

[特集] “環境病” —— 医者の見方と患者の見方

低用量放射線・化学物質影響の研究現場から

野村大成 (NOMURA Taisei : 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝医学講座・放射線基礎医学)

科学の進歩は、人類に多大の恩恵を与えると同時に、無数の化学物質を造り出した。医薬品を含むこれら新人為起源化学物質の人体影響は、動物実験、疫学調査等により予知され、あるいは確認され、人間社会に大きな教訓を与えてくれた。しかし、無知なるが故に見逃され、また産業、経済優先のため、無視されたことも多い。これらの教訓について述べるとともに、ヒト組織を用いた精緻な人体影響評価技術の開発について述べる。

人類は、科学の進歩による恩恵を享受すると同時に、自然環境、人間生活環境の急速な変化と深刻な身体的・遺伝的負荷を負うことになった。医学研究も例外ではなく、当時の最先端医療は往々にして、予期せぬ副作用を生じる結果となっている。有害化学物質、放射線に対する細心の調査研究も、種差等のため、人体への作用を正確に把握できなかったこともあるが、産業、経済優先、あるいは新たな医療追求のため、先人の知恵と成果をないがしろにしたことの方が大きい。「知らなかったから」「科学進歩のためには、少々の障害はつきものだ」という風潮は終わっていない。講義中に、将来を担う医学生や研究者と話しこんでしまうことがある。そのいくつかを示しながら、環境有害物質、放射線、医薬品等の人体影響と医学者の責任について述べることにする。

1 サリドマイド災害の与えた教訓

妊娠マウスやラットを用い、主要臓器原基の形成期に放射線や化学物質を作用させると、胎仔死亡と各種臓器の形態異常が

胎仔死亡
臓器の形態異常

発生する。

妊娠婦人の被爆

知恵遅れを伴う小頭症

ヒトではどうなのか。広島・長崎での妊娠婦人の被爆では、実験動物によく誘発されるような指趾異常、兔唇等の形態異常は増加せず、知恵遅れを伴う小頭症が驚くほど高率（1Gyで40～50%）に発生した。この発生率の高さに加え、しきい値が動物実験で考えられた値（通常1Gyあたり）よりはるかに低いことから、国連科学委員会でもいまだに討議がなされている。

サリドマイド

アザラシ肢症

サリドマイドは、当初、動物実験で催奇性を証明できなかったため、ドイツ、そして日本で使用され、アザラシ肢症発生の原因となった。米国では、その神経毒性のために発売されなかった。この医薬品災害は、我々に非常に大きな教訓を与えてくれた。列車にて旅行中の妊娠初期のアメリカ女性が乗り物酔いに困っている時、隣席の老ドイツ婦人が親切心から勧めてくれた酔い止めの1錠の薬（彼女は妊娠したと知ってから薬は一切のまないようにしていた）が、アザラシ肢症の子供が生まれる原因となったことが全てを物語っている。動物実験で催奇性が証明されなかったことに加え、1錠の薬がちょうど形態異常発生の危険期に服用されたのである。当然のことながら、医薬品は有効量が投与される。見方を変えれば、これは中毒量であり、決して低用量でなく、形態異常発生のしきい値を超えてしまうことがある。しかも、アザラシ肢症は、これまで人類には見られなかった稀な形態異常だった。もし、指趾の異常、兔唇などヒトでよく見られる形態異常であれば、薬害であることに誰も気付かず、見捨てられてしまったであろう。日本全体でみても5%前後の自然発生率の中に完全に隠れてしまうわずかの変化である。この重大な教訓を医療関係者は、どれくらい認識しているのだろうか。同じようなことが、がんでも起こった。

薬害

2 経胎盤発がん

ウレタン

胎盤を自由に通過

主要臓器原基の形成期にかなりの量の有害化学物質や放射線が作用すると致死、発生異常がマウスでもヒトでも見られることがわかった。私が、動物実験に用いたウレタン(ethylcarbamate)は低分子、水溶性かつ脂溶性であるため胎盤を自由に通過し、短時間で分解される特徴をもっていたので、放射線と同じように胎仔に作用し、X線なみの明確な実験結果が得られた。そこ

で、主要臓器原基が形成された後の臓器成長期（ヒトでは妊娠3ヶ月以降、主として妊娠中・後期に相当し、比較的安定した時期）に、ウレタンを1回だけ投与した。生後1年もすると、仔マウスの肺、肝などいろんな臓器にがんが発生した。胎盤を通過して胎仔に作用したと考えられることから、「経胎盤発がん」という言葉を使った。1970年代には、多くの科学者により41種の発がん物質で経胎盤発がんは確認された。小児がんは小児疾患の死亡第一位（現在でも）であったため、大きく取り上げられ、文部省（当時）のがん特別研究のシンポジウムや、学会、医師会での特別講演などもさせて頂いた。それと同時に、そんなことは人間で起こるはずがないと、先輩医師達から強いコメントも頂いた。しかし、これはすぐにヒトでも証明された。米国において、切迫流産の治療に1940年から71年にかけて、合成エストロゲン剤（Diethylstilbestrol, DES）が50～100万人の妊婦に投与された。無事に赤ちゃんが生まれたのだが、14～22歳になって、236例の女兒に膣がんが発生した（Herbstら、1977）。

経胎盤発がん

小児がん

合成エストロゲン
剤 DES

膣がんの若年発生

若年であることに加え、その組織像が Clear Cell Adenocarcinoma と呼ばれる副腎の組織によく似たもので、通常の高齢婦人に発生する膣がんとは似ても似つかぬものであったため、この薬剤との因果関係が明らかになった。サリドマイド同様に、もし DES が、肺がんとか胃がんとかを誘発していたとすれば、誰も気付くことはなかったであろう。事後研究になるが、マウスを用い、DES の経胎盤毒性（肺がんと発生異常）を発表した（Cancer Res., 1977）。私は重要な研究とは思っていなかったのだが、米国では肉をやわらかくするのに DES を用いたり、女性はピルを常用していることもあり、かなり深刻に受けとめられたようで、発表後数ヶ月で1000部を超える別刷の請求があった。我が国はというと、DES 災害そのものが話題になることは少なかった。1970年代は、環境、特に子孫への影響に最も敏感であるべき女性達が、男女平等、機会均等のシンボルとして、ピル解禁運動の最中にあり（中絶禁止法に反対しピル解禁を要求する女性解放連合、中ピ連）、DES の毒性、発がん性などと言おうものなら、袋叩きにあいそうな勢いだった。メディアもそれをあおるだけであった。当時、厚生省はピル解禁を認めようとしなかったが、合成エストロゲン剤の毒性を知った上であった

ピルの常用

のなら、素晴らしいことだったと思う。

線量規制の解除

最近、放射線でも同じような問題が起こっている。放射線障害防止法の改正に際し、男女雇用機会均等や規制緩和の旗印のもとに、女性（特に妊婦、および妊娠の可能性のある女性）に対する線量規制の解除を求める強い圧力があつた。我々医学研究者は長年の成果等をもとに、母性保護（子供を含む）のため、女性が安心して働き、子供を育てられるような環境（線量規制；線量限度を4分割し、一度に多めの被曝をしないように、すなわち、しきい値を超えることのないようにしたことなど）を作ってきた。どうして、雇用機会均等や規制緩和の対象となるのか信じ難い。女性達はどう思っているのか。担当官庁および旧労働省の見識もあり、かろうじて事なきを得ている。短絡的な目的追求のために医学研究の成果をないがしろにしていると、やがてとんでもないことになりかねない。「経胎盤発がん」は、私のライフワークの1つである。放射線についても詳述しておきたい。

3 胎内被曝

胎内被曝による白血病

最近、「夢千代日記」の再放送があつた。吉永小百合さんが胎内被曝で白血病を患うヒロインを美しくも哀しく演じた映画である。この映画が初公開された時、新聞誌上で、「映画は間違っている。胎内被曝（子宮内被曝；母親が妊娠中に被曝すること）でがんは発生しない」と、学者達に非難された。化学物質の胎児への作用による発がんの可能性は、とっくに証明されていたことなのに何故なのか。1984年当時、ヒトでは2つの資料があつた。1つは Stewart や MacMahon らによって、独立して調べられたものである。妊娠中に腹部の X 線診断を受けた母親から生まれた子供には、そうでない場合よりも、小児がん、特に白血病の発生率が40%近く増加しているという報告である。現在でも激論がかわされている。ところが、もっと強力に放射線を浴び、より正確な調査のなされている広島・長崎の胎内被曝では、白血病も含めてがんは全く増えていなかった。したがって、あのような非難の記事が掲載された。幼児期被曝者に白血病（0～9歳時被曝者では、実に非被曝者の17倍以上、他のがんは2倍強）が高率に発生していたのと対照的である。

幼児期被曝者の白血病

Upton 教授らの動物実験でも胎内被曝によっては、白血病はおろか他のがんもほとんど発生しない。佐々木俊作博士らは、妊娠後期に X 線を照射すると、がんが増加することを報告しているが、化学発がん剤に比較すると微々たるものである。しかし、マウス新生児期に X 線を照射すると、ヒトの場合と同じように高率に白血病が誘発される。マウスの新生児期は、発生学的にはヒトの妊娠中期に相当するのに不思議なことである。胎児期特有の放射線に対するがん不発機構でもあるのだろうか。私も、実験研究としては少量の X 線 (0.36Gy) を妊娠マウスに 1 回だけ照射したが、それだけでは生まれてきたマウスには全くがんは発生しなかった。ところが、生後 3 週間ほどしてから、仔マウスにウレタンをほんの少しだけ注射すると、妊娠中に照射を受けたマウスに限ってウレタン単独の場合の 3~5 倍の高い頻度で肺腫瘍が発生した。胎芽期に X 線の照射を受けて、次にウレタンを注射されるまでの間に、将来肺になるべき細胞は何十回も細胞分裂をしている。後に、遺伝的不安定性とも呼ばれる潜在性の発がん性損傷を放射線は誘発することがわかった (Environ. Mutagenesis, 1984)。1973 年頃に終了していた研究であり、その研究結果の概略は 1977 年の国連科学委報告にも記載されている。しかし、10 年間、国際誌への発表はできなかった。広島・長崎の胎内被曝でがんが増加していなかったのが主な理由であった。

この結果は、同一個体でがんと突然変異を検出できる特殊な系統のマウスを用い後日確認した。妊娠 10 日目に X 線を照射すると、仔マウスに突然変異が高率に誘発されるが、それだけではがんは全く増加しなかった。しかし、生後 6 週齢になってから TPA というハズ油のエッセンス (もちろんこれだけではがんはできない) を塗ってやると、皮膚がんや肝がんが発生した。しかも誘発されたがんの発生頻度や大きさは、突然変異と同じく妊娠中の被曝線量に比例していた。以上の結果から、胎仔期の放射線被曝は、突然変異と同質の潜在性の発がん性損傷を与え、その上に生後なんらかの促進物質が作用すると高率にがんが発生することがわかった。

きれいな環境で、しかもきれいな飼料で飼育されている実験動物とは異なり、人類は絶えず環境中および食物中にある微量

遺伝的不安定性
潜在性の発がん性
損傷の誘発

のがん促進物質などの有害物質にさらされている。したがって、胎内被曝したマウスが生後がん促進物質の作用を受けたのと同じで、胎内被曝だけでは白血病は増えなくても、成人型のがんが年齢とともに増えてくるのが当然のことながら予想された。

1988年、国際癌研究機構 (IARC-WHO) 主催の会議で、広島・長崎の胎内被曝者の新しい調査結果が発表された。胎内被曝者1,630人中18人ががんが発生している。すなわち、非被曝者の約4倍の頻度である。しかも、そのうち14例が成人型のがん(胃がん、乳がん、子宮がん、甲状腺がん他)であり、白血病は2例のみであった。マウス実験で予測したと完全に一致した。被曝後40年を経て胎内被曝者はがん年齢に達し、はじめて発生率の増加を認めたわけである。

被曝後40年で成人型のがんの増加を認める

胎内被曝で白血病になったという点では「夢千代日記」は間違っていたかもしれない。しかし、吉永小百合が白血病に侵されたほのかな命を見事な美しさで演じている。かつて肺結核がそうであったように、「夢千代日記」では、白血病が“がん”の代名詞として使われたものと思う。疫学調査では、その容易さから、若年に発生する白血病や小児がん注目し、成人がんや生活習慣病の調査に乏しい。当時、被曝後40年もたっていないのに、胎内被曝ではがんは発生しないと主張し続けた学者達へ一言いわなければならない。“negative data is not conclusive.”

個体発生期の化学物質・放射線作用

精巣・卵巣の萎縮
生殖細胞の消失

生殖器の萎縮・形態異常

個体発生期への化学物質、放射線の作用は、経胎盤発がんや形態異常に注目が集まったが、同時に精巣、卵巣等の萎縮と生殖細胞の消失、生殖器の萎縮や形態異常も誘発していた (Brit. J. Cancer, 1974)。これらの現象は放射線よりも、DES、ウレタンなど、多くの発がん性化学物質で顕著に見られた。内分泌攪乱物質(いわゆる環境ホルモン)によると思われる障害の基礎的研究は、マウス、ラットを用いて、1970年代中頃には終了していた。経胎盤発がんの研究は、日、独、米3カ国を中心に研究が行われたわけだが、胎仔へのホルモン作用についても、H. バーン博士と井口泰泉博士ら日本人共同研究者により集中的に行われた。

4 医薬品等の安全性見直し

1970年代はじめに、厚生省が医薬品、食品添加物等200種の

化学物質の安全性見直しを行った。その時、発がん性の高感度検出法として、国立衛生試験所の小田嶋成和先生（後、東北大学医学部・教授）が、私の行っていた経胎盤発がん実験法を採用して下さり、全国3～40研究機関の専門家が同一の方法で発がん毒性の調査を行った。その時、私自身が担当したのがAF-2（フリルフラマイド）などニトロフラン化合物であった。AF-2は、当時、食品添加物として、おやつ魚肉ソーセージなどに広範に用いられ、冷蔵庫でなく日の当たる店頭に並べられていた。賞味期限も1～2年あった。殺菌剤が入っているから腐らないのである。今となつては、信じられない話である。この物質がバクテリアで突然変異を誘発することがわかり、人体に有害か無害か、数年にわたり大論争となった。当時、最も高感度な検出系とみなされていた経胎盤発がん検出法を用い、AF-2の発がん性と催奇性を証明し、後日、『Nature』（1974）等に発表した。夜7時のNHKのニュースに流れた1枚の四肢異常の写真は、大きな衝撃を与えた。AF-2は使用禁止となった。

AF-2（フリルフラマイド）

もう一つ忘れてならないことは、哺乳動物の授精直後の卵（受精卵）は、放射線や化学物質に対し、極めて強い感受性を有し、しきい値もなく微量でも死滅してしまうことである。着床前の受精卵の死亡であるから妊娠しなかったのと同じことで、これまでヒトでは見逃されてきた。1975年頃、合成洗剤の主剤である界面活性剤AS（アルキル硫酸エステルNa）、LAS（直鎖アルキルベンゼンスルホン酸Na）についても胎児毒性を調査するよう国立衛生試験所より依頼があった。妊娠マウスへの塗布による催奇性、経胎盤発がん性を調査したが、形態異常、がんは有意には増加しなかった。しかし、不思議なことに、AS、LASを授精直後に妊娠マウスの背部に塗布すると妊娠しなくなることを発見した。1976年、米国ウィスコンシン大学への留学の当日、大阪駅近くの喫茶店で厚生省への報告書を近藤宗平教授にお渡しし、旅立った。米国留学中に立ち寄ったジャクソン研究所には、スティーブンス博士とホッピー博士がマウスの人工授精、受精卵の培養、キメラ作成を行っていた。そのテクニックを学び、帰国後、全く同じ受精卵用の装置を使い実験を行ったが、全く成功しなかった。米国での研究と唯一違っていたのが、受精卵用の皿、試験管を合成洗剤を用い洗浄していたことであつ

感受性の極めて強い受精卵

界面活性剤 AS、LAS

3000倍に希釈しても100%死滅

た。しかも、10回以上も合成洗剤を2回蒸留水で洗い流していた。その時、かつてのAS、LASによるマウス不妊実験を思い出し、クロム硫酸液処理した後、蒸留水で洗浄したものに変更すると100%成功した。直ちに、AS、LASを塗布した授精直後の妊娠マウスを調べたところ、妊娠（着床）しなかった原因は、受精卵の死、変性によるものであることがわかった（Life Sci., 1980）。AS、LASに加え、台所用洗剤、シャンプーなどでも証明した（Mutat. Res., 1987）。また、私共の講座の石井裕助教授が、AS、LASを実に3000倍に希釈しても、試験管内では受精卵は分割せず、100%死滅することを確認した。粉石鹼では受精卵の死は全くなかった（Mutat. Res., 1990）。哺乳動物の卵、受精卵は、生体の奥深く護られており、環境有害物質の作用を受けにくくなっているが、いったん有害物質の作用を受けると極微量の物質に鋭敏に反応する。まさに環境ホルモン研究のはしりであったのではないだろうか。医薬品、食品添加物、環境有害物質、日常生活物質の毒性検出には、医学研究者の専門知識、新たな検出法の開発は大いに役立ったと思う。しかし、専門ばかりとも言うべき大きな落とし穴があった。

5 ウレタン——日本人5,000万人に注射された薬剤

催眠薬

多発性骨髄腫の治療薬

低体温麻酔薬

本文中に度々ウレタンという名の化学物質が出てくる。尿素とエチルアルコールを熱すれば合成できる分子量89の物質で、1950年代から、動物実験に使われていた発がん性・催奇性物質である。医薬品としては、催眠薬、多発性骨髄腫の治療薬、低体温麻酔薬等として用いられた。前述の如く、実験研究に適した特徴を有しており、当時、1g1円位の最も安価な発がん性物質（通常は100mg1万円位）であったため、無給医であった私にとっては、実にありがたい存在であった。

注射薬の溶解補助剤

がん学者や奇形学者でウレタンの発がん性や催奇性を知らない者はいない。また、ウレタンが注射薬の溶解補助剤として多用されていること（日本薬局法にも記載されている）を知らない薬学者もいなかった。しかし、ウレタンが溶解補助剤として使われていることをがん学者は知らなかったし、ウレタンに発がん性のあることを薬学者は知らなかったのである。

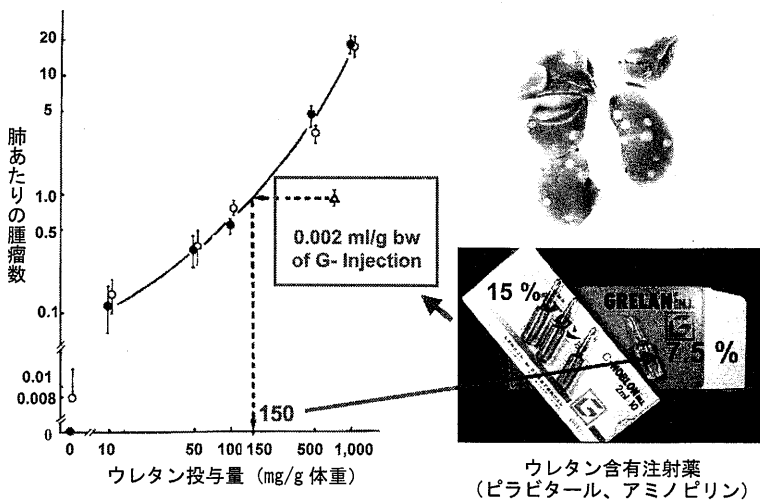
当時、大阪大学医学部附属病院の薬剤部におられた伊佐幸雄

氏（私より15歳ほど年長で、後、歯学部薬剤部長）が、私のもとで学位論文を作成中であった。同氏との雑談の中で驚くべき事実を耳にした。最もポピュラーに使われてきた鎮痛解熱剤に溶解補助剤としてウレタンが大量に含まれているというのである。ちょうどそのころ、私は化学発がんにしきい値があるかどうかを調べるため、ウレタンをモデル物質として約2,500匹のマウスを使い、発がん性の定量的解析を行っていた。1-2,000 $\mu\text{g}/\text{g}$ 体重と最大耐量の2,000分の1まで、10段階に分けてウレタンを注射した。マウスおよびマウス胎仔では、投与量に比例して肺腫瘍が発生し、2000分の1量でもしきい値を確認できなかった（*Tumours of Early Life in Man and Animals*, 1978）。現在でも、これだけの数のマウスを使って化学発がん物質の用量効果曲線を描いたデータはない。そこで、鎮痛解熱注射薬をマウスに注射して、発がん率からその注射アンプル中にいくらウレタンが含まれているか逆算してみた。平行して、注射アンプル中のウレタンの化学定量を行ったところ、動物実験から得られた濃度と完全に一致した。1アンプル中に7.5~15%のウレタンを含有した注射薬（約200種）が見つかった（図1）。ヒトでの常用量が体重（g）あたりに換算して5~10 μg （最大50 μg ）であり、マウスの発がん量の数倍のウレタンがこの25年間に約5000万人の日本

鎮痛解熱剤にウレタンが含まれている

用量効果曲線

図1 ウレタンの用量効果——ウレタン含有注射薬の発がん性とウレタン含有量



* Nomura, T. *Cancer Res.*, 35 : 2895-99, 1975

世界中から回収された

量効果

人に注射されていたことがわかった。普通、発がん物質が食品等に混入されていると問題にされても、その量は、実験動物の発がん量の数万分の1にしかすぎないことから考えて、ウレタンの場合、いかに重大な問題であったかわかると思う。慎重に研究を進め、米国の癌学会誌に発送したところ、編集長の判断で即日受理された (Cancer Res., 1975)。この事実を夕方に公表し、翌日午前中の検討会、午後の審議会の後、直ちに販売中止、回収の行政処置がとられ、同日中に市場より、3ヶ月後にはWHOの勧告とともに世界中からこのウレタン含有薬剤は回収された。

ところが、審議会の終わりになって、委員の間で耳を疑うような発言がなされた。「こんな重大なことが何故今まで見逃されてきたのか」という意見に対し、委員の一人が「定量的発がん性（量効果）なんていう馬鹿げた実験をする者がいなかっただけだ」と苦々しく言い捨てた。「いくら作用させれば、どんな反応を示すか」というのは科学の基礎概念であり、放射線障害を研究するものにとってはあたりまえのことであった。

上記論文では、医薬品の極低用量にまでおよぶ発がん効果曲線としきい値問題に初めて触れ、注射薬名、製造会社名等も明記した。当時、このような研究発表は、研究者、メディアからも決して好意的には見られなかった。公表前後の数ヶ月間は、自宅は黒服の人達に囲まれ、帰宅することもできず（もともと、そんな暇はなかったが）、家族は里に帰さざるを得なかった。車や家内の里にまで火をつけられかけたり、子供を誘拐されかけたりしたこともあった。多くの中傷、脅迫もあった。発がんの基礎研究をやっていた者に降って湧いたような災難であったが、生命科学を研究する者には、かくたる信念をもって物事にあたる覚悟があり、恐怖心は全く無かったような気がする。30年後の現在を見てみると、一片の事実を確証する前に、社会が大きく反応し、風潮に流されて物事が決まってしまう。はるかに大きな恐怖をおぼえている。

6 ウレタンその後

ウレタンの医薬品としての使用は、世界中で禁止された。しかし、溶媒としての有用性から膨大な数の特許がとられている。また、動物（特に魚類）に最も安全な麻酔薬として実験研究や

運搬に用いられる。ウレタンは、発酵の過程で自然発生するため、日本酒、ワイン、ビールなどアルコール飲料や発酵飲料などに含有されている (Ough 1976, Cancer Res., 1979)。ただし、日本酒からは、ウレアーゼを用いウレタンは除去されている。ウレタンは実験動物に対し、発がん性、催奇性を有するが、ヒトではそのような証拠はなく、バクテリアや培養細胞でも変異原性のない不思議な化学物質である。しかし、個体レベルでは強い変異原性のあることをマウス、ショウジョウバエで証明した (Cancer Res., 1979,83)。その作用機序についても、ウィスコンシン大学の故ミラー教授夫妻らが詳細に研究したのだが、いまだに不明のところが多い。また、ウレタンは昇華性があり、自然に気化したウレタンガスを吸入するだけで、高率に肺がん等が発生し、突然変異、染色体異常も誘発されることを発見した (Jpn, J. Cancre Res., 1990)。

アルコール飲料・
発酵飲料に含有

最初の論文 (Cancer Res., 1975) にウレタン含有注射薬の投与を受けた患者の調査を行いたいと記載したため、諸外国より質問がいまだに来る。また、気化したウレタンガスに強力な肺がん誘発作用があることより、ウレタン製造工場の従業員の健康調査を何度か依頼したが断られた。ウレタンはあまりにも多くの人々に注射されたため、ヒトに発がん性があるとしても、日本人全体のがん発生率のバックグラウンドを上昇させるにとどまるかもしれない。しかし、日本人の肺がん発生率がこの10年で急増していることを今年1月の国際会議でIARC所長より聞いた。ウレタン注射薬が日本で使用が開始されて50年以上になる。ウレタンの使用はそのスケールの大きさから広島・長崎の原爆被爆者に相当する。ウレタンは医薬品以外の使用には規制がなく、肝心の人体影響と作用機序が未解決のままなので、科学研究費の申請をしたのだが、受諾されなかった。ウレタンは、十分研究されつくしたとの理由であった。ほとんどが私共の研究であるのだが。

気化したウレタン
ガス

肺がん発生率の急増

7 低用量影響研究の限界と対策

低用量影響は、放射線影響研究から始まったものである。放射線のヒトへのリスクのうち8割ががんによるものである。したがって、低線量域での発がんリスクの研究は極めて重要で、

低線量域での発がん
リスク

広島・長崎の被爆者について詳細な研究がなされている。0.2Sv以下での有意な差は見られないが、線量とともに発がん率は増加するものとみなしている。動物実験で明確な結果が得られているのかというと、決してそうではない。数万匹のマウスを用いた膨大な研究がなされたが、やはり0.2Sv以下の線量では、有意な増加が見られていない。動物実験とはいえ、広島・長崎の被爆者数を上回る研究は、研究予算、場所、人員いずれをみても極めて困難であることを知ってもらいたい。しかし、指をくわえてみているわけではない。人類の通常の被曝形態（低線量率長期被曝）では、発がん率が大きく低下する。私も、30年にわたるマウス実験から、がんのみならず、先天異常、継世代的影響（親の被曝による子孫への影響）にも、低線量・低線量率効果が存在することを確認している。すなわち、原爆等の一回大線量大線量率被曝に対し、人類の通常の被曝形態（低線量率長期間被曝）では放射線影響は数分の1になる。しかし、これはあくまで、エックス線、γ線など電磁放射線を用いた実験結果にもとづくものである。放射線のヒトへの身体的・遺伝的影響については、国民の関心も強く、自然放射能（1mSv）に近い線量域にまで論議が及んでいる。といっても、前述の如く、そのような低線量域での生のデータはない。安全、危険のエンドレスの論争のものがここにある。

2年前、放射線影響学会第44回大会を大阪で主催した時、学会長、幹事の賛同を得て、環境問題に関心のある非会員の方々にも自由に参加して頂き、実際にマウス等を用いて低線量放射線の研究を行っている科学者の姿を見ていただき、討論する機会を作った。非常に有意義な学会だったと思う。しかし、討論以前の根強い不信感があることにも困惑した。

低線（用）量放射線（化学物質）の人体影響研究に関しては、国民に計算結果のシートでなく、生のデータを提示し、どこまで真実なのかを知ってもらう必要がある。国民の理解と支持を得ることにより、これまで不可能に近いとされた低線量影響研究も可能となる。

8 動物実験を信じてよいか

環境有害因子や医薬品等の人体影響評価は疫学調査と動物実

験の成果を基になされている。バクテリアや培養細胞を用いた研究は、迅速、安価であり、有害因子のスクリーニングや作用機序を研究するには、非常に有益である。しかし、少なくとも放射線影響の分野では、ヒトへのリスクの直接推定には用いない。疫学調査は、被害後調査である。

では、どこまで動物実験を信じてよいのか。私のこれまでやってきた経胎盤発がん（子宮内被曝）がそうであったように、今回記載しなかった継世代的影響研究の成果についても（Nature, 1982他）、1990年代になりヒトでも同じようなことが起こっていることが報告された（Nature, 1990）。環境有害因子、医薬品等の影響の予知、障害の防止、国民の注意喚起に少しは役立ったと思う。しかし、これはあくまで実験動物の特性を熟知した上でなされた実験研究と評価によるものである。問題点を列記してみる。

①物質の安定性 化学物質は、その保存状態、溶解、投与までの時間と方法などにより、分解、失活してしまい、いかにも影響がないような結果になることがある。これが、サリドマイドの催奇性を検出できなかった原因のひとつであったと故西村秀雄教授より教わった。とりわけ、低用量での影響評価には注意を要する。例えば、ニトロソウレア類は酸性で安定である。中性、弱アルカリ水溶液や培養液に混ぜたりすると、動物に注射する前、あるいは注射後短時間に分解されてしまう（Cancer Res., 1974）。このように動物実験以前の問題もあるから注意を要する。

分解・失活に要注意

②種差、系統差 ヒトと実験動物とでは、薬剤代謝、発がん感受性、腫瘍スペクトル、催奇性感受性などが大きく異なる。同じことが、マウス、ラットなど実験動物の系統間でも見られる。定量的動物実験となると、遺伝的制御がなされているマウス、ラットに限られるが、誘発される、あるいは、自然発生する腫瘍は系統によって決まっている。例えば、C57系統では肺腫瘍は誘発されにくいし、DBAはAh（アリルヒドロカーボンヒドロキシラーゼ）誘導能が極めて低いので、メチルコラントレンなどを皮下投与しても、皮下に腫瘍は誘発されない。サリドマイドの催奇性もそうであった。したがって、試験する物質に対し、動物を注意して選ばないと、どんな強力な発がん

実験動物の特性を知る

物質でも腫瘍が誘発されないようなシステムで実験を行うことになったりする。極端な言い方をすれば、実験動物の特性を知れば、意図的に化学物質の無害性の証明さえ可能である。逆も同じである。このようなことを防ぐために、ポジティブコントロール（発がん性のよくわかっている物質を平行して実験すること）を一つ入れておく。これは、試験される薬物の発がん性の強さを比較する上でも役立つ。

③評価 低用量影響の評価は、動物実験の表裏に精通していないと間違った判断をする。10数年前、外国の試験機関に依頼してなされた新薬の前臨床（毒性）試験結果について相談を受けたことがあった。バクテリア、そしてマウスでの毒性試験、いずれをみても対照群と一見有意の差はない。ただし、用量効果をみてみると、直感的にこれは死者が出ると感じたので、やめた方がよいと忠告した。何故か、その後安全性試験、臨床試験もパスし、市販されたが、一年足らずで急性毒性死がかなり出て、使用禁止となった。動物実験の評価は、自らの手で行った経験のある人にしかわからぬことが多い。

9 人体影響評価技術の開発——ヒト臓器組織置換マウス

動物実験で絶えず悩まされたのが、マウスで起こってもヒトでは起こらないのではないかという自身の思いと周囲の批判であった。一方、人体への直接影響に関する研究は、極めて制限されたなかでの臨床研究、あるいは正常個体とかけはなれた生理条件下（培養細胞等）でなされてきた。

ヒト臓器・組織への直接影響評価システムの作製のため、20年近く前より、拒絶反応をなくした SCID (Severe Combined Immunodeficient; 重度複合免疫不全) マウスを開発している。このマウスにヒト組織を移植すると、ヒトがん組織のみならず、ヒト正常組織（皮膚、肺、肝臓、胃腸、甲状腺、骨髄等、脳を除くほとんど全ての臓器）が生着し、その形態と機能を、マウスの世代を越えて2~3年にわたり継代・維持することができ、胎芽組織の分化・成熟に関する研究も可能となった。この未来開拓学術研究推進事業で開発した新たな技術を用い、ヒト正常皮膚置換SCIDマウスに太陽紫外線類似光を毎日2年間照射したところ、50J を超えるとヒト皮膚に日光角化症が、100J を超える

SCID マウス

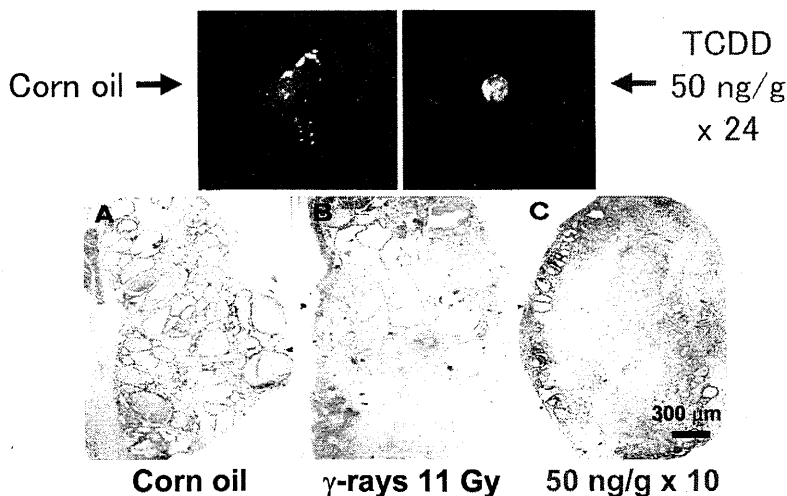
日光角化症

と皮膚がんが、世界で初めて人工的に誘発された。紫外線特有の DNA 損傷と特異的な突然変異も誘発されていた。マウス皮膚には毛があるため、全く異常は認められなかった (Cancer Res., 1997)。環境有害因子の人体影響評価を可能にした第一報である。

ヒトの成長に重要な役割をもち、放射線、ダイオキシン等の標的臓器である甲状腺組織を移植した SCID マウスに対し、ダイオキシン (テトラクロロジベンゾパラダイオキシン、TCDD) の経口投与を毎週1回行ったところ、溶媒 (Corn oil) のみの投与では、その形態はよく維持されているのに対し、TCDD 投与回数が多くなると移植組織の壊死と甲状腺濾胞の消失が見られた (図2)。SCID マウス血中のヒト甲状腺ホルモンも、無処置群および Corn oil 投与群では、移植後4ヶ月間はほぼ同量が検出されたのに対し、TCDD 経口投与群では、投与回数に比例して血中ヒト甲状腺ホルモンの有意な減少が確認された。また、TCDD が10ng/g 体重を超えると、投与量が多い程、血中ヒト甲状腺ホルモンの低下と遺伝子発現の異常が認められた。

金沢医科大学井上雅雄講師との共同研究により、TCDD のヒト甲状腺組織への移行比は、g 組織に換算して約1000分の1と少ないことが判明した。微量のダイオキシン (10~50pg/g 組織) は、長期間持続的に作用すると、ヒト内分泌臓器の中でも特にヒト発育に重要な甲状腺の微細構造と機能に障害を与えている。

図2 ダイオキシン、放射線によるヒト甲状腺組織障害



* 未来開拓学術研究推進事業成果報告書、2002年

このダイオキシンの組織濃度は、大阪府汚染地区住民の組織濃度にはほぼ一致している。

ヒトへの直接影響
評価システム

ヒト臓器・組織への直接影響評価システムを確立し、環境有害物質、放射線、医薬品、日常使用物質の迅速、精緻な人体影響評価を行い、人類への障害の未然防止に役立てたい。国内外を問わず、支援を待っている。

10 環境・生命負荷の軽減策の光と陰

人類は、産業革命以来、膨大な数の新物質、新しい生活・社会環境を造り出し、これまで曝されたことのない有害な物質や環境にでくわすことになった。その度ごとに、その定量、把握と修復策等に追われ、人災の予防・防護とは程遠い状況を繰り返してきた。そこに医学研究者のジレンマがある。

原油の流出事故
界面活性剤の散布

タンカーの遭難で原油の流出ニュースをみるたびに怒りを覚えた。大量の界面活性剤の散布により、どす黒い塊を消している。発がん/変異原物質の宝庫である原油をわざわざ海水に溶かし、生命体に作用しやすくしている。また界面活性剤の海洋生物への影響はどうなるのだろう。度々、海洋汚染の専門家に訴えた。最近、そのような場面を見ることが少なくなったので安心している。

環境負荷の軽減と
生命危機

また、放射線の安全性といえ、主に原子炉の安全性を指し、生命への安全性は、軽んじられている。高温焼却によるダイオキシンの安全処理（分解）指針がダイオキシンの代わる強力な変異原の新たな産生（ニトロ PAHs）につながる（宮田秀明博士）など、環境負荷の軽減策は、往々にして、人類に、より深刻な生命危機をもたらしている。環境工学的立場から、廃棄物を出さない循環型社会の確立を目指しているように、我々は、人体影響評価技術の開発により、その障害を予知し、有害物質の産生、使用を食い止める根本的な対策を考えねばならない。しかし、その実行（事前チェック等）は困難を極めるだろう。図3に、生命系が持つ問題点を列挙した。

経済的に成立可能な
循環型社会形成

一方、汚染削減のための経済政策は経済的メリットの必要性、すなわち、経済的に成立可能な循環型社会形成を目指している。この発想は、汚染削減の基本となるものであるが、環境負荷軽減と採算性のバランスのみだと、新たな、より深刻な汚染と人

図3 調和のとれた環境・生命負荷の軽減策

未来世代・未来社会

- ・ 人体影響評価：プロジェクト全体の調和
 - ・ 日常生活物質(工業生産物)に含まれる有害物質は放置：
既知の有害化学物質の調査・検出、新たな化学物質の人体影響評価
 - ・ 医薬品、食品添加物等：評価のやり直し、溶媒など不明物質の評価
 - ・ 廃棄物を出さない ⇒ 有害物質を使わせない
(工学系) (生命系)
 - ・ 汚染対策が新たなより深刻な汚染を引き起こす
 - ・ 海洋汚染(原油)処理に合成洗剤を使用、
 - ・ 廃棄物焼却処理による有害物質の拡散と新たな産生、
 - ・ ダイオキシン対策(高温焼却)によるより強力な有害物質の産生など
 - ・ 情報交換：こんなこと誰もが知っているはずなのに
- ・ 経済的に成立可能な循環型社会形成
環境負荷と採算性のバランスのみでは、新たなより深刻な汚染と
人体障害を生み出す可能性 ← 人体影響評価に基づいたもの

三位一体の調和のとれた環境・生命負荷の軽減策が必要であり、どの一つが欠けても大きな障害を未来に残すことになる

* 未来開拓学術研究推進事業成果報告書、2002年

体障害を産み出してしまう可能性があることを、環境科学の歴史が証明している。環境工学、生命科学、政策の三位一体の調和のとれた環境・生命負荷の軽減策が必要であり、どの一つが欠けても大きな障害を未来に残すことになる。環境・生命負荷の軽減策そのものが人間文明の知恵でなくてはならない。

三位一体の調和のとれた環境・生命負荷の軽減

本稿は、これまでの講義、講演録の中から、文明社会での医学研究者の責任に関するものを選んだもので、図表を少なくし、文章でなるべく簡単に説明するよう心がけた。出所は本文中にも一部示したが、詳細な資料が必要な場合は、以下の和文総説を参考にするか、著者に連絡してほしい。

稿を終えるにあたり、速記録を解読していただいた前田真澄嬢に感謝する。

参考文献

- 1) 野村大成：眼で見るページ「経胎盤発癌」, 代謝, 17, 1-4 (1980)
- 2) 野村大成：定量的発がん性試験法, ファルマシア, 18, 37-41 (1982)
- 3) 野村大成：がんと奇形の発生, 日本小児外科学会雑誌, 24, 40-46 (1988)

- 4) 伊佐幸雄：薬害エイズ（1980年代）とウレタンショック（1975年），薬史学雑誌，**35**，41-48（2000）
- 5) 野村大成：未来世代を脅かすもの，ここまでの化学物質の生殖毒性，婦人民主クラブ，東京（1997）
- 6) Taisei Nomura：Urethan（Ethyl Carbamate）as a Cosolvent of Drugs Commonly Used Parenterally in Humans，Cancer Res.，**35**，2895-2899（1975）
- 7) Taisei Nomura：Transplacental and transgenerational late effects of radiation and chemicals，Congenital Anomalies，**40**，S54-S67（2000）