

Title	構造生理学の登場とその展望
Sub Title	
Author	藤吉, 好則(Fujiyoshi, Yoshinori)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.3 (2006. 9) ,p.198- 206
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学会展望
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060900-0198

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

第10回慶應医学賞授賞講演

日 時 平成17年12月6日(木) 16時30分~18時

場 所 慶應義塾大学信濃町キャンパス(医学部)

北里記念医学図書館2階北里講堂

構造生理学の登場とその展望

京都大学大学院理学研究科

藤吉好則

構造生理学という言葉はあまり認識されていないかもしれないが、生理学について、*physis* は *Nature*, *logos* は言葉というラテン語で、生命を論理的に理解する学問という意味と理解するが、それに分子構造の詳細から研究するという意味を付加して、一応構造生理学という言葉を使っている。しかしこの言葉が現実的に意味を持つようになったのは、私どもの仕事によるというよりむしろ、2003年にノーベル化学賞を P. アグレと同時に受賞した、R. マッキノンの仕事によってであると考えられる。

生理学の大問題であった、大きいイオンが小さいイオンより速く透過するという非常に不思議な機構が R. マッキノン等によって解明された。すなわち、 K^+ イオンチャンネルでは 1.33 \AA の半径の K^+ イオンが 0.95 \AA という小さい Na^+ イオンよりも1万倍速く通過する。電気生理学で詳しく調べられていたが、その機構が構造からきちんと説明できたのは、KcsA というバクテリア由来の K^+ チャンネルの構造を解いた仕事によるわけである。その後 R. マッキノン等は、抗体を結合させることにより分解能を上げて速いイオンの透過性についても非常にきれいに説明した。

続いて彼らは、もうひとつの生理学的重要問題であるゲーティングの機構について、すなわち、電圧依存的にゲーティングをするという機構を明らかにするために、バクテリア由来の KvAP という電圧感受性チャンネルに抗体を結合することによって X 線結晶学を用いて構造解析し、いわゆるパドルモデルを提案した。ところが、彼等がこの構造を2003年に出した直後の1年間に7報ほど「これは間違っている」という論文が出て、ある意味で袋だたき状態になっている。その後オキシドリダクテースの β サブユニットとの複合体を形成した Kv1.2 の構造を解いたが、残念ながら膜貫

通部分は温度因子が高く、膜貫通部位の構造が完全に解けたと考えるのは困難である。その後も引き続き PNAS や最近の Cell の論文などで、このパドルモデルが正しいことを R. マッキノンたちは主張しているが、まだ非常にコントラバーシカルな状態が続いている。最近、Nature にもこれを批判するような論文が出て、イオン選択性の機構についても疑問な点が残るが電圧感受性についてはまだ結論が出ないという状態が続いている。

それらに本当の意味で決着をつけるには、膜タンパク質が膜の脂質の圧力を受けた状態で、自然な膜の中にある状態の構造を解くことが必要である。そのためのひとつの研究方法として、電子線結晶学が良い候補となる。3Å ぐらいの分解能で解析できれば脂質分子を含んだ構造を知ることができる。しかし、非常に薄い試料からでも構造の情報を取り出せる電子線は、物質との相互作用が大きいわけで、相互作用が大きいということは激しく電子線損傷を起こす可能性があり、電子線が多く照射されるとタンパク質の結合が切れて壊れてしまう。この問題を解決する可能な唯一の方法は試料を低温にすることで、例えば電子線の当たっているところで試料が 8K 以下になる条件では、室温に比べて20倍ぐらい電子線損傷が軽減されるということになる。

このような理由から本当に使い物になる電子顕微鏡が必要とされ、1983年から作り始めプロトタイプが86年にできたが、その後分解能や使いやすさなどの問題を改良しながら、使い勝手の良い装置が出来てきている。これは実際に液体窒素を入れているところで、液体窒素に完全に熱シールドされた中に液体ヘリウムタンクがあり、放射熱を最少にするために金メッキされている。1.5K まで冷却できるポットに試料ホルダーが挿入されるようになっていて、超流動

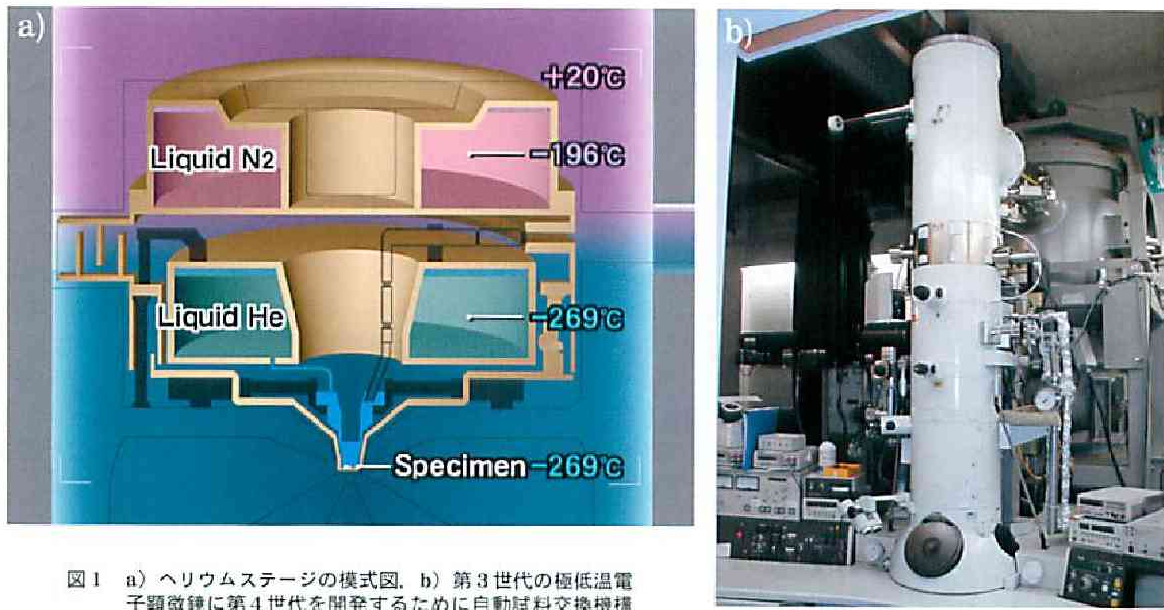


図1 a) ヘリウムステージの模式図。b) 第3世代の極低温電子顕微鏡に第4世代を開発するために自動試料交換機構を装着した状態。

のヘリウムがこのキャピラリを通してこのポットを1.5Kにまで冷却するようになっている。液体ヘリウム温度に冷却した状態で、2Å以上の分解能が安定に達成される(図1)。この装置は効率の良い試料交換システムを備えており、試料観察が終わった直後から10分以内に新しい試料を作製し交換して、2Åの分解能の像を撮影できる。

最近新しい構造を解析した膜蛋白質の例が、マイクロゾーマルグルタチオン転移酵素(MGST1)である。我々の体の中は酸化ストレスを受けているのでそのストレスからの防御や、いろいろな毒性化合物が進入してがん化させられる危険性を防御する機構が存在している。例えば、DNAの塩基の中に入り込んで細胞をがん化させる危険性を有する疎水的な芳香環化合物は、P450のファミリーのタンパク質で化学修飾を受けた後、グルタチオン転移酵素がグルタチオンを付加して可溶性にして毒物を排泄することにより我々の体を防御している。私自身が興味を持っているのは、この酵素がプロスタグランジンE2合成酵素のファミリーに属していることである。睡眠は我々の意識の制御にも関係していると考えられるので、アラキドン酸から合成されるプロスタグランジンの系は非常に興味深い。このタイプの酵素が面白いのは、アラキドン酸からプロスタグランジンH2がルーメン側で合成された後、この酵素の3量体が形成するチャンネルを通して細胞質側に出て、そこでプロスタグランジンH2をE2へと変化させられるということである。プロスタグランジンE2は、例えば興味のない私の話を長く聞いていると眠くなるような場合に目を覚ますという意味でも重要であるが、プロスタグランジンD2と共に早石先生等の素晴らしい研究がある。それらに関係する酵素分子として、これから研究しなければいけない問

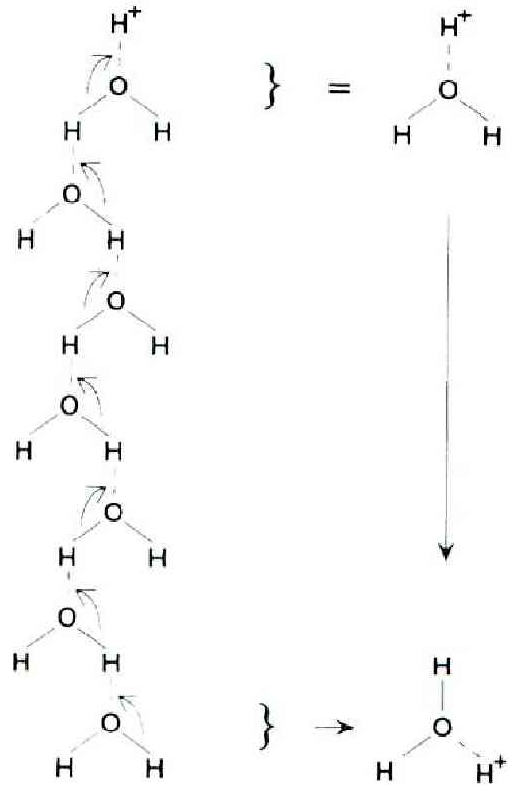


図2 プロトンの伝搬機構。ヒドロニウムイオンが物理的に移動しなくても水素結合の相手を変えることで、プロトンは抜けてしまう。

題だと思っている。

次にP. アグレの水チャネルの存在を証明する素晴らしい仕事の直後、佐々木先生たちのAQP(アキアポリン)2の研究などがあり、13種類の水チャネルの話が詳しくあると思うので、まず構造的な側面から簡単に予習をしたい。

AQP1はその発見から私どもが構造を解くまでに10年ぐらいいり、その間に生理的な機能解析が進んだ。水銀イオンによってAQP1の水透過性がブロックされた。AQP1の場合には水だけを選択的に透過しながら、1秒間に20億分子という非常に速い水の透過をするということも明らかになってきた。AQP1は非常に速い水透過をしながらプロトンブロックしてpHを変えない。エネルギーを消費してプロトンのポンピングを行っているのに、プロトンが抜けてしまったら困るし、pHが変わると細胞が死んでしまうので、このプロトンのブロックは非常に重要だが、プロトンの移動にはヒドロニウムイオンが物理的に動く必要はまったくなく、水が形成する水素結合ネットワークにおいて結合のパートナーを変えれば簡単にプロトンは抜けてしまうわけである(図2)。これをブロックしようとする、水素結合を断ち切らなければならないが、それには10 kcal/molぐらゐの非常に大きなエネルギー障壁ができて速い水の透過は不可能である。1秒間に20億分子というような速い水の透過を実現しながらプロトンブロックするのは不可能と思えるわけである。

その問題にきちんと答えを出すために、P. アグレのところでAQP1が精製され、T. バルツが1μm程度の大きさの2次元結晶をつくり、私どもはこれを使って構造解析した。一応、1997年には立体構造モデルを作っていたが、その時のNatureには原子モデルを発表しなかった。分解能が3.8Åと不十分であったため、次に述べるような水チャネルの驚くべき構造のために3年という時間をかけたので、構造の発表をしたのは2000年であった。

解析された構造は非常に不思議で、3本のヘリックスからなる同じような2つの束がまず形成され、それぞれの束の中の2番と5番のヘリックスで2つの束がきちんと接する様にうまく相互作用して、その後2番目と5番目のループが膜の中に挿入されてその途中から短いヘリックスが形成される事によってこの分子は構造を形成することができる。この場合に2番と5番のヘリックスには強く保存されているグリシンが存在し、鍵と鍵穴の様に2つのヘリックスの凹凸がぴったり合うように、2つのヘリックスの束が安定に接する構造をとっている。

構造は普通、疎水的な表面を黄色で示すが、水チャネルであるにもかかわらずチャネルの内面が黄色で示される様に疎水的で、これも最初は構造モデルを間違えたかと思った理由でしたが、水は相互作用の弱いチャネル内壁の方が速く動くであろうことを考えると、速い水の透過を実現するためには都合の良い表面になっていると思われる。

水チャネルが驚くほど異常な折れ畳み構造を形成している重要な理由は、短いヘリックスをチャネルの1方の側に

配置する構造を形成するためであった。すなわち、2番目と5番目のループが膜の中に深く入り込み、それらのループにおいてほとんど完全に保存されているアスパラジン、プロリン、アラニン(NPA)の3つのアミノ酸残基部分から短いヘリックスがスタートし、この2本のヘリックスがアミノ末端側で角を突き合わせるようにチャネルの1方の側に配置した構造をとっている。この2本の短いヘリックスは、プロリン・プロリンが相互作用して角突き合わせの構造を安定化しているが、アスパラジン残基がNPA配列の中でも非常に重要であり、アスパラジンのカルボニル基が主鎖のNH基と水素結合をつくることにより短いヘリックスをスタートさせている。その水素結合はヘリックスをスタートさせる役割だけではなく、結果として2個のアミド基がチャネル内でチャネル軸に平行に2.8Å離れて突き出した構造になっている。このアスパラジン以外は完全に疎水的なアミノ酸残基により、私どもがコンストラクションと呼んでいる狭いチャネル部分が形成されている。この穴径はファンデアワールス表示で3Åぐらゐと狭く、水分子の径が2.8Åであるので水が1分子だけ通るのにちょうど良い大きさで、水和したイオンや水に溶解している低分子などがここを抜けられないように非常に狭くなっているわけである。

AQP1の場合にはチャネル内に189番のシステインのメルヒドリル基・SH基が突き出ており、水銀が来ると結合する。そのためにチャネルが塞がれて水透過が阻害されるので水銀イオンによる利尿作用が起こる。つまりAQP1では水透過が水銀イオンによってブロックされ、水銀イオンを除けば水の透過性が復活する。

水チャネルの異常な構造を少し強調しながら、チャネルの片側に短いヘリックスが配置されているということを示したが、図3a)の模式図の背で示しているヘリックス部分が、静電的に正の電場を与える。水分子がこのチャネル内に入るときには酸素から入り、ちょうどNPAの狭いところに来るとチャネルに対して垂直方向を向き、そのチャネルから出るときには水素から出る。チャネルの反対側から入るときもあるが、その時にも酸素から入りNPAで垂直方向を向いて水素から出るという動きをするわけである(図3a))。

水分子の動きを分子動力学計算で示すと、NPAの2本のヘリックスのあいだから見た場合に赤いボールが正面に向いているということは、NPAの場所すなわちコンストラクションに来る水分子は、酸素をアスパラジンのアミド基の方に向けているために自然に水素結合を形成する。水素結合ができると水分子の分子軌道から、2つの水素はチャネルに対して垂直方向を向かされる。そのために、隣り合う水分子との距離が遠くなり、水素結合を形成できなくなるわけである。

以上の結果をまとめると、最初の疑問の水銀イオンは、システインの189番に結合して3Åの狭いコンストラクション近くをブロックするので水を通さなくなる。水だけを選

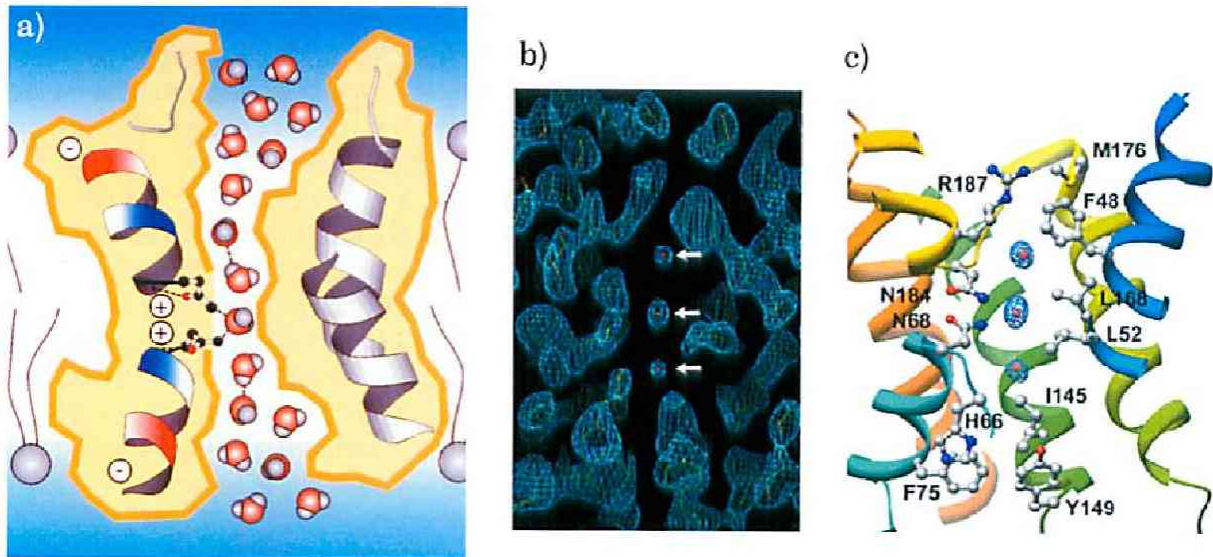


図3 a) 水チャネル内の水を含む AQP1 の構造を表す模式図。b) 電子線結晶学で解析された水チャネル, AQP0 の密度図。c) AQP0 の構造とそのチャネル内の水分子。

択的に透過する機構は 3Å の穴が 2.8Å 径の水だけを通し、それより大きい物質は通れないことで実現される。

非常に速い水の透過については簡単に説明することはできないが、疎水的なチャネル表面を持っていることが重要である。コンストリクションに來た水分子は短いヘリックスが作る正電場で水チャネルにおいて完全に保存されているアスパラジンの方に酸素を向ける様な配向が起こるのでアスパラジンのアミド基と水素結合を容易に形成できる。完全に独立して水分子だけを孤立させると 10kcal ぐらいのエネルギー障壁になるが、アスパラジンとの水素結合の形成によりエネルギー障壁が 3 kcal/mol 程度と低くなり、毎秒 50 億程度の水分子を透過しても良いことになる。しかもこの水分子で水素結合が断ち切られているため、プロトンが水素結合のネットワークを通して伝搬されてしまうことはなく、プロトンがブロックされることになる。これを H-ボンドアイソレーション機構 (H-bond isolation mechanism) と名付けて 2000 年の Nature に発表した。この機構を説明する模式図 (図 3 a)) は私が適当に書いたある種の漫画であり、確かに水がアミド基と結合し、コンストリクションにある水分子が外にある水分子と水素結合できないということを見て確認した訳ではない。

AQP0 は水晶体線維細胞を接着させる役割をしているということが分かっており、白内障とも関係する。AQP0 が膜を接着する役割のためであろうと思われるが、膜 2 層からなる非常に良い 2 次元結晶ができており、高い分解能の回折像を撮ることができた。

このような優れた結晶ができて、良いデータを収集するためには技術的な前進が必要である。普通にカーボン

蒸着すると凹凸のある炭素膜になり、その上に 2 次元結晶を貼り付けると、結晶が薄い紙のようなものであるためにねじれ曲がり、回折パターンがぼけてしまう。特に傾斜試料からの良い回折データを撮ることができない。そのためには原子レベルで平坦な膜をスパークのない蒸着方法で作製し、その上に結晶を張り付けなければならない。また、通常に使われている銅グリッドは、低温にすると熱収縮が激しくてカーボン膜の熱膨張係数と全然違うので、カーボン膜にしわができてしまう。この問題を解決するためにはモリブデングリッドを使用しなければならない。しかし市販のモリブデングリッドは表面が非常に粗いために、原子レベルで平坦なカーボン膜でもしわになり、2 次元結晶をまっすぐに保つことができない。そこで宝石店に頼り、非常に高価なモリブデン製のグリッドをつくり、結晶を平面的に保てるような支持膜づくりに成功して、高分解能のデータ収集が出来るようになってきた。

もうひとつ私どもが困った問題は、傾斜しない像は比較的簡単に良質の像が撮影できるが、傾斜した試料の場合には、電子線が試料に帯電を生じさせるために電子ビームの方向が瞬時に傾いてしまうことである。この電荷がたまること、チャージアップにより像が瞬時に動く問題を解決するためには、対称に試料をつくるのが有効であると考えた。カーボンサンドウィッチという方法を開発することによって、これまでのカーボンに載せるだけの方法では、良い像が撮影される成功率はわずか 2%、100 枚ほど撮影してもたった 2 枚だけ良い像が得られるということで、多くの悪い像を捨てて気が遠くなるほど無駄な像を撮影することで構造解析していた。バクテリオロドプシンの場合には延々と像

を撮り続け、ほとんど失敗するのだがこれらを全部捨て、偶然に撮影できた良い像、およそ2%で立体構造を解いていた。しかし、このカーボンサンドウィッチ法にすると成功率は95%に向上できるわけである。

また、凍結する直前に少量の水が蒸発して塩濃度が変化すると、3Å程度の低い分解能の場合は問題ないが、3Å以上の分解能では結晶性に影響が出てくる。この問題もカーボンサンドウィッチ法で試料から水が蒸発するのを防ぐことが出来て、1.9Åという高い分解能の回折データを取集することが可能になった。1.9Åの分解能では、芳香環の中に穴が開いて見える高分解能の密度図が得られるようになり、水分子もしっかり見えるようになった(図3b))。その結果、タンパク質の構造から類推して水分子の位置を描いていたが実験的に水分子を観察することにより、コンストリクションにある水分子は確かに2つのアミド基と水素結合を形成する位置にあり、隣り合う水分子とは水素結合を作れないことが確認された(図3c))。これによって、実験的にH-ボンドアイソレーション機構が証明された。この構造解析の重要性は、膜蛋白質が脂質膜の中で解析されているため膜の圧力を受けた状態の中で水を含む構造が解析できたということである。

面白いことにAQP0は3次元結晶でも解析されたが、3次元結晶と2次元結晶ではパッキングが全く異なっている。2次元結晶の場合は、水晶体線維細胞が層状に重なっている構造に近い細胞接着の構造が見えている。つまりレンズを形成する水晶体線維細胞が接着している状態が2次元結晶の解析で明らかになった。一方、3次元結晶の場合には興味深いことにAQP0の細胞外側と細胞質側を接する形で相互作用して3次元結晶ができており、C末端とN末端が

切断されない状態で結晶になっている。この構造を精密化すると、C末端とN末端でさまざまなアミノ酸の相互作用が見えてきたが、3次元結晶の場合は水が透過する構造であった。CとN末端がレンズ発生の過程で分解酵素によって切断されて細胞外のAループの方向が変化すると、AQP0が接着できなかつた構造が接着できる構造になる。また、CとN末端の相互作用がなくなり細胞の接着ができるようになると水の透過がブロックされ、チャンネル内には3分子だけの水が閉じこめられた状態になる。つまり、発生の段階で水晶体が形成される過程の初期には細胞膜を水が透過できるが、レンズが形成された後、毛様体筋で水晶体レンズが引っ張られても細胞から水が抜けて委縮してしまわないように、水晶体線維細胞が水を内包できるような構造になるという非常に興味深いAQP0のゲーティングの機構が分かってきた。

電子線結晶学の解析によるAQP0の高分解能の構造解析から、脂質分子の構造を直接観察できるようになってきたことは重要であろう。細胞と細胞を接着しているAQP0の4量体は隣の4量体と直接は接しておらず脂質分子が周りを取り巻いて、脂質分子とだけ直接強く相互作用しているという構造が解明された(図4a))。その構造は、規則的に配置した脂質分子が、水晶体の線維細胞膜の中にAQP0をしっかり埋め込み、2つの細胞膜を強く接着する構造となっているわけである(図4b))。

さて我々が興味を持って研究している別の水チャンネルについてお話しする。新潟大学の中田先生が大変面白い本を書かれているが、その中で英語を話している時の脳の活性化領域がファンクショナルMRIの像で示されている。ネイティブスピーカーと日本人では活性化されている脳の位

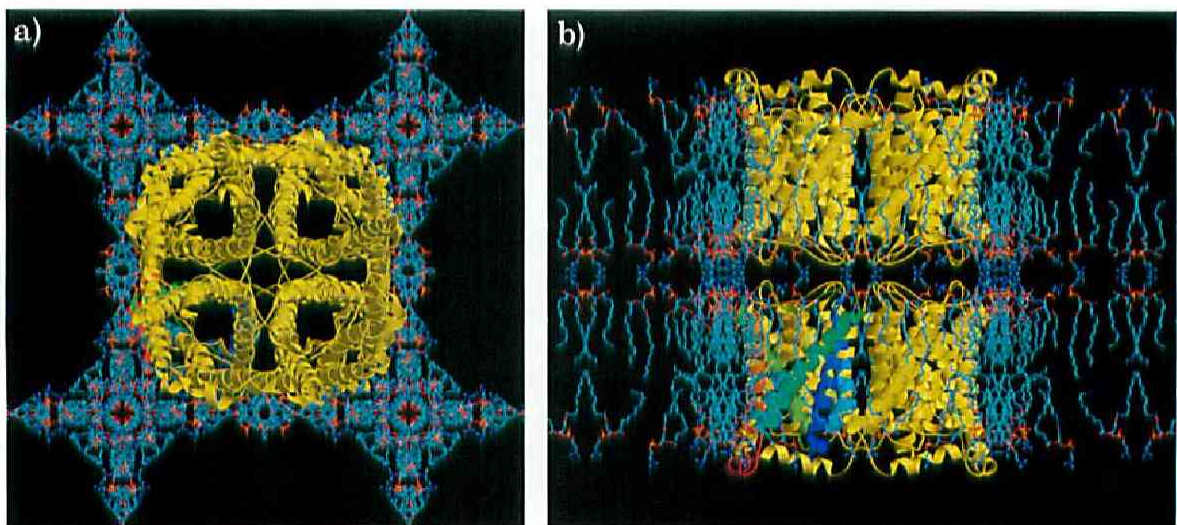


図4 a) 脂質膜の中のAQP0の4量体構造と脂質分子。膜に垂直方向から見た構造。b) 脂質膜の中で2つの膜を接着しているAQP0の構造と脂質分子。膜面に平行方向から見た構造。

電子線結晶学の長所は、例えばアセチルコリン受容体の場合のように、アセチルコリンをスプレーして急速凍結することにより、神経筋接合部でアクティブゾーンからアセチルコリンが放出されたと同じような状態で構造解析が出来ることである。しかもこの例の場合には、シナプス後膜を取ってくれば、界面活性剤などで可溶化処理をすることなく、インタクトな膜のままでも結晶が成長して構造解析できることである。図7に示す様に、アセチルコリンの結合に伴って、アセチルコリン結合ドメインの内側の β シートが右回りに10度回転し、その動きがバリンの46番だけで接した、チャンネルを形成しているM2ヘリックスに伝わり、6Åのコンストリクションが9Å程度に拡がること示唆される。6Åのコンストリクションを水和したイオンは通ることが出来ず、チャンネルに詰まった状態であるが、これがM2ヘリックスの右回転の動きによってコンストリクションが9Åに開くことによりチャンネルが開いて、イオンは水和したまま通り抜けることができる。アセチルコリンはそれほど速く結合部位から離れることはできないので、イオンチャンネルが開いたままになってしまう。イオンチャンネルが開いた状態が続くとカルシウムイオンなどが流れ続けてしまい、細胞死が起こるので重篤な病気になる。それゆえ、脱感作状態になる必要があり、バリン46番がM2ヘリックスの頂上に絶妙に接して、10度回転した時にこれが離れてM2ヘリックスが閉状態に戻るといことで、チャンネルが脱感作状態になる。この様にアセチルコリン受容体は、リガンドが結合した状態でもチャンネルを閉じることができるという機構が予測できるが、これを支持する先天性疾患が知られている。セリンの169番がイソロイシンに変異している場合には、バリンとイソロイシンの相互作用が強くなりすぎるために、アセチルコリン結合ドメインが10度回転してM2ヘリックスが回転した後もバリンからM2ヘリックスが外れないためにチャンネルの開いた状態が続くことにより、イオン濃度の制御が出来なくて細胞死を招くことになる。このように、先天性の筋無力症の様な重篤な病気が1つのアミノ酸残基の変異から起こることが構造研究から説明できた。

その他にアセチルコリン受容体の構造研究の重要性は、5-hydroxytryptamine receptor すなわちセロトニン受容体やグリシン受容体、GABA受容体などと同じファミリーに属していることである。これら重要な受容体に対する構造の情報を与えるので、アルコールの問題や麻酔薬などの効果の研究にも役に立つ。M2ヘリックスが右回転した時にチャンネルの表面に出てくるセリン残基がロイシンに変異する家族性てんかんの例についても構造的な理解が可能になってきた。この構造が発表されたことによって、構造を参考にしたいいくつかの電気生理学的な研究も発表されるようになってきた。

これまで話した例のように、2次元結晶ができると立体構造を原子レベルの分解能で解析できるが、結晶化できない場合には構造研究が全く不可能かということ、そうではな

くて、結晶を作製しなくても立体構造が解析できる単粒子解析法が電子顕微鏡学者の間では大いに注目されるようになってきた。氷包埋法を用いて大きいタンパク質分子の像を撮影すると、いろいろな方向から撮影された分子の像が見えるわけであるが、電子線損傷のために電子線を十分に照射して像を撮影することはできないので、非常にシグナルとノイズの比が悪い像になる。電子顕微鏡像から求める粒子の像を選び出すのさえ、トレーニングを積んだ人で、しかも非常に忍耐と努力をする人だけしか解けないという困難な解析手法であった。しかし、佐藤主税さんたちがニューラルネットワークを活用した素晴らしいコンピュータシステムを開発したので、自動で粒子を選び出し分類し、構造解析ができるようになった。この様なシステムを開発する途上では、多くの努力の末に電圧感受性ナトリウムチャンネルの立体構造が解析された。このシステムがだんだん開発されてきて、御子柴先生と佐藤さん等との共同研究によって、生物学的に重要なIP₃受容体の立体構造が単粒子解析法を用いて解析されたわけである。

このような受容体やチャンネルは、細胞の機能によって細胞内での局在が制御されている。例えば、シナプス後膜には多くの受容体やチャンネルの局在がシナプス後肥厚に存在する足場タンパク質等によって制御されていて、記憶や学習などの神経の機能を担っている。それゆえ、受容体やチャンネルの構造を解いていく必要があると同時に、足場タンパク質などによるこれらの局在制御機構を解明する必要がある。例えば、IP₃受容体の場合には、IP₃の産生の制御に関わる代謝型グルタミン酸受容体との相対的な位置が、発現されるホーマーの種類によって制御されている。このような機構をきちんと理解するには、2次元結晶や3次元結晶を用いて高分解能の構造解析を行い、結晶化が難しい場合には単粒子解析でダイナミックな構造変化を次々解析し、そして次にやるべきことは、例えばシナプスの結合全体を生じた状態できちんと観察できるようにする必要がある。そのために、電線トモグラフィーができるような極低温電子顕微鏡システムを開発しており、高分解能で解けた構造を、比較的低い分解能で解析した電子線トモグラフィーの像にはめ込むことによって、擬似的にでも複雑な細胞やその接合部の構造を立体的に構築できる可能性がある。

私どもは大きすぎる目標であると思っているが、できれば分子レベルで人の個性の形成機構も理解できるような、遺伝子がまったく同じ人間を違う環境の中に置いたとき、違う個性が形成される機構を理解したい。例えば英語を話す環境と日本語を話す環境にヒトを置いた場合、遺伝子ではなく、外界の情報依存的に性格や脳の機能が決まっていくことを理解できるようにしたいわけである。高橋智幸先生の指導で電気生理を立ち上げることができ、遺伝子改変マウスをつくることも含めて総合的に研究を進めることにより、それらが理解できたらと考えている。

話を終わる前に、共同研究者について1言述べたい。AQPIについてはP. アグレやA. エンゲル達との非常に

良い共同研究ができて、村田、光岡、平井の3人の第1著者の研究者等と共に行った。AQP0は我々のところにもいて現在 Harvard Medical School で研究グループを主宰している T. バルツのグループとの仕事で、今後とも共同研究を続けていくパートナーである。アセチルコリン受容体は、宮澤君の寄与も大きい。N. アンウィンが長く行ってきた仕事で、私はテクニシャンとしての役割をしたに過ぎない。AQP4については、廣明さんや谷さんが非常に大きな寄与をしているが、佐々木先生とのこれもまた素晴らしい共同研究の成果であり、細胞接着などについては溝口先生との共同研究の結果である。MGST1については P.

ホルン、H. ヘーベルトとの共同研究である。トモグラフィーは岩崎君や宮澤君との共同研究である。ホーマーについては、入江君はじめ多くの方々との共同研究である。IP₃受容体は佐藤さんや御子柴先生、ナトリウムチャンネルは佐藤さんとの共同研究によるものである。エンドセリン受容体は、いろいろなの方々との共同研究で進めている。今日お話しした結果は、これらの素晴らしい共同研究の結果であり、私がやれたことはごく限られた部分であることを申し添える。最後に、このチャンスを与えていただき、心から感謝申し上げる次第である。