

私たちの暮らしとトキシコロジー（毒性学）

日本大学医学部機能形態学系生体構造医学分野

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター

井上 達

はじめに

私たちの身の回りは、化学構造の定まった、医薬品、防腐剤、殺虫剤など様々な「化学物質」に取り囲まれています。私たちの暮らしの安全を考えるためには、自らの生命活動を振り返り、その健康や寿命が化学物質などの異物からどのような影響を受けているのかを知る必要があります。そうした生体と異物の応答を学ぶ領域のことを「トキシコロジー・毒性学」と呼んでいます。

本日のお話では、生き物と身の回りの様々な物質（異物）との相互関係を考え、トキシコロジーが私たちの暮らしの中で果たす役割について、お話をしたいと思います。

近代毒性学の誕生

まずは「トキシコロジー・毒性学」の紹介からはじめましょう。

トキシコロジーは、大掴みに申しますと、サリドマイドによるアザラシ症や、有機水銀中毒による水俣病などの事件を契機として生まれたあたらしい科学分野です。毒性学自体の歴史は長く、遠い昔のエジプトのクレオパトラが蛇毒で自殺した物語や、後でお話しするパラケルズスという16世紀の人を取り上げて語られることが多々あります。しかし、ここで述べる近代毒性学は、サリドマイド事件や水俣病の悲惨な犠牲の経験のもとで成立したものであり、これは、決して悲惨な被害にあった方々への免罪符にはいけません。そこに至るまで人類にトキシコロジーがなかったからこそ、それらの問題の解決に、愚かしくもながく無為な時間を弄してしまったことも疑いのないことです。近代毒性学の歴史の契機をサリドマイドによるアザラシ症や、有機水銀中毒による水俣病に求めることは、私たちの暮らしを守るあたらしい科学としてのトキシコロジーを有効に活用して行く上で、とりわけ大きな意義があると私は考えます。

身の回りの様々な物質（異物）が生体に与える影響のうち、生体に障害性の影響が観察されるとき、これを毒性（＝危害影響）と呼んでいます。後ほど毒性試験法のところで申しあげますが、毒性は、トキシコロジーの誕生によってはじめて系統的に探索されるようになりました。しかし、近代トキシコロジーの誕生以前にも、創薬・薬理学の領域で毒性は探索されてきました。では両者には、どんな違いがあるのでしょうか。米国学術会議(National Academy of Science)の勧告で、Society of Toxicology（毒科学会）が設立されたとき、この事が討論されています。あたらしい **The Society of Toxicology**

は、“想定される限り毒性がないことを確かめる”のではなく、その物質に“毒性がない”ことを明らかにするのではありません。その点で、トキシコロジーは（薬理学的手法を用いるとしても）薬理学と異なり、“ない”ことを証明するための、それまでになかった、あたらしい科学である、と述べています。

従来、科学の世界では、“ない”ことを証明することは方法論的に難しいということになっていました。多くの科学は、“ある”ことを発見し、証明してきたのです。しかし、近年、科学の領域では、“ない”ことを証明することが求められ、盛んに努力するようになってきました。健康診断などはその良い例です。

そして科学の発達とともに、人類は、この“ない”ことを証明することができるようになってきました。とくに近年すべての遺伝子の塩基配列が解読されたことで、化学物質がおよぼす影響をすべての遺伝子に対して調べることが出来るようになりました。つまり“毒性がない”ということを網羅的に調べ尽くすことができるようになったのです。

近頃、安全と安心、とか、安全性の科学と云った言葉をよく耳にします。同時に、「安全は、調べ尽くすことができるから、保障ができるが、安心は、心（＝信頼）の問題だから、科学の力では、解決がつかない」、といったことも語られているようです。実際にいろいろな事例を見ていると、確かに安心はなかなか満足に提供できていないようです。しかし、科学によって完全に保証された安全が、安心に結びつかないというのは奇妙な話です。実際の事例をもっと丁寧に見てゆくと、その原因が浮かび上がってきます。

安全と安心が結びつかない原因は、本来科学で証明されるべき“ない”をいうことの証明がしばしば不完全なことにあるようです。安全性における網羅性とは、100%漏れることなく調べ尽くされていることが条件で、ここには、「事故が起こるのは極めて低い確率だから・・・」などという確率論を持ち込んではいけません。ここに確率を持ち込んだとたんに、率がいかに低くとも、不確実性が入り込みます。不確実性が含まれてしまえば、リスク対ベネフィット論で説明したり、「ある程度のリスクの許容は当然であり、絶対的な安全性や、安全性の科学などないのだ」と云う人々の登場を招いたりすることになります。

毒性学では、リスクはリスクとして確かめつゝも、それによってもたらされる不確実性を結果に押し付けないのが原則です。しかし、この原則がしばしばおろそかになっているようです。想定外が入り込む余地を排除するところに、毒性学の目指した原点があったことを思い出して戴きたいと思います。不確実性を排除するからこそ、毒性学が安全性を明らかにする科学として成り立つのです。いま十分な安心が得られないのは、この原則が十分に機能しているかどうかに関係があるのであって、心の問題ではないの

です。

以下、毒性学、トキシコロジーの論理をもう少し詳しく見てみましょう。

毒性学の三つの性格

英語で毒性学を意味するトキシコロジー (toxicology) という言葉は、「毒 (toxin)」という語源にもとづいています。「毒 (toxin)」とは、弓矢の ^{やじり} 鏃 の先に付けた樹液 (toxicum) に由来しています。ですから、トキシコロジーを初めて耳にした人には、毒という物質そのものを研究する学問 (毒物学) と捉えがちです。しかし、それは毒性学の一面にすぎません。毒物と、その影響を受ける生体との相互関係を探ることが毒性学の使命なのです。

1) トキシコロジーの第一の特性は、毒物と薬物は、表裏一体のものだと考えることにあります。

人々は長年にわたって毒物を薬物と対置させて、毒性を薬効の延長線上にある影響と位置付けて理解してきました。薬理学の成書を見れば、毒性は薬理効果の延長線上の過剰投与にあるという記載と、それに合わせたモデル的なグラフが示されています。また、医薬品領域には、今日も「副作用」という言葉があります。このように毒物と薬物は、多分に一体のものと考えられており、毒性学の対象に対する見方も例外ではありません。すでに 16 世紀のヨーロッパで、このような毒性の一面をにパラケルズス (Paracelsus: 1493-1541¹) という人物が喝破しています。“All substances are poisons, for there is nothing without poisonous qualities. It is only the dose which differentiates a thing a poison.” “毒性のないものなんて無く、用量が多いか少ないかで、毒にもなり、薬にもなる” 薬物と毒物という異なったカテゴリーの物質があるわけではなく、両者は連続的な概念 (continuum) なのだとということを、医師であり錬金術師でもあった彼は言い当てました。パラケルズスのこの言葉は、「毒物」に対する量的認識、すなわち用量・反応関係をトキシコロジーに導入したさきがけ的認識として理解されています。

2) トキシコロジーの第二の特性は、異物に対する生体の応答を、網羅的に把握することにあります。

前項 1) であげた毒物と薬物の関係は、化学物質の特性を研究する側から毒性学に見られる性格でした。しかし生体の異物によって受ける影響を研究する側では、毒性の

探索を薬効の延長線上で検索するだけでは不十分です。ここにおいて“生体の応答を網羅的に調べ尽くす”という前項で述べた近代トキシコロジーの原点が重要になります。薬理学と独立して、生体異物応答の網羅的把握に志願をおいて検索する狭義のトキシコロジーが必要になったのです。

因みに低用量で予想外の危害反応が観察される低用量問題も、これに属します。研究が進むに従って、自然界に存在する海産魚介類や農耕で得られる米穀類には、ある程度の水銀やカドミウムが含まれていることが分かってきました。幸い摂取量が度を過ぎない限りでは特段の問題ないという結論となっています。とは云え、ある程度の「毒物」との遭遇が、実生活では避けられないという事実は明らかなものになりました。少量とは云え摂取が避けられないとなると、人々の生活の中での「毒物」との対峙方法は、単に切って捨てるやり方では済まないことがわかります。これからは外来物質(異物=xenobiotics)の生体影響をもっと基礎からより正確に理解することによって、安全な生

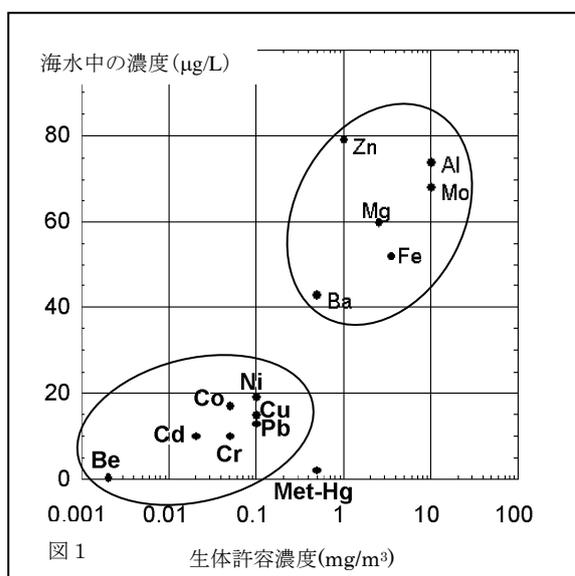


図1
Beijer, K. and Jerneloef, A.: Sources, transport and transportation of metals in the environment In: Friberg L, Nordberg GF, and Vouk VB [Ed]; Handbook on the toxicology of metals. Elsevier, North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979, pp47-63.

命原理に即した外来物質とのつきあい方を見極めて生きることが肝要と云えます。いわば毒物を共生対象として考え、その生体異物相互作用を理解することの重要性が明らかになってきたのです。焦点を当てるべき課題は、あるカテゴリーに属する「物質の性質」にあるのではなく、「物質と生体の相互作用」を理解することにあります。その考え方の中では、例えば生体は酸素を呼吸に利用しエネルギーを生成する、同時に、漏れ出す様々の酸化ストレス(ROS)の除去に生体分子を総動員し、さらに低用量の酸化ストレスは生体の種々のシグナルのオン・オフを

調節している、と云った分子メカニズムが見いだされ、同時に「異物」とよばれる外来物質が生体に及ぼす相互作用の実態が浮かび上がってきます。‘生体異物応答科学’あるいは‘生体と外来物質の相互作用’を意味する毒性学という領域は、生物の生き方というこれまでの認識になかった面に着目した、新しい生物科学だということが分かります。

3) トキシコロジーの第3の特性は、環境と適応から見た生体影響を見ることにあります。

前項のパラケルズスの言葉で見た量的な認識に注意を払いつつ、環境中の金属と生体との相互作用を見てみましょう（図1）。様々の金属の、生体許容濃度(mg/m³)を横軸に、海水中の濃度(μg/L)を縦軸にとってあります。右上の楕円で囲った金属は、通常の摂食では生体への毒性の少ない金属類で、左下の楕円で括った金属は、無機、有機を問わず、一般的に少量の摂取で生体に強い毒性を生ずることが知られている金属です（ついでにメチル水銀も示しておきました）。生体は“自然界での存在比が低い生体許容濃度0.1 mg/m³以下の毒性金属に対しては、相互作用を持つチャンスは低く、その結果として対応する異物処理機構の発達も乏しい”ということがこの図から分かります。しかしながら毒性の強い有害性金属元素の中にも、微量の範囲で生体に必要なものがあります。それらは毒性量と必要量の巾（安全域）が狭いということになります。

このように、生体の外来物質に対する対応は、その生物がその対象物質やその環境といかに“遭遇”してきたかに密接な関係があります。そうした遭遇によって、どれだけ対応した生理機能を備えてきたかを示す例としては、自らの腸内細菌の産生する毒性影響を回避する“ふぐ”自身のナトリウムチャンネルの特異な適応や、高温の温泉に生息する耐熱菌の存在がよく知られています。おそらく生物は悠久の昔から蓄積した体験をもとにして、外界・周囲に適応した機能を発揮していると考えられますし、その一方で適応範囲を越えた過剰な負荷には堪えることはできないのだと考えられます。裏返すと、どのようにして機能を獲得しその異物反応に適応してきたのか、過重の負荷が生体にどのような破綻を来すのかを明らかにすることによって、安全と称される適切な生体異物応答環境に身を置く術(すべ)が理解できるのだと云うことがわかります²。

生体異物応答を測る－毒性試験－

毒性試験は、トキシコロジーの網羅性の論理を充たすために考案されたもので、かつては存在しませんでした。生体と異物の応答反応が一定の用量反応関係を持ち、高用量で毒性応答が観察される物質があるとします。その物質の用量を下げたいて、もはや応答の認められない用量(無作用量とよぶ)が見いだされたなら、それ以下の低用量では毒性応答は起こらないと推測する。毒性試験はこの予測法に立脚しています。この無作用量以下の用量で危害応答が起こらないことの保証には、作用と反応の平行関係が前提となります。しかしこの平行関係はいつも成り立つとは限りません。小児と成人とでは関係が異なることが想定されますし、老年者でも試験内容によっては気を付けることが必要かもしれません。低用量の反応で、もはや反応の起こらない用量(threshold＝閾値)があるかどうか、この平行関係の中味に係わってきます。これらについては、後程考えることにしましょう。

そうしたことを考慮した上で、毒性試験に求められている最も基本的な性格は、前

にもお話ししたグローバリズム(網羅性)と云うことです。網羅的試験法の整備(標的臓器、標的表現型、時間軸を含む網羅性)という視点は、意外なことに、毒性試験の成立以前にはなかった視点でした。全身を標的に仮定し、予想外の傷害性(adverse effect)を網羅的にスクリーニングすることの重要性は、かつて予想外の不幸を引き起こしたサリドマイド事件以後、基本的な視点になりました。野生型動物に被験物質を投与し、傷(障)害を受ける可能性のある臓器(群)と、引き起こされ得る傷(障)害をスクリーニングするという方法は、それがどのようなメカニズムで引き起こされるのかを探索する以前の初歩的な認識ですが、見落としなく網羅的に調べ上げるといふ点に、毒性学の命が掛かっているといつて良いでしょう。

この視点にたつて、以後、今日までに各国、各種の医薬品や化学物質の異物障害性を推測するための、様々な毒性試験法がデザインされてきました。「食品添加物」を例に考えると、安全性に関する試験の標準的実施方法が定められており、そこには28日間反復投与毒性試験、90日間反復投与毒性試験、1年間反復投与毒性試験、繁殖試験、催奇形性試験、発がん性試験、1年間反復投与毒性/発がん性併合試験、抗原性試験、変異原性試験、一般薬理試験、および体内動態試験、などが含まれています。個々の試験法については、解説書を見て戴くことにして、ここでは、いくつかのこうした試験の留意点について見ておきたいと思います。

トキシコロジーの諸問題

様々な毒性試験を行う上で試験に用いられる動物は、当然のことながらヒトではなく実験動物です。図2には、マウス、ウサギ、ヒトのサリドマイドの血中濃度(PK値)に大きな種差があることを示しています。サリドマイド事件を

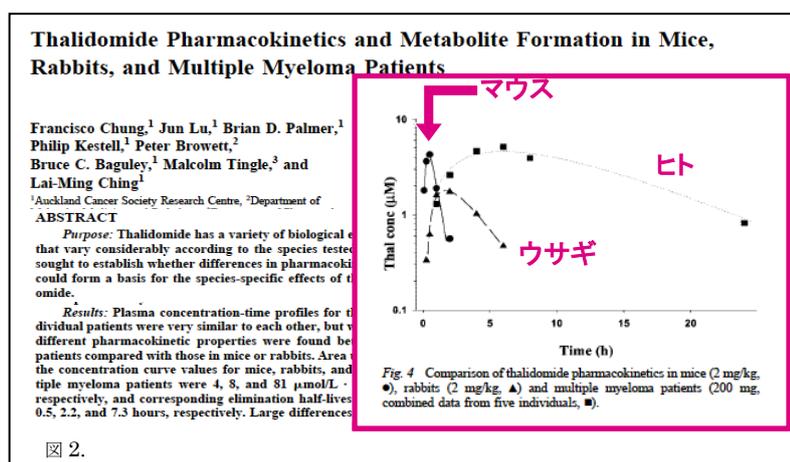


図2.

振り返るまでもなく、動物実験には、様々な種差が見られることが分かっています。従って、毒性試験では、できるだけヒトと同じように異物応答する実験動物を人為的に作成したり、比較的異種でも導入しやすい試験管内培養細胞系を用いる工夫が行われています³。

発がんのメカニズムは厳密には分かっていませんが、ヒト細胞に変異原性のある物

質などを投与すると実験動物にがんの発症が見られますから、これをヒトに外挿することにより、ある程度のヒトへの発がん蓋然性を類推することができます。これに立脚した試験法が発がん性バイオアッセイ試験です。ここでも動物種間の発がん特性の違いや、発がんにおける生体異物反応の閾値の問題が課題になってきます。

環境問題で取り上げられる生物の多様性でもご存じの通り、生物の発育過程では、反応の確率論的な多様性が観察されます。生命の発生過程の研究が進むに連れて、この生物反応の不確定性も、動物試験の結果の判読の際に留意しなければならない問題点として、注目されるようになってきました。

生体異物相互作用と寿命

生体と化学物質をはじめとした異物との多様な相互作用を見ると、細胞・組織障害の発現機構と、細胞や個体の老化機構との間には密接な関係があることに気づきます。実際に、毒性物質に対する感受性が高い生物は、一般的には寿命が短い

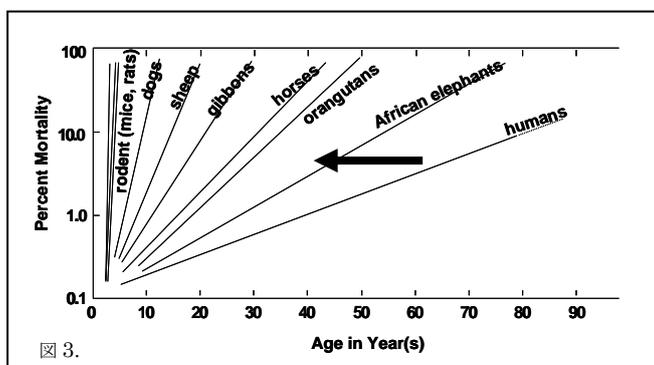


図 3.

が通念とってよいでしょう。悠久の昔、生物が発生して以来、生物の寿命が外界の放射線や紫外線、そして強烈な活性酸素に抗して進化してきたことからすれば、もっともなことと考えられます。経験則ですが、生物の単位時間当たりの死亡率は年齢とともに指数関数的に増加しますから、縦軸に対数目盛で単位時間あたりの死亡率をとり、横軸に年齢をとると、すべての生物の死亡率の変化は右上がりの直線関係を示します(図

3 : Gompertz 函数曲線⁴⁾)。この事実の生物学的な意味は、生物が死に向かう際、死のリスクは沢山の危害因子の“積”の函数関係に拘束されているということです(老化の多因子積算論⁵⁾)。そしてこの函数では、種々の毒性が寿命にリンクしたエピジェネティックなリスクの亢進を引き起こす要因となっているものと理解されます。その中には、ゲノムの不安定性の亢進や、生体のもつ様々な可塑性の劣化などが含まれています。

実験動物でもベンゼン曝露 (図 4: 黒丸印) や放射線などのリスクに応じて異なった傾きの

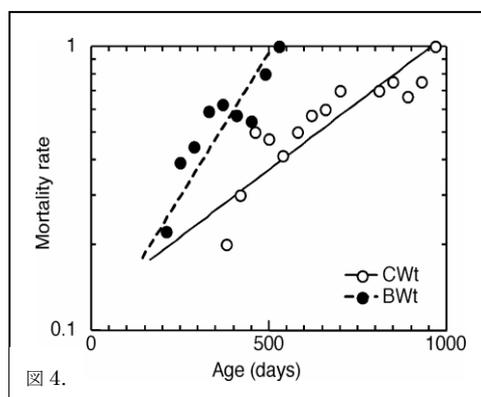


図 4.

Gompertz 函数を示します。さらに、カロリー制限や、酸化ストレス抵抗性の条件下

では、異物ストレスへの耐性が軽減し、マウスの寿命が延伸しますから、Gompertz 表現で観察される寿命指数（傾きや、最長寿命など）は、生体異物応答の究極的エンドポイントと考えることもできます⁶。

¹ パラケルズスは俗名.本名は **Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim** とされる。

² 井上 達 毒性学の現状と展望. 科学 (岩波書店) 74(1): 18-23, 2004.

³ 井上 達、野田哲生、野本明男. ヒト型モデル動物. シュプリンガー・フェアラーク東京. 2002. pp.221.

⁴ Gompertz, B.: On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philos. Trans. Royal Soc. (London)* **115**, 513 (1825)

⁵ Trosko, J. E. & Inoue T.: Oxidative stress, signal transduction, and intercellular communication in radiation carcinogenesis. *Stem Cells* **15**: 1687-1697 (1997)

⁶ Hirabayashi Y., and Inoue T. Implications of hemopoietic progenitor cell kinetics and experimental leukemogenesis: Relevance to Gompertzean mortality as possible hematopoietic endpoint. *Expt'l Hematol.* 35: 125-133(2007)