

科学における出会い

西塚 泰美

この頃、情報化社会ということで、「情報」ということが流行でありますけれども、われわれ医学に携わる者にとりましては目新しいことではございませんで、ホルモンとか神経伝達物質という情報物質は古くからわれわれの重要な研究対象でございます。これらの物質作用の仕組みが研究の対象になってきたのは、それほど新しいことではございません。

人のからだは、50兆、あるいは100兆くらいの数の細胞からできていると言われます。実はたいへんな数です。50兆以上にのぼる細胞からできているわれわれのからだでは、それらの細胞がばらばらに働いているのではなくて、お互いに見事な関係プレーをしております。例えば、脳の働きと手足の運動とか、唾液の分泌と消化管の運動など、いたるところに絶妙な関係プレーを見ることができます。こういった関係プレーが円滑に進むには、数多くのホルモン、神経伝達物質、あるいは細胞増殖因子など、いろいろな生理活性物質が働いております。ホルモンは、ご承知のように、内分泌細胞から分泌され、血流を通過して、標的細胞の機能を支配します(図1)。神経伝達物質ですと、神経細胞から長い突起が出て、細胞をこのホールくらいの部屋にたとえますと、先端はおそらく青森から札幌くらいまで行っているという勘定になりますが、電流のように、瞬時にして札幌で化学物質が出て、その情報を伝えています。それから、ここでは局所ホルモンと書いてありますが、同種、あるいは異種の細胞が相接して、それらがお互いに化学物質を出して、言葉のように対話をし、お互いの機能を調整しております。

こういった仕組みが一体どのようなものであるかという研究の流れは、大きく分けると二つあるかと思えます。

一つはアメリカの研究で、これは今から50年以上も昔にセントルイスで始まりました。当時、セントルイスにワシントン大学ができ、できたてのほやほやの新しい大学に、ヨーロッパ生まれのコリー夫妻とシェーファーという先生が移られまして、新しい医学部の創設に献身されたのであります。コリー先生はアドレナリンによる血液中のブドウ糖の調節、つまり血糖値の調節に興味を持

っておられました。われわれが寒さにさらされたり、おなかがすきますと、副腎の髄質からアドレナリンが分泌され、それが肝臓に働いてグリコーゲンを分解いたします。これが血液中に出てきて、血糖、つまり燃料として使われるようになる。コリー夫人とシェーファー先生は、逆の働きをするインシュリンの作用の仕組みに興味を持っておられました。これらの先生によって、グリコーゲンの分解や合成の仕組みから研究が開始されました。

われわれがご飯を食べて夜寝ると、その間に余分なエネルギーはグリコーゲンとして肝臓にたまります。アドレナリンがまいりますと、グリコーゲンが速やかに分解されて、ブドウ糖として血液中に出てくる。その仕組みを知ることが最初の問題であったのです。四六時中グリコーゲンが分解していたのでは困る。つまり、アドレナリンが来たときにだけグリコーゲンが分解しなければならない。当たり前のことですが、当たり前のことがなかなかわからないのが、「生きもの」の科学の妙味であります。

今日はややこしいお話はなるべく辞めにいたしますが、グリコーゲンを最初に分解する酵素をホスホリラーゼと申します(図2)。簡単に申しますと、この酵素はふつうは不活性の状態にあります。アドレナリンが来るとすぐに活性型に変化してグリコーゲンを分解するようになる。アドレナリンが来ると、瞬間的と申しますか、秒単位でグリコーゲンが分解しますので、今までなかった酵素をその素材のアミノ酸からつくっていたのでは間にあわないわけです。

現在ではファックスとか電話が世界中に通じますが、ポストに手紙を入れていたのでは間にあわないわけです。この酵素はもともと不活性の状態に存在しているのですが、アドレナリンが来ると、非常に巧妙な仕組みがあって、ATPのリン酸基が不活性型の酵素に結合しますと、瞬時的に活性を出すようになる。アドレナリンが来なくなる、つまりエネルギー源としてのブドウ糖が要らなくなった場合には、ホスファターゼという別の酵素の働きでこのリン酸基が除去されて、またもとの不活性型になる。つまり、不活性型と活性型が瞬時的に相互に可逆的に必要に応じて転換しえるという仕組みです。

非常に簡単な話ですが、簡単であればあるほど、コロンブスの卵のようなもので、なかなかわからないところが妙味であります。実はこのことがわかるのに十数年の経過があります。先程ご紹介しましたコリー先生は、この酵素をとにかく取り出して、これがグリコーゲンを分解する酵素であろうということを確立された。それが今から50年も昔の1943年のことであり、この酵素の発見と

ということでノーベル医学賞を受けられました。このとき、この酵素には活性のあるものと、活性のないものが存在するという事実には気づいておられたのですが、それがどういう仕組みであるかについては、見当もつかなかったのであります。

さて、その仕組みが実は非常に簡単なことであり、先程も申しましたようにATPのリン酸基が結合すると活性型になり、このリン酸基が除去されますと不活性型になる。すなわち相互に転換するということが、1950年代になって、コリー先生の研究室の出身であり、弟子であるクレブス先生と、後にスイスのジュネーブ大学から研究に参加されたフィッシャー先生によって発見されました。1955年のことでありまして、この発見が、本年度のノーベル医学賞の対象となったのであります。今から40年も昔の研究が対象であります。この研究はクレブス先生の学ばれたセントルイスのワシントン大学ではなく、シアトルのワシントン大学で行われたのであります。その頃の疑問の一つには次のようなことがありました。すなわち、アドレナリンは副腎から運ばれて肝臓へやって来るが、問題の肝臓の細胞の中へは入らない。入らないのに細胞の中で酵素活性の変化が起こる。それは一体どうしたことだろうという疑問であります。その疑問を抱いたのが、やはりコリー先生の研究室で勉強した、先程のクレブス先生の二級上級生でありましたサザランド博士であります。この仕組みの研究によって、サザランド博士は1958年になって有名なCyclic AMPを発見されました。そしてこの発見によって、これまた先年にノーベル医学賞を受けられたのであります。でありますから、コリー先生によって50年も前に始められたグリコーゲンの分解という同じ研究テーマから、本年度を含めて、その門下生を含めると三度もノーベル医学賞が与えられているのであります。

本日の私の話は、科学における人との出会いということになっておりますが、つきつめますと、「学問の伝承、学問の流れ」ということがいかに大切か、という点につきますのであります。研究というものは、現在日本でいわれているように、ある日突然に生まれるものではなく、どの研究をとっても数十年の歳月をかけた長い歴史があるということを強調したいのであります。

サザランド博士は1971年、ノーベル医学賞を受けられて間もなく、60歳近くで亡くなられましたので、私はお目にかかる機会を逸しましたが、最期はナッシュビルのヴァンダービルト大学で亡くなられております。

話を元に戻しまして、Cyclic AMPと申しますのは、非常に簡単な化合物であ

ります。サザランド博士の説は、肝臓の細胞をアドレナリンが刺激して、細胞の中にCyclic AMPができる。そうすると、細胞の中ではアドレナリンに取って変わってこの物質がいろいろな仕事をするのだという奇想天外な説であります。未広がりになる研究というのは奇想天外なのが普通でして、理屈で考えて予想される問題というのは、誰でも気がつくので、あまり自慢にならないのであります。

ところが、当時はこの説はあまり注目を受けなかった。でも、重要なポイントをついている研究というのは、世界の中では誰かが見ているものです。いろいろな観点から周辺の研究者がこれを発展させました。一人の研究者の見る目というのは視角が狭いのが通例で、限りがあります。そこで近くにいろいろな研究者が山ほどいるということが極めて大事です。いろいろな角度から自然を見つめている人々との出会いによって、目が開かれ、研究が進むわけです。

さて、こういう簡単な物質がどういう仕組みでもって、アドレナリンに代わる仕事をするのかということが次の疑問でした。この疑問を解いたのが、先程ご紹介したクレブス先生でありまして、クレブス先生にしてみれば、自分の研究の流れから当然の帰結であったのであります。今からもう25年も昔になります。

図3はCyclic AMPの作用の仕組みです。右側のほうが細胞というふうにお考えいただくといいのですが、ホルモンは細胞にやって来ても細胞の中に入らない。細胞膜にある受容体、いわばアンテナでこのホルモンの刺激が識別、感知されると、この情報でもって細胞膜に存在する特定の酵素の働きで、ATPからCyclic AMPができる。これを発見したのが先程のサザランド博士で、この発見からCyclic AMPがグリコーゲン分解に働くだらうという仮説を立てた。その仮説を証明したのがクレブス、フィッシャー両先生ということになろうかと思えます。この説は、その後いろいろな研究者によって、主としてアメリカで拡大されました。これが1968年で、私が神戸大学へご厄介になった頃であります。

この研究に触発されて、私たちはタンパク質リン酸化反応の研究を開始しました。ちょうど学園紛争で東京大学の時計台がホースで水をかけられていたときでありまして、各大学の図書館は封鎖されていましたし、私どもの研究施設は水道、電気、ガスすらなかったのです。そのときに神戸大学の図書館だけが開館しておりましたが、そこで私はこのクレブス先生らの研究報告を目にいたしました。タンパク質にリン酸基が結合しているということ自体は、私が留学

した先の恩師、これまた1953年にノーベル医学賞を受けられたリップマン先生がなされた研究でありましたので、その影響を私は強く受けていたのであります。

こうして、1970年代には、ホルモンの作用の仕組みとしてはコリー先生、サザランド先生、そしてクレブス、フィッシャー両先生へと伝承された研究によって、ほとんどすべて説明できるのではないかという流行の時期を迎えました。戦後日本の研究者は、ほとんど100%アメリカへ留学いたしましたので、この説はすぐに日本に輸入され、日本の極めて多くの学会でCyclic AMP学説が流行になりました。

しかし、自然はそれほど単純ではないわけです。私もその頃、今から思えばアメリカの流れの研究を自分の研究だと思い込んでいたようですが、そのとき一つの疑問が浮かんでいました。それは、ホルモンの作用にはカルシウムイオンが必須不可欠であるということで、このことは前世紀からヨーロッパ、ことにイギリスの研究者が築いてきた概念ですが、ご覧いただきますとおわかりのように、Cyclic AMP学説によるホルモン作用の仕組みの中には、どこにもカルシウムイオンが関係しておりません。そこで、もう一つ何か大きな仕組みがあるのではないかということ、私はおぼろげながら感じておりました。

そうしておりますうちに、詳しいことは省略いたしますが、あるきっかけからCyclic AMPを必要とする酵素とは別にカルシウムイオンを必要とする酵素があるということがわかってまいりました。その研究が私どもの研究として展開されていくのですが、それには共同研究者はもちろんのこと、非常にたくさんの人々との「出会い」があつて発展してきたものです。そのいきさつをこれからお話し申し上げます。

ホルモンの作用の仕組みの研究には二つの大きな歴史的背景があると最初に申しましたが、その一つは、今お話ししましたアメリカの50年以上にわたる研究の歴史であります。他の一つは、これもまたやはり50年以上の非常に長い歴史があるヨーロッパの研究です。特にイギリス、ベルギー、オランダなどの研究が基盤になっております。ヨーロッパの研究者は、決して流行には飛びつきません。それはいろいろな理由があると思いますが、自分たちの研究の体系を持っているからです。そして数百年にわたる科学の長い歴史があり、伝統を持っているためだろう、と私は思います。

たまたまその頃に私は、ベルギーのハース先生とブリュッセルで出会う機会

がございましたが、その先生も、私と同じことを考えておられました。アドレナリンの作用とか、神経伝達物質の作用とかのあるものについては、なるほどアメリカ流の考え方のCyclic AMPで説明ができるかもしれないが、図4に示すように、よりたくさんのホルモンや神経伝達物質の働きには、Cyclic AMPは関係していないのではないか、と。このような作用にはカルシウムイオンがどうしても必要なものであります。

ハース先生は、長年にわたり、やはりグリコーゲンの分解、血液中のブドウ糖の調節を研究されておりました、現在もまだベルギーのブリュッセルにおられますが、アンジオテンシンとかバゾプレッシンというようなホルモンは、同じように肝臓に働いてグリコーゲンを一挙に分解する。しかし、そのときにはいくら肝臓を調べてみても、Cyclic AMPは全然増加していない。クレブス先生の発見されたタンパク質リン酸化酵素の活性も上昇していない。アンジオテンシン、バゾプレッシンの作用にはカルシウムイオンが絶対に必要であるということを経験されていたわけです。ですから、生理活性物質の働きには、Cyclic AMPとは関係しない、より大きな仕組みがあるのだらうと考えられていたのであります。私はこの出会いによってたいへんに意を強くして、その方向に目を向け始めたのがもう20年ほども前になります。

さて、私どもの研究はCyclic AMPではなくて細胞の膜と関係がございまして。1950年前後に、ホーキンという若い夫妻がイギリスのシェフィールド大学で生理学の学位勉強をしておりました。膵臓はご存じのように消化液を分泌いたしますが、その神経支配はアセチルコリンです。膵臓の切片をリンゲル液に入れて、それを37度に温めて、そこへアセチルコリンを入れますと消化液が出てくる。その仕組みの研究をしていたのです。当時はまだ十分な設備も使えなかったのですが、世界でいち早く放射性同位元素を医学・生理学に応用したのはイギリスであります。シェフィールド大学でそれが手に入りまして、アセチルコリンを膵臓の細胞に加えると、細胞の膜のある成分が非常なスピードで合成と分解を繰り返すということに気づいたのであります。もちろんその当時、この現象の示す意味はわかりませんでした。イギリスは今でもそうですが、職がなく、極めて優秀な頭脳の多くが国の外、ことにアメリカへ行っております。現在、いい研究が随分アメリカにあるなと思ってそれをたどると、イギリスから行った人たちがかなりあります。この二人もそうでありまして、1953年頃に職がなく、カナダのマギール大学に移りました。

細胞の膜は「脂質二重層」といわれるように、油の薄い膜が二重になっております。リン脂質という名前のついた油ですが、ここに頭が一行に並んでおります。この図5には書いてありませんが、下にも反対を向いて一行に並んでおります。つまり、二枚の層になっております。この頭から直接足が二本生えております。この足は脂肪酸です。上が細胞の外、下が細胞の内とお考えください。脂肪酸の部分は油ですから水に溶けません、油どうしは水をはじいて寄り添う性質がありますから、足がお互いに寄り添って、この細胞を外と内に仕切っている。頭の部分は水に溶けやすい部分で、いわゆる専門用語では「極性の強い」頭です。水に溶けやすい頭が水の方を向いていて、水に溶けにくい油が足どうしを寄り添って仕切っているというのが、細胞の膜の基本構造であります。この頭の部分としては、セリン、エタノールアミン、コリン、イノシトールの4種類がございます。先程ご紹介したホーキン夫妻がマッギール大学でよく調べてみますと、この4種類の頭全部ではなくて、イノシトール、つまり山高の帽子を被った頭だけが、アセチルコリンが来るとすっ飛ばす。そして、数分たつといつの間にか首が元へ戻っているという現象を発見したのです。しかし、そのときにはその意味がわからない。

先程カルシウムイオンの話をしましたけれども、50兆の細胞の外側はカルシウム濃度が極めて高い。高いと申しまして、皆さんが考えているような濃度ではありませんで、一万分の一モル程度であります。ところが、細胞の内は、そのまた数千分の一から一万分の一くらい薄くて、 10^{-7} 、高くても 10^{-6} モルまでいかない。細胞の外からほんの少しばかりのカルシウムイオンが細胞の中に入るだけで、細胞のいろいろな仕事の引き金が引かれるのだというのが、イギリスの生理学者が100年以上かけて営々と築いてきた概念であります。

生理学もまた、最初は筋肉の収縮の研究から始まりました。ロンドンとか、ケンブリッジとか、オックスフォードあたりの水は、いわゆる「硬水」と呼ばれる硬い水で、カルシウムイオンの濃度が非常に高いので、蒸留水を使うに至るまでは気がつかなかった現象ですが、前世紀に蒸留水を使うようになって初めて、カルシウムイオンがないと筋肉が収縮しないことがみつかった、100年以上も昔からの概念であります。

こういうカルシウムイオンの必要性と、山高帽の首がすっ飛ばすということに、どのような関係があるかということは、先程のホーキン夫妻にはわからなかったのです。しかし、こういう現象は何もアセチルコリンに限らない。それ以外

にも非常にたくさんのホルモンや神経伝達物質が働いたときに、同じようにこの山高帽の首がすっ飛ぶという現象が、広い世界のあちこちの研究者から報告されていったのです。これはアメリカのCyclic AMPの研究の流行の陰にあった研究です。

そういった多くの研究に目をつけて、カルシウムイオンとこの首が飛ぶことが関係あるのではないかと。言い換えますと、細胞の外のカルシウムイオンの濃度は高く、内の濃度は低いわけですから、首が飛ぶことによって、首なし胴体は細胞の膜の中に残りますけれども、穴があく。そしてカルシウムイオンが外から内に流入することが、細胞の仕事の引き金を引くのではないかとという仮説を考えた人がいるのです。イギリスのノッティンガム大学におりましたボブ・ミッシェルです。現在53、4歳、英国学士院の会員にもなっておりまして、りっぱなひげなどはやしておりますが、いつでもヒッピーみたいな格好をして鉢巻をしております。彼が1975年、今から16、7年前に万卷の書を読んで、ある仮説を立てました。それは、外からホルモンが来ると山高帽の首がすっ飛ぶ。そうすることによって細胞の外からカルシウムイオンが内に入る。それが細胞の中で仕事をするのだという仮説であります。それを師匠のホーソン先生——これも私の私淑する先生の一人ではありますが——に話した。ところが、師匠は厳しかったわけです。その根拠は何だと。想像するのは自由だけれども、科学というのはたとえ小さくても一つでもその実験根拠を出せ、という訓示であります。ミッシェルは、それをそのまま素直に受けて研究を進めたのですが、なかなかその根拠がつかめない。そこで師匠の了解を得て、その論文を1975年にある専門誌に仮説として出版いたしました。それが話題になって、英国では何のために山高帽の首がすっ飛ぶのかという議論が再燃したのですが、もともと仮説ですから研究として前に進まなかったのです。

私どもは、1977年頃になりまして、詳しいいきさつは申しませんが、カルシウムイオンが関係するある種のタンパク質リン酸化酵素を脳の中に最初に見つけて、小さな論文を書いておりました。1980年頃になって、この酵素の活性の発揮には、先程の首なし胴体が必要であることがわかりました。そうしましたところが、先程の男ミッシェル博士を説教したホーソン先生が、最近までノッティンガム大学の副学長だったと思っておりますが、一通の手紙をくださいました。それまで面識はございませんでしたが、ノッティンガム大学である学会をするから来いというわけです。その頃私はお座敷があまりかかりませんでしたので、

喜んで行ったわけです。

行きますと、大学ですから普通の講堂でしたが、そこでこの話をいたしました。この話とは何かと申しますと、首がすっ飛んだ後、残る首なし胴体があると機能を発揮する、まったく別種のタンパク質リン酸化酵素が大量に存在するという話であります。英語はあまり得意ではありませんのでぼそぼそ話をし、一番後ろに座っておりました。そうしましたらホーソン先生が会議が終わって、大学のバーへ連れて行ってビールをついでくださり、その周辺には、ミッシェル博士や若い方も2、3人おりましたが、かなり年配の先生方が4、5人寄ってきてくださいまして、君のやっていることは自分たちが数十年かけて考えてきたことに関係があるかもしれぬということで、私どもを強く支持し、励ましてくださいました。一人一人のお名前はここで申しませんが、これも一つの出会いでありました。多くの先生方がそのときに教えてくださったことは、いろいろの種類の油の性質についてのことでした。

帰りの飛行機の中であれこれと考えてみたのですが、考えただけで、証明のしようがない。風が吹けば桶屋が儲かる式の話で、細胞膜にホルモンが来るとアンテナがあって、その働きで首がすっ飛ぶ。首なし胴体が残ると、ある種の酵素の活性が出てくる。この首なし胴体（ジグリセリド）というのは油の一種ですから、外から加えても細胞の中には入っていかない。水にも溶けない性質のもので、細胞の外から振りかけてやっても膜の中に入っていないわけです。そこでたいへん悩んだのですが、確かケンブリッジ大学のドーソン先生だったと思いますが、足一本ではだめか、ということをしきりに聞いておられたことがたいへん気がかりになっていました。

筋書きとしては、ホルモンが来て、アンテナがあって、その刺激によって細胞膜の油が分解し、首なし胴体ができる。そうするとある種のタンパク質リン酸化酵素の活性が出てきて、いろいろな細胞の機能を調節するということになります。私どもは、何とかこの首なし胴体を細胞の外から中に突っ込んでみる方法がないか、と考えていました。首なし胴体というのは足が二本あります。その足の一本を短くしたときに、石鹼の性質を帯びてくるということを思い出したのです。これには海外の人ばかりではなく、研究室の若い群像の考えも大きな示唆になっているのですが、石鹼は脂肪酸です。つまり一本足そのものです。これは細胞の膜の中にある程度入り込んでいくことがわかっておりますので、首なし胴体の足の短いものを合成しようということになったのですが、残

念なるかな、私は化学の素養がたいしてありませんでした。

その頃、たまたま私の中学のクラスメートで名古屋大学の化学に進み、現在山之内製薬の重役をしております前野弘夫博士（当時は研究所副所長）に偶然会いましたので、この足の短いのをつくってくれと申しましたら、任しておくと当時の高橋所長、現在の藤倉所長らと朝飯前につくってくれました。そうしましたら、それが直接細胞の中に入り込んで、この酵素を活性化するということがわかりました。そのいきさつは省略しますが、こうして細胞の外から細胞を壊さずに、いわば情報の増幅管にあたるこの酵素の機能を発揮させることができるようになったのです。

そのときまた一つの出会いがありました。それは、カスターニヤというフランスの女性研究者との出会いであります。1981年5月頃、一通の手紙がまいりました。パリのすぐ南のビルジーフ——ビルというのは村で、ジーフというのはユダヤという意味だそうですが、そこに有名な癌研究所がございます。そこからの手紙で、開いてみますと、三行くらいの簡単な手紙で、8月に1か月神戸へ来たい。私とはベルギーで会ったことがある、というのです。1か月くらい来ても、暑いし、休みですし、しょうがないなあと思ったのですが、教室員に相談しましたら、まあいいだろうと。

そうしましたら、8月1日に大阪空港に着くという連絡がまいりました。大学院学生に迎えに行かせましたところ、電話がかかってきて、「先生、女性です」と言うのです。私はてっきり男性だとばかり思っていたのですね。とにかく神戸のポートピアホテルへお泊めしておきなさい、と。そして明るる日、8月2日でしたか、パリから来た女性だということで、暑いのに背広を着て、めかして行ったのですね。そうしましたら、この女性、フランス弁丸出しの英語でしゃべりまくるのですが、何を言っているのかわからない。私は関西弁丸出しの英語で、どっちもわからない。そのときに、この女性いわく、あなたはホルボールエステル（発癌の促進物質）というものを知っているか、と。そこで、私は知っているには違いないが詳しいことは知らない、と言ったのです。今から思ったらたいへん恥ずかしいのですが、それがよかったです。そのときによく知っているなんていい格好をしたらだめだったのですが、日本の先生と違って外国の先生は、知らないと言えば懇切丁寧に教えてくれます。

この方は、鞆の中にたまたま持っていた大きなコピーを机の上に置いて、今日は時差があって帰るから、これを読んだらいい、と言って帰っていきました。

そのコピーは、後に私も親しい友人になりましたが、当時ハーバード大学におりましたピーター・ブルンベルグという人が書いた発癌の促進に関する総説がありました。その頃、私どもの研究が癌と直接に関係するとは、夢にも思ってもいなかったのです。

その「発癌の促進物質」とは何かということについて、まずご紹介いたしましょう。クロトンという木がありますが、これは亜熱帯に育つ灌木で実ができます。日本名はハズ（巴豆）とあって、中国では古くから峻下剤として使われている漢方薬です。おそらくこの席には記憶にある方もあるのではないかと思いますのですが、私どもの年代は戦時中には悪いものを食べますと、下剤としてヒマシ油を飲まされた記憶がございます。おそらく同じようなものだと思います。この実から採れるクロトン油は非常に刺激性が強く、発癌の研究と関係があるのです。ご承知の方があることと思いますが、化学発癌の研究は、日本の山極勝三郎先生が開始された日本の誇るべき研究であります。山極先生はドイツに留学されておりまして、当時の煙突掃除夫に多い職業病の皮膚癌の研究から開始されました。日本へ帰ってから、煙突にたまる煤のヒントからコールタールをウサギの耳へ塗りつけて、初めて皮膚癌を実験的につくられた。コールタールはかさかさになりますので、当時これを種油に溶かしてウサギの耳に塗って、初めて実験的にウサギの耳に癌をつくられたと承っております。

残念ながら、その研究は日本では花が咲かずに、オックスフォード大学に移りました。現在でもそうですが、日本ではせっかくいい芽が出て、なかなか花が咲かない事情がございます。今から50年以上も前に、この研究がイギリスのオックスフォード大学の病理学教室に移りまして、総力を挙げてコールタールの中の成分を究明いたしました。まず追試から始まります。コールタールをウサギの耳やネズミの背中に塗る研究です。随分日本からも種油を輸入したようですが、ヨーロッパのことですから、イタリアのオリーブ油とか、いろいろな油が試されていたようです。

アメリカの癌学会が発行している「がん」に関する最高権威の雑誌がありますが、これは1941年、今からちょうど50年前に創刊されました。イギリスには当時、癌専門の雑誌がございませんでしたから、この創刊号を紐解きますと、初めからしまいまでこのような研究が掲載されております。

イスラエルが誇る科学者のアイザック・ベレンブラウム先生は、現在はテルアビブに引退しておられますが、当時オックスフォード大学で研究をされてお

られました。現在はもう90歳をはるかに越えておられますが、当時はおそらく40歳くらいだと思います。この先生はその後は長らくイスラエルのワイズマン研究所におられました。ご存じの方もあろうかと思いますが、ワイズマンは微生物学者でありまして、第二次大戦中にアセトンを貯積するバクテリアを用いて大量のアセトンをつくってイギリスに供給された。その見返りとして、イギリスが何かをお返ししたいというときに、研究所をつくって欲しいということでスタートしたのがワイズマン研究所であると聞いております。ワイズマン研究所はイスラエルのテルアビブから車で40分くらいのところですが、3、4年前に私はこの研究所の年一回の記念講演に招かれました際、高齢のベレンブラウム先生がテルアビブからわざわざ来てくださいました。

さて、この先生が50年以上の昔にオックスフォード大学でなされた実験というのが、コールタールと一緒に先程の中国伝来のクロトン油を使うと、一番癌ができやすいということであったのです。コールタールの中にある成分は、1930年にロンドンの王立がん病院でケナウェイという方によって構造が決定されましたが、この成分だけを塗ってもなかなか癌にはなりません。ところが、この成分を一回塗って、それからクロトン油を何回か塗ると、りっぱな癌ができます。クロトン油だけいくら塗っても癌はできません。

したがって、癌の成り立ちには二つの段階がある。肝硬変から肝癌ができやすいということは皆様方もご承知のとおりですが、癌の成り立ちには、最初のきっかけ——これはおそらく現在でいう遺伝子の傷でありましょう——と、その傷から目で見ても癌にまで育っていく「促進」の段階です。この考えはなんと50年前にベレンブラウム先生が明瞭に書いておられます。そしてそれを1941年に発行された米国の癌学会誌の第1号の44ページから48ページにわたってその論文を書いておられるのです。

そういういきさつがありまして、世界中の癌研究所でこのクロトン油の中に潜むくせ者は何か、それから癌の成り立ちの促進というのは、考えとしてはわかるが実体は何か、ということをめぐる、非常にたくさんの研究が行われていたのです。

クロトン油に潜むくせ者は何かというのは、現在ハイデルベルグ大学がん研究所名誉所長のヘッカー博士と、ニューヨーク州立大学におられるバン・デューレン博士という二人の研究者が、今から25年程前にその構造を決定されました。図6にはクロトン油に潜んでいる物質が示してあります。複雑な部分があり

ますが、その中の一部に首なし胴体の片足の短いものとそっくりの構造がついております。この物質が癌の成り立ちを促進するということが決定されていたのです。またこの物質は癌の成り立ちの促進だけではなくて、カルシウムイオンの存在下にいろいろなホルモン作用を再現しえるということも、わかっております。

そのことを夜中に気づきまして、興奮して眠れなくなりました。ひょっとして、このくせ者は首なし胴体の役割をしているのではないか。話はそれ程すんなりと進んだのではありませんが、いろいろな観点でこれを吟味いたしました結果、よもやと思われたこの考え方が的中していたのです。

実験成績は本日の話ではご覧に入れませんが、その濃度は、首なし胴体の千分の一の濃度でまったく同じ活性が出てくる。そして、その濃度は癌を促進する濃度とぴったり同じであることがわかったのです。

そこで、その年の暮れ、アメリカのスコobarレーというスキー場——冬季オリンピックが開催された所のようなのですが——で開かれた専門家だけの学会で話をいたしました。そのときに座長をしていたのが、当時全米の国立がん研究所に居ましたトダロー博士で、私の話が終わるや否や、この研究をアメリカで追試拡大しました。私どものほうはこのとき、癌の研究もさることながら、これまでの経過があつて、ホルモン作用の仕組みの仮説の実証に主力を向けざるをえなかったのです。

図7からご覧いただければと思いますが、ホルモンなどの生理活性物質が細胞の膜に作用すると、アンテナ、つまり受容体によって感知されて、首なし胴体 (DG) ができ、これがタンパク質リン酸化酵素（これは後にPKCと呼ばれるようになります）を活性化します。首 (IP_3) のほうは、実はカルシウムを動員するのですが、この首の役割については私どもは考えが及ばなかったのです。首なし胴体は、細胞の外から中へ入れません。しかし、そのかわりに足の短い細胞の膜を通過しうる、人工の首なし胴体かあるいは、発癌の促進物質、つまりクロトン油の中に入っていたくせ者、どちらかの薬を使うと細胞の膜を通過して行って、タンパク質リン酸化酵素 (PKC) の活性を發揮させます。したがって、アンテナの部分を全部バイパスして、外からどちらかの薬をふりかけることによって、細胞を壊さずにタンパク質リン酸化酵素 (PKC) の活性を出させることができるということになります。

もう一方、カルシウムイオンが大事だということは前からわかっておりまし

たが、これをどのように濃度を上昇させたいか。これは非常に多くの薬理学者によってカルシウムイオンだけをすけすけに通す薬があることがわかっていますので、これを作用させてやりますと、細胞内部のカルシウムイオンだけを上昇させることができます。カルシウムイオノフォアという薬です。

したがって、細胞に天然の生理活性物質ではなくて、人工的な膜透過性の首なし胴体か発癌促進物質、およびカルシウムイオノフォアを加えることによって、予想される二つの情報伝達の道筋を別々に、あるいは同時に実験的に開くことができる。イギリスが100年以上かけて築いてきた概念は、細胞はカルシウムイオンだけで仕事をするということです。したがって、この概念が正しいのか、あるいはタンパク質リン酸化酵素 (PKC) も必要なのか、それはどうでもよいものなのか、それを実験的に試すことが可能になったわけです。

そこで、その実験を実施したのです。実験系としていくつかの細胞をモデルとして使いました。血小板を例にとりますと、天然の生理活性物質として、トロンビンやコラーゲンが作用してセロトニンを分泌したり、ADPを分泌したり、凝集反応を起こします。また、マスト細胞に抗原刺激を与えますと、ヒスタミンが出てまいます。白血球に異物刺激を与えると、リソソームという酵素が出てまいます。リンパ球に抗原刺激を加えると、増殖を開始いたします。こういう幾つかの細胞の反応をモデルにして、この考えを証明することが実験的に可能になりました。こういった実験事実をもとに、カルシウムイオンとともにタンパク質リン酸化酵素 (PKC) の道筋が、細胞の仕事には必須不可欠であるという説を提唱したのです。それがちょうど今から10年前の夏から秋であります。

12月にイギリスの英国学士院に招かれまして、そこでこの研究結果をお話いたしました。英国の学士院というのは、バッキンガム宮殿の並び、トラファルガ広場の近くにございまして、入口は小さいのですが中に入ると壮麗なもので、1662年、今から約300年以上も前に創設されております。2代目の院長がニュートンです。そのとき以来のサインブックがあつて、歴史上の科学者たちの自筆のサインが現在も残っております。

日本から見ますと、ヨーロッパとかイギリスというのは地球の裏側ですが、向こうから見ればこちらが裏側です。そのときには気がつかなかったのですが、イギリスとヨーロッパ各国の生理学者の多くがその会に出席していたのです。ロンドンとパリというのは片道40分くらいですから、ここから東京往復よりは

るかに便利で近い。ですから、そういう科学のソサイエティー、コミュニティが地球の向こう側にはあるわけです。それが極めて大事なことなのです。そういう人たちが非常にたくさんおられました。

それに居並ぶ方々は、当時はほとんど存じ上げない方ばかりでしたが、むしろ冷淡なほどに私の話を聞いていて、自分の実験系にその話をどうかして利用できないかと、実は虎視眈々という目で見ているわけです。ですから、こういう話をいたしますと、すべて自分たちの実験系に引きずり込んでいきますから、こちらはまねできない。アメリカのほうは、極論かも知れませんがこちらが考えることを全部一網打尽にやります。いったん方向がわかれば組織力や経済力が物をいいます。科学の進め方が非常に違うように私には思えます。

その場には、キングスカレッジの教授でホジキン、ハクスレーの直系のベーカー教授という人がいまして、この人はまだ若かったのですが、先般不幸にして心臓発作で亡くなってしまいました。私の話が終わるとすぐに帰って自身の実験系で試みた、とあとで親しくなったときに言っておられました。そういうように、科学というのは瞬間的にすれ違いの出会いによって進むものであるようです。

これはほんの一例であります。これが契機になりまして、副腎髄質からのアドレナリンの分泌、副腎皮質からのステロイドホルモンの分泌、膵臓からのインシュリンの分泌とか、下垂体ホルモンの分泌とか、ほとんど内分泌系の分泌現象や、また膵臓からの消化液の分泌、神経末端からの神経伝達物質の放出、あとで申しますように、記憶の問題とか、免疫学、癌の研究一般、炎症、心臓や血管のいろいろな問題、つまり医学の幅広い分野の研究に一举にこの考え方が拡大されていったのです。こうなりますと非常に多くの研究者がこの流行を追うようになります。こうして、この仮説が試されるという時代がまいりました。

このとき、私どもは首なし胴体にしか手がまわらないで、切れた首の役割については手がまわらなかったことは、先程以来お話したことから容易にご想像いただけたと思います。英国学士院の帰りに、私はケンブリッジ大学に寄りました。そこで出会ったのが、今日、無類の親友になりましたマイケル・ベリッジ教授であります。ケンブリッジは、12月になりますと午後4時にはもう真っ暗で、朝も10時くらいにならないと夜が明けないというように、夜が非常に長い。ちょっと余談になりますが、ケンブリッジ大学というのは私の最も好き

な大学の一つであります。歴史は創設もはっきりしないのですが、例えばキャベンディッシュ研究室という物理学の小さな研究室があります。その研究室の関係者だけで、なんとノーベル賞をもらった人が48人もいます。この一つの研究室だけです。原子の発見からアイソトープの発見から、すべてここでやられています。ウィルソンの霧箱のように、最初の研究者が工夫してつくった手づくりの器具がたくさん廊下に鍵もかからずに並んでいる。また戸棚がたくさんありまして、最初の手書きの論文やノートが残っております。鍵がかかっておりませんので、学生たちはいつでも見ることができる。読んだら返しなさい、ということだけ書いてある。世界最初の電子顕微鏡も廊下に置いてあります。こういった環境がいわゆる科学の環境なのです。

さて、マイケル・ベリッジはアフリカのローデシアに生まれて、ケンブリッジ大学に進み、昆虫の生理学、特に唾液腺の分泌の研究を長い間続けておりました。そして、私がちょうどロックフェラー大学に留学した年に、最初にご紹介したサザランド教授の同僚、ロール博士のところに留学しています。私が神戸大学にご厄介になった同じ年に、彼はケンブリッジ大学に帰りまして、先程のCyclic AMPの研究とともに、イギリス流のカルシウムイオンとリン脂質の研究を結びつけ、私と同じようにP³²なら廉価なので使えるだろう、と研究を開始したのです。そして研究費が乏しいので、ハエを用いて実験しておりました。ハエをつぶすと白い糸が出てきますが、それが唾液腺です。その唾液腺にある種のホルモンを加えると、消化液が出てくる。その実験系を用いて解析していたのです。彼が言うのに、自分は首なし胴体というものを使った実験をしたことがないので君の研究の批判はできない。しかし、わけもなしに首のほうで飛んで出るはずがなく、首のほうも何かをしているだろうと思う。第一、君はカルシウムイオンは外から人工的に入れているけれども、実際にはどこから来ると思うのかと言うのです。言われてみるとそのとおりです。首なし胴体だけの話でいい気になっていたわけです。

そのときに、非常に感心したのはベリッジの持っていた設備といえば、顕微鏡と電極と冷蔵庫があるだけでした。彼がちょっといないときに、冷蔵庫にビールでも冷えているかと思って聞いてみてびっくりしたのは、この彼がアフリカから出てくるはるか前からそこにあると思われる、多くの研究者が営々としてつくってきた手づくりの試薬がぎっしり詰まっている。もちろん売っているようなものではありません。売っているような試薬を用いて行う実験は、

広い世界では誰かがすでにやっている。

その中に、たぶんホルモン作用ですっ飛んだ首のほうもあったと思うのです。それは、今ではべらぼうに高い金を出せば買えますが、その当時売っているような試薬ではありませんでした。彼は、おそらく首のほうはカルシウムイオンに関係があるだろうと思うけれども、首のほうにもリン酸基が三つ結合しているから、残念ながら外から細胞の中に入らない、だから、アイデアはあるのだが、証明できないのだということを、そのとき言うておりました。

私はそのまま帰ってきたのですが、半年程したとき手紙を送ってきました。翌年の7月頃だったと思います。どうしたかと思って見ましたら、なんと細胞を蒸留水で洗うだけのことでした。これも奇想天外なのですけれども、ドイツの生理学者がやっていたことに目をつけて、細胞を三回か四回か蒸留水にさらすと、細胞がつぶれずにすけすけになるのだそうです。すけすけになるということは、外から切れた首を細胞に与えると、その中へ入っていくことになります。また細胞の外と細胞の中のカルシウムイオンが同じ濃度になります。

どういう実験かと申しますと、すけすけになった細胞をビーカーの中に入れておく。細胞の中と外のカルシウムイオンの濃度は同じですから、手持ちの簡単な電極でもってカルシウムイオンの濃度を正確に測ることができます。その中へATPを入れますと、すけすけですからATPも細胞の中へ入っていく。入っていくと、そのエネルギーを使ってカルシウムイオンは細胞内の貯蔵庫へ取り込まれていきますから、濃度が減ってくる。減ってきたところで、先程の切れた首 (IP_3) を入れると、カルシウムイオンの濃度はほんの少しですが上昇する。つまり、細胞内部の貯蔵庫からカルシウムイオンが出てくるというのです。たった5分の実験ですが、この5分の実験になんと20年以上の彼自身の研究の歴史が込められているのです。

イギリスの研究というのは、どうもそういうところが多い。例えば、ノーベル賞を受けたベーン博士のアスピリンの実験でも、癩にさわるくらい簡単ですが、その歴史は2、30年あるわけです。私どものほうは、首なし胴体がタンパク質リン酸化酵素 (PKC) を活性化するというので、カルシウムイオンのほうは念頭になかったのですが、実は首のほうは細胞の中へ溶け込んでいって、内部のカルシウムの貯蔵庫に働きかけて、カルシウムイオンを出してくるというのがベリッジの結論だったのです。

もう一度要約してみますと、ホルモンが来るとアンテナに作用して、ある種

の酵素の働きで首なし胴体ができてくる。そうすると、これがタンパク質リン酸化酵素（PKC）の活性を出してくる、というのが私どもの考え方です。カルシウムイオンを、私どもは外から押し込んでいたにすぎなかったのですが、ベリッジ教授は首なし胴体ではなくて、山高帽の首がカルシウムイオンを出してくるという仮説を出したのです。こうして、その両方が合ってはじめて細胞はいろいろな仕事をする、という情報伝達の基本経路があるということがわかってまいりました（図7参照）。

マイケル・ベリッジ教授は、秋になってオランダのユトレヒト郊外の森の中にあるツァイストというところの研究会で、この仮説を最初に発表いたしました。そのときはあまり反響はありませんでした。その3か月後に、アメリカのダラスでこの種の会議がありました。そのときには、そんなばかなことはないという500人くらいの聴衆の面前で、マイケル・ベリッジはたいへんな批判を受けました。彼は、ひと言も言わずに帰っていきました。それからまた3か月して、今度はカナダのモントリオールで会議がありました。そのときには反対していた連中もこれに賛成して、賞賛の言葉をマイケル・ベリッジ教授に与えておりました。科学の推移は3か月で動き、変わります。私はこうした流れの中に、この十数年、その推移を目の前に見つめてまいりました。そして、科学とはそういうものなのだと思うようになりました。

このような経過がありまして、ケンブリッジ大学のマイケル・ベリッジ教授と私どもが力をあわせて築いた情報伝達の道筋は世界に承認され、最初にグリコーゲン分解の研究をスタートしたアメリカの半世紀以上の研究に対応するものとして、受け止められるようになりました。

その後の最近の経過については、極めて簡単に申し述べるにとどめます。私どもは当初、タンパク質リン酸化酵素（PKC）は単一のものであると思っていました。ところが、その後のいわゆる分子生物学の方法を導入してみると、これは似たものの集合体であったのです。この酵素は図8のようにいわば増幅管に相当します。現在10種類の構造が決定されました。この他にも構造のわからないものがたくさんあります。われわれの体の中にはおそらくもっともったくさんの違った酵素があるようです。構造は非常によく似ている。機能的に非常によく似ておりますが、存在する細胞やその中の存在場所が皆違います。それから、増幅管としての性能が違います。

生理活性物質と申しましても、ホルモン、神経伝達物質、細胞増殖因子、遊

走因子など、非常にたくさんの種類がありますから、いろいろな違った情報が細胞に与えられるはずであります。その違った情報に対応して、それぞれ違った性能のものが備わっている可能性が非常に強い。現在世界中の研究者がこれらの具体的な機能の解析を進めております。

例えば、脳にだけしかないもの、全組織に存在しているもの、いろいろです。その一つの例として、ある種のタンパク質リン酸化酵素 (PKC) は、脳のしかも記憶に関係のある海馬という部位に非常に多い。これらの分子種のそれぞれについて、特異的に認識する抗体を作成して、どの組織や細胞のどの部分にあるか、例えば脳のどこに存在するのかということ調べるのが可能です。この酵素の脳に果たしている役割は何かをめぐって、現在までに日本も含めて世界中で非常にたくさんの研究がありますが、神経伝達物質の放出や神経伝導の調節、あるいは記憶やアルツハイマー病との関連をめぐって、学会がいくつも開催されるまでになりました。

このようなわけで、ただ今はほんの一例のお話しかしませんでした。今では図9のように内分泌研究、外分泌研究、神経研究、免疫学の研究、炎症の研究、癌の研究、心臓の収縮とか血管平滑筋の収縮などの研究に、本日お話をいたしましたホルモン作用の仕組みが応用され、現在それが臨床のいろいろな学会で取り上げられる状況にいたっているかと思えます。

一昨年の夏に、アメリカでマイケル・ベリッジ教授と私どもの研究を記念して、大きな学会を開催してくださいました。そのときには、本日ご紹介した研究者がほとんど集まりました。1953年に、ホーキン夫妻がイギリスのシェーフィールド大学から、首がすっ飛ぶということを報告いたしました。そのときには、その意味はわからなかったのですが、それを受けて、1975年にひげのヒッピーのボブ・ミッシェル博士が、おそらくカルシウムイオンと関係するのではないかという仮説をイギリスから発表しました。それを受けて、ケンブリッジ大学のマイケル・ベリッジ教授が、首のほうの役割を解明いたしました。私どもは、アメリカの研究を受けて、そこから発展し、ヨーロッパの研究から学んで、ある一つの概念をつくってきたというふうに思っております。

日本はいろいろ流行を追います。流行は必ずしも悪いとは申しません。問題はそこから次へ進むことが大切であります。一度方法がわかれますと、組織力、経済力が物をいいます。しかし、それは工業というものであって、科学ではないわけです。技術と科学は裏腹でありますけれども、現在の日本は科学と

工業とを混同しすぎていると私は思います。世界の科学には流れがあり、その伝承があり、多くの研究者は創意をめぐらし、工夫をこらした20年、30年の歴史をかけて次の展開を考えているのです。今、日本が求められているのはそのことだろう、と私は思います。

ジョン・ハーバードがケンブリッジ大学を卒業して、ボストンの地に大学をつくったのが360年あまり昔であります。言葉に不自由のないアメリカですら、米国の科学が世界のサイエンティフィックコミュニティに入るのに200年を要した、と私の友人たちは皆、口をそろえて言います。ハイデルベルグ大学は先年600年祭を行いました。パリ大学は800年の歴史があります。ソルボンヌの地に移ったのはだいぶ前のことですが、その地に現在教養学部がありまして、パスツールとビクトル・ユーゴーの銅像があり、その先生であったのです。さらに古いのがイタリアのボローニア大学とパドバ大学であります。

数年前にパドバ大学に招かれて行きましたときに、その先生が案内してくださいましたので知りましたが、最初に人体解剖を学生に教えたのがボローニアとパドバの両大学で、1495年であります。そのときの最初の教授や、二代目、三代目など、歴代の解剖の教授の頭蓋骨がりっぱな箱に入れて保存されております。そのときの講堂も保存されておりますが、すり鉢の急斜面で、学生たちはここに立って上から下をのぞいたわけです。ご承知の方もあるかと思いますが、当時は宗教の力が非常に強いので、見つければここで首がはねられたのかも知れません。なんと、このときの学生にミケランジェロがおります。ミケランジェロはその当時、ここで講義を受けているわけです。考えてみれば、解剖学を知らずに、あれだけの彫刻はできないわけです。それから、コペルニクスも医者で、1500年から1503年までの3か年、ここで医学生として勉強したのです。

また、スウェーデンのウプサラ大学に当時の木造の解剖学教室が残っております。その当時にもう一つあったのが、オランダのライデン大学です。これらの大学の解剖学教室が世界で最も古い。日本では室町時代です。その時代に科学者たちが命をかけて学問を学生に教えていた。東洋にはご承知のように、非常に古い漢方の医学はありますが、残念なことに実証の精神がなかったために、たしかに当たらずとも遠からずでありまして、科学とは似て非なるものであったように思います。

オランダのライデン大学ができたのが、ハーバード大学よりちょっと古いく

らいです。その4年後にユトレヒト大学ができました。日本に蘭学が流れついたのが1600年で、『解体新書』から近代医学が始まりました。そして、先年の4月に京都で第24回の医学総会が行われました。明治23年4月に第1回の日本医学総会が行われたので、ちょうど100年目にあたります。ですから、日本の医学はまだ、たったの100年というところですが、しかし、これまでの先輩の絶大な努力によって、ようやくここまできました。

問題はここから先であります。科学はある日突然には進歩するものではありません。世界の長い長い歳月をかけたサイエンティフィックコミュニティにどのようにして参加するか。これからまだ100年くらいかかるかもしれません。科学は趣味でもなく、競技でもないようです。それは末広がりになり、人々の財産となっていく知識です。人と人との限りない「出会い」から種が蒔かれ、育ち、大樹となり、実がなるもののように思います。また、人間の精神の大道であるよう思います。

今日はたいへん雑駁なお話になりました。私の意を尽くしているかどうかわかりませんが、専門的な話はできるだけ避けましたので、多少のフィクションもあろうかと思えます。意のあるところを汲んでいただければ幸いです。

本日はたいへん素晴らしい会場で、しかも非常に丁寧なご紹介を賜り、このような機会を与えていただきましたことを厚くお礼申し上げます。私の責めを終わらせていただければと幸いに思っております。どうも長時間にわたりまして、ご静聴ほんとうにありがとうございました。

図1. 細胞間の情報伝達
Figure 1. Mode of Cell-to-Cell Communication

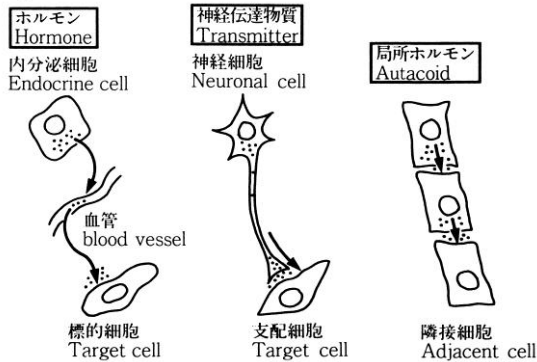


図2. グリコーゲン・ホスホリラーゼ
Figure 2. Glycogen phosphorylase

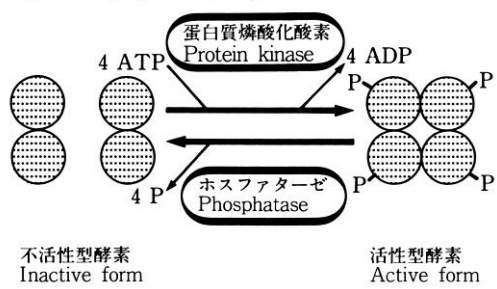
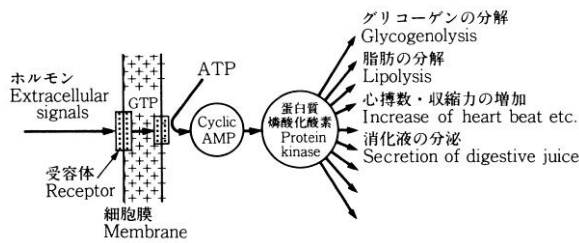


図3. Cyclic AMPによる情報の受容と伝達
Figure 3. Signal Transduction through Cyclic AMP



セカンドメッセンジャー学説 (Sutherland, 1958)
Second messenger theory (Sutherland, 1958)

図4. 生体の種々のホルモン・生理活性物質
Figure4. Various hormones and Physiologically active substances

Cyclic AMPを介するホルモン Hormones acting through mediation of cyclic AMP	Cyclic AMPが関係しないホルモン Hormones independent of cyclic AMP	
アドレナリン(β作用) Adrenalin (beta action) ドーパミン(D1作用) Dopamine (D1 action) ヒスタミン(H2作用) Histamine (H2 action)	アセチルコリン(M作用) Acetylcholine (M action) ヒスタミン(D1作用) Histamine (D1 action) セロトニン(5HT2作用) Serotonin (5HT2 action)	ドーパミン(D2作用) Dopamine (D2 action) アドレナリン(α作用) Adrenalin (alpha action)
グルカゴン Glucagon 副腎皮質刺激ホルモン Adrenocorticotrophic hormones 甲状腺ホルモン Thyroid hormone セクレチン Secretin	アンギオテンシン Angiotensin バソプレシン Vasopressin コレシストキニン Cholecystokinin セルレイン Caerulein	ボンベシン Bombesin パンクレオザイミン Pancreozymin サブスタンスP Substance P ブラジキニン Bradykinins
プロスタグランジンE Prostaglandin E	トロンボキサン Thromboxanes トロンピン Thrombin コラーゲン Collagen	増殖促進因子 Growth promoting factors 化学遊走因子 Chematactic factors 分泌促進因子 Secretagogues

図5. 細胞膜イノシトールリン脂質の分解
Figure 5. Inositol Phospholipid Hydrolysis

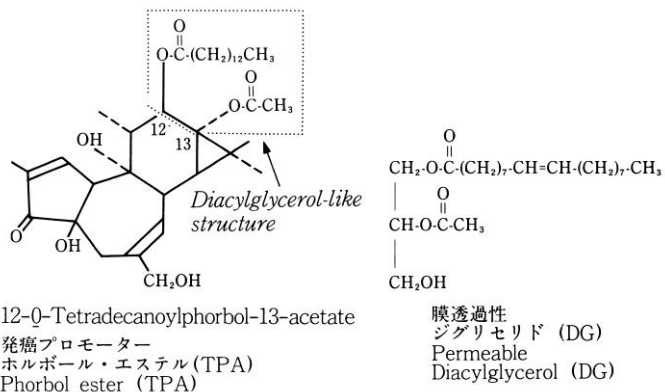
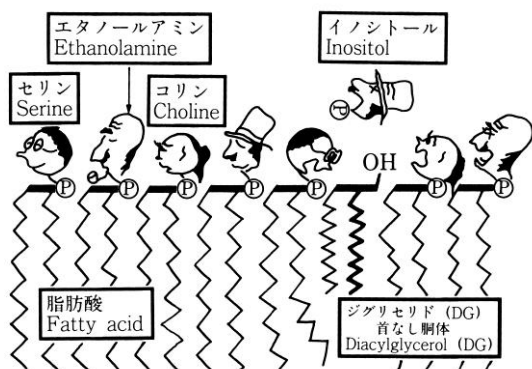


図6.
Figure 6.

図7. ホルモンの情報伝達系
Figure 7. PIP₂ Hydrolysis for Cell Signalling

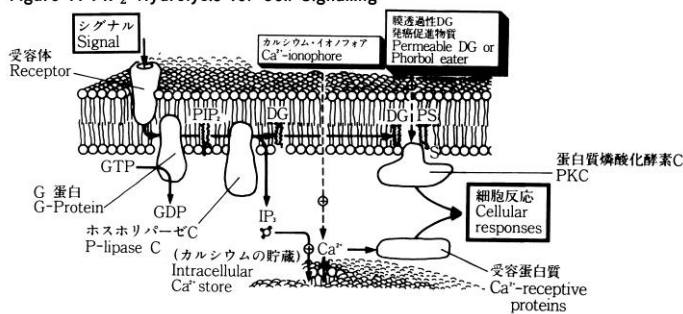


図8. 細胞内情報伝達の仕組み
Figure 8. Cell Signalling via PKC Family

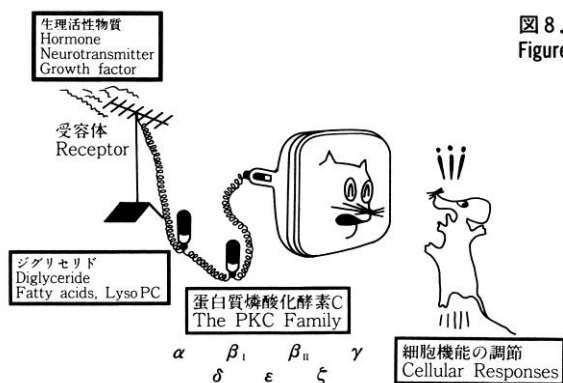


図9. 医学生理学研究への応用

内分泌研究	副腎髄質 副腎皮質 膵ラ氏島 脳下垂体	アドレナリンの分泌 ステロイドホルモンの分泌 インシュリンの分泌 性腺刺激ホルモンの分泌 甲状腺刺激ホルモンの分泌 黄体化ホルモンの分泌 乳腺刺激ホルモンの分泌 生長ホルモンの分泌
外分泌研究	膵臓 耳下腺	アミラーゼの分泌 消化液の分泌
神経科学研究	末梢神経系 中枢神経系	アセチルコリンの分泌 神経刺激伝播の促進 アセチルコリン等の分泌 シナプスの可塑性
免疫学研究	T-リンパ球 B-リンパ球	活性化の初期反応 増殖分化の初期反応
癌研究	細胞一般	発癌の促進機構の解明 各種の癌遺伝子の作用
炎症の研究	白血球 肥満細胞 好塩基球 血小板 線維芽細胞	化学走性の発揮 殺菌作用の発現 ヒスタミンの放出 ヒスタミンの放出 凝集及び活性化反応 セロトニン放出 増殖反応
心循環器研究	血管平滑筋 心臓	収縮・高血圧の発症 収縮と弛緩

Figure.9 Proposed Roles of PKC in Cellular Regulation

Endocrine Systems	
Adrenal medulla	Adrenalin secretion
Adrenal cortex	Aldosterone secretion
Pancreatic islets	Insulin release
Pituitary gland	Gonadotropin release
"	Tyrotropin release
"	Growth hormone release
"	Prolactin release
Hypothalamus	LH-RH release
Parathyroid gland	PTH release
Exocrine Systems	
Pancreatic acini	Amylase secretion
Parotid gland	Protein secretion
Gastric gland	Pepsinogen secretion
Submandibular gland	Mucin secretion
Nervous Systems	
Peripheral nerve endings	Acetylcholine release
Central nervous tissues	Transmitter release
"	Channel regulation
"	Neuronal plasticity
Inflammation & Immune Systems	
Platelets	Serotonin release
"	Aggregation
Neutrophils	Superoxide generation
"	Chemotaxis
Basophils	Histamine release
Mast cells	Histamine release
Lymphocytes	T-, B-Cell activation
Vasculoendothelial Systems	
Smooth muscle	Contraction
Endothel cells	Arachidonate release
Cell Proliferation & Differentiation	
Nearly all cell types	myc, fos gene activation
"	Receptor induction