

<お茶の水学術サロン 第10回 2006年1月18日>

## 医薬品と食品の安全性 — 国立医薬品食品衛生研究所の役割 —

国立医薬品食品衛生研究所 所長

長尾 拓

### はじめに

22年間田辺製薬株式会社生物研究所にいました。その間にアメリカに2年半ほど行ったりして、FDA (Food and Drug Administration: アメリカ食品医薬品局) の承認を取るための仕事に取り組んでおりました。そこで、いわゆるブロックバスター (売上高の大きな医薬品に対する製薬業界の慣用的呼称) としては日本で最初の合成医薬品で、「カルシウム拮抗薬」の1種である「ジルチアゼム」という薬を開発しました。江橋 (節郎) 教授が、カルシウムによる筋収縮という非常に世界的な仕事をされていた時、私が学位を取るための研究がカルシウム拮抗薬の開発につながりましたので、日本での学問が非常に生かされたというふうに思っています。

それから、その後、東京大学の方で「戻ってこい」ということでありました。所属先は当初「毒性薬理学室」という名称でしたが、途中で「薬効安全性学室」という名称に変更になりました。やはり「毒」という字が、いろいろ難しく、こういう名称に変わりました。そこに、12年間居て、2001年に国立衛研 (国立医薬品食品衛生研究所) に移りました。ですから、産・学・官をやらせていただいています。現在、トキシコゲノミクスプロジェクトのリーダーと、それから、遺伝子組換え食品の安全性についても、主任研究者をやらせていただいております (図1)。

それで、本日お話しする内容は、この国立衛研の紹介と、医薬品の安全性に絡んで「トキシコゲノミクス」

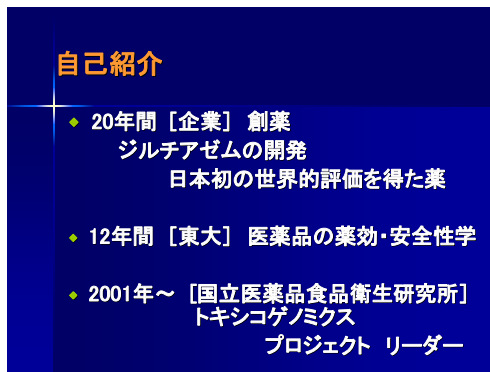


図1

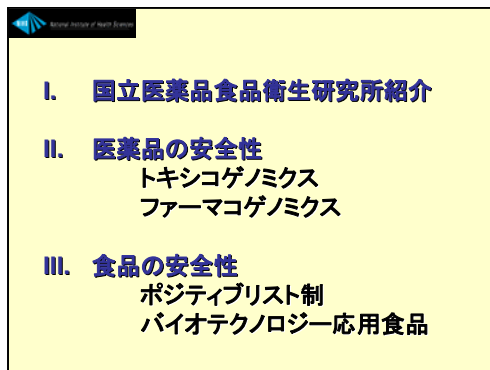


図2

ということと「ファーマコゲノミクス」ということ、それから、食品の安全性については、ポジティブリスト制とバイオテクノロジー応用食品のお話をします（図2）。すみません、全部カタカナであります。でも、カタカナだと、あまり厳格に定義しなくてよくて勝手にできるというメリットがあると言う人もいます。

## I. 国立医薬品食品衛生研究所の紹介

### (1) 国立医薬品食品衛生研究所の歴史と任務

国立衛研は1874年にできた日本で一番古い研究所であります。昨年が創立130年で、このお茶の水女子大学とほとんど同じだそうでありまして、なかなか光栄なことでございます。それで、歴代の所長を見ると、薬学の方は柴田承桂という人はよく知っているのですけれど、皆さんご存じの後藤新平という方も所長心得ということで、この後、台湾に行って上下水道を確保した、日本よりずっと進んだシステムを作られた方です。長井長義さんというのは、薬学では一番重要な方ですけれど、エフェドリンの構造を決めた方です。そういうことで、私は24代目ということになります（図3）。

取り組んでいることですが、試験研究所ということで、医薬品と食品と生活環境中の化学物質の品質、有効性、安全性の評価に関連する研究を行っています。基本的には、評価法の開発というのは、一番問題のない言い方で、国民生活に還元するような生活に密着したようなところを担当しています。それで、いつもここは、品質というのが一番のキーワードとなっています。それから「レギュラトリーサイエンス」の役割は、科学技術の進歩によって生み出されたものを真に国民の利益にかなうように調整することです（図4）。

### (2) 試験研究業務について

試験研究分野を幾つか紹介します。医薬品医療機器、これは工学系の方がメインですけれども、違法ドラッグ、東京都は脱法ドラッグと言っていますが、現在、

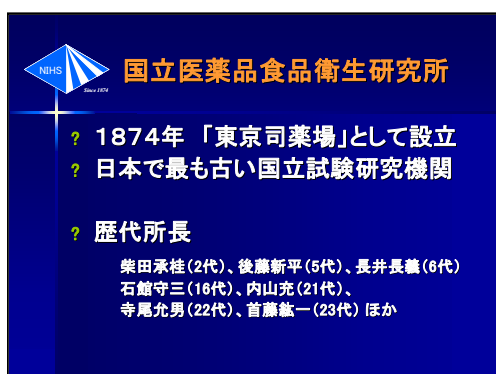


図3

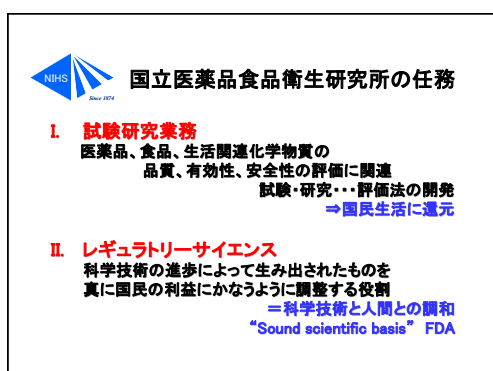


図4

試験研究分野	
? 医薬品・医療機器	違法ドラッグ、生薬
? 食品	化学、バイオ
? 生活関連	飲料水、室内空気、化粧品
? 生物系	毒性
? 情報関連	食品、化学物質、医薬品

図 5

問題になっている領域があります。それと生薬（天然物由来の薬）にも取り組んでいます。それから食品では、化学関係のこととバイオ、両方をやっています。また、生活関連では、飲料水、水道ですね。水道のパイプの方は工学系なのでですけど、中身の飲み水の方は、我々のところの責任になっております。それに、室内空気、それと化粧品も対象にしています。それから、生物系といいますか、毒性試験などをするとところがありまして、そこは、ほとんど国では唯一に近い場所です。情報関連では特に食品には力を入れていまして、食品安全委員会などでも我々の仕事を大変信用してくれています。情報関連で、あと対象となるのは化学物質と医薬品の安全性ということです（図5）。

それで、これはややビジーなのですが、我々衛研がありまして、これは厚生労働省の直轄ですが、もう一つ、食品安全委員会の方からも直接指示が来るようになっていきます。それから、地方衛生研究所とか検疫所と密接な関係がございます。測定法などは、我々が開発して、地方衛生研究所で使っているという関係です。それから、大阪の基盤研（独立行政法人 医薬基盤研究所）というのができましたけれど、ここは独立する前は我々に属していました。それから、総合機構（独立行政法人医薬品総合機構）で薬の審査をやっていますけれど、それも我々の審査センターが独立したものです。ですから、全体としては少しスリム化していますが、国立衛研は国際的なネットワークの一つの中心であります。取り扱うものは医薬品から食品、生活関連、それから先程言いました、情報とか生物系の分野です。図6の生物系分野の所に JaCVAM（Japan Center for the Validation of Alternative Methods）とありますが、これは後で出てくると思いますけれど、いわゆる代替法、動物をなるべく使わないで毒性、安全性試験を研究する部門が最近できました。

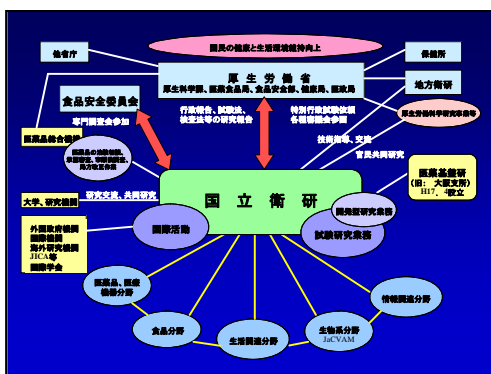


図 6



図 7

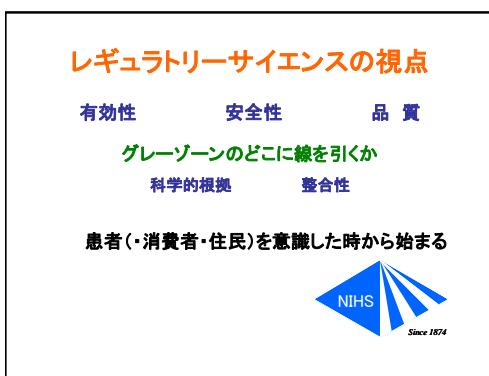


図 8



図 9



図 10

## II. 医薬品の安全性

### (1) レギュラトリーサイエンスとは

それから「レギュラトリーサイエンス」の対象は、環境、原子力、薬、それに食品です。薬は安全ではないということが前提ですが、食品は安全であるべきというのが前提であります（図7）。

我々のマークで、図8の3本の線は、順番は分かりませんが、品質と安全性と有効性を示しています。この3つがレギュラトリーサイエンスの視点です。Since1874、これは1874年からというマークです。世界的にいて「NIH」(National Institute of Health: 米国立衛生医療研究所)というのはアメリカですけれど、「NIHS」というと日本の、我々のところを指すというふうになっております。有効性、安全性、品質を決める時、白黒をはっきりとつけることは難しく、通常、グレーゾーンのどこかに線を引きます。その科学的根拠と行政による規制との整合性、さらに世界的な基準との整合性を非常に重視しております。薬について言えば、患者さんを意識した時から、こういうレギュラトリーサイエンスが始まります。

次に、レギュラトリートキシコロジスト (regulatory toxicologist) (図9) はどういうことをするかという説明をします。例えば白いペンキがありまして、それには昔は鉛が入ってまして、おもちゃにそれが塗ってあると、赤ちゃんがしゃぶって、あるいはかじって脳障害を起こすという問題があって、それならその白いペンキに鉛を入れるのをやめようという決定を行政がして、そういう問題が解決したという、歴史的なことがあります。そのように、レギュラトリートキシコロジストが行政の立場でそれなりの判断をすると、その問題が解決していくということが幾つかございます。その伝統が今でもあるということです。

それから品質に関しては、「トランスレーショナルリサーチ」(展開研究: 基礎研究の結果を臨床応用すること) (図10) において重要です。例えば医師が

「ベンチ（実験台）・ツー・ベッドサイド（病床）」ということで、研究した薬を患者さんに応用したいという時に、その薬の品質がきちんとしていないと、データの再現性がなく、以後の開発に結び付かないということがあり、医師もこういう点に非常に注意をするようになりました。

このように品質というのは非常に大事でして、有効性と安全性を確保する基本になっています（図11）。継続して同じ品質のものが供給されないといけないし、ある品質のもとで有効性が調べられる、あるいは安全性が調べられるということですので、これは一定でないといけない。例えば、抗体医薬では、抗体を産生する細胞にマスターセルバンク（MCB）というのがありまして、そこで一定の品質の細胞を保存しておいて、生産のときにそれを必要に応じて出してくるのです。それによって、長期間、同じ有効性・安全性の医薬品が作られることになっています。科学の進歩に伴い、品質を管理する方法はしっかり改良していかなければなりません。

日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会ではこういうフォーラムをいろいろ行います（図12）。産・官・学、先程私の経歴からもそうですけれど、要するに厚生労働省だけでは駄目で、企業、それから学会も一緒になって、いろいろと品質、あるいはレギュレーションのことをディスカッションしていく場をつくらうということで実践しています。これはホームページに出ていますけれど、新しい、いろいろな生物系の医薬品ですと、バイオリジクスフォーラムというのをを行っていますし、医療機器は工学系の人と行っています。医師も入っています。あとは医薬品品質フォーラムとかですね。これは化学系です。それから安全性についても最近は活発に取り組んでおります。そのほかに、生薬関係とか、臨床試験の関係とか、いろいろ広く活動しております。

この活動の一つの成果としては、東京大学の薬学系の研究科ですが、「医薬品評価科学」という教室ができました（図13）。やはり産・官・学で「学」が弱体なので、そこを何とかしたいというふうに思ってい



図 1 1

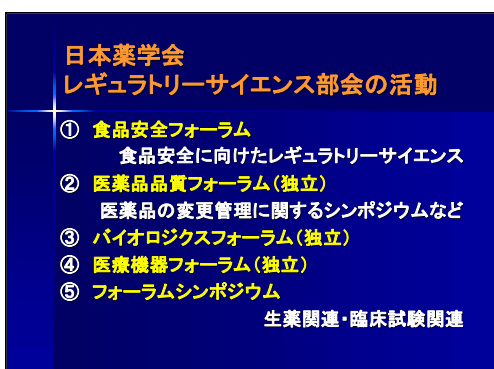


図 1 2



図 1 3

たのですけれど、やっとそういうのができまして、今は活発に活動しております。

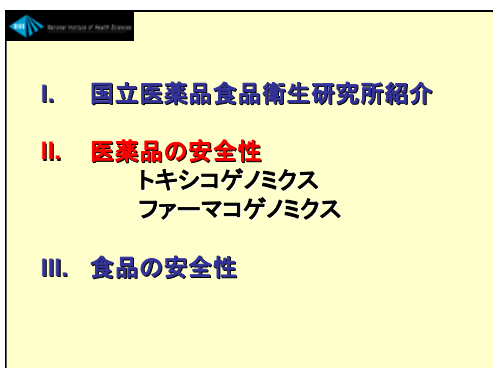


図 1 4

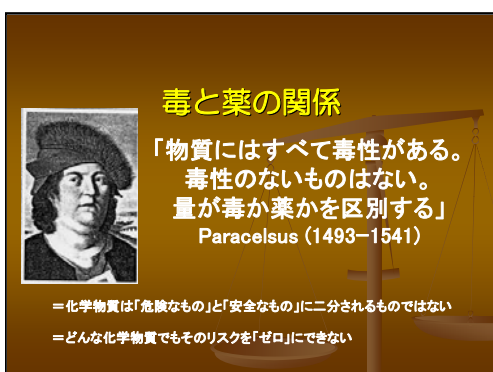


図 1 5

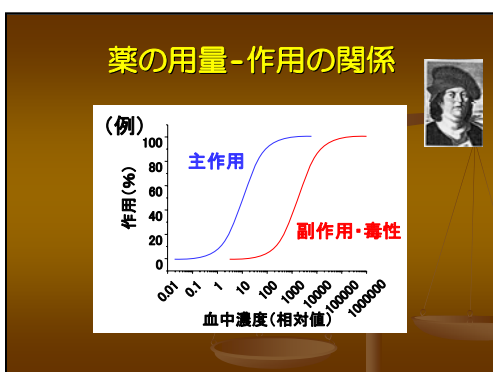


図 1 6

## (2) 毒と薬の関係

以上が今日の話の一点目ですけれど、次は医薬品関係で、「トキシコゲノミクス」と「ファーマコゲノミクス」の話をしませう（図14）。その前に、「(薬の)いろは」ですけれど、毒と薬の関係になりますが、1500年頃にパラケルスス（Paracelsus）という有名な方がいますけれど、彼は、物質はすべて毒であると述べています。毒性がないものではなくて、大事なことは「量が毒か薬を区別する」という、量の概念を入れました（図15）。ですから、絶対安全な物とか絶対危ない物ということではなくて、どの物質も、量の概念が入っているということです。これが非常に大事なことです。したがってリスクはゼロというのも、そう簡単にはいかないということになります。

それで、これは薬理学では図16のような絵をかくのですが、横軸が血中濃度で、縦軸は主作用ですけれど、Dose response curve（用量作用曲線）になって、濃度が増えていくに従って作用が強くなる、また有効性が増して行って、それで、副作用というものと毒性というのも同じように増加していくということになります。ですから、ここ（主作用の線と副作用の線）が離れていれば、主作用と副作用の間は十分あるということになります。例えばこの位効かせようとするところ、もう一部に副作用が出てくる。そういうところで、薬をどう使うかというのが、薬学では研究されるのですけれど、薬理学という学問は、このところを非常に精密に研究します。それからもう一つ、古い概念ですが、「選択毒性」ということが言われていまして、これは例えば、人間には大丈夫だけれど、いわゆる害虫ですね、それから菌とか、そういったものはやっつけてくれるということですが、そういうことが薬のいろはだということです。あるいは殺虫剤なども大事になります。ここ（昆虫に対する毒性曲線とヒトに対する毒性曲線）がずっと空いていれば、人には非常に安全で、

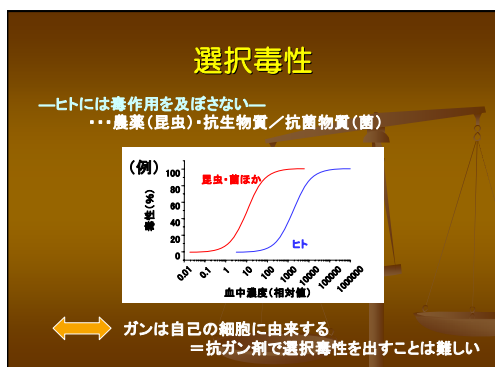


図 1 7

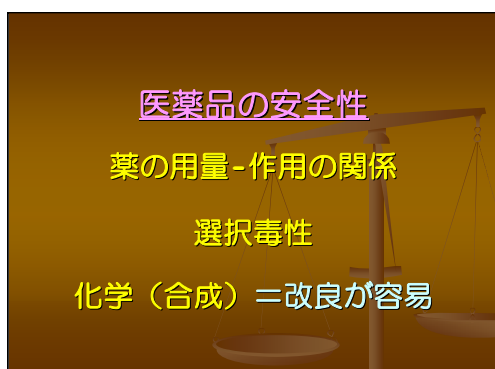


図 1 8

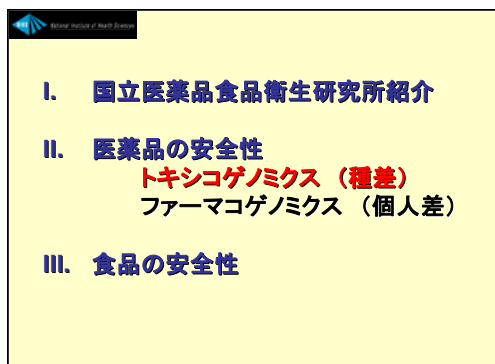


図 1 9

害虫その他をやっつけてくれるということになりますが、一番の問題は、がんの薬です。がん細胞はもともと人の細胞なので、これが十分広がらない。百倍、千倍というわけにはいかないのです。2倍、3倍にはいきますけれど、なかなか広がらないので、いい薬が従来なくて、効く薬はありますけれど、まだ選択性が十分ではないということでもあります。農薬とか抗生物質では、これが非常に大事な概念になっていると思いますが、最近は環境のことも考え、ミジンコ、メダカの類に対しても影響を見なくてはいけないので、前ほどそう単純に「これをしなければいい」ということでもなくなってきました。それから、抗生物質のあるものは、例えばペニシリンなどは、細菌の細胞壁に作用するので、ヒトの細胞とは違うところをアタックするということですから、非常に安全であるということでもあります(図17)。もっとも別のこともありまして、「ペニシリンショック」というのもありますので、副作用にはいろいろなケースがあります。

化学物質のよいことは、改良が容易だということでもあります。例えば、3倍とか5倍安全なものを作るのは、いまや非常に簡単です。安全性が問題の場合は、より安全性の高い、あるいは毒性の弱いものを作ることができて、どんどん改良されていくということです。それは皆さんもよくご存じだと思います。ですから、自然のものは安全だ、化学合成物質だから危ないというより、むしろ、化学合成されたものだからより安全なものに切り替えられる、それが容易にできるというふうを考えます(図18)。

### (3) トキシコゲノミクス-遺伝子レベルで毒性を調べる

次にもう少し別の方から「トキシコゲノミクス」の話と「ファーマコゲノミクス」の話をしていきます(図19)が、医薬品の安全性の検査は、いきなり人間で行うわけにはいなくて、動物で、あるいは細胞でしっかり安全性を見て、それから人間に行くわけですが、別の問題は種差があることすし、それから最近は、

個人差が非常に大きいということです。個人差も 10 人に 1 人位に副作用が出れば、勿論問題になりますが、最近では千人に 1 人とか、1 万人に 1 人のところまで我々が考えて、薬を安全に使っていかないといけないという非常に難しい時代になってきました。この段階になると、動物試験はほとんど役に立ちません。ですが、ここを何とか埋めたいということで、トキシコゲノミクスの場合は、ゲノム科学の進歩を入れて、メカニズムに基づいたトキシコロジーを行おう、経験的というか、動物においてどうなるというのではなくて、もう少し遺伝子の個人差に基づいて見ていこうとしています。このような取り組みは、まだ始まったばかりですけど、着実に進んでいくというふうに思っています。

それからもう一つ、動物福祉の観点から、法律が改正されます。それは、従来は動物を使った場合、普通は、「なるべく苦痛を避けて実験をしなさい」という法律だったのですけれど、やはり「使用する動物の数を減らしなさい」、それからこれは方法の置換、リプレースメントといいます、別の方法を考えなさいということで、「3R（代替法、動物数の削減、苦痛の軽減）」-とありますが、これが入った法律になります。これは、大学では昔から教えていたのですが、法律でもやはり、来年からは施行されます。そういうこともあって、動物を使わない安全性の研究法、細胞を使うとかいろいろありまして、ヨーロッパには、ECVAM（European Center for the Validation of Alternative Methods）というのがあるし、アメリカは ICCVAM（Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods）というのがありますが、日本では、JaCVAM（Japan Center for the Validation of Alternative Methods）というのを作りまして、代替法の研究室を我々の研究所で最近、立ち上げております。要するに、ゲノム科学の進歩を新しい薬をつくることに使うということです(図20)。

それともう一つ、新聞には、もっぱらこちらの方が出ていますが、このゲノムサイエンスを毒性とか安全

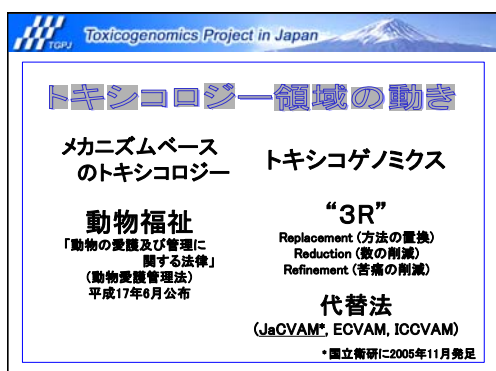


図20



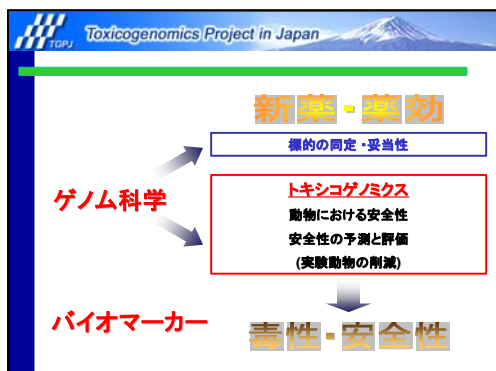


図 2 1

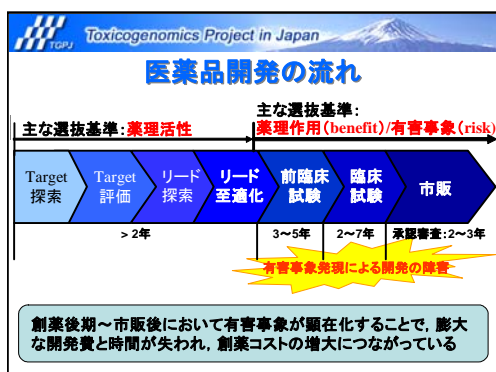


図 2 2

**市場から撤退した医薬品：肝毒性**

医薬品名	薬 効	年
Trovafloxacin	キノロン系抗菌剤	1999
Benoxaprofen	非ステロイド性解熱鎮痛剤	1982
Bromfenac	非ステロイド性解熱鎮痛剤	1998
Nialamide	抗うつ剤	1974
Zimeldine	抗うつ剤	1983
Chlormezanone	抗不安剤	1996
Perhexilene	躁心症	1985
Moxisylyte	αブロッカー	1993
Ticrynafen	利尿剤	1979
Troglitazone	糖尿病	2000

図 2 3

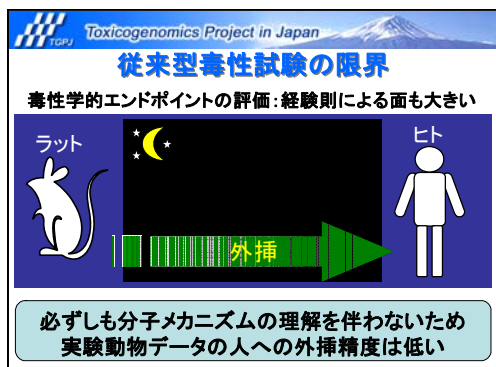


図 2 4

性に利用しようというのが、トキシコゲノミクスであります。動物における安全性、あるいは予測精度を上げるとか、動物の数を減らすとか、そういうことについて研究します。それで、ゲノムのままでは大変難しいので、バイオマーカー(疾患や特定の生理現象が起こった際に、それを判定するための指標となる生物学的な物質、現象、測定数値等を言う)というものを探して、これを一つのよりどころにして実用化しているという研究が行われています(図21)。

ご存じの通り、医薬品の開発というのは、非常に時間もかかるしお金もかかるのですけれど、いろいろなレベルがあって、可能性を追求して行って、ある化合物がよさそうだということで行きます。けれどもヒトに投与する段階で毒性が出ると、即ち有害事象(治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、臨床検査値の異常、症状または病気)といいますけれど、それが開発の問題になって、特に売れ出してから問題が出ると、非常にダメージが大きくて、欧米の巨大企業でもかなりガタガタする、リストラが始まるということになります。それから小さい企業では、もうつぶれることがあります(図22)。だから、なるべく早め、早めに毒性の出る薬物をセレクトしていくということが求められています。それで、トキシコゲノミクスということをやっていますが、まだまだ始まったばかりです。

例えば、一番標準的に出るというのは肝毒性ですけど、肝毒性のため市場から撤退したものというのは、たくさんあります(図23)。肝臓というのは解毒するところですので、毒性がある意味では最も出やすいところでもあります。ですから肝毒性が一つの問題ということでもあります。

従来の毒性試験は、ネズミ、主にラットで行います。ラットで毒性が発現した場合、人間には投与しないようにしていました。とにかくラットに効いているというだけで、実際に何が起きているかというのは実はよく分からない。ということで、あまり経験が役に立たないというか、あるいは外挿(既知の data との相関関係に基づいて、未測定の数値を予測すること)をして

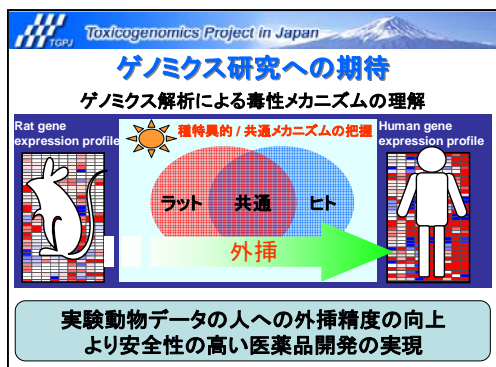


図 2 5

も精度が悪いということでもあります（図24）。

それで、ゲノム科学の進歩が続くと、約3万種類の遺伝子発現の変化が分かりますので、もう少し科学的に実験動物のデータをヒトに外挿しようということです。人間の方が先にきれいに全遺伝子が読まれていますけれど、ラットもかなりデータがしっかりしているので、どういう遺伝子の発現が変化したかということを見て予想していこうということです（図25）。いきなりすぐにはいきませんが、今始まったばかりで、多分だんだん精度がよくなっていくだろうと思います。その紹介をします。

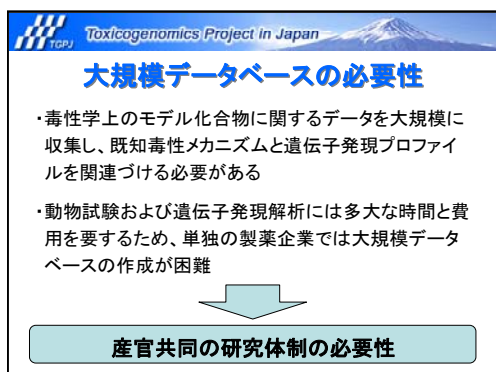


図 2 6


#### (4) トキシコゲノミクスデータベースの必要性和その利用法

遺伝子の情報は、後で「チップ」の話が出てきますけれど、非常に大規模なデータベースになりますので、1社で、細々とするというのは効率が悪いですので、皆で集まって行おうということになりました。日本では国と企業が集まって非常に巨大なプロジェクトのもとで、産官共同の研究体制をつくって取り組んでいます（図26）。



図 2 7

それで、このトキシコゲノミクスプロジェクト(TGP)は、2002年から2006年ですが、私たち国立医薬品食品衛生研究所、ここから分離したのが医薬基盤研（医薬基盤研究所）、それに参加している企業は、はじめ17社で国と折半で出資して研究します（図27）。世界的にはこういうプロジェクトはありません。やっぱり利害が異なるコンペティター（competitor：競争相手）同士が、一緒にお金を出してこういうことを行うというのはなくて、細々と各社が持っているデータを持ち寄るといってはありますけれど、システムチック（systematic：組織的）なものは、これが世界で唯一であります。やや細かい話ですが、「ジーンチップ（Gene Chip）」というものを使って、30,000個位の遺伝子発現の変化を見るということです。定量性を非常によくするために工夫がしてあります。それから、調べている化合物はわずか150種類ですが、肝毒



### TGPの特徴

- 1) 定量性に優れたAffymetrix社のGeneChipアレイを採用。DNA量に基づいたSpike RNAを添加して細胞1個あたりのmRNA量を評価する手法も採用
- 2) 全被検化合物150は標準的医薬品が中心であり、臨床で副作用が明らかとなり開発・市販中止となった薬物や、企業提供の独自化合物を多く含む
- 3) QCチェックによりデータベースの品質を維持
- 4) 十分な用量・時間設定のもとに得られた各種毒性学的データのフルセットを、遺伝子発現データとリンクさせ、かつ関連情報と有機的に結びつけ、大規模データベースとして構築する
- 5) 種差のブリッジングを考慮している

図 2 8



### TGP:試験プロトコル


#### in vivo ラット

投与試験	5匹/群
用 量	0、低、中、高
単回投与	4時点 (3, 6, 9, 24 h)
反復投与	4時点 (3, 7, 14, 28 d)
臓器採取	肝臓、腎臓

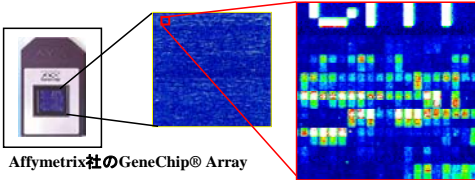
#### in vitro ラット・ヒト肝細胞

濃 度	0、低、中、高
時 点	3時点 (2, 8, 24 h)

図 2 9



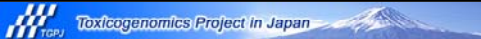
### TGP:遺伝子発現解析



Affymetrix社のGeneChip® Array  
オリゴヌクレオチドプローブを高密度に配置

30,000以上の遺伝子のmRNAレベルを網羅的に測定可能

図 3 0



### トキシコゲノミクスプロジェクト

初期の提案  
『良質で役に立つデータベースの構築』

現在の成果目標  
『2007年までに医薬品開発の初期段階で利用するトキシコゲノミクスデータベース(ラットの肝臓の遺伝子発現データ等)を完成し、肝毒性等を予測するシステムの運用を開始する。』

図 3 1

性が中心で、だいたいよく知られているものは全部入るといふことで、ある種の教科書をつくるということになります。そのほか、各企業で、開発については中止になったものというものも持ち寄ろうということになります。これの特徴は、QCチェック(品質管理)によりデータベースの品質が非常によいこととあります。試験プロトコル(手順)は用量とか時間設定が非常によく、従来の毒性学的ないろいろな研究成果も一緒になって、非常によいデータベースになりつつあります。種差のことも、かなり考えていますけれど、これはそう簡単にはいきません(図28)。試験の用量を4点とか、時点を3時間から24時間、あるいは最高28日までとるといふ、これは、これだけ整ったデータベースは世界にありません。インビトロ(試験管内の実験)の場合もなるべくこのように濃度を4点、時点も2時間から24時間をとるといふことをしています(図29)。

図30はジーンチップの例ですけど、30,000個以上の遺伝子のmRNA(伝令RNA、核内のDNAの遺伝情報をタンパク質に翻訳するために細胞質中のリボソームに運ぶ)発現レベルを網羅的に測定することができます。

それから、トキシコゲノミクスプロジェクトの最初の目的は、疾病薬に対するデータベースをつくることといふことで、それができたら予測システムを運用するということなのです(図31)。このチップのバージョンアップがありましたけど、この時、開発したメーカーからテストが回ってきたのですけれど、そのテストの結果では、我々のプロジェクトが最もチップの開発企業に近いデータを出しています。

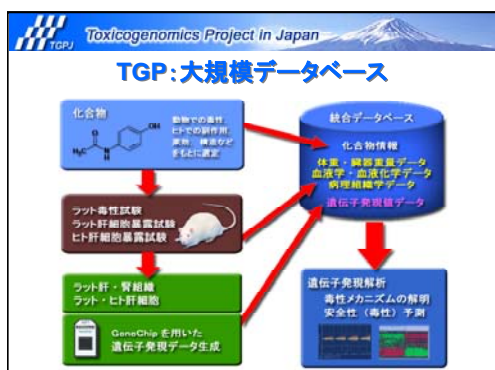
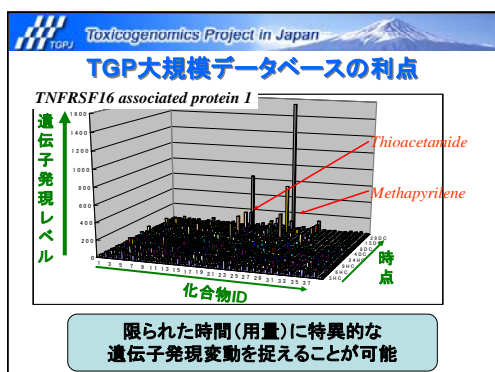


図 3 2

図 3 2 のように、ある化合物を実験動物に投与した場合の、体重変化・臓器重量データ、血液学・血液化学データ、病理組織学データ、それと遺伝子発現データを統合するデータベースを構築しています。

膨大な数の化合物と多数の測定時点での遺伝子発現レベルの変動を捉えることができます。図 3 3 は、複数の化合物と複数の測定時点の組み合わせで、150 点程度ありますが、ある化合物のある時点でのみ、発現が増加する遺伝子も見つかります。



限られた時間(用量)に特異的な遺伝子発現変動を捉えることが可能

図 3 3

### バイオインフォマティクス技術の活用

トキシコロジストの発想に基づいたバイオインフォマティクス技術(多変量解析等)活用することにより、膨大な数値データから毒性学的に意味のある情報を抽出する

- ・クラスタ解析:  
k-means法, 階層的クラスタリング法, 自己組織化マップ法
- ・主成分分析
- ・判別分析:  
Prediction analysis of microarray (PAM), support vector machine (SVM)など

図 3 4

## (5) バイオインフォマティクス技術の活用

バイオインフォマティクス (bio-informatics : 生物情報科学) の技術を活用して、多変量解析、クラスタ解析とか、主成分分析とか、判別分析とかを行うと、ある程度のことばだんだん分かってきます (図 3 4)。

例えばクラスタ解析は、要するに分類をすることです。遺伝子発現のプロファイルの類似したデータをクラスタ化することにより、類似化合物の分類ができる一つの例であります (図 3 5)。

図 3 6 はあるバイオマーカーを利用し、代表的な肝臓障害物質のアセトアミノフェンと似たもの、どういふものがあるのかを調べることができる例です。

図 3 7 は発がんに関係あるようなマーカーは、薬を反復投与することでリスクが増加する、長期間投与した方が非常に感受性というか、感度がよくなるというようなことを示しています。

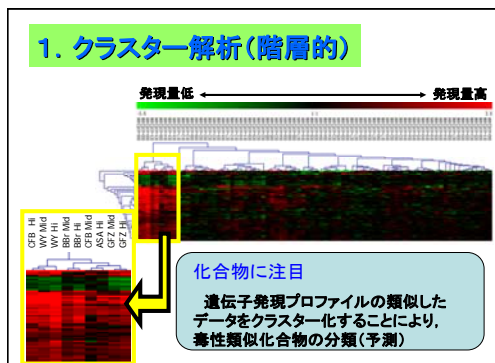


図 3 5

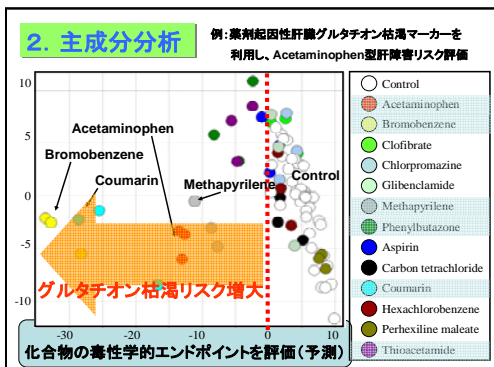


図 3 6

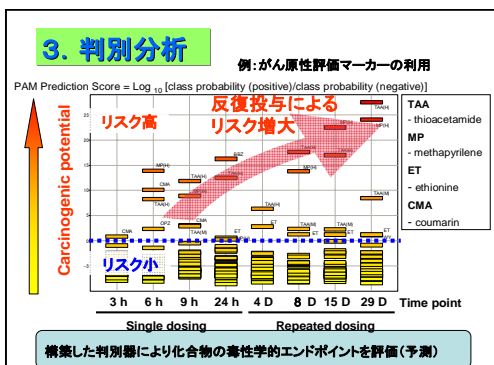


図 3 7



図 3 8



図 3 9

それで、図38のようにFDAの方で、こういうデータを受け入れるということをガイダンスとして出しておられます。

ラットとヒトの間は、非常に大きなギャップがあるわけですけど、ここを何とか橋渡しして、外挿精度を向上していこうというところを行なっています。アイデアとしては、細胞レベルで比較していこうというのがありますが、これも意外と難しいのです。ヒトの細胞を得ることは難しいので、一生懸命いろいろな技術を使って、安全性評価の精度を上げていく努力をしています(図39)。

(6) ファーマコゲノミクス-遺伝子の個人差に基づく治療

- I. 国立医薬品食品衛生研究所紹介
- II. 医薬品の安全性  
トキシコゲノミクス (種差)  
ファーマコゲノミクス (個人差)
- III. 食品の安全性

図 4 0

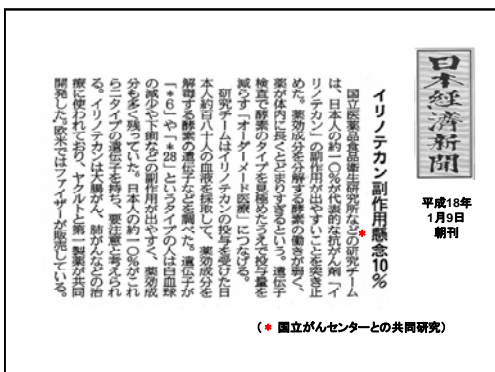


図 4 1

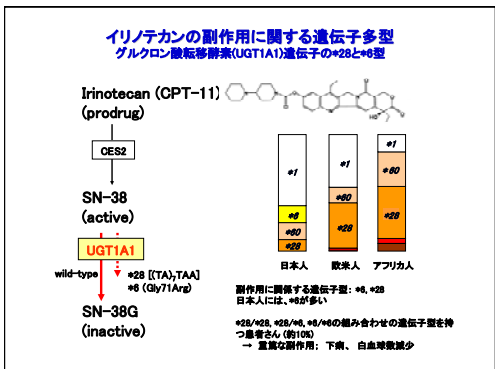


図 4 2

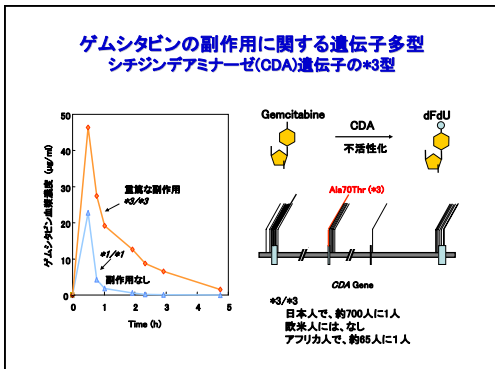


図 4 3

次にファーマコゲノミクスの話をします(図40)。1月9日の日経に、日本人の患者さんの場合は10%で「irinotecan (irinotecan) の副作用の懸念がある」という記事がありました(図41)。「国立医薬品食品衛生研究所など」と書いてありますが、これは国立科学センターと共同研究で、どのような患者さんに副作用が出るかということを解析しました。後で見せますが、「\*(スター)6」とか「\*28」とかいう遺伝子のタイプを持つ人に出やすいということが判り、オーダーメイド医療、「Personalized Medicine」、つまり特に効く人にだけ使うことができるようになります。

図42が実際のデータで、irinotecan CPT-11は代謝されて、SN-38という活性体になり、それが「グルクロン酸転移酵素(UGT1A1)」によりさらに代謝を受け、最終的には排泄されていくわけですが、この「グルクロン酸転移酵素(UGT1A1)」の遺伝子には、「\*28」と「\*6」という変異遺伝子の存在が判っています。はじめに判ったのは「\*28」ですが、欧米人ではこの変異を持つ人が多いので、これを調べるだけかなり感度良く副作用のリスクを減らすことができます。アフリカ系の人でも「\*28」が多いのですが、日本人はどうもこれだけでは不足で、もう一つ、今回の研究で「\*6」という変異をも加えて、この2つを組み合わせると、10%の患者さんで、重篤な副作用、下痢とか吐き気という現象が出る可能性が高いことが判ります。他のデータを見ても、日本人・中国人・韓国人では非常に多い遺伝子型であります。ですから、人種差というのはある程度存在するということがはっきりしています。

それから、別の薬についてですけど、これも、シチジンデアミナーゼ(CDA)の遺伝子の、これは「\*3」というものですが、この場合は血中濃度が非常に上がりやすい。つまり効き過ぎてしまうということから、副作用が出てくる人の遺伝子型が「\*3」のタイ

プということが分かってきました。これは事前を知ることができるので、この人は用量を減らすべきであるということが分かってきたのです。ただし、日本人でこの遺伝子型を持っている人は 700 人に 1 人位なのです。欧米人にはありません。それからアフリカ人と、この 10 分の 1、65 人に 1 人ということにして、副作用が非常に低い確率のところまで追える時代になってきたということでありませぬ (図 4 3)。

### Ⅲ. 食品の安全性

#### (1) 食品安全を守るネットワーク

次に、食品の方の話に入ります。ポジティブリスト制とバイオテクノロジー応用を中心にお話ししますが (図 4 4)、まず、図 4 5 は食品安全委員会が調べた「食の安全性に関する意識調査」という、2 年位前のものですけれど、皆どういうものに関心があるかという、農薬ですね。それから添加物や遺伝子組換え食品です。特に添加物とか農薬に対しては非常にナーバスになっています。それで、組換え食品は今一つですね。プリオン (prion : 感染性蛋白粒子の略語) も問題ですが、意外とウイルスとかカビ毒・自然毒にはそれほど強い懸念を持っていないですね。実際、事故が多いのは、このウイルスとかカビ毒ですが。皆さん、やはり食にはいろいろ懸念があるということです。

図 4 6 は、国立衛研の仕事の中で食品安全のネットワークにおける国立衛研の役割だけを書いたものですけれど、最初の図(図 6)と基本的にはそう変わりませぬ。厚生労働省と食品安全委員会、それと検疫所、保健所が主ですね。それから大学・研究機関があつて、あと国際機関があります。国立衛研の方は、食品分野と、生物系の試験をすところと、情報関連分野があります。それで、必要に応じて農林水産省の食総研 (食品総合研究所) などと共同研究を行っています。

それで、食品分野は汚染物質実験室や食品部などいろいろありますけれど、汚染物質、残留農薬とかダイオキシンとか重金属とかいろいろなことを扱ってい

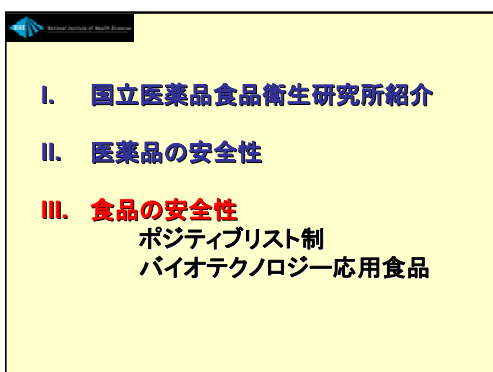


図 4 4

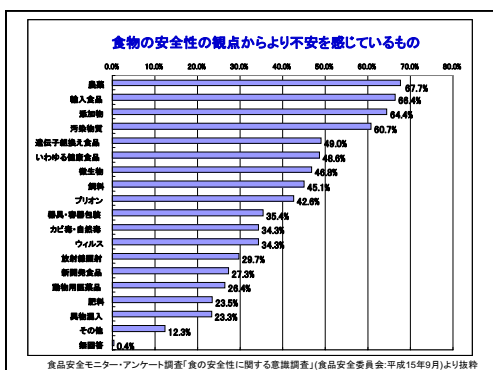


図 4 5

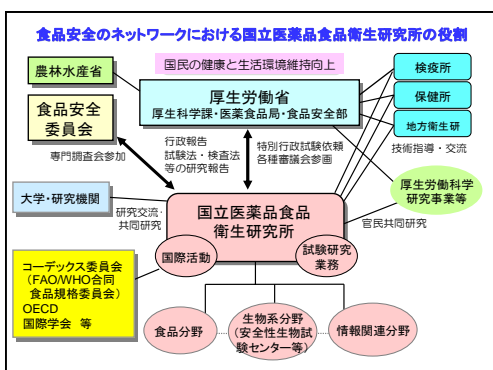


図 4 6

**国立衛研・食品部門 (1)**

**理化学分野(分析・検知法の開発)**

**食品部**  
 汚染物質：残留農薬、残留動物薬、ダイオキシン、重金属  
 食品成分：遺伝子組換え食品、アレルギー物質  
 健康食品、アクリルアミド、自然毒、照射食品

**食品添加物部**  
 合成添加物、天然添加物、器具・容器包装

**安全性生物試験センター(毒性部、病理部、薬理部)**  
**安全情報部**

図 4 7

**国立衛研・食品部門 (2)**

**微生物分野**

**食品衛生管理部**  
 病原微生物のリスク評価、魚介毒  
 総合工程管理製造過程(HACCP)

**衛生微生物部**  
 細菌性食中毒、カビ毒

図 4 8

食品中に残留する農薬等\*へのポジティブリスト制の導入  
 (2006年5月施行予定)

\*農薬、飼料添加物、動物薬

**ポジティブリスト:原則規制(禁止)。**  
**使用を認めるものについてリスト化**  
 ⇔ 従来は規制するものについてリスト化

・食料輸入大国日本  
 ・世界使用されている農薬:700~1000種類  
 ⇒地方衛生研究所全国協議会・理化学部、全国衛生化学技術協議会と連携

図 4 9

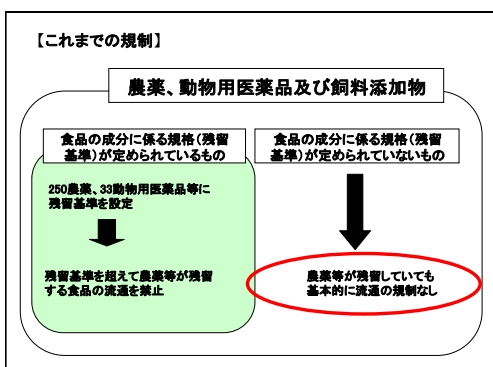


図 5 0

ます。それから食品成分に関するところは、遺伝子組換え食品、アレルギー物質などを扱っています。例えば、アクリルアミドという発ガン物質が、数年前に問題になりましたが、ポテトチップスを作るときにできてしまうのです。このように台所で料理を作る時にも、発ガン物質ができることがあります。ただ、どういう条件だとアクリルアミドができるかということが分かっていますので、多分各企業はいろいろ工夫されていると思います。添加物も、今かなり大きな問題ですが、その毒性試験を行う部門と、安全情報を扱う部門などがあります(図47)。

また、微生物分野として、病原微生物のリスク評価や総合工程管理製造過程(HACCP)を扱う食品衛生管理部と細菌性食中毒やカビ毒を扱う衛生微生物部があります(図48)。

## (2) ポジティブリスト制-農薬の例

それで、最近の話題はポジティブリスト制という、これは、食品中に残っている農薬、それから飼料添加物や動物用医薬品などに適用されます。ポジティブリスト制というのは聞き慣れない言葉だと思いますけれど、要するに、使用を認めるものについてリスト化するということです。医薬品と同じように、使うものについては予め登録をして許可を取っていくということになったわけです。いろいろな背景がありますが、日本はとにかく世界からいろいろ輸入しておりますので、これでポジティブ法を確立したりすることで、地方の衛生研究所と一緒に、我々は、かなりこの3年間忙しく働いてまいりました(図49)。

従来の規制で問題になっていたのは、農薬など規格がないものについては、残留していても流通を規制することができないことでした。ある人たちが測ると残留しているとわかるのに、例えば中国から輸入した食品などに農薬が残留しているにもかかわらず流通してしまうのです。それで、これは困るという意見がありまして、逆にしようということになりました(図50)。



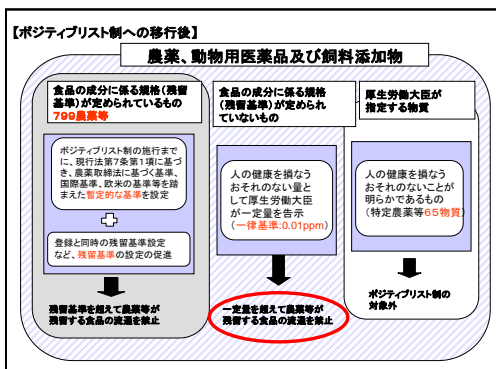


図5 1

(ポジティブリスト制移行後)

農 薬 等 7 9 9

	農薬A	農薬B	農薬C	農薬D	農薬E	農薬F
米	0.5ppm	5.0ppm	1.0ppm	3.0ppm		
小麦	1.0ppm		1.5ppm	2.5ppm	1.0ppm	
ばれいしょ	1.0ppm	5.0ppm	2.0ppm			
はくさい	0.5ppm	2.0ppm	0.5ppm		3.0ppm	
みかん	0.5ppm		1.0ppm		3.0ppm	
りんご	0.5ppm		2.0ppm		2.0ppm	
ぶどう	1.0ppm	3.0ppm	0.5ppm		2.0ppm	

174項目

○: 現行基準  
 □: 暫定基準を設定するもの  
 ■: 一律基準が適用されるもの

すべての農薬/食品に基準

図5 2

このように使っていい物だけのリストに切り替えようということが、この3年で行われました。非常に大変な作業で、まだ続いておりますが、とても全部終わるまで待てないので、一気にやっつけてしまおうということで、かなりの数を猛烈な勢いで決めました。それでもまだ間に合わないのが、規格が定められたものはいいのですが、そうではないものは、欧米の基準、国際基準をどんどん入れて、取りあえず暫定基準をつくりました。それから、新しいものでデータがないのはどうするかということですが、それは、ある一定量で切ってしまう、「0.01ppmまで、それを超えてはいけない」ということにしました。そういう、かなりドラスチック (drastic: 強烈、徹底的) な決断をいたしました (図5 1)。

ポジティブリスト制の問題は、例えば農薬一つについても、米とか白菜とかミカンとか、ホウレンソウとか、全部で174位ありますけれど、全部について決めなくてはならないということで、とんでもない作業です。それで、例えば図5 2のように米についてはデータがあるけど、白菜についてはないとか、ミカンについて、こういうのをどうするかというのは、穴がポツポツ空いているので、取りあえずデータがあるものについては暫定基準をどんどん決めることにしました。データがないものは、もう一律基準ということで、一気に決めました。これも実はいろいろ問題がありますが、厳しい方に設定した方がいいだろうということで、だいたいヨーロッパ並みにしています。アメリカの方が少し緩いというふうに言われます。

**食品添加物の用途別分類**

- |              |          |
|--------------|----------|
| 1 甘味料        | 10 膨脹剤   |
| 2 着色料        | 11 調味料   |
| 3 保存料        | 12 酸味料   |
| 4 増粘安定剤      | 13 苦味料   |
| 5 酸化防止剤      | 14 光沢剤   |
| 6 発色剤        | 15 ガムベース |
| 7 漂白剤        | 16 栄養強化剤 |
| 8 防かび剤又は防ばい剤 | 17 製造用剤等 |
| 9 乳化剤        | 18 香料    |

図5 3

**(3) 食品添加物では**

そういうわけですが、食品添加物については、皆さん、いろいろ心配される方が多いと思いますが、添加物というのは用途が多くあります。香りとか、光沢とかですね。それと、色を付ける、甘みを付ける、保存料にしたりですね。それに、カビが生えないようにするとか (図5 3)。それから、要するに工程の途中で役に立つようなものを入れるのですが、多種多様

でして、これはもうない方がいいという人もいますけれど、これを上手に使うと、非常に安全でおいしいものができるということになりますので、そう怖がらないで、きちんとルールをつくって使いたいということでもあります。

合成添加物というのは、これは後で言いますが、薬並みの安全性が確認されているわけです。その添加物の中には、天然物がありまして、安全性はほぼ大丈夫だろうと判断しています。我々の生物試験センターのセンター長の井上（井上 達）先生、トキシコロジストですけど、彼などが一生懸命研究しておりまして、だいたい安全性は大丈夫だということを発言しています。ただ化学的な規格に関しては、天然のものですし、混ぜりものでもあるから、そう簡単には決まらないのですけれど、安全性に関してはかなり保証していました（図54）。

それで、どの位添加物について安全性試験をしているかということですけど、これは、我々が普通に作った、時代に要求されている薬の安全性試験とほとんど同じです。ですから、少なくとも動物試験に関しては医薬品並みのことが要求される、それから、品質についても、きちんとした規定ができていているということでもあります（図55）。

今度は、どこまでの量を認めるかということなのですが、動物実験では有害な作用を示さない量というものを「無毒性量」といいます。図58の用量作用曲線では、この毒性が出ない投与量を無毒性量と呼んでいます。それに、種差と個人差がありますので、それぞれ、10倍ずつ安全係数を見て、100という数字を掛けて、100分の1量のところに線を引くということです。別の言い方をすると、無毒性量の中の、その100分の1に相当する量を、1日摂取量とします。生涯にわたって毎日食べても大丈夫という量が一日摂取許容量（ADI：Acceptable Daily Intake）ということです。使用基準は、さらにこれの何分の1かということですので、薬と違って、それ自体について副作用の出ない量を設定しております（図56）。

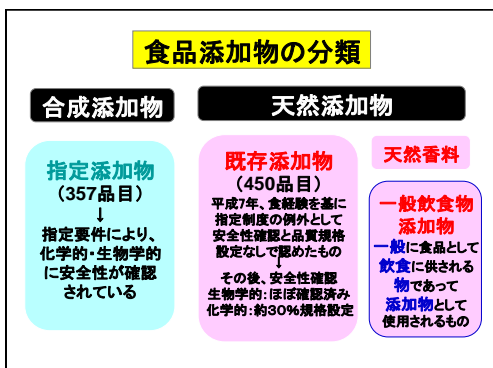


図54

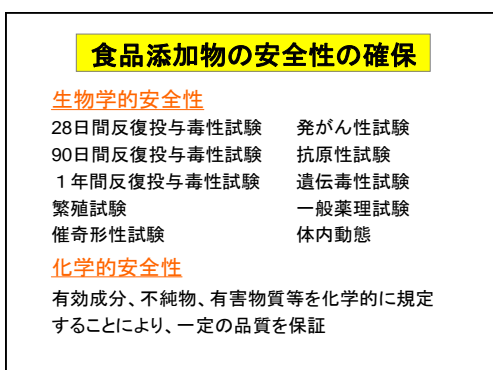


図55

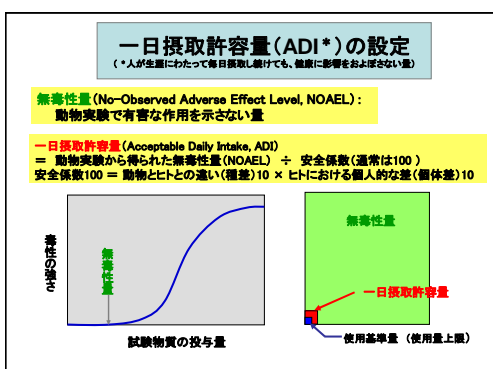


図56

#### (4) トータルダイエツト調査

**食品汚染物の一日摂取量調査(トータルダイエツト調査)**

- ・国立衛研と地方衛研の共同調査(2004年度は計9機関)
- ・1977年からGlobal Environmental Monitoring System(GEMS)の一環として継続的に実施
- ・農業等15化合物と重金属7種を対象  
(HCH類4種、DDT類4種、有機リン系農薬3種、有機塩素系農薬3種、PCB、Pb、Cd、総Hg、総As、Cu、Mn、Zn)
- ・マーケットバスケット方式
- ・98食品を地域別摂取量(国民栄養調査)に従い13食品群に混合及び飲料水(計14群)
- ・要調理食品は調理後に混合

図57

それからもう一つ、我々のところで、地味な仕事ですけど、トータルダイエツト調査を行っています。これは、国立衛研と、地方衛研の9機関が一緒になって行ってまして、どういふことをやっているかという、1977年から毎年、ほぼ同じ物について、例えば鉛とか、カドミウムのようないろいろな重金属、それから DDT とか有機リン系などいろいろな農薬を対象に、調査しています。測定した後のサンプルを凍結保存していますので、何か問題が起これば、調べ直すことができるようになっていきました。サンプルの食品はスーパーマーケットで購入しますが、何を買って来るかは、それぞれの機関によって決めています。それを毎年行っているということで、地味な仕事ですけど、非常に大事であります(図57)。

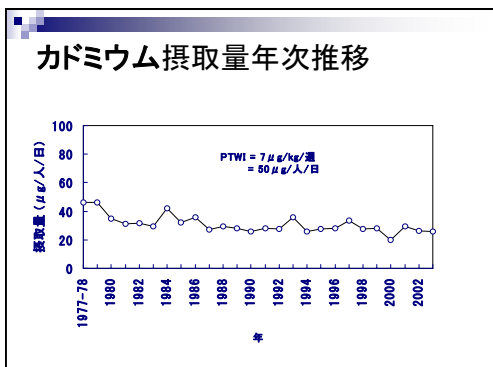


図58

例えばカドミウムというのは、1978年ごろから継続して測定されています。それほど極端に増えていることはありません。要は無害ということです(図58)。

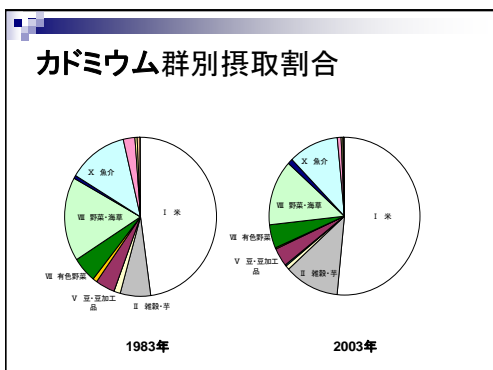


図59

ではカドミウムが、どこから入ってくるかということ、米が多く、野菜海草も多いです(図59)。もっともこの量も国際基準からは問題がないという量であります。それから、カドミウム自体の毒性は、例えば腎毒性についていえば、亜鉛と拮抗する、亜鉛の作用を抑えるというのが原因だというふうに毒性学で言われています。

#### (5) バイオテクノロジー応用食品のメリット

**バイオテクノロジー応用食品**

1. 遺伝子組換え(Genetically modified, GM)(組換えDNA)食品  
—品種改良を目的としたバイオテクノロジー—  
現在、組換え体そのものを食べる生産物では、**組換え体が種子植物の場合に安全性審査が適用される。**
2. クローン技術を用いた食品  
受精卵クローン牛—特別な取り扱い義務付けられていない。  
体細胞クローン牛—食品としての安全性が損なわれることは考えにくいと報告されている。  
⇒生産者のメリット  
減農薬・環境負荷の軽減

図60

次はバイオテクノロジー応用食品ですが、これは少々いろいろな問題がある可能性が強い。種子植物の場合、安全性審査をしてOKをもらうということですが、現在のところ、生産者側のメリットは非常にはっきりしています。例えば農薬量を減らすことができ、環境にも負荷をかけないというメリットがあります。それから賞味期間が長くなる作物から始まって、最近いろいろなものが出ていますが、除草剤に対して耐性を示すもの、それと害虫に抵抗性を示すものの2つが主であります(図60)。

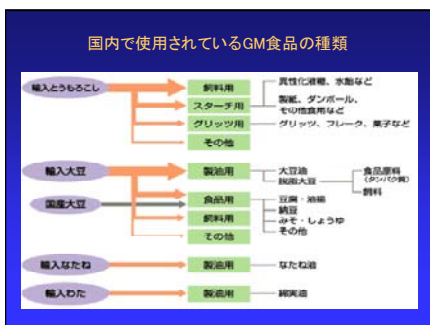


図 6 1



図 6 2



図 6 3

遺伝子組換え技術により作物に導入されている主な蛋白質

導入蛋白質	遺伝子組換え作物
バチルス菌害虫毒素 (Cry3A)	ジャガイモ
バチルス菌害虫毒素 (Cry1Ab)	とうもろこし
バチルス菌害虫毒素 (Cry1Ac)	わた
除草剤グリホサート耐性 (CP4-EPSPS)	大豆、わた、とうもろこし、なたね
除草剤グリホサート耐性 (PAT)	とうもろこし、なたね、てんさい
除草剤プロキシル耐性 (BXN)	わた

図 6 4

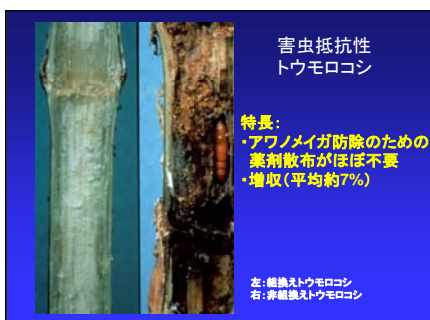


図 6 5

日本で使用されている遺伝子組換え (GM) 食品ですが、実際は飼料としてかなり使われています。次は食用油で、大豆油、菜種油、綿実油としては、ある程度使われています。また味噌、醤油などの食品用に随分使われていると思います (図 6 1)。

図 6 2 で示す大豆ですが、見かけでは従来のものと区別はつきません。従来の大豆では、農薬を 4 回散布しますが、遺伝子組換え大豆は 2 回で済みます (図 6 3)。

遺伝子組換え技術によって作物に導入されている蛋白質の種類は非常に限られていまして、例えば害虫毒素で、これは、従来は外から作物に散布していたのですが、これを遺伝子組換えで作物自身に作らせてしまうのです。次に、除草剤耐性というのは、除草剤に対して一種の解毒作用を持っていて、自分はその除草剤では枯れなくすることです (図 6 4)。

例えば、アワメイガという害虫は、トウモロコシの中に入りこんで生きているので、外から殺虫剤を散布してもなかなか死にません。しかし、遺伝子組換えしたトウモロコシでは、アワメイガが食べると死ぬ毒素をトウモロコシ自身が作り出すので、アワメイガの駆除に効果があります (図 6 5)。

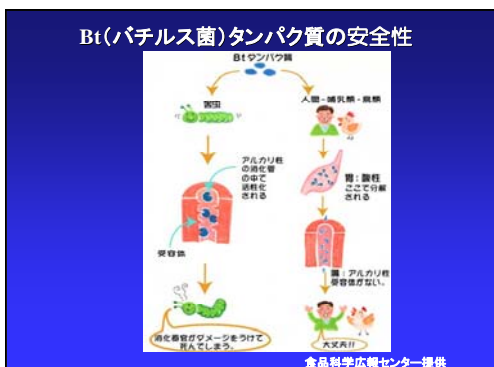


図 6 6

- ### GM表示の対象となりうる加工食品
- |                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| 1. 豆腐                 | 15. 大豆もやしを原料とする加工品       |
| 2. 凍豆腐、湯葉、それに準ずる豆腐加工品 | 16. コーンスナック              |
| 3. 納豆                 | 18. ポップコーン               |
| 4. 豆乳                 | 19. 冷凍トウモロコシ             |
| 5. みそ                 | 20. トウモロコシ缶詰(瓶詰め)        |
| 6. 大豆水煮               | 21. コーンフラワーを原料とする加工品     |
| 7. 大豆缶詰(瓶詰め)          | 22. コーングリッツを原料とする加工品     |
| 8. 黄粉                 | 23. トウモロコシ(調理用)を原料とする加工品 |
| 9. 煎り大豆               | 24. 16~20を原料とする加工品       |
| 10. 1~9を原料とする加工品      | 25. 冷凍ジャガイモ              |
| 11. 大豆(調理用)を原料とする加工品  | 26. 乾燥ジャガイモ              |
| 12. 大豆粉末を原料とする加工品     | 27. ジャガイモデンプン            |
| 13. 大豆タンパク質を原料とする加工品  | 28. ポテトスナック              |
| 14. 枝豆を原料とする加工品       | 29. 25~28を原料とする加工品       |
|                       | 30. ジャガイモ(調理用)を原料とする加工品  |
|                       | 31. アルファルファを原料とする加工品     |

図 6 7

- ### 遺伝子組換え作物等の研究・開発状況
- <遺伝子組換え作物>
    - ・耐病性・耐虫性、多収性 - 第一世代GM作物
      - コムギ、小麦(除草剤耐性)、かぼちゃ、キュウリ(ウイルス耐性)とうもろこし(耐虫性、スタック品種\*)
      - [複数の遺伝子の導入-検査法が課題]
    - ・食味、加工特性
      - トマト(日持ち向上)、イチゴ(甘み増強)
    - ・機能性成分(栄養成分) - 第二世代GM作物
      - 大豆(高オレイン酸)、コムギ(ビタミンA)、なたね(高ラウリル酸)
    - ・環境ストレス耐性(耐乾性、耐塩性)
    - ・医薬品の製造
      - フクテンを作る植物
  - <その他>
    - ・遺伝子組換え微生物、遺伝子組換え魚

図 6 8

それで、これは先程の選択毒性に戻りますが、バチルス菌タンパク質の安全性を説明します。人間の胃で酸が出ますので、バチルスタンパクは分解され、影響を受けないのですけれど、この害虫の方は、腸管の中がアルカリ性のため、その毒素がむしろ活性化して害虫の腸管が障害され、死んでしまいます(図 6 6)。このバチルス菌は日本人が蚕で発見しましたが、ドイツ人が後で名前を付けてきたので、残念ながらこの名前になるのです。

GM 表示の対象になりうる加工食品は色々ありますが、実際に使われているのはあまりありません。ある種の納豆は、これが GM だということで売っている商品もあります。ですが、あと実際は表面きって出ているのは、あまりありません(図 6 7)。

第一世代の GM 作物は、「除草剤耐性」と「虫に対する強さ」と両方の遺伝子を入れるというようことが行われていて、その検査法が問題になっています。お米にビタミン A を入れようとかの、第二世代の GM 作物がありますが、あまりまだ実用化されていません(図 6 8)。

## (6) GM作物の安全性

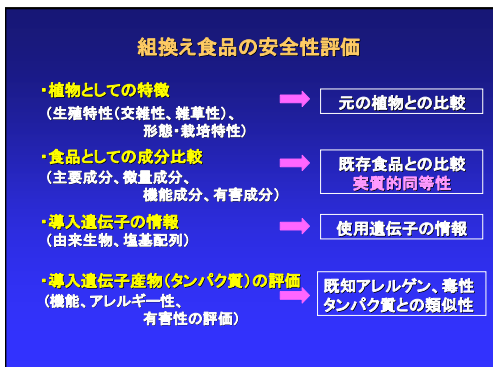


図 6 9

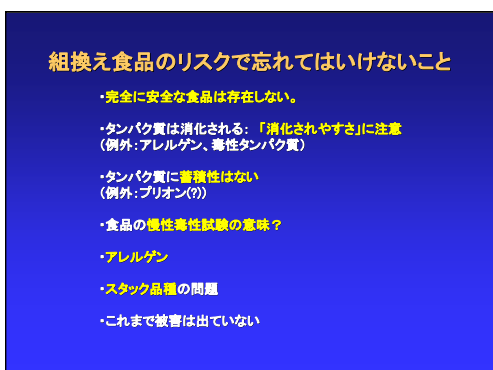


図 7 0

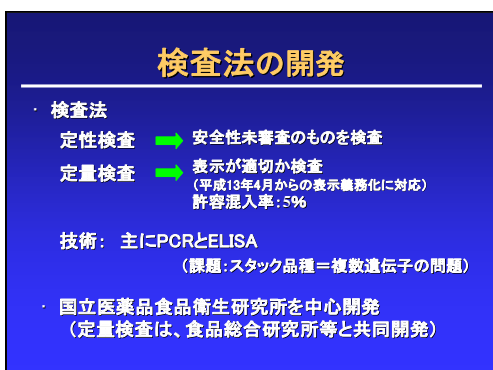


図 7 1

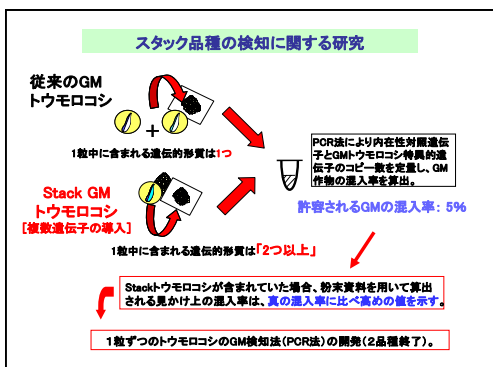


図 7 2

それで、この安全性の評価はどうするかということですが、食品として成分があまり変わってないという、実質的同等性ということが一番大事です。そのほかに、本当の植物と比較するとか、遺伝子の情報をしっかり取る。それともう一つ大事なのは、アレルゲン性があるかどうかということ非常に重視して調べます。特に我々のところでは、組換え蛋白質が既知のアレルゲンとの類似性が非常に強いと、アレルゲン性が強いというふうに考えています(図69)。ポイントは消化されやすいかどうかですね。消化されてしまうとアミノ酸になりますので、問題はありませんが、中途半端だとアレルゲンになる可能性があります。そこが一つの安全性評価のポイントです(図70)。

それから、組換えられた成分を見分ける方法は、結構技術的な問題があります。タンパク質で見るやり方(ELISA: Enzyme-Linked Immuno-sorbent Assay)と遺伝子で見るやり方(PCR: Polymerase Chain Reaction)があって、組換えられた成分が入っているかどうか、あるいは、日本で許可していないものが入っていないかどうかを定性的に見る検査、それから、どの位混ざっているかを調べる定量検査の2つの検査法があります。定量的な検査法については、食総研と我々が中心となってやっております(図71)。

図72のように、2つの遺伝子が導入されているstack GMトウモロコシと、導入された遺伝子が1つの従来のGMトウモロコシが混入されている場合、今、1粒について、その遺伝子が1種類なのか2種類入っているのかというのを検査する方法を我々は開発しております。幾つかは成功しております。

**アレルギー性に関する研究**

- (1) *in vitro* での消化性の検討
- (2) 動物感作モデルに関する研究
- (3) アレルゲンデータベースの構築

図 7 3

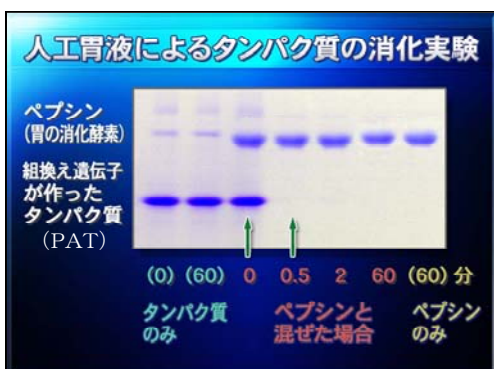


図 7 4

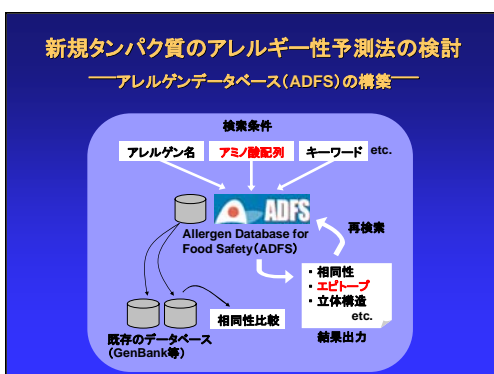


図 7 5

「幸福な家庭はすべて互いに似かよったものであり、不幸な家庭はどれもその不幸のおもむきが異なっているものである。」

—トルストイ—  
「アンナ・カレーニナ」  
(木村浩訳・新潮文庫)

図 7 6

それで、アレルゲン性に関する研究ですが、まず消化性をインビトロで検討します。本当に消化されてしまえばアレルゲン性がなくなります。それから動物感作モデルを使う研究。それからアレルゲンのデータベースを構築するとかということを行っています（図73）。

例えば、ペプシンという胃の消化酵素で、組換え遺伝子が作った蛋白質がきれいに消化されてしまえば、問題はありません（図74）。

それから図75は我々のところで構築しているデータベース（ADFS）ですが、世界的に見ても最も進んだ良いデータベースで、時々バージョンアップして、もうじきまたバージョンアップをする予定であります。

### (7) 結局、個別の問題

そもそも開発するとき、一般的に安全性の認識があるものは検討しませんので、結局、安全性の問題というのは個別の問題です。最近気に入っているのは、トルストイのこの言葉ですね。「幸福な家庭は、すべて互いに似通ったものであるが、不幸な家庭はどれもその不幸の趣が異なっているものである」という言葉（図76）が非常にいい、意味深長だなというふうに最近は感じております。毒性や安全性に関しては、やはりどうしても個別の問題が多いということになります。以上で、今日のお話は終わります。

## 質疑応答

質問者1： 動物を用いた医薬品の安全性評価についてお伺いしたいと思います。評価をする対象物が、化学物質である場合とタンパク質である場合とでは、動物を用いた評価方法が変わってくるのでしょうか。

長尾： 化学物質や薬の安全性の評価法は確立されています。どの位の量をどうするかというのは一概にはいえません。タンパク質の場合、それは全然違ってきます。タンパク質自体が化学的には遺伝子に影響しないはずなので、それは検査しても意味がありません。タンパク質それ自体で毒性が出るかといっても、結局経口投与したら消化管内で分解され、アミノ酸になりますので、タンパク質自体の毒性を見るというのは、あまり意味がありません。それから、注射の場合は、アレルギーの問題があり、かなり違います。それは、今、抗体医薬と言って、抗体つまりタンパク質を注射しますので安全性の試験は、いわゆる普通の化学物質の薬とは違います。

質問者2： 殺菌と滅菌についてお伺いしたいと思います。例えば、薬品あるいは食品の包装紙に対して、UV（紫外線）あるいは放射線を当てる方法が考えられるようですが、我々のところでは今、パルスプラズマで滅菌とかを有効にできないかと一応考えているのです。実際、例えば具体的に粉ミルクとか何かに問題が起きているのかどうか、日本、あるいは国際的に問題になっていることがあり、世界的な動きがあれば、具体的な例を教えてくださいと思います。

長尾： 私自身は、それを聞いてないですけど、私たちのところに専門家がいますので、それは紹介できます。あとは、その人に直接聞いてもらった方がいいので、それはご紹介します。

質問者2： ありがとうございます。世界的にやはり問題になっているということはある、と思ってよろしいでしょうか。

長尾： それは分かりません。個別にはいろいろな動きがあると思いますが、専門の人にお聞きしないと分かりません。その方が正確だと思います。紹介できますから、是非。

質問者3： 大変面白いお話をありがとうございます。私は、扱っているのが農薬だったので、ポジティブリスト制に関心がございますけれども、不勉強なので（笑）。未承認の農薬が入ってくるというのは、いろいろ問題があって、いろいろな国でも、インポートトレランス（輸入物残留基準）の問題とかいう形で、いろいろ問題が多いところなのですけれども。ポジティブリスト制にすることのメリットと行政判断



としての実効性など、もし教えていただければ、有り難いです。

長尾： 基本的には、こういうルールと言われているものは、国際的に整合性があることにしようということです。そして、ポジティブリスト制の方が整合性がいいたらうと思います。検出方法が非常に進歩したので、ごく微量の農薬でも検出できます。グラム単位で基準を決めると、もう「0」がたくさん付いてイライラします。このようにマイクログラム単位だとか何だとか、どんどん単位が細かくなります。先進国はポジティブリスト制にしていると思いますので、なるべく、アメリカとかヨーロッパに合わせて、整合性を保つようにしています。

質問者3： 実効性というか、要するに使用を認めていない農薬が残留している作物が輸入されて流通する可能性があるのか、お分かりになりますか。

長尾： それは個別問題でいいと思うのですが、それは基準があるから、「超えていたら駄目」ということが言えるわけです。それで、基準がないと、輸入されてしまうわけで、実効上は、多分コントロールしやすいわけです。ネガティブリスト制の一番大きな問題は、基準が定められてないものが入ってきます。それに対して手の打ちようがありません。だから、やはりポジティブリスト制だと、農薬が残留していても、それは「この量以下だからいいです」だとか言えます。これまでの制度では、非常に少ない量だけ残留しているのに野放しでいいのかという不安が出てきますが、それを規制することができないのです。

質問者4： 今のポジティブリストの場合ですが、0.01ppm はかなり厳しい数字のように思いますがこれは海外から入る農産物以外に、国産のものについても、それは結構引っ掛かるだろうという予測というのはあるのですか。それはほとんど問題ないのでしょうか。

長尾： 実質的には一番の問題は、どういう状態でも、0.01でも、正確に測れるかというのが実は多少問題です。その値そのものは、いいとは思いますが、やや厳しいには厳しいのですが、ヨーロッパと同じにしたのですよ。アメリカは、もう少し高めにしてあって、多少フレキシブル（柔軟）なのですが、フレキシブルというのは、良いような悪いような（笑）。日本はヨーロッパ並みにしたということです。

質問者5： PCBについて2点ほど伺いたいのですが、トキシコゲノミクスのプロジェクトで、データベースが構築されてきているそうなのですが、そのデータベースが一般の研究者もアクセスできるような環境になっていくのでしょうか。

長尾： はい。5年のプロジェクトがあって、その3年後に開示することになっています。

税金も使っていますので、そういうことになっています。それで、外国の企業などは非常に興味を示してしまっていて、多分世界で、今、現存している一番いいデータベースです。ただ、どういう形で公開するかというのは、参加企業と相談しながら行わないといけないのですが、非常に価値があるというふうに思います。我々としては、できるだけもう少し改良を続けて、今言われたように一般の研究者がアクセスしても使えるような形に加工して公開した方がいいと思います。

質問者5： あともう1点が、そのデータ量に関してなんですが、今回全被検化合物が150ということでお話しされたと思うのですが、今後、被検物質を増やす……データを充実させていくというような動きはありますか。

長尾： それは予算などの兼ね合いもあるのですが、だいたい150あれば、基本的なところはOKです。必要なものは自分で足せばいいわけで、DNAチップそのものはどんどん安くなるし、被検物質を増やすことはできると思います。ただ教科書的なものについては一通り網羅したということで、これができれば、だいたい今までで実用的には問題ないと思っています。代表的な化合物のデータは出ると考えていますので、非常に有用だと思っています。

質問者6： あまり科学的に十分な根拠なく、輸入規制をつくると、自由貿易に反するとして、諸外国からいろいろ厳しく言われます。今もBSE問題など、よく問題にされることがあるだろうと思いますが、先生の一般的なご意見で結構なんですが、日本の基準というのは、先生がお話しになったような基準というのは、かなり世界的に厳しいものになってしまうというのか、それとも十分科学的な根拠のある……という失礼な聞き方ですが、自信を持って世界中に通用するようなものなのか、その辺の感触を教えてくださいと聞いています。

長尾： 基本的には、ヨーロッパ系とアメリカで少し違ったりしますが、その範囲内で整合性があります。コーデックス(CODEX：国際的な食品規格委員会)のような委員会にも日本から代表が出ていますし、それからGMに関するコーデックスの委員長は日本の吉倉先生なので、世界と対立しているということは全くありません。

質問者7： 複数の化学物質ですね、農薬とか添加物、こういうものが複数介在した場合のその安全性、そういうのは、どれ位に考えておられるのでしょうか。

長尾： 作用点が共通の場合は、作用は足し算になるとは思いますけれど、普通は、目的が違うものであれば、作用点も違いますので、個別になりますから、あまり関係ないと思います。いろいろなものが少しずつ入っていても、完全に作用が増強することはないで、逆に打ち消しあうこともありますから、個別に、あの位厳しく決めておけ

ば、普通は全然問題ありません。要するに、100倍と安全係数を非常に高くとっているのに、薬のレベルからいくと全然問題はないというふうに思います。要するに生体には、解毒作用がありますから、一生食べても、毎日食べてもいい量に決めています。薬の場合から考えると桁違いです。問題ないです。ただ最近の分析技術が高度に発達していますので、極微量でも検出されます。ですから、安全性の懸念は、感覚的な問題があると思います。

#### 講師紹介

- 1965年 東京大学薬学部 卒業  
1967年 東京大学大学院薬学系研究科修士課程 修了  
1967年 田辺製薬株式会社生物研究所  
1989年 東京大学薬学部教授（毒性薬理学講座）  
1997年 東京大学大学院薬学系研究科教授（薬効安全性学）  
2001年 国立医薬品食品衛生研究所副所長  
2002年 国立医薬品食品衛生研究所所長  
東京大学名誉教授  
〔受賞〕 日本薬学会技術賞（共同）「塩酸ジルチアゼム」

以上