照射食品の安全性

(食品薬品安全センター) 岩原 繁雄,
(国立衛生試験所) 小林 和雄

照射食品の安全性を確認するためには各種の試験を必要とする。筆者らは7種の照射食品(ジャガイモ, 玉ねぎ, 米, 小麦, ウィンナソーセージ, かまぼこ, みかん)についてラット, マウス, サルなどを用いる2ヵ年にわたる長期毒性試験, 繁殖生理に及ぼす影響および催奇形性の有無などを調べるための3世代試験などを実施した。また各種の変異原性試験を実施することにより遺伝的毒性についても検討を加えた。本稿ではこれまでに筆者らが実施した試験の内容を中心として一部国外のデータについても解説を加えた。

はじめに

新しい食品保蔵技術として, 食品照射についての研究が開始されてからすでに30年以上が経過し, この間実用化のために必要な広範囲にわたる研究が着々と積み重ねられてきた。

わが国における食品照射の研究は, 1965年原子力委員会に食品照射部会が設けられ, 1967年にジャガイモ, 玉ねぎ, 小麦, 米, ウィンナソーセージ, かまぼこ, みかんの7品目について大型プロジェクトが発足して今日に至っている(第1表)。

第1表 食品照射研究開発基本計画(日本)

食品名	照射目的	研究完了年度
ジャガイモ	発芽防止	昭和47年度
玉ねぎ	"	53年度
米	殺虫	54年度
小麦	"	"
ウィンナソーセージ	殺菌	55年度
水産物製品	"	"
みかん	殺菌(表面)	56年度

一方国際的な動向としては, 1969年に開催されたFAO/IAEA/WHOの合同専門家会議においてジャガイモ(15 krad), 小麦(100 krad)は暫定承認とされ, また1976年の同会議ではジャガイモおよび小麦は無条件承認となった。その後1980年10月には魚, 玉ねぎおよび米に関する照射研究が再評価され, それぞれ220, 15および100 kradまでの照射が容認されたほか, ココア豆(500 krad), ナツメヤシ(100 krad), マンゴー(100 krad), 植物性蛋白(100 krad)および香辛料(1 Mrad)が新たに容認された。

I. 国立衛生試験所で実施された試験の概要

国立衛生試験所毒性部においては照射食品の安全性

を評価するために必要な試験(変異原性試験を除く)を担当しており, 上記の7種の食品についてマウス, ラットおよびサルを用いての長期飼育試験(発がん試験を含む)およびマウスを用いる世代および催奇形性試験が行われた。

この場合調査の対象となった物質は日常われわれが摂取している食品であるが, 実験動物にとっては必ずしも常食ではないことなど化学物質では考えられない実験上の種々の問題点を提供している。例えば投与量決定に際して, 玉ねぎの場合には溶血現象の起ることも, また米の場合には脂肪肝の発生を念頭に入れて実験計画をたてる必要にせまられた。

しかしこのような問題を抱えながらも, 国立衛生試験所においては過去10数年の間に第2表に示すように7品目について各種の毒性試験を実施した。

その結果, ジャガイモについては1972年食品衛生調査会の審議を経て, わが国における食品照射の実用化第1号として許可されることになった。また玉ねぎ以降の食品についても, 予定された試験が終了あるいは終了に近づき, データの整理段階に入っている。

これまでのところ, いずれの品目についても, すべての検査項目について照射によって起ると思われる悪影響は認められていない。しかし詳細な検討はデータの整理終了後に行われるため, 結論はその時点を待たざるをえないのが実情である。

II. 変異原性試験

食品に限らず医薬品, 農薬, その他の化学物質などヒトを取り巻く種々の環境因子が与える障害作用のうち, 一般的な毒性についてはかなり古くから試験の対

Safety of Irradiated Foods: Shigeo IWAHARA, Kazuo KOBAYASHI.

(1982年 10月22日 受理)

第 2 表 国立衛生試験所における各種毒性試験の実施現況

品 目	試験項目	動物種	動物数	期 間	添加量 (%)	線 量(群)
ジャガイモ	短期試験	サル	♂2♀3	6ヵ月	35	0, 60 krad
	長期試験	マウス	80(♂40, ♀40)×5	21ヵ月	"	0, 15, 30, 60 krad, C
	"	ラット	60(♂30, ♀30)×5	24ヵ月	"	"
	世代, 催奇形性試験	マウス	41(♂18, ♀23)×3 (ただし, Pとして)	4代 P, F ₁ , F ₁ , F ₁	"	0, 60 krad, C
玉ねぎ	長期試験	マウス	80(♂40, ♀40)×5	21ヵ月	25	0, 7, 15, 30 krad, C
	"	ラット	60(♂30, ♀30)×5	24ヵ月	"	"
	"	"	40(♂20, ♀20)×3	12ヵ月	2	0, 30 krad, C
	世代, 催奇形性試験	マウス	"	4代	4	"
	"	"	20(♂10, ♀10)×2 (ただし, Pとして)	4代 P, F ₁ , F ₁ , F ₁	2	0, 15 krad, C
小 麦	長期試験	マウス	80(♂40, ♀40)×2	24ヵ月	45	0, 200 krad
	"	ラット	80(♂40, ♀40)×3	"	"	0, 20, 200 krad
	世代, 催奇形性試験	マウス	80(♂40, ♀40)×2 (ただし, Pとして)	4代 P, F ₁ , F ₁ , F ₁	"	0, 200 krad
	"	"	"	"	"	"
米	長期試験	サ ル	♂5×2	24ヵ月	40	0, 100 krad
	"	マウス	100(♂50, ♀50)×4	21ヵ月	"	0, 50, 100 krad, C
	"	ラット	60(♂30, ♀30)×4	24ヵ月	50	"
	世代, 催奇形性試験	マウス	15(♂5, ♀10)×2 (ただし, Pとして)	4代 P, F ₁ , F ₁ , F ₁	40	0, 50 krad
ウィンナ ソーセージ	長期試験	サ ル	6(♂3, ♀3)×2	24ヵ月	5	0, 0.6 Mrad
	"	マウス	100(♂50, ♀50)×3	"	"	0, 0.6 Mrad, C
	"	ラット	60(♂30, ♀30)×2	"	2	0, 0.6 Mrad
	"	"	"	"	5	"
	世代, 催奇形性試験	マウス	100(♂50, ♀50)×3 (ただし, Pとして)	4代 P, F ₁ , F ₁ , F ₁	"	0, 0.6 Mrad, C
かまぼこ	長期試験	マウス	100(♂50, ♀50)×2	24ヵ月	2	0, 450 krad
	"	ラット	60(♂30, ♀30)×2	"	"	"
	"	"	"	"	7.5	"
	世代, 催奇形性試験	マウス	80(♂40, ♀40)×3 (ただし, Pとして)	4代 P, F ₁ , F ₁ , F ₁	2	0, 450 krad, C
みかん	長期試験	サ ル	6(♂3, ♀3)×2	24ヵ月	6	電子線 0, 150 krad
	"	マウス	100(♂50, ♀50)×2	"	"	"
	"	ラット	"	"	2	"
	"	"	"	"	6	"
	世代, 催奇形性試験	マウス	80(♂40, ♀40)×3 (ただし, Pとして)	4代 P, F ₁ , F ₁ , F ₁	"	"

C: ラット, マウス飼育用固形飼料

象としてとり上げられてきたが、遺伝的な障害性についての検討が重要であることが一般に認識されるようになったのはほんの10数年来のことである。1972年に当時優れた防腐剤として定評のあったAF2(2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide)が、培養細胞に対して染色体異常を誘発することが指摘され、つづいて細菌に対して遺伝子突然変異を起すことが報告されるなど、この物質の持つ変異原性が相次いで明らかにされたことは記憶に新たなところである。

わが国においてはこの出来事を契機として、毒性試験の一環として変異原性試験がとり上げられるようになったといえよう。なお、ここでの遺伝的障害とは、生殖細胞(卵または精子)のもつ遺伝子がなんらかの傷害を受けることによって子孫に対して悪い遺伝質を伝えるというタイプのもの(狭義の遺伝毒性)ばかり

でなく、体細胞の遺伝子が傷害をうけることによって引き起される各種の疾患をも包含するものである。前者がいわゆる遺伝病を指すものであることは容易に理解されようが、不妊、流産、死産などのかなりの部分が卵や精子における遺伝的障害に起因するものと考えられている。また体細胞の遺伝子における傷害が発がんや密接な関連を有するであろうことはすでに定説となった感があり、また細胞の老化ひいては個体の老化を引き起す可能性についても大きな関心が持たれている。

すでに述べたように、国費によってわが国において検討が加えられてきた対象食品は7種であるが、そのうちジャガイモについては1972年8月に発芽防止のためのγ線照射が許可になり、翌1973年には農林省の補助金を受けて北海道士幌町に照射施設が建設されて、

食品照射の実用化が現実のものとなった。しかし当時はまだ遺伝毒性試験(変異原性試験)についての一般の関心はあまり高まっておらず、したがってジャガイモについてはこの種の試験を実施することなしに実用化に踏み切ったわけである。このことは後に照射ジャガイモのエタノール抽出物がマウスに対して優性致死効果(一種の遺伝毒性)を示すというソ連のKuzin一派の報告^④が口火となって、照射ジャガイモの安全性に対して疑問をなげかける結果を招いたといえよう。上記のAF2が食品添加物のリストから削除されたのは、照射ジャガイモが許可された翌年であることを思い合わせれば、変異原性試験抜きで実用化に踏み切ったことが今になって悔やまれてならない。

しかし、ジャガイモを除く6品目についての遺伝毒性試験は科学技術庁の委託研究により筆者の所属する(財)食品薬品安全センターにおいて実施することになり、昭和52年度以降毎年1~2品目について遺伝的安全性の検討が行われ、昭和56年度をもって予定された試験をすべて完了したが、問題になるようなデータは得られていない。なお照射ジャガイモについては、(財)日本アイソトープ協会が組織した研究班によって、他の6品目とはほぼ同一規模の試験が実施された。

照射ジャガイモについては、カナダのBio-Research Laboratoryが優性致死試験の追試を実施して陰性の結果が得られているが、われわれが実施した試験の効果も陰性に終わっている。照射ジャガイモが優性致死結果を示したというKuzinらの報告は、照射食品に関して変異原性が認められたという唯一のものであり、一部に大きな関心が持たれているので、われわれが実施した追試の結果もあわせて項をあらためて解説を加えることとする。

Ⅲ. 各種の変異原性試験

遺伝的安全性を確認するための変異原性試験には数多くの方法が開発されているが、1種の試験だけで済ますことは不可能で、いくつかの試験の結果から総合的に判断を下す必要がある。特に照射食品は食品添加物と同等あるいはそれ以上に安全性の配慮が要求されているため、試験法の選択に当っては次のような点に留意すべきである。

- (1) 遺伝子突然変異と染色体異常の両方を検出する必要がある。
- (2) 試験管内の試験ではなるべく代謝活性化(肝臓エキスを添加するなどして、生体内で起こることが予想される代謝過程を加味する方法)を併

用する。

- (3) 生体内の試験においては、体細胞と同時に生殖細胞に対する遺伝的障害の検出に努める。
- (4) 試験の結果をヒトに外挿することを容易にするため哺乳動物を用いる試験を積極的に行う。

これらの要件を満足するためには、下記のような数種の試験をセットとして実施することが必要になる。

(1) 細菌による遺伝子突然変異: Amesテストはその代表的なものであって、肝臓エキス(肝臓のホモジネートを9,000gで遠心沈殿した上清、いわゆるS-9)を添加して行う代謝活性化試験が有効に行われる。

(2) 試験管内染色体異常試験: ヒトその他の哺乳動物由来培養細胞が用いられる。代謝活性化法も試みられている。

(3) 生体内染色体異常試験: 一般にはラット、マウス、ハムスターなどが用いられる。ふつう骨髓細胞が観察の対象になるが、生殖細胞についての試験も可能である。

(4) 優性致死試験: ふつうマウスが使用される。精子または卵に生じた染色体異常を、未着床とか発育中の胚の死亡などを目標としてとらえる。標準的な試験では雄に対して検体を投与し、引き続いて毎週2~3頭ずつの無処置の雌との交配を6~8週間にわたって続ける。このように長期間にわたって交配を続けることの理由は、精子の完成までに6~8週間を要する精子発生過程のどの段階に対して作用を及ぼすかを明らかにするためである。つまり、検体投与後3週で交配した雌について優性致死現象が観察された場合には、3週後に完成された精子として受精にあずかるはずの段階にある細胞(精子細胞)に優性致死突然変異が起っていたことを示す。

ところで検体の投与を受けた雄と交配された雌は妊娠期間のなかば(マウスについては12~13日)で解剖し、子宮内の正常胎児数と死胚数とを調査し、一方卵巢の黄体数を調査することによって着床せずに流れた受精卵の数を推定する。精子の受けた遺伝的傷害の程度が強いときには受精能力が失われるが、それほど強くないときには受精後子宮に着床した卵は何回かの分裂のち死滅することになる。卵または精子におきる突然変異のうち、受精のち接合子(卵と精子の合体によって生じた細胞)を死滅させるような効果を持つものを優性致死変異と呼ぶが、これは染色体異常に起因するものとされている。

この試験で陽性を示すような検体は狭義の遺伝毒性の面からみて危険性が大きいと判断される。もちろん

優性でしかも致死的な変異は不妊や流産につながるものであり、遺伝的な欠陥をもつ個体の誕生にはつながらないが、このような効果を示す検体は同時に劣性でしかも致死的でない突然変異(優性致死変異の軽いものと理解してよからう)を誘発する可能性があり、これは現実の問題につながることになる。この種の変異を検出するための方法として特定座位試験(特定の遺伝子座における突然変異を検出するための試験)があるが、数万頭の仔についての調査が必要であり、その実施は極めて困難である。いずれにしても哺乳動物の生殖細胞における突然変異を個体レベルで検出するためのよい試験法が他にないため優性致死試験は今日でも重要な試験法としての地位を保っている。

Ⅳ. 照射ジャガイモについての 優性致死試験

Kuzin らは 10 krad の γ 線を照射したジャガイモからエタノールを用いて抽出した“Radiotoxin”を雄マウスに経口投与したところ、精子(spermatozoa)、精細胞(spermatid)および精母細胞(spermatocyte)*に対してそれぞれ 21.5、22.2 および 21.06%の優性致死率(第3表(b))が認められたことを報告している(第3表(a))。同氏によると照射ジャガイモ中の radiotoxin は照射後経時的に減弱し、加熱によって消失するということがあるが、現時点において照射食品の安全性に関して唯一といえる気がかりな報告である。ただし1群のマウス数が5匹と少なく(一般には15~30匹が必要とされている)、マウスの系統も在来種と記載されているだけのため、この種の実験に耐えるものかどうか明らかでない。

IFIP (International Project in the Field of Food Irradiation, Karlsruhe, West Germany) がカナダの Bio-Research Laboratories Ltd. に依頼して行われた追試の結果は陰性に終わっているが、この場合にも1群の雄数は5匹と少なく交配期間の点でも5週は短いと思われる。実験動物はICRスミス・マウスを使用している(第3表(b))。

渋谷らの実験⁽⁷⁾は、(株)日本アイソトープ協会の援助によって(財)食品薬品安全センターにおいて実施されたもので、試料の調製は東京都立アイソトープ研究所において、Kuzin らの方法をできるだけ忠実に守って行われた。試験はBDF、マウス(C57 BL/6 と DBA/2 との1代雑種)を用い、試料はKuzin らにならい1日2回、7日間経口的に投与した。1群の雄マウスは30匹とし、4日ごとに1匹ずつの雌との交配を14回(投

与後8週まで)繰り返した。解剖は妊娠13日に行い、第3表(c)に示すような結果が得られた。この表は優性致死率のみを示したものであるが、非照射、照射両群とも全経過にわたって優性致死率の上昇は認められなかった。

第3表 照射ジャガイモエタノールエキス
(Radiotoxin)の雄マウス投与による
優性致死試験

(a) Kopylovらの試験 ⁽¹⁾				
投与後 交配週	Radiotoxin 群	対照群 I	対照群 II	
1	21.5	4.1	1.7	
2	7.8	4.5	3.0	
3	22.2	4.1	1.7	
4	8.8	3.9	1.8	
5	21.1	4.0	2.1	
6	9.8	2.9	1.9	
7	4.6	5.1	3.1	

(b) Levinsky らの試験 ⁽²⁾				
投与後 交配週	非照射群	照射群	対照群	
1	-2.78	-1.85	—	
2	-10.10	-3.67	—	
3	4.90	-11.76	—	
4	6.06	-9.09	—	
5	3.54	0.88	—	

(c) 渋谷らの試験 ⁽³⁾				
投与後 交配日	非照射群	照射群	対照群	陽性対照群†
1~4	1.10	0	—	10.99
5~8	0	-2.11	—	62.11
9~12	3.89	3.89	—	11.65
13~16	4.76	2.86	—	11.43
17~20	1.04	-3.13	—	-2.08
21~24	1.05	0	—	4.21
25~28	1.05	-2.01	—	1.05
29~32	-2.97	1.00	—	14.85
33~36	0.93	6.80	—	32.04
37~40	-2.11	-4.21	—	43.16
41~44	-3.26	-2.17	—	29.35
45~48	-7.45	-5.32	—	28.72
49~52	-1.05	4.21	—	7.37
53~56	-1.02	2.04	—	-9.18

(注) 第3表(a),(c)中の数字は優性致死誘発率(%)を示す。

第3表(b)中の数字は Levinsky らのデータに基づいて筆者が算出した優性致死率(%)

優性致死率(%) = $\left(1 - \frac{\text{妊娠健当りの生存胎児数(実験群)}}{\text{妊娠健当りの生存胎児数(対照群)}}\right) \times 100$

† 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene 500mg/kg 経口。

* 精子の発生過程

精原細胞→精母細胞→精子細胞→精子

V. ま と め

以上筆者らがこれまでに各種の照射食品について実施してきた安全性試験についてその概要を述べた。もともと安全性の問題は極めて重要であるにもかかわらず、永い間軽視されてきた分野であるだけに、試験方法自体についても、また得られた結果に基づく安全性の評価方法についても今後に残された数多くの問題点をかかえているといえる。幸いこれまでのところ安全性の点で問題になるような試験結果は得られていないが、これはあくまでも現時点での話であって、試験方

法の急速な進歩と、ますます高まりつつある安全性への願いに対処するためには今後もたゆまざる努力を続ける必要があろう。

— 参 考 文 献 —

- (1) KOPYLOV, V. A., OSIPOVA, I. N., KUZIN, A. M.: *Radio-biologia*, **12**, 524 (1972).
- (2) LEVINSKY, H. V., WILSON, M. A.: *Food Cosmet. Toxicol.*, **13**, 243 (1975).
- (3) SHIBUYA, H., MUROTA, T., IWAHARA, S., HASHIMOTO, K., MINEGISHI, A., HÖGETSU, D., MATSUYAMA, A.: *Radioisotopes*, **31**, 74 (1982).

◇ ご 案 内 ◇

文部省科学研究費エネルギー特別研究(エネルギー)
昭和57年度トリウム燃料研究班研究発表会

昭和58年2月1日(火) 9:00~17:00

国立教育会館(東京都千代田区霞が関)

— プ ロ グ ラ ム —

1. 開会挨拶 柴田俊一(京大炉)
- Th 系燃料の中性子照射生成核種に関する研究
座長 菅野卓治(東北大・選研) 9:10~10:00
Th の速中性子照射生成核種の分離と測定法
鈴木 進, 三頭聡明(東北大・金研)
中性子照射 Th の質量分析
岡本真実, 小高正敏(東工大・原子炉研),
佐藤 慎, 野崎徹也, 平井昭司(武工大・原研)
- Th 系燃料の再処理および処分技術開発のための基礎研究
座長 加藤正夫(東海大・工) 10:00~10:50
フッ化物溶融塩中における ^{233}Pa の酸化物への析出
井上 泰, 折山 修, 田中紘一(東北大・工)
高レベル放射性廃液の脱硝ならびに脱硝水相からの Cs,
Sr の分離 菅野卓治, 三村 均, 稲野昌利(東北大・選研)
溶融塩炉の炉工学, 炉化学および材料に関する研究
座長 西 朋太(京大名譽教授) 10:50~11:45
溶融塩炉の熱工学ならびに構造材料に関する基礎的検討
石黒亮二, 杉山憲一郎(北大・工)
菊地義弘(京大・工), 諸住 高(北大・工)
溶融塩・水接触時の熱的相互作用に関する研究
飯田嘉宏(横国大・工),
荒木信幸(静岡大・工), 小本曾千秋(横国大・工)
溶融塩フッ化物系におけるCeの電気化学的挙動および
炭素材と溶融フッ化物の共存性
金治幸雄(神戸大・工), 中島 剛, 一瀬光之尉(京大・工)
燃料塩の再処理過程に関する研究
大石 純, 加藤滋雄(京大・工), 原田 誠(京大・原研)
- Th 燃料体に関する実験的研究
座長 上田隆三(東海大・工) 11:45~12:35
Th 燃料体に関する実験的研究の概要 菅野昌義(東大・工)
(Th, U) O_2 固溶体の蒸気圧測定 山脇道夫(東大・工)

(Th, U) O_2 固溶体化の研究 古屋廣高(九大・工)
(Th, U) O_2 焼結体の原子炉照射研究 小畑直己(名大・工)

◇ 昼 食 12:35~13:20 ◇

- Th 燃料サイクルに関連した中性子核データに関する研究
座長 山室信弘(東工大) 13:20~14:15
 ^{232}Th の高速中性子核データの測定(核分裂断面積と γ 線
測定による非弾性散乱断面積の準備研究)
平川直弘, 相山一典, 板垣新治郎,
岩崎 信, 馬場 護, 神田一隆(東北大・工)
京大炉における Th 系核データの研究
木村逸郎, 玉井忠治, 小林捷平,
中込良広(京大炉), 竹味弘勝(広大・工)
Th サイクル関連核データの評価 大沢孝明(九大・工)
臨界実験による Th の研究
座長 西原 宏(京大・工) 14:15~15:05
臨界実験による Th の研究概要
神田啓治, 小林圭二, 柴田俊一(京大炉)
KUKA による Th と天然Uの比較
小林圭二, 林 正俊(京大炉), 平川直弘(東北大・工),
小川雄一(北大・工), 阪元重康(東海大・工),
工藤和彦(九大・工), 神田啓治, 柴田俊一(京大炉)
近大炉による Th 実験 三木良太, 伊藤哲夫(近大・原研),
小林圭二, 石原信二, 神田啓治, 柴田俊一(京大炉)
- Th の生体影響—Th 系燃料原子炉に関する
生物学的基礎研究
座長 秋田康一(茨城大名譽教授) 15:05~15:50
Th による生体影響 森 武三郎(放医研),
畠山 茂(東京医歯大), 杉山 始, 加藤義雄(放医研)
座長 菅野昌義(東大・工) 15:50~16:50
Th 燃料サイクルにおける β 線, γ 線および遅発中性子
核データに関する研究
岡野孝行, 川瀬洋一, 山田 繁, 瀬尾 健(京大炉),
加藤敏郎, 河出 清(名大・工), 藤原一郎(京大・原研),
森山裕文(京大・工), 関岡嗣久(姫路工大)
Th 同位体と Th 含有鉱物の中性子照射で生成する U
および Th 同位体 橋本哲夫(新潟大・理)
Th 燃料の湿式再処理に関する基礎研究—U・Th
共存系の定量分析および分配平衡
小林秀彦, 松本史朗(埼玉大・工)
閉会の辞 柴田俊一(京大炉)