



文部科学省 平成 20 年度 質の高い大学教育推進プログラム

エコファーマを担う薬学人育成プログラム

環境と命を守る行動派薬剤師・薬学研究者を目指して

第 2 回

エコファーマシンポジウム

エコファーマが目指すもの：関連する最新の研究から

要 旨 集

日時：平成 22 年 2 月 9 日（火）
13:00 ~ 18:00

場所：熊本大学 薬学部 宮本記念館
コンベンションホール

主催：熊本大学薬学部

はじめに

文部科学省の“質の高い大学教育推進プログラム”に採択された「エコファーマを担う薬学人育成プログラム：環境と生命を守る行動派薬剤師・薬学研究者を目指して」の一環として本シンポジウムを開催します。本プログラムは具体的には、環境と命を守る行動派薬剤師・薬学研究者の育成を目指しています。本プログラムの理解を深化させ、エコファーマの将来に向けた発展の基盤を築くためにも、エコファーマに関わる薬学および関連領域の研究を展望することは意義があると考えております。そこで、本シンポジウムでは、有機化学系、物理化学系、生物系および環境系の薬学または関連する各領域において、エコ関連の先端研究を展開されている先生方を講師にお招きし、最近の新知見についてお話を拝聴したいと思います。

また、本シンポジウムでは、最後にエコファーマが目指すものについて総合討論を行い、環境の時代の薬学研究の一つの在り方についても考えてみたいと思います。

プログラム

- 13:00～13:05 ご挨拶
谷口 功 (熊本大学長)
- 13:05～13:10 ご挨拶
高濱 和夫 (熊本大学薬学部長・大学院薬学教育部長)
- 13:10～14:00 座長 大塚 雅巳 (生命科学研究部 生体機能分子合成学分野)
医薬品の環境影響と製薬業界の取組
東 泰好 博士 (日本製薬工業協会/アストラゼネカ株式会社)
- 14:00～14:50 座長 森岡 弘志 (生命科学研究部 生命分析化学分野)
環境中微量化学物質分析におけるイムノセンシングシステム
澤田石 一之 博士 (合同会社カーバングル・バイオサイエンテック)
- 14:50～15:40 座長 中島 誠 (生命科学研究部 分子薬化学分野)
環境に負荷をかけない有機合成 ～酸化反応を中心に～
林 昌彦 教授 (神戸大学大学院 理学研究科 化学専攻)
- 15:40～15:50 休憩
- 15:50～16:40 座長 高濱 和夫 (生命科学研究部 環境分子保健学分野)
意図的及び非意図的に生産されるナノ粒子の健康影響
武田 健 教授 (東京理科大学 薬学部 衛生化学研究室、
東京理科大学 総合研究機構 ナノ粒子健康科学研究センター)
- 16:40～17:30 座長 甲斐 広文 (生命科学研究部 遺伝子機能応用学分野)
ヒトの生理心理特性に与える環境の影響
綿貫 茂喜 教授 (九州大学大学院 芸術工学研究院 デザイン人間科学部門)
- 17:30～18:00 総合討論
司会 高濱 和夫 (生命科学研究部 環境分子保健学分野)

医薬品の環境影響と製薬業界の取組

東 泰好

日本製薬工業協会/アストラゼネカ株式会社

厚生労働省等の調査で、全国の河川水や水道水における医薬品の検出が報告されている。その検出濃度は概して低く、直ちに人の健康に影響することはないとされているが、感受性の高いポピュレーションに対する影響、低濃度で長期間曝露される環境中生物相への影響についての懸念は残る。欧米では既に医薬品の環境影響評価に関するガイドラインが制定され、新薬承認申請の際に有効性や安全性の評価と共に、環境影響評価のデータを提出することが義務づけられている。わが国においても遠からず同様の環境リスク評価が求められることが予想されている。しかしながら、規制にあたっては、科学的根拠に基づいた完璧な「安全基準」を提示することは容易ではない。一方、医薬品が有する医学的・社会的便益の大きさを考えると、環境リスク評価の結果に基づいて策定されるリスク管理のあり方もまた慎重であることが求められる。このような問題の難しさ・複雑さを反映するかのよう、既に規制を実施している欧米においても、環境影響評価ガイドラインの見直しを含め、より適切なリスク評価・リスク管理のあり方についての議論が活発に続いている。その中には、各種 OECD 試験法等を中心としたこれまでの環境影響試験法の限界に関する議論やこれを補うべく提案されている新たな毒性評価法（WET 法など）に関する議論等も含まれる。更に、最近の関連学術報告や欧米規制当局の動向に注意深く目を向けると、問題解決のためには“social perception”、“shared responsibility”、“interagency research strategy” 或いは “collaborative problem solving” といった概念も考慮する必要があると考えられる。

日本製薬工業協会（製薬協）では、業界の社会的責任という観点から、また、政策提言を視野に入れた規制のあり方の検討という観点から、平成15年度以来、医薬品評価委員会基礎研究部会を中心にこの問題に真剣に取り組んできている。製薬協では、厚生労働省の研究班との意見交換を踏まえて、製薬協内での情報共有・議論を推進する目的で、各種関連学会への参加、国内・海外専門家を招いてのセミナーの開催、専門誌への寄稿、PhRMA（米国製薬協）環境影響評価分科会への参加等、種々の活動を積極的に展開している。

今回のシンポジウムにおいては、問題の解説、国内・海外での現状（観測データ等）の紹介、規制・対策の動向、製薬協の取組の紹介に加え、必要な医薬品を安心して使っていただくために社会全体としてどのようなリスクコミュニケーションをもつべきかについても考えたい。

<メモ>

環境中微量化学物質分析におけるイムノセンシングシステム

澤田石 一之

合同会社カーバングル・バイオサイエンテック

【はじめに】

医学・臨床分野で確立した技術として利用されている免疫測定法は、従来の機器分析法と比較して迅速・簡便・安価を利点とすることから、環境分野に対しても早くから普及が試みられてきたが、安易に臨床検査用の測定技術を応用しようとしたために好ましい分析結果が得られず、免疫測定法はその精度や信頼性の点について低い評価を受けた経緯があり、普及するに至っていない。しかしながら、2004年12月にダイオキシン類対策特別措置法施行規則が一部改正され、その中で免疫測定法は簡易測定法として位置付けられたため、再び環境分野において注目されその普及が望まれている。高度な分析機器の利用により高水準な技術レベルにある環境分析分野に免疫測定法を普及するためには、過去の反省を踏まえ、免疫測定法の特徴である迅速性・簡便性・コストパフォーマンスは当然ながら、新たに分析値の信頼性をどのように保障するのが鍵となっている。

国のミレニアム・プロジェクトの一つとして2000年から5年間進めた「生物の持つ機能を利用した環境中化学物質の高感度検出・計測技術の開発」において取り組み、本年度、公定法として正式に認められたダイオキシン簡易分析システム(自動前処理装置とフロー式イムノセンサー)を例に、環境分野で認められるイムノセンシングシステムについて説明する。

【分析値の信頼性に関する4項目】

1. 測定法のJIS規格について

測定対象が農薬・内分泌かく乱物質・残留性有機汚染物質に代表される低分子化合物の測定法である競合免疫測定法に関して標準化が検討され2006年にJIS K0461「競合免疫測定方法通則」として公示された。この中で初めて、定量値の精度プロファイルによる測定法の定量範囲・定量下限値が定義され、測定法の精度と測定原理の妥当性が精度プロファイルにより客観的に評価することが可能となった。従って、測定法はJIS規格を満たしていることが最低条件である。

2. 抗体の選択について

分析対象物質に特異的な抗体を使用することで分析値の信頼性は高まるが、対象物質がダイオキシン類やPCBの場合、それぞれ419種類、209種類の異性体が存在することから、どのような特異性の抗体を使用した測定系で何を測定対象とするかで信頼性は大きく異なる。血液中のダイオキシン測定の場合は、2,3,7,8-TCDD、排ガス・ばいじんの場合は、2,3,4,7,8-PeCDF、土壌・底質においては、2,3,4,7,8-PeCDFとPCB#126に特異性の高い抗体を用いることが、分析値の信頼性を高めることになる。

3. 試料調製法(前処理法)について

測定系の特異性から分析値の根拠を明確にすることは信頼性のための最低条件であり、その測定系の特異性に応じた試料調製(前処理)が要求される。しかしながら、環境試料に含まれるマトリックスは多種多様で、汚染状況が異なればマトリックスの量も質も異なるため、前処理にはその適用範囲と限界が存在し、臨床検査が対象とする血液試料の様な汎用的な前処理を構築するのは非常に難しい。前処理法が異なれば得られる分析

値も異なる結果となり、この点が、環境分野で免疫測定法が受け入れられない大きな理由となっている。単に測定対象物の回収を目的とした前処理は適用範囲が狭く、マトリックスの除去効果が議論されている前処理は当然適用範囲が広くなることから、高い精製度の前処理が望ましい。また、機器分析法の様に内部標準物質を使用して前処理時の回収率補正をすることが出来ないことから高い再現性も求められる。

前処理法を構築する際に、機器分析用の前処理法をそのまま適用したり、簡略化したりする場合があるが、その場合十分な注意が必要である。機器分析用前処理は、機器分析を妨害するマトリックスの除去が目的として構築されており、同様な前処理で生物検定法を妨害するマトリックスの除去が十分に得られるかは不明である。また、十分検討され高い水準で構築されている前処理であるから、簡略化した場合、簡略化に伴い生じるマトリックスや測定対象物の量的変化について、機器分析データによる定量的な裏づけが無ければ、元の前処理の質と信頼性を維持しているとは言いがたい。

ダイオキシン簡易分析システムにおいては、愛媛大農学部で開発した生物検定法用の前処理法(2006年度第15回日本環境化学会環境化学技術賞受賞)を原理として、自動化装置への展開を図った。多層シリカゲルから成る精製カラム部と分離濃縮カラム部より構成され、ヘキサン転溶済みの試料抽出液中のダイオキシン類の精製と濃縮、およびジメチルスルホキシド(DMSO)溶液への転溶を自動的に行うものである。精製カラム部での加熱条件下による精製により、多環芳香族炭化水素(PAH)や硫黄化合物等の免疫測定法における妨害物質は効率的に除去され、高精製度の試料調製が可能となっている。完全自動化を実現したことにより、本前処理装置での回収率は平均85%(TEFを有するPCDD/DF)および平均81%(ノンオルソコプラナーPCB)であり、また繰返し精度に関してはRSD6%以下となり、試料の前処理における人為的誤差をも排除する事が可能となった。対象試料は、排ガス・ばいじん・土壌・底質・大気・水・血液・生物試料と適用範囲は広く、高い精製度と高い再現性の試料調製を可能としたことで、分析値の信頼性は高い。

4. データ解析について

汚染原因が不明の環境試料の場合、測定値のみ得られる測定法では分析値の信頼性は得られないため、機器分析のように試料中の対象物質の同定のみならず他の化合物の情報を含め汚染原因の推定に役立つ情報が得られる分析法を用いる必要がある。ダイオキシン汚染土壌の分析において特異性の異なる3種類のモノクローナル抗体(DXN&DL-PCB抗体:PCDFsとDL-PCBsに対して特異的。DXN抗体:PCDDsとPCDFsに対して特異的。KCmix抗体:KC300~600に対して特異的)による測定結果から、汚染原因の推定に必要な異性体組成の情報を検出する手法を考案したことで、分析値の信頼性を高め、未知試料のダイオキシン汚染濃度と汚染原因を推定する事を可能とした。

【おわりに】

分析値の信頼性を高める手法をとることで、機器分析市場である環境分野においても免疫測定法を認知されることが可能となった。現在、ダイオキシン類簡易測定法の公定法となった4種類の免疫測定法の全てにおいて我々の開発した抗体を使用し、さらにそのうちの2測定法は、前処理装置を採用して分析値の信頼性を保障している。また、上記の分析値の信頼性に関する4項目の手法をとり絶縁油中PCB簡易定量法の公定法として申請していた免疫測定法は、本年1月25日に環境省から発表となった7技術の内の唯一認められた免疫測定法である。

環境に負荷をかけない有機合成 ～酸化反応を中心に～

林 昌彦

神戸大学大学院 理学研究科 化学専攻

1. 緒言

20世紀の有機合成は医薬、農薬をはじめとして目的化合物を「創る」ことに主眼がおかれてきた。21世紀の現在では、単に創ればいいのではなく、「環境にいかにか負荷をかけないで、目的物を創るか」ということが重要となっている。これまでの環境問題といえば、廃棄物をいかにか処理するかということであったが、これからは「**グリーン&サステイナブルケミストリー**」の時代である。すなわち、廃棄物を出してから処理するのではなく、いかにか廃棄物を出さない反応を開発するかが重要となる。そこで、化学合成のなかでも「環境」に最も影響を与える酸化反応を中心に考えてみたい。持続性社会実現のために化学合成がどのような役割を担うべきかについても述べる。

2. 原子効率と環境因子(E-ファクター)

そこで、従来の反応の「化学収率」という観点から、「原子効率」(atomic efficiency)、あるいは「環境因子」(E-ファクター)という新しい概念が導入されている。「原子効率」とは、目的の生成物の分子量を、用いる原料・反応剤“すべての”物質の分子量の全合計で割って求めたものと定義される。これまでの「化学反応の収率」とは全く異なる概念である。付加反応、転位反応は原子効率が100%であるのに対し、置換反応や脱離反応では脱離基などが廃棄物となるため、原子効率は下がる。したがって、ある化合物の合成経路を考える際、Diels-Alder反応などに代表される付加反応や転位反応などをいかにか組み込むかが重要となる。

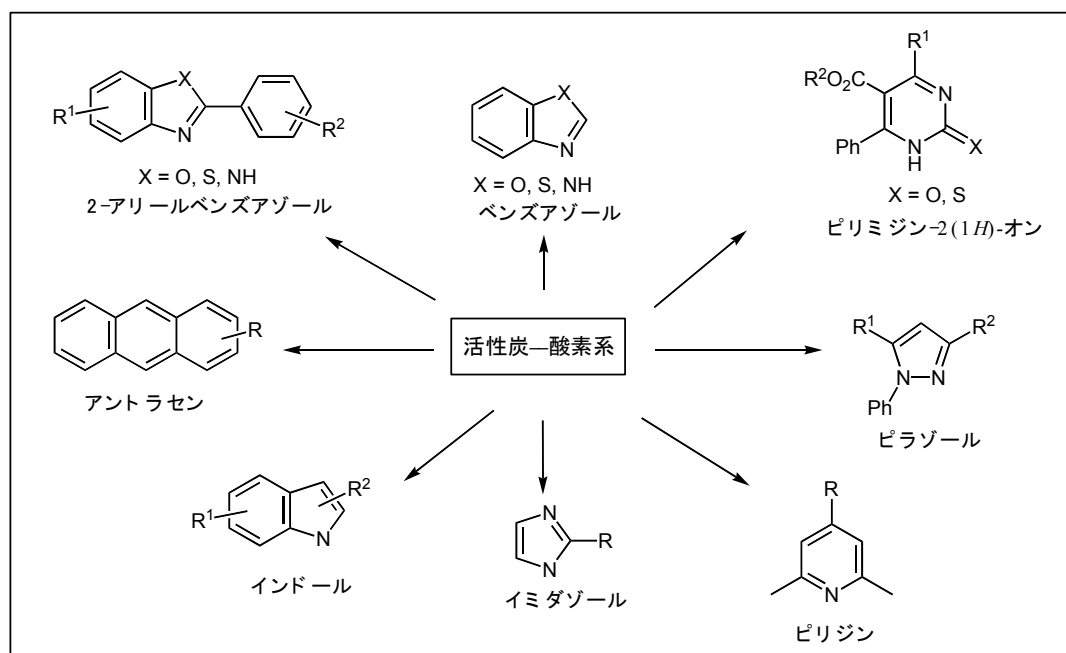
一方、「環境因子」とは化学合成における生成物(製品)の単位重量あたりに発生する廃棄物の重量として定義される。廃棄物とは、化学プロセスで生成するすべての物質の中で、目的物以外のものである。反応自身や、中和行程で生成する無機塩、過剰に使用する反応剤や溶媒なども入る。これまでは、医薬品や電子材料など付加価値の高い物質は、市場価格が高いため、廃棄物の処理代などに費用がかかっても、十分な利益が得られるため、環境因子(E-ファクター)が高くても見過ごされてきた。しかし、環境の観点から、これからは許されない。

3. 酸化反応

酸化反応は有機合成反応において一番の基本反応の一つでありながら、環境を一番汚している反応である。現在の化学産業はほとんどが、原料を石油由来に依存している(この枯渇資源である石油を原料に用いることの問題についても持続可能な社会の観点から望ましくないので講演で触れる)。石油はほぼ還元されきった炭素化合物であるから、酸化反応を用いない限り、医薬品や機能性材料などの製品や素材を創ることはできない。これまでは、この酸化剤として「クロム酸酸化」が主に用いられてきた。実際、教科書のアルコールの酸化の記述もクロム酸酸化のみである。クロム酸酸化物や活性二酸化マンガンのような重金属塩を用いた酸化反応は、化学量論反応であり、有害な重金属廃棄物を大量に出すこと、また先の、原子効率の点からも、決して望ましい方法ではない。クロム酸酸化にとって替わる環境にやさしい酸化反応の開発は有機合成化学者に課せられた責務である。

4. 活性炭を促進剤として用いる酸化反応

理想の酸化剤は、分子状酸素(O_2)、空気である。このような点からこの数年、触媒量の金属と分子状酸素を用いた酸化反応の研究が活発になされてきた。¹⁾ 私たちもこの流れから Pd/C を触媒に用いる酸化反応の研究を行ってきた。その過程で、全く予想しないことに、ある種の「活性炭」自身が、種々の酸化反応を促進することを見いだした。²⁾ この「活性炭-酸素系」はアルコールの酸化やカルボニル基導入のみならず、下に示したような医薬品の中間体に用いられる化合物の芳香族的酸化反応においても有効である。シンポジウムではこれらの点について述べ、「エコファーマが目指すもの」について一緒に考えてみたい。



1) 有機合成化学協会誌, **60**, 137-144 (2002).

2) a) *Chem. Rec.* **8**, 252-267 (2008). b) 「現代化学」, 9月号, 34-38, (2009). c) 「触媒」持続可能社会実現のための触媒特集号, 51巻, 518-523 (2009).

意図的及び非意図的に生産されるナノ粒子の健康影響

武田 健

東京理科大学 薬学部、
東京理科大学 総合研究機構 ナノ粒子健康科学研究センター

ナノテクノロジーは、我が国の将来を担う重要な基盤技術として大きな期待が寄せられている。すでに、様々なナノマテリアルの開発・製造・応用が開始され、工業分野、医薬分野等において革新的な素材として注目されている。しかし、ナノマテリアルは従来の材料とは異なる健康や環境への影響が懸念されており、最近では毒性学の見地からハザード評価などの研究結果が相次いで報告されている。ナノサイズの物質の生体影響評価という全く新しい分野であるために、リスク評価手法の標準化などができていないなど、様々な問題が存在する。

一方、大気中の浮遊粒子状物質（直径 10 ミクロン以下の粒子状物質）の健康影響が危惧されてきたが、最近、浮遊粒子状物質の中には無数のナノサイズの粒子が含まれていることが明らかになった。都市圏の幹線道路沿道では浮遊するナノ粒子の大部分はディーゼル車由来といわれている。

我々はディーゼル車が排出するガス（Diesel Exhaust ;DE）を妊娠中の母マウスに吸わせ、生まれてきた仔の脳神経系、生殖系などへの影響を検討してきた。この研究の過程で排ガス由来と思われるナノサイズ（100 ナノメートル以下）の黒い粒子状物質が仔の脳血管周囲顆粒細胞内の消化顆粒に蓄積していること、脳内に様々な異変が認められることを世界に先駆けて見出した（Sugamata, et al. 2006）。排ガス曝露群では、血管周囲に浮腫および小血管の閉塞がすべての脳の神経組織全体にび慢性に認められ、病理学的にび慢性・多発性微小梗塞と判定される所見が得られた。

我々は非意図的に産生されるディーゼル排ガスの超微小粒子以外に、カーボンブラック、カーボンナノチューブ、フラーレン、酸化チタンなど意図的に工業的に生産される他の様々なタイプのナノマテリアルの健康への影響、特に次世代影響に注目し、妊娠期の母親が曝露を受けた時、生まれてくる子への影響を中心に研究に取り組んできた。その結果、化粧品材料として汎用される酸化チタンが子の脳などに移行し、様々な影響を及ぼすことなどがわかってきた。酸化チタンナノ粒子を妊娠マウス皮下に投与すると、粒子が産仔の脳に移行すること、脳末梢血管周囲に異常を引き起こすこと、脳の特定の部位にカスパーゼ3陽性細胞が認められることなどが明らかになった（Takeda et al. 2009）。さらに神経伝達物質のモノアミン系の代謝異常も認められた。また、網羅的遺伝子発現解析並びに選択的遺伝子発現解析の結果からも様々な異常が明らかになった（Shimizu et al. 2009）。

我々の研究結果、他の研究者の報告も加味すると、ナノ粒子は細菌、ウイルス、プリオンに続いて第4の病原体（正確には病原物質）と表現したくなるほど様々な病態の原因になると思われる。英国のDavid Barker 博士が唱える「成人病胎児期起源説」に符合するように、我々の研究結果は胎児期に排ガスやナノ粒子の曝露を受けると、出生後の発達に応じて脳神経系をはじめ様々な臓器で異常をもたらすことを示している。

ナノマテリアルの有害性と健康への影響の実態が明らかになれば、予防対策は立てやすくなる。さらには治療法も考えられるようになるだろう。一方では、ナノテクノロジーは科学技術基本計画や新産業創造戦略において、推進すべき重要な政策として位置づけられており、産業発展のため必須の科学技術である。従って、わが国が産業立国として、21世紀の新たな産業技術をリードしていくためにもその基盤となるナノマテリアルの健康への影響を明確にして、十分な対策を構築することが極めて重要な課題であると思われる。

(本研究に関わったすべての共同研究者に深謝申し上げます)

ヒトの生理心理特性に与える環境の影響

綿貫 茂喜

九州大学大学院 芸術工学研究院

watanuki@design.kyushu-u.ac.jp

<http://host.id.kyushu-id.ac.jp/ninkou/watanuki/>

人類が約 500 万～600 万年の進化の歴史を有する中で、我々ホモ・サピエンス・サピエンスの歴史は約 14～17 万年前から始まったとされる。そのため現生人類の遺伝的多様性は他の霊長類(チンパンジー等)に比べて小さい。しかし現生人類は約 10 万年前にアフリカを離れた集団が現れ、約 1 万年前の最後の氷期のような過酷な環境下も含めて、各地域において遺伝的・形態的・生理的適応を駆使するとともに、他の動物には見られない文化的適応を果たしながら現在まで生息域を拡大し続けている。数百万年に亘ってヒトは狩猟採集で生活してきた。そのため高度技術化社会で生活する我々の諸機能もこの狩猟採集に適応していると考えられる。一方、18 世紀の産業革命に端を発した科学技術は利便性を高め、一見快適な人工環境(柔らかい食べ物、暑くも寒くも無い空調、夜間照明・椅座姿勢・短い歩行距離等)を与えた。人類の自然環境下での進化の歴史から見れば、250 年間という人工環境は実は異常環境ともいえる。産業革命は機械的効率を重視する世界観を作り出し、機械的効率が物の良し悪しの判断(価値)基準となったが、それが生物であるヒトに合わない場合がある。講演ではこの例を“小国杉を用いた生理実験”でご紹介したい。

P. T. Baker (1927～2007) によれば、ヒトの表現型 (phenotype) は環境、文化および遺伝の要因で発現する。すなわち、ヒトの形態や生理機能などは環境、文化、遺伝によって変化する。また、ヒトは個体では生存し得ず、常に集団としてのみ生存可能である。従って個体のヒトの心理や生理反応は自身の置かれる社会的状況において変化すると推測される。ヒトがそのような特性を持つようになった理由として、生存や繁殖、さらに資源の分配、分業、協力等の行為を通して集団が構築されていく過程において、資源等の共有ができない個体は淘汰されるという集団内の個人淘汰や集団間の集団淘汰が作用しているためであろう。今日の自殺やうつ病等の精神疾患の増加には、個人主義の蔓延や規律の無視、住宅の個室化、ヘッドフォンや携帯メールによる遮断等、集団の維持が難しくなっていることも関係しているように思われる。種々の学問を統合し、集団に関する淘汰圧を研究する学問分野を確立する必要があるのではなかろうか。当研究室ではミトコンドリア DNA を解析することにより、ある集団を遺伝的な背景を共有するグループ (ハプログループ) に分け、ハプログループ間の生理反応の違いを探り始めたのでその結果をご紹介したい。

ヒトは大変優秀な脳機能を有する動物である。脳機能には記号や数値、言語で表すことができる知性と、非言語で直感的な感性がある。16 世紀のデカルト以来、数値化できる知性が自然科学を大きく発展させたが、目に見えない感性は科学の対象からも除外された。知性が更に飛躍するためには感性を科学する必要があるのではないかと考える。当研究室では感性を感覚および感情の感受性と定義し、刺激を与えた時の意識下での生理反応や、集団を構成維持する上で重要な共感・感動・喜び等の感情が生じた時の生理反応を解析しているのでご紹介したい。

<メモ>

<メモ>



熊本大学薬学部

熊本市大江本町 5-1

電話 096-371-4651

FAX 096-371-4639

Email: sky-somu@jimu.kumamoto-u.ac.jp