

内海 英雄 (Hideo UTSUMI)

九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点 (Innovation Center for Medical Redox Navigation, Kyushu University)

この度、物理系薬学研究で日本薬学会の学会賞をいただきましたことに感謝申し上げます。また、平成 23 年秋の褒章で「物理系薬学に関する研究に努めて優れた業績を挙げ学術の進歩に寄与した」功績で紫綬褒章を授与される栄を賜りました。今日、多くの薬学部で物理系薬学の講座が減じている折、自身の非力を恥じるとともに物理系薬学の意義が評価されたことに対し多くの皆様のご支援に改めて感謝申し上げます。

物理系薬学研究には薬学に関する物理現象の解明とそれに必要な計測技術開発、並びに両者の探求があります。生体内には電子伝達系での金属酵素や多くの補酵素など種々の酸化還元系が存在し、フリーラジカルが生成し脂質過酸化や遺伝子変異に関与することは 1960 年代から報告され、物理系薬学の研究対象になってきました。また、種々の生理現象や疾患の成因・進展に活性酸素・フリーラジカルを含む生体レドックスが関与することが明らかになりつつあり、物理系薬学のみならず化学系、生物系、医療系薬学全般で広く研究されています。製薬企業においても、抗酸化医薬品の開発研究が盛んに行われてきました。しかし、試験管内化学反応や培養細胞系での結果と動物実験の結果が一致しないこと、大規模介入臨床研究で抗酸化剤の有益性が検証されないことなどから、抗酸化医薬品の開発研究の多くが中止に至っています。これらを解決するには生体レドックスを物理原理に基づき定量的に解析し、その現象を明らかにすることが肝要です。もし、生体内レドックス現象を直接捉えることが出来れば、生理現象や疾病の解明とその治療法の確立・医薬品の開発に大きく貢献することが期待され、これらの計測技術は物理系薬学研究の重要な対象の一つです。

演者は偶然にも卒業研究以来、電子スピン共鳴 (ESR) に関わる研究を一貫して今日まで続けることができました。1972 年に東京大学薬学部薬品製造工学教室 (管孝男教授) で、桐野豊博士 (現徳島文理大学学長) の指導を受け、卒業研究として ESR を用いた反応中間体ラジカルの構造解析を行い化学合成を学びました。桐野博士の留学に伴い、管先生から研究テーマを考えることを進められ、博士課程では生命現象に興味を覚えたこともありスピンラベル法による生体膜の流動性を研究しました。管先生の御配慮で、野島庄七先生、井上圭三先生のご指導を受けることができ、生化学研究への展開が出来ました。また、ドイツケルン大学の Stoffel 教授のもとで C13-NMR の緩和現象から膜の動的挙動を研究する機会を得ましたが、膜の物理現象を解明する上で必要な計測法に進展がなく、演者を含め多くの研究者が限界を感じていました。

今回の受賞に至った契機は昭和大学薬学部 (濱田明教授) 赴任後の 1986 年に日本電子の修理技術者との会話「最近、生体丸ごとで ESR 測定できるようですね」でした。濱田先生から新装置導入の機会を頂き、直ちに研究テーマを生体計測 ESR にシフトし、大学院生とともに傾斜磁場コイルとアルゴリズムの開発に着手しました。幸い、分析メーカーおよび技術者の協力を得て電子スピン共鳴生体計測画像システム (in vivo ESRI) を開発し、市販化され大学などで活用されました。1994 年に九州大学へ赴任し、スピンラベル法で得た知識をもとに、九大医学部臨床医学の教講座と共同研究を通じて病態解明に展開することができ、酸化ストレス疾患に関する一連の研究報告をすることができました。しかし、in vivo ESRI の感度並びに画質に難点があり、in vivo ESRI 研究全体の進展が捗々しくない時期があり、研究仲間への申訳なさを覚えました。

近年、創薬研究にバイオマーカーや分子イメージングが不可欠の要素技術となり、新たなマルチモダリティの開発が待たれています。オーバーハウザー効果は電子スピン共鳴すると動的核磁気分極により核スピン共鳴が増加する現象で、この効果を利用して電子スピンと核スピンの二重共鳴画像化法 (OMRI) が報告されました。この OMRI の有用性に興味を持ち、2000 年頃から開発に着手するとともに、オランダ Philips 社より試作機を導入し新たなパルスシーケンスを開発することで多種類ラジカルの同時可視化に成功しました (Utsumi et al. PNAS 2006)。反応性や体内分布の異なる画像化プローブを適切に選択することにより脳梗塞や癌など酸化ストレス疾患の病態解明が可能となりました (JCBF 2009, PNAS 2009)。更に高感度 OMRI 開発に着手し、0.1mM のラジカル量を 100  $\mu$  m の高解像度で可視化できる世界最高装置が開発できました。OMRI は多くの情報を同時に可視化することが出来る新たな磁気共鳴画像化法で、市販化も計画されており、将来は医療、創薬など広範囲な分野で幅広く用いられるものと期待されます。

この度の薬学会賞を受賞するにあたり、ご指導戴きました多くの先生方や諸先輩、並びに同僚、大学院生のご協力に深く感謝申し上げます。また、九州薬科学研究教育連合の皆様のご支援に御礼申し上げます。