総 説

ライフサイエンスと油化学

松 宮 弘 幸

野村総合研究所 生物科学研究部
(鎌倉市梶原 1600)

Advancement of Life Sciences and Oil Chemistry

Hiroyuki MATSUMIYA

1 はじめに

外国語の単語がわが国に帰化した数多くの外来語があるが「ライフサイエンス」もその仲間入りをしつつある。その単語の規定する概念などについては今までのところ万人共通のものとなっていないし、また明確でない面も多い。したがって、公式とか定義を尊重される向きには、満足と納得の行く状態にはなっていないので、言葉として定着しきったとはいえない。

科学技術会議の発表した「ライフサイエンス懇談会報告」のまえがきには、生命現象あるいは生物の諸機能についての基礎的知見は近年飛躍的に増大し、いわゆるライフ・サイエンスという新たな分野が発展してきている。…これは自然のなかの生命そのものの理解を通して新しい応用分野の展開につながるものであり、その成果は直接人間生活に貢献するものと期待されている”と述べられている¹⁾。

米国の国立科学財団 (National Science Foundation) は、科学の分野を7つの大分野に分けて、そのひとつに Life Sciences を使っている²⁾。その内容とするところは、生物学、医学、薬学等の生物と生命過程の研究を行う分野はすべて含まれているが、心理学はその中に入らない。フランスの国立科学研究センター (CNRS) では、所轄の研究所分類のカテゴリーとして、生命の科学 Sciences de la vie を使っているが、その中には、分子生物学研究所、発生学研究所、実験動物選択飼育センター、食料飼料開発センターなどが含まれており、臨床医学的なものは含まれていない。緑の空間確保の研究センターなどが入っていることから考えて、医学以外の面では、フランスのこの範囲は米国のライフサイエンスよりも多少応用指向の色彩があるともいえる。

いずれにしても、生物-生命に関する理解がおくれていることに基づく数多くの問題と、その解決の必要性和

緊急性についての認識が高まっていることと、政府での研究推進が活発化していることは各国に共通して見られるところである。次に、ライフサイエンス、あるいは類似の言葉が用いられる場合、それは、過去に発展し、細分化をしてきたいくつかの学術体系の各分野を含めた形で使われていて、しかも、厳密な意味では、純科学のみを指していないで、応用分野もそこに包含された意味あいがあるように思われる。こうした傾向は、しかし、ライフサイエンス分野にのみ個有の現象ではなく、科学技術の領域のどこにでもあることではなからうか。すなわち、応用研究が具体的に実施されて行く道程を考えながら必要とされる要素を土台にシステムを考える行き方が、研究開発の比較的初期段階から求められているわけで、そうした行き方を体系づけようとすれば旧来の分野を集約統合しながら、それぞれの分野の相互協力といったものの役割が重要になってくるのである。(マルチ、ディシプリナリーからインターディシプリナリー研究へといってよからう。) それが、ライフサイエンス領域については、生物-生命過程についての理解それ自体が集約され統合されて行かねばならず、逆にそのシステム化が新しい局面の打開につながるような期待がもてることも当然である。

そこで、本文では、ライフサイエンス分野と油化学の接点となっているいくつかの話題をとらえることによって、前者の中心的研究課題や動向を具体的に述べ、また研究推進におけるいくつかの問題も指摘したい。

2 油脂類と生物

油脂類の古い性格づけによれば、水に溶けないで、炭素数の多い脂肪酸構造をもち、生物に利用されるものとされている。化学的にはこの二番目の性格でのみ脂質として定義されるものである。生物側から見れば、ほとんどの油脂原料に生物が利用されているが、20世紀

になって、いわゆる生物化学 biochemistry の発展によって、脂肪類化合物が単に栄養的なエネルギー貯蔵の形態であるばかりでなく、生物における各種の機能発現や調節機能と密接に関連していることがわかってきた³⁾。科学的な発見などの歴史的な背景は別として、今日の話題となったもののなかから、油脂類と比較的關係のあることと、化合物名などを模式的に表したのが 図-1 である。この図の下の方に生物利用を記してあるが、いうまでもなく、生物それ自体の利用はこれまでも油脂原料としての生物体があったが、より積極的に発酵法や酸素を利用することは、「ものを作る」場合には生物反応の特徴を生かす点で有利な面がある。その反応条件と反応の選択特異性は、一般的な化学反応では得られない。

作ることにおける生物の貢献よりも、広範囲にわたる知識の必要は、この図にも示されたように、有効性と安全性であるといつてよい。すなわち、食品として物質が人間や動物の体内に直接入る場合はもちろん、薬品として経口的だけでなく接触する場合に限らず、環境中に物質が拡散して行った場合も含めて、その物質の安全性が確認されなければならぬことは今日常識化している。病気にしても、原因となる物質や現象などについての知見が増加してきているので、保健的な観点から制限したり、また新たな治療法のみちが開けつつあるといえる。ところで、有効性と有害性とは、科学的な実験データそのものではなくて、社会的、経済的な要因も含めてなされる人間の判断である。かつ、定量的なものであるが、こうした判断の基盤としては、物質の場合に限定して考えるが、物質が生物と接触した場合に起こる生物側

の反応(レスポンス)に関する定量的な情報が必要となるのである。またそうした現象が起こる生物の種類を明確に知らねばならない。医薬の場合にも所期の活性以外で作用が表れた時には副作用となり、また、人間以外の生物で実験をした場合の成果も人間にあてはめる問題がある。さらには工業薬品などに見られることであるが、生態系全般への影響と人間との関係などきわめて広範囲の生物に与える作用-レスポンスの知見を集積しなければならぬ。今日の話題の基盤は、こうした物質と生物のレスポンスにあるといえる。またそれらのレスポンスを集約していかにかに判断するかにあるといえる。こうした「評価」することをシステム化するのは、広範囲の分野に見られるが、その「評価する」ことの基礎情報としての生物のレスポンスについての知見は重要である。

3 安 全 性

こうした評価することのなかでも、基本的な問題であり、かつまた複雑困難なのは安全性であろう。医薬品のように、元来その物質が人間に与えることを目的として開発される場合には、逆にその制御も比較的可能であるのに対して、一般化学薬品などにおいては制御の方法についても実現性がとぼしいことが多く⁴⁾、またこれまでの研究成果からは、制御が手おくれであったようなでき事も少なくない。しかし、これまでの幾つかのケースは今後の安全性研究に幾つかの示唆を残したものである。

第1は物質の自然界を含めて人間との接触経路に関する問題である。DDT およびその誘導体が、自然の食物連鎖を通じて濃縮されるといわれている。しかしその濃縮率は魚の場合には数百倍であるとされているが、魚の食物の摂取量と成長などのデータからは、たかだか十倍くらいの濃縮度しか期待できない。したがって、水中から、えらを通して血液を通して体脂肪に蓄積される経路を考慮せざるを得ない⁵⁾。こうした例は毒性の発現の可能性を検討して行く上に極めて重要である。物質によっては、腸の表面で分解されたり、吸収に選択性があるとして食物として摂取されたり、経口的な投与法では生物活性を示さないか、ないしは弱いという例が考えられる。パーキンソン氏病の治療剤として知られる L-DOPA は経口投与されても小腸の脱炭酸酵素によって分解され

図-1 油脂化合物と人間

るためにそのままの形で脳に到達し難いので効果を現さない。DDT は動物の消化器内で DDD などの誘導体に変化して行くことが知られていて、それらの誘導体はそれぞれ異なった毒性をもっているのですが、当然のことながら、動物が接触する場所や形態がどの動物でも同じと考えられない。したがって有害性に当然差があり得よう。

第2は、物質の純度や不純物の構造に関する問題である。PCB はそれ自体塩素化度の異なった biphenyl の混合物であり、構造によって毒性が相異なることも知られているが、さらに、不純物として存在するダイオキシン体は塩素化されただけのものよりもはるかに毒性が強いといわれている⁹⁾。

図-2 ダイオキシンの例

この2つの問題だけから考えて、洗剤の毒性試験は極めて興味深い。まず接触（暴露）径路であるが、普通の使用方法を見るならば、溶液にして手でふれることが最も多いので、経皮吸収があると考えられる。ちいさい傷があった場合のことを考えれば、皮下注射と同じような径路が考えられる。食器や野菜の洗浄に使ったものが残存していれば当然経口である。一応物質そのものの変化を考慮しなくても、これだけの径路の実験は必要になって来よう。あくまで動物を用いた実験結果であるが、経口投与と皮下投与と経皮吸収とは洗剤の毒性発現に相異が見られている。肝障害などの観察では ABS 経皮吸収が毒性発現が強いといわれている。次に第2の問題であるが、ABS や LAS を主剤とする洗剤の助剤や不純物についての物質の情報がほとんどなく、毒性を評価する手がかりが少ない。今後この面での検討が進められねばならない。図-3 のような物質には発がん性のあることが知られていて、oletinosulfone についての生物活性や物質の構造の詳細な検討が必要とされよう。

図-3

第3の安全性の問題は、実験動物の種による差を充分考慮しなければならぬことである。一部の化学物質の人間に対する有害性は、人体での事故として報告されたので、動物実験の結果と人間の結果を対比させることは可能であるが、もともと大きな代償のうえで、一部にそうしたデータが存在するのであって、今後実験的にこれを数多い化合物で繰り返すことは許されないのである。ところで、洗剤の場合を人間にあてはめて考えようとすれば、動物実験の成果をそのまま用いることはできないことは明白である。第1には皮膚の構造の差は、きつ菌類と人間ではかなり大きいので、構造の差からくる経皮吸収の速度や量にかなりの差があることは想像できるがデータがない。

第2に、動物には化学物質を無毒化したり分解する代謝径路があって、それが動物の種による差が著しい。したがってある動物で観察された現象が他の動物で観察されないことがあり、人間に関してはそうした機構について他の動物との差が明確にされない面が多い。仮りに、動物によって解毒速度に大きな差があれば、一方では毒性が観察され、他方の種では同じ量が与えられても毒性が見られないのである。

人間を対象にしない場合でも、生態系への影響を考える場合に種差を考えることは必要である。魚に対する毒性試験法はある程度普及してきたとはいえ、いわゆるけっ菌類を中心としたほ（哺乳）乳類の実験法に比べて未発達である。TL₅₀ など急性毒性を試験する場合でも、用いる魚種によっては2けたぐらいの差が出ることはあたりまえとさえいわれている。まして、漁業資源を考慮するような場合にはむしろ慢性的な有害可能性に言及せねばならず、また、その具体的な水系に関する経済的な重要魚種にも差があるので、試験結果と実際とを連絡して行くための研究も必要となろう。たとえば、特定魚種を環境監視のための検出端に用いた場合、実際にはその地域の魚種が指標魚よりも毒性物質に対する感度が確実に低い場合は問題がないが、その逆は成り立たない。一般に、コイはニジマスよりも鈍感であるといわれている。

さきに、安全性（有害性）は人間の判断であることを述べたが、その判断の因子としては、社会的、経済的なものが含まれるが、判断の基礎資料を科学が提供すると述べてきたが、実際には判断根拠と科学の発達度、信頼度との間には相関性があるといえる。生物を用いた検出法は、毒性試験そのものとは異なっているのが当然である。というのは、慢性暴露によって起こる障害は一代で止らず次の世代以降に与えられる影響などは毒性試験で充分検討されねばならないとしても、試験は時によって2年以上にわたる場合があり、環境監視法としては時間がかかりすぎるので、指標としてはより短時間で発現するような現象を選択することになる。また、生物によって示されるレスポンスには個体差があって、実際には数匹の被験動物のうち何匹かにレスポンスが見られた場合にそれを有意の差とする。魚を用いた重金属の検出法⁷⁾の場合には、4匹中の2匹のレスポンスを基準とする場合と4匹中3匹のレスポンスを基準とした場合では、検出されたと判定できるまでには時間が24hrも異なるが、その反面4匹中3匹の場合には見られなかった誤認が生じ得る。すなわち、その重金属がない場合でも異常障害と同じような現象が観察されることがある。したがって、その基準を工場運転などに適用するとすれば、感度が悪いが確実な3/4を基準にした場合、レスポンスが認められた場合には工場閉鎖とかプロセス転換は行う必要が出てくる。それに対し2/4ではレスポンスが誤認でな

いことを再検討する間排出物を貯留しておくような必要も生じるが、それが誤認ならば問題ないことになる。したがって、生物指標による検出とその実際面での対処の仕方は方法の性質で異なってくるのが当然であり、基準のおきかたも大切なのである。

要約すれば、安全性の試験は実際には確立した方法はなく、判断についても確立していない。したがって特定の物質の安全性評価を行うためには、そのケースに応じた実験方法と評価基準を適用しなければならない。試験方法の一部には確立したルーティン試験もあるが、全体は決してルーティン化され得ない性格をもっていて、重要な研究課題なのである。方法の確実度を上げること自体大きな研究である。さらに、実験用の動物はこれまでの医薬品の病態モデル動物のように特別の種が選択されることも必要なことであり、さもなければ、試験データがたくさんあっても、実際面での対策につながらないおそれもある。

4 健康と食事

人間を中心として動物は必要な栄養物を自身の体内で作り出すことができないで、必要な栄養素を食事の中から摂取する必要があるが、その代表的化合物は必要アミノ酸やビタミン類であるが、さらに、不飽和脂肪酸の重要性などが知られ、とくに成人病と脂肪酸の構造やビタミンなどの相関性の研究が盛んになった。それらの成果の詳細については専門的な論文などにゆずるが、ここで特記すべきことは、健康管理や疾病の治療における食事の制限の重要性である。心臓病の患者のための不飽和脂肪酸は今日では公共的なサービスでも入手できるほど普及してきた。今後こうした分野でのアプローチとして注目すべきものに2種類ある。その第1は腸管での選択吸収性付与であり、第2は構成食品 (fabricated food) である。

腸管における物質の吸収は化学構造的に選択があることが知られている。D-アミノ酸と L-アミノ酸を与えても、L 型のみが選択され能動的に吸収される。脂肪酸の吸収の問題についても研究が多い⁸⁾。そこで、飽和脂肪酸についての吸収をのみ制限する方法が見いだされれば、食品そのものを心配する必要がなからうというものであるが、この方法の具体的実現性があまり有望でない。そこで、第2の方法がむしろ可能性としては高く、飽和脂肪酸だけでなく、各種の栄養的な修飾を食品に加えるアプローチとして見られる⁹⁾。すなわち、素材となる食品を抽出分離の方法で必要な純化を行って一たん原料素材を使い、次にこれらを用いて新しい型の食品に組み立てるものである。この原理によれば望ましくない成分を除去したり必要なものを添加したりすることは自由に行いうるはずである。しかしながら、加工度が増加す

ることは、これまでの食習慣とあるていど反対の要素であるとしてよいので、これも実現性は容易ではない。

脂肪類物質の化学構造と生理的な意義については目下も研究が進展しつつあり、部分的発展の成果としても保健と食事については脂肪類の関係が重要であることが確実であるので今後この分野に注目したい。

5 人口調節

社会的に見れば、人口調節は数多くの側面や問題点を含んでいる。世界的なスケールでは人口増加と食料供給のアンバランスから、世界的な人口制御が実施されるべきであるともいえる。開発途上国の一部においては、すでに人口増加率の低下を推進した国もあるが満足すべき状態に達していない。また個人的な段階においても、より良き家族計画とその実施が必要であることは認識されたこととして良い。しかしながら、受胎調節法や産児制御法については、既存の方法がまだ改良の余地があるといえよう。

この分野で着目されている物質の主流はステロイド系ホルモンとプロスタグランジンである。ステロイド系の経口避妊薬はその性質から副作用について疑問がのこったことと、毎日摂取しなければならないという不便さから新しい開発の段階に入ったといえよう。副作用や慢性的な障害検討のために、米国においてはサルを用いて25年間の実験が進められているが現在その半ばを過ぎたていどである。サルによるこのような長期の実験の意義については確実な科学的背景があったかどうかは別としても、作用機作から考えても長期慢性障害が検討の重要項目となるのは当然である。しかし、こうした問題の解決法として、ひとつは、これまでの投与量よりもはるかに低い濃度によって同様の効果をもたらすとする、いわゆるミニピルが出現した。有効濃度を下げても有効性についてはそれほど低下しないことが知られるにいたり、連日の摂取をしなくても済むような製剤技術が進歩しえよう。今のところアイディア段階であるが、プラスチック薄膜で薬剤を包み、それを皮下に植え込むことで薬剤が生体中に入るのを徐々にしてかつ持続させようとするものである。こうした方法によって、1週ないしは1か月に1度の交換で目的を達することができ、血中や生体各部分の有効濃度を必要最低に保てるとされているが、具体的な実施にはいたっていない。

プロスタグランジンについての研究はここ数年急激な発展があったが、この化合物群の成分の純化と結晶化、それに生物活性による検出法の進歩などは、プロスタグランジンの科学が、化学とも生物学とも、また薬理学とも分解されず総合的な領域として進歩してきたことを物語っている。今のところ、プロスタグランジン化合物群についてはホルモンとしては取り扱われていない。この

詳細な部分についてはここでは触れないが¹⁰⁾、子宮筋の収縮作用があり、また黄体機能との関連があることなどから、受胎調節剤としての可能性に着目されたが、これまでのところあまり有望になっていないで、むしろ、それ以外の機能での開発が進んでいる。

6 お わ り に

これまで述べてきたことや、図-1 に表したことは、油脂類と生物の相関を示すほんの一部分を示したにすぎない。化学上の進歩は分析や構造・反応の面で急激な進歩を遂げつつあり、他方、生物体内での油脂類の変化を追跡するにあたって大きな貢献をしつつある。生物側からの研究成果はこれらの物質の生理活性についても詳細な知見を収集しつつある。これらの情報が基盤となって今後の発展が大いに期待される場所である。くり返しになるが、しかし、有効性や安全性などの問題についての基盤を固めて行く意味でも、また応用の具体的な展開という立場をとっても、旧来の化学的な研究と生物学的な研究とが総合化されて人類の進歩や生活の充実に密接した結果を生みだされることを念じて筆をおく。

最後に、この機会を与えて下さった編集者諸氏に厚くお礼を申し上げますと共に、読者諸兄の御批判と御教示を切にお願いする次第である。

(昭和 49 年 6 月 11 日受理)

文 献

- 1) 科学技術会議「ライフサイエンス懇談会報告」昭和 48 年 7 月 (1973)
- 2) 米国科学財団 (US-NSF)
- 3) 瓜谷ら編「脂質とその周辺」(1970) 共立出版社
- 4) Dixor, R.L. *Environmental Health Perspectives*, **2**, 103 (1972)
- 5) 藤谷, 私信
- 6) A. Poland, E. Glover, *Science*, **179**, 476 (1973)
- 7) Glass, G.E. ed. "Bioassay Techniques and Environmental Chemistry", p. 383 (1973), Ann Arbor Science pub.
- 8) Frazer, A.C. ed. "Biochemical Problems of Lipids" (1963), Elsevier Pub. Co.
- 9) SRI, "Fabricated Food", Long Range Planning Report No. R374 (1969)
- 10) 医学のあゆみ, **81** (5), (1972). 「プロスタグランジン」