



毒性学的研究を推進しヒトの疾病予防と健康増進に貢献する

薬学部 公衆衛生学教室 教授 藤原 泰之

薬学教育において、当教室は衛生薬学という学問領域を担当しています。ヒトは健康な状態からある原因によって発病した場合、適正な医療によって治療が行われ健康な状態に戻ります。この流れの中で衛生薬学は各種疾患の「原因究明」や「化学物質の健康影響と作用機構解析」を通じてヒトの疾病予防と健康増進に貢献しています。

ところで、ヒトの健康は環境中に存在する様々な有害因子により脅かされています。当教室では、ヒトの健康に影響を及ぼすとされている環境汚染物質、特にカドミウムやヒ素、メチル水銀などの有害金属の毒性発現様式と分子機構を解明するための毒性学的研究を推進しています。

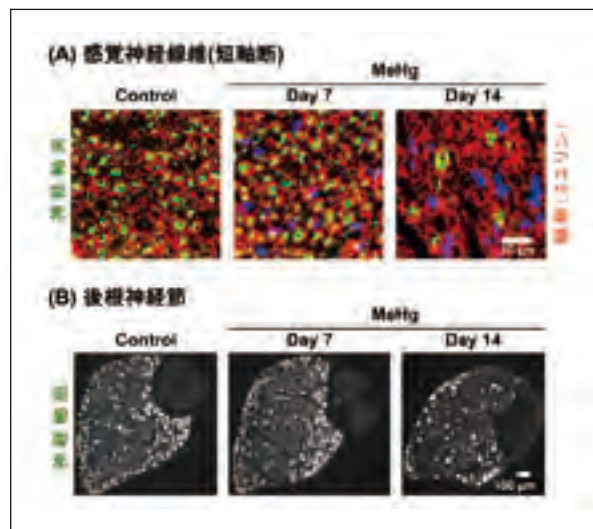
有害化学物質はなぜ有害なのか？

ヒ素研究の一例を紹介します。地下水の飲水を介した慢性ヒ素中毒は、現在においても多くの国で深刻な社会問題となっています。具体的には、ヒ素が含まれる地下水を継続的に摂取することにより、皮膚の色素脱色や角化症、皮膚や肝臓での発癌、循環器障害などの慢性中毒が発症します。私たちはヒ素による末梢血管障害並びに動脈硬化症の発症機構の解明を目指し、“血液凝固・線溶系”へのヒ素への影響を検討しています。これまでに、ヒ素は血管を構成している血管内皮細胞に対して、血管内にできた血栓の溶解(線溶)に重要な働きをするプラスミノーゲンアクチベーターの産生を選択的に抑制し、血管内皮細胞の線溶活性を低下させることを見出しています。このことから血管がヒ素に曝されることで血液が固まりやすくなると考えられます。現在は分子レベルでのより詳細なメカニズム解明を進めています。

次に、水俣病の原因物質であるメチル水銀の研究を紹介します。メチル水銀は感覚神経障害や知覚障害、運動失調などの神経障害を引き起こしますが、神経障害発症機構の研究はこれまで主に中枢神経系でなされていました。当教室では、メチル水銀による末梢神経障害の発症メカニズム解明を目指して研究を展開しています。メチル水銀を投与した水俣病モデルラットの脊椎より後根神経節、感覚神経線維及び運動神経線維を摘出し、遺伝子発現解析や組織学的解析を行った結果、メチル水銀は感覚神経軸索障害と後根

神経節の大型神経細胞の脱落を選択的に引き起こすこと(図1)や後根神経節において炎症に関わるシグナル系が活性化されていることを見出しました。現在は、種々の感覚モダリティ(痛覚、温覚、冷覚など)に対するメチル水銀の感受性の違いなどについて詳細な検討を行っています。

図1 メチル水銀による感覚神経障害像



毒をもって毒を制す！

また、化学物質の直接的または間接的な毒性作用を利用した癌の治療に貢献するための基礎研究も推進しています。光線力学療法は、腫瘍親和性の高い低毒性な光感受性物質を投与後に患部にレーザー光を照射して細胞傷害性を示す活性酸素を産生させ腫瘍細胞を死滅させる局所治療法です。私たちは既存並びに新規合成した光感受性物質の殺細胞効果とその細胞死メカニズムの解明を通じて、脳腫瘍治療における光線力学療法の発展に貢献しています。加えて、有機金属化合物・錯体分子(有機-無機ハイブリッド分子)ライブラリーを活用し、正常細胞に対しては低毒性であるが腫瘍細胞に対して選択的に毒性を示す化合物の探索研究なども行っています。