

栗原堅三先生 追悼文集

目次

栗原堅三先生 追悼文	加茂直樹(旧薬品物理化学講座職員)	1
栗原堅三先生の思い出	松岡一郎(旧薬剤学講座職員)	8
栗原研究室における味覚・嗅覚研究の歩み	熊澤隆(北大薬 26 期)	10
栗原先生に感謝	桂木能久・幹子(研究生)	14
栗原堅三先生追悼文:味覚・嗅覚セミナーの思い出	中村真(北大薬 28 期)	15
栗原堅三先生を偲んで	谷口睦男(北大薬 33 期)	18
栗原先生、ありがとうございました	鶴川徹(北大薬 34 期)	20
栗原先生への追悼文	小林三和子(北大薬 34 期)	22
栗原堅三先生の思い出	森哲哉(北大薬 35 期)	23
栗原先生の思い出	津々路(佐々木)桂子(北大薬 38 期)	25
故栗原堅三先生を偲ぶ会 栗		(巻末)

加茂直樹(旧職員、薬品物理化学講座)

栗原堅三 先生 追悼文

私は 1971(昭和 46)年に薬品物理化学講座(小島陽之助教授)の助手として採用され、札幌に来ました。翌 1972 年の冬季オリンピックの開催に合わせるべく地下鉄南北線の工事が行われていました。北大前の通りには市内電車が走っていました。札幌駅北口は今日とは違い寂しい風景でした。裸電球が灯っていたのを覚えています。栗原先生は 1972(昭和 47)年の秋に薬品物理化学講座の助教授として東京工業大学から赴任されました。そして、栗原先生が薬剤学講座の教授になられたのが 1979(昭和 54)年で、御退官が 1999(平成 20)年ですので、栗原先生と私は同じ講座で7年間、さらに続けて薬学部の教員として20年間過ごしました。ここでは、私の記憶に基づき、栗原先生と共に過ごした薬品物理化学講座での思い出と薬学部長および青森大学学長としてのお仕事を述べ、先生への追悼の文としたいと思います。

栗原先生は、「天は、二物を与えず」に当てはまらない人でした。頭脳明晰でかつ美男子で、運動神経もよくテニスやソフトボールも上手でした。写真を撮るのも上手で、ご自身が撮った写真を使ってカレンダーを作られ皆に配ったこともありました。性格は温厚でした。歌を歌うのも上手でした。加茂が英語の listening や speaking が下手なのは、音痴だからだとよく言われました。栗原先生は英語を聞くこと、喋ることは自信があったようです。後から述べますが、薬学部長としておよび全国国立大学薬学部長会議(自分は参加していませんが)で、リーダーシップを発揮されました。

当時、小島研究室では、イカの巨大神経を使った神経興奮やニテラ(淡水の藻の一種)の原形質を等張溶液に押し出してドロプレットを作ると自動的にその表面に膜が形成され、その膜が電気興奮するという現象を、井上助手を中心に研究をしていました。自分は、生物を扱うのに、当時は、「抵抗」があり、生物嫌いでありました。また、このような繊細なテクニックを必要とする実験は出来ないと思い、これらの実験には参加せず、大学院での研究内容であった荷電膜の電気化学やイオン選択性電極の研究を行っていました。後日、栗原先生に「君は研究室の片隅で実験していたね」と言われました。1971(昭和 46)年には、前教授(浜口浩三先生)時からの助教授と教務職員(ちなみに妻となった人です)がおられましたが、翌年、1972(昭和 47)年3月に転出および辞職されました。それで、小島先生は助教授の公募をしました。どのような選考があったのかは、助手であった私には分かりませんが、小島先生は栗原先生を選びました。海外留学から帰国された後、東工大で、栗原先生は小山さんとの共同で多くの成果を上げて、一流ジャーナルに発表されています(後述)。中でも次の研究を小島先生は評価したのではないかと思います。私の先輩もこの研究発表を聞いて、面白いと言っていたのを思い出します。この研究とは、脂質(味蕾や嗅覚感受膜から抽出)で単分子膜を作り、下の水相に匂い物質や苦み物質を添加すると、単分子膜の表面圧が増加するという実験です。匂い物質や苦み物質が脂質膜に入り込むという事だと思います(Nature、BBA

に発表)。

栗原先生は、東京工業大学で学部および大学院を柴田和雄先生の研究室で研究を行いました。柴田研究室では、光合成研究とタンパク質化学修飾の2つの内容で研究をしていたと聞いています。栗原先生は化学修飾の研究をされました。後輩の面倒を見ていて、自身の学位論文を書く時期になって、後輩が研究内容をすでに彼らの学位論文に使っているの、急遽実験をして論文を作ったと聞いた記憶があります。学位取得後、東工大の助手になられました。その後、1966年にはシカゴ大学、1967年にはフロリダ大学に留学されています。両大学ともに期間は1年ですが、大きな貢献をしています。シカゴ大学ではインスリンに関する研究をおこない、成果を Nature と PNAS に発表しています。フロリダ大学ではミラクルフルーツの研究を行いました。ミラクルフルーツは、この果実をかじった後、すっぱいものを食べると、甘く感じる果物です。この有効成分を明らかにする研究をしました。Nature と Science に論文を発表しています。短期間に大きな成果をあげられたと感心します。なお、この「味覚を変える」本体を明らかにしたのはご夫人の栗原良枝先生(横浜国立大学)で、ミラクルフルーツの実効物質、ミラクリン(糖たんぱく質)の一次構造、DNA を明らかにしました。ミラクルフルーツの木を栽培する事から始めた由で、大変な困難を乗り越えた研究であったと聞いています。栗原先生は、帰国後、小山さん(東工大で一度だけお会いしたことがあります)と化学感覚に関する研究をしました。論文検索をすると多くの論文がヒットします。有名ジャーナルに発表されています。論文検索でヒットした論文リストを見ると、productive だなと感心します。例えば、味覚や嗅覚細胞では adenylate cyclase 活性が高いことを見出されています。先生は、化学受容はホルモンと同じような機構ではないかとの考えを持っておられたようで、物理化学講座でもそれを意図した実験を宇井先生とも相談しながら行っていました。うまく行きませんでした。この実験をしたのは土井さん(故人)で、彼は大学紛争で東京大学が入学試験を取りやめたので、東工大へ進学し、大学院生として薬学部に来た学生です。栗原先生は、その他、酸味レセプターについて(Nature)、味蕾に特別なタンパクはあるか(J. Gen. Physiol.)、ハエやゴキブリの化学感覚器を化学修飾剤で処理した場合の応答(J. Inset Physiol.)などを報告されています。また、他にも論文はあるかもしれません。

栗原先生の赴任のすぐ後だったと思いますが、小畠・栗原両先生に加茂は呼ばれて、実験計画を話し合いました。そして、つぎのような実験が開始されました。多くの人が実験に参加したと思います。

1) ミリポア膜に脂質を非常に密に吸着させた膜を味覚受容膜モデルとして、電気化学的方法を用いての研究。リン脂質を抽出分取して、単一脂質膜で実験をして、脂質による応答の違いも実験しました。三宅さん(当時大学院生、後に職員)が参加しました。大学で生化学を本気で勉強しなかった自分は、セリンはアミノ酸だけどホスファチジルセリンといわれても、それは何じゃと思ったのを記憶しています。ただ、他講座の人から脂質は物理化学の人に聞けと言われて、他講座の職員

から大腸菌の脂質のことを質問された記憶はあります。当時の私には答えることは出来ませんでした(現在は分かります)。また、味覚・嗅覚受容に表面電位(または boundary potential)が重要という考えで、単分子膜の下層の水相に化学物質を与えたときの表面電位変化を相内さん(大学院生)が測定しました。

2) カエルの舌、ウナギ、北寄貝の化学受容の研究。化学刺激による化学感覚神経の興奮(インパルス)を電気生理学手法で測定するという方法です。これは、後の薬剤学でも「有力な武器」になったと思います。特に、イヌを用いた実験から、栗原先生は「うまみ」の存在を外国人に納得させ、5番目の味として umami を世界に認めさせました。カエルの舌の神経応答測定は、三宅さんが最初だと思います。私は、カエル(食用ガエル)を殺すのが役目でした。私はインパルス頻度を計測する実験には携わっていません。論文を出すときに、小畠先生から「お前の contribution はカエルを殺したこと」だと言われたのを思い出します。以後、学生が(例えば柏倉さん(卒研生、院生))が引き継いで実験をしたと思いますが、私は「殺し屋」として働いてはいません。食用ガエルは香川県の業者から取り寄せていましたが、ある時、送られてこないで電話したことがあります。田中角栄のロッキード事件(1976(昭和 51)年)のテレビを見ていて、捕獲するのを忘れた、すぐに送りますとの返事だったのも思い出します。ウナギは茅部の養鰻場から取り寄せていました。研究をしたのは吉井(大学院生)さんです。縦軸に応答をとり横軸に刺激物(アミノ酸)の濃度(対数目盛)にすると、応答曲線は常識的には濃度範囲2ログ程度で飽和します。レセプタートリガンドの結合曲線から、これが常識的です。しかし、ウナギの応答は6-7ログの濃度領域で直線でした。面白い現象ですが、その理由は分かっていないと思います。吉井さんのアイデアで、北寄貝を実験材料に用いました。彼は、ヒトデが貝にさわると貝が忌避行動をすることに興味を持ったと思います。漁師さんにヒトデが欲しいとお願いしたのを覚えています。インパルス頻度は、刺激を与えた直後に大きく(phasic 応答)、その後小さくなり定常的に近い応答(tonic 応答)を示します。何故 phasic-tonic の応答が見られるのかについて栗原先生のアイデアがあり、加茂がそのアイデアにそって工学部のアナログ計算機(現在は当然ながらありません)で phasic-tonic 応答をシミュレーションしたこともありました。

ある時、栗原先生が加茂に、「カイコが桑の葉しか食べない理由」を明らかにしたいので、お前実験しろと言われたことがあります。四国の友人に頼んで、カイコの繭を集めました。実験は、加茂のまずい操作で、完成出来ませんでした。栗原先生は、怒ることなく、寛大にも中止を受け入れてくれました。加茂の「やる気のない」ことを見抜いていたのではないかと思います。ただ、つぎのような光景は今でも目に焼き付いています。どうい理由でボンビコールを含む画分を抽出したのかは分かりませんし、それが研究の目的とどのような関連があるのかも思い出しません。しかし、ボンビコールを含む液を濾紙にスポットして、オスの蛾を放すと、そのスポットに蛾がすぐさま止まるのを見て、フェロモンてすごいものだなと感心しました。

上田さん(大学院生、学振研究員、後に職員)を中心に、真正粘菌を用いた研究が行われました。

2つのコンパートメントを細い溝でつなぎ、その溝に真正粘菌の菌糸(?)をおき、顕微鏡で原形質流動を観察します。流動は左右に振動しますが、一方のコンパートメントを化学物質溶液とすると、誘引物質ならばそちらの方向へ原形質流動の振動の中心がシフトします。この研究にも栗原先生は関わっておられました。

なお、これらの実験には多くの方が参加されたのですが、初期の方だけのお名前を記させていただきました。自分の記憶でお名前を上げさせてもらいましたが、記載を忘れてる人もいないかかもしれないと危惧しております。その場合はお許してください。

薬品物理化学講座の助教授ですので、栗原先生は物理化学の講義を担当されていました。先生は講義の前日には半日をかけて講義の予習をしていました。最初の年は特に大変そうでした。教科書の間違いを発見して、出版社に連絡したこともありました。

栗原先生に感謝したいことがあります。上記の実験(真正粘菌以外)を私は行って(正確には手伝って)いましたが、自分独自の研究テーマを見つけなければいけないと悩んでいました。荷電膜の電気化学研究も終わりに近いと思っていました。アメリカで出版された関連の専門書に我々の研究結果が好意的に引用されたのはうれしい事でした。一方、イオン選択性電極の研究は樋本さん(大学院生)が色々と成果を出していましたが、私には表現の出来ないフラストレーションを持っていました。そのような時、栗原先生に呼ばれて、この論文が良く分からないから説明してほしいといわれ、Skulachev らの論文を渡されました。Skulachev はソビエト連邦(当時)の bioenergetics の大家です。ミトコンドリアでの酸化的リン酸化において、呼吸によってミトコンドリアの膜の内から外へプロトンが輸送され、ミトコンドリア内膜を隔ててプロトンの電気化学ポテンシャル差(濃度差と電位差からなる)が生じ、これがATP合成の駆動力となるというのが、Mitchelの化学浸透(共役)説です。化学ポテンシャル差を電位の単位にしたものが、proton motive force (pmf) です。当時、物理-orientateの研究者はこの説を正しいと考えていたと思いますが、一部の生化学者は電位差が発生するということが理解できなかつたと解説されています。Skulachev らの論文は電位差が発生することを示したものです。すでに他の研究者も電位差の発生を示していました。その論文を読んで、こうすればもっと簡単に、電位差の発生を示せると考えて作ったのが、TPP (tetraphenyl phosphonium) 電極です。TPP 電極の便利さを示すために、ラット肝臓からのミトコンドリアの分取をしました。ラットを触るのも初めてで、テフロンホモジナイザーや遠心機を初めて使いました。ローリー法も初めて知りました。分光器で酵素反応による吸光度変化速度の測定値から物質濃度を定めることも経験しました。邨次さん(大学院生)とある卒業研究生と一緒に実験しました。幸いなことに、TPP 電極の論文は現在までに 1100 回ほど引用されています。ミトコンドリアが energization されると(pmfが大きい時)、ANSという蛍光色素の蛍光強度が変化するのですが、この変化の機構を説明したのは相内さん(大学院生)です。また、大腸菌にもTPP電極が使えるかを邨次さん(大学院生)と実験しました。この結果の解釈には、ここでは述べませんが、悔しい思い出があります。TPP電極および

ANS の蛍光強度変化の解釈が Berkley の Packer 教授に認められ、彼のポスドクとなりました。Berkley で高度好塩菌を扱いました。自分のことを長々と述べてきましたが、要は、生物嫌いの小生が微生物を扱うようになった端緒を作ってくれたのは栗原先生です。自分自身の研究分野を見つけました。自分が教授になったときは、研究室名を生物物理化学研究室としました(大講座制となっていました)。大腸菌で高度好塩菌の膜タンパク質を発現させたり、遺伝子組み換えまで行うようになりました。

栗原先生は、1993(平成 5)年-1997(平成 9)年、薬学部長・研究科長に選ばれました。部長としてのお仕事は多々あったと思いますが、私が記憶に残っていることを3つ挙げたいと思います。

1) 薬学部研究棟(動物舎を含む)の大型改修です。1995(平成 7)年から 1997 年(平成 9)年の間に行われました。なお、この改修の詳しい経過は「芳香」に私の小文があります(松田先生のカテゴリーでは HISTORY-17 となっています)。阪神淡路大震災(1995(平成 7)年 1 月 17 日)が起こったことをうけて、耐震化の補正予算が組まれたことに始まります。文部省(まだ文部科学省ではなかったと思います)に出張中の栗原先生から電話があり(誰が受けたのかは思い出せません)、この予算を使って薬学部の教育研究棟を改修することにしたとの連絡がありました。教育研究棟は約 30 年前に建てられたもので、随所に不具合がありました。例えば、朝大学に来てみると、階段にコンクリートの塊がたくさん落ちていたので、上をみると階段の天井のコンクリートがはがれているもありました。最上階の 5 階のある研究室では、雨漏りのため天井に TENT を張るような状況でありました。また、別の研究室では、突然天井がはがれてコンクリートが落ちてくるということもありました。幸い人身事故には至りませんでした。丁度、マスコミで「大学の建物が老朽化しており、さらに設備が不十分で、研究教育環境が劣悪である等の報道がされた時期でしたので、総務庁の役人が北大に調査に来て、薬学部の上記のような状況を見て写真を取って行きました。薬学部では、このような状態に対して新築を要望していました。北キャンパスへ移転してもよいと主張する教員もいました。栗原先生の決断は改修をするということでした。実験をしながら、大型改修をするという方針です。そのようなことが出来るはずがないとの反対意見もありました(自分もそう思いました)。先生を中心に種々検討し、つぎのようなプランが建てられました。裏にプレハブの研究室(約 1000m²)を建て、そこに東側にあった学生実習室と 2 講座が移転し、その空いた部分を改修した後、西隣の研究室が改修の終わった場所に移動するという案です。これを 4 回繰り返すといものです。色々な問題点・不満が構成員にあったと思いますが、薬学部内および施設部との交渉は栗原先生を中心として、松田先生、池田先生と私が補佐しました。

2) 薬剤師教育 6 年制問題への取り組みです。先生は全国国立大学薬学部長会議をリードしてこの問題に取り組みされました。現在の薬剤師教育 6 年制が始まったのは 2006(平成 18)年ですので、この 6 年制問題はいわば「第一次 6 年制問題」と思います。この問題が起こった背景について自分は断言できません。この時であったか、または 2006 年の時の事(議論はこれより前)であったかは

分かりませんが、次のようなことが言われたと思います。看護婦および看護師が看護師、即ち「師業」となり(2002(平成14)年に実際になっている)、看護師教育年限が3年から4年に移行する。看護師に一部の調剤権を与える。このような事を受けて、国立大学薬学部長会議の結論は「4年制で十分」ということでした。4年制で十分である(即ち4年間で薬剤師教育は出来る)ことを示す1つの方法として、薬学部教育のモデルカリキュラムをつくることを栗原先生中心に全国規模で行われました。なお、現行の6年制薬学部(薬学科)のモデルカリキュラムとこのカリキュラムとの関連は、自分は知りません。また、現実の薬剤師国家試験の合格率が高くなければ、主張に矛盾をきたします。そこで、北大薬学部の合格率を上げる具体策が議論されました。教授だけの集りで喧々諤々の議論がありました。結論は、補習をすとかではなく、「教員が、学生が国家試験を受けることを応援する気持ちを持って」であったと思います。実際、これにより北大の合格率は上がったと思います。

3) 国立大学法人化(2003(平成15)年)に向けての中期計画の検討。その頃は、私と栗原先生は別の研究室に属しておりましたので、詳細は記憶にありません。会議で報告を聞いたのみです。栗原先生が参加したかどうかは定かではありませんが、教授だけの会議で将来計画の議論は度々ありました。

栗原先生は1999(平成11)年に北大を定年退職された後青森大学の教授となられ、その後2002(平成14)年から2011(平成23)年まで青森大学学長を務められました。仄聞するところによれば教員の定年問題に苦勞されたとの事ですが、2004(平成16)年に、工学部生物工学科を改組して、薬学部医療薬学科(4年制)を創設されたことが大きな仕事と思います。先生は、これで「青森大学はよみがえった」と言っておられたと記憶します。私の友人の勤める大学でも薬学部を作りたいということで、栗原先生に申請書を見せてほしいと、友人と一緒に青森に行ったことがありました。先生はしぶしぶだったと思いますが、見せていただきました。友人の勤める大学では、検討の結果、薬学部の設立を諦めました。なお、2006年には当然、青森大学薬学部は6年制に移行しています。

栗原先生の薬剤学講座での研究業績を述べたいと思います。勿論、他研究室に属する私が記憶する研究内容ですので、すべてを述べることは出来ませんし、述べるのは不適當かもしれません。この追悼文集で、薬剤学講座(研究室)出身者によって研究の実際が語られると思います。何と言っても、一番に挙げるべきことは、旨味を5番目の味であると世界に認めさせたことです。ニューヨークタイムズの1面にUmami, 5th tasteという見出しで報道されたと記憶します(その記事は確かめられませんでした)。洞爺湖でマス(だったと思います)の回帰実験が記憶に残っています。水産学部、工学部の人との共同実験です。工学部の人々は強力な磁石を作りました。サケやマスは生まれた川の「匂い」を覚えており、その記憶により生まれた川に戻ってくると言われています。その他、磁気であるという説もあると思います。リポソームと匂い物質との相互作用の研究も自分にとっては興味深い研究でした。最後になりますが、面白い研究は、苦みをマスクする方法の発見です。ホスファチジン酸を用いるものであったと思います。この研究のオリジナルの報告はどこにあるのかは知りませ

ん。私の記憶では、薬剤学系のジャーナルに、苦い薬の苦みが無くなるという論文を発表されていると思います。栗原先生は「これで薬剤学に貢献できた」と言っておられました。

栗原堅三先生。

私が研究者として過ごすことが出来、幾ばくかのサイエンスへの貢献が出来たのは、先生と共に過ごした(ご指導をうけた)薬品物理化学講座での7年間があったからです。大変感謝しております。安らかに眠りください。

栗原堅三先生の思い出

松岡一郎（旧薬剤学講座職員）

1982年4月に北海道大学薬学部の職員として採用されて以来、1999年3月に栗原堅三先生が退官されるまでの17年間を通じて薬剤学講座でお世話になりました。

大学院生活を終えて北大に採用された当初は、大阪から札幌への単身赴任もあり、それまでとは趣の違う薬学部で戸惑うことも多かったように記憶しています。それでも、同じく理学部出身でもあり、様々な面で自由と独立を尊ばれた栗原先生のおかげで、かなり異質だったかも知れない私を薬剤学講座の個性豊かな先輩方と同じように扱って頂けて、すぐに研究室に溶け込むことができましたように思います。

とは言うものの、研究面では私は「味と匂い」の研究チームに入るのだろうと考えていただけで、最初は何から始めてよいかも分からない日々がしばらく続きました。ある日、栗原先生が私のところに來られて、「神経科学の範疇であれば、何をやってもよい。オリジナルなことをやって欲しい。その上で、研究室で積み重ねてきたことに役立つようなことができれば、なおさら良い」と話されたことが、昨日のこのように思い出されます。そこで、助教授の三宅教尚先生に細胞培養のイロハを教えて頂いたり、「筆頭助手」と呼ばれた吉井清哲さんや若き大学院生だった柏柳誠さんを相手に、当時は電気生理学など物理化学的研究方法が中心だった「薬剤学講座の味と匂い研究」に生化学・分子生物学的手法を取り入れられないかなど、喧々諤々議論したりして、自分自身が取り組む研究の方向性を模索しました。やがて私自身は神経細胞や細胞間ネットワークの魅力に引き込まれて、神経細胞の分化や生存の仕組みを研究するようになりましたが、その後も栗原先生を始め薬剤学講座の皆さんとの議論は果てしなく続くことになりました。

栗原先生の教育姿勢について大変驚いたことがあります。一つには、本来の専門では無かったにも関わらず薬剤学講座の教授になられたことに伴って「薬剤学」の講義を完璧にこなしておられたことです。「薬剤学の講義は私が責任を持ってやるから、君たちは自分のやりたい研究を思い切りやれば良いんだ」と口癖のように言っておられました。ただし、実習授業（薬剤学実習）は助手の重要な仕事でしたから、薬剤学に門外漢の私は、サルファ剤を用いた粒子径の分布測定や尿中排泄過程を解析する実験（今で言うヒトを対象にした実験でしょうか）について、理論の講義を含めて手取り足取り栗原先生に教えて頂きました。最初の頃は、栗原先生は実習室までやって來られて私の実習指導ぶりを見守っておられたので、緊張の連続でした。

一方、卒業研究の指導についても、大変驚いたことがあります。今もそうだと思いますが、研究室には多様な学生がやって來ます。優秀な北大生といっても皆が基礎研究志向の学生というわけではありません。研究室に出て來ない、薬学以外に目標がある、アルバイトばかりしている、精神的に問題を抱えているようだなど、様々でした。誰から見ても指導が難しそうな学生が配属

されると、栗原先生は率先して「この学生の指導は君たちには無理だ。私が直接指導する。君たちには優秀な学生を預けているんだから、その分しっかり指導するように」と言われたことがありました。実際、私たちなら頭を抱えてしまうような学生でも、栗原先生は教授室で熱心に対話を重ねられて、いつの間にか卒論発表の形が出来上がっているようなこともありました。

1980年代、研究室のお昼休みには栗原先生のカローラに皆で乗せて頂いて（運転は柏柳さんだったかも知れません）、東区にあった「尾州寿司」に行くことがよくありました。高級なウニやイクラを食べながら栗原先生は、「まっちゃんは、トビッコが好きだなあ。イクラの味を知らないんじゃないか。」とよくからかわれたことも懐かしい思い出です。当時、私の財布の中が寂しかったからなのか、北海道に来て初めて知ったウニもイクラも、まだ苦手だったからかはよく覚えていません（今はどちらも大好きです）。他にも栗原先生のカローラには、大変お世話になりました。夏休みで家族が札幌にやって来た際に、お借りして道東へドライブ旅行に出かけて、雄大な北の大地を堪能しました。レンタカーを借りればよいものを、図々しい私に栗原先生は優しく接してくださいました。

栗原先生は学部内外の運営面でもリベラル精神を基に強いリーダーシップを発揮されました。栗原先生の決断による薬学部改修工事については、加茂直樹先生の追悼文に詳しいのですが、それ以外にも栗原先生らしいなあと思ったことがあります。それは、学部長時代の教授会の運営についての伝聞です。何か重要な決定をする前には、栗原先生は必ず教授会メンバー全員の前で、一人一人に意見を聞かれたそうです。研究室運営においても、同様に学生や職員の意見を大切にされていました。このような栗原先生の姿勢を肝に銘じて、その後に私が松山大学薬学部に移動してからの研究室運営や学部運営に大いに役立てたつもりですが、その結果は栗原先生の足元にも及ばなかったのではと、反省することばかりです。

栗原先生は反骨精神の人でした。薬剤学講座では、学生運動の時代の武勇伝を語られることはほとんどなかったのですが、常に民主主義の精神を大切にしておられました。つい最近まで、ご自分で撮影された写真をあしらった年賀状を通じて、日本の大学では基礎研究を進める環境が失われていくことや学術会議の独立性が失われていくことを憂える気持ちを、私たちに伝えようと言われていました。民主主義の発展を謳歌して育ってきた私たちの世代ですが、かつての大学紛争や学生運動の時代がやがて市民運動の時代に移行して、昨今では言論を通じて社会を切り開けるという希望がむしろ陰りを見せるようになりました。気がつけば、私自身も社会を「憂える」年代になってきたようです。

今、思い起こすと薬剤学講座は、栗原先生を中心とした「家」のような存在でした。その家から多くの門下生が、様々な思い出を胸に社会に巣立って行きました。そして、2024年5月の「栗原先生を偲ぶ会」では、家に帰ってきた子供たちが息せき切ってその日あった出来事を話すかのように、多くの門下生が楽しく語り合うことができました。栗原堅三先生、どうぞ安心してお休みください。

栗原研究室における味覚・嗅覚研究の歩み

熊澤 隆（北大薬 26 期）

栗原堅三先生は、1972 年、北海道大学薬学部薬品物理化学講座に助教授として赴任され、その後 1979 年に同学部薬剤学講座の教授に就かれました。私は、1982 年の 4 年次講座配属から大学院博士課程を経て 1988 年に米国留学するまでの 6 年間に薬剤学講座で過ごしました。配属当時の研究室のメンバーは、栗原堅三教授、三宅教尚助教授、助手の吉井清哲先生と松岡一郎先生、D2 の柏柳誠さんと長濱節子さん、M1 の大野哲司さんと中田博子さん、私たち 4 年生 7 名、計 15 名でした。比較的少人数の研究室でしたが、栗原先生も 40 代半ばと若く、活気に溢れていました。栗原先生は、北大在職期間、一貫して化学感覚（味覚と嗅覚）の研究に打ち込みました。卒業後 40 年も経っているので記憶が曖昧なところもありますが、当時を思い出しながら栗原研究室での多岐に渡る味覚と嗅覚の研究の一端をご紹介します。

味細胞の興奮性

薬品物理化学講座時代から、栗原先生はカエルや魚の味細胞や味神経から応答を記録し、味物質の受容について調べていました。例えば、柏柳さんはウシガエルの舌にある味蕾細胞から活動電位様の電位を記録し、電位依存性の Na^+ チャンネルと Ca^{2+} チャンネルが存在することを見いだしています。この発見はしばらく顧みられることがありませんでしたが、およそ 15 年後、吉井先生らのグループは、マウスの舌にある味蕾細胞に活動電位が発生することを発見しています。

味物質・匂い物質の受容部位の性質と界面電位

栗原先生は、匂い物質や塩・苦味物質の受容には、受容膜界面の電位変化が重要だと考えていました。そこで、「嗅細胞や味細胞とは何ら関係のない」マウス神経芽細胞腫やリポソーム・平板型脂質二分子膜などが匂い物質や苦味物質に応答するのか、膜の脂質組成を変えるとそれらの応答性に変化が見られるのかなど、当時、受容部位の実体として一般的に想定されていた受容体タンパク質よりも、むしろ脂質二分子膜に着目して研究していました。その後、1991 年に嗅覚受容体遺伝子（タンパク質）が、1999 年に苦味受容体遺伝子（タンパク質）が発見されました。また苦味受容体 (T2R: やはりタンパク質) は味覚器以外の様々な部位にも発現していることなどが次々と明らかにされ、受容体タンパク質を介した味と匂いの受容と識別のメカニズムの研究が大きな発展を遂げるきっかけになりました。一方、栗原研究室における匂い物質や苦味物質の作用点としての脂質二重膜についての研究で得られた知見は、その後に匂いセンサー・味覚センサーの開発や次に述べる苦味抑制剤の開発につながる重要な基礎成果となりました。

苦味抑制剤の発見

1991年に花王(株)から味覚の基礎研究をするために研究生としてやってきた桂木能久さんが、味応答に対する脂質の効果を調べました。その結果、ある種のリポタンパク質が苦味を特異的に抑制することを発見しました。この成果はNature誌(Nature, Vol. 365, p. 213-214, 1993)に掲載されました。基礎研究中心のイメージが強い理学部出身の栗原先生は当時、「これで薬学に貢献することができた」と大変喜んでおられました。この苦味抑制剤は、桂木さんらによって改良され、苦味マスキング剤「ベネコートBMI」として商品化されました。桂木さんは1996年に「苦味抑制剤の開発とその作用機構に関する研究」で日本化学会技術進歩賞を受賞しています。栗原先生も1999年3月に「化学感覚の分子機構」で日本薬学会賞を受賞されました。

甘味に関する研究

栗原研究室では、カエル、コイ、ウナギ、ラットなど様々な動物を研究に用いていました。それぞれの動物は鋭敏に反応する味質が異なっています。例えば、カエルは塩や苦味物質に、魚類はアミノ酸に対して良好な応答を示します。しかしこれらの動物は甘味物質に対してはほとんどあるいは全く応答しません。ラットは甘味物質に対して応答しますが、応答性がヒトとは多少異なっています。私がD3になったころ、栗原先生に呼ばれて教授室に行くと、イヌを使って糖応答を調べてみないかとお話がありました。それまで大型の動物を使ったことがなく、躊躇したことを覚えています。結果的にはイヌを使って実験することになり、なんとか鼓索神経(舌に分布する味神経の一つ)からの応答を記録できるようになりました。イヌは様々な糖に応答し、これらの応答は低濃度の塩によって増大しました。ヒトの味覚では、スイカやお汁粉に少量の塩を加えると甘さが増強されることが知られています。このような昔から経験的に知られる現象の実体が末梢レベル(舌)にあることが、実験的に確かめられました。

うま味に関する研究

1908年、池田菊苗は昆布のうま味成分がグルタミン酸ナトリウム(MSG)であることを発見しました。古くから日本で普通に使われてきたうま味という言葉が、科学的な研究を通じて甘味、酸味、苦味、塩味に次ぐ第五番目の基本味 umami として世界的に認知されるようになるまでには、栗原先生の大きな貢献があります。1980年代に入ると、国内外におけるうま味に関する研究が活発になりました。栗原先生は日本におけるうま味研究会の設立発起人(1982年)となって活躍されると共に、1985年にはハワイで第1回うま味国際シンポジウムを開催されました。栗原先生は、さらに第11回味覚嗅覚国際会議(札幌、1993年)、第12回同国際会議(サンディエゴ、1997年)において umami シンポジウムを主催されました。そして、1997年のシンポジウムの成果は、umami が第5番目の基本味であるというタイトルの The New York Times の記事を始め、世界各国の新聞

に広く紹介されました。2001年にはうま味受容体の存在が明らかとなり、うま味が第5番目の基本味であることが再確認されました。

ところで、ヒトの味覚実験でMSGと核酸系うま味物質（グアニル酸(GMP)やイノシン酸(IMP)）の間には顕著な相乗作用が存在することが見いだされています。吉井先生と横内千鶴子さん（27期生）はラットでMSGとヌクレオチドの間の相乗作用を調べた結果、ヒトの味覚実験の結果とは異なっていることがわかりました。例えば、ヒトでは、アミノ酸の中でMSGのみがヌクレオチドとの間に大きな相乗作用を示しますが、ラットでは、ほとんどのアミノ酸がヌクレオチドとの間に相乗作用を示します。また、ヒトの場合は、MSGとGMPおよびIMPの間に相乗作用がみられ、AMP（アデニル酸）との間には相乗作用がみられませんが、ラット場合はAMPにもMSGとの間に相乗作用がみられます。これに対してイヌはうま味に鋭敏なだけでなく、ヒトと類似の大きな相乗作用を示すことがわかりました。中村真さん（28期）や鶴川徹さん（34期）らはこのことを詳細に研究して、核酸系のうま味物質がエフェクターとして働くアロステリックモデルを提唱しました。うま味受容体の発見後、リガンドの結合サイトなど上記のモデルの詳細が明らかにされつつあります。イヌのうま味応答はヒトのそれに非常に類似しているわけですが、晩年に栗原先生は次のように考察しています。「1万5000年前からイヌはヒトと同じ食べ物を食べてきましたので、イヌの味覚はヒトの味覚に同化するように進化してきたのでしょう。その結果、イヌの味覚はヒトのそれと驚くべきほどよく似てきたのです。」（日本味と匂学会誌、27巻、1号、2020年）

サケの母川回帰に関する研究

栗原先生と庄司隆行さん（薬学部30期、旧職員）は水産学部の上田宏先生、水産庁さけ・ますふ化場の帰山雅秀氏と共同でサケの母川回帰のメカニズムを研究しました。サケの稚魚を千歳川上流で放流すると、石狩川の河口から北太平洋に向かいます。そして3、4年後に石狩川の河口を目指して帰ってきます。その後、石狩川を遡り、千歳川の上流に戻ってきます。栗原先生たちは洞爺湖を母川回帰のモデルとして様々な実験を行いました。その結果、北太平洋から石狩川の河口までは視覚を使って戻り、千歳川上流までの遡上には嗅覚器が関与していると結論付けました。つまり、サケは河口に下る前に千歳川に特有な化学物質の組成（例えばアミノ酸の組成）を正確に記憶しているということになります。サケの母川回帰については謎が多く、現在も明確なしくみがわかったわけではありませんが、北大ならではのスケールの大きな研究を栗原先生はとても気に入っているようでした。

多彩な材料、動物種を扱った栗原研の味覚・嗅覚研究

これまで記してきたように、人工膜や細胞から、コイ、ウナギ、ニジマス、カエル、カメ、ゲッコウゲッコウ（トッケイヤモリ）、ラット、イヌ、ブタの頭、ウシの舌などの多彩な実験材料を用いることが栗原研の味覚・嗅覚研究の特徴でした。調べたい刺激物質（味物質あるいは匂い物質）

に対して高い感受性を示す実験材料を使って、味覚器や嗅覚器の特性を調べていたわけです。そのため、それぞれの動物種や実験材料に対応した動物・細胞の固定台、刺激装置、応答の測定装置などを手作したり、味神経線維や細胞から電気信号を記録するため手技を習得したりなど、同じ生物系であっても他の研究室からは一風変わった実験をしているように見えたかもしれません。実験動物の飼養も重要な研究の一部でした。ごくまれにウシガエルなどの実験動物が隣の研究室まで脱走したこともありましたが（薬品生物化学講座のみなさんごめんなさい）。

そして栗原先生の退官後、味覚・嗅覚（化学感覚）の研究は、吉井清哲先生（九州工大）、柏柳誠さん（旭川医大・故人）、庄司隆行さん（東海大）そして熊澤（埼玉工大）が引き継いでいきました。特に柏柳さんは、フェロモン研究や化学感覚に依存した野生動物の行動形成の研究に焦点を移し、オオカミの尿にはエゾシカに強い恐怖を引き起こす物質（ピラジン誘導体）が含まれていることを明らかにしました。

終わりに

栗原先生は常々「スポーツのできる学生は実験もできるんだ」と、自らも学生と一緒にスポーツを楽しんでいました。講座対抗の野球大会やソフトボール大会に参加したり、週末には市営コートでテニスをプレーしたりしていました。もちろん体を動かした後には飲み会がつきもので、研究室はビールで大いに盛り上がりました。

薬剤学講座で過ごした6年間の経験は、今でも私にとってとても貴重なものの一つです。そのような場を提供してくださった栗原堅三先生にはとても感謝しております。2018年に柏柳誠さんの日本味と匂学会賞受賞のお祝いを兼ねて、栗原研究室の同窓会を大宮で開催しました。門下生と久しぶりに交流を持つことができ、栗原先生も大変お喜びでした。再会をお約束して散会したのですが、あいにく新型コロナウイルスの感染が拡大し、その後、同窓会を開催することができませんでした。大変残念でなりません。

最後に、先生のご冥福を心よりお祈りいたします。

栗原先生に感謝

桂木能久・幹子（旧姓；熊谷）（研究生 1991-1993 年）

世界的な研究者でありながら、とても親しみやすく、釣りやソフトボール、そして食べることが大好きな、人間味のあるお人柄でした。先生からは、研究者としての原点を学び、指導していただきました。感謝しかありません。また、妻と知り合えたのも、先生のおかげと思っています。これまた、感謝しかありません。

先生からは、本当に多くを学びました。味覚・嗅覚の基礎研究にとどまらず、食べ物の背後にある物語や、食事がどのように人を結びつけるか、そして日本の食文化の成り立ちなど、“食”に関わる全てを教わりました。また、日本語の文章の書き方は徹底的に指導していただきました。人に伝えることの大切さを教わり、いまでも会社の若い役員には伝えています。

古平沖のイカ釣り、忍路沖のカレイ釣り、ソフトボール大会など、何がなんでも一等賞にこだわる先生の姿が思い出されます。“一生懸命に遊び、一生懸命に学ぶこと”は、よい研究を進める上で、もっとも大切であることを教えられた気がします。

北大で研究生として受け入れていただいた 2 年間、そして、その後も長年にわたり、ご指導を賜り、ありがとうございました。この期間は、わたしにとっては財産であり、誇りです。

心から栗原先生のご冥福をお祈りいたします。

栗原堅三先生追悼文：味覚・嗅覚セミナーの思い出

中村 真(北大薬 28 期)

1987 年前後、私が大学院博士課程 2 年目だった頃の薬剤学講座（栗原研）の思い出話を書きたいと思います。当時の薬剤は、栗原先生が物理化学講座（小島研）から独立して 10 年目くらい、教員は助教授（三宅先生）、助手（吉井先生、松岡先生）、教務職員（柏柳先生）のフルメンバー。学生も 4 年～M2 まで各学年 4 名程度、博士課程の学生も各学年 1～2 名いました。ちなみに、薬剤では「先生」という言葉は聞いたことがなく、先生も学生も「さん付け」で呼んでいました。研究設備も研究費もある程度充実しており、研究をする上での不自由さを感じたことはありませんでした。ちょうど、私の 2 年上の熊澤さんが学位をとってフィラデルフィアの研究所に留学した後で、私が学生の最年長でした。当時、研究の発案、実施は栗原先生以外の教員を中心とする研究グループ単位で行われていました。各先生の研究履歴や個性の違いが、各グループの研究の進め方の違いに反映されていました。

栗原先生の最も中心的な興味は、味覚・嗅覚の受容機構の解明で、これに直接関係する研究は、吉井先生を中心とする味覚研究グループと柏柳先生を中心とする嗅覚研究グループが行なっていました。私は、吉井先生にカエル、ラットの味覚神経応答を測定する手法を教わったのですが、私が修士課程に進む頃に、吉井先生が長期留学することになり、それ以降は、私の直接の上司は栗原先生ということになっていました。栗原先生は学内外の仕事や学会活動などで多忙な生活を送られていたので、栗原先生と研究の話をするのは、多くても 1 週間に 1 回程度だったと思います。それでも時間を見つけては、実験台の周りにやってきて、「どうだ、うまくいってるか？」と質問され、いくつか最近のデータを見せると、大体は上機嫌で、次に必要な実験について簡単なディスカッションをするといったところでした。

当時、私が行なっていた研究は、温度調節をした刺激溶液を直接舌に接触させ、外科的な手術で遊離した味覚神経の束の応答を電氣的に増幅して測定する方法を用いていました。この方法では、一つ一つの味覚受容細胞の応答を識別することはできず、性質の異なる味覚細胞集団全体の応答を測定することになります。当時、最先端の技術であった遊離細胞を用いた単一細胞の応答を測定する方法（パッチクランプ法）に比べると、私の研究は、若干古い技術を駆使したものであったと思います。それでも、味覚応答の温度依存性を調べたり、あるいは、ラットとイヌを比較研究することによって、塩味と旨味に関するいくつかの発見をすることができました。また、栗原先生の視点のユニークさも論文を作成する上でとても重要なファクターとなっていたと思います。私の大学院での研究スタイルを超単純に説明すると、「私：実験する人、栗原先生：論文を書く人」といったコンビでの研究ということだったかもしれません。それが正解だったかどうかは定かではありませんが、修士課程に進んでからは毎年、複数の学会で発表し、博士課程では毎年 1 報ずつ論文を発表することができました。私以外の味覚、嗅覚グループの大学院生も似た様な状況で、研究成果の多くは、神経科学、生理学、生物物理学系の中級の英文雑誌に発表するこ

とができていました。これらの結果、私を含めた何人かの大学院生は、博士課程のある時期に日本学術振興会の特別研究員に採用されました（月給が出る上に研究費ももらえる）。これは、我々の懐具合をかなり温め、さらには分不相応のプライドを持たせてくれることになりました。

そんな中、味覚・嗅覚グループの学生だけ（榎本さん、谷口さん、庄司さん、鵜川さんなど）で、味覚・嗅覚論文に特化したセミナーを始めました。当時はインターネットが普及する10年前で、最新の論文を探すには、医学部図書館にあった Current Contents という論文検索雑誌で、taste, olfaction, chemical sense 等の Key-ワード検索を行なっていました。ちょうどこのころ、味覚嗅覚の専門誌（Chemical Senses）という雑誌が創刊されたりして、この雑誌をチェックするのは必須でした。

学生だけでセミナーを始めてみると、直ぐに味覚・嗅覚グループの大学院生の論文読解能力の著しい低さが顕になりました。毎週発表者を決めていたのですが、自分が発表する論文をほとんど読んでこない者がいたり、散々な状況でした。このセミナーは、次第にその場で論文を読む会となっていき、2時間程度で主に実験方法とデータを理解することに集中するようになっていきました。実際、このセミナーに辞書を持ってくる学生はごく少数で、単語の意味は口伝え、多少の不確かさは無視しながら多くの論文を読み進めていきました。ところが、論文の内容が味覚・嗅覚分野に限られていたこともあってか、このセミナーをしばらく続けるうちに、2時間もあれば、論文の内容をほぼ把握できるようになっていきました。

そんな中で、嗅覚に関する総説が、かなり有名な雑誌（確か Trends in Neuroscience）に発表されました。この総説論文は、その当時の嗅覚受容に関する知見を集めたものでした。この論文を味覚・嗅覚セミナーで読んでいくと、一つのパラグラフの全てが栗原説（嗅覚受容において界面電位変化が重要な役割を果たしている）について書かれていることに気づきました。衝撃的だったのが、栗原説が「exotic: エキゾチック」であると結論されていたことでした。エキゾチック認定された栗原先生ご本人は極めて冷静で、これに関するコメントは特になかったと記憶しています。栗原説の正当な継承者（？）と我々が考えていた柏柳先生は「それもいいじゃん！ たとえエキゾチックと言われたとしても、栗原説が本当だったらすごい発見だということになる訳だし、」と達観した様子でした。多分に推測ですが、栗原先生や柏柳先生の頭の中には、生物物理学分野での一大発見「ピーター ミッチェルの化学浸透説」の例があったのかもしれませんが。これは、ミトコンドリアにおける ATP 合成に関する論争で、1960 年代初頭にミッチェルが化学浸透説を発表したときには、彼と彼の共同研究者以外でこの説を信じる人はいなかったと言われていました。それが 10 年以上に渡る研究を経て、化学浸透説が正しいものであることが明らかとなっていきました。ミッチェルはその功績によって 1978 年にノーベル化学賞を受賞しています。

腹を括っていた栗原、柏柳両先生にくらべると、大学院生の我々は「エキゾチックな研究グループのメンバー」であると世界的に認知されたことで、かなりショックを受けていました。そんな中で、我々は味覚・嗅覚セミナーを「宗教法人セミナー」という名前で呼び始めました。要するに、栗原説を信奉する「仮想宗教団体」をイメージして、その信者のセミナーという意味で「宗教法人セミナー」となった訳です。もちろんこの名称の「趣味の悪さ」は十分に承知していたので、栗原、柏柳両先生には絶対に漏らさない様にしていました。もしかしたら、栗原先生は「この名

前とその由来」についてどこかで聞き及んでいたのかもしれませんが、栗原先生から直接お叱りをいただくことはありませんでした。結局、この「宗教法人セミナー」は私の卒業後も続けられ、法人会員の多くは薬学部で学位を取得し、研究者や大学教員となりました。

最後になりますが、薬剤学講座での大学院生活で、私が教わったもっとも大切な考え方は、「研究とはとても楽しいものである」ということだったかと思います。我々の時代の大学院生には、授業はほとんど無く、朝から深夜までほとんどの時間を研究室で過ごしていました。研究室ですることというと、実験するか、論文を読むか、教員や大学院生と話をするかの選択だったと思います。また、昼休みや週末には、ソフトボール、テニス、スキー、ハイキング、魚釣り、など様々なレクリエーションがあって、それらのほとんどは研究室のメンバーで行なっていました。栗原先生もそれらの多くに参加していました。今から思うと、信じられないくらい遊んでいた訳ですが、それでも研究する時間はほぼ無限にあったように思います。そのような研究環境を与えてくださった栗原先生、いつも温厚で正義感に溢れる紳士だった栗原先生に改めて感謝する次第です。

栗原堅三先生を偲んで

谷口睦男（33期卒業生）

私は1989年6月に卒業研究の学部学生として講座配属されてから、博士課程を修了して米国留学する1995年9月までの6年4カ月間、薬剤学講座に所属しておりました。栗原先生が、薬学部長・研究科長を務められ（1993年-1997年）、薬学部研究棟の大型改修、薬剤師教育6年制問題への取り組み、国立大学法人化（2003年）に向けての中期計画の検討に取り組んでおられた時期に重なります。

薬剤学講座在籍中には非常に沢山のことがありましたが、特に印象に残っていることを二つ、三つ記すことで、栗原先生への追悼の言葉に代えさせて頂きたいと思えます。

先ず思い浮かぶのは、関係の皆様ご周知の通り栗原先生のお書きになる文書の素晴らしさです。自分で書いた論文の草稿や学会の口演原稿を先生に見て頂くと、見違えるほど単純明快で理路整然とした文章に変わって返ってきました。添削して頂く度に感服していたのは今でもよく憶えています。初めて添削して頂いたときには、「君の文章は一つの文が半ページも続いている。文が終わるかと思えば、その度にまだ続いている。まるで源氏物語だ。」と言われました。「君の文章は正確だが分かりにくい。聴く人の事を考えなさい。」とアドバイスを受けたこともあります。これ以外にもたくさんのご指導を頂きました。細かな語法を含め（写真参照）、今でもありがたく肝に銘じて仕事をしています。

文章だけではなく演説の面でも大変敬服しています。大学院に進んで自分も学会に参加するようになり、学会シンポジウムで栗原先生の講演を初めて客席で聴いたときには、その堂々とした威容、ポイントを絞った講演内容、間の取り方等を目の当たりにして、自分はこんな素晴らしい先生に指導して頂いているのかと、とても誇らしい気持ちになったのを憶えています。栗原先生ご自身が大会長を務められた1993年の味と匂の国際学会では、或るシンポジウムで、最後の合同ディスカッションにさしかかったとき、大会長として裏方を走り回っておられた栗原先生が遅れて会場に入って来られたことがあります。栗原先生に気づいた座長が先生に発言を求めたのですが、堂々と熱く答えておられました。学会の第一人者として認められているからこそ、そして登壇者の仕事内容を普段からよく勉強して熟知されているからこそ、このような芸当が可能なので、本当に真似できないことだと思います。

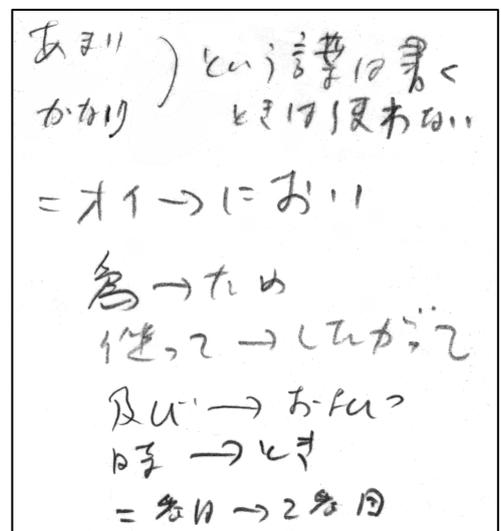


写真. 修士課程の頃に添削して頂いた原稿から栗原先生直筆の部分を集めたもの。現在でも机に貼って使っています。役に立つのはもちろんですが、見守って頂いている気持ちになります。

栗原先生の演説が凄いと感じたのは、研究発表のときだけではなく、個人的な話になりますが、先生に仲人を引き受けて頂いた結婚披露宴で、来賓に僕を紹介して頂いたときのこと

す。先生は、予め僕がお渡ししておいた履歴や結婚に至るまでのなれそめ等が書かれたメモをご覧になりながらスピーチをして下さいました。僕が特に凄いと思ったのは、スピーチの原稿を作ることなく、その場で私の手渡したメモを見ながら、実に流暢に、しかもそのメモの内容を余すところなく紹介して下さいました。本当に感動しました。

自分の研究業績を上げるために部下・学生をただの持ち駒としか考えない教員も少なからず存在する中で、栗原先生は非常に弟子思いの先生であり、弟子の育成にも心を砕いておられました。栗原先生から言われる憎まれ口のような表現は愛情表現なのだというのが、教室員の共通認識でした。学会発表用に作った僕のスライドをご覧になり、「君のスライドは色使いが破廉恥だな」と、ニヤニヤしながら言われ、かえって嬉しく思った記憶があります。学位論文の締切が間近に迫った1月最初の日曜日に、朝から夕方まで教授室に居て下さり、僕の書いた原稿を逐次添削指導して頂いたこともありがたい思い出です。

そして薬剤学講座を卒業してからも、栗原先生は巣立った弟子たちのことを気にかけて下さいました。私のような不肖の弟子でも、学会でお会いする度に近況を報告すると有益なご助言を下さいました。いつだったかは忘れましたが、ある学会懇親会でお話ししていると、「吉原さんは宮坂君を立派に育ててくれた。ちょっとお礼を言ってくる。」とおっしゃって、当時、宮坂信彦君（35期）の上司だった吉原良浩先生（理化学研究所）の所にスタスタと向かわれました。今更ながら、弟子思いの本当に良い指導教官に巡り会えたことに感謝しています。

最後にもう一つだけ、忘れられない思い出話を。当時、僕の机は教授室の隣部屋にあり、壁を挟んで栗原先生と向かい合う配置でした。この壁には移動用のドアがありました。鍵がかかっているし本棚等で封鎖してあるのですが、少し音が漏れます。会話内容は分かりませんが、話しているのがわかる程度にです。或る土曜日の夕方、栗原先生の声が聞こえてきました。英語の練習をしておられるようでした。口調から推察すると、講演の練習ではなく、英語教材の音読のような感じでした。

栗原先生の英語は流暢で学会員の間でも定評がありましたし、国際学会でもネイティブスピーカーに対してご自身も自信を持って熱弁を振るっておられました。その先生が、英語の練習をしていらっしゃる…本当に凄い先生だなと思いました。ご自身の研究活動に教室運営、学会活動、学部長・研究科長としてのお仕事、どの方面でも傑出したお仕事をこなされる礎の一端を垣間見たように思えた出来事でした。

このように振り返ってみますと、先生から受けた沢山のご恩に対して感謝の念が溢れるばかりです。僕に直接実験の手解きや、栗原先生に見て頂く前の論文を添削指導して下さいました柏柳誠先生（22期）が若くして旅立たれたときには大きな衝撃を受けました。今回、栗原先生が逝去されたときには、一つの時代が終わったような寂しさを感じました。先生のご冥福を心よりお祈りします。

栗原先生、ありがとうございました

鵜川 徹(北大薬 34 期)

先生、お会いしてから 35 年、大変お世話になりました。私が今でも現役の研究者としていただけるのも、先生のお陰です。

初めてお会いしたのは、1990 年の大学 4 年生の時、薬剤学講座に入った時でした。3 年生でも薬剤学の講義を受けていたはずですが、その記憶はあまりありません。講座を選ぶ際、私の学年では、薬剤学講座の人気はそれほどでもなく、すんなり第一希望で決まりました。薬剤の同期は、花田君、海藤君、都出君、山田さん、布目さん、松井さんでした。修士では、花田君、小林さん、青木さんと一緒でした。

私は 4 年生から修士と一貫して、味覚に関する研究テーマを頂き取り組みました。ラットやイヌの鼓索（こさく）神経応答、つまりは舌から発生する味の応答をひたすら測定していました。実験手技を教えて下さったのは、ポスドクの中村さんでした。中村さんは、私が薬剤に来てまもなく留学されました。その後、同じ部屋の庄司さんを頼りに、手作りアンプの作成も経験させてもらいました。とはいえ、実質、私は栗原先生直属の弟子となりました。

先生は、「うま味は塩を加えると強く感じるよね、それをイヌで検証してみよう」、と言われました。先生からの指示で、レンタカーのトラックを借り、保健所にイヌを譲り受けに行きました。実験前にイヌを逃がしてしまうという大失態も犯しました。その節は大変ご迷惑をおかけしました。

さて、修士の入学試験結果を見られた時、先生が私に言われたことを覚えておられますか。「いやあ、“思ったより”成績が良くてびっくりしたよ。花田君はもともと成績が良かったけど、君もこんなにいいなんてね。」「思ったより」がミソですが、先生に驚いてもらえて嬉しかったことを覚えています。

また、修士 1 年の時に私が“勝手に”就職活動をしていた時のことです。「君が就職活動をしているなんて知らなかったよ。三共と第一はダメだったそうだけど、私に言ってくれたら、どこでも入れたのにねえ」、と揶揄され、私の若気の至りをやんわりと叱って頂きました。

そして、2017 年に旭川医大で故柏柳さんが主催された“北海道で芽吹いた生命科学シンポジウム”に参加した時のことです。先生は会場で私を見つけるなり、「え、鵜川君か、まさか君が来てくれるとは思わなかったよ、嬉しいね」、と喜んでくださいました。参加者は薬剤学講座歴代のそうそうたるメンバーで、アカデミアで教鞭をとられている方々も多くおられました。修士卒で、卒業後にろくに顔も出さなかった私が来ているとは思われなかったのでしょうか。夜の懇親会でも、先生のご挨拶の中で私のことを触れて下さいました。旭川まで来てよかったな、と思ったものでした。

そして、学位取得の時の話です。私はつくばにある山之内製薬に入社後、上司から学位を取得するように勧められました。土地柄、筑波大や東京理科大にお願いする同僚が多いです。しかし、私はどうしても北大で取得したいと思っていました。既に青森大学に移られていた先生に、率直

に相談しました。先生は、つくばの隣町である阿見町のご自宅（私たちは「別荘」と呼んでました）に招待して下さいました。2000 年前後だったと思います。論文博士には、北大は論文 3 報あれば大丈夫と言われました。会社の仕事をまとめ、3 報準備していると伝えたところ、「もう一つ書けないか」、と言われました。まだ書けるネタがあるのを見透かしたかのように、私の背中を押して下さいました。そして、北大の五十嵐先生と井ノ口先生を紹介下さいました。ただし、学位論文のレビューはほぼ栗原先生でした。学生時代さながらに真っ赤に修正して頂きました。成長していない自分の不甲斐なさを感じました。

それから 20 年余り経った今、PMDA や FDA などへの新薬の申請文書を執筆しております。学生時代にも、ほぼ先生がゴーストライターで私の論文を 3 報書いて下さいました。先生から文章作成のいろはを学びました。一つの文章を短く、一つの文章に一つの情報、これは晩年に先生が書かれた総説でも、変わらぬスタイルでした。

入社から今の会社で、一貫して研究者として続けられております。定年まであと 2 年となりました。先生なくして今の私はありません。謹んでご冥福をお祈りいたします。

栗原先生、ありがとうございました、感謝と敬意を込めて。

栗原先生への追悼文

小林三和子（北大薬 34 期）

私は北大薬学部の 4 年生を生化学講座で過ごした後、修士課程、博士課程、それから学振の特別研究員を終えるまで薬剤学講座に所属していました。薬剤学講座の思い出も交えて栗原先生の思い出を綴りたいと思います。

修士課程に進学が決まった後、初めて栗原先生に挨拶に伺った時に「うちの者が追い出されてしまして」と言われ、薬剤学から修士課程に進学を希望していた同級生を追い出した形になったのが残念だったのか、女子学生はあまり好きではないのかなどと考えてしまいました。しばらく講座で過ごすうちに、栗原先生自身は奥様も研究をされており、複数名の秘書を従え、優秀な女性の先輩が講座から輩出されていることがわかり、後者の懸念は吹き飛びました。

私が講座に入ってすぐ、実験室間を大きな実験台を移動する模様替えがありました。大きな実験台を動かす時には、いつも教授室の奥にいる栗原先生にも声がかかり、無事に移動が完了しました。力仕事で汗をかいた後、栗原先生がお寿司をとってきて皆でいただきました。このような講座の飲み会では、栗原先生はいつもにこにこされていて、その笑顔が印象に残っています。講座が 5 階の西端にあった頃には、非常階段のところで BBQ をやったり（今では考えられないですよ）、お茶部屋で煮炊きをしたりしている時に、栗原先生がちらっと顔を出されて、「また何かやってるな」という表情で確認しただけでそのまま去って行かれることもよくありました。

私は生化学・分子生物学的手法を用いた研究をしていたので、普段栗原先生に直接指導していただく機会は多くありませんでした。修士論文の発表会の練習の際には、一通り話し終えた後に栗原先生に「全然話がわからない」とダメ出しをされました（私だけではありませんでしたが）。その後、自分なりに修正し、これで大丈夫だろうと臨んだ次の練習会でもダメ出しが出て、自分がわかりやすいと思った説明が、他人が理解するには全く十分ではないということを痛感しました。この時の、研究分野の異なる人にも理解しやすいように話を組み立てるという訓練が、現在大学教員としての仕事に活かされていると実感しています。栗原先生のダメ出しがあったからこそ、作文能力は別として、学生を初めとする他人の文章を添削する能力だけはそれなりに磨かれたようで、添削後の文章に満足することもままあります。

栗原先生は味覚について研究されていたので、一般向けの著書もいくつか書いておられます。その中に、うま味物質のグルタミン酸がトマトに多く含まれていることが記されており、イタリア料理などでトマトが多用されている理由に納得し、正に目から鱗が落ちた思いがしました。講座にいた頃はうま味について栗原先生と語る機会はなかったのですが、家で料理をしてうま味のおかげで美味しく出来た時には、塩によるうま味の増強とともに大学院在学中のことが懐かしく思い出されます。

栗原先生の思い出

森 哲哉（北大薬 35 期）

35期の森哲哉です。4年次に薬剤学講座に配属されたのは、もう30年以上前の1991年でした。配属時に教授室で栗原先生と面談し、松岡一郎先生にご指導いただくことに決まりました。講義では薬剤学を教わっていたものの、直接、栗原先生とお話ししたのは初めてで、何を喋ったのか覚えていないくらい緊張しました。栗原先生の穏やかな話し振りや、そのスマートな雰囲気だけは覚えており、よい先生のもとに配属されたなどホッとしたことを思い出します。その後、6年間過ごしましたが、なかなか研究成果でないなか、栗原先生と松岡先生のおかげでなんとか学位を取得することができました。ありがとうございました。

栗原先生には学生時代からその後も大変お世話になりました。個人的なところでは、結婚の際に仲人をお願いしたことを一番に挙げたいと思います。親戚からは「あんな立派な先生に媒酌人をお願いできるなんて」と褒められました。

1997年に学位取得後、栗原先生のご紹介で門下生のお一人である青森大学工学部生物工学科の柏倉正先生のもとで助手として採用していただきました。その2年後、栗原先生は青森大学環境科学研究科の研究科長として着任され、先生のお側で仕事ができる機会を再び得ることができました。青森大学は2004年に生物工学科を発展的に改組し、薬学部を開設しました。その実現には、栗原先生（当時は青森大学学長）をはじめ北大薬学部出身の須賀先生、徳光先生、柏倉先生、熊崎先生らのご尽力があつてのことです。私も申請原稿の整理係としてお手伝いさせていただきました。みなさまもご存知の通り、栗原先生は、わかりやすく読みやすい文章を書かれる先生で、文部科学省への申請書も直々に書いていました。認可されてからのお祝いの席で、ある先生に申請書の文章を修正されたことを取り上げ、「岩波書店の編集者にも直されたことがないのに、〇〇君は私の文章を直しているんだ。びっくりだよ。」と、とても嬉しそうに話していたのを思い出します。先生が執筆された「味と香りの話」（岩波新書）を読まれた方も多いと思いますが、子どもが高校生時の模擬試験に国語の問題文として出題されているのを見つけて、先生の文章力に改めて納得しました。

さて、思い出話も最後です。私自身は研究面ではパツとした業績がなく、特別な趣味や特技もありません。栗原先生は、そんな私を人に紹介する際には、「彼は頭がいいんだ。大学院入試の成績は抜群だったんだ」と持ち上げてくれました。当時（今も？）大学院入試（院試）の成績開示などはありませんし、私自身もどんな成績だったのかは知りません。青森大学勤務（20年以上前）だった頃から「彼は院試で8番だった」、「4番だった」と次第にその順位が上昇していきました。10年ほど前に、さいたま市で開催された日本味と匂学会大会の際の同門会では「2番だった」と、かなりのインフレが生じていました。次にお会いする時は「1番」かなと、いらぬ期待をしていますが、その機会は叶わぬものになってしまいました。

私は、2006年に高崎健康福祉大学薬学部に移り、生物系の基礎的な科目を教えています。いつの間にか、私が薬剤学講座に配属された時の栗原先生と同じぐらいの年齢になりました。あの当時の先生の業績や振る舞いに及びもつきませんが、栗原先生からのご指導とお人柄を思い浮かべ

ながら門下生として恥ずかしくない教員生活・学生指導をしていきたいと改めて思っています。栗原先生に「学生の面倒見は1番だったね」と言ってもらえるように。栗原先生、ありがとうございました。

近況報告

現在、高崎健康福祉大学薬学部薬学科で教授（免疫・アレルギー学研究室）を務めています。1997年に学位取得後、1997年4月青森大学工学部生物工学科助手。2004年4月青森大学薬学部医療薬学科助手。2006年4月から高崎健康福祉大学薬学部薬学科助教授（准教授）、2018年4月から現職。同時に薬学学修支援センターのセンター長を務めています。6年制薬学部は、私が学んだ4年制時代とは異なり、薬局と病院での実務実習（通算22週間）の実施を始め、実践（実務）的な教育が大規模に導入されています。もちろん基礎的な知識（物理・化学・生物）があつてこそ、専門科目の薬理学や薬剤学、病態・薬物治療へと繋がっていくのは論を待ちません。主に低学年の生物系科目や演習（勉強法や薬学部で学ぶことなどを扱う）を担当し、高学年への受け渡しを意識して講義しています。

また、本学は地方（群馬県高崎市）の私立大学で、18歳人口の減少の影響をひしひしと感じております。そのため、薬学部入学者がつかまずかず（留年・退学せず）に最短の年限で卒業し、国家試験に受かってもらえるようにサポートできるかが、学生募集にも直結することになります。薬学学修支援センターでは教務委員会などと連携し、進級が危ぶまれるような学生に対する早期のフォローや、共用試験や国家試験対策の立案から実行まで、幅広く学生のサポートを行っています。

群馬県高崎市は人口35万人ほどの関東平野の北部に位置する地方都市です。北関東の国道や高速道路の結節点であり、高崎駅は上越新幹線と北陸新幹線の分岐点を兼ねたターミナル駅で至極便利なところに位置しています。赤城山、榛名山、妙義山（上毛三山）に囲まれ、遠くには浅間山や谷川岳も望めます。利根川が流れ、だるまの産地として有名です。猛暑を除けば（道産子の私からすると異次元の暑さですが）、住みやすい街です。薬学部を目指すお知り合いがいましたら是非、本学への進学をお薦めいただければ光栄です。

栗原先生の思い出

津々路（佐々木）桂子（北大薬 38 期）

栗原先生の思い出

在学中に、諸事情があり、勉学について、思い悩んでいた時に、北大薬学部で、再び、学業を続ける事が出来たのは、栗原先生のお陰です。その後、神戸大学の博士前期課程の生物学専攻の受験の時には、栗原先生が、私の進路希望を聞いて下さり、推薦状を書いて下さいました。神戸大学のバイオシグナル研究センター（現バイオシグナル総合研究センター）で研究し、大学院 1 年目の時に、薬剤師国家試験に合格出来ました。栗原先生は、厳しさの中に優しさを持たれた先生で、温厚で、真面目な芯の通った先生でした。薬剤学講座の講座旅行に行った時には、パーティの晩さん会の時に出されたご自身のメロンを「食べてごらん。」と差し出して下さいました。味と匂いの研究に携われた栗原堅三先生の優しさだったのだと、良い思い出となっております。

薬剤学講座での研究

私の薬剤学講座の卒業研究は、当時、ドクターコースに在籍されていた森哲哉さんより、研究の手法を一から教えて頂きました。また、上野先生が教授されていた生体機能講座の方には、ゼブラフィッシュの飼育で、お世話になりました。

私の研究テーマは、『ゼブラフィッシュ嗅覚受容体ファミリー遺伝子のクローニングとその発現』でした。匂いを感じる嗅覚受容体の存在が考えられており、G タンパク質共役型受容体遺伝子をクローニングして塩基配列を解析し、クローンの発現組織を調べるために、Whole mount in situ hybridization 法を用いて、ゼブラフィッシュの 26 時間胚と 48 時間胚に、嗅覚受容体遺伝子の発現を検討しました。26 時間胚では、嗅覚受容体の発現は認められませんでした。48 時間胚では、ゼブラフィッシュの嗅覚器と考えられる部分 4 箇所と腎臓部分 1 箇所に、シグナルが認められました。腎臓部分にも、シグナルが認められ、魚類においても非化学感覚器に嗅覚受容体が発現している可能性を示唆しました。遺伝子のクローニングの手法は、1990 年代から、研究が盛んになってきており、その当時、最先端の研究手法を教えて頂きました。卒業研究として、まとめる事が出来て、卒業出来ました。その節は、栗原先生を始め、薬剤学講座の方に大変お世話になり、感謝しております。

近況報告

現在、京都市立病院薬剤科に、薬剤師として勤務しております。医薬品情報管理室で、医薬品情報（Drug Information）と、薬事を担当しております。院内の採用薬を決定する薬事委員会に向けての資料作成、資料・パンフレット等の依頼をしております。研修会の案内を科内に通知したり、新着雑誌や新着書籍の案内をしたり、薬剤の一覧表の作成をしたりしております。調剤チーム（内服コーナーと注射コーナー）、病棟、製剤、医療安全、NST（栄養サポートチーム）、AST（抗菌薬適正使用支援チーム）、化学療法室、治験等のチーム毎に、業務を行っております。

故栗原堅三先生を偲ぶ会



日時：2024年5月25日（土）午後3時－5時

場所：東京ガーデンパレス 2階天空

栗原堅三先生 年譜

年 事項

- 1936 3月7日 誕生（横浜）
- 1958 東京工業大学理学部化学科卒業
- 1963 東京工業大学大学院理工学専攻科（生化学専攻）修了（理学博士）
- 1963 東京工業大学理学部化学科助手
- 1966 シカゴ大学生理学教室留学（インスリンの作用機構の研究）
- 1967 フロリダ州立大学生物物理学教室留学（味覚の分子機構の研究）
- 1972 北海道大学薬学部薬品物理化学講座助教授
- 1976 日本薬学会奨励賞受賞（化学感覚受容機構の分子論的研究）
- 1978 第12回日本味と匂のシンポジウムを札幌で開催
- 1979 北海道大学薬学部薬剤学講座教授
- 1982 うま味研究会設立発起人
- 1982 うま味インフォメーションセンター設立
- 1991 日本味と匂学会設立発起人
- 1993 北海道大学薬学部薬学部長（-1997）
- 1993 第9回嗅覚・味覚国際シンポジウム（ISOT IX：
第27回日本味と匂のシンポジウム）を札幌で開催
- 1994 第2代日本味と匂学会会長（-1996）
- 1997 秋山財団賞受賞（化学受容の分子機構）
- 1999 北海道大学定年退職
- 1999 薬学会賞受賞（化学感覚の分子機構）
- 1999 青森大学大学院教授・研究科長
- 1999 学校法人青森山田学園評議員・理事
- 2000 第1回日本味と匂学会学会賞受賞
- 2002 青森大学学長（-2011）
- 2006 うま味インフォメーションセンター（UIC）理事長（-2014）
- 2023 10月26日 逝去（享年87歳／東京）
-



1990年代の栗原堅三先生（薬剤学研究室にて）

栗原堅三先生 代表的著作（一般向け書籍）

1978	味覚（UP biology）	単著	東大出版会
1990	味覚・嗅覚 - 生命現象への化学的アプローチ	単著	化学同人
1993	うま味 - 味覚と食行動	共著	共立出版
1998	味と香りの話（岩波新書）	単著	岩波書店
2000	グルタミン酸の科学 - うま味から神経伝達まで	共著	講談社
2003	味のふしぎ百科 - 五感のふしぎシリーズ	編著	樹立社
2003	香りのふしぎ百科 - 五感のふしぎシリーズ	編著	樹立社
2012	うま味って何だろう - 岩波ジュニア新書	単著	岩波書店

栗原堅三先生 代表的著作（英文総説論文）

Umami the Fifth Basic Taste
History of Studies on Receptor Mechanisms and Role as a Food Flavor
Kenzo Kurihara
BioMed Research International Volume 2015 , Article ID 189402,
<https://doi.org/10.1155/2015/189402>

原著論文は国内外の学術誌に175本以上

故栗原堅三先生を偲ぶ会 プログラム（司会：水野憲一）

- * 開会の挨拶 - 松岡 一郎
 - * 黙とう
 - * 追悼の言葉 - 工藤 なをみ・熊澤 隆（門下生代表）
 - * 故人の紹介 - 加茂 直樹
 - * 献 杯 - 野村 直
 - * 会 食 - スピーチ・スライドショー上映
 - * 御遺族より - 山西 理恵 様（栗原先生ご息女）
 - * 閉会の挨拶 - 庄司 隆行
 - * 記念写真撮影
-



フクジュソウ

表紙の写真はカタクリ（いずれも栗原堅三先生撮影）

故栗原堅三先生を偲ぶ会 発起人

熊澤 隆	（北大薬26期）	： kumazawasp@gmail.com
水野 憲一	（北大薬29期）	： nmizuno@aomori-u.ac.jp
庄司 隆行	（北大薬30期/旧職員）	： shoji@tokai.ac.jp
小林 三和子	（北大薬34期）	： miwkob@gmail.com
中谷 俊幸	（北大薬42期）	： toshi.13.nakatani@gmail.com
松岡 一郎	（薬剤学講座旧職員）	： matsuoka.ichiro@gmail.com
