

【特集】

化学物質のリスク評価・管理に関して

佐々木研究所が果たした役割と歴史的意義

The historical role and significance of the Sasaki Institute
in the field of risk assessment/management of chemicals

前川 昭彦

財団法人 佐々木研究所

Akihiko MAEKAWA

Sasaki Institute, Sasaki Foundation

要旨：財団法人「佐々木研究所」は1939年に佐々木 隆興 博士により設立された公益法人で、研究所（佐々木研究所）と病院（杏雲堂病院）の2本の柱よりなり、研究所ではこれまで主としてがんの基礎的研究を行ってきた。1920年代当時、佐々木 隆興 博士は既に「化学的形態病理学」なる新たな学問分野を提唱していたが、これはまさしく今日の「毒性病理学」であり、この概念の下で行われた研究において、化学物質のリスク評価の面で真っ先に特筆される研究は、佐々木 隆興 博士（初代研究所長）と吉田 富三 博士（後に第2代研究所長）による「アゾ色素の一つであるオルト・アミノアゾトルオールによるラット肝発癌実験」である。以来、当所（主として病理部）では、その伝統を引き継ぎ、化学物質の毒性・発がん性に基づくリスク評価に係わる研究を行ってきている。

キーワード：佐々木研究所，“化学的形態病理学”，毒性/発がん性，リスク評価，毒性病理学

Abstract: The Sasaki Foundation was established as a nonprofit research foundation in 1939 by Dr. Takaoki Sasaki. The Sasaki Foundation has been formed by two organizations: institute (the Sasaki Institute) and hospital (the Kyoundo Hospital). Until now, many excellent basic studies in the medical field, especially regarding cancer research, have been conducted in the Sasaki Institute. At a period of 1920s, Dr. Sasaki already proposed a new scientific field, namely “chemical pathology”, this concept corresponding to today’s “toxicologic pathology”, and among studies conducted under the concept, the most remarkable and epoch-making study is “the induction of hepatic cancer in rats by o-aminoazotoluole, one of azo dyes” by Drs. Sasaki (First Director of the Sasaki Institute) and Tomizo Yoshida (2nd Director). Since then, in the institute (especially Department of Pathology), numerous studies concerning risk assessment of chemicals have been conducted from the standpoint of toxicity/carcinogenicity.

Key words: Sasaki Institute, “chemical pathology”, toxicity/carcinogenicity, risk assessment, toxicologic pathology

1. はじめに：化学物質リスク評価

21 世紀に生きる我々は化学物質の海の中で生活していると云っても過言ではない。現在世界中で数千万種以上の化学物質が登録されており、その内約 7 万種あるいはそれ以上が我々の生活環境中で広く使用され、また年間 1000 種以上もの新規化学物質が世に出てきていると云われている。我々の生活環境中にあるこれら化学物質は人々の生活において有用であるものが多いが、ヒトの健康に障害を与える、あるいはその可能性のあるものも少なくない。これら化学物質のもつ有害性の中でも、発がん性は最も重要な障害であろう。最近わが国において、以前にアスベストを取り扱う工場に働いていた従業員あるいはその家族に、長い潜伏期を経た後に、その吸引に起因すると考えられる胸膜中皮腫が多発しているとの報道がなされ、大きな社会的問題になっていることは周知の通りである。

現在、化学物質のヒトへのリスク（危険度）評価（risk assessment）は、大きく 4 つの段階によりなされている。即ち、対象物質について、先ず 1）有害性確認（hazard identification）を行い、当該物質に有害性が確認されれば、次に 2）曝露評価（exposure assessment）、3）用量-反応評価（dose-response assessment）を行って、最終的に 4）リスク判定（risk characterization）がなされる。有害性確認は対象物質の動物およびヒトでの毒性/発がん性および関連データの定性的評価であり、曝露評価は曝露が予想される人の数、予想される曝露経路・形式、曝露量や曝露期間などが対象となり、用量-反応評価は第 1 段階で検討した動物およびヒトでの有害性確認の為のデータを基にした、有害性の強度についての定量的評価であり、最終的にこれらを含めた全ての情報を総合し、当該物質のヒトにおける曝露条件でのリスク判定を行うことになる。これらのリスク評価は全て科学的な見地から行われ、次いでこのリスク評価に基づいて、主として行政的見地からのリスク管理（risk management）およびリスク情報の伝達や周知（risk communication）がなされることになる。これらリスク評価、リスク管理およびリスク・コミュニケーションの関連を、つい最近新聞などで報道された食品中に含まれる“メチル水銀”を例として述べる。メチル水銀は水俣病の原因物質として、特に神経系に影響を与えることがよく知られている。魚介類などの食品を通して体内に入るメチル水銀については、これまで一般成人が毎日摂取し続けても健康に影響の出ない耐容摂取量が示されていたが、胎児はメチル水銀に特に感受性が高く、より低用量でも影響が懸念されるとの疫学的研究から、この程内閣府・食品安全委員会の汚染物質専門調査会が胎児へのリスク評価を念頭に、妊婦における新たな耐容摂取量の設定に関する試案を公表し、それを受けて厚生労働省の薬事・食品衛生審議会（乳肉水産食品部会）はメチル水銀の含有量が多い魚の名前およびそれらの具体的な食べ方（魚の種類別にみた一週間当たりの食べる量や回数など）の目安を示した。厳密な区分は難しいが、食品安全委員会の試案はリスク評価に基づくものであり、厚生労働省の示した目安はリスク管理およびリスク・コミュニケーションに相当する。

この度、特定非営利活動法人「化学生物総合管理学会」理事長である増田 優 博士（お茶の水女子大学 教授・ライフワールドウオッチセンター長）のご好意により、同学会の学会誌である「化学生物総合管理」に、特集「化学物質のリスク評価・管理における毒性病理学の重要性和佐々木研究所の果たした役割」を掲載して頂けることとなったのを機に、化学物質のリスク評価・管理に関して佐々木研究所（主として病理部）が果たした役割と歴史的意義について、特にリスク評価の面からまとめてみた。

2. 佐々木研究所の歴史（「財団法人佐々木研究所五十年史」，1990）

財団法人「佐々木研究所」は昭和 14 年（1939）に認可されて以来、60 有余年の歴史と伝統を有する公益法人であるが、その歴史は明治 14 年（1881）に佐々木 東洋 博士によって神田駿河台の地に設立された杏雲堂医院にまで遡る事が出来る。明治 27 年（1894）には杏雲堂医院の第 2 代院長・佐々木 政吉 博士（後に東京帝国大学医科大学・内科学の日本人教授第 1 号）に



図 1. 旧佐々木研究所外観

より自邸敷地内に私設研究室が作られ、結核の研究が行われたが、この研究室が後の佐々木研究所の母体となる。その後、佐々木 政吉 博士の後を継いで杏雲堂医院第 3 代院長に就任した佐々木 隆興 博士により研究室の改造と充実がなされたが、同研究室および医院は大正 12 年（1923）の関東大震災により壊滅した。その翌年には応急建築で研究が再開され、昭和 13 年（1938）には本建築の佐々木研究所（図 1）が落成し、翌年の昭和 14 年に当時の文部省により財団

法人「佐々木研究所」（初代理事長兼研究所長：佐々木 隆興 博士）として認可された。次いで、昭和 16 年（1941）には杏雲堂医院（昭和 32 年に杏雲堂病院に改称）が財団に寄付され、研究所（佐々木研究所）と病院（杏雲堂病院）と云う 2 本の柱よりなる現在の財団法人「佐々木研究所」の形が確立した。以降、佐々木研究所は病理部、化学部の 2 部門体制で推移したが、昭和 13 年に落成した研究所は

幸い戦火による焼失を免れたものの、その後の建物の老朽化に伴い、平成 2 年

（1990）に改築されて新建屋（図 2）が落成し、それ以降は病理部、生化学部、細胞遺伝部の 3 部門体制で、

「がんの悪性化とその診断・治療に関する分子生物学的研究」を共通研究テーマとして今日に至っている。その間、佐々木研究所では後述するように、世界で初めての「化学物質によるラット肝癌の発生」実験の成功をはじめ、主として「がん」の基礎的研究の分野で輝かしい成果を挙げてきた。



図 2. 現在の佐々木研究所外観

3. 化学物質のリスク評価に関して佐々木研究所が果たした役割と歴史的意義

1) 私設研究室・旧研究所時代 (1894-1990) (「財団法人佐々木研究所五十年史」, 1990)

化学物質のリスク評価における佐々木研究所の果たした歴史的役割について、真っ先に挙げねばならぬ業績は佐々木 隆興・吉田 富三 両博士 (図3) による世界で初めての「化学物質 (ア



図3. 佐々木 隆興と吉田 富三

ゾ色素)の経口投与によるラット肝癌発生の実験的研究』であろう。佐々木研究所の創立者である佐々木 隆興 博士 (明治 11 年 (1878) 5 月 5 日生) は明治 35 年 (1902) 東京帝国大学医科大学を卒業, 明治 43 年 (1910) に 5 年間のドイツ留学から帰国した後は杏雲堂医院で診療を行う傍ら, 佐々木 政吉 博士の作った研究室で化学の研究を行った。大正 2 年 (1913) には京都帝国大学医科大学の内科学教授に就任したが, 3 年後の大正 5 年 (1916) には同大学教授を辞し, 佐々木 政吉 博士の跡を継いで杏雲堂医院第 3 代院長に就任して診療を行うと共に, 佐々木 政吉 博士から譲られた研究室の改造と充実に努め, 自身も暇を見つけては「細菌によるアミノ酸の分解」の研究に没頭した。佐々木 隆興 博士はこの研究により大正 13 年 (1924) に帝国学士院恩賜賞を受賞した。上述した様に, 研究室は大正 12 年の関東大震災で壊滅したが, その翌年にはバラック建築による仮研究室で研究を再開・継続すると共に, 本格建築による研究室の再建を目指し, 昭和 13 年 (1939) に研究所 (旧研

究所) の建屋が落成した。佐々木 隆興 博士は常々, “研究所は小さくとも独立自尊であれ” との信条を持っており, “Klein aber Mein” という言葉を常に口にしていた。その後, 隆興のアミノ酸の研究は神経毒の研究を経て癌の研究へと発展していく。

佐々木 隆興 博士は常々, 「化学物質の毒性について, その毒性が非常に軽度で, また一過性ならばその痕跡を証明することは困難であるが, 痕跡がないからといって生体は何ら障害を受けなかった訳ではなく, 1 回ごとには証明できない障害が長期間反復されれば, 一定期間が経った後に生体に明瞭な障害を現してくる」との考えをもっていた。この事は, 「毒性の弱い (換言すれば, 毒性の出ない程度の少量の) 化学物質を根気よく長期間に亘って動物に作用させ, 病理組織学的に詳細に検討することで化学物質による障害を証明できる」という考えであり, 化学と病理解剖学・組織学を連結して秩序立てて研究することにより, 新しく 1 つの学問領域が開拓されるとの構想から, この学問領域を「化学的形態病理学」と名付けていた。この考えはまさしく化学物質のリスク評価の第 1 段階である有害性確認の為の毒性試験, 中でも慢性毒

性/発がん性試験を含む反復投与毒性試験であり、化学的形態病理学は今日における「毒性病理学」そのものである。当時アミノ酸の分解、さらには合成の研究を経て、ある種のアミノ酸関連化学物質の運動中枢障害作用に興味を抱いていた隆興が、この構想の下で最初に手がけた化学物質は、当時動物に比較的毒性が少ないとされていた有機ヒ素化合物であり、その実験を担当したのが吉田 富三 博士であった。

吉田 富三 博士は明治 36 年 (1903) 福島県に生まれ、昭和 2 年 (1927) に東京帝国大学医科大学を卒業後、同大学病理学教室 (主任教授: 緒方 知三郎 博士) の副手を経て、昭和 4 年 (1929) に佐々木研究所 (当時はまだ私設研究室) に入所した。入所後は上述した様に有機ヒ素を用いての反復投与実験に携わったが、中枢および末梢性の神経毒性を示す動物が多数出現し、幾つかの興味ある所見も得られたものの、佐々木 隆興 博士を満足させる結果は出なかった。次いで、入所 2 年目に吉田 富三 博士が佐々木 隆興 博士から手渡された化学物質がアゾ色素の 1 つである“オルト・アミノアゾトルオール”で、当時皮膚の傷の治療に用いられており、上皮細胞の増殖を促す性質があることが知られていた物質で、佐々木 隆興 博士がドイツから取り寄せたものであった。吉田 富三 博士はこれを油に溶かして餌に混ぜて毎日ラットに食べさせ、世界で初めて肝臓に癌をつくることに成功したのは昭和 7 年 (1932) のことである。当時、化学物質による発がん研究の分野では、既に山際 勝三郎・市川 厚一 両博士が、英国で煙突掃除人に陰囊癌が多いと云う疫学的事実にヒントを得て、ウサギの耳にコールタールを根気よく塗り続け、世界で初めて人工的に動物に癌を作ることに成功していた (1915) が、化学構造のはっきりした化学物質を用いて、動物の内臓に癌を発生させた報告はなかった。佐々木 隆興・吉田 富三 両博士のこの実験は、先のウサギを用いた山際 勝三郎・市川 厚一 両博士の発がん実験と比べ、コールタールの様な複数の化学物質の混合物ではなく、単一の化学物質を少しずつ長期間経口的に投与した後、口腔や消化管という化学物質に直接曝露される臓器ではなく、それが吸収・代謝されて後、肝臓という遠隔臓器にがんを発生させたと云う点で画期的であり、また小型で扱いやすい代表的な実験動物であるラットを用いた点でも優れており、現在の齧歯類を用いる発がん性試験の基礎となるものである。この実験は、ヒトの生活環境中に存在する化学物質が、少量ながら食事等を通して体内に入り、長い潜伏期を経た後に、内臓にがんを発生させる可能性、即ちこれら化学物質がヒトのがんの原因となる可能性を示唆した点でもきわめて意義深いものがある。この研究はその後十分な追試を重ねて成果を再確認した後の昭和 10 年 (1935) に、当時世界の医学界をリードしていたドイツの学術専門誌 (Virchow's Archives) に佐々木 隆興・吉田 富三 両博士の連名で発表され (Sasaki and Yoshida, 1935)、世界的に大きな反響を呼んだ。実験の成功から国際誌への発表まで 3 年の時が経っていたが、佐々木 隆興 博士は後に「・・・研究の成績というものは一種の消耗品であって、学問が進むに従って色々の点に不完全な面が現れてくる。偉大な研究家の業績と云えどもこの例外たりえない。しかしながら、確実なる実験を行い確実なる成績を挙げれば、その論文自身はたとえ不完全であっても、次に進む学問の土台礎石となって地下に埋没し不動の価値をもってくるものである・・・」と述懐している。このことについて、吉田 富三 博士は隆興の葬儀における弔辞の中で、「・・・50 年後の研究に対してその土台となって残り、あるいは修正されながらも柱の 1 本にでもなつて残りうる様な研究が出来たら、それは極めて稀な傑作である。従って、現在流行の問題で、僅かな優先権を競ったり名誉心にかかれて右往左往することは研究者の慎むべきところである・・・」と自分は理解していると述べている。まさに佐々木 隆興 博士の面目躍如たるところであろう。この研究で昭和 11 年 (1936) には 2 人 (佐々木 隆興 博士にとっては 2 度目) に帝国学士院恩賜賞が授与された (後に吉田 富三 博士も吉田肉腫の研究で昭和 28 年 (1953) に

再度の学士院恩賜賞を受賞している。ちなみに日本学士院（旧帝国学士院）恩賜賞を再度に亘って授与された者は、後にも先にもこの両名のみである。また佐々木 隆興 博士は昭和 15 年（1940）に、吉田 富三 博士は昭和 34 年（1959）に文化勲章も受章している）。その後、世界各国で行われたラットやマウスなどを使った動物実験で、多くの化学物質の発がん性が証明され、化学物質の発がん性リスク評価に繋がっていったことは周知の通りである。吉田 富三 博士はその後長崎医科大学教授、東北帝国大学教授、東京大学教授を歴任すると共に、昭和 28 年（1953）には第 2 代佐々木研究所長に就任し、昭和 48 年（1973）に没するまで所長を務めた。その間、昭和 41 年（1966）には東京で開催された「第 9 回国際癌会議」で、吉田 富三 博士が会長、佐々木 隆興 博士が名誉会長を務めると共に、研究所のスタッフは組織委員や実行委員として会議の運営を支えた。

佐々木研究所における基礎研究の灯は戦争末期から戦後における窮乏と混乱の中にも細々ではあるが消えることなく続き、戦後は東北大学医学部病理学教室の教授になっていた吉田 富三 博士の門下から、幸いにも戦火を免れた研究所に多くの人材が送り込まれ、病理部における研究体制の立て直しが図られると共に、研究内容は当初の発がん研究から次第に吉田肉腫や腹水肝癌を用いた研究へと移っていった。吉田肉腫は、吉田 富三 博士が佐々木研究所から長崎医科大学に移った後の昭和 18 年（1943）、上記のオルト・アミノアゾトルオールを与えて飼育中のラットの中に、腹水の貯留したネズミを偶然発見し、その腹水中に悪性細胞が浮遊して増殖しているのを見出して、それを他の健康なネズミの腹腔内に注射することによって樹立に成功した可移植性腹水腫瘍で、当初は長崎系腹水腫瘍と呼ばれていたが、後に吉田肉腫と改名された。吉田肉腫は、戦後の昭和 20 年代には日本癌学会における研究発表の半数以上がこれを材料にしていたと云う事実が、如何に重要な発見であったかを物語っている。腹水肝癌は戦後東北大学教授であった吉田 富三 博士らによって開発されたもので、アゾ色素によって出来たラット肝癌を細切して別のラットの腹腔内に移植して腹水型にし、継代移植に成功したものである。その後多数の可移植性ラット腹水肝癌系が樹立され、これら腹水肝癌を用いての癌細胞の形態学的観察や染色体、薬剤感受性、放射線感受性の違いなどの研究を通じて、同じ肝癌細胞でありながら、形態、増殖速度、転移能や薬物感受性などの生物学的特徴がそれぞれ違うことを見出し、今では常識になっている「癌細胞の個性」と云う概念に発展する（吉田, 1992）と共に、がん細胞生物学という新しい学問領域の確立およびわが国最初の制癌剤・ナイトロミンの開発に繋がっていった。

その後昭和 30-40 年代にかけて、吉田 富三 博士の門下生らによる数多くの輝かしい研究がなされたが、化学発がん、特にリスク評価の面から特筆すべき門下生は小田嶋 成和 博士であろう。小田嶋 成和 博士は昭和 26 年（1951）東北大学医学部を卒業後、同大学病理学教室の助手を経て、昭和 29 年（1954）に佐々木研究所での吉田 富三 博士門下の最若年の研究員となり、多数の腹水肝癌系の樹立に貢献すると共に、師・吉田 富三 博士の当初の研究テーマである化学発がん分野での直系の弟子として、既に昭和 30 年代の初めには、今日の発がん二段階説における initiation, promotion の基礎ともなるべき実験を手がけ、その後も種々の化学物質、中でも *N*-ニトロソ化合物を用いて化学構造、動物の種・系統や投与方法などによる発がん性・標的臓器の違いを研究した。*N*-ニトロソ化合物は、その 1 つであるジメチルニトロサミンによるラット肝癌の発生という 1956 年の Dr. Magee らの実験に始まり、「ニトロソ化合物の前駆体である亜硝酸および各種 2 級アミンは共に我々の生活環境中に広く存在し、それ自体では発がん性を示さないが、それらのあるものは食品中などで、あるいはヒトも含めた動物の体内（主として胃）で反応して、発がん性を有するニトロソ化合物となる」という化学的特徴を有する化

学物質で、ヒトのがんの原因物質の1つと考えられている。その後、昭和45年(1970)に当時の国立衛生試験所に新設された薬品病理部(現・国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター病理部)の初代部長として転出した後もこれらの研究を続ける傍ら、行政(厚生省:当時)の研究機関に所属する立場から、各種毒性試験法、特に発がん性試験法の確立および毒性試験法ガイドラインの作成、実験腫瘍病理学の確立など、化学物質のリスク評価の分野に大きな足跡を残したが、昭和55年(1980)、53歳の若さで急逝した。ちなみに、薬品病理部なる名称は、佐々木 隆興 博士の云う化学的形態病理学を対象とする研究部を意味するものと考えられる。相前後するが、昭和37年(1962)には矢張り吉田 富三 博士門下の佐藤 博 博士が病理部研究員になり、腹水肝癌の樹立と、それら樹立された多数の腹水肝癌系の維持・供給に努めると共に、製薬・化学系企業と提携し、医薬品を含む各種化学物質の安全性に関わる試験・研究を行ったが、昭和63年(1988)に定年退職した後は、平成2年(1990)に新研究所が落成して新たな体制で研究が再開されるまで病理部は一時閉鎖された。

旧研究所における病理部以外での化学物質のリスク評価に係る仕事としては、化学部・長瀬 すみ 部長(当時)らによる無アルブミンラットの発見がある(Nagase *et al*, 1979)。吉田 富三 研究所長のもとで長瀬 すみ 博士らが最初に取り組んだ研究は担癌生体の生化学的研究であった。人や動物における血液生化学的検査は今日では毒性評価の重要な手段の一つとなっているが、当時はまだ殆どが未知の世界であった。この研究は、臨床検査により癌を可能な限り早期に発見するという当初の目的を達することは出来なかったが、後の無アルブミンラットの発見に繋がっていった。このラットはその後国内外の多くの研究者により幅広い分野での研究が行われ、化学物質のリスク評価の分野でも大きな貢献をしたが、詳細は本特集における高橋 正一 病理部主任研究員の項を参照されたい。

2) 新研究所時代(1990-)

筆者は昭和45年(1970)、名古屋市立大学 医学部 病理学教室から、国立衛生試験所 薬品病理部(当時)の小田嶋 成和 博士の下に転出して以来、化学物質の安全性、特に発がん性に関する試験・研究に携わる様になり、佐々木研究所における新建屋落成に伴い、平成2年(1990)10月に病理部長として赴任した(平成13年(2001)10月以降研究所長)。国立衛生試験所(当時)に赴任した当時痛感したことは、わが国で出版された実験腫瘍病理学に関する教科書・図譜が皆無に近い状況であったことである。それゆえ、国立衛生試験所(当時)で行った医薬品、農薬や食品添加物などの発がん性試験において、当該物質の発がん性の有無を判定するための腫瘍の病理組織学的診断には、外国で発刊された数少ない毒性病理学関連の書物と共に、ヒトの腫瘍病理学に関する図書が唯一の頼りという状態であった。幸い小田嶋 成和 博士の下で、その実験を継続する形で始めた *N*-ニトロソ化合物の化学構造と発がん性・発がん標的性に関する研究は、その後のわが国における実験腫瘍病理組織図譜の作成に大いに役立った。その理由は、それまで動物で発がん性が証明されていた化学物質の多くは肝臓を標的とするものであったが、このニトロソ化合物はそれら発がん性化学物質とは異なり、先に述べた様な化学的特徴に加え、数多くの動物種に強い発がん性を示すと共に、きわめて幅広い臓器・組織に発がん標的性を示し、これまでの発がん性化学物質が標的性を示さなかった、あるいは発がん性を示すことが稀であった臓器、例えば造血器、食道・胃や腸などの消化管、内分泌系臓器や生殖器などに高率に癌を誘発すると共に、一部のニトロソ化合物(ニトロソ尿素類)は経胎盤発がん性を示し、選択的に神経系腫瘍を発生させたことである(前川ほか, 1985)。その結果、種々の臓器組織における腫瘍性病変や前がん性(過形成性)病変の標本を集積することが出来、その後のわが国における実験腫瘍病理学の確立や図譜作成に繋がった。さらに、種々化学物質の慢性

毒性・発がん性に係わる試験・研究から得られた、ラットやマウスの長期飼育による自然発生性の非腫瘍性・腫瘍性病変（背景病変）に関する膨大なデータは、その後の毒性病理学図譜の作成は勿論、背景病変の種類や頻度における種差・系統差や性差を通して、化学物質のリスク評価に少なからず貢献出来たと自負している。

その後佐々木研・病理部としては、佐々木 隆興・吉田 富三 両博士の伝統を引き継ぎ、小田嶋 成和 博士の業績を更に発展させるべく、「化学物質の毒性・発がん性に関する研究」を主研究テーマとして、文部科学省や厚生労働省などからの科学研究費の援助の下で、あるいは厚生労働省などからの委託を受け、医薬品、農薬や食品添加物など種々の化学物質の毒性・発がん性の検索や病変発現機序の解明、さらには疾病の予防に係わる実験病理学的ならびに分子生物学的研究を進める傍ら、各種毒性病変（非腫瘍性、腫瘍性病変）の詳細な病理組織学的検索を通して、毒性病理学の更なる充実と確立にも努め、多数の原著論文を発表すると共に、総説・著書や図譜を執筆した。それらの中で、特に 2001 年までの主な研究業績としては、化学物質のリスク評価、特に化学発がんにおけるリスク評価に係わる考え方の整理（前川，1995；福島および前川，2005）、ヒト子宮内膜癌の実験モデル確立（Nagaoka *et al*, 1990; Ando *et al*, 1994; 前川，1999）や内分泌攪乱化学物質の雌性生殖器への影響（Katsuda *et al*, 2000; Maekawa *et al*, 2004；吉田，2005）などが挙げられる。これら病理部における研究の中で、特に子宮内膜癌や内分泌攪乱化学物質に関する研究では主に Donryu 系ラットが用いられた。Donryu 系ラットは、それまで各種肝発がん化学物質に感受性が高いことはよく知られていたものの、現在化学物質のリスク評価に汎用されている Fischer 344 系ラットや Sprague-Dawley 系ラットに比べれば馴染みが薄い系統のラットである。一般にラットでは子宮内膜癌の自然発生はきわめて稀であるが、ヒトにおいて白血病誘発の可能性が懸念されていた医薬品の発がん性を検索する研究で、Fischer 344 系ラットではなく Donryu 系ラットを用いたことから、同ラットには早期からの内分泌異常の発現に伴って、子宮内膜癌が高率に自然発生することを見出したことがその発端である。上述した様に、戦後の旧研究所におけるがん研究は、吉田肉腫や腹水肝癌を使っただけの研究が主流を占めたが、この Donryu 系ラットは吉田肉腫の移植性がきわめて高率であることが判り、以降同ラットは旧研究所時代に吉田肉腫（および腹水肝癌）の継代移植や発がん研究に汎用された経緯がある（佐藤，1980）。その Donryu 系ラットが、別の理由から今日も尚、当所で汎用されている事実は、偶然とは云え、何かの縁であると思われる。さらに、これまで筆者が分担執筆あるいは編集に係わった著書の中で、編集責任者として平成 12 年（2000）に刊行した日本毒性病理学会編集による「毒性病理組織学」（「毒性病理組織学」，2000）は、現在わが国において毒性病理学を学ぶ人達は勿論、広くトキシコロジー関連の試験・研究に携わる人々にとっても座右の書となっていると聞く。また、平成 10 年（1998）には第 14 回日本毒性病理学会を主宰すると共に、平成 13-16 年（2001-2004）には日本毒性病理学会・理事長として同学会の更なる発展に努めた。

平成 14 年（2002）からは後任の中江 大 病理部長の下で、これまでの彼の研究テーマである実験肝癌(Nakae, 2005)が新たに部の研究テーマに加わったが、佐々木 隆興・吉田 富三 両博士により始められた発がん研究が肝癌からスタートした事実を考えれば、これも何かの縁であろう。これら病理部における多くの研究の中で、化学物質のリスク評価の観点からみた現在の主な研究「(1) コリン欠乏アミノ酸食投与ラット肝発がんモデルによる知見，(2) 長瀬無アルブミンラットの発見，発がん研究への貢献と新しい知見，(3) 化学物質，特に内分泌攪乱化学物質のリスク評価について，Donryu 系雌性ラット子宮体部発がんモデルの果たした役割」については、本特集においてそれぞれ中江 大 博士・高橋 正一 博士・吉田 緑 病理部主任研究員が

別項に詳述しているので参照されたい。

さらに、筆者を含む病理部研究員は厚生労働省、経済産業省、内閣府・食品安全委員会や種々の公益法人の主宰する、化学物質のリスク評価に係わる各種審議会・委員会の他、WHO (World Health Organization) に属する国際がん研究機関で、仏・リヨンにある IARC (International Agency for Research on Cancer) での化学物質の発がん性に関するリスク評価（発がん性に関する IARC 分類）に係わる会議にも委員として参画すると共に、JICA（独立行政法人 国際協力機構）の協力により中国・北京に設立された医薬品安全性評価管理センターにおいて、各種毒性病理標本の供覧・解説や検鏡指導を行うなどの社会的貢献を果たしてきた。また、平成4年（1992）からは国公立大学・研究所や民間企業の研究機関で、医薬品、農薬や食品添加物などの種々化学物質の安全性に関する試験研究において病理検査業務に携わる若手・中堅研究者を対象とした「佐々木研・実験動物標本検討会」を年4回主宰し、彼らの教育や毒性病理学専門家の育成にも努めてきた（このことも含め、化学物質のリスク評価における毒性病理学的研究と教育の重要性に関しては奈良間 功 摂南大学教授の項を参照されたい）。

4. おわりに

上記の様に、平成2年に発足した新病理部では、佐々木 隆興・吉田 富三 両博士の伝統を引き継ぎ、病理形態学的手法を主とし、分子生物学的手法も取り入れて化学物質のリスク評価を行ってきた。一方、近年の医学・生物学領域における分子生物学を中心とする生命科学の発展には目を見張るものがあるが、近年その発展に伴い、化学発がんを含む毒性学の分野において、ややもすれば古典的病理形態学を軽視する傾向がある。勿論病変の組織発生や発生機序の究明、毒性の予測などにおいて、従来の形態学を中心とする病理学的検索には限界があることは言うまでもないことであり、癌をはじめ、化学物質により惹起される病変の多くが遺伝子の病気であることが判りつつある今日、分子生物学的知識・技術なくしては真のリスク評価は不可能である。それゆえ、毒性学・毒性病理学の分野においては、今後もより積極的に新しい知識・技術の導入が必要であることは言うまでもなく、究極的には分子生物学的内容も加えての新たな毒性病理学の確立が望まれるが、従来の古典的な形態学的手法が無用である訳では決してない。しかしながら、上述のような近年の学問の流れに伴い、毒性病理学を学ぶ人達が少なくなり、将来的に見て毒性病理標本を正確に検鏡出来る人達がいなくなることが懸念されるが、今はそれが杞憂に過ぎないことを祈るばかりである。

以上、本項では主として化学物質のリスク評価における佐々木研究所の果たした役割について述べたが、最後に化学物質のリスク管理およびリスク・コミュニケーションについて一言言及したい。冒頭にも述べた様に、科学的見地からなされたリスク評価に基づき、主として行政的見地からリスク管理およびリスク・コミュニケーションがなされている。しかしながら、現在のわが国において、これらリスク管理やリスク・コミュニケーション、中でもリスク・コミュニケーションは十分とは云えず、正確な情報が伝えられていない事から、いたずらに国民の不安を助長させているらしいがある。例えば、現在疫学者達が考えるヒトのがんの原因としては、およそ8割が化学物質で、次いでウイルス感染や性生活などが挙げられており、原因の大部分を占める化学物質の中ではタバコおよび食餌性因子が大きな比率を占め、食品添加物、農薬、医薬品や大気汚染物質などの割合はそれほど高くはないとされている (Doll and Peto, 1981)。これはあくまでアメリカでのデータではあるが、一部の国においてはウイルスなどの感染症の占める比率が高いと考えられるものの、わが国を含めた多くの国においてはこのデータとほぼ

同様であると思われる。これに対し、現在がんの原因としてわが国の一般市民が感じている化学物質としては、タバコを除けば、食品添加物、農薬がきわめて高い比率を占めている。このことは、ひとえにリスク・コミュニケーションが不十分であることを如実に物語っていると思われる。冒頭に書いた最近のアスベストと胸膜中皮腫に係わる問題も、リスク管理、リスク・コミュニケーションが不十分であった事例のひとつである。胸膜中皮腫は病理組織学的に特殊なタイプの悪性腫瘍であり、アスベストとの因果関係は古くより関係者の間でよく知られていたことである。それゆえに、当然のことながら、アスベストに関してきちんとリスク管理がなされ、また、その怖さも周知徹底されていたものと思っていた。化学物質ではないが、近年のO-157、BSEや鳥インフルエンザなどに係わる報道における風評被害騒動なども踏まえ、国民の全てがリスク・コミュニケーションの重要性を再認識する必要がある。化学物質のリスク評価の究極の目的が、がんを含め、それら化学物質に起因するヒトの各種疾病の予防にあることを考えれば、これからは行政府は勿論、リスク評価に携わる研究者自身も積極的に正確な情報の発信・伝達および周知に努め、リスク管理およびリスク・コミュニケーションの充実を図る必要があると考える。

この様に、化学物質のリスク評価、中でも発がん性のリスク評価の分野で数々の貢献をしてきた財団法人 佐々木研究所ではあるが、財団の経営状況逼迫に伴い、平成16年(2004)11月の理事会で、「平成18年(2006)3月末をもって、佐々木研究所での基礎研究を終了し、以降は(杏雲堂病院医師による)臨床研究に特化する」と云う議案が賛成多数で可決された。基礎医学分野、中でも化学発がん研究の分野において、佐々木 隆興・吉田 富三 両博士以来の長い歴史と伝統を誇る佐々木研究所での基礎研究の灯が消えることは断腸の思いである。この特集が図らずも佐々木研究所(病理部)における化学物質のリスク評価に果たした役割について述べる最初で最後の機会となったことは何とも残念である。

参考資料

- Ando L, Takahashi M, Imai S, Ishihara R, Kitamura T, Iijima T, Takano S, Nishiyama K, Suzuki K, Maekawa A (1994). High yield induction of uterine endometrial adenocarcinomas in Donryu rats by a single intra-uterine administration of *N*-ethyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine via the vagina. *Jpn J Cancer Res* 85: 789-793.
- Doll R, Peto R (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66: 1191-1308.
- Katsuda S, Yoshida M, Watanabe G, Taya K, Maekawa A (2000). Irreversible effects of neonatal exposure to p-tert octylphenol on the reproductive tract in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 165: 217-226.
- Maekawa A, Takahashi M, Ando J, Yoshida M (1999). Uterine carcinogenesis by chemicals/hormones in rodents (review). *J Toxicol Pathol* 12: 1-11.
- Maekawa A, Yoshida M, Katsuda S, Imai K (2004). Toxicologic/carcinogenic effects of endocrine disrupting chemicals on the female genital organs of rodents (review). *J Toxicol Pathol* 17: 69-83.
- Nagaoka T, Onodera H, Matsushima Y, Toyoda A, Shibutani M, Ogasawara H, Maekawa A (1990). Spontaneous uterine adenocarcinomas in aged rats and their relation to endocrine imbalance. *J Cancer Res Clin Oncol* 116: 623-628.
- Nagase S, Shimamune K, Shumiya S (1979). Albumin-deficient rat mutant. *Science*

205: 590-591.

- Nakae D (2005). Recent topics for basic researches on liver cancer. In: New Perspectives in Cancer Research and Therapy (editors, Kuriyama S, Yoshiji H), pp 131-154. Research Signpost, Trivandrum.
- Sasaki T, Yoshida T (1935). Experimentelle Erzeugung des Leber-carcinomas durch Fütterung mit o-Aminoazotoluole (in German). Virchow Arch 295: 175-200.
- (1990). 財団法人佐々木研究所五十年史 (editor, 財団法人 佐々木研究所). 財団法人 佐々木研究所, 東京.
- (1992). 私伝・吉田富三, 癌細胞はこう語った (author, 吉田 直哉). 株式会社 文藝春秋, 東京.
- (2000). 毒性病理組織学 (editor, 日本毒性病理学会; chief editor, 前川 昭彦). 株式会社 アイペック, 東京.
- 佐藤 博 (1980). 癌の研究とドンリュウラット. 医学と薬学 4: 589-598.
- 福島 昭治, 前川 昭彦 (2005). 環境化学物質による発がん. In: 放射線および化学物質による発がん; 本当に微量でも危険なのか (editors, 佐渡敏彦, 福島昭治), 印刷中. 医療科学社, 東京.
- 前川 昭彦 (1995). 化学発癌におけるリスク評価. In: 放射線生物影響とリスクのモデル化 (editors, 稲葉 次郎, 小林 定喜), pp 163-173. 放射線医学総合研究所, 千葉.
- 前川 昭彦 (1999). 子宮内膜癌の実験モデル. 病理と臨床 17 (臨時増刊・日本人の病気と病理学): 339.
- 前川 昭彦, 荻生 俊昭, 中館 正弘 (1985). *N*-ニトロソ化合物の化学構造と臓器特異的発がん性. トキシコロジーフォーラム 8: 221-243.
- 吉田 緑 (2005). エストロゲン様物質の新生児 (仔) 期大量曝露によるラット子宮発癌促進のメカニズム -即時型影響と遅発型影響による発癌機序のちがいについて-. Endocrine Disrupter News Letter 18: 3.