

私がレギュラトリーサイエンスから得た教訓

国立医薬品食品研究所 所長 本間正充

国立衛研の研究者であれば誰でもエームス試験は知っているかと思う。エームス試験は 1970 年代に Dr. Bruce Ames によって開発されたバクテリアを使った遺伝子突然変異（変異原性）試験であり、今ではあらゆる化学物質の安全性試験ガイドラインで実施が義務づけられているゴールドスタンダードである。その Dr. Ames に 20 年前に会いに行ったことがある。当時、Dr. Ames は 75 才で、カリフォルニアのオークランド子供病院で研究室を持ち研究を続けていた。会いに行った目的はエームス試験を ICH のガイドラインから外してもいいか？を問うためである。答えは”Yes”である。実は Dr. Ames はエームス試験の開発当時は、環境中の発がん化学物質危険性を強調していたが、1980 年からはその考えを一変させ、多くの人工化学物質の発がんリスクは極めて低いことを主張している（[Misconceptions About the Causes of Cancer \(fraserinstitute.org\)](http://fraserinstitute.org)）。すでに、エームス試験には興味がなく、私には自身の健康法として、野菜と果物をたくさん食べ、適度な運動することと、微量な人工化学物質を恐れない楽観主義が重要であることを蕩々と語ってくれた。Dr. Ames は現在 95 才で、まだオークランド子供病院で研究を続けている。彼の健康法は見習うべきかもしれない。

エームス試験が不要と考えた理由は、ICH-S2（遺伝毒性ガイドライン）にマウスリンフォーマ試験（MLA）が導入されたためである。MLA は検出できる突然変異のスペクトルが広く、染色体異常試験の代替として採用されたのであるが、実際には遺伝子突然変異試験であり、また哺乳類細胞を使った試験であることからヒトへの外挿性も高い。理論的にはエームス試験を完全に代替できるだけでなく、それを超える能力を持つ。Dr. Ames にお墨付きを得た私は、その後、論文や国際学会等で MLA や他の哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験の優位性を強調したのだが、エームス試験の地位を脅かすことはできなかった。教訓として得たことは、一旦ガイドライン化されたものを変えることは極めて難しいということである。

それから 10 年後、エームス試験を不要とする安全性試験のガイドラインが ICH に登場する。ICH-M7（医薬品中の変異原性不純物の評価及び管理に関するガイドライン）である。M7 では医薬品中の不純物は極めて微量であり、単離、精製が困難であることから、実際の毒性試験の代わりに定量的構造活性相関（QSAR）による変異原性の評価が認められた。これは、ヒトの健康影響評価に *in silico* 技術が取り入れられた世界初のガイドラインである。当初、QSAR による変異原性の予測精度はそれほど高くは無かったが、何もしないよりはましという考えから採用が決まった。このような合理的楽観主義が時としてレギュラトリーサイエンスには重要である。この M7 への

QSAR の導入を契機に、既存の QSAR ベンダーだけでなく、新規の IT 企業や大学、研究所までもがこの Ames/QSAR モデルの開発に参画し、今では小さなビジネスにまで発展している。さらにその予測精度やソフトウェアツールの利便性も格段に向上し、今では実際のエームス試験とほぼ同程度の予測精度を持つまでに至った。これは大きなイノベーションである。まさに、レギュラトリーサイエンスを制する者は、イノベーションを制するである。これが第 2 の教訓である。

変異遺伝部の部長時代の後半は、これまでの WET の研究テーマをすべて捨て、この QSAR の DRY の研究に専念した。派遣職員を雇い、ほぼ一人で行ったが、これもやはり、なんとかなるだろうという楽観的思考である。そこで改めて認識したことは、エームス試験は世界で最も利用されている毒性試験であり、4 万化合物を超える世界最大の毒性試験データベースを持つことである。このお宝をなくすことはもったいないし、更に増やすことが重要である。データサイエンスと AI の時代、データこそが次のイノベーションを生む。第 3 の教訓は、継続は力であり、安易に先人の研究を否定してはいけない。

DRY の研究に転向した最大の収穫は、研究の交流範囲が圧倒的に増えたことである。また、互いに専門性が異なるため、そこでの化学反応が面白い。その一人が、Dr. Mekenyan である。彼とは何故かうマが合い、7 報の共著論文を持つ。確か、国立衛研でも講演をしてもらった。また、彼の研究室がある黒海に面するブルガリアのブルガスという町に 5 回も研究のために足を運んだ。最後の教訓は、新たな挑戦は人生を豊かにするということである。

