

## 感謝報恩：

### 東北大学大学院薬学研究科代謝制御薬学分野

斎藤 芳郎

2018年9月より東北大学大学院薬学研究科代謝制御薬学分野を担当させていただくことになりました。この度は、研究室紹介の機会をいただき、誠に感謝申し上げます。

薬学研究科は、東北大のキャンパスの中でも山深い「青葉山」にあります(図1)。青葉山は、仙台を創った伊達政宗公が居城(青葉城)に選んだ場所で、広瀬川に囲まれ、周りは断崖絶壁という天然の要塞です。仙台は、伊達政宗公が「仙人の住む台地・理想郷」をイメージして名付けた場所であり、青葉山はまさにその“仙台”を象徴する場所といえます。現在は地下鉄が通り、仙台市内にも自由にアクセスできますが(下山とも呼ばれます)、冬は路面が凍結し、また春や秋にはキャンパス内に熊が出没するなど、自然豊かな場所にあります。薬学研究科に赴任した当初は、なかなか過酷な環境だなと思いましたが、日々青葉山で暮らし、研究室に通う中で、青葉山の自然が薬学研究科の礎となっていると強く感じているところです。

私は、1998年に北海道大学薬学部を卒業後、2001年に同大学院博士後期課程を修了し、博士(薬学)を取得しました。北海道大学では、衛生化学講座・高橋和彦先生の指導の下、血漿セレン含有タンパク質“セレノプロテインP”の構造と機能について研究を行いました。学部生の頃は、ひたすら低温室でのクロマトグラフィーとセレンの定量を行い、ヒト血漿4リットルからセレノプロテインPの精製法を確立することができました。精製タンパク質を用いて、抗体の作製や機能解析を行い、私の研究から、セレノプロテインPが、リン脂質ヒドロペルオキシドPL-OOHを還元・無毒化する酵素活性を持つことや、細胞に効率よくセレンを運ぶ作用があることを明らかにし、そのドメイン

構造を提唱しました(図2)。セレノプロテインPの研究で博士号をいただき、当時はその酸化ストレス防御における重要性を確信して札幌を後にしたことを覚えています(その後、見事に覆されました)。2002年から産業技術総合研究所ヒューマンストレスシグナル研究センターに研究員として赴任しました。産総研では、二木鋭雄センター長、吉田康一チーム長の研究グループで、酸化ストレス応答やバイオマーカーの研究に従事しました。その中で、低レベルの活性酸素種による細胞保護効果“適応反応”の研究を手がけることができ、反応性の高い活性酸素でも低レベルであれば、抗酸化システムを増加する“いいストレス”として作用する細胞応答について学びました。2008年からは、同志社大学生命医科学部・野口範子教授の研究室に専任講師として赴任し、酸化タンパク質や酸化ストレス応答の研究を行いました。その間、2型糖尿病におけるセレノプロテインPの増加に遭遇しました。その後の研究から、糖尿病で増加したセレノプロテインPが、インスリン抵抗性やインスリン分泌を悪化することが明らかとなり、過剰セレノプロテインPが糖尿病を促進する“悪玉”であることがわかりました(図3)。セレノプロテインPの研究をしていた学生時代には、想像もつかなかったことですが、セレノプロテインPに含まれるセレンは毒性の強い元素であり、毒でもあり必須でもあるセレンの特徴をセレノプロテインPが物語っているように感じています。学生時代に作った抗体の中から、セレノプロテインPの中和抗体が見つかり、糖代謝の改善効果も見られました。私にとってセレノプロテインPは、まるで分身のように思う存在であり、セレノプロテインPとの出会いに感謝するとともに、生涯研究して



図1 研究室から見える仙台市

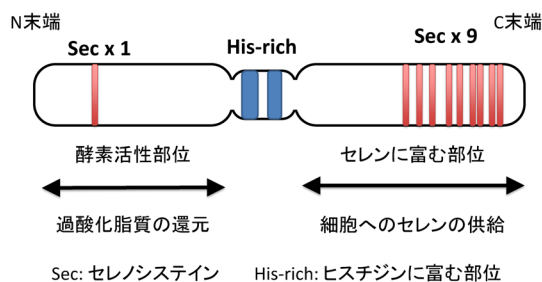


図2 セレノプロテインPの構造と機能

セレノプロテインPは、N末端側に1残基、C末端側に9残基のセレノシステイン(Sec: Cysの硫黄がセレンに置き換わったアミノ酸)を持つ。N末端側のSecは酵素活性部位を、C末端側はセレン供給活性を担う。中央には連続したHisを含む塩基性アミノ酸に富む部位が存在する。

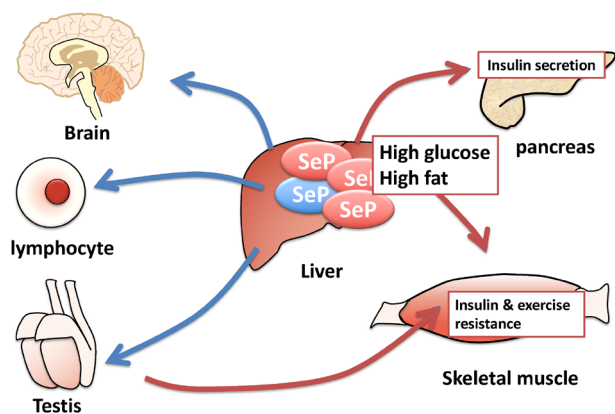


図3 セレノプロテインPのセレン運搬作用と疾患

セレノプロテインPは、脳や精巣、リンパ球に優先的にセレンを運ぶ役割を持つ。一方、2型糖尿病で増加したセレノプロテインPは、骨格筋のインスリン抵抗性を増加し、また膵臓のインスリン分泌を抑制して、糖尿病を悪化する“悪玉”として作用する。

いこうと思っている分子です。これまで25種類のセレン含有タンパク質が同定されており、その中には機能未知な分子も含まれます。セレノプロテインPによる糖代謝悪化メカニズムも不明な点が多く、また高血糖でセレノプロテインPが増加する生理的意義など根本的な疑問も残されています。東北大学大学院薬学研究科には、メタルチオネインや水銀毒性の研究で著名な永沼章先生の後任として着任いたしました。これまで手がけてきたセレノプロテインPや酸化ストレス応答の研究を発展しつつ、毒性・生体障害作用と生理機能の理解をさらに深め、関連する疾患の創薬につなげていきたいと考えています。



図4 研究室メンバー

最後になりますが、タイトルを「感謝報恩」とさせていただきました。これまで数多くの先生方にご指導いただき、また学生達・研究員と共に研究を行い、今日まで続けていくことができました。この場をお借りして、お世話になった皆様に感謝申し上げます。東北大では、先生方のご恩に報いる意味でも活発な研究を行い、いい研究者を輩出できる研究室を作っていきたいと考えています。感謝報恩を推進力にして、これからの研究室運営に尽力する次第ですので、今後とも、ご指導・ご鞭撻のほどどうぞよろしくお願い申し上げます。当研究室では、大学院生募集中です(図4)。私たちの研究に興味を持たれた方は、斎藤(yoshiro.saito.a8@tohoku.ac.jp)まで気軽にご連絡ください。詳細は、HP (<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~taisya/index.html>)にも掲載しています。