

題名	科学における出会い
Title	"Communication" in Science
著者名	西塚 泰美
Author(s)	Yasutomi Nishizuka
言語 Language	日本語・英語 Japanese, English
書名	稲盛財団：京都賞と助成金
Book title	The Inamori Foundation: Kyoto Prizes & Inamori Grants
受賞回	8
受賞年度	1992
出版者	財団法人 稲盛財団
Publisher	The Inamori Foundation
発行日 Issue Date	11/1/1993
開始ページ Start page	108
終了ページ End page	152
ISBN	978-4-900663-08-5

## 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。

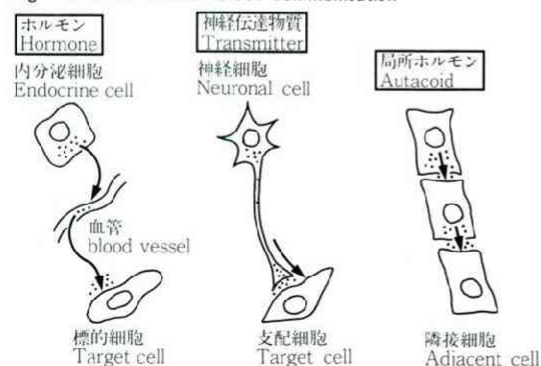
人のからだは、50兆、あるいは100兆くらいの数の細胞からできていると言われます。実はたいへんな数です。50兆以上にのぼる細胞からできているわれわれのからだでは、それらの細胞がばらばらに働いているのではなくて、お互いに見事な連携プレーをしております。例えば、脳の働きと手足の運動とか、唾液の分泌と消化管の運動など、いたるところに絶妙な連携プレーを見ることができます。こういった連携プレーが円滑に進むには、数多くのホルモン、神経伝達物質、あるいは細胞増殖因子など、いろいろな生理活性物質が働いております。ホルモンは、ご承知のように、内分泌細胞から分泌され、血流を通過して、標的細胞の機能を支配します(図1)。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

図1. 細胞間の情報伝達

Figure 1. Mode of Cell-to-Cell Communication



## ‘COMMUNICATION’ IN SCIENCE

Yasutomi Nishizuka

In recent years, the term “signal” has become popular concomitantly with the contemporary concept of an information-oriented age. However, for those of us who are engaged in medical research, the scientific concept of a signal is by no means a novel or extraordinary one, since signal-related substances such as hormones or neurotransmitters have been a long standing important topic in our research, and the emergence of scientific studies on the mechanism of action of these substances is not an especially new development.

The human body is said to be formed from approximately 50 to 100 trillion cells. That is a truly astounding number! The 50 trillion or more cells constituting our bodies do not function separately and independently, rather, they act with magnificent mutual coordination. For example, in the action of the brain and the movements of the limbs and in the secretion of saliva and the motion of the digestive tract — in fact, everywhere in the body — one can observe amazing coordination of cellular activities. Numerous hormones, neurotransmitters, growth factors, and many other physiologically active substances function so as to permit the smooth implementation of these coordinated cellular activities.

As is well known, hormones are secreted by endocrine cells and govern the functions of their target cells via transport by the blood stream (Figure 1). On the other hand, as regards neurotransmitters, extremely long processes issue from neurons, and in fact if a neuron cell body were the size of this conference hall in Kyoto, then the terminals of the axon would extend as far as Aomori or even to Sapporo in Hokkaido. However, like an electrical current, impulses are transmitted almost instantaneously and cause the rapid emergence of chemical substances at Sapporo, say, thereby conveying the required signal. Also, the term “local hormones” is written here, which signifies that cells of the same or different types cohering in tissues and organs emit various chemical substances, thus conducting what might be compared with a conversation and thereby accomplishing mutual adjustment of functions.

The stream of research directed toward the elucidation of these mechanisms can apparently be divided into two major categories.

Firstly, research in this area conducted in the United States was initiated in St. Louis more than 50 years ago. At that time, Washington University was founded in St. Louis, and two professors from Europe, named Carl Cori and Gerty Cori, were enrolled in the faculty of the new university, and devoted their efforts to the establishment of the new medical school. Professor Carl Cori was interested in the regulation of blood sugar levels by the hormone adrenalin. When we are



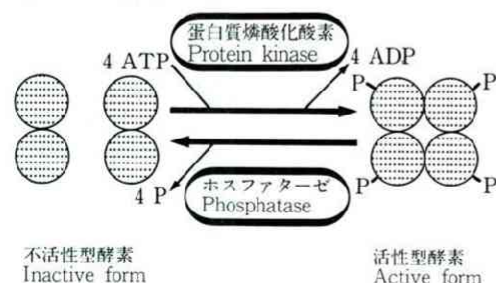
た。当時、セントルイスにワシントン大学ができ、できたてのほやほやの新しい大学に、ヨーロッパ生まれのコリー夫妻とシェーファーという先生が移られまして、新しい医学部の創設に献身されたのであります。コリー先生はアドレナリンによる血液中のブドウ糖の調節、つまり血糖値の調節に興味を持っておられました。われわれが寒さにさらされたり、おなかがすきますと、副腎の髄質からアドレナリンが分泌され、それが肝臓に働いてグリコーゲンを分解いたします。これが血液中に出てきて、血糖、つまり燃料として使われるようになる。コリー夫人とシェーファー先生は、逆の働きをするインシュリンの作用の仕組みに興味を持っておられました。これらの先生によって、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ります。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が存在しているのです。

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



exposed to cold, or feel hungry, adrenalin is secreted by the adrenal medulla, acts upon the liver, and thereby causes the rapid breakdown of glycogen into glucose, which enters the bloodstream and is utilized as fuel. On the other hand, Professor Gerty Cori was interested in the mechanism of action of insulin, which manifests the reverse effect. Thus, the present area of research commenced from the work of these two scholars on the regulatory mechanism of action of glycogen metabolism.

After having eaten, during our nocturnal sleep, the excess energy in our bodies is stored in the liver in the form of glycogen. However, if adrenalin arrives, then glycogen is promptly decomposed and enters the bloodstream in the form of glucose. The first problem in this connection was to clarify the mechanism of this phenomenon. Proper regulation would be impossible if glycogen were constantly degraded throughout the day and night. That is, glycogen degradation occurs only upon the arrival of adrenalin. This appears patently obvious, but the difficulty in truly comprehending apparently obvious phenomena constitutes the charm and fascination of the life sciences!

Today, I shall omit unduly complicated explanations. The first enzyme which degrades glucose is known as glycogen phosphorylase (Figure 2). Simply stated, this enzyme ordinarily exists in an inactive form, but upon the appearance of adrenalin is immediately converted to an active form, and thus degrades glycogen. When adrenalin appears, glycogen is degraded instantaneously, or more precisely, perhaps, in just a few seconds, and therefore a previously absent enzyme presumably could not be synthesized from the its constituent amino acids in time to effect this degradation.

At present telephone or facsimile equipment permits immediate communication with the entire world, whereas a letter placed in a mailbox may not arrive in time. The enzyme under consideration originally exists in an inactive form, but upon the arrival of adrenalin, in accordance with an ingenious mechanism, the phosphate groups of ATP bind to the inactive form of the enzyme, and the activity of the enzyme is thereby instantaneously manifested. If adrenalin ceases to arrive, that is, if an energy source becomes unnecessary, then, by the action of another enzyme, called phosphatase, these phosphate groups are removed, and the enzyme returns to the original inactive form. That is, the mechanism is such that the inactive and active forms of the enzyme can be instantaneously and reversibly converted to one another as needed.

This is an extremely simple explanation, but the simpler a phenomenon, the



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、活性のないものと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が、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

more elusive the explanation may be. In fact, the elucidation of the present phenomenon required well over a decade. The previously mentioned Professors Cori and Cori, at any rate, succeeded in extracting this enzyme, and established that this was indeed the enzyme which breaks down glycogen. This occurred 50 years ago, in 1934, and by virtue of this discovery Professors Cori and Cori received the Nobel Prize in Medicine in 1947. At that time, they had noticed that the enzyme existed in both active and inactive forms, but the mechanism of conversion was completely obscure.

This mechanism is actually extremely simple; as I mentioned previously, when the phosphate group of ATP are bound, the enzyme assumes the active form, and conversely, if the phosphate groups are removed, then it reverts to the inactive form. The fact that the two forms are interconverted in this manner was discovered during 1950s decade by Professor Ed Krebs, a disciple of Professors Cori and Cori, who had originally worked in the latter's research group, and by Professor Eddy Fischer of Geneva University in Switzerland, who joined with this research. The discovery was announced from Seattle in 1955, and was rewarded by the Nobel Prize in Medicine for the present year. Thus, the research involved was conducted 40 years ago. This research was not conducted at Washington University in St. Louis but rather at Washington University in Seattle.

In any case, one of the problems involved at that time was that although adrenalin is transported from the adrenals and arrives at the liver, it does not enter the liver cells in question. Nevertheless adrenalin regulates the intracellular event under consideration. What, then, is the explanation for this phenomenon? That was the problem to be resolved. The researcher who pondered over this problem was Professor Sutherland, who also had studied in Professor Cori's group and as a student had been two years senior to the aforementioned Professor Krebs. Through his research on this mechanism, Professor Sutherland, in 1958 arrived at his celebrated discovery of cyclic AMP. Again, this discovery was subsequently recognized by the award of the Nobel Prize in Medicine in 1971. Thus, this same research topic, the degradation of glycogen, initiated by Professors Cori and Cori more than 50 years ago, has — if his disciples are included — been recognized by the award of three Nobel Prizes, including that for the present year.

The topic of my address today is related to human encounters in the realm of science, but in the final analysis it actually concerns the vital importance of human propagation of learning. Research is not something suddenly created on



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、という点につきるのであります。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歳近くで亡くなりましたので、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っております。

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。末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か次の疑問でした。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こ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います。この説は、その後いろいろな研究

some particular day, and I wish to emphasize that any significant research result actually possesses a long history extending over several decades.

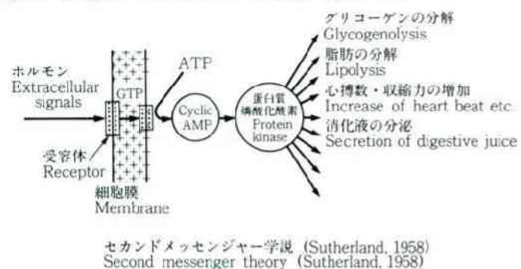
Returning to our original subject, cyclic AMP is actually an extremely simple compound. According to the novel hypothesis expounded by Professor Sutherland, liver cells are stimulated by adrenalin, whereupon cyclic AMP is formed within the cells, and this substance performs various cellular functions in place of adrenalin. However, theories which subsequently undergo further extension and development usually are novel and original, while answers to problems accessible to resolution by a straightforward rational approach can generally be anticipated by almost anyone, and therefore constitute no particular grounds for self-satisfaction.

This hypothesis of cyclic AMP did not attract especially great attention at the time. However, truly incisive research will inevitably be noticed by someone in this world. In the present case, researchers in related fields have further developed this theory from various viewpoints. The field of view of a single researcher is ordinarily rather narrow and inevitably limited. Therefore, proximity to a large number of other researchers is of vital importance. Thus, encounters among scholars scrutinizing nature from a variety of different viewpoints enlighten the subjects under consideration and promote the progress of research.

The next problem was that of explaining the mechanism whereby this simple substance, cyclic AMP, can function in place of adrenalin. This problem was resolved by the aforementioned Professor Krebs, who found a novel enzyme, that is cyclic AMP-dependent protein kinase, now formed protein kinase A. This enzyme catalyses phosphorylation of many proteins in the presence of cyclic AMP, and leads the inactive glycogen phosphorylase to its active form. In fact this resolution was a natural consequence of the line of research which he had long pursued. This occurred 25 years ago. The mechanism of action of cyclic AMP is schematically illustrated in Figure 3. The right-hand side of the diagram can be regarded as representing a cell, but arriving hormones do not actually enter the cell. The stimulus of the hormone is recognized and perceived at a receptor on the cell membrane, which constitutes antennae, so to speak, for the incoming signal, and by virtue of this signal, cyclic AMP is formed from ATP by the catalytic action of a certain specific enzyme on the cell membrane. This enzyme was also found by Professor Sutherland and on the basis of this discovery he proposed the hypothesis that cyclic AMP acts as an intracellular second message for the degradation of glycogen. This hypothesis was subsequently extended by various



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



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、そこで私はこのグ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、今から言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いません。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、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

other researchers. That was roughly the period around 1968, when I first assumed a post at Kobe University.

Excited by this research, our group commenced studies on protein phosphorylation reactions. Just at that time, the clock tower of Tokyo University had been inundated by water from a hose during a period of campus turmoil, the libraries of nearly all the universities in Japan were closed, and water, electricity and gas supplies to our own research facilities had been suspended. At that time, only the Kobe University library was open, and I read the report published by Professor Krebs describing how cyclic AMP activates glycogen phosphorylase. Namely, he discovered an enzyme which can phosphorylate proteins in the presence of cyclic AMP. The fact that phosphate was covalently bound to protein was previously the subject of research by Professor Lipmann, who was my own teacher during my period of postdoctoral fellow at the Rockefeller University in New York, and received the Nobel Prize in 1953. Therefore I was profoundly interested in protein phosphorylation reactions.

During the 1970s, prevailing opinion held that the mechanism of action of hormones could be almost completely explained by the line of research which had been continued and propagated by Professors Cori and Cori, Sutherland, Krebs and Fischer. The research on cyclic AMP became extremely popular in many academic circles.

However, nature is actually not so simple. At that time a doubt arose in my mind, because I knew that calcium ions are indispensable for the action of many hormones; this concept had been established by European and particularly British researchers since the previous century. However, as you can observe from the diagram in Figure 3, calcium ions are not involved in any phase of the putative mechanism of hormonal action depicted here. Hence, I vaguely felt that some other major mechanism might be involved in the actions of many other hormones. In fact, omitting the details, I finally realized that, in addition to protein kinase A, another enzyme, one requiring calcium ions, plays crucial roles in hormone actions. In addition to the great efforts of my numerous collaborators, many scientists both within and outside of Japan also contributed greatly to the development of this story.

I have previously alluded to the two major historical background factors relating to research on the mechanism of hormone action. One of these is the history of more than 50 years of research in the United States which I have just mentioned. The other is the relevant research conducted in Europe, which likewise



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」があっ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けれども、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動きには、Cyclic AMPは関係していないのではないか、

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 副甲状腺ホルモン 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 トロンビン Thrombin コラーゲン Collagen	増殖促進因子 Growth promoting factors 化学遊走因子 Chemotactic factors 分泌促進因子 Secretagogues

has an extremely long history of more than five decades. In particular, the researches conducted in Britain, Belgium, and the Netherlands are fundamental to the subject. In general European scientists are decidedly not prone to be infatuated by current fashions. I suppose this characteristic is attributable to various factors, but it is primarily due to the European scientific history and tradition of several hundred year's duration.

During that period, I had an opportunity in Brussels of meeting Professor Gery Hers. Professor Hers was then considering the same line of research as myself. Some aspects of adrenalin or neurotransmitter activity are, perhaps, explicable in terms of cyclic AMP. However, as exemplified in Figure 4, the action of a large number of hormones or neurotransmitters and other biologically active substances may not involve cyclic AMP. Such action mechanisms inevitably require calcium ions.

Professor Hers had also been studying the degradation of glycogen and regulation of blood glucose levels, and at present is still in Brussels. Hormones such as angiotensin and vasopressin also act upon the liver and cause the breakdown of glycogen. However, extensive investigations failed to reveal any elevation of cyclic AMP content in the liver during the action of these hormones; and the activity of the enzyme protein kinase A, discovered by Professor Krebs, did not display any elevation. The fact that calcium ions are absolutely necessary for the action of angiotensin and vasopressin had been observed long before. Therefore, Professor Hers also considered that a more general mechanism, not involving cyclic AMP, governs the functions of many biologically active substances. This meeting constituted a source of great encouragement to me. I commenced to devote my efforts toward research in that direction.

The research conducted by our group was not principally concerned with cyclic AMP, but with cell membranes. About the year 1950, a young couple named Mabel Hokim and Low Hokim were studying for their degrees in physiology at Sheffield University in England. As is well known, the pancreas secretes a digestive juice, and this function is controlled by acetylcholine. If a slice section of pancreatic tissue is immersed in Ringer's solution and warmed at a temperature of 37 degrees, and acetylcholine is added to the solution, digestive juice effuses from the tissue specimen. Their research was concerned with the mechanism of this phenomenon. Radioactive isotopes were first applied to medical research in Britain. At Sheffield University, they managed to obtain isotope materials, and using these they noticed that if pancreatic cells are exposed to acetylcholine, then



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て、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長らく観察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す。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いました。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、職がなくて、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年頃に職がなくて、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、ここに頭がー列に並んでおります。この図5には書いてありませんが、下にも反対を向いてー列に並んでいます。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が、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

a certain constituent of the cell membrane undergoes an extremely rapid cycle of synthesis and degradation.

However, job opportunities in Britain then were limited, and many outstanding scholars were emigrating to North America. The Hokims were among this number. They assumed posts at McGill University in Canada in about the year 1953.

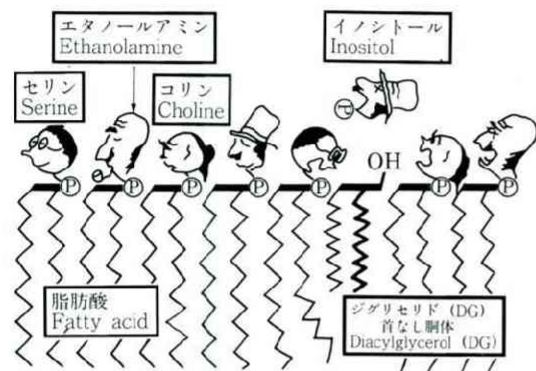
Cell membranes are composed of two superimposed thin oily layers known as a “lipid bilayer.” These oily substances are known as phospholipids. In Figure 5 we have a series of heads arranged in row. Although not drawn here, another row of heads is arranged on the lower side, facing the opposite direction. That is, two layers are present. Two “legs,” so to speak, grow from each head. These “legs” represent fatty acids. The region above the heads represents the exterior of the cell, and that below the heads the interior. The fatty acid portion is insoluble in water, and since oily materials such as fatty acid repel water and attract one another, the “legs” cling together and thereby separate the exterior and interior of the cell. The heads are the portions which are readily soluble in water, or in more specialized terminology, the “strongly polar” moieties. Thus, the basic structure of the cell membrane consists of hydrophilic heads facing the water side and hydrophobic oil aggregating the legs, thereby forming a partition. The “head” portions are of four types, that is, serine, ethanolamine, choline, and inositol. The previously mentioned Mabel and Low, after intensive research at McGill University, discovered that not all of the four types of heads, but only inositol, represented by the head with the derby hat, is ejected when acetylcholine arrives, and that after several minutes this disruption is repaired and the inositol returns to its original position. However, at that time, they did not comprehend the significance of this phenomenon.

I have previously mentioned calcium ions; in fact, the calcium concentration on the exteriors of the 50 trillion cells composing the human body is extremely high. However, although I use the word “high,” this is not of the magnitude which we ordinarily consider, and is actually of the order of 1/10,000 molar. However, the intracellular calcium concentration is several thousand times more dilute, being of the order of  $10^{-7}$  molar. The entry of even a minute quantity of calcium ions from the exterior of the cell will trigger the activation of a variety of intracellular processes. This concept has been established by British physiologists through more than a century of assiduous research.

Physiology originally commenced from the study of muscular contraction.



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



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種類がごさいます。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ぶ。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ぶということに、どの

The water in the districts of London, Cambridge, and Oxford is hard water, with a high content of calcium ions. A phenomenon not noticed prior to the use of distilled water and discovered only when distilled water came into use for laboratory work during the 19th century is the fact that muscular contraction does not occur in the absence of calcium ions.

The relation between the requirement for calcium ions and the ejection of the “head with the derby hat” was not understood by Mabel and Low at that time. However, this phenomenon is not confined to the action of acetylcholine. Many researchers in various parts of the world have reported that the “head with the derby hat” is also ejected by the action of a great many other hormones and neurotransmitters.

Thus, consideration of these research results naturally suggests the possibility that the ejection of this head may be related to calcium entry into the cell. In other words, the calcium ion concentration outside the cell is high, while that within the cell is low, and when the head is ejected, the headless “torso” remains within the cell membrane, but an aperture is created. Thus, an influx of calcium ions from the exterior could trigger the activation of various intracellular functions.

This hypothesis was considered by one scientist, namely, Bob Michell, who was at Nottingham University in England at that time. Bob is a good friend of mine, now about 53 or 54 years of age, a fellow of the Royal Society, sports a superb beard, and always presents the appearance of a hippie, wearing a headband. In 1975, that is, about 16 or 17 years ago, Bob, having read a great deal of literature on the subject, proposed a new brilliant hypothesis. That is, when a hormone arrives from the exterior, the head with the “derby hat” is ejected, and this permits the entry of calcium ions from the exterior, which perform certain intracellular functions. He discussed that hypothesis with his supervisor Professor Tim Hawthorne, who, incidentally, I also greatly admire. However, Professor Hawthorne was severely critical, and questioned the evidence for the hypothesis. It is true that, in science, speculation is unrestricted, but that any assertion should be supported by at least a minimal quantity of experimental evidence. Bob humbly and honestly accepted this criticism, and continued his researches, but still could not manage to secure the desired evidence. Nevertheless, having obtained the understanding and approval of Professor Hawthorne, he published an article in 1975 stating his hypothesis in a learned journal. This article aroused considerable interest, and the reason for the ejection of the head with the “derby hat” became the subject of renewed discussion.



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年前に万巻の書を読んで、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う。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いますが、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

I shall omit the details, but in 1977, our group first discovered an enzyme in the brain phosphorylating proteins in the presence of calcium ions, and published a brief article concerning this fact. I received a letter from Professor Hawthorne who, I believe, served as the Vice-Chancellor of Nottingham University until just recently. Although I had not previously met him, I was invited to attend a certain conference at Nottingham for the memory of Professor Folch.

The conference was held in an ordinary university lecture hall, and I mentioned the following notion. That is, after the head has been ejected from the cell membrane, the headless torso remains and a completely new protein phosphorylating enzyme, present in large quantities, proceeds to function. Since English is not my forte, I spoke in a low-pitched manner, and in any case I was seated at the very rear of the lecture hall. After the conclusion of the meeting, Professor Hawthorne conducted me to the university bar and poured me a glass of beer. There were two or three young persons present, but we were shortly joined by four or five fairly elderly scientists. I was informed that the research I was conducting was in fact related to concepts which they themselves had been considering for several decades, and they expressed their strong support and encouragement for the work of our group. I shall not cite the individual names of these scientists, but this also constituted a most rewarding encounter. On that occasion, I was enlightened by those scientists concerning the properties of various types of lipids.

During my return flight, I considered various possibilities, but of course mere consideration provides no proof. If a hormone arrives at the cell membrane, then an appropriate "antenna" or receptor there will be acted upon and eject the head. If a headless torso remains, then the activity of the enzyme (Protein kinase C) is manifested, thereby regulating various cellular functions. However, this so-called headless torso (diglyceride) is an oily substance, and if applied externally does not enter the cell. That is, being insoluble in water, this substance does not penetrate the membrane. In our research group, we were considering whether there existed a method whereby this "headless torso" could somehow be thrust from the exterior into the cell in order to observe the resulting effects. Now, this so-called "headless torso" possesses two "legs." I then conceived the notion that if one of the legs was shortened, then the properties of soap would be imparted to that substance. In the process of arriving at this notion, the ideas not only of overseas scientists but also of the young researchers in my laboratory had been highly suggestive. A soap is formed by a single fatty acid, that is, it has just one leg.



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す。ですから、細胞の外から振りかけてやっても膜の中に入っていかないわけです。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、この足の短いをつくってくれと申しましたら、任しておけと当時の高橋所長、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

Realizing that such a molecule would penetrate the cell membrane to a certain extent, I was confronted by the problem of synthesizing a “headless torso” with a short leg, but unfortunately my proficiency in chemistry was limited. Fortunately, however, I happened to meet Dr. Hiroo Maeno, a former junior high school classmate, who had studied chemistry at Nagoya University, and is now a pharmaceutical company director.

I asked if he could prepare the short-legged substance under consideration, whereupon the substance was promptly synthesized for us by Hiroo together with his colleagues. This substance did indeed directly enter the cell and was found to activate the enzyme in question, that is protein kinase C. I shall forego the details, but from the exterior of the cell and without destroying the cell, we were able to activate the functions of this enzyme, which corresponds to a sort of signal amplifier within the cell.

During that period, another significant encounter occurred. This was a meeting with a French researcher named Monique Castagna. I received a letter May 1981. A famous cancer research institute is located at Villejuif directly south of Paris; “Ville” means “village”, while “juif” apparently means “Jewish.” The letter had been sent from that institute, and was extremely simple, consisting of merely about three lines, stating that the writer wished to visit Kobe for a period of one month in August, and mentioned a previous meeting with me in Belgium. Even a short visit of about one month in August would be subject to somewhat unfavorable conditions, such as hot weather and summer vacation, but after consultation with my colleagues I somewhat reluctantly agreed to the request.

Subsequently, I was informed that the correspondent was scheduled to arrive at Osaka Airport on August 1st. I sent a graduate student to meet the visitor, and promptly received a telephone call. “Professor, the visitor is a lady,” I was informed. I had assumed that the visitor would be male. I instructed the graduate student to arrange a room for the visitor at the Portopia Hotel. On the following day, August 2nd, since the visitor was a lady from Paris, I scrupulously donned a proper business suit despite the heat; and when I met the lady, she spoke volubly in English with a thick French accent, and I experienced some difficulty in understanding. Likewise, I spoke English with a thick Japanese accent, which was equally incomprehensible to her. At that time, this lady asked whether I was familiar with phorbol esters (tumor promoters), and I replied that I had no detailed knowledge of the subject. Retrospectively, although somewhat ashamed of my ignorance, I now considered that this incident was most fortunate. I could



の中に入り込んで、この酵素を活性化する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さいます。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、どちらもわからない。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、それがよかったのです。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でありました。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)といって、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うのですが、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さいます。

not very well have glibly feigned knowledge of the subject, but fortunately, if one confesses ignorance, then unlike Japanese professors, foreign scientists will earnestly and cordially explain the subject in question.

Monique unexpectedly extracted a voluminous photocopy from her briefcase, and suggested that I read the photocopy and excused herself. This photocopy was a review article concerning the promotion of carcinogenesis, written by Peter Blumberg, who was then at Harvard University, and subsequently also became a close friend of mine.

First, I shall briefly explain the nature of these “tumor promoters.” The croton plant is a fruitbearing shrub which grows in certain subtropical regions; the Japanese name of the plant is “*hazu*.” The croton plant has been used in China since antiquity as a potent purgative in the traditional Chinese pharmacopoeia. Some of you in the audience probably also remember, but I recollect that in my generation, during the Second World War, after having eaten some spoiled food, we received an oral dose of castor oil as a purgative. Croton oil is probably similar in this respect. The oil expressed from croton seeds is a powerful irritant and has been involved in research on carcinogenesis. As some of you probably know, research on chemical carcinogenesis was initiated by the Japanese scientist, Professor Katsusaburo Yamagiwa, whose research achievements constitute a justifiable source of pride for Japanese biological scientists. Professor Yamagiwa studied in Germany, and his researches commenced with studies of the skin cancer which constituted an occupational disease of chimney-sweeps. After returning to Japan, acting upon the hint provided by the soot which accumulates in chimneys, he daubed coal tar onto the ears of rabbits, and thereby induced skin cancer experimentally for the first time. Since coal tar tends to dry up, I suppose that he succeeded in creating these skin cancers only by dissolving the coal tar in rape seed oil before application to the rabbits' ears.

At that time, unfortunately, this line of research was not further developed in Japan, and shifted to England. As is also true at the present time, even excellent research initiatives conceived in Japan are frequently not exploited in this country, thus, more than 50 years ago, this area of research shifted to the Royal Cancer Hospital in London and Department of Pathology at Oxford University, where exhaustive efforts were devoted to the elucidating the components of coal tar. The studies commenced with additional tests of same type, that is, coal tar was applied to the ears of rabbits or the backs of mice. Probably, a considerable quantity of rape seed oil was imported from Japan, but England being a European country,



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。ご承知の方がい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。現在ではもう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。ご存じの方もいらっしゃると思いますが、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経産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

Italian olive oil and various other oils were also tested as media.

The journal "*Cancer Research*," published by the American Cancer Society, is the most authoritative journal relating to cancer, and was founded a 1941, just 50 years ago. No specialized journal relating to cancer existed in Britain at that time. If one peruses the first issue of this journal, one finds that reports on this type of research appear throughout the entire issue, from beginning to end.

Professor Isaac Berenblum, a distinguished Israeli scientist, who is now retired in Tel Aviv, was then engaged in research at Oxford University. At present, he is well beyond 90 years of age, but at that time he must have been about 40. Subsequently, he worked for a long period at the Weizman Institute of Science in Israel. This institute is approximately 30 to 40 minutes by automobile from the city of Tel Aviv. When I was invited to the Institute's Annual Hams Lindner Lectures three or four years ago, Professor Berenblum came to the Institute from Tel Aviv especially for this occasion.

The experiments conducted by Professor Berenblum more than 50 years ago at Oxford University demonstrated that cancer is most readily induced by using coal tar together with the previously mentioned croton oil of Chinese tradition. The chemical structure of the relevant component of coal tar was established in 1930 by a researcher named Dr. Kenaway at the Royal Cancer Hospital in London. The application of this component alone does not readily induce cancer, but after once this component has been applied to the skin, if croton oil is subsequently applied several times, then conspicuous neoplasms develop. On the other hand, any number of applications of croton oil alone fail to induce cancers.

Therefore, one can conclude that carcinogenesis proceeds in two stages. As you all know, liver cirrhosis frequently progresses to hepatic carcinoma. Thus, the emergence of cancer requires initiation — probably what is now termed genetic damage — and "promotion," which induces the development of visible malignant lesions from this prior damage. This notion was clearly described by Professor Berenblum 50 years ago. In fact, this hypothesis is presented in his article on pp. 44-48 of the first issue of "*Cancer Research*" in 1941. In this context, a great deal of research in various cancer research institutes throughout the world was devoted to elucidating the identity of the "villain" lurking within the croton oil, and the specific mechanism of promotion of carcinogenesis, which until then had been merely a conceptual hypothesis.

The "villain" lurking in the croton oil was identified and its structure established thirty years ago by Dr. Hecker, now honorary director of the Heidelberg



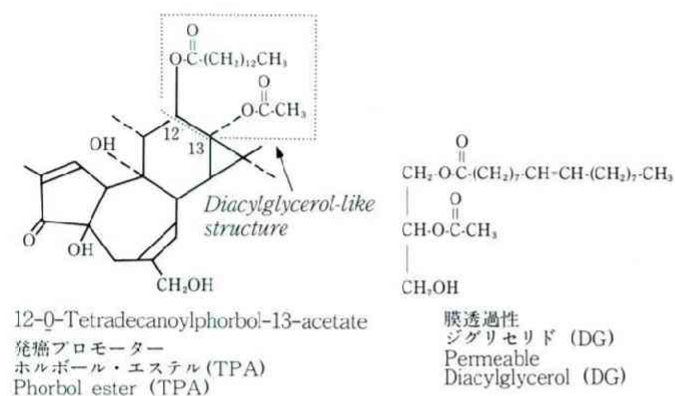


図6.  
Figure 6.

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とは何か、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とは何かというのは、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、わかっておりました。

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

University Cancer Research Institute, and Dr. Van Duuren of New York State University. Figure 6 shows the chemical structure of the responsible constituent of croton oil. Rather complex moieties are present, but a structure resembling the aforementioned “headless torso with one short leg” is attached to one portion of the molecule. The fact that this substance promotes carcinogenesis was established 30 years ago. Moreover, in addition to its cancer-promoting activity, the fact that, in the presence of calcium ions, this substance can reproduce the actions of various hormones was also documented.

I suddenly perceived the significance of these facts during the dead of night and was sleepless with excitement. Perhaps, I thought, this substance performs the functions of the “headless torso.” After examination from various viewpoints, this conjecture, which we had previously considered to be highly improbable, turned out to be correct! Although I shall not present the relevant experimental results during today’s lecture, the present substance manifests entirely the same type of activity as that of the “headless torso” at only one-thousandth of the required concentration of the latter. At the spring of the next year, I delivered a lecture at a conference specifically convened for specialists in that area at Squaw Valley in the United States, a skiing resort where, I understand, the winter Olympics have been held. Soon after the conclusion of my talk, corroborative and extended studies were conducted in the United States with respect to this line of research. As regards our own group, in view of what we had done up to that time, we felt compelled to devote our full efforts to the verification of the aforesaid hypothesis concerning the mechanism of hormonal action, irrespective of possible connections with cancer research.

As given in Figure 7, when hormones or other biologically active substances act upon a cell membrane, the hormone is sensed by an “antenna,” that is, a receptor, and the “headless torso” (diglyceride, DG) activates the protein-phosphorylating enzyme, that is protein kinase C (PKC). The “head” ( $IP_3$ ) actually mobilizes calcium from its intracellular store, but at the time we still had not recognized this function of the head. Since the “headless torso” cannot enter the cell from the exterior, if instead one uses a “headless torso” with a short leg which does penetrate the membrane, or a tumor promoter, that is, the “villain” contained in croton oil, then the cell membrane will be penetrated, and the activity of protein kinase C (PKC) will be manifested. Therefore, the “antenna” portion will be completely bypassed, thus, if either of these agents is applied from outside the cell membrane, then the activity of protein kinase C the protein transphosphorylase



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。

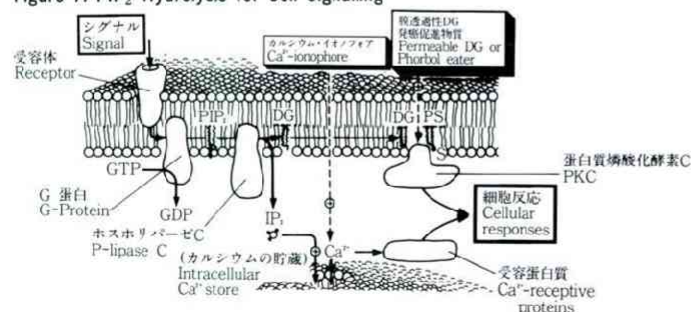
実験成績は本日の話ではご覧に入れませんが、その濃度は、首なし胴体の千分の一の濃度でまったく同じ活性が出てくる。そして、その濃度は癌を促進する濃度とぴったり同じであることがわかったのです。

そこで、その年の暮れ、アメリカのスコーパー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——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ドロ博士で、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って、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からご覧いただけたと思いますが、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<sub>3</sub>) 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、人工の首なし胴体もあるいは、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いった、タンパク質リン酸化酵素 (PKC) の活性を発揮させます。したがって、アンテナの部分全部バイパスして、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。

図7. ホルモン情報伝達系

Figure 7. PIP<sub>2</sub> Hydrolysis for Cell Signalling



(PKC) can be elicited without destroying the cell membrane.

On the other hand, since the importance of calcium ions had been realized long before that time, there also arises the problem of clarifying this aspect of the phenomenon. Many pharmacologists are aware of agents which permit the permeation of calcium ions only, and if such an agent is allowed to act upon the cell membrane, then the intracellular calcium ion concentration can be raised. Such agents are known as calcium ionophores.

Therefore, by treating cells, not with natural biologically active substances such as hormones, but with an artificial membrane-permeating “headless torsos” or tumor promoters, and calcium ionophores, signal pathways for the two expected types of information transmission can be separately or simultaneously opened. The concept that cells can function by means of calcium ions was established in Britain over a period of more than a century. Thus, the question of whether this view is correct, or whether protein kinase C (PKC) is also necessary, or whether either one is sufficient, could be tested by simple experiments.

We proceeded to conduct such experiments. The experimental system consisted of platelets as a cell model, and, as a natural biologically active substance, thrombin or collagen, which acts upon the platelets and elicits secretion of serotonin and thereby causes platelet aggregation. Antigenic stimulation of mast cells causes the secretion of histamine. Leucocytes stimulated by foreign substances secrete an enzyme known as lysosome. Stimulation of lymphocytes by antigens elicits their proliferative response. The hypothesis under consideration could be experimentally verified with any of these cells as models.

On the basis of these various experimental facts, we advocated the hypothesis that both the calcium ions and the protein kinase C (PKC) pathways were indispensable for inducing cellular responses.

In December 1982, I was invited to visit the Royal Society of Britain, and presented a lecture on these research results. The Royal Society building stands arrayed with Buckingham Palace, close to Trafalgar Square. The entrance is small, but upon entering, one finds a truly magnificent structure. The Royal Society was founded during the 17th century, more than three centuries ago, and the second president of the society was Isaac Newton. Since that time, the society has kept a visitor's book, wherein the original signatures of many distinguished scientists throughout modern history can still be found.

From the Japanese viewpoint, the European nations and Britain are remote antipodal countries, and from their viewpoint the same applies to Japan. However,



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らいいか。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、これを作らせてやりますと、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が発癌促進物質、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ます。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ります。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ります。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って、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

although I failed to notice the fact at that time, many of the contemporary physiologists of Britain and the various European nations attended that conference. The one-way travelling time between London and Paris is 40 minutes, which is actually far more convenient and closer than a round trip from here to Tokyo. Therefore, a scientific community of this sort exists in the antipodal region of the globe, and this is an extremely important fact.

At that time, I was personally unacquainted with almost all of the European scientists arrayed there, who listened to my lecture with an apparent attitude of almost cold indifference but with keen vigilant eyes, as though pondering upon how they might utilize the content of my presentation in their own experimental systems. Hence, pursuant to my exposition of this topic, all the content would presumably be incorporated into the their own experimental systems, and thereafter my research group could not possibly emulate their rate of progress.

On that occasion, Professor Peter Baker, a professor at King's College and a scholar in the direct academic lineage of Professor Hodgkin and Huxley, was present in the audience. Unfortunately Peter passed away because of a heart attack some time ago. He subsequently mentioned to me when we had become well acquainted, that immediately after my talk, he returned to his laboratories and repeated the experiments in question. Thus, science progresses in this manner, through a series of instantaneous passing encounters!

This is merely one example, following this presentation, the concepts under consideration were promptly extended to researches subsuming a wide range of topics in medical sciences, including various processes involving secretory responses of nearly the entire endocrine and exocrine system, such as adrenalin secretion by the adrenal medulla, steroid hormone secretion by the adrenal cortex, insulin secretion, and pituitary hormone secretion, as well as secretion of digestive juice by the pancreas, and also release of neurotransmitters from nerve endings, and as I shall describe later on, many brain functions, memory, immune responses research on cancer, inflammation, the cardiovascular system, and so forth. Thus, a great many scientists commenced active research along these lines, and there finally arrived an epoch when this hypothesis was rigorously tested. At that time, our group was entirely preoccupied with the so-called "headless torso." From my preceding remarks, I believe that you can well imagine the circumstances responsible for the fact that we were unable to devote our attention to the role of the severed "head."

Prior to my return to Japan from the Royal Society, I visited Cambridge



から、そういう科学のソサイエティー、コミュニティー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たわけです。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ペーカー教授という人がいて、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が、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うておられました。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はありますが、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挙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、先程以来お話ししたことから容易にご想像いただけると思います。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

University. Then, I met Dr. Mike Berridge, who is now one of my finest friends. During the month of December, the night at Cambridge is extremely long, with the sky already dark by 4 P.M. and the dawn not breaking until about 10 A.M. Incidentally, to digress for a moment, Cambridge is one of my favorite universities. Historically, the date of founding of this university is obscure, but, for example, there is a small physics laboratory at Cambridge, called the Cavendish Laboratory, and forty-eight scientists related to this laboratory alone have received the Nobel Prize. A series of major researches, ranging from the discovery of the atom to the discovery of isotopes, have been conducted at this laboratory, and this flourishing research activity is still continuing at the present time. Many instruments devised and hand fabricated by their originators, are still arrayed in the corridors of the building. Furthermore, original handwritten articles and notes by distinguished scholars still remain on many shelved cabinets. This is truly what could be called a scientific environment! Mike was born in Rhodesia, Africa, matriculated at Cambridge University, and for a long period of time conducted research on insect physiology, particularly the secretions of insect salivary glands. During the very year when I was studying at the Rockefeller University, he was studying overseas with Professor Ted Rall, a colleague of Professor Sutherland whom I mentioned earlier. Furthermore, during the year when I assumed a post at Kobe University, he returned to Cambridge University, and concurrently with studies on the aforementioned cyclic AMP, he also commenced researches in the British physiological tradition, linking calcium ions with phospholipids, considering, as I did, that phosphorus-32 was inexpensive and therefore could be appropriately utilized for this purpose. He utilized flies as experimental animals. The application of a certain hormone to the salivary glands induces a flow of saliva. He conducted his analysis using this experimental system, and stated that since he himself had not performed experiments using the so-called "headless torsos," he could not criticize my research. However, he believed that the "head" could not be ejected to no purpose but probably performs some function. Remarking that I had been artificially introducing calcium ions from the exterior, he asked where I thought the calcium ions actually came from in vivo. This was indeed an incisive criticism; we had been unduly complacent in limiting our consideration to the "headless torso" I suppose that Mike, at that time had an idea that the "heads" were probably related to the action of calcium ions, but since three phosphate groups are also bound to each head, even if applied from the exterior, the head unfortunately could not enter the cell, and therefore the idea, although conceiv-



る。この一つの研究室でだけです。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。読んだら返さない、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 $P^{32}$ 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か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開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

able, could not be proved.

I thereupon returned directly to Japan, and things happened in the fall of the following year. I was surprised to find an account concerning the mere washing of cells with distilled water. This was a novel idea, but noting that this manipulation had previously been performed by a German lady physiologist, Dr. Schulz. Collaborating with her, Mike washed cells three or four times with distilled water. The cells membranes were thereby rendered highly permeable, without destroying the cells, thus the severed "heads" can enter from the exterior. Moreover, the calcium ion concentrations inside and outside the cell were equalized.

This experiment, was one in which cells that had been rendered permeable in this manner were placed in a beaker. Since the intracellular and extracellular calcium ion concentrations were equal, the calcium ion concentration could be accurately measured with a simple electrode. Furthermore, when ATP was added, since the cell membrane was permeable, the ATP also entered the cell. Thereupon, utilizing the energy provided by the ATP, the calcium ions were accumulated in the intracellular calcium store, thereby decreasing the ambient calcium ion concentration. After the calcium ion concentration had been thus decreased, the previously mentioned "heads" ( $IP_3$ ) were added, and as a result the calcium ion concentration was again increased, albeit very slightly; that is, calcium ions were released from the intracellular store. The execution of this experiment required only five minutes, but this five-minute experiment was a product of his assiduous research efforts extending over a period of more than 20 years!

Such circumstances are particularly frequent in British scientific research. For example, even the aspirin experiment performed by Professor Vane was exasperatingly simple, but represented the culmination of a research history of two or three decades. Our group, focusing solely upon the activation of protein kinase C (PKC) by the "headless torso," had ignored the role of calcium ions, but the Cambridge University group had concluded that the "head" acts upon the intracellular calcium store and thereby induces the release of calcium ions.

Again, I shall confine myself to a very brief description. According to our conception, the arriving hormone acts upon the "antenna" (receptor), whereupon the action of an enzyme creates a decapitated torso, which elicits the activity of protein kinase C (PKC). Although we had merely been thrusting calcium ions into the cell from the exterior, Mike proposed the hypothesis that the calcium ions were, rather, produced by the action of the "head with the derby hat." However, we finally understood the existence of a basic signal transduction pathway



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、そのとき言っておりました。

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い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

whereby various intracellular functions are controlled through coordinated action of both of these mechanisms (Figure 7).

Mike and his colleagues first announced this hypothesis at the research conference convened that autumn in Zeist, located in a forest on the outskirts of Utrecht in the Netherlands. However, at that time, the proposal of this hypothesis failed to evoke a particularly great response. Three months later, a conference of this type was also held at Dallas in the United States. After three months, a similar conference was held at Montreal in Canada; this time, the audience expressed praise for Mike. Thus, scientific trends are dynamic and can change rapidly within only a period of three months. Amidst these currents of change, I have scrutinized the trends in this field for more than a decade, and have concluded such circumstances are truly characteristic of science.

Through this course of events, the mechanisms of cellular signal transduction established through the combined efforts of Mike and his colleagues in Cambridge and our group were finally to be recognized by the scientific community.

As regards subsequent developments, I shall merely present an extremely brief and simple account of recent events in this area of research. Initially, we believed that protein kinase C (PKC) is a single homogeneous substance. Subsequently however, the introduction of so-called molecular biological techniques has revealed that PKC is actually a mixture of multiple enzyme protein molecules with closely related structures. As illustrated in Figure 8, this enzyme corresponds to an amplifier tube, so to speak. At present, structural variants of the enzyme are known, and in addition, many others with still unknown structures exist. The structures of these enzymes are all extremely similar, and their respective functions are also very similar, but the types of cells wherein they occur and their intracellular localizations are all different, and their roles to amplify the extracellular signals are also different.

The category of biologically active substances includes many distinct varieties such as hormones, neurotransmitters, and cell growth factors, and therefore the types of signals delivered to cells are presumably quite varied. Hence, there is a high probability that the multiple enzymes with different roles are provided for cellular responses to these different types of extracellular signals. At present, researchers throughout the world are actively engaged in the analysis of these specific roles of the enzymes.

As one example, a certain type of the enzyme PKC is present only in the brain, particularly in the hippocampus, which plays a crucial role in memory



ツァイス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、アメリカのグ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行きました。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物であったのです。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、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

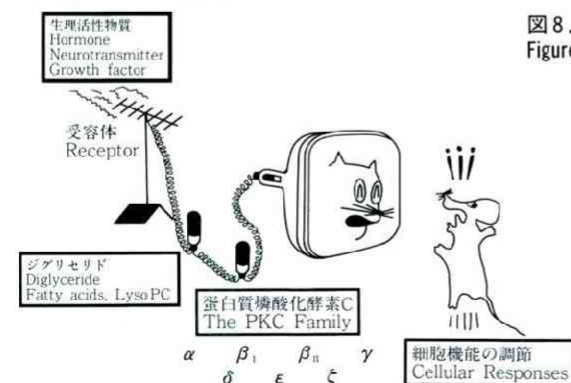


図8. 細胞内情報伝達の仕組み  
Figure 8. Cell Signalling via PKC Family

functions. Many studies have been conducted throughout the world, including Japan, in connection with the functions of this type of enzyme in the brain, and in fact several academic conferences have been devoted to the relations of this enzyme with the release of neurotransmitters, regulation of neural conduction, memory functions and Alzheimer's disease, etc.

I have merely mentioned a single example, but as shown in Figure 9, the mechanism of hormonal action I have discussed today has been applied to researches in a wide range of biological and medical sciences, and in fact, has now apparently developed to the stage where applications are considered at various aspects on clinical medicine.

During the summer of the year before last, a conference was convened at Lake Placid in the United States in commemoration of the research results achieved by Mike and his group and by our group. Almost all of the researchers I have mentioned today assembled at that conference. The ejection of the "headless torso" was first reported in 1953 by Mabel and Low at Sheffield University in England. At that time, the significance of this phenomenon was not understood, but pursuant to this discovery in 1975, Bob in England conjectured that the ejected head was probably related to calcium ions. Then, pursuant to the announcement of this hypothesis, Mike at Cambridge University explained the function of the ejected "head." Our group in turn, pursuant to the researches in that connection which had been conducted in the United States, developed this line research further as well as learning from the relevant researches conducted in Europe, and thereby created, I believe, an extremely useful concept in this field of research.

Japan is prone to pursue various currently fashionable trends. Fashionable trends are not necessarily undesirable: the crucial problem is that of progressing from such a trend to the next stage of development. Once a direction of research has been delineated, organization and economic power take control. However, that is industry, and not science. Industry or Engineering and science are distinct entities, and I believe that in contemporary Japan science and industry tend to be unduly confused with one another. World science is characterized by currents and traditions, and many researchers ponder upon their original ideas and devote their ingenuity to research problems for periods of several decades, considering the next stage of progress. This approach is, I believe, what Japan requires at the present time.

John Harvard graduated from Cambridge University and established a university at Boston some 360 years ago. Even the science of America, a nation



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を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でしたが、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

certainly not handicapped by a lack of verbal expression, required two centuries in order to enter the international scientific community. A few years ago, Heidelberg University celebrated the 600th anniversary of its foundation. The University of Complutense in Spain will celebrate the 700th anniversary next year. The University of Paris, which boasts a history of some eight centuries, shifted to the Sorbonne a great many years ago; the liberal arts school, where Louis Pasteur and Victor Hugo served on the faculty, is now located there. The universities at Bologna and Padua in Italy are even older.

Several years ago, when I was invited to visit Padua University, I was guided through the premises by one of my friends, from whom I learned that human anatomy was first taught to students at the universities of Bologna and Padua in the year 1495. The cranial bones of the first professor of anatomy as well as his successors are still preserved there in a splendid box. The lecture theater used at that time is also still preserved. The students observed the demonstrations from above while standing on the steep conical slopes of the theater. In fact, Michelangelo was one of the students at the University of Padua during that period, and attended anatomy lectures as a medical student in that theater. Upon reflection, one can appreciate that sculpture of that quality could not have been created without a knowledge of anatomy. Furthermore, Copernicus was also a physician, and studied as a medical student at this university during the three-year period from 1500 to 1503.

Similarly, at the University of Uppsala in Sweden, the Department of Anatomy, a wooden structure, still remains intact. Another university anatomy department also existed during that period at the University of Leiden in the Netherlands. The anatomy departments of these three nations are the world's oldest. That period was contemporaneous with the Muromachi period in Japanese history. At that time, the professors taught science to their students at the risk of their lives. In the Orient, as you know, traditional Chinese medicine has existed since antiquity, but unfortunately, it lacked the spirit of experimental verification.

The University of Leiden in the Netherlands was founded slightly prior to Harvard University. Four years later, the University of Utrecht was established. Western academic knowledge in the medium of the Dutch language reached Japan during the year 1600, and the study of modern medicine in this country commenced with the treatise "*Kaitai Shinsho*". The 24th Japan General Conference of Medicine was convened at Kyoto in April last year, just one century after the first



図9. 医学生理学研究への応用

内分泌研究	副腎髄質	アドレナリンの分泌
	副腎皮質	ステロイドホルモンの分泌
	膵ラ氏島	インシュリンの分泌
	脳下垂体	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
外分泌研究	膵臓	アミラーゼの分泌
	耳下腺	消化液の分泌
神経科学研究	末梢神経系	アセチルコリンの分泌
	中枢神経系	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	活性化の初期反応
	B-リンパ球	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	化学走性の発揮
	肥満細胞	殺菌作用の発現
	好塩基球	ヒスタミンの放出
	血小板	ヒスタミンの放出
	線維芽細胞	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	収縮・高血圧の発症
	心臓	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



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ふ前のことですが、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っ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。ご承知の方もいるかと思いますが、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。その当時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、残念なことには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ぐらいです。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年というところなんです。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

conference of the series held during the 23rd year of the Meiji period. Thus, Japanese medicine been in existence for just a mere century.

The issues to be confronted still lie before us. Since science does not suddenly display prodigious advances on any single day, the question is that of how Japan should proceed to participate more intimately in the international scientific community, which has evolved over a long period of many centuries. Perhaps still another century may be required in order to attain the status of a genuinely full participant. Science is neither a type of amusement for dilettantes nor a sports competition, but a body of knowledge which continuous to expand, developing into a universal fund of human intellectual wealth. The seeds of scientific research are sown in the course of an endless series of human encounters, and these seeds are nurtured, develop into sturdy trees of knowledge, and finally bear precious fruit.

I'm afraid that my talk today has been rather desultory, and I'm not certain whether this sporadic account has succeeded in fully expressing my purport. Although I have deliberately avoided the description of specialized details, I should nevertheless be highly gratified if I have managed to convey some of my thoughts in this connection.

This has been a superb meeting here today, and I have been honored by an extremely courteous introduction. I am profoundly grateful for and hope that I have done justice to this fine opportunity.

Thank you for your kind and patient attention.



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。それは木広がりになり、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たので、多少のフィクションもあろうかと思います。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。



稲盛財団1992——第8回京都賞と助成金

発 行 1993年11月1日

発 行 所 財団法人稲盛財団

京都市下京区四条通室町東入函谷鉾町87番地 〒600

電話〔075〕255-2688

製 作 (株)ワーク

印刷・製本 大日本印刷株式会社

ISBN4-900663-08-5 C0000