この人この研究

Profile

石川県出身。1990年、北陸大学薬学部卒業後、同大学薬学部実験助手、その後助手として勤務。1998年4月から9月まで、米国・州立ワシントン大学(シアトル)医学部病理Thomas N.Wight教授研究室に留学。帰国後、北陸大学薬学部講師、助教授、准教授を経て、2013年より東邦大学薬学部教授。東京理科大学客員教授。博士(薬学)。

●薬学部 衛生化学教室

山本 千夏教授

有機－無機ハイブリッド分子を活用するテクノロジー

創薬の先導化合物となる可能性

科学の進歩は日進月歩と言われる中、薬学の分野でも新薬は数多く開発されているように見える。しかし、「薬となる化合物を見つけ出すのは簡単なことではありません。」と山本千夏教授は言う。

「コレステロールの合成を抑えるメバロチンは日本の製薬企業で創られ、今では脂質異常症の治療として世界的に使用されています。これは画期的新薬で新規性も有用性も高く、これまでの治療方法までも変えてしまうような医薬品です。これまであった医薬品とは構造がまったく異なるので、業界では『ピカ新』(ピカピカの新薬)とも呼ばれています。こういった画期的新薬の開発には膨大な時間と資金がかかるため、なかなか世に出てこないのです。」

そう話す山本教授が取り組むのは、創薬を導き出す可能性を秘めた「バイオオルガノメタリクス」の研究である。

無機化合物と有機化合物の両方の特性を持つ有機金属化合物・錯体分子をハイブリッド分子と呼ぶが、これを活用するバイオロジーを「バイオオルガノメタリクス」と名付けている。ハイブリッド分子には ①金属原子が分子の三次元構造を変化させる ②分子構造が金属原子の体内動態と生物活性を制御する ③金属原子が分子構造の電子状態を変化させる などの優れた特性がある。そうした特性を生かすことで、ハイブリッド分子が生命科学研究に、新しい領域と技術を作り出す可能性を秘めているという。

「無機金属に有機化合物の分子を持たせると、特性や働きが変わり、生体機能解析の手法として、従来から『こんな機能があるといいな』と思っていたツールになる可能性も考えられます。

例えば過激なダイエットをすることで、味覚が鈍ることがあります。それは亜鉛不足によると考えられています。舌には味を感知する味蕾(味覚芽)があり、味蕾は新陳代謝が激しい器官で細胞分裂も盛んです。亜鉛はDNA合成やRNA合成に関わる酵素に必要で、過剰なダイエットによって味覚にその影響が表れると言われています。このように、亜鉛は多くの酵素の作用に必須な元素です。生体内には成人で約2gの亜鉛が存在し、生体内に存在する微量元素では、鉄に次いで多いと言われています。動物実験でも同じですが、細胞レベルの実験で、元々細胞内にあった亜鉛が、ある物質の刺激によってタンパク質に結合するとします。そこにタンパク質の量的変化はなく、亜鉛が結合したタンパク質だけを調べる。そういった現象は、解析するのが非常に難しいのです。ケミカルバイオロジー(※)、分子イメージングや生理活性低分子を用いて研究が行われていますが、このバイオオルガノメタリクスがケミカルバイオロジーのツールとしても活用できるのではないかと考えています。こうした活用法はまだまだ現実的ではないのですが、ハイブリッド分子の研究は、そのような可能性を秘めているということです。」

既存の方法論では実現困難なことを実現させる「夢」

ハイブリッド分子の活用戦略として、「標的とする分子への金属送達」も考えられるという。

「生体内には重金属の毒性を防御したり、活性酸素などのラジカルを消去しているメタロチオネインというタンパク質があるのですが、通常、細胞内に亜鉛が流入しても、さまざまなタンパク質に結合するので、メタロチオネインだけを誘導することはできません。しかし、このハイブリッド分子を活用することで、メタロチオネインを誘導するタンパク質だけに亜鉛を届けることができれば、メタロチオネインを選択的に誘導でき、生体防御に役立つのではないかと考えています。細胞内に亜鉛を導入する物質をトラックに例えると、メタロチオネインを誘導するタンパク質にのみ亜鉛を届ける物質は、さながら“郵便屋さん”のようなものでしょうか。この郵便屋さんのような作用のある物質を探索するのにハイブリッド分子を活用します。こういった研究はバイオオルガノメタリクス研究の一部を表しています。錯体なら帰りに不要な金属をくっつけて細胞外に排出されるとか。共同研究している先生方とは、こんな夢のような話で盛り上がっています。現実はそう簡単ではありませんが。」

山本教授の夢の実現に期待したい。

薬学部５年

小林 祐太さん

血管という組織に興味を持ち、この研究室に入りました。今は血管内皮細胞と血管平滑筋細胞を培養し、ハイブリッド分子で処理して毒性があるかないかを調べています。まだまだ初期段階の実験ですが、少しずつ結果が出るようになりました。将来的には自分が今実験に使っているハイブリッド分子が、血管疾患の治療に役に立つような成果が上げられたらいいなと思います。

薬学部５年

木我 佳奈子さん

現在、実験を開始して4カ月。山本教授の的確なアドバイスをいただきながら、やっと基本的な技術が習得できたところです。血管内皮細胞でハイブリッド分子を用いて線溶活性を調べています。最初の頃は細胞が育たなかったり、実験で使うゲルが上手く扱えず失敗ばかりでしたが、最近やっと結果が出てきました。卒業研究に一生懸命に取り組んだことやいろいろ苦労した経験は、将来働いてからのさまざまな場面で生きると思っています。

若いうちにしかできない「無理」と若いときだからこそしてほしい「冒険」

私が大学を卒業するとき、薬剤師の資格を取って調剤薬局に勤められたらいいかな、くらいに考えていました。しかし（実験）助手時代に出会った先生に導かれて研究者の道に進みました。私もそういった可能性や夢を学生たちに示せる教員になりたいと思っています。同じ薬剤師になるのでも研究能力を持った薬剤師になってもらいたいと思います。そのためには「今できる無理」を経験して、もっと探究心を持って、若いうちにしかできない冒険をしてほしいですね。

※化学的手法を使って生命現象を解明する新しい研究分野。