ヒトや野生生物における医薬品、環境化学物質の安全性評価の精度向上にむけて
—代謝的活性化、種差、エピジェネティクスの観点から—

佐能正剛,^{*,a} 木村朋紀^b

Further Improvement of Risk Assessment of Pharmaceutical and Chemicals in Humans and Animals
—From the View Point of Metabolic Activation, Species Differences, and Epigenetic Regulation—

Seigo Sanoh^{*,a} and Tomoki Kimura^b

^aGraduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University; 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8553, Japan; and ^bDepartment of Life Science, Setsunan University; 17-8 Ikedanaka-machi, Neyagawa, Osaka 572-8508, Japan.

医薬品や一般化学物質の安全性・毒性は、基本的に実験動物での試験結果から見積もられているが、その感受性には種差があり、精度の高い毒性・安全性評価はいまだに難しい。ヒトにおける毒性を見積もるにあたり、ヒト由来細胞を用いた *in vitro* 毒性評価も有用であるが、*in vivo* での毒性との乖離を考慮しなければならない。

また、一方で化学物質による大気、土壌、水環境中汚染も問題となっている。「人の健康及び生態系に影響を及ぼすおそれがある化学物質による環境の汚染を防止することを目的とする法律」として化審法があるように、化学物質の影響を考慮すべき対象はヒトだけではなく、野生生物にも目を向ける必要がある。しかしながら、化学物質感受性を規定する要因には様々なものがあり、これらの統合的理解には至っていない。医薬品や一般化学物質の有用性と毒性のバランスを考慮する上でも、ヒトや野生生物における安全性評価の精度向上は重要な課題となるが、これらの要因がその精度向上の壁となっていると考えられる。

実験動物における反復投与毒性試験における最大無毒性量から安全係数を考慮に入れた化学物質（農薬、食品添加物など）の1日摂取許容量が設定されている。一方、創薬においても実験動物による反復投与毒性試験から、推定臨床用量を踏まえながら十

分な安全係数が確保できる医薬品候補化合物を選択している。

この安全係数には、種差や個人差が考慮されているが、その種差の要因として異物代謝反応の活性差が挙げられ、個体差の要因には遺伝子素因や環境要因による感受性変化などが考えられる。また野生生物への影響についても同様に動物間での種差等を考慮しなければならない。異物代謝やその種差、化学物質の感受性を理解することで、より精度の高い化学物質のリスク評価が可能となり、薬学の発展にも貢献できるものと期待される。

このような背景をふまえて、日本薬学会第136年会（平成28年3月、横浜）にて、シンポジウムS66「ヒトや野生生物における医薬品、環境化学物質の安全性評価の精度向上にむけて—代謝的活性化、種差、エピジェネティクスの観点から—」を企画し、化学物質の精度の高い安全性評価を目指して異物代謝やその種差、エピジェネティック制御の観点から議論させて頂いた。

その中で、はじめに大江知之博士（慶応大学薬学部）に、「肝毒性を示す医薬品の代謝的活性化機構の解析とそれに基づいた創薬戦略」というタイトルでご講演頂いた。医薬品の中には反応性代謝物の生成により特異体質毒性など数々の毒性の原因となり、市場から撤退したものもある。尿酸排泄促進薬ベンズブロマロンの代謝的活性化機構についてご紹介頂きながら、リスク回避の観点から代謝的活性化を受けない医薬品候補品の創製のための予測評価や代謝的活性化研究の重要性について議論頂いた。

佐能正剛（広島大学大学院医歯保健学研究院）か

^a広島大学大学院医歯薬保健学研究院（〒734-8553 広島市南区霞 1-2-3）、^b摂南大学理工学部生命科学科（〒572-8508 大阪府寝屋川市池田中町 17-8）

*e-mail: sanoh@hiroshima-u.ac.jp

日本薬学会第136年会シンポジウム S66 序文

らは、「医薬品、一般化学物質の体内動態を考慮に入れたヒトおよび野生生物におけるリスク評価」というタイトルで講演した。その中で、マウスの肝臓がヒトの肝細胞で置換されたヒト肝細胞移植キメラマウスが、ヒトの体内動態を予測できることが期待されるため、種差を考慮に入れた安全係数の見積もりに貢献できる可能性や、野生生物においては、カエルの自然変態に対する影響をエンドポイントとした化学物質のリスク評価について議論した。

水川葉月博士（北海道大学大学院獣医学研究科）からは、「非実験動物における化学物質代謝能の特徴と種差」というタイトルでご講演頂いた。異物代謝の動物種差に関する知見は、一部の実験動物を除くとほとんどの生物種で十分に解明されていない。ヒトのみならず野生生物、家畜やペット動物における化学物質の毒性影響を考える上で重要となる。特にグルクロン酸抱合や硫酸抱合などの第Ⅱ相反応の種差を解明するため、*in vitro*, *in vivo* レベル及びゲノム情報を用いた評価について議論頂いた。

ここまでは、異物代謝やその種差に関する観点からの講演であったが、続いてエピジェネティック制御の観点からの議論も行った。

まず、五十嵐勝秀博士（星薬科大学先端生命科学研究所）からは、「エピジェネティック毒性研究の現状と今後の展開」というタイトルでご講演頂いた。その中で、化学物質がエピジェネティック制御に影響し、生体に好ましくない作用を及ぼす現象を「エピジェネティック毒性」と定義し、重点的な研究の必要性を議論された。エピジェネティクスが化

学物質の長期にわたる影響や化学物質を含む環境要因による疾患素因形成を説明し得る可能性があり、その評価モデルの構築など解析技術の大きな進展に伴うブレイクスルーにより現象の理解が進むことが期待される。

最後に、木村朋紀（摂南大学理工学部）からは、「金属曝露がもたらすエピジェネティックな変化とその分子機構」というタイトルで講演した。近年、様々な金属のエピジェネティックな作用が知られるようになり、生体における金属毒性とエピジェネティックな作用の関係について注目される。その中で、6価クロム曝露によるエピジェネティックな変化が、金属の解毒に働くメタロチオネインの誘導を阻害することが明らかとなり、化学物質感受性を把握するため、有害金属によるエピジェネティックな変化とその機序を解明していく重要性について議論した。

現状では、異物代謝反応による毒性発現、種差やエピジェネティックな視点が化学物質の安全性評価に十分には生かされているとは言い難い。本誌上シンポジウムにおいて、大江博士、水川博士、五十嵐博士、木村より異物代謝系と種差、あるいはエピジェネティックな制御系を例に挙げ、ヒトはもちろんのこと、野生生物への影響評価をする上で考慮すべき要因や今後の展望について紹介させて頂き、その成果から、医薬品や一般化学物質のヒト及び野生生物における毒性・安全性評価の精度向上につなげたいと考えている。