

子供のころの夢を叶えることはたいへんですね!

興 石 一 郎¹

私の子供のころの夢は何だったか。「科学者になる」ことだったと思う。この夢の実現の第一歩は大学進学だった。化学と物理が自分の志向に合っていたせいで、物質の専門家になるべく薬学部の製薬化学科に進学した。大学生活は“青春”の二文字の基、十分に楽しんだが、三年次の秋には研究室配属の選択で、現実に戻された。研究室には、深い考え無しに薬品分析化学研究室を選んだ。強いてきっかけはと言えば、ある先生から、薬学の研究で分析の無い分野はない、と唆されたからである。四年次および博士前期課程の3年間で、生体内不安定分子の分析法の開発に興味を持ち、自分の将来の方向を決定することができた。さて、就職に関しては、どのような行動をとったかと言うと、科学者になるためには、公の研究所に入るしかないとの考えで、公務員試験を受けた。運良く、面接官が、現在の国立医薬品食品衛生研究所の副所長さんだったこともあり、人事院の名簿に一桁の真ん中くらいに位置付けしていただいた。しかしながら、早速、夢見心地で省庁訪問を始めた矢先に、私の指導教授から助手として大学に残るように半強制的に留置され、あえて、科学者の道から教育者への道へと大きく方向転換を余儀なくされた。この時、私は最初の胃潰瘍になったのである。

大学の助手になって、先輩教員から受けたアドバイスでは、最終的に教授になるには、3つの切符が要るとのことであった。①学位を得て、②留学し、③40歳前に助教になることである。この目標に向かって、私は、全て五年計画を立てて実行に移すことにした。まず最初の学位は旨くいった。次に留学であるが、私が良くしていただいていた東大の教授の口利きでフロリダ大学に留学の話がまとまったのであるが、この話は、湾岸戦争の勃発で水に流れてしまった。気を取り直して、新たな留学先を決めて成田を出立するまでに、二年の月日が流れた。留学の目的であるが、それまで、私は、生体分子の高感度分析に取り組んできたが、その分子が実際に生体内に存在することを目で見たことがない。そこで、組織化学の技



術を身につけたいと願ったのである。留学先では、自分の希望通りに組織化学と、さらには細胞培養の技術をみっちり身につけることができた。

留学が終わって、未だに助手だった私は、自分の研究テーマを確立すべく、がむしゃらに研究に没頭した記憶が残っている。外国人に対する抵抗も全くなり、国際学会にも積極的に参加したものである。そのような生活が3年ほど続いたある初夏の日に、東大の教授から一本の電話があり、「興石君、九州へ行きなさい」との半強制的な出向命令を受けたのである。それは、まもなく30代が終わろうとする時期であった。こうして、何とか先輩から受けたアドバイスを忠実に守ったのである。

教授への道はどうだったかと言うと、最初の教授の話は、九州に赴任して数年後に、主任教授より、「今度埼玉に新設の薬科大学ができるので、立ち上げを手伝ってあげたらどうか」から始まった。上司からこう言われたら断れないのがこの世界の掟であり、その3年後に埼玉に新設された薬学部教授に収まったのである。余談ではあるが、九州に赴任後、私は2回目の胃潰瘍になり、ピロリ菌の退治をしていただいた。これにより、私は長いこと悩まされ続けた胃炎から開放された。埼玉に移って後、私の運命が大きく変わってしまったのは、薬学部が4年

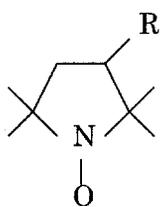
1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部保健学科検査技術科学専攻基礎検査学講座
平成21年5月25日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部保健学科検査技術科学専攻基礎検査学講座 興石一郎

制から6年制に切り替わったことである。4年制の薬学部では、創薬研究が学生指導の第一目的であったが、6年制では、創薬研究は全く存在価値を失ったのである。それに伴い、私の教育科目である物理系薬学(分析化学と物理化学)が蔑ろにされ、私の将来の夢はここで潰えるのかと考えたほどである。そのような私の状況を心配してくれた友人から、群馬大学の話を聞き、今日に至ったのである。現在、この4月から、学部学生2名、博士前期課程学生1名が私の研究室に加わってくれたのを期に新たな研究生活をリスタートすることができた。この半年間、周りの先生から分析機器や光学顕微鏡を頂き、直し直し使える状態にセッティングして、何とか研究室らしくなってきた。後、どうしても欲しい機械はクライオスタットであるが、これはなかなか入手が困難なようである。どなたか、奇特な方が現れるのを待つのみである。

私のこれまでの研究に表題をつけるならば、「生体内酸化還元(レドックス)状態の解析と制御」である。具体的には、(1) 内因性プローブとしてアスコルビン酸/デヒドロアスコルビン酸のレドックスバランス測定、および(2) 常磁性プローブを用いた生体計測 ESR によるレドックスバランスの無侵襲解析、等である。^{1,2} 現在、取り組んでいる研究テーマは、生体内高分子のレドックスバランスを任意に変えることで生体応答を制御しようとするものである。これをレドックススイッチング系と称してその可能性を探っている状態である。その一例を紹介させていただく。

リポキシゲナーゼは虚血再灌流障害、動脈硬化の誘導・進展に関連する主要酵素群であり、活性型リポキシゲナーゼは Fe^{3+} を含有する。 Fe^{3+} -リポキシゲナーゼは多価不飽和脂肪酸のアリル水素を引き抜き脂質アリルラジカルを生成し、中間体として Fe^{2+} -リポキシゲナーゼ-脂質アリルラジカル複合体を形成する。そこ



ニトロキシルラジカル

で、酵素上の脂質アリルラジカルを捕捉するバイオプローブを確立することでリポキシゲナーゼのレドックススイッチング系の構築を試みた。広くラジカル捕捉剤について評価したところ、 α -トコフェロール、アスコルビン酸、グルタチオン等の内因性ラジカル捕捉剤には全く効果が認められなかったが、炭素中心ラジカルの特異的捕捉剤であるニトロキシルラジカル(構造図参照)が低酸素下で酵素上の脂質アリルラジカルを捕捉することを見出した。³

ニトロキシルラジカルによるスピントラップ法をスクリーニング系に用いてリポキシゲナーゼ不活性化剤のスクリーニングを実施した。その結果、脳保護剤として脳梗塞治療の第1選択薬であるエグラボンがニトロキシルラジカルと競合的に脂質アリルラジカルを捕捉(反応速度; $10^7 \sim 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) することを見出した。これは、エグラボンの作用機構がリポキシゲナーゼのレドックススイッチングであることを示す新規知見である。同様に、動脈硬化の誘導抑制作用が知られているプロブコール(抗酸化剤)に関してもリポキシゲナーゼのレドックススイッチング作用を確認した。

簡単ではあるが、私の研究者・教育者としての“流れ”および、研究内容の“流れ”を簡潔に紹介させていただいた。私のことが少しでも理解していただけたら幸いです。

文 献

1. 興石一郎. 生体内フリーラジカルの産生評価. ぶんせき 2006; 10月号: 506-511.
2. 興石一郎, 韓 眞伊, 内海英雄. *In vivo* ESR による酸化ストレスの無侵襲解析. “酸化ストレス”. 別冊医学のあゆみ 2001; 119-122.
3. Koshiishi I, Tsuchida K, Takajo T, et al. Radical scavenger can scavenge lipid allyl radicals complexed with lipoxygenase at lower oxygen content. *Biochem J* 2006; 395: 303-309.