

脂質研究あとさき

和久敬蔵*

帝京大学薬学部を8年前に停年退職し、あと自分に脂質研究に対し何ができるかを考えた。まず考えついたのは後輩の若い研究者にいかにも育ってもらうかである。私がまだ助手の頃国際学会などにポスターで発表した際（偉い先生は口頭発表できるが）私のテーマがエーテル型リン脂質というその当時としては地味な研究であったこともあり殆どだれも討論に来てもらえず淋しい思いをした。そこで日本の生化学会、薬学会など大きな学会に参加した際、とにかくポスター発表の所に行って若い研究者と討論をすることにした。これは意外と好評で先日の生化学会では東大の女子学生が私の所に来て下さいと言って私の袖をつまんで自分の発表のところに連れて行き、そこでのデータを全部論議させられた。まあその日は一日生きていてよかったと思ったものである。

次に若い人に最も大切なこと、それはいかに小さい発見から大きなテーマに育って行くことに自分が関与するかと言うことである。以下、4つの例をあげてみたい。1. 1977年に徳島大学の徳村彰先生はLPA（リゾフォスファチジン酸）がラット、モルモットの血圧を上げ、ウサギ、ネコの血圧を下げることを日本脂質生化学会で発表した。その当時はLPA受容体も同定されておらず、私を含め、これが本当にそうであるか疑いをもった位であったが結局20年後にJ. ChunによりLPA受容体が脳でクローニングされるという大きな仕事につながった。数年前アメリカ合衆国で徳村先生はこの発見により表彰されている。2. 1991年京大・成宮周先生がトロンボキサンA2受容体のクローニングに成功し、その後、ほとんど日本で9つのPG受容体がいわばいもづる式にクローニングされたことはよく知られているが、この成功の最初のステップに塩野義製薬研究所の有田斉博士の合成されたトロンボキサンA2アンタゴニストのS-145が関与していることはあまり知られていない。トロンボキサンA2受容体は非常に不安定で成宮先生も他のアンタゴニストを色々試してみたが成功せず、このS-145のみがこの受容体へのアフィニティが非常に強く、これをアガロースに結合させたカラムクロマトグラフィーで受容体の精製が可能となったとのことである。結局このS-145は薬にはならなかったがこれがなかったら受容体は精製できなかったとのことだった。3. 同じ1991年、当時東大栄養学教室の清水孝雄先生はPAF受容体をモルモット肺からエクスペクションクローニングの手法を用いて同定に成功した。その当時、PAF受容体の存在について討論が盛んであったが我々のいわゆる生化学的手法でははっきりしたことはわかっておらず、PAF受容体クローンによるノーザンブロットにより種々の臓器にPAF受容体が存在していることが明らかになった。この時は特に米国で多くの研究者が激しく研究していたが皆この研究にはあぜんとしていたのをよく覚えている。余談だが*Nature*に清水先生が投稿した際3ヶ月間ほっておかれたそうで、外国の論文ではこういう危険なことがよくあるので注意したい。4. 上記研究にすこし遅れて当時共同研究者の杉浦隆之先生はカンナビノイド受容体の生体内リガンドを2-アラキドノイルグリセロールであると提唱した。当時カンナビノイド受容体はすでにクローニングされていたが、そのリガンドである大麻の成分は我々生体には存在せず、その生体中のリガンドを多くの研究者が探し求めていた。その頃アナンダミド（*N*-アラキドノイルエタノールアミン）がDi Marzoらによって提唱されていたが、そのアゴニストとしての性質、生体内の存在量等について本当のリガンドであるかどうか疑問が持たれていた。杉浦先生はD.J. Hanahanの許へ留学した際LPAや*N*-アシルエタノールアミンリン酸がLPA受容体に作用して細胞応答を引き起こすことから2-アラキドノイルグリセロールがこの受容体のリガンドになりうることをつきとめた。この物質はカンナビノイド受容体に対して完全作動薬になりうること、また生体内（特に脳）に一定量存在し、生理的に脳の情報伝達に役立ちうることを証明した。

以上、私の研究生活上、特に目立った研究について述べたが、これらの研究は他人と違うアイデアから出発してそれが大きな成果を得ることにつながっていることがおわかり頂けたと思う。これからの若い研究者のご参考になれば幸いである。

*帝京大学名誉教授