

## 安全性を考える

— 秦野研究所ならびに安全性試験の今後への若干の提言と共に —

蟹澤成好

### Reconsider the concept of the safety in the present multifactorial social life situations from socio-scientific view points

Masayoshi KANISAWA

It seems to me that only the safety of human life is guaranteed on the earth but huge numbers of other animal species living on the earth are not much considered in spite of enormous increase of human population damaged their lives. Various means saving lives have only been applied for human lives. Now, we realize that our knowledge and activities saving lives must be applied not only human but also for the safety of all kind of lives, and also even in the safety assessment experiments should be done for them.

The article also deals with several propositions for our future research works in our institute, in particular in pathology field, not only our institute but also other institutions in this research field. We need the good experimental animals without any spontaneous tumor development, and also animals having humanized enzyme systems fully or partly, especially in metabolic enzyme systems to estimate safety of human being without experimentation using real human models.

#### 1. まえおき

最近、ヒトの生活の安全を脅かす出来事が絶えないが、中でも「食の安全」を脅かすさまざまな事件、問題が頻発している。元来、食の安全は国内問題が主体であったが、いまや食品や食材の流通の国際化に嗜好の国際化も加わって国際的な相互依存性が進む中で、とりわけ国土が狭く小規模農業主体の日本は食糧・食材の自給率が著しく低く、海外諸国からの輸入に大きく依存している。それは必然的に食品の安全の維持が国際的規模で保証されることが必須の条件であることを意味する。しかし、国際化した流通経済の背景には、国際社会間の経済・生活基盤の格差や衛生環境の整備の相違に基づくさまざまな歪みが存在することを見逃せないし、それぞれの国の貧富の差の大小が社会の構造的歪みや人間性の歪みを生むところとなり、それがさまざまな人為的不正や不適切行

為に基づく食の危険の発生につながっているように思われる。

一方で、現代社会の安全希求の水準は相当に高いものと成っており、それに応えて社会の安全度も相応の程度に保証されていることも認めてよいように思われる。しかし、今日、人類というより地球上の生命社会が抱えるもう一つの危険を忘れるわけにはいかない。しかもその危険はまさしく膨張を続ける人類社会の存在によりもたらされたものであることを銘記する必要がある。

人類はその誕生にあたり、他の生物にはない格別の大脳機能領域である「新皮質」の形成へと進化し、その後、数百万年の長い時の流れの中で知能活動の更なる発達・進化を重ねて、地球上の動物世界の中であって抜きん出た文明化社会の樹立に成功した。知的活動の進展が科学・技術の発展を生み、機械化／工業化社会の華々しい展開に結実したのであるが、一方でそれは人間の欲望の限りない肥大化や人間性のひずみの増大につなが

り、欲望を満たす大量生産技法を発達させ、高層建築物や冷暖房機器開発など可住地域・面積の拡大や食糧生産技術の発達による食糧増産が人口の急増をもたらすなど、結局は大量のエネルギー消費と廃棄物の排出が住環境破壊を招き、地球が維持し育んできた多種多様な生命体の生存が脅かされる事態に至ったのである。多様な地球の生物世界の一構成員に過ぎなかった人類は、いまや60余億人に達し、食糧不足に曝された巨大貧困層を抱えながら更なる人口増加が進展しつつあり、それが気象変動や自然破壊、土地の砂漠化を進展させる悪循環を生み、地球生態系の更なる変動が進みつつある。今日、ようやく一連の誤りに気づき健全な地球生命社会への回帰に動き出しはしたが、はたしてその試みが達成されるか、不安は尽きない。

かなり大上段に振りかぶった話になったが、今後のヒトの安全を追求するには地球環境全般への考慮なしに達成されることはないことを指摘したかったからである。われわれ秦野研究所の職員は、もっぱら人間社会の食・薬・医療領域の安全の一端を守るという狭い領域の仕事に従事しているが、上述の広い視野からの展望を見失ってはなるまい。このような見地から、以下に若干の私見を述べてみたい。

当研究所の設置目的はその名称に示されているように、人間生活の安全を確保するために新規開発の食・薬関連物品について、主として動物を用いた安全性評価試験を行うことにある。その目標はもっぱら人間の安全に向けられており、われわれは人間社会の安全を守るうえで不可欠な存在と言ってよい。私もその営みの一端に関与する中で、現在行われている安全性試験、なかんずく病理学的試験の重要性と同時にそれが抱える幾つかの問題点にも気付かされてきた。ここでは、主としてその負の問題について申し述べるのが、十余年間、当研究所で過ごした筆者の義務であると考え筆を取ったものである。もちろん、その指摘の適切性や妥当性については、当研究所のみならずこの領域で研究に従事する同学の諸賢の批判を受けなければならないが、少なくとも研究者の諸君に何がしの問題点の指摘となり、またこの領域の研究の将来のありようを考える素材あるいは契機と

なるならば、これに勝る喜びはない。

## 2. 安全性試験の夜明け前1960～70年代の状況と筆者の研究略歴

まず、筆者自身の故事来歴、ことに主として若い時期に思いがけず従事する所となった安全性研究生活と、当時の医薬品・食品類の安全性評価研究の状況について筆者の関わりの範囲で触れながら、わが国における安全性試験の揺籃期の状況を紹介し、諸賢の参考に供したい。

筆者は1930年生れ、1956年に千葉大学医学部を卒業、1年間のインターン修練後の1957年に、第二次世界大戦敗北後の困窮から次第に立ち直りだした社会状況とはいえ、将来への展望定かならぬ時期に、新制大学院の病理学専攻第1号大学院生として入学し、4年間の課程を通じて病理解剖をはじめ人体病理学全般の修練の傍ら、主任教授が専門としており、私自身の念願であった化学発がん研究の道を選んで、専ら肺腺がんの組織発生の解明をテーマとする実験研究に没頭し、学位論文を完成して1961年に大学院を修了した。しかし、当時の病理研究室には空ポジションがなく、たまたま空席のあった国立結核療養所に内科医として勤務の傍ら、大学で研究を継続することを許されて、二股生活に1年間従事、翌年、幸い大学付置研究所に新設された、今日いう所の毒性病理・薬理研究室に助手の職を得て、毒性病理学研究と化学発がん研究に従事した。当時、日本には厚生省（当時、以下同様）管轄下ですらこの領域の専門独立研究機関はなく、僅かに国立衛生試験所（当時）内にその任にあたる研究室があった程度で、多くは製薬企業から直接に委託を受けた医薬系大学研究室で安全性試験を実施し、そこから再委託を受けて病理学教室で動物組織の病理検索を行い、報告書を作るのが通例であった。私が席をおいた新設研究室は、細菌性食中毒研究が専門の主任教授の下に私と薬学部大学院出身者で化学発がん研究が専門の研究者2名に加えて、研究室が医学部大学院に所属していたため進学してきた数名の大学院生からなる混成部隊からなり、非力な一研究室に過ぎなかったが、この領域の研究に携わる萌芽的存在として期待されていたように思われる。当時、形式の上では法定食品添加物と

して認定を受け使用されていたが、多くのものは3か月程度の安全性試験結果で承認されており、さすがに試験データの信頼性の不十分さが問題となりつつあった。手始めに取り挙げたのが酒類の保存料として当時の状況では必須の添加物ではあったがその安全性が問題視されていたサリチル酸で、12か月の毒性再評価試験を行った。その結果、100倍の安全係数を確保できない試験結果を得て学会に発表したところ、当時の新聞社には科学記事専門記者などは存在せず、社会部記者が社会欄に不正確でしかもセンセーショナルな記事を載せたために社会不安をあおる結果となり、その対応にひどく難儀した。続いて、当時、法定量を無視して杜撰な使用が問題視されていた食用色素の毒性再評価試験を行ったところ、多くのタール系色素に驚愕すべき肝毒性所見を認めた。中でも食用赤色1号色素 (Ponceau 3R) では、2年間の長期試験でラット肝に多発性の肝がん発生を認め<sup>1-3)</sup>、驚きと興奮に浸ったのも束の間、ほとんど同様の研究結果が米国研究者から *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 誌に発表され<sup>4)</sup>、われわれは見事に後塵を拝する結果となったが、色素類の試験結果は毒性に問題のあるものが多く、その後、厚生省が多くの食用色素の認可取り消しを行った際の基礎データになった<sup>5,6)</sup>。相前後して、ハム・ソーセージ類の保存料として使用中のニトロフラン化合物 Nitrofurazone (ニトロフラゾン) の毒性再点検では肝毒性と精巣毒性を認め<sup>7,8)</sup>、これも使用が停止になった。これを受けて、後に新聞紙上を大きくにぎわす所となったハム・ソーセージ類の新保存料候補物質であるニトロフラン化合物フリルフラマイド (AF-2) の毒性・発がん性試験を委託された。その結果、使用停止となったニトロフラゾンと比較して高用量群ではかなりの肝細胞の肥大を認めはしたが、肝を含め全般的に臓器毒性所見は乏しく、ラットを用いたわれわれの試験では発がん性を疑わせる所見も全く認められず<sup>9)</sup>、添加物として認可申請が行われ、直ぐに新添加物に指定され使用が開始された。

しかし、当時はちょうど遺伝毒性研究の勃興期で、日本の研究者も盛んに研究に従事し、がんと遺伝毒性の関連性が指摘され、発がん物質の多くに変異原性が認められることも明らかにされた。

しかし、われわれの研究では、AF-2を2%混餌投与した高用量群でも著明な肝細胞の肥大を認めはしたが肝細胞に異型性が全く認められないことから、われわれは単純な肥大と判断した。しかし、発がん性との関連を疑う意見があり、早速実施された変異原性試験で陽性結果が得られたばかりか、当時、検索された諸物質の中でAF-2は最強の変異原性を有することが明らかにされた。引き続き行われた発がん性試験の結果、ラットでは高濃度投与群でも肝がんは全く認められなかったが、高濃度投与群のマウスとハムスターの前胃に扁平上皮がんの発生が認められた。当時、国民のがんの発生増加に苦しむ米国議会において Delaney 条項と通称される法案が可決され、動物種を問わず実験的に発がん性を認めた物質は、ヒトへの使用を禁止することが決議された時期で、AF-2はまさにこれに合致することから使用を禁止すべきとの意見が強まり、厚生省は使用歴僅か数年のAF-2の認可を急ぎ取り消す決定を下した。本来、ニトロフラン化合物は強い抗菌性薬物として第2次大戦中に開発され、感染症や負傷兵等の局所感染治療薬として繁用されたが、戦後、衛生状況の悪い日本では抗菌性食品添加物としての利用が図られ誕生したもので、微生物を用いる変異原性試験で強い変異原性が認められるのは当然の結果というべきであった。当時、最強の変異原性物質と判断され、それゆえに強い発がん性が予測されもしたが、実際にはAF-2の発がん性は強いものではなく、その後、変異原性の強さと発がん性の強さは必ずしも並行しないことも明らかにされたが、もう一つ日本社会を揺るがす事件が提起された。当時、社会派学者として著名な一学者が、東日本地区と比較し九州地方住民の肝がん罹患率が高い事実と、九州地方のAF-2使用量が他地区と比較して高いことを結び付けて、ヒト肝がんのAF-2原因説を唱えたところ、それが主要新聞にも大きく取り上げられたため騒然とした社会状況となった。しかし、九州地区の肝がん発生率が他地区より高いのはAF-2使用以前からの現象であり、しかも、何よりもAF-2の使用期間は僅か数年に過ぎず、ヒトのがんが、そのような短期間暴露で発生する類の病変ではないこと、また、前述のように各種動物実験でも肝がんの発生は全

く認められていない中で、限られた食品の添加物として摂取されたAF-2がヒト肝がんの発生率の多少の増大の原因であるとの主張は、学問的にも直ちに受け入れられる類のものではなく、間もなく収束に至ったという茶番騒動もあったが、当時の日本の社会一般の“がん”についての理解度の低さを示す出来事でもあった。

当時、第2次世界大戦後の困窮した国民生活の中で、食品の確保は重大な課題であった。食品保存料の多用は避けがたいことのように思われるが、一方で食品を美しく着色して見場を良くし、購買欲を誘う風潮も盛んで、その一つに沢庵の着色に使われた黄色色素オーラミンがあった。過去には食用色素として使われたが、やがて毒性、発がん性が明らかになり使用禁止となっていたが、戦後の混乱期にその色調の美麗さの故に不正使用され問題になった。それがAF-2事件とともに社会的に問題視され、その後の食品添加物全般に対する日本国民の根強い不信を招く結果につながったと思われる。

ベトナム戦争が激しさを増しつつあった1966年夏、私は文部省（当時、以下同様）派遣留学生として米国留学が決まり、American Cancer Associationの研究助成費の支給を受けて米国New Hampshire州のDartmouth大学医学部H. A. Schroeder教授の下で研究員として研究に従事する機会を得た。教授は生体の必須元素や微量元素・金属類の生理活性、毒性・発がん性の探究などの第一人者で、研究室での実験結果を病理組織学的に検証する仕事に従事した。仕事は多数の微量元素に及んだが、その中で教授が提唱するカドミウムの腎毒性や高血圧誘発作用を裏付ける形態所見の探索では、細小腎動脈血管壁の肥厚像を明らかにできた<sup>10)</sup>、発がん性が指摘されている無機砒素の5 ppm添加飲水を生涯投与したマウスに対する毒性・発がん性の検索では、発がん性が認められないばかりかマウスの自然発生腫瘍が有意に抑制されるという、それまでの知見にない研究成果を得てCancer Research誌に掲載された<sup>11,12)</sup>。しかし、ベトナムの戦況は次第に悪化し、戦費高騰の影響で外国籍研究者への研究費の次年度支給が突如打ち切られる旨の通知を受け愕然となり、急遽、あちこちの大学へ応募し、イン

タビューを受けに出かける苦境に陥った。どの大学でも2年以上の滞在を求められたが、文部省の派遣期限2年間に制約され不成立、唯一、一年以上が条件のニューヨーク州・州都AlbanyにあるAlbany Medical Collegeの実験病理学・毒性学研究所のインタビューを受けて研究員に採用された。ここでは、さまざまな物質の毒性・発がん性の組織検索にあたり、その中には、当時、問題になっていたジクロロジフェニールトリクロロエタン（DDT）の毒性、特に発がん性の再検証実験もあり、その病理検索を行ったが、陰性結果を得た。また、米国では既に有人人工衛星打ち上げに向けた多角的検討が進行中で、搭乗員が他の天体に上陸後、地球に帰還した際に衛星や搭乗員の消毒が必要な場合に備えて、消毒薬の安全性の検討が実施されつつあった。人工衛星の外壁下に設けた空隙に充填する滅菌用薬物の人体曝露時の影響を調べる目的でラットを用いた安全性試験が研究所に委託され、その病理組織検索に従事するなどして、1968年9月末に帰国した。滞在2年を越えたため、結局、文部省の帰国旅費支給は停止となったのは痛かった。当時、日本では安保闘争や大学改革闘争の嵐が吹き荒れており、大学占拠や授業ボイコットが頻発し、教授会開催もままならぬ時期で、学内外騒然とするなか、再び新規開発食品添加物の安全性評価研究等に復帰したが、新規開発ニトロフラン化合物（略称NFN）の経口投与による安全性試験に取り組む中で、混餌投与マウスに肺がんをはじめ、前胃、十二指腸のほか乳がん、甲状腺がん等、多重がんの発生を認め、ことに肺がんと前胃がんでは高率発生に加えて実験動物がんには珍しく周囲リンパ節のほか、肝転移を認めた<sup>13)</sup>。その結果、NFNは食品添加物候補物質としての目的を叶えられなかったが、私自身としてはこの物質が発がん研究素材として誠に魅力的かつ有用と思われ、かなり高揚した気分の折、当時、革新派知事として注目された美濃部都知事の企画で都に4つの新規大型研究所が設立され、その一つである東京都老人総合研究所（当時、1972年5月開所）から誘いを受け、太田邦夫所長のインタビューを経て転出したのが1972年10月であった。日本の高齢化社会のスタートの時期で、世界に先駆けた老化研究所の設立であ

り、研究費も当時としては潤沢、研究者一人に研究助手1名が付くという条件もすばらしかった。研究テーマも自ら選定する自由さがあり、太田所長からは「肺がん研究を続けるのだろう」と言われ、テーマ選択に悩んでいた身として大変ありがたい言葉であった。もちろん、老化研究は当時、極端に言えば一体何を研究すればよいのかも定かでなく、病理研究部門としては併設の老人専門病院の病理解剖例を用いたヒト老化知見の探索を手始めに、老化とがんの関連を追及しようかと考えた。もちろん、動物を用いた実験研究の必要性も頭にあったが、当面、実験面ではNFNの経口投与による肺がんの発生の機序究明や発生母細胞の探索、究明がまず取り組むべき研究テーマと考え、改めて実験を開始したが、これは全く思いがけぬ転進であった。NFNのマウス肺発がん研究では特異な細胞型を示す腺がんの形成を認め、それが今日いうところのクララ細胞の特徴を示すこと、更に早期発がん過程の電子顕微鏡観察から末梢肺腺がんの発生前に細気管支無線毛上皮細胞（1936年にM. Clara<sup>14</sup>）がウサギで発見し記載したが、機能面については全く分からぬままであった。1990年代に発見者の名に因んでクララ細胞と略称されるようになった）が重要な役割を果たしているに違いないと推測される知見を得たので、今、これを追求しない手はないと考えた。やがて、日本で発見された肺発がん物質4-ニトロキノリン-1-オキシド（4NQO）の皮下投与による肺発がん過程の研究は多数あるが、どのような組織病変過程を経てがんが発生するかの詳しい研究がないことに気付き、4NQO発がん研究に手を付けてみると、この実験でもNFNと全く同じ過程を経てクララ細胞型腺がんが発生することを見出した。考えてみれば投与部位は皮下注射と経口投与と大きく異なるが、発がん物質の肺への到達経路は血行性に運ばれる以外になく、一義的に肺がんは経気道性に運ばれた発がん因子が気道上皮細胞に曝露することにより発生するものと誰もが考えてきたが、血行性曝露による肺がん誘導の形式があるのではと考えるに到った。これは、やがて肺腺がんの発生がこの形式で起こるのではとの考えを導くことにもつながった<sup>15</sup>。この一連の研究は、単純な毒性試験をスタートにしながら、

肺がん発生機序の一端を解明する基礎研究へと発展させる事で、新しい知見の発見につながる研究に進化させることが可能なことを示す一つの例といえよう。研究の種は思わぬところにあり、それを逃さぬ研究意欲を絶えず抱いていることの大切さを示す一つの例と言えよう。ほぼ時期を同じくして、それまで機能も存在意義すらも明確でなく、知見の乏しかった細気管支無線毛上皮細胞の代謝機能（cytochrome P450：CYP）も精査され、ことに特定の酵素では肝細胞以上に高値の薬物代謝酵素活性を示すことも明らかにされた。われわれの電顕所見もそのことを裏付ける発達した滑面小胞体像を示した。これは、発がんであれ毒性であれ発現部位の臓器・組織特異性が、摂取毒性物質を代謝する酵素がどこに存在するかに関わることを示すもので、動物特異性にも関わることを意味し、動物を用いた毒性評価試験がヒトの安全性評価にどこまで有用であるかの評価に関わる問題として、今後検討されるべき点とあってよい。幸い、これらの成果は1978年度秋期病理学会総会において、学会の主要行事となっている「A演説」と呼ばれる特別研究発表の一つに選ばれ、発表の機会を得た。その後、クララ細胞型肺がんがヒトにも存在することを老人研で見出し発表したが、他施設でも次第にその存在が確認され、やがて肺末梢域の細気管支肺腺がんとして国際的に認知され、新しい組織型としての地位を得るに到った。1981年9月、横浜市立大学医学部第一病理学教室教授に任命され赴任し、医学生教育はもちろん、教室員や大学院生の専門教育・研究指導、また病理医として病理解剖や病理診断業務等にも従事、また薬事審議会新薬調査会委員および動物薬の残留毒性審査委員、教養部部長などに携わり、1996年3月末に定年退職した。縁あって1996年4月1日から当研究所に研究顧問として勤務する機会に恵まれ、主として病理学研究室の試験研究業務の一端をお手伝いしているうちに14年の歳月が流れた。この間に病理組織所見の判断や評価等について病理検査室関係者から折に触れ意見を求められ見解を述べてきたが、そのやりとりの中で毒性病理学領域について色々と考えさせられる出来事に遭遇した。それらについては後段で話題に取り上げることにしたい。

### 3. 安全を求めて

生命の発祥この方、生命体は先ず何より自らの、そして更には自らが所属する種の生命の維持を図ることを第一義的使命としてきた。そのことは、少なからざる生命体が生殖を終わると同時に寿命が尽きていく姿に象徴的に示されているように思われる。自らの種を守るためさまざまな工夫が凝らされてきた一方で、自らを守るために他の種を攻撃し、自らの生命維持のためのエネルギー源とする戦いの中で、種の生命を維持するために必要な相手を絶滅することのないような配慮が働いてきたようにも思えるし、多様な種の中の相互依存的生存権ないしは生命相互供与的共存社会ともいふべき生存環の成立が必要であることを会得したのではなからうか。ヒトの腸内には非病原性細菌が共生して宿主の機能を助けながら自らの種の保持を図っているが、生存環が築けない病原微生物に対しては、宿主側は免疫的排除機能を発達させ対抗しており、相手の生命を奪う病原微生物は、殊にヒトとの戦いの中では次第に生存の場を失いつつある。

### 4. ヒトの安全への道のり

地球上に生を受けた生命体は適者生存の中で増殖と進化を示しつつ、脊椎動物へと進化し、霊長類の誕生に至り、およそ1千万年前頃にさらに進化して生まれたとされる人類の発祥の地は、アフリカ大陸といわれているが、その当初、何ほどの数であったのであろうか。当然、数的にも体格(力)的ないし攻撃能力的にも決して他に勝った存在であったとは思われない。しかし、その後の長い時間の経過の中で人類は数を増やしつつ、その生存域を隣接大陸へと広げながら可住地域、生存好適地域へと進出してきた。その過程で人類は無数の危害や災害に直面し対応を迫られたに違いないが、それらを克服せずして今日はなかったことだけは間違いない。個体として相手を倒す肉体的、力学的能力が劣る存在が生存できたのは、偏に知的能力と集団化社会の形成にあったと思われる。霊長類の中でとりわけ知的能力の高い「ヒト」という種の誕生は、生物学的進化の賜物で、ヒトにのみ特異的に進化発達した大脳の新皮質領域の形成が、決定的に今日の人類の発展につながった

と思われる。人類発展の見るべき成果は、産業革命この方の数百年のことであり、それが現在の地球の危機的状況を招いているのか、過去の歴史に知られる地球の温暖化や寒冷化のような宇宙的原因による変動に基づく変化なのか、まだ必ずしも明らかでないようにも思えるのである。ともあれ、外敵に対する対抗手段の進歩により、今日、天然有害物質による被害や微生物感染症のようないわゆる生物学的危害については、かなりの程度克服できている。一方で、生命の母体である地球が内包する圧倒的な力学的破壊力に基づく自然災害としての地震や火山爆発、台風その他の風水害、土地の砂漠化や気温の変動等の異常気象変動の影響等々の宇宙あるいは地球規模の環境要因の変動や巨大エネルギーに基づく環境変動や破壊力の影響に対しては、人間社会としていまだほとんど対応不能という現実がある。これらに加えて、何より今日では人類自らが産み出した科学技術やその応用による生産物がヒトの生活を便利にする一方で、人工生産物の利用にまつわる危害・危険は、改善が進みつつあるにしろ重大で避け難い存在である。中でもヒトの生命保持に直結する食の領域に関わる危険は、耕作面積と人口増加のアンバランスという基盤的問題を初め、生産過程における農薬使用や工業規模の食品加工過程やその保存にまつわる薬物、化学物質の使用など、抱える問題、課題は広範かつ多岐にわたる。そのうえ、知の負の働きであるモラルの衰退に関わる人為的、狡猾的不正操作など、生命への危害性に対する対応を絶えず迫られているといわねばならない。いわゆる発展途上諸国の状況は、明らかに人類の発展から取り残され、貧困と飢餓のため破滅的とすらいふべき状態におかれている。ヒトの生命の安全は、決してすべてのヒト種族にいきわたっているわけではない。

### 5. ヒトは社会の危険度をどう認識しているか

ひるがえって、ヒトというよりはむしろ主に先進諸国の人々は、社会生活上の危険をどのように認識しているのだろうか。この問いかけへの答えは実はなかなか難しいのである。先進国人は、日常の社会生活の中で自らが築いてきたさまざまな人工物による危険に遭遇しているが、実際

にそれをどの程度の危険と考えているのであろうか。科学者の立場でという前提が妥当であるか難しいが、一応そのような見地で考察してみたい。通常、日常生活の中で遭遇するいろいろな事件の要素をはらんだ出来事に対して、人々の理解・判断の仕方はどのような観点からなされているのであろうか。私には、それが科学的あるいは論理的見方からなされているようには思えない。危険度認識はかなり場当たりので、マスコミ報道に左右され支離滅裂に見える場合も少なくない。その一例が最近の人気タレントの深夜泥酔奇行事件にも如実に示されている。都心の公園における泥酔奇行に対し、住民から警察へ通報があり、駆け付けた警官の対応とそれを取り上げた全マスコミの報道ぶりは、このことを理解するのに大変良い例と思われる。夜中に公園で裸になり大声を上げた人物を見て、それを危険な行為として連絡した高級マンションの住民、それを重大な猥褻物陳列行為であるとして逮捕したうえ、30数時間に亘り逮捕、拘留した警察の対応にはある種の異常性を感じるが、これを格好のニュース事件として朝のテレビニュースや夕刊の新聞記事で取り上げ、微にいり細にわたり状況を報じ、タレントへの追及を繰り返し行った数々のテレビ局や新聞社などのマスコミ報道の異様さや正義者ぶった態度は、人間性の機微への理解や暖かさ、寛容さが欠如してしまった硬質的現代社会を浮き彫りにしているとともに、批評文を書いた識者の潤いのなさを含めて、いずれも人間性の貧弱さを露呈したように筆者には思われた。無機質な警察・警官の余裕のない判断に潜む怖さや危険性には別種の不安を覚えずにはいられないが、このタレントを使って自社のコマーシャル番組を流していたスポンサーやその関係者のなんとも素早い放送停止等の声明と行動の冷徹さも見ものであった。日本社会の潤いや余裕のなさから生まれる批判への強い恐怖心の現われと見るべきであろうが、多分に“羹（あつもの）に懲りて膾（なます）を吹く”の習いにも思える。ここでこの事件にまつわる状況を長々と取り上げるのは、これが間違いなく現在の日本社会の食の安全に関わる出来事への人々やマスコミの判断や行動のありように関わってくると考えられるからである。つまり、これらの行動をよく見る

と、その仕方にはある種の傾向があることがわかる。総じてヒトはというよりは、多分、日本人はというべきであるように思えるが、人間が生み出した機械、機器、道具等の利用に関連して生じる危険に対しては、それが仮に死を招くような事故であっても人々は比較的寛容に受け入れているように私には思える。つまり、その種の危険に対しては、ヒトはあらかじめある程度その危険性を理解し受容しているように見える。それに対し、例えば、人間が犯した誤りに対しては、相手の地位や富裕度や社会的人気度などを勘案した社会的評価を下すし、微生物感染・汚染のように直接目で見ることのできないタイプの危険や、ことに食にまつわる危険に対しては非常に敏感で、時に過度の恐怖を感じ、不寛容であり、その反応や怒りは著しく厳しく顕著であるように見える。生命維持に直接関わる食の安全は、長い人類の歴史の中で、終始、生存に不可欠であり、生命維持の絶対的基盤であったに違いない。それは人類の歴史的、習性的体験に由来する本能的恐怖とも考えられる。それに加えて、私はヒトが安全を考える時の基盤に人間の倫理的観点からの評価が加わっているように思う。例えば、同じ飛行機事故でも倫理的に問題のない機械的故障による航空機事故などでは、大きな社会問題ではあるものの、不運としてある種の容認があるように思える。例の御巢鷹山の日航機墜落事故や、あるいはアメリカ海軍潜水艦の浮上ミスにより沈没した日本の航海練習船事故では、それぞれに人為的ミスが明瞭であるが、人々の怒りは限定的であったように思われる。おそらく滅多に起こらない偶発的事件に対しては、運が悪いとして軽視されがちのように思われる。

一方、食の安全にまつわる出来事に対する評価は、きわめて厳格である。現実の危険度より、危険の発生がいつ自分に襲いかかるか分からないと考えられる場合には非常に厳しい判断・評価が下される。そこに倫理的な問題が関わる場合には、さらに厳しい評価が下される。昨今の状況を見ても、10万人から100万人に一人の感染の危険性があるといわれる、いわゆる“狂牛病”（ウシ海綿状脳症）に絡んで、米国からの牛肉輸入に対する日本国民の反応は、現実的には危険度としてはきわめて低いと思われる。しかし、社会不安の観

点からは極めて大きく、ヒステリックともいふべき反応が示されたことはご承知のとおりである。ウシ海綿状脳症罹患の恐れに対する人々の反応の仕方と、飛行機に乗るといふ行為や車を運転あるいはそれに乗るといふ危険行為に対する人々の反応の間には、著しい相違がある。このことは、食の安全を検証する立場にある当研究所のような施設に働く人々は、強く肝に銘じておく必要がある。社会における安全性の問題には、単に科学的な安全性評価だけではすまない要因が関係していることが分かる。単純に人間の不注意と判断されるいわゆる個人の過失の範疇に組み入れられる出来事にもしばしば遭遇するが、究極的に、ヒトは常に過ちを犯す存在であり、機械には故障もあれば機能の限界もある。しょせん、この世の中に100%の安全は存在しない。それどころか、人間が意図的に作り出す危害も少なくなく、これが一番厄介な問題ということもできる。その極限が戦争あるいは騒乱である。それらの多くは正義をかざし、あるいは善意に基づいた行為を装っているが、実は権力欲や相手への憎悪や悪意に根ざしながら、表面的には善意や平和のためを建前の行為、行動が行われることは歴史が示すところである。いずれであれ、結局のところ戦争・戦乱の究極は一般人の非人道的殺りくとその生活と生活環境の破壊でしかない。人間が地球上の生物の中で最も非道・極悪の存在であるとの認識ばかりか、その事実からも免れようはないと思われる。しかし、世代交代の過程で、めったに体験しない過去の出来事に対しては、人々の恐怖心に火は付かず、むしろ、先人が過去に味わった不幸な出来事への報復心ばかりが増幅される場合が少なくなく、繰り返し過ちを犯してきたのが人類という存在である。人間とは不思議な生き物である。

## 6. 安全あるいは危険の許容度

もう一つの問題は、どこまでの安全を保証するかという点である。海や川における水難事故や登山による事故は、繰り返し頻発していて、しかも、だれも安全を保証してくれないが、人々はかなり無防備に挑戦し、その行為を強く非難することもない。自己責任としての挑戦は責任が自分に及ぶことはないせいか黙認される、一方、世の中には、

一応は安全を保証しているようで、かなりの危険を内包した事象が少なからず存在する。たとえば、自動車や航空機の利用はその一例である。航空機事故はどの程度の頻度と危険度であったら人々は安全と考えて利用してくれるのであろうか。この場合も必需性と関係がありそうである。現代社会では、国の貧富を問わず鉄道は完全に必需化しており、一本の鉄道路線の存在がヒトとヒトとの距離を縮め、人々の心の開放や未来への希望の象徴になっている。それを私は生まれ故郷の信州伊那谷の幼少期の生活の中で実感した。それ故に、仮に多数の死亡者や負傷者を生む事故があっても、運転が再開されれば、利用者はその利便性と必需性に照らしてやむをえない出来事として現状を容認し、利用していると判断される。もちろん、人為的ミスに対する非難と賠償責任が問われるのであるが、ヒトも機械も100%の安全を保証しているわけではないのであるが、しかし、あたかも100%の安全が保証されているかの如く人々は利用している。その安全度には一定の限度があるが、わが国の現状程度の状況であれば人々は許容していると見てよいように思える。

自動車の運転に対しては安全性の確保のため公の規制やルールがあるにしろ、ルールの遵守は基本的に個人の判断に委ねられている。その一方で、運転技術や危険の予知能力、危険回避能力には個人差があり、多様な条件の下で危険度は絶えず変動している。常に不測の危険と隣り合わせであるが、自己評価は多くの場合自己過信により高くなるはずで、問題が多い乗り物である。しかし、利便性の高さを考慮すれば現在程度の事故発生頻度であれば許容してもよいと考えられているように思える。少なくとも車の製造・販売に対し、あるいは購入に対してやめるべきだという主張にはあまりお目にかからない。

一般的には上記の様な状況にあるが、他方、食にまつわる安全性では人々は著しく神経質であり、責任追及もきわめて厳しいものがある。米国との間で牛肉輸入停止騒動に発展したいわゆる狂牛病=ウシ海綿状脳症は、ヒト・クロイツフェルト・ヤコブ病(KJ病)と同類の疾患で、国際的におよそ1/1,000,000人の罹患率である。従来、一般にはほとんど知られていない疾患であった



が、テレビ映像に写しだされた変異型 KJ 病罹患牛のすさまじい病態により一気に恐怖心がかきたてられ、日本や韓国国民を恐慌状態に陥れた。変異型 KJ 病とみなされるこの疾病は、1/100,000 人以下の感染率だといっても、政府は輸入禁止措置をとらざるを得ない事態に追い込まれた。しかし、輸出元の米国国民が恐慌をきたして牛肉摂取を拒否する事態は起きていないし、米国への日本人渡航者が急減したとか、滞米日本人が一斉に牛肉の摂取をやめたり、あるいは渡米そのものを拒んだりしたという話も聞かなかった。そこに、筆者は日本人に往々見られる視野の狭さ、論理的思考力の乏しさを感じるが、このことを指摘する論説はなかったように思う。最近の中国からの輸入冷凍ギョウザにまつわる中毒事件でも同様の感慨を覚えた。この場合、中国に対する漠然とした不安が根底にあることは理解できるが、この原因は感染症のような伝染性の事態ではないから、とりあえず当の輸入冷凍ギョウザを食べなければ問題は無いはずで、中国産冷凍食品あるいは広く中国産食品にまで範囲を広げるにしろ冷静な判断が可能な事態であるように思えるが、マスコミ報道もひたすら加熱一方の取り扱いで、輸入取り扱い企業が倒産に瀕するほどの騒動に発展し、大きく“国民感情”を刺激する事件にまで発展した。もちろん、食品の安全性の観点からは重大であるに違いなく、おろそかにできない問題であることは確かで、無理からぬ面があることも理解はするが、しかし、科学的合理性を体得した国民ではないなどの思いに駆られはする。もちろん、食の不安の背景には長い進化の過程で人類が絶えず体験してきた危険の記憶の積み上げがあり、時には種の保全に関わる危険もあったに違いなく、遺伝子に刻み込まれるほどの本能的恐怖心が形成されているかも知れない。種の安全保持が生物の本能的使命であることを思えば、現在でもこのような反応を呼び覚ますのも当然との思いもあるが、しかし、科学知識がかなり行き渡った今日、理性の働きも期待したいものである。その一方で、文明の進歩の産物である機器類への期待や信頼は、ヒトの脳裏の中では人類への貢献としてかなり肯定的に受け取られている現実をみると、必ずしもすんなりと受け入れ難いところがあるのも事実であるが、

それが人類の生存を助け進化発展の原動力につながったとも考えられなくもない。

## 7. 「安全学」の提唱と食の安全

近年、村上陽一郎氏により「安全学」の創設が提唱されている<sup>16)</sup>。もともと、人間社会には危険が付き物で、社会が内包する多数の危険事象につき、如何に危険を予知しあるいは予測することで危険から身を守るかという命題の下、いろいろな領域からの論説、提案がなされてきた。ひっくり返して「危険学」と呼ばれるものである。安全学はその対極的存在といえるかもしれない。しかし、一般に「安全学」という呼び方はあまりされてこなかったように思われる。筆者が察するところ、そこには大きな理由があるように思える。両者を比較してみると分かるが、圧倒的に「危険学」のほうが社会的に安全な論じ方である。何より、危険を予測して社会に警告を発した場合、仮にそれが全く当たらなくても、あるいは誤情報であっても、総じて社会から非難されることはない。仮に的中すればその先見の明を賞賛され、大いに面目を施すところとなる。しかし、安全を唱えた場合、それはまさに“安全”でなくてはならないし、しかもその予測は当然のこととして受け取られ、さして賞賛の対象にはならない。もし、安全が完璧に保証されなかった場合、責任の追及を受ける羽目に陥る。不測の事態は安全の側にあっても、危険の側にはないのである。この状況の中で、危険の対極として常に存在する安全の学を立ち上げることは、容易ではないことに思える。もう一つの問題は、安全学として一つにくくるとの難しさを考えざるを得ない。安全を求める領域は社会のあらゆる事象にわたるうえ、安全は四六時中要求される。危険は個人が自ら配慮の対象として意識されるが、安全は常時意識されるものではなく、常に不測の危険が生じる。それは、安全は保証されたものとして意識される性格のものであるからと思われる。結局の所、安全学は常に危険学を考慮しその両面に常に配慮を要求される。もう一つの問題は、このような状況を考えると、安全学はきわめて多方面の専門家の参画が必要で、巨大科学としての対応が求められるし、安全学総論が成り立ち得るかという危惧もある。危険は個別的に

論じられ得るが、「安全学」を樹立するとなると、安全学総論が要求されるように思われるが、そこには質的相違があり、総括できるのかという不安がある。村上氏はその辺を考慮したのか、「安全学」の中には「食品の安全」の項は扱われていない。それはともかく、この提案に対して考慮する必要はあるかもしれない。

## 8. 食品・薬品関連の安全性評価機関としての秦野研究所

さて、この辺で身近な問題に立ち返ることにしたい。

当研究所すなわち「財団法人 食品薬品安全センター 秦野研究所」は、前述のようにきわめて広範な安全の問題の領域の中で、食品、医薬品、医療用器材等をヒトが実際に使用していく際の安全を保証するための第1段階として、ヒトでの試験に先立って実験動物を用いて危険性あるいは障害性の有無を精査するための試験機関として設立されたものである。日常、この安全センターという名称に慣れ親しんでいる関係者にとっては、多分、この名称・呼称に特別な感懐はないに違いないが、筆者は、日頃「食品薬品安全センター」という格調高い名称に対しある種の違和感めいたものを覚えている。それを理解してもらうのは多分難しいのではと思うが、例えば呼称を中国語的表現に置き換えてみると、理解してもらえるかもしれない。日ごろ日本語に取り入れられたカタカナ書き外来語には、時にある種の語感の違いないしギャップを感じるのだが、組織の名称として“○○センター”なる呼称は、その明るい響きとともに重量感もありよく使われている。しかし、その名称を使う施設の資格を規制する規則などはなさそう、施設の規模の大小、内容・実質等の資格の使用規制等も存在しないように思う。中国語では、Center は直訳されて“中心”という語が当てられている。食品薬品安全“センター”が仮に安全“中心”となると、私にはその語感に差が生じ、当研究所はかなり重々しい存在に思える。一つの理由は、“安全評価センター”とか“安全性試験センター”のように業務の実態を限定した名称に“中心”が付いた場合と異なり、当研究所の名称には業務目的が示されておらず、そのため、

わが施設は“日本の食品薬品の安全を追及し保証する中心施設”なるぞといった趣がある。日本社会では、少なくとも研究所の内部において、そしておそらく外部からも、上記のような組織として認識されたことは多分ないと思うが、私には、この名称に応える研究所であるためには、安全性検査に主体を置いた機関に留まらず安全性研究検査の方法論の追求や安全を保証するための基礎的研究、あるいは新しい研究手法の開発等の基礎的研究実施意欲を多くの所員が持ち、実施される体制の整備が図られる必要があるとの思いから逃れ難い。もちろん、これからの研究所の目指す道筋として、名称にふさわしい方向への拡充転換が当初から図られており、そのための企画や努力がなされてきたのであればなんら問題はない。そうだとすると、問題はその領域に踏み込むためには、先ず何よりかなりの人材の充足に加えて研究施設や機器の整備・補充が必要であり、それに先立つものとして当然そのような研究と研究施設を支える資金的裏付けがなくてはならない。現実的に考えると、資金の裏付けにはたぶん国家的プロジェクトないしはそれに匹敵する組織の支援が欠かせないであろう。国家的といわぬまでも関連産業界からの相当な支援なしには、個人の高額寄付の望めない日本にあってはなかなか厳しい企画だと言わねばなるまい。この名称を選定した研究所設立当時の関係者の方々はこの点をどう考えたのか筆者は全くつまびらかにしないが、もちろん発足当初にはそのような気概と目標に満ちていたのではと思える。しかし、そこまで深読みしたうえでの名称設定でない可能性もある。いずれにしろ設立から30余年を経て、今日、研究所自体そして今日の時代的あるいは社会的要請を考えると、当研究所の将来像を再構築する必要があることだけは確かである。その一つとして、今日、病理部門で日常的に行われているマニュアル化した安全性試験手法に安住して試験を続けていて良いのかというよりは続けていくことがいつまで許されるかという思い、あるいは不安から逃れられないのである。大学の病理学教室勤務から秦野研究所に移って14年、その中での体験や考えさせられたことを幾つか拾い上げて、そのような視点から、また病理学を専攻する者としての立場からの意見

あるいは提言をしてみたい。

## 9. 安全性試験は安全を保証するか

第2次世界大戦後、日本において食品や薬品等の安全性のチェックがどのように進められてきたかを適格に述べる資格、能力を筆者は有しないが、比較的早い時期に生計を立てたいがため飛び込んだ研究室が食品添加物関連薬品類の安全性ないしは毒性・発がん性の評価を意図して設置され、それが戦後の混乱と欠乏の時代から再生期に入りつつあった日本社会が直面した食の安全の確保を図る時代的要請に適合し、この領域の研究の草創期に暫くの間関わりをもった一研究者であったことは既に述べたが、その様な立場からの発言としてご容赦いただきたい。

その時代から今日まで、消費者団体などを筆頭に巷でしばしば危険の象徴のように取り上げられ、追求を受けたものに「食品添加物」がある。もちろん、“全く危険はない”などと証言することは確かにできないが、今日、国際的な安全性試験とその評価を経て安全量が定められている範囲で、そのほとんどは大きな心配はないというのが現実的であろう。問題があるとすれば、現実社会では多くの化学物質が同時に摂取されているという事態であり、加えて、そのことによる危害の発生を予め実験的に検証することが現実的にほとんど不可能といわざるを得ないことにある。これは、国民の健康状況やいわゆる中毒性病変の発生状況、腫瘍発生統計への影響などの統計学的観点から判断する以外に検証することは難しい。ヒトがんの発生原因の特定が事実上困難であり、一方で化学物質の影響が大きいとみなされている現実があることを考慮すれば、危険を声高に唱えることも無理からぬ面があるが、化学物質依存の生活は一方で人類の長寿命をもたらしているとも考えられ、現時点では許容せざるを得ないとも言えるが、複合毒性の問題は、今日でも手付かずで科学的検証を欠いていることは承知しておく必要がある。

## 10. 安全性試験における病理学あるいは実験病理学の役割とその理解

病理学の役割は、ヒトの疾病の組織・細胞診断や、病死者にあつては疾病診断あるいは剖検から

疾病の確認、病態の把握、死因ならびに死に至る過程の解明を行うことにある。外表部の肉眼観察所見ならびに肉眼剖検所見の適格な把握が先ず重要であり、それを基盤にして適切な組織観察部位の選択がなされる必要があるが、その際、病変部位だけの採取でなく非病変部を含めた境界部位の切出しが必要であり、さらに病変の強弱に応じた組織片の採取、あるいは性状の異なる所見を判別し、それらからの組織片の採取が重要である。このような判断能力を基盤にした組織所見の適格な解析を通じて病変や疾病の本態を正しく評価し理解できて初めて、病理学的手法は疾病診断の究極的手段の地位を獲得できるといってよく、病変の性状、特徴、程度、広がり把握し、病因を解明し、その強度と病変の相関を推測し、さらにその病変が個体ならびに環境へどのような影響を及ぼすかを特定することが要求される場合もある。この精密な観察主体の検索から、さらに疾病の病因の解明と病態の発生過程や進行の動的過程の解明が要求される場合があり、ヒトではその実施が困難な場合には、動物実験による解明が必要になる。それにより各種組織所見の発生過程を明らかにすることができれば、認められた知見の原因や由来が解明されることになる。これら多彩な病理所見の正確な判断には、正常組織の静的ならびに動的知見の知識が必要で、加齢に伴う組織変化や自然発生病変、自然発生腫瘍等の認識、発生時期、広がり等をあらかじめ承知している必要がある。病理組織所見、電子顕微鏡所見の知識も必要で、広く高い力量が要求される。加齢に伴い出現する自然発生病変への理解も必要である。それらが総合されて始めて正確な病理所見の把握と重症度の推定が下されることになるが、それでも病理所見の判断には他の学問領域の場合と異なり、真の意味の客観性が得られにくく、あくまで病理検索担当者の個人的ないし複数者の合同判断であるという事実を認識しておく必要がある。

## 11. 毒性病理学のありよう

さて、秦野研究所が設置されてから既に30年余が経過した。この間を振り返ると、当初のやや手探りの安全性試験の時代から、いまや毒性学的评价の手法はGLP (Good Laboratory Practice),

GMP (Good Manufacturing Practice) 等の実験・評価手法の標準化による方法論的確立や各種検査機器の顕著な発展があいまって、検査可能な範囲の広がりや深度、精密性と正確性など、目覚ましい進歩がある。長らくこの領域から離れていて、もはや門外漢というべき筆者には今昔の感がある。しかし、おそらくその中であって問題を抱えているのは、病理学領域であるように思われる。私が専門としてきた病理学／毒性病理学を基盤とする検索手法は、ヒトへの適用を目的とする食品・薬品を始め医療機器類などの安全性の評価には不可欠な検索方法であることには変わりがない。ヒトでの試験の制約から、実験動物による検索が安全性評価手段（前臨床試験）であることは周知の事実である。この重要な役割・地位を占めてきた毒性病理学的検査領域は、もちろん現在でも不可欠の検査法として機能しているが、振り返ってこの間にこの領域にどれほどの学問的進歩があったであろうか。被検物質の投与などにより惹起される動物組織の病変を肉眼的ならびに顕微鏡的に解析し、その程度を評価する方式には 100 年来変化はないとも言える。その精度は、依然として病理検査担当者らの個人的あるいは当該集団の鏡検能力に依存するほかない。検索方法も通常ヘマトキシリン・エオシン (H&E) 染色切片による検索に頼っており、新たに画期的検索法が導入されたわけではない。人体病理学領域では、病変の性質を確認するため必要に応じて各種の特殊染色を行い検索するのが常道であるが、通常の安全性試験ではほとんど行われない。試験委託者との契約に含まれていないことが主因のようであるが、これは合理的とは思えない。この方式では所見の評価が不正確になる可能性があり、病変の真の評価が確認できないための誤りが生じかねず、結局、鏡検担当者の能力の向上も制限されることになる。そのためかどうか、一方で、病理所見の記載が統一化されているが、所見の評価を分かりやすくするための単純化のためか、あるいは学術用語の統一化時点での評価ミスによるのか、正当性を欠く表現がある。おそらく、鏡検者の能力のばらつきを少なくする目的から病理用語の標準化が行われたためと推測されるが、再考、再検討が必要と思われる。たとえば、細胞が大型化した状態を単純

に“肥大”と記述する表記の統一の仕方にその典型を見ることができる。肥大は、細胞の大型化を表現する概念ではなく、細胞、組織の機能の亢進を伴う変化で、電子顕微鏡的には細胞内小器官の増生を伴っており、物質の貯留などにより受動的に細胞が大型化する現象とは区別される。このような所見と評価の区別は病理学にとって極めて重要で、一つ一つの用語にはその言葉によって表現される特定の意味合いがあり、病理学徒はその特定の表現に盛られた内容を理解することで共通の理解を得ることができ、学問としての成立が図られている。毒性病理学領域にのみ通用する病理学というのではないのである。

このような検査手法のまま、病理学が今後も果たして現在のような地位を維持できるか疑問に思われると言う以上に、果たして一つの定型化した検査法ではあるが、それによって得られる検査成績や組織所見の記録による評価手法がどこまでヒトの安全性を保証するものであるかの検証が必要な時期にきているのではないかと思われる。他の学問領域のように機器測定に頼る分野では、最近の顕著な検査機器の進歩が精密さに極めて大きく貢献しているのに反し、検査機器の進歩に頼るところが少なく、かなりの部分を個人の能力に頼る病理学という領域の持つ特殊性が大きく関係していることを思わざるを得ない。しかし、そのこと自体は基本的には大きな問題ではないともいえる。機器の進歩がかなり限定的であったとはいえ、それでもなお十分な評価手段としての地位を保持していることは否定できない。生体に認められる各種の病的変化を、仮に 30 年前の病理検索手法により評価しても、基本的には今日でもそのまま通用する場合が少なくないことは事実である。つまり、生体側の反応は時代が変わっても基本的に大きく異なることはないからである。それは、病理学が電子顕微鏡を含めて顕微鏡を用いてそこに認められる所見を読解するというきわめて個人的作業に頼る手法から脱却できないという、方法論的課題から依然として抜け出せていないという事情が一つの理由であろう。今日、生体組織・器官の形態学的変化の検索を組織学的に検索する限り、試験検査の成績が高く重視される病理形態学的検索法は、容認されざるを得まい。問題はもっ

と別の所にあるといわねばならない。その点について以下に論じて見たい。

## 12. 病理試験への提言

### 1) 実験動物

実験病理学研究ことに毒性病理学分野において、現時点で手法的に依存せざるをえない最大のものは実験動物である。今日、最も汎用されている動物はラットであるが、使用ラットに問題はないのかといえ大いにあるといわねばなるまい。今日、実験動物は20世代以上にわたる兄妹交配を経て確立された近交系が用いられるが、ラットではマウスに比べて確立した系統が少ない。マウスも必ずしもオーソドックスな系があるとは言えないが、現在、標準的に使用されるラットの系統数が少ないうえに、質的にも十分な評価に耐えるとは言い難いことは、病理研究者は賛成してくれるに違いない。その最大の問題点は、実験の基本である無処置対照動物の肝臓、腎臓などの主要臓器に、常に幾つかの病的所見が認められる点である。時に毒性所見と紛らわしい変化を呈して病理試験担当者を悩ませる。そうでなくても、いつも断り書きを必要とする「所見」が常在することは望ましいことではない。腫瘍—しばしば悪性腫瘍—が自然発生することも望ましいことではない。それらの所見は評価の際に差し引けば良いとの考えもあろうが、評価上紛らわしい場合や担腫瘍による動物個体への影響の評価が難しい場合もあり、より理想的な動物を使用するに越したことはない。もちろん、理想的実験動物の開発の困難さ、優れた標準品質の系統を作る難しさを理解しないわけではないが、系統作りが動物供給側に任されて、研究者側が研究目的に対応した、望ましいと考える動物系の供給を強く要請する努力も十分に行われているとは思われないし、ひるがえって、自らが用意する努力を傾注しているわけでもないというのが現実の姿であろう。詰まるところ、既存の系で妥協しているというのが現実であると筆者は考える。

### 2) 望ましい系統動物の開発の試み

かつて、筆者は東京都老人総合研究所（当時）で実験老化研究に従事した際に、自然発生腫瘍の発生を見ない系統動物の開発の必要性を痛感させ

られた。加齢に伴う病変発現の多さに辟易したのである。その折、生理学研究部の研究者が、やはり理想的動物の開発の必要性を痛感していて、2人でこれに取り組むことになった。彼は、自ら武蔵野の草原に住む野生日本産マウスの捕獲に出かけ、兄妹交配により数系統の飼育を開始し、私は仔が育つとその親を剖検し全身臓器の肉眼ならびに組織検査を行い、病的所見の有無を探索した。やがて、育種系の一つに腫瘍発生のない系が得られ期待が高まった。しかし、継代を重ねると共に産仔数が減少し、遂に16代で仔の出生がなく、もくろみは失敗に終わった。野生日本種マウスの捕獲から始まり、次々と増える動物の世話を、一人で黙々と続ける相棒の生物学者の姿には本当に頭が下がった。野生動物の飼育は、当然、研究所の動物施設を利用できるはずはなく、病院と研究所をつなぐ2階の長い渡り廊下の両窓側に張り出し部分があり、そこに動物ケージを並べる許可を得て行ったが、動物の飼育場所の確保、長期飼育による腫瘍発生や病的所見のないことの肉眼ならびに組織学的確認等々、容易ならざる事業であった。仮に秦野研究所で安全性試験用動物系の確立の必要性を認めても、それに取り組む研究者が得られるのか、筆者には判断できない。しかし、この領域の研究者の誰かが挑戦すべき課題であることは間違いない。

新しい系統の開発とは別に、筆者にはもう一つの提案がある。それは動物飼育法の問題である。次項で論じてみたい。

### 3) 動物飼育条件の問題

実験動物飼育に関わる重大な問題点は、飼育法にもあると筆者は考えている。いつの時代からどのような検討や経緯を経て今日のねずみの飼育法・飼育条件が定められたのか筆者はよく知らないが、ねずみの飼育では、望ましい栄養素条件を満たす飼料を作製し、飼育期間の長短や飼育月齢にかかわらず、ねずみが欲するだけ自由に摂取させる飼育法がとられている。ねずみの活動習性から、通常、彼らは夜間に満腹するまで飼料を摂取するが、この給餌法により、ことに雄において腹部内臓脂肪組織の貯留による脂肪性肥満を来す。これは、今日、先進諸国におけるヒト肥満に由来する、いわゆるメタボリック症候群に他なら

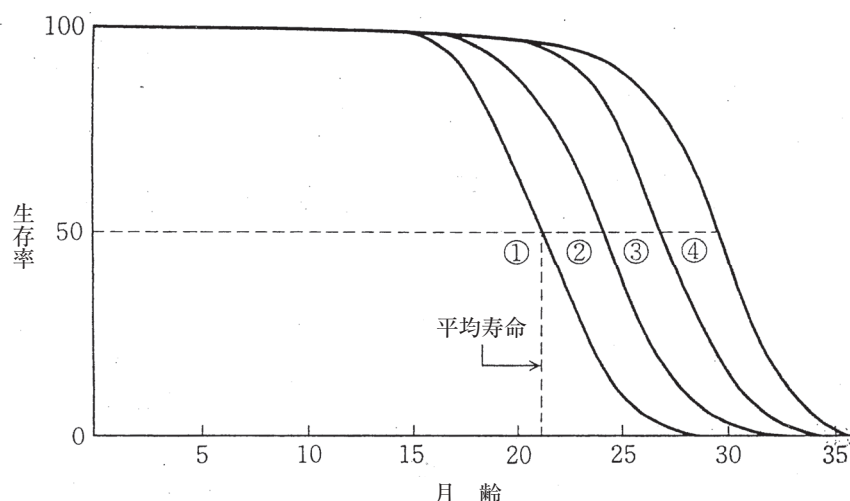


図1 食餌制限の生存率に及ぼす影響.

①制限なし, ②一生制限, ③最初の1年自由摂取, その後制限, ④最初の1年制限, 以後自由摂取.  
(今堀和友著 老化とは何か (岩波新書297) より引用)

ない。加えて、さまざまな組織病変（自然発生腫瘍形成、肝、腎病変等）の発生をもたらし、寿命の短縮を来すことは、東京都老人研究所の試験でも確認され、一方、飼料摂取を半減させることで過剰な脂肪組織の発達や、肝、腎病変の発生や、さらに自然発生腫瘍の有意な減少と共に最大寿命の延長が見られることは、老年学領域では常識となっている。長期飼育実験には特に負の影響が大きい。通常、自由摂取量の2分の1量を生涯給餌した際のデータとして知られるが、それが最適給餌量であるかの吟味は十分でなかった。東京都老人総合研究所の研究では、さまざまな投与半減期間モデルによる検討を行った結果、成長期（生後1年間）だけ2分の1量投与、その後は自由摂取にした場合の寿命延長が最大であったことを報告（図1参照）しているが、東京都老人総合研究所時代に筆者らの行った生涯にわたる半量給餌試験では、生後2年の時点ではほとんど自然発生腫瘍の発生が抑えられ、雌ラットの肝内胆管増生の抑制や腎糸球体の硝子化病変が抑制された。

ひるがえって、長期安全性試験にとってどのような給餌法が最善かの検討を行うことも必要と思われる。もちろん、現行の世界的汎用給餌法を改めることは一朝一夕に達成できるとは思われませんが、筆者は、自主的研究を行ってデータを積み上げることは無駄ではないと思うが、いかがであろうか。

#### 4) 新しい安全性試験実施のための新規実験動物の開発

昨今、分子生物学領域の発展により、たとえばがん研究の領域では、CYP薬物代謝酵素系の遺伝子多型の解析から、がんになりやすいヒトあるいはなりにくいヒトの特定研究が進みつつある。このことは、当然毒性学領域にもそのような遺伝子多型に基づく毒性発現のありなしに直結する問題と理解される。当然、使用実験動物とヒトの遺伝子多型のパターンの比較が必要となり、それがヒトにおける毒性発現の有無を判断するうえで重要な条件となろう。将来を見越してそのような見地からの研究への取り組みが必要であるし、少なくとも用いる実験動物がどのような遺伝子多型を有するのか、そしてヒトで毒性や発がん性の低いあるいは高い多型の持ち主の同定と、その人口構成数等が明らかにされれば、新規薬物のヒトでの安全性の評価が、より精密なものとなるに違いない。他方で、ヒトの遺伝子多型を持つ動物モデルを作製することで、ある物質の毒性発現に関わる遺伝子多型の同定から、ヒトでの毒性発現の数的程度の予測や有害性の強さの程度等が将来的には予測できることになろう。もちろん、そのような動物モデルの開発は簡単ではあるまいが、将来的には必須の方法論となることは疑いない。これらを見据えた研究に次第に目が向けられることは必定

で、今から関心を持って準備を怠らないことが必要であろう。今日、前臨床試験として位置付けられている動物試験が、大きく変貌する時代が、いずれ到来することは間違いないと思われる。このような研究素材の開発を自前でやることの難しさを考慮すると、開発は専門家と共同で実施することが現実的かも知れない。国の機関からの研究開発費の援助の下、研究班をつくり開発することが必要であろう。

新規動物の開発の目標は他にもあろう。たとえば、ヒト化動物の開発が考えられる。ヒトの安全を保証するためには、当然ヒト型の薬物代謝酵素型だけでなく、所持臓器類がヒト細胞から構成された動物を作り、これを使って化学物質や薬物の影響を見る手法は面倒であるが、将来的に強く望まれる試験法と思われる。このようなマウスは、ヒト化マウス (Humanized Mice) と呼ばれて、例えば肝臓をヒト型に置き換えたものや、部分的にヒト血液や細胞を持つマウスの開発がなされており、2006年10月には東京で財団法人実験動物中央研究所の主催で「1st International Workshop on "Humanized Mice"」が開かれている。マウスでは、ヌードマウスに始まる免疫不全マウスの開発が進展し、T cell と B cell を欠く SCID (severe combined immune deficiency) マウスや超免疫不全マウスが開発されていて、ヒト化動物の開発がしやすいとすれば、試験をマウスで行うという今日の状況とは異なる試験動物利用の時代の到来もあり得るように思われる。

ともかく、多くの優れた研究がしばしば新しい実験動物の開発によってもたらされているという事実を見れば、安全性試験に必要とされる動物系を開発するという事業は、今後、必須の要件と言わねばなるまい。

### 13. 医療用具・医用材料の生物学的安全性試験について

さまざまな医療機器が盛んに生体内に埋植あるいは留置される時代が到来し、これらに用いられる器材の安全性の評価が必須となり、皮下組織、筋肉あるいは骨内への埋植試験が盛んに実施されている。これら試験の中で最も問題となるのが筋肉内埋植試験である。最大の問題は、筋肉内埋植

では、埋植試料の材質の硬度、形状、埋植角度等により程度を異にするが、ほぼ確実に筋組織の人為的破壊が生じる点で、破壊の程度に応じて局所に炎症、出血や修復反応が生じ、埋植材による本来の刺激性反応がさまざまに修飾されて、正確に把握できない恐れがある。破壊反応の強さは筋線維の走行方向に沿った挿入であれば最も軽微となるが、走行方向に対し角度が大きくなる程、筋組織の破壊が大きく、反応も大きくなる。このことは、挿入試料の形状によりさらに修飾される。破壊された筋組織の再生像や破壊・壊死に対する炎症反応が、埋植材に含まれる化学物質の影響を修飾し、本来の所見を不正確にする恐れがある。もちろん、試験動物数を多くすればある程度カバーされるが、組織破壊に気が付かず所見を誤る恐れもある。その他、過去の経験の中には埋植管の中に異種動物由来の組織コラーゲンが入れてあって、その漏出に対する異物反応や免疫反応が認められた場合があり、いずれにしろ、これら組織反応の本質を見抜いて、妥当な所見の評価ができる所見判断力を付ける必要があるが、これは、病理研究者はどのような場合にも示された病理組織所見をそのまま忠実に受容するだけでは十分でなく、見掛けの所見に含まれるさまざまな修飾像を除外し、検体の影響により生じた病変を正確に把握する眼力を身に付けるよう研鑽を重ねることが要求されている。

### 14. 結語

ヒトへの適用に先立って動物を用いた安全性評価試験を行う方式は、ある意味で1960年代からの進歩はほとんどないということも言えるのではなからうか。当時から利用されていた動物系を使い、型のごとく検体を投与して出現した組織障害を観察し、濃度差による病変の出現限界を確認して、安全性を評価するという点で、ほとんど相違がない。今日、遺伝子レベルの検索技術や評価方法、新知見等が集積される中で、安全性試験に適用できる領域も相当に拡大していると見てよからう。新しい技術・技法をとり入れた安全性評価のための準備がなされるべき時期に来ているように思われる。このような新たな展開は、結局のところそれを必要としている当事者が開発していく以

外に道はないと思われる。新しい領域への展開を図る研究者の出現を期待するところ極めて大きいものがある。

#### 文 献

1. 相磯和嘉,蟹沢成好:食用色素の毒性及び発癌性.日本医事新報1965;2165:22-30
2. 蟹沢成好,岡本達也,中条朋子ら:食用色素赤色1号長期投与ラット剖検例の病理組織学的観察.千葉大学腐敗研究所報告1965;18:45-54
3. 相磯和嘉,蟹沢成好,岡本達也,中条朋子:食用色素Ponceau 3Rの慢性毒性ならびに発癌性に関する研究.食品衛生学雑誌1966;7:211-221
4. Hansen WH,Davis KJ,et al:Toxicol.& Appl. Pharmacol. 1963;5,105-118
5. 蟹沢成好,岡本達也,中条朋子ら:食用色素Sunset Yellow FCFの慢性毒性に関する実験的研究.千葉大学腐敗研究所報告1967;20:101-110
6. 大塚嘉則:脂溶性タール色素Tolylazonaphthylamine (Oil Yellow OB)の毒性に関する実験的研究.日本衛生学会雑誌1968;28:501-513
7. 相磯和嘉,蟹沢成好,山岡 宏ら:ニトロフラン誘導体の毒性に関する系統的研究 (第1報). 食品衛生学雑誌1962;3:365-373
8. 蟹沢成好,岡本達也,相磯和嘉:ニトロフラン誘導体の毒性に関する系統的研究 (第4報) Nitrofurazoneのラット睾丸に対する毒性の病理組織学的研究.食品衛生学雑誌1965;6:163-175
9. 相磯和嘉,蟹沢成好,岡本達也ら:ニトロフラン誘導体の毒性に関する系統的研究 (第2報) .2-(2-Furyl) -3- (5-nitro-2-furyl) acryl amideおよびNitrofurazone添加食餌1か年飼育ラットの病理組織学的研究.食品衛生学雑誌 1964;5:120-129
10. Kanisawa M, Schroeder HA,: Renal arteriolar changes in hypertensive rats given cadmium in drinking water. *Exp. Molecul. Pathol.*1969;10:81-98
11. Kanisawa M, Schroeder HA,: Life term studies on the effects of arsenic, germanium, tin, and vanadium on spontaneous tumors in mice. *Cancer Res.*1967; 27:1192-1195.
12. Kanisawa M, Schroeder HA,: Life term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumors in mice and rats.*Cancer Res.*1969;29.892-895
13. Kanisawa M, Katoh H, Aiso K,: Carcinogenicity of potassium-1-methyl-7-[2- (5-nitro-2-Furyl) -vinyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylate in ICR mice. *GANN*, 1974;65:1-11.
14. Clara M : Z. f. mikro. anat. Forsch.41;1937:321-347
15. Kanisawa M,: Developmental steps in experimentally induced adenocarcinoma of the lung. In:*Morphogenesis of Lung Cancer*. Vol.11, 1982;181-204.
16. 村上陽一郎:安全学.1998;青土社.