

## 生理・薬理の10年の歩み

三須 良實\*

### はじめに

1996年に出た、『喫煙科学研究—10年の歩み—』に、総説「神経伝達に及ぼすニコチンの影響」を書いてから早くも10年が過ぎた。光陰矢のごとしとは、まさにこの事である。前回の10周年記念総説集の基本になった編集方針は、当時の研究審議会委員から適切な執筆者を推薦していただき、喫煙科学研究財団の助成を受けた10年間の課題を出来るだけ多く、それぞれのタイトルのもとに総説として纏める事であった。しかし、課題内容が多岐にわたるため、担当するテーマについて後々まで残りうる総説を書くのは至難のわざであった。この総説を書くにあたって、主に、10年間に目立った業績を残した3課題の纏めをめざしたが、終わるまでに要した時間は、自分の研究テーマの総説に比し数倍、まさに苦心惨澹たるものがあった。しかも後から読みなおして見て、それぞれの課題の研究上の位置付けを明確にしえたかどうかについては、内心はなはだ忸怩たる思いがあった。

このような経験から、今回、編集委員長をお受けするにあたって、前回とは異なる編集方針を採る事とし、事務局との相談のなかから、二つの基本案が浮かび上がって来た。まず、11領域の審議会委員に各々の領域のこの10年の概論執筆をお願いする事、また、自らの研究内容こそ自分が最も適切に位置付けを明確にしうるとの観点から、「トピックス」欄を新設し、審議会委員に優れた業績をあげた、出来るだけ多くの研究者を筆者として推薦していただく事にした。

このような背景にたつて、ここでは生理・薬理領域について、1996年以前の記憶に残っている事項も含めてこの10年間の評価の仕方・仕組みの充実、目立った研究の歩み等を概観するとともに、折々に、今後の望ましい方向性にも触れてみたい。

### 評価の流れ

1990年に生理・薬理領域の研究評価委員になり、平成元年度の第5回助成研究発表会の評価が初めての仕事になった。発表会の前、せいぜい2日程度空けておけば30課題ほどの評価はできるだろうと高をくくっていた。始めてみると、とんでもない誤算である事がわかって来た。前日の夜になっても、まだ半分も終わっていない始末、やっとの思いで最後の課題まで、読み終えた時、時計を見たら当日の朝6時近くになっていた。朝食もそこそこに当時の会場の虎の門葵会館に駆け付けたのは、発表会開始の10分前という体たらく、つくづく自らの読解力の乏しさと判断の遅さを嘆く始末となった。この痛切な経験から、毎年7月の発表会の前と12月から1月にかけて行う研究助成申請課題の採否の判断のために、十分な日時を空けておく心構えが身につく事になった。

1993年に審議会委員になり、同年になられた鍋島評価委員を含む3名による評価体制がしばらく続く事になった。評価する立場にたつ一人として、新規助成申請の採択の可否を判断する際に、研究目的、基礎となるこれまでの成果、具体的実施計画から、ある意味で独断と偏見も含めて、オリジナリティーの有無、発想の善し悪し、学問的、社会的、ひいては喫煙科学に対

\* 横浜市立大学名誉教授

する貢献度に思いをいたす一方、研究計画の達成の可能性を探る一助として、過去5年間の業績のうち、原著とそれに関連する総説の質にも留意する事とした。毎年の発表会の評価では、1996年以前の研究年報の場合、参考/引用文献の記載欄のみであったため、加えて、Pub Med等の検索もしばしば行った。助成申請の採択の可否は、評価する人それぞれがハト派かタカ派かのバランスによって方向性が決まるわけで、3名の評価が、たまたま低い方に傾いた場合、申請者にとって不本意な結果になってしまう事になり、今なお心痛む記憶を残している申請課題も二、三ある。

この10年の間の流れとして、特筆すべき事項は評価体制の充実である。財団側から、文部科学省の科学研究費に準じた多人数客観的評価の重要性が提言されたのは1996年前後であったと思われる。このあたりから、発表会での審査の後、審議会委員がまとめの評価をする形に変更になったと思われる。1997年、評価は永津評価委員を加えた3名体制になるとともに、年報に、引用文献欄に加えて発表欄が設けられ、毎年の各グループの活性度が一目瞭然わかるようになった。また、助成課題関連の発表に○印をつける事になったため、喫煙科学に対する貢献度、さらに、その課題の達成程度も、かなり判別し易くなっていった。

毎年の研究発表会の評価と助成申請課題の採択可否の判断いずれの場合も、まとめの評価は、自らの評価結果を含む3名の判断の平均値を取る事を基本とし、平均値を取りにくい場合に限り、自分の判断を加えて修正する方法を試み続けて来た。このやり方が妥当なのかどうか常に気になっていた事も確かである。ある時、当時の財団専務理事との雑談の折に、この方法の適否について意見を求めた事があった。「ずいぶんややこしいやり方だ」、「審議会委員なのだから、独断できれば良い」との返事であった。しかし、自らの判断が偏見に傾く可能性を薄めるためには、やはり第二、第三の意見を充分取り入れるのが良いとの考えは、2001年に笹評価

委員、2002年に三輪評価委員が加わり5名評価体制となった後も、変わる事はなかった。一方、ある時期、新規助成申請課題について審議会委員の推薦制が設けられていた期間があって、採択となった課題の2年目の発表に対するまとめの評価を審議するための委員会の席上で、「審議会委員が推薦しているのに、なんでこんなに評価が低いのか？」とお叱りをいただいた課題があった。これは、「審議会委員として、独断できる」柔軟性が求められた事例だったのかもしれない。

ある意味で、独断を優先させた二、三の例を書きとめておこうと思う。まとめの評価に関わるようになった初期段階から、内科系のような大所帯の研究部門はともかくとして、ある研究グループから複数申請があった場合、一課題以外は遠慮していただく事を原則としてきた。

複数申請とは言えない事例ではあるが、一つの大学の教授が助成を受けている場合に、その助教授が他大学の教授選に出て内定を受け、赴任前の年度に新規申請する例があった。この判定は不採用とした。自分が教授として赴任した後、数年の間ほとんど何も仕事ができなかった苦い経験から、教室出身者が教授になって喫煙科学研究財団の助成を希望した場合、赴任後に教室環境を見極めてから申請するよう指導して来た2名の先例があったからである。新任教授が申請する事自体は新しい発想を持ち込む可能性が高く、大いに歓迎するところであり、その後の流れを見ていると、赴任後申請の事例が二、三続いているようで、まことに結構な事と思っている。

また、比較的親近感を感じていた一グループが、すでにその課題を終了と判定した後の1998年度の助成申請時に、従来の慣例に従って、新規課題を継続して申請して来た事例について、内容構成等を練り直していただきたいとの思いから、ともかく、この年度は不採用にしてみよう判断した。これが、はっきり意識して行った、一時打きりの最初の一例となった。ついで、1999年度の申請時に、最も身近な研究グループ

が研究実施計画の誤算から、その課題を2年で終了し、新規課題に変えて継続して申請する事例が発生した。これは、先例と比べてもより好ましくないとの判断から、打ち切りとした。さらに、この年には、もう一課題打ち切りの判定をする事になった。その趣旨は、生理・薬理領域の研究グループの裾野を広げ、新しい発想を持った新規研究者を増やす事につなげたいとの思いからである。これらの3課題が先例となって、やがて、「研究期間終了後に原則として一年の充電期間をおく」との規約が11領域全体に定着する事につながった。

2003年、永津評価委員は審議会委員となられ、生理・薬理領域の評価体制は審議会委員2名と評価委員3名の構成となり、評価の仕方も含めてかなり充実してきているというのが実感である。

### 採択課題のこの10年の歩み

生理・薬理領域のこの10年の採択課題数は例年30前後であり、先の10年のそれとほぼ同数である。一般課題と平行して常に生理・薬理研究グループを核とした、ほぼ助成期間5年の特定研究が組織されて来た。この10年間の特定研究の増加は特筆に値する。筆者がグループリーダーを勤めた研究班が終了した後、三輪班が始まり、2006年度には鍋島班と赤池班の2特定研究が承認され、3研究班が並行して走る事になった。もう一つの特色は新規研究グループをかならず組み入れて来た点であり、三須研究班では7課題中2、次いで三輪班では5課題中2、さらに鍋島班では10課題中8、また、赤池班では7課題中3となっている。いずれも、今後の方向性として極めて好ましい事と思われる。

2005年度に最初の発表が行われた三輪特定研究班まで入れると、この10年に助成を受けた研究グループ数は70余、総課題数は100余となっている。

1970年代のニコチン性受容体の同定とその後の細分化は、受容体を物として把握する時代に入る先駆けとなり、神経伝達物質受容体のみ

ならず多様な生体内活性物質・酵素等の作用部位のクローニング・細分化に繋がり科学研究全般に多大な進歩をもたらす方法論の一つになってきた。当然、喫煙科学の研究にもエポックメーキングな発展をもたらす事となり、そのままこの10年間の生理・薬理領域の研究の歩みに繋がっている。100余課題のうち、生体内物質のアミノ酸・ヌクレオチド配列決定、ノックアウトマウス、*in situ* hybridization、Northern blotによるmRNA、Western blotによるタンパク質の解析等の遺伝子・細胞工学的な方法論を導入した課題数は約半数の50余にのぼる。ニコチン性受容体の場合、サブタイプ of mRNA等の発現に加えて、特異的な作動薬・拮抗薬もかなり揃ってきており、その発生・分化・ダイナミズム等を目標とする課題は30余となっている。「Genesを扱わずしてScienceを語る事なかれ」との風潮が定着している昨今、一つの方法論のみに捕われずに、遺伝子工学的手法を含めた多様な方法論を駆使して、一言の結論に至るタイプの課題が増える事を心から願っている。

20世紀までの喫煙・疾病関連の疫学的研究を纏めた総説によれば<sup>1)</sup>、喫煙は1980年代末までに虚血性疾患危険因子として認められ、その後、喫煙とパーキンソン病・アルツハイマー病発症の間の負の相関がほぼ受け入れられるとともに、喫煙のこれら神経変性性疾患に対する何らかの神経保護作用の有無が論議の対象になってきている。筆者なりにまとめた生理・薬理領域のこの10年間のおおまかなテーマ別分類数の順位はほぼこの疫学所見の疾病種と方向性に一致している。

この10年間に5課題以上となった項目のうち、喫煙・ニコチンの血管系反応動態に関連した研究数が第一順位をしめ20余となっている。なかでも、たばこ煙中の血管構成細胞に対する障害因子同定探索(三輪グループ)、たばこ煙中のオキシダントと酸化ストレス・動脈硬化との相関(国友グループ)、ニコチンが血管平滑筋の遊走(小濱グループ)あるいはヒト子宮動脈を含む血管系再構築過程(東グループ)に果たす役割

等興味深い研究が展開されてきた。主な研究は三輪特定研究班の「喫煙の血管生物学」に継続される事となり、よりいっそうの研究の進展が期待される。

第二順位は学習・記憶・認知能検索等の行動薬理学的研究を含むアルツハイマー病関連の課題であり 10 余にのぼる。なかでも、鍋島グループはアミロイドβ 蛋白脳内注入アルツハイマー病モデルをはじめ様々な認知症モデルを作成し<sup>2)</sup>、ニコチン刺激による長期増強・アセチルコリン遊離等の減弱、また、学習記憶能の低下とそれに対するニコチンの改善作用等の知見を証明してきた。

パーキンソン病関連では、約 10 課題の研究が行われてきた。三須・五嶋グループは「ニコチン・ドーパ相関」の研究を継続、ニコチンがドーパを遊離する知見、また、ドーパはドパミン補充に加えて、それ自体がシナプス前ドパミン遊離促進、シナプス後ドパミン応答増強、アセチルコリン遊離抑制、自発運動等の行動指標の亢進を示す一方、脳虚血によるグルタミン酸遊離・遅発性神経細胞死の上流因子であるとの知見等を証明してきた<sup>3)</sup>。なお、1987 年度助成研究発表会で報告された「一本のたばこの喫煙が若年性パーキンソン病患者の症状を 15-20 分程度の間やわらげる」との知見は今なお鮮烈な記憶となって残っている<sup>4)</sup>。

ニコチンの神経細胞死保護作用は赤池グループがはじめて引き金を引いたテーマであり、グルタミン酸の神経細胞死に対する同保護作用の原著は 1994 年に発表されている<sup>5)</sup>。このテーマは喫煙科学助成研究のはやりとなった趣有り、赤池・鍋島特定研究班まで含めると 10 課題以上となっている。

その他、ストレス性応答関連は、やはり、10 課題以上となっており、喫煙・ニコチンの抗ストレス作用はさらなる研究の深化を期待したい重要な領域と思われる。また、免疫応答関連と自律神経関連もそれぞれ 6 課題程度研究されてきた。

今回、永津審議会委員とご相談の上、代表的

な 9 課題の「トピックス」の筆者を推薦した。各々の欄を参照していただきたい。

## おわりに

1996 年度から 2005 年度の生理・薬理領域の研究の歩みを概観した。先の 10 年に比し、研究内容はより広く、より深化すると共に、方法論はより多彩になったといえる。しかし、なお解明すべき諸問題が山積している。10 年を 1 日と見れば、日暮れて道なお遠しの感慨あり。折にふれて、今後の望ましい方向性にも触れてみたが、単に研究費取得のみを目的とする者ではなく、喫煙科学・ニコチンの研究をそのグループの主要なターゲットとして研鑽を積み重ねうる研究者を発掘し続ける事が肝要と思われる。来るべき次の 10 年に見事な成果が花開く事を心から期待している。

## 文 献

- 1) Fratiglioni L, Wang HX. Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies. *Behav Brain Res* 2000; 113: 117-20.
- 2) Yamada K, Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. *Pharmacol Ther* 2000; 88: 93-113.
- 3) Misu Y, Goshima Y (Eds). *Neurobiology of DOPA as a Neurotransmitter*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida, pp1-384, 2006.
- 4) Ishikawa A, Miyatake T. Effects of smoking in patients with early-onset Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1993; 117: 28-32.
- 5) Akaike A, Tamura Y, Yokota T, Shimohama S, Kimura J. Nicotine-induced protection of cultured cortical neurons against N-methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamate cytotoxicity. *Brain Res* 1994; 644: 181-7.