

薬理学教室

Q & A

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/>



"We're all of us guinea-pigs in the laboratory of God."
Camino Real Tennessee Williams

10月のある日、研究室がまだ決められない3年生のH君と、
一応は決めたもののまだ少し迷いのあるYさんが、
3号館200号室の薬理学教室を訪ねてきました。

1 ゼミ室にて

H君： 薬理というと、先輩達の話によると「平滑筋」というイメージですが……平滑筋の研究しかやっていないのですか？それと、なぜ平滑筋研究をやっているのでしょうか？

尾崎： 確かに平滑筋研究が研究室のメインテーマの1つなただけでも、ここ数年は平滑筋細胞にこだわらずに研究を進めています。でも、平滑筋細胞の研究はとても重要で、それはなぜかということ、今使われている医薬品の6-7割が平滑筋をターゲットにしているからです。例えば、血圧を下げる薬、下痢止め、それに鼻づまりを止める薬だってそうなんです。しかし、一口に平滑筋といってもたくさんの種類があり、それぞれが別の細胞ではと思えるほど、多様です。それと平滑筋細胞は、「筋肉」と名前がつくけれども、骨格筋や心筋とは細胞内の情報伝達系がかなり異なっていて、むしろ筋肉以外の細胞との共通点がたくさんあるので、細胞内の情報伝達系の研究をする上では好都合な細胞なんです。

Yさん： 平滑筋にこだわらずに研究を進めているって、実際には平滑筋以外にどんな研究をやっているんですか？

尾崎： そう、最近は何こう広い研究分野をカバーするように心がけています。例えば、次のようなことをやっています。

血管内皮細胞 血管の内側を覆うたった1層の細胞ですが、とても大切な役割を持つことが分かってきています。とくに、動脈硬化や高血圧などの病気の発症に内皮機能の障害が関係することが分かってきたことから、注目されている細胞です。最近特に肺高血圧症の発症機構との関連を、モデル動物を用いて内皮機能異常を分子レベルから解析しています。

筋線維芽細胞 最近始めた研究対象で、第4の筋細胞といわれる細胞です。全身の臓器にくまなく分布しています。例えば、腎臓のメサングウム細胞、肝臓の星細胞などの様に特別の名前が付いているものもあります。臓器の繊維化に関わる細胞で、最近とても注目されているんです。詳しくは、ホームページの研究紹介の欄を見て下さい。スライドで説明しています。

海産生物由来の生理活性物質 物理的に対抗できないひ弱な生物は、強力な毒を作って身を守ろうとしています。自然の摂理が生み出した生物毒は、その作用様式に無駄がありません。今世界中の生物学者が、必死になって新たな天然の生理活性物質をみつけようとしています。薬理の大先輩である檜橋先生はフグ毒テトロドキシンの作用を明らかにし、世界的に有名になりました。現在、アメリカで一流の医学部を持つノースウエスタン大学生理学教室の主任教授として、またアメリカの薬理学会の実力者として活躍しています。うちの教室でも、パリトキシンという現在知られる最強の毒や各種の脱リン酸化阻害剤、アクチンの重合反応を阻止する毒、カルモジュリンの阻害剤などを発見しました。これらの仕事は世界から注目されただけでなく、実際に研究試薬として世界で販売・使用されているものも複数あるんだよ。

まだまだ、話すと長くなってしまいますので、細かい話しはこれくらいにするけれども、一言でいうと、従来の平滑筋細胞の基礎医学分野の研究に加えて、種々の病態発生機構の解明を機能と分子の両面から追求しています。

詳しい話しがもっと聞きたい人は、是非今夜教室に遊びに来てください。助教授の堀先生や大学院生が、大歓迎でビール片手に詳しく話しをしてくれるはずです。

H 君： 薬理は薬の研究が主で、製薬会社の下請けみたいなことをやっているのではないですか？

尾崎： 薬理学は非常に広い学問分野をカバーしています。広い意味では、生体と物質との関わりを明らかにするのが薬理学ということも出来ます。新しい生理活性物質を探したり、その生理作用を調べたり... ちょっとむずかしくなりましたが、うちの教室で実際に行われている研究のなかで、薬を使った研究は意外と少ないんです。つまり、生理・生化学といえる研究が 7 - 8 割かな。もちろん、時には製薬会社から委託を受けて、薬の試験をすることもあります。が、学生の卒業研究や学位論文の妨げになるような場合はお断りしています。

Y さん： 私は臨床に興味があるのですが。

尾崎： 薬理は基礎系の講座ですから、臨床そのものをやることは出来ません。ただ、当然のことですがうちの教室では薬物による「治療」ということをいつも念頭に置いていますから、研究の中に臨床的な考え方をもち込むことは出来るし、実際そのようにしています。最近の教室での研究も、ほとんどが病態絡みでやっているんです。

ところで、臨床獣医師が行う治療の 7 - 8 割くらいは、薬による治療だと思うんです。薬がなぜ効くのか、どんな副作用が想定されるかなど、薬理学をきちんと理解することは、臨床現場に出ても必ず役立つはず。大学院の卒業生のうち 2 人が、いま動物病院を開業して活躍しています。

H 君： 薬理学教室の研究のレベルは世界的にみてどれくらいですか？

尾崎： これは難しい質問だなあ。最近はずいの研究室で扱っている研究テーマが平滑筋の研究だけでなく、研究分野が広がっているから一概にはいえませんが、いずれの研究も各分野のトップレベルの国際誌に投稿できるよう常に努力しているし、結果も出してきていると思います。ただ、さらに上のランクの研究を目指して、最近では「One more figure out!」をモットーにしています。先代の唐木教授は、ISI という格付機関により世界の薬理学者トップ 250 人に選ばれているくらいです。ISI は自然科学各分野から、著名な科学者をリストアップしていますが、東大ではノーベル賞の小柴さんをはじめ 25 人しかエントリーされていません。

堀： 私は、研究室員の皆さんの研究に関して討論し、さらにもう 1 ランクアップさせるためには何が必要か、どうすればいいかを考えています。教室の研究レベルのスタンダードを 1 歩ずつでも向上させていこうというわけです。事実、10 年前の私達は British Journal of Pharmacology という薬理関係で最高の雑誌に論文が受理されると結構喜んだものですが、最近ではこの雑誌に論文が受理されても昔ほど喜びません。

Y さん： 大学の研究室ってなぜそんなに研究を大切にされるんですか？

尾崎： それは将来一流の研究者を目指すあなた方をバックアップするためです。一流の研究者は一流の研究をやっているところではなければ育たない。それが私の信念です。研究室がいく

ら素晴らしい夢を持って学生を育てようとしても、手本を見せられなければ... それはダメですね。だから、薬理では大学院だけではなく、卒業研究においても1流の学術誌に論文が書けることを目指して指導しています。

それと、教室にとってはマイナス面もあるかもしれないのですが、学部学生から大学院生全員が完全に独立した研究テーマを与えるようにしています。ルールをしかれた研究テーマを歩むのではなく、各自が悩み、考え、手を動かし、自分で切り開いていく過程こそ、研究者育成に重要なステップだと考えています。その過程にさらに研究技術の獲得と向上が加わり、良い研究者が育つわけです。

それと、研究とは、実験をして、論文を書き、投稿してレフリーからコメントが返ってきて、それについて追加実験等を加えつつ答え、論文が受理されるという全ての過程をとげてはじめて研究をしたと言うことになります。実験が終了してからの過程は実験と同じ位重要で、学部学生の卒論も、本人が卒業するまでに最低でも投稿するところまでこぎつけるよう努力しています。

堀： 私も薬理の研究体制は非常に良く整っていると思います。ぜいたくをいえばきりがありませんが、最先端の設備とテクニックで必要十分なデータをそろえることが可能です。個人個人のテーマは完全に独立していますが、細胞内の情報伝達系という土俵で全員が共通しており、教官 大学院生 学生間でのもたまりがすばらしいということも、薬理パワーの秘密です。

H 君： 薬理の学生は就職が良いと聞きますが、本当ですか？

尾崎： 確かに製薬企業について言えばそうだと思います。うちの学科の卒業生の1番の就職先は製薬企業ですが、薬理にいればかなり自由に広い範囲の会社から選べるのではないのでしょうか。それに、今日本では若い世代の薬理学者が明らかに不足しています。どこの製薬企業も、獣医師でしかも薬理学を専攻しているとなれば、のどから手が出るくらい欲しいのではないのでしょうか。

それから、他の講座出身者で製薬企業に就職した人に学会であってよく耳にするのですが、入社して専門を180度変えなくてはならず、昔の研究とのジレンマに苦しんだということをよく耳にします。薬理出身の学生の場合、薬理分野の専門家として企業に迎え入れられるわけで、この点で悩むことは少ないと思います。

Y さん： 私は将来、大学の先生か国立の研究所の研究員になりたいのですが。

尾崎： はっきり言って、ドクター所得後にすぐにパーマネントの職を得るというのは、運がなければ結構難しいというのが本当のところだと思います。これは薬理に限ったことでは無いと思います。国立の研究所にも、オーバードクターがたくさんいます。

しかし、最近、人事の流動性が極端に悪いことが、大学・企業など全ての研究機関で問題になっています。これは終身雇用制度が絡む問題なのですが、今後研究職のポストがもっと流動的になり、優秀な若い研究者が運ではなく実力でポストを得られる様、社会全体が少しずつ変化していくことは必至です。だから、夢は捨てないでください。

いずれにせよ応募する場合、持っている論文の数と質とが問題となりますから、切磋琢磨、粘り強く信念をもって自分の研究に励んでください。

H 君 , Y さん： いろいろ親身になって答えて下さって有り難うございました。少し研究室を見ても良いですか？

尾崎： 今日も学部生や大学院生が実験していますから、そこへ連れていきましょう。

その前に一言。君達は、とても大切な時期にいることを忘れないでください。今、主体性をもって自分の人生を選択できるという、最後の時かも知れません。納得のいくよう十分調べてから決断してください。特に、研究室の学生や大学院生はその教室の良いところ悪いところをちゃんと見ています。たくさん質問してくださいね。本音が聞けるよう、私は退席します。

2 研究室にて

H君： 先輩、電気もつけないで、いったいなにをしているのですか？

泉（大学院 4 年）： 心筋細胞のカルシウム濃度を蛍光色素で測定しているのだ。この装置は僕の師匠ともいえる宮本先輩（現在山梨医科大学 薬理学講座 助手）がまだ 5 年生の頃、1000 万円かけてこの装置を買ってもらって立ち上げた実験系なんだ。当時先輩は、「1000 万円あればベンツが買える金だぜ、正直言ってビビったあ。」、なんて言ってたけど、そのかいあって見事に実験系も確立して、こうやって僕なんかが意とも簡単に使えるようになったわけなんだ。

でも、人間は欲張りだから最近はこの実験系でカバーできない、新しい実験系の構築に躍起になっているんだよ。今日は見せられないけど、今、この細胞内 Ca 測定装置と細胞の細胞膜の Ca チャネル活性を Ca 電流で測定するパッチクランプの装置を組み合わせているところなんだ。両方の装置合わせると 2000 万円はする装置なんだけど、セットが確立するといい研究ができそうなんだよ。

（ちょっと真面目になって）基本的にうちの部屋は薬を tool にして細胞内の情報伝達系の解明を行っています。うちの部屋のいい所は実験したい人はとことん死ぬまでやれるし、まあまあボチボチという人はそれなりに...というスタイルでやれるところかな。それで他人にとやかく言われることはなく、それでいて先輩や先生との連携はバッチリで、要所、要所では詳細な検討会が本人と堀先生、尾崎先生を交えて行われるしね。

Yさん： 山脇先輩は飛び級で1年早く博士課程を修了されて、今は学振の特別研究員なんですか？

山脇（学振のポスドク）： 最初はあまり自分の研究がよく分からなくてやっとなって、分からないことがある度に先輩や助手の先生に相談して親身にアドバイスしてもらったお蔭で、学部の 6 年くらいからはバリバリやったでえ。途中で形態のテクニックを教わりに病理の土井先生の研究室なんかに御世話になって、今では組織の免疫染色なんかはうちの教室でできるよう技術導入したんや。

僕の研究は血管の増殖性変化に関する研究で、アメリカの American Journal of Physiology の Heart に論文が受理されたんや。Revise が 2 回もあってほんま苦労したんやけど、通った時はうれしかったでえ。今も、イギリスの British Journal of Pharmacology に 1 報投稿中なんや。これは、多分もうバッチリやで。この秋からアメリカの大学に研究員として留学するんで、チョコッとびびっとるけど、むこうのボスもこの研究室での僕の仕事を評価してくれて、給料もええし、もう一発がんばったろうかあ、と気合いれとるとこや。うちの研究室はええでえ、最高や、是非はいりや。それにアメリカにも遊びにこいや、なあ。

H君： 先輩は試験管たくさんならべていったい・・・。

善本(博士課程4年): おっと、チョット今話しかけないでくれ。今、大事なことなんだ。……ふうっ、やっとピペティングが終った。ごめん。もういいよ。え、何をしているかって? うーん、まともに話してもきっとちんぷんかんぷんだろうなあ。簡単に言うと、カルボニンというアクチンに結合するタンパク質を使った生化学実験なんだ。カルボニンには h1、h2、acidic という3種類があるんだけど、それらの大腸菌を使ったリコンビナント蛋白を作ったんだよ。今は、そのリコンビナント蛋白を使って3者のアクチン活性化ミオシン ATPase 活性の阻害作用を比較をしているところなんだ。

おっと、話しが難しくなっちゃったかな。じゃ、一般的な話をすると、今の研究は技術的に色々な分野の技術がオーバーラップしてきていて、うちの教室名が「薬理」ってなっても、ヤマ(山脇)がやってみたいに組織切片なんかを切ったりする形態学的アプローチや、この実験みたいに分子生物学的・生化学アプローチ、電気生理なんかの生理学的アプローチなど各研究テーマに必要なテクニックを駆使して研究を進めているんだよ。だから、色々な実験系が必要になってきていて、うちの研究室では去年堀先生が音頭を取って、これまでうちの研究室で確立した全ての実験系のマニュアルを作ったんだ。あとで、御茶のみ場にあるから中身を見てごらん。分厚いファイルになってるからすぐわかるよ。

Yさん: ところで善本先輩は卒業後どんな進路を考えていますか?

善本: 僕は来春から萬有製薬の研究所に就職が内定しているんだ。でも、ドクターの3年の秋から初冬にかけては、ポスドクとしてのアメリカ留学か、就職か、はたまた学振とかの学内ポスドクか、本当に悩んだよ。教室の先輩で製薬企業に行った先輩との飲み会なんかも堀先生にセッティングしてもらって、いろんな話しも聞いたけど、日替わりで考えが変わったりしてね。でも、今はスッキリ気持ちの整理はとれてるんだ。実際に会社でどんな研究につくかは判らないけれども、有機合成やモレキュラーや薬物代謝とかとにかくいろんな分野のスペシャリストが集まっているわけだし、研究設備はもちろん整っているはずだし、考え様によっては最高の研究機関だと思うよ。そう、でも僕の場合は博士取得後の就職だから、学部卒で入社する場合はまた色々状況が違うと思うよ。

横田(学部6年): Yさんて言うんだっけ? 学部からの就職に関しては僕に聞いてちょうだい。なんでもこたえるよ。ちなみに、僕は三共株式会社の開発部に来春就職が内定しているんだ。

澤村(学部6年): Yさん。6年の澤村です。わたしも来春就職が決まってるのよ。

Yさん: 有難うございます。私は女性なので、じゃ澤村先輩にチョットお伺いします。先輩は一生仕事を続けていこうとしていると聞きましたが…女性として研究活動や就職に不利がありますか? 何かアドバイスが頂けたら。

澤村: 正直なところ就職が女性に不利というのはどこの世界にもあることでしょう。とは言っても薬理を専攻する人そのものが少ないので、その面では多少いいかも知れませんねえ。ただし! 研究活動に女性が不利かと聞かれれば、それはその人本人のやる気とか要領の良さの問題であって、男女の性別はないんじゃないかなあ。あ、でもボンベ運び*は女性にはムリだ。(注: 酸素ボンベのこと)

(真面目顔にもどって…) ただ、私が思うのは、やっぱりいろんな人の中には甘えている人もいるな、ということ。せっかく就職しても結婚したり旦那さんが転職になったからといってやめる人とか、“別に仕事しなくても食べていける”と思っているから、会社をなめたマネをする人もいるのよネ。Yさんはどんな覚悟でいるのかな? ふいふ

H君： 横田先輩は研究職じゃないんですか？

横田： 僕は、研究所でこもって研究するよりも、臨床開発部で臨床試験の調整や新薬の企画など会社外部との交渉を自分の仕事としてやってみたいんだ。でも、研究とはどんなものかはこの研究室でガッチリ学んだし、チャンスがあれば仕事を学位論文取得にもチャレンジしてみたいと思っているんだ。はじめは今スタートしている新薬開発の手伝いだろうけど、ゆくゆくはどんな薬が今求められているのか、会社にとってどんな創薬が一番開発可能なのか考慮しつつ、創薬の企画を研究所の研究者とタイアップして手がけてみたいんだ。そのために、今も実験しつつ、分野をとわず Nature Medicine の abstract をむさぼり読むようにしているんだぜ。開発部に所属する以上、広範はアンテナと知識こそ命ってわけさ。

H君： 僕の父は来年定年で退職するのでドクター進学を迷っています。先輩は学費や生活費をどう工面しているのですか？

村田（学部6年）： 学費や生活費の問題は、結構多くの方が抱えている深刻な問題だよ。僕も来年から博士課程に進学するんだけど、家庭教師のバイトと育英会からの奨学金でなんとかならないか、考えているんだ。あとは、学術振興会からのポスドクになれば良いんだけど、選考されるかわからないしね。でも、学振のポスドクに選考される可能性が高くなるように、今、とにかくバリバリ実験して自分の論文を申請書にたくさん書けるよう頑張っているんだ。あとは、製薬会社からの奨学金をもらうという手段もあるようだ。その場合は、博士課程在籍中に既に就職先が決まってしまうという束縛感はあるけれど、考え様によってはいいかもね。

Yさん： 金さんは韓国から来たそうですね。日本の住み心地、研究室の居心地はいかがですか？

金（D1）： まだ、来たばかりでチョット寂しいけど、みんな親切だし楽しいわよ。私は研究室外での生活はあんまりないので、日本に対してはそんなにいえません。研究室で一番感じているのはやっぱりアツカーイ心でしょう。同じ学生や Dr. はもちろん、先生方にもいろんなことで相談にのってもらったりして... 日本に来て良かったと思いますよ。あなた達も薬理にこない？韓国をガイドしますよ。

H君とYさん： ところで、金さんの日本語、本当にお上手ですね。

Yさん： そういえば、先輩たちの研究テーマを聞いていると基礎医学系の研究がほとんどみたいなんですけど・・・。

片山（D3）： 外から見ていると獣医は動物のお医者さんというイメージが強いとおもうんだけど、実際には日本の獣医学は基礎医学系の研究分野が結構重要な役割を占めているんだ。事実、卒業生の半分位は研究職として製薬企業などに就職し、基礎研究分野の道へすすんでいるんだ。だから、獣医薬理の場合も、研究テーマとして基礎医学系のテーマになるケースが多いんだよね。

僕がやっている研究は、イヌのジステンパーウイルス感染・増殖における宿主細胞情報伝達系の利用機構を手がけているから、獣医っぽいと思うかもしれないけど、僕の研究にしたらって同じモノネガウイルスの麻疹ウイルスなんかにもそのまま応用できる可能性も持っていて、基礎

医学系の研究とも言えるんだ。

鈴木（D2）：私の場合は片山さんのぎゃくなんだ。私がやっている研究は、人の先天性疾患のひとつで子供 5000 人に 1 人という高い確率で発症するヒルシュスプルング病という先天性巨大結腸症という疾患があるんだけど、そのモデル動物である先天性エンドセリン B 受容体欠損ラットを使った病態生理の研究を手がけているんだ。だから、一見もろに基礎医学系の研究、と思うかもしれないけど、この病気は実はウマやブタでも明らかにされているし、イヌやネコでも似たような症例報告がされているもののまだその遺伝的背景まではっきりしていない病気なんだよ。だから、獣医学分野にも十分関係のある仕事だと思っているよ。

我々は、色々な動物を扱うという特殊な教育を受けているわけだから、それを武器に、人と家畜や実験動物とで、様々な生理機構や病態発症機序の違いを明らかにしていくことも重要な使命なんじゃないかな。

H君 と Yさん

教室の皆さん、今日は貴重なお話ありがとうございました。また夜お伺いしてイイですかア？ビール飲みながらさらに突っ込んだことも聞きたいし、今、いらっしやらない先輩方の話しも聞きたいので・・・。

あっ、じゃあ私も友達連れて是非お邪魔したいです。

とにかくも、もしかしたらお世話になるかも知れませんが、その節は宜しくお願いします。