界中から多くの研究者が集まり、30近いグループに分かれて、それぞれのテーマについて研究を行っていた。月に一度、グループ毎に、教授の前で、その間の研究成果を報告し、discussionを行うことが義務付けられていたが、よくもまあ各々の研究内容や進展具合を把握しているものと、大変感心させられたものである。当時、Laboでは、プリティッシュ カウンシルより、年、数億円の grant を5年間貰っているとか、また、ノーベル賞候補に nominate されているなどの噂が飛び交っていたが、真偽の程は定かではない。その頃、UCL内に日本の製薬メーカーの

エーザイにより立派な研究所が建てられており、Burnstock 教授はその所長であったことから、恐らく、ATPに関連した、薬の開発を狙っていたものと思われる。最近、彼に会って、80歳を超えて尚、未だ現役として、一流誌に、reviewを書き続けるそのパワーの秘訣を尋ねたところ、唯一言、「それは、passion だよ」という返事が返ってきた。

ところで、life work として続けてきた「ATP 研究」を振り返った時の感想は、正に難題であったという一言に尽きる。ATPは、ADPやアデノシン初め様々な生理活性物質に変身し、細胞外シグナル分子として、多数のプリン受容体を介して極めて多彩な生理作用（痛み、炎症、血小板凝集、抗腫瘍、各種ホルモン放出等々）を示すことが知られている。その放出機構の研究においても、ATPの抗体は作れないという、泣き所の故に、常にその千変万化の動きに振り回されつつも、筆者らは、唯ひたすら成功を信じ、luciferase 法により極めて微量な、pmol レベルのATPの測定に明け暮れて来た。受容体刺激を初め、機械的刺激など様々な刺激により、ATPは細胞外に放出されるが、その時の膜輸送機構も、イオンチャネルやトランスポーター（我々もMRPトランスポーターの関与について報告した（1））など実に様々な報告があり、群盲、象を撫でるような、全く捕らえどころがないのが、実情である。筆者らの最近の研究では、培養結腸紐でのbradykininによるATP放出に關与する細胞内シグナルの中心は、小胞体であり、一部、ATP自身、小胞体から放出される可能性が示唆された（1）。一方、培養精管およびMDC K細胞では、caffeine などによるATP放出のシグナル径路としては、ミトコンドリアが重要であるという結果が得られている（2、3）。従って、この細胞を使った時のこの刺激条件では、この様なATP放出機構が考えられるという甚だ纏まりのない結論になる。しかし、この捕らえどころの無さは、逆に、ATPが生命維持にとって、極めて重要で根源的な分子であることの証とも考えられるのではないだろうか。今から10数年前に、研究会のメンバーの奈良医大、生理の山下教授らは胎児ヒヨコ網膜細胞を用いた実験で、胎生初期では、その神経伝達物質はATPであるが、中期以降は、アセチルコリンに変わるという報告を行っている。これ

から考えられることは、原始、ATPは神経伝達物質を初め、様々なシグナル分子として、多様な役割を担っていたが、進化の過程で、次第にその役割を他の特定の物質に譲って来たのではないかと想像される。このような妄想を抱かせる程、つくづく、ATPは、奥深さと神秘さを漂わせる研究対象であると言える。恐らくその全容の解明には、ガウディのサグラダファミリアの建築と同様、何世代にもわたる根気強い研究の積み重ねが必要かと思われる。

ところで、ATPに関連した薬の開発は、当初、大いに期待されていたが、副作用の問題などから、残念な事に、今は、抗血小板薬として、唯一、クロピドグレル（血小板上のATP受容体の一種のP2Y12受容体拮抗薬）という薬が臨床で使われているに過ぎない。しかし、現在、神経因性疼痛に有効な鎮痛薬の開発が、欧米で急ピッチで進められていることを、偶然、reviewerを依頼されたある欧文誌の原稿で知ることが出来た。従って、これは、恐らく、近々、上市される可能性が高く、期待が持たれる。

最後の論文では、MDC K細胞から単離された小胞体にATPが確かに存在すること、さらに、小胞体内でATPがcreatine kinaseによって合成されていることなどを明らかにして（4）私の全ての研究を終了した。

ここまでの長期間、ATPのテーマ一筋に研究を続けてこられたことに対し、つくづく幸運であったという感謝の気持ちで一杯である。筆を置くに当り、この間、ご協力頂いた中国からの留学生初め、多くの共同研究者諸氏および福岡大学に対し、ここに深甚なる謝意を表したい。

- 1 . Zhao, Y., Migita, K., Sun, J., Katsuragi, T.  
MRP transporters as membrane machinery in the bradykinin-inducible export of ATP. *Naunyn-Schmiedeb Arch Pharmacol* 381:315-320, 2010.
- 2 . Zhao, Y., Migita, K., Sato, C., Usune, S., Iwamoto, T., Katsuragi, T.  
Endoplasmic reticulum is a key organelle in bradykinin-triggered ATP release from cultured smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci* 105:57-65, 2007.
- 3 . Migita, K., Zhao, Y., Katsuragi, T.

Mitochondria play an important role in adenosine-induced ATP release from Median-Darby canine kidney cells. *Biochem Pharmacol* 73:1676-1682, 2007.

- 4 . Katsuragi, T., Sato, C., Usune, S., Ueno, S., Segawa, M., Migita, K.

Caffeine-inducible ATP release is mediated by  $Ca^{2+}$ -signal transducing system from the endoplasmic reticulum to mitochondria. *Naunyn-Schmiedeb Arch Pharmacol* 378:93-101, 2008.

- 5 . Sun, J., Ogata, S., Segawa, M., Usune, S., Zhao, Y., Katsuragi, T.

Ins (1,4,5)  $P_3$  facilitates ATP accumulation via phosphocreatine/creatine kinase in the endoplasmic reticulum extracted from MDCK cells. *Biochem Biophys Res Commun* 397:465-469, 2010.

