

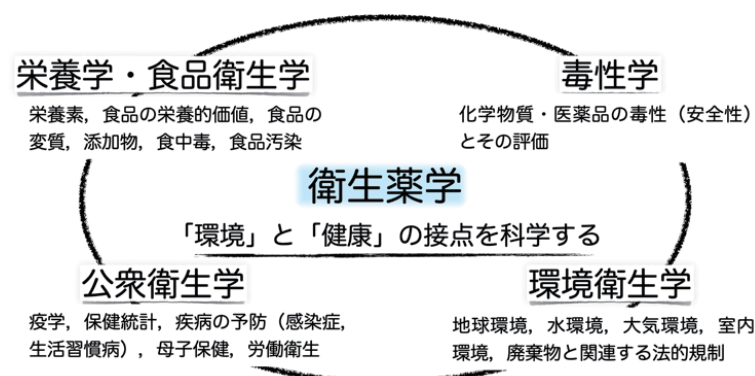
環境と健康の接点を科学する

～衛生薬学から見た薬学研究～

東京理科大学 薬学部 薬学科 講師 ふじ え 藤江 とも や 智也

衛生薬学とは

衛生薬学は、疾病予防と健康増進を目的とする薬学の主要な研究領域です。薬学は、物理化学、有機化学、生物化学を基礎とした多彩な学問領域によって構成されていますが、衛生薬学はこれらを活用して、人の生命と健康を総合的に科学するところにその特徴があります。例えば、ある化学物質が人の健康に悪影響を及ぼし得るとき、その化学物質に汚染された環境（居住環境から地球環境まで）を調査し、その健康影響を集団単位で分析し、個々の健康障害の事例を調査し、人における化学物質の体内動態を解析し、その化学物質の有害性を分子構造や代謝反応から理解することが我々には求められます。言い換えれば、人の健康を衛るためには、原子・分子レベルから地球環境に至るまでの幅広い視点からの研究が不可欠です。このような衛生学の流れを汲む領域は、医学・歯学・看護学・獣医学にも存在していますが、これらの学部教育では公衆衛生学が中心になります。そのため、栄養学・食品衛生学、公衆衛生学、環境衛生学、毒性学をひとつの領域として確立し、これらを一貫して学ぶことができるのは薬学部のみであり、これらを人の健康の問題として総合的に科学できるのは衛生薬学の誇るべき伝統です【図1】。衛生薬学は産官学のいずれにも密接なつながりを持ち、大学・研究所における研究、製薬企業における医薬品の安全性・毒性評価、行政における食品・環境衛生の監視など、その活躍の場は多様です。



【図1】 衛生薬学を構成する4つの領域

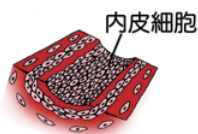
疾患の発症・進展のリスク因子：環境要因

人はなぜ疾患に罹るのでしょうか。一般的に、人の疾患の発症リスクは、「遺伝的要因」と「環境要因」の相互作用により決定されます。「遺伝的要因」とは、「個人要因」とも言い換えられ、多くの場合は遺伝情報に依存した個人の性質を指し、これは先天的に決定されているので、単純に予防することが困難な場合があります。一方、「環境要因」は、生活環境（水環境、大気環境、室内環境、家族構成など）や個人の環境（食事、運動、喫煙、コスメティックなど）を含んだ身の回りにある後天的なあらゆる要因を指し、個人、自治体もしくは国の単位で予防が可能です。例えば、肥満は、太りやすさ・太りにくさは遺伝的要因により決定されますが、食事や運動習慣（環境要因）の影響がやはり大きいことは読者の皆様もよくご存じかと思います。

環境要因の重要性は様々な視点から研究が進められており、疾患によっては twin cohort study（ほぼ同一の遺伝的要因を持つ一卵性双生児を比較して、環境要因と疾患との相関を解析する疫学調査手法）によっても示されています。WHO は、環境要因による疾病リスクを総合的に評価した「Preventing disease through healthy environments（健康的な環境による疾病予防）」を発刊し、定期的に更新しています¹⁾。最新の2018年版では、環境要因による負荷は、2016年における全世界の死亡者のうち約24%（5歳未満の子供の場合は全死亡原因の約28%）に相当すると試算しています。個別の疾患においても、喘息の約44%、心血管疾患の約31%に相当する寄与が環境要因にはあると試算しています。これら遺伝的要因と環境要因の寄与は疾患ごとにそれぞれ異なりますが、疾患のリスクに影響を及ぼす環境要因を特定し、そのリスクを解明することは、疾患の発症・進展の予防に重要に貢献します。

心血管疾患の現状と環境要因

心血管疾患（心疾患・脳血管疾患）は、全世



- 血管はあらゆる組織に普遍的に存在している
- 内皮細胞は、血液と直接接している唯一の細胞種である
- 血管病変の発症・進展には、内皮細胞の機能障害が寄与している
- 重金属が器官実質細胞に到達するためには、必ず血管を経ている
- 重金属の器官毒性にも血管毒性が影響を及ぼす可能性がある

重金属の血管毒性学研究は・・・

- 重金属による動脈硬化などの血管病変の進展・発症の理解に貢献する
- 重金属の器官毒性に関与する血管毒性を理解することに貢献する
- 内皮細胞特異的な生体応答システムを見出す可能性がある

【図2】 重金属の血管毒性学研究の概念

世界の年間死亡者数の約30%（約1,800万人）を占めている、先進諸国・途上国を問わず国際的に重大な死亡原因のひとつであり、この数は高齢化により増加の一途を辿っています²⁾。

鉛やカドミウムに代表される環境汚染重金属は、古くより心血管疾患による死亡の重大なリスク因子として知られています。近年、米国疾病予防対策センター（CDC）が実施した大規模な疫学調査（NHANES-III）によれば、低濃度（5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下）であっても鉛の曝露量の増加が心血管疾患による死亡率の増加と関係することが示唆されています³⁾。さらに、米国の被験者（約15,000人）のうち、約90%の血液中から1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の鉛が検出されたことから、米国民のほとんどが微量なりとも鉛に曝露されていると考えられ、この低濃度の鉛曝露が心血管疾患による死亡リスクを増大させていることが示唆されています。もし米国民が鉛に曝露されなければ、米国民の心血管疾患による死亡数は年間で約30%（約26万人）減少すると試算されたことから、米国での鉛の大気汚染は深刻な健康問題となっています。

カドミウムはイタイタイ病の原因物質としてよく知られていますが、現在も食品を汚染しており、我々が日常的に曝露されている環境汚染重金属のひとつです。農家の努力や食生活の変化（欧米化）によって、以前より日本人のカドミウム摂取量は減少していますが、それでも2016年時点での日本人のカドミウム摂取量は2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であり、これは耐容週間摂取量（ヒトが一生にわたり摂取し続けても健康影響が現れない一週間あたりの摂取量）の約34%に相当します。カドミウムの主要な摂取源は米であり、米を主食とする日本・韓国・中国は欧米諸国と比較して高いカドミウム摂取量となっています。カドミウムの毒性学研究は、イタイタイ病の原因究明や被害患者の救済のために不可欠ですが、このような低用量（低濃度）の重

金属の曝露が人の健康に与える影響を理解するためにも重要です。当研究室では、これら環境汚染重金属の血管毒性の分子メカニズムを解明するとともに、リスクコミュニケーションへの貢献を目指した「重金属の血管毒性学研究」を展開しています。

重金属の血管毒性学研究

血管は内腔を一層に覆っている内皮細胞、中膜の平滑筋細胞、外膜の線維芽細胞により構成されていますが、特に、内皮細胞は血液と直接接している唯一の細胞種であり、血管病変の発症・進展には、内皮細胞の機能障害が関与していることから、内皮細胞は重金属毒性の重要な標的になります。一方、重金属には特定の標的組織・器官があり、その標的を障害することで様々な表現型の異常が現れますが、血管はあらゆる組織に普遍的に存在しており、重金属は血管を経ることなく器官実質細胞に到達し得ないので、重金属の器官毒性にも血管毒性が影響を及ぼす可能性があります【図2】。そのため、重金属の内皮細胞毒性に関する研究は、重金属による動脈硬化などの血管病変の進展・発症の理解に貢献するだけでなく、重金属の器官毒性に関与する内皮細胞毒性の理解に貢献するとともに、内皮細胞に特異的な生体応答システムを見出すことが期待されます。

一般的に、重金属の細胞毒性発現の強さは、重金属の細胞内蓄積量および生体防御系の発現・活性により決定されます。カドミウムに関して、前者は金属輸送体 ZIP8 がカドミウムの細胞内への輸送に関与します。実際に、ZIP8 を高発現した内皮細胞では、細胞内のカドミウム量は増加し、これにより強い細胞毒性を示しました⁴⁾。興味深いことに、細胞内に取り込まれたカドミウムは、細胞内シグナルを攪乱して ZIP8 発現を誘導し、自身の入り口を増やしていることを発見しました。細胞の機能は細胞内シグナルによってその恒常性を調節していますが、カドミウムは本来シグナルを活性化あるいは抑制する「シグナル毒性」が存在することも明らかにしています。

環境要因同士の相互作用 ～複合曝露による毒性～

前述の通り、人の疾患の発症リスクは、遺伝的要因

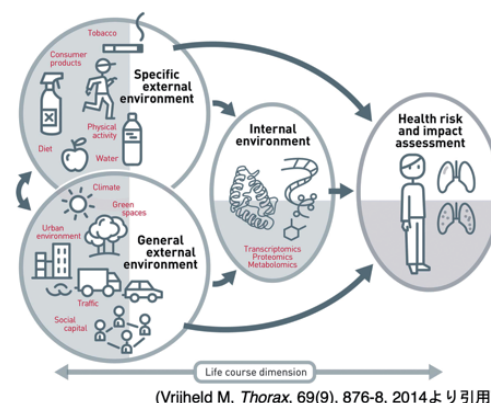
と環境要因の相互作用により決定されますが、環境要因同士の相互作用も疾患の発症リスクに関与し得ます。環境要因には、物理的環境要因（空気、熱、水、摩擦力、圧力、音波、放射線）、化学的環境要因（重金属、ダイオキシン、環境ホルモン、ナノ粒子、殺虫剤・農薬、可塑剤、添加物、難燃剤など）、および生理的環境要因（増殖因子、サイトカイン、エネルギー分子、pH、細菌、ウイルス）に大別されます。人は重金属の血管毒性をより現実的に理解するためには、これらの環境要因による複合的な影響も

理解しなくてはなりません。近年、「エクスポソーム (exposome)」が提唱され、このような複合要因の曝露影響を解析して人の一生涯の曝露総体を科学する研究が展開され始めています【図3】。当研究室では、重金属の内皮細胞毒性を修飾するその他の環境要因の探索とそのメカニズムの解明を実践しています。

例えば、亜鉛およびマンガンはカドミウムの内皮細胞毒性を防御しました。亜鉛は、カドミウムの細胞内への取り込みを抑制する作用があり、これはカドミウムによって増加した輸送体 ZIP8 の抑制によることが明らかになりました。マンガンも、カドミウムの取り込みに対して拮抗することが示唆されました。一方、鉛とカドミウムの複合曝露は、単一の重金属曝露より強い細胞毒性を示しました。鉛は、ZIP8 発現を誘導してカドミウムの取り込みを増加させ、カドミウムは小胞体ストレスに対する防御応答を脆弱化させることによって、鉛とカドミウムが相乗的な作用を示すことが示されました。

生理的な要因も重金属毒性を修飾します。サイトカイン TGF- β_1 に刺激された内皮細胞は、カドミウム毒性に対して高い感受性を示しました⁵⁾。この TGF- β_1 による増強作用は、TGF- β_1 シグナルを介した ZIP8 発現の誘導によるカドミウムの取り込みの増加によることを明らかにしました。これは、細胞外の生理的な環境要因の量的な変化が、カドミウム毒性に対する内皮細胞の感受性を修飾することを示唆しており、TGF- β_1 が豊富に存在する炎症性の血管病変部位では、カドミウム毒性に対して内皮細胞が脆弱になっている可能性があります。環境要因の組み合わせは無限に存在しますが、このような複合曝露の影響を解明することは、重金属の血管毒性のより現実的な理解に不可欠であり、同時に新しい毒性発現や防御応答機構の発見につながることを期待されます。

- 物理的環境要因
空気、熱、水、圧力
音（波）、放射線
- 化学的環境要因
重金属、ダイオキシン
環境ホルモン、ナノ粒子、
殺虫剤・農薬、可塑剤、
添加物、難燃剤
- 生理的環境要因
増殖因子、サイトカイン、
エネルギー分子、pH、
細菌、ウイルス



(Vrijhied M, Thorax, 69(9), 876-8, 2014より引用)

【図3】エクスポソーム：環境要因の複合曝露影響を理解する

おわりに

本稿は、重金属の血管毒性学研究的紹介を通じて、疾患の発症リスクに対する環境要因を研究する重要性を概説いたしました。しかしながら、衛生薬学の研究は幅広く、食品中の物質の栄養的価値を解明する栄養学研究や、地球温暖化など地球レベルでの環境問題（プラネタリー・バウンダリーズ）を調査する環境衛生学研究も、疾病予防と健康増進に不可欠です。さらに、近年はマイクロプラスチックや有機フッ素化合物による新たな環境汚染問題も顕在化しており、これまで以上に、衛生薬学は時代が要請する健康に関する諸問題に応え発展していくことが求められています。「環境」から「健康」まで幅広く網羅し、その接点を科学するのが衛生薬学であり、その多様さと奥深さを本稿を通して興味を持っていただけたら幸いです。

【参考文献】

- 1) World Health Organization. (2018) <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565196>.
- 2) Zhao, D. (2021) JACC Asia, 1 (1), 1-13.
- 3) Lanphear, B.P., Rauch, S., Auinger, P., Allen, R.W., Hornung, R.W. (2018) Lancet Public Health, 3 (4), e177-e184.
- 4) Fujie T, Ito K, Ozaki Y, Takahashi S, Yamamoto C, Kaji T. (2022) Toxicology and Applied Pharmacology, 434, 115802.
- 5) Ito K, Fujie T, Shimomura M, Nakano T, Yamamoto C, Kaji T. (2022) International Journal of Molecular Sciences, 23, 448.

