



毒性学の進展

公益財団法人日本植物調節剤研究協会 評議員

一般財団法人残留農薬研究所 顧問

原田 孝則

毒性学 (Toxicology) は、医薬、農薬、一般化学物質等の化学物質の生体に対する有害作用 (毒性) を明らかにし、生じた毒性の発現メカニズムを解明する学問であるが、近年その重要性は益々高まっている。特に 20 世紀以降において水俣病 (有機水銀中毒) やイタイイタイ病 (カドミウム中毒) など化学物質の環境汚染に起因する疾患の発現や DDT など難分解性で蓄積性の高い物質による生態系への悪影響が懸念されるようになったことから、環境毒性学 (Environmental Toxicology) が注目されるようになった。毒性学の対象分野は生殖・発生、解剖、病理、生理、薬理、遺伝毒性など多岐にわたるが、その中で重要な一役を担っているのが毒性病理学 (Toxicologic Pathology) である。毒性病理学は化学物質による有害作用 (生体反応) を形態病理学的に解析する学問で、従来の手法である光学顕微鏡に加え、1970 年代では電子顕微鏡による超微形態解析、80 年代は免疫組織化学的解析、90 年代には遺伝子解析技術がそれぞれ新たに加わり、時代の進展とともに次々と新しい技術・手法が導入され、毒性病理学の精度がより一層高められてきた。

その集大成が INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria) 事業で、先進諸国の毒性病理学会 Society of Toxicologic Pathology (米国 STP, 英国 BSTP, 欧州 ESTP, 日本 JSTP) の各学会が相互に協力し合って、2006 年から 2024 年まで延 18 年間かけて種々の動物種 (ラット、マウス、ウサギ、イヌ、サル、ブタ、魚類等) を用いた各種毒性試験における形態病理学の用語・診断基準の国際的スタンダードの作成を完了した。その内容についてはドイツの Fraunhofer 研究所にある INHAND 関連の goRENI website にアクセスすることにより閲覧可能である。一方、この流れとは別に近年の重要な時代的背景の一つとして動物愛護・倫理が年々強まる傾向にあり、実験動物を用いる *in vivo* 試験の削減が叫ばれ、可能な限り *in vitro*/*in silico* など代替法に置換すべく方向性が示されている。米国 EPA/FDA もその流れに沿った方針を示しており、個人的には動物を用いた *in vivo* 試験が不要になるとは思わない

が、この動物試験削減の流れは国際的トレンドであり、我々のように化学物質の安全性試験に携わるスタッフとして無視できない流れである。特に最近では分野を問わず Artificial Intelligence (AI) の導入が活発化しており、毒性学や病理学においても同様で、新しいアプローチ・方法論 New Approach Methodologies (NAMs) が台頭し、関連学会等の場においても Translational Toxicology (基礎的研究成果の臨床応用) /Computational Toxicology (AI を用いた毒性評価法の開発) なる用語が飛び交っている。関連研究機関では、この時代の流れに応じた組織改革や体質改善が必要となるが、米国国立環境衛生研究所 National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) や国家毒性プログラム National Toxicology Program (NTP) において既に始まっており、我が国の毒性学分野に関わる研究機関においても達成すべき重要な課題のひとつである。

この新しい時代の要望に対応するために組織として必要かつ必須なことは、①分野の垣根を越えられる人材 (Boundary Crosser)、②特定分野で高い専門性を有す人材 (Domain Expert)、③チームプレイを理解し実践できる人材 (Team Player)、④革新的なプロセスを創造できる人材 (Process Innovator)、⑤コミュニケーション能力の高い人材 (Skilled Communicator)、⑥俯瞰的な評価ができる人材 (Systems Thinker)、⑦厳格な姿勢で研究に取り組める人材 (Rigorous Researcher) を育成することが重要であると示唆されている。これらの人材一人一人がすべてをカバーする必要はないが、それぞれの特性を有す個人が存在する多様性に満ちた職員構成とその組織内の調和と相互理解が成功の秘訣とされている。この点を理解して人材育成に努めることは、国際社会が目指す持続可能な開発目標 Sustainable Development Goals (SDGs) とも繋がる。本稿では毒性学の創成期から現代に至る歴史的推移を背景に今後の動向について私見を述べさせて頂いたが、何かの参考になれば幸いである。