

## 日本毒性学会の将来に望むもの

佐藤 哲男

千葉大学名誉教授

## はじめに

毒性学 Toxicology が独立した学問として認知されたのは 1960 年代初頭である。そのきっかけは 1950 年代後半から 1960 年代初頭にかけて欧州を中心に起こったサリドマイド薬害事件である。1962 年 9 月 20 日に欧州 6 国から 19 社の大手製薬企業関係者 26 名が集まり、欧州における毒性研究の学術グループの必要性が検討された。その結果、European Society for the Study of Drug Toxicity (ESSDT) が創立された。当時ドイツで 3,000 人の被害者が出たサリドマイドの悲劇が ESSDT 創立の引き金になったといわれている。ESSDT は 10 年後に European Society of Toxicology (EST) と名称を改め、その後現在の Federation of European Toxicologists & European Societies of Toxicology (EUROTOX) となった。

一方、米国 FDA は胎児毒性の理由でサリドマイドを承認しなかった。そのため国内での被害はなかったが、これを契機に薬物毒性が大きな関心事となり、研究者の間で毒性学会の必要性が議論された。その結果、1961 年に病理、薬理、生化学などの専門家研究者 9 名が発起人となり Society of Toxicology (SOT) が創立された。筆者が 1970 年代に在籍していたシカゴ大学毒性研究所の所長だった Kenneth P. DuBois 教授はその中のひとりで、優れた生化学者だった。SOT 創立当時の会員数は僅かに 187 名であったが、2018 年には 8,000 名に達しており、今日では学問としての毒性学の重要性が広く認識されている。

我が国で初めての毒性研究者集団は 1973 年に創立された「毒性研究会」であり、今年は同研究会の発足から 45 周年の記念すべき年にあたる。100 年以上の歴史を持つ薬理学、病理学、生化学などに比べて毒性学はようやく 50 年を迎えた新しい学問だ。しかし、その研究対象は医薬品の他に、食品添加物、農薬、化学工業薬品、金属、環境汚染物質、家庭用化学薬品、放射性物質、天然毒、化学兵器など多岐にわたり、我々の生活、生命に直結しており極めて重要な意味をもっている。

## 日本毒科学会の創立

日本毒性学会の礎（いしずえ）となった「毒性研究会」の会員の多くは獣医系大学および製薬企業の研究者であった。その後、1975 年には医学、薬学系大学の研究者が中心となり「日本毒作用研究会」が創立された。その翌年 1976 年には毒性研究会は日本毒作用研究会に合流した。さらに、当時、日本学術会議第 7 部（医学、薬学、歯学）会員であった田辺恒義教授（北海道大学医学部薬理学教室）の提唱で、1981 年 6 月に日本毒作用研究会は発展的に解散し「日本毒科学会 The Japanese Society of Toxicological Sciences (JSTS)」が新たに誕生した。翌年 1982 年 3 月の会員数は 1,083 名であったが、2017 年 11 月現在では 2,079 名（評議員 291 を含む）にまで成長し、米国 SOT に次いで世界第 2 位となった。

なお、JSOT の国際的活動としては、その前身である日本毒作用研究会が 1980 年に創立された International Union of Toxicology (IUTOX) の創立会員（Founding member）の一つとして加盟した。創立時の加盟学会は英国、EUROTOX、フランス、フィンランド、日本、カナダ、インド、米国、スウェーデンなどの 9 毒性学会である。

詳細については JSOT ホームページに掲載の小稿をご参照されたい。

日本毒科学会創立にあたって、学会の名称としていくつかの候補があった。医学関係者からは、病理、生理、薬理などにならって「毒理」が提唱された。その他、「毒物学」、「安全性学」、「中毒学」などが議論されたが、最終的に田辺教授のご意向で「毒科学」に決まった。

それから 10 年も経った頃に、「毒科学」の名称について理事会の中で異論が出た。「毒」の研究は科学であり、それにさらに「科学」を重ねるのは学会の名称としてふさわしくないのではないかとの議論があった。長時間議論の結果、Toxicology のカタカナ書きを採用することとなり、1997 年に学会の名称を「日本トキシコロジー学会 Japanese Society of Toxicology, JST」に改名した。さらに、2010 年には学会の略称を JST から JSOT に変更した。

その後、カタカナ書きの「トキシコロジー」は会員以外の研究者にはその内容がよくわからないとの意見が多く出たため、2012 年 1 月には、「日本毒性学会 Japanese Society of Toxicology, JSOT」に改名し今日に至っている。学会の名称は集団の看板であるので部外者にもわかりやすい方が望ましい。

2010 年頃には多くの学術団体が法人化した。JSOT では 2012 年度に法人化小委員会を設置し法人化のメリット、デメリットについて慎重に検討した。その結果、運営の透明性確保などの観点から法人化が望ましいとの結論に至り、2013 年度の評議員会・総会で承認され、2014 年度から一般社団法人としての運営が開始された。

## 企業研究者の学会への参画

日本毒科学会の草創期には、学会の運営は大学および国立研究所関係者により行われた。1980 年代後半の日本毒科学会学術年会への参加者は極めて少なく学会の存続が危ぶまれた。その大きな理由は会員の多くが大学関係者で企業からの参画が少なかったことによる。この危機を救ってくれたのが日本製薬工業協会である。同協会は基礎研究部会総会の開催場所と開催日を本学会の学術年会に合わせて頂いた。その結果、年会の参加者が激増した。それ以降、学術年会には企業から多くの参加者があり今日に至っている。学官だけでは困難であった会員の増加が、企業会員のご協力により解決されたことは特筆すべきである。さらに、この産学官の協力体制が第 4 回国際毒性会議 (ICT-IV) の東京での開催の大きな原動力となった事は間違いない。

また、歴代理事長は学会創立以来大学や国立研究機関関係者であったが、2014 年に企業から初めての理事長として眞鍋 淳博士（現第一三共（株）社長）が理事長に就任した。これも産学官の協力体制の象徴的出来事である。

JSOT ではこれまで多くの画期的な活動を展開してきた。その一つとして 2017 年には学会を活性化するための部会制度が新設された。現在までに「生体金属部会」と「医薬品毒性機序研究部会」が承認されている。

次に、「学会誌」と「資格認定制度」について述べたい。

## 学会機関誌は学会の顔だ

JSOT の前身である日本毒作用研究会の機関誌 The Journal of Toxicological Sciences (JTS) は、JSOT の創立後も学会の機

関誌として継続して刊行された。2017年までは隔月に発刊されていたが、Impact factorの向上、投稿論文の採択から掲載までの期間を短縮するため2018年1月より月刊とした。さらに、これまで会員には冊子体を配布していたが、2018年よりそれを廃止してオンライン化することとなった。

顧みると、1976年1月に発刊されたJTS創刊号はB5版で、掲載された原著は僅かに4編だった。その第1ページからの原著は田辺編集委員長の研究論文だったのも意義深い。

発刊当時、JTSの名称について、学会の名称「毒科学」と同様に、“Toxicology”と“Sciences”は重複するのではないかと議論があったが、最終的にJTSに代わる名称がなく今日に至っている。

2014年には速報誌として、Fundamental Toxicological Sciences (Fundam. Toxicol. Sci.)が発刊された。本誌は毒性学全般にわたる研究成果を掲載するオープンアクセスの電子学術雑誌だ。原則として投稿から2週間以内に採用または却下の判定が下される。採用と判定され、かつ、掲載料が支払われた論文は順次ウェブサイトに公表される。

余談であるが、米国SOTの機関誌“Toxicological Sciences (略称 ToxSci)”の名称は、正にJSOTの学会名、機関誌名で悩んだ“Toxicology”と“Sciences”との重複がそのまま使われている。つまり、1970年代にJSOT内で議論して決めた学会名「日本毒科学会 JSTS」や学会誌JTSは英語名として誤りではなかったことが証明された。

### JSOT 認定トキシコロジスト制度の価値と有用性

1997年、日本毒科学会では、トキシコロジストのモチベーションを高め、その質の向上を図るために、資格認定試験制度の導入を検討した。また、第1回の試験を実施するにあたって、American Board of Toxicology (ABT)のgrandfather制度を参考にして、それまで産学官で毒性学の分野で多くの経験を持つ研究者の中から99名のGrandfatherを理事会で選出し問題作成にあたった。

その結果、第1回の認定制度資格試験では受験者119名のうち49名が合格し、Grandfather99名(試験免除)を含めて148名が第1回“Diplomate of Japanese Society of Toxicology, DJSOT”に認定された。さらに5年後の2002年には第1回資格更新が行われ、99名のGrandfatherは他のDJSOT認定者と同様に試験問題を回答し69名が合格、更新した。

2017年10月23日現在、DJSOTは591名(内Grandfather36名)である。DJSOTはDABT、ERT (EUROTOX Registered Toxicologist)と共に国際的に高い評価を得ている。2014年6月にはDJSOTとして長年毒性学の進歩発展に貢献した者に「名誉トキシコロジスト Emeritus DJSOT」の称号を与える制度が設けられた。2017年11月現在、該当者数は45名である。

DJSOTの設立にあたり参考としたABTについて簡単に述べる。1961年に米国SOTが創立して間もなく、学会内で資格認定制度の必要性が議論された。その結果、SOT内に審査機関を設置するのは審査の公平性を欠くとの理由で、外部審査機関としてABTが1979年4月17日に非営利法人(NPO)としてコロンビア州に設置された。従って、SOT会員の多くはABTの資格認定試験を受験して、合格者はDABTと認定されている。2016年現在、activeに活動している会員は2,400名である。また、ABTはNPOとしての事業拡大のために、米国外でも資格試験を実施しており、アジア地域内ではインド、マレーシア、韓国などにおいて試験、資格認定を行っている。米国外のDABT有資格者は全体の15%に相当し、日本でのDABT有資格者は2017年現在30名である。

### “ヘテロ集団”のポテンシャルは大きい

各国の毒性学会は病理、薬理、薬物動態、生化学、分子生物

学など多分野の研究者からなる“ヘテロ集団”である。毒性学は多面的知識が求められるので、多分野の研究者の協力体制が必須であり、単一研究領域からなる“ホモ集団”よりそのポテンシャルは大きい。

ヘテロ集団が生んだ優れた研究成果の1例を挙げる。薬物の毒性発現機構において大きな役割を持っているCytochrome P450(略称P450)は、生化学者である佐藤了教授、大村恒雄教授により偶然発見された。両教授の専門はチトクロム蛋白の研究で、薬物代謝には全く関心がなかった。一方、国際的に薬物代謝研究のメッカであった米国National Institute of Health(NIH)のDr. B. B. Brodieのグループは、P450が発見される前から肝臓内に薬物代謝酵素が存在することを予見していた。彼らにとってP450は正に長年探し求めた薬物代謝酵素である事が明らかとなり、その研究はNIHのみならず世界中で爆発的に広まった。この出来事は、生化学者と薬物代謝、毒性研究者とによる画期的なイベントとして高く評価されている。他分野の研究者との協力体制は予期しない優れた成果を生み出す事が少なくない。

### 遺伝子研究だけで新薬は創れない

最近の毒性発現メカニズムの研究は個体から遺伝子レベルへシフトした。昔、丸ごとの実験動物を使って行われた毒性発現メカニズムの研究が、今では核内レセプター、がん遺伝子、microRNAなどを介して解明される様になった。ヒト化マウスhumanized mouseなどを使ったin vivo試験もその一つだ。この様な実験手技の変化は科学の発展によるもので必ずしも否定するつもりはない。事実、薬物代謝酵素の遺伝多型の解析により、それまで困難とされていた薬物の毒性発現機序が解明された例が少なくない。さらにこれらの技術が分子標的薬の開発など個別化医療を可能にした事も事実である。

しかし、遺伝子レベルのデータだけで人の毒性、動態を予測することは困難だ。毒性試験では依然として昔ながらの泥臭い実験動物を用いた試験も必須である。ミクロの研究は常に生体機能ヘフィードバック出来るプログラムが必要である。今後は若手研究者もラット、マウスを使う動物実験に精通出来る様になることを切望する。

### 将来への要望と期待

#### 1) 他学会との共同開催

今後は学術年會に留まらず相互に関心の高い主題トピックスについて他学会との合同シンポジウムなどを開催することを希望する。これにより毒性を多角的に解析する事が出来るのみならず、研究者の知識の向上にもつながる。

#### 2) 学会誌の活性化

JTSを国際的に活性化するためには、国内の研究者が自分の優れた論文を多く投稿することである。具体的な提言としては、JSOT評議員(特に大学関係者)は質的に最高と思われる投稿論文の少なくとも一編をJTSに投稿する事が望ましい。また、同誌に掲載された論文を積極的に引用することも必要である。これによりImpact Factor, Citation Indexが自動的に上がる。

#### 3) 共感力の育成

大学での研究は個人の責任レベルで行うことが多いが、企業は組織、グループ、プロジェクト単位での成果が期待される。その際、組織やリーダーからの期待に応えつつも、言うべきことがあればはっきり伝えることが他者からの信頼につながる。そのためには、周囲との関係性を良好にすることが求められる。それが「共感力」だ。「共感力」を向上することは優れた創薬の効率化にもつながる。

#### 4) 行動力の強化

常に心の中で念じているとチャンスが到来する。信念を引き込む力がactionであり、actionがあればre-actionが生まれる。欲しいものは自分から取りに行くべきだ。行動を起こさないと“欲しい”というのは欲しくないといわれても仕方ない。

#### 5) 若手研究者の育成

国際的にブロックバスターを開発出来る企業は限られている。多くの製薬企業では熾烈な開発競争が続いており、それに

打ち勝つためには、企業に役立つ優れた企業戦士としての若手研究者の育成が急務である。

#### 6) 英語での発表

年会における一般発表をすべて英語にすることは必ずしも必要とは思わないが、プログラムの一部を English session とすることには賛成である。英語の訓練は自己責任で行うべきであり、学会での英語での発表はむしろ度胸試しの場と心得た方がよい。

#### 7) 国際会議での発言

国際会議では自虐的な英語コンプレックスは捨てて、大いに意見を述べる必要がある。発言のない人は会議の中で無視される。英語の流暢さよりは内容のない会話こそ恥じるべきだ。

これに関連してグローバルに有名なジョークを一つ。

『国際会議での腕のいい司会者とは、「いかにしてインド人を黙らせて日本人にうまくしゃべらせる事が出来るか」だ。インド人は押しが強く舌の巻きの英語でしゃべりまくる。反対に、日本人は指名されないといつまでも発言しない。いかにして日本人に発言させるかが司会者の腕だ。』

#### おわりに

今後、熾烈な国際競争の中で業績を上げるためには、研究者としての意識の向上が求められる。有能な研究者とは、学歴、年齢、性別、出身大学に関係なく、「どれだけやる気があるか、

職場の中でどれだけ役に立つか」である。大学人は研究者と同時に教育者でもあるので、常識的な見識とモラルが求められる。

予想した以上に科学の進歩は速い。それに乗り遅れない様にグローバルな視野で研究を進めるためには、高いアンテナでその動きを追跡することが必要だ。また、科学の世界に生まわっている多くの情報は玉石混交なので、その中から本物を見出すためのプロフェッショナルなセンスも必要である。

本稿では日頃考えている事、次世代を継いでくれる若手研究者への願望などを含めて述べて頂いた。筆者は創薬の現場の経験がないので、もし本文中の記載で誤解があればお許し願いたい。先人が道を切り開いてくれた我が国の毒性学研究は、将来多くの優れた研究者により受け継がれてさらに進展するものと信じている。

最後に、日本毒性学会が世界のトップリーダーとして今後ますます飛躍することを祈念して筆を擱く。

謝辞：今回寄稿の機会を与えて頂いた第 45 回日本毒性学会年会会長の務台衛先生に深謝する。

参考資料（日本毒性学会ホームページ掲載）

佐藤哲男：日本毒性学会のあゆみ  
佐藤哲男：若者へのメッセージ  
遠藤 仁：学会の使命・概要

## 略 歴

氏名：佐藤 哲男

#### 学歴、職歴

昭和 36 年 4 月-38 年 3 月 北海道大学大学院薬学研究所  
修士課程修了（薬学修士）  
昭和 38 年 4 月-41 年 3 月 北海道大学大学院薬学研究所  
博士課程修了（薬学博士）  
昭和 41 年 4 月-50 年 3 月 千葉大学生物活性研究所助手  
（薬理学）  
昭和 47 年 5 月-49 年 5 月 米国シカゴ大学毒性研究所准  
教授、客員教授  
昭和 50 年 4 月-59 年 3 月 千葉大学薬学部助教授  
（薬理学、毒性学）  
昭和 59 年 4 月-63 年 3 月 東京薬科大学薬学部教授  
（薬理学）  
昭和 63 年 4 月-平成 8 年 3 月 千葉大学大学院薬学研究所教  
授、同大学薬学部教授  
平成 5 年 5 月-7 年 4 月 千葉大学評議員  
平成 8 年 3 月 千葉大学定年退官  
平成 8 年 4 月-平成 23 年 3 月 昭和大学薬学部客員教授  
平成 8 年 4 月-現在 非営利特定法人 HAB 研究機構  
理事、研究所長、名誉会長  
平成 10 年 4 月-現在 千葉大学名誉教授

#### 専門分野

環境化学物質、農薬、食品、医薬品の毒性に関する基礎研究ならびに行政的施策

#### 学会活動

国内：日本薬物動態学会、理事、年会長、名誉会員(2003)  
日本トキシコロジー学会（毒性学会）理事、年会長、  
名誉会員(2003)  
日本臨床薬理学会評議員、功労会員(2012)  
日本薬学会有功会員(2011)  
国外：国際毒性学会連合（IUTOX）副会長(1995-2001)

アジア毒性学会（ASIATOX）初代事務局長、  
理事(1994-2001)、アドバイザー(2001-現在)  
米国毒性学会会員(1974)、名誉会員（2014）  
米国臨床薬理学会会員、名誉会員（2005）  
米国毒性アカデミー（ATS）会員（2001）  
国際毒性学会国際委員（1996-2001）（アジア地域代表）

#### 編集活動（主なもの）

国内：日本薬学会 Biol. Pharm. Bull. 初代編集委員長  
（1992-1996）  
国外：Associate Editor: Toxicol. Sci. (SOT) (2001-2004)  
Associate Editor: Regul. Pharmacol. Toxicol. (USA)  
（1993-2001）

#### 行政活動

中央薬事審議会臨時委員（厚生省）（昭和 62 年-平成 7 年）  
千葉市先端技術産業環境保全対策調査委員会委員長（平成 6 年  
-平成 12 年）  
日本学術振興会特別研究員審査会専門委員（文部省）（平成 6  
年-平成 8 年）

#### 受賞

SOT Education Award (2010)  
4<sup>th</sup> IUTOX Merit Award (2007)  
第 8 回国際毒性会議（ICT-VIII）招待講演（2004）  
1<sup>st</sup> SOT-Colgate-Palmolive Visiting Professor Award (1996)  
日本薬学会教育賞（平成 8 年）  
日本薬物動態学会学術賞（平成 7 年）  
日本薬学会奨励賞（昭和 52 年）

#### 出版物

研究原著論文：380 編（英文国際誌）、  
総説：24 編；  
学術単行書：約 50 冊（日英）