

配位高分子は高分子科学分野の研究対象であり、錯体化学者は配位高分子の無限構造を、無限なるが故に毛嫌いする風潮があり、またそれらの構造や物性研究は、錯体化学者にとっていわば未踏の地のようなものでありました。ナノ科学の視点での考察もなく、集積体の先に何があるのか、五里霧中の状態でした。配位高分子の合成だけでは当然研究のオリジナリティは見いだせるはずもなく、自問自答の毎日でした。しかし研究を進めるうちに、分子間の弱い相互作用（水素結合、ファンデルワールス力など）が、集積構造のみならずその物性までをも制御できることを見だし、自分の研究の方向性に光が見えた思いでした。その後カナダ留学を経て静岡大学に転出し、そこで金属錯体集積体を用いた新しい物性発現、たとえば、複合物性と言われる2つ以上の物性がカップルした物性を持つ化合物の構築、外場応答性をもつ化合物の構築について研究を進めました。2001年に大阪大学に転出後は、ペイボクロミズムという、溶媒蒸気に応答して変色する集積体や、温度によりスピン状態が変化するスピントロニクスオーバーの集積体の構築に成功し、ある一定の評価を得ることができました。これらの化合物群の構築は、もちろんナノ科学への展開を目指したのですが、その基本的な発想はそれまでの集積体研究の流れの中で見いだしたものであり、それが私の研究のオリジナリティであると自負しています。

将来への展望

ここからは、錯体化学研究の今後について私自身の研究の方向性と合わせて考えてみたいと思います。ナノテクノロジーの分野では、何が本当のナノなのかということが議論されて有益な研究が進行しましたが、材料研究を先導する指導原理が必要とされています。一方、理化学分野においては、メソスコピック領域の科学が今後の金属錯体化学の進むべき道だという見方があります。メソスコピック領域とは、ナノメートルの世界と私達が日常目にするマイクロメートル以上の世界との中間に位置しています。物理科学分野においてその理論的な考察は既に1980年代には始まっていましたが、化学、特に合成化学の分野においては、まだまだ開拓の余地のある分野です。トップダウン方式で作成されるマイクロエレ

クトロニクスデバイスにおいてはその探索は比較的簡単かもしれませんが、しかしながら、ボトムアップ方式で合成される分子合成化学の分野においては、その集積サイズをメソスコピック領域に拡張することは容易ではありません。つまり、メソスケールでの分子集団や分子間の相互作用を目的にあわせて制御して、その階層構造を構築することは困難なのです。たとえば、微細結晶子が組織的に集合し全体として機能を発現するメゾクリスタル系においては、その集合体の性質はバルクの結晶とは全く異なるものです。したがって、新しい物性と機能発現のためには、微結晶の結晶サイズによりその性質がコントロールされなければなりません。そのメカニズムを解明することが、メソスケールレベルでの物質の物性制御の新しい技術の確立につながり、産業、医療、環境など多岐にわたる分野での応用が可能となります。金属錯体は、集積体形成に様々な相互作用を利用できます。そして金属錯体を用いたメゾ化学は、日本が世界の先頭に立って推進できる、基礎から応用までの広い領域をカバーできる学問分野なのです。メゾ化学を今後、ナノに続く学術領域として日本から発信していくためには、これまでの研究の集積を踏まえつつも、それにとらわれない発想でオリジナルな金属錯体研究を展開していくことが必要と私は考えています。



男性復権、メタボ脱却のための見果てぬ夢

医学部教授 柳 瀬 敏 彦

本年4月1日付けをもって福岡大学の一員に加えていただき、医学部新設講座の「内分泌糖尿病内科」を担当させていただくこととなりました。新しい仲間とともに「内分泌疾患、糖尿病で診てもらなら福岡大学、学ぶなら福岡大学」と地域の患者さんや全国の若い医師の先生方に思っただけのような内科講座の構築をめざし、決意も新たに船出したところです。今回、本誌に執筆の機会をいただき、自己紹介も兼ねて、研究に関するこれまでの背景や抱負について述べさせていただきます。

1980年に九大を卒業し臨床研修の後、研究を開始し、当初は高血圧症を引き起こす褐色細胞腫という腫瘍に豊富に存在するオピオイドペプチドがカテコラミンの分泌調節を介して病態修飾に関与していることを見出し、87年に学位を取得しました。その後、同年10月に米国テキサス大学（ダラス校）生化学へ留学し、それまでまったく無縁であったステロイドの研究を始める端緒となりました。留学先では生まれつきのステロイド産生異常によって性分化異常をきたす17 α -水酸化酵素欠損症という病気の多数例での病因解析を行ない、幸運にもこの病気の分子遺伝学的基盤を確立することが出来ました。当時はまだPCRが開発されておらず、一症例の原因遺伝子変異を同定するのに半年以上の時間を費やしていた時代ですが、分子遺伝学の基本から学べたと言う点では、大変幸いでした。研究を通じて、原因遺伝子のたった1塩基の異常だけで男性ホルモン（アンドロゲン）が生まれつき出来なくなり、表現型（見かけ）が男性から女性へ完全にスイッチしてしまう生命現象の不思議さに驚嘆しました。同時に「神は元来、女性を創造する」という生命現象の根幹を再認識することとなり、あくまで「アンドロゲン頼み」の男性のはかなさや脆さを実感しました。帰国後、同様に睾丸から十分なアンドロゲンを分泌している

も、その受容体の生まれつきの障害によって、やはり見かけが完全な女性に変化してしまう病気（アンドロゲン不応症）の研究を通じて、その意はさらに強くなりました。

94年頃から弱いアンドロゲンであり、アンチエイジングホルモンとしても注目されているDHEAというステロイドの抗動脈硬化作用や抗肥満作用の機序解明の研究に従事しました。ちなみにDHEAは思春期に急増し、加齢と共に漸減する老化指標とも言えるべきホルモンです。また何故か男性のみで「血中DHEA濃度が高いほど、長生き」という国内外の疫学研究データから長生き指標としても有用である可能性が示唆されていますが、明確な作用機序がいまだによくわからないミステリアスなホルモンでもあります。この研究をきっかけに脂質代謝、肥満、糖尿病、動脈硬化といった生活習慣病に及ぼす性ステロイドの作用にも強い興味を抱くようになりました。この分野の研究に参入して感じたのは、女性ホルモンのエストロゲンに関する研究報告はおびただしい数、存在するのに対し、アンドロゲンと生活習慣病に関する研究成績は極めて少なく未解明の領域が多いという現状です。国連加盟国191ヶ国のうち実に186ヶ国（97%）で男性の平均寿命は女性より短く（平均5.6年）、これは国の経済環境の差では説明できない普遍的事実と受け止められています。寿命や動脈硬化症の発症頻度などにおける明らかな性差から「生物学的に男性が女性より弱い」のはある面では事実と言ってもよいでしょう。原因に関して、男性は「ストレス曝露の機会が多く、しかもストレスに弱い」「女性に較べて生活習慣が非健康的」など諸説あり、顔く男性も多いかもしれません。しかしながら、おそらく古くから信じられているもっとも有力な説は「女性あるいはエストロゲンは善玉」で一方「男性、あるいはアンドロゲンは悪玉」

という説です。この図式は比較的長い間、妄信的に信じられてきた印象がありますが、果たして本当にそれほど単純なものでしょうか？

私たちは、2005年にアンドロゲン受容体を破壊して、アンドロゲンが体内で働かないようにしたマウスではオス特異的に晩発性の内臓脂肪型肥満をきたし、その一因としてエネルギー消費の低下が関与していることを報告しました。中高年男性では加齢によるアンドロゲンの低下と逆相関する形で、内臓脂肪型肥満、いわゆるメタボ体型を呈してきますので、上記マウスで認められる現象によく似ています。すなわち、私たち男性の生理的範囲のアンドロゲンは、アンチメタボの方向に作用していると考えられます。中高年では年齢とともに基礎代謝が低下してくるために、何らかの努力をしない限り、メタボ腹は通常、避けられません。中高年の基礎代謝の低下の一因として基礎代謝を担う主要臓器の一つである骨格筋の加齢に伴う減少が指摘されています。そこでメタボ解消、アンチエイジングには運動が絶大な効果を発揮するわけですが、よく考えるとアンドロゲンは骨格筋を増やし内臓脂肪を減らすという点で運動の効果に似たところがあります。運動選手が不正をしてまで、アンドロゲン製剤を注射して筋肉増強を行なう事実を思い出せばご理解いただけると思います。ドーピングはいきすぎですが、私たちはアンドロゲンが本来もつ長所を残して欠点を消すことでアンチメタボ、アンチエイジング作用を発揮する薬剤の開発ができないかというコンセプトで現在、研究を続けています。そのような薬剤を「選択的アンドロゲン受容体修飾剤 (SARM)」といい、組織によってアンドロゲン受容体への作用の仕方が異なることで選択的なアンドロゲン作用を発揮することが可能な化合物のことを指します。現時点ではあくまで動物実験の範囲の話ですが、私たちはステロイド骨格をもつある化合物がアンドロゲンの最大の欠点である前立腺刺激作用を示さずに、内臓脂肪減少効果や血中の中性脂肪低下作用、骨格筋への陽性作用を示す大変、興味ある知見を得ており、創薬の可能性を探っています。現在、SARMとして市場に出て来ている薬剤は皆無ですが、世界の数社製薬メーカーはアンドロゲンの骨量増加作用に着目し、骨に特化した「骨粗鬆治療薬」としてのSARMを開発中と聞いて

ており、数年後には市場に出てくるでしょう。

過剰なアンドロゲンは体にいい影響を及ぼさないとありますが、生理的レベルのアンドロゲンは必要だから存在するのであって、低下すれば様々な身体的、精神的影響を及ぼしてきます。実際、最近の疫学データがこの考え方を支持しており、一つの例として前立腺癌で抗アンドロゲン治療を受けた方々でその後、メタボや心血管病の発症率が増加することが知られています。病態の存在をめぐって賛否両論の議論はありますが、中高年男性のうち、勃起障害 (ED)、メタボなどの種々の病態を包括する概念として、最近、話題の「男性更年期障害」も一部にはこの考え方に基づくものです (厳密にはアンドロゲン低下に起因するものを LOH Late-onset hypogonadism 症候群と呼び、区別しています)。LOH 症候群においてはアンドロゲンの低下が先か、ストレスやうつで二次的に低下しているのか議論の多いところですが、一部の方でアンドロゲン補充の有効性が報告されています。また、最近では更年期治療として PDE 5 阻害剤という画期的な ED 治療薬も処方可能となり、副次的にうつにも効果が認められています。一昔前に較べると中高年男性に随分、優しい医療環境に変化しつつあると感じます。

最後に詳細を省きますが、私自身が力をいれているもう一つの研究プロジェクトとして骨髄由来あるいは脂肪由来の間葉系幹細胞を用いた再生医療研究があります。SF 1 という名の転写因子の導入によってアンドロゲンを含むステロイド産生細胞の創出に成功しています。間葉系幹細胞は比較的、入手が容易で自家移植による臨床応用を考慮した場合も ES 細胞や iPS 細胞に較べて倫理的問題が少ないという利点がありますが、細胞の生着の問題などまだまだ課題山積の状況です。現在、福岡大学では膵島移植に関連した糖尿病臨床、研究プロジェクトが進行中であり、この方面の研究にも私たち自身の技法を用いて何かしらの貢献できないかと思案中です。

以上、「アンドロゲン」というキーワードを軸に据えて「生活習慣病創薬研究」「再生医療研究」という方向性で、研究を展開、発展させつつあることを簡単に紹介させていただきました。今後も診療、研究を通じて、私も含めた「か弱きメタボおじさん」の味方になれば幸いです。