



***** 追悼 Bruce N. Ames先生 *****

本学会の名誉会員のBruce N. Ames博士が、令和6年10月5日にご逝去されました。先生を偲び、2名の方から追悼の言葉をいただきましたので、謹んで掲載いたします。

エームス博士が遺したこと

国立医薬品食品衛生研究所
本間 正充

2003 年 5 月、日本学術振興会の派遣事業により、約 2 か月間の短期留学の機会を得た私は、共同研究者であるカリフォルニア大学リバーサイド校のグロスフスキー博士の研究室に滞在し、大学院生の研究指導を行っていた。滞在中、エームス博士とメールで連絡を取り、ある週末に約 700 km 離れたオークランド子供病院で勤務する博士を訪れることを決めた。リバーサイドからオークランドまで高速道路 5 号線を赤いマスタングのレンタカーで北上しながら、博士と何を話そうかと考えを巡らせた。

エームス博士は、変異原性試験の一つである「Ames 試験」の開発者として広く知られる著名な毒性学者である。1967 年、カリフォルニア大学バークレー校でサルモネラ菌のヒスチジン変異株を用いた研究を開始し、1973 年に Ames 試験を開発した¹⁾。この試験は、ヒト発がん性物質の約 80% を陽性と判定できることから、「発がん物質には変異原性があり、突然変異ががんの原因である」という重要な証拠を示した。Ames 試験は、その優れた検出能力、迅速性、そして低コストという特長から、世界中の化学会社や製薬会社によって、開発初期段階のスクリーニング試験として広く採用されるようになった。エームス博士は臭化メチルや二臭化エチレンなどの燻蒸剤、トリス DBPP などの耐炎性化学物質が強い変異原性を持つことを証明し、これらの合

成化学物質への曝露が増加すれば、10 年後にがんの発生率が急増すると警告した。また、食品添加物、農薬、ヘアダイなども次々に試験され、その一部は FDA によって使用禁止となった。さらに、エームス博士は「発がん物質には安全な用量はなく、たとえ微量でもがんを引き起こす可能性がある」と主張し、危険な合成化学物質の製造や使用を禁じる環境保護運動の旗手として注目を集め、時代を象徴する存在となった。

ところが、1980 年代になるとエームス博士はそれまでの主張を一変させ、合成化学物質の発がん性は過大評価されていると述べ、がんの主な原因は植物由来の天然発がん物質、不摂生、喫煙、高脂肪食などにあると主張するようになった。さらに、自身が開発した Ames 試験の信憑性にも疑問を呈し、動物を用いた発がん性試験にも異議を唱えた。この突然の転向により、これまで彼を支持していた環境保護団体や有機農業推進派の活動家たちからは激しい批判を受け、「産業界に寝返った裏切り者」と非難されることとなった。

エームス博士がこれまでの考えを 180 度転換した理由はいくつか考えられる。ひとつは、当時のアメリカでジミー・カーター政権からロナルド・レーガン政権へと移行したことで、政治の軸がリベラルな環境保護主義から市場経済優先の自由主義へと大きく転換した影響である。エームス博士自身も市場自由主義を信奉していたことは、彼自身が認めている。ただし、この理由だけでは、体制に迎合した転向者と見なされかねない。最も大きな理由は、彼が発がん性物質に関心を持ち、そのデータベースを構築する過程で、これまで発がん性物質とされてきた化学物質の評価に対して根本的な疑問を抱くようになったからと考えられる。

このデータベースの作成に協力したのがロイス・ゴール

ド博士である。二人は化学合成された発がん物質を適切に評価するため、その対照として自然環境中に存在する化学物質もデータベース化した。彼らの研究によれば、人が摂取する化学物質の99.9%は天然化学物質であり、それらの中には植物が菌類、昆虫、その他の捕食者から自らを守るために産生する「天然農薬」が多く含まれる。米国人は日常の食事からこれら天然農薬を平均して約5,000~10,000種類摂取しており、その量は一人当たり年間約1,500 mgと推計した。これら天然農薬の発がん性試験は十分には行われていないが、限られた72種類の天然農薬の約50%がげっ歯類で発がん性を示した。これらは野菜、果物、葉草、スパイスなどに分布する。また、米国人は食品の調理過程で生じる焼け焦げ物質を毎日一人当たり約2,000 mg摂取している。その中にはベンツピレンやニトロソアミンなどの発がん性物質が多数含まれる。一方、米国で使用が許可されている主要な化学合成農薬（約200種類）の一日平均総摂取量は、約0.09 mgに過ぎず、その多くはげっ歯類では発がん性が確認されていない。

さらに、彼らはげっ歯類を用いた発がん性試験の定量的側面にも注目し、個々の発がん性物質が健康に及ぼすリスクを比較・評価する新しい方法（Human Exposure/Rodent Potency; HERP法）を開発した。この方法は、人間が1日に摂取する発がん性化学物質の平均量を、げっ歯類発がん性試験で半数の動物にがんを引き起こす量（TD50）で除することで、リスクを定量化することができる。彼らは1987年、Science誌の論文「発がん性ハザードのランキング」で、HERP法を用いて米国人が食事や生活環境で暴露する可能性のある発がん性化学物質の発がんリスクを順位付けした。その論文で、残留農薬などの合成化学物質による発がんリスクは、食事に含まれる天然化学物質に比べてごくわずかであると主張した²⁾。

一方で、エームス博士は、野菜や果物には天然農薬として発がん物質が多く含まれているとしながらも、野菜や果物を積極的に食事に取り入れることを推奨した。野菜に含まれるビタミンやミネラルには、DNAの酸化的損傷を防ぎ、がん予防効果があり、その効果は天然農薬の発がん性のリスクをはるかに上回るものである。また、エームス博士は有機農業を支持していない。無農薬栽培では、植物が自己防衛のために天然農薬を増産する可能性があるほか、有機栽培の野菜や果物は価格が高く、一般庶民は十分な量を摂取することが難しい場合があり、結果的にがんのリスクを高める可能性を指摘している。さらに、ビタミンやミネラルをサプリメントとして摂取することも推奨しない。長期的なサプリメントの使用よりも、適切な食事、十分な運動、

禁煙といった健康的な生活習慣を重視すべきだとし、これががんのリスクを下げ、長寿につながると主張している。

結局のところ、エームス博士が言いたいのは、「喫煙をやめ、野菜や果物を多く食べ、合成化学物質による発がん性など気にするな！」というシンプルなメッセージである。30年前、現在ほど化学物質の規制は厳しくなく、農薬、食品添加物、産業化学物質、環境汚染物質に対する健康被害への懸念が広く存在していた。その中でエームス博士の主張は環境保護派から裏切り者と批判を受けた。しかし、彼は裏切り者ではなく、むしろ勇気を持った正直者といえるのではないだろうか。

2日間かけてオークランドに到着した。エームス博士とゴールド博士は私の訪問を温かく迎えてくれた（写真1）。

彼らは私の素性をあらかじめ調べており、私の研究論文（主に遺伝子突然変異に関する研究）のコピーを手にしていた。しかし、私が訪れた真の目的は、2002年にカナダで出版された彼らの小冊子『Misconceptions about the Causes of Cancer；がんの原因に関する誤解』の日本語版の出版許可を得ることだった（写真2）。この小冊子には、彼らが主張する9つのがんの発生要因に関する誤解と、その根拠が詳細に記載されている。

- | |
|--|
| 誤解1— がんの発生率は上昇している |
| 誤解2— 環境中の合成化学物質はヒトのがん発生の重要な要因である |
| 誤解3— 農薬を減らすことは、食物由来のがん発生を抑えるための効果的手段である |
| 誤解4— ヒトが曝露される発がん物質等の有害物質は、主に合成された化学物質である |
| 誤解5— ヒトへの発がんリスクは、標準的な高用量動物試験により評価できる |
| 誤解6— 合成化学物質は天然化学物質よりも大きな発がんリスクを持つ |
| 誤解7— 合成化学物質の毒性は、天然化学物質のそれとは異なる |
| 誤解8— 農薬や他の合成化学物質はヒトのホルモン作用を攪乱している |
| 誤解9— 低用量で仮定されるリスクを規制することは、公衆衛生の向上につながる |

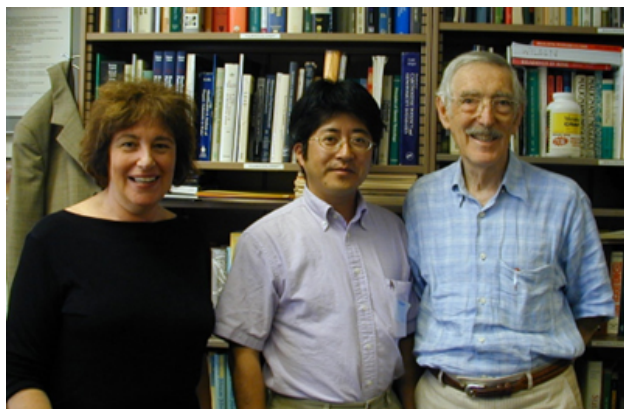


写真1 (左からゴールド博士、筆書、エームス博士)

彼らは出版に快諾してくれ、さらに追加情報を提供することも約束してくれた。しかし、残念ながら、日本語版の出版社がすぐには見つからず、また私自身も別の仕事に追われて、出版の機会を逃してしまったことを申し訳なく思っている。翻訳した草稿はとっくに完成しており、今後、機会があれば Web で公開したいと考えている。

私が帰路につく際、エームス博士は自宅の庭で収穫した早生りんごを私にくれた。もちろん、無農薬のりんごではない。種類は定かではないが、ごく普通の酸っぱいりんごだった。

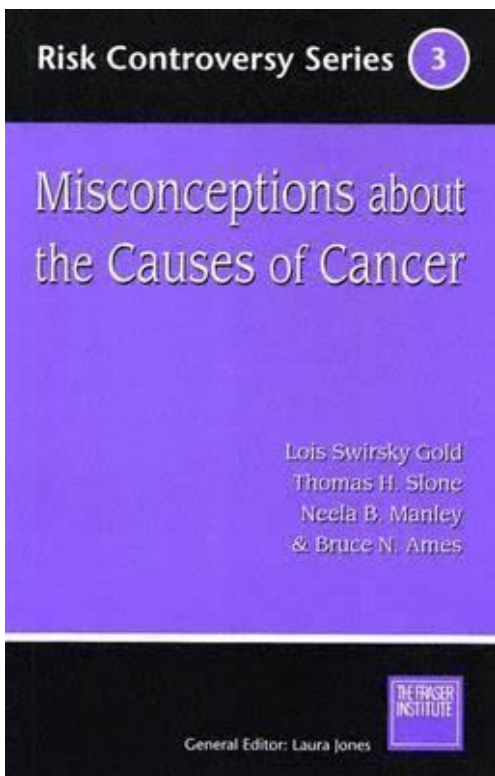


写真2 (小冊子『Misconceptions about the Causes of Cancer ; がんの原因に関する誤解』)

エームス博士は昨年の10月5日に逝去された。享年95歳。アメリカ人男性の平均寿命が約73歳であることを考えると、かなりの長寿を全うされたといえる。「喫煙をやめ、野菜や果物を多く食べ、合成化学物質による発がん性を気にしないことこそが長寿の秘訣だ」という主張を自ら証明したのではないかと思う。私もエームス博士のように、自分の信念を貫く勇気を持ちたいと強く感じる。

- 1) Ames, B.N. (1973) Mutagens are carcinogens: their detection and classification. *Environmental Health Perspectives*, 6, 115–118.
- 2) Ames, B. N., Magaw, R., and Gold, L. S. (1987) Ranking possible carcinogenic hazards. *Science* 236, 271–280

Bruce N. Ames博士への追悼文

エーザイ株式会社
グローバル安全性研究部
羽倉 昌志

Ames 試験を開発した Bruce N. Ames 博士が 2024 年 10 月 5 日に亡くなられました。御年 95 歳で、天寿を全うされたと思います。

私は名古屋市立大学大学院薬学研究科で博士号を取得した 1987 年に、Ames 教授の研究室でポスドクとして働き、6 種類の塩基対置換変異を特異的に検出する TA7000 株シリーズ (TA7001~TA7006) を遺伝子工学的手法によって作製するプロジェクトに 1 年半近く参画していました。残念ながら私自身は研究を順調に進めることはできませんでしたが、1994 年に *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* に私の直接指導者の Gee 博士 (論文筆頭著者) によって報告されました。これが最後の Ames 試験用菌株だと思います。

私がポスドクとして在籍していた当時は、Ames 試験に関しては TA7000 株シリーズの作製を Gee 博士と私とテクニシャンの Maron さん (論文第 2 著者) の 3 人のみでほぼそぼそと行っていただけで、Ames 博士の実験室での研究テーマの中心は酸化ストレスに関するもので、生体内酸化ストレスの発生要因や生体内抗酸化剤の探索、酸化ストレスマーカーの分析法の開発、バクテリアにおける酸化ストレス防御機構の生化学的解明でした。

Ames 博士の研究室には、当時ポスドクや大学院生がそれぞれ 10 名近く、在籍していました。文献ゼミはなく、仕

事ゼミが毎週開催されていましたが、Ames 博士はほとんどしゃべりませんが、人が話していることをじっと聞いていました。外出先からも研究のヒントになる情報をポストドクによく伝えていました。文献にはよく目を通され、関連ある内容はコピーして関係者に配布していました。教授室にはたくさんの論文コピーがファイリングされ、本棚に整理されて置かれていました。まだ論文化されていない最新の情報を入手して研究に活かすというのが徹底していたように思います。

Ames 博士でも、超一流雑誌への論文原稿の投稿では reject になることがあり、「次の投稿先は Proc. Natl. Acad. Sci. USA だ」と話していたことも印象に残っています。

Ames 博士は 560 報以上の論文を発表し、約 19 万の論文に引用され、全分野を通じて世界で最も引用論文数の多い 100 人の中に入っています。赤パンカビやサルモネラのヒスチジン・オペロンの研究から、変異原性物質を高感度に検出する Ames 試験の開発を行い、多数の化合物の Ames 試験を行った結果、発癌と変異原性や DNA 傷害性とは密接な関係があることを示しました。その後、環境中にはたくさんの（げっ歯類）発がん物質や変異原性物質に溢れていることや、天然化学物質の発がんリスクは合成化学物質と違いはないことを発表しました。更に、発がんとの関連で生体内酸化性物質、発がん抑制との関連で生体内抗酸化性物質について、その後、微量栄養素の癌と老化に及ぼす影響について、研究テーマを発展的に変え、亡くなるまで研究されました。驚くべきは、そのいずれの研究テーマにおいても世界中の研究者や規制当局に影響を与える巨大なインフルエンサーだったという点です。新しい概念を、大局的観点から次々と生み出し、その概念への批判を恐れない偉大な研究者でした。

産業界から資金提供を受けたこともなく、Ames 試験菌株の特許も取っていません。Ames 試験菌株の提供依頼は 3000 件以上です。Ames 博士のおかげで、特許を気にする必要なく、誰もが比較的簡便に遺伝子傷害性物質を探索することができるようになり、更に莫大な Ames データによって、変異誘発に大きく関わる化学構造が分かってきました。

食品、大気、水中等環境中の至る所に、医薬品不純物にも Ames 陽性化合物が規制の有無にかかわらず、存在しています。人生 80~100 年としても実際の曝露や摂取条件下で Ames 陽性化合物によってヒトに健康障害を与えるリスクは、本当はどの程度なのでしょうか？遺伝毒性試験はハザード評価だと言われていますが、リスク評価につながる研究の進展が強く望まれます。私の子供時代は、都会や工

業地帯では大気汚染や水質汚染等の公害がひどく、私たちは防腐剤 AF-2 等を摂取し、至る所でたばこの煙に曝露されていました。その影響は実際にはどのようなものか疫学的研究やそれを支える分子生物学的研究も大切だと思います。リスクの高いものは規制すべきですが、過剰な規制や制限は必要ないと思います。Ames 博士はヒトにとってがんを含む健康障害を引き起こす真の最大の要因は何か、という問いに対してひたすら答え続けようとしていたように思います。

Ames 博士は、世界中の環境変異原ゲノム学会、日本環境変異原ゲノム学会（JEMS）にとって、特に微生物変異原性試験研究会（BMS）にとってはなくてはならない方でした。ここに、ご冥福をお祈りいたします。



Ames 博士と共に、2005 年にサンフランシスコで開催された 9th ICEM (International Conference on Environmental Mutagens) の懇親会にて。



カリフォルニア大学バークレー校の生化学部の建物。バークレー校の大学構内で一番端（北西）にある建物。Ames 研究室は 4 階の道路沿い奥にあった。



Ames 博士が所有していた多数の菌株ストック．軟寒天法で小バイアル室温保存．
