

## 施設紹介

## 食品薬品安全センター秦野研究所

橋本 虎六\* 小野 宏\*

財団法人食品薬品安全センターは、食品、医薬品等生活関連化学物質の安全の確保を目的として1970年に設立された。設立当時は、重大な薬物副作用の事例が相次いで発生し、食品や食品添加物の安全性についても、それを求める世論の盛り上がり最高潮に達した時期であった。臨床で用いられる医薬品の薬理作用は全身各部位についてどのように現われるかはあらかじめ完全に知られていなければならない、というのは現在でこそ常識的な考え方であるが、少し以前までは、前臨床試験の実施は、その薬物の「主作用」についての研究に集中して行われ、その他の作用を調べる一般薬理試験や毒性試験は、少なくとも一部では、お座なりでなされていたことは否定できない。そのためか、たとえば、向精神薬による心血管系副作用が、実用段階に入ってから多発したなどの事例があった。著者らは薬理学および内科学を専門とする者であったが、多種多様な薬物副作用の事例に接し、その発生を予防できなかったひとつの要因は、前臨床試験の不完全さにあるのではないかと考えた。折しも当食品薬品安全センターが設立され、研究所の開設計画が緒についたときであった。研究所は神奈川県秦野市の丘の上、国立神奈川病院の隣接地に、約2年を工事に費やして1975年7月竣工した。研究所本館は鉄筋コンクリート3階建、床面積8300m<sup>2</sup>、うち約40%は動物飼育施設となっている。別棟で宿泊施設を兼ねた管理棟、廃水処理施設、コンベンショナル動物の飼育施設を備えている。総建設費31億円は日本自転車振興会から

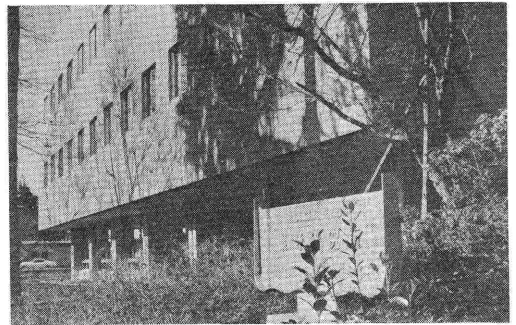


図1. 秦野研究所正面

の特例による補助を受けた。研究スタッフは1981年1月現在63名、別表のごとき組織となっている。

秦野研究所の業務は食品・食品添加物、医薬品その他の化学物質の生体安全性に関する試験と研究の実施である。上に述べたように著者らの関心は元来医薬品の臨床応用における安全性の問題にあったが、安全性研究というものは、いわゆる薬理試験、毒性試験などの枠内に収まりきれない広範囲な領域のものである。

まず、試験部動物管理室によって、安全性試験の基礎となる実験動物の飼育管理が、多数の技術者の手で集中的に行われている。その動物を用いて多数の毒性試験が行われている。一般毒性試験には、薬物の1回投与による、中毒症状、死亡率を調べる急性毒性試験、3～8週間の連日投与を行って調べる亜急性毒性試験および6月～2年に及ぶ慢性毒性試験がある。長期毒性試験における毒性判定は主として病理学的方法によって行われている。現在毒性試験のほとんどのものは、specific pathogen-free (SPF) の純系動物を用

\* 食品薬品安全センター秦野研究所

いて行われており、飼育環境を清浄に維持するためバリエーションシステムがとられている。当研究所の実績によれば、年間飼育するマウス・ラットはそれぞれ6,000匹を越えるが、肺炎など感染症による死亡例は皆無で、長期飼育では動物の約半数が2年以上生存している。こうした動物管理技術の上に加齢による諸変化の観察研究がはじめて可能になる。病理学研究室の林裕造（現国立衛生試験所）、今井清らは Sprague-Dawley ラットの加齢に伴う心筋線維化について調査し、その促進因子、抑制因子の検討を行った。その成績の一部は1980年7月ブラッセルでの国際毒性学会に報告され、反響を呼んだ。

つぎに安全性試験に重要な物質面の確認の作業がある。近年薬物の体内動態 (pharmacokinetics) に関する研究が盛んとなり、医薬品の薬効や安全性を論ずる場合には pharmacokinetics のデータは不可欠となった。それは薬物が生体に投与されたとき、どのように吸収され、体内各部にどのように分布し、またどのように排泄されるかの時間経過についての資料である。Pharmacokinetics の研究は普通まず RI でラベルした化合物を用いて行われるが、本研究所ではそれは生化学研究室の担当で行われている。しかし物質の定量さえできれば、RI 化合物を用いなくても可能である。この薬物の生体内動態および薬効や毒性を左右する大きな因子として薬物代謝がある。さまざまな薬物の代謝産物を同定し、定量することも試みられている。そのために種々の機器が用いられるが、ガスクロマトグラフ・マススペクトロメーター（いわゆるガスマス、GC-MS とも略記する）は有力な手段を提供する新鋭機器である。これは高価な機械であって、持っているだけでも自慢になるが、それを駆使して新発見が次々と得られつつある。これらはもっぱら分析化学研究室の仕事である。

生化学研究室では上に述べた RI ラベル化合物を用いた pharmacokinetics の試験を行うほか、環境発癌物質として注目されているニトロソ化合物の研究を行っている。一般に使用されている医薬品製剤と亜硝酸とを混合し、一定条件下におくと、ニトロソ化合物を生成するものがあることが、次々に判明してきている。発癌性のスクリーニン

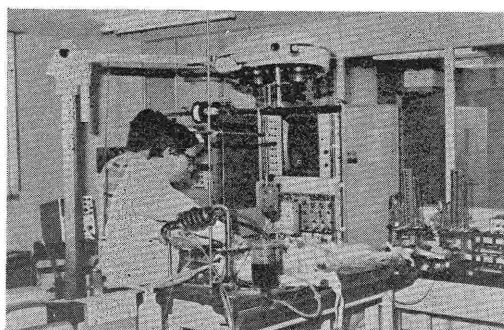


図 2. 薬理学研究室における心肺標本実験

グ法となる可能性によって最近脚光を浴びている、細菌を用いる突然変異誘発試験を併用してみると、それらの反応生成物のなかには変異原性を有するものがあることが判明した。それら薬物の実際の臨床使用の条件での検討による危険性=安全性の評価が今後の課題である。

薬理学研究室では諸種薬理試験を行うかたわら、その薬理学的研究法を毒性学研究に応用することを模索している。上に述べたように、従来の毒性試験は、薬物の毒作用の検索がもっぱら病理解剖によって行われており、病理学的変化を残さない軽度または可逆性の異常や、神経系、呼吸-循環器系などの機能的異常の検索についてはほとんど無為であった。冒頭に述べたような循環器系の毒性が前臨床試験で予知できなかったことや、SMON を代表例とする重大な神経毒性発現の事態が相次いで起こってきたことも、こうした毒性試験のあり方に起因しているともいえよう。こうした機能的毒性の研究法の開発は研究所全体に関わる問題であるが、とくに本研究室に課せられたものである。本研究室の特技は循環器系作用薬の薬理試験である。心肺標本による試験は古典的研究法であるが、現在なお重用さるべきものと考え、日常実施している。また血液で灌流される摘出心筋標本は東北大学医学部薬理学教室で開発されたものであるが、生体内に近い状態で、心臓各部位の反応を分析できるので、この方法による試験は、臨床薬物応用の背景となる研究としては有用なものであり、これも繁用されている。一方、無麻酔非拘束動物を用いた薬理試験も最近ようやく盛んになってきた。技術的には困難であるが有用な研究法である。本研究室では無麻酔ビーグル犬を用

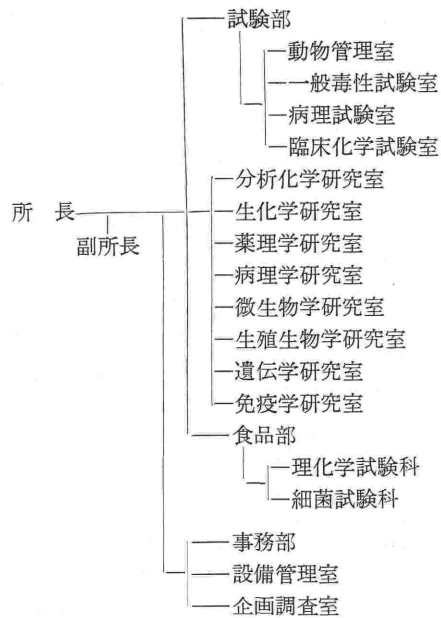
いて、腎機能試験、高血圧の試験を行って成果をあげており、今後運動負荷による薬物作用の様相の変化の研究へ進む計画も立てている。

病理学研究室には試験部の毒性試験に参加したり発癌試験を行ったりする業務があるが、それとともに、上に述べたような、動物の自然発生性変化との関連において、毒性判定法の確立を旨として研究を進めている。また毒作用発現を修飾する因子の研究も進めており、究極的には薬物の毒性の予防にも資することができるように努力が重ねられている。現在判明しているひとつの因子として食餌摂取量の影響がある。ある種の毒物の作用は食餌制限を行うと予防され、制限を解除すると発現する。また上に述べた加齢に伴うラットの心筋線維化も食餌摂取の影響を受けることが判っている。

薬物の作用が生体のライフサイクルの各時期によって相違することは容易に想像されるところであるが、それを実験的に裏づけることは必ずしも容易な作業ではない。サリドマイド事件以来急速に高まった催奇形性ないしは胎児毒性の問題から、新医薬品の開発にあたり、次世代に対する安全性の確認のため、生殖試験の実施が義務づけられている。多数の妊娠動物と胎仔や新生仔の検査を必要とするこの試験は生殖生物学研究室の担当で行われている。胎仔の外表、内臓、骨格の検査のみならず、産出動物の知能の異常、生殖能力の異常にも検索が及ぶもので、相当の作業量となる。

細菌を用いる変異原性試験については上にも述べたが、微生物学研究室岩原繁雄は1973年以来厚生省からの委託研究としてこの試験法の開発と応用に従事してきた。今日この試験は広く行われるようになったが、細菌に突然変異を誘発する作用を遺伝毒性の観点からより深く検討することが必要である。そのため哺乳動物の培養細胞を用いる方法や染色体の検査、優性致死試験などが遺伝学研究室の担当で行われている。微生物学研究室ではそのほか、真菌類の研究も行われており、とく

### 秦野研究所の組織



に強い発癌性を有するマイコトキシン産生菌の環境中での探索がつけられている。

食品部では諸種の食品検査と上水の水質検査を行っている。食品の成分分析、食品中の有害微量物質の検出、食品添加物の分析など多項目の分析的試験は理化学試験科で、大腸菌、サルモネラ、ブドウ球菌等の細菌試験は細菌試験科で担当している。

組織図(表)にはほかに免疫学研究室が置かれていることが示されているが、適任の研究者が不在のため活動はしていない。

以上秦野研究所の業務の概要を紹介したが、食品薬品の安全性研究というものが、生体のあらゆる面について、諸種科学技術の総合的利用によって調べられることにより、はじめて達成されるものであることを知っていただけたかと思う。もとより私たちは“達し得た”とは思っていないが、そのような目標に向かって走りつづけている。