

シリコンバレーでの研究生活の紹介 ～分子生物学的アプローチによる鎮痛機構の解明を目指して～

原澤 克巳*

北海道大学医学部麻酔学講座より一昨年の夏に渡米し、スタンフォード大学および隣接する退役軍人医療施設の麻酔科で主に分子生物学的実験に従事しております。この研究室は Professor Mervyn Maze によって主宰され、アドレナリン受容体の機能を解明することを介して体内の鎮痛機構についてより深いレベルで探究することを目的としています。分子生物学的研究もその一部であり、生化学的実験や行動学的実験とあわせて包括的に受容体機構を解明しようと努力しております。

さて、分子生物学的研究といっても麻酔科ではなじみのうすい分野だと思います。例えば多くの薬は受容体を介して作用を発現すると考えられていますが、では実際にアドレナリン受容体がどのような構造をしてどの部位に薬が結合し、またどのような機序で細胞内にメッセージを伝達して効果を発現しているか—これは表面上は理解されているかもしれませんが、そのほとんどはこれから解明されるべきことです。現在までに解明されていることは、その薬理学的特性および遺伝子の塩基 (adenine, guanine, cytosine, thymine) 配列から α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 およびそのサブクラスに分類されること、7回細胞膜を貫通する構造をとり機能的には G protein を介して 2 nd messenger system に影響していることでしょうか。各受容体のリガンドがどの部分にどのような立体的関係で結合するかについてはほとんど情報がないのが実情です。日本でも臨床応用される予定のデクスメトミディンもそのひとつでしょう。しかし、より副作用が少なく、またより特異的な鎮痛薬を

開発するためにはそのまたサブクラス (α_2A , B, C) に特異的な薬を開発する必要があり、そのためには受容体蛋白に関する詳細な情報が必要です。具体的には異なるサブクラス間で一部の領域を組み換えたキメラと呼ばれる蛋白を作成し、 α_2 リガンドの結合能がどのように変化するかを測定することで、どの領域がもっとも重要かを決定しようという実験をしております。しかしながら、実際の実験となるとなかなか大変な道のりで、なにひとつとっても労力を費やします。polymerase chain reaction (PCR) という工程では産物の DNA fragments (これは目的の遺伝子組み換え領域をもったパーツで wild type DNA のある部分と交換することで遺伝子を組み換えます) が生成されずに3か月ほど費やしたこともあります。あれこれと方法を変えたりサンプルの組成を変えたりと苦労しました。結局 DNA 増幅の鋳型となる部分が guanine および cytosine が豊富に存在するところ



写真1 世界で最も急峻な下り坂のひとつ、ロンバードストリート。

*Anesthesia Service, VAPAHCS, Stanford University.

で特殊な添加剤を加えることで解決しました。ようやく完成したときにはホッとしたというよりもあーできたというような複雑な心境でした。それだけではありません。まあできたのならけっこうと思い、次に DNA fragments のつなぎ合わせをすると今度はうまくつながりません。それも方法をすこし変更することで成功する確率を上げる努力をしています。この実験系では各段階ごとに何かを学習しなくてはなりません。最近ようやく遺伝子の組み換えがゴールに近づいてきたのですが、このあとも哺乳類の培養細胞に変異した受容体を発現させたのちに膜蛋白を収穫し、それを使用したりガンド結合実験で wild type adrenaline receptors と比較することが予定されています。そうこうしているうちに帰国する日になりはしないかと今から気をもむ始末です。次回はぜひ私のようなビギナーにもできる実験を計画すべきでしょう。まあ苦労するのも実験のうちかもしれませんが。

お堅い話を最初にしましたが、ここサンフランシスコ湾（こちらの方は Bay Area とよびます）の気候は日本では経験できないのではないのでしょうか。私が初めて見て感動したものに、天高くたなびく雲があります。本当に素晴らしい幾何学模様であったり、高い空にうすくさーっと広がるものあったりと様々です。日本と異なった景色を楽しめるのも留学先の楽しみのひとつです。アメリカ全土を旅行しなくともこのサンフランシスコ周辺だけでけっこう楽しめます。旅行や学会で訪れる



写真2 研究施設の近くの並木。

ここだけ暖かいのか、桜に似たバラ科の海棠が一月には満開でした。

ときには時間にある程度の制限があるためになかなか行けないところもあると思いますが、日帰りで何回も訪れることができればその度に小さいながらも何か発見できるものです。くねくねと迂曲しながら急斜面を下るロンバードストリートもそこに住んでいる人達が大切にしているからこそ素晴しくみえるのであり趣がいつそうつのるでしょう。この街が好きという点ではサンフランシスコの市民は他にひけをとらないかもしれません。古くからの美しいビクトリア調の街並みを大切にするとところなど見習うべきところも多いと思います。坂の街サンフランシスコでは利用できる土地が限られているせいか高層ビルが密集する一角もあります。Financial District とよばれるこの地区に入り込むとめまいをおぼえるくらいです。またこの街でよくみかける霧はいつそう街の雰囲気芸術的にしてくれます。

霧といえば毎日発生しているようですが、これが本当に局地局地で異なります。Bay Area のなかでもサンフランシスコの付近が発生率が高く、スタンフォード大学のある Palo Alto（ここは Peninsula といいます）ではほとんど霧は発生しません。またサンフランシスコのなかでも Pacific Ocean 側は霧がでて寒いのに Bay Area 側は晴れて暖かいという極端なこともありました。本当に局地的なんだとつい感心しました。さてサンフランシスコからサンノゼにかけての Peninsula ですが、ここにはいま泣く子どもだまる？シリコンバレーがあります。別に谷という程ではないのですが、ここにはそうそうたるコンピューター関連の会社があります。アメリカ経済をリードするこれらの会社での雇用が増えるために日本から留学しているものにはつらい悩みがあります。それは今やニューヨークを越えて世界一といわれるアパートの家賃です。ここで暮らす気であればそれなりの覚悟を決めなければなりません。私は留学前に知人にアパートを探していただいたのですが、毎日届く電子メールをみて、だんだん考えを変えていかざるを得なかったことを記憶しています。また当時は高いだけではなく空き室すらほとんどなかったのです。現在は少し余裕があるようですが状況はあまり変化していないようです。アメリカに来て経済の力というものを思い知らされた気がします。

この地区にはスタンフォード大学をはじめ沢山の日本人が留学したり海外勤務したりしています。こういった方々と交流できるのも留学のよいところだと感じています。また今後とも日本からいらっしゃる方がアメリカを感じ取り、良き文化交流に

なることを願ってやみません。私自身もできるだけそうする覚悟しております。この経験がさらに帰国後も活かされるようさらに努力したいと思います。