



今日の話題

カルシウム受容蛋白の薬理

—Ca²⁺制御への薬理的アプローチ—

Ca²⁺ は cAMP などと並んで最も重要な細胞内情報伝達物質と考えられてきたが、具体的な機序については不明の点が多かった。しかし、近年、Ca²⁺ 受容蛋白 calmodulin の発見によって、この領域の研究は非常に大きな進歩をとげた。分子量 16,500 の蛋白である calmodulin は高等動物から下等動物まで広く種々の細胞組織に分布することが確認され、Ca²⁺ の細胞内情報伝達の少なくとも一部はこの蛋白を介して行なわれるのではないかとというのが現在の考え方である。

Calmodulin は約 10 年前、大阪大学垣内⁽¹⁾、アメリカの Cheung らによって、環状ヌクレオチド活性化因子として報告された。垣内はこの蛋白の活性が Ca²⁺ 依存性であることをすでに記載しているが、当時 Ca²⁺ 依存性に注目する人は少なく、ホスホジエステラーゼ活性化因子として認識されたにすぎなかった。その後、この蛋白が種々の酵素を Ca²⁺ 存在下で活性化することが明らかとなり、その Ca²⁺ 依存性に人々が注目するようになった。現在、この蛋白は 1 分子当り最高 4 個の Ca²⁺ を結合することができ、結合 Ca²⁺ 数によって異なったコンホメーションをとることで、多種類の酵素反応に関与することができるのであろうと考えられている。これまでに明らかにされた calmodulin 関与の酵素のうち主なものには、Ca²⁺ 依存性ホスホジエステラーゼのほか、アデニル酸シクラーゼ、ミオシン軽鎖キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ、Ca²⁺、Mg²⁺-ATPase、トリプトファン水酸化酵素、リン酸化酵

素、シナプトゾーム膜蛋白リン酸化酵素、シナプス膜蛋白リン酸化酵素、ホスホリパーゼ A₂ などがあり、これまで Ca²⁺ 依存性酵素といわれていたものの中には calmodulin が酵素の Ca²⁺ 結合ユニットになっているものが含まれていることが判明し、数多くの Ca²⁺ 依存性現象の少なくとも一部は calmodulin 依存性で、Ca²⁺ の効果は calmodulin を介して伝えられていると考えられるようになった。すなわち、calmodulin が細胞内 Ca²⁺ 受容体として働いているのではないかとの仮説が研究者の好奇心を刺激し、多くの研究者が calmodulin の生理的役割に深い関心を持つようになったわけである。

現在、calmodulin の関与が推定される生理現象としては、血管平滑筋の収縮、血小板の凝集ならびに放出反応、赤血球膜および心筋筋小胞体膜のカルシウム輸送、微小管の脱重合、神経伝達物質の合成と放出、インスリン分泌などがあるが、生体において calmodulin の関与が直接証明されたものは少ない。そこで、薬理的アプローチに目が向けられるようになったわけである。つぎに、筆者らの試みてきた薬理的アプローチの一つを紹介し、今後の研究への展望を述べることにする。

N-(6-aminohexyl)-5-chloro-naphthalenesulfonamide (W-7) の血管弛緩作用をしらべているうちに、筆者らは、この薬物の平滑筋弛緩作用が種々の agonist の収縮に対して特異性を持たず、また種々の blocker によっても影響されないことに注目し、この薬物の作用が膜とかレセプターの関与しない細胞内反応によるものであろうと考え、アクトミオシン系への作用を想定した。薬物は血管平滑筋から調製したアクトミオシンの超沈殿現象を抑制し、血管弛緩作用がアクトミオシンの反応性を抑制することによる⁽²⁾ことを証明する一方、酵素系に対する作用を検討し、Ca²⁺-calmodulin 依存性ホスホジエステラーゼの特異的阻害剤であることを明らかにした。2 つの系の実験事実から calmodulin のアクトミオシン系への関与を確信し、これを 1977 年日米合同サイエンスプログラムセミナーにおいて発表した。筋収縮の Ca²⁺ 調節はトロポニン C によるという説が有力であった当時、平滑筋アクトミオシン反応への calmodulin 関与を提示したこの報告は画期的なものであり、重要な意味を持っていた。しかし当時、calmodulin は Ca²⁺-calmodulin 依存性ホスホジエステラーゼ活性化因子としてしか認識

されていなかったため、どのようなかたちでアクトミオン反応に関与するかはまったくわからなかったこともあって、多くの人に注目されることはなかった。

半年後、Dabrowska らが平滑筋アクトミオン ATPase 活性の Ca^{2+} 依存性がミオン軽鎖のリン酸化による⁽³⁾ことを報告し、つづいてミオン軽鎖リン酸化酵素が Ca^{2+} 結合ユニットとして calmodulin を持つことによる⁽⁴⁾ことを証明した。平滑筋アクトミオン系に関与する calmodulin の役割が明らかにされたことによって、W-7 は calmodulin 機能を抑えることによってミオン軽鎖リン酸化反応を抑制し、その結果アクトミオンの収縮性が減少するために血管弛緩がおこると推論することができ、実験的にもこれを証明することができた^(5,6)。すなわち、分子レベルでの研究によって得られた阻害剤の作用機序と阻害剤の生体に与える影響をしらべた結果から、 Ca^{2+} あるいは Ca^{2+} 受容体の役割を明らかにしたわけである。また、血小板の放出反応は血小板凝集現象における中心的役割を果たしていることが知られているが、W-7 は同様の作用機序を介して放出反応を抑制することで、血小板凝集阻害作用を発現することを証明した⁽⁷⁾。

生体内の特種な構成成分(酵素など)の特異的阻害剤が生理機能に及ぼす影響をしらべることにより、生体の機能を詳しく理解する方法は薬理学の常套手段であるが、calmodulin についてもこのような方法が有効なことが立証された。同様の方法は他の生命現象に対しても有効だろう。このような薬理学的アプローチにとって最も重要なことは、手段として用いる薬物の calmodulin に対する特異性である。これは簡単なようで実はむずかしい問題を含んでいて、ある薬物が生体内でただ一つの作用機序を持つことはむしろ稀で、 α -blocker が同時に抗セロトニン作用をもつことや β -bloker で有名なプロプラノロールの局所麻酔作用などはよく知られている。したがって、薬物の特異性も程度の問題であることを知るべきであろう。つまり、calmodulin に作用する薬物の場合も、calmodulin に対してより高い特異性を持った薬物を探すことが必要であるばかりでなく、他の作用がより少ない薬物を探すことも重要である。calmodulin の機能を知る手段として現在利用しうる薬物を表に示した。これらの薬物のうち最初に発見されたのが

Calmodulin 特異的阻害剤

薬物	構造式
Chlorpromazine	A : 2-Cl, $10-(CH_2)_3 \cdot N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$
Trifluoperazine	A : 2-CF ₃ , $10-(CH_2)_3 \cdot N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$
W-7	B : 5-Cl, $1-SO_2 \cdot NH \cdot (CH_2)_6 \cdot NH_2$
W-8	B : 5-Br, $1-SO_2 \cdot NH (CH_2)_6 \cdot NH_2$
W-9	B : 5-Cl, $2-SO_2 \cdot NH (CH_2)_6 \cdot NH_2$
W-10	B : 5-Br, $2-SO_2 \cdot NH (CH_2)_6 \cdot NH_2$
No.233	B : 5-N $\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$, $1-SO_2 \cdot NH \cdot CH \begin{matrix} \diagup (CH_2)_3 \cdot NH \cdot C \begin{matrix} \diagup NH \\ \diagdown NH_2 \end{matrix} \\ \diagdown CO \cdot N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix} \end{matrix}$
Prenylamine	$\text{C}_6\text{H}_5-CH_2 \cdot CH \cdot NH \cdot (CH_2)_2 \cdot CH \begin{matrix} \diagup \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$

A

B

phenothiazine 誘導体である。calmodulin 発見の2年前に、日本人研究者本多によってこのもののホスホジエステラーゼ阻害作用が報告され、10年後になって Weiss らによって calmodulin 阻害作用が確認された。彼らは calmodulin 阻害作用を薬物の向精神作用の根拠としているが、これには若干の問題があり、向精神作用は calmodulin 阻害作用よりもはるかに低い濃度で発現するため、他の作用機序によると考えるべきであろう。

今後、calmodulin への特異性が高く、他の作用をできるだけ除くことのできる薬物を開発することができれば、種々の生理現象における calmodulin の役割をさらに明らかにすることができ、生体機能における Ca^{2+} 制御の実態はより明確に描き出されるであろう。

- 1) S. Kakiuchi, R. Yamazaki & H. Nakajima : *Proc. Jap. Acad.*, 46, 587 (1970).
- 2) H. Hidaka, M. Asano, S. Iwadare, I. Matsumoto, T. Totsuka & N. Aoki : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207, 8 (1980).
- 3) R. Dabrowska, D. Aromatorio, J. M. F. Sherry & D. J. Hartshorne : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 78, 1263 (1977).
- 4) R. Dabrowska, D. Aromatorio, J. M. F. Sherry & D. J. Hartshorne : *Biochemistry*, 17, 253 (1978).
- 5) H. Hidaka, M. Naka & T. Yamaki : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 90, 694 (1979).
- 6) H. Hidaka, T. Yamaki, M. Naka, T. Tanaka, H. Hayashi & T. Kobayashi : *Mol. Pharmacol.*, 17, 66 (1980).
- 7) 西川政勝, 佐々木泰治, 生川早智子, 日高弘義: 血液と脈管, 印刷中.

(日高 弘義, 三重大学医学部薬理学教室)

小腸粘膜 sucrase 活性の 摂取栄養素による変動

— 消化吸収機能と食餌成分
との相関解明に手がかり —

摂取した多糖類、蛋白質が消化管で消化され、最終的に単糖、アミノ酸として血中に入ることは古くから知られていたが、小腸管腔内のこれらの消化過程の最終段階は不明確であった。近年、これら摂取栄養素の終末消化は膜消化、小腸上皮細胞表層である刷子縁に局在する酵素によって行なわれることが明らかにされてきた。小腸上皮細胞表層が摂取栄養素と生体組織の具体的接点であることから、生体の恒常性維持のためにも外部環境要因である摂取栄養素組成の変動にこの膜消化の機作が積極的に対応する可能性が示唆される。事実、これまでに刷子縁に局在する数種の加水分解酵素活性が、基質としての栄養素摂取により適応的に変動することが知られている。とくに、刷子縁に大部分が局在する sucrase 活性は蔗糖摂取により上昇し、その活性と蔗糖の吸収速度との間には高い相関のあることが認められている。

このような小腸粘膜、とくに刷子縁に限定的に局在する酵素活性の生理的意義を示唆する知見は、当然の推移として栄養研究にとり入れられた。それは、人間における摂取熱量の不足を伴わない低蛋白質栄養状態である Kwashiorkor における消化管機能低下の一因として小腸粘膜二糖類加水分解酵素 (maltase, sucrase) 活性の低下が臨床的に報告されたことに端を発し、これらの酵素活性への蛋白質栄養の影響に関する研究がラットを用いて 1970 年前後に欧米で多数行なわれた。しかし、これらの研究に共通した結論は、蛋白質栄養とこれらの酵素活性との関連は見いだされず、前述の人間での現象は蛋白質以外の栄養素の欠乏あるいは衛生状態に起因するものとされていることである。

当時、筆者らは 1 種類の必須アミノ酸を欠除させた不均衡アミノ酸混合飼料および無蛋白質・無アミノ酸飼料をラットに摂取させ、体内代謝の変動を検討していた。この種の実験での問題は、完全アミノ酸混合飼料の摂取

量に比べ、これら試験飼料の摂取量が極端に少ないことで、食餌アミノ酸以外に摂取熱量の低下を考慮する必要があった。そこで、蔗糖を炭水化物源とする完全アミノ酸混合飼料を液状とし、胃管による飼料の強制投与条件にラットを充分慣らしたのちに、その飼料で成長しうる投与量と等量の不均衡アミノ酸混合飼料あるいは無蛋白質・無アミノ酸飼料を数日投与したところ、これらの飼料の自由摂取条件ではみられなかった下痢を伴う消化管の異常を発現した⁽¹⁾。その異常は投与栄養素の小腸での吸収不全であり、機能の異常として小腸二糖類加水分解酵素活性の顕著な低下を観察したが、飼料を完全アミノ酸混合飼料に変えたところ、1 日後には下痢および吸収不全が消失し、前記酵素活性も明らかに上昇した⁽²⁾。これらの現象は、ラットも人間と同様にこれらの酵素活性が蛋白質栄養の直接的影響を受けることを示している。

以上のことから、ラットを用いた従来の研究の結論は、本来人間の Kwashiorkor で提起された事象について単純に蛋白質のみを問題にし、摂取熱量をまったく考慮しない基本的な実験条件の不充分な設定のもとで導かれたものと考えられる。また、前述の筆者らの実験では、各試験飼料の投与量を変えると、小腸単位長さ当りの小腸および粘膜重量は正の関連を、一方 sucrase の粘膜あるいはその蛋白質重量当りの活性 (比活性) は負の関連を示すが、小腸単位長さ当りの活性は飼料投与量に左右されず一定値を示し、飼料組成だけを反映することが明らかになった⁽³⁾。この事実は、ラットの sucrase 活性を比活性で示して考察した従来の研究に再検討を求めるものであり、sucrase 活性を小腸単位長さ当りで表わすことは、1) その活性の局在性、2) 各種栄養条件による小腸重量の著変に対して、その長さの不変、3) その比活性と粘膜重量の経時変化での異相、などの理由から、より本質的であると考えられる。このような活性表現によれば、従来からの実験条件であるラットの飼料自由摂取条件においても、小腸粘膜 sucrase 活性が飼料蛋白質の量および質⁽⁴⁾、さらにアミノ酸補足⁽⁵⁾により積極的な影響を受けること、また前述の飼料摂取量に対するこの酵素活性の特性もこの実験条件で当てはまることが明らかになっている^(3,5)。

ところで、このような飼料摂取量の多寡に支配されない小腸単位長さ当りの sucrase 活性の特性は、いかなる

機序によるものであろうか。蔗糖摂取による小腸粘膜 sucrase 活性の上昇について、Rosensweig と Herman⁽⁶⁾ は、人間では小腸上皮細胞の増殖期に蔗糖の影響を受け、その細胞の成熟期に sucrase 活性の上昇が発現するとの仮説を提案し、他方、ラットを用いた Grand ら⁽⁷⁾の研究では、actinomycin D 投与による小腸上皮細胞の migration 阻害によっても sucrase の比活性の蔗糖摂取による上昇が影響をまったく受けないことから、蔗糖の影響は成熟細胞が受けるとされた。絶食ラットへの15時間あるいは5gの高蔗糖飼料再摂取による小腸、粘膜重量、および小腸刷子縁に活性のほとんどが局在する alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase, maltase および sucrase 活性の飼料再摂取開始以後の経時変化を調べた筆者らの結果によると、maltase と sucrase 活性以外は飼料摂取とともに上昇し、摂取完了直後に最高に達したのち急激に低下する。これに対し、maltase と sucrase 活性は飼料再摂取開始20時間後までまったく変動がなく、20~24時間後に急激に上昇する。小腸上皮細胞の増殖、成熟、剥離の全所要時間は40~48時間であり、増殖期がそのうちの15~20時間であるので、このような sucrase 活性上昇のための影響を成熟細胞が受けることは時間的に成立しえない⁽⁸⁾。また、Grand らの知見を再検討したところ、彼らの示したように actinomycin D 投与により sucrase の比活性の上昇はまったく影響を受けなかったが、本質的活性である小腸単位長さ当りの活性の上昇は明らかに阻害を受けていた。さらに、増殖細胞核破壊剤である hydroxyurea 投与、界面活性剤による成熟細胞表層損傷による解析からも、蔗糖の sucrase 活性上昇の影響は増殖細胞を経ることが支持され、極く最近、Grand 自身、以前の報告に触れずにこの機序を認める証拠を報告した⁽⁹⁾。

このような小腸粘膜 sucrase 活性上昇の機序の特殊性が、同様に刷子縁に局在する alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase 活性と異なって飼料摂取量に対して特性を示す素因と考えられ、その詳細な機序、たとえば媒介する刺激物質の存在、酵素蛋白質形成と活性発現過程、局在化などについて生理生化学分野での検討を提案したい。一方、栄養学的研究における各種食餌成分と消化吸収機能の相互性の解析に、この sucrase 活性の特性は有力な手がかりとなるであろう。

- 1) T. Kimura & M. Tahara : *J. Nutr.*, 101, 1646 (1971).
- 2) T. Kimura, S. Suzuki & A. Yoshida : *J. Nutr.*, 105, 257 (1976).
- 3) T. Kimura, S. Shiosaka, A. Sakakibara, A. Matsuoka & A. Yoshida : *Nutr. Reports Inter.*, 14, 657 (1976).
- 4) T. Kimura, A. Seto, T. Kato & A. Yoshida : *Nutr. Reports Inter.*, 16, 621 (1977).
- 5) T. Kimura, T. Kato, K. Tsukazaki & A. Yoshida : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 25, 195 (1979).
- 6) N. S. Rosensweig & R. H. Herman : *Gastroenterology*, 56, 500 (1969).
- 7) R. J. Grand, D. A. Chong & K. J. Isselbacher : *Biochim. Biophys. Acta*, 261, 341 (1972).
- 8) T. Kimura, A. Seto & A. Yoshida : *J. Nutr.*, 108, 1087 (1978).
- 9) M. H. Ulshen & R. J. Grand : *J. Clin. Invest.*, 64, 1097 (1979).

(木村 利三, 名古屋大学農学部栄養化学教室)

種子なしブドウの形成と ジベレリン

——外生 GA の挙動の化学的側面 からの解析が課題——

ジベレリン (GA) 処理による種子なし (無核) ブドウの形成については、1958年に村西、井上ら、大畑らにより最初に報告され、それぞれ別個にデラウエアを用いて、開花前の花房処理によって種子なし果が容易に形成されることを示した。以後、数年にわたって全国的に種々のブドウ品種について応用試験が行なわれた結果、デラウエアでは無核化ばかりでなく、熟期が2~3週間も早まり、経済的実用性が認められ^(1,2)、農業技術として急速に普及した。処理技術の検討はその後も続けられ、現在行なわれているように満開日の約2週間前および満開日の10~15日後の2回、GA 100 ppm を花房に浸漬処理する方法が確立され、デラウエアの栽培面積の90%以上で種子なしデラが生産されるようになった。

GA に対する反応は、品種によってかなりの相違がある^(1,2,5)。現在ではデラウエアばかりでなく、マスカット・ベリーAや巨峰、フレドニアなどの品種でも種子なしブドウの生産が可能となり、一部の農家では実際に行なわれている一方で、ナイヤガラのように高濃度のGAを処理しても無核化が困難な品種や、キャンベル・アーリーのように無核化は容易であるが肥大する果実の割

合が低く、果実も小さい品種など、実用化されない品種も多い。実用化の可能性の有望な巨峰では無核化も果実の肥大も良好であるが、果軸の硬化がひどいため脱粒がはげしいなど、未解決の問題が残されている。

デラウェアの場合、開花前処理で無核化するとともに無核果の肥大を誘起する。開花後処理は肥大を促進し、商品性のある果房を生産するのに役立っている。開花前処理には適期があり、その重要性が指摘されている。処理時期が適期よりもかなり早いと無核化が充分ではなく、無核になったもののうち肥大するものの割合（無核肥大果率）が低く、その肥大も不十分である。また、無核果は有核果よりも着色が2～3週間早いので、着色した無核果に緑色の有核果が多数混入したいわゆるゴマンオ果房となる。適期よりもやや早い時期の処理では、無核化は充分に行なわれるが無核肥大果率が低く、無核果の肥大も不十分で、果軸の伸長が著しいためパラ房となる。一方、処理時期が遅れると無核化が困難となり、有核果が多数混在する果房となる⁽⁵⁾。

種子なしブドウが作られるには、①確実に無核化されること、②無核化されたもののうち肥大する果実の割合が高いこと、③無核果が充分に肥大すること、④果軸の異常化（硬化や伸長など）が少ないこと、などの条件を満たす必要がある。収穫期において最も良好な果房が確実に得られるような処理時期（適期）は、満開日の2週間前を中心として3～4日程度の幅しかないと言われているが、近年GAにBA（6-benzyl adenine）を加用することによって適期幅をさらに2～3日広げる方法が実用化された。

このように、無核果の形成と肥大のみについてみても、処理時期や年によって天候や樹の状態により、GAに対する反応に差異が生ずるのは、花房の発育段階とそれに伴うGAに対する生理的感受性に差異があるためと考えられる。

無核化の機構については、まず開花前のGA処理によって花粉の呼吸活性や発芽率が著しく低下し、胚珠の機能も低下することが明らかにされ、花粉と胚珠の両方が機能的に障害を受けることや、GA処理によって開花が4～5日早められ開花時に花粉は成熟段階に達しているのに、胚のうの発育は早められず開花の4～5日後に成熟に達するため、開花時の両者の発育段階の相違によ

って授精がうまくゆかないことなどが原因と考えられている⁽¹⁻⁴⁾。

GAによる種子なしブドウの形成においては、開花前に施与したGAが無核化ばかりでなく、無核肥大果率にも大きな影響を及ぼすことから、開花前処理が重要な役割を果たしている。開花前の果房に施与したGAの生理活性は、施与直後から急速に低下するが、低下の度合は品種や処理後の温度条件などで異なっている。無核化も果実の肥大もともに良好なデラウェアにおけるよりも、無核化は良好であるが果実の肥大が不十分なキャンベル・アーリーのほうが、活性の低下が早く、無核化の困難なナイヤガラではさらに早い。また、処理後の高温（30℃以上）はGA活性の低下を早め、無核果率、無核肥大果率はともに低くなり、GAへのBAやcAMP（cyclic AMP）の加用はGA活性の低下を遅らせる効果があることが見だされている。これらの事実から、処理から開花終了期頃までのGA活性の持続性が高いほど、収穫時の果房における無核果率および無核肥大果率が高くなることが明らかにされている⁽⁵⁾。

施与したGAの生理活性の低下について、その内容を検討するため、³H-GA₃や¹⁴C-GA₃を用いた実験では、施与した花房においても放射活性が低下してゆくことが報告されている⁽⁶⁾が、この活性の低下がジバン骨格そのものに関わるものなのか、側鎖のみに関わるものなのかはまだ明らかにされていない。GA活性の失活の過程として、①処理花房において分解されて気体として放出される（処理後13日目には処理時の26%）、②結果枝の莖葉へ移行する（同6%）、③結果枝の莖葉へ移行した後分解、放出される、④結果枝以外の旧枝・幹・根などへ移行する、などが考えられている。また、処理した花房に留まっているもの（同18%）の中には施与したままの形で存在するもの他に、結合型（たとえば glucoside）となって存在する可能性も考えられる。しかし、それらを合計しても処理後13日目には処理時の60%程度しか検出されていない。今後、方法論も含めて検討する必要があると思われる。

次に、果実の肥大についてみると、一般に種子のある果実では種子で生産される生長促進物質が果実の肥大に役立つとされている。したがって、種子が形成されない場合には果実が肥大しないことが多い。

無核果の肥大における GA の作用については、施与した GA が種子で生産される生長物質の代りとして、果肉細胞の分裂と肥大に関与することによって果実の初期発育を誘起し、開花後処理の GA とともに、葉で生産された同化産物の sink としての力に影響していると考えられ、より大きな果実を得るためには開花後の処理が必要である。

GA によって種子なしブドウを作る技術は、日本において発達した技術であり、実際栽培に広く利用されているにもかかわらず、花房に施与した GA の動向やその作用について、化学的側面から解析を行なった報告は非常に少ないのは不思議なことであり、ブドウにおける外生 GA の植物体内における代謝の過程を明らかにすることは、今後の研究の興味ある課題であろう。

- 1) 岸 光夫：果樹試安芸津報，p.1 (1973).
- 2) 村西三郎：九大農・学芸雑誌，23(4)，225 (1968).
- 3) 杉浦 明ら：園学雑誌，35 (3)，233 (1966).
- 4) 園芸学会編：“園芸学全編”，養賢堂，p.102 (1973).
- 5) 元村佳恵ら：Tohoku J. Agr. Res., 23~28(1972~1978).
- 6) 元村佳恵ら：園芸学会発表要旨，昭53秋，p.38(1978).

(元村 佳恵，東北大学農学部)

食品添加物としての過酸化水素の 規制変更をめぐって

——側面に横たわる問題への
配慮が必要——

厚生省ではかねてより食品添加物などの安全性の再評価の作業を実施しており、発がん性をはじめ、催奇形性、変異原性などについて検討を進めてきている。標題の過酸化水素については、昭和52年よりマウス（広島大学原爆放射能医学研究所の伊藤弘教授ら担当）およびラット〔（財）癌研究会付属研究所の高山昭三副所長ら担当〕を用いた発がん性の試験が開始された。

ラットについては昭和55年1月現在、なお試験を続行中であるが、マウスについては2年間の投与実験を終了し、病理組織標本の精密検索を進めた結果、本品に発がん性の認められたことが昭和55年1月11日に厚生省より発表された。その内容については新聞などにはぼけていない形で伝えられているのですでに御承知かと思う

が、正確を期するためにその内容を記述すると次の通りである。すなわち、伊藤らはC57BL/6J系の1群約100匹のマウス3群に対し、それぞれ0.1%および0.4%の過酸化水素水ならびに対照の無添加の水を生後2ヵ月から26ヵ月までの期間自由給水して検討した結果、死亡率、血清化学的検査においては対照群と投与群との間に差を認めなかったが、剖検による全身諸臓器の肉眼的ならびに病理学的所見の観察においては、24ヵ月の投与期間中、投与群に腺胃でのびらんと潰瘍性病変ならびに十二指腸での隆起性病変の高頻度の発現が認められた。すなわち、胃のびらんと潰瘍性病変は0.4%投与群で41%、0.1%投与群で20%の動物に発現し、いずれも対照群の発現率4%にくらべて統計学上有意の差を示した。一方、十二指腸での過形成（隆起性病変の一種）は、0.4%投与群で62%、0.1%投与群で40%の動物に発現し、いずれも対照群の発現率9%にくらべて統計学上有意の差を示した。また、十二指腸の腺がんは、0.4%投与群で5%、0.1%投与群で1%の動物に発現し、対照の発現率0%にくらべて、0.4%投与群では統計学上有意の差を示した。

以上の結果を受けて、厚生省は国立がんセンター研究所の杉村隆所長らのがん研究の専門家による検討会を開催し、あらゆる角度から討議した結果、強いものではないが本品の発がん性は明白であるとの結論に達し、前述の通り、55年1月11日に厚生省環境衛生局長より、本品が食品中に残留することは好ましくないので、食品加工上可能な限り使用しないよう関係省庁の協力を得て食品加工業者にとりあえず要望することと致したいとの談話が発表された。この内容については、同日付で厚生省より都道府県、政令市などに通知された。

一方、食品衛生調査会は、昭和55年1月30日に開かれた会合でこの問題について討議した結果、厚生省が1月11日にとった措置は、とりあえずの措置としてこれを妥当なものであると認めた上で、さらに本品の使用が食品の殺菌方法として果たしてきた食品衛生上の有用性についても十分に評価した結果、過酸化水素を食品添加物として使用する場合、最終食品に残留する形で使用することは適当でないとの意見具申を厚生大臣に対して行なった。

これを受けて、厚生省は「食品、添加物等の規格基

準」の一部を昭和55年3月20日厚生省告示第24号を以て改正し、従来「過酸化水素及びこれを含む製剤は食品中に過酸化水素として、うどん、かまぼこ及びちくわんあつてはその1kgにつき0.1g以上、その他の食品あつてはその1kgにつき0.03g以上残存しないように使用しなければならない」と定められていたのを、「最終食品の完成前に過酸化水素を分解し、又は除去しなければならない」と改めた。なお、この改正は55年10月1日より適用することになっている（他の食品添加物で分解除去を義務づけているものとしては亜塩素酸ナトリウムの例がある）。

ところで、食品中の過酸化水素の分析法としては、昭和51年3月9日環食化第65号¹⁾で通知した硫酸チタン法による定性試験およびよう素法による定量試験が一般に用いられているところであるが、この方法では普通5~10ppmまでが定量可能とされており、また他の方法も種々報告されているが、いずれも1~3ppmぐらいを定量限界としている。それでは、新しい使用基準は、最終製品にこのような方法を適用して過酸化水素が検出されないような条件でならば過酸化水素を引続き食品加工などに使用してもよいと解釈できるのであろうか。いや、改正の骨子は単に現在ある分析技術によって過酸化水素が検出されないことのみではなく、食品の製造技術、加工技術、工程管理をも包含して評価して、最終食品中に過酸化水素の残留がないことが確実でなければならないことを意味するものである²⁾。したがって、分析方法の位置づけは、あくまでも便宜的なチェック方法として用いるものであるが、この分析法についても、環境試験法ではppbレベルの過酸化水素の分析法が開発されているので、食品分析においてもさらに高い感度の分析法の確立をはかるべく努力中である。

ここまで説明すると、「それでは実際問題として過酸化水素は事実上使用禁止ではないか」との質問がはね返ってこようが、これに対しては筆者は、「現状では、その通りである」と答えることにしている。それならば、一層のこと、食品添加物のポジティブリストから削除してしまったほうがすっきりするではないかと、読者は考えられるかも知れないが、この点については慎重な対処が必要であると考え。アメリカの連邦食品薬品法には、1958年の改正の際に“がん条項”とも呼ばれる“Delaney

(デラニー)条項”が新設され、いかなる添加物も、その物質がいかなる使用量で使用された場合であっても、人間または実験動物に対してがんを形成しうる場合には、または他の適当な試験で発がん性のあることが示された場合には、食品に対する使用を許可されないことになっている。この観点に立つと、添加物は意図的に食品に加えられるものであるから、発がん性のあるものは一切排除すべきであるという考え方も正論として理解されよう。

しかし、発がん物質といえども無作用量は明らかに存在するのであるから、今後は食品中の発がん物質にも閾値という概念を取り入れるべきであろう。成人がうどん換算で1日1t摂取した場合と想定される苛酷な条件下での発がん性でも、実質的には使用禁止と見なされる処置をとらざるを得ないのが現状であるが、食品添加物の安全性についての洗い直して、今後も微弱な発がん性が認められる物質の出でくことも予想されるので、代替品の有無、禁止した場合の消費者に与えるデメリットなども考慮して、発がん性も定量的に評価すべき時代が遠くない将来に必ず来ると筆者は確信する。したがって、今ここで過酸化水素を食品添加物のリストから削除してしまうと、永久に抹殺されてしまうことになるので、しばらく凍結しておこうではないかということである。

なお、これは食品添加物としての過酸化水素と直接の関係はないが、本品は食品の器具（運搬容器、食品製造機械、ちゅう房具、割ぼう具など）および容器包装の殺菌剤としても広く使用されている。現在、食品衛生監視に当っては、器具・容器包装の殺菌にも食添規格にあった過酸化水素を使用するように指導している（食添規格では、安定剤としてのりん酸塩は約55.3ppm以下、蒸発残留物は約265.5ppm以下と定められている）。したがって、食品添加物公定書の過酸化水素の規格が削除されてしまって、工業薬品の未知の安定剤を含んだ製品が器具などの殺菌に用いられることになれば、食品衛生上大きなマイナスになるので、そのためにも公定書の過酸化水素の規格はよりどころとして残しておかなければならないわけである。

1) 厚生省食品化学課：食品衛生研究，26，593（1976）。

2) 入村和子：食品衛生研究，30，357（1980）。