

ナノマテリアルの開発・安全性評価の up to date

吉岡靖雄,^{*a,b} 堤 康央^{a,c}

Recent Topics on Development of Nanomaterials and Nano-Safety Science

Yasuo Yoshioka^{*,a,b} and Yasuo Tsutsumi^{a,c}

^aLaboratory of Toxicology and Safety Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University; 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan; ^bLaboratory of Biopharmaceutical Research, National Institute of Biomedical Innovation; 7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan; and ^cThe Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University; 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

20世紀以降、科学技術の発展を基盤として産業化/工業化が進展することで、大量生産、大量消費の社会を生み出し、われわれ人類の生活水準は格段に向上してきた。そして、21世紀における現在でも科学技術の発展は留まることなく、人類の生活の質の向上に向けて、様々なテクノロジーが開発されている。特に近年では、革新的なナノテクノロジーの進展も相俟って、ナノマテリアルの開発・実用化が世界的に進んでいる。昨今では、ライフイノベーションとグリーンイノベーションの推進に、ナノテクノロジー・ナノマテリアルが必須と位置付けられており、衣食住〜環境まで、その使用範囲は拡大の一途をたどっている。わが国においては、飯島澄夫先生のカーボンナノチューブの発見に始まり、世界的にもナノマテリアルの開発・実用化の点でリードしており、知財技術立国として、有用機能を有するナノマテリアルが続々と産み出されている。薬学領域においても、ナノメディスンとも言うべき新たな治療戦略が提唱されているなど、薬物送達担体、イメージング素材、診断薬への応用など、まさに21世紀を担う薬学素材といっても過言ではない。一方で、ナノ化によって、安全性を運命づける『動態特性や効能・効果』が、同一素材であっても、従前のサブミクロンサイズ以上の素材や分子状素材と大き

く変動し得ること、そのうえ、粒子径・形状・表面性状・分散/凝集状態などによっても、ナノマテリアルに特有の性能が変動し得ることが理解されつつある。そのため、21世紀テクノロジー産物としてのナノマテリアルには、有用なのは当たり前で、圧倒的な付加価値として、安全・安心であることがこれまで以上に強く求められている。しかし、ナノマテリアルの安全性については、ハザード情報でさえまだまだ不十分であり、リスク解析に必須の曝露実態(動態(ADME):吸収性、その後の分布、代謝、蓄積・排泄といった細胞内・体内挙動)情報に至っては皆無に等しい。さらに粒子径・形状・表面性状・分散/凝集状態などの物性・品質によっても、ナノマテリアルに特有の性能(有用性/有効性や安全性/毒性)が変動し得ることが理解されつつあるにもかかわらず、化審法などにおいても、ナノマテリアルにはほとんど言及しておらず、主としてナノマテリアルを構成する化学物質の構造式(物質名)で規制せざるを得ないのが現状である。一方で、わが国の圧倒的な強みである「有用なナノマテリアルの開発と実用化」を活かし、社会や産業界がその恩恵を最大限に享受していくことは、今後の最重要課題となっている。したがって、ナノマテリアルの安全性評価(ADMETの理解)と安全なナノマテリアルの利用促進、安全性に懸念が残るものは安全なもの仕立てあげていくことが、まさにキーポイントとなっており、ヒトの健康確保と社会受容の促進(ナノテクの社会還元)の両方が急がれている。

本観点から、日本薬学会第132年会において、産官学の多方面から、ナノマテリアルの使用規制を含

^a大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6)、^b独立行政法人医薬基盤研究所バイオ創薬プロジェクト(〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8)、^c大阪大学臨床工学融合研究教育センター(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6)

*e-mail: yasuo@phs.osaka-u.ac.jp

日本薬学会第133年会シンポジウム S30-304 序文

めたわが国の取組，産業界の取組を中心としたシンポジウムを企画した。日本薬学会第133年会における本シンポジウムでは，第132年会以降に開始されたナノマテリアルの安全性評価・規制に関して，厚生労働省の取組，産業界の取組とともに，薬学・医学・環境・レギュラトリーサイエンスの観点から，産官学の第一線の先生方に最先端をご講演頂いた。わが国の圧倒的な強みである「有用なナノマテリアルの開発と実用化」を最大限に活かし，このままさらに，人々や産業界がナノマテリアルの恩恵を最大限に享受していくためには，今回のシンポジウムでもみられたように，ナノマテリアルの安全性研究 (Nano-Safety Science) とともに，有用性はもちろんのこと，何よりも安全性に優れたナノマテリアル

の創製を試みる，いわゆる，Nano-Safety Design が必要となる。これらが両輪となって，強固に連携することで，ナノマテリアルの持続的な安全使用を可能にするナノ技術 (Sustainable Nanotechnology) の開発につながると確信している。これら研究は，薬学領域において，ナノ医薬はもとより，ナノマテリアルを活用した化粧品・食品，さらには環境の安全性をも科学的に考究することにつながり，『ヒトにとって安全で安心，しかも豊かな健康環境を確立する』ことに寄与し得るものであり，その期待はますます加速度を増している。本シンポジウムが，今後の産官学でのナノマテリアルの開発と実用化，その安全性確保や規制に，少しでも貢献できれば幸いである。

ナノマテリアルの持続的な安全使用に向けたナノ安全科学研究

吉岡靖雄,^{*,a,b} 堤 康央^{a,c}

Nano-safety Science for Sustainable Nanotechnology

Yasuo Yoshioka^{*,a,b} and Yasuo Tsutsumi^{a,c}^aLaboratory of Toxicology and Safety Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University; 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan; ^bLaboratory of Biopharmaceutical Research, National

Institute of Biomedical Innovation; 7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan; and

^cThe Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University; 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

(Received February 25, 2014)

Recently, it is concerned that nanomaterials induce undesirable biological responses (NanoTox) which is different from conventional materials attributed to their unique physicochemical properties in the world. However, for our enjoying the benefits of nanomaterials, it is most important not to regulate nanomaterials in the blind way but to assure the security of nanomaterials and support the development of nanomaterial industries. These are duty of our country to be advanced country, technology-oriented nation and intellectual property nation. From these viewpoints, we are engaged on not NanoTox study but Nano-safety science study. In this review, we will introduce our Nano-safety science study using mainly silica nanoparticle.

Key words—nanomaterial; Nano-safety science; amorphous nanosilica

1. はじめに

近年、革新的なナノテクノロジーの進展も相俟って、ナノマテリアルの開発・実用化が世界的に進んでいる。ナノマテリアルは、少なくとも1次元の大きさが100 nm以下に制御された素材として定義されており、例えば、カーボンナノチューブやフラーレンといった新素材や、ナノシリカやナノ酸化チタンなどの従来から使用されてきたサブミクロンサイズ(数百 nm~数十 μm)以上の素材を、直径100 nm以下に微小化したものが開発されている。ナノマテリアルは、従来までのサブミクロンサイズ以上の素材に比べて、電気伝導性や組織浸透性などが飛躍的に向上する。そのため、これら機能を活かし、

既に化粧品・医薬品・食品・電子部品など、様々な産業分野の製品に実用化されている。例えば、化粧品のファンデーションや紫外線遮蔽剤として利用されている非晶質シリカや酸化チタンは、粒子径を微小化することによって使用感や紫外線遮蔽能を向上させることが可能であるため、粒子径の微小化が一層進んでいる。すなわち、ナノマテリアルは高度な生活水準を誇る現代人にとって、もはや必要不可欠な存在となっており、今後も分野を問わずあらゆる領域で、その使用拡大や更なる有効活用が期待されている。

その一方で昨今、人々の健康に対する関心の高まりも相俟って、ナノマテリアルの安全性評価や安全性確保がより一層待望されている。特に、カーボンナノチューブが、マウスモデルにおいて、アスベストと同様に悪性中皮腫発症の危険性を有することが報告されるなど、各種ナノマテリアルについて、続々と負の生体影響が報告されている。¹⁻³⁾したがって、われわれの生活環境に既に浸透しているナノマテリアルの恩恵を十分に享受し、今後も人類が健康で質の高い生活を謳歌するためには、ナノマテリア

The authors declare no conflict of interest.

^a大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6), ^b独立行政法人医薬基盤研究所バイオ創薬プロジェクト (〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8), ^c大阪大学臨床医工学融合研究教育センター (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6)

*e-mail: yasuo@phs.osaka-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第133年会シンポジウム S30-304 で発表した内容を中心に記述したものである。

ルの安全性情報の収集を図り、安全性を確保することが必要不可欠となっている。

ナノマテリアルを対象とした安全性評価において最も考慮すべき点は、ナノマテリアルの生産及び使用過程、あるいは環境中などに流出した場合において、われわれは経皮・経鼻・経口など、多種多様な経路から、意図的あるいは非意図的かつ持続的な曝露を余儀なくされることにある。われわれが日頃曝露しているナノマテリアルが、万が一、アスベストのような潜在的な有害作用（ハザード）を有する場合には、ナノマテリアルの持続的な曝露が、深刻な健康被害へと直結する危険性がある。したがって、ナノマテリアルの安全性評価を実施するにあたっては、実際の曝露経路における曝露量や期間、体内吸収性や体内動態といった曝露実態を十分に考慮したうえで、ハザード情報の収集を図ることが極めて重要である。しかし、ナノマテリアルは、現実の曝露状況（実際にヒトがどの経路からどれくらい曝露しているか）が不明瞭なこともあり、ナノマテリアルの曝露実態とハザード発現の関連についての情報は少ない。事実、世界的に、世界経済協力機構（Organization for Economic Co-operation and Development; OECD）の主導の下で、ナノマテリアルのリスク評価ガイドラインの作成に向けた取り組みを開始しているものの、曝露実態に関する検討は、ハザード情報の収集に比べて遅れている状況にある。当然、ナノマテリアルのハザード情報を把握することは重要であるものの、このままでは、ナノマテリアルの安全性評価において曝露実態に関して議論することなく、ハザード情報のみを頼りにナノマテリアルが規制されてしまう可能性がある。そのため、使い方や摂取量さえ考慮すれば高度に安全であるはずのナノマテリアルがすべて危険であるかのような誤った解釈を生んでしまい、ひいてはナノマテリアルの社会受容自体を阻害してしまう事態になりかねない。したがって今後、ナノマテリアルの安全性評価を実施するにあたっては、ナノマテリアルの曝露実態に基づいて、ハザード情報を収集・考察することで、両者の因果関係を明確化する必要がある。すなわち、ナノマテリアルが各曝露経路を介して体内に吸収されるか否かを、科学的根拠をもって判別し、もし体内に吸収されるのであれば、体内動態・蓄積性・排泄経路を含めた ADME 情報を収集する

とともに、これら情報を基にしたハザード情報について、一般毒性や特殊毒性及びメカニズムの追究など、*in vivo/in vitro* を含めて多角的な観点からの情報を収集することが重要である。そして、以上の成果を基盤に、ナノマテリアルの NOAEL（最大無毒性量）や ADI（1日許容摂取量）を設定するのみならず、ヒトの健康への影響が疑われるナノマテリアルを単に規制するのではなく、それらを安全なものに仕立てあげて、有効活用につなげていくことが何よりも重要である。さらに、本成果を公的機関及び産業界に提供し、ナノマテリアルに関してリスクコミュニケーション・リスク管理を実践していくことが、ヒトの健康確保を念頭にいたナノマテリアル特有の規制・品質管理も含めたガイドラインの策定、ナノマテリアルを安全・安心に使用していくための貴重な指針になると考えられる。その結果、将来的に、ナノマテリアルとの共存を可能とした安全・安心な社会を実現することで、国民生活の QOL 向上に大きく貢献できるであろう。

本観点からわれわれは、ナノマテリアルの安全性情報の収集を目的とした Nano-Safety Science（ナノ安全科学）研究と、安全なものはその利用促進に、一方で安全性に懸念があるものに関しては単に危険性を訴え規制するのではなく、安全性を担保したものに仕上げていく Nano-Safety Design（ナノ最適デザイン）研究を両輪とした、独自の安全性評価研究を推進している。⁴⁻¹⁰ 本稿では、ナノマテリアルの中でも最も汎用されているものの1つである非晶質ナノシリカに焦点を絞り、われわれの取り組みを題材にナノマテリアルの安全性評価研究の現状及び課題をご紹介させて頂き、各方面の先生方からご意見・ご批判を仰ぎたい。

2. 非晶質ナノシリカの経鼻投与時の体内動態評価及びハザード同定

非晶質ナノシリカ（以降、ナノシリカと表記）は、数あるナノマテリアルの中でも極めて使用量が多く、国内年間使用量はおよそ 20000 t、世界での年間生産量は 1 Mt を超えている（Table 1）。また、非常に幅広い産業分野で実用化されており、例えば制汗スプレーや日焼け止め、ファンデーションなどの化粧品基材、食品の固結防止剤、さらには歯磨き粉や歯の充填剤として利用されている。このような現状から、われわれは既に医薬品・化粧品・食品な

Table 1. Production and Application of Major Nanomaterials

Material	Interior usage	Application
Carbon black	1 Mt	electronic materials <i>etc.</i>
Silica	20000 t	food, cosmetics, ink, tire, synthetic rubber <i>etc.</i>
Titanium dioxide	1250 t	cosmetics, photocatalyst <i>etc.</i>
Zinc oxide	480 t	cosmetics <i>etc.</i>
Fullerene	2 t	cosmetics, sporting goods <i>etc.</i>

どに含まれるナノシリカを経皮・経鼻・経口など、あらゆる曝露経路から曝露している。さらに、ナノシリカの製造現場など、大気中にナノシリカが放出され得る環境では、局所的に高濃度の非意図的曝露に晒される可能性もある。このような状況を加味すると、ナノシリカは多くのナノマテリアルの中でも、最も安全性評価が急がれている素材であると言える。特に吸引曝露に関しては、鼻腔及び口を介して吸入するため、肺や気管支へ到達する可能性が高い。そこで、ナノシリカの鼻腔を介した吸引曝露を想定し、ナノシリカ及びサブミクロンサイズの従来型シリカを経鼻投与した際の体内吸収性、及び一般毒性を評価した。⁹⁾ 本検討では、直径が 30 nm, 70 nm のナノシリカ（以降、それぞれ nSP30, nSP70 と表記）、及び 300 nm, 1000 nm のサブミクロンサイズの従来型シリカ（以降、それぞれ mSP300, mSP1000 と表記）を使用した。

本検討では、各シリカをマウスに 500 µg/body の投与量で、7日間連続経鼻投与した。なお本投与量は、結晶性シリカの最大無影響量を検討した報告と同量であり、現在のシリカの許容曝露量の約 50 倍に相当する。まず、各シリカを経鼻投与した際の体内吸収性を TEM により評価した。その結果、サブミクロンサイズの従来型シリカ (mSP1000, nSP300) は投与局所である鼻粘膜の粘膜上皮細胞内やⅡ型肺胞上皮細胞内においてのみ観察された。一方で、粒子径が 100 nm 以下のナノシリカ (nSP70, nSP30) は投与局所だけでなく、肝細胞内や脳のグリア細胞内においても観察された。これらの結果から、経鼻吸収されたナノシリカは血中へ移行し全身に分布することが示唆された。本事実、吸引曝露を想定したナノシリカの安全性評価において、全身臓器を対象とした解析が必須であることを示している。一方

で、本検討はあくまでも定性的な解析にすぎないため、ナノシリカの安全性評価において、今後、各組織への移行量の定量的な解析は必要不可欠と考えている。

次に、ナノシリカが経鼻吸収された後の生体影響を評価するため、一般毒性学的観点から、血液生化学マーカー、及び血球成分の変動を評価した。その結果、肝障害マーカーである alanine aminotransferase (ALT) に関しては、粒子径の微小化に伴う上昇傾向が認められ、nSP70 投与群においてコントロール群と比較して有意な上昇であったが、マウスの正常値内（健常マウスは 40 U/L 以下）であるため、異常はないと判断した。本結果と病理解析の結果を考慮すると、病理学的異常や ALT の上昇は軽度ではあるものの、今回の検討は 7日間という短期間での検討のため、長期間曝露した場合においては、異なる結果となる可能性もある。今後は、慢性的な経鼻曝露を想定した検討も実施し、肝臓を始めとしたナノシリカの移行組織について、一般毒性のみならず遺伝毒性や免疫毒性など、特殊毒性も含めて、多角的なハザード情報の収集が必要であると考えている。次に、血球成分の変動を評価した。その結果、リンパ球、単球、白血球については、いずれのシリカ投与群においてもコントロール群と比較して変化は認められなかった一方で、血小板は、粒子径の減少に伴い減少が認められた。特に、nSP70 及び nSP30 投与群においては、コントロール群と比較して有意に低値を示した。血小板は、血管が損傷し出血した際に損傷部に凝集することで一次止血を担い、その後、各種凝固因子を放出することで止血を完了させる。この点を考慮すると、以上の結果は、経鼻吸収された nSP70, nSP30 が血液凝固系の恒常性を破綻させる可能性を示している。なお、この現象は nSP70 及び nSP30 の投与量依存的に生じることを確認しており、62.5 µg/body（シリカの許容曝露量の約 6 倍）以下ではコントロール群と同程度であった。そこで、nSP70 及び nSP30 が経鼻吸収された後、血液凝固異常を誘発するか検討するため、Duke 法により各シリカ投与マウスの出血時間を測定した。Duke 法は、耳に切創をつくり自然に流出する血液の出血時間を測定することで、血液凝固異常を判断する簡便な方法として知られている。その結果、nSP70, nSP30 投与群の出血時間は、コ

ントロール群と比較して有意に延長していた。以上の結果から、過剰量の nSP70, nSP30 は、経鼻吸収された後、凝固因子や血小板を消費するために出血症状を呈する病態、消費性血液凝固障害を誘発する可能性が示された。

3. 非晶質ナノシリカ経鼻投与時の血液凝固促進メカニズムの解明

前節の検討結果から、過剰量の nSP70, nSP30 を経鼻曝露することで、血小板や凝固因子といった止血因子が消費されて出血傾向を示す病態、いわゆる、消費性血液凝固障害を誘発する可能性を示した。これらの事実から、安全なナノシリカの創製を支援するうえで、ナノシリカの血液凝固促進メカニズムの解析が必須であるものと考えられる。血液凝固系は、外因系血液凝固系と内因系血液凝固系の2つに分類される。外因系血液凝固系は、損傷した組織から tissue factor (TF) が放出され、血液に流入することによって反応が開始する。その一方で、内因系血液凝固系は、血管の内皮下コラーゲン層に血小板が粘着すること、あるいはガラスやカオリンに代表されるような負に帯電した異物が、内因系血液凝固系の最上部に位置する血液第Ⅻ因子に接触することが、反応開始の要因であるとされている。これらの情報を踏まえると、体内に吸収されたナノシリカは、外因系血液凝固系と内因系血液凝固系のいずれかの経路を介して、血液凝固系を促進する可能性が考えられる。その点を検証したところ、経鼻吸収されたナノシリカは血小板の活性化を介して、内因系血液凝固系の促進を誘導し、血液凝固異常を誘発させる可能性を明らかとしている。内因系血液凝固系が開始する要因として、体内に侵入した陰性電荷を持つ異物が、血液第Ⅻ因子を始めとした血液凝固因子と相互作用することが知られている。したがって、nSP70, nSP30 は血液凝固因子と相互作用することで、内因系血液凝固系の活性化を促進している可能性が強く予想される。すなわち、ナノシリカの表面性状を適切に制御し、血液凝固因子との相互作用を軽減することができれば、血液凝固やそれに伴う消費性の血液凝固障害を誘導しない安全なナノシリカを創製できるものと考えられる。

4. 非晶質ナノシリカの表面性状と生体影響との関連追及

表面修飾は、ナノマテリアルの分散性の向上や生

体親和性を向上させるための加工技術の1つであるが、粒子表面の物性を変化させるため、血液凝固因子との相互作用を回避する手段として利用できる可能性がある。これらの報告を踏まえ、nSP70 の粒子表面にカルボキシル基修飾を施した nSP70-C、及びアミノ基修飾を施した nSP70-N を用いて、*in vivo/in vitro* で血液凝固異常の有無を検証した。

まず、*in vivo* で nSP70-C, nSP70-N が血液凝固異常を回避するか否か検証するために、各ナノシリカを7日間連続で経鼻投与したマウスの血小板、activated partial thromboplastin time (APTT)、出血時間を測定した。その結果、nSP70 投与群では前述の通り、コントロール群と比較して有意な血小板数の減少、APTT の延長が認められた。一方で、nSP70-C, nSP70-N 投与群では、血小板数、APTT ともにコントロール群と同程度であることが判明した。また、出血時間を測定したところ、nSP70-C, nSP70-N 投与群では、nSP70 投与群で認められた出血傾向は減弱していた。以上の結果から、表面修飾ナノシリカ (nSP70-C, nSP70-N) は、nSP70 で認められた血液凝固異常を誘発しない可能性が示された。

前節でも述べたように、内因系血液凝固系の反応が開始する際には、血管の内皮下コラーゲン層に血小板が粘着する以外に、体内に侵入した陰性電荷を持った異物が、血液凝固第Ⅻ因子の N 末端に存在する D1 ドメインで認識され、活性化になることが起点となる。そこで次に、ナノシリカと血液凝固因子の結合性を解析した。本検討では、正常ヒト血漿を用いて、内因系血液凝固系の血液凝固因子の中で最も上流に位置する、血液第Ⅻ因子と各表面修飾ナノシリカの結合性をウエスタンブロット法により評価した。その結果、nSP70 と比較して、nSP70-C あるいは nSP70-N を適用した群では、単位シリカ当たりの血液第Ⅻ因子の結合量が低下していることが判明した。さらに、正常ヒト血漿を用いて血液凝固試験を実施したところ、nSP70-C と nSP70-N のいずれの表面修飾ナノシリカを適用した群においても、血液凝固活性が有意に減弱していた。以上の結果から、ナノシリカの粒子表面と血液第Ⅻ因子との相互作用が、ナノシリカによる血液凝固異常の起点となることが明らかとなった。この事実は、ナノシリカの粒子表面に修飾を施して血液第Ⅻ因子との相

相互作用を制御することで、ナノシリカによる血液凝固異常の誘発を減弱できることを示しており、前述の *in vivo* の結果を裏付ける結果となった。

5. おわりに

本検討では、最もわれわれの生活に浸透しているナノマテリアルの1つであるナノシリカを対象に、鼻腔からの吸引曝露を想定した安全性評価を実施した。その結果、経鼻曝露したナノシリカが①体内に吸収されて、脳・肺・肝臓へと移行すること、②過剰量投与による検討ではあるものの、血液凝固異常を発現すること、③表面性状の制御によって②を回避できることを明らかとした。今後は、ナノシリカの NOAEL や ADI の設定に向けて、体内吸収後の体内動態・蓄積性・排泄経路を含めた定量的な ADME 情報の収集を図る必要がある。さらに、一般毒性的観点のみならず、ナノシリカが移行及び局在した組織に焦点を当てた、より多角的な観点からハザード情報を収集することが重要である。例えば、本検討でも焦点を当てた曝露局所である鼻腔組織は、多くのウイルスや病原体の侵入門戸である粘膜面である。そのため、これら異物を効率よく排除するための粘膜免疫システムと呼ばれる高度な免疫機構が備わっている。裏を返せば、ナノマテリアルによって粘膜免疫システムが破綻するようなことがあれば、重篤な免疫疾患につながる可能性もある。

したがって、ナノマテリアルが粘膜免疫系へおおよぼ影響を解析することは、安全なナノマテリアルの開発に資するのみならず、現在では発展途上の段階である粘膜免疫研究にも、新たな示唆を与える貴重な知見となるであろう。

また、本研究で明らかとした最も重要な点は、ナノシリカの表面性状を適切に制御することが、経鼻吸収されたナノシリカが誘導する消費性血液凝固障害を回避できる有効な手法になり得ることを示した点にある。今後、ナノシリカの粒子表面の修飾様式と血液凝固異常の誘導の関連については、より詳細な解析が必要であるが、本研究でも示したように、プロテインコロナに着目した解析が必要不可欠と考えられる。プロテインコロナとは、ナノマテリアルの粒子表面を、タンパク質が覆うことで層をなす現象として定義されている。生体内に侵入したナノマテリアルは、血中タンパク質を始めとした多種多様なタンパク質と接触することになるため、粒子表面

の修飾によりプロテインコロナ形成が変動することは容易に予測できる。本検討では、ナノシリカと血液第Ⅻ因子の相互作用の観点からプロテインコロナを評価したが、今後、より一層研究を推進することで、プロテインコロナをナノマテリアルの安全性予測やナノ医薬品に応用できる可能性が考えられる。以上を実現することができれば、プロテインコロナを利用した新たな Nano-Safety Design 概念の提唱につながるかと考えている。

現在筆者らのグループでは、本総説で用いたナノシリカに加え、サブナノサイズの白金や銀を用いた安全性評価研究も既に進めており、定量的な曝露実態情報、並びに一般毒性の観点からの基礎情報の収集を完了しつつある。今後、これらの素材、物性(粒子径や表面性状など)、曝露実態情報、ハザード情報を体系的に整理することで、ナノマテリアルの安全使用のためのガイドライン策定や、安全なナノマテリアルの創製に貢献できるであろう。将来的に本研究成果が、国民や社会が安全かつ安心して、何よりも納得のうえでナノマテリアルの継続的な利用・社会受容を図るための、Sustainable Nanotechnology の実現、ひいてはヒトの健康が確保された安全・安心で豊かな社会の実現につながることを祈念している。

謝辞 本研究は、厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業、厚生労働科学研究費補助金医療機器開発推進研究事業、内閣府食品安全委員会食品健康影響評価技術研究、薬学研究奨励財団の支援を賜りました。ここに深謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Takagi A., Hirose A., Nishimura T., Fukumori N., Ogata A., Ohashi N., Kitajima S., Kanno J., *J. Toxicol. Sci.*, **33**, 105-116 (2008).
- 2) Poland C. A., Duffin R., Kinloch I., Maynard A., Wallace W. A., Seaton A., Stone V., Brown S., Macnee W., Donaldson K., *Nat. Nanotechnol.*, **3**, 423-428 (2008).
- 3) Ryman-Rasmussen J. P., Cesta M. F., Brody A. R., Shipley-Phillips J. K., Everitt J. I., Tewksbury E. W., Moss O. R., Wong B. A., Dodd D. E., Andersen M. E., Bonner J. C.,

- Nat. Nanotechnol.*, **4**, 747–751 (2009).
- 4) Morishige T., Yoshioka Y., Tanabe A., Yao X., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N., Nakagawa S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **392**, 160–165 (2010).
 - 5) Morishige T., Yoshioka Y., Inakura H., Tanabe A., Yao X., Narimatsu S., Monobe Y., Imazawa T., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N., Nakagawa S., *Bio-materials*, **31**, 6833–6842 (2010).
 - 6) Higashisaka K., Yoshioka Y., Yamashita K., Morishita Y., Fujimura M., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Yoshikawa T., Itoh N., Tsutsumi Y., *Bio-materials*, **32**, 3–9 (2011).
 - 7) Yamashita K., Yoshioka Y., Higashisaka K., Mimura K., Morishita Y., Nozaki M., Yoshida T., Ogura T., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Monobe Y., Imazawa T., Aoshima H., Shishido K., Kawai Y., Mayumi T., Tsunoda S., Itoh N., Yoshikawa T., Yanagihara I., Saito S., Tsutsumi Y., *Nat. Nanotechnol.*, **6**, 321–328 (2011).
 - 8) Morishita Y., Yoshioka Y., Satoh H., Nojiri N., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Yoshikawa T., Tsutsumi Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **420**, 297–301 (2012).
 - 9) Yoshida T., Yoshioka Y., Tochigi S., Hirai T., Uji M., Ichihashi K., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Higashisaka K., Yoshikawa T., Tsutsumi Y., *Part. Fibre Toxicol.*, **10**, 41 (2013).
 - 10) Nagano T., Higashisaka K., Kunieda A., Iwahara Y., Tanaka K., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Yoshikawa T., Yoshioka Y., Tsutsumi Y., *Nanotechnology.*, **24**, 405102 (2013).



DCHEM NI

The Pharmaceutical Society of Japan
Division of Medicinal Chemistry
TEL/(03)3406-3321 FAX/(03)3498-1835

公益社団法人 日本薬学会 医薬化学部会

NO. 1
Vol.25 FEBRUARY 2015

オープンイノベーション推進による新たな創薬展開

アステラス製薬株式会社
執行役員 研究本部
研究統括部長

竹内 誠

Makoto Takeuchi
Divisional Senior Vice President
Research Administration Drug Discovery Research
Astellas Pharma Inc.

たけうち まこと

1984年 山之内製薬株式会社入社
2001~2002年 University of Pennsylvania 留学
2005年 アステラス製薬株式会社 研究本部 化学研究
所 創薬化学第二研究室長
2009年 同研究本部 化学研究所長
2011年 同執行役員 研究本部 研究推進部長
2014年4月より現職
日本製薬工業協会研究開発委員会委員長 (2011年より)
再生医療イノベーションフォーラム副会長・理事 (2012
年より)
東京大学薬学部非常勤講師 (2010年より)



創薬環境の変化は年々速度を速め、新薬開発の厳しさは増す一方である。世界的な創薬シーズの枯渇、臨床試験の大規模化・長期化による開発費の高騰、各国における医療費抑制政策強化等により、製品化で得た利益を次の新薬開発に投資するという一企業単独での自己完結型創薬サイクルを維持することは難しくなってきた。

そのため、製薬業界においてもオープンイノベーション (OI) への取り組みが推進されはじめた。OIとは、カリフォルニア大学バークレー校のヘンリー・チェスブロウ博士によって提唱され、外部から技術やアイデアを広く取り入れたり、自社特許を他社にライセンスすることで、新たなビジネスモデルや利益を生み出す考え方であり、まさに自前主義からの脱却の重要性を示す概念である。欧米に遅れつつも国内企業において、外部からの新たな創薬シーズ・技術獲得に向け、これまであまり公になることがなかった社内の研究ニーズを積極的にアカデミア等の外部に公開し、広く公募する各社独自の仕組みを築いたり、研究初期から上市に至るまでの包括的な創薬研究を協働で行うことが活発化している。

また、OIの一環として、非競合領域における企業間での研究提携が広く行われるようになりつつある。その典型例が企業保有化合物ライブラリの共有であり、国内製薬企業間での相互利用例が昨年報告され

た。新薬の種となる化合物を見いだすためのハイスクリーン・スクリーニングに供される化合物ライブラリは、いわば企業の機密であり、かつ新薬創出の成否を握る重要な財産であるが、それを同業他社と共有してまでも新薬創出の機会拡大を図るOIマインドが一部製薬企業で浸透している。さらなる発展形態として、国内の複数の製薬企業が英知を出し合い、ライブラリとして相応しい化合物を共同購入するプロジェクトも稼働し始めた。同様の試みが、次世代の創薬標的分子ならびに診断バイオマーカーの探索に不可欠なビッグデータ創薬分野でも行われている。ビッグデータ創薬の実現には、高い処理能力のコンピュータ、ICTのさらなる技術進歩、ゲノム・オミックス情報やそれに付随するバイタルデータを含めた多様な時系列データ群に対する網羅的解析技術の革新が必要であることから、複数の製薬企業が協働し、異業種であるIT企業、アカデミア等と連携しながら分野を超えた先端技術の融合を検討している。

上述のように国内製薬企業においてもOIマインドが浸透し、非競合領域における協働が進みはじめてはいるが、激変しつつある環境変化に対応すべく、今後さらにOIが推進され非競合領域での企業間連携が加速することで、革新的創薬実現に向けた新たな創薬展開が繰り広げられることを期待したい。

Coffee Break.....

ナノマテリアルの安全性評価(1)

●大阪大学大学院 薬学研究科 堤 康央
研究科長・学部長・教授

思いもかけず、本誌編集委員の藤岡弘道先生より、「MEDCHEM NEWS コラム Coffee Break」への連載の機会を頂戴した。主題は、「ナノマテリアルの安全性評価」に関してとのこと、あまり深く考えず、気軽にお引き受けしたものの、いざ、筆をとると、ピタッと止まってしまった。あまりに専門的なことは、「Coffee Break」の趣旨にはそぐわないであろうし、気の利いたことを書く文才もない。正直、困ってしまった。つらつらと思いを巡らせたものの、無い袖は振れぬわが身の寂しさを感じながら、ありきたりではあるが、学部・大学院で「毒性学」・「安全科学」を担当している立場から、普段、感じていることを、3回に分けて乱筆させていただき、ご批判・ご意見を頂戴できればと思うに至り、暫しおつきあいいただければ幸いである。

筆者は、現在、ナノマテリアルの安全性を解析・評価することで、将来的なリスクマネジメントに貢献することを目的に、「Nano-Safety Science: ナノ安全科学」研究の推進とともに、安全なナノマテリアルを設計し、その有効活用を加速しようとする「Nano-Safety Design: ナノ最適デザイン」研究に取り組んでいる。これらの研究は、社会がナノテクノロジーの恩恵を持続的に享受できる環境づくりにもつながるものであり、「Sustainable Nanotechnology」研究とも位置づけられる。この「Sustainable Nanotechnology」研究を考えた場合、「科学技術立国」・「長寿健康立国」としてのわが国から世界へと発信されるナノマテリアルは、有効なのは当たり前で、高度な付加価値、さらには、他との違いとしての「安全性」が保証されたものでなくてはならない(自分自身、単に理想論で終わってはならないと意を新たにしているところです)。そのためには、いうまでもなく、MedChemが重要ポイントとなってくる。例えば、われわれは、慶応大学薬学部の増野匡彦先生・大江知之先生、大阪大学工学部の大島 巧先生・小久保研先生に、多彩なフラーレン誘導体(直径1nmのサブナノ粒子)を合成展開いただき、薬理活性のみならず、ADMET(動態・毒性/安全性)にも優れた、新し

い「自己免疫疾患に対するナノメディシン」の開発を目指している。

ここで取りあげた「ナノマテリアル」とは、少なくとも一次元が100 nm以下のサイズのものであり、一次元のみが100 nm以下の場合にナノプレート(ナノシート)、二次元の場合にナノファイバー(ナノチューブ)、三次元の場合にナノ粒子と呼ばれることが多い。最近では、10 nm以下のサイズのサブナノマテリアルまで登場し、われわれの身のまわりの製品に広く使われている。分子をナノ化する(大きくする)、あるいはサブミクロンサイズのをナノ化する(小さくする)ことで、例えば、医薬品・化粧品・食品領域では、体内吸収性や体内安定性、組織浸透性、触媒活性、薬物保持力などが好転するなど、従来素材とは異なった「新たな機能を付加」、あるいは「高機能化」することが可能となる。こういったナノテクノロジー研究は、まさに、わが国のお家芸であり、21世紀の我が国の命運を担っている。

一方で、これらは逆に、体内に吸収されなかったから「安全」であった素材、あるいは、活性・機能に乏しかったから「安全」であった素材が、同一素材であるにも関わらず、ナノ化によって「安全性」に懸念が生じってしまうことを意味している。世界的にも、「ナノ毒性」への注目度が増していることは周知の事実であり、そのメカニズム解明が急がれているところである。そのうえ、粒子径・形状・表面性状・分散/凝集状態などによっても、ナノマテリアルに特有の性能が変動し得ることが理解されつつあることから、「化審法」でも観られるように、物質名や構造式で、単純に「安全性」を議論できない難しさもあり、今後の大きな課題となっている。特に、「リスク」と「ベネフィット」のバランスの産物である「医薬品」のみならず、当然のように、「ゼロリスク」が求められる「化粧品」や「食品」など、直接、ヒトが摂取するものにも、さまざまなナノマテリアルが利用されている現状を鑑みると、いまだ解明されていない「ナノ毒性」の追求は喫緊の課題といえよう(「化粧品」や「食品」は、「ゼロリスク」が求められるとい