

薬学における毒性学

～ナノマテリアルの安全性評価を例に～



若 者

東 阪 和 馬*

Toxicology in the pharmaceutical science
～The safety evaluation of nanomaterials with a focus on one cases～
Key Words : nanomaterial, nano-safety science, nano-safety design

本誌に執筆の機会を頂くにあたり、この場をお借りして、筆者の研究内容について紹介させて頂こうと思う。筆者は、大阪大学大学院薬学研究科 毒性学分野に所属しており、当研究室は、2008年に堤康央教授が主宰者として着任された。同年に、筆者は学部4回生として研究室に配属され、現在は、同研究室の助教として、「毒性学/安全科学」に関する研究・教育に携わっている。本稿では、筆者が学生の頃より継続して取り組んできた、ナノマテリアルの安全性評価研究について、「毒性学/安全科学」の話を交えつつ、紹介させて頂く。

まず簡単に、薬学における毒性学（毒と薬の関係）について、触れたいと思う。一般的なイメージとして、「毒」は、危険でヒトに対し害をおよぼすもの、反対に、「薬」は、安全でヒトに対し有効性を示すものと考えの方が大半であろう。しかし、構造的に観ても、「毒」と「薬」に明確な違いはなく、良くも悪くも、生体環境・生命活動に対し、生物活性を示すものであり、本質的には同じである。従って、「毒」の使い方や用量を適切にさじ加減することで、ヒトの健康環境をリスクマネジメントし、その安全・安心を確保することができれば、その呼び名は「薬」となる。安全な「薬」を開発し、安全に「薬」を使用するという視点からすると、「薬学における毒性学」とは、ヒトにおける健康確保を考究しようとする薬

学、即ち、「安全科学」と言えよう。当然ながら、下記に詳述するナノマテリアルに関しても、この考え方は当てはまる。ナノマテリアルが有する潜在的な有害性に対し、科学的根拠に基づいた安全性情報を収集し、ベネフィットとリスクを追究することで、ナノマテリアルの社会受容の促進と生体への安全性確保が達成できる。このような観点から筆者らは、ナノマテリアルを対象とした「安全科学」研究に取り組んでいる。

では、本題に入るが、まずは、筆者らが研究の対象としているナノマテリアルについて紹介したい。ナノマテリアルは、少なくとも一次元の大きさが100 nm以下であるナノ物質、およびナノ物質により構成されるナノ構造体として認識されている。例えば、カーボンナノチューブやフラーレンをはじめとする、元々がナノサイズの素材や、シリカや酸化チタンといった従来素材を100 nm以下（ウイルスと同等の大きさ）にまで微小化したものが挙げられる。ナノマテリアルは、粒子径の微小化に伴い、サブミクロンサイズ（数百nm）以上の素材が有する機能（組織浸透性や界面反応性など）が向上することから、我々の生活水準を高める素材として注目されている。実際、食品（固結防止剤、抗菌剤など）や化粧品（日焼け止めやファンデーションなど）分野などにおいて、100 nm以下に微小化された銀ナノ粒子や非晶質ナノシリカなどが既に実用化され、2015年におけるナノマテリアル含有の飲食類や調理用品は、117品目もあることがウッドロー・ウィルソン国際学術センターにより報告されている。従って、今後もその使用拡大と有効活用が期待されている素材の一つである。なお、蛇足ではあるが、最近では、ナノサイズのものばかりではなく、抗体や分子と同程度の大きさ（10 nm以下）にまで制御されたナノマテリアル（我々は、これら素材をサブナ



* Kazuma HIGASHISAKA

1985年9月生
大阪大学大学院 薬学研究科 応用医療
薬科学専攻 博士前期課程修了 (2011年)
現在、大阪大学 大学院薬学研究科 毒性
学分野 助教 修士(薬学) 安全科学
TEL : 06-6879-8233
FAX : 06-6879-8233
E-mail : higashisaka@phs.osaka-u.ac.jp

ノマテリアルとして定義、提唱している。)が開発されており、まさに目が離せなくなっている。しかしながら、近年、ノマテリアルの有用機能が、二面性を呈し、生体に対し予期せぬ影響(ナノ毒性: NanoTox)をおよぼす可能性が懸念されている。この点、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」をはじめとする各種法律においては、ノマテリアルを構成する化学物質の構造式(物質名)のみで規制されているため、従前のサブミクロンサイズ以上の素材で安全性が認められたものや、経験的に安全と考えられるものであれば、ナノ化されたものでも自由に利用できてしまうことになる。従って、ノマテリアルを有効利用するための科学的根拠のある安全性情報、そして、安全なノマテリアルの開発に向けた情報の収集が必要とされている。

周知の通り、一般的に化学物質のリスク(起こり得る有害事象)は、ハザード(潜在的な有害性)と曝露量の積算として定義され(ハザード情報だけでは議論できない点にご留意頂きたい)、ベネフィットとの兼ね合いの中で、その実用化や利用方法が決まっていく。即ち、いかに重篤なハザードを有する化学物質についても、曝露量がゼロであれば、そのリスクはゼロと考えられる。この点、ノマテリアルの安全性評価研究は、世界的に見ても不十分であり、欧米ではノマテリアルの影の部分(ハザード)ばかりが注目され、その結果、光の部分であるノマテリアルの開発・応用が遅れてしまっている。このまま、リスク解析に必須となる、体内吸収性や体内動態などの曝露実態情報の収集がなされずに、ハザード情報のみを頼りにノマテリアルの安全性を判断してしまうと、適切な曝露量・曝露経路で使用するれば安全であるはずのノマテリアルでさえも、生体にとって有害であると見なされてしまう可能性がある。従って、ノマテリアルの安全性評価を進めるうえでは、実際の曝露経路を加味し、体内に吸収されるかどうかを判別することが必要不可欠である。そのうえで、ノマテリアル特有の物性・品質(粒子径・形状・表面性状・蛋白結合性・分散/凝集状態など)や、曝露実態情報(体内動態【ADME】; 吸収、分布、代謝、排泄・蓄積)とADMEに基づいた毒性・安全性(Toxicity; 一般毒性試験や、遺伝毒性、生殖発生毒性、免疫毒性といった特殊毒性試験まで)解析(所謂、ADMET解析)を実施し、

物性-曝露実態・体内動態-毒性・安全性の連関を評価、理解することが、ノマテリアルの安全性評価に直結すると考えられる。そして、これら情報をもとに、ノマテリアルの最大無毒性量(NOAEL)や一日許容摂取量(ADI)を設定することが、ノマテリアルの安全性ガイドラインの策定に直結するであろう。

このような背景のもと、筆者らは、安全なノマテリアルの開発研究を推進する視点から、ノマテリアルの安全性評価研究を、ナノ毒性(NanoTox)研究ではなく、ナノ安全科学(Nano-safety science)研究として捉えている。これら研究を通じ、ノマテリアルのリスク解析・評価を図ることで、安全性が担保されたものに関しては、積極的な利用促進を図り、逆に、安全性に懸念があるものに関しては、適切なリスク管理に基づき、使用を規制すると共に、安全性を向上させるためのナノ最適デザイン(Nano-safety design)研究の推進に取り組んでいる。これまでに、筆者らは、生産量・使用量・用途の点で最も我々の生活に浸透しており、食品分野や化粧品分野など、製造されているノマテリアルの中でも人体に直接適用する製品において使用量が多い素材である非晶質ナノシリカを中心に、ノマテリアルの安全性評価研究を推進してきた。その結果、紙面の都合上、詳細は割愛させて頂くが、過剰量投与によるハザード同定であるものの、①非晶質ナノシリカが細胞内に侵入し、細胞質のみならず、核内にまで到達すること、②核内に侵入した非晶質ナノシリカはDNA損傷を誘導すること、③非晶質ナノシリカは、経皮・経口・経鼻投与により、生体バリアを通過し、組織内、さらには全身血流内に移行すること、④全身血流内に移行した非晶質ナノシリカは胎盤関門や血液精巣関門を通過すること、⑤非晶質ナノシリカを全身投与することで急性毒性、肝障害、血液凝固障害、生殖発生毒性などを引き起こすことなど、様々な知見を明らかとしてきた。一方で、これら研究を推進するうえで、とりわけ重要なことは、ノマテリアルの開発に向けて、有効性は当然ながら、いかにその安全性を高度に確保するかということである。既に、数多くのノマテリアルが実用化されつつあり、今後も、莫大な種類の新規ノマテリアルが様々な領域へ応用され得ることを鑑みると、安全かつ有効なノマテリアルの設計に

向けて、その開発支援に資する基盤情報を提供し、安全性を担保することが大学人としてのミッションであると考えられる。この点筆者らは、上述した非晶質ナノシリカのハザードは、非晶質ナノシリカの表面をアミノ基やカルボキシル基といった官能基で修飾することで、軽減させることが可能であるなど、安全性の高いナノマテリアルを創製するための足掛かりとなる知見を見出ししてきた。さらに、ナノマテリアルのリスク解析に資する ADMET 情報の収集のみならず、ナノマテリアル曝露により誘発されるハザードの発現機序の解明、さらには、ナノマテリアルの安全性（ナノマテリアルの曝露により誘導されるハザード）を動物実験の段階で事前に予測・評価し得るシステムの確立に向けた検討をも試みている。即ち、ナノマテリアル曝露により誘発されるハザードに対して、その発現機序の解明に向けた科学的知見を収集すること、および、安全性評価マーカーの探索研究を通じて、ハザード発現に対する関連分子の同定につなげることが、ナノマテリアルの安全性を理解することに直結し、ひいては、各種ハザードに対する予防法・解毒法の開発に貢献できることが期待される。このように、ナノ安全科学研究と

ナノ最適デザイン研究を両輪とした基盤情報の収集を推進することで、ナノマテリアルの社会受容の促進と生体への安全性確保の点で、安全かつ有効に持続利用可能なナノテクノロジー（Sustainable nanotechnology）の発展につながることを期待している。

また、安全な医薬品・化粧品・食品の開発を科学的に支援するうえでは、産学官の連携による適切なリスク管理と共に、リスクコミュニケーション（リスクに関する情報を適切に伝えること）やリスクリテラシー（リスクに接する際、その背景にまで考えをおよばせ、リスクの波及範囲を正しく見極め、対処する力）による安心確保とその社会受容を促進することも重要である。使用者自らが利用商品のリスクを理解し、高度なリスクリテラシーを身につけると共に、我々研究者が、使用者と適切なリスクコミュニケーションができれば、ヒトの健康が確保された安全・安心で豊かな社会の実現につながることを期待し、本稿を括らせて頂く。

末筆ながら、本執筆の機会を与えて頂きました、大阪大学大学院薬学研究科 生物有機化学分野 小比賀 聡教授、および、執筆に関しまして「生産と技術」の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

