

## Seeking enigmas of G protein-coupled receptors:

### 札幌→徳島(經由ツーソン・千葉)

徳島大学薬学部 藤野 裕道(35期 1992年卒)

徳島県徳島市。ここが今私の住んでいる、そして職場のある街です。“街”とは言っても、所謂“シャッター街”が極めて多く、人口もどんどん減少しています。2023年3月時点での人口は25万人弱。私が徳島に来た2016年からすでに1万人近く減少しています。札幌市中央区の現在の人口が25万人強なので今は同じくらいですが、年々その差が開いていくのは必至でしょう。徳島県全体の人口は現在70万人ほどですが、これも2016年から5万人も減っています。ところが、この徳島市、明治の初めには日本で10番目に人口が多い街だったそうです。俄には信じられないですが、1897年にドイツのBASFが合成染料のインディゴを開発するまで、徳島(阿波)産の藍は、蜂須賀時代から藩・県の財政を支える特産物だったのです。明治の終わり頃まで、それを500年間にわたって独占してきたため、この街にも賑わいがあったのでしよう。

さて1988年理III系入学の私。製薬化学科の学部生時代は微生物学におりました。そして修士から博士課程を薬効学で過ごしました。その後、米国アリゾナ大学薬学部にて7年、千葉大学薬学部の11年を経て、2016年から、ここ徳島市にある徳島大学薬学部で研究を続けています。

北大時代は、院試がイマイチで微生物学から薬効学へ所属講座が変わりました。しかしながら、薬効学の野村靖幸先生と微生物学の有賀寛芳先生の寛大なお計らいで、微生物学(その頃から分子生物学に名称変更)でも実験をすることを許されました。テーマは今も続けているGタンパク質共役型受容体情報伝達系の探索解明です。それは、ヒトT細胞株に発現しているムスカリン性アセチルコリン受容体の作用について、神経-免疫相関を踏まえて解析するテーマでした。残念ながら、あるいは当然ながら、修士・博士課程の5年間では学位が取れず、奨学金も途絶えてしまいました。そこで助

けの手を差し伸べてくれたのが、3期の徳光幸子先生です。札幌市の中心部、南1条西3丁目の「さいとう薬局」のアルバイトを紹介して頂けました。さいとう薬局は明治26年創業の老舗薬局ですが、私はその学生アルバイト第1号となりました。その当時の調剤室には、札幌を訪れた長井長義先生自らが、大正甲子(1924年)に揮毫した「斎藤薬局」の扁額が掲げられていました。その時は思いも寄りませんでした。1922年に長井先生が進言して徳島大学薬学部の基礎が築かれたことを思うと、縁の妙を感じざるを得ません。斎藤元護社長や山崎年恵部長の叱咤激励もあり、生活費・酒代の目処が立ったことで、なんとか半年遅れで博士号を取得できました。その論文の内容は、神経系から放出されたアセチルコリンがT細胞のムスカリン受容体を刺激し、インターロイキン2産生を介して免疫作用を増強する可能性があるとした結論に落ち着きました<sup>1)</sup>。今思えば、どちらの講座でも自由に実験ができる環境にいながら、どちらの講座にもいない最悪な学生でした。それでもその当時の薬理学に分子生物学的手法を取り入れた経験は、後の米国での研究生活に大きく生かされたと思っています。

ここで再び徳島の話に戻しましょう。1892年から1925年までの34年間に徳島県から北海道に移住した人は59,599人であり、東北6県、新潟、そして北陸3県について11番目に多いとされています<sup>2)</sup>。それほど多くの人が徳島県から北海道へ移住した理由の一つは、四国三郎として名高い吉野川の氾濫です。吉野川の氾濫は藍栽培に適した沃土をもたらしますが、藍産業の衰退により、水害による復旧が経済的に望めなくなった人々による移住の加速が考えられています。その代表は、現在の余市郡仁木町を開拓した仁木竹吉率いる101戸、387人のグループです。かつて仁木竹吉の出身地である徳島県川島町との姉妹都市関係があったか

らでしょうか、徳島県立図書館の郷土資料コーナーには「仁木町誌」も収められています。その他にも旧徳島藩主である蜂須賀茂韶(もちあき)が、雨竜郡雨竜町に開設した蜂須賀農場へと移住した人々、そして現在札幌市北区あいの里となった札幌郡篠路村に移住した阿部興人らが率いたグループなどが知られています。このあいの里の「あい」は「藍」であり、徳島を彷彿させる地名として知られています。そんな阿波国から最初に北海道に移住した集団は、蜂須賀家の家老であった稲田家のグループでした。彼らは所謂「稲田騒動」と呼ばれる蜂須賀家のグループとの対立により、淡路島から日高国静内へと移住開拓を余儀なくされました。淡路島は、現在は兵庫県に属していますが、それは中央政府による蜂須賀家グループへの処分の結果なのです。喧嘩両成敗といったところでしょうか。もともと阿波国に属していた淡路島は、その時に徳島県から割譲されてしまったのです。35 期で北竜町出身、高崎健康福祉大学の森哲哉先生のルーツも、今の阿波市と聞いております。確かに徳島でも良く見かける苗字を、彼はシェアしています。

何とか北大薬学部で博士の学位を取得し、米国アリゾナ州ツーソンへ行くこととなりました。当時参加したシンポジウムの懇親会で話した John W. Regan 先生に直接メールを送り、何回かの交渉の末に、ポスドクとしてビザを発行して貰えたからです。片道だけの航空券で、砂漠の真ん中のなにもない街、middle of nowhere に降り立ちました。冬場はマイナス 10 度近くになる札幌から、夏場には 50 度を超えるほど気温が上がることもあるツーソンへ。その地で毎年毎年、成果ベースで次の年棒を交渉し、Research Associate から、Assistant Research Scientist、そして Associate Research Scientist へと、スタッフ・ポジションを獲得・昇進することができました。ビザを切替え、結局7年間、アリゾナ大学薬学部、薬理毒性学分野の Regan 先生のラボで研究を続けました。アリゾナ大学では、その時点で理解の進んでいなかったプロスタノイド受容体作用の解析に取り組みました。FP 受容体、EP2 受容体、EP4 受容体。それら G タンパク質共役型受容体の情報伝達系探索解明に明け暮れました。特に EP4 受容体特異的な Gi 型タンパク質の共役の発見と<sup>3)</sup>、その下流であるホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ

の活性化が  $\beta$  カテニンなどのがん関連因子を制御し<sup>4)</sup>、プロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 合成酵素発現を誘導している可能性を見いだせたことから<sup>5)</sup>、EP4 受容体が、がん、特に大腸がんへ深く関与する可能性を示唆することができました<sup>6)</sup>。サンフランシスコの学会で初めて知己を得た 17 期の中畑則道先生。一時帰国時に、東北大学薬学部にてセミナーの機会を与えて頂いたこともありました。日本のアカデミックな学会活動を全く経験せずに米国に来て悶々としていた私に、助言や忠告を与えて頂いたことが、今でも大きな支えとして心に残っています。中畑先生への感謝の言葉を、今はもう伝えられないことを本当に残念に思います。また米国生活の終盤には、23 期で神戸学院大学の福島昭二先生、そして現在私の研究室の助教として鋭意活動している彼のお子さん・圭穰先生が、偶然同じアパートメント・コンプレックスに越してきたこともあり、色々と助けられました。とにかくサボテンと砂漠と岩以外、なにもない田舎町です。酒を飲むか、実験するしかない7年間でした。そんな隔離環境下での研究成果で、米国薬理・実験治療学会 (ASPET) の Post Doctoral Scientist Award を受賞させてもらったことが契機となったからでしょうか。北大から千葉大へ移られて研究室を主催していた 22 期の村山俊彦先生に拾ってもらえ、日本への帰国が決まりました。

ところで北海道への移住者が群を抜いて多かった徳島県ですが、海外への移民は、1885 年から 1894 年および 1898 年から 1925 年までの 38 年間で、わずか 604 名であり<sup>2)</sup>、これは道府県別で 37 番目となる少なさです。香川県が同時期に 1,759 名、愛媛県が 4,485 名、高知県が 4,306 名なのに比べると、四国の中でも徳島県は海外への関心が薄かったことが伺えます<sup>2)</sup>。そのため米国と徳島県をリンクさせる資料は極めて少なく、唯一私が見つけたのが、1884 年徳島県生まれの赤堀最(まさる)の資料です。サンフランシスコ・シアトル・ロスアンジェルスにおいて、彼が新聞関係に携わったとする資料が、国会図書館に存在しました<sup>7)</sup>。一方、それ以上の確認は取れませんが、2020 年 1 月 1 日の徳島新聞には、米国の阿波踊り連(れん:グループ)は7連あり、そのうちの一つがアリゾナ州にあるとの記事もありました<sup>8)</sup>。また、2017 年 2 月 25 日

にアリゾナ州フェニックスで開催された、アリゾナ・マツリに、ロスアンジェルスをベースに活動している Tokushima-Ren が参加した、とするサイトも見つけました<sup>9)</sup>。残念ながら調べた限りでは、徳島県と米国、そしてアリゾナ州との関係性は、やはり希薄であると言わざるを得ないようです。

そんなアリゾナ州から千葉県へ。ミレニアムを跨いだ7年間の不在期間。その間の日本ではSUICA や ETC の導入、携帯電話の急速な発達と普及など、社会インフラは大きく整備されていました。その当時の米国と比べると抜群の利便性の良さが、強い印象として私の記憶に残っています。ところで新しい街に住み始めるにあたり、私は徒歩や自転車で適当に回って、土地勘を養うことをしています。そんな時、例えば札幌では手稲山を、ツーソンではマウント・レモンを、ランドマークとして自分の位置を確認していました。しかしながら、愛宕山 408 メートルが一番高い山である千葉県は、日本一の山なし県です。ある程度高さのあるビルにでも入れば、富士山が見える場所も多いのですが、街中では目印となる山が全く見えません。帰国したばかりですし、スマホがある時代でもありません。道路案内標識を見ても、知らない地名ばかりで方角の見当をつけることもできません。完全に迷子になり、3時間くらい闇雲に歩き回りました。そして京成線の線路に行き当たったことで、なんとか家に帰れました。そんな千葉県にある千葉大薬学部は千葉市中央区亥鼻の小高い丘にあります。ボスである薬効薬理学教室の村山先生のご理解もあり、米国での研究を引き続き行うことができました。各学年1名から2名の学生も回して頂き、小さいながらもグループとして、プロスタノイド受容体を中心とした研究に取り組みました。千葉大での研究は、素人なりに進化的な切り口・視点から受容体を解析し始めたことと、ヒトがん細胞を用いはじめたことです。例えば、プロスタグランジン D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)と、がんマーカーとしても知られる PGE<sub>2</sub> の受容体、DP 受容体と EP2 受容体は進化的に近縁で、遺伝子重複により出現してきたと考えられています<sup>10)</sup>。そのため、PGD<sub>2</sub> と PGE<sub>2</sub> は、相手方の受容体にも完全アゴニストとして作用します。しかしそれは、単なる交差反応ではなく、生理的に意味のある反応である可能性を提示しました<sup>11)</sup>。11年間の千葉大時代。時に

は、20期の西田篤司先生や、北大生時代に隣の生薬学教室におられた石橋正己先生が、将来が見通せない漠然とした私の不安、心のざわつきを、屢々アルコールで拭き払ってくれたこともありました。チバニアンのような大発見もなく、最初から迷いながらの、まるで千葉県のように起伏に乏しい研究生活でした。それでもプロスタノイド受容体情報伝達系が、がん悪性化へ深く関与する可能性を示唆することができたことで、日本薬学会の学術振興賞を受賞させて頂きました。そして、それが徳島大学薬学部へ移ることの契機になったのかもかもしれません。

さあここで千葉県と徳島県の深い関係を紹介しない訳にはいきません。ご存知のように徳島県の旧名は阿波国であり、千葉県房総半島の先端部は安房国です。この国名の一致は偶然ではないとする研究があります。それは2000年ほど前に、阿波国から黒潮に乗って安房国を興した阿波忌部(いんべ)一族の研究です<sup>12)</sup>。阿波忌部は古来より、大嘗祭の時に納められる「匳服(あらたえ)」と呼ばれる織物の作成と、その原料となる大麻の栽培を統括する一族です。ちなみに良く似た名称の「繪服(にぎたえ)」は三河から調進される絹織物です。その阿波忌部一族の拠点は、上古から存在していた麻植(おえ)郡です。残念ながらその地名は、吉野川市に合併されたことにより消滅しています。今は麻植塚という駅名くらいしか残っていません。そして、その一族が黒潮の北限である千葉県館山市に上陸し、阿波から持参した麻を植えたことが「総の国」の由来とされています。前書によると古語拾遺に、麻のことを総(ふさ)と呼んでいた記録があるそうです。それは麻の繊維は使っていると房のように柔らかくなるからだそうです。そのふさふさした大麻(おおぬさ)は、今も神社などでお祓いの時に振られている幣(ぬさ)の原型だと思われます。千葉県の勝浦市という地名も、阿波忌部に由来しているようで、徳島県にも同じ勝浦町が存在します。どちらの勝浦も、ビッグひな祭りというイベントを通して現在も交流があるようです。このように千葉県には、かつての阿波国との強い繋がりや痕跡を、今でも随所で見いだすことができるのです。

そして 2016 年。黒潮を逆走するフェリーに千葉ナンバーの車で乗り込み、ここ徳島県にやってきました。研究室の立ち上げに要した苦悩と苦労は想像をはるかに超えていました。考え方、価値観を共有できない苦しみを噛みしめていた毎日でしたが、今は何とか落ち着いて研究生活を送れるようになりました。この地においても、アリゾナ大、千葉大と続けてきたテーマで、研究を行っています。その中でも米国時代から続けている EP4 受容体による、がん発症と、それを制御しているメカニズムの仮説について提示することができました<sup>13)</sup>。また内因性生理活性物質である各プロスタノイドの構造が非常に似ていることから、PGD<sub>2</sub> と PGE<sub>2</sub> 以外のプロスタノイドも、選択的と考えられている受容体以外の受容体にも作用します。そして千葉大での結果を再考察し、PGE<sub>2</sub> が DP 受容体に作用したときの、PGD<sub>2</sub> とは異なる生理反応を引き起こす潜在的な意味について、がん化の可能性の側面から提案しました<sup>14)</sup>。受容体に名前がついてしまうと、否、むしろヒトが名前をつけてしまうことで、その名前に引きずられて、リガンドとその作用を決めつけてしまう考え方の“バイアス”が生じます。しかしながら内因性のリガンドと受容体は、ヒトが勝手につけた名前とは無関係に、その時々々の量的な、あるいは pH などの環境的な要因の変化により、作用したり、しなかったりすることで生体反応を制御しているのではないのでしょうか。そして、もし選択的と考えられていない受容体に、あるリガンドが作用した場合、選択的なリガンドとは異なる、例えば特定の情報伝達系へ“バイアス”がかかった反応を示すのではないかと考えました<sup>15)</sup>。それは、自分の常識や考え方、そして価値観とは異なる世界の存在を肌で感じたからこそ出てきたアイデアかもしれません。そして、そうした斜めからの視点で捉えた時、まさしくその“バイアス”性こそが、がんを含む特定の病態発症の原因であり、あるいは病態改善のヒントとなるのではないかと (Figure 1)、と発想を転換し、ここ徳島大で研究を続けています (Figure 2)。

さてさて大分日も長くなった 6 月の黄昏時。これを書いている部屋にもお雛子が聞こえてきます。隣の蔵本公園で練習している阿波踊りの「ぞめき」の音です。遠くから流れてくるからでしょうか。鳴り物の奏はあまり届かず、小さくもはっきりと澄んだ篠

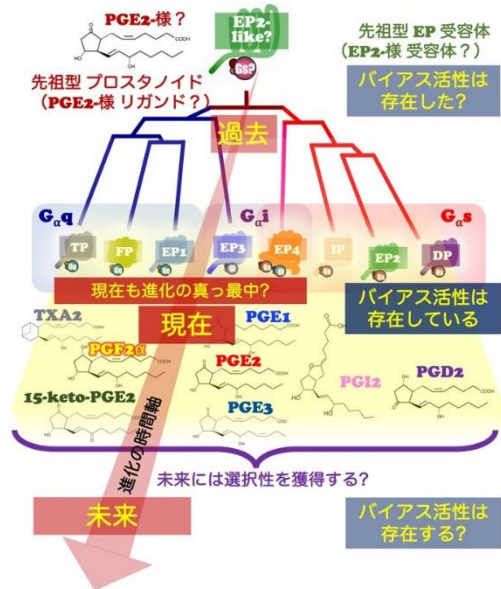


Figure 1. 内因性プロスタノイドのバイアス活性は、進化的時間軸の中で、先祖型EP受容体あるいはEP2様受容体が新しいリガンドを獲得した時に始まったのかもしれない。現在のバイアス活性は、進化的時間軸の中での一時的な現象で、そのバイアス活性こそが進化を加速する原動力なのかもしれない。またそのバイアス活性こそが、がんを含む特定の病態発症の原因であり、あるいは病態改善のヒントとなるのではないかと考えている。(Fujino H. *Biol. Pharm. Bull.* 45:684-690. (2022) より一部改変)

笛の、ファドの旋律のような「ゆれ」が、私の心に響きます。この徳島市の土となったヴェネツィラウ・デ・モラエスも、この音を聞いてサウダージを感じたのでしょうか。「エルムの樹陰で」「詩集を読」んでいた頃も思い出されます。そして非常階段を降りてくる足音が聞こえます。この部屋の真上で仕事をしている南川先生のお帰りでしょう。30 期の南川典昭先生には、何かと話を聞いてもらっています。また昨年、23 期で九大名誉教授である黒瀬等先生が専門研究員として私たちの講座に所属し、一緒に研究をしています。そしてこの 2023 年度には、北大名誉教授の 23 期 周東智先生も私たちの研究室の非常勤講師として徳大にて講義してもらえる予定です。ここまで読まれたことでお分かりでしょう。今こうして私が拙文をつづることができているのは、実に多くの先生方や先輩方のおかげなのです。また本文を記す機会を、徳島の居酒屋で与えてくださった 15 期の松田彰先生、そして 8 期の両親による陰日向のサポートなど、すべての方々へこの場を借りて感謝申し上げます。

さて私、札幌市生まれの神奈川県育ち、35 期の

藤野裕道と申します。実はこの夏、32期である岡山大の上原孝先生を部会長とし、北大薬学部薬理学講座の南雅文先生などが世話人となって開催される、日本薬学会薬理系薬学部のシンポジウムの実行委員長を拝命しています。部会の小さなシンポジウムとは言え、私には初めての学会主催となります。ここ徳島市出身の24期、高崎健康福祉大学の松岡功先生には、Gタンパク質共役型受容体に関するシンポジウムの座長をお願いしています。果たしてこの徳島大でのシンポジウムの首尾は、どうだったのでしょうか？もし興味がおありであれば、次の同窓会や学会などでご一緒した機会にでも、是非尋ねてみて下さい。

最後に、5月28日に新大阪で関西同窓会が開かれました。四国徳島にいる私ですが、会長であり15期の山本勇先生からご連絡があり参加させて頂きました。5期の山田正幸さんから62期の菅野裕希さんまで、様々な世代の同窓生との交流を持って、とても楽しい時間を過ごすことができました。これからも新旧の卒業生の気の張らない親睦により、より多様性に富んだ会となるよう、幹事の皆様が強く願っていることを、ここにお伝えしておきます。



Figure 2. 「さいとう薬局」さんから頂いた美瑛産のアスパラ・パーティー (2023年6月)

## 参考文献

- 1) Fujino H. et al. *Mol Pharmacol.* 51, 1007-1014 (1997)
- 2) 平井 松午. 歴史地理学 44-1, 20-36 (2002)
- 3) Fujino H., Regan JW. *Mol Pharmacol.* 69, 5-10 (2006)
- 4) Fujino H., West KA., Regan JW. *J Biol Chem.* 277, 2614-2619 (2002)
- 5) Fujino H., Xu W., Regan JW. *J Biol Chem.* 278, 12151-12156 (2003)
- 6) Fujino H., Regan JW. *Trends Pharmacol Sci.* 24, 335-40 (2003)
- 7) Akahori Family Papers (赤堀家文書) 国立国会図書館憲政資料室 (VE611-3)
- 8) <https://www.topics.or.jp/articles/-/304835>
- 9) <http://awaodori.weebly.com>
- 10) Tanimoto J. et al. *FEBS Lett.* 589, 766-772 (2015)
- 11) Suganami A. et al. *FEBS J.* 283, 3931-3940 (2016)
- 12) 林博章. 日本各地を開拓した阿波忌部の足跡～安房国編 吉野川市鴨島公民館 (2006)
- 13) Kurata N. et al. *Eur J Pharmacol.* 853, 308-315 (2019)
- 14) Fujino H. *BioEssays* 43, 2000213 (2021)
- 15) Endo S. et al. *J Biol Chem.* 295, 13338-13352 (2020)

同窓会 HP: 2023年7月20日公開