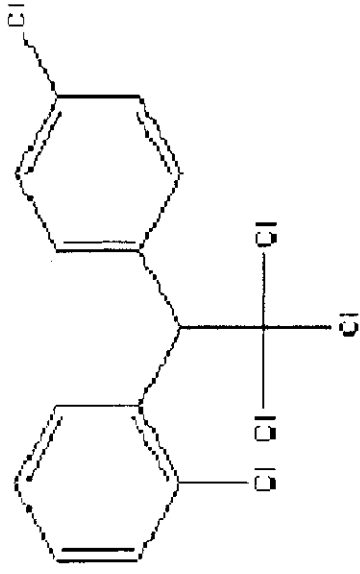


Groups	n	DDT (ppb)	E2 (ppb)	Methoxychlor (ppb)	MSC (ppb)
Vehicle	17	-	-	-	-
E2 1/1	8	0.7	-	-	-
DDT 1/1	8	-	160	-	-
Met 1/1	7	-	-	-	70
E2 1/2	8	0.35	-	-	-
DDT 1/2	8	-	80	-	-
Met 1/2	8	-	-	-	35
E2+DDT 1/2+1/2	7	0.35	80	-	-
E2+DDT 1/4+1/4	8	0.175	40	-	-
E2+Met 1/2+1/2	8	0.35	-	-	35
E2+Met 1/4+1/4	8	0.175	-	-	17.5
Met+DDT 1/2+1/2	7	-	80	-	35

- = vehicle only (corn oil)

Table 1 E<sub>2</sub>, DDTおよびMethoxychlorの用量

# DDT

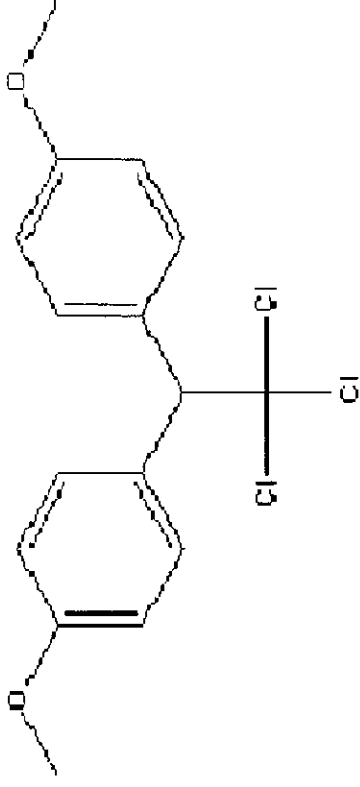


## 農薬

ヒトの臍帯・臍帯血中に検出される  
DDT にestrogenic 作用あり

- Welch RM, Levin W, Conney AH,  
Estrogenic action of DDT and its  
analogs. Toxicol Appl Pharmacol 1969,  
14, 358- 367.
- O.V. Morozova, E. Riboli and V.S. Turusov,  
Estrogenic effect of DDT in CBA female  
mice, Exp Toxic Pathol, 1977, 49, 483-  
485

# Methoxychlor



## 殺虫剤

Estrogenic 作用がある。

- Laws SC, Carey SA, Ferrel JM,  
Bodman GJ, Cooper RL,  
Estrogenic activity of  
octylphenol, nonylphenol,  
bisphenol A and methoxychlor  
in rats, Toxicol Sci, 2000,  
54(1), 154- 167.

Fig. 1 Chemical Structure

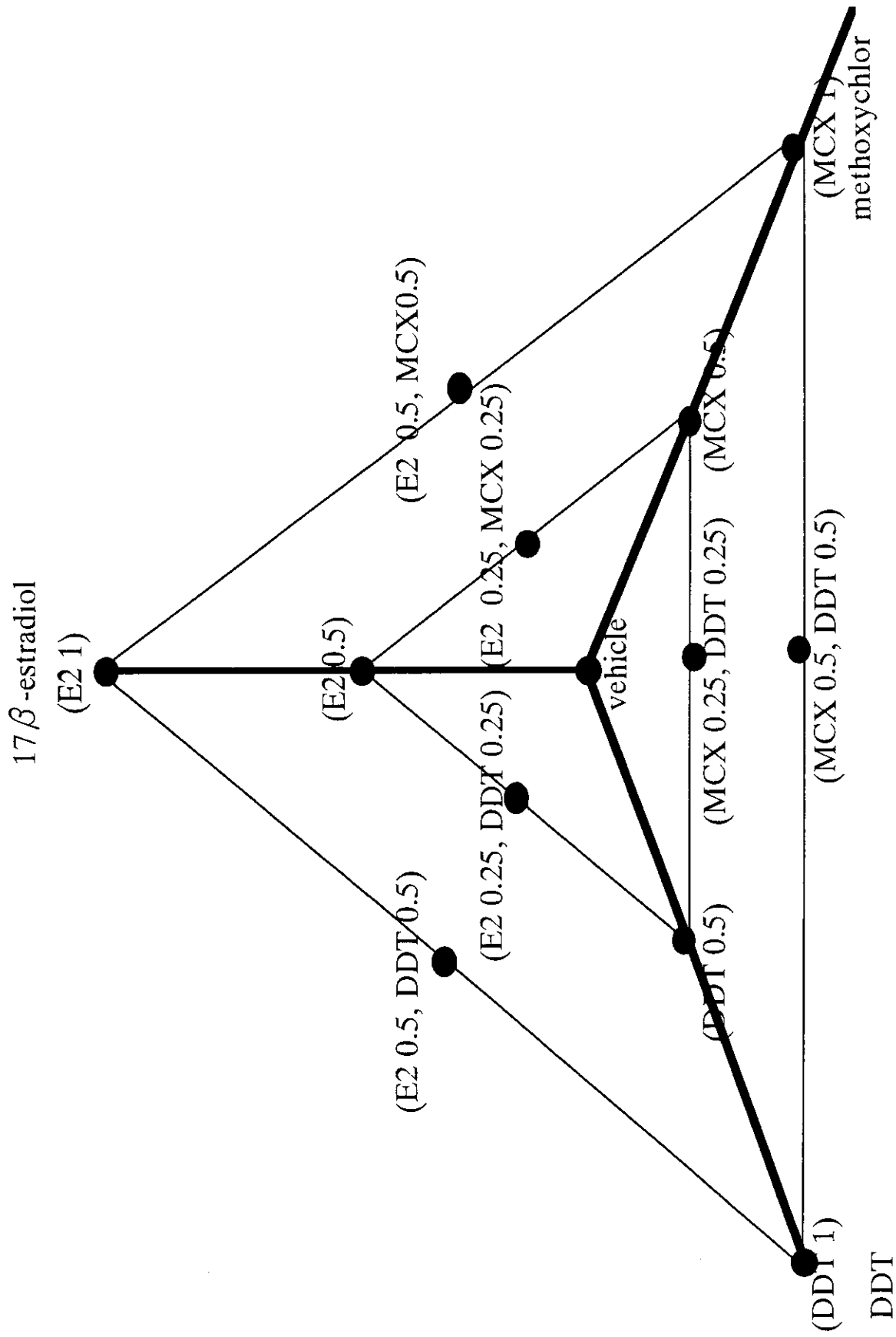


Fig. 2 E<sub>2</sub>, DDTおよびMethoxychlorの用量

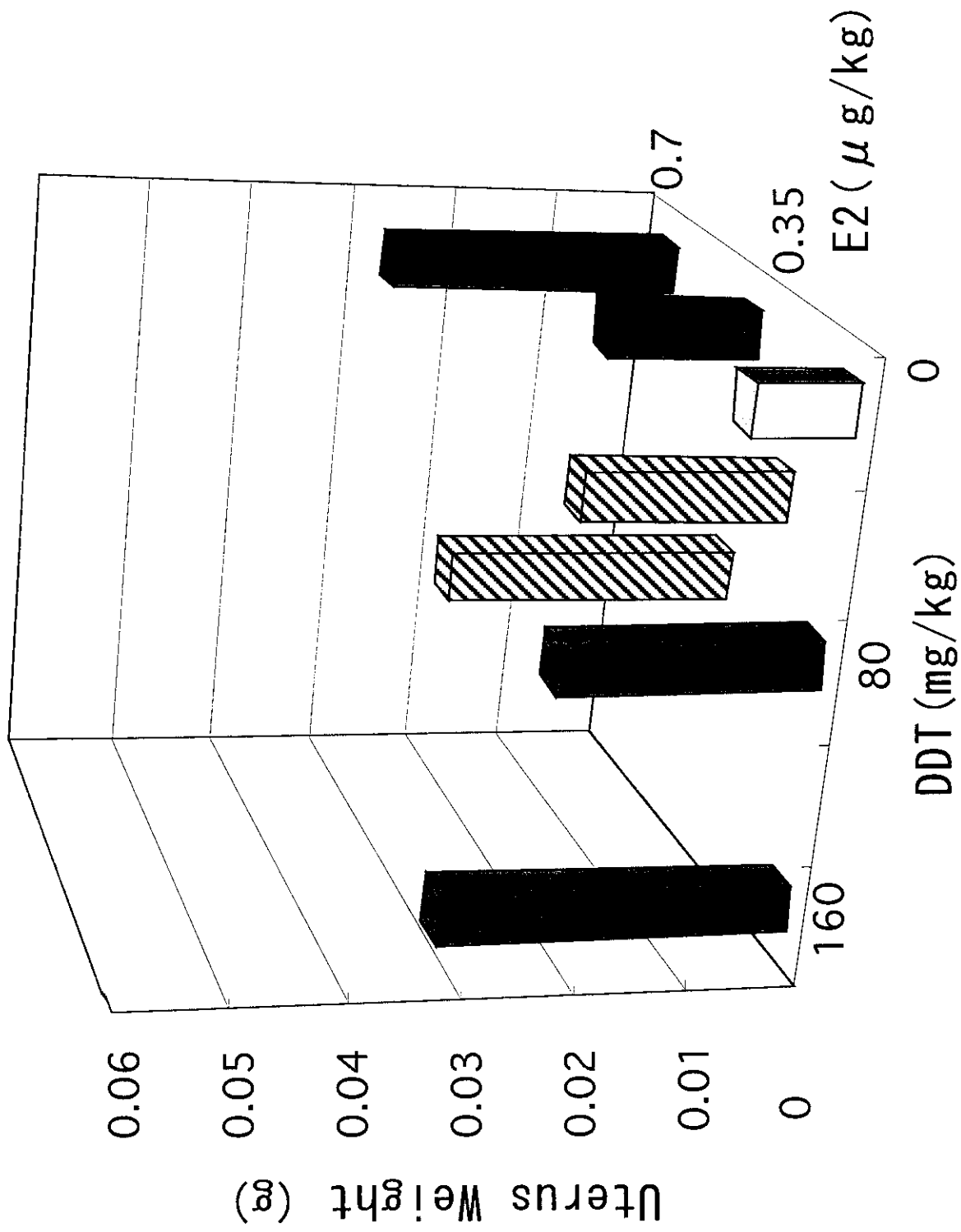


Fig. 3 Combined effects of E2 and DDT in Uterotrophic assay

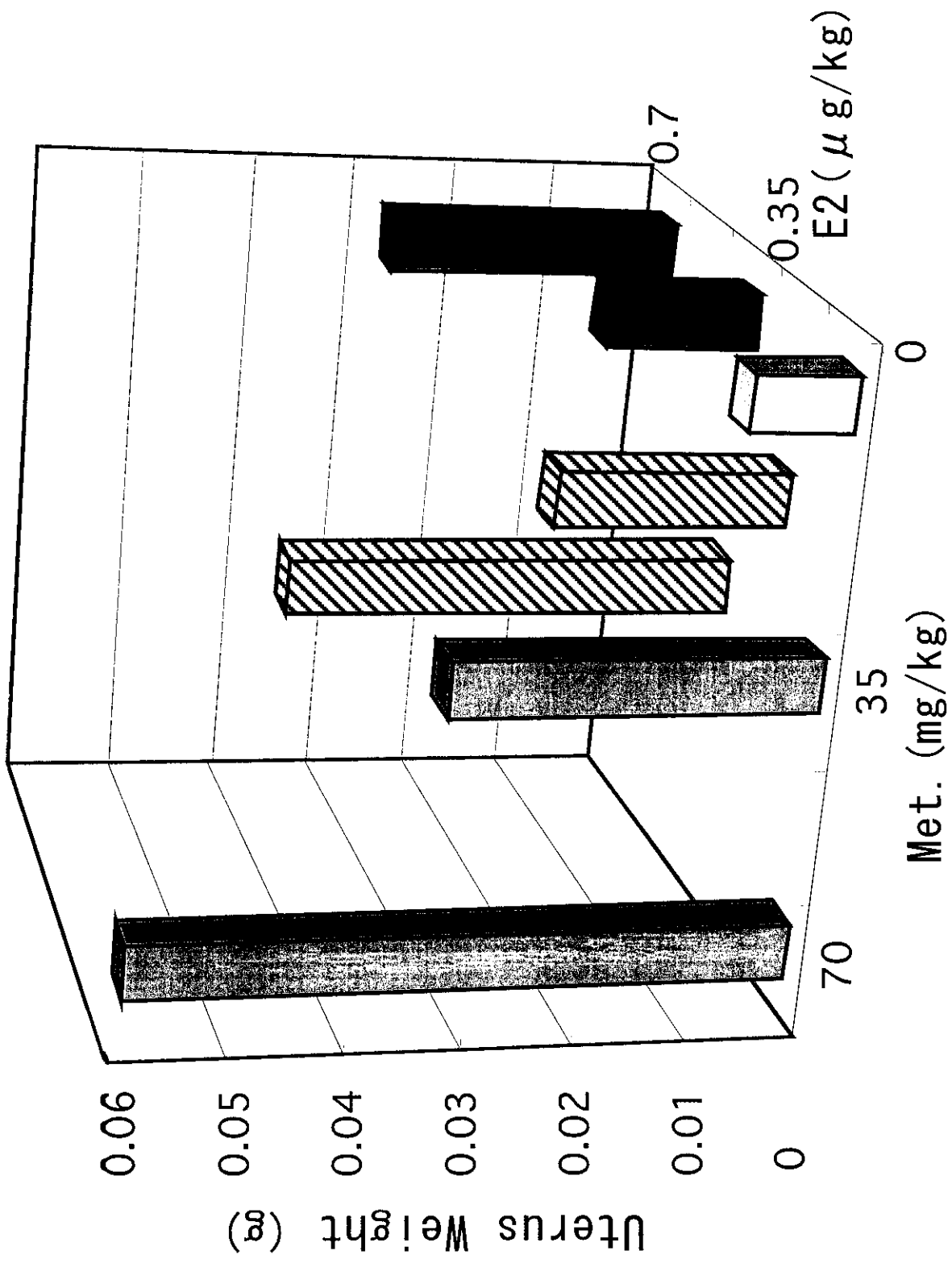


Fig. 4 Combined effects of E2 and DDT in Uterotrophic assay

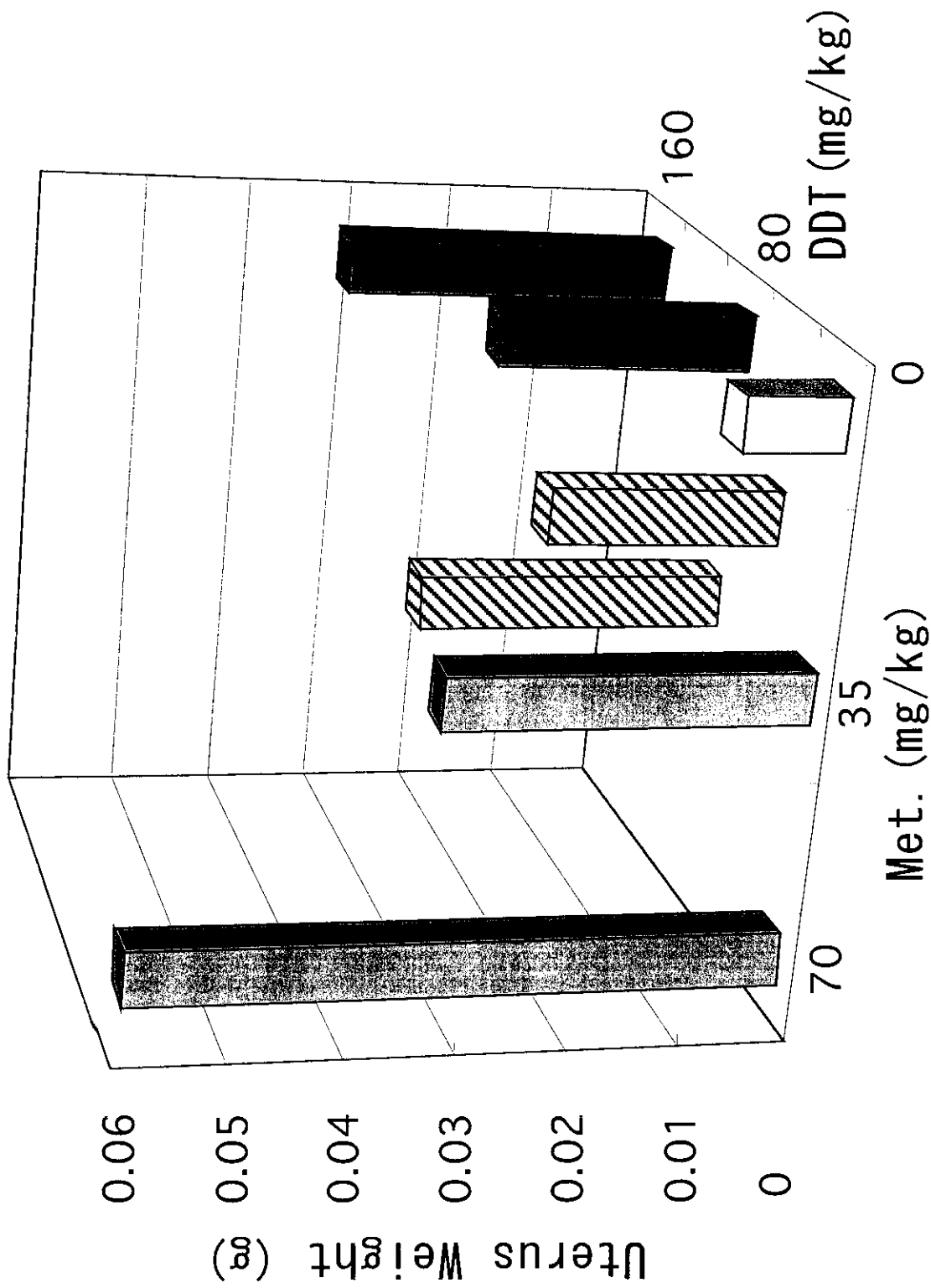


Fig. 5 Combined effects of Met and DDT in Uterotrophic assay

平成12年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）  
分担研究報告書

「食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究」  
アレルギーモデル系を用いた化学物質の複合投与に関する研究

分担研究者 小野 宏 （財）食品薬品安全センター秦野研究所 所長  
研究協力者 澤田 純一、手島 玲子 国立医薬品食品衛生研究所、  
金澤 由基子、小島 幸一、太田 亮、古谷 真美、  
新藤 智子、渡辺 美香 （財）食品薬品安全センター  
秦野研究所

研究要旨

農薬等の食品中化学物質相互のアレルギー増強作用の有無を検討するための *in vitro* モデル系を用いて、含窒素系農薬であるクロロニトロフェン(CNP)及びニトロフェン(NIP)と環境化学物質であるジブチルフタレート(DBP)との複合作用について、マウス由来肥満細胞からの脱顆粒反応への影響について検討した。その結果、単独作用の他に複合作用による脱顆粒促進活性の増強作用が観察された。一方、それらの物質間の免疫系における複合作用をNC/NgaおよびBALB/cマウスを用いた *in vivo* の実験系で調べた結果、一部の測定項目でNIPおよびCNP単独で免疫抑制作用が認められた他に、DBPとの複合作用が認められた。以上の結果から、本研究で開発した試験法を用いることにより、含窒素系農薬とフタル酸エステルの免疫系における相互作用を明らかにできることが示唆された。

RBL-2H3細胞からの脱顆粒反応およびNC/NgaマウスやBALB/cマウスを用いた種々の免疫機能の測定は、種々の化学物質の相互作用を評価するためのアレルギーモデルとして有用であると考えられた。

## A. 研究目的

アレルギー疾患が近年増加する傾向が認められているが、環境汚染物質の存在がその原因の一つとして疑われている。これらの環境汚染物質暴露によるアレルギー疾患増悪の有無を明らかにすることが急務とされるものの、簡便かつ適切な評価系に乏しいのが現状である。我々の分担研究としては、農薬等食品中化学物質相互のアレルギー増悪作用の有無を検討するために、アレルギーモデル系を確立することを目的としている。今年度は、昨年度、マスト細胞からの脱顆粒反応を増強する作用のみられた含窒素系農薬であるクロロニトロフェン (CNP) 並びにその構造類似体であるニトロフェン (NIP) を農薬としてとりあげ、DNP (ジニトロフェノール) 特異的 IgE で感作されたラット肥満細胞からの抗原刺激に伴う脱顆粒反応への影響を検討した。また、内分泌攪乱作用を有する疑いがある化合物としてリストされ、プラスチックの可塑剤として広く用いられており食品中の汚染物質としても知られているフタル酸エステル (PhE) 類<sup>1)</sup> からジブチルフタレート (DBP) をとりあげ、DBP 単独でのマスト細胞からの脱顆粒反応を調べると同時に、上記含窒素系農薬との併用効果によるマスト細胞からの脱顆粒反応への影響を調べ、食品中化学物質の相互作用によるアレルギー増強作用の有無について検討を行った。

また、*in vivo* の系としては、NC/Nga および BALB/c マウスを用いて、CNP あるいは NIP と DBP との複合投与による免疫機能への影響を、OVA 投与による I 型アレルギー状態、DNFB 投与による IV 型アレルギー状態および非アレルギー状態で調べた。

## B. 研究方法

### 1. *in vitro* アレルギーモデル系の検討

(1) 試薬の調製： CNP、NIP、DBP (和光純薬) は、100mg/mL の濃度で DMSO に溶解し、PIPES 緩衝液 (10mM PIPES (pH7.4), 0.14M NaCl, 5mM KCl, 0.1% BSA, 5.5mM glucose, 1.0mM CaCl<sub>2</sub>, 0.6mM MgCl<sub>2</sub>) を用いて所定の薬物濃度になるように調製し、DMSO 濃度は、0.5% として細胞に作用させた。

(2) 脱顆粒反応の測定： 24 ウェルのマイクロタイタープレートの各ウェルに、10% FCS を含む DMEM に  $1 \times 10^5$  cells/mL の濃度に浮遊させた RBL-2H3 細胞を 1 mL ずつ加え、37°C で 16 時間、CO<sub>2</sub> インキュベータ内で培養した。その際、DNP 特異的マウスモノクローナル IgE 抗体溶液 5  $\mu$ g を培養液に加え、細胞の感作を行った。上清を除き、細胞を PIPES 緩衝液で洗浄した後、各種濃度の農薬を加え、37°C で 30 分培養し、次いで抗原 (DNP-BSA, 10  $\mu$ g/mL) を加え、刺激を開始した。刺激開始

35 分後に上清を分取し、上清中に放出された  $\beta$ -hexosaminidase 活性を比色法にて測定し、脱顆粒の程度の指標とした。なお、細胞に残った酵素は、0.2% Triton-X100 処理で溶出させ、比色法にて同様に測定し、IgE 受容体架橋形成に伴って放出された酵素の割合を計算した。

### 2. *in vivo* アレルギーモデル系の検討

(1) NC/Nga マウスを用いた非アレルギー状態での免疫機能の変化

動物は、6 週齢の雄 NC/Nga マウスを使用した。動物を対照群 (コーン油投与群)、0.05% NIP 投与群および 0.05% CN



P投与群の3群に分け、それぞれ0.2mLを3~4日毎に1回、計4回皮下投与した。各群をさらに2群に分け、そのうちの1群にはコーン油を、他の1群には5%DBPを、上記農薬の皮下投与と同期間に連日経口投与した。群構成および実験スケジュールを表1に示した。

最終感作投与の3日前に各群(6群)の3匹に1%SRBCを静脈内投与した。最終感作投与の翌日に採血および脾臓、胸腺の摘出を行い、脾臓および胸腺重量の測定、脾細胞浮遊液を用いたPFC assay、LPSをmitogenとし、BrdUを用いたリンパ球幼若化反応試験(LTT)、蛍光色素を用いたNK assay、ELISAによる血清中総IgM濃度、総IgG濃度および総IgE濃度、抗SRBC IgM抗体価の測定を行った。

(2) BALB/cマウスを用いたIおよびIV型アレルギー状態での免疫機能の変化

動物は、6週齢の雄BALB/cマウスを使用した。群構成および実験スケジュールを表2に示した。各農薬は3~4日毎に1回、計5回皮下投与した。DBPは上記農薬の皮下投与と同期間、連日経口投与した。I型アレルギーの誘導には、1%OVAのFCA乳化物を0.2mL、各農薬投与の第2回~第4回に合わせて皮下投与した。OVA感作の2日前と各OVA感作の2日後に尾静脈より採血した。IV型アレルギーの誘導には、0.1%DNCBのFCA混合物を各農薬投与の第2回に合わせて皮下投与し、その5日後に0.1%DNCBを腹部に塗布して感作した。感作終了6日後に1%DNCB 10 $\mu$ Lを右耳に、アセトン・オリーブ油(4:1)を左耳に塗布し、24時間後に耳の厚さをダイヤルシクネスゲージ(三豊製作所)を用いて測定した。IV型アレルギーの実験では含窒素系農薬としてCNPのみを

用いた。最終DBP投与の翌日に、採血および脾臓と胸腺の摘出を行い、脾臓および胸腺重量の測定、血清中総IgM濃度、総IgG濃度および総IgE濃度、OVA感作動物については、途中採血分を含めて抗OVA IgG抗体価の測定を行った。統計学的処理にはStudentのt-検定およびDunnetの多重比較検定を用いた。

## C. 研究結果

### 1. in vitroアレルギーモデル系の検討

図1に、2種の含窒素系農薬CNPとNIPのRBL-2H3細胞からの抗原刺激に伴う脱顆粒( $\beta$ - $\alpha$ クリサニダーゼ遊離)への影響を示した。CNPは、10 $\mu$ g/mL、100 $\mu$ g/mLで、農薬非存在下の場合に比べ、有意な脱顆粒促進効果を有していた。一方、CNPよりもClの1個少ないNIPの場合は、CNPよりは増強効果が弱く、100 $\mu$ g/mLでのみ、増強効果を有していた。なお、これら2種の農薬は、抗原刺激を行っていない細胞からの自発的な脱顆粒反応は促進しないことから、化合物そのものが、脱顆粒反応を促すことはなく、これらの濃度で、細胞傷害性を有していないものと思われる。次いで、PhE類についてRBL-2H3細胞からの抗原刺激に伴う脱顆粒への影響を検討した。調べた3種のPhE すなわちDBP、DIBP(ジイソブチルフタレート)およびDEHP(ジエチルヘキシルフタレート)の中では、DBPが最も脱顆粒促進作用が強く、50 $\mu$ Mで有意な上昇が観察された。そこで、次に、50 $\mu$ M DBP共存下での、RBL-2H3細胞からの脱顆粒反応に及ぼすCNPとNIPの作用について検討した。結果を図2に示す。CNP1 $\mu$ g/mLあるいはNIP10 $\mu$ g/mLに50 $\mu$ MDBPをそれぞれ共存させた時、単独の場合より幾分高い増強効果がみられた。

## 2. in vivo アレルギーモデル系の検討

### (1) NC/Ngaマウスを用いた非アレルギー状態での免疫機能の変化

2種の含窒素系農薬(CNPとNIP)とDBPとの複合投与による免疫系への影響のうち有意な変化の認められた結果を図3に示した。SRBCを投与した動物の各免疫機能の変化を1-A、2-A、3-A、4-Aに示した。脾臓重量は、CNP単独投与により有意に増加した(1-A)。単位脾臓重量当たりの脾細胞数は、NIP単独投与では、減少傾向を示したが、DBPとの複合投与により、有意に増加した(2-A)。血清中総IgM濃度は、CNP単独投与により、有意に増加したが、DBPとの複合投与により、逆に有意に減少した(3-A)。PFC assayでは、NIPの単独投与では変化は認められなかったが、DBPとの複合投与により、有意な減少が認められた(4-A)。一方、SRBCを投与しなかった動物の各免疫機能の変化を

1-B、2-B、3-B、4-B、5-Bに示した。単位脾臓重量当たりの脾細胞数は、CNP投与により有意に減少した(1-B)。血清中総IgM濃度は、NIP投与により有意に増加した(2-B)。脾細胞数は、CNPとDBP投与により、有意に減少した(3-B)。リンパ球幼若化反応試験では、CNPおよびNIPの投与により、増殖活性が有意に低下した(4-B)。血清中総IgG濃度は、DBP単独投与により有意に低下した(5-B)。これら以外の測定項目では、有意な変化は認められなかった。

### (2) BALB/cマウスを用いたIおよびIV型アレルギー状態での免疫機能の変化

(1)と同様、2種の含窒素系農薬(CNPとNIP)とDBPとの複合投与による免疫系への影響のうち、有意な変化の認め

られた結果を図4に示した。OVAを感作投与した動物の各免疫機能の変化を1-A、2-A、に示した。血清中総IgM濃度は、CNPおよびNIP投与により、増加傾向を示した。そのうち、CNP単独投与により、有意な増加が認められた(1-A)。OVA投与による抗体価の変化は、NIPおよびCNPの投与により抑制される傾向が認められた(2-A)。DNCBで感作し、MESTを行った動物の各免疫機能の変化を1-Bに示した。MESTでは、DBP単独投与に比べ、CNPと複合投与を行った群で耳厚の増加が有意に抑制された(1-B)。これら以外の測定項目では、有意な変化は認められなかった。

## D. 考察

### 1. in vitroアレルギーモデル系の検討

昨年度までの有機リン系農薬フェニトロチオン、マラチオンおよび含窒素系農薬のRBL-2H3細胞への影響について検討を行った研究に続いて、今年度は、含窒素系農薬の中でもジフェニルエーテル型農薬であるCNPとNIPに着目し、脱顆粒への影響について検討を行った。含窒素系農薬CNPは、ラット腹腔肥満細胞からの抗原刺激に伴う脱顆粒反応を促進することが、佐藤らにより報告されている農薬<sup>2)</sup>であるが、培養肥満細胞であるRBL-2H3細胞からの、脱顆粒反応の促進がみられた。また、NIPの作用は、CNPよりは弱く、ベンゼン環に結合するハロゲンの数の違いで脱顆粒促進活性に違いのことが示された。なお、これら農薬によるマスト細胞からの脱顆粒促進のメカニズムについては、不明であるが、CNPに関しては、ジフェニルエーテル型構造を持つため、不飽和脂肪酸の光酸化型過酸化を引き起こし、膜の破壊に到り、脱顆粒を促進する可

能性も考えられる。また、DBPとの併用効果の実験では、CNP、NIPとも、それら単独では、有意な脱顆粒促進作用を示さない濃度（CNP1 $\mu$ g/mL、NIP10 $\mu$ g/mL）でDBP50 $\mu$ Mを共存させた時、それぞれ単独の場合より幾分高い増強効果がみられた。DBPは、細胞内カルシウム濃度上昇を促すが、CNPは細胞内カルシウム濃度上昇を促さないことが我々の研究から明らかになりつつあり、DBPとCNPの細胞内の作用部位は、違うことが予想される。今後、細胞の作用機構が違ふと思われる有機リン系農薬フェニトロチオンと、含窒素系農薬CNPの併用効果による脱顆粒反応への影響についても調べていきたいと考えている。

## 2. in vivoアレルギーモデル系の検討

昨年度まで、我々は有機リン系農薬を中心にBALB/c系マウスやNC/Nga系マウスを用いて免疫機能に対する影響を調べてきた。その結果、免疫抑制状態およびI型アレルギー状態において有機リン系農薬（フェニトロチオン）を投与すると、脾細胞培養上清中の総IgM濃度およびIL-10濃度に変化が認められ、複数の化学物質の相互作用によるアレルギーの増悪作用を捉えられる可能性が示唆された。今年度は、すでにin vitroの実験系で、マスト細胞からの脱顆粒反応を促進することが明らかとなってきた含窒素系農薬2種類について、アレルギー状態および非アレルギー状態における免疫系への影響を調べた。その結果、非アレルギー状態のNC/NgaマウスではNIPおよびCNPの投与により、免疫抑制作用が認められた。この作用はNIPよりCNPの方が強い傾向が認められ、物質内のハロゲンの数の違いで反応性に差が認められることが

示された。また、SRBC投与や、OVA投与、DNCB投与によるアレルギー状態の動物においても、一部の測定項目で免疫抑制作用が認められた。これらの変化は臓器重量や細胞数、抗体濃度より、PFC assayやLTT assayといった機能変化に強く表れ、一般状態の悪化を伴うような全身性の毒性の結果ではなく、明らかに免疫系への選択的な抑制作用によるものと考えられた。この含窒素系農薬は、in vitroの実験系でマスト細胞からの抗原刺激に伴う脱顆粒反応を促進させることが示されたが、in vivoの実験系ではアレルギー反応を抑制する傾向が認められており、細胞膜に対する直接作用とは別に全身性の作用が影響しているものと推測される。また、アレルギー状態と非アレルギーじょうたいでは、反応性に違いが認められた。これは、アレルギー状態では免疫系が活性化する方向に傾いているため、免疫抑制傾向を示すCNPやNIPの作用が相殺されたものと考えられた。また、DBPの複合投与により、SRBCを投与した動物の脾臓重量当たりの脾細胞数と血清中総IgM濃度で含窒素系農薬との相互作用が認められた。しかし、これらの変化は、NIPとCNPとに共通して認められてはいないため、今後、用量依存性などさらなる検討が必要と思われる。

複合投与の影響を検討していく上で、それぞれの投与経路や、投与時期また評価法などについても総合的に検討する必要を感じている。今後、これらの観点からの検討に加えて、種々の農薬や環境化学物質、食品成分などの複合投与を行って評価法のvalidationを行い、多くの化学物質の評価に役立てたい。

さらに、免疫抑制状態あるいはアレルギー状態の動物を用いて種々の化学

物質の複合投与による影響を調べることと、*in vitro*アレルギーモデル系の構造活性相関の検討とを合わせて、臨床的にも有用な情報を提供できるようにしたいと考えている。

【参考文献】 1)Tsumura Y., Ishimitsu S., Nakamura Y., Yoshii K., Okada M., and Tonogai Y.: GC/MS (SIM)による食品中のフタル酸エステル類11種及びアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)の同時分析. 食衛誌41, 254-260, 2000 2)Sato T., Taguchi M., Nagase H., Kito H. and Niikawa M.: Augmentation of allergic reaction by several pesticides. Toxicol. 126, 41-53, 1998

#### E. 結論

含窒素系農薬であるクロロニトロフェン(CNP)及びニトロフェン(NIP)と環境汚染化学物質であるジブチルフタレート(DBP)との複合作用について、マウス由来肥満細胞からの脱顆粒反応への影響について検討した結果、単独作用の他に複合作用による脱顆粒促進活性の増強作用が観察された。一方、それらの物質間の免疫系に対する複合作用をNC/NgaおよびBALB/cマウスを用いた*in vivo*の実験系で調べた結果、一部の測定項目でNIPおよびCNP単独で免疫抑制作用が認められた他に、DBPとの複合作用が認められた。これらの結果から、本研究で開発された試験法を用いることにより、含窒素系農薬とフタル酸エステルの免疫系における相互作用を明らかにできることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的所有権の取得状況

該当せず



表2 BALB/c マウスを用いた実験の群構成および実験スケジュール

動物：BALB/c マウス 6W、雄 44匹

群構成	po	sc	/mouse	n	OVA	MEST	MEST Cont.
1群	コーン油	コーン油	0.2mL	8	3	3	(2)
2群	DBP	コーン油	0.2mL	8	3	3	(2)
3群	コーン油	NIP	0.2mL	7	2	0	
4群	DBP	NIP	0.2mL	7	3	0	
5群	コーン油	CNP	0.2mL	7	3	4	
6群	DBP	CNP	0.2mL	7	3	4	

DBP 50mg/mL (10mg/mouse)

NIP 0.5mg/mL (0.1mg/mouse)

CNP 0.5mg/mL (0.1mg/mouse)

OVA 10mg/mL (0.5mg/mouse)

DNCB 1mg/mL (0.1mg/mouse)

血清中抗OVA (Animal No. 1-3)

Mouse Ear Swelling Test (Animal No. 4-7)

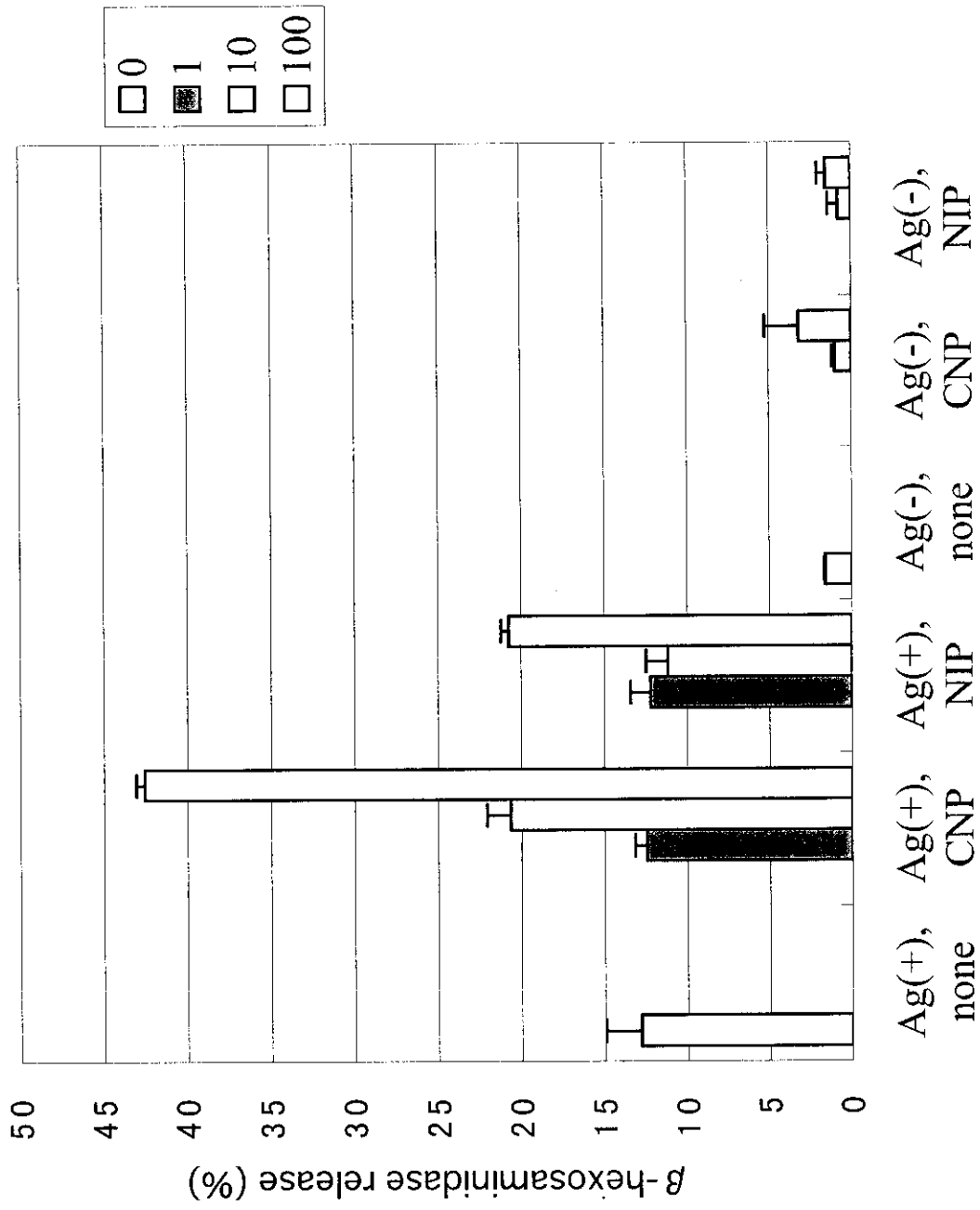
解剖時測定項目：脾臓、胸腺重量

血清中抗OVA (Animal No. 1-3)

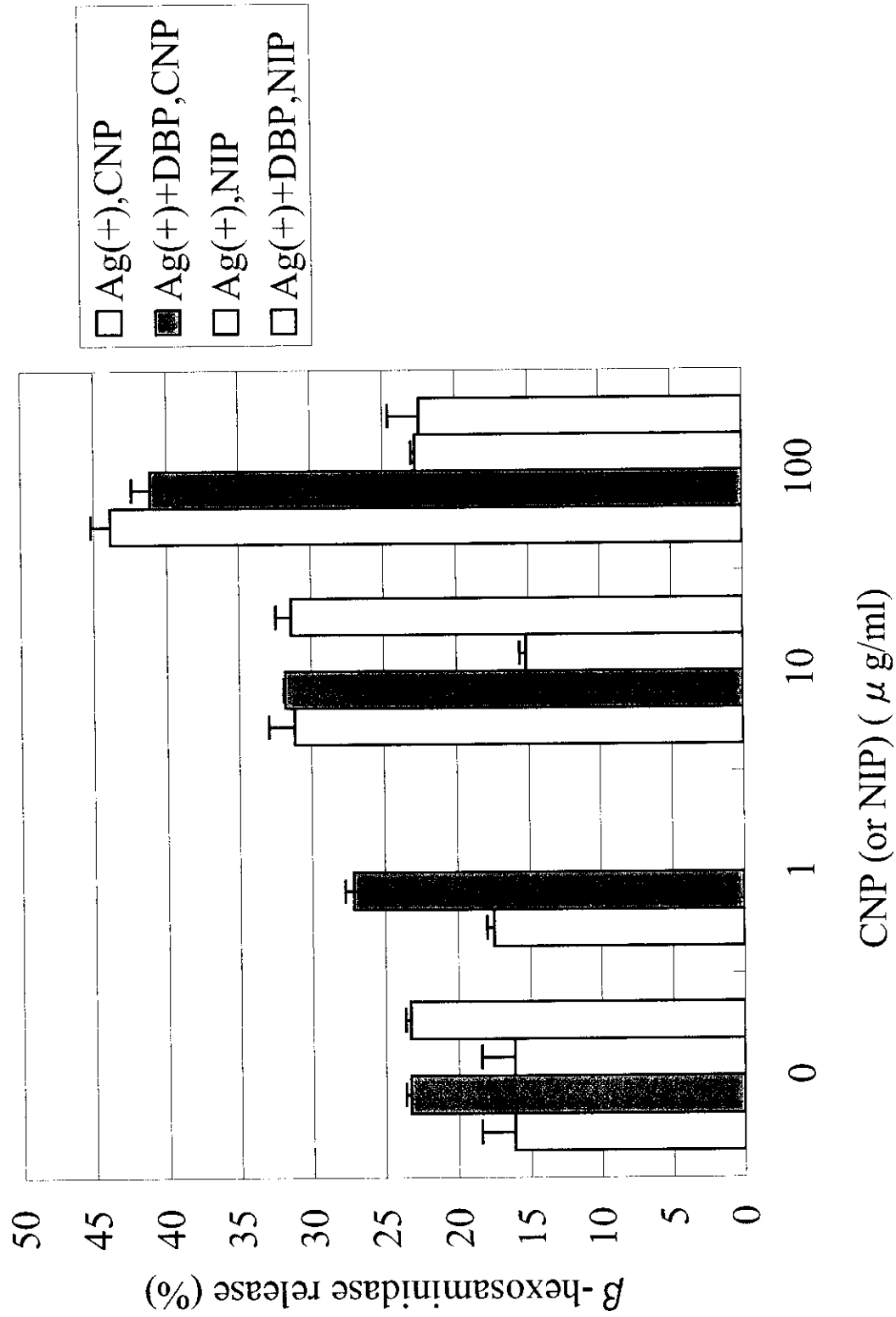
Total IgM

実験日	W				No.1-3	No.4-7
	6	BW (入荷42匹)				
		BW				
		BW (検査終了)				
1	7	群分け	NIP/CNP (sc)	DBP (po)		
2					採血1	
3						
4		BW	NIP/CNP (sc)		OVA 1	id(DNCB)
5						
6					採血2	
7						
8	8	BW	NIP/CNP (sc)		OVA 2	
9						topical app.
10					採血3	
11						
12		BW	NIP/CNP (sc)		OVA 3	
13						
14					採血4	
15	9					challenge
16			NIP/CNP (sc)			measure
17						
18		BW				採血
						脾臓、胸腺重量測定

**Fig 1** Effect of CNP and NIP on the degranulation from RBL-2H3 cells



**Fig 2** Effect of coexistence of DBP and CNP or NIP on the degranulation from RBL-2H3 cells





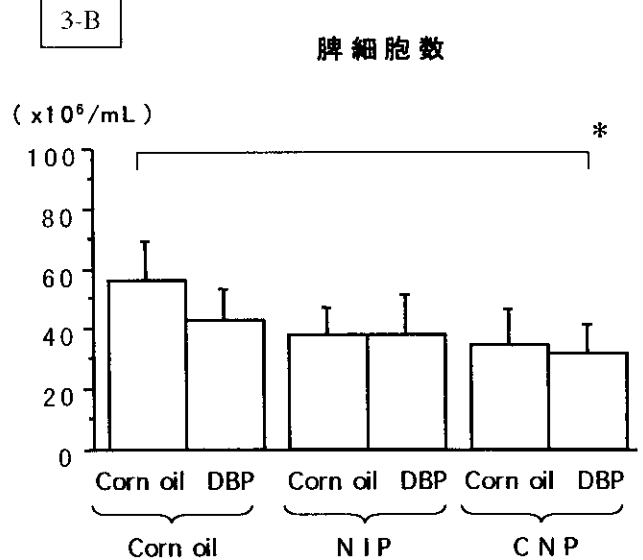
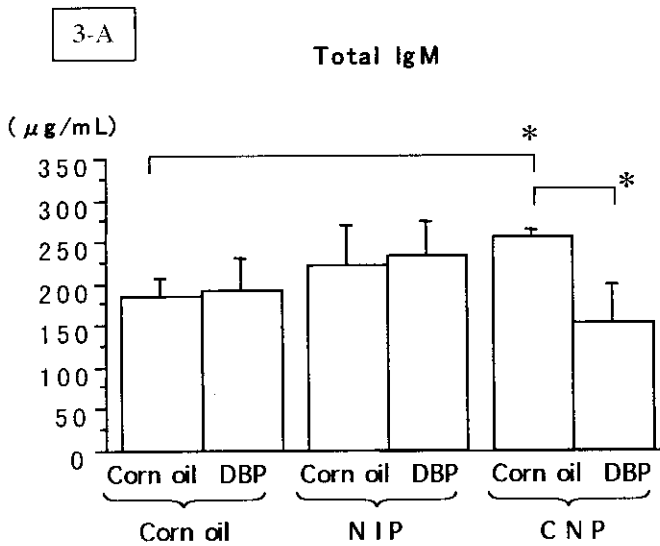
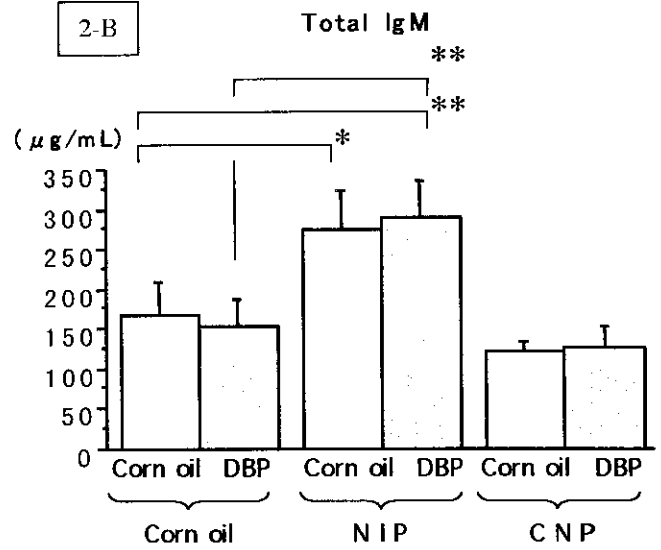
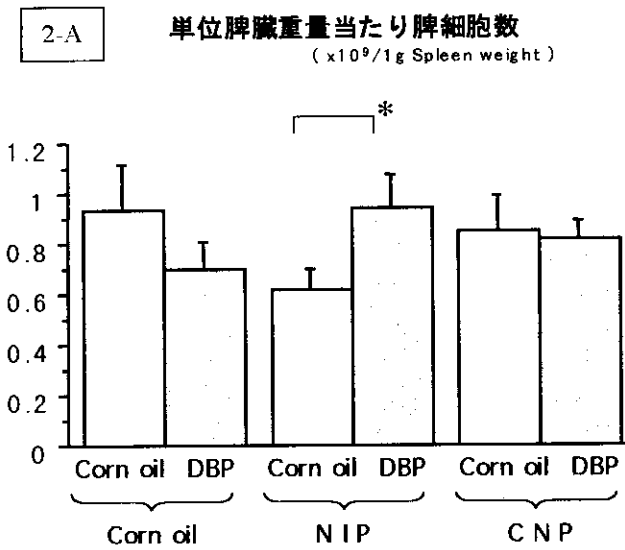
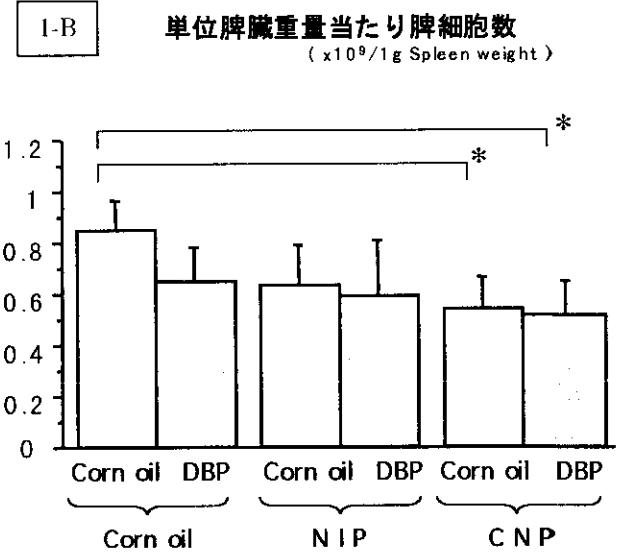
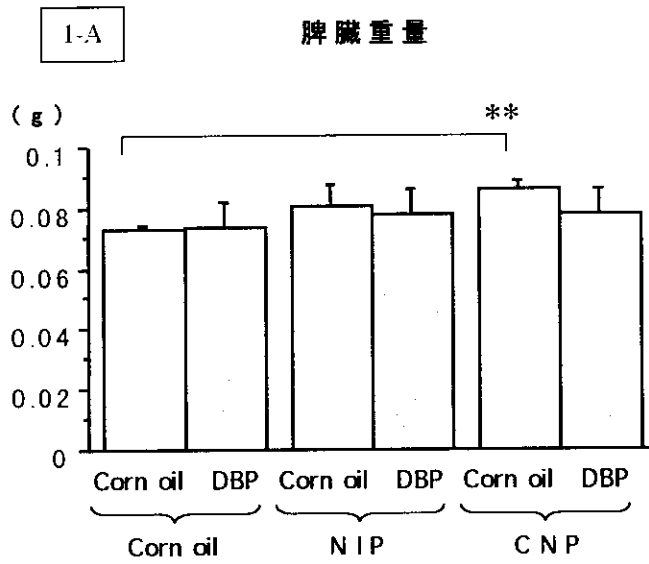


図3 NC/NgaマウスにおけるNIPあるいはCNPとDBPの複合投与による免疫系への影響

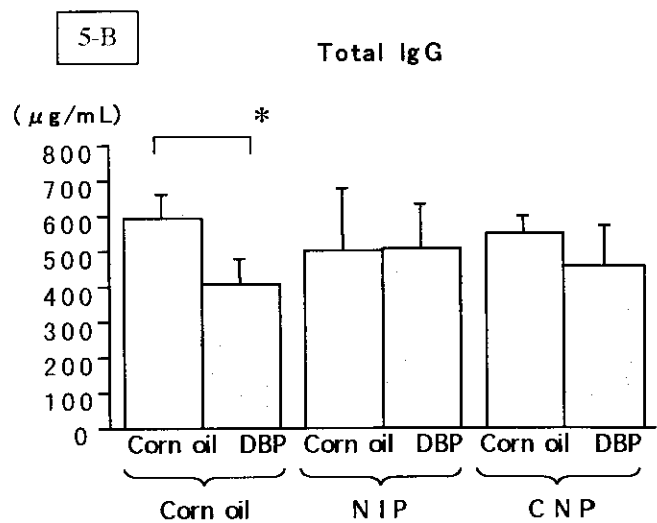
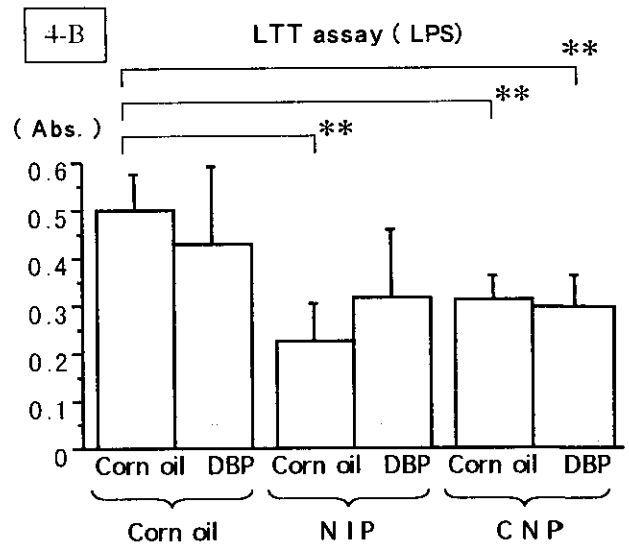
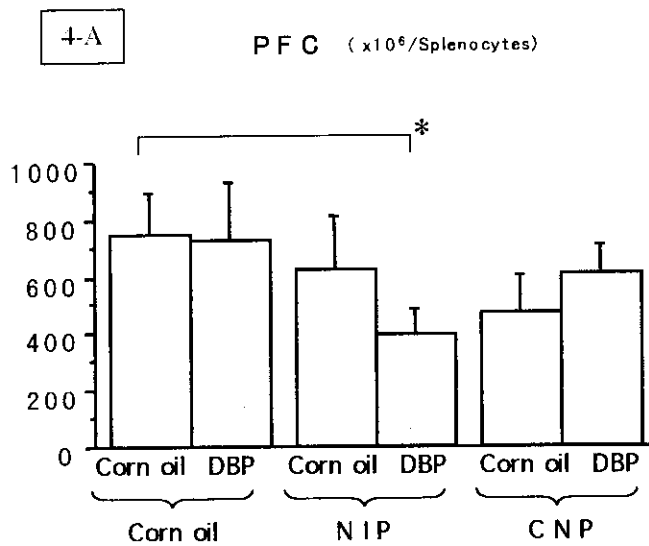


図3 (続き) NC/NgaマウスにおけるNIPあるいはCNPとDBPの複合投与による免疫系への影響  
 各グラフにおける A:SRBC投与、B:SRBC非投与  
 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  (Studentのt-検定による)

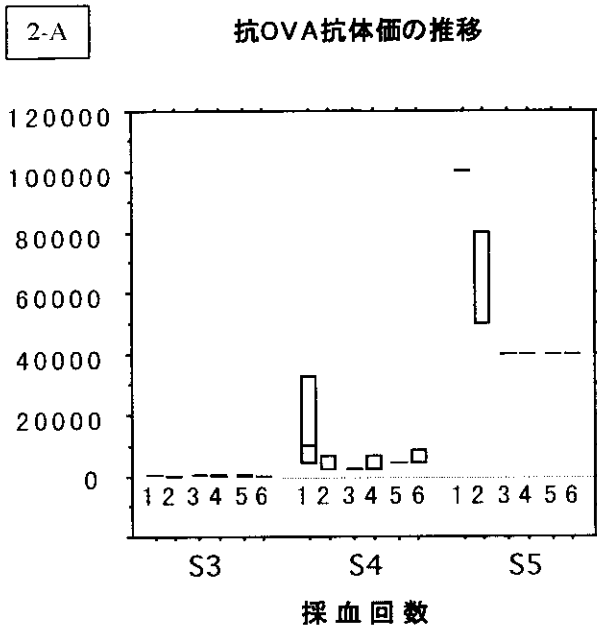
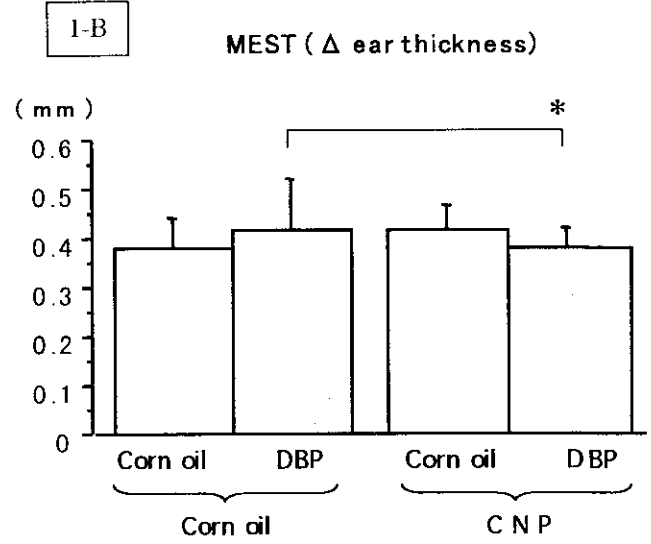
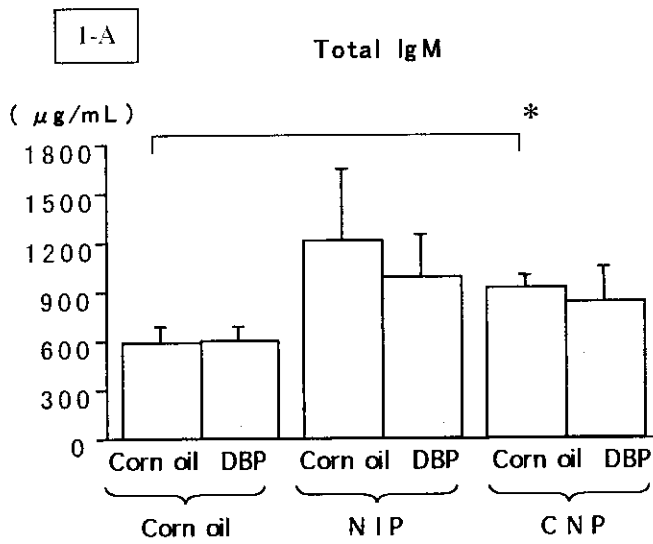


図4 BALB/cマウスにおけるNIPあるいはCNPとDBPの複合投与による免疫系への影響  
 各グラフにおける A:OVA+FCA皮下投与、B:DNCB塗布  
 \* $P < 0.05$  (Studentのt-検定による)

## 分担研究報告書

食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究

分担研究者

大野泰雄（国立衛研、安全生物研、薬理部）

協力研究者

山添 康（東北大学薬学部）

杉山雄一（東京大学薬学部）

紅林秀雄（国立医薬品食品衛生研究所薬理部）

### 要約

ゴムの老化防止剤として使用されている 2-mercaptobenzimidazole (MBI)は長期投与のラットで甲状腺障害の他、肝臓、腎臓等への障害が認められているが、その代謝との関連性を解明し、またヒトでの影響を推定するため主にヒト肝ミクロソーム酵素系を用いて MBI の代謝とその阻害作用を検討した結果、 MBI のヒト肝ミクロソームでの代謝におけるフラビンモノオキシゲナーゼ(FMO)の寄与が示唆された。一方、MBIの代謝に対応してCYP3A4等が関与する Testosterone の代謝活性を強く阻害した。これらのことからこの化合物はヒトにおいても他の薬物の代謝を阻害あるいは代謝活性の促進によりする薬物相互作用を起こす可能性が示された。また、漢方抽出物画分が CYP3A 活性を阻害すること、およびそれがインペラトリンを含むフラノクマリンゲラニル誘導体であることが明らかにした。

更に、不可逆的阻害により CYP3A を阻害することが知られているマクロライド系抗生物質を用い *in vitro* の阻害試験結果から *in vivo* での相互作用を予測し、実際の結果と比較した。即ち、ヒト肝ミクロソームを用いて、阻害形式を考慮した代謝阻害試験を行い、CYP3A による midazolam の  $\alpha$  位および 4 位水酸化代謝に対する阻害の kinetic parameter を算出した。この parameter と各薬物の体内動態 parameter の報告値を生理学的フローモデルに代入し、*in vivo* の相互作用をシミュレーションした結果、midazolam の AUC は erythromycin の併用により約 3.0 倍、clarithromycin の併用では約 2.1 倍上昇するのに対し、azithromycin の併用ではほとんど変化がないことが予測され、*in vivo* における報告値とほぼ一致した。

キーワード：MBI、フラノクマリン、ヒト組織、P450、薬物相互作用

### A. 研究目的

農薬等の相乗毒性については以前より懸念されてきたが、それらの間の組み合わせは膨大であり、一つ一つ検討することは不可能であった。しかし、医薬品での経験から相互作用についてはその多くが薬物動態学的な相互作用に起因することが明らかになってきた。また、最近のバイオテクノロジーの進歩により、多くの Cytochrome P-450 (P-450)分子種を

手に入れることが出来るようになり、医薬品の代謝に関する P-450 分子種レベルでの検討が可能となるとともに、生活関連物質のなかにもグレープフルーツジュース成分のように医薬品の代謝を強く阻害する物があることが示されてきた。しかし、農薬や生活関連物質の相互作用予測に必要な薬物動態に関係する薬物代謝酵素についての分子種レベルでの検討やヒト肝組織を用いた検討はほとんど行わ