

要約

計算毒性学を考えると、化学物質の安全性 **Chemical Safety** に関わる立場と、医薬品の研究開発や適正使用という薬学の立場という、2つの視点が考えられる。私たちは、両者に共通する基盤知識と研究技法を基礎に置くことで、この2つの立場を融合した研究領域として、計算毒性学を考えたい。

はじめに

このシリーズの前回において、米国や欧州では、ポストゲノム時代を意識した毒性問題への戦略的なアプローチを展開していること、我が国にはそうした発想も行動もないと述べた。毒性学の改革 **Reformation** は、化学物質の安全性 **Chemical Safety** という公衆衛生学的な立場と、医薬品の研究開発や適正使用という薬学の立場との2面性をもっている。研究者も、それぞれの課題毎に違い職場も異なる。さらに、この2つの分野に関わる国の規制の担当部署が違っている。この違いを克服することは、容易ではない。

このような重なり合いながらも性格を異にする2つの領域を包括するためには、双方の研究の基礎になりそうな共有できるデータベースや知識を探し、共通の技法を吟味し、それらの整備に協力することが必要ではないかと考える。以下では、こうした考えを拠りどころとして、共通の研究領域としての計算毒性学の立上げを考察してみたい。

その前に問題をできるだけこの分野の専門でない方に理解していただくために、例によって専門家には当たり前のことから出発したい。

化学物質の安全性と薬の安全性

毒性学は、この2つの問題領域に関わっている。薬も化学物質だから、薬の安全性問題が、化学物質の安全性の問題に吸収されてしまうかということ、そういうことにはならない。この違いのよってきたる由縁は、科学の問題ではなく、行政（規制）の問題にある。化学物質の安全性を規制する行政の部署と、薬のそれとは違うのである。

ところが科学の問題としては、2つとも化学物質（あるいは化合物）の生体への影響をしらべ、評価することに関係している。しかし化学物質の安全性は、意図的に摂取する食品や化粧品を別にすれば、非意図的に暴露されるか、それを意識しない呼吸を通じて吸い込んでいるような非意図的に接触しているものが対象になる。これに対して薬は、意図的に、しかも「食前、食後」などいうように、決められた時間に摂る（飲む）のが一般的である。

普通、薬は好んで飲むわけではなく、病気に対処するために、あえて体にとりこむ。これに対して、化学物質の場合は、摂取する必要はなく、使用する必要さえないものが多い。あるいは、農薬のように、使うけれども、自分の体への暴露は避けたいという場合もある。

薬は危険性だけでなく、有効性のふるいかけられるから、その数は多くない。市場にでている（承認されている）薬の基本成分は、化合物の種類としては、せいぜい万のオーダーではないか。ところが、我々が生活している環境で接触する(暴露される)化学物質の数は、膨大である。データベースで言えば、例えば労働環境の安全性に関わる（NIOSH. National Institute for Occupational Safety and Health の略）化合物データベースの数は、10万のオーダーである。

もちろん、ビッグファーマと呼ばれる、世界的な製薬企業が保有する医薬品開発のための化合物ライブラリは、優に100万のオーダーに達しているらしい。しかし、薬の場合は、標的が想定されており、それとの結合を高速で判定する。そうして結合したものの中から、薬にすべき化合物の候補が見つられ、次なる動物やヒトに対する試験に進む。それからの段階では、大変注意深い観察がなされていく。薬の候補化合物の選択にしても、今ではLipinski's Rule of fiveなどの、薬らしさの基準を設けて、候補を絞り込むのが一般的になっている。Lipinski 博士には、2003年4月16日のCBI学会第230回研究講演で、講演していただいている

(<http://cbi-society.org/home/documents/seminar/2000to04/20030416.html>)。

規制担当省庁と研究機関

先進諸国における化学物質の安全性を担当するのは、だいたい厚生省あるいは環境省（庁）に相当する国の機関である。労働災害の観点からは、労働省が関係してくる。これら役所は研究機関を有している。したがって化学物質に安全性問題を専門にする研究者のいる政府系の研究機関は、米国ならEPAか、FDAか、NIHか、労働省のNIOSH（National Institute for Occupational Safety）である。NIHの傘下にあつて、毒性研究の中核を担っているのが、NIEHS（National Institute for Environmental Health Sciences）である。

ところが、我が国では経済産業省（旧通産省）も、化学物質の安全性に関わる省庁となっている。その理由は、「化学製品の製造は、経済産業省の管轄であり、その安全性を保障する責任も経済産業省が担う」ということらしい。この理屈は、原子力発電所の安全性を担保するために同じ省に、保安院を設置したのと同じである。ただ国際的な討議や協議の場では、かなり異質な存在に映る。

すなわち毒性問題（あるいは安全性問題）と言っても、化学物質の場合は、規制の責任省庁は、一般に環境省か、厚生省 Ministry of Welfare が担っている。ところが、薬の安全性問題だと、当然、厚生（労働）省となる。米国ならFDAだ。したがって、毒性 Toxicity の問題は、米国ならNIH, FDA, EPA が研究も含めて、対応する政府機関になっている。とくに化学物質の生体への

影響解析とえば、NIH 傘下の NIEHS が中核的な存在になっている。

NIEHS に相当する我が国の研究機関は、国立医薬品食品衛生研究所（国衛研）だ。だが、規模で NIEHS とは、比べ物にならないくらい小さな国衛研は、部分的に FDA や CDC（Center for Disease Control）の機能も果している。私がこの所に在籍していた 1990 年代、化学物質安全性の問題では、通産省に大きな予算がついて、製品評価センターができた。理化学研究所には、生物医学系の研究所がいくつかつくられた。ところが国衛研は、ほとんど人員も施設も拡充されなかった。

自分がいたから身最賃で言うのではないが、国民の立場から考えると、化学物質安全性の研究は、厚生省系の研究機関と環境省系の研究機関が中核機関にならないといけない。どこで研究がなされるかは、土壌と植物のような関係にある。適合しないところは、一時は、肥料などをやれば、盛んに育つように見えても、長い眼で見ると、本来の土壌に合った植生しか残らない。

同じことは、毒性研究だけでなく、医学的な研究についても言えるだろう。つまり病院（診療機関）との直接的な連係がとれない機関が如何によい医学的な研究をしようとしても、長期的に見れば無理があり、根付かないのではないか。この意味では、日本に NIH のような生物医学研究の司令塔がないことは、誠に不幸なことである。

注）私見だが、この不幸を解消するには、あまりお金は要らないという意味で、簡単である。研究機関の所属を変えて（看板を架け替えて）しまてしまえばよいのだ。とりあえず、研究者たちはそのままにして。

計算毒性学を立ち上げようとする時、規制の（Regulatory な）仕組みを考慮しておかねば、うまく行かないであろう。したがって、計算毒性学を立ち上げる問題は、単なる「こういった問題はやった方がよい」、と言えるような問題ではないのだ。科学あるいは生物科学の領域としても、毒性学は、なかり特殊な世界である。例えば、この分野の研究者なら、ADME（アドメ）や End Point（エンドポイント）という言葉を用いているが、一般の分子生物学や生化学の専門家にとってさえ、このような用語は、そう馴染みがあるものではない。いわんや、理学部化学科や、情報計算技法の専門家となれば、縁遠い言葉ではないだろうか。

公と私の相克

繰り返しになるが、化学物質の安全性と薬の安全性は、科学的という視点では違いがない、あるいは科学という性格上ありえない、と言ってもよい。ではどこでことが違ってくるかと言えば、「どんな安全を、誰が保証するのか」というところにある。このことを、もっとも簡単に理解するためには、今話題の放射線の安全性を考えてみるとよい。

放射線は、治療に使われる。治療に使われる放射線に有害な作用があることは、おそらく誰でも知っているし、しかも受け入れている。この場合の判断基準は、利益と損害 **benefit vs damage** である。これに対して、環境中の放射線では、安全基準が議論される。ここでの議論は、「しかしかの利益あるから、これこれの危険（起こりうる損害）は、許容しよう」というものではない。問題にされるのは、「体に害があるのは、どの程度の暴露までであるか」、である。しかし、放射線による発ガンリスクの研究から言えば、そこに閾値（安全な照射量）は存在しないということになるから、受容できる線量は、人によってマチマチということになる。限りなくゼロでなければ困るという人も当然いる。

薬の副作用は、無いに越したことはないが、それでも治療目的に照らして、ある程度は許容される。この場合、危険の程度は確率的というより、体が許容できるか否かという問題になる。これが薬の安全性の問題である。この場合は、もし、その薬を摂取したらということから問題が定義される。これに対して化学物質の場合は、どの程度その化合物に暴露されるかという（確率の）問題と、暴露されたらどのくらいの損傷を受けるかの掛け算になる。これが化学物質の安全性の問題であり、リスクアセスメントと呼ばれる問題である。

実際問題として、薬の場合は、本人は使われているのか、否かを承知している。ところが、化学物質の場合、そもそもどの程度暴露されているのか、通常はほとんどわからなし、意識もされない。したがって、薬の場合なら「利益と危険を秤にかけて」ということが、ある程度可能であろうが、化学物質の場合、個々の人間が暴露の可能性を見積もることは、ほとんど不可能である。喫煙の問題も、どちらかと言えば、化学物質に似ているが、利益を受けるのは喫煙者だけという、特徴がある。

もうひとつの例を挙げよう。車の場合は、年間の交通事故の死者一万人に近いが、その便利さは誰でもわかるから、利益と危険を秤にかけるということはなく、事故（リスク）を減らすことに努力が傾注されている。

化学物質の毒性に限らず、安全性の問題を議論する時は、上のような議論から逃れることができない。また、そこには客観性を旨とする科学の問題ではない、価値の議論が混入してくる。したがって、誰の価値に合わせるかが大きな問題になる。モーゼの十戒のような宗教的な戒律なら、ある集団がこぞって受け入れることもあるだろうが、化学物質のような、そもそもその生体作用をしらべることが難しい対象に関して、価値観を同じにせよというのは、無理な話である。そこで登場するのが、お上（規制の責任を背負っている役所）である。こことて悩みは同じであるが、そこは「学識経験者」というような権威を利用して、その会議で決めてしまう、という方法がよく取られる。このことを **Regulatory Science** の問題と呼ぶようだが、科学の問題と価値の問題とは明白に区分されるべきである。しかし科学的な事象の専門家はいても、「価値の専門家」という存在はありえない。

規制に関わることが、争点にならないのは、およそ独裁者の国だけということができる。民主主義の国でなすべきことは、どこまでが科学の問題で、なにが決定論的な問題でなにが確率の問題で、どこまでが価値の問題かを明らかにした上で、科学的に解明すべき事柄を、経費と効果を考えながら、できるだけ明らかにすることである。また国民は、国（役所の担当部署）がどのような価値観をもって、ことを決定しているかを知ることが大切である。

現在、関心を集めている原発事故による放射線の被害の問題は、1990年代後半に大きな社会問題となった内分泌かく乱（化学）物質問題と、安全性問題としては似たところがある。内分泌かく乱（化学）物質問題は、黒白がつかないまま、マスメディアの熱が冷めてしまい、科学の問題としても、忘れられかけている。核の利用とその安全性が同じ、経済産業省の所管であることが問題にされているが、化学物質の安全性に関しても、それに近い状況であることは、ほとんど指摘されていない。アクセルとブレーキ役の役所を別にするという議論、あるいは李下に冠を正さずで、リスクアセスメント **Risk Assessment** の問題は、そうした製品を使うことを奨励するところとは、分けた方が国民の理解をえやすいただろう。

計算毒性学の方法論

上で強調したかったことは、同じ毒性問題と言っても、化学物質の安全性問題と薬の毒性（安全性）問題は、違うということである。その違いは、規制する役所の性格の違いや科学と価値観の違いに帰着する。こうした違いはあるが、計算毒性学のコミュニティを考えた場合、最初は、化学物質の安全性と薬の安全性という2つの研究領域を、一緒に論じた方がよいと考える。その大きな理由の一つは、十分な数の研究者がいらないからである。もう一つの理由は、リスクアセスメントのような問題を除くと、2つの領域における研究手法や使われる機器や装置には、多くの共通性が見られるからである。

全体にわたる解説書

このことを念頭に置いて、計算毒性学 **Computational Toxicology** として、どのような問題が扱われているかをしらべてみよう。この目的に役立つのが、計算毒性学の事例を広く集めて一冊にまとめた **Sean Ekins** が編集した本である (**Ekins07**)。多少、時間が立っているが、これは、計算毒性学の現状を網羅的に概観できる非常に大部な本である。この本は、薬の開発の立場と化学物質の安全性の双方の仕事を集めている。

計算毒性学の総合的な **Review** 論文としては、少し古いがある (**Waterbeemd03**)。また、ゲノム（オミックス、経路網）時代の計算毒性学をめざした展望的な話も5、6年前から発表されるようになった。その中には、鳴り物入れで宣伝された **Systems Biology** が実際に何に役立つかという視点から、毒性問題は、具体的な研究標的として、**Systems Biology** 実際問題に試してみる手頃な対象だとする議論も散見する (**Ekins05**)。Txicogenomics も、用語は広く知ら

れてようになってきているのに、実績がイマイチということで、その潜在的な重要性を訴える論文もよく見かける (Khor06)。

Sean Ekins, ed., Computational Toxicology, Wiley, 2007.

Han van de Waterbeemd & Eric Gifford, ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? Nature Reviews Drug Discovery 2, 192-204, 2003.

Sean Ekins, Yuri Nikolsky and Tatiana Nikolskaya, Techniques: Application of systems biology to absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity, TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.26 No.4: 202-208, 2005.

Tin Oo Khor, Sherif Ibrahim and Ah-Ng Tony Kong, Toxicogenomics in Drug Discovery and Drug Development: Potential Applications and Future Challenges, Pharmaceutical Research, 23(8):1659-64, 2006.

化学物質の安全性と計算毒性学

次に、どちらかと言えば、化学物質の安全性に関係する技法としてどのようなものがあるかをしらべてみる。これについては総論は、J. Gasteiger, T. Engel, Chemoinformatics, Wiley-VCH, 2003 であろう。

個々の技法としては、

- ・ 分子構造データベース、グラフィックス、計算
- ・ 化学におけるデータ解析： Chemometrix、構造予測、機能予測
- ・ 化学における知識の扱い、推論：合成経路探索、
- ・ **QSAR: Quantitative Structure Activity Relation**
 - 分子の構造上の特徴と生物活性との相関推定問題
 - 統計手法から計算化学、グラフィックス技法との連係に発展

などがよく知られている。上記のガスタイガーJ. Gasteiger らの本がそうであるように、これらの技法は、情報化学（化学情報学 Chemoinformatics）そのものであり、分子を計算機で扱う計算化学の基本的な技法も多く含まれている。

これらの技法は、どのような問題に、どのような準備（前処理）をして応用するか、が役に立つか否かを左右する。例えば、QSAR の技法は、さまざまな化学物質の安全性予測研究のさまざま

な局面で使われ、その事例は膨大なリストになる。欧州 EC では、各国の専門家を集めた研究組織、EC, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection、でそうしたリストを作成して公開していた (Serafimova10)。現在、この論文にはアクセスできなくなっているが、その内容は、(http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology) に掲載されている。Reddy (Reddy 11) は、簡単に入手できる修士論文であるが、方法論が多数リストされている。

Rositsa Serafimova, Mojca Fuart Gatnik and Andrew Worth, Review of QSAR Models and Software Tools for Predicting Genotoxicity and Carcinogenicity, EC, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Ispra Italy, 2010.

B. A. Reddy, Commercialization of a Quantitative Structure Activity Relationship Tool – Sarchitect, Master of Sciences, Case Western Reserve University, Biology, 2011.

(<http://etd.ohiolink.edu/view.cgi/Reddy%20Badinehal%20Asrith.pdf?case1295637833>)

化学物質と生体との相互作用の問題として見ると、これらの多くは、生体をブラックボックス Black-Box と見て、ある化合物に試験対象生物が反応したかしなかったかを観察指標として、その結果と化合物の構造上の特徴との間に何がしかの関係を見つけるという、方法論に立脚している。もちろん、実際問題として何かの化合物あるいはその類縁の化合物の危険性が指摘された時は、実験動物を使った病態生理学的な研究が行われることはあるが、多くの化合物は、より簡単なスクリーニング試験で安全性の区分がなされる。そのようなスクリーニング試験であれば、計算機の予測で済ませられるかもしれない、というのが EU や米国の考え方のようである。上記の EC の研究組織がリストしている技法の多くは、こうした簡易スクリーニングを代替することを目的として開発された技法である。

薬の安全性に関わる計算毒性学の現状

これについては、化学物質の安全性に関する技法よりもずっと多彩である。まず、その代表的な事例を挙げ見る。その多くは、CBI 学会の研究講演会で、一度は取り上げられている。

(1) Drug-like properties

薬らしさ (Drug-likeness, Drugability) とは、薬となる化合物に見られる化学的、構造的特徴のことである。よく知られているのがリピンスキーのルール・オブ・ファイブ Lipinski's Rule-of-Five である。

Lipinski's Rule-of-Five : The rule of five, which was derived from a database of clinical candidates reaching Phase II trials or further, states that poor absorption or permeability are more likely when cLogP(the calculated 1-octanol-water partition coefficient) is >5; Molecular

mass is >500 daltons (Da); the number of hydrogen-bond donors (OH plus NH count) is >5; and the number of hydrogen-bond acceptors (O plus N atoms) is >10

この考えは例えば、以下のような論文 (Lipinski97/04) に紹介されている。平山令明教授は、リピインスキーとは、ことなる特徴をもちいて薬らしさを評価する方法論を我が国で承認されている薬に適応することを試みている (Fujii01)。リピインスキーのルールは、よく知られてはいはいるが、近年開発に成功した薬と失敗した薬比較して、なぜ薬の開発者たちは、分子量が大きな親脂性の分子を合成し続けるのか “Why are chemists still synthesizing larger and more lipophilic compounds?” と疑問を呈している論文もある (Leeson07)。

これらは、

- QSAR: quantitative structure–activity relationship
- Prediction of physicochemical properties
- Lipophilicity, Solubility, pKa, Hydrogen bonding, Permeability

と同じ問題でもある。

Christopher A. Lipinski, Franco Lombardo, Beryl W. Dominy, Paul J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews* 23: 3-26, 1997.

C. A. Lipinski, Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution, *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4): 337-341, 2004

I. Fujii et al., Essential Chemical Characteristics for Drugs, *Chem-Bio Informatics Journal*, 1(1): 18-21, 2001.

Paul D. Leeson & Brian Springthorpe, The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry, *Nature Reviews Drug Discovery* 6, 881-890, November 2007.

(2) ADME の予測

この問題は、体に入った薬がどのように体の中を移動し、代謝を受け、最終的に排泄されるかという薬物動態と呼ばれる問題である。この問題について、CBI 学会では杉山雄一先生 (東大)、水間俊先生 (東京薬科大学) が、ほぼ毎年研究講演会を開催されて、動向をフォローしておられるので、よく知られているが、計算毒性学の課題としては、例えば、次のような課題が知られている。

- Absorption : simulation programs
- Transporters : P-gp (ABC transporter の一つ)

- Plasma-protein binding
- Blood-brain barrier penetration, Dermal and ocular penetration
- Metabolism: non QSAR/3D Model
- Volume of distribution, Clearance, half-life
- Bioavailability
- Off-target: hERG binding
- Drug-drug interactions

このうち、hERG binding の問題は、これも毎年一度開催されている森泰生先生（京都大学）、澤田光平先生（エーザイ）の主宰されるチャンネルをテーマにした講演会で取り上げられている。

こうした技法は、計算機による ADME の予測という意味で、e-ADME と呼ばれる。この e-ADME に分類される論文も非常に多い。以下は多少古くなっているが、その例である。Korolev03 は、機械学習法による代謝予測法の例である。

Dmitry Korolev et al., Modeling of Human Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism Using Unsupervised Machine Learning Approach, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 3631-3643.

V. I. Tetko et al., Can we estimate the accuracy of ADME-Tox predictions?, *Drug Discovery Today*, 11(15/16): 700-716, 2006.

W. Huisinga et al., The virtual laboratory approach to pharmacokinetics design principles and concepts, *Drug Discovery Today*, 11(17/18): 800-805, 2006.

新しい領域

以上、簡単に計算毒性学が意味する方法論を紹介した。次に、本題である日本において計算毒性学を、どう立ち上げるかについて論じたい。その前に、なぜ計算毒性学を立ち上げなければならないかを言わねばならないが、これについてはこのシリーズの第 2 回、CBI Forecast No.2、「薬効と毒性研究の新しい潮流」、2011 年 7 月 21 日で、すでに論じてある。

簡単に言えば、国際的な枠組みの中で議論されるようになった化学物質の安全性問題で、計算機による予測技法が注目され、実用化されようとしているということだ。実用化とは、毒性をよい成績で予測できるというほど単純ではないが、化学物質の安全な管理のいろいろな局面で利用されることが期待されるようになったことを意味している。その理由として、計算機予測はウェット実験より費用が掛からず、環境への負荷も少なく、動物愛護の観点からも望ましいからである。

計算毒性学は、医薬品の安全性の観点からも期待が高くなっている。とくに Mechanism-based と呼ばれる分子レベルに踏み込んだ議論や、経路網の視点、さらに FDA が特定の薬効を吟味するための疾病モデル Disease Model の提示を要請するようになってきたことから、新しい研究への要望が高まっている。医薬品を海外の市場の出そうとするなら、計算技法を軽視することは、最早でき難い時代になった。

それでは、どのように計算毒性学を立ち上げたらよいのか？その結論は、まず研究者のコミュニティ（交流の仕組み）をつくらねばならないというものである。その理由は簡単で、我が国は計算毒性学の研究者が少ないからだ。数が少ないがゆえに、お互いを知ることが比較的簡単ではないかと考えている。

そこでコミュニティのメンバーとして最初に考えられるのは、化学物質の安全性に関わっている計算毒性学の専門家である。とくに厚生（労働）省や環境省の研究機関である。化学物質の安全性試験の受託に関わっている専門機関、民間企業の研究者の参加も望まれる。次がアカデミアの研究者であるが、そこでは農薬の構造活性相関などの専門家が含まれる。多くの試験の受託期間は、決められた試験サービスを主業務とするが、研究面に関心をもっている研究者は、どこにもいる。

薬の安全性に関しては、製薬企業の薬物動態や副作用の研究者が考えられる。ここでは開発初期のいわゆる Drug Designer たちと、安全性試験を専門とするセンターの専門家という 2 種類の専門家がいる。これまでは、両者間の交流はそう密ではなかったようだが、最近は両者の交流は深くなってきているようだ。

ただ計算機という視点から見ると、使い手に徹している例が多く、自ら方法論を開発しているという研究者は少ないようだ。アカデミアにも研究者の研究者も少ない。アカデミアの場合、競争的な資金が取り難いという事情がある。我が国の場合、そもそも薬学会における計算技法の発表が少なくなっているため、計算毒性学の専門家は、さらに少ないと思われる。

こうした、それ多くない専門家を数え上げて、連絡網をつくるのが最初になすべきことだろう。なお、これらの専門分野は、一般には、e-ADME/Tox という言い方をするが、実際には、e-ADME と e-Tox に分解した考えた方が実情にあっているように思われる。だが残念ながら、ここまでの努力では、それほど多くの研究者をリストアップできないだろう。そこで少し発想の転換をすることが求められる。以下にそのアイデアを述べる。

(1) G/O-P/N-D/T 研究の専門家

梃子になるのが、ゲノム解読と ICT に先導されて驚異的に進む生物医学の進歩である。米国や欧州が毒性試験法の抜本的な改革に乗り出した背景にあるのが、この進歩である。その進歩を私

は、「Genome-Omics-Pathway/Network (GOP/N) が研究の基軸になり、そこから Disease, Toxicity, Drug Target などを考えることになった」という意味で、G/O-P/N-D/T 研究会というような会を立ち上げるのがよいと考えている。ここでの D/T は、Disease & (Drug) Target という意味であるが、これを Disease/Toxicity と解釈してもよい。

こうした研究会は、疾患遺伝子、治療標的となる分子、治療標的となる経路などを探索するための、基本的な情報やデータ解析技法を研究するグループとして、医薬品の候補分子の発見、薬の安全性の吟味、化学物質の毒性経路 Toxicity Pathway 探索、疾患モデルづくりなどに関わることができよう。したがってその活動は、Early Stage と呼ばれる創薬の過程と関係するが、それより後の薬の安全性と副作用のメカニズム研究とも関係している。

実際、薬の安全性においていまや ADME の個人差をしらべる PGx (Pharmacogenomics) の重要性が大きく浮上してきた。研究で言えば、GWAS (Genome Wide Association Study) の専門家、すなわち DNA の配列を含む大量の遺伝学的なデータを解析する研究者や、DNA チップ (遺伝子発現の網羅的な解析)、プロテオミックス (たんぱく質の網羅的解析)、メタボロミックス (代謝物の網羅的な解析) など、いわゆるオミックス Omics のデータと経路網 Pathway/Network の解析の組み合わせなどの専門家の役割が、薬の安全性においても、化学物質の安全性においても重要になってきている。

PGx は、製薬企業においては、すでに非常に重要な課題になっている。毒性研究においても ADME の個人差は当然重要な意味をもっている。また毒性研究においても今や、Toxicity Pathway の探索が大きな課題になっている。これは、Pathway/Network to Toxicity という時代精神の表れである。したがって GOP/N から疾患を理解し、医薬品を研究し、毒性を研究するという仕事に関わっている情報計算の専門家は、計算毒性学の研究にも必要な人材だということになる。

(2) 化学物質に対する生体の応答機構

小腸、肝臓、各臓器 (組織) の細胞の輸送装置 (Transporter) は、薬の安全性に関わる薬物動態と毒性学の重要な研究対象である。したがって肝臓全体のモデルなどという勇ましい目標に取り組んだ大型プロジェクトもあるが、成果はどうも判然としない。その前に、細胞レベルの応答に関わる遺伝子や経路網を詳しくしらべる必要がある。生体には異物である化合物 Xenobiotic Chemicals を処理する仕組みがある。それは簡単言うと、それを感知する分子系 Sensor と、それを化学的に修飾したり運んでしまったりと、処理する系 Processor と、その両者を結ぶ伝達系 Transducer がある。

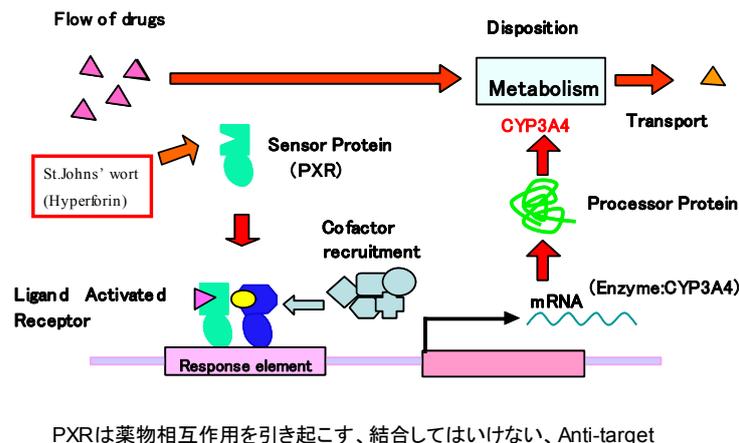


図 核内受容体を介した薬の相互作用

Sensor として知られているのは AhR (ダイオキシンの受容体)、核内受容体群 Nuclear Receptors、Nrf2 (酸素ストレス受容体) のような転写因子である。Transducer は、それらが結合する DNA の特徴的な配列 Response Elements とそれらの共役因子群である。Processor は、第 I, II, III 相と区分される、いわゆる薬物代謝酵素群であり、トランスポーターは、第 III 相の酵素である。

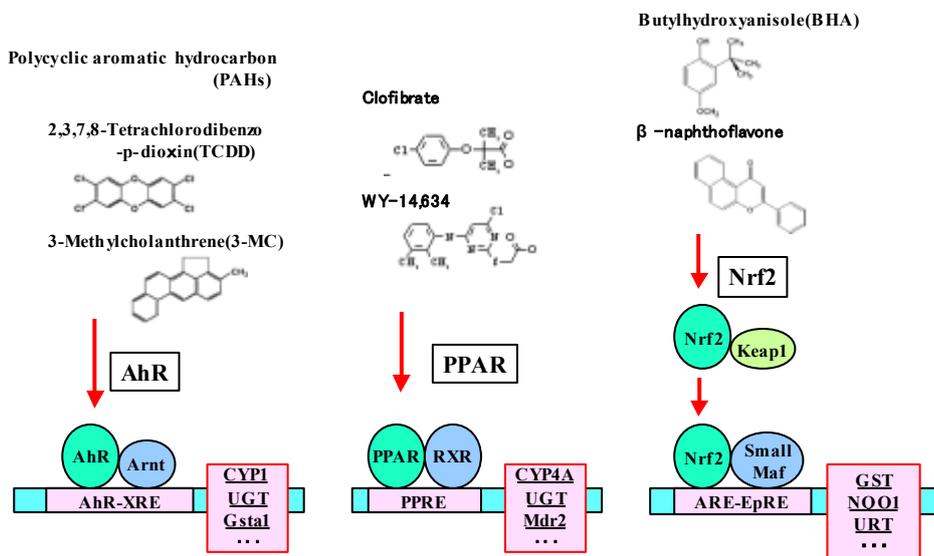


図 化学防御系への典型的な3種類の異物刺激

これらは言わば、これまでわかっている幹線的な応答経路であり、実際には、DNA のメチル化やヒストンのアセチル化、各種の RNA、タンパク質の翻訳後修飾など、多くの因子が関与してい

る。しかしながら、こうした幹線も詳細にしらべておくべきだという考えは、だんだん受け入れられるようになってきている。

こうした経路網を網羅的にしらべるためには、ある遺伝子の転写の仕組みを明らかにすることと、ある転写因子の標的遺伝子を網羅的にしらべることが関係してくる。いずれもウェットと計算の双方のアプローチが必要になる。このような研究は、息ながく継続されなければならないが、案外、そういう試みは続かないようだ。PGxの問題も実は、応答系全体の変異として捉えなければならないものと思われる。

(3) 計量栄養学

上記の回路の主役でもある核内受容体は、食物成分の生体への影響という、栄養学的な視点でも重要なことが最近認識されてきた (Desvergne06)。例えば、LXR, FXRなどは、その典型的な例であり、脂肪やエネルギーの代謝に関わるから、栄養学的な研究の主役でもある。例えば、これまでは、単なるエネルギー源と考えられていた食品中の脂肪成分に、毒性があるという、lipotoxicityの概念が受け入れられ、多様な脂肪分子の機能性の研究が進んでいる。環境中の汚染物質で PXR, RXRなどの核内受容体に結合するものは、環境肥満原因物質 Environmental Obesogen と呼ぶべきだという研究者もいる。同じく核内受容体の研究は、内分泌かく乱物質として環境汚染物質の研究につながるが、更年期女性のホルモン補充療法の(乳がん発症の)危険性の研究につながる。大豆の摂取の安全性の問題も、食の安全性も、この問題につながる。このように、栄養学とメタボリックシンドローム Metabolic Syndrome と環境中の汚染物質の問題は、互いに深く関係している。

B. Desvergne et al., Transcriptional Regulation of Metabolism, *Physiol. Rev.* 86: 465-514, 2006.

(4) 量に依存するよい効果と悪い効果 Hormesis

これを一歩進めると、食品中の成分でも、少量なら体により効果があるが、より多く摂取すると毒になる問題にゆきつく。この興味深い問題については、8月26日のCBI学会の講演会で線虫、*C.elegans*を用いたアクリルアミドの研究の結果として三輪錠司博士によって報告された。この現象は、線虫ではSKN1の関与する経路が関係しているが、これはヒトのNrf2経路と機能的に類似している。ヒトのNrf2系は、活性酸素を除去する、抗酸化作用に関わっており、近頃は抗加齢 Anti-aging 研究でも注目されている。つまり、抗酸化物質の探索も、計算毒性学と関係しているということになる(三輪11)。

三輪錠司、長谷川浩一、毒即是薬 薬即是毒—ホルメテイツク回路による生体防御、遺伝、*65(1): 98-104, 2011*

(5) 自然免疫系

この原稿を書いている時に、今年のノーベル医学生理学賞に、自然免疫系の発見者が選出され

たというニュースが流れた。毒性学の視点から見ると、上で述べた生体には異物である化合物に対する Sensor-Transducer-Processor Model と、哺乳類がもっている適応免疫との中間に、自然免疫系がある (Akira06, Albiger07, Alper08)。進化的に見ると、自然免疫系は、化学物質の処理系の面影を残しているように見える。したがって興味深いのは、これら3つの生体防御系の相互関係である。適応免疫系と違って自然免疫系は、ショウジョウバエや線虫にもある。もちろんミツバチのような昆虫にもある。ショウジョウバエとミツバチの防御系は、線虫のそれよりも似通っている。こうしたことは、例えば、環境問題や農薬の開発には、大いに関係するだろう。こうした研究領域にいる情報計算の専門家も、計算毒性学に関係していると言える。

Akira, S Uematsu and O Takeuchi, Pathogen recognition and innate immunity, *Cell*, 124(4), 783-801, 2006.

B Albiger, S Dahlberg, B Henriques-Normark and S Normark, Role of the innate immune system in host defence against bacterial infections: focus on the Toll-like receptors, *J Intern Med*, 261(6), 511-28, 2007.

S Alper et al., Identification of innate immunity genes and pathways using a comparative genomics approach. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(19), 7016-21, 2008.

計算毒性学に関わる研究領域は、この他にも考えられる。このような関連を辿っていけば、計算毒性学のコミュニティも徐々に広がり、参加者もふえ、共通の話題も増えていくだろう。そして、その応用も、健康、医療、医薬品の開発と適正や仕様、食の科学、農業、環境問題などに広がっていくであろう。

コミュニティづくりと目標

最後に、分野横断的な計算毒性学の研究者のコミュニティを構築する目的を考えてみたい。一般に、研究会や学会など研究者のつくるコミュニティの目的は、情報交換、相互学習、パートナーリング Partnering、懇親などである。こうした活動は、計算毒性学研究会においても、当然考えられるが、そもそも数が少ないことからくる活動目標がある。

(1) 国の認識を改める

そもそもの動機は、我が国では計算毒性学への取り組みが遅れていることだった。そのギャップを埋めるためには、国の認識を改めてもらうことである。働きかけるのは、まず厚生労働省と環境省の担当部署である。ただし、認識を改めるように働きかけようとするなら、私がざっと骨子だけ書いてきたところを、より詳細にする作業が必要である。これには、認識を同じくする専門家の輪を広げなければならないが、その作業自身、コミュニティの仕事になる。

(2) 研究者を増やすこと

計算毒性学は、実は学際的なかなり広い関心領域をもっている。そのわりに研究者が少ないので、まずは、研究者人口を増やすことを考えなければならない。そのために有力な手段は、教育と職を提供することである。このうち教育は、今日的な **Open Course** のような方式が考えられる。また職は、民間企業などに理解していただく道を探ることになる。

(3) 医薬品の適正な使用に関わる専門家

計算毒性学の専門家が働けると思われるのは、市場にある薬が適正に使われること、できれば最適に使われる状況をつくり出すことに協力することである。これには臨床における薬の使われ方を解析できる能力をもった専門家を育成する必要があるが、個別医療が現実になると、そうした専門家が必要になることも自明であろう。

(4) リスクアセスメント

危険に関して確率的に対処するという思考が、日本人に適さないからかもしれないが、日本では、化学物質のリスクアセスメントの専門家が少ない。こうした公的機関でも、民間企業などでももっと多くの人材が養成されてよいであろう。放射線のリスクアセスメントもその一例であるが、そうした人材の養成が焦眉の急であることは、言を待たない。

おわりに

以上、計算毒性学の研究会を立ち上げる必要性について述べた。この領域がCBI学会設立と深く関係していることは、別なところで述べたとおりである。しかし、CBI学会の発展の中でも、これまでは計算毒性学への関心を惹くことには、それほど成功してこなかった。私は現在、新たな活動組織であるサイバー絆研究所 ICA の事業の一部として、これに挑戦している。この会は、計算創薬懇談会 G/O-P/N-D/T 研究会の姉妹研究会に位置づけられているが、もちろんCBI学会とは深い関係にある。関心のある方々の参加を期待したい。

追記

なお、この原稿を書いている時に、8月26日のCBI学会の研究講演会のことに関連して、東京大学薬学部の杉山雄一教授より、「この3月のFDAに一週間ほど滞在した折、FDAが薬剤の毒性予測に強い関心を示しているという印象を受けた」という趣旨のメールが寄せられた。また、下記の参考資料と Entelos 社の肝臓の毒性予想のための(?)のモデルに関する情報をいただいた。感謝とともに、このことを記しておきたい。

Sunwoo Park et al., Tracing Multiscale Mechanisms of Drug Disposition in Normal and Diseased Livers, THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL

THERAPEUTICS, 334:124–136, 2010

D R Abernethy, J Woodcock and L J Lesko, Pharmacological Mechanism-Based Drug Safety Assessment and Prediction, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*: 89(6): 793-797, 2011.

さらに、今年度の CBI 学会の大会の Thierry Langer 氏の講演にご尽力いただいたキャリパーライフサイエンスの三浦研二氏から、同社の製品に関連した詳しい情報が提供されているが、今回は十分活用できなかった。このことのお礼とお詫びをしたい。