

# 食品とライフサイエンス®

FOOD ISSUES ON LIFE SCIENCES

No. 20

■ 特 集

## 動物実験の現状と問題点

《 目 次 》

---

特集「動物実験の現状と問題点」	3
ワーキング・グループ通信	32
ILSIの最近の動向	35

本会誌名「食品とライフサイエンス」は昭和60年7月29日に  
商標登録がされています。

## 動物実験の現状と問題点

大森 義仁

東京慈恵会医科大学客員教授

前国立衛生試験所安全性生物試験研究センター長

われわれが食品とか薬品について動物実験を行うということは、最終的にヒトの安全性——医薬品の場合にはそれに有効性が入る——を評価するためである。そういうことから、動物実験のやり方というのは、その出てくる結果をヒトにあてはめ得るような方法を考えるべきなのか、あるいはそのためには実験の段階からどのような注意を払って仕事をして、最終的にヒトへの外挿(extrapolation)と予想をするかということにあると思われる。

医薬品の場合には最終的に臨床試験があり、その結果人間ではどうなった、それが動物実験からどの程度わかったかということができるが、食品あるいは環境を汚染する物質が人間に障害を及ぼす実態は、動物実験でいかなる長期検討を加えても、事故が起きない限りなかなか集まることは無いのが常である。

このように、人間のデータとの比較というのは、食品関係や化学物質の場合にはなかなか難しく、したがって動物実験に頼って類推を行うという方法が採られることになる。その類推をよりの確にするためには、動物実験でどういう問題があるか、そのときにデータをどう読むか、プランニングはどうあるべきかというようなことが問題となる。

グッド・ラボラトリー・プラクティス (表1 Good laboratory practice)動物実験にGLP(good laboratory practice)という手法が現在取り入れられている。これは信頼性のある動物実験のデータをつくるために、laboratoryのpracticeを非常にgoodな状態に持っていく手法を指す。

その中には、施設の状況あるいは実験担当者、その補助職員その実験のオペレーションなど詳細にわたり、供試食品あるいは食品添加物、医薬品などに関連して定められている。

そのほか、実験を行う組織での、マネジメントと責任体制の確保、最終報告やデータは、一定期間、常時引き出せる状態で保管が義務付けられる。

すなわち、その実験遂行からまとめに当たり、その実験が正しく行なわれた

表1 Good Laboratory Practice (GLP)  
Scope and Purpose of GLP

Good Laboratory Practice (GLP) is concerned with the conditions under which laboratory studies are conducted, monitored, recorded, and reported. The term Good Laboratory Practice (GLP) embraces all of the factors that contribute to sound and valid scientific studies or test procedures which will ensure the quality of the test data. Major factors, technical and organizational, that constitute GLP include:

- a. specifying minimal acceptable laboratory practices governing tests to be specified by the current MHW Safety Testing Programme on drugs;
- b. record-keeping procedures, storage and accessibility for national control purposes of records and minimum time-period during which records and specimens must be retained after completion of a study;
- c. qualifications and experience required of personnel (professional and technical).
  - laboratory staff training and experience;
  - laboratory facilities and equipment;
  - test facility operations (e.g. conduct of tests, handling of test substances, and safety aspects);
  - management responsibilities;
  - record keeping and retrieval;
  - reporting of test data; and
  - quality assurance procedures.

ということを確認するため、絶えずチェックする quality assurance unit (QAU) をその実験遂行のための監視組織として作るというのが、アメリカでは法律として、あるいはわが国では通知で定められている。

食品の方は、わが国ではまだだが、農薬と薬品についてはすでにそれが出されている。

毒性試験の手順と種類 (表2 Usual steps in the development of new drugs) 実験の手順として、食品、食品添加物、医薬品では、その同定、安全性、バイオリジカルなスクリーニングによるそれぞれの効能を見つける。

毒性試験には、「一般毒性」と称される急性、亜急性、慢性のほかに、特殊毒性といわれるがんの問題、変異原性、生殖障害、そのほか必要に応じて色々なものがあり、医薬品はこの後臨床実験が行なわれる。

(表3 Types of toxicological tests) 食品の場合には、人間での有効性を期待するようなものはないので、栄養成分やビタミン類は別として、添加物とか

表2 Usual Steps in the Development of New Drugs

1. Synthesis Production from a natural source	Identification Characterization Degree of purity Preliminary stability studies
2. Biological screening Acute toxicity	
3. Pharmacodynamic studies in animals	Development of dosage forms (pharmaceutical preparations)
4. Pharmacokinetic studies Long-term toxicity studies (start)	Stability studies on dosage forms Assay and specifications for ingredients (active and inactive)
5. Completion of long-term toxicity studies Special toxicological studies Early studies in man	Development of formulation
6. Controlled therapeutic trials	Completion of stability studies and development of final specifications for the ingredients and formulation

表3 Types of Toxicological Tests

- 
1. Acute tests (single exposure or dose)
    - A. Determination of median lethal dose  $LD_{50}$
    - B. Acute physiological changes (blood pressure, pupil dilation, etc.)
  2. Subacute tests (continuous exposure or daily doses)
    - A. Three-month duration
    - B. Two or more species (one nonrodent)
    - C. Three dose levels (minimum)
    - D. Administration by intended or likely route
    - E. Health evaluation including body weights, complete physical examination, blood chemistry, hematology, urinalysis, and

- performance tests
- F. Complete autopsy and histopathology on all animals
3. Chronic tests (continuous exposure or daily doses)
- A. Two-year duration (minimum)
  - B. Two species selected for sensitivity from previous tests
  - C. Two dose levels (minimum)
  - D. Administered by likely route of exposure
  - E. Health evaluation including body weights, complete physical examination, blood chemistry, hematology, urinalysis, and performance tests
  - F. Complete autopsy and histopathology on all animals
4. Special tests
- A. Carcinogenicity
  - B. Mutagenicity
  - C. Teratogenicity
  - D. Reproduction (all aspects other than teratogenicity)
  - E. Potentiation
  - F. Skin and eye effects
  - G. Behavioral effects
- 

食品を汚染してくる物質は全部毒性——安全性が問題になる。

急性試験は1日または短時間に何回もその物質を動物に投与して、その動物が死ぬか、生きるか、致死量あるいはそのときどういう生理・生化学的あるいは病理学的変化が起きるかということ調べる。

亜急性では、2週間、3ヶ月あるいは1年以上とか、その目的によって試験期間がいろいろと変わってくる。その間、用量段階を幾つも設けることもある。

慢性試験になると、食品の場合には少なくとも2種の動物で——1種でも承認申請を受け付ける場合もあるが——2年から場合によっては5年、6年という非常に長時間の試験となる。用量段階も、普通は3段階くらい、さらに用量と障害の関係を段階的に読むということから多数の動物を必要とする。

それから特殊試験で、発がん、変異原性、催奇形性、生殖障害など。食品でも、添加物でも、医薬品でも、1つの物質だけでの試験ではなく、現実にはヒトがそれをとった場合の、ほかの化学物質とのインターアクション(相互作用)による毒性の増強などのチェック。それから食品添加物といっても、特に保存剤とか色素の類というのは、皮膚粘膜に接触するような場合には局所の障害もみなければならない。

最近は、こういう化学物質が体内に入った時の、人間の行動障害を探っておくことまで行なわれることからわかるように非常に膨大な試験である。

急性毒性の例 (表4 Acute toxicity of food additives) 日本で使われているいくつかの色素と保存剤の急性毒性試験を例にとると、ラットやウサギを使い、1回だけ大量に投与した場合の動物の母集団の50%を殺す量——50%致死量を求める。表の食品添加物の大部分は1g以上であり、毒性としては非常に弱いものである。

ところが、一部の保存剤では1g以下のものもある。亜硝酸は200mg台であるが、医薬品のように数十ミリグラムあるいはマイクログラム単位で動物が死ぬというのはあまりない。

パラベン類は、エチル、メチル、プロピルで異なるが、こういうのを3者混合して使用すると、大体致死量も平均して上がってくるので、急性毒性が食品

表4 Acute Toxicity of Food Additives

Compound	LD <sub>50</sub> (g/kg)
Food Red No.2 (Amaranth)	10
" " No.102 (New Coccine)	19.3
" " No.103 (Eosine)	0.45 (sc)
" " No.104 (Phloxine)	2.8
" " No.105 (Rose Bengale)	6.5
" " No.106 (Acid Red)	>20
Food Yellow No.4 (Tartrazine)	12.8
" " No.5 (Sunset Yellow FCF)	3
Benzoic Acid**	2
Ethyl - Paraben	0.91
Propyl - "	1.58
Buthyl - "	0.34
Salicylic Acid	1.11
Sorbic Acid	10.5
Sod. Sorbate	5.9
Sod. Nitrite	0.22
Dehydroacetic Acid*	1.0
Sod. Dehydroacetate*	0.57

\* : Rat

\*\* : Rabbit

添加物で問題になることはあまりない。医薬品ではものすごいし、それから殺虫剤、農薬ではもっと強い毒性を示すものがたくさんある。

特に、殺虫剤は人間とか動物には安全だというわけにはなかなかいかず、虫に効くものは、動物も殺すし、場合によっては人間にも致死的な障害を与えるものがあることは事実である。

こういう試験は、中毒症状、致死量がどの程度で動物で起きているのか、人間ではどう考えたらいいかということのための、急性試験である。

遺伝の影響 (図1 Protocol for 3-generation reproduction and teratology study) 食品あるいは食品添加物の世代試験は、親に被験添加物を食べさせて、それをかけあわせて、——これにオスとメス両方に食べさせる試験と、メスだけ食べさせる試験がある——子供をとる(A)。これが1代目。この子供が

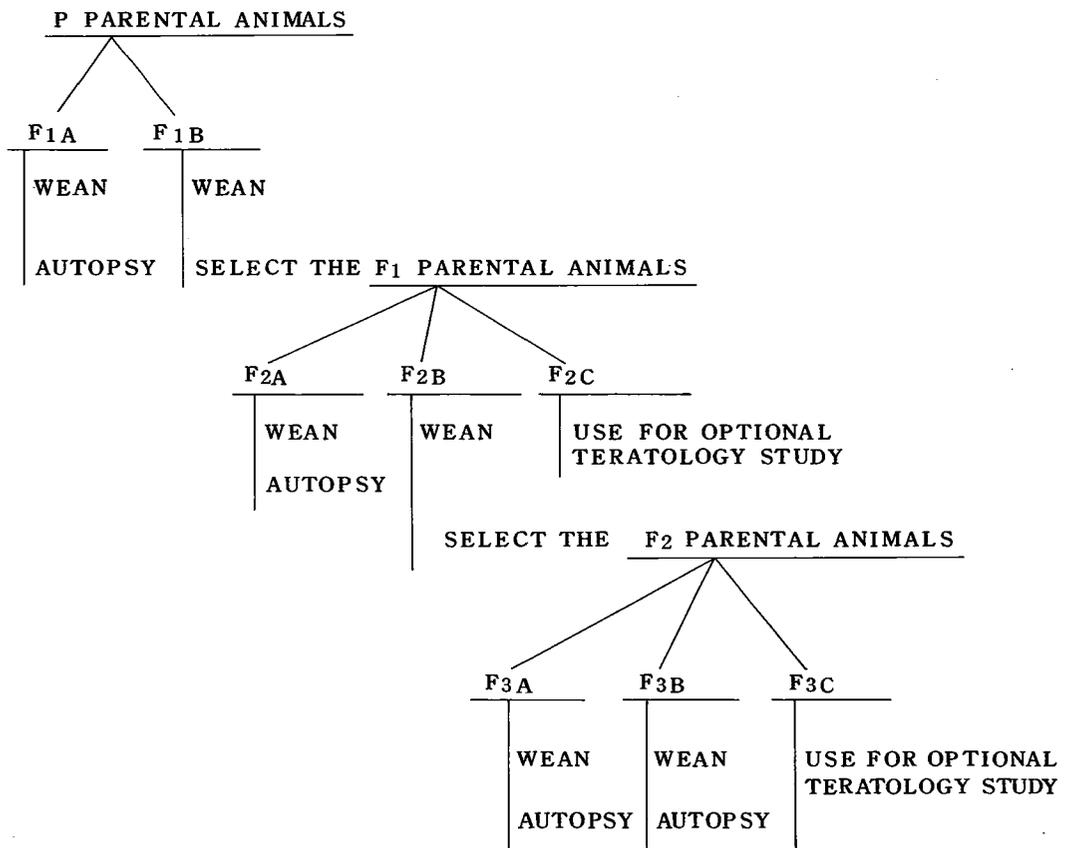


図1 Protocol for 3-Generation Reproduction and Teratology Study

育ってから、もう1回同じ親をかけあわせて、ここで2回目の妊娠の成立、維持、分娩、子供の育ちというのを観察する(B)。2代目の子供から同じようなことを繰り返して2回子供を採り、さらに3代目で同じことを繰り返し、子孫への影響をみる。

これはアメリカの例で、Cというランクを設けて、同じ親動物で3度目の妊娠を図って、それで子供に危険が起きているかどうかをみて、方法も追加するというので、非常に膨大な実験が組まれる。わが国では大体、Bランクままで慣行的にされている。

以上のように、ヒトの安全性を考える場合に、いろいろな実験の変法を必要に応じて講じる必要がある。つまり、被験物質やその作用を考えないで、各国で出されているガイドラインを鵜呑みにして、そのままフォローするところになると落とし穴があるということになる。

水への溶解性による影響 動物への毒性にはいろいろな変動要因がある。それを実験前から考えながら、実験結果が出た時どう評価するかということのために、その変動要因を考えておく必要がある。

医薬品を例にとれば、抗生物質スピラマイシンは食品の保存料として魚の処理などに使われたことがあるが、とにかく食品の段階で残っているのは困るものである。

しかし、スピラマイシンは水への溶け具合によって毒性が大きく変動する。スピラマイシンの塩基遊離体(LD<sub>50</sub> 9.4 g)とアジピン酸塩(LD<sub>50</sub> 4.9 g)では致死量が倍も異なる。鉄も、金属の鉄の場合には致死量が体重1 kg当たり98 g飲ますとネズミは死亡するが、それを溶けやすい硫酸塩にすると、わずか100分の1ぐらいの少量でも動物を殺すことがある。つまり、ものだけ考えないで、その形、それから物性、そういうものを考えていかないとそのデータを読む場合に落とし穴に陥ることになる。

投与形態の相異による影響 薬品では製剤化したりあるいは食品をいろいろな形で食べさせるということがある。動物実験では水に不溶なものは浮遊剤や懸濁剤を使い液状にして用いる。たとえば、フェナセチンの水の懸濁液で、大体50%を殺す量の体重1 kg当たり3.2 gを飲ませる。そのとき、フェナセチンの濃度を8%、16%、32%と上げ、それと同時に、懸濁剤としてトラガカントゴムを使った場合、同じフェナセチンでも、8%を使った場合には、水でサスペンドすると大体LD<sub>50</sub>の55%の死亡率である。ところが、0.2%

にトラガカントゴムで浮遊させて、粘度を高めた結果、83%に上がる。それからトラガカントゴム2%では、100%動物が死んでしまう。ところが、フェナセチンの濃度を上げて行くと、様子が変わって、死亡率がどんどん低くなってくる。一方、トラガカントゴムを使った場合には、その辺がバラバラになり、最高濃度のトラガカントゴムの場合には、むしろ死亡率が落ちてくる。

つまり、剤形が変わったりする、あるいはこの場合は懸濁剤を変えることによってだけでも、あるいは用いる被験物質の濃度が変わっただけでも、致死量は大きく影響を受けるため、結果の読み取りとしていろいろな注意が必要である。

実験動物数 人間の場合、何千万人を対象にしてものを考えなければならない。ところが、動物実験は通常5~10匹、あるいは多いときでも100~200匹で実施されているので、そのギャップは大きい。長期動物実験の場合には、たとえば100匹のうち1匹起こるような変化をチェックするにはどのくらいの動物を使ったらいいかということが計算はされているが、実用には至っていない。ポイランドは対象群と被験物質の間の危険率0.5%で検出するためには、295匹、0.01%で有意差を検定しようとする、1群の動物に455匹必要であるとしている。10<sup>-6</sup>危険率とするためには、大体1群の動物に2万7千匹位必要であるという試算もある。

しかし、現実にはこのような数の実験は不可能で、少数例の動物で実験をやる。それをどう読み込んでゆくかを頭に入れながら考えるべきで、出たデータで直にヒトのことを考えるのは危険を伴うことになる。

投与経路 (表5 Route dependency of drug toxicity)薬物はその投与経路によっていろいろ毒性が変わる。常識的には、経口が弱くて、静脈注射が一番強い。プロカインがその良い例で、静脈注射での致死量LD<sub>50</sub>で45 mg/kg、経口では500 mg/kg、つまり比率は1:11でその間は腹腔内、筋肉、皮下という順序で弱まっている。ところが物によってはこれが異なる。抗菌剤であるイソニアジドをとると、どの経路であろうが、LD<sub>50</sub>は変わらない。また麻酔剤にはルートによっていろいろな違いを示すものがある。このように、急性毒性は1つや2つの経路から他のそれを読むことはなかなか難しいことがある。

投与の仕方 経路は同じでも、与え方によってまた変わってくる。妊娠の途中にサリチル酸を与えると、量が多ければ胎児が死亡し、その死亡量以下では奇形が発生する。体重1 kg当たり1日150 mgの摂取量を a. えさに0.2%濃度(1日摂取量150 mg相当)として投与、b. 一時に150 mgを投与、

表5 Route Dependency of Drug Toxicity

Route	Procaine		Isoniazid		Pentobarbital	
	LD <sub>50</sub> *	Ratio**	LD <sub>50</sub>	Ratio	LD <sub>50</sub>	Ratio
Intravenous	45	1	153	1.0	80	1.0
Intraperitoneal	230	5	132	0.9	130	1.6
Intramuscular	630	14	140	0.9	124	1.5
Subcutaneous	800	18	160	1.0	130	1.6
Oral	500	11	142	0.9	280	3.5

\* : mg/kg body weight

\*\* : Ratio to i.v. values

の比較では b. の大量一時投与の方の骨の奇形出現例が 59 例に対し、a. では 6 例に過ぎない。

(図2 Organ distribution of salicylic acid in pregnant rats) サリチル酸は胎盤を自由に通るため、一時に大量投与でもあるいは長期間エサとしての投与でも、経路的には同様に胎児に影響するわけであるが、事実是一時大量投与の

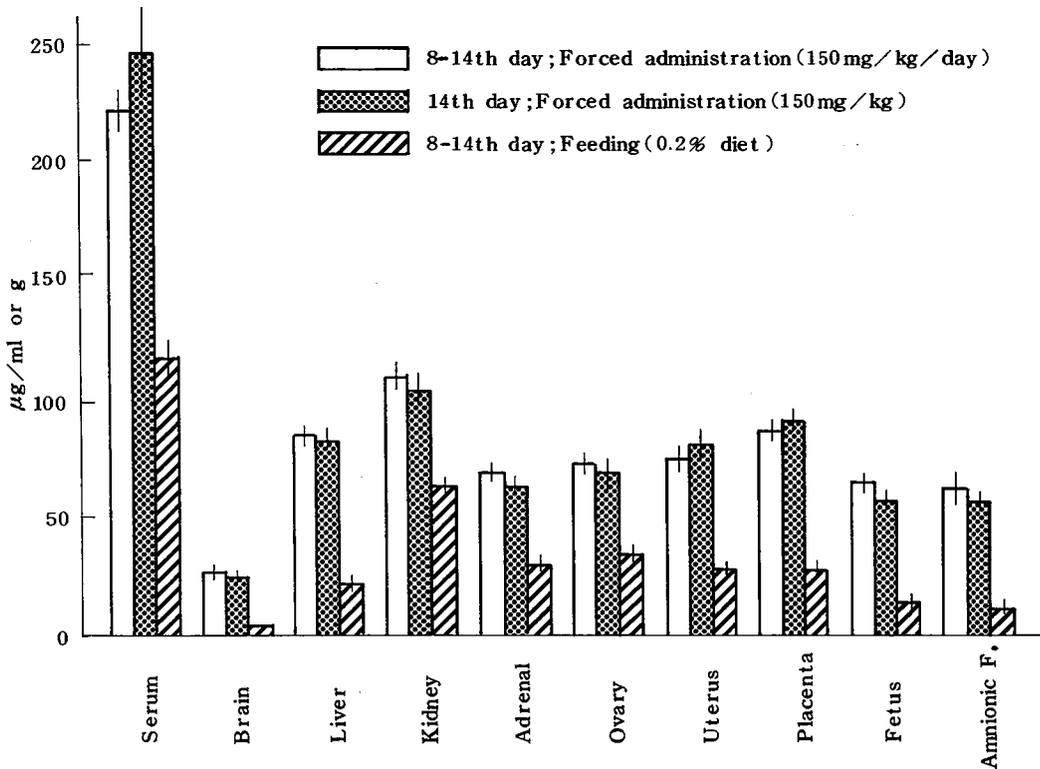


図2 Organ Distribution of Salicylic Acid in Pregnant Rats

方が骨の奇形が多い。これは胎児への暴露が大であったためと考えられる。食品の毒性試験はエサに混じて行なわれることが多く、このような点も考慮する必要がある。

ところで以上の実験結果からみて、エサで少しずつやったら奇形が減るだろうということがあるが、これは全く逆のこともある。たとえば、フェナセチンは体内で活性化されて、腎臓を経て排泄されるが、一度の大量投与では死亡が出るが、腎臓の障害は長い期間同じ量を少しずつ投与した方が強く出てくる。つまり標的器官の暴露時間が長時間にわたるためである。

動物の種類による影響の差 (表6 Species differences) 致死量は動物間でそれぞれ異なる。ジゴキシンの致死量を例にとると、体重1 kg 当たりラットの場合、12 mg、モルモット0.8、ネコ0.3、イヌ0.6、人間は測りようがないため、事故での死亡例から推定して0.5以下となる。

体表面積当たりの致死量も、さらに体内に止まっている時間というのも相当

表6 Species Differences

(1) Plasma Levels of Carisoprodol

Species	Dose (mg/kg)	Duration of paralysis (hr)	Plasma level on recovery ( $\mu$ g/ml)
Mouse	300	0.45	134
Rat (M)	200	0.53	95
(F)	200	1.60	125
Rabbit	200	4.8	96
Cat	200	8.9	138
Dog	120	8-12	50

(2) Toxicity and Biological Half Life of  $^3$ H-Digoxin

Species	LD 50		BHL (hr)
	mg/kg	mg/m <sup>2</sup>	
Rat	12.0	72.0	9
Guinea pig	0.8	5.6	16
Cat	0.36	2.9	27
Dog	0.6	12.0	27
Man	<0.15	<5.6	44

な相違がみられる。通常、体内停留時間の長さや障害の強さは比例すると考えられるし、また同じネズミでも、オスとメスでは効果の持続時間が若干違うことがある。麻酔剤を投与した場合、覚めた時の血中の濃度はオスとメスで異なっていることがある。

このように動物の種類によって反応の出方が非常に違うことから、一つの動物のデータを、他の動物、あるいは人間に類推をすることは、非常に慎重な、たとえば半減期を求めるとか、障害が出た時の血液あるいは臓器の濃度を追いかけるとか、いろいろなファクターを考慮しないと大きなミスを犯す恐れがある。

● 同種動物間の相違 同種の動物でも系統により感受性が違う例として、プロゲステロン作用を有する norethisterone の試験結果を示す。マウスの DS 系統、あるいは C<sub>57</sub>ブラック系統、C<sub>3H</sub>系統、ICR 系統、などに 100 mg の norethisterone を経口投与した結果では、DS 系統では人間と同じように 100%胆汁うっ滞が出てかつ程度も非常に強い。ところが、ICR では重症反応は 10 匹中 0、軽い反応が 3 例出ただけである。さらに量を半分に下げた場合には、DS 系統が 60%発症、ICR が 0 ということである。つまり、系統が変わると動物種が同じでも反応が変わる。人間における人種の差が動物でもはっきりうかがえるということで、一つの系統の動物のデータで同じ種のすべての毒性をカバーできないという問題があることが示される。

これについての実験例として、麻酔剤ペントバルビタールをネズミの腹腔に 80 mg/kg 注射すると、動物は眠り込んで、やがて覚めて起き上がる。それまでの時間を測った結果、同じ体重、同じ性の動物を使ったにもかかわらず、30分くらいで目が覚めるのもあるし、200分も眠っているのもある。

● ところが、目が覚める時の脳の中の麻酔剤の濃度は、大体血清 1 g 当たり 1 mg と考えてもいいが、 $16 \pm 2 \mu\text{g/g}$  の非常に狭い範囲に収まっている。つまり、この差は肝臓での代謝失活による差が個体の中に存在するためである。

それで、いろいろな実験をやるときに、1群何匹動物が要る、人間では1群何症例を用いる、そういうことが非常に大事なことになる。バラツキがあることを絶えず考えて計画しなければならない。

年齢による相違 (表7 Toxicity of OMPA in different aged female and male rats) 表に示すように、オクタメチルピルホスフォルアマイド (OMPA) という有機リン系殺虫剤の毒性をみる場合に、その生まれてからの日齢——人間

表7 Toxicity of OMPA in different aged female and male rats

Age (day)	Female rats		Male rats	
	Symptoms(%)	Mortality (%)	Symptoms(%)	Mortality (%)
5	0	0	5	0
10	25	5	30	0
20	60	15	55	10
30	90	35	95	35
40	100	35	100	65
60	100	25	100	100
100	90	20	100	100

Each group consisted in 20 rats.

16 mg/kg of OMPA were given intraperitoneally.

でいうと年齢——で大きな変化がみられる。これは、生後3ヶ月ということになると、メスとオスでも若干違うが、オスでは大人になるほど症状がだんだん強く出てくる。しかし、メスの方は30日くらいで止まってしまって、死亡率も大体35%くらい、一方オスの方は大人になるほど症状が強くなって、死亡率が上がっていくのが観察される。

この物質は肝臓の薬物代謝酵素で代謝され毒性活性体となるので、肝臓の酵素生成の盛んなオスの方では毒性が強く出て、あるところで最大になる。メスの方では弱い毒性しか示さない。つまり、オスとメス、人間では男女の間に毒性の差がある。それから子供と大人の間にも差があるということを絶えず念頭に置いて考える必要がある。

胎児に対する影響 (図3 Ratio of dosage of alkylating agents and X-rays given pregnant rats on the twelfth day of gestation to produce various effects on mother and fetus to estimated litter LD<sub>50</sub>)これは催奇性の問題。ここでは、代謝拮抗剤とX線の影響をみた。この場合、最も多い量で親が死に、次にその下の量で子供(胎仔)が死に、(50%致死量)、その下に奇形を起こす領域があって、その下にいわゆる安全量というものがあるということで、母体に出る毒性と、同じ毒性が胎児に出るのではなく、胎児は遙かに鋭敏に反応して、母親がピンピンしていても子供は死亡したり、あるいは奇形を起こすことがあることを示す。これは他の薬でも大体その傾向がある。

したがって、妊婦の薬物摂取というのは非常に注意を要する問題を含み、実

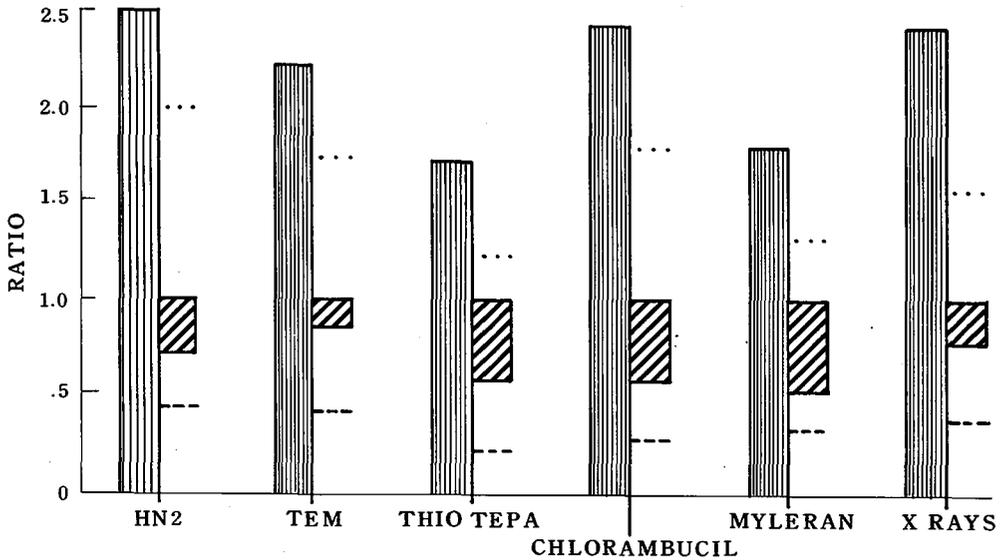


図3 Ratio of dosage of alkylating agents and X-rays given pregnant rats on the twelfth day of gestation to produce various effects on mother and fetus to estimated litter LD<sub>50</sub>

■■■ MATERNAL LD<sub>50</sub>                      ▨ TERATOGENIC RANGE  
 ... LITTER 100% RESORBED                      BELOW LITTER LD<sub>50</sub>  
 — LITTER LD<sub>50</sub>                      --- LITTER 100% NORMAL

験でも絶えずそのことを考える必要がある。

**絶食の影響** 動物実験では実験前の絶食は、よくとられる手段である。ところが絶食ただけで、動物は相当影響を受けることがある。夜の10時頃から朝6時頃まで約8時間、あるいは9時間ネズミを絶食させると、大体おなかの中がからっぽになってしまっていて、膜が薄くなって腸管の目方が非常に減ってくる。それから体重も5~10%減じ、肝臓はかなり小さくなってくるのが観察される。それからいろいろな主要臓器は水腫状態となる。副腎は肥大し、胸腺は萎縮する。それから胃は前潰瘍形成状態である。このようにいろいろ相当な変化があるところに、薬や毒物を投与することになるのである。

①消化管内の分布 適当に食事を食べている動物に、色素のマーカー、消化管の吸収がほとんどないフェノール・レッドを経口投与すると1時間後には大体50%以上が胃にあって、40%くらいは腸に入ってくる。上部腸管、十二指腸、小腸の上部および下部である。

ところが、絶食させた動物では、胃の中が30%くらいに少なく、小腸、

つまり腸管の上部の量が50%以上と多くなり、20%くらいが大腸の上部まで移っている。つまり、ものを食べさせなくなると、いろいろなことで消化器官の動きが非常に速くなって通過時間が速くなる。その結果、薬の吸収も変わってくるということが考えられる。

絶食した動物に食餌を食べさせてから同じように試験すると、大体もとのかたちに戻る。絶食した動物では薬自体の消化、あるいは栄養物質の消化にも影響が出てきて、生体反応が非常に変わるということが考えられる。

②雌雄の別 それを裏付ける意味で、オスとメスを24時間絶食させ、麻酔剤を注射した。みたのは投与後経過時間と血中濃度の関係である。対照区の普通食事のオスは、半減期が大体46分で、メスは106分と、割合ゆっくり減っていく。ところが絶食させると、オスは肝臓の解毒が遅れる結果、非常になだらかな減衰をして、半減期が約倍近く延びている。メスはほとんど影響を受けないか、むしろちょっと下がり気味である。(図4)

そういうことで、絶食の影響というのはかなりいろいろなデータの値を狂わせることがある。オスとメスだけでもこのような差があるということである。

③腸管の運動異常 (表8 Effect of commercially available phenylpyrazolone derivatives on the rate of gastric emptying and on the serum and brain concentrations of carisoprodol) そうかと思うと、絶食に限らず、薬物が入った場合に腸管の動きが変わることがある。ここで示したのは消炎鎮痛剤のフェニールピラゾロンの誘導体で、プロスタグランジンの生合成をを阻害するので、腸管の動きも影響を受け、与えた色素の腸管での移動が非常に遅れることがみられる。食塩液だけの場合、胃中に24%程度残っているのに対して誘導体では残っている量が非常に多い。したがって、小腸へ移行減少が当然生じてくる。大腸にはほとんど行っていない。そういうことで、他の薬物を一緒にやった場合でも、同じようなことが起こることが考えられる。

このように、いろいろな医薬品、あるいは他の化学物質を食品の栄養素などと一緒に試験する場合、物によってはこのようなことも起こり得る可能性がある。したがって、インターアクション(相互作用)、それから活性を持った薬物の種類によっては、食品の消化管内移動、それに伴う吸収、分布、代謝、排泄も変わるということも考えるべき場合がある。

栄養成分濃度と健康 (図5 Impact of nutrient concentration on health) 医薬品に限らず食品あるいは栄養成分といえども、量があまり少ないと、生体

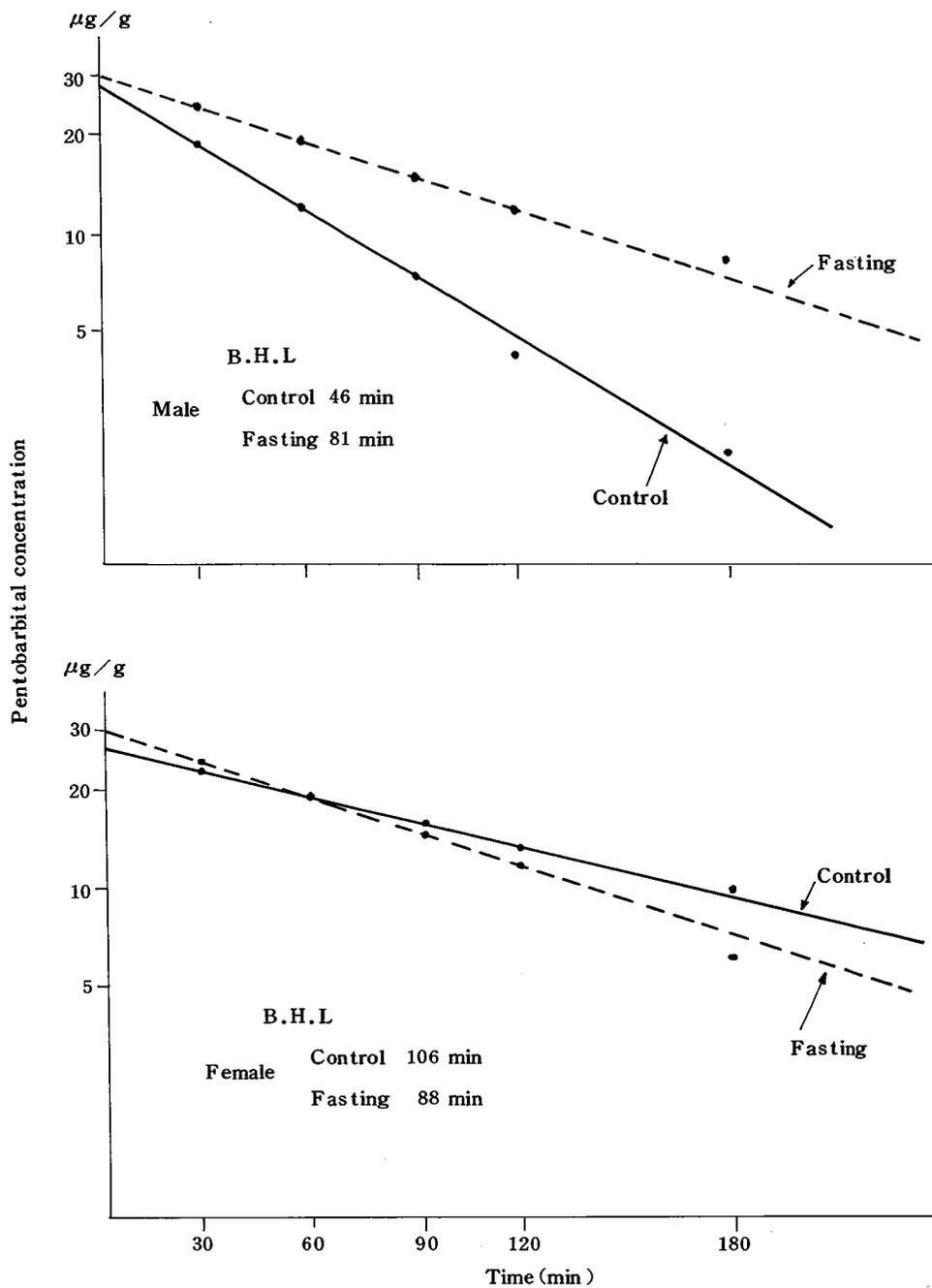


図4 雌雄別の絶食時の薬物投与と血中濃度の経過

表8 Effect of Commercially Available Phenylpyrazolone Derivatives on the Rate of Gastric Emptying and on the Serum and Brain Concentrations of Carisoprodol.

Drug	Distribution of phenol red in gastrointestinal test (%)			Concentration of carisoprodol	
	ST	SI	LI	Serum	Brain
Saline	26.4 ± 3.1	74.2 ± 3.0	1.1 ± 0.4	107.5 ± 7.9	71.9 ± 6.4
Phenylbutazone	23.0 ± 3.0	76.7 ± 3.0	0.3 ± 0.1	79.2 ± 10.4	69.8 ± 9.9
Diphenyldioxopyrazolidine	28.4 ± 6.0	71.1 ± 6.1	0.5 ± 0.3	93.5 ± 6.8	65.3 ± 6.2
Aminopropylon	29.2 ± 8.1	69.6 ± 8.2	1.2 ± 0.4	96.4 ± 6.5	54.0 ± 7.7
Kethphenylbutazone	30.1 ± 10.0	69.7 ± 10.1	0.2 ± 0.1	97.6 ± 16.4	75.3 ± 13.6
Oxyphenbutazone	47.5 ± 6.0**	50.9 ± 6.0**	1.7 ± 0.4	91.8 ± 6.3	75.0 ± 10.5
Sulpyrine	47.7 ± 6.2**	51.7 ± 6.2**	0.6 ± 0.3	66.3 ± 16.5*	36.8 ± 11.6*
Antipyrene	56.3 ± 7.0**	42.5 ± 6.8**	1.2 ± 0.6	32.0 ± 4.4**	17.0 ± 5.3**
Isopropylantipyrene	69.8 ± 6.9**	23.5 ± 6.2**	1.9 ± 0.5	48.5 ± 8.5**	21.3 ± 5.4**
Aminopyrene	78.9 ± 2.9**	19.4 ± 2.8**	1.7 ± 0.6	30.5 ± 2.4**	12.2 ± 3.9**

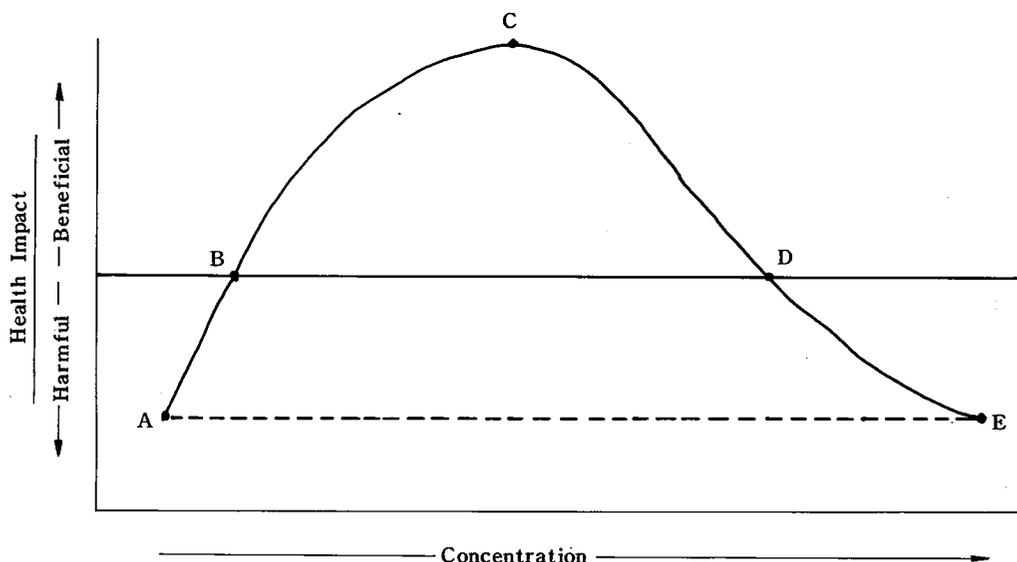


图5 Impact of Nutrient Concentration on Health. The Concentration Referred to May Be in Diet or Tissues. A, Lethally Low Concentration; B, Minimum Concentration Compatible with Good Health; C, Concentration for Optimal Health; D, Maximum Concentration Compatible with Good Health; E, Lethally High Concentration.

にとってはマイナスであって、場合によっては欠乏で死亡する。それが、食品中の濃度がだんだん増すと、B点の辺から調子が良くなってきて、次に、あまり多くなり過ぎると今度はまた障害が出始める。D点が許容される最大の濃度で、それを越えると、過剰適用になって、場合によっては死亡も起こすことになる。そういうことで、医薬品と食品ではやはり摂取量というのは絶えず問題である。動物には非常に大量使うことがあるので、その読み方が非常に難しいということである。

食品中の毒物 (表9 Toxicants occurring naturally in foods)天然食品中の毒物を掲げた。プラスおよびマイナス・イオン、バクテリアの汚染、カビ類の汚染、その代謝物、植物由来のもの、動物由来のもの、体の中にたまったもの、あるいは人体に入るとまたたまっていくものである。また動物性のものとして、貝毒とかフグ毒とかである。

とにかく食品の中に入っているのが、天然物質といえども安全でないため、絶えず実験に用いる食品、栄養素あるいは食品添加物は、これらの汚染を避けたもので考えることが必要である。

それからコンタミナント自体の毒性も考える。特にそれらが一緒になった場合にどうなるかと、それも考えながら実験を進め、それを評価する必要がある。

食品と薬品でも、相互作用が考えられる。たとえば、食品の栄養素に対して

表9 Toxicants Occurring Naturally in Foods

- 
1. Inorganic substances
    - A. Cationic elements: Pb, Cd, Hg, etc.
    - B. Anions:  $\text{CN}^-$ ,  $\text{AsO}_4^{3-}$ ,  $\text{SeO}_4^{2-}$ ,  $\text{VO}_4^{3-}$ , etc.
  2. Compounds of microbial origin
    - A. Bacterial toxins
    - B. Mycotoxins and toxic stress metabolites
  3. Compounds of plant origin or accumulation  
Hundreds of different compounds, including proteins, amino acids, cyanoglycosides, phytates, oxalates, polyphenols, and selenium
  4. Compounds of animal origin or accumulation  
Many different compounds, including shellfish toxins, pufferfish toxin, thiaminase, and avidin
-

医薬品があると、吸収を抑える。それからたん白との結合が両成分の間で起こると、そこで競り合いが起きる。つまり、薬効が強くなったり、食品の栄養性の効果が強くなったり、そういういろいろなことが起きる。それから臓器障害によって解毒作用とか排泄の効果が変わってくることもある。

栄養成分吸収阻害物 (表10 Inhibition of nutrient absorption by toxicants)たん白の障害は豆類を生で食べるときに当然出てくるトリプシンの阻害剤で吸収が阻害されるし、チアミンとか葉酸はアルコールと一緒にとると吸収が完全に阻害される。

カルシウムのたくさん入った牛乳と一緒にテトラサイクリンを飲むと、キレート化合物ができて、吸収されなくなる。

表10 Inhibition of Nutrient Absorption by Toxicants

Nutrient	Toxicant	Mechanism
Protein	Trypsin inhibitor in raw legumes	Decreases digestion
Lipid	Bile acid sequestrants, mineral oil	Inhibits digestion
Thiamin	Alcohol	Decreases active transport
Folacin	Alcohol	Decreases active transport
Iron	Antacids, cholestyramine, tetracycline	Precipitation, binding
Zinc	Phytates, cholestyramine	Binding
Vitamins A, D, K, B <sub>12</sub>	Colehicine, neomycin	Mucosal cell defects
Calcium	Tetracycline	Precipitation
Many nutrients	Laxatives	Decreased digestion and absorption time

ニトロソアミンについて (表11 Formation of DMN by the interaction of drugs with sodium nitrite (1.0 mmole/kg) in rat stomach)以前から問題になっているが、ニトロソアミンの問題がある。野菜類を食べると、硝酸塩が摂取されて、それが唾液に出てきて亜硝酸のイオンとして胃に入る。ある程

表11 Formation of DMN by the Interaction of Drugs with Sodium Nitrite (1.0mmole/kg) in Rat Stomach

DRUGS	DOSE		DMM
	mmole/kg	(mg/kg)	$\mu$ mole/kg
Aminopyrine	0.2	(46.2)	43.50
	0.4	(92.5)	51.46
Oxytetracycline	0.2	(99.2)	<0.25
	0.4	(198.5)	<0.25
Oleandomycine	0.4	(275.1)	<0.25
Erythromycine	0.4	(293.5)	<0.25
Diphenhydramine	0.4	(102.1)	<0.25

度酸性状態が保たれた場合に、肉などのアミン類が入ってくると、それで胃の中で発がん物質のニトロソアミンができてしまうということである。

①その生成機構 アミノピリンが亜硝酸と反応すると多量のニトロソアミンを生成する。これにより、肝でのヘキサバルビタールの酸化や代謝酵素 P-450 の活性を著しく落とす影響がみられる。一方、アスコルビン酸を同時に投与すると、ほとんど正常レベルで推移することがみられる。そういうことで、インター・アクションがプラスに働くこともあるということである。

セロリのジュース(亜硝酸 240 mg を含む)を人間に飲ませると、時間の経過で、唾液中の亜硝酸の濃度が高くなる。この場合 2 時間ぐらいをピークにして 240~480 mg/l が唾液中の濃度である。このように大量の亜硝酸が出てくる。

したがって、胃の中が適当な酸性であって、何かアミン類が入っていれば、ニトロソアミンができてしまう。正常人の胃の中の pH は、かなり変動があるが、亜硝酸の量というのは非常に少ないのが普通である。これは十二指腸潰瘍でも同じである。

②がんとの関係 ところが、胃潰瘍の場合 pH—水素イオン濃度が下がって、亜硝酸が非常に増える。最もひどいのは、がんの患者で、亜硝酸が多くて pH が高い。それからいわゆる無酸症の人も、これと同じである。

そういうことで、亜硝酸が非常に大量に発生する状態が、胃潰瘍とかがんの場合にあるわけで、それにさらに亜硝酸が唾液から加わり、アミン類が食物で摂取されると、ますます大量のニトロソアミンが胃の中でできる、体の中に分

泌するということで、ニワトリかタマゴかどっちかわからないが、やっぱりがんの状態というのは、ニワトリが多く体の中にできるような状態になっているのかもしれないと考えられる。

動物実験結果の人間への外挿係数 ①外挿係数 ニトロソアミンの例でも通常は、2年の毒性試験をやって、障害の起こらないその実験で得られた最低用量を最大無作用量として、それに人間の安全度の係数を通常は100~500を用いて、食品を汚染する物質の1日許容摂取量というものを考えたわけである。

この係数100とは全く経験的なもので、科学的な根拠は特にはない。人間と動物は種差があって、大体10倍くらいの開きを考えていいだろう。それから、人間でも個体差があるから、それも10倍くらい考えていいだろう。そういうことでそれを両方掛け合わせて100倍ということになる。つまり、動物実験で無作用量が出ている。だから、無作用量の係数100、つまり100分の1をもってヒトの許容量を求めようという考えである。

②外挿の一例 (図6 Extrapolation of the dose-response data)特にがん

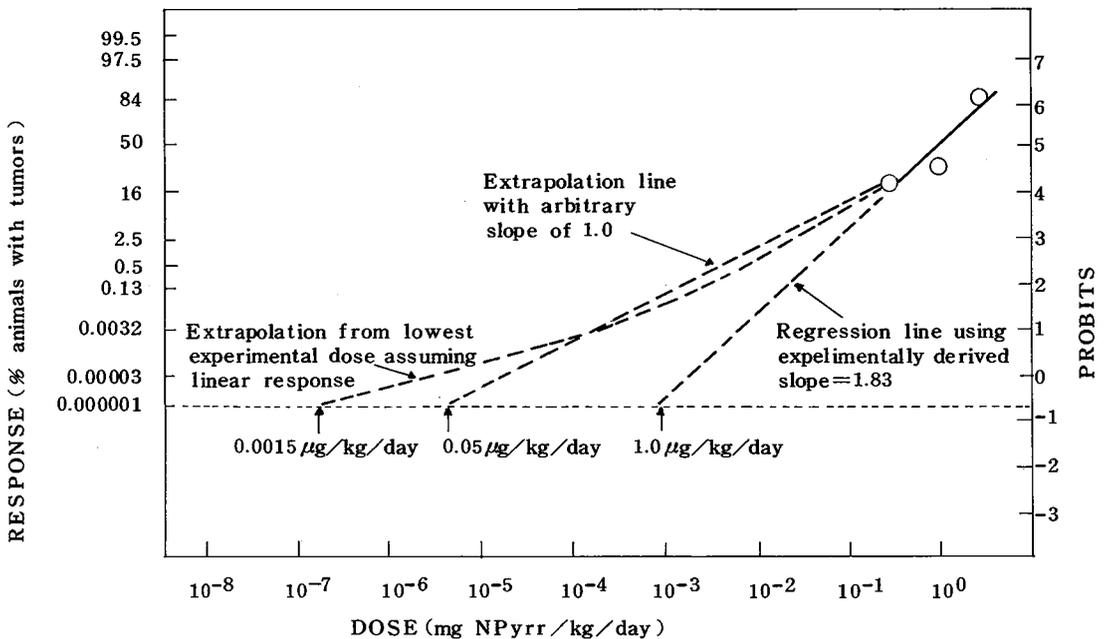


図6 Extrapolation of the Dose-response Data of Preussmann et al. (1977) for Nitrosopyrrolidine. (With permission of L. Green and S. R. Tannenbaum.)

の場合、ニトロソピロリジンを用いた実験を図に掲げた。これは肝臓がんで、ネズミに対する1日当たりの、ニトロソピロリジンの1 kg 当たり1 mg の  $10^{-9}$  から10 mg までの対数を横軸にとり、腫瘍の発生率を縦軸にとった。大体動物の実験ははっきりした結果をつかむためにはどうしても高い容量が使われる傾向がある。

容量関係の3段階の反応から、一番妥当な外挿線を引くと、この傾斜が1.83である。そのときの危険度  $10^{-9}$ 、つまり動物の1億分の1例にがんを起こす量を推定する。要するに、この一番適当な外挿線で、スロープ1.83は、体重1 kg 当たり1  $\mu$ g の割合で毎日投与すると、1億分の1例にがんをつくるという外挿線法である。

さらに、このスロープをちょっと寝かせて、傾斜1.0では大体20分の1に落ちている。

しかし、こういう実験データの最低発がん量からさらに低いスロープを用いて計算を行うと、それが大体1万分の15に落ちる。これはもちろん各理論があつて、式が作られて、それによって同じ学者の間で計算の仕方をちょっと変えたと、約1万倍の開きがこの発がん量に出てくるということになる。現段階でいろいろなモデルを使って、動物実験から低容量での発がんの外挿値を求めようとする手法は、非常に検討されているが、やや乱用気味で、まだ結論を出すには早いというのが現状のようである。

③安全度の類推法 (表12 Consequences of extrapolation for nitrosopyrrolidine in bacon)それで、この値を用い、体重70 kgの人が、1日30 gのベーコンを食べるとした場合に、その人が  $10^{-9}$  というと、つまり、

表12 Consequences of Extrapolation for Nitrosopyrrolidine in Bacon”

Assumptions

1. Consumer weighs 70kg
2. Consumer eats 30 gm bacon per day.
3. A “safe” dose is one which will induce tumors in 1 in  $10^8$  consumers (0.000001%) at most.

Safe levels

Regression line extrapolation	2170 $\mu$ g/kg
Extrapolation with slope = 1.0	10.7 $\mu$ g/kg
Extrapolation with linear response	0.4 $\mu$ g/kg

“With permission of L. Green and S. R. Tannenbaum.

10<sup>9</sup>人に一人発がんするというセイフ・ドースすなわち安全度というのを調べると、この場合、①スロープ1.0の場合、②それから実験データからみた、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と回帰線をとった場合、それから最終的に③直線反応値から低容量の外挿ということ考えた場合の3ケースをとり、1億分の一人に肝臓がんを出す可能性は、この方法で計算すれば、体重1 kg当たり、 $2,170 \mu\text{g}/\text{kg}$ から $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ ということで、相当の開きが出てくる。とにかくこの類推というのはなかなか難しいことが、これで説明できると思われる。

特に発がんの外挿によっていろいろなモデルを使うというのは、もうちょっと検討すべき問題が残されているようである。

動物実験結果と人間への外挿 それで最終的にわれわれが考えなければならないのは、動物で何をやっても、それが人間でどうなるかということである。先述のように、慢性毒性試験の無作用量の100分の1をとって人間の許容量を決める、というようなことをいつまでもやっていていいのかどうかということである。

①酸素消費量の例 (図7 Alveolar surface area and whole body oxygen consumption) 動物と人間で何等かの共通点とか、外挿できるようなものはないかということは、いろいろな人が考えている。たとえばここに示した図は、呼吸器官の肺の1分間当たりの酸素の消費量を横軸にして、肺胞の表面積を縦軸にした関係の場合である。

マウスが一番下のほうで、ラット、モルモット、サル、ウサギ、イヌ、人間の順である。いずれにせよスロープ1で、非常にきれいな直線に乗っているの、たとえば、酸素消費を見る限りは、動物の値から人間の値が計算できるのではないかというふうに考えることができよう。

ところが、あらゆる動物実験の毒性の総合評価をこの図のようにプロットするだけのデータは存在していないことは事実である。しかし、いろいろな臨床の成績が得られた場合には、この比較が可能となる。食品の汚染物質などは、不幸な事故が起きてから、疫学調査をやって較べたりしているが、古い疫学調査というのは、なかなか十分精密なデータは得がたいので、類推が非常に難しい。医薬品では、ある程度のことが行なわれている。

②制がん剤の器官障害の例 (表13 Extrapolation of human MTD from animal data) 18種類の制がん剤を用いて、マウス、ハムスター、ラット、イヌ、サルの血液障害、肝臓障害、腎臓障害、をとらえて詳しくまとめた

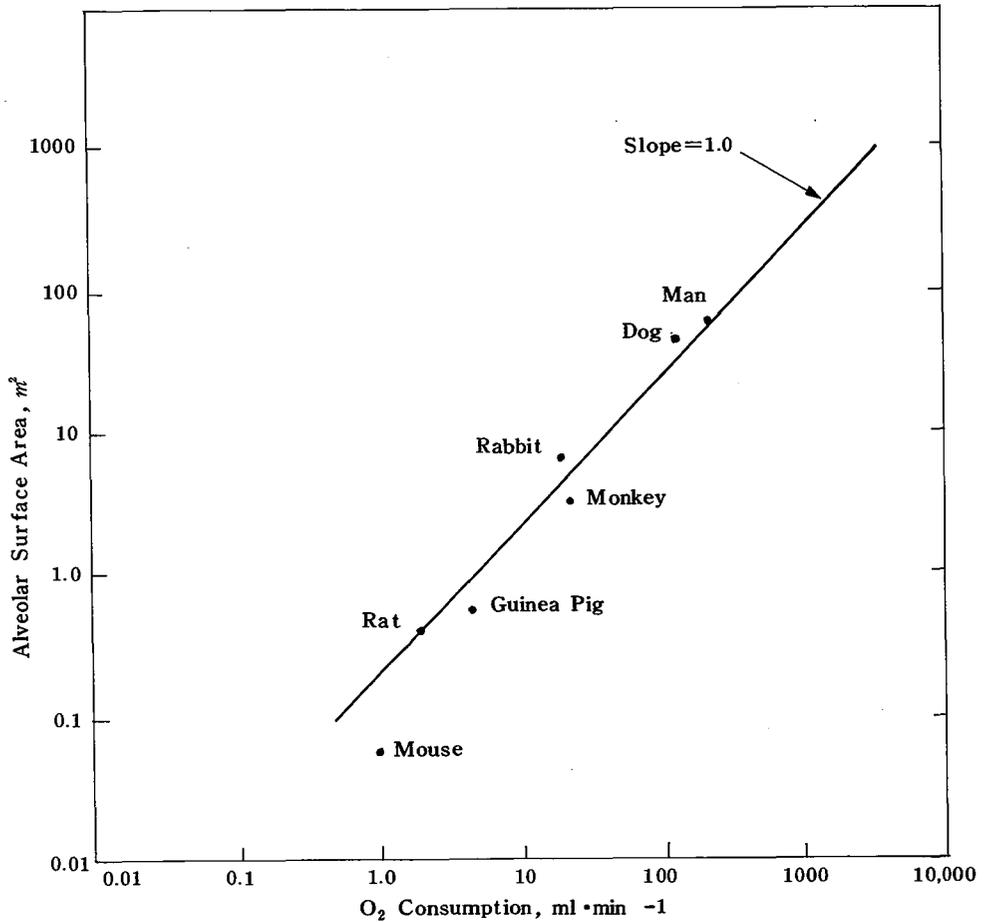


図7 Alveolar Surface Area and Whole Body Oxygen Consumption

表13 Extrapolation of Human MTD from Animal Data

Animal	Man	Log; Log Dose (mg/m <sup>2</sup> )	mg/kg
Mouse LD,10 (Swiss)		0.284+0.847×	1/12
Mouse LD,10 (Bdf1)		-1.064×	
Hamster LD,10		—	1/9
Rat LD,10		+0.539×	1/7
Dog MTD		-0.175×	1/2
Monkey MTD		+0.801×	1/3

×: Log Dose on 18 Anticancer Drugs  
Freireich, et al, 1966

例がある。ここに示す表は肝臓障害のデータである。それを人間に類推するために数式を考えた。人間の障害の出る最小障害発現量というのは、マウスの場合には、マウスの致死量としての10%致死量、つまり母集団の10%を殺す量を実験値から求め、その12分の1くらいを人間で用いると、最低中毒量が得られる。それからハムスターやラットの場合も同様である。

ところが、大きなイヌ、それからサルになると、これが若干変わってくる。イヌでは、10%致死量ではなくて、最大耐量の2分の1、サルの場合は3分の1であった。こういうような概算法をとると、動物実験が終わった段階で、制がん剤の人間の中毒発生の最少量が大体類推できるようになる。

したがって、臨床実験では、この得られた値の下用量を使って、パイロット・スタディをやればよく、現在でもこの方法を利用しているがんの臨床家がいるようである。

③動物実験からの予測例 (表14 Prediction of signs in man from rat and dog toxicology data in six drugs) 6種類の薬物を使い、動物でネズミとイヌを使って非常に徹底的な実験を行い、人間の臨床実験に移る前に、どういう障害が人間に起きるだろうということを予測した。それで予測が当たったのが、86中64で、はずれたのが22であった。すなわち、約74%は動物実験からつかまえることができた。

これは、動物に起きた変化から、特に主観的な変化を除いた結果である。たとえば、動物が頭が痛いなどというのは実験からわからないが、臓器の障害、血管の障害、あるいは臨床測定値の変化について読んだ値が、70%以上の的中率があったというだけのことで、これをもってすぐ動物実験の毒性試験から人間の障害が読めるということではない。

食品には残念ながらこういうことを前向き調査によって行うことはアメリカでの例を除く限り、あまり聞かない。実際に事故が起きた場合でも、十分な疫学的な調査をやって、動物実験でまたそれを確認するということは、非常に少数ケースしかないというのが現状である。

がんと食事環境 (図8 Incidence of various cancers in Japanese and Japanese immigrants in California) 動物に関係ないが、食品の栄養等を考える上で非常に面白いデータがある。白人と日本人のデータの比較として、カリフォルニア在住の白人の胃がん、肝臓がん、大腸がん、前立腺がん発生による死亡率を1として、日本人の各割合を出してある。

表 14 Prediction of Signs in Man  
from Rat and Dog Toxicology Data in Six Drugs\*

Drugs	Prediction				Total
	Occurrence in man		Absence in man		
	Correct	Incorrect	Correct	Incorrect	
A	2	1	12	1	16
B	5	2	2	4	13
C	6	2	4	1	13
D	3	2	3	1	9
E	8	0	6	3	17
F	2	5	11	0	18
Total	26	12	38	10	86

Prediction in man	Correct	Incorrect	Total	% Correct
Occurrence	26	12	38	68
Absence	38	10	48	79
Total	64	22	86	74

\* antibiotic, antibacterial agent,  
tranquilizer, CNS depressant,  
alcohol oxidation blocker, glucocorticoid

日本人は、大腸がん、前立腺がんが非常に少なく、胃がん、肝臓がんは圧倒的に多い。その日本人がカリフォルニアに移民して、その死亡率をみると、日本と違って胃がんは落ち、肝臓がんもがた落ちである。ところが、大腸がん、前立腺がんは増加してくる。

それで移民した日本人の二世になると、その傾向がさらに強まり、白人に近付いていく。

公衆衛生学的には、この理由は、おそらく食生活の違い、栄養の違い、それから場合によっては微生物によるかもしれないが、食品を中心にする生活環境の差がこの差になっているのではないだろうかといわれている。

がんの予防項目 (図9 Incidence of cancer attributable to environmental factors) この図はアメリカ人のデータを使った結果で、がんの死亡原因をあげ、トータルは別にしてこのぐらひは予防に注意すれば、がんが防げるだろうということである。

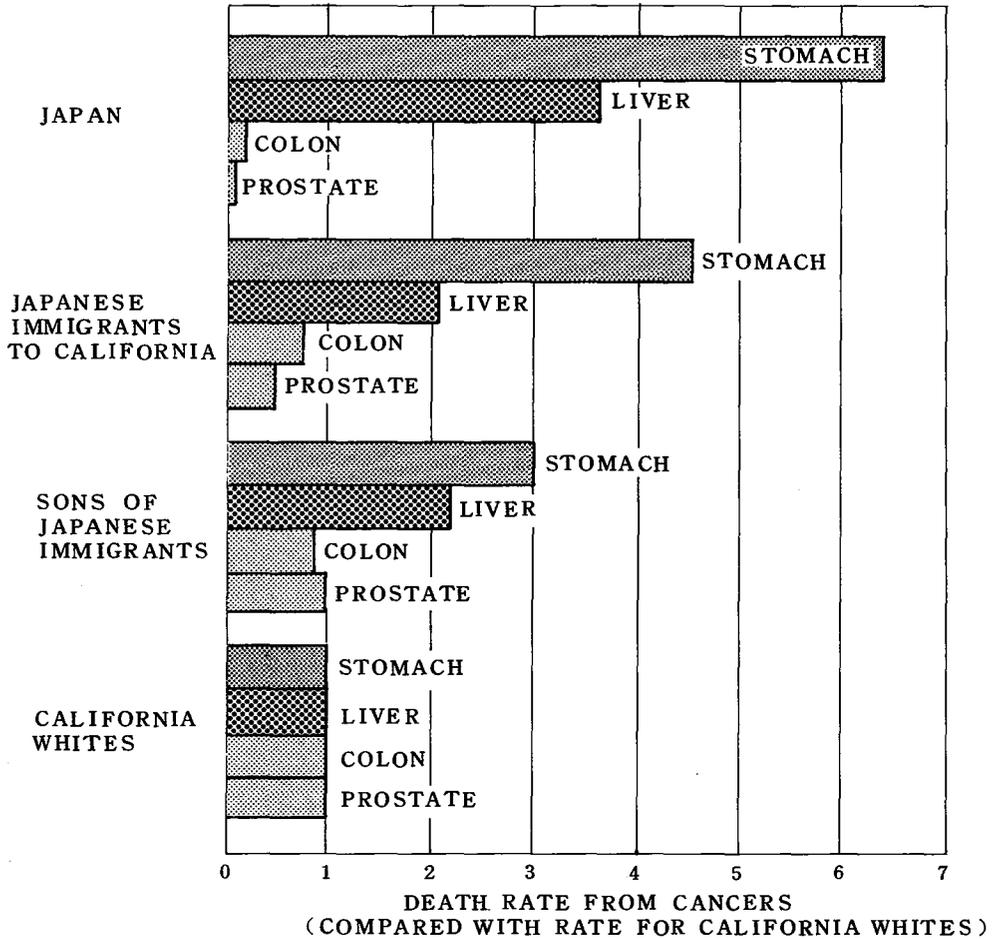


図8 Incidence of Various Cancers in Japanese and Japanese Immigrants to California. The Incidence in Californians (Caucasians) is defined as 1. These Relations Provide Evidence for an Involvement of Differences in Environmental, Including Nutritional, Factors in the Two Countries. (From Cairns, J., Sci. Am. 233, 64-78, 1975.)

そのうち、食品は最大の発がんの成因ではあるが、そのほとんどが予防可能な因子に入っている。タバコもまた注意すれば、予防可能性は大いに高い。ところが放射能になると可能性はあっても、予防は非常に難しい。薬も環境の改善もそう大きな変化がなく、アルコールについては全く予防の可能性がないことがわかる。

そういうことで、やはり食品、あるいは食品の成分は、——栄養素、あるいは添加物、汚染物質を含めてデータが少なく——動物実験の側から考えれば、

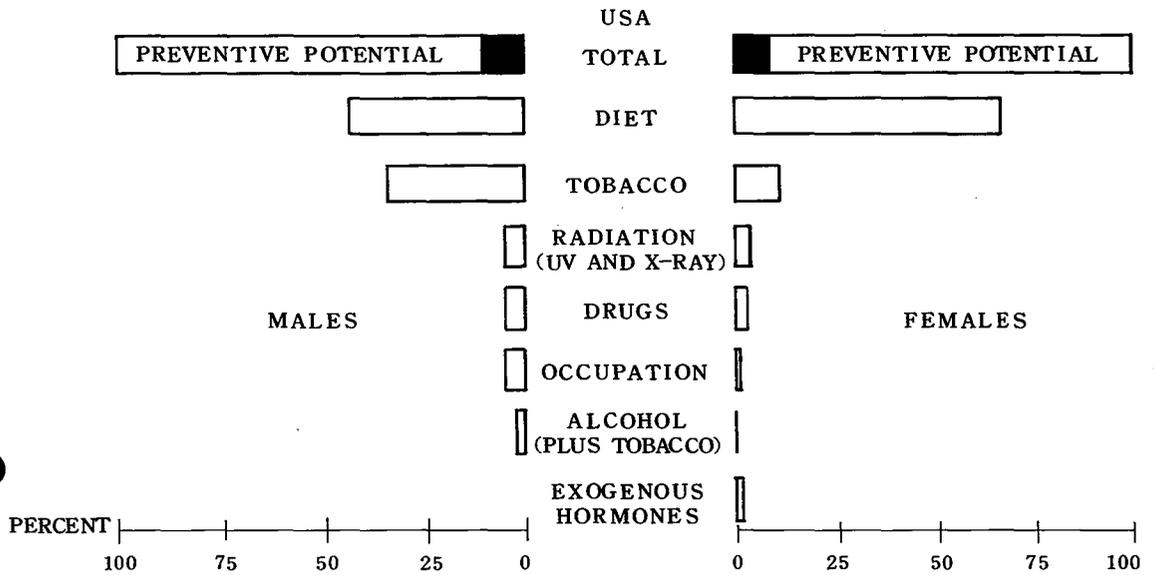


図9 Incidence of Cancer Attributable to Environmental Factors. (From Wynder, E. L., Nature (London) 268, 284, 1977.)

実験段階から、その結果の解析、最終的な評価、それをヒトに当てはめることのそれぞれの段階において、いろいろな問題があるので、単純にいうことはできないと考えられる。

ヒトへの読み替えには、解決されない大きな問題がたくさん残っているということで、それを少しでも埋めて、動物実験の価値をより高めることを目標としていくべきであろう。

### 質 疑 応 答

Q：医薬に対する人間の系統による差がみられるかどうか。

A：非常にしばしば立証されている。たとえば、投与経路によって毒性にあまり差が出ないというイソシアジドでは、日本人と外国人では代謝のされ方が全然異なる。すなわち、ニコチン酸ヒドラジドに代謝されて排泄されるが、そのアセチル化されるスピードが、外国人と日本人とでは非常に異なる。日本人は遅い方に入るらしく、肝障害が出やすい。それから速く代謝される例では、理由は不明だが多発性神経炎を起こしやすい。

これらの例は枚挙にいとまなしというくらい多くあるが、分類としては薬理遺伝学の範ちゅうに入る。

Q：動物実験の結果をヒトに外挿する場合の、体重当たりと表面積当たりの妥当性について。

A：ジギトキシンの致死量に動物種差があるということを、体表面積のデータで説明した。知っている限りでは、体重当たりで出すよりも、体表面積当たりで出した方が、動物とヒトとの差の開きが少なくなる。これが一般の傾向だが、そのことを頭に入れておけばどっちを使ってもかまわないと思われる。

ところが、小児科領域での薬剤、それから一部の老人科では、動物間の読み替えのときは、体表面積を使うほうがより役に立つということである。特に小児科では、体表面積の換算表は臨床の教科書に載っており、身長と、体重とから、容易に求められるので、体表面積を使う向きが多い。

たとえば  $LD_{50}$  なら  $LD_{50}$  を何種類かの動物でやって、何倍とかの差が開いていないとか何とかいう考え方も非常に危険を含むということを申し上げたい。

というのは、 $LD_{50}$  の容量と反応でカーブが出てくるそのときの傾斜が非常に問題で、たとえば A という物質の  $LD_{50}$  が  $1 \text{ g/kg}$  で、B という物質が  $0.5 \text{ g/kg}$  であったとすると、Bの方が倍も毒性が強いのではないかという人がある。ただ、そのときの傾斜が、仰角的なものが B で、A が寝ていた場合には、B が  $LD_{01}$  に達する以前に A は達していることになる。たまたま致死量が高いということである。

このように、毒性の強弱の判断は必ずしもその絶対値のみに頼らないで、値を読むのにもいろいろな見方をすることが大事だと思う。さらに症状の重篤度も致死量以上に大事なセッションを与えてくれる。

このように、薬品に限らず、添加物でも何でも新しい物が出てきて、いろいろな試験をやる時、一つの定められた方式で試験をやる、あるいはものの考え方をいつも同じにやるというのは、非常に難しいことと思う。

決められた試験はやらざるを得ないとしても、自分達が作った新しいものについて何が特徴であるか、毒性が出たとしてもなぜ出たのか、どういう理由で出たのかということ、そしてこれを防ぐにはどういう風にすればいいか、何を考えればいいかということ、それぞれのケース・バイ・ケースで、研究をやる人、特に開発側に立たれる方は、それに対応されることも必要ではないかと思う。従来までわれわれがやってきたことには、完成されたものはないわけであるから。

先ほどお話したように、外挿というのはまさに仮定の仮定を重ねているわけであるから、そういう点は簡単には解決がつかないということを絶えず頭に置いて、自ら切り開いてものを考えていくことが肝要と思われる。

Q：動物福祉と動物実験についてのお考えを伺いたい。

A：動物愛護の精神は世界共通だと思う。雑誌によっては、報文中で動物の処置、特に手術を加えた場合の処置、つまり麻酔下にやったとか、どういう風に動物に危害を加えることを避けたかという説明がないと受付られない。

ただ、たとえば動物を必ず死に至らす致死量試験というのは、虐待であるからやめてしまえという考え方は、必ずしも採るべきではないと思う。

先ほど出た LD<sub>50</sub>というのは、LDの絶対値ということであったが、絶対値に重点を置き過ぎたのがむしろおかしいのであって、より少数例の動物の試験からより多くの情報を得られるように実験の方法を考え直していくことをわれわれもやっているし、そういう意味での動物愛護の線に沿った進め方というのは非常に大事だと思う。本質的にはサイエンスが先に立つべきであると考え。たとえば、イギリスでいかに犬はかわいいから犬を実験に使ってはいかんとおっしゃっても、現在までやられた毒性試験というのは、ネズミを除いて、犬以上に検討された、つまりバック・グラウンドを持った、科学的にかなり使用に耐えると思われる動物はないわけである。であるからヨーロッパの各国、アメリカ、日本、それにイギリスの一部でもいまだに毒性試験での第二の実験動物として犬が使われているわけである。

動物愛護の精神が完全に達成されるのには、時間がかかると思う。その精神は、日本でも着々実効が上がっているし、科学者としてそれは当然考えるべき問題である。

ただし、それによってわれわれの得ようとする情報が曲げられては困る。たとえば、痛みを押さえる実験というのは、いま色々な方法がやられている。それは、動物に痛みを加える方法と、前もって薬をやっておく方法とがある。動物愛護の方は、「麻酔をして、動物の痛みを感じなくしておいてからやればいいではないか」とおっしゃるが、現実にはそれはできないわけである。

このように、動物はあくまでも動物であるが、だからといってそれを「切った」、「張った」は好きなだけやってよろしいという考え自体は自然科学界では通らなくなってきた。

(本文は昭和61年6月1日開催の委員会における講演の概要である。)

「 健 康 」

日 時：昭和62年7月7日

場 所：食品産業センター会議室

出席者：関，井上，藤木，土屋

1. 分担事項についての報告

- (1) 高血圧：ほぼ完成原稿を提示した。高血圧と高血圧症の定義などを明確にし、なお大きな問題である農村型の高血圧について資料を追加。(藤木)
- (2) 食生活の実態と健康状態：序文として、本WGの意図するところを述べた。健康食品の存在価値や、加工食品、インスタント食品の意義等についても、何等かの形でこれに対応した見解をまとめたという意見があり、検討することにした。(土屋)
- (3) 骨粗しょう症：すでにほぼ完成しているが牛乳中のカルシウムの存在形態や、食品中のカルシウムの存在形態や、食品中のカルシウムの吸収率の値について、意見交換をした。(井上)

日 時：昭和62年8月28日

場 所：食品産業センター会議室

参加者：井上，関，向後，大田，土屋

1. 分担事項についての報告

- (1) 食生活の実態と健康状態：「食生活の変化と健康状態の関連についての考察」として、「食の環境変化と健康」、「生活態度の変化と健康」、「主要成人病と栄養の関係」の原稿を提出し、討議した。第3編については、全体のまとめとして各分担事項が出揃った時点で、各国の食事指針の考察とともに取りまとめることにしたい。(土屋)
- (2) がんと食生活：用語・様式を統一し、一部手直しして完成原稿を提出した。(向後)
- (3) 骨粗しょう症：一部の文章、用語の訂正を行い、完成原稿を提出した。(井上)
- (4) 糖尿病：糖尿病の定義・診断基準は歴史的にも変化しており、国によ

でも異なっており複雑であるが、1980年のWHO専門委員会の定義を中心に、診断基準としては1982年の日本糖尿病学会のそれを基本にしてまとめた。ワープロによる原稿作成をほぼ完了した。(関)

(土屋文安)

## 「 食 品 の 安 全 性 」

( 追 補 )

日 時：昭和62年5月23日

場 所：日本油脂検査協会

出席者：青木(真)，藤波，浅居，那須野，鈴木，園部，青木(幹)

各章へのコメントおよびそれに伴う修正について一応の結論を得たので各執筆者が必要な訂正をした上で青木(幹)氏宛に提出することとした。

(青木真一郎)

## 「 栄 養 」

日 時：昭和62年6月25日

場 所：日本油脂検査協会

出席者：河野，浜野，金子，伊藤，矢部，守田，近藤

グラフ粗案につき検討。なお取上げ項目のうち定義が不明確なもの(例えばP/Sなど)については確認と同時に注解を付す。

日 時：昭和62年7月28日

場 所：国際文化会館

出席者：河野，矢部，金子，守田，近藤

グラフの統一を行い、年齢別、性別に各社分担分について、それぞれドラフト案を作成調整を図ることとする。第2章ドラフトの説明および外国の栄養摂取状況の説明。

メンバーの変更：旧メンバー 明治乳業(株) 宮沢久七

新メンバー 明治乳業(株) 金子哲夫

日 時：昭和62年8月28日

場 所：国際文化会館

出席者：河野，伊藤，守田，金子，鈴木，浜野，矢部，近藤

日本人の栄養素，食品群摂取の現状，健康状態の総論部分のドラフト作製，各栄養素の摂取状況について分担取まとめることとする。その他，食塩，コレステロールの摂取目標の根拠，P/Sの定義，魚油の取扱いなど疑問点が多く検討を加える。

( 追補 )

日 時：昭和62年1月22日

場 所：食品産業センター会議室

出席者：WG「健康」と合同

東京大学医学部豊川裕之助教授の講演。栄養士教育を背景として現在の栄養士教育を背景として現在の栄養学があまりにも要素偏重であることを指摘，より総合的な見地から栄養を論じなければならないことを強調された。

日 時：昭和62年5月25日

場 所：日本油脂検査協会

出席者：金子，鈴木，伊藤，河野，近藤

まとめの段階に入り，大別して日本人の食生活の実態，日本人の健康状態と2章に分ける。収集情報の数値の整理は国民栄養調査項目については年代別に点グラフとする。これ以外の項目についても同様。

( 近藤 敏 )

## I L S I の最近の動向

### 1. I L S I 会長および I L S I ヨーロッパ会長の来日

I L S I 会長の A・マラスピーナ博士および I L S I ヨーロッパ会長の L・エルンスター博士が7月末に来日した。

これを機会に、I L S I Japan および I L S I 活動委員会の合同会議が7月30日、国際文化会館にて開催され、両会長から現状の紹介があった。

マラスピーナ会長発言要旨：日本における I L S I グループの活動について称賛するとともに、小原会長のリーダーシップと献身的な尽力に対して謝辞を述べた。

(1) I L S I の現状について：I L S I が、食品、医薬品、化学物質の安全性の課題、人の栄養と健康の諸課題についての科学的な対応を推進している国際機関として、各国の政府機関および国際機関からますます重視されてきていることを強調し、その一端を担っている日本のグループの役割を一層期待する。

(2) 今後の取り組み：リスク・サイエンス・インスティテュート(R S I)が本格的な活動を始めたことから、学際的な研究活動、ワークショップ、教育を通じて、近い将来、人の危険を予測するための最良の手法の確立をめざしている。

そのほか、I L S I 研究基金として、若手の各分野の研究者への研究費の助成を進めている。

(3) 出版活動：「実験動物の病理学」モノグラフシリーズ、「人の栄養学」モノグラフシリーズのうち“カルシウム”および“亜鉛”が I L S I の編纂のもとで進行中である。

(4) 具体的な活動：最近「食品微生物技術委員会」が米国で発足し、食品有害微生物についての課題と取り組みを開始した。「栄養と老化」の分科会が高齢者の栄養について研究を開始した。栄養と運動の関連についての調査を開始したこと、食品の栄養強化を検討するタスクフォースが編成されたこと、製薬関係者の諸問題を検討する予備委員会が構成されたこと等の紹介。

エルンスター会長発言要旨：最近発足した I L S I ヨーロッパについて、具体的な取り組みはこれから検討されるものの、すでに、安全性、栄養、容器包装に係わる課題を調査研究する委員会が編成されたことを紹介。

# ILSI活動委員会名簿

(アイウエオ順)

委員 長	小原 哲二郎	東京教育大学名誉教授・東京農業大学 客員教授 156 東京都渋谷区上原3-17-15-302 (自宅)	☎03-460-6834
副委員 長	戸上 貴司	日本コカ・コーラ(株) 取締役副社長 150 東京都渋谷区渋谷4-6-3	☎03-407-6311
"	角田 俊直	味の素(株) 取締役 104 東京都中央区京橋1-5-8	☎03-272-1111
監 事	印藤 元一	高砂香料工業(株) 常務取締役 144 東京都大田区蒲田5-36-31	☎03-734-1211
"	土屋 文安	明治乳業(株) 中央研究所理事 189 東京都東村山市栄町1-21-3	☎0423-91-2955
アドバイザー	石田 朗	東京穀物商品取引所 理事長 103 東京都中央区日本橋蠣殻町1-39-5	☎03-668-9311
"	池田 正範	(株)食品産業センター 理事長 105 東京都港区虎ノ門2-3-22	☎03-591-7451
"	栗飯原 景昭	国立予防衛生研究所 食品衛生部長 141 東京都品川区上大崎2-10-35	☎03-444-2181
委 員	合川 孝幸	(株)ボゾリサーチセンター信頼性保証部 次長 156 東京都世田谷区羽根木1-3-11 ボゾリサーチビル	☎03-327-2111
"	青木 真一郎	日本シー・ビー・シー・インターナ ショナル(株) 代表取締役 102 東京都千代田区二番町4	☎03-264-8311
"	秋山 孝	長谷川香料(株) 理事 103 東京都中央区日本橋本町4-9	☎03-241-1151
"	荒尾 修	協和醸酵工業(株) 常務取締役 100 東京都千代田区大手町1-6-1 大手町ビル	☎03-201-7211
"	荒木 一晴	森永乳業(株)食品総合研究所 分析センター室長 153 東京都目黒区目黒4-4-22	☎03-712-1131 ~5
"	有賀 正義	山之内製薬(株) 研開計画部長 174 東京都板橋区小豆沢1-1-8	☎03-960-5111
"	石川 宏	(株)ニチレイ 商品開発室長 101 東京都千代田区三崎町3-3-23	☎03-237-2181
"	井上 喬	キリンビール(株) 基盤技術研究所長 370-12 群馬県高崎市宮原町3	☎0273-46-1561
"	江口 浩平	大洋漁業(株) 常務取締役 100 東京都千代田区大手町1-1-2	☎03-216-0811
"	落合 董	昭和産業(株) 製油技師長 101 東京都千代田区内神田2-2-1	☎03-293-7754
"	小原 範男	山崎製パン(株) 中央研究所長 130 東京都墨田区千歳3-15-6	☎03-632-0630

- // 河瀬 伸行 三菱化成食品(株) 開発室部長 ☎03-542-6242  
 104 東京都中央区銀座5-13-3  
 いちかわビル8F
- // 貴島 静正 エーザイ(株)理事 研究三部長 ☎03-817-5230  
 112 東京都文京区小石川4-6-10
- // 向後 新四郎 白鳥製菓(株) 常務取締役千葉工場長 ☎0472-42-7631  
 260 千葉県千葉市新港54
- // 小鹿 三男 日本コカ・コーラ(株) 学術研究本部長 ☎03-407-6311  
 150 東京都渋谷区渋谷4-6-3
- // 小西 博俊 糖質事業開発協議会 運営委員長 ☎03-285-5894  
 100 東京都千代田区大手町1-2-1  
 三井物産(株) 糖質醸酵部 企画総務室気付
- // 菰田 衛 豊年製油(株) 開発部次長 ☎03-211-6511  
 100 東京都千代田区大手町1-2-3
- // 斎藤 浩 ハウス食品工業(株) 海外業務室長 ☎03-243-1231  
 103 東京都中央区日本橋本町2-5-11  
 フジボウ本町ビル
- // 笹山 堅 ファイザー(株) 代表取締役社長 ☎03-503-0441  
 105 東京都港区西新橋1-6-21
- // 佐藤 一夫 日本ペプシコ(株) 技術部長 ☎03-584-7341  
 107 東京都港区赤坂1-9-20
- // 神 伸明 日本ケロッグ(株) 代表取締役社長 ☎03-344-0811  
 160 東京都新宿区西新宿1-26-2  
 新宿野村ビル36階
- // 菅原 利昇 ライオン(株) 食品開発研究室長 ☎03-621-6483  
 130 東京都墨田区本所1-3-7
- // 十河 幸夫 雪印乳業(株) 取締役技術研究所長 ☎0492-44-0731  
 350 埼玉県川越市南台1-1-2
- // 曾根 博 理研ビタミン(株) 代表取締役社長 ☎03-261-4241  
 101 東京都千代田区西神田3-8-10
- // 高木 ヤスオ クノール食品(株) 取締役研究開発部長 ☎044-811-3111  
 213 神奈川県川崎市高津区下野毛976
- // 田口 和義 三菱商事(株) 食料開発室商品開発チーム  
 リーダー ☎03-210-6405  
 100 東京都千代田区丸の内2-6-3
- // 手塚 七五郎 (株)ロッテ 中央研究本部取締役第1研究  
 所長 ☎0488-61-1551  
 336 埼玉県浦和市沼影3-1-1
- // 中島 宣郎 武田薬品工業(株) 食品事業部プロジェクト  
 マネージャー ☎03-278-2621  
 103 東京都中央区日本橋2-12-10
- // 那須野 精一 キッコーマン(株) 研究本部第三研究部長 ☎0271-23-5555  
 278 千葉県野田市野田399
- // 新村 正純 味の素ゼネラルフーズ(株) 取締役研究所  
 長 ☎0593-82-3181  
 513 三重県鈴鹿市南玉垣町

〃	萩原耕作	仙波糖化工業(株) 専務取締役 321-43 栃木県真岡市並木町2-1-10	☎02858-2-2171
〃	橋本浩明	サンスター(株) 常務取締役 569 大阪府高城市朝日町3-1	☎0726-82-5541
〃	服部達彦	南海果工(株) 代表取締役 649-13 和歌山県日高郡川辺町 大字土生1,181	☎07382-2-3391
〃	日高秀昌	明治製菓(株) 生物科学研究所長 210 神奈川県川崎市幸区堀川町580	☎044-548-6566
〃	平原恒男	カルピス食品工業(株) 研究開発センター 所長 150 東京都渋谷区恵比寿南2-4-1	☎03-713-2151
〃	藤井高任	日本ロシユ(株) 化学品開発部長代行 100 東京都千代田区丸の内3-2-3 富士ビル	☎03-214-5155
〃	村井浩	三栄化学工業(株) 監査役検査部長 561 大阪府豊中市三和町1-1-11	☎06-333-0521
〃	渡辺寿	日清製油(株) 研究所課長 221 神奈川県横浜市神奈川区千若町1-3	☎045-461-0181
幹事	桐村二郎	味の素(株) 理事	☎03-272-1157
〃	那須野精一	キッコーマン(株) 研究本部第三研究部長	☎0471-23-5555
〃	福富文武	日本コカ・コーラ(株) 学術調査統括部長	☎03-499-1681
〃	難波靖尚	(財)食品産業センター 理事	☎03-591-7451
〃	荒井珪	(財)食品産業センター 技術開発部長	☎03-591-7451

## ILSI活動委員会活動日誌 (昭和62年6月16日～62年9月15日)

- 6月25日 WG「栄養」(於 日本油脂検査協会) グラフ粗案について検討
- 7月7日 WG「健康」(於 食品産業センター) 報告書の原稿について検討
- 7月28日 WG「栄養」(於 国際文化会館) 報告書の原稿について検討
- 8月19日 幹事会・編集委員会(於 食品産業センター) ①9月度委員会について, ②ILSI主催国際シンポジウムへの参加について, ③日本国際生命科学協会との統一について, ④日本国際生命科学協会の事務所開設について, ⑤その他, ⑥会誌「食品とライフサイエンス」(No.20)編集について
- 8月28日 WG「健康」(於 食品産業センター) 報告書の原稿について検討
- 8月28日 WG「栄養」(於 国際文化会館) 栄養素摂取の現状, 総論部分の原稿作成, 疑問点の検討
- 9月1日 運営打合せ, 小原委員長, 石田アドバイザー(於 ホテル・オークラ) 統一準備の経過, 委員会の今後の活動方針等についての意見交換。
- ( 追補 )
- 1月22日 WG「栄養」(於 食品産業センター) WG「健康」と合同, 東京大学医学部豊川裕之助教授の講演
- 5月23日 WG「安全性」(於 日本油脂検査協会) 報告書の原稿について検討
- 5月25日 WG「栄養」(於 日本油脂検査協会) 報告書の原稿のまとめ

### 1. 新規加入

申込年月日	組織名	委 員 名
62. 7. 13	森永乳業(株)	食品総合研究所分析センター室長 荒木 一 晴
62. 9. 1	大洋漁業(株)	常務取締役 江 口 浩 平

### 2. 委員の交代

	組織名	旧 委 員	新 委 員
62. 9. 15	山之内製薬(株)	研開計画部長 西村 博	研開計画部長 有賀正義

食品とライフサイエンス

No. 20

昭和62年9月16日 印刷発行

I L S I 活 動 委 員 会

(前 ILSI等活動検討委員会)

委員長 小 原 哲二郎

〒105 東京都港区虎ノ門二丁目3番22号  
財団法人 食品産業センター気付

(無断複製・転載を禁じます)