食品に関するリスクコミュニケーション

―添加物のリスク評価と動物実験―

平成２０年7月２５日（金）１４：００～１６：３５

星陵会館

主催：食品安全委員会

午後２時　開会

（１）開会

○小平　皆さん、こんにちは。お待たせいたしました。ただいまから、「食品に関するリスクコミュニケーション―添加物のリスク評価と動物実験―」を開催いたします。本当に暑い中、ご参加をいただきましてありがとうございました。

きょうの進行を務めます食品安全委員会の事務局におります小平と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

（2）開会挨拶

〇小平　それでは、初めに、主催者を代表しまして、食品安全委員会の委員長、見上　彪よりあいさつがございます。委員長、よろしくお願いします。

〇見上食品安全委員会委員長　皆さん、こんにちは。食品安全委員会の見上です。

本日は、お忙しい中、多数ご参加いただきまして、まことにありがとうございます。

また、日ごろより食品安全委員会の活動についてご理解、ご協力を賜り、心より感謝申し上げます。

さて、本日は、コーエン博士と福島添加物専門調査会座長に、お忙しい中、ご出席いただきまして、講演をいただくことになっております。この場をかりてお２人にお礼を申し上げます。

本日のテーマであります食品添加物は、当委員会においてもリスク評価を数多く実施しております。リスク評価では多くの動物実験データを使用していますが、人間と動物の間の種差があり、動物実験の結果を人間にそのまま当てはめることはできません。そのため、動物実験データをもとに人間のリスクを推定するに当たっては、動物実験の結果に一定の係数を掛けるなどして、安全性を担保したリスク評価を行っております。このような動物実験とリスク評価の関係について理解を深めていただければ、食品安全委員会の活動を、より一層身近なものとして感じていただけるのではないかと期待しております。

本日は、まず福島座長に、食品添加物のリスク評価を行う際の考え方をお話しいただきます。続いてコーエン博士に、人工甘味料のサッカリンのお話などを織りまぜながら、リスク評価において動物実験データが意味するところは何かということをご講演いただくことになっております。

その後、会場の皆様からもご意見や質問をいただき、活発な論議を進めていきたいと思っております。

食品安全委員会は、今月で５周年を迎えました。今後とも、関係者の皆様が必要とされる情報の発信や、双方向性の高い効果的なリスクコミュニケーションに努めてまいりたいと考えております。

本日の意見交換会が意義深いものになるよう皆様のご協力をお願いするとともに、皆様に食について改めてお考えいただくきっかけになることを期待いたしまして、私のあいさつとかえさせていただきます。

どうもありがとうございます。

〇小平　委員長、どうもありがとうございました。

それでは、お配りしてあります資料を確認させていただきたいと思います。

袋の中をあけていただきますと、上のほうから「ご来場の皆様へのお願い」ということで、注意事項が書いた紙が入ってございます。さらに「配布資料一覧」、その裏には「議事次第」が記載されてございます。それから、「講演者プロフィール」のご紹介の紙と、その裏には、意見交換に移った際の壇上の「座席図」が書いてございます。

続きまして、福島先生による講演の資料としまして、「添加物についてのリスク評価の考え方と実際」といった資料が入ってございます。さらに、コーエン先生の資料として、若干厚いですが、「ラットとマウスは『小さな人間』ではない！」といった資料が入ってございます。さらに、「用語集」。

そして、きょうご参加いただいた方にアンケートということで、ご協力をいただきたいということで入ってございます。

足りない資料がございましたら、近くの係の者にお伝えいただけないかなと思うのですが、よろしゅうございましょうか。途中でもし抜けているものがございましたら、近くの係の者にお願いいたします。

きょうの議事次第は、食品安全委員会添加物専門調査会の福島座長に、約 30 分で「添加物についてのリスク評価の考え方と実際」ということでお話をいただきます。引き続きまして、ネブラスカ大学メディカルセンター病理学・微生物部教授のサミュエル・M. コーエン博士から、「動物実験に基づくリスク評価」につきまして、60 分間程度のご講演をいただきたいと思っています。

ここで休憩を挟みまして、休憩の後、私の進行によりまして、福島座長、コーエン博士とご参加の皆様方との間で意見の交換を行いたいと思っておりますが、予定としまして、閉会の時間は大体４時半ごろをめどとしておりますので、議事の円滑な進行にご協力をいただきたいと思っております。

また、きょうは、当委員会のスタッフが映像資料の収集のために撮影をいたしておりますことをご了承をお願いします。

また、この会はマスコミにすべて公開されておりますので、発言者とか参加者の写真や映像が配信とか報道される可能性もありますので、あらかじめご了承お願いします。

現在、地球温暖化の防止と省エネのために、政府全体としてクールビズを進めております。大変軽装で失礼ですけれども、きょうの意見交換会もクールビズということでお願いいたします。

（３）講演

○小平　それでは、議事次第に沿いまして、「添加物についてのリスク評価の考え方と実際」ということで、食品安全委員会添加物専門調査会、福島昭治座長よりご講演をいただきたいと思います。

福島座長のプロフィールはこの中に入ってございますが、名古屋市立大学医学部をご卒業後、大阪市立大学でご活躍、さらに現在は、中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センターの所長をなされております。化学物質の発がん性、特にリスク評価を研究領域とされまして、発がん物質の閾値などの研究をされていらっしゃいます。

先生のきょう使うスライド、皆様お持ちの資料と順番が一部入れ違っていることがございますので、そこをご留意いただければと思います。

それでは、福島先生、よろしくお願いします。

添加物についてのリスク評価の考え方と実際 食品安全委員会添加物専門調査会座長 福　島　昭　治

○　福島　皆さん、こんにちは。福島でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

（パワーポイント１）

今、小平の方から案内がありましたように、私のこのスライド、後半一部入れ変わっておりますことをご了解ください。

本日は、最初に一般的な化学物質のリスク、特に我々は食品添加物をリスク評価しております。それの一般的なこと。そして、１つの例。あと、発がん性のことにつきまして、少し詳しく述べたいと思います。

その後、コーエン先生が、動物における発がん性のことについて、具体的に詳しく述べられます。その意味から、発がん性ということを最後のところでしゃべらせていただくわけでございます。

それでは、早速始めさせていただきます。

（パワーポイント２）

ここに書きますまでもなく、食品添加物は、食品の製造の過程において、または食品の加工もしくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤、その他の方法によって使用するものをいうという定義になっております。

ただ、私が申し上げたいのは、食品添加物には、天然のものと化学的合成のもの、いわゆる人工のものがある。この２つがあるということでございます。よく一般論としまして、消費者の中には、食品添加物イコール人工化学物質というようなとらえ方がされております。そういう捉え方をする人は相当少なくなっておりましたけれども、まだまだおられるということでございます。

安全性と有効性を満たすものということで、当然のことながら、健康を損なわない、使うことによっ

て我々がベネフィットを享受するということでございます。

（パワーポイント３）

次に、これからリスク評価のことについてお話しいたしますが、一般論として、リスク・イコール・リスク評価と解釈されている面がございます。

我々が行っておりますリスク評価は、ここに書いてございますように、「健康影響を及ぼすリスク（障害）の種類を明らかにし」、これだけですと有害性の事象の検証ということになります。問題は、「その程度の大きさを判断する」ということでございます。これがリスク評価ということになります。

（パワーポイント４）

それでは、そのリスク評価の手順について、少しく詳しく述べてみたいと思います。

先ほどいいましたように、当然ながら、まず、いろいろな化学物質があった場合、それがどれだけの有害性を持っているかという有害性確認ということをいたします。そして、今度は用量反応評価、さらに暴露評価とあわせて、最終的にリスク判定を行っております。

ここのところにつきまして少し詳しく申し上げますと、動物実験、疫学調査――いわゆるヒトでのデータ――から、対象とする化学物質がどんな毒性を引き起こすのか。例えばきょう話題となっております発がん性を引き起こすのか、生殖毒性を引き起こすのか、一般毒性を引き起こすのかというようなことを同定いたします。ここがまず基本でございます。問題は、同定イコールリスク評価にはならないということでございます。

なお、どのような毒性があるかということにつきましては、具体的には、例えば臓器を見ました場合に、その障害が肝臓に起こるのか、また腎臓に起こるのか、神経に起こるのかとか、いろいろあると思います。それから、先ほどいいましたように、この毒性は、発がん性とか、催奇形性の問題、そういうようなことを調べるということでございます。

次に我々が行いますのは、こういういろいろな有害事象がわかった場合に、どのくらいの量を摂取すると毒性があらわれるかということを検討いたします。まず、動物のデータがありましたら、動物のデータで検討します。ヒトのデータがあったらば、またヒトのデータについても検討します。特に動物のデータのみの場合については、それでは、ヒトに対してはどれぐらいの摂取量まで安全であるかということをディスカッションし、計算いたします。

このような過程を経てきまして、一方、暴露評価ということで、日常生活などにおいて、実際にヒトがどのぐらいの量の化学物質に暴露されているかということを、調査あるいは予測いたします。

そして、この２つをもって、最終的に評価対象の化学物質が安全であるかどうかを判定しております。

我々は調査会で、このようなことを着々と行っておるわけでございます。

（パワーポイント５）

一般論といたしまして、それでは、リスクの大きさがどれぐらいかを決めるということであると思います。

ここには２つの曲線を書きました。化学物質というものは、どんなものにしろ、有効な面、そしてここでは安全性（毒性）と書きましたけれども、二面性を持っております。

例えば皆さんご存じの食塩でも同様であります。我々にとって必須である食塩も、ラットなどに大量の食塩を与えますと、ラットの胃にびらん、一種の潰瘍をつくります。

したがいまして、私どもは、この二面性のうちの安全性（毒性）の量がどのぐらいかということを求めておるわけでございます。

一般論といたしましては、無毒性量（毒性を示さない最大の用量）という、カーブを描かない範囲の量のところから、ADI（許容一日摂取量）を設定しております。これに関しましては、これから詳しく述べたいと思います。

（パワーポイント６）

前のスライドで有効、毒性といいましたけれども、それでは毒性についてはどんな種類があるかということでございます。ここでは、その毒性、すなわち安全性評価に用いられる試験を羅列いたしました。

動物におけるデータといたしましては、一般でいいます急性毒性でございます。単回投与によって動物が死ぬ量を求めます。

その後、反復投与毒性試験には、28 日、90 日、１年という試験がございます。基本的に 28 日の試験をし、ある最大の耐量を決めまして、それから 90 日、１年というような繰り返しの長期の実験へ持っていくわけでございます。そして、ここでは神経毒性までも含めて、一般毒性を調べます。

一方、ここでは生殖発生試験と書きましたけれども、繁殖率を見ることになります。さらには、奇形の発生を見るという試験を行います。

それから、まだ十分に確立されておりませんけれども、抗原性試験というものもございます。

一方、遺伝毒性試験は、いわゆる変異原性試験とも呼んでおります。DNA に障害を与えるものなのかどうかということですが、これには in vitro という試験管内でのデータ、さらには in vivo で動物での遺伝毒性を見る試験があります。さらに発がん性試験があります。これは基本的には、２年間という期間に、動物に検索する化学物質を投与するということでございます。

さらには、一般の薬理試験、体内動態試験等がございます。この体内動態に関する試験は、被験物質の毒性がどのような体内動態で起こるかということを調べ、こういうような試験をし、最終的に、被験

物質がヒトと同じような代謝をするかどうかということが重要になってくるわけであります。

２番目には、ヒトにおける安全性データということでございます。

この２つから成っておりますが、食品添加物については、大多数は動物におけるデータからリスク評価しております。ヒトにおける安全性データはほとんどございませんが、例えば医薬品として、ある病気にその物質を使ったときに、どの程度まで安全だったかというデータが時々ございます。そういう場合には、それを使って評価しております。

（パワーポイント７）

次に、動物試験の成績から安全性を検討するということですけれども、先ほどのカーブで申し上げましたように、それぞれの動物試験をしまして、無毒性量を求めます。いろいろな試験がございました。それぞれについて無毒性量（NOAEL）を求めます。そして、我々は、そのうちの一番低い値を最終的な無毒性量といたします。いわゆるADIの根拠とするための無毒性量とするわけでございます。

あとはラットとヒト、イヌとヒトというような種差、さらに個人差を考慮して、安全係数を掛けまして、ADIを求めているということでございます。

ADIに関しましては、基本的には、体重１kg当たりどれだけというようなことで評価をしております。ここに書きましたように、「健康上のリスクを伴わずに、人が生涯にわたり毎日摂取できる量」ということでございます。

（パワーポイント８）

その例をここでもう一度申し上げますと、例えばここには 90 日間毒性試験による無毒性量と書いてありますけれども、先ほどいいましたように、１年間の毒性試験、いろんな毒性試験がございます。そういうところから個々の無毒性量を求め、繁殖試験による無毒性量、慢性毒性試験による無毒性量、いろいろ求めて、例えばこの値が一番小さいとき、この値に１/100を掛ける。この100という意味は、一般論としまして、ヒトと動物の差で10、ヒトの間の個人差ということで10、すなわち10×10ということでございます。１/100を掛けまして、ヒトでの場合の摂取量として、ADIをkg当たり何mgというような形で求めております。

（パワーポイント９）

ここで、以前私どもがリスク評価いたしましたナタマイシンのことについて、その審議結果を簡単に報告したいと思います。

（パワーポイント 10）

ナタマイシンは、ポリエンマクロライド系の抗生物質で、かび及び酵母の生育を特異的に阻害する作用を持っています。

このナタマイシンに関しましては、日本のみならず、海外でも医薬品として用いられております。今回、食品添加物として評価したわけでございます。これまでナタマイシンは 50 カ国以上で、チーズなどに食品添加物として使用が認められています。チーズ製造のどの過程で使うかというと、特にチーズ表面に使用してかびの生育を防ぐ。そういう役目の食品添加物について評価いたしました。

（パワーポイント 11）

評価した項目だけ羅列いたしますと、ここに書きましたようなデータがございました。

急性毒性は、２日から 90 日間、いろいろなデータがございました。ここでは「短期毒性」と表現しております。ラット、イヌの場合の長期毒性は、１年でなくて、２年間にわたる実験がございました。さらに、繁殖試験や催奇形性は、まとめて生殖毒性とも呼んでおります。さらには、ラットの発がん性試験、一般薬理試験があります。

ナタマイシンの場合には、先ほどいいましたように、医薬品として使われているということで、13 日から 180 日間にわたるヒトのデータがありました。それも我々は使っております。

そのほか、in vitro の試験といたしまして、遺伝毒性、いわゆる突然変異原性試験でございます。エームス試験が一番有名ですけれども、その試験もデータとして使っております。そして評価しました。

（パワーポイント 12）

この次に私ども調査会で出した結論を申し上げますが、その前に、それではこのナタマイシンは海外ではどうかということですが、例えば JECFA では ADI を 0.3mg/kg/日と設定しておりますが、JECFA では、先ほど並べましたこれだけ多数ある試験の中から、ヒトにおけるデータを最優先いたしました。動物とヒトがある場合には、ヒトのデータを優先するというのが基本原則でございます。JECFA はヒトのデータをとりました結果、NOAEL（無毒性量）を 200mg/日ということで、これから計算して ADI を 0.3mg/kg/日と設定しました。

一方、EMEA、ヨーロッパの機関ですが、ここはむしろイヌのデータをとりまして、ADI に 0.06mg/kg/日という値をとっております。この場合、イヌのデータとしては、125、250、500ppm という実験がありまして、ここの 250ppm が NOAEL ということで、このような数値を出してきているということでございます。

（パワーポイント 13）

そこで、添加物専門調査会といたしまして、結論を申しますと JECFA と同じ 0.3mg/kg 体重/日を採用いたしました。この根拠といたしましては、ヒトのデータであり、しかも、信頼性が非常に高いということでございます。NOAEL としましては、200mg/ヒト/日という、JECFA と同じデータを採用いたしました。

このときの NOAEL の設定根拠は、ヒトの場合には、基本的には症状です。動物の場合ですと、症状とか生化学的、病理学的所見とかいろいろなことを調べます。しかし、ヒトの場合はそうすることはできません。したがって、この場合もヒトの臨床試験で、悪心、いわゆる気持ち悪いと思ったとか、また吐いたとか、下痢をしたとか、そういう患者さんがいました。すなわち、消化管へどうやら影響するらしいということです。それが出ないところを設定根拠として、私どもは NOAEL として３mg/kg 体重/日。

先ほど 10×10 といいました。すなわち、種差が 10、個人差 10 です。この場合、ヒトのデータをとっておりますから種差がございません。したがって、安全係数を 10 ととりまして、0.3mg/kg 体重/日と出したわけでございます。

（パワーポイント 14）

これから後、時間を少し使いまして、発がん性についてご報告いたします。

食品添加物として評価するときには、基本的には、発がん性試験を要求いたします。もちろん例外がありまして、そこまで要求しないケースもございますが。

なぜ発がん性試験をやるかということですけれども、その前提となりますのは、発がん物質に関しましては、質的には動物間で種差がなく、量的には種差があるということです。要するに、量的には、人間が感受性が一番高いという原則のもとで行っています。

実際に行う試験は、最大投与耐量で最小の毒性兆候を出して、対照群、すなわち、無処置群と 10%以内の体重の差がある量を求めます。したがって、非常に高用量であります。例えばヒトが食品添加物として使う場合でも、もっと微量であります。実験上は非常に高用量を使って実験を行い、高用量から低用量への外挿をするという手法をとっております。

なぜ高用量を使うかといいますと、先ほどスライドを見せましたが、化学物質の作用は、一般論としてＳ字状カーブで発現することになっています。したがいまして、Ｓ字状カーブの上のほう、高用量のところを調べます。それは発がん性試験といいましても、動物をたくさん使うわけにはいきません。し

たがいまして、統計学的に有意に物がいえる最小の匹数ということで、高用量で行っておるということでございます。

そして、外挿に当たりましてそれを低用量のところに持ってきて、我々は評価しております。

（パワーポイント 15）

それでは、現実的に発がん性試験について、ここで申し上げます。

（パワーポイント 16）

基本的には、ラットとマウスです。ここにはハムスターと書きましたけれども、ラットとマウスが用いられております。

これらのげっ歯類の動物に対しまして、水にまぜたり、えさにまぜたりして投与しております。

２年間飼育し、どのような一般症状が見られたかということを毎日観察し、それを記録いたします。それから、１週間に１度、体重をはかる。

また、食べたえさの量もはかり、飲んだ水の量もはかります。この場合、例えば水の中にある物質をまぜて投与した場合においても、摂水量をはかるのは当然ですけれども、えさの量もはかるということでございます。逆にえさにまぜた場合でも、摂餌量をはかるのは当たり前で、さらに摂水量もはかっています。

このような項目について２年間行いまして、その結果、ネズミの血液を採取して、赤血球、白血球という血液学的なもの、さらには肝機能を示す AST、ALT というような生化学的なものを測定いたします。それと同時に、病理学的検索と呼んでおりますが、全身の各臓器について肉眼的、さらには病理組織学、すなわち顕微鏡的に検索して、最終的には腫瘍、腫瘍でも良性腫瘍とがんがあります。特にがんの発生の増加があったかどうかということをマーカーとして、発がん性を判定しています。

現実問題として、例えばある臓器、肝臓なら肝臓を見た場合に、対照群で 0.5%のがんが見られました。実験群のほうにおきまして、ここで申し上げませんでしたが、50%、30%、20%というような用量相関で見られた場合に、発がん性ありという評価をするわけであります。

経口投与といいましたが、基本的には、雄と雌、用量として３種類の用量、対照群を含めますと４種類の用量で実験を行います。

（パワーポイント 17）

動物からヒトへの外挿ということで、先ほど申しましたように、高用量から低用量への外挿をすると

いう手法をとります。

それから、実際の評価に当たりましては、さらに吸収、代謝等の体内動態をきっちりと調べます。ラットにおける結果がヒトと同じ結果をもたらすかということになると、やはり代謝等が大きな影響を及ぼします。したがいまして、代謝がヒトと同じような結果であるかどうかというために、体内動態を調べるということであります。

それから、遺伝毒性という質的評価、DNA に損傷を与えるという質的なものに関しましては、ラットに起これぱヒトも起こるという原則になっております。したがいまして、ここで突然変異原性、遺伝毒性試験が、発がん性との間の評価対象になるわけでございます。

さらには、ヒトへ外挿する場合には、動物、ラット、マウスで見られた発がん性の量がどれくらいか、非常に強いものなのか、弱いものなのかを調べます。

例えばアフラトキシンと、きょう恐らくコーエン先生が話されると思いますけれども、サッカリンはラットに発がん性を持っています。そういうものと比較した場合、量的には非常に大きな差があります。例えばこの会場から赤坂見附ぐらいがアフラトキシンとすると、ここから月までがサッカリンの発がん量です。それほど非常に幅の広い差があります。そういう発がん量はどうなんだということも、また検証の対象になるわけでございます。

（パワーポイント 18）

先ほど遺伝毒性という質的評価ということを申し上げましたけれども、遺伝毒性が陽性の場合には、現在とられているリスク評価またはリスク管理では閾値がないということで対応されています。すなわち、基本的には、それはゼロ以外はがんを発生させるということであります。

一方、遺伝毒性がエームス試験などで陰性の場合には、閾値があるということで、したがいまして、無毒性量を求め、その結果、安全係数などを掛けまして ADI を求めて、対応しているということでございます。

そのほかには、発がん性が見られた場合には、先ほどの体内動態も含めて、その作用メカニズムを考慮する。すなわち、例えばヒトでも同じような代謝経路を介して、同じように起こるんだろうかということでございます。最近、これが非常に大きなキーポイントとなるわけです。以前は、発がん性があるという定性的なもののみで対応しました。ところが、最近ではそうではなくて、メカニズムはどうなのか、ヒトで起こるのかどうかということが大きな問題となってきております。

（パワーポイント 19）

これまで発がん性の検証とリスク評価について述べてまいりましたけれども、最後のスライドとしまして、ここでは「発がんリスク評価研究の今後」と解釈してもらいたいと思います。

私なりに解釈いたしまして、発がんリスク評価におきまして、今後の課題といたしましては、まず、種差の解明ということです。すなわち、動物で見られてもヒトで起こるのかどうかということを、メカニズムの面から解明する必要が出てくるだろうということでございます。

低用量への外挿につきましては、どのような手法を用いたらいいのかも、今後の研究課題となってきております。

実は７月 22 日、23 日と、私どもは国際発がん物質に関する閾値シンポジウムを開かせていただきました。すなわち、現在は閾値がないということなんですけれども、本当にそれがないのか、また、あるのかということが、やはり問われているということでございます。そのことがリスクの評価、リスク管理についての大きなキーを担うと思います。

最後には、試験代替法の開発を挙げました。発がん性試験では、ラット、マウスなどを使って２年間行うといいました。問題は、動物を２年間飼育いたしますが、その後、病理学的検索をするため、それからデータの整理、報告書などを考えますと、最低３年間はかかっております。これは非常に長い期間であります。その長い期間をもう少し短くすることはできないだろうかということでございます。

すなわち、いろいろな手法を用いることによって、発がん性を評価できないかということです。いろいろな方法といいましても、基本的には、動物を用いての話でありますけれども、例えば動物を 20 週間飼育することによって発がん性は判定できないだろうかとか、そういうような手法の開発が望まれるということでございます。

この４点を挙げまして、私の本日の講演を終わらせていただきます。どうもありがとうございました。

○小平　福島先生、どうもありがとうございました。

○小平　それでは、続きまして、「ラットとマウスは『小さな人間』ではない！：動物実験に基づくリスク評価」ということで、サミュエル・M.　コーエン博士より講演をいただきたいと思います。

コーエン先生のプロフィールは、ウィスコンシン大学マディソン校をご卒業されまして、現在、ネブラスカ大学メディカルセンター病理学・微生物部教授ということでご活躍でございます。

専門は、発がん性化学物質、また毒性学、外科病理学など多岐にわたっておりますけれども、特に発

がん性物質の動物実験につきまして、それを人間にどのように当てはめていくかということについて、膀胱などをモデル器官としまして、多くの研究を行っておられます。

ここで、訂正のお知らせです。私どもが用意しましたコーエン先生の資料の３枚目、スライドナンバーで右下の 10 のところをごらんいただきたいのですが、上から２つ目、「一ヶ所以上の遺伝子変異が必要である」という文章がございますが、そこを「二ヶ所以上の遺伝子変異が必要である」ということで訂正をお願いいたします。

それでは、コーエン先生、ご講演をどうぞよろしくお願いいたします。

ラットとマウスは『小さな人間』ではない！

：動物実験に基づくリスク評価

ネブラスカ大学メディカルセンター病理学・微生物部教授サミュエル・M. コーエン

ご紹介ありがとうございました。今回、このような機会をいただきましてお話をさせていただきますことを、とてもうれしく思います。

（パワーポイント１）

動物のデータをどのようにヒトに外挿するかということが、国際的に話し合われています。先ほど福島先生のほうからも、リスク評価の方法ということでお話がありました。もっと短い期間でできないか、もっと安価にできないか、そして、潜在的に動物を使う数も減らせないかということで、現在、話し合いが続いております。

（パワーポイント２）

福島先生がいみじくもおっしゃいましたように、すべての化学物質は有毒性があります。すなわち、毒ではないものは何もないわけです。正しい用量を守ることで、毒にも薬にもなるわけです。そのことは 400 年以上前に、パラケルサスというヨーロッパの化学者がいっております。

例えば食塩、先ほど福島先生もおっしゃいましたが、とり過ぎますと病気になってしまいます。あるいは酸素であっても、もちろん呼吸をするのに必要ですが、酸素をとり過ぎますと肺を傷めます。

ですので、どんなものであっても、やはり多過ぎるという量は存在するわけです。私ども科学者の役割は、どのような量であれば安全であり、かつ有用性があるのかということを特定することです。

このパラケルサスの言葉でありますが、簡単にいいますと、毒は用量次第ということになります。き

ょうお話をするのは、基本的にがん及び発がん性ということですが、これをいいかえれば、発がん物質も用量次第ということです。

発がんはいろいろの毒性のうちの１つにすぎません。ほかにもいろいろな毒性がありますが、これは非常に重要です。もっともっといろんなことがわかってきますと、化学物質がどのように毒性を引き起こすのか、例えばがんもそうですが、そういった機序がわかってきます。また同時に、科学的にしっかりと土台のあるリスク評価ができるわけです。

（パワーポイント３）

きょうの目的は、化学物質がヒトでがんを引き起こすかどうかということです。

化学物質を使って直接人体実験をすることはできません。これは倫理的にも正しくないし、私だってやりたくないわけです。自分も嫌だし、皆さんを使うのも嫌です。したがって、化学物質を何かほかのものに使うわけで、動物を使うわけです。あるいは in vitro のモデルもありますし、あるいはコンピューターモデルを使って、ひょっとしたらがんをヒトに起こすかもしれない化学物質を特定することはできるかも知れません。

（パワーポイント４）

化学物質がヒトのがんの原因になるのか、どんな用量であったらヒトにがんを引き起こす可能性があるのかということを知ることですが、福島先生がおっしゃいましたように、動物実験をする場合に、まずこの２つを前提としています。

まず、高用量の発がん性効果は、低用量でも起こり得るということであります。食品添加物は、通常、動物実験で使うものよりももっと量が少ないわけです。それは福島先生もおっしゃいました。これが用量の外挿ということです。

もう１つの前提は、動物モデルで発がん性が確かめられたならば、それをヒトにも当てはめられるということです。これは種間での外挿です。

これ以外、そういったことは言えないわけで、そういった前提をしてリスク評価をするわけであります。しかし、そういった問題に対処するデータがあるのであれば、そのデータを使って、もっと情報を得た形で決定ができます。といいますのも、この両方の前提が、実際間違っていることもあり得るからです。後で例をお目にかけたいと思います。この前提を使ってリスク評価をする前に、まずこの前提自体を考えなければなりません。

そこで、まずお話ししたいのは、発がん性のプロセスの基本的な背景です。そして、どのような機序

で起こるのかということです。それから、現在、動物を使ってヒトに外挿して評価を行うための詳しい枠組みづくりをしております。この枠組みがどのように適用されるかということを、例を挙げて説明していきます。最後に、簡単にではありますが、ひょっとしたら新しい手法が使えるかもしれないということで、リスク評価を、特に発がん性においては新しい手法でできるかもしれない、そういう可能性についてもお話をしたいと思います。

（パワーポイント５）

長年の間、研究をしてまいりまして、がんは遺伝子の変化によって起こるということです。DNA が傷害されることによってがんが起こります。

遺伝子の変異は２つ以上起こることが必要です。そういうことが１つの細胞で起こるわけです。がんは必ず１つの細胞から始まって腫瘍に成長し、さらに転移をきたし全身へと広がるわけです。しかし、こういった遺伝子の変異、DNA の変異は、１つの細胞から始まります。

DNA の損傷は、複製によって恒久的なものにならなければなりません。そこでそれがずっと覚えられ、記憶が続くということになるわけです。DNA の傷害が起こり、その DNA 自身がどんどん増殖していくわけです。ですので、その細胞分裂ががんのプロセスにかかわっているということです。

もう１つわかっていることは、ほとんどの場合、DNA の複製は精度は非常に高いものではありますけれども、100%正確ではないわけです。こういった傷害がどれぐらいまれかと申しますと、DNA の１つの塩基が傷害されたとします。毎回細胞が分裂する場合に、1/30 億という確率になります。非常にはっきりとした細胞の保護メカニズムが存在するわけで、そういった傷害が起こったとしても、それを補修する機能があります。ですから、こういった細胞への恒久的なダメージがあるというのは非常にまれなことです。１つの細胞の中で複数の変異が恒久的に起こらなければならない。その確率は非常に低いのです。

しかし、ここで難しいのは、我々の体にはたくさんの細胞があるということです。大体１兆ぐらいの細胞があって、毎日毎日分裂しているわけです。細胞が分裂していくと、自発的に間違いが起こります。長期間においてこういった間違いが起こるわけですが、それは自発的で、いつ、どのように起こるかわかりません。

（パワーポイント６）

その理由ですが、DNA が傷害を受ける可能性のいろいろな例を挙げてみました。体の中で起こっているプロセスですが、すべての細胞は全部複製されます。DNA 複製の非常に正確なメカニズムがあるからです。しかし、たまたまではありますが、修復されないままで残るものがあり、それが恒久的な傷

害となって存在し続けるわけです。

（パワーポイント７）

それに基づきまして、基本的にがんのリスクを上げるのは、ここに書いてある２つでありまして、すなわち、化学物質でDNAに直接傷害を与える。主要な遺伝子の傷害の確率が上がります。これはDNA反応性、あるいは遺伝毒性があるという言い方をします。

あるいは、化学物質が細胞分裂あるいはDNAの複製の回数を上げるという機序もあります。すなわち、そういった誤りが起こる確率が上がるわけです。

多くの化学物質はDNA反応性であります。DNAそのものを傷つける。また、細胞の分裂を促すということがあります。

それから、細胞増殖をふやす、あるいは細胞分裂だけを上げるというものであれば、DNA非反応性の物質ということになります。

こういった２種類の違ったタイプの化学物質のリスク評価は、それぞれ全く違います。といいますのも、発がん性のある物質でDNAに直接傷害をするものは、非常に低用量、低濃度でそれを行います。閾値があるかどうかもわかりません。細胞増殖をふやすことによってがんを起こすものは、閾値があります。これは計算をすることができます。

（パワーポイント８）

私どもが何年も前につくったモデルですが、詳細をお話ししたいと思います。

まず、大切なことですが、DNAの傷害が細胞の中の組織の幹細胞に起こったとします。

どの細胞の中にも幹細胞があります。幹細胞とは何かといいますと、ある組織を傷つけたとします。例えば皮膚を切ったとします。そうしますと、細胞が分裂して、そこを修復しようとするわけです。基本的に細胞が置きかわって、そういった組織のダメージを治します。それはほとんどの組織で起こります。皮膚も、肝も、直腸も、結腸も、膀胱も、腎臓もそうです。

幹細胞が分裂すると、細胞を置きかえるということで、細胞を失わないで済むわけです。あるいは、この細胞を前駆して分化することになります。すなわち、分化するということは、細胞がある特定の組織になる、機能するということです。ですから、肝細胞であれば肝細胞としてしなければならない機能が全部できる細胞になる。皮膚でもしかりであります。前駆細胞、分化細胞が死んでしまうと、それが置きかわります。これが正常な組織のターンオーバーです。

これはいつも我々の体で起こっています。ある組織は、そのペースが非常に速い。しかし、遅いもの

もあります。

特に組織を傷つけた場合に、幹細胞が分裂して、１つつくって分化するのでなくて、２つつくったとします。そうすることで、傷ついた組織を置きかえるわけでありますが、幹細胞がそのまま死んでしまうこともあります。何か外傷性の場合であるとか、あるいは化学物質、放射能などで傷をつけられると、幹細胞そのものが死んでしまいます。そうしますと、残っている幹細胞自身が自分を複製して、それを置きかえることが必要になってきます。こういった幹細胞の分裂の中で、正常幹細胞であれ、中間幹細胞であれ、確率は非常に低いのですが、毎回増殖をする場合に、がんを発症するようなパスウエーに必要な誤りが起こる場合があるのです。

幹細胞に、がんになり得るような間違いが１つ起こることがあります。しかし、幹細胞は本来行うことを行います。それは正常です。すなわち、これで腫瘍になるわけではありません。といいますのも、必要な誤りがまだ全部そろっていないからです。しかし、この細胞が分裂しますと、また間違いを起こします。究極的にその間違いがどんどんたまって、がんの最後のプロセスに必要な間違いがたまりますと、悪性細胞になるわけです。

毎回、この細胞が分裂して増殖しますと、ここで正常細胞から中間細胞に上がる確率を示しておりますけれども、ある確率をもってそれが悪性化するわけです。悪性細胞でも、まだ分化することができます。そして、いわゆるがん細胞が起こすような振る舞いをする場合もあります。

このリスクのプロセスが上がっていく、すなわち、DNA を直接傷つけて確率を上げるか、あるいは分裂の回数をふやして増殖をふやす、どちらかのことによってがんが起こるわけです。がんのプロセスでは、このプロセスが起こらなければならないということがわかっています。

（パワーポイント９）

こういった基本的なプロセスを見まして、その中でいくつかの化学物質が動物モデルでがんを起こし得る機序が確立しました。しかし、それだけでは不十分です。本当に知りたいことは、それが我々人間でも起こるのかということです。そのことは、この 10 年間以上やっていることでありまして、ヒトでの関連性に関する枠組みづくりをやっているわけです。

一連の出版物を書いておりますけれども、ヒトでの関連性に関するフレームワークがいろいろな委員会で審議されておりまして、その中でまとめられてきたものです。

まず、動物モデルでどのようなデータをもって作用機序を確立するか、そこの確立から始まりまして、次に、その情報をどのように外挿してヒトに当てはめるかという話になりました。

このプロセスは非常に重要でありまして、私ども科学者は、通常頭の中でやるわけではありますけれ

ども、このフレームワークをつくることによって、ちゃんと規律の効いた形で解析しようとしました。非常に透明性があって、だれが情報を見ても、ああ、そうか、確かにこれはヒトに当てはまるなとか、あるいはこれはヒトに当てはまらないなとか、こういったことで基本的に決定をするのだということをはっきりとさせました。

この数年間、規制当局の中には、実際のリスク評価でこのフレームワークを使い始めているところもあります。

（パワーポイント10）

こちらには、この枠組みの概要が出ております。５つの問題があります。

まず第１が、果たして十分な証拠、エビデンスがあるのか。そして、動物モデルの作用機序が完全にわかっているのかということです。

後でもう少し細かく話をしますが、これはもともとブラッドフォード・ヒルが 60 年代に基準を確立した疫学的な研究の因果関係のためのものでした。これを応用しまして、動物の発がん性の作用機序に当てはめました。あらゆる毒性を見るということです。

それから、人生のさまざまな時期で化学反応の違いがあるのか。例えば胎児が子宮内にいるときには、乳児と反応が違うか。あるいは幼児、あるいは大人になったらどうなのかということです。それがライフステージということで考慮されます。

作用機序がわかった。そうすると、今度は定性的な形でヒトに関連性があるのかということを考えます。その例については、後でまたお話ししたいと思います。

そういう定性分析がわかった上で、今度は定量分析を考えます。例えば福島先生がおっしゃった代謝、動態、組織の反応、修復機序、基本的な遺伝学は、動物モデルとヒトとの間で関連性があるのか、それとも違いがあるのかというようなことです。

これがイエスならば、次にこれら不確実性の要素があります。福島先生も言及された種差、個体差、10×10 という話ですね。我々の不確実性の理解に対して、それを修飾するものはあるのか。つまり、不確実係数について、例えばより小さな安全係数を、ある程度安全性をもって適用できるのかということです。

こういった作業をすべて行いまして、かなり細かい複雑なプロセスなんですが、分析にどの程度の信頼度があるのかということを明示的な形で考えねばなりません。何といっても重要なのは、これがリスク評価全体にとってどういう意味合いを持つのかということです。

（パワーポイント 11）

それでは、もう少し詳細にこれらのステップを見ていきたいと思います。

IPCS の概念枠組みは、動物における作用機序のために策定されたものでありまして、先ほど申しましたブラッドフォード・ヒル基準に基づいています。

最初の概念は、腫瘍は１種類ずつ扱うということです。もしその化学物質が複数の腫瘍を起こす、あるいは複数の毒性を引き起こす場合、それぞれを個別に評価せねばなりません。各腫瘍の種に対して、機序は同じかもしれませんが、時には違うことも考えられますので、解析は個別に行うことが重要です。

次に、作用機序についての仮説を立てます。どういうイベントで正常からがんに移るのか、動物モデルでどういうことが起こるのか、こういったキーイベントがここに書いてあります。IPCS には、こういったデータがかなりそろっています。

（パワーポイント 12）

これを定義した上で、最終的には、腫瘍の形成に至るまで用量反応の関係を見ていきます。例えばキーイベントと定義をして、1000 という用量が必要である。実は 10 でがんが起こるならば、これはキーイベントではないということになります。ですから、キーイベントの用量が、実際がんになるために必要とされる用量と一致することが重要です。キーイベントについては、また後ほど述べたいと思います。これは腫瘍が形成される前に起こるものであります。

さらに、こういったキーイベントをより短期に同定できるのではないか。つまり、試験に２年もかからないで潜在的な人間の発がん性について判断できるのではないかということです。

それから、データの強度。データはかなりたくさんあります。一貫性はどうなのか。１カ所の実験室でやっているのか。それとも、３、４、５カ所の実験室で同じような所見が出ているのかということで、データベースがどの程度強力かということも重要です。

（パワーポイント 13）

何といっても大事なのは、生物学的に妥当かどうかということです。生物学的に合理的なのかということです。今、生物学についていろいろ知識がありますので、それに基づきまして、仮説が生物学と合致することが重要です。

もう１つ、枠組みの分析の中で重要なのは、ここまでで仮説、作用機序があるとして、ほかにどういう可能性があるのか、また、本当に可能か、あるいは可能ではないというデータがあるのかどうかということで、あらゆる代替案を解析するということです。

その上で、総合的な評価を行います。その解析についてどの程度の信頼度があるのかを評価します。

それから、埋めなくてはならないデータギャップ、データが欠けているところがあるのではないかということも調べます。実はそれは解析にとって不可欠なのではないかということで、もしそういうギャップがあれば、もっと実験を行ってそのギャップを埋めねばなりません。

（パワーポイント 14）

そうすると、どういう研究分野が必要かということもわかってきます。ある化学物質があって、これらのすべてを同定したとしましょう。そして、はっきりと十分なデータがある。作用機序ないしは動物モデルで化学物質ががんを起こすメカニズムがわかったとして、これをどうやって人間に外挿していくのかということです。

先ほど申しましたように、第一歩が質的な問題です。それをヒトの状況に当てはめて、果たして可能なのかどうかということです。こういった解析に使うデータは、場合によっては、その化学物質に特異的なものかもしれませんし、また、ほかの化学物質についてもあるかもしれません。あるいは、作用機序の生物学的プロセスから発生するものかもしれません。

最初に化学物質のある作用機序に関して検討したものは、かなりのデータが必要です。というのは、当初は知見がないからです。一たん細かい作用機序が解明でき、重要なステップを全部同定できたならば、次の化学物質は同じ機序を持つものがあるということで、これが作用機序なのだと信頼できる。その種類のデータがわかるわけです。ですから、最初のサンプルに関しては、より大量のデータが必要であって、後のほうになるともう少し減るということです。

（パワーポイント 15）

質的な面を検討したとして、今度は量的な面が妥当かどうかということを見ます。

つまり、必要な代謝量でありますが、例えば毒性を生むような量が人間にも影響を及ぼすのか、十分な量があって実際そういう毒性が起こるのか、あるいは、化学物質が細胞の中に入り込んで、それが十分な量なのかというような、いろいろなパラメーターがありますので、これらは量的な面から検討するということです。

それから、体内動態の問題です。例えば、甲状腺からサイロキシンというホルモンが出ますが、それがある程度まで落ちて低く過ぎた場合、下垂体にシグナルが上がりまして、この物質をもっとつくれと TSH というメッセージを甲状腺に送って、サイロキシンをもっとつくるということになります。このプロセスは、ラットもマウスも人間も同じであります。しかしながら、かなりの量的な違いがあります。

ということは、ラットで問題を起こしても、必ずしも人間で問題を起こすということにはなりません。

（パワーポイント16）

ほかにも例を挙げたいと思います。私の研究は膀胱に関してなのですが、ほかの組織も扱っています。しかし、ここでは膀胱がんに注目したいと思います。これは実はかなりよく見られるもので、例えば日本よりもアメリカでは、かなりよくあるがんであります。

なぜ膀胱がんに注目したかといえば、このがんを起こす化学物質について、その機序が動物モデルで明らかになっていますし、また、ヒトでの機序についても知見がありますので、動物から人間へと外挿する、また、人間から逆に動物に外挿することができます。

100 年前に同定された古典的な化学物質は、まず最初にヒトで同定されました。これは芳香族アミンでありますが、我々の環境によく見られるものであります。何かものが燃焼しますと、芳香族アミンがあるレベルで発生します。暴露しやすいのがタバコの煙です。この煙の中には芳香族アミンがかなり入っていまして、喫煙は膀胱がんの大きな原因となっていますが、それは芳香族アミンがかなり大量に入っているからです。

しかしながら、動物モデルにおいて、膀胱がんを動物で起こす機序は、ヒトに当てはまらないものがあります。これは芳香族アミンとは違う話であります。

これはどういうふうにやったのかということですが、動物であれ、人間であれ、可能性として化学物質が膀胱がんを引き起こす機序を考えました。

一番よく誘発される原因は、DNA 反応性です。芳香族アミンのように、特異的に DNA に損傷を与えるようなものです。DNA の損傷がかなり激しく、やがてはがんが発生します。

ところが、DNA 反応性がないものもあります。非反応性であれば、その場合は、細胞分裂を直接誘発する、有糸分裂それ自体を誘発します。それは膀胱がんに関して、１つ、例が知られています。

あるいは、よりよく見られるのが、毒性を起こし膀胱の上皮細胞を損傷するものです。それは例えば皮膚の傷のようなもので、傷があれば再生するということなのですが、ただ、動物の生涯の中で、時にはそれが腫瘍に発展してしまうことがあります。

さらに３つの可能性があって、化学物質が膀胱において毒性を生み出すことがわかりました。例えば尿の固形物、これは結石とか、結晶とか、沈渣物といったようなもので、これについては後でまた話します。あるいは、その化学物質自体が毒性を持って、膀胱細胞に毒性をもたらします。あるいは、動物において例があるのですが、尿の組成が極端に変化する。例えば pH、酸性度が劇的に変わり、それ自体で毒性が引き起こされるというようなことも考えられます。

（パワーポイント 17）

ここで１つ例を挙げたいと思いますが、これはサッカリンの例です。

サッカリンは人工甘味料として 100 年以上使われている化学物質でありまして、実は偶然発見されました。ある研究室で、ちょっと乱雑な科学者がいたんですね。つまり、合成しようとした物質を作業台にこぼしてしまって、それをなめてみたら甘いなと思い、それが実はサッカリンだったということで、それ以来、商業的に使われております。

しかしながら、1970 年代にわかったことですが、サッカリンをラットに大量に投与した場合、２世代繁殖試験において膀胱腫瘍を示したのです。「２世代」というのは、化学物質を動物に誕生時から投与します。つまり、成熟してからではなくて、出生時からということで、もし成熟するまで待ったならば、これは遅過ぎて発がん性はないということです。

一体どれぐらいの用量を使ったのかといえば、その食事量の５％、５万 ppm ということであります。それはどれぐらいだと思いますか。例えばダイエットソーダを毎日 800 缶摂取するくらいの量です。それは１缶 300ml のダイエットソーダを、産まれたときから一生ずっと飲み続けるようなものであります。確かに 10 代の若者などダイエットソーダをかなり飲んでいますが、いくら何でもそこまでは飲めないということで、非常に大量でありまして、皆さんや私が暴露しているような量ではありません。その安全性のマージンについては、また後で申し上げます。

（パワーポイント 18）

サッカリンについてわかっていることは、代謝しないということです。サッカリンを摂取しますと、そのまま排泄されます。同じ形で排泄されるのです。DNA 反応性もありませんし、DNA には全然影響がありません。ですので、がんを起こす機序は、細胞増殖をふやしていることです。

ここで示しておりますのは、チミジンのラベリングインデックスで示したものです。ここに少し肥厚が見られます。肥厚というのは、細胞数がふえるということです。これは非常に初期の段階で見られます。これはもともと福島先生が、約 28 年前に行われたものです。先生はよく覚えていらっしゃると思います。

（パワーポイント 19）

その結果、わかったことですが、サッカリンで増殖されます。その理由は、有糸細胞分裂を引き起こすということではなくて、毒性です。膀胱の上皮、すなわち表面です。こちらは正常細胞で、表面に毒

性が少しあるわけです。それが再生を引き起こします。そうすることで細胞の増殖が上がります。そして、サッカリンの投与を受け続ければ、動物でそれが一生続きます。これをやめますと肥厚はなくなります。

（パワーポイント20）

それからたくさん研究をいたしまして、このような有毒性は何で起こるのかということを調べました。それで、それは異常な固形物が尿中にできるからということがわかりました。

これは正常な結晶で、正常なラットの尿中に存在します。これはリン酸アンモニウムマグネシウムの結晶で、すべての哺乳類の尿中に存在します。ヒトもしかりです。これは通常ありまして、全く何のダメージも起こしません。

高用量のサッカリンナトリウムを投与しますと、リン酸カルシウムを含む尿沈渣ができまして、尿が非常に懸濁してしまうわけです。

リン酸カルシウムは、我々自身、生きていくには必要なものです。しかし、それは可溶性の物質でしか、だめなわけであります。すなわち、血中に溶けているとか、細胞中に可溶性でなければならないわけです。可溶性であって、いろいろな生物学的なプロセスが必要です。

しかし、問題なのは、リン酸カルシウムがある濃度になりますと、もう可溶性がなくなります。難溶性になります。そして、尿中に溶けずにこのように析出してしまうわけです。

たくさんの in vitro、あるいは組織培養の研究でわかったことでありますけれども、同じようにリン酸カルシウムが沈渣で出てきますと、これが細胞を殺してしまいます。どんな上皮でもよいわけで、皮膚の上皮でもよいし、あるいは肺の上皮でもよいし、膀胱でもよいのです。それらの細胞を殺してしまいます。サッカリンナトリウムが毒性化して、膀胱の上皮に悪影響を与えます。

この析出は尿中でしか起こりません。血液も含め、ほかの組織ではそういったことは起こりません。

（パワーポイント21）

この機序はヒトに当てはまるかということを詳細に調べました。サッカリンナトリウムで種間比較をしております。すなわち、発がん性のプロセスで、ヒトと比較した場合に当てはまるかどうかということを示しています。多くの場合、この比較は、がんに耐性のあるようなほかの動物モデルとも比較をいたします。この用量、この状況が、感受性のあるラットの場合とどのように違うのかということで調べていくわけです。

左側に、サッカリンで膀胱がんを起こすために必要なプロセスが書いてあります。まず、たくさんの

摂取がありまして、ナトリウム塩として出てきます。そして、酸性のサッカリンの場合には、十分なナトリウムがないということになりますと、尿の組成が変わるということは起こりません。尿の組成が変わらないと、リン酸カルシウムの析出物ができないわけです。このような析出沈渣が出てきますと毒性が生まれ、アポトーシス（細胞死）を引き起こします。最終的には、がんになります。

同じようなサッカリンであってもナトリウムが存在しない酸性のサッカリンの場合、もう１つ重要なのは、尿の pH が酸性に、すなわち pH が 6.5 未満になるということです。なぜ 6.5 が重要なのかといいますのは、ラットの尿においてリン酸カルシウムが析出するためには、pH は 6.8 より大きくなければならないわけです。6.5 未満であるならば析出物は出ません。サッカリンを酸性で投与しますと pH は 6.5 よりは高くならないので、析出しませんので、そこから先のステップは起こり得ないわけです。

ここで大切な事象は、まずＡがＢを起こし、ＢがＣを起こし、ＣがＤを起こし、最終的に腫瘍になるということです。そのうちのステップのどれかが起こらないということであれば、腫瘍にはなりません。

それでは、マウスの場合はどうかといいますと、ナトリウムであれ、酸性であれ、サッカリンに耐性があります。これは pH の問題ではなくて、恐らくマウスのカルシウムとリン酸の濃度が、ラットに比べ１/20 ぐらいなのです。十分なカルシウムやリン酸がないために析出しないということだと思うのです。すなわち、可溶性というのが閾値現象でありまして、それで物理化学的な特性を決めているわけです。ここには明確に閾値があります。マウスの場合はカルシウムもリン酸も十分にないので、閾値を超えないわけです。

それでは、ヒトの場合はどうかといいますと、今の考え方でいきますと、例えば生まれた日から１日 800 缶、ダイエットソーダを飲むとします。それでもなお、リン酸カルシウムは析出しません。なぜかといいますと、たんぱくのレベルがラットと比較して非常に低い。また、我々の尿の濃度が非常に低いのです。ラットと比較して、浸透圧が低いです。

ラットでこういった析出をするためには、それが必要なのです。まず、尿のそういう複数の変化が起こらなければ、がん化しないわけです。その変化の中のどれか１つが起こらないということであれば、析出も生まれないし、がんにもならない。サッカリンナトリウムを例えば１日 800 缶飲んだとしても、膀胱がんにはならないのです。なぜならば、このプロセスがヒトには当てはまらないからです。ですから、作用機序はラットに非常に特異性があって、ヒトなどのほかの種では起こりません。

（パワーポイント 22）

さらに、機序的な理解に加えまして、動物モデルでわかってきたことがあります。サッカリンにはたくさんのヒトデータが存在します。疫学研究もございます。一番大きいケース・コントロール・スタデ

ィーは、Hoover and Strasser のスタディーです。これはアメリカの国立がんセンターが行ったものでありまして、3000 例の膀胱がん患者と、同じ 3000 例の対照群と比較しています。そうしますと、男女のリスク比はもちろん多少違いますけれども、まとめますと、たくさんのサッカリンを消費している糖尿病の患者さんであるとか、サッカリンを余りとっていない人たちで、相対リスクは全く同じであります。1.00 なのです。

ですから、明確にいえることは、疫学的なデータからもわかりますように、このような機序はヒトの場合には起こらないということです。サッカリンは甘味料として、ヒトには全く安全であるということがいえます。

（パワーポイント 23）

30 年間、研究をしてきました。こういったデータを全部まとめますと、最終的に何がわかったかといえば、サッカリンは高用量で発がん性があるが、それはラットにおいてのみであるということです。

こういった動物実験をする場合には、毎回２つ前提がありましたね。まず１つは、高用量は低用量に同じように外挿できる、また、動物で起こることはヒトでも起こるという前提でした。たくさんのデータを集めたところ、この２つの前提両方が間違っていたということがわかりまして、高用量がそのまま低用量の効果には当てはまりません。低用量では効果がありません。ラットで起こったことはヒトでは起こりません。

前提は、データがないときにつくるものですけれども、たくさんのデータがありますので、そういった推定はヒトの場合には当てはまらないということがわかったわけです。

（パワーポイント 24）

これは非常にいいことです。というのも、ここに書いてあるいろいろなナトリウム塩のうち、サッカリンは唯一合成のものです。それ以外のものにつきましては、体の中でそういったものを生成したりします。例えばビタミンＣとか、化学調味料とか、重炭酸とか、食塩とか、リン酸塩といったナトリウム塩を、非常に高用量でとります。これはサッカリンの高用量と全く同じ効果を、がん化も含めて、ラットに起こします。

しかし、非常にありがたいことに、これはラット特異性です。というのは、これらがなければ我々は生きていけません。食塩などは非常にたくさんとる人がいるわけですが、それでも膀胱がんには直接つながらないということです。

（パワーポイント 25）

これらの知見から、また研究から、非常にたくさんのほかの化学物質を調べましたところ、まずスクリーニングを 13 週間、あるいはそれ未満で行います。化学物質を 13 週投与します。そして、膀胱を見て、何か組織学的なエビデンスがあって、肥厚しているかどうか、細胞数がふえているかどうか、あるいは標識した指標、DNA の複製を示すものが何か上がっているかどうかということを調べます。

この２つのうちの１つが存在したならば、その化学物質は動物モデルでひょっとして発がん性があるかもしれないということになるので、そこから先の研究を続けます。この化学物質が、肥厚もラベリングインデックスも示さないということであれば、動物モデルでは、これは起こり得ないということになります。

ですから、これが必要な第１ステップです。13 週でそれがわかるわけです。２つのうちの１つが存在しているということで、潜在的に膀胱がんになるかもしれない、あるいは誘因するかもしれないということがわかったならば、ほかのスタディーを行います。これも非常に短期間にどのような作用機序かということがわかります。これは DNA 反応性なのか、エームス試験、SAR、DNA の付加物の生成などを調べます。また、有糸分裂誘発性か、細胞傷害性及びその再生なのかということです。すなわち、毒性と再生ということを調べます。また、化学物質の用量反応性を詳細に見ていきます。

そして、重要なことですが、２年かけるのでなく、13 週でバイオアッセイを少ない数の動物で行います。

また、最終的に、それがヒトに適用性があるかどうかということを考えます。2 年間のバイオアッセイで、マウスやラットで腫瘍ができたということであれば、その化学物質は膀胱がんを起こすといえます。そうすると、それがヒトに当てはまるのか当てはまらないのか、また、当てはまるのであれば、どのような用量反応性があるのか、低用量で起こるのか、あるいは極端に多い量が必要なのか。そういった種類の情報を収集することで、リスク評価を行います。それは食品添加物であれ、医薬品であれ、農薬であれ、同じであります。

（パワーポイント 26）

同じことを、ほかの組織でできるのでしょうか。答えはイエスです。例えば肝臓におけるがんですが、肝発がん性であります。ヒトと動物モデル両方ですが、まず、DNA 反応性があるかどうか、それとも細胞増殖が亢進するかということです。

DNA 反応性があるのであれば、その代謝を見ていきます。それは動物モデルもヒトと同じなのか、あるいは違うかということで変わっていきます。それから、閾値があります。

細胞増殖が亢進するのであれば、これは化学物質と受容体との関係を特定できるのか、あるいはレセプターは関係ないのかということです。例えば直接の細胞傷害性であるとか、ウイルスであるとか、肝炎のＢ型ウイルスとかＣ型ウイルス、あるいは、鉄過剰の場合、例えばヘモクロマトーシスのような患者の場合です。こういったことをやっていくことで、肝発がん性を調べていきます。

（パワーポイント 27）

ここで細胞障害とがんの関係をもう一つ示します。クロロホルムの例です。ヒトとの関連性の枠組みをどういうふうに解析するかということですが、動物モデル、ラットであれマウスであれ、クロロホルム、例えば水も塩素消毒しますから、その中に入っているわけですが、レベルは非常に低いです。そのときに、ホスゲンに対する代謝がなくてはならない。それが細胞死を起こす。そうすると、細胞毒性があるということで、そこから再生、そして腫瘍ということにつながっていきます。

ここでのかぎは、細胞毒性あるいは細胞傷害は非常に高用量で起こるということで、明らかにここには閾値があって、DNA 反応性ではありません。

ここ（スライド参照）はタイプミスで、「Yes」でなくてはならないんですが（スライド修正済）、ヒトの場合、クロロホルムに暴露したときに、ラット、マウスと同じような形で代謝します。そして、クロロホルムが高濃度の場合、肝あるいは腎の毒性がある。飲料水はレベルが非常に低いのに、それはなぜわかるのかということですが、60 年以上前、クロロホルムは麻酔薬として使っておりました。時に、余りにも大量に上げて、患者さんに毒性を起こしてしまったということで、そこでのかぎは、毒性を起こしたということでそこで麻酔をとめてしまうと、患者さんは回復するということがあったので、可逆的なプロセスでありました。ただ、かぎとしては、細胞毒性がヒトでも起こる可能性があるということです。

再生はどうなのか。実際、測定はしたことはありません。というのは、麻酔薬として使っていたときには、患者さんで測定する方法がなかったのです。しかし、この毒性から回復ができたということから、恐らく起こるのだろうと考えられます。すなわち、再生／増殖があるということです。

再生／増殖があるならば、それは腫瘍につながるのか。その可能性はあります。ただ、それを判定するデータがありません。しかし、理論的には可能です。それはクロロホルムの毒性レベルで長期間暴露する。数時間の麻酔薬というようなレベルではなくて、毒性レベルで何年も暴露するということであります。

ですから、質的には起こり得えますが、現実的には起こりません。というのは、長期間、毒性レベルに暴露しているということは余りないからです。しかしながら、関連性のあるメカニズムであります。

ただし、高用量でということになります。

（パワーポイント 28）

この情報をとりまして、そのような解析を経た後、どうやってこれをリスク評価のプロセスに適用するのかということになります。

まず第１に、作用機序はヒトにおいてあり得ます。ですから、食品添加物で高用量であった場合、機序として人間にあり得ます。例えば殺虫剤の中には、高用量で肝毒性を引き起こすものもあります。ただ、キーは、それは高用量での現象だということです。クロロホルムの場合、その暴露量を下げて閾値以下にすればよいということになります。食品添加物も殺虫剤も閾値以下ならば、毒性の影響はない、あるいは発がん性の影響はありません。

そして、やはりそれは持続的な暴露ということです。クロロホルムに関してはこれは起こりませんが、例えば飲料水に入っているもの、食品に入っているものならば、長年にわたってその影響に暴露されるかもしれませんので、かぎは、その存在量、賦存量が毒性閾値レベル以下であるということです。

（パワーポイント 29）

それでは、肝の発がん物質は、膀胱と同じようなスクリーニングができるかということです。答えは、イエスです。

数人の研究者が、国のノースカロライナの毒性プログラムの中で、500 以上の化学物質を肝がんの発がん性に関して調査しました。13 週間でこの特徴が１つあるいは複数存在していたならば、２年のバイオアッセイでも発がんがあるだろう。こういった特徴がなければ、その化学物質は肝臓がんを起こさないということであります。

（パワーポイント 30）

ということで、化学物質のスクリーニングをして、果たして４つの特徴が 13 週間の試験で存在するか。もしなければ、その化学物質は肝がんを起こさない。複数の特徴が存在するならば、１つ以上ある場合、DNA 反応性かどうかということを考えまして、反応性があるならば、代謝、動態に基づいたリスク評価を行います。

そうでなければ、こういった評価をさらなる 13 週間の試験で行うことができます。そうすれば、その化学物質の作用機序がわかります。例えば細胞毒性なのか、血清酵素の上昇なのか、エストロゲンの活性があるのか、鉄なのか。こういったパラメーターは短期の研究で容易に同定することができますの

で、これらが陽性ならば、さらに詳細に特異的なメカニズム、あるいはそのプロセスにかかわる遺伝子を同定することができます。

重要なのは、こういうことをやって、その化学物質の作用機序はどういうものか、肝臓がんの発がん物質になる可能性はあるのか、しかも、高用量なのか、そして、低用量に外挿できるのかということです。そして、それがヒトの作用機序に当てはめられるのかということです。

（パワーポイント 31）

例えば細胞毒性に関していえば、これは関連性がありますが、それは閾値のメカニズムでありますので、十分な高用量でなくてはならなりません。その用量は人間に関して推定できます。

この黒で示しているものは、ヒトに関連性がありません。例えばスタチンですが、皆さん、スタチンを服用している方はいらっしゃると思います。これはコレステロールを低下させます。世界中、多くの人たちが服用しているわけです。すべてのスタチンは、ラットとマウスで肝臓がんをほとんど 100%の発生率で起こしますが、その作用機序はヒトには当てはまらないことがわかっています。大がかりな疫学調査でこれを検討して、肝臓がんであれ、ほかのがんであれ、スタチンをとったからといって、がんのリスクは上昇しないということはわかっています。

（パワーポイント 32、33）

DNA 反応性でありますが、例えばエームス試験がありますし、構造活性相関という手法があります。DNA の総合的な研究もあります。いろいろなやり方がありますが、幸いほとんどがコンピューターでやるか、あるいは in vitro でやって、動物を必要としていません。

（パワーポイント 34）

メガマウス実験といわれている実験について、簡単に言及したいと思います。これは 30 年近く前に行われたものであります。メガマウスと呼んでいますが、巨大なネズミが関係しているわけではありません。２万 4000 匹ということで、かなり規模の大きな実験であります。

その理由は、用量反応関係を低用量でよりよく明確にしたい、検出レベルも上げたいということでした。つまり、動物の群の大きさを上げることであります。2 年のバイオアッセイですと、グループごとに 15～16 匹を使うのですが、この場合、グループごとに数百入れて、例えば通常の 10%といったような発生率ではなくて、１％レベルで見ることができます。

この点線が肝臓ですが、用量反応は大体線型的であった。膀胱がんは閾値があるようでした。

（パワーポイント 35）

この化学物質は AAF という芳香族アミンで、たばこの煙に含まれるものに似ているのですが、芳香族アミンは、先ほども申しましたように、DNA 反応性の物質であります。つまり、DNA と結合してダメージを及ぼす。ただ、この用量反応の曲線は肝臓と膀胱は違うのですが、DNA の付加体形成、結合量が非常に似ていて、肝臓も膀胱も線型でありました。

（パワーポイント 36）

しかしながら、曲線の形状が違っていた理由は、膀胱の過形成、肥厚が高用量であって、低用量ではなかったということです。膀胱は、細胞が 100 万ぐらいしかありません。肝臓のほうは 10 億細胞ぐらいあるのです。ですから、細胞数の違いが非常に大きいので、例えば動物を数百匹ぐらいグループに入れたとしても、膀胱の細胞の数がふえなければ、統計的に有意な、検出できる腫瘍の発生率がなかったということになります。

（パワーポイント 37）

細胞の数と DNA のダメージの量をはかりますと、これが膀胱に関しての用量反応曲線で、こちらの目盛りは０～100％です。

（パワーポイント 38）

０～10％の小さな用量の範囲、0.1 という形で見てみますと、用量反応はこういう形になります。ですから、45～60ppm の間で増殖が起こりますと、統計的に有意な腫瘍の発生率が起こります。低用量においては、付加体は起こるが、しかしながら、細胞増殖はないということで、それでも膀胱腫瘍は起こりますが、それは１％以下で、もはや検出できないレベルということで、検出レベルの問題になります。

（パワーポイント 39）

これは１つの化学物質で、細胞増殖と DNA のダメージを両方起こす場合です。

例えば１つの物質が DNA の損傷を起こして、もう１つの物質が細胞増殖を起こしているとします。中国のある地域においては、アフラトキシンは非常に高いレベルで存在し、肝臓がんのリスクを、非暴露の個人と比べて 3.5 倍もふやすといわれております。地域によっては、Ｂ型肝炎のウイルスが多いところがありますが、アフラトキシンの暴露はふえていない場合、対照と比べて 12 倍のリスクです。

そして、アフラトキシン、つまりDNA反応のものと、HBV、細胞増殖のほう、両方に暴露しますと、リスクは65倍になります。単純の掛け算以上のリスクということになります。

（パワーポイント40）

ここでは、発がん物質のいろいろな効力の違いを示していまして、動物モデルに関してですが、最初の５つの物質は、すべて天然の物質であります。こちらが合成の物質です。こういった物質の多くは動物にがんを起こすが、人間には当てはまらないメカニズムもあります。アフラトキシンは人間に発がん性がある。クロロホルムは、その可能性はありますが、高いレベルだけで、そのような暴露はされていません。エタノール、例えば過剰なアルコール摂取をしますと、がんのリスクが高まることがわかっています。サフロール、サッカリン、BHA、d‐リモネン、クロロホルム低用量は、ヒトに発がん性をもたらしません。

（パワーポイント41）

これは非常に複雑なスライドで、時間がないので細かくは説明できませんが、基本的には、このようなことをいっています。

マーカーを同定したとしましょう。例えば 13 週間の動物試験でスクリーニングできるようなもの、先ほど肝臓と膀胱で述べたような、かなり早期に、将来がんの発生することが予測できれば、化学物質のスクリーニングとなって、かなりの用量についての情報を得られますし、ヒトとの関連性についての情報を得られて、場合によっては、２年間のバイオアッセイをやらなくても済むかもしれません。

（パワーポイント42）

化学物質が動物モデルでがんを起こすというような話を聞いたら、２つ考えてください。食品安全委員会に対して、消費者にとってリスクがあるのかどうかということを尋ねる場合、こういうことを考えてください。

その動物実験で使った高用量は、皆さんが暴露しているような低用量でも起こるのかということ。何といっても重要なのは、機序に基づいてラットとマウスで起きたことは、人間にも起こり得るのか。つまり、種に関しての外挿は人間に当てはまるかどうかということです。

今、この両面を見るやり方がありまして、そうすると、よりよいリスク評価ができますが、それにはデータをそろえる必要があります。

ありがとうございました。(拍手)

○小平　コーエン先生、どうもありがとうございました。

それでは、ここで休憩に入りたいと思います。当初の予定は 20 分ぐらい休憩をとりたいと思ったのですが、４時に再開させていただきたいので、15 分間、休憩をさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

（4）会場との意見交換

〇小平　それでは、お待たせいたしました。

これから、会場の皆様と意見の交換に入らせていただきたいと思います。

壇上には、先ほどご講演をいただきました福島先生、向かって左側にご登壇いただいております。そしてコーエン先生、向かって右側にご登壇いただいております。

先生方のご講演、あるいはこの配布資料に関しまして、質問や意見がありましたら、お願いしたいと思いますが、発言ご希望の方、挙手をお願いしたいと思います。私のほうで指名をさせていただきますので、できればご所属、お名前、コーエン先生なのか福島先生なのか、どちらの方からご回答いただきたいのかも含めて、おっしゃっていただければと思います。ご質問は２分くらいでおまとめいただいて、マイクを回答者のほうに渡していただければと思います。

それから、ご回答いただける先生の席の間をあけてありますのは、もしご回答の際に、自分の使われたスライドなどを利用する際には、ここに映し出すことができますので、ページ数などをいっていただければ、それを出したいと思っています。

それでは、どなたでも結構ですので、本当に基礎的なことでも結構です。どなたからでも、よろしくお願いいたします。

○　●●

お話とはちょっとずれるかもしれませんが、福島先生のお話しの中で、ナタマイシンの事例がご紹介されました。それに関しまして、JECFA では既に評価されて、海外で使われている。そういうことに関して、また日本で再評価されるわけですけれども、それに関しまして、コーエン先生は、一般に科学的にその評価の必要性があるのかどうかについて、ご意見をお伺いします。

〇小平　つまり、国際的に評価されているのに、再度日本で評価する意味合いということでございますね。そういうことでコーエン先生のコメントをお聞きしたいということですね。コーエン先生、いかがでございましょうか。

〇コーエン　再評価するのはいいことだと思います。定期的に再検査するというのは、いいと思います。JECFA のレビューは 20 年か 30 年ぐらい前でした。日本のレビューはもっと最近でしたね。多くの当局、IARC であれ、JECFA であれ、アメリカの FDA や EPA であれ、やはりたくさんの化学物質を再評価しています。というのは、やはりいろいろなデータが出てきて、プロセス自体がよりよくわかってくるということで、改善していくわけです。

多くの場合、結論は最終的には同じになるんですけれども、いろいろな変化があります。例えばリモネンは、いろいろなものにあります。国際癌研究機関は、1980 年代に動物データによりまして、リモネンがひょっとしたらヒトに発がん性があるかもしれない物質に挙げました。その後、たくさんの研究が行われました。リモネンは特に果物や野菜に存在するわけなんですけれども、非常に高用量で暴露する場合、どのような機序なのかということを明確にしようとしました。そうすると、その機序はヒトには当てはまらないことがわかりました。これは雌でなく、雄ラットのみに当てはまることがわかったわけです。

IARC では、d - リモネンを 1998 年にもう一度評価しました。より新しい情報によりますと、潜在的に発がん性があるとは考えられなくなりました。ですから、そういうレビューを繰り返すことは、非常に重要だと思います。というのも、やはり科学の理解がどんどんよくなっていきまして、いろいろデータが出てきます。そうすることで、いろいろな仮想をする必要もなく、実際のデータを見て評価ができるようになっていくからです。

○小平　ご指名はなかったのですが、福島先生のほうからもよろしくお願いします。

○福島　今の d - リモネンについて、１つ追加いたしますと、これはラットに腎腫瘍をつくります。今コーエン先生がいわれたように、IARC でヒトでは起こらないということになりましたのは、ラット特有のα2μ - グロブリンというたんぱくが原因で腎腫瘍を起こすということなので、ヒトではそういうたんぱくを出さないというのが１つの理由であります。

○小平　ありがとうございます。

福島先生、今ナタマイシンについてご質問があったのですが、結果としては JECFA と同じということになったのですが、日本でされたナタマイシンの評価のときに、JECFA で用いたデータよりも、もっと追加していろいろなものを実際に評価されているかどうか、もしご記憶があれば教えていただければ……。

○福島　詳細には覚えておりませんが、我々が評価したのは数年前の話であります。当然のことながら、新しいデータがあったことは確認しております。ただ、詳細には覚えておりませんので申しわけございませんが、それ以上の詳細なことについてはお答えできません。ただ、添加物専門調査会としては、新しいデータも含めて、すべて独自に再評価して、それが JECFA と一致したということであります。

○小平　ありがとうございます。

関連でも結構ですし、その他ございますでしょうか。

○　▲▲

コーエン先生にお聞きしたいのですけれども、小売業で品質管理をやっています▲▲といいます。

サッカリンについて再確認といいますか、結論をもう１回、確認させていただきたいのですけれども、サッカリンはヒトに安全であるという言い方ですが、条件をつければ、サッカリンナトリウムの膀胱での発がん性は次の条件下でのみ認められるということで、高用量で、ラットに対して種特異的に見られるということであって、そういう要件がなければ、ヒトに対しては安全であるという言い方を、結論として持ってよろしいのでしょうか。

○小平　ご講演の中の要点の確認ということと思いますが、コーエン先生、よろしいですか。

○コーエン　30 年間の動物モデルとヒトの研究があります。これが非常に強力に示しておりますとおり、この効果はラットのみに起こると結論づけられます。マウスでも起こりませんし、サルでも、ハムスターでも、ヒトでも起こりません。ですから、これは高用量の効果というだけでなく、ラットのみなのです。ラットにおいても、非常に高用量のときのみであります。

実際に、マウスでもっともっと高い濃度で実験を行ったものがあります。食餌の 10%を与えたのですが、それでも陰性でした。

国際癌研究機関は、満場一致でこれはラット特異性であり、ヒトに対するがんの危険性がないと結論しました。アメリカの毒性プログラムでも、その評価を完全に取り入れることに合意いたしまして、発がん物質から外しております。また、アメリカ議会も、以前、サッカリンのパッケージに使われていたような警告文を外すことに合意しました。ですから、自信を持って、これはラット特異性であり、ヒトに対しては危険性はないということがいえます。

○　▲▲

ありがとうございます。

○小平　よろしいでしょうか。

ほかにいかがですか。そちらの女性の方、お願いします。

○　■■

所属は特にありません。■■と申します。

私は、きょうは動物実験の話ということでこちらで話を聞いて、やはり人間の利便性のためにこれだけ多くの動物が犠牲になっているというのは、非常にショックを受けました。といいますか、知っていましたけれども、問題だと思いました。

コーエン先生の話の中には、動物を使わない方法も多少出てきたと思うのですけれども、日本のお話

の中で、最後に試験代替法というのが出てきたにもかかわらず、動物の数を減らす試験法のことだという話があったので、日本では、動物を使わない方法は考えられていないのかといいますか、それに意義があると余り思われていないのかどうかというところが、１つ気になりました。

また、きょうの話を聞いただけでも、ラットに特有で、人間は問題ないというのがいくつか出てきました。それならば、ラットは人間の安全性を見るときに適切な動物なのかどうかということが、非常に疑問に思ってしまいました。

あと、一般の消費者ですので、安全かどうかというのはもちろん気になると思います。周りの人たちも気になっているのはわかるのですけれども、そもそも必要かどうかというところで、開発前に規制をかけることはできないのかどうか、いつも思います。これだけ多くの添加物があって、新たに動物を使って新しい物質をつくっているというところが、まず理解できませんので、そこを国なり市民なりが事前に、開発前に何らかの淘汰をかけるという仕組みを何とかしてつくれないのかなと思うんです。

３点にもなってしまって申しわけないのですけれども、よろしくお願いします。

○コーエン　おっしゃる懸念は完全にわかります。我々科学者として、似たような懸念がありまして、できるだけ少ない実験動物を使いたいと考えております。

そして、重要なのは、福島先生もおっしゃいましたが、今いろいろな研究が行われており、よりよい方法、より早い方法、そして動物の数が少ない方法を模索しております。ここで重要な点がありまして、我々は例えば40年、50年間、かなり研究をして、やっと十分な理解を得て、動物モデルを使うやり方、あるいはヒトに対するやり方を考えて、そこでやっとほかのスクリーニング手法も検討できるようになったのです。

実際、ある提案が国際的に評価されておりまして、これはアグロケミカル、農業用のケミカルに関してですが、新しい動きを既に考慮して、実験に使う動物の数を例えば半減できるんではないかという提案がありますので、これは前進だと思います。もちろん究極的な方法としては、動物を全く使わないことかもしれませんが、それはなかなか容易に達成はできません。

ということで、これから 10 年ぐらいの間に、数のほうはかなり減らしていけるのではないかと思います。それは化学部分が解明できてきた、コンピューターモデルも出てきた、生物学的な理解も深まって、組織モデルも使えます。しかし、やはり知見が十分にないために、動物実験はどうしてもしなくてはならない部分があります。ただ、こういったさまざまな実験のために使用される動物は、今後減っていくと思います。

そのプロセスの一部は、科学的なものだけでなく、政治的な問題もはらんでいると思います。こういった変更を起こすには、法律改正も必要だからです。日本の状況はよくわかりませんので、福島先生の

ほうのコメントを聞かねばなりませんが、例えばアメリカの場合ですと、法律は特定の試験を要求します。その試験は、特定の動物の数が必要です。それは動物でなくてはならないんですね。ですから、その要件を変えるには、法律自体を変えねばなりません。そういった動きも見られ始めていますので、科学的な面での前進も見られていますし、政治的な面でも見られ始めています。

もちろんおっしゃるように、目標は最低限の数の動物を使うということです。

○小平　今、動物愛護の観点からありましたが、福島先生のほうから、この点についてコメントございますでしょうか。

○福島　今、コーエン先生がいわれましたように、動物の数を減らすということについては共通していることだと思います。１つだけ、コーエン先生の答えに追加いたしますと、発がん性試験にしろ、一般毒性試験にしろ、基本的に、世界に統一したガイドラインがございます。日本でも、そのガイドラインに乗って実験をやっております。アメリカでも、それに乗ってやっております。そのガイドラインに乗った試験は、各国共通ということになっております。したがいまして、やはり国際的にガイドラインを検討することが求められるということでございます。

もう１つ、僕はこういうふうには理解してほしくないということを申し上げますと、コーエン先生は、サッカリンの発がん性はラット特有である、先ほど d‐リモネンの話も、ラット特有であるといわれましたけれども、これはサンプルとして、ヒトとラットが共通ではないですよという説明の例で、要するに、１つのチャートとしますと、例えばラットに発がん性が見られた、イコール・ヒトでも発がん性があると理解するのはやめましょうという非常に典型的な例で、また、これは非常に重要なことなんですね。

ところが、ラットに見られて、ヒトでも見られているというのは、多数あるわけなんです。また、別の言い方をすると、ヒトで発がん性がわかっている化学物質は動物にがんができるということがわかっています。そういうことから、やはり動物での発がん性に関して、我々は慎重な立場でそれを実施するんですけれども、それをなくすというのは、全体のベネフィット・リスクを考えると、私は、とるべきではないと思っています。ただ、動物の匹数を減らすとか、何かそういう努力はすべきだと思います。

○小平　今、２番目の質問にも関連したお答えも含まれていたと思いますが、ラットのデータがそのまま人間に結びつくかどうかというところについて、ラットを用いた実験が有効かどうかといったのが２番目のご質問だったと思うのですけれども、コーエン先生、この辺についてコメントございますでしょうか。

○コーエン　先ほど例をお見せしましたが、ラットがヒトに当てはまらないという例でした。しかし、既知のヒトに対する発がん物質があります。これはがん研究の国際的な機関である IARC が、100 ぐら

いの物質をリストアップしています。そして、ほとんどすべてが動物モデルでも発がん性があって、我々は、その機序について動物モデルの実験を通じて理解していますし、特に用量反応について学びました。つまり、それが皆さんと私、ヒトの暴露にどういう意味合いを持つのかという理解を深めることができました。

アフラトキシンの例ですが、我々全員がこれにある程度暴露しています。というのは、今、化学物質の測定が非常にうまくなったので、ほとんど考えられないようなレベル、たとえばフェムトグラムレベル（10^{-15}g）といったような本当の微量まで検出できるようになりました。これは本当にわずかな量であって、我々に対して全く危険をもたらしません。

しかし、mg 単位のアフラトキシンに毎日暴露されたら危険です。では、人間にとって安全レベルはどこなのか、動物モデルで検討しました。大量の動物は必要ではなかったのですが、ある程度必要でした。これはアフラトキシンの食品への量の調整に用いたということです。

○小平　ありがとうございます。

３つ目、添加物の開発などについて、そもそもつくる段階で規制をするようなことができないかということだったのですが、もしできれば、今の食品添加物の利用の枠組みみたいなものをどなたかにお話しいただいて、その中でのリスク評価という位置づけも含めて、どう考えたらいいかみたいな情報が得られればなと思うのですが、いかがでございましょうか。福島先生、何かコメントありますか。

○福島　私が考えますのに、２つあると思います。

１つは、日本の中における添加物の利用ということを考えますと、グローバリゼーションという問題がどうしてもあります。そうしますと、世界で使っているもの、日本で使っているもの、そこのバランスをどうするかということで、基本的には、今、流通機構はいろんな面でグローバリゼーションが起こっていますから、国際的統一ということはどうしてもしなければならないことだと思います。そういう意味から、例えば日本だけ独自にとると、恐らく数はふえていくだろう。これは世界との共通現象になるわけです。

もう１つは、既存のものではなくて、我々皆そうですけれども、少しでもよりよいものを求めるのは、別に食品添加物に限りません。ですから、よりよいものを求め、しかし、それは安全が担保できれば、先ほどちょっといいましたベネフィットとリスクを考えたときには、それを享受すべきだろう。そういう意味で、新しいものが世の中に出ていくことについて、きちっとした安全性を担保して、繰り返しますけれども、皆が情報を共有して、使っていくべきだろうという考え方をしております。

○小平　ありがとうございます。

コーエン先生、もしコメントがありましたら。

○コーエン　全く福島先生のおっしゃるとおりだと思います。やはりいろいろ努力をして、ハーモナイズすることが大切です。いろいろな要件や規制に関しまして、世界中で調和を図っていくことが重要でありまして、これは農薬もそうですし、医薬品もそうですし、ほかの物質もそうです。添加物に限りません。

また、やはりベストを目指すということで、必要な試験の数を減らすことも大切です。そして、いろいろな国をすべて網羅できるものが大切だと思います。また、専門技術が世界中で使えるということが大事だと思います。いろいろな質問が出てくるわけでありますが、そういったいろいろな問題にこたえられるような専門技術の構築も大切です。

○小平　ありがとうございました。

今、３つお答えしたと思うので、質問にはお答えしていると思います。

ほかにございますでしょうか。左の後ろのほうで手が挙がっております。

○　★★

★★といいます。配布されたコーエン先生の資料で、訳文がついているほうですけれども、80 ページのげっ歯類における発がん用量の数値が出ていますが、これはどういうふうにして算出したのかを聞きたいのが１点です。

もう１つは、きょうお話になったように、ラットとヒトとはなかなか違いがあるということなんですが、人間が食するものの中では、エタノールの量が非常に多くて、エタノールは IARC でもグループ１に分類され、明確にヒトに対して発がん性ありということになっていますから、実際問題、人間が食べるものの中で発がん性の可能性があるのは、むしろ酒が問題が一番大きいのではないかと思っています。日常生活で私たちが摂取するものの中で発がん性の危険性の飲酒、エタノールの比率をどの程度と見積もられているのかというのをお伺いします。

○小平　資料の中の 80 ページ、この数値をどのように出したかというのが質問の１つでございました。コーエン先生から、お答えよろしいでしょうか。

○コーエン　この情報のソースなのですが、これはデータベースです。ゴールドローレンスボールドがつくったものでありまして、そのデータベースの中ですべての化学物質を評価いたしまして、発がん性活性について発表されたものをすべて調べました。

右側の量はげっ歯類における発がん量ですけれども、左側の欄はヒトが１日、平均してどれだけ消費をするかということであります。彼女のデータベースによりますと、こういったいろいろな物質それぞれのすべての数値が出ています。先ほどの d‐リモネンは、我々はたくさん消費しております。ラット

では量がかなり多いんですけれども、大切なことはこれはラット特有で、ラットに特異性があるということです。それは先ほど申し上げたとおりです。

エタノールは、難しい問題です。まず最初に、動物モデルは余りよくないです。おっしゃるように、動物モデルでがんをつくることはできますが、いろいろな詳細な動物モデルとヒトでは違うわけです。１つわかっていることですが、ヒトにおけるエタノールは、基本的に高用量の現象であるということです。では、高用量とは何なのかということです。どれぐらいの１日アルコール量が高用量なのかということですが、いろいろなエビデンスによりますと、アルコール１オンス（30ml ぐらい）でありますけれども、１日当たり 13g のエタノールはかえって保護作用があるということです。例えばアルコールが全然ない状態よりも、かえってこちらのほうが長寿になるかもしれないということです。もちろん心血管系リスクが下がる、すなわち、心臓発作を起こさなくなるかもしれないということです。

一方、別のエビデンスなのですけれども、エタノールによるがん、あるいはアルコールによるがんも高用量です。しかしながら、その高用量はいくらなのかというのは、まだよくわかっていません。例えば肝臓においては、アルコールを十分にとると慢性肝疾患を起こします。すなわち、肝硬変を起こすわけです。そうしますと、肝がんになるリスクは高まります。同じような現象が、ほかの組織にもあり得ます。では、それがどれぐらいの量なのかというのは、個体差、個人差がかなりあります。中には、非常にたくさんのアルコールを摂取して肝がんになる人もいます。あるいは、肝臓疾患になる人もいますし、非常に少量なんだけれども肝臓がんになる人もいます。

13g は平均値でありまして、具体的にそれがいくらなのかということは、例えば１日にビール１杯とか、あるいは酒１杯とか、それぐらいといわれておりますけれども、ときどき飲むということであれば、かえってそれのほうがいいのかもしれません。

○小平　ありがとうございました。

○　◆◆

◆◆と申します。

食品安全委員会の今後のリスク評価について、福島先生にちょっとお伺いしたいのですけれども、食品添加物の中で、JECFA で ADI が設定されていなくて、かつ、食品安全委員会でも評価していないものがいくつかあると思います。そういったものに関して、やはり日本ではあまり使用しないほうがいいと、食品安全委員会のほうで判断されているのか、かつ、そういった ADI が設定されていないものに関して、食品安全委員会として、今後評価していく予定があるかどうかというところを、お教えいただきたいと思います。

○福島　それは食品添加物としてリスク評価する、さらに、そこでADIを設定するか設定しないかというご質問ですか。例えばJECFAではADIを設定しないことに現になっています。日本で、それに対してADIを設定するか、JECFAと同じようにADIを設定しないか、どういう方向でリスク評価するのかというようなご質問ですか。

○　◆◆　ADIが設定されていないものに関して……。

○福島　許可になっているけれども、ADIとしては設定しないということですか。

○　◆◆　設定されていないものもあるじゃないですか、添加物の中に。

○福島　ADIを特定しないという意味で解釈してよろしいでしょうか。

○　◆◆　特定できないものもあると思うんですけれども。

○福島　特定する必要がない、むしろそういう意味ですか。

○　◆◆　情報量が少なくて特定できていないものもあるはずだと思うのですが、そんなことはないのですか。

○福島　基本的に食品添加物とするときに、まず、いろいろな毒性を評価して、ADIを設定することができるかどうか。ADIを設定することができますね、それでは、そのADIの値はいくつにしましょうというのが、我々がとっている方策です。ADIを設定できるけれども、これは特別にADIを設定するまでもない、非常に安全性の高いものである、しかも、使用量から見る、その両者の面から見て、ADIを設定する必要もありませんねということになると、ADIを特定しませんということになるわけですね。

○　◆◆　私の認識が間違っているかもしれないですが、現在ADIをJECFAで設定していないものも、食品添加物の中にあると思いますが。

○福島　JECFAで評価していなくて、日本で添加物として認めているものということですか。

○　◆◆　はい。そのものに対して、今後評価していく予定があるか。

○福島　それは、むしろ食品安全委員会の委員の先生方、事務局のほうへの質問だと思いますけれども、もちろんこれまでに日本で許可になっている食品添加物だったとしても、その後、新しいいろいろな情報、すなわち、安全性、毒性に関するデータが出てまいりまして、その結果、日本においても再評価することは十分あります。ですから、新しいデータがどれだけ積み重なるかということだと思います。同時に、もう１つ、その新しいデータが非常に重大なデータであるかどうかということが基本になって、食品安全委員会のほうでも、再評価しましょうかということになると思います。

○　◆◆　では、日本で認められている食品添加物に関しては、すべてADIは設定されているということですか。そうではないですね。必要ないものもあるということですね。

○福島　はい、あります。

○ミハラ　では、設定されているものと必要ではないもの、このどちらかしかないということで大丈夫ですか。

○福島　はい、そうです。例えばきょうの0.3mg/kg体重/日のように、数値としてきちっとADIを定める場合と、ADIを全く特定しないか数値として出さないというものと、そのどちらかです。

○　◆◆　わかりました。済みません。私の知識不足で申しわけありません。

○小平　あと、どうしてもという方、お１人ぐらいいらっしゃったらと思うんですが、よろしゅうございますか。

済みません、予定の時間を少々過ぎてしまいました。きょうはお二人の先生に、特に添加物につきまして、リスクの評価、さらにそのリスク評価のベースとなる動物実験のデータの意味合い、その扱い方等についてお話をいただき、意見の交換をしました。

もう一度、この登壇いただいたお２人の先生に拍手をいただければ大変助かります。（拍手）大変ありがとうございました。

それでは、お手元にアンケートとかありまして、私どもの今後のこういった会にも役立ちますので、できるだけアンケートにご記入いただきまして、お帰りの際に回収箱入れていただければと思います。

きょうは、本当に暑い中、ありがとうございました。これできょうの会議を終了させていただきます。お気をつけてお帰りください。

ありがとうございました。

午後４時35分　閉会