

毒をもって毒を制す！

生体内で毒を作り、毒を解毒する



小椋 康光 Ogra Yasumitsu

千葉大学大学院薬学研究院教授

専門分野：予防薬学、毒性学

1991年東京薬科大学薬学部卒業、1996年千葉大学大学院薬学院薬学研究科博士後期課程修了、博士（薬学）。1996年労働省産業医学総合研究所（当時）博士研究員、1997年千葉大学薬学部助手、助教授、准教授を経て、2009年昭和薬科大学教授。2015年より現職。2013年英国王立化学会（RSC）Fellow、2014年日本薬学会学術振興賞受賞。

— どのような研究内容か？

セレンという元素は、私たちの健康の維持に欠くことのできない必須微量ミネラルですが、毒物としても知られています。私たちの体は、食事から摂取したセレンを厳密に制御し、利用していますが、そのメカニズムは身体の中の存在量が微量であるがゆえに十分にわかっていません。そこで、生体はセレンをどのように制御しているのか、特に毒性量のセレンに対し、どのような防御機構を働かせているのかを、身体を構成している細胞のレベルで明らかにしました。その結果、細胞内に取り込まれたセレンは、セレノシアン酸というより毒性の低いセレン化合物へと代謝していることが明らかとなりました。このセレノシアン酸は、細胞内で毒性の高いセレンが、やはり毒性の高いシアン化物（青酸）と反応したことにより生成しているものと考えられました。すなわち、細胞は毒性の高い物質として知られるシアン化物を自ら作り出し、やはり毒性の高いセレンと反応させ、解毒している機構を提唱しました。この時のセレンとシアン化物の反応は、酵素を

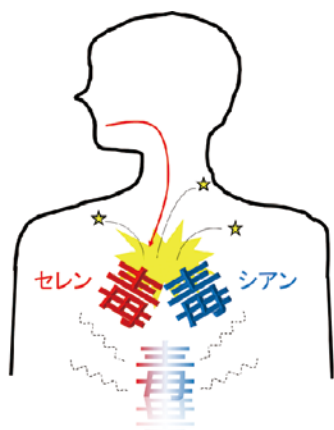


図1：外から来た毒（セレン）を身体の中で作った毒（シアン）で解毒する

必要とせず、速やかに進行していることから、この細胞内で生成されるシアン化物を“活性シアン種（Reactive Cyanogen Species）”と名付けました。毒性の高いセレンを解毒するために、毒性の高いシアン化物を反応させることは、まさに毒をもって毒を制するということであり、そのために生体はシアン化物を自ら生成しているという毒性学のパラダイムシフトともいえる発見であると考えています。

— 何の役に立つ研究なのか？

栄養素としてのセレンが欠乏している症状を示す患者さんがいます。このような患者さんには、セレンを与えることにより、症状を緩和することができるのですが、常にセレンの毒性を心配しなければなりません。生体内での新たなセレンの解毒機構が明らかになったことにより、より安全で効果的なセレンの補充が可能となります。また活性シアン種をうまくコントロールすることにより、食品や環境から曝される化学物質の毒性を回避することも可能となるでしょう。

— 今後の計画は？

活性シアン種が反応するのは、セレンのみとは限りません。どのような毒物の解毒に関与しているのかを、今後も引き続いて明らかにしていきます。また、細胞内で活性シアン種がどのように産生されているのかも、まだ詳細は明らかになっていません。細胞レベルでの現象を化学反応レベルで説明できるように研究を継続したいと考えています。

— 関連ウェブサイトへのリンク URL

▶千葉大学大学院薬学研究院予防薬学研究室

—— 成果を客観的に示す論文や新聞等での掲載の紹介

Y. Anan, M. Kimura, M. Hayashi, R. Koike and Y. Ogra*: Detoxification of selenite to form selenocyanate in mammalian cells. Chem. Res. Toxicol. (2015) 28, 1803-1814 10.1021/acs.chemrestox.5b00254

—— この研究の「強み」は？

セレンという生体に極めて微量しか存在しない（体重70キログラムの人でおおよそ10ミリグラム程度）を、検出し、その代謝過程を細胞レベルで解析するには、技術とノウハウが必要です。当研究室では、細胞内の微量元素を測定する技術とノウハウを駆使し、世界に先駆けた成果を挙げています。他では、そう容易に真似できない技術とノウハウが強みです。

—— 研究への意気込みは？

失敗を恐れることなく、また失敗を成功に変える努力を惜しまず、“ユニークでオリジナリティの高い成果”を目指して研究に取り組んでいます。誰も知らなかった生体微量元素の秘密を、ひとつひとつ解いていく魅力に取り憑かれています。

—— 学生や若手研究者へのメッセージ

「私も年を取ったな」と思わせてくれる学生さんや若手研究者とディスカッションをするのを楽しみにしています。ですが、まだまだ若いつもりです！

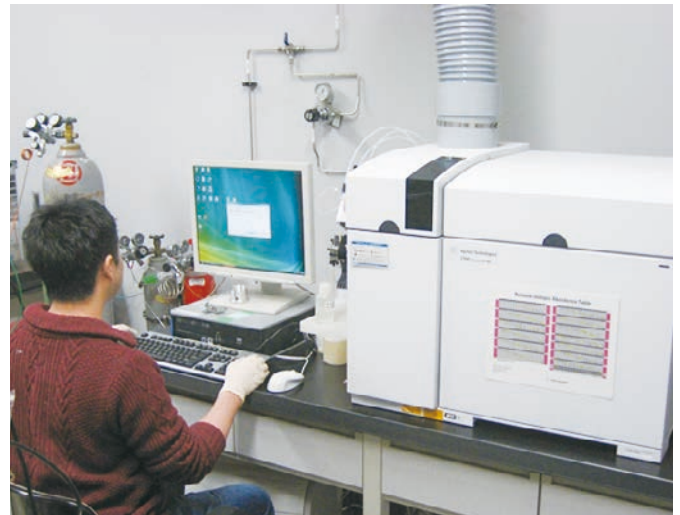


図2：生体内の微量元素を測定する誘導結合プラズマ質量分析装置（ICP-MS）

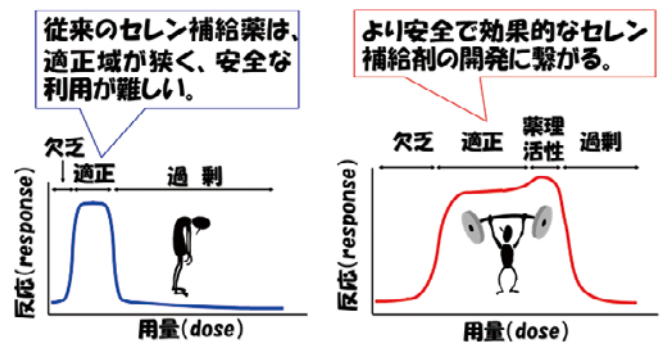


図3：本研究の応用