

## シリーズ/座談会：日本の腎臓研究を振り返る



### 1. 日本の腎生理学の研究

今井 正 自治医科大学薬理学副学長(司会) 杉野信博 東京女子医科大学名誉教授  
星 猛 東京大学・東北大学・静岡県立大学名誉教授  
於：日本腎臓学会事務局(2002年6月28日) 越川昭三 昭和大学藤が丘病院客員教授

今井(司会) これまでの日本における腎臓研究の回顧をするというテーマで、生理学、病理学、腎炎、腎不全の4つの分野で座談会をして、それを日本腎臓学会誌に掲載するということになりました。

本日は「日本の腎臓生理学の研究」を振り返るということで、星先生、杉野先生、越川先生の3人の先生にお越しいただきました。

皆さんもご存じのように、最近の分子生物学の進歩によって、ヒューマングenomもほとんど完全に明らかになったという状況のなかで、腎臓の研究そのものも非常に進展しております。

しかし、若い人が腎臓研究を始めるに当たって、これまでの古いことと言いますか、その基礎になっていることを一足飛びに飛び越してしまって、最先端のことに手を付けるという傾向がなきにしもあらずです。

そのため、研究のバックグラウンドがおろそかになることも懸念されます。そこで、腎臓の研究の歴史を振り返るとともに、これまでその歴史の真ただ中において活躍されてきた先生方のお話を記録にとどめておくことも、非常に重要ではないかということで一連の座談会が企画されたわけです。

たまたま本年日本内科学会の100年を記念する行事が行われ、日本内科学会誌が100年を回顧するなかで腎臓の研究を取りあげて、つい最近それが出版されたわけです。それをみますと、今回の企画とか

なり重複する部分がありますが、その重複をあえて避けることはしないで、今日はそれなりに先生方の特色を生かしながら、いろいろお話を伺いたと思います。

だいたい研究の進歩と申しますのは、方法論の進歩と切っても切れない関係にあります。そこで、日本腎臓学会の生理関連の仕事を、方法論の進歩と関連づけながらお話を伺っていきたいと思います。

### 日本腎臓学会の創設をめぐる

今井 まず皮切りに、日本腎臓学会がどういう契機で、どういうふうにして創設されたのだろうか。その創設の時期と腎機能の研究がパラレルに行われていたというような話を私は耳にしているわけなので、日本腎臓学会創設前後の経緯についてまずお話を伺いたと思います。

資料として日本腎臓学会誌の第1巻第1号と第2巻第1号の表紙(図1)がありますが、これを見ると第1巻第1号が1959年に出ていて、これが「the Japanese Journal of Renology」となっております。そして1960年に第2巻第1号が出ております。これは「the Japanese Journal of Nephrology」となっていて、初めてNephrologyという言葉が出てまいります。

そこで杉野先生あるいは越川先生もご存じだと思いますが、日本腎臓学会が発足したきっかけと言

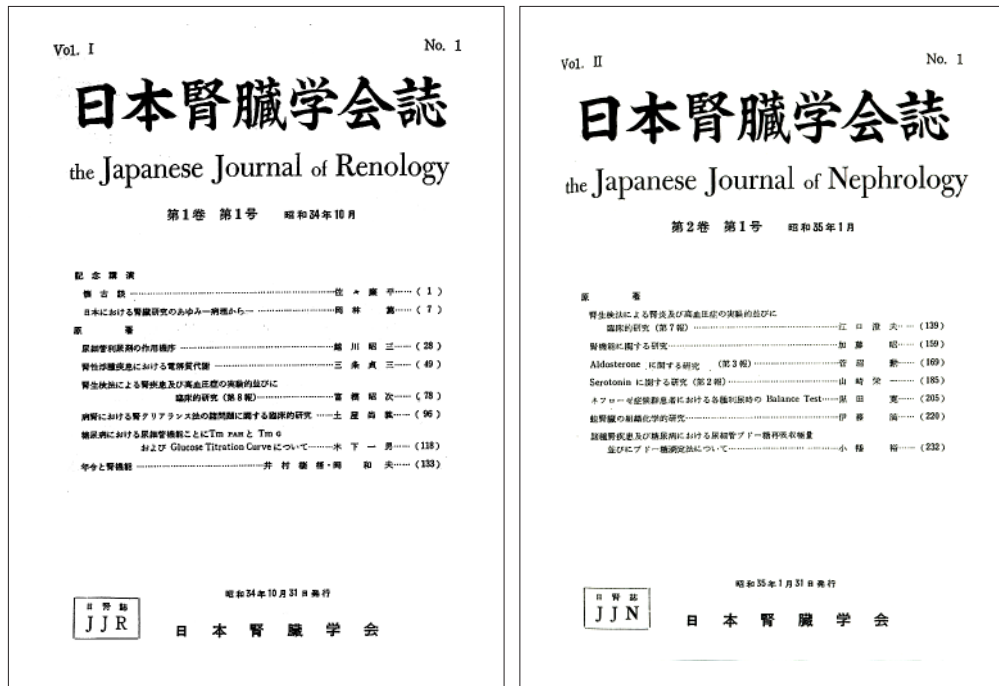


図1 日本腎臓学会誌 Vol.1(1)と Vol.2(1)の目次  
Vol.2(1)で Nephrology という用語が初めて使われた。

ますか、そのへんのことをお話しいただきたいと思  
います。もともとは日本循環器学会に所属していて、  
そこから日本腎臓学会が分かれてきたということ  
を聞いているのですが。そのへんのことと、Renology  
から Nephrology に代わったのはなぜかというこ  
とを、お話しいただきたいのですが。

**杉野** 日本循環器学会から分かれるプロセスに関  
しては諸誌に書かれているので省略しますが、ご承  
知のように、日本腎臓学会の発足に際しては大島研  
三先生、吉利和先生、上田泰先生、それから浅野誠  
一先生の4人の方が主となって企画運営されたわけ  
です。そのときに学会名は日本腎臓学会という名前に  
するとして、横文字をどうするかということがいろ  
いろディスカッションされたことを思い出します。

大島先生は、その当時神経学会に Neurologyとい  
うのがあったものですから、neuronに相当するのは  
nephronだから、Nephrologyがいいのではないかと、  
最初から思っておられ、その議論のときに主張され  
たそうです。当時イギリスの教科書などに Renology  
という言葉がすでにあつたので、おそらく発足のと  
きは委員の方々のなかで Renology と決められたと思  
うのです。それが2巻目までの間に、やはり

Nephrology のほうがよいというふうには主張され  
たのは、初代の理事長の大島先生だったと思います。  
それで以後、「the Japanese Society of Nephrology」と  
いうことになったと記憶しています。

**今井** Nephrology という言葉は日本で造ったとい  
うことになるわけですね。その Nephrology という言  
葉が出たのは1960年なのですけれども、「American  
Society of Nephrology」ができたのが1968年です  
から、それより8年先行しているわけです。そのよう  
な早い時期に学会をつくったということ自体もす  
ごく先進的なことでありますが、言葉そのものも日本  
が造って、それを世界が踏襲しているということで、  
まさに言葉のうえでも日本が誇るべき業績の一つで  
はないかと思います。

## クリアランス法

**今井** これから研究の話に入っていきたいと思  
うのですが、先ほど杉野先生がおっしゃった上田先生  
とか吉利先生、浅野先生、それから大島先生を含め  
て、主として腎機能の研究がベースになって  
Nephrology と言いますか、腎臓学会ができたという



今井 正 先生

ことを私どもは聞いておりますが、そのへんはいかがなんでしょうか。例えばクリアランスの概念とか、そういうものを持ち込んで、日本で臨床研究を始めたというのも、その頃なんでしょうか。

**杉野** まだ東大の第2内科におられた頃、大島先生を中心とした腎臓研究グループが、当時は金子好宏先生がご一緒に、動物、主にイヌとかラットでクリアランスを研究されて、それを臨床に使われたのが、日本では最初ではないかと思いますが。越川先生何かございますか。

**越川** そのとおりだと思います。私がインターンのときに、昭和27年ですが、第1内科を回りました。そのときに盛んにクリアランスを研究されておりました。私の指導医師がたまたま吉利先生の研究室の先生だったものですから、毎週のようにクリアランスをやらされました。

**星** その指導者は何という先生ですか。

**越川** 高橋政夫先生です。その頃のクリアランスは非常にオーソドックスな方法で、まず水を1L飲ませ、尿道にカテーテルを入れる。PAH(パラアミノ馬尿酸)とチオ硫酸ソーダを点滴して血中濃度が一定に達した頃に30分毎に2回採尿と採血をするという方法でした。このとき使っていたGFR物質はすでにチオ硫酸ソーダでした。今、杉野先生のお話に出た大島先生と金子先生が、イヌリンの代わりにチオ硫酸ソーダを使う方法を、その前の年に発表されて、第1

内科でもそれを採用し始めた頃だったようです。

研究室で先生方が話しているのを聞くと、その前の年までイヌリンを使っていたらしいのです。イヌリンのときは苦勞したよという話をよく聞きました。ですから、クリアランスの測定は昭和24～25年頃に始まり、昭和26～27年あたりからチオ硫酸ソーダによるGFR測定に代わったのではないかと思います。

**今井** いまイヌリンの話が出ましたが、イヌリンはたしかに理想的なマーカーなのですね。最近、腎臓学会でも折田先生を中心にしてイヌリンをGFRのマーカーとして使うことが検討されているのですけれども、その頃イヌリンで苦勞したというのは、結局どういうことなんでしょうか。

**越川** 私の聞いたのではイヌリンの測定に苦勞したようです。安定した値が出ないということでした。

**今井** 私が動物実験でイヌリンを使ったときに苦勞したのは、イヌリンの濃度をすごく高くしないといけないということです。それでイヌリンの溶解度がものすごく低くて、臨床に使うとなると、例えば冷蔵庫に保存しておくのと沈殿してしまう。それを注射すると非常に怖いのではないかという印象を私は持っていたのです。

最近それが製剤的にも安全性が確保されて、それでまたイヌリンに戻ってきた。それと、いま越川先生がおっしゃったように、測定法も簡便かつ正確になってきたということもあると思います。ですから、ずーっと長い歴史の間で、臨床的にはチオ硫酸ソーダがマーカーとして使われたということですね。

**杉野** いまお話のチオ硫酸ソーダとか、PAHが日本全国の腎臓関係の施設に普及するために、第一製薬の子会社の第一化学という会社が、検査試薬を市販し出して、多くの病院が購入して使いましたが、非常に便利でした。最初のうちは自分で溶液を作り、病院の薬局で消毒していたものですから。

## ストップフロー法

**今井** というわけで腎臓学会の発足の頃から腎機能ということ、臨床的な研究も盛んに行われたわけですね。

次に、最初に方法論ということを申しましたけれども、クリアランスのあとに出てきたのが、ストッ



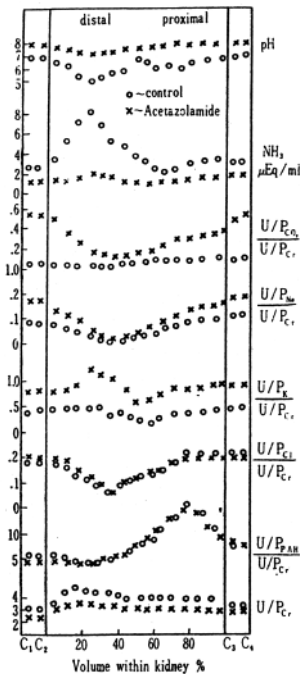


図2 ストップフロー法によるアセタゾラミドの作用部位の検討 (越川昭三. 日腎会誌1959;1:28-48.)

ブフローという方法論だと思います。

実は日本腎臓学会誌第1巻第1号を見てびっくりしたのですが、越川先生が、ストップフロー法を使って利尿薬の作用を研究した、すばらしい大論文が掲載されているのです(図2)。

不勉強で今回文献を探してみても初めて、越川先生のすばらしい研究が第1巻第1号のトップを飾っているのを知りました。

越川先生はそれ以外にいろいろと日本の臨床における腎機能の研究のリーダーシップを取ってこられたし、またあとでいろいろお話が出ると思いますが、多くの優れた研究者を育ててこられました。越川先生は非常に謙虚な方で、ご自分では腎生理は関係ないようなことをおっしゃいましたが、とんでもない話で、この論文を拜見すると非常に先進的な研究なのです。

そこでこのストップフロー法にかかわる研究のご苦勞話を越川先生にお伺いしたいのですが。

**越川** ストップフローという生理の先生方は、Solomon達が研究していた単一ネフロンストップフローをきつと思ひ浮かべるだろうと思うのですが、私が行いましたのはwhole kidneyを使ったストップ



杉野信博 先生

フロー法です。腎臓全体の尿流を一時的にストップして、尿細管の中の液の再吸収分泌が平衡に達した頃を見計らって尿流を再開するという方法です。実際にはまず、片側の尿管を露出しておいて、カテーテルを入れておく。そしてマニトールで利尿を付けて、だいたい1分に15mlぐらい出るようになったところで、尿管をクランプする。

**今井** それはイヌですね。

**越川** そうです。尿量が15mlぐらい出るようになったところで、尿管をクランプして5分ぐらいおきます。クランプを開くとすごい勢いで尿が出てくる。それを1mlずつぐらい小さな試験管に採っていくと、だいたい1分で20本ぐらいのサンプルが採れます。その20本ぐらいのサンプルについて、電解質とかアンモニア、total CO<sub>2</sub>、PHなど、あらかじめPAHを点滴静注していますので、そのPAHも各サンプルで測定します。そうすると各サンプルが出てきた順番にdistal, proximal というように、どこで何が再吸収され、何が分泌されているかがわかる。そうしますと、例えば利尿薬が尿細管のどこに働いているだろうとか、薬剤がどこから分泌されているだろうとか、そういうことがわかるという方法です。

こんな方法で本当に尿細管の部位がわかるのかということがいちばん問題になります。ご承知のように尿細管というのは長さが一定ではありません。非常にばらばらですし、またproximalの液はいったん



星 猛 先生

distal を通って出てくるわけですから、distal での修飾を受けているということもあります。それからフローを止めている間も再吸収が続いていますから、GFR も続いているわけです。こういうことですから、正確とは到底言えない。しかし、尿流が速いためもあって、proximal の液もあまり大きな修飾を受けずに出てきますので、distal のアンモニア分泌の山はもちろん、proximal の PAH の山も、しっかり見ることができます。

マイクロパンクチャーというと、先ほど言いましたように、生理学の先生方がやられているわけですが、それをするには特別な装置と高価な微量測定が必要です。ところが、ストップフロー法は、誰でもできると言いますか、特別な装置がなくてもできるというので、その頃は poor-man's micropuncture と言われました。要するにあまりお金をかけなくてもできるということで、そういう悪口を言う人もいたわけです。しかし、作用部位がわかるという意味ではかなり有用といえます。Pitts の生理の本にも何か所かにストップフロー法の成績が記載されています。

私は利尿薬が尿細管のどこにどういうふうに変化するかとこの方法を使ったわけです。ストップフロー法が発表されたのが1958年のAJPです。その前の年にクロロサイアザイドができました。それまでは水銀利尿剤とアセタゾラミドしかありませんでしたが、新しい利尿剤ができたというので、それじゃストップフロー法でこの3つの利尿剤の作用の

特徴を確かめようというので、行ったのです。

**今井** サイアザイドでストップフロー法を行ったというのは初めてですか。

**越川** そういうことになります。先ほど、4先生が集まって日本腎臓学会を創設したというお話が出ましたが、このストップフロー法の成績は、実は昭和33年の秋に香港でメルク主催のクロロサイアザイドの国際シンポジウムがあり、そのシンポジウムに吉利先生が発表するデータを作ろうというのでやった仕事です。このシンポジウムのときに先ほどの4先生が香港で、いよいよ日本腎臓学会の独立を決心しようという最終決定を話し合ったと聞いています。

**今井** そのとき集まって、4人で決起集会を開いたという話ですね。

**越川** そう伺っています。そのシンポジウムに発表したのが、このストップフロー法なのです。吉利先生がご発表になりました。

**杉野** その当時、日本では循環器学会に腎臓は入っていましたが、循環器学会の理事長に京大の前川孫二郎先生がおられました。そして大島先生は腎臓学会の分派活動をすることを非常に気にしておられたのですが、前川先生は非常にスケールの大きな方で、決して妨害しないで、むしろプロモートして下さった。そういう点を大島先生は前川先生に大変に感謝しておられます

**今井** ストップフロー法の論文をみますと、現在の知識とだいたい同じで、ストップフロー法の限界を越川先生はご存じですから、近位側のほうはそこに意味付けは難しいということをおっしゃっています。例えばアセタゾラミド（ダイアモックス）も主に近位尿細管に働くのではないかと、この時代にすでに出しています。遠位側の情報のほうがわかりやすいのですが、遠位側での作用ははっきりしなくて、むしろ、近位側の可能性があるということをお報告していますね。

**越川** その頃、酸-塩基平衡の研究がまだ初期の頃でしたから、サンプルのpH、CO<sub>2</sub>、アンモニアは必ず測ることにしました。こういう酸-塩基平衡のパラメーターの動きがいちばんはっきり出るのがダイアモックスです。proximal でも distal でも、pHは上がりますし、distal のアンモニア分泌は抑えられる。total CO<sub>2</sub>はむしろ proximal のほうでたくさん出てき

ています。

水銀利尿剤のザリルガンではこういう変化はほとんど出ていません。クロロサイアザイドはその中間というようなデータです。

**今井** それは現在の知識でもそのとおりのいう、見事なデータです。それから測定するパラメーターも非常に多岐にわたってpH, CO<sub>2</sub>, ナトリウム, クロライドと, それぞれ測っておられる。それは本当に素晴らしいと思います。

**越川** 本当はループ利尿剤とか, カリウム保持性の利尿剤とか, アミロライドとかを。

**今井** それはまだ出てなかったのですか。

**越川** 出ていませんでした。それらが出てきたのは1960年代に入ってからです。そういうものもやっておくべきであったと思うのですが, その頃には他の仕事を始めてしまっていました。ストップフロー法も案外手がかかるのです。コントロールで20本のサンプル, 利尿剤投与時で20本と計40本の検体が出ます。CO<sub>2</sub>やNH<sub>4</sub>は時間をおくと変化してしまいますから, 手早く処理する必要があります。ということで, ループ利尿剤もアミロライドもできませんでした。

**今井** クリアランスによってGFR, RPF, それをもとに尿細管再吸収, あるいは尿細管分泌などがわかってきた時代に, 限界はあるにしても, ストップフロー法でさらにネフロンレベルまで, ある程度のところが細かくわかってきたということですね。

これは余談になりますが, 私もストップフロー法を学生と一緒にやったことがあります。フロセミドの作用と, それにプロスタグランジンの合成阻害薬を併用するとどうなるかという研究をイヌを使って行ったことがあります。それでもある程度のきれいなデータが出て, ループ利尿薬の作用が, インドメサシンを併用すると抑えられるということがわかった。そういうことで, ストップフロー法も使い方によっては現在でも役に立つのではないかと思います。

もう一つ余談になりますが, その頃人間でストップフロー法を試みた人がいるのです。いまそれをやったら倫理問題になるかと思います。要するに尿管を圧迫してフローを止めるわけです。その間マニトールを静注する。そのときにサンドバッグみたいなものを腰に当てて, 外から腰を締めて, 尿管を圧迫



越川昭三 先生

し, ストップフロー法を行うという試みが外国であったのです。その後, 普及しなかったところをみると, 人間ではちょっと無理かなという気がしますね。そういうことで, そういう時代に越川先生は本当に素晴らしい研究をされたと思います。

## マイクロパンクチャー法

**今井** 次に方法論の発展からいきますと, マイクロパンクチャーという方法論ができました。これはもちろん人間ではできません。動物を使ってマイクロパンクチャーをやるという方法が発展してきました。それによって腎生理もかなり進歩したというわけです。

このマイクロパンクチャー法を日本でやられた数少ない人がいるわけですが。これは杉野先生とか星先生がアメリカに行き、そのテクニックを身に付けて、日本でその方法をさらに進めたということを知っていますので、そのへんのいきさつを話し合いたいと思います。

まず杉野先生お願いします。

**杉野** 私がHarvard大学のBiophysicsのSolomon教授のところに留学したのが1959年の春3月です。それから約2年間トレーニングを受けたわけです。当時このラボでマイクロパンクチャー法を両棲類で行っていました。有名なGiebischとWindhagerとか、皆前後して一緒でした。日本からは吉村寿人先生(京



都府立医科大学), もうお亡くなりですが, あの方も約1年間行っておられたのです。

私が行ったときは, もうマイクロパンクチャー法を始めて3~4年ぐらい経っていた頃なものですから, いろんなセットアップが全部できていて, 着いた日からすぐ手伝わされました。もっぱらシングルネフロンストップフロー・パーフュージョン・テクニック, 要するにオイルでもって尿細管をブロックして, そこの間に一定のパーフュージョン・フルイドを入れて, それを時間を追って吸収を見て測定した。そしてマイクロ電極とか, マイクロオスモメーターとか, 超微量のサンプルを測定することができました。対象はNecturusという両棲類を使っていました。

この教室のマイクロパンクチャー法の始まりは, 私の聞いているところでは, フィラデルフィアのBottという女性の先生がそのテクニックの元祖らしいのです。その弟子として, ドイツのWirzとか, Giebischたちが習いに来ていたという話を聞きました。

**今井** カウンターカレントで有名なWirzですか。

**杉野** そうです。濃縮力ですね。

**星** Richardsのグループが最初に始めたようですね。

**杉野** BottはRichardsの共同研究者でしたね。

**星** Richards一派ですね, これは。

**今井** 教科書的にはRichardsがマイクロパンクチャー法を始めたように書いてありますね。

**杉野** 当時私が行った頃は米国の良き時代で, NIHのグラントを海外にもくれた時代なので, 私は帰るときにSolomon教授の斡旋で3年分のグラント(HE6495)をもらって, 日大の地下研究室を借りてそのお金でマイクロパンクチャー法のセットアップができました。

**今井** そういうことがあったのですか。

**杉野** それができただけの時代なのです。

**星** それは貴重でしたね, あの時代はものすごく。

**今井** NIHのグラントと言ったらかなり大きなグラントですね。日本の予算規模から言ったら, かなり大きい。

**杉野** NIHから毎年研究報告書を出され, チェックを受け, また隔年に係官が来日し審査を受けまし

た。

**今井** 星先生はマイクロパンクチャー法はどこで習って, 研究に利用されたのですか。

**星** 僕の場合はネフロンマイクロパンクチャー法はあまりやっていないのです。アメリカでは, 尿素の腎内処理を主に研究しました。そのほか, 共同実験で, むしろ純生物学的な問題について実験をいくつかやったのです。その一つはアミーバーについてですが, あれは淡水に棲んでいるのですが, 細胞の中はかなり高張なのです。ところが水はどんどん細胞内に入ってくるのです。その水を出さないといけない。実際にその水をエネルギーを使って汲み出している。その機構をアメリカでやっていたのです。

ですからマイクロパンクチャー法と言っても, アミーバーの細胞内液胞を突っついていた。ただ, 数nlの微量液の浸透圧や電解質の微量測定技術についていろいろ学びました。

**今井** 杉野先生に話を戻しますが, 先生はマイクロパンクチャー法をやった後, Solomon教授のあとEdelman教授のところに行かれたのですが, その前にたしかチャペルヒルに行っているんですね。

**杉野** 日本でNIHのグラントをもらっている間に, furosemideとか, いろんな情報が出てきて, あるいは濃縮力が非常に重要になってきた。そうすると両棲類で実験しているのではそれができないと言いますか, 濃縮力がないですから。これはどうしても哺乳類でやりたいと思って, たまたま以前一緒だったGiebischやWindhagerがCornell大学のPitts教授のところへ移って, そこでラットでマイクロパンクチャーをやったものですから, そこへ1年間習いに行きました。そこでマイクロパンクチャー法でラットの近位尿細管と遠位尿細管proximalとdistalのサンプルを取る技術を習いました。それをまた日本に帰って少し続けました。

**今井** 酒井文徳先生とアメリカで会ったのはその頃ですね。

**杉野** そうです。そのときにチャペルヒル, North Carolina大学のGottschalk教授の教室で同様に哺乳類のマイクロパンクチャー法をやっていたので, Giebischの紹介で行きました。そこでたまたま酒井教授とか, 星教授とお会いして, 3人でいろいろ楽しい思いをしました。また, 同教室にはドイツより

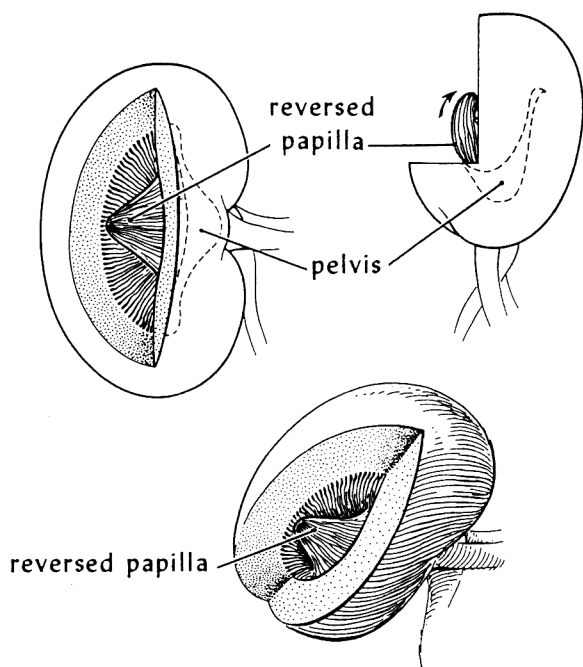


図3 酒井の腎乳頭部反転露出法

(Sakai F, Jamison RL, Berliner RW. Am J Physiol 1965; 209:663-8.)

Thurau, Gertz両氏が客員教授で来ていて、知己となりました。

今井 星先生の先ほど言われたアミーバーの話はその頃やっていたのですね。それが1960何年ですか。

星 1963年ぐらいです。

今井 資料をもとに、酒井文徳先生の話をししようと思うのです。

1960年代、対向流系の理論が提唱され、ドイツのUlrichのグループ、Windhagerのグループ、それからBerlinerなど、いくつかのグループが腎の髄質機能をやった。マイクロパンクチャーは表面からみえる尿細管を刺すわけで、表面のことはそれである程度わかりますが、腎の髄質にチャレンジしなければ尿の濃縮機構はわからないということで、いかにして髄質のマイクロパンクチャーをするかという、そういう時代だったと思うのです。

その当時は腎の髄質のパンクチャーというのは砂漠のスナネズミ、psamomysという動物がありますが、それは非常に髄質乳頭が長くて、腎盂を開くと乳頭部の先端が見える。幼若なハムスターでもみえる。

そういう動物を用いて辛うじて1mmぐらい露出した乳頭部をパンクチャーするという仕事を、彼らは

していたわけです。

酒井文徳先生はアメリカに行かれて、ラットなどでもっと上のほうが見られないかということで、NIHのBerlinerのところに行って開発したのが、有名な酒井法と呼ばれているものです。図3に示すような2段階構えの方法です。

まず腎皮質部の横に窓をあける。そして腎の髄質がのぞけるような格好にする。その間出血しますから、組織の接着材で接着をして出血を止める。その間腎髄質乳頭部をつまみ出して、ひっくり返して、反対側の乳頭部を露出させる。そしてそのまま1回閉じて、傷が治ったところで、またお腹を開いてその反転している腎乳頭部をマイクロパンクチャーする。

これは素晴らしいアイデアで、腎髄質の長い部分をパンクチャーできるという意味で画期的な方法だったのです。それを酒井先生がアメリカにいる間にBerlinerのところで開催した。その頃杉野先生は酒井先生とお会いしたのですね。

杉野 そうです。それで日本に帰って3人で腎生理集談会みたいなものを、定期的にやろうじゃないか、と相談して、帰国してから越川先生や本田西男先生たちに呼びかけて、スタートできたわけです。その発足時の運営には、中山書店にお世話になりました。

今井 それが日本の腎生理学の基礎と言いますか、スタートになったわけですね。

杉野 昔の物語です。

今井 非常に面白い話を伺いました。

## 尿細管の電気生理学的研究

今井 今度は星先生にお話をいただきたいと思うのですが、星先生の代表的な2つの論文を紹介したいと思います。星先生はいろいろ仕事をなさって、Robert Pitt賞を受賞されていますが、その受賞の理由となったのが、この2つの論文であったと私は理解しているのです。

1つの論文は、細胞間短絡路が生理的に近位尿細管で、非常に重要であるという論文です。これは世界に先駆けて明らかにした素晴らしい論文だと思います。あと1つのほうは、グルコースとナトリウムの共



輸送、その後アミノ酸についてもいろいろ研究されていますが、その共輸送を電気生理学的に見事に証明された。そういう2つ論文です。

この論文を中心にして、星先生にその前後の裏話を含めていろいろお伺いしたいのです。まず細胞間短絡路の仕事ですが、これは先ほどの酒井先生と共同研究をされたわけですが、それはどういう状況で、どういうアイデアで行われたのですか。そのへんを伺いたいのですが。

星 酒井先生と共同研究をするようになった、その理由をお話し申し上げますが、私どもはちょうど同じ頃東大の助教授になったのです。酒井先生は薬理で、私は生理の助教授になったのですが、教授会のときいつも末席のいちばん端っこのほうで、2人座ってぼそぼそといろいろな話をしている、2人とも腎臓に非常に興味があるということをお互いに了解し合ったのです。それでせっかく隣の教室にいるのだから、何か共同研究をしようという話になったのです。

当時の腎臓生理の状況というのは、いままでの話にもありましたが、Pittの有名なモノグラフのなかにも書いてありますが、要するに腎臓は何をする臓器であるかということは、だいたいわかっていたわけです。クリアランス法でHomer Smith一派がものすごく広範な仕事をして、その成果をまとめたHomer Smithの著書は、当時は聖典みたいな、バイブルみたいなものでした。そして、腎臓は複雑ですが、どの部分で何が行われるかということも、おおよそわかっておりました。基本的に糸球体での濾過と尿細管での再吸収で、そしてものによっては分泌がかかわって尿として出てくるということは、おおよそわかっておりました。何を(what)し、どこで(where)やるかということはわかっておりましたが、しかし、腎臓の機能は非常に複雑で、その機能がいかにして(how)、どのような機序で行われるかということは、まだその当時は全然知識はなかったのです。

それで酒井先生といろいろお話しして、どうせ一緒にはじめるのなら、誰も研究していないことをやろうではないかというのが、まず第1点でした。

第2点は、いまマイクロのテクニックの話がいろいろ出ましたが、腎臓というのは大変複雑な臓器ですし、生きた状態でいろいろ基本的な機能に関する情

報を取らないといけない。それにはいままでにないようなマイクロのテクニックを導入しないとけないということです。ちょうどその頃、たしか1953年に導入されたRing-Gerardの細胞内微小電極法という方法が普及してきたのです。それをフルに活用する方法はないだろうかということで、2人で相談して始めようとしたのですが、哺乳動物のネフロンを出したらすぐ駄目になって使えない。

今井 ラットではやってみたのですか。

星 ラットですね。非常に難しく、テクニックがわれわれにはなかった。それで酒井先生は「良い材料がこの世の中にある、天の恵みだ」と言って、イモリを持ってこられたのです。これがまたすばらしいのです。

今井 イモリを見つけられたのは、どういうきっかけなのですか。

星 酒井先生はRichardの仕事を非常に高く買っていて、ああいうふうな仕事をやりたい、それには土管のような太いネフロンでないともできないというので、いろいろ比較検討しているうちに、日本のイモリ(Triturus)がそれに匹敵するということを彼は発見したのです。それ以来彼は大変イモリを愛しましてね、寝ても覚めてもイモリだったのです。

今井 酒井先生のお話を生前にいろいろお聞きしたときに、やっぱり糸球体を研究したかったということで、糸球体のいちばん大きい動物を片っ端から探したということです。そして両棲類の糸球体は大きいということがわかった。いちばん大きいのはアトリという鳥ですかね、それがいちばん大きいという話を聞きました。

星 あの方は非常に精力的に、ほうぼうに行って調べられるのです。

今井 必死になってあっちこっちに行って、ありとあらゆる動物の糸球体を調べられたということのようですね。

星 酒井先生の一つの特徴は、そういう探検性です。第2番目はものすごい技術家だということです。細かな技術がうまくて、人の気が付かないような大変難しい物事をやっける。私もその点を大変に敬服している一人です。

それで少し話を先に進めますと、いかに(how)やるかというときに、まず細胞から基本的情報を取

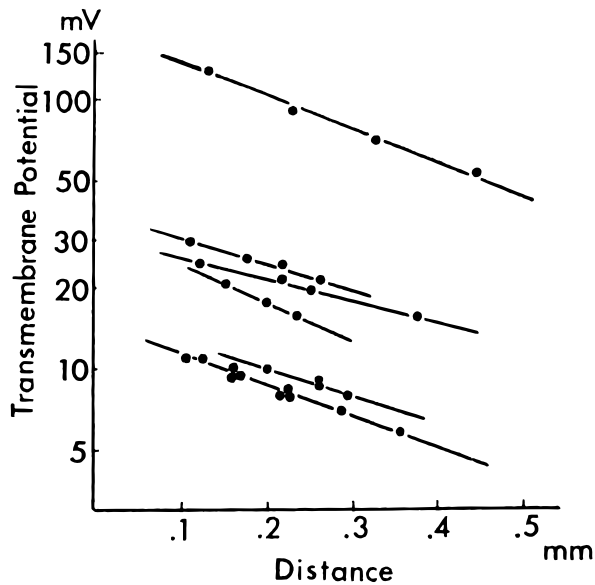


図4 イモリの近位尿細管細胞に $6 \times 10^{-7}$ A電流を投入した場合に、距離をおいた他の電極の電位変化。電位が半減する距離はおよそ $400 \mu\text{m}$ であり、膜抵抗が大きいことを示す。(Hoshi T, Sakai F. Jpn J Physiol 1967; 17:627-37.)

らなければいけないのですが、これには超微小の技術を使わざるを得ない。それでいちばん最初にやったのは、まず腎細胞も機能を営んでいるわけですけども、ちょうどその頃は細胞生理学が次第に確立されてきた時期なのです。つまり細胞というのは、細胞膜に囲まれていて、 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプで中のイオン組成を維持している。そのことが基本であるということがだんだんわかってきた。それじゃ腎臓の細胞はいったいどういう基本的性質をもっているのだということでやったのが、最初の仕事なのです。それはここにはありませんが、文献には引用していると思いますが、酒井先生との最初の仕事はそれなのです。ドイツ語で発表したものです。

今井 Jpn J Pharmacol 1961;11:65. の論文ですね。

星 それです。「Membranpotential an der Nientubuli des Triturus pyrrhogaster」という論文です。その結果を要約しますと、腎臓の細胞というのは、一般の興奮性細胞、筋とか神経とかと、基本的な細胞電位やその性質は全く違わない。全く同じなのです。そういうことがわかったのです。細胞のイオン透過性はカリウムだけで、その点も神経とか筋と変わらない。

しかし、Solomonの研究室から出ている論文をみますと、近位尿細管というのは、イオンをすかさずか通す性質を持っていて、管内にトレーサーを入れて観察すると、30秒位のハーフタイムで内外が平衡に達するくらい速やかに置き換わる。その論文には漏洩性(leaky)だと表現してある。

われわれとしては、近位尿細管は物質輸送が機能ですから、その物質輸送機能を調べるには、まず透過性をきちっと調べていかなければいけない。それで、透過性が調べられる方法を考えなければいけないというのが、次のステップだったのです。

いったい近位尿細管は本当に漏洩性(leaky)でいろいろなイオンを簡単にすかさずか通すのだろうかというのが、最初の疑問でした。しかし、細胞電位の性質を調べてみると、どうもそうではないらしい。筋や神経細胞と共通した一般的な性質を備えているわけです。それで次に、それではどうしてleakyなのだろうかということをはっきりとしようとしたのです。

私はその仕事を始める前に、心筋で仕事をしていましたので、電気生理学を相当やってきました。そのテクニックを腎臓に応用してみようということで、行ったのがこの1番目の仕事で、われわれ自身も実は驚いたのです(図4)。これは、神経と同じようにネフロンのか所に微小電極を介して微小な電流を注入すると、その影響が非常に遠くまで及ぶことを示したものです。 $400 \mu\text{m}$ のところまで及んでいます。ですから、いったいこれは何だろうということになったのです。

今井 それは距離が遠いほど抵抗が大きいということなのですか。

星 神経の場合ですと表面の膜抵抗が大きく、内漿の抵抗が小さいと遠くまで及びます。これを解析するためには、神経はケーブルセオリーという学説があつて、それを応用して解析します。海底ケーブルでどこまで信号が到達するかを計算するものですから、神経では非常に簡単なのですが、腎臓の場合は構造が複雑で大変なのです。

それで平板モデルというのを考えました。図5にあるように、開いてその1か所に電流を流したときに、どういうふうにして電流が遠くに及んでいるか、そしてそのときの膜抵抗と内漿の抵抗との関係がどうなっているのだろうかということを考えて、いろいろ

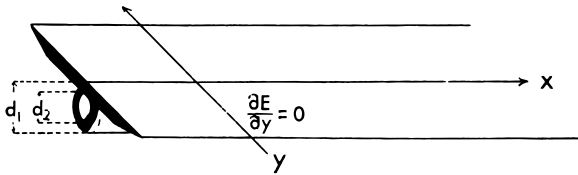


図5 電位変化を解析するために尿細管を切り開いて平板にしたと仮定したモデル  
(Hoshi T, Sakai F. Jpn J Physiol 1967; 17:627-37.)

ろ調べたのです。そうすると、膜抵抗が非常に大きいのです。それがわかった。膜抵抗はこの論文にも書いてあると思いますが、われわれのモデルが正しいかどうかは、まだ若干の問題はあるのですが、とにかく第1近似としてこういうモデルを使っている計算してみたところが、あんまり神経の膜の抵抗と変わらない、 $830 \Omega \text{ cm}^2$ という値が得られました。

もし腎臓のネフロンというのが、そういう大きい抵抗の膜で、均質に覆われているとしたら、管腔側膜と基底側膜と両方ありますから、管腔内の1カ所に注入した電流は、はるか遠くにまで及ぶ。

ところが実際に管内に電流を注入して管内の電位を測ってみると、あっという間に、その下のBというのがそうなのですが、減衰してしまい記録されないのです(図6)。これはおかしい。つまり全体は一樣の膜で覆われているのではない。そのときは本態はわからなかったのですが、細胞外のシャントと言ってみたのですが、何か短絡通路があって、その細胞外通路でシャントされているのだろう、そこを通過してイオンが自由に流れているのだろうという、そういう結論なのです。

それが本当にパラセルラーだということをはっきり同定したのは、実はFrömterです。彼は胆嚢上皮を開いて非常に巧妙な方法で、細胞間隙であることを同定したのです。

今井 その頃は先生はパラセルラーというイメージはなかったのですか。細胞外であるということはあるが、細胞がくっ付いているという・・・。

星 その可能性は考えましたが、そこだとはまだはっきり言えませんでした。それで、いったいそれは何だろうということで、実は慈恵医大解剖の吉村先生が腎臓細胞の電顕のことを非常によく研究しておられたので、先生のところに、細胞内を貫通して

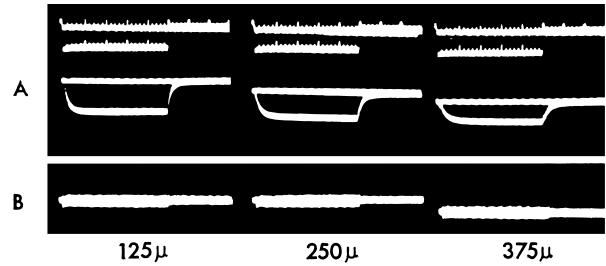


図6 細胞内に投入した電流による電圧の減衰(A)と尿細管腔に投入した電流による電圧の減衰(B)との違い

Bは減衰が速く、抵抗が小さいことを示す。

(Hoshi T, Sakai F. Jpn J Physiol 1967;17:627-37.)

いるような管は細胞内にあるのかどうかを聞きに行ったのです。

今井 そういう管を想定してですね。

星 そうするとやはりあるのです、電子顕微鏡で見ると。最初はそれかと思っていたのです。酒井先生もきっとそれだろうという話でした。

今井 近位尿細管には、基底側の陥凹と言って深く細胞内に入り込んでいる管構造が多数みられます。

星 そのほかに細胞内には細管構造が多く見られますが、よく見ると、そういうのはみんなつながっているようにも見えるのです。

今井 それが一見上までつながっているように見えることもありますね。

星 そうなんです。しかし、どうもそれではないらしいということがわかってきたのです。そうこうしているうちに、今度は小腸でも細胞間短絡路というものがわかってきて、シャントの抵抗が小腸でもだいたい $100 \Omega \text{ cm}^2$ ぐらいなのです。われわれが予想していたのが $100 \Omega \text{ cm}^2$ なのです。膜抵抗は $800 \Omega \text{ cm}^2$ ですが、その1/8という抵抗なのです。そのことはグルコースの論文に記載されています。グルコース誘発管腔電位と膜電位変化からサーキット・アナリシスというのをやっている。これでいろいろ検討していきますと、膜抵抗 $836 \Omega \text{ cm}^2$ として計算してみると、管の抵抗はだいたい $100 \Omega \text{ cm}^2$ ぐらいなのです。小腸のパラセルラーの比抵抗とだいたい同じなのです。それで杉野先生一派がご覧になったような、ああいうイオンがleakyというのは、細胞外短絡路を通過しているのだろうという考えに、だんだん移ってきたわけです。



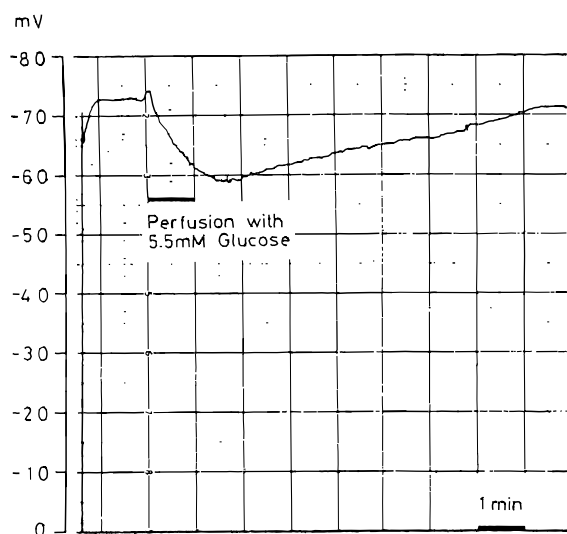


図7 イモリの近位尿細管の膜電位に及ぼす管腔内のブドウ糖の効果

灌流液に5.5mMのブドウ糖を加えると脱分極が起こる。(Maruyama T, Hoshi T. Biochim Biophys Acta 1972;282: 214-25.)

今井 先ほどの胆嚢上皮の仕事は、昔「Science」に掲載されたのでしょうか。

星 はい、「Science」に載りました。

今井 論文を読んでびっくりしました。胆嚢上皮の表面を電極で細胞1個のうえをなぞっていくのですね。

星 スキャンするのです。

今井 そうするとちょうど細胞と細胞の境のところで、ぼーんと抵抗が落ちる。それで細胞と細胞の間隙がリークするところだということを見事に出した。これには感激した覚えがあります。すばらしいですね。

星 それから、細胞の電気生理学的な特性、基礎的な状態というのをきちっと確かめたうえで、それではイオンを輸送するときに、いったいどういう情報が得られるかという研究が、2番目の論文です。まず代表としてグルコースをやってみると、やっぱり予想した通り管腔内に注入すると顕著な脱分極が起こるのです(図7)。

今井 グルコースをやったときに、その前の状態ではクリアランス法とか、ストップフロー法とかで、グルコースが近位尿細管でほとんど完全に再吸収されるということがわかっていただけですね。

星 それはよく知られていました。

今井 ただ、 $\text{Na}^+$ 依存性というか、細かなメカニズムは知られていなかったわけですね。

星 そうです。

今井 それを先生は、どうして起こると考えたわけですか。

星 そのときにすでに大変重要な生物学的原理に関する概念が生まれていたのです。第1は化学浸透共役という概念です。これは一次性の能動輸送の機構がそうです。要するにATPを使って能動輸送するという機構です。第2番目は浸透・浸透共役と言って、ある物質のオスモティックな勾配による流れが、他の物質とカップリングすることによって、そいつを汲み上げていくという能動輸送の機構です。そこでも $\text{Na}^+$ 依存性ということがだんだん出てきたのです。最初にそれが明らかにされたのはもちろん小腸で、クレーンが明らかにしたのです。われわれはたぶん腎臓もそれに違いないというので、もしそうであるならば、必ずグルコースが輸送されるときには、 $\text{Na}$  currentがあるはずだとすると、ナトリウム電流が流れるはずで、そうすると、もちろん電位変化も起こるし、電気的ないろいろな変化が起こるだろうということで実験したら結果が出たのです。

今井 まさに電気生理学的にナトリウムとグルコースのカップリングを見事に示したわけですが、これも世界最初の仕事ですね。

これと平行してなのですが、Frömterらがやはり、グルコースと $\text{Na}^+$ との共輸送を調べたのですが、これは遅れて仕事をしたのですか。

星 彼らはわれわれの何年か後になると思います。

今井 Frömterは先生のこの仕事を見て、それをさらにリファインしようと思ってやったのですね。

星 私はイモリを使って検討したのですが、彼のすごいところは、哺乳動物で検討しなければいけないというので、徹底的にラットの腎臓に挑戦したことです。これは大変苦勞したと思います。ラットの腎臓で難しいのは呼吸による動きです。マイクロの仕事というのはそれが最大の敵ですから、本当に大変だったろうと思います。

もう一つは、われわれも苦勞したのですが、なかなか針が入らないのです、硝子微小電極というのは大変重要で、そのために彼は大変苦勞して、僕ら

よりはるかにシャープな電極を作った。それを見せてもらいに行きました。見てくれと言うから行ったのですが、とても感心しましたよ。執念を持ってやらないとできないことです。サッカーと同じでゴールに入っていない。あの執念には僕も本当に感心しました。

**今井** それはぜひ若い人に聞かせたいですね。

**杉野** ラットの場合は、気管内挿管して適量の空気がないし酸素吸入をするでしょう。気道確保の呼吸管理をおろそかにすると、パンクチャーをしているのに、だんだん血流が悪くなってきます。そうすると水や電解質のfluxなんか全部変わってしまう。だから、必ず嚴重に呼吸のほうをチェックしておかないと駄目なのです。

**星** 労力は本当に大変なのですね。偉いと思いますよ、Frömterはそういう困難を乗り越えて敢然とチャレンジしたのですから。

**今井** そのきっかけになったのが星先生のすばらしい、きれいな仕事ですね。これを見たら誰も疑うことなく、これは哺乳類でもあるだろうと、当然考えるわけです。

**星** Frömterは僕のあとをずっとフォローしていて、次々と、アミノ酸も全部同じようなデータでconfirmしてきているのです。

その後には実はもう一つ話があるのです。腎臓というのは丸い管ですから、電氣的にみると二重のダブルケーブルなのです。double membrane cableと言って、基底側膜があり、管腔側の膜があるでしょう。それをダブルとしてみて解析をしないと本当のことはわからないのです。それをわれわれはその後やったのです。まず電位の分布の式が、2つの積分の式の積になるのです。これは大変難しい。それを解くために、実は宮沢賢治のお孫さんにあたる人が岩手大学工学部にいて、その人のところに度々YS11で飛んで行って、教えてもらって、解いたのです。それが果たして本当かどうかというのがまた問題で、その点についても執念をもって追求したのがFrömterです。そうしたら、やはりお前の言うとおりでと言って、その式が出たのです。彼はそれに感激して、「Pflügers Archiv」というドイツの有名な生理学の雑誌があるのですが、それに私に捧げるという論文を一つ書いてくれました。そんなことでFrömterとは

大変付き合いは長いのです。

**今井** その後、お弟子さんの吉富先生もFrömterの研究室へ行って、それから私と一緒に研究をした東北大学の根東先生もお世話になりました。

**星** あなたが非常によく育てたと言って、彼は非常に褒めていましたよ。

**今井** 科学的に厳密な先生でした。また非常に優しくてなかなかの人格者でした。先生のグルコースの仕事が1972年に実は出ているのですが、私がダラスにいた頃この論文が出ました。あとでマイクロパーフュージョン法の話はしますが、その頃やっとマイクロパーフュージョン法で管腔内の電位が測れるという状況だったのです。まだ針を刺すということもできなくて。管腔内電位がやっと測れた。それ以前はleakyで電位が測れない。leakyというのは、ピペットと尿細管とのつなぎ目がleakyになって、そこでleakしてしまっただけで測れないのです。近位尿細管では先生が前の仕事で示したように非常にleakyですから、ボルテージを測ったとしても-2とか-5mVのレベルでしょう。それを測るとというのは、結構難しく、leakyになってしまう。それがやっと測れるようになって、NIHのBurgのところとDallasでほとんど同時に結果が出た。

それ以前というのは、マイクロパンクチャー法での近位尿細管の管腔内電位というのは、まちまちな報告があった。先生とかFrömterはタイトな報告をしているのですが、-40mVとか、いろいろなのがあって、めちゃくちゃでした。それが単離尿細管できちっとタイトにして測ると、-2~-5mVであるということで、これは先生達がすでに確認していることを、マイクロパーフュージョンで確認したのです。

話ははずれてしまうのですが、その頃、ラットに対するマイクロパンクチャー法で何でボルテージが-40mVという数字が出たのだろうという話になった。それ以前にRectorもそういうデータを出していたのです。それでRectorにあけすけに聞いたのです。いま-5mVというのがだいたい当たり前なのですが、何で-40mVなんていうのが出るのですかと聞いたら、偉い人がまず-40mVだと言ったらしいのです。刺していくと-40mVぐらいになることがあるわけです。細胞内電位を拾ってきて記録して、それが正しいと思ってということなのです。結構そういうふう

に権威者に引きずられてエラーのデータが出る  
ことがあるということを、そのとき知りました。

私がお話したいのは、Dallasにいるときボル  
テージが測れるようになって、Kokkoが、灌流速度  
を遅くすると電位が下がる、速い流速であつたら  
-5 mVだが、流速を遅くすると0 mVになるとい  
うデータを出したことです。

その頃星先生の論文を見まして、それは結局グ  
ルコースではないか、つまり流速が遅くなるとグ  
ルコースが再吸収されるため、管腔内のグルコース  
レベルが落ちてしまう。だから流速依存性という  
のは、実はグルコースの消費によるのではないか  
という仮説を出したわけです。

そのときにKokkoは信じなかったもので、星先  
生のこの論文をKokkoのところへ持って行って、  
日本人が英語の抄読会で説明するというのはちょ  
っと違和感があったのですが、星先生の論文を読  
んで、こんな論文があるというので、やっと説  
得しました。実際に同じフローの速度にしてグル  
コースを除いたり、入れたりすると、電位がた  
しかに変わるというのをマイクロパーフュージ  
ョン法で初めて確認したので

です。ですから、これは私にとっては非常に印象  
深い、思い出深い論文なのです。もちろん国際  
的に見てもすばらしい論文であるわけですが。

## イオン電極による研究

**今井** 方法論として、イオン電極の話をして  
いただきたいと思うのです。大阪医大の藤本守  
先生にもお越しいただければよかったです。藤本  
先生は主に近位尿細管でマイクロパンクチャー  
法を一生懸命やっておられて、やはり両棲類が  
多かったでしょうか、カエルの近位尿細管が主  
な仕事で、イオンエレクトロードをやられて、  
日本での腎生理のイオンエレクトロードという  
ことではかなり業績を上げておられます。星先  
生も吉富先生と一緒にイオンエレクトロードを  
やっておられたのですか。

**星** 腎生理で大変重要なことは、尿細管で  
いろいろ物質を輸送しますが、そうすると管内  
液の濃度が変わっていくわけです。ですから、  
どうしたってマイクロパンクチャーをやり、そ  
して濃度を測るとい

うことが必要なのです。

われわれも、実はフレムフォトメトリーをや  
ったのです。それはマイクロカテーテルで微量  
を吸って、本当に7 $\mu$ lぐらいの微量ですね、  
それを測るのはどうするかというと、炎光を  
たいておいて、そこへ瞬間的にサンプルを入  
れるのです。そうすると一瞬、ピカッと光る  
わけです。ワンフラッシュ・フレムフォトメ  
トリーといってその光を光電子増倍管(フォト  
マル)でピックアップして、それで分析する。  
それがまた大変難しい。本当に大変なので、  
気の毒になるような難しい方法なのです。

しかし、そのうちにだんだんH<sup>+</sup>感受性の硝子  
ができてきて、管にして火の中で引いて、さ  
らに先端部に加工を施して、それを微小伝極  
として使う方法です。それから、昔からpH電  
極にソルトエラーというのがあった。ソルト  
エラーというのは何かというと、本当はH<sup>+</sup>  
濃度だけに感受してもらいたいのですが、他  
のイオン、例えばNa<sup>+</sup>があると誤差になっ  
てくる。その誤差をうんと強調したような硝  
子管がだんだん生まれてきた。それで作った  
ものがNa<sup>+</sup>感受性の硝子電極なのです。

だから最初はそういう特殊な硝子を使って、  
それをぴつと引いてうまく使ったのです。こ  
れもなかなか難しい。何が難しいかとい  
うと、抵抗がかなり大きくて静電的な影響  
を強く受けるのです。だから、そばに寄  
るとふーっと電位が変わったりする。その  
うちにレジンが出てきた。

抗生物質のなかに、例えばカリウムのみ  
を取り込む抗生物質があります。そういう  
のはレジンとして硝子微小電極の先に詰  
めると、イオン・セレクトィブな電極にな  
るといことがだんだんわかってきた。あと  
僕らがやりましたのは、最初難しい頃の  
ものはもう捨てまして、だんだんレジ  
ンになってから使った。これは割り合  
いと簡単に使えるようになってきた。吉  
富君なんかやられたのは、もちろんレ  
ジンです。あと布川君が来ましたが、  
彼はナトリウムを調べた。これも  
みんなレジンでやりました。

**今井** 日本だと湿気が高いのでレジ  
ンを詰めるにも、いかに湿気を防  
ぐかというので、苦勞をしたよう  
ですね。

**星** 何しろかなり抵抗が大きい電  
極ですからね。われわれが使  
っていた普通の微小電極の比  
ではない



のです。それこそ何千メガとかいうのですから、とても大変なのです。絶縁物を扱っているようなものですからね。

**今井** 藤本先生は主にカリウム電極を使って、あとクロールですか、それで仕事をされた。そして、逆輸入と言いますか、Giebischの研究室でテクニックが必要だということで、藤本先生のところから研究生がGiebischのところに行って、またそれは別の面の発展をしていったというふうに理解しています。

## マイクロパーフュージョン法

**今井** マイクロパンクチャー法、イオンエレクトロードなどの話が一応終わりましたが、そのあとテクニックとしては、単離尿細管灌流法というのができました。酒井先生は腎乳頭部を反転して刺すという、非常に努力を要する仕事をされたわけですが、その後、NIHのBurgが1965年に開発したテクニックなのですが、もともとは尿細管のメタボリズムをやっていたらしいのです。杉野先生はスライスを使ったメタボリズムを少し手がけられたわけですね。

**杉野** ボストンにいましたときBerliner, Burgらと交流しましたから。

**今井** そうような仕事をしていたらしいのですが、そのときにコラゲナーゼで細胞をばらして、それでいくつか近位尿細管の細胞と分けて、酸素消費とか代謝を研究していたらしいのです。それを学会に報告していたら、誰かが、1本ネフロンが取れるのだったら、それを灌流してみたらどうかという質問をしたらしいのです。それで、そうかというので、灌流することを思い立ったらしいのです。

最初コラゲナーゼで処理した腎からとった尿細管でやったら、ほとんどずるずる細胞が抜けて灌流できなかったということで、コラゲナーゼ処理は駄目だということで、単純なスライスを作って、そこからディセクションするという仕事を始めたらしいのです。そのとき酒井先生と同じで、ありとあらゆる動物でやったらしい。

そのなかでぶつかったのがウサギだった。ウサギは結合組織が弱いのです。神経もウサギの神経を取り出すというのは、割り合い行われているらしいのですが、それは結合組織が弱いということらしい。そ

ういうことでウサギにたどり着いて、ウサギでディセクションできるということになって、それで単離尿細管が生きのまま灌流できるという状況になったのです。

それは1965年でしたが、その頃はまだマイクロパンクチャー法全盛の時代ですから、誰も信用してくれない。はたして生きている細胞かどうかというのは、誰も信用してくれなかったのですが、一応集合管の比較的息の長い細胞を使って、仕事をしていました。

私がアメリカに行った頃は、KokkoがBurgのところで修行して、そしてDallasに行ったところだったのです。私はアメリカに行ってRectorのところでマイクロパンクチャー法をやりたいと思っていた。目的はNa利尿ホルモンを証明しようということで行きました。そのころNa利尿ホルモンをRectorのところでマイクロパンクチャー法で証明したというすごいデータが出たものですから、そこに行ったのです。

その仕事は国際的な追試にあつて、再現できないということになって、クエッションマークがついたのです。そういう意味でRectorはその頃何かパシミスティックになって、それで方法論を変えなくてはいけないので、Kokkoを呼んで、単離尿細管灌流法をやらせていたのです。

私が行ったときにはマイクロパンクチャー法は終わってたのですが、Rectorのすばらしいところは、データが否定されたのですが、なぜ否定されたのか、なぜエラーが起こったのかということ、きちんとやったことです。結局マイクロパンクチャー法の限界があつて、その限界ぎりぎりのところで判断していたから駄目だったのだということでした。例えば、イヌリンで測定する近位尿細管の水再吸収でも、プラトーがあるわけです。プラトーの近くで何かの変化をみていたのだということです。そういうところでの変化を、ある先入観で、ナトリウレティック・サブサンスを打てば変わるのではないかという潜在意識でみると、偏ったデータをセレクトしてしまうのだということを確認した。どうして間違ったのか確認したところがすばらしかったと思います。

私が行ったときは、Rectorはマイクロパンクチャー法には限界があるから、これ以上やっても仕方がないという考え方だったのです。それでKokkoを呼んで仕事をさせた。私はその方法論をみて、これは

面白いと思って Kokko のところで仕事をしたのです。

そして Dallas に4年いて、日本に帰ってきたわけです。もともと私は小児科にいたのですが、小児科ではとてもこんな研究はできないということで、たまたま曾我部教授から自治医大の薬理に助教授として来てくれ、研究設備は完備してあげるからということで、それに引かれて帰ってきて、マイクロパーフュージョン法をそこでセットアップできた。そのセットアップするときは、実はいまから考えると大変でした。

アメリカでは単離尿細管で仕事をしていたものですから、それを日本に帰ってきて学生に見せてくれというわけです。学生実習のプログラムのなかに組み込まれていました。見学の学生を後ろに控えさせながら、太いヘンレ上行脚をディセクションして、ブメタニドが効くかどうかを見せるというわけなのです。そういう厳しい条件があったので、早くセットアップして動かさないと駄目だと思って一生懸命やったものですから、研究設備がうまくセットアップできました。ということで、日本に単離尿細管灌流法を導入することができたわけです。ですから、偶然というよりやはり縁があると思うのです。酒井先生の尿の濃縮機構という話が、ずーっと私の心の中にもありましたし、Dallas に行ったところで Kokko, Rector のモデルができたというようなことがあって、それでは髄質にチャレンジしようということになったわけです。

髄質は非常に大変なのですが、先ほど星先生は忍耐力ということをおっしゃいましたが、まさに忍耐力なのです。忍耐以外には何事もないということで、1日朝から晩までやって1本尿細管を取って流すというようなことをやっていました。その後共同研究者が出てきてくれて、その仕事も発展したということなのです。

それが日本でのマイクロパーフュージョン法の研究の始まりです。

## 糸球体機能の解析

今井 次の話題に移ります。これは比較的新しい話になると思います。糸球体機能の研究が、クリアランスから始まったわけですが、しばらく糸球体機

能に直接チャレンジする生理学的方法がなかったのです。糸球体というのは腎の表面から少し深いところにある。そうすると糸球体のマイクロパンクチャーがなかなかできない。ところがミューニックウイスターという変種のラットがいて、腎の表面で糸球体が見える。それをパンクチャーできるということがわかった。市川家國先生は Brenner ののころに行って、糸球体のマイクロパンクチャーをやった。それは糸球体は見えなくても、例えば近位尿細管で、ストップフローにして圧を測るということによって、グロメロラル・プレッシャーがある程度わかりますし、糸球体濾過量もそれでわかるわけです。ウイスター・ミューニックラットでは糸球体を直接刺すことができるということで、かなり仕事が進んだわけです。

なお、日本の腎生理学のいちばんの始まりというのは、実は江戸時代なのです。1805年に伏屋夷萩という人が死体の腎動脈に墨汁を入れて灌流した。灌流すると、尿管というか、膀胱から出てくるのがきれいな透明な尿であった。糸球体はまだその頃わかっておらず、ポーマンが糸球体と言い出したのは1842年ですから、それより40年も前に腎臓には濾過機能があるということ、世界に先駆けて見つけたという記録があるわけです。

市川先生の話に戻りますが、市川先生がアメリカに行ったときに、実は日本には糸球体濾過に関してこういうすばらしい仕事があるということ、Brenner に言ったのです。それで Brenner と市川先生で、いま言った伏屋夷萩の仕事を総説として「Kidney International」で紹介してくれているのです。そういう日本の腎臓研究の草分けの話を市川先生は紹介しているのです。これはすばらしいことだと思います。

あと、現在東北大学の伊藤貞嘉先生は、星先生が先ほどおっしゃったように、単離した糸球体、それを灌流して、しかも糸球体の輸入細動脈と輸出細動脈とを灌流するだけではなくて、マクラデンサが付いた尿細管も一緒に流すということをやられた。これは本当に根性のいる仕事なのですが、主にアメリカで仕事されたわけです。それによって tubuloglomerular feedback という現象を詳細に解析したということで、やはりこれは日本人の研究として、す

ばらしい研究であったと思います。

## 分子生物学的研究

**今井** その後いろいろと分子生物学が進んでいったわけですが、また越川先生に戻りますが、分子生物学の腎生理からみた仕事のなかで、東京医科歯科大学の丸茂先生をはじめとするグループの仕事、具体的には水チャンネルのクローニング、それからクロライド・チャンネルのクローニング、そういう腎の濃縮機構にcriticalな分子をクローニングして、世界的な業績をあげたわけです。

そのグループの引き金となったのは、越川先生だと私は思っているのです。東京医科歯科大学のグループをどうやって刺激して、どうやって集めていったかという話を、越川先生にお聞きしたいのですが。

**越川** 私が東京医科歯科大学と関係したのは主に昭和40年代の12年間で、昭和51年からは昭和大学に移りましたから、その後武内重五郎先生が教室を育てられたのです。武内先生が1990年に退官されてからは、丸茂先生が指導されたので、私は東京医科歯科大学の分子生物学には何ら貢献していないと思っております。

**今井** 先生は非常に謙虚な方ですからそう言われますが、東京医科歯科大学の第2内科の人達の話の聞きますと、やっぱり越川先生がいたので、腎臓をやる気になった、特に腎臓生理をやる気になったということは、誰でも言うわけです。そういうことで越川先生の力は非常に大きかったと思っているのです。

**杉野** 私も証言します。いま腎臓学界の第一線にいる東京医科歯科大学系の人達は、若い頃越川先生にstimulateされたということを、みんな言いますね。

**越川** 確かに、東京医科歯科大学の腎臓学は全くのゼロからのスタートでしたから、初めの頃は大変でした。腎生理の面についていえば、丸茂先生がUssingの装置を自作してガマの膀胱の短絡電流を測定したのが始まりでした。自治医大の浅野先生、杏林大学の遠藤先生がその頃のガマグループのメンバーです。

その流れが、飯野・佐々木・秋葉先生に引き継がれていったのです。その頃から私は、電解質学には生理学的な研究は必要だが、臨床家はその成果を常

に臨床に還元することを考えるべきだということを言っていました。

分子生物学時代になって、それが端的に実現したのが、NaチャンネルのLiddle症候群です。Naチャンネルがクローニングされた後、佐々木先生達は、私が在任していた昭和40年代にLiddle症候群の症例報告をしたことを思い出して、その患者を探すことを始めました。探し出すことに成功して、その家系についての遺伝子解析をJCIに発表しました。それを読んだときは嬉しかったですね。研究の成果をあげることも立派ですが、それを臨床に繋げる努力をしていることが。

**今井** 水チャンネルをつかまえたあとでも、水チャンネルの異常は絶対臨床的にあるに違いないというような信念を持って、いろいろ探したわけですね。そういう意味で、単なる基礎研究だけに没頭するというのではなくて、臨床との関連というのをいつも考えるという先生の教えが、やはりそこで脈打っていたのではないかと思うのです。そういう意味で、先生が東京医科歯科大学グループの腎臓学の祖ではないかと思うわけです。

それから、分子生物学の最近のことで評価しなければいけないのは、有機溶質のトランスポーターを日本でどんどん証明していったことです。杏林大学の遠藤仁先生のグループと、京都大学の乾先生のグループ、この2つのグループが、有機イオン・トランスポーターをそれぞれ次々とクローニングして、明らかにしていったわけです。そういうところで日本の研究も進展しているということです。

遠藤先生も実は酒井先生のお弟子さんですね。ネフロンのパイオケミストリーという話は話題として取り上げませんでした。酒井先生のマイクロのテクニックと言いますか、そういうものに誘発されて、それで生理学ではなくてパイオケミストリーのほうに進んで行って、それでネフロン・パイオケミストリーということから、分子生物学に転向していった。転向したというよりはその延長線にあるわけです。そういう意味で、酒井先生の影響がそこにあるのだなと、つくづく感じている次第です。

**杉野** 酒井先生は後年にフランスのF. Morel教授らと意気投合されて、彼の業績をよく調べると私にアドバイスしてくれました。日本にも招かれてMorel



教授の講演を聴いた記憶があります<sup>注)</sup>。

## 日本の腎生理学の今後の展望

**今井** そろそろまとめに入りたいと思います。今日のお話は過去を振り返って回顧するということを中心になりましたが、先生方の過去の仕事を踏まえて、今後の腎生理学の研究にどんな展望があるかということで、若い研究者にsuggestionがあれば、是非いただきたいのですが。

**星** 私は生理学ですが、生理学的なデータや知見をどういうふうに生かしていくかということ、いつも考えているのです。われわれ基礎の分野では、やはり知、knowledgeというものに対する考え方が連綿とあるわけです。特に医学のほうではですね。それはどういうことかということ、基本はフランシス・ベーコンの「知は力なり」という思想なのです。その基本をさらにさかのぼるとヘブライ思想になるのですが、知識は力があるものだと言って、ただ頭の中に入れておくだけでは意味がない。それを応用しなければ駄目です。その哲学を展開したのが、いわゆるジョン・デューイという人です。デューイの哲学です。これはプラグマチズムといわれています。やっぱり応用し役に立って初めて、本当の知識であるという、そういう思想です。これは連綿と続いているのです。

そういうのが特に実学の分野では、思想として重要だと思うのです。そういう面においてわれわれが常に考えていることは、生理学で得た知識をどのように応用していったらいいのだろうかということ。そうは言っても、力尽きて、手いっぱいではなかなか応用のところまで行かないわけですが、われわれとして常に考えているのは、人工膜への応用という問題です。それはどういうことかということ、飛ぶ鳥を見て飛行機が発展したのと同じで、生体の仕組みをずーっと研究して、それを真似て、膜機能にそういうものを付加すると、とんでもない膜が出てくる可能性がある。いわゆるバイオミメティック・メンブレンです。生体模倣膜というのでしょうかね。

そんなものができてくればすばらしいと思うのです。そういうものの原理として、われわれの知識を提供することができるのではないかと考えているのです。それが第1点です。

それから、もしそういうことがだんだんできてくれば、将来新しいタイプの人工腎臓に発展するのではないか。いまのような人工腎臓ではない新しいタイプのものにですね。本当にセレクトティブに物を再吸収したり分泌したりするような人工腎臓が、将来生まれてくるのではないか。そういうことにわれわれの知識をもっと応用できないかということを考えているわけです。それはまだ夢ですがね。

第3の夢としては、再生医学が今後はどうしてもなくてはならない、一つの方向性だろうということ。その再生医学に必要なことは構造形成と、もう一つは機能形成、機能のアレンジメント、機能の統合ですね。そういうことが問題になってくる。

その機能統合の原理を糾合していくのが、生理学の務めではないかと思うのです。それがすぐに臨床に役立つということはあり得ないと思うのですが、そういう方面に進んでいけば、知が統合されていけば、役に立っていくのではないかなと思っています。

**今井** 分子生物学でいろいろな輸送単位のトランスポーターの構造、機能はわかるのですが、たとえば私の尿濃縮の話にそれを持っていきますと、水チャンネルがわかった、クロライド・チャンネルがわかった、尿素・トランスポーターがわかった。それでコンポーネントは揃いました。ではそれで濃縮できる腎臓をつくれますかということ、つくれないわけです。腎臓がどうしてあのような立体構築をしているのか、その間でどういう情報が組み立てられて、濃縮の機能が起こるのかということとはわからない。ノックアウトしたら確かに濃縮能力はなくなったということはわかりますが、それでは星先生の言われたhow、いかにしてということはどうかということ、まだわからないわけです。ですから、単位がわかったらそれでいいということで満足してしまうと、やっぱりいけないと思うのです。

**星** それを統合していくことです。

注：座談会后、遠藤仁教授(杏林大学薬理学)に問い合わせて、Morelが書いた腎生理の歴史的レビューが、近年刊行されているのを知りました。ご参考まで：Historical Note: The Loop of Henle, a turning-point in the kidney physiology. Nephrol Dial Transplant 1999;14: 2510-15. (杉野信博記)

**今井** そうということが重要ですね。また話がずれてしまいますが、新しい機能の人工腎臓というのは、実は私どものところでちょっと先行しているのです。それはフォローファイバー、要するに普通の透析膜のユニットに、近位尿細管の細胞を播くのです。その近位尿細管の細胞もSV40という、ウイルスを感染させてインモータライズする。そうすると長いこと生きています。それにオルガニック・アナイオンのトランスポーターがわかってきましたから、その遺伝子を強制発現させるわけです。

現在成功しているのはマルチ・ドラッグ・レジスタント、MDRというトランスポーターなのですが、これは抗癌剤の輸送体です。同時にジギタリスとかそういう薬物の輸送もします。それを強制発現する。そうすると、普通の尿細管とは逆なのですが、外側にそういう細胞がありますから、外側から管のほうへ分泌する。そういう人工腎臓ができています。それを単にローターで回して流すと、イヌリンは通らない。しかし、ジゴキシンとか抗癌剤は100%クリアするというのができています。これはすでに「Kidney International」に掲載されています。

ジギタリス中毒を起こさせたイヌにそれをつなげる。今度は大きなユニットですが、それをつなげると結構ジギタリス中毒が治ってしまうのです。ただ、これは商売にはならない。というのはジギタリス中毒なんか起こさないようにするのが重要なので、起こるのを待っていて、器械で、その細胞を培養して準備しているというのは、大変な仕事なのです。それを予め用意しておいて中毒が起こったらやると言っても商売にならない。

**星** 商売のことは考えなくていいですよ。それはほかの人が考えればいい。

**今井** そういう夢に少し近づけたものはできています。

**星** 面白い、いい話ですね。

**今井** ちょっと話が逸れましたが、星先生のお話は、非常に根本的なことだと思います。では、越川先生何かございませんか。

**越川** 今の人工膜の話ですが、私は尿細管のように機能の異なる細胞が複雑に組み合わさったものは、治療に使えるような実用的な人工尿細管は当分できないだろうと思っていました。ところが今井先

生のところでは、もうそこまでいっているのですね。私は、糸球体機能をmimicした人工腎臓は現在すでに実用化されて成果をあげている、だから次はそれに尿細管機能を付加することだと考えていたのですが、一挙にそこまでいかないで、尿細管機能の一部を代行する人工尿細管をまず作る。第一ステップとして単一の機能の人工尿細管を作って、それが成功したならば、次に別の機能を付加していく。そういう考え方のほうが現実的だということですね。何事も段階を踏まないと成ししない。

**星** 先ほどいちばん最初に紹介したPittsの本に「Kidney is mysterious organ.」とありますが、とてもではないが、これを解き明かすことはなかなかできないですよ。「大変神秘的な臓器である」と言っているのですが、本当にそのとおりですね。

**今井** 全部を真似するということは、ほとんど不可能に近いと思います。ですから、ユニット、ユニットを真似していかないと、たぶん無理なのでしょうね。そこで、Nephrologyという言葉に戻りますが、私はよく講義で冗談に言うのです。NephrologyとNeurologyというのは非常に類似性が高い。言葉から言ってもNephrologyとNeurologyというのは2字違うだけで、それは概念的にも非常に近い。例えば脳細胞の個々の機能、チャンネルとかトランスポーターとか、そういうものはいろいろわかる。しかしそれだけでは脳の機能というのは構成できない。それが立体的に組み合ったり、ネットワークを作って初めて、脳の機能が理解できる。

それと同じようなことが腎臓でもあって、腎臓のユニットの機能というのはわかるが、それが立体として構築されて、血管と尿細管が入り組んでいるわけで、それで初めて機能が理解できるのです。そういう意味では、NephrologyとNeurologyというのは非常に近いのだという話をするわけです。

杉野先生何かコメントはございませんか。

**杉野** 皆さんのお話に尽きるので、特に付け加えることはないですが、2つばかり加えるとしたら、まず1つは、いまのお話のようにテクノロジーの点ではmolecular biologyにしても、遺伝学にしても、まだまだますます進歩し発達すると思うのですが、結局、テクノロジー自体ではPhDには敵わないので、やはり人間を対象としているMDがする研究というのは、

それぞれの特色があるはずなので、これだけはぜひ将来も守っていただきたいと思うのです。

それから2番目は、この座談会でも何回も出ましたが、最初の大ボスが言ったことが必ずしも正しいとは限らないので、例えば細胞のポテンシャル・ディファレンスでも $-40\text{mV}$ になったり $-50\text{mV}$ になったりするわけで、その $-40\text{mV}$ という大ボスの値に捉われる必要はないのです。濃縮力も出た初めの頃は、当時、腎生理の神様のようなH. Smith先生はカウンター・カレント仮説になかなか賛同しなかったのです。晩年になって初めて、髄質高張性を容認されたわけです。ですから、大先生もときには間違いを起

こすわけで、若い方々は「先人のデータ必ずしも正しくはない」という意気でやっていただきたいと思いますね。

**今井** 本日は日本の腎生理の研究を回顧するという事で、それぞれの先生に貴重なお話を伺うことができ、本当に有益だったと思います。それから、将来の展望に関しましても、非常に示唆に富むお話をいただきました。これが若い研究者に強い刺激になることを期待して、この座談会を閉じたいと思います。どうもありがとうございました。

(終わり)