

薬学における毒性学



研究ノート

堤 康 央*

Toxicology in Pharmaceutical Science

Key Words : kinetics, dynamics, toxicity, ADMET

はじめに

冒頭に、諸先輩方には『釈迦に説法』となってしまふことをどうかお許し頂きますと幸甚です。

しばしば、公開講座やオープンキャンパス（説明会を含む）などで、私の専門領域（薬学）・分野（毒性学）とは『なんぞや』との質問を頂戴します。このうち「薬学とは？」という問いかけに対し、一般的なイメージとして、「病気のメカニズムを解明（探薬）して、『薬』を開発（創薬）し、患者さんに適正使用する（投薬・育薬）ためのサイエンス」と思われているように感じています。確かに正解のひとつではありますが、例えば、薬剤師国家資格を眺めてみますと、勿論、薬の専門家（スペシャリスト）ではあるものの、その他にも、医薬部外品、化粧品又は医療機器の製造責任技術者、放射線取扱主任者、毒物劇物取扱責任者、食品衛生管理者、環境衛生指導員、労働衛生管理者などが付帯資格となっており、事実、卒業生は幅広く活躍しています。このように、単に薬だけでなく、ひろく食品や化粧品、生活・労働環境の『健康で、豊かで、安全/安心』を考究し、そのための人材育成・輩出することが薬学の担当となっています。従って、最初の問いかけに対しては、『薬学は、人の健康環境を考究し、その安全・健全を担保するサイエンスです。』と答えています。即ち、『人を豊かにする』、あるいは逆に、『脅かす』要因

を研究教育の対象とし、健康と安全/安心の確保を、総合的に担った学問が薬学と言えます。そのために、薬学ではまず、他の医療系学部（研究科）や、理工農・情報系学部（研究科）とは異なり、『モノの品質とモノの動き（動態）を分析し、これを保証・制御すること』を学ぶこととなります。ここで言うところの『モノ』は、薬だけでなく、生体異物（環境汚染物質などの化学物質、ウイルスなどの病気のもとを含む）、生体内因子などのことであり、その品質（物性など）と細胞内・体内での動きが理解できれば、薬学の強みである、『ものづくり（薬）』が的確に行えることとなります。

毒性学とは？

一方で、この薬学の中で、私共が担当している領域は『毒性学：Toxicology and Safety Science』です。しばしば「毒や毒性学という言葉に良い印象がない、そもそも薬学でなぜ毒を研究教育するのか？」と指摘されます。なんとなく、薬は安全で良いもの、毒は危険で良くないものと、あたかも対極の存在と感じておられるものと思います。しかし、科学的には、薬と毒に明確な違いはありません。どちらも、良くも悪くも、我々に何らかの活性（影響）を示すものであり、本質的には同じです。便宜上、単に好ましくない方向に変化させるものを毒、好ましい方向に変化させるものを薬と呼んでいるに過ぎません。例えば、トリカブトや感染性病原体などの猛毒とみなされるものでも、うまく『さじ加減』すれば、利尿薬やワクチンとして利用でき、逆に、抗がん剤などでは、一定量を超えれば猛毒になってしまいます。古典的には、ベネフィット（有効性）とリスク（危険性）との兼ね合いから、毒をさじ加減することで薬がどんどんと発見・開発されてきましたが、まさにこれが『薬学における毒性学』の源流となります。



* Yasuo TSUTSUMI

1969年1月生まれ
大阪大学大学院薬学研究科応用薬学専攻
博士課程 中退（1994年8月）
現在、大阪大学 薬学研究科毒性学分野
教授（栄誉教授） 博士（薬学）
毒性学/安全科学/動態学/蛋白質工学
TEL：06-6879-8230
FAX：06-6879-8234
E-mail：ytsutsumi@phs.osaka-u.ac.jp

そのため、『モノの品質を見極め、モノの動きから安全性を解析し、そして、有用で安全なものに仕立てあげていくこと』が、私共の研究教育テーマとなっています。くどくなってしまうのですが、有用で安全、安全で有用に仕立て上げることがポイントです。



以上の観点から我々の研究室では、従来までの医薬品はもとより、遺伝子や蛋白質、細胞などを有効活用したバイオ医薬やナノテクノロジーを駆使したナノ医薬といった最先端医薬に加え、医薬部外品・化粧品・食品、さらには環境(生態系)への安全性をも考究し、『安全・安心な健康環境を確立する』こと、またそのための人材育成・輩出を目指しています。本背景から、研究教育のテーマとしては、産学官民共創で、①安全性評価の視点で、環境中の種々化学物質や、昨今の最先端医薬としてのワクチン・抗体やナノメディシンによって引き起こされる有害事象(毒性発現メカニズム)を解明することや、②安全な医薬品・化粧品・食品の開発を科学的に支援するなど、安全確保と共に、リスクコミュニケーションやリスクリテラシーによる安心確保とその社会受容を促進すること、③意図的あるいは非意図的な曝露を避け得ないものに関しては、ヒトの健康や環境(生態/生体系)への影響を評価し、科学的根拠に基づいて安全性を確保すること、④薬害・公害などに対しては、有効な解毒法・治療法・回避法を開発、あるいは支援することを学生と一緒に進めています。

ナノ素材の安全性

具体的な研究教育テーマのひとつを紹介します。

私共の研究室では、『ナノマテリアルの安全性評価(Nano-Safety Science: ナノ安全科学)と、有用で安全なものに仕立てあげていくこと(Nano-Safety Design: ナノ最適デザイン)』に取り組んでいます。ナノマテリアル(NM)は、100 nm (1 mm の1万分の1)以下の素材であり、小さくすることで、新たな機能を持つようになることから、製品開発が加速しています。事実、巷では最近、「ナノ」という文言が溢れかえっています。

“ナノと銘打てば最先端、最先端は良いもの、「だから売れるし、買う」”

“それで、「ナノって安全なの?」、売っているから安全だよな。”

というのが一般認識かと思います。

今や、我々が直接曝露される「医薬品・化粧品・食品」にもNMが含まれていますし、環境中にも放出・廃棄され、大気中・水中・土壌中にも拡散しています。製造現場では言わずもがなであり、我々は知らず知らずに、NMに曝露され続けています。このNMは、科学的に安全なのでしょうか。危険を闇雲に煽るものではありませんが、NMの曝露実態は十分に理解されていませんし、そもそも、NMの微量同定・定量解析技術が未発達で、分からないことだらけなのが現状です。本観点から、先駆けて、種々NMの免疫毒性、生殖発生毒性などの評価やその基盤技術の開発と共に、「NMの体内/細胞内での動き」を解析し、そのリスクの理解と共に、安全性に優れたNMの開発を進めています。その結果、例えば、NMは消化管などから吸収され、「母体血中から胎盤を突破して胎仔にまで到達すること」、「母体血中から乳汁に移行し、新生仔の脳にまで移行すること」、「父体血中から精巣関門を通過し、精子に移行すること」などを認め、その結果、不妊や発達障害を誘発し得ることを明らかとしてきました。また興味深いことに、金属アレルギーの発症やアレルギーの悪化などにも、NMが関係している可能性を認めています。一方で、重要なことに、NMの表面性状を適切に加工することで望ましい機能を損なうことなく、このような毒性を軽減できることも認めています。これらの成果から、今後の研究進歩によって、社会とNMは共生できると考えています。

このように私共の研究室では、NMのような『モノの動き（動態）とその品質（物性を含む）を分析し』、NMの表面性状を加工することで『モノの動きから安全性を解析し、安全なものに仕立てあげること』を可能にするべく、『人の健康環境を考究し、その安全（健全）を担保するサイエンス』に取り組んでおり、特に、リスクとベネフィットのバランスからなる医薬品とは異なり、化粧品や食品には高度な安全性が求められ、Sustainable Nanotechnology（安全かつ有効に持続利用可能なナノテクノロジー）の発展に寄与したいと願っています。

これからも学生と共に、知的遊戯の世界で、サイエンスを深めると共に、より一層社会に貢献していきたいと思っています。今後とも宜しくご指導、ご支援を頂けましたら幸いです。

主な参考文献、参照書籍

- * 日本文芸社『毒と薬』山崎幹夫編、ナツメ社『毒の科学』船山信次著を参照させて頂きました。
- * 本文は、大阪大学『2020 大学案内』及び大阪

大学薬学研究科・薬学部『ライフサイエンスの最前線への誘い』に掲載されたものを元にしています。

1. Nature Biotechnology (Nat. Biotech.), 21:546-552, 2003.
2. Nature Biotechnology (Nat. Biotech.), 21:399-404, 2003.
3. Science Signaling (Sci. Signal.), 3(148), ra83:1-10, 2010.
4. Nature Nanotechnology (Nat. Nanotechnol.), 6(5):321-328, 2011.
5. Nature Nanotechnology (Nat. Nanotechnol.), 11(9): 808-16, 2016.
6. ACS Nano. 10(9): 8180-91, 2016.
7. Cell Reports, 29(1): 104-17, 2019.

謝辞

執筆の機会を賜りました、大阪大学薬学研究科生物有機化学（薬化）分野教授 小比賀聡先生に感謝申し上げます。

