

## The Japanese Society of Toxicologic Pathology, its Outline and Commitment to Food Safety

日本毒性病理学会の概要と  
食品安全分野への関与

中江 大

Dai Nakae

東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科

日本毒性病理学会理事長

東京都世田谷区桜丘1-1-1

Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture

President, Japanese Society of Toxicologic Pathology

1-1-1 Sakura-ga-Oka, Setagaya, Tokyo 156-8502, Japan

## Summary

The Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP) was organized in 1985, with the purpose of the progressive establishment of toxicologic pathology, and contribution to the world by assurance of the safety of various chemicals in human environments. Humans are constantly exposed to a large number of chemicals, either intentionally or unintentionally, throughout life, and these chemicals exert a variety of biological effects in humans. Some of the effects are beneficial, but there are also adverse effects. It is thus necessary to minimize adverse effects, and maximize beneficial human effects, by evidence-based and scientifically appropriate means. The JSTP consists of

experts belonging to academic, regulatory and industrial fields dealing with such chemicals, and thus contributes to the assurance of their safety from the basis of both pure and regulatory sciences. Needless to say, food is a mixture of chemicals to which humans are intentionally or unintentionally exposed. Food safety is, therefore, one of the most important issues with regard to chemical safety, and also one of the main targets of JSTP. The JSTP has in fact been committed to food safety for a long time, and with enormous enthusiasm is planning to make a continued and greater commitment.

## 1. 毒性病理学とは

病理学は、疾病の実相を形態的変化の観察により解析して、当該疾病の発生と進展のメカニズムを解明し、さらにその成果を基に当該疾病の制御を目指す学問である。したがって、病理学の一義的対象は疾病の実相であり、キーワードは形態的変化の観察である。当初は、生体から細胞内小器官に至るさまざまなレベルの形態的変化を、適切な手法で検出し観察することを主たる解析手段とし、生化学的データを補助手段としてきたが、近年の分子生物学の洗礼を受けて、対象疾病の分子病態メカニズムの解析や、その成果に基づいたevidence-basedな制御方法の探索へと進展しつつある。とはいえ、それらを形態的変化の観点から実施する点が病理学の真骨頂である。病理学には、対象がヒトか動物かによってそれぞれ(医)病理学と獣医病理学に分かれ、また、主目的が疾病の診断かその機構解析と制御かによってそれぞれ診断病理学と実験病理学に分かれる。

一方、毒性学は、化学物質（または、放射線や病原微生物など化学物質以外の外因や、種々の内因）が生物に与える有害な影響（悪影響）として定義される「毒性」の実態と背景メカニズムを、主として分析科学の手法を用いて解明する学問である。したがって、毒性学の一義的対象は化学物質の作用であり、キーワードは分析科学である。毒性の解明は *in chemico*・*in vitro* から *in vivo* までさまざまな条件で行われ、最近では *in silico* 条件での解析や、ES/iPS細胞・(部分的) ヒト化動物・ビッグデータ・AIなど新しい技術を用いた解析も行われ始めている。この内、*in vivo* 条件での解析は、もちろんヒトを対象とした試験を用いても行われるが、動物実験が基本的なツールであり、そこから得られる情報をヒトに外挿することになる。また、毒性の解明はさまざまな分析手法で行われるため、毒性学は幅広い分野から成り立っており、また、多くの学問と互恵関係にある。たとえば、化学物質動態学（薬物動態学）はその名の通り化学物質の体内動態に関する学問であるが、それ

が与える情報は毒性学にとって必要欠くべからざるものである。それから、化学物質が生物に与える影響には、もちろん生物にとって有害なものだけでなく、生物にとって有益なものも多々ある。それらは化学物質のカテゴリーによって機能性（「機能性食品」・「機能性表示食品」など、食品分野で好んで用いられる用語であるが、化学物質の作用は有益であろうが有害であろうが当該化学物質の機能に基づくものなので、有益な作用だけを機能性と呼ぶのは日本語として正しくない。ちなみに、英語の「functional food」という用語は、この分野の先駆者であった日本が用いた「機能性食品」という用語に由来するという説がある。）や薬効など様々に呼ばれるが、そうした有益な影響の検出や、それらの実相と背景メカニズムの解明は毒性学と同様の手法や方法論により行われる。

毒性病理学は、病理学と毒性学の境界領域として誕生し、発展してきた学問で、化学物質（または、放射線や病原微生物など化学物質以外の外因や、種々の内因）が生物に与える有害な影響である「毒性」の実態を形態的变化の観点からとらえ、その背景メカニズムを解析し、制御方法を探索するものである。上に倣って言えば、毒性病理学の一義的対象は化学物質の作用であり、キーワードは形態的变化の観察である。つまり、毒性病理学は、毒性学と同じ対象を、病理学と同じ手法で解明しようとしていると言える。なお、上述のように、化学物質が生物に与える有益な影響の実相と背景メカニズムの解明には、毒性学の手法や方法論が適用されるが、毒性病理学の手法や方法論も同様に用いられる。

（医）病理学がヒトにおける知見からヒトの疾病の診断または制御を目指し、獣医病理学が動物における知見から動物の疾病の診断または制御を目指すのに対し、毒性病理学は、主として動物における知見から、化学物質のヒトへの悪影響の実態を解明しようとする。この方法論は正に毒性学のそれであり、また、この手法は実験病理学のそれである。

一方、毒性学は、あるレベルの単位当たりの変化を捉え、問題とする。たとえば臓器（組織）レベルであれば、臓器（組織）単位の変化を扱う。具体的に例示すると、肝臓全体での特定遺伝子の発現や特定蛋白質の濃度などを問題とする。しかし、毒性病理学は、（可能であれば）それぞれのレベルの単位当たりの変化のみならず、単位未満の変化もとらえ、問題とする。たとえば臓器（組織）レベルであれば、臓器（組織）単位のみならず、臓器（組織）の一部の変化も扱う。具体的に例示すると、肝臓

中の特定局所/成分（小葉中心部や胆管上皮など）や特定病変部（壊死周囲や腫瘍部・非腫瘍部など）での特定遺伝子の発現や特定蛋白質の濃度などを問題とする。この例では、そもそも「変化のある肝臓」でなく「肝臓中の特定病変部」を抽出している点で、毒性学と異なる視点が示されている。つまり、毒性病理学は、病理学の根幹である形態的变化という概念を保持しているのである。

以上に述べてきたのは毒性病理学のピュアサイエンス上の役割と性格であるが、毒性病理学にはもうひとつの側面がある。それは、食品を含む各カテゴリーに属する化学物質製品の研究・開発から、規制当局による承認を経た上市、また、場合によって上市後のメンテナンスに至る過程において科学的根拠を提供するという、レギュラトリーサイエンス上の役割を担っていることである。ヒトの生活に意図的または非意図的にかかわる化学物質については、ヒトの健康を維持・増進する上で、適切なリスク評価を行い、それに基づいた適切なリスク管理を行って安全性を担保すると共に、それらの情報を適切にリスク広報して社会を安心させねばならない。それには、科学的根拠が必要であり、毒性病理学はその一端を担っているのである。それ故、毒性病理学には、アカデミアに属する研究者のみならず、規制当局や、製造企業体・開発業務受託機関（Contract Research Organization, CRO）など産業界に属するさまざまな専門家が携わっている。もちろんこの点に関しては、毒性学も同様である。

## 2. 日本毒性病理学会の概要<sup>1, 2)</sup>

日本毒性病理学会（Japanese Society of Toxicologic Pathology, JSTP）は、毒性病理学の日本における確立・発展と、それに基づく化学物質安全性の確保を通じた社会への貢献を目的に1985年3月25日に設立された毒性病理研究会（最初の発起人会の開催日は1984年11月9日）を母胎とし、1988年2月5日に会則を制定し、学会として正式に発足した。会員は会則に基づく一般会員・名誉会員・功労会員・学生会員・賛助会員から成り、その数は発足後順調に増加して、2000年前後に1000名に達した後、その前後を推移している。会員は、前項に述べた毒性病理学の特性の故に、化学物質製品の研究・開発・普及（上市）にかかわるアカデミア・規制当局・産業界に属するさまざまな専門家から成っている。歴史的経緯から、医薬品関係者が会員の多数を占めているが、農薬や添加物を含む食品

や化成品など、他の化学物質カテゴリーの関係者も少なくない。また、これも毒性病理学の特性和歴史的経緯から、医師と獣医師が会員の多数を占めているが、それ以外の専門性を持つ会員も少なくなく、後者は徐々に増えつつある。なお、会則は、名誉会員を「毒性病理学の発展と本会の運営に特段の功績のあった者」、功労会員を「本会の運営に功績のあった者」と定めており、いずれも理事会が推薦し、評議員会および総会の承認に依る。

学会運営は理事会によって執行されるが、理事会の行為の一部は会則の定めるところにより評議員会または総会の承認を必要とする。理事会は、理事長1名・副理事長2名・財務担当理事1名(以上を三役と称する。)を含む理事10名(以内)と監事2名、および議決権を持たない年次学術集会長(年会長)2名から構成される。理事と監事の任期は3年間で、2期まで重任可能であり、評議員を(被)選挙権者とする無記名選挙で8名を選任する。加えて、理事長は、2名(以内)の理事を別途推薦することができる。なお、理事および監事の就任は、評議員会および総会の承認を必要とする。年会長は、理事会が候補者を推薦し、評議員会および総会の承認により就任し、理事会の議事に参加するが、議決権を有しない。評議員は、理事会が、新たに評議員から推薦された候補者から絞った者と、任期満了後の重任を可とした者が、評議員会および総会の承認により就任する。評議員の任期は3年間で、基本的に重任を妨げないが、重任の可否については任期満了前に理事会が査定する。

学会の区々たる業務は、会則に基づいて設置された委員会によって執行される。委員会について、会則上は理事会の承認を得て理事長が設置または改廃することになっているので、厳密には理事の任期が改まる毎に新たに設置されるべきものである。実際には、タスク特異的・期間限定的に設けられるad hocなもの(たとえば、本年は現任理事の任期最終年なので、選挙管理委員会が設置されている。)を除き、役員任期を跨いで引き継がれる「常設」状態になっている委員会が多いが、それら「常設」委員会も、これまで時代の変遷により、適宜新設または改廃されてきた。現在設置されている「常設」委員会は、総務・会員・国際・資格認定・教育・編集・広報・国際用語 各委員会である。各委員会の委員長は、理事長が指名し、理事会の承認を以て委嘱され、原則として理事の中から選ばれるが、余人を以て換えがたいとして、理事以外の評議員が委嘱される場合がある。ただし、理事にあらざる委員長は、理事会の議事に参加するが、議決権を有しない。

学会の主たる活動は、年次学術集会の開催・毒性病理学専門資格の認定と更新・スライドカンファレンスと教育セミナーの開催・学会機関誌(Journal of Toxicologic Pathology, JTP)の発行と関連賞(JTP学術賞)の授与・ホームページと学会ニュースによる広報・国際貢献などである。

年次学術集会は、前身の毒性病理研究会の設立日である1985年3月25日に東京港区の北里大学において開催されたのを端緒とし、通常総会を兼ねて、年1回開催されている。直近2018年の第34回年会<sup>3)</sup>は沖縄県那覇市のかりゆしアーバリゾート・ナハで開催され、次の2019年の第35回年会は東京都江戸川区のタワーホール船堀で開催される予定である(図1)<sup>4)</sup>。ちなみに、続く2020年に東京都世田谷区で開催する予定の第36回年会は、筆者がお世話させていただくことになっているので、この場を借りて、会員・非会員を問わず多数の御参加をお願いする次第である。

JSTPに関して特筆すべきことのひとつは、毒性病理学専門家(D.JSTP)資格であろう。D.JSTPは、1992年に設定された資格で、その名の通り、毒性病理学の専門家としてふさわしい能力と識見を有する人物をJSTPが認定し授与するものである。この資格は、受験希望者の中から資格認定委員会が一定の基準に達していると評価した者のみが受験を許される試験(1994年以後、年1回実施)に合格した者に、理事会の承認を経て与えられる。試験は、その詳細に関する言及を控えるが、単に知識を問うだけでなく、実能力や人物も評価される厳しいものである。また、D.JSTPは5年間の有期資格であり、更新を希望する



図1. 第35回JSTP年会ホームページ(トップページ)

場合は、認定期間満了前に実績を添えて申請し、資格認定委員会により了とされ、かつ、理事会の承認を得なければならぬ。この資格については医薬品をはじめとする各種カテゴリーの化学物質の規制当局からも一定の評価と認識を受けているため、D.JSTPを持つ専門家はそれらの上市のための規制当局への申請の準備や実施過程で、所属する組織の性格と、当該組織における自らの職種・職位に基づく立場に応じて、しかるべき役割を果たしている。さらに、D.JSTPは、国際的にも高く評価されている<sup>5)</sup>。その理由は各国・地域の毒性病理学会 (toxicologic pathology societies, TPSs) がそれぞれ類似する資格を有しているものの、JSTPほど厳しい認定方法をとっているTPSsが希であるからであり、D.JSTPシステムは新興のTPSsにおける類似資格の設定などに影響も及ぼしている。

教育は、JSTPがもっとも重視する活動のひとつで、若手から経験者に至るさまざまな段階の会員に適した、さまざまな教育を受ける機会を提供している。代表的なものは教育委員会によりいずれも年1回開催されるスライドカンファレンスと教育セミナーであり、そのほか、資格認定委員会によるD.JSTP認定試験受験者を主たる対象とした当該試験問題の解説 (一般版・詳細版) がある。また、年次学術集会においても、教育を目的とするプログラムがしばしば組まれている。毒性病理学の実技は、一朝一夕に身につくものでなく、長期間に渡る本人の切磋琢磨と経験蓄積、そして上席者/指導者による指導が必要である。しか

しながらJSTPが学会として提供できる教育機会は限られており、実際の会員の教育にはそれぞれの所属機関において行われる、いわゆるオン-ザ-ジョブ-トレーニング (OJT) のほか、国内各所において営まれている大小・新旧の勉強会や、国内外またはインターネット上で開催される種々のセミナーなどの貢献が大きい。また、毒性病理学の実技を学ぶためには、教科書となる書籍が必要である。第1章に述べたように、毒性病理学は病理学と毒性学の境界領域にあり、それら両者の教科書的書籍はある程度参考になるが、やはり毒性病理学に特化した教科書的書籍が必要である。そのような書籍は海外において出版されているが、日本の状況を反映し、かつ、日本語で書かれたものは希であり、会員から渴望されていた。JSTPは、そうした会員の要望に応えるべく、2000年に「毒性病理組織学」を刊行し、さらに2004年に毒性病理組織学改訂委員会を *ad hoc* で設置し、当該書籍の改訂作業を開始した。改訂作業は、実に13年間を要し、2017年3月19日に「新毒性病理組織学」(図2)<sup>6,7)</sup> の刊行に結実した。

毒性病理学の分野の学術雑誌としては、JTP、北米の Society of Toxicologic Pathology (STP) の機関誌で後に英国の British Society of Toxicologic Pathology (BSTP) の機関誌にもなった Toxicologic Pathology、商業誌ながら欧州の European Society of Toxicologic Pathology (ESTP) の機関誌としても機能していた Experimental Toxicologic Pathology、の3誌がある。ただし、第三者については、数



図2. 新毒性病理組織学フライヤー

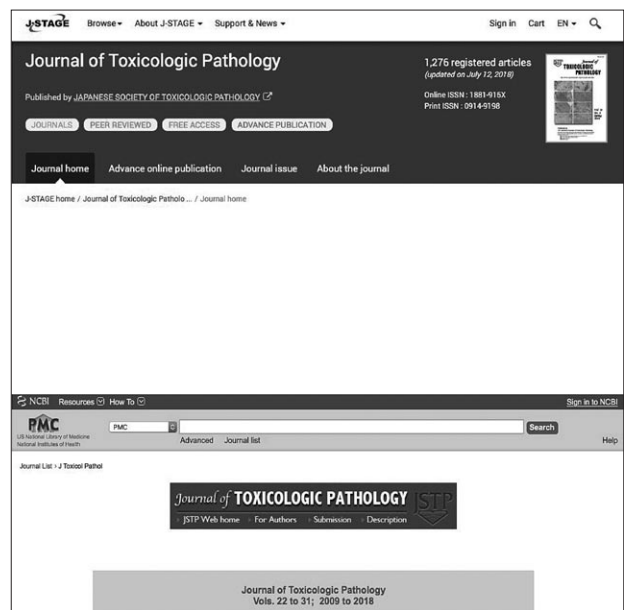


図3. J-STAGEとPubMed CentralにおけるJTPページヘッダ

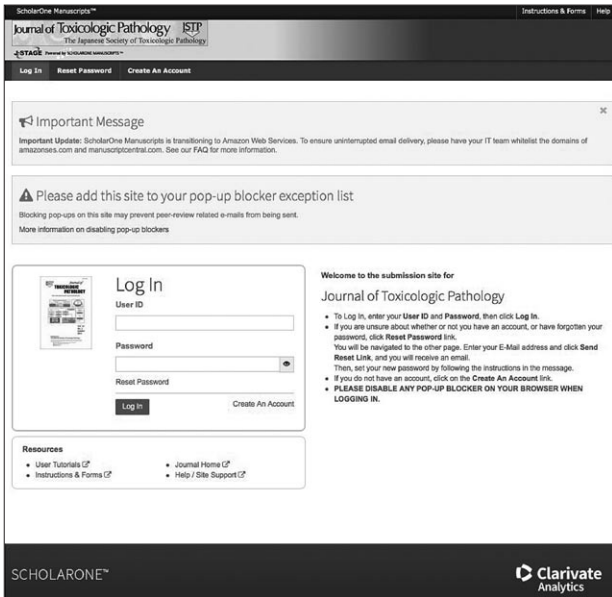


図4. ManuscriptCentralを利用したJTP投稿査読システムトップページ

年前にESTPが機関誌から外し、2017年末について廃刊に至った。JTPは、1988年に発刊されたJSTPの機関誌で、年1巻4号（季刊）が発行されている。当初は和英混濁であったが、早い段階で英文学術誌となり、さらに、2017年以降は原則的にウェブオンリーの電子ジャーナルに移行している。JTPは、早期から国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の助力を得て、科学技術情報発信・流通総合システム（J-STAGE）によるインターネット上での論文公開と投稿査読システムを利用し、さらに、「日本の知的財産保存（Journal@rchive）」事業により、全巻全論文のフルテキストがJ-STAGEで無償公開されている（図3）<sup>8)</sup>。なお、投稿査読システムについては、J-STAGEの仕様変更に伴い、ScholarOneによるManuscript Centralのサービスに移行している（図4）<sup>9)</sup>。JTPは編集委員会の下で質的にも量的にも成長し、現在は Creative Commonsによる Attribution Non-Commercial No Derivatives (by-nc-nd) License<sup>10)</sup> に基づくオープンアクセスマガジンとして、Thomson Reutersが運営するWeb of ScienceやPubMed Central（2009年/第22巻以降の全論文のフルテキストが無償公開されている。）（図3）<sup>11)</sup> に掲載され、PubMed・Google（Google Scholar）をはじめ、国内外多くのサーチエンジンが対応するなど、国際的にも認知され、評価も高まっている。なお、JSTPでは、2000年に、JTPに掲載された論文を対象とし、複数のカテゴリーから成るJTP学術賞を制定し、年1回授与している。

JSTPでは、広報委員会により、国内外の会員・非会員



図5. JSTPホームページ（2018年7月11日現在のトップページ）

に向けて、様々な情報を、できるだけタイムリーに発信している。広報委員会はこの目的のため複数のチャンネルを設けていて、その主なものがホームページ（図5）と日本毒性病理学会ニュースである。後者は、かつてJTPへの綴じ込みという形の冊子体として配布されていたが、2016年よりメールマガジンに移行した。なお、日本毒性病理学会ニュースは、冊子体時代の紙色が黄色調であったため、一部で「イエローページ」とも称されている。

### 3. 日本毒性病理学会の国際貢献

世界には、STP・ESTP・BSTPなど古参のものや、インドのSociety of Toxicologic Pathology-India (STP-I)・

南米のLatin American Association of Toxicological and Experimental Pathology (LASTEP) など新興のものを含むTPSsが各国・地域に存在している。これらTPSsはさまざまな態様で国際協力を行っているが、そうした国際協力を統一的に司る組織として、1989年に国際毒性病理学会連合 (International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists, IFSTP)<sup>12)</sup> が発足した。しかし、その後の状況の変化により、IFSTPは現在その歴史的役割を終えつつあり、近年ではそれに替わって、各国・地域TPSsの理事長の協議体を母胎として発足した世界毒性病理学会理事長グループ (Global Toxicologic Pathology Presidents Group, GTPPG) がこの分野のイニシアティブを取っている。また、それらとは別に、世界の毒性病理学者 (毒性病理学専門家) に個人として参加を求め、応募者の中から一定水準以上にあると認定した者をフェロー (F.IATP) として迎え入れる国際毒性病理学アカデミー (International Academy of Toxicologic Pathology, IATP)<sup>13)</sup> という国際組織がある。IATPは、元々、IFSTPの下部機関として1999年に設置されたが、その後独立し、国際的視点に立った毒性病理学者 (毒性病理学専門家) の育成と各国・地域TPSsの支援を目的とした活動を行っている。JSTPは、IFSTPの創設時メンバーとしてその消長に深く関わり、また、GTPPGにおいても創設時メンバーとして重きを置かれている。IATPについては、多数のJSTP会員がF.IATPとしての認定を受けて参加し、各種役員・委員を務めた/務める者も少なくなく、また、JSTP・IATP両組織としても良好な関係を築き、折に触れて相互に協力している。たとえば、IATPは主要なTPSsなどの若手会員にCharles Capen Trainee Award (図6)<sup>14)</sup> を毎年授与しているが、2012年以降はJSTPも対象となっている。さらにIATPは、2019年から三栄源エフ・エフ・アイ株式会社と共同で、毒性病理学の発展に貢献した研究に対して、IATP Food Safety Scientific Awardを導入することになっている。

病理組織学的観察の結果として記録されるべき診断用語は、疾病の名称などの診断名と、個々の臓器・組織における形態的变化を表す所見から成り、病理学や毒性病理学の根幹を成している。診断用語は、複数の病理学専門家/毒性病理学専門家の間でやり取りされる記号なので、本来なら統一されていなければならない。また、診断用語が成立するためには、それらのそれぞれに根拠となる診断基準が必要であり、それらもまた本来なら統一されていなければならない。しかし、実際には必ずしも統一されていると言えない…というのはかなり婉曲な表現であり、つ

い最近までは四分五裂と言ってよいカオス的な状況にあった。もちろん、こうした状況は、望ましいものでなく、病理学分野でも毒性病理学分野でも度々警鐘が鳴らされ、統一の試みが為されてきた。毒性病理学分野において、この試みは、毒性病理用語・診断基準国際統一化事業 (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND) Project) として実施されている<sup>15-20)</sup>。INHAND事業はJSTP・STP・BSTP・ESTPによる合同プロジェクトであり、JSTPは初期段階から人的・資金的なリソースを提供して多大な貢献を行っている。この事業は、当初齧歯類 (ラットおよびマウス) を対象に、腫瘍性・非腫瘍性病変について病理学的な用語・診断基準の国際統一化を図ることを目的に開始され、その後、非齧歯類 (イヌ・サル・ウサギ・ミニブタ) を対象とするプロジェクトが追加され、さらに、魚類を対象とするプロジェクトも計画されている。事業の運営主体は、参加学会がメンバーを拠出して組織する国際用語統一化推進委員会 (Global Editorial Steering Committee, GESC) である。GESCは、案件毎にワーキンググループを設置して作業を行わせ、成果物を順次JTPまたはToxicologic PathologyのSupplement Issuesとして出版している。齧歯類プロジェクトについては、呼吸器系、肝・胆道系、全体像・基本理念、泌尿器系、中枢および末梢神経系、乳腺・特殊脂腺、雄性生殖器系、軟部組織・骨格筋・中皮組織、皮膚とその付属器、雌性生殖器系、消化器系、



図6. The Charles Capen Trainee Award

細胞死、消化器系および膵・唾液腺、心血管系、骨格系（骨・関節・歯）に関するものが既出版されており、また正に本稿執筆中の2018年7月に内分泌系と感覚器系に関するものがJTPに掲載され(表1)<sup>21,22)</sup>、さらに造血器・リンパ系に関するものが2018年内の出版を目指して準備中である。非齧歯類プロジェクトについては、これらも2018年内の完了が予定されているが、2019年にずれ込む公算が高い。INHAND事業では、成果物出版に向けた作業（ワーキンググループが作成するドラフトに対する参加学会会員からの意見聴取を含む）を、ドイツのFraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicineが設けていた診断用語と診断基準の標準化のためのプラットフォームであるGlobal Open Registry Nomenclature Information System (goRENI)<sup>23)</sup>に、INHAND事業に参加する4学会が（GESCを介して）契約により資本参加し、goRENIのサイトを利用して行っている。この事業について特筆すべきことは、成果物の出版後も、随時、参加学会の会員からgoRENIを介して修正・削除・追加などのコメントを受け付け、GESCにおいて対応している点である。INHAND事業は、壮大な事業であるが、臓器（系）毎にワーキンググループを設置して作業を行わせたため、臓器（系）間で所見の整合性が取れていないことや、時代の推移によりふさわしくなくなった情報が発生していることなど課題もある。GESCは後述する医薬品非臨床試験電子データ標準（Standard for Exchange of Nonclinical Data, SEND）<sup>24)</sup>との関連も含め、臓器（系）間所見統制を目的とした作業をはじめようとしているが、JSTPは独自にINHAND用語・基準の向上を目指して国際用語委員会を設置した。当該委員会は、①INHAND用語・基準について臓器（系）毎に検討してJSTPとしての修正・削除・追加を提案すること、②INHAND用語・基準とSEND統制用語を利用して臓器（系）間の用語の統制を行い用語集を作成すること、③INHAND用語・基準の日本語版を作成すること、を目的とし、既に①についてJSTP会員のパブリックコメントと理事会の承認も得て第1期提案を取り纏め、GESCに提出した。また、前述の「新毒性病理組織学」は、可能な限りINHAND用語・基準に準拠するよう執筆者に求めて作成されたが、限度もあり、また、そもそも執筆・編集時点で当該臓器（系）のINHAND文書が未完成・未公表であったものも少なくなかったため、必ずしも準拠が成功していると言えない。したがって、国際用語委員会は、INHAND用語・基準の向上作業と並行して、この書籍の追補・修正作業を行うことも求められている。

一方、医薬品の製造販売承認申請においては、各国・地域の規制当局に対して、当該薬に関する非臨床および臨床試験から得られたデータを提出せねばならない。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）はこれらのデータを、定められた標準に準拠して電子化して提出することを義務化し、日本でも独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が臨床試験データについては義務化の方針を打ち出している。この内、非臨床試験データの電子化に関する標準がSENDであるが、FDAが主導している医薬品の電子申請化コンソーシアムであるClinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) はSEND統制用語としてINHAND用語を使用することをGESCに要請し、GESCはINHAND事業参加学会の承認を得て、2011年から全面的に協力している。具体的には、GESCが、FDA・CDISC・米国国立がん研究所（National

表1. INHAND文書（2018年7月20日現在）

<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Special Sense Organs(Ocular [eye and glands], Olfactory and Otic) (J Toxicol Pathol. 31(3) Suppl: 97S-214S, 2018)</li> <li>▶ Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Endocrine System (J Toxicol Pathol. 31(3) Suppl: 1S-95S, 2018)</li> <li>▶ Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Skeletal Tissues (Bones, Joints, and Teeth) (J Toxicol Pathol. 29(3) Suppl: 49S-103S, 2016)</li> <li>▶ Non-proliferative and Proliferative Lesions of the Cardiovascular System of the Rat and Mouse (J Toxicol Pathol. 29(3) Suppl: 1S-47S, 2016)</li> <li>▶ Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Gastrointestinal Tract, Pancreas and Salivary Glands of the Rat and Mouse (J Toxicol Pathol. 29 Suppl: 1S-124S, 2016)</li> <li>▶ Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Female Reproductive System (J Toxicol Pathol. 27 Suppl: 1S-107S, 2014)</li> <li>▶ Proliferative and Non-Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Integument (J Toxicol Pathol. 26 Suppl: 27S-57S, 2013)</li> <li>▶ Proliferative and Non-Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Soft Tissue, Skeletal Muscle and Mesothelium. (J Toxicol Pathol. 26 Suppl: 1S-26S, 2013)</li> <li>▶ Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Male Reproductive System (Toxicol Pathol. 40 Suppl: 40S-121S, 2012)</li> <li>▶ Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Mammary, Zymbal's, Preputial, and Clitoral Glands (Toxicol Pathol. 40 Suppl: 67S-39S, 2012)</li> <li>▶ Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Central and Peripheral Nervous Systems (Toxicol Pathol. 40 Suppl: 87S-157S, 2012)</li> <li>▶ Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Urinary System (Toxicol Pathol. 40 Suppl: 14S-86S, 2012)</li> <li>▶ International Harmonization of Toxicologic Pathology Nomenclature: An Overview and Review of Basic Principles (Toxicol Pathol. 40 Suppl: 7S-13S, 2012)</li> <li>▶ Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Hepatobiliary System. (Toxicol Pathol. 38 Suppl: 5S-81S, 2010)</li> <li>▶ Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Respiratory Tract of the Rat and Mouse. (Toxicol Pathol. 37 Suppl: 5S-73S, 2009)</li> </ul>
---

Cancer Institute, NCI) のEnterprise Vocabulary Services (EVS) と共に、成果物出版済のINHAND用語・基準について、SEND統制用語としての適切なマッピングと腫瘍性病変のチェックを実施している<sup>25, 26)</sup>。ただし、SEND統制用語としての病理学用語マッピングにおいては、GESCの関知しないところで、必ずしもINHANDを参照せずに行われている場合もあるらしく、若干の混乱が生じている。JSTPは、この点を懸念しており、前述の通り、国際用語委員会を通じてコミットしようとしている。

#### 4. 食品安全分野における日本毒性病理学会の関与

毒性病理学は化学物質の安全性をさまざまな角度と視点から研究する学問であり、化学物質の集合体である食品は自ずからその主たる対象のひとつである。アカデミアに属するJSTP会員の多くはその専門性において特定の化学物質カテゴリーに特化しているわけではなく、また、産業界からの会員の出身母体としても農薬を含む食品カテゴリーは医薬品カテゴリーに次ぐものである。そもそも、食品に関しては、農薬や添加物などヒトの健康を維持・増進するため、あるいは、製品の品質を向上させるため意図的に使用する化学物質や、非意図的に混入する汚染物質などの安全性を評価し、管理することが死活的に重要であり、また、社会から求められている。したがって、食品安全分野はJSTPがターゲットとする重要分野のひとつであり、それゆえJSTPはこれまでも当該分野に対して一定の関与・貢献を行ってきた。たとえば、2012年に東京都千代田区の一橋講堂で開催された第28回年会では、世界保健機関 (WHO) の専門家を招聘し、「Principles for the Risk Assessment of Chemicals in Food as Applied by FAO/WHO Expert Meeting」と題する特別講演を行った<sup>27)</sup>。また、2016年に香川県高松市のサンポートホール高松/かがわ国際会議場・展示場で開催された第32回年会では、「各種のリスクアセスメントと毒性病理学」と題するシンポジウムが設定され、一般化成品・農薬・環境物質と並んで食品が取り上げられた<sup>28)</sup>。それらのほかにも、年次学術集会では、毎年一定数の食品安全分野に関する演題が発表されていて、フロアにおける当該分野の情報交換も活発に為されている。JSTPは前述の歴史的経緯から医薬品関係者が会員の多数を占め、医薬品安全分野への関与を主体とする傾向を持っているが、今後は食品安全分野を含む他分野

に対してもコミットメントを強め、コンテンツのさらなる充実を図る予定である。

食品安全分野においてはさまざまな課題があるが、中でもこの分野を語る場合に避けて通れないのは「機能性食品」に関する課題である。「機能性食品」は、供給元がヒトの健康に「有益な」作用を及ぼすものと公言して (多くの場合) 販売し、当該「有益な」作用を享受するために一般人が (多くの場合) 購入して喫食するものである。つまり、これは、有益であろうがなかろうがヒトに対してなんらかの生体影響があるものを、病者で (あると限ら) ない一般人が、自ら (多くの場合) 金を支払って (つまり、経済的負担をして)、自ら望んで曝露されるものなのである。しかも、その用法・用量について医療関係者が管理する (ことになっている) 医薬品と異なり、あくまでも食品である「機能性食品」の使用方法は専門的知識が (少ない者が大半を占める消費者に任されているため、その実態は公的に把握されていない。このようなものの効能と安全性については、本来、事前に厳密に解析し、評価した上で、しかるべき管理基準の下でヒトに提供する必要がある。しかし、特定保健用食品 (トクホ) については許可制であることから効能と安全性について政府がある程度責任を持つものの、機能性表示食品は届出制であるため政府がそうした責任を持たない<sup>29)</sup>。これらの事実が持つ意味と、それに対して専門家として取るべき態度についてここで言及することは避けるが、筆者としてはJSTPとしても立場を明らかにし、積極的にコミットせねばならない時期に来ていると考えるものである。さらに、いわゆる「健康食品」に至っては、効能と安全性に関するなんらの公的な縛りもなく、時に重大な健康被害も発生している。いわゆる「健康食品」については食品安全委員会<sup>30)</sup>・厚生労働省<sup>31)</sup>を始め、関係省庁や各種団体によるリスク広報が行われているが、JSTPも手をこまねいているわけにはいかない。以上より、JSTPとしては、食品安全分野において、農薬・添加物・汚染物質などと並んで「機能性食品」に対しても、今後積極的に対応していく必要がある。

#### 5. 食品安全分野における日本毒性病理学会会員の貢献

JSTPの会員は、食品安全分野において、ピュアサイエンス・レギュラトリーサイエンス双方の立場から種々の貢献を行ってきている。その内容はあまりにも多岐に渡



り、筆者も必ずしもその全貌を承知しているわけではなく、また、公平を期す上でも、それらをここに列挙するわけにいかない。しかしたとえば添加物領域における課題であった、butylated hydroxyanisole (BHA) などフェノール系抗酸化剤の発がん性、臭素酸カリウムの毒性・発がん性、硝酸塩・亜硝酸塩のリスクなどの解明と行政的・社会的対応にかかわった産官学のJSTP会員の活躍は、特筆しておくべきであろう<sup>32, 33)</sup>。さらに、最近の話題となった、アカネ色素の発がん性の検出<sup>34~36)</sup>とそれに基づく当該色素の既存添加物名簿からの消除<sup>37, 38)</sup>、アクリルアミド<sup>33, 39~41)</sup>・トランス脂肪酸<sup>33, 42, 43)</sup>・ヘテロサイクリックアミン<sup>33, 44, 45)</sup>などに関するリスク評価と管理など、食品安全分野において注目されたイベントの背景には、常にJSTP会員の多大な貢献があった。

JSTPの会員には前述の通り規制当局の職員・関係者も含まれていて、また、官公庁とその関連団体が設置する各種の審議会・(専門)調査会などにおいてはアカデミアに所属する多数のJSTP会員が(専門)委員などとして参画し、それぞれの立場から化学物質規制行政に深く関与している。食品安全分野においても、食品安全委員会・厚生労働省・農林水産省などによるリスク評価・リスク管理・リスク広報において、JSTP会員が重要な役割を果たしている。

## 6. 日本毒性病理学会の将来戦略と食品安全

これまで述べてきたように、JSTPは、化学物質の安全性に関して科学的・社会的に貢献してきている。しかし、現今の国内外の周辺環境は、必ずしもJSTPにとって良好なものと言えない。医薬品業界ではM&Aとグローバル化によって特に国内の安全性部門の縮小が続き、動物福祉の観点からはすべての化学物質カテゴリーにおいて動物実験の規模縮小が求められている。後者に関して、EUにおける化粧品カテゴリーに関する動物実験の「禁止」<sup>46)</sup>以来、食品カテゴリーを含む他カテゴリーにおいては、動物実験ができなくなる、または、少なくともかなり制限されることを視野に入れて、対応策を検討し始めている。その主たる方向性は、*in vitro*試験を中心とする動物実験代替法の利用と、*in silico*手法の導入である。

JSTPがその組織を維持・発展させ、社会に対する貢献を続けていくためには組織自体をそうした周辺環境に適

応させるのみならず、そのさらに先を行くような新たな方向性を見出さなければならない。こうした危機感に基づき、JSTPは、現在、将来戦略を構想しているところであり、遅くとも現在の理事の任期が満了する2019年2月1日までに発効させるべく起草を進めている。当該将来戦略は、組織そのものに関する改革のほか、D.JSTPのプレス・教育・国際展開など各種の項目を網羅する包括的なものになる予定であるが、対象分野・手法の拡大による学際的展開も重点課題のひとつである。食品安全分野は、既にJSTPの主たるターゲットのひとつであるが、今後、より一層コミットメントを深め、関連分野も含めて事業を展開していく予定である。

## 7. 結語

何度も繰り返して恐縮であるが、食品安全分野は、これまでもJSTPの主要対象分野であったし、現在もそうであるが、今後ますます比重が高まるものと予想される。本稿を終えるに当たり、筆者としては、JSTPが食品安全分野においてさらなる貢献ができるよう、読者諸兄姉それぞれの御立場から、JSTPに対して御指導・御鞭撻をいただければ幸甚に存じ上げ、御高配の上、一層の御助力を賜うよう、お願い申し上げる次第である。

## 引用文献

- 1) Y. Konishi, *J. Toxicol. Pathol.*, **24**, 1-7(2011).
- 2) 日本毒性病理学会, URL:<http://www.japantopath.org/ja/about/>
- 3) 日本毒性病理学会, URL:[http://www.japantopath.org/ja/event/jstp34\\_abstract.pdf](http://www.japantopath.org/ja/event/jstp34_abstract.pdf)
- 4) 日本毒性病理学会, URL:<http://www.ipec-pub.co.jp/35jstp/>
- 5) R.A. Ettlin, B. Bolon, I. Pyrah, Y. Konishi and H.E. Black, *J. Toxicol. Pathol.*, **22**, 143-152(2009).
- 6) 日本毒性病理学会, URL:[http://www.japantopath.org/ja/publication/pdf/newth\\_flyer.pdf](http://www.japantopath.org/ja/publication/pdf/newth_flyer.pdf)
- 7) 西村書店, URL:<http://www.nishimurashoten.co.jp/book/archives/8463>
- 8) J-STAGE, URL:<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/tox>
- 9) ScholarOne, Inc., URL:<https://mc.manuscriptcentral.com/jstp>
- 10) Creative Commons, URL:<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>
- 11) National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1592/>

- 12) The International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists, URL:<http://www.ifstp.net/>
- 13) The International Academy of Toxicologic Pathology, URL:<http://www.iatpfellow.org/>
- 14) International Academy of Toxicologic Pathology, URL:[http://www.iatpfellow.org/site\\_page.cfm?pk\\_association\\_webpage\\_menu=6694&pk\\_association\\_webpage=13986](http://www.iatpfellow.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu=6694&pk_association_webpage=13986)
- 15) 日本毒性病理学会, URL:<http://www.japantopath.org/ja/related/inhand/>
- 16) 日本毒性病理学会, URL:<http://www.japantopath.org/ja/related/inhand/INHANDposter.pdf>
- 17) 日本毒性病理学会, URL:<http://www.japantopath.org/ja/info/info/pdf/20140703kokusai.pdf>
- 18) C.M. Keenan, J.F. Baker, A.E. Bradley, D.G. Goodman, T. Harada, R. Herbert, W. Kaufmann, R. Kellner, B. Mahler, E. Meseck, T. Nolte, S. Rittinghausen, J. Vahle and K. Yoshizawa, *J. Toxicol. Pathol.*, **28**, 51-53(2015).
- 19) C.M. Keenan, J.F. Baker, A.E. Bradley, D.G. Goodman, T. Harada, R. Herbert, W. Kaufmann, R. Kellner, B. Mahler, E. Meseck, T. Nolte, S. Rittinghausen, J. Vahle and K. Yoshizawa, *Toxicol. Pathol.*, **43**, 730-732(2015).
- 20) T. Anzai, M. Kaminishi, K. Sato, L. Kaufman, H. Iwata and D. Nakae, *J. Toxicol. Pathol.*, **28**, 57-64(2015).
- 21) A. Brändli-Baiocco, E. Balme, M. Bruder, S. Chandra, J. Hellmann, M.J. Hoenerhoff, T. Kambara, C. Landes, B. Lenz, M. Mense, S. Rittinghausen, H. Satoh, F. Schorsch, F. Seeliger, T. Tanaka, M. Tsuchitani, Z. Wojcinski and T.J. Rosol, *J. Toxicol. Pathol.*, **31**, 1S-95S(2018).
- 22) M.F. Ramos, J. Baker, E.-A. Atzpodien, U. Bach, J. Brassard, J. Cartwright, C. Farman, C. Fishman, M. Jacobsen, U. Junker-Walker, F. Kuper, M.C.R. Moreno, S. Rittinghausen, K. Schafer, K. Tanaka, L. Teixeira, K. Yoshizawa and H. Zhang, *J. Toxicol. Pathol.*, **31**, 97S-214S(2018).
- 23) Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, URL:[https://www.goreni.org/gr3\\_index.php](https://www.goreni.org/gr3_index.php)
- 24) Clinical Data Interchange Standards Consortium, URL:<https://www.cdisc.org/standards/foundational/send>
- 25) 上西将路, L. Kaufman, 義澤克彦, 佐藤啓造, 中江大, 岩田聖, 安齋享征, レギュラトリーサイエンス学会誌, **6**, 47-55(2016).
- 26) A. Watanabe, O. Kusuoka, N. Sato, O. Nakazono, M. Wasko, D. Potenta, D. Nakae, H. Hatakeyama, H. Iwata, M. Naota and T. Anzai, *J. Toxicol. Pathol.*, **30**, 201-207(2017).
- 27) 日本毒性病理学会, URL:[http://www.japantopath.org/ja/event/meeting/pdf/jstp\\_28\\_abstract.pdf](http://www.japantopath.org/ja/event/meeting/pdf/jstp_28_abstract.pdf)
- 28) 日本毒性病理学会, URL:[http://www.japantopath.org/ja/event/jstp32\\_abstract.pdf](http://www.japantopath.org/ja/event/jstp32_abstract.pdf)
- 29) 消費者庁, URL:[http://www.caa.go.jp/policies/policy/food\\_labeling/health\\_promotion/](http://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/)
- 30) 食品安全委員会, URL:<http://www.fsc.go.jp/osirase/kenkosyokuhin.html>
- 31) 厚生労働省, URL:[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryoku/shokuhin/hokenkinou/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/shokuhin/hokenkinou/)
- 32) 財団法人 日本食品化学研究振興財団, "二十世紀 日本食品添加物史", 社団法人 日本食品衛生協会, 2010.
- 33) 食品安全ハンドブック編集委員会, "食品安全ハンドブック", 丸善, 2010.
- 34) K. Inoue, M. Yoshida, M. Takahashi, M. Shibutani, H. Takagi, M. Hirose and A. Nishikawa, *Food Chem. Toxicol.*, **47**, 181-191(2009).
- 35) K. Inoue, M. Yoshida, M. Takahashi, H. Fujimoto, M. Shibutani, M. Hirose and A. Nishikawa, *Cancer Sci.*, **100**, 2261-2267(2009).
- 36) Y. Ishii, S. Takasu, K. Kuroda, K. Matsushita, A. Kijima, T. Nohmi, K. Ogawa and T. Umemura, *Anal. Bioanal. Chem.*, **406**, 2467-2475(2014).
- 37) 厚生労働省, URL:<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syokuten/040705/>
- 38) 厚生労働省, URL:<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syokuten/040705/qa.html>
- 39) 農林水産省, URL:[http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl\\_amide/index.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/index.html)
- 40) 厚生労働省, URL:[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryoku/shokuhin/kagaku/topics/tp021101-1.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/shokuhin/kagaku/topics/tp021101-1.html)
- 41) 食品安全委員会, URL:[http://www.fsc.go.jp/osirase/acrylamide1.data/acrylamide\\_hyokasyo1.pdf](http://www.fsc.go.jp/osirase/acrylamide1.data/acrylamide_hyokasyo1.pdf)
- 42) 農林水産省, URL:[http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/trans\\_fat/](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/trans_fat/)
- 43) 厚生労働省, URL:<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000091319.html>
- 44) 食品安全委員会, URL:<http://www.fsc.go.jp/fsciis/survey/show/cho20100030001>
- 45) T. Sugimura, K. Wakabayashi, H. Nakagama and M. Nagao, *Cancer Sci.*, **95**, 2290-2299(2004).
- 46) European Commission, URL:[http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/animal-testing\\_en](http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/animal-testing_en)

## PROFILE

## 中江 大

東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科  
教授  
日本毒性病理学会理事長  
医学博士



1982年奈良県立医科大学医学部卒業、1987～2001年奈良県立医科大学医学部腫瘍病理学教室助手、同講師、同助教授、2002～2006年財団法人佐々木研究所病理部部長、2006～2015年東京都健康安全研究センター参事研究員、同環境保健部長、同医薬品部長、同薬事環境科学部長、2010年東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科教授(現在に至る)。

1984～1986年米国留学(Hahnemann Medical University, Philadelphia, PA)、1986～1987年米国留学(Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA)。

医師、医学博士、日本毒性病理学会 毒性病理学専門家、日本病理学会 病理専門医/指導医、日本医師会 産業医、社会医学系専門医協会 社会医学系専門医/指導医。

日本毒性病理学会 理事長、日本食品化学学会・国際生命科学振興機構(ILSI Japan) 理事、日本食品化学研究振興財団・日本癌学会・日本病理学会・日本毒性学会・日本がん予防学会・レギュラトリーサイエンス学会 評議員。食品安全委員会 添加物専門調査会および器具・容器包装専門調査会専門委員、厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 毒劇物専門調査会 専門委員、医薬品医療機器総合機構 専門委員。