

故矢野三郎先生を偲ぶ

氷見市病院事業管理者・氷見市民病院 院長 加藤 弘巳

阪大第三内科に入局の際、山村教授の面接があった。開講10周年誌を渡され、これを参考に好きな研究グループを選んで入りなさいということであった。医局長に報告に行き、内分泌グループを選んだ旨を告げた。「そりゃいいな」医局長が矢野先生であった。グループを選ぶ際、学問的興味もさることながら、人間的関係＝ウマがあいそうなところを選べ、というのが山村教授のアドバイスであったような記憶がある。

矢野先生は当時講師。医局長を兼任し内分泌・代謝グループ（三内1研）のヘッドであった。先生は週1回水曜午後を実験日としていた。私は毎週ラットを屠殺することとなった。緩衝液の作成、ラットの体重測定、給餌・給水、絶食・脱水、睾丸摘除、卵巣摘出など条件付けから、遊離脂肪酸測定など一つ一つ手ほどきを頂いた。私は卒後1年目の研修医であったが、身分は研究助手ということで最初から実験のお手伝いをさせて頂いた。

臨床では、当時神経性食欲不振症（Anorexia nervosa : AN）の患者がよく入院していた。間脳一下垂体機能を診るのにインスリン負荷やアルギニン負荷によるGH（成長ホルモン）の反応性をみていた。両者に解離があるのに最初に気づかれたのは先生である。AN患者では明らかに間脳異常があり、食欲中枢の異常を示唆する、というのが矢野・加藤仮説である。矢野先生は私に「君は『やせと肥満』を一生のテーマにしたらどうだ」と言って頂いたことがあった。脂肪細胞が注目される以前、今から30年程前のことである。師匠の卓見を無駄にして今日に至っている。

昭和47年頃、和漢医薬学会の前身、和漢薬シンポジウムが阪大で開かれ矢野先生は「グリチルリチンに関する管見」と題して講演されている。その懇親会の席上、山村教授が私を見て「君は漢方向きやで」と仰ったのを矢野先生も側で聞いておられてにこにこされていた。後に富山の話が出たときに全く抵抗がなかったのはこうしたことがあったからと思う。

昭和51年矢野先生のお薦めにより酵素免疫測定法を学ぶために長崎大学微生物薬品化学教室北川常廣助教授のもとに内地留学した。生活費は約半年余り矢野先生が工面してくださったものである。

昭和53年4月末長崎から富山に到着した日も矢野先生が尋ねてきてくださった。ありがたいことであった。

富山へ来た当初、酵素免疫測定法（Enzyme Immunoassay : EIA）のターゲットは女性ホルモン（Estradiol : E2）であった。失敗を重ねたが無駄ではなかった。やりやすいアミノ配糖体のEIAを同時進行させ、完成させた。その頃矢野先生がミノファーゲン製薬からN-18β-glycyrrhetyl glycine Naを手入れされ、グリチルレチン酸抗血清作成にとりかかった。昭和54年5月であった。既にEstradiolで苦労していたので、ポイントはつかめていた。和漢研の金岡助教授のお力を得て、測定法の開発に成功した。こうした開発の過程で矢野先生は決して無理強いをされることがなかった。じっと見守り待ちの姿勢を貫かれたと言えよう。

ホルモンや薬物などの小分子（ハプテン）の抗血清作成には蛋白との結合が必要である。抗血清作成用の結合物の作成・確認・そして抗血清の作成までは何とかなったが、EIAを完成させるには別の架橋を用いて酵素と結合させる必要があった。アミノ配糖体抗生剤においても抗血清は出来ていたが、酵素ラベルは鈴木英彦先生が長崎まで出向かなければならなかった。

こうした時に、富山医薬大の医薬一体となった環境が最高に生きた。和漢研金岡助教授はペプチド化学のスペシャリストであり、先生との共同研究がなかったら甘草の測定法は完成しなかった。共同研究が可能となったのはまさに矢野先生のお力であった。

当初グリチルレチン酸の測定法を完成させ、グリチルリチンは加水分解したのちにグリチルレチン酸当量として測定していた。偽アルドステロン症患者で測定してみると、グリチルレチン酸濃度はそれほど高いものでなく、加水分解して得られた「グリチルリチン」が極めて高値であった。「偽アルドステロン症ではグリチルリチンが高値となっており、それが原因か」と思われたが、「グリチルリチンではなくグリチルレチン酸骨格をもったグリチルレチン酸アナログが原因だね」と最初に洞察されたのは矢野教授であった。後にグリチルリチンに特異的な測定法を開発して測定すると、グリチルリチンは測定感度以下であった。そこから、新たな研究が展開された。後に、この物質は、グリチルレチン酸骨格の3位にグルクロン酸が1分子結合した3β-D-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acidであり偽アルドステロン症の原因物質として報告させて頂いた。この論文はWilliams Textbook of Endocrinology（第9版）Acquired 11β-HSD Deficiencyの項に、「・・・The 3β-D-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid metabolite, which is increased in the blood of patients with licorice-induced pseudohyperaldosteronism may be the active agent.」として引用して頂いた。

矢野先生は昭和30年代初期に犬を用いてグリチルリチンによりコーチゾルの代謝が遅延するという事実を*in vivo*で証明され、次いで「グリチルリチンによるコーチゾルの代謝的不活性化の阻害」という先駆的研究を行っておられた。昭和32年に、「グリチルリチンは直接作用ではなく、コルチコイド代謝を抑制することにより間接的にコルチコイド作用を発現する」という説を熊谷先生と共に発表しておられ、その見通しはまさに正しかったことが証明される。1987年、StewartがLancetにグリチルレチン酸の11β-HSD抑制説を発表したとき、「今頃こんなことやってる人もいるんだね」と感慨深く語られたが、我々は悔し涙に暮れなければならなかったのである。30年も前の的確な予言をされた師匠を持ちながら、英国人に先を越されたわけである。当時、3H-glycyrrhetic acidを合成し、その結合蛋白をラット腎ミクロゾーム分画に確認し酵素であると分かっていたのであるから。

その後11β-HSDは重要な酵素として注目され、高血圧領域のみならず最近、メタボリックシンドロームの鍵を握る酵素として注目されている。

矢野先生の一生を貫かれた甘草研究は大きな広がりを持っていた。そしてその研究はまだ終わったとはいえない。不肖の弟子として忸怩たる思いのみ積もるのであるが、大きな足跡を遺された先生のご冥福をただただお祈りするばかりである。合掌。