

イントロダクション：毒性学としての薬剤性障害

菅野 純*

I. 毒性学とは

「毒」という漢字は、英語の poison の訳語としても toxin の訳語としても用いられ、そのため、一般の日本人には毒性学が「恐ろしい学問」としてとらえられるようである。poison (ポイズン：毒物) は、意図的に「毒」として人が使うものごとを表し、動詞として用いるときの意味は、「～に毒を盛る、食中毒にかからせる、～を毒殺する、汚染する」などであり、poison a person with strychnine などと使う。これに対して、toxin (トキシン) は毒素と訳されるが、身を守るために動植物が作って持っているもの、この場合は、自分自身には毒ではない、を指すことが多い。例えば、テトロドトキシン(フグ毒) がそれにあたる。それが転じて、人が利用するために作り出した物質が意図しない悪さをする場合に、その作用を表すようになったと考えられる。「この薬には、腎臓に対する toxicity があることがわかった」という具合である。形容詞が toxic, その名詞形が toxicity (毒性), そしてその学問が toxicology (毒性学) となる。

古来より、毒物(ポイズン)、およびその原料となる毒素(トキシン)は、薄めて使用した際の薬効や、解毒の研究から、薬(くすり)の基としての研究対象となってきた。薬学の毒物学、あるいは副作用学として毒性学では、15世紀の錬金術師かつ医師であった Paracelsus (パラケルスス) の有名な言葉が毒性学の基礎としてしばしば引用される。通常引用される英語訳は、“All things are poison and not without poison; only the dose makes a thing not a poison”。これは、「全てのものは毒であり、毒でないものはない。量だけがものを毒でなくする」、あるいは「有害でない物質はなく、用量によって毒であるか薬であるかが決ま

る」と日本語訳されたり解釈されたりしている。これは、非常に良い言葉であり、毒性学の本質を突いている。しかし、実際の起源は、水銀の様な毒物でも薄めて使うと薬になる(てんかんに効いたという話らしい)という「ホルミシス」現象を指していたようである。注意すべきことは、ここでの「毒作用」と「薬作用」の間の用量作用関係や、「薬」用量とゼロの間の用量域は考慮されていないことである。

この流れを汲んで、現代の薬学も、薬効が期待される薬用量での作用が考察の対象であり、副作用としての毒性は、無意識のうちに薬効量より高い用量を想定して語られることが多い。そして「用量ゼロ」は「服用しない」ことであり、その用量ゼロのところと薬用量との間の半端な投与量の領域は考慮外である(図1)。これが、薬学(薬効)の毒性学の特徴であるが、我々は、薬だけに曝露されているわけではない。より一般化された毒性学には、この「パラケルスス」の毒の概念だけでは少し足りないのである。

広義の毒性学は、生体とあらゆる外来性物質 xenobiotics との相互作用を研究する分野であり、主目的は「人(ヒト)の安全」であり、少なくとも以下の、相互に絡み合った要因を考慮する必要がある。

①用量作用関係：図2に示すように、少なくとも幾つかのパターンが想定される。特に、遺伝子に不可逆的な「傷」を入れる発癌物質の場合のように、閾値が想定できない場合(あるいは設定しないことが合理的な場合)がある。その場合、高用量を曝露されればその人が被害者となるが、低用量の場合、個々の被害者の顔がみえない(1万人中、何人かが発症する確率的な事象)。対象は多数のヒト、例えば国民、消費者、労働者。例えば、アフラトキシンを 1 ng/kg 体重/日を毎日摂取すると肝臓癌で死ぬ人の数が100万人につき0.1~3人増える。全国で10~300人。この人たちの顔はみえないし、「私、汚染されたお米を食べちゃったんですけど、肝臓癌に

*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 毒性部

図1 パラケルススと薬における用量作用関係 パラケルススも薬の場合も、薬効と毒性(副作用)には、用量作用の概念があるように思われがちだが、実際は、考慮外の領域が広く存在する。これに対して、より一般的な毒性は、図2のごとくゼロ用量から連続的な用量作用域を考察する。

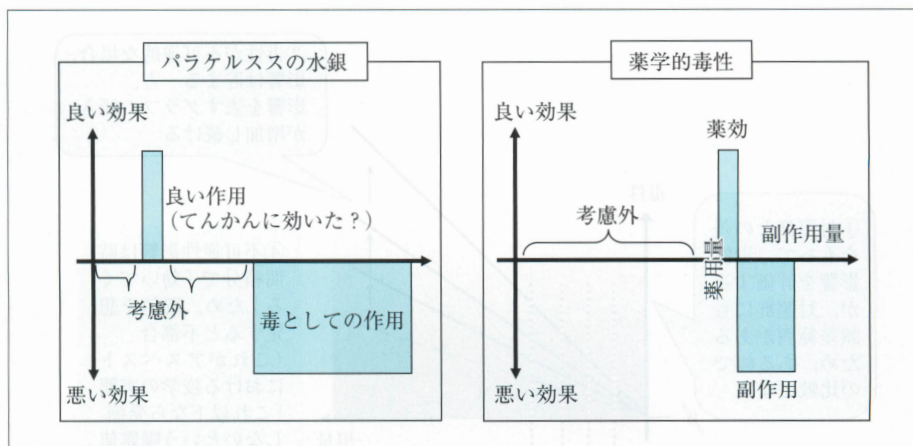
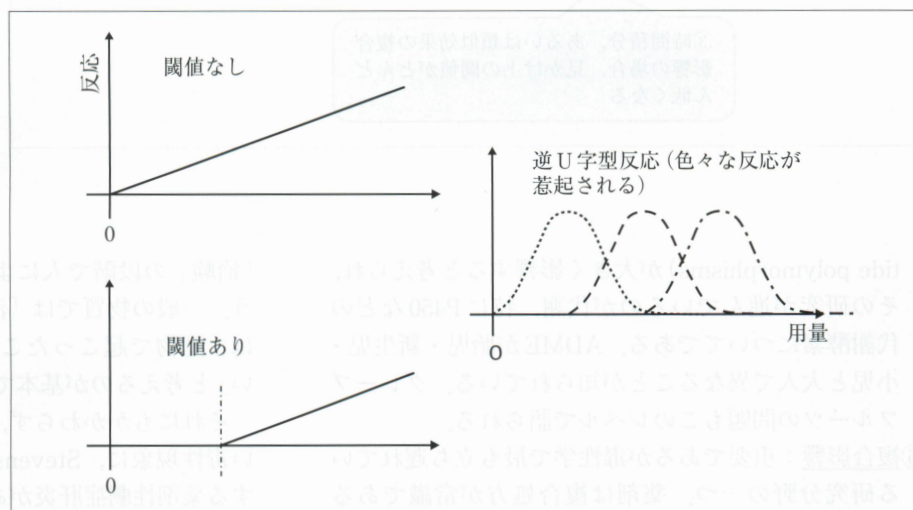


図2 毒性学における用量作用関係 毒性学では単調関数を想定することが多く、それに閾値がない、あるいは閾値がある、と考えることによって規制の手続きなどに違いが生じる。また、受容体を介した影響などの場合、非単調関数を想定する場合も出てきている。逆U字型反応などが挙げられる。



なるのでしょうか？」と聞かれても答えに窮するタイプの毒性である。

②閾値の設定(閾値の有無)の問題：受容体を介したシグナルが毒性の主要因である場合、DNAにアダクトを形成するなどして直接的に「傷」を残す場合(DNA修復機構も完全ではなくある確率で見逃しがあると考え)など、原理的に閾値がないことが想定される場合のほか、いったん身体に入ったら出ていかないアスベストのように影響が不可逆的に蓄積すると考えられる場合は、閾値を設定しないほうが合理的である(図3)。

③不可逆的か可逆的かの問題：DNA障害のほか、エピジェネティックに不可逆的な影響が残る場合が想定される。また、発生、発達期の個体では、曝露された瞬間の影響自体が可逆的であっても、成長中の体の構築に影響が残ることによって結果として不可逆的と

なる場合がある。特に、発達中の中枢神経系では一時的な神経活動の攪乱が、形成途上の神経回路の微細構造に不可逆的な乱れを残すことが示唆されている。

④毒性発現の時間軸：「急性毒性」「慢性毒性」「遅発性毒性」等として表現される。急性毒性は「単回曝露」の影響を指すが、慢性毒性は「反復曝露」の影響を指すことが多い。遅発性毒性は、単回または短い期間の反復曝露の後、潜伏期を置いて影響が現れることを指し、毒性学の分野での深刻な問題として「周産期、新生児期、あるいは小児期曝露による成熟後の有害影響」がある(検討が進んでいないという意味である)。

⑤ADME：体に入る物質の立場からは、ADME(吸収absorption, 分配distribution, 代謝metabolism, 排泄excretion)が考察される。SNPs(single nucleo-

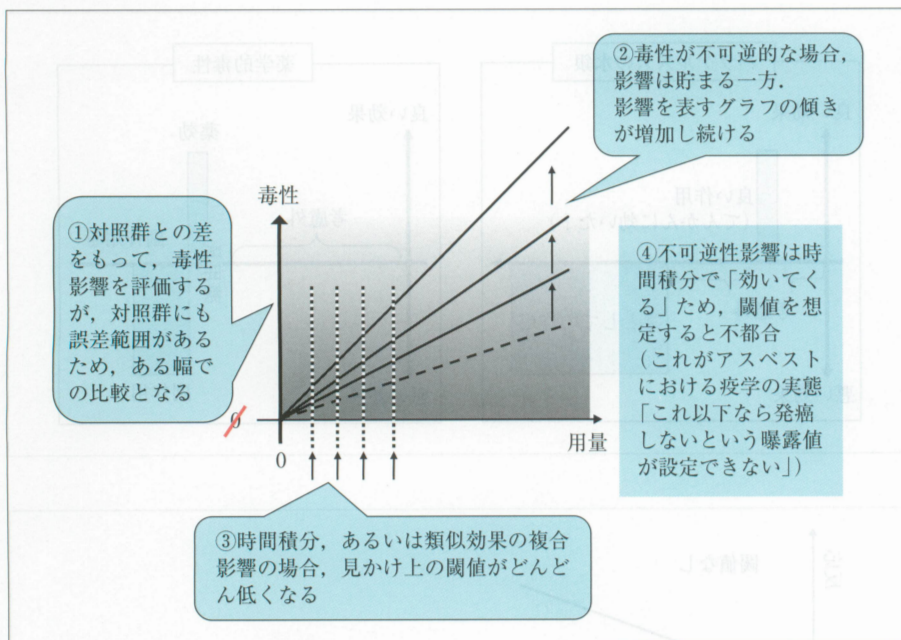


図3 動物実験からの用量作用関係の検討と閾値の問題 動物実験や動物試験では、対象群と処置群で観察される影響を比較する。どちらも、平均値±標準偏差といった幅のあるデータであることから、低用量域では図のごとく霞がかかった状況にある。影響に閾値があるようにみえても、影響が不可逆的な場合、見かけの閾値は情報を増やすたびに、より低い値となってゆく。アスベストのように長年の影響が積算して発癌するような事例では疫学的にも閾値が設定できないという報告がある。

tide polymorphisms)が大きく影響すると考えられ、その研究が進んでいるのが代謝、特にP450などの代謝酵素についてである。ADMEが胎児・新生児・小児と大人で異なることが知られている。グレープフルーツの問題もこのレベルで語られる。

- ⑥複合影響：重要であるが毒性学で最も立ち遅れている研究分野の一つ。薬剤は複合処方が常識であるが、それに加えて、患者の食事、腸内細菌産生物、疾病そのものによる体の異常状態、などとの相互作用は、おそらく事故が起きてから後追いで解析している状況であろう。

毒性評価(有害性評価)には、多くの場合、人の身代わりとして実験動物が用いられ、その毒性所見を人に外挿することが行われる。これは、実験動物も人も基本的に同等の生体反応を示すという前提に基づいてきた。現在の毒性学は、先端的分生生物学的手法を取り入れ、生体反応メカニズムに踏み込むことにより、種差や個体差(SNPsなどを勘案した)の問題に対しても科学的な検討が進もうとしている。また、遺伝子改変動物やトキシコゲノミクスなどの新技術の導入により、評価の高精度化と迅速化が進んでいる。

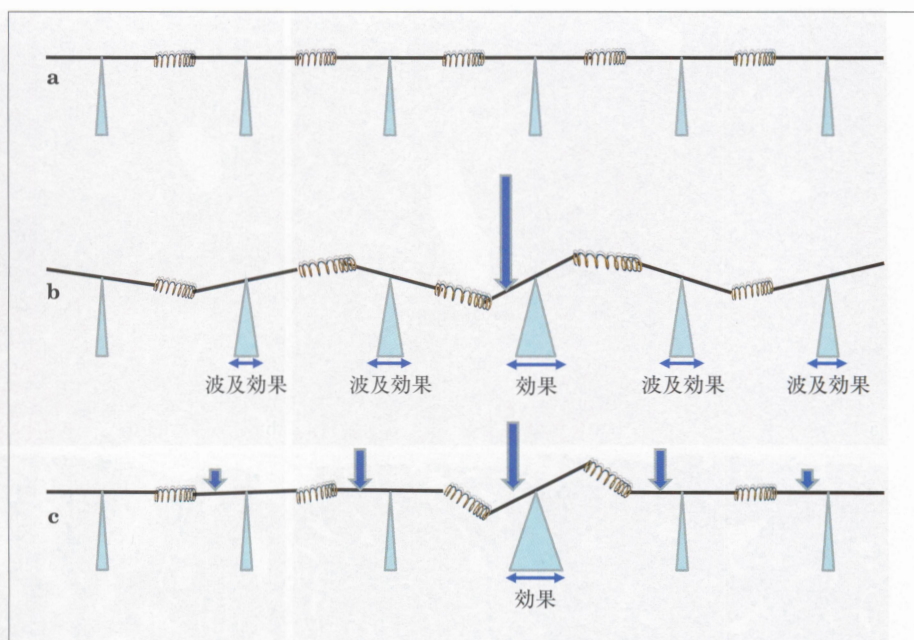
蛇足になるが、「動物で起こったからといって人で起こるとは限らないよ」というコメントは医薬品の毒性評価の際には比較的気軽に交わされるが、それは、

「治験」の段階で人によってテストされるからであろう。一般の物質では「治験」は行われないので、まずは「動物で起こったことは人でも起こるかもしれない」と考えるのが基本である。

それにもかかわらず、動物実験で再現しきれていない毒性現象に、Stevens-Johnson症候群や、稀に発症する薬剤性劇症肝炎がある。これらを含む全ての薬剤性障害は、多少なりとも薬用量の薬の作用と、曝露量が不明でおそらく低用量であるところの他の物質の作用との複合影響なのであろうが、残念ながら、現在の毒性学の複合影響を予知する能力は極めて貧弱である。

毒性学が動物の診断学(症候学)に頼った評価法を実施している限り、物質Aと物質Bの複合曝露実験の結果は(A+B)の結果として分析することができず、新たな物質Cの影響としてとらえざるをえない。このことが、複合影響研究の足かせになってきたのである。すなわち、組み合わせの数だけ逐次、試験を実施することとなると、その数は膨大で全てを到底検討できないからである。A+BをCではなく、AとBの特徴からA+Bとして分析可能にするためには、分子レベルでの生体反応を網羅的に記載・解析する必要がある。我々は毒性学の近代化を目指して、Percellome(パーセローム)トキシコゲノミクスなる網羅的遺伝子解析プロジェクトを進めている。まだ、中間段階で

図4 「一点集中」薬剤と、「昔ながらの良薬」の効果の概念図 生体の制御系はフィードバック系の連鎖からなっていると考えることができる。それを、バネでつなげたシーソーに見立てる(a)と、一点に集中的な作用を与える薬は、周りに波及効果を強く及ぼす(b)。アスピリンなど「良くできた薬」といわれるものの遺伝子発現解析を実施すると、作用点が多数あることが経験される。cに示すように、跳ね返りを抑えるように複数箇所に巧妙に作用しているように感じられる。



あるが、そこで経験される薬効と毒性に関する「感触」には、以下のようなことがある。

●「良薬」「安全」といわれるもの(典型：アスピリン、サリドマイド、殺虫剤ならアセフェート、文献的にDDTも)は、思いもかけない遺伝子も含めて、標的数が多い。

●ピンポイントの効果を狙った化合物は、遺伝子発現の標的も絞られ、そして毒性が強い。

生体の恒常性維持機構があるので、喩えていえば、無数のシーソーがバネでつながったようなものと考えたと(図4)、一点に過重をかける薬は、そこに対しては効果を表すが、隣の部分に跳ね返りが生じ、望まぬ影響を引き起こす。「良薬」は、跳ね返りを抑えつつ、じわっと複数箇所に荷重をかける、といった様子である。もちろん、多剤併用はこれを人為的に狙っていることになろう。Idiosyncraticな毒性も、免疫系の動員機構を含めて、このようなシーソー同士の動きの干渉の結果、狙った作用点(複数)とは離れたところで、生体反応が連鎖的に起こると考えることが出来よう。問題は、これが巨視的にみればある確率で「確率論的」に発生するようにみえることで、これが、時間的(時系列的)要因を考察すれば予測可能なのか、本当に確率論的な偶然性が必要なのかが不明な点である。しかし、「シーソー同士の動きの干渉」まで予測できれば、確率論的事象の発生母地を明らかにするこ

とは、最低限できるかもしれない。

周産期、新生児期、あるいは小児期曝露による成熟後の有害影響の問題点は、「大人の場合は一過性の影響にとどまることでも、発達中の個体では、体の構造異常(通常は微細構造)として、その影響が不可逆的なものとして残ってしまう」可能性があることである。その中で、中枢神経の不可逆的影響は、「シナプス競合説(Hebbian theory)」を引用して、発達中の脳における受容体に対するシグナルの攪乱が回路および微細(比較的)な構造に不可逆的な変化を誘発する結果である、との仮説を立てることも可能であると考えられる。この仮説の説明として、脳を高級なコンピュータに喩えてみることができよう。もしも、ICチップや配線基盤などの部品一式と設計図を渡されて「指示に従いコンピュータを組み上げなさい」といわれたら、我々は、当然、電源は入れないで作業をするであろう。しかし、生き物の脳は、「電源ONの状態」でDNAの指示のもと、脳を組み上げていくのである。そして、その際に、脳に入ってくるシグナルが組み上げの調整や配線の完成に利用されているようなのである。これに関する有名な実験に、生まれたての動物の片眼の瞼を縫合すると、視覚野への神経の投射が変化する。早いうちに縫合を解除すると両眼視の機能が回復するが、一定の時期を過ぎてからでは回復しないというものがある。化学物質が神経シグナルを乱す能

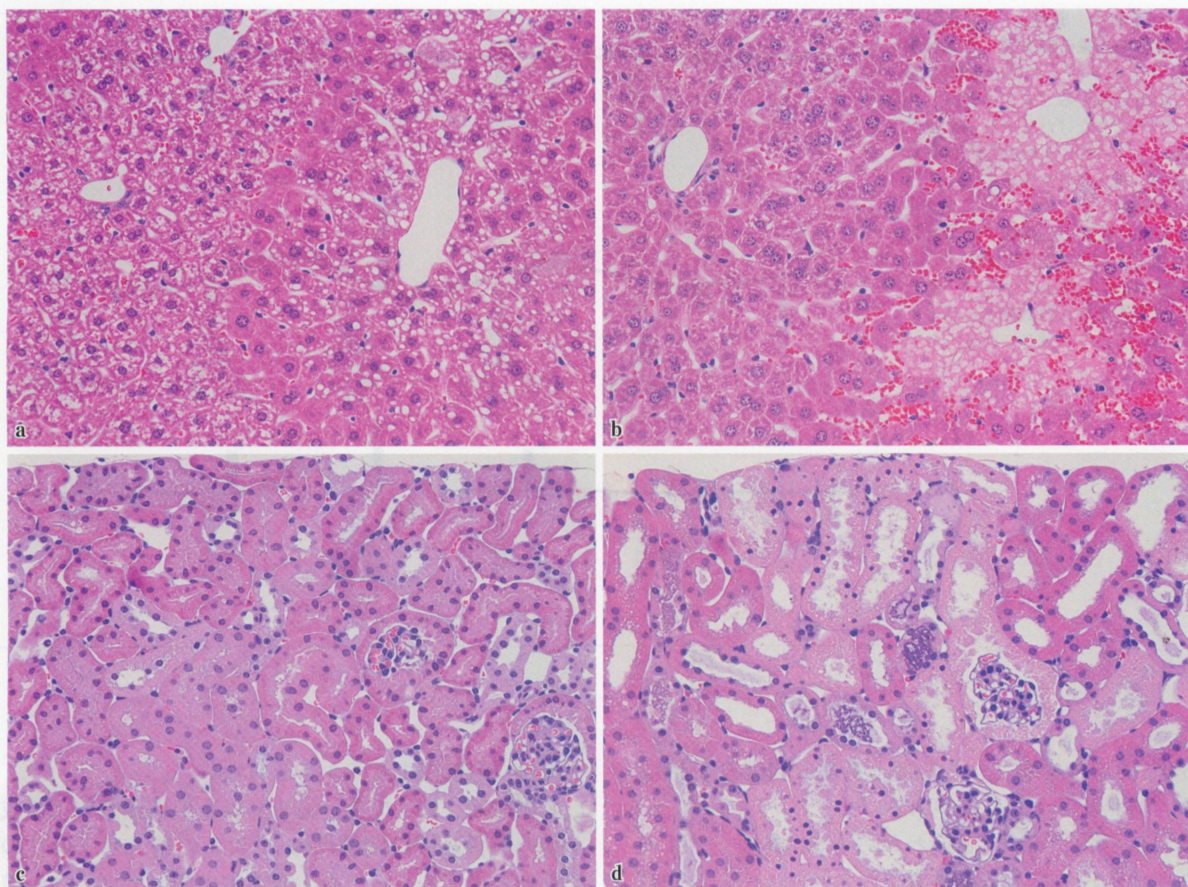


図5 薬剤に対する初期応答例 a: C57BL雄マウスにアセトアミノフェンを600 mg/kgの用量で単回強制経口投与後、2時間目の肝. b: 同、8時間目の肝. 小葉中心性に変化が進行する様子を示す. c: C57BL雄マウスにプロベネチドを150 mg/kgの用量で単回強制経口投与後、2時間目の腎. d: 同、8時間目の腎. Focalな急性尿細管壊死の像を呈する.

力があれば(有機リン系農薬はアセチルコリンに影響するなど)、発達中の脳の出来上りに影響が出るということである。このような影響は、投与時に派手な変化、例えば神経細胞壊死などを起こさなくても、成長後の高次神経機能に影響する可能性が示唆される。自閉症やADHD (attention deficit/hyperactivity disorder)などを念頭に研究を進めている研究者がいるのである。

肝毒性、腎毒性(図5)などは、グルタチオン枯渇による反応性代謝物の処理不全による細胞内機能分子の機能破綻、ミトコンドリア呼吸鎖の障害の結果引き起こされる細胞死など、ある程度の理論が得られている薬剤障害も多数ある。いずれの場合にも、細胞内および細胞間での複数のシグナルの複合影響としての細胞死(アポトーシスのことが多いのではないと思われる)が、薬剤性障害の細胞レベルでの現象であり、そ

のために、個々人の置かれている状況により障害の出方に個人差が現れるのであると考える(近交系のマウスを用いて厳密に同じ処置をしても当然ながら反応には軽微ながら個体差がみられる)。将来的には、ある特定のシグナルが亢進した状態では薬剤性障害が重篤化する、等の分子レベルでの因果関係が明らかになり、そうなれば、何が起こったかを確認する際の確かな痕跡(別名バイオマーカー)を確定することができるようになると期待される。

薬剤障害の臨床情報と、そこでの病理診断、病因解析の情報は、当然ながら基礎的な研究を進める毒性学にとって、この上ない貴重なデータである。毒性学が病院や医学部の中にあるべき時代が到来していると、常日頃感じているところであるが、病理学からのご教示を今後ともお願いする次第である。