毒性評価の現場から
リスク・コミュニケーションを考える

一般財団法人残留農薬研究所
業務執行理事・毒性部長
青山　博昭

残留農薬研究所のミッション
(Institute of Environmental Toxicology)

- 農薬等の残留および毒性に関する調査・研究（基礎研究と受託試験）の実施。
- 試験技術の開発と，技術および知識の普及。
- これらを達成することにより食の安全を確保し，もって国民の健康に寄与する。

食の安全と市民生活

市民の不安

- 食の安全に関して，漠然とした不安がある
- リスク評価の実態が良くわからない
- 専門家の説明が良くわからない
- 何がどこまで安全なのだろう？

研究者の本音（興味）

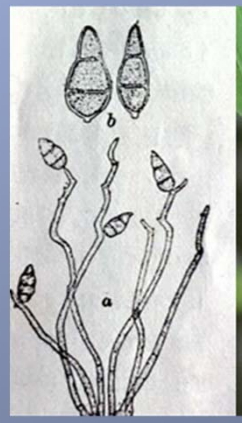
- 毒性学の分野は，面白いテーマに溢れている
- リスク評価の実態は知らないが，学問的には興味深い
- 研究予算獲得のため，解決すべき問題が沢山あることにしておこう

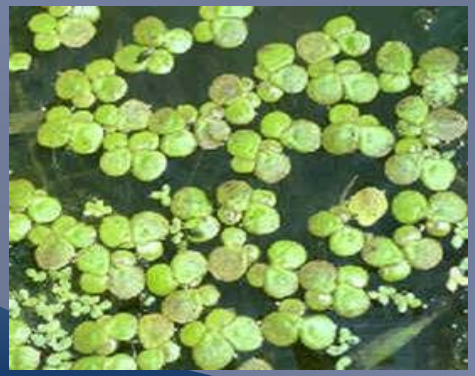
双方が不確かな（互いに自分勝手な）情報を発信

農薬ってなぁに？

有用作物（イネ）にとっては良く効く薬である。

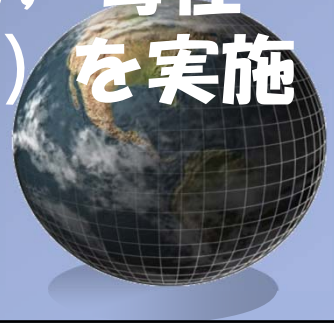
駆除される生物（病原菌や害虫や雑草）にとっては猛毒である。



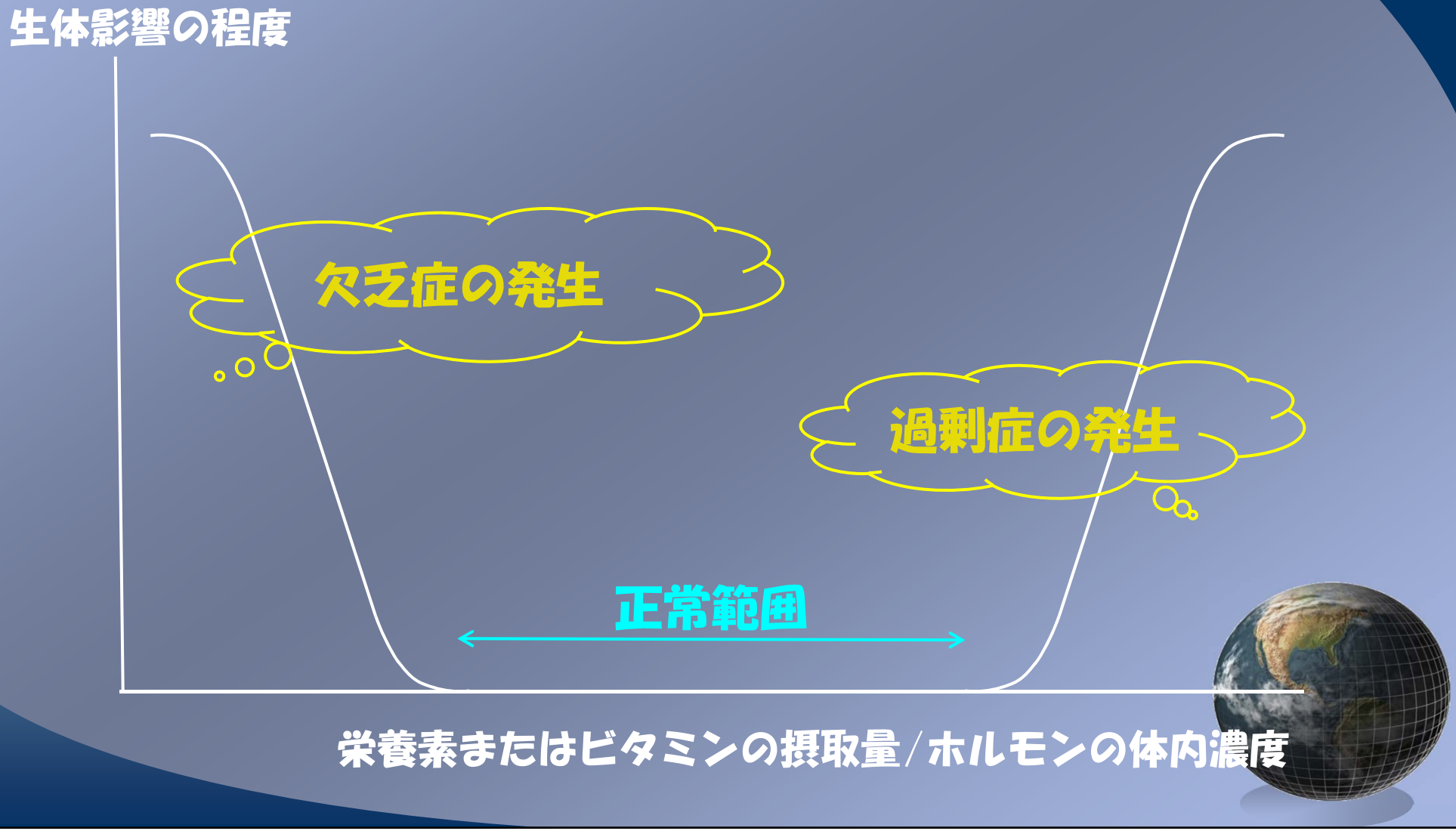


リスク評価

- 環境中に存在する様々な化合物のリスクは，化合物の毒性と曝露量（摂取量）を掛け算した値の大小で表す。
- 化合物の毒性は，毒性試験によってその性質や強さあるいは作用機序（MOA）等を評価する（Hazzard Identification/Characterization）。
- 人体実験を行うことは出来ないので，毒性試験は実験動物を用いて実施する。
- リスク評価（Risk Assessment）のためには，毒性試験と同時に曝露評価（Exposure Analysis）を実施する必要がある。

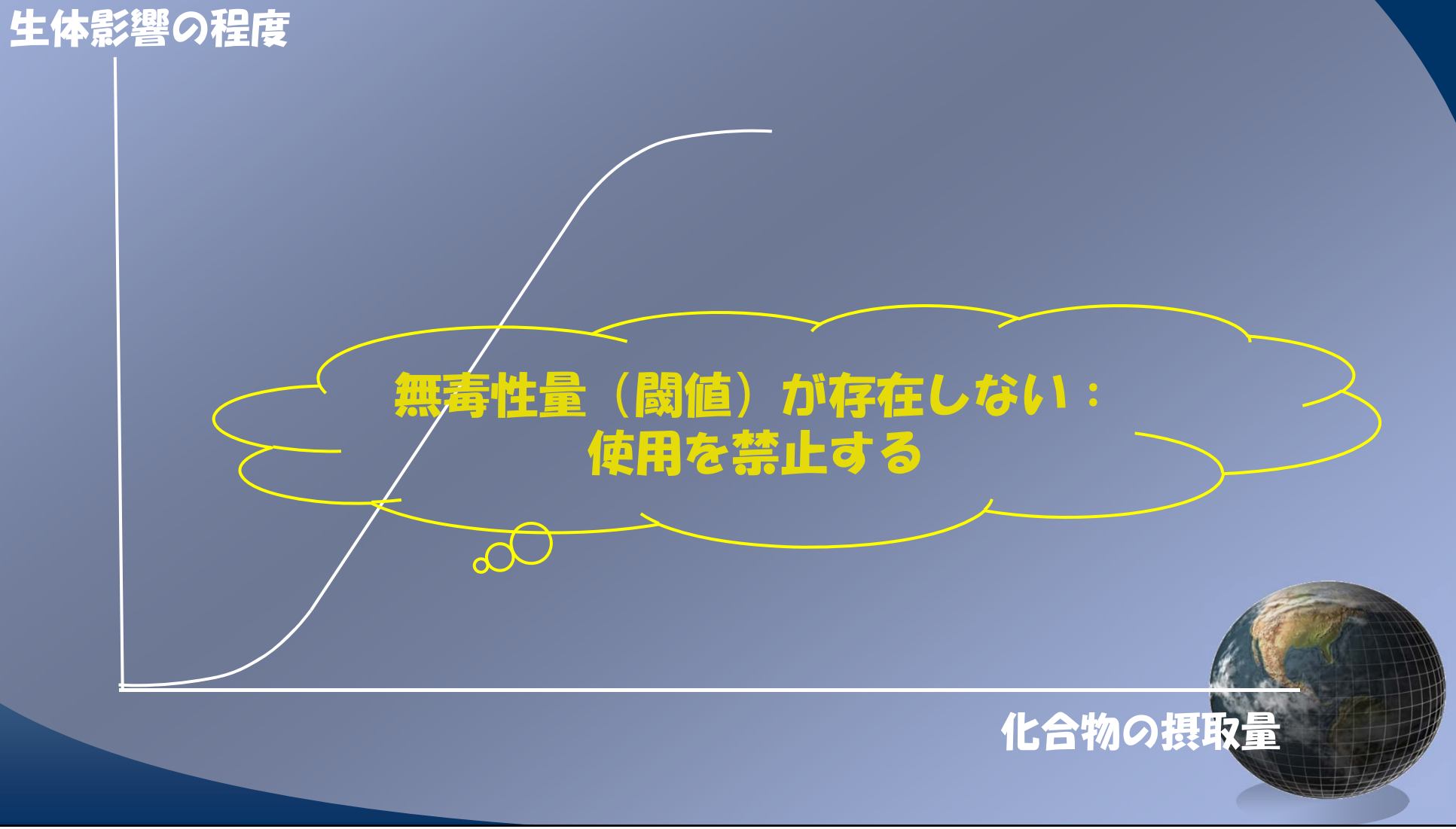


用量反応関係の基本（1）
栄養素，ビタミン，ホルモン

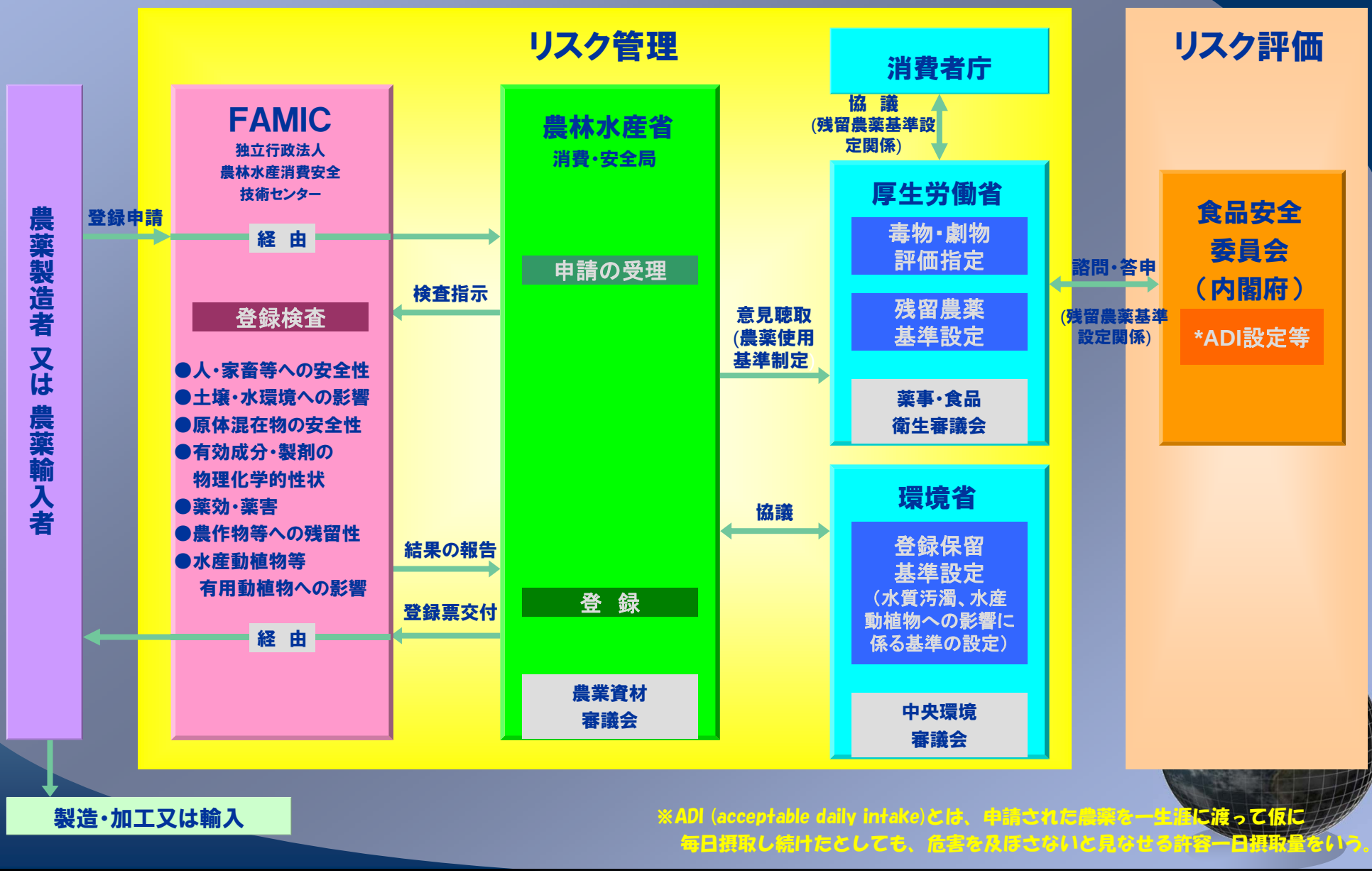


用量反応関係の基本（2）
農薬を含む一般的な汚染物質

用量反応関係の基本（3）
遺伝子障害に基づく発がん性をもつ化合物



農薬登録の仕組み



※ADI (acceptable daily intake)とは、申請された農薬を一生涯に渡って仮に毎日摂取し続けたとしても、危害を及ぼさないと見なせる許容一日摂取量をいう。

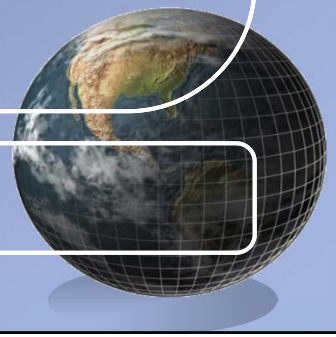
内閣府食品安全委員会
Food Safety Committee of Japan (FSCJ)

食品安全委員会: 佐藤洋委員長を含む7名の委員

12専門委員会（専門調査会委員：総勢200名以上）

- ✓ 企画等専門調査会（Expert Committee for Planning）
- ✓ 添加物専門調査会（Food Additives）
- ✓ 農薬専門調査会（Pesticides）
- ✓ 動物用医薬品専門調査会（Veterinary medical products）
- ✓ 容器・器具包装専門調査会（Apparatus and containers/packages）
- ✓ 汚染物質等専門調査会（Chemical and contaminants）
- ✓ 微生物・ウィルス専門調査会（Microorganisms and viruses）
- ✓ プリオン専門調査会（Prions）
- ✓ かび毒・自然毒等専門調査会（Natural toxins and mycotoxins）
- ✓ 遺伝子組み換え食品等専門調査会（Genetically modified foods）
- ✓ 新開発食品専門調査会（Novel foods ）
- ✓ 肥料・飼料等専門調査会（Feed, fertilizes）

事務局：事務局長，次長以下4課（総勢約100名）



食品安全委員会・専門調査会

動物用医薬品専門調査会のご紹介

動物用医薬品専門調査会座長
（一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・毒性部長）

青山（あおやま） 博昭（ひろあき）

皆さん方の中には、動物用医薬品のリスクを食品安全委員会が評価すると聞くと、何となく違和感をお持ちになられる方がいらっしゃるかもしれません。動物に投与される医薬品のリスクと食の安全との間には、どのような関係があるのでしょう。

私たち動物用医薬品専門調査会が評価の対象とする化合物は、ペットとして飼育される伴侶動物や愛玩動物に投与される薬剤ではなく、病気の治療や感染症の発生を抑えるために、牛、豚、羊、鶏等の家畜に投与される医薬品です。これらの化合物は、農薬や食品添加物等と同様に、食肉、牛乳、卵等の食品にわずかながら残留する可能性があります。また、肉や生乳を加工した食品（ハム、ソーセージ、ベーコン、チーズ、バター等）にそれらの化合物が残留する可能性も否定できません。したがって、我が国で生産される動物に投与される薬剤だけでなく、外国から輸入される畜水産物を汚染する可能性のある薬剤についても、それらが食品としての畜水産物に残留する可能性がある限り、ヒトの健康に及ぼすリスクを事前に評価する必要が生じます。

動物用医薬品については、多くの場合、それらの薬剤を投与される動物に対する安全性がすでに評価されています。また、ヒト用の医薬品が家畜に投与される場合もあります。しかし、注射薬あるいは塗布薬として使用される薬剤については経口摂取時の安全性に関する情報が不足している場合もあるので、ヒトが食品を介して経口摂取した際のリスクを改めて科学的に評価することが必要になるのです。

私たち動物用医薬品専門調査会は、世界各国で得られたデータや信頼に足るリスク評価資料を参照し、時には構造が類似する類縁化合物のデータから活性や薬理作用を推測して、ヒトの健康に対するリスクを可能な限り正確に評価すべく最善を尽くしています。

登録申請資料の例(新規申請)(1/2)

登録申請書類の例(新規申請)(2/2)

農薬の毒性と医薬品の副作用

- 医薬品
  - 原則として，専門家（医者や薬剤師）の監督下に，特定の患者にのみ処方される。
  - 薬効（薬の効果）が十分に現れる程度の高用量が処方される（高用量曝露）。
  - 最悪の場合，命を救うためには少々の副作用があっても許される。

- 農薬
  - 老若男女を問わず，人々が無作為に曝露を受ける。
  - 残留量は極めて少ない（低用量曝露）
  - 絶対に消費者の健康を阻害してはならない。

安全性評価（毒性試験）の実態：
農薬を怖がる前に，
どんな試験が実施されているかを知ろう

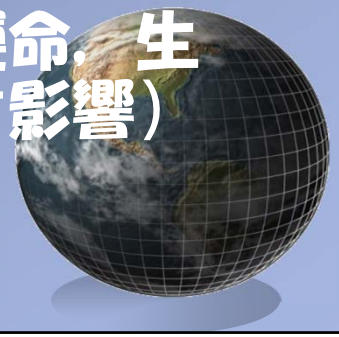
農薬のヒトに対する安全性を担保するための試験

1. 農薬使用時の安全性評価（農業従事者の安全）

- 急性毒性（経口毒性，経皮毒性，吸入毒性，眼刺激性，皮膚感作性など）
- 亜急性毒性（経口毒性，吸入毒性など）
- 特殊毒性（催奇形性，変異原性）
- その他（生体の機能に及ぼす影響）

2. 残留農薬の安全性評価（消費者の安全）

- 急性毒性（経口毒性，経皮毒性）
- 亜急性毒性（経口毒性）
- 長期毒性（慢性毒性，発癌性）
- 特殊毒性（繁殖毒性，催奇形性，変異原性）
- その他（生体内運命，生体の機能に及ぼす影響）



様々な毒性試験に使われる実験動物

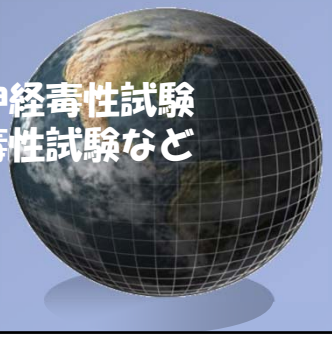
ラット，マウス：
- 急性毒性試験，亜急性毒性試験，慢性毒性試験
- 繁殖毒性試験，催奇形性試験
- 発がん性試験
- 神経毒性試験，発達神経毒性試験
- 遺伝毒性試験，
- 免疫毒性試験など

ウサギ：
- 催奇形性試験
- 目刺激性試験など

モルモット：
- 皮膚感作性試験など

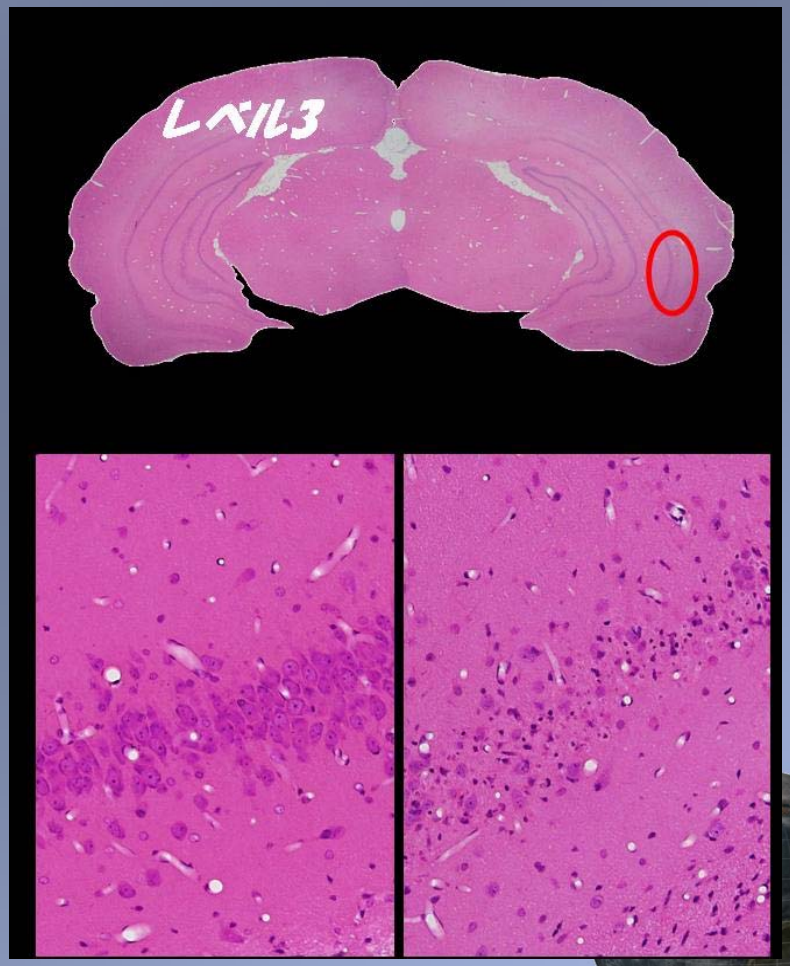
イヌ：
- 亜急性毒性試験
- 慢性毒性試験など

ニワトリ：
- 急性遅発性神経毒性試験
- 遅発性神経毒性試験など

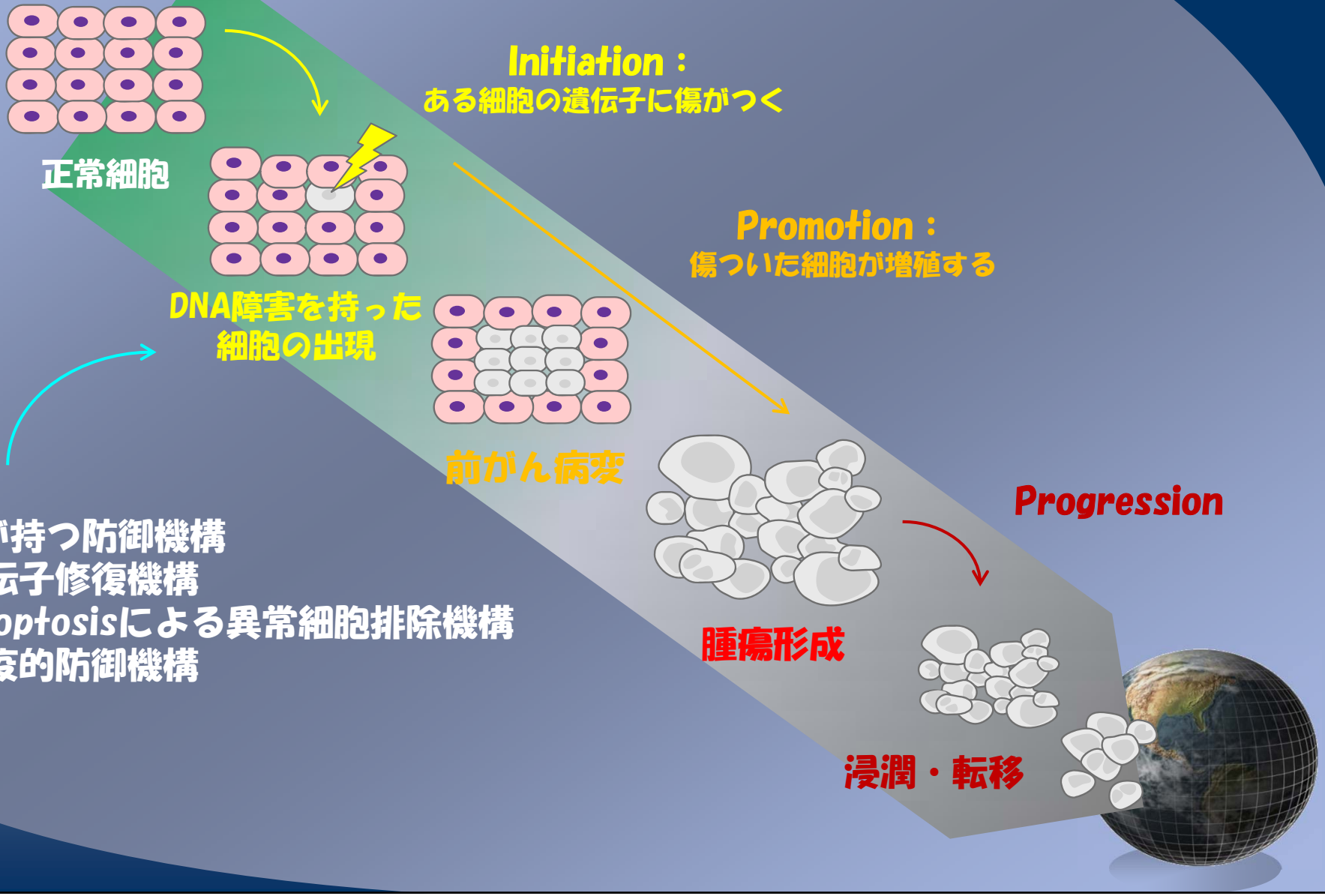


慢性毒性試験/発癌性試験

- ほぼ動物の一生涯（ラットでは２年間）にわたって農薬を投与し，神経学的，生理学的，生化学的，血液学的および病理学的所見などを調べ，一般毒性および腫瘍性病変発生の有無を検出する。
- 非遺伝毒性によると考えられる発がん性がみられた場合は，追加試験などによりその機序を検討するとともに，適切な指標を用いて無毒性量を検討する。



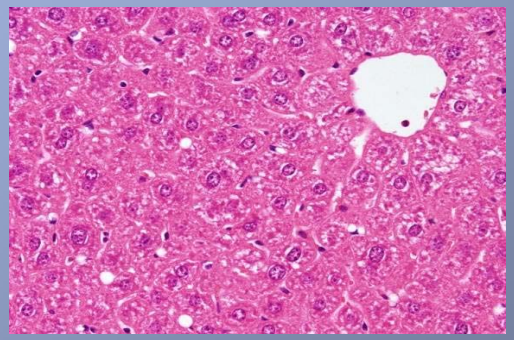
がんが発生するプロセス：多段階発がん説



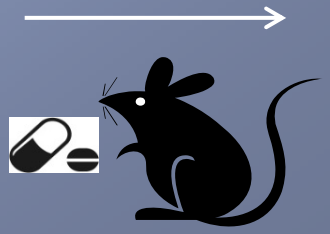
生体が持つ防御機構

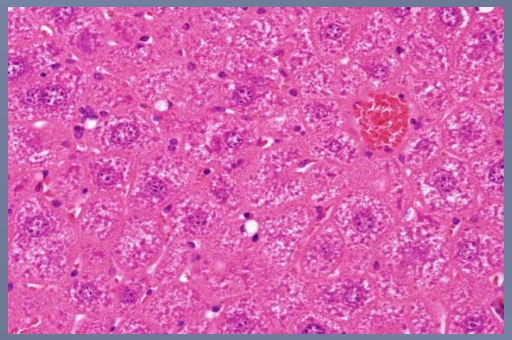
- 遺伝子修復機構
- Apoptosisによる異常細胞排除機構
- 免疫的防御機構

ラットの肝臓に生ずる腫瘍の変異過程

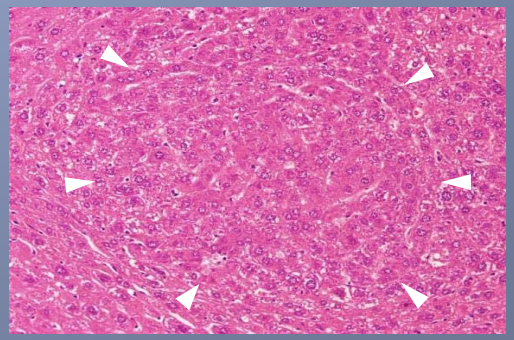


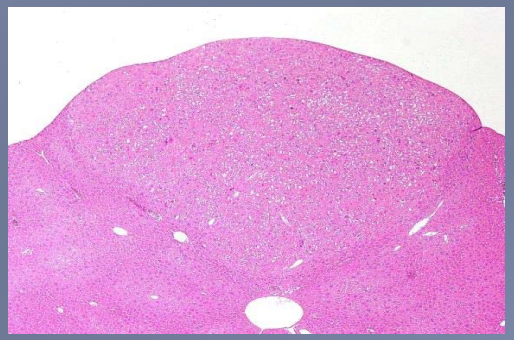
正常肝細胞

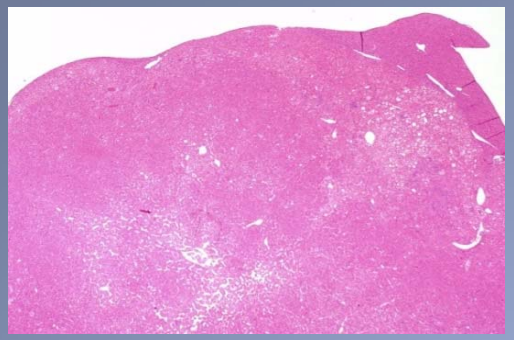


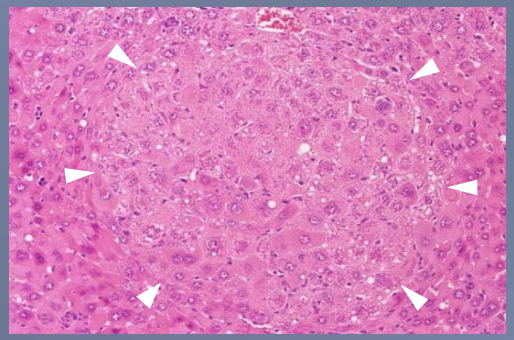


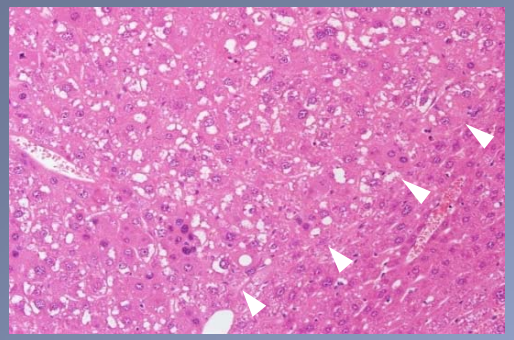
肝細胞肥大

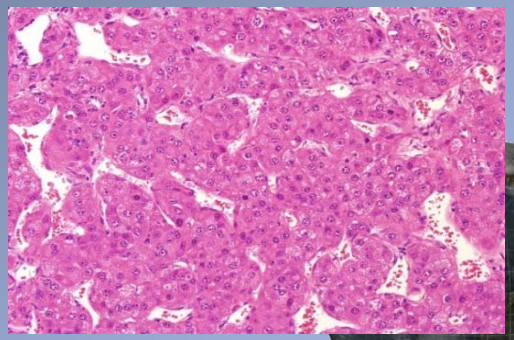










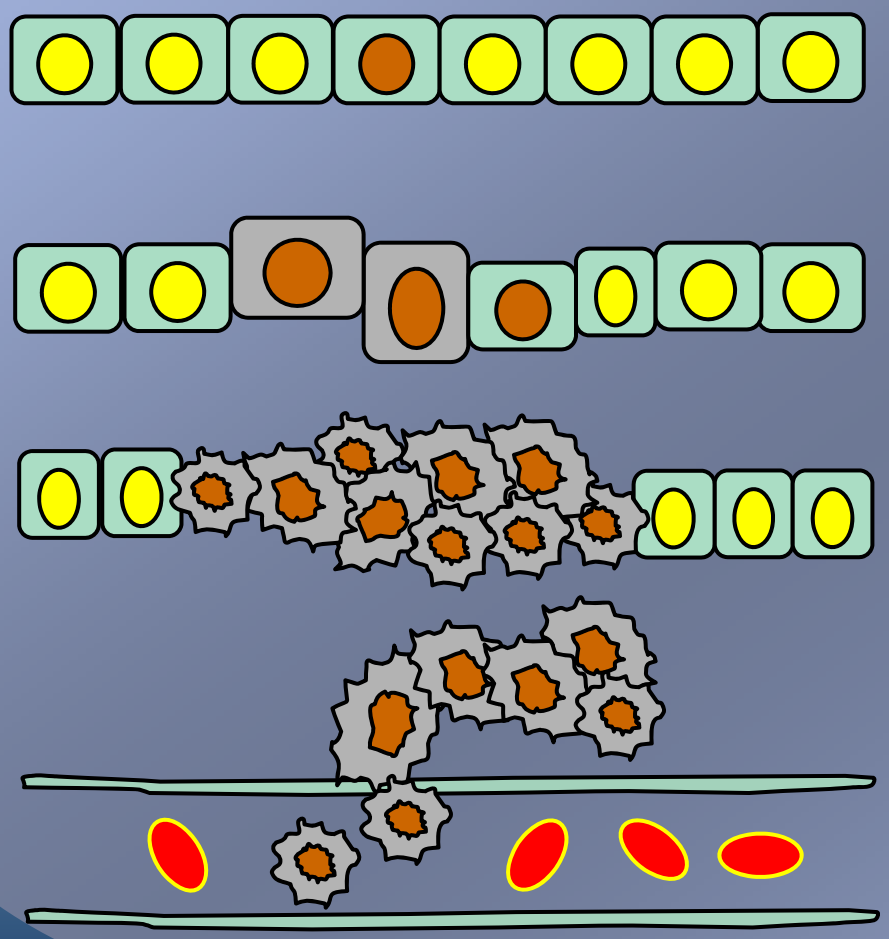


変異肝細胞巣
前がん病変

肝細胞腺腫
（良性腫瘍）

肝細胞癌
（悪性腫瘍）

発がんの機序（メカニズム）



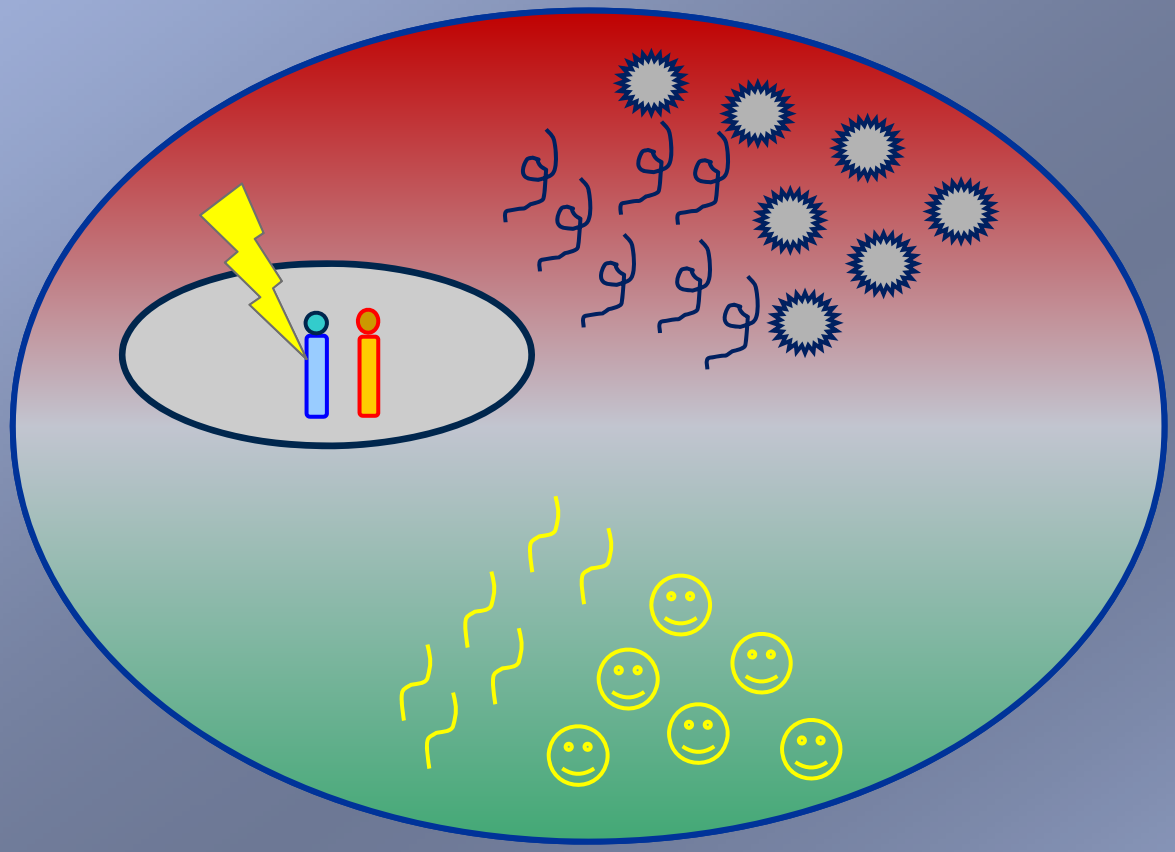
Initiator：
何らかの機序で遺伝子を直接的に傷害し，突然変異を誘発する化合物（または物理学的要因）

➡ **遺伝子（DNA）が標的**

Promotor：
遺伝子障害性を持たないが，何らかの機序（Apoptosisの阻害，細胞増殖活性の促進等）により，変異細胞の増殖を促進する化合物

➡ **酵素が標的**

Initiatorの作用：
がん原遺伝子の変異に基づく発がん

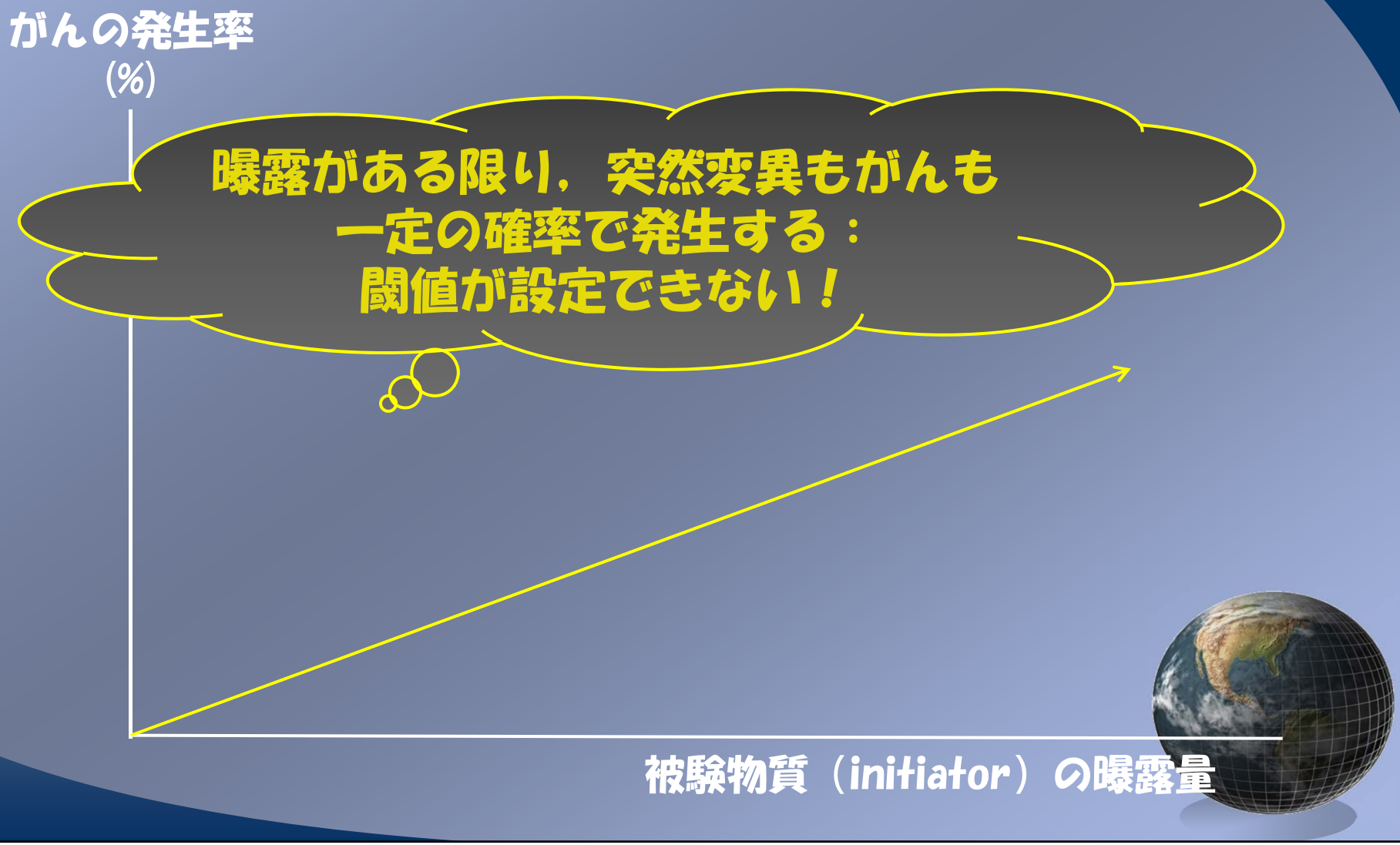


Initiatorの作用によりがん原遺伝子（proto-oncogene）ががん遺伝子（oncogene）に変異すると，変異タンパクが無数に形成されて，細胞はがん化する

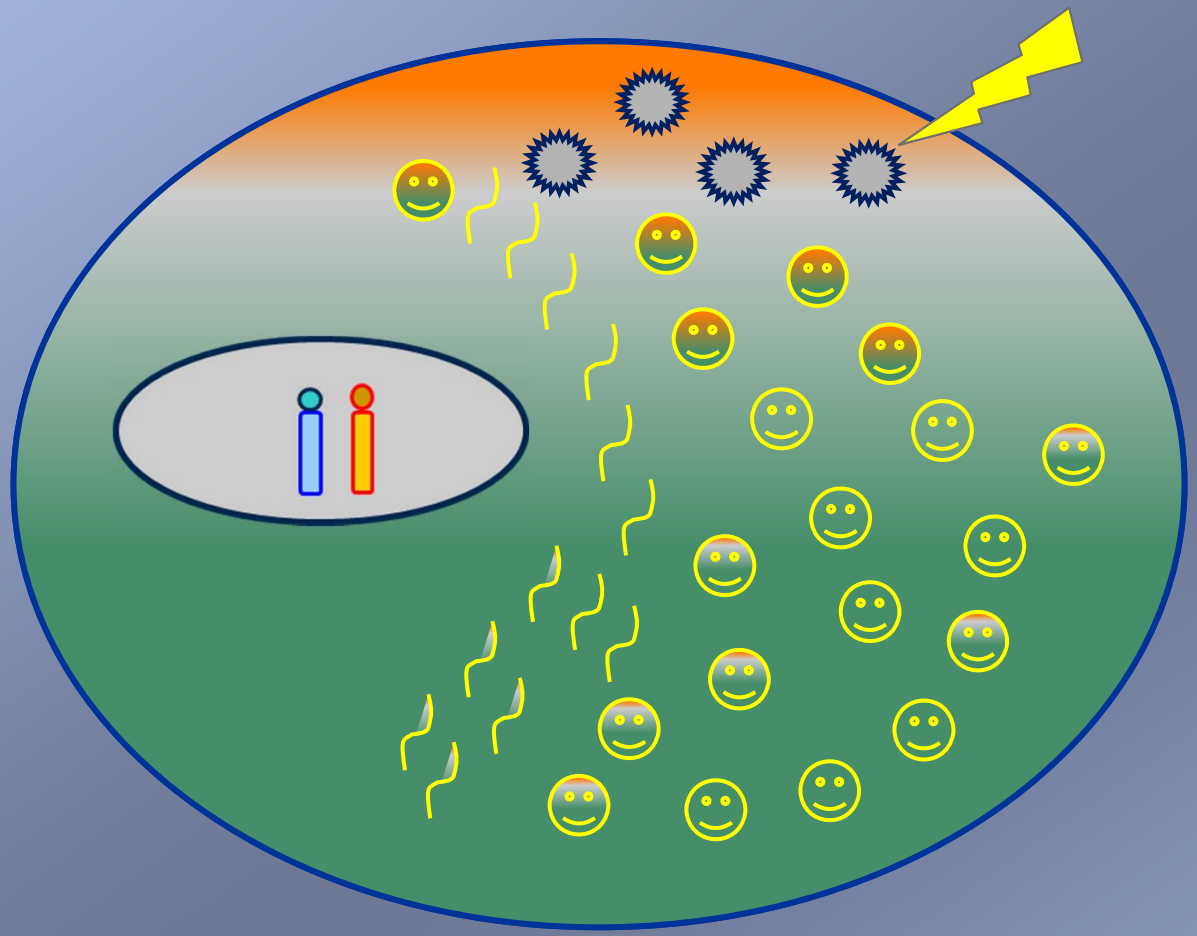
：異常な遺伝子から転写された異常mRNA　：異常mRNAを鋳型とした異常タンパク

：正常な遺伝子から転写された正常mRNA　：正常mRNAを鋳型とした正常タンパク

Initiator作用に基づく発がん：推定される用量反応関係



Promotorの作用：

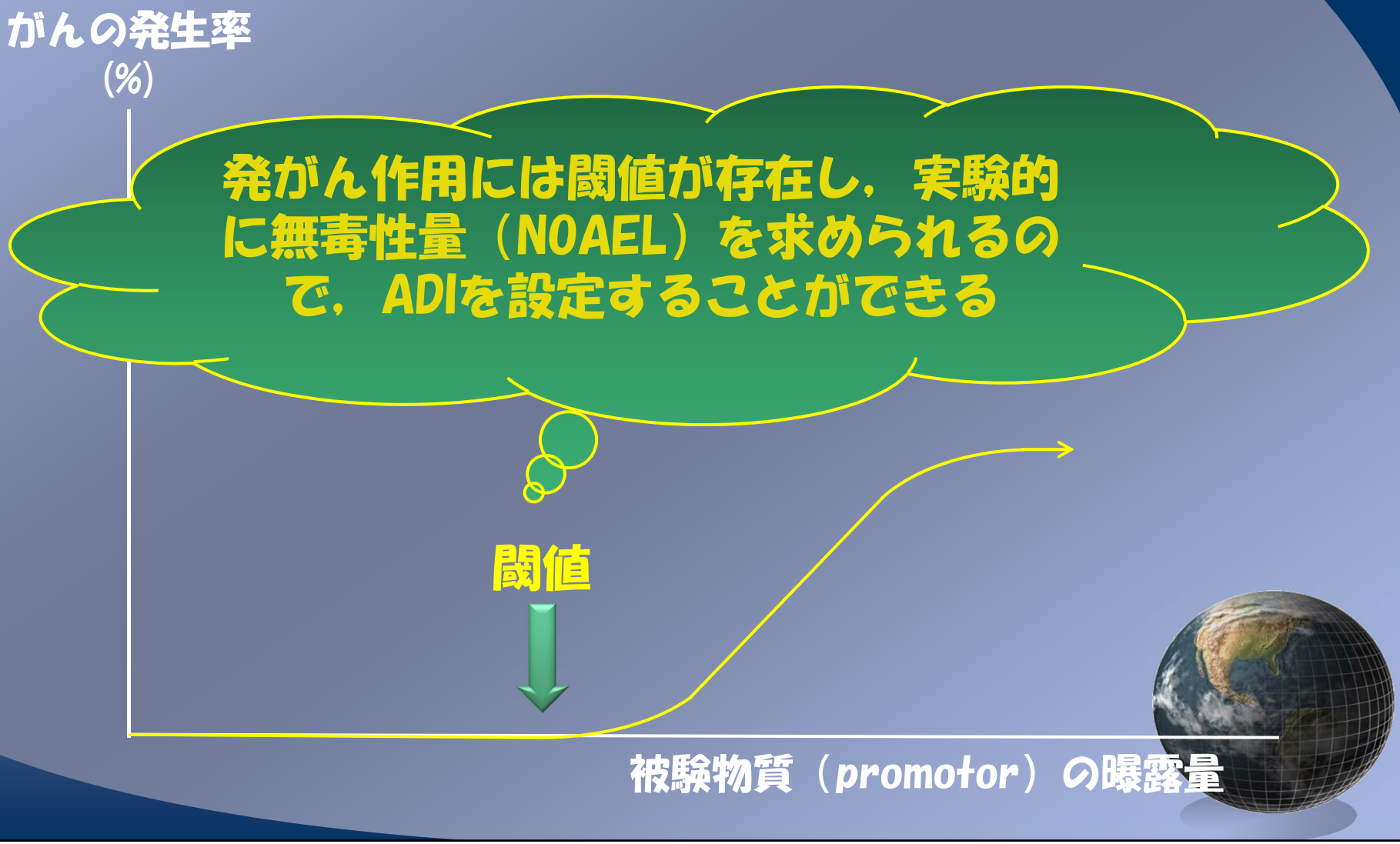


細胞中には酵素タンパクが無数に存在するので，一部の酵素活性が異常になっても，細胞機能は正常に保たれる

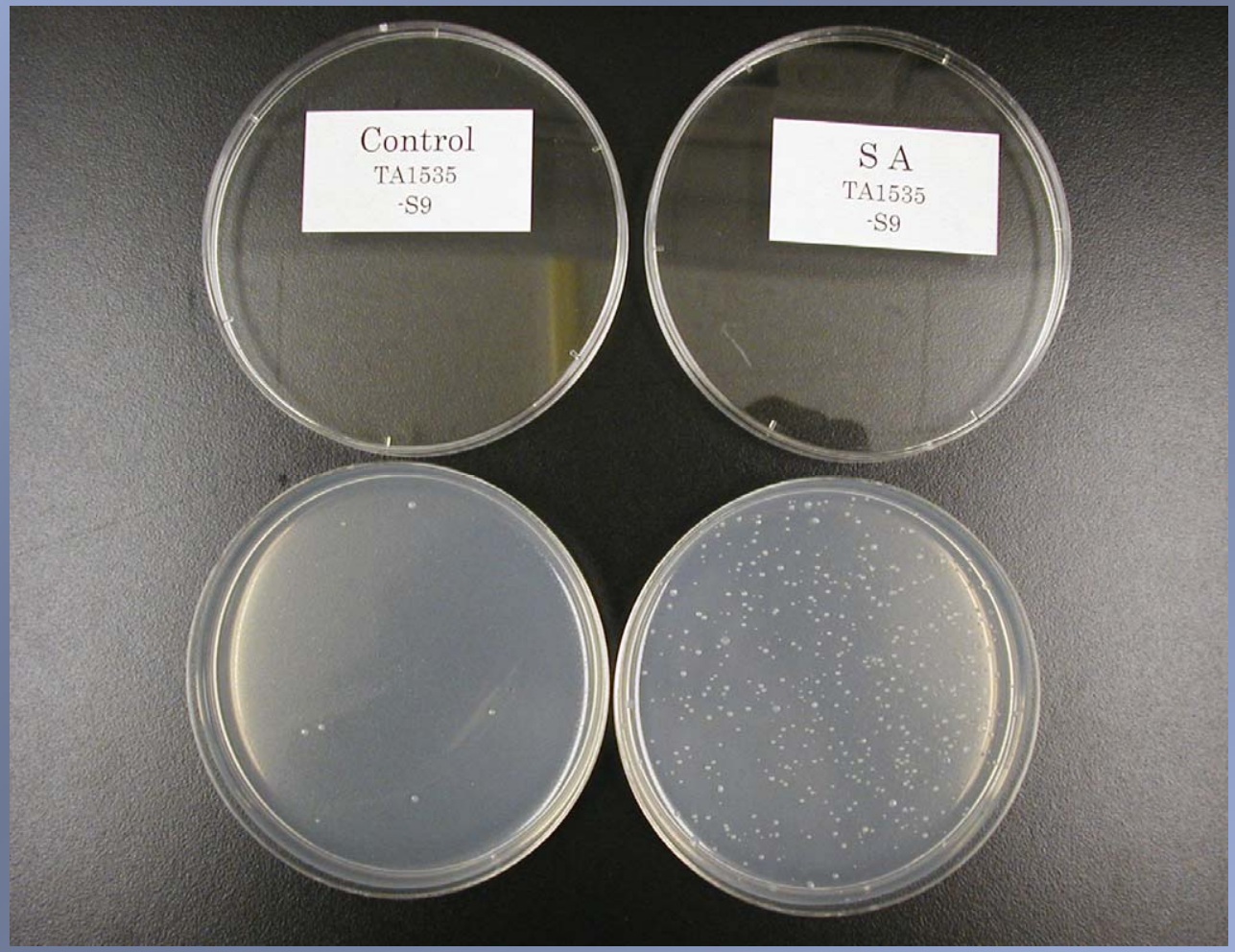
：機能が異常なタンパク

：正常な機能を持つタンパク

Promotor作用に基づく発がん：推定される用量反応関係



代表的な変異原性（in vitro遺伝毒性）試験：
Ames試験（復帰突然変異試験）



ネズミチフス菌TA1535株を用いた復帰突然変異試験の例
陽性対照群（アジ化ナトリウム0.5 μg/plate）でコロニー数増加

Ames試験（復帰突然変異試験）の原理:
1塩基置換（SNP）検出系

・・CGC TAT TGT・・・：正常なアミノ酸合成酵素

↓ 遺伝子操作で1塩基を置換

・・CCC TAT TGT・・・：機能を失ったアミノ酸合成酵素
（アルギニン→プロリン）

↓ 失活した酵素が合成するアミノ酸を含まない培地で培養
＋様々な濃度の被験物質

・・CCC TAT TGT・・・：

↓ 1塩基置換（SNP）の誘発

・・CGC TAT TGT・・・：必須アミノ酸を自力で合成

Ames試験（復帰突然変異試験）の原理:
フレームシフト型突然変異検出系

・・CGC TAT TGT・・・：正常なアミノ酸合成酵素

↓ 遺伝子操作で1塩基を挿入

・・CCG CTA TTG T・・・：機能を失った酵素

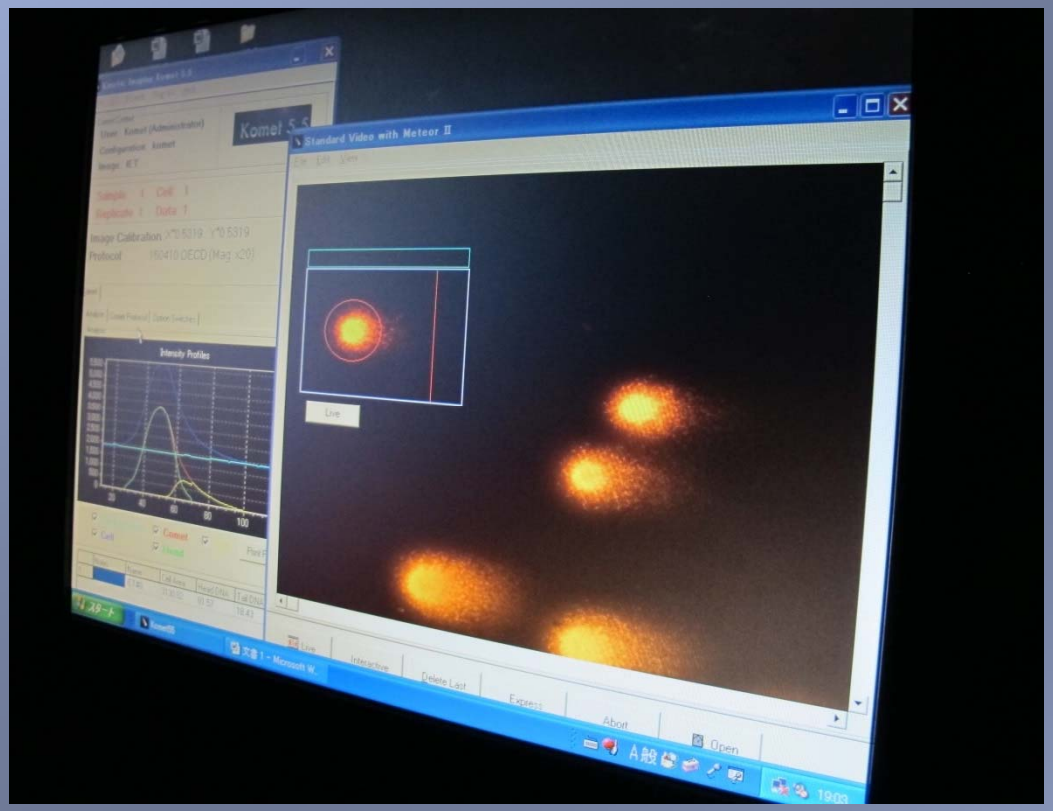
↓ 失活した酵素が合成するアミノ酸を含まない培地で培養
＋様々な濃度の被験物質

・・CCG CTA TTG T・・・：

↓ フレームシフト（1塩基欠失）の誘発

・・CGC TAT TGT・・・：必須アミノ酸を自力で合成

代表的な遺伝毒性（in vivo変異原性）試験：コメットアッセイの原理



動物に被験物質を投与

↓

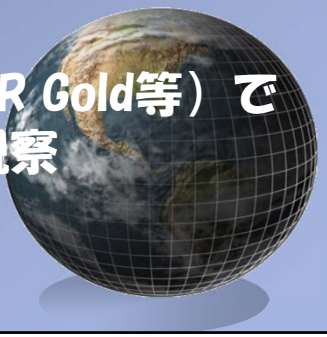
最終投与から3時間後に標的臓器を摘出して緩衝液中で細胞を採取し，アガロースに懸濁

↓

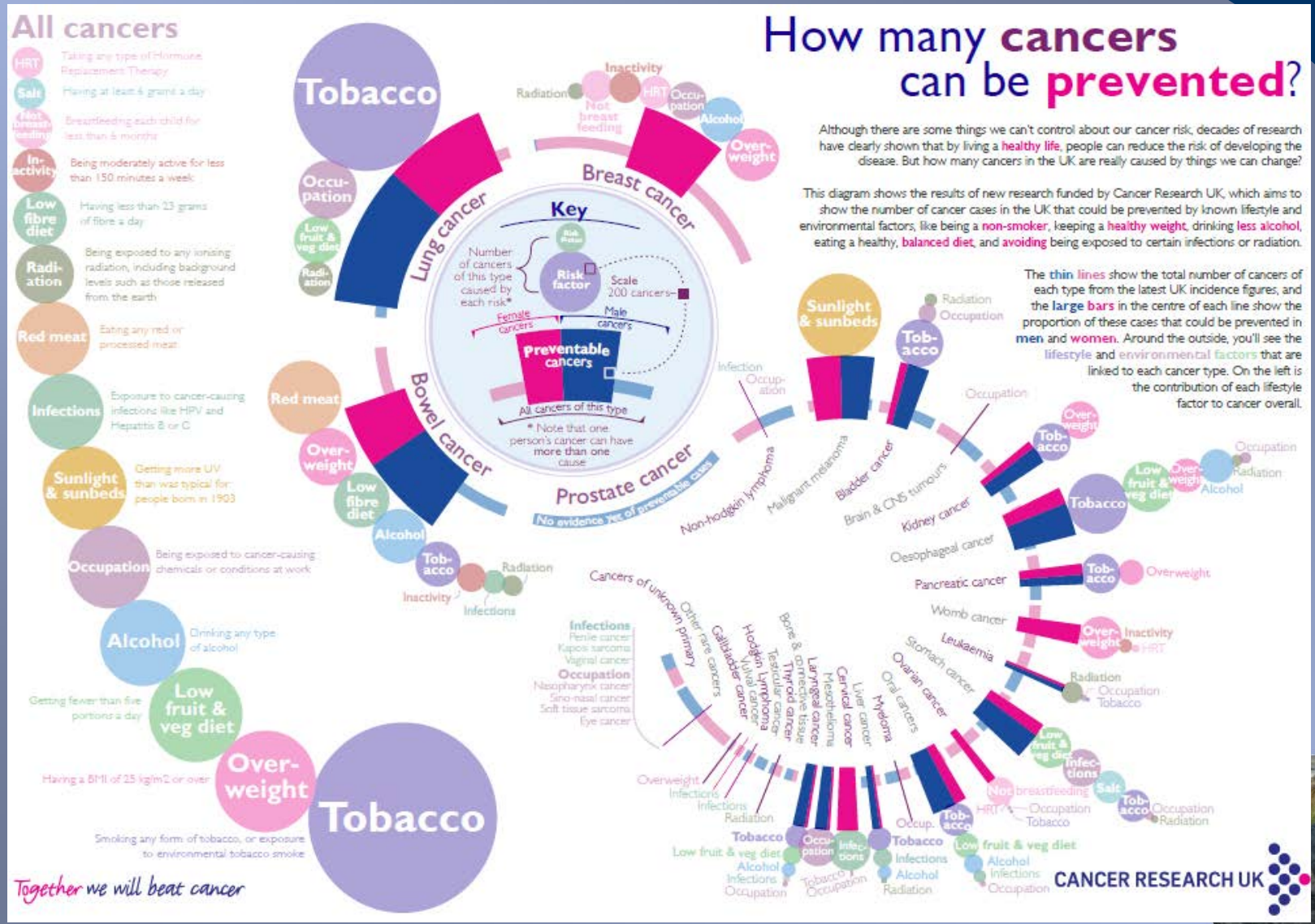
予めアガロース・コーティングしておいたスライドグラスに細胞懸濁液を滴下し，強アルカリ（pH13）条件下で電気泳動

↓

DNAを蛍光色素（SYBR Gold等）で染色し，顕微鏡下で観察



農薬の発がんリスク



Cancer Research UKのHPから

繁殖毒性試験/催奇形性試験

1. 繁殖試験

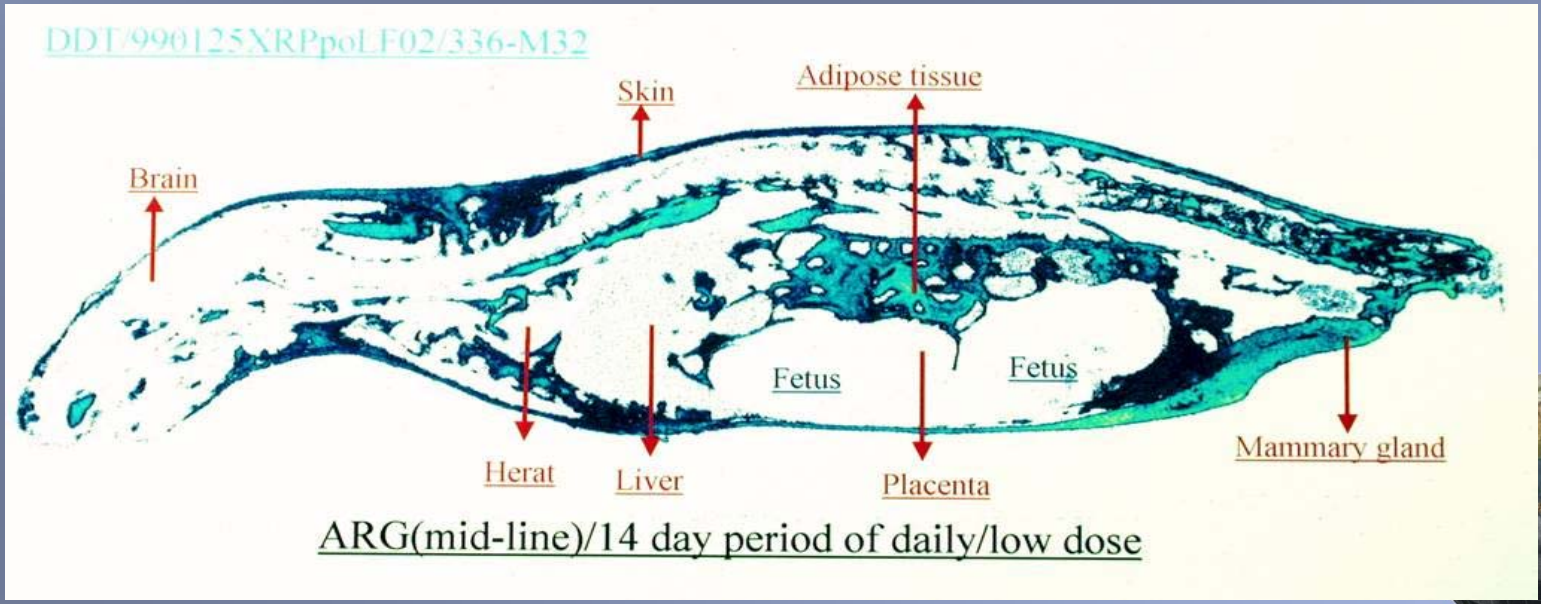
   農薬を２世代にわたって動物に投与し，繁殖に及ぼす影響の有無を評価する。

2. 催奇形性試験

   農薬を妊娠期間中の雌に投与し，胚・胎児に及ぼす影響と催奇形性の有無を評価する。

生体内運命に関する試験

- 動物に放射線標識した農薬を投与し，吸収，代謝，蓄積性，体内分布および排泄などを評価する。
- 農薬の血中濃度に関して，最高濃度，最高濃度に達するまでの時間，半減期などを検討する。



農薬の毒性評価の原則

農薬A

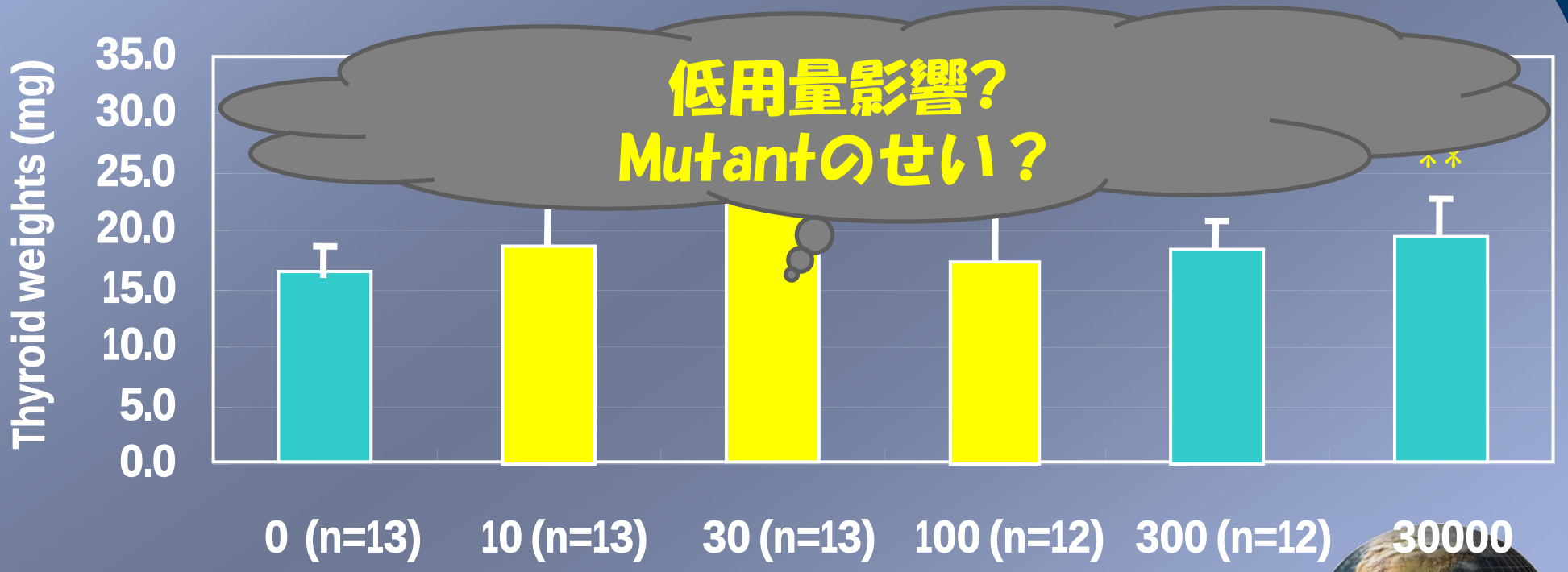
体内で代謝産物B，C
が産生→代謝産物の
毒性も評価できる

農薬A

植物体内では代謝産物D
が産生→代謝産物Dの毒
性も評価しなければ安全
とは言えない！！

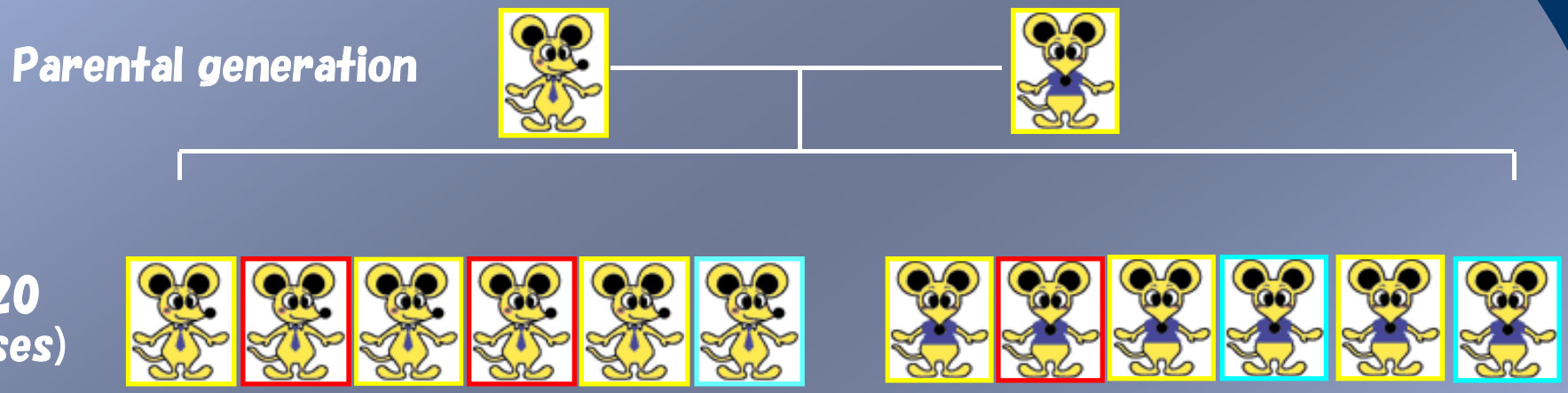
Weight of Evidence (WoE)に基づく Professional Judge

見かけ上の逆U字用量反応関係がみられた例
（Wistar Hannover GALASラット）



Fujii et al., Unpublished observations at SRICC

動物コロニーに潜む劣性突然変異の思わぬ影響
- 外表から診断できない異常の発現 -

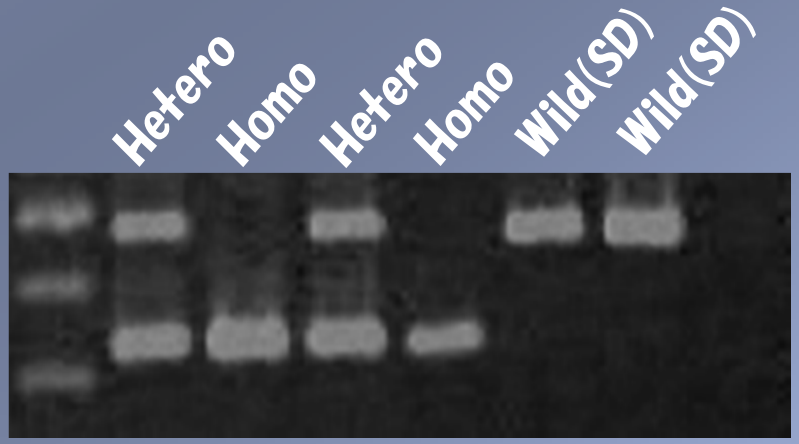


, Heterozygotes (carrying a mutant gene):

, affected.

Wistar Hannover GALASラットに観察された矮小症：甲状腺異常症の原因遺伝子解析

Dwarf and his phenotypically normal littermate (heterozygote with abnormal thyroid)



Amplicon length polymorphism in thyroglobulin gene (cDNA including exon 7)

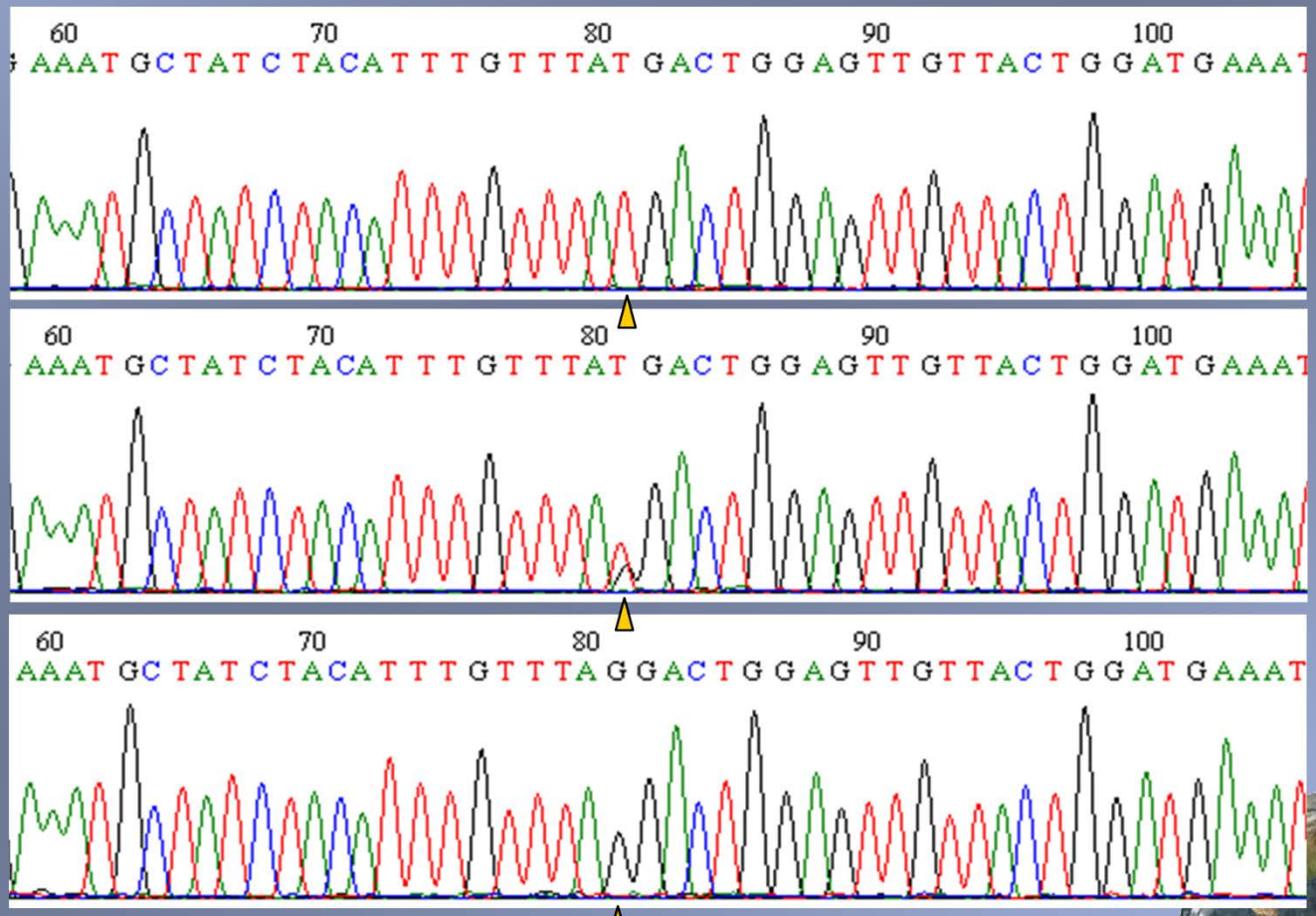
Sato et al., 2014

第6イントロン/第7エクソン近傍領域の塩基配列

Mutant

Hetero

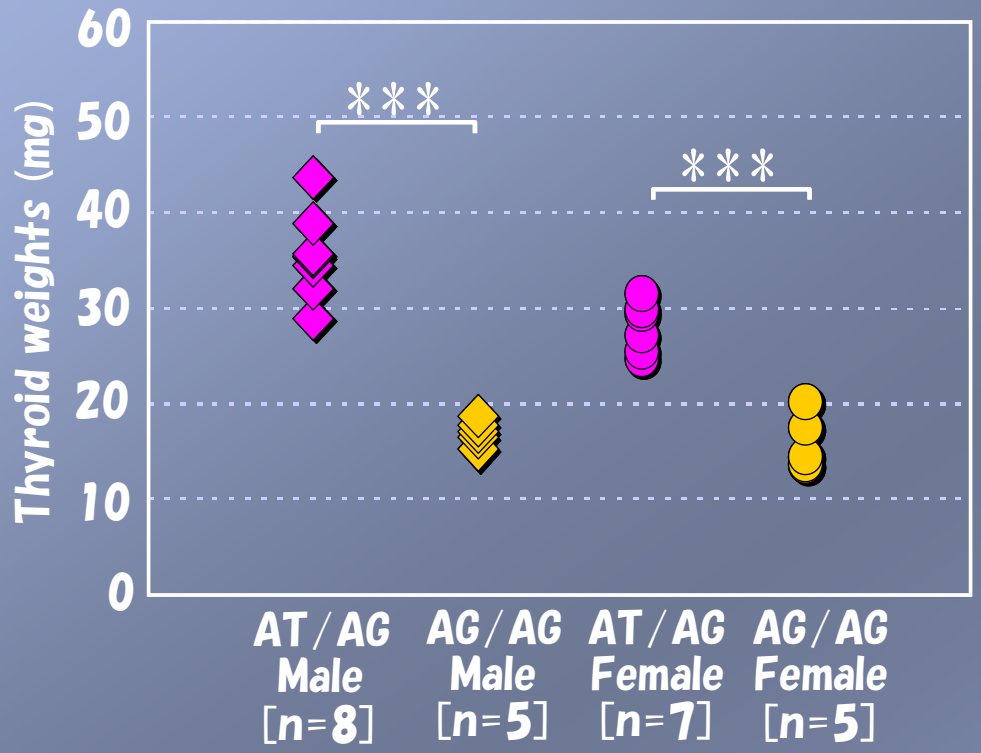
Wild (SD)

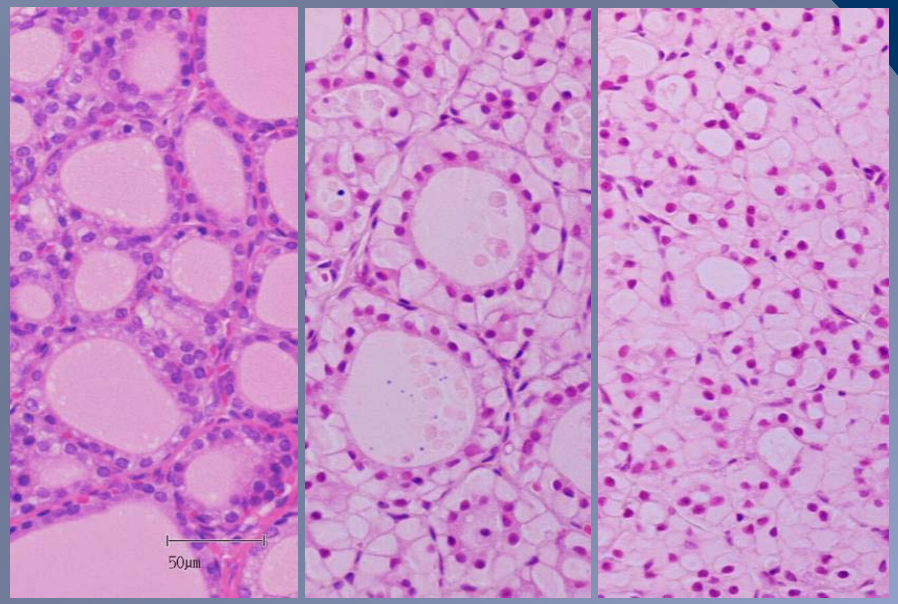


Splice acceptor site末尾に「G」→「T」のSNP（*Tg*c.749-1G>T）が存在する。

Sato et al., 2014

Wistar Hannover GALASラットにおける *Thyroglobulin* 遺伝子突然変異





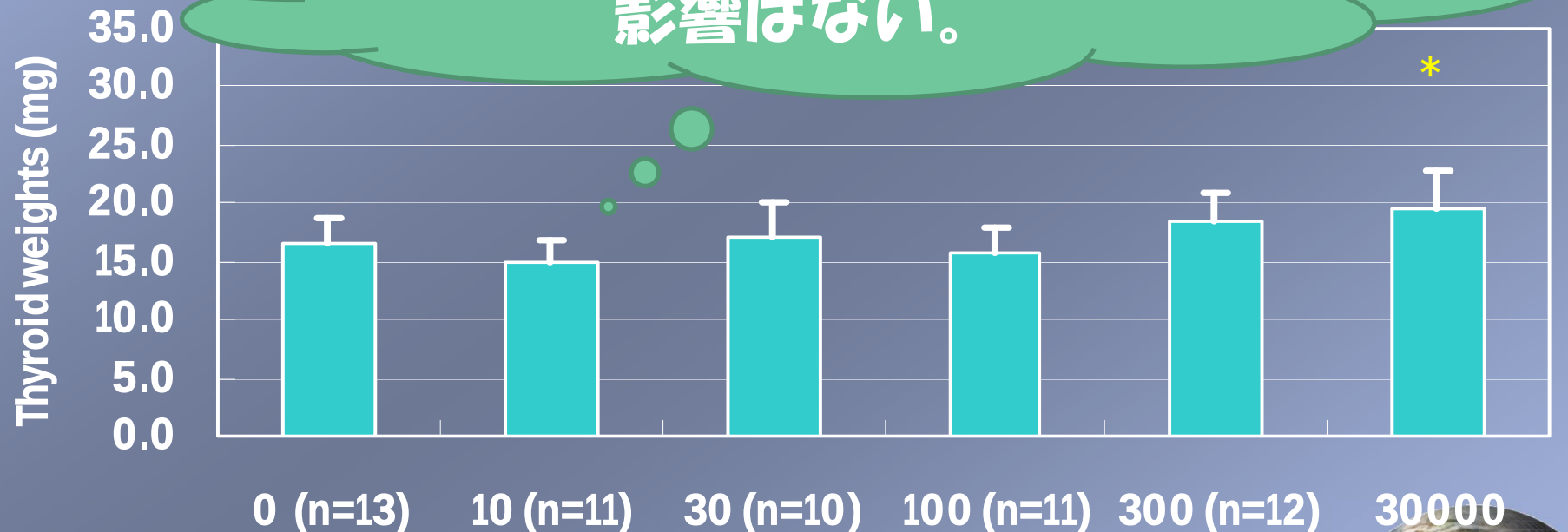
Wistar Hannoverラットにみられる
自然発生甲状腺腫の病理組織像
左，野生型ホモ（AG/AG，正常）
中央，ヘテロ（AG/AT，外見正常，甲状腺腫）
右，変異型ホモ（AT/AT，矮小症）

※現在は，PCR法に基づく簡便な遺伝子診断法によって，変異型アレルを保有する個体を直ちに診断可能となった。

Sato et al., 2014

遺伝子型/表現型解析により
突然変異個体を除外した後の用量反応関係

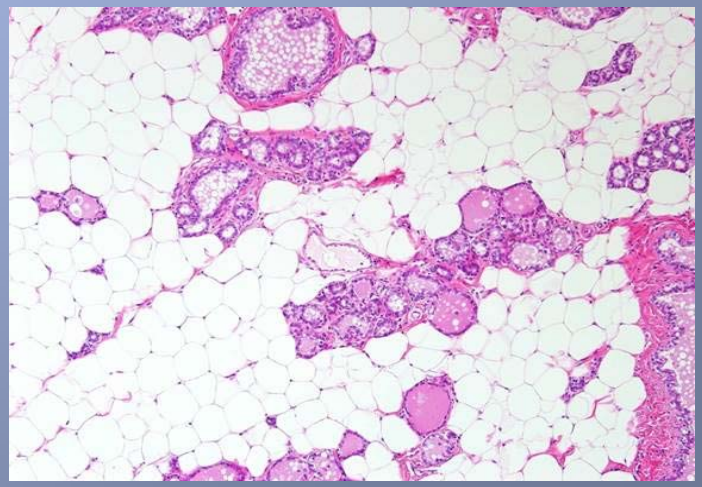
結論：低用量群では甲状腺に
影響はない。



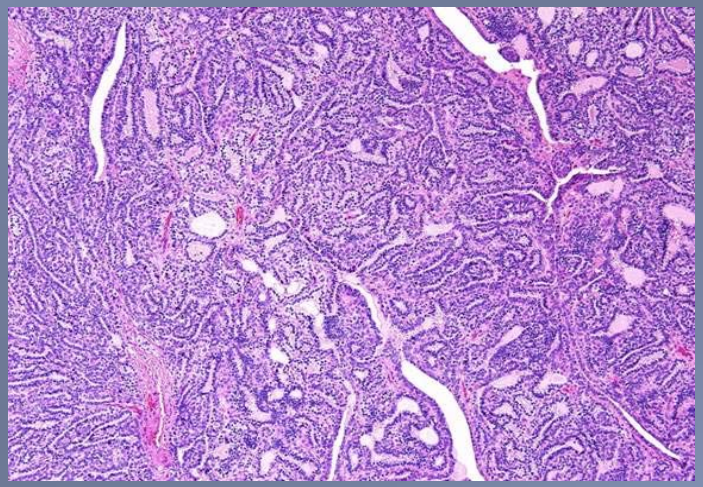
Fujii et al., Unpublished observations at SRICC

背景データ（Historical control data）の活用

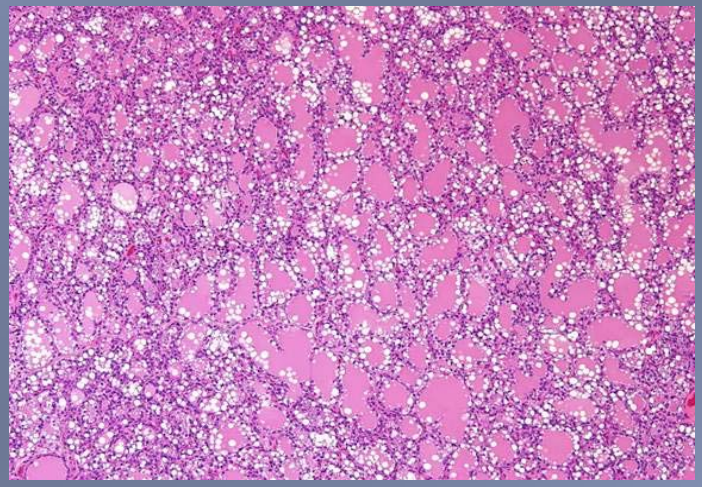
ラットに観察される乳腺腫瘍：組織像



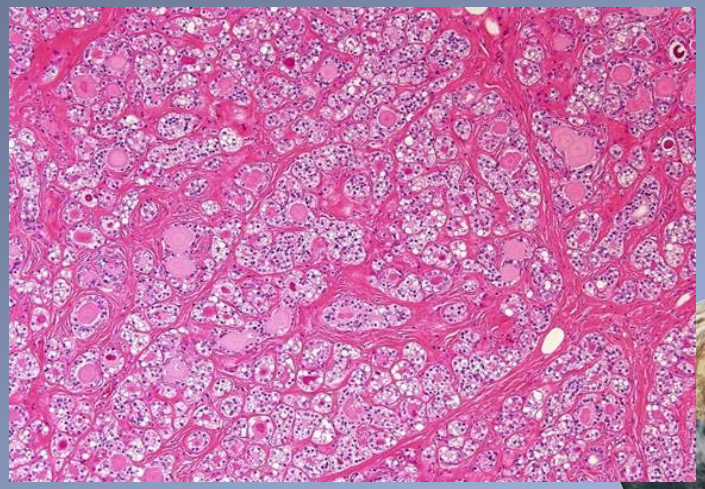
Normal



Adenocarcinoma

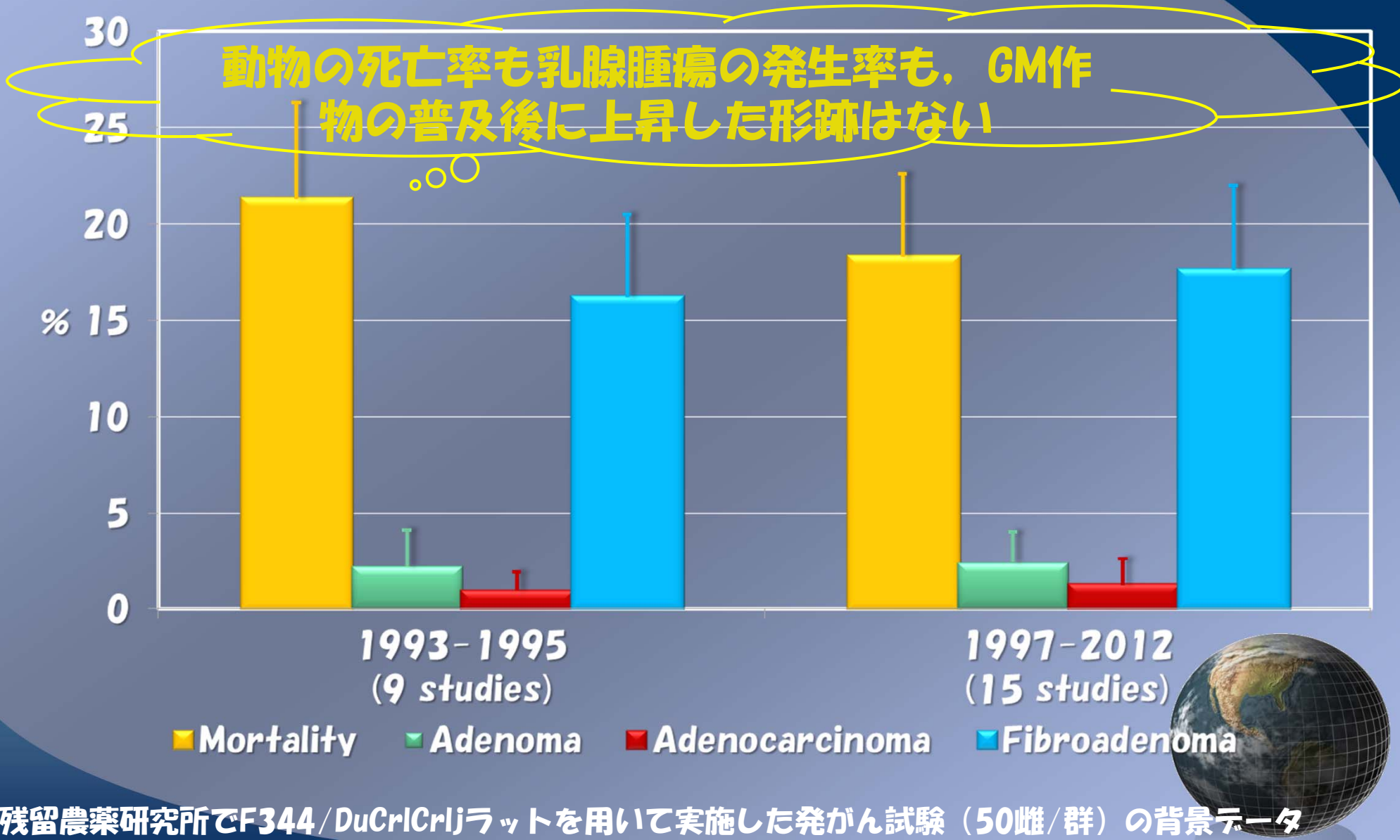


Adenoma



Fibroadenoma

ラットに観察される乳腺腫瘍：出現頻度



残留農薬研究所でF344/DuCrlCrljラットを用いて実施した発がん試験（50雌/群）の背景データ

ADI設定の原則：
規制の科学における約束事

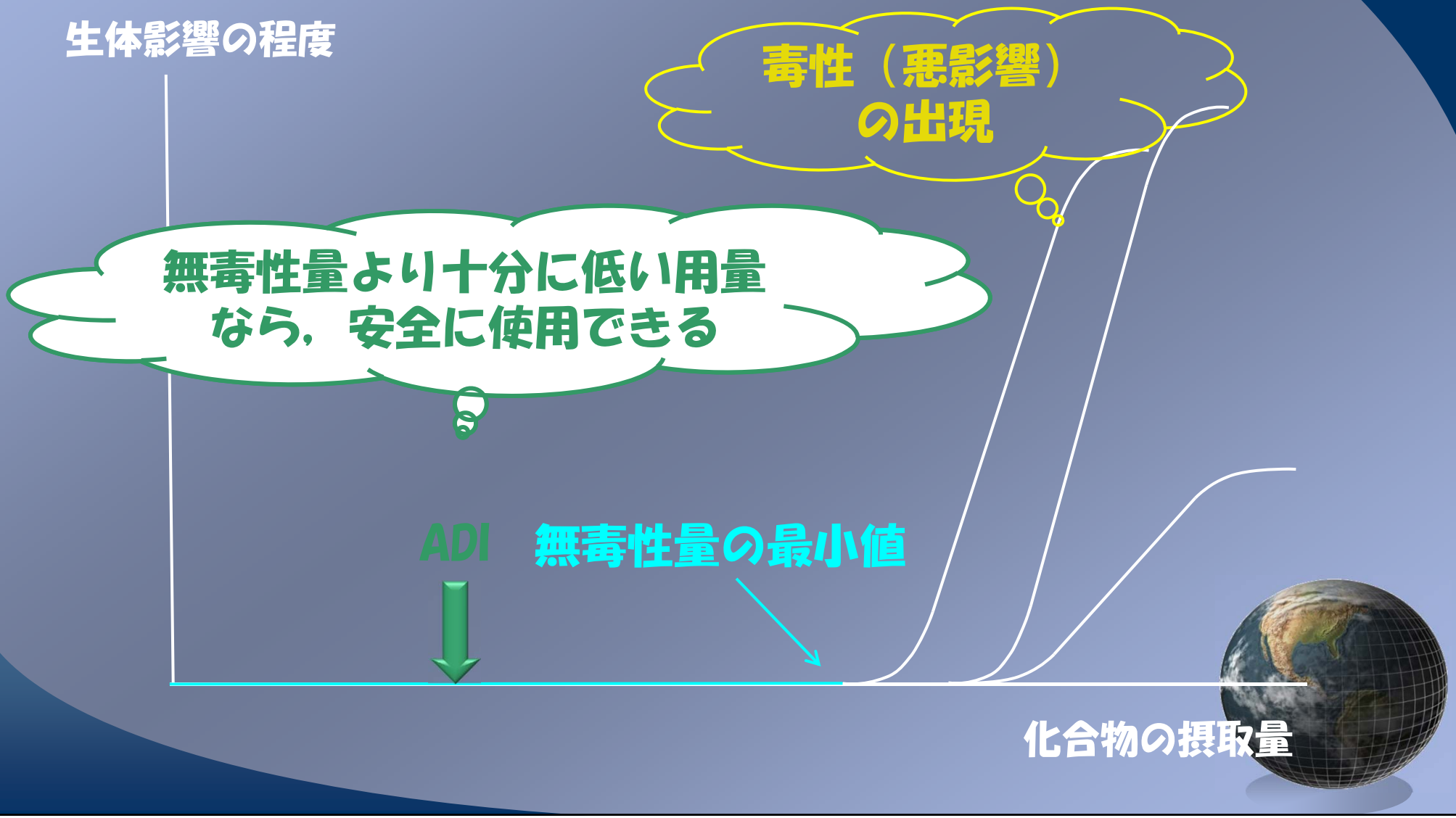
ADI（1日当りの許容摂取量）

＝動物試験で得られた最も低いNOAEL

×1/10（種差を考慮した安全係数）

×1/10（個体差を考慮した安全係数）

用量反応関係に基づくADIの設定



残留基準値の設定例

作物群	使用方法	最大残留量（ppm）	基準値（ppm）	フードファクター（g）	推定摂取量（mg）
大豆	散布	0.97	2	56.1	0.1122
小豆類	散布	0.87	2	1.4	0.0028
かんしょ	散布	0.47	1	15.7	0.0157
てんさい	散布	0.31	1	4.5	0.0045
キャベツ	散布	0.82	2	22.8	0.0456
たまねぎ	散布	0.33	1	30.3	0.0303
にんじん	散布	0.46	1	24.6	0.0246
いんげん	散布	0.38	1	1.9	0.0019
えだまめ	散布	0.16	0.5	0.1	0.00005
いちご	散布	0.15	0.5	0.3	0.00015
合計					0.2378

推定摂取量（体重53.3kg）＜ADI×53.3ならOK!

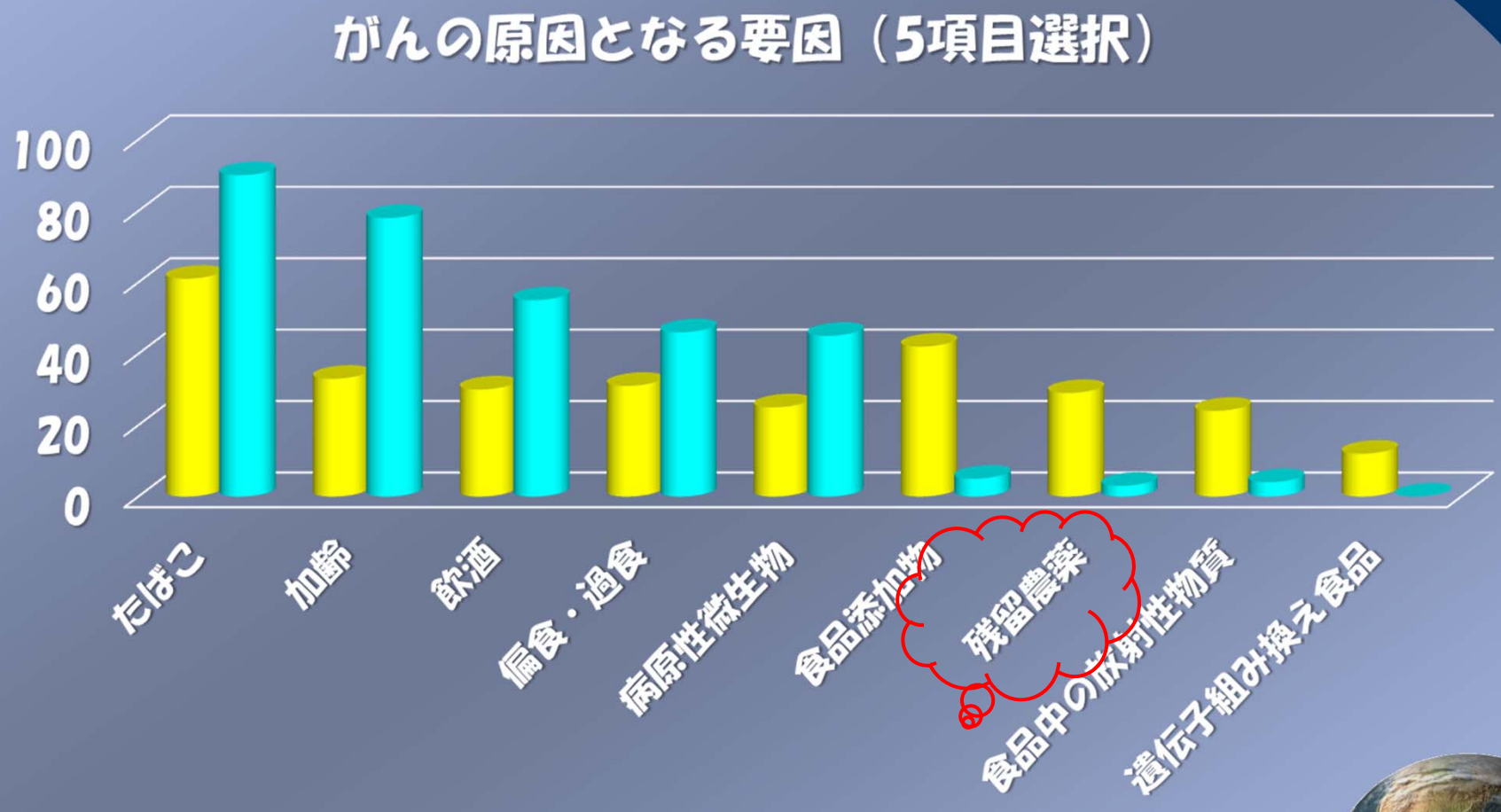
ガイドライン追加・改定の努力

- 新たなリスクに関する議論があれば，必要に応じてガイドライン（GL）の改善や追加を躊躇わない
  - DNT（Developmental Neurotoxicology）GL：USEPA（1991制定，1998改定）/OECD（2007）
  - 内分泌かく乱物質検出試験GL：OECD（2007～）
  - 拡張型1世代繁殖毒性試験GL：OECD（2012）

- 科学の進歩に合わせた新たな毒性評価システムの提案
  - ToxCast 21：コンピュータ・サイエンスを駆使した包括的毒性評価システムの提案（USEPA）

農薬規制基準に関する国際会議

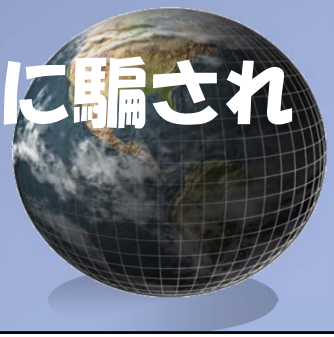
専門家と一般市民との意識の違い



食品安全委員会の調査結果（https://www.fsc.go.jp/sonota/kikansi/43gou/43gou_04.pdf）を基に作成

危険情報への接し方

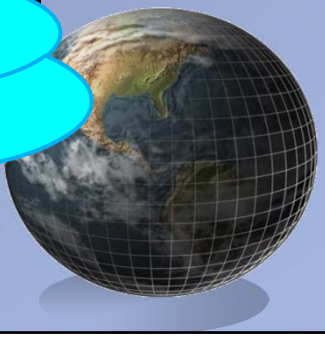
- データを客観的に評価し，正しい情報を汲み取る。
- 動物試験の答は概算の結果であって，精密な計算結果ではないことを意識する。
- 実験結果を過大評価したり，拡大解釈したりしない。
- リスクを算定するときは，確度（どの程度の確率で危険なことが起こるか）をなるべく正確に読み取る。
- 非専門家のアジテーション（意図的な誘導）に騙されない。



心理学的影響？？

買わなきゃ絶対当たらない！！

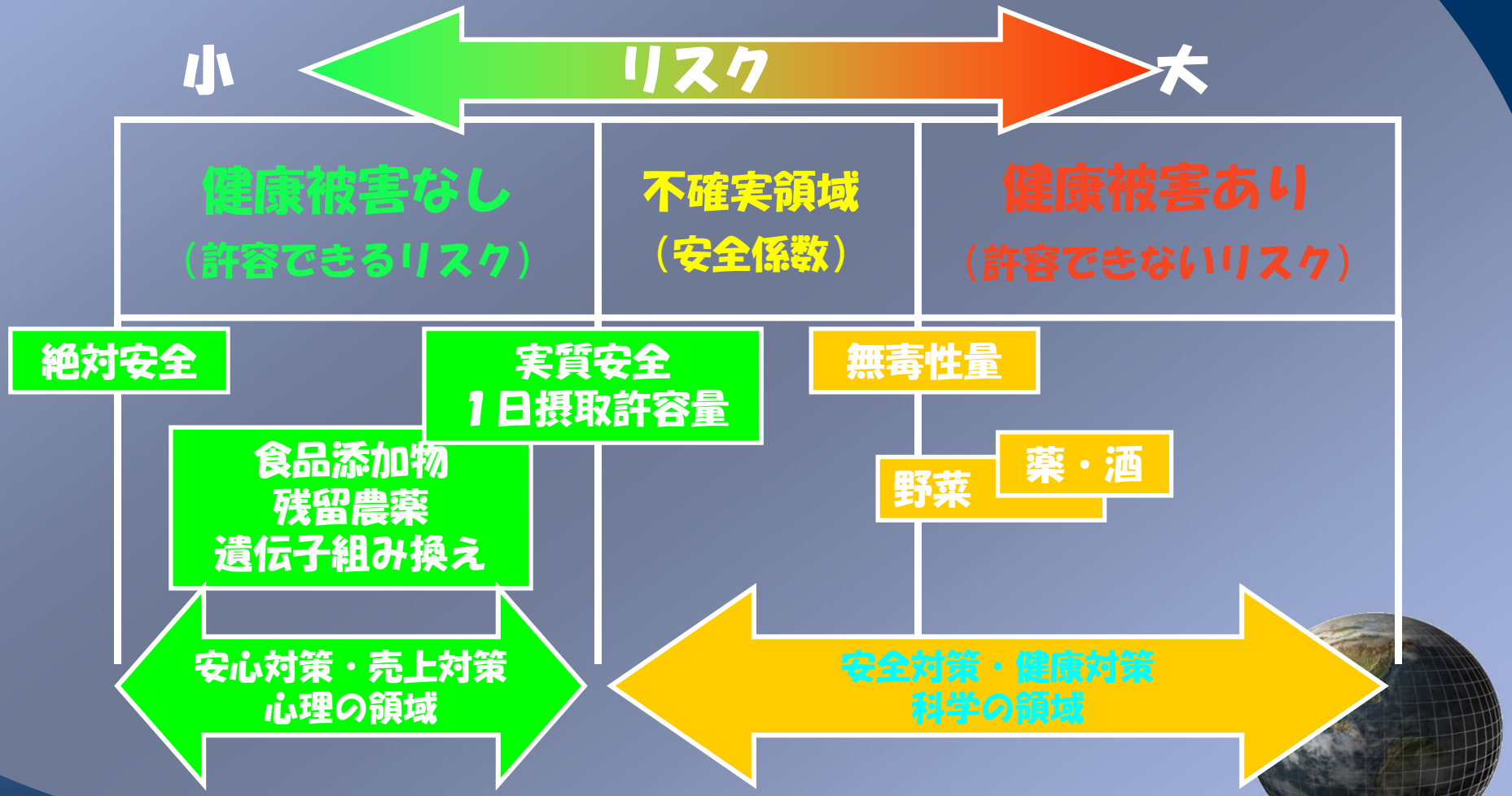
買わなきゃ
絶対損しない！

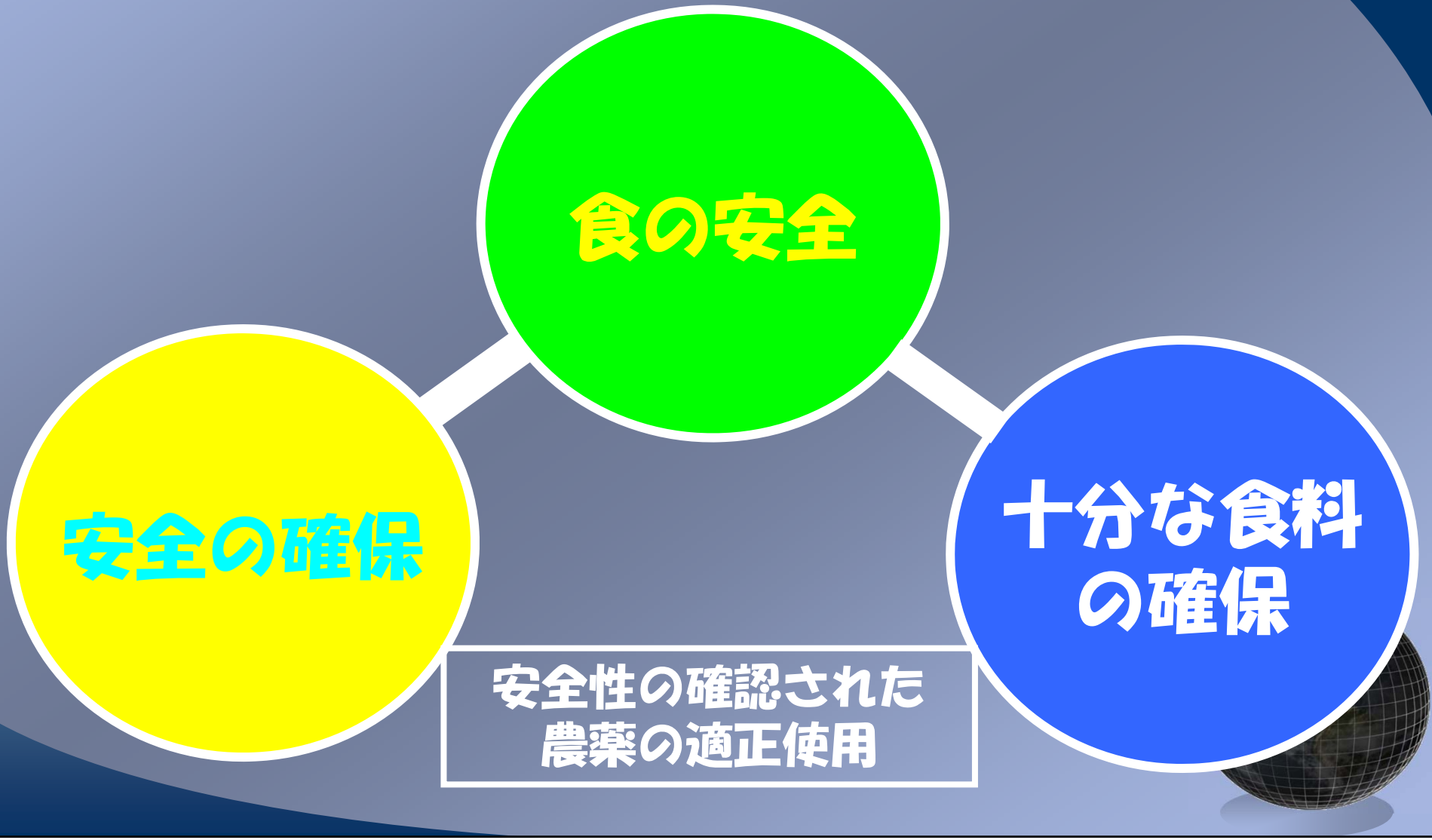


どこまでリスクを減らすのか？

安全対策・健康対策と安心対策・売上げ対策

化学物質を例に



H. KARAKI, 2006.6.26

食の安全を守るために