

大阪薬科大学紀要

2007 創刊号

Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences **1**



大阪薬科大学
Osaka University of Pharmaceutical Sciences

大阪薬科大学紀要

2007 創刊号

Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences **1**

「大阪薬科大学紀要」創刊を祝して

学長 栗原拓史

本学の教養論叢「ばいであ」が1977年2月に発刊されて以来、1987年に「創刊十年を祝す」と題して藤田榮一元学長、1997年に「創刊二十年を祝して」と題して岡源郎元学長がそれぞれ寄稿しておられます。その後、様々な事情で2003年2月、その「ばいであ」が27号をもって最終号となりましたが、新たな「紀要」に向けていま準備に取り掛かっている——と当時の編集後記に記されています。それから数年、奇しくも本学教養論叢発刊三十年の節目の2007年に、「大阪薬科大学紀要」として生まれ変わり、発刊される運びとなりましたことは誠に喜ばしい限りでございます。その間に構想を練られた関係各位の並々ならぬご苦勞に衷心から敬意を表する次第です。

本紀要の特徴は、旧「ばいであ」が教養論叢であったのに対し、第1部、第2部の二部構成からなり、第1部に総合科学系分野、第2部に医療・薬学系分野の論文等が収められている点にあります。内容もますます多岐にわたり、論文、書評、資料、翻訳、総説、ノート等の発表を通じて、本学の学的水準の向上を図ることを目的にしています。

想いおこしますと、「ばいであ」が創刊されたころから考えれば予想も出来ないほど薬学の世界は大きく変貌しました。昨年4月から6年制がスタートしました。本学は入学生の9割を薬学科に配しており、医療薬学教育に力点を置くことにより、高度な専門性を持った医療人を社会に送り出す義務があります。薬の専門家として身につけるべき学問的知識に加えて、医療人としての人間性と自覚を持たせる教育が求められています。薬学教育2年間の延長の意味するものを、目に見える形でのレベルアップを体感させることが必要であることは言うまでもありません。「モノとしての薬がわかる薬剤師」だけでなく、患者のこころ、痛みを理解し、問題を解決していく能力のある薬の専門家を育てなければなりません。そこには、教養教育、総合科学系教育の果たす役割は大きく、「ばいであ」が、そして今後は「本紀要」がその使命を担っていくことだと確信しています。

本紀要は、創刊記念号に相応しく、本学存続第一の功労者と目されている秋山卓爾先生の歴史的業績に纏わる森下利明元教授のご講演録で巻頭を飾っています。さらに、第1部に総合科学系（非常勤教員を含む）の先生方による論文と翻訳、計5本、第2部には3月末でご退職になられる玄番教授並びに中元助教授の退職記念に纏わる論文を合わせて、薬学系教員による10本の論攷が掲載されており、質、量ともに充実した記念号となり、喜ばしい限りです。本紀要のこれからの新たな十年に向けた力強い、着実な歩みとなることを約束するものと確信し、ここに本紀要創刊のお祝いのお言葉とさせていただきます。

大阪薬科大学紀要

Vol.1 (2007)

目次

「大阪薬科大学紀要」創刊を祝して -----学 長 栗 原 拓 史 3

特別企画

秋山卓爾先生の業績-----9

はじめに-----大阪薬科大学資料室運営委員会 13

[講演要旨] 秋山卓爾先生の業績

—本学草創期より薬専時代まで-----森 下 利 明 15

第1部 (総合科学系)

論文

数の幾何における短完全系列についてのある考察 -----永 田 誠 25

仮名書き文における連綿の意味 -----榊 矢 桂 一 33

医療制度改革と医療サービス市場

—地域医療の再編のために-----阿 部 功 53

性と人権 — 性的暴力を許さないために -----松 島 哲 久 65

翻訳

「…現実の生活ほど素晴らしく狂気にみちたものはないということ」

—E.T.A. ホフマンにおける日常性の狂気について -----ロタール ピクリーク (著) 中 村 恵 (訳) 75

第2部 (薬学系)

総説

腎機能障害を引き起こす薬物とその病態

—薬物治療における副作用のための安全管理をめざして-----玄 番 宗 一 91

長期病院実務実習の実績と

大阪薬科大学附属薬局における薬局実務実習・研修教育について -----中 元 安 雄 101

一般論文

Mass Determination of Phosphoramidites:

Effects of the Metal Ion in the Matrix and Applicability on FABMS-----藤 嶽 美穂代, 春 沢 信 哉

Zheng-yun ZHAO, David M.J. LILLEY, 栗 原 拓 史 107

ノート

植物シデロホアの一種ムギネ酸の鉄排泄活性 -----三 野 芳 紀, 井 尻 章 悟

内 田 浩 司, 氏 田 国 恵, 安 田 正 秀 113

鉄欠乏大麦根からのムギネ酸分泌に及ぼす光の影響 -----三 野 芳 紀 119

急性腎不全の発症における

シグナル伝達分子および疾患関連タンパク質の解析 -----幸 田 祐 佳 125

短編総説

抗悪性腫瘍薬シスプラチンによる腎障害発現への

活性酸素とカルシウムの関与-----河 合 悦 子 129

ゴマ由来成分の抗高血圧作用に関する研究

-----中 野 大 介, 木 曾 良 信, 松 村 靖 夫 135

生理活性ペプチドのC-末端アミド化が及ぼす構造化学的影響の解明

-----尹 康 子 143

タウタンパク質に存在する微小管結合ドメインの溶液構造と

フィラメント形成機構に関する研究-----箕 浦 克 彦 159

The Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Vol. 1 (2007)

CONTENTS

| | | |
|--|---------------------------|----|
| Message of Congratuations ----- | <i>Takushi KURIHARA</i> | 3 |
| Feature | | |
| Achievements of Professor Takuji Akiyama ----- | | 9 |
| Introduction ----- | | 13 |
| [Lecture Summary] Achievements of Professor Takuji Akiyama —From Pioneer Days until Professional School Days— | <i>Toshiaki MORISHITA</i> | 15 |

Part I (General Sciences)

| | | |
|---|---------------------------|----|
| Articles | | |
| A Note on Short Exact Sequences in the Geometry of Numbers ----- | <i>Makoto NAGATA</i> | 25 |
| Joining Transition in Japanese Handwritings ----- | <i>Keiichi MASUYA</i> | 33 |
| Medical Reform and Medical Service Market —for Restructuring of the Community Medical System— | <i>Isao ABE</i> | 53 |
| Sexuality and Human Rights —On the Impermissibility of Sexual Violence— | <i>Akihisa MATSUSHIMA</i> | 65 |
| Translation | | |
| „...daß nichts wunderlicher und toller sei, als das wirkliche Leben“ —Vom Wahnsinn des Alltags bei E.T.A.Hoffmann —(von Lothar Pikulik)--Translated by: <i>Megumi NAKAMURA</i> | | 75 |

Part II (Pharmaceutical Sciences)

| | | |
|---|-----------------------|----|
| Reviews | | |
| Drugs that Induce Renal Dysfunction and Pathological Features of Drug-induced Renal Dysfunction —Toward Safety Management of Side Effects in Medication— | <i>Munekazu GEMBA</i> | 91 |

| | | |
|---|--|-----|
| The Results of Long-term Practical Training at Hospitals and the Pharmacy of OUPS ----- | <i>Yasuo NAKAMOTO</i> | 101 |
| Regular Article | | |
| Mass Determination of Phosphoramidites: Effects of the Metal Ion in the Matrix and Applicability on FABMS--- | <i>Mihoyo FUJITAKE, Shinya HARUSAWA Zheng-yun ZHAO, David M. J. LILLEY, Takushi KURIHARA</i> | 107 |
| Notes | | |
| Iron-Excretion Ability of Mugineic Acid, a Phytosiderophore ----- | <i>Yoshiki MINO, Shohgo INOSHIIRI, Kohji UCHIDA, Kunie UJITA, Masahide YASUDA</i> | 113 |
| Effects of Light on Mugineic Acid Secretion from Iron-Deficient Barley Roots----- | <i>Yoshiki MINO</i> | 119 |
| Signal Transmission Molecules and ARF-related Protein in the Development of Acute Renal Failure (ARF)----- | <i>Yuka KOHDA</i> | 125 |
| Brief Reviews | | |
| Involvement of Intracellular Calcium and Reactive Oxygen Species in an Antitumor agent Cisplatin-induced Nephrotoxicity----- | <i>Yoshiko KAWAI</i> | 129 |
| The Antihypertensive Effect of Sesame Seed-derived Products ----- | <i>Daisuke NAKANO, Yoshinobu KISO, Yasuo MATSUMURA</i> | 135 |
| Structural Function of C-terminal Amidation in Bioactive Peptides ----- | <i>Yasuko IN</i> | 143 |
| Study of the Solution Structure and the Filament Formation Mechanism of the Tau Microtubule-binding Domain ----- | <i>Katsuhiko MINOURA</i> | 159 |

秋山卓爾先生の業績

—本学草創期より薬専時代まで—

Achievements of Professor Takuji Akiyama

—From Pioneer Days until Professional School Days—



秋山卓爾先生

元大阪薬科大学教授 森下利明



秋山卓爾先生と奥様エツ様（大正 14 年 5 月 9 日：守口校舎校門前で日本最初の
専門学校昇格と創立 20 周年を兼ねての祝賀会の記念写真；お孫様のお一人であ
る石田恵子様（京都市伏見区）所蔵アルバムより転写させていただきました。）



秋山卓爾先生のご親族様本学ご訪問の記念写真（平成 17 年 7 月 30 日；前列左から 5 人目は、御直系
のお孫様である秋山寿一様；前列右より二人目が筆者）。

秋山卓爾先生および本学関連年譜（1873 年～ 1924 年）

| 年号 | 秋山先生関連事項 | 本学関連事項 |
|------------|---|---|
| 1873 明治 6 | 大和郡山 柳沢藩 士族の家に生まれる。 | |
| 1892 明治 25 | 郡山尋常中学校 卒。 | |
| 1895 明治 28 | 大阪共立薬学校（後の大阪薬学校）卒。 内務省に入る。 | |
| 1898 明治 31 | 大阪衛生試験所勤務，大阪府より薬品監視員を委嘱。 | |
| 1904 明治 37 | 大阪道修薬学校設立当初より，平山松治校主と協力。 校務，教務を担当しながら物理学・化学・分析学を教う。 | 大阪道修薬学校設立認可（5.9）。 男子夜間課程 本科 2 年 大阪市東区道修町 3 丁目 13 番地 |
| 1906 明治 38 | | 女子部を設置（昼間課程）。 |
| 1907 明治 40 | 内務省退官。 兵庫県立神戸病院薬局長（41 年まで）。 | |
| 1908 明治 41 | 神戸薬学校で教鞭（43 年まで）。 この頃 大阪道修薬学校「校友会」を結成（会頭－平山）。 幹事長および「交友会誌」（編集長－秋山）。会誌は年 1 回 発行。 生徒数が増加するに従い，校舎移転など校務多忙になった と思われる。 | 大阪市東区南久太郎町 1 丁目 17 番地に 移転。 |
| 1919 大正 8 | | 大阪市東区東高津北之町 91 番地 伝光寺 に移転。 |
| 1920 大正 9 | 阿部野校舎の賃借人は秋山卓爾の個人名義。 大阪府知事より 10 万円の寄付募集許可（11.26）。 | 大阪市東成郡天王寺村大字阿部野 145 番地 の 4 に移転。 女子薬学部発足（4 月）。 |
| 1921 大正 10 | 設立者変更の許可を受け，校主となる（8 月）。 在校生の父兄や一部の卒業生を，川崎町の自宅に招き懇談。 男子部を廃し，女子のみの薬学専門学校への昇格をめざす という基本方針を固める。 学校経営に関しては，校主が中心となり，野崎仙太郎・別 所熊太郎・神山甚吉・佐藤敏雄・井宮友吉の 6 氏による合 議制。 | 平山校主，大阪道修薬学校の廃校を宣す（7 月）。 大阪道修薬学校 男子部廃止（9 月）。 男子薬学部発足（1 回のみ）（10 月）。 |
| 1922 大正 11 | 大正 13 にかけて，女子薬学専門学校設立の準備のため多忙 を極む。 新校地の獲得，新しい校舎建設，財団設立の基金づくり等， ご夫妻協力のもと，寄付金集めに専念。 八馬圭一氏が音楽会を開いて協力 | 薬剤師試験規則改正（中学校・高等女学校 卒業以上のもの）。 |
| 1923 大正 12 | 道修女子薬学専門学校設立趣意書。 設立発起人は，9 名の連署になっているが，校主秋山の起 草にかかるものと思われる。 守口町土居 309 番地 134 坪を個人名義で買得（但し買価 2680 円は 10 年年賦返済とある）。 | 守口町大字土居の素封家 山内竹三郎氏・ 山本宗一郎氏の援助を受ける。 文部省より設立認可についての具体的指 示。 「基本金」が最重要。 |
| 1924 大正 13 | 基本財産 10 万円の預金証明書を手にする。 | 大阪府北河内郡守口町大字土居 3 9 7 番地 に校舎新築，移転（9 月）。 |

秋山卓爾先生および本学関連年譜（続き）（1925年～1955年）

| 年号 | 秋山先生関連事項 | 本学関連事項 |
|------------|---|---|
| 1925 大正 14 | 財団法人となるに従い、理事会を構成。 理事長 野崎仙太郎 理事 秋山卓爾・別所熊太郎・佐藤敏雄 監事 神山甚吉・井宮友吉 専門学校昇格および創立20周年記念祝典において、出身者（生徒）が発起人となって、恩師である秋山先生夫妻を表彰する（5月9日）。 学校にとっての次の課題は、薬剤師法による指定を受けることであり、理事会、教員、生徒とも全校を挙げてそれに向かって努力。 | 財団法人 道修女子薬学専門学校 設立認可。 日本最初の女子薬専（1月）。 財団法人 帝国女子薬学専門学校と改称（10月）。 |
| 1926 大正 15 | | 修学年限を4年に延長。 |
| 1927 昭和 2 | | 薬剤師法第2条第2項の指定を受ける。 |
| 1928 昭和 3 | 指定を記念して理事者は大々的な祝賀式典を挙行（5.26）。 *大正13年以来の守口校舎建設については、専ら土地の建築業者、八代智蔵氏に依頼してきたが、この頃より建築資金、学校運営をめぐる両者の間に軋轢が絶えず、理事者の苦慮するところとなったが、遂に訴訟問題となる（昭6～昭14）。 *生徒数が増え、2000余坪の校地では狭きに過ぎたこと、それに前者の問題からも逃れるべく、新校地を求めたと思われる。 | |
| 1930 昭和 5 | 鉄筋校舎新築につき多額の資金が必要となる。 大阪府南河内郡北八下村大字河合に約1万坪の土地を買収。 | |
| 1931 昭和 6 | 在校生の父兄を訪問して寄付金を集める（先生の父兄宛状による）。 8月 高松－普通寺－丸亀－西条－今治－松山－別府－大分－熊本－大牟田－久留米－門司－山口 2週間に亘る募金旅行。 | |
| 1932 昭和 7 | | 新校舎に移転。（10月） 校舎新築落成式を挙行。（11月） 陸軍特別大演習 野外統監部となる |
| 1933 昭和 8 | | 寄宿舎・同窓会館竣工。 |
| 1939 昭和 14 | 秋山先生死去（2.10）。 2月18日、大阪市阿倍野斎場で校葬を営む（キリスト教式）。 理事会は先生の生前の労に報いるため、遺族に金1万円を贈与する決議を行う。「贈与契約公正証書」によれば、年1千円を昭和15年より満10ケ年間、半年ごとに贈る、とある。 | |
| 1940 昭和 15 | 大阪・天満基督教会において追悼会。 菩提寺（大和郡山市・光伝寺）は一時先生の納骨を拒むが、後年容認する。 | |
| 1947 昭和 22 | | 野崎仙太郎 校長退任。 |
| 1948 昭和 23 | | 京都大学教授 石黒武雄 校長事務取扱。 |
| 1949 昭和 24 | | 帝国薬学専門学校と改称。 |
| 1950 昭和 25 | | 学校法人 大阪薬科大学 設立認可。 |
| 1955 昭和 30 | エツ様死去（10.19）。 | |

はじめに

大阪薬科大学資料室運営委員会

平成16年10月9日、本学創立百周年記念式典がリーガロイヤルホテル大阪で挙行された際、多くの大学関係者は本学第一の功労者である秋山卓爾先生に思いを馳せたものの、ご家族様をご招待できないことを残念に思ったものでした。

秋山卓爾先生は、初代校主の平山松治先生と共に本学の起源となる大阪道修薬学校を明治37年に設立されました。その後、経営難で廃校に直面した大正10年、敢然と平山校主の後を受け継ぎ校主となり、未曾有の困難に対処し、ついに大正14年日本初の女子薬専である帝国女子薬学専門学校の設立を果たされました。秋山先生は、債務関係書類すべてに署名し、運営資金を自ら提供し、昭和14年66歳で逝去されるまで、35年の永きにわたって献身的尽力により今日の大阪薬科大学の基礎を築き上げられました。しかし、このような前人未踏の功績も、戦後の混乱の中いつしか人々の記憶から薄れ、またご家族様の消息も不明となっていました。しかし、幸い本学元教授森下利明先生は、本学の歴史資料を丹念に検証再確認され秋山先生の功績を明らかにされました。それは『大阪薬科大学八十年史』に纏められています。

創立百周年記念式典のほぼ10日後、高槻市在住の^{みつひさ}小野允久様が秋山先生のお孫様であることが偶然に判明し、資料室運営委員会では、秋山卓爾先生のご家族様を本学に御招待することを委員会の最初の活動といたしました。実施の準備には秋山家のご親族の取りまとめ役として小野様に熱心に御協力していただきました。

かくして平成17年7月30日、暑い盛りの午後に、秋山先生の直系のお孫様、秋山寿一様（埼玉県狭山市）をはじめとする11家族15名の方に全国からお越しただくこととなりました。当日は、3時から大会議室で本学関係者30名ほどが参加し記念行事を開催いたしました。最初に本学よりご挨拶、続いて秋山寿一様から秋山家を代表してご挨拶をいただき、秋山家の方々のご紹介に移りました。その後、森下利明先生から秋山先生についてのご講演がありました。お話は秋山先生のご業績

だけでなく、やさしく高潔なお人柄のため学生にいかにも慕われていたか、さらに奥様エツ様が本学のためにご尽力されたことに及ぶものでした。森下先生の慈愛のこもった語り口とあいまって、参加者はみな深い感銘を受け、一様に本学発展のための私たちの自覚を深めることができました。

そこで、資料室運営委員会では、森下先生にご講演の内容の執筆を再度お願いいたしました。この森下先生の講演録は、秋山卓爾先生のご功績を本学100年の歴史の中で顕彰するためのものであり、本学紀要の創刊号の記事として最もふさわしいものとする次第です。

講演要旨 (2005年7月30日, 秋山先生のご子孫を本学にお迎えして)

秋山卓爾先生の業績

—本学草創期より薬専時代まで—

森下利明

Achievements of Professor Takuji Akiyama

—From Pioneer Days until Professional School Days—

Toshiaki MORISHITA

Former Professor, Osaka University of Pharmaceutical Sciences,

4-2-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received October 25, 2006)

It is not too much to say that Professor Takuji Akiyama made the most remarkable contribution to the creation and development of our school. In 1904 Professor Akiyama established Osaka Doshu School of Pharmacy, the origin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences, in cooperation with Professor Matsuji Hirayama. In 1921 the school fell into financial difficulty and came under the threat of closing down. Professor Akiyama succeeded Hirayama and became the second president. After making every effort to keep the school, in 1925 he established Teikoku Women's College of Pharmacy, the first women's college of pharmacy in Japan. With the support of his wife Etsu, Akiyama guaranteed the college's debt and bore part of the operational expenses. For 35 long years until his death in 1939 he devoted himself to consolidating the foundation of our university.

「大阪薬科大学八十年史」の中で、秋山卓爾先生の事跡を記述いたしましたのは私でありますので、先ず「八十年史」の編纂事情および執筆者を明らかにしておきたいと存じます。

本学は、創立以来その節目節目に記念式典を挙げてきましたが、正式に「年史」なるものを編纂したことがありませんでした。それゆえ創立八十周年に際しては是非「八十年史」を作ってほしい、という要望が理事会（石黒先生主導の下）から出て参りました。それを受けて、その5年前に当たる1979年（昭和54年）に「資料収集委員会」が設置されました。委員は、山口・太田・曾根・塩野・西邨、事務局から浅野・杉田の各氏であります。学外から塩野氏（帝塚山短大）が入っておられるのは、当初から塩野氏に年史全部の執筆を依頼する予定だったからではないかと思えます。

1981年、大学から正式に依頼されて、塩野氏が執筆を始められました。ところが、翌1982年に至り、序論に相当する部分を書き終え、いよいよ本学の創立にさしかかった所で、以後は資料不足のゆえに執筆できない旨を申し出られ筆を断たれました。本学としては甚だ困惑されたようです。しかし「年史」編纂を中止するわけには参りませんので、その後を学内で書き継ぐべく、同年11月、新たに「八十年史編纂委員会」を発足させたわけです。委員は曾根・井上・太田・加藤・西邨・馬場・森下であります。但し、井上教授は最初からまったく関与されず、西邨氏は学外の方でもあり、一部の資料をいただいたのみで、実質残りの5名で編纂を行いました。

塩野氏が辞退された後、事務局が精力的に学内の資料探索を行い、幸いなことに道修時代から薬専守口時代の貴重な資料を幾らか発見しました。それに基づいて私たちは、なんとか筆をすすめることができたわけです。

直接執筆した責任者は、別表のとおりとなっています。

以上のごとく、本学草創期より帝国女子薬専の終焉近くまで、専ら私が担当することになりましたが、薬専時代の理事さんたちは、すべて鬼籍に入られ、直接お聞きできる方はいらっしゃいませんでした。それ故、残された資料のみが唯一の頼りでありました。せめて薬専時代の理事さんのご家族にでも、お会いしたいと希いましたがそれも叶わず、その時すでに執筆時間に迫られていましたので、手元の資料のみで事実を整理し執筆に専念することにした次第です。そのような訳で、資料のみで知る私の秋山先生像には、なにかもう一つ大切な

追記

春沢さんの奥さんと、小野さんの奥さん（小野万里子さん）との出会いが縁となって、秋山先生のご子孫が明らかになった。秋山先生は、郡山尋常中学校（現・郡山高校）明治25年の卒業生。春沢さんは郡山高校の後輩。執筆の森下は、大学卒後の最初の赴任校が郡山高校。いずれも期せずして郡山で結ばれた縁のようなものを感じる。（小野万里子さんの夫・允久さんは、先生の孫）

もう一つ、森下が「八十年史」の題字を安田暎胤師（現・薬師寺管主）を通じて、今井凌雪氏にお願いしたのであるが、今井さんとの初対面の席でも同じような驚きがあった。それは今井さんのお母上（道修時代）、奥さん（薬専時代）、娘さん（大薬時代）と3代に亘って本学の卒業生であったということである。そして今井さんご自身、郡山中学校（現・郡山高校）の出身であったことを後程知るに至り、ここでも奇しき縁を感じざるをえなかった。

もの見落としがありはしないか、と危惧を抱いております。この度、奇しき縁で先生のご子孫にお会いできましたので、この点を補うようなお話を聞かせていただけるならば、大変嬉しく存じます。

以下は、「秋山卓爾先生および本学関連年譜」に従って話をすすめてゆきます。

先生は明治6年、大和郡山でお生まれになりました。柳沢藩士族の家柄です。明治25年に郡山尋常中学校を卒業後、大阪共立薬学校にお入りになり、28年に卒業。それから内務省に入って、31年から大阪衛生試験所勤務となりました。そして明治37年、平山松治氏が校主となって大阪道修薬学校を設立したとき、平山氏に請われてこれに協力し、教員として学科を担当しながら、他方では校務の責任者となりました。平山氏は当時大阪衛生試験所の所長であり、秋山先生の上司でありましたので、先生を最も良く知る立場にあり、先生の真摯な人柄、卓越した能力に期待されたものと考えられます。

この大阪道修薬学校は最初、道修町の塩野義さんの隣に設立されました。明治37年（1904年）のことです。これが本学の始まりです。最初生徒数は少

大阪薬科大学八十年史 執筆者一覧

| | | | |
|-----|-------------|--------------|--------|
| 序章 | 一・二・三 | p. 3 ~ 49 | 塩野芳夫 |
| 第一章 | 一 | p. 53 ~ 54 | 塩野芳夫 |
| | 二・三・四・五・六・七 | p. 55 ~ 108 | 森下利明 |
| | 八 | p. 109 ~ 128 | テープ起こし |
| 第二章 | 一・二・三・四・五 | p. 131 ~ 217 | 森下利明 |
| | 六 | p. 218 ~ 232 | 加藤義春 |
| | 七 | p. 233 ~ 247 | 森下利明 |
| 第三章 | 一・二・三 | p. 251 ~ 310 | 加藤義春 |
| | 四・五 | p. 310 ~ 356 | 森下利明 |
| | 五 | p. 356 ~ 374 | 各教室 |
| 別録 | 五 | p. 443 ~ 459 | 曾根節子 |
| | 六 | p. 460 ~ 472 | 森下利明 |

なかったのですが、次第に増えるにしたがって、南久太郎町に移り、さらに東高津を経て阿部野へと、転々としておりますのは、校舎が自分のものでなく借家であったからに他なりません。校舎建築には大変な資金が必要になります。夜間の男子部のほか、昼間に女子部を設けていたとはいえ、生徒たちの納める授業料だけでそのような資金を蓄えることは、まず不可能であったといわざるを得ません。しかし、資料不足のため、この時代の学校経営の具体的な内容については、まったく不明であります。秋山先生は校務責任者として、その実務の中心に立っておられたわけですから、恐らく財政的に苦しいやりくりをしておられたに違いありません。

大阪道修薬学校の目的は二つありました。一つは、中学校に上がることなく店員として薬業界で働く若者に、薬剤師の資格を持たせてやるための予備教育であり、もう一つは、薬剤師として自立を目指す女性のために門戸を開いたことでもあります。後者は、最初あまり期待されていなかったようですが、生徒が次第に増え、結果的には後で述べますように、この女子薬剤師の養成という目的が、より大きな意義を持つようになった次第です。

大正10年(1921)に平山校主が道修薬学校の廃校を宣言されたのは、薬剤師法の改正(中学卒の学歴なしに薬剤師免許が得られない)によって前者の目的達成が不可能になったこと、また後者については、女子薬学専門学校が、全国にまだ一校もない状況の中での経営維持は不可能、という判断があったに

追記

エツ様は、先生よりも先に入信しておられ熱心な信者であったことを、後で聞いた。エツ様は、一家の主婦として沢山の子供を育てながら、どの様にして主人に協力してゆかれたのか、資料が何一つ残っていないので分からない。ただ孫さんたちが、お母さん(先生の娘)から聞いたという「聞き伝え」が、語られているのは貴重である。この度の招待の礼状を何通かいただいているが、その中の一通を紹介すると、池川擴子さん(先生の二女順子さんの長女)は次のようにおっしゃっている。「お祖母さん(エツ様)は、小さい子供達を、家の大きな柱に紐で括って、年上のお姉さん(長女の英子さん)や私が面倒を見ている間に、薬学のために頑張っておられたのよ、と母から何度も聞かされてきました。……」と。母である女性が、男に伍して仕事をしようとおもえば、子供が怪我をしないように柱に縛りつけでもしなければ、仕事に集中できなかったであろう事は容易に想像がつく。同じような話を作家・岡本かの子さんが書いておられたのを思い出す。

相違ありません。しかし、この廃校という重大事態を、秋山先生をはじめ校長、役員さん達はどの様に受け止めていたのでしょうか。詳しい資料がありませんのではっきりしたことは言えませんが、みなさんが必ずしも平山校主と意見を同じくしていたわけではないことを窺わせます。というのは、廃校宣言をだされた前年の大正9年に、すでに大阪府知事より10万円の寄付金募集許可を貰っているのです。この事は、廃校ではなしに、資金を集めて女子の薬専設立にふみ切ってはどうかという考えをもった理事さんたちがいた事実を示す証拠ではないでしょうか。勿論、秋山先生はその中心に立っておられたはずですが、けれども意見がまとまらないので、校主が独断で廃校にふみきった、というのが真相ではないかと思うのです。

まさにこの時、勇気を奮い起こして、廃校宣言を断固否定されたのが秋山先生でありました。この困難を乗り越えるのは大変なことですが、さすが先生は、熟慮のすえ甘んじてこれを引き受けられたのです。平山氏の宣言の翌月、設立者変更の許可を受け、先生自ら校主になりました。かくして廃校という学校の危機はひとまず避けられたわけですが、これからどの様に改組してゆくかという大きな課題が後に残されました。先生にとって、これからの文字どおり苦勞の連続であったことは申すまでもありません。

秋山先生は、校主になるとすぐに、男子部を廃して女子のみの薬学専門学校への昇格を目指すという、基本方針を明らかにされました。この大正10年から大正12～13年にかけては、本学の経営上最も苦しい時代であったことは、残された資料が如実に物語っております。先ず、土地を買い校舎を建てることから始めなければなりません。そのためには資金が必要ですが、そのほとんどを寄附に頼らなければならませんでした。この時期に先生の奥さまの話が、卒業生の口から語られていることは、はなはだ興味深いことです。文書資料の中に奥様(エツ様)の名が出てくることは一度もありません。それ故このような話は、文書の上からは知ることの出来ない貴重な事実だと思います。

大正10年道薬卒業の樽谷さんの発言を引用しますと、

「秋山先生の奥さんが寄附集めにこられた。いっぺんに出さんでいいから、と言われたので私は200円の奉加帳を出させてもらった。店員として、ひとつき(一か月)の給料が15円か25円のとときに、50円を一遍に出したことを覚えています。」とおっしゃっています。先生が、ではなく、先生の奥さんが、かくも熱意をもって寄附集めをしておられることに恐らくは感激して、当時としては200円という大金を寄附する気になったのではないのでしょうか。そのような卒業生が他にもたくさんいたに違いありません。私は、奥様も協力され

たんだなあ、と感心はしておりましたけれども、それ以上深く考えることはありませんでした。「八十年史」を書いておられますときに、奥様に関する資料は皆無であったからです。ところがこの度、本日の話のためにもう一度読み返しましたときに、成程と改めて納得したことがありました。それは先生が熱心なキリスト教信者であったということであります。先生がお亡くなりになられた折の訃報に「御遺族ノ希望ニテ基督教ニヨリ挙式可仕候」と追記されていることを、決して見落としていたわけではありません。が、先生ご夫妻の心の中で、信仰と人格がしっかりと深く結び付いていたことにまで、十分思いが及びませんでした。先生ご夫妻の堅い信仰に裏打ちされた献身のご努力に、今改めて深い感銘を覚える次第です。学校のため生徒のため、ひいては人のため世の中のためにと、「私」を犠牲にして少しも顧みられなかったお人柄が、これで漸く解けてきたような気が致します。

本日、「女子薬学専門学校」への昇格記念式典当日の先生ご夫妻の写真を見せていただきました。これは、すばらしい写真です。何と晴れ晴れとしたお姿でしょうか。お二人に喜びが満ち溢れています。これはまさに、大正14年5月9日「女子薬学専門学校昇格および創立20周年記念祝典」当日のものに相違ありません。この日先生は、卒業生から「表彰」されることになっていました。卒業生（教え子）は先生に「感謝」するのが、ごく普通の形と思いますが、この時彼等は、先生のご苦勞を目のあたりにしておりますから、感謝では物足りないと感じていたのでしょう。表彰発起人会の文章の中に「国家的にも将又我等個人的にもその功業の甚大深遠にこれあり」とあるごとく、もっと沢山の人々に対して、先生の功を知ってほしいと言う気持ちが、「表彰」という形になったのではないのでしょうか。そして、ここには「恩師秋山教授」と先生の名前しか挙がっていませんが、この写真を見ますと、奥様は紋付き姿、お二人とも胸にリボンをつけておられます。間違いなくお二人とも表彰されたのです。それが教え子たちの気持ちだったのでしょう。そしてまたご夫妻にとっても、それは誰に表彰してもらうよりも嬉しいことであつたに相違ありません。

さて、財団法人・道修女子薬学専門学校の設立が認可されたのは大正14年のことです。（同年に帝国女子薬学専門学校と改称）これは、日本で認可された最初の女子薬専であり、特筆されてよいことです。更に2年後には、薬剤師法による「指定」を受けるといふ大事業を成し遂げたわけです。先生は、平山氏が去った後校主を引き継ぎ、今や女子薬専への昇格という目的を達成して学校の組織も一変しました。すなわち校長・理事長は野崎、理事は野崎・秋山・

別所・佐藤、監事は神山・井宮となり、この6氏がずっと薬専の役員となります。秋山先生は、自らは理事の一人にとどまり、理事長・校長は野崎氏に任されるのですが、その後の経営状況を資料で見ると、先生がやはり、学校の中心に立っておられたことに変わりがないように思います。

守口に校舎を新築するに際しては寄附金のほか、山本・山内両氏から多大の援助があったことを忘れてならないのですが、そのあと戦後に至るまで、財政的に余裕のあった時期はまず無かったといてよいかと思います。守口から松原へ、鉄筋の校舎を建てて移転致しますが、この場合も土地以外は全部借金（約35万円）でまかなわれました。秋山先生を始め野崎校長、理事さんたちは、固い結束によってこの困難を打開していったことが資料から十分に読み取ることができます。例えば、先生が夏期休暇を利用して四国、九州、中国から来ている生徒の自宅を訪問して、寄附金集めをしておられることが、後で出された礼状の原稿によって知ることができます。また、学校の運転資金が時に不足していたらしく、その都度先生はご自分の懐から捻出してそれを補っておられたことを示す借用書も一部ですが残っています。本来借用書なるものは貸し手が所持するものですから、先生はこれをどれだけ持っておられたか私たちは知る由もありませんが、先生は、返済してもらうことなど最初から毛頭お考えになっていなかったのでしょう。

野崎先生は、明治45年以來ずっと校長を勤め、また理事長であった時期も長く、本学の功績者の一人に数えなければなりません。秋山先生とは対照的な性格であったように思うのです。それを示すお二人の墨筆の書が残っていますので紹介しておきましょう。日付けがないので分りませんが、恐らくは松原校舎に移った昭和7年以後に書かれたものかと思います。

野崎校長 「千里之行始於足下」

「千里の行、足下に始まる」という漢文です。「どんな高遠な理想も足下の一步一步から歩み始めなければ実現できないのです。今、目前に課せられている勉強に精を出しなさい」というような意味です。

教師が胸を張って生徒に教訓を垂れている図が思い浮かびます。それは、教師として格好よく立派なことをおっしゃっているわけですが、幾らか威圧的に感ずることを免れない面もあるのではないのでしょうか。これに対して先生の書は、

秋山先生 「顔やかほ 瓜さね顔に仏頂つら
売るか買ふかは 人のすきずき」

と、ちょっと見れば、ひょうきんともとれる和歌であります。肩肘を張った姿勢は、微塵もありません。この「顔」を「個性」に置き換えれば直ぐに解ることですが、人にはいろいろな個性があります。その個性が好きな人も嫌いな人もあってよいのです。そういういろいろな人が集まって世の中が成り立っているのです。のびのびと個性を伸ばしましょう、というくらいの意。これは何と現代に通ずる自由主義思想ではありませんか。軍国主義的価値体系の中に組み込まれていた当時の教育界の中で、思想統一に暗に抗して、このように柔軟な自由の思想を持っておられたということは、本当に驚くばかりです。野崎さんは軍人（三等薬剤官・少佐）という一面があり、表に立っていただくことが、時局から考えて好都合であったのでしょうか。

秋山先生は、日中戦争の最中、松原に移転後7年ばかり経った昭和14年、66歳でお亡くなりになりました。道薬創立当時で31歳ですから、働き盛りの35年、つまりは生涯を薬専に捧げられたとって差支えないと思います。校葬を阿倍野斎場でキリスト教式によって執り行なわれました。全校悲しみに包まれたことは申すまでもありません。

理事会は校葬を営むと共に、その功労に報いるため、ご遺族に1万円の贈与を決めていることは、全く異例のことです。理事会としては、創立以来の先生のご苦勞に対する感謝の気持ちを、このような形で表わさずにはいられなかったのではないのでしょうか。「贈与契約公正証書」には細かい事が書いてありますが、要するに昭和15年より10年間、年に二回、500円ずつお渡しするという内容です。しかし、終戦後の恐ろしいインフレの時期に、これが果たして最後まで実行されたのかどうか、それを知る手掛かりは本学にありません。

また、卒業生が中心になって「故・秋山先生弔慰金」の発起を行うと、1,000余名の人々がこれに応じています。この事は、先生がいかに多くの人々に慕われ、また惜しまれていたかを示すものに他なりません。「帝国女子薬学専門学校」は、戦後やがて「大阪薬科大学」に引き継がれますが、薬大100年の歴史のなかで、道薬、薬専という前半のいわば苦難の時代に、これを育み発展させてきた最大の功績者は、わが秋山先生であったことを、皆さんにお伝えして今日の話を終わりたく存じます。

大阪薬科大学紀要 Vol. 1 (2007)

第1部 (総合科学系)

Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences 1

(2007)

Part I (General Sciences)

「ばいであ」題字：石川九楊

数の幾何における短完全系列についてのある考察

永田 誠

A Note on Short Exact Sequences in the Geometry of Numbers

Makoto NAGATA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 24, 2006; Accepted December 18, 2006)

The purpose of this article is to show a ‘co’-version of the phenomenon described in the joint paper [1]. Our proof is almost the same as their one intrinsically. The difference is the direction of inequalities. This might suggest the existence of opposing arrow arguments in the geometry of numbers.

Key words—geometry of numbers; lattice

Gillet, Mazur, Soulé による僅か二頁の共著論文 [1] において、彼らはユークリッド空間における Blichfeldt ペアの完全系列 (*exact sequence of Blichfeldt pairs*) なるものを考察し、その完全系列が “... if the h^i were the dimensions of a long exact cohomological sequence ...” なる現象をもつことを示した。ここではその現象の ‘co’-version も同様の考察で導かれることを報告したい。

数の幾何でのいくつかの性質同様、これらの現象は、本質的には、位相アーベル群における性質であることがわかる。ユークリッド空間での議論に限定すれば報告の頁数は少なくなるだろうが、ユークリッド空間以外にもアデールの数の幾何等がある現状を踏まえ、多少議論が増えるが、この報告ではこれらを位相群の性質として論じることとする。

ハウスドルフ局所コンパクト位相アーベル群 G とその離散部分群 Λ , G のあるハール測度を μ として、対象 (Λ, G, μ) を考える。さらに G は第二可算公理を満たし、 σ -コンパクトであり、且つ Λ が高々可算集合でその剰余群 G/Λ がコンパクトになるとき、対象 (Λ, G, μ) を (この報告に限り) 「格子」と呼ぶことにする。

標準的な議論により、「格子」 (Λ, G, μ) は、次の性質を持つことが知られている。すなわち、 G への Λ の作用に関する基本領域 ($G = \cup_{a \in \Lambda} F + a$: 直和) で、 G のあるコンパクト集合に含まれボレル可測集合となる基本領域 $F \subset G$ が存在する。ここで $d(\Lambda) = \mu(F)$ とおく。これは F の選び方に依らない。

この報告での興味は、以下における格子の性質である。

以下を通じて、三つの「格子」 (Λ_1, G_1, μ_1) , (Λ_2, G_2, μ_2) , (Λ_3, G_3, μ_3) が次の (ア)-(エ) をみたと仮定する。

(ア) 群 G_2 は G_1 と G_3 の位相群としての直積群。

$$G_1 \begin{array}{c} \xrightarrow{\iota_1} \\ \xleftarrow{\pi_1} \end{array} G_2 \begin{array}{c} \xrightarrow{\iota_3} \\ \xleftarrow{\pi_3} \end{array} G_3$$

ここで ι_1, ι_3 は標準的単射, π_1, π_3 を射影とする。(特に $\pi_3 \circ \iota_1, \pi_1 \circ \iota_3$ は 0 射.)

(イ) 写像 ι_1 と π_3 は離散群の短完全系列を誘導する。

$$0 \rightarrow \Lambda_1 \xrightarrow{\iota_1} \Lambda_2 \xrightarrow{\pi_3} \Lambda_3 \rightarrow 0$$

: アーベル群の短完全系列

(ウ) 測度 μ_2 は μ_1 と μ_3 の直積測度.

(エ) 射影 $\pi_3 : G_2 \rightarrow G_3$ の連続準同型なる section $\sigma : G_3 \rightarrow G_2$ で, $\sigma(\Lambda_3) \subset \Lambda_2$ となるものが存在する.

この仮定 (ア)-(エ) を満たす状況は, 数の幾何の応用に見ることができる. 例えば, 文献 [2] における factor lattices がそうである.

また, 有限生成自由 R -加群での任意の全射は, section をもつことを注意しておく. 従って仮定 (エ) は, 古典的な数の幾何やアデルの数の幾何で通常取り扱う直積群に対しては, 妥当な仮定であろう.

実は, 仮定 (ア) での ι_3 は不要であり, 実際以下の議論では本質的な役割がない. しかし, より具体的な数の幾何の議論においては, ι_3 は G_2 の標準的な位相を定めるという意味合いもあると思われるので, 上の仮定 (エ) の section とは別物としてそのままにしておく.

仮定 (エ) から位相群の同型射 $\psi : G_1 \times G_3 \cong G_2$, $(x, z) \mapsto \iota_1(x) + \sigma(z)$ が得られることにも注意しておこう. この ψ は群の同型 $\psi : \Lambda_1 \times \Lambda_3 \cong \Lambda_2$ も与えている.

仮定 (ウ) とこの同型射 $\psi : G_1 \times G_3 \cong G_2$ から, いわゆる volume formula

$$d(\Lambda_2) = d(\Lambda_1)d(\Lambda_3)$$

が得られる. これは以下のような考察から導かれる. F_1 (と F_3) を上の意味での G_1 への作用 Λ_1 (と G_3 への作用 Λ_3) に関する基本領域とする. 同相写像 ψ は $F_1 \times F_3$ と G_2/Λ_2 の間に全単射を引き起こし, その像 $\psi(F_1 \times F_3)$ は上の意味での G_2 への作用 Λ_2 に関する基本領域となることが分かる. 特に $\psi(F_1 \times F_3)$ は G_2 のあるコンパクト集合に含まれるボレル可測集合である. このことから, フビニの定理とハール測度の不変性により, $d(\Lambda_2) = d(\Lambda_1)d(\Lambda_3)$ が得られる.

論文 [1] では, $i = 1, 2, 3$ に対し G_i をユークリッド空間として, G_i の空でない可測な (ユークリッド空間における通常の) 有界集合 S_i で, 次の仮定を満たすものを考察している.

(オ) 射影の像 $\pi_3(S_2)$ は S_3 の a translation.

(カ) 各 $y \in S_2$ に対し, 射影の像 $\pi_1(\pi_3^{-1} \circ \pi_3(y) \cap S_2) = \pi_1((\pi_3^{-1}(\pi_3(\{y\}))) \cap S_2)$ は S_1 の a translation.

ユークリッド空間においては, この仮定 (カ) は次の仮定 (キ) と同値である.

(キ) 各 $y \in S_2$ に対し, $(\pi_1(y)$ とは無関係に) $\pi_3(y)$ のみに依存する G_1 の元 $\phi(\pi_3(y)) \in G_1$ が存在して, $\pi_1(\pi_3^{-1} \circ \pi_3(y) \cap S_2) = S_1 - \phi(\pi_3(y))$ (最後の $-\phi(\pi_3(y))$ は translation の意味) .

ユークリッド空間の場合に, 有界性の仮定の下で, 仮定 (カ) から (キ) が導かれることを示しておく. G_1 をユークリッド空間とする. 空でない有界集合 $S_1 \subset G_1$ に対し, もし $g \in G_1$ が $S_1 + g = S_1$ ならば, S_1 の有界性から $g = 0$ であることに注意しておく. すなわち $S_1 + g = S_1 + g'$ ならば, $g = g'$ である. また, $\pi_1(\pi_3^{-1} \circ \pi_3(y) \cap S_2) = \{x \in G_1 | \iota_1(x) + \iota_3 \circ \pi_3(y) \in S_2\}$ である. さて $c(y)$ を $y \in G_2$ に依存する G_1 の元として, 以下の $c(y) \in G_1$ を仮定 (カ) の translation とする. すなわち (仮定 (カ) を言い換えて) 「各 $y \in S_2$ に対して $\pi_1(\pi_3^{-1} \circ \pi_3(y) \cap S_2) = S_1 - c(y)$ なる $c(y) \in G_1$ が存在する」. さて $y, y' \in G_2$ が $\pi_3(y) = \pi_3(y')$ とすると, $\pi_1(\pi_3^{-1} \circ \pi_3(y) \cap S_2) = \pi_1(\pi_3^{-1} \circ \pi_3(y') \cap S_2)$ なので $c(y) = c(y')$ となる. これは仮定 (カ) から (キ) が得られることを示している.

さて, $i = 1, 2, 3$ に対し b_i を

$$b_i := \sup_{x \in G_i} \#((\Lambda_i + x) \cap S_i)$$

とおく ($\Lambda_i + x$ は Λ_i の x による translation). 仮定 (オ) と (カ) の下, 論文 [1] が主張していることは, 次の不等式

$$b_2 \geq \frac{\mu_1(S_1)}{d(\Lambda_1)} b_3 \tag{1}$$

が成立することと, 不等式 (1) から以下の問題 (ii) での h_i^1 に関する現象が導かれることの二点である.

そこで彼らの議論から次の素朴な問題 (i),(ii) が湧き起こる.

- (i) 実際にはもっと一般性をもっているのであるが, 仮定 (キ) は, 測度論的には, S_2 は S_1 と S_3 の直積の如くであると主張している. 少なくともフビニの定理の意味からはそう思える. 言い換えれば, S_1, S_2, S_3 に関する仮定 (オ) と (キ) とは, 最初に S_1 と S_3 を与えて, 次に S_2 を S_1 と S_3 の直積の如くなものとする, というものである. さて, 数の幾何において, 最も重要な可測集合の一つに, 球体があるであろう. ところがこの理由により, この仮定 (キ) の下では, S_2 が球体のときに何か主張をしようというのは難しいように思える. そこで (仮定 (キ) を忘れて) 最初に S_2 を与えて次に S_1 と S_3 を S_2 の射影とした上で成立する類似の不等式 (不等式 (1) の代替のもの) があるだろうか?

素朴に考えると, 上の b_i に固執しては解決は困難であるように思える. その理由の一つは, S_2 が斜めに押しつぶされた球形を考えると, b_i は何も主張出来ないように思えるからである.

- (ii) $i = 1, 2, 3$ に対し $h_i^0 := \log b_i$, $h_i^1 := h_i^0 - \log(\mu_i(S_i)/d(\Lambda_i))$ とおく. 仮定 (オ) と (カ) の下, 論文 [1] では (G_i がユークリッド空間の場合は) 次の現象が成り立つと主張する. すなわち

$$\begin{aligned} 0 &\leq h_1^0, \\ 0 &\geq h_1^0 - h_2^0, \\ 0 &\leq h_1^0 - h_2^0 + h_3^0, \\ 0 &\geq h_1^0 - h_2^0 + h_3^0 - h_1^1, \\ 0 &\leq h_1^0 - h_2^0 + h_3^0 - h_1^1 + h_2^1, \\ 0 &\geq h_1^0 - h_2^0 + h_3^0 - h_1^1 + h_2^1 - h_3^1. \end{aligned}$$

さて, この 'co'-version, すなわち 1-2-3 版ではなく 3-2-1 版で上の類の現象はあるのだろうか. つまり (仮定 (オ) と (キ) の下) $i = 1, 2, 3$ に対し

H_i^0 と H_i^1 を (Λ_i, G_i, μ_i) のみに関係する何かしらの不変量として

$$\begin{aligned} 0 &\leq H_3^0, \\ 0 &\geq H_3^0 - H_2^0, \\ 0 &\leq H_3^0 - H_2^0 + H_1^0, \\ 0 &\geq H_3^0 - H_2^0 + H_1^0 - H_3^1, \\ 0 &\leq H_3^0 - H_2^0 + H_1^0 - H_3^1 + H_2^1, \\ 0 &\geq H_3^0 - H_2^0 + H_1^0 - H_3^1 + H_2^1 - H_1^1, \end{aligned}$$

が成り立つという現象はあるだろうか?

実際 (仮定 (オ) と (キ) の下) この疑問に対し, 不等式 (1) は何も答えていないように思われる.

この報告の目的は, 上記の問題 (i),(ii) に対し, ある一つの単純な解答 (恐らく考え得る最も単純な解答) を示すことである.

その解答とは, $i = 1, 2, 3$ に対し

$$c_i := \inf_{x \in G_i} \#((\Lambda_i + x) \cap S_i)$$

を考慮することに帰着する. このとき, (仮定 (オ) と (キ) の下)

$$c_2 \leq \frac{\mu_1(S_1)}{d(\Lambda_1)} c_3 \tag{2}$$

が成立し, この不等式 (2) は, 適当な仮定の下で, 上記の問題 (i) と (ii) に肯定的解決を与えてしまうのである.

その解答を述べる前に「格子」に関する復習をしておく. (Λ, G, μ) を「格子」とし, F を G への Λ の作用の上の意味での基本領域とする. $f : G \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ をコンパクトな台をもつ有界な非負ボレル可測関数とすると, 次の「基本等式」が成り立つことが知られている.

$$\int_G f(x) d\mu(x) = \int_F \sum_{a \in \Lambda} f(x+a) d\mu(x).$$

この「基本等式」は文献[3]のchapter IIのsection 4の等式(6)に相当するものであるが、我々の「格子」に対し、この等式が成立するという証明のあらずじを簡単に復習しておこう。基本領域 F は局所コンパクト群 G のあるコンパクト集合に含まれていて、 f は有界でありコンパクトな台をもつのであった。 G の第二可算公理を満たすという仮定から、 G のコンパクト集合は点列コンパクトであるので、位相群論の通常の議論から、上限 $\sup_{a \in F} \# \{a \in \Lambda | f(x+a) \neq 0\}$ は有界であることがわかる。これより、各 $x \in G$ に対し $\sum_{a \in \Lambda} f(x+a)$ は有限和であり、 $x \in G$ に無関係にその上界があることになる。こうして上の「基本等式」は、よく知られた積分論の定理(ベッポレヴィの定理やルベーグの収束定理)により証明される。

この「基本等式」から、数の幾何における「基本不等式」

$$\begin{aligned} d(\Lambda) \inf_{x \in F} \sum_{a \in \Lambda} f(a+x) \\ \leq \int_G f(x) d\mu(x) \\ \leq d(\Lambda) \sup_{x \in F} \sum_{a \in \Lambda} f(a+x) \end{aligned}$$

が成立することは容易に分かるであろう。以上を「格子」に関する復習とする。

さて、不等式(2)が成り立つことは、本質的に、論文[1]と同じ方針で証明することが出来る。この報告では、論文[1]より微かに一般性をもたせ、積分の計算によってその証明を与えることにする。

以下、 ν を可算離散アーベル群の固定されたあるハール測度、これを個数測度、すなわち部分集合 A に対し $\nu(A) = \#A$ 、とする。特に $\nu(\{0\}) = 1$ と定めておく。

$(\Lambda_1, G_1, \mu_1), (\Lambda_2, G_2, \mu_2), (\Lambda_3, G_3, \mu_3)$ を仮定(ア)-(エ)を満たす「格子」と仮定する。ここで論文[1]の方針に従って位相群 $G_1 \times \Lambda_3$ を考える。 $G_1 \times \Lambda_3$ のハール測度を $\mu_1 \times \nu$ とし、この部分群 $\Lambda_1 \times \Lambda_3$ を考える。 F_1 を G_1 への Λ_1 の作用の上の意味での基本領域とする

と、通常の議論により、対象 $(\Lambda_1 \times \Lambda_3, G_1 \times \Lambda_3, \mu_1 \times \nu)$ は「格子」になっており、 $F_1 \times \{0\}$ が $G_1 \times \Lambda_3$ への $\Lambda_1 \times \Lambda_3$ の作用の上の意味での基本領域となっていることが難なく分かる。

ここで一つ注意をしておこう。簡単なことではあるが、 G_i がユークリッド空間でも $G_1 \times \Lambda_3$ はユークリッド空間ではない。

結論から言えば、論文[1]やこの報告で述べている現象は、本質的には、上の古典的な数の幾何における「基本不等式」から導かれているといえる。従ってこれらの現象は古典的な話に過ぎないと断定出来ないこともない。

しかし、もし、狭い意味では古典的な数の幾何とはユークリッド空間を入れ物とした格子群の議論である、と解釈するならば、 $G_1 \times \Lambda_3$ を考察する時点で、論文[1]はこの狭い意味での古典的な数の幾何の範疇を越えていると考えられるのである。

このことは、この報告でユークリッド空間に限定せず位相群論的な議論を採用した動機の一つでもある。論文[1]やこの報告で主張している現象は、ユークリッド空間内の格子群の議論という枠組みはもはや不自然であり、上の狭い意味での古典的な数の幾何では収まらない話題なのである。

話を戻そう。関数 $e: G_1 \times G_3 \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ をコンパクトな台をもつ有界な非負ボレル可測関数とする。後で必要になるので、制限 $e: G_1 \times \Lambda_3 \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ もまた $G_1 \times \Lambda_3$ 上のコンパクトな台をもつ有界な非負ボレル可測関数であることを示しておこう。有界非負性は自明である。包含写像 $i: G_1 \times \Lambda_3 \hookrightarrow G_1 \times G_3$ は連続であり、 $e: G_1 \times G_3 \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ はボレル可測である。一般に連続写像とボレル可測関数の合成 $e \circ i$ はボレル可測関数であるから、我々の制限 e もボレル可測であることが分かる。また $G_1 \times \Lambda_3$ はハウスドルフ群 $G_1 \times G_3$ の局所コンパクト部分群であるから、 $G_1 \times G_3$ 内で $G_1 \times \Lambda_3$ は閉集合である。さらに $G_1 \times \Lambda_3$ での位相における $\{y' \in G_1 \times \Lambda_3 | e(y') \neq 0\}$ の閉包は、 $G_1 \times G_3$ での位相における $\{y \in G_1 \times G_3 | e(y) \neq 0\} \cap (G_1 \times \Lambda_3)$

の閉包と同一の集合であることが分かる。 $G_1 \times \Lambda_3$ は $G_1 \times G_3$ の閉集合であるから、 $G_1 \times G_3$ での位相における $\{y \in G_1 \times G_3 | e(y) \neq 0\} \cap (G_1 \times \Lambda_3)$ の閉包はコンパクトである。これより制限 e はコンパクトな台をもつことが分かる。

以下では、 $f: G_1 \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}, g: G_3 \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}, h: G_2 \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ をそれぞれコンパクトな台をもつ有界な非負ボレル可測関数とし、また、 h を $\exists t \in G_3, \exists \phi: G_3 \rightarrow G_1$: 集合論的写像, s.t.

各 $y \in G_2$ に対し

$$h(y) = f(\pi_1(y) + \phi(\pi_3(y))) g(t + \pi_3(y)) \quad (3)$$

なるものと仮定する。

このとき、仮定(ウ)からフビニの定理とハール測度の不変性より、

$$\int_{G_2} h(y) d\mu_2(y) = \int_{G_3} g(z) d\mu_3(z) \int_{G_1} f(x) d\mu_1(x)$$

が成立することが分かる。 $\psi: G_1 \times G_3 \cong G_2, (x, z) \mapsto \iota_1(x) + \sigma(z)$ を先の位相群の同型射とする。translation $\cdot + \zeta$ と ψ は同相写像であるから、各々固定された $\zeta \in G_1 \times G_3$ に対し、写像 $h \circ \psi(\cdot + \zeta): G_1 \times G_3 \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}, (x, z) \mapsto h(\psi((x, z) + \zeta))$ はコンパクトな台をもつ有界なボレル可測関数となることが分かる。

以下では零集合の議論は省略する。さて $y \in G_1 \times G_3$ に対し

$$\begin{aligned} h(\psi(y)) \\ = f(\pi_1(y) + \phi(\pi_3(y))) + \pi_1 \circ \sigma \circ \pi_3(y) g(t + \pi_3(y)) \end{aligned} \quad (4)$$

を考える。また $\zeta := (\zeta_1, \zeta_3) \in G_1 \times G_3$ を与えておく。上の議論より、制限 $h(\psi(\cdot + \zeta)): G_1 \times \Lambda_3 \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ は有界な非負ボレル可測関数である。さらに $(\Lambda_1 \times \Lambda_3, G_1 \times \Lambda_3, \mu_1 \times \nu)$ は基本領域 $F_1 \times \{0\}$ をもつ「格子」であるから、上の「基本等式」より

$$\begin{aligned} & \int_{G_1 \times \Lambda_3} h(\psi(y + \zeta)) d\mu_1 \times \nu(y) \\ &= \int_{F_1 \times \{0\}} \sum_{\substack{(a,c) \\ \in \Lambda_1 \times \Lambda_3}} h(\psi(y + (a, c) + \zeta)) d\mu_1 \times \nu(y) \\ &= \int_{F_1} \sum_{\substack{(a,c) \\ \in \Lambda_1 \times \Lambda_3}} h(\psi((x, 0) + (a, c) + \zeta)) d\mu_1(x) \end{aligned}$$

が成り立つことが分かる。一方

$$\begin{aligned} & h(\psi((x, c) + (\zeta_1, \zeta_3))) \\ &= f(x + \zeta_1 + \phi(c + \zeta_3) + \pi_1 \circ \sigma(c + \zeta_3)) g(t + c + \zeta_3) \end{aligned}$$

であり、フビニの定理より

$$\begin{aligned} & \int_{G_1 \times \Lambda_3} h(\psi(y + \zeta)) d\mu_1 \times \nu(y) \\ &= \sum_{c \in \Lambda_3} \int_{G_1} h(\psi((x, c) + \zeta)) d\mu_1(x) \\ &= \sum_{c \in \Lambda_3} g(t + c + \zeta_3) \int_{G_1} f(x + \zeta_1 + \psi(c + \zeta_3)) d\mu_1(x) \\ &= \sum_{c \in \Lambda_3} g(t + c + \zeta_3) \int_{G_1} f(x) d\mu_1(x) \end{aligned}$$

となる。よって

$$\begin{aligned} & \sum_{c \in \Lambda_3} g(t + c + \zeta_3) \int_{G_1} f(x) d\mu_1(x) \\ &= \int_{F_1} \sum_{\substack{(a,c) \\ \in \Lambda_1 \times \Lambda_3}} h(\psi((x, 0) + (a, c) + \zeta)) d\mu_1(x) \end{aligned}$$

を得る。

さて次の二つの不等式が成立することを示そう。

$$\begin{aligned} & d(\Lambda_1) \inf_{y \in G_2} \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + y) \\ & \leq \inf_{z \in G_3} \sum_{c \in \Lambda_3} g(c + z) \int_{G_1} f(x) d\mu_1(x), \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} & \sup_{z \in G_3} \sum_{c \in \Lambda_3} g(c + z) \int_{G_1} f(x) d\mu_1(x) \\ & \leq d(\Lambda_1) \sup_{y \in G_2} \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + y). \end{aligned} \quad (6)$$

実は(三つの「格子」が仮定(ア)-(エ)と(3)の仮定の下で)不等式(6)は不等式(1)の、不等式(5)は不等式(2)の僅かな一般化になっている。

先ず

$$\begin{aligned} & \sum_{\substack{(a,c) \\ \in \Lambda_1 \times \Lambda_3}} h(\psi((x, 0) + (\zeta_1, \zeta_3) + (a, c))) \\ &= \sum_{b \in \Lambda_2} h(\psi((x, 0) + (\zeta_1, \zeta_3) + \psi^{-1}(b))) \\ &= \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + \psi((x, 0) + (\zeta_1, \zeta_3))) \end{aligned}$$

であるから

$$\int_{F_1} \sum_{\substack{(a,c) \\ \in \Lambda_1 \times \Lambda_3}} h(\psi((x + \zeta_1 + a, \zeta_3 + c))) d\mu_1(x) \\ = \int_{F_1} \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + \psi((x, 0) + (\zeta_1, \zeta_3))) d\mu_1(x)$$

となる。よって

$$d(\Lambda_1) \inf_{y \in G_2} \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + y) \\ \leq \mu_1(F_1) \inf_{x \in F_1} \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + \psi((x, 0) + (\zeta_1, \zeta_3))) \\ \leq \int_{F_1} \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + \psi((x, 0) + (\zeta_1, \zeta_3))) d\mu_1(x) \\ = \sum_{c \in \Lambda_3} g(t + \zeta_3 + c) \int_{G_1} f(x) d\mu_1(x) \\ \leq \mu_1(F_1) \sup_{x \in F_1} \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + \psi((x, 0) + (\zeta_1, \zeta_3))) \\ \leq d(\Lambda_1) \sup_{y \in G_2} \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + y)$$

を得る。これらの不等式は任意の ζ_1, ζ_3 に対して成立するので、目的の不等式 (5), (6) が成立することが分かる。

上記の問題 (ii) の我々の解答を与える前に、次の二つの不等式を予め示しておこう。

$$\inf_{z \in G_3} \sum_{c \in \Lambda_3} g(c + z) \inf_{x \in G_1} \sum_{a \in \Lambda_1} f(a + x) \\ \leq \inf_{y \in G_2} \sum_{b \in \Lambda_2} h(a + y), \\ \sup_{y \in G_2} \sum_{b \in \Lambda_2} h(a + y) \\ \leq \sup_{z \in G_3} \sum_{c \in \Lambda_3} g(c + z) \sup_{x \in G_1} \sum_{a \in \Lambda_1} f(a + x).$$

等式 (4) より

$$\sum_{\substack{(a,c) \\ \in \Lambda_1 \times \Lambda_3}} h(\psi((a, c) + (\zeta_1, \zeta_3))) \\ = \sum_{c \in \Lambda_3} g(t + c + \zeta_3) \sum_{a \in \Lambda_1} f(a + \zeta_1 + \psi(c + \zeta_3) + \pi_1 \circ \sigma(c + \zeta_3))$$

となる。よって

$$\inf_{z \in G_3} \sum_{c \in \Lambda_3} g(c + z) \inf_{x \in G_1} \sum_{a \in \Lambda_1} f(a + x) \\ \leq \sum_{c \in \Lambda_3} g(t + c + \zeta_3) \inf_{x \in G_1} \sum_{a \in \Lambda_1} f(a + x) \\ \leq \sum_{\substack{(a,c) \\ \in \Lambda_1 \times \Lambda_3}} h(\psi((a, c) + (\zeta_1, \zeta_3))) \\ \leq \sum_{c \in \Lambda_3} g(t + c + \zeta_3) \sup_{x \in G_1} \sum_{a \in \Lambda_1} f(a + x) \\ \leq \sup_{z \in G_3} \sum_{c \in \Lambda_3} g(c + z) \sup_{x \in G_1} \sum_{a \in \Lambda_1} f(a + x)$$

を得る。一方 $\psi: \Lambda_1 \times \Lambda_3 \rightarrow \Lambda_2$ は全単射だから

$$\sum_{\substack{(a,c) \\ \in \Lambda_1 \times \Lambda_3}} h(\psi((a, c) + (\zeta_1, \zeta_3))) \\ = \sum_{b \in \Lambda_2} h(\psi(\psi^{-1}(b) + (\zeta_1, \zeta_3)))$$

である。ここで $y \in G_2$ に対し $(\zeta_1, \zeta_3) := \psi^{-1}(y)$ とおけば

$$\inf_{z \in G_3} \sum_{c \in \Lambda_3} g(c + z) \inf_{x \in G_1} \sum_{a \in \Lambda_1} f(a + x) \\ \leq \sum_{b \in \Lambda_2} h(b + y) \\ \leq \sup_{z \in G_3} \sum_{c \in \Lambda_3} g(c + z) \sup_{x \in G_1} \sum_{a \in \Lambda_1} f(a + x)$$

が成立する。これは任意の $y \in G_2$ で成立するので、目的の不等式が示された。

最後に、この報告の目的である当初の問題 (i), (ii) について、肯定的解決となる一つの解答を与えよう。

まず、問題 (ii) について、 S_1, S_2, S_3 が仮定 (オ) と (キ) を満たすとする。 $i = 1, 2, 3$ に対して χ_{S_i} を S_i の特性関数とし、 $f := \chi_{S_1}$, $g := \chi_{S_2}$, $h := \chi_{S_3}$ とおく。ここで関数 h は (3) の条件、すなわち、 $\exists t \in G_3, \exists \phi: G_3 \rightarrow G_1$ s.t. 各 $y \in G_3$ に対し $h(y) = f(\pi_1(y) + \phi(\pi_3(y))) g(t + \pi_3(y))$ を満たすことが容易に分かる。ここで $i = 1, 2, 3$ に対し

$$c_i = \inf_{x \in G_i} \#((\Lambda_i + x) \cap S_i) = \inf_{x \in G_i} \sum_{a \in \Lambda_i} \chi_{S_i}(x + a)$$

であることに注意すれば、上の議論 (不等式 (5)) から不等式 (2) を得る。

さらに

$$c_1 \geq 1, c_2 \geq 1, c_3 \geq 1$$

と仮定しよう。先の数の幾何の「基本不等式」から $c_i \leq \mu_i(S_i)/d(\Lambda_i)$ が分かる。ここで $i = 1, 2, 3$ に対し

$$H_i^0 := \log \frac{\mu_i(S_i)}{d(\Lambda_i)}, H_i^1 := H_i^0 - \log c_i$$

とおくと、 $H_i^0 \geq 0, H_i^1 \geq 0$ であり、これらは問題 (ii) の解答を与えていることが簡単な計算で確認出来る。すなわち、仮定 (オ) と (キ)、それと仮定 $c_1, c_2, c_3 \geq 1$ の下で、問題 (ii) での H_i^0, H_i^1 についての交代和の性質が成立する。

問題 (i) に関しては、次のように考えればよい。 $S_2 \subset G_2$ を最初に与え、 $c_2 := \inf_{x \in G_2} \#((\Lambda_2 + x) \cap S_2)$ とする。次に $S_1 \subset G_1, S_3 \subset G_3$ を S_2 の射影とし、 S_1, S_3 の直積を S_2 (これは仮定 (オ) と (キ) を満たす) とおく。このとき、 $c_2 \leq c_2$ であり、不等式 (2) が成立しているので、 $c_2 \leq (\mu_1(S_1)/d(\Lambda_1))c_3$ を得る。これは問題 (i) の一つの解答となっている。

真であるか否かは別として、'co'-なるものは矢印を逆向きに云々でトリビアルなもの、という常識があるとしよう。しからばこの報告は、不等式が逆向きであり矢印は逆向きか否かの議論はないが、標準的な議論と計算によって、彼らの現象においてはその常識が事実のようだ、という報告である。このような「常識が成り立つ単純な例」が数の幾何にあるというのは興味深いと思われる。残念なことに、著者はこれらの現象の応用例を知らない。これらの現象が将来実際に利用されることを期待して、この報告を提出した次第である。

参考文献

- [1] H. Gillet, B. Mazur, C. Soulé, A note on a classical theorem of Blichfeldt, in: *Bull. London Math. Soc.* **23**, (1991), 131–132.

- [2] W. M. Schmidt, On height of algebraic subspaces and Diophantine approximations, in: *Ann. Math.* **85**, (1967), 430–472.

- [3] A. Weil, *Basic Number Theory*, Springer-Verlag, (1967).

仮名書き文における連綿の意味

梶矢 桂一

Joining Transition in Japanese Handwritings

Keiichi MASUYA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 27, 2006; Accepted December 21, 2006)

Joining strokes in a Japanese handwriting (1) did at first nothing but join one symbol to the next. In some time they (2) became the means to contribute to calligraphic beauty of handwritings; meanwhile, (3) came to carry out some functions in the Japanese writing system.

I am afraid that the change from (1) to (2) and/or (3) in the characteristics of a joining stroke has not been recognized as such by scholars and I regret the author of *Nihongo Shoki Shi Genron* [日本語書記史原論 (The Principle of Japanese Writing System History)] did not pay attention to the function of a joining stroke I call 'seiyaku kôka' [制約効果 (restriction)] in the pages where he discussed breaks in joining transition.

In this paper I shall describe the change referred to above and discuss the function of restriction.

Key words—joining transition; Japanese; writing system; handwriting; joining stroke

1. はじめに

本稿では、仮名書き文の連綿の問題について論じる。¹⁾

連綿線は、当初、単に文字と文字を繋ぐ働きしか担わなかったが、やがて、造形美や流動美のた

めに用いられるようになる。そして、藤原俊成や藤原定家の頃には、書字の機能的な表記が追及されたことにより、連綿のあり方は変質していくと考えられる。

小松英雄は、『仮名文の構文原理』において「仮

大阪薬科大学 (非常勤講師) e-mail: paideia@gly.oups.ac.jp

- 1) 仮名連綿を日本語学・日本文学的な観点から論じた研究には、例えば以下のものがある。秋永一枝:古今和歌集の表記, 一冊の講座『古今和歌集—日本の古典文学 4—』(有精堂) 1987, 291-297 ページ。遠藤邦基:句読法の史的考察—「句ヲ切ル」注記の意味—, 關西大學『文學論集』第四十六卷第三号(關西大學文學會) 1996, 27-50 ページ。加藤良徳:連綿の機能からみた仮名文の書記システム, 『名古屋大学国語国文学』第 86 号(名古屋大学国語国文学会) 2000, 31-44 ページ。遠藤邦基:表記の戯れ, 『和歌をひらく』, 浅田徹・勝原晴希・鈴木健一・花部英雄・渡部泰明編 第二巻「和歌が書かれるとき」(岩波書店) 2005, 219-242 ページ。

秋永の「古今和歌集の表記」では、「高野切」第一種には「一まとまりのものは」「一続きに書く傾向がある」と述べられ、又、それは藤原為家筆「土佐日記」にも通じるのだと言われる。藤原為家筆「土佐日記」では連綿の「一続きは文節のまとまりに近い」と指摘される(293 ページ)。しかし、「高野切」と藤原為家の連綿の差異については何も論じられていない。一定の時間を経て連綿の有りが質的に変化した結果として、藤原為家筆「土佐日記」の連綿は「高野切」とは異なっており、「文節のまとまりに近い」のだと考えられるが、その点については言及されないままである。本稿では、この連綿の質的変化を取り扱いたい。単に連綿であれば同じものだというのではなく、時間の経過と共に連綿のあり方がどのように変化するのかを究明したい。

遠藤の「句読法の史的考察—「句ヲ切ル」注記の意味—」は、本稿で取り上げる「因幡国司解案紙背仮名消息」を論じ、「連綿体に従って区切り解釈する」ならば文意が通じる、「連綿体が一種の句読法の機能を有していることが判る」と述べられる(38 ページ)。しかし「因幡国司解案紙背仮名消息」について、「句読の箇所を越えては連綿体で書かない」とは言えないのではないか。それでは、例えば、「[い末は無はら][當まは][ねはと][支う][らみ豆那ん]」(今は専ら給はねば説き恨みてなん、[] は連綿体を表す)の「と支うらみ豆(説き恨みて)の「と」が前の「ねは」と共に一つの連綿の纏まりをなすことは説明できない。

なお、本稿では、原則として形連のみを扱う。意連に関しては、稿を改めて論じたい。

名には、墨継ぎと連綿とによる、事実上の分かち書きがなされており、語句の境界が容易に判別できる形になっていたはず」だと述べる²⁾。又、『日本語書記史原論』では、「和文の場合には、漢字の多用ではなく、語句の分かち書きが選択されている。ただし、分かち書きといっても、アルファベットのようにスペースを空ける方式ではなく、墨継ぎと連綿とによる分かち書きである。筆記用具が毛筆であったために、墨継ぎをした箇所は濃く、そして太くなり、あとはだんだんに細く、かすれてくるので、語句と語句との間隔を開けなくても、適切な箇所で墨継ぎをすれば境界が自然に明示されるし、墨を継がなくても、連綿するかしないかで断続が表示できる」と主張する。これは連綿の纏まりと意味の纏まりが対応するという考え方であるように思われる。しかし、この考え方には、賛同しがたい。実際に平安期の仮名書き文を見ると、連綿のまとまりは、語句の表意性と一致しない場合が多く、語句の切れ目でないと、墨を継ぐこともあり得るからである⁴⁾。そもそも、小松は、「連綿による分かち書きができる書体は草書体だけであった。換言するなら、草体化は分かち書きを可能にするための選択であった。草体化といっても、それは、楷書体の借字を、行書体から草書体へと漸移的にくずしていったのではなく、中国の書体をモデルにした草書体への転換であった」と述べるが、一体ここで「楷書体」、「草書体」ということで、何を念頭に置いているのか分からない。中国における書体の発達を思い起こせば、隸書体を崩した字体として草書体が成立するが、それは王羲之に代表されるような二折法によるものである。中国の書史では、いわゆる楷書体は、二折法の草書

体を三折法の書体へと変えていくことによって成る。そしてその三折法の影響を受けて、草書体も二折法から三折法へと変化する⁶⁾。そのことを念頭に置いたとき、上記の小松の言「中国の書体をモデルにした草書体への転換であった」は、何を意味しているのかが明確でない。本稿では、小松の言によらず石川九楊に従い、「三折法」が日本独自の仕方に変化させられる「三折法くずし」に平仮名（女手）の出発点があると考えられる。

2. 仮名書き文における連綿

当初、仮名書き文の仮名は万葉仮名で記され、連綿は用いられなかった。例えば、8世紀の「正倉院万葉仮名文書」〈乙文書〉では次のようであった⁸⁾。

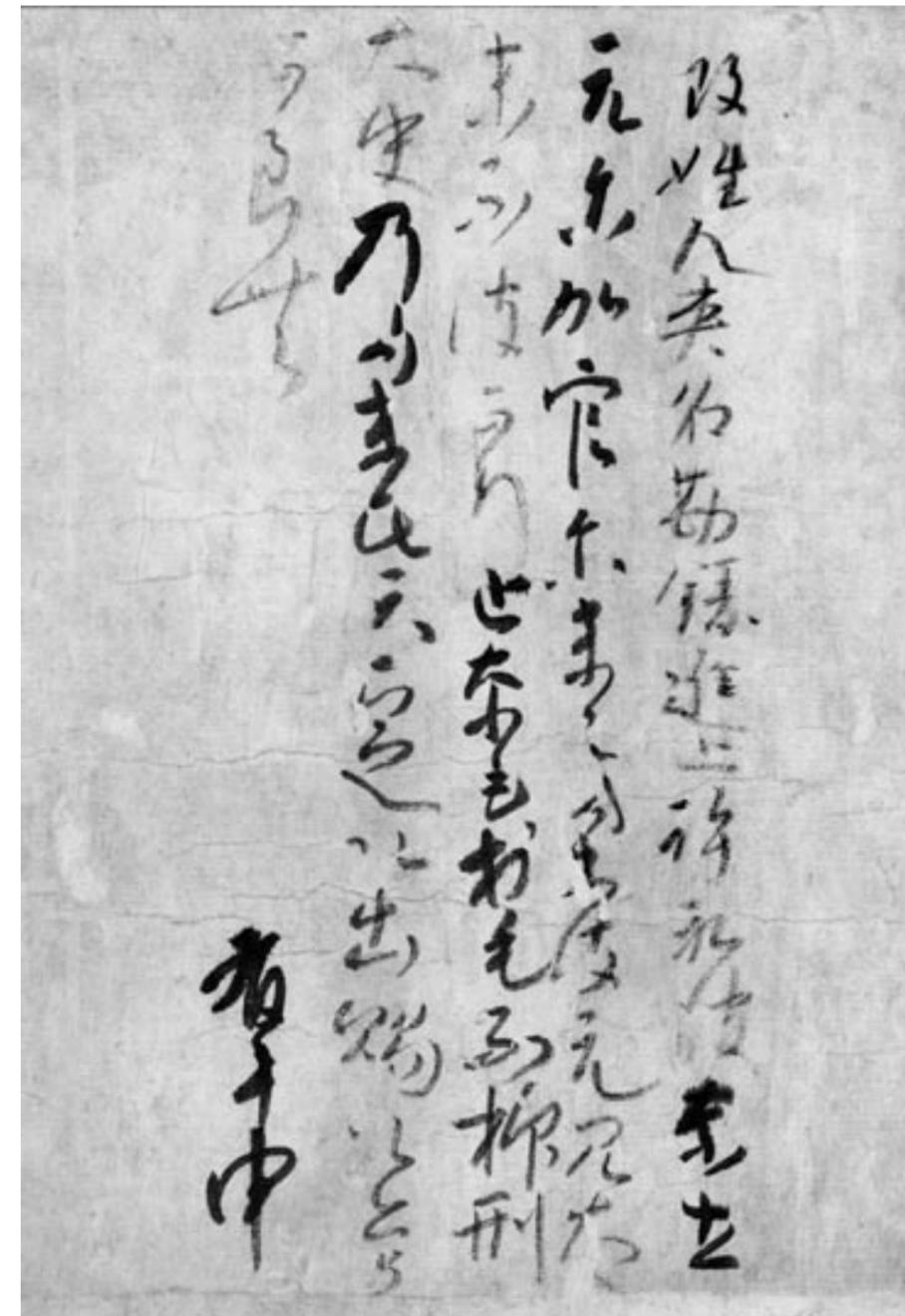
和可夜之奈比乃可波
利尔波於保末之末須
美奈美乃未知奈流奴
乎宇氣与止…（以下略）

（わ（我）がやしな（養）ひのか（代）はりには、おほまします（大坐す）
みなみ（南）のまち（坊）なるぬ（奴）
をう（受）けよと…）

仮名書き文において、連綿は9世紀頃に生まれたと考えられる。例えば、「讃岐国司解藤原ありとしもうしぶみ⁹⁾ 有年申文」(図版1)などにその萌芽が見られる。

これは、867年の文書であり、

改姓人夾名勘録進上許〔礼波〕奈世
无尔加官尔〔末之〕〔多末波〕无見太
末ふ波〔可利〕と〔奈毛〕お毛ふ抑刑



図版1 讃岐国司解藤原有年申文 国宝 平安時代 9世紀
紙本墨書 東京国立博物館所蔵

Image: TNM Image Archives Source: <http://TmnArchives.jp/>

2) 小松英雄：仮名文の構文原理（笠間書院）1997、20ページ。

3) 小松英雄：日本語書記史原論（笠間書院）1998、70ページ。

4) 又、小松英雄が、『日本語書記史原論』の一章を割いて取り扱う「藤原有年申文」でも、墨継ぎと連綿によって与えられる情報だけでは、語句の切れ目を判断することは出来ない。

5) 小松：前掲書、70ページ。

6) 例えば、以下の文献を参照のこと。石川九楊：日本書史（名古屋大学出版会）2001。

7) 石川：前掲書、145ページ以降。

8) 岸俊男編：日本の古代14『ことばと文字』（中央公論社）1988、335ページ以降。又、石川九楊：前掲書、86ページ以降参照。

9) 小松：前掲書、日本語書記史原論、273ページ以降で、「藤原有年申文」について論じられているが、小松の論考では、『讃岐国司解端書』と呼ばれている。小松は、解文の端に書き添えられたものであり、非公式なものだということの性格を重く見て、『讃岐国司解

大史乃多 [末比] 天定以出賜 [以と] 与可 [良無] [有年] 申 (改姓人夾名勘録進上。これはな (何) ぜむにか, 官にま (申) したま (給) はむ, 見たま (給) ぶばかりとなもおも (思) ふ, 抑も, 刑大史のたまひて, 定めて以って, 出し賜ふ, いとよ からむ [有年申す])

となっている。この申文は石川によれば、「筆蝕圧が強く、筆画がいわば棒状であり、いまだ中国式草書の筆蝕と深いつながりを色濃くしていた」と言われる。¹¹⁾ 又、萱のり子は、例えば前述の「正倉院万葉仮名文書」のように、「一画の収筆部で一旦運動が止められることの多い、このような筆写においては、まだ文字と文字が連続して実線でつながれることはない」が、これに対して、「藤原有年申文」では、「各文字の最終画の収筆は、次に続く文字の始筆へ向けて放たれている。この収筆部分の運筆は、その前の部分と連動した円転する動きの延長上に現れてきている」と述べ、「まだ連綿線は少ないが、筆写の機

能からみて、連綿線を可能にする運筆上の条件が整ってきているといえる」と述べる。¹²⁾ これら両者の指摘は、一見対立するようにも思われるが、石川はより後に書かれた「虚空蔵菩薩念誦次第紙背仮名消息」などに比して述べている。「藤原有年申文」の連綿が最も長いところでせいぜい3字連綿である点に着目すれば、石川の述べる通りだということになる。その一方で、この申文がそれまでのものに比べて新しいものを内包するものも事実である。この申文で、何故、連綿が見出されるのかと言えば、萱が述べるような、それまでのものとは異なる運筆が挙げられるであろう。石川と萱のように二様の指摘があること自体が、この申文の、仮名書き文の発達史における位置付けを良く示すのだと言える。

この申文の連綿は2種類に区別され得る。(A) 実質部の中のみで生じる連綿、或いは付属部においてのみ生じる連綿、(B) 実質部と付属部をまたいで生じる連綿、の2通りである。¹³⁾ 「藤原有年申文」の付属部を小フォント・斜体で表示すると、例え

端書』としたと思われる。なお、本稿では以下、「藤原有年申文」と略記する。又、石川九楊も、『日本書史』136ページ及び175ページにおいて、「藤原有年申文」について言及している。この文書の運筆に関しては、萱のり子：仮名書の萌芽期における造形と運筆、『表現文化研究—身体/デザイン/メディア/音/テキスト』第2巻第1号(神戸大学表現文化研究会)2002、1-10ページ、等を参照されたい。

なお、本稿では、連綿の箇所は〔〕で括って示す(以下同様)。

10) この「定」については、小松英雄は、別の解釈をしている。小松：日本語書記史原論、313ページ以下を参照されたい。

11) 石川：前掲書、175ページ。なお、「筆蝕」は石川の造語である。詳細は、『日本書史』又は、石川九楊：筆蝕の構造を参照されたい。

12) 萱のり子：前掲論文、仮名書の萌芽期における造形と運筆、『表現文化研究』第2巻第1号、5ページ。

13) 大野透は『万葉仮名の研究』において、和読の唯一性を保証し得る表記として、「1字1音節の仮名表記を主体とするもの」と「実質語を正訓字・準正訓字(時に仮名)で表記し、誤読の恐れのある箇所では、更に、用言の活用部等を仮名表記し、形式語を仮名又は漢文助字で表記する和漢混流体」の2種の存在を指摘する(大野透：万葉仮名の研究(明治書院)1962、12ページ)。本稿における、実質部と付属部の用語は大野の用語と無関係ではないが、完全に一致するとは限らない。本稿における実質部と付属部は、沖森卓也が時に自立語と付加語の関係として捉えるものを意味することもある。又、沖森は、助字・補助字・借訓仮名を「表訓辞」と呼ぶが(沖森卓也：日本古代の表記と文体(吉川弘文館)2000、99ページ)、これらは、本稿では実質部に対する付属部と見なす。本稿では、実質部という用語において、語順が日本語の語順になるなどした漢字文特有のものではなくて、元の漢文を志向する要素を考えている。従って、宣命書体で仮名表記とされることもある「タマフ・タブ・マツル・マス」など(沖森卓也：前掲書、262ページ以降参照)は、実質部に付属するものとして、自立語であっても「付属部」とみなす。つまり、「可坐而致也」(坐して致すべきなり)の「坐」は実質部であるが、「寛坐」(寛ぎています)における「坐」は「寛」の付属部と見なす。

なお、沖森は、稲岡耕二の『萬葉表記論』に依拠している。『萬葉表記論』に関しては、観音寺遺跡から出土した7世紀末のものと思われる「奈尔波ツ尔作久矢己乃波奈(難波津に咲くやこの花)」の木簡により、その意義を疑問視する声もある。「奈尔波ツ…」の歌の木簡により、『万葉集』以前に万葉仮名で和歌を表記していたことは確かである。だから、漢字文が略体表記から非略体表記へと表記を変える過程において、万葉仮名による和歌表記が生じたのでは断じてない。だが、それでもなお、宣命大書体に基づいて「表意文字に同大の真仮名をまじえて和文の細部を表す表記のスタイルは、七世紀末に成立していた」ことを指摘し、「これは散文例で

ば以下ようになる。

改姓人夾名勘録進上許 [礼¹⁴⁾波] 奈世

尔加官尔 [末¹⁴⁾之] [多¹⁴⁾末¹⁴⁾波] 尔見¹⁴⁾尔

末¹⁴⁾波 [可¹⁴⁾利] と [奈¹⁴⁾毛] お毛¹⁴⁾ふ抑刑

大史乃多 [末¹⁴⁾比] 天定以出賜 [以と] 与

可 [良無] [有年] 申

「藤原有年申文」において、(A) に属すると考えられる連綿は、次のものである。

[多¹⁴⁾末¹⁴⁾波] 尔¹⁴⁾、波 [可¹⁴⁾利], と [奈¹⁴⁾毛], 乃多 [末¹⁴⁾比] 天¹⁴⁾, [以と], 与可 [良無]

又、(B) に属するものと考えられる連綿は次の通りである。

許 [礼¹⁴⁾波], [末¹⁴⁾之]

(B) の連綿は略体表記の漢字文では表記されない箇所を、連綿を用いて略記したように見える。つまり、「許 [礼¹⁴⁾波]」の箇所は、実質部「此」に付属部「は」を繋げている。「[末¹⁴⁾之]」では実質部「申」に付属部「し」を繋げている。表記上、「許 [礼¹⁴⁾波]」は漢字文における「此」と、[末¹⁴⁾之] は漢字文における「申」と、呼応する関係にあると考えられる。「藤原有年申文」では、(A) に属するものが多く、大体において、語の切れ目と連綿体の終わりが一致している。

又、9世紀中ごろのものと思われる仮名文書に「多賀城跡漆紙文書仮名文書」がある。¹⁵⁾ 連綿は、「…奈尔 [乃美] 太徒奴止支己由奈止…(なにのみたつぬと聞こゆなど)」における「乃美」, 「… () 天武度須礼 [度毛] 可乃… (□てむとすれどもかの)」における「すれども」の「とも」に見られる。一つは、付属部「のみ」の中に生じる連綿であり、「藤原有年申文」の連綿 (A) に該当するものである。もう一つも、やはり (A) に該当するもの、実質部「為」の付属部「れども」の「とも」における連綿である。9世紀半ばの連綿は大体において「藤原有年申文」のようなものであったと思われる。

9世紀終わりの「円珍病中言上書」の中には以下の仮名書き文が見られる。

雲上人は見奈え参 [之¹⁶⁾之] 布末¹⁶⁾之久は部¹⁶⁾尔布 [奈¹⁶⁾利] (雲上人は皆、え参じ給ぶまじく侍給ぶなり)

ここでは、「え参 [之¹⁶⁾之] 布末¹⁶⁾之久」の「[之¹⁶⁾之]」は、上述の (A) に属すものである。「参」の付属部の、「じ」と「給」が一つの連綿体をなす。但し、「[之¹⁶⁾之]」は「藤原有年申文」に見られた連綿の (A) に属するもののように語句の纏まりと一致するのではない。この点において「藤原有年申文」には見られない新しい要素を含んでいる。このような連綿を (A)' とする。¹⁶⁾

あり、歌の表記には一層の表音的な細かさが必要とされるから、同種の表記様式は和歌に先蹤を求めうるのではないか」(下線筆者)として人麻呂歌集の略体歌の表記に「万葉表記」の手掛かりを見出そうとしたことの意義は依然として失われまいと思われる(稲岡耕二：萬葉表記論(塙書房)1976、99ページ)。沖森は、上記「奈尔波ツ…」の歌の木簡も踏まえて、音仮名と訓仮名の交用表記が7世紀末には、相当に普及していたと見られると述べている。そして次の様に主張する。「これらはいずれも断片的なものではあるが、その表記様式から見て非略体歌に属するような表記体とは考えられず、一音一字式の万葉仮名表記の類であると認められる。これらが藤原宮時代の七世紀末期から八世紀初頭の資料に見られることから、現存の資料から見る限り、一音一字式の万葉仮名による歌謡表記は推古朝まで遡ることはできず、非略体歌の出現の後で行われるようになったと考えてよいように思われる」(沖森卓也：前掲書、131-132ページ)。但し、2006年秋に、発掘中の難波宮遺跡から和歌の一部を記したと思われる木簡「皮留久佐乃皮斯米之刀斯(はるくさのはじめのとし)」が出土しているので、沖森のように「一音一字式の万葉仮名による歌謡表記は推古朝まで遡ることはできず」と言い切れるかどうかは分からない。本稿では万葉仮名の起源を問うのではない。あくまで、漢字文において非略体表記及び略体表記の2種の表記が表記史上存在したこと、さらに宣命小書体などに代表されるように非略体表記の仮名が、文における区切りの機能を担い得たこと等に着目する。

14) 「宣ふ」は「宣給ふ」から変化したものである。本稿では「乃多 [末¹⁴⁾比] 天」の「多 [末¹⁴⁾比] 天」を付属部として扱う。

15) 築島裕：多賀城跡漆紙文書仮名文書について、『宮城県多賀城跡調査研究所年報1991』付編4(宮城県多賀城跡調査研究所)1991。なお、「() 天武度」の「()」は、その一字が何と記されているか判読できないことを示す。

16) 補助動詞が実質部を成すのか付属部であるのかは、難しい問題である。本稿では、基本的に付属部として扱うが、『続日本後記』では、「陳倍聞江牟(陳べ聞こえむ)のような例もあり、補助動詞「聞こゆ」は漢字文において一つの実質部を成しているとも言える。同様に考えるならば、「え参じ給ぶまじく」の「じ給」は、938年の「清涼寺本尊釈迦如来像胎内納入文書」に見られる「[に无] まる」と同様、連綿 (C) に属するものとも考えられる。

938年の「清涼寺本尊釈迦如来像胎内納入文書」（京都清涼寺蔵）には、上記(A)(B)とは明らかに別の連綿が見られる。「…の止き [に无] まる…（の時に生まる）」の「[に无] まる」がそうである。「ときに」の「に」と「生」が一つの連綿体で表記されている。前の実質部に付属する付属部と次の実質部が一続きの連綿で書かれている。これを、以下連綿(C)と呼ぶことにする。

又10世紀の初めから半ばのものと思われる「左兵衛府跡出土墨書土器」¹⁷⁾（図版2）に書かれた和歌には、「*かわ数らね*」のような、9世紀には見られなかった連綿がある。「*かわ数らね*」は前の付属部が連綿(B)の初めに付加され一つの連綿体となったものである。これを連綿(D)とする。

[以つ] 乃末 *かわ数らね*
 介介 *あふ*¹⁸⁾ [みちば] 由 [めの]
 □□¹⁹⁾ [可] [は] □□²⁰⁾ [奈利]
 (いつのまに忘れ
 にけむ、逢うみちは夢の
 □□ かは□□ なり)
 (A) [以つ] 乃, [奈利]
 (B) [あふ], [みちば], 由 [めの]
 (C) なし
 (D) *かわ数らね*

そして「因幡国司解案紙背仮名消息」等のように、10世紀初めから半ばにかけて、かなり発達した連綿の例が見られるようになる。「因幡国司解案紙背仮名消息」の長い連綿は6字連綿である。

[いとめつ] [らし] 久とは *世多末へる*

よ呂 [こひ] [*を奈ん*]²¹⁾ [支こ江散世]
 [い末は無はら] [當まば] [ねはと]
 [まう] [らみ豆那ん] [多ひ] [ととは可]
 の礼いの [六条介奈ん] [はんへ利]
 [多末] ぶ久る末介 [*の世散世多*]²²⁾
 [まへ]
 (いとめづらしく、問はせ給へる
 喜びをなん、聞こえさせ、
 今は専ら給はねば説
 き恨みてなん、旅人はか
 の例の六条になん侍り、
 給ふ車に乗せさせた
 まへ)
 「[い末は無はら] [多まば] [ねは]」の「給はねば」や「[多末] ぶ久る末介」の「給ふ」は「与える」の尊敬語であり実質部と考えられるが、「[の世散世多] [まへ]」の「給へ」は補助動詞であり、付属部とみなすべきである。この仮名消息の連綿は基本的に多字連綿であり、連綿としては発達している。更に「[い末は無はら]」及び「[ととは可]」は、実質部と実質部を繋ぐ連綿であり、10世紀に入って生じた新しいものである。この種の連綿を連綿(E)と呼ぶことにする。

(A) [いとめつ] [らし] 久, とは *世多末へる*,
 よ呂 [こひ], [*を奈ん*], [多ひ], [まへ]
 (B) [支こ江散世], [多まば], う [らみ豆那ん], [六条介奈ん], [はんへ利], [多末] ぶ, [*の世散世多*]
 (C) [ねはと] 支, と [まう] らみ豆
 (E) [い末は無はら], [ととは可] の

17) 京都市埋蔵文化財研究所蔵。平安京左兵衛府跡より1978年に出土したもの。

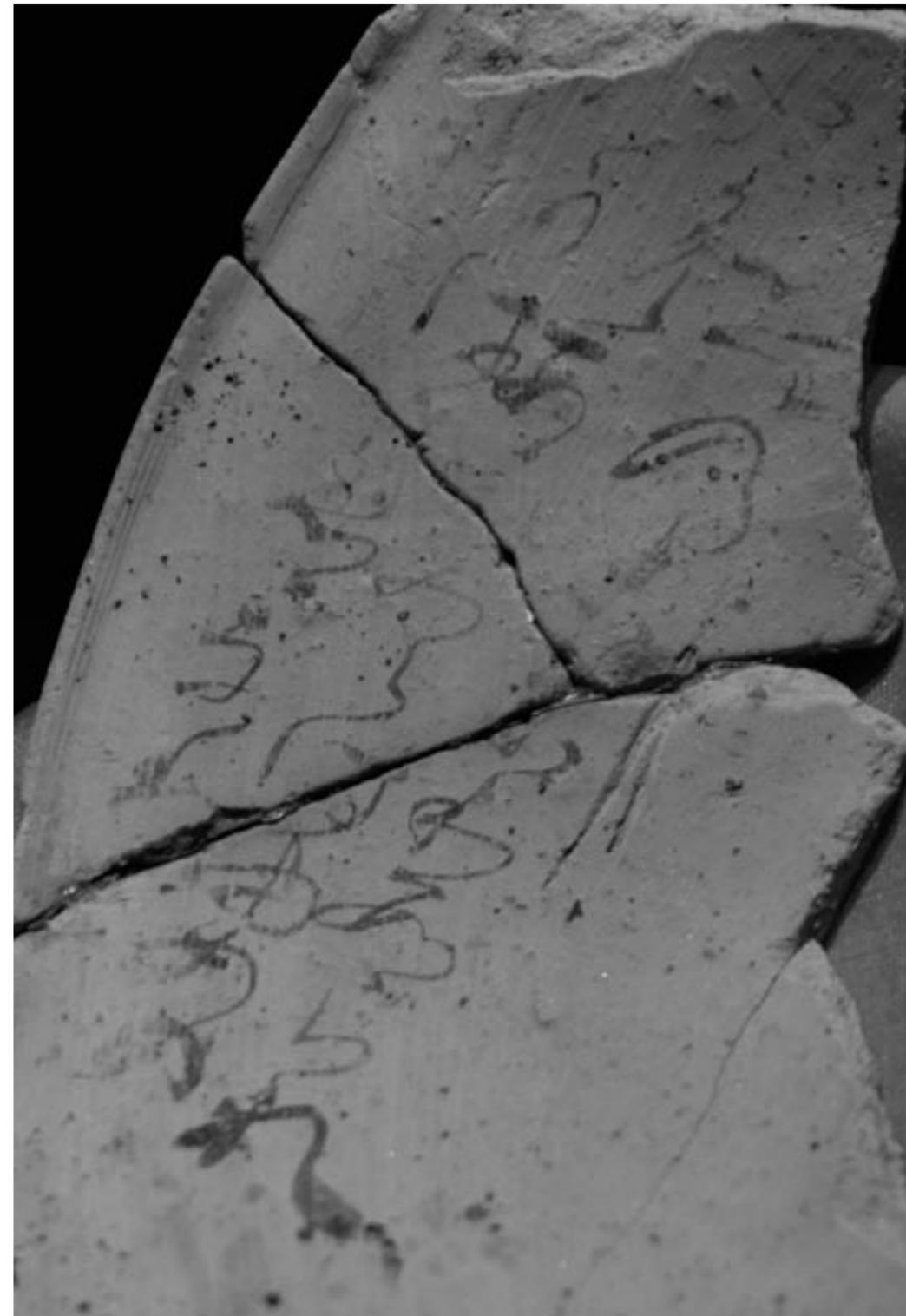
18) 「ふ」から次の「み」にかけて連綿が続いている可能性もあるように思われるが、判定できるほど明瞭ではないので、本稿では形連としての連綿は断たれているものとして扱う。

19) 「可」の直前の文字は判読できず、現存するものからその前に何文字あったかは分からない。

20) 「は」の後、連綿で何文字かが書かれているが、判読できない。

21) 伊東卓治はこの文字を「多」でなく「當」と読んでいる。本稿では伊東卓治に従う。伊東卓治：正倉院御物東南院文書紙背仮名消息、『美術研究』第214号（美術研究所）1961年1月、1-34ページ。

22) この文字は判読不能である。森岡隆：かなの成り立ち事典（教育出版）2006では「る」としている。本稿ではこれに従う。前後の文意から「る」と推定されるのであろう。伊東卓治も「正倉院御物東南院文書紙背仮名消息」において「…これらを合わせて或は『久る末』かと想像もされる。しかし、これは想像だから、ともかく不明とするほかない」と述べている（伊東卓治：前掲論文、正倉院御物東南院文書紙背仮名消息、5ページ）。



図版2 左兵衛府跡出土墨書土器（墨書部分拡大写真）
 平安時代 10世紀 残存長約8cm 京都市埋蔵文化財研究所蔵

10世紀半ば以降になると、「虚空蔵菩薩念誦次第紙背仮名消息」²³⁾などのように6字ほどの連綿は普通に見られるようになる。

第二種

- [しは] > >²⁴⁾ [と者せ多万ふ]
 [こと乎那ん] い [とも] か [しこ]
 [ま利支] [こ江] [多まふ] 那ほ
 [おや] し [こと那ん] [よの保と]
 は [毛能] [し多う] [ふめる] 介
 ふ [那ん] 又ひる可ひ [世散] 世
 多 [うひ] [つる] [多>] [お保んい] 〇
 り乎 [そ多の] [み支こ江散]
 [世多万ふめる]
 (しばしば間はせ給ふ
 ことをなん、いとも畏
 まり聞こえ給ふ、なほ
 同じことなん、世のほど
 は物し給ふめる、
 今日なん、又、蛭かひせさせ
 給びつる、ただ御祈
 りをぞ頼みきこえさ
 せ給ふめる)
- (A) [(は) > >, か [しこ] ま利, [多まふ], [毛能], [那ん], 多 [うひ] [つる], [多>], [お保んい] 〇
 り, [世多万ふめる]
 (A)' [し多う] [ふめる]
 (B) [と者せ多万ふ], 支 [こ江], [おや] し, [こと乎那ん], い [とも], [こと那ん], [世散] 世
 (C) [そ多の] み, かしこ [ま利支] こ江
 (D) 多の [み支こ江散]
 (E) [よの保と]

第三種

[し万翁] [こと] [> > 介]
 [これ介は] [と>め]
 [者へ利ぬ]

- [ひとひ] の [お保] [ん可へ利] [介は]^{ミセケチ}
 [可能] [ひと介多い] め [して无の]
 [し者へ] [利介き] [可能悲と]
 (…しますことごと
 これにはとどめ
 侍りぬ)
 (一日の御返りには
 かの人に対面しても
 し侍りにきかの人…)
- (A) [こと], [と>め], [者へ利ぬ], [ひとひ], [介は], [お保] ん
 (A)' [し者へ] [利介き]
 (B) [し万翁], [> > 介], [これ介は], お保 [ん可へ利], [可能]
 (C) [して无の]
 (D) なし
 (E) [ひと介多い] め, [可能悲と]

10世紀後半には、「自歌集切」が存在する。ここでは、仮名書き文には(E)に属する連綿が用いられている。

- 飛 [と能以部介] [を无] [奈能] さ [久ら能は] [奈美多る]
 (ひとの家に、女のさくらのほな見たる)
- (A) [を无]
 (B) [奈能]
 (C) なし
 (D) なし
 (E) 飛 [と能以部介], さ [久ら能は] 奈, は [奈美多る]

この他、藤原道長「御堂関白記」1004年2月6日の記述(寛弘元年巻上)の仮名書き文において(C)や(E)に属する連綿が見られる。

六日雪深朝早 [左衛] 門督許 [かく] 以ひやる [わ可那] [つむ] [か須可の者ら (の)] [ん由木] ふれ者こ>呂 [つ可] ひ [をけ] [ふまへそ] やるか [へく] 見まつ [まて] [おほつ (可) 那] 〇

23) 伊東卓治:石川寺蔵虚空蔵菩薩念誦次第とその紙背文書、『美術研究』第176号(美術研究所)1954年7月,1-28ページ。石川九楊:前掲書,日本書史,138ページ。なお、伊東は、「虚空蔵菩薩念誦次第紙背仮名消息」を第一種、第二種、第三種の三様に区別している。

24) 本稿では、「しばしば」の「しは」等の繰返しを表す踊字は「>>」で代表記する(以下同様)。

ハ由木や [まぬ] [可須可の] 者 [ら能] [わ (可) 那] > [くけく]
 (六日雪深朝早左衛門督許かく言ひやる、わか
 なつむ、春日の原に雪
 降れば、心づかひを今日さへぞやる、かへり、
 みをつみておぼつかなき
 は、雪やまぬ、春日の原のわかななりけり)
 連綿を分類すれば、以下の通りである。

- (A) [わ可那], こ>呂 [つ可] ひ, つ [まて], [おほつ (可) 那] 〇ハ, や [まぬ], [わ (可) 那] (A)' > [くけく]
 (B) [つむ], け [ふまへそ], か [へく], [可須可の], 者 [ら能]
 (C) [ん由木], [をけ] ふ
 (D) なし
 (E) [か須可の者ら]

「御堂関白記」では、連綿の長さは長いところで4-5字連綿である。

1018年には、「伝藤原行経 詩歌切」の例がある。²⁵⁾

- へぬや [まぬの] [ころも] [ぬま多れて] [よろ] 徒 [つよまて介]^{ミセケチ} [つ可ふへま可那]
 (ふりはへぬ(振り延へぬ)山藍^{やまゐ}の衣ぬぎたれて
 万世^{よろづよ}までにつかふべきかな)
- (A) [ころも], [よろ] 徒,
 (B) や [まぬの], [つ可ふへま可那]
 (C) なし
 (D) なし
 (E) [ぬま多れて], [つよまて介]^{ミセケチ}

11世紀中ごろには「高野切本古今和歌集」(第一種)がある。

- や [まさ] [くらを] [みて] [よめる] [そせい]
 [みての君] や [悲と介可多ら] 〇さ [くら者な] [てこ] [東] [を利] [いへ] [徒と介世介]
 (やまさくらをみてよめる
 そせい)

25) これは藤原行成の真跡と推定されるものである。小松茂美監修:翰墨城(中央公論社)1979。

26) 連綿を書いたときに「佐(さ)」を脱かしたと見られ、あとで補っている。

見てのみや人にかたらむ桜花
 手ごとに折りて家づとにせむ)
 (A) や [まさ] くら, [そせい], さ [くら者な], [てこ] 東, [いへ] つと
 (B) [みての君], やまさ [くらを], [みて], [よめる], てこ [東], [を利]
 (C) なし
 (D) なし
 (E) [悲と介可多ら] 〇, いへ [徒と介世介]

11世紀後半には、「関戸本古今和歌集」がある。上述の「高野切」第一種と同じ歌の箇所は以下の通りである。

- や万 [のさくら] を [みてよめる] 所勢意
 [見て] [の三や] 人 [介可堂ら無] [佐久ら] [者那] [てこと介] [を利てい] へ [徒と介] [せ介]
 (やまのさくらをみてよめる
 そせい)

見てのみや人にかたらむ桜
 花、手ごとに折りて家づとに
 せむ)
 (A) [の三や], [佐久ら], [者那]
 (B) [見て], [てこと介], いへ [徒と介], [せ介]
 (C) [のさくら]
 (D) [介可堂ら無]
 (E) [みてよめる], [を利てい] へ徒と

「高野切」第一種と比べた場合、(C)(D)(E)の連綿が多用される傾向にあると言える。なお、「関戸本古今和歌集」のこの箇所では5字連綿が最も長い、別の箇所では、10字連綿も見られる。「高野切」では10字連綿のように長い連綿は見出されない。このような(E)に更にその前に付属部が繋がられた連綿を(F)とする。「関戸本古今和歌集」の10字連綿の箇所は次の通りである。

- か [九こひ] [無ものとは] 我 [君おも] [飛介支] [こ>る] [のうら所ま]^{佐26)} [利介介]

(かく恋ひむものとは我も思ひにき
心の占^{まさ}ぞ正しかりける)

- (A) こひ [無^{まさ}ものとは], おも [飛^{まさ}るま], [こゝろ]
(B) なし
(C) [吾^{まさ}おも] 飛
(D) なし
(E) か [九^{まさ}こひ]
(F) [のうら所^{まさ}ま^し可^し利^し介^る]

11世紀末から12世紀にかけての連綿の例としては例えば「香紙切」²⁷⁾を挙げることができる(図版3)。なお、以下に示す「香紙切」に見られるような3つ以上の実質部を持つ連綿を(G)とする。

…

[よ利] [ふちの者^し那^しを^し佐^し] こ^ま
[て者^しへ^るか]

[よし] [の婦]

う四路 [免^し多] [す衛^の万] [つやまい可^ら奈^ら身] [万可]

き [のし] [万^まこ] [遊^る] [ふち奈身]

(…

より藤の花をさしこし

てはべるに

よしのぶ

うしろめた末の松山いかならむ、まが
きのしまをこゆる藤波)

- (A) [て者^しへ^るか], [よし] [の婦], う四路 [免^し多],
[万可] き, こ [遊^る] [ふち奈身]
(B) なし
(C) [のし] 万
(D) なし
(E) [す衛^の万], [つやまい可^ら奈^ら身], のし [万^ま
こ] 遊^る
(F) なし
(G) [ふちの者^し那^しを^し佐^し]

これらに対して、12世紀後半に藤原俊成は「昭和切本古今和歌集」で「見^てのみや」の歌を以下の

ように書いており、連綿(E)が見られるなど新しいが、その一方で多字連綿を避けている。

山 [のさ] く [ら^まみ^て] よ [め^る]

素性法し

[みての] ミヤ人^か [可^多] [らん] さく [ら者^那]
てこ [と^か] [を^れて] いへ徒と [か^{せん}]

(山のさくらをみてよめる

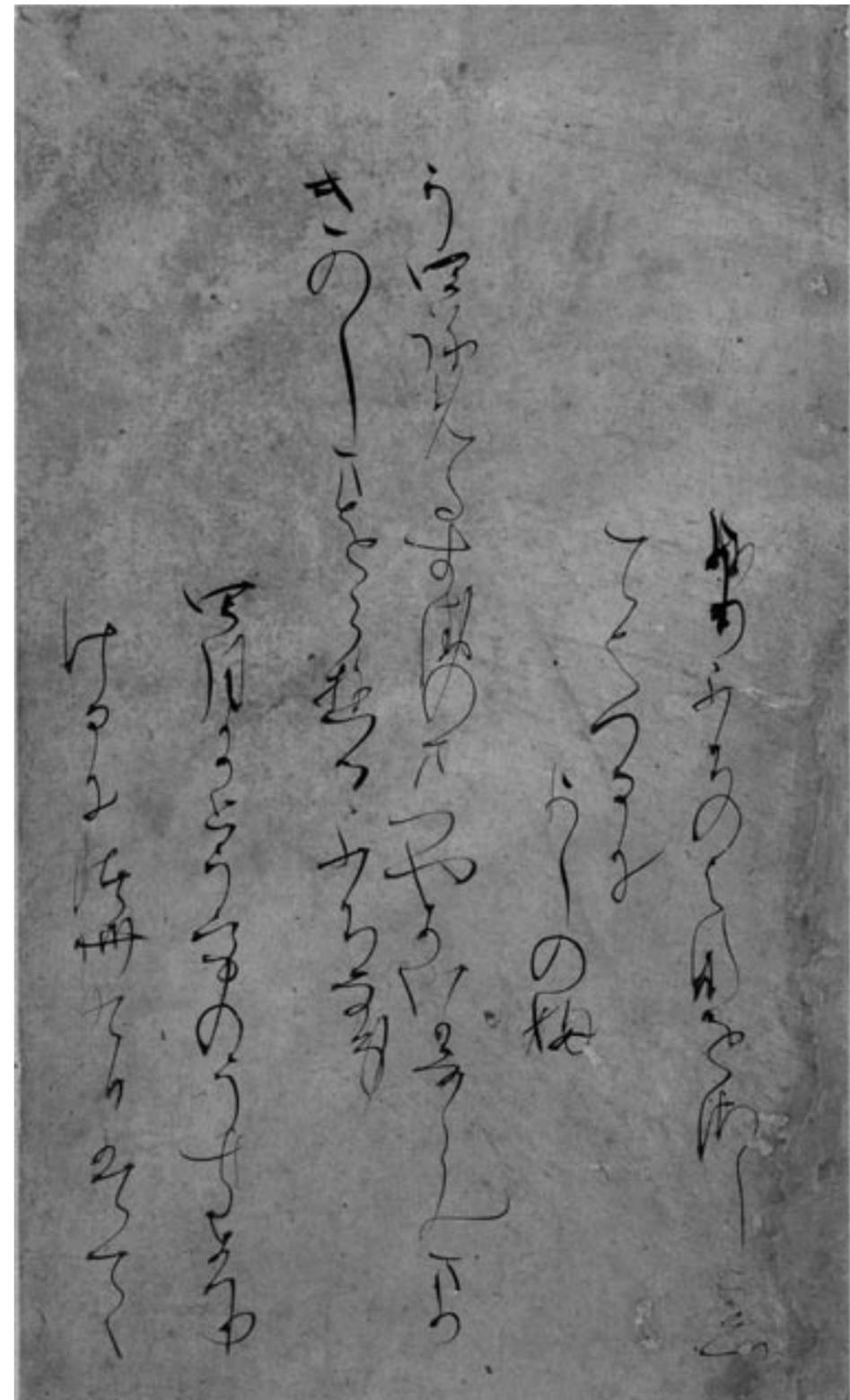
素性法し

見^てのみや人^かに^かたらん桜花

手^ごとに折^りて家^づとに^{せん})

- (A) よ [め^る], [可^多] [らん], さく [ら者^那]
(B) [みての] ミヤ, てこ [と^か], [を^れて]
(C) [のさ] くら
(D) [か^{せん}]
(E) さく [ら^まみ^て]
(F) なし
(G) なし

このように、連綿の発生過程を見てみると、「藤原有年申文」では語句や意味の纏まりと連綿の繋がりはほぼ一致しているように思われる。「藤原有年申文」では、対応する漢字文を想定可能である。例えば、「許[礼波] 奈世无尔加官尔[未之][多末波] 无」に対しては「此者何為无尔加官尔申之給波无」が考えられる。連綿は「此者」、「申之」、「給波」の箇所が生じており、それぞれ略体表記の「此」、「申」、「給」を対応させて考えることが出来る。「許[礼波]」の連綿は、「此」と仮名の「者」を一体化させる省略表記だと考えられ、同様に「[未之]」は「申」と「之」を一体化させるものである。このように、「藤原有年申文」に見られる、(A)(B)を中心とする連綿を伴う仮名書き文は、漢字文の略体表記と呼応関係にあると言える。だから「藤原有年申文」において用いられる連綿は単なる「略記」であって、それに呼応する漢字文の表記とは異なる異質なものを意味するのではない。これに対して、「香紙切」では連綿が用いられることに



図版3 麗花集断筒香紙切 伝藤原公任筆 平安時代 11世紀
紙本墨書 21.1cm x 12.5cm MIHO MUSEUM 所蔵

27) 「香紙切」は私撰集「麗花集」の断筒である。「香紙切」に関しては複数の筆者の存在が言われている。例えば以下の文献を参照されたい。高城弘一：「香紙切」寄合書論、『青山杉雨記念賞 第二回学術奨励論文選』（青山杉雨記念賞実行委員会）1999、9-57ページ。高城弘一：「香紙切」の古筆学的研究—新出「香紙切」二種二葉の紹介もかねて、久下裕利・久保木秀夫編『平安文学の新研究—物語絵と古筆切を考える』（新典社）2006、417-445ページ。

よって仮名書き文が質的变化を遂げており、もはや略体表記の漢字文と呼応関係にあるとは言えない。「香紙切」では、「末の松山」は「[す衛の万][つやま]」と表記されている。これは、「末乃松山」と呼応するとは言えない。今、仮に、「藤原有年申文」の、漢字文の略体表記が対応すると考えられる表記箇所を「表」、漢字文の仮名表記が呼応すると考えられる箇所を「裏」とするならば、連綿は、「表」の中において生ずるか、「裏」の中において生ずるか、「裏」を「表」と一体化させるべく両者を繋ぐかの3通りのあり方しかない。「藤原有年申文」では、どこが漢字文の漢字表記と呼応するか（どこが「表」であるか）、容易く判断しうる。しかし「香紙切」の「[す衛の万][つやま]」では、もはやどこが「表」であり、どこが「裏」であるかを述べるのは困難である。「藤原有年申文」では仮名書き文の表記の中心をなすのは、「表」の箇所、即ち漢字文の漢字表記が呼応する箇所である。これに対して、「香紙切」では「[す衛の万][つやま]」に見られるように、連綿そのものが中心に位置付けられている。差し当たりどのような連綿体も点画を繋ぎ省略することに基づいていると言えるかもしれないが、「[す衛の万][つやま]」において、「[す衛の万]」はもはや「省略」ではない。それはもはや何を省略しているかを言うことができない。むしろ連綿が表記の中心に踊り出ているとすら言える。このことは、俊成でも変わらない。俊成では、多字連綿は避けられる傾向があるが、依然として表記の中心は連綿体そのものである。連綿の発達過程をたどれば、初め、連綿は、(A)(B)を中心とするものであったが、やがて、(A)から(G)へまで展開する。これは、仮名書き文における表記の中心の質的な変化と対応する関係にあると考えられる。そして俊成が再び、多字連綿を避けることによって、

仮名書き文における表記の中心が元へ戻るのではない。従って、石川九楊の、連綿が意味の纏まりを志向しつつ発達するという考えは連綿の発達過程をたどることによって明らかになるものと逆の方向性を持つものであるように思われる。連綿の繋がりはなるほど発生期には意味の纏まりと一致する傾向が強い。だが次第に両者は乖離するようになる。石川は、女房奉書について述べたときに「分書」について述べた。その際に、

和太之、波、仁之由宇、己、左以、天寸

和太之、波、仁之由宇己、左以、天寸

という例を挙げている。そして、

わたしは に しゅう こ さい です——(a)

わたしは にしゅう こ さい です——(b)

わたしは にしゅうこさい です——(c)

わたしは にしゅうこさい です——(d)

と列挙され、彼の議論では(a)が(b)になり(c)になり(d)になることにより、意味の纏まりが示されると考えられている。

3. 表意性と連綿の問題

仮名書き文が与えられたとき、読み手は対象の表意性²⁸⁾を一体どのようにして獲得するのか。

これを考えるに当たって、そもそも「書」とは何であるかを考察してみたい。書とは、差し当たり、何か書かれたものであると言えるが、では、何が書かれるのか。

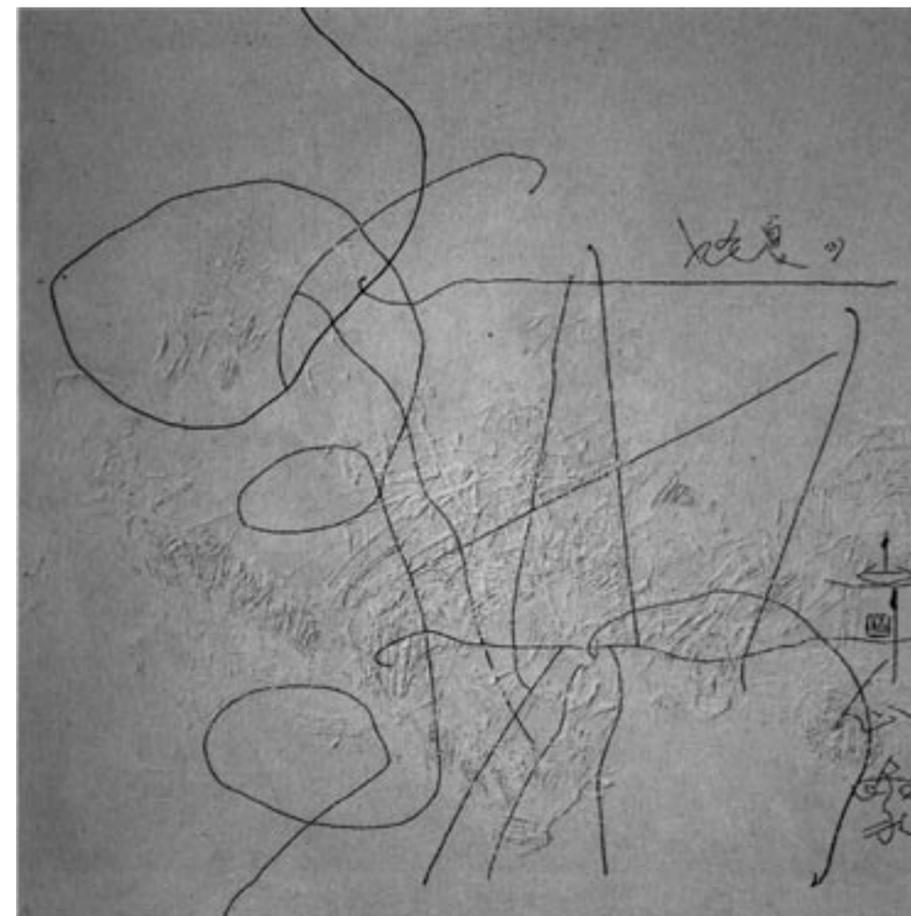
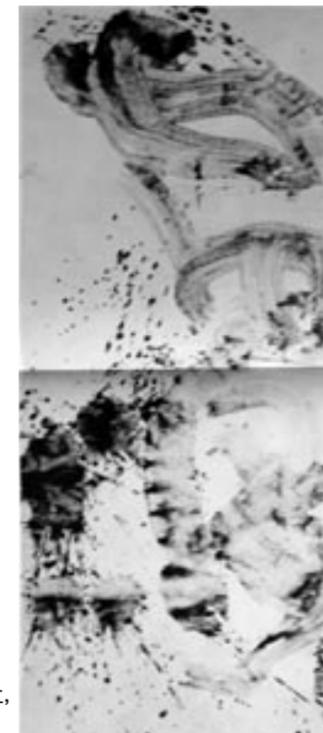
それは、造形美の対象としての「線」が書かれているのか。それとも、表意性を伴う言葉が書かれているのか。

金田心象の「雷鳴」(挿図1)は「書」であることは疑う余地はない。そしてそこに何が書かれているか、明白である。それは明かに文字を書いて

いる。しかし、その一方で同時に、特に「鳴」の「口」の周りを飛び散る墨も、作品の何かである。それは墨であって文字ではない。けれども、それは、明かに鳴り響く「雷鳴」の響きを表している。飛び散る墨の痕跡は、その限り表意的ですらある。

では古干の「有無(有無)」(図版4)はやはり「書」であるのか。かなり抽象度の高い線が絡み合っているが、抽象化された「有」の草書体と、元の字形からはかなりかけはなれて抽象化された「無」が書かれている。抽象度が高いにもかかわらず、それらは、十分に判読可能である。そして抽象化によって、「有無」が表現されているのだという推定も容易い。古干の「有無」の線は、抽象性と相俟って、表意的であると言える。

挿図1 金田心象「雷鳴」
『現代の書道(II行書1)』(講談社、
1968年)78-79頁より引用。



図版4 古干「有無(有無)」
1999年
布にアクリル
150cm x 150cm
『現代派書法の三段階』(古干著、徐曼訳、
アップフロントブックス、2004年)より
転載。

28) 日本語学では、「表意性」と言わず、「表語性」と言う。これは、漢字は、単に意味を表すのみならず、語を表すということに基づいている。漢字の場合は、表意的であれば即ち表語的であるかもしれない。しかし、仮名の場合、必ずしもそうとは言いきれない。例えば、「旅」を「多日」(たび)と表記する場合(古いものでは「万葉集」巻一・45、新しいものでは「昭和切本古今和歌集」[歌番号420番の歌]などに例がある)、そこには、「旅」と同時に「多くの日」の意味があると考えられるが、この場合「多」は表意的である。それは未だ表語的ではない。「多日」において初めて表語的であると考えられる。本稿では、このような「多日」の「多」の表意性がまさに問題であるので、「表語性」の語を用いず、「表意性」とする。なお、「多日」と同様の表記として、「恋」を「孤悲」(こひ)と表記するような例もある。

これら上記2例は、線や点にまで文字の表意性が表出している例だと考えられる。しかし、これは、漢字だから可能なのであって仮名書き文では又別である、漢字という表意文字を書くことに基づいているのでは仮名書き文を考える手掛かりとはならない、という主張は差し当たり充分に可能であるように思われる。そして、仮名文字の作品に目を転ずるとき、それはなお一層根拠のあることに思われる。

比田井小葩の「いろはにほへと」(挿図2)は線の表現の面白さに特徴があるが、その渴筆の具合が「いろはにほへと」の持つ表意性を表すとは思われない。しかもここでは、「色は匂へど」と書かれているのか、それとも単なる記号として7文字が表されているのかが明確ではない。このことは何も書き手の問題故に生じているのではなく、「いろはにほへと」の7文字の仮名は、「い」「ろ」「は」「に」「ほ」

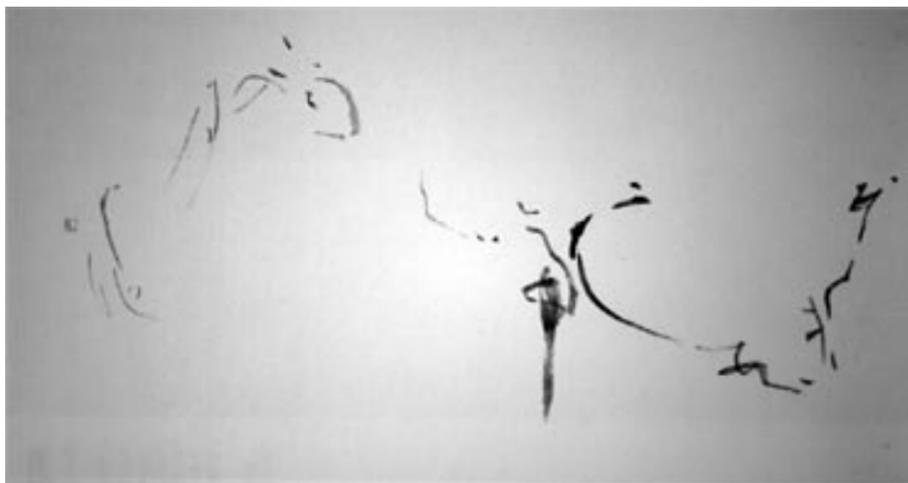


挿図2 比田井小葩「いろはにほへと」
『現代の書道 (VII かな 2)』(講談社、
1969年) 145頁より引用。

「へ」「と」のそれぞれ、どれもが、単独では明確な表意性を持ちえないことに起因していると思われる。

京都龍安寺石庭の石の様に仮名を散らし書きにすることを旨とした仲田光成の「本とゝき数…」(挿図3)を見れば、造形表現の新鮮さによって訴えかけられるものはあるが、「本とゝき数二者啼く雨この月夜可那」(ほととぎす、二羽啼く雨この月夜かな)の表す表意性が線に表出しているようには思われない。

ここで、金田の「雷鳴」や古干の「有無」のようなものをなぜ仮名表現はなし得ないのか、という問いが生ずる。それは結局のところ、仮名は単独では一義的な表意性を持ち得ないということに帰着するように思われる。たとえば、「う」は「有」「卯」「鶉」「兎」など様々な意味を持ち得るが、「う」はそれだけでは、どのように書かれたとしても、一義的な表意性を持ち得ない。だから、「う」はそれだけでは、「雷鳴」の墨の飛散や、「有無」における有を無へと繋げる抽象性のようなものを、表現し得ない。金田の「雷鳴」や古干の「有無」には、漢字表現における或る表意性が、書かれる前提として既に存在し、その表意性を表現し



挿図3 仲田光成「本とゝき数…」
日本の美術 IV 『書—戦後六十年の軌跡』(美術年鑑社、
2005年) 39頁より引用。

ようと試みられた結果、そのように表現されるのだとも言える。

そうであるとすれば、むしろ逆に、仮名表現では、まず造形の構築以前に表意性が獲得されなければならない。そのような表意性が一度獲得されてしまえば、「雷鳴」や「有無」のような表現は仮名表現においても充分に可能である(国井誠海「のろし」, 挿図4)。

このような表意性は、どのようにして獲得されるのか。それは、連綿の続け書きが可能にするのだろうか。そうだとすれば放ち書きにされた、連綿体ではない「のろし」は、なぜ、作品として意味を持ち得るのか。「のろし」は明かに、そこに表意性を伴っている。ここで、その表意性は、連綿ということとは、無関係に思われる。むしろ、「のろし」が表意的であるのは、我々の持つ語彙と一致するからだと言えないか。

ここに手掛かりがある。我々は何かを読むときに初めて表意性を獲得するのではない。むしろ、既にそれを所有している。その我々の既に持つ語彙と、与えられたものが一致することこそ表意的ということの意味である。一見すると、仮名書き文は、表意文字ではなくて、表音の音節文字の連続であるので、表意文字には表意性が既に与えられているが、仮名文字にはそれがなくと考えがちである。確かにそのような側面もあろう。「う」はそれだけでは、意味を確定できないが、「有」は表意性を持つものとしてそこにある。しかし、それを読む我々の側に、もし「有」という言葉が知られてないとしたら、「有」は「う」と同じ次元のものかもしれない。

そして又、「のろし」はそれが仮名表記であるとしても、「有」という文字のように、表意的である。しかもそれは、読み手に、その表意性を与えるべくそこにあるのだというよりは、読み手の語彙を引き出すべくそこにあるのだと言える。読み手は、会話において相手の発話を聞くときのように、そこに自ら表意的な纏まりを構築するのである。

つまり、発話は聞かれるものであるが、知覚と



挿図4 国井誠海「のろし」
『現代の書道 (VII かな 2)』(講談社、1969年) 74-75
頁より引用。

してそれがそのまま与えられるわけではない。発話は、知覚者に理解可能である限りにおいて意味を持つ。だから知覚者は既に自らに備わるものを知覚するという側面がある。もう少し言えば、知覚は知覚者自身を知覚するという側面を持つ。知覚は知覚者が既に持つ認識との関係において知覚される。知覚者は全く知らないことを知覚できない。既に知っていることとの関係において対象を知覚するのである。

このように考えるとき、読み手は「のろし」を、既に知っている表意性において知覚するといえる。文字の連続が与えられるとは、この限り、知覚者自身の語彙が導き出されることである。知覚者は与えられたものを、知っているものとして認識しようとする。そしてその結果、もしそれがどうしても不可能である時、それは「分からないもの」、「知らないもの」だと見なされる。それは、表意文字であれ表音の音節文字であれ、同じことである。

今一度、「正倉院万葉仮名文書」<乙文書>につ

いて考えてみたい。「わがやしなひのかほりには」が与えられたとしよう。「わ」が与えられたとき、それは、何であるかが分からない。「わか」では、「御堂関白記」に見られるような「わ可那」(わかな)の意味で「和可」と記されているのかもしれない。放ち書きにされている限り、次の文字が与えられなければ「和可」の意味は確定しない。「わかや」では、「若やる(和加夜流)」の「若や」かもしれない。そのようにして知覚者は読む。「わかやし」では、それが何であるか分からないから、次を読もうとするであろう。そのようにして、これを読む。

これが、「藤原有年申文」になるとどう変わるのか。「許[礼波]奈世」において、「こ」が与えられる。その時点では、「こ」は何であるかわからない。この時点では、「正倉院万葉仮名文書」において一文字が与えられるのと同様である。しかし今度はそれに続いて、「れは」が同時に与えられる。「礼」と「波」は連綿によって一体化されている。このようにして「これは」が成立する。このとき連綿は、意味の纏まりを、読み手に構築しやすくしているように思われるかもしれない。では、「自家集切」ではどうか。「ひ[とのいへに]」でなくて、もし、「ひとのいへに」がすべて、万葉仮名文書のように放ち書きにされて、与えられたならば、それは一文字づつ読まれ、「ひ」「ひと」「ひとの」「ひとのい」…、として次第次第に把握されていく。「ひとの」において、それは、「氷と宣ふ」なのかもしれない。「ひとの家」が目論まれているのだとすれば、知覚者をそこにたどり着かせるために、随分遠回りをさせることになるのかもしれない。それを阻むべく、「ひ」の次に連綿の纏まりが一度に与えられる。「ひとのいへに」である。「ひとのいへに」が与えられたときには、もはや「氷と宣ふ」が成立する可能性はない。これは、表意性を与えるというよりは、読み手の誤りを避ける効果を持つように思われる。このことは連綿の連続が意味の纏まりを志向するというのではない。もし連綿の連続が意味の纏まりを志向するというのなら、全てを連綿の連続とする方が良いのではないかとも思われるが、全てが連綿の連続であるものは、決して読み易いものとは言えない。

例えば「ひとのいへにをむなのさくらははなみたる」が全て纏められて与えられたならば、それは再び、読み手を混乱させてしまう。それは、「ひとの伊部煮をムナの桜野は波垂る」なのかもしれない。もちろんこれは無意味な文であるが、漢字表記を用いない以上、仮名書き文では、纏まりを与えることが課題であるというよりはむしろ、区切ることが優先されるべきであるように思われる。つまり、

飛[と能以部尔][を无][奈能]さ[久ら能は][奈美多る]

は、「ひとのいへにをむなのさくらははなみたる」として与えられるよりも、「ひとのいへに」「をむなの」「さくらははなみたる」として与えられた方が、明瞭で理解しやすいように思われる。これらのことが意味するのは、連綿体として或る程度の纏まりが構築されて与えられることは、読み手の理解の助けとなるが、それは「或る程度」の長さなのである。「こ」「れ」「は」のそれぞれが放ち書きにされるよりも、「こ」「れは」の方が意味把握が容易いと言えるが、「ひとのいへにをむなのさくらははなみたる」であるよりは、「ひとのいへに」「をむなの」「さくらははなみたる」の方が、意味把握が容易であるのも事実である。後者の場合、むしろ連綿は、切断されることによって、読み手に意味を伝達しようとするのだとも言える。この限り、連綿は、表意性を知覚者から導き出す働きをするのではなく、断裂させることによって効果を持つという側面をも有している。

確かに連綿は、「本阿弥切本古今和歌集」の頃までは長くなりつづけると言える。「正倉院万葉仮名文書」<乙文書>、「藤原有年申文」、「虚空蔵菩薩念誦次第紙背仮名消息」、「自家集切」、「関戸本古今和歌集」、「本阿弥切」と並べてみれば、連綿のないものから、2-3字の連綿、6字程度の連綿、8-10字連綿というように、長くなっていく。しかし、その先、長くなり続けるかといえば、むしろ逆であり、既述のように平安末期から鎌倉初期に活躍した藤原俊成に至っては、長い連綿も見られるが、基本的には、多字連綿を避ける傾向がある。

これが意味しているところは明らかであろう。連綿は、読み手が誤る可能性を除去し、読み手の語彙を導く働きをするが、長くなりすぎるとその効果は薄れてしまう。長い連綿よりもむしろ短い方が、区切りが与えられて良いとも言える。

表意性は、文字の連続によって与えられる側面もあるが、文字の連続の断絶によって与えられる側面もある。表意性を獲得するとは、非表意的なものを避けられるかどうかにかき大きく依存するのである。そしてそのためには、短い方が望ましい。

例えば、「元永本古今和歌集」では、小野小町の歌は次の様に書かれている。

[花の][色は][うつ利に][希里な][いたつらに]我身

[よに][布る][な可め][せし][まに]
(花の色は移りにけりないたづらに、我身世にふるながめせしまに)

「元永本古今和歌集」ではこの箇所はそれほど長い連綿は見当たらない。藤原俊成は同じ歌に「昭和切」では放ち書きを用いている。

花[のいろ]はう[つ利尔介利奈]いたつ[らに]「わ可身」[よるふる][奈可][め世しまに]

俊成の場合、さしあたり「花」が与えられる。その後与えられる纏まり毎に順に書いていけば次の通りになる。「花のいろ」「花のいろは」「花のいろは/う」。このとき、「花のいろは/う」では、「う」は何であるかが分からないので、読み手は次を求める。「花のいろは/うつりにけりな」…「花のいろは/うつりにけりな徒に」。特に、俊成の場合、「花[のいろ]は」の「は」が放ち書きにされた場合、係助詞の「は」である可能性が高く、そこに区切りがあることが示唆されている。その「は」は、それ単独で独立して与えられるべきものだと言える。²⁹⁾

即ち、俊成では、「正倉院万葉仮名文書」<乙文書>では読むことの大きな障害であるように思われた一字一字の放ち書きが、意味の纏まりを明

示するために用いられているのである。このことは、連綿体における意味把握がどのように為されるかということ、強く示唆していると思われる。

4. 終わりに

本稿では、連綿が、単に意味の纏まりを与えるものだという考え方に疑問を呈し、仮名書き文において、連綿はなぜ長くなっていかないのかを考察した。その結果、長いことが必ずしも意味の把握に有利であるとは限らないという結論に至った。

俊成よりも新しいものでは、例えば、能因本『枕草子』に見られるように、連綿は長くても、2-3文字の連続に留まるようになっていく。当初は、恐らく、仮名連綿は、「藤原有年申文」に見られるように、実質部において、或いは、付属部において発したのであろう。「続けて書くこと」が語句の切れ目に影響を与えない箇所が発したのであろう。それがやがて呼応する漢字文の実質部と付属部の間の実用上意味を持たない区切り目を繋ぐものとなった。そしてついには実質部と別の実質部を繋ぐものへと発達させられたと考えられる。平安時代半ば以降、それまでは単に文字と文字を繋ぐ働きでしかなかった連綿線は、「寸松庵色紙」や「香紙切」などでは様々な工夫され、造形美のためにどのように文字と文字を繋ぐかという意識の下で書かれるようになったが、それはあくまで、造形美の問題であり、表意性の問題のためではなかったといえる。やがて、藤原定家らの当時使用された日本語の音に合わせた仮名文字遣いの統一への意識などの高まりと共に、日本語表記の機能的な側面の追究が中心的な課題となるに至って、造形美のための連綿線は問題とならなくなっていった。

「藤原有年申文」以後、連綿は次の二つの点で発達する。(1)一つは、連綿線の質的变化である。「藤原有年申文」における連綿線は、読み手に「見られるべきもの」としてそこに示され書かれたとは言えない。「藤原有年申文」では、単に虚画が実線と

29) 俊成の放ち書きの用法については、以下の拙論を参照されたい。拙論：藤原俊成筆日野切における放ち書きの用法、『叡山学院研究紀要』第29号(比叡山文化研究所)。(近日刊行予定)

してそこに姿を見せたに過ぎない。³⁰⁾これに対して、例えば「香紙切」では、造形美に寄与すべく「見られるべきもの」として、連綿線がそこに書かれている。「見られるもの」として意識されなかった線が、そのようなものとして意識されるようになるという質的な変化がそこにある。(2)又、「藤原有年申文」では複数の実質部が連綿線で結ばれることはなかったが、「香紙切」に見られるような(G)の連綿では、3つの実質部が繋がれる。当初、実質部と付属部を繋ぐものでしかなかった連綿線は、10世紀には2つの実質部を繋ぐものとなり、それはやがて3つの実質部を繋ぐものへと発展するのである。このような連綿のあり方は、藤原俊成においても失われることはなく、「さく [らぞみて]」の「[らぞみて]」の連綿で実質部が複数繋がれているようにして、残り続けるのである。

連綿とは、意味把握にとって何であるかといえ、それは制約であると言える。それは記されざるものが読まれないよう制約するのである。書かれざることを意味把握する可能性を除去するものである。連綿の発達を振り返れば、(A)から(G)へまで発展し、やがて、俊成において「山 [のさ] く [らぞみて]」における「[らぞみて]」のように書かれるようになる。「[らぞみて]」は制約として働くが、意味の纏まりそのものを示すのではない。だから石川九楊が述べるような、

わたし は に しゅう こ さい てす——(a)

わたし は にしゅう こ さい てす——(b)

わたし は にしゅうこさい てす——(c)

わたしは にしゅうこさい てす——(d)

(a)が(d)へ向かうような有り方をするものではない。連綿は意味の制約としてあるが故に、むしろ、繋がっていただければそれだけで意味の纏まりを示すことが出来るという訳ではない。そして又その一方で、多字連綿は非表意的なものに対する制約としては働き難い。例えば20字連綿が与えられたなら、それは、もはや非表意的なものへの制約という連綿の機能的な意味を担うことは出来ず、意味把握の

際、20文字が放ち書きにされるのと同様の困難さがそこに生じるだろうと思われる。表意性の獲得が非表意的なものを避けられるかどうかには依存する限り、連綿は、どこかで断たれねばならない。そのような連綿の断絶が持つ効果を、例えば俊成の「山 [のさ] く [らぞみて]」における「[らぞみて]」はよく表すと考えられる。上記のように仮名連綿のあり方を顧みるならば、「墨を継がなくても、連綿するかしないかで断続が表示できる」という、小松英雄の『日本語書記史原論』における主張は意味を持たず、また本稿で究明した、連綿の制約効果とでも呼ぶべき働きには気付かれていないように思われる。

■ 註に示さなかった主要参考文献資料等を以下に示す。

『廣田社歌合 三巻』, (尊経閣叢刊), (育徳財団) 1933.

『傳藤原俊成書 昭和切』, (興文社) 1935.

『大日本古記録 御堂關白記』(上・中・下), (東京大学資料編纂所) 1952.

『正倉院の書蹟』, (日本経済新聞社) 1964.

『藤原行成 関戸本古今和歌集』, (書芸文化院) 1965.

『現代の書道』(全7巻), (講談社) 1968-69.

『平安京跡発掘調査概報』(京都市埋蔵文化財研究所概報集 1978-II), (京都市埋蔵文化財研究所) 1978.

『古来風躰抄』(冷泉家時雨亭叢書第一期第一巻), (朝日新聞社) 1992.

『平安の書之美—平安書道研究会第600回記念特別展「平安の書之美」図録』, 2000.

『小島切 伝小野道風筆 香紙切 伝小大君筆』(日本名筆選 24), 第2版 (二玄社) 2005.

飯島春敬: 日本書道史要説, 再版 (東京堂出版) 1977.

石川九楊: 中國書史, (京都大学学術出版会) 1996.

石川九楊: 筆蝕の構造, (筑摩書房) 2003.

伊東卓治: 醍醐寺五重塔天井板の落書, 『美術史』24 Vol. VI No.4 (1957年3月), (美術史學會) 1957, 1-18 ページ.

犬飼隆: 文字・表記探究法, 『シリーズ<日本語探究法> 5』, (朝倉書店) 2002.

犬飼隆: 木簡による日本語書記史, (笠間書院) 2005.

犬飼隆: 上代文字言語の研究, (増補版) (笠間書院) 2005.

遠藤和夫: 定家仮名遣の研究 (笠間叢書 343), (笠間書院) 2002.

大野晋: 仮名遣と上代語, (岩波書店) 1982.

沖森卓也: 日本語の誕生—古代の文字と表記, (吉川弘文館) 2003.

沖森卓也・佐藤信: 上代木簡資料集成, (おうふう (桜楓社)) 1994.

奥村悦三: 仮名文書の成立以前, 浜田啓介他編『論集 日本文学・日本語』1「上代」, (角川書店) 1978.

奥村悦三: 仮名文書の成立以前続, 「萬葉」第九十九号 (1978年12月), (萬葉學會), 37-58 ページ.

柿谷雄三・山本和明編: 富岡家旧蔵 能因本枕草子, (和泉書院) 1999.

萱のり子: 元永本の美学, 浅田徹・勝原晴希・鈴木健一・花部英雄・渡部泰明編『和歌が書かれるとき』(和歌をひらく 第二巻), (岩波書店) 2005, 177-198 ページ.

古千 (徐曼訳): 現代派書法の三段階, (アップフロントブックス) 2004.

久曾神昇編: 伊達本 古今和歌集 藤原定家筆, 再版 (笠間書院) 1996.

小松茂美: 古筆, (講談社) 1972.

小松茂美監修: 国宝元永本古今和歌集, (講談社) 1980.

小松茂美: 古筆学大成 (全30巻), (講談社) 1989-1993.

小松英雄: 藤原定家の仮名づかい—「を」「お」の中和を中心として—, 「言語生活」No. 272 (1974年5月), (筑摩書房), 33-42 ページ.

小松英雄: 定家仮名遣の軌跡, 「日本語学」第3巻5月号 (1984年5月), (明治書院), 39-48 ページ.

小松英雄: 仮名文の原理, (笠間書院) 1988.

迫野虔徳: 定家の「仮名もじ遣」, 「語文研究」第37号 (1974年8月), (九州大学国語国文学会), 39-46 ページ.

佐藤喜代治: 日本文学史の研究, (明治書院) 1966.

田中登: 古筆切の国文学的研究, (風間書房) 1997.

田宮文平監修: 書—戦後六十年の軌跡 (日本の美術 IV), (美術年鑑社) 2005.

東京国立博物館・朝日新聞社編: 書の至宝 日本と中国, (朝日新聞社) 2006.

徳光久也: 上代日本文学史, (南雲堂桜楓社) 1964.

名倉隆雄: 藤原俊成筆『廣田社歌合』における藤原定家の表記法との関連性について, 「中央大學國文」第32号, (中央大學國文學會) 1989, 19-28 ページ.

名児耶明: 春敬コレクション, 『平安の書之美—平安書道研究会第600回記念特別展「平安の書之美」図録』, 2000.

西尾光雄: 日本文学史の研究 上古篇, (塙書房) 1967.

西尾光雄: 日本文学史の研究 中古篇, (塙書房) 1969.

春名好重: 藤原俊成, 「墨美」第153号 (1965年11月), (墨美社), 16-62 ページ.

春名好重編著: 古筆大辞典, (淡交社) 1979.

古谷稔: 秋萩帖と草仮名の研究, (二玄社) 1996.

別府節子: 平安時代の仮名書様の変遷について, 「出光美術館研究紀要」第6号 (2000年12月), 33-68 ページ.

三宅相舟: 関戸本古今和歌集の研究, (古城園) 1995.

村上翠亭監修・高城弘一編: 平安かなの美, (二玄社) 2004.

■ 本稿図版作成に際して以下の諸機関のお世話になりました。ここに記してお礼と致します。

株式会社 DNP アーカイブ・コム, 財団法人京都市埋蔵文化財研究所, MIHO MUSEUM, 株式会社アップフロントブックス.

■ 文献資料の参照に当たり以下の諸機関・個人のお世話になりました。ここに記して謝意と致します。

大阪薬科大学図書館, 神戸学院大学図書館, 神戸松蔭女子学院大学図書館, 神戸親和女子大学付属図書館, 甲南大学文学部日本語日本文学研究室, 大谷大学藤田義孝助手.

30) 萱のり子: 書芸術の地平—その歴史と解釈— (大阪大学出版会) 2000, 105-106 ページ, 参照.

医療制度改革と医療サービス市場

— 地域医療の再編のために —

阿部 功

Medical Reform and Medical Service Market —for Restructuring of the Community Medical System—

Isao ABE

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-2-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 27, 2006; Accepted December 15, 2006)

In Japan, medical reform acts were approved in 2006. Their ends are mainly to reduce of national medical expenditure and thus to maintain official medical insurances. However, with this reform, the basic problems of the Japanese medical system may not be solved, including restraint of national medical expenditure. And medical insurances for all people will be on the verge of crisis, and our medical system on the whole might be destructed. In this report, 1) we survey this medical reform and extract its problems, and 2) inquire into a new concept of public, discussing against the present public activities and social welfare policy. Then, 3) we study the problems of the present medical fee system and management system of medical bodies for analyzing factors of medical expenditure increase. In conclusion, for the sake of the coming reform, we propose three points: 1) the standard of medical fee shall be limited to the pure value for medical service cost, without capital cost, 2) main medical inspections need to be outsourced to third parties, such as local medical centers or private companies, in order to save the capital cost and 3) the whole medical system shall be restructured around “family doctor” in the community medical system, and all medical resources should be networked around it.

Key words—medical reform; medical fee system; medical insurances; family doctor; communal; community medical system

はじめに

2006年7月、懸案の医療制度改革関連法が成立した。今回の制度改革は2001年に継ぐ大型の改革で、高齢者医療だけでなく医療関連サービス市場全体に大きな変化をもたらすであろう。この改革に関しては、これまで各種保険制度の存続と新設の高齢者保険の成立可能性と公費負担の許容限度について議論が集中し、医師・病院等医療サービス関連市場を俯瞰した上で、わが国の今後の国

民福祉のキーファクタである医療サービス市場の持続的発展の可能性と将来展望（そしてその中での、患者＝受益者を核とした医療サービスとその経済資源の社会的配分）について語られることは少なかった。もちろんたとえば地域医療連携をはじめとして、今後の医療提供システムに重大な影響を与えかねない方策の検討が行なわれてはいるけれども、それも在宅医療の推進による入院費用・期間の削減を目的としたものであって、地域における新しい医療提供システムの構築と社会的便益機会の向上という視座

は、そこから伺い知ることができない。

本稿は、①今回の医療制度改革を概観し、その課題を抽出整理するとともに、②公的セクターと私的セクターの連携の方向性を模索することを通じて、新たな「公益性」の概念構成を行なう。そして③医療制度改革の要をなす診療報酬制度と医療機関経営の課題を抽出し、④その上で、医療制度崩壊の危機の回避のために、地域医療の再編と高度化の方策を提言する。

1. 医療制度改革の方向性と課題

1-1. 国民皆保険の今日的課題

1961年世界的に見ても稀有な国民皆保険の実現を出発点としたわが国の医療サービスシステムは、戦後の社会再編、経済復興、高度成長、都市化の流れ、つまり社会の成長過程に乗り、公的な病院のみならず民間病院の整備、製薬産業の研究開発力の強化等、医療提供体制の構築と低価格による高度な医療機会の提供が実現した。その結果、高度消費社会の実現による国民の栄養状態の向上とあいまって、世界的に注目される長寿国が実現した。しかし、社会経済構造、人口構造の変化に伴って、この理想的とも思われた皆保険制度はここかしこにほころびが見え始めた。

そのひとつは、90年代以降、日本経済が成熟段階に入り大幅な成長が望めなくなったにもかかわらず、医療技術の高度化、とりわけCTスキャナなど検査技術の革新が診断・治療の精度を格段に向上させる一方で、各保険制度の財政を圧迫する要因ともなった。

その上わが国の疾病構造は、高齢化の進行に伴い悪性新生物（癌）、循環器系疾患等を中心とする生活習慣病へと変化し始めたにもかかわらず、医療提供システムは、病因の究明と患部に対する集中的な治療という依然として感染症対応中心のシステムにとどまり、予防—治療—リハビリの相互連携の中で、

患者の日常を医療を基本としたものに作り変えることができなかった。

そもそも、戦前治安維持法の施行と対をなして始まったわが国の健康保険制度は、現在も痕跡を残しているように、被用者保険と地域保険という存立基盤も組合員の組成もそして保険サービスの内容もまったく異なった各種の医療保険をパッチワークのように組み合わせ、隙間を新たな保険制度の形成によって埋めるという、安上がりの手法によって曲がりなりにも国民皆保険を実現した。その後自己負担割合の変化、老人保健制度の成立等々時代の変化に合わせて何度も変更が加えられてきたけれども、パッチワーク型の皆保険制度の基本枠組みに変化はなかった。¹⁾

それがここにきて各保険制度の赤字基調の顕在化、公的負担の増加等々により皆保険制度そのものの維持が困難になりはじめている。

1-2. 2006年医療制度改革の狙い

現在の医療保険体制を崩壊の危機と捉えた国は、保険財政の健全化、その中でも公費負担の削減を主目的として改革を主導しようとした。それが現役並み所得のある70歳以上の高齢者の負担割合の増加、75歳以上に対する新しい高齢者保険の創設、療養病床に長期入院している高齢者の食費、住居費の受益者負担を柱とする今回の改革である。確かに保険財政はそれによって一時的に改善するであろう。しかし、2001年の介護保険法がそうであったように、今回の改革も結局は赤字の付回しに過ぎず、国民経済のパイ全体にはこれによってまったく変化は生じない。年金と資産の取り崩しで生活を支える以外にない高齢者にとっては医療費支出の増大による可処分所得の硬直化が進行するに過ぎない。

まずGNPおよび国家財政において国民医療費の増大がどのような意味を持つのかがまず整理され

なければならない。今回の改革をめぐる議論では国民医療費があたかも冗費であるかのごとく捉えられ、削減対象になること自体が政策論としては問題の回避であると断じざるを得ない。今回の改革は、財政支出の削減を通じてプライマリーバランスの早期回復を図るとする政策目標に多少は寄与するであろうが、国民経済のバランスシートにおいては費目の付け替えに過ぎない。

わが国の医療サービスの提供体制は、公共財と私的財との混合であることがひとつの特徴をなしている。公共財としての医療とは、国民のすべてが公的保険に加入し、公的価格である診療報酬、薬価基準にもとづいた見かけ上低廉な非競争価格で医療を受けることができる。しかし、消費者である患者は、イギリスのようにGP（ジェネラルプラクティショナー）に強制的に登録されてはならず、アメリカのように勤務先の企業が加入する保険会社が契約する医療機関で診察・治療を受けることを義務付けられてもいない。近年、「かかりつけ医」、「かかりつけ薬局」への登録が推奨されているが、原則的にどの病院、診療所で医療を受けるべきかは、患者の判断に委ねられている（フリーアクセス）。それによって医療機関が市場競争にさらされるわけではない。しかし医療機関の立地選択、検査機器等などの資本費用の多寡に少なからず影響を与えている。

加えて、医療を取り巻く保健、リハビリ、介護は地域保健所、介護保険制度等公的なシステムを核とし、それに支えられた「私的市場」に委ねられている。

医療の公共性は日本に限らずあらゆる国で認められている。しかし、その公共性を維持するために社会がどれほど負担することが可能か、公的負

担の増大が国民経済にどのようなゆがみを生じることとなるのかについて、理論的な整理も政策論的な方向性も提示されていない。今回の医療制度改革についても構造改革、規制緩和の大合唱の中で公的負担の増大に対する心理的不安をおおった挙句、いかなる理由であれ削減こそが真理であるというデマゴギーが流布することとなった。あるいは医療給付の世代間格差をおおることで高齢者の自己責任を求めているに過ぎない。高齢者の有病率が他の世代をはるかに上回り、医療費支出の世代間不均衡が生じるからこそ、市場原理に委ねれば「市場の失敗」を招くからこそ、公的保険制度の存在意義がある。そもそも医療費増大について高齢化主因説に対して強い疑念も寄せられている。²⁾

1-3. 国民医療費と国民負担率

ところで、国民医療費が無制限に増大して行くに任せることでいいのか、という疑念が生じるであろう。いくつかの留保条件はあるけれども、答えは是である。

それは、国民負担率の増大をめぐる議論と同じである。負担率の増大は国家財政を硬直化し、歳出超過になり、消費税などの増税により補填しないかぎり、赤字国債の発行圧力が強まり、その償還に一般財源と新たな国債が発行され、財政の硬直化がさらに進行する。これが現在の財務当局と医療を管理する厚生労働省の基本的な認識である。

国民負担率の上限を理論的に想定することは、議論のための議論でしかない。問題にすべきは、負担率と給付率のバランスである。仮にスウェーデンやデンマークのように国民負担率が60%を超えたところで、国民還元率との差が15%程度で収まるならば、所得の再分配効果により、高水準の福祉を实

2) 二木立：日本の医療費—国際比較の視点から（医学書院）1995，3ページ。

二木は、次のように論点を整理している。

① わが国では、人口の高齢化は医療費増加の重要な要因であるが、主因ではない。

② わが国では人口の高齢化「のみによる」医療費増加率は2000年以降低下する。

③ わが国の高齢化のみによる医療費増加率は、90年代は欧米諸国に比べてかなり高いが、2000年以降その差は急速に縮まる。この点については改めて検証する必要がある。

1) 制度的には「国民皆保険」とはいえ、国民健康保険の未納者は400万世帯にのぼり、1000万人を超える人々が何らかの形で、医療保険給付に制限が加えられている。松山幸弘・河野圭子：医療改革と総合ヘルスケアネットワーク（東洋経済新報社）2005，7ページ。

現することが出来る³⁾。その上、安定した福祉基盤の整備をもとに、グループホームズやコレクティブハウジングのような高齢者の自律的活動、それを支えるボランティア活動の世界的モデルにすらなっている。その結果、これらの国は、市場原理、競争原理至上主義のアメリカ、日本よりも国民一人当たりの医療支出が小額に収まっている。

このような高負担、高福祉はその国の活力を奪うものとなり、早晚行き詰まりを見せるとする議論がサッチャーリズム、レーガノミクス、そして亜流の小泉構造改革論が今日猖獗を極めている。しかし世界経済フォーラム（ダボス会議）の発表によれば、経済力ばかりか財政力、文化力、環境力等を総合した国際競争力ランキングでは北欧諸国が世界第2位の経済大国日本をはるかに上回っている⁴⁾。言葉の真の意味での成熟社会を実現しているのは新保守主義が大手をふるってまかり通っている国々ではないことは言うまでもない。

2. 公・共・私の再構築に向けて

2-1. 「第4のS字カーブ」とグローバル社会

広井良典は、旧通産省のデータをもとに、公共事業すなわち社会資本整備にはこれまでS字カーブをもった三つの段階(第1のS:鉄道,第2のS:上水道,道路,第3のS:下水道,公園,ごみ処理施設)を経験してきたとし、今、医療、福祉、健康に関連する整備、「第4のS字カーブ」が課題であるとして

いる⁵⁾。それは、病者、高齢者という無力化する市民の不安を取り除き、ひいては国民の安寧を実現する最も公共性の高い社会資本整備である。この点からすれば連続的に行なわれてきた医療制度、保険制度の改革は受益者負担の強化、自己責任の強調に終始し、社会的、心身的に無力化しつつある社会的弱者を切り捨てるに等しい。

今問われるべき公共性とは何であろうか？本来公的なものとは、人間の私的な営みの相克と相互調整から、他者化された共同性であり、それが指定されることによって概念的秩序として逆に私的領域を支配し、号令し、調整する。問題は、この他者化され、外部化された共同性にある。国家は幻想の共同体であるにしても、そこで秩序化されたものは、あるいは国家意志として、あるいは法的権源として、まさに異教の教義であるかのごとく、一切の批判を排除して規範的価値として私的領域を物象的に支配する。

しかしグローバル化がこのような私的＝公的領域の関係を大きく変えることとなった。私的領域はその活動のボーダーレス化に伴い、国家意志の支配概念を超え、グローバルスタンダードという広域的でありながらより現実の調整を可能にする個別的、具象的規範に準拠することとなった。それは具体事例に即応した契約の概念化といっても良い。そこではかつて主権の侵害として国家間紛争の原因となったものでさえ、調整可能な随時契約におきかえられる。

3) 2004年度の社会保障給付額は、85兆6469億円で、過去最高を記録した。しかしその対前年伸び率は1.6%と低水準にとどまっていた。また、同年の国民所得(361兆126億円)に占める比率は23.72%である。機能別社会保障分類では、「保健医療」が「高齢」について二番目の総額26兆5466億円、31.0%を占めているが、その伸び率は1.8%である。但し、注目すべきは、全体の50.4%を占める「高齢」のうち、老人保健(医療分)給付費は、対前年比0.4%減少している。注2の二木の仮説を検証する上で、看過しがたいものである。(国立社会保障・人口問題研究所：平成16年度社会保障給付費(概要)2006)また、保険医団体連合会は、社会保障審議会の資料をもとに、主要国の国民負担に対する社会保障給付の割合を次のように算出している。スウェーデン75.6%、ドイツ58.6%、イギリス59.0%、民間の医療保険が主体のアメリカですら53.2%であるのに、皆保険の日本は41.6%である。仮に日本の給付率をドイツ並みに引き上げると、未だ31兆円の支出余裕があるとしている。(保険医団体連合会：グラフで見るこれからの医療、2005)。

4) 世界経済フォーラム：国際競争力ランキング、06-07年、2006。この国際競争力ランキングは、制度的環境、インフラ整備、マクロ経済、保健衛生・初等教育、高等教育・研修、市場の効率性、技術的用意、ビジネスの洗練度、イノベーションの9項目について、125カ国・地域を世界の研究者・経済人1万1000人が7点満点で評価し、総平均を順位付けたものである。因みに今年度のランキングは、1.スイス、2.フィンランド、3.スウェーデン、4.デンマーク、5.シンガポール、6.アメリカ、7.日本、8.ドイツ、9.オランダ、10.イギリスで、北欧諸国が5番以内に3カ国入っている。(WEFホームページより)。

5) 広井良典：医療の経済学(日本経済新聞社)1994、212-215ページ参照。

2-2. 「国家意志」と公共性

もちろん国家意志による反撃は、時に想像力を超えた暴力として現れる。アメリカならびにそれに追従する日本、イギリスをはじめ20世紀の国際社会(国家意志の相互調整としての国際連合)を主導してきた国々は、9.11を従来の国家概念を超える新たな戦争として正しく認識しながら、まさに国家意志の発現の舞台として、「テロリスト・アルカイダの庇護、大量破壊兵器の隠匿」を理由に、(かつて第2次世界大戦において宣戦布告なき戦争を国際法違反として断罪したにもかかわらず)フセインのイラクを無差別破壊した。イラクがブッシュの主張のように「ならずもの国家」であったとしても、まがりなりにも主権国家に対する重大な侵犯である。それは、アメリカによる一極支配の強権的な自慰行為であったために、冷戦後の危うい国家間均衡によって保たれてきた国際秩序を一挙にグローバル社会秩序へと転換し、それを構成する支配的国家群の自殺行為に終わったといえよう。

国家意志の発現行為、国家としての幻想的な共同性の実現にたいする危機は、顕教としての外交に明示的に現れるが、国内的な法秩序、とりわけ人心の収攬策としての出自を払拭しきれない社会保障、福祉政策においては、密教的秘事、言葉変えれば国家意志の内面を倫理する規範の崩壊として現れる。

社会民主主義と同様、タブーに近いニュアンスを持つに至った福祉国家の理念と施策パッケージは、今ではその母国イギリスにおいてもマイナスイメージで捉えられている。いわく、競争性の排除によって生じる非効率性、イノベーションへの内発的インセンティブの欠如、制度信仰による顧客(患者)満足の見直し、国民負担率の増大と公費負担の圧迫による国民経済ならびに財政の硬直化等々。あたかも社会保障、医療福祉の肥大化は国家の繁栄にとって何一つ益はないといわんばかりである。そして、市場化・民営化こそが万能の解であるかのようなデマゴギーが大手を振っている。

2-3. 市場の失敗・政府の失敗とコモンの創造

社会保障、医療福祉という、グローバル化の大波の中で辛うじて共同幻想を制度として具体化できる現代国家の存立基盤、還元すれば「公共性」そのものの概念の再検討と脱構築の志向性を持ち得ない市場化・民営化の議論からは、学ぶべきものはほとんどない。主権ないし統治(sovereignty)、公共性(public)の概念と形式が有効性を失いつつあるのかもしれない。なぜならば、近代社会における公共性への国民合意は利潤動機では実現できない「市場の失敗」に対する代償・補完行為に準拠しており、福祉・医療を「政府の失敗」として市場社会の論理に再度ゆだねることは公共性＝統治権源の放棄に等しい。グローバル化は権力中枢の空洞化にまで至っている。

統治権源が自己崩壊を始めているとすれば、「市場の失敗」を代償・補完する公共性に変わる新たなパラダイムの構築を急がなければならない。その胎動はいささか長すぎるとはいえ、すでに始まっている。

95年、阪神淡路大震災に際して自発的意思の集合として現われ、組織され、法制化にまで至ったボランティア＝NPOが結果として体現した共同性＝相互扶助がそれである。この共同性＝相互扶助は、かつてのムラ社会やそのコピーたる日本的会社主義の「閉じられた共同性」ではなく、したがって、行政用語と墮したコミュニティではなく、開放的でダイナミズムを組織原理とするものであり、コモン(Common)とでも称すべきものである。このコモンはグローバル化の進展によって形骸化するとともに、私的領域に対する支配力を失いつつある公的領域＝統治を私的領域＝生活行動領域に改めて統合するものである。

このコモンこそが、私的領域において生活世界と生産世界の分離と対立を止揚し、生活世界の即自性を軸に生産世界を再編する。また、そうすることを通じて生活世界の多義性を保全したままで、そこに通底する共通価値を相互連関する。言葉を変えれば、決して他者化されない、規範化さ

れない共同性として、生活世界を組織し、方向付ける。すなわちコモンとは、即自性で組織された共同性である。

医療においては、コモンは「病気という生活」を組織し、方向付けることにより、プリンシパル=エージェント関係として権威的に「治療」する現在の医療の仕組みを根底において再編する可能性を持つことになる。

国家の公共性はどうなるのであろうか？そこにはそれが果たすべき役割は残されているのであろうか？国家が社会のあらゆる資源を動員し、その更なる発展を支える役割は、広井が述べているように、事実上成熟を迎えた。今求められるのは、社会のあらゆるセクター、世代から医療資源を動員し統合することにより、保険者として医療の公共性を制度化し運営することである。必要なのは、ガバナビリティではなくコーディネーションである。ここにこそ、国家の「幻想共同性」の最後の残り火のアリバイ証明がある。

3. 医療制度改革の新たな展開のために

3-1. 医療制度改革の3つのシナリオ

二木立は、21世紀の医療・社会保障制度改革のシナリオとして次ぎの三つに整理している。

1. 市場原理の導入と国民皆保険、皆年金制度の解体
2. 現行制度の大枠を維持した上で、公的給付を削減し、自己負担増と民間保険による補填=公私二階建て改革
3. 公的医療・社会保障費用の総枠拡大

第1のシナリオは、小泉内閣のもとで、(保険制度の解体までは言及していないものの)いわゆる「骨太の方針」を打ち出した総合規制改革会議・経済財政諮問会議の立場であり、一旦閣議決定されたにもかかわらず、日本医師会、官僚の強い抵抗に会い、

厚生労働省が主張する第2のシナリオに帰着したとする⁶⁾。

皆保険制度の枠組みを前提として事業構築を行い、地域医療計画により参入規制を制度的に保証された医師会の立場は、当然ながら自己の権益の保全と拡大を意図する第3のシナリオになるにしても、それは、公立病院はもとより、民間病院の潜在的倒産状態が4割に及ぶと噂されている医療機関経営者の私利私欲に発するシナリオであり、医療・福祉の公共性・公益性に対する痛苦な問いかけを経たものでないことは言わずもがなである。

2年に1度の診療報酬の改定の根拠として利用されている中央社会保険医療協議会の「医療経済実態調査(平成17年)」を分析した羽田雅史によれば、公立病院の医業収入と費用の差額は△11.1%であり、自治体の租税による補填を受けても△0.2%である。かつて地域の医療センターとしてもはやされた公立病院は、80年代の民間病院の相次ぐ開設と増床に狙い撃ちされて大半が経営危機に陥り、自治体財政の大きな圧迫要因となっている。しかし、その勤務医の多くが大学の医局からの派遣に依存しているために、人事を核とした経営に対する当事者能力を持ちえないこと、医療の公益性のため、選挙で票を失うことを恐れる地方議員の合理化の追及が及びにくいことから、地方財政のリストラ対象から病院は外されている。また、民間病院の中心を占める医療法人の経営は、収支差額が2.3%となっているが、経営難から事実上銀行や商社の管理下に置かれ、見かけ上の黒字を出しているに過ぎない病院の事例は多い。また、地域医療計画の縛りにより、増床が困難になった病院が赤字病院を吸収しながら経営拡大を図る事例も増えている⁷⁾。

また、新保守主義との熾烈な権益争いと妥協の産物である第2のシナリオは、前例を踏襲し、変化を厭う官僚の習性を見事に現している。皆保険

の維持と財政危機の回避を同時に実現する官僚的手法としては、受益者負担の強化と(介護保険の導入に際して行なわれたように)見かけ上のリスク分散が政策の立案と遂行に伴う当事者責任の回避に最適であった。しかし、社会全体の成熟とグローバル化の進行という皆保険導入時には予測不能な事態に遭遇しているという危機感はこの第2のシナリオからうかがうことは出来ない。市場化・民営化が時代の主潮であるとし、公=制度疲労、私=活力の回復とする第1のシナリオに対して守旧派=「抵抗勢力」として、財政破綻回避のための当面のプログラムを提示しているに過ぎない。

2001年の医療制度改革大綱以来、鳴り物入りで進んできた医療制度改革は、結局、自己負担の増加による公費負担の削減という極めて安直な数字合わせに終わった。

もちろん、①国民健康保険の保険者を基礎自治体から都道府県に移行し、地域における保険財政のアンバランスによる破綻を回避する方向性を模索し、②地域における医療機能の分化と連携を図るため、地域医療計画の見直しを進めるなど、今後のわが国の医療制度、医療政策のあるべき方向の模索は始まっている。さらに、③日本版のDRG/PPS(診断群別包括払い)であるDPC(急性期医療に係わる診断群分類別包括評価)の試験的導入が図られ、伝統的な診療報酬の出来高払いに対する改革が進められている。

①の都道府県を単位とする保険体制の再編は、②の都道府県が主体となる地域医療計画と対になるべきものであるが、後述するように、地域医療計画は病床規制に重きを置くことで地域ごとの医療供給の内容まで踏み込んではいない。また、病院相互、病院・診療所の機能連携に関して97年の第3次医療法改正において地域支援病院の規定が持ち込まれたものの、紹介率80%(後に

70%に緩和)という現実離れした目標設定のため、2001年現在では29病院が登録しているに過ぎない⁸⁾。いずれにしても、保健体制と医療計画を連動させ、地域の医療ニーズに見合った医療提供体制を再編するためには、まず医療保険の一元化を前提にし、その上でイギリスのヘルス・オーソリティやドイツの疾病金庫のように、地域ごとに独立した予算権、医療資源配置計画の立案と執行権をもった体制の整備が必要になる⁹⁾。

また、③の診療報酬の見直しに関しては、後述するように、制度の改変のたびに加算項目を増やして行くのではなく、医療に関わる技術サービス費用と医療機関の経営に関わる費用を明示的に分別する費用体系に再編することが無ければ、たとえ出来高払いを包括払いに改めても医療費削減の効果をさほど期待することは出来ないであろう。

3-2. 診療報酬制度と医療機関の経営

周知のごとく、わが国の医療制度の根幹を構成している診療報酬制度は、国民皆保険の実施に当たって、国・保険者と開業医の利益団体である日本医師会の激しい対立を経て、いわば妥協の産物としてその基準が作られたものである。そして長らく診療報酬改定を定めてきた中央社会保険医療協議会は、今回の制度改革まで医療専門家に有利なメンバー構成になっており、医療機関経営実態調査をもとに経営の安定性を保証しつつ、2年に一度の改定が行なわれてきた。つまり、専門技術者たる医師ならびに関係者の技術サービスの純粹の対価として診療報酬の基準が定められたのではなく、命をつかさどる彼らの特権的地位を保全し、なおかつ診療所・病院経営の安定性を確保するための「報酬」とであるといつてよかった。その上、「トーゴーサン」と揶揄された特別の税控除もさしたる根拠も無くまかり通ってきた。それに薬事法の例外規定を活用した自己処方・

8) 田中滋：わが国の医療提供体制の展開、『講座*医療経済・政策学』第3巻(勁草書房)2006、33-34ページ。

9) 2001年の「医療制度改革大綱」によれば、平成20年度を初年度として国・都道府県は医療費適正化計画(5年計画)を定め、医療費削減を目的として、①生活習慣病有病者・予備軍を25%削減する、②在院日数の削減を進め、全国平均(36日)と最短の長野県(27日)の差を半分に縮めることを政策目標としている。後者については、地域の医療機能の分化と連携、在宅医療の推進、病床転換の支援によって実現するとしているが、それが地域ニーズに即した医療サービスの提供を同時に可能とするものであるか、大いに疑問である。(厚生労働省ホームページ参照)。

6) 二木立：医療改革と病院(勁草書房)2004、5ページ。

7) 羽田雅史：病床種別/規模別、開設主体別にみる病医院経営、医療経営白書(日本医療企画)2005、281-307ページ。

調剤による巨額な薬価差益の収奪がそれに加わる。60年代から70年代にかけて医師が高額所得者に顔を並べたのも当然であったし、医は算術と心得た若者が医学部受験に殺到するのも必然の成り行きであった。

前述のように、パッチワークによって強引に出航したわが国の皆保険を順調に航路に載せるには、民間病院があまり存在していなかった60年代、地域の医院（診療所）を保険医として参加させる必要があった。いわばバーゲイニング・パワーは、当初から医師の手に握られてきたのである。

従って、わが国の診療報酬制度は、開業医に有利なように設定され、彼らの多くが70年代に200床前後の中規模民間病院に成長するにつれ外来診療に重きを置いた報酬体系となり、それに薬価差益が加わってわが世の春を謳歌せんばかりの活況を呈することとなった。

しかし、経済的には全く合理性を欠いた「バルクライン」から、1992年に多少とも市場の実勢価格を反映した「加重平均」に薬価算定方式が切り替わり、大幅な薬価切り下げが断行された。今や、薬価差益に医療機関経営と医師の所得を依存させることはもはやできなくなるばかりか、薬剤の備蓄管理コストが経営の圧迫要因になりはじめた。そして、処方箋の発行に対して診療報酬の加算が行なわれるや否や、90年代以降懸案の医薬分業が怒涛のような勢いで進行し、2010年までには分業率の限界値である75%ラインに達すると見込まれている。¹⁰⁾

当初は、薬価切り下げの代償として診療報酬の引き上げ要求が一部認められてきたものの、医療機関

の経営は、一転して冬の時代に突入した。

それをカバーして有り余る利得をもたらしたものは、一つには医療技術とりわけ検査技術の高度化であり、もう一つは疾病構造の変化である。

前者は、電子工学の医療分野への適用によって医療診断の構造を一変した。それまで、経験と知識と勘というともすれば古典的な医師の専門性に依拠してきた診断と治療が、血液検査、尿検査に始まり、X線写真、CTスキャナ、MRI等、数値データをもとに行なわれることとなった。¹¹⁾それはまさに、EBM（客観的証拠に基づく診療）の基礎となり、データの解釈が医師の専門技術性を表現するものとなった。

いまや、リースであれ、購入であれ、基礎的な検査機械を装備し、数種類の検査を初診時に行なうことが医療の基本スタイルになった。例えば、81年当時9,200余の病院において、X線検査装置は96.4%の病院が保有していたが、CTスキャナは664台、7.0%しか普及していなかった。それが15年後の96年になると、後者は6,929台、全病院9,490のうち66.5%が保有し、一般診療所でも2,109台普及している。高額医療費が日本以上に社会問題化しており、一人当たりの医療費が59万円(2001年)と、わが国の31万円をはるかに上回っているアメリカよりも、このCTスキャナの普及率は高い。「薬漬け」に代わる「検査漬け」医療の横行である。¹²⁾

しかし、このような医療機関の重装備化は、診断の精度を高めつつ検査料収入を確保しうる経営革新の大きな武器となったが、他方では検査機器

の購入もしくはリース費用は、固定費比率の増大をもたらし、次第に経営の圧迫要因と化していった。加えて、PET（陽電子放出断層写真）のような数億円に及ぶ高額機器の登場は、その装備が医療機関の信用度、ブランド力維持のために必要とされるものの、もはや特定の選ばれた機関しか対応できないこととなり、特定機能病院と一般病院との差別化とは違う意味で、医療サービス市場そのものの内部から現われた病院の二層化現象のスタートとなることであろう。

後者の疾病構造の変化については、すでに常識化されていることであるが、高齢化の進行と平行して生活習慣病に対する治療の比重が高まり、1ヵ月を超える長期入院が常態化した。しかもわが国の都市社会化が核家族とそれを収容する2DK～3LDKの「ウサギ小屋」団地開発であったため、在宅医療、在宅介護を可能にする空間も人員も不十分であるにもかかわらず、社会通念としては家族介護が美德とされていたために、社会的に高齢者を介護する施設整備、専門家の育成、供給が追いつかないこととなった。それを代償するものが70年代から急成長、急拡大した民間病院である。いわゆる「社会的入院」¹³⁾である。この高齢者の介護施設代替型の病院の役割は、「薬漬け」「検査漬け」に次いで病院の経営を支えることとなった。

世界的にみても例外的とも見えるわが国の長期入院は、その後の医療制度改革の焦点になり、92年の第2次改正の一般病床と療養病床の区別、今回の第5次改正における医療費適正化計画の策定（都道府県ごとに平均入院日数の短縮のために政策目標等を設定し、5年後に検証）と食費、光熱費の自己負担化、在宅医療を目的とした規制緩和が実施されることとなった。

加えて、これまで薬価切り下げの代償として引

き上げを続けてきた診療報酬も、1998年にはじめて引き下げ対象となり、多少の波動があるもの、診療報酬本体の抑制策が定着したとあって良い。¹⁴⁾

4. 地域医療の再編と高度化に向けて

4-1. 論点の整理

これまでの論点を踏まえて、今後の医療制度改革の基本方向を整理すると次のようになる。

- ① 医療・福祉制度は成熟社会における優先度の高い「公共事業」であり、公費負担の軽減と保険財政の破綻の回避を主眼とした医療費削減策は、新たな「政府の失敗」を招くものである。
- ② 医療費削減の内容は、受益者負担の強化を中心とするもので、国民医療費の総枠に対する削減効果は、受診機会の減少を誘導することによってしか実現できないものである。
- ③ グローバル化の進行による国家の役割の変化は、私的領域の無限の拡大を意味するものではなく、それを共同化し束ねる価値軸の変化となって現われるものである。それは電子メディア・ネットワークによって空間や時間を越えて広がるとともに、日常生活圏の再構成を求めつつある。
- ④ とりわけ、保健・医療・療養等は、市民・生活者の側に立てば、日常の中に包摂されるものである。社会が成長期に在るとき、病気は非日常であり、日常の時空から隔離された公的な制度と機関がつかさどる対象であった。
- ⑤ しかし、QOL（生活の質）が治療においても予後の生活でも重視されていることが象徴的に示すように、また、生活習慣病（Lifestyle Disease）という表現が示唆しているように、日常における病気と治療、病気という日常を生活圏において受け止めて行くことが必要になっている。

10) 二木によれば、医薬分業の展開の発端になったものは、①1973年の日本医師会の医薬分業の推進声明、②それを受けた74年の診療報酬の改定（院外処方箋料の10点から50点への引き上げ、調剤基本料の100点から200点への引き上げ、それに③薬局開設の地域制限に対する最高裁の違憲判決（75年）であるとしている。（二木立：医療改革と病院、225-226ページ）しかし、分業が実際に進むのは90年代になってからであり、ここに示したように薬価算定方式の変化と切り下げという、経済的動機がきめ手となった。

11) 日台英雄によれば、1950年代のストレプトマイシンや各種のワクチンの開発を第一次医療技術革新と呼び、1970年代以降のオートアナライザー、CTスキャナ、MRI、透析装置の開発を第2次医療技術革新とする。前者は感染症の激減をもたらした医療費削減型技術革新であったが、後者は、「多大で集約型の資源を消費する」医療費誘発型革新であるとしている。（日台英雄：第2次医療技術革新としての透析医療、瀬岡吉彦・宮本守編『医療サービス市場化の論点』（東洋経済新報社）2001、143ページ。

12) 厚生統計協会：国民衛生の動向、1983年並びに2000年版。二木によれば、91年のわが国のCTスキャンの設置台数は、8963台で、人口が2倍を超えるアメリカの6,500台を上回っている（二木立：日本の医療費、42ページ参照）。

13) 厚生労働省によれば、「社会的入院」とは、継続する入院が180日を越えるものを言う。

14) 診療報酬の決定のメカニズムとその推移については、高木安雄：わが国の診療報酬政策の展開と今日的課題、『講座＊医療経済・政策学』第2巻（勤草書房）2005、96ページに詳しい。彼によれば、1960年を100とした2004年の診療報酬の伸びは、初診料で1522（診療所）、1417（病院）、再診料でそれぞれ2500、2200。手術部門では、僧帽弁切開術は1314であるが、緑内障手術、大動脈瘤切除術はそれぞれ5880、8000と高い伸びを示している。また、入院部門は総平均2325の伸びである。

- ⑥ ところが、わが国の成長期の社会の象徴である汎都市化現象は、日常共同生活圏＝地域社会を崩壊させるとともに、2DK, 3LDK 型の住宅、家具什器産業を成長繁栄させる一方で、わが国の家族システムを核家族化させ、多世代共生型のライフスタイルの喪失を招いた。今この核家族が、年を経て老人夫婦世帯、老人独居世帯に推移した。
- ⑦この老人たちが医療費増大・国家財政破綻の元凶として指弾され始めている。今様姥捨て山、棄民政策であるといわざるを得ない。
- ⑧しかし、医療制度改革の流れの中に今後の医療のあり方を方向付ける新たな芽も育ち始めている。それは、医療機関の経営に大きな影響を与えることとなる診療報酬制度における DPC であり、2次医療圏で進められつつある医療連携である。

4-2. 地域医療の再編のために（三つの提言）

急性期医療に対する DPC は、現実には包括払いと出来高払いの組み合わせであり、医療費の削減効果が直ちに現われるものとはなっていない。しかし、その試行過程で蓄積される医療データは、EBM の基礎をなすと同時にクリティカルパスの作成と開示をより合理的に可能にする根拠を与えるものである。それは、一方では、個々の治療の費用対効果を検証することにより、DPC のもとでの治療の高度化と費用削減の道を開くことになるであろう。また他方では、今日ではプリンシパル＝エイジェント関係をより強める結果に終わっている「インフォームド・コンセント」を客観性をもって実行する可能性を多分に持っている。

しかしながら、DPC による支払は、実施された医療サービスに対する標準的な対価ではあるが、そこには直接間接の医療スタッフの人件費はもとより、病院施設、検査装置等、医療機関の経営に係わるすべての費用が内包されている。しかも、公定価格である診療報酬は、公的な病院であれ民間病院であれ、1000 床を越える病院であれ 20～30 床の小規模病院であれ、特定機能病院のように重装備の病院であるか否かを問わず、個々の症例に対して等

しい金額が支払われる。DPC の導入に伴い標準的なクリティカルパスが設定されるようになれば、医療スタッフの時間費用も医療検査装置・医療材料の使用回数、消費量も測定可能となるはずである。

診療報酬の基準額を、クリティカルパスに基づく文字通り医療サービスの時間費用に限定する方向を模索すべきである。施設、装置等資本費用の償却に要する費用は、医療の「公益性」「公共性」の大原則に立ち返り、症例の実績と施設規模に応じて標準的な整備水準を定め、実績をもとに設定される当該年度の経営計画に対して補助金として給付する。それが第 1 の提言である。一般病床、療養病床について、それぞれ必要な医療スタッフが定められている。施設や装置について基準となる整備水準を定めることは不可能ではない。何よりも「検査漬け医療」を回避し、PET をはじめとする高額装置の整備競争がもたらす医療機関の経営危機と医療費の膨張を防ぐことが出来る。

また、すでに血液検査や尿検査は外部委託が一般化しており、診察と診断の間に行なわれる各種の検査は、原則的に外部化して、医療機関とりわけ 1 次医療圏の診療所の資本費用の軽減を図ることが必要である。その検査は、共同利用機関である地域支援病院が担ってもいいし、地域の医師会がメーカーの協力を得て設立する非営利団体(NPO ないし中間法人)、あるいは民間事業者で行なっても良いであろう。それが第 2 の提言である。その目的は、高度な知識に裏付けられた専門医療技術サービスと機械的・電子的データの処理技術を分離し、その費用体系を整理することで、診療報酬の内実をよりアカウンタビリティのあるものにするのである。

第 3 の提言は、本稿で再三強調してきた「コモン」の再編に係わることであり、入院加療を重視してきたこれまでの医療体系を在宅医療を軸に再編することである。在宅医療に関しては、地域支援病院を核とした病院連携、病診連携、地域連携クリティカルパス等、各地域で様々な取り組みが試行されている。しかし現状では所期の目的を十

分果たしているとはいいがたい。それは、医療を 2 次医療圏で完結することを前提にしているためであろう。しかし、在宅医療を推進する母体は地域の診療所であることは言うまでもない。「かかりつけ医」の位置づけが強化され、往診に対する診療報酬も高く設定されているとはいえ、医療計画の内実は当初から 2 次医療圏の病床規制であって、その範囲での機能連携にすぎず、市民の現実の生活行動と日常的な受診行動が行なわれている圏域からすればあまりに広すぎる。

イギリスの GP に相当する役割を担う地域の「かかりつけ医」を軸に、「病気という生活」に対処する医療ネットワークを 1 次医療圏で完結することが必要である。そのためには言葉の真の意味での「ジェネラル・プラクティショナー」を新たな資格として設定、育成し、その資格が医師ばかりか患者にとっても機能的にも経済的にメリットあるものとする。地域の各診療所は、専門医として「かかりつけ医」の初期診断を受けて治療に当たり、「日帰り手術」も行なう。(現在、一部診療所には学会認定専門医の看板を掲示しているが、その内容は市民に開示されているとはいいがたい。) また、急性期の入院患者は、20 床未満の診療所の病床を共同利用することも出来るし、地域医師会が共同利用施設を設置することも可能である。在宅医療といっても 2DK, 3LDK スタイルの居住空間で、独居ないし老人夫婦世帯でそれを進めることが不可能なことが多い。幼稚園・保育所、小学校の空き教室等、地域の公的施設の利用を図り、地域社会、地域生活から隔離することなく、急性期、リハビリ期、療養期を自宅とその近隣で連続して過ごす地域システムをそれぞれの地域の実情に応じて編成することである。その範囲は中学校区程度で、核となる「かかりつけ医」は地域住民のあ

らゆる医療に関するゲートキーパーになることにより、地域の健康管理・医療・介護のワンストップサービス¹⁵⁾を担うのである。

15) 新聞報道によれば、厚生労働省は、患者の糖尿病治療中断を回避するために、「かかりつけ医」の指示の下で地域に配置された「医療カウンセラー」が患者の食事・運動を指導管理する事業を試験的に導入することを決定したという。これが 1 次医療圏の再編強化に発展することを願うものである。(読売新聞夕刊、2006 年 11 月 25 日号)。開局薬剤師にも、地域医療、在宅医療への参加が求められ、「在宅患者訪問薬剤管理指導料」として 500 点が診療報酬として算定されているが、その推進に欠かせない調剤業務である中心静脈栄養法輸液、抗悪性腫瘍剤の調整には、40 点の加算しか認められていない。そのためクリーンルーム、クリーンベンチを備える薬局はいまだ例外的で、1 次医療圏で地域医療を完結することは現状では不可能に近い。

性と人権 — 性的暴力を許さないために

松島哲久

Sexuality and Human Rights

—On the Impermissibility of Sexual Violence—

Akihisa MATSUSHIMA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 27, 2006; Accepted December 12, 2006)

In this paper I argued the problem of sexuality and human rights in relation to the question how to prevent the invasion of human rights. Such an invasion is caused from various discriminatory views. In particular I focussed on the issue of sexual violence that has been becoming more and more conspicuous on campus. I tried to make clear its psychological and social mechanism in order to prevent such a sexual offense on campus. I think that these sexual crimes are perpetrated due to the low level of human rights consciousness and the vulgar view of human being. Sexual violence is brought about when the distorted ideologies of sexuality and personhood link together with a strong emotion and impulse. From this point of view I proposed the necessity of the humanity education of person, that of sensibility, will and reason, and that this education should be based upon the concept of the absoluteness and dignity of person. Then I tried to make clear that the modern patriarchy family system constitute the ideology of male chauvinism and distorted genital-centered sexuality. In consequence we need a new viewpoint of sexuality and a new social system that make it possible to restore the proper idea of sexuality.

Key words—dignity of person; sexual violence; human rights; humanity education

はじめに

世界に多くの差別が存在し続けている。そこでは人権は踏みにじられ、人は何のために生きそして死んで行くのか、その意味をさえ問われえない。差別とはそのように人間が人間として生きていくそのこと自身の意味を奪うものなのだ。そして差別は必然的に暴力を引き起こす。暴力とは人間からその人間性を奪う行為だからである。人間の尊厳の意識のないところ、どこでも暴力は跋扈する。

差別の形態は多様である。全世界的差別として racism(人種差別), sexism(性差別), マイノリティ差別, 障害者差別などが挙げられるが、わが国固有には部落差別, 在日韓国・朝鮮人差別, ア

イヌ差別等がある。またこれら以外に、宗教上の差別、性的指向性への差別など数え上げればきりが無い。それほど差別はいたるところで行われている。何故なのであろうか。差別の根源はどこにあるのか。私の見るもの、そのすべてが差別現象であるならば、その出所は他でもない私自身であると言わなければならない。私の心が差別を映し出しているということとどまらず、その心が差別を生み出しているのである。差別を生み出す心があって、その心が差別を映し出しているのである。

では、差別を生み出す心とは何なのか。私たちは差別を生きている。では、私たちは差別を好むのであろうか。人より上に立ちたいという欲求、これは差別の心なのであろうか。然りとすべきであろう。

人より上に立てば、必然的に人を下に見る視線が確保される。社会的差別はこのような視線のもとで生じ、強化され、次世代へと引き継がれていくのだと言ってよいであろう。しかし、差別はこの上下の関係だけではない。正常／異常、健康／病氣、中心／周辺、精神／身体、文化／自然、主体／対象、理性／感情、男／女、優／劣、強／弱、多／少など様々な二項対立的関係性のもとでも差別は引き起こされてくる。そのような関係性に基づいて構築された私たちのまなざしに映し出される現象こそが、それを見る私たちの心の内に差別の意識を生み出していくのである。問われなければならないのは、私たちはどのようなまなざしのもとに世界を見ているのかということなのである。世界を見る見方は、そのまなざしを可能にしている私たちの身体の姿勢に関わる。まさに身体に関わるということによって、差別が単に心の問題、主観性の問題だけではなく、同時に、その身体の置かれている社会的位置・階級・状況の問題でもあるということが隠蔽されることなく明示されるのである。

本論稿では、このような差別の視点から生み出される様々な人権の侵害をどのようにして防ぐことができるかを問う一環として、性と人権の問題を取り上げ、とりわけ、大学キャンパスにおいて顕在化してきている性暴力の問題に議論を絞ることにした。それが学生にとって最も深刻な差別と暴力の誘惑のひとつであり、絶対に嵌まってはならない陥穽であろうからである。しかし、性差別がセクハラを生み出し暴力を生み出す、そのメカニズムを解明することなしに性に関する犯罪を防ぐことは不可能である。そうした観点から、わが国において性犯罪は、法的制裁の問題としてどのように扱われてきたのかを概観することから始めて、最終的には、性暴力に含まれる差別的諸相を明らかにすることを通して、性暴力を誘発するその根拠は何かということを知りたいと思う。

1. わが国における性的犯罪に対する法的制裁に見られる姿勢

性の問題は、性差の問題と性現象の問題の両方

を含んでいる。女性差別の問題は古来より続いている根の深い問題である。この克服は容易ではないであろうということは、その歴史の古さからも推測されることである。古いということは、同時に、根源的でもあるということである。女性差別は人間差別そのものであり、それがどこから来たのかを歴史的視野から問うことは難しい。人類の記憶以前に起源を発する問題であるかもしれない。『聖書』の「創世記」はイブに対する差別の記述から始まっている。したがってその差別の根源を、できるならばその歴史的展望において明らかにすることによって、その克服を可能にすることが望まれる。しかし本論稿では、性と性差に対する現在の私たちの差別的態度の分析から始めて、とりわけ現代のフェミニズムの思想によって提起された諸論点を視野に入れながら、いかにして性暴力を防ぐことができるのかに絞って論じていくことにする。その最初の出発点となるのは、現在の法の問題である。法は性において差別的ではないのかという点から始めたい。まず取り上げるのは、2004年度に改正された「集団強姦罪」についてである。

1-1-1. 強姦という行為の重さは法的観点から正当に判断されてきたか

強姦罪等、性に関する犯罪に対してわが国の法は強盗事件等に比較してその刑罰が軽かったことが指摘されてきた。実際、「強盗罪」が刑法第236条で「5年以上の有期徒刑」となっているのに対して、2004年の改正以前には「強姦罪」は刑法第177条で「2年以上の有期徒刑」となっていた。また、04年の改正（05年施行）においても「3年以上の有期徒刑」と変更されただけである。明らかに、執行猶予の条件が「3年以下の懲役」であるところから、強盗罪に比しわが国の刑法は強姦罪を軽い罪と扱っていることは否定できない。早稲田大学生らをメンバーとした「スーパーフリー」による女子大生集団暴行事件を受けて、改正刑法に新たに盛り込まれた「集団強姦罪」では「4年以上の有期徒刑」、「集団強姦致死傷罪」では「無期または6年以上の懲役」となり、執行

猶予が原則認められなくなった点では、重く受け止められるようになったと言うことはできる。しかし、それをあえて「集団」に限定している点で、刑法は強盗罪と強姦罪を質的に違うものと判断していると考えざるをえない。すなわち、私的所有物の「強取」の行為に対する制裁の方が、女性への強制的な精神的・身体的な性的侵害の制裁よりも重いという判断である。この価値観がどこから出てきているのか、つまり、性の犯罪行為を軽く見るその見方そのものを成立させている根拠が問われなければならない。それが性に対する日本社会固有の差別的観点に根差していることもあり、人類に汎通的なものもあろう。

性差別を乗り越えようとする国際的取り組みとしては、1979年に国連によって採択された「女子の差別の撤廃に関する条約」、第48回国連総会「女性に対する暴力に関する宣言（1993年）」等が代表的なものとして挙げられる。そこにおいて再認識させられるのは、性の差別は、その多様性ととも、世界的に根深く存続し続けているということである。私たちはここに男性中心主義の多様な現れを見てとることができる。女性の人権が思想の根源において認められていない世界の現実がここにある。キリスト教、イスラム教、ユダヤ教において、仏教・神道において性が差別されてきている現実を国連はようやく直視し、その乗り越えの努力を国際社会に呼びかけるにいたっているのである。私たちはこのような角度から、すなわち、人類がようやく自己の差別的あり方を類として自覚し、その乗り越えを自らの課題に据えたという方向性のもとに、性差別の問題の考察を試みることにしたい。

1-1-2. 性に関するアメリカ合衆国の法的歴史

性に関する行為の制裁（サンクション）は、大きくは姦通罪、同性愛等逸脱した性愛に対する刑罰、強姦罪に分けられるであろう。これら3つの性行為を、ピューリタンの植民地時代のアメリカ

合衆国では、重罪と見なして死刑としていた。しかし独立革命後の合衆国憲法修正第8条によって「残酷で異常な刑罰」の禁止が定められて以来、19世紀の半ばまでに北部ではほとんどの州で、死刑は殺人、反逆罪に限定されるようになった¹⁾。しかし南部でレイプが死刑とされなくなるには、1972年に連邦最高裁がレイプ犯への死刑の適用を違憲とするまで待たなければならなかった。また姦通罪はいくつかの州で残存しており、アメリカ以外に姦通罪が存続しているのは、世界で韓国とイスラム諸国のみである。同性愛については、1986年でさえ連邦最高裁は同性愛を犯罪とする「ソドミー法」を合憲としていて、連邦最高裁が同性愛者の権利を擁護する裁定を行ったのは1996年のことであり、ソドミー法はいまだ違憲とされていなくて、州によっては存続しているのがアメリカの現実である。

このように、とりわけピューリタンの視点からの性への厳格な対応がアメリカ合衆国の特徴のひとつをなしているが、当然それへの反発も大きい。「性の直視」ということがその特徴であると鈴木透氏は、『性と暴力のアメリカ』で指摘されている。それ故に、国家統合の理念形成の必要性から、性への厳しい対応が生まれたとされる。国家統合のためには、性行為に対する考え方をあいまいにしてはおけないということである。それがキリスト教教義と重ね合わさって、性への厳格主義が徹底された歴史が形成されたと言ってよいであろう。しかし、レイプ犯を死刑としてきた歴史は、決して女性の人権を重んじた結果ではない。白人女性を犯す黒人男性への憎悪による報復、いわゆる黒人へのリンチによる処刑の延長であったと言われる²⁾。女性を白人男性の所有物のように扱う姿勢は、他の諸国と変わらない。アメリカでは女性差別が人種差別と結合し、それがまた性愛への差別と結び付いている。アメリカでの性の厳格主義は、この3重の差別の結果として考えられるのである。

私たちは、このようなわが国とは大きく違うアメリカ合衆国の性道徳、性への法を対照軸として視野

1) 鈴木透：性と暴力のアメリカ（中央公論社）2006.

2) 同上.

に入れながら、性および性差の意識がどのように犯罪に結び付き、それへの制裁がどのように考えられるかを問いたい。

1-2-1. 強姦という行為の意味と制裁

私たちはまず次のように問いたい、何故強姦行為は許されないのか。それは「無力化された女性に対する性的侮辱行為」だからであると一応は答えることができるであろう。

強姦罪がわが国で女性のみに対するものとしている点で、セクシュアリティに対する差別、異性愛中心主義が脱却できてはいないとしても、少なくとも女性の人格に対する侮辱、侵害であるという認識に立って制裁が考えられていると行うことができるであろう。したがって、人格の尊厳をどのように守るかという視点に立たなければ、この行為への制裁の根拠は出て来ない。しかも同時にそれは単なる暴行ではなく、性的な暴行であるということである。それは性が持つ人格性との根源的関係の認識を抜きにしては考えられない。したがって、強姦という性的暴行行為は、男性／女性、異性愛／同性愛の差異との連関で性の暴力の意味を捉えることを要求している。そしてそれは、性がどのような意味をその人間性において持っているのかという問いに密接に関連している。

私たちが性を、私たちの人間性においてどうでもよいものと見なしているとすれば、それだけ性的暴力は許されるものとなっていく。また男性にとってのみ性が意味があるものとすれば、男性による女性への性的暴力は制裁の対象となくなってしまうことになる。そのような歴史は、わが国でも、古代ギリシャでも、また他の諸国でも見られることである。したがって、性において問われるのは、人格における人間性への自覚ということに他ならない。私たちが強姦という行為を卑劣であると感じるのはそこから来ている。逆に、そう感じない人はどうかと言えば、直截に、そのような人は人間性の感覚を完全に喪失してしまっているということである。

1-2-2. 「合コン」という名の誘惑

仕組まれた集団レイプの場を準備するものとし

て、「合コン」が大学生たちの間で利用されていることが大きな問題となっている。先に言及した早稲田大学事件を機に、集団強姦罪が新設されたが、それが抑止効果を発揮することなく、京都大学の学生で元アメリカンフットボール部員らによる強姦事件が起こった。この連鎖を止めることが、セクハラへの対応とともに、大学教育において急務となってきている。

合コンという集まりは、出会いの場を準備するものとして、それ自体では決して非難されるものではないであろう。しかし、それがセックスの相手捜しのみ的手段となってしまったとき、問題が生じることになる。早稲田大学事件後、同種事件の巧妙化とマニュアル化が確実に進んできている。コンパにおいて一気飲みを行い、誘う側の一人が泥酔し嘔吐する振りをすること、その後マンション、ホテルでの休憩へと女性を誘う一連のマニュアルがインターネットによる情報交換で公然と行われているのが現実である。ここに見られるのはIT時代の典型的な犯罪であり、犯罪への誘惑であり、さらにはヴァーチャルの現実の肥大化による犯罪意識の希薄化である。法的にはわが国でも国連の宣言を受けつつ、女性に対するあらゆる暴力の撤廃に向けて法整備がなされ、罰則も強化されてきている。そのなかで私たちは今一度、暴力を惹起させるその心的構成について言及すべきではなからうか。現実感覚が希薄化してきている現在にあって、性と暴力の現実を自覚する作業は不可欠である。

2. 性暴力を誘発するものは何か

私はこの問いに対して、それは人権意識の低さ、それが基因する人間観の低俗性から来ると言いたいのである。人権の意識はわが国において高いとは言えない。大学生においてもまた、多くの大学でセクハラ、性的暴行が後を絶たないように、「断固人権を守り抜く」という姿勢が見られるかという、そうは言えない。何故それほどまでに、大学生においてさえ、人権の意識は低落してしまっているのだろうか。その理由を以下の順序に

従って論じていきたい。しかし、前以て一言で言うことを許されるならば、それは、人間性に対する哲学・倫理学の教育がわが国においてなされて来なかったからであると言いたい。少なくとも公的教育で体系的にそのような教育はなされては来なかった。したがって、人権教育の充実化がいくら目指されていたとしても、その理解は学生の意識の表層に留まっていて、深い自覚とはなっていない。すなわち、人格への根源的理解に基づいて個人の尊重、人間の諸権利への理解がなされているのではないということである。したがって、必然的に人権の意識は低下し、その人間観は卑俗、低劣なものとならざるをえないと私は考えている。

2-1-1. 暴力を誘発するもの：強い情動と歪んだ観念体系

まず性暴力の問題において、性の欲求が暴力へと転化するのとはなぜであろうか。一般に暴力は、怒り、欲望、嫉妬などの人間の激しい情動が自己抑制不可能状態に陥ったとき、暴発すると考えられる。このような情動を自己抑制する能力が、人間の意志であり理性である。人間の崇高さを理念として掲げうるのは人間理性であり、それを自己の自由において選択するのは人間の意志だからである。したがって、このような自己抑制の能力としての意志と理性能力が普段から自己訓練されなるとき、暴力は容易に誘発する。もし自己抑制能力としての人間の意志と理性とが、暴力を許したり肯定したり奨励したりする社会環境で育成されるとすれば、そのような理性はその発展を阻害され、崇高なる理念を自らのものとして掲げることができなくて、その結果、本来自由のうちで働くべき意志は、その目指すべき目標を見失って、暴力への誘惑に無防備となり果てる。この場合の暴力は、単に葛藤状態における激しい暴力というよりは、熱を失った暴力、冷徹な暴力として現象することになる。したがって性暴力は単なる性的欲望の爆発だけではない。同時に理性の問題で

あって、性に対する、あるいは性愛に対する歪んだ観念体系が問題なのである。では、そのような暴力を誘発させないためにはどのようなことが必要なのであろうか。

2-1-2. 暴力を抑制する意志と理性能力はどのように育成可能か

人間の自由意志も理性も含めて、人間の諸能力全体はそれが向かって行く目標なしには、したがってそれを明示する人間教育なしには発展しえない。理性を自己抑制能力のひとつとして考えた場合、理性が感情を理解し、感情の方は意志を媒介にして理性に従う、そのようなことを可能にする教育が要請されるのである。感情は他者との豊かな出会いを通して共感能力を発達させ、その共感能力は理性能力へと発展する。他者への共感能力が高いということは、本来、同時に理性能力が高いということ、また感性能力が豊かであるということと一致してはじめて言うことなのである。いわゆる「頭の良さ」がこのような理性能力の高さを示すこととして語られることが少ない社会は、それだけ歪んだ社会であると考えてよい。たとえば、医療の世界における「頭の良さ」はそうであってはならないであろう。頭=インテリジェンスは感性と共感の能力に支えられているのでなければならない。医療の根底に暴力を誘発する教育があってはならないのである。

では、人間教育において暴力抑制の構造とシステムをどこに求めればよいのであろうか。ここで私はスローガンの次に3つを挙げておきたい。その第1は「弱者」を知りうる理性教育であり、次に「弱者」に出会える共感教育、最後に「弱者」をケアする感性教育である。ここで何故「弱者」なのか問われようであろう。

他者を知らない私は、他者の弱さも私の弱さも知らない。自我は他者を通して自己の弱さを知るのである。理性もただ自己の概念の同一性に閉じこもっている限り、傲慢であり、自己以外のものを本当は何も知りえないのである。理性認識は、

3) E. Levinas: *Autrement qu'être ou au-delà de l'essence* (Martinus Nijhoff) 1978. E. レヴィナス (合田正人訳): 存在の彼方へ (講談社) 1999.

その場合、自己同一性の認識に終始する。したがって理性が、E. レヴィナスの言うように、「他者を迎え入れる」ことができるのであり、本当の意味で弱者を知ることができるのである。他者である弱者と出会い、ケアしうる豊かな共感と感性の能力を育てる教育の根底には、人間性への深い愛情と理解とがなければならないであろう。

次に問われるのは性愛の問題である。肉欲の衝動が暴力へと転化しない根拠が問われなければならないからである。それは欲望における人間的な意味と愛の問題に関わる。

2-1-3. 歪曲した欲情と愛の心情の高貴さ：タブーへの挑戦

レヴィ＝ストロースを代表とする文化人類学の成果は、タブーを人間と動物を分かちつものとして捉えた点である。インセスト・タブー（近親相姦の禁止）とカニバリズムのタブーがそれである。なぜ人間はそれらをタブーとしてきたか。それによって人間が自己を自然から切離し、自らの社会を構成し人間としての文化を可能としたということである。性犯罪はこれへの重大な挑戦なのだということをよく考えてみなければならない。性犯罪が破廉恥罪と言われて、社会はこれを許せないものとして忌避しようとする理由もここにある。タブーの侵犯は人間を再び動物の世界へと貶めることになるという直観がその根底に働いている。

性犯罪が直接人間のタブーを破るものではない。しかしタブーの根底にインセストという性的関係が介在しているということが問題の本質を構成している。性における犯罪、暴力は人間を人間として成立させた性に関する原規定への侵犯であり、それを覆すものだけである。この原規定が実際には何であるのかは、歴史的には不明であると言わなければならないかもしれない。あるいはそれは、歴史以前の、人間の歴史を創始した規定であって、永遠の謎であるのかもしれない。しかし、性のタブー

が、ピューリタンのアメリカ史ほどではないとしても、世界的に宗教上の一大問題であり続けて来たことを考え合わせれば、性的タブーの人間社会において持つ意味は限りなく大きいと言ってよいと思われる。したがって人間的性愛が動物的欲情と区別して語られなければならない。つまり、インセスト・タブーによって成立した性の秩序において人間の性愛が成立し、性的犯罪はそれへの逸脱であると同時に、その根底はタブーに通底しているということなのである。そこに人間性を解体させる暴力の根拠が見いだせるのである。（カニバリズムが人間社会の維持を不可能にし、人間性を解体するという点、臓器移植の技術がこのタブーに抵触していないのかという問いは別に論じたので、ここでは言及しない）

では人間の崇高さ、尊厳の観念はどこから生まれ、それがどのように愛と結び付きうるのであろうか。これは愛の心情の高貴さの問題である。人間の性的交流が精神的愛に支えられたものでなければならないことは、多くの宗教・道徳においても語られてきたことである。そしてその精神的愛が人間的欲求、欲望と別のものではないことは、メルロー＝ポンティが『知覚の現象学』で明らかにしたところである。人間的身体性において精神的なもの欲望は一体となってひとつの意味を形成していくのである。性的欲望が人間的なものとして、精神的愛と一体となって他者との交流がなされることを通して、愛という心情は人間の崇高さを体現し、それによって人間の尊厳の観念が現実の世界において自らを実現すると言いうるのではなかろうか。

もし事情がそうであるとすれば、わが国における性と人権に関する教育はどうであったか。愛の心情と他ならぬ人間そのものの尊厳という観念が乖離してきたところに、わが国における人権教育の不徹底さの原因があったのではないか。それ故に人権教育は建前としてしか受け止められなかつ

たのではないか。試験に出されれば答えるが、それを自らの道徳原則にはしていない、そういう事態を教師も学生も相互の暗黙の馴れ合いのもとに放置して来たのではなかったか。ということは、人権教育は、その志しに反して、人権教育はどうでもよいということと同時に教え続けて来たということになるのだ。これは、まったく逆のことを同時に要求しているという点で、ダブル・バインドの事態であり、このような真摯さと責任感の欠如した建前の人権教育によって、人権の意識は絶えず解体させられ続けて来たと言っても決して過言ではない。このような長期にわたる強迫観念的、ダブル・バインド的な人権教育による人権意識の組織的解体の歴史への根底的な反省のもとに、人間教育、倫理教育が再構築されない限り、人間性への根源的冒瀆である性暴力がなくなることは決してないであろうし、おそらく事態は時の進行とともにいっそう深刻化していると考えざるをえない。ダブル・バインド状況を放置しているということは、建前として言っていることはどうでもよいこと、人権はどうでもよいと教え続けているのと同じことであり、その最高の教育方法だからである。そういう意味で、「建前の教育はやめよう、本音で語ろう」ということがスローガンにもなりうるのだ。もっともそれ自身がダブル・バインド的に言われるのであれば、という条件付きではあるが。

以上においてわが国においてなぜ性に関する人権教育がこれ程までに困難なのかというその事情が少しは明確になったのではなかろうか。それは性愛という心情を人権意識という高度の人間性への理念へと結び付けて体現していくという努力の困難さである。それが様々な性に関する行為と直接・間接的に結び付くことから、その責任の回避がなされて来たということに他ならない。

しかし、セクシュアリティが問題となるとすれば、何故男が女性を性的に襲うことがことさらに問題視されるのかが問われなければならない。そこで問題とされているのは、男中心の社会におけ

る男のセクシュアリティ、欲動の歪性である。それは男性中心主義と異性愛中心主義の結合としての性的倒錯の問題である。それは同時に、哲学的には、そのような性的意識が倒錯であるという認識の欠如の問題でもある。

2-2-1. 性への差別：gender/sex 差別と sexuality 差別

社会構築主義の議論は、先天的だと思われてきた多くの観念を、社会に起源を発するものだと再認識させてくれた。とりわけフェミニズムの思想家、研究者たちによって明らかにされてきたのが、自然と思われるほど当然視されてきた様々な性的諸観念に関わる対立と差異もまた、社会において構築されてきたということである。男性／女性の性差も生物学的差異というよりも、むしろ社会的・文化的区別 (gender, ジェンダー：社会的・文化的性差の意識) によるということが、一定の学的根拠を持って明確に主張される。ここには遺伝型か表現型か、それとも両者を相補的と考えるか、あるいは両者の確率的対応関係を見るかといった議論は依然として残されているが、しかし、それまで議論の余地さえないという言葉の宇宙に思考の可能性を切り開いたことによって、性差のアイデンティティに基づくセクシュアリティも、それに応じて多様化されるものだという理解が急速に進むことになった功績は限りなく大きい。その上に立って「性同一性障害」と言われている事象は病とされるべきなのか、そうではないのか、あるいはそのような事象を自ら障害として受け止めて悩んでいる人への理解はどのようにして可能かなどが、性への差別観を脱却して問われるようになってきているのである。

では何故、私たちは長い期間にわたって男性中心的に性愛を考え、異性愛を正常と見なし、同性愛を病的ないし異常と見なしてきたのか。アメリカ精神医学協会が同性愛を精神病のリストから外したのは、ようやく 1974 年になってからにすぎない。医学もまた社会の思想、価値観と独立ではありえないことの典型的な証左のひとつとなりうる事象であ

4) C. Lévi-Strauss: *Race et Histoire* (Unesco) 1952. レヴィ＝ストロース (荒川幾男訳)：人種と歴史 (みすず書房) 1970.

5) 松島哲久：医療の中の野蛮、太田富雄編著『現代医療の光と影』(見洋書房) 1996.

6) M. Merleau-Ponty: *Phénoménologie de la Perception* (Gallimard) 1945. メルロー＝ポンティ (中島盛夫訳)：知覚の現象学 (法政大学出版局) 1982.

7) 上野千鶴子編：構築主義とは何か (勁草書房) 2001.

る。この解明に力があつたのが先に言及した社会構築主義の理論であつた。

2-2-2. 近代家父長制血縁家族社会と性愛の歪曲化

男性中心主義的社会形成の歴史は古いとしても、近代西欧において資本主義が勃興し、労働が男女によって役割分担されるようになり、近代社会が近代血縁家族を主要単位として構成されてきたことが、現在の性差別を語る上で最も重要な点であろう⁸⁾。男と女が協同労働をしなくなり、男は外で賃金労働をおこない、女は家庭内労働と育児という労働の分割は、性の役割への観念を大きく変えることになった。この労働の分割はあらゆる二分法的対立に通底する。冒頭でも言及したが、繰り返して言えば、男/女、主観/対象、精神/身体、理性/感情、人間/動物、文化/自然、正常/異常、健康/病氣など、あらゆるところにこの二項的対立の思考が行き渡る。そしてその根底に資本家/労働者という階級対立を想定したのがマルクス主義であつた。このような差異と対立の体系において近代市民社会が構造的に構成されているとして、そこでの性の問題はどのように問われるべきなのであろうか。

労働の分割の問題点は、家族が他へと閉じられて構成されることである。それはなるほど、内においては私的空間である。しかし、外に対しては家父長としての男が代表する。その男が社会において生産労働を受け持つ。その意味では、女と子どもは社会から締め出される、というより家父長としての男で代理表象されるのである。その意味で家族は男によって閉じられる、男によってその内部に居住する女と子どもは社会から隠されて、私的空間が成立しているのである。この閉じた空間において何がなされてきたのか。フロイトが精神分析によって解明したのはまさにこの事態である。すなわち、ウイーンの上流家族の精神の病理である。

フロイトが明らかにしたのは、家父長的権威をもった父親に対して、母親をめぐる愛憎の葛藤において男の子が無意識に抱く去勢への恐怖の物語、エ

ディプス・コンプレックスの物語に象徴されるような、近代家父長制血縁家族における性愛の歪曲化の問題である。すなわち、性愛が心身の全体性において捉えられるのではなくて、性器中心の、性愛とも言えない性愛へと矮小化されてしまうことである。ここから様々な精神的病理の現象が説明されるほど、フロイトは人間精神に与える性の欲動の持つ力を重視した。

性愛が性器中心に局限され、身体化されるということは、その性的欲動の向かう先が、精神ではなくて身体だということである。この精神なき身体への性愛を最もよく象徴するものが、まさにポルノグラフィである。性愛がこのような性の商品化としてのポルノグラフィと結びつくことによって、性犯罪が加速される。性暴力とは、本来のセクシュアリティが相互人格的交流を目指すものであつたのに対して、セクシュアリティの相手の商品化・対象化・物象化を前提として、その支配、所有を目指してなされる行為である。あるいは逆に、そのような行為一般を性暴力と呼ぶ方が正確だと思われる。

しかし、そのようなセクシュアリティは、性器中心に歪曲化されているという点で、また自己のその全体性において捉えられていないという点で、自己からも疎外された性愛である。性愛の自己疎外化は、人間性の貧困化を帰結する。それは人間性・人格性の解体、いわゆる人間の動物化、人間の尊厳の毀損の行為であつて、それはただ単に他者の人格の毀損に終わらず、その結果は自己へと跳ね返ってくる。すなわち必然的に自己の解体をもたらす行為なのである。それは他方で女性の置かれている立場から見れば、性のはげ口、物として弄ばれること、自己の人格の毀損、個人の尊厳を奪い取られる屈辱の行為である。性暴力が人が人として関係する根底の信頼関係を毀損するという意味で決して許されない、人間性に対する重大犯罪行為であることがここで再確認される。すなわち人間のタブーを犯すことなのである。

2-2-3. 新たな性への展望にむけて：生殖革命・性革命のもたらせたもの

避妊薬ピルと人工授精によって性と生殖の完全分離が完成する。そのことが現実に可能となつて、産む権利/産まない権利はリプロダクティブ・ライツとして女性自身が持つ権利として承認されるようになってきたのである。これによって近代血縁家族制度を支えてきた結婚観・恋愛観のイデオロギーがその根底から揺らぎを見せてきている。monogamy/polygamy, heterosexuality/homosexuality, 法律婚/事実婚, 嫡出子/非嫡出子, 能動的性/受動的性(すなわち「ベッドの中の平等」、女性の性的主体性の自己主張)等の二分法において前者を上位価値とする価値観の体系は差別的と認識されるようになってきているのである。そこに見られるのは性≠生殖≠結婚という新たな論理であり、生殖革命、性の革命と呼ばれる。これらの意識の変革は、従来の性に関わる差異と対立によって成立していた一定の性の体系を破壊したということを意味する。そのことは同時に、性に関する無秩序状態を脱して、新たな差異の体系が要請されているということである。それが、従来の性的秩序を構成していた社会システムに代わって、新たな社会システム形成の論理の構築を可能にするのであつて、新たな性への展望がそこから開かれてくるのである。

おわりに

本論致では性暴力の問題を中心に人権の問題を問うてきたが、人間に対するあらゆる差別が一つに結び付いて社会に暴力がもたらされるのだということが、私たち自身のこととしてもっと認識されるべきであろうと思われる。薬害の歴史、水俣病の歴史を振り返るまでもなく、絶えず弱者を産み出すことによって成り立ってきた社会をいかに変革しうるかが問われているのである。

世界的な差別の他に、わが国固有の差別があることは冒頭で指摘した。これらの差別を乗り越えようとするれば、それはどのような歴史的、社会的偏見の下にそれら差別が形成されてきたのかを認

識し、その不条理性・反人間性を理解するのなければ不可能である。その知識、理性の教育がなければ偏見と差別は超えられないし、それどころか、差別を拡大再生産し続けることになる。経済が豊かになればなつたで、それに対応した差別が生み出されてくる。社会の内に制度化されて無意識となつた差別のイデオロギーは、それ故、意識へともたらされなければ乗り越えられない。また差別する者は、そのままでは差別される者の痛みが分からない。差別される者の痛みの分かる教育は絶えざる人権教育をおいてほかにない。したがって、人権啓発の教育は単に学校の中での教育にとどまっているべきではない。地域、社会、国家、国際社会において取り組まれるべき課題である。

最後に、わが国において何故差別が無反省的に絶えず生み出され続けてきたのかを問いたいと思う。その一端に、ヒューマニズム教育の欠如として人格概念の決定的な欠落があるのではないか。そこから相互に人格を認め合うことができるだけの自己が確立されていないことによって、反動形成としての差別の心情が絶えず生み出されてきているのではないかということである。人は絶対的人格として尊厳を持っていることが教育されてこなかったとすれば、人間性への無知からくる人間への侮蔑観が心情において形成されるのは必然ではないか。自己および他者を代理不可能な個人として尊重することができないことは、心理学的には、かけがえのない人間として本来の意味で尊重された経験が欠如していることから、相手をかけがえのない人格として愛することができなくなっているということである。非人間的扱いを受けたことからくる心的外傷(トラウマ)による人格の反動形成、また主体性の欠如としての自己の確立の欠如などが差別を構成するものとして考えられる。このような点を考慮すれば、わが国の教育において何が最重要課題として提起されるかは自明であろう。人格の絶対性の上に立った教育である。

(本論文は大阪薬科大学の全学生を対象として2006年6月26日、29日、30日、7月5日にわたって行われた大阪薬科大学人権委員会主催『第1回人権レクチャー』の講義をもとにして纏め上げたものである。)

8) 松島哲久：現代医療と家族、大阪薬科大学教養論叢「ばいであ」Vol. 26 (2002)。

— Translation —

「…現実の生活ほど素晴らしく狂気にみちたものはないということ」¹⁾

— E.T.A. ホフマンにおける日常性の狂気について —

ロタール ピクリーク 著

中村 恵 翻訳

„...daß nichts wunderlicher und toller sei, als das wirkliche Leben“

Vom Wahnsinn des Alltags bei E.T.A.Hoffmann

von Lothar Pikulik

Translated by: Megumi NAKAMURA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 24, 2006; Accepted December 18, 2006)

Der oben zitierte Satz stammt aus dem Nachtstück *Der Sandmann* und könnte als Kernaussage in den meisten Erzählungen E. T. A. Hoffmanns vorkommen. Er impliziert, daß der Begriff von Wirklichkeit attackiert und in Frage gestellt wird, was für die literarischen Stücke der romantischen Dichter, vor allem Hoffmanns charakteristisch ist.

Was den Alltag ausmacht, wie man ihn erträgt und bewertet, ist historisch und kulturell unterschiedlich. Die Wiederkehr der Kriege, Feuer, Pest und Tod ist der Alltag im Barock. Aber zur aufklärerischen Zeit zieht sich der Schrecken aus dem Alltagsleben mehr und mehr zurück. Die Aufklärung läßt als existent nur das empirisch Wahrnehmbare und rational Erklärbare gelten, was in der literarischen Sphäre eine Schwäche, nämlich die Langweile zur Folge hat. Um das zu kompensieren, tritt die Widerkehr der aufklärerischen Geister- und Gespensteraustreibung auf den Plan und all diese Strömungen deuten schon auf die Romantik voraus.

Der dogmatische Geltungsanspruch der Alltagsrealität wird zur romantischen Zeit angezweifelt und man muß nur dem Gemeinen einen hohen Sinn, dem Gewöhnlichen ein geheimnißvolles Ansehen und dem Bekannten die Würde des Unbekannten geben, um den gesuchten Ursprungssinn wiederzufinden. Das nennt Novalis Romantisierung der Welt und niemand anders als E. T. A. Hoffmann setzt dies Programm so direkt und konkret in die Tat um.

Bei Hoffmann ist der Alltag der Ort, wo sich das Nichtalltägliche ereignet. Etwas, was aus dem Rahmen des Gewöhnlichen, also Normalen fällt, tritt unvermutet ins Leben. Und darüber weit hinaus steht in seinen Werken das Normale der Normalität als solche in Frage.

Und was von Hoffmanns Alltagsdarstellung gelernt werden soll, ist, ob wir uns in einer falschen Sicherheit wiegen oder nicht.

Stichwörter—E. T. A. Hoffmann, Alltag, Wahnsinn, Romantik, Aufklärung

講演の表題として引用した E.T.A. ホフマンの上記の文は、夜景作品『砂男』(I, 344)²⁾のなかの一文であるが、このロマン主義作家の大部分の物語において核をなす命題とすることができよう。寓意画のモットーと同じく、上記に引用した文も、叙述というものが意味するところの本質を述べ伝えている。現実生活にはきわめて活発な想像力でさえ考えつかないような種々雑多な意外性が常に潜んでいることを、この命題が言わんとしていることは明白である。この命題は原則的かつ綱領的なことを意味しているが、詩を創りだすという行いは、空想によってのみでなく、模倣によってもまたなされるべきであることを、おのずと示唆している。ホフマンは模倣の伝統的な原理におよそ従うような詩人でないことは確かである。作家というものは、実際の生活を、「あまりよく磨かれていないぼんやりと曇った鏡に薄暗く映ったものとしてしか捉えることはできない」(上記の引用箇所と同じ)と白状していることから、それは特に窺われる。しかしながらホフマンの想像芸術は、それがまさに事実からインスピレーションを受けるという点において、決定的な現実志向性を有している。肉眼で外の世界を見ることから出発し、それを今度は心眼で隠れた平面へと移し変える、まさにそのことにホフマン芸術の神髄はある。詩をつくるという行いは、その王国をけって空中楼阁のように、現実から遠く離れたところに築きあげるのではなく、天国へと通ずる梯子は現世のこの地上にこそ掛けられるべきであるということを、ホフマンのゼラピオン詩学は宣言している。ホフマンの作品のうち、きわめてよい出来栄えの物語の一つである『スキュデリー嬢』は、ゼラピオン同人たちの会話のなかで、そのことに照らしあわせて真にゼラピオンのであると命名されている。その理由は、「史実に基づいて書かれていながら、現実世界を超えた上方に登りつめようとする志

向がつよく、ファンタジーの世界に突入したから」(III, 709)である。このことを裏返して解釈すると、空想世界のかみにまで上昇してゆくものだけがゼラピオンの、すなわち詩的なのではなく、歴史の平面に立脚しているものもまたゼラピオンのであると言えよう。この解釈はなるほど補完的なものだが、それ抜きではホフマンの意図しているところを理解することはできない。ホフマンの物語はたしかにファンタジーの世界で繰り広げられている様相を呈しているが、それは決してでっちあげられたものではなく、見出されたものであることは、はっきり言っておいてよからう。ホフマンは、奇人クレスペル市参事会員(ついでながらモデルとなる人物は歴史上実際にいたのだが)の突飛な行いの数々を作品のなかで描写している。それは、例えば、クレスペルが尋常でないやり方で家を建てさせる場面とか、おどけた表情で気紛れな悪さをしてまわりの人たちを騙したりする場面だったりするわけだが、こういった叙述の締めくくりとして述べられているのは、「クレスペルの態度・振舞いのように奇異でおかしなものは創作によって作りだせるものではない」(III, 33)ということである。

ホフマンが言うところの素晴らしいもの、常軌を逸したものの、人々が訝しく思うようなものを現実の生活で見つけ出すことができるのは、おおよそそこに存在していることを期待しないからである。現実的という語の前提をなしているのは、日常に見聞きするもの、大概の場合そうであるということであり、上述の諸現象はそれとは著しい対比をなしている。こちらはまたこちらで自分自身を定義付けているが、それはどこからどう見ても実際的である日常の世界と明瞭な対照をなしている。そうでなければ標題で引用した命題は意味をなさない。したがってその命題が暗に含んでい

るのは、規則と例外の間の、規範と逸脱の間の、目立たないものと特異なものとの間の、緊張関係である。奇異なもの、おかしなものは、ついでに言う、ホフマンの作品世界では、記号ないしはシンボルの地位を有している。というのは、それ自身、たしかに実生活に根ざし住みついたものではあるが、そこを超えたところで、まったく説明不可能なものを一括りにした呼称としての素晴らしいもの、したがって姿としては存在していないものを指し示しているからである。³⁾他方、気違いじみているという表現は、ホフマンの作品において、馬鹿げていること、著しく常軌を逸していることと同意義であり、病理学的にみて、奇異なもの、おかしなものとはペアをなしている。

そして、わたしたちの出発点である最初の引用文から、さらに三番目の含意が読み取れる。実際の生活ほど奇異で、常軌を逸したものがないというのであれば、ここで基礎に置かれている現実性という概念は、ちょうど今示したように日常性のリアリティ以外の何もかも意味していないが、まさにその概念が攻撃に曝され、疑問視される、ということになる。この概念そのものは非日常的なものを排除するか、無視する量であると公言している。それに反してロマン主義、殊にホフマンのロマン主義は、ある種の視線で日常性を眺め、その結果、対立物との融和、そして本来意味されてきたものとの矛盾、を招来している。

どうしてそのような事態になるのかという説明は、現実認識があまりにも狭められ、謂わばドグマ化されてしまったという事実から求められよう。その結果、ロマン主義以前の時代にはもう、それに対抗する趨勢が生みだされつつあった。おしなべて日常というものはあらゆる時代にみいだされる経験であり、それは同じことの繰り返しに基づいている。しかしながら、日常性の本質をなしているもの、どのようにそれに耐えうるのか、そし

てどうそれを評価するのかということは、歴史的に見て、また当然のことながら文化的にも、実に様々である。バロック時代の詩人、アンドレアス・グリューフィウスは次のように嘆いている。「わたしたちはいまやまったく、そうだと、こうなった以上は今までもまして、ことごとく潰され、滅ぼされてしまうのだ!」⁴⁾そして悪いものの代表として、災い、戦争、火事、ペスト、そして死を、彼は挙げている。これが17世紀における一般の日常であった。しかしながらグリューフィウスのように信心深いキリスト教徒は、よりよい彼岸の世界で生きることに、慰めと希望を見出していた。

次の時代には、文明の進歩と啓蒙主義の流れのなかで、あたかも生きていながら地上での救済を求めるかのごとく、ぎょっと驚くような恐怖、すなわち驚愕が、日常のなかからしだいに身を引いていく。そしてそのことを人々は身をもって体験した。それは特に思想・感情から姿を消していった。経験によって認識できるもの、また理性によって説明できるもの、それだけを真に存在するものとして認めることによって、啓蒙主義が幽霊の存在を信じる気持ちを打ち砕こうとしたのであれば、それは不安のない生活にきわめて重要な貢献をなしたと言えよう。魔法を抜き取り、(マックス・ヴェーバーの言うところの)理性によって組み立てられた新しい世界像・人間像を宣べ伝える人たちは、さらにそのうえ、おしなべてすべての極端なもの、普通とは違って奇妙なもの、不規則なもの、それらに有罪の判決を下す傾向が幅を利かし大手を振って歩けるよう、特に取り計らった。彼らが特典を与えたのは、中庸、規範、規則である。彼らは日常またはありきたりという概念に狭められた現実界の弁護者となった。

それによって日常はもはや単なる経験にとどまらず、イデオロギー、ただひとつの真実を識別する試金石となる。ヴィーラントは、『熱狂にたいする自然の勝利、あるいはドン・シルヴィオ・フォン・ロ

2) E.T.A. ホフマンの作品からの引用は、E.T.A. Hoffmann: *Werke in nichtnumerierten Einzelbänden*. Nach dem Text der Erstdrucke und Handschriften unter Hinzuziehung der Ausgabe von Carl Georg Maassen und Georg Ellinger hrg. von Walter Müller-Seidel und Friedrich Schnapp mit Illustrationen von Theodor Hosemann, München 1960-65. 引用されているのは以下に掲げる巻からである: 『幻想作品集と夜景作品集』[I], 『悪魔の霊液・牡猫ムルの人生観』[II], 『ゼラピオン同人集』[III], 『晩年の作品』[IV]. (以下(巻・頁)のみ表記する: 訳者注)

3) ホフマン自身が作品『廃屋』(I, 40)のなかで述べている解説を参照のこと。またそれに加えて、L. Pikulik: Das Wunderliche bei E.T.A. Hoffmann. Zum romantischen Ungenügen an der Normalität, in: *Euphorion* 69 (1975), SS. 294-319 も参考のため御覧いただきたい。

4) ソ ネット Threnen des Vaterlandes, in: *Deutsche Lyrik 1600-1700*. Nach den Erstdrucken in zeitlicher Folge・Hrg. von Christian Wagenknecht, München 2001 (= *Deutsche Lyrik von den Anfängen bis zur Gegenwart in 10 Bänden*・Hrg. von Walter Killy. Bd. 4), S. 144 のなかにてでる言葉。

ザルヴァの冒険』と題する長編小説のなかで、標題に記された主人公が、奇跡を信じる志操から、分別によって一定の枠組みを与えられる物の考え方へと回心してゆくさまを描き、妖精たちの所謂存在をまやかしてそのヴェールを剥がしているが、そのとき基となっているのは、

[...]わたしたちの考えが及ぶ限りでの自然のまっとうな働き、あるいは大部分の人間が日々経験していること、それらのものとおよそ似ても似つかないすべてのものは、まさにその理由によって、何ものにもまして強烈に、ある意味必然的に、虚構であると推定される理由をもたざるをえない、という原則である。別の言葉で言うならば、妖精たちのすることには、それに伴う諸々のことも含めて、即刻死刑を宣告するが、人類のありふれた感情によっては正当であると認められている原則、ということになる。⁵⁾

経験による自然認識は、ヴィーラントにとって、大多数の人々の日常経験と同質のものであることは見て取ることができる。もし彼が同じことの繰り返しを自然のまっとうな成りゆきのなかにも見いだすのなら、自然もまた彼にとって日常生活になる、ということを経験することは許されるであろう。あらゆる自然のなりわいの規則的繰り返しを認識するよう、18世紀という世紀は推し進めてきたが、そのことは、とりたてて口に出して言わなくても、上述のことに認証を与えている。明白にそのことを正当化しているのは、ゼンズス・コムニス (sensus communis)、すなわち人間の普遍的感情である。

ここに資料を挙げて明示された現実概念、および事実概念は、ヴィーラントの『ドン・シルヴィオ』自体がそうであるように、一時代前の空想でめかしかんだ冒険小説や恋愛小説、あるいはバロック文芸のマニエリスムや装飾過多に背を向け、徹頭徹尾日常性、すなわち飾り気がなくありのままであることの枠内にとどまろうとするひとつのリアリズムを、文学史に登場させるに至る。そのようなわけで、

フリードリッヒ・ニコライは、背負うべき荷があまりにも重い「小説」というジャンル名を意識的に避け、物語作品という名称をかぶせた『マギスター・ゼバルドゥス・ノートアンカー』の緒言のなかで以下のように記している。

わたしたちの物語のなかでは、すべての出来事は、広い世間でいつもそうであるように、思いがけず突然現れ、素晴らしくもなんともない。登場する人たちは、身分が高いとか、志操によって傑出しているとか、並はずれた幸運によって普通の人と違っているとか、ということとはまったくない。彼らは月並みで[平均的であるという意味において]、質素で慎ましく、真っ直ぐな心をもっている。小説の主人公たちのように、高尚な想像力が溢れんばかりに満ちているとか、口先だけのきれいごとを並べ立てたりはしない。彼らに降りかかる様々なことは、世間でふつう起こることと同じく、日常的なものである。このことによってわたしたちの物語が少し退屈になるとするならば、わたしたちは以下の事実のみで慰めることができる。すなわち、ドイツの学者たちの深遠な著作のほとんどは、お互いに折り合いのついている諸事実を、きわめて整然と語るにほぼ等しいことを宿命的になしている、という事実である。⁶⁾

この意見表明は、もともと綱領ないしマニフェストとして書かれているが、ただし終わりのところで、いささか小声ではあるが、ひとつのことを告白している。どの作家も自分の作品を最初に読む。すなわち作家であると同時に最初の読者でもある。だからこそニコライは、日常を描くリアリズムには、ひとつの弱点、すなわち退屈というひとつの弱点があることを充分承知している。そして物語文学は、啓蒙し、かつ教えるという役目以外に、楽しませるという役目も担っているので、日常のリアリズムがその作品の推測上の効果を、無味乾燥で面白くない学術論文の効果と同様のところに格づけするとしても、そのことは

かすかな慰めにしかなりえない。

ニコライの小説は、出版(1773-1776)直後、確かに大成功を取めた。おそらくそれは、小説のなかではすべてのことが予告されたのとは違って、かつ月並みなやり方では起こらなかった、という理由によるのであろう。しかしながらまもなく対抗する動きが出現し、それと競い合うことになる。それは、魔法のヴェールを剥がされ、理性だけで出来上がった陳腐でありきたりの世界に対する不快感から生まれてきた。日常の現実のもつ重みがすぐさま疑われたのではなく、それはとにかく耐えればよいものとなった。そして退屈さの埋め合わせとして待ってましたとばかりに登場してくるのは、もちろん美学上の演出を伴ってであるが、啓蒙主義が追放した妖精や幽霊たちである。文学作品のなかに驚愕や戦慄が再び姿を現す。現実世界から悪霊を追放したことが、かえって、怪奇小説のなかにそれらと呼び戻すことになる。そして日常が文字通り昼間の経験であるとするのなら、もう片方のものを求める気持ちから、今度は、夜の体験の刺激へと向かってゆく。例えばオシアンの詩がそうであるように。

こういったことはことごとくロマン主義の前兆である。しかしながら、当のその時代には、それは、より深い、というか、むしろ実存的な次元に現れてくる。日常の現実をドグマのように通用させようとする要求は、ここにおいて、疑念をもたれ、疑わしいものとなる。そして視線は恋焦がれるように時間的・空間的遠方に向けられる。それは、かすかに感じ取られている、人生の新しい、しかし根源的な意味の出現を期待して見張るためである。とにかく、ロマン主義文学の主人公たちが、すでに初期ロマン派の長編小説のなかで、遠方への旅を、半ば意識的に、あるいはまったく無意識のうちに、故郷への旅として行っていることは、見て取ることができよう。というのは、その際ははじめから前提となっているのは、遠方と近くのひそかな同一性であるからである。恋焦がれ、熱望していた人生の意味が遠くにあると彼らが思

うのは、行間から、あるいは文章そのものからそう読み取れるが、身近なところでは、片方の側面が抜け落ちた日常性によって、視線が遮られているからである。しかしながらその遮断を無理やりこじ開ける解決策はひとつある。「月並みなものに高尚な意味を、ありきたりのものに神秘的な様相を、周知のものに未知なるものの品格を」与えさえすれば、捜し求めている根源的な意味はふたたび見つかる、そうノヴァーリスはもっとも有名な断片のなかで述べている。⁷⁾

ロマン派の詩人たちはみな、ノヴァーリスがロマン主義化と名づけたこのプログラムを、それぞれのやり方で詩情豊かに実践した。しかしその際、E.T.A.ホフマンほど、じかに、そして具体的にありきたりのものに眼をつけた詩人は、他にいなかった。ホフマンにとって、日常は、非日常的なことが起こる場所である。たいていは、ひとつの日常ならざる出来事が発端となり、ますます謎めいてくる、そして深く迫りくる異化が、つぎからつぎに顕れる。日常の枠から抜け落ちたものがまったく思いがけず生活のなかに入り込むというホフマンの変わることをない手法は、「突然やってきたものを劇にする方法(ドラマトルギー)」とどこか似ている。そして事実このことは、流れ星が別の惑星からよく知っている馴染みの世界に、あまりにもよく知っているからかえって嘘っぽい世界に落ちてくるように、いつも起こる。それはある人物の形を取ることもあれば、物事、出来事という形を取ることもある、あるいは、ただただ奇妙な要求という形でやって来ることもある。ホフマンの最初の大作『黄金の壺』からしてすでにこの手法で、すなわち、通俗的なうわべから、神話の衣を纏った神秘の深みへと敷居を越えて進んでいく歩みを内に含んだ手法で、作られている。新時代の童話と名づけられたこの物語が追求している目的は、いま目の前にあるものに、そして一見したところ魔法のヴェールが剥がされた現実に、奇妙なと言うにとどまらず、ほんとうに奇跡のように素晴らしいもの(超自然的であるという意味において)を、印鑑を押すように刻印する、そのこと以外な

5) Christoph Martin Wieland: *Werke*, Bd. 1 · Hrg. von Fritz Martini und Werner Seiffert, München 1964, S. 345.

6) Friedrich Nicolai: *Leben und Meinungen des Herrn Magisters Sebaldus Nothanker*, Berlin 1960, S. 14.

7) Novalis: *Schriften*, Bd. 2 · Hrg. von Paul Kluckhohn und Richard Samuel, Stuttgart³ 1977ff, S. 545.

ものでもない⁸⁾。とりわけ主人公、大学生アンゼルス
の運命について言うならば、お伽噺のように美しく、
また恐ろしいことがらが、腰を抜かしそうになる
ほど次から次へと、アンゼルスに明らかになっ
ていくが、その際、ドレースデンという慣れ親しん
だ土地が、その住民もろとも、しだいしだいに、馴
染みのない様相、それどころか不気味なと言っ
ていいような様相を帯びてくるさまを、ホフマンは描
いている。彼が、自分とその世界に満足している平
凡人たち、そういう人たちをホフマンはフィリス
ター (Philister) と名づけたが、その人たちのひとり
に数えられるなら、前代未聞の未曾有を体験する資
格はもちろんなかった。陳腐な社会通念に照らし合
わせると、もって生まれた不運のため、彼は役立た
ずの無能な人ということになる。そして、人生への
不満が深く根付いていることが災いして、現今の環
境のなかで居場所を見いだせずにいる。彼は「苛ま
れるような不快感」(I, 197) を覚えるが、それは
退屈などという言葉で表わせるものでない。退屈は
日常生活につねに付随してきたが、アンゼルムの
場合、日々体験する現実がすべてでなく、別の世界
がまだあるにちがいない、そして幸福への渴望はそ
こで初めて満たされるという、予感にも似た気持ち
である。

新しい経験を求める気持ちがそんなふう
に心の中で整えられていくにしたがって、アンゼルスに
ひとつの人生行路が開かれる。それはまずもって
ひとつの失敗から始まる。仕事のあとの楽しみご
とへ急いでゆく道すがら、彼は林檎とケーキの入
った籠にぶつかり、損害を弁償するため素寒貧にな
る。そして籠の持ち主である醜い老婆から、「水晶
のなかに落ちるであろう」(I, 179)、という奇妙な
予言を貰い、道をさらに進んでゆく。楽しみにし
ていた娯楽はもう終わってしまった。寂しく歩ん
でゆきながら、彼は沈んだ気持ちで自分の不運を
嘆く。するとそのとき、まるで先ほどの予言が効力
をあらわし始めたかのように、頭のうえのニワトコ
の木の枝のあいだで水晶の響く音を聴くような気が
した。その響きはどうか三匹のすばらしく美しい

小蛇たちが身体をうねらせるたびに聞こえてくる
ようだ。このことが水晶の中に落ちると予言され
ていることとは到底思えない。反対に学生は不可
思議の世界にまず巻き込まれる。その世界は、あ
りきたりの普通を装った外面のうしろに隠されて
いるが、彼に対し好意的である。彼はリントホル
ストという名の文書官と知り合いになり、書記と
して雇われ、十分な報酬と将来の見込みを約束さ
れ、見返りに几帳面に勤務するよう求められる。
けれども市民がキャリアを始める契機でしかない
このことは、さなぎが殻を脱ぎ捨て幼虫になるよ
うに、実はより高次の存在、すなわち詩人として
存在するよう招聘されているのだと分かる。アン
ゼルスが書かなければならないのはありきたりの
原稿でなく、神秘的な文章である。雇い主であ
る上司、そして仕事場には魔法の裏面があること
が明らかになる。市民階級の役人リントホルスト
は本当はザラマンダー、すなわち火蛇の王であり、
道路のなかにある彼の家には妖精たちが住む庭が
あり、三匹の小蛇たちは彼の娘たちで、そのうち
のひとり、ゼルペンティーナとかいう女性とアン
ゼルスは結婚することになっている。しかしこ
の目的を妨害しようと立ちはだかる障害が三つあ
り、お互い共闘体制を組んでいる。ひとつは年取っ
た魔女の姿で現われる。その女性は物語の初めの
林檎の入った籠を持った女性と同一視できる。二
つ目は、アンゼルスが求愛し続けてきた、富裕
な市民階級出身のヴェロニカ・パウルマンという
娘である。彼女は、アンゼルスがどうやら目的
を達成し、成功を収めそうなので、首尾よく彼を
我がものにしようとしている。三つ目はアンゼ
ルス自身による障害である。というのは、物語が
さらに進んでゆくと、彼は徹底的に意識変革を体
験し、まともであることの平面上に戻ってくるか
らである。もしかして彼は夢遊病者のようにこの
辺りを歩いていたのだろうか。彼が「そこそこの
分別をもつに至った」(I, 232) ことは読み取るこ
とができる。そして彼が今まで経験してきたこと
すべてを冷静な感覚でよくよく考えてみると、は

たして自分の頭がまともだったかどうかを問わな
ければならない。

これまで体験してきたくない白昼夢の数々を
彼は訝しく思った。そしてそのことを、もっぱら、
ヴェロニカへの愛で心が昂ぶり、魂がヒステリッ
クに興奮した状態にあったせいだとした。また文
書官リントホルストの館で仕事をしていたことも
原因だったにちがいない。そこでは部屋という部
屋は、さらにそのうえ、普通でなく頭をくらくら
させるような匂いがしていた。小さな蛇に恋した
り、常任の枢密文書官を火蛇だと思ったりしたば
かげた幻覚を、彼は心の底から笑わなければなら
なかった。(I, 234)

健やかな人間の悟性に絶対的価値を置く立場
からすると、アンゼルスが過去を振り返って、
以前の自分はかなりおかしかったと思うことは、
まったく普通のことである。日々の経験から得
られるものだけが真実であり、実在的であるとい
う啓蒙主義の有名な格言がこの世に登場してから
というもの、この標識によって裏づけされない知
覚認識は、おしなべて妄想であるとみなされてき
た。そしてそのように普通でないことを述べると
きのホフマンのお気に入りの表現、“toll (常軌を
逸している)” という単語を (“wahnwitzig” とか
“wahnsinnig” とかのヴァリエーションはいくつか
あるが [I, 187, 210 を参照のこと])、まったくもっ
て病理学的な感覚の混乱を言い表す概念として解
釈してよいなら、その単語は初めから、アンゼ
ルムの奇異な経験や、同様に奇異な振る舞いを注
釈する語として用いられてきた。彼は三匹の小
さな蛇とニワトコの樹のところでもまず出逢い、
そのあとため息をつき、呻き声をあげながら樹の幹
を揺さぶり、愛らしい声をもう一度聴かせてもら
いたいものだ、姿をもう一度見せてもらいたいも
のだと、上の枝のほうに向かって叫ぶが、ちょう
どそのときひとりのブルジョワの女性がそこを通
りかかり、アンゼルスのおかしな行動を眺め、そ
れに応答するかのように、「この殿方はずいぶん
変わってらっしゃるわね」(I, 184) という言葉を

投げつける。この文は、アンゼルスの場合そう
であるように、これから先もたびたび真実である
ことが証明されるのなら、本来は精神病院に入る
資格を告げ知らせるものである。アンゼルスは
時宜を得てふたたび分別を取り戻すので、もち
ろんそういう事態には至らない。それに反して、
まさにうわべだけの回復の結果、さらに悪い
処罰が彼に与えられる。狂気からはもう解放
されたと信じていたのに、その狂気がふたたび
恐ろしいやりかたで彼を取り込んでゆく。啓
蒙主義的な認識では成功したセラピーでも、
火蛇はそれを墮罪だと断罪し、処罰のため、
迸るような火の滝をアンゼルスにむかって吹
きつける。それは密度を濃くし、堅固だが透
明な塊になる。今や水晶のなかに落ちるとい
う予言は実行に移された。なぜならアンゼ
ルスは、彼を襲った無気力から目覚めると、
自分が水晶の瓶のなかに閉じ込められ、文
書官リントホルストの図書室の棚のうゑに置
かれているのを知るからである。

物語はここで頂点に達する。しかしながら
この奇妙な幽閉について読者はどう思うだ
ろうか。瓶がおそろしく狭く、感覚を感
わすようなにぶい輝きと音を発している
ため、中に囚われた人は精神的にも身
体的にもすっかり参ってしまい、まる
で悲惨を絵に描いたようである。「彼は
これっぽちも手足を動かすことはでき
なかつたが、念はガラスの瓶を叩き
続け、耳障りな響きで感覚が麻痺し
そうだった。そして普通なら精神が
その内側から言葉を喋っていたが、
その代わり今は、狂気がごうごうと
にぶい音を立ててざわめくさまを
聴いた。」(I, 240) とにもかくにも、
彼は後悔と絶望は少なくとも感じる
ことができたし、その結果ゼルペン
ティーナに助けを求め、叫び声をあ
げる。そして愛の幸運が侵害される
ことについて突然大声で嘆きながら
苦情を言い、訴え始める。ここに
いたって、彼も読者も他に何人かの
人間がいることに驚く。

そのようなわけで、大学生アンゼルス
は深く身を切るような痛みで襲われ
嘆き悲しんでいた。するとすぐ隣に
いる人が彼に話しかけてきた。「学
生さん、あなた様が何を望んでおら
れるのかわたしにはまったく分か
りませんよ。どうしてそんなに普通
でなく

8) この講演で論じられている、ホフマンの物語研究の水準については、Detlef Kremer: *E. T. A. Hoffmann. Erzählungen und Romane*. Berlin 1999 を参照されたい。

めちゃくちゃに大声で愚痴をこぼしていなさるんですか。」大学生アンゼルスは同じ書棚の上に自分と並んでさらに五つの瓶があるのに気づいた。古典語学校の生徒が三人、実習学生が二人、そのなかにいるのが見えた。「ああ皆さん、わたしの不幸に同行してくださってる方々」と彼は叫び声をあげた。「どうしていったい、そんなに落ち着きはらって、満足してらっしゃることができるんですか。皆さんの屈託ない、朗らかな顔を見てるとそのことがよく分かるんですけどね。だって僕とっしょにガラス瓶のなかに閉じ込められ、身動きもままならないじゃないですか。何ひとつまともなことを考えることもできないじゃないですか。ガラス瓶にぶち当たって人を殺すような騒々しい音をたてることもなさらないし、まったくもって恐ろしいほど頭がざわめき荒れ狂うということもないんですね。だけど皆さんたちは火蛇や、緑の蛇たちが本当にいるとは確かに思っただけじゃないんですね。」「あなたはくだらないことばかり喋っておられる、学生さん」とひとりの古典語学校の生徒は答えた。「今ほどいい生活をしたことはこれまで一度だってありやしませんよ。というのはね、わたしたちはあのわけの分からない書き写しをして、変人の文書官からターラー硬貨を貰ってますが、そのおかげでとてもいい暮らしをしますからね。今となっちゃあ、イタリア語の歌をそらで覚える必要もないし、またそうしちゃあいけない。毎日だってヨーゼフとこか、でなきやほかの居酒屋へ行き、濃いビールをしたたか飲み、かわいらしい女の子の目を覗きこんで、ほんとの学生さんのように、いざしまん、と唄うのさ。すっかり満足だよ [...]。」「でもね皆さん」と大学生アンゼルスは言った「皆さんがたはおひとり残らずガラス瓶の中に入れてらっしゃるんですよ。座って、手足を動かすことも身体を動かすこともおできにならない、その辺を散歩するなんて、なおさらおできにならないんですよ、そのことお分かりなんですか。」すると古典語学校の生徒と実習学生たちは突然大きな笑い声をあげて叫んだ。「学生さんは実におかしな方だ。自分がガラス瓶の中に入れてると思い込んでらっしゃるんだから。ほんとはエルベ川に架かる橋のうえで、水の中をじっと覗き込んでらっしゃるのに、

わたしたちはさっさと進んでいきましょう。」「ああ」と大学生はため息をついた、「あのひとたちには、かわいらしいゼルペンティーナの姿なんて見えやあしないんだ。信仰と愛を持って自由に生きることの大切さなんて、分かりやあしないんだ。だからこそザラマンダーが呪いでやつらを閉じ込めてる牢獄のなかだって窮屈だとは思わない。それはやつらが馬鹿なせいなんだ、感覚が下劣なせいなんだ。だけど不幸な僕は屈辱と惨めさのなかで死んでいく、僕がえもいわれぬほど愛してるあの人を僕を救いに来てくれないなら。」(I, 240f.)

苦悩のさなかのアンゼルスと同じ境遇の、陽気な人たちの言うことを信じるなら、アンゼルスは瓶の中に座っているのではなく、ドレースデンの橋のうえにいて、たぶん自殺しようと思ひ、エルベ川を覗き込んでいるのである。太陽の反射で水面がきらきら輝いているのを、自分を取り囲むガラスの層が心を掻き乱すように縛れながらにぶい光を発していると錯覚している。文書官のところでは給料のよい書き写しの仕事を一緒にしてきたほかの五人は、どうやらそこで演出されていた魔法に惑わされることはなかったようだが、気づかれぬように瓶のなかに閉じ込められた後でも、健全な悟性を維持し続け、アンゼルスがどこか別の世界に連れ去られてしまったとは思ってもいない。彼らの認識では、自分たちは住み慣れた、いつもの日常の世界にいたのである。けれどもこの認識は実際事実即ち正しいものであろうか。あるいは視点を変えて尋ねると、誰がそもそもここでは錯覚や幻影の犠牲者だろうか。ホフマンはこの状況を正しく判断するため、根本的に異なる二つのパースペクティブを提示している。そして啓蒙主義の洗礼を受けた読者が、甚だしく常軌を逸したアンゼルスの見解を間違っていると、そして他の人たちの見解を正しいと思ってしまうのなら、その人は作者の意図した通り自信喪失に陥り、もしかすると日常の経験が唯一絶対正しいとする教条主義に不審を抱き始めるかもしれない。はっきりした違いは、アンゼルスが我と我が身を苛みつつ悩んでいるのに対し、ほか

の五人が最大限の満足を享受している点にある。自分にとって日常が充分でなく、より深い意味の充足を求める人だけが、日常生活の窮屈さを感じるのである。この現世で自分が自由だと感じるのは、それとは逆に、どうやら錯覚のようだ。自由への解放が合図を送り、手招きしてくれるのは、ホフマンが物語の主人公の口を借りて言っているように、まずもって信仰と愛においてである。たまたまというわけではないが、キリスト教を想起させるふたつの存在のあり方は、宗教的にとまではいなくても、形而上学的にここでは理解されるべきである。そのような態度を一笑に付す懐疑主義者たちに、この物語が答えとして用意しているのは、彼らが実在していると思っているものはひょっとすると本当は狂気そのものではあるまいかという、皮肉に満ちた逆説である。したがって日常の狂気という言葉を用いるのは適切でないように思われる、その理由は、アンゼルスが経験するように、規範的な日常の世界から、謂わば、零れ落ちたような隙間で、非日常なものに出逢う場合がひとつあるが、それだけではなく、規範的な日常の世界が正常であるというとき、その正常という言葉自体が果たして正しいかどうか問題にされなければならないからである。

アンゼルスの考えが正しいのを証明するかのよう、彼はついには囚われの身から救い出され、待ち焦がれていた幸せを手に入れる。瓶は破裂し、大学生はかわいらしく愛らしいゼルペンティーナの腕のなかに倒れこむ。この結末はノヴァーリスのメルヒェン『ヒヤシンスと薔薇の花』に明らかに似ている (I, 245)。

このメルヒェンの主人公が体験した、いわば精神がどこかに連れ去られたような状態は、ホフマンの作品では、実際また、まったく違った結末を迎える可能性もある。およそメルヒェンというジャンルの取り決めはことごとく幸福な結末を無理強いするものだというをいったん度外視して考えるなら、理性ならびに現実世界における理性による方向感覚・位置感覚の喪失は、ここで選択された解決とは逆に、結果として破滅に行き着くこともありうるというのは、もうひとつの選択

肢として考えられる。善き心持ちの力だけでなく、人間に悪ふざけやいたずらをする力の存在もあるに違いないから、なおさらそうである。事実ホフマンは、『夜景作品集』あるいは長編小説『悪魔の霊液』といった薄気味悪い物語のなかで、アンゼルスの話の悲劇的ヴァリエーションも展開している。『黄金の壺』のもとになっている神話からも明らかのように、この詩人の宇宙世界には天国だけではなく、地獄もある。善良な霊たちだけでなく、悪魔や妖怪もまた彼の中に群がり、住み着いている。無意識の暗闇や外界の隠れた隅々から、それらは姿を現す。覚醒状態の意識が認識をコントロールできなくなり、思いこみから迷妄に身を委ねるとき、時が打ち鳴らされる。

それで夜景作品『砂男』では魔法が魂を拉し去ることについて再び語られているが、それは日常生活の真只中で起こり、幻影と現実のあいだの境界線を紛糾させ、分からなくさせてしまう。犠牲者はここでも詩人としての才能をもった大学生、ナタナエルという名の若い男性で、彼はとある陰險な策謀にしてやられ、一見生きている女性と見紛うばかりに美しく、心も持っている、ある人形に惚れ込み、夢中になってしまう。ちょうどアイヒェンドルフの『大理石像』のなかでフローリオが生命をもっていない立像にうっとり魅了されてしまうのと似ている。意味深くもクララ（「頭脳明晰な女性」という意味）という名の彼の婚約者が、あなたを支配している悪魔は想像の中だけに存在し、単なる投影に過ぎないのよと、理性の声をもちて彼を説き伏せ、それを明らかにしようとしても、それはまったく無駄である。熱狂の中で生まれた、不可解な幻のなかを蠢くようにほつつき歩き、分別を失い、目が眩んでしまった人には、この論証はまるで馬の耳に念仏である。もっともこの論証が必ずしもすべての真実を語っているのでないことは明らかである、というのは、魔術や呪いは、実際のところ、外の世界からやってくるより、心の中からやってくるほうが、ずっとずっと多いからである。そのため、ナタナエルは一時的に回復はするが、不気味で恐ろしい幻の世界から、残念なことに、逃れることはできない。ずっと以前から彼を虜にしていた狂気は、今また彼を取り込み、物

語は、彼が没落することで、またクララもあやうく没落しかけることで、凄まじい結末を迎える。

感じが良く、好感の持てるクララというひとりの女性の姿を通して、ホフマンがわたしたちに分からせようとしていることは、澄明な理性による洞察は、たとえそれがうまく機能しないときでも、決して軽く見えてはならないということである。そして、初期ロマン派の戦慄の美学がかつてそうだったように、不安や恐怖を楽しみ、喜ぶ気持ちを、彼がちらちらと見せることがあるにしても、それでも彼は、恐れから解放された生活の有難みを高く評価するすべを心得ていない人間では、およそなかった。従ってナタナエルという登場人物の姿を通してホフマンはわたしたちに警告を与えようとしている。彼の運命は、スペインの画家、フランシスコ・ゴヤの有名な絵画と、物語のなかでのように、ひとつの対をなしている。この絵は、スペイン語で言うところの⁹⁾"El sueño de la razon produce monstruos", すなわち、理性が眠ると、(あるいはもっと正確に言うと) 理性が眠って夢をみると、とてつもない怪物が生み出されることをイメージと言葉で表現している。大学生ナタナエルが脅迫され、もっとも深い過去にまで遡るとき、彼が想いだすのは、幼少期のこと、また彼が生まれる以前からずっと存在し続けてきたもの、そのふたつだけである。そのことはホフマンの陰鬱な物語を読めばわかるが、そこから考えると、ゴヤの絵に描かれている巨大な怪物は、そこから逃れることのできない宿命のような存在、と言ってよかろう。というのは、ナタナエルの考えや魂をかき乱す悪魔のようなこの妖怪は、ナタナエルの子供時代から早くも疫病神のように取り憑いていただけでなく、それどころか、はるか昔からの口承伝説に基づいて、砂男というメルヒェンの登場人物の形をとって、すでに存在していたからである。その砂男については、子供たちがなかなか寝ようとしないうち、砂男が子供たちの目のなかに砂を撒き、その結果血を出しながら両目が頭から飛び出す、という話が伝えられている。のちになって大学生ナタナエルは理性を失うことになるが、そのことは、この話を引き合いに、わたしたちにあらかじめ告げら

れる。というのは、彼が体験するのは、視覚的イメージを用いて話すなら、目のなかに砂が撒かれ、健やかな認識力が奪われるということにほかならないからである。ナタナエル自身の記憶が過去と現在の橋渡しをすることは注目に値する。前とは違った仮面を被っているが、かつて恐怖心がよび起された人物のドッペルゲンガーとして、あの妖怪が思いがけなく突然ふたたび姿を現すとき、ナタナエルは幼年期のトラウマを思い出し、「何かとてつもなく恐ろしいものが自分の人生に入ってきたこと」(I, 331)を知る。しかしながらこのことが分かったからといって、それがこれから先少しでも彼の役に立つかという、そういうことはほとんどない。それは、この驚愕に耐え抜き、狂気のまっただなかに転落するのを防ごうとする、クララの啓蒙主義的な骨折りがほとんど役に立たないのと、全く同様である。

魅惑的な、しかし恐ろしい未浄霊の本性を取り扱ったこの物語に関連して、わたしはここで、ホフマンの文学作品のもつ二つの定理をさらに指摘したい。それによって、私たちの出発点となる引用文「日常生活ほど素晴らしく狂気に満ちたものはない」は、歴史解釈の関連の中に、また世界と人間をあまねく見渡そうとする文脈の中に引き入れられる。

一つ目は、芸術と学問に、またホフマンがありありと思ひ浮かべることのできた人間や世界に関する出来事に、神秘のヴェールを被せようとするその時代のおびただしい趨勢への、同調である。というのは、それが意味しているのは、啓蒙主義が除霊をこころみたのは無駄な骨折りだったということ、そして性質の良いものであれ悪いものであれ、魔術が呼びだした様々な幻影を、後々まで効果が持続するような形で調伏することに、啓蒙主義は成功しなかった、ということにほかならないからである。ホフマンの作品世界に思いがけなく妖精や悪霊たちが登場し、自分たちが遠くからやって来ていることを折に触れてほのめかす場合、彼らはどこかへ行ってしまい、いなくなったのでは実際は決してないことが、本当は察せられ

なければならない。彼らの存在は、見かけは市民階級の役人だが、本来は魔物である文書官リントホルストの存在と同様である。

後期の作品『ちびのツァッヘス』の中でホフマンは、世界を魔法から解放して、理性的なものにしようとする成り行きを、不首尾に終わったひとつの話として、ロマン派物語の有名な雛形にユーモアたっぷりに部分的変更を加えながら語っている。物語の舞台となる国は、もともと「奇跡のように素晴らしい庭園」に似ていた(IV, 15)、と書かれている。市民たちは完全な自由を享受していた、というのは、彼らには政府などというものはなく、以前からその国に住み着いていた、人間たちに好意的な妖精の保護のもとにあったからである。しかしながらやがて新しい王がやってきて、この状況を怒った。王は統治することを決意し、大臣の助言に従うことにした。それは、ひとつには、利益をもたらすプロジェクトを実行に移すことであり、他方では、何はさて置いても、理性に敵対するあらゆる志操を追撃し、その結果、国じゅうの妖精たちに退去命令を下すことであった。その理由は、大臣が以下にその主張の根拠を述べている通りである。

あなたはあの不可思議なものたちのことで危ないことをなさろうとしてるんですよ、そして怖気づくことなく、詩情という名前を使って、その大義名分のもとに、人知れず浸透していく毒をばら撒こうとされている。その毒にやられると、まったくの能無しになり、啓蒙主義の洗礼を受けて働くことなんて、できなくなります。そのうえ、国家権力に逆らおうとする許すべからざる習性をもつようになり、我慢がなりません。だから、それだけの理由で、もう文明国のなかで大目に見てもらうことは許されなくなります。そんなわけで、あつかましい人間どもは、馬鹿面をひっさげて臆することなく、思いつくまま、鳩や白鳥を前に繋いだ車に乗って、それどころか羽のついた馬に乗って、空を散歩することなんかを考えている。ここでわたしは問うのですがね、王様、いったい骨折りの甲斐があることなんですかね、皆が嫌がってる、そして尻込みしてる間接国

税案を起草し導入することは、だって国のなかには、軽はずみでものを考えない市民に、非課税の品物を、自分たちの意思でただ同然でくれてやる人たちがいるんですからね。だからね、王様、まもなく啓蒙主義の時代がやってきますから、妖精どもなんか、追っ払っておしまいなさい。やつらの宮殿を軍隊で取り囲み、危険な財産を没収し、宿無しにして、やつらの故郷へ追いやってしまいなさい。千一夜物語のなかにでてくる、魔鬼や幽鬼の住んでいる、ジニスタン小王国へ追いやってしまいなさい。(IV, 17)

民の気持ちをあまり逆撫でしないためにも、追放にはとにかく制限が加えられる。妖精たちのなかには黙認された形でそのまま留まり続けるものもある。と言っても、もちろん啓蒙主義に害を与える可能性のある手段はすべて奪い取り、「啓蒙主義国家の役に立つメンバー」(IV, 179)に改造するという条件をつけてのことであるが。思想的な再教育がどんな場合でもうまくいくものでないことは、しかしながらはっきり示される。ローゼンシェーンという名の修道女を例に挙げると、実際は、そして元来は、彼女はローザベルヴェルデという名の妖精なのだが、表向きは消えたように見える奇跡が依然として効力を持ち続けることがあるのだ、ということが明らかに示されている。彼女が物語のタイトルになっている主人公を気の毒に思って魔術をつかって治療を施す場面は、そのことをきわめて有無を言わせぬ形で証明している。ローゼンシェーンが、ちびで不恰好のツァッヘスに、頭部から、額、首筋にいたるまで、なめらかな手で優しくマッサージを施すとき、まるで磁石のようにその手が動いていくのが感じられた。それは、当時、変り種の新しい医学、すなわち世に言うところの動物性磁気療法が、治療上の処置として実行していたもので、そのような術を施すことで、体のなかの治癒力、そして治癒そのものを活性化させようとしていた。そのことに関して、従来の医学は、問題となっているのは根拠を持たない推測やいかさまについてであるが、それらはロマン派のサークルの中で、それどころか、ロマン派を超えたところで、実にさまざまな人たちに信用され、信頼もおかれていた、という見解を示した。

9) ゴヤの銅版画集『きまぐれ』、第43作には、この文句が標題として付けられている。

事実ツアッヘスはその女性の優しい手で触れられたあと、新しい医学が治癒の眠りと名づけている、ある種のまどろみに陥るが、そのあと、新しく生まれ変わったように、そしてちょっときれいになって、目覚める。なるほど彼は、その本性から言って残念なことに初めからそうであるが、愚かさと同価値の権化のような人間である。しかしいまや気前のいい妖精たちの好意のおかげで、全世界を説き伏せ、逆のことを信じ込ませる才能を手のうちに収め、意のままにする。彼は、この欺くというやり口を用いて、そのうえ、他人の功績を自分自身のものとして横領するすべを心得ているので、どんどん出世し、国家の最高峰の役職にまで昇り詰める。こういった経緯はわたしたちには馴染みのものと思われるが、しかしながら、この小説の風刺的な、そして社会批判的な側面に、わたしはこれ以上ぐずぐず留まっていようと思わない。ここで社会と国全体を襲っている欺瞞と狂気は、国が処方した啓蒙主義にたいする嘲笑を物語っている、ということだけ、しっかり念頭にとどめておこう。なぜなら、驚嘆するほど見事で絶妙なものは、そう簡単には、非存在のものが亡命して行く地に移住することはないからである。それは、内面への移住という動きによって、国内に留まり、実直さという隠れマントを被り、さらに狼藉を働き続ける。心理分析的に言うと、これらの馬鹿げた行為の数々は、魔術がその犠牲となるものを扇動することで引き起こされるが、そこに現われ出ているのは、抑圧に由来する神経症の諸々の徴候である。というのは、外界の地下から狂気が近づいてくるように、内面の無意識からもそれは近づいてくるからである。ここで眠りながら待っているのは、ゴヤの絵に描かれた怪物である、それは、理性が眠り、夢を見始めると、すぐさま目を覚ます。

ホフマン文学の二つ目の定理は、一つ目と関連していて、もともとその帰結にすぎない。その内容は、奇跡のような出来事と、とてつもなく常軌を逸した行いは、それらと表裏一体をなしているものの本質にほかならないが、そうであるからこそ、わたしたちは日常の現実のなかでそれらをみいだすことができる、というものである。遠方は実は近くであるというロマン主義の原理を、この詩人ほど強烈に信奉

している人は、他にはいない。まさにそのことを読者に分かってもらえるよう、明瞭な言葉選びをしつつ、ホフマンは、自分自身の語り口に似せて、『黄金の壺』を書いている。「寝ずの番」という名で呼ばれている章の、第四番目で、彼は物語の語り手に次のように言わせている。

心を傾けてこの話を読んでくださっているかた、どうか試みてください、不思議なことがいっぱい妖精王国で、[...]そこは精霊がわたしたちのために度々、少なくとも夢を見ているときに開いてくれるものですが、[...]その王国で、日々、世で言うところの普通の生活の中で、あなたの周りをうろろろしている見慣れた人たちの姿をいまふたたび見分けるようにしてごらん下さい。そうすると、あの輝かしい国は、あなたが普段思っているよりも、ずっとずっと近くにあることが信じられるでしょう。そのことをわたしは今本当に心の底から望んでいて、大学生アンゼルスムの奇妙な物語を語ることで、あなたに仄めかそうとしています。(I, 197f.)

メルヒェンふうの不可思議な世界の登場人物の中に、日々生活している世界の人たちの姿を重ね合わせて見るよう求められるのであれば、疑いもなくその逆もまたありである。すなわち、日常世界の人々のなかに、メルヒェンふうの世界の人物を見分けるということも。したがって、規定通りであることとメルヒェン、現実と夢は、交換可能である。そして世界が二つに分けられているのではなく、ただ二つの顔を持っているだけなら、視点を変えるだけで、あるいは視覚的印象、外観が二つあるということを確認するだけで、充分であろう。そうすれば距離を置くことなく二つのものが存在していることが確かめられる。アンゼルスムが、他の罪びとたちと同じく、壇のなかに閉じ込められてはいるが、状況認識という点では、その人たちと異なっている、というような場面はそのことの証拠となる。ホフマンの作品において、それ以降、特に『砂男』のなかの眼と光学的器械とといったような、見ることについてのモチーフがたびたび出現してくるのは、多種多様な認識が重要

視されていることを、明白に示している。

ホフマンの世界像に対応するかたちで、彼の人間像もまた、人が二つの顔をもっているのは当然のことと、確実に定めている。とてつもなく馬鹿げた行いから遠く離れて、理性がほっと胸をなでおろしているとき、この馬鹿げた行いは、ほんとうは、四六時中理性のあとをつけ回している。『悪魔の霊液』のなかで、僧メダルドゥスが、常軌はずれてしまったピエトロ・ベルカムボから言われなければならないことは、ちょうどこのことである。

メダルドゥスよ、私じしんは馬鹿だが、おまえ様だってその馬鹿と無関係じゃないんだよ。それは至るところでお前様のあとをつけて行ってる、おまえ様の理性に寄り添おうと思ってね。おまえ様はそれを認めやしないかもしれないが、馬鹿だ、馬鹿だと思ってるものが、実は癒やしなんだよ、癒しにほかならないんだ。なぜっておまえ様の理性はきわめて惨めなもので、まっすぐ立ってることなんか出来やしないんだから。体の弱い子供みたいに、あっちふらふらこっちふらふら歩いて、軍隊に入るのも、馬鹿と一緒になきゃならないんだ。(II, 213)

このことが普遍性というものについての所見であるのなら、精神錯乱を知るようになるには、人は精神病院へ行かなければならないのだろうか？ホフマンは、むしろ、『ゼラピオン同盟』の中での確に述べられた、公式のような結論に至っている。

いくばくかの狂気、いくばくかの馬鹿さ加減が人間本性の深いところに留保されているので、このことをはっきり見極めるには、精神錯乱を起こしている人たちや、愚かな人たちを、細心の注意を払って研究するのが一番よい。わたしたちはそういう人たちを精神病院のなかで探し回ってはいけない、むしろその必要はない。そういう人たちは、日々、道でばったり出会う。でも一番いいのは、わたしたち自身の自我を研究することである。そ

こには、人生という化学的プロセスの結果生じた沈殿物が、充分あるからである。(III, 764)

ここでわたしたちが分かっておかなければならないのは、人間の愚かさは、その本性から言って、おしなべて、何かに覆われたままの状態であろう、そして従来の礼儀作法に則った振る舞いをするので、まじめで堅実、また端正である体裁を守ろうと心を砕く、ということである。こういったうわべを保ちながら、馬鹿さ加減は、折があれば爆発してやろう、そして旧来の礼儀作法をめっちゃめっちゃにしてやろうと待ち構えている。『黄金の壺』のなかのある場面を、ここでもう一度ざっとみておこう。

アンゼルスムは紆余曲折を経たのち理性に辿り着き、そのあと、きわめて麗しい親善関係を築こうと、市民階級の旧友たちと約束して落ち合う。皆は健全な人間の分別の勝利を祝い、チュリーヌに入ったポンチを飲む。アルコールはそうこうするうちひとりひとりの心のうちの馬鹿さ加減を解き放つ。そして、その場面は、普通であることの上に塗られたワックスがどんなに薄いものかということの、また、分別があり落ち着いた小市民がなんと素早く悪魔に取り憑かれたように妄想の虜になりうるのかということの、証拠になる。そういった人たちは、猛々しくあちこち飛び廻り、この世ならぬ絵空事を入り乱れて支離滅裂にほざいている(I, 236f.)。実生活について考慮に値する多くのことを語っているこのメルヒェンの愉快でおかしな第八夜話を、もう一度よく読んでみるべきである。

したがって、根本において、普通の人というのは、日常世界の人間であるが、ホフマンが作品のなかに描いた人物像、すなわち、その人たちの振舞いを見ていると、馬鹿げた言葉や行いは、例外でなくいつもなされていること、謂わば規則のようなものであることが分かる、そういった人物たちと、そう大差はない。彼の作品に登場する多くの変人・奇人は、こっけいな振舞いや、グロテスクな振舞いをし、思いついた馬鹿なことはすぐさま実行に移す。おどけたしかめっ面や、気紛れないたずらで、彼らは並であることの枠組みから抜け落ちているが、しかしながら、「自然、あるいはある特別な宿命により、覆

いを取り去られた人間、わたしたち他のものはその覆いを被って馬鹿な営みをそっと気づかれないように行っているが、その覆いを取り去られた人間、そういった人間 [...] (III, 43) の一つの実例となっている。

日常生活をつぶさに観察しただけで、ホフマンが、普通とはちがった、奇抜な登場人物を創りだすことができたわけでは、おおよそない。それは全く確かなことである。彼自身の証言によれば、彼は、それに加えて、造形芸術や舞台芸術からの知識をもとに、そういった人物像を創りあげた。詳しく言うと、ロートリンゲンの腐食銅版画師、ジャック・カローの描いた人物輪舞から、なかでもコメディア・デラルテの仮面が決定的な役割を演じているそうだが、その人物輪舞からヒントを得ている。しかしこの事にはこれ以上立ち入らないでおこう。それはまた別の解釈のテーマであるから。¹⁰⁾

何を—そう締めくくりに問いは尋ねるが—、ホフマン作品の日常生活の描写から学ぶべきか？ロマン派の詩人が、その読者を、目隠し革を嵌められているため制約された現実認識しかできない状態から解放放とうとするなら、その詩人は読者に考え方の心的態度をお手本としてやってみせる。それは、啓蒙主義がさらに発展していくうち失われそうになっている、驚くという心的態度、うわべは分かりきったことでも、そのことに驚くという心的態度である。これまでの啓蒙主義は、いつまでも分らないと思っているものを分かっているものの範疇に移し替える過程、問うことがますます少なくなり、答えることがますます多くなる過程である。終にはすべては説明される。そして精神は、もはや尋ねず、すべてを知っている（知っていると思っ込んでいる）から、最大容量のメガバイトを備えたコンピューターのようなものである。ロマン主義的に考える、そして詩を書く、ということは、ノヴァーリスに再び戻ると、既知のものに未知のものとの品位を与えるということである。未知のものにスポットライトをあてることは、そのことに関連して、新しい課題であるふうを装っ

ているが、それはあくまでも装いに過ぎず、より広い視野をもった啓蒙主義、より高次の啓蒙主義の理念は、実は、ロマン主義に結びつくものをもっている。とは言うもののホフマンに従うなら、ありきたりのものの背景をあれやこれやと問うことで、精神にとって、覆いを剥がされたように明らかになるのは、より高次の意味、またそれだけでなく、自分に生き写しのきわめて常軌を逸した人が鏡に映しだされる姿、この二つである。そしてこのことを認識することで、確かに作家が意図しているように、読者はあれやこれやと深く考える気分させられ、とりわけ自分自身が誤った確実性の中で揺れていることに対し警告の鐘が打たれる。

翻訳趣旨

精神科医の香山リカ氏は「わたしのクリニックに来る患者さんは、いわゆる普通の人たちばかりである」とある講演のなかで述べているが、“普通”という概念に大きな揺らぎが加えられているのが、ある意味、現代という時代のひとつの特徴と言える。ロタール・ピクリーク氏は、拙訳させていただいた論文のなかで、“普通＝日常生活”という概念の時代変遷（バロックの時代には「戦争、火災、ペスト、死が日常であった」という指摘は興味深い）を辿りつつ、啓蒙主義時代にあまりにも狭められた“日常性”という概念が、ロマン主義の時代には、特に E. T. A. ホフマンに於いては、その反動で、その根底をなしている“普通っぽさ”が疑問視され、むしろ“狂気”がその本質をなしていることが暴露されていることに触れ、“日常性”のなかに秘められた“尋常ならざるもの”をテーマにホフマン論を進めている。顧みるに、現代という時代は先行き不透明で、あらゆる価値観が従来の意味ではもはや通用しなくなっていると言ってもよいと思うが、そのような現代に生きるわれわれにとって、“日常性”の意味を改めて問い直すこの論文は、ひとつの指針を与えてくれるものとなろう。

大阪薬科大学紀要 Vol.1 (2007)

第2部 (薬学系)

Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences 1

(2007)

Part II (Pharmaceutical Sciences)

10) それに加えて、L. Pikulik: Die Hieroglyphenschrift von Gebärde, Maske, Spiel. E. T. A. Hoffman, Jacques Callot und die Commedia dell'arte, in: *Das Land der Sehnsucht. E. T. A. Hoffman und Italien* · Hrg. von Sandro M. Moraldo, Heidelberg 2002, SS. 145-158 を御覧いただきたい。

—Reviews—

腎機能障害を引き起こす薬物とその病態
—薬物治療における副作用のための安全管理をめざして—

玄 番 宗 一

**Drugs that Induce Renal Dysfunction and Pathological Features
of Drug-induced Renal Dysfunction**

—Toward Safety Management of Side Effects in Medication—

Munekazu GEMBA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received October 30, 2006)

The kidney is an organ that is very frequently affected by the side effects of many drugs, along with bone marrow and the liver. It is no exaggeration to say that the urine-producing function of the kidney itself, which the human kidney has acquired through evolutionary processes, makes the kidney vulnerable to the side effects of drugs. The kidney must be protected from such known side effects. It is extremely important to detect symptoms of renal side effects as early as possible using appropriate indices. The causative drug must be identified, exacerbation of the symptoms must be prevented before the damage becomes irreversible, and measures must be taken to induce recovery of the renal function. A wide variety of drugs cause various pathological conditions due to impairments of the renal function. Acute renal insufficiency due to drugs is particularly frequent. A wide range of information including pharmacokinetic and histopathological data should be included in information services concerning drug side effects. Compared with knowledge about the causes of pathological conditions and the mechanisms of primary actions of drugs, that concerning the mechanisms of side effects of drugs remains deficient. Undoubtedly, the clarification of the mechanisms of side effects will contribute greatly to their prevention and treatment. It is my hope that pharmacists bear the responsibility for providing side effect information and serve as safety managers in medication.

Key words—nephrotoxic drug; pathological features of renal dysfunction; mechanism of renal dysfunction; drug-induced tubular dysfunction; fibrosis; index of renal side effect

1. はじめに

2001年9月に我が国で1頭のBSE (bovine spongiform encephalopathy) 感染牛が見いだされて以来、2003年12月に米国でのBSE牛の発見を経て、国内牛のみならず輸入牛肉の安全をめぐって議論されている。内閣府食品安全委員会は

100%安全とは言わないまでも『安全性』についてたいへん妥当な答申をしているが、行政や国民の間では『安心感』の観点からその問題が問われているように思える。薬物治療においても『安全性』と『安心感』について同じような局面に晒されていると言える。患者さん（以下、患者）は、くすりの使用に

際して、必ずしも医師や薬剤師の指示通りに服用しているとは思えない。一つの理由にくすりによる副作用の心配があるからであろう。患者は薬剤師からくすりの服用方法についてよく説明を受けているが副作用の説明についてはほとんど聞いていない、とのアンケート結果がある。薬物治療において、薬剤師が副作用について豊富な知見をもち患者を指導できれば、患者にくすりに対する『安全性』を納得させることができる。しかし、BSE問題におけるように、患者は、くすりの使用に対する『安心感』を求められるかもしれない。『安全性』の説明にさいしては科学的根拠に基づくが、『安心感』に科学的根拠はなく、また個人差も大きい。『安心感』が満たされなければ、『不安感』が芽生える。最近、薬効の毒性学や副作用学の表現を避けて、薬効安全性学との表現を使用する傾向にある。製薬企業で、創薬において副作用評価を研究する組織を『安全性研究所』と呼ぶ。中身は変わらないとしても、患者への印象が異なるかもしれない。くすりの説明は、薬剤師の責任であるが、『安全性』について科学的な評価に基づいて指導できれば良いとおもう。しかし、患者は『安心感』の観点から説明を求めるであろうから、服薬指導において、薬剤師が患者の信頼を得ることは、並大抵の努力ではないことが伺える。

ある製薬企業の安全性研究所の所長からお手紙を頂いたが、その文面のなかで、腎機能障害が原因で化合物の開発中止となったこと、また肝障害や腎障害の発症機序の基礎検討を行っていることが記されていた。これまでに少なからずの製薬企業から類似の内容を伺っている。腎臓はくすりの副作用を被り易いところであることから、本誌発行の機会に腎臓のはたらき、腎臓へ副作用を及ぼす薬とその病態について記したい。

2. 生命の進化と腎臓機能

地球の誕生は約 46 億年前であり、最古の化石は約 35 億年前のものといわれていることから、生命の誕生はこの間であり、約 40 億年前とされて

いる。大学に入学して間もなく、いわゆる " 第一次安保闘争 " で学園が揺れるころに、オパーリン (A.I.Oparin) による『生命の起源』(訳本)を読んだのを思い出す。当時の地球の大気成分の主体はメタン、アンモニア、水素と水であり、原始地球環境下で反応して生じたアミノ酸が原始の海中で重合して、タンパク質に近い高分子化合物が生成されたと記されている。これらがコアセルベート液滴を形成し、細胞の出現を招いたと書かれている。オパーリンよりも約 100 年近く前にダーウィンが著した『種の起源』には、進化論としてたいへん興味をもったが、その中に生命の起源については全く記載がなかっただけに、オパーリンの説を新鮮な思いで読み耽った。



玄番宗一 (げんば むねかず)
大阪薬科大学教授 (嘱託)。
医学博士。

略歴：1963 年 (昭和 38 年) 3 月大阪市立大学理学部生物学科卒業後、同年 4 月大阪市立大学医学部助手 (薬理学講座)。

1974 年 (昭和 49 年) 4 月に大阪薬科大学講師 (薬理学担当) に着任。その後、助教授を経て、1989 年 (平成元年) 4 月に教授に昇任し、2005 年 (平成 17 年) 3 月定年退職。同年 4 月に嘱託教授 (任期 1 年) となり現在に至る。

研究テーマ：薬物により引き起こされる急性腎不全の成り立ちと防御、特に腎障害発症機序におけるフリーラジカルと細胞内シグナル伝達の関わり。また、慢性腎疾患における尿細管間質線維化の発症のしくみについても取り組んでいる。

学会：日本薬理学会名誉会員、日本腎臓学会功労会員、日本トキシコロジー学会理事。

趣味：国内と海外の陸と空の時刻表を調べて旅をしながら、高度差の少ないところを歩く、写真を撮る、温泉を楽しむ、文化や歴史を知る、舞台を観る、食べる。

その後、腎臓学を学ぶなかで、ヒトの体で約 60 兆個の細胞をとりまく環境である細胞外液 (血漿および組織間液) の組成 (細胞内液に比べてナトリウム濃度がたいへん高く、カリウム濃度は非常に低いなど) が、生命が海から淡水に移行したときの海の組成 (塩分濃度) を維持しているとの考え方に、大変興味を抱いている (図 1)。現在の海の組成の和 (浸透圧) は、ヒトの細胞外液の浸透圧よりも約 2.7 倍高い。言い換えると大昔の海の各塩分の濃度が、現在までに約 2.7 倍濃縮されたとも言える。ヒトを含む動物のからだの細胞外液の恒常性 (水の量、電解質とよばれる塩分の濃度、浸透圧や pH など) を維持するために、腎臓が尿の生成を通じて働いている。現在の海に生息する魚類の中には、腎臓機能 (尿生成) の最小単位であるネフロン内で糸球体を欠くものがある。例えば硬骨魚のアンコウである。その尿の生成において糸球体ろ過はなく尿細管分泌のみであるので、尿の生成量は極めて少ない。生息環境の海の浸透圧が体液よりも高いことから脱水の危険に晒されるので体内の水分の保持のため、腎臓は尿中への水分の排泄を極力制限する機能をもつように

図 1 細胞外液と細胞内液における水の分布率および主な電解質組成の比較

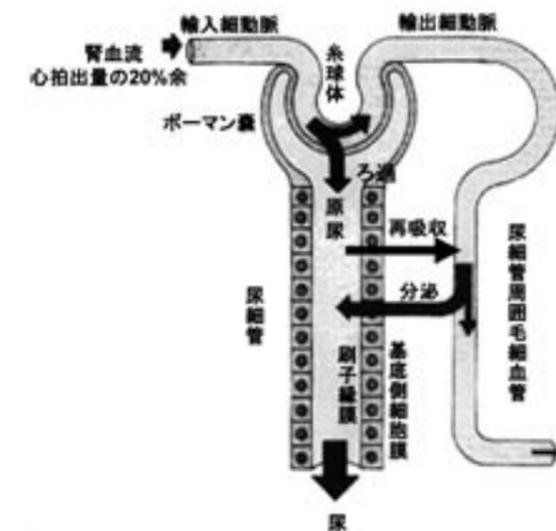
| 消化管 | |
|----------------------------|-------------------------|
| 細胞外液 水分量 (体重当たり) 20% | ナトリウムイオン 145 mEq/L |
| | カリウムイオン 4 mEq/L |
| | クロールイオン 105 mEq/L |
| | リン酸イオン 2 mEq/L pH 7.4 |
| 細胞内液 水分量 (体重当たり) 40% | ナトリウムイオン 12 mEq/L |
| | カリウムイオン 150 mEq/L |
| | クロールイオン 5 mEq/L |
| | リン酸イオン 100 mEq/L pH 7.1 |

適応している。生命体が、塩分濃度の高い海から、塩分濃度がゼロに近い淡水へ移動すると、体内の細胞外液は希釈される危険に晒されることから、腎臓は尿の希釈 (尿中へ水の排泄を増やし電解質の排泄量を減らすことにより薄い尿産生) 能力を獲得している。生命体 (動物) が進化し、さらに淡水から陸上に移動すると、脱水の危険に晒されるので、腎臓は尿の濃縮 (浸透圧が高い尿の生成) 能力をもつことになる。このように腎臓は、尿の生成を通じて、体の内部環境 (細胞外液) の組成を恒常に維持し続けている。進化の過程で、ヒトの腎臓が獲得した尿生成機能そのものが、実は薬による有害作用を受け易くしていると言える。

3. 腎臓の働きと薬による有害作用

腎組織内でネフロンは、左右の腎臓に合わせて約 200 万個存在し、毛細血管系との共存下で尿を生成する。ネフロンは、糸球体とボーマン嚢およびそれにつながる尿細管からなる (図 2)。糸球体では直約 0.1mm の毛細血管の塊から血漿成分がろ過され原尿がボーマン嚢内に生成される。尿細管は、近位尿細管、ヘンレ係蹄、遠位尿細管や集合管など

図 2 腎ネフロンの部位の主な名称と機能および関連する血管系



の多くの分節からなる。原尿が尿細管腔を流れる間に、水や成分が再吸収や分泌を受け、濃縮され尿となる。腎臓は、尿生成を通じて、代謝産物および薬物などの異物を排泄し、細胞をとりまく内部環境(血漿や組織間液)の恒常性を維持する。レニンやプロスタグランジン類を産生することにより血圧の調節などに関わるとともに、ビタミンD₃活性化やエリスロポエチンの産生も担う。このように生命の維持になくてはならない腎臓機能を薬物が障害すると、内部環境の恒常性維持などにしばしば重大な支障をきたし、生命が脅かされることになる。

腎臓へは心拍出量の約20%余りの血液量(RBF)が分布するので、血中に存在する薬物の腎到達量が多い。尿細管上皮細胞において、腎臓に流入する薬物の約80%が毛細血管側から尿細管基底側細胞膜に到達するが、約20%はネフロンの糸球体でろ過され、尿細管刷子縁膜側を原尿とともに流れる。基底側細胞膜と刷子縁膜において、著しく異なる特性をもつことから、薬物の性質に応じて結合や蓄積を招き易く、障害の機会が増す。尿細管の基底側細胞膜や刷子縁には、有機アニオン性薬物や有機カチオン性薬物の輸送系(トランスポーター)が存在する。

表1 腎臓が薬物により障害されやすい主な理由

- 1 豊富な血液量(心拍出量の20%あまり)により薬物の到達量が多い
- 2 尿細管上皮の血管側(基底側)細胞膜と尿細管側細胞膜(刷子縁膜)に薬物輸送系が存在するため薬物が上皮細胞内に取り込まれやすい
- 3 尿細管腔内で原尿のpHの変化による薬物非解離型の増大は受動拡散による薬物の上皮細胞内への移行促進
- 4 尿細管腔内への薬物分泌と原尿濃縮により薬物濃度が毒性域に到達
- 5 尿細管腔内遠位部における原尿の酸性化により薬物によっては溶解度低下による析出を生じ閉塞性腎障害誘発
- 6 腎組織中P450による薬物の代謝が毒性の強い代謝物を産生

これらの薬物がこのような輸送系を介して能動的に尿細管上皮細胞内に取り込まれることが、腎尿細管障害に関わることもある。また、尿細管遠位部における尿の酸性化(溶解度の低下を招く)や濃縮が副作用発現に関わることがある。チトクロムP450による薬物の代謝は、一般には薬物の薬理活性を消失させるが、毒性の強い代謝物を産生することもある。P450の含量は肝臓に次いで腎臓に多く、主に近位尿細管に分布する。例えば、抗悪性腫瘍薬アドリアマイシンや除草剤パラコートは、NADPHチトクロムP450還元酵素による還元により、各々がラジカルとなり、フリーラジカル性障害に関与すると考えられている。上のように、腎臓は薬物による副作用を受けやすいといえる(表1)。

4. 薬物による腎障害の指標

薬物による腎臓への副作用をできるだけ早期に見いだすことは、極めて大切である。適切な指標により、障害の進展が不可逆的病態に至る前に、腎障害の進行と原因薬物を把握し、その快復に対応しなければならない。血液(血漿または血清)中の尿素窒素(BUN, 異常値:22 mg/dl以上)やクレアチニン濃度(異常値:1.5 mg/dl以上)が、一般的な腎障害の指標として用いられるが、早期発見に際してさほど鋭敏とはいえない。例えば、糸球体ろ過値(GFR, 内因性クレアチニンの腎クリアランス値をGFRの指標とし、若い健常人の男女平均値:100 ml/min)が、正常値の50%に低下するまでは、血漿(または血清)クレアチニン濃度は変動(上昇)しない。クレアチニンの腎クリアランス値(Ccr)の測定には、血漿と尿中のクレアチニン濃度に加えて、単位時間の尿量が必要であるので、患者に一定時間の蓄尿を強いることになる。しかし、Ccrを推定する計算式(Cockcroft & Gaultの式)を用いると、血清中のクレアチニン濃度、年齢および体重から計算可能

である(女性の場合、計算値の85%とする)。尿細管における障害の指標として、尿中へのマイクロアルブミン、酵素やブドウ糖などの排泄は、たいへん鋭敏といえる。薬物による腎障害の発症およびその障害部位を見いだすための血中および尿中の臨床検査指標を表2に示し、以下に、薬物による腎機能障害の病態と原因薬物を記す。

表2 腎障害の発症とその腎内部位に関わる血中または尿中の主な指標

| 腎内障害部位 | 指標または検査法([] 内に正常値または異常値) |
|-----------|--|
| 腎障害の一般的指標 | 血清(血漿)尿素窒素(BUN)[異常値:22 mg/dl以上] 血清(漿)クレアチニン[平均正常値:男1.0、女0.8 mg/dl] |
| 腎血管(血流量) | フェノールスルホンフタレイン(PSP)試験(15分値) (PSP注射後15分間の排泄率(正常値35%)はPAHの腎クリアランス値(腎血漿流量に相当、RPF)に良く相関する) |
| 糸球体 | 糸球体ろ過値(GFR, クレアチニンの腎クリアランス値(Ccr)として測定) [男女平均正常値:100 ml/min, 50歳以上では年齢とともに減少傾向] 尿タンパク(正常尿ではタンパク濃度が低い) |
| 近位尿細管 | FE _{Na} (ナトリウムの糸球体ろ過量に対する尿中への排泄率) PSP排泄試験(2時間値, 正常値:70%) マイクロ(微量)アルブミン尿(正常値:30mg/日以下) β_2 -ミクログロブリン尿(正常値:0.1 mg/日以下) 酵素(γ -GTPやNAG)及びブドウ糖の尿中排泄量 尿円柱[ムコタンパク質とアルブミンが主成分となり尿細管における尿停滞によるゲル化の際に尿細管上皮の剥離物がとりこまれたもの] |
| 遠位尿細管・集合管 | Fishberg濃縮試験(尿比重または浸透圧) [正常値:尿比重1.025以上, 尿浸透圧850 mOsm/kg以上] Fishberg希釈試験(尿比重または浸透圧) [正常値:尿比重1.002, 尿浸透圧40~80 mOsm/kg] |
| 尿細管間質 | 慢性型では間質の線維化を示し、同時に尿細管障害を伴う場合が多いので尿細管間質性腎炎(症)とも呼ばれる。 [血中および尿中の好酸球増加や血中のIgE増大の場合もあるが、確定には腎生検による病理組織像により診断] |

5. くすりによる腎機能障害の病態

(1) 腎細動脈障害(急性腎不全)

腎糸球体で血液(正確には血漿)のろ過により原尿が生成されることから、腎臓にとって十分な血流量の維持はたいへん重要である。

薬物による腎細動脈障害は、腎血流量(または腎

血漿流量、RPF) と GFR の低下 (Ccr 低下) を引き起こし、腎前性障害と呼ばれ急性腎不全を招く。

プロスタグランジン (PG)E₂ や PGI₂ は血管拡張作用を有する。皮質部の細動脈や糸球体で産生される PG (主に PGE₂) は、腎血流量や糸球体ろ過量を調節している。非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) は、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害により、PG 産生阻害を介して、血流量を減少させ GFR の低下を招く。なお、腎臓においては、NSAIDs の選択的 COX-2 阻害薬も腎障害を引き起こす。

アンジオテンシン II は、血管平滑筋に対して、直接作用と交感神経を介した間接作用により強い収縮を生じる。アンジオテンシン II は、腎臓において輸出細動脈を輸入細動脈よりも強く収縮することにより、糸球体ろ過圧を維持し、GFR を調節する。アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、アンジオテンシン II による AT₁ 受容体への作用を減弱させ輸出細動脈を強く拡張させるので、糸球体ろ過圧の減少を介して GFR (Ccr) を低下させる。

免疫抑制薬シクロスポリンやタクロリムス水和物は輸入細動脈を収縮させ、血流量を低下させる。これには、エンドセリンなどの血管作用性生理活性物質の活性増大が関与する可能性があるが、詳細は不明である。

(2) 尿細管機能障害 (急性腎不全)

薬物により尿細管が障害されると、BUN や血漿クレアチニン濃度の上昇、Ccr の低下や尿中ナトリウム排泄率の増大が引き起こされる。多くの薬物により腎近位尿細管が直接に障害されやすく、抗悪性腫瘍薬 (シスプラチンなど)、抗生物質 (セファロジンやゲンタマイシンなど)、抗真菌薬 (アムホテリシン B)、ニューキノロン系抗菌薬、免疫抑制薬 (シクロスポリンやタクロリムス水和物など)、NSAIDs や造影剤などが知られている。カルバペネム系抗生物質であるイミペネムは近位尿細管刷子縁膜に存在するデヒドロペプチダーゼ I により分解され、その代謝産物が尿細管を強く障害する。この酵素阻害薬

シラスタチンとの併用は、イミペネムの腎障害を著しく軽減する。バンコマイシンはグラム陽性菌に作用するが、グラム陰性菌や真菌との混合感染症患者に対するアミノグリコシド系抗生物質やアムホテリシン B などの併用は、腎障害を増悪する。

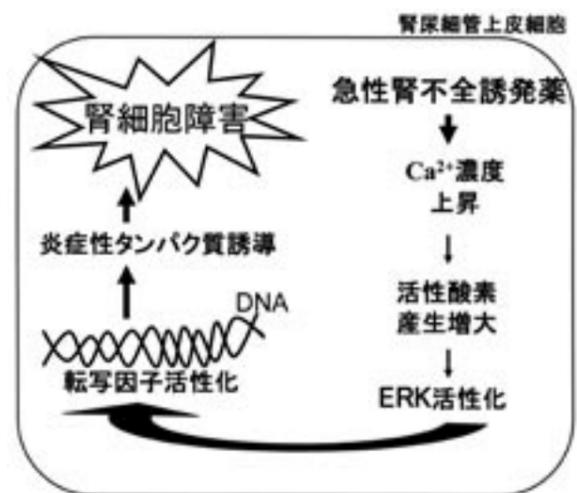
薬物性急性腎不全の発症には、フリーラジカル産生や細胞内カルシウム濃度増大などの因子が関わる。これらの因子が、extracellular signal-regulated kinase (細胞外シグナル調節キナーゼ, ERK) などの細胞内情報伝達分子や転写因子の活性化を介して、炎症誘発性メディエーターの産生を増大させると考えられる (図 3)。

セフェム系抗生物質セファロリジンは、近位尿細管基底膜側細胞膜に存在する有機アニオン輸送系により血中から尿細管上皮細胞内に入る。刷子縁膜における透過性が悪いために尿細管腔へほとんど分泌されないため尿細管上皮細胞内に蓄積し、フリーラジカル (活性酸素) 産生を介して近位尿細管を障害する。

抗悪性腫瘍薬シスプラチンの投与に際して、その投与の前日から翌日にかけての等張または高張の電解質輸液による利尿は、シスプラチン腎障害

図 3 薬物による急性腎不全の発症機序 (作業仮説)

ERK: 細胞内情報伝達分子, extracellular signal-regulated kinase (細胞外シグナル調節キナーゼ)



を軽減する。このような軽減のしくみは明らかでないが、シスプラチンの腎蓄積量への影響や、クロール配位子交換による活性代謝体への変換抑制が考えられる。すなわち、輸液などによる尿細管腔内クロールイオン濃度の上昇は、シスプラチンのクロール配位子の H₂O との交換 (水和反応による活性化) を抑制することにより、活性代謝体の生成を低下させ、腎障害を軽減する可能性がある。

(3) 尿細管閉塞性障害 (急性腎不全)

ヒトの腎臓は、体の状態により尿の濃さ (浸透圧) を変えることができる。最大で血液の 4 倍にまで濃い (浸透圧が高い) 尿を生成する。血中の薬物が、糸球体ろ過され原尿に移行し、さらに尿細管で分泌され原尿中の量が増大すると、尿の濃縮による尿細管腔内薬物濃度の上昇は血中濃度の 100 倍に達することがある。さらに尿細管遠位部における尿中 pH の酸性化が原尿中の薬物の溶解度の低下を引き起こし、生じた析出物が、尿細管閉塞性障害を生ずることがある。原因薬物として、メトトレキサート、サルファ剤やトリウムテレンなどが知られている。

メトトレキサートは、その投与量の 90% 以上は原尿中へ移行し、尿細管遠位部で、原尿の酸性化により、析出し易くなり閉塞を引き起こす。アセタゾラミドや NaHCO₃ の併用により尿中 pH を 7.5 以上に維持することは、メトトレキサートの溶解度を増し尿細管内析出を妨げる。

(4) ネフローゼ症候群

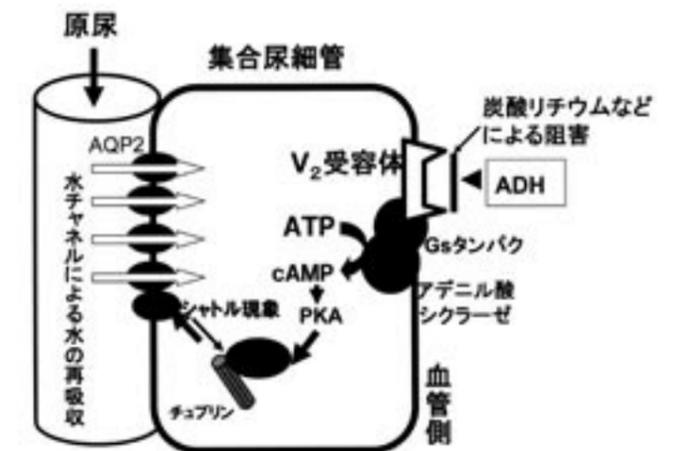
タンパク尿は、糸球体障害における重要な指標である。健常人において、微量のタンパク尿が認められるが、糸球体基底膜に多くのタンパク質を透過 (ろ過) させないしくみ (VI型コラーゲンによるサイズバリアーと陰性荷電ヘパラン硫酸による電荷バリアー) がある。これらのバリアーのいずれかまたは両方の障害により、尿中へのタンパク質漏出が増大し、ネフローゼ症候群が引き起こされる。この場合、低タンパク (又は低アルブミン) 血症 (血清タンパ

ク質 6.0 g/dl 以下、または血清アルブミン 3.0 g/dl 以下) や浮腫を伴う。これは、薬物による糸球体基底膜のタンパク質透過性亢進のため、主にアルブミンの尿中排泄 (尿タンパク 3.5 g/日) の持続に因る。ペニシラミン、金チオリンゴ酸ナトリウムやカプトプリルなどは、このような糸球体基底膜障害を引き起こし、ネフローゼ症候群を誘発する。

(5) 腎性尿崩症

バゾプレシン (ADH, 抗利尿ホルモン) は、脳下垂体後葉から分泌され、腎集合尿細管上皮細胞の血管側細胞膜にある V₂ 受容体に作用し、水チャネル (アクアポリン 2, AQP2) の刷子縁膜への局在を促し、水の再吸収を促すことにより尿の濃縮を引き起こす (図 4)。

図 4 薬物による腎性尿崩症発症のしくみ



尿細管遠位部において、バゾプレシン (ADH, 抗利尿ホルモン) が尿細管の V₂ 受容体に作用し、プロテインキナーゼ A (PKA) の活性化を介して、水チャネル (アクアポリン 2, AQP2) の刷子縁膜への移行を増やし、水の再吸収を促すことにより尿が濃縮される。炭酸リチウム、全身麻酔薬セボフルランや抗関節リウマチ薬ロベンザリットニナトリウムなどは、ADH の作用を障害することにより、低張性の多尿 (腎性尿崩症) を引き起こす。

集合尿管において、抗躁炭酸リチウムは、ADHの作用を障害することにより、低張性の多尿(腎性尿崩症)を引き起こす。全身麻酔薬セボフルラン、抗関節リウマチ薬ロベンザリット二ナトリウムやテトラサイクリン系抗生物質デメクロサイクリンも、ADHの反応を消失させ多尿を招くと考えられている。

(6) 低ナトリウム(低浸透圧)血症

植物性アルカロイド(ビンクリスチンやビンデシンなど)による低ナトリウム血症(低浸透圧血症)は、ADH分泌異常症候群(SIADH)に因る。この場合、ADH分泌が過剰であるため、集合尿管における水再吸収の亢進により体内への水貯留がみられる。したがって、他の抗悪性腫瘍薬併用に伴う水分負荷は、低ナトリウム血症を助長するため、注意しなければならない。

(7) 尿管間質線維化障害

腎ネフロンを構成する上皮細胞などの実質細胞の間隙には、コラーゲンなどの膠原線維が存在し、間質とよばれる。薬物が腎組織内の尿管間質にコラーゲンなどの増大を引き起こし、線維化病変を惹起する。原因薬物として、シクロスポリンやタクロリムス水和物などがよく知られている。ラット尿管の片側だけを結紮(UUO)することにより、薬物による間質線維化障害に類似して、尿管間質線維化が引き起こされる(図5)。UUOによる線維化(コラーゲンなどの産生増大)には、アンジオテンシンIIによるその受容体(AT₁)刺激を介して、活性酸素産生によるTGFβ1の発現増大が関わる。フリーラジカルスカベンジャーやエナラプリルは、このような尿管間質線維化を改善させる。薬物による尿管間質線維化障害に、このような尿管間質線維化の発症機序が関わりと考えられる。尿管間質線維化障害の進行は、予後をたいへん悪化させる。

(8) 横紋筋融解症による二次性急性腎不全

薬物による筋組織障害により、圧挫症候群(crush syndrome)に類似して、筋細胞の壊死(横紋筋融

図5 尿管間質線維化障害の発症機序(作業仮説)

TGFβ1: トランスフォーミング増殖因子β1
(transforming growth factor-β1)



解症)を生ずることがある。このため、筋細胞から遊出したミオグロビンが、尿管間質を障害し、二次的に急性腎不全を引き起こす。原因薬物として、抗高脂血症薬であるベザフィブラート、シンバスタチンや抗てんかん薬バルプロ酸ナトリウムなどが知られている。

6. おわりに

上に記したように腎臓は、骨髄や肝臓とともに、多くの薬物による副作用の発症頻度が高い組織・器官である。腎臓への副作用に限らず薬物によるあらゆる副作用をできるだけ早期に見いだすことは、極めて大切である。適切な指標により、障害の進展が不可逆的病態に至る前に、障害の進行と原因薬物を把握し、その防御に対処しなければならない。

多くの疾患の治療において、薬物の使用は欠かせないが、副作用のない薬はないのが現状である。副作用が発現しないように薬を使うことができれば最良であるが、実際にはたいへん難しい。厚生労働省は、薬の副作用の早期発見と症状の悪化を防ぐために、副作用による重い疾患の初期症状や原因として考えられる薬についての安全対策

マニュアルの作成を進めている。実際の薬物治療において、だれが、副作用情報に責任をもつのであろうか。医師は、なによりも正確な診断とその後の治療に責任をもつが、医師が薬の副作用情報に造詣が深いとはとても思えない。調剤や服薬指導を含めて薬の管理の責任者である薬剤師に副作用情報の責を委ねたい。薬剤師養成教育は薬学部の責任であるので、薬学における教育研究に、副作用学(または薬効安全性評価学)を重点化するのが望ましいと考えるのは無理な話であろうか。創薬での安全性評価や薬物使用における副作用の防御、早期発見と発症後の治療には、極めて高度の職能が求められる。創薬における薬の安全性評価の場では、現在ほとんどの企業で獣医学出身者(特に日本トキシコロジー学会の認定トキシコロジストの資格を有する者)が重要な役割を果たしており、薬学出身者の出番は必ずしも多くない。創薬のみならず患者の薬物治療において副作用情報に貢献できるために、一日も早く薬学教育の場において、副作用(薬効安全性)学に特色を発揮できる日がくることを望んでいる。冒頭にも述べたように、食の安全性の議論は活発であるが、今や患者の薬物治療にとっての「安全性の管理者」が求められている。

副作用情報には、薬物動態学を含めて様々な要因が求められる。薬物の主作用のしくみの解明は進んでいるが、副作用のしくみの解明は、たいへん遅れている。副作用の防御と治療においては、その発症のしくみの解明が、大きな貢献を果たすことは間違いない。

上に副作用が起こりやすい腎臓を取り上げ、多様な腎障害像を記したが、それらの病態の中でも薬物による尿管間質線維化障害(急性腎不全)や尿管間質線維化障害の発症機序解明に関する研究には進展がみられる。発症要因としてフリーラジカルが関わるが、その関与の程度は、薬物により異なるようである。今日、細胞内シグナル伝達の解明が進歩をとげている。mitogen activated protein

kinase(マイトジェン活性化プロテインキナーゼ、MAPキナーゼ)ファミリーは様々な重要な細胞機能を担っている。特にERKの活性化は、細胞の増殖や分化に関わるが、炎症やアポトーシスにも関与する可能性もあることから、どのような機構で細胞保護性か細胞障害性に作用するのかを明らかにしなければならない。MAPキナーゼにより活性化された転写因子(DNA結合物質)が、mRNAの発現を介して炎症性のタンパク質を誘導すると考えられるが、細胞内で情報伝達分子、転写因子や炎症性タンパク質誘導と薬物性腎障害との関わりについては、副作用発症機序の解明において、今後一層の進展が期待できる。

REFERENCES

薬の腎障害について、さらに詳しくは以下の総説を参照して下さい。

- 1) 玄番宗一, 臨床泌尿器科, **48**, 721-730 (1994)
- 2) 玄番宗一, 腎と透析, **36**, 49-53 (1994)
- 3) 関根孝司, 遠藤仁, 腎と透析, **44**, 221-226 (1998)
- 4) 上田典司, 腎と透析, **48**, 203-208 (2000)
- 5) 玄番宗一, 非臨床試験マニュアル, エル・アイ・シー, 473-485 (2001)
- 6) 杉本哲朗, トキシコロジー, 朝倉書店, 258-268 (2002)
- 7) 幸田祐佳, 玄番宗一, 腎と透析, **54**, 739-743 (2003)
- 8) Itoh Y, et al., *J. Pharmacol. Sci.* **97**, 473-488 (2005)
- 9) 柴崎敏昭, 他, 医学のあゆみ, **215**, 489-598 (2005)
- 10) Choudhury C, et al., *Nature Clin. Practice Nephrol.* **2**, 80-91 (2006)
- 11) 玄番宗一, 医薬品トキシコロジー, 南江堂, 128-138 (2006)
- 12) 玄番宗一, 日薬理誌 (*Folia Pharmacol. Jpn*), **127**, 433-440 (2006)
- 13) 玄番宗一, 薬局, **58**, 195-200 (2007)

原著論文については、上の総説から検索して下さい。

長期病院実務実習の実績と 大阪薬科大学附属薬局における薬局実務実習・研修教育について

中元 安雄

The Results of Long-term Practical Training at Hospitals and the Pharmacy of OUPS

Yasuo NAKAMOTO

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 6, 2006)

The long-term practical training system at hospitals was introduced into OUPS for the first time in our country in 1986. Through a long-term practical training of three months, our students contributed to pharmaceutical care and acquired the basic knowledge, technique and manner to take the responsibility as a pharmacist. This paper also describes the training system at the pharmacy of OUPS.

Key words—practical training; hospital; university pharmacy

はじめに

大阪薬科大学に長期病院実務実習制度が全国に先駆けて導入されたのは昭和 61 年 10 月からのことであり、既に 20 年が経過したことになる。本学の積極的かつ先見的な行動力を示すものの一つとして長期病院実務実習制度の軌跡と実績を記録する。

1. 長期病院実務実習の導入とその経緯

少し遡るが朝鮮動乱による特需の効果も考えられるが、日本はその当時としては世界で類を見ない著しい経済復興をなしとげてすばらしい国力の回復を示した。明治以来未だに云われているように「末は博士か大臣か」の喩えにある如く日本人の特徴でもある無類の教育熱心さ、かつ、また全

国的な大学の新設（現在、約 800 校）もあいまって、6 人に 1 人（短大を含）が進学するほどの大学進学率の著しい増加を示すこととなった。時流に乗り本学も昭和 32 年入学定員を 120 名から 160 名に増員することになった。当然それに伴う教育の充実も充分になされた。また、当時、他大学でもすでに実施されて学生間の評判も良好な特別実習制度を導入することになった。数年間は大きな問題もなく経過したが、4 回生が 200 名前後になると実習施設に物理的限度が生じ、昭和 43 年には 4 年次生は「特別実習」（卒業研究実習、約 120 名を各教室に配属）あるいは「特別講義」（約 80 名）のいずれかを各自が選択することとなった（選択必修 4 単位）。

しかし、特別実習制度を 7～8 年間継続すると、「特別講義」に関して薬剤師国家試験科目と無関係の科目が相対に多いなど不人気が生じ、学生間に聞かれ、制度

上早急に対策を決定しなければいけない情勢になった。また、薬剤師国家試験の合格率も年々少しずつ低下傾向を示していた。その理由は長年継続してきた卒業試験（現在の薬学総合演習試験）や出席制度の廃止などによる弊害の影響の方がはるかに凌駕していると考えられる。

本学 100 年の歴史の中で、教育目標は幅広い薬学関連分野で基礎的資質向上の育成に主眼を置いた教育ではないかと考えられる。そのことは、現在も変わらない製薬企業のプロパー（現在は MR）、医療施設における薬剤師、医薬品開発などの創薬研究分野に学生の大部分が就職している事実からも推測される。一方、故森坂勝昭教授は常日頃から教育理念や特色のあるカリキュラムを設定し、本学の特徴として大阪薬科大学附属薬局などの施設を所有するか、あるいは、他の医療系の学部を併設することにより、医療人としての質の高い薬剤師養成が可能であると言う強い信念を持っておられ、「鰻屋の角から流れてくる臭いだけに満足しては本学の発展はない。」と力説されておられた。そこで本学の特徴として医療薬学分野の教育の充実を優先させることになった。このことは特に病院など薬剤師希望の学生の要望に対応することにもなる。4 年次において実際に薬剤師が医療の現場で実施されている業務を学生自身が真摯に臨場感を持って体験させることで、協調性や薬剤師としての職能性に富んだ豊かな人間性や高い倫理観或いは使命感などを体得することが可能ではないかと考えられた。以上の事柄を勘案して、「特別講義」に代わる「長期病院実務実習」の検討がなされることとなった。まず、大阪で本学卒業の 2、3 の薬局長に約 3 ヶ月間の病院実務実習の実施が可能かどうかを打診された。その結果は、“責任を持って実務実習を指導します” という嬉しい返事であった。すぐに実際に実施可能と思われる約 40 病院（200 床以上、公的な施設優先）を選び打診された。薬局の方々には自分達の資質向上と活性化にも繋がるし、また、自分達の分身を作ることにもなると思う自負があったと思われる。表 1 の結果から全国的に例を見ない高度で長期間の実務実習で、現在では近畿 2 府 4 県 36 病院のご協力で約

1300 名の実務実習生を現場重視の薬剤師育成教育に努めていただき、薬剤師としての知識・技能・態度などの確立のために邁進していただいた。

しかしながらこのことは、病院側の大変貴重な時間と労力の犠牲の上に実施されて来たことを忘れてはならない。多くの方々のご協力と種々の困難さを乗り越えて昭和 61 年度から病院実務実習として実施されることになった。また、故森坂教授は、現代に見られる医療の高度化、医薬分業の発展に適応する能力、医薬品の適正使用のための薬剤管理指導業務、薬歴管理、医薬品管理など薬局業務が複雑多岐にわたり、生涯にわたって自ら進んで研鑽し続ける姿勢を堅持する必要があることを当時既に予見され、この 3 ヶ月間の病院実務実習制度を構築されたのではないだろうか。ただここで昨日の如く鮮明に思い出されることは、残暑いまだ厳しい 9 月の某日に森坂教授に呼ばれ、少し改まった口調で「もし、病院実習が上手いかなければ、おれもおまえも首だからそのつもりで、一生懸命がんばってくれ!」と云われたことである。本学の標準的なカリキュラムとしては、調剤業務、製剤業務、注射剤調剤、医薬品情報、



中元安雄（なかもと やすお）
大阪薬科大学準教授。

略歴：1942 年兵庫生まれ、1965 年大阪薬科大学卒業、同助手、1974 年同専任講師、1974～1975 年京都大学薬学部研修員（内地留学）、

1986 年同助教授現在に至る。また、2004 年 10 月から 2006 年 2 月まで大阪薬科大学附属薬局で管理薬剤師を併任する。

研究テーマ： 以前はエマルジョン製剤によるリンパ移行性について研究

趣味：20 年間スイミング（プール中で歩行）を継続している。

現住所：580-0042 松原市松ヶ丘 2-5-5

表 1. 協力施設病院

| | | | | | |
|--------------|--------|---------------|--------|--------|--------|
| 大阪市立総合医療センター | (35 人) | 大阪府立成人病センター | (33 人) | 関西電力病院 | (33 人) |
| 国立大阪医療センター | (67 人) | 大阪市立大学医学部附属病院 | (68 人) | 大手前病院 | (34 人) |
| NTT 西日本大阪病院 | (50 人) | 大阪府立急性期総合センター | (51 人) | 大阪警察病院 | (36 人) |
| 大阪大学医学部附属病院 | (30 人) | 大阪医科大学附属病院 | (38 人) | 大阪鉄道病院 | (34 人) |
| 市立枚方市民病院 | (34 人) | 星ヶ丘厚生年金病院 | (8 人) | 箕面市民病院 | (37 人) |
| 国立療養所刀根山病院 | (37 人) | 関西医科大学附属病院 | (38 人) | 市立豊中病院 | (34 人) |
| 大阪府立羽曳野病院 | (34 人) | 国立大阪南病院 | (34 人) | 八尾市立病院 | (26 人) |
| 市立岸和田市民病院 | (12 人) | 市立泉佐野病院 | (24 人) | 市立松原病院 | (22 人) |
| 富田林病院 | (39 人) | 大阪労災病院 | (22 人) | 市立堺病院 | (34 人) |
| 和泉市立病院 | (22 人) | 泉大津市立病院 | (26 人) | 市立貝塚病院 | (25 人) |
| 奈良県立医科大学附属病院 | (61 人) | 奈良県立三室病院 | (23 人) | 国立奈良病院 | (30 人) |
| 国立京都病院 | (24 人) | 赤十字社和歌山医療センター | (31 人) | 市立長浜病院 | (1 人) |

() 内は 2005 年までの学生数

医薬品の管理・供給・保存、薬剤管理指導業務、病棟業務の見学、治験管理業務、臨床的な施設見学、臨床にかかわる講義などを目標にして、病院薬剤師の業務と責任を理解し薬剤師業務に関する基本的知識、技能、態度を修得することを目指している。

2. 長期病院実務実習中の成果

1) 昭和 61 年から平成 3 年まで（最初の 6 年間での事例）

大学側も導入講義を 7 回程度実施し、実務実習直前には特に病院で問題になるであろう事項についての注意などを丁寧に詳細に説明し、大学としての最低限の責任を果たし、万全を期した。しかしながら、学生にとっても教員にとっても初めてのことであり、至らぬことが出てくるのではないかと気が気ではなかったことも事実である。トラブルの事例も最初の 6 年間で出尽くした感がある。まず、恥ずかしい遅刻の例であるが、ほとんどの学生は遅刻もせずまじめに出席していたが、あ

る一人の下宿生が遅刻を重ねており、薬局長はその都度注意されていたが、平素の不摂生がたたり朝起きられない状態になっていた。このままでは単位は認められないと言う厳しい結果を言い渡され、大学に母親が呼ばれ事情が説明され、以後皆勤であれば何とか単位を認めても良いと言う寛大な措置に変更された。学生は自宅に帰り、毎日片道 2 時間 30 分かけて病院に通うことになった。その結果ようやく卒業が決まり胸をなでおろした次第である。以後このような学生は出ていない。

実習内容はほとんどの病院では調剤中心であったが非常に目新しく変化に富んだ環境にあり、学生にとっては患者様を身近に感じるため興味深くその新鮮さが学生のレポートから見て取れた。現在では全ての病院で院外処方箋が発行されているため調剤数が激減しているが、当時の多くの学生は、処方箋に記載された医薬品を一つ一つ棚から取り出し、数量に注意しながら薬袋に入れて安心していても、しばしばエラーを指摘され、困惑した。指導薬剤師が過去にあった事例を説明し、誤薬をした患者様宅を回

って陳謝したいやな思い出を丁寧に説明されて事の重大さに気づき青くなったということです。その日のレポートにはエラーは自分の集中力が欠如していたとあり、明日は絶対にエラーをしないとの決意が記述されていた。

ほとんどの学生は、時間の経過とともにエラーも少なくなり、2、3週間もすれば、その病院で繁用される医薬品及び副作用などを添付文書で調べて書き出している。また、院内製剤では指導薬剤師が傍に居てある程度責任をまかすことで喜んで意欲的に業務をこなしていた。しかし、良い学生ばかりではなく、言われた業務はできるが意欲的に進んでしようとはしないことは、当時も今もほとんど変わっておらず、特に挨拶（会話）ができないなど理解に苦しむ学生が増加傾向にある。

2、3年目には恐れていた単車による交通事故が起きた。ガイダンスでは病院へは必ずバス、電車などの公的手段によることを厳しく指導し、事故が発生すれば出席不足のため卒業延期になることを丁寧に説明したのにも関わらず事故を起こしてしまった。その時は2件とも軽傷のため松葉杖で実習を続けることができた。また、5年目に思いもよらぬ抗議が発生した。ある女子学生がこの病院に掃除、お茶くみの実習に来ているのではありませんと指導薬剤師とのトラブルである。当人を大学に呼んで慎重に指導した結果、快く指導に従ってくれることになった。ほとんどのトラブルは6年間の間に原因を調査してうまく実施できるようになった。

2) 平成4年から平成9年まで（見学機会の増加）

2、3の病院では実習の特徴を広げるため薬局長が苦心して病院長にお願いし、学生を手術室に入れて手術を見学させてくださることになり、学生は非常に喜んでいましたが、見学中に突然貧血で倒れて多大のご迷惑をかけたことがあった。また、軽症ではあるがアレルギー症の学生による湿疹発症の例が2、3報告された。医師や患者様などとの信頼関係を築いていく目的で情報提供のため院内レビューの作成などへの参画を体験させている病院もあった。レビューを持参して副作用を心配している患者様や服薬

拒否をしている患者様の病室に指導薬剤師と同行し、その不安感の軽減や服薬拒否の防止にいかに関与するかを真剣に観察させている様子が克明にレポートに記載されている。最近特に注意を要する医師への疑義紹介も経験させてもらっている。敬語の使い方や要点をはっきり伝達することが出来ているかを注意深く観察されている。最初は実務の現実に直面し非常に不安を持つが次第に処方箋の内容の見方が確実に変化し、あらゆる環境に注意を向けなければいけないようになったことがレポートから見て取れる。いくつかの病院で既に実施されてはいたが糖尿病教室を実際に見学し、感動した様子が克明に記載されているレポートも見受けられる。例えば、教室で患者指導している薬剤師が視力の減退が著しい患者様が黒板に書かれた字が見えない、どう対処すれば良いのか突然に質問を受け、また、運動しなければならない患者様が歩行困難です、どのようにすればなど質問されて、最適の患者ケアを提供するため薬剤師が上手によく理解できるように返答していることが、レポートに詳しく書かれていた。

10年目には、学生の口の利き方による患者様とのトラブルが発生したが、薬の変更を医師が患者様に十分に知らせていなかったことによるものであることが判明し、ことなきを得た。学生は通常患者様と直接会話をする機会はなく、服薬指導など薬剤師との会話のやり取りを見学するのみと考えていたが、病院では効果的な会話の方法を学ぶ機会として、また、実際に患者様と会話を交わすことで責任感が形成されると考えられ、学生と患者様との直接会話を実施されたのではないかと推測している。

平成3年から医療薬学実習委員会が発足し、実務実習に関するいろいろな案件は委員会で審議されるようになった。

3) 平成10年から現在まで（病棟活動業務の見学、治験関連業務）

以前からいくつかの病院ではすでに病棟活動が実施されていたが、社会的ニーズと医療環境の厳

しい変化とともに、医薬分業が急激に進んだ結果、院外処方箋を出さねばならないことになり、急速に病棟活動が実施されるようになった。これに伴い外来調剤業務が激減し、カリキュラム上学生の実務実習の中に病棟活動の見学を入れるスケジュールが組まれる結果になった。学生は最初から希望していた部署でもあり、夢がかない非常に喜んでいて。しかし、見学予定日の数日前から病棟活動の見学に必要ないろいろな事柄を前もって知っていなければならない大変な業務であることに身を持って知ることになる。下調べのために指導薬剤師と同行してまずカルテの閲覧から、担当医師と会って患者様の病態などの把握、また、看護師から患者様自身の環境状況などを聞いて良く理解しておくことに大変な労力と時間をかけ、実際に病棟で患者様とお話しをする時間はその4分の1ぐらいであることを初めて認識することになる。患者様の病状が回復すれば良いが逆に指導薬剤師と同行して行くと見ると奇麗にベッドが片付けられており、亡くなられたことを知り非常なるショックを受けることも度々ある。実務実習生はこのような現実と出会うことで薬剤師としての使命感をはっきりと認識するのではないかと思われる。

最近では治験関係業務で患者様、医師などとの面接場所に同席させてもらうことや治験委員会の見学が多くなってきている。最初どのように治験薬の説明を患者様にするのか非常に興味があり、治験委員会では医師とのやり取りで専門用語が常に飛び交いその理解に苦しんでいるが、数回の参加の後にはかなり理解できるようになってきている。いろいろなことを指導薬剤師に質問をし、その都度自分なりにしっかり勉強している。

まとめと展望

チーム医療の一員として社会のニーズに応えるためには、医療の担い手としての資質を向上させることが重要である。このためにはこれまでの薬剤師教育が、基礎薬学の物理的性質の理解などに重点を置いていたが、医薬品と疾病との関係を理解するための医療薬学を追加することが必要であった。本学で

は、学生に薬剤師としての使命感などをはっきりと認識させるために最適と考えられる長期病院実務実習を実施して、そのための基礎的な知識・技能・態度をかなり修得したと考えている。また、就職に際して、臨床にかかわる知識と経験を取得させることが有益であると考えている。しかしながら、平成12年から実施された短期病院実務実習（4週間、必修）を全員が受けるように変更されたため、この長期病院実務実習を受ける学生が4分の1に激減した。また、薬学部4年制から6年制への移行で3ヶ月の長期病院実務実習は平成22年度には6ヶ月の病院実務実習（1ヶ月間の導入講義、2.5ヶ月間の病院実務実習、2.5ヶ月間の調剤薬局実習）に吸収されることになっている。薬学部6年制における6ヶ月間の病院・調剤薬局実務実習の実施にあたり、この長期病院実務実習の実績は非常に大きい。

3. 大阪薬科大学附属薬局における調剤実習の現状

1) 調剤実務実習実績について

医療薬学教育の重要性が近年強く認識され、病院や調剤薬局での実務実習による薬剤業務の基礎的知識・技能・態度などの修得、また、入学後の早期体験学習による薬剤師に対する目的意識の高揚などが無視できないものとなっている。本学としては、薬学教育における医療薬学の重要性が強く認識される中で、大学が独自の附属薬局を持ち現場教育を基本に位置付け、調剤薬局としての機能を具備しているところが大きな利点である。近年の医療制度、医薬品の急激な進歩により、1990年代後半、医薬分業の発展（分業率全国平均55%（平成18年））により、薬剤師には多岐にわたる役割が求められている。その変化に対応すべく、実践的で少しでも臨場感や使命感などを味わえる実務実習・研修の現場として附属薬局は6年前から開設された。附属薬局では、毎年1回生には5月から、また、4回生には6月、大学院生には夏休み前に実務実習あるいは研修が予定されて実施されて来ている。1回生の早期体験実

習では薬局内の見学が中心で、300名を10グループに分け、研修室のビデオモニター（1～2時間）を見ながら、処方箋受付カウンターや調剤室などの手順を詳しく大学教員から説明を受ける。その後、実際に薬局内を処方箋の流れにそって説明を受けながら見学（2～3時間）して回る。1回生にとっては調剤の現場は初めて目にするものばかりで、医薬品（1500品目以上）の多さや、業務の厳しさ、患者様に対する責任の重さなどを実感し、薬剤師を目指す意義を自分なりに理解する絶好の機会でもある。彼らのレポートには決意を新たにすることが記載されている。4回生の場合は、すでに病院で4週間の実務実習を体験しているが、希望者は、この実習の他に1週間の附属薬局での実習が選択可能になっており、毎年増加傾向にある。約150名の学生が薬局実習を希望しており、その内附属薬局では10名前後を受け付けている。薬局開設時の理念でもある、臨場感のある臨床薬学実務実習の場の提供を受けて、当薬局において調剤業務を間近に見聞し、指導薬剤師の役割の重要性、患者様の生命を預かる責任の重さを肌で受け止めている。1～2週間後の実務実習反省会では必ず「大学の实習では到底体験できなかった非常に有意義な実務実習だった」と感想を述べる学生が多い。この結果から薬局薬剤師の実像を厳粛に受け止めており、また、就職時にも大変参考になっているものと思われる。

2) 調剤実務研修実績について

2002年から臨床薬学コースの大学院生を対象に1ヶ月以上の実務研修も実施されている。医療の担い手としての高度な専門知識を持ち、臨床の場で医療行為や高度な調剤を行うために、薬剤師免許を既に取得している大学院生には「責任を持って調剤をこなさい」といろいろなことを体験させている。現状では、一般の調剤薬局に実務研修を委託することはほとんど不可能であり、本学に附属薬局施設があることは意義がある。実際に責任を持って処方箋の内容を把握しながら調剤することで自信を深め、3週間もすれば、はっきりと薬剤師らしく目に見えてしっかりしてくる。もちろん附属薬局の指導薬剤師

が、日常業務を遂行しながらも、教育施設であることへの自覚を堅持し、院生に実務の一つ一つについてその技術、意義、管理など患者さんへのかかわりを伝授している。また、当薬局は大阪医科大学附属病院の処方箋が98%を占め、あらゆる疾患の患者様が来局する。このため医療面、レセプト面の内容においても密度の濃い充実したものとなっている。このことは、医療現場に身を置き、処方箋の裏側には常に患者様の存在を意識の中に入れることで、薬剤師としての自覚を一層喚起させることになっていると考えている。

全体的には附属薬局での実務実習・研修の成果は明らかであり、学生、院生が抱いている臨場感のある現場体験が大学で学ぶ上でいかに学習意欲の強化に寄与しているか計り知れない。薬局薬剤師の協力と大学教員の努力しただいで、学生、院生の実務実習・研修に対する実感が一層明確なる目的意識を堅持するようになるものと確信している。

—Regular Article—

Mass Determination of Phosphoramidites: Effects of the Metal Ion in the Matrix and Applicability on FABMS

Mihoyo FUJITAKE,^a Shinya HARUSAWA,^{*,a} Zheng-yun ZHAO^bDavid M. J. LILLEY,^b and Takushi KURIHARA^a

^aOsaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan
and ^bCancer Research UK Nucleic Acid Structure Research Group, MSI/WTB Complex, The University of Dundee,
Dundee DDI 5EH, UK

(Received October 25, 2006; Accepted December 12, 2006)

We recently reported that the accurate molecular weight measurements of nucleoside or non-nucleoside phosphoramidites (PAs), which are acid-labile compounds, may be easily determined by mass spectrometry (MS) using a matrix system, triethanolamine (TEOA)-NaCl, on liquid secondary ion (LSI) MS equipped with a double-focusing mass spectrometer. This paper describes the effects of metal ions in the matrix on LSIMS and the extension of the method into FABMS measurements of various PAs under optimal conditions.

Key words—molecular weight; nucleoside; phosphoramidite; matrix; metal ion; FAB

INTRODUCTION

Mass spectrometry (MS) is now used as a very common and indispensable tool in the fields of nucleic acid chemistry. Various nucleoside and non-nucleoside phosphoramidites (PAs) are the most widely used building blocks in contemporary solid-phase synthesis of oligonucleotides.¹⁾⁻⁴⁾ Since crystallization of PAs is not generally possible, MS has been effective and is extensively used for the characterization of the nucleoside PAs. However, reliable methods for PA-mass measurements are lacking owing to the extremely labile properties of PAs toward acids, base, and nucleophiles. Thus, it is not always possible for the molecular-related ions (MRIs) of various PAs to be detected by the current MS methods.

Very recently, we succeeded in incorporation of an imidazole base into RNA sequence to investigate the functions of imidazole as a pseudo nucleobase in ribozyme catalysis as illustrated in Fig. 1.^{5), 6)} A novel C4-linked imidazole ribonucleoside PA **1**⁷⁾⁻⁹⁾ with a pivaloyloxymethyl (POM) group, which is easily removed under a basic condition and is compatible with *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) synthesis of RNA, has been developed very recently as a key ribonucleoside variant for probing general acid and base catalysis in ribozyme. However, MS characterization of **1** has been difficult since it is so fragile as to be decomposed even on a standard TLC plate (e.g., Merck 60 F₂₅₄).

In view of the importance of nucleoside PAs and their analogs containing **1**, a recent report¹⁰⁾ from our laboratories demonstrated convenient, rapid, and reliable methods by MS for measuring the molecular weights

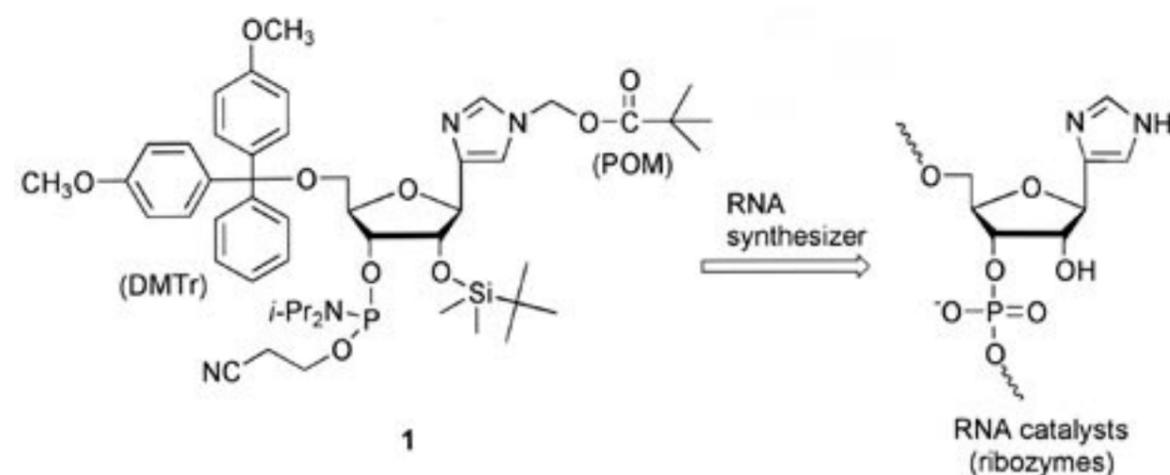


Fig. 1. Incorporation of an imidazole moiety into RNA oligonucleotides using PA1.

(MWs) of various synthetic and commercial nucleoside PAs, making the present methods a powerful tool for the MS identification of PAs. The MS procedures are described in detail as Basic and Alternate Protocols in "Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, UNIT 10.11".¹¹⁾ The main points of the methods are summed up as follows: 1) The accurate MS measurements of PAs may be easily determined by MS using a matrix system, triethanol amine (TEOA) - NaCl, which is a key feature of the method, on liquid secondary ion (LSI) MS equipped with a double-focusing mass spectrometer (Basic Protocol),^{10),11)} 2) The Basic Protocol measures rapidly and easily the accurate MWs of various PAs as adduct ions $[M+Na]^+$ with average mass error smaller than 0.2 ppm, allowing the formulas PAs in place of elemental analysis; 3) Further, it was found that intensities of MRIs could be enhanced to the highest degree by adjustment of the mole ratio of PA and NaCl fixing the amount of TEOA on LSIMS (Alternate Protocol).^{10),11)} Our continuous interest in the MS study for PAs has led us to investigate further detailed analysis

of this method. In this report, we have investigated the effects of various metals in the matrix TEOA on LSIMS. Although we previously showed the utility of this method on FABMS for only three examples, generality of FAB-measurements of PAs has been confirmed herein under optimal conditions (Alternate Protocol).

EFFECTS OF THE METAL ION IN THE MATRIX FOR LSIMS MEASUREMENTS OF PAs

Use of a matrix in the presence of a metal ion has been known to be effective in the formation of an abundant metal ion adduct *via* LSIMS and FABMS.^{12),13)} Thus, alkali and alkaline earth metal-cationization of PAs has been studied using metal ions such as Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Mg^{2+} , and Ca^{2+} under Alternate Protocol conditions.¹¹⁾ Addition of LiCl to a solution of PA 2 in TEOA yielded only 2.5 % RI of the $[M+Li]^+$

ion (Table 1, 2, entry 1; The structures of PAs 2-11 are shown in Fig.2). Addition of NaCl or KCl to the solution increased the relative intensities (RIs) to 25.8% and 12.9%, respectively (2, entries 2 and 3). Conversely, the matrices in the presence of RbCl, CsCl, $MgCl_2$, or $CaCl_2$ led to low RIs for 2, ranging from 1.1-8.0 % (entries 4-7). Similar trends for PAs

3 and 4 were observed under identical conditions. The preference of NaCl or KCl was similarly observed in 4 (4, entries 2 and 3). These results show that NaCl and KCl are superior to other alkali and alkaline earth metals for enhancement of the RIs of MRIs. KCl may be used as a substitute for NaCl in the matrix of PA analysis.

Table 1. Effects of Metal Ions in TEOA Matrix for MRI of PAs^a

| Entry | MCI | 2 ^b | 3 ^b | 4 ^b |
|-------|-----------------------|---|---|---|
| | | RI ^c (%) (m/z mass) ^d | RI ^c (%) (m/z mass) ^d | RI ^c (%) (m/z mass) ^d |
| 1 | LiCl | 2.5 (867) | 6.9 (751) | 2.4 (1059) |
| 2 | NaCl | 25.8 (883) | 30.4 (767) | 7.7 (1075) |
| 3 | KCl | 12.9 (899) | 35.8 (783) | 3.1 (1091) |
| 4 | RbCl | 2.7 (945) | 10.3 (829) | 2.8 (1137) |
| 5 | CsCl | 8.0 (993) | 4.6 (877) | 2.7 (1185) |
| 6 | $MgCl_2$ ^e | 1.1 (1032) | 2.6 (916) | 0.1 (1224) |
| 7 | $CaCl_2$ ^e | 3.3 (1048) | 4.6 (932) | 0.1 (1240) |

^a MS measurements carried out as described in the Alternate Protocol using 0.01 μ mol phosphoramidite, 0.06 μ mol metal (I or II) chloride, and 0.5 μ L TEOA.

^b 2 ($C_{45}H_{61}N_4O_9PSi$): mol. wt. 860; 3 ($C_{40}H_{49}N_4O_8P$): mol. wt. 744; 4 ($C_{46}H_{73}N_4O_{16}PSi_3$): mol. wt. 1052.

^c RI, intensity relative to base peak ion (100%).

^d Unless otherwise noted, mass shown as $[M+Metal]^+$.

^e MRIs observed as $[M+TEOA+MCl_2]^+$.

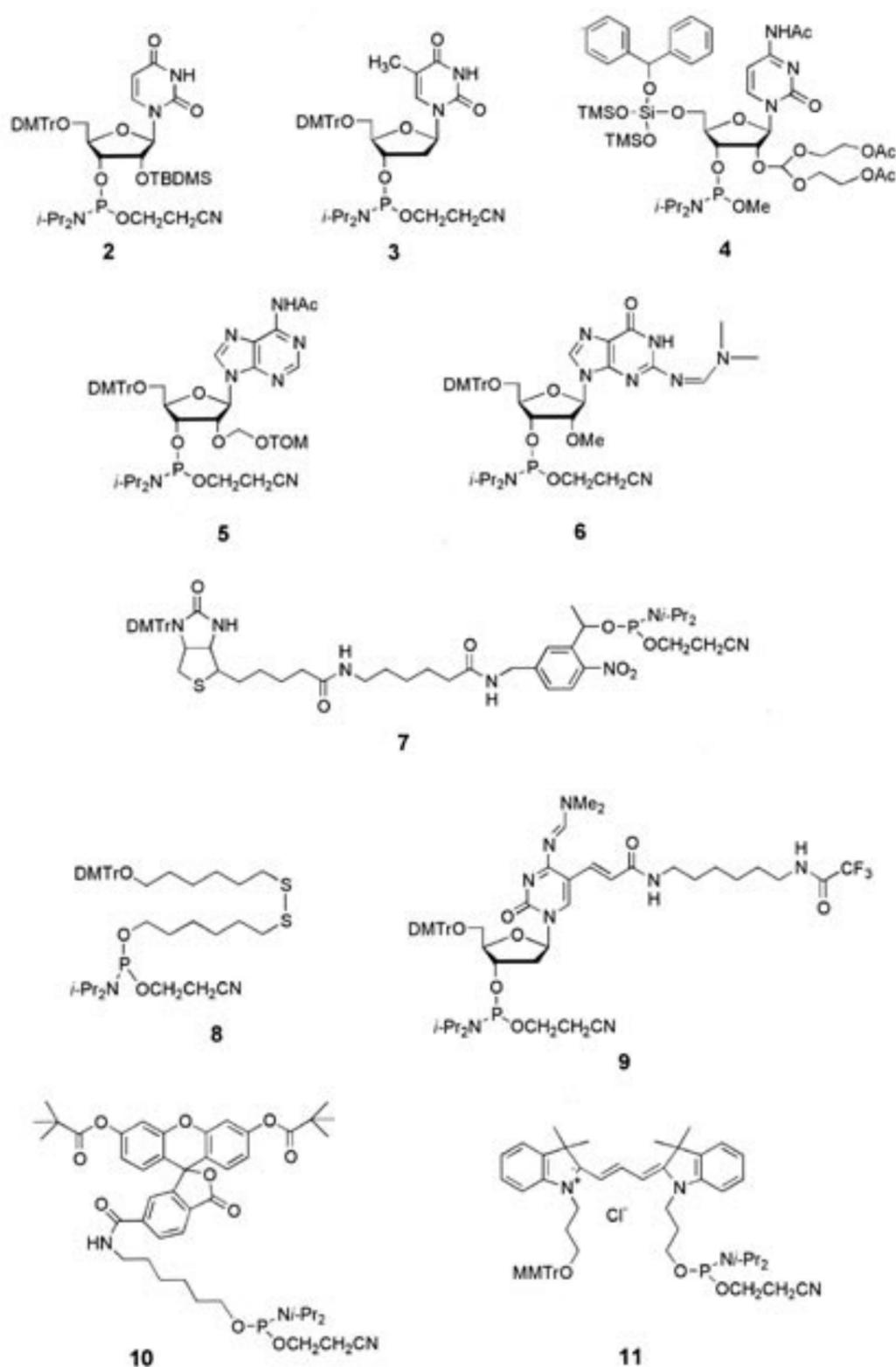


Fig. 2. Structure of PAs.

FABMS MEASUREMENTS OF PAs UNDER OPTIMAL CONDITIONS

LSIMS and FABMS have been used most extensively to form metal ion adducts to confirm relative molecular masses.¹⁴⁾ Thus, usefulness of the present method on FABMS was further confirmed using the optimal conditions (Alternate Protocol).¹¹⁾ The ten PAs listed in Table 2 gave MRIs with small errors

(< 1.2 ppm). Phosphoramidites **4**, **7**, and **8** produced RIs of only 2.4%, 2.6%, and 1.0%, respectively, when analyzed by LSIMS as described in the Basic Protocol, but their FABMS measurements under the Alternate Protocol markedly enhanced their RIs to 44.4%, 10.2%, and 10.7%, respectively (Table 2, entries 3, 6, and 7). These results show that LSIMS and FABMS are complementary approaches to PA analysis using the present matrix system.

Table 2. RIs and Errors on FABMS Measurements of Phosphoramidites under Optimal Conditions^a

| Entry | Phosphoramidite | RI (%) ^b | Error (ppm) ^c |
|-------|-----------------|-------------------------|--------------------------|
| 1 | 2 | 29.2 ^e | 0.6 |
| 2 | 3 | 75.4 ^e | 1.2 |
| 3 | 4 | 44.4 (2.4) ^d | -0.1 |
| 4 | 5 | 34.2 ^e | -0.5 |
| 5 | 6 | 71.4 ^e | 1.0 |
| 6 | 7 | 10.2 (2.6) ^d | 0.8 |
| 7 | 8 | 10.7 (1.0) ^d | 0.6 |
| 8 | 9 | 10.7 ^e | -0.1 |
| 9 | 10 | 100.0 ^e | 0.5 |
| 10 | 11 | 100.0 ^e | 0.1 |

^a MS measurements carried out according to the Alternate Protocol.

^b See Table 1.

^c Error (ppm) = $10^6 \times (\text{observed mass} - \text{theoretical mass}) / \text{theoretical mass}$.

^d Numbers in parentheses from LSIMS measurements using the Basic Protocol.

^e See Ref.10 and 11 for RIs of LSIMS measurements.

REFERENCES

- 1) Beaucage S. L., Caruthers M. H., "Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry," UNIT 3.3, Wiley, New York, 2003.
- 2) Wincott F. E., "Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry," UNIT 3.5, Wiley, New York, 2003.
- 3) Caruthers M. H., Barone A. D., Beaucage S. L., Dodds D. R., Fisher E. F., McBride L. J., Matteucci M., Stabinsky Z., Tang J. -Y., "Chemical synthesis of deoxyoligonucleotides by the phosphoramidite method. In Methods in Enzymology," Academic Press, Inc. San Diego, 1987, **154**: 287-315.
- 4) Reese C. B., *Tetrahedron*. **58**, 8893-8920 (2002).
- 5) Zhao Z., Mcleod A., Harusawa S., Araki L., Yamaguchi M., Kurihara T., Lilley D.M.J., *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 5026-5027 (2005).
- 6) Wilson T., Ouellet J., Zhao Z, Harusawa S., Araki L., Kurihara T., Lilley D. M. J., *RNA*. **12**, 980-987 (2006).
- 7) Harusawa S., Murai Y., Moriyama H., Imazu T., Ohishi H., Yoneda R., Kurihara T., *J. Org. Chem.* **61**, 4405-4411 (1996).
- 8) Araki L., Harusawa S., Yamaguchi M., Yonezawa S., Taniguchi N., Lilley D. M. J., Zhao Z., Kurihara T., *Tetrahedron Lett.* **45**, 2657-2661 (2004).
- 9) Araki L., Harusawa S., Yamaguchi M., Yonezawa S., Taniguchi N., Lilley D. M. J., Zhao Z., Kurihara T., *Tetrahedron*, **61**, 11976-11985 (2005).
- 10) Fujitake M., Harusawa S., Araki L., Yamaguchi M., Lilley D. M. J., Zhao Z., Kurihara T., *Tetrahedron*, **61**, 4689-4699 (2005).
- 11) Harusawa S., Fujitake M., Kurihara T., Zhao Z., Lilley D. M. J., "Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry," UNIT 10.11, Wiley, New York, 2006; therein the Basic and Alternate protocols were described in detail.
- 12) Teesch L. M., Adams J., *Org. Mass Spectrom.* **27**, 931-943 (1992).
- 13) Madhusudanan K. P., *J. Mass Spectrom.*, **30**, 703-707 (1995).
- 14) Ashcroft A.E., *Ionization Methods in Organic Mass Spectrometry*; The Royal Society of Chemistry Publishing: Cambridge, 1997.

植物シデロホアの一種ムギネ酸の鉄排泄活性

三野芳紀,* 井尻章悟, 内田浩司, 氏田国恵, 安田正秀

Iron-Excretion Ability of Mugineic Acid, a Phytosiderophore

Yoshiki MINO,* Shohgo INOSHIRI, Kohji UCHIDA, Kunie UJITA, Masahide YASUDA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 27, 2006; Accepted December 12, 2006)

Mugineic acid (MA), a phytosiderophore, was examined on the ability of iron (^{59}Fe) excretion from rats, as compared with desferrioxamine, a microbial siderophore. In the case of i.v., the excretion ability of mugineic acid is only about a half of that of desferrioxamine, but in the case of p.o., mugineic acid showed significantly greater ability of urinary excretion of iron from rats than desferrioxamine. This result suggests that mugineic acid may be a candidate as a new oral iron-chelating drug.

Key words—mugineic acid (MA); siderophore; iron excretion; chelator; desferrioxamine

序 論

鉄は生体にとって必要不可欠な元素であり、酸素運搬や電子伝達系などにおいて特に重要な役割を果たしている。¹⁾ 一方、鉄が過剰に蓄積した場合は、生体に有害な作用をもたらす。例えば、サラセミアでは、ヘモグロビンのヘム鉄が再利用できないため、ヘム鉄由来の鉄が異常に体内に蓄積し、それによって深刻な症状が現われる。²⁾ このような特別な疾患でなくても、フェリチンが変化して生じたヘモジデリンは生体に有害作用を与えることも報告されている。³⁾ さらに、鉄イオンや銅イオンなどは、生体内で活性酸素を産生する原因物質とも云われている。従って、生体内の過剰鉄を体外に排泄する能力をもつキレート剤は、重要な医薬品になり得ると考えられる。実際、鉄(III)イオンに強力なキレート能を有する微生物シデロホア、デスフェリオキサミン (desferrioxamine,

以下 DF と略す) は生体内鉄除去剤として広く使用されている (Fig. 1)。⁴⁾ しかしながら、この鉄キレート剤は、その投与方法が注射に限られているため、現在、経口投与が可能な新規鉄キレターの開発が望まれている。そこで我々は、DF のような微生物シデロホアとは全く構造の異なる植物由来の代表的シデロホアであるムギネ酸 (mugineic acid, 以下 MA と略す) に着目した (Fig. 1)。

MA は、大麦の根から分泌されるキレターで、鉄(III)イオンに特に強い親和性を有し、また、その分泌量が鉄欠乏時に顕著に増加することから、植物界のシデロホアと考えられている。⁵⁻⁷⁾ 微生物シデロホアには、多彩な構造を有するものが多く知られているが、カテコール基やヒドロキサム酸基を含むペプチド構造をもつ場合が一般的である。一方、植物シデロホアでは、MA とその類似構造のものしか見い出されておらず、それらはアゼチジン環を含む新規アミノ酸であり、鉄原子に対する配位子も酸

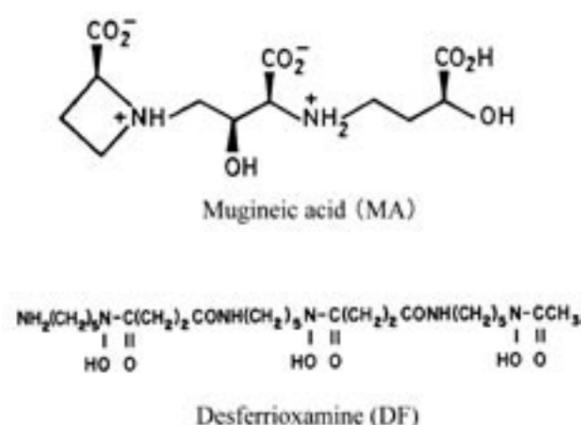


Fig. 1. Structures of Mugineic Acid and Desferrioxamine

素原子だけではなく、窒素原子もその配位に関与するなど、微生物シデロホアとは大幅に異なる性質を有している。MAは、植物の鉄取り込みを促進する作用が明らかになっているが、動物に対する生理作用は今までほとんど報告されていない。⁶⁾ 経口投与で有効な鉄キレーターの開発を目的として、現在臨床で使用されているDFとは全く異なる構造を有するMAの生理作用を調べることは大変興味深い。

そこで、本研究においては、⁵⁹Fe標識ラットを用いて鉄排泄量を調べるWilliamsらの方法に準じて実験を行い、^{8,9)} MA及びDFの鉄排泄活性について比較検討した。

方法

1. キレート剤

MAは、Takemotoらの方法に準じて、大麦根の洗液から精製した。¹⁰⁾ DFは、日本チバガイギー社から恵与された。

2. 鉄欠乏食

標準B変型鉄欠乏飼料（オリエンタル酵母工業）を水で練り、親指大に成形したものを乾燥させて調

製した。なお、実験期間中、ラットは、この鉄欠乏飼料と蒸留水のみを与えて飼育した。

3. 実験操作

Wistar系雌性ラット（5週齢、体重約150g）24匹を外因性の鉄を除き、且つ⁵⁹Feの標識率を上げるために、鉄欠乏飼料と蒸留水を用い室温24 ± 1℃、相対湿度55 ± 10%の環境下で1週間飼育した。そのラットにネプタール注射液[®]（大日本住友製薬）を腹腔内に投与（1.0 ml/kg）し、麻酔を行った。鼠径部を切開し、大腿静脈から⁵⁹Fe-クエン酸鉄4.1 × 10⁵ Bq（クエン酸鉄[III]濃度：2 mM）/ 0.5 ml / Ratを投与した。⁵⁹Fe投与11日後、各キレート剤を同様の方法で静脈注射あるいは経口投与した。投与量は、MA（i.v.）では14.6 mg（45 mmol）/ 0.5 ml / Rat（97 mg/kg）、MA（p.o.）では29.2 mg（91 mmol）/ 0.5 ml / Rat（195 mg/kg）、DF（i.v.）では30.0 mg（46 mmol）/ 0.5 ml / Rat（200 mg/kg）、及びDF（p.o.）では60.0 mg（91 mmol）/ 0.5 ml / Rat（400 mg/kg）とした。

キレート剤投与後7日目（⁵⁹Fe投与後18日目）、麻酔下で心臓穿刺により採血、肝臓、脾臓、腎臓

を摘出した。

採尿及び採糞は、⁵⁹Fe投与後5日目から18日目まで行い、血液及び各臓器と同様に、放射能を測定した。

ラット組織中の鉄の定量は、一定量の生体試料を濃硝酸-濃硫酸により湿式灰化した後、1,10-フェナントロリン法を用いて行った。⁵⁾

ラット臓器中の⁵⁹Feは、γ線ウエル型シンチレーションカウンター（Aloka ARC-300）で測定した。

結果と考察

ラット尿中への鉄排泄に与えるMA及びDFの影響をFig. 2-aに示した。ラットに⁵⁹Fe-クエン

酸を静注し、尿中に排泄される⁵⁹Fe量を調べると、静注後、4日目までに注入量の約12%の⁵⁹Fe排泄が認められたが（データは省略）、5日目以降の排泄量はわずかになった。この期間に、注入された⁵⁹Feは、各臓器などに均一に分布し、定常状態に近くなったと考えられる。¹¹⁾ 11日目にMAを静注した場合、その投与後3日間で⁵⁹Fe排泄（投与後1日目：2.4%、2日目：0.9%、3日目：0.8% [投与⁵⁹Fe量に対する%]）が観察された。一方、DFでは、明らかにより多くの⁵⁹Fe排泄（投与後1日目：4.3%、2日目：2.1%、3日目：2.0%）がみられた。この結果は、臨床で用いられているDFの鉄(III)イオンに対する安定度定数が31であり、MAの18.1より大きいという事実と一致している。^{7,12)}

経口投与においては、興味深い結果が観察され

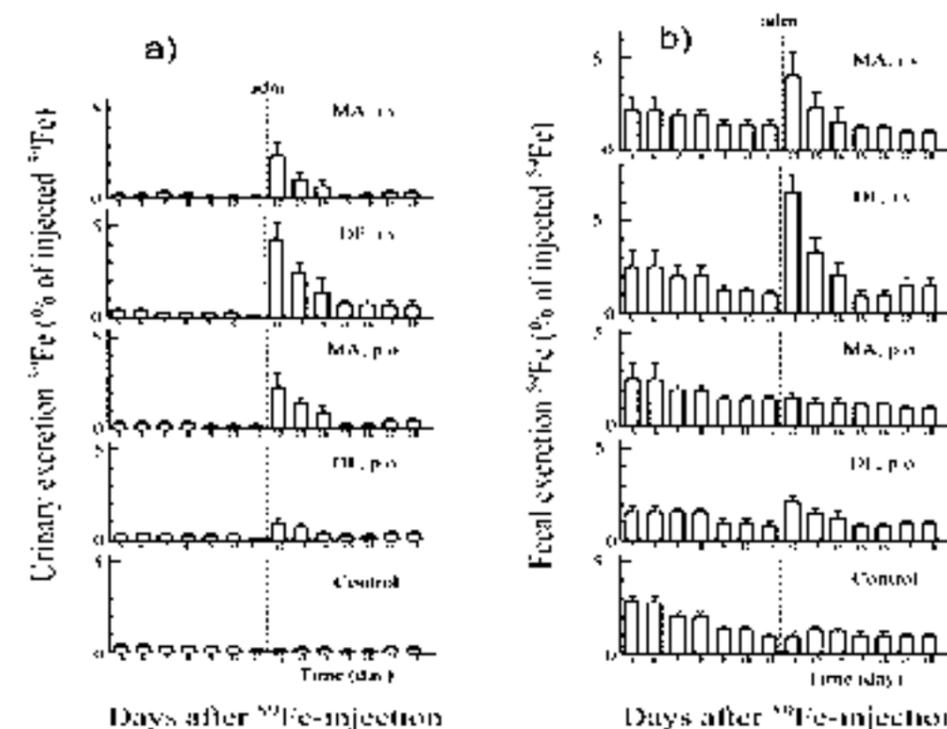


Fig. 2. Time Course of ⁵⁹Fe Level in Urine or Faces of Rats after Administration of Mugineic Acid or Desferrioxamine

Values are mean ± standard deviation of 4 experiments.

た。すなわち、DF ではその排泄効果（投与後1日目：1.0%，2日目：0.6%，3日目：0.5%）が弱いに対して、MA では明らかに優れた鉄排泄効果（投与後1日目：2.3%，2日目：1.3%，3日目：1.1%）を示した。現在、経口投与可能な生体用鉄キレート剤の開発が望まれているが、植物シデロホアであるMAはその候補になり得ると思われる。

次に、糞中への⁵⁹Fe排泄量に及ぼす両キレターの効果を比較し、その結果をFig. 2-bに示した。⁵⁹Fe-クエン酸投与（静注）後、4日目までに注入量の約15%に相当する⁵⁹Feの排泄が認められた。さらに10日目以降も⁵⁹Feの断続的な排泄がコントロール群においても観察され、尿中への排泄と比べ、糞中への排泄量が10倍程度多かった。MA及びDFをそれぞれ静注した場合は、明らかな排泄効果（DF > MA）が認められたが、経口投与では両者とも排泄効果は認められなかった。

Greenらは、血液や各臓器における放射能及び鉄含量を調べることにより、実際に排泄される鉄量を

概算できると報告している。¹¹⁾そこで、予備実験において同じ条件で⁵⁹Fe-クエン酸を投与したラットを11日間飼育した後、血液及び各臓器の放射能とそれらの鉄含量を測定し、放射能と鉄量の関係を求めた（データは省略）。その結果、臓器毎に若干の差はあるものの、放射能：鉄量の関係が5.9%（投与⁵⁹Feに対する割合）：鉄1.0mgであることが判明した。Fig. 3には、この関係を用いてキレート剤投与前後（各3日間）の排泄鉄量を比較した結果を示した。尿中排泄においては、キレート剤投与前では、鉄の排泄はほとんどみられないが、何れの投与方法でもキレート剤投与後は鉄排泄量が増加した。MAの場合、鉄排泄量は静注で約7.5 μ g/3 days、経口で8.5 μ g/3 daysであり、投与方法によって大きな差は見られなかったが、DFでは経口投与の場合に極端に排泄量が低下した。経口投与では、DFよりMAの方がより強い鉄排泄効果を示すことが明らかとなった。

一方、糞中への排泄では、キレート剤投与前で

もかなりの量の排泄がみられた。両キレート剤の静注により鉄排泄量は増加したが、経口の場合は、排泄量の増加は認められなかった。

尿及び糞中への総排泄量については、静注では、MAが12 μ g/3 days、FDが26 μ g/3 daysの鉄排泄をそれぞれ促進させたが、経口では、MAが6 μ g/3 days、FDが2 μ g/3 daysの鉄排泄量をそれぞれ増加させるに留まった。

2005年11月に世界ではじめて経口鉄キレート剤、deferasirox {4-[3,4-Bis (2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-benzoic acid} がNOVARTISから発表され、米国で承認されている。¹³⁾このキレート剤は化学合成によるもので、脂溶性が高いため消化管からの吸収が優れていると思われる。今回調べたMAは、DF同様、水溶性は高いが、他の植物シデロホアの中には水溶性の低いものも存在している。今後MA構造類似体及びそれらの誘導体などの鉄排泄効果についても検討がなされるべきであろう。

現状では、MAが新規な経口投与可能な鉄キレート剤の候補になる可能性は必ずしも高くはないが、今回の結果は、MAがDFなどの鉄排泄剤とは異なった性質を有していることを明示しており、今後の新規鉄キレート剤の開発に有効な情報を与えるものと考えられる。

REFERENCES

- 1) Underwood E. J., "Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 4th ed.," ed. by Underwood E. J., Academic Press, New York, 1977, pp.13-55.
- 2) Subcommittee on iron, "Medical and Biologic Effects on Environmental Pollutants 12, Copper and Iron" ed. by Committee on Medical and Biologic Effects on Environmental Pollutants, National Research Council, Tokyo Kagaku Dojin, Tokyo, 1977, pp.253-279.
- 3) Willson R. L., "Iron Metabolism, (Ciba Foundation Symposium 51)," Elsevier/Excerpta Medica/North-Holland, Amsterdam/Oxford/New York, 1977, pp.331-354.

- 4) Wöhler F., *Acta Haemat.*, **30**, 65-87 (1963).
- 5) Takagi S., *Soil. Sci. Plant Nutr.*, **22**, 423-433 (1976).
- 6) Sugiura Y., Tanaka H., Mino Y., Ishida T., Ota N., Inoue M., Nomoto K., Yoshioka H., Takemoto T., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6979-6982 (1981).
- 7) Mino Y., Ishida T., Ota N., Inoue M., Nomoto K., Takemoto T., Tanaka H., Sugiura Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4671-4676 (1983).
- 8) Williams A., Pugh A., Hoy T. G., Jacobs, A., "The Biochemistry and Physiology of Iron," ed. by Saltman P. and Hegener J., Elsevier North Holland, Inc., 1982, pp.199-204.
- 9) Graziano J. H., Grady R. W., Cerami A., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **190**, 570-575 (1974).
- 10) Takemoto T., Nomoto K., Fushiya S., Ouchi R., Kusano G., Hikino H., Takagi S., Matsuura Y., Kakudo M., *Pro. Japan Acad.*, **54**, B, 469-473 (1978).
- 11) Green R., Knecht T., Curran D., "The Biochemistry and Physiology of Iron," ed. by Saltman P. and Hegener J., Elsevier Biomedical, New York/Amsterdam/Oxford, 1982, pp.729-732.
- 12) Schwarzenbach G., Schwarzenbach K., *Helv. Chim. Acta*, **46**, 1390-1400 (1963).
- 13) Prescribing information for deferasirox:
(<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/0218821b1.pdf>)

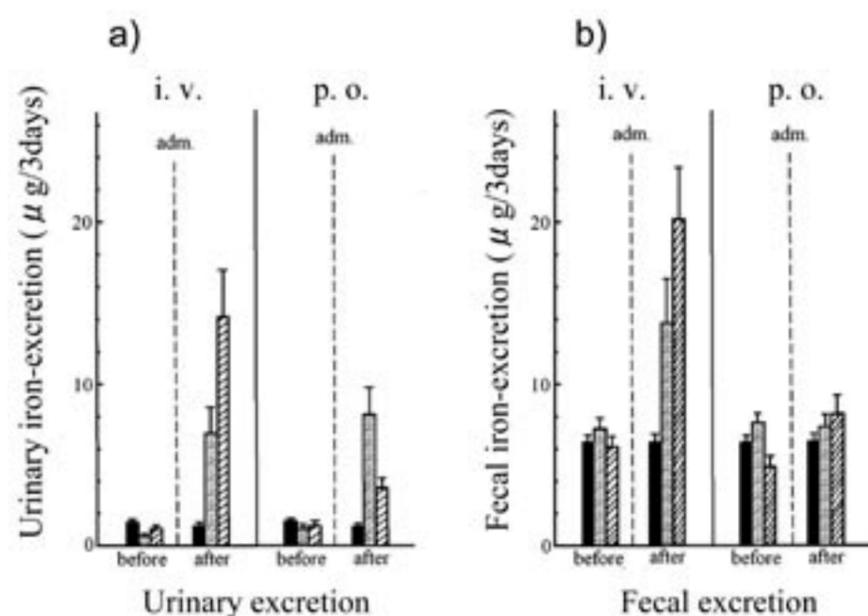


Fig. 3. Effects of Mugineic Acid or Desferrioxamine on Iron-excretion (3 days) from Rats

■ : control, ▨ : mugineic acid, □ : desferrioxamine
Values are mean \pm standard deviation of 4 experiments.

鉄欠乏大麦根からのムギネ酸分泌に及ぼす光の影響

三野芳紀

Effects of Light on Mugineic Acid Secretion from Iron-Deficient Barley Roots

Yoshiki MINO

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 14, 2006; Accepted December 15, 2006)

Mugineic acid (MA), a phytosiderophore, is secreted from iron-deficient barley roots, and the amounts of secreted MA are reported to peak 2h after sunrise. We examined the effects of light on the secretion of MA from iron-deficient barley roots. As a result, it was found that the amounts of secreted MA remarkably depend on the surrounding light. The reduction in light by half decreased the amounts of secreted MA more than 90%. MA secretion did not always require the dark period. However, the dark period was related to the secretion cycle. MA was secreted mainly during 4h just after change from the dark period to the light period. When iron-deficient barley was grown in irregular light circumstances, irregular secretion resulted but the regular secretion cycle was restored in three days, adapting to the new circumstances.

Key words—mugineic acid (MA); siderophore; secretion; barley; iron deficiency; light

序 論

ムギネ酸 (mugineic acid, 以下 MA と略す) は、大麦の根から分泌されるキレーターで、三価鉄に特に強い親和性を有し、また、その分泌量が鉄欠乏時に顕著に増加することから、植物界のシデロホアと考えられている。¹⁻³⁾ 現在までにその金属錯体の構造や性質が明かにされ、MA を介する植物の鉄取込み機構がかなり明らかになってきているが、^{4,5)} 植物が MA を分泌するための条件等については、不明な点が少なくない。例えば、分泌の時期については、従来、日の出から 2 時間後に最も多く分泌されるとされてきたが、⁶⁾ 正午前後にピー

クになるという報告もある。⁷⁾ MA の分泌と気象条件との関係についての詳細な検討は、植物の鉄取込み機構を考察する上でも不可欠であると思われる。

そこで、本研究においては、人工気象器を用いて、MA の分泌量と光 (照度) との関連性を中心に検討を行った。

方 法

1. 試薬

MA は、Takemoto らの方法に準じて、大麦根の洗液から精製した。⁶⁾ 他の試薬は市販の特級品を使用した。

2. MA の分析

大麦根の洗液は、大麦(100本)の根を蒸留水(2l)に4時間浸すことで調製した。なお、根の温度変化を避けるため、蒸留水は人工気象器内で1時間以上放置し、23°Cにしたものを使用した。洗液(2l)

のうち200mlを用いて、その鉄溶解能をo-フェナントロリン法 (Fig. 1) により測定し、予め作成したMAと鉄溶解能(508nm吸光度)の検量線からMAの量を求めた (Fig. 2)。なお、大麦の場合、根の洗液の鉄溶解能はMAに起因することが分かっている。⁶⁾

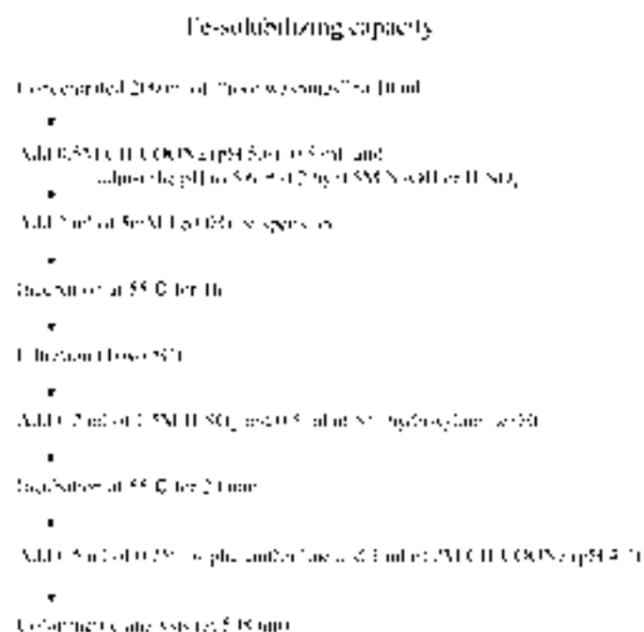


Fig. 1. Procedures for Iron-Solubilizing Capacity of Barley-Root Washings

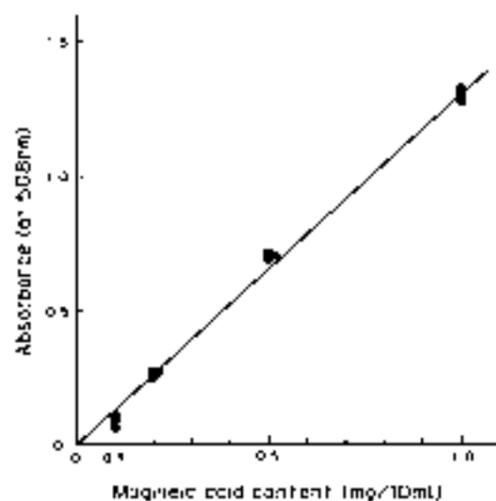


Fig. 2. Calibration Curve for Mugineic Acid

3. 水耕栽培

大麦 (*Hordeum vulgare* L. var. Minorimugi) の水耕栽培を種々の条件下で行った。基本条件は以下の通りである。栄養液は、KNO₃ 2.5 mM; Ca(NO₃)₂ · 4H₂O 2.5 mM; MgSO₄ · 7H₂O 2.0 mM; NH₄H₂PO₄ 1.0 mM; H₃BO₃ 3.0 µM; MnCl₂ · 4H₂O 0.5 µM; CuSO₄ · 5H₂O 0.2 µM; ZnSO₄ · 7H₂O 0.4 µM; (NH₄)₆Mo₇O₂₄ · 4H₂O 1.0 µM; NaCl 0.5 µM; FeCl₃ · 6H₂O 20 µM で、鉄欠乏用の栄養液はこれらからFeCl₃ · 6H₂Oを除いた組成で、かつpHを7.0に調整したものである。基本の栽培条件は、23°C、明期：12時間(8:00~20:00)、8000 lux；暗期：12時間(20:00~8:00 [翌日])、0 luxである。他の条件は、高城らの方法に準じた。¹⁾

結果と考察

Fig. 3は、鉄欠乏状態の大麦根からのMA分泌量に及ぼす光の強さ(明期での照度)の影響を示している。明期の照度を6000 luxにした場合、鉄

分含有栄養液で水耕栽培した大麦の根からはMAの分泌は観察されなかったが、鉄欠乏処理[-Fe, pH 7]の後4日目から、MAの分泌(約20µg/1植物体)が認められた。その後も、ほぼ直線的に約150µg/1植物体まで分泌量が増加し、2週間後には、ほぼプラトーに達した。一方、-Fe処理後7日目から、遮光ネットで照度を6000 luxから2600 luxに下げた場合、その翌日から分泌量の明らかな減少が起こり、遮光後2日目以降は有意な量のMA分泌は認められなかった。なお、遮光ネットを外し、6000 luxの照度に戻すと、その2日後から再びMAの分泌は急激に増加した。これらの結果は、大麦根からのMAの分泌量は光の強さ(照度)に大きく依存していることを示している。植物の光合成反応が鉄を要求することはよく知られているので、^{8,9)} 今回の結果は、照度の減少により光合成が抑制され、鉄消費が少なくなったことで、大麦が鉄欠乏にならなかったためと説明できる。これに関連して我々は、自然光の環境下温室内で大麦を水耕栽培し、洗液の鉄溶解

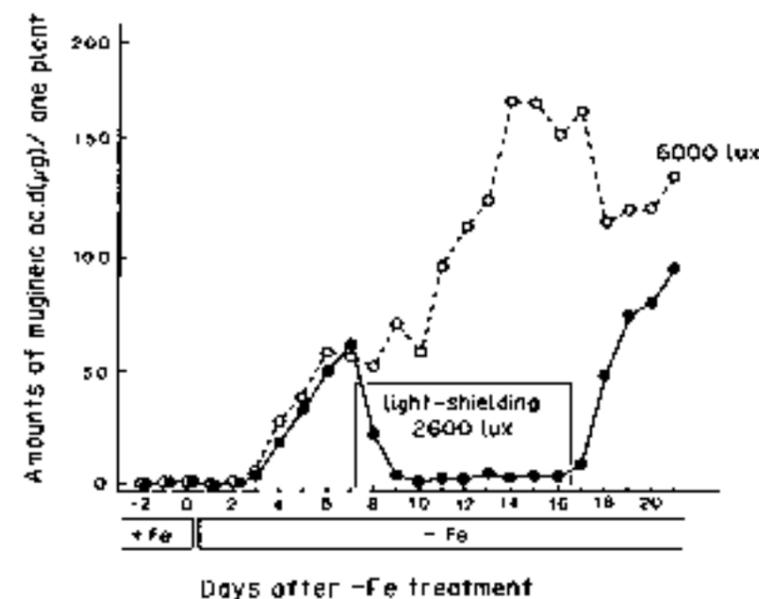


Fig. 3. Effects of Light on the Amounts of Mugineic Acid Secreted from Barley Roots

○: 6000 lux, ●: 2600 lux for the period from 7th to 16th day after -Fe treatment and 6000 lux for the other period.

活性 (MA 量) を毎日モニターする実験において、MA 分泌量が天候 (晴れ, 曇り, 雨による照度の違い) に大きく影響されること, さらに興味深いことに, 洗液を採る日の天気ではなく, その前日と前々日の天候に顕著に依存 (晴天の場合は MA 量増加) することを観察している。¹⁰⁾ このような現象は, 今回の実験結果 (照度と MA 分泌量は正の相関を示し, 照度が増すと 2 日後に MA 分泌増加) で説明される。

次に, 日の出から 2 時間後に MA 分泌量がピークになるといわれていることから, MA 分泌のためには, 暗期から明期への変化が必要か否かについて検討した。MA 分泌量がほぼプラトーに達した大麦を用いて, 明期 (6000 lux) のみで 5 日間栽培したときの分泌量を調べた。その結果を Fig. 4 に示すが, 暗期を除いた翌日の分泌量は減少するものの, その

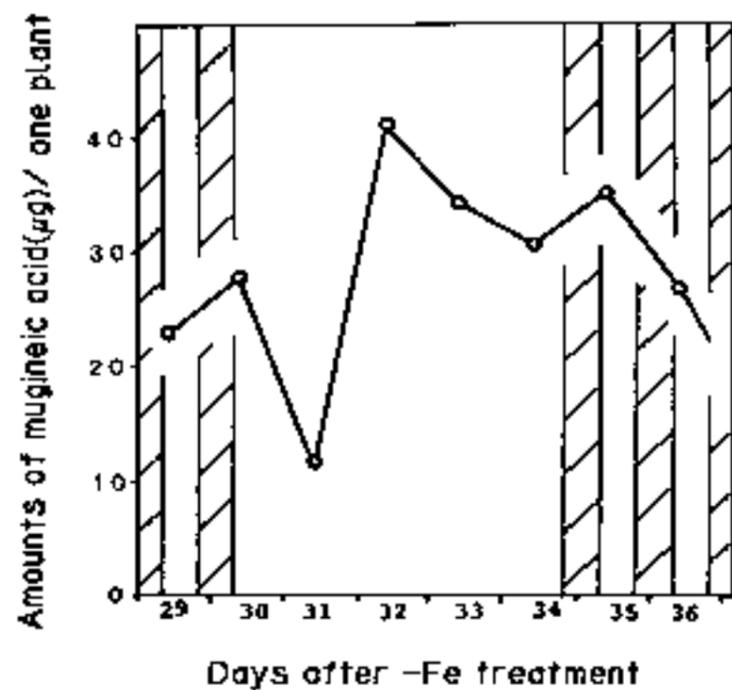


Fig. 4. Effects of Light and Darkness on the Amounts of Mugineic Acid Secreted from Barley Roots

Slashed part reveals the dark period, and the others the light period.

Root washings were collected for 4 h after 8:00 (changed from darkness to light)

後は却って分泌量が増加する傾向がみられた。この結果から, MA の分泌には必ずしも暗期を必要としないと考えられた。なお, この実験において MA 分泌量が少ないのは, 実験に供した大麦が -Fe 処理後 1 ヶ月近く経過していることに関連があると思われた。

1 日のうちでどの時間帯に MA 分泌が盛んになるかなど, 種々の明暗期サイクルで 2 時間毎の分泌量をモニターした。ただし, 連続的に洗液を採るのは, 大麦を蒸留水で栽培する状態になってしまうため, 洗液を採取した直後の 2 時間は鉄欠乏の栄養液で栽培することにした。Fig. 5 は, 明暗期のサイクルを変化させたときの MA 分泌量の経時変化を示したものである。Fig. 5-a は, 基本条件下で鉄欠乏大麦根の洗液採取を 3 日間にわたっ

て行ったときの MA 分泌の経時変化を表している。暗期に比べて明期での分泌量が顕著に多く, 特に暗期から明期に変わった直後の 2 時間にそのピークが現われた。この結果は, 日の出後 2 時間に分泌量が最も多くなると報告している竹本らの結果と一致している。Fig. 5-b は, 少しずつ暗期の時間をずらすことで, 洗液採取を暗期のときから始めた場合の MA 分泌量の経時変化を示している。洗液を採取し始めた最初の暗期に相当量の分泌がみられ, その分泌パターンは Fig. 5-a での明期のそれと類似している。2 日目以降の暗期では徐々に分泌量は減少したが, 明期では最初の 2 時間での分泌量が最も多いと

いう典型的なパターンを示した。次に 1 日だけ暗期を 24 時間続けるという変則的な照度サイクルで実験を行った (Fig. 5-c)。本来, 明期のところを暗期にした場合でも洗液採取の最初の 2 時間に多くの分泌が観察された。次の明期には有意な MA 分泌は起こらなかったが, 次の暗期に多くの MA が分泌され, 明らかに異常な分泌パターンを示した。しかし, 3 日目以降は正常な分泌パターンに戻っていく傾向が認められた。逆に, 1 日だけ明期を 24 時間続けた場合, 最初の 24 時間 (明期と暗期) には分泌は起こらず, 2 日目から正常な分泌パターンに戻る傾向が認められた。このように, 照度サイクルを

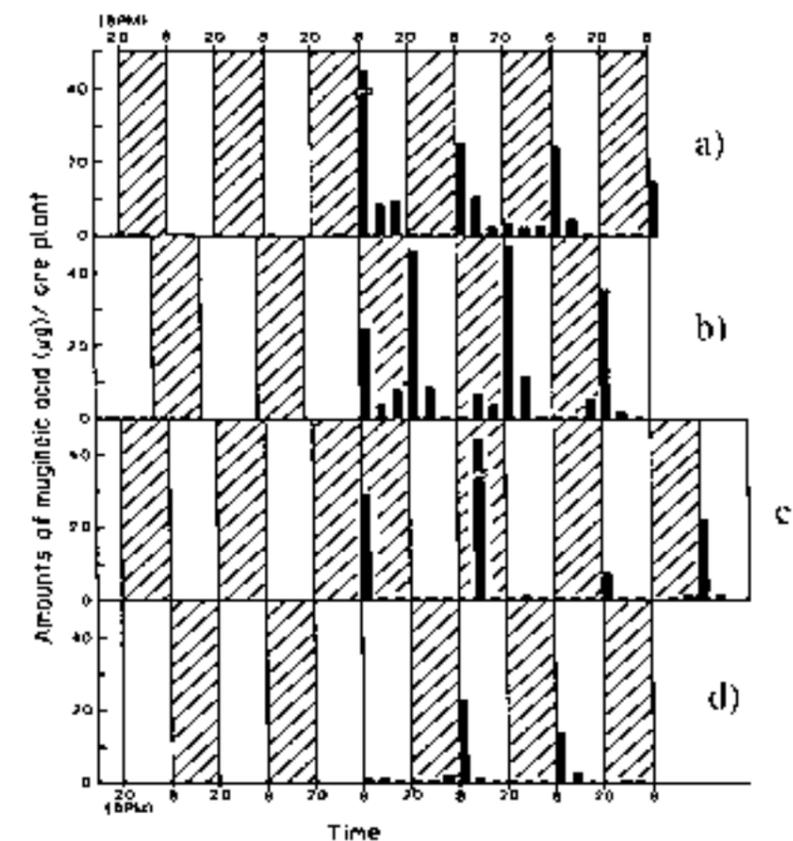


Fig. 5. Time course of the Amounts of Mugineic Acid Secreted from Barley Roots Related to Light and Dark Periods

■ : Amounts of mugineic acid secreted from barley roots

Slashed part reveals the dark period, and the others the light period.

変化させた場合、異常な MA 分泌パターンを示すようになるが、2, 3 日間で順応し、正常な分泌パターンを示すようになると思われる。

本研究において、① MA の分泌量は、光の強さ（照度）に著しく影響され、照度が半減した場合、その分泌量は 10% 以下に減少した。これは、照度の減少により植物の光合成が抑制され、同時に鉄の消費が少なくなることで、植物が鉄欠乏に陥りにくくなるためと考えられる。② MA の分泌のためには、暗期は必ずしも必要ではないが、その分泌の周期性（パターン）には密接な関連があり、暗期から明期に変わった直後に、MA の分泌量は著しく増加する傾向がある。③ 植物を異なる光の環境下（明期、暗期）においた場合、3 日間程度で同じ周期性をもつようになり、新しい環境に順応する。等の知見が得られた。

MA の分泌に関しては、鉄欠乏大麦の根に特異な小胞の存在、カリウムイオンの関与、特異なペプチドの関与が示唆されており、¹¹⁻¹³⁾ また MA- 鉄錯体の吸収に関してはその輸送タンパク質 (HvYS1) が最近になり同定された。¹⁴⁾ 今後、本研究で明らかになった MA 分泌と光の関連性など、MA の分泌及び MA- 鉄錯体の取込み機構の分子レベルでの解明が大いに期待される。

REFERENCES

- 1) Takagi S., *Soil. Sci. Plant Nutr.*, **22**, 423-433 (1976).
- 2) Sugiura Y., Tanaka H., Mino Y., Ishida T., Ota N., Inoue M., Nomoto K., Yoshioka H., Takemoto T., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6979-6982 (1981).
- 3) Mino Y., Ishida T., Ota N., Inoue M., Nomoto K., Takemoto T., Tanaka H., Sugiura Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4671-4676 (1983).
- 4) Mino Y., Ishida T., Ota N., Inoue M., Nomoto K., Yoshioka H., Takemoto T., Sugiura Y., Tanaka H., *Inorg. Chem.*, **20**, 3440-3444 (1981).
- 5) Iwashita T., Mino Y., Naoki H., Sugiura Y., Nomoto K., *Biochemistry*, **22**, 4842-4845 (1983).
- 6) Takemoto T., Nomoto K., Fushiya S., Ouchi R., Kusano G., Hikino H., Takagi S., Matsuura Y., Kakudo M., *Pro. Japan Acad.*, **54**, B, 469-473 (1978).
- 7) Mori S., Nishizawa N., Kawai S., Sato Y., Takagi S., *J. Plant Nutr.*, **10**, 1003-1011 (1987).
- 8) Kaim W., Schwederski B., "Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life: an Introduction and Guide" ed. by Kaim W., Schwederski B., John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 1994, pp.150-171.
- 9) Brown, J. C., "Bioinorganic Chemistry-II," ed. by Raymond, K. N., American Chemical Society, Washington, D. C., 1977, pp.93-103.
- 10) Mino Y., unpublished data
- 11) Nishizawa N., Mori S., *J. Plant Nutr.*, **10**, 1013-1020 (1987).
- 12) Sakaguchi T., Nishizawa N., Nakanishi H., Yoshimura E., Mori S., *Plant and Soil*, **215**, 221-227 (1999).
- 13) Mori S., Hachisuka M., Kawai S., Tagagi S., Kishi-Nishizawa N., *J. Plant Nutr.*, **11**, 653-662 (1988).
- 14) Murata Y., Ma J. F., Yamaji N., Ueno D., Nomoto K., Iwashita T., *Plant J.*, **46**, 563-572 (2006).

急性腎不全の発症における シグナル伝達分子および疾患関連タンパク質の解析

幸田 祐佳

Signal Transmission Molecules and ARF-related Protein in the Development of Acute Renal Failure (ARF)

Yuka KOHDA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 24, 2006)

Zinc, a trace element in the body, has been reported to cause neuronal cell death. Some zinc compounds are used as supplementary food but the molecular mechanism of zinc toxicity on renal tissue remains unknown. So, I investigated to determine whether free radicals and ERK1/2 activation were involved in renal cell injury induced by zinc. Zinc at the concentration of 30 μM significantly increased LDH leakage, as an index of cell injury, from the cells 24 hr after its exposure. An antioxidant DPPD caused recovery from such an injury, suggesting the development of free radical-induced injury by zinc. Zinc exposure induced translocation of a p67^{phox} subunit of NADPH oxidase from the cytosol to the microsomes. DPI, a NADPH oxidase inhibitor, blocked zinc-induced cell injury. The treatment of the cells with U0126, an ERK inhibitor, remarkably ameliorated the cell injury and ERK1/2 activation by zinc. Such an ERK1/2 activation was inhibited by DPPD. These results suggest that zinc generates free radicals via NADPH oxidase to cause ERK1/2 activation which results in an injury of LLC-PK₁ cells.

Key words—zinc injury; nephrotoxicity; oxidative stress; NADPH oxidase; ERK activation

1. はじめに

本稿では、大阪薬科大学同窓会研究助成による課題「急性腎不全の発症におけるシグナル伝達分子および疾患関連タンパク質の解析」の基盤となる論文^{1,2)}の内容を中心に研究課題の方向性を紹介します。

2. 目的

腎臓は金属による影響を受けやすく、水銀やカドミウムによる腎毒性にはフリーラジカルが関与

すると考えられている。^{3,4)} 亜鉛は重要な生体微量元素の一つであり、多くの細胞機能に必要とされている。しかし、一方で、脳神経において過剰な亜鉛が細胞障害を引き起こすことが報告されている。⁵⁾ 最近、亜鉛はマグネシウムおよび銅と共に、栄養機能食品に追加され、サプリメントとして使用されるようになったが、亜鉛の腎障害についてはよく知られていない。

そこで、亜鉛の腎細胞に対する障害性を調べ、その障害へのフリーラジカルの関与について検討した。亜鉛によるフリーラジカル性の脳神経細胞障害

において、NADPH オキシダーゼが関与することが報告されている。⁶⁾ そこで、腎上皮細胞にも存在すると考えられている NADPH オキシダーゼの亜鉛によるフリーラジカル産生機構への関与についても検討を行った。私はこれまでにセファロリジンによるフリーラジカル性腎細胞障害において、細胞内シグナル伝達経路の一つである extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) が関与することを報告している。⁷⁾ さらに脳神経細胞において、亜鉛によるフリーラジカル産生を介した ERK1/2 の活性化が細胞障害に関与することが報告されていることから、⁸⁾ 亜鉛による腎細胞障害への ERK1/2 の関与についても検討した。

3. 方法

ブタ腎由来培養腎上皮細胞株 LLC-PK₁ は、5% fetal bovine serum (FBS) を含む D-MEM/F-12 を用いて、37°C、95% Air - 5% CO₂ インキュベータ内で 4 日間培養した。LLC-PK₁ がコンフルエンスに達した後、無血清培地に交換し、その 2 時間後に塩化亜鉛 (30 μM) を添加し、抗酸化剤 N, N'-diphenyl-1-p-phenylenediamine (DPPD), NADPH オキシダーゼ阻害薬 DPI および ERK 阻害薬 U0126 は培地交換時に添加した。塩化亜鉛存在下において一定時間

表 1 亜鉛添加 24 時間後における乳酸脱水素酵素 (LDH) 遊離率の増大と抗酸化剤 DPPD の影響

| | 乳酸脱水素酵素 (LDH) 遊離率 (%) |
|------------------|--------------------------|
| 対照群 | 2.51 ± 0.06 |
| 塩化亜鉛 (30 μM) | 12.52 ± 0.48* |
| 塩化亜鉛 + 抗酸化剤 | 3.01 ± 0.10 [#] |
| 抗酸化剤 DPPD (1 μM) | 2.48 ± 0.10 |

*p<0.01 vs. 対照群

[#]p<0.01 vs. 塩化亜鉛 (30 μM)

培養後、細胞障害の指標として、細胞から培地中への乳酸脱水素酵素 (LDH) 遊離率を測定した。塩化亜鉛を曝露後、細胞内画分を調製し、サイトゾル画分およびミクロソーム画分における NADPH オキシダーゼの p67^{phox} サブユニットの発現、および核画分におけるリン酸化 ERK1/2 量をウエスタンブロット法により測定した。

4. 結果

LLC-PK₁ において、亜鉛 (30 μM) は曝露 24 時間で有意な細胞障害を引き起こした。この亜鉛による細胞障害は、抗酸化剤 DPPD により顕著に抑制された (表 1)。亜鉛による細胞障害は、NADPH オキシダーゼ阻害薬である DPI と ERK 阻害薬である U0126 によっても有意に抑制された (表 2)。

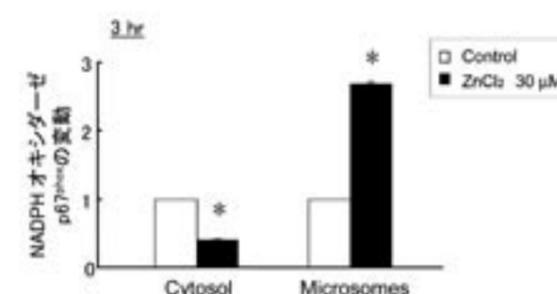
LLC-PK₁ において、亜鉛を添加 3 時間後のサイトゾル画分において、p67^{phox} の減少が引き起こされ、ミクロソーム画分において、顕著に p67^{phox} の増大がみられた (図 1)。亜鉛は曝露 24 時間で、核画分におけるリン酸化 ERK1/2 量を増大させ、DPPD はこの増大を抑制した (図 2)。

表 2 亜鉛添加 24 時間後における乳酸脱水素酵素遊離率の上昇に対する NADPH オキシダーゼ阻害薬および ERK 阻害薬の効果

| | 乳酸脱水素酵素遊離率 (%) |
|----------------------------|--------------------------|
| 対照群 | 1.32 ± 0.11 |
| 塩化亜鉛 (30 μM) | 11.13 ± 0.97* |
| 塩化亜鉛 + NADPH オキシダーゼ阻害薬 | 3.86 ± 0.25 [#] |
| 塩化亜鉛 + ERK 阻害薬 | 2.13 ± 0.08 [#] |
| NADPH オキシダーゼ阻害薬 DPI (1 μM) | 2.57 ± 0.14 |
| ERK 阻害薬 U0126 (10 μM) | 1.48 ± 0.67 |

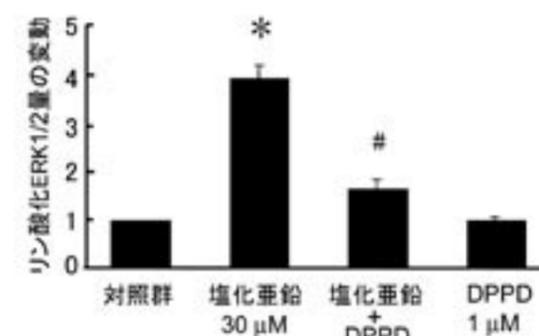
*p<0.01 vs. 対照群

[#]p<0.01 vs. 塩化亜鉛 (30 μM)



*p<0.01 vs. respective control

図 1 亜鉛添加 3 時間後のサイトゾル画分およびミクロソーム画分における NADPH オキシダーゼ p67^{phox} の変動



*p<0.01 vs. 対照群

[#]p<0.01 vs. 塩化亜鉛 (30 μM)

図 2 亜鉛添加 24 時間後の核画分におけるリン酸化 ERK1/2 量の増大と抗酸化剤 DPPD の影響

5. 考察

亜鉛は生体内で核酸やタンパクの代謝に関与し、生体に必要な働きを有することはよく知られており、亜鉛欠乏による細胞機能障害については多くの報告がある。⁹⁾ 脳神経細胞において、過剰な亜鉛による細胞障害にフリーラジカルの産生増大が関与すると考えられている。¹⁰⁾ 今回、腎上皮細胞において亜鉛は、正常な血漿中亜鉛濃度の約 2 倍の濃度である 30 μM において、細胞障害を引

き起こした。亜鉛による細胞障害に先立って極めて早期に、NADPH オキシダーゼの構成成分としてサイトゾルに存在する p67^{phox} が細胞膜へ移行して、NADPH オキシダーゼが活性化されていることが示唆されることから、NADPH オキシダーゼを介したフリーラジカルの産生が亜鉛による細胞障害に関与することが考えられる。また、亜鉛による ERK の活性化が抗酸化剤により抑制されたことから、亜鉛によるフリーラジカル産生が ERK を活性化する可能性が示唆される。MAP キナーゼである ERK の活性化は、細胞における生存シグナルに関わるとの報告もあるが、ERK 阻害薬が亜鉛による細胞障害を軽減したことから、亜鉛による ERK 活性化は細胞障害に重要な役割を果たしていると考えられる。亜鉛による ERK 活性化と細胞障害との関連、特に転写因子 (DNA 結合分子) およびそれにより誘導される炎症性タンパク質の解析、については現在、大阪薬科大学同窓会研究助成金の支援により、詳細に検討中である。^{11, 12)}

謝辞 このたびは、大阪薬科大学同窓会研究助成金のご援助をいただき、心よりお礼申し上げます。稿を終えるにあたり、種々の実験にご協力いただいた松永佳子修士および玉井佐知子修士に感謝致します。

REFERENCES

- 1) Matsunaga Y., Kawai Y., Kohda Y., Gemba M., *J. Toxicol. Sci.*, **30**(2), 135-144 (2005).
- 2) Matsunaga Y., Kohda Y., Gemba M., *Jin to Furirajikaru*, Vol. 7, 41-44 (2004).
- 3) Goering P.L., Morgan D.L., Ali S.F., *J Appl Toxicol.*, **22**(3), 167-172 (2002).
- 4) Thevenod F., *Nephron Physiol.* **93**(4), 87-93 (2003).
- 5) Ryu J.R., Shin C.Y., Choi J.W., Min H.W., Ryu J.H., Choi C.R., Ko K.H., *Exp. Brain Res.*, **143**, 257-263 (2002).

- 6) Noh K.M., Kim Y.H., Koh J.Y., *J. Neurochem.* **72**, 1609-1616 (1999).
- 7) Kohda Y, Hiramatsu J, Gemba M., *Toxicology Letters*, **143**, 185-194 (2003).
- 8) Seo S.R., Chong S.A., Lee S.I., Sung J.Y., Ahn Y.S., Chung K.C., Seo J.T., *J. Neurochem.* **78**, 600-610 (2001).
- 9) Nodera M., Yanagisawa H., Wada O., *Life Science*, **69**, 1639-1649 (2001).
- 10) Derkinderen P., Enslin H., Girault J.A., *Neuroreport*, **10(5)**, R24-34 (1999).
- 11) Kohda Y., Tamai S., Kawai Y., Gemba M., *Jin to Furirajikaru*, Vol. 8, 70-72 (2006).
- 12) Kohda Y, Matsunaga Y, Shiota R, Satoh T, Kishi Y, Kawai Y, Gemba M., *J. Toxicol. Sci.* **31(3)**, 207-217 (2006).

抗悪性腫瘍薬シスプラチンによる腎障害発現への活性酸素とカルシウムの関与

河合悦子

Involvement of Intracellular Calcium and Reactive Oxygen Species in an Antitumor agent Cisplatin-induced Nephrotoxicity

Yoshiko KAWAI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 24, 2006; Accepted December 15, 2006)

We examined the relationship of reactive oxygen species and intracellular calcium in renal failure induced by an antitumor agent, cisplatin. The level of plasma creatinine, blood urea nitrogen and urinary excretion of γ -glutamyltranspeptidase as an index of nephrotoxicity increased 72 hr after administration of cisplatin. This increment induced by cisplatin was significantly inhibited by a hydroxyl radical scavenger, EPC-K1. So, we investigated influence of deferoxamine, a chelator of iron which is associated with production of hydroxyl radicals, on nephrotoxicity induced by cisplatin. In the experiment using rat renal cortical slices, cisplatin increased lipid peroxides and decreased the uptake of an organic anion, *p*-aminohippuric acid (PAH), into renal slices. Pretreatment of rats with deferoxamine inhibited the increase in lipid peroxides and recovered the decline in activity of PAH transport to renal slices. Furthermore, we examined the relationship between renal cell injury and intracellular calcium concentration in LLC-PK₁ cells treated with cisplatin. Cisplatin increased the production of reactive oxygen radicals, superoxide anion, in LLC-PK₁ cells. The enhancement of reactive oxygen species production and cell injury by cisplatin was suppressed by calcium channel blockers, nifedipine and flunarizine. These results suggest that the increase of intracellular calcium by cisplatin causes a superoxide anion generation and iron release to promote the production of cisplatin-induced hydroxyl radicals in renal cells.

Key words—cisplatin; nephrotoxicity; reactive oxygen species; intracellular calcium; renal epithelial cell

1. はじめに

抗悪性腫瘍薬シスプラチンは、優れた抗腫瘍効果を示し、肺癌はもとより睾丸腫瘍、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、頭頸部癌、胃癌、食道癌などに高い奏効率が示されている。^{1,2)} シスプラチンは腎障害、胃腸障害(嘔吐)、聴覚障害および骨髄抑制などの副作用を有しており、特に腎障害は重篤で臨床でのその利用が制限される場合があり用量制限因子となっている。^{3,4)}

腎臓は排泄器官であることから、薬物あるいは外来異物、さらにそれらの代謝物による影響を最も受けやすい臓器と考えられている。その理由としては、腎臓への豊富な血液量および尿細管腔内での濃縮や尿細管上皮細胞への蓄積などが挙げられる。シスプラチンにおいても、腎臓での蓄積が確認されており、シスプラチンによる尿細管障害は用量依存性であると報告されている。^{5,6)}

シスプラチンによる腎障害発現には、アポトーシ

スや酸化ストレスおよび DNA 障害などが関わっていることが報告されている。⁷⁻¹⁰⁾ その中でも、酸化ストレスはシスプラチンによるアポトーシス誘導にも関与しているとの報告もあることから、腎障害発現機序において重要な役割を果たしていることは明らかである。

一方、多くの細胞障害に細胞内カルシウム濃度の変動が関わっていることが知られている。しかし、シスプラチンによる腎細胞障害に対するカルシウムの役割についてはよくわかっていない。

腎障害発現に活性酸素が関わりと考えられていることから、^{7,8)} ラット腎へのシスプラチンによる腎障害への活性酸素の関与とその産生経路について調べた。併せて、活性酸素産生への細胞内カルシウム濃度の変動との関係について、カルシウム拮抗薬を用いて調べた。

2. 方法

実験動物

実験には体重 180 g ~ 230 g の Sprague-Dawley (SD) 系雄性ラット (日本エスエルシー) を用いた。動物は 12 時間照明, 12 時間消灯, 恒温 (24°C ± 1), 恒湿 (55 ± 5 %) の飼育室で飼育した。なお、全ての動物実験は大阪薬科大学動物実験指針に従って行った。

薬物投与

SD 系雄性ラットは、生理食塩水を投与した群、シスプラチン (3.75 mg/kg, 7.5 mg/kg) を投与した群およびシスプラチン (7.5 mg/kg) に EPC-K1 10 mg/kg を併用した群に分けて実験を行った。シスプラチンは尾静脈より投与し、EPC-K1 はシスプラチン投与直後に腹腔内投与した。シスプラチン投与 48 時間後より代謝ケージ内で 18 時間採尿を行った。

腎臓への影響検討

尿量を計測後、尿試料は遠心処理を行い、尿中の γ -glutamyltranspeptidase (γ -GTP) を測定した。薬物投与 72 時間後に pentobarbital (50 mg/kg,

i.p.) 麻酔下、採血を行った。BUN は Coulombe と Favoeau の方法で、血漿クレアチニン濃度は Jaffé 法で比色定量した。 γ -GTP の測定には γ -GTP C-テストワコー (和光純薬) を用いた。

腎皮質切片の調製およびインキュベーション¹⁸⁾

鉄キレート剤デフェロキサミン (DFX) 200 mg/kg (i.v.) あるいは生理食塩水を投与 30 分後に SD 系雄性ラットより腎臓を摘出した。腎臓の被膜および髄質を除去し、皮質部の切片を作成した。腎皮質切片は、37°C で 100% 酸素通気下において、シスプラチン 2 mM あるいは 50 μ M Fe-EDTA を含むあるいは含まない反応液 [11.5 mM グルコース含有 HEPES 緩衝液 (1.2 mM MgCl₂, 134 mM NaCl, 5.9 mM KCl, 1.5 mM CaCl₂, 5.8 mM HEPES, pH 7.4)] 中にて一定時間インキュベーションした。インキュベーション後、切片および反応液を回収し、腎細胞機能の指標として腎皮質切片への有機弱酸パラアミノ馬尿酸 (PAH) の蓄積量を測定した。また、活性酸素の関与は切片中の過酸化脂質量を測定することにより検討した。

Fe-EDTA 調製方法¹⁹⁾

50 μ M Fe-EDTA は、50 μ M Na₂H₂EDTA 溶液と 50 μ M FeCl₂ 溶液を等量混合した。

腎皮質切片へのパラアミノ馬尿酸 (PAH) の取り込み能²⁰⁾

腎皮質切片を一定時間インキュベーション後、回収した反応液は遠心処理後、最終的に 5 % TCA を含むように希釈した。切片 60 mg は 5 % TCA 溶液 5 mL でホモジナイズした。切片への PAH 取り込み能は、切片中の PAH 量と反応液中の PAH 量の比 (S/M 比) で評価した。

過酸化脂質量測定²¹⁾

過酸化脂質量はチオバルビツール酸陽性物質 (TBARS) として測定した。切片のホモジネート 0.3 mL に TBA 試薬 (0.375 % TBA, 0.25 M HCl, 15 % TCA) 2.7 mL を加えて沸騰水浴中にて 15 分間反応後、遠心処理を行いその上清を 535 nm にて吸光度測定した。

細胞培養

実験にはブタ腎近位尿細管由来の樹立細胞株 LLC-PK₁ 細胞を用いた。培地にはダルベッコ改変培地 / 栄養混合物 F-12 Ham (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12 Ham, DMEM/F-12) を使用し、その培地に 5% 牛胎児血清 (fetal bovine serum, FBS) (TRACE) を加えたもので細胞を培養した。

細胞への薬物曝露

継代 4 日目のコンフルエントに達した LLC-PK₁ 細胞の培地をシスプラチン (500 μ M) を含むあるいは含まない DMEM/F-12 (FBS 不含) と交換した。

細胞障害の指標としての乳酸脱水素酵素 (LDH) の測定

細胞障害の指標として、細胞から培地に遊離した LDH 活性を測定した。シスプラチン曝露後に回収した培地を遠心後、その上清について LDH 測定キット LDH CII テストワコー (和光純薬) を用いて酵素活性を測定した。

活性酸素 - NBT 法による測定

ニトロブルーテトラゾリウム (NBT) 還元法を用いて活性酸素であるスーパーオキシドアニオンを測定した。²⁵⁾ 実験には 35 mm のディッシュに培養した細胞を用いた。

統計処理

すべての結果は平均 ± 標準誤差として表示し、統計学的検定は、一元配置分散分析の後に Bonferroni/Dunn を行った。p < 0.05 をもって有意差ありとした。

3. 結果

シスプラチン 3.75 および 7.5 mg/kg 投与による腎臓への影響について調べた。シスプラチンは、ラットへの投与 72 時間後において、用量依存的に血漿クレアチニンおよび BUN を増大させた (Table 1)。また、7.5 mg/kg のシスプラチン投与は、尿細管が障害を受けるとその尿中への排泄量が増大する γ -GTP の排泄量も増大させた (Fig. 2)。このシスプラチンによる腎障害への活性酸素の関与を

調べる目的で、ヒドロキシルラジカルスカベンジャー EPC-K1 の影響について検討した。シスプラチンによる BUN および尿中への γ -GTP 排泄量増大は、いずれも EPC-K1 により抑制された (Figs. 1, 2)。

Table 1. Changes in urine volume and renal function in rats treated with cisplatin

| | Urine volume (mL/100g) | Plasma creatinine (mg/dL) | BUN (mg/dL) |
|-----------------|------------------------|---------------------------|----------------|
| Control | 5.162 ± 0.296 | 0.421 ± 0.114 | 19.88 ± 1.142 |
| CDDP 3.75 mg/kg | 9.976 ± 2.180 | 0.629 ± 0.100* | 34.73 ± 4.792* |
| 7.5 mg/kg | 10.800 ± 1.231 | 0.947 ± 0.174* | 56.66 ± 5.340* |

The urine volume, plasma creatinine and BUN were measured 72 hr after cisplatin (CDDP; 3.75, 7.5 mg/kg, i.v.) injection.

Data are the mean ± S.E.

* p < 0.001, compared with control.

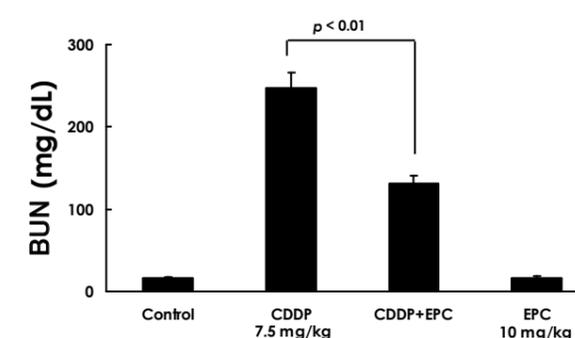


Fig. 1. Effect of EPC-K1 (EPC) on the increase in blood urea nitrogen (BUN) induced by cisplatin (CDDP)

EPC-K1 (10 mg/kg, i.p.) was coadministered with cisplatin (7.5 mg/kg, i.v.). The level of BUN was measured at 4 days after the injection of cisplatin. Data are the mean ± S.E.

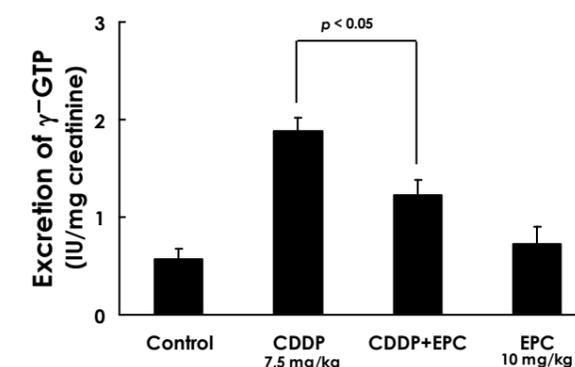


Fig. 2. Effect of EPC-K1 (EPC) on the increase in urinary excretion of γ -GTP induced by cisplatin (CDDP)

EPC-K1 (10 mg/kg, i.p.) was coadministered with cisplatin (7.5 mg/kg, i.v.). The level of γ -glutamyltranspeptidase (γ -GTP) in urine was measured at 4 days after the injection of cisplatin. Data are the mean ± S.E.

シスプラチンによる腎障害に対して EPC-K1 が保護効果を示したことから、シスプラチンがヒドロキシルラジカルの産生を増大させている可能性が考えられる。そこで、ヒドロキシルラジカル産生を促進すると考えられている鉄イオンの関与を鉄キレート剤デフェロキサミンを用いることにより検討した。また、デフェロキサミンの影響が鉄キレートによる効果であることを確認する目的で、Fe-EDTA による影響も併せて調べた。ラット腎皮質切片において、シスプラチンおよび Fe-EDTA はともに過酸化脂質 (TBARS) 量を増大させた (Fig. 3)。これらの増大は、ラットにあらかじめデフェロキサミンを処置しておくことによりほぼコントロールレベルにまで抑制された。腎皮質切片への有機弱酸 PAH の取り込み能は、シスプラチンおよび Fe-EDTA とともに阻害された。特にシスプラチンによる阻害は顕著であった。シスプラチンなどによる TBARS 増大を抑制したデフェロキサミンは、シスプラチンおよび Fe-EDTA による PAH 輸送阻害も有意に回復させた (Fig. 4)。

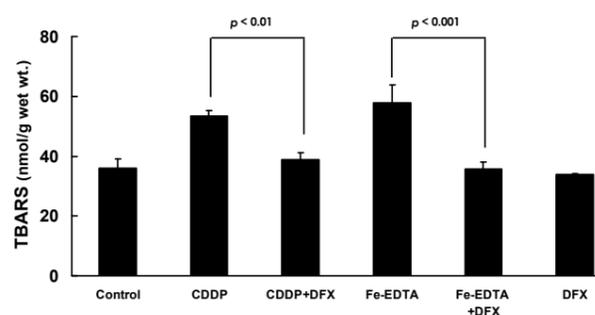


Fig. 3. Effect of treatment of rats with deferoxamine (DFX) on the increase in level of lipid peroxide (TBARS) induced by cisplatin (CDDP) and Fe-EDTA in kidney cortical slices

Slices were prepared 30 min after the injection of DFX (200 mg/kg, i.v.) to rats and incubated at 37°C for 60 min in medium containing 2 mM CDDP and 50 μ M Fe²⁺-EDTA. Data are the mean \pm S.E.

シスプラチンによる活性酸素産生増大へのカルシウムの関与について、培養腎上皮細胞株 LLC-PK₁ を用いて調べた。シスプラチン 500 μ M を LLC-PK₁ に 1, 3, 5 時間曝露すると、時間依存的に細胞内の活性酸素産生増大が見られた (Fig. 5)。顕著な活性酸素増大がみられた曝露 5 時

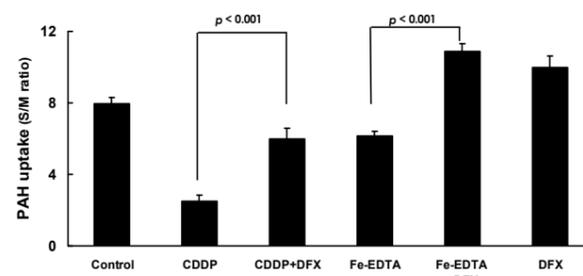


Fig. 4. Effect of treatment of rats with deferoxamine (DFX) on the decrease in uptake of *p*-amino hippurate (PAH) induced by cisplatin (CDDP) and Fe-EDTA in kidney cortical slices

Slices were prepared 30 min after the injection of DFX (200 mg/kg, i.v.) to rats and incubated at 37°C for 60 min in medium containing 2 mM CDDP and 50 μ M Fe²⁺-EDTA. Data are the mean \pm S.E.

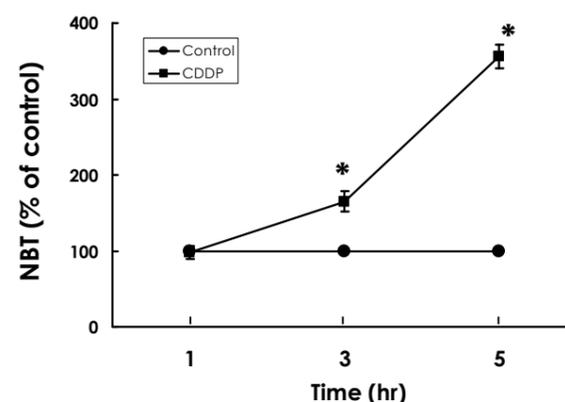


Fig. 5. Time-dependent effect of cisplatin (CDDP) on reactive oxygen species (ROS) production in LLC-PK₁ cells. LLC-PK₁ cells were incubated in serum-free medium containing CDDP (500 μ M) for 1, 3, 5 h.

Values represent the mean \pm S.E. * p <0.001 compared to the respective control.

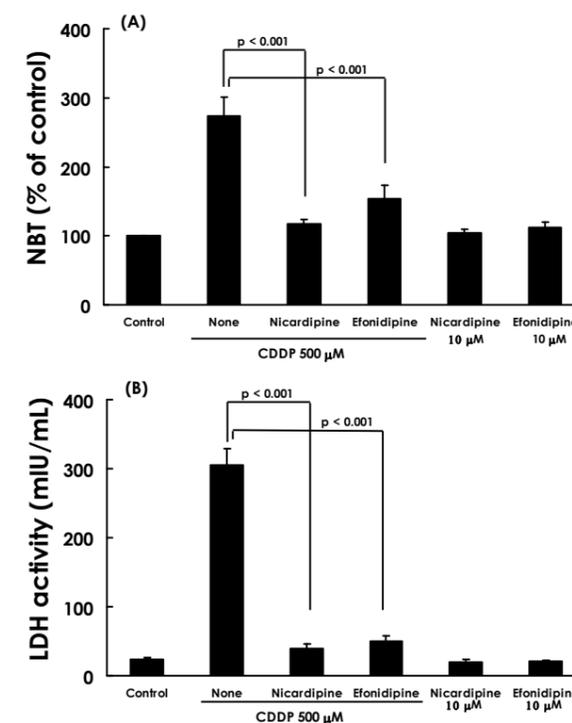


Fig. 6. Effect of calcium channel blockers on increase in reactive oxygen species (ROS) production in LLC-PK₁ cells (A) and cell injury (B) induced by cisplatin (CDDP). LLC-PK₁ cells were incubated in serum-free medium containing CDDP (500 μ M) with or without calcium channel blockers for 5 h.

Values represent the mean \pm S.E.

間後において、カルシウム拮抗薬ニカルジピンおよびエホニジピンの影響を調べた。シスプラチン曝露 5 時間後での活性酸素産生増大は、ニカルジピンおよびエホニジピンによって有意に抑制された (Fig. 6A)。また、活性酸素産生増大を抑制したニカルジピンやエホニジピンは、シスプラチンによる細胞障害も抑制した (Fig. 6B)。

4. 考察

シスプラチンによる腎障害は、ヒドロキシルラジカスカベンジャー EPC-K1 により抑制された。また、腎皮質切片の実験においては、鉄キレート剤デフェロキサミンがシスプラチンによる過酸化

脂質の増大を抑制し、さらに有機弱酸 PAH の輸送能低下を回復させた。これらのことから、シスプラチンによる活性酸素産生増大が腎細胞機能障害を引き起こしていることが明確となった。

今回の実験では、NBT 法によりスーパーオキシドアニオンを検出しており、シスプラチンが培養腎上皮細胞でスーパーオキシドアニオン生成を増大させることがわかった。すでに、培養腎上皮細胞においてシスプラチンが NADPH oxidase を介して活性酸素の産生を増大させることを報告している。²⁶⁾ このスーパーオキシドアニオンは、細胞内の SOD により過酸化水素へと代謝される。また、シスプラチンは培養腎上皮細胞において、過酸化水素の産生を促進することも報告されている。⁹⁾ そして、過酸化水素は鉄イオンの存在下においてヒドロキシルラジカルを生成することがわかっている。²²⁾ よって、シスプラチンにより増大したスーパーオキシドアニオンを介して過剰な過酸化水素が産生され、鉄イオンの触媒でヒドロキシルラジカルへと代謝されその量が増大した可能性が示唆される。特に、活性酸素種の中でも、ヒドロキシルラジカルは細胞の構成成分 (脂質, タンパク質, 核酸など) との反応性が高く、多くの細胞機能障害の原因として考えられている。^{16),17)} 故に、シスプラチンにより過剰に産生されたヒドロキシルラジカルが細胞障害を引き起こすと考えられる。

シスプラチンによる腎障害へのカルシウムの関与を示唆する報告がある。カルシウム拮抗薬前処置により、シスプラチンによる腎障害が軽減されたと報告されている。¹³⁾ 一方でシスプラチンによる腎障害がカルシウム拮抗薬で増悪するとの報告もされている。¹⁴⁾ Kim らは、腎皮質切片を用いた実験において、シスプラチンは過酸化脂質量の増大や細胞内カルシウム濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) を上昇させ、細胞機能を低下させたが、シスプラチンによる $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は過酸化脂質増大非依存的であったと報告している。¹⁵⁾ このようにシスプラチンによる腎障害発現において、活性酸素と $[Ca^{2+}]_i$ 変動との関係についてはいまだ明らかではない。

通常, $[Ca^{2+}]_i$ は低く保たれており, 酵素活性を含めた多くの細胞機能の制御に関わっている.²³⁾ この $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は活性酸素による膜障害などにより引き起こされるとの報告がある一方で, $[Ca^{2+}]_i$ の上昇が, 活性酸素の生成増大を起こすとの報告もある.²⁴⁾ 今回, 細胞外から細胞内へのカルシウムの流入をカルシウム拮抗薬が抑制すると, シスプラチンによる活性酸素の産生増大が抑制されたという結果が得られた. すでに LLC-PK1 細胞において, シスプラチンが $[Ca^{2+}]_i$ を上昇させることを報告している.²⁶⁾ これらのことから, シスプラチンによる $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が活性酸素生成を増大させる引き金になっていると考えられる.

今回の研究から, シスプラチンは腎細胞において, 活性酸素産生を増大させるが, その生成経路には鉄の触媒を介しており, その結果ヒドロキシラジカルの産生増大が促され, 細胞障害を引き起こすことが示唆される. このシスプラチンによる活性酸素産生増大には, 細胞内カルシウム増大が関わる可能性が考えられる.

REFERENCES

- 1) Rosenberg B., *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1977; **91**: 129-150.
- 2) Lebwohl D., Canetta R., *Eur. J. Cancer.*, 1998; **34**: 1522-1534.
- 3) Arany I., Safirstein RL., *Semin. Nephrol.*, 2003; **23**: 460-464.
- 4) Dobyhan DC., Levi J., Jacobs C., Kosek J., Weiner MW., *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980; **213**: 551-556.
- 5) Lehane D., Winston A., Gray R., Daskal Y., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1979; **5**: 1393-1399.
- 6) Madias NE., Harrington JT., *Am. J. Med.*, 1978; **65**: 307-314.
- 7) Boulikas T., Vougiouka M., *Oncology Reports.*, 2003; **10**: 1663-1682.
- 8) Okamura M., Hashimoto K., Shimada J., Sakagami H., *Anticancer Res.*, 2004; **24**: 655-662.
- 9) Tsutsumishita Y., Onda T., Okada K., Takeda M., Endou H., Futaki S., et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, 1998; **242**: 310-312.
- 10) Gong JG., Costanzo A., Yang HQ., Melino G., Kaelin WG. Jr., Levrero M., Wang JY., *Nature.*, 1999; **399**: 806-809.
- 11) Chien KR., Peau RG., Farber JL., *Am J Pathol.*, 1979; **97**: 505-529.
- 12) Nicotera P., Hartzell P., Baldi C., Svensson SA., Bellomo G., Orrenius S., *J Biol Chem.*, 1986; **261**: 14628-14635.
- 13) Deray G., Dubois M., Beaufils H., Cacoub P., Anouar M., Jaudon MC., et al., *Clin Nephrol.*, 1988; **30**: 146-150.
- 14) Uozumi J., Ueda T., Yasumasu T., Koikawa Y., Kumazawa J., *Int Urol Nephrol.*, 1992; **24**: 549-553.
- 15) Kim YK., Jung JS., Lee SH., Kim YW., *Toxicol Appl Pharmacol.*, 1997; **146**: 261-269.
- 16) Halliwell B., Whiteman M., *Br J Pharmacol.*, 2004; **142**: 231-255.
- 17) Baliga R., Ueda N., Walker PD., Shah SV., *Drug Metab Rev.*, 1999; **31**: 971-997.
- 18) Gemba M., Tachibana A., Suguhara K., Hori M., Nakajima M., *Renal Physiol.*, 1985; **8**: 179-188.
- 19) Bates GW., Billups C., Saltman PJ., *Biol. Chem.*, 1967; **242**: 2810-2815.
- 20) Bratton AC., Marshall Jr. EK., *J. Biol. Chem.*, 1939; **128**: 537-550.
- 21) Buege JA., Aust SD., *Methods Enzymol.*, 1978; **52**: 302-310.
- 22) Minotti G., Aust SD., *Chemistry and Physics of Lipids.*, 1987; **44**: 191-208.
- 23) Carafoli E., *Ann Rev Biochem.* 1987; **56**: 395-433.
- 24) Van de Water B., Zoetewij JP., de Bont HJGM, Mulder GJ., Nagelkerke JF., *J Biol Chem.*, 1994; **269**: 14546-14552.
- 25) Scheid C., Koul H., Hill WA., Lubner-Narod J., Kennington L., Honeyman T., et al., *Kidney Int.*, 1996; **49**: 413-419.
- 26) Yoshiko Kawai, Takafumi Nakao, Naoshi Kunimura, Yuka Kohada, Munekazu Gemba., *J. Pharmacol. Sci.*, 2006; **100**: 65-72

ゴマ由来成分の抗高血圧作用に関する研究

中野大介^{*,a}, 木曾良信^b, 松村靖夫^c

The Antihypertensive Effect of Sesame Seed-derived Products

Daisuke NAKANO,^{*}^a Yoshinobu KISO,^b Yasuo MATSUMURA^c

^a*Vascular Biology Center, Medical College of Georgia, Augusta, Georgia 30912, USA;*

^b*Institute for Health Care Science, Suntory Ltd.; Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8503, Japan;*

^c*Department of Pharmacology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan*

(Received November 14, 2006; Accepted December 15, 2006)

Sesame seed has been thought to be helpful in maintaining human health. Here we have summarized the antihypertensive effects of sesamin, a lignan from sesame seed, or sesame peptides, isolated product from sesame protein, and their underlying mechanisms. In deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt-induced hypertensive rats, sesamin feeding markedly suppressed the hypertension, accompanied by decreases in aortic superoxide production and in NADPH oxidase expression. Treatment with reserpine, hydralazine, and hydrochlorothiazide decreased the blood pressure, but did not affect the superoxide production. These results suggest that sesamin feeding suppresses the development of hypertension through the antioxidative mechanism. Another study was conducted to determine whether sesamin metabolites (SC-1m, SC-1, SC-2m and SC-2) affect the vascular tone and contribute to the sesamin feeding-induced antihypertensive effect. SC-1m, SC-1 and SC-2m produced endothelium- and nitric oxide synthase (NOS)-dependent vasorelaxation. Furthermore, the antihypertensive effects of sesamin feeding were observed neither in NOS-inhibited rats nor in DOCA-salt-treated endothelial NOS-deficient mice, suggesting that the enhancement of endothelium-dependent vasorelaxation induced by sesamin metabolites is one of the important mechanisms of the *in vivo* antihypertensive effect of sesamin. The antihypertensive effect of sesame peptides was also examined using spontaneously hypertensive rats (SHRs). Chronic treatment with sesame peptides significantly suppressed the blood pressure elevation and inhibited the aortic and renal angiotensin I-converting enzyme (ACE) activities. These ACE-inhibiting activities of sesame peptides may induce an antihypertensive effect on SHRs. From these findings, we propose that the dietary sesamin and/or sesame protein are useful for a prophylactic treatment to prevent the development of hypertension.

Key words—sesamin; sesame peptide; hypertension

* e-mail: dnakano@mail.mcg.edu

^a Vascular Biology Center, Medical College of Georgia Augusta, Georgia 30912, USA

^b サントリー株式会社健康科学研究所 615-8503 大阪府三島郡島本町若山台 1-1-1

^c 大阪薬科大学 569-1094 大阪府高槻市奈佐原 4-20-1

ゴマは古来より健康を増進する食品として広く親しまれてきた。しかしながら、ゴマは一般的に調味料、香辛料として少量にて用いることが多く、またカロリーが非常に高いことから大量に摂取することが難しく、その効能に対する疫学的調査は行われてこなかった。そこで近年、ゴマ成分中から生物活性を示す様々な成分を抽出し、それらの機能科学的な解明を進めることにより、ゴマの健康増進機能を代替しようとする試みがなされている。

セサミン (Figure 1) はゴマ種子やゴマ油中に高濃度に含まれる代表的なゴマリグナン的一种である。これまでにセサミンの作用として、肝過酸化脂質生成抑制効果,¹⁾ コレステロール吸収抑制による血清コレステロール低下作用,²⁾ 並びに免疫機能への影響³⁾ などが報告されており、様々な疾患に対する応用が期待されている。さらに最近、ゴマのタンパク質を消化管酵素により分解したペプチドの中から、様々な生理的活性を持ったペプチドが同定されており,⁴⁾ セサミン同様、その作用の詳細な解明が期待されている。

セサミンの摂取は様々な実験的高血圧モデル^{5,6,7)} において、その高血圧の発症と進展に対して抑制的

に働くことが、当研究室における過去の研究により明らかとなっている。しかしながら、そのメカニズムについては不明な点が多く残されている。そこで本研究では、ゴマリグナン成分であるセサミン並びにペプチド成分の抗高血圧作用とその機序について検討した。

1. ゴマリグナン成分セサミンの Deoxycorticosterone acetate (DOCA) 食塩高血圧ラットにおける抗高血圧作用に関する検討

近年、高血圧の発症過程において血管内におけるスーパーオキシド (O_2^-) の産生増大が血圧の上昇、維持に関与していると考えられている。⁸⁾ セサミンは脂質過酸化抑制作用を有することが知られており,¹⁾ その抗酸化作用の血圧上昇抑制作用への関与が期待できる。そこで本編では、セサミンの抗高血圧作用の機序として血管系における抗酸化活性が関与するかについて DOCA 食塩高血圧モデルを用いて検討を行った。

セサミンを 1% 含有した飼料を与えることによ

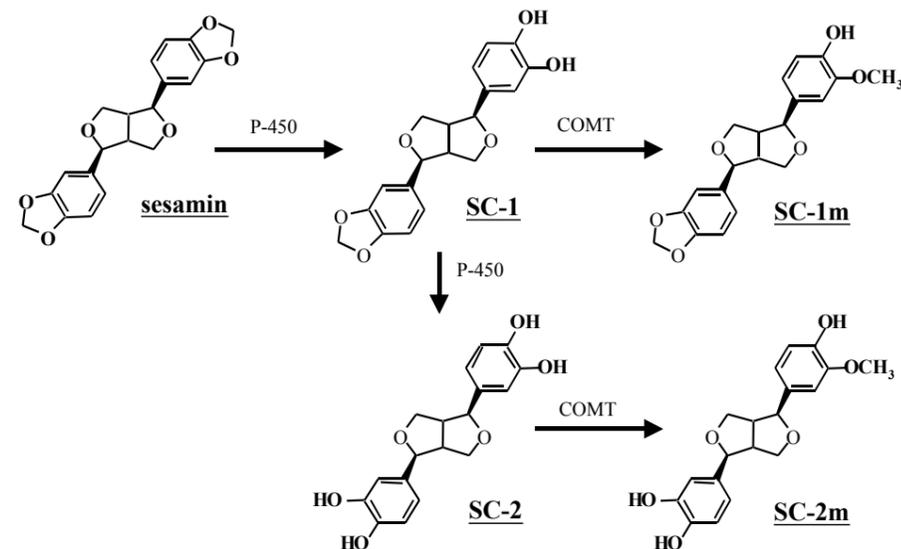


Figure 1. Chemical structures of sesamin and its metabolites

り、ラット DOCA 食塩誘発性高血圧の発症は有意に抑制された (Figure 2A). 対照動物群の血圧はセサミン摂取による影響を受けなかった。DOCA 食塩処置による血圧の上昇は SOD 類似薬である tempol の処置 (1 mmol/L; 飲料水として投与) あるいはレセルピン、ヒドララジンおよびヒドロクロロチアジド (それぞれ 2 mg/L, 40 mg/L および 25 mg/L; 飲料水として投与) による 3 種降圧薬併用処置 (triple therapy) によっても有意に抑制された。

胸部大動脈における O_2^- の産生を測定したところ、DOCA 食塩処置により大動脈における O_2^- 産生は明らかに増大しており、この増大はセサミン摂取により顕著に抑制された (Figure 2B). tempol 処置によっても有意な抗酸化作用が認められたが、triple therapy は強い降圧効果を示したにもかかわらず、 O_2^- 産生には影響を与えなかった。さらに血管壁における O_2^- の主要な産生源のひとつと考えられている NADPH oxidase の関与

について検討したところ、セサミン摂取により、DOCA 食塩処置による血管内 NADPH oxidase の発現 (p22phox, gp91phox および Nox1) および酵素活性の増大が著明に抑制され、セサミン摂取による抗酸化作用の機序の一部として NADPH oxidase に対する抑制作用の関与が示唆された。

セサミン摂取および tempol 処置により血管 O_2^- 産生と DOCA 食塩誘発性高血圧がともに顕著に抑制されたことから、 O_2^- 消去により血圧上昇が抑制されることが示唆された。一方で、triple therapy は最も顕著な降圧効果を示したにも関わらず、血管 O_2^- 産生の低下は認められなかった。これらのことから、セサミン摂取によりみられた血管 O_2^- 産生の抑制効果は血圧上昇抑制による二次的な作用ではないものと思われる。むしろ、セサミン摂取が血管内 NADPH oxidase の抑制を介して血管 O_2^- 産生を抑制し、その結果、高血圧の進展が抑制された可能性が考えられる。

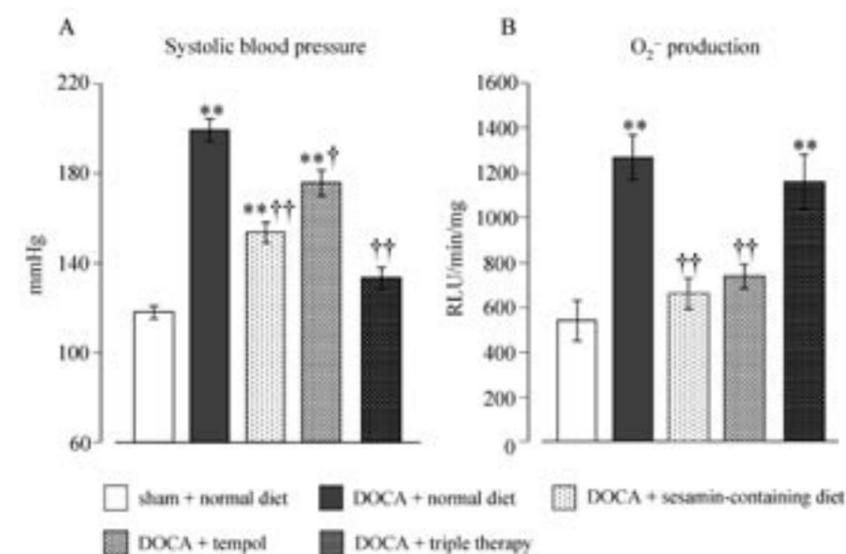


Figure 2. (A) Systolic blood pressure measured by tail cuff method after a 5-week treatment period (n=13~14). (B) Vascular O_2^- production estimated by lucigenin chemiluminescence in aortic segments (n=13~14).

Each column and bar represents mean \pm S.E.M.

**p<0.01 vs sham + normal diet, †p<0.05 vs. DOCA + normal diet, ††p<0.01 vs. DOCA + normal diet

2. セサミンの抗高血圧作用におけるセサミン代謝物の関与に関する検討

セサミンは消化管から吸収された後、肝臓において methylenedioxyphenyl 基が開裂し、モノカテコール体あるいはジカテコール体に代謝されることが明らかとなっている (Figure 1).⁹⁾ Nakai ら⁹⁾ はこれらのセサミン代謝物が *in vitro* において抗酸化作用を示すことを報告している。そこで次に、これらセサミン代謝物が抗酸化作用による内因性一酸化窒素 (NO) の bioavailability 改善を介して抗高血圧作用に関与しているとの仮説をたて、検討を行った。

セサミン代謝物のうち構造中にカテコール骨格を有する 3 種 (SC-1, SC-2m および SC-2) は *in vitro* において強力な O_2^- 消去作用を示したが、構造中にカテコール骨格を有さないもの (SC-1m) ではほ

とんど O_2^- 消去作用が認められなかった (Figure 3A)。続いて、これら代謝物の血管反応性に対して与える影響について、ラット摘出大動脈リング標本を用いて検討したところ、もっとも抗酸化作用の弱い SC-1m および強い抗酸化作用を有する SC-1 により著明な内皮細胞依存性血管弛緩反応が確認された (Figure 3B)。またこの反応は一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害薬である N^G -ニトロ-L-アルギニン (NOARG) および可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 阻害薬である ODQ の処置により顕著に抑制されたことから、セサミン代謝物による血管弛緩反応において NOS-NO-sGC 系の関与が明らかとなった。セサミン代謝物による抗酸化作用と血管弛緩反応の間には相関関係がみられず、セサミン代謝物は抗酸化作用に依存することなく、ラット摘出血管において NO 依存性血管弛

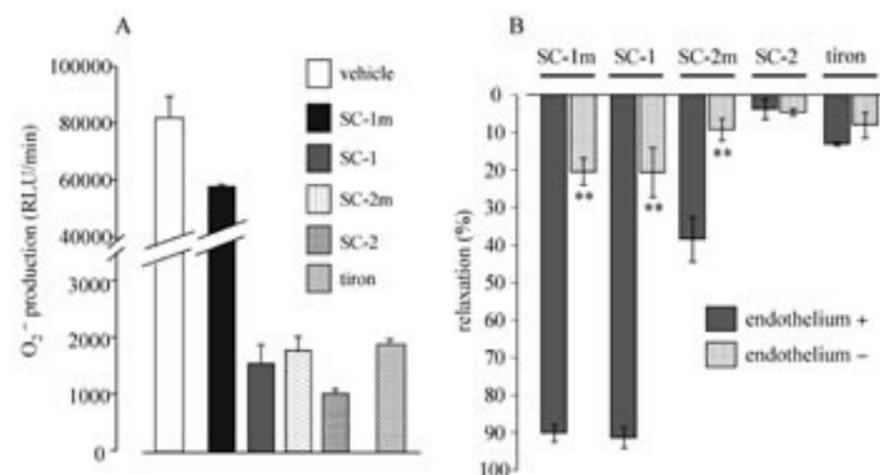


Figure 3. (A) Effects of sesamin metabolites on xanthine/xanthine oxidase-induced O_2^- production (n=3). The final concentration of vehicle (dimethylsulfoxide) was 0.5%. Concentrations of each drug: 50 μ M. (B) Effects of endothelial denudation on sesamin metabolites-induced vasorelaxation. Vasodilator response to each sesamin metabolite was expressed as a percentage of the response to phenylephrine (1 μ M) in each aortic ring (n=4~6). Data are expressed as the mean \pm S.E.M. **p<0.01 vs. vasorelaxation in endothelium-intact vessels.

緩反応を引き起こす可能性が示唆された。

続いて、薬理的に NOS を阻害した高血圧ラットと eNOS 遺伝子欠損マウスを用いて、セサミン摂取による抗高血圧作用における NO 産生系の関わりについて検討した。セサミンの単回経口投与は DOCA 食塩ラットにおいて投与 8 時間後を最大とする有意な降圧反応を起こしたが、慢性的に NOARG を投与して作製した高血圧ラットにおいては明らかな作用を示さなかった。また NOARG 投与と同時にセサミン摂取を開始して、4 週間にわたる血圧変動を測定したが、セサミン摂取は NOARG 投与による血圧上昇に対して抗高血圧作用を示さなかった。さ

らにマウスにおける DOCA 食塩誘発性高血圧に対しても、セサミン摂取は野生型マウスにおいて顕著な血圧上昇抑制作用を示したが、eNOS 遺伝子欠損マウスにおいては血圧上昇にほとんど影響を与えなかった (Figure 4)。

これらの結果より、セサミンによる抗高血圧作用に eNOS を介した NO 産生システムがきわめて重要であることが明らかとなった。またこの結果は、セサミンによる抗高血圧作用機序にセサミン代謝物による NO 依存性血管弛緩作用が密接に関与することを強く示唆するものである。

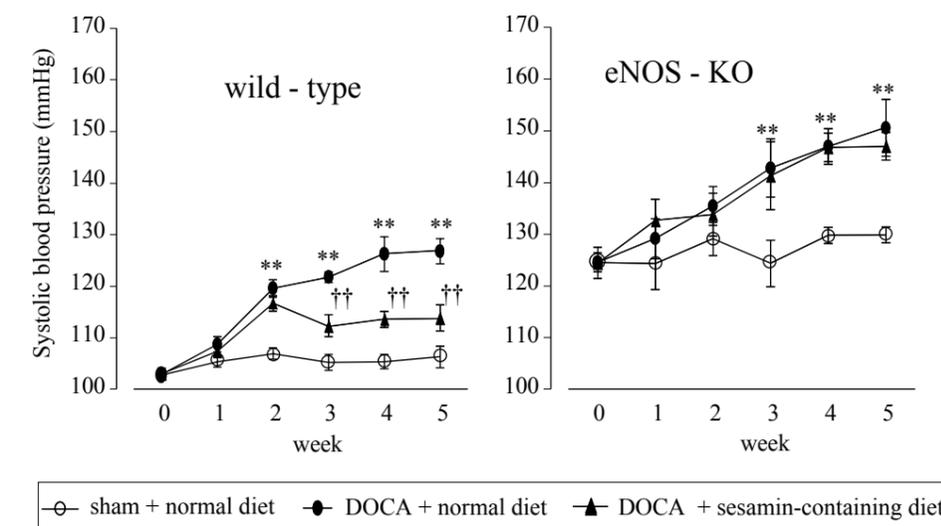


Figure 4. Effects of sesamin feeding on DOCA-salt-induced hypertension in wild-type mice (n=9) and in eNOS-KO mice (n=5). Data are expressed as the mean \pm S.E.M. **p<0.01 vs. sham + normal diet group. ††p<0.01 vs. DOCA + normal diet group.

3. ゴマ由来ペプチドの抗高血圧作用に関する検討

ゴマのタンパク質画分を酵素的に分解したペプチド成分 (sesame peptide powder, SPP) は *in vitro* においてアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害活性を示すことが明らかとなっている。⁴⁾ そこで、SPP の抗高血圧作用の有無とその作用における ACE 阻害作用の関わりについて高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて検討を行った。

SHR に対する SPP (1 あるいは 10 mg/kg) の単回経口投与は、投与 4, 6 および 8 時間後において有意な降圧反応を惹起した。SPP 中に含まれる 7 種の ACE 阻害ペプチド (Leu-Ser-Ala, Leu-Gln-Pro, Leu-Lys-Tyr, Ile-Val-Tyr, Val-Ile-Tyr, Leu-Val-Tyr

および Met-Leu-Pro-Ala-Tyr) を SPP 中の含有率に応じて混合したものを作製し、SPP 中における総含量 (0.363%) に応じて SHR に単回経口投与 (3.63 あるいは 36.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) したところ、SPP による降圧反応の 75% ~ 85% に相当する有意な降圧反応がみられた。

また 2 週間の SPP (1 あるいは 10 mg/kg/day) 連続経口投与により、SHR における血圧上昇は用量依存的に抑制され (Figure 5A), 大動脈および腎臓における組織内 ACE 活性の有意な低下が確認された (Figure 5B)。

本研究によりゴマタンパク質より抽出した SPP の経口投与は顕著な降圧作用を示すこと、その作用には主に 7 種の ACE 阻害ペプチドが関与することが示された。また SPP を連続投与することによ

り、SHR における血圧上昇は抑制され、この作用には大動脈および腎臓における組織 ACE 活性抑制効果に関係するものと思われる。

結語 セサミンによる抗高血圧作用の機序として、NADPH oxidase に対する抑制作用と代謝物による O_2^- 消去作用を介した血管における酸化ストレス軽減の関与が示された。さらに代謝物による抗酸化作用に起因しない NO 産生亢進作用も血圧上昇抑制の重要な機序の一つであることが判明した。またゴマタンパク質由来ペプチドの摂取は SHR において顕著な降圧反応を引き起こすことが示され、この作用のメカニズムとして血管壁における ACE 阻害作用の関与も示された。

これらのことより、ゴマリグナン成分であるセサミンあるいはゴマペプチド成分が抗高血圧作用を有することが実証されるとともに、その降圧作用機序が明らかとなった。したがって、ゴマ由来成分は高血圧関連循環器疾患において、予防医学的にきわめて有用であるものと期待される。

REFERENCES

- 1) Shimizu S., Akimoto K., Shipment Y., Kawashima H., Sugano M., Yamada H., *Lipids*, **26**, 512-516 (1991).
- 2) Hirose N., Inoue T., Nishihara K., Sugano M., Akimoto K., Shimizu S., Yamada H., *J. Lipid. Res.*, **32**, 629-638 (1991).
- 3) Hirose N., Doi F., Ueki T., Akazawa K., Chijiwa K., Sugano M., Akimoto K., Shimizu S., Yamada H., *Anticancer. Res.*, **12**, 1259-1265 (1992).
- 4) Ochi S., Mori T., Horikawa M., Mikami H., Sato M., *Nihon Nogeikagakkai Taikai Koen Yoshi-shu.*, pp.142 (1995).
- 5) Matsumura Y., Kita S., Morimoto S., Akimoto K., Furuya M., Oka N., Tanaka T., *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1016-1019 (1995).

- 6) Kita S., Matsumura Y., Morimoto S., Akimoto K., Furuya M., Oka N., Tanaka T., *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1283-1285 (1995).
- 7) Matsumura Y., Kita S., Tanida Y., Taguchi Y., Morimoto S., Akimoto K., Tanaka T., *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 469-473 (1998).
- 8) Lassegue B., Clempus R. E., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **285**, R277-R297 (2003).
- 9) Nakai M., Harada M., Nakahara K., Akimoto K., Shibata H., Miki W., Kiso Y., *J. Agric. Food. Chem.*, **51**, 1666-1670 (2003).

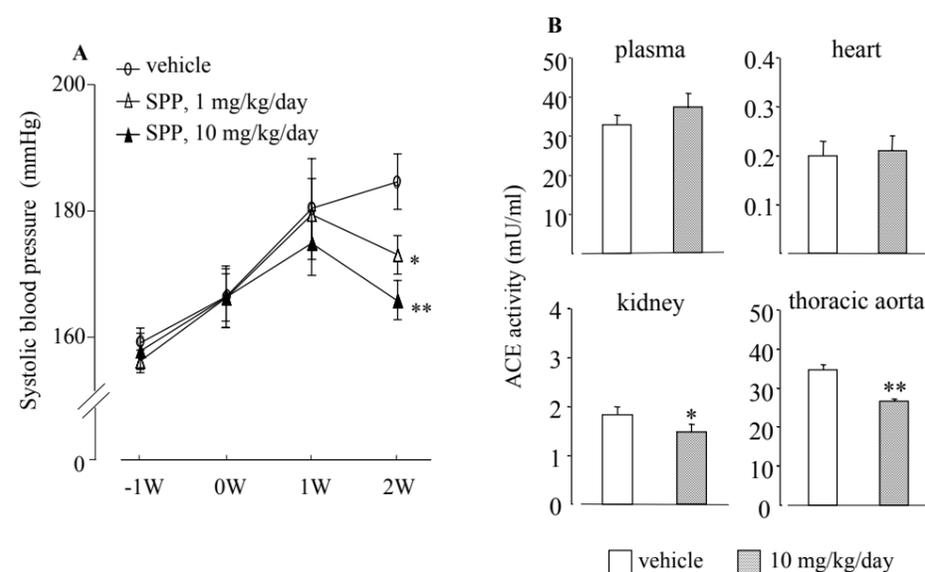


Figure 5.

(A) Effect of repeated oral administration of sesame peptide powder (SPP, 1 or 10 mg/kg/day) on systolic blood pressure in SHR.

(B) ACE activities of plasma, heart, thoracic aorta and kidney from SHRs administered with SPP (10 mg/kg/day) or vehicle for two weeks.

Values represent the mean \pm S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; compared with the vehicle group.

—Brief Reviews—

生理活性ペプチドの C-末端アミド化が及ぼす構造化学的影響の解明

尹 康子

Structural Function of C-terminal Amidation in Bioactive Peptides

Yasuko IN,

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 27, 2006; Accepted December 21, 2006)

As a part of a series of elucidation of the structural features of amino acids and peptides caused by C-terminal α -amidation, the crystal structures of C-terminal amidated amino acids and di-peptide hydrochloride salts were analyzed by the X-ray diffraction method and compared with those of their C-terminal free acids. Their conformations are almost the same as the corresponding unamidated ones except side chain. But as for the molecular packing feature, the C-terminal amide group tended to form a repeated structure through those hydrogen bonds in which both amide NH and O=C groups participate. The chloride ions are located between the neighboring amino acids and peptides and are bifurcately hydrogen-bonded to the respective amide NHs, leading to the sheet structure. Furthermore, the hydrogen-bonding features between the amide and carboxyl groups and their function in molecular packing were discussed based on the results analyzed so far. While in order to clarify the structural function of the C-terminal amide group of endomorphin-2 (EM2, H-Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂), an endogenous μ -opioid receptor ligand, the solution conformations of EM2 and its C-terminal free acid (EM2OH, H-Tyr-Pro-Phe-Phe-OH) in trifluoroethanol (TFE), dimethylsulfoxide (DMSO)-d₆, water (pHs 2.7 and 5.2), and aqueous dodecylphosphocholine (DPC) micelles (pHs 3.5 and 5.2) were investigated by the combination of two-dimensional ¹H-NMR measurement and molecular modeling calculation and the solid state conformation of EM2OH was determined by X-ray crystal analysis. These results show that the substitution of a carboxyl group for the C-terminal amide group makes the peptide structure more flexible and leads to the ensemble of folded and open conformers. And the conformational requirement of EM2 for binding to the μ -opioid receptor and the structural function of the C-terminal amide group are discussed on the basis of the present conformational features of EM2 and EM2OH and a possible model for binding to the μ -opioid receptor, constructed from the template structure of rhodopsin.

Key words—C-terminal amidation; endomorphin-2; molecular conformation; crystal structure; NMR; molecular modeling calculation; μ -opioid receptor

1. はじめに

これまで我々は、海洋生物や微生物が産生する異常アミノ酸や D-アミノ酸を多く含む生理活性ペ

プチド（アカチン - I , II , アシジアサイクラマイド及びその誘導体, パテラマイド -A, B, C, オーレオバシジン -A, E, セラトスポンゲアミド等）の立体

コンフォメーションに関して X-線結晶構造解析, NMR や CD による溶液構造解析, 分子動力学計算等の物理化学的手法を駆使して研究を進めるとともに, その立体構造と生理活性との相関性について詳細な検討を重ねてきた。その結果, 活性発現の際の異常アミノ酸及び D-アミノ酸の重要性をはじめとして有益な知見を数多く得ることができた。¹⁻¹⁶⁾

一方, 哺乳類や昆虫など動物体内からも Calcitonin, Gastrin I をはじめ Endomorphin-1 (EM1), Endomorphin-2 (EM2) などの生理活性なペプチドホルモンが数多く単離されているが, その多くは C-末端がアミド化されている。これらの生理活性ペプチドは C-末端がアミド化されることによってその生理機能を発現し, 脱アミノ化されてカルボキシル基になると著しい活性の低下をひきおこしたり, 活性が全く無くなってしまふことから活性発現の際の C-末端アミド化の重要性が示唆されている。¹⁷⁻²⁰⁾ しかしながら, 現在のところ C-末端アミド化がペプチド自身の安定性に寄与しているという報告^{21,22)} 及び C-末端アミド化の生合成メカニズムについての報告²³⁾ はあるが, 活性発現の際に生物学的あるいは構造化学的にどのように関与しているのかについての詳細な知見は殆ど得られていない。そこで生理活性ペプチドにおける C-末端アミド化の重要性と C-末端アミド化が及ぼす構造化学的影響を解明する目的で以下の 2 つの実験を行った。1) C-末端アミド基の構造化学的研究として C-末がカルボキシル基である通常のアミノ酸やペプチド(OH 体) とアミド化したもの(アミド体)について, これらの X-線結晶構造解析を基にアミド化が分子コンフォメーションや分子間相互作用, 水素結合様式に及ぼす影響を調べた。2) EM2 の C-末端アミド基の構造化学的研究として EM2 とその C-末端 OH 体(EM2OH) の分子コンフォメーションを ¹H-NMR, 分子動力学計算並びに X-線結晶構造解析より決定し, それらの比較から活性発現における C-末端アミド化が果たす役割について考察した。本稿では 1) と 2) の溶液及び固体状態でのコンフォメーション解析から得られた結果を基に, 生理活性ペプチドの機能発現時における C-末端アミド基の重要性並び

に構造化学的影響について 2 章に分けて述べる。

2. C-末端アミド基の構造化学的研究: モノアミノ酸及びジペプチドの X-線結晶構造解析

C-末がアミド化された性質の異なる 8 個のアミノ酸 (Ile-NH₂, Val-NH₂, Thr-NH₂, Ser-NH₂, Met-NH₂, Trp-NH₂, Gln-NH₂, Arg-NH₂), 及び 4 個のジペプチド (H-Val-Gly-NH₂, H-Ser-Phe-NH₂, H-Gly-Tyr-NH₂, H-Pro-Tyr-NH₂) の各 HCl 塩の分子コンフォメーションや分子間相互作用等 X-線結晶構造解析より明らかにし, 既に解析されている同種の OH 体と比較した。²⁴⁻³⁷⁾ またアミド基及びカルボキシル基が関与する水素結合様式の差異について, 本研究で解析したものも含めこれまでに報告されているモノアミノ酸, ジペプチド, トリペプチド等のアミド体と OH 体の結晶構造を基に考察した。その結果アミド基は明らかに分子パッキング様式や水素結合様式においてカルボキシル基とは異なった影響を及ぼす事がわかった。

2-1. 分子コンフォメーションの比較

解析の結果得られた結晶学的データを Table 1 に示す。いずれも最終の信頼度因子は 5% 前後で構造化学的な情報を得るためには十分信頼できるデータが得られた。コンフォメーションの差異を明確にするために, ジペプチドのアミド体と OH 体の重ね合わせを行ったところ Fig. 1 に示すように, Ser-Phe に僅かに違いが見られただけで主鎖の構造に関しては大変よく似たコンフォメーションを有していた。他のジペプチドやモノアミノ酸のアミド体/OH 体の比較においても同様の結果が見られたことから C-末端アミド基は分子全体のコンフォメーションにはほとんど影響を及ぼさないことが考えられた。^{38,39)}

2-2. 分子間相互作用の比較

2-2-1. C α -H \cdots O による水素結合の比較

アミド体と OH 体の結晶構造で見られる C α -H \cdots O による short contacts を比較したところ, H 原

Table 1. Summary of Crystal Data Collections and Structural Refinements

| | IleNH ₂ ·HCl | ValNH ₂ ·HCl | ThrNH ₂ ·HCl | SerNH ₂ ·HCl |
|--|--|--|---|---|
| Crystallographic data | | | | |
| formula | C ₈ H ₁₃ N ₂ OCl | C ₈ H ₁₃ N ₂ OCl | C ₈ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl | C ₈ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl |
| molecular weight | 166.65 | 152.62 | 154.60 | 140.57 |
| crystallization solvent | MeOH/AcOEt | MeOH/AcOEt | H ₂ O | MeOH/H ₂ O |
| crystal system | monoclinic | monoclinic | orthorhombic | monoclinic |
| space group | P2 ₁ | P2 ₁ | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P2 ₁ |
| unit cell dimensions | | | | |
| a, Å | 7.578(1) | 5.338(1) | 10.162(2) | 7.562(2) |
| b, Å | 4.897(1) | 7.457(1) | 10.567(2) | 4.999(2) |
| c, Å | 12.569(1) | 9.899(1) | 6.749(3) | 8.519(3) |
| β , ° | 94.20(1) | 91.73(1) | | 90.76(3) |
| volume, Å ³ | 465.1(2) | 393.84(9) | 724.8(3) | 322.6(2) |
| Z | 2 | 2 | 4 | 2 |
| Structural refinement | | | | |
| no. of unique data measd. | 893 | 731 | 710 | 638 |
| no. of reflections with $I > 2\sigma(I)$ | 817 | 718 | 710 | 626 |
| no. of variables refined | 90 | 82 | 83 | 73 |
| R (wR) for $I > 2\sigma(I)$ data | 0.069 (0.184) | 0.037(0.096) | 0.047(0.121) | 0.050(0.156) |
| R (wR) for all data | 0.075 (0.187) | 0.038(0.097) | 0.047(0.121) | 0.051(0.162) |
| goodness-of-fit on F^2 | 1.857 | 0.747 | 1.098 | 1.582 |
| | MetNH ₂ ·HCl | TrpNH ₂ ·HCl | GlnNH ₂ ·HCl | ArgNH ₂ ·HCl |
| Crystallographic data | | | | |
| formula | C ₈ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl | C ₁₁ H ₁₆ N ₂ OCl | C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ Cl | C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ Cl ₂ |
| molecular weight | 184.68 | 239.70 | 181.63 | 264.16 |
| crystallization solvent | MeOH/H ₂ O | H ₂ O | MeOH/H ₂ O | MeOH/AcOEt |
| crystal system | monoclinic | monoclinic | monoclinic | orthorhombic |
| space group | P2 ₁ | P2 ₁ | P2 ₁ | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| unit cell dimensions | | | | |
| a, Å | 7.591(3) | 7.639(1) | 7.741(2) | 7.536(3) |
| b, Å | 5.029(3) | 5.279(1) | 4.891(1) | 32.487(3) |
| c, Å | 11.786(4) | 14.597(1) | 10.816(1) | 5.277(4) |
| β , ° | 96.49(3) | 100.1(1) | 94.18(1) | |
| volume, Å ³ | 447.0(4) | 579.6(2) | 408.4(2) | 1292(1) |
| Z | 2 | 2 | 2 | 4 |
| Structural refinement | | | | |
| no. of unique data measd. | 864 | 1100 | 816 | 1364 |
| no. of reflections with $I > 2\sigma(I)$ | 811 | 1075 | 812 | 1325 |
| no. of variables refined | 90 | 145 | 100 | 137 |
| R (wR) for $I > 2\sigma(I)$ data | 0.059(0.161) | 0.030(0.093) | 0.043(0.137) | 0.055(0.171) |
| R (wR) for all data | 0.064(0.163) | 0.031(0.095) | 0.043(0.137) | 0.056(0.172) |
| goodness-of-fit on F^2 | 1.439 | 0.913 | 1.387 | 1.640 |
| | Val-Gly-NH ₂ ·HCl | Ser-Phe-NH ₂ ·HCl | Gly-Tyr-NH ₂ ·HCl | Pro-Tyr-NH ₂ ·HCl |
| Crystallographic data | | | | |
| formula | C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ ·HCl | C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₃ ·HCl | C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ ·HCl·H ₂ O | C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ ·HCl·H ₂ O |
| molecular weight | 209.68 | 287.74 | 291.73 | 331.80 |
| crystal system | monoclinic | orthorhombic | orthorhombic | orthorhombic |
| space group | P2 ₁ | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| unit cell dimensions | | | | |
| a, Å | 7.765(2) | 8.226(2) | 8.868(3) | 9.187(2) |
| b, Å | 9.132(1) | 30.027(2) | 27.841(2) | 29.520(2) |
| c, Å | 8.408(1) | 5.605(2) | 5.874(2) | 5.877(1) |
| β , ° | 115.40(1) | | | |
| volume, (Å ³) | 538.5(2) | 1384.5(6) | 1450.3(6) | 1593.9(4) |
| Z | 2 | 4 | 4 | 4 |
| Structural refinement | | | | |
| no. of unique data measd. | 1026 | 1467 | 1547 | 2796 |
| no. of reflections with $I > 2\sigma(I)$ | 992 | 1373 | 1227 | 2611 |
| no. of variables refined | 118 | 173 | 172 | 200 |
| R (wR) for $I > 2\sigma(I)$ data | 0.039 (0.131) | 0.028(0.099) | 0.037(0.111) | 0.058(0.189) |
| R (wR) for all data | 0.041 (0.135) | 0.033(0.104) | 0.065(0.135) | 0.072(0.219) |
| goodness-of-fit on F^2 | 1.284 | 0.935 | 0.982 | 1.949 |

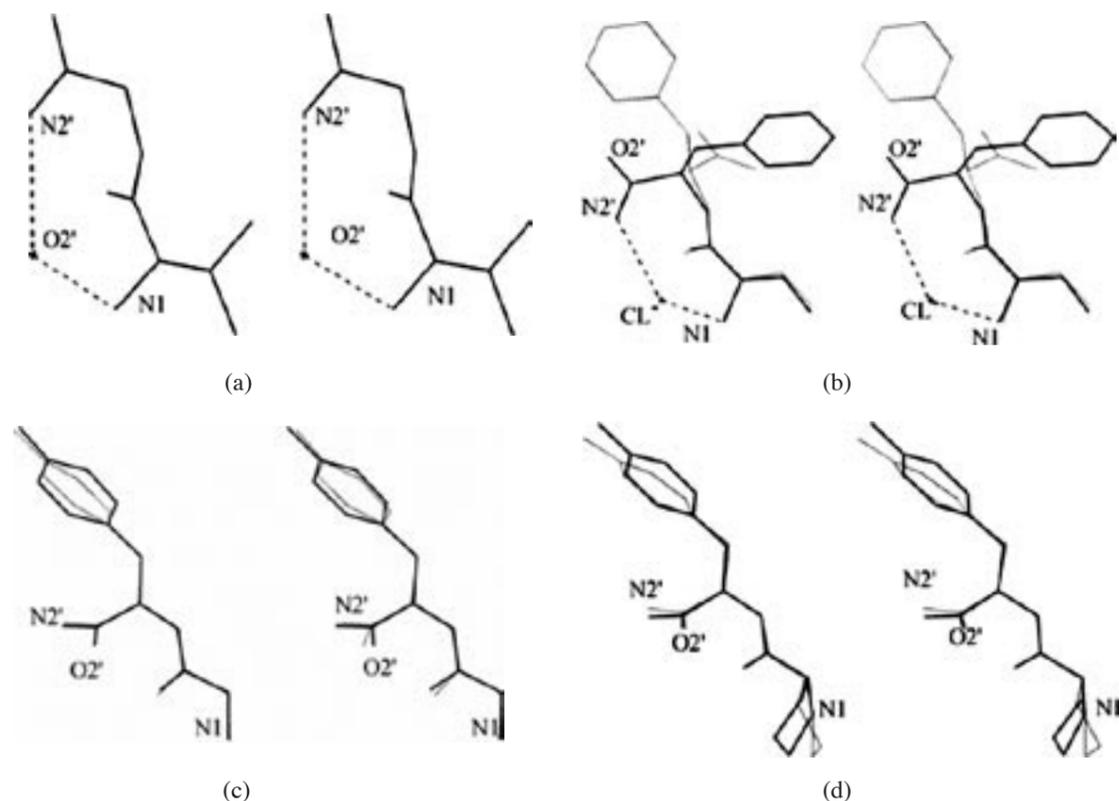


Figure 1. Stereoscopic View of Molecular Conformations of Val-Gly-NH₂ (a), Ser-Phe-NH₂ (b), Gly-Tyr-NH₂ (c) and Pro-Tyr-NH₂ (d)

The corresponding C-terminal carboxyl peptides, except for Val-Gly-OH, are superimposed on the respective C-amides with thin lines. Two hydrogen bonds of a neighboring O(2') atom or Cl⁻ anion to the amino and amide NHs of (a) or (b), respectively, are shown by dotted lines. Hydrogen atoms were omitted for clarity.

子とO原子の van der Waals 半径 (2.6Å) 及び Cα-H...O の角度から判断して⁴⁷⁾ 水素結合といえるような short contacts が, ThrNH₂ を除く全てのアミノ酸のアミド体の結晶構造で確認された. その一例を Fig. 2 (a) に示しているが, このような Cα-H...O 様の水素結合は OH 体のアミノ酸 (Fig. 2 (b)⁴⁰⁾ や生体分子の結晶構造でも見られることから,⁴¹⁾ 必ずしも C-末端アミド化に起因するものではないのかもしれない. しかしながら, その距離と角度からそのような相互作用の形成能力は, OH 体よりもアミド体のほうが大きいことが示唆された.

OH 体の zwitterionic form やアミド体の neutral form の場合, Cα-H...O の相互作用は N1-H...O1' (OH 体) あるいは N2-H...O1' (アミド体) の相互作用を伴うことが多い. そのような対の相互作用は, OH 体やアミド体の HCl 塩の結晶構造では非常にま

れで, ほとんどの場合はどちらか一方のみ見られる. このことから, Cα-H...O の相互作用 (水素結合) 形成能力は HCl 塩の形成や, アミド基と隣接する 2 個の Cl⁻ との水素結合により優位に強められるのではないかと考えられる.

2-2-2. Cl⁻イオンとの相互作用様式の差異

Fig. 3 に Ile のアミド体/OH 体の結晶構造で見られる Cl⁻ を介したパッキング様式の一部を示している. 両者の分子間相互作用様式を比較するとアミド体 (Fig. 3 (a)) の場合は, C-末アミノ基同士が Cl⁻ を介して 'head-to-head' タイプで隣接分子と連続的に二差水素結合を形成していた. それに対して OH 体 (Fig. 3 (b)) の場合は, Cl⁻ を介して N-末アミノ基と C-末カルボキシル基が交互に存在する 'head-to-tail' タイプのリニアな水素結合

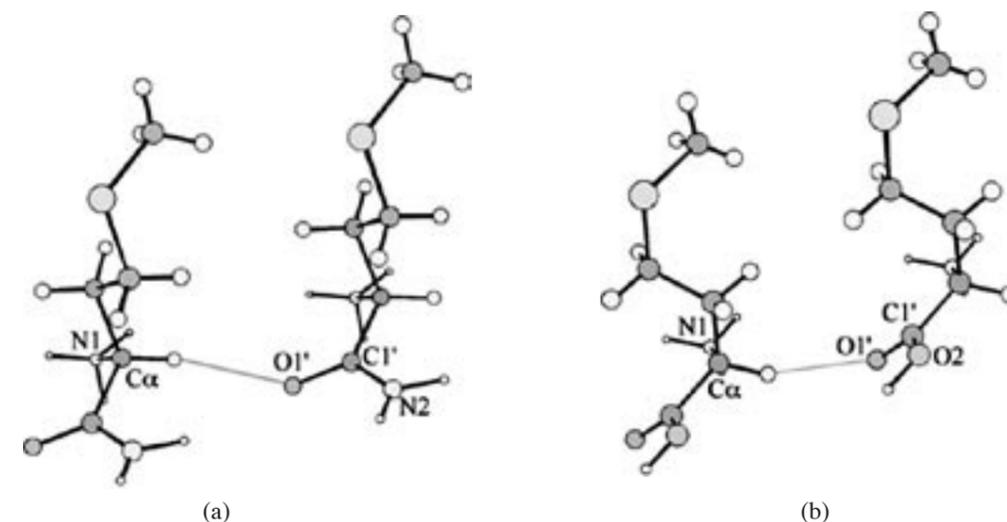


Figure 2. Intermolecular Cα-H...O Interactions. (a) MetNH₂·HCl and (b) MetOH·HCl

The thin lines show hydrogen bonds. The open and meshed circles represent hydrogen and carbon atoms. The nitrogen and oxygen atoms are shown by the circles marked with crosses and dots, respectively.

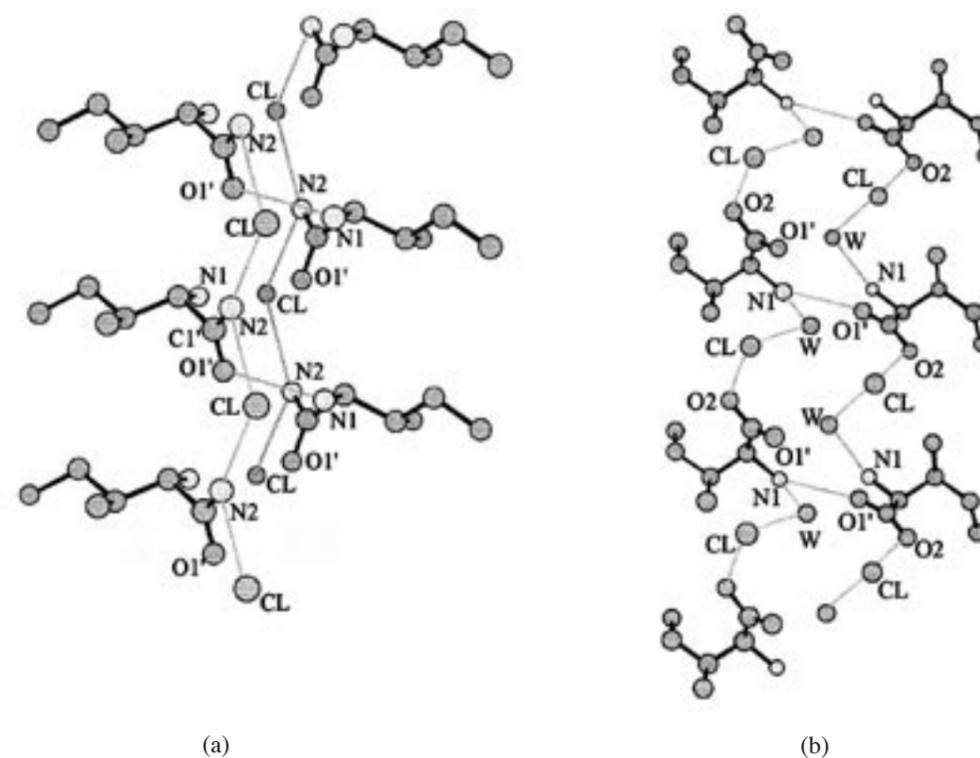


Figure 3. Interaction Patterns between the Amide NH₂ or the carboxyl OH and Chloride Ions, Observed in the Crystal Structures of IleNH₂·HCl (a) and IleOH·HCl (b)

The thin lines show hydrogen bonds. The nitrogen atoms, oxygen atoms that contains water solvents and chloride ions are shown by the cross, dot and shaded-marked balls, respectively.

を形成していた。同様の傾向が他のアミノ酸やジペプチドのアミド体/OH体でも確認された。^{38,39,42)} このように両者共に隣接分子との会合には Cl⁻ が関与しているが、その結合様式には明らかに違いが見られる。

2-2-3. アミド基及びカルボキシル基が関与する水素結合様式の差異

X線結晶構造解析より、アミド体とOH体では Cl⁻ との間で異なった相互作用を導き、更にその違いはアミド基とカルボキシル基の水素結合様式の違いに起因していることが示唆された。そこで、アミド基とカルボキシル基の水素結合様式の差異を明らかにするために、両官能基と水素結合しているアクセプター原子あるいはドナー基の空間的な分布を統計学的に考察した。Fig. 4 は本研究で解析したアミノ酸、ジペプチドも含め、これまでに解析されてい

るアミド体/OH体のモノアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド等のアミド基及びカルボキシル基が関与している水素結合を模式的に立体比較したものである。アミド体 (Fig. 4 (a)) の場合、NH₂ 基と水素結合しているアクセプター原子あるいはイオンはほぼ同一平面上にあって明確に2つの領域に分かれていることから、NH₂ 基は結合する相手分子の位置と方向を限定している。すなわち、相手分子に対して位置特異性を有することが強く示された。一方、カルボニルのO原子と水素結合しているドナー基はO原子を取り囲む様に幅広く分布していることから、ある程度相手分子に空間的領域を許していることが考えられる。それに対してカルボキシル基 (Fig. 4 (b)) の場合、反対にカルボニルO原子と水素結合しているドナー基の空間的な配向が、ほぼ2つの領域に分かれていることから、カルボニルO原子の方に相手分子との位置特

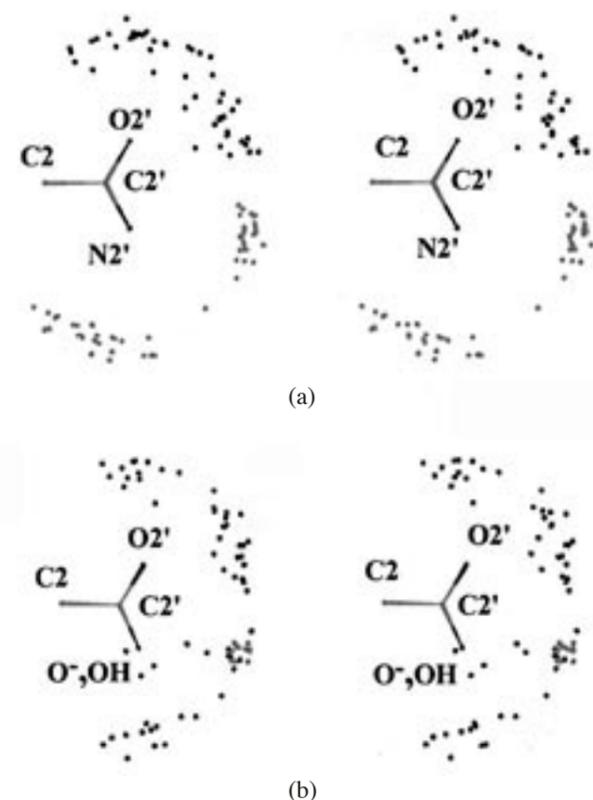


Figure 4. Stereoscopic Views of Spatial Distribution of Acceptor O Atoms or Cl⁻ Ions and Donor OH or NH Groups Hydrogen-Bonded to a C-Terminal Amide Group (a) and Carboxyl Group (b)
The donor groups, acceptor atoms and acceptor ions are shown by the black and gray circles, respectively.

異性が強く示された。そして neutral-OH 基の場合、水素結合するアクセプターのO原子あるいはイオンは限られた領域、すなわち直線上にあることから強い水素結合を形成していることが考えられる。一方、anionic O⁻ の場合、水素結合しているドナー基は幅広く分布していることから結合の多様性が見られた。

2-3. 小括

以上の結果よりアミド体/OH体のコンフォメーションそのものに優位な差異が見られないことから、アミド基は分子コンフォメーションに影響を及ぼさない事がわかった。それに対して隣接分子との相互作用様式、特に生体アニオンである Cl⁻ を伴う分子間相互作用様式、Ca-H...O による short contacts, アミド基とカルボキシル基が関与する水素結合様式等には顕著な差異が見られた。これらのことより、アミド基の水素結合様式やアニオンとの相互作用の優位性が、レセプター分子との特異的な結合や親和性を示す際の重要な要因となり得ることから、C-末端アミド基は活性コンフォメーションの形成に関与するよりも、受容体との結合に重要な役割を果たすことを示唆している。また、Cl⁻ は生体内に広く分布し、かつ重要な生体機能にも関与す

る生物学的アニオンである。それ故、原子レベルで得られたこれらの知見は、C-末端アミド基とカルボキシル基間の生物学的機能の差異を理解する上で、また、生理活性ペプチドとレセプターが結合する際のアミド基が及ぼす影響を明らかにする上で重要である。

3. EM2のC-末端アミド基の構造化学的研究: EM2とそのC-末端OH体 (EM2OH)の分子コンフォメーション比較

エンドモルフィン (EM) は、 μ -オピオイド受容体に対して親和性と agonist 活性が極めて高い内因性オピオイドペプチドで、Endomorphin-1 (EM1), Endomorphin-2 (EM2) (Fig. 5) の2種類があり、共にC-末端がアミド化された3残基目のみが異なる類似のテトラペプチドである。⁴³⁾ これら両ペプチドの活性発現におけるC-末端アミド化の重要性を考察するためにEM1, EM2及びそれぞれのC-末端OH体—EM1OH, EM2OHのオピオイド活性 (μ -及び δ -レセプターに対する親和性と agonist, antagonist の評価) を測定した。その結果 (Table 2) 脱アミド化されたEM1OH, EM2OHの μ -レセプターに対する親和性, agonist 活性は共に大きく減少した。そこでEM2とEM2OHの種々の溶液中でのコンフォメーションを¹H-NMRスペクトル及

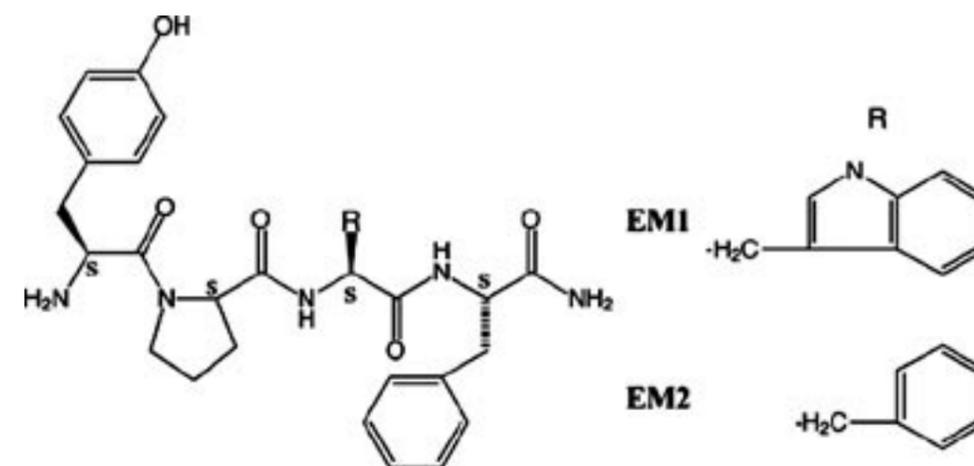


Figure 5. Chemical Structures of Endomorphin-1 (EM1) and Endomorphin-2 (EM2)

Table 2. Receptor Binding and *In vitro* Agonist Bioassay

| Compound | μ -opioid receptor | δ -opioid receptor | GPI assay | |
|----------|------------------------|---------------------------|---|--|
| | K_i (nM) | K_i (nM) | (μ -opioid receptor) IC_{50} (nM) | (δ -opioid receptor) IC_{50} (nM) |
| EM1 | 0.36 ± 0.08 | 1500 ± 170 | 10.1 ± 1.2 | 36.3 ± 5.2 |
| EM1OH | 200 ± 19 | 1800 ± 185 | 4032 ± 433 | $>10^4$ |
| EM2 | 0.69 ± 0.16 | 9230 ± 303 | 5.80 ± 0.4 | 344 ± 93 |
| EM2OH | 200 ± 19 | 3950 ± 260 | $>10^4$ | $>10^4$ |

び分子動力学計算により解析し、それらの比較から活性発現におけるC-末端アミド化が果たす役割について検討した。また、オピオイド活性を示さなかったEM2OHについてはpH 5.2の水溶液中から得られた単結晶を用いて結晶構造を決定し溶液構造との類似性を調べた。更に同じファミリーに属するrhodopsinの立体構造⁴⁴⁾を雛型として構築した μ -オピオイドレセプターモデルとEM2とのdocking studyの結果から、EM2が生体内で存在する可能性の高いコンフォメーションを推定すると共にその相互作用様式についても考察した。

3-1. EM2, EM2OHの溶液構造解析

3-1-1. ¹H-NMR測定と構造計算

溶媒としてDMSO-d₆、コンフォメーションに影響を及ぼす可能性のある溶媒としてTFE、水溶液(pH 2.7 and 5.2)、受容体の存在する膜環境を考慮して擬似膜環境を作るために重水素化DPCミセル溶液(pH 3.5 and 5.2)の計6種類を用い、それぞれ1次元及び各種2次元スペクトルを測定した。1次元スペクトルからは、共にTyr-Proのペプチド結合に関して $trans(tr)/cis-$ 体が1:1~2:1の存在比で平衡に共存していることが示された。そして、Rotating Frame Overhauser Effect Spectroscopy (ROESY) スペクトルから得られた距離情報、ペプチド結合の二面角、C α 炭素のキラリティー等の拘束条件を用いて、両ペプチドが溶液中で取りうる $tr/cis-$ 体全ての電荷状態のコンフォメーション

を、シュミレーテッド・アニーリング法(SA法)を併用した束縛条件付き分子動力学計算により各50個構築した。⁴⁵⁾そして、発生させた50組のコンフォマーのうちエネルギー的に安定な30組を、主鎖のコンフォメーションに基づいて重ね合わせを行ったところ4個のグループに収束した。その例として、Fig. 6に tr -EM2の水溶液中(pH 2.7 and 5.2) (a)及びDPC micelles中(pH 3.5 and 5.2) (b)と cis -EM2OHの水溶液中(pH 5.2) (c)及びDPC micelles中(pH 5.2) (d)のfittingを示したが、他にも同様の傾向が見られた。⁴⁵⁾即ち両ペプチドは、種々の溶液中において溶媒の環境に依って収束の程度に差は見られたものの $tr/cis-$ のopen conformerとfolded conformerに大別できた。更にopen conformerはrS-type (reverse S-like bending)とn7-type (numerical 7-like curve)に、folded conformerはN-末端とC-末端の極性原子により水素結合を形成するF1-typeと水素結合を形成しないF2-typeの各々2種類のタイプに分類できた。Fig. 7にグルーピングした4タイプの各コンフォマーのステレオ図を示している。このように、溶液中ではEM2, EM2OHは $tr/cis-$ の4種類のコンフォマーが平衡状態で存在していると考えられる。そして、各種溶液中でのコンフォメーションの特徴を調べるために、この分類に基づいてPopulation解析を行った。その結果を、¹H-NMRスペクトルによって得られた $tr/cis-$ の存在比、各種溶液中でペプチドが取り得る電荷状態

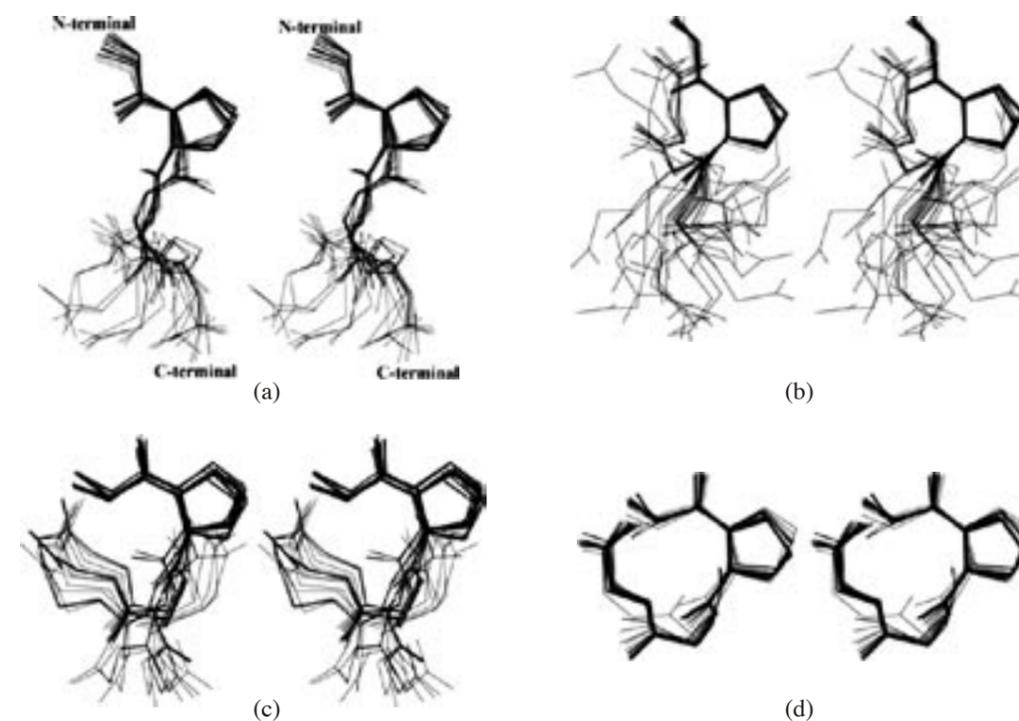


Figure 6. Stereoscopic Superimpositions of Backbone Structures of 30 Energetically Stable Conformers of tr -EM2 in (a) Water (pH 2.7 and 5.2), (b) DPC Micelles (pH 3.5 and 5.2) and of Zwitterionic cis -EM2OH in (c) Water (pH 5.2), (d) DPC Micelles (pH 5.2). The conformations are overlaid so as to superimpose their Tyr-Pro backbone chains.

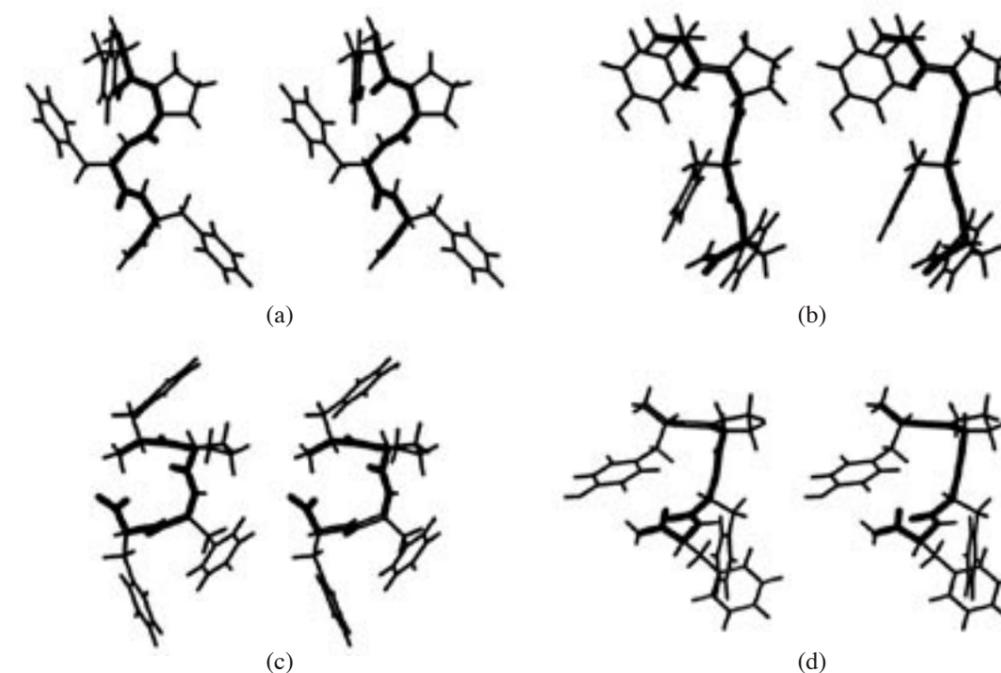


Figure 7. Stereoscopic Views of Representative Four-type Conformers: (a) rS-type Open Conformer of tr -EM2 in TFE, (b) n7-type Open Conformer of tr -EM2 in Water, (c) F1-type Folded Conformer of cis -EM2OH in DPC Micelles, (d) F2-type Folded Conformer of tr -EM2 in DPC Micelles

Table 3. Summary of Overall Conformational Characteristics of EM2 and EM2OH in DMSO, TFE, H₂O (pH 2.7 and 5.2), and DPC Micelles (pH 3.5 and 5.2)

| | solvent electronic form | DMSO | TFE | H ₂ O | | DPC | |
|--------------|----------------------------|---|------------------------------------|---|-----------------------------------|---|---------------------|
| | | | | pH 2.7 | pH 5.2 | pH 3.5 | pH 5.2 |
| EM2 | | <i>cis:tr</i> = 1:2 | <i>cis:tr</i> = 2:3 | <i>cis:tr</i> = 2:3 | <i>cis:tr</i> = 2:3 | <i>tr</i> | <i>tr</i> |
| <i>trans</i> | neutral | open (rS=30) | open (rS=18, n7=4) fold(F2=8) | — | | — | |
| | monocation | — | — | open (rS=18, n7=12) | | open (rS=17, n7=4) fold (F1=1, F2=8) | |
| <i>cis</i> | neutral | open (rS=30) | open (rS=13, n7=7) fold(F2=10) | — | | — | |
| | monocation | — | — | open (rS=7, n7=20) fold (F1=1, F2=2) | | — | |
| EM2OH | | <i>cis:tr</i> = 1:2 | <i>cis:tr</i> = 1:1 | <i>cis:tr</i> = 2:3 | <i>cis:tr</i> = 1:1 | <i>tr</i> | <i>cis:tr</i> = 1:2 |
| <i>trans</i> | zwitter | open (rS=6, n7=12) fold (F1=7, F2=5) | open (n7=11) fold (F1=14, F2=5) | open (rS=4, n7=14) fold (F1=8, F2=4) | open (rS=21, n7=2) fold (F2=7) | open (rS=12, n7=9) fold (F1=1, F2=8) | fold (F1=30) |
| | monocation | — | — | open (rS=18, n7=10) fold (F2=2) | — | — | — |
| <i>cis</i> | zwitter | fold (F1=30) | fold (F1=30) | open (rS=16, n7=2) fold (F1=12) | open (rS=5, n7=7) fold (F1=18) | — | fold (F1=30) |
| | monocation | — | — | open (rS=30) | — | — | — |

Open and fold represent the open and folded conformations. rS and n7 in parentheses indicate the reverse-S and numerical seven-like-open conformations; F1 and F2 represent the folded conformations in which hydrogen bond is formed and not formed between the N- and C-terminal polar atoms, respectively. The numbers following these symbols indicate the number of conformers that belong to the respective categories from a total of 30 conformers.

と共に Table 3 に示した。両者の顕著な違いは pH 依存性に見られる。即ち、EM2 は同一溶媒であれば pH の値に拘わらずケミカルシフト、*tr/cis*- の存在比は全く同じであったが、EM2OH は同一溶媒であっても pH が異なればケミカルシフト、*tr/cis*- の存在比は異なっていた。そして、EM2、EM2OH の *tr/cis*- の存在比は、溶媒の種類や pH の違いにより同じか、もしくは EM2 は *tr*-体が、EM2OH は *cis*-体が優位に存在する傾向にあることがわかった。

3-1-2. コンフォメーションの特徴

溶液中でのコンフォメーションの特徴として EM2 は溶媒の種類や *tr/cis*-, 電荷状態にかかわらず rS-type の open conformer が優位に存在し、同一

溶媒であれば pH の値が異なっても全く同じ NMR スペクトルを示すことから、pH の変化によりそのコンフォメーションはほとんど影響を受けていないということが考えられる。それに対して EM2OH は電荷状態に依存して open conformer に加えて folded conformer が共存し、特に *cis*-体では F1-type が優位なコンフォーマーとして存在していた。また、pH 3.5 の DPC micelles において EM2 同様ほとんどが *tr*-体として存在していたが、pH 5.2 では *tr* : *cis* = 2:1 の割合で共存していた。そして、コンフォメーションの差異が顕著に見られたのは生理的条件に最も近い pH 5.2 の DPC micelles 中で、EM2 は大部分が *tr*-体で open conformer がメジャーコンフォーマーとして存

在していたが、EM2OH は *tr/cis*- 共に F1-type の folded conformer しか存在していなかった。

3-2. EM2OH の結晶構造解析

EM2OH の単結晶は NMR の測定条件と全く同じ pH 5.2 の水溶液中から、蒸気拡散法により解析可能な無色透明の針状晶として得ることができた。解析の結果、得られた Crystal data 及び結晶構造をそれぞれ Table 4, Fig. 8 に示している。非対称単位中には結晶学的に独立な EM2OH 2 分子

(それぞれ Conformer A 及び Conformer B とする) と 7 個の水分子が存在していた。そして両分子共に zwitterionic form, Tyr1-Pro2 のペプチド結合が *cis*- 体の、溶液中でみられたメジャーコンフォーマーである F1-type の folded conformer を取っていた。また、水分子を介した水素結合が各コンフォメーションの安定化に大きく寄与していることが示唆された。

一方、X-線結晶構造解析から得られた結晶構造と、NMR スペクトルから得られた溶液構造の類似

Table 4. Summary of Crystal Data Collections and Structural Refinements

| Crystal data | Refinement |
|--|---|
| formula: C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₆ · 3.5H ₂ O | Refinement method: Full-matrix least-squares on F ² |
| formula weight: 635.70 | number of parameters: 819 |
| crystal habit: clear colorless needle | Final R-indices [I > 2σ(I)]: R1=0.0699 wR2=0.1391 |
| crystal size: 0.6 × 0.1 × 0.01 | R-indices (all data): R1=0.1114 wR2=0.1662 |
| space Group: P2 ₁ | Largest diff. peak and hole, e Å ⁻³ : 0.367 and -0.342 |
| crystal system: monoclinic | Goodness-of-fit on F ² : 1.068 |
| a=19.687(2) Å, β=101.370(2)°, | |
| b=6.5058(7) Å, γ=3248.3(6) Å ³ , | |
| c=25.869(3) Å, Z=4 | |
| F(000): 1356, μ(Mo Kα): 0.096 mm ⁻¹ | |
| Data Collection | |
| wavelength/Temperature: 0.7103 Å / 120 K | Index ranges: -17 ≤ h ≤ 25, -8 ≤ k ≤ 8, -34 ≤ l ≤ 34 |
| 2θmax: 56.54° | |
| no. of observed reflections: 20,743 | no. of reflections used for refinement [I > 2σ(I)]: 9,580 |
| R _{int} : 0.0453 | |

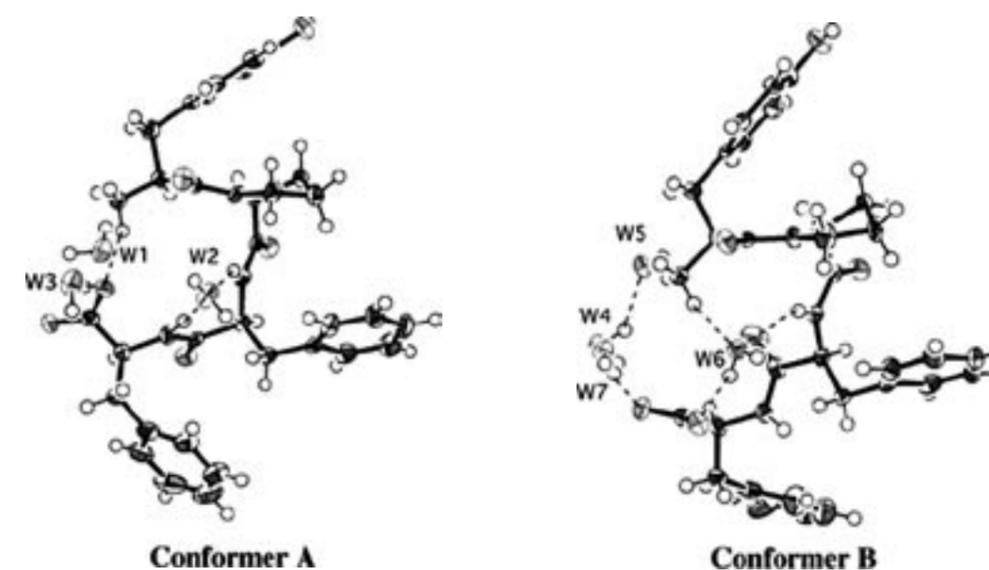


Figure 8. Stereoscopic Views of Conformers A and B Observed in the Crystal Structure of EM2OH, together with Hydrogen-Bonding Water Molecules. Intermolecular hydrogen bonds are shown by broken lines. The displacement ellipsoids are drawn at 70% probability level. The atomic numbering of water molecules is also given as W1 – W7.



Figure 9. Superimpose of EM2OH Conformers by X-ray Crystal Analysis and *cis*-EM2OH Ones in DPC Micelles (pH 5.2) by ¹H-HMR Spectra
Conformers of EM2OH by X-ray analysis and by ¹H-HMR spectra are represented by thick line and thin line, respectively.

性を調べるために、結晶構造の Conformer A, B と pH 5.2 の DPC micelles 中で得られた *cis*-EM2OH の 30 組の構造との重ね合わせを行った。その結果主鎖間の RMSD が約 0.6 Å と非常に同一性の高いコンフォメーションを示したことから (Fig. 9), F1-type の folded conformer が EM2OH の最安定構造の一つであることが考えられる。

3-3. μ -オピオイドレセプターモデル及び EM2 とのドッキングモデルの構築

以上の構造と活性相関の結果をふまえて、種々の溶液中で存在する EM2 のどのタイプのコンフォマーが活性コンフォメーションとして適しているのかを検討する為、まず立体構造の明らかにされていない μ -オピオイドレセプターモデルを構築し、ついで EM2 との docking study からレセプター分子との相互作用様式を考察した。

Fig. 10 はアミノ酸配列によるオピオイドレセプターの構造模式図を示している。図に示すように、オピオイドレセプターは N-末端が細胞外領域 (EL: extracellular loop), C-末端が細胞内領域 (IL: intracellular loop) に位置し、7 個の膜貫通部位を有するロドプシンファミリーに属する受容体で、特に細胞外領域が各受容体のリガンド選択性に重要であるといわれている。そこで、これらの一次構造を基に μ -オピオイドレセプターに対してアミノ酸配列の同一性が極めて高く、X-線結晶構造解析

されている膜蛋白質 rhodopsin の立体構造を参照構造とし、DS Modeling のモジュールである自動ホモロジーモデリング Modeler⁴⁶⁾ を用いて立体構造未知の μ -オピオイドレセプターを構築した。得られたレセプターモデル及びリガンドとの binding に重要なアミノ酸残基を Fig.11 に示している。更に EM2 とのドッキングモデルを構築するために以下のことを考慮にいった。Fig. 10 及び Fig. 11 に示すように、既に Mosberg らによって μ -オピオイドレセプターの変換体を用いた実験から、^{47, 48)} EL2 : Glu229, TM3 : Asp147, Tyr148, TM6 : His297, TM7 : Trp318, Tyr326 の各領域のアミノ酸残基がリガンドとの binding に重要であることが明らかにされている。特に膜貫通領域の Asp147, His297 残基はオピオイドレセプター構造に、細胞外領域の Glu229 残基はリガンドの選択性に必須要素であるといわれている。また、内因性オピオイドペプチドの構造と薬理活性との関係については Schwyzer⁴⁹⁾ らによって提唱された “message-address concept” に基づいて論じられている。この概念によれば、リガンド側の Tyr のフェノール基とカチオン性の N-末端アミノ基が本来の薬理活性発現 (メッセージ: 活性発現部分) に、C-末端アミド基が各レセプタータイプに対する選択性発現 (アドレス: 選択性発現部分) に重要に関与している。これらのことを念頭に置いて、リガンドとして溶液構造解析より得られ

た EM2 の各コンフォマーを用い、生体高分子モデリングソフト Insight II/Discover のモジュール Docking によりレセプターモデルとの種々の docking model を構築し、エネルギー極小化計算を行った。その結果、*tr*-EM2 の rS-type の open

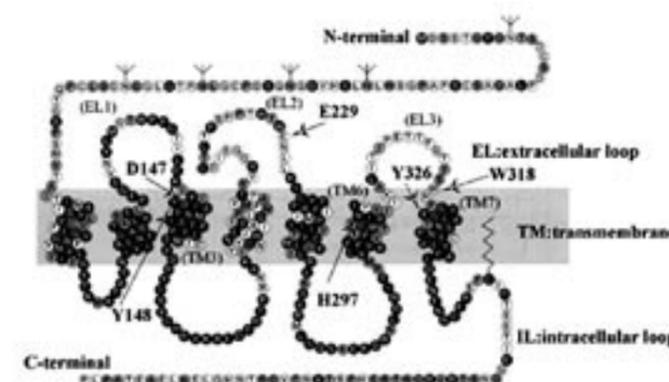


Figure 10. Structural Scheme of Opioid Receptor
Alphabet and three letters indicate important amino acids residue for the interaction with ligand.

conformer との docking model がエネルギー的にも安定で最適であった。そのモデルのステレオ図及び両者の相互作用様式を Fig. 12, Table 5 に示している。この図からも明らかのように (Tyr1) NH \cdots OD2 (Asp147), (Tyr1) OH \cdots imidazole-N (His297),

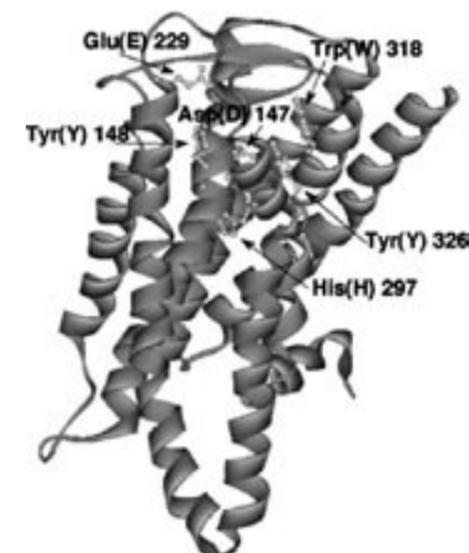


Figure 11. Constructed μ -opioid Receptor Model and Some Key Residues (black letter) at the Binding Pocket of μ -opioid Receptor

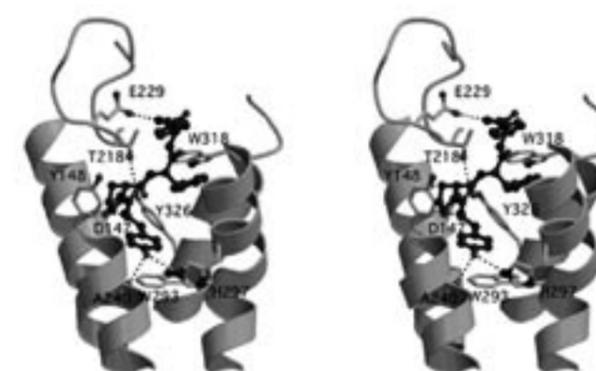


Figure 12. Stereoscopic View of Possible Docking of rS-type Open Conformer of EM2 (ball and stick model) on the Agonist Binding Site of the μ -opioid Receptor Structural Model (ribbon model)

The functional residues of the receptor for the interaction are shown by a ball and stick model. The hydrogen bonds or electrostatic interactions are represented by dotted lines.

Table 5. Interaction Mode of EM2 at The Binding Pocket of The μ -opioid Receptor

| EM2 | μ -receptor |
|--|------------------|
| Hydrogen bonds or electrostatic interaction | |
| Tyr1 NH | D147 OD2 |
| Tyr1 OH | H297 imidazole-N |
| C-NH ₂ | E229 OE |
| Tyr1 OH | A240 C=O |
| Tyr1 C=O | T218 OG1 |
| Stacking interaction | |
| Tyr1 | Trp293 |
| Phe3, Phe4 | Trp318 |

(C-末端 amide) NH \cdots OE (Glu229) 間の水素結合に加えて, (Tyr1) OH \cdots O=C (Ala240), (Tyr1) C=O \cdots OG1 (Thr218) 間においても水素結合あるいは静電的相互作用の可能性が示唆された. 更に, Trp293 と Trp318 のインドール環はそれぞれ Tyr1 及び, Phe3 と Phe4 の各芳香環との間でスタッキング相互作用を形成しており, EM2 がレセプター分子と結合する際の安定化に寄与していることが考えられる. 一方 C-末端にカルボキシル基を含むリガンドとの間ではレセプター分子との binding サイト, 特にリガンドとの選択性に重要である Glu229 間でイオン間相互作用が働き, その結果親和性が減少することが示唆される.⁴⁹⁾

以上のことより, *tr*-EM2 の open conformer が C-末端アミド基を介したレセプター分子との相互作用に最も適していることが明らかとなった.

3-4. 小括

EM2, EM2OH の種々の溶液中でのコンフォメーション解析の結果, 共に Tyr-Pro ペプチド結合に関して *tr/cis*-体が 1:1 ~ 2:1 の存在比で, 各々 2 type の open と folded conformer がそれぞれ単独あるいは両方が平衡に共存していた. また, コンフォメーションの特徴として, 活性体である EM2 は *tr/cis*-体かかわらず open conformer がメジャーコンフォーマーとして存在しているが, 不活性体である EM2OH はそれに加えて *cis*-体では特に N-末端と C-末端との間で分子内水素結合を形成した folded conformer が多く見られた. 一方, EM2OH の X-線結晶構造解析の結果, 結晶学的に独立な 2 分子は共に溶液中で見られた folded conformer と極めて類似のコンフォメーションを有していることから, この conformer が EM2OH の最安定コンフォーマーの一つであることが考えられる. これらのことから EM2 が種々の溶液中で優位に存在する open conformer が μ -オピオイドレセプターと結合する際の構造即ち活性コンフォメーションに適していることが推察された. そしてこのことは, rhodopsin の立体構造を雛形として構築した μ -オピオイドレセプターと EM2 とのドッキングモデルの考察から,

tr-EM2 の open conformer が C-末端アミド基を介したレセプター分子との相互作用に最も適していることから支持された.

4. おわりに

以上のことより, 生理活性ペプチドの活性発現に重要な C-末端アミド基はコンフォメーションの形成よりもレセプター分子との相互作用に重要に関与していることが示唆された. また, 本研究の溶液及び固体状態でのコンフォメーション解析の結果から得られた知見は, 生理活性ペプチドの機能発現時における C-末端アミド基の果たす役割を構造化学的に解明する上で有益なものであると思われる. 一方, C-末端アミド基を伴うアミド体には, 既述したように OH 体とは異なる水素結合様式や分子間相互作用様式が見られた. そのため, ペプチドのアミノ酸配列によっては特異的なパッキング様式を有し, これまで活性コンフォメーションであるといわれている構造を崩す可能性があることも示唆された. それ故 EM1, EM2 あるいは他の μ -opioid receptor ligand の結晶構造を明らかにすることは極めて興味深いことである. 更に今後は μ -opioid receptor の wild type 及び変換体を大腸菌等用いて大量発現し単離・精製に着手していくことを考えている. この方法が確立すれば, 最も直接的な手段である μ -opioid receptor と各種 ligand との複合体の結晶構造解析が可能となり, それらリガンドの活性コンフォメーション及びレセプターとの結合様式や相互作用様式等更に詳細な情報が得られるものと期待できる.

謝辞 本研究を遂行するにあたり終始懇意なる御指導御鞭撻を賜りました大阪薬科大学・石田壽昌教授に謹んで感謝の意を表します. また本研究をまとめるにあたり有益な御助言と御討論を頂きました大阪薬科大学・大石宏文講師, 友尾幸司講師に深く感謝致します. 本研究を進めるにあたり, NMR スペクトルの測定並びにその解析に際し数々の御教授と御助言を頂きました大阪薬科大学・箕

浦克彦助手, 神戸薬科大学・杉浦真喜子助教授, 上垣内みよ子講師に深く感謝致します. また各オピオイドペプチドの活性測定並びに数々の御助言と御討論を頂きました神戸学院大学・岡田芳男教授, 東北薬科大学・佐々木有亮教授, アメリカ国立環境健康科学研究所・Lawrence H. Lazarus 博士に感謝の意を表します. さらに本研究に御協力頂きました大阪薬科大学・薬品物理化学教室の卒業生に深謝致します. 最後に本研究を行うにあたり各種ペプチドを御供与頂きました(財)サントリー生物有機科学研究所・南方宏之博士に謹んで御礼申し上げます. 本研究の一部は科学研究費補助金(基盤研究(c))によって実施されたものであり, ここに厚くお礼申し上げます.

REFERENCES

- Ishida T., In Y., Inoue M., Yasuda-Kamatani Y., Minakata H., Iwashita T., Nomoto K., *FEBS Lett.*, **307**, 253-256 (1992).
- Ishida T., In Y., Doi M., Inoue M., Hamada Y., Shioiri T., *Biopolymers*, **32**, 131-143 (1992).
- Ishida T., In Y., Doi M., Inoue M., Yasuda-Kamatani Y., Minakata H., Iwashita T., Nomoto K., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **39**, 258-264 (1992).
- Ishida T., In Y., Fujikawa A., Urata H., Inoue M., Ikai K., Takesako K., Kato I., *Chem. Commun.*, **17**, 1231-1233 (1992).
- In Y., Doi M., Inoue M., Ishida T., Hamada Y., Shioiri T., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1686-1690 (1993).
- Fujikawa A., In Y., Urata H., Inoue M., Ishida T., Nemoto N., Kobayashi Y., Ikai K., Takesako K., Kato I., *Peptide Chemistry*, **1992**, 255-258 (1993).
- In Y., Doi M., Inoue M., Ishida T., Hamada Y., Shioiri T., *Acta. Crystallogr.*, **C50**, 432-434 (1994).
- In Y., Doi M., Ishida T., *Acta. Crystallogr.*, **C50**, 2015-2017 (1994).
- Fujikawa A., In Y., Inoue M., Ishida T., Nemoto N., Kobayashi Y., Kataoka R., Ikai K., Takesako K., Kato I., *J. Org. Chem.*, **59**, 570-578 (1994).
- Ishida T., In Y., Shinozaki F., Doi M., Yamamoto D., Hamada Y., Shioiri T., Kamigauchi M., Sugiura M., *J. Org. Chem.*, **60**, 3944-3952 (1995).
- Shinozaki F., In Y., Doi M., Yamamoto D., Kamigauchi M., Sugiura M., Ishida T., Hamada Y., Shioiri T., *Peptide Chemistry*, **1996**, 405-408 (1997).
- Doi M., Shinozaki F., In Y., Ishida T., Yamamoto D., Kamigauchi M., Sugiura M., Hamada Y., Kohda K., Shioiri T., *Biopolymers*, **49**, 459-469 (1999).
- In Y., Ishida T., Takesako K., *J. Peptide Res.*, **53**, 492-500 (1999).
- In Y., Ishida T., Takesako K., *Peptide Science*, **1998**, 349-352 (1999).
- Yokokawa F., Sameshima H., In Y., Minoura K., Ishida T., Shioiri T., *Tetrahedron*, **58**, 8127-8143 (2002).
- Yokokawa F., Shioiri T., In Y., Minoura K., Ishida T., *Peptide Science*, **2002**, 41-44 (2003).
- Eipper B. A., Mains R. E., *Annu. Rev. Physiol.*, **50**, 333-344 (1988).
- Merkler D. J., *Enzyme Microb. Technol.*, **16**, 450-456 (1994).
- Suwan S., Isobe M., Yamashita O., Minakata H., Imai K., *Biochem. Mol. Biol.*, **24**, 1001-1007 (1994).
- Imai K., Nomura T., Katsuzaki H., Komiya T., Yamashita O., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **62**, 1875-1879 (1998).
- Yang Y. R., Chiu T. H., Chen C. L., *Eur. J. Pharmacol.*, **372**, 229-236 (1999).
- Gentilucci L., Tolomelli A., *Curr. Topics Med. Chem.*, **4**, 105-121 (2004).
- Kulathila R., Merkler K. A., Merkler D. J., *Nat. Prod. Rep.*, **16**, 145-154 (1999).
- Varughese K. I., Srinivasan R., *Pramana.*, **6**, 189-195 (1976).
- Dalhus B., Gorbitz C. H., *Acta. Chem. Scand.*, **50**, 544-548 (1996).
- Ando O., Ashida T., Sasada Y., Kakudo M., *Acta. Crystallogr.*, **23**, 172-173 (1967).
- Koetzle T. F., Golic L., Lehmann M. S., Verbist J. J., Hamilton W. C., *J. Chem. Phys.*, **60**, 4690-4696 (1974).
- Ramanadham M., Sikka S. K., *Chidambaram R.*,

- Pramana.*, **1**, 247-259 (1973).
- 29) Kistenmacher T. J., Rand G. A., Marsh R. E., *Acta. Crystallogr.*, **B30**, 2573-2578 (1974).
- 30) Blasio B., di Pavone V., Pedone C., *Cryst. Struct. Commun.*, **6**, 845-848 (1977).
- 31) Torii K., Iitaka Y., *Acta. Crystallogr.*, **B29**, 2799-2807 (1973).
- 32) Takigawa T., Ashida T., Sasada Y., Kakudo M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39**, 2369-2378 (1966).
- 33) Shamala N., Venkatesan K., *Cryst. Struct. Commun.*, **1**, 227-229 (1972).
- 34) Koetzle T. F., Frey M. N., Lehmann M. S., Hamilton W. C., *Acta. Crystallogr.*, **B29**, 2571-2575 (1973).
- 35) Dow J., Jensen L. H., Mazumdar S. K., Srinivasan R., Ramachandran, G. N., *Acta. Crystallogr.*, **B26**, 1662-1671 (1970).
- 36) Smits D., Wiebenga E. H., *Acta. Crystallogr.*, **6**, 531-539 (1953).
- 37) Klein C. L., Cobbinah I., Rouselle D., Malmstrom Sr. M. C., Stevens E. D., *Acta. Crystallogr.*, **C47**, 2386-2388 (1991).
- 38) In Y., Tani S., Ishida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 374-381 (2000).
- 39) In Y., Fujii M., Sasada Y., Ishida T., *Acta. Crystallogr.*, **B57**, 72-81 (2001).
- 40) Steiner T., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **2**, 1315-1319 (1995).
- 41) Wahl M. C., Sundaralingam M., *Trend. in Biol. Chem.*, **22**, 97-102 (1997).
- 42) In Y., Ono H., Ishida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 571-577 (2002).
- 43) Zadina J. E., Hackler L., Ge L. J., Kastin A. J., *Nature*, **386**, 499-502 (1997).
- 44) Palczewski K., Kumasaka T., Hori T., Behnke C. A., Motoshima H., Fox B. A., Le Trong I., Teller D. C., Okada T., Stenkamp R. E., Yamamoto M., Miyano M., *Science*, **289**, 739-745 (2000).
- 45) In Y., Minoura K., Tomoo K., Sasaki Y., Lawrence H. L., Okada Y., Ishida T., *FEBS J.*, **272**, 5079-5097 (2005).
- 46) Fiser A., Sali A., Modeller: *Enzymol.*, **374**, 461-491 (2003).
- 47) Mosberg H. I., Fowler C. B., *J. Peptide Res.*, **60**, 329-335 (2002).
- 48) Mansour A., Taylor L. P., Fine J. L., Thompson R. C., Hoversten M. T., Mosberg H. I., Watson S. J., Akil H., *J. Neurochem.*, **86**, 344-353 (1997).
- 49) Schwyzer R., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **297**, 3-26 (1977).

—Brief Reviews—

タウタンパク質に存在する微小管結合ドメインの溶液構造と フィラメント形成機構に関する研究

箕浦克彦

Study of the Solution Structure and the Filament Formation Mechanism of the Tau Microtubule-binding Domain

Katsuhiko MINOURA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 27, 2006; Accepted December 21, 2006)

Microtubule-associated protein tau is a highly soluble protein and shows hardly any tendency to assemble under a physiological condition. However, in the brains of Alzheimer's disease (AD) patients, tau protein dissociates from the axonal microtubule and abnormally aggregates to form an insoluble paired helical filament (PHF). One of the priorities in Alzheimer research is to clarify the mechanism of PHF formation. In recent years, several reports on the regulation of tau assembly have been published. But, it is still unclear how transition of tau protein from its normal structure to a PHF state occurs in the neuron. To know which part and what structural change in tau protein participates in its transition into a pathological entity, our target is to analyze the structures of three- to four-repeat microtubule-binding domains (MBDs) in tau protein, focusing on the conformational and self-associational features of each repeat structure, because these repeat domains constitute the core moiety of the PHF structure. We investigated the initial *in vitro* aggregation feature of each repeat peptide using the thioflavin fluorescence method and determined the solution conformations of repeat peptides in trifluoroethanol by ¹H-NMR and molecular modeling analyses. On the basis of the present spectral and conformational results, we propose a model of the repeat-dependent PHF formation pathway of the four-repeated MBD in tau protein. We believe that this model is helpful in considering rational approaches to preventing tau deposition in AD and other tauopathies.

Key words—tau protein; microtubule-binding domain; aggregation; solution conformation; amphipathic structure

1. はじめに

アルツハイマー病 (AD) は初老期から老年期にかけて発症する進行性の認知症状を主徴とする神経変性疾患であり, 高齢化が進む現代においてその病態の解明と治療法の確立は大きな課題である. AD 患者の神経病理学的所見においては β アミ

ロイドからなる老人斑とタウタンパク質が異常に重合し形成される神経原線維変化 (Neurofibrillary Tangles: NFT) の二つが特徴的であるにもかかわらず, ^{1,2)} 現在の AD 研究はアミロイド β ペプチドの異常が AD 発症の引き金であるとするアミロイド β 仮説に基づくものが主流である. しかしながら, 前頭

側頭葉型認知症 (FTDP-17) ではタウ遺伝子の変異により NFT の形成が促進され認知症状が出現すること、タウタンパク質が脳内で凝集・蓄積するだけで神経細胞に異常が生ずることなどが明らかとなってきた。³⁻⁶⁾ これらの知見に基づき近年、タウの異常凝集と AD 発症との関係についても大きな注目が集まっている。

タウタンパク質は微小管結合タンパク質の一種であり、通常は脳軸索内において微小管の形成と安定化に寄与している。しかしながら、過剰なリン酸

化を受けると微小管との結合能を失って自己凝集を起し、PHF (Paired Helical Filaments) と呼ばれる不溶性線維を形成する (Fig. 1)。形成された不溶性線維は細胞内に NFT として沈着する。PHF の形成には、タウの C 末端領域に存在する相同性の高い約 30 残基のアミノ酸配列が 3 回ないし 4 回繰り返された配列を有する微小管結合ドメイン (MBD) が凝集のコアとして関与していると考えられている (Fig. 2)。⁷⁻⁹⁾

そこで我々は、タウタンパク質の機能発現領域

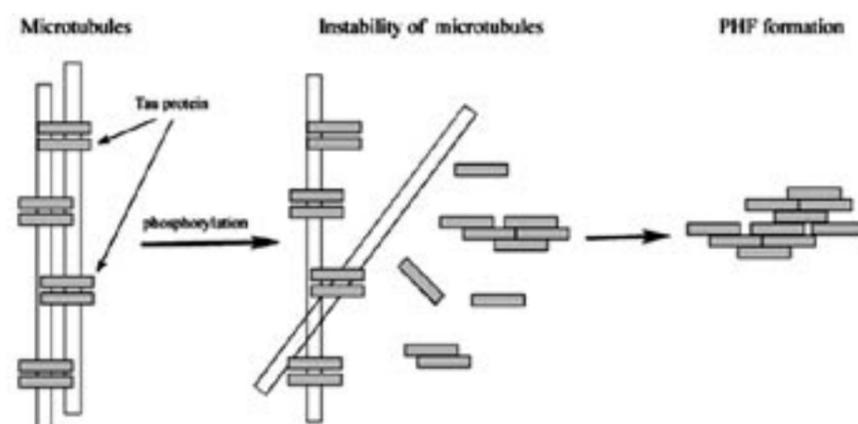


Fig. 1. Schematic Representation of Dissociation from Microtubules and Abnormal Aggregation to Form an Insoluble Paired Helical Filament (PHF) of Tau Protein

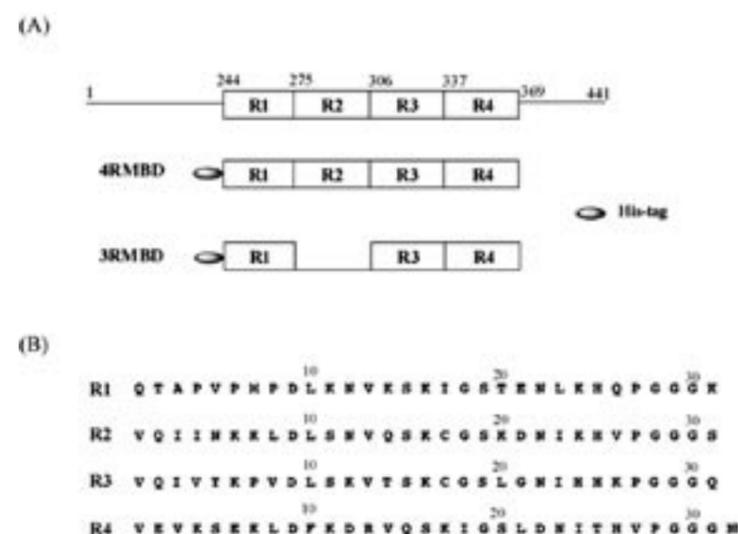


Fig. 2. (A) Schematic Diagram of the Entire Four-Repeat Human tau Protein, His-Tagged Four-Repeat MBD (4RMBD) and Three-Repeat MBD (3RMBD), and (B) the Amino Acid Sequences of These Repeat Peptides

The regions from the first to the fourth repeat structure in MBD are named R1 to R4, respectively. The number of amino acid residues in (A) refers to the longest isoform of the human tau protein (441 residues).

である反面、異常な自己凝集に関与していると考えられている MBD に着目し、水溶性のタウタンパク質が不溶性のフィラメントを形成する際、MBD 領域のどのような配列や構造がトリガーとなっているのかを解明することを計画した。本稿では、MBD の 2 種のアイソフォーム (4RMBD, 3RMBD) およびそれらを構成する各リピートペプチド (R1-R4) のフィラメント形成能と構造化学的特徴を、Thioflavin S (ThS) 蛍光強度の変化、CD スペクトルの変化、NMR による解析および分子動力学計算などから検討し、タウタンパク質の自己凝集機構を解明する上での興味深い知見を得たので、その内容について記述する。

2. 4RMBD, 3RMBD およびリピートペプチド R1-R4 のフィラメント形成能

タウタンパク質のフィラメントは、Activation → Nucleation → Extension → PHF という過程を経て形成すると考えられている。¹⁰⁾ この過程を *in vitro* でモニターする手法はいくつか提唱されているが、我々は ThS 蛍光強度測定法を用いた。ThS はフィラメント形成過程において生ずるタウの β 構造を認識し、480-520nm に蛍光を発する。し

たがって、その蛍光強度を経時的にモニターすることで、フィラメント形成を評価できる。なお、生体内で起こる PHF 形成には数十年という歳月が必要であるが、本研究においては形成速度を増加させる目的で、フィラメント形成を促進することが知られているポリアニオンであるヘパリンを共存させて実験を行った。3RMBD および 4RMBD はいずれも経時的に ThS の蛍光強度を増加させたが、その程度には差異が認められた (Fig. 3A)。3RMBD は R2 リピートを欠いており、両者のフィラメント形成能の差はこの構造上の相違に起因していると考えられる。このことから、MBD のフィラメント形成においては、各リピートの働きが異なることが推測される。そこで、各リピートペプチドを化学合成し、同様の測定を行った結果 (Fig. 3B)、R1 と R4 による蛍光強度の増加はなく、R2 では僅かな蛍光強度の増加が認められたのみであった。これらに対し、R3 では蛍光強度の大きな上昇を示した。電子顕微鏡撮影により得られる R2, R3 のフィラメント像と、3RMBD, 4RMBD のフィラメント像は、同様の像を示すことより、^{11,12)} 各リピートペプチドの物性について検討することは MBD のフィラメント形成機構を解明する上で有用であると考えられる。

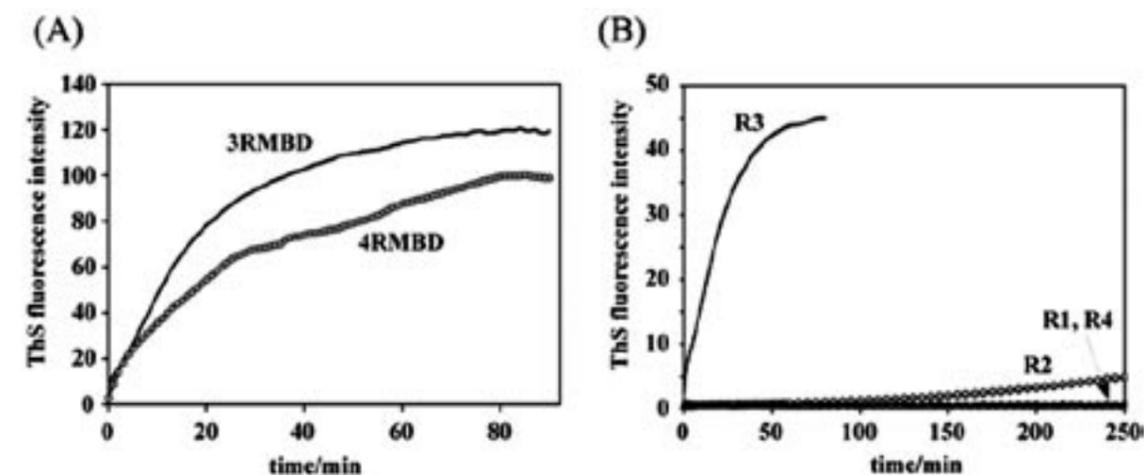


Fig. 3. Heparin-Induced *in vitro* Aggregation Profiles of (A) 3RMBD and 4RMBD, and of (B) Repeat Peptides, as Functions of Reaction Time, Monitored Based on ThS Fluorescence Intensity

The ThS fluorescence intensities of 15 μ M 3RMBD, 4RMBD, and repeat peptides (50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.5) were monitored after the addition of 3.8 μ M heparin, with the excitation and emission wavelengths both set at 440 nm and 550 nm.

3. TFE 溶媒環境下におけるリピートペプチド R1-R4 のフィラメント形成能と溶液構造

タウタンパク質のフィラメント形成に伴う構造変化は、アンフォールドなモノマーから規則的な β シート構造が折り重なった構造への変化であると考えられている。この構造変化の過程において、Gouxらは一時的に α ヘリックス構造を経る機構を提唱している。^{13,14}しかし、原子レベルでの立体的な構造に関する知見が少ないために、過渡的な α ヘリックス構造の重要性については結論が得られていないのが現状である。アンフォールドな構造が規則的な β シート構造へ転移するには、構造の柔軟性が重要であると考えられる。そこで、タンパク質やペプチドの構造を揺り動かす溶媒として知られている2,2,2-trifluoroethanol (TFE)¹⁵存在下において各リピートペプチドのフィラメント形成能を評価した。また、TFE中と水溶液中でのフィラメント形成能の差異がペプチドの如何なるシーケンスや構造に起因するかを検討した。

3.1. TFE 環境下におけるリピートペプチド R1-R4 のフィラメント形成能

TFE 混在下における各リピートペプチドのThS蛍光強度を測定した結果、R1, R4については水溶液中と同様にフィラメント形成は認められなかったが、R2とR3ではTFEを混在させるとThSの蛍光強度が水溶液中よりも著しく増大するという興味深い知見が得られた (Fig. 4)。両者はそれぞれTFE濃

度約20%, 40%で最も蛍光強度が増大し、その後TFE濃度の上昇に伴い蛍光強度は低下していることから、フィラメント形成の促進に対するTFEの至適濃度が存在することが明らかとなった。また両者の蛍光強度の経時変化には差が認められ、R3はすべてのTFE濃度で立ち上がり速度が速いのに対し、R2は最も蛍光強度が高い20%TFE時においても比較的緩やかであることより、両者のフィラメント形成機構には違いがあると考えられた。

3.2. TFE 環境下におけるリピートペプチド R1-R4 の全体構造

次に、TFE環境下における分子の全体構造に関する情報を得るためにCDスペクトルの測定を行ったところ、すべてのペプチドにおいてTFE濃度上昇に伴いランダムから α ヘリックスへの構造転移が認められた (Fig. 5)。構造転移点はTFE濃度約20~40%付近であり、この濃度でR2, R3は最も高いフィラメント形成能を示している。この構造変化は、100%TFEに溶解した試料に対して水溶液でTFEの濃度比率を変化させてCD測定を行っても同じ曲線を与えタイムラグも生じないこと、異なったpHにおいても同様のプロファイルを与えることより、 α ヘリックス構造を取る配列は、溶媒の疎水性/親水性のバランスにより構造を変化させると考えられた。

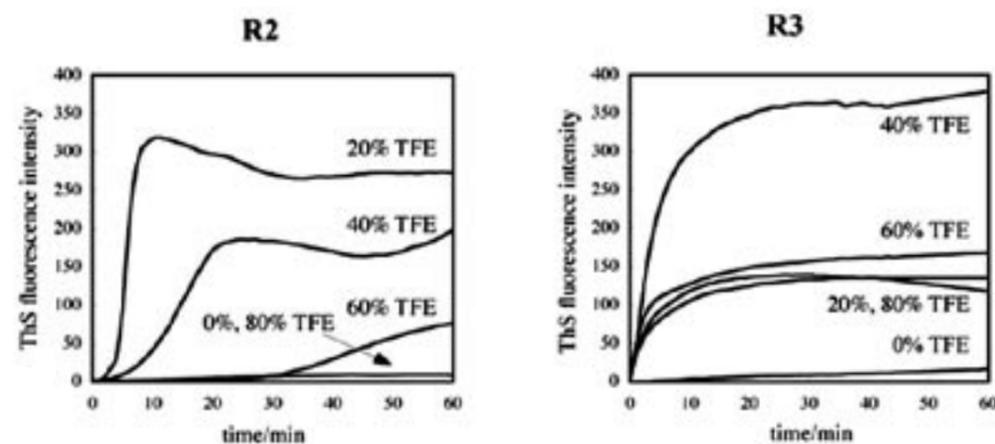


Fig. 4. Time Profiles of ThS Fluorescence Intensity Changes of R2 and R3 Peptides at Different Water /TFE Ratios

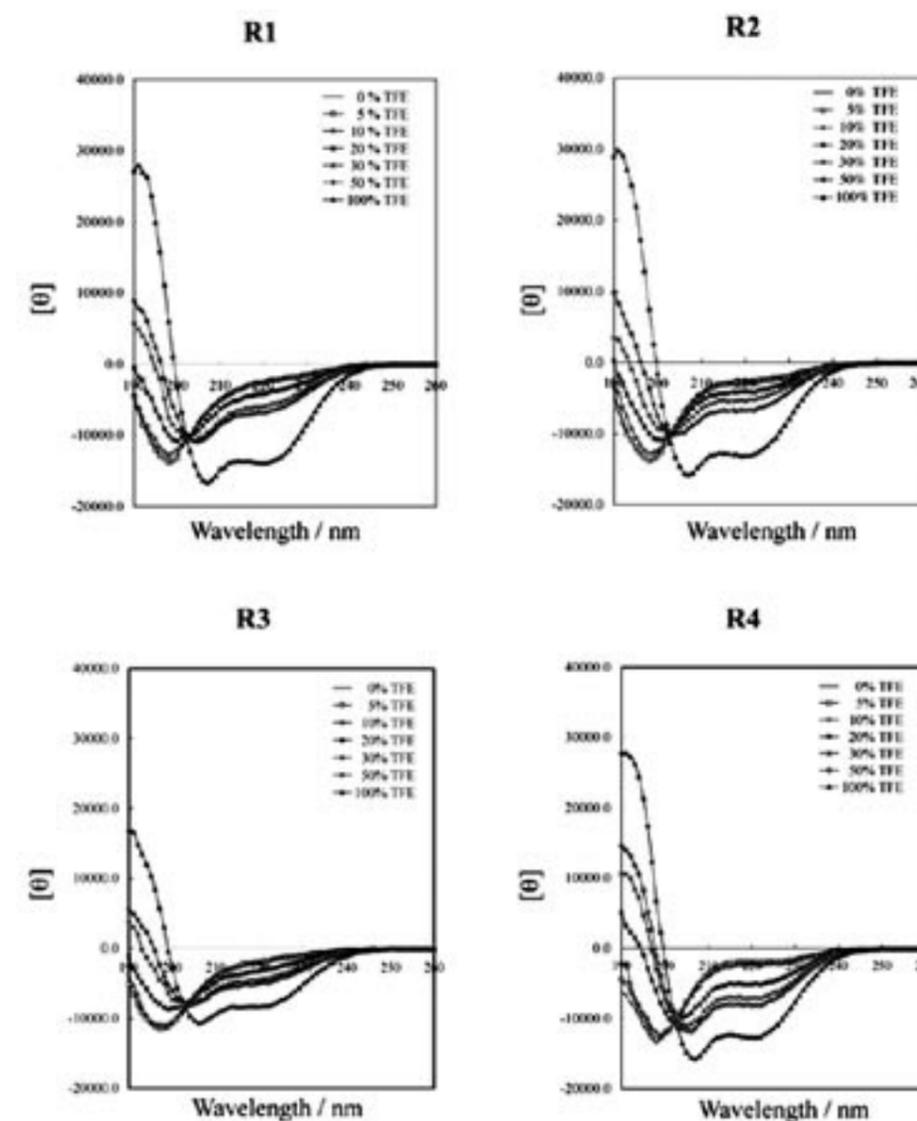


Fig. 5. CD Spectra of R1-R4 Repeat Peptides at Different Ratios of Water/TFE Mixture at PH 4.3
The sample solution was adjusted to 40 μ M in water, TFE, and a mixture of these solvents. Data were expressed in terms of a mean residue ellipticity(θ) in units of $\text{deg cm}^2 \text{dmol}^{-1}$.

3.3. TFE 環境下におけるリピートペプチド R1-R4 の溶液構造

これまでの結果より、TFEの共存という特殊環境下において、R2, R3はTFE濃度20~40%時にフィラメント形成能が最も高く、この濃度ではランダムとヘリックスの中間体のような構造で存

在していることが判明した。しかしながら、CDスペクトルは分子の全体構造を反映しており、局所構造に関する知見を得ることは出来ない。そこで、より多くの構造情報を得ることを目的とし、100%TFE環境下における各リピートペプチドの立体構造をNMR^{16,17}および分子動力学計算^{18,19}を用い決定

した。各リピートペプチドのNMRデータを詳細に解析することにより、Table 1に示したNOE²⁰⁾と二面角情報²¹⁾を取得した。これらの情報を基に計算プログラムCNS²²⁾により分子動力学計算を行い、

100個の構造データを算出し、それらのうちエネルギー的に安定な20個の構造データを各リピートペプチドの最終構造とした(Fig. 6)。最終構造のデータをTable 2に、平均構造をFig. 7に示し

Table 1. Number of constraints of R1-R4 peptides

| Peptides | R1 | R2 | R3 | R4 |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|
| Total number of NOEs | 373 | 374 | 273 | 395 |
| Intra-residue NOEs | 208 | 211 | 157 | 222 |
| Sequential NOEs | 103 | 106 | 82 | 115 |
| Inter-residue NOEs | 62 | 57 | 34 | 58 |
| Peptides | 20 | 25 | 23 | 24 |

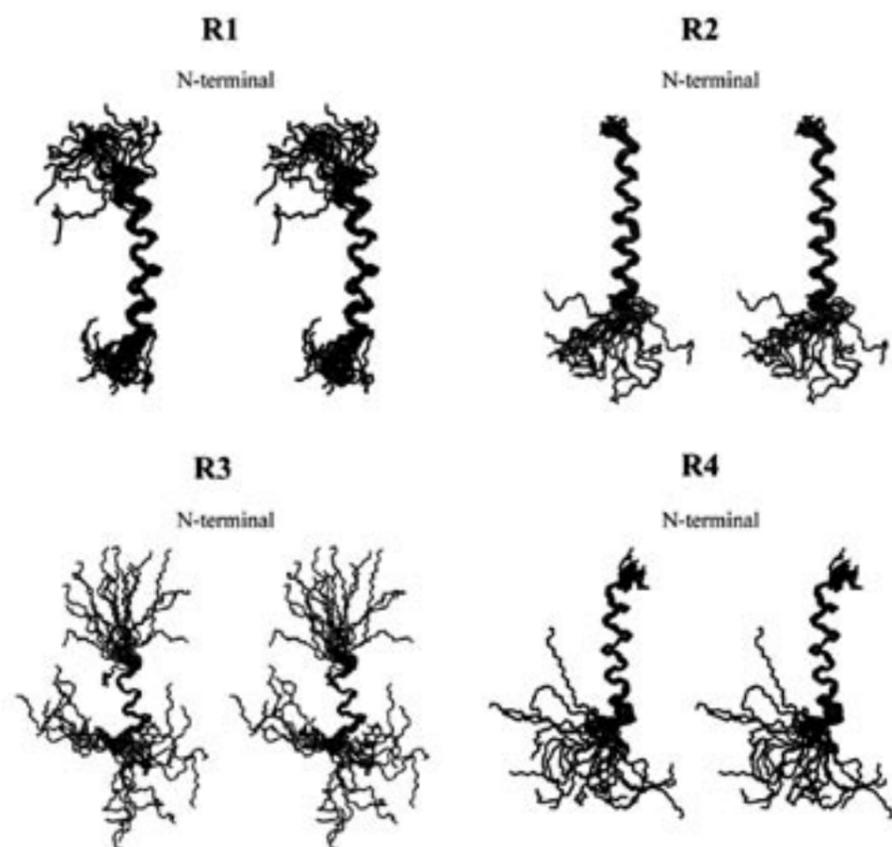


Fig. 6. Stereoscopic Superpositions of the Most 20 Stable Conformers of R1-R4

Each conformer is projected so as to be superimposed on the Leu10-Lys24 (R1), Ile3-Lys20 (R2), Leu10-Leu20 (R3), and Ser5-Ser20 (R4). The upper and lower sides of conformers correspond to the N- and C-terminal regions, respectively.

Table 2. Structural statistics of stable 20 structures of R1-R4 peptides.

| Peptides | R1 | R2 | R3 | R4 |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Average value (esd) | | | | |
| RMS deviation* (backbone) (Å) | 0.81 (37) | 0.68 (25) | 0.55 (17) | 0.73 (22) |
| RMS deviation from NOE (Å) | 0.093 (1) | 0.069 (2) | 0.008 (1) | 0.070 (2) |
| NOE violations > 0.10Å | 10.5 (12) | 11.0 (8) | 3.2 (4) | 13.1 (9) |
| Energy (kcal/mol) | | | | |
| overall | 387 (7) | 315 (6) | 85 (2) | 335 (4) |
| noe | 182 (7) | 133 (7) | 32 (1) | 142 (4) |
| angle | 80 (3) | 90 (3) | 30 (1) | 99 (3) |
| bond | 25 (1) | 25 (1) | 7.3 (3) | 25 (1) |
| improper | 20 (1) | 9.0 (8) | 6.4 (1) | 21 (2) |
| van der Waals | 79 (4) | 58 (4) | 8 (1) | 45 (3) |

*Calculated from residues 10 to 24 for R1, residues 3 to 20 for R2, residues 10 to 20 for R3, and residues 5 to 22 for R4.

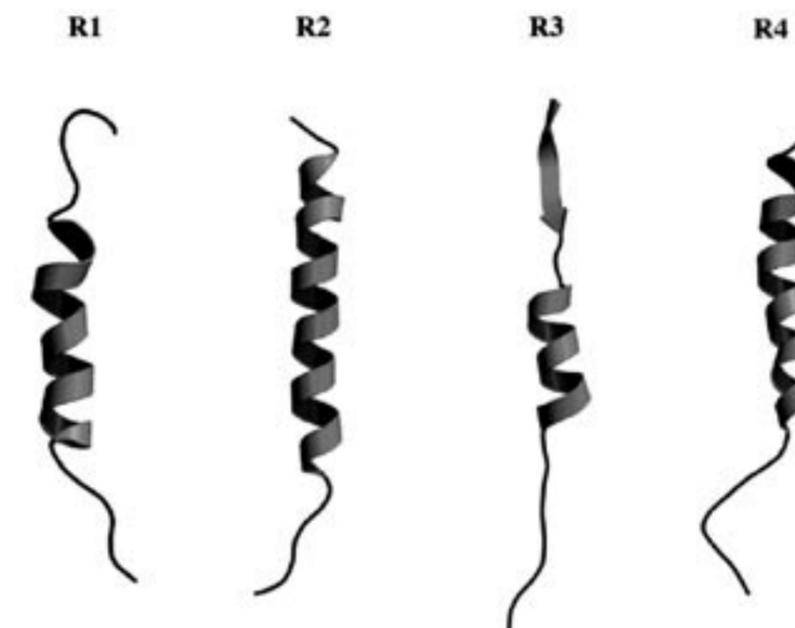


Fig. 7. Averaged Backbone Conformations of R1-R4 Peptides in TFE Solution, Constructed by ¹H-NMR and Molecular Modeling Analyses

The N- and C-terminal regions correspond to the upper and lower sides, respectively. The arrow, ribbon and thin line represent the β -sheet, α -helical and random structures, respectively.

た. TFE という特殊環境下で各リピートペプチドにおいて α ヘリックス構造を形成している配列は、構造柔軟性が高い配列であると考えられる. TFE 中で R3 の N 末端で認められた β 構造については水溶液中においても同様の二次構造が保持されていることを NMR 解析によって明らかにしている.²³⁾ このことから、この部位の β 構造は、周りの環境に影響を受けない rigid な構造であると考えられた. このような構造特性と水溶液中の R3 のフィラメント形成能を考え合わせると、この rigid な β 構造がフィラメント形成に極めて重要であると考えられる. しかし一方で、R3 のフィラメント形成能は TFE 濃度に依存性を示し、TFE40%時に最も高かったことから、N 末端以外の配列における構造特性もフィラメント形成に関与していると考えられる.

そこで、100% TFE 時の構造を参考にし、40% TFE 時における構造の特徴を $C\alpha$ プロトンのケミカルシフト値を用い検討した. 一般に、ポリペプチ

ドが示すアミノ酸の $C\alpha$ プロトンのケミカルシフト値がランダム構造の場合よりも低磁場シフトしている場合、その配列は β 構造に近い構造を取っており、逆に、高磁場シフトした場合は α ヘリックス構造に近い構造を取っていると考えられている.²⁴⁾ そこで、水溶液中でランダム構造である R3 のケミカルシフト値と、TFE 存在下におけるその値との差を求めその結果を Fig. 8 に示した. R3 の Lys12-Thr14 の配列において最も大きな高磁場シフトが観測され、この配列がヘリックス構造を取りやすい、つまり構造柔軟性が最も高い配列であった. また、最もフィラメント形成能が高い TFE 濃度 40% 時の場合は Leu10-Thr14 配列がヘリックス様構造を取っていることから、この配列のヘリックス構造へのなりやすさがフィラメント形成には重要であると考えられる.

そこで、ヘリックスという構造に着目して 100% TFE 中の各リピートペプチドの構造を考

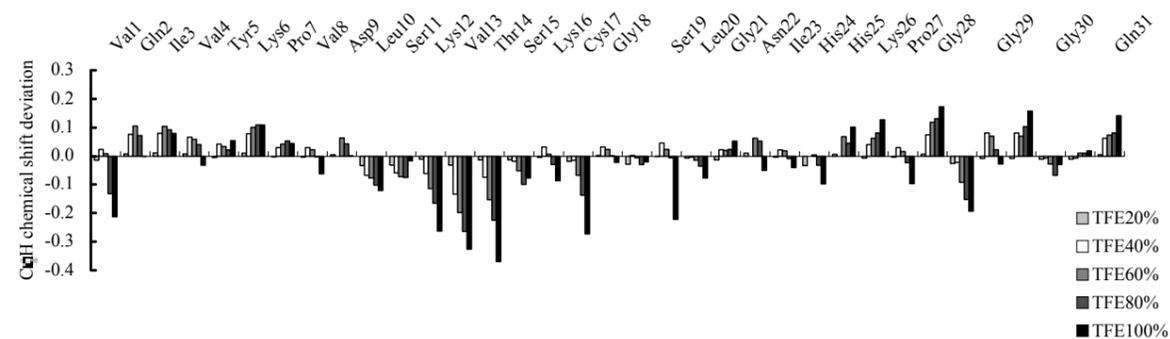


Fig. 8. TFE Content-Dependent Deviations of the $C\alpha$ H Proton Chemical Shifts of R3 Peptide Compared with Those in Water

The bars arranged from left to right for each residue, represent the differences (in ppm) in chemical shifts in 20, 40, 60, 80, and 100% TFE compared with those in water, respectively. The horizontal line corresponds to the chemical shift of each residue in water. The upper and lower sides of the base line represent the downfield and upfield shifts of the proton, respectively.

察した. Fig. 9 に示したように、塩基性残基 (Lys, Arg) を挟んで疎水性残基 (Val, Leu, Ile, Phe) と親水性残基 (Ser, Asn, Gln, Asp, Thr) がヘリックス構造内で対面に配置する両親媒性ヘリックス構造を形成していた. また、R2, R3 に存在する Cys 残基がその疎水性側に配置しているという特徴的な構造を有していた. リピートペプチドがこのような構造特性を有していることは、そのフィラメント形成機構を考える上で非常に興味深い知見である.

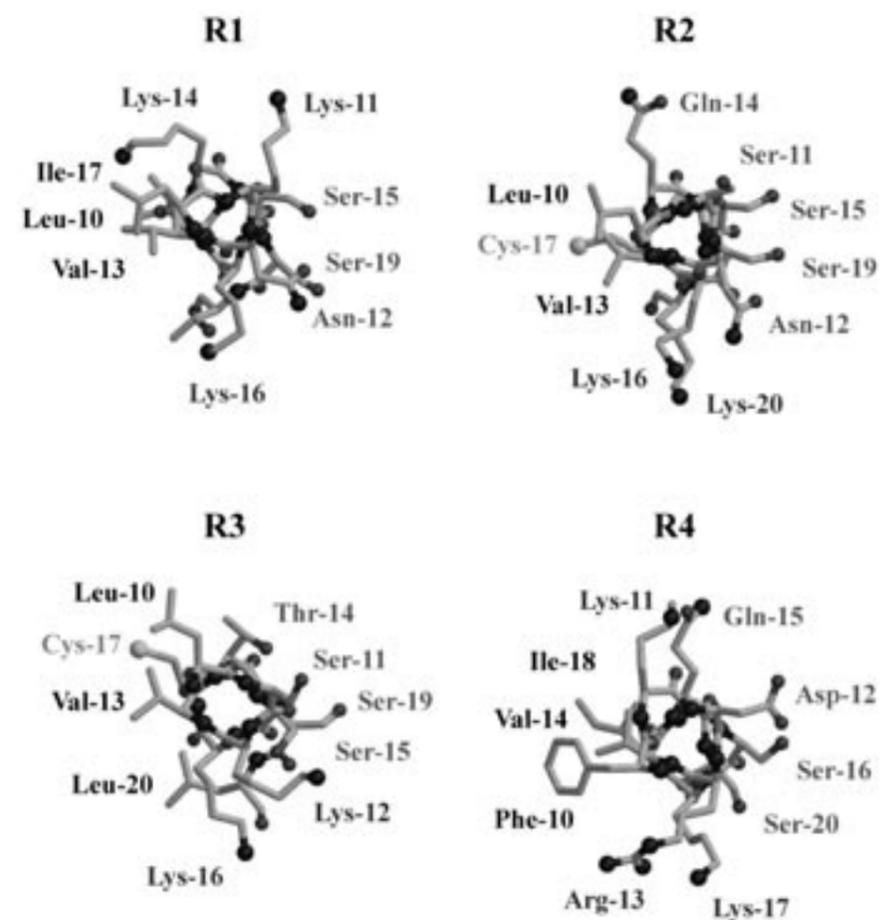


Fig. 9. Helical Wheel Drawings of 10-20 Sequence of the Most Stable Conformers of Respective Four Repeats, Viewed From the N-Terminal Side

4. 4RMBD のダイマー形成モデル

TFE 環境下における R1-R4 の構造特性についての検討により、フィラメント形成には、①ランダムとヘリックス構造との中間体のような構造が重要であること、② R3 の Leu10-Thr14 配列がヘリックス様構造を取るときが最もフィラメント形成に適していること、③ N 末端の rigid な β シート構造がフィラメント形成に重要であること、④すべてのリピートペプチドが 100% TFE 中では両親媒性ヘリックス構造を形成することなどを明らかにした. これら

を基に、ヘパリン存在下でのMBDのフィラメント形成開始ユニットになると考えられるダイマー形成モデルを構築した (Fig. 10).

各リピートペプチドでは、R3が最も速い自己凝集能を持ち、また、R3リピートペプチドの凝集能はN末端 (VQIVYK) 配列の β シート構造と

Leu10-Thr14配列のヘリックス様構造の形成が一因であることから、フィラメント形成は、まずR3リピートの β シート構造における重合、続くヘリックス様構造の形成によって開始される。次に、このヘリカルな構造がヘパリンのアニオン基の影響で伸張することにより、過渡的な両親媒性構造

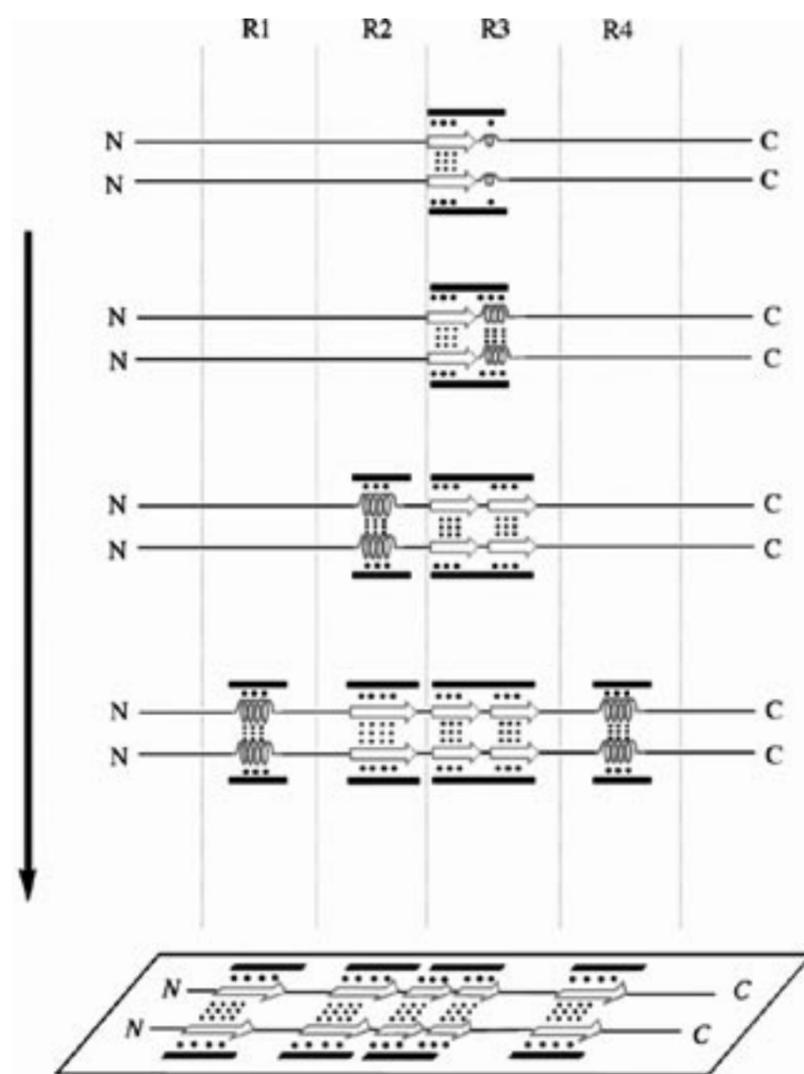


Fig. 10. A Model for the *in vitro* Repeat Peptide-Dependent Dimer Formation of 4RMBD

Dimer formation of 4RMBD is promoted by heparin. Heparin promotes (a) hydrophobic interactions between the R3 extended regions through electrostatic interactions, and (b) the successive hydrophobic interactions between amphipathic α -helical-like intermediate structures of the R1-R4 peptides through electrostatic interactions of heparin with the polar and/or basic residues of the heparin-induced amphipathic intermediate structures of repeat peptides. In this figure, the black bars, open arrows and springs represent heparins, β -sheet structures, and α -helical-like intermediate structures, respectively. The large and small dotted lines represent electrostatic (including hydrogen bonds) and hydrophobic interactions, respectively. N and C indicate the N- and C-terminals of 4RMBD, respectively.

が現れ、その疎水性領域間の相互作用により会合が進む。それと共に分子間ジスルフィド結合を形成し、ダイマー形成の基盤を作る。続いて、R2リピートもヘパリンのアニオン基によって、一時的な両親媒性ヘリックス様構造へと誘導され、疎水性基間での会合と、分子間ジスルフィド結合形成によって、ダイマー構造はさらに安定化される。その後、R1、R4リピートも同様の機構により会合し、最終的に平面的なシート構造をしたダイマーが形成されると考えられる。

5. おわりに

PHFの形成は、タウタンパク質の異常なリン酸化やタウ遺伝子の点突然変異により引き起こされると考えられており、主に病理学的、形態学的、遺伝学的立場から研究が進められ、タウタンパク質の異常性と病態、特に脳神経病理との関連についてはかなり解明されている。しかしそれとは対照的に、病変の本体であるタウタンパク質のPHF形成機構については、世界中で活発な研究が展開されているにもかかわらず、現在までのところ統一した結論は得られていない。これは生理機能を有するタウタンパク質が極めて水溶性が高く、一定の二次構造を取らないために、原子レベルでの立体構造情報を得難いことに起因している。

近年AD発症の直接的な原因は、不溶性PHFの出現によるものではなく、タウタンパク質が不溶化する前の可溶性オリゴマーが直接神経細胞死を引き起こすと考えられるようになってきた。²⁵⁾ 我々の研究は、タウタンパク質が可溶性から不溶性へと変化する際の構造特性とフィラメント形成の関係を分子レベルで解明することを目指しており、本稿において提唱したダイマー形成モデルは、タウタンパク質のリピート構造依存的なPHF形成メカニズムの解明、さらには抗認知症薬を開発する上で重要な指標となることを期待している。

謝辞 本研究を遂行するに際し、終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜りました大阪薬科大学薬品物理化学教室石田壽昌教授に心より感謝致しま

す。本研究に関し、御討論頂き有益なご助書を賜りました大阪薬科大学薬品物理化学教室友尾幸司講師、ご協力とご支援を賜りました尹康子助手、時政真理子修士、平岡周子修士、水島史絵修士をはじめ同研究室の皆様へ深謝致します。タウ遺伝子を御提供頂くとともに、御助言を賜りました行動医学研究所谷口泰造博士、澄田美保氏に深く感謝致します。また、蛍光強度測定に関して有益な御助言を頂きました Shanghai Tongji University, Tian-Ming Yao 教授に謹んで御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Friedhoff P., Von Bergen M., Mandelkow E.-M., Mandelkow E., *Biochim. Biophys. Acta*, **1502**, 122-132 (2000).
- 2) Mandelkow E.-M., Mandelkow E., *Cell. Biol.*, **8**, 425-427 (1998).
- 3) Goedert M., Spillantini M. G., *Biochim. Biophys. Acta*, **1502**, 110-121 (2000).
- 4) Hutton M., Lendon C. L., Rizzu P., Baker M., Froelich S., Houlden H., Pickering-Brown S., Chakraverty S., Isaacs A., Grover A., Hackett J., Adamson J., Lincoln S., Dickson D., Davies P., Petersen R. C., Stevens M., de Graaff E., Wauters E., van Baren J., Hillebrand M., Joosse M., Kwon J. M., Nowotny P., Heutink P., *Nature*, **393**, 702-705 (1998).
- 5) Spillantini M. G., Murrell J. R., Goedert M., Farlow M. R., Klug A., Ghetti B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 7737-7741 (1998).
- 6) Poorkaj P., Bird T. D., Wijsman E., Nemens E., Garruto R. M., Anderson L., Andreadis A., Wiederholt W. C., Raskind M., Schellenberg G. D., *Ann. Neurol.*, **43**, 815-825 (1998).
- 7) Friedhoff P., Von Bergen M., Mandelkow E. -M., Davies P., Mandelkow E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 15712-15717 (1998).
- 8) Wille H., Drewes G., Biernat J., Mandelkow E.-M., Mandelkow E., *J. Cell. Biol.*, **118**, 573-584 (1992).
- 9) Wischik C. M., Novak M., Edwards P. C., Klug A., Tichelaar W., Crowther R. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 4884-4888 (1998).

- 10) Barghorn S., Mandelkow E., *Biochemistry*, **41**, 14885-14896 (2002).
- 11) Minoura K., Yao T.-M., Tomoo K., Sumida M., Sasaki M., Taniguchi T., Ishida T., *Eur. J. Biochem.*, **271**, 545-552 (2004).
- 12) Hiraoka S., Yao T.-M., Minoura K., Tomoo K., Sumida M., Taniguchi T., Ishida T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **315**, 659-663 (2004).
- 13) Sadqi M. Hernandez F., Pan U., Perez M., Schaeberle M. D., Avila J., Munoz V., *Biochemistry*, **41**, 7150-7155 (2002).
- 14) Goux W. J., *Biochemistry*, **41**, 13798-13806 (2002).
- 15) Buck M., *Q. Rev. Biochem.*, **44**, 453-475 (1998).
- 16) Wuthrich K., *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, Wiley, New York (1986).
- 17) Wider G., Lee K. H., Wuthrich K., *J. Mol. Biol.*, **155**, 367-388 (1982).
- 18) Clore G. M., Nilges M., Sukumaran D. K., Brunger A. T., Karplus M., Gronenborn A.M., *EMBO J.*, **5**, 2729-2735 (1986).
- 19) Nilges M., Clore G. M., Gronenborn A. M., *FEBS Lett.*, **229**, 317-324 (1988).
- 20) Noggle J. H., Schirmer R. E., *The Nuclear Overhauser Effect*, Academic, New York (1971).
- 21) Piantini U., Sorensen O. W., Ernst R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6800-6801 (1982).
- 22) Brunger A. T., Adams P. D., Clore G. M., DeLano W. L., Gros P., Grosse-Kunstleve R. W., Jiang J. S., Kuszewski J., Nilges M., Pannu N. S., Read R. J., Rice L. M., Simonson T., Warren G. L., *Acta Crystallogr.*, **D54**, 905-921 (1998).
- 23) Minoura K., Tomoo K., Ishida T., Hasegawa H., Sasaki M., Taniguchi T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1617-1624 (2003).
- 24) Spera S., Bax A., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5490-5492 (1991).
- 25) 宮坂知宏, *Dementia Japan*, **19**, 273-283 (2005).

大阪薬科大学紀要発行・投稿規定

大阪薬科大学紀要編集委員会

- 第1条 本紀要は「大阪薬科大学紀要」と称する。
- 第2条 本紀要は第1部、第2部の二部構成とする。第1部（旧「ばいでいあ」）は総合科学系の分野の論文等を収める。第2部は医療・薬学関連の分野の論文等を収める。
- 第3条 本紀要は前条に定める分野の研究発表を通じて、学的水準の維持向上を図る。
- 第4条 本紀要は、原則として毎年1回発行する。
- 第5条 本紀要の投稿資格は、本学教員（非常勤を含む）および本学関係者であることを原則とする。
- 第6条 投稿内容は、原則として、第1部は論文、書評、資料、および翻訳とする。第2部は総説、論文、および資料などとする。
- 第7条 投稿される論文等は、独創的な知見あるいは大学教育に資する内容を含むものであって、印刷物として未発表であるものとする。
- 第8条 投稿希望者は、紀要編集委員会（以下、委員会という）が公示する期限までに所定の用紙に必要事項を記入し、委員会が定める締切日までに提出しなければならない。
- 第9条 原稿作成のための執筆要領は別に定める。
- 第10条 校正は原則として著者校正は第1校までとし、本文については執筆者が、表紙、奥付け、その他については委員会がその責任を負う。
- 第11条 抜き刷りは1論文等につき50部とする。それを超える部数の抜き刷りの費用は執筆者の実費負担とする。またカラー印刷など、特殊な場合に発生した費用も執筆者の実費負担とする。
- 第12条 本紀要は大学その他各種学術団体に寄贈し、学問研究の交流を期するものである。
- 第13条 本紀要の編集・発行の責任は、本学専任教員によって構成された委員会が負う。
- 第14条 委員会の編集委員は、総合科学系の分野より3名、医療・薬学関連の分野より4名を選び、必要に応じて若干名を加えることができるものとする。
- 第15条 委員会は論文等の査読委員として、編集委員のうちから1名、編集委員以外から2名を選ぶものとし、場合により学外に委嘱することがある。
- 第16条 投稿原稿の採否は委員会が決定する。修正を求められた原稿は速やかに再提出しなければならない。
- 第17条 この規定の変更等は、拡大教授会の承認を得るものとする。

附則

この規定は、平成18年9月11日から施行する。

「紀要編集委員会」委員（紀要編集委員）

井上 晴嗣， ◎加藤 義春， ○田中 一彦， 土井 光暢，
濱中 久美子， 春沢 信哉， 藤田 芳一， 松島 哲久（五十音順）
◎：委員長， ○：副委員長

編集後記

- 今回、本学紀要の創刊に当たり編集委員の一人として参加させていただいた。「大阪薬科大学100年史」の編纂に次いで、紀要創刊に関わり、多少なりとも本学へ貢献できたことは私にとって大きな喜びである。お蔭様で、本紀要は、第1部に含蓄のある論文や示唆に富む翻訳を、第2部には玄番・中元両先生の退職記念論文を始め、本学同窓会研究助成論文・博士論文を基とした種々の総説やノートなどを収載して、多彩で興味ある論文集となったのではないかと自負している。

(濱中)

- 本学紀要創刊号の巻頭を、森下先生による「秋山卓爾先生の業績」で飾ることは最も相応しいものです。秋山先生没後70年になるとうとする今も、その偉大な功績と高潔な人柄は強く人を引き付けます。世の中が混迷と退廃の度を深めつつあるかに見える現在、社会の闇が深いほど、先生の存在は発光体のように鮮やかな色彩を放ちます。編集に当たり、特に本学の若い先生方には、秋山先生の意味を継ぐ者としての自覚と誇りを持ち、本学発展のために尽くしていただきたいと思う次第です。

(春沢)

- 本紀要の創刊は難産であった。旧・教養論叢「ばいでいあ」が、本学全体の新たな「紀要」に止揚されるべく27号をもって終刊となった後、「紀要」創刊準備の素案は程なく固まったが、本学創立百周年記念事業を終え、薬学教育6年制への移行に伴う諸問題に対処し、創刊に向けての作業が始まったのはようやく昨夏のことであった。投稿を募り採否を決定し、いざ編集校正作業を始めてからも試行錯誤の繰り返しで、多くの方々に、とりわけスリーアイズ企画の関係者にはご迷惑をおかけした。その責めは一に編集委員会が負うべきものである。こうして世に出る「大阪薬科大学紀要」創刊号の出来栄は如何程のものであろうか、学内外のご叱正を請いたい。ともあれ帆を揚げ出航した本学「紀要」の順調な航海を念じたい。

(加藤)

大阪薬科大学紀要 Vol.1 (2007)

2007年3月19日発行

(非売品)

編集 大阪薬科大学紀要編集委員会

編集責任者 加藤 義春

発行 大阪薬科大学

〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原4丁目20番1号

電話 0726-90-1000 (代) URL: <http://www.oups.ac.jp/>

製作 スリーアイズ企画(株)

印刷 (株)田中プリント

表紙デザイン 小坂典子



大阪薬科大学
Osaka University of Pharmaceutical Sciences