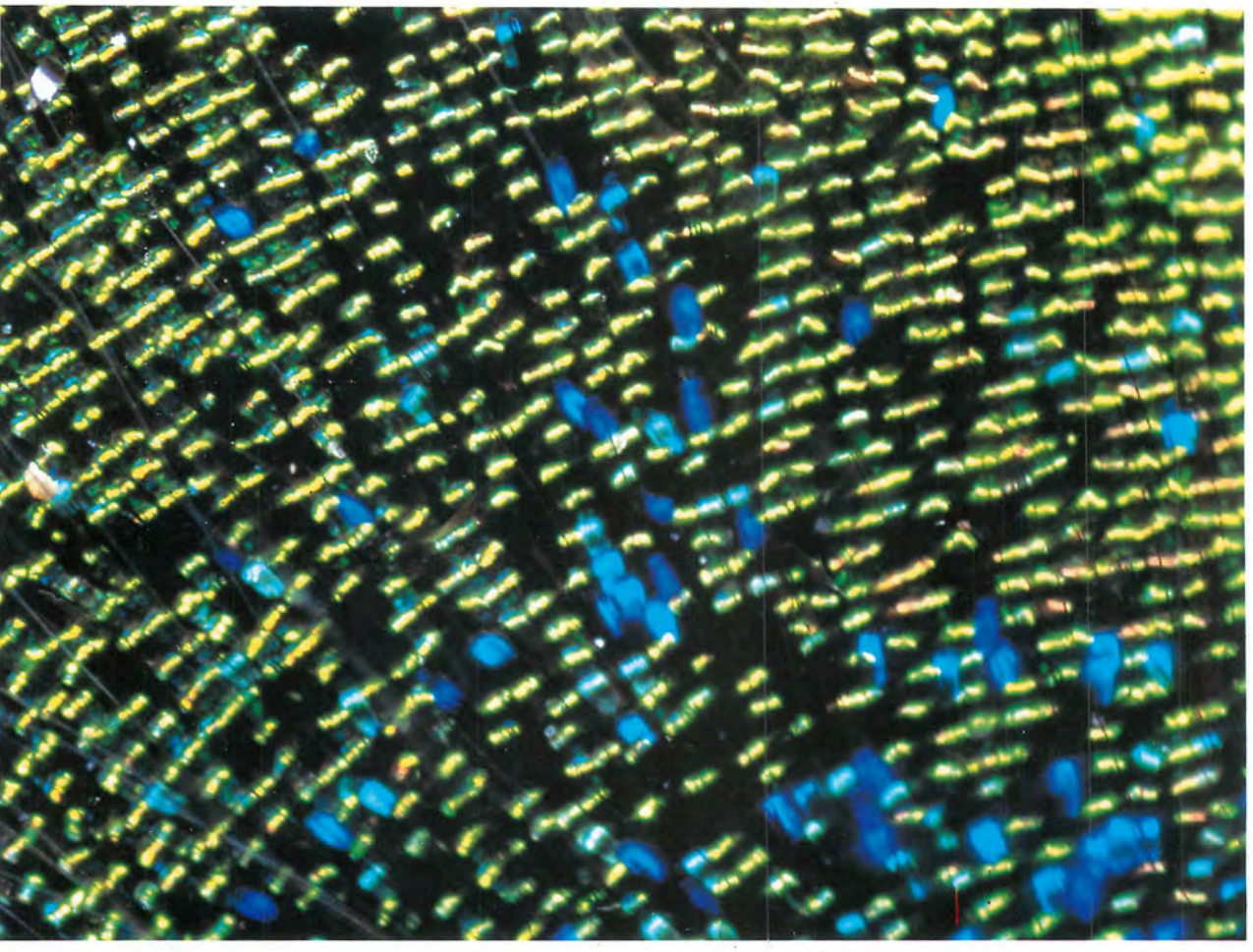
ISSN 0037-4091

平成七年六月二十五日　印刷　第四十九巻　第七号

植物防疫

特集号　化学物質のリスク評価



1995 7 VOL 49

畑のチャンピオン、ガゼットくん。

野菜・畑作害虫をノックアウト

特　長

- 抵抗性コナガ、キスジノミハムシ、ミナミキイロアザミウマなど難防除害虫に優れた効果を示します。
- かんしょやいちごのコガネムシ類（幼虫）、さとうきびのハリガネムシなど土壌害虫にすぐれた効果を示します。
- 優れた浸透移行性により、薬剤のかかりにくい部分でも十分な効果を示します。
- 優れた残効性により防除回数を減らすことが可能です。

ガゼット® 粒剤

カルボスルファン…3.0%

®は米国FMC社の登録商標です。

日産化学　FMC 原体供給元 FMCコーポレーション

日産化学

果樹、野菜、茶のダニ・害虫防除に…

殺ダニ・殺虫剤

サンマイト® 水和剤
フロアブル

®は日産化学工業㈱の登録商標

●サンマイト水和剤……かんきつ、りんご、なし、もも、おうとう、ぶどう、びわ

●サンマイトフロアブル……茶、すいか、メロン、いちご、あずき、きく、
カーネーション、トマト、ポインセチア

CYANAMID

あなたの喜びが、私たちの喜びです。

研究開発のいちばんの大きなテーマは、あなたの満足です。

効果、品質、安全。すべての面において最良の製品であること。
私たちの企業のテーマはここにあります。
そしてそれをよりレベルの高い次元で実現するために、絶え間ない研究開発を続けています。
生産から販売さらには消費という、私たちのお届けする製品が関わるあらゆる場に
喜びをもたらすために、笑顔をもたらすために、私たちは努力を惜しみません。
私たちは日本サイアナミッドです。

日本サイアナミッド株式会社

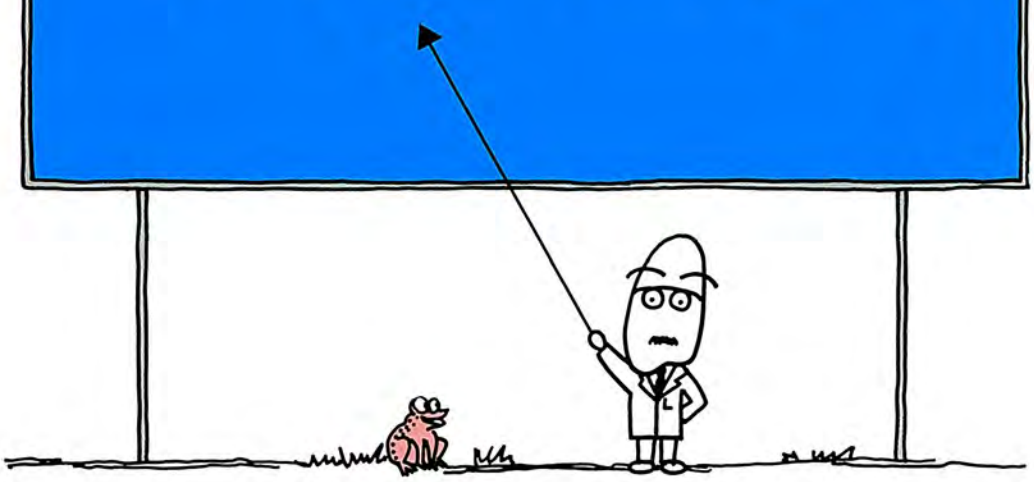
東京本社 東京都港区六本木1-4-30六本木25森ビル 〒106 TEL.03-3586-9712
田原研究所 愛知県渥美郡田原町緑ヶ浜1-1 〒441-34 TEL.05312-2-3141
掛川工場 静岡県掛川市細谷字山合635-15 〒436-01 TEL.0537-26-3721

フリーダイヤル
0120-22-3388

※弊社の製品をお使いの際は、①使用前ににはラベルをよく読んでください。②ラベルの記載以外には使用しなでください。③小児の手の届く所には置かないでください。

少量化で省力化。

1キロ宣言。



水田除草、これからは軽量・省力の1キロ剤です。

水田除草が変わります。3kg剤から、軽量・省力の1キロ剤へ。
10アール当り1kg、従来の$\frac{1}{3}$の散布量です。軽量化によって、

●散布作業がラク	●散布作業が短縮、効率アップ	●持ち運び・保管に便利

…など、うれしいメリットがいろいろ。
もちろん、すぐれた一発効果に変わりはありません。
こんどの選択は“軽さの1キロ剤”です。

これらの水田一発処理除草剤には、デュポン社が開発したベンスルフロンメチルが含まれております。

新登場 ザーク®1キロ粒剤 D.1キロ粒剤 ウルフエース®1キロ粒剤 ゴルボ®1キロ粒剤 フジクラス®1キロ粒剤

DUPONT デュポン農薬

新しい防除シーン を提案します。

害虫の発生を予察する。
交信を攪乱して交尾を阻害する。
大量に誘引して防除する。
害虫の抵抗性を
発達させることがなく、
また殺虫剤の
散布回数を軽減する。

フェロモン製剤は
新しい防除シーンを
提案します。

サンケイ化学のフェロモン製剤

【交信攪乱用製剤】
- コナガコン®(コナガ用)
- ヨトウコン®-S
  (シロイチモジヨトウ用)

【大量誘殺用製剤】
- アリモドキコール®
  (アリモドキゾウムシ用)
- オキメラノコール®
  (オキナワカンシャクシコメツキ用)

【発生予察用製剤】
- コドリングコール®(コドリンガ用)
- SEルアー(ニカメイガ、コナガ、シロイチモジヨトウ、カブラヤガ、モモハモグリガ、キンモンホソガ、チャノホソガ、シバツトガ、スジキリヨトウ、ヒメコガネ、アリモドキゾウムシ用)

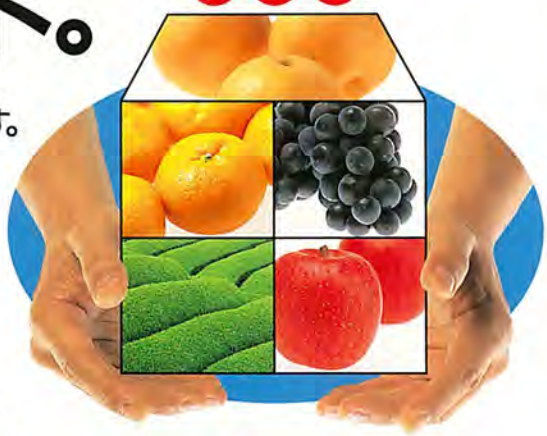
※は登録商標

サンケイ化学株式会社
本　社：〒890 鹿児島市唐湊4-17-6　☎(0992)54-1161
東京本社：〒110 東京都台東区東上野6-1-7(MSKビル)　☎(03)3845-7951

タフな効きめで、しっかりガード。

ぶどう、りんご、なしなどの病害に優れた
効果を示す、新しいタイプのEBI剤です。

新発売



●特　長
1. 広範な病害の防除
2. 優れた持続力
3. 安定した効果
4. 低薬量・低濃度
5. 難防除病害にも有効
6. 作物にやさしい

ツイン・アクションの園芸用殺菌剤

マネージ® 水和剤

®は北興化学工業の登録商標

北興化学工業株式会社　〒103 東京都中央区日本橋本石町4-4-20

植物防疫

Shokubutu bōeki
(Plant Protection)

第49巻第7号
平成7年7月号

目　次

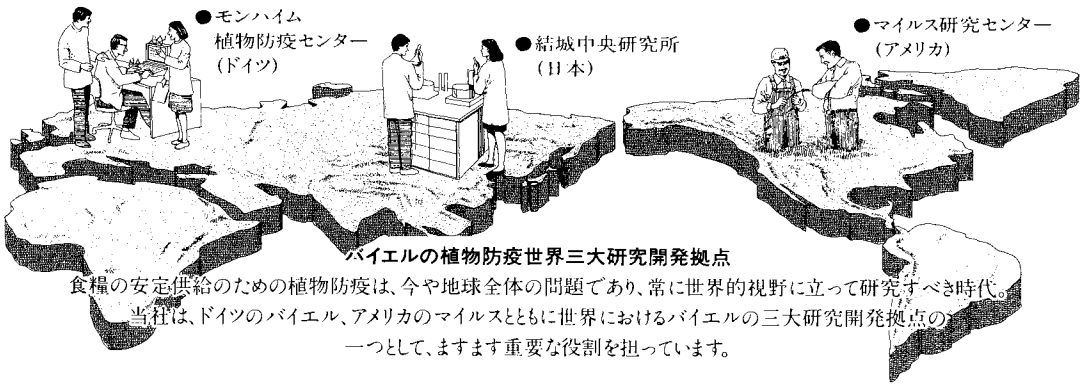
特集号：化学物質のリスク評価

化学物質と健康リスク……西原　力…… 1
がんを誘発する化学物質……金子　秀雄…… 7
化学物質による発がん機構……白井　智之……13
化学物質の用量と反応――化学発がんの用量反応性と閾値――……奥野　泰由……19
化学物質の規制と安全性評価の国際動向――農薬を中心として――……藤森観之助……23
リスク管理の考え方――高度産業社会における技術・環境リスクとその選択――……池田　三郎……31
化学物質の環境安全性評価研究の将来動向……宮本　純之……35

新しく登録された農薬（7.5.1～5.31）…… 40
中央だより …… 39
協会だより …… 6,34
主な次号予告……38
学界だより …… 18
人事消息 …… 40
出版部より …… 40

自然の恵みをより豊かにするために。

「確かさ」を追求…バイエルの農薬



バイエルの植物防疫世界三大研究開発拠点

食糧の安定供給のための植物防疫は、今や地球全体の問題であり、常に世界的視野に立って研究すべき時代。
当社は、ドイツのバイエル、アメリカのマイルスとともに世界におけるバイエルの三大研究開発拠点の
一つとして、ますます重要な役割を担っています。

新しい時代のニーズに合った 夢の新殺虫剤
アドマイヤー®

Bayer

日本バイエルアグロケム株式会社
東京都港区高輪4－10－8　〒108

美しい穂の仕上げをお手伝いします。

田植から収穫までにいろいろな病原菌が
イネの生育や米の品質に悪い影響を与えています。
ブラシン剤は、いもち病・ごま葉枯病をはじめ米の品質を低下させる
穂枯れ性病害に幅広く作用して美しい穂に仕上がります。

タケダ

●いもち病・ごま葉枯病・変色米・紅変米に

ブラシン® BLASIN

- いもち病菌
- ごま葉枯病菌
- すじ葉枯病菌
- アルタナリア菌（褐変穂起因菌）
- カーブラリア菌（変色米起因菌）
- エピコッカム菌（紅変米起因菌）
- すみ黒穂病菌

●殺虫剤・殺菌剤の混合剤も取り揃えています。

●農薬は正しく使いましょう。

- ●使用前にはラベルをよく読んで下さい。
- ●ラベルの記載以外には使用しないで下さい。
- ●本剤は小児の手の届く所には置かないで下さい。

新発売

水稲の広域防除に空中散布専用剤

ブラシン®ゾル

武田薬品工業株式会社 アグロ事業部 東京都中央区日本橋2丁目12番10号

化学物質と健康リスク

大阪大学薬学部環境代謝化学講座　西原（にしはら）　力（つとむ）

はじめに

私に与えられたテーマは本特集“化学物質のリスク評価”のイントロダクションであるので，これに関係する基礎的な知識について概説することにする。

まず，ヒトの健康に関係のある化学物質というと，ポジティブには医薬品や栄養成分，ネガティブにはサリンのような毒物が思い浮かぶ。しかし，この特集で対象とする化学物質はこのような意図的なものではなく，非意図的に健康に影響を及ぼす化学物質であり，主として人類がその福祉と利便性のために作り出した一般化学物質である。また，リスク（risk）とは危険度と和訳されているが，本来安全な事象について起こるかもれない危険度を指す言葉であり，danger とは異なる。だから，化学物質のリスクとは，健康にネガティブな影響を引き起こす可能性のことである。言い換えれば，少なくとも開発段階ではそれをコントロールできる程度の安全性の高い化学物質が対象となる。したがって，化学物質の健康リスクとしては直接的なヒトに対するリスク（生体毒性）とともに，環境生態系へのリスク（環境毒性）をも考慮しなければならない。われわれ人類がここ 150 年ほどの間に新たに作り出してきた莫大な数の化学物質の中には，ヒトの健康や環境に対して影響を持つ物質も含まれている。特に，農薬や消毒剤や防腐剤などは，多かれ少なかれ，生物活性があることから直接的であれ間接的であれ，ヒトを含めた環境生態系に影響を及ぼすこともあり，十分にそのリスクに関する知識と意識を持ってその開発・使用に当たる必要がある。

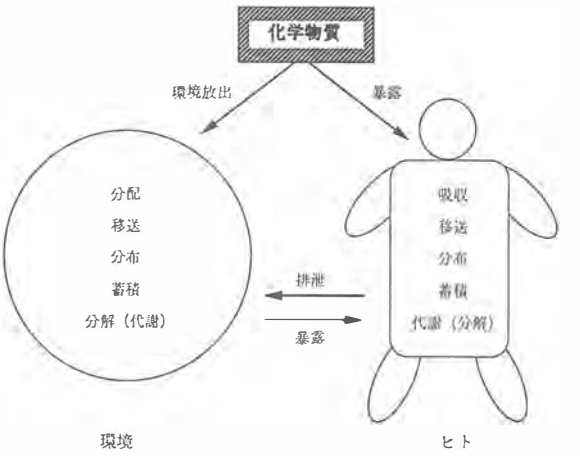
I　対象化学物質

対象となる化学物質は，無機化合物（Hg，Cd，Cu，Pb，As，など）と有機化合物（医薬品，農薬，消毒剤や防腐剤，食品添加物，一般化学物質，など）に区別できる。有機化合物は本来生物体が産生する物質に対して付けられた名前であるが，1828 年に Wöhler が尿素を人工的に合成することに成功して以来，共有結合性の炭素を含む化合物として定義されている。つまり，炭素原子は手を 4 本もち，炭素原子同士はもちろん他の多くの原子と共有結合することができるので，その化合物の種類は無限である。また，その性質は含まれる原子の種類，数，並び方によって決定されるので，多種多様な用途に適した物質を作ることができる。また，無機化合物とは異なり，体内や環境内で代謝・分解されて最終的には無機化されうる。

なお，天然由来の有機化合物であるといっても，必ずしも健康リスクが小さいとは言えない。例えば，現在知られている発がん性物質の中でも強力なアフラトキシンは *Aspergillus flavus* と呼ばれるこうじかびの仲間が産生する代謝産物であり，魚肉のコゲ成分中の Trp-P2 やゴミ焼却場の飛灰中のダイオキシンなどは天然物を加熱・焼却したときにも生じるので，天然成分としても存在しうる物質である。また，食品添加物として天然色素が近年多用されているが，未知の成分や不純物を含むこともあり，その品質に問題のあることも多い。つまり，天然物の方が人工合成物質よりも必ずしもリスクが小さく，安全であるとは一概には言えない。

II　化学物質の体内動態と環境内動態

生体毒性を評価する場合は化学物質の体内動態を，また環境毒性に関しては環境内動態が重要となる。両者の概略を図-1 に示したが，前者では暴露後の吸収，移送，分布，蓄積，代謝（分解）と排泄の過程が，また後者では環境放出後の分配，移送，分布，蓄積，分解（代謝）



図－1　化学物質の体内動態と環境内動態

Chemicals and Health Risk.　By Tsutomu Nishihara

表－1　海洋における DDT と水銀の生物濃縮

生物相	濃度，ppm（濃縮係数の最大値）	
	DDT*	水銀
海鳥類	3.1～75.5(1.5×10⁶)	―― ( )
大型魚類	0.1～2.1 (4.2×10⁴)	0.3 ～2 (2×10⁴)
小型魚類	0.2～1.0 (2.0×10⁴)	0.01～0.3 (3×10³)
動物プランクトン	0.1～0.4 (8×10³)	0.02～0.05 (5×10³)
食物プランクトン	0.004 (8×10²)	0.01～0.02 (2×10²)
海水	0.00005	0.0001

* Woodwell, G. M. et al., *Science*, 156：821, 1967（ニューヨーク，ロングアイランド沿岸の分析値より）

の過程が問題となる。

化学物質の体内動態については，経口，経肺，経皮の三大経路で主に体内に吸収される。このとき，生体成分と類似の構造を有する物質は特別の機構で吸収されるが，ほとんどの一般化学物質は，それぞれの部位においてその物質の疎水性に基づく物性に応じて血液中に取り込まれて体内を移送され，各臓器に分布する。通常は，主として肝臓において解毒酵素により代謝（分解）され，腎臓を経由して尿中に排泄される。なお，*in vitro* の試験で用いられる S9 Mixture は肝臓の代謝酵素を含む標品であり，肝臓での代謝を反映させるために使用されるものである。なお，肝臓での代謝は必ずしも解毒，すなわち毒性の軽減の方向だけではないことに注意する必要がある。

一方，環境に放出された化学物質は，その用途や廃棄法によるが，一般的には物性に応じて大気，水，土壌の環境三圏に分配され，圏内及び圏間の移送により各圏に分布する。そして，その部位において主に微生物により分解（代謝）される。この反応は通常無機化の方向であり，毒性の消失になるが，例外的には水銀のメチル化などの有毒化もある。また場合によっては生態系の生物体への蓄積が観察される。表-1 は海洋における食物連鎖による DDT と水銀の生物濃縮を示したものである。濃縮の程度は生物体内の濃度を生育環境媒体中の濃度で除した生物濃縮係数（Biological Concentration Factor：BCF）で示されるが，この場合は DDT では最高 150 万倍に濃縮されている。これらの過程でヒトを含む生態系に影響を及ぼすようなものが環境汚染物質ということになる。

Ⅲ　化学物質の濃度

一般的に使われる濃度と重量の単位を表-2 に示した。化学物質のリスクを評価する場合，生体毒性に関しては体内濃度が，また環境毒性に関しては環境濃度が問題となる。そのためには，高感度で高精度の分析法が必要である。感度にはどのくらいの重量あるいは濃度まで検出できるかという絶対感度と何分の 1 の濃度差が検出できるかという相対感度の両者があるが，一般的には前者を指すことが多い。以前検出できなかった物質が検出できたとして新聞等で報道されることもあるように，分析法の感度は年々改良されてきており，現在最高感度の分析法は数百分子程度まで検出できる。したがって，環境基準等で“検出せず”という表示は十分ではなく，厳密には検出限界を明示しなければならない。また，その物質の毒性の程度によっては，高い感度はそれほど必要なく，むしろ操作の簡便性・迅速性や低コストが重要であることも多い。

表－2　濃度と重量の単位

［濃度］
％：10^{-2}（角砂糖 1 個をコップ 1 杯の水に溶かした程度の濃度）
ppm：10^{-6}（角砂糖 1 個をバスタブ 1 杯の水に溶かした程度の濃度）
ppb：10^{-9}（角砂糖 1 個を 25 m プール 1 杯の水に溶かした程度の濃度）
ppt：10^{-12}（角砂糖 1 個を甲子園球場 1 杯の水に溶かした程度の濃度）

［重量］

k (10^{3}：キロ)g	g (10^{0})	m(10^{-3}：ミリ)g
μ (10^{-6}：マイクロ)g	n (10^{-9}：ナノ)g	p(10^{-12}：ピコ)g
f (10^{-15}：フェムト)g	a (10^{-18}：アット)g	

一方，精度は正確度と再現性が問題となる。正確度には分析法の特異性及び分析に影響を及ぼす試料中の共存物質の種類と濃度が，再現性には測定者の個人差や機器や試薬等の品質管理が影響を及ぼす。リスク評価には正確度ももちろん重要であるが，一般に類似物質の分別不十分が原因であることから再現性の方がより重要なことが多い。分析に関しては標準品の規格を含む標準法の制定やクロスチェックの実施，精度管理のためのバリデーションの実施などが望まれる。分析法以外に測定値に影響を及ぼす大きな因子としてはサンプリング法の妥当性が挙げられる。つまり，いくら精度・感度の高い分析法であっても，サンプリングが不適切であったり，サンプルの保存や前処理が問題になることも少なくないからである。

Ⅳ　健康リスク

化学物質の健康リスクを評価するうえで必要な試験法としては表-3 に示したようなものが OECD テストガイドラインとして認められており，国際的ハーモナイゼー

ションも計られている。すなわち，生体毒性としては，単回投与による急性毒性から一生涯連続投与の慢性毒性，発がん性や催奇形性を含む遺伝毒性や生殖毒性などの試験法である。

一方，主な環境毒性試験としては，ミジンコや魚類などに対する毒性，微生物による分解性，魚類への蓄積性の試験である。生体毒性が強くても環境の持っている自浄作用によって分解されるシアン化ナトリウムのような物質は汚染物質にはなり難く，逆に難分解性で高濃縮性のPCBのような物質はいくら低毒性であってもリスクが高い。したがって，わが国の“化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)”をはじめとする化学物質の規制法では，生体毒性試験に先立ち，分解性試験と蓄積性試験が課せられている。

これらの毒性試験は実験動物，植物や微生物などを用いて行われる。動物実験での暴露量すなわち摂取量は用量（Dose）あるいは投与量といい，体重当たりの重量(容量)で表す。化学物質の毒性で問題となるのは慢性毒性であるので，単回投与ではなく複数回連続投与であり，1日当たりの用量，例えば，mg (m*l*)/kg/day がその単位となる。なお，吸気や餌中の濃度（Concentration）を用いる場合は吸気量や摂餌量から推定・換算される。ただし，魚類等の水棲生物や微生物などに対する場合はその飼育溶媒や培地中の濃度となる。表-4にリスク評価に用いられる主な用語をまとめた。

実験結果から用量-応答曲線を描いた場合，一般的に図-2に示したようになる。つまり，用量を少しずつ増やし

表-3　健康リスクに関するOECD化学品テストガイドライン(抜粋)

環境毒性	
○生態影響試験	○微生物分解性試験
藻類成長阻害	MITI分解性
ミジンコ急性運動阻止，繁殖毒性	DOC Die-Away分解性
魚類急性毒性	Closed Bottle分解性
魚類14日間毒性	○魚類蓄積性試験
鳥類繁殖毒性	逐次止水中魚類蓄積性
ミミズ急性毒性	止水中魚類蓄積性
陸棲植物成長影響	流水中魚類蓄積性
活性汚泥呼吸阻害	
生体毒性	
○急性・亜急性毒性試験	○慢性毒性試験
急性・亜急性経口毒性	発がん性
急性・亜急性経皮毒性	慢性毒性
急性・亜急性吸入毒性	慢性毒性／発がん性
急性皮膚過敏症/浸食性	
急性眼球過敏症/浸食性	○遺伝毒性試験
皮膚感作性	Ames復帰突然変異原性
催奇形性試験	哺乳動物 *in vitro* 染色体異常
一世代繁殖毒性	小核試験
次世代繁殖毒性	ショウジョウバエ伴性劣性致死
亜急性遅発性神経毒性	げっ歯類優性致死

表-4　リスク評価に用いられる主な用語

NOEL(No Observed Effect Level)：最大無作用量
NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)：最大無悪影響量
LOAEL (Low Observed Adverse Effect Level)：最小悪影響量
ED_{10} (10% Effective Dose) ：10%の動物に影響を与える用量
LD_{50} (50% Lethal Dose) ：50%致死量，半数の動物を致死させる用量
LC_{50} (50% Lethal Concentration) ：半数の水棲生物や微生物を致死させる濃度
TLm (Medium Tolerance Limit) ：魚類急性毒性試験における LC_{50}
IC_{50} (50% Inhibition Concentration)：生物活性を50%阻害する濃度
D_{20}：哺乳動物培養細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験において20%の細胞に異常を引き起こす濃度
比活性値：Ames試験において物質1 μg が復帰突然変異させる細菌のコロニーの数
ADI (Acceptable Daily Intake) ：1日摂取許容量＝NOEL（またはNOAEL）×安全係数 (0.01～0.002)
VSD (Virtually Safe Dose)：実質安全量，リスクレベル 10^{-3}～10^{-6} のときの用量

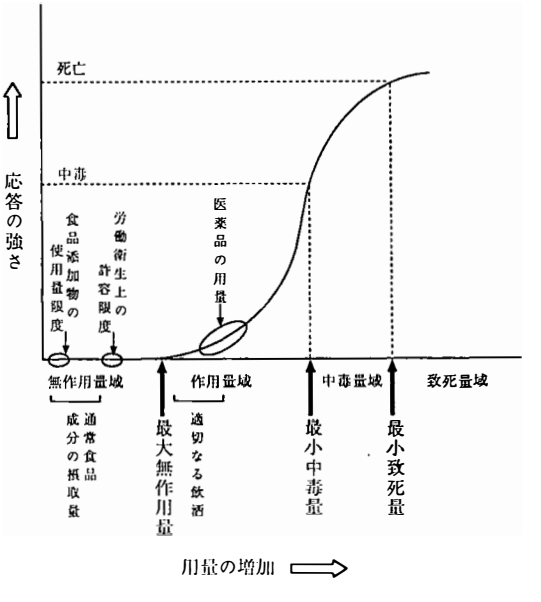
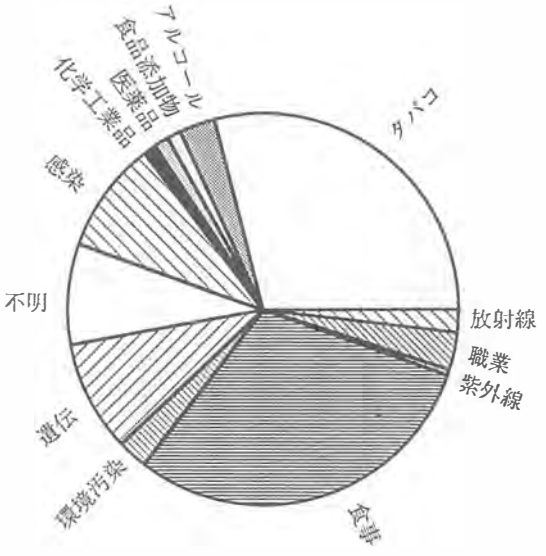


図-2　用量-応答曲線（Dose-Response Curve）

ていっても生体に対しては何の応答も示さない無作用量域がある。通常の食品添加物の摂取量はこの領域に設定されている。その最大用量である NOEL を超えると可逆性のある応答を示すようになる（作用量域）。例えば，適切な飲酒によるアルコールの摂取や医薬品の用量はこの範囲である。さらに用量を大きくすると好ましくない影響（毒作用）が顕れる。その最小用量は最小中毒量と呼ばれる。また，この毒作用が顕れない最大用量が NOAEL であり，最小中毒量の LOAEL を求めることもある。さらに用量を上げて行くと動物は死亡する。致死はもちろん不可逆的な応答であるが，中毒と呼ばれる影響も一般には投与を中止してもなかなか元の状態に回復しない。化学物質のリスクを問題にする場合にはこの回復性が重要な点となる。例えば，脳血液関門を通過して脳神経に作用したり，あるいは脂肪組織や骨組織などに取り込まれる一部の物質は特に注意が必要である。なぜならば，前者の場合は神経組織は再生速度が遅く，後遺症という形で毒性が残るからで，メチル水銀がその代表例である。後者の場合は脂肪組織や骨組織に取り込まれた物質は代謝や排泄の速度が遅いため，それらの部位に物質が蓄積されることになり，長期間持続的に毒作用を発現することになるからである。脂肪組織に蓄積する PCB や骨組織に取り込まれる放射性ストロンチウムなどがその例である。また，発がん性物質や催奇形性物質などは，原体あるいは代謝体が遺伝子 DNA に障害を起こすことによりその毒性を発現するので，変異原性陽性の物質は要注意ということになる。図 3 はがんの原因を分析した結果である。これによると化学物質が原因となる場合は約 10％とされている。



図－3　がんの原因
出典：M. Kee；Natune 303, 648(1983)

化学研究に関する最大の情報データベースである CA には 1992 年までに約 1200 万種類の化合物が集載されている。一方，毒性研究のデータベース RTECS には約 12 万種類の物質の毒性データが報告されている。つまり，人類が新たに作りだした物質の約 1％が，その強さは別にして，急性毒性（90％）や変異原性（10％）や催奇形性（5％）などの生体毒性を示したと解釈できる。生体毒性を示す物質は基本的には環境毒性も示すと考えられるので，環境毒性物質の出現率もこの程度であると想像される。

アルコールに強い人と弱い人がいるように，どのような化学物質の作用にも個人差（動物では個体差）がある。したがって，NOEL 等は用いた個体の中で最も感受性の高い個体での用量ということになる。安全サイドから考える場合はこれでよいが，実験誤差は大きい。統計的には毒性を示す確率を 10^{-3} レベルまで下げようとすると 1 群の動物数は数千匹必要であるが，経費的にも動物愛護の点からも実際上は不可能である。そこで，限られた数の動物を用いて用量-応答曲線を作成し，閾値である NOEL や NOAEL，あるいは半数や 1/10 の個体に影響を顕す LD_{50} や ED_{10} などの値が求められる（表-4 参照）。そして，これらの毒性データから，ヒトへの外挿が行われる。しかし，ヒトと実験動物では毒性に差，すなわち種差がある。体内代謝が異なれば定性的な差として現れる。例えば，メチルアルコールはヒトに有毒であるが，ラットなどでは無毒である。化学物質の毒性の発現は，極論すれば生体中のレセプタータンパクや酵素タンパクとの反応性によると言える。つまり，この反応はカギとカギ穴の関係にあり，両者の反応部位の立体構造に大きく依存する。キラル化合物の立体異性体間で毒性の強さが大きく異なるのはその好例である。種差だけではなく，性や年齢，臓器や細胞等の違いによる差も同様に考えられる。これらの差は選択毒性と言い換えができ，ヒトや正常細胞との差異の大きな物質が農薬や消毒剤，さらには制がん剤などの医薬品として開発されてくるのである。つまり，ヒトにとってはリスクの低下につながるが，それだけ昆虫などの動物や微生物にとっては強力な毒物となることも忘れてはいけない。

V　定性的リスク評価と定量的リスク評価

健康リスクのうちで，最も重大なものは発がん性物質に関してである。この場合，定性的リスク評価がまず問

題となる。すなわち，その物質がイニシエーターとして遺伝子に障害作用を示すのか，または，プロモーターとして作用するのかなどである。というのは，後者の発がん性物質においては閾値が存在するという説が有力であるからである。しかし，実際は，作用の強弱はあるが，両者の作用を併せ持っている物質が多いので，それらを科学的に明確に分類することは難しい。

また，その毒性がその物質そのものによるものなのか，あるいは毒性実験などに用いられた試料に含まれていた不純物によるものなのかも問題である。例えば，色素のような物質の精製は技術的にも非常に困難であり，コストも非常に高くなる。また，毒性実験に用いられたものと各工場で製造された製品とでは，さらには同じ製品でもLot番号によりその純度が異なることもある。加工や保存中に化学物質が他の物質と反応したり，変換・分解したりすることも考えられる。つまり，定性的リスク評価においては，どのようなリスクであれ，その物質が有毒ならばその物質の製造も使用も中止することになる。これは非現実的である。

1958年にアメリカのデラニー上院議員が提案し，議会を通過した“人または動物が摂取するとがんを生ずる添加物を意図的に食品に加えてはならない”というデラニー条項の考え方は定性的で受け入れられ易いものであったため，それに従っていくつかの食品添加物が使用禁止になった。しかしその後，ワラビやフキノトウといった古来からの食品に発がん性があることや，牛肉や魚肉の焼け焦げに強い発がん性物質が存在することなどが明らかにされた。さらに発がん機構の研究からイニシエーションやプロモーションなどの過程が順次進行して発がんするという多段階説が提出され，これらを引き起こす物質には閾値が存在するとする説が有力になりつつある。これらのことから，デラニー条項すなわち，定性的リスク評価は現実的に適用でき難い状況となった。したがって，実際の暴露条件において，リスクが非常に小さい場合あるいはベネフィットがそれ以上に大きい場合は許容されることがあってもいいという考え方が生まれてきた。つまり，定量的リスク評価である。

定量的リスク評価では，まず閾値量，すなわちNOELやNOAELが求められる。この場合，疫学的にせよ，ヒトのデータが得られるならば最優先されるが，通常は動物実験による。そして，動物実験より得られた閾値量に主として種差および個体差に関する安全率を乗じてADIが算出される。あるいは，その反応が例えば発がん作用のように閾値の概念の適用に問題のある場合には，その化学物質の用量-応答曲線を作成し，高投与量から低投与量への外挿により，VSDが求められる。最終的にはそれらと環境中濃度などから計算された曝露量と比較され，リスクまたは安全性を推定してリスク管理が行われることになる。

定量的リスクアセスメントにおける技術的な問題点としては，①NOELやNOAELからADIを算出する際の安全率の決定，②用量-応答曲線からVSDを求める際の数式モデルの選定，③VSD算出の際のリスクレベルの決定，などがある。これらは化学，生化学，薬物動力学，毒性学などの進歩に基づいた化学物質の作用メカニズムや環境中での動態などの研究成果を十分に活用することが必要である。

最後に，共存物質による影響，すなわち，相乗作用あるいは拮抗作用の問題がある。相乗作用については食用色素の不純物が他物質による変異原性作用を増強するという報告がある程度であるが，拮抗作用については，ビタミンCや食物繊維などの食品成分や抗酸化剤BHAが発がん作用を阻害するなどの報告がかなり蓄積しつつある。これらの作用をすべて実験的に明らかにすることはその組み合わせの数から考えても不可能に近い。したがって，ケース・バイ・ケースの実験により行われることになるが，構造活性相関などの研究成果はこれに利用できよう。

1980年5月にWHOにより天然痘の世界根絶宣言が出され，研究用に保存されていたウイルス株も来年早々廃棄され，地球上からは全く消滅すると聞いている。これは保存することによる天然痘ウイスル研究におけるベネフィットと消滅による健康リスクを比較して決定した微生物リスク管理の成功例である。しかし，このような例外を除き，環境毒性では種の絶滅が究極の最大の毒性と考えられる。日本のトキの絶滅が確定し，福祉という面だけでも稀少動物の保護が叫ばれている。もちろん稀少動物の保護や植物の原種などの保存は研究用としても，また遺伝子操作を用いた新しい有用植物や動物の開発・創製の材料としても貴重であることはいうまでもない。

一方，化学物質のリスク管理では，1992年6月に開催された国連環境開発会議で“アジェンダ21”が採択されたが，そこでは環境保全と開発のバランスを基本として第19章には国際的にも調和のとれた化学物質の総合安全管理が求められており，リスク評価に基づくリスク管理や削減活動の一つとして産業界の自主的な管理，つまりレスポンシブルケアの普及・実施等が挙げられている。

おわりに

健康とは，WHOの定義によれば，“病気でないということだけではなく，精神的，肉体的及び社会的に完全に適応した状態（Health is defined positively as “a state of complete physical, mental, and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity”）をいう。リスク評価は化学物質だけではなく，ほとんどの事象がその対象になる。飛行機に乗る，包丁を使うなどの行動を考えれば明らかなように，われわれは知識や経験から無意識的にそのリスクを事前に評価した上で毎日生活している。したがって，化学物質のリスク評価においても，化学物質とヒトの健康や環境保全に関する科学的知識が重要であり，その管理にはわれわれの意識が最も基本となることも言うまでもない。

参考図書

1) 川俣順一，近藤雅臣（監修）（1990）：エッセンシャル毒性学，医歯薬出版.
2) 川合真一郎・山本義和（1993）：明日の環境と人間，化学同人.
3) 宮本純之（訳）・J. V. Rodricks（著）（1994）：危険は予測できるか！，化学同人.
4) 佐谷戸安好ら（1995）：特集　環境と化学物質，ファルマシア 31（3），日本薬学会.

協会だより

○平成7年度水稲・畑作物病害虫防除研究会事業予定

1．現地検討会の開催
開催月日：平成7年9月6日（水）～7日（木）
開催場所：宮城県下　松島町松島
テーマ：稲こうじ病の発生，被害の実態と防除対策
（1）講演会：9月6日（水）　宮城郡松島町
演題：
1) 宮城県における稲作病害虫の発生について
（宮城県農業センター）城所　隆氏
2) 稲こうじ病の発生要因と防除対策
（宮城県農業センター）辻　英明氏
3) 稲こうじ病の被害解析
（茨城県農業総合センター）横須賀知之氏
4) 稲こうじ病の接種方法並びに品種抵抗性検定に関する最近の成果　（東北農試）園田亮一氏
5) 総合討論
（2）現地見学：9月7日（木）
水田地帯の見学
2．シンポジウムの開催
開催月日：平成7年11月29日（水）
開催場所：東京都　家の光会館
テーマ：最近の水稲病害虫防除技術

○平成7年度野菜病害虫防除研究会事業予定

1．現地検討会の開催
開催月日：平成7年8月29日（火）～30日（水）
開催場所：群馬県草津町　草津温泉
テーマ：大規模産地におけるアブラナ科野菜土壌病害虫の発生実態と防除対策
（1）講演会：8月29日　草津温泉
1) 群馬県における野菜病害虫の発生動向と防除上の問題点　（群馬園試）白石俊昌氏
2) 群馬県下の大規模産地におけるアブラナ科野菜土壌病害の発生実態と防除対策
（群馬県吾妻農業改良普及センター）町田信夫氏
3) アブラナ科野菜土壌病害に対する抵抗性品種育成の現状と展望　（野菜・茶試）吉川宏昭氏
4) アブラナ科野菜土壌病害の防除戦略　（1）ハクサイ黄化病を中心として　（農研センター）萩原　廣氏
5) 〃　（2）アブラナ科根こぶ病を中心として　（北海道農試）高橋賢司氏
6) 総合討論
（2）現地見学：8月30日（水）
嬬恋村（キャベツ圃場）の見学
2．シンポジウムの開催
開催月日：平成7年11月28日（火）
開催場所：東京都　家の光会館
テーマ：環境保全に配慮した野菜病害虫防除の展望（仮題）
本シンポジウムは農林水産省野菜・茶業試験場と共催で行う。

○平成7年度果樹病害虫防除研究会事業予定

1．現地検討会の開催
開催月日：平成7年9月28（木）～29日（金）
開催場所：静岡県下　三ヶ日周辺
テーマ：かんきつ園の新しい省力防除技術
（1）講演会：9月28日（木）三ヶ日町中央公民館ホール
演題：
1) 静岡県におけるかんきつ病害虫防除の現状と今後の展望　（静岡柑試）芹沢拙夫氏
2) 果樹園における機械化の課題と新しい省力防除技術（かんきつ園を中心として）
（生物系特定産業技術研究推進機構）小川幹雄氏
3) 果樹園における無人ヘリの利用（かんきつ園を中心として）　（農水協）臼井恵治氏
4) 静岡県三ヶ日における省力防除の取り組み
（三ヶ日農協）山村新平氏
5) 総合討論
（2）実演及び現地見学：9月29日（金）
無人SS，パイプ誘導式果樹無人防除機，ラジコンヘリ，多目的作業機　等
2．シンポジウムの開催
開催月日：平成7年12月4日（月）
開催場所：東京都　ホテルラングウッド
テーマ：果樹栽培における最近の病害虫に関する話題

がんを誘発する化学物質

住友化学工業株式会社生物環境科学研究所　金子秀雄（かねこひでお）

I　発がん物質とは

腫瘍は，生物学的性状による分類によると良性及び悪性腫瘍とに分類できる（遠城寺ら，1989）。一般的に良性腫瘍は増殖が遅く，腫瘍の増大にも限界があるが，悪性腫瘍は無処置のまま放置すれば局所で浸潤性，破壊性を示し，無限に増殖を続け遠隔部位に転移するものである。発がん物質とは，一般的にヒトを含めた動物に悪性腫瘍を発生させる化合物である。しかし，良性腫瘍のみを生ずる化学物質はこれまで見付かっていないこと，また，がんの発生は多段階的であり，良性腫瘍はその1段階で次の悪性段階へ進展するとの考えによって，通常は良性腫瘍も考慮に入れる。

腫瘍発生の原因は化学物質，ウイルス，放射線及び物理学的要因が知られているが，ここでは化学物質について述べる。20世紀始めに，山際勝三郎と市川厚一両博士がコールタールを何か月にもわたってウサギの耳に塗り，発がんさせることに成功した。このように化学物質を長期間，連続的に投与，塗布することにより発がんを惹起することが可能であることが明らかとなった。これ以来，多くの発がん物質が環境中に存在することが明らかにされた（伊東，1994）。

II　発がんのプロセス

化学発がんは多段階過程を経ることが明らかになり，現在のところ少なくとも3段階と考えられている。まず，(1)イニシエーション過程で，これは，遺伝情報を含むDNAに何らかの傷害，損傷を起こすことである。DNA上の傷害はDNAの修復作用によって元に戻ることが知られている。しかし，修復作用を受けなかった細胞が(2)プロモーター作用によって増殖される。最後に，(3)プログレッション作用によってさらに増殖する。発がん物質の中には(1)の作用を持つものと，(2)の作用を持つものがある。(1)の作用を持つものを遺伝毒性発がん物質（genotoxic物質）と呼び，(2)の作用だけを持つものは非遺伝毒性発がん物質（epigenetic物質）と呼ぶ（伊東，1994；Lu，1991；佐藤・上野，1991）。

III　発がん物質の分類

発がん物質にはそれ自体で作用するものと，酸化，加水分解などの生体内での代謝（代謝活性化）を受けて反応性に富む中間体を生成して初めて発がん作用を示すものとがある。化学発がん作用の多くのものが生体内で活性化され，生体高分子である核酸に結合，核酸の分解などの作用を示す。直接作用するものを直接発がん物質または一次的発がん物質と呼び，代謝活性化を受けて初めて代謝物が発がん性を有する化合物を発がん前駆物質または二次的発がん物質と呼ぶ（伊東，1994；Lu，1991；佐藤・上野，1991）。

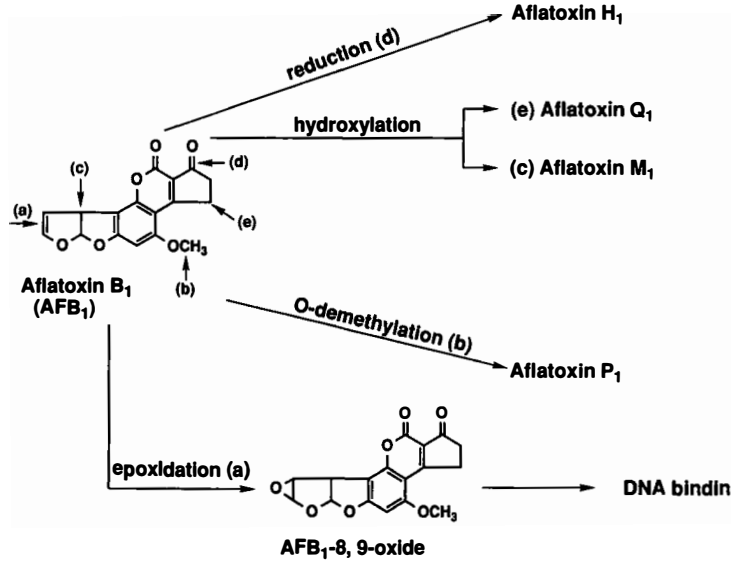
IV　発がん物質

(1)　遺伝毒性発がん物質には，直接発がん物質と発がん前駆物質がある。直接発がん物質はそれ自身で親電子性を有し，生体の電子密度の高い求核性官能基を有するDNAや生体高分子に共有結合することができる。例としてはエポキシド類，アルキルイミン類，マスタード類，ラクトン類及びスルホン酸エステル類である（表-1）。これらの化合物による発がん部位は投与経路に依存し，一般的には投与部位に近いところで起きる。一方，発がん前駆物質は，代謝活性化が必要である。例えば，マイコトキシンのアフラトキシンB1は酸化酵素であるP450モノオキシゲナーゼ（P450）により2重結合がエポキシ化され，反応性の高い親電子性代謝物（アフラトキシンB1-8-9エポキシド）となりDNAと結合することが明らかにされている（図-1）。その他の代謝反応である還元，脱メチル化は解毒反応と考えられる。多環式芳香族炭化水素であるベンゾ[a]ピレンは酸化されてエポキシ体となり，エポキシ加水分解酵素によりジオール体となった後に，さらに酸化されて反応性の高いエポキシ-ジオール体が生成し，それがDNAに共有結合することが知られている（図-2）。芳香族アミンの代謝活性化の重要な第一次反応はアミノ基の窒素原子の水酸化で，生成したN-水酸化体がさらに硫酸抱合体またはアセチル抱合体となる。これらの抱合体は不安定でカルボニウムイオンかニトロニウムイオンを形成してDNAに結合することが報告されている（図-3）。その他の環の水酸化反応は解毒反応である。その他の例として，ニトロサミンはアルキルジアゾヒドロキシドを活性本体として活性メチル

Chemicals Inducing Cancer.　By Hideo Kaneko

表－1　遺伝毒性発がん物質（伊東，1994）

種類	物質名	含有物，用途など
直接発がん物質		
マスタード類	ナイトロゲンマスタード，クロラムゾシル，マスタード	制がん剤，消毒剤
アルキルイミン類	エチレンイミン	工業薬品
エポキシド類	1,2,3,4-ブタジエンエポキシド	工業薬品
ラクトン類	β-プロピオラクトン	消毒剤
スルホン酸エステル類	ジメチル硫酸，メチルメタンスルホン酸	工業薬品
発がん前駆物質		
多環式芳香族炭化水素	ベンゾ［a］ピレン，ベンズ［a］アントラセン， ジベンズ［a，h］アントラセン，3-メチルコラントレン	排気ガス，煤煙 コールタール，たばこ
多環式芳香族アミン	2-ナフチラミン，4-アミノビフェニール，ベンジジン， 2-アミノフルオレン	医薬品，農薬，染料
複素環式芳香族アミン	2-アミノ-3-メチルイミダゾ［4,5-f］キノリン，3-アミノ-1,4-ジメチル-5［I］ピリド［4,3-b］インドール	加熱食品
アゾ化合物	4-ジメチルアミノアゾベンゼン，4-メチルアミノアゾベンゼン	染料
ニトロアリル化合物	1-ヒドロキシルアミノナフタレン，*N*-アセチル-1-ヒドロキシルアミノナフタレン	排気ガス，煤煙
ニトロサミン類	ジメチルニトロサミン，ジエチルニトロサミン，ジブチルニトロサミン，ジプロピルニトロサミン	溶媒，軟化剤
	N-ニトロソノルニコチン	たばこ

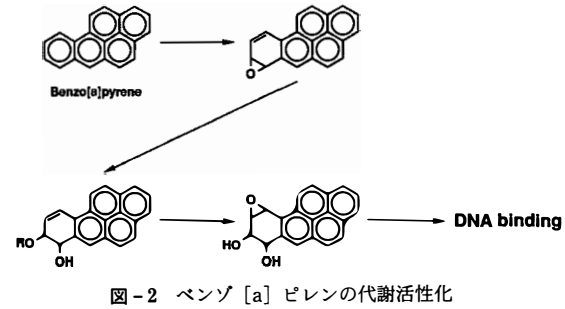


図－1　アフラトキシン B1 の代謝活性化

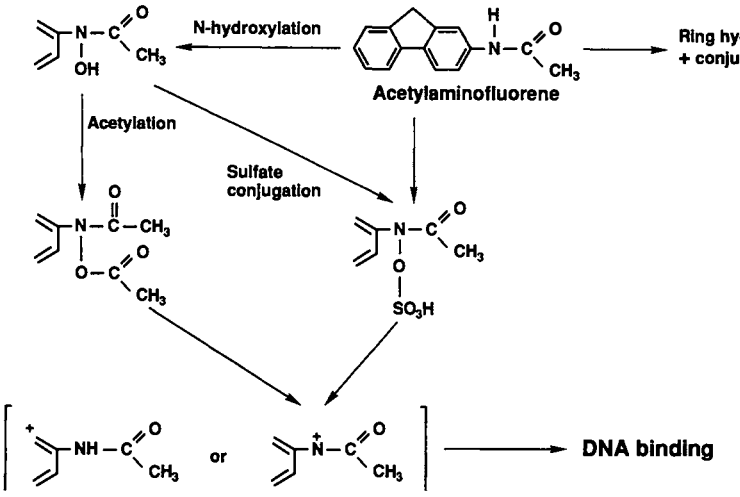
カルボニウムイオンが生成する（図-4）（伊東，1994；佐藤・上野，1991；Searle，1994）。この活性代謝物が DNA に付加することが知られている。

（2）　非遺伝毒性発がん物質

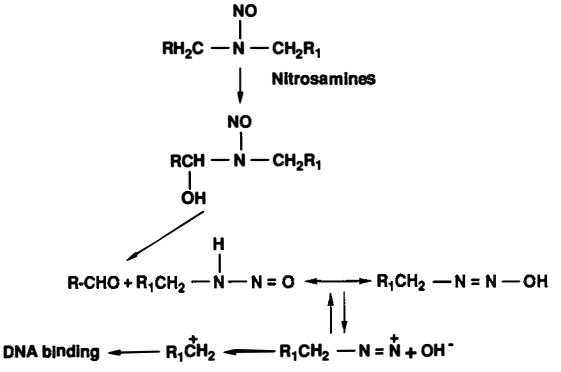
この分類に属する化合物は潜在的がん化細胞を増殖させる作用を有するが，DNA に対する直接的な作用は有しない。また，比較的多量もしくは長期の曝露が必要である。例えば，マウスの皮膚に多環式炭化水素化合物を最初に塗布しても発がんを起こさないが，それにクロト



図－2　ベンゾ［a］ピレンの代謝活性化



図－3　芳香族アミンの代謝活性化



図－4　ニトロソアミンの代謝活性化

ジメチルニトロサミン　$R=R_1=H$

ジエチルニトロサミン　$R=R_1=CH_3$

メチルエチルニトロサミン　$R=H$, $R_1=CH_3$

表－2　非遺伝毒性発がん物質（伊東，1994）

種類	物質名	作用器官，誘発腫瘍
ホルモン	ジエチルスチルベストロール	乳腺，肝臓，腎臓，下垂体
	テストステロン	子宮，前立腺
細胞障害物質	*d*-リモネン	腎臓（雄ラット）
	無鉛ガソリン	腎臓（雄ラット）
フェノール性化合物	ブチルヒドロキシアニソール(BHA)	前胃
免疫抑制剤	アザチオプリン	白血病，リンパ腫
	シクロスポリンA	リンパ腫
ペルオキシゾーム増生剤	クロフィブレート	肝臓
	1,1,2-トリクロロエチレン	肝臓
固形物	アスベスト	肺，胸膜
プロモーター	テトラデカノイルホルボール酢酸	皮膚
	フェノバルビタール	肝臓

ン油を続いて塗布すると発がんが起こり，その作用はクロトン油に存在するホルボールエステルに起因するとされた。非遺伝毒性発がん物質の作用機構には，ホルモン様作用，細胞傷害性，免疫抑制，ペルオキシゾーム増生等がある（表-2）（伊東，1994；佐藤・上野，1991；Searle，1994）。非遺伝毒性発がん物質の作用機構はこのように多種あると考えられるが，現在では，その多くが最終的には細胞内情報伝達の攪乱にあるとされている。

V　食物および天然発がん物質

動物実験により多くの発がん性物質が人工合成物で見いだされているが，植物及び植物性食品からも見いだされている。表-3及び表-4にその代表的なものを示す。ピロリジジンアルカロイドは植物由来の発がん性を示す最初の化合物として発見された。また，ソテツに含まれるサイカシンは経口で与えられたときに発がん性を示す。サイカシンは配糖体で腸内でグルコシダーゼの働きにより加水分解を受け，アグリコンであるメチルアゾキシメタノールが遊離する。メチルアゾキシメタノールが発がんの原因物質であり，サイカシンそのものは発がん性を示さない。ワラビに含まれるプタキロシドも，配糖体でノルセスキテルペンの一種である。プタキロシドは酸性，アルカリ性で不安定で反応性の高い1-インダノン誘導体であるジエノンを与える（伊東，1994；Ames et al., 1990；Hirono, 1993）。このジエノンが究極の発がん物質であるとされている。サッサフラスに含まれているサフロールもよく知られた発がん物質である。ラット胃に対して発がん性を示すカフェ酸およびセサモールが植物体

表-3　天然の発がん関連物質（伊東，1994）

	遺伝毒性	非遺伝毒性
植物	アガラチン	オカダ酸
	ベテルナッツ	ホルボールエステル
	サイカシン（ソテツ）	テレオシジン
	ピロリジジンアルカロイド	タンニン酸
	サフロール	カフェ酸
	プタキロシド（ワラビ）	セサモール

表-4　食物に含まれる天然の発がん性農薬様物質（AMES et al., 1990）

植物性食品	動物での発がん性物質
パセリ，セロリ	5-/8-メトキシソラーレン
キノコ類	*p*-ヒドラジノ安息香酸
キャベツ，カリフラワー，モヤシ，ホースラディッシュ	シニグリン（アリルイソシアネート）
オレンジジュース，マンゴ，胡椒（黒）	リモネン
バジル，ウイキョウ	エストロゴール
ナツメグ，メース，胡椒（黒）	サフロール
パイナップル	アクリル酸エチル
胡麻種子（加熱オイル）	セサモール
カカオ	*α*-メチルベンジルアルコール
バジル，ジャスミン茶，蜂蜜	酢酸ベンジル
コーヒー（焙煎豆）	カテコール，カフェ酸
	クロロゲン酸，ネオクロロゲン酸

で見いだされている。オカダ酸はタンパク質脱リン酸化酵素（プロテインホスファターゼ）の阻害剤であることが知られている。また，日常よく食する植物性食品にも発がん物質を含んでいるものがある（表-4）。さらに，食品の加熱などの加工により生ずる多くのアミノ酸由来の複素環式芳香族アミン化合物（Trp P-1，Trp P-2，Glu P-1，Glu P-2，PhIP等）が発がん性を示す（表-2）（伊東，1994；佐藤・上野，1991）。

VI　ヒトでの代謝活性化とP450

先に述べたように代謝活性化を受けて変異原性・発がん性を示す化合物が多くあるが，その活性化に大きく関与しているのがP450である。P450はヒトを含む哺乳動物，鳥，爬虫類，魚，微生物等に広く分布して，現在250分子種の存在が知られている。ヒト肝臓には約20種以上のP450分子種が存在していることが知られており，また，各P450分子種にはそれぞれ基質特異性があり表-5にヒトP450と発がん物質の代謝活性化の例を示す。1A1は，肝臓ではほとんど存在せず肺に存在する。1A1はベンゾ[a]ピレンおよび多環式芳香族炭化水素の活性化に関与し，タバコによる肺がんはこの分子種が関与していると考えられる。1A2は多くの発がん物質の代

表-5　ヒトP450分子種と代謝活性化（GUENGERICH et al., 1994）

P-4501A1	ベンゾ[a]ピレン
P-4501A2	2-アセチルアミノフルオレン，2-アミノフルオレン，2-アミノアントラセン
	4-アミノビフェニール
	2-アミノ-6-メチルジピリド[1,2-a：3′，2′-d]イミダゾール（Glu P-1）
	3-アミノ-1-メチル-5*H*-ピリド[4,3-b]インドール（Trp P-2）
	2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン（PhIP）
P-4502A6	*N*-ニトロソジメチルアミン，*N*-ニトロソジエチルアミン
P-4502E1	クロロホルム，メチレンクロライド，ベンゼン
	ウレタン，スチレン
P-4503A4	アフラトキシンB1，1-ニトロピレン

化合物の代謝活性化に主に関与するP450分子種を表示しているが，2種以上が関与することもある。

謝活性化に関与していることが明らかになっている。主な例は，芳香族アミン及び肉類の焼けコゲなどで生じる複素環式芳香族アミンの活性化である。2A6は*N*-ニトロソ化合物の活性化に関与している。2E1はエタノールにより誘導される分子種で，比較的小分子の活性化に関与しており四塩化炭素，スチレン，クロロホルムおよびウレタン等が知られている。3A4はアフラトキシンB1の活性化に関与している。現在まで，これ以外のヒト肝臓の主要なP450分子種である2B6，2D6，2C8，2C9，2C18及び2C19については発がん物質の代謝活性化の例は知られていない（GUENGERICH et al., 1994）。

VII　ヒト発がん物質

世界保健機構（WHO）に属する国際がん研究所（International Agency for Research on Cancer，IARC）が約700の化学物質とその混合物（製造過程を含む）のヒトに対する発がん性評価を1969年より行ってきている。その中でヒトに対する発がん性評価の証拠に関する分類は5種に分かれる。（1）ヒトでの発がん性あり，（2A）ヒトでの発がん性の可能性がかなり高い，（2B）ヒトでの発がん性の可能性があるかもしれない，（3）ヒトに対する発がん性に関し分類できない，及び（4）ヒトでは発がん性がない。ヒトへの発がん性の懸念から及び評価された経緯から見て約700の製造評価を含む化合物の内，（1）に分類されるものは55，（2A）及び（2B）の合計は236と高率である。表-6に（1）に分類される化学物質またはその製造過程を示す（TOMATIS et al., 1989；VAINIO et al., 1991）。このデータは1990年までに評価（IARC monographs, volume 1-53）の累計で現在では更に多くの評価がなされている（VAINIO et al., 1991）。

表－6 ヒト発がん物質及び標的部位

発がん物質	ヒトにおける標的部位（と思われるもの）
化学物質	
アフラトキシン	肝臓（肺）
4-アミノビフェニール	膀胱
ヒ素及びヒ素関連物質	肺，皮膚
アスベスト	肺，肋膜，腹膜（胃腸，喉頭）
アザチオプリン	リンパ組織，間葉，肝胆汁性組織，皮膚
ベンゼン	造血組織
ベンジジン	膀胱
N，*N*-ビス(2-クロロエチル)-2-ナフチルアミン	膀胱
ビスクロロメチルエーテル及びクロロメチルエーテル	肺
1,4-ブタンジオールジメチル硫酸エステル	造血組織
クロラムゾシル	造血組織
1-(2-クロロエチル)-3-(4-メチルシクロヘキシル)-1-ニトロソウレア	造血組織
6価クロム	肺（鼻腔）
サイクロスポリン	リンパ組織
シクロフォスファミド	膀胱，造血組織
ジエチルスチルベストロール	頸管/腟，乳，精巣（子宮）
エリオナイト	胸膜，腹膜
メルファラン	造血組織
8-メトキシプソラレン＋紫外線照射	皮膚
MOPP及びアルキル化剤を含む他の化学療法剤	造血組織
マスタードガス	咽頭，喉頭，肺
2-ナフチルアミン	膀胱（肝臓）
ニッケル化合物	鼻腔，肺
エストロゲン治療	子宮（乳）
非ステロイド系エストロゲン様化合物	頸管/腟，乳，精巣（子宮）
ステロイド系エストロゲン様化合物	子宮（乳）
経口避妊薬，併用薬	肝臓
経口避妊薬，反復投与	子宮
ラドン及び崩壊元素	肺
アスベスト繊維を含む滑石粉	肺
チオテパ	造血組織
トレオスルファン	造血組織
ビニルクロライド	肝臓，血管（脳，肺，リンパ組織）
化学物質の混合物	
アルコール飲料	咽頭，食道，肝臓，喉頭，口腔（胸）
フェナセチン含有鎮痛薬	膀胱，腎臓
きんまの葉で包まれた紙たばこ	口腔，咽頭，喉頭，食道
コールタールピッチ	皮膚，肺，膀胱（咽頭，口腔）
コールタール	皮膚，肺（膀胱）
鉱物油	皮膚（肺，膀胱，胃腸）
良岩油	皮膚（胃腸）
すす	皮膚，肺
嗅たばこ，噛みたばこ	口腔，咽頭，食道
たばこの煙	肺，膀胱，口腔，咽頭，喉頭，食道，膵臓，腎臓
職業的条件下の被曝	
アルミニウム製造	肺，膀胱（リンパ組織）
オーラミン（黄色染料）製造	膀胱（前立腺）
長靴，靴製造及び修理	鼻腔，造血組織（咽頭，肺，肝臓，胃腸，膀胱）
石炭瓦斯化工程	皮膚，肺，膀胱
コカコーラ製造	皮膚，肺，腎臓

表－6 ヒト発がん物質及び標的部位（つづき）

発がん物質	ヒトにおける標的部位（と思われるもの）
家具製造	鼻腔
製鉄工程	肺（胃腸，性尿器組織，造血組織）
イソプロピルアルコール製造（強酸工程）	鼻腔（喉頭）
マジェンタ（フクシン）製造	膀胱
塗装（職業暴露）	肺
ゴム産業	膀胱，造血組織（肺，胃腸，皮膚，リンパ組織）
地下における赤鉄鉱採鉱業（ラドン暴露）	肺

Ⅷ 発がん物質の種差

ラットおよびマウスを用い見いだされた発がん物質はヒトでも発がん物質となるであろうか。先に述べたようにヒト発がん物質は動物に発がん作用が見いだされるが，実験動物で見いだされた発がん物質のすべてがヒトに発がんを引き起こすのであろうか。動物間では代謝反応の性質・強度が異なっているため，同一の化学物質が必ずしも同じ発がん性を示すものではない。代謝活性化の主要酵素である P450 は動物種によりその分子種の存在比が大きく異なっている。例えば，表-7 に示すように，ラットとヒトでは，P450 の分子種とその存在比が大きく異なっていることにより，同じ化合物を投与しても代謝活性化が異なり発がん性にも種差が認められるものと考えられる（Nedelcheva and Gut., 1994）。

また，*d*-リモネン，無鉛ガソリンは雄ラットの腎臓に発がん作用を示すが，これは雄ラットだけで産出されるタンパク質である $\alpha 2\mu$-グロブリンがこれらの代謝物と複合体を形成して腎臓に蓄積してその細胞壊死を惹起し，再生，壊死の繰り返しにより最終的には発がんを起こすことが明らかにされている。しかし，このタンパク質は雄ラットでのみ産出され，雌ラット及びそれ以外の動物では産出されない。これらより，このようなメカニズムで雄ラットの腎臓に発がんを起こす化合物は，ヒトで発がんを起こさないであろうと予測されている（Swenberg et al., 1989）。

表－7 ラット及びヒト P450 分子種の存在部位と存在比
(Nedelcheva and Gut, 1994)

ラット P450			ヒト P450		
P450	組織	%Total P 450	P450	組織	%Total P 450
1A1	全組織	＜1	1A1	肝以外(肺)	
1A2	肝臓	2	1A2	肝臓	13
	全組織				
2A1	肝臓	7	2A6	肝臓	4
2B1/2	肺，睾丸	5	2B6	肝臓	0.2
	全組織				
2C11	肝臓	54	2C	肝臓	20
2D1	肝臓/腎臓		2D6	肝臓	～2
2E1	肝臓/腎臓		2E1	肝臓	7
3A1	肝臓/腸	17	3A4	肝臓/その他	30

Ⅸ おわりに

今後，動物実験で得られた発がん性データの解釈に際し，代謝および標的臓器における感受性の種差等が考慮され，より精密なものとなり，ヒトへのリスク評価がより精緻になることが重要と考える。

引 用 文 献

1) Ames, B. N. et al. (1990) : Dietary pesticides (99.99% all natural). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 : 7777～7781.
2) 遠城寺宗知ら(1989)：腫瘍総論 病理学, 医学書院, pp. 267～298.
3) Guengerich, F. P. et al. (1994) : Interactions of ingested food, beverage, and tobacco components involving human cytochrome P4501A2, 2A6, 2E1, and 3A4 enzymes. Environ. Health Perspect. 102 : 49～53.
4) Hirono, I. (1993) : Edible plants containing naturally occurring carcinogens in Japan. Jpn. J. Cancer Res. 84 : 997～1006.
5) 伊東信行(1994)：最新毒性病理学, 中山書店, pp. 29～42.
6) Lu, F. C. (1991) : Basic Toxicology : Fundamentals, target organs and risk assessment, Second edition, Hemisphere Publishing Corporation, New York, pp. 93～115.
7) Nedelcheva, V. and I. Gut (1994) : P450 in the rat and man : methods of investigation, substrate specificities and relevance to cancer. Xenobiotica 24 : 1151～1175.
8) 佐藤哲男・上野芳夫 (1991)：毒性学, 改訂第 3 版, 南江堂, pp. 80～86.
9) Searle, C. E. (1984) : Chemical Carcinogens, Volume 1 & 2, Second edition, Revised and Expand ACS Monograph 182, American Chemical Society, Washington DC.
10) Swenberg, J. A. et al. (1989) : The comparative pathology of alpha-2μ-globulin nephropathy. Toxicol. Applied Pharmacol. 97 : 35～46.
11) Tomatis, L. et al. (1989) : Human carcinogens so far identified. Jpn. J. Cancer Res. 80 : 795～807.
12) Vainrio, H. et al. (1991) : Carcinogenicity evaluations and ongoing studies : The IARC databases. Environ. Health Perspect. 96 : 5～9.

化学物質による発がん機構

名古屋市立大学医学部第一病理　白井智之（しらいともゆき）

はじめに

我々は発がん物質の海の中に暮らしていると言っても過言でないほど多くの発がん物質が環境中にあり，ヒトは毎日それらのいくつかに曝露している。それらはタバコをはじめ調理食品，医薬品，農薬，石油関連物質，食品添加物などのほか自然界の物質などありとあらゆるところに由来しており，ニトロソ化合物のように体内で合成されるものもある。それぞれの発がん物質は固有の構造と化学的性質をもち，発がん性の機序も様々である。本稿ではこれらの発がん物質がどのように腫瘍を誘発し，発育を促進していくかを述べたい。

I　発がん過程

発がん物質を投与してからがんが発生するまでには長い期間がかかる。一回の曝露で発がんする場合もあれば繰り返しの曝露が必要の場合もあるが，発がんまでの過程にはいろいろな因子が関与しきわめて複雑である。1940年代にBERENBLUMは発がん過程は少なくとも二つの異なった段階，すなわちイニシエーション(initiation, 発がん起始)とプロモーション(promotion, 発がん促進)に分けられることを提唱した（BERENBLUM and SHUBIK, 1947）(図-1)。それ自体では発がん性を示すことのない微量な7,12-ジメチルベンツアントラセン（DMBA）をマウスの皮膚に1回塗布した後，同一部位の皮膚にクロトン油を反復塗布し続けることによって皮膚がんを発生せしめた。この場合DMBAの一回処置をイニシエーション，クロトン油の反復投与をプロモーション作用と呼んだ。順序を変えてクロトン油の反復投与をDMBAよりも先に行っても，またクロトン油のみの投与でも腫瘍は発生しなかった。この現象は皮膚のみに限られたことでなく肝，膀胱，腎，胃，大腸，肺，膵など多くの臓器にも当てはまることが証明された。イニシエーションとは正常細胞の遺伝子情報に変化を生じさせ，がん細胞に成り得る状態にすることと考えられ，その細胞は起始細胞と呼ばれている。イニシエーションを誘発する物質をイニシエーターと呼ぶ。プロモーションとは起始細胞を

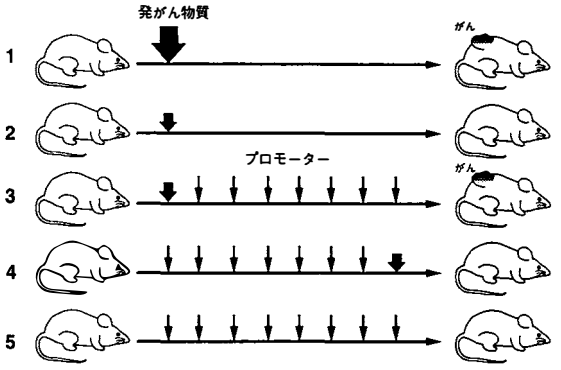


図-1　イニシエーション・プロモーション過程

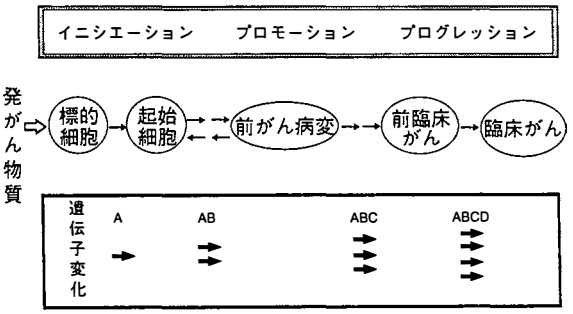


図-2　発がんの過程

増殖させ，形態的に確認し得る腫瘍性病変，すなわち前がん病変や腫瘍として認識できる状態にさせることであり，その作用を持つものをプロモーターと呼ぶ。さらに腫瘍が悪性性格を獲得して浸潤や転移といった進展を示すことをプログレッション(progression)という(図-2)。

II　発がん物質の分類

「発がん物質は変異原物質である」とAMES博士が彼の論文で述べたのはそれほど昔のことではない。しかし研究が進むにつれ，変異原性が証明されない物質にも動物にがんを誘発するものが見いだされるようになった。付加体形成などのDNA修飾によってDNAに傷を付ける働きのあるものを遺伝子傷害性発がん物質（genotoxic carcinogen）と呼び，そうでないものを遺伝子[illegible]性発がん物質（nongenotoxic carcinogen）と呼

種々の試験法（特にAmes試験法，AMES et ;

Mechanisms of Chemical Carcinogenesis.　By Tomoyuki SHIRAI

突然変異を示すことから変異原性発がん物質（mutagenic carcinogen）とも呼ばれ，したがって後者は非変異原性発がん物質（non-mutagenic carcinogen）と言われる。また一次性発がん物質と二次性発がん物質という分け方もされるが，内容は同じである。

変異原性発がん物質には強さに差はあれイニシエーション作用とプロモーション作用の両面があると考えられる。変異原性発がん物質を一回あるいは短期間投与することによってイニシエーターとして利用することが多い。非変異原性発がん物質は直接的なイニシエーション作用はないとみなされ，プロモーション作用が主体の作用をしめす。プロモーターはイニシエーションされた細胞を選択的に増殖させるもので，臓器特異性が強く，発がん標的性を決定する大きな要素である。

III　変異原性発がん物質（イニシエーター）

一般に発がん物質は体内に吸収された後，吸収部位あるいは運搬された種々の臓器で代謝される。代謝には活性化と解毒（不活性化）の二面がある。発がん物質はそれ自体反応性が高く直ちに細胞成分（DNA，RNA，タンパク質）と結合してがん化へと進展させる直接発がん物質（direct carcinogen）と（図-1），代謝活性化を必要とする前発がん物質あるいは発がん前駆物質（precarcinogen）と呼ばれるものに分けられる。活性化を必要とするものが多い中間代謝産物は近接発がん物質（proximate carcinogen）という。究極発がん物質（ultimate carcinogen）は電子親和性が高く反応性が強いため，他の部位に運ばれて作用を示すことは少なく，標的臓器細胞内で形成されることが必要である。言い換えると究極発がん物質が形成される臓器あるいは細胞が発がんの標的となる。すべての活性化過程が一つの臓器で行われる必要はなく，肝などで発がん前駆物質に代謝され，全身の諸臓器に運搬される例も多い。また腸内細菌によって代謝を受けるものもある。

発がん物質の吸収，運搬，活性化，解毒化，分解などは動物によって異なり，これらが発がん性の種差，系統差，性差として現れてくる。

IV　変異原性発がん物質の発がん機構（図-3）

1　変異原性発がん物質のDNA付加体形成と発がん標的性

変異原性発がん物質はDNA付加体を形成することが発がんの第一歩であるが，^{32}P-ポストラベル法のほか，付加体に対する特異抗体を用いた免疫化学的な解析など分

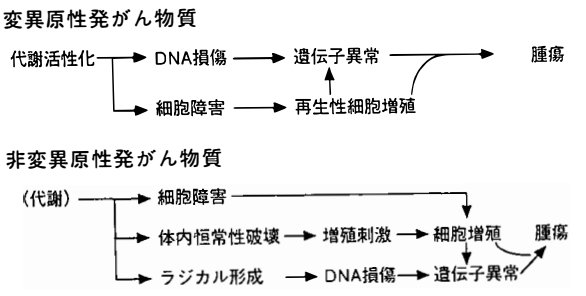


図-3　発がん機構

析技術の進歩によって微量の付加体形成も検出することが可能となっている。しかし付加体形成と発がん標的性は必ずしも相関しないことが判明している。発がん性芳香族アミンを用いた我々の研究からも付加体形成部位と発がん標的部位が一致しないことが明確に示された（SHIRAI et al., 1994）。発がん標的臓器の場合のみ付加体量の増減に一致して発がん率が上下する。したがってDNA付加体形成は発がんの必要条件ではあるが，それのみでは十分でないことを示している。例えば肝臓に対しては付加体は形成するが通常では発がん性を示さない発がん物質を，肝部分切除後の再生性細胞増殖期のラットに投与することにより，肝発がんが観察されている。また通常の投与量では発がんに至らない臓器でも細胞傷害を引き起こす高濃度で投与すると腫瘍の発生がみられている。これらは亢進した細胞分裂によってDNAの損傷の修復にエラーを来す確率が上がるためと考えられており，細胞増殖が発がん過程に重要であることを示している。付加体形成後にたとえDNAが損傷を受けても生体はそれに対する修復能力を備えているが，修復能力やその際の修復の誤りの頻度には臓器間に差があり，これが発がん標的性を左右する要因の一つになっている。DNA付加体はDNAの最も反応性に富んだ箇所に形成されることが多い。塩基の中でアデニンのN^1，N^3，N^6位，グアニンのN^2，N^3，O^6，N^7，C^8位，チミンのO^2，O^4位，シトシンのO^2位などが修飾を受けやすい。これらの多様な塩基付加体のすべてがDNA損傷として発がんや突然変異の誘発に関与しているかどうかは明らかではない。アルキル化剤ではDNAにメチル基やエチル基が付加するが，その中でも特にグアニンのN^7やO^6位，チミンのO^4位が修飾されたものが突然変異誘発に重要な役割を果たしているらしい。最近，グアニンのO^6位に付加したアルキル基を特異的に除去する修復酵素として，O^6-アルキルグアニン転移酵素の存在が明らかとなり，この酵素の発現が発がん標的臓器性や発がんの程度に重

要な役割を担っているものと考えられている。

2　がん遺伝子(oncogene)とがん抑制遺伝子(tumor suppressor gene)

前述したようにがんの発生は多段階であり，しかも一つ一つのステップに別々の遺伝子異常が発生し，その積み重ねが最終的な転移を起こす悪性腫瘍の形成につながってくることが最近分かってきた（図-2)。つまりがんはDNAの病気である。DNA損傷が重要な遺伝子の変化になる。発がん物質がDNAに傷害を引き起こす結果，これらの特定の位置に点突然変異が発生し，がん遺伝子あるいはがん抑制遺伝子の活性化ないし不活性化が起きる。がんに関連した遺伝子は総じて細胞増殖のコントロールに関与しているようである。

がん遺伝子とはその遺伝子が活性化すると細胞増殖に対して促進的に働くもので，その遺伝子産物であるタンパク質が異常に増加したり，点突然変異によって活性化するもので，母方と父方の1対の遺伝子でどちらかの遺伝子に異常が起きてもがん発生に働くのである。一方，がん抑制遺伝子はその遺伝子が不活性化する（機能を失う）ことによってがん発生に傾くもので，1対の遺伝子のうちいずれかの遺伝子が正常に働いていればがん化には至らないと考えられている。通常は染色体の一方が欠如するか，その遺伝子の乗っている部分が欠落している状態で，もう一方の遺伝子に突然変異等が発生し正常のタンパク質が産生されない場合である。現在までにこれらのがん関連遺伝子は70種類以上あげられている。転座，欠失，重複など染色体レベルでこのような遺伝子が構造異常を起こしているものもある。

（1）　発がん物質によるがん遺伝子の活性化

点突然変異：化学発がんで最もよく検出されるもので，H-ras, N-ras, K-rasの点突然変異ではコドン12およびコドン61に特に多く認められる。神経系腫瘍ではneuの点突然変異による活性化が報告されている。

増幅：1,2-dimethylhydrazineによって誘発したマウス大腸がんではc-mycの増幅がみられている。

mRNAの過剰発現：ラット肝がんでc-rafの発現量の増加が報告されているが，これはc-rafの発現を調節しているプロモーター領域の異常かあるいはこれを活性化する他のタンパク質の変化によると推察される。

再配列：ある種のがん遺伝子（raf，ret，met）では遺伝子産物のタンパク質のアミノ酸配列の後半が別のものと置き換わっていることがある。これにより本来の機能が喪失し活性化に至ると考えられている。

（2）　がん抑制遺伝子の不活性化

点突然変異：p53，DCC，APCなど点突然変異により，異常なアミノ酸が形成されて正常な機能が失われる。p53は最近細胞死（アポトーシス）のシグナル伝達経路にあって，細胞死からの回避に重要な役割を担っていることを示唆する結果があり，c-mycやc-fosの発現を抑制し，細胞増殖抑制作用がある。

欠失(フレイムシフト)：塩基が一つあるいは数個が欠落し，その結果塩基配列にシフトが生じ，全く異なった遺伝子産物が形成されたり，停止コドンが上流に形成され，産生タンパクが小型化する。

ヒト大腸がんでは正常から腺腫を経てがんに至る発生過程が詳しく研究され，遺伝子の多段階変化（遺伝子変異の蓄積）のモデルとして一般的に受け入れられている。しかし臓器が異なれば当然関与する遺伝子の種類も違っているし，その数も異なると考えられる。つまり正常から前がん病変の発生，またその先の病変へと進展する各段階に必要とされる遺伝子変異は腫瘍の種類によって異なるはずである。ヒトの各種のがんを比較した成績をみると，例えばrasがん遺伝子の活性化は膵がんの90%を筆頭にして大腸がんの50%，乳がん，胃がんの数%と臓器間に大きな差がある。がん抑制遺伝子であるp53の点突然変異は高いものには大腸がんの70%や膀胱がんの60%があり，総じてがんでは50%前後の頻度である。しかし非上皮性である種々の肉腫では20%以下である。

発がん過程におけるイニシエーション，プロモーション，プログレッションの各過程でどのようながん遺伝子・がん抑制遺伝子が関与しているかを研究するには実験動物を用いるのが最も適している。また投与する発がん物質の種類や投与方法，あるいは標的臓器の違い，使用する動物を変えるなどきめ細かい研究が可能となる。さらに実験動物に自然発生する腫瘍を解析することにより，がん発生におけるがん関連遺伝子の多段階発がんにおける役割が明らかになると期待される。ただしヒトで発見されたがん関連遺伝子を実験動物に当てはめることができるとは限らない。まずヒトの遺伝子に相当するラットあるいはマウスにおけるDNA配列を明らかにする必要があるからである。発がん物質の種類によっては特定の塩基配列を標的として変異が起こることが報告されている。例えばグアニンにベンツピレンが付加体を形成するとグアニンはアデニンに間違われて修復されてしまう。また多くの臓器に発がん標的性を示すMNUはDNA塩基のグアニンに好んでメチル化を引き起こし，その結果修復時あるいはDNA複製期にグアニンがチミンあるいはアデニンに変異する。MNUによるがんでは約90%にH-rasの活性化があり，す

への塩基置換によるものであった。しかし同じように乳がんをよく発生させるDMBAによって誘発したラット乳がんではH-rasの活性化は23%のみであり，二つの発がん物質の化学修飾の違いを反映しているものと推察できる。

肉類の焼けコゲの中には強力な変異原性をしめす発がん物質として10種類ほどのヘテロサイクリックアミンが存在することが知られている。その一つであるPhIPで誘発したラット大腸がんには，ヒト大腸がんで高頻度に認められるrasやp53の変異はほとんどみられないが，APCがん抑制遺伝子の変異が50%にみられるとの報告がある。しかし同じヘテロサイクリックアミンであるIQによるラット大腸がんではAPCの変異はみられないという。MNUは多臓器標的性を示す強力な発がん物質であるが，これを用いて発生した種々の腫瘍について遺伝子変化をみた報告では，rasとp53の変異はそれぞれ前胃がんの50，25%，小腸がんの17，28%，軟部肉腫の16，25%に見られている。このように類似化学構造式を持つ発がん物質を用い，しかも同じ臓器の腫瘍であっても変化をうける遺伝子が異なること，また同じ発がん物質を用いても腫瘍が異なれば遺伝子変化も異なることは腫瘍が特定の遺伝子の変化の組み合わせで発生するのではなく，きわめて多様かつ複雑な遺伝子変化が関与していることを示唆している。

肺発がん物質でニトロソ化合物でもあるBHPをラットに投与して，肺がん発生へ至る各段階の病変を検討した研究成果によると，初期病変である肺胞細胞過形成の段階ですでに40%にK-rasの点突然変異がみられ，腺腫で36%，腺がんで72%と，病変が進行するにつれ頻度が上昇する傾向があり，変異のない過形成性病変は可逆的に消失することが示されている。このように種々のがん関連遺伝子の異常が種々のがん病変や前がん組織で見いだされているが，多段階発がん過程の中でどの遺伝子異常がイニシエーションに相当するのか，プロモーションとして作用しているのはどのような遺伝子変化か，また化学発がん物質がどのように関与するとこのような変化が起きてくるかなど，まだ未解決の部分が多い。

V　非変異原性発がん物質（プロモーター）の発がん機序（図-3）

変異原性を示さないにもかかわらず，実験動物に発がん性を示す物質が多く認められる。これらの発がん物質の特徴は一般に発がんに至るには高濃度長期間の投与が必要なことで，内分泌環境や代謝環境の持続的な変化あるいは反復する組織の壊死と再生など持続的細胞増殖刺激が腫瘍の発生にかかわっていると考えられている。特にホルモン関連臓器あるいは細胞からの腫瘍発生には生体内ホルモンなどの恒常性の乱れが関与している。

（1）　抗甲状腺剤による甲状腺発がん

チオウレアやメチマゾールなどの抗甲状腺剤をラットに投与すると甲状腺腫瘍が発生する。この発生機序として抗甲状腺剤の投与により甲状腺ホルモン分泌を抑制し，ホルモンのフィードバック機構により下垂体からの甲状腺刺激ホルモン（TSH）の分泌促進が招来され，TSHによって甲状腺濾胞細胞に対し長期間にわたって増殖刺激が作用するためと考えられている。したがって甲状腺濾胞細胞の過形成がまず発生し，びまん性甲状腺腫が形成される。さらに増殖刺激が持続することによってその中から腺腫が形成され，最終的にがんの発生をみる。甲状腺に直接作用せず，肝臓での甲状腺ホルモンの分解を促進するような作用のある物質（例えばフェノバルビタール）も甲状腺刺激ホルモンの分泌を促す結果となり，同様に甲状腺腫瘍の発生に結びつく。

（2）　胃酸分泌抑制剤による胃腫瘍

プロトンポンプ阻害剤やH2拮抗剤は胃酸分泌を抑制するが，胃酸低下を補正するために胃酸分泌を亢進しようとガストリン産生細胞の働きが活発となる。その結果高ガストリン血症を起こし，ECL細胞（エンテロクロマフィン様細胞）の過形成が惹起され，最終的には腫瘍の発生に至る。つまり発生する腫瘍は一般の上皮性腫瘍ではなく内分泌細胞由来の腫瘍である

（3）　トリプシン阻害剤による膵腺房細胞腫瘍

トリプシン阻害剤を投与するとトリプシン分泌を促進させるために上部消化管に存在するコレシストキニン(CCK）産生細胞を介して血清中のCCKの濃度が上昇し，CCKが持続的に膵腺房細胞に対して増殖刺激となり，腺房細胞の腫瘍発生となる。

（4）　高カルシウム血症誘発剤による副腎髄質細胞腫

キシリトールやレチノールアセテイトは高カルシウム血症を引き起こすが，長期間投与によって副腎髄質に特異的に腫瘍が発生する。この機序として高カルシウム血症が副腎髄質でのカテコールアミンの合成を促進することにより髄質に存在する好銀細胞の増殖が惹起されるためと理解されている。

（5）　ドーパミン拮抗剤による乳腺腫瘍

ハロペリドールやレセルピンは視床下部から脳下垂体に作用するドーパミンの働きをブロックするが，その結果脳下垂体からのプロラクチン分泌が亢進し，乳腺腫瘍発生を促進していると考えられている。

（6） アンドロゲン拮抗剤あるいはドーパミン拮抗剤による精巣腫瘍

抗アンドロゲン剤としてテストステロンの活性化酵素を阻害する5-αリダクターゼ阻害剤や性腺刺激ホルモンあるいはドーパミン拮抗剤の投与は結果的に血中のジヒドロテストステロン濃度を低下させるため，視床下部あるいは下垂体から性腺刺激ホルモンが必要以上に分泌され，テストステロン分泌細胞である精巣間細胞（レイディヒ細胞）を刺激し，腫瘍化させる。

（7） 膀胱結石による膀胱腫瘍

古くからラットやマウスでは膀胱結石があると膀胱粘膜の肥厚や腫瘍形成をみることが報告されていた。人工的に膀胱内に異物を挿入することによっても膀胱結石と同様の効果があることも知られていた。ウラシルによるラット膀胱結石の研究から結石自体によって膀胱上皮細胞の高度な持続的増殖が誘発され，膀胱がん発生に至ることが証明された。膀胱結石を発生させないような工夫をすると腫瘍発生は観察されない。メラミンによる膀胱腫瘍発生も結石形成によるものと考えられている。もし膀胱結石形成と膀胱がんが合併している場合には薬物それ自身の作用による腫瘍発生かあるいは膀胱結石によるものかどうかの判断が求められる。

（8） ペルオキシゾーム増殖剤による肝腫瘍

高脂血症剤として広く用いられている薬物はペルオキシゾーム増殖作用があり，ラットに肝腫瘍を誘発するが，その発生機構はきわめて多彩であり，まだ不明な点が多く残されている。ペルオキシゾーム増殖作用と腫瘍発生の相関性が見いだし得ない物質もある。最近の知見としてretinoic X receptorを介して二次的な酸化的DNA傷害，細胞増殖がかかわっていると推定されているが，細胞増殖を引き起こすことは確かなようである。

（9） α-2μグロブリンを介した腎腫瘍

リモネンやトリメチルペンタンを投与すると雄ラットのみに腎癌が発生することが示された。この機序として雄のみに分泌されるα-2uグロブリンとの関連が指摘されている。このグロブリンは薬物と結合して腎尿細管上皮細胞内に蓄積し，その結果上皮細胞の傷害を引き起こし腎腫瘍が誘発されると推察されている。

いずれにしても多くの非変異原性発がん物質の発がん機構はその動物特有のものと考えられ，ヒトには外挿が困難であり，その機構を介してヒトで腫瘍が発生することは考えにくいとされている（Purchase et al., 1994）。

Ⅵ ラジカルを介した発がん機構

非変異原性発がん物質の発がん機構として上述の持続的細胞増殖のほかに，産生されるラジカルがDNA傷害を引き起こす機構が最近研究されている。活性酸素種による酸化的傷害である。酸素ラジカルによって発生するDNA損傷として8-ヒドロキシグアノシン（8-OH-dG）の形成が明らかとなった（葛西，1991）。8-OH-dGの形成は活性酸素のスカベンジャーであるSOD，カタラーゼなどによって阻害された。また *in vitro* の実験で8-OH-dGが突然変異を誘発することも証明されている。活性酸素は同時に細胞毒性があるため，標的臓器の細胞死を引き起こし，細胞増殖刺激となり発がんに対して促進的に作用する。DNA損傷と同時に細胞増殖も起きるので遺伝子異常の発生がより増加されることも示唆される。シプロフィブレイトやシミフィブレイトなどのペルオキゾーム増殖性肝発がん物質，腎発がん物質である臭素酸カリウム，鉄ニトリロ三酢酸が標的臓器で明らかな8-OH-dGの形成を起こすことが示されている。その他，過酸化水素，ニッケル化合物，合成女性ホルモンであるジエチルスチルベステロールなどの投与によっても8-OH-dGの形成が認められている。

酸化防止剤による発がん機構には細胞増殖作用が深く関与していることが示されているが，フェノール系酸化防止剤ではラジカルの捕捉作用以外に酵素作用により代謝され，活性酸素，セミキノンラジカル，キノン体等反応性に富む代謝物が形成されることが *in vitro* の実験系で見いだされている。しかし実際に *in vivo* で同じことが起きているかどうかは分かっていない。

Ⅶ 発がん物質の用量・作用相関

動物実験での投与量とがんの発生率との関係から評価される発がん強度はTD50で表され，投与した動物の半数にがんを発生させるための1日当たりの投与量をいう。変異原性発がん物質では用量と発がん率の間には直線的な関係があって，発がん量には閾値がないか，あってもきわめて低いと考えられている。この所見は投与量に比例してDNA付加体量が増加すること，これに比例して変異原性が増加するなど変異原性発がん物質の発がん機構に合致している。しかし前述したように発がんには多くの要因が関与しているので，必ずしも理論どおりにはいかないことも多い。一方，非変異原性発がん物質は一般に高濃度でしかも長期間投与が必要であり，ある濃度以下では発がん率が極端に低下することから閾値が存在すると考えられている。これも非変異原性の発がん物質の発がん機構を考える上で興味深い。

Ⅷ　発がん物質の相乗作用，加算作用

発がん物質を2種類以上同時に投与すると発がん率が予想よりも高くなったり，反対に低くなったりすることが知られている。2種の発がん物質を発がん量の50%濃度で同時に投与すると，各々の発がん効果を単純に加算した反応として現れる場合と，それよりも大きい反応として現れる場合がある。前者を加算効果，後者を相乗効果と呼んでいる（Hasegawa et al., 1994）。ヒトは同時に多数の発がん物質に曝露していることが考えられるので，相乗効果や加算効果を考慮することはヒトの発がんリスクを考えるうえできわめて重要である。ただ各々の物質の濃度がきわめて低くなると観察されていた加算効果や相乗効果が不明瞭になってくる。さらに組み合わせる物質によっては発がんが抑制される結果となることも知られている。これは投与された物質のうちあるものが解毒酵素の活性化上昇を引き起こし，結果的に発がん物質の代謝活性化を抑制するためと理解される。したがってこの分野の研究にはさらに解明しなければならない課題が数多く含まれているといえる。

おわりに

化学発がんの歴史は18世紀後半，イギリスの外科医，ポットが煙突掃除人に陰嚢がんが多いことを報告したことを契機に幕が開けた。その後タールを根気よくウサギの耳に塗布し続けることによって世界で初めて人工的にがんを誘発せしめたのが他ならぬ東大医学部病理の山際勝三郎と市川厚一であった。この偉大な発見を契機にマウスの皮膚に薬物を塗布して発がん性を検討する実験系が見いだされ，それによってタール中の発がん物質が徐々に分離発見されてきた。山際，市川両先生の業績はその後の本邦の輝かしい研究の歴史の原動力にもなっている。その後極めて多種の発がん物質が見いだされ，それらの特性がはっきりするにつれて臓器別の化学発がんモデルが確立され，それぞれの臓器での発がん過程が明らかにされてきた。分子生物学的研究の発展と応用が腫瘍学に取り入れられ，種々のがん関連遺伝子の発見やそれらの異常と腫瘍の発生との因果関係が明らかにされるにつれ，腫瘍発生機構の解明は間近であると多くの研究者を期待させた。しかし研究が進むにつれ，新しい問題点が次々に明らかにされており，未だに腫瘍は一筋縄ではいかない謎に包まれた疾患といえる。

参考文献

1) Ames, B. N. et al. (1973): Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70: 2281～2285.
2) Berenblum, I and P. Shubik (1947): Br. J. Cancer 1: 379～391.
3) Hasegawa, R. et al. (1991): Jpn. J. Cancer Res. 82: 1378～1384.
4) Hirose, M. et al. (1993): Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms III (G. Bronzetti et al., eds.), Plenum Press, New York, pp. 181～188.
5) 葛西　宏 (1991): Oncologia 24: 15～21.
6) Purchase, I. F. H. (1994): Human. Experiment. Toxicol. 13 (Suppl 2): s 1～s 33.
7) Shirai, T. et al. (1994): Environ. Health Perspect. 102 (Suppl 6): 167～172.

学界だより

○日本植物病理学会第18回植物細菌病談話会のお知らせ

日　時：平成7年11月1日(水) 13時～2日(木) 12時
場　所：〒606　京都市左京区吉田河原町15-9
京大会館　TEL. 075-751-8311・FAX. 075-781-5403
テーマ：植物細菌病の発生生態，防除および分子生物学
"Epidemiology, Control and Molecular Biology of Piant Bacterial diseases"
演題および講演者
1) 特別講演：*Xanthomonas* 属菌が産生する多糖（ザンサン）の構造・物性・機能　（京府大農化）北村進一氏
2) キウイフルーツかいよう病の発生生態
（静岡柑橘試）芹澤拙夫氏
3) イネもみ枯細菌病の発生生態と防除
（岩手生工研）曳地康史氏
4) ナス科青枯病の生物防除と総合防除
（国研セ）小林紀彦氏
5) 養液栽培におけるトマト青枯病の発生生態と防除
（千葉農試）竹内妙子氏
6) タバコの *Pseudomonas solanacearum* に対する抵抗性機構　（生物研・京府大農*）加来久敏・堀野　修*氏
7) カンキツかいよう病菌の病原性遺伝子の解析
（静大農）露無慎二氏
8) イネ白葉枯病菌の非病原性遺伝子について
（京府大農）津下誠治氏
申し込み先：出席ご希望の方は，8月末日までにFAXまたは郵送にて下記宛にご連絡下さい。詳細なご案内と申し込み用紙をお送りします。なお，申し込み者多数の場合は120名までとさせていただきますので，なるべく早くお申し込みください。
〒606 京都市左京区下鴨半木町
京都府立大学農学部
第18回植物細菌病談話会事務局
堀野　修氏
FAX. 075-702-0957

化学物質の用量と反応

——化学発がんの用量反応性と閾値——

住友化学工業株式会社生物環境科学研究所　奥野泰由（おくのやすよし）

化学物質の発がん性にかかわる諸事象の用量反応性に関しては多くの研究がなされている。発がん性にかかわるヒトへのリスクアセスメントにおいて，低用量における化学発がんの用量反応性を推定することは必須であり，特に閾値の有無の判断はリスクマネジメントに重大な影響を与える。発がん過程は多段階の事象である。発がんの用量反応性は，化学発がんのメカニズムにおける個々の事象の用量反応性を反映して発現する。したがって，化学発がん物質が発がんのどの段階をプロモートするかによって，用量反応性は異なる。以下，多くの最近の研究から，発がん過程の個々の事象についての用量反応性を論じ，遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の用量反応性，閾値の有無の相違について考察したい。

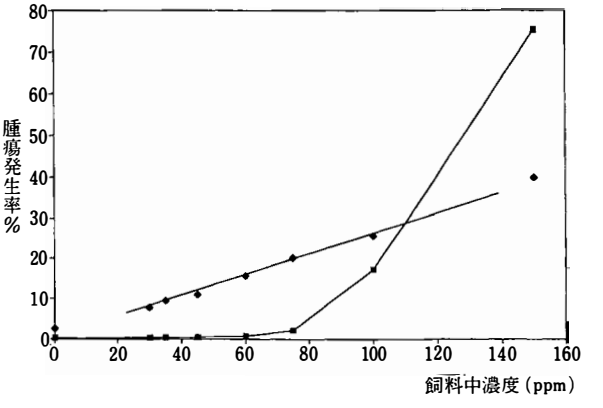
I　遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質

遺伝毒性発がん物質は主にイニシエーション過程で，DNA に直接作用することによってがんを誘発させる。一般に，DNA に損傷誘発作用を持つ親電子物質であり，求核分子である DNA に付加体を形成する。一方，非遺伝毒性発がん物質は DNA への直接傷害作用を持たず，主にプロモーション過程において発がんに促進的に働く物質である。ホルモン修飾物質，臓器障害物質，免疫抑制剤，発がんプロモーターなどが知られている。

II　遺伝毒性発がん物質の用量反応性

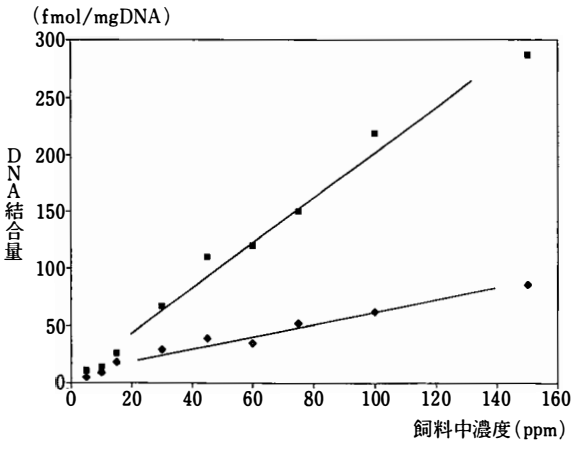
遺伝毒性発がん物質の用量反応性は古くからよく研究されている。遺伝毒性発がん物質は比較的短期間の投与によってあるいは単回投与によっても，がんを惹起させる。また比較的低用量で発がんを起こす。遺伝毒性発がん物質は，最低限一つの細胞の DNA に損傷/遺伝子変異を与えれば，発がんを起こすことが理論的に可能である。一つの細胞の DNA 損傷に必要な化合物量は非常に少量である。このようなことから遺伝毒性発がん物質の場合，腫瘍発生率が投与/曝露量に相関して，低用量から直線的に増加することが多い。しかし，遺伝毒性発がん物質でも，低用量では腫瘍発生を認めず，用量相関性が非直線的である場合もある。

これらの事象を，2-Acetylaminofluorene (2-AAF) を例にして解説したい。2-AAF を 30，35，45，60，75，100，150 ppm の濃度で混合した飼料を，BALB/c 雌マウスに 24 か月間（最長 33 か月）にわたって摂食させ，肝臓，膀胱の腫瘍発生率が調べられた（Farmer et al., 1979）。その結果，肝臓の腫瘍発生率は低用量から直線的に増加しており，一方膀胱では 60 ppm 以下で発生率の増加を認めず非直線的な増加であった（図-1）。一方，Belandら（1988）は，5，10，15，30，45，60，75，100，150 ppm の 2-AAF を 1 か月間摂食させたラットにおける肝臓と膀胱の DNA 付加体量を調べた。DNA 付加体量は，肝臓，膀胱ともに最低用量から用量相関性に増加していた（図-2）。遺伝毒性発がん物質による腫瘍発生に関する直線的な用量相関性は，遺伝毒性物質による DNA 付加体の形成に関する直線的な用量反応性と関係する。このことは上述 2-AAF の例で，肝臓腫瘍発生率（図-1）と肝臓 DNA 付加体量（図-2）に高い相関（相関係数 0.96）がみられていることから明確に証明されている（Beland et al., 1988）。しかるに，膀胱については図-1，図-2 で明らかなように両者に相関を認めない。この肝臓と膀胱の発がんの用量反応性の差について Cohen と Ellwein（1990）は投与初期における両臓器の細胞増殖能の差が影響していると考察した。この時期の細胞増殖能

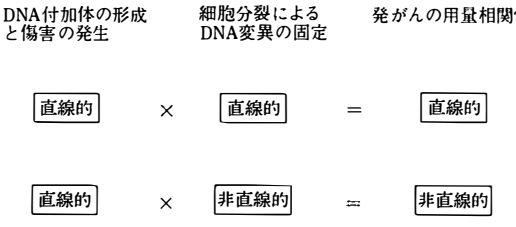


図－1　2-AAF を 24 か月間混餌投与した雌マウスにおける肝臓（◆）及び膀胱（■）の腫瘍発生率

Dose-Response Relationships and Threshold Consideration in Chemical Carcinogenesis.　By Yasuyoshi Okuno



図－2　2-AAF を 1 か月間混餌投与した雌マウスにおける肝臓(◆)及び膀胱(■)の DNA 付加体生成量



図－3　遺伝毒性発がん物質の発がんメカニズムと用量相関性

は肝臓は高いが，膀胱は非常に低い。また，低用量では 2-AAF は膀胱の細胞増殖を起こさない。すなわち，低用量における腫瘍発生率の差は，臓器固有の増殖能の差/化合物誘発による増殖能の差に起因すると考えられている。換言すれば，遺伝毒性物質の発がんの用量反応性は，標的臓器における化合物の DNA 付加体形成能と細胞分裂惹起能，標的臓器での細胞の DNA 修復能力と分裂能力の組み合わせによって左右される（Swenberg et al., 1987, 1993）。結果として，上述の膀胱発がんの場合のように用量反応性が非直線的になることもあると考えられる。

以上を単純化して，模式的に考えると図-3 のようになる。DNA 損傷，DNA 付加体の形成に関しては多くの他の遺伝毒性発がん物質について研究が実施されており，その用量相関性は直線的である。しかし，DNA 変異の固定に関する用量反応性を明らかにするためには，DNA 修復や細胞分裂惹起作用の用量相関性に関する充分な研究が必要である。このため，その用量相関性が直線的か否かは，今後の研究が待たれる。このようなことから遺伝毒性物質による発がんの閾値の存在に関しては，明確な答えは得られていない。しかし，一般的には，遺伝毒性物質の場合，発がんに閾値はないか，あっても非常に低い値と考えられている（Weisburger and Williams, 1990；Cohen and Ellwein, 1990；伊東ら，1994）。

III　非遺伝毒性発がん物質の用量反応性

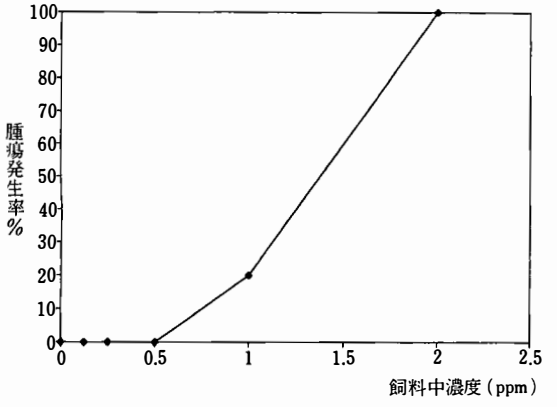
食品添加物，医薬品や農薬として使用されている物質で発がん性を報告されているものの多くは，発がんプロモーターなどの非遺伝毒性発がん物質である（伊東ら，1994；宮本ら，1988）。非遺伝毒性発がん物質による腫瘍発生率の用量反応性は個々の物質の発がんメカニズムに密接に関連している。以下，いくつかの物質について腫瘍発生率の用量相関性と個々の物質の発がんメカニズムの関連について論じたい。

（1）　医薬品 Phenobarbital（PB）

PB は肝臓発がんのプロモーター作用を有することがよく知られている。Pereira ら（1986）はイニシエーターとして DEN の 80 mg/kg を一回経口投与した Sprague-Dawley ラットに，プロモーターとして 62.5，125，250，500，1,000 ppm の PB ナトリウム塩を飲水投与した。その結果，250 ppm 以上の投与群では対照群に比較して肝臓がん発生率が有意に高く，50～60%のラットに腫瘍発現を認めた。一方，62.5 及び 125 ppm 群における肝臓がん発生率は対照群のそれと同様であり，用量相関性は非直線的であった。PB の発がん性のメカニズムについてはよく調べられており，PB はチトクローム P450 酵素誘導作用を介して，肝臓発がんを惹起すると考えられている（McClain, 1994）。また，P450 酵素の中でも特に分子種 CYP2B との関連性が疑われている（Rice et al., 1994）。

（2）　抗酸化剤 Butylated Hydroxyanisole（BHA）

BHA は他のいくつかのフェノール系化合物同様ラットの前胃に発がん性を有している。伊東ら（1986）は雄 F344 ラットに，0.125，0.25，0.5，1，2%の BHA を含む飼料を 2 年間にわたって摂食させた。その結果，前胃腫瘍が用量相関性に発現した（図-4）。腫瘍発生は 1%及び 2%群にのみ認められ，0.5%群以下の腫瘍発生は全く観察されなかった。すなわち，その用量相関は明らかに非直線的であった。この BHA による前胃腫瘍発現のメカニズムも伊東ら（1993）によって詳細に研究されている。彼らは BHA の 2%を雄 F344 ラットに混餌投与し 7 日間にわたって初期変化の観察，BrdU 標識率の測定を行った。その結果，強い細胞毒性とその後の増殖性病変を観察し，BrdU 標識率も 20%を越える増殖性が認められた。彼らは BHA はこの細胞増殖誘発作用を介して，二



図－4　BHA を 2 年間混餌投与した雄ラットにおける前胃の腫瘍発生率

次的に前胃発がんを惹起させたと考察した。

（3）　人工甘味料 Sodium Saccharin（SS）

SS は人工甘味料として広く用いられている。Arnold ら（1980）は雌雄の Sprague-Dawley ラットに 5%の SS を混合した飼料を 3 か月間摂食させた後，交配しその後 F0 世代，F1 世代ともに生涯にわたって 5%SS の混餌投与を続けた。その結果表-1 に示すように，雄ラットにおいて明確な膀胱腫瘍発現が認められた。Schoenig ら（1985）はこの膀胱腫瘍発現の用量反応性を調べるべく，1，3，4，5，6.25，7.5% の SS を混合した飼料を Sprague-Dawley ラットに 62 日間摂食させその後 F1 世代雄に対し，それぞれ同じ用量の SS を約 30 か月間混餌投与した。その結果は Squire（1985）が報告しており，図-5 に示すように 4%以上の投与群で有意に高い膀胱腫瘍発生率が認められた。その用量相関性は非直線的であった。

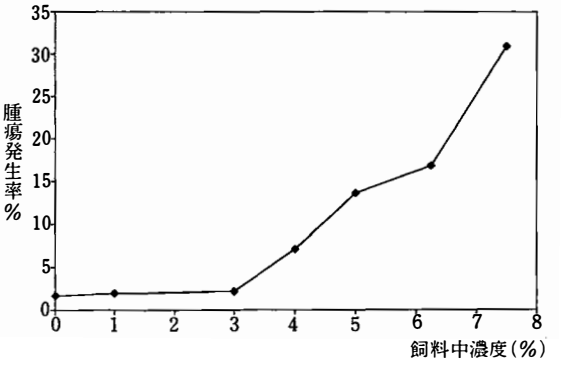
この SS による膀胱腫瘍発現のメカニズムについては多くの研究が実施された。Ellwein と Cohen（1990）は高濃度 SS 投与が種々の尿性状の変化を引き起こし，膀胱粘膜増殖を誘発することにより，膀胱腫瘍発現に対しプロモーターとして作用したと考察した。彼らは，SS をラットに高濃度投与すると，尿中の Na イオン濃度の異常高値，pH の上昇が引き起こされること，さらに尿中に結晶構造物が生成されることに注目し，これらが総合的に作用して粘膜の増殖を惹起すると推論した。また，この結晶構造物の生成にはラット特有の尿タンパクの高値が関連すると推察した。このように，SS による膀胱腫瘍発現も尿性状の変化を介して，二次的に引き起こされたものであると考えられる。

以上のように，非遺伝毒性発がん物質の場合，腫瘍発

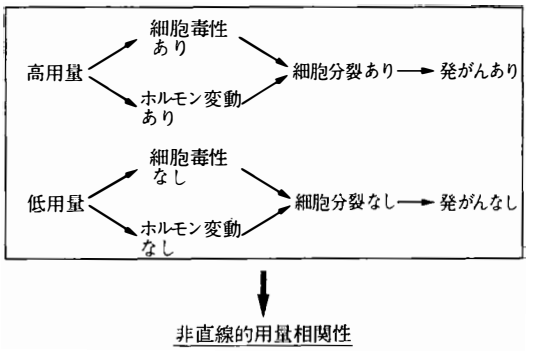
表－1　5%の SS を 2 世代にわたって混餌投与したラットにおける膀胱腫瘍発生率

	膀胱腫瘍発生動物数[a]			
	F0 世代		F1 世代	
性/群	良性	悪性	良性	悪性
雄/対照群	1	0	0	0
SS5%	4	3	4	8
雌/対照群	0	0	0	0
SS5%	0	0	0	2

a；使用動物数は各群 50



図－5　SS を 2 世代にわたって混餌投与した雄ラットにおける膀胱腫瘍発生率



図－6　非遺伝毒性発がん物質の発がんメカニズムと用量相関性

生率の用量相関が非直線的である場合が多い。すなわちある量以下の群の腫瘍発生率は対照群のそれと差異を認めない。これらの非直線的な用量相関は閾値の存在を示唆している。非遺伝毒性発がん物質の場合はその腫瘍発現メカニズムが，ホルモンの変動，細胞毒性などを介しているものが多く，二次的な腫瘍発現である。したがって，これらの一次反応を起こさない用量であれば腫瘍を発現しないのは当然である。これらの考え方を模式的に図-6 に示す。最近は，多くの非遺伝毒性発がん物質のメ

表－2　遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の比較

	遺伝毒性発がん物質	非遺伝毒性発がん物質
発がんの用量相関性	多くは直線的	非直線的
発がんの閾値	ない/ごく低い	あり

カニズムが解明されつつあり，非遺伝毒性発がん物質の発がんの非直線的用量相関性がより確実なものとなってきている。このような事実から一般的に，非遺伝毒性発がん物質の場合，腫瘍発現が起こらない用量，すなわち閾値が存在すると考えられている（高橋，1995；Health Council of The Netherlands, 1994）。

ま と め

発がんの用量反応性及び閾値の存在は，低用量での動物発がん性試験を実施することによってある程度推定が可能である。しかし，上述したように，用量反応性はその化合物の発がんメカニズムと深く関わっており，用量反応性および閾値の推定のためにはメカニズムの解明が必須である。一般に遺伝毒性発がん物質の場合，発がんの用量相関性は直線的であることが多く，閾値はないか非常に低いことが予想され，一方非遺伝毒性発がん物質の場合は発がんの用量相関性は非直線的であり，閾値を設定することが可能である（表-2）。今後，多段階発がんの個々のメカニズムがより解明されることによって，さらに詳細な用量反応性の推定が可能となるであろう。これにより，より正確なリスクアセスメント，より的確なリスクマネジメントが可能になるものと思われる。

引 用 文 献

1) Arnold, D. L. et al. (1980) : Toxicol. App. Pharmacol. 52 : 113～152.
2) Beland, F. A. et al. (1988) : IARC Scientific Publication No. 89, International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp. 175～180.
3) Cohen, S. M. and L. B. Ellwein (1990) : Science 249 : 1007～1011.
4) Ellwein, L. B. and S. M. Cohen (1990) : Cri. Rev. Toxicol. 20 : 311～326.
5) Farmer, J. H. et al. (1979) : J. environ. Pathol. Toxicol. 3 : 55～68.
6) Health Council of The Netherlands : Committee on the Evaluation of the Carcinogenicity of Chemical Substances (1994) : Reg. Toxicol. Pharmacol. 19 : 14～30.
7) Ito, N. et al. (1986) : J. Natl. Cancer Inst. 77 : 1261～1265.
8) ――― et al. (1993) : Environ. Health Perspec. 101 (Supple 5) : 107～110.
9) 伊東信行ら（伊東信行編著）(1994)：最新毒性病理学，中山書店，東京．
10) McClain, R. M. (1994) : Nutritional Toxicology, Kotsonis, F. N., Mackey, M. and J. Hjelle, Raven Press, Ltd., New York, pp. 273～304.
11) 宮本純之ら(1988)：化学物質の発癌性評価；発癌性試験研究の現状と今後の展開，日本農薬学会誌 13 : 295～311.
12) Pereira, M. A. et al. (1986) : Cancer Letters 32 : 305～311.
13) Rice, J. M. et al. (1994) : Carcinogenesis 15 : 395～402.
14) Schoeing, G. P. et al. (1985) : Fd. Chem. Toxic. 23 : 475～490.
15) Squire, R. A. (1985) : ibid. 23 : 491～497.
16) Swenberg, J. A. et al. (1987) : Environ. Health Perspec. 76 : 57～63.
17) ――― (1993) : ibid. 101 (Suppl 5) : 153～158.
18) 高橋道人(1995)：シンポジウム2 非変異原性化学物質とその発がん性；発がん性評価，第11回日本毒性病理学会（大阪）講演要旨集，p. 21.
19) Weisburger, J. H. and G. M. Williams (1990) : Adv. Modern Environ. Toxicol. 17 : 209～223.

本会発行の最新刊図書：植物保護ライブラリー

「イネいもち病を探る」
農学博士　小野小三郎　著
B6判　口絵カラー2頁　本文174頁
定価1,300円　送料240円

「作物の病気を防ぐくすりの話」
農学博士　上杉 康彦　著
B6判　本文121頁
定価1,300円　送料240円

「虫たちと不思議な匂いの世界」（仮題）
農学博士　玉木 佳男　著
B6判　本文187頁
定価1,300円　送料240円

お申し込みは，直接本会出版部に申し込むか，お近くの書店で取り寄せて下さい。（出版者コード：88926）
社団法人日本植物防疫協会　〒170 東京都豊島区駒込1-43-11　TEL：(03)3944-1561　FAX：(03)3944-2103

化学物質の規制と安全性評価の国際動向
——農薬を中心として——

厚生省国立衛生試験所安全性生物試験研究センター　藤森観之助（ふじもり かんのすけ）

I　化学物質の規制

（1）　はじめに

化学物質の規制の原則は，人が健康に生きることを第一に考えた安全性の確保といっても過言ではない。わが国の規制（法的に裏付けられた対策）における分類では化学物質は医薬品，天然毒を別にして，化学工業品，農薬，食品添加物あるいは環境汚染物質のように生成源あるいは曝露経路を念頭において便宜的分類がなされていることから，これらの規制に関与する行政部門も厚生省，環境庁，農林水産省及び労働省にまたがり，共通する基準及び合同作業を必要とすることが多い。さらに国際的な視野で眺めると，現代の食品の流通，環境汚染の問題は地球規模で動いており，国際的な規制あるいは合理的な根拠に基づいた国際的に整合された基準の必要性は避けて通れない。

（2）　わが国の毒性試験ガイドラインと国際的整合性

わが国での化学物質の安全性に関する規制として1973年に化審法[1]（化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律）が制定され，1974年に化審法毒性試験法が公表されている。農薬に限っても農薬取締法（農林水産省）のほかに毒物及び劇物取締法（厚生省），食品衛生法（厚生省），水道法（厚生省），環境基本法（環境庁）及び水質汚濁防止法（環境庁）など複数の法律及び関連するガイドラインにより指導あるいは規制されている。

わが国の化学物質の規制についての基本政策は国連重視を貫いており，1981年に公表された経済協力開発機構（OECD）化学物質毒性試験ガイドライン[2a,2b]に対する国際的整合性のために化審法の改定[3]が1982年になされた。さらにOECDガイドラインを念頭において，指定化学物質に相当するかどうかの判定のためのスクリーニング毒性試験法が1981年に，特定化学物質かどうかの判定のための長期毒性等試験法が1982年に公表されている。

一方，農薬の毒性試験ガイドラインは比較的早く，1972年に作成，発布されている。1974年には変異原性試験が加わり，さらに1978年の米国環境保護庁（EPA）の農薬毒性試験ガイドライン及び1982年の改定ガイドライン，1981年のOECD化学物質毒性試験ガイドラインに対する整合性のための改定が1985年になされている[4]。改定ガイドラインでは農薬の安全性評価に関する基準として，基本的考え方，安全性評価の基礎となる提出資料項目及び毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針が示されている。したがって当然であるが，化審法GLP及び農薬毒性試験のGLP[5]もOECDのGLPガイドライン（1981）に整合したものである。

（3）　国際的な化学物質のガイドライン設定システム

わが国の国際的な化学物質の規制へのかかわりは，1964年のOECD加盟及び1966年の関税及び貿易に関する一般協定（GATT）に加入したことから始まる。化学物質の規制を含む製品の品質管理は1980年の貿易の技術的障害に関する協定（国際基準の整合性を目的とするガットスタンダードコード）に調印することで，国際規格・基準及び国際認証制度に従う義務が生じたのである。またOECDも20を超える委員会の中に環境委員会を有しており，その中の化学物質グループと化学物質規制特別プログラム管理委員会による化学物質グループ/化学物質規制特別プログラム管理委員会合同部会が1983年に設置され，化学物質のデータの相互受理，化学物質のアセスメント，化学物質のリスクマネージメント，既存化学物質対策のテーマについて作業会議を行っている。この化学物質のデータの相互受理のテーマの中にテストガイドラインの改定及びGLPガイドラインが含まれ，化学物質のアセスメントのテーマには曝露評価方法，環境・健康評価方法についての情報交換等の活動が含まれている。1991年の合同会議で環境対策のために農薬のリスク削減について検討が勧告され，1993年の化学物質グループ/化学物質規制特別プログラム管理委員会と農薬フォーラムとの合同セッションでは農薬の安全性評価にかかわるデータと試験指針の国際的標準化，遺伝子操作により造られた生物農薬を含む生物農薬についての各国要求データの調査と試験ガイドライン作成の検討，農薬の再登録に際しての各国データレビューの比較と負担軽減のための分担の検討，環境と健康影響へのリスク評価手法の検討の計画が承認されている。また1994年の合同セッション[6]では国際的な標準安全性試験ガイドラインの作成，農薬登録に必要なデータの国際的ハーモナイゼーションの推進，各国における有害性/危険度評

The International Trends of Regulations for Safety Assessment of Pesticides.　By Kannosuke FUJIMORI

価手法の調査と整合の推進，農薬再登録のための安全性評価作業についての協力推進，リスク削減計画の推進が今後のターゲットとして決定されている。

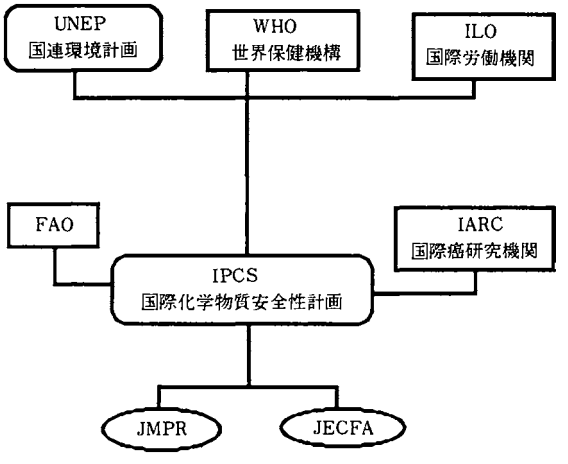
II　国際機関での化学物質の安全性に関する活動

（1）　ヒトと環境に対する国際的関心とそれに伴う国連の活動

1989 年の第 44 回国連総会決議で国連加盟国の首脳が参会する会議いわゆる（地球サミット）としての国連環境開発会議（UNCED）の発足が決定した。UNCED の目的は国際社会が経済及び社会的開発を推進する過程で生じる環境問題に対処する戦略を協議し，環境の悪化を防ぎ，かつ健全な持続的開発の推進を支援することである。一方，ヒトと環境に対する安全性の確保の為の国連の活動に国連環境計画（UNEP）がある。UNEP の目的はヒト及び環境への化学物質の影響に関する情報と各国の規制に関する情報の収集と提供であり，これらの目的のために国際有害化学物質登録制度（IRPTC）の実施と情報交換に関するガイドラインが作成されており，事前同意制度（PIC）が盛り込まれ，通告及び指導により禁止あるいは厳重規制化学物質の輸出入の実質的な国際規制を行っている。さらに UNEP のプロジェクトの一つとして国連環境基金により，地球環境モニタリングシステム（GEMS）を設立し，各分野の活動を国連機関である世界保健機関（WHO），国連食糧農業機構（FAO），国際海事機構（IMO），世界気象機構（WMO）に事務局を置いて行っている[7,8]。

（2）　国際化学物質安全性計画（IPCS）の活動

世界保健総会の決議を踏まえた 1972 年の国連人間環境会議の勧告及び UNEP による勧告を基に 1973 年に環境汚染による健康影響の総合的評価に関する計画が WHO 下で発足し，1978 年の WHO 総会決議を経て，UNEP，WHO，ILO が参加し，各国の主な研究機関の協力により遂行される IPCS が 1980 年に活動を開始した。



図－1　IPCS 国際化学物質安全性計画の活動

IPCS の事務局は組織的には WHO の本部に属し，図-1 のように各国際機関と連携して活動している[9]が，特に食品中の残留農薬に関しては FAO と密接に協力している。IPCS の活動の目的は化学物質の安全性の確保であり，その主な活動は化学物質に関するヒトの健康と環境への影響の評価及び情報収集と広報，安全性評価法の確立及び開発の促進，化学物質による災害対策及び技術の推進のための国際協力の実施，安全性に関する教育の推進（人材養成，訓練）等である。評価の対象となる化学物質の範囲は医薬品を除く農薬，工業薬品，家庭用化学物質，大気・水・食品中の汚染物質，食品添加物，化粧品，天然毒物等である。そのうち食品用化学物質の安全性に関する評価作業が IPCS の事業の一つとして，FAO/WHO 合同残留農薬専門家委員会 JMPR（Joint Meeting on Pesticide Residues，正式には Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the

表－1　IPCS 評価の原則

項目	評価因子
データ，質 試験方法	公表データ，GLP 遵守，全関連データ（含予試験） 動物種・株の妥当性， 群・動物数，背景データ 最高投与量（妥当性），長期／発がん性試験期間
同定・純度・安定性	異性体，不純物，%，安定性，%，形態（particle size）
短期，長期毒性試験	週 7 日投与，検査項目，摂取用量，最大無作用量
がん原性試験	経口，背景データ，2 種以上，腫瘍の種類，因子，外挿，部分禁止
生殖試験	多世代生殖・催奇形性・スクリーニング試験，End-point の種類
神経毒性試験	遅発性（ホスフォネート系），NTE，急性（脳・赤血球 ChE 阻害）
遺伝毒性	*in vivo* 哺乳動物試験，ヒト遺伝毒性試験の開発
免疫毒性	リンパ器官・骨髄検査，試験方法の開発
吸収・分布・代謝・排泄	ヒトと実験動物との比較代謝および薬物速度論的試験
ヒトデータ	用量/影響，赤血球 AChE（有機燐系），ホルモン作用
評価	安全係数（基本：種間変動 10×種内 10），要因/係数の変動

AChE：アセチルコリンエステラーゼ，NTE：Neuropathy Target Esterase

WHO Expert Group on Pesticide Residues) 及び FAO/WHO 食品添加物専門家委員会 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) で行われている。IPCS の提供する主な出版物と情報には環境保健クライテリア EHC[10] (Environmental Hèalth Criteria), 安全衛生ガイド, 国際化学物質安全性カード, 残留農薬モノグラフ[11], 農薬の急性毒性による危険性分類, 農薬データシート[12]があり, 各国に配布している。

III 食品(中の化学物質)の安全性評価にかかわる国際的活動 (図-2)

(1) 国際食品規格の活動

国際食品規格の活動[13]としては, FAO/WHO 合同食品規格委員会 (CAC) に属する残留農薬規格委員会 (CCPR), 食品添加物・汚染物質規格委員会 (CCFAC), 残留動物医薬品規格委員会 (CCRVDS) 及び食品衛生規格委員会 (CCFH) ならびに食肉衛生規格委員会 (CCMH) が食品に関連した安全性評価を行っている。GATT の加盟国あるいは世界貿易機構 (WTO) 加盟国は上記の国際機関により開発された評価法に基づいた環境, ヒト, 動植物の生命及び健康へのリスクの評価結果に基づいて衛生・植物防疫方法を保証する義務を負うこととなる。

(2) 残留農薬

1) 農薬の安全性評価に関する国際的活動

農産物や食品中に残留する農薬に限っても国際間には様々な問題が生じている。農業形態の差, 病虫害の違いあるいは食習慣の違いから一般に各国はそれぞれ食品, 農水産物中の残留農薬の規制に差異がある。しかし農産物あるいは食品の貿易が世界的規模に拡大するとともに, 消費者の保健衛生と国際自由貿易の見地から食品規格を国際的に統一しようとする動きが当然のように起こり, 1962 年に CAC が, 1963 年には JMPR が発足した。

2) FAO/WHO 合同の残留農薬の評価について

i) 1994 年までの JMPR の活動

これまで, 残留農薬の安全性評価は食品に密接に関与している為に FAO と WHO は共同して年 1 回 JMPR を開催し図-3 に示すような組織構成により, CCPR が選択した評価対象農薬について, 評価作業を進めている。JMPR は FAO と WHO によって指名された WHO 専門家グループと FAO 専門家グループの二つの専門家グループが評価事業の事務局である IPCS の援助を受けて同じ会期中に並行して農薬の評価作業を行う。JMPR は 1963 年発足以来, 約 220 種類の農薬について評価しており, その評価結果は要約として IPCS 要約及び JMPR シリーズとして刊行されている[11]。WHO 専門家グループは得られる限りの生化学的及び毒性学的データを評価し, 有害作用を判断し, 最大無有害作用量 (NOAEL) または最大無作用量 (NOEL) を判定し, 安全係数を設定し, ヒトに対する許容一日摂取量 (ADI) を計算・設定する。FAO 専門家パネルは残留に関するデータを評価し, 摂取量を予測し, 国際貿易で移動する食品中の残留基準値 (MRL) を計算・設定する。二つの会議はそれぞれ別のデータセットを用いるので, 設定した ADI と MRL の間には直接のつながりはない。

しかしながら, 先に ADI が設定されている場合には MRL 計算に JMPR の設定した ADI が考慮されるのはいうまでもない。

1995 年から IPCS は JMPR の安全性評価と IPCS の

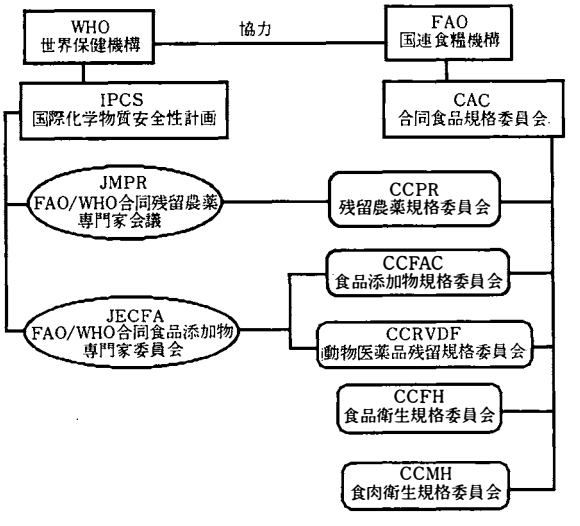


図-2 国際食品規格の組織

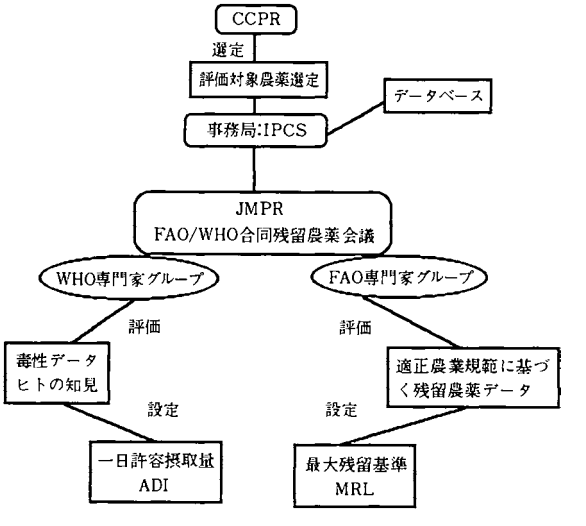


図-3 JMPR 評価作業

環境保健クライテリア作成における農薬に関する安全性評価の重複を避け，JMP（Joint Meeting of Pesticides）として統一しようとしている。

ii）新しく予定されている JMP の活動

発展途上国での農薬使用の増大，環境問題，GATT による貿易障壁の撤廃あるいはその後の WTO による規制緩和推進の問題，共通する基準の必要性等から JMPR の農薬評価作業範囲の要求が増大している。1991，92 年の OECD の特別部会及び 1992 年のリオデジャネイロの UNCED 会議（サミット）では化学物質特に農薬についての国際的環境管理の強化が同意された。これを受けて FAO は農薬の使用に伴う環境問題を考慮し，一方 IPCS は化学物質の環境への影響及び運命についてより詳細に調査し，環境保健クライテリアに記載することになった。新しく予定されている JMP の目的の一つは IPCS で行っている環境保健クライテリアの化学物質のうち，農薬についての調査作業及び報告書作成と JMPR の残留農薬評価作業および報告書作成の重複を省き，調査結果を有効に利用しようとするものである。予定されている JMP の組織は IPCS が事務局として開催するコアアセスメントグループ（CAG）会議と三つのパネル会議からなる（図-4，1994,11 時点）[13]。CAG では農薬の毒性学的評価と環境学的評価を行う。おそらく 1995 年以降は毒性評価と環境評価グループに分かれて討議するものと思われる。評価対象農薬の優先順位はこれまでどおり CCPR が選択し，毒性評価は旧 JMPR の WHO 残留農薬専門家グループに相当する毒性評価専門家により，OECD のガイドラインに準じて行われた試験データを IPCS の評価の原則[14]に従って行い，食品（現時点では ADI）及び飲料水中の残留農薬基準設定のために TDI（Tolerable Daily Intake）を設定する案が提示されている。環境評価グループの構成と役割は環境中の生物への影響評価，経皮・吸入試験データの安全性評価及び疫学的データの評価を行うものと思われる。一方，残留基準 MRL 設定のための FAO 専門家グループ会議は JMPR パネル会議で行う計画である。合同パネル会議は，公衆・労働衛生合同パネル会議 JMPO（Joint Meeting of Panel on Public and Occupational Health），食品/飲料水中残留合同パネル会議 JMPR（Joint Meeting of Panel on Residues in Food and Drinking-water），環境合同パネル会議 JMPE（Joint Meeting of Panel on Environment）からなり，CAG の毒性及び環境についての科学的評価を基に，国際間の農薬の製造・使用実態・廃棄・残留実測値・環境中濃度・分析法・摂取実態・GAP（農薬使用における適正農業規範）・代謝・環境モニタリング等のデータを検討し，ガイダンス値，MRL を含めた合意的規制及びその実行面についての国際的討議を行う。これらの試案はさらに討議が重ねられるとみられる。

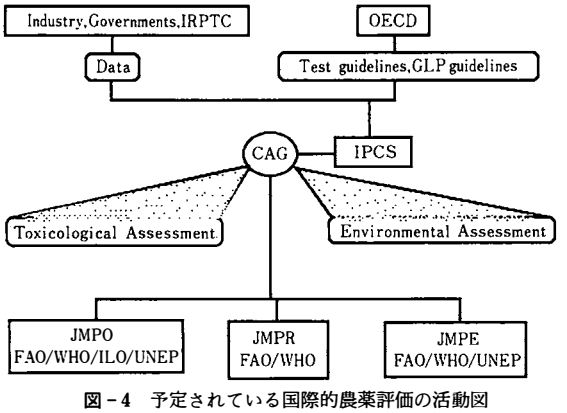


図-4　予定されている国際的農薬評価の活動図

iii）残留農薬の毒性評価法

WHO 残留農薬専門家グループは，ADI の設定をリスクマネージメントの方法によらずに，科学的な立場からヒトに対して危険性のないことが予想される摂取量に基づいて行う。WHO 専門家グループ会議には各国の安全性評価専門家のほか FAO，WHO，CCPR，国際がん研究機関（IARC）からの専門家が参加しており，毒性学的データの評価だけでなく，要求するデータベースの範囲，適正評価法等も論議される。国際的評価には一貫性が重要であり，JMPR の WHO 専門家グループは当初 JECFA の評価手順である［WHO の安全性評価手順書 70：食品添加物及び食品中の汚染物質の安全性評価の原則[15a,15b]］に則って評価してきたが，JMPR の役割の重要性が増すにつれ農薬の特性を考慮した ADI または暫定 ADI 設定のための一般的な指針が必要となり UNEP，ILO および WHO の援助を受け IPCS の環境保護クライテリア EHC 事業の一つとして国際的専門家の意見を基にして進められた。本評価原則は WHO 残留農薬専門家グループの審議を経て 1989 年に［安全性評価手順書 104：食品中の残留農薬の毒性評価の原則[16]］EHC シリーズ 104 として完成したものであり，WHO 残留農薬専門家グループ会議における国際的残留農薬の評価原則となるものである。わが国の農薬の安全性評価の基本的考え方もほぼ同じであり，評価基準の参考として重視している。

評価原則はその試験が評価しうる質を有するかの判断，妥当な試験方法であるかの評価，次いで試験結果の評価及び有害性の閾値を検討し各試験ごとの NOAEL を決める際の考え方からなる。有害作用の種類と重度，用量相関性，有害反応に関連する代謝物及びパターン，毒性発現機序等を考慮し，ヒトとの種差/相関性を考慮・

評価し，全 NOAELs の中から最もヒトとの相関性のある有害作用（十分な情報がない場合，通常は慢性，がん原性，生殖毒性試験のうち，最も感度の高い作用）を示した試験の NOAEL を選択し，ヒトへの外挿のための安全係数を設定し，ADI を計算・設定する。ヒトデータが適正（用量/無作用又は無有害作用相関性がある場合）ならば，優先される（この場合の安全係数は 10)。安全係数は不確実性（動物種間変動 10，個体間変動 10）を基本に，有害反応の種類と重度，データ不足等により増加されるが，最近の評価では安全係数が 100 に設定しうるに足るデータを要望し，データ不足の場合には必要かつ十分な資料を集めた後に評価する方向にある。

JMPR は農薬評価に関わる様々な問題に対応するために CCPR の要請を受けて毎回会議において討議を繰り返しているので，評価原則は評価方法の進展とともに変遷されている。最近の評価の傾向として特定の作用機序と毒性動態学的データを重視し，ADI 設定に反映しようとする考えがある。特定の作用を有する農薬群，例えば抗甲状腺物質では，その甲状腺/下垂体発がん機序は甲状腺ホルモンの変動にある可能性が高いことから甲状腺ホルモンの変動を起こさない用量を ADI 設定における NOAEL の根拠にすることがある（1993 年エチルチオウレア類[17])。また OECD は毒性評価基準において他の国際評価機関の決定を重視しており，その討議結果は随時 JMPR の評価に取り込まれる。例えば化学物質により誘導されるペロキシゾームの増殖はヒトより齧歯動物ではるかに大きいことが知られており，その意義が永年論議の的であったが，齧歯動物の肝臓中のペロキシゾームの増殖はペロキシゾームの増殖物質活性化受容体の活性化により引き起こされるものであり，この受容体はヒトでも同定されている。しかし分離肝臓細胞ではヒト細胞の低感受性が知られており，結局現時点ではペロキシゾームの増殖惹起物質の評価はケースバイケースで行うべきであるとの 1994 年 11 月の IARC/CIRC 会議の結論[18]は，当然 1995 年の JMPR の評価に反映されることになる。

なお，JMPR の評価において要求されるデータはわが国の残留農薬安全性評価委員会で要求する試験データ範囲と同じであり，同等の試験を用いるわが国の安全性の評価は基本的には JMPR と同じである。

iv）残留基準に関する評価

FAO 専門家グループは CCPR で選択した農薬について，使用形態，残留形態，活性代謝物あるいは分解物の物性，分析法，検出限界，GAP に従って使用された圃場試験における作物ごとの残留量を一定の試験法（作物残留試験）で測定したデータ等を総合的に評価し，基本的には残留データを基に平均残留値及び最大残留値 MRL を求める。JMPR では，食品別の最大残留基準値 MRLi に食品別の全世界包括（global）摂取量 Fi（FAO バランスシート FBS；世界各地域における摂取量と最大及び包括摂取量を設定）を乗じた TMDI（Theoretical Maximum Daily Intake）を設定（TMDI＝$\sum$ Fi × MRLi）している（1989 年の残留農薬の予想摂取量に対するガイドライン[19])。1994 年[20]には TMDI が相当する農薬の ADI を超過する場合には EMDI（EMDI＝$\sum$ Fi（各地域摂取量）× Ri（可食部の残留値）× Pi（販売過程での残留減少係数）× Ci（調理過程での残留減少係数）を計算している。これらの残留基準は Codex 残留基準として加盟各国に通達され，受諾によって効力を発揮する。各国は個々の食物係数（厚生省国民栄養の現状中の食品別の平均 1 日摂取量）及び残留値を基に残留農薬 1 人 1 日摂取量を推定し，1 人 1 日許容摂取量 ADI を超えないように農薬の残留基準を設定することが多く，Codex 基準を受諾しないことも多い。

3）OECD 化学物質毒性試験ガイドライン

1961 年に発足以来 OECD は様々なガイドラインを作成している。1977 年に化学物質の人体や環境に対する影響を予測するための方法及び必要な措置に関する指針を作成し，1978 年に化学品試験計画（Chemical Testing Program）と化学品試験計画（Special Programme on the Control of Chemicals）が発足し，1981 年に OECD 化学物質試験ガイドラインが作成発行された[2]。1981 年の理事会により，OECD ガイドライン及び OECD の GLP 原則に従って実施，作成されたデータは OECD 加盟国で受け入れられることが決議されている。当初の特定化学物質を対象としたガイドラインの概要は 1）物理化学性状，2）生態毒性，3）分解性・蓄積性，4）短期毒性・長期毒性からなっていたが，物理化学的特性，生態系への影響，崩壊/蓄積，健康への影響の 4 領域において，その後いくつかの改正がなされている。1993 年のガイドライン[21]の項目及び改正年（シリーズ番号）と上市前の審査に必要な最小データ MPD（Minimum Premarketing Set of Data）を表-2 に＊で示す。1993 年の OECD 合同会議で既存化学物質について高生産量化学物質リストの作成及び毒性点検計画が決定し，高生産量化学物質安全性データについては Screening Information Data Set（SIDS, 1989），毒性点検用のスクリーニング試験としては Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test（1990）及び Preliminary Reproduction Toxicity Screening Test, 1990 の各種ガイドラインが作成されている。農薬は，これまで化学物質プログラムの中に農薬プログラムが設けられ，JMPR で評価される試験データは OECD の GLP のもとに OECD 化学物質試験ガイド

ラインに従って（準じて）行われるものとされていた。しかし，最近農薬は他の化学物質と異なり意図的に環境に放出されることから環境問題を含めた農薬独自のガイドラインの検討が始まっている。そのため1993年から3年の予定で農薬フォーラムにおいて農薬問題が討議されている。JMPRもこれらの国際的動向に沿うべく環境評価を含めた活動へと変化している。1993年及び1994年の農薬フォーラム会議で配布された新規，改正，審議あるいは提議中の試験ガイドライン項目を表-2の右欄に示す。1993年の農薬フォーラム会議ではガイドライン31項目の改定/作成の優先の順位が決められ，19項目の作業が開始され，11項目（表中#）が1994年11月までに改定あるいは新規に策定されている[6]。

Ⅳ　欧州連合（EU）ガイドラインの動向

EUは，農薬の登録及び規制を統一するためのガイド

表-2　化学物質試験ガイドライン（OECDガイドライン1993）

項目	試験法	改正年（シリーズ番号）	改正（1994終了#）中
環境中運命・挙動			光分解，土壌
同定＊分析＊物理化学性状＊	1981（101-116）1989（117）		102-109#(106，108は除く)，115#，117
生態毒性＊	藻類：1984（201），ミジンコ：1984（202），ミミズ：1984（207）		201-2，水系生態
	陸生植物：1984（208），活性汚泥：1984（209），鳥：1984（205-206）		陸生生態毒性
	魚：1984（204）1992（203,210）		Egg & sac-fry試験
			鳥亜慢性・生殖性
			微生物，蜜蜂
分解性（生物学的）	1992（301，302B，303，306），1981（302A，C，304）		非生物学的
蓄積性（生物学的）	1981（305A-E）		305A-E#
短期毒性試験			
急性毒性	経口＊（rat優先）	1987（401）	経口
	経口（固定用量法）（rat勧）	1992（420）	
	経皮＊（rat，rabbit，guinea pig）	1987（402）	皮膚吸収試験
	吸入＊（rat）	1981（403）	403
（揮発性物質）	吸入障害試験（rat）	（appx）	
急性刺激性	皮膚＊（rabbit勧）	1992（404）	
／腐食性	眼＊（rabbit勧）	1987（405）	
感作性	皮膚＊（guinea pig）	1992（406）	
亜慢性（反復）	経口28 or 14日＊（rat優先）	1981（407）	407#，免疫毒性
	経口90日（rat優先）	1981（408）	408
	経口90日（非齧歯類）	1981（409）	
	経皮21 or 28日（rat，rabbit，guinea pig）	1981（410）	
	経皮90日（rat，rabbit，guinea pig）	1981（411）	
	吸入28 or 14日（齧歯類）	1981（412）	
	吸入90日（齧歯類）	1981（413）	
	反復／生殖・発達毒性併合（rat）		
	反復		神経毒性（含ChE）
催奇形性	経口（rat，rabbit勧）	1981（414）	
生殖	1世代（rat，mouse）	1983（415）	415
	2世代（rat，mouse）	1983（416）	416
	生殖・催奇形性スクリーニング試験		421#-422
毒性学的生体内運命			
毒物動態	単回・反復（1種以上）	1984（417）	417
神経毒性（有機燐系物質）			
	急性遅発性（hen）	1984（418）	418#
	亜慢性90日（hen）	1984（419）	419#
長期毒性試験			
	がん原性（2種以上）	1981（451）	451
	慢性毒性（齧歯，非齧歯類）	1981（452）	4452
	慢性毒性/発がん性併合	1981（453）	453
遺伝毒性	*in vitro*，*in vivo*	1983-86（471＊-485）	遺伝毒性試験

ラインを作成中である。将来EUのガイドラインはアメリカEPAの連邦殺虫・殺菌・殺鼠剤規制法（FIFRA）とともに国際的農薬評価に大きな影響を及ぼすものと思われる。EUの農薬に関するガイドラインは分野別にEU加盟国が協議して作成している。加盟国は作成次第順次自国の関連法規を整備している。1991年には農薬登録に関する理事会指令[22]を発している。この付属書として①：農薬（植物防疫）製品に使用しうる有効成分，②：有効成分を①に収載するために提出すべき項目，③：製剤の認可のために提出すべき項目，④：リスク，⑤：安全性，⑥：農薬（植物防疫製品）の評価原則，⑦：使用禁止あるいは制限されている補助剤1項目を定めている。1994年には生態毒性試験のガイドライン（鳥における急性，短期及び生殖毒性試験，水生生物；魚における急性，慢性毒性，幼生成長draft OECD，生体蓄積，無脊椎動物における慢性毒性）及び植物防疫製品の評価の統一原則が成立公表されている[23,24]。本原則では，製品の効力，薬害，脊椎動物への影響（毒性試験と代謝試験，効力データ），ヒトと動物の健康への影響（毒性試験，代謝試験，散布作業者許容曝露量把握，原体の特性，皮膚吸収試験，使用条件情報等），残留（ADI，運命），環境への影響（分布・運命，土壌内挙動，水系，大気等），非標的生物への影響，分析法（登録後の管理とモニタリング）を十分に検討し，ヒト，動物，環境に対する危険性を把握することに始まり，農作物の保護とともに環境への影響防止が強調されている。さらに，12月には毒性及び代謝試験，環境中の運命と挙動，残留物の代謝及び分布のdraftガイダンスおよび食品中における農薬の残留基準の設定に関するDraftガイドライン（1994年12月のEC委員会）が提示されている。

1）アメリカにおける残留農薬ガイドライン

i）規制

アメリカにおける農薬の規制の歴史は1910年に始まる。1947年先駆的な農薬法であるFIFRAが可決され，1952年に農薬の残留基準を定めるために食品・医薬品・化粧品規制法の改正が行われ，1964年FIFRA改正，1970年環境保護庁（EPA）設立，1972年のFIFRA大改正を経て，現行法に近い形になった。アメリカでの化学物質の安全性に関する規制は食品医薬品庁（FDA），EPA，労働安全衛生庁（OSHA），家庭用品安全性委員会（CPSC）がそれぞれの立場から規制法を制定している。FIFRAではすべての農薬は上市前にEPAに登録することと定めている。安全性に関しては，化学物質及び農薬に関してはEPAが，食品添加物に関してはFDAが規制を担当している。しかし農産物中の残留農薬はEPA，食用動物中の残留動物医薬品及び食品中の汚染物質規制はFDAが行う。農薬の安全性に関するEPAのガイドラインは科学的調査及び基盤試験研究データの面でも一歩先んじており，科学的基準に基づいた国際的評価及び国際規制におけるEPAの発言力は強い。化学物質の安全性に関する法律として有害物質規制法（TSCA）が1976年に可決，企業による新規化学物質の安全性データの公表（試験要求）とEPAへの提出が義務づけられている。1994年のFIFRA 158 draft改正案[25]では作業者及びその環境等に対する配慮の強化及び農薬使用から生じる神経毒性，地下水汚染，生態系への影響についてFIFRA Part 158の改正を提案している。またEPAは最近幼児及び小児に対する農薬の影響の検討を勧告している。

ii）農薬に関する評価のガイドライン

1983年公布のEPAのガイドライン[26]中の毒性試験項目（区分F）は，わが国の「農薬の安全性評価に関する基準」とほとんど項目は変らないが，1991年には急性遅発性神経の改正及び28日曝露の追加，急性・亜慢性神経毒性スクリーニング法（機能観察総合検査法，運動量測定，神経病理学的検査），グリア繊維性酸性タンパクの測定法，発達神経毒性，末梢神経機能試験が追加されている。1994年の改正提案[25]中で，改正の目的は農薬摂取の影響から幼児及び小児を守るのに現在の規制システムが十分機能しているかの疑問から生じており，発育過程の生体に対する毒性データは欠如しており，幼児及び小児における農薬曝露状態を考慮した内分泌，神経毒性，及び免疫毒性試験の必要を述べている[27]。1994年の委員会（Committee of the National Research Council）は7試験からなる新しい神経毒性のバッテリー法をすべての農薬登録に要求することを勧告している。委員会は登録時に必要な資料として，発達毒性，肉眼的観察の2項目を追加，免疫毒性スクリーニング試験を齧歯類亜慢性・慢性・生殖試験および新しい免疫毒性試験で行うことの提案，催奇形性試験と生殖・受精作用試験の改正，さらに慢性/がん原性試験の曝露期間に胎児期（in utero）を加えること，既存試験に甲状腺機能試験を含めること，成熟及び未熟動物で毒性/薬物動態を比較することを勧告し，将来，変更することを要望している。

iii）食品添加物について，1958年にヒトあるいは実験動物にがんを誘発することが示された食品添加物の安全性は，証明されないものとしてゼロリスクを要求するDelany条項が制定された。その後1962年の改正で動物医薬品においては，可食部分に残留物がないことが確認されている場合には発がん性のある動物医薬品の使用が許可されることとされた。1986年には“無視しうるリスク”の原則に従って動物の発がん実験データの外挿により求めた生涯発がんリスク（確率）が100万分1以下の食品残留であれば，発がん性のあるものも許可しうるという方針がFDAから公表されている[28]。1988年から

EPA も残留農薬基準の設定に一貫性を持たせるために，“無視しうるリスク”以下では許容できるとのデラニー条項の拡大解釈を発表し，発がん性農薬でも“無視しうるリスク”以下である場合には申請された残留基準を認めることがあると発表した[29]。しかし天然物資源防護審議会（NRDC）の訴訟により，1992 年この解釈は違法と裁定されたことから，EPA は，対象になりそうな農薬のリストを作成等，対策に苦慮している[30~32]。現在クリントン政権はデラニー条項の廃止とゼロリスクに代る[正当な確実性をもって害にならない]と定義される健康影響基準を考えるよう EPA に要求しており[33,34]，WTO の動きとともにわが国としても今後この問題がどのように展開するか注目しておく必要がある。

お わ り に

規制では値（ゼロレベルを含め，基準値あるいは許容値）を常に設定しなくてはならないので，一貫性と予測性を強く要求されるが，そのときのデータベースの質によってその値の不確実性は大きく左右される。したがって，より広範囲かつ定量的なデータベースによって評価されれば，有害性のレベル及び範囲がより正確度を増し，残留化合物の安全性は確保される。今後の動きとして人類の将来を考えた生態系に関する試験法及び評価法の開発が必須になるものと思う。

最後に執筆に当たり助言もしくは資料を戴きました，当所中館正弘，関沢 純氏，厚生省松田 勉氏，農林水産省小野 仁，阪本 剛両氏，環境庁俵木登美子氏，日本農薬野方 勝氏，デュポン岡本悠子氏，住友丸山 茂氏，IPCS Dr. J. Herrman，JMPR Dr. A. Black，IARC Dr. D. McGreger，デンマーク厚生省 T. Berg 氏及び東京都生活文化局の諸先生に篤く感謝するとともに，サイレントでない日本のスプリングを心から望みます。

参 考 文 献

1) 化学物質の審査および製造等の規制に関する法律，昭和 48 年法律第 117 号.
2 a) OECD (1981) : OECD guidelines for testing of chemicals. OECD publications Office, Paris.
2 b) OECD (1981 版) : 毒性試験ガイドライン， 平成 3 年，厚生省編，薬業時報社.
3) 化審法；毒性試験法の解説，和 62 年，大森他編，化学工業日報社.
4) 農林水産省 (1985) : 農薬の安全性評価に関する基準，昭和 59 年農蚕第 4200 号.
5) 毒性試験講座 3，毒性試験法ガイドライン GLP 基準，平成元年，地人書館.
6) OECD (1994) : OECD guidelines for testing of chemicals. draft Test Guidelines Programme.
7) 化学物質と環境，平成 3 年版，環境庁環境保健部保健調査室.
8) 食品に含まれる化学物質の安全性に関する調査：国際機関等による農薬の安全性評価，平成 5 年度東京都生活文化局消費者部委託調査報告書.
9) 農薬の安全性評価データ集 (1991) : 関沢他編，エル・アイ・シー.
10) IPCS (1976～1994) : Environmental Health Criteria, WHO.
11) FAO/WHO Pesticide residues in food (1967～1994) : Part 1-Residues, Part 2-Toxicology, Report of the Joint Meeting.
12) WHO/FAO (1975～1994) : Datasheets on Pesticides, WHO.
13) CAC (1993) : Joint FAO/WHO food standards programme ; Risk assessment procedures used by the codex alimentarius commission, and its subsidiary and advisory bodies.
14) IPCS (1993～1994) : International pesticide assessments.
15 a) 食品添加物の安全性評価の原則 (1989) : 林他監訳，薬事日報社.
15 b) IPCS (1989) : Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food, Environmental Health Criteria No. 70, World Health Organization, Geneva.
16) IPCS (1990) : “Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food”, Environmental Health Criteria No. 104. World Health Organization, Geneva.
17) FAO/WHO Pesticide residues in food (1993) : Part 2-Toxicology, Report of the Joint Meeting.
18) IARC/CIRC (1994) : Draft Consensus Report on Peroxisome Proliferation.
19) CCPR (1989) : Guidelines for Predicting Dietary Intake of Pesticide Residues 20. CCPR (1995) : Joint FAO/WHO food standards programme, Progress report by WHO on prediction of dietary intake of pesticide residues.
20) FAO/WHO Pesticide residues in food (1994) : Report of the Joint Meeting, 127.
21) OECD (1993) : OECD guidelines for testing of chemicals. OECD publications Office, Paris.
22) Council Directive 91/414/EEC : Concerning the inclusion of active substances in Annex 1.
23) EU (1994) : Draft guidelines for the establishment of community maximum residue levels of plant protection products in food and foodstuffs of plant and animal origin.
24) EU Working document (1994) : Annex II & Annex VI (Official Journal of the European Communities NoL237/34, 1994).
25) EPA (1994) : Draft pesticide registration data requirements.
26) EPA (1984) : Pesticide assessment guidelines.
27) OPP workshop tackles draft proposal on tolerance setting, infant toxicology (1994) : Chemical Registration Reporter, 316.
28) Federal Register 51 (1986) : 28331～28346.
29) Federal Register 53 (1988) : 41103～41123.
30) Fisher outlines EPA plan to implement Delany clause (1992) : Chemical Registration Reporter, 1547.
31) DOS decides against seeking review by supreme court of Delany clause ruling (1992) : Chemical Registration Reporter, 1579.
32) EPA strategy to release lists of carcinogens draws mixed reaction (1993) : Chemical Registration Reporter, 2027.
33) Long awaited reform bills released : few changes from initial outline seen (1994) : Chemical Registration Reporter, 99～100.
34) NACA lambastes Clinton proposal as more rigid than current Delany clause (1994) : Chemical Registration Reporter, 127～128.

リスク管理の考え方
——高度産業社会における技術・環境リスクとその選択——

筑波大学社会工学系　池田三郎（いけだ　さぶろう）

はじめに

利便性，快適性を限りなく追求してきた現代技術は，確かに，自然災害の防止や交通機関の事故率の減少など安全性を高め，医療・医薬品長足の進歩により高齢化社会を迎えている。しかし，一方で，予期せざる技術的災害，事故，氾濫する新製品への不安の増大という「ツケ」を抱えたのである。生活環境に関しては，「少量，広域，長期，複合」な影響を課題とする新しいタイプの環境問題が表舞台に登場してきている。様々な燃焼・洗浄過程や消費財の生産，使用，廃棄処理で用いられる新素材，溶媒，薬品等から思いもかけぬ発がん性や変異性が見いだされ，長期・慢性の健康影響の問題，生態系や地球環境への蓄積的，広域的影響が出始め，グローバル・リスクとして懸念されている。

これらの新しいタイプの汚染と健康・生態系への影響の不安は，（1） 汚染因子の同定性と計測性が悪い，（2） 因果関係（メカニズム）が多様で特定化が難しい，（3） 影響の定量的な予測可能性が低い，という強い不確実性（uncertainty）を持つことになり，非決定論的，あるいは確率的な状況で発生する事象と考えられ，技術・環境リスク問題と呼ばれている。

I　リスク分析（評価と管理）の段階論

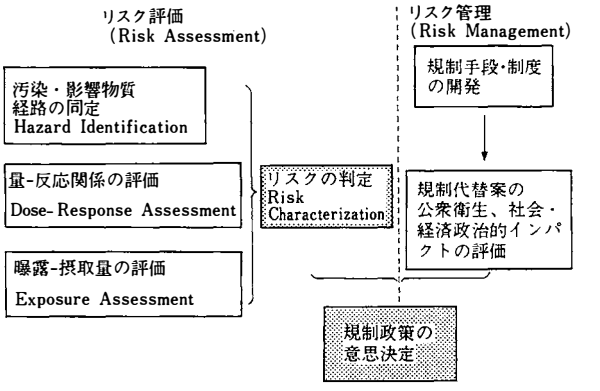
技術・環境リスク問題が表舞台に登場した1980年代，いわゆるゼロリスクを求めた環境行政の混乱に対して，アメリカの科学アカデミーの専門家によるリスク評価と管理の考え方の検討となった。この委員会から提案されたリスク分析の枠組みがリスク評価と管理の段階論である（図-1参照）。すなわち，リスクを客観的に推測するリスク研究・評価と政策決定過程としてリスクの社会的な受容を決めるリスク管理の2段階論である（National Research Council, 1983）。図-1のリスク管理（マネージメント）はリスク評価（リスク推定とリスク判定）の結果と社会・経済的かつ政治的な関心（リスク軽減の費用と得られる社会的便益）を総合化して，適切な資源の配分の制度・手段を選択する主観的意思決定の過程として定義され，客観的なリスク評価とは異なる段階として区分された。

II　リスク管理における政策科学的判断の枠組み

このような評価と管理の段階的な分離は，当然のことながらリスク評価と管理に関する制度上の問題を提起した。すなわち，一つの監督官庁によって評価と規制を同時に行うことの可否を問うことにもなり，組織・制度としての分離が必要かどうかの議論を起こした。また同時に科学的な評価の段階に入り込む不確定要素があまりにも大きい場合，当該の科学的推測を行う方法や手順においてその推測手段の選択に，多分に，主観的・政策的な考慮が入ってこざるを得ないという問題をも提起した。

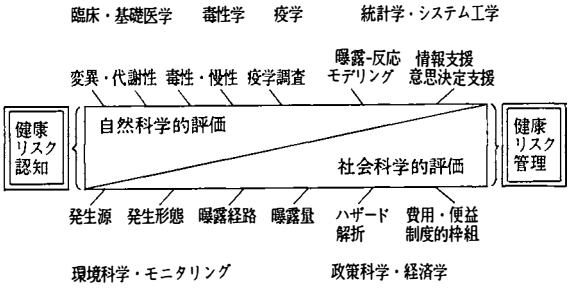
したがって，この論理的かつ整然とした2段階の科学アカデミーのリスク管理の枠組みに対して，文化人類学や社会科学の分野からその科学的判断を支えている科学倫理の内容が問われることにもなり，不確実性が極度に大きい技術・環境リスク問題に上述のような分離が可能かどうかという疑問が持ち出されているのはある意味で当然かも知れない。いわば，リスク評価に含まれる不確実性の分析が要請されることになった。

図-2は，有害化学物質による健康リスクの認知からリスクの判定に至るまでのリスク評価と管理に係わるアプローチの次元を列挙したものである。これらの方法論に

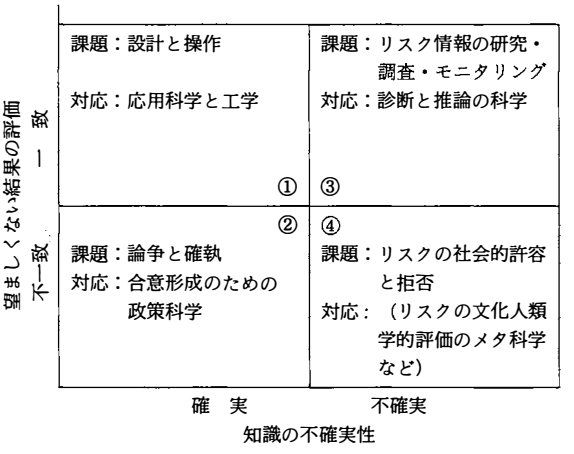


図－1　リスク分析（リスク評価と管理）の段階論
（アメリカNRCレポート，1983より）

A Framework of Risk Management—Choice of Technological and Environmental Risk in Advanced Industrial Society.　By Saburo IKEDA



図－2　化学物質のリスク評価における方法論の整理



図－3　リスク管理の四つの領域（政策科学としての枠組み）

は大きく分けて二つの軸がある。一つ目の軸は自然科学的評価（医学，毒性学，疫学，環境科学など）に関連して，変異性，毒性，発がん性，疾病率などを，可能な限り共通の尺度でリスクを表現しようとするリスクの相対化の方向である。二つ目の軸は，リスクの源泉から不効用（被害）に至る因果連鎖を統計学・システム工学と経済学・政策科学の視点から分析，評価するアプローチである。多くの技術・環境リスク問題では，一定の社会的な約束事の上に立ってリスクの理解，社会的認識の共通化を図ることが要請されることになる。

一方，不確実性に対する科学的判断を支えている文化と倫理の側面に関して，社会科学の分野からの政策科学的な枠組みを示したものが図-3 である。ここでは，技術・環境リスク問題の我々の知識の不確実さの程度とリスク事象の結果の社会的受容の難しさという二つの軸で，リスク管理のアプローチの領域を四つに区分し，それぞれの区分におけるリスク管理の課題（issues）と手法（approach）を分類している（Douglas and Wildavsky, 1982 より改変）。

リスク事象に関する知識が相当に確実で，その評価について一致できるならば，リスク削減のための設計・制御に対する応用科学と工学の世界となる。しかし，結果に対する評価が一致できなければ，リスク対応へ向けた合意形成のための政策科学の領域となる。一方，知識の不確実さのレベルが大きい場合には，結果の評価で一致できるとき，研究・調査への資源配分がリスク対応の課題となり，診断と推論の科学によるアプローチとなる。残された領域では，いわゆる科学的・客観的な対応がほぼ不可能な領域で，不確実性への評価のメタ科学（文化と倫理の優先する）等のアプローチが必要になるであろう。

Ⅲ　リスク管理の様々な方法

上述の政策科学的なリスク管理の枠組みに対応して下記のようなリスク管理の具体的な方法が発達してきている。

（1）　経験的（顕示選好）アプローチ

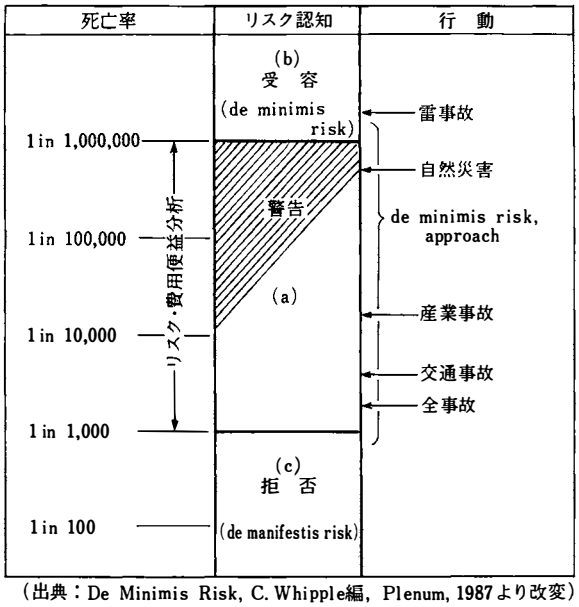
有害化学物質の規制の歴史と社会的経験から，どのようなリスクのレベルならば社会的にみて規制しなければならなかったか，あるいは，特に規制しないでそのままに社会的な判断に任してきたかを検証することができる。このような検証の上で出てきたリスク規制の経験的なアプローチに，次のような分類：

1）de minimis risk（バックグラウンドとしての些細なリスク）：
2）acceptable risk（リスク・便益費用分析が成立する範囲のリスク）
3）de manifestis risk（許容されえない明白なリスク）

がある。この経験的なアプローチの特徴は経済的なリスク・費用便益分析を適用することが社会的に受容される領域と，そうでない規制すべき領域を明確にしたことにある（図-4）。

（2）　認知科学的（行動科学）アプローチ

リスクを認知する一般市民の心理学的尺度は死亡率，事故率といった医学・疫学や工学によって推定される物理的な尺度とは異なった次元を持っていることは，多くの社会心理学者により研究されてきた。その代表的な研究によれば，一般市民のリスク認知は，1）恐ろしさ，2）未知性，3）関与者の数，の三つの軸（次元）から把握することができるとしている（Slovic, 1986）。リスク認知の社会心理学的因子構造に含まれる要因は，特に，リスクの社会的な受容性（Public Acceptance）を比較するときに重要な評価項目となっている



（出典：De Minimis Risk, C. Whipple編, Plenum, 1987より改変）

図－4　経験的（de minimis）アプローチとリスク・費用便益分析

（3）　リスク・費用便益分析アプローチ

不確実な事象に対する期待効用理論を背景に，危険分散や危険封じ込め，損害賠償や保険のメカニズム等を用いて，リスク削減（分散）の代替案の費用便益が比較され，それらの比較の上に規制等の政策決定が行われる。行政的な規制値を決定する際の，いわゆる，消費者危険，生産者危険を比較衡量して社会的な意思決定をする考え方もこのような方法の一つだと考えられる。ただし，リスク情報の配分構造の非対称性やリスクの大きさの金銭的な換算に課題があり，物理量，心理量などを別基準とした多基準分析なども用いられている。

（4）　予見的リスク管理のアプローチ

労働災害リスクや自然災害リスクでは，通常，甚大な被害が現実になって初めて対応策がとられるという歴史を繰り返し，総合的な検討が十分になされず，すべてこれからの課題として残されたままとなっていることが多い。特に，将来世代に係わる環境・資源リスク問題では，不確実性の存在を前提としたリスク対応が望まれ，最悪の結果を回避したり，持続的な資源利用が可能な戦略をとることが要請される。これらのことは，供給側と需要側（製造者と消費者）ならびに規制側（行政）と住民・市民の間のリスク情報の伝達・対話（コミュニケーション）の必要性を示すと共に，消費者，市民，コミュニティ側に対しても合理的なリスク認知とリスク情報下における適切な意志決定の必要性を迫っている。

Ⅳ　リスク管理の新しい方向「リスク対話と選択」へ

毎年，何千もの新しい素材や化学物質が市場に登場しているが，これらの物質の発がん性等の健康影響は，やっと，1970年代後半に国際的なリスク評価とリスク管理の基準とりきめと監視の協力の体制が整ったばかりの状態である。これらの化学物質の応用面での技術発展の速度に比してその技術に内包される不確実性（リスク）への社会的な認知と対応は大きく遅れているのが現状である。

したがって，不確実性の大きい環境・技術リスクに対してこれまで伝統的に行われてきた「危険/安全」のどちらかに規制基準をきめて，安全の保証を主張するという「二分法」の論理は

1）リスク事象を生み出す対象のシステム構造とその境界を明確にできないことが多い，

2）リスク事象にかかわる関係者の利害が多元的で複雑に絡み合うので，リスク評価の相違が生まれやすい，

等により，リスク管理の基本的な考え方としては破綻をきたしている。

こういった困難を克服するためには，リスク情報を媒介として，関係する主体間で不確実性の認知とその評価を対話（コミュニケーション）を通じて充実させることがリスクの管理には重要となってきている。一般に，リスクコミュニケーションにおいては以下のような問題点がリスク対話の有効性を阻害しているといわれている：

1）メッセージの問題：不確実性に由来する科学的理解の表現，データ，モデル，手法の不足。その分野の科学者，専門家以外には分かりにくく，高度に技術的・専門的な仮定が付随している。

2）出所の問題：専門家同士での意見の相違が存在し，リスク推定に限界があることを一般市民が理解しにくい。逆に，専門家は一般市民や団体の，興味，関心，恐れ，価値観，プライオリティ，選好など十分理解していない。

3）チャンネルの問題：選択的でバイアスのあるニュース・メディアのレポートでは科学情報の先端性が先走りする。

4）受け側の問題：リスク認知が個人の主観性と経験への依存性が大きく，確率的情報の理解が難しく，被害を避ける自分の能力への過信が強い一方で，規制・制度の効果への過度の期待もある。

このような課題が残されてはいるが，例えば，医薬品

領域	手法	例	手続き	評価規範	論争課題	対話目的
①	工学・応用科学	公衆衛生 都市防災	法則 ルール	事実 証拠	情報の確実性	情報伝達
②	合意形成 政策科学	廃棄物 立地選定	ルール スキル	実証 効用	情報の信頼性	情報接近
③	診断推論の科学	感染症治療 遺伝子組替	スキル 規範	経験 ヒュリスティクス	専門家の信頼性	情報共有
④	評価のメタ科学	エネルギー 気候温暖化	規範 論争	論争 倫理	決定過程の信頼性	情報創設

図－5　高度産業社会におけるリスクコミュニケーションの特性

の分野では，薬効と同時に副作用も存在することを一般市民に認知してもらい，消費者のリスク選択を促す試みが始まっている。また，化学物質の原材料，食料品など消費財の国際的取引，工業生産物のライフサイクルの評価などにおいても，リスクの存在を前提とした規制の施策や手続きを研究したり，現実の問題解決や行政の施策決定にリスク管理の考え方や方法を，より有効であるようにする努力や試みが始まっている。図-5は高度産業社会における上述のリスク管理におけるコミュニケーションの特性を四つの管理領域でまとめたものである。それぞれの領域でリスクコミュニケーションの手法，手続き，課題，対話目的が異なることに注目されたい。

おわりに

これまで，社会・文化的な一様性に慣れ親しんできたわが国では，多様性と不確実性の中で個々人が深刻な選択をするという場面は日常生活では少なく，いわゆる「おまかせ」システムが広範囲に成立する社会であった。そのような「安全/危険」の二分法で不確実性の判断を避け，余計な心配をしなくても安住できるという世界から，否応なく，「リスクの情報付き選択（informed choice）」を日常生活で要求される社会へと向かっているといえるであろう。

このことは，リスク事象の不確実性を解明するリスク科学の一層の努力を要請する一方で，不確実さの存在を前提として，その性質を明確にし，関係主体に認知してもらうという共通の枠組み，すなわち，「リスク学」やそのリスクコミュニケーションの方法をより現実的なものにすることの重要性を示唆している（リスク研究学会誌，1993）。

参考文献

1) Douglas, M. and A. Wildavsky (1982): Risk and Culture, Univ. of Calif. Press.
2) 池田三郎・盛岡通（1993）：リスクの学際的定義，リスク学のアプローチ，日本リスク研究学会誌，v. 5, No. 1.
3) Ikeda, S. (1986): Managing technological and environmental risks in Japan, Risk Analysis, v. 6, No. 4: 389～401.
4) Johnson, B. and V. Covello (eds.) (1988): The Social and Cultural Construction of Risk, Reidel Pub.
5) National Research Council (1983): Risk Assessment in the Federal Government, National Academy Press.
6) Slovic, P. (1987): Perception of risk, Science, v. 236: 280～285.

協会だより

○第51回通常総会を開催

5月26日，午後1時30分から虎の門パストラルにおいて，第70回理事会及び第51回通常総会が開催された。出席者は109名であった。

定刻，岩本常務理事が開会を宣言し，梶原理事長が開会の挨拶を行った。

【通常総会議事内容】

梶原理事長が議長となり，岩本常務理事が提出議案の説明を行い，審議が行われた結果，平成6年度事業報告及び収支決算，6年度事業計画及び収支予算案等は，すべて原案どおり議決された。

役員人事については，昨年6月長野県植物防疫協会の中村理事が逝去されたことと団体代表者の交代に伴い，次の理事の交代が承認された。

〔就任〕	〔辞任〕
小林　昭生（農薬工業会）	小平　祐
田林　聰（全国農業協同組合連合会）	松尾　英章
室賀弥三郎（長野県植物防疫協会）	
伊藤　和男（千葉県植物防疫協会）	麻生　軍廣

なお，平成7年度収支予算案は次のとおり。

【平成7年度収支予算】　（単位：千円）

	予算額	前年度予算額	増減
公益一般会計	305,898	262,199	43,699
公益委託試験会計	2,355,214	2,406,770	△51,556
収益事業会計	142,385	149,228	△ 6,843
特別会計	16,505	17,558	△ 1,053
計	2,820,002	2,835,755	△15,753

化学物質の環境安全性評価研究の将来動向

国際純正応用化学連合　宮本純之（みやもとじゅんし）

はじめに

化学物質の環境安全性を社会的に確保する手段として多くの関連法規制が策定され実施されているが，これらを含んでより広くリスクへの対応（リスクマネジメント）の基礎にはそれらを有効ならしめる科学的検討，その成果としてのリスクアセスメントがなければならない。通常リスクアセスメントはよく知られているように有害性の確認，用量反応アセスメント，暴露解析，次いでリスクの判定の段階を経て実施されるが，各段階とも必然的に不確定な要素を含むことは避けられず，その結果リスクアセスメントでは従来の古典的な科学のアプローチとは異なって，二分法的な（単純に安全か危険かといった）結論を生み出すことはできないのが通例である。さらに，人々の考え方（リスクの認知と受容）は社会的，経済的，歴史的，心理的要因に左右され，規制者は科学的な検証が不可能な場合，その立場上「安全サイドに誤まる」傾向を有する。これらの要因すべてがリスクに対する社会的な対応に影響する。

国により，社会によって化学物質の取締り法規とその実態がしばしば異なっている原因はここにある（前掲池田論文参照)。本稿では他の筆者の論点を踏まえながら，化学物質とりわけ農薬の環境安全性評価をより的確に行うために今後一層の検討を必要とする分野の中からヒトに対するリスク評価に関連したいくつかの問題点を論ずることにしたい。

なお本稿における筆者の論述の詳細に関しては，以下を参照されたい。

宮本純之編著(1993)：新しい農薬の科学―食と環境の安全をめざして，廣川書店刊行.

宮本純之(1995)：エコトキシコロジーにおける推論と外挿　エコトキシコロジー研究会会報　1(1).

宮本純之(1995)：レスポンシブルケア時代における化学物質の環境安全性評価，(社) 日本化学物質安全・情報センター刊行.

J. V. ロドリックス著・宮本純之訳 (1994)：危険は予測できるか―化学物質の毒性とヒューマンリスク―，化学同人刊行.

Future Research Needs for Environmental Safety of Chemicals.　By Junshi MIYAMOTO

I　哺乳動物における毒性研究とヒトへの外挿

ヒトを含む生物が化学物質に曝露されると，化学物質は体内に取り込まれ，活性化（代謝）されたのち標的部位に運ばれる一方，解毒され，体外へ排泄される。酵素，DNA，ホルモン受容体などの標的部位において一定濃度以上になるとその化学物質特有の生理作用が発現し，その結果生物体は種々の毒性症状を発現する。

このような化学物質の体内挙動と生理作用の発現は，生物種によって必ずしも同一と限らず，また各個体によってまちまちであることがしだいに明らかになってきている。したがって実験動物で得られる毒性情報がそのままヒトに当てはまると即断することはできず，このような生物種間の外挿に当たってはその妥当性を慎重に検討する必要がある（前掲白井，金子論文参照)。

実験動物を用いた毒性研究において，投与量がある量以上に増加して初めて毒性が発現するのは広く観察されることである。高投与量下で通常の代謝解毒経路が過飽和となったため投与化合物が別の代謝経路に流れていった結果有害な代謝体が生成したり，また高投与条件下で細胞の損傷破壊→細胞の新生（増殖）→細胞変異（と異常）が認められるとすれば，このような毒性発現に結びつく高投与量下のみにおける体内変化を低投与量に（直線的に）外挿することはできない。この意味で現行の発がんバイオアッセイにおける最高投与量（いわゆるMTD) 設定法はいずれ再検討を必要とする。現在標準的に行われているマウスやラットを用いた発がんバイオアッセイの知見を実際上被曝がきわめて低いヒトに当てはめる方式にはこのような二重の外挿の問題点を含んでいる。それにもかかわらず現在広く認められているのは，

①　実験動物で発がん性を示す化学物質はヒトにも発がん性を有すること，

②　高投与量で認められる発がんリスクはいかなる低投与量においても無視できないこと（→発がんリスクにおいては可逆的なケースはない→発がんに関しては閾値はない）

との前提である。規制面での取り扱いはともかく（なぜならば科学的知見が規制に反映されるためには十分な確証が得られるまである程度の期間を要するので）科学的観点からみてヒトへの関連のない（もしくは著しく薄

い）動物で発がん性を示す化学物質には次のようなものがある。トリメチルペンタン，1,4-ジクロロベンゼン，パークロロエチレン/ラット（雄）腎がん，フェノバルビタール/ラット甲状腺腫瘍，多くの化学物質/ラット精巣腫瘍，ペルオキシゾーム増殖性物質/ラット，マウス肝腫瘍など。

発がんリスクはいかなる低用量においても無視できず，したがって発がんに関しては閾値はないとの仮説は，特に遺伝子（DNA）と結合する性質を持つ発がん物質（いわゆるジェノトキシックな化合物）については今日でも広く是認されているように思えるのに対し，遺伝子に結合しないエピジェネティックな発がん物質では閾値の存在を肯定する意見も多い。ジェノトキシックな発がん物質には強い活性を持ったものが多く（DNA傷害性が強く），比較的少量でも実験的に発がん性を示し，量-反応曲線が低濃度まで直線的であることなどから上記のような考え方が生じたと考えられる（前掲白井，奥野論文参照）。よく知られているようにこのような無閾値説はどんなに低線量の放射線でもDNAを傷害し，生物にとって有害であるとの仮説に大きく影響されており，また仮に1群1,000匹の動物を用いても，たかだか5×10^{-3}の発がん頻度しか検出できない手法上の制約に由っているのであろう。しかしながらDNAに対する損傷が修復されることは今日では明らかであり，またある範囲の低線量の放射線はゼロ線量に比較して，むしろある種のプラス効果を持ちうることも知られてきている（放射線ホルミシス）。したがって，正常細胞のがん化過程はきわめて複雑であるが，そのメカニズムの解明が進めば，近い将来発がん物質における無閾値説を再検討する時期が来ると思われる。それとともに，すでに触れたMTDの設定法や動物実験の結果をヒトに外挿する方法（いわゆるADI算出法ないしアメリカにおける数理モデルによる実質安全量VSD計算法）の欠点も改善の手掛かりが得られることになると期待される。

II　ヒトにおける疫学研究の推進

ある物質（因子）がヒトの発がん（一般的には疾病）の原因になっていることを直接ヒト集団における解析によって明らかにしようとする試みが疫学の目指すところである。WHOの下部機構たる国際がん研究センターIARC等によって行われる化学物質のヒトへの発がん性評価をみると，疫学調査が決定的役割を担っていることが分かる。疫学的研究には，特定の疾病についてその発病率，死亡率と患者の年齢，性別，職業，宗教等の関連を調査する記述疫学（症例報告）と，症例報告や臨床的，病理組織学的，生化学的検査から推定されたある仮定をヒト集団のモニタリングによって，立証しようとする分析疫学とに分類される。分析疫学はさらに，患者対照研究とコホート研究（コホートとは一定の基準で選ばれた人口集団のことである）とに分けられる。患者対照研究では，疾病を持つ患者群を集め，過去の化学物質に対する曝露経験を調査し，一方疾病を持たない対照群についても同様な調査を行い，患者が対照の経験していない特定の被曝を受けたかどうかを知ろうとする。この意味で患者対照研究は，後向き調査とよばれる。コホート研究では，特定の物質に対する曝露の程度が現在及び将来にわたって調査され，これを被曝経験はないが他の面ではできる限り類似した対照群の疾病発生と比較しようとする。したがって，コホート研究は，前向き調査と呼ばれる。いずれの場合も重要なのは，曝露の有無や期間の長さのみでなく，累積曝露量（例えば，ppm・年，ppm・日），平均曝露量，最大曝露量などの記録を含む被曝の定量化である。このような定量的データの裏付けなしには被曝の有無のみで断定的結論を得ることはできない。患者対照研究では，このような被曝の定量化が実際上不可能に近く，そのことが患者対照研究の困難さの一つの理由となっている。

さらに曝露に関連して疾患の発生につながる生物学的パラメータに何を選ぶかの考慮も，ますます重要になって来ている。染色体や遺伝子の損傷の把握はもちろんのこと，対象物質（もしくはその活性代謝物）の体内挙動や，それらと生体成分の結合物（adduct）の定量とその発がん性における意義の理解など，今後の検討課題として重要であろう。例えば，最近IARCによってヒトに発がん性ありと結論されたエチレンオキシドの場合これに被曝した作業者のヘモグロビン分子中の特定部位にあるヒスチジンやバリンは2-ヒドロキシエチル化されており，その量は，被曝の程度に対応していた。ラットやマウスではヘモグロビン分子におけるこのようなヒドロキシエチル化物とDNAのグアニン-N^7位の2-ヒドロキシエチル化物とがエチレンオキシドの気中濃度に比例して増大していた。このようにヒト集団における被曝の正確な把握と疾病との関連づけを明らかにする知見が得られ，しかもそれが動物実験の結果と整合していることが大いに望ましい。分析技術の進歩と相まってこのような分子疫学の推進が今後追求すべき方向と考えられる。しかしながら農薬の場合を考えてみると，ヒトに相当程度の発がん性を示すと推定される化合物はそもそも登録されないこと，さらに特定の疾病発生との関連を疑う場合も（作業者の場合はともかく），ここでいうような的確な

疫学研究プロジェクトが組める可能性は極めて少ないところから決定的な因果関係を証明するのははなはだ困難であると思われる。その意味では積極的な毒性研究の方がより有効であろう。

III　食品中における残留農薬の挙動解明

農薬を施用された植物を収穫してその残留を測定してみると，ごくわずかながら検出されるのが通例であるところから，農薬の種類，その施用量と施用条件，植物の種類や栽培条件，気象条件などが残留にどう影響するかを明らかにしておくことが良質の食料（収穫物）の確保にとって重要である。植物中においても実験動物やヒトにおけると同様に農薬は代謝されるので，その過程でどのような毒性上問題となる化合物がどの程度生成するのかを解明しなければならない。また簡単な有機溶媒や水などに抽出されてこない，いわゆる組織に取り込まれた部分の構造確認を行うとともに，収穫物に含まれる農薬の光分解物や土壌経由分解物のうち動物での代謝物にはみられない構造を持ったものがないかどうかを明らかにしなければならない。これらの検討によって収穫物中で分析に供すべき農薬の残留物が決定され，また必要に応じて追加の毒性データの取得を行わなければならないことは広く知られているとおりである。

収穫時に残留していた農薬は保存，加工，調理の過程でさらに減少していくのが通例である。したがってこのような過程における残留農薬の量的質的変化を検討し，人々が実際に摂取する成分と量を的確に把握しておくことは，農薬の安全かつ効果的使用の観点からみて重要である。現状ではわが国やアメリカでのこのような人々の農薬摂取量はADI（一日許容摂取量）のパーセントもしくはそれ以下のオーダーであることが知られているが，海外からの輸入食品の占める割合がますます増大している現状を考慮すれば，このような残留モニタリングをさらに推進し，その結果に基づきわが国での使用，未使用にかかわらず食品中の基準値を適正に設定する努力を積み重ねる必要があると考えられる。(これは又一般国民の農薬に対する無用な誤解や危惧を取除くのにも有用である。) この点に関していえば農薬の毒性，代謝分解に関するデータや残留分析などの面で国際的な協力と協調がこれまで以上に必要となってくる（前掲藤森論文参照)。

ところで，白井，金子論文にもあるように，アフラトキシン B_1 に代表されるいわゆるカビ毒のみならず，最近ではきわめて多くの発がん性物質が，ほとんどの植物中に分布していることが知られている。これらの物質の多くは植物自身の防御物質（天然農薬成分）に含まれるべきものと考えられており，アメリカ成人では1日あたりこれらの天然有毒成分を約1.5g摂取していると計算されている。その量は農薬として摂取される化学物質の約1万倍に相当する。わが国における実状もほぼ同様であろう。さらに調理の過程で発がん性のあるヘテロ環状アミンが生成することも今や広く知られている。われわれは人工の化学物質の毒性を論ずることにはきわめて意欲的であるが，それをはるかに凌駕するこのような有毒成分のリスクは，天然物は安全であるとの信仰からであろうか，ほとんど論じられることはなかったように思われる。

世上ややもすれば2種以上の農薬や食品添加物が食品中に存在することを指して，2種以上の化学物質の相乗(複合) 作用が解明されていないとの論がなされる。十分な安全率を見込んで管理されているppmオーダー以下の残留によってヒトの健康への悪影響が懸念されるほどの相乗作用があるような事態が現実に生ずるとは考えられず，また白井論文にもあるように2物質の共存によって毒性作用が軽減される場合もある。仮にこのような複合効果を検討すべきとしてもどのようなプロトコールに基づけば，このありそうもない危険への懸念を払拭できるのであろうか。また仮にそのようなことが理論的に可能であるとしても，恐らくこのきわめて多岐かつ複雑な試験研究にはたして貴重な社会的資源を割いてもよいであろうか。もしこのような相乗作用の可能性があるとしても，人工的な産物に関する検討よりもそれに1万倍する天然有毒成分の組合せのリスクの軽減策にまず取組む必要があると考える方が妥当であろう。筆者の知る限り天然成分と人工物質との取扱いに差を認めることを正当化し，許容する論理は未だかつて展開されたことはない。したがって筆者の立場からすれば，天然，人工を問わず食品の安全性を損なう要因を同一の基準に立って精査し，排除する努力のみが意味のあるものと考えられる。

IV　化学物質の環境挙動と健康リスク評価

化学物質とりわけ農薬は（開放）生態系に意図的に投入され，しかも一定の生理活性を有するところから，その環境挙動や生態影響を軽視すると環境破壊につながりかねない。このことはDDTを典型例として既にわれわれの十分理解するところになっており，現在では，環境影響評価を度外視して新規農薬の研究開発はありえないことも普遍的に認識されている。農薬の環境挙動研究の現状と将来に関しては既に本誌でも特集されており（植物防疫44巻(11月号)，1990)，上掲西原論文でも言及さ

れているが，要は生態系に対する悪影響をいかに極小化しつつ植物保護の目的を達するかにある。そのためには化合物の物化性状，生物活性，施用法などからみて次のような諸点に留意すべきである。

1．適度に選択性を有し，標的生物に対する効果の著しいこと

2．土壌中からの流亡，溶脱の可能性の大きくないこと

3．土壌微生物により易分解であること

4．土壌残留成分が後作植物に取り込まれにくいこと

5．蒸気圧があまり大きくないこと

6．光分解を受けやすいが，分解物に生物に対して有害なものを多量に含まないこと

7．水中安定性があまり高くなく，長期に残留しないこと

8．生態系を構成する多くの，もしくは特定の生物種に中～長期的悪影響を与えないこと

9．食物連鎖を通じるなどの要因による生物濃縮のないこと

10．ヒトの食料となる生物種（例えば鳥類，魚介類，家畜など）でヒトの健康リスクを著しく高めるような代謝物を生成しないことなど。

11．可能な限り農薬の局在化を達成できるような製剤施用法を用いること

これらはいずれもわれわれが呼吸する空気，飲料水，(植物由来のものも含めた)食料の安全性に同時に深い関連をもつものであることは明らかであろう。化学物質の環境挙動に関連して今後もっとも精力的に検討すべき課題として次の3点を挙げることができる。

1．化学物質の物理化学的性質と環境挙動の関係の解明

2．多くの異なった環境条件下における化学物質の挙動を推定する数理モデルの確立

3．すべての生態影響を的確に予想できるような，実験生物の選抜，試験系の確立と，実験結果の実環境への外挿

おわりに

現行の植物保護の最有力手段としての化学農薬は，DDTやパラチオンが使用されはじめた半世紀前とは比較にならないほど環境への悪影響は小さく，ヒトの健康リスクも実際上無視できるほどになってきている。化学農薬のもつリスク面を誇大視するあまり天敵の利用や組換え作物の創出に社会の期待が集まっている。しかしながら実際的にはこれらは当分の間補助的手段としての役割を果すに過ぎず，相当長期間にわたって人類は農業生産性の維持向上を化学農薬に頼らざるをえないのは明らかである。幸いにして現在では化学物質の環境安全性を確保すべき関連諸科学の進歩は著しく，また，前掲池田論文にあるごとく，現代社会におけるリスク管理のあり方も次第に確立されて来ている。今後の人類の福祉の向上，地球環境の保全は既にUNCED(1992，リオデジャネイロ）で採択された「持続可能な開発」の方針の実体化をいかに効果的に行うかに係っている。その意味で農薬を含む化学物質の効果的管理の成否は社会のすべての構成員一人一人がいかに正しい認識をもち，その利益を最大にし，リスクを最小にするために互いに協力するかに依存している。

主な次号予告

次8月号は，下記原稿を掲載する予定です。

特集：地域的な発生予察の展開

地域における発生予察の実施　植物防疫課
防除に直結する地域的な発生予察　小嶋昭雄
カンキツ病害虫を対象とした地域発生予察　増井伸一ほか
微気象観測装置による葉いもち地域発生予察　松橋正仁
発生予察による病害虫防除の展望――山口県の場合――　本田善之
絶対寄生菌の純粋培養・その後の研究動向　久能　均
昆虫館展示温室における害虫管理　山本和巳
植物性タンパク質の土壌混和によるジャガイモそうか病の防除　後藤孝雄
食品衛生法改正についての解説　松浦克浩
農業昆虫標本の保存と同定――農業環境技術研究所昆虫標本の現状と将来――　松村　雄
(植物防疫基礎講座)
植物病原菌の薬剤感受性検定マニュアル（20）――チャ炭素病菌・輪斑病菌・赤葉枯病菌――　西島卓也

定期購読者以外のお申込みは至急前金にて本会へ
定価1部800円　送料76円

中央だより

/病/害/虫/発/生/予/察/ニ/ュ/ー/ス/

(7.4.26～6.6)

前回（4月26日）以降発令された注意報・特殊報は以下のとおりですが，5月18日には千葉県から水稲の病害虫について注意報が発表されています。

今後，梅雨に入ることから，各県の発生予察情報に留意し，適時適切な防除を行って下さい。

なお，ミカンキイロアザミウマは，前回以降4県で特殊報が発令されており，平成2年以降計32県で発生が確認されています。

【注意報の一覧】計13件

発表年月日	県名	作物名	病害虫名	発生時期	発生量
●4／26	鳥取	二十世紀なし	黒斑病	平年並	多
	葉の発病率は高く，今後の摘果作業での雌しべ感染に注意し薬剤防除を徹底。				
●5／01	香川	もも	せん孔細菌病	5月～梅雨	やや多～多
	今後梅雨にかけての発生に注意し，同一薬剤の連用は避ける。				
●5／01	香川	麦	赤かび病	—	やや多～多
	すでに裸麦では発病穂が認められ，降雨の合間を見て早急に薬剤防除を行う。				
●5／02	鹿児島	茶	クワシロカイガラムシ	—	やや多～多
	越冬雌成虫密度は高いと予想され，防除は幼虫ふ化盛期に行う。				
●5／08	長野	りんご	腐らん病	—	多
	胴腐らん，枝腐らんが多発しており，早期発見に努め伝染源を放置しない。				
●5／12	静岡	茶	クワシロカイガラムシ	5月中下旬	多
	越冬量が多く今年は加害の影響を受けやすいので，発生時期の把握に努める。				
●5／15	北海道	小麦	うどんこ病	—	やや多
	近年多発傾向にあり，特に，本病に弱い「チホクコムギ」は防除の徹底が必要。				
●5／18	千葉	水稲	イネ黄化萎縮病	—	多
	大雨で冠水した水田中心に多発しており，早期排水や適期防除に努める。				
●5／18	千葉	水稲	イネドロオイムシ	早い	多
	成虫発生が多い水田は幼虫の多発生が予想されるので発生状況に注意する。				
●5／24	兵庫	二十世紀ナシ	黒斑病	やや早	多
	多発圃場では大袋掛け直前の防除を徹底し，落下した果実は早期に処分する。				
●5／26	青森	リンゴ	黒星病	やや早	多
	子のう胞子飛散量が急増しており，ほ場の発生状況に注意して適時防除を行う。				
●5／29	福島	オウトウ	灰星病	早い	多
	低温，降雨により発生が多くなっており，伝染源にならないように防除する。				
●6／01	大阪	ぶどう	べと病	6月	多
	デラウエア（露地）での発生が特に多く，被害葉・果の除去に努め薬剤散布。				

【特殊報の一覧】計11件

発表年月日	県名	作物名	病害虫名	その他
●4／28	長野	パセリー	根くびれ病	新病害
	以前から地際部がくびれ枯死するポックリ症と呼ばれた。フザリウム菌と同定した。			
●5／02	鹿児島	オクラ	黒根病	初確認
	生育が劣り主根の地際部が黒変する。本病は87年高知県で確認されている。			
●5／15	兵庫	バラ	ミカンキイロアザミウマ	初確認
●5／15	香川	キク	ミカンキイロアザミウマ	初確認
●5／16	三重	日本なし	疫病	全域で発生
	非常に稀な病害であるが，現在，県下全域の露地栽培ナシ園で発生している。			
●5／16	岡山	マメ科牧草	アルファルファタコゾウムシ	初確認
	発生は県南部一帯と中部の一部と考えられる。			
●5／17	東京	キュウイフルーツ	キュウイヒメヨコバイ	初確認
	91年神奈川県で発見されているが，栽培の多い北多摩一帯では注意が必要。			
●5／19	山口	バラ	ミカンキイロアザミウマ	初確認
●5／23	鹿児島	ブドウ	枝枯菌核病	初確認
	九州では大分県で確認されているが，これまでの発生は稀である。			
●5／23	鹿児島	キク，カーネーション，ピーマン	ミカンキイロアザミウマ	初確認
●5／29	広島	レンゲ等	アルファルファタコゾウムシ	初確認
	福山市で発見され，その他3市町でも確認された。			

新しく登録された農薬（7.5.1～7.5.31）

掲載は，種類名，有効成分及び含有量，商品名（登録年月日），登録番号（製造業者又は輸入業者），対象作物：対象病害虫：使用時期及び回数など。ただし，除草剤については，適用雑草：使用方法を記載。（…日…回は，収穫何日前何回以内散布の略）。（登録番号 19002～19011 までの 10 件，有効登録件数は 5662 件）

「殺虫剤」

チオジカルブ水和剤

チオジカルブ 78.0%
リラーク DF（7.5.31）
19002（ローヌ・プーラン油化アグロ），19003（塩野義製薬），19004（日産化学）
芝（日本芝）：スジキリヨトウ・シバツトガ：発生初期：5 回以内：1 m² 当り 0.3～1 l 散布，芝（日本芝）：シバオサゾウムシ（成虫）・タマナヤガ：発生初期：5 回以内：1 m² 当り 0.5～1 l 散布

イミダクロプリド液剤

イミダクロプリド 0.0050%
ブルースカイ AL（7.5.31）
19005（日本バイエルアグロケム）
きく・ばら：アブラムシ類：原液：希釈せずそのまま散布する，ポインセチア：タバココナジラミ：原液：希釈せずそのまま散布する

CYAP・MEP 乳剤

CYAP 30.0%，MEP 30.0%
アプレッサー乳剤（7.5.31）
19006（トモノアグリカ），19007（キング化学）
芝：シバオサゾウムシ（成虫）：発生初期：4 回以内：1 m² 当り 0.5～1 l 散布，芝：スジキリヨトウ：発生初期：4 回以内：1 m² 当たり 0.3 l 散布

「殺菌剤」

トルクロホスメチル粒剤

トルクロホスメチル 5.0%
グランサー粒剤（7.5.31）
19008（住友化学），19009（キング化学），19010（アグロス）
芝（日本芝）：葉腐病（ラージパッチ）：発病初期：5 回以内：散布，芝（日本芝）：疑似葉腐病（春はげ症）：休眠期前及び萌芽前：5 回以内：散布

「除草剤」

シアン酸塩水溶剤

シアン酸ナトリウム 80.0%
シアノット（7.5.31）
19011（日本ヒドラジン）
球根花き・花木・桑・こうぞ・みつまた：畑地一年生雑草：雑草生育初期：3 回以内：株間散布，公園・庭園・堤とう・駐車場・道路・運動場・宅地等：畑地一年生雑草：雑草生育初期：3 回以内：雑草茎葉散布

人 事 消 息

（6 月 1 日付）

岡田利承氏（北海道農試畑作研究センター長）は北海道農業試験場長に
吉田英雄氏（北海道農試農村計画部長）は同試畑作研究センター長に
古川嗣彦氏（農研センタープロジェクト研究第 3 チーム長）は北海道農試農村計画部長に
小野良孝氏（四国農試地域基盤研究部長）は同試企画連絡室長に
戸澤英男氏（中国農試企画連絡室研究支流第 1 科長）は四国農試地域基盤研究部長に
稲垣春郎氏（北海道農業試験場長）は退職
宇杉富雄氏（国際農林水産業研究センター沖縄支所作物保護研室長）は同支所付派遣職員（アルゼンチン植物病理・生理学研究所，予定 2 ケ年）

緑の安全推進協会は，事務所を下記へ移転し，5 月 19 日より業務を開始した。
新住所　〒103　東京都中央区日本橋室町 1 丁目 9 番 10 号　三忠堂ビル 4 階
電話番号　03-3231-4393（代表）農薬電話相談センター専用 03-3231-6219　FAX 03-3231-3545
最寄り駅　営団地下鉄（半蔵門線）三越前駅，（銀座線）三越前駅または日本橋駅
また，同協会は 5 月 31 日，従来の任意団体から社団法人となり，新しく公益法人『社団法人　緑の安全推進協会』となった。
会　　長：栗田年代・残研理事長
副 会 長：徳島秀一・日産化学社長
　　兼子静夫・理研グリン社長
専務理事：安岡　健・緑安協特別顧問

○訃報

深見利一氏（日本バイエルアグロケム株式会社相談役，元農薬工業会会長）は，5 月 30 日，肺炎のため死去。享年 98 歳。

○出版部より

今 7 月号は，「化学物質のリスク評価」の特集号ですので，冒頭の口絵写真ページはございません。

植 物 防 疫
平 成 7 年
7 月 号
（毎月 1 回 1 日発行）
＝ 禁 転 載 ＝

第 49 巻　平成 7 年 6 月 25 日印刷
第 7 号　平成 7 年 7 月 1 日発行

編 集 人　植物防疫編集委員会
発 行 人　岩 本　毅
印 刷 所　三 美 印 刷 ㈱
東京都荒川区西日暮里 5-9-8

定価 800 円　送料 76 円
（本体 777 円）

平成 7 年分
前金購読料 9,000 円
後払購読料 9,600 円
（共に〒サービス，消費税込み）

――発 行 所――
東京都豊島区駒込1丁目43番11号　郵便番号 170
社団法人　日 本 植 物 防 疫 協 会
電 話・東京（03）3944－1561～6 番
振 替　00110－7－177867 番

効きめ抜群！

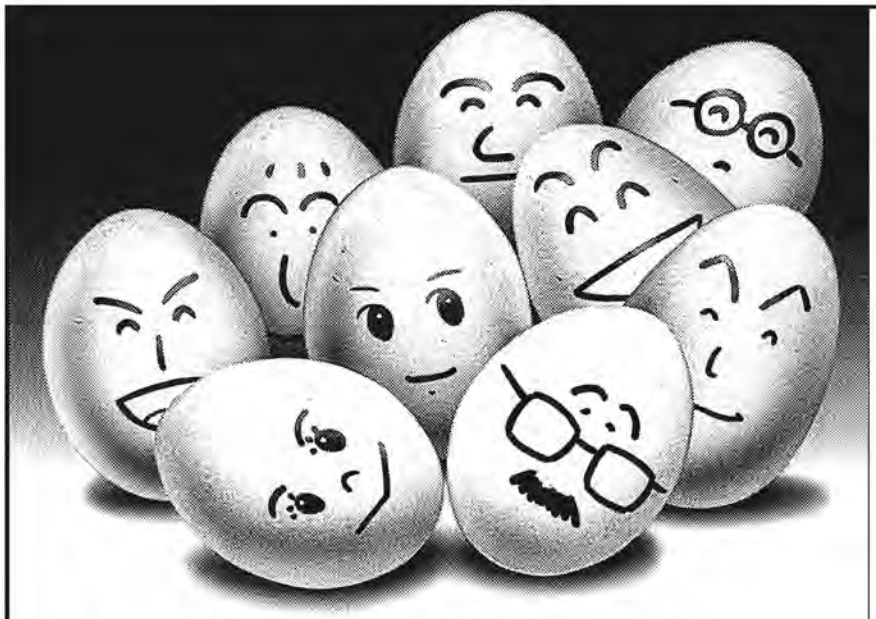
ハダニ、……直撃!!

コロマイト®乳剤

効きめ、速攻…分解が早く、環境にやさしい殺ダニ剤。

なし、もも、……
なす、すいか、いちご（親株床）の
ハダニ退治に！

三共株式会社
農薬開発普及部
東京都中央区銀座2-7-12 〒104



●殺虫剤／トレボン・オフナック・アニバース ●除草剤／シンザン ●殺菌剤／ネビジン
●殺虫・殺菌剤／ドロクロール・クロールピクリン ●植物生長調整剤／純グリーン

多様な個性。
多彩な発想。

三井東圧化学
TEL 03-3592-4617
FAX 03-3592-4282

三井東圧農薬
TEL 03-3231-0666
FAX 03-3231-0699

しつこい害虫も即OK！

ミナミキイロアザミウマ、コナガ、ネギハモグリバエ等

難防除害虫に卓効！

オンコル® 粒剤5

特長

1 浸透移行性：速やかに浸透移行し、植物全体を害虫から守ります。
2 残効性：残効期間が長いので、薬剤散布回数を減らすことが出来ます。
3 広い殺虫スペクトル：広範囲の害虫に効果を示し、一剤で同時防除が出来ます。

※新たにキスジノミハムシ、アオムシ、アブラムシ等の害虫にも、登録が拡大され更に使い易くなっております。

大塚化学株式会社　大阪市中央区大手通3-2-27 農薬部／Tel.06(946)6241

頼・り・に・な・り・ま・す

ベフラン® 液剤25 塗布剤3　ディクタジン® 塗布剤

●耐性菌に対して有効で、すぐれた予防効果・残効性があります。
●経済的で使い易く、殺虫剤との混用が可能です。

●大切な梨を胴枯病から守ります。
●固着性・残効性もバツグンです。

ベフラン普及会
クミアイ化学工業㈱・三共㈱・八洲化学工業㈱・サンケイ化学㈱
事務局 大日本インキ化学工業株式会社 東京都中央区日本橋3-7-20 ☎03(5203)7870

ciba

化学の開発が未来を語りはじめる

Naturally
Ciba-Geigy Agriculture

水稲殺菌剤
- コラトップ®粒剤5
- フジトップ®粒剤

園芸殺菌剤
- スコア®水和剤
- リドミル®MZ水和剤
- リドミル®銅水和剤
- リドミル®粒剤2
- リミドル®モンカット®粉剤
- ポジグロール®水和剤

畑作殺菌剤
- チルト®乳剤25
- プランダム®乳剤25

水稲除草剤
- ソルネット®粒剤
- バレージ®粒剤
- エリジャン®乳剤
- ユニハーブ®フロアブル
- シング®乳剤
- センテ®粒剤
- クサホープ®D粒剤
- ワンオール®粒剤
- ゴルボ®粒剤
- ライザー®粒剤
- スパークスター®粒剤
- アビロサン®粒剤
- ワイダー®粒剤
- シメトリン混合剤

畑作除草剤
- デュアール®乳剤
- ゲザノン®フロアブル
- コダール®水和剤・細粒剤F
- シマジン®水和剤・粒剤
- ゲザプリム®水和剤・フロアブル
- ゲザバックス®乳剤・粒剤
- ゲザガード®水和剤

殺虫剤
- エンセダン®乳剤
- スプラサイド®乳剤・水和剤
- エイカロール®乳剤
- ダイアジノン®乳剤・粒剤・水和剤

日本チバガイギー株式会社
アグロテック事業部
東京都港区浜松町2-4-1 世界貿易センタービル34F 〒105 TEL03(3435)5252

®＝登録商標

1キロ剤対応

時代の先取り 1kg除草剤対応機!

ハイパワー58.2cc 軽量11.5kg

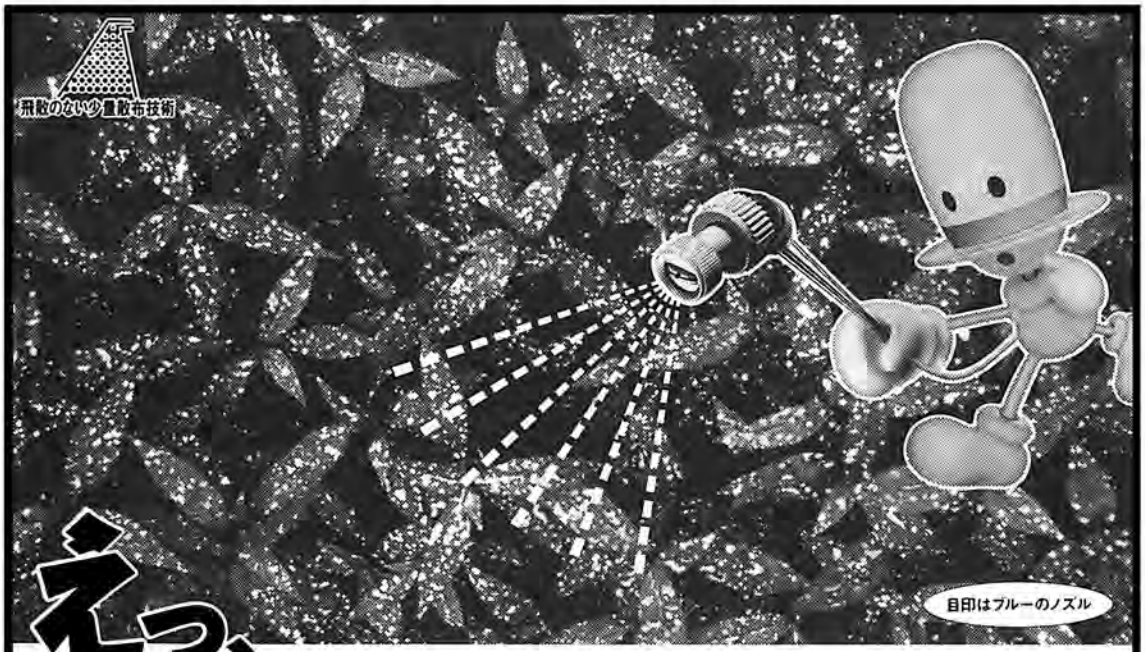
共立背負動力散布機DMC6101はセレクトシャッターの採用で、1キロ除草剤の少量散布から粉剤・粒剤・肥料等の散布まで安定した吐出量が得られます。またリコイル引き力が従来機の半分以下に低減された「オートデコンプ機構」によりケッチンがなく、らくらくエンジン始動ができます。効率と作業性で選ぶなら共立背負動散です。是非、使い比べてください。

共立背負動力散布機
DMC6101-F26S

仕様 ●エンジン排気量:58.2cc ●薬剤タンク容量:26ℓ ●重量:11.5kg

オプション

株式会社 共立 ECHO 共立エコー物産株式会社
〒198 東京都青梅市末広町1-7-2
☎0428-32-6181(代)



えっ、

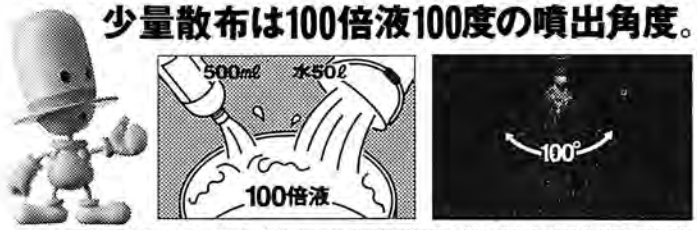
「20アールをボトル1本で？
そりゃあ経済的だ！」
ラウンドアップの少量散布ならできます。

少量散布の決め手はラウンドノズル25です。

ラウンドアップを10アールの面積に25リットル程度の散布液を無理なく全面に散布できるように開発されたのがラウンドノズル25です。歩くスピードも腕を振る動作もすべて今までと同じように散布するだけで500mℓボトル1本を20アールに撒けます。特に難しい技術は必要ありません。ノズルに工夫がされているからです。目印はブルーのノズルです。

白いポツポツでも十分枯らせます。

少量散布は100倍液100度の噴出角度。



少しの量で根までしっかり枯らせます。

葉から入って根まで枯らすので60日以上防除。

ラウンドアップ

㊟米国モンサント社登録商標

●お問い合わせは最寄の農協(JA)、または農薬販売店へ。

少量散布の手引きをさしあげています。ご希望の方は氏名、年齢、住所、電話番号、職業、性別を明記の上、資料請求券を添付して右記宛先までご請求ください。〒101-91 千代田区神田郵便局私書箱195号「日本モンサントお客様係」TEL.03-3252-4225／FAX.03-3252-9081

資料請求券 R種別A

作物名	適用病害虫	希釈倍数	使用時期	本剤及びプロクロラズを含む農薬の総使用回数	使用方法
稲	いもち病 ばか苗病 ごま葉枯病	1,000倍	浸種前	1回	24時間 種子浸漬
		100倍			10分間 種子浸漬
		40倍 乾燥種籾1kg当り希釈液30ml			吹付け処理(種子消毒機使用)又は塗抹処理

自然と、

安心。

紋枯病に浸透移行…　確かな効果。

モンカット®

日本農薬株式会社
東京都中央区日本橋１丁目２番５号

おいしい笑顔の応援団

人と畑と安心農薬。アグロ・カネショウがお手伝い。

連作障害をシャット・アウト!!

刺激が少なく、安心して使用できる
土壌消毒剤

®バスアミド 微粒剤

®ドイツ国BASF社の登録商標で、
本剤は同社で製造されたものです。

バスアミドはオゾン層にやさしい土壌消毒剤です。

アグロ・カネショウ株式会社
東京都港区赤坂4－2－19

平成七年六月二十五日　印刷　植物防疫　第四十九巻第七号
平成七年七月一日　発行　（毎月一回一日発行）
昭和二十四年九月九日　第三種郵便物認可

定価　八〇〇円（本体七七七円）（送料七六円）

■野菜・果樹・花・花木の灰色かび病や
うどんこ病、つる枯病に

ポリベリン®水和剤

●新複合殺菌剤。
●耐性菌の灰色かび病
つる枯病、うどんこ病
に卓効。
●安定した防除効果。
●よごれや、薬害も
ほとんどない。
●人畜・魚類に毒性低く
安心使用。

◎資料御請求は、下記のところに御連絡ください。

JAグループ
農　協　全農　経済連

自然に学び　自然を守る
クミアイ化学工業株式会社
本社：東京都台東区池之端1-4-26　〒110-91　TEL 03-3822-5131

ORYZEMATE

いのちの輝きを見つめる Meiji

おかげさまで20年――。オリゼメート粒剤は21世紀をみつめて
新しい散布技術・製剤技術でさらにお役に立ちたいと考えています。

明治製菓株式会社
104東京都中央区京橋2-4-16