ISSN 1343-4292
CODEN : KISHFC

国立医薬品食品衛生研究所報告

平成22年

Bulletin of National Institute of Health Sciences

No.128 2010

国立医薬品食品衛生研究所

国立医薬品食品衛生研究所報告

平 成 22 年

Bulletin of National Institute of Health Sciences

No.128 2010

Published by
National Institute of Health Sciences
Tokyo, Japan

国立医薬品食品衛生研究所

目　　次

国立医薬品食品衛生研究所報告第128号第一部

特論

医薬品の品質確保とGMP ……槍山行雄 …… 1
器具・容器包装および玩具中の内分泌撹乱物質とその変遷……河村葉子 ……17
レギュラトリーサイエンスにおけるコンピュータを用いた構造活性予測研究の現状と展望…広瀬明彦 ……27
1）コンピュータシミュレーションを用いた薬物設計および違法薬物等の活性予測……栗原正明 ……29
2）フラグメント分子軌道法による生体高分子の計算……中野達也 ……34
3）構造活性相関による遺伝毒性の予測……本間正充 ……39
4）*in vivo*反復投与毒性の構造活性相関による予測評価の展望 ……小野　敦 ……44

研究論文

*In vitro*培養ヒト間葉系幹細胞の細胞遺伝学的安全性評価法に関する研究 ……松岡厚子 ……50
臭素化難燃剤hexabromocyclododecane（HBCD）のラット周産期暴露における発達期免疫機能影響について
……蜂須賀暁子，中村亮介，佐藤雄嗣，中村里香，渋谷　淳，手島玲子 ……58

ノート

Needle fibers of an azo-dye mixture induce polyploidy in a Chinese hamster cell line CHL
……松岡厚子，松田良枝，鹿庭正明 ……65
家具及び家電製品からの揮発性有機化合物の放散に関する研究
……香川（田中）聡子，神野透人，古川容子，西村哲治 ……71
ISO/IEC 17025認定の取得と精度管理 ……山本茂貴，朝倉　宏，町井研士，五十君靜信 ……78
ヨーネ菌の牛乳プラント内HTST殺菌条件の検証
……五十君靜信，入口翔一，門田修子，岡田由美子，山本茂貴，森　康行 ……81

研究に関する資料

化粧品中の防腐剤の分析：サリチル酸，安息香酸ナトリウム，デヒドロ酢酸ナトリウム，
ソルビン酸カリウム，フェノキシエタノール及びパラベン類……五十嵐良明，内野　正，西村哲治 ……85

国立医薬品食品衛生研究所報告第128号第二部

業務報告……91
平成21年度所外研究員等の受け入れ名簿…… 157
誌上発表（原著論文）…… 161
誌上発表（総説・解説等）…… 252
単行本…… 271
行政報告…… 275
学会発表…… 282
レギュラトリーサイエンス関連会議報告…… 349
各審議会，委員会等について…… 360
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について…… 366
特別講演会…… 376
平成21年度に行った主な研究課題…… 377
一斉取締試験等の処理状況…… 389

国立医薬品食品衛生研究所報告第128号人名索引 …… 390
国立医薬品食品衛生研究所報告第128号キーワード索引 …… 396

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No. 128, Part 1

Special Reports

Pharmaceutical Product Quality Control and Good Manufacturing Practices
..... Yukio Hiyama 1

The Endocrine Disruptors in Food Contact Articles and Baby Toys with Their Transition
..... Yoko Kawamura 17

Researches on the *in silico* prediction of structure-activity relationship in the regulatory science sectors
..... Akihiko Hirose 27

1) Computational study on drug design and prediction of bioactivity for regulation of non-controlled psychotropic substances ..... Masaaki Kurihara 29

2) Application of fragment molecular orbital (FMO) method to biomacromolecules
..... Tatsuya Nakano 34

3) Structural Activity Relationship Approaches for Assessing Genotoxicity
..... Masamitsu Honma 39

4) Perspective of predictive toxicity assessment of *in vivo* repeated dose toxicity using structural activity relationship ..... Atsushi Ono 44

Originals

Cytogenetic study on safety evaluation of human mesenchymal stem cells cultured *in vitro*
..... Atsuko Matsuoka 50

Effects of perinatal exposure to the brominated flame-retardant hexabromocyclododecane (HBCD) on the developing immune system in rats
.....Akiko Hachisuka, Ryosuke Nakamura, Yuji Sato, Rika Nakamura, Makoto Shibutani, Reiko Teshima 58

Notes

Needle fibers of an azo-dye mixture induce polyploidy in a Chinese hamster cell line CHL
..... Atsuko Matsuoka, Yoshie Matsuda, and Masa-aki Kaniwa 65

Volatile Organic Compounds (VOCs) Emitted from Furniture and Electrical Appliances
.....Toshiko Tanaka-Kagawa, Hideto Jinno, Yoko Furukawa, and Tetsuji Nishimura 71

Approval of ISO/IEC 17025 and quality control of laboratory testing
..... Shigeki Yamamoto, Hiroshi Asakura, Kenji Machii, and Shizunobu Igimi 78

Study on the effects of HTST pasteurization temperatures on *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in an industrial fluid milk-processing system
.....Shizunobu Igimi, Shoichi Iriguchi, Shuko Monden, Yumiko Okada, Shigeki Yamamoto and Yasuyuki Mori 81

Technical Data

Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens
..... Yoshiaki Ikarashi, Tadashi Uchino, and Tetsuji Nishimura 85

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No. 128, Part 2

Annual Reports of Divisions 91
Researchers List in Fiscal Year 2009 157
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers) 161
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles) 252
Title of Scientific Books 271
Scientific Reports to Governmental Agencies 275
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc. 282
Meeting Reports Related to Regulatory Science 349
Committee Members List in Fiscal Year 2009 360
Other Relative Activities 366
Special Seminars 376
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2009 377
Survey of Administrative Tests 389
Author Index 390
Subject Index 396

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 1-16 (2010) **Special Report**

医薬品の品質確保とGMP

檜山行雄

Pharmaceutical Product Quality Control and Good Manufacturing Practices

Yukio Hiyama

This report describes the roles of Good Manufacturing Practices (GMP) in pharmaceutical product quality control. There are three keys to pharmaceutical product quality control. They are specifications, thorough product characterization during development, and adherence to GMP as the ICH Q6A guideline on specifications provides the most important principles in its background section. Impacts of the revised Pharmaceutical Affairs Law (rPAL) which became effective in 2005 on product quality control are discussed. Progress of ICH discussion for Pharmaceutical Development (Q8), Quality Risk Management (Q9) and Pharmaceutical Quality System (Q10) are reviewed. In order to reconstruct GMP guidelines and GMP inspection system in the regulatory agencies under the new paradigm by rPAL and the ICH, a series of Health Science studies were conducted. For GMP guidelines, product GMP guideline, technology transfer guideline, laboratory control guideline and change control system guideline were written. For the GMP inspection system, inspection check list, inspection memo and inspection scenario were proposed also by the Health Science study groups. Because pharmaceutical products and their raw materials are manufactured and distributed internationally, collaborations with other national authorities are highly desired. In order to enhance the international collaborations, consistent establishment of GMP inspection quality system throughout Japan will be essential.

Keywords: GMP, ICH, Pharmaceutical Affairs Law, Pharmaceutical Development, Risk Management, Quality System, Guideline, Inspection

品質確保のための３方策

ものづくりの基本について『製品の品質は，作り方によって決まるものである．又，作り方の質は作り方の組み立て方および作り方の実際により決まる.』と言われる．このことはJIS Z8101-1981の定義にあった製造品質と設計品質を通じ良く理解できる[2]．医薬品における品質確保の方策は，医薬品国際調和会議（ICH）[3] 新医薬品の規格及び試験方法の設定ガイドライン（Q６A）に述べられているように，研究開発段階における徹底的な製品特性の解析，規格及びGMP（Good Manufacturing Practices）の遵守の３つにある[4]．これら３つの方策と上記のものづくりの基本には密接な関係がある．以下に３つの方策のおさらいをしておく．

To whom correspondence should be addressed:
Yukio Hiyama; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-8694; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: hiyama@nihs.go.jp

(製品特性の解析)

医薬品の研究開発段階から生産への流れは品質設計，スケールアップ，技術移転，バリデーションと実生産，市販後のモニター・変更管理の５段階に分けられる．製品特性の解析の大部分は技術移転の段階までである．医薬品の有効性，有用性，安全性，安定性を決定する品質の設計は，前臨床段階での薬物の有効性，安全性に関する情報をもとに臨床段階で得られる製剤としての有効性，安全性，安定性等の情報を基に行う．臨床第２相試験の段階で設計された医薬品の品質は，その後の工業化検討，臨床第３相試験等を経て製造・試験標準が設定され，各種バリデーションによる妥当性検証を受けた上で製造品質へと落とし込まれ生産が開始される．生産が開始された後からも取得される様々なデータに基づいて標

準が見なおされ，必要に応じて標準の変更が行われる[5]．

（規格）

ICH Q6Aの序文には規格として以下の記載がある．

“規格とは，試験方法，その試験に用いる分析法に関する記載，ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準（限度値，許容範囲あるいはその他の基準）からなるリストと定義される．原薬または製剤が意図した用途に相応しいものであるために適合すべき一組みの基準である．「規格に適合する」とは，規定された方法に従って試験するとき，原薬や製剤がリストにあるすべての判定基準に適合することを意味する．規格は，医薬品の製造業者がその妥当性を示す資料を添付して申請し，行政当局によりその医薬品を製造するための条件として承認された遵守すべき（critical）品質の基準である．”

（GMP）

歴史的に医薬品品質を確保する目的で上記の規格に基づく品質試験を行うことに特に注意がはらわれてきた．しかし，品質試験のみに頼る品質保証は十分ではなく，原料の受け入れから，製造，包装，品質試験，最終製品の出荷にいたる全工程にわたる組織的な管理を行わなければならないとの認識の高まりから製造・品質管理の体系としてGMP（Good Manufacturing Practices）が1963年に米国で初めて法体系化され，日本を含めた多くの国々で，それぞれの事情に応じたGMPが適用されている．GMPの体系にはおよそ，部門ごとに責任体制を明確にする，標準的な作業手順に沿い作業をする，各作業工程で作業内容を表示する，作業を複数人員で確認する，機器の洗浄を行う，適切な品質試験を行う，作業手順の適格性の確認することが含まれる．また，構造設備面では作業に適切な設備をもつことなどし，それらを基に人為的な誤りを最小限にし，医薬品に対する汚染を防止した上で，高い品質を保証する体系を設計することを要求している．

2005年施行薬事法改正のインパクト

2002年に公示され2005年４月に施行された薬事法における大きな改正点は全面的な委託製造が実現した製造販売承認制度になったことである．さまざまなビジネスモデルが誕生することにより業界全体が活性化し，競争力が上がるという点は喜ばしいことではある．一方で更なる安全性確保及び品質の十分な確保が重要課題となった．品質確保に関連して，製造法の承認書への記載が義務化され，GMPが品目承認の要件になった．これまで承認書に記載されていた合意事項は規格中心であったものが，規格と製造法から構成されることとなった．又，GMPが個別品目の承認要件になることにより，承認前にGMP査察が行われるなどして，承認審査とGMP調査の系統化が図られた．

2003年以来のICHにおける議論

2003年７月のICH－GMPワークショップにおいて，医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え，国際調和ガイドラインとして何が必要であるのかが議論された．共通の問題意識には，①GMPは過去30年にわたり成功をおさめてきたが，規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないか，②新薬審査，変更審査の行政手続きにメリハリが少なく資源の無駄使いをしているのではないかの２点が含まれた．厚生労働省は，2005年施行予定の改正薬事法下における品質関連規制の概説をするとともに，経営者責任，技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証の構築を提案した．会議は“科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な調和された品質保証体系：A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”とのビジョンを採択した．これに基づき製剤開発（Q８：Pharmaceutical Development）と品質リスクマネジメント（Q９：Qaulity Risk Management）を新たなトピックにとりあげることを合意し，段階的にビジョン達成をめざすこととなった．

２年をかけQ８，Q９の二つのガイドラインが作成され，我が国では平成18年９月に厚生労働省より通知された．この間，以下のような意見が出され活発な議論が行われた．

1）現在，世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないか．これを解決するためにICHなどの場で積極的なコミュニケーションを図るべきだ．この議論のベースはリスクマネジメントと科学である．
2）医薬品の製造プロセスは他の産業のそれと比較し遅れが目立つ．この理由には，規制による妨げ，開発スピードの要求により本質的な“品質”がおろそかになったことが考えられる．
3）製造工程管理の重要点は変動を管理することが本質である．今までGMPでは逸脱管理の名のもとに異常事態，異常値に対するspecial causeだけが追跡される傾向があったが，実際にはspecial causeによる逸脱はほとんどなく，開発研究が不十分なため通常の変動要因（normal cause）に対する解析がおろそか過ぎたの

ではないか.

4）さまざまな新分析法を応用したデータとりがここ1－2年で行われた．その結果，想定していた以上に，今までの製造工程におけるブラックボックスが理解され，次々にきめ細かいプロセス管理法が採用されつつある．このような動きを規制側は支援すべきである.

Q8，Q9の発行の後，ISOの品質マネジメントの概念を基に医薬品品質システム（Q10）ガイドラインが2008年6月に最終合意され，日本では平成22年2月に通知された．ICHでは，これらの三つのガイドラインに基づく品質システムの運営を推進するためIWG（Implementation Working Group）が2008年6月に編成され，Q&A，教育資料作成を開始した．2010年にはIWG主催のQ8，Q9，Q10に関する教育研修会が同一プログラムを用い，欧州，米国，および日本で開催される.

ICH Q8　製剤開発ガイドラインは目的，適用範囲，製剤成分，製剤，製造工程の開発経緯，容器及び施栓系，微生物学的観点から見た特徴，溶解液や使用時の容器／用具との適合性，用語という構成で合計8ページと簡潔にまとめられている.

製剤開発研究とは『適正な品質を有する製品を設計すること』および『意図した機能を有する製品を一貫して供給できる製造工程を設計すること』と規定している．ガイドラインの意図は，新薬申請資料の『製剤開発の経緯』の項にどのような記載をするかを示すことであったが，審査に用いるだけではなく，GMP査察官へ対する情報提供も目的とすることとなった.

Q8では科学的手法と品質リスクマネジメントの適用を強く推奨し，『製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識により科学的理解が深まり，これがデザインスペース，規格，及び製造管理の確立に役立つ』，『意図した品質の製品を確実に生産する工程の能力に関する評価結果を示すことができる．工程の頑健性に対する理解があれば，リスク評価とリスク低減に有用であり，将来の製造と工程の改善，特にリスクマネジメント手法を用いた改善に役立てることができる.』という記載がある.

製剤研究のあり方として最低限記載が必要な事項と追加的（任意）事項と分け，示されている．前者として『原薬，添加剤，容器及び施栓系，製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し，それらを管理する戦略の妥当性を示す．一般に，どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは，その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する.』ことが期待されている．一方，後者は『原料特性，代替の操作，製造工程パラメータなどの製品性能に関する知識をより広い範囲にわたってさらに深めるための研究．実験計画法；Process analytical Technology；品質リスクマネジメントの適用デザインスペースの拡大など，高度な科学的理解の提示.』である．追加的事項も示した場合には『弾力的な規制』が可能となるとしている．これには，リスクに基づいた規制当局の判断（審査及び査察），追加の審査を受けることなく，承認書に記載されたデザインスペース内で製造工程を改善すること，承認後申請の低減，最終の製品出荷試験（実施）の減少につながる「リアルタイム」の品質管理を挙げている.

新しい概念として導入された『QbD（Quality by Design）』は，『製品の品質は，製造工程で造り込まれるものであって，試験（Quality by Testing）によって造られるものではない.』という考え方である.

Q8本文に示された理念の明確な説明の記載を望む声が強く補遺としてのQ8R1が作成され，2008年11月には最終合意された．その中では製剤の品質に大きく影響を与える「重要品質特性（CQA：critical quality attribute）」の特定が要求され，特にCQAと製造工程との関係の理解を進めることが強く推奨されている．又，製剤開発の知識をもとに，リスクマネジメントを有効に使いながら，製造管理及び品質管理の組み合わせである「管理戦略」を設定することが期待されている.

規制の弾力性の程度は，提示した関連する科学的知識のレベルによって決まるという原則を明確に示したことの意義は大きく，この原則に沿い，承認後の変更手続きにリスクの程度によりメリハリがつくようにICHの各極において制度改革が行われている.

ICH Q9　品質リスクマネジメントガイドラインの構成は序文，適用範囲，原則，一般的なプロセス，リスクマネジメントの手法，医薬品業界及び規制当局における活動への統合，定義，参照文献である．リスクの定義として『危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ』を採用し，危害の定義を『健康への被害．製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む.』とし製品の供給欠如も含めている.

序文において，“リスクマネジメントとは『リスクのアセスメント，コントロール，コミュニケーション，レビューの各作業に対し，品質マネジメントの方針，手順，実施を系統立てて適用すること』であり，多くの産業活動や行政活動，及びこれらの企業を規制管轄する機関において有効に活用されている．製薬企業においても品質システムの重要性は認識されてきており，リスクマネジメントは，効果的な品質システムにおける重要な構成要素であるということが明らかになりつつある．しか

し，医薬品の品質分野ではリスクマネジメントが充分に適用されていない．このため，医薬品品質のためのリスクマネジメントの定義，典型的なプロセスを示し，品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供することである．”と現状認識およびガイドラインの目的を述べている．

適用範囲としては原料，溶剤，添加剤，包装および表示材料を含み，医薬品原薬，製剤，生物起源由来医薬品，及びバイオテクノロジー応用医薬品における開発，製造，配送，査察，承認申請／審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている．

品質リスクマネジメントの原則としては，品質に対するリスクの評価は科学的知見に基づき，かつ最終的に患者保護に帰結すること及びリスクマネジメントの過程における資源配分はリスクの程度に相応するべきであることの二つが挙げられている．

企業，行政を問わず，リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われ，他の品質関連のガイドラインあるいは行政方針の基礎となるような重要ガイドラインとなることが期待される．

ICH Q10　医薬品品質システムガイドラインでは，医薬品品質システムとは「品質に係わる事項について製薬企業を指揮管理するマネジメントシステム」であり，Q10ガイドラインは医薬品品質システムの一つのモデルを示している．端的に言えば，医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し，継続的改善を推進するためのガイドラインである．又，GMPには包含されていない経営者の責任，製品開発と生産工場の間の知識の共有などが内容となっている．

第一章は適用範囲を規定し，手法として知識管理並びに品質リスクマネジメントを示し，システム設計上の考慮点を列挙し，品質システムモデルの全体像を示している．これに続き，経営陣の責任，プロセス稼動性能及び製品品質の継続的改善，医薬品品質システムの継続的改善と流れる章立てをしている．又，「科学及びリスクに基づく薬事上のアプローチを向上させる今後見込まれる機会」が付属書１に示され，ICH Ｑ８，Ｑ９，並びにQ10を実践した場合，例えば「プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする」ことなどが列挙されている．

医薬品品質システムモデルの理解を助けるために以下の図が示されている．

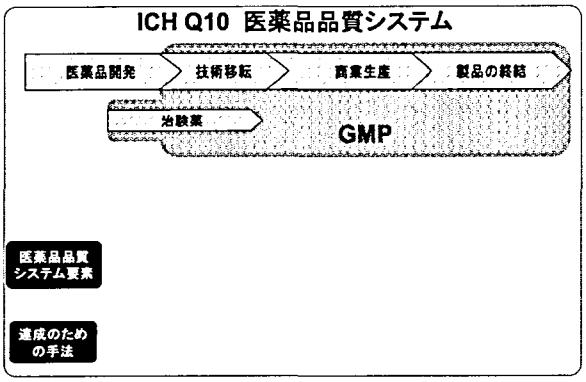


図１

図の上段に示すとおり，医薬品開発，技術移転，商業的製造及び製品の終結の全ての製品ライフサイクル段階を適用範囲としている．医薬品品質システムは，図に示すようにICH各極のGMPを補強する．また，各極のGMPが治験薬にも適用されることを示している．

次の横枠は，経営陣の責任が製品ライフサイクルの全ての段階に対して重要であることを示している．その下の横枠は，医薬品品質システムにおいて中核をなす要素を列挙している．一番下の横枠は，ライフサイクルの各段階を通じて適用される，達成のための手法，すなわち知識管理と品質リスクマネジメントを図示している．これらの達成のための手法は，製品実現の達成，管理できた状態の確立並びに維持，及び継続的改善の促進という，医薬品品質システムの目的を支援するものである．

「ICHQ10は現行の規制要件を超えて新たな期待を創出する意図はない．従って，現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意である．」との原則がある．現行の規制に加えた規制を創出する意図は無いことは確かであるものの，我が国においては製薬企業，つまり製造販売業者へ対する品質管理基準（GQP）が法的な要件となっているためQ10の内容の多くが日本においては，すでに法的な期待となっていることを認識しておく必要がある．

医薬品品質システムガイドラインは，2003年のGMPワークショップ以来，「製造科学について深い理解が示された場合の柔軟な規制」の受け皿として期待されてきた．それに加え，昨今のグリセリン，ヘパリン問題から，サプライチェインの強化へと関心がシフトした．その結果，ガイドライン作成の最終段階において，経営陣の責任に「医薬品品質システムは，本章で記述されている経営陣の責任も含め，いかなる外部委託作業及び購入資材の質の監督及びレビューにまで及ぶ．製薬企業は，外部委託作業及び購入資材の質の監督を保証するための

プロセスが実施されていることを確実とする，最終的な責任を負う.」という記載が追加・拡充された.

Q10では経営陣の関与のためにマネジメントレビューの機能が強調されている．このマネジメントレビューのためには定期的な品質照査を基礎にすることが想定されている．我が国においては製剤GMP指針には包含されているものの，法的要件（薬事法，省令，通知）にはこの品質照査が含まれていない．したがって，推奨事項の上にさらに推奨事項を上乗せすることは困難があると思われ，今後品質照査の法的位置付けが課題となる.

厚生労働科学研究活動

2005年施行の改正薬事法およびICHなど国際調和活動を踏まえた，GMPガイドライン作成・医薬品品質システムに関する研究班[6]およびGMP査察手法・GMP査察システムに関する研究班[7]の検討経過・成果を以下に述べる.

GMPガイドライン作成・医薬品品質システムに関する研究班

平成14年度には，

『医薬品の品質確保のため，省令GMP基準が基本要件として示されている．しかし，その内容は包括的な事項にとどまり，具体的な要求事項や品質システムの運用の仔細が定まっていない．このため，医薬品開発，製造，流通，行政規制等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ，グローバルに通用する指針として提供する必要がある.』として，品質システム，薬事法制・ガイドラインのあり方，技術移転・変更管理，試験室の管理・市販後安定性試験の４つのテーマをとりあげ，検討を開始した．品質システムに関する検討では“品質保証システムを明文化し，運用することにより，恒常的に扱う医薬品に係わる全ての品質を管理できることを約束する”ことなどを含め要件を抽出した．薬事法体系の調査では，法体系をわかりやすくまとめること，品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者・製造管理責任者の役割，逸脱管理，変更管理，製品品質の照査，自己点検・内部監査，および教育訓練が最重要課題と結論した.

(医薬品製剤GMP指針の作成)

15年度になり，品質システムについての検討，及び法制体系と製造実務の両面からGMPについての考察に基づき，医薬品製剤GMPガイダンス案を作成した．さらにこの案へ対する意見を広くもとめ，16年度には多数のご意見を踏まえ，「医薬品製剤GMPガイドライン」を作成した.

医薬品製剤GMPガイドラインの策定は以下の方針を基にした.

1．現時点で最善・最適と見なされる医薬品製剤の品質保証のあり方を標準化し，これからのGMPのあるべき姿を具体的に提言しようとするものであること.
2．医薬品製剤GMPの包括的なガイドラインとして，GMPに求められる全ての要件を採り入れること.
3．法的要件である医薬品・医薬部外品GMP省令に止まらず，国際的に確立し，あるいは共通認識が形成されつつある管理項目を積極的に評価・検討し採り入れること．例えば「品質管理監督システム」，「技術移転」等である.
4．国際的な評価にも耐えうるよう，Q７A，あるいは欧米のGMP等との整合性にも配慮すること.
5．GMPの対象として，改正薬事法との関連で製造販売会社及び製造所（製造業者）の立場があるが，本研究では製造所を主体とする自律したGMPシステムの構築を目指した.
6．無菌製剤や生物学的製剤等の，製剤特性に伴う特別な管理事項については，本ガイドラインでは取り上げず，他のガイドラインを参照すること.
7．本ガイドラインの構成等はQ７Aに準拠することとし，Q７A各条を製剤GMPの観点より検討して再構築すること．その上で，必要に応じて我が国の医薬品・医薬部外品GMP省令との整合を図ること.

＊　医薬品・医薬部外品GMP省令は製造販売承認の要件として法的な強制力を与えられており，また，製造品目の特性や種類，製造所の規模等に係わらず多様な事業者に等しく適用される適否の判定基準であることから，その要求事項は minimum requirement に止まるという性格を有するといえる.

上記のような策定方針の下で研究を実施した結果，本ガイドラインは次のような特徴を有するものとなった.

1．本ガイドラインは，医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される全ての医薬品製剤を対象としていること．結果として，本ガイドラインの全ての項目が求められるものは，再審査期間中の新薬等となることが想定されるが，これ以外の医薬品についても，製造所や製品の特性等に応じて該当する事項について適用することが望まれること.
2．本ガイドラインには，医薬品の製造管理及び品質管理に求められる全ての要件を採り入れるよう配慮したこと.

このため，結果として，我が国の改正薬事法のもと

では，「医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（平成16年厚生労働省令第136号）（以下「GQP省令」という.）等において実施され得る事項等も含まれていること.

ちなみに，改正薬事法では製造販売業者と製造所の関係として次の３つのビジネスモデル（①－③）が考えられるが，製造所の自律したGMPシステムの構築という観点から，③の受託製造専門業者の場合を考察の前提とし，必要に応じて③，②，①の順に考察を進めた.

① 製造所が製造販売業者社内の一部門である場合
② 製造所が製造販売業者の分社である場合
③ 製造所が製造販売業者と経営上の関係がない受託製造専門業者である場合

3．本ガイドラインには，承認や許可の要件として強制力を伴って実施を求めたり，承認や許可の適否の判定基準とすることが，必ずしも適当ではない事項が含まれていること.

すなわち，事業者が自らの責任と判断で自主的に取り組むべき事項についても，その指針を示そうとの意図からこれを採り入れていること．例えば「内部監査」や「製品品質の照査」等である．言い換えれば，本ガイドラインは医薬品製造業者における望ましいGMPの具体化に主眼を置いており，行政査察等における評価事項を示すことを意図するものではないこと.

又，本ガイドラインの各条を策定するにあたり，Q７Aを製剤GMPの観点から検討するため，Q７A各条を次のように分類し，考察した.

① Q７Aの記述内容に即して，本ガイドラインに採用できる事項
② 原薬に特有の事項であり，Q７Aそのままでは製剤を対象とする本ガイドラインに適用できない事項
③ Q７Aには規定がないが，本ガイドラインには規定すべき製剤特有の事項，又は現在の一般的なGMPの見地から規定すべき事項
④ さらに①から③を通して，我が国の医薬品・医薬部外品GMP省令に規定がないか，あるいは一部内容の異なる事項

なお，Q７Aを製剤GMPの観点から検討するにあたり，Q７A全般に対して次の対応を行った.

・Q７A各条における「中間体」と「原薬」を，それぞれ原則として「中間製品」ならびに「製品」と読み替えた．ただし，医薬品・医薬部外品GMP省令では製品の概念に中間製品を含むことから（第２条第１項），特に中間製品を明示すべき場合以外は，中間製品と製品を区別せず「製品」と表記した．また，「原薬」を「医薬品」又は「製剤」とする等，文脈に応じた対応を行った.
・Q７Aでは，同一の要求内容が複数の章文に分散して記載されていることがある．本ガイドラインでは，同一の要求内容は可能な限り主たる章文１箇所に集約するように努めた.
・Q７A各条に記載された事例のうち，原薬に特化したものについては必要に応じて製剤の事例に置き換えた.
・Q７A（ICH Q７A の日本語訳）の文言については必ずしも達意とは言えない箇所があるが，意図を明確にするための補足や改変が必要な場合を除き，Q７A由来の文言の変更は行わなかった.

17年度になりGMP省令，通知とともに使える「指針」を上記「医薬品製剤GMPガイドライン」を基礎として編集し直した．この結果『医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針』が事務連絡された.

（技術移転ガイドライン）

技術移転の検討からは，開発根拠データを“開発レポート”にまとめること，設計段階の医薬品の機能と品質を保証できる規格設定，開発部門の技術移転への関与の重要性を示した．技術移転は医薬品の設計品質を製造段階で作り込むために必要な情報・技術を受け渡しする行為である．医薬品の研究開発から生産に至るまでに生み出される情報と技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対しての考察に基づき，開発品及び既存製品の高品質で安定した製造に必要な技術移転のあり方についていくつかの規定，“技術移転のガイドライン”の作成を提言した.

製造販売承認制度下において重要性が増大する技術移転について適切な指針を示すことにより，GMP省令の補完をめざした．新規医薬品及び既存製品の高品質で安定した製造に必要な技術移転について，パブリック・コメントも踏まえガイドラインとして示した（16年度）.

（試験室管理ガイドライン）

品質試験室管理の議論では，逸脱対処，データのトレーサビリティ，市販後安定性確保などを提言した．（15年）

GMPに係わる試験検査業務全般を俯瞰して，品質試験室の業務運営の適切な業務のあり方，業務管理のあり方が如何にあるべきかの検討をもとに，試験室の一般的

な管理要件や，規格外れ値・再試験等の取扱い方，市販後安定性の担保のあり方，試験法の検証・規格のあり方などに対する，具体的な指針を整備する具体性をもった試験室管理ガイドラインを作成した．

(変更管理システムガイドライン)

我が国GMPに初めて要求事項に加えられた変更管理の基本要件について，平成16年度の研究班から検討を開始した．16年度の報告には，変更管理の意義として：

『2005年４月施行となった薬事法改正により，変更管理がGMPの要求事項に加えられたことで，医薬品の製造販売承認要件のひとつとなり，また，製造業者の遵守事項とされた．あわせて，製造販売業者の許可要件であるGQPにおいては，製造販売業者は，製造業者から品質に影響を与えるおそれのある製造方法，試験検査方法等の変更について連絡を受け，その内容を評価し，確認することが求められている．このように，医薬品の製造における変更管理の位置付けと役割が明確化されたといえる．立場は違っても，両者ともに，変更の品質への影響を適切に判断する能力が求められている．

変更は，製造所の構造設備並びに手順，工程その他の製造管理及び品質管理の方法を変えることであり，特に承認事項を変更するときは申請手続きが必要となるなど，負担が大きいことから敬遠されがちである．変更は，意に反して行わざるを得ない場合もあるが，製造管理，品質管理を向上させるために積極的に行われるべき場合もある．変更は，製品のライフサイクル戦略上避けられず，変更を積極的に取り入れるための体制整備が，ICHでも取り上げられつつある．

変更管理の目的は，変更による品質への影響を確実に確認することであるが，変更を確実に実施するための標準書の改訂や教育訓練の実施，当局へ手続き，関連部署，他社への変更連絡などを確実に行うことも，管理に含まれている．

これらの作業を漏れなく，適切に行うシステムを確立することで，品質不良品発生の危険を防ぐことができる．

承認時までに収集される情報には限りがあることから承認後の変更は避けられない．また，よりよい管理方法への変更は改善であり，推奨されることで，適切な変更管理システムの意義は大きい.』と記述されている．

平成18年度では変更管理ガイドラインの素案をICHの製剤開発およびリスクマネジメントガイドライン概念を取り入れ作成し，19年度になって変更管理の本質，薬事法体系および国際調和ガイドライン（ICH Q９：品質リスクマネジメント，Q10：医薬品品質システム）を踏まえた変更管理システムガイドライン案を作成した．20年度には国内外から意見を求め21年度には変更管理システムガイドラインを完成させた．

適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について，その標準的なあり方を示すことにより，医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する重要な指針となることが期待される．医薬品製剤GMP指針およびそれを補完する変更管理システム，技術移転，試験室管理などのガイドラインに示された基本的な考えかた，標準的な手法により，我が国に流通する医薬品に，より高度な品質保証が達成されるものと考える．

(品質システムの検討)

17年度になり，ICH　Q10の議論と並行し，品質システムの検討を再開し，医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った．海外，国内の機会を捉え「製剤開発」ガイドライン，「品質リスクマネジメント」ガイドライン，PAT，「医薬品GMP研究」の成果を述べ，医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演し，同時に参加者からの意見収集に努めた．これらから，医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント，②科学とリスクマネジメントに基づいた，製品開発・製造工程開発，③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理，③企業集団内における知識・技術の伝達，及び④企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられた．

平成20年度には，医薬品規制国際調和専門家会議(ICH)において合意された「医薬品品質システム」(Q10)ガイドラインの品質システムモデルの導入に関して，国際的な共通課題と国内導入の課題を検討した．Q10ガイドラインの最終合意の過程から，原材料・委受託の品質管理，医薬品品質システム全体の理解が課題であることが再認識された．平成20年６月に，医薬品品質システム(ICH Q10) ガイドラインが，委託・受託の項目を増強し最終合意され，我が国においては平成22年２月に厚生労働省より通知された．このガイドラインと我が国における製造販売業者の品質管理に関する責任要件（GQP）との対比を行ったところ，GQPおよびその他の要件を合わせると，ほぼICH Q10の要素を網羅していることが再認識された．Q10では，任意とされるマネジメントレビュー，委受託の契約などが，日本国内では法的な要件であることが認識されていた．厚生労働省の行ったパブリックコメントへの意見，他の広報活動において出された意見には，『Q10における上級経営陣の役割とGQP省令の要件との関連が理解しにくい』というものが見られた．これは，企業内の研究開発部門と生産部門，あるい

は企業間（例えば原薬メーカーと製剤メーカー）の業務連携における問題を想起させる．ICHQ10ガイドラインの有用性を広めるためには企業内の部門間の調整・橋渡しをすべき上級経営陣への働きかけが鍵となることが示唆された．従って，経営陣の責任に対する理解を深め，Q10の国内導入を進めるためには品質関連担当者だけではなく企業の経営層に対する広報活動も必要であると結論した．

GMP査察手法・査察システムに関する研究班

15年度にはGMP査察の意義および方針について以下のように考察した．

『医薬品，医療機器および医薬部外品GMP査察は，製造所が有効性・安全性・均質性を保証するために設計された製品を製造でき，さらに，恒常的に均質な製品を製造できるための構造設備・ソフトウエアを備えていることを確認すると同時にリスクマネジメントの観点から品質マネジメントが整備されていることを確認することにより，供給される製品から国民が診断と治療上での利益を獲得することを保証する．また，GMP査察を通じて，製造業者，製造販売業者を指導することで，製品の品質確保に努める．さらに，海外で製造される輸入製品に対しても品質保証の確保を要求する上で，GMP査察が国際的調和に基づいた手法で実施することが推奨される．規制管轄当局（行政）によるGMP査察は医薬品，医療機器および医薬部外品を使用する立場の国民の健康福祉を守ることが目的であり，その目的を達成する戦略としてのGMP査察手法を明文化し，被査察者の理解を促がすことが必要である．また，行政査察は効率的でかつ平等であることが必要であることを方針に含める必要がある．以上の目的を達成するために，GMP査察担当官が査察の本質を確認するとともに，適正かつ公正な査察を遂行するためには，GMP査察担当官が査察を実施する上でのガイドラインを作成することが必要である．GMP査察ガイドラインを広く公表することで，製造業者および製造販売業者の理解を求める上でも重要である．GMP査察ガイドライン案作成にかかわる本研究の成果としては，国民に不適切な製品が渡る危険を回避するためのGMP基本方針と査察の実施方針11項目を提言した．GMP査察方針に基づき，GMP査察の公平性と効率化を達成するために，GMP査察システム制度の導入とシステム制度に基づく査察手法と評価基準を提言した．さらに，GMP査察の根拠を明確にする目的で，薬事法に基づき，GMP査察の分類と査察プログラムを提言した．』

(1)（査察の基本方針）国民の健康維持を最重点に，規制管轄当局は，製造業者および製造販売業者が取り組むべく製品の品質確保に関わる活動についてGMP査察を実施し，国民に不適切な製品が渡る危険を回避することをGMP査察の基本方針とする．

ア　規制管轄当局は，製造業者および製造販売業者が取り組むべく製品の品質保証のための必要基本活動としての厚生労働省令（製造管理・品質管理の基準：GMP）に対する遵守状況を含めた活動を査察し，必要に応じて指導に努めなければならない．

イ　基本方針を達成するために，以下に記載する事項を実行することをGMP監査方針とする．

(2)（査察方針：査察の分類）規制管轄当局は，製造業者と製造販売業者の区別，ならびに新規承認申請時，更新申請時，構造設備・製造プロセス・処方の変更時，不具合発生時などの区別に基づき，製造業者及び製造販売業者に対し，GMP査察の目的，根拠，査察項目を明確にし，運用することをGMP査察方針とする．査察の目的は次の事項を基本とする．

ア　新規製造所あるいは新規製造設備がGMPに適合しており，適切な製品を製造できることを確認すること．

イ　製造所において，GMPの要求事項そのものが製造所での製品製造において適切であるか検証するとともに，製造所がGMPに関する理解を深めることを助けること．

ウ　製造所がGMPに適合して製造しているか調査し，不適合の場合には問題のある製品を工場出荷させないこと，または，製造販売業者に市場に製品出荷させないこと．万が一，既に市場に出まわっている時には製造販売業者に回収を指図すること．

エ　製造販売業者が供給（出荷）するあるいは供給（出荷）している製品に対する品質保証および安全性調査に関わる組織・体制と活動が適正であることを確認．

(3)（査察方針:査察のシステム制度）規制管轄当局は，製造業者および製造販売業者に対し実施するGMP査察に，システム制度を整備し運用することをGMP査察方針とする．

ア　システム制度の整備はGMP査察項目の分類と分類毎の細目を整備することで査察の適正化・公正化を達成すること，およびGMP査察の評価基準に基づき，指導の適正化を図ることを目的とする．

(4)（査察方針：被査察側の品質システム）規制管轄当局は，製造業者および製造販売業者に対し，業者のGMPにかかわる品質システムを主要査察項目とすることをGMP査察方針とする．

ア　品質システムは，製造業者および製造販売業者が製造供給する製品の品質確保を遂行するために必要に応

じて構築すべく，製品設計システムあるいは技術移転システム，製造管理システム，品質管理システム及び品質マネジメントで構成する．

(5) （査察方針：被査察側のリスクマネジメント）規制管轄当局は，製造業者および製造販売業者による品質システム運用において，特にリスクマネジメントにかかわる組織体制の整備を確認することをGMP査察方針とする．

ア　製造所においては，リスクマネジメントは製造工程管理と品質管理の運用の適正化に基づく不良品供給の回避を含む．

イ　製造販売業者においては，リスクマネジメントは製造工程管理と品質管理の立案に加え，製品回収管理及び製品品質に基づく副作用報告の調査体制を含む．

(6) （査察方針：承認前査察）規制管轄当局は，製造販売業者が申請する新有効成分医薬品などの新規製品，後発製品，および既存製品の一部変更製品（製造場所あるいは製造工程変更も含め）については，承認要件として承認前までに該当医薬品にかかわる査察を実施することをGMP査察方針とする．

(7) （査察方針：製造工程管理の科学的妥当性とリスクアセスメント）規制管轄当局は，製造業者および製造販売業者が行う製品の製造工程のうちで特に重要工程の工程管理に係わる科学的妥当性と運用の標準化を確認することをGMP査察方針とする．

ア　科学的妥当性は，構築する工程管理の必要性と工程管理方法の恒常性に係わるリスクアセスメントを含むことを推奨しなければならない．

イ　技術移転時には製造する製品の同等性保持の観点から工程管理手法に基づき実施することを推奨しなければならない．

(8) （査察方針：査察項目と品目および剤形）規制管轄当局は，製造業者および製造販売業者が製造する製品の有効成分，品目，剤形および製造方法などの特異性に基づき査察項目を設定することをGMP査察方針とする．

(9) （査察方針：製品のリスクに基づく査察）規制管轄当局は，製造業者および製造販売業者が製造する製品の有効成分，製造方法あるいは機能のリスクアセスメントに基づき，査察内容を分類し，高リスク製品については重点査察対象とすることをGMP査察方針とする．

(10) （査察方針：査察プログラムと査察の合理化）規制管轄当局は，監査に際し，製造業者および製造販売業者の協力を得やすいように事前に査察目的と査察プログラムを提示し，査察に臨むことをGMP査察方針とする．

ア　規制管轄当局は，査察すべき製造業者および製造販売業者のGMP遵守状況に照らし合わせて，適切且つ合理的な査察を実施することをGMP査察方針とする．

(11) （査察方針：国際化）規制管轄当局のGMP査察は国内だけでなく，海外の製造所にも適用されることから，(1)に示す基本方針に沿って，海外製造所の査察を実施することをGMP査察の方針とする

(12) （査察方針：年次報告）規制管轄当局は，製造業者および製造販売業者に年次報告の作成を推奨する活動を行うことをGMP査察方針とする．

ア　製造業者および製造販売業者が作成する年次報告書において，製造および販売する製品毎の品質管理状況が確認できる場合は，一部省略査察を採用することがある．

16年度には，『医薬品事業の国際化の中で，ICHやISOによる医薬品・医療機器の開発及び製造・品質管理に関わる国際的調和がより一層，重要視されてきている．また，製造・供給する医薬品・医療機器の適正品質の確保は最終ユーザーである患者に対する企業の責任である．この背景の中で，行政当局は国際調和を視野に入ながら，最重要課題である患者の立場に立った医薬品・医療機器の適正品質確保のために，医薬品・医療機器の製造所の監視・指導を限られた資源の中で遂行することが優先である．日本国内で供給される医薬品・医療機器の製造所が国内外問わず承認事項を満たす適正品質を確保するために，査察機関は効率的かつ適切な監視・指導を実現することが急務である．平成15年度の当研究班で示した行政当局のGMP査察方針に基づき，GMP査察の普遍化，適正化及び効率化を図るためのGMP査察へのシステム査察手法の導入と製造所の評価基準及び優良製造所におけるGMP査察の効率化のための書面査察基準と運用を研究の最終成果とした．GMP査察のシステム制度として，６つのシステム（品質システム，構造設備システム，原材料・中間製品・製品管理と保管システム，包装及び表示システム，試験室管理システム，製造管理システム）について，査察目的と査察対象を提案した．各システムの評価基準と総合評価基準を設定し，製造所毎の格付けを提案し，格付けに基づき，査察資源を優良製造所からこれに至らない製造所に有効に展開し，GMP査察の効率化を提案している．GMP査察の効率化の中で，優良格付けの製造所に対しては，書面でのGMP査察も併用することを提案し，書面によるGMP査察の基準と査察内容を提案した．』とした．

17年度になって，『規制管轄当局のGMP査察のシステ

ム制度に基づくGMP査察実施に際しての調査方法の提案研究を主体とした．その成果として，サブシステムの再分類の提案，各サブシステムの定義と定義に基づくGMP査察対象の提案，ならびにGMP査察運用のための調査用チェックリスト作成し，その活用を提案した．チェックリストは査察の平準化も達成でき，査察本来の目的である企業における品質管理監督システムの向上に貢献できると考える．』とした．

チェックリストは6つのシステム（大項目）に分けられ，合計258ページにおよぶものとなった．以下に目次，第一大項目，第一大項目・第一中項目である品質システム・組織部分を例として示す(表1，表2，表3)．

18年度には，

『チェックリストを模擬的に使用したGMP査察担当者から，「必要とされる要求事項が明確になり，GMP査察経験者は，指摘の根拠の理解と，査察時の重要項目を確認するものとして使える．また，新人・異動者への教育資料として有用である．」と，提案したチェックリストの有効活用に係わる多くの意見がある一方で，「時間に制約がある中では確認項目が多い．視点がぼける．」など，効率化を達成できないのではとの意見も多くあった．GMP査察の第一義としての適正化に加え，システム査察制度の目的の一つである効率化を推進するため，チェックリストのメリットはそのままに，GMP査察時に“実際の調査対象は何か”に視点を置き，共通と考えられる“小項目”をグルーピングし纏め，それらを調査するための“調査対象”を明確にし，平成17年度に提案したチェックリストと連動する新たなGMP査察メモ（査察メモ）の作成を検討した（表4）．

19年度には，

『本研究班が提案する「システム査察手法」とは，“医薬品のライフサイクルマネジメントの一環として，品質保証システムであるGMP，あるいはこれらを包含するQMS（品質マネジメントシステム）について，その妥当性を適格に調査し評価できる”ことを意図しており，その結果として，査察の効率化・省力化を達成するものである．効率化により，リスクの高い事業所への査察資源の適正配分が可能となると考える．また，システム査察においてはチェックリスト使用による妥当性の確保と，査察メモ使用による平準化が達成でき，GMP査察本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できると考える．

一方，本分担研究班が提案するシステム査察手法は，保健医療科学院の薬事衛生管理研修の教材として提供し活用されているが，未だ実践の場で活用されているという調査権者からの情報は少ない．査察担当者からは，システム査察の定義，従来の査察との違いが明確でなく，チェックリストや査察メモの使用方法が解りづらい，限られた時間の中でリストアップされた項目をカバーしきれない等の意見があった．また，行政がおかれている背景もシステム査察導入が進まない要因ではないかと考えた．こうした課題を明確にするため，国内のGMP査察方法と既にシステム査察手法を導入している海外事例（FDA）等から，システム査察導入への課題を明確にした．

上記，調査した情報等を整理し，システム査察導入に

表1

規制管轄当局のGMP査察に関わる研究
システム査察制度の実施基準とGMP査察のチェックリスト提案

システム査察チェックリスト（バージョン1.0）	
サブシステム	ページ番号
1．管理監督システム（品質システム）	2～26
2．構造設備システム	27～74
3．製品原料材料保管等システム	75～92
4．包装・表示システム	93～111
5．試験検査システム	112～150
6．製造システム（一般）	151～172
製造システム（無菌）	173～203
製造システム（生物由来）	204～230
製造システム（放射性）	231～258

チェックリストを下記のように4分冊（1/4～4/4）した。
システム査察チェックリスト（バージョン1.0）
(1/4)：上記サブシステム「1」「2」を含む
(2/4)：上記サブシステム「3」「4」「5」を含む
(3/4)：上記サブシステム「6（一般)」「6（無菌)」を含む
(4/4)：上記サブシステム「6（生物由来)」「6（放射性)」を含む

表2

大項目1：システム名称：管理監督システム（品質システム）
中項目1－1：組織
1－2：製品標準書
1－3：文書管理
1－4：出荷管理
1－5：変更管理
1－6：逸脱管理
1－7：品質情報・品質不良（苦情）
1－8：自己点検
1－9：回収処理
1－10：GMP教育訓練
1－11：製造販売業者との合意事項の遵守
1－12：品質方針
1－13：品質マネジメント構築文書
1－14：製品品質の照査
1－15：継続的改善（リスクマネジメント）
1－16：傾向分析
1－17：原材料ベンダー監査
1－18：経営トップの参画
1－19：内部監査
1－20：技術移転

表3

大項目 1：システム名称：管理監督システム（品質システム）			
中項目 1－1：組織			
	小項目	根拠条項	判定結果
1－1－1	製造業者等は製造所における製品の製造管理及び品質管理を行うこと。	省令　第3条－2	
1－1－2	製造業者等は、製造所ごとに製造管理者の監督の下に製造部門及び品質部門を置くこと。	省令　第4条	
1－1－3	品質部門は、製造部門から独立していること。	省令　第4条－2	
1－1－4	製造管理者は製造・品質管理業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。	省令　第5条一	
1－1－5	製造管理者は品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。	省令　第5条二	
1－1－6	製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにすること。	省令　第5条2	
1－1－7	製造業者等は製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置くこと。	省令　第6条	
1－1－8	製造業者等は、責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を配置していること。	省令　第6条2	
1－1－9	製造業者等は、製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保していること。	省令　第6条3	
1－1－10	製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めていること。	省令　第6条4	
1－1－11	品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること。	GMP指針2.20	
1－1－12	品質部門の責任において行うべき事項のうち主なものについては、品質部門の独立性の観点から委任しないこと。その責任において行うべき事項は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。 1）製品等及び資材の受入れ又は次の工程での使用に係る合否判定のための体制を確立し、維持すること。 2）製造所からの出荷可否決定に当たっては、該当するロットの重要工程に係るすべての製造指図書、製造記録及び試験検査室管理記録を照査するものとすること。 3）製造管理基準書、衛生管理基準書及び製造指図書原本を承認すること。 4）製品の品質に影響を及ぼすすべての手順を承認すること。 5）自己点検の結果を確認すること。 6）原料の供給者との品質面の契約事項（製造販売業者と当該供給者との取決めに係る事項を除く。）を承認すること。 7）医薬品・医薬部外品GMP第13条第1項第2号の規定に基づき報告されたバリデーションの計画及び結果を確認すること。	GMP指針2.22	
特記事項			
評価結果			
コメント			

判定結果：「実施している場合は○」「不十分な場合は△」「実施していない場合は×」

向け，既に通知されている平成17年11月30日（薬食監麻発第1130002号）「GMP／QMS調査要領」と本研究班成果物（チェックリスト・査察メモ）との連携に焦点をあてた研究とした.』今後は，GMP／QMS調査・監視指導整合性検討会（都道府県・機構の調査担当者で構成される）へ，その連携の提案を通じて現れた課題の解決と，査察メモの有効性を確認しながら，システム査察手法導入の推進に寄与したいと考えている.』とした.

20年度には，『医薬品GMP査察（薬事法上のGMP適合

表4

以下に査察メモの250ページの内、最初のページを例として示す。右端の小項目番号はチェックリストの項目番号。査察メモのひとつの質問・設問でチェックリストの複数項目がカバーで出来る。

大項目1：管理監督システム	
中項目　1－1：組織（製造／品質管理を行う組織が適切に設けられていること）	
調査項目と確認文書	小項目
GMP組織を確認すること	1－1－1 1－1－2 1－1－3 1－1－7 1－1－8 1－1－10
組織及び責任者の業務分掌があること	1－1－2 1－1－3 1－1－4 1－1－5 1－1－6 1－1－10 1－1－12
自己点検計画書・報告書があること	1－1－5
製造管理・品質管理責任者を指名した文書があること（責任者が明確になっていること）	1－1－7 1－1－8
教育記録があること（各組織を構成する職員に対する教育体制があること）	1－1－9
必要な文書があること（品質部門が全ての事項に関与していること） ・衛生管理基準書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書 ・出荷手順 ・バリデーション手順 ・変更の管理手順 ・逸脱の管理手順 ・品質情報等及び品質不良等処理手順 ・回収処理手順 ・自己点検手順 ・教育訓練手順 ・文書及び記録管理手順 ・製造販売業者との連携手順 ・製品標準書 ・製造記録 ・試験記録 ・ユーティリティ試験記録 ・環境モニタリング記録	1－1－11
業務の委任に関する規定があること（品質部門が自ら実施すべき業務が明確にされていること）	1－1－12

性調査）においては，国際調和を踏まえ，製造所における医薬品品質確保に係わる責任遂行システムを含めた具体的なGMP査察方法が必要となる．現在は，既に通知されている，平成17年11月30日付薬食監麻発第1130002号「GMP／QMS調査要領」に従い，システム査察が行われていることと考えている．本分担研究班（規制管轄当局のGMP査察に関わる研究）としては，GMP査察方法の統一化を行い，且つ，標準化・効率化・省力化を目的として活動してきた．研究実績としては，平成15年度と平成16年度の研究では，GMPシステム査察手法の導入と製造所の評価基準及びGMP査察（6サブシステム）の標準化を提案した．平成17年度は，GMP査察運用の効率化のためのシステム査察チェックリスト（以下チェックリスト）の活用を提案した．これにより，関係する規制（政省令・通知等）が明示され指摘の根拠が明確になったことがあげられる．平成18年度と平成19年度の研究は，“実際の調査対象は何か”に視点を置き，“調査対象”を明確にしたGMP査察メモ（以下査察メモ）の活用を提案した．併せて，研究班として，平成16年より，国立保健医療科学院の短期研修薬事衛生管理コースの講

義において，「GMP査察の手法」について，研究班の成果物を用いて，47都道府県及び総合機構のGMP調査実施者を対象に査察手法の情報共有にも努めてきた．

平成20年度の研究は，これまでの研究の情報整理を行い，リスク評価に基づいたシステム査察の考え方やその実施方法，また，査察実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載などを体系化した「システム査察実施シナリオ」の検討を実施した．検討を進めるにあたり，都道府県・機構の調査担当者で構成されるGMP／QMS調査・監視指導整合性検討会（以下，「整合性検討会」と称する．）と連携し，整合性検討会への提案や検討を通じて研究を行い，その成果を「システム査察実施シナリオ」として纏めた．

今回作成した「システム査察実施シナリオ」の考え方を展開することで，システム査察の推進に寄与したいと考えている．』とした．

GMPの国際調和・国際協同と今後の展望

GMPのガイドライン作成は21年度の変更管理システムガイドラインをもって，又，GMP査察手法ガイドライン作成も20年度の査察シナリオの作成をもって一段落をした．

2005年の改正薬事法施行後，日本が海外においてGMP査察を開始して以来二つの問題が認識されるようになった．一つはこれまで，原薬を中心とした原材料の生産・流通状況を行政側が直接目にするようになり，その管理状態は好ましくないものがあることが判明してきた．二つ目は新たに日本が海外におけるGMP査察を開始したことから，企業，特に新薬メーカーから同様な査察を繰り返し受けることへの苦情が，日本へも寄せられるようになったことである．一つ目の問題は製薬企業の管理体制の向上，行政による効率的な関与が解決のカギと考えられる．しかし，国際化した原材料の生産・流通状況を一企業，一国の行政が管理するには荷が重いと認識されてきた．このような認識に基づきICH Q10医薬品品質システムガイドラインでは原材料の生産・流通についての経営陣の責任を再確認している．二つ目の問題に対しては行政の間において，相互に査察結果を参考情報として使用するなり，判断結果を受け入れるなどの調整が必要であろう．

21年度に開始された査察システムの厚生労働科学研究班からは，『製薬業界のGMP監査に関する協力の枠組みを定めている協会（PIC/S）には，欧州各国，カナダ，オーストラリアなど35ヶ国が参加し，GMP基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている．米国FDAはここ数年程度で加盟が認められる状況である．このような中で，欧米諸国及び国際団体の医薬品GMP査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い，調和されたGMP基準や各種ガイダンス文書の翻訳，我が国のGMP省令との比較検討を通して，その差異と，整合のための問題点を洗い出し，国際調和された医薬品GMP査察手法を開発するとともに，我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的とし研究班を組織した．

本年度は欧州医薬品庁（EMA）を訪問するとともに，PIC/SとWHOのシステム要件文書の精査により，査察当局のシステム要件の調査を行った．PIC/S文書には，査察官の資格要件／経験等の規定，収去の権限を有している事，品質マネジメントシステムを有していること等が挙げられている．また，WHO文書には，より詳細な推奨事項が記載されている．これらをもとに日本の査察当局を対象にした品質システムについてのアンケートを作成した．PIC/S文書にある要件とEMA訪問聞き取りで得られた情報は，品質システムの構築と文書化，査察報告書の定式化など大枠で一致しているものの，報告書の交換はほとんど行われていないこと，自己点検，マネジメントレビューが単独の組織では難しいことなど一部で乖離が見られた．この情報と来年度前半にまとめられる日本の実態調査結果を合わせ，効果的で，現実的な品質システムを提案することが今後の課題となった．

企業アンケートによって，海外の査察当局による査察実態の調査を行った．全ての査察当局で無菌医薬品＞非無菌医薬品＞非無菌原薬の順で査察工数が高くなっているように，資源配分の全体的傾向はいずれの査察当局で同様のように思われる．一方で，ラボツアーと文書調査の時間振り分け，実作業確認・デモンストレーション要求では無菌製剤において差が認められた．無菌操作においては，実際のヒトの動線がリスク要因になり，書面ではリスクが同定しにくいためこの差は重要と考えられる．

本年度は査察当局のシステム要件の調査を欧州EMAの訪問及びシステム要件文書の精査により行った．これらをもとに日本の査察当局を対象にした品質システムについてのアンケートを作成し，協力を依頼した．企業アンケートによって，海外団体による査察実態の調査を行った．これらの結果，来年度前半に出る査察当局へのアンケート結果をもとにした品質システムの提案が必要となった．また，GMPガイドラインの体系的整備も課題である．』と報告されている．

PIC/SのGMPガイドラインは表５のように要件部分，推奨部分に分け系統化しまとめられている．一方，我が国では薬事法，省令，通知までの法的要件とされる部分は概念的記述が多く，欧州の要件部分に相当する部分に多くは研究班，学術・業界団体の発行したガイドラ

インに分散している状況である．又，日本の法的要件部分にはQ10の項で述べたように，品質システムモデルの運営に欠かせない定期的な品質照査が含まれていない．

表5

PIC/S GMP Guide	
英語名	日本語名
PIC/S GMP Guide	PIC/S GMP ガイド
PIC/S GMP Guide (Introduction)	PIC/S GMP ガイド（序論）
PIC/S GMP Guide (Part I: Basic Requirements for Medicinal Products)	PIC/S GMP ガイド（パートⅠ：医薬品の必須要件）
PIC/S GMP Guide (Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients)	PIC/S GMP ガイド（パートⅡ：原薬の必須要件）
PIC/S GMP Guide (Annexes)	PIC/S GMP ガイド（アネックス）
Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products	アネックス１：無菌医薬品の製造
Annex 2: Manufacture of biological medicinal products for human use	アネックス２：生物由来医薬品の製造
Annex 3: Manufacture of radiopharmaceuticals	アネックス３：放射性医薬品の製造
Annex 6: Manufacture of medicinal gases	アネックス６：医療用ガスの製造
Annex 7: Mnaufacture of herbal medicinal products	アネックス７：漢方薬の製造
Annex 8: Sampling of starting and packaging materials	アネックス８：原料及び最終製品のサンプリング
Annex 9: Manufacture of liquids, creams and onintments	アネックス９：液剤、クリーム（乳化）剤、軟膏の製造
Annex 10: Manufacture of pressureised metered dose aerosol prepaarations for inhalation	アネックス10：吸入剤（エアゾール剤）の製造
Annex 11: Computerised systems	アネックス11：コンピューターシステム
Annex 12: Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products	アネックス12：医薬品製造での放射線の使用について
Annex 13: Manufacture of investigational medicinal products	アネックス13：治験薬の製造
Annex 14: Manufacture of products derived from human blood or human plasma	アネックス14：人由来の血液、プラズマから製造する医薬品の製造
Annex 15: Qualification and validation	アネックス15：クオリフィケーション及びバリデーション
Annex 16: [Qualified person and batch release]	アネックス16：クオリファイドパーソン及び出荷判定
Annex 17: Parametric release	アネックス17：パラメトリックリリース
Annex 18: [GMP Guide for active pharmaceutical ingredients]	アネックス18：原薬のGMPガイド
Annex 19: Reference and retention samples	アネックス19：参考品
Annex 20: Quality risk management	アネックス20：品質のリスク管理

Recommendations	
英語名	日本語名
PIC/S GMP Guide for Blood Establishments	血液施設のためのPIC/S GMP ガイド
Guide to Good Practices for the Prepartation of Medicinal Products in Healthcare Establishments	医療施設での医薬品調整における品質管理ガイド
Guidance on Parametric Release	パラメトリックリリースのガイダンス
Validation Master Plan Installation and Operatiional Qualification Non-Sterile Process Valistaion Cleaning Validation	バリデーションマスタープラン、IQ、OQ及び非無菌医薬品のプロセスバリデーション、洗浄バリデーション
Validation of Aseptic Process	無菌製造法に係るバリデーション
PIC/S Guide to Inspections of Source Plasma Establishments and Plasma Warehouses (Inspection Guide)	プラズマ施設及び保管施設のためのPIC/S査察ガイド
Good Practices for Computerised Systems in Regulated GXP Enviromnets	規制されたGXP環境でのコンピューターシステムの管理
Recommendation on Sterility Tsting	無菌試験での推奨
Isolators Used for Aseptic Processing and Steriliry Testing	無菌製造及び無菌試験でのアイソレーターの使用について
Technical Interpretation of Revised Annex 1 to PIC/S GMP Guide	アネックス１：PIC/S GMP1ガイド（改定）の解釈

まとめ

本稿では，改正薬事法のもとで国際調和を念頭においたGMPガイドラインおよびGMP査察手法ガイドラインの作成に関する厚生労働科学研究班の検討経過・成果を述べた．研究班の検討により，技術的論点・課題はほぼ検討されたものと考えられる．しかし，それら技術的論点を具体的に導入・運営するにはまだ多くの課題が残されている．

日本特有の課題として，定期的品質照査の要件化を含め，GMPガイドラインを，国際調和を踏まえ要件部分，推奨部分に分け系統化すること，行政側の査察管理体系の改善があげられる．又，グローバル化した医薬品開発・製造に対応するためには，企業側には，強固な，経営陣のコミットメントに裏付けされた医薬品品質システムの構築が求められ，行政側にも国際調和された品質(業務管理)システムを通じての国際協同が求められる．

厚生労働科学研究班には産官学から100名を超える方々から協力をいただきました．ここに御礼申し上げます．

参考文献

1）GMP：我が国のGMPはGMP省令，医薬品部分のGQP省令，薬局等構造規則省令の３つの省令から成り立っている．

2）JIS Z8101-1981 品質管理用語は，1999年にISO規格との整合性のためにJIS-Z8101:1999に置き換えられ，廃止となった．JIS Z8101-1981において，「品質」は，品物またはサービスが使用目的を満たしているかどうかを決定するための評価の対象となる固有の性質・性能の全体，と定義されている．この品質の定義が，Ｑ６Ａでの「製品（原薬と製剤）の意図した用途への適切さのこと」，Ｑ９での「製品，システム，または工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度」と共通の概念と捉えることができる．また，「品質管理」は，開発から生産に至る知識の流れと管理を背景とする全社的品質管理または総合的品質管理（TQM）の概念による体系的なもの，と定義されており，この概念は，最新の医薬品品質保証システムの理念に沿ったものと理解できる．「設計品質」は製造の目標としてねらった品質，「製造品質」とは設計品質をねらって製造した製品の実際の品質と定義されている．

3）医薬品規制国際調和会議（ICH：International Congress of Harmonosation）のガイドラインはICHのホームページおよび医薬品医療機器総合機構のICHホームページに掲載されている．
http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

4）「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（医薬審発第568号　平成13年５月１日－Ｑ６Ａ）

5）技術移転ガイドライン，平成16年度　医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究

6）GMPガイドライン作成・医薬品品質システムに関する研究班
平成14年度から平成16年度：医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究（主任研究者　檜山行雄）
医薬品製剤GMPガイドライン（16年度）
技術移転ガイドライン（16年度）
試験室管理ガイドライン（16年度）

平成17年度から平成19年度：科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究(主任研究者　檜山行雄)
医薬品製剤GMPガイドライン英語訳（17年度）
医薬品製剤GMP指針（17年度）
医薬品製剤GMP指針英語訳（19年度）
技術移転ガイドライン英語訳（17年度）
試験室管理ガイドライン英語訳（19年度）
変更管理システムガイドライン案（19年度）
変更管理システムガイドライン案英語訳（19年度）

平成20年度から平成22年度：医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への導入に際しての最適化に関する研究（研究代表者　檜山行雄）
変更管理システムガイドライン（平成21年度）

7）GMP査察手法・査察システムに関する研究班
平成15年度から平成17年度：リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究（主任研究者　青柳伸男）
GMP査察方針（15年度）
GMP査察システム査察提案（16年度）
査察チェックリスト（17年度）

平成18年度から平成20年度：技術の進展等に対応した医薬品医療機器等の製造所の効率的監査手法のあり方等に関する研究（主任研究者　四方田千佳子）
査察メモ（18－19年度）
査察シナリオ（20年度）
査察シナリオ英語訳（20年度）

平成21年度から平成23年度：GMP査察手法等の国

際整合性確保に関する研究（研究代表者　四方田千佳子）
査察システムの調査・解析（21年度）

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 17-26 (2010) **Special Report**

器具・容器包装および玩具中の内分泌撹乱物質とその変遷

河村葉子

The Endocrine Disruptors in Food Contact Articles and Baby Toys with Their Transition

Yoko Kawamura

A number of endocrine disruptors have been reported in food contact articles and baby toys mainly during the second half of the 1990s. Bisphenol A, nonylphenol, phthalates, styrene dimers and trimers, and their transision are described in this article. Bisphenol A was found in polycarbonate tableware, nursing bottles and the epoxy resin coating of cans, therefore, it was also found in the canned foods and drinks. Polycarbonate is now only slightly used for tableware or nursing bottles in Japan because consumers refused them. The can manufacturers changed their coating material to the low bisphenol A resin or PET films and voluntarily regulate its migration limit to under 5 or 10 ng/ml. Nonylphenol was found in most PVC wrapping films and gloves. It was generated from an oxidant, tris (nonylphenyl) phosphite. PVC wrapping film was extensively used in markets, thus many kinds of foods were contaminated. Among them, fillet or minced fish and meat contained it at high levels. In 2000, manufacturers voluntarily changed their composition and all wrapping films in Japan no longer contain nonylphenol. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) was found in PVC gloves, which contaminated packed lunches and hospital meals at high levels. The government prohibited these gloves for all food contact use in 2000, moreover, other PVC food contact articles containing DEHP were prohibited for contact use with fatty foods in 2002. DEHP was also found in PVC toys which was prohibited in 2002. Styrene dimers and trimers were found in PS products, which migrated into cupped noodles after cooking. No changes have been made in them. In Japan, the exposure to bisphenol A, nonylphenol and DEHP have been significantly reduced and people also have more concerns with the safety of food contact articles.

Keywords: bisphenol A, nonylphenol, phthalate, food contact article, baby toy

はじめに

1993年に器具・容器包装担当となり，器具・容器包装に残存する化学物質，特に合成樹脂製品に残存する物質を明らかにしたいと考え，簡便な分析法を開発した．そして，各種製品の分析が進みはじめたころ，米国におけるビスフェノールAの問題を耳にし，ウィングスプレッド宣言を入手した．その化学物質リストには，合成樹脂製品から検出したばかりの化学物質がいくつか記載されていた．これが内分泌撹乱物質との出会いであった．

1991年7月，米国ウィスコンシン州レイシンのウィングスプレッドに動物学，人類学，生殖生理学，毒性学などの科学者が集まり，近年，魚類，野生生物，ヒトなどで見出された生殖に関わる様々な異常現象について議論を行った．そして，これらの現象が環境を汚染する化学物質による内分泌系の撹乱作用に起因する可能性があるという結論に至り，「ウィングスプレッド宣言」を発表して警告を発した．さらにその内容を啓蒙するため1996年に「Our Stolen Future」が出版され，我が国では1997年の邦訳版「奪われし未来」刊行により社会的関心は一気に高まった[1]．

内分泌撹乱物質（endocrine disruptor）について，米国環境保護庁（EPA）が主催した1997年スミソニアンワークショップでは「生体の恒常性，生殖，発生，あるいは行動に関与する種々の生体内ホルモンの合成，貯蔵，分泌，体内輸送，受容体結合，そしてそのホルモン

To whom correspondence should be addressed:
Yoko Kawamura: 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel/Fax: +81-3-3700-9484;
E-mail: kawamura@nihs.go.jp

作用自体，あるいはその除去などを阻害する性質を持つ外来性物質」と定義している．一方，国連の国際化学物質安全性計画（IPCS）の1998年イスプラワークショップでは，「外因性の物質で生物の個体，子孫，あるいは生物群に内分泌機能の変化を惹起したり，悪影響を与えるもの」と定義している．そのほかにも様々な定義が出されているが一つにはまとまっていない．

内分泌撹乱物質の作用メカニズムとしては，当初，主に核内のエストロジェンレセプターと結合してエストロジェンと類似の反応を誘引したり，アンドロジェンレセプターと結合してアンドロジェン作用を阻害するものと考えられていた．しかし，それ以外のホルモンレセプターを介するものも多く知られるようになり，また，レセプター結合以外にホルモン産生や放出に関与するなど様々なメカニズムが包含される．

ウィングスプレッド宣言では，内分泌を撹乱することが既に知られている化学物質として，DDT，フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)，ポリ塩化ビフェニール（PCB）類，ダイオキシン類，トリブチルスズなど23物質を挙げている．その後，様々な内分泌撹乱候補物質リストが作成され，我が国では環境庁（当時）が1998年に「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」で発表した67種類の化学物質リストが知られている．

これら内分泌撹乱候補物質のうち，ビスフェノールA，ノニルフェノール，フタル酸エステル類など12種類の化学物質は，器具・容器包装または玩具に含有されることを確認した（表1）．また，それらが接触した食品からも検出され，器具・容器包装および玩具中の内分泌撹乱物質は1990年代後半に大きな社会問題となった．当時の器具・容器包装および玩具中の内分泌撹乱候補物質について，著者らの研究を中心にまとめるとともに，内分泌撹乱作用やその後の変遷についても紹介する．

1．ビスフェノールA

1．1　ビスフェノールA

ビスフェノールA（図1）は，主にポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料モノマーとして使用される．そのほかフェノール樹脂，可塑性ポリエステル，ポリサルホン，ポリアリレートの原料，塩化ビニルの安定剤，酸化防止剤などにも使用される．器具・容器包装や玩具で使用されるビスフェノールAも，主にポリカーボネートとエポキシ樹脂である．

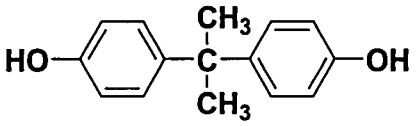


図1　ビスフェノールA

1．2　ポリカーボネート

ポリカーボネート（図2）は，主にビスフェノールAと塩化カルボニルの重縮合により製造される熱可塑性樹脂で，透明で光沢をもち，耐熱性，耐冷性にすぐれ，強靱で衝撃にも強い．そのため，1990年代にはほ乳瓶，幼児用食器，給食用食器，マグカップ，コーヒードリッパー，電子レンジ用器具，フードプロセッサー，サラダボール，計量カップ，カレールーや水ようかんの容器などに使用されていた．

食品衛生法では1993年にポリカーボネート製器具・容

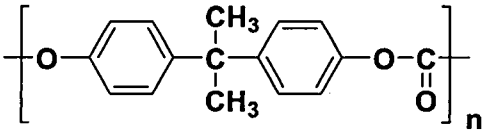


図2　ポリカーボネート

表1　器具・容器包装及び玩具から検出された内分泌撹乱候補物質

化学物質	検出された製品
ビスフェノールA	PC製食器・ほ乳瓶，金属缶コーティング，PVC製玩具
ノニルフェノール	PVC製ラップフィルム・手袋など
フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)	PVC製手袋・パイプ・瓶詰キャップシーリング・玩具など
フタル酸ジブチル	PVC製手袋・玩具
フタル酸ベンジルブチル	PVC製手袋
アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)	PVC製ラップフィルム，手袋
スチレン（モノマー）	PS製品
スチレンダイマー・トリマー	PS製品
p-tert-ブチルフェノール	プラスチック・ゴム製品（酸化防止剤分解物）
ベンゾフェノン	プラスチック，紙・板紙製品（インキ，紫外線吸収剤）
トリブチルスズ	PVC製容器，クッキングシート（安定剤，重合調整剤）
鉛	陶磁器（釉薬），合成樹脂・玩具（着色剤），ビューター製食器

PC：ポリカーボネート，PVC：ポリ塩化ビニル，PS：ポリスチレン

器包装についてビスフェノールA（フェノールおよび*p-tert*-ブチルフェノールを含む）の含有量500μg/g以下，溶出量2.5μg/ml以下の規格を設定している．

市販製品におけるビスフェノールAの残存量は，幼児用食器で5～80μg/g，ほ乳瓶で 18～37μg/gであった．しかし，ポリカーボネートの透過性が低いことから溶出は起こりにくく，水を用いた95℃ 30分間の溶出試験においても幼児用食器で ND～3.9 ng/ml，ほ乳瓶で ND～0.5 ng/ml（定量限界0.5 ng/ml）であった（表2）[2]．

給食用食器については，横浜市では熱湯，オリーブ油，スープなどによる溶出試験で検出されなかったが，埼玉県では使用済みの食器を用いたところ1～67 ng/mlの溶出がみられ，東京都では0.3～120.4 ng/ml（最高値は箸）と報告されている．

また，船山らは，ほ乳瓶の新品における溶出量はほぼ定量限界（0.3 ng/ml）以下であったが，煮沸消毒を360回繰り返したものでも0.4～0.5 ng/ml，病院で使い古して表面が白化したものでも0.3～2.5 ng/mlであり，溶出量はそれほど増加しなかったと報告している[3]．

また，1997年に発生した抗菌剤入り幼児用食器のビスフェノールA，フェノール，*p-tert*-ブチルフェノールの合計含有量が500μg/gを超え，食品衛生法違反として数万個の食器が回収された事件では，ビスフェノールAの含有量は379～599μg/gに達したが，その溶出量は12.9～19.0 ng/mlとそれほど高くはなかった（表2）[2]．

ポリカーボネートはその最終製品中に未重合のビスフェノールAが残存するほかに，ポリカーボネートは酸化によりポリマー鎖の末端から1つずつ分解してビスフェノールAを生成するという特性があり，生成したビスフェノールAも製品中に残存する．酸化分解は，熱，水分，アルカリ，酸化金属の共存などで促進されるため，酸化金属を含む製品の加熱成形工程，食器などのアルカリ洗浄と加熱乾燥などにより含有量が増加する．

そのため，白色着色料の二酸化チタンを添加された食器の方が透明なものよりビスフェノールA含有量が高い．また，表面の光沢が失われたり変形した給食用食器でやや高い溶出が見られるのは，アルカリ洗浄や加熱乾燥によりポリカーボネートの分解が促進されたためと推測された．また，給食器の調査で特に溶出量が高かった箸は，強度を強化するために添加したガラス繊維が分解を促進することが判明し改善された．さらに，前述の抗菌剤入り幼児用食器の違反事件も抗菌剤成分の酸化亜鉛が酸化分解を強く促進したために起こった[4]．

ポリカーボネートは材質中にビスフェノールAを通常5～200μg/g程度含有するが，溶出量は一般に5 ng/ml以下と低い．

表2　ポリカーボネート製品中のビスフェノールA含有量および溶出量[2]

区分	試　料	色	含有量 (μg/g)	溶出量 (ng/ml)
市販品	マグカップ－1	白色	43	< 0.5
	マグカップ－2	白色	49	< 0.5
	マグカップ－3	透明	5	< 0.5
	茶碗－1	白色	47	2.6
	茶碗－2	白色	80	3.9
	ほ乳瓶－1	透明	20	0.5
	ほ乳瓶－2	透明	20	< 0.5
	ほ乳瓶－3	透明	18	< 0.5
	ほ乳瓶－4	透明	37	< 0.5
	ほ乳瓶－5	透明	12	< 0.5
違反品	茶碗	白色	379	15.5
	マグカップ	白色	599	15.9
	スープカップ	白色	596	12.9
	皿	白色	431	19.0

違反品：ビスフェノールA，フェノール，*p-tert*-ブチルフェノールの合計含有量が500μg/gを超え収去されたもの
溶出試験条件：水95℃ 30分間

1.3　エポキシ樹脂

エポキシ樹脂はビスフェノールAとエピクロロヒドリンの重縮合物であり，食品分野では缶詰の内面コーティングに広く用いられるほか，汁碗や箸の塗装，多層フィルムの接着などに使用される．

エポキシ樹脂にも未反応のビスフェノールAが残存するが，エポキシ樹脂が堅固で透過性が低いため一般には溶出しにくい．しかし，エポキシ樹脂のガラス転移点である104℃を超えると，ポリマー鎖が緩み残存物が容易に溶出する．そのため，食品を充填したのち加圧加熱を行う缶詰やレトルト食品ではビスフェノールAの移行が見られる．

1990年代には缶入りコーヒーで213 ng/g，紅茶で90 ng/g[5]，コンビーフで602 ng/g，スィートコーン水煮で75 ng/gなど，高濃度のビスフェノールAが缶詰食品，缶飲料，レトルト食品から検出されたが，それ以外の生鮮食品，乳製品などではほとんど検出限界以下であった[6]（表3）．すなわち，ビスフェノールAによる食品汚染は主に缶コーティングやレトルトパウチラミネートの接着剤に使用されたエポキシ樹脂由来と推測された．

そこで，我が国の製缶業界では1990年代後半から缶コーティングの改良を進め，ポリエチレンテレフタレート製フィルムに切り替えたり，エポキシ樹脂中のビスフェノールA残存量を大幅に低減することにより，缶からのビスフェノールA溶出量を大幅に減少させた[7]．ただし，海外ブランドの輸入缶についてはほとんど対応が行われず，ビスフェノールA含有量は減少していない．

表3　食品中のビスフェノールA含有量

分類	食品	検出率	最大含有量(ng/g)	文献
缶飲料	コーヒー	11/13	213	5）
	紅茶	4/9	90	
	緑茶，ウーロン茶	5/8	22	
	ビール，リカー	0/9	−	
	炭酸飲料，ジュース	0/7	−	
缶詰	コーンビーフ	8/8	602	6）
	鶏肉	1/1	212	
	スィートコーン水煮	9/9	75	
	ダイズ水煮	1/1	26	
	パイナップル	1/1	7.3	
レトルト食品	豚汁	1/1	11	6）
	トマトペースト	1/1	86	
生鮮食品など	肉類	1/5	2.2	6）
	魚介類	2/27	6.2	
	バター，ミルク	0/6	−	
	野菜	0/13	−	
	果実	0/3	−	

定量限界　コーンビーフ，鶏肉，豚汁，トマトペースト：1.0 ng/g，その他：0.5 ng/g

1．4　ビスフェノールAの内分泌撹乱作用

ビスフェノールAの内分泌撹乱作用については，1938年にDoddsら[8]が卵巣摘出ラットを用いた合成エストロジェンのスクリーニング試験においてエストロジェン活性を有することを報告している．その後もヒト乳ガン細胞MCF-7やラット子宮細胞質画分によるエストロジェンレセプターとの結合性などの*in vitro*試験のほか，子宮重量の増加，性周期の異常，精巣重量の減少，産仔数，生存仔数の減少，F1（仔）での精巣重量，出生仔数の減少など数多くの報告があり，ビスフェノールAが精巣毒性，生殖・発生毒性を持つことは明らかである[9]．ただし，妊娠中の低用量投与で胎仔や出生仔に影響がでるかどうかという低用量問題はまだ解明されていない．

1．5　ビスフェノールAの現状

ポリカーボネート製食器やほ乳瓶については，我が国では前述のように製造者が使用を自粛したためほとんど流通しておらず，給食用食器はポリエチレンナフタレート，ポリプロピレン，強化磁器など，ほ乳瓶はガラス，ポリフェニルサルホンなどが中心となっている．また，国産の缶詰や缶飲料にはビスフェノールA低減缶が使用され，これらは日本製缶協会により食用缶では10 ng/ml以下，飲料缶では5 ng/ml以下という極めて低い自主基準が設定されている．

1990年代，日本人のビスフェノールA暴露は缶飲料，特に缶コーヒーからの暴露が最も大きく，日常的に缶コーヒーを飲んでいた人は一日あたり数十μgの暴露を受けていたと推測される．しかし，缶コーティングが改良されたことから日本人の暴露量は大幅に減少した．

欧州連合では，内分泌撹乱の問題を受けて2002年にTDI 0.05 mg/kg bwから暫定TDI 0.01 mg/kg bwに変更し，ビスフェノールAの溶出限度値も3 μg/mlから0.6 μg/mlに引き下げた．その後2007年にTDIは 0.05 mg/kg bwに戻されたが，溶出限度値は変更されていない．

一方，その他の国ではほとんど規制は行われず，ポリカーボネート製品やビスフェノールAを高濃度に含有する金属缶がそのまま使用されてきた．そのため，2007年に公表された米国国家毒性評価プログラム（NTP）のビスフェノールA最終ドラフトの低用量暴露による影響を完全には否定できないという内容に消費者の不安が高まり，再び大きな社会問題となった．そして，カナダ，米国のシカゴ市，ミネソタ州，コネチカット州などでポリカーボネート製ほ乳瓶の販売が禁止され，2010年1月，米国FDAはほ乳瓶や金属缶におけるビスフェノールA低減化の動きを支持すると発表した．現在，我が国の食品安全委員会，欧州連合，米国で評価が実施され，11月にはWHOの評価会議が予定されている．

2．ノニルフェノール

2．1　ノニルフェノール

ノニルフェノールはノニル基の分枝が異なる多数の異性体の混合物である（図3）．洗浄剤として使用される非イオン界面活性剤ノニルフェノールエトキシレートの分解物であり，河川などの汚染，魚類の雌化が問題となったが，プラスチック製品にも残存がみられた．

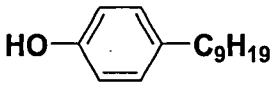


図3　ノニルフェノール

2．2　器具・容器包装中のノニルフェノール

ポリ塩化ビニル製品中の残存物質を検索した際にノニルフェノールが検出された[10]．その後，ポリスチレン，ポリカーボネートなどの器具・容器包装からもノニルフェノールが検出された[11]．ノニルフェノール含有量が高かったのはポリ塩化ビニル製ラップフィルムや手袋で530〜5,500μg/g含有しており，ポリスチレン製の使い捨てコップやポリカーボネート製品にも残存がみられた（表4）．また，それらのノニルフェノールが酸化防止剤として添加されたトリス（ノニルフェニル）フォスファイト（図4）の分解物であることも確認した[11]．

ノニルフェノールは極性が高いため，脂肪を含有しない野菜や果実，また低温下でも容易に食品に移行する．ノニルフェノールを含有するラップフィルムと密着して冷蔵庫で24時間保存すると，野菜や果実では数%，マグロの剥き身や豚挽肉では約30%が食品に移行した（表5）．市販の魚，肉，野菜，果実など多くの食品からノニルフェノールが検出されたが[12]，これらは当時ほぼすべてのスーパーマーケットや小売店で使用されていた，ポリ塩化ビニル製ラップフィルムに由来すると推測された．

2．3　ノニルフェノールの内分泌撹乱作用

ノニルフェノールは，ヒト乳がん細胞MCF-7を増殖させたり，卵巣摘出ラットの子宮内膜を増殖させるなどエストロジェン様作用を示す．また，雄ラットの精巣管萎縮，精巣重量や精子数の減少，さらに妊娠中の投与で仔～孫の生存率低下，仔～ひ孫の膣開口早期化などが見られ，精巣毒性や生殖・発生毒性をもつことが確認されている[13]．

表5　ポリ塩化ビニル製ラップフィルムから食品へのノニルフェノールの移行

食品	移行量 ($\mu g/cm^2$)	移行率 (%)
ダイコン	0.09	3.2
パイナップル	0.17	6.2
カボチャ	0.26	9.3
メロン	0.31	11.4
切り干し大根煮物	0.20	7.2
ポテトサラダ	0.44	15.8
鶏ささみ挽肉	0.38	13.6
豚挽肉	0.67	24.1
マグロ剥き身	1.02	36.5
ミートソース	0.26	9.2
ハンバーグ	0.35	12.5
コロッケ	0.43	15.6

移行条件：5℃ 24時間保存

表4　プラスチック製器具・容器包装中のノニルフェノール含有量[11]

合成樹脂	製品	検出率	最高含有量($\mu g/g$)
ポリ塩化ビニル	ラップフィルム	10/10	2,600
	手袋	4/4	2,390
	容器	0/10	−
	玩具	3/10	1,300
ポリスチレン	使い捨てコップ	5/6	499
	容器	2/3	30
	その他	0/21	−
ポリカーボネート	幼児用食器	1/9	84
	ほ乳瓶	1/4	324
ポリプロピレン	容器	1/8	51
	その他	0/36	−
ABS樹脂	玩具	2/6	143
SB樹脂	玩具	1/2	210
ポリエチレン	ポリ袋，容器など	0/53	−
AS樹脂	食器，調理器具など	0/10	−
ポリ塩化ビニリデン	ラップフィルムなど	0/7	−

ABS樹脂：アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン樹脂
SB樹脂：スチレン・ブタジエン樹脂
AS樹脂：アクリロニトリル・スチレン樹脂

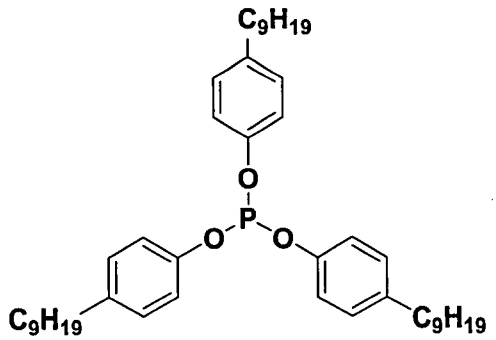


図4　トリス（ノニルフェニル）フォスファイト

2．4　ノニルフェノールの現状

我が国のポリ塩化ビニル製ラップフィルムの業界は，2000年までにノニルフェノールを生成しない配合に切り替えた．現在ではスーパーマーケットで使用されるラップフィルムの半分はポリ塩化ビニル以外の素材に代替され，国内で流通するポリ塩化ビニル製ラップフィルムはノニルフェノールを含有していない．これにより，我が国の食品中のノニルフェノール含有量は激減した．

一方，海外では器具・容器包装中のノニルフェノールに対する関心はそれほど高くなかったが，2008年に英国食品標準庁が合成樹脂製器具・容器包装におけるノニルフェノールの残存実態を公表し問題となっている．

3．フタル酸エステル

3．1　フタル酸エステル

フタル酸エステル類は，柔軟性を付与するために合成樹脂に添加される可塑剤である．中でもポリ塩化ビニルとは相溶性が極めて良好で，目的に応じてフタル酸エステル類を1%以下から60%まで添加して様々な柔軟性をもつ製品を作ることができる．

代表的なフタル酸エステル系可塑剤であるフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)（DEHP），フタル酸ジブチル（DBP），フタル酸ベンジルブチル（BBP），フタル酸ジイソノニル（DINP），フタル酸ジイソデシル（DIDP）およびフタル酸ジ-*n*-オクチル（DNOP）の構造式を図

5に示す．可塑剤には多くの種類があるが，一般用途ではフタル酸ジ(2-エチルヘキシル）が現在でも最も大量に使用されており，可塑剤の中で60%以上のシェアを占めている．

3．2　器具・容器包装中のフタル酸エステル

ポリ塩化ビニル製品中の可塑剤について調査を行った（表6）[10]．器具・容器包装のうちラップフィルムについては，家庭用，業務用とも1検体ずつからDBPが微量に検出されたのみで，主たる可塑剤はアジピン酸ジイソノニル（DINA），アジピン酸ジ-*n*-オクチル（DNOA）などであった．ラップフィルムについては，1980年頃にDEHPに発ガン性の疑いが出た際にアジピン酸エステル類に切替られた．また，容器は硬質ポリ塩化ビニルであるため可塑剤量は少ないが，一部DEHPが使用されていた．一方，調理用手袋は，薄手の使い捨ても厚手のものも主可塑剤はDEHPであり24.0～38.0%，副可塑剤としてアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル）DEHAが3.9～17.0%含有されていた．また一部ではDINPやBBPも使用されていた．

1990年代後半にコンビニ弁当から346～11,800 ng/g，病院食から10～4,400 ng/gという高濃度のDEHPが検出され問題となった[14),15)]．コンビニ弁当の最高含有量は1食あたり5.3 mgとなり，1食で耐容一日摂取量を超える量であった．これらの汚染原因を調べたところ，調理や盛りつけに使用されたポリ塩化ビニル製使い捨て手袋から移行したことが判明した．これらの手袋はDEHPを30%程度含有しており，いわゆる油性食品だけでなく切り干し大根など脂肪含量がそれ程高くない食品にも容易に移行した．また，殺菌のため使用された75%エタノールによっても食品への移行が促進された．

そこで，厚生省（当時）は2000年にPVC製DEHP含有手袋を食品と接触して使用しないように通知した．さらに，ポリ塩化ビニル製パイプ，チューブ，瓶詰キャップ

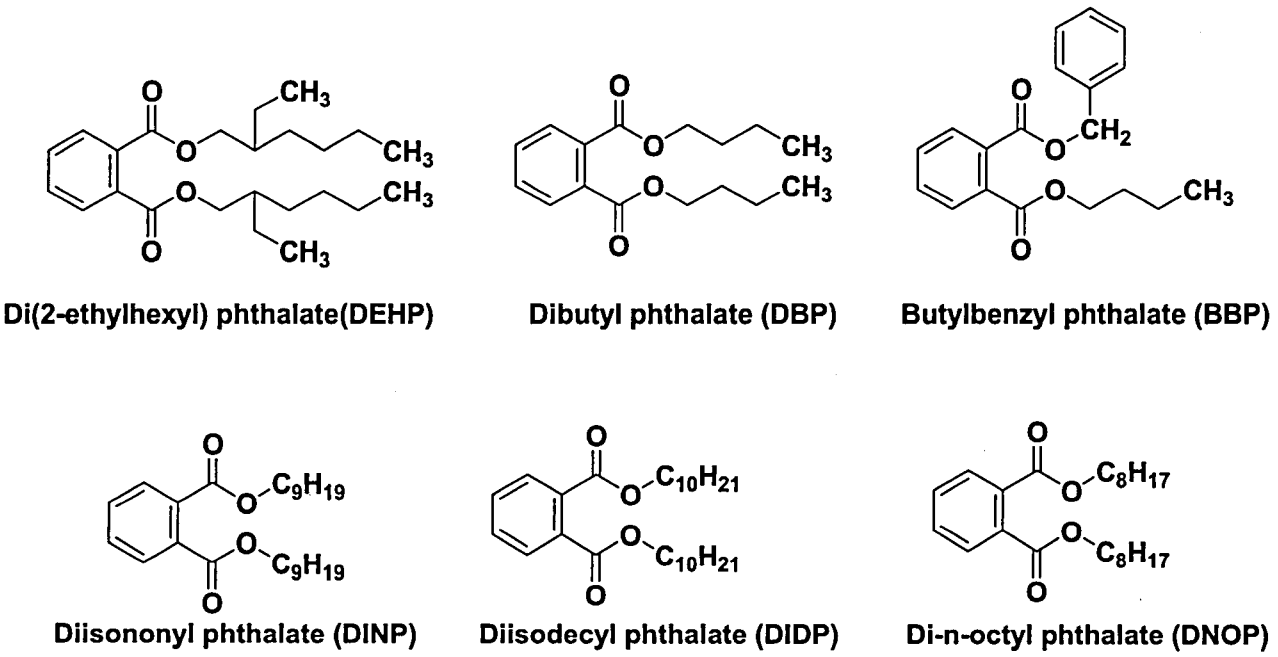


図5　代表的なフタル酸エステル

表6　ポリ塩化ビニル製品中の可塑剤

製品	DBP	DEHP	DINP	その他フタル酸エステル	DEHA	DINA	その他可塑剤
家庭用ラップフィルム	0.006 (1/8)	–	–	–	–	21.0 (8/8)	35.0 (8/8)
業務用ラップフィルム	0.01 (1/8)	–	–	–	–	17.0 (8/8)	9.8 (6/8)
容器	–	0.056 (4/10)	–	–	–	–	–
手袋	–	38.0 (4/4)	10.0 (1/4)	3.2 (1/4)	17.0 (4/4)	–	–
玩具	0.03 (1/10)	38.0 (5/10)	45.0 (6/10)	26.0 (1/10)	–	–	0.21 (1/10)

数値は最大含有量（%），（　）内は検出率

のシーリング材などにもDEHPが使用されていたことから，2002年には油脂および脂肪性食品を含有する食品にDEHP含有ポリ塩化ビニルを使用することを禁止した．このようにDEHPを含有するポリ塩化ビニル製品の使用が規制され，弁当や給食をはじめ食品中のDEHP含有量は大幅に減少した．

3．3　玩具中のフタル酸エステル

内分泌撹乱物質が問題となっていた1997年，環境保護団体グリンピースが世界各国のポリ塩化ビニル製玩具にDINPやDEHPが10～50％含有されることを発表した．我が国の調査でもDINPが10検体中6検体から27～45％，DEHPが5検体から0.24～38％検出され，ほぼ同様の結果であった（表6）[10]．

乳幼児の玩具からのフタル酸エステル暴露量を推定するため，試験片を口に含んで唾液への溶出量を測定し，また乳幼児の行動観察から口にものを入れる時間を調査した[16]．これらをもとに推定した乳幼児の玩具由来のフタル酸エステル暴露量は，モンテカルロ法では平均14.8μg/kg bw/day，99％タイル値は48.5μg/kg bw/day，おしゃぶりを含めると口に入れる時間が大幅に長くなり，それぞれ21.4および115μg/kg/dayであった．また点推定法を用いた最悪シナリオでは68.7μg/kg bw/day，おしゃぶりを含めると177μg/kg bw/dayであり，前者はDEHPの，後者はDINPの耐容一日摂取量を超えていた．

そこで，厚生省は2002年に指定玩具へのDEHPの使用を禁止し，またおしゃぶりなど口に含むことを目的とする玩具についてはDINPも使用禁止とした．

3．4　フタル酸エステルの内分泌撹乱作用および毒性

フタル酸エステルのうちDEHPは，エストロジェンレセプターとの結合性は弱いが，ラットやマウスの胸腺萎縮，セルトリ細胞の空洞化，精巣重量の減少，精細管萎縮，性周期の延長，排卵障害などのほか，母体に投与したときの妊娠率，胎仔の生存率や体重の減少，仔における尿道下裂の増加などが報告されている．また，DINPについては毒性データが十分ではないが，肝臓および腎臓に対する毒性や高用量での発生毒性が報告されているが，精巣および生殖毒性は認められていない．厚生省は2002年に，DEHPについては精巣毒性および生殖発生毒性をもとに耐容一日摂取量を40～140μg/kg/day，DINPについては肝臓および腎臓重量の増加をもとに150μg/kg/dayと定めた．

それ以外のフタル酸エステルについては，DBPはDEHPと同様の精巣毒性，生殖発生毒性などが見られ，BBPは高用量において精巣毒性，生殖発生毒性などが報告されている．また，DIDPおよびDNOPについては毒性データが十分ではないが，精巣，生殖毒性は認められておらず，高用量で発生毒性が認められる．

3．5　フタル酸エステルの規制

玩具については，EUは1999年に6種類のフタル酸エステルを暫定規制し，2005年に正式規制とした．また，米国は2008年にEUとほぼ同じ規制を定めた．我が国は前述のように2002年からDEHPとDINPを規制してきたが，2010年秋より6種類のフタル酸エステルに規制を拡大した．

一方，器具・容器包装については，我が国では2002年から油性食品と接触するポリ塩化ビニル製器具・容器包装へのDEHPの使用を禁止しているが，2007年にはEUがDEHPとDBPの使用を非油性食品と接触する器具に限定し，またBBP，DINP，DIDPも油性食品と接触する容器包装への使用を禁止した．

4．スチレンダイマー・トリマー

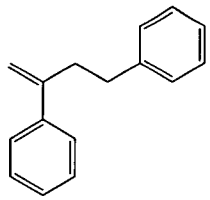
4．1　器具・容器包装中のスチレンダイマー・トリマー

食品用ポリスチレン製品中に存在する未知化合物を分取してNMRにより構造決定したところ，ポリスチレンの原料であるスチレンが結合した2量体（ダイマー）の2,4-di-phenyl-1-butene，1,2-diphenylcyclobutane，3量体（トリマー）の2,4,6-triphenyl-1-hexene，1-phenyl-4-(1'-phenyl-ethyl) tetralinなどであった（図6）[17]．これらの化合物はポリスチレンの製造工程，主に熱重合工程の副反応により生成する．

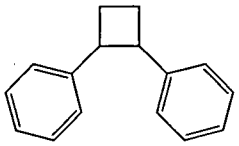
ポリスチレン製品中には，ダイマーが90～1,030μg/g（平均380μg/g），トリマーが720～20,770μg/g（平均9,210μg/g）存在し，その2/3はテトラリン環をもつトリマーであった．これらの化合物は，水60℃ 30分間では溶出はみられないが，溶出溶媒の脂溶性が増加すると溶出量も増加した．カップ麺に熱湯を注いで調理すると，オリゴマー残存量が少ないビーズ成形容器では溶出は見られなかったが，シート成形容器では最大<1～62.4ng/ml（1食あたり最大33.8μg）のトリマーの移行がみられ，移行量は容器材質中の含有量，食品の脂肪含量，調理法などと相関がみられた[18]．

4．2　内分泌撹乱作用と現状

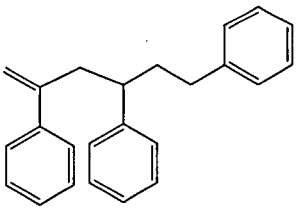
スチレンダイマー・トリマーはエストロジェンレセプターとの結合性や子宮増殖作用が報告されているほか，母体に暴露することにより，一部のトリマーで仔の肛門と生殖器間距離の短縮，脳重量，前立腺重量およびセルトリ細胞数の減少などが観察されている[19]．



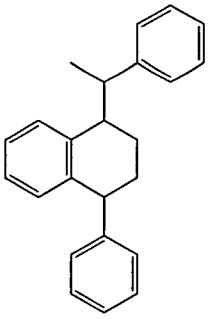
2,4-diphenyl-1-butene



1,2-diphenyl-cyclobutane



2,4,6-triphenyl-1-hexene



1-phenyl-4-(1'-phenylethyl) tetralin isomers

図6 スチレンダイマー・トリマー

カップ麺やカップスープ製品の一部は，容器をポリスチレンから紙に変更した．しかし，ポリスチレン製容器中のスチレンダイマー・トリマーの含有量は現在もほとんど変化していない．

5．その他の化学物質

5．1 ベンゾフェノン

ベンゾフェノンはエストロジェンレセプターとの結合性はほとんどないが，水酸化されると結合性が強くなり，乳ガン細胞MCF-7を増殖させ，未成熟ラットの子宮肥大を引き起こす．ベンゾフェノン水酸化体は体内でベンゾフェノンからの代謝により生成するほか，紫外線吸収剤としてプラスチックのほか，化粧品，日焼け止めにも使用される．プラスチックでは紫外線による製品そのものの劣化を防止したり，包装された内容食品の紫外線による劣化を防止する目的で添加される．

食品接触用途のプラスチックに使用されるベンゾフェノン類のうち，2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンと2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンにはエストロジェンレセプターとの結合性が認められる．また，ベンゾフェノン水酸化体のエストロジェン活性は水酸化体の置換位置によってきれいな構造活性相関を示し，2,4-ジヒドロキシベンゾフェノンが最も強い活性を示した[20),21)]．

また，ベンゾフェノンやその誘導体は紫外線硬化インクにも使用される．これらのインクが食品接触用途の紙製品に使用されることはほとんどないが，それ以外の紙に使用されるため，古紙を使用した板紙などから検出される．食品用途の各種紙箱から，ベンゾフェノンが88～4,400 ng/g，4,4'-ビス（ジメチルアミノ）ベンゾフェノンが600～2,500 ng/g，4-（ジメチルアミノ）ベンゾフェノンが360～500 ng/gなど検出された[22)]．

5．2 トリブチルスズ

トリブチルスズ化合物は，船底防汚塗料や漁網防汚剤に使用されていたが，海洋汚染が問題となり我が国では使用が禁止された．巻き貝の雌を雄化させ生殖を妨げることが知られており，ほ乳類では免疫毒性が報告されている．プラスチック製品では，ポリ塩化ビニルの安定剤やシリコーンの重合調節剤として使用されるジブチルスズ化合物の不純物として存在する．

シリコーン加工したクッキングシートからジブチルスズとともにトリブチルスズが1.0μg/g検出され，このシートで焼いたクッキーからもトリブチルスズが検出された[23)]．また，硬質ポリ塩化ビニル製容器で，安定剤として使用されたジオクチルスズとともにジブチルスズとそれに付随してトリブチルスズが1.5μg/g検出された事例もある[24)]．ジオクチルスズの純度が悪いためジブチルスズ濃度が高くなったのか，ジブチルスズが混合されたのかは不明であった．

食品衛生法では，ジブチルスズの毒性が高いことからポリ塩化ビニル中のジブチルスズを50μg/g以下に規制している．トリブチルスズが検出された2製品はいずれもジブチルスズが200μg/gを超えて存在していた．

6．まとめ

器具・容器包装に残存する化学物質は，食品と接触して使用される時に食品へと移行し，食品を通じてヒトを暴露する可能性がある．また，玩具では乳幼児が口に入れたりかじることにより，化学物質が唾液や胃液に溶解してヒトを暴露する可能性がある．器具・容器包装や玩具からの暴露は直接的であり，環境から水，農作物，魚類などを経由する場合と比べて暴露量がけた違いに高いことも少なくない．

内分泌撹乱が問題となった1990年代，プラスチック製器具・容器包装や玩具には内分泌撹乱候補物質のビスフ

ェノールA，ノニルフェノール，フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)，スチレンダイマー・トリマーなどを高濃度に含有する製品が流通していた．そのため，これらの化学物質による暴露量の大半は，器具・容器包装や玩具に由来していたと推測される．

我が国の器具・容器包装や玩具については，業界や行政がこれらの問題にいち早く対応した．業界は世界に先駆けて缶コーティング中のビスフェノールAを低減し，ポリカーボネートやノニルフェノール系酸化防止剤の使用をとりやめ，政府はフタル酸エステルを禁止した．これらにより我が国のビスフェノールA，ノニルフェノールの暴露量は数十～数百分の1，フタル酸ジ（2-エチルヘキシル）の暴露量も数分の1に減少した．

一方，米国やカナダでは，2007年に米国国家毒性評価プログラム（NTP）のビスフェノールA報告書ドラフトが公表され，消費者の不安から再び大きな社会問題となった．そして，カナダでは2008年にポリカーボネート製ほ乳瓶の販売が禁止され，米国でもシカゴ市，ミネソタ州，コネチカット州などが禁止した．米国では玩具のフタル酸エステル規制も2009年から始まった．

環境ホルモン問題は約20年前に米国で始まり，全世界を巻き込む大きな社会問題となったが，米国ではほとんど何も変わらなかった．一方，日本では器具・容器包装や玩具が変わり暴露量を大きく減少させた．2007年以降，各国の行政担当者から日本はどうやって器具・容器包装のビスフェノールAなどを減らすことが出来たのかと聞かれた．消費者の声と業界の自主努力だと答えると信じられないと言われた．疑わしいものは使わないという日本の消費者と業界の力，もちろん，DEHPをいち早く正式規制した行政の英断もある．そして，器具・容器包装や玩具中の化学物質の研究に地道に取り組み，時には世界に先駆けて研究成果を公表してきた著者らも含めた日本の研究者の力も少なくないと考える．

一時期，内分泌撹乱騒ぎは何だったのかという声も聞かれた．その結論はまだわからない．しかし，我が国の器具・容器包装や玩具の業界が，この問題を契機として安全性により注意を払うようになったことは間違いない．器具・容器包装や玩具の安全性向上は大きな成果だと考える．

引用文献

1）Colborn, T., Dumanoski, D. and Myers, J.P.: "Our Stolen Future", Dutton, USA (1996); 長尾力訳："奪われし未来"，翔泳社，東京（1997）

2）Kawamura,Y., Koyano,Y., Takeda,Y. and Yamada, T.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 39, 206-212 (1998)

3）Funayama, K., Watanabe, Y., Kaneko, R. and Saito, S.: *Annual report of Tokyo Metropolitan Institute of Public Health*, 50, 202-207 (1999)

4）Baba, T., Watanabe, Y., Kawamura, Y., Yamada, K. and Fujii, M.: *Jpn. J. Food. Chem.*, 8, 121-127 (2001)

5）Kawamura, Y., Sano, H. and Yamada, T.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 40, 158-165 (1999)

6）Imanaka, M., Sasaki, K., Nemoto, S., Ueda, E., Murakami, E., Miyata, D. and Tonogai, Y.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 42, 71-78 (2001)

7）Kawamura, Y., Inoue, K., Nakazawa, H., Yamada, T. and Maitani, T.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 42, 13-17 (2001)

8）Dodds, E.C. and Lawson, W.: Molecular structure in relation to oestrogenic activity － Compounds without a phenanthrene nucleus, *Proc. Roy. Soc. B*, 125, 222-232 (1938)

9）経済産業省：ビスフェノールAの有害性評価（2004）

10）Kawamura, Y., Tagai, C., Maehara, T. and Yamada, T.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 40, 274-284 (1999)

11）Kawamura, Y., Maehara, T., Iijima, H. and Yamada, T.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 41, 212-218 (2000)

12）Sasaki, K., Takatsuki, S., Nemoto, S., Imanaka, S., Eto, S., Murakami, E. and Toyoda, M.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 40, 460-472 (1999)

13）経済産業省：ノニルフェノールの有害性評価（2004）

14）Tsumura, Y., Ishimitsu, S., Saito, I., Sakai, H., Kobayashi, Y. and Tonogai, Y.: *Food Addit. Cont.*, 18, 449-460 (2001)

15）Tsumura, Y. Ishimitsu, S., Kaihara, A., Yoshii, K., Nakamura, Y. and Tonogai, Y.: *Food Addit. Cont.*, 18, 569-579 (2001)

16）Sugita, T., Kawamura, Y., Tanimura, M., Matsuda, R., Niino, T., Ishibashi, T., Hirabayashi, N., Matsuki, Y., Yamada; T. and Maitani, T.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 44, 96-102 (2003)

17）Kawamura, Y., Sugimoto, N., Takeda, Y. and Yamada, T.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 39, 110-119 (1998)

18）Kawamura, Y., Nishi, K., Maehara, T. and Yamada, T.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 39, 390-398 (1998)

19）Ohyama, K., Satoh, K., Sakamoto, Y., Ogata, A. and Nagai, F.: *Exp. Biol. Med.*, 232, 301-308 (2007)

20）Kawamura, Y., Ogawa, Y., Nishimura, T., Kikuchi, Y., Nishikawa, J., Nishihara, T. and Tanamoto, K.: *J. Health Science*, 49, 205-212 (2003)

21）Kawamura, Y., Mutsuga, M., Kato, T., Iida, M. and

Tanamoto, K.: *J. Health Science*, 51, 48-54 (2005)
22) Ozaki, A., Kawasaki, C., Kawamura, Y. and Tanamoto, K.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 47, 99-104 (2006)
23) Takahashi, S., Mukai, H., Tanabe, S., Sakayama, K. and Miyazaki, T.: *Environ. Pollut.*, 106, 213-218 (1999)
24) Kawamura, Y., Maehara, T., Suzuki, T. and Yamada, T.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 41, 246-253 (2000)

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 27-28 (2010) **Special Report**

レギュラトリーサイエンスにおけるコンピュータを用いた構造活性予測研究の現状と展望

広瀬明彦

Researches on the *in silico* prediction of structure-activity relationship in the regulatory science sectors

Akihiko Hirose

Requirements of *in silico* toxicity prediction system are increasing in the chemical risk assessment fields, as well as in toxicity prediction at the early stage of the new drug development process. Recent amended chemical registration rules require internationally the risk assessment of huge amounts of existing chemicals. The (quantitative) structure-activity relationship ((Q)SAR) models are considered to be most effective tools for the acceleration of toxicity evaluation. In Europe or the United State, several research projects for the development of the (Q)SAR models are ongoing. Following this introduction, four researches on development of *in silico* prediction systems for (Q)SAR in the NIHS are reviewed. These activities must internationally contribute to the integrated chemical risk assessment approaches and/or could assist in the new drug development work.

Keywords: structure-activity relationship, in silico toxicity prediction, risk assessment

コンピュータを用いた（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）モデルの発展は，近年のめざましいコンピュータ性能の進化と相俟って，大型コンピュータを必要とした複雑な計算を机上のパーソナルコンピュータで行うことを可能とすると共に，現実的でなかった生体分子の構造や医薬品などの化学物質との原子レベルでの相互作用を解析することが可能となるなど著しいものがある．これらコンピュータを用いた基盤的な（Q)SAR研究の進展は，基礎生物学的な生体反応の解明だけにとどまらず，応用的には特に創薬開発研究などへの貢献が期待されてきていた．一方，このような*in silico*技術は医薬品や環境化学物質と生体との相互作用により引き起こされる有害影響を説明することにも利用できることは明らかであり，近年，医薬品や化学物質の安全性評価を行う研究者や欧米の規制当局側においてリスク評価に有効的なツールとして利用するための試みが活発化してきている．

2007年より施行された欧州の化学品REACH規制（化学物質の登録，評価，許可，制限に関する規則）においては，それまでの既存化学物質や新規化学物質の区別を無くし，年間１トン以上製造または輸入される物質すべてについて登録が義務づけられ，製造・輸入量に応じて要求される毒性情報レベルは異なるものの，2018年までに約３万種といわれる既存化学物質の毒性情報を収集，評価することが求められている．しかし，数万種にも及ぶ化学物質すべてに対して要求される毒性試験を行うことは不可能であることは明らかであり，動物愛護の観点も考慮すると時間と費用を費やしてでも*in vivo*毒性試験を継続していくという選択も，社会的な理解を得ることは困難なところである．一方で，動物実験の代替法としての*in vitro*試験法を開発するための国際的な活動も近年活発化しているが，*in vivo*毒性試験よりスループットが高い*in vitro*試験をもってしても，数万種に及ぶ化合物の実測データを収集することは容易ではなく，しかも多様なエンドポイントをすべて代替するための*in vitro*試験の開発には，まだ相当の時間と技術の向上を必要としている段階である．そのため，類似構造に基づく共通の有害影響の可能性を推定することによるカテゴリーアプローチや（Q)SARモデルの適用は必須のものであると考えられている．欧州ではREACH規則への適用を目指した（Q)SAR研究プロジェクト（ToxTree[1],

To whom correspondence should be addressed:
Akihiko Hirose: 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-9878; Fax: +81-3-3700-1408; E-mail: hirose@nihs.go.jp

OpenTox[2], Caesar Project[3]）が進行しており，これらに市販のDEREKやMultiCASEなどのモデルも取り込んで，既存の毒性試験データベースを基にカテゴリー作成の支援を行うOECD QSAR application toolboxという統合化プラットフォームの開発もOECDのイニシアチブで進行している．米国では，大規模な*in vitro*試験データを基にした毒性予測システムの開発を目指したToxCastプロジェクト[4]などのcomputational toxicologyが進んでいるところである．本特論ではこのような国際的な動向に対応して，国立医薬品食品衛生研究所の４つの部を中心に行われている(Q)SAR研究を紹介する．これらは，現状ではまだ欧米プロジェクト等との直接的な連携は行われていないが，昨年の化審法改正にみられるレギュラトリー分野での国際化に向けて，今後レギュラトリー分野で最も注目される研究分野の一つとなることは疑う余地はない．

[1] http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools,
[2] http://www.opentox.org/,
[3] http://www.caesar-project.eu,
[4] http://epa.gov/ncct/toxcast/

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 29-33 (2010) **Special Report**

1）コンピュータシミュレーションを用いた薬物設計および違法薬物等の活性予測

栗原正明

Computational study on drug design and prediction of bioactivity for regulation of non-controlled psychotropic substances

Masaaki Kurihara

We demonstrated design and synthesis of rescue ligands for agonists of the mutant vitamin D receptor (Arg274Leu), and performed QSAR study of non-controlled psychotropic substances and docking study of non-approved or unauthorized pharmaceuticals, inhibitors of human phosphodiesterase 5 (PDE5) using computer simulation.

Keywords: drug design, mutant vitamin D receptor (Arg274Leu), QSAR, non-controlled psychotropic substances, non-approved or unauthorized pharmaceuticals

はじめに

ここでは2つのトピックについて書く．ひとつはコンピュータシミュレーションによる薬物設計であり，もう一つはQSAR（定量的構造活性相関）等を用いた違法薬物の規制についてである．共通のキーワードは「予測」である．薬物を設計するためには，設計した分子が「どのような構造をとるか？」，「タンパク質とどのような相互作用をするか？」を予測しなくてはならない．信頼できる予測ができないと，複雑な分子の合成に踏み込む勇気がわかない．薬物設計の例としては変異ビタミンD受容体救済型リガンドの設計に絞って述べる．一方，違法な薬物を迅速に規制するためにはQSARやドッキングスタディによる活性予測は有効である．動物試験や生物学的試験を行うことが最善であるが，それには多くの時間が必要となる．ここでは違法な薬物の活性予測についての実際の例を述べる．

1．変異ビタミンD受容体救済型リガンドの設計

1－1　2位α置換活性型ビタミンD_3誘導体リガンド

近年，癌の分子標的薬等の様にタンパク質の変異によって引き起こされる様々な疾病に対する薬物の開発が注目されている．核内レセプターの変異によって起こる疾病があり，これらの疾病は遺伝子の変異によって起きるもので，難病とされているものが多い．ビタミンDレセプター（VDR）の変異（Arg274Leu）により遺伝性ビタミンD抵抗性くる病が発症する．

ビタミンDレセプターは核内レセプターのひとつで，骨代謝，免疫調節等の作用を転写レベルで制御している．そのリガンドは活性型ビタミンD_3（$1\alpha,25(OH)_2D_3$）である．（Fig. 1）VDRと活性型ビタミンD_3の複合体は4つの水素結合を形成していることが明らかになっている．（Fig. 2）

その中でもリガンドの1α-ヒドロキシ基とArg274のグアジノ基間での水素結合が特に重要である．変異（Arg274Leu）によりこの水素結合ができずリガンドはレセプターに結合しにくくなり，遺伝性ビタミンD抵抗性くる病が発症する．それを改善するために別の位置で水素結合を形成するようリガンドを設計すれば失われた

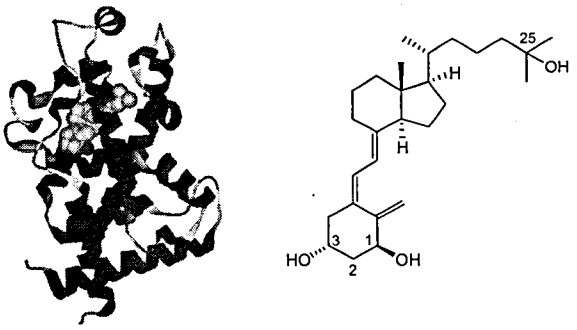


Fig. 1　VDR-LBD and $1\alpha,25(OH)_2D_3$

To whom correspondence should be addressed:
Masaaki Kurihara: 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: masaaki@nihs.go.jp

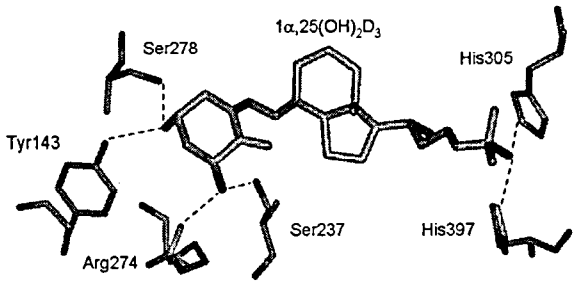


Fig. 2 1α,25(OH)$_2$D$_3$ bound to VDR

水素結合を補うことができると考えた．そのためにA環の2位に3-ヒドロキシプロポキシ基を導入した．(Fig. 3)

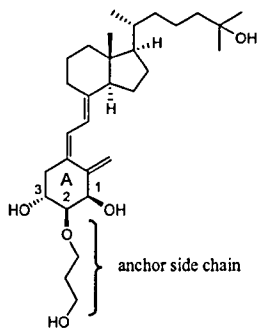


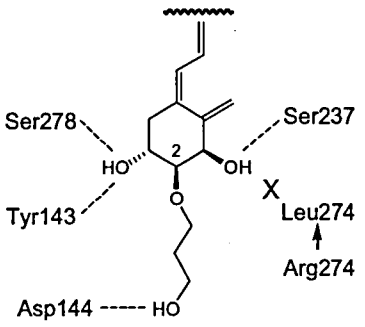
Fig. 3 2α-(3-Hydroxypropoxy)-1α,25-vitamin D$_3$

これはモデリングにより3-ヒドロキシプロポキシ基の末端水酸基がAsp144と水素結合することを予測したからである．(Fig. 4) タンパク質内のリガンドのコンフォメーションは，プログラム*MacroModel* (Schrodinger, Inc.) のコンフォメーショナルサーチ（条件：Mixed MCMM/Low Mode, Amber*）を用いて求めた．コンフォメーショナルサーチで得られた最安定構造を結合モデルとした．実際このリガンドは変異VDR (Arg274Leu) に対して活性型ビタミンDよりはるかに強く結合することが明らかとなった[1]．これをはじめとして幾つかのリガンドを設計，合成した[2, 3]．いずれも，変異によって失われた相互作用を補うように分子設計することにより結合を強める救済型のリガンドである．

ちなみに，2位α置換活性型ビタミンD$_3$誘導体は正常なVDRにも強い活性を持ったリガンドとなる[3]．

1－2 ノンセコステロイド型リガンド

著者等はセコステロイド骨格(ビタミンDの基本骨格)を持たなリガンドの創製（設計と合成）を行っている．すでにYR301 (Fig. 5) が活性型ビタミンD$_3$に匹敵する転写活性があることを見いだした[4]．さらにVDR-LBDとYR301のX線構造解析にも成功した[5]．その結合様式



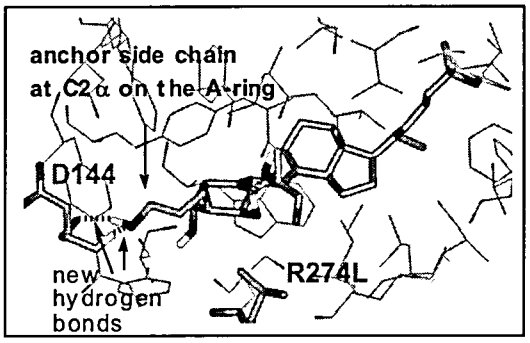


Fig. 4 Modeling structure of the rescue ligand bound to mutant VDR (Arg274Leu)

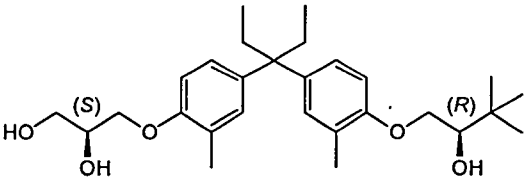


Fig. 5 Structure of YR301

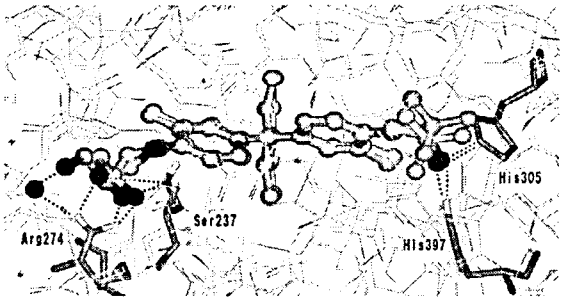


Fig. 6 Structure of YR301 bound to VDR-LBD. (dark: x-ray structure, light: modeled structrue)

は事前に予測したモデリングの構造 (Fig. 6) とよく一致した．

このノンセコ型のリガンドが救済型のリガンドにもなることを見いだした[6]．YR301の立体異性体であるYR303 (Fig. 7) と変位VDR (Arg274Leu) のモデリングの結果YR303の左側の末端の水酸基はSer237と水素結合することが予測された．(Fig. 8) 変異VDRを用いて

転写活性を測定したところではYR303は活性型ビタミンD_3よりも26倍の活性を示した．正常なVDRにおいてはArg274と水素結合している末端水酸基がSer237と水素結合することにより失われた水素結合を補填していると考えられる．これは鎖状構造の柔軟性によるものである．

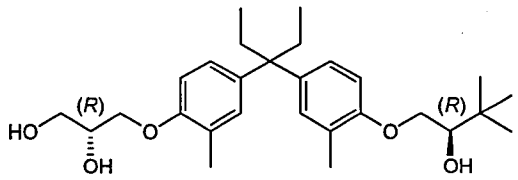


Fig. 7　Structure of YR303

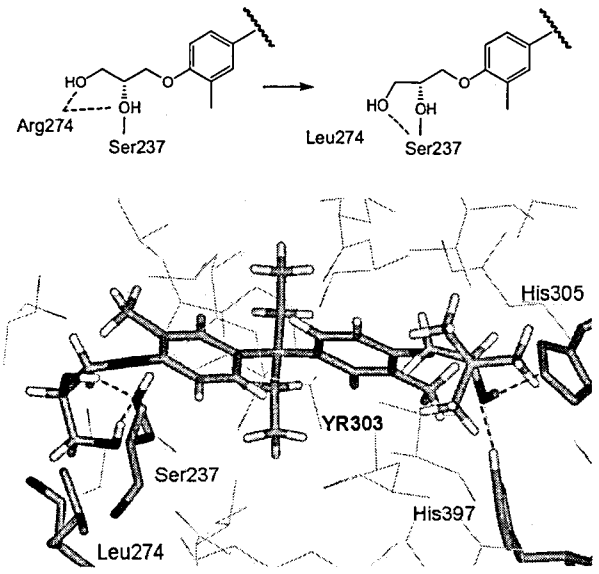


Fig. 8　Modeling structure of YR303 bound to mutant VDR (Arg274Leu)

ここで示した救済型リガンドの方法論は他の変異タンパクにも適用が可能である．変異により引き起こされる疾病は難病が多い．患者の数が少ない難病においては，治療薬の開発は製薬メーカーが行いにくい現状もあり，我々が取り組むべきひとつの課題であると考えている．

2．違法薬物等の活性予測

2－1　QSARを用いた違法薬物の活性予測

違法ドラッグが大きな社会問題となっている．そこで，違法ドラッグを速やかに規制するためには，違法ドラッグの迅速な評価法が必要である．動物実験や生物学的試験には多くの時間が必要であり，迅速な規制のためにはコンピュータを用いたインシリコ評価法を開発することが必要である．ここでは実際に行ったひとつの例として4-メチルメトカチノン（Fig. 9）の場合を述べる．

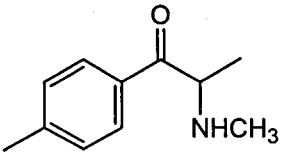


Fig. 9　Methcathinone

活性予測は2つの方法で行った．ファーマコフォアフィンガープリント法と2D-QSAR（定量的活性相関）である．

いずれも化学計算パッケージMOE（CCG社）を用いた．活性が既知の化合物として1～10の化合物を用いた．（Table 1）活性値は(+)-アンフェタミン（1 mg/kg）で弁別したラットを用いて般化試験を行った際の構造類似化合物1～10の実測活性値（ED_{50}値）を採用し，それぞれの方法で4-メチルメトカチノン(11)の活性値を予測した．

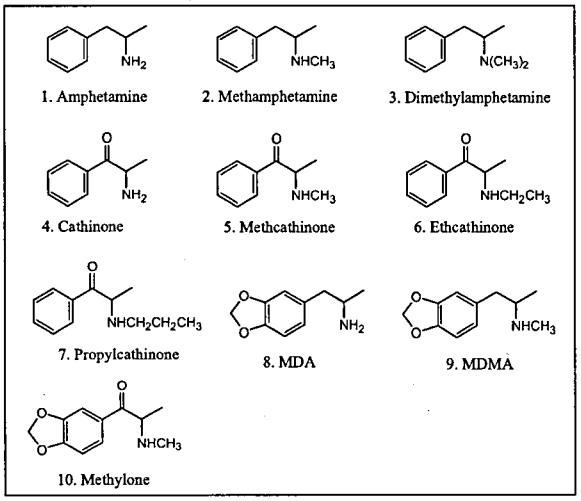


Fig. 10

Table 1　Psychotropic substances

No	Psychotropic substances	Activities* (ED_{50}, mg/kg)
1	Amphetamine	0.71
2	(±)-Methamphetamine	0.49
3	(+)-Dimethylamphetamine	2.92
4	(±)-Catinone	0.71
5	(±)-Methcatinone	0.37
6	Ethcathinone	0.77
7	Propylcathinone	2.03
8	MDA	2.29
9	MDMA	1.64
10	Methylone	2.36

* T. A. Dal Cason et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 58(4) (1997) 1109-1116.

① ファーマコフォアフィンガープリント法

化学構造の類似性のみによる評価法として，ファーマコフォアフィンガープリント法による評価を行った．2点のファーマコファアのグラフ距離で分子の類似性を評価するTGD法を用いた．活性の強い化合物2，5をテンプレートとして構造の類似性を算定した．化学構造の類似性と活性値との相関から4-メチルメトカチノンの活性値を予測した．（Fig. 11，X軸：構造の類似性，Y軸：活性値）

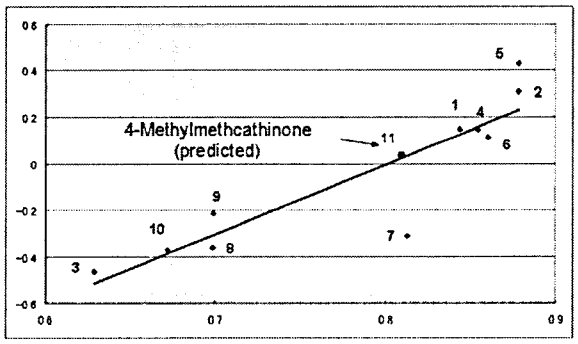


Fig. 11

② 2D-QSAR（定量的活性相関）法

AutoQuaSAR法を使って妥当なQSARモデル式を構築し，4-メチルメトカチノンの活性値を予測した．QSARモデル式で用いた記述子は，MOE上で動作するAutoQuaSARプログラムによって，MOEに搭載されている184のすべての2D記述子から選択されたものである．QSAR式は交差検定のR^2（相関係数の2乗）が最も良いものを用いた．（Fig. 12，X軸：活性値の予測，Y軸：活性値）

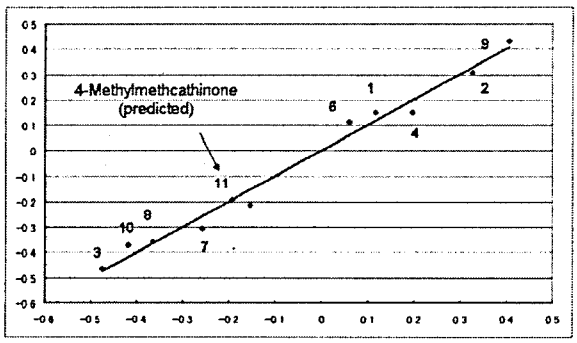


Fig. 12

相関係数の二乗（R^2）=0.84
交差検定の相関係数の二乗（XR^2）=0.92
QSAR式
pIC50＝1.40145
　　－0.0365513 * PEOE_VSA-0
　　－0.0848188 * PEOE_VSA-1
　　－0.0168429 * SMR_VSA2
　　＋0.0168429 * SlogP_VSA5

麻薬，覚せい剤，指定薬物を含む構造類似化合物10化合物の活性（既知）と比較するために，ファーマコフォアフィンガープリント法及び2D-QSAR（定量的活性相関）法の2方法で評価した．4-メチルメトカチノンは，どちらの方法でもこれら規制化合物群と同程度の活性があることが予測された．このデータは4-メチルメトカチノンを規制するための科学的データとして使われた．

2－2　シルデナフィル類似化合物の活性予測

無承認無許可医薬品であるシルデナフィル類似物質（PDE5阻害剤）が健康被害の危険性があり，大きな問題となっている．これら無承認無許可医薬品を迅速に規制，検挙するためには，これら不適切な化合物の迅速な活性評価スクリーニングが必要である．しかし，*in vitro, in vivo*試験では時間がかかり，迅速な対応が困難である．そこで*in silico*による評価法について検討した．

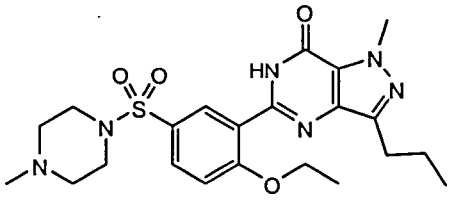


Fig. 13　Structure of Sildenafil

ここでは，ヒドロキシチオホモシルデナフィル（Fig. 14）について述べる．

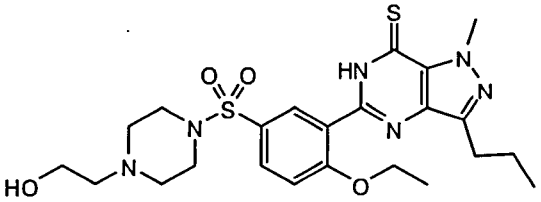


Fig. 14　Structure of hydroxythiohomosildenafil

シルデナフィルは，生体内で環状グアノシン一リン酸（cGMP）の分解を行っている5型ホスホジエステラーゼ（PDE5）の酵素活性を阻害する．これがNO作動性神経に作用して血管を拡張させ，血流量が増えることによって活性を発現すると考えられている．シルデナフィル類似物質とHuman Phosphodiesterase 5（PDE5）と

の結合モデルを以下のようにして構築した．PDE5の三次元構造はX線構造（PDB ID：1UDT）を用いた．タンパク質内の薬物のコンフォメーションは，プログラム *MacroModel*（Schrodinger, Inc.）のコンフォメーショナルサーチ（条件:Mixed MCMM/Low Mode, Amber*）を用いて求めた，コンフォメーショナルサーチで得られた最安定構造を結合モデルとした．水素結合を中心に結合モデルの評価を行った．ヒドロキシチオホモシルデナフィルとPDE5（1UDT）の結合モデルを構築した．（Fig. 15）その結果，これらはシルデナフィルが結合した部位にほぼ同一の配向性で結合することが明らかとなった．さらに，シルデナフィルは活性ドメインにおいてGln817と水素結合を形成するが，これらも同様にGln817と水素結合を形成しうることが示された．（Fig. 15）このことにより，これらは同一の作用機序でシルデナフィルの標的分子であるPDE5を阻害することが予測される．このデータはヒドロキシチオホモシルデナフィルを規制するための科学的データとして使われた．

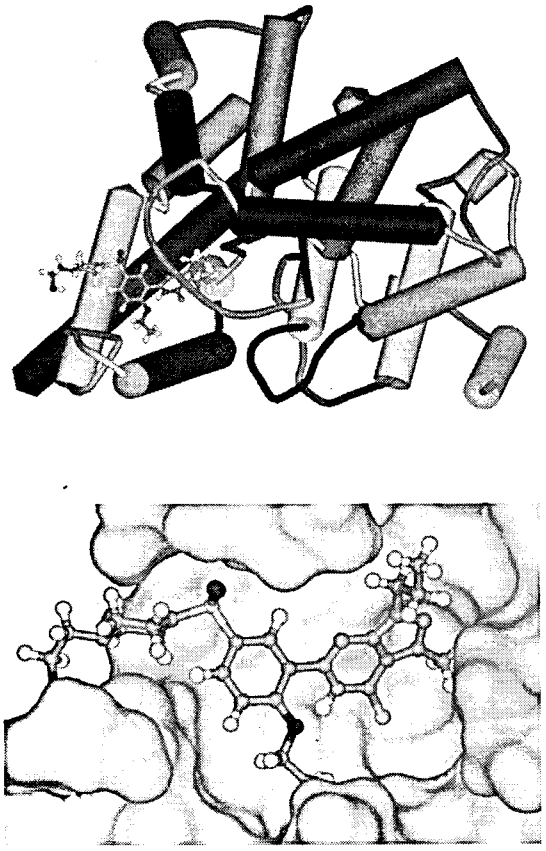


Fig. 15 Modeled structure of hydroxythiohomosildenafil bound to PDE5

文献

1）Kittaka, A., Kurihara, M., Peleg, S., Suhara, Y., Takayama, H.: *Chem. Pharm. Bull.*, 51, 357-358 (2003)

2）(a) Honzawa, S., Yamamoto, Y., Yamashita, A., Sugiura, T., Kurihara, M., Arai, M. A. Kato, S., Kittaka, A., *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 3002-3024 (2008) (b) Honzawa, S., Takahashi, N., Yamashita, A., Sugiura, T., Kurihara, M., Arai, M. A., S. Kato, S., Kittaka, A., *Tetrahedron*, 65, 7135-7145 (2009)

3）(a) Kittaka, A., Suhara, Y., Takayanagi, H., Fujishima, T., Kurihara, M., Takayama, H., *Org. Lett.*, 2, 2619-2622 (2000) (b) Fujishima, T., Konno, K., Nakagawa, K., Tanaka, M., Okano, T., Kurihara, M., Miyata, N., Takayama, H., *Chem. Biol.*, 8, 1011-1024 (2001)

4）Hakamata, W., Sato, Y., Okuda, H., Honzawa, S., Saito, N., Kishimoto, S., Yamamoto, A., Sugiura, T., Kittaka, A., Kurihara, M.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 120-123 (2008)

5）Kakuda, S., Okada, K., Eguchi, H., Takenouchi, K., Hakamata, W., Kurihara, M. Takimoto-Kamimura, M.: *Acta Crystallogr. F*, 64, 970-973 (2008)

6）Demizu, Y., Nakatsu, A., Sato, Y., Honzawa, S., Yamashita, A., Sugiura, T., Kittaka, A., Kato, S., Okuda, H., Kurihara, M.: *Lett. Org. Chem, in press* (2010)

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 34-38 (2010) **Special Report**

2）フラグメント分子軌道法による生体高分子の計算

中野達也

Application of fragment molecular orbital (FMO) method to biomacromolecules

Tatsuya Nakano

Kitaura et al. (*Chem. Phys. Lett.* 312, 319-324 (1999)) have proposed an ab initio fragment molecular orbital (FMO) method by which large molecules such as proteins can be easily treated with chemical accuracy. In the ab initio FMO method, a molecule or a molecular cluster is divided into fragments, and the MO calculations on the fragments (monomers) and the fragment pairs (dimers) are performed to obtain the total energy that is expressed as a summation of the fragment energies and inter-fragment interaction energies (IFIEs). In this paper, we provide a brief description of the ab initio FMO method and demonstrate recent applications to the biomacromolecules.

Keywords: FMO, IFIE, MP2, ABINIT-MP, FILM, CAFI, VISCANA, IFIE Map, BioStation Viewer, CDAM

はじめに

1999年に北浦らにより提唱されたフラグメント分子軌道（Fragment Molecular Orbital; FMO）法は[1-7]，分子系をフラグメントに分割し，フラグメントのモノマー，ダイマー（必要に応じてトリマー）の計算から系全体を計算する方法であり，タンパク質やDNAのような巨大分子系全体を量子論的に扱う計算方法として，近年注目を集めている．FMO法は，量子力学に基づいて生体分子の電子状態計算を行うことができるため，分極や電荷移動を伴う分子認識や，酵素反応，さらには光合成反応のようなタンパク質の励起状態にも適用可能な方法である．FMO法は，フラグメント間相互作用エネルギー（Inter-Fragment Interaction Energy；IFIE）を定量的に計算できるという従来の計算手法にはない大きな特徴があり，製薬企業においても医薬品（候補）分子と標的タンパク質との相互作用解析等に利用が広がっている[8,9]．本稿では，FMO法の概要と，FMO法に基づいた解析方法，及びその生体高分子への応用について報告し，FMO法の今後について展望する．

To whom correspondence should be addressed:
Tatsuya Nakano: 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1268; Fax: +81-3-3700-9788; E-mail: nakano@nihs.go.jp

1．フラグメント分子軌道法[1-7]

FMO法では，分子を N_f 個のフラグメント（モノマー）に分割したときの，モノマー I のハミルトニアンを H_I として次のSchrödinger方程式を解く．

$$\mathrm{H}_I \Psi_I = E_I^{\mathrm{elec}} \Psi_I \tag{1}$$

ここで Ψ_I は，モノマーの波動関数，E_I^{elec} はモノマーの電子エネルギーである．モノマーのハミルトニアンには周囲の N_f-1 個のモノマーからの環境静電ポテンシャル（静電相互作用）が含まれている．このため，全てのモノマーについて電子分布が自己無撞着（self consistent）になるまで繰り返し計算（monomer self consistent charge計算，モノマーSCC計算）を行う．次に，全てのフラグメントペア（ダイマー）IJ の組み合わせについても，モノマーと同様に，次のSchrödinger方程式を解く．

$$\mathrm{H}_{IJ} \Psi_{IJ} = E_{IJ}^{\mathrm{elec}} \Psi_{IJ} \tag{2}$$

ダイマーのハミルトニアンは環境静電ポテンシャルが N_f-2 個のモノマーからの寄与となる以外，モノマーのものと同じである．Fig. 1にFMO法の計算手順を示した．

核－核反発エネルギーを含めた分子の全エネルギー E は，モノマーエネルギー E_I 及びダイマーエネルギー E_{IJ} を用いて，近似的に次のように計算できる．

$$E_I = E_I^{\mathrm{elec}} + \sum_{\substack{A>B \\ A,B\in I}} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{B}-\mathbf{A}|} \tag{3}$$

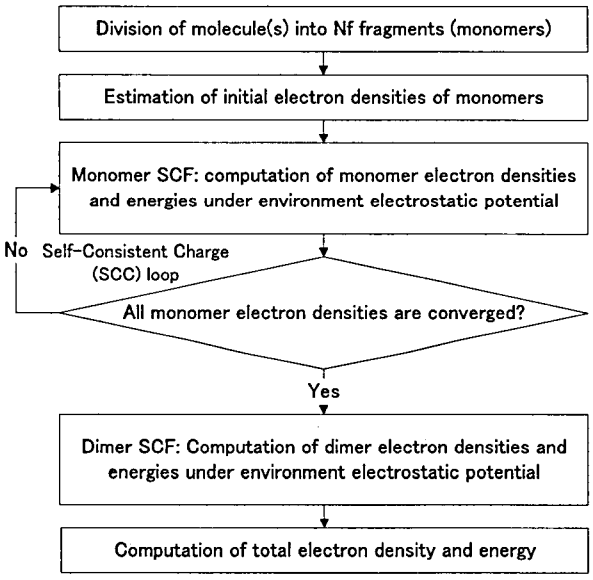


Fig. 1 Flowchart of the FMO scheme

$$E_{IJ} = E_{IJ}^{\mathrm{elec}} + \sum_{\substack{A>B \\ A,B\in IJ}} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{B}-\mathbf{A}|} \tag{4}$$

$$E \cong \sum_{I>J} E_{IJ} - (N_f - 2)\sum_{I} E_I \tag{5}$$

ここで，A，Bは原子核の座標，Z_A，Z_B は核電荷であり，式(3)，(4)の第2項が，それぞれモノマー，ダイマーの核－核反発エネルギー項となる．式(5)がFMO法の基本となる式である．また分子の全電子密度 $\rho(\mathbf{r})$ も，モノマーの電子密度 $\rho_I(\mathbf{r})$ とダイマーの電子密度 $\rho_{IJ}(\mathbf{r})$ から同様に計算できる．

$$\rho(\mathbf{r}) \cong \sum_{I>J} \rho_{IJ}(\mathbf{r}) - (N_f - 2)\sum_{I} \rho_I(\mathbf{r}) \tag{6}$$

FMO法による全エネルギー の式(5)を変形すると，全エネルギーを，フラグメント間相互作用エネルギー(Inter-Fragment Interaction Energy；IFIE) $\Delta\tilde{E}_{IJ}$ と環境静電ポテンシャルからの寄与を除いたモノマーのエネルギー E'_I の和

$$E = \sum_{I>J} \Delta\tilde{E}_{IJ} + \sum_{I} E'_I \tag{7}$$

で表すことができる．IFIEを用いることで，例えば受容体タンパク質の各アミノ酸残基とリガンドとの相互作用を定量的に解析することができる．

分子のフラグメントへの分割方法は，FMO法の計算精度に影響する．一般論としてフラグメントサイズを大きくすることで計算精度は向上するが，計算時間も増大するため，バランスのとれた分割方法が必要となる．ポリペプチドの場合，デフォルトではFig. 2に示したようにα炭素の位置で，1残基単位で分割する．また，Fig. 2中の二個の点は，切断した共有結合の電子対を，どちらのフラグメントに割り当てるかを示している．

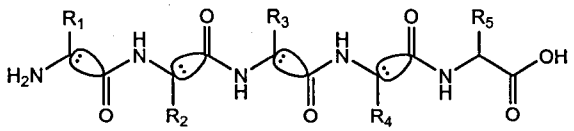


Fig. 2 Fragmentation of polypeptide

ジスルフィド結合で結合した二つのシステイン残基はFig. 3に示したように分割する．

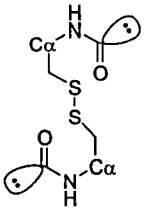


Fig. 3 Fragmentation of disulfide bond

DNAについてはFig. 4に示したように分割する．Fig. 4(b)のように塩基をフラグメントに分けると計算精度は低下するが，塩基間の相互作用を解析する場合に有用である．

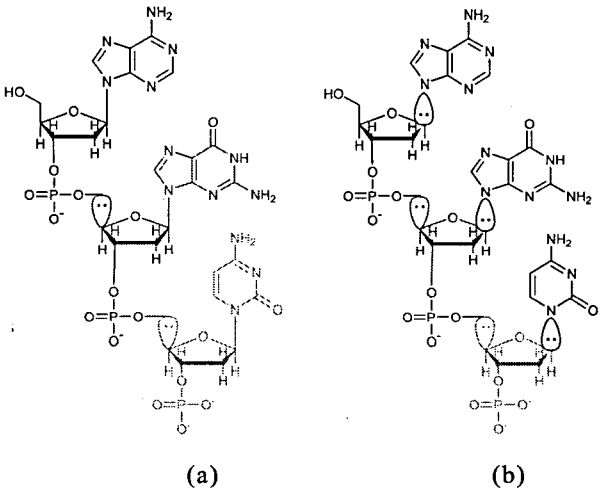


Fig. 4 Fragmentation of DNA

タンパク質のような生体系分子においては，水素結合やvan der Waals相互作用が重要である．Schrödinger方程式の解法として最も基本的なHartree-Fock（HF）法レベルでも，水素結合については半定量的に記述することが可能であるが，分散力に基づいたvan der Waals相互作用を記述するためには，電子同士が避けあう電子相関という効果を考慮することが必須である．このような計算には，化学反応の計算によく用いられる密度汎関数

法は，分散力を適切に記述することができないため，必ずしも適しておらず，電子相関の計算法の中では，2次のMøller-Plesset摂動論に基づいたMP2法が計算コストの面から第一選択となる．FMO法では，モノマー及びダイマーのMP2相関エネルギーを，それぞれ E_I^{MP2}，E_{IJ}^{MP2} とすると，系全体のMP2相関エネルギー E^{MP2} は，

$$E^{\mathrm{MP2}} = \sum_{I>J} E_{IJ}^{\mathrm{MP2}} - (N_f - 2)\sum_{I} E_I^{\mathrm{MP2}} \tag{8}$$

で計算される．したがって，IFIEのMP2法による補正 $\Delta E_{IJ}^{\mathrm{MP2}}$ は，

$$\Delta E_{IJ}^{\mathrm{MP2}} = E_{IJ}^{\mathrm{MP2}} - E_I^{\mathrm{MP2}} - E_J^{\mathrm{MP2}} \tag{9}$$

となる．この $\Delta E_{IJ}^{\mathrm{MP2}}$ から，フラグメント間のvan der Waals相互作用エネルギーを見積もることができる[10-13]．

FMO法が使用できるプログラムとしては，産業技術総合研究所のFedorovらによるGAMESSへの実装[14]，現在文部科学省次世代IT基盤構築のための研究開発「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトを中心に開発が進められているABINIT-MPなどがある[6]．ABINIT-MPの公開版は東京大学生産技術研究所の革新的シミュレーション研究センターのホームページ（http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/dl/index.php）から無償でダウンロードできる．

2．フラグメント分子軌道法に基づいた解析手法

FMO法は，フラグメント間の相互作用エネルギー（IFIE）解析が行えることが大きな特徴である．ABINIT-MPには，望月により開発された高速なMP2計算エンジンが実装されており，FMO-MP2計算がPCクラスタでも実用的な計算時間で可能になっている[11-13]．式(9)の $\Delta E_{IJ}^{\mathrm{MP2}}$ で見積もられる，生体系で重要な分散力に基づくvan der Waals相互作用やCH/π相互作用をルーチン的に解析できるようになり，製薬企業を含めた産業界での利用も広がってきている[8, 9]．

石川らにより開発されたfragment interaction analysis based on local MP2（FILM）は[15, 16]，$\Delta E_{IJ}^{\mathrm{MP2}}$ で見積もられる分散力を，local MP2（LMP2）法を用いることで，軌道レベルで解析することを可能にするツールである．FILMでは，フラグメント間の分散力 $\Delta E_{IJ}^{\mathrm{LMP2}}$ をフラグメント I および J に局在化した軌道 i, j 間のpair correlation energy ε_{ij} の和で表す．

$$\Delta E_{IJ}^{\mathrm{LMP2}} = \sum_{i\in I}\sum_{j\in J} \varepsilon_{ij} \tag{10}$$

この ε_{ij} を相互作用に重要な官能基に属する局在化軌道について足し合わせることで，官能基単位のvan der Waals相互作用やCH/π相互作用の見積もりが可能となる．

望月により開発されたConfiguration Analysis for Fragment Interaction（CAFI）は[17]，生体系あるいは溶液系で重要な水素結合に伴う電荷移動（CT）に注目して，フラグメント間の水素結合ネットワークのトポロジーを定量的・可視的に解析する手法である（Fig. 5）．

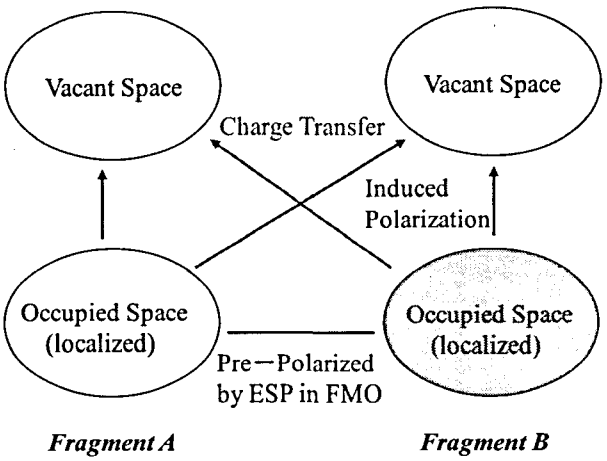


Fig. 5 Conceptual scheme of CAFI

CAFIをABINIT-MPへ実装することにより，生体系において重要な水素結合について，相互作用の大きさだけでなく，電荷移動の向きや移動量についても解析することが可能となった．また，ABINIT-MP用の可視化・解析ソフトウェアであるBioStation Viewerに，CAFIの可視化機能を組み込み，グラフィカルな解析を可能にした．

甘利らにより開発されたVisualized Cluster Analysis of Protein-Ligand Interaction（VISCANA）は，受容体タンパク質に対して複数のリガンドとのIFIE解析を行い，得られたIFIEに基づいたクラスター解析により，受容体結合におけるリガンドの類似性を抽出する手法である[18]．解析するリガンドの種類を ligand 1, ..., ligand L とし各フラグメント（アミノ酸残基）の番号を 1, ..., N とするとIFIEを要素とする受容体－リガンド相互作用マトリクスは次のように表すことができる．

$$\begin{pmatrix} \Delta\tilde{E}_{\mathrm{ligand}1,1} & \Delta\tilde{E}_{\mathrm{ligand}1,2} & \cdots & \Delta\tilde{E}_{\mathrm{ligand}1,N} \\ \Delta\tilde{E}_{\mathrm{ligand}2,1} & \Delta\tilde{E}_{\mathrm{ligand}2,2} & \cdots & \Delta\tilde{E}_{\mathrm{ligand}2,N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \Delta\tilde{E}_{\mathrm{ligand}L,1} & \Delta\tilde{E}_{\mathrm{ligand}L,2} & \cdots & \Delta\tilde{E}_{\mathrm{ligand}L,N} \end{pmatrix} \tag{11}$$

VISCANAでは，個々の ΔE_{IK} を，一つのセルで表示し，その大きさによって色分けすることで受容体－リガンド相互作用マトリクスを可視化している．例えば，リガンドとアミノ酸残基が結合的に相互作用している（$(\Delta\tilde{E}_{IK} < 0)$）場合はセルの色を赤色で表示し，反発

的に相互作用している（($\Delta\tilde{E}_{IK}>0$)）場合は青色で表示している．また，$\Delta\tilde{E}_{IK}$の絶対値の大きさに比例するように色の濃さを変えることで，その大きさが視覚的に分かるようにしている．受容体－リガンド相互作用マトリクスの各行間の距離（非類似度）d_{IJ} を，ユークリッド平方距離

$$d_{IJ}=\sum_{K=1}^{N}\left(\Delta\tilde{E}_{IK}-\Delta\tilde{E}_{JK}\right)^2 \tag{12}$$

で定義すると，d_{IJ} を用いて階層的クラスター解析を行うことができる．階層的クラスター解析には色々な手法があるが，VISCANAでは，クラスターの分離能に優れていた最長距離法をデフォルトにしている．クラスター解析の結果を，樹形図を用いて可視化することは一般的に行われているが，VISCANAでは，受容体－リガンド相互作用マトリクスの行を樹形図と一対一に対応するように並び替え，クラスター解析の結果とIFIE解析の結果を一つの図として可視化した点に大きな特徴がある．VISCANAもBioStation Viewerに実装されている．また，受容体－リガンド相互作用マトリクスが定義できれば，例えば分子力場に基づく相互作用解析にも適用できる．

IFIE解析の一つの方法として，BioStation Viewerには，栗崎らにより開発された全てのIFIEを網羅的に可視化する２次元マップ（IFIEマップ）の表示機能が実装されている[19]．Fig. 6にDNA-タンパク質相互作用のIFIEマップの例を示した．

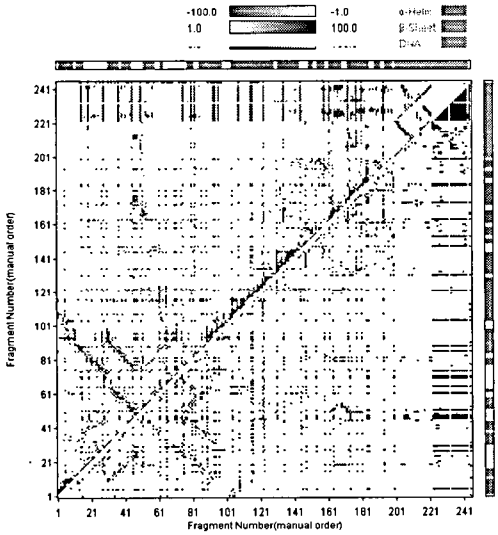


Fig. 6　Example of IFIE Map

各軸はフラグメント番号を表し，対角線の上側に引力的な相互作用（赤色），下側に斥力的な相互作用（青色）が表示されている．また，色の濃さが相互作用の強さを表している（赤青を分けずに一緒に表示することもできる）．これによりタンパク質内部相互作用，DNA 内部相互作用，DNA-タンパク質間相互作用が網羅的に可視化でき，IFIE がタンパク質の２次構造やDNAの二重らせん構造を反映している様子などを解析することができる．

３．フラグメント分子軌道法の応用事例と今後の展開

ダイマーまで考慮したFMO2法の場合，離れたモノマーからなるダイマーの計算にdimer-ES近似を適用すると，計算量はオーダーN^2となるが，タンパク質の構造ゆらぎを統計的に解析したり，自由エネルギーの評価を行うためには複数構造のサンプリングを行う必要があり，さらなる高速化が必要となる．計算コストの中では，２電子反発積分の生成と縮約処理が大きな比重を占めているため，精度を保持したまま如何に効率よく近似的に扱うかがポイントとなる．今回，CDAMと呼ぶコレスキー分解を用いて，応用計算上重要なMP2計算を劇的に加速することに成功した[20]．Fig. 7は，HIV-1プロテアーゼとロピナビルの複合体をFMO-MP2/6-31G計算で行った場合のタイミングで，10倍以上も処理時間が速くなっていることが分かる．今後は，HF計算やエネルギー微分計算にもCDAMを導入していく予定である．また，FMO法に関する研究を継続して行っていくと共に，重症薬疹の発症メカニズムについて分子レベルの知見を得ることを目標に，副作用に関連する遺伝子マーカー産物と原因薬物の分子間相互作用について，FMO計算に基づいた解析を行って行きたい．

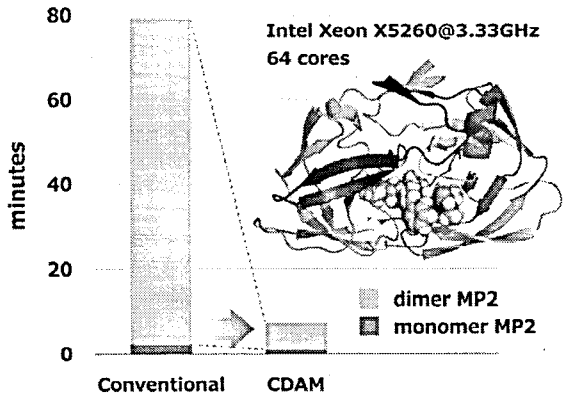


Fig. 7　Speed-up of FMO-MP2 calculation by CDAM

参考文献

1）Fedorov, D. G., Kitaura, K.: Modern methods for theoretical physical chemistry of biopolymers, Starikov, E. B., Lewis, J. P., Tanaka, S., Eds., Elsevier (2006) pp. 3-38.

2）Nakano, T., Mochizuki, Y., Fukuzawa, K., Amari,

S., Tanaka, S.: Modern methods for theoretical physical chemistry of biopolymers, Starikov, E. B., Lewis, J. P., Tanaka, S., Eds., Elsevier (2006) pp. 39-52.

3) Fedorov, D. G., Kitaura, K.: J. Phys. Chem. A 111, 6904-6914 (2007)

4) 中野達也, 望月祐志, 甘利真司, 小林将人, 福澤薫, 田中成典：J. Comput. Chem. Jpn. 6, 173-184 (2007)

5) 福澤薫, 中野達也, 加藤昭史, 望月祐志, 田中成典：J. Comput. Chem. Jpn. 6, 185-198 (2007)

6) 佐藤文俊, 中野達也, 望月祐志 編著：生体分子量子化学計算, 森北出版, 東京, 2008.

7) Fedorov, D. G., Kitaura, K., Eds.: The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems, CRC Press, Boca Raton, 2009.

8) Ozawa, T. Okazaki, K.: J. Comput. Chem. 29, 2656-2666 (2008)

9) Ozawa, T., Tsuji, E., Ozawa, M., Handa, C., Mukaiyama, H., Nishimura, T., Kobayashi, S., Okazaki, K.: Bioorg. Med. Chem. 16, 10311-10318 (2008)

10) Fedorov, D. G., Kitaura, K.: J. Chem. Phys. 121, 2483-2490 (2004)

11) Mochizuki, Y., Nakano, T., Koikegami, S., Tanimori, S., Abe, Y., Nagashima, U., Kitaura, K.: Theor. Chem. Acc. 112, 442-452 (2004)

12) Mochizuki, Y., Koikegami, S., Nakano, T., Amari, S., Kitaura, K.: Chem. Phys. Lett. 396, 473-479 (2004)

13) Mochizuki, Y., Yamashita, K., Murase, T., Nakano, T., Fukuzawa, K., Takematsu, K., Watanabe, H., Tanaka, S.: Chem. Phys. Lett. 457, 396-403 (2008)

14) Fedorov, D. G., Olson, R. M., Kitaura, K., Gordon, M. S., Koseki, S.: J. Comput. Chem. 25, 872-880 (2004)

15) Ishikawa, T., Mochizuki, Y., Amari, S., Nakano, T., Tokiwa, H., Tanaka, S., Tanaka, K.: Theor. Chem. Acc. 118, 937-945 (2007)

16) Ishikawa, T., Mochizuki, Y., Amari, S., Nakano, T., Tanaka, S., Tanaka, K.: Chem. Phys. Lett. 463, 189-194 (2008)

17) Mochizuki, Y., Fukuzawa, K., Kato, A., Tanaka, S., Kitaura, K., Nakano, T.: Chem. Phys. Lett. 410, 247-253 (2005)

18) Amari, S., Aizawa, M., Zhang, J., Fukuzawa, K., Mochizuki, Y., Iwasawa, Y., Nakata, K., Chuman, H., Nakano, T.: J. Chem. Inf. Model. 46, 221-230 (2006)

19) Kurisaki, I., Fukuzawa, K., Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Nakano, T., Imada, J., Chmielewski, A., Rothstein, S. M., Watanabe, H., Tanaka, S.: Biophys. Chem. 130, 1-9 (2007)

20) Okiyama, Y., Nakano, T., Yamashita, K., Mochizuki, Y., Taguchi, N., Tanaka, S.: Chem. Phys. Lett. 490, 84-89 (2010)

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 39-43 (2010) **Special Report**

3）構造活性相関による遺伝毒性の予測

本間正充

Structural Activity Relationship Approaches for Assessing Genotoxicity

Masamitsu Honma

The focus of the latest legislative and governmental efforts is to establish simple screening tools for identifying those chemicals most likely to cause adverse effects without experimental testing of all chemicals of regulatory concern. The use of structure-activity relationship (SAR) models is a powerful *in silico* technique that should be considered for prioritizing chemicals for subsequent experimental verification. Because carcinogenicity and genotoxicity are among the toxicological endpoints that pose the highest concern for human health, efforts in SAR models for them have been much more pronounced than for any of the other human health end points. This review paper overviews the historical background of SAR models for predicting carcinogenicity and genotoxicity, the current status of capacity and usefulness of some *in vitro* genotoxicity SAR models, and their perspective.

Keywords; Structural activity relationship (SAR), Genotoxicity, Ames tests, Sensitivity, Specificity

はじめに

化学物質の規制に関わる国際機関や，各国規制当局の最近の関心の焦点は，規制の対象となるすべての化学物質を実験的に試験することなく，有害作用を引き起こす化学物質を同定するための単純なスクリーニングツールを確立することにある．構造活性相関（Structure Activity Relationship; SAR）は，コンピュータトキシコロジーの重要な研究分野であり，有害作用を引き起こす可能性が高い化学物質を，その化学構造から*in silico*で予測する手法である．SARは統合型毒性評価システムの重要な構成要素の１つであり，安全性評価が必要とされる化学物質の優先順位付けや絞り込みに有用である．また，動物実験の代替，もしくは最小化にも貢献できる．SARは，創薬における探索試験段階での医薬品候補化合物の選択や，実際の試験が困難な不純物の安全性評価にも利用されている．現在，工業化学物質，農薬，食品添加物，化粧品材料，医薬品候補化合物の毒性予測のため多くのエキスパートシステムやSARツールが開発されている．

To whom correspondence should be addressed:
Masamitsu Honma: 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-9847; Fax: +81-3-3700-2348; E-mail: honma@nihs.go.jp

発がん性，遺伝毒性予測とSAR

発がん性は，ヒトの健康にとって最も関心の高い毒性の一つであり，日常生活において暴露する可能性のある発がん性物質に関するSARモデル化の試みは，その他のヒトにおける健康関連のエンドポイントのいずれに対する試みよりも多大な努力が払われている．化学物質の構造から発がん性を予測する研究の歴史も古い．すでに1930年頃には強力な発がん物質として知られているベンツピレンの物性と発がん性との関連を明らかにするための研究が行われている．当初は，吸収，蛍光，赤外，NMRスペクトル，イオン化ポテンシャル，電位，磁気異方性，化学反応性などと，発がん性との関係が詳細に調べられたが，発がん性を規定する性質を見つけることはできなかった．1940年代にSchmidtおよびPullmanらはベンツピレン分子内の電子分布と発がん性の関係に注目し，一部の芳香族炭化水素の発がん性を合理的に説明することに成功した[1,2]．これらの研究が発端となり，いわゆるベンツピレン分子のK領域や，Bay領域と言われる部分構造と，発がん性との相関が明らかとなった．

1970年代，James & Elizabeth Millerらは発がん性アルキル化剤の求電子性に注目し，多くの発がん性化学物質は，求電子性誘導体か，もしくは生体内でそれらに代謝されて，発がん標的組織においてDNAやタンパク質などの求核性基と結合し，がんを引き起こすという理論を唱えた[3]．それ以降，化学発がんに関する研究は急速

に進展した．重要な進歩の一つは，化学発がん研究の重要なツールであるげっ歯類を用いた発がん性試験に対して，より安価で短期間の代替バイオアッセイが確立されたことである．Amesは発がん性化学物質（アルキル化剤，インターカレーターなど）に感受性をもつ一連のサルモネラ変異株を開発し，いわゆるエームス試験を確立した[4]．エームス試験は，発がん性化学物質を検出する*in vitro*モデルといえる．当時の既知の発がん物質の多くは遺伝毒性機序によるものでありエームス試験で陽性を示す化学物質の作用は，ほとんどMillers仮説の範疇で妥当と考えられた．現在では作用機序の観点から，発がん性物質は以下の二つに分類される．1)遺伝毒性発がん物質であり，DNAに直接損傷を与え，突然変異を誘発し，これが発がんの第1ステップになりうる．2)エピジェネテックな発がん物質であり，これはDNAとは共有結合はせず，直接的にDNA損傷を起こすことは無い．またエームス試験のような標準的な遺伝毒性試験では通常陰性を示す．1)のカテゴリーに属す遺伝毒性発がん物質がMiller仮説に従った特徴を持ち，それ自体が求電子性であるか，その代謝産物や代謝中間体が求電子性を持つ．

Millerの求電子理論に続いて，AshbyとTennantは発がん化学物質に対する構造アラート（Structural Alert; SA）と，発がん性予測のコンパイル（SARモデル）を開発した[5]．発がん性に対するSAは，化学物質の発がん性活性に関連した分子官能基，または部分構造と定義され，同時に発がんの主要なステップであるDNAへの損傷や，突然変異の誘発をもたらす遺伝毒性のSAとも考えられた．Ashbyは米国National Toxicology Programの222の化学物質の中からげっ歯類発がん性試験陽性と強い相関性を示す18種類のSAを同定した．Fig. 1に"Ashby's polycarcinogen"と呼ばれる18の全てのSAを持つ仮想の究極発がん物質を示す[5]．Toxnet公開データベース，Gold/ZeigerのCarcinogenic Potency Database，イタリアのInstituto Superiore di Santaの動物がん原性ISSCAデータベースに存在する698のエームス試験データと，878のげっ歯類発がん性試験データを用いてAshbyのSARモデルの検証を行ったところ，発がん性試験結果とは65%の一致に留まったのに対して，エームス試験結果とは78%が一致した[6]．このことは，エームス試験用サルモネラ菌株はDNA応答性に対して正しくデザインされており，Millerの提唱する発がん性物質の求電子理論を適切に反映することを示している．一方，他のバイオマーカーについてはSARモデルとの相関性が低い．このような事実から，SARモデルの予測率の検証にはエームス試験が使われることが多い．

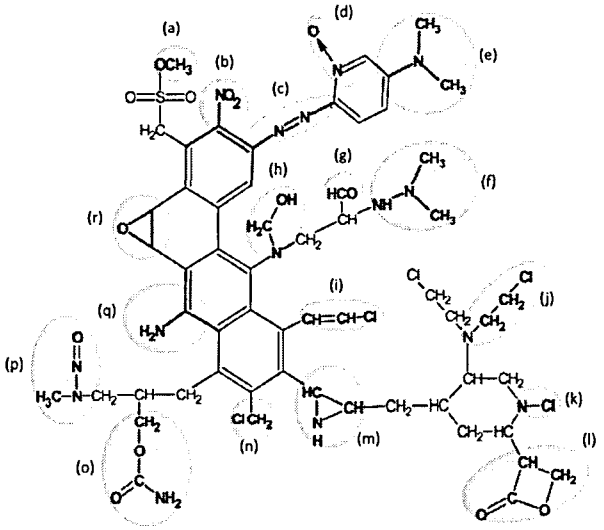


Fig. 1　"Ashby's poly-carcinogen"; Major structural units which are classified as structure-active positive in the Ames tests. The structures are as follows: (a) alkyl ester of either phosphonic or sulphonic acids; (b) aromatic nitro group; (c) aromatic azo group; (d) aromatic ring N-oxides; (e) aromatic mono-and dialkylamino group; (f) alkyl hydrazines; (g) alkyl aldehyde; (h) N-methylol derivatives; (i) monohaloalkanes; (j) a large family of N and S mustards; (k) N-chloramines; (l) propiolactones and propiosultones; (m) aromatic and aliphatic aziridinyl derivatives; (n) both aromatic and aliphatic substituted primary alkyl halides; (o) derivative of urethane; (p) alkyl N-nitrosoamines; (q) aromatic amines; (r) aliphatic and aromatic epoxide.

代表的なSARモデルによるエームス試験の予測

先に述べたようにエームス試験の予測に関しては多くのSARモデルが開発されている．そのモデルはアプローチ法により2つに大別される．1つは，知識ベース，規則ベースのエキスパートシステムで，Ashbyらが行ったように，既知データから陽性をもたらす特徴的な部分構造を定義し，ルール化された経験則から，定性的にエームス試験結果の予測を行うものである．もう一つは，化学物質の構造をフラグメントに分解後，パラメータ（数値データ）に変換し，エームス試験陽性と相関性の高いパラメータを用いて，多変量解析，パターン認識により試験結果を予測する人工知能型アプローチである．数値データから定量的な毒性の予測が可能であり，こちらはQSAR（Quantitative SAR）モデルである．前者としては英国ラーサ社のDEREK，後者のQSARとしては富士通が開発したADMEWORKSなどが代表的である．また，その中間型として，化学物質の構造と特徴を表す構造記述子と，多数の部分的構造（Biophore）を機械的に検出し，統計理論からエームス試験陽性と相関する構造記述子を選別し，予測を行うMultiCASEがある．3つのSARモデルの一般的な特徴に関しては本特論集の

小野の稿を参照されたい．

当研究所，変異遺伝部と総合評価研究室は，我が国の既存化学物質データベースからエームス試験データを有する206化学物質についてDEREK，MultiCASE，ADMEWORKSを用いてその予測性を評価した[7]（Table 1）．予測の評価は感度（Sensitivity；エームス陽性物質を陽性と判定する能力），特異性（Specificity；エームス陰性物質を陰性と判定する能力），および一致性（Concordance；陽性および陰性の一致率）を指標として行った．表が示すように感度が最も高かったものがDEREKとADMEWORKS（73.1%），特異性が最も高かったものがMultiCASE（91.1%），一致率ではDEREK（86.4%）が最も高かった．ADMEWORKSは特異性が69.7%と低く，このことは多くのエームス陰性物質の約3割を間違って陽性と判定する（False positive）ことを意味する．同様の傾向は，英国のKirklandが報告した703のエームス試験を含む*in vitro*遺伝毒性試験データベース（CGX database）での評価結果からも得られた[7,8]．一方，Snyderらは2002年～2004年のPhysicians' Desk Referenceに収載の医薬品からエームス試験データがある394品目を抽出し，DEREK，MultiCASE，TOPKAT（ADMEWORKSと同様の人工知能型QSARモデル）の3種類のSARモデルを用いて試験結果の予測を行ったところ，MultiCASE，TOPKATは比較的高い特異性を示したが，感度は50%以下であった[9]．また，DEREKにおいては感度，特異性とも低く一致率は3つの中で最低であった．医薬品と工業化学物質では化学構造に含まれるSAに特徴があるため異なった結果になったものと予測される．いずれにせよここでのSAR利用の目的は遺伝毒性可能性物質のスクリーニングであり，できるだけ感度を上げ，偽陰性（False negative）を減らすモデルの構築，改良が重要である．

SARモデルの組合せによる予測率の向上と，化学物質の優先付けへの適用

DEREK，MultiCASE，ADMEWORKSの3つのSARモデルはそれぞれ異なる経験的，数学的，統計的アプローチが取り入れられており，そのエームス試験予測結果も時として異なることは先に述べた．Hayashiらは3つのSARモデルを組み合わせることにより，お互いの欠点を相補し，エームス試験の予測率の向上を図ることに成功した[7]．また，彼らはこれまでの化学物質の安全性評価の経験から，分子量が3,000以上の高分子化合物の大部分はバクテリアの細胞壁を通過することができず，一般にエームス試験陰性であること，例外としてエポキシ基を持つ高分子ポリマーにはエームス陽性を示す化合物が存在することなどを，SARアプローチの前に考慮した決定樹を提唱した（Fig. 2）．これは実際の毒性試験を必要とする化学物質の優先付けや，絞り込みに有用である．3つのSARモデルにおいて2つ以上で陽性もしくは陰性の場合，3つ全てにおいて陽性もしくは陰性の

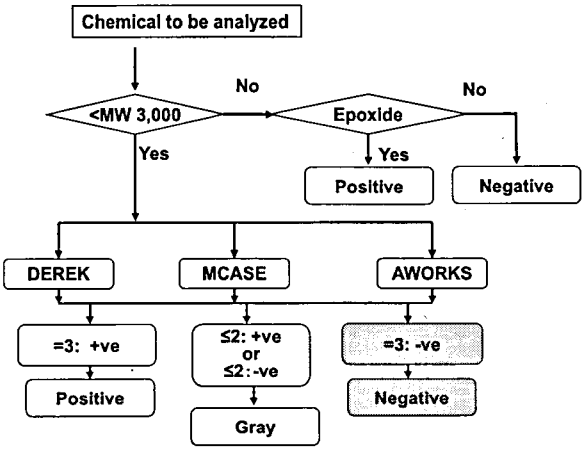


Fig. 2 Decision tree for prioritizing chemicals for consequent experimental verification. MCASE: MultiCASE, AWORKS: ADMEWORKS

Table 1 Performance of SAR models for the Ames test (Hayashi et al., 2005)

	Ames Results	+	−	Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Concordance (%)
DEREK	+	19	7	26			
	−	21	159	180			
	Total	40	166	206	73.1	88.3	86.4
MCASE	+	13	20	20			
	−	13	146	146			
	Total	26	166	166	65.0	91.1	88.0
AWORKS	+	19	26	26			
	−	54	178	178			
	Total	73	204	204	73.1	69.7	70.1

MCASE: MultiCASE; AWORKS: ADMEWORKS

場合にカテゴリー化することにより予測率を向上させることができる．後者の場合，感度87%，特異性95%，一致率94%と予測率は格段に向上した（Table 2）．一方，すべての化学物質は予測結果の違いからこのようなカテゴリーの中に入るわけではない．当然適応される化学物質の割合（Applicability）は低下し，先の場合は約半分程度（55%）となる．しかしながら，現在，年間10トン以上生産されている既存化学物質は我が国で20,000種類以上も存在し，そのうち約90%である18,000種類の化学物質についてはエームス試験さえ実施されていない状況を考えると，9,900種類（18,000×0.55）の化学物質の絞り込みには依然として重要ある．

他の *in vitro* 遺伝毒性の予測

染色体異常試験はエームス試験と同様に化学物質の承認及び登録における安全性確認に重要な*in vitro*遺伝毒性試験項目の一つである．染色体異常試験についてもSARモデルが開発されているが，染色体異常は化学物質とDNAの直接的相互作用に加え，DNA複製に関する酵素（トポイソメラーゼ等）や，染色体分配に関与する核タンパク質（ヒストンタンパク質等）との相互作用などのメカニズムによっても誘発されるため，より複雑である．また，染色体異常自体も，分裂中期における染色体の構造的特性の結果として観察可能となるため，上記の全てのメカニズムが染色体異常として認識されるわけではない．従って，染色体異常を引き起こす化学物質の予測のためのモデル化には多様な計算的アプローチが必要である．また，エームス試験と比較して，SAの抽出に必要な実験データベースは少ない．

知識ベースのSARモデルであるDEREK（バージョン11）には74種類の染色体異常試験陽性のSAが収納されている（エームス試験は87種類）．エームス試験と同様に209の既存化学物質に関する染色体異常試験の予測性を評価した（Table 3）．感度，特異性，一致性とも全てエームス試験に劣り，特に感度は64%であった．このことは36%の染色体異常誘発物質を予測できないことを示す（False negative）．染色体異常試験結果自体が，げっ歯類発がん性試験結果と相関性が低いことも指摘されており，一部の染色体異常陽性結果は遺伝毒性発がん性と無関係であるのかもしれない．染色体異常試験の予測性の向上にはSARモデルの改良と，染色体異常試験自体の改良の両者が必要である．

化学物質は薬物代謝によって活性化され遺伝毒性を発現するものが少なくない．*In vitro*遺伝毒性試験の場合，通常ラット肝臓から調製されたミクロゾーム分画（S 9）を試験化合物と同時に加えることにより，予測される肝臓での代謝物の評価を同時に行っている．親化合物の化学構造と遺伝毒性作用との関連性が低い場合，薬物代謝による活性化体の関与が考えられる．代謝に起因する毒性発現の複雑さはSAR研究では厄介である．ブルガス大学のMekenyanらは，ラット肝S 9での代謝反応，および非生物的反応の総合的ライブラリーと，代謝による変換確率の推定値を用いて妥当な代謝マップを創り出す帰納的アルゴリズムを開発した[10]．これは組織代謝シミュレータ（TIssue MEtabolite Simulator；TIMES）と呼ばれている．既存の文献データから得られた薬物代謝に関する変換率の情報を用いて，特定の基準条件に対して変換確率を較正することができ，また，データがない場合は組み合わせアルゴリズムを用い，既知の代謝マップを適合性が最も高い変換確率に書き換えることができ

Table 2 Performance of combined SAR model for the Ames test (Hayashi et al., 2005)

Combination of 3 SARs		+++	---	Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Concordance (%)
Ames	+	13	2	15			
	-	5	94	99			
	Total	18	96	114*	86.7	94.9	55.3

*Among 206 chemicals, 114 chemicals were categorized into +++ or ---.
Applicability 55.3% (114/206).

Table 3 *Performance of DEREK for the chromosome aberration test*

DEREK		+	-	Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Concordance (%)
Chrom	+	60	34	94			
Ab	-	29	86	115			
	Total	89	120	209	63.8	74.8	69.9

Chorm Ab: Chromosome aberration test

る．実際のTIMESソフトウェアでは代謝物の予測だけでなく，彼らによって同じく開発されたQSARモデルであるOASIS（Optimized Approach Based on Structural Indices Set）との組合せによって，個々の代謝物のエームス試験，染色体異常試験結果まで予測することができる．

おわりに

(Q)SARモデルの*in vitro*遺伝毒性試験の予測に関して本稿で述べた．しかしながら，*in vitro*遺伝毒性試験自体が発がん性化学物質の予測を目的とするスクリーニング試験であることを考えると，スクリーニング試験の結果の予測を行うことにどれだけの科学的な価値があるか，疑問に思われるかも知れない．医薬品を始め，多くの化学物質の安全性評価のためにエームス試験，染色体異常試験が法律で義務づけられており，多数の候補化合物や，既存化学物質の中から優先度の高い物質を選択するツールとして(Q)SARは現実的に極めて有効である．しかしながら，(Q)SAR研究の本質はツールとしての利用ではない．始めに述べたように(Q)SARはMillerの唱えた発がん化学物質の求電子理論により，エームス試験というバイオアッセイの結果を証明することから始まった．この思想は分子レベルで生命現象，特に毒性メカニズム解明を試みた最初の例である．ほとんど全ての毒性はエームス試験のように単純では無く，極めて複雑であり，またメカニズムが不明である．2007年から米国EPAが中心となって開始したToxCastプログラムでは*in vitro*試験系から多くの毒性経路やメカニズムを抽出し，(Q)SARに組み入れる手法を開発する[11]．成功すれば，Millerのように様々の毒性を分子レベルで解明できるかも知れない．それが(Q)SARとコンピュータトキシコロジーの最終目標であり，その利用が科学的知見に基づく化学物質の真のリスク評価に通じるものであると信じる．我が国でも同様のプロジェクトを立ち上げ，毒性学の未来を切り開く努力が必要である．

参考文献

1）Schmit, O.: *Physik Chem B42*, 83 (1939)
2）Pullman, A. and Pullman, B.: *Rev Sci 3*, 117 (1946)
3）Miller, J.A. and Miller, E.C.: *Cancer 47*, 2327-2345 (1981)
4）Ames, B.N., *Cancer 53*, 2030-2040 (1984)
5）Ashby, J. and Tennant, R.W.: *Mutat Res 204*, 17-115 (1988)
6）Benigni, R. and Bossa , C: *Mutat Res, 659*, 248-261 (2008)
7）Hayashi, M., Kamata, E., Hirose, A., Takahashi, M., Morita, T., and Ema, M.: *Mutat Res, 588*, 129-135 (2005)
8）Kirkland, D., Aardema, M., Henderson, L., and Muller, L.: *Mutat Res, 584*, 1-256 (2005)
9）Snyder, R., Pearl, G., Mandakas, Choy, W., Goodsaid, F., and Rosenblum, I.: *Environ Mol Mutgen 43*, 143-158 (2004)
10）Mekenyan, O.G., Dimitrov, S.D., Pavlov, T.S., and Veith, G.D.: *Curr Pharm Des 10*, 1273-1293 (2004)
11）Schmit, C.W.: *Environ Health Perspect, 117*, A349-A352 (2009)

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 44-49 (2010) **Special Report**

4）*in vivo*反復投与毒性の構造活性相関による予測評価の展望

小野 敦

Perspective of predictive toxicity assessment of *in vivo* repeated dose toxicity using structural activity relationship

Atsushi Ono

Tens of thousands of existing chemicals have been widely used for manufacture, agriculture, household and other purposes in worldwide. Only approximately 10% of chemicals have been assessed for human health hazard. The health hazard assessment of residual large number of chemicals for which little or no information of their toxicity is available is urgently needed for public health. However, the conduct of traditional toxicity tests which involves using animals for all of these chemicals would be economically impractical and ethically unacceptable. (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q)SARs] are expected as method to have the potential to estimate hazards of chemicals from their structure, while reducing time, cost and animal testing currently needed. Therefore, our studies have been focused on evaluation of available (Q)SAR systems for estimating *in vivo* repeated toxicity on the liver. The results from our preliminary analysis showed the distribution for LogP of the chemicals which have potential to induce liver toxicity was bell-shape and indicating the possibility to estimate liver toxicity of chemicals from their physicochemical property. We have developed (Q)SAR models to *in vivo* liver toxicity using three commercially available systems (DEREK, ADMEWorks and MultiCASE) as well as combinatorial use of publically available chemoinformatic tools (CDK, MOSS and WEKA). Distinct data-sets of the 28-day repeated dose toxicity test of new and existing chemicals evaluated in Japan were used for model development and performance test. The results that concordances of commercial systems and public tools were almost same which below 70% may suggest currently attainable knowledge of *in silico* estimation of complex biological process, though it possible to obtain complementary and enhanced performance by combining predictions from different programs. In future, the combinatorial application of *in silico* and *in vitro* tests might provide more accurate information which support regulatory decisions. At the same time, an appropriate strategy to use (Q)SAR for of the efficiency and accuracy in chemical management is necessary.

Keywords; Quantitative Structure-Activity Relationships, repeated dose toxicity, liver, existing chemicals, risk assessment

1．はじめに

現在，日本国内では約10万種もの化学物質が様々な用途で流通していると言われている．そのうち，医薬品や農薬など用途ごとに規制されている物質以外の一般化学物質については，主に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（以下「化審法」）により規制される．化審法では，新規の化学物質が製造・輸入される際には，物性（分解性・蓄積性），人への毒性及び生態毒性について，それぞれ定められた試験による審査が行われており，人への毒性に関しては「細菌を用いる復帰突然変異試験」，「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験またはマウスリンフォーマTK試験」及び「28日間反復毒性試験」の３種のスクリーニング毒性試験による安全性

To whom correspondence should be addressed:
Atsushi Ono: 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1429; Fax: +81-3-3700-1408; E-mail: atsushi@nihs.go.jp

評価が実施されている．一方，昭和48年の化審法制定以前から流通していた化学物質（既存化学物質）については，国で必要な試験を実施して安全性評価を進めているが，我が国だけでも数万種の既存化学物質が流通しており，これまでに安全性評価が終了した化学物質はごく一部に過ぎず，残された既存化学物質は人への安全性について不明のまま流通している．それらの化学物質が直ちに問題を起こすことはないとしても潜在的なリスクとなっており，国民の健康を守るためには早急な安全性の評価が望まれるが，数万種の化学物質について従来実施されている毒性試験を実施するのは必要となる費用や期間の面から現実的ではなく，特に動物試験については動物愛護の観点からもなるべく最小限に留める事が求められており，効率的で信頼性の高い新たな安全性評価手法の確立が望まれている．近年，既に毒性試験が実施されている構造類似物質の毒性情報から評価物質の毒性を類推するカテゴリーアプローチ，さらには，化学物質構造と毒性発現との相関から化学物質の毒性を予測する（定量的）構造活性相関（(Quantitive) Stracture Activity Relationship）手法が解決策の一つとして期待されており，世界各国で検討が進められている[1]．化学物質の構造から毒性を予測することが出来れば，毒性試験未実施の化学物質についても安全管理が可能となり，毒性試験を必要とする化学物質の優先順位付けや絞り込みを行うことで効率的な安全性評価が可能となる．さらに将来的には，予測精度の向上により試験そのものが必要なくなる日も来るかもしれない．

2．構造が類似する化学物質からの毒性予測

(Q)SARの基礎は「類似の構造をもつ化学物質は類似の生理活性を生じる」という概念である．医薬品開発のエキスパートは，化学構造から"既知の"薬効や物性をある程度推測出来るという話もあるが，毒性に関してはどうであろうか？　Fig. 1に示す9種のクロロニトロベンゼンの同族体は，いずれも既存化学物質である．これらのうち物質4（2,4-ジクロロニトロベンゼン（CAS No. 611-06-3））については，既存点検による「ラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験」が実施されており，その結果，血液，腎臓，肝臓への障害が認められ，NOEL 8mg/kg/day未満と報告されている．また，物質2（1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン（CAS No. 89-61-2））については，既存点検による「ラットを用いる経口投与簡易生殖毒性試験」結果から雌の生殖に関するNOEL 20 mg/kg/dayと報告がある．物質1と3については，毒性試験は実施されてはいないが，物質1～4は化審法では区別されておらず，ジクロロニトロベンゼンとしていずれも第2種監視物質に指定されている．一

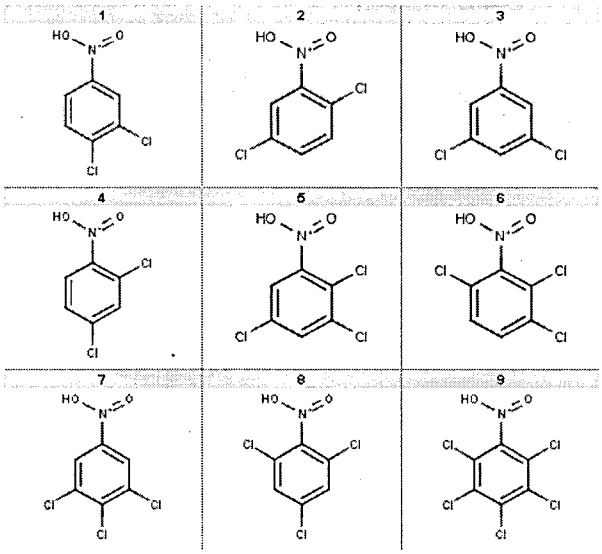


Fig. 1　Structurally similar nine chloronitrobenzene homologs

方，物質9（ペンタクロロニトロベンゼン（CAS No. 82-68-8））は，過去に土壌殺菌剤，防かび剤，防汚剤に使用されていた農薬で，ビーグル犬を用いた混餌投与による2年間慢性毒性試験により胆汁うっ滞性肝障害などから NOEL 0.75 mg/kg/dayと報告されている．この物質は，農薬としては販売禁止となっており厳しい残留基準が定められている．では，物質5～8はどうであろう．これらの物質について毒性試験は実施されていない．しかし，物質構造から物質1～4及び9と同程度の毒性が懸念されないだろうか．もちろん，予想外に毒性が低い可能性も否定出来ない．ここで問題なのは，これらの物質のように安全性未評価の既存化学物質は毒性試験が実施されない限り，特に規制も受けずに流通可能なことである．環境中に一度大量に排出されてしまった化学物質を除去するのは非常に困難であるが，安全性未評価の化合物について一律に厳しい規制を実施するのは現実的ではない．カテゴリーアプローチや（Q)SAR手法による安全性評価スキームが実用化されれば，毒性試験が実施されていない化学物質についても適切な管理を行うことが可能である．Fig. 1の物質群については，化学物質の毒性評価についてある程度の経験があれば，その毒性を疑うであろう．しかし，経験に基づく評価は，評価者によって判断が違ってしまう可能性があるため安全性評価に用いるためには，評価基準が明示的に示されている必要がある．化学構造と毒性との関係については，1970年代から研究されている．1972年にCramerらは，82化合物の構造とNOELデータの解析結果から化学物質の毒性を3クラスに分類する33の構造ルールからなるYes/No型の決定樹を発表している[2]．さらに，1996年Munroらは600以上の化学物質のNOELによるCramer

ruleの検証を行い新たに５つのルールを追加した[3]．JECFAでは毒性情報が無い既存食品香料の安全性評価におけるMunroらの修正Cramer ruleの適用を検討している[4]．Cramer ruleでは，Fig. 1の物質は全てクラス３（強い毒性が懸念される物質）と判定される．

３．化学物質の物理化学的性質と毒性

(Q)SARでは，化学物質の構造そのものだけでなく化学構造から計算可能な様々な物理化学的性質や化学構造の情報を数値化して記述子として予測に用いる．化学物質が生理活性を生じるためには，生体に吸収され，作用部位に到達する必要がある．化学物質の腸管吸収性や細胞膜透過性は，医薬品開発においてバイオアベイラビリティーの向上に重要であり，数多くの研究から化学物質の脂溶性すなわち水／オクタノール分配係数（LogP）との関係が示されている[5,6]．逆に一般化学物質では，吸収率が高ければ経口投与による毒性が発現する可能性が高い．Fig. 2に化審法で実施された28日間反復投与動物試験により肝毒性が認められた物質のLogPの区間分布を示す．上側パネルは，新規化学物質として申請された物質，下側パネルは既存化学物質点検により試験が実施された物質であり，いずれの物質群においても明らかにLogP=３付近を中心に肝毒性を有する物質の割合が多いことがわかる．しかも，その分布は２つのデータセットでほぼ共通していることから化学物質構造によらない共通ルールであり，化学物質の物理化学的性質からの毒性予測の可能性を示唆している．本来，LogPは実験的に求められる物性値であるが，化学物質の生体内での様々な挙動と関連することから様々な予測計算法が報告されており，今日では，かなりの精度で予測計算が可能である．すなわち，LogP計算こそが構造活性相関の最大の成功例ともいえる．今日では，LogPは多くの構造活性相関モデルでパラメータとして用いられており，経済産業省で検討されている蓄積性予測モデル[7]や環境省で検討されている生態影響予測モデル[8]は，いずれも化学物質を幾つかの構造群に分類し，構造群ごとにLogPとの回帰式をもとに予測を行うものである．しかし，計算により求められるLogPはあくまで予測値であり，化学構造によってアルゴリズム間で異なる値となることに注意が必要である[9]．なお，図２の解析にはLogP予測計算値としてXLogPを用いている[10]．

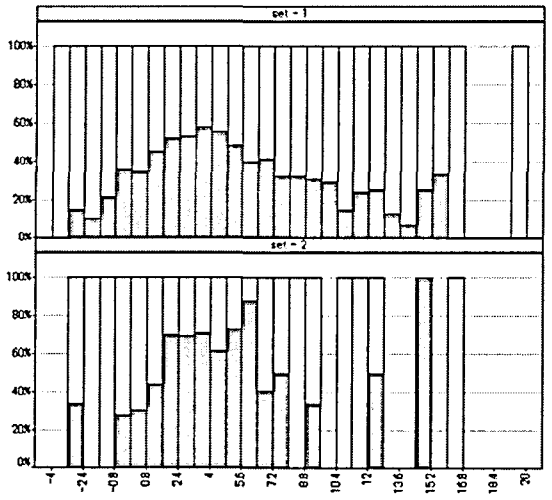


Fig. 2　LogP distribution of liver toxic chemicals X axis showing calculated LogP values (XLogP) and Y axis showing relative percentage of chemicals with (gray) and without (white) the liver toxicity in 28-day repeated dose toxicity test using Rat: Upper panel (Set-1): Data of newly registered 1227 chemicals for Japanese Chemical Substances Control Law, Lower panel (Set-2): Data of Japanese existing 251 chemicals tested by Ministry of Health, Labour and Welfare.

４．代表的な構造活性相関手法による*in vivo*毒性予測精度の検証

上述の例は，*in vivo*反復毒性についても化学構造や構造から計算可能な性質から予測出来る可能性を示しているが，これまでのところ多岐に渡る化学物質に適用可能な*in vivo*反復毒性について精度の良い（Q)SARモデルは報告されていない．我々の研究室では，これまで化審法における新規化学物質審査や既存化学物質点検における安全性評価を実施するとともに試験データのデータベース化を進めてきており，蓄積されたデータ（化審法データ）をもとに，平成15年度より人健康影響に関する３種のスクリーニング毒性試験についての（Q)SAR評価法の開発を変異遺伝部等との共同により進めており，これまでにAmes試験については国際的評価が高い３種のアプローチの異なるソフトウェアを組み合わせることで実用可能なレベルの予測が可能であることが示された[11]．現在，引き続き染色体異常試験及び28日反復投与毒性試験について検討を進めており，以下にAmes試験予測に用いた３種のソフトウェアを用いて28日反復投与毒性予測の検討を行った結果をそれぞれの手法の特徴とともに示す．

４．１　DEREKによる肝毒性アラートの構築

毒性予測の分野における（Q)SARは，Cramer ruleのように専門家による知見をもとに判断を行うエキスパートシステムと化合構造もしくはその部分構造から計算される物性値などの特徴量を記述子として統計的・情報数理的に解析する手法に分類される．DEREKは，文献情報や有識者により経験的に得られている毒性部位の部分構造（アラート）と経験則をルール化した知識ベースにより，定性的な毒性予測を行うエキスパートシステムである[12]．エキスパートシステムでは，高度な定量予測を

行うのは難しいが，予測の根拠（知識ベース）が容易に確認出来ることやモデル全体の構造を変えることなく知識ベースの追加拡張を行うことが出来る等の利点がある．DEREKを開発したLhasa社は，様々な機関や企業等との共同研究により構築された有害性アラート（部分構造）を知識ベース化してDEREKのアラートとして提供しており，我々はLhasa社と共同で化審法データを基に新規肝毒性アラートの構築を行っている．これまでの研究では，約800化合物の構造情報と毒性試験成績をもとに，(i)化合物構造クラスタリング，(ii)視覚的解析，(iii)関連する毒性に対してのDEREKの既存アラートとの比較により，新たに34個の新規肝毒性Rapid Prototypeアラートの構築に成功している．共同研究を始めた当初，DEREKには40種の肝毒性アラートが搭載されていたが，新規アラートの追加により，アラート構築に用いた学習セット（化審法データ）に対する予測精度は，感度（陽性物質のうち陽性判定された割合）が23％から61％に上昇し，全体の一致率（的中率）も61％から80％に上昇した．しかし，独立した外部データセットによる検証の結果は，感度31％，一致率58％であった．DEREKやCramer ruleのようなエキスパートシステムでは，有害性アラートとの部分構造マッチングにより判定を行うため，有害性アラートがカバーしていない毒性物質は偽陰性判定されてしまう．また，新たに抽出した肝毒性Rapid Prototypeアラートについて解析したところ，幾つかのアラートは非常に少ない物質に由来しており，それらの一部が検証データにおいて非常に多くの物質で偽陽性判定をしていることが一致率の低さの一因であると判断された．現在，構造アラートとのマッチングと分子量やLogPを組み合わせた予測精度向上の検討を進めている．

4．2　ADMEWorksによる肝毒性判別モデルの構築

ADMEWorksは，２次元的分子構造及びクラス特異的部分構造から計算された記述子を使って構築された判別式をもとに毒性評価を行うシステムで，構築済みモジュールにより予測を行うAdmeworksと予測モデル構築を行うモデルビルダーから構成される．モデルビルダーには400種類以上の化合物パラメータ計算モジュールが組み込まれており，部分構造パラメータを含めると数千種のパラメータを発生させることが可能である．P.C.Jursらのグループが開発したADAPT（Automated Data Analysis and Pattern recognition Toolkit）によりSupport Vector Machine（SVM）やAdaBoost（ADA）等の線形判別関数及び線形重回帰モデルを用いた予測を行う[13]．化審法で実施された28日間試験報告書等からモデル構築用にデータ整理が終了した794物質から構造の重複や不正な168物質を除外した626物質をランダムに学習セット：検証セット＝８：２に分割し，モデルビルダーを用いて肝毒性予測モデルを構築し検証を行った．それぞれについて量子力学的パラメータを含む401化学的パラメータと124部分構造パラメータ及び，1000以上の数値変換関数パラメータを利用して，計1631パラメータを発生させ，ADA等によりモデル作成に最適なパラメータの組み合わせを検証して，肝毒性予測に有効な40パラメータを選定した後，SVM，KNN（K Nearest Neighbor）及びADAの３つの判別手法によりモデル構築を行った．学習セット及び検証セットについてのそれぞれの予測手法による予測成績をTable. 1に示した．学習セットではいずれの手法でも80％以上の予測精度が得られたが，検証セットに対する予測では，ADAモデルが一致率70.3％で最も精度が高く，SVM，KNNモデルは，ADAモデルに比べて感度が低い結果であった．

4．3　MultiCASEによる肝毒性予測モデルの構築

Multiple Computer Automated Structure Evaluation（MultiCASE）は，Klopmanらよって開発された独自のCASE理論に基づくシステム[14]であり，入力分子を２～10原子(水素原子を含まない)のフラグメントに分解し，統計処理により有意に活性と相関している部分構造（BIOPHORE）を検出し，同じBIOPHOREを持つ化合物セット内における活性の違いを記述子（MODULATOR）により数値化して活性予測を行う．新規化学物質1231個のデータを学習セットとして28日間試験におけ

Table 1　Comparison of different discriminative methods on the predictive performance of liver toxicity SAR models using ADMEworks

	Training set			Test set		
No. of chemicals*	244/254			53/75		
Discriminator type	SVM	KNN	ADA	SVM	KNN	ADA
Concordance	99.2	83.9	82.9	66.4	62.5	70.3
Sensitivity	100.0	85.7	80.7	24.5	34.0	69.8
Specificity	98.4	82.3	85.0	96.0	82.7	70.7

*Positive for liver toxicity/Negative for liver toxicity

る肝毒性LOAEL値をターゲットとしてモデル構築を行い，既存化学物質251個のデータを検証セットとして予測を行った結果，感度8.7%，特異度89.2%と，ほとんどの化合物が陰性判定される結果となった．MultiCASEでは，ある程度のトレーニングデータが与えられた場合，偽陽性は少ないと考えられるが，学習セット中に評価化合物中のactiveなBIOPHOREが含まれていない場合には，偽陰性となりやすい．そこで，新規化学物質1231個のみを分子量等を基準として学習セット，検証セットに分割し，さらに陰性陽性の判定基準数パターンについてモデル構築を試みた．しかし，あまり一致率の高い結果を得ることは出来ず，一致率は最大で62%，感度は70%に達しなかった．ADMEWorks やMultiCASEのように数学・統計学的手法を用いる手法では定量的なモデル構築が可能で，かつ人為的なバイアスは排除されるが，毒性専門家の経験的な知見を反映することは難しい．また，膨大な数の記述子を機械的に生成して選別を行うため学習の過程で偶然の相関によるモデルが構築される可能性がある．

5．オープンアクセスな構造活性相関ツールの必要性

上記検討に用いたソフトウェアは，いずれも市販のものである．市販ソフトウェアは，優れた機能を有しているが，その一方でモデル構築に用いたソフトウェアを用いずに同じモデルや予測結果を得ることはほとんど不可能であり，さらに継続的な利用のためには，毎年高額なライセンス料が必要となる．今日ではコンピュータの進歩とケモインフォマティックス研究の進展により，様々な化学計算ソフトウェアがオープンソースで開発もしくは無料公開されており，それらを組み合わせて（Q)SARモデルを構築することも可能である．そこで，パブリックで利用可能なツール用いて行った検討結果を以下に示す．MultiCASEで用いたデータセットについて，構造記述子による予測モデルと部分構造による予測モデルの２種類のモデルを構築して予測精度の検討を行った．構造記述子モデルの構築には，The Chemistry Development Kit（CDK）[15] により基本的な構造記述子20個及びXlogP値を計算し，新規物質データを学習セットとしてWeka[16] を用いてRandomForest[17] による予測モデル構築を行い，既存物質データによる検証を行った．RandomForestは，決定木と同じ分類機の一種で，集団学習法と呼ばれ複数の決定木を作成し，これら組み合わせることで精度と汎化力を両立するモデル構築手法である．構造記述子やLogP値は，同一スケールの値ではないため，そのままの値を判別分析や重回帰分析に適用することは出来ない．一方，決定木であればデータへの制約はないが，あまり高精度の分類は期待出来ないため，今回の検討ではRandomForestを用いた．部分構造モデルでは，Molecular Substructure Miner（MOSS）[18] を用いて新規物質1231個を解析して肝毒性物質群に特徴的な部分構造フラグメント111個を抽出した．毒性予測はフラグメントに対する部分構造マッチングではなくフラグメントとの類似性距離（Tanimoto係数）をパラメータとしてRandomForestによる予測モデルを構築して既存物質データによる検証を行った．Table. 2にそれぞれのモデルの学習セット，検証セットでの予測成績を示す．学習セットに対する予測では，いずれのアプローチによってもほぼ100%の一致率を示すモデルが得られたが，検証セットに対する予測一致率はいずれも70%以下であった．得られたモデルの予測精度は良いとは言えないが，前項に示した市販ソフトにより構築したモデルと比べ遜色ない．(Q)SARを広く受け入れられる安全性評価手法として活用していくためには，なるべく多くの人々が安価に利用可能であることが望ましい．我々の研究は，必ずしも独自ツールの開発を目的としてはいないが，パブリックに入手可能なツールを用いて実用可能なモデル構築が可能であるなら，誰でも再現が可能である．もちろん，高精度の予測を行うために特定の市販ソフトウェアが必要不可欠であれば用いるべきである．いずれにせよ，当面の課題は，現時点で実現可能な予測レベルを認識した上で，信頼性向上に向けた検討を進めるとともに，まずは限定的であっても社会的に受用可能な利用法を提案していく中で徐々に適用範囲を広げていくことである．OECDでは，(Q)SARの行政的利用と受け入れの促進に向けた活動を進めており，行政目的で利用される(Q)SARモデルについてアルゴリズムや学習データの公

Table 2 Predictive performance of two different type SAR models for liver toxicity using publically available tools

	Training set		Test set	
No. of chemicals*	515/745		137/117	
Modeltype	Discriptor	Structure	Discriptor	Structure
Concordance	99.9	98.9	66.1	63.4
Sensitivity	99.8	98.1	67.2	62.0
Specificity	100.0	99.5	65.0	65.0

*Positive for liver toxicity/Negative for liver toxicity

開等５項目からなるOECD原則[19]を定めるとともに，加盟各国の提供により各国で蓄積されてきた毒性試験情報や（Q)SARモデル等を統合したOECD QSAR Toolboxの開発を進めている[20]．現在のバージョンのOECD QSAR Toolboxには，人に対する毒性評価モデルとして前述のCramer ruleが登録されている．

６．課題と将来展望

これまでの検討では，いずれの手法により構築した予測モデルにおいても*in vivo*肝毒性について精度の高い予測結果は得られていない．この原因として，学習セットと検証セットに含まれる化学構造の偏りや手法によって適応出来ない化学構造が含まれている可能性が挙げられる．適応化合物の制限や適応性の異なる複数のモデルを組み合わせて利用することでより高精度の予測結果が得られる可能性[11,21]はあるが，別の原因として生体側の反応に関する情報の不足が挙げられる．毒性が化学物質と生体との複雑な相互作用により発現する現象であるのに対して，構造活性相関では化学物質側の特性からの評価しか出来ない．つまり，生体側の情報が不足しているのである．受容体作用のようなターゲット（メカニズム）が特定されている反応であれば，３次元ドッキングのように反応側の情報を加味したアプローチも可能である．しかし，メカニズムやターゲットが解明されている毒性は非常に限られており，そうしたアプローチは利用出来ない．近年，（Q)SARと共に安全性評価の効率化の手段として期待されているのが*in vitro*評価系である．米国EPAが中心となって開始したToxCast（Tox21）プログラムでは，多数の*in vitro*ハイスループットアッセイと（Q)SARを組み合わせた毒性評価手法の構築を進めている[22]．毒性分野における*in vitro*評価系の多くは動物試験の代替法として開発される系が多いが，ToxCastにおける*in vitro*アッセイの多くは，創薬分野で用いられるメカニズムアッセイであり，個々のアッセイ結果は必ずしも直接毒性と結び付くものではなく，むしろ，毒性予測におけるパラメータとしての化学物質と生体の様々な相互作用反応を示すものと捉えることが出来る．一つの化学物質の安全性評価のために，ToxCastにおける*in vitro*アッセイを全て実施するのはコストや効率の面から現実的ではないが，数種の*in vitro*系により，化学構造からは計算出来ない重要なパラメータについてデータギャップを埋めることが可能であれば，（Q)SARと*in vitro*系を個別に用いるよりも，効率的かつ信頼出来る安全性評価ストラテジーが確立可能であろう．今後はそうした方向からの検討も進めていきたいと考えている．

参考文献

1）Matthews, E. J., and Contrera, J. F.: *Expert Opin Drug Metab Toxicol 3*, 125-34 (2007).
2）Cramer, G. M., Ford, R. A., and Hall, R. L.: *Food Cosmet Toxicol 16*, 255-76 (1978).
3）Munro, I. C., Ford, R. A., Kennepohl, E., and Sprenger, J. G.: *Food Chem. Toxicol. 34*, 829-67 (1996).
4）Renwick, A. G.: *Toxicol. Appl. Pharmacol. 207*, 585-91 (2005).
5）Abraham, M.: *Eur J Med Chem 37*, 595-605 (2002).
6）Zhu, C., Jiang, L., Chen, T., and Hwang, K.: *Eur J Med Chem* 37, 399-407 (2002).
7）http://qsar.cerij.or.jp/degacc/cgi-bin/index.cgi
8）http://kate.nies.go.jp/
9）Bennett, E. R., Clausen, J., Linkov, E., and Linkov, I.: *Chemosphere, 77*, 1412-8 (2009).
10）Wang, R., Fu, Y., and Lai, L.: *J Chem Inf Model*, American Chemical Society 37, 615-621 (1997).
11）Hayashi, M., Kamata, E., Hirose, A., Takahashi, M., Morita, T., and Ema, M.: *Mutat. Res. 588*, 129-35 (2005).
12）Greene, N., Judson, P. N., Langowski, J. J., and Marchant, C. A.: *SAR QSAR Environ Res 10*, 299-314 (1999).
13）Stuper, A. J., and Jurs, P. C.: *J Chem Inf Model 16*, 99-105 (1976).
14）Klopman, G.: *J Chem Inf Comput Sci 38*, 78-81 (1998).
15）Steinbeck, C., Hoppe, C., Kuhn, S., Floris, M., Guha, R., and Willighagen, E. L.: *Curr. Pharm. Des. 12*, 2111-20 (2006).
16）Frank, E., Hall, M., Trigg, L., Holmes, G., and Witten, I. H.: *Bioinformatics 20*, 2479-81 (2004).
17）Breiman, L.: *Mach Learn 45*, 5-32 (2001).
18）Hofer, H., Borgelt, C., and Berthold, M. R.: *Intelligent Data Analysis 8*. 495-504 (2004)
19）Zvinavashe, E., Murk, A. J., and Rietjens, I. M.: *Chem. Res. Toxicol. 21*, 2229-36 (2008).
20）van Leeuwen, K., Schultz, T. W., Henry, T., Diderich, B., and Veith, G. D.: *SAR QSAR Environ Res 20*, 207-20 (2009).
21）Matthews, E. J., Kruhlak, N. L., Benz, R. D., Contrera, J. F., Marchant, C. A., and Yang, C.: *Toxicol. Mech. Methods 18*, 189-206 (2008).
22）Dix, D. J., Houck, K. A., Martin, M. T., Richard, A. M., Setzer, R. W., and Kavlock, R. J.: *Toxicol. Sci. 95*, 5-12 (2007).

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 50-57 (2010) **Original**

*In vitro*培養ヒト間葉系幹細胞の細胞遺伝学的安全性評価法に関する研究

松岡厚子

Cytogenetic study on safety evaluation of human mesenchymal stem cells cultured *in vitro*

Atsuko Matsuoka

Human mesenchymal stem cells (hMSCs) are one of the promising sources for regenerative medicine. In general, hMSCs are supposed to grow indefinitely and differentiate to various kinds of cells. The indefinite growth is concerned due to its misleading to carcinogenesis in the practical use of hMSCs in regenerative medicine. In the present study, we investigated unexpected changes, especially in genetic aspect, in hMSCs during culture utilizing fluorescence *in situ* hybridization (FISH) with chromosome specific DNA probes for chromosomes 1 and 4, or a locus specific identifier for *c-myc*. Three lots of hMSCs and three human cancer cell lines (HeLa S3, HOS and OUMS-27) were analyzed. The results of this study suggest that both observation of cell morphology and FISH analysis of *c-myc* aberrant cells in interphase cells are useful for evaluating safety of hMSCs expanded *in vitro*.

Keywords: human mesenchymal stem cells, *c-myc*, FISH, *in vitro* safety evaluation

1．はじめに

ヒト間葉系幹細胞は，骨，軟骨，筋，腱，脂肪等の組織への分化が可能であるため，再生医療分野で，従来治療法がなかった疾患への応用が期待されている．事故や病気で失った組織の修復，再建が，形態的にだけでなく機能的にも可能であればまさに夢のような治療法である．しかし，一般に幹細胞は分化能と共に無限増殖能を有しており，再生組織としてある程度の量まで増殖させてヒト体内へ移植できるという利点と，両機能を体内で適切に制御できるかという問題点を含んでいる．本研究では，再生医療において*in vitro*で培養中に幹細胞が目的以外の形質をもった細胞に変化しないこと，特に遺伝的形質に変化がないことを確認し，患者に戻される細胞の安全性を担保する方法を検討した．

2．方法

2－1 細胞

市販のヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (human mesenchymal stem cells; hMSC) 3ロットをCambrex社（米国）より購入した (Table 1)．また，hMSCが増殖に異常をきたした極端な例として癌を想定し，3種の癌細胞株 (Table 1) の検討を行なった．癌細胞株としては，制癌剤スクリーニングに繁用されるHeLa S3細胞，hMSCから分化誘導可能な組織である骨及び軟骨に生じた癌由来の細胞株，それぞれHOS及びOUMS-27の計3種を用いた．hMSCはCambrex社製の専用培地を，また，癌細胞株の培養は添付文書で推奨されている培地を用いた．

2－2 増殖

3ロットのhMSCを同じ条件で継代し，定期的にサン

Table 1 List of cells used

Normal human mesenchymal stem cells

Lot	Origin	Donor
hMSC 10796	bone marrow	26 Y, male, Black
hMSC 10909	bone marrow	19 Y, female, Black
hMSC 11809	bone marrow	21 Y, male, Other

Human cancer cell lines

Cell line	Supplier	Origin	Donor
HeLa S3	JCRB*	Cervical cancer	31 Y, female
HOS	Dainippon**	Osteosarcoma	13 Y, female, Caucasian
OUMS-27	JCRB	Chondrosarcoma	65 Y, male

hMSC; human mesenchymal stem cells, *Health Science Research Resources Bank, **Dainippon Pharmaceutical.

To whom correspondence should be addressed:
Atsuko Matsuoka; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-9268; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: matsuoka@nihs.go.jp

プリングし，一定数の細胞播種後，経時的にトリプシンで細胞を剥離し，血球計算盤で細胞数を計数した．各測定点につき３枚のプレートを用い，その平均値を増殖曲線にプロットした．癌細胞株HeLa S3についても同様に増殖曲線を作成した．

２－３　老化細胞染色

細胞が老化に伴い，pH 6.0で検出できるβ-galactosidase (Senescence associated β- galactosidase, SA-β-Gal) 活性を示すことを利用した染色法[1]で，Senescence Detection Kit (Oncogene, Cat# QIA117) を用いて染色した．老化細胞は青く染まる．

２－４　染色体解析

染色体異常解析には，従来の分染法より簡便に実施できる蛍光 *in situ* ハイビリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization; FISH) 法を採用した．

hMSCの染色体標本は以下のように作製した．コルセミド (0.02 μg/ml) で一晩処理し，トリプシンで細胞を回収した．75 mM塩化カリウム溶液で室温20分間低張処理したのち，カルノア液（氷酢酸：メタノール＝１：３混液）で３回固定した．細胞懸濁液をスライドグラスに滴下し，自然乾燥させた．癌細胞株の染色体標本は，コルセミド (0.1-0.2 μg/ml) で２－４時間処理した以外は，hMSCと同様に作製した．

染色体数計数用の標本はギムザ染色し，FISH解析用標本はDNAプローブのハイブリダイゼーションを行うまで，窒素ガスを封入したビニル袋に密閉し，－20℃に保管した．

FISH解析は，１番染色体，４番染色体及び*c-myc*のDNAプローブ (SpectrumOrange標識, VYSIS社，米国) を用いた．前２者は染色体の構造異常を解析する目的で，ハイブリにより比較的明るいシグナルが観察されるため観察が容易であり，また，比較的大きな染色体であるため効率よく構造異常を検出できると考えて選択した．*c-myc*は正常では８番染色体の長腕の先端 (8q24.12-q24.13) にシグナルが観察されるが，プローブ長が短い (約120 kb) ため間期細胞でもシグナルの正確な観察ができるという利点があり，ヒト癌組織においてしばしば観察される増幅を観察できると考え選択した．増幅は癌遺伝子の過剰発現の一つの機序と考えられている．

プローブDNAを70℃で５分間熱変性させ，すぐに氷冷した．染色体DNAを変性させるために，スライドグラスを70℃の70%フォルムアミド溶液に４分間浸し，すぐに，氷冷した70%エタノールに移し，その後続けて85%，100%エタノールに移し，自然乾燥させた．スライドグラスに熱変性したプローブDNA液をのせ，カバーグラスで覆い，回りをペーパーボンドでシール後，37℃で一晩ハイブリダイズさせた．ハイブリダイズ終了後，45℃の50%フォルムアミド液で３回，２x SSC液で１回，0.1%NP-40を含む2 x SSC液で１回洗浄した．その後自然乾燥させて，DAPI Counterstain (VYSIS社) でマウントし，蛍光顕微鏡 (Nikon E600) で観察した[2]．間期細胞で観察される*c-myc*の見かけ上１個のシグナルは，G１期の細胞とG２期の細胞で実体は異なり，それぞれ，locus １個とlocus ２個に相当する．

染色体数分布は，ギムザ染色した分裂中期像を撮影し，プリント上で染色体数を計数して作成した．hMSCは30本以上の，癌細胞株は43本以上の染色体を有する分裂中期像を計数対象とした．

３．結果

今回入手したhMSCはヒトから採取後最低２回の継代増殖を行い，その細胞を凍結した製品である．In vitro継代培養による影響を調べるためには，再生医療においては患者から採取直後の細胞と，患者へ戻される移植直前の細胞との比較を行う必要があると考えられる．本研究では，実施可能な範囲で，すなわち入手したhMSCを培養開始直後の細胞と複数回継代を繰り返した後の細胞との比較をもって，再生医療での上記比較に代えた．

３－１　増殖

hMSC 10796では，１代目では順調な増殖が認められたが，４代目，６代目では増殖が低下し，10代目（データ未掲載）では殆ど増殖しなかった (Fig. 1)．hMSC 10909では５代目までは順調な増殖を示し，10代目では増殖の低下が認められた．hMSC 11809の増殖は１代目

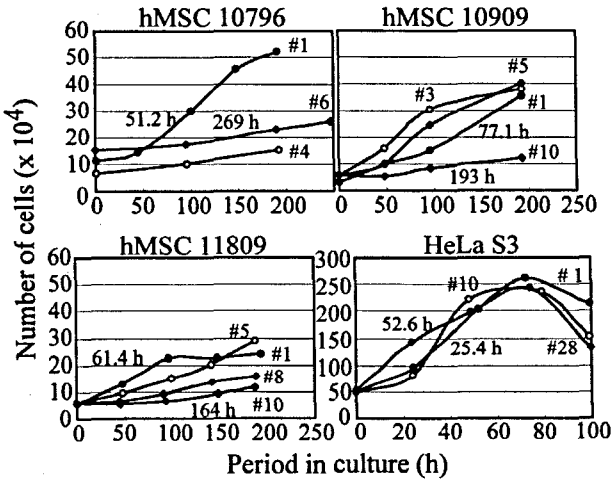


Fig. 1　Growth curve of three hMSCs and HeLa S3
The #number indicates the passage number. The doubling time for the first and the last passage is indicated in the graphs.

から低調で，増殖率測定時の培養100時間目までは，順調に増殖していたが，その後ほとんど増殖しなくなった．HeLa S3細胞では継代数にかかわらず一定の増殖を示し，倍加時間は平均約30時間であった．hMSCの増殖速度は継代とともに低下し，ロット差も認められるが，10代目以降はほとんど増殖しなくなった．

3－2　細胞形態及び老化細胞染色

hMSC 10909の老化細胞染色像（位相差顕微鏡像）をFig. 2に示す．培養開始直後（#1）は，細胞全体の配列に一定の流れが認められ，個々の細胞の形も細長い紡錘型で，青く染まる細胞はなかったが，培養後期（#7及び#13）には配列の配向性は低下し，個々の細胞は伸展，肥大し，細胞の中央部が青く染まった．しかし，継代がかなりすすんでも，すべての細胞が青く染色されることはなかった．一方，HeLa S3細胞では継代による形態変化は認められず，一部敷石状で大部分は球形の形態を維持した．28代目まで継代したが，青く染まる細胞は観察されなかった．

3－3　染色体解析

生命現象の基本である遺伝情報を担う染色体は，種によって数，形態が一定で，安定である．変化を起こしにくい染色体を対象とすればわずかな変化も検出し易いと考え，*in vitro*培養によるhMSCの安全性評価指標として検討した．

hMSC 10909の継代による染色体数分布の変化をFig. 3に示す．1，3，5代目での観察では，いずれもヒト正常染色体数46本にピークを示す分布を示し，継代による明らかな変化は認められなかった．

癌細胞株3種の結果をFig. 4に示す．HeLa S3細胞及びHOS細胞はそれぞれ，67本及び48本にピークを示す分布を示したが，OUMS-27細胞では目立ったピークはなく，69－78本を中心として幅広い分布を示した．

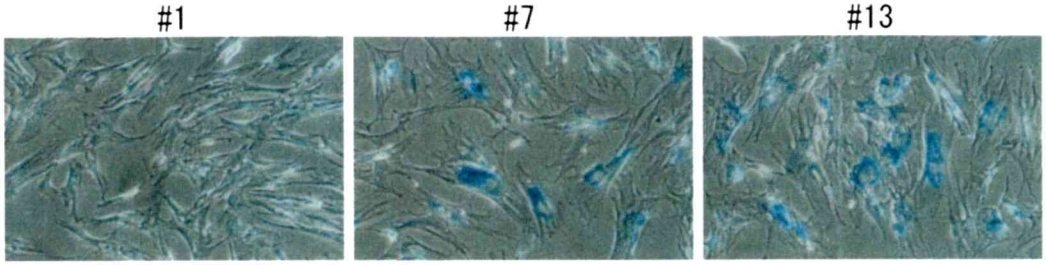


Fig. 2　Senescent cells observed in the hMSC culture（SA-β-Gal staining）
Although hMSC（10909）did not show senescent cells stained blue at early passage（#1），some of them changed to flat and big in shape and were stained blue in the center at middle（#7）and late passage（#13）.

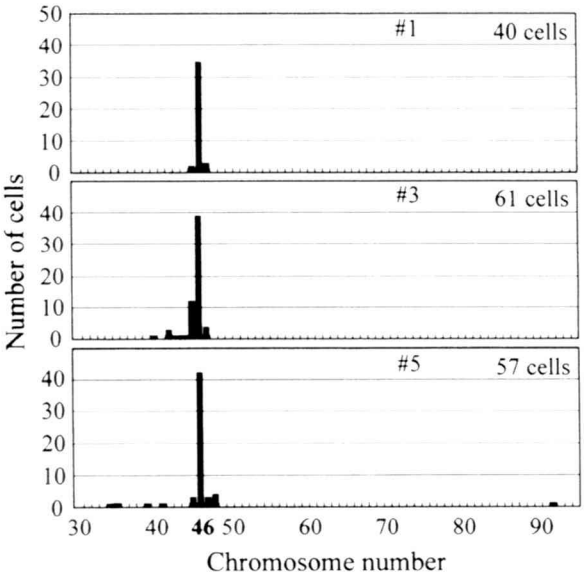


Fig. 3　Distribution of chromosome number of hMSC 10909 at the first, third and fifth passage
The number in the upper right corner indicates the number of cells analyzed.

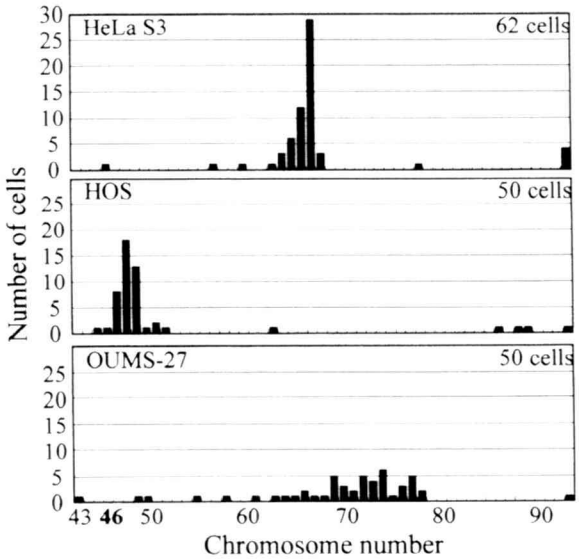


Fig. 4　Distribution of chromosome number of human cancer cell lines, HeLa S3, HOS and OUMS-27
The number in the upper right corner indicates the number of cells analyzed.

HeLa細胞は，継代10，28代目の解析も行なったが，染色体数分布に継代による変化は認められなかった．

3－3－1　ヒト癌細胞株でのFISH法による染色体異常解析

FISH法による染色体異常解析の有効性，癌の種類によって検出される異常頻度，型に特異性があるか，また解析プローブの特性を確認するため，増殖がよく観察細胞数も充分に得られ，高頻度の異常が予想される癌細胞を用いた解析を最初に行なった．

結果をTable 2に示す．いずれのプローブを使った解析でも，正常細胞では，1対の染色体の全部あるいは一部（*c-myc*）が染色され，2シグナルを示す．HeLa S3細胞では，1番染色体は100%の細胞で異常であったが，4番染色体での異常頻度は7%と低かった．

骨肉腫由来のHOS細胞では，1番，4番染色体とも全細胞で異常であった．1番染色体での異常をFig. 5 Bに，4番染色体での異常をFig. 5 Dに示す．

軟骨肉腫由来のOUMS-27細胞では，1番染色体では異常が100%の細胞で観察されたが，4番染色体では87%の細胞で正常な2シグナルが観察された．1番染色体の異常は，正常1番染色体が3本と転座1本（不完全型）（Fig. 5 C）の4シグナルからなる異常型が異常の半分を占めていた．

HeLa S3では，*c-myc*はほとんどの細胞で異常であった．HOS細胞では正常2シグナルを示す細胞が，分裂期細胞（染色体）の観察では61%，間期細胞の観察では87%観察された（Table 2）．異常な4シグナルが観察された分裂期細胞をFig. 6 A及びその拡大図B, Cに示す．

Table 2　FISH analysis of three human cancer cell lines

Cell line	Judge	DNA probe			
		Chromosome 1	Chromosome 4	*c-myc*	
				metaphase	interphase
HeLa S3	normal	0%	93%	0%	3%
	aberrant	100%	7%	100%	97%
	No. of cells observed	82	100	50	100
HOS	normal	0%	0%	61%	87%
	aberrant	100%	100%	39%	13%
	No. of cells observed	139	177	135	200
OUMS-27	normal	0%	87%	7%	1%
	aberrant	100%	13%	93%	99%
	No. of cells observed	83	38	41	200

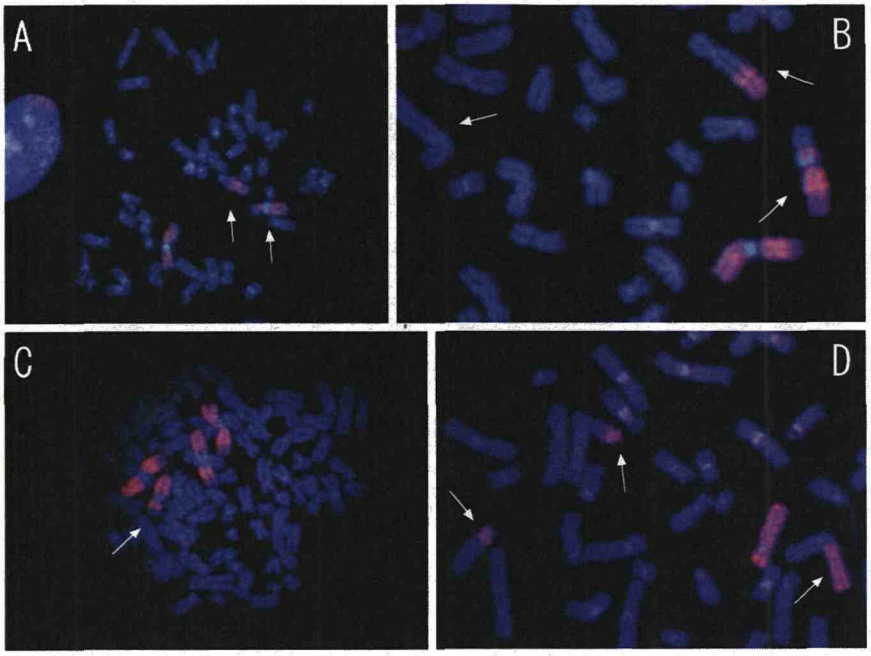


Fig. 5　FISH analysis with chromosome specific DNA probes for chromosome 1 or chromosome 4
Images are merged with whole chromosomes stained with DAPI (blue) and portions painted with SpectrumOrange (pink). White arrows indicate chromosomes with aberrations involving chromosomes 1 or 4.
A: A translocation (arrows) observed in hMSC (10796). Three chromosomes are painted in whole or in part showing a normal chromosome 1 and a translocation involving another chromosome 1.
B: A translocation and an insertion observed in an osteosarcoma derived cell line, HOS. Four chromosomes are painted in whole or in part showing a normal chromosome 1 and a translocation and an insertion involving another chromosome 1.
C: An incomplete translocation observed in a chondrosarcoma derived cell line, OUMS-27. Four chromosomes are pained in whole or in part showing three normal chromosomes 1 and an incomplete translocation involving another chromosome 1.
D: A translocation and an insertion observed in HOS. Four chromosomes are pained in whole or in part showing a normal chromosome 4 and a translocation and an insertion involving another chromosome 4.

一方，OUMS-27細胞ではほとんどの細胞が異常な*c-myc*シグナルを示した．間期細胞で観察された異常シグナルをFig. 6 Dに示す．これら一定の距離を保ったペアのシグナルは1本の染色体内での増幅の可能性が高い．HeLa細胞の分裂中期像で観察された1本の8番染色体内に*c-myc*の遺伝子座が2ヶ所ある増幅をFig. 6 Eに，それに相当する間期細胞のシグナルをFig. 6 F に示す．

*c-myc*異常頻度が異なったHOSとOUMS-27を用いて，染色体（分裂期細胞）と間期細胞での*c-myc*シグナル数の詳細な比較を行った（Fig. 7）．HOS細胞では分裂期細胞でも間期細胞でも正常2シグナルを示す細胞が圧倒的に多く，シグナル数も1から6シグナルと同じであった．OUMS-27細胞では，異常4シグナルを示す細胞が多く，シグナル数も2から8以上と似ていた．この結果から，間期細胞の観察で染色体観察の代用が可能であると考えられた．増殖が低下した時期の細胞も間期細胞で観察することにより，充分な数の細胞を解析対象とすることができより客観性の高い結果を導き出すことにつながると考えられる．

癌細胞株の染色体異常解析（Table 2）では，予想されたとおり高頻度の染色体異常が検出されたが，同じ細胞でもその異常頻度は用いるプローブによって大きく異なることが判明した．このことは，異常解析には少なくとも2種のプローブの使用が望ましいことを示唆していると考えられる．

3－3－2　hMSCでのFISH法による染色体異常解析

最も長期に継代を行えたhMSC10909を用いて，分裂が非常に低下した継代後期の細胞まで解析を行なうために，*c-myc*をプローブとして間期細胞で解析した．安全

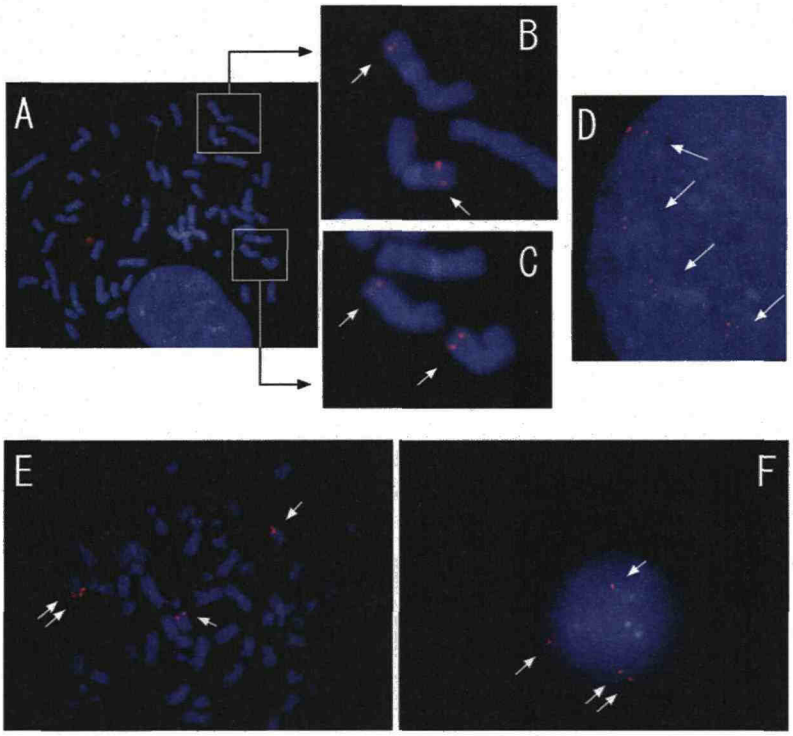


Fig. 6　FISH analysis with a locus specific identifier for *c-myc*
A: Four pairs of signals observed in a metaphase spread of an osteosarcoma derived cell line, HOS.
B: The magnified image of a part of panel A. Two pairs of signals for *c-myc* are seen near the distal end of two chromosomes. Both chromosomes seem to be translocated between chromosome 8 and chromosome 1 that has a white portion (heterochromatin) near the centromere.
C: The magnified image of another part of panel A. Two pairs of signal for *c-myc* are seen on two normal chromosomes 8.
D: Four pairs of signals for *c-myc* observed in an interphase cell of a chondrosarcoma derived cell line, OUMS-27. Panel D is a part of the interphase cell and the pair of signals seems to be amplification of *c-myc* within a chromosome, that is to say that a single signal corresponds to a pair of signals in panels B or C. Refer to panels E and F.
E: Four pairs of signals observed in a metaphase spread of HeLa cells. Two pairs of signals are seen in a chromosome located on the left. They seem to be amplification of *c-myc* within a chromosome, because only a pair of signals for *c-myc* exists in a normal chromosome 8.
F: Four signals observed in an interphase cell on the same preparation as panel E of HeLa cells. Four signals are separated in three regions. In a region, two signals are adjacent indicating that they correspond to two pairs of signals (amplification of *c-myc*) seen within a chromosome in panel E.

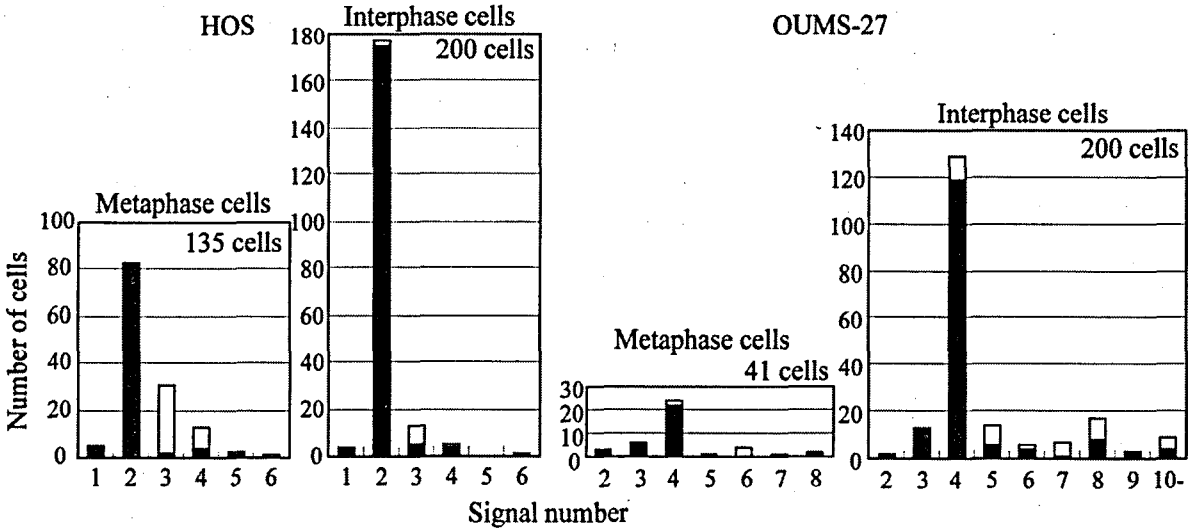


Fig. 7 Comparison of the signal number for *c-myc* observed in between metaphase cells and interphase cells in HOS and OUMS-27

The number in the upper right corner indicates the number of cells observed. The white portion of the bar indicates cells with amplification of *c-myc* within a chromosome. The black portion indicates cells without amplification within a chromosome. The distribution of the signal number observed are consistent between in the metaphase cells and in the interphase cells in both cell lines.

性評価法を標準化するために必要な，観察細胞数，統計処理法を検討するために，観察は，1枚のスライド標本上で，100細胞単位で，連続する10カ所について，計1000細胞の計数を行なった．*c-myc*は正常細胞では2シグナル観察されるため，3シグナル以上のシグナルを有する細胞を異常細胞とした．結果をFig. 8に示す．14代目では殆ど増殖しておらず標本上の細胞も少なかったために6カ所，計600細胞しか観察できなかった．その結果，1代目では10カ所の観察で異常頻度に2%から12%までのばらつきがみられた．継代3代目，5代目では，継代1代目に比べて異常頻度のばらつきは少なく，異常頻度も低かった．このことは，解凍直後の細胞はまだ培養環境に順化していないため各細胞によって増殖開始時期が一定ではなく，本来の各種細胞の構成比を反映していなかったのではないかと推察している．細胞継代10代目ではすべて6%以上の頻度を示し，観察場所によるばらつきも少なかった．継代14代目では異常頻度は明らかに増加した．

Fig. 8のデータを用いて解析に必要な観察細胞数を検討した．解析法を標準化する場合には一定の観察細胞数で1回観察した結果を用いて培養時期の異なる細胞の比較を行なうことから，検定には χ^2 検定を用いることにした．1代目と14代目の結果には必ず有意差が認められるという条件を満足する観察細胞数を探した．観察細胞数100の場合には，例えば，1代目で12%，14代目で11%の異常が観察された場合には，有意差が認められない．次に，Fig. 8のデータを最初から200個ずつ計数した

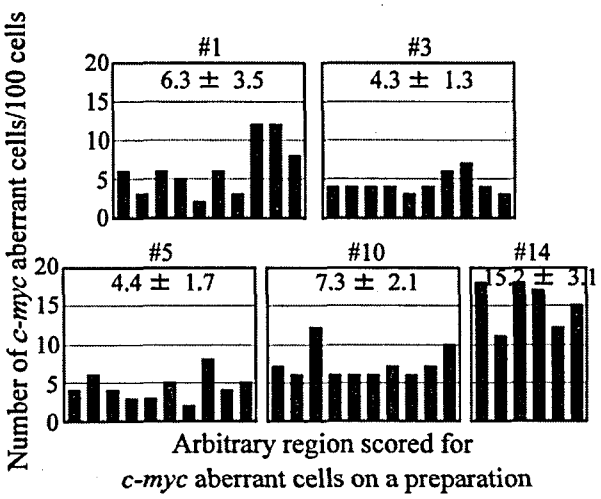


Fig. 8 Distribution of the number of *c-myc* aberrant cells observed on 100 cells during five months passage in hMSC (10909)

The number of *c-myc* aberrant cells per 100 cells was scored at 10 regions on a chromosome preparation, except for #14 where the number was scored at six regions due to less number of cells. The number in the top of graphs indicates the average number of *c-myc* aberrant cells ±SD in ten or six regions analyzed.

として，5ケ所の計数結果と14代目についても同様に3ケ所の計数結果の間のすべての組み合わせで χ^2 検定を行なった．この時も有意差が認められない場合があった．同様に300細胞と細胞数を増やして検討した結果，300細胞以上で1代目と14代目の間には必ず有意差がつくことが判明した．

そこで，他の２ロットのhMSCについても300細胞を観察し，χ^2 検定を行なった．その結果をTable 3に示す．Lot. 10796では５代目までしか解析できなかったが，*c-myc*異常細胞の有意な増加は認められなかった．Lot. 11809では１ヵ月で有意差のある異常細胞の増加が認められた．Lot. 10909はFig. 8のデータを表にしたものであるが，14代目で有意差のある異常細胞の増加が認められた．本研究で用いたhMSCは１社から購入しており細胞の調製は同じ製造管理工程のもとで同様に実施されていると考えられることから，この表でのロット差はドナー差，つまり臨床での個人差に相当すると考えられるが，３ロットの間でも差が認められる．例えば，ロット11809の１代目での異常細胞数を基準にすると，ロット10796は１代目からすでに有意差のある異常細胞数を示していることになる．*In vitro*継代培養による異常頻度の変化の有無を判定するには，患者本人の採取直後の細胞の異常を慎重に観察する必要があると考えられる．

遺伝子座プローブだけでなく染色体特異的DNAプローブを用いる構造異常の解析も安全性評価指標の候補としていたが，Table 3に示すように，分裂指数から判断してロットによっては培養初期の標本でさえ充分な数の分裂期細胞を集めることが困難であることが判明した．しかしながら，基礎データとして染色体構造異常の頻度に関するデータも確認しておく必要があると考え，hMSC 10796の１代目の標本で１番と４番染色体プローブ，比較的増殖が良かったhMSC 10909で１番染色体での５代目までの解析を試みた（Table 4）．また，別ロットhMSCの５代目での解析を参考に記載する．１番染色体プローブを用いた解析ではhMSC 10796は1.6%の細胞が転座（Fig. 5 A）を示し，別ロットのhMSCは継代５代目で２%の細胞が転座を有していた．４番染色体では１代目でも別ロットの５代目でも異常は検出されなかった．hMSC 10909では１，３，５代目の細胞を200個以上観察したが，継代による異常頻度の増加は認められなかった．

Table 3 Number of c-myc aberrant cells in interphase cells of hMSC

hMSC Lot.	Passage	Days in culture	Mitotic index(%)	No. of aberrant cells / 300 cells	χ^2-test
10796	#1	0	2.8	24	—
	#3	13	NT	35	N.S.
	#5	31 (1 month)	0.2	23	N.S.
10909	#1	0	10.2	15	—
	#3	13 (2 weeks)	5.6	12	N.S.
	#5	27 (4 weeks)	7.2	14	N.S.
	#10	78 (2.5 month)	0.1	25	N.S.
	#14	152 (5 month)	0.6	47	$P<0.001$
11809	#1	0	1.5	10	—
	#5	28 (1 month)	0.8	23	$P<0.05$
	#8	66 (2 month)	NT	41	$P<0.001$
	#10	98 (3 month)	NT	44	$P<0.001$

NT; Not tested, N.S.; Not significant.

Table 4 FISH analysis with chromosome specific DNA probes for chromosomes 1 and 4 in hMSC

Passage	Judge	hMSC 10796 Chromosome 1	hMSC 10796 Chromosome 4	hMSC 10909 Chromosome 1
#1	normal	98.4%	100%	95.8%
	aberrant	1.6%	0%	4.2%
	No. of cells observed	60	207	261
#3	normal			97.9%
	aberrant			2.1%
	No. of cells observed	NT*	NT	242
#5	normal	98.0%	100%	96.2%
	aberrant	2.0%	0%	3.8%
	No. of cells observed	201**	55**	236

*NT; Not tested, **The data are derived from another lot of hMSC.

４．考察

hMSCの無限増殖能を制御できなくなった場合として癌化を危惧したが，本研究での３ロットのhMSCについては，継代による増殖低下，細胞形態の変化，老化細胞染色から，「生体から分離し，*in vitro*の培養系に移したhMSCは無限増殖能を示さない」ことが判明した．むしろ，hMSCは*in vitro*で長期継代培養することによって老化徴候を示すようになると考えられた．また，老化染色写真Fig. 2に示すように，継代13代目で殆ど増殖をしなくなっているにも拘わらず，すべての細胞が老化（関連）細胞ではなかった．以上のことはhMSCの他のロットについても確認している[3]．幹細胞の増殖分化を考える時，従来は一つの幹細胞が単純に増殖を繰り返して細胞数を増やす時期があり，その後その細胞集団が何らかの分化刺激を受けて全体が分化していくという流れが考えられていた．近年，幹細胞が分裂する時娘細胞の一つは自己複製のための幹細胞であるが，他の一つはすでに分化（の準備ができた）細胞になっており，後者はその後分裂せず前者が同じ形式の分裂を繰り返すことにより分化（の準備ができた）細胞が増え，それらと一定数の無限増殖能をもった幹細胞とからなる細胞集団が考えられてきている．従来の考え方ではある時期の細胞集団は同じ性質をもった細胞の集まりであるが，後者の考え方ではヘテロな細胞集団となる．本研究の老化関連染色において継代を重ねた細胞でもすべての細胞が青く染まらなかったことは，後者の考え方を導入すると理解しやすいと考えられる．

Table 4に示すように，充分な数（例：200細胞）の分裂中期像があっても４番染色体は誘発される異常頻度が低く，解析細胞数を多くする必要が考えられることから，本目的の解析には適切ではないと考えられる．２例

の健常人の末梢血リンパ球で同じ手法で4番染色体プローブでの解析を行なった経験があるが，異常頻度は0.13%あるいは0.11%であり，現実的には約800細胞を観察してやっと1個の異常細胞を検出できる程度であった[4]．また，癌細胞でさえも4番染色体の異常頻度は極端に低いものがあった（Table 2）．

一方，1番染色体ではTable 4に示すように，60細胞の観察ですでに1個の異常を検出できており，4番染色体より異常頻度が高いことが予想され，100細胞程度の観察でも異常頻度を算出でき，*in vitro*培養前後の比較が可能だと考えられる．1番染色体の方が解析プローブとして適切であると考えられるが，基本的にhMSCの標本では安定した数の分裂中期像を集めることが困難という事実から，染色体を観察対象とする評価は困難だと考えられた．

対照的に，*c-myc*では間期細胞での効率のよい異常解析が可能で，安全性評価法として有用であることが示唆された．実際に，5ヵ月まで継代培養できたhMSC 10909を用い間期細胞で*c-myc*解析を行なった結果，継代による異常頻度の変化，及び最終継代標本で有意な増加を検出できた（Table 3）．

本研究では実施していないが，分化により増殖が停止した細胞でも本研究と同様に細胞標本を作製し，間期細胞でFISHによる観察が可能であると考えられる．ただし，骨芽細胞のように分化によって骨化する細胞ではカルシウム沈着がおこり細胞標本を作製できない可能性がある．このような細胞では遺伝的影響の検出は困難であると考えられる．

試験手技上の利点であるが，解析対象を間期細胞にすることによって，標本作製も容易になり観察時間も短縮できる．広く一般に応用するにあたっては非常に重要な長所である．具体的には，この手法を用いれば最短3日（標本作製1日，翌日FISH，3日目に300細胞を観察）で結果を得ることができ，臨床手順の流れをさえぎることなくこの結果を臨床に反映させることができると考えられる．

hMSCは市販品であるが，Cambrex社によるとドナーから細胞を採取後製品とするまでに約3週間（2－3代の継代）を要しているという．従って，1ヶ月で統計学的に有意な異常頻度を示したhMSC11809（Table 3）はその時点でヒトから採取後すでに2ヵ月近く培養していることになる．現在臨床研究で行なわれている培養は採取後長くて1ヵ月といわれており，Table 3の結果から，実際的にはその期間では異常細胞頻度が有意に増加することはないであろうと考えている．5ヵ月まで継代した時点で*c-myc*の明らかな異常の増加が認められたhMSC 10909でも，1ヵ月までは染色体数の分布も46本にピークが認められ（Fig. 3），*c-myc*の異常頻度も培養開始直後の頻度より高くはなかった．

*c-myc*等の遺伝子座での異常とは別に染色体の構造異常も指標とするのが望ましいと考えられるが，効率よく異常を検出できることが判明したFISH法ででも，分裂期細胞での観察は実際的には困難であることが判明した．染色体構造異常を間期細胞で観察する方法として小核試験があり検討の余地ありと考えられるが，今後の課題としたい．

最後に，「*In vitro*培養ヒト間葉系幹細胞の安全性評価法」の1つとして，以下の方法を提案したい．

1）提案の前提：採取された幹細胞の本来使用目的以外の使用量を最小限にする．臨床手順を妨げない．
2）観察対象：患者から採取直後の細胞（陰性対照）と，*in vitro*で培養増殖させ患者に移植直前の細胞とで，異常頻度の比較を行う．
3）評価手法：3－1．位相差顕微鏡による細胞形態観察
　　3－2．FISH法で300間期細胞の染色体異常解析を行い，χ^2 検定を行う．プローブは*c-myc*等の遺伝子座特異的DNAプローブ2種を用いる．

謝辞

本研究は財団法人ヒューマンサイエンス振興財団よりの研究助成金によって実施された．ここに謝意を表する．

参考文献

1）Dimri, G. P., Lee, X., Basile, G., Acosta, M., Scott, G., Roskelly, C., Medranos, E. E., Linskens, M., Rubelj, I., Pereira-Smith, O., Peacocke, M. and Campisi, J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 9363-9367 (1995)
2）Matsuoka, A., Tucker, J. D., Hayashi, M., Yamazaki, N. and Sofuni, T.: *Mutagenesis*, **9**, 151-155 (1994)
3）Ito, T., Sawada, R., Fujiwara, Y., Seyama, Y. and Tsuchiya, T.: Biochem. Biophys. Res. Commun., **359**, 108-114 (2007)
4）Matsuoka, A., Yamada, K., Hayashi, M. and Sofuni, T.: *J. Radiat. Res.*, **37**, 257-265 (1996)

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 58-64 (2010) **Original**

臭素化難燃剤hexabromocyclododecane (HBCD) のラット周産期暴露における発達期免疫機能影響について

蜂須賀暁子#, 中村亮介, 佐藤雄嗣, 中村里香, 渋谷 淳, 手島玲子

Effects of perinatal exposure to the brominated flame-retardant hexabromocyclododecane (HBCD) on the developing immune system in rats

Akiko Hachisuka#, Ryosuke Nakamura, Yuji Sato, Rika Nakamura, Makoto Shibutani, Reiko Teshima

To evaluate the developmental immunotoxicity of brominated flame retardant, hexabromocyclododecane (HBCD) , maternal Sprague-Dawley rats were given HBCD at dietary concentrations of 0, 100, 1000, 10000 ppm from gestational day 10 to postnatal day 21 (postnatal week 3, PNW3). At PNW3 and PNW11, lymphocytes in the spleen, thymus, and peripheral blood of male pups were subjected to flow cytometric analyses for expression of surface markers (CD3, CD4, CD8a, CD25, CD45RA, CD71, and CD161 (NKRP1A)). The spleen and thymus weights, and number of white blood cells of two organs did not change between HBCD-exposed and control groups at PNW3 and PNW11. A significant decrease in thyroid hormone T3 and increase in serum albumin concentration were observed at PNW3 and lasted until PNW11. By flow cytometric analysis, the dramatic change was not observed in the population of the splenic and thymic T/B lymphocyte between the HBCD treated groups and control group. In the peripheral blood of BNW3 rats, the population of activated T cells was decreased and that of inactivated B cells was increased. And the population of NK cells in the spleen was decreased. All of these changes were mild in degree, and returned to the normal levels by PNW11. Production of anti-KLH IgG antibody after KLH immunization was reduced by the 10000 ppm HBCD treatment. These results suggest that developmental exposure to the highest dose of HBCD had a weak immunomodulatory effect at PNW3, and most of the immunomodulatory effect had recovered to normal levels by PNW11.

Keywords: hexabromocyclododecane, brominated flame retardant, rat, immunotoxicity, developmental toxicity

1. はじめに

難燃剤とは，プラスチック・ゴム・繊維・紙・木材などの可燃性の素材に添加してそれらを燃えにくくし，あるいは炎が広がらないようにする化合物であり，ハロゲン化合物などの有機系，金属水酸化物などの無機系に分類される．Hexabromocyclododecane (HBCD) は，ハロゲン系難燃剤の中でも臭素含有率が高いことから，少量で優れた難燃機能を有するとされ，日本において年間約3,000トンの需要量があり，その約８割が建設用の発泡系断熱材に，約２割がカーテンなどの繊維製品に利用されている．難分解性，高蓄積性であることから2004年９月化審法の第一種監視化学物質に指定された．長期毒性については不明な点が多いが，2008年Ema[1] らの２世代生殖毒性試験によりヒトに対する毒性は高くないと判断され，2009年５月の改正においても第一種監視化学物質のまま据え置かれている．

他方，免疫系は環境化学物質や薬物の有害影響に鋭敏に反応し，かつその健康影響はアレルギー，感染症，発がんなど多様な形で発現することが知られ，環境因子の影響を評価する際の重要な指標であることが指摘されてきた．また，胎児期から小児期にかけては生体組織・機

#To whom correspondence should be addressed:
Akiko Hachisuk; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 243; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: hachisuk@nihs.go.jp

能が発育段階にあり未熟であるために環境有害因子に対して感受性が高い時期（critical window）と考えられており，胎児期から小児期に受けた影響は生涯にわたって続く障害となる場合が少なくない．以上の点から，化学物質の発達期暴露による免疫影響についての検討は極めて重要なものであるが，一般毒性試験の中では実施されていないことから，免疫毒性試験評価手法の高度化，標準化が，国際的にも望まれている．

本報告では，対象化合物として本邦で使用頻度の高い臭素系難燃剤を取り上げ，胎児期から幼児期にかけてのラットに暴露した際の，胸腺，脾臓を中心にした免疫機能影響の評価研究を行った．HBCDを含むtetrabromobisphenol A（TBBPA），decabromodiphenyl ether（DBDE）等の臭素系難燃剤は，甲状腺機能阻害を有することが示唆されている化学物質でもある[2]．そこで，免疫影響について考察するにあたっては，甲状腺機能障害性についても考慮した．最後に，HBCDの免疫影響について，すでに報告したDBDEの免疫影響[3]との比較を加えた．

2．方法

動物は，各群10匹ずつの妊娠SD：IGSラットを用い，妊娠10日目から出産3週目まで，被験物質であるHBCDを，100ppm, 1000ppm, 10000 ppmの濃度で餌（大豆除去飼料（西川食））に混ぜ，親に自由摂取させた．大豆イソフラボンは代表的な植物エストロゲンであり，甲状腺ペルオキシダーゼの活性阻害作用によりヨウ素欠乏状態で甲状腺機能低下を来すとの報告があるため[4]，本実験では大豆成分の影響を避けるために被験物質投与期間は大豆除去食とした．出産3週目（PNW3）に離乳を行い，各群雌雄10匹ずつの児ラットの解剖を行なった．残りの児ラットについては，3週目からは，通常のCRF-1飼料を与えて11週まで飼育し，回復の程度を見る実験に供した．3週目，11週目の解剖時の免疫影響評価のための項目は，表1に示した通りである．病理組織学的検査のみ雌雄児ラットについて行い，他は雄児ラットについて行った．

(1) 血液学的検査：末梢血白血球数は，ラット後大動脈より採血した血液20μlをあらかじめ80μlの0.5% EDTA-2K溶液が入った1.5mlチューブに入れて混和し，多項目自動血球計数装置（M-2000, Sysmex corp）に供した．赤血球数（RBC），白血球数（WBC），血小板数（PLT），ヘモグロビン濃度（HGB），ヘマトクリット値（HCT），平均赤血球容積（MCV）平均赤血球血色素量（MCH）及び平均赤血球血色素濃度（MCHC）の測定を行なった．白血球百分比は，Wright染色した塗沫標本を作製し，杆状核好中球（Band），分葉核好中球（Seg），好酸球（Eosino），好塩基球（Baso），リンパ球（Lympho），単球（Mono）及び有核赤血球（Ebl）について血液細胞自動分析装置（Microx MEG50S, Sysmex）を用いて計測した．

表1　本実験で用いた免疫毒性のマーカー

(1) 末梢血白血球数，白血球百分比
(2) 胸腺，脾臓の重量
(3) 胸腺，脾臓の病理組織学的検査
(4) 体液性免疫：
KLHに対する血中IgM, IgG抗体産生（ELISA）
脾臓，末梢血，リンパ節のフローサイトメトリー：B細胞数（CD45RA）
(5) 細胞性免疫
脾臓，末梢血，リンパ節のフローサイトメトリー：T細胞数（CD3）及び
T細胞サブセット（CD4及びCD8a），調節性T細胞（CD4+CD25+），
活性化T細胞（CD3+CD71+）
(6) 非特異的免疫
脾臓，末梢血のNK細胞数

(2) 胸腺，脾臓の重量：採血終了後，動物を放血死させ，免疫系器官である胸腺，脾臓の重量を測定した．重量測定後，臓器を2つにわけ，一方を病理組織学的検査用とし，残りをフローサイトメトリー用に供した．

(3) 病理組織学的検査：上記(2)で記した胸腺，脾臓の1部を，常法に従って中性緩衝ホルマリン液で固定を行い，薄切切片を作成し，ヘマトキシリン・エオジン染色を施した．

(4) 体液性免疫：抗体産生への影響を調べるために，解剖に供した児ラットとは別個体雄児ラットに，生後（PND）23日，33日及び43日にKLH（keyhole limpet hemocyanin）50μgをalum 1mgとともに腹腔内投与し，40及び50日目に採血し，500～500,000倍希釈し，KLHを固相抗原としたELISAにて，KLH特異的IgG及びIgM抗体価を測定した[5]．また，脾臓，末梢血，血液中Bリンパ球の割合を，PECy5標識抗CD45RA抗体処理によるフローサイトメトリーを用いて解析した．

(5) 細胞性免疫：細胞性免疫に関与する胸腺，脾臓，末梢血中Tリンパ球の割合の解析のため，フローサイトメトリーによる解析を行なった．全T細胞数は，FITC標識抗CD3抗体を用い，CD4，CD8 T細胞サブセットは，PECy5標識抗CD4抗体及びPE標識抗CD8a抗体を用い，調節性T細胞（CD4+CD25+）[6]については，PE標識抗CD25抗体を併用し，活性化T細胞（CD3+CD71+）については，PE標識抗CD71（トランスフェリン受容体）抗体を併用して解析を行なった[7]．

(6) 非特異的免疫：脾臓，末梢血中のNK細胞数の割合をFITC標識抗NKRP1A（CD161）抗体を用いてフローサイトメトリーで解析した．

(7) フローサイトメトリー：上記(4)−(6)で示したリン

パ球サブポピュレーション解析は，脾臓，胸腺，末梢血細胞を３種の蛍光で標識した抗体を用い三重染色後，Facs Caliber（Becton Dickinson）を用いて行なった．動物実験は研究所の規定に準拠し，実験動物委員会の承認に基づき実施した．

３．研究結果

(1) HBCDの免疫担当細胞への影響

図１に，臭素化難燃剤HBCD親ラット投与による児雄ラットの体重，臓器重量変化の結果を示す．３週令時，11週令時共に，HBCD 100，1000，10000ppm投与群で対照群と比較して，体重，脾臓，胸腺重量に有意な差はみられなかった．なお，母動物の体重にも投与による影響は認められなかった．また，HBCD投与ラットの脾臓，胸腺細胞の白血球数についても，有意差はみられなかった．なお，肝臓重量は，1000, 10000ppm投与群の３週令において，有意な増加が認められたが，11週令においては，有意差は認められなかった．

次に表２，表３に，３週令ラットと11週令ラットの血液学的検査を行なった結果を示すが，末梢血白血球数（表２），白血球百分比（表３）ともに，３週令，11週令ラットにおいて，対照と比べて有意な変化はみられなかった．なお，３週令で，赤血球容積，11週令で血色素濃度の用量依存的な上昇が観察され（表２），また，３週令で，有核赤血球（Ebl）のわずかな上昇傾向がみられた（表３）．

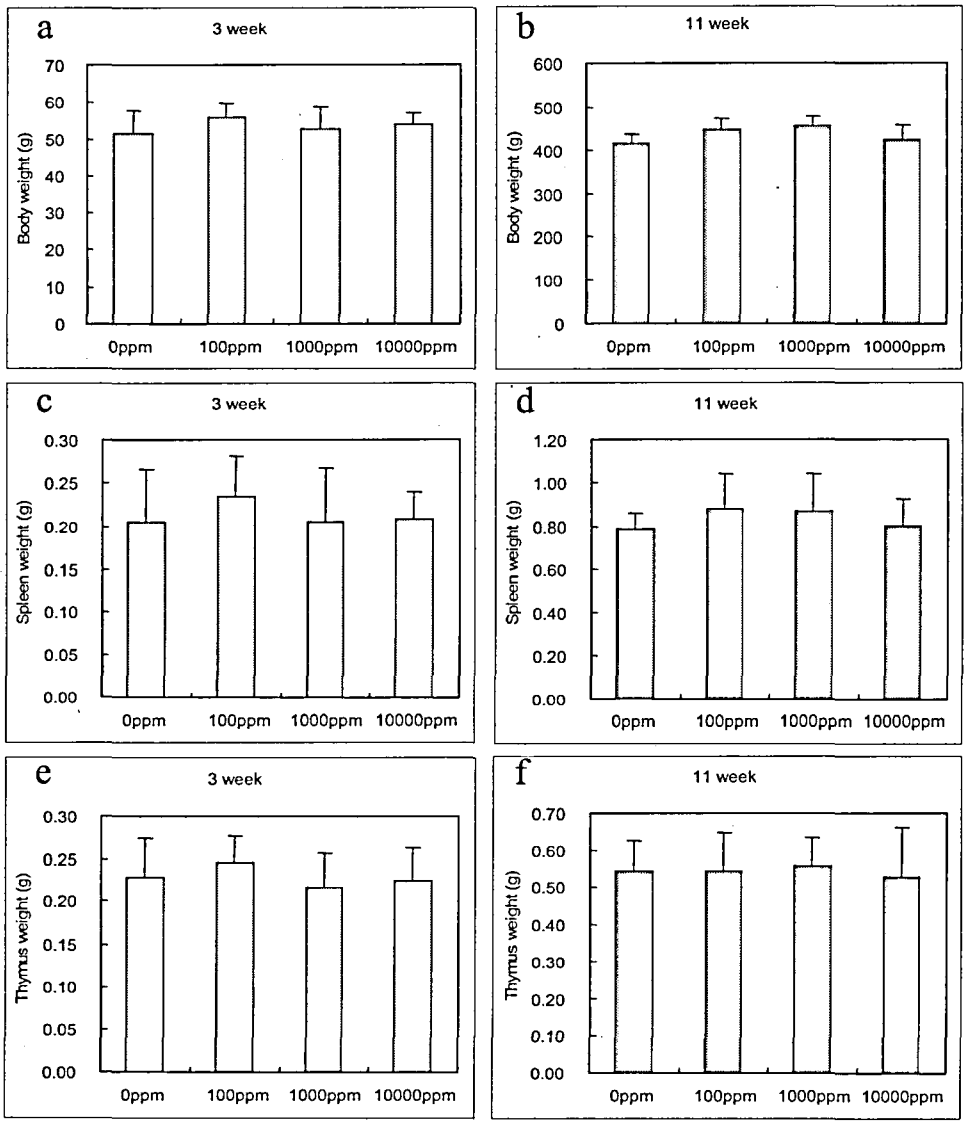


Fig. 1 Effect of perinatal exposure to HBCD on the body weight and the immune-related organs weight of offspring
Dams were fed *ad lib* HBCD-containing diet from gestational day 10 to PNW3. The body weight (a, b), spleen wight (c, d), and thymus weight (e, f) of the male offspring at PNW3 and PNW11, respectively. Means (n=10) ± SD are shown. There was no significant difference (Dunnett, $p<0.05$).

次いで，フローサイトメトリーによるリンパ球ポピュレーションの解析では，HBCD投与群と対照群との間に幾つかの項目で，リンパ球サブポピュレーションにおける変化が観察された．表4に，5％以上の有意差を持って変化のみられた項目につき，解析したリンパ球サブポピュレーションの割合を数値で表したものを示した．T細胞のサブポピュレーション解析では，脾臓リンパ球において，HBCD 100ppm, 10000ppm投与11週令時で，CD8+ T細胞の上昇が認められた．また，末梢血における活性化T細胞の割合の低下，並びに非活性化B細胞の

Table 2 Hematological changes in male rats perinatally exposed to HBCD

group	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT	
PNW 3	x 10^2/ul	x 10^4/ul	g/dl	%	fL	pg	g/dL	x 10^4/ul	n
M-1 (control)	35.3±11.3	327.7±22.7	5.19±0.69	20.00±1.81	61.05±4.23	15.85±1.90	25.92±1.93	118.92±19.50	10
M-2 (HBCD 100 ppm)	30.9±10.0	336.8±30.2	5.83±0.87	21.59±1.85	64.25±4.31	17.32±2.32	26.85±2.33	121.77±11.28	10
M-3 (HBCD 1000 ppm)	47.5±11.8 *	328.1±24.0	5.76±0.73	21.16±2.07	64.50±4.27	17.55±1.77	27.17±1.19	128.38±11.06	10
M-4 (HBCD 1000 ppm)	39.6±7.9	322.3±23.7	5.98±1.18	21.57±3.24	66.71±6.26 *	18.46±2.67 *	27.55±1.94	123.99±22.54	10
PNW11									
M-1 (control)	82.1±17.8	758.6±63.6	14.27±1.93	46.74±3.79	61.64±1.63	18.78±2.01	30.49±3.29	108.85±9.88	10
M-2 (HBCD 100 ppm)	109.8±30.8 *	786.5±30.4	15.60±0.59	48.03±1.79	61.07±1.23	19.85±0.32	32.47±0.50	111.32±12.15	10
M-3 (HBCD 1000 ppm)	110.0±29.3 *	815.1±55.3 *	15.96±0.82 *	49.29±3.32	60.48±1.16	19.59±0.50	32.42±0.82	117.26±13.72	10
M-4 (HBCD 1000 ppm)	103.4±34.1	766.4±39.6	15.27±0.56	46.42±2.16	60.61±1.30	19.94±0.60	32.90±0.46 *	123.97±19.15 *	10

Values are mean ± SD of 10 rats. *<0.05 (Dunnett's-test)

Table 3 White blood cell classification in male rats perinatally exposed to HBCD

group	n	Lymp	Seg	Eosi	Mono	Band	Ebl
PNW3		%	%	%	%	%	n
M-1 (control)	9	78.88±4.74	19.73±4.77	0.61±0.74	0.61±0.49	0.0±0.0	0.06±0.17
M-2 (HBCD 100 ppm)	10	79.02±3.18	19.63±3.26	0.60±0.46	0.75±0.63	0.0±0.0	0.48±0.66
M-3 (HBCD 1000 ppm)	10	81.69±3.81	17.21±4.19	0.45±0.37	0.65±0.75	0.0±0.0	0.26±0.37
M-4 (HBCD 1000 ppm)	10	81.41±4.06	17.42±4.50	0.36±0.50	0.81±0.90	0.0±0.0	1.00±1.45
PNW11							
M-1 (control)	10	84.64±5.46	13.51±5.15	0.90±0.94	0.95±0.69	0.0±0.0	0.05±0.16
M-2 (HBCD 100 ppm)	10	84.27±4.88	13.33±4.67	1.50±1.15	0.90±0.70	0.0±0.0	0.00±0.00
M-3 (HBCD 1000 ppm)	10	87.56±4.33	10.44±3.79	1.05±0.93	0.95±0.64	0.0±0.0	0.05±0.16
M-4 (HBCD 1000 ppm)	10	86.44±3.36	11.86±3.34	0.75±0.68	0.95±0.50	0.0±0.0	0.00±0.00

Values are mean ± SD. There was no significant difference (Dunnett, p<0.05).

Table 4 Effects of HBCD on subpopulations of immune cells

T cell subpopulations

	Spleen3w				Spleen 11w				Note
HBCD:	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	
CD3(+) CD8a(+)	6.84±1.3	8.15±1.88	7.22±1.52	6.6±1.44	13.42±2.71	18±4.21*	15.2±3.54	18.4±4.58*	CD8 T cell
CD8a(+) CD4(−)	6.86±0.95	8.12±2.16	6.99±1.42	6.43±1.44	14.42±2.23	18.54±4.34*	16.85±4.31	18.87±4.82*	CD8

Activation of T/B cells

	Thymus 3w				Thymus 11w				Note
HBCD:	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	
CD3(+) CD71(+)	2.67±0.87	2.46±0.8	1.82±0.55*	1.87±1.15	0.92±0.97	0.74±0.51	1.02±0.84	1.04±0.7	active T cell
	Peripheral Blood 3w				**Peripheral Blood 11w**				**Note**
HBCD:	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	
CD3(+) CD71(+)	13.51±3.47	14.01±2.16	11.81±1.96	10.4±2.02*	1.45±0.54	1.35±0.6	1.27±0.47	1.32±0.24	active T cell
CD71(+) CD45RA(+)	20.79±4.03	20.24±2.97	23.08±1.77	25.81±2.84**	20.91±5.79	19.65±7.81	22.94±6.7	21.22±5.22	Inactive B cell

Treg, NK, NKT cells

	Spleen3w				Spleen 11w				Note
HBCD:	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	
NKRP1A(+) CD25(−)	11.36±0.79	11.55±1.19	11.25±1.67	9.99±1.11**	21.47±2.47	21.47±3.9	23.28±4.29	20.77±2.33	NK cell
NKRP1A(+) CD4(+)	6.47±0.61	6.28±0.81	6.4±1.31	5.63±0.81**	12.53±1.88	12.89±1.85	13.78±2.66	13.09±1.72	CD4NKT
NKRP1A(+) CD4(−)	5.75±0.35	6.06±1.09	5.65±0.87	5.09±0.76*	10.63±1.63	9.97±3.44	11.38±2.47	9.44±2.39	NK cell
	Thymus 3w				**Thymus 11w**				**Note**
HBCD:	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	
CD25(+) CD4(+)	7.7±2.57	5.15±0.94*	7.69±1.27	7.85±2.85	4.16±1.09	3.98±0.87	4.41±0.76	4.32±1.22	Treg
NKRP1A(+) CD4(−)	0.07±0.03	0.07±0.03	0.06±0.02	0.07±0.05	0.2±0.04	0.2±0.05	0.25±0.09	0.27±0.08*	NK cell
	Peripheral Blood 3w				**Peripheral Blood 11w**				**Note**
HBCD:	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm	
NKRP1A(+) CD25(+)	0.12±0.03	0.1±0.03	0.09±0.02	0.08±0.04*	0.27±0.07	0.23±0.08	0.27±0.07	0.25±0.09	CD25NK

*p<0.05, **p<0.01

割合の上昇が，３週令時ラットHBCD 10000ppm投与群でみられた．さらに，NK細胞については，脾臓におけるNKRP1A（NK受容体）陽性細胞の割合の減少が，HBCD 10000ppm投与３週令ラットにおいて観察された．

HBCD投与による血液生化学的検査結果については，表５に示すが，３週令時10000ppmHBCD投与群において，甲状腺ホルモンT3の有意な減少及びTSHの有意な上昇が観察された．11週令時においてもT3の有意な低下が，1000，10000ppm HBCD投与群でみられた．また，血清のアルブミン値の上昇が，11週令時の10000ppmHBCD投与群において観察された．

病理組織学的所見を表６に示す．３週令雄の1000ppm HBCD投与群において，貪食したマクロファージであるstarry-sky像が増加していたが用量依存性は認められなかった．その他は，顕著な変化は認められなかった．

投与ラットのKLHに対する抗体産生への影響を図２に示す．図には，KLHで２回免疫したラットから得た血清（PND40）のELISAで測定したKLH特異的IgG抗体価とHBCDの用量依存性を調べた結果を示しているが，HBCDの濃度が上昇するにつれ，抗体価の減少する傾向が得られ，HBCD 10000ppm投与群で，対照群と比較して有意な抗体価の減少が観察された．

４．考察

臭素化難燃剤HBCDの胎児期及び幼児期投与による児

Table 5 Serum levels of thyroid-related hormones of the offspring perinatally exposed to HBCD

	HBCD in diet (ppm)													
	0				100				1000				10000			
PNW3																
No. of offspring examined		10				10				10				10		
T3 (ng/ml)	1.09	±	0.11	[a]	1.13	±	0.12		1.06	±	0.08		0.93	±	0.10	**
T4 (ug/dl)	4.39	±	0.93		4.20	±	0.77		4.78	±	0.49		4.20	±	0.52	
TSH (ng/ml)	5.40	±	0.62		6.66	±	1.24		6.07	±	1.41		7.00	±	1.31	*
A/G ratio	2.17	±	0.43		2.34	±	0.59		2.08	±	0.34		1.93	±	0.70	[b]
albumin (g/dl)	3.55	±	0.18		3.62	±	0.25		3.62	±	0.16		3.84	±	0.15	[b], **
PNW11																
No. of offspring examined		10				10				10				10		
T3 (ng/ml)	0.96	±	0.06		0.93	±	0.07		0.88	±	0.05	**	0.89	±	0.06	**
T4 (ug/dl)	4.77	±	0.70		4.84	±	0.59		5.21	±	0.65		5.20	±	0.98	
TSH (ng/ml)	4.74	±	0.62		5.81	±	1.72		5.36	±	1.11		4.96	±	0.80	
A/G ratio	1.86	±	0.24		1.89	±	0.29		1.74	±	0.16		1.70	±	0.14	
albumin (g/dl)	3.53	±	0.32		3.63	±	0.29		3.82	±	0.34		4.00	±	0.39	**

[a] Mean ± SD.
[b] n=9
Abbreviations: HBCD, hexabromocyclododecane; PNW, postnatal week.
*,** Significantly different from the controls by Dunnett's test or Dunnett-type rank-sum test (*p<0.05, **p<0.01).

Table 6 Histopathology of the thymus and spleen of male and female rats perinatally exposed to hexabromocyclododecane (HBCD)

	HBCD in diet (ppm)			
	0	100	1000	10000
HBCD 3				
No. of animals examined (male/female)	10/10	10/10	10/10	10/10
Thymus				
Increased starry sky appearance(±)[a]	0/0[b]	0/0	4*/0	1/0
Spleen				
Atrophy of white pulp(±)	0/0	0/0	0/0	1/0
Reduction in the number of white pulp(±)	0/0	0/0	0/0	1/0
HBCD 11				
No. of animals examined (male/female)	10/10	10/10	10/10	10/10
Thymus				
Increased starry sky appearance(±)	0/0	0/0	0/3	0/0
Reduction of cortical area(±)	1/2	0/0	1/1	4/3
Spleen				
No abnormalities detected	10/10	10/10	10/10	10/10

[a] Grade of change; ±, minimal.
[b] Total No. of animals with each finding.
* Significantly different from the controls by Fisher's exact probability test (*p < 0.05).

ラットの免疫系への影響を，リンパ球のポピュレーション，サブポピュレーション，NK細胞の割合の解析により検討した．その結果，胸腺，脾臓重量に対照群との間に差は認められなかったが，３週令の脾臓においてNK細胞の減少が観察され，末梢血の活性化Ｔ細胞の減少，非活性化Ｂ細胞の上昇も観察された．甲状腺機能障害性を有する薬物Propylthiouracil（PTU）及びMethimazole（MMI）[8,9]を用いた同様の実験では，Ｂ細胞の比率の低下等の大きなポピュレーション変化を伴う現象が観察されたが，それら抗甲状腺作用薬に比較してHBCDの影響は軽度であった．回復期の11週令においては，リンパ球ポピュレーションに有意な変化は観察されなかった．以上，HBCDは，軽度ではあるが，免疫担当細胞への影響が示唆されるデータが得られ，甲状腺ホルモンT3の低下と連動することから，これら影響は，甲状腺機能抑制と連関する可能性が考えられた．なお，血清アルブミンの上昇，肝臓の臓器重量の増加も観察されたことから，HBCDの甲状腺機能への影響は，HBCDが直接甲状腺機能を抑制している可能性と，肝重量が増加していたことから，肝臓の薬物代謝酵素誘導により甲状腺ホルモンが代謝されて血中濃度が減少する二次的影響の可能性の２つが考えられた．

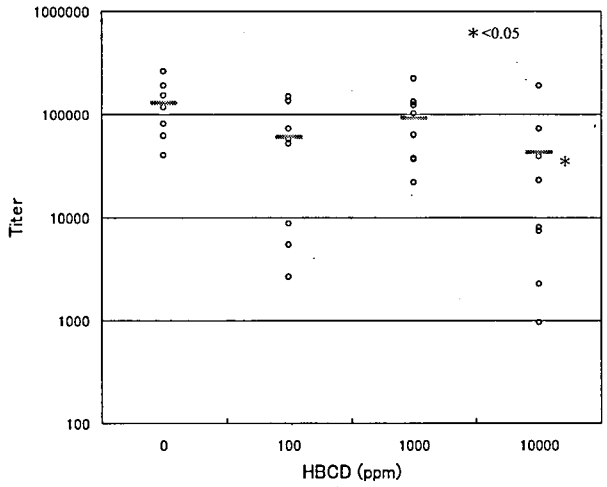


Fig. 2　Effect of HBCD on the antibody production of the offspring
The HBCD-exposed female offspring were challanged with 50μg of KLH with 1 mg of alam twice after ceasing exposure on postnatal day 23 and 33. Serum was obtained 1 week after final immunization, and the IgG titer to KLH was measured by ELISA. Open circles represent individual values, and gray lines indicate mean values. In the highest dose (10000 ppm), the antibody titer against KLH decreased in comparison with the control group significantly (Dunnett, $p<0.05$).

Table 7　Immunity-related influences exposed to HBCD(a) and DBDE (b)

a）HBCD	1000ppm	10000ppm
PNW3		
liver weight	↑	↑
spleen CD161+NK cell		↓
peripheral active T cell		↓
peripheral inactive B cell		↑
serum T3 level		↓
serum TSH level, albumin		↑
serum T3 level	↓	↓
serum albumin		↑
PNW3-7		
KLH-antibody production		↓

b）DBDE	100ppm	1000ppm
PNW3		
liver weight	↑	↑
spleen active T, B cell		↓
spleen CD4+ cell		↓
serum T3 level		↓
PNW11		
peripheral CD161+NK cell		↓
serum T4 level		↓

以上，HBCDの用量依存性が得られた免疫影響関連の結果をまとめたものを表７a)に示した．また，表７b)には，比較のために同じく用量依存性の免疫影響の得られたDBDEの結果[5]を示した．HBCD，DBDEともに，３週令で甲状腺機能抑制活性と連関すると思われる活性化Ｔ細胞群の低下がみられ，HBCDでは抗体産生の低下がみられた．NK細胞の割合の低下も両化合物でみられたが，HBCDの場合は３週令での抑制が11週令で回復しているのに比べ，DBDEの場合は11週令でも抑制が有意であるという違いがみられた．

以上，HBCDは，高濃度暴露において，幼児期ラットに対し免疫抑制影響を示すことが示唆された．また，DBDEも同様の免疫影響を示すが，HBCDの方がDBDEに比べ回復が早い傾向にあることが示された．

謝辞

本研究は厚生労働科学研究費化学物質リスク研究事業の助成を受けて行った．

文献

1）Ema M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M.: Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats. *Reprod Toxicol.*, 25, 335-351, 2008
2）Birnbaum L.S. et al.: Brominated flame retardants: Cause for concern? *Environ. Health Perspect.*, 112, 9-17, 2004
3）Teshima R., Nakamura R., Nakamura R., Hachisuka A., Sawada J., Shibutani M.: Effects of exposure to decabromodiphenyl ether on the developmental of the immune system in rats. *J. Health Sci.*, 54,

382-389, 2008

4) Ikeda T., Nishikawa A., Imazawa T., Kimura S. and Hirose M.: Dramatic synergism between excess soybean intake and iodine deficiency on the development of rat thyroid hyperplasia. Carcinogenesis, 21, 707-713, 2000

5) Ulrich P. et al.: Validation of immune function testing during a 4-week oral toxicity study with FK506. *Toxicol. Lett.*, 149, 123-131, 2004

6) Dieckmann D. et al.: Activated CD4 CD25 T cells suppress antigen-specific CD4 and CD8 T cells but induce a suppressive phenotype only CD4 T cells. *Immunology*, 15, 305-314, 2005

7) Ohashi H., Itoh M.: Effects of thyroid hormones on the lymphocyte phenotypes in rats: changes in lymphocyte subsets related to thyroid hormone. *Endocrine regulat.*, 28, 117-123, 1994

8) Rooney A.A. et al.: Neonatal exposure to propylthiouracil induces a shift in lymphoid cell subpopulations in the developing postnatal male rat spleen and thymus. Cell. *Immunology*, 223, 91-102, 2003

9) Volpe R.: The immunomodulatory effects of antithyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signaling: review. *Curr. Pharm.Des.*, 7, 451-460, 2001

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 65-70 (2010) **Note**

Needle fibers of an azo-dye mixture induce polyploidy in a Chinese hamster cell line CHL

Atsuko Matsuoka#, Yoshie Matsuda, and Masa-aki Kaniwa

In a routine safety evaluation of chemicals included in household products, we found a mixture of azo dyes (CMBA, main component: *N*-[5-[(2-cyanoethyl)ethylamino]-4-methoxy-2-[(5-nitro-2,1-benzisothiazol-3-yl)azo]phenyl]acetamide) that precipitated in the culture medium in a characteristic fiber form (around 2 - 33 μm in length) similar to that of asbestos. We compared CMBA with an asbestos, chrysotile B, in a cytotoxicity, chromosome aberration (CA), and micronucleus (MN) test in a Chinese hamster lung cell line (CHL). In the cytotoxicity test, the 50% growth inhibition concentration was 11.0 μg/ml for CMBA and 0.398 μg/ml for chrysotile B asbestos. CMBA and chrysotile B both induced polyploidy in the CA test and equal-sized binucleated and polynuclear cells in the MN test. CMBA differs from chrysotile B chemically. The former is an organic chemical and the latter is a mineral. Although CMBA is soluble in methanol and can be safely disposed by burning, it should be handled carefully when manufactured in a factory.

Keywords: aneugen, azo dye, chrysotile B, fibers

1. Introduction

In a routine safety evaluation, we examined a mixture of azo dyes (CMBA) that has been manufactured for textile dyeing. In the chromosome aberration test, CMBA precipitated in the culture medium as a fiber and the shape and size looked like those of asbestos. Concerned that CMBA might show the same activity as asbestos, we studied it further comparing with the activity of chrysotile B asbestos.

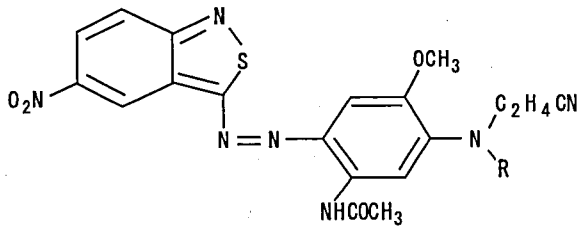
2. Materials and methods

2 - 1. Chemicals

A mixture (CMBA) of *N*-[5-[(2-cyanoethyl)ethylamino]-4-methoxy-2-[(5-nitro-2,1-benzisothiazol-3-yl)azo]phenyl]acetamide (A: 96.98%; CAS No. 172463-55-7) and *N*-[5-[(2-cyanoethyl)amino]-4-methoxy-2-[(5-nitro-2,1-benzisothiazol-3-yl)azo]phenyl]acetamide (B: 1.26%) with 1.76% unknown chemicals was synthesized by the ordinary azo-coupling method. The chemical structures of two main components, A and B, are shown in Fig. 1. CMBA was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO). Chrysotile B (UICC) as a reference material was suspended in the culture medium.

2 - 2. Cells

CHL cells were established from the lung of a female newborn Chinese hamster by Koyama et al.[1] and cloned by Ishidate and Odashima[2]. They were maintained in Eagle's minimum essential medium (MEM; GIBCO 11095-080) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum and penicillin (100 U/ml)-streptomycin (100 μg/ml) (GIBCO 15140-122) in 5% CO_2 in air at 37°C. The doubling time was around 13 h, and the modal chromosome number was 25.



A: R=C_2H_5, $C_{21}H_{21}N_7O_4S$=467.50
B: R=H, $C_{19}H_{17}N_7O_4S$=439.45

Fig. 1 Chemical structures of A and B, the two main components of CMBA

#To whom correspondence should be addressed:
Atsuko Matsuoka; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-9268; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: matsuoka@nihs.go.jp

2 − 3. Cytotoxicity test (Colony formation assay)

CHL cells were seeded at 50/well in 24-well plates. After 24-h incubation, they were treated with a test chemical or vehicle control for six days. The colonies formed were fixed with methanol and stained with 3% Giemsa solution. The number of colonies on each well was counted, and the relative survival was calculated based on comparison with the control colonies. The cytotoxic potential of the chemical was expressed as the concentration at which the relative survival was 50% of control (IC_{50}). The IC_{50} value was calculated by the probit method.

2 − 4. Chromosome aberration (CA) test

Cells were seeded at 1.5 x 10^5/plate (60 mm in diameter) and incubated at 37°C for 17 h. They were then treated with a test chemical for 24 or 48 h, and colcemid (0.2 μg/ml) was added for the final 2 h. For metabolic activation, cells were treated with a test chemical for 6 h in the presence or absence of S9 mix[3] (Kikkoman, Noda, Japan) and cultured with fresh medium for another 18 h with colcemid added for the last 2 h. The S9 fraction was prepared from the livers of Sprague-Dawley rats pretreated with phenobarbital and 5,6-benzoflavone. The final concentration of the S9 fraction was 5 v/v%. Chromosome preparations were made as reported previously[4]. All slides were coded, and the number of cells with structural CAs was counted for 100 well-spread metaphases with a modal chromosome number of 25 ± 2. The number of cells with numerical CAs was counted on 100 metaphases. In our historical database[4], the frequency of CHL cells with structural CAs or polyploidy in both untreated and solvent-treated negative controls did not exceed 4%. The experimental groups were judged as negative if the total CA frequency was less than 5.0%, inconclusive if it was 5.0 to up to 10.0%, and positive if it was 10.0% or more. The number of mitotic cells was counted for 1000 cells. Relative mitotic index was calculated based on comparison with the number of mitotic cells in controls to show the concurrent cytotoxicity. Solvent − treated cells served as the negative control. Experiments were performed twice, and representative data are shown.

2 − 5. Micronucleus (MN) test

CHL cells were seeded and incubated as they were in the CA test, treated with a chemical for 24 or 48 h in the absence of S9 mix (because there was no effect in its presence in the CA test), and harvested immediately. MN preparations were made as reported previously[5]. The cells were stained by mounting in 40 μg/ml acridine orange in phosphate-buffered saline (PBS) and were immediately observed at 400 x magnification by fluorescence microscopy with a model Nikon Eclipse E600 and a B-2A filter block. All slides were coded, and they were observed and judged as reported previously[6]. Briefly, the number of MN cells among 1000 intact interphase cells was counted. Cells with a main nucleus and a single MN were categorized into two groups: those with a MN whose diameter was less than one-third of the main nucleus and those with a MN whose diameter was one-third to one half the diameter of the main nucleus. A cell with two or more MN was recorded as a multi MN cell. In addition, we examined 1000 total cells and scored polynuclear (PN) cells, including polynuclear cells, karyorrhectic cells, and binucleates, and mitotic (M) cells. Experiments were performed twice and representative data are shown. We analyzed the data using a χ^2-test for treated versus control groups.

3. Results

Fibers of CMBA precipitated in the culture medium are shown in Fig. 2. Single and bundled fibers are shown ranging from around 2 to 33 μm in length.

Chrysotile B, with an IC_{50} of 0.398 μg/ml was much more cytotoxic than CMBA, with an IC_{50} of 11.0 μg/ml

Fig. 2 Phase contrast micrograph of fibers of CMBA precipitated in the culture medium after its DMSO solution was added
Single and bundled fibers are shown ranging the length from around 2 to 33 μm. Bar indicates 50 μm.

(Fig. 3). As fiber concentrations are typically given in $\mu g/cm^2$, those in $\mu g/cm^2$ are added in parentheses for chrysotile B in graphs and a table.

To show the fiber length of CMBA and chrysotile B quantitatively, we measured them as follows: their suspension in the culture medium was placed on a glass microscope slide, covered with a cover slip, and then photographed under a light microscope. Length of fibers was measured on the enlarged photo prints. The fiber length distribution of CMBA and chrysotile B is shown in Fig. 4. CMBA and chrysotile B showed different distribution patterns. The fiber length distribution of CMBA spread broadly mainly from 3 to 15 μm. 77% of the fibers was shorter than or equal to 15 μm. On the other hand, chrysotile B showed a distribution with a peak at 1 μm and 85% of the fibers was shorter than or equal to 5 μm. In this connection, Timbrell reported that 97% of the fibers of the UICC chrysotile B was shorter than or equal to 5 μm[7].

In the CA test, CMBA induced polyploidy after 6-, 24-, and 48-h treatment without S9 mix in a concentration-dependent manner (Table 1). The concurrent cytotoxicity under the conditions was not strong as shown by the relative mitotic index. CMBA did not induce structural CAs under any experimental conditions. CMBA did not induce CAs at concentrations lower than 6.25 μg/ml.

Chrysotile B, on the other hand, induced polyploidy

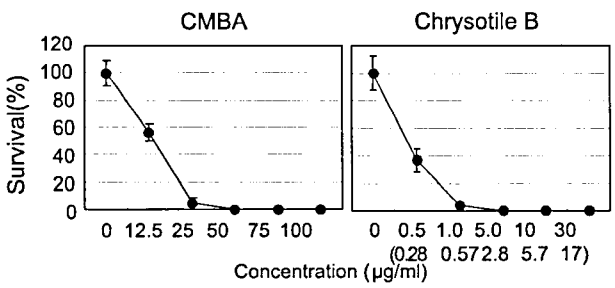


Fig. 3 Cytotoxicity of CMBA and chrysotile B
Values are expressed as mean ± SD for four wells. Figures in a parenthesis indicate concentrations in $\mu g/cm^2$.

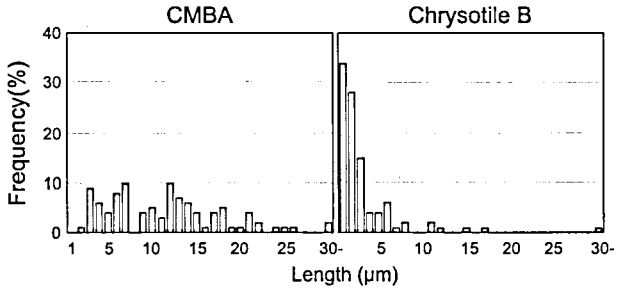


Fig. 4 Fiber length distribution of CMBA and chrysotile B
The average length of CMBA fibers was 10.95 μm.

Table 1 Chromosome aberration test of CMBA

T-R[a] (h)	S9 mix	Concentraton (μg/ml)	polyploid cells (%)	Cells with chromosome aberrtion[b] (%)							Relative mitotic index (%)
				ctg	ctb	cte	f	osb	cse	Total	
6 - 18	−	0	2	1	0	0	0	0	0	1	100
		20	12	0	0	0	0	1	0	1	127
		40	15	0	1	2	0	1	0	4	104
		60	25	2	1	0	0	0	0	3	80.0
		80	10	0	1	1	0	0	0	2	92.0
6 - 18	+	0	0	1	0	0	0	1	0	2	100
		20	1	1	0	1	0	0	0	2	85.6
		40	4	1	0	0	0	0	1	2	97.5
		60	3	1	0	1	0	0	1	3	99.2
		80	3	1	1	1	0	0	0	3	105
24 - 0	−	0	0	0	1	0	0	0	1	2	100
		6.25	1	0	0	0	0	0	0	0	137
		12.5	12	2	1	1	0	0	0	4	159
		25	26	0	0	0	0	0	0	0	123
		50	23	0	1	0	0	0	0	1	105
48 - 0	−	0	2	0	0	0	0	0	0	0	100
		6.25	1	0	0	0	0	0	0	0	71.2
		12.5	16	1	0	0	0	0	0	1	48.1
		25	46	0	0	0	0	0	0	0	65.4
		50	40	0	0	0	0	0	0	0	59.6

[a]Treatment and recovery time. [b]ctg, chromatid and chromosome gaps; ctb, chromatid breaks; cte, chromatid exchanges; f, fragmentation; csb, chromosome breaks; cse, chromosome exchanges.

under all the experimental conditions (Table 2). The lowest concentrations that induced polyploidy were ten times higher in the presence of S9 mix than its absence. Chrysotile B induced structural CAs, but at a low frequency.

We observed bi-, tri-, tetra-, and hexa-nuclear cells in MN preparations after treatment with CMBA (Fig. 5) and after treatment with chrysotile B (data not shown).

CMBA induced a small but statistically significant increase in the frequency of MN cells after 24- and 48-h treatments (Fig. 6). Surprisingly, the frequency of PN cells induced was about 50 times the control value. Binucleates were prominent at both 24- and 48-h, after which the ratio of polynuclear cells among the PN cells increased. CMBA did not significantly increase the frequency of M cells.

Chrysotile B induced the similar pattern of MN, PN, and M cells as CMBA (Fig. 7). The only difference from CMBA in the MN test was the concentrations tested.

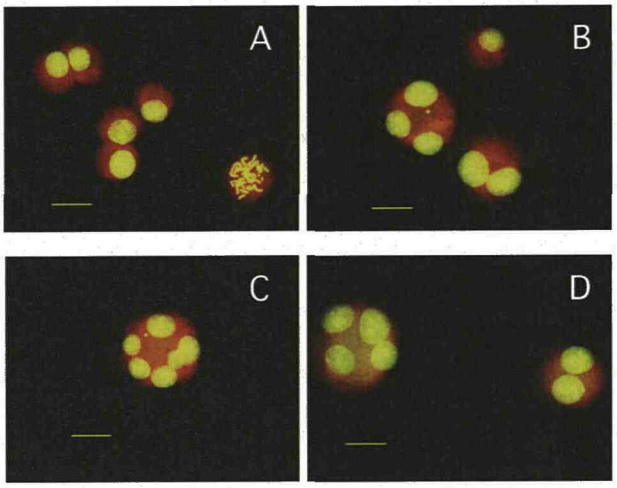


Fig. 5 CHL cells treated with CMBA in MN preparations
A, intact interphase cells and a mitotic cell observed in control. B and C, A binucleate, a tri-nuclear cell with an MN, and a hexa-nuclear cell with a MN observed after treatment with CMBA at 20 μg/ml for 48 h. D, a binucleate and a tetra-nuclear cell observed after treatment with CMBA at 40 μg/ml for 48 h. MN preparations were stained with acridine orange. Yellow indicates nuclei and chromosomes and red indicates cytoplasm. Bar represents 20 μm.

Table 2 Chromosome aberration test of chrysotile B

T-R[a] (h)	S9 mix	Concentraton (μg/ml)	Concentraton (μg/cm^2)	polyploid cells (%)	Cells with chromosome aberrtion[b] (%) ctg	ctb	cte	f	osb	cse	Total	Relative mitotic index (%)
6 - 18	−	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	100
		0.5	0.12	7	0	0	0	0	0	0	0	88.9
		1	0.25	13	1	0	0	0	0	0	1	87.8
		5	1.2	28	2	2	1	0	1	1	7	82.2
		10	2.5	44	2	2	2	0	3	0	6	62.2
		30	7.4	29	0	2	0	0	0	0	2	51.1
		50	12	20	0	0	0	0	2	0	2	42.2
6 - 18	+	0	0	1	1	1	2	0	0	0	3	100
		0.5	0.12	0	0	0	0	0	0	0	0	101
		1	0.25	2	1	0	0	0	0	1	2	120
		5	1.2	4	0	0	0	0	0	0	0	117
		10	2.5	10	1	1	0	0	0	1	3	108
		30	7.4	11	1	1	2	0	0	0	3	93.5
		50	12	15	0	0	1	0	1	0	2	79.2
24 - 0	−	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1	100
		0.5	0.12	7	2	0	0	0	1	0	3	138
		1	0.25	10	1	2	2	0	2	0	5	117
		5	1.2	25	0	0	0	0	0	0	0	72.1
		10	2.5	32	0	0	0	0	2	0	2	74.4
		30	7.4								Tox	
48 - 0	−	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	100
		0.5	0.12	9	0	1	0	0	0	0	1	93.0
		1	0.25	15	5	2	1	0	2	1	7	144
		5	1.2	39	0	1	0	1	0	2	3	126
		10	2.5	30	3	7	4	0	4	1	11	86.0
		30	7.4								Tox	

[a, b] See the footnote in Table 1. Tox; cells were killed.

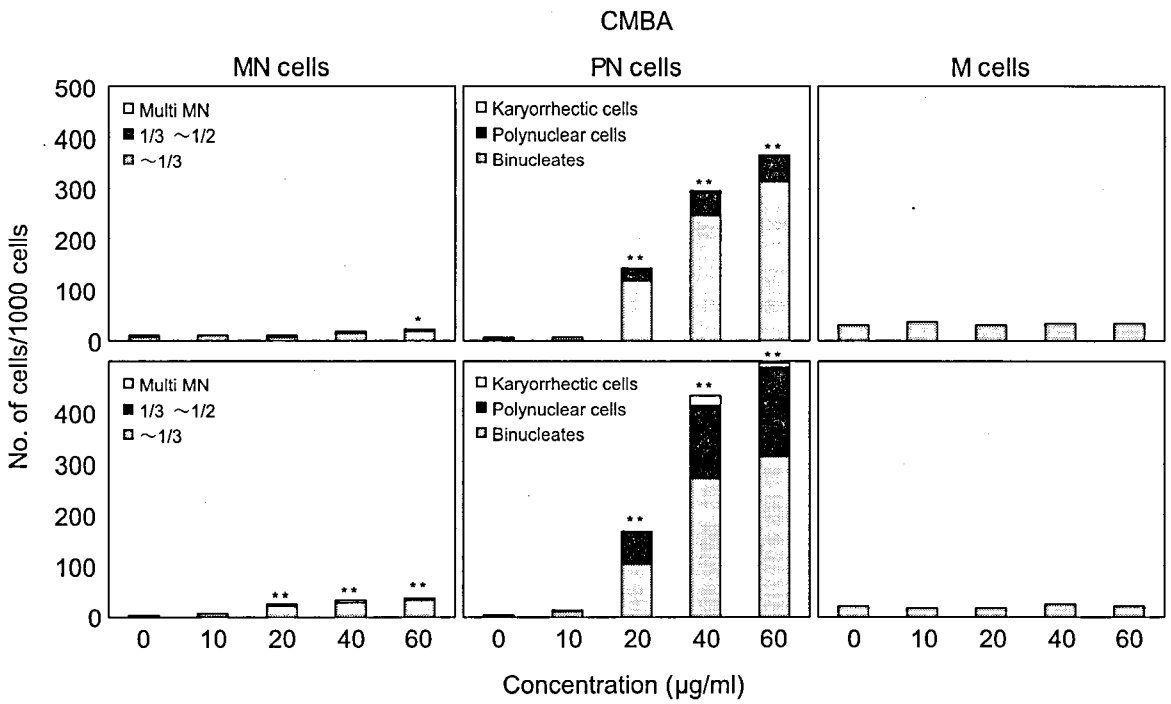


Fig. 6 Results of the *in vitro* MN test with CMBA for 24 h (top) and 48 h (bottom)
The left graphs show the number of MN cells/1000 intact interphase cells. The middle graphs show the number of PN cells/1000 total cells, including binucleates, polynuclear cells, and karyorrhectic cells. The right graphs show the number of M cells/1000 total cells. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$.

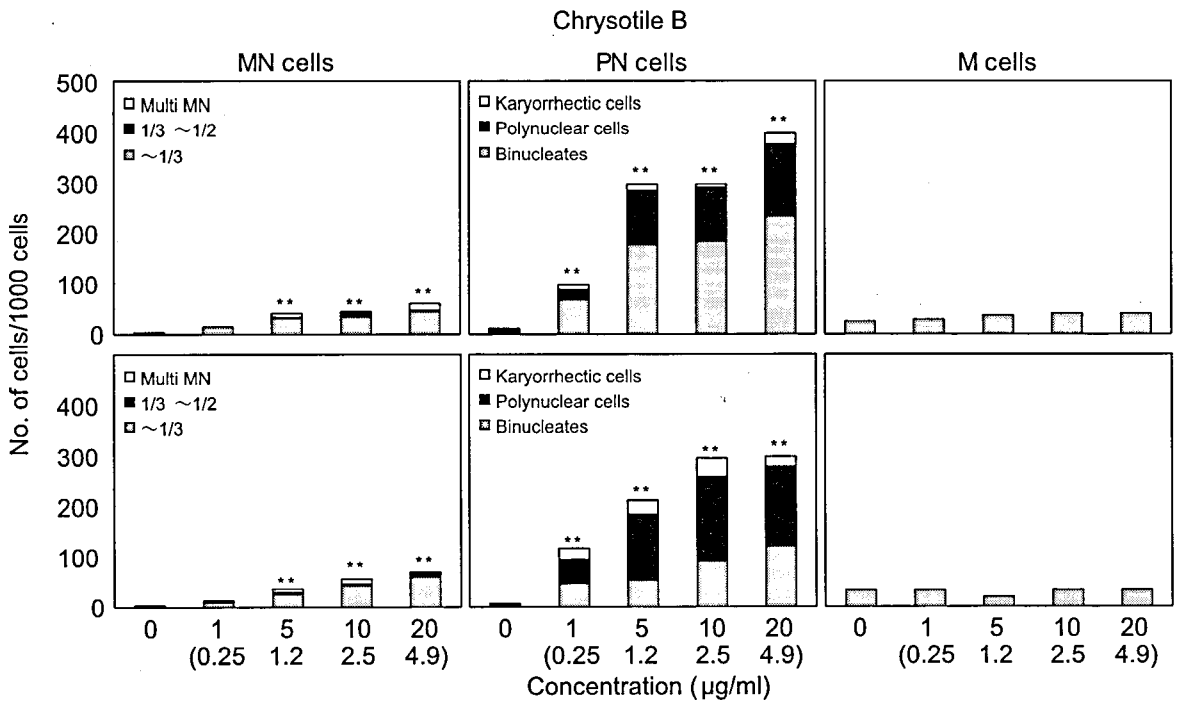


Fig. 7 Results of the *in vitro* MN test of chrysotile B
See legend to Fig. 6. Figures in parentheses indicate concentrations in $\mu g/cm^2$.

4. Discussion

We found that CMBA and chrysotile B showed a similar induction pattern of MN, PN, and M cells in the MN test, and both induced polyploidy in a similar manner in the CA test, although their fiber length distribution was different from each other strictly speaking. Koshi et al.[8] reported that a size-selected sample (81% of fibers was less than 5 μm long) of

UICC chrysotile B induced 34% polyploidy at 10 μg/ml after 46-h treatment. Our result was consistent well with theirs.

In a previous study[6], we showed that clastogens can be distinguished from aneugens in the MN test according to their induction pattern of MN, PN, and M cells. Aneugens were always accompanied by a high frequency of M cells. Vincristine induced a high frequency of MN and M cells in addition to the induction of PN cells. CMBA and chrysotile B, however, were clearly aneugens, but they did not induce M cells. We can estimate that the mechanism of polyploidy induction by CMBA may be different from that of vincristine.

We experienced a similar response of binucleate induction by 2-phenylbenzotriazole－type water pollutant (PBTA-2), which has cytochalasin B (Cyt B) -mimetic activity[9]. At first CMBA seemed to be similar to PBTA-2 in its induction pattern of MN, PN, and M cells in the MN test. But, CMBA was different from PBTA-2 in polyploidy induction in the CA test. PBTA-2 induced 12% polyploidy at most only at a highest concentration of 100 μg/ml. On the other hand, CMBA induced polyploidy in a concentration-dependent manner with an example of 46% at 25 μg/ml. Chrysotile B also induced polyploidy in a concentration-dependent manner with an example of 44% at 10 μg/ml.

One mechanism for the formation of bi- and multinucleated cells is attributed to hydrophobicity[10]. Chrysotile B is a mineral, so that was not the case. Inhibition of actin polymerization could be a mechanism. If so, formation of contractile rings would be inhibited resulting in no cleavage furrows at telophase, but we could observe cleavage furrows after CMBA treatment, even at 40 μg/ml (data not shown). Crocidolite fibers block cytokinesis but not cleavage furrows[11] and that could lead to binucleates. That might also be the case for CMBA. Needle crystals of vitamin B_2 induce polyploidy (32% at 150 μg/ml) in CHL/IU cells[12], apparently by physically fixing the cell shape and thereby preventing normal mitosis. This mechanism seems to be similar to that of the paper above[11].

In the present study, the uptake of fibers into cells was not investigated. Internalization of fibers is considered to play an important role in their cytotoxic and genotoxic effects. Further studies are needed to substantiate the findings in the present study and to understand the mechanism of polyploidy and binucleates induction mentioned above.

In the practical use of CMBA, it is commercially available as a water solution for textile dyeing. That suggests that there may be a very low possibility for us to be exposed to fibers of CMBA in the dyeing industry. CMBA should be handled carefully when manufactured in a factory.

References

1) Koyama, H., Utakoji, T. and Ono, T.: *Gann* **61**, 161-167 (1970)
2) Ishidate, M. Jr. and Odashima, S.: *Mutat. Res.*, **48**, 337-354 (1977)
3) Matsuoka, A., Hayashi, M. and Ishidate, M. Jr.: *Mutat. Res.*, **66**, 277-290 (1979)
4) Matsuoka, A., Sofuni, T., Miyata, N. and Ishidate, M. Jr.: *Mutat. Res.*, **259**, 103-110 (1991)
5) Matsuoka, A., Yamazaki, N., Suzuki, T., Hayashi, M. and Sofuni, T.: *Mutat. Res.*, **272**, 223-236 (1993)
6) Matsuoka, A., Matsuura, K., Sakamoto, H., Hayashi, M. and Sofuni, T.: *Mutagenesis*, **14**, 385-389 (1999)
7) Timbrell, V.: Pneumoconiosis, Proc. Inter. Conf. Johannesburg, eds. by Shapiro, H.A., pp. 28-36 (1969)
8) Koshi, K., Kohyama, N., Myojo, T. and Fukuda, K.: *Ind. Health*, **29**, 37-5 (1991)
9) Matsuoka, A., Sakamoto, H., Tadokoro, S., Tada, A., Terao, Y., Nukaya, H. and Wakabayashi, K.: *Mutat. Res.*, **464**, 161-167 (2000)
10) Schultz, N. and Öfelt, A.: *Chem.-Biol. Interactions*, **126**, 97-123 (2000)
11) Jensen, G.G., Jensen, L.C.W., Rieder, C.L., Cole, R.W. and Ault, J.G.: *Carcinogenesis*, **17**, 2013-2021 (1996)
12) Kawaguchi, Y., Hayashi, H., Sato, M. and Shindo, Y.: *Mutat. Res.*, **371**, 1-7 (1997)

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 71-77 (2010) **Note**

家具及び家電製品からの揮発性有機化合物の放散に関する研究

香川（田中）聡子，神野透人[#]，古川容子，西村哲治

Volatile Organic Compounds (VOCs) Emitted from Furniture and Electrical Appliances

Toshiko Tanaka-Kagawa, Hideto Jinno[#], Yoko Furukawa, and Tetsuji Nishimura

Organic chemicals are widely used as ingredients in household products. Therefore, furniture and other household products as well as building products may influence the indoor air quality. This study was performed to estimate quantitatively influence of household products on indoor air quality. Volatile organic compound (VOC) emissions were investigated for 10 products including furniture (chest, desk, dining table, sofa, cupboard) and electrical appliances (refrigerator, electric heater, desktop personal computer, liquid crystal display television and audio) by the large chamber test method (JIS A 1912) under the standard conditions of 28°C, 50% relative humidity and 0.5 times/h ventilation. Emission rate of total VOC (TVOC) from the sofa showed the highest; over 7900 μg toluene-equivalent/unit/h. Relatively high TVOC emissions were observed also from desk and chest. Based on the emission rates, the impacts on the indoor TVOC were estimated by the simple model with a volume of 17.4 m^3 and ventilation frequency of 0.5 times/h. The estimated TVOC increment for the sofa was 911 $\mu g/m^3$, accounting for almost 230% of the provisional target value, 400 $\mu g/m^3$. The values of estimated increment of toluene emitted from cupboard and styrene emitted from refrigerator were 10% and 16% of guideline values, respectively. These results revealed that VOC emissions from household products may influence significantly indoor air quality.

Keywords: indoor air, emission of volatile organic compounds, household products, large chamber test method

1．はじめに

シックハウス症候群や本態性多種化学物質過敏状態など室内空気の汚染に起因すると考えられる健康被害の増加に伴い，室内環境中の化学物質に対して大きな関心が寄せられている．このような化学物質に関する安全対策としての取り組みとして，化学物質の室内濃度指針値について「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会」の中間報告書[1]に基づき，これまでにホルムアルデヒド，トルエン及びキシレン等13物質について室内濃度指針値が策定されている．室内における化学物質の主要な発生源の一つである建材に関しては，2003年７月１日に施行された改正建築基準法等[2]によって低減化対策が講じられつつある．一方，居住者によって家庭内に持ち込まれる様々な家庭用品にも多種多様な化学物質が使用されており，室内空気の汚染源としての可能性が指摘されているが，それらの製品から放散される化学物質の室内空気への負荷については情報が限られている．本研究では，家庭用品からの化学物質の発生状況を把握し，室内空気中の化学物質に対する家庭用品の寄与を定量的に検討する目的で，大形家具及び家電製品について大形チャンバー法による揮発性有機化合物（VOC）の放散試験を実施し，室内環境中濃度に対する影響について考察を行った．

2．実験方法

2．1　試験試料及び放散試験

家具５製品（タンス，学習机（椅子付），テーブル（椅子付），ソファー，食器棚及びレンジ収納庫），家電製品５製品（冷蔵庫，電気ストーブ，デスクトップ型パーソ

[#]To whom correspondence should be addressed:
Hideto Jinno; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext.257, Fax +81-3-3707-6950; E-mail:jinno@nihs.go.jp

ナルコンピューター，液晶テレビ及びオーディオ）を試験対象として，大形チャンバー法（JIS A 1912）に準拠して放散試験を実施した．放散試験には5.5 m^3チャンバー(日測エンジニアリング社製)または1 m^3チャンバー(エスペック社製)を使用した．液晶テレビ及びオーディオは1 m^3チャンバーを，それ以外の試料については5.5 m^3チャンバーを用いた．チャンバー内は温度28℃，湿度50％に設定し，換気回数が0.5回になるように純空気を供給した．検体をチャンバー内に設置し24時間後に3層（Tenax TA/Carbobraph 1TD/Carboxen 1000）の吸着管TO-17/2（Markes）を使用して，50 mL/minの流速で5 L及び2 Lの放散ガスをサンプリングした．家電製品はチャンバー内において稼働時に近い状態に設置して放散試験を実施した．なお，冷蔵庫に関しては通電なし開扉，及び通電あり閉扉の異なる2条件で放散試験を行った．

2．2 加熱脱離GC/MS（TD-GC/MS）による個別VOCs及びTVOCの定量

TD-GC/MSによるVOCsの測定は島津製作所製加熱脱着装置TDTS-2010及びGC/MS-QP-2010を用いて以下に示した条件で行った．

加熱脱着装置付GC/MSの分析条件

加熱脱離（島津製作所（株）製 TDTS-2010）

Desorption：	280℃, 50 mL He/min, 10 min
Cold Trap Temp：	-10℃

GC/MS（島津製作所（株）製 GC/MS-QP2010）

Column：	Rtx-1（0.32 mm×60 m, 1μm）
Carrier Gas：	He, 2.35 ml/min
Column Temp.：	40℃ -5℃/min-250℃
Interface Temp.：	250℃
Ion Source Temp.：	200℃
Scan Range：	*m/z* 35-350

測定対象化合物は，平成15年度及び平成16年度に国立医薬品食品衛生研究所において実施した「室内空気中の揮発性有機化合物に関する全国調査」の結果より室内空気中で高頻度に検出される化学物質として選定した70種のVOC[3]とした．定量は2 ng－250 ngの範囲で個別に行った．また，*n*-ヘキサンから*n*-ヘキサデカンの間の保持時間に溶出されるトータルイオンクロマトグラムのピーク面積積分値からtotal VOC（TVOC）量を算出してトルエン換算値として示した[3]．デコンボリューション解析にはAnalyzerPro（SpectralWorks）を使用し，シミラリティー検索のためのマススペクトルライブラリーとして，NIST 05及びFFNSC GC/MS香料ライブラリー（島津製作所）を用いた．

2．3 解析

放散ガス中の各VOC濃度から次式により各検体について単位試料当たりの放散速度（μg/（m^2·h））を算出した．なお，放散速度の算出においては原則的に試料空気として5L捕集した吸着管を用いて分析した結果を採用することとした．分析結果が定量範囲（250 ng）を超えた場合には，試料空気として2L捕集した吸着管を用いて分析した結果を採用した．

〈計算式〉 $EF = C \times n \times V$

EF： 単位個数当たりの放散速度（μg/unit/h）
C： チャンバー内のVOCの濃度（μg/m^3）
　＝測定対象物質の質量（ng）/空気捕集量（l）
n： 換気回数（回/h）
V： チャンバーの容積（m^3）

個別定量物質及びTVOCの定量下限（2 ng）から放散速度の定量下限を以下のよう設定した．

◇5.5 m^3チャンバーを用いた放散試験（Sample ID#: 1-9）における放散速度の定量下限
試料空気として5L捕集した場合：1.1 μg/unit/h
試料空気として2L捕集した場合：2.8 μg/unit/h

◇1 m^3チャンバーを用いた放散試験（Sample ID#: 10, 11）における放散速度の定量下限
試料空気として5L捕集した場合：0.2 μg/unit/h
試料空気として2L捕集した場合：0.5 μg/unit/h

また，次式により気中濃度増分値ΔC（μg/m^3）を算出した．

$$\Delta C = \frac{EF \times UR}{nR \times VR}$$

ΔC ：気中濃度増分予測値（μg/m^3）
UR ：個数（unit）
EF ：単位個数当たりの放散速度（μg/unit/h）
nR ：室内空気モデル内の換気回数（0.5回/h）
VR ：室内空気モデル内の体積（17.4 m^3）

3．結果及び考察

家具5製品及び家電製品5製品を対象として大形チャンバー法により各製品から放散されるVOCを測定しTVOC量として算出した結果をTable 1に示した．TVOCとして総体的に評価した結果では，家具からのTVOC放散量が高い傾向が認められた．中でもソファーからの放散量が7924μgトルエン相当量/unit/hと最も高く，学習机・椅子やタンスでも比較的高いTVOCの放散が認められた（それぞれ4825，3401μgトルエン相当量/unit/h）．ソファーについては，デコンボリューション解析の結果からロンギフォレン，カリオフィレン，テルピネオール等の木材由来のテルペン類が主要なTVOC構成成分であると考えられるが，BHTが比較的高い放散量（377μgトルエン相当量/unit/h）を示したことが特筆される点である．BHTに関しては，学習机・椅子（109μgトルエン相当量/unit/h）やテーブル・椅子（298μgトルエン相当量/unit/h）からも検出されており，多種，多様な家庭用品からの放散によって室内環境への負荷が累積的に増加する可能性についても考慮する必要があろう．

個別定量対象物質の測定結果をTable 2に示した．尚，表中の試料ID番号に対応する試料名についてはTable 1と同様である．

〈家具〉

タンス（ID# 1）：酢酸メチル（129.8μg/unit/h），酢酸ブチル（83.9μg/unit/h），アセトン（71.6μg/unit/h），1-ブタノール（49.8μg/unit/h）及び*n*-テトラデカン（48.6μg/unit/h）が比較的放散速度の高い化合物として検出された．これらの他に，デコンボリューション解析により酢酸（553μg トルエン相当量/unit/h），メトキシプロパノールアセテート（182μg トルエン相当量/unit/h），δ-カジネン（112μg トルエン相当量/unit/h），α-アモルフェン（86μgトルエン相当量/unit/h），α-テルピネオール（64μgトルエン相当量/unit/h）及び1,2,3,5-テトラメチルベンゼン（61μgトルエン相当量/unit/h）が暫定的に同定された．

学習机・椅子（ID# 2）：*m*-, *p*-キシレン（236.4μg/unit/h），1-ブタノール（162.8μg/unit/h），2-プロパノール（129.5μg/unit/h），酢酸ブチル（82.4μg/unit/h），*o*-キシレン（49.8μg/unit/h）が比較的放散速度の高い化合物として検出された．これらの他に，デコンボリューション解析により酢酸（1026μgトルエン相当量/unit/h），α-グルジュネン（507μgトルエン相当量/unit/h），メトキシプロパノールアセテート（302μgトルエン相当量/unit/h），2-ブトキシエタノール（218μgトルエン相当量/unit/h），3-エトキシプロピオン酸エチル（175μgトルエン相当量/unit/h），δ-エレメン（143μgトルエン相当量/unit/h），BHT（ブチルヒドロキシトルエン）（109μgトルエン相当量/unit/h）が暫定的に同定された．

テーブル・椅子（ID# 3）：*m*-, *p*-キシレン（550.3μg/unit/h），o-キシレン（115.8μg/unit/h），酢酸ブチル（108.2μg/unit/h），エチルベンゼン（48.2μg/unit/h）が比較的放散速度の高い化合物として検出された．これらの他に，デコンボリューション解析によりBHT（298μgトルエン相当量/unit/h），酢酸（218μgトルエン相当量/unit/h），2-ブトキシエタノール（78μg トルエン相当量/unit/h）が暫定的に同定された．

Table 1 Emission rate of TVOC from furniture and electrical appliances

試料ID	試料名	TVOC放散速度 (μg Toluene/unit/h)	気中濃度増分予測値 (μg Toluene/m^3)	TVOC暫定目標値*に対する比率 (%)	Deconvolution法で暫定的に同定された化合物の比率 (%)
ID# 1	タンス	3,401	391	98	67
ID# 2	学習机・椅子	4,825	555	139	80
ID# 3	テーブル・椅子	1,600	184	46	95
ID# 4	ソファー	7,924	911	228	54
ID# 5	食器棚及びレンジ収納庫	2,875	330	83	69
ID# 6	冷蔵庫 (通電なし閉扉)	2,127	245	61	100
ID# 7	冷蔵庫 (通電あり閉扉)	713	82	20	105
ID# 8	電気ストーブ	164	19	5	90
ID# 9	デスクトップ型PC	1,524	175	44	34
ID# 10	液晶テレビ	1,440	166	41	104
ID# 11	オーディオ	417	48	12	100

* 400 μg/m^3

Table 2 Emission rate of VOCs from furniture and electrical appliances

	Emission Rate (μg/unit/h)										
	ID# 1	ID# 2	ID# 3	ID# 4	ID# 5	ID# 6	ID# 7	ID# 8	ID# 9	ID# 10	ID# 11
Acetone	71.6	42.0	12.3	41.9	91.4		12.8	16.3	173.7	10.1	54.6
2-Propanol		129.5									8.8
Methyl acetate	129.8	38.4	10.8	9.2	34.1						3.2
Dichloromethane										20.5	2.1
2-Methylpentane	15.0										
Methylethylketone	2.3	10.9	11.1	8.9	20.8	25.2	3.7		4.9	2.6	30.1
3-Methylpentane											
Ethyl acetate										13.1	
n-Hexane						54.4					
Chloroform											
2,4-Dimethylpentane/Methylcyclopentane											
Methylcyclopentane/2,4-Dimethylpentane						5.2					
1,1,1-Trichloroethane											
1-Butanol	49.8	162.8	16.6		8.2	26.2	8.4	18.3	32.0	*OR*	6.6
Benzene											1.0
1-Methoxy-2-propanol	26.7		7.4								2.4
Carbon tetrachlonde											
Cyclohexane											
2-Methylhexane											
3-Methylhexane											
Trichloroethylene											
2,2,4-Trimethylpentane											
n-Heptane											
Methylisobutylketone	6.4	16.2	30.4								
Methylcyciohenane											
Isobutyl acetate		1.3									
Toluene*	19.2	15.5	29.2	26.8	230.4	8.6	2.3		12.3	*OR*	30.3
1,4-dimethylcyclohexane											
Butyl acetate	83.9	82.4	108.2	2.4	24.7						
n-Octane											
Tetrachloroethylene											
Ethylbenzene*	1.8	41.5	48.2	4.9	3.7	55.7	9.1		39.7	5.1	2.5
m-, *p*-Xylene*	17.2	236.4	550.3	22.2		67.2	12.7	8.9	100.5	33.4	14.3
2-Methyloctane						32.8	4.8				
3-Methyloctane											
Styrene*	2.3	4.1	3.9	13.8	12.1	307.6	146.4		64.4	3.2	89.5
o-Xylene*		49.3	115.8	3.0	4.3	3.4			19.4	3.0	2.5
n-Nonane											
Isopropylbenzene			2.9						1.1		
3,5-Dimethyloctane											
α-Pinene	2.2			7.4		5.2	3.1		7.4		
n-Propylbenzene			7.8								
(+/-)-Camphene											
Phenol	3.0	28.6	43.5	7.2	4.3	13.8	9.1	15.3	57.6	*OR*	47.5
1,3,5-Trimethybenzene			8.8	1.3							
2-Methylnonane											
alpha-Methylstyrene										2.4	
2-Ethyltoluene		1.6	7.0								
β-Pinene											
2-Pentylfuran			1.7		2.8						
1,2,4-Trimethylbenzene		11.2	32.8	6.2	2.2						1.1
n-Decane											7.5
1,4-Dichlorobenzene	8.0	20.4	6.5	51.9	6.2						
3-Carene											
1,2,3-Trimethylbenzene		2.8		2.7	1.2						
Limonene											
1-Methyl-3-propylbenexzene											
n-Butylbenzene			1.1								
n-Undecane	2.2								1.6		5.5
1,2,4,5-Tetramethylbenzene	32.1	5.2		1.8	3.4						
1,3,5-Trichlorobenzene			1.5								
Camphor				8.8							
Naphthalene	11.8	12.7	2.7	32.1	3.1				2.3		0.8
n-Dodecane	16.8		4.8	2.8	2.4	5.5	1.2		10.9		5.9
n-Tridecane	33.2		4.4	10.1	2.5		4.5		6.2		
n-Tetradecane	48.6	11.1	14.8	42.1	2.1	17.4	21.2		29.5	2.7	17.8
n-Pentadecane	41.8	1.5	3.8	60.2	5.2		1.6		10.2		0.5
TXIB											
n-Hexadecane	24.5	4.8	24.5	46.1	5.1	3.2	16.4		19.9		5.6

*：室内濃度指針値が策定されている化学物質
OR：定量範囲外
空欄：定量下限値未満

ソファー（ID# 4）:*n*-ペンタデカン（60.2μg/unit/h），1,4-ジクロロベンゼン（51.9μg/unit/h），*n*-ヘキサデカン（46.1μg/unit/h）が比較的放散速度の高い化合物として検出された．これらの他に，デコンボリューション解析によりロンギフォレン（1659μgトルエン相当量/unit/h），カリオフィレン（432μgトルエン相当量/unit/h），BHT（377μgトルエン相当量/unit/h），テルピネオール（169μgトルエン相当量/unit/h），ロンギシクレン（142μgトルエン相当量/unit/h），α-ロンギピネン（124μgトルエン相当量/unit/h），カリオフィレン（93μgトルエン相当量/unit/h），酢酸（89），テトラメチルブタンジニトリル（89μgトルエン相当量/unit/h），(+)-サチベン（65μgトルエン相当量/unit/h），ジヒドロ-α-テルピネオール（57μgトルエン相当量/unit/h）が暫定的に同定された．

食器棚（ID# 5）：トルエン（230.4μg/unit/h），アセトン（91.4μg/unit/h）が比較的放散速度の高い化合物として検出された．これらの他に，デコンボリューション解析により酢酸（988μgトルエン相当量/unit/h），(+)-ロンギフォレン（87μgトルエン相当量/unit/h），2-メチルプロパン酸1-(1,1-ジメチルエチル)-2-メチル-1,3-プロパンジイルエステル（81μgトルエン相当量/unit/h），ヘキサナール（64μg トルエン相当量/unit/h），ギ酸（57μgトルエン相当量/unit/h）が暫定的に同定された．

〈家電製品〉

冷蔵庫（通電なし・開扉）（ID# 6）:スチレン（307.6μg/unit/h），*m*-, *p*-キシレン（67.2μg/unit/h），エチルベンゼン（55.7μg/unit/h），n-ヘキサン（54.4μg/unit/h）が比較的放散速度の高い化合物として検出された．これらの他に，デコンボリューション解析により2,7,10-トリメチルドデカン（256μgトルエン相当量/unit/h），ウンデカン（200μgトルエン相当量/unit/h），シクロペンタン（110μgトルエン相当量/unit/h），4,7-ジメチルウンデカン（110μgトルエン相当量/unit/h），ヘキサデカン（105μgトルエン相当量/unit/h），ペンタデカン（85μgトルエン相当量/unit/h），ウンデカン（60μgトルエン相当量/unit/h）及び2,4-ジメチルヘプタン（51μgトルエン相当量/unit/h）が暫定的に同定された．

冷蔵庫（通電あり・閉扉）（ID# 7）:スチレン（146.4μg/unit/h）が比較的放散速度の高い化合物として検出された．これらの他に，デコンボリューション解析によりシクロペンタン（131μgトルエン相当量/unit/h）が暫定的に同定された．

電気ストーブ（ID# 8）：顕著な放散速度を示す個別定量対象物質は検出されなかった．デコンボリューション解析により1,3-ジアセチルベンゼン（62μgトルエン相当量/unit/h）が暫定的に同定された．

デスクトップ型PC（ID# 9）：アセトン（173.7μg/unit/h），*m*-, *p*-キシレン（100.5μg/unit/h），スチレン（64.4μg/unit/h），フェノール（57.6μg/unit/h）が比較的放散速度の高い化合物として検出された．

液晶テレビ（ID# 10）:1-ブタノール，トルエン，フェノールの3物質が極めて高い濃度で検出されたものの，定量範囲の上限（絶対量として250 ng）を超えたため，正確な定量は困難であった．測定機器の感度を適宜調節した上でTVOCとして再測定した結果，デコンボリューション解析により酢酸ブチル（515μgトルエン相当量/unit/h），シクロヘキサノン（386μg トルエン相当量/unit/h），トルエン（197μg トルエン相当量/unit/h），1-ブタノール（110μg トルエン相当量/unit/h），フェノール（83μg トルエン相当量/unit/h）が暫定的に同定された．

オーディオ（ID# 11）：スチレン（89.5μg/unit/h），アセトン（54.6μg/unit/h），フェノール（47.5μg/unit/h）が比較的放散速度の高い化合物として検出された．

測定の結果得られた各VOCの放散速度を基に，デンマーク規格の室内空間モデル（容積17.4 m^3，換気率0.5回/hの室内を想定したモデル）を用いて室内空間への負荷濃度（気中濃度増分値）を予測した．その結果をTable 3に示した．

個別定量対象の70化合物では食器棚から放散されるトルエンが室内濃度指針値（260μg/m^3）の約10%，テーブル・椅子から放散されるキシレン（*o*-キシレン，*m*-キシレン及び*p*-キシレンの総和として）が室内濃度指針値（870μg/m^3）の約9%，開扉状態の冷蔵庫から放散されるスチレンが室内濃度指針値（220μg/m^3）の約16%に相当する濃度の負荷を引き起こす可能性があることが示唆された．冷蔵庫について実際の使用時を想定した状態（閉扉通電状態）で試験した結果ではスチレンの負荷濃度は開扉状態の47%まで減少するものの，室内濃度指針値に対する占有率は依然として約8%であり，室内空気中のスチレンに関して冷蔵庫が重要な汚染源となる可能性があると考えられる．さらに，冷蔵庫の断熱材に関して興味深い点は，デコンボリューション解析によって，開扉無通電，閉扉通電何れの状態の冷蔵庫からもシクロペンタンの放散が確認されたことである（放散速度はそ

Table 3 The increment of VOC concentrations in indoor environment estimated by its emission rate

	Estimated VOC Increment ($\mu g/m^3$)										
	ID# 1	ID# 2	ID# 3	ID# 4	ID# 5	ID# 6	ID# 7	ID# 8	ID# 9	ID# 10	ID# 11
Acetone	8.2	4.8	1.4	4.8	10.5		1.5	1.9	20.0	1.2	6.3
2-Propanol		14.9									1.0
Methyl acetate	14.9	4.4	1.2	1.1	3.9						0.4
Dichloromethane										2.4	0.2
2-Methylpentane	1.7										
Methylethylketone	0.3	1.3	1.3	1.0	2.4	2.9	0.4		0.6	0.3	3.5
3-Methylpentane											
Ethyl acetate										1.5	
n-Hexane						6.3					
Chloroform											
2,4-Dimethylpentane/Methylcyclopentane											
Methylcyclopentane/2,4-Dimethylpentane						0.6					
1,1,1-Trichloroethane											
1-Butanol	5.7	18.7	1.9		0.9	3.0	1.0	2.1	3.7	*OR*	0.8
Benzene											0.1
1-Methoxy-2-propanol	3.1		0.8								0.3
Carbon tetrachlonde											
Cyclohexane											
2-Methylhexane											
3-Methylhexane											
Trichloroethylene											
2,2,4-Trimethylpentane											
n-Heptane											
Methylisobutylketone	0.7	1.9	3.5								
Methylcyciohenane											
Isobutyl acetate		0.1									
Toluene* (260$\mu g/m^3$)	2.2	1.8	3.4	3.1	26.5	1.0	0.3		1.4	*OR*	3.5
1,4-dimethylcyclohexane											
Butyl acetate	9.6	9.5	12.4	0.3	2.8						
n-Octane											
Tetrachloroethylene											
Ethylbenzene* (3800$\mu g/m^3$)	0.2	4.8	5.5	0.6	0.4	6.4	1.1		4.6	0.6	0.3
m-, *p*-Xylene* (870$\mu g/m^3$)	2.0	27.2	63.3	2.6		7.7	1.5	1.0	11.6	3.8	1.6
2-Methyloctane						3.8	0.6				
3-Methyloctane											
Styrene* (220$\mu g/m^3$)	0.3	0.5	0.4	1.6	1.4	35.4	16.8		7.4	0.4	10.3
o-Xylene* (870$\mu g/m^3$)		5.7	13.3	0.3	0.5	0.4			2.2	0.3	0.3
n-Nonane											
Isopropylbenzene			0.3						0.1		
3,5-Dimethyloctane											
α-Pinene	0.3			0.9		0.6	0.4		0.9		
n-Propylbenzene			0.9								
(+/-)-Camphene											
Phenol	0.3	3.3	5.0	0.8	0.5	1.6	1.0	1.8	6.6	*OR*	5.5
1,3,5-Trimethybenzene			1.0	0.2							
2-Methylnonane											
alpha-Methylstyrene										0.3	
2-Ethyltoluene		0.2	0.8								
β-Pinene											
2-Pentylfuran			0.2		0.3						
1,2,4-Trimethylbenzene		1.3	3.8	0.7	0.2						0.1
n-Decane											0.9
1,4-Dichlorobenzene	0.9	2.3	0.7	6.0	0.7						
3-Carene											
1,2,3-Trimethylbenzene		0.3		0.3	0.1						
Limonene											
1-Methyl-3-propylbenexzene											
n-Butylbenzene			0.1								
n-Undecane	0.3								0.2		0.6
1,2,4,5-Tetramethylbenzene	3.7	0.6		0.2	0.4						
1,3,5-Trichlorobenzene			0.2								
Camphor				1.0							
Naphthalene	1.4	1.5	0.3	3.7	0.4				0.3		0.1
n-Dodecane	1.9		0.6	0.3	0.3	0.6	0.1		1.3		0.7
n-Tridecane	3.8		0.5	1.2	0.3		0.5		0.7		
n-Tetradecane	5.6	1.3	1.7	4.8	0.2	2.0	2.4		3.4	0.3	2.0
n-Pentadecane	4.8	0.2	0.4	6.9	0.6		0.2	1.2		0.1	
TXIB											
n-Hexadecane	2.8	0.5	2.8	5.3	0.6	0.4	1.9		2.3		0.6

*：室内濃度指針値が策定されている化学物質（括弧内の数字：室内濃度指針値，[1]：Xyleneとして）
OR：定量範囲外
空欄：定量下限値未満

れぞれ110μgトルエン相当量/unit/h，131μgトルエン相当量/unit/h)．これは冷蔵庫に使用される断熱材のノンフロン化に伴ってシクロペンタンが代替発泡剤として用いられつつあることを反映した結果であると考えられ，建築用断熱材に使用されるノンフロン代替発泡剤の動向も踏まえて室内環境への負荷を注意深く見守る必要がある．

本調査で個別に定量した化合物のうち上述したトルエン，キシレン及びスチレン以外に室内濃度指針値が策定されている物質として，エチルベンゼンがあげられるが，本調査においては特に高濃度に検出された試料は認められず，最も高い放散量を示した試料（冷蔵庫：通電なし開扉）でも室内濃度指針値（3800μg/m^3）の1％以下であった．

デスクトップ型PCからのVOCの放散に関しては，(社）電子情報技術産業協会（JEITA）による自主的なガイドラインとして，トルエン，キシレン，1,4-ジクロロベンゼン，エチルベンゼン，スチレンに指針値が設定されている（それぞれ130，435，120，1900，110μg/unit/h)．本調査で採用した放散試験の諸条件はJEITAの試験法と若干異なっているものの，上記の5物質についてはJEITA指針値を満たす結果が得られた．ただし，TVOCとして評価した場合，その放散速度は1524μg/unit/hと高い値を示しており，1440μg/unit/hの液晶テレビとともに室内環境における重要なTVOC負荷源であると言えよう．さらに，デスクトップ型PCに関してはデコンボリューション解析で同定された化合物の比率が全ての検体の中で最も低い値となっており，シリコーン化合物と考えられる未同定物質の放散が認められる点も今後の検討課題と言えるかもしれない．

4．まとめ

本調査では家庭用品による室内空気への化学物質の負荷を明らかにする目的で家具5品目，電化製品5品目，計10品目の大型家庭用品について放散試験を実施し，個別定量対象の70化合物及びTVOCについて測定を行った．その結果，個別定量対象の化合物では食器棚から放散されるトルエンが室内濃度指針値（260μg/m^3）の約10%，開扉状態の冷蔵庫から放散されるスチレンが室内濃度指針値（220μg/m^3）の約16％に相当する濃度の負荷を引き起こす可能性があることが示唆された．

また，各製品からの揮発性有機化合物の放散をTVOCとして総体的に評価した結果では，家具からのTVOC放散量が高い傾向が認められた．中でもソファーからの放散量が最も高く，TVOC暫定目標値の2倍以上の負荷を引き起こす可能性が示された．学習机・椅子やタンスからも高いTVOCの放散が認められ，それぞれの気中濃度増分予測値はTVOC暫定目標値の138%，98%であった．デスクトップ型PC及び液晶テレビからも比較的高いTVOCの放散が認められ予測される気中濃度増分値はそれぞれ44%，41%であり，ともに室内環境における重要なTVOC負荷源となり得ることが示された．

謝辞

本研究を実施するに当たりご助言賜りました厚生労働省医薬食品局審査管理部化学物質安全対策室・柴辻正喜氏並びに古田光子氏に深謝いたします．

参考文献

1）Safety Control of Sick House Syndrome (Indoor Air Pollution) inistry of Health, Labour and Welfare (http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/seikatu/kagaku/)
2）Shick house countermeasure based on Standards Law：Ministry of Land, Infrastructure, Transport and Tourism (http://www.mlit.go.jp/jutakukentiku/build/sickhouse.html)
3）Hideto Jinno et al., :Study on Evaluating method of Volatile Organic Compounds (VOCs) Emitted from Household Products. Health and Labor Science Research Grants, Research Project on Risk of Chemicals, Research Report (2006).

Bull. Natl. Inst. Health Sci., 128, 78-80 (2010) Note

ISO/IEC 17025認定の取得と精度管理

山本茂貴#，朝倉 宏，町井研士，五十君静信

Approval of ISO/IEC 17025 and quality control of laboratory testing

Shigeki Yamamoto#, Hiroshi Asakura, Kenji Machii, and Shizunobu Igimi

First section of Division of Biomedical Food Research, National Institute of Health Sciences (NIHS) was approved by ISO/IEC 17025 as a laboratory having an appropriate laboratory testing technique. NIHS is the first national laboratory approved by ISO/IEC 17025. NIHS has also been accepted the appropriate technique and facility for the BSL3 level pathogens by ISO/IEC 17025. NIHS is necessary to take an external audit almost every year. This approval is renewed every 4 years.

Keywords: BSL3 laboratory, ISO/IEC 17025, National Institute of Health Sciences

1．はじめに

平成19年３月，国立医薬品食品衛生研究所（以下国立衛研）は府中市への移転準備のため，住民説明会を開催し，バイオセーフティー施設（BSL3実験室）の安全性について説明した．また，これと平行して府中市長並びに府中市議会に対しても，BSL3実験室の安全性について説明を行った．

その際，住民からは第三者による安全性評価は可能か質問され，また，それに伴い府中市長から第三者による安全性評価を行うよう要請された．第三者によるBSL3実験室の安全性評価は世界中で行われていない．しかしながら，ISO/IEC 17025により要求される試験室における能力の評価を受けることがBSL3実験室の安全性を評価することにもなることが判明し，国立医薬品食品衛生研究所としてISO/IEC 17025認定を取得することとなった．取得に当たっての実際の業務は，食品衛生管理部及び総務部業務課が担当した．

2．ISO/IEC 17025認定とは

ISO/IEC 17025「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」の規格に沿って試験室における能力を有することを認定するものである．認定は（財）日本適合性認定協会（JAB）などの第三者認証機関が行う．

ISO/IEC 17025の要求事項は５章構成になっている（表１）．第４章が管理上の要求事項で15項目，第５章が技術的要求事項で10項目ある．これに基づいて，認定取得のために最も重要な文書である品質マニュアルを作成する．品質マニュアルは，要求事項にあること以外は含める必要はないが，要求事項にあるものを欠くことはできない．

マネジメントシステムは試験所における試験の実施に関して必要な事項を含んでいる必要があり，特に，必要な文書を整備することがこれまでの業務と異なるため，大変であった．トップマネジメントは所長であるが，管理主体を食品衛生管理部が担い，実際の運営を行うことになる．

管理上で重要な項目は，不適合業務の管理と文書の管理である．本件の不適合業務には，BSL3実験室の取扱いの不備が含まれるが，そのような場合の対応は，病原体等取扱規程及び運営要領に規定されている．

技術項目では，1)要員が確かな技術を持っているか，2)不確かさの要因解析がされているか，3)試験方法の妥当性が確認されているかが，試験結果に大きく影響するため，重要な項目である．今回はBSL3実験室で取り扱う病原体としてチフス菌を対象とした．この菌を代表としてBSL3実験室の安全性が評価され，取扱いに十分安全な施設であることが保証された．

#To whom correspondence should be addressed: Shigeki Yamamoto; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-9357, Fax: +81-3-3700-9406; E-mail: syamamoto@nihs.go.jp

表1 ISO/IEC 17025の目次

序文
1．適用範囲
2．引用規格
3．用語及び定義
4．管理上の要求事項
4．1 組織
4．2 マネジメントシステム
4．3 文書管理
4．4 依頼，見積もり仕様書及び契約の内容の確認
4．5 試験・校正の下請負契約
4．6 サービス及び供給品の購買
4．7 顧客へのサービス
4．8 苦 情
4．9 不適合の試験・校正業務の管理
4．10 改 善
4．11 是正処置
4．12 予防処置
4．13 記録の管理
4．14 内部監査
4．15 マネジメントレビュー
5．技術的要求事項
5．1 一 般
5．2 要 員
5．3 施設及び環境条件
5．4 試験・校正の方法及び方法の妥当性確認
5．5 設 備
5．6 測定のトレーサビリティー
5．7 サンプリング
5．8 試験・校正品目の取扱い
5．9 試験・校正結果の品質の保証
5．10 結果の報告

3．ISO/IEC 17025認定の経緯

平成20年4月23日に申請を行った．対象施設は国立衛研食品衛生管理部第1室（以下試験所という）である．初回審査のための予備訪問はJABの審査員により，7月7日及び9月9日の両日行われ，必要な書類の準備ができていることを確認した上で，9月29日，30日及び11月24日に現地審査が実施された．

・準備期間が短い中，試験所として必要な書類の整備にほとんどの時間が費やされた．

本試験所は国立衛研に所属し，国立衛研所長の管轄下にある組織である．認定の目的はBSL3試験室の安全性及び試験される細菌の取扱いの安全性確保の能力の確認である．当研究所が郊外に移転する際に，移転先の自治体から第三者による審査を受けることを要請されたため，JABに認定を求めた．JABによると設備の安全性は，設備そのものの安全性及び試験能力を通じて初めて証明されるとされる．そこでBSL3施設の使用が定められている*Salmonella* Typhi（チフス菌）の試験を通して，ISO/IEC 17025認定に必要な全ての要求事項に適合していることが要求された．具体的な確認方法は以下に示す．

① 試験方法は国際規格ISO 6579: 2002 "Microbiology of food and animal feeding stuffs- Horizontal method for the detection of *Salmonella spp*" である．この国際規格ではこの試験法で識別された菌がサルモネラ属菌であるという定義になっている．

② この試験方法を2種類の検体（挽肉及び粉ミルク）で検証したデータからチフス菌検出の技術能力を確認した．当研究所にはBSL3病原体を保管していないため，この確認試験は国立感染症研究所のBSL3実験室で行った．また，現地審査におけるBSL3実験室での技術審査にはチフス菌と同じサルモネラ属菌である*Salmonella* Typhimurium（ネズミチフス菌，BSL2病原体）を用いた．

③ BSL3試験室で技術審査を行う中で，設備の安全性及び試験活動の安全性が確認された．当研究所は病原体等安全管理規程を定め，当研究所主催の半日の講習会を受けなければ，BSL3の試験所には入れない．また，実際の取扱いに習熟したものしか病原体を取り扱えない．

④ BSL3病原体のリスク群分類はWHOの「実験室バイオセーフティー指針第3版（2004）」の考えで分類されている．BSL3病原体は「病原体取扱者」に対する高リスク，「その他の関連者や地域」に対する低リスクと定義されている．実験室はBSL3実験室を使用することが規定されており，その条件として，実験室の独立性，汚染除去時の実験室気密性，換気（内側への気流，制御換気系，排気のHEPAフィルター濾過），入り口の二重ドア（前室と実験室），前室の設置，排水処理，オートクレーブ（管理区域内，実験室内），生物学的安全キャビネット及び作業従事者の安全監視機能が必要と規定されている．本試験所はこの基準に適合していることが確認された．

⑤ 本試験所は現地審査前に（財）日本冷凍食品検査協会主催の平成21年度第1回技能試験（細菌試験－生菌数，大腸菌群数，黄色ブドウ球菌，*E. coli*）及びサルモネラ菌の技能試験であるFEPAS（フィーパス）を成功裏に終了した．ISO/IEC 17025認定を維持するためにも，今後もFEPASは毎年一度参加する計画である．

⑥ 現地審査はトップマネジメントをはじめとする試験報告書等に署名を行う要員を含む各業務に責任のある者への質問，手順書の内容確認，記録の確認，試験室及び設備の確認，試験実施状況の観測等によって行われた．

⑦ 審査の結果，指摘事項があったが，12月4日までに全ての是正処置を行い改善がなされた．

⑧ その結果，本試験所は安全に管理され，病原体が安全に取り扱われていることが確認された．

平成22年1月26日の判定会議において，本試験所はISO/IEC 17025認定を取得するにふさわしいとして判定された．

今後は，4年間に3回レビューがあり，4年後に更新審査が行われる予定である．

参考文献

1．JIS Q 17025: 2005（ISO/IEC 17025: 2005） 試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 81-84 (2010) **Note**

ヨーネ菌の牛乳プラント内HTST殺菌条件の検証

五十君靜信#, 入口翔一, 門田修子, 岡田由美子, 山本茂貴, 森 康行*

Study on the effects of HTST pasteurization temperatures on *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in an industrial fluid milk-processing system

Shizunobu Igimi#, Shoichi Iriguchi, Shuko Monden, Yumiko Okada, Shigeki Yamamoto and Yasuyuki Mori*

Johne disease is ruminant chronic granulomatous enteritis caused by *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP). The domestic animals infected with this pathogen present severe weight loss due to chronic diarrhea and a reduction in lactation yield. These result in enormous economic loss since the affected animals are subsequently subject to artificial selections and disinfection of the environment are absolutely necessary. Furthermore, MAP has been suspected to have pathological relationship to Crohn's disease, human chronic granulomatous enteritis. The bacterium grows slower on solid culture and its colony becomes visible after two months of culture. In Japan, there has been almost no investigation on pasteurization temperature of commercial milk using MAP. It comes from the fact that the growth rate of MAP is very slow and that MAP is a related species to *Mycobacterium tuberculosis*, which pasteurization condition has been well defined.

The studies on the pasteurization conditions of commercial milk have been mainly targeted to reduce the risk of infection to *Coxiella* and *Mycobacterium tuberculosis*. However, there has been a concern about the possibility that MAP is remained in pasteurized milk because MAPs form an aggregate and the bacterium at its center may not receive enough heat to get pasteurized. From these reasons, the present study aims to investigate validity of the current pasteurization conditions of commercial milk by implementing experimental pasteurization at various pasteurization temperatures using milk experimentally infected with MAP, and to clarify if MAP is eliminated at these temperatures in order to achieve smooth enforcement of the current ministry order.

We conducted plant pasteurization experiment at four pasteurization conditions (high temperature, short time (HTST); 82, 77, 72°C for 15 seconds and low temperature, long time (LTLT); 63°C for 30 minutes) using two MAP strains, ATCC19698 and OKY-20. In conclusion, there appeared no colony of the two MAP strains formed from the milk pasteurized at the four pasteurization conditions examined.

Keywords: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, milk, pasteurization, plant

#To whom correspondence should be addressed: Shizunobu Igimi; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ex. 502, Fax: +81-3-3700-9246; E-mail: igimi@nihs.go.jp

*(独)動物衛生研究所 ヨーネ病研究チームJohne Disease Research group, National Institute of Animal Health

緒言

ヨーネ病は，ヨーネ菌（*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*; MAP）により引き起こされる反芻獣の慢性肉芽腫性腸炎である．本感染症に罹患した家畜は慢性の下痢による削痩を呈し，泌乳量の低下から淘汰や環境の消毒などが必要となり，経済的損失が大きいため[1]，家畜伝染病予防法により患畜の殺処分が定められている．また，MAPはヒトのクローン病との関連性が

疑われている[2]．本菌は患畜の糞便を通じて乳や食肉を汚染する可能性があるが[3]，人工培地での発育が遅く，コロニーを目視で確認できるまでおよそ２ヶ月を要するため，早期診断が困難である．

牛乳の殺菌条件は，主にQ熱や結核菌を対象に感染リスクの低減を目的として検討されてきた．昭和26年に発令され，平成19年に最終改正された「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」においては，牛乳の殺菌は「保持式により摂氏63度で30分間加熱殺菌するか，又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌すること」とされ，63℃ 30分の加熱は低温保持殺菌（LTLT）法とよばれる．現在わが国で一般的に行われている殺菌方法は，120℃から135℃で１から３秒加熱する超高温瞬間殺菌（UHT）法である．加熱温度が高温になるほど生乳中に含まれる耐熱性細菌の除去効率が高まり，品質保持期限を長く設定することができる．一方で，加熱温度が低く，加温時間が短いほど牛乳の味がよいとされることがあり，一部メーカーは72℃から85℃で15秒程度加熱する高温短時間殺菌（HTST）法で殺菌した牛乳と，上記LTLT法を用いたものを「低温殺菌乳」として販売している．

これまでに，国内ではMAPを用いた牛乳における加熱殺菌温度の検討はほとんど行われていない．その理由としては，前述のように発育速度が遅い事や，既に加熱殺菌条件が検討されている結核菌と近縁である事が挙げられる．しかしながら，ヨーネ菌は液体中で塊状を呈する場合があるため，食品の加熱殺菌時に中心部への加熱が十分に行き渡らず，低温殺菌の条件によっては完全な殺菌が困難になる事が懸念されており[4]，実験室内の検討では結核菌よりも強い耐熱性を持つことを示唆する報告も見られる[5]．本研究では，牛乳の殺菌条件の妥当性を確認するため，ヨーネ菌を実験的に接種した牛乳を用いて，ミルクプラントにおける各種HTST及びLTLT殺菌温度条件でヨーネ菌が死滅するか検討を行い，乳等省令の円滑な施行に資する事を目的とした．

実験方法

１．菌株

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* ATCC19698

M. avium subsp. *paratuberculosis* OKY-20

２．培地

Middlebrook 7H10 Agar with mycobactin and antibiotics (MMA, Becton, Dickinson and Company)

３．菌数の測定

接種菌数の測定：－80℃に凍結保存した菌液を牛乳で10^1倍希釈したものを，MMA平板培地に20μl塗沫後，37℃で２ヶ月間培養し，形成コロニーを計数することを６回実施し，菌数を確定した．使用した２株は，２ヶ月の培養で，計数可能な集落を形成した．

添加回収後の菌数測定：50mlの予熱した検体を遠心分離し，沈さを10mlの0.75% Hexadecylpyridiniumchloride monohydrate（HPC）に懸濁した後，室温で５時間培養した．遠心分離後，MAXIMUM RECOVERY DILUENT（MRD）で洗浄し，1mlのMRDに懸濁した（HPC treatment）．加熱処理した検体については，200μlずつ５枚の平板に接種，加熱処理前の検体の場合は更に，10，10^2及び10^3に希釈し，それぞれ20μlを４枚のMMAに塗布した．平板は37℃で２ヶ月間培養し形成された集落数を判定した．発育の認められない平板はその後最大４ヶ月まで観察を続けたが増殖は確認されなかった．

４．加熱媒体

それぞれの加熱条件について，市販牛乳（E社製造，LTLT 63℃ 30分殺菌商品）30 lを加熱媒体として使用した．

５．殺菌条件の設定

殺菌処理装置は，（株）イズミフードマシナリ社製，SO４型プレート式熱交換器を用いた（図１及び２）．82℃ 15秒，77℃ 15秒又は72℃ 15秒（HTST），63℃ 30分（LTLT）の各温度帯及び時間にて殺菌を行った．加熱条件を最も短くするため，ホモゲナイズ工程を行わないで，サーバータンクから直接プレート式熱交換機へ流し，殺菌を行った．

６．サンプリング

加熱殺菌後，ミルク検体を添加回収後の菌数測定法に示した処理を行い，３．菌数測定法に従って計数した．

７．殺菌効果

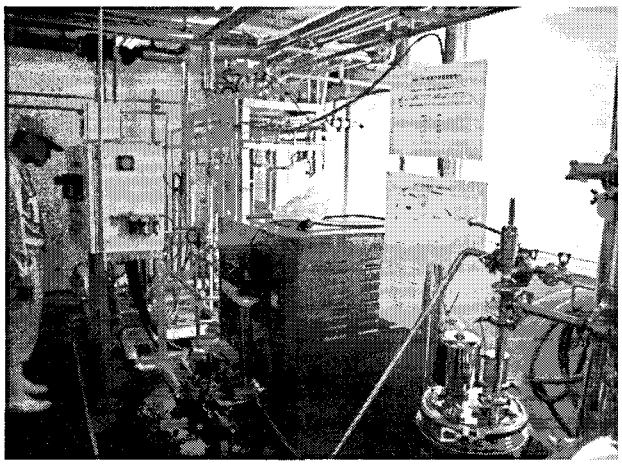
各加熱条件の殺菌効果は，殺菌前の菌数（対数値）と殺菌後の菌数（対数値）との差で示した．

殺菌効果（nD）＝ $\log_{10}$（殺菌前の菌数）－ $\log_{10}$（殺菌後の菌数）

結果及び考察

実験プラントを用いた牛乳中のヨーネ菌殺菌試験の結果をTable 1 及び２に，72℃ 15秒のHTST処理工程における検体の温度変化の実測値をFig. 2に示した．２株ともいずれの殺菌条件においても，コロニー形成が検出限

Panel A



Panel B

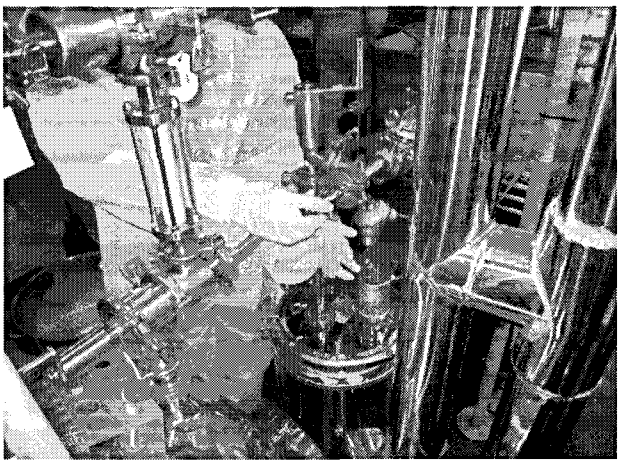


Fig. 1 Panel A: Plate heat exchanger, Type SO4 (IZUMI Food Machinery Co., Ltd.)
Panel B: Milk sampling from SO4.

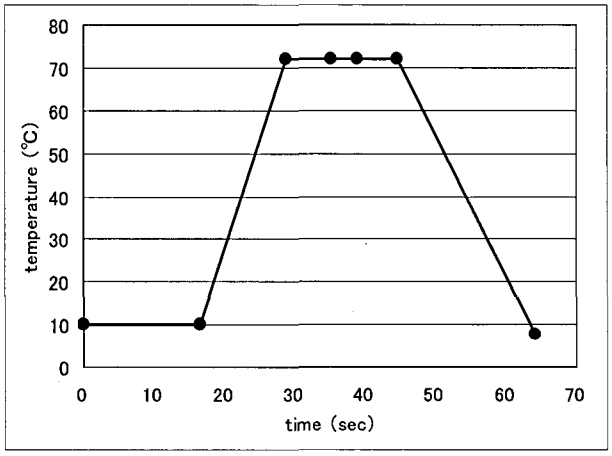


Fig. 2 Monitered temperature of milk during the HTST pasteurization at 72℃ for 15sec.

界以下となっており，ATCC19698では6.7D以上，OKY-20では5.4D以上の殺菌効果が認められた．したがって，本プラント実験ではHTST殺菌の内最も低温である72℃ 15秒での殺菌条件であっても，ヨーネ菌の制御に効果があると考えられた．主に本菌の加熱条件検討を5 ml以下の小規模な試験管内実験として実施している過去の研究では，72℃ 15秒の殺菌条件が充分とは限らないとする報告[6]と，充分であるとする報告[7]がみられる．そのため，それらの結果が必ずしも牛乳製造現場で応用しうるとは限らないと思われる．一方，5株のヨーネ菌と120 lの生乳を用いた報告では，72℃ 15秒の殺菌で生菌は分離されなかった[8]．今回，実際のわが国における製造環境により近い実験用ミルクプラントを使用した本研究で，30 lの牛乳を用いた検討による情報は，製造現場

Table 1 Effect of pasteurization on MAP ATCC19698.

Pasteurization Method	Pasteurization condition	Heating medium	Plating Method	Cultured Medium	CFU/ml (log10)	Pasteurization Effect (nD)
before pasteurization	–	milk	direct plating	MMA	5.0	–
LTLT	63℃ 30min	milk	direct plating	MMA	<−1.7*	>6.7
HTST	82℃ 15sec	milk	direct plating	MMA	<−1.7*	>6.7
	77℃ 15sec	milk	direct plating	MMA	<−1.7*	>6.7
	72℃ 15sec	milk	direct plating	MMA	<−1.7*	>6.7

*: under the detection limit (0.02cfu/ ml)

Table 2 Effect of pasteurization on MAP OKY-20.

Pasteurization Method	Pasteurization condition	Heating medium	Plating Method	Cultured Medium	CFU/ml (log10)	Pasteurization Effect (nD)
before pasteurization	–	milk	direct plating	MMA	3.7	–
LTLT	63℃ 30min	milk	direct plating	MMA	<−1.7*	>5.4
HTST	82℃ 15sec	milk	direct plating	MMA	<−1.7*	>5.4
	77℃ 15sec	milk	direct plating	MMA	<−1.7*	>5.4
	72℃ 15sec	milk	direct plating	MMA	<−1.7*	>5.4

*: under the detection limit (0.02cfu/ ml)

における牛乳中の微生物制御に有益な情報となると思われた．今回プラント実験で評価したATCC19698株は標準的に用いられている菌株で，人工培地での継代数が多いのに対し，OKY-20株は分離後の人工培地での継代数が少ないことから，おそらく集塊形成能はより高いと思われる．OKY-20株のD値が数値上高く出たのは集塊形成の影響とも考えられるが，初期菌数が異なっており，今回使用した２株のD値の差は主に初期接種菌量の違いに起因しており，本質的な耐熱性の違いではないと思われる．

謝辞

本研究は，平成20年度厚生労働省食品等試験検査費により行われた．プラント実験は，横浜検疫所の輸入食品検疫・検査センター内のプラント施設で行った．施設の提供並びに実験期間中のご協力をいただきました滝本センター長，検疫所職員に深謝いたします．

参考文献

1）Stabel, J. R.: *J. Dairy Sci.*, 81, 283-288 (1998)
2）Mendoza, J. L., Lana, R. and Díz-Rubio, M.: *World J Gastroenterol.* 28, 417-422 (2009)
3）Ayele, W. Y., Svastova, P., Roubal, P., Bartos, M. and Pavlik, I.: *Appl. Environ. Microbiol.*, 71, 1210-1214 (2005)
4）Keswani, J. and Frank, J. F.: *J. Food. Prot.*, 61, 974-978 (1998)
5）Sung, N. and Collins, M. T.: *Appl. Environ. Microbiol.*, 64, 999-1005 (1998)
6）Gao, A., Mutharia, L., Chen, S., Rahn, K. and Odumeru, J.: *J. Dairy Sci.*, 85, 3198-3205 (2002)
7）Stabel, J. R., Steadham, E. M. and Bolin, C. A.: *Appl. Environ. Microbiol.*, 63, 4975-4977 (1997)
8）Pearce, L. E., Troung, H. T., Crawford, R. A., Yates, G. F., Cavaignac, S. and de Lisle, G. W.: *Appl. Environ. Microbiol.*, 67, 3964-3969 (2001)

Bull. Natl. Inst. Health Sci., **128**, 85-90 (2010) **Technical Date**

化粧品中の防腐剤の分析：サリチル酸，安息香酸ナトリウム，デヒドロ酢酸ナトリウム，ソルビン酸カリウム，フェノキシエタノール及びパラベン類

五十嵐良明[#]，内野　正，西村哲治

Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens

Yoshiaki Ikarashi[#], Tadashi Uchino, and Tetsuji Nishimura

Preservatives are used to inhibit the growth of microorganisms in cosmetic products. The Japanese standards for cosmetics set restrictions on the maximum amount of each preservative added to cosmetics as per the purpose of use of cosmetics. For the investigation into the actual conditions of commonly used preservatives in commercial cosmetics, we analyzed parbens, phenoxyethanol, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, salicylic acid, and potassium sorbate by high-performance liquid chromatography (HPLC). Twenty-one samples were obtained from cosmetic product manufacturers located in 14 prefectures in Japan. Among different acid- and salt-based preservatives, sodium benzoate was observed to have been used in many products. These acid- and salt-based preservatives were used with parabens in personal washing products, such as shampoo and soap. The labels of two of the cosmetic product samples displayed inaccurate ingredient information, that is, a preservative other than the one used in the corresponding product was listed on them. The amount of preservatives used did not exceed regulatory limits in any of the analyzed samples.

Keywords: preservative, cosmetics, determination, HPLC

緒　言

防腐剤は製品の外部から混入する微生物の増殖を抑え死滅させることによって，製品の劣化を抑制し品質を維持する[1]．化粧品はその用途及び性状等の違いによって，様々な防腐剤が選択され添加される．パラオキシ安息香酸エステル類（パラベン類）は毒性が低く皮膚刺激や過敏症なども少ないため，化粧品に最もよく用いられている防腐剤である．また，パラベン類にフェノキシエタノール，安息香酸ナトリウム，サリチル酸のような防腐剤を併用することも多い[1,2]．一方で，防腐効果を持つ天然植物成分を使用し，パラベン等の防腐剤を含まないとの触れ込みで販売される化粧品もある．化粧品に防腐剤を添加することに対して消費者の関心は高く，化粧品基準ではポジティブリストで，配合できる防腐剤の種類と量を制限している[3]．

防腐剤の配合に関しては化粧品で最も違反例が多く，これまでも防腐剤の種類を決めて一斉収去を行い，その最大配合量が守られているかどうか検査してきた．過去には化粧水中のパラベン類を定量している．本年度の一斉収去検査では，種々の化粧品中のサリチル酸，安息香酸，ソルビン酸，デヒドロ酢酸及びその塩類を定量することとし、合わせて最もよく用いられるパラベン類とフェノキシエタノールを分析することで，市販製品への使用実態を明らかにすることにした．全国都道府県から一斉収去した種々の化粧品について，衛生試験法・注解香粧品試験法の防腐剤用HPLC条件[4]を若干改良して分析調査した．

実験方法

1．試料

14の府県からシャンプー，ボディーシャンプー，石け

[#]To whom correspondence should be addressed:
Yoshiaki Ikarashi; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext.255, Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: ikarashi@nihs.go.jp

ん，マスカラ，オードトワレ，化粧水，練り歯磨き，保湿クリーム，入浴剤，ヘアコンディショナー等21品目を収去した（Table 1）.

2．試薬

メチルパラベン（methyl paraben, methyl *p*-hydroxybenzoate, MP），プロピルパラベン（propyl paraben, *n*-propyl *p*-hydroxybenzoate, PP）及びヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド（別名：塩化セチルトリメチルアンモニウム）は東京化成工業（株）から購入した．安息香酸ナトリウム（sodium benzoate, BA-Na）は関東化学（株）から入手した．エチルパラベン（ethyl paraben, ethyl *p*-hydroxybenzoate, EP），フェノキシエタノール（phenoxyethanol, PE），サリチル酸（salicylic acid, SA），デヒドロ酢酸ナトリウム（sodium dehydroacetate, DA-Na），ソルビン酸カリウム（potassium sorbate, SO-K）及びリン酸二水素カリウムは和光純薬工業（株）から入手した．メタノール及びテトラヒドロフラン（THF）は市販HPLC用を用いた．防腐剤はそれぞれメタノールに溶解して標準原液（約2000μg/ml）を調製して保存した．各標準原液を混合及び希釈して約100μg/mlの混合標準原液を調製した．

3．器具及び装置

超音波洗浄機：シャープマニファクチャリングシステム（株）製UT205型

メンブランフィルター：Millipore社製Millex-LG（孔径0.20μm，PTFE膜）

高速液体クロマトグラフ（HPLC）：（株）島津製作所製LC-10AD型ポンプにSPD-M20A型フォトダイオードアレイ検出器，CTO-10AC型カラムオーブン，SIL-10AD型オートサンプラーを連結して用いた．

4．試験操作

4．1　試料溶液の調製

試料約0.4 gを量りとり，溶媒を加えて正確に20 mlとし，10分間超音波処理して分散させ，メンブランフィルターに通したものを試料溶液とした．濁りが取れない場合は，10000 rpmで10分間遠心した．

4．2　HPLCによる定量

試料溶液10μlを下記条件[5]のHPLCに注入し，得られたクロマトグラム上の各ピークの保持時間及び紫外可視吸収スペクトルを各標準溶液のものと比較した．

Table 1　Preservatives listed on the labels of cosmetic product samples

No.	Use	Salicylic acid	Sodium benzoate	Sodium dehydro-acetate	Potassium sorbate	Phenoxy-ethanol	Parabens		
							Mehtyl	Ethyl	Propyl
1	Shampoo	✓				✓	✓		
2	Mascara			✓					
3	Eau de Toilette		✓				✓	✓	
4	Shampoo		✓						
5	Lotion						✓		
6	Tooth paste		✓				✓		✓
7	Moisturizing cream						✓		✓
8	Bath preparation						✓		
9	Shampoo		✓						
10	Conditioner for hair iron			✓			✓		✓
11	Shampoo	✓	✓[a]			✓	✓[b]		
12	Moisturizing cream					✓	✓		
13	Shampoo		✓				✓	✓	✓
14	Body shampoo		✓				✓		
15	Shampoo		✓						
16	Moisturizing cream					✓	✓		✓
17	Hair conditioner		✓			✓	✓	✓	✓
18	Shampoo	✓	✓			✓	✓		✓
19	Soap			✓			✓[c]		✓[d]
20	Body shampoo				✓	✓			
21	Shampoo		✓			✓			

[a] labeld as salt benzoate
[b] labeld as paraben
[c] labeled as methyl paraben Na
[d] labeled as propyl paraben Na

HPLC条件

カラム：L-column2 ODS（4.6 mm i.d.×150 mm，粒径5μm，（財）化学物質評価研究機構）

カラム温度：40℃

移動相：ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド1.60 g及びリン酸二水素カリウム2.72 gを水500 mlに溶解した後，メタノール400 ml及びTHF100 mlを加えてよく混和し，1 mol/l NaOHを加えてpHを6.8に調製した．

流速：1.0 ml/min

検出波長：280 nm

結果と考察

1．製品の表示

化粧品は配合する全成分を包装等に表示することが義務付けられている[3]．今回収去されたそれぞれの製品の防腐剤に関する記載をTable 1に示した．酸及びその塩類を防腐剤として配合する製品としてはシャンプーや石けんのように洗い流して使うものが多く，パラベンを併用しているものがほとんどであった．パラベンの中ではメチルパラベンが最もよく用いられ，プロピルパラベン，あるいはフェノキシエタノールが一緒に配合されることも多かった．今回収去した製品では，酸及びその塩類の防腐剤のうち安息香酸ナトリウムが最も多くの製品に使われていた．酸及びその塩類を防腐剤として複数配合する製品は2例だけで，ほとんどはどれか1種であった．

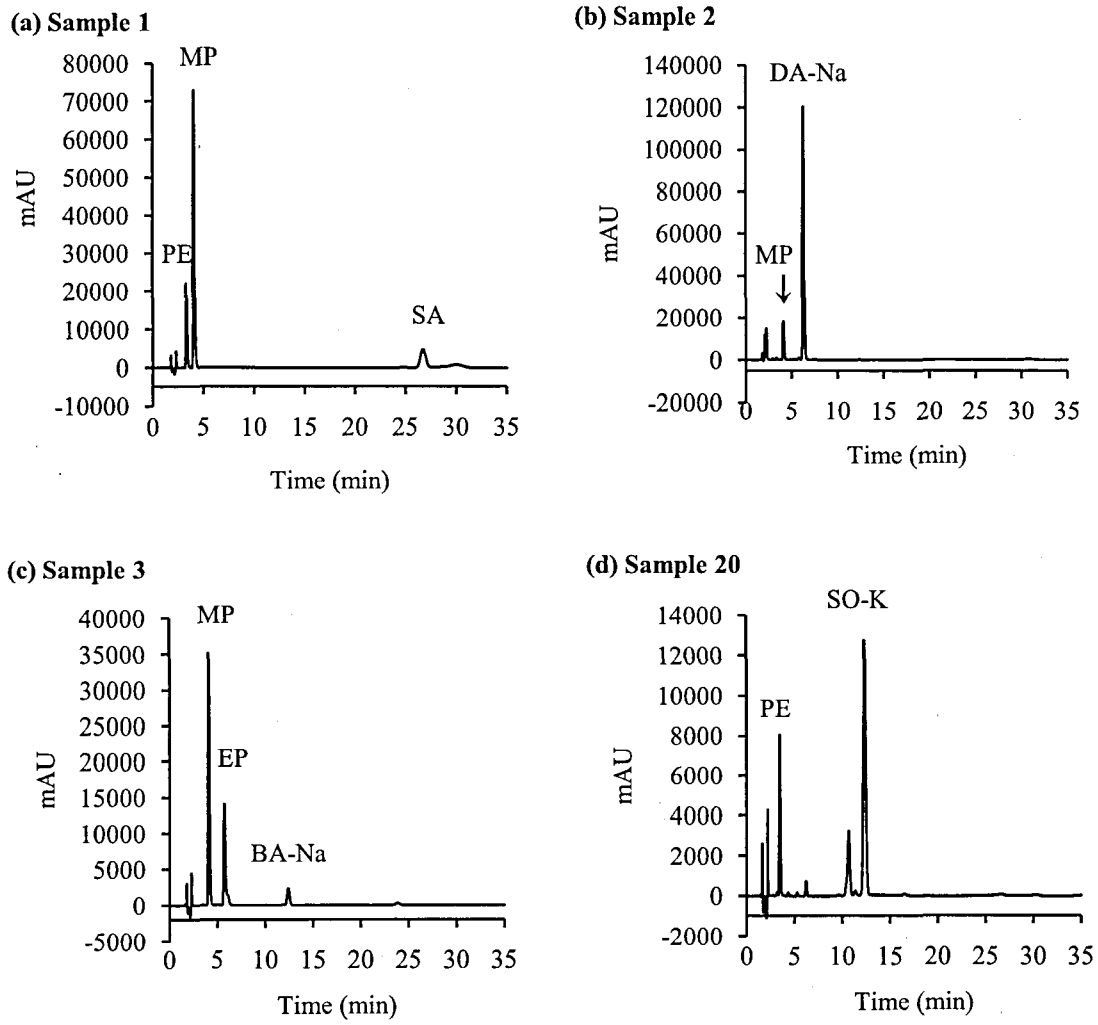


Fig. 1 Typical chromatograms obtained for cosmetic product samples
A sample (0.4 g) was dissolved in 20 ml of methanol and ultrasonicated.
PE: phenoxyethanol, MP: methyl p-hydroxybenzoate, EP: ethyl p-hydroxybenzoate, PP: propyl p-hydroxybenzoate, BA-Na: sodium benzoate, DA-Na: sodium dehydroacetate, SA: salicylic acid, SO-K: potassium sorbate.
The HPLC conditions were as follows. HPLC column: L-column2 ODS (4.6 mm i.d. × 150 mm), column temperature: 40°C, mobile phase: 5 mmol/l hexadecyltrimethylammonium chloride, 20 mmol/l potassium dihydrogenphosphate in water-methanol-THF (5:4:1) (pH 6.8), flow rate: 1.0 ml/min, detection wavelength: 280 nm, and injection volume: 10 μl.

Table 2 Analysis of preservatives in samples dissolved in each solvent

(a) 0.01 mol/l HCl-methanol

Sample No.	Concentration (%)								
	Salicylic acid	Sodium benzoate	Sodium dehydro-acetate	Potassium sorbate	Phenoxy-ethanol	Parabens			
						Mehtyl	Ethyl	Propyl	Total
1	0.097				0.28	0.18			0.18
2			0.39			0.059			0.059
3		0.20				0.095	0.048		0.14
4		0.52							
5						0.096			0.096
6		0.42				ND		ND	
7						0.19		0.098	0.29
8					0.33	ND			
9		0.52							
10			0.053			0.47		0.096	0.57
11	0.17	0.038			0.11	0.19			0.19
12					0.49	0.011			0.011
13		0.46				0.26	0.15	0.15	0.55
14		0.19				0.093			0.093
15		0.20							
16					0.049	0.095		0.048	0.14
17		0.056			0.51	0.15	0.001	0.001	0.15
18	ND	0.94			ND	0.29		ND	0.29
19			0.034			0.079		0.048	0.13
20				0.055	0.11				
21		0.39			0.49				

(b) THF-methanol (1: 3)

Sample No.	Concentration (%)								
	Salicylic acid	Sodium benzoate	Sodium dehydro-acetate	Potassium sorbate	Phenoxy-ethanol	Parabens			
						Mehtyl	Ethyl	Propyl	Total
1	0.098				0.27	0.18			0.18
2			0.38			0.061			0.061
3		0.21				0.095	0.053		0.15
4		0.53							
5						0.095			0.095
6		0.37				ND		ND	
7						0.19		0.097	0.29
8					0.35	ND			
9		0.55							
10			0.053			0.48		0.098	0.58
11	0.17	0.038			0.13	0.19			0.19
12					0.49	0.011			0.011
13		0.46				0.26	0.14	0.14	0.55
14		0.19				0.093			0.093
15		0.20							
16					0.050	0.095		0.049	0.14
17		0.054			0.50	0.15	ND	0.001	0.15
18	ND	0.91			ND	0.29		ND	0.29
19			0.036			0.078		0.049	0.13
20				0.053	0.093				
21		0.39			0.49				

(c) Methanol

Sample No.	Concentration (%)								
	Salicylic acid	Sodium benzoate	Sodium dehydro-acetate	Potassium sorbate	Phenoxy-ethanol	Parabens			
						Mehtyl	Ethyl	Propyl	Total
1	0.10				0.29	0.19			0.19
2			0.39			0.058			0.058
3		0.20				0.097	0.049		0.15
4		0.53							
5						0.099			0.099
6		0.38				ND		ND	
7						0.20		0.10	0.30
8					0.34	ND			
9		0.53							
10			0.056			0.49		0.10	0.59
11	0.17	0.043			0.13	0.19			0.19
12					0.50	0.012			0.012
13		0.46				0.27	0.15	0.15	0.57
14		0.20				0.094			0.094
15		0.20							
16					0.050	0.098		0.049	0.15
17		0.058			0.52	0.15	0.001	0.002	0.16
18	ND	0.93			ND	0.30		ND	0.29
19			0.037			0.085		0.052	0.14
20				0.067	0.092				
21		0.39			0.50				

(d) THF

Sample No.	Concentration (%)								
	Salicylic acid	Sodium benzoate	Sodium dehydro-acetate	Potassium sorbate	Phenoxy-ethanol	Parabens			
						Mehtyl	Ethyl	Propyl	Total
1	0.10				0.29	0.19			0.19
2			0.31			0.063			0.063
3		0.21				0.099	0.055		0.15
4		0.54							
5						0.099			0.099
6		0.044				ND		ND	
7						0.20		0.10	0.30
8					0.34	ND			
9		0.54							
10			0.054			0.49		0.10	0.59
11	0.17	0.020			0.21	0.20			0.20
12					0.50	0.012			0.012
13		0.45				0.28	0.15	0.15	0.57
14		0.19				0.095			0.095
15		0.20							
16					0.049	0.095		0.048	0.14
17		0.054			0.61	0.16	0.007	0.001	0.17
18	ND	0.90			ND	0.29		ND	0.29
19			0.008			0.083		0.051	0.13
20				0.077	0.091				
21		0.39			0.50				

ND = Ingredient was stated on the label of the cosmetic product but not detected in this study.
A sample (0.4 g) was dissolved in 20 ml of each of the following solutions: (a) 0.01 mol/l HCl-methanol, (b) THF-methanol (1: 3), (c) methanol, and (d) THF. After ultrasonication, each of the filtrated solutions was injected into the HPLC instrument. The HPLC conditions are as shown in Fig. 1.

2．検出波長と検量線

化粧品中の防腐剤はHPLCを用いて分析するのが一般的である[4-10]．衛生試験法にはイオンペアHPLC法が記載されているが[4]，我々は，より多成分を分離可能な一斉分析法を開発している[5]．防腐剤はそれぞれ紫外吸収スペクトル及び極大吸収波長が異なるため，一斉分析での最適検出波長を決定することは難しい．例えばパラベン類は280 nmで吸収が大きいが，安息香酸ナトリウム等は280 nmでの吸収が少なく，235 nmで検出した方が微量まで定量できる．しかし規制に際して微量分析は必要ないこと，及び235 nmでモニターしたときのベースラインは不安定で分析成分の選択性が劣る等から，今回は280 nmを検出波長とした．各成分とも1～100μg/mlの範囲で良好な直線性を示した．今回最大配合量を超えるかどうかを調査目的としていること，防腐剤としての使用目的を果たさないような量を製品に配合することはないこと，及び化学物質ごとに検出感度が異なることから，ここでは便宜上すべての成分について，検量線の下限濃度1μg/mlを検出限界濃度とした．試料中では50μg/gが検出限界（ND）に相当する．

3．試料の分析

試料に溶媒を加えて超音波処理後，不溶物を除くという通常法によって試料溶液を調製した．化粧品は様々な性状を有し，モデル処方化粧品の添加回収試験で最適とされた溶媒がこれらの化粧品に対しても適切かどうかはわからない．酸類についてはファンデーションからの抽出率が悪いと言われている[5]．THFはメタノールよりもワックスや油性クリームのようなものからの抽出に優れている[4]．そこで，各種溶媒を使って調製した試料溶液の定量値を比較し，対象の防腐剤が正確に定量されたかどうか判断した．メタノールで調製した試料溶液のうち代表的なクロマトグラムをFig. 1に，分析結果をTable 2に示した．ソルビン酸カリウムについては，塩酸－メタノールで調製するとメタノールより定量値が低くなり，THFで調製した時に最も定量値が高くなった．しかし，安息香酸ナトリウム及びデヒドロ酢酸ナトリムを含む一部の製品ではTHFを用いると他の溶媒より定量値が低かった．サリチル酸，安息香酸ナトリウム，デヒドロ酢酸ナトリムに関しては溶媒間で定量値にほとんど差がなかった．今回は多くが水性試料であえてTHFを使わなければならないようなものはなく，むしろ極性の強い溶媒で成分抽出するのがよいと思われた．

試料２にはパラベン類の表示はないが，検査の結果メチルパラベンが0.06%含有されていることがわかった．試料８にはメチルパラベンの表示があるが，実際にはフェノキシエタノールを約0.34%含有していた．よって，これら２品は成分表示に不備があるとした．

化粧品基準ではサリチル酸及び安息香酸の配合限度は0.20%と規定され，その塩類との合計で1.0%が限度量とされている．ソルビン酸及びデヒドロ酢酸とその塩類は合計で0.50%に規定されている[3]．試料18に関してはサリチル酸の表示があるものの検出限界以下であった．試料19の安息香酸ナトリウムが0.90%と規制値に近い値を示したが超えることはなかった．試料11のサリチル酸も0.17%と規定内であった．パラベン類も含め今回指定した防腐剤の配合量に関しては，収去した試料に制限値を超えるものはなかった．

文 献

1）“Encyclopedia of Cosmetics,” eds. by The Society of Cosmetic Chemists of Japan, MARUZEN Co. Ltd., Tokyo (2003)

2）Soni, M.G., Carabin, I.G., and Burdock, G.A.: *Fd. Chem. Toxicol.*, **43**, 985-1015 (2005)

3）Ministry of Health, Labour and Welfare. Notification of No. 331 of Ministry of Health and Welfare (2000)

4）“Methods of Analysis in Health Science 2005,” eds. by The Pharmaceutical Society of Japan, KANEHARA & Co., LTD., Tokyo, Japan (2005)

5）Ikarashi, Y., Shimamura, K., Hayashi, M., Miyazawa, N., Kojima, T., Miyamoto, M., Sato, N., Yoshizawa, K., Takano, K., Sakaguchi, H., and Fujii, M. *In preparation*

6）Mikami, E., Goto, T. Ohno, T., Matsumoto, H., and Nishida M.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **28**, 261-267 (2002)

7）Marengo, E., Gennaro, M.C., and Gianotti, V.: *J. Chromatogr. Sci.*, **39**, 339-344 (2001)

8）Marengo, E., Gianotti, V., Angioi, S., and Gennaro, M.C.: *J. Chromatogr. A.*, **1029**, 57-65 (2004)

9）Lee, M.-R., Lin, C.-Y., Li, Z.-G., and Tsai, T.-F.: *J. Chromatogr. A.*, **1120**, 244-251 (2006)

10）Mori, K., Nakamura, Y., Ohnuki, N., Terajima, K., Miyamoto, M., Ogino, S., and Saito, K.: *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P.H.*, **58**, 103-106 (2007)

平成21年度国立医薬品食品衛生研究所業務報告にあたって

所長　西島正弘

平成21年度は，メキシコで４月に流行が確認された新型インフルエンンザの世界的流行により，日本でもワクチンの準備などが大きな社会問題となったが，結果的には大きな流行とはならずに済んだ．８月には衆議院総選挙が行われ，その結果，鳩山内閣が誕生し，厚生労働大臣も舛添大臣から長妻大臣に代わるという大きな変化があった．このような中，国立衛研は，医薬品・医療機器，食品，化学物質などの品質，安全性及び有効性を科学的に評価し，その成果を厚生行政に反映させ，国民の健康と生活環境の維持・向上に貢献するというミッションに向け，医薬品・医療機器分野，食品分野，生活関連分野，生物系・安全性分野，安全情報関連分野，並びに総務部のすべての部において，試験・研究・調査等の数多くの業務が順調に滞りなく行われた．

平成21年度に国立衛研全体として取り組んだ主な事項は次の通りである．

(1) 平成22年２月８－９日に外部委員による国立衛研の機関評価が実施された．現在，その結果をまとめていただいている．

(2) 昨年に引き続き，公務員としての必須事項を身につけ，今後の研究活動を円滑に実行していくのに必要な情報を伝えることを目的として，新人職員全員および該当職員を対象に，公務員倫理，研究者倫理，および所内の各種規程を紹介した．また，適正な放射性同位元素使用実験および病原体等の安全な取扱及び管理を進めるための講習会を開催し，法令遵守の徹底と知識及び技術の向上を図った．

(3) 厚生労働省統合ネットワークについては，本省と研究機関との間での調整が難航していたが，関係者の努力により両者を平行して設置することとなり，一応の解決をみた．また，インターネット環境の安全確保のためセキュリティ監査を行った．所ホームページへの「お問い合わせ」については，昨年定められた手順に従い，対応している．また，国立衛研の業務をタイムリーに広報することを目的にマンスリーレポートとして，国立衛研の業績に関する新聞・テレビ報道や，学会発表，講演，誌上発表を毎月ホームページに掲載することとした．

(4) ヒト及びヒト由来試料および情報に関わる研究の適正化をはかるための研究倫理委員会を，平成21年度は三回開催した（7/14, 12/25, 3/25）．また，正副委員長会議を10回（4/27, 5/25, 6/29, 9/30, 11/2, 12/1, 12/24, 1/25, 2/22, 3/26）開催し，正委員会のための事前審査および倫理的に問題が少ない案件を処理した．

(5) 平成21年度予算の設定にあたり，Chemical AbstractのCD版の廃止への対応として，SciFinderを購入することとし，経費の差額は生薬部，有機化学部，および研究委員会の備品購入費からあてることとした．次年度以後の負担については，使用状況を鑑み，必要に応じて見直すこととした．

(6) 研究者の業績評価は昨年と同様に実施した．国家公務員に対する人事評価については，平成21年10月より本格的に実施され，本省は平成22年度より，国立衛研は平成23年度より給与に反映される予定である．

(7) 府中市移転については，昨年に引き続き住民説明会（5/9, 5/16）を行い，国立衛研の業務と移転計画および周辺住民の安全確保のための対応について説明した．また，建物や設備についての基礎条件をとりまとめた．なお，政府が行政全般について行っている事業仕分けとの関係で，移転予定地の北側に予定していた公務員住宅建設の見直しを行うこととなったことから，府中市による用途地域変更のための手続きが中断し，移転時期のめどが立たなくなった．なお，バイオセーフティー施設の安全確保と府中市および市民の安心を確保するために行ってきた病原体等を用いる実験の安全に関する第三者評価を受け，平成22年１月26日付けでISO/IEC 17025:2005認証を獲得した．

21年度の地方衛生研究所全国協議会総会は奈良で開催された．全国衛生化学技術協議会年会は盛岡市で開催され，例年通り，当研究所の職員が大きな活躍をした．西島は，井上達安全性生物試験センター長と本間正充変異遺伝部室長と共に，北京における「中国国家新薬安全性評価監測センター」の創立10周年記念式典とそれに続くシンポジウムに招待され，参加した．

大野副所長は，ローマで開催された第７回国際動物実験代替法会議（8/30－9/4）に参加した．また，台北で開催されたアジアトキシコロジー学会（AsiaTox, 9/10－14）において講演した．ワシントンで開催された皮膚感作性試験代替法審議のためのOECD会議（10/19－23）およびソルトレークシティーで開催された米国トキシコロジー学会（SOT, 3/7－13）に参加した．ICHの会議が横浜で開催され「臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミング」に関する協議が行われ（6/8－11），ステップ４の合意に達し，平成22年２月19日に国内通知された（薬食審査発0219第４号）．

今年度も本省等との併任，各種審議会への参画，医薬品医療機器総合機構や食品安全委員会の専門委員等，並びにWHO，OECD，ICH等の国際会議への参画を通じ，国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に貢献した．また，学術の面でも国立衛研職員の貢献が認められ，生薬部の花尻室長が日本法中毒学会の吉村賞（学術奨励賞に相当），医薬安全科学部の斉藤嘉朗室長が日本薬物動態学会奨励賞，食品衛生管理部の春日室長が学校給食の安全性向上に貢献したことに対する文部科学大臣賞を受けた．これらは，国立衛研の研究レベルが高いことを示すものであり，今後も研究所のミッションを支える先導的な研究が一層活発に行われるよう取り組んでゆきたい．

総　務　部

部　長　　高見澤　　博

1．組織・定員

平成20年度末定員は，221名であったが，21年度においては，①先端技術利用医薬品ウイルス安全性確保の為の研究基盤整備に伴う増として１名（室長・研３級），②細胞組織加工医薬品の試験研究体制の強化に伴う増として１名（主任研究官・研３級），③医薬品による重篤な有害事象の発現とバイオマーカーに関する研究業務の強化に伴う増として１名（研究員・研２級）が認められた．

また，平成21年度見直し時期到来分の新規指定添加物の規格基準の設定に係る研究業務の強化に伴う定員１名（研究員・研２級）については，５年後再見直しとして認められた．

一方，第10次後期定員削減計画に基づき７名の削減が行われた結果，21年度末定員は指定職２名，行政職（一）30名，行政職（二）３名，研究職182名，計217名となった．

2．人事異動

(1) 平成21年７月24日付けで植村展生企画調整主幹が独立行政法人医薬品医療機器総合機構国際業務調整役に異動となり，同日付けで新見裕一独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部長が企画調整主幹に就任した．

(2) 平成22年３月31日付けで井上 達安全性生物試験研究センター長，山口照英生物薬品部長及び長谷川隆一医薬安全科学部長が定年退職し，同年４月１日付けで西川秋佳安全性生物試験研究センター病理部長が安全性生物試験研究センター長に，川崎ナナ生物薬品部第一室長が生物薬品部長に，齋藤嘉朗医薬安全科学部第三室長が医薬安全科学部長にそれぞれ昇任した．

また，同年４月１日付け組織改正に伴い，同日付けで松岡療品部長が医療機器部長に，西村環境衛生化学部長が生活衛生化学部長にそれぞれ配置換となった．

3．予　算

平成21年度予算の概要は，別紙のとおりである．

平成21年度予算は「平成21年度予算編成の基本方針（平成20年12月３日閣議決定）」にあるとおり，「政策の必要性をゼロベースで精査し，行政支出全般を徹底して見直すことにより，財政支出の抑制につなげる」との方針から，裁量的経費は対前年度約１千９百万円の減，非裁量的経費は７百万円の減，府中移転予定地の解体物撤去工事等の施設整備費関係が対前年度約８億６千７百万円の減額となったため，全体としては約８億９千３百万円の減額となっている．

個別の研究費については，新たに平成21年度からは，「医薬品による重篤な有害事象の発現に関連するバイオマーカーの研究」25,113千円及び「毒性オミクスの大規模高精度データを遅滞なく行政・国民へ還元・有効利用するための整備研究」4,859千円が認められた．

4．競争的研究費の機関経理

競争的研究費である厚生労働科学研究費補助金及び文部科学省の科学研究費補助金等の経理に関する事務については，機関経理により行っている．

平成21年度は，厚生労働科学研究費補助金1,210,809千円及び文部科学省所管の補助金76,019千円等，総計1,636,063千円（いずれも他機関配分額を含む）について，機関経理を行った．

5．国際協力

国際交流としては，厚生労働行政等に関する国際会議への科学専門家としての参加，国際学会あるいは外国で開催される学会での発表及び招待講演，並びに外国人研究生の受け入れを行っている．

平成21年度海外派遣研究者は，延べ193名であった．内訳は行政に関する国際会議への出席が延べ48名，その他会議・学会への出席が延べ123名，諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ19名，二国間共同研究への参加が延べ３名であった．行政に関する国際会議への出席内訳は，OECDが延べ13名，FAO/WHO合同会議が延べ11名，WHOが３名，WHO/IPCSが２名，その他が延べ19名であった．

6．移転関係

当所の移転については，各種調査（生態系調査，測量調査，地質・土壌調査，交通量調査）等を実施するとともに，建築基本条件書，各諸室の諸元表等を作成した．

府中市長からの要望(積極的な市民説明への取り組み，第三者機関による安全性検証の実施）については，財務省関東財務局と合同の住民説明会及び移転予定地から範囲を500mに拡大し，希望する自治会への説明会を開催するとともに，日本適合性認定協会にISO/IEC17025試験所認定の申請を行い，平成22年１月に認定を取得するなど真摯に対応した．

また，PFI手法の導入については，国土交通省関東地方整備局が行った整備可能性検討業務の結果を基に関係機関と適否について協議を行うこととしている．

一方，行政刷新会議における事業仕分けにおいて，国家公務員宿舎建設については見直しとの意見が出され(平成21年11月)，財務省は府中基地跡地北側の国家公務員宿舎の建設を凍結したことから，当該宿舎と一体の土地利用計画にある当所の移転は大幅に遅れることが見込まれる．

今後，移転推進のための対応策について，関係機関と協議を行う必要がある．

7．厚生労働科学研究費補助金の配分機関

当所においては，平成19年３月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任され，平成21年度は17機関に対し，計１,067,573千円配分した．

8．機関評価及び課題評価

当所の機関評価については，「厚生労働省の科学研究開発評価に関する指針（平成21年12月28日厚生労働省大臣官房厚生科学課長決定)」に基づき，平成18年度から平成20年度の３年間の研究・試験・調査業務に係わる運営全体について総合的見地から評価を受けるため，平成22年２月８，９日に外部の専門家により構成された評価委員会（委員長：望月正隆東京理科大学薬学部教授）を開催した．

なお，評価報告書は平成22年度にまとめられる予定である．

また，当所に予算措置された研究課題については，平成22年３月25日に19課題の中間評価と９課題の事後評価を実施し，平成22年度に評価結果の概要について公表することとした．

9．一般公開の開催

一般公開については，一般市民を対象として毎年１回実施されており，平成21年度は７月31日（10:00～16:00）に開催した．見学者数は187名であった．

公開内容は，各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や，衛研講座として「化粧品を安心して使うために知っておきたいこと」と「食品の安全性に関する情報－食品中の化学物質を中心に」の講演を行った．

平成21年度予算額

別紙

	事　　項	平成20年度 (A)	平成21年度 (B)	対前年度差引増△減額 (B)－(A)
		(千円)	(千円)	(千円)
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	4,496,094	3,602,701	△ 893,393
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	2,231,161	2,208,652	△ 22,509
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,231,161	2,208,652	△ 22,509
	既定定員に伴う経費	1,989,781	2,020,124	30,343
	定員削減に伴う経費	0	△ 44,301	△ 44,301
	増員要求に伴う経費	0	9,928	9,928
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	69,300	56,586	△ 12,714
	安全性生物試験研究センター運営費	91,492	88,243	△ 3,249
	施設管理事務経費	47,657	45,141	△ 2,516
	移転調査検討費	839	839	0
	研究情報基盤整備費	32,092	32,092	0
(項)	厚生労働本省試験研究所施設費	1,216,187	348,538	△ 867,649
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	1,216,187	348,538	△ 867,649
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	1,216,187	348,538	△ 867,649
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,032,241	1,029,006	△ 3,235
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,032,241	1,029,006	△ 3,235
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	58,597	58,721	124
	基盤的研究費	196,241	196,241	0
	特別研究費	6,072	6,072	0
	安全性生物試験研究センター運営費	48,267	48,267	0
	施設管理事務経費	24,512	24,512	0
	受託研究費	104,678	104,212	△ 466
	乱用薬物基礎研究費	14,455	14,455	0
	総合化学物質安全性研究費	82,429	82,414	△ 15
	共同利用型高額研究機器整備費	156,593	156,593	0
	研究情報基盤整備費	32,603	32,601	△ 2
	化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤事業費	10,297	9,294	△ 1,003
	競争的研究事務経費	55,928	57,198	1,270
	食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	30,980	30,829	△ 151
	医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	28,681	28,603	△ 78
	健康安全確保のための研究費	181,908	178,994	△ 2,914
(項)	血清等製造及検定費	16,505	16,505	0
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	16,505	16,505	0
	一般事務経費	5,163	5,163	0
	事業費	11,342	11,342	0
(移替予算)				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	68,942	77,467	8,525
(項)	地球環境保全等試験研究費	29,489	54,600	25,111
(項)	原子力試験研究費	39,453	22,867	△ 16,586

*予算額については両年度とも当初予算額

薬品部

部長　川西　徹

概要

昨年来，国の行政関連機関の見直しの動きが活発化している．このような状況下においても「(主として) 化学合成医薬品，医薬部外品の有効性・安全性確保のための品質関連の試験・研究，特にその評価技術開発研究を実施するとともに，医薬品の品質保証システムに関する研究を行う」という当部の業務は，国民の健康あるいは安心・安全に関わる医薬品の品質確保という目的のために，極めて重要な役割をもつことは明らかである．したがって，この機会をむしろ好機と捉えて，維持・強化すべき点等を選択して時代の要請に応じた体制としたい．ただし，「選択と集中」は時のことばとはいえ，開発型研究所とは違い，当部の場合は医薬品行政上で発生する医薬品品質管理関連の技術的問題に即応できる体制の維持も重要である．厳しい定員削減の環境下，創意工夫が必要と考えている．

平成21年7月31日をもって周利氏が派遣職員の任期を終了した．平成21年8月24日付けで渡邉英俊氏が派遣職員として採用された．

短期の海外出張については次の通りである：四方田千佳子室長は医薬品，食品，サプリメント中の重金属に関するワークショップに出席のためロックビルに出張した(平成21年4月)；檜山行雄室長はISPEシンポジウムにおいて特別講演を行うためベルギーへ出張した（平成21年4月)；四方田室長はFDA及びウイスコンシン大学共催の溶出試験規格の設定のための生物薬剤学とクオリティーバイデザインのワークショップに出席のためロックビルに出張した（平成21年6月)；阿曽幸男室長は放出制御学会で研究発表のためデンマークに出張した（平成21年7月)；四方田室長は2009国際薬学連合年会で講演のためイスタンブールへ出張した（平成21年 8月)；坂本知昭主任研究官はアジア分析科学シンポジウムで研究発表のためマレーシアへ出張した（平成21年8月)；檜山室長はEMEAにおいて調査研究を行うため英国へ，またISPEシンポジウムにおいて特別講演を行うためフランスへ出張した（平成21年9月)；川西　徹部長，檜山室長はICH専門家会議出席のため米国に出張した（平成21年10月)；四方田室長は特殊製剤の溶出試験及び後発医薬品に関わる規制の国際調和のための国際薬学連合シンポジウムで講演のため，英国に出張した（平成21年10月)；香取典子主任研究官は国際薬物動態学会第16回北米大会（ISSX2009NA）で研究発表のため，米国に出張した（平成21年10月)；阿曽室長，宮崎玉樹主任研究官，伊豆津健一主任研究官は米国薬剤学会年会で研究発表のため米国に出張した（平成21年11月)；坂本主任研究官は米国東部分析科学シンポジウムで研究発表のため米国へ（平成21年11月)，また共同研究のためイギリスに出張した（平成21年12月)；檜山室長はICH専門家中間会議出席のためフランスに出張した（平成22年3月)；伊豆津主任研究官，小出達夫主任研究官は「薬剤学・生物薬剤学・製剤工学に関する第7回世界会議」での研究発表のためマルタに出張した（平成22年3月)．

業務成績

1．一斉取締試験

ツロブテロール貼付剤13品目，シクロスポリンカプセル6品目，トリクロルメチアジド内用剤10品目

2．後発医薬品品質情報に基づく検討

平成21年度より設置されたジェネリック医薬品品質情報検討会で，品質に対する不安要素の大きな製剤として取り上げられたイトラコナゾール製剤及び球状吸着炭製剤について，科学ベースで検討を進めた．イトラコナゾール製剤に関しては，生物学的同等性の評価に有効な溶出試験条件を検討した．球形吸着炭製剤に関しては，腎毒性関連物質の*in vitro*吸着特性を評価した．

3．薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

薬事法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち，76機関につき，外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験を実施した．

4．国立保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コース(GMP研修コース）への協力

檜山室長，坂本主任研究官及び小出主任研究官は，国立保健医療科学院からの委託を受け，当該コースの副主任として，医薬品等製造所のGMP/QMS査察に当たっている薬事監視員の研修のためのコースの設計ならびに実際の運営に当たった(平成21年5月18日～6月19日)．また四方田室長，阿曽室長，檜山室長，香取主任研究官，坂本主任研究官，小出主任研究官は上記コース中の講義の講師を務めた．

5．国際協力

国際厚生事業団（JICWELS）の第25回アジア諸国薬事行政官研修および第20回必須医薬品製造管理研修（平成21年11月）に協力して，アジア諸国の薬事行政官ならびに医薬品GMP査察官に対する研修を行った．

6．その他

薬事・食品衛生審議会の医薬品の承認審査ならびに再評価における審議（医薬食品局審査管理課，医薬品医療機器総合機構），日本薬局方，日本薬局方外医薬品規格，後発医薬品等の同等性試験ガイドライン作成作業，溶出試験規格作成，医薬品添加物規格および殺虫剤指針の改正作業（医薬食品局審査管理課），GMP専門分野別研修（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（経済産業省）などに協力した．

日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第６回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「局方を考える－日本薬局方がめざすもの－」を事務局として開催した．産官学の方が参加し，品質保証のあり方について討論する医薬品品質フォーラムに関しては第９回シンポジウム「リアルタイムリリースの実現に向けて」（平成22年１月）を開催した．

研究業績

1．医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病（内臓型リーシュマニア症）用の未承認医薬品であるインパミド（ミルテフォシン製剤）の品質に関する研究を行った．今年度は親水性相互作用クロマトグラフィー（HILIC）カラムを導入し，蒸発光散乱検出器による定量条件の開発を行った（政策創薬総合研究事業）．

近赤外（NIR）イメージング技術を補完する技術として，赤外イメージング，ラマンマッピング手法等の検討を行った結果，ATR赤外イメージング技術を用いることによりNIRイメージング技術の解析の妥当性を評価できることを明らかとした．これまで課題とされてきたNIRイメージング技術の信頼性が担保できることにより，応用が大きく進展する意義のあるものとなった．

また，不斉合成工程における微細粒径をもつ光学分割カラムの導入検討を行い，数分以内での光学活性化合物の分離検出を達成し，リアルタイム解析の可能性を示すことができた（政策創薬総合研究事業）．

位置構造異性体をもつアミノ酸及びその脱水酸化物を用いて，テラヘルツ吸収の振動分光学的解析を行った．構造最適化シミュレーションと中赤外吸収を用いてテラヘルツ領域における分子内振動の予測及び実測データとの組み合わせ評価により，分子内及び分子間振動の識別を行う手法を開発した．

ナノ粒子製剤の分離・分析手法について研究を行った．クロマトグラフィー法により，ナノ粒子サイズの大きさによる分離の可能性が示唆された．また，誘電泳動現象の利用や移動相の影響を受けにくい検出手法について検討を行った（文部科学省科学研究費補助金）．

2．日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

錠剤含量へのNIR適用における高精度な検量線作製に必要なサンプル数の検討，並びに検量モデルの構築アプローチについて，モデル製剤を用いて検討した．従来までは少なくとも20～30水準必要といわれた検量モデルに対して，実験計画法を用いて主薬-添加剤間で非共線性をもつ処方を検量モデルに適用することによって，少ない水準数で高精度の検量モデルを構築できることを示した．

薬局方化学薬品，生物薬品，生薬等の一般試験法，医薬品添加物各条，一般名称等の国際調和に向けた試験研究を実施した．医薬品添加剤関係では，医薬品添加剤のFRCの局方記載の意義と記載方法について検討し，FRCの日局への取込に関する基本的な考え方をまとめた．また製剤試験関係では，経皮吸収製剤の放出試験について検討し，パドルオーバーディスク法，シリンダー法及びその改良法による試験結果に大きな差は認められず，基本的にはパドルオーバーディスク法で試験の実施が可能であることを明らかとした（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）．

3．医薬品の有効性，安全性に関する薬剤学的研究

リポソーム製剤の*in vitro*評価法の構築を目的に，種々塩・糖・バッファー類の薬物放出性に与える影響を評価することで，リポソームからの薬物放出性に関する基礎情報を集積した．また，リポソーム製剤と生体分子との相互作用解析を試み，２価イオン存在下でリポソームとヘパリンが結合し凝集物が生成すること，その凝集はPEG修飾リポソームでは阻害されることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）．

医薬品の生体膜透過性評価系として脂質ラフトなど生体膜の不均一性を再現した合成リン脂質ベシクル展開膜を作製し，相境界域における構造の乱れが低脂溶性薬品の移行に寄与することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）．高分子医薬品や添加剤が凍結溶液の氷晶間濃縮相で組合せにより異なる混合性を持ち，その転移温度に応じたプロセス制御が凍結乾燥製剤の品質確保に重要なことを明らかにした．

難溶性薬物含有製剤からの薬物の*in vitro*放出性評価手法について，新規改訂された消化管内を模した試験液について検討するとともに，薬物体内動態シミュレーションソフトを難溶性薬物に適用し，応用の可能性を検討した（医薬品機構基礎研究推進事業研究費）．

4．薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

パクリタキセル投与患者について，抗がん剤などの様々な薬物と結合し，その体内動態ならびに薬効に影響を与えることが示唆されているAGP（α-1-acid glycoprotein）をコードする遺伝子ORM 1およびORM 2の多型解析を行い，同時に血漿中AGPレベルとパクリタキセルの有効性，副作用および臨床検査値等との関連性を調べた．その結果，日本人の約30%がいずれかのORM遺伝子を重複して持っていることが明らかになった．また，パクリタキセル・カルボプラチン併用患者の全生存期間が血中AGPレベルと関連があることが明らかになった（医薬品機構基礎研究推進事業研究費）．

5．医薬品の物性と安定性に関する研究

ミクロ熱量測定によってスケールの大きな分子運動性の指標である構造緩和時間を算出し，NMR緩和測定によりスケールの小さな運動性の指標を算出した．タンパク質や核酸含有製剤の安定性はスケールの小さな分子運動性と関連することが示唆された（厚生労働省科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュレトリーサイエンス総合研究事業）．

ニフェジピンなどの３種類のジヒドロピリジン系薬物について，核生成速度および結晶成長速度の温度依存性から核-非晶質界面エネルギーを，また熱量測定により結晶化の駆動力を求めた．これらの物性値の大小関係は，３種類の薬物の結晶化のしやすさの順と正の相関が認められ，非晶質薬物の保存安定性は，分子運動性と熱力学的パラメータの両者を評価に取り入れることで，より実際に即した予測が可能であることを明らかにした（政策創薬総合研究事業）．

炭酸エステル結合やエステル結合など分解速度の異なる結合を介して架橋したゲルについて，炭酸エステル結合とエステル結合の比率を変化させることによりタンパク質の放出速度を制御できた（国立機関原子力試験研究費）．

6．高機能性製剤の品質特性および体内動態評価に関する研究

ナノ粒子DDS製剤の品質確保のために必須となる物性評価法に関して検討を開始し，高分子ミセル製剤を用い，その粒子径と凝集性に関する解析を行った．動的光散乱法を用いてナノ粒子製剤の粒子径測定を行い，緩衝液等の影響を評価した．一方，薬効と安定性に直結する体内動態評価法の開発では，ドキソルビシンとその代謝物の迅速な測定法を開発した．また，ナノ粒子DDS製剤の細胞標的性を評価するために，細胞内への取り込みを評価する実験系を構築し，粒子サイズと取り込み量との相関性を明らかとした．

抗体医薬等の市販Fcドメイン含有タンパク質性医薬品と胎児性Fc受容体との結合性にFc以外のドメインが関わる可能性を示した．また，抗体利用医薬品の体内動態をイメージングによって捕捉する方法を検討した．

7．医薬品の品質保証に関する研究

ICHQ10モデルの導入に関して，国際的な共通課題と国内導入の課題を検討した．前年度までにQ10の国内導入の課題を抽出するためにQ10ガイドラインとGMP省令および医薬品に係わるGQP省令の関連を調査した．Q10では，任意とされるマネジメントレビュー，委受託の契約などが，日本国内では法的な要件であることが認識されていた．厚生労働省の行ったパブリックコメントへの意見，他の広報活動において出された意見には，『Q10における上級経営陣の役割がGQP省令の要件との関連が理解しにくい』というものが見られた．また，変更管理システムガイドライン案に寄せられた意見を参考に修正を行った．経営陣の責任に対する理解を深め，Q10の国内導入を進めるためには品質関連担当者だけではなく企業の経営層へ対する広報活動も必要であると結論した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）．

数種類の製錠プロセスにより製した同処方のモデル錠剤について，遠赤外・テラヘルツ分光法，中赤外分光法及び近赤外分光法を用いて振動分光学的解析を行った．その結果，打錠工程において乳糖の結晶形が変化することがテラヘルツ領域のスペクトルにおいて検出できた．また，近赤外領域のスペクトルにおける吸収から添加剤が相互作用を受ける官能基部分の推定を行った（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）．

製剤開発における処方成分量のフレキシビリティーの可能性について，浸透圧ポンプを利用した特殊な錠剤をモデルとして取り上げ，幅記載の方法について取り上げ方と記載方法を検討した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）．

GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究においては，欧州医薬品庁（EMEA）を訪問するとともに，PIC/SとWHOのシステム要件文書の精査により，査察団体のシステム要件の調査を行った．これをもとに日本の査察団体を対象にした品質システムについてのアンケートを作成した．また，企業アンケートによって，海外団体による査察実態の調査を行った．全ての査察当局で無菌医薬品＞非無菌医薬品＞非無菌原薬の順で査察工数が高くなっているように，資源配分の全体的傾向はいず

れの査察団体で同様である．一方で，ラボツアーと文書調査の時間振り分け，実作業確認・デモンストレーション要求では無菌製剤において差が認められた．また，GMPガイドラインの体系的整備も課題であると認識した．また，引き続き，製法変更における生物学的同等性試験のあり方につき検討するとともに，溶出試験のキャリブレーションに関するCGMPガイドラインがFDAにより確定されたことを受けて，内容を詳細に検討した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）．

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究では，H18～20年度の研究成果を国内外の関連会議において発表し，意見を集め見直しの参考とした．さらにICHQ8-10実践導入作業部会（Q-IWG）に申請書資料モックを提供した．この結果，ICHでは，本研究班の実物モデルを基にした研修資料に採用されることとなり，その作成にも参画した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）．

8．国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH（医薬品規制国際調和会議）の製剤開発・品質リスクマネジメント・医薬品品質システムの３ガイドラインの実施作業部会（Implementation Working Group：Q-IWG）の活動に参加し，40を超えるQ&Aを発行し，ICHによる教育プログラムを構築した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）．

局方製剤総則大改正後に整備が急がれる製剤試験法について整理するとともに，国際動向を考慮した試験法設定について調査した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）．

生物薬品部

部　長　　川　崎　ナ　ナ
前部長　　山　口　照　英

概　要

新薬全体に占めるバイオ医薬品の割合は，世界的に年々増加している．その中で，最も大きく伸びているバイオ医薬品は抗体医薬品である．さらに最近は，先端技術を用いて天然型タンパク質の高機能化や体内動態プロファイルの改善を図った修飾タンパク質，融合タンパク質医薬品等の開発が活発化している．また，第一世代バイオ医薬品の多くが特許期間満了を迎えたことにより，バイオ後続品開発にも世界的な注目が集まっており，我が国でも昨年，ソマトロピン及びエポエチン アルファの後続品が承認された．これらのバイオ医薬品の品質・有効性・安全性は，徹底的な製品特性の解析，科学的合理性に基づいた製造設計と管理，及び製品の規格及び試験方法の設定等により確保されるものであり，有用な評価技術開発及び評価研究が求められている．

一方で，我が国における新規バイオ医薬品の開発品目数は，減少傾向にある．そこで，内閣府，文部科学省，厚生労働省，経済産業省が協力して，革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため，資金の統合的かつ効率的な運用や，開発段階からの規制を担当する機関等との意見交換や相談等を試行的に行い，最先端再生医療，医薬品・医療機器の開発・実用化を推進する先端的医療開発特区（スーパー特区）事業が開始された．

平成21年度生物薬品部では，生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究，医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究，生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究，並びに先端技術を利用した生体成分関連医薬品に関する基礎的研究を実施した．特筆すべきこととして，平成22年１月よりウイルス安全性研究室の設置が認められ，ウイルス安全性評価研究が強化されたことが挙げられる．また，スーパー特区事業に関連して，平成21年６月１日より，課題が採択された企業及び大学に対する相談窓口を設け，個別に且つ具体的な薬事相談を受けて対応することによって明らかになった薬事上の課題を抽出し，その対応方策を検討するスーパー特区対応部門が組織された．

人事面では，平成21年６月１日付けで片倉健男氏，加藤恭一氏，北澤義夫氏，黒河内雅夫氏，鳥井賢治氏，内藤浩志氏，岩崎春雄氏がスーパー特区特任研究員として，また，松下愛美氏がスーパー特区特任研究員秘書として採用された．平成21年８月23日付けで岩崎春雄氏が退職し，宍戸芳雄氏がスーパー特区特任研究員として採用された．平成21年12月１日付けで直井利枝氏が短時間非常勤職員として採用された．平成22年１月１日付けで遊佐敬介博士がウイルス安全性研究室長に就任した．平成22年３月31日付けで４年間生物薬品部長を勤めた山口照英部長が定年退職し，平成22年４月１日付けで客員研究員及び（独）医薬品医療機器総合機構嘱託職員に就任した．また，平成22年３月31日付けで非常勤職員豊田淑江博士，黄　笑宇博士及び秦　艶博士，（財）ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員伊藤さつき博士及び古田美玲博士，（財）公定書協会流動研究員高倉大輔博士，並びに（財）ヒューマンサイエンス振興財団研究支援者北川博子氏が退職した．平成22年４月１日付けで川崎ナナ第一室長が生物薬品部長に就任した．また，同日付け

で豊田淑江博士，桐渕協子博士及び蛭田葉子氏が短時間勤務非常勤職員として採用された．

海外出張は以下のとおりであった．山口前部長は、USP主催会議（米国・ロックビル，平成21年7月7～11日），WHO専門家会議（カナダ・オタワ，平成21年7月14～19日），DIAバイオ後続品シンポジウム（イギリス・ロンドン、平成21年9月28日～30日），2009 Current Advanced Statistical Issues in Clinical Trials（台湾・台北，平成21年10月1～3日），遺伝子治療専門家会議（米国・セントルイス，平成21年10月24～31日）に出席した．川崎部長は，ヘパリン製剤に関するワークショップ（米国・ロックビル：平成21年7月27，28日），並びに第49回及び第50回医薬品国際一般名称専門家会議（スイス・ジュネーブ：平成21年11月18日，平成22年5月19日）に出席した．

業務成績

1．日局各条ヘパリン試験の策定

ヘパリンナトリウム異物混入問題への対応の一環として，日局各条ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムの確認試験及び純度試験を策定した（医薬食品局審査管理課）．

2．国立保健科学院特別課程薬事衛生管理コースへの協力

山口前部長は，上記コースの講義の講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した．

3．国際協力

石井室長は，国際厚生事業団（JICWELS）の第25回アジア諸国薬事行政官研修に協力して，アジア諸国の薬事行政官に対する研修を行った．

4．その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会および約10品目の新薬および医療用具の承認審査に関わる専門協議や確認申請の専門協議（医薬品医療機器総合機構）に参画した．また，日本薬局方各条および試験法の改正作業，国際調和作業（医薬食品局審査管理課）などに協力した．

バイオロジクスの研究開発，製造に係る諸問題，及び製品の品質・有効性・安全性評価等に関する研究発表並びに情報交換の場として設置されたバイオロジクスフォーラムの第7回学術集会を「バイオ医薬品を巡る様々な話題」をテーマに開催した（平成22年3月）．

研究業績

1．生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究

1）バイオ医薬品の特性解析及び品質・安全性評価法の開発の一環として，各種担体にポリエチレンイミンを結合したカラムを作製してタンパク質分離特性とウイルス除去効率を検討し，バイオ医薬品の製造工程で有効なウイルス除去工程となりうる最適な担体を見出した．また，HPLCを用いた7種類の単糖分析法について，アルテプラーゼを用いて8機関の共同にて精度及び真度等を検証し，糖鎖試験法としての問題点を明らかにした上で，標準的単糖試験法を作成した（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）．

2）再生医療実用化に向けた細胞組織加工医薬品の安全性・品質等の確保に関する基盤技術開発研究の一環として，ヒト間葉系幹細胞（hMSC）の神経様分化前後のN-結合型糖鎖及び細胞表面タンパク質の発現差異解析を行い，一部の糖鎖，及び複数のタンパク質の発現量に顕著な差が見られることを明らかにした．また，血管内皮前駆細胞の培養上清中タンパク質及び細胞表面タンパク質の解析に基づき，細胞浸潤能に関連する新たな特性指標としてMMP-2及びMMP-9を見出した（厚生労働省科学研究費補助金）．

3）細胞治療，再生医療における放射線照射ストローマ細胞の有用性確保に関する研究の一環として，マウスストローマ細胞の造血幹細胞の支持に重要な働きをする3つの膜結合タンパク質を見出し，これらのタンパク質を強制発現した細胞をストローマ細胞として用いることにより，長期コロニー形成が促進されることを確認した．

4）医薬品規制の国際調和の推進による医薬品審査の迅速化のための基盤的研究の一環として，腫瘍溶解性ウイルスベクター遺伝子治療薬の体外排出のリスク評価における課題について明らかにし，ICH見解の取りまとめに寄与した．また，糖タンパク質バイオ後続品の同等性／同質性評価に必要な要件を明らかにすることを目的として，欧州で承認されているエポエチンアルファ先行品と後続品の糖鎖プロファイルを比較し，糖鎖の類似性評価の重要性を示した．さらに，組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）を高発現するCHO細胞株，アフィニティー精製に適用可能なモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ，及びレポータージーンアッセイによるFSH活性測定用の細胞株を樹立した．また，抗体医薬品の生物学的性質評価法に関する研究の一環として，抗体のFc領域の改変等によるエフェクター活性の最適化に関する開発動向を明らかにすると共に，汎用されているエフェクター活性測定法の問題点を明らかにした．加えて，製造方法がバイオ

医薬品の有効性に及ぼす影響に関する研究の一環として，劇症肝炎の治験が行われているHGFの有効性評価において，肝細胞の増殖促進試験，ELISA法，SPR法を用いたHGF受容体への結合試験が有用であることを明らかにした（厚生労働省科学研究費補助金）.

5）輸血用血液製剤に対する副作用を生じない病原体不活化技術の開発に関する研究の一環として，輸血用血液製剤に含まれるタンパク質のモデルとして血液凝固第Ⅷ因子を選択し，LC/MSを用いたペプチドマッピングにより，一次構造の確認並びに部位毎のN-及びO-結合型糖鎖不均一性を明らかにした．また血小板製剤への適用が検討されているリボフラビンを用いた不活化技術について，病原体不活化能及び血小板への影響の観点から，有用性と解決すべき課題を明らかにした（厚生労働省科学研究費補助金）.

6）医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究の一環として，バイオ後続品の品質・安全性確保のために必要な要件について調査し，同一とする先行バイオ医薬品の定義，規格設定のための先行バイオ医薬品との比較要件，同等性の許容域，不純物プロファイルの比較など，多岐にわたる項目について必要な要件を明らかにした（厚生労働省科学研究費補助金）.

7）ヘパリン関連医薬品の確認試験及び純度試験に関する研究の一環として，弱塩基性陰イオン交換HPLC（WAX-HPLC）を用いた確認試験，WAX-HPLCまたは核磁気共鳴法を用いた過硫酸化コンドロイチン硫酸純度試験，並びに蛍光標識法を用いたガラクトサミン純度試験法を策定した.

8）タンパク質医薬品製剤中成分の簡便迅速な確認法に関する研究の一環として，複数の有効成分からなるバイオ医薬品中の有効成分や添加物について，質量分析によって簡便迅速に確認するための条件を明らかにした.

2．医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1）血中微量タンパク質の代謝に関する研究では，血中微量タンパク質の酸化体をMALDI-TOF MSによって測定する条件を見出した.

2）Fc受容体との相互作用に着目したTNF阻害抗体医薬の生物学的性質に関する研究では，TNFを結合標的とした抗体（インフリキシマブ，アダリムマブ）と融合タンパク質（エタネルセプト）の間ではヒト新生児型Fc受容体（FcRn）に対する親和性が異なり，この差がFcドメイン以外の領域に起因するものであることを明らかにした(文部科学省科学研究費補助金).

3）Fcドメイン含有タンパク質医薬品の生体内分布・分解と半減期に関する研究では，抗体等のFcドメイン含有タンパク質のFcRn結合親和性と生体内分布の関連を解析するための基礎的検討として，マウスFcRnとの親和性測定系を作製し，抗体等の分布，分解を観察するための蛍光標識法を最適化した（厚生労働省科学研究費補助金）.

3．生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究

1）ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究の一環として，肝細胞の培養に伴い増殖抑制因子であるP16INK4AはHGF非依存的に発現が増加することを見いだし，P16INK4Aの発現をノックダウンできる条件を確立した．培養肝細胞においてアネキシンⅢのノックダウン及び，HGFはco-mitogenであるプロスタグランジンE2の産生に影響を及ぼさなかった．各種キナーゼ阻害剤を用いて解析した結果，ヒト肝癌由来HuH7細胞においてアネキシンⅢのノックダウンにより発現が低下するCOX2の産生には，PI3K-AKTおよびMEK-ERKシグナル伝達経路が関与していることが明らかになった．加えて，培養肝細胞においてプロテアソームの阻害剤がグルココルチコイド依存的なTyrosine aminotransferase，Tryptophan oxygenaseの転写促進を阻害することを示唆する結果を得た.

2）グライコミクス技術による腫瘍関連糖タンパク質の探索と腫瘍マーカーへの応用研究として，異なる複数の大腸癌細胞株と乳癌細胞株に発現している抗シアリルルイスx抗体反応性のタンパク質を同定し，同一タンパク質であることを見出した（文部科学省科学研究費補助金）.

3）ヒト幹細胞の分化における糖鎖機能の解明を目的として，^{13}C置換フェニルヒドラジンを用いて頑健性及び再現性に優れた定量的糖鎖プロファイリング法を開発し，hMSC由来糖鎖の解析に応用した（文部科学省科学研究費補助金）.

4）食細胞の活性酸素産生系の調節因子の解明とその機能分化についての研究では，カルシウム結合タンパク質のS100A8，及びS100A9のcDNAを調製し，食細胞の活性酸素生成酵素の誘導におけるこれらの分子の重要な働きを明らかにした.

5）NotchおよびNotchリガンドタンパク質の糖鎖修飾とその生理機能に関する研究では，lagille症候群において認められるNotchリガンドタンパク質Jagged1のアミノ酸点変異体の特性解析を行い，これらの変異体が小胞体に蓄積して高マンノース型のN-結合型糖鎖構造をとること，糖タンパク質のシャペロンタンパク質と強く相互作用することを明らかにした.

4．先端技術を利用した生体成分関連医薬品に関する基礎的研究

1）トランスジェニック植物を利用して製造されたタンパク質医薬品に関する研究の一環として，トランスジェニック植物を用いたタンパク質医薬品生産のモデルとして，ヒトタンパク質を発現するヒメツリガネゴケ遺伝子組換え体を樹立した．

2）高機能性製剤の構成要素としてのタンパク質医薬品の評価に関する研究として，高機能性製剤の構成要素となる抗体医薬品の体内動態制御機構について検討し，血中半減期制御におけるFcRnの重要性を明らかにした．

3）スーパー特区事業における薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究の一環として，スーパー特区研究現場に赴き，実際のデータや研究プロトコールなどの状況を把握した上で，薬事上の問題点を把握し，早期の薬事申請が実現するよう研究者に対して助言・指導を行った．また，薬事相談を通じて明らかになった医薬品や医療機器の開発初期において配慮すべき課題を抽出し，その対応方策を検討した（科学技術振興調整費）．

生　薬　部

部長　合田幸広

概　要

当部では生薬，生薬・漢方製剤の品質確保と有効性に関する試験・研究，生薬資源に関する研究，天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究並びに，麻薬及び向精神薬等の乱用薬物，無承認無許可医薬品等に関する試験・研究を行っている．また，上記の業務関連物質について，日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに，食薬区分に関する調査・研究並びに，天然薬物の規格に関する諸外国との国際調和に関する研究を行っている．

平成21年度で特筆すべきことは平成21年８月27日の一般用医薬品部会において「一般用漢方処方に係る加減方の追加について」が審議され，パブリックコメントを経て，平成22年４月１日に，医薬食品局審査管理課長通知（平成20年９月30日）として発出された「一般用漢方製剤承認基準」が，従来の処方の加減方23処方を加えて再改正されたことである．処方の追加は，昭和47－49年に薬務局審査課の内規として出された「一般用漢方処方210処方の承認審査内規」（旧基準）以降，実に36年目で初めての事項である．生薬部では，平成14年より７年間にわたり本改定に向けて継続的な研究と作業を行ってきている．引き続き，従前に完成させた「新一般用漢方処方の手引き案」で収載を提案した従来処方の加減方以外の新規処方についても，部会等で順次検討され，新基準に追加収載されてこそ，これまでの研究成果が反映され，漢方処方製剤が現代の国民のニーズにあったセルフメディケーションに貢献できるものと考えており，新年度でも，その実現のために努力するつもりである．

日本薬局方関連では，第十六改正日本薬局方に関する原案が全て日本薬局方フォーラムで公開された．このうち生薬関係の新規収載品目は，カッセキ（滑石），コウベイ（粳米），コウイ（膠飴），ゴマ（胡麻）の４生薬と，黄連解毒湯エキス，小青竜湯エキス，芍薬甘草湯エキス，小柴胡湯エキス，無コウイ大建中湯エキス，麦門冬湯エキス，十全大補湯エキス，柴朴湯エキス，柴胡桂枝湯エキス，六君子湯エキス，釣藤散エキスの11漢方処方エキスである．十六局の段階で少なくとも20以上の漢方処方エキスの局方収載を目指してこれまで努力してきたが，最終的に22処方エキスの収載となり，市場シェアとして60％程度の漢方処方を局方で一定レベルまで標準化することが出来たことになる．

生薬部では平成20年度に，合成カンナビノイドが違法薬物として意図的にハーブ製品に混入されていることを世界に先駆けて明らかにしたが，このような製品は，それ以降，世界的に流通していることが判明し，平成21年度は，これらの合成カンナビノイドの規制のため，分析用標品としての化合物の確保，分析法の確立等，積極的な対応を行い，平成21年11月，合成カンナビノイド３化合物を含む６化合物が新たに指定薬物として指定された．新規指定薬物に対応し，本年度も，地方衛研担当者や麻薬取締官に対し分析・鑑定に関する研修を行うとともに，分析用標品の公立機関への配布を行っている．なお，当部の内山主任研究官は，日本学術振興会の国際学会等派遣事業に採択され，ジュネーブで開催されたThe international association of forensic toxicologists 47th international meeting（TIAFT2009）で合成カンナビノイドの構造決定等について発表を行っている（８月23日－29日）．

生薬部では，所掌にないが，国立医薬品食品衛生研究所のミッションのひとつと考え「科学的な知見に基づく食薬区分」に関し厚生労働科学研究等で対応している．近年，特にED治療薬類似無承認無許可医薬品の摘発が増えているが，平成21年度では，ヒドロキシチオホモシルデナフィル，メチソシルデナフィルについて当部で構造決定を行った．また，プソイドバルデナフィルについて，PDE5よりPDE6に選択的に阻害活性を示すことを示し，本化合物摂取により色覚障害が現れる危険性が高

いことを明らかにした．

生薬の国際調和，国際交流関連では，Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines（FHH）の日本事務局として，FHHの活動に関与するとともに，平成21年11月26－27日に香港で開催されたStanding Committee Meeting（合田），平成21年9月24－25日に大連で開催されたSub-Committee III meetingに参加した（袴塚）．また，合田は，8月18日にジュネーブで開催されたヨーロッパ医薬天然物学会（GA meeting）で招待講演を行うと共に，8月31日にバンコクで開催されたASEANの伝統薬会議に参加し，パネルディスカッションのパネラーとして発表した．さらに，11月3日に韓国の大田市で行われたKorean Institute of Oriental Medicine国際シンポジウムで招待講演を行うと共に，11月6日に福岡で行われたAsian Symposium for Pharmaceutical Science in JSPS Asia Core Programで基調講演を行った．さらに，JICA必須医薬品製造管理研修GMPコース講義，WHOフェローシップ研修講義等に協力した．

学会関連では，花尻室長が「違法ドラッグ成分の分析法及び毛髪への移行性評価手法に関する研究」で日本法中毒学会の平成21年度吉村賞（学術奨励賞）を，鄭研究員は，「当帰芍薬散とエストロゲンの共通点と相違点に関する研究」で平成21年度和漢医薬学会奨励賞を受賞した．

平成21年度の人事面の異動は以下の通りである．平成21年4月1日付けで，丸山卓郎主任研究官が第一室室長に併任となり，平成22年2月1日付けで，室長専任となった．また，平成21年4月1日付けで菊地博之博士が研究助手に採用された．さらに5月1日付けで，鄭美和博士が任期付研究員として採用された．また，若菜大悟博士が9月1日付けで公定書協会流動研究員に採用された．なお，若菜大悟博士，勢〆康代博士は，それぞれ平成21年4月1日～8月31日，平成21年4月1日～22年3月31日の間，生薬部の派遣研究員として勤務している．また，HS財団の流動研究員であった末永恵美博士が平成21年12月31日に退職した．さらに，平成22年3月31日付けで，菊地博之博士が退職した．

前述したもの以外の海外出張は，以下の通りであった．花尻室長が8月22日～8月29日にジュネーブで行われたTIAFT 2009に参加（出張）し，研究発表を行った．また，丸山室長は，平成21年6月26日～7月2日ホノルルで行われたThe 50th anniversary meeting of American Society of Pharmacognosyに参加し，研究発表を行った．

試験・製造・調査・国際協力等の業務

1．オウゴン及びオウゴンを含む漢方処方製剤（小柴胡湯他），全34検体について重金属及びヒ素の分析試験を行い，結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した．

2．いわゆる健康食品のうち強壮効果を標ぼうする製品（「強壮用製品」），痩身効果を標ぼうする製品（「痩身用製品」）及び近年乱用が問題となっているいわゆる「違法ドラッグ」を対象として47都道府県の協力の下，無承認無許可医薬品等の買い上げ調査を実施し，当部で医薬品成分等の分析試験を行った．分析を行った製品は，強壮用製品148製品（ロット別163製品，重複14製品），痩身用製品121製品121試料，違法ドラッグ製品30製品30試料（ロット番号，賞味期限が異なる同名製品を含む）である．これらのうち，強壮用製品14製品から分析対象化合物が，違法ドラッグ4製品から指定薬物成分を検出した．また，その他1製品から医薬品成分リドカインを検出した．以上の結果は，医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した．

3．あへん（国産あへん11件，輸入あへん77件，計88件）中モルヒネ含量について試験を行い，結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した．

4．新規鑑識用麻薬標準品として，ベンゾイルエクゴニンを確保し，各種定性データと共に医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した．また，鑑識用標準品として93化合物を管理し，平成21年度はのべ27化合物を全国の鑑識機関に交付した．

5．違法ドラッグの麻薬指定調査に係わり，分析標準品として合成カンナビノイドである（1*RS*, 3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol（カンナビシクロヘキサノール）5gを製造し，定性・純度試験を行うとともに，平成21年度新規指定薬物6化合物：カンナビシクロヘキサノール，(1*RS*, 3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol (CP-47,497), 1-naphthalenyl (1-pentyl-1*H*-indol-3-yl) methanone (JWH-018), α,α-diphenyl-2-pyrrolidinemethanol（ジフェニルプロリノール），1-(4-fluorophenyl)piperazine, 1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one（4-メチルメトカチノン）について，標準分析法を作成した．以上の結果は，医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した．また，本標準分析法は，厚生労働省より全国に通知された．（平成21年11月16日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「指定薬物の分析法について」 薬食監麻発第1116第1号）

6．違法ドラッグの分析法等の調査に係わり，指定薬物の分析用標品として，1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl) propan-2-amine（DOC）塩酸塩，*N*-ethyl-*N*-isopropyl-5-methoxytryptamine（5-MeO-EIPT）塩酸塩，1-

(4-ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl) propan-2-amine(ALEPH-2)塩酸塩，ジフェニルプロリノール，1-(4-fluorophenyl) piperazine二塩酸塩，CP-47,497，JWH-018の7化合物を大量製造・確保し，これら標品について各種定性試験（NMR，GC-MS，LC-MS，UV，IR測定）及び品質試験（HPLCによる純度測定）を行った．以上の結果は，医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した．なお，指定薬物分析用標品として45化合物を管理し，平成21年度はのべ96化合物を全国の分析機関に交付した．

7．医薬品成分デキストロメトルファン及びその光学異性体である麻薬成分レボメトルファンについて，定性・定量分析並びに各薬物の解説を記したマニュアルを作成し，医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した．

8．麻薬及び乱用薬物に関する情報収集（医薬食品局監視指導・麻薬対策課及び地方厚生局麻薬取締部）に協力した．特に，平成21年度に指定薬物として緊急に対応すべき薬物をリスト化し，これらの薬物について有害性情報を収集整理し，医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した．本報告は，平成21年8月に行われた薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において，審議参考資料として利用された．

9．厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課の依頼により，1月22日に43都道府県55名の担当者を対象として，平成21年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した．

10. 地方衛生研究所等に対し，分析用標品（フェンフルラミン，*N*-ニトロソフェンフルラミン，シブトラミン，オリスタット，シルデナフィル，バルデナフィル，タダラフィル，ホンデナフィル，キサントアントラフィル，チオキナピペリフィル，ヒドロキシホモシルデナフィル，プソイドバルデナフィル，脱*N*-ジメチルシブトラミン）の配布（のべ150件）を行うとともに，違法ドラッグ成分，強壮成分等の分析に協力した．

11. いわゆる健康食品から検出されたED治療薬類似化合物等の法的規制に協力した．

12. 国際協力事業団必須医薬品製造管理研修，及び厚生労働省国際課国際協力室が行うWHOフェローシップ研修等に協力した．

13. 薬事・食品衛生審議会の部会，調査会等の委員及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業，動物用医薬品及び一般用医薬品の承認審査，指定薬物の指定等に協力した（合田，袴塚，花尻）．また，内閣府の食品安全委員会専門委員（合田）および厚生労働省医薬食品局長等が主催する各種検討会等の委員として，審議に参画した（合田，花尻）．

14. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った．

研究実績

1．漢方処方の局方収載のための原案作成WG会議を実施し，十五局第二追補及び十六局収載をめざす漢方処方について，各種試験法の検討を行うとともに，原案のとりまとめ，修正等を行った．

2．平成22年5月より実施する防風通聖散に関する使用実態調査研究AURの事前準備を行った．

3．NMRスペクトルデータの多変量解析が，生薬の品質評価に有用であるかを検討するため，予試験として，半夏と天南星を試験材料に，CD_3OD 抽出エキスの NMR スペクトルデータの多変量解析を行った．

4．一般用漢方処方の品質確保に関する研究として，「一般用漢方製剤承認基準の制定について」（薬食審査発第0930001号）の解説書に相当する「改訂一般用漢方処方の手引き」が出版されるまでの段階で，厚労科学研究報告書「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」を基盤として213全処方の効能・効果，しばり等について，整理，取りまとめ等を行った．

5．当帰芍薬散加附子の品質評価法について検討し，TLCによる確認試験とHPLCによる成分定量法を確立した．

6．一般用漢方処方の有用性及び安全性に関する研究として，ヒト小腸上皮細胞様株細胞Caco-2をLipopolysaccharideあるいはTNF-αで刺激する系において，炎症性サイトカイン発現に対する漢方処方の影響の評価法を構築した．

7．ヒト腸内常在菌の成育に対する漢方処方の影響について検討し，黄連解毒湯，乙字湯，三黄瀉心湯等が*Clostridium perfringens*の生育を顕著に抑制することを見出し，その構成生薬に関する検討より，*C. perfringens*の大黄に対する感受性は極めて高いことを示した．

8．医療用漢方処方後発品の同等性評価に関する研究として，17処方及びその構成生薬37種についてエキス収量を測定し，漢方処方の品質評価指標としてのエキス収量の可能性について検討した．さらに，指標成分の血中濃度測定に関する研究として，ボタンピの成分ペオノールについて血中濃度測定条件の検討を行い，LC-MSを利用した分析法を確立した．

9．生薬の品質確保に関する研究として，ガジュツについて，栽培品，市場品の重金属，ヒ素含量を，また，カンキョウの部位別の重金属，ヒ素含量を調査した．

10. 定量NMRに関し，定量学的に値付けをされた標準品を使用し，生薬の定量分析に使用する指標成分である試薬について予備実験を行った結果，NMR上のどのシグナルを優先して定量値を設定するかルール作りを行うことが重要であることを明らかにした．
11. 味認識装置を用い，局方収載の「ブシ」の識別の可能性について検討を試みた．その結果，各ブシは全般的に塩基性苦味後味が強く検出された他，酸性苦味，塩味及び旨味も検出されることが判明し，修治別に「ブシ」の味が明確に異なることから，味により，識別可能なことを示した．また，局方での味の表現を確認するため，生薬カッセキ，タクシャ，チョレイ等について，味認識装置を用い味を調査した．
12. 生薬の国際調和に関する研究として，FHHの会議に参加し，生薬製剤中に違法添加された成分について情報交換システムの予備検討を行うことに同意するとともに，日局改訂作業の進捗状況，日本の漢方製剤のADRシステム，局方におけるクリーンアナリシス等について発表を行った．
13. 依頼のあった新規な植物由来物質５品目及び化学物質１品目ついて専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）であるかどうか調査を行った．
14. 鏡検によるセンナ茎粉末と葉軸粉末の鑑別法を確立した．
15. *Sida*属植物の有害性評価及び規制の範囲の検討に資する知見を得ることを目的に，海外より*Sida*属植物の採集及び購入を行うと共に，形態観察及び塩基配列解析による基原種の推定を行った．その結果，*Sida*属植物製品には，誤同定によるものと思われる別植物の流通が高頻度で確認された．
16. *Sida*属植物の成分研究を行い，新規キナゾリンアルカロイドを単離するとともに，エフェドリン類の含有をTLC分析により確認した．
17. 強壮を謳った「いわゆる健康食品」中のカプセル剤の基剤中からED治療薬及び関連構造類似体を，LC-MSを用い分析する方法を確立した．本分析法を用いて，平成17～20年度に買い上げ調査で買い上げたカプセル剤の基剤を分析し，カプセル剤107製品中13製品からタダラフィルを検出した．また，DART-TOFMSを用いたカプセル剤の基剤中のED治療薬等の簡易なスクリーニング法を検討した．
18. ED治療薬類似構造化合物６化合物について，PDE6阻害活性試験を行い，これらの物質のPDE5阻害活性と比較した．その結果，プソイドバルデナフィルでは，PDE5よりPDE6に選択的に阻害活性を示すことが判明し，本化合物を含む健康食品を摂取した場合，色覚障害が現れる危険性が高いことが明らかとなった．
19. トウジンについて成分検討を行い，ピロリジンアルカロイド等の含有を明らかにした．
20. 一般用医薬品デキストロメトルファンと，麻薬である光学異性体レボメトルファンの摂取識別法を開発することを目的とし，薬物投与ラットにおいて，血漿中，尿中及び毛髪中の各化合物及び代謝物について，LC-MS/MSを用いた光学異性体分離分析法を開発した．またラットにおける両化合物の生体内挙動について解析した．
21. 医療機関で採取された覚せい剤乱用患者の頭髪試料について，頭髪中の薬物の分布状態を調べ，申告された薬物使用情報と頭髪中薬物分布状態が対応していることを確認した．
22. クエン酸フェンタニル中毒者の薬物使用歴推定を目的として，LC-MS/MSを用いた毛髪中の同物質及びその代謝物ノルフェンタニルの高感度分析法を検討し，超音波抽出下酵素消化法を最適化するとともに，血漿中の高感度分析法についても検討した．
23. ケシ属植物種子の呈色反応による迅速発芽能力判別法の確立を行った．各種テトラゾリウム塩類試薬の中で，TTC（2,3,5-Triphenyl-2*H*-tetrazolium chloride）を使用した場合，最も誤判定の危険性が少なく判定できるものと考えられた．
24. 沖縄県内の自生きのこ（マジックマッシュルーム）について，DNA塩基配列を基にした種鑑別を行った．塩基配列データベースに収載されているきのこの塩基配列との相同性から種を同定した結果，形態観察によるものとほぼ一致した．
25. 園芸市場に流通する*Lophophora*属植物について，塩基配列解析を行い，幻覚性サボテンの鑑別に対する有用性を評価した．
26. 違法ドラッグ製品より，新規違法ドラッグ成分として，4-メトキシメトカチノンを同定した．
27. 分析用標品として使用する4-メチルメトカチノン塩酸塩について，構造確認および品質試験を行った．
28. 平成20年10月から平成21年２月に買い上げられた違法ドラッグ製品のうち，未知のピークが検出された製品について分析を行った結果，新規流通違法ドラッグ成分として，フェネチルアミン系の*N*-Me-2-FMP，ALEPH-4，DON及びトリプタミン系の5-MeO-EPTの４化合物を同定した．
29. 平成21年度に買い上げられた植物系違法ドラッグ66製品について機器分析を行った．その結果，64製品中からカンナビシクロヘキサノール，JWH-018，JWH-073，CP-47,497（痕跡量）等の合成カンナビノイド及び内因性カンナビノイドであるオレアミドが検

出された．各化合物の含有量は，製品毎に大きく異なり，また，各製品中には，単体または2～3種類の化合物が含まれていることが判明した．

30. キラルカラムを用いたLC-CD及びLC-MS分析により，カンナビシクロヘキサノール及びそのトランス体，さらにCP-47,497の光学分離分析法を開発した．違法ドラッグ37製品について本法を適用した結果，全製品で，上記化合物はエナンチオマーとして完全分離し，これらはラセミ体で製品中に存在していることが明らかとなった．

31. 平成21年度買い上げカンナビノイド様作用標榜違法ドラッグ9製品について分析を行った．その結果，JWH-073と共に，新規流通違法ドラッグ成分としてJWH-018のメトキシ体であるナフトイルインドール誘導体JWH-081，フェニルアセチルインドール誘導体JWH-251及びJWH-250を単離同定した．これら3化合物は，全てカンナビノイド様の薬理作用を有する化合物として過去に合成されたものであった．

32. 違法ドラッグ市場に流通していた1植物製品について，成分分析及びDNA塩基配列解析を行った結果，化学成分として，幻覚性フェネチルアミン化合物（*R*)-ノルマクロメリン，(*R*)-マクロメリン，麻薬成分メスカリン等7化合物を検出した．一方，DNA塩基配列解析の結果，違法ドラッグ市場で良く流通する植物（*Peganum harmala*, *Turnera diffusa*）に加え，幻覚性サボテンとして知らる*Coryphantha macromeris*が検出された．

33. 4-メチルメトカチノンについて，ラット脳線条体及び大脳皮質から粗シナプトゾームを調製し，前シナプス側におけるモノアミン（ドパミン，セロトニン，ノルエピネフリン）の再取り込み阻害及び遊離促進活性を測定し，*in vitro*モノアミン神経伝達系への影響を調べた．

34. 大麻様の作用を標榜し販売されていた違法ドラッグ1製品より，Δ^9-THC，カンナビジオール，カンナビノール及びカンナビシクロヘキサノール等9種の向精神活性化合物を検出した．さらに，これら化合物につき，LC-MSを用い製品中含有量を調べた．さらに，これら含有植物の遺伝子分析を行い，含有植物の確認を行った．

35. 違法ドラッグ市場で流通していた植物*Voacanga africana*の種子並びに根皮のメタノール抽出物，またこれらより単離したアルカロイド成分について，セロトニン受容体（$5HT_{2A}$），ドパミン受容体（D_2R），オピオイド受容体（μ, κOPR），カンナビノイド受容体（CB_1R）に対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性を評価した．

36. 植物系違法ドラッグ製品（ブレンドハーブ）33製品についてDNA塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った．その結果，多くの製品で，基原植物は製品記載植物とは異なることが明らかとなった．

37. 3種類の合成カンナビノイドをラットの腹腔内に投与，脳波及び自発運動量の変化を調べた．

（以上厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業，健康安全確保研究費及び乱用薬物基礎研究費）

38. 葉緑体DNAの塩基配列の違いを利用した半夏と*Arisaema*属及び*Typhonium*属植物のPCR-RFLP法による鑑別法の開発を目的に，半夏，天南星及び水半夏の標準試料及び天南星の中国市場品の塩基配列を詳細に解析した．その結果，これらの試料をAmpdirect Plus-Nova Taqの系でPCR-RFLPを行った場合，PCR酵素による塩基の取り込みミスを原因とした偽陽性を招く危険性があることが明らかになった．

39. 西洋ハーブの品質確保に関する研究として，欧米の薬局方等を参考に，欧州で医薬品として流通するチェストツリー及びブラックコホシュについてTLCあるいはLC-CADによる品質評価を行った．

40. 西洋ハーブの品質確保に関する研究として，チェストツリー及びその近縁植物の遺伝子配列について解析し，多くのチェストツリー近縁植物に種内変異が蓄積していることを見出し，遺伝子鑑定における問題点について検討した．

41. いわゆる健康食品として国内市場に流通するブラックコホシュ及びイチョウ葉について，日本薬局方一般試験法に準じた崩壊試験を実施し，品質に問題のある製品が存在することを示した．

42. 医薬品として欧州で流通するブラックコホシュについて，温度及び光照射に対する安定性試験を行い，安定性に問題のないことを示した．

（以上厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業）

43. 当帰芍薬散のklotho欠損動物に対する影響を調べた．また，当帰芍薬散の構成成分について，HPLC/ダイオードアレイ/MS等を用い分析を行った．

（以上文部科学省科学研究費）

44. 市販のチョウジ油，タイム油について，味認識装置を用いそれぞれオイゲノール，チモールの定量性について検討した．

45. 第十五改正日本薬局方第二追補及び十六局新規収載の生薬の性状，内部形態等について検討した．

46. 徳川家康の薬「烏犀圓」に配合される生薬全蠍について，鑑別の特徴となる要素の整理を行なった．また，類似する組織を比較するために必要となる写真のデジタル化を行い，基本組写真の作成に取り組んだ．

遺伝子細胞医薬部

部長 鈴木和博

概 要

遺伝子細胞医薬部は遺伝子治療，細胞治療，診断等に係わる医薬品の安全性，有効性に関する研究業務を担っている．社会的な注目度の高い「再生医療」の中心となる細胞治療薬は言うまでもなく，遺伝子治療薬，核酸医薬，分子診断薬等もバイオ技術の急速な発展に伴って，新しい製品の開発が急速に進んでいる．このような先端的な医療技術を実用化・普及させるには，それにふさわしい新しい視点に基づく規制を整備し，品質，有効性，安全性を確保することが必須となる．すなわち新しいバイオ技術に基づく製品については未知・未経験の部分が多いので，その新技術に関連した実験研究・調査研究を行い，その経験・知識を生かした科学的な評価が必要であり，当部はそれを担っている．

臨床研究がシーズを生み出すことが多いこの分野で，その成果が切れ目なく治験や実用化に繋げられる要件を示すべく，「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」が平成21年４月より開始された．臨床医や他省の関係者，企業，患者団体等を含めた横断的な議論を２年継続して行う．当部からは鈴木部長が委員になるとともに，佐藤室長が海外調査を行うなど，本省事務局に協力した．平成22年３月に１年目の取りまとめを医政局経済課が行い，複数の医療機関間で同一の患者の細胞を取り扱う場合の要件について，ガイドラインとして発出された．平成22年４月からは医薬食品局審査管理課が事務局となり，より広範囲の「制度的枠組み」について検討を開始している．また遺伝子治療に関連しては，平成21年６月に横浜でICHの会議が開かれ，内田室長も参加してガイドライン等の作成に向けた議論が進んだ．Consideration（見解）が２つ出され，現在は，Ｍ６ガイドラインのステップ１の段階である．更に分子診断薬の分野では国際バイオEXPOで特設コーナーが設けられているように，遺伝子やタンパク質解析手法の急速な進展を背景として，製品開発が極めて活発な状況にある．鈴木孝昌室長は，平成22年度から遺伝子発現解析用診断薬を対象とする「次世代医療機器評価指標作成事業」の事務局を，医療機器部とともに担当することになっている．

これら先端的なバイオ技術応用医薬品は，体がもつ修復能力を超えた治療を行う面と，疾患関連遺伝子などの個人情報に属する内容を含む面があることから，生命倫理問題等の高度な社会性を帯びた課題でもある．常に新しい考え方を深く考察するとともに，所内の研究倫理審査委員会に深く関与するとともに，ホームページから新しい外部情報が把握できるよう活動している．

人事面では，平成21年11月１日付けで安田智博士が主任研究官として着任した．平成22年４月１日付けで田邊思帆里研究員が安全情報部の主任研究官として異動した．平成21年12月21日から平成22年１月21日の間，日本学術振興会二国間交流事業共同研究によりインド，アンナ大学生物工学部のラジャグル教授を受け入れた．平成22年１月１日より，青山学院大学理工学部の降旗千恵教授を客員研究員として迎えた．

海外出張としては，佐藤室長が厚生労働省医薬食品局審査管理課の依頼により，「再生医療に関する制度的枠組み検討会」の資料作成を目的として，欧米における再生医療の規制・審査体制に関する調査を実施した．具体的には，(1)2009年10月20～26日に，欧州医薬品庁（EMEA）[英国・ロンドン]，英国医薬品庁（MHRA）[英国・ロンドン]，仏国保健製品衛生安全庁（AFSSAPS）[仏国・パリ]，国際生物薬品学会（IABS）本部[スイス・ジュネーブ]，(2)2009年11月15～20日に，米国食品医薬品局（FDA）生物薬品評価研究センター（CBER）および医療機器・放射線保健センター（CDRH）[米国・メリーランド州]，(3)2009年12月５～11日にポール・エーリッヒ研究所［独国・ランゲン］，であった．鈴木孝昌室長が平成21年８月に第10回国際環境変異原学会（フィレンツェ）およびそのサテライトワークショップである"Genomics in Cancer Risk Assessment"（ヴェニス）に参加して研究発表を行い，平成21年９月に日本学術振興会二国間交流事業共同研究にてインド，タミルナド州ティルチラパリのアンナ大学，ラジャグル教授を訪問し共同研究打ち合わせを行い，バンガロールにて行われたInternational Conference on Environment, Occupational & Lifestyle Concerns (9/16-19)，およびナグプールでの International Conference on Molecular Tools in Environmental Toxicology (9/23-24) に参加し，研究成果を発表した．

業務成績

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として，医療機器安全対策部会の審議に協力した．次世代医療機器再生医療審査ワーキンググループ(事務局：審査管理課)の委員として，関節軟骨再生用医療機器の品質・安全性に関するガイドライン案の作成を行った．日本薬局方原案審議委員会生物薬品委員会及び名称委員会における局方の改正作業に協力した．「再生医療に関する制度的枠組み検討会」の委員を務める一方，欧米における再生医療の規制・審査体制に関する調査を実施し，各国の制度の原則と特徴から我が国の問題点を明らかにした．独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として，カル

タヘナ法に基づく確認申請に係る専門協議，医薬品一般名称（JAN）に係る専門協議に協力した．国際標準化機構のISO CD13022（ヒト組織製品の安全性規格）国内特別作業班の班員として，ヒト組織製品のリスクマネージメントのための国際規格（案）に対して，その内容の妥当性を評価した．人事院国家公務員採用I種試験（理工IV）試験専門委員として協力した．

研究業績

1．遺伝子治療薬及び細胞・組織加工医薬品の特性と品質評価に関する研究

(1)「再生医療実用化に向けた細胞組織加工医薬品の安全性・品質等の確保に関する基盤技術開発研究」

① 培養細胞を汚染するマイコプラズマの迅速検査法として，PCR法と酵素活性に基づく方法の性能評価を行い，各試験の特性を明らかにした．（厚生労働科学研究費補助金）

② 細胞治療薬の*in vivo*および*in vitro*の造腫瘍性試験によって得られた結果と製品開発の意思決定とのバランスの在り方について，国際的動向を踏まえた検討を行った．また，細胞治療薬として利用される細胞の品質評価法を確立するために，骨髄由来間葉系幹細胞等を例に，ストレス環境下に置かれた細胞の生理応答を生理活性物質の放出を指標に検討した．（厚生労働科学研究費補助金）

③ 細胞組織加工医薬品の品質評価に向け，ナノLC-MS/MSを用いた高感度プロテオーム解析法の改良を行い，定量比較ソフトウエアを用いたノンラベル法による比較プロテオーム解析法の確立を行った．（厚生労働科学研究費）

(2)「医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究」として遺伝子治療薬や腫瘍溶解性ウイルス製品を投与した患者の分泌物・排泄物からのウイルス・ベクター排出の試験法について，国際調和ガイドラインに盛り込むべき要件及び各試験法の特徴と問題点を明らかにした．（厚生労働科学研究費補助金）

(3)「細胞治療，再生医療における放射線照射ストローマ細胞の有用性確保に関する研究」として，ストローマ細胞の造血支持能を担う候補タンパク質４種類について，過剰発現系を用いて造血支持能への関与を検討し，その中の３種類のタンパク質がNIH3T3細胞の造血支持能に関与する可能性を示した．（一般試験研究費）

(4)「バイオ医薬品の特性解析及び品質・安全性評価法の開発に関する研究」として，各種担体にポリエチレンイミンを結合したカラムを作製してタンパク質分離特性とウイルス除去効率を検討し，バイオ医薬品の製造工程で有効なウイルス除去工程となりうる最適な担体を見出した．（政策創薬総合研究事業）

(5) 細胞組織加工製品の有効な利用には移植を受ける患者側の病態との関連も充分に理解することが重要であるとの観点から，循環器領域における病態生理学的研究，特に，血管病態に対する核内受容体リガンドの作用の研究を実施した．その結果，転写因子の一種である甲状腺ホルモン核内受容体が，血管平滑筋において遺伝子発現調節作用を介して動脈中膜のエラスチン繊維形成を促進することを明らかにした．（ヒューマンサイエンス財団・政策創薬総合研究事業）

(6) ガイドライン策定の研究に参画し，2008年２月に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0208003号）」をベースとして，①ヒト（自己）体性幹細胞及び②ヒト（自己）iPS細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成し，また，2008年９月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0912006号）」をベースとして，③ヒト（同種）体性幹細胞，④ヒトES細胞，⑤ヒト（同種）iPS細胞に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成し公表した．（厚生労働科学研究費補助金）

(7) 再生医療・細胞治療に関する現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットホームで取り扱えるようにするために，製造施設，製造工程，製品評価，製品管理面での留意事項，関連する評価基準，評価技術等について産・学・官が共通に参照でき，活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージを策定することを目指し，ヒト幹細胞臨床研究から薬事法上の製造販売承認にシームレスな移行を促す上で乗り越えるべき要素・課題について，国際的な規制動向をもとにした検討を行った．（厚生労働科学研究費補助金）

2．生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物化学的研究

(1)「発生・増殖・情報伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生体影響評価に関する研究」として前骨髄球系細胞の増殖に関与する候補タンパク質を同定した．（特別研究費）

(2)「ジアシルグリセロールキナーゼηによる細胞増殖制御機構の解明に関する研究」として，ジアシルグリセロールキナーゼηがERK経路を活性化し，細胞増殖

を促すことを明らかにした．その分子メカニズムとして，ジアシルグリセロールキナーゼηがB-RafおよびC-Rafと相互作用し，B-RafとC-Rafの二量体形成とC-Rafキナーゼ活性を制御することを示した．（文部科学省科学研究費補助金）

3．診断用医薬品に関する基礎的研究

(1) ギムネマを投与した糖尿病モデルマウスの肝臓，腎臓，膵臓より総タンパク質を抽出し，ナノLC-MS/MSを用いたプロテオーム解析により，特異的に変化する分子を検索した．（インド，アンナ大学との共同研究）（日本学術振興会二国間交流事業）

(2) ヒト尿を用いた高感度プロテオーム解析法の確立を行うとともに，質量分析データの効率的解析のためのソフトウエア「mzMore」の開発を進めた．（一般試験研究費）

(3) c-myc遺伝子の増幅を持つがん細胞株16種類を細胞バンクより入手し，独自に作成した8番染色体特異的オリゴCGHアレイを用いたc-myc領域の増幅単位に関する検討を行った．（厚生労働科学研究費）

(4) TLDA（TaqMan Low Density Array）を用いたリアルタイムPCRによる簡便迅速な遺伝子発現解析法を用いた遺伝子傷害性肝発がん物質のスクリーニング法の開発と評価を行った．（厚生労働科学研究費）

(5) がんに関連するゲノムプロファイルを明らかにし，その治療感受性予測に関する遺伝子群を同定することを目的として基礎的研究を行った．骨髄由来間葉系幹細胞及びがんサンプル等に関するマイクロアレイ解析を実施した結果，がん特異的候補遺伝子群が同定された．（厚生労働科学研究費，がん研究助成金）

医療機器部

部長　松岡厚子

概　要

平成22年4月1日付けで，家庭用品に関する業務が環境衛生化学部に移管されることになり，療品部は医療機器に関する業務体制を強化することになった．薬事法のもと公正中立の立場で医療機器に関する研究を実施できる唯一の部署として，従来の医療機器に加え，ヒト細胞・組織加工製品についても，ますます高度化する技術に対応する安全性確保を図る研究の遂行が求められている．上記組織改正に伴い同日付けで，部名が医療機器部と変更された．

人事面では，上記組織改正に伴い，伊佐間和郎第二室長，河上強志第二室研究員，及び鹿庭正昭再任用研究員は平成22年4月1日付けで，生活衛生化学部（旧環境衛生化学部）へ配置換えとなった．また，佐藤道夫再任用研究員は平成22年3月31日付けで退職された．佐藤研究員は，PMDAの組織が整備される前から医療機器不具合情報の収集，データベースの構築に尽力され，近年はその解析手法を研究されていた．再任用期間中も多くのご指導をいただき，ここに感謝の意を表したい．平成21年8月1日付けで，中岡竜介第四室長が埋植医療機器評価室長へ配置換えとなり，澤田留美主任研究官が第四室長に昇任した．その後，組織改正に伴い，平成22年4月1日付けで，澤田留美第四室長は，第三室長へ配置換えとなった．平成19年10月1日からリサーチ・レジデントとして勤務されていた鄭連淑博士は，平成21年9月30日付けで退職され，米国で新たな研究生活を始められた．医用材料による各種アレルギー性評価手法のガイドライン化に関する研究に従事された．平成22年4月1日付けで酒井恵子氏が非常勤職員として採用された．

松岡はISO/TC 194総会出席のため，平成21年4月済南（中国）に出張し，ISO文書策定の討論に参加した．松岡は平成21年8月フィレンツェで開催された第10回国際環境変異原学会に参加し，ナノ材料の安全性評価に関するポスター発表を行った．平成21年9月京都でISO/TC 150総会が開催され，松岡，中岡，迫田が出席し，文書策定に参加するとともに，開催国としての業務を分担した．中岡はISO/TC 194/SC 1/WG 1再生医療機器の安全性に関する討議に参加するため，平成21年9月ロックビルへ出張した．平成21年11月ISO/TC 194/WG 6, 9, 16作業部会出席のため松岡はアーリントンに出張した．平成21年4月，伊佐間はBiomaterials Asia 2009参加のため香港に出張し，ポスター発表を行った．平成22年3月，迫田は第56回整形外科学会参加のためニューオーリンズに出張し，ポスター発表を行った．

平成21年10月30日に第7回医療機器フォーラムを開催し，「再生医療製品の開発から薬事承認に至る現状と問題点の共有」をテーマとした．角膜シート，培養軟骨について製品開発の研究者及び製造企業から貴重な経験が紹介された．

業務成績

1．家庭用品の規制基準に関する試験検査

有害物質含有家庭用品規制法におけるトリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物の基準改定に向けて，その分析法の調整を行った．また，家庭用品に含まれる酸化亜鉛ナノ粒子の細胞毒性試験，染色体異常試験及びラット気管内噴霧投与毒性試験を実施した（家庭用品等試験検査費）．

2．家庭用品による健康被害防止に関する試験検査

デスクマット（原因物質：2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル）ピリジン）及び冷却パッド（原因物質：2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン）の使用に伴う重大製品事故について情報収集等を行い，原因及び対策について検討した．乳幼児が舐めたり触れたりする可能性の高いPVC製の家庭用品中に含有するフタル酸エステル類の実態調査を行った．欧州などで接触皮膚炎被害が報告されている革製品・家具類の防カビ剤であるフマル酸ジメチルの実態調査に向けた文献調査を行った．

3．医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成業務

ISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）幹事国業務委員会に参加し幹事国としての運営及び業務を行った．ISO/TC 150（外科用インプラント）国内委員会，ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）国内委員会，日本バイオマテリアル学会標準化委員会に参加し国内における医療機器の標準化作業に関する業務を行った．また，工業団体が作成した63件のJIS原案，適合性認証基準案について国際規格との整合性評価を行った（医薬品審査等業務庁費）．

研究業績

Ⅰ．次世代医療機器評価指標作成事業

Ⅰ－1　再生医療WG：損傷軟骨等の治療を目的として適用されるヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等についての評価指標素案を作成した．また，培養軟骨の開発についての規制に関する海外の最新情報の調査収集も行った（医薬品審査等業務庁費）．

Ⅰ－2　ニューロモジュレーション分野審査WG：電気及び磁気刺激で神経機能を修飾して疾病治療を行う医療機器について共通項目を洗い出し，それらを審査するための評価指標案を作成した．また，6種類の機器について個別の評価指標案を作成した（医薬品審査等業務庁費）．

Ⅰ－3　体内埋め込み型材料評価指標に関する研究：整形インプラントのうち，カスタムメイドインプラントのニーズが高く，比較的形状の特定が容易な骨固定材について，カスタムメイドインプラントの評価指標案を作成した（医薬品審査等業務庁費）．

Ⅱ．医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究

Ⅱ－1　プロテオミクス解析による医用材料のリスクアセスメント手法開発：スルホン化プレートが示す骨芽細胞の分化促進機能とプロテオミクス解析結果の間には密接な相関性が認められたことから，同解析は医用材料の機能や生体適合性を評価する新しい手法として非常に有益であることが示された（厚生労働科学研究費）．

Ⅱ－2　ヒト単球由来細胞などによるアレルギーのリスクアセスメント手法開発：塩化トリブチルスズでh-CLAT及び LLNAを行った結果，ともに陽性判定基準を上回っていた．再現性の確認は必要だが，トリブチルスズが両解析法でもアレルギー性を有すると評価されることが示唆された（厚生労働科学研究費）．

Ⅱ－3　医用材料埋植による炎症リスクアセスメント手法開発：2種類の官能基からなるモデル表面上で細胞間連絡機能への影響を検討したところ，表面の化学的特性と物理化学的特性それぞれの影響程度が官能基の組み合せに応じて異なることが示された（厚生労働科学研究費）．

Ⅱ－4　ナノマテリアルの遺伝毒性を指標とするリスクアセスメント手法開発：カーボンナノチューブについて繊維状のものは染色体の数的異常を誘発し，糸玉状に形態を変えたものは誘発しなかった．ナノマテリアルの安全性評価試験一般についての提言をまとめた（厚生労働科学研究費）．

Ⅱ－5　骨系材料の骨結合能によるリスクアセスメント手法開発：水酸化ナトリウム処理，水酸化ナトリウム＋塩化カルシウム処理及び水酸化ナトリウム＋水酸化カルシウム処理を施したTi-Zr-Nb合金等の細胞毒性及び骨芽細胞適合性を評価した（厚生労働科学研究費）．

Ⅱ－6　抜去インプラントの不具合要因解析によるリスクアセスメント手法開発：新たに5例のインプラントの解析を行い，不具合要因の特定を行った．バイポーラ型人工骨頭では，リム部と骨頭保持機構が不具合要因になる症例が多いことがわかった（厚生労働科学研究費）．

Ⅱ－7　コンピュータシミュレーション技術を用いた人工関節のリスクアセスメント：不具合により抜去された人工骨頭の滑り面部材を形状計測し，得られた形状データから摩耗量を算出する数値処理手法を開発した（厚生労働科学研究費）．

Ⅱ－8　コンピュータシミュレーション技術を用いたステントのリスクアセスメント：文献調査などを進めるにつれ，計画通り解析を行ってもステントの強度に関する設計評価を十分に行うことができないことが予想された．そのため，文献調査を継続して行った（厚生労働科学研究費）．

Ⅱ－9　ガイドワイヤの臨床利用状況を考慮したリスクアセスメント手法開発：カテーテル手技中の問題点を

抽出するために，手技を予め計測，記録できるシステムの開発を行った．ステレオカメラを用いた三次元形状計測により，作業領域の立体的な情報を取得できた（厚生労働科学研究費）．

Ⅲ．安全性評価・材質改変に関する研究

間質細胞の免疫調節（抑制）効果に関与するシグナル経路の解明：2ドナー由来繊維芽細胞を用いてMLRとの共培養を行った結果，いずれのドナー由来繊維芽細胞でもリンパ球の細胞増殖を抑制することがわかった（特別研究費）．

Ⅳ．再生医療に用いられる間葉系幹細胞の品質及び安全性の評価に関する研究

Ⅳ－1　培養細胞に対する*in vitro*エンドトキシン規格値の設定に関する研究：マクロファージの存在を問わず，骨芽細胞の分化進行は低濃度のLPSにより顕著に抑制された．同細胞をコラーゲン又はポリ-L-リジンコートプレート上で培養した場合は増殖能も抑制されることが確認された（経常研究費）．

Ⅳ－2　間葉系幹細胞の有効性（特に免疫抑制効果）評価に関する研究：培養上清中からウシアルブミンを除去したサンプルを作製しショットガン解析を行った結果，対照群に対して免疫抑制効果を発揮している上清で高い発現量を示す分子が同定され，抑制効果に関わる候補因子と考えられた（経常研究費）．

Ⅴ．医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

Ⅴ－1　不具合整形インプラントの分析：人工関節部材の劣化の程度により特徴的な破断面が生じた．しかし，劣化した試料では引張破断と疲労破断の間で明確な破断面の違いは観察されず，このような場合は破断原因の推定が難しい可能性が示唆された（医薬品審査等業務庁費）．

Ⅴ－2　整形インプラント製品の機械的適合性評価：試作した試料についてJ積分を用いた疲労き裂成長試験を行い，Controlに比べ疲労特性が大幅に低下していることがわかった（経常研究費）．

Ⅴ－3　コンピュータシミュレーション技術を用いた歯科用骨固定材のリスクアセスメント：歯科用骨固定材の弾塑性有限要素解析をより精密なモデルで行い，その解析結果から手術時の変形操作による強度低下を推測した（経常研究費）．

Ⅵ．テーラーメード医療機器開発に関する基礎的研究

Ⅵ－1　人工心臓弁機能不全のリスクアセスメント手法開発：人工心臓弁機能不全の原因となる日本人の遺伝子多型を探索するために人工心臓弁を使用している患者の血液を用いてSNPタイピングを行い，人工心臓弁の機能不全の有無間でのアレル頻度に有意差の認められたSNPを見出した（厚生労働科学研究費）．

Ⅵ－2　Spred/Sproutyの血管及びリンパ管新生における機能：Sprouty 4欠損マウスは皮膚の血細血管の数が増加しており，虚血モデルに耐性であった．またSprouty 4に対するshRNAを投与したところ下肢の虚血が改善されSprouty 4が成体においても血管新生を負に制御することが確認できた（文科省科学研究費）．

Ⅶ．医療機器の適正使用に関する研究

医療機器の製造工程に対する監査手法に関する研究：国立保健医療科学院での薬事衛生管理研修における医療機器部分の企画及び設計を行うとともに，その運営補助を行った（経常研究費）．

Ⅷ．ナビゲーション医療技術を用いたリアルタイム安心安全手術に関する研究

Ⅷ－1　信頼性の高い手術支援システム構築に向けた外科医の技量評価に関する人間工学的研究：ヒトの骨格と皮下組織を模擬した評価用ファントムを作製し，レジストレーション点として使用する各解剖学的特徴点の計測由来誤差を調査した．それぞれの解剖学的特徴点で方向に依存した誤差が認められた（文科省科学研究費）．

Ⅷ－2　大血管ナビゲーションを駆使した術者のイメージング能力向上に寄与する革新的治療戦略：開胸前のナビゲーションで肋骨や椎骨の位置関係を把握し，目標とする肋間動脈の大まかな位置を予測する方法を導入した．レジストレーションの精度は10mm以上あったが，胸部の切開ラインを判断するには十分であった（文科省科学研究費）．

Ⅸ．基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発

Ⅸ－1　間葉系幹細胞を用いた再生医療早期実用化のための橋渡し研究：由来や調製方法の異なる幹細胞に共通する細胞増殖培養期間中における品質の変化や安全性を評価するために妥当な10数種類の遺伝子の候補を見出した．さらに幹細胞の長期凍結保存による影響についても検討した（NEDO）．

Ⅸ－2　新規医療機器のためのアクションプログラムのための基盤構築：日米の医療機器の承認審査及びCEマーキングにおけるリスク・ベネフィットバランスの考え方を比較し，それぞれの傾向をまとめた（NEDO）．

X．家庭用品から皮膚表面へと移行する化学物質の定量的・速度論的評価手法の開発に関する研究

ポリ塩化ビニル（PVC）製品から皮膚表面へのフタル酸エステル類の移行量評価試験に用いるPVCシートを作製した．そして，PVCシートから皮膚表面へのフタル酸エステル類移行試験を行い，皮膚表面にフタル酸エステル類が容易に移行すること，PVCシート中の総フタル酸エステル類含有率によりその移行傾向に違いが認められること，それがPVCシートの可塑性に起因する可能性があること等を明らかにした（厚生労働科学研究費）．

生活衛生化学部

部長　西村哲治

概　要

平成22年４月１日付けで，療品部から家庭用品に関する業務が移管され，生活関連の業務を担う体制を強化することになった．この組織改正に伴い，同日付けで，これまでの３室体制から４室体制になり部名が環境衛生化学部から生活衛生化学部と変更された。

生活環境中の製品に由来する化学物質が原因となる健康への影響についての社会的関心は高く，調査研究業務から得られた成果を，国民の健康と安全・安心の確保に結び付けていく重要性がこれまで以上に増してきている．当部は，室内空気，化粧品および医薬部外品，水道用水および水道用資機材に含まれる化学物質の理化学的な試験・研究を通じて国民の安心・安全の確保に貢献することを目指している．また，本所の各部門や都道府県の衛生研究所および水道事業体等の関連部門と共同して調査・研究を実施し，これらを通じて，我々の身の回りにある家庭用製品に起因する化学物質の経気道的，経皮的もしくは経口的な暴露に関する規格・ガイドライン作成などの厚生労働省における行政施策への技術的支援を行うとともに，関連分野における国際貢献を積極的に行っている．

平成21年度は，生活環境中の化学物質の動態を明らかにする目的で，室内空気中の総揮発性有機化合物の測定方法を確立し，実態調査を実施した．さらに，家具類からの室内空気への揮発性有機化合物負荷量を定量的に解析し，家庭用品による室内空気への影響に関して検討した．また，半揮発性有機化合物の多経路暴露を明らかにする目的で，ハウスダスト中の化学物質の網羅的な測定法，デコンボリューション解析法並びにCONFLEX/DFT/COSMOthermによる物性値予測法等の手法を確立し，ハウスダストを含む生活環境中のフタル酸エステル類濃度に関して検討した．また，経皮及び経気道吸収の*in vitro*評価や生活環境化学物質の解毒代謝機構に関する共同研究を実施した．

冷感刺激の情報伝達に関与する２種類のイオンチャネル（TRPM8及びTRPA1）について細胞内カルシウム濃度を指標とする評価系を作成し，室内中に存在する化学物質の活性化能に関して検討した．

モノクロラミン消毒処理を行ったモデル浴槽水中の消毒副生成物の消長について調査した．

化粧品配合禁止成分に関して，ニトロフラン系化合物４種の一斉分析法を策定した．さらに，殺菌防腐剤13種の一斉分析法を検討した．また，医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として，サリチル酸，安息香酸，ソルビン酸，デヒドロ酢酸及びその塩類を含有する化粧品について，これら成分が配合制限量内にあるかどうか調査した．

ナノ物質等を配合した化粧品及び医薬品部外品の安全性及び品質確保に係わる試験法に関する研究として，酸化チタンナノ粒子の分散法について検討し，酸化チタンのラットstripped skinでの皮膚透過性試験及びラットへの皮下投与試験を実施した．また，ルチル型酸化チタンの細胞障害性及びサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した．

樹状細胞を含む３次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性試験代替法に関して，開発した皮膚感作性試験法の施設間再現性を検討するためのSOP案を作成した．本モデルが皮膚感作性抑制活性成分を評価できるかどうかデキサメタゾンを用いて検討した．

水質管理目標設定項目のジクワットについて，分離カラムにHILICを用いた液体クロマトグラフ／質量分析法を検討し，バリデーションを行った．qNMRによる農薬等の標準品の絶対純度の測定法を検討した．EDTAの前処理法を検討し，固相抽出-誘導体化-GC/MS法によるEDTAの分析について，前処理にかかる時間を短縮化，操作を簡便化する方法を確立した．また，登録検査機関213機関，水道事業体140機関および公的研究機関40機関に対して，アルミニウム，鉛およびホルムアルデヒドについて統一試料外部精度管理調査を実施し，統計解析，水道水質管理のための改善点を提言した．

水道水の安全性評価に関して，アミノグリコシド系抗生物質の前処理法を確立し，多摩川における存在実態調査を行った．高純度に精製したミクロキスチン-LRの同族体の培養細胞における毒性評価を行った．ベンゾ[a]ピレンの塩素化体および臭素塩素置換体の細胞毒性を検討した．

バングラディシュのヒ素汚染地域住民のヒ素症状と尿

中及び毛髪中ヒ素濃度との相関性について検討を行った．

臭気発生の原因解明と削減に向け，臭気発生の一因と推測される揮発性有機物質がアミノ酸類の塩素反応により生成することを明らかとし，反応時間と塩素濃度による生成物質の生成機構，種類，生成原因となりやすいアミノ酸などに関する検討を行った．

実験動物組織からのフラーレンC60の抽出法の前処理法を検討し，臓器当たりの定量下限を改善した．ナノサイズで分散したルチル型酸化チタン懸濁液の反復塗布による経皮吸収性を，病理組織学的観察，電子顕微鏡観察及び組織中チタン量の分析によって評価した．

市販タール色素中の主色素の絶対量を測定し，公定法として採用されている滴定法による分析値と比較し，妥当性について検討した．ダッタンソバ乾麺中のクエルセチンの絶対定量法について検討し，食品中の測定対象の有機化合物の迅速絶対定量法としてqNMRが有効であることを見出した．

医薬品の環境影響評価ガイドライン案作成に必要な情報を収集し，段階的評価の第一段階で基本となる数値に関する検討を行った．

東京都内３カ所の国設自動車排出ガス測定局において，二酸化硫黄，窒素酸化物，オキシダント，一酸化炭素，炭化水素，浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した．

人事面では，武蔵野大学薬学部大河原晋博士を昨年度に引き続き協力研究員として受け入れ，生活環境化学物質の毒性発現機構に関する共同研究を実施した．また，組織改正に伴い，平成22年４月１日付けで生活衛生化学部第４室には伊佐間和郎室長，河上強志研究員および鹿庭正昭再任用研究員が医療機器部（旧療品部）より配置換えとなった．

短期海外出張は，西村部長が平成21年10月に第６回OECD「工業用ナノ材料作業部会」およびSG7会議に出席した．また，西村部長が第10回国際環境変異原学会，第４回NanOEH，第69回国際薬学連盟収際国際会議，第３回世界水会議—アジア環太平洋地域会議，アメリカ水道協会主催水質技術に関するシンポジウムおよび米国毒性学会において，杉本室長がThe 50th anniversary meeting of American Society of Pharmacognosy，および第123回AOAC年会において研究成果の発表を行った．

卒業実習生の竹崎紗代氏が第43回日本水環境学会において，優秀ポスター賞（ライオン賞）を受賞した．

業務成績

１．室内空気関係

１）家具類（テーブル，ベッド）６製品について大形チャンバー法による放散試験を実施し室内空気へのVOC負荷量を定量的に解析するとともに，フラックス発生量測定法-パッシブ法（JIS A 1903）による評価結果との相関について検討を行った．（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）

２）東京都内３カ所（霞ヶ関，新宿御苑，北の丸公園）の国設自動車排出ガス測定局において，二酸化硫黄，窒素酸化物，オキシダント，一酸化炭素，炭化水素，浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した．（環境省水・大気環境局自動車環境対策課）

２．化粧品・医薬部外品関係

１）医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として，サリチル酸，安息香酸，ソルビン酸，デヒドロ酢酸及びその塩類を含有する化粧品について，これら成分が配合制限量内にあるかどうか調査した．（医薬品審査等業務庁費，医薬安全局監視指導・麻薬対策課）

２）化粧品への配合が禁止されているニトロフラン系化合物の分析法を策定した．（医薬品審査等業務庁費，医薬安全局審査管理課）

３）化学物質安全対策部会，取扱技術基準等調査部会，家庭用品安全対策調査会，家庭用品専門家会議，化粧品・医薬部外品部会，医薬部外品原料規格検討委員会に協力した．

３．水道関係

１）登録検査機関213機関，水道事業体140機関および公的研究機関40機関に対して，アルミニウム，鉛およびホルムアルデヒドについて統一試料外部精度管理調査を実施し，統計解析，水道水質管理のための改善点を提言した．（食品等試験研究費水道水質分析に係る外部精度管理調査費，健康局水道課）

２）水質管理目標設定項目のジクワットについて，分離カラムにHILICを用いた液体クロマトグラフ／質量分析法を検討し，４機関によるバリデーションを行った．（食品等試験研究費水道水質分析に係る外部精度管理調査費，健康局水道課）

３）水質基準逐次改正検討会，水道水質検査精度管理検討会，水道水質検査法検討会，水道における微生物問題検討会，水道用薬品基準に関する調査委員会に協力した．

研究業績

１．室内空気関係

１）生活環境化学物質の分析化学的研究

(1) ハウスダストを介した半揮発性有機化合物の多経路暴露を明らかにする目的で，GC/TOF-MSによるハウ

スダスト中の化学物質の網羅的な測定法並びにデコンボリューション解析法を確立し，生活環境中のフタル酸エステル類濃度に関する実態調査を実施した．（厚生労働科学研究費）

(2) 生活環境中での化学物質の動態を明らかにする目的で，UPLC/MS/MSによるフタル酸モノエステル類の分析法を確立し，ハウスダスト中にフタル酸モノ（2-エチルヘキシル)が存在することを明らかにした．（厚生労働科学研究費）

2）生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

(1) 実態調査により室内空気中に存在することが確認されたトリハロメタン類やハロアセトニトリル類等の消毒副生成物についてTRPV1及びTRPA1の活性化能を検討した．（科学研究費）

(2) 微生物由来の揮発性有機化合物（MVOC）によるTRPイオンチャネルの活性化について検討を行った．（科学研究費）

(3) 冷感刺激の情報伝達に関与する２種類のイオンチャネル（TRPM8及びTRPA1）について細胞内カルシウム濃度を指標とする評価系を作成した．（厚特研）

3）生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

(1) 室内空気中の総揮発性有機化合物（TVOC）について加熱脱離-GC/TOFMSによる測定方法を確立し，実態調査を実施した．

(2) 公衆浴場等での塩素代替消毒剤としての適用可能性を明らかにする目的で，モノクロラミン処理を行ったモデル浴槽水中の消毒副生成物の消長について調査を実施した．（厚生労働科学研究費）

(3) 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発を目的として，CONFLEX/DFT/COSMOthermによる物性値予測法を確立し，フタル酸エステル類に適用した．また，経皮及び経気道吸収の*in vitro*評価や生活環境化学物質の解毒代謝機構に関する共同研究を実施した．（厚生労働科学研究費）

2．化粧品・医薬部外品関係

1）化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

(1) 化粧品配合禁止成分に関して，ニトロフラン系化合物４種（ニトロフラゾン，ニトロフラントイン，フラゾリドン及びフラルタドン）のHPLCによる一斉分析法を確立した．

(2) 殺菌防腐剤13種の一斉分析法としてイオンペアHPLC法及びグラジエントHPLC法を検討した．

2）化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究

(1) ナノ物質等を配合した化粧品及び医薬部外品の安全性及び品質確保に係わる試験法に関する研究として，酸化チタンナノ粒子の分散法について検討した．酸化チタンのラットstripped skinでの皮膚透過性試験及びラットへの皮下投与試験を実施した．ルチル型酸化チタンの細胞障害性及びサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した．（厚生労働科学研究費）

(2) 樹状細胞を含む３次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性試験代替法に関する研究として，開発した皮膚感作性試験法の施設間再現性を検討するためのSOP案を作成した．（社団法人動物実験代替法学会助成金）

本モデルが皮膚感作性抑制活性成分を評価できるかどうかデキサメタゾンを用いて検討した．

3．水道関係

1）水道水の安全性評価に関する研究

(1) 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究として，qNMRによる農薬等の標準品の絶対純度の測定法を検討した．EDTAの前処理法を検討し，固相抽出-誘導体化-GC/MS法によるEDTAの分析条件を確定した．添加回収試験の結果，良好な結果が得られ，前処理にかかる時間を短縮化，操作を簡便化することができた．（厚生労働科学研究費）

(2) 水道水源への人用医薬品等に由来する微量化学物質の排出状況および存在状況と制御方法に関して，アミノグリコシド系抗生物質について，分析条件を設定し，前処理法を確立した．また，多摩川の河川水を対象に，存在実態調査を行い，対象としたすべてのアミノグリコシド系抗生物質は定量下限値以下であることが明らかとなった．（環境省地球環境保全等試験研究費）

(3) アミノ酸類が塩素反応により，臭気発生の一因と推測される揮発性有機物質を生成することを明らかとした．反応時間と塩素濃度による生成物質の種類や生成機構，生成原因となりやすいアミノ酸などに関して検討した．（厚生労働科学研究費）

(4) ミクロキスチン-LRの同族体を高純度に精製し，純度検定を行った後，マウスES細胞，HepG2細胞，ラット肝臓初期培養細胞における毒性評価を行った．（環境省地球環境保全等試験研究費）

(5) マウスES細胞神経系分化過程におけるベンゾ[a]ピレンの一塩素化体曝露による遺伝子発現解析を行った．（環境省地球環境保全等試験研究費）

(6) ベンゾ[a]ピレンの一塩素置換体，二塩素置換体および一臭素塩素置換体の高純度標品を合成し，正確な濃度におけるマウスES細胞及びHepG2細胞に対する細胞毒性を検討した．（科学研究費）

4．ナノマテリアル関係

1）実験動物組織からのC60の抽出法の改良のための検討を行い，臓器のホモジナイズにフリーズドライ法を導入することで，従来法に比べ臓器の均一化が効率よくでき，抽出に用いる臓器量を増やせることで臓器当たりの定量下限値を下げることが可能となった．（厚生労働科学研究費）

2）ナノマテリアルの経皮的な吸収・分布及び皮膚上での存在形態に関する研究として，ナノサイズで分散したルチル型酸化チタン懸濁液の反復塗布による経皮吸収性を，病理組織学的観察，電子顕微鏡観察及び組織中チタン量を分析することによって評価した．（厚生労働科学研究費）

5．尿中バイオマーカーを用いた簡便迅速な環境汚染物質の生体影響評価法の確立に関する研究

バングラディシュのヒ素汚染地域住民のヒ素症状と尿中及び毛髪中ヒ素濃度との相関性について検討を行った．（地球環境保全等試験研究費）

6．食品添加物に関する研究

1）食品添加物の規格，分析法の国際整合性に関する研究として，市販タール色素中の主色素の絶対量を測定し，公定法として採用されている滴定法による分析値と比較し，妥当性について検討した．（厚生労働科学研究費）

2）既存添加物の有効性と品質を確保するための規格試験法の開発に関する研究としてダッタンソバ乾麺中のクエルセチンの絶対定量法について検討した．その結果，食品中の測定対象の有機化合物の迅速絶対定量法としてqNMRが有効であることを見出した．（厚生労働科学研究費）

7．医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究

医薬品の環境影響評価ガイドライン案作成に必要な情報を収集し，段階的評価の第一段階で基本となる数値に関する検討を行った．（厚生労働科学研究費）

食　品　部

部　長　　松　田　りえ子

概　要

食品部では食品中の農薬等を初めとする有害物質等の試験検査に係わる研究を通して，食品の安全性に関する研究を行っている．これらの研究は，社会的関心も高い．平成21年度には，特定保健用食品である食用油中にグリシドール脂肪酸エステルが存在する事が明らかとなり，分析法開発，実態調査等の業務が発生した．

平成22年３月31日付けで宮原誠第二室長が退職し，後任として平成22年４月１日付けで堤智昭主任研究官が第二室長に昇格した．また，平成22年４月１日付けで片岡洋平研究員が採用された．

業務成績

1．1)農産物中の殺鼠剤ピンドン及びワルファリンの試験法，2)農産物中のジノセブ及びジノテルブ，塩酸ホルメタネート，ブトロキシジム，シフルメトフェン並びにカスガマイシンの個別・グループ試験法，3)畜水産物中のピロキロン，EPTC及びスピノサドの個別試験法の検討・開発を実施した．（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）．

2．以下の分析法の妥当性評価試験を実施した．1)開発中の残留農薬告示試験法の改良試験法（「2,4,5-T，2,4-D，2,4-DB及びクロプロップ試験法（農産物）」等11試験法，対象化合物数12，食品数10），2)通知試験法「GC-MSによる農薬等の一斉試験法（農産物）」（対象化合物数115，食品数10），3)通知試験法「GC-MSによる農薬等の一斉試験法（畜水産物）」（対象化合物数37，食品数10），4)通知試験法「LC-MSによる農薬等の一斉試験法（畜水産物）」（対象化合物数38，食品数10），5)通知試験法「HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅰ（畜水産物）」（対象化合物数54，食品数10）（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）．

3．マンジプロパミド試験法（農産物），シエノピラフェン試験法(農産物)，エチプロール試験法(水産物)，フェリムゾン試験法（水産物），アセタミプリド試験法（畜水産物），ミロサマイシン試験法（畜水産物）及びグリチルリチン酸試験法（畜水産物）の評価及び追加検討を実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）．

4．畜水産物中のイミドカルブ及びネクイネート（メチルベンゾクエート）の個別試験法の検討・開発を実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）．

5．畜水産物中のエンロフロキサシン等公示試験法を見直し，LC-MS/MSを用いたはちみつ試料の試験法を開発した．また，その他の畜水産物について，LC-

MS/MSを用いて定量・確認を行う試験法を検討開発した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）.

6．マラカイトグリーン告示試験法を改良し，ロイコマラカイトグリーンを含めて，高感度且つ高精度な測定法を開発した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）.

7．平成20年度に開発した簡易迅速な加工食品中の農薬等の一斉試験法（スクリーニング法）を改良し，適用範囲を拡大した方法を開発した．また，残留基準への適合性確認を目的とした，新規な加工食品中の残留農薬等一斉試験法の検討開発を愛知県衛生研究所と協力して実施した．また，通知一斉試験法の加工食品への適用検討試験で得られたデータの評価方法を検討した．開発した評価方法を冷凍餃子の結果に適用するとともに，クロマトデータの解析方法の改善点を明らかにした（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）.

8．畜水産物中のヒドロコルチゾン通知試験法を見直し，絶対検量線法により1ppb以下を精度良く定量可能な新規試験法を開発した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）.

9．国産牛乳50検体中のヒドロコルチゾン濃度の実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）.

10. 告示分析法の見直しを目的とし，即席めんを対象とする酸価試験法を開発しその妥当性を確認した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）.

11. 一部の海産食品（タコ，ハマグリ及びアサリ）及びチョコレートに含まれるカドミウム濃度の実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）.

12. 主に食用油中に含まれる3-MCPD形成物質をグリシドール脂肪酸エステル類と同定し，分析法を確立した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）.

13. 食用油，油脂を原材料とする製品及び，乳幼児用乳製品に含まれる3-MCPD脂肪酸エステルならびにグリシドール脂肪酸エステル類の実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）.

14. 製あん用豆類に含まれているシアン濃度の実態を調査した．生あん及び加糖あんに含まれる酢酸エチル並びにトルエンの残留実態を調査した（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）.

15. 照射食品のリスクに係わる文献調査等を行い，“食品への放射線照射についての科学的知見のとりまとめ”に協力した．線量管理の方法につき，魚介類について十分に留意が必要なことが分かった．ISOの調査を検討し，意見書を作成した.

研究業績

1．食品中残留農薬等の汚染実態把握と急性暴露評価に関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1）食品中の残留農薬の迅速で効率的なスクリーニング分析法開発を目的とし，残留農薬分析に適したGC-MS/MS及びLC-TOFMSの測定条件を検討した．GC-MS/MS測定では，MS/MS条件の選択法を開発し，標準品のシグナル強度を指標とした従来法よりも選択性及び感度の向上が期待できることを示した．LC-TOFMS測定では，5農薬（分子量約140～870）を用いて，コーン電圧等の測定パラメーターの感度に対する影響を明らかにした.

2）畜水産物中の農薬及び動物用医薬品の包括的な一斉分析法の開発を目的として，適用範囲の広い抽出方法を選定し，基本的な精製操作を追加してスクリーニング分析法を構築した．基準値が設定されている農薬等172化合物について添加回収試験を行い，構築した分析法の適用範囲を明らかにした.

2．ダイオキシン類等の有害化学物質による食品汚染実態の把握に関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1）トータルダイエット試料を用いて，ダイオキシン類の国民平均1日摂取量を算出した．平成21年度調査では0.84pgTEQ/kg/dayであった．畜水産物及び健康食品（計43試料）中のダイオキシン類汚染調査を実施した．さらに，有機フッ素化合物の汚染実態を明らかにするため，魚介類及びファーストフード類とポップコーンを対象（計46試料）に汚染調査を実施した.

2）ダイオキシン類に対する高感度レポータージーンアッセイを開発し，最も応答性が高かったpGL7.3細胞株を使用したアッセイの性能を評価した．2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxinに対する定量下限は0.49 pg/mLで，汎用されている細胞株の2倍以上高感度であった．毒性の強い異性体に選択的に応答し，前処

理した魚試料からの添加回収率も良好であり，食品などを対象にしたスクリーニング法として期待できた．

3．食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1）食品に含まれる汚染物質の量と，摂食によるそれらの摂取量を明らかにすることを目的に，全国の衛生研究所の協力を得て，汚染物モニタリング調査とマーケットバスケット方式による摂取量調査を実施した．

2）乳児の有害物質摂取量評価手法の確立を目的として，乳児の平均的な食事試料としてモデル離乳食を作成した．モデル離乳食試料及び市販ベビーフード，調製粉乳中の鉛濃度を測定し，乳児の鉛摂取量を推定した．離乳期の鉛摂取量は0.18～0.24μg/kg/dayと推定され，PTWIの10%以下であった．鉛の総摂取量に対する寄与は調製粉乳が最大であったため，調製粉乳と同様に主要な食品である母乳の評価が，摂取量推定に不可欠であると考えられた．

3）食品からの多環芳香族炭化水素（PAHs）の摂取量を把握するため，毒性が懸念されるPAHsを網羅的に分析できる分析法の文献調査を行った．食品中のPAHs分析に主に関係し，年代が新しい68報を選定し，分析対象としているPAHs，対象食品，及び分析方法について調査した．選択性が高く，また安定同位体を使用した内標準法の開発も可能であることから，測定方法にはGC/MSが主流になると考えられる．また近年では，より選択性の高いGC/MS/MSによるPAHsの測定も行われていた．

4．放射線照射食品の検知技術に関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1）骨，セルロース，等を対象とするESR法による検知法の測定条件の設定方法を検討した．

2）微生物法による同定法の，より簡便な方法を検討した．

3）動物性食品を対象としたアルキルシクロブタノン法の適用性を，牛肉，豚肉，鶏肉及びサーモンで検証した結果，正しく定性判定することが可能であった．

4）通知されている熱ルミネッセンス法による検知について，関係者による評価会を開催し，測定方法及び判定基準の検証を行った．また，シャコ，海老，あさり等の海産物への適用を目的とした検討を実施した．

5）士幌町におけるバレイショ照射の線量分布測定の方法等を検討した．

以上の研究結果に基づいて，放射線照射された食品の検知法通知を改訂した．

5．食品の規格基準に係る測定値に伴う不確かさに関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1）検査頻度の高い食品添加物である保存剤，甘味料及び発色剤の分析結果の不確かさの推定を試みた．室内精度から推定した拡張不確かさは，添加物を使用基準に従って使用した食品では分析値±10%～分析値±20%と推定された．使用基準が無い食品では非常に大きな拡張不確かさとなる場合も見られた．

2）生化学分析法の一例として，リアルタイムPCR法により遺伝子組換え大豆認証標準試料を単一試験室内で繰り返し分析して得られた測定値からの，不確かさの推定方法を検討した．その結果，1)DNAの測定値に抽出方法間での有意差が認められること，2)DNA抽出法間でDNAの収量に差が認められること，3)コピー数の変動は抽出日間で大きいこと，4)混入率の変動は12.2～27.3%（RSD%）であること，を明らかにした．

6．検査におけるサンプリング計画並びに手順のハーモナイゼイションに関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1）国内の各自治体等で実施されている検査に係るサンプリング計画ならびに手順および，判定とそれに伴い講じられる措置(分析値の運用)の現状把握を目的に，アンケート調査を実施した．92の自治体から得られた回答を集計した結果，サンプリングに関する理解の違いや運用指標の不明確さと共に，収去検査の性質上の制限が明らかとなった．

2）種々の生鮮野菜から得られた硝酸塩測定値のばらつきを詳細に解析し，分析に起因する変動，個別サンプルに含まれる硝酸塩濃度の変動，および測定値に含まれる全ての変動を推定した．分析による変動はRSDとして3%未満であり，サンプル間のばらつきが10.9～27.4%であった．推定されたサンプリングの不確かさから，3～10といった現実的なサンプルサイズでも，十分な精度で母集団中の濃度の平均を推定することが可能であると考えられた．

3）植物防疫法に関連した輸入青果物検疫要項及び輸入穀類等検疫要項について，品目ごとにサンプリング法を調査し，その特徴について整理した．さらにJAS法のサンプリング法を整理し，小形容器，大形容器など容器別にその統計的特性を調べた．また，ゆるい検査，なみ検査，きつい検査が切り替わっていく場合について，それぞれの検査のOC曲線と，全体のOC曲線について検討を行った．これらとの比較を目的に，関連する米国の連邦規則集および，EU指令についても

調査した.

4）検査対象となる特性値が，理想的な正規分布に従わない分布を持つロットから得た検査結果の性質を知るため，生鮮野菜中の農薬及び硝酸塩濃度の分布からのサンプル平均値の分布とサンプル個数の関係を検討した．農薬濃度は非対称の分布を示し，その相対標準偏差も大きいが，サンプル数を増加させることによりサンプル平均値分布の対称性は向上し，正規分布に近づいた．またサンプリングによる分析結果の変動を分析による変動と同程度とするためには，農薬，硝酸塩共に，16程度の抜き取りが必要であった.

食品添加物部

部長　河村葉子

概　要

当部では，食品添加物（指定添加物，既存添加物，一般飲食物添加物，天然香料，未許可添加物など），器具・容器包装，玩具，洗浄剤等の規格基準の策定や試験法の開発，成分や溶出物の解明，一日摂取量調査，製品のモニタリング等に関する試験や研究を行っている.

平成21年度は国際的に安全と認められ広く使用されている未指定添加物の国主導による指定化として，イソバレルアルデヒド，2,3-ジメチルピラジン等５品目が新規に指定された．また，食品添加物公定書の一層の充実を図るため，第９版の改訂に向けた検討を進めている．一方，器具・容器包装の安全性確保のための新しい規制のあり方についても検討を開始した.

人事面では，平成21年10月１日付けで平原嘉親博士が横浜検疫所輸入食品・検疫検査センターから当部第三室長に異動した．また，平成22年４月１日付けで建部千絵研究員，大槻崇研究員が主任研究官に昇格した.

海外出張としては，河村葉子部長が米国プラスチック工業会食品包装に関するシンポジウムでの講演及びFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第71回会議に出席のためボルチモア及びジュネーブ（平成21年６月10日～27日）に出張した．また，佐藤恭子第一室長がFAO/WHO合同食品規格計画第42回食品添加物部会に出席のため北京（平成22年３月12日～20日）に，山崎壮第二室長が欧州食品安全機関の香料に関するワークショップに出席のためにブリュッセル（平成22年３月３日～７日）に出張した.

業務成績

(1)　食品中の食品添加物分析法の設定では，臭素酸の分析法の検討を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）.

(2)　未指定添加物等対策として，鮮魚中の一酸化炭素の簡便で迅速な分析法を確立するとともに，サイクラミン酸及びtert-ブチルヒドロキノンの試験法を改良した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部監視安全課）.

(3)　国際的に汎用されている添加物の指定に向けた調査研究等として，2-エチル-5-メチルピラジン等につき規格基準案を策定した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）.

(4)　食品添加物一日摂取量調査では，地方衛生研究所６機関の協力により，甘味料，保存料，着色料等の摂取量について，小児（１～６歳）の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による一日摂取量調査等を実施した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）.

(5)　食品添加物の規格基準の設定及び改良並びに製造基準の改良等では，食用黄色５号及び食用赤色106号の純度試験として，副成色素等の試験法の検討を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）.

(6)　国内に流通している粗製海水塩化マグネシウムの規格調査として，国内に流通している粗製海水塩化マグネシウムについて成分規格への適合性を調査した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）.

(7)　既存添加物の成分規格の設定に関する検討として，第９版食品添加物公定書新規収載候補の選定と成分規格試験法案の妥当性検証を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）.

(8)　既存添加物の安全性試験（遺伝毒性試験，反復経口投与毒性試験）と連携して，３品目の試験試料の含有成分の確認，動物餌中の含有量と安定性の確認を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）.

(9)　第９版食品添加物公定書策定に向けて，通則及び一般試験法に対する問題点を整理した．通則については改正原案を作成し，一般試験法については微生物試験法及び鉛試験法の素案の妥当性を一部品目について検証した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）.

(10)　合成樹脂製器具・容器包装に使用される添加剤のうち，酸化防止剤，紫外線吸収剤および滑剤について，一斉分析法開発のためGC/MSデータベースを構築した．（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）.

(11) 乳幼児用玩具約100試料について含有されるフタル酸エステル及びその他の可塑剤の種類及び含有量を調査した．（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）．

研究業績

1．食品添加物に関する研究

(1) 食品添加物と食品成分等の複合作用による副生成物の解明

殺菌処理に用いる塩素系殺菌料の種類により，生成する消毒副生成物が異なることをダイナミックヘッドスペース－GC/MS法を用いて明らかにした（厚生労働科学研究費）．

(2) 定量NMR法によるタール色素の絶対定量

定量NMR法をタール色素に適用したところ，計量学的に信頼性の高い分析値が得られ，その高い実用性が確認された（厚生労働科学研究費）．

(3) 食品添加物規格向上のための赤外スペクトルに関する調査研究

ピロリジンのIRに与える水の影響を詳細に検討し，水分含量によってIRが様々に変化することを明らかにするとともに，水分の影響を受けないIR測定法を確立し，標準IRを得た（厚生労働科学研究費）．

(4) 既存添加物の有効性と品質を確保するための規格試験法の開発

既存添加物クワ抽出物の成分分析法の開発と原料植物種を確認するために有効な指標成分の検討を行った．食品用酵素８品目の多数の製品をSDS-PAGEで比較して特徴，共通点，差異を明らかにした．また，定量NMR法を用いてクエルセチン配糖体を成分とする既存添加物とその成分分析用試薬の純度を測定した（厚生労働科学研究費）．

(5) 既存添加物褐色系フラボノイド色素群の化学構造の解明

タマネギ色素の主要色素成分の１つについて化学構造を決定し，色素がフラボノイドの酸化分解物から再構成されることを示した（厚生労働科学研究費）．

(6) 既存添加物中の有害活性成分の解明に関する研究

近年安全性試験が行われ，有害性を示すおそれのある所見が認められた既存添加物３品目の変異原性と発がんプロモーション活性を担う成分を探索し，１品目の主要変異原成分を同定した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）．

(7) 構造活性相関に基づく食品香料化合物の安全性予測調査

３種類のQSARソフトウェアを組み合わせた遺伝毒性予測システムを使って，日欧米のうち日本のみで使用している食品香料化合物約900品目の遺伝毒性予測を行った．

2．器具・容器包装等に関する研究

(1) 合成樹脂製器具・容器包装の安全性確保に関する研究

各種合成樹脂製器具・容器包装の蒸発残留物試験における使用温度区分，油脂及び脂肪性食品の代替溶媒とその試験温度及び試験時間などの試験条件を確立した（厚生労働科学研究費）．

(2) ポリウレタン製品からの溶出物質に関する研究

ポリウレタン製品から溶出する残存アミン類及びイソシアネート類の溶出について試験法を確立し，製品の実態調査を行った（厚生労働科学研究費）．

(3) ゴム製品中のニトロソアミン類に関する研究

各種市販ゴム製品中のニトロソアミン類及び第二級アミン類について実態調査を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）．

(4) ゴム製器具・容器包装の蒸発残留物試験に関する研究

ゴム製シート８種類について，食品擬似溶媒及び代替溶媒を用いて各種試験条件における蒸発残留物量及びオリーブ油移行量を測定した（厚生労働科学研究費）．

(5) ポリ塩化ビニル製玩具の可塑剤分析法に関する研究

DART-TOF/MSを用いたポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤の検索及びフタル酸エステル類のスクリーニング法を確立した．

(6) 洗浄剤に関する研究

洗浄剤のヒ素，鉛，メタノール試験法の検討を行い，現行の規格基準の改正原案を作成した（厚生労働科学研究費）．

食品衛生管理部

部長　山本茂貴

概　要

平成21年度は，調査研究として1)食中毒菌に関する基礎的研究，2)食品の微生物学的リスク評価に関する研究，3)食品製造の高度衛生管理に関する研究，4)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究，5)貝毒検査における精度管理に関する研究，6)食品のバイオテロに関する研究を発展させた．業務関連では貝毒検査の精度管理，ノロウイルスの不活化条件に関する調査，食品におけるリステリア・モノサイトゲネスの微生物基準策定のため

の調査を行った．また，保健医療科学院において開催された食肉衛生検査コース，食品衛生管理コース，食品衛生監視コースにおいて山本茂貴部長，五十君静信第１室長，町井研士第２室長が副主任を務めコースの運営に参加した．前記３名に加え春日第３室長，野田第４室長も講義を担当した．また，町井室長は，専門課程選択科目の「毒性学（基礎）」において，「天然毒」の講義を担当した．

人事面では，賃金職員としてエトガ中川路子氏，加藤光徳氏，門田修子氏，派遣職員として２名を採用した．協力研究員として北村勝博士，呉銀倞博士を，流動研究員として梶川揚申博士，門田修子博士，ナタリア・ゴメツ-トメ博士を受け入れた．大学から研究生６名，実習生２名を受け入れた．

海外出張では，山本茂貴部長は，2009.10.2-10.7，2010.3.7-3.12にベトナム・ハノイのハノイ農業大学で輸入食品の安全性に関する研究打ち合わせ会議，引き続きタイ・バンコクに移動し公衆衛生研究所で食品由来腸管感染症のデータを収集した．2009.10.20-10.25に米国・オハイオ州シンシナチで開催されたFDA主催の第１回国際分析法会議に出席，2010.2.8-2.12にフランス国パリ市の国際獣疫事務局において開催されたBSEステータス評価のアドホックグループ会議に出席，2010.2.19-2.20に米国・ハワイ州コナのハワイ州立エネルギー研究所で輸入食品の安全性に関する研究打ち合わせ会議に参加した．五十君静信室長は，2009.9.9-9.16にフランス国パリ市のパスツール研究所訪問とイタリア国ローマ市で開催された「プロバイオティクス・プレバイオティクスおよびニューフーズの国際シンポジウムに参加，2010.2.8-2.13にベルギー国ブリュッセル市のEU本部にてEUにおける食品のリステリア・モノサイトゲネス微生物基準の運営について情報交換した後，フィンランド国ヘルシンキ市で現地調査を行った．春日文子室長は，2009.6.6-6.14にイタリア国ローマ市で開催されたWHOによる食品由来疾病疫学レファレンスグループ（FERG）腸管感染症／寄生虫病ならびに国別研究タスクフォース会議に出席，2009.7.11-7.17に米国グレープヴァイン市で開催された国際食品保全学会International Association for Food Protection（IAFP）第95回年次会合に参加，2009.7.30-8.3シンガポールで開催されたAPEC食品安全協力フォーラムワークショップで講演，2009.10.3-10.17にウルグアイ国プンタデルエステ市で開催された国際食品微生物規格委員会（ICMSF）年次会議ならびにICMSF/ラテンアメリカ食品微生物学会共催食品安全シンポジウムに参加，2009.10.25-11.1にスイス国ジュネーブ市で開催されたWHOによる食品由来疾病疫学レファレンスグループ（FERG）第３回全体会議に出席，2009.12.1-12.4にインドネシア国ボゴール市で開催されたボゴール農業大学東南アジア食品農業科学技術センター主催国際会議で講演，2010.3.17-3.24米国ジョージア州アトランタ市で開催されたWHOによる食品由来疾病疫学レファレンスグループ（FERG）感染源推定ならびに国別研究タスクフォース会議に出席した．町井研士室長と鈴木穂高主任研究官は，2009.9.13-9.16に米国フィラデルフィア市で開催された123rd AOAC International Annual Meeting & Expositionに参加，その前後にFDAのDr. James HungerfordとDr. Sherwood Hallを訪問した．野田衛室長は，2009.11.16-11.20米国サンディエゴ市で開催された第41回コーデックス食品衛生部会に，2010.3.25-3.26オランダ国ユトレヒト市で開催された「食品中のウイルス制御への食品衛生の一般原則の適用に関するガイドライン案」作成のためのコーデックス食品衛生部会第二回物理的作業部会に出席した．岡田由美子主任研究官は，2009.5.18.-5.21に米国フィラデルフィア市で開催された第109回 American Society for Microbiology General Meeting及び2009.6.28.-7.1にスウェーデン国イエテボリ市で開催された第３回FEMS Microbiology Congressに出席した．

業務成績

食品等の調査として，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課の依頼により対EU輸出用ホタテの検査法の精度管理として麻痺性，下痢性，記憶喪失性貝毒の検査用試料を調整し，精度管理を行った．

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課の依頼により，食品におけるリステリア・モノサイトゲネスの汚染実態と食品中での菌数変動を明らかにした．

ノロウイルスの不活化条件に関する調査として，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課の依頼により，ノロウイルスの不活化条件について種々の消毒剤等を用いて調べるとともに，文献を整理した．

研究業績

平成21年度は以下の研究を行った．

(1) 食中毒菌に関する基礎的研究として，1. 食品中のウイルス制御に関する研究では，種々の食品からのウイルスの回収率・濃縮率を添加回収実験により求め，食品からのウイルス検出・定量法の改良を行った．2. 食品製造における食中毒菌汚染防止のための高度衛生管理に関する研究では，リステリアのバイオフィルム制御対策を検討しその方法論を提案した．3. 食品における衛生管理手法及びその精度管理に関する研究では，食品からの食中毒起因細菌及び汚染指標菌の標準試験法の検討を開始した．4. 食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究では，ウエルシュ菌の

毒素を食品から直接検出する方法の基礎的検討を行った．5. リステリアの増殖性に関する研究では，リステリアの定常期増殖及び病原性における*rpo*N遺伝子の役割について解析した．6. 薬剤耐性食中毒菌に係る解析技術の開発及びサーベイランスシステムの高度化に関する研究では，生産現場で用いられた抗菌剤による食中毒起因細菌のニューキノロン薬剤耐性獲得をモニターする方法論の検討を行った．7. 腸管出血性大腸菌O157の宿主環境適応に関する研究では，腸管出血性大腸菌O157のompW変異株のマクロファージ生存性について解析を行った．また，8. 食鳥・食肉処理工程におけるリスク管理に関する研究，9. 食品中の病原ウイルスのリスク管理に関する研究，10. *Campylobacter jejuni*の鶏腸管定着機構に関する分子基盤の解明，11. *Campylobacter jejuni*の腸管上皮細胞との相互作用に関する研究，12. *Listeria monocytogenes*の酸抵抗性に関する研究，13. 食品中ウイルスの高感度迅速試験法およびマネジメント手法の標準化に関する研究を開始した．

(2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として，1. 冷凍食品の安全性確保に関する研究では，フローズンチルド食品や常温販売食品も含めた食品の汚染実態調査，低温での保存試験による微生物の挙動試験，海外の規格基準の理論的背景の調査を行い，冷凍流通食品規格基準見直しの基礎知見を集積した．2. 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究では，サルモネラ，カンピロバクター，腸炎ビブリオの患者について，報告されない患者数の実態を総合的に推定した．3. 科学を基礎とした食品安全行政／リスクアナリシスの課題とそれを支える専門職業，職業倫理のあり方に関する研究では，リスクアセスメント，リスクマネジメントに必要な科学的情報を習得するために，引き続き，食品安全並びに動物衛生分野に勤務する獣医師の情報収集方法や意識を大規模に調査し，望ましい情報の提供についてまとめた．4. 腸管免疫系の発生・発達と腸内細菌との相互作用に関する研究では，宿主腸管免疫系の発生・発達のメカニズム，特に腸内細菌との相互作用について明らかにした．5. 細菌性食中毒の防止対策に関する研究では，殻付き卵によるサルモネラ食中毒防止のために，これまでに講じられた対策，および今後講じられる可能性のある対策によって生じる経済効果を推定した．その結果，コールドチェーンによる対策が最も費用対効果が高かった．6. 食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究では，食品媒介感染経路の占める比率や原因食品を推定する疫学的手法，ならびに広域散発食中毒事例の効率的な調査体制について，海外調査に基づき整理し，わが国での応用について考察した．ノロウイルスによる広域食中毒事例の早期探知を目的としたシークエンスデータの試行的収集を図った．その結果，ノロウイルスの広域食中毒事例と思われる事例をとらえた．7. 輸入食品の食中毒菌モニタリングプラン策定手法に関する研究では，輸入食品中の赤痢菌，腸管出血性大腸菌，腸炎ビブリオ，リステリア・モノサイトゲネスなどの海外及び輸入食品での汚染実態等を検討した．8. 定量的リスク評価の有効な実践と活用のための数理解析技術の開発に関する研究では，カンピロバクター並びにその他の食中毒のリスク評価の実践を通し，不確実性分析，感度分析，用量反応分析等の技術開発とともに，定性的リスク評価の適用について検討し，さらにDALYsの算出やリスク管理の数的指標設定の理論について検討した．また，9. 冷凍食品の安全性確保のための微生物規格基準設定に関する研究，10. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究を開始した．

(3) 食品製造の高度衛生管理に関する研究として，1. 食品製造における食中毒菌汚染防止のための高度衛生管理に関する研究では，衛生管理における食中毒菌のモニタリング法としてカンピロバクターの標準検査法を試みた．

(4) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として，1. 非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究では，産業用及び環境浄化目的の遺伝子組換え微生物のベクターに関する情報収集を継続し，組換え微生物の検知法を検討した．2. 遺伝子組換え食品等のアレルゲン性・腸管免疫影響のインビトロ評価法の開発では，腸管上皮細胞を用いた，アジュバント活性評価法の検討を進めた．3. 遺伝子組換え食品に関する研究では，非意図的な遺伝子改変影響を検討すると共に，化学的処理による遺伝子変異と同等な育種を遺伝子組換え操作により再現し，遺伝子レベルでの検討を進めた．

(5) 貝毒検査における精度管理に関する研究として，1. 貝毒におけるマウスへの試験液注射時間帯の違いによるマウスの感受性の差に関する研究では，マウスの生理的状況の日周期における変化について，血液生化学値について試験データを収集した．2. 検査機関の信頼性確保に関する研究では，外部精度管理試料に添加するオカダ酸（OA）の貝ホモジネート試料への効率良い，かつ有効な添加方法につき，安全性を調査した．3. 麻痺性貝毒検査用精度管理試料作製にかかわる種々の問題点解決のための研究では，貝毒等の標準物質の効率的な収集，実用的な標準試料作製のためのシステム構築の検討に関して情報収集を行った．4. 貝毒の機器分析法及び簡易分析法のバリデーションに関する研

究では，現行の貝毒試験方法等につき，その確認，検証に関して情報収集，及び検証の実施，また，標準毒の作製に関し情報収集と対策の検討を行った．5.下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの原理・機序の解明，および代替法の開発に関する研究では，マウスが下痢性貝毒を腹腔内に投与されてから死に至るまでのメカニズム，すなわち，下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの原理の一部を解明した．具体的には，通常の毒素試験法のルート（腹腔内注射）での注射時のマウス死亡の転帰について精査を行った．

(6) 食品のバイオテロに関する研究として，1.食品防御の具体的な対策の確立と実行可能性の検証に関する研究では，食品会社数社を例にして実行可能性を検討した．対策リストに沿って検討することで効率的に対策を強化できる部分と複雑すぎるところが明らかとなった．

衛生微生物部

部長　小西良子

概　要

当部は，医薬品，医薬部外品，医療用具，食品等に関連する衛生微生物およびその産生毒に関する試験研究を主要業務とする．当部は食品部，食品添加物部，食品衛生管理部および代謝生化学部とともに当研究所の食品部門に属し，微生物関連の食品の安心・安全確保に係る業務を精力的に進めている．特に食中毒予防対策業務は，平成21年度に設置された厚労省医薬食品局食品安全部監視安全課食中毒被害情報管理室と密接な連携をとりながら，原因不明食中毒の原因物質の究明，広域食中毒における共通原因食品および食中毒菌の究明およびそれに伴う食中毒原因究明のための食中毒菌検査法の開発ならびに地方衛生研究所への食中毒検査における技術支援を重点的に行っている．また，食品衛生管理部とともに設立した「食品からの微生物検査標準法検討委員会」において，食品衛生管理のための検査法策定に協力している．

真菌に関しては，地方衛生研究所からのレファレンス株提供依頼のため，食品中，環境中からの真菌を収集し，その維持，管理，保管を行うとともに，分子生物学手法を用いた新規分類法の開発を行っている．

真菌毒素に関しては，国際機関の規格基準設定などの動向に適切に対応していくための科学的根拠を集積すると同時に．検査法および分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等を全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関と協力体制の基行っている．細菌毒素に関しては，セレウス菌毒素，黄色ブドウ球菌毒素の高感度検出法を開発し，現在その応用に着手している．

医薬品を対象にして，衛生微生物やプリオン等の検出法の検討を行うとともに，遺伝子レベルでの検出法の妥当性検討を行っている．

今後も厚生行政に資する研究調査を進めていくとともに，これからこの分野で起こりうる問題に備えた先端的研究および科学的根拠を明らかにする基礎的研究も行っていく．

人事面では，平成21年７月１日付けで水谷紀子博士を任期付研究員として採用した．また平成22年３月31日付けで38年間勤務された第二室宮原美知子室長が定年退職された．それに伴って，平成22年４月１日付けで第四室鎌田洋一室長が第二室室長に配置換となった．平成22年３月10日付けで当部第四室加登通正主任研究官が退職した．

客員研究員として高鳥浩介東京農大客員教授，小沼博隆東海大学海洋学部教授，協力研究員として伊藤嘉典マイコトキシン検査協会顧問，角田正史北里大学医学部准教授，高橋治夫前千葉県衛生研究所主席研究員とともに，精力的に共同研究を進展させた．

海外出張は，以下の通りである．

小西良子部長は平成21年９月６日からドイツ・フランクフルトのポールエールリッヒ研究所で研究打ち合わせの後，杉山主任研究官とともにオーストリアのツルンで開催されたInternational Society for Mycotoxicology Conference 2009に参加し研究発表，2010年２月16日から25日まで第67回FAO/WHO合同食品添加物専門委員会（JECFA）に総合評価室広瀬明彦室長とともに参加した．

宮原美知子第二室長は平成21年11月２日から９日まで，ブラジル・リオデジャネイロでのVIBRIO 2009の国際会議に参加し，研究成果を発表した．

工藤由起子第三室長は平成21年７月12から15日まで米国テキサス州グレープバインでの学会International Association for Food Protection 2009に参加し研究成果を発表した．

鎌田第四室長は平成22年３月７日から11日に米国ソルトレイクで開催された第49回アメリカ毒素学会においてシンポジストとして研究成果を発表，平成21年10月21日から23日に米国シンシナティーで開催された第１回 Annual International Analytical Methods Conferenceに委員として参画，平成21年８月30日から９月３日にオハイオシンシナティーでニューメキシコ，サンタフェで開催された第１回Bacillus Act 2009に出席した．

杉山主任研究官は平成21年９月９日から11日までオーストリアのツルンで開催されたInternational Society for

Mycotoxicology Conference 2009に参加し小西部長とともに参加し研究発表を行った.

所外業務として，小西部長は，国立保健医療科学院を併任し食品衛生に関する自治体職員の指導を担当し，小西部長，工藤第三室長，鎌田第四室長は同院の研修講師を務めた.

業務成績

以下の6課題を食品等試験検査費で行った.

1．平成21年度生食用魚介類を共通食とする原因不明食中毒原因物質調査

2．平成21年度食中毒菌分離法の検討と分離株の保存に関する調査研究

3．平成21年かび毒同時試験法開発及び分布調査

4．食品中のカビ毒〔オクラトキシンA〕に係る試験検査

5．粉末清涼飲料の細菌試験法見直しに係る試験検査

6．食品中のカビ毒〔アフラトキシンM1〕に係る試験検査

7．その他

食品安全委員会専門委員として，カビ毒・自然毒部会専門委員として，デオキシニバレノールおよびニバレノールの評価書の作成に参画した（小西）．食品中の危害微生物のリスクアセスメント，食中毒原因微生物のリスク評価案件に関するワーキンググループの座長を務めた（工藤）．また，参考人として専門委員会に参画した（鎌田）.

薬事・食品衛生審議会委員，農林水産省農業資材審議会委員，農林水産消費技術センター食品安全管理システム（ISO/TC34WG8）専門分科会において，試験法評価，規格基準審査等に関わる専門協議に従事した（小西，鎌田，菊池）.

日本薬局方部会生物試験法委員および独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として，試験法改正作業，国際調和作業，対外診断薬の承認審査等に関わる専門協議に従事した．JICA派遣研修生を対象にマイコトキシン技術講習を行った（菊池，小西，杉山）.

研究業績

1．医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) 非病原性細菌の感染症発症を誘導する要因としての内分泌かく乱物質の作用に関する研究（地球環境保全等試験研究費）

内分泌かく乱候補物質をマウスに慢性的に投与（28, 56, 90日間反復経口投与）し，非病原性（日和見）細菌でグラム陰性細菌である緑膿菌感染の影響についてin vivoの評価系を確立,実行した.

(2) GPIアンカー欠損スプライス変異型プリオン蛋白質発現解析のプリオン病診断への応用（科学研究費補助金（日本学術振興会））

スプライス変異型マウスプリオン蛋白質を検出するプライマーの設計を行い，RT-PCR法による同定を試みた.

(3) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン安全性確保のための検出手法の標準化及びプリオン除去工程評価への適用に関する研究－異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究－（厚生労働科学研究費補助金）

ウシスプライス変異型プリオン蛋白質を認識するモノクローナル抗体産生細胞を樹立した.

(4) リムルス試験を用いたミネラルウォーター類水源における細菌汚染評価法の確立（文部科学省科学研究費）

昨年度確立したスクリーニング法を用いて国内で市販されているミネラルウォーターの細菌汚染状況の調査を行い，本スクリーニング法の有用性を確認した.

(5) 食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究（厚生労働科学研究費補助金）

セレウス菌嘔吐毒の抗体を作製し，検出系を開発した．ウエルシュ菌毒素遺伝子の検査法を検討した．ブドウ球菌の毒素産生能を検討した.

2．生物ゲノムの分子生物学的研究

(1) 原核生物の反復配列の転写機構に関する研究

大腸菌反復配列に作用する転写因子蛋白質のDNA上の結合部位をフットプリンティング法で明らかにした.

(2) 真核生物の反復配列の転写機構に関する研究

真核生物のRNAポリメラーゼⅢプロモーター領域に存在する大腸菌転写因子の結合部位をフットプリンティング法により決定した.

3．真菌の生態および制御に関する研究

(1) 医薬品，食品にみる真菌の分布・汚染に関する研究

医薬品，食品から分離される真菌の特性を研究した.

(2) 食品から分離される真菌DNA塩基配列による同定法に関する研究

*Fusarium*属菌の同定に適した指標となる遺伝子を検索した.

(3) 真菌の保存法に関する研究

TSY株の保存・性状確認を行った．現在約750株を保存している.

(4) イヌアレルゲンの性状分析を通じてのイヌアレルギーのリスク評価とその制御法開発（文部科学省科学研究費補助金）

イヌアレルゲンタンパク質の立体構造を解析し，リポカリンファミリーであることを明らかにした．

(5) 清涼飲料水中の汚染原因物質に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

開封および口飲による清涼飲料水の汚染を解析した．

4．食品微生物に関する研究

(1) 腸炎ビブリオの迅速判定法の検討

腸炎ビブリオの季節変動について検討を行った．

二枚貝食品の腸炎ビブリオの検査を7ヶ月にわたって行った．海水温の上昇に伴って二枚貝から検出される腸炎ビブリオ菌数も増加した．病原因子産生遺伝子の検出もPCRで行い，腸炎ビブリオが検出された二枚貝の約30%から，病原因子産生遺伝子を検出した．

(2) 細菌性食中毒の予防に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

毒素産生遺伝子を標的とするPCRを行って，毒素産生遺伝子を持ったウェルシュ菌の検出系を確立した．増菌法にBPWで嫌気培養ではない普通培養により，TGC培地での嫌気培養よりも効率よくウェルシュ菌を検出できる検査法を確立した．二枚貝食品検体からエンテロトキシン産生ウェルシュ菌を検出・分離することが出来た．

(3) 腸管出血性大腸菌の牛肉を介したリスクに及ぼす要因についての解析(内閣府食品健康影響評価技術研究)

牛肉の焼肉調理時における腸管出血性大腸菌の生存性について検討した．

(4) 食品の規格基準に係る測定値に伴う不確かさに関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

微生物試験の試料調整や操作による測定値の差異を解析した．

(5) 有機スズの発達神経毒性に関する研究（文部科学省基盤C）

有機スズの暴露による遺伝子発現とタンパク発現，行動学からの解析を行った．

5．真菌産生毒素に関する研究

(1) カビ毒およびきのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発（内閣府食品健康影響評価技術研究）

カビ毒産生菌数種を米より単離し，その産生能を確認した．キノコ毒ではシアン配糖体の存在を確認した．

(2) 調理・加工による食品中有害物質のデトックス法と新しい安全性評価法の構築（文部科学省科学研究費補助金）

多糖類によりカビ毒を封入することで体内吸収を押さえる可能性があることを見出した．

(3) タイにおけるカビ毒分解酵素の探索と家畜カビ毒疾病防除に関する研究（文部科学省科学研究費補助金分担）

マイコトキシンを解毒化する新規細菌成分およびその効果を検索した．

(4) カビ毒を含む食品の安全性に関する研究（厚生労働科学研究費）

我が国の食品中のトリコテセン系カビ毒，オクラトキシンA，フモニシンの実態調査，毒性評価，減衰試験を行い，最終的な暴露評価を行った．

6．細菌毒素に関する研究

(1) 食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究（厚生労働科学研究費）

セレウス菌嘔吐毒の抗体を作製し，検出系を開発した．ウエルシュ菌毒素遺伝子の検査法を検討した．ブドウ球菌の毒素産生能を検討した．

有機化学部

部長　奥田晴宏

概　要

有機化学部では医薬品等の各種化学物質の有効性及び安全性に関する有機化学的試験及び研究を行うとともに，生理活性物質の合成，構造と機能，反応性，構造活性相関並びに生体分子との相互作用に関する有機化学的研究を実施している．

当部は，厚生労働省所管の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野している部であり，当研究所の中では機能生化学部及び代謝生化学部とともに「基礎支援」と位置づけられている．有機化学は極めて広い分野であるが，その中核は，生体を構成する基本的なユニットである炭素－炭素結合を有する物質の特性あるいはその作用を分子レベルで理解し・記述する研究分野であると解釈される．当部ではその中で，特に生体に影響を与えうる化学物質に焦点を当て，有機化学的研究を実施することが中心的な課題である．

当部は，基礎支援部門として各研究部門と共同し，他部の業務を有機化学的な立場から支援している．比較的最近では，アガリスクの安全性評価のためにアガリチンの大量合成法の確立等の業務や計算機を用いた違法ドラッグの活性予測等の業務をそれぞれ変異遺伝部や生薬部と実施した．

平成21年４月付けで大野博士が生物薬品部から配置換えになり，部長以下６人体制に復帰した．

本年度は業務あるいは研究業績欄に記載したように多くの成果を挙げることが出来た．

平成21年度の研究業務として1)有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究，2)有害物質の構造決定と毒性評価に関する有機化学的研究，3)薬物と生体分子の相互作用に関する研究，4)医薬品の品質確保に関する研究などを行った．これらのテーマに関連して，「高機能化ペプチドの創発（文部科学省）」および「医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究(厚生労働省)」が本年度から新たに研究費を獲得し，スタートした．

研究員の受け入れに関しては，昨年度に引き続き宮田直樹博士（名古屋市立大学薬学部教授，前当研究所有機化学部長），末吉祥子博士及び丹野雅幸博士に客員研究員として研究に参画していただいた．

協力研究員として西尾俊幸博士（日本大学生物資源科学部准教授），田中直子博士（大妻女子大学家政学部教授）が引き続きNMRを利用した研究に従事された．また中西郁夫博士（放射線医学総合研究所研究員）及び治京玉記博士（中村学園講師）がそれぞれ抗酸化剤の有効性と安全性に関する研究及びメタボロミクス・プロテオミクスに関する研究に従事された．貝沼（岡本）章子博士（東京農業大学応用生物科学部准教授）は，協力研究員としてリンのNMRを用いた生体機能解明のための研究を実施している．西川可穂子博士（防衛医科大学校助教）は遺伝子細胞医薬部と共同でプロテオミクスに関する研究に従事された．

国際会議のための外国出張としては，奥田が平成20年10月25日～29日にセントルイス（米国）で開催された日米EU医薬品規制調和専門家会議（ICH）に出席し，「原薬の開発と製造」に関するガイドライン作成に協力した．

また，奥田はWHOの臨時委員としてジュネーブ（スイス）で開催された第48回（平成20年４月１日～３日），第49回（平成20年11月18日～20日）国際一般名称（INN）専門家会議に出席し，INNの策定作業に従事した．

厚生労働省の共同利用型大型機器の管理に関しては，高分解能核磁気共鳴装置（バリアン400MHzNMR及び高感度プローブ付600MHzNMR）の管理・運営を行った．

業務成績

日本薬局方の化学薬品に関して（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）日本薬局方委員として，各条規格の作成並びに収載品の化学名や構造式の決定作業を実施した．また，薬事食品衛生審議会薬事分科会の薬局方部会および化粧品・医薬部外品部会，毒物劇物部会，毒物劇物調査会，食品安全委員会，医薬品国際調和作業，WHO事業に協力した．PMDA専門協議において新医薬品審査および医薬品一般名称（JAN）の作成に協力した．

研究業績

１．有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1）強力なNOドナーとして開発したニトロアクリジン誘導体の生体高分子への親和性向上を目的として，分子内にアミノ酸を導入した化合物の設計・合成を行った．

2）固相フッ素化反応の自動化装置の構築を行った．

3）カテキンの抗酸化能の増強を目的として，リジン残基を導入した新規カテキン誘導体の合成を行い，ラジカル消去活性を明らかにした．

4）ベンジルアルコールを反応点とした種々の誘導体を合成し，その反応性を検討したところ基質特異性が認められなかった．

5）ベンゾフェノン近傍の原子団の構造により，ラベル化効率をコントロールできる光アフィニティーラベル化剤を数種類合成した．

6）オキシトシンの軽水中での経時的変化を1H NMRで測定し，多変量解析を組み合わせることでオキシトシンの分解に伴う構造変化について網羅的解析ができることを立証した．

7）L-プロリン，D-プロリン，および非天然アミノ酸のジメチルグリシンから構成されるハイブリッド型ペプチドの設計・合成・構造解析を行った．その結果，それらのペプチドは特異的な二次構造を形成することを明らかとした．

8）細胞の分化・増殖に関与する低分子化合物の設計と合成を行った．

２．有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

1）レスベラトロールの毒性に関係している４位の水酸基のオルト位にメチル基を導入すると，遺伝毒性が軽減することを明らかにした．

2）ESR法を用いて光照射下における芳香族ニトロ化合物の活性酸素毒性を明らかにした．

3）マジックマッシュルームに含まれるシロシンのグルクロン酸抱合体および覚せい剤メタンフェタミンの代謝物であるp-ヒドロキシメタンフェタミングルクロン酸抱合体について，これらの抱合反応を触媒する

UDP-グルクロン酸転移酵素を同定した.

4）メタンフェタミングルクロン酸抱合体に関して，NMRによる解析を行い，抱合体の構造を明らかにした.

5）コンピュータによる定量的構造活性相関手法を用いて，新規違法ドラッグの活性評価予測を行った.

3．薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1）天然カテキンの生物活性制御を目的として合成したニンヒドリンとの反応生成物について構造解析を行い，ラジカル消去活性を明らかにした.

2）β-セクレターゼ阻害剤の設計と合成を行うとともにその生物活性の評価を行った.

3）生理活性ペプチドの品質評価が可能なNMRの測定手法を検討する為，その予備実験として比較的低分子のバイオ医薬品（オキシトシン）と，その構成アミノ酸について軽水中での測定法を検証した.

4）ビタミンD受容体をターゲットにし，クリックケミストリーを利用したVDRリガンドの設計・合成を行い，転写活性の評価を行った.

4．医薬品の品質確保に関する研究

1）原薬の開発・製造情報に関する国内外の現状を調査し，「出発物質」の要件を明らかにした.

2）局方収載医薬品（化学薬品）の規格及び試験方法を設定した.

3）局方収載医薬品の適切な構造記載法を検討するとともに名称を定めた.

4）First-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理の現状を調査した（厚生労働科学研究費補助金，平成19～21年）

以上の研究は，今井耕平（芝浦工業大学工学部：中村朝夫教授），金子文也，岩井すみれ，中津亜紀（日本大学生物資源科学部：奥忠武教授），佐野嘉一（東京薬科大学生命科学部：井上英史教授），山縣奈々子（東京農工大学工学部：長澤和夫教授），荒井卓也，高垣亮平（東京理科大学理学部：斎藤慎一教授），筒井康平，高橋健男（工学院大学工学部：宮下正昭教授，南雲紳史教授）の学部学生あるいは大学院生及び所内関連各部の協力を得て行った.

研究の成果は，下記学会等で発表した.

国際学会では，ASBMR 31th Annual Meeting, Denver, USA (2009.9), 6th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM), San Francisco, USA (2009.11), The 5th Joint Meeting of The Societies For Free Radical Research Australasia and Japan, Sydney, Australia (2009. 12), Oxygen Club of California 2010 World Congress, Santa Barbara, USA (2010.3)，国内学会では，第９回AOB（Anti-Oxidant Biofactor）研究会，京都（2009.6），第62回酸化ストレス学会学術集会，福岡（2009.6），第19回金属の関与する生体関連反応シンポジウム（SRM2009），大阪（2009.6），2009年光化学討論会，群馬（2009.9），第53回日本薬学会関東支部大会，埼玉（2009.10），第46回ペプチド討論会，北九州（2009.11），第35回反応と合成の進歩シンポジウム，金沢（2009.11），第28回メディシナルケミストリーシンポジウム，東京（2009.11），日本環境変異原学会（JEMS）第38回大会，静岡（2009.11），固形製剤処方研究会シンポジウム，大阪（2009.11），第26回日本薬学会九州支部大会，福岡（2009.12），第６回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムシンポジウム，東京（2009.12），第24回日本酸化ストレス学会関東支部会，筑波（2010.1），第21回ビタミンE研究会，東京（2010.1），第９回医薬品品質フォーラム，東京（2010.1），「協奏機能触媒」第７回公開シンポジウム，東京（2010.3），第２回核内受容体研究会，東京（2010.3），日本薬学会第130年会，岡山（2010.3）

なお，日本薬学会第130年会において，講演題名「活性酸素が薬になる～身体にやさしい癌治療を目指して～」および「覚せい剤の体内運命：覚せい剤使用者の正確な判定を目指して」がハイライト講演に選ばれた.

また論文及び総説・解説の発表としては，Chem. Comm., Chem. Pharm. Bull., Tetrahedron Letters, Magn. Reson. Chem., Bioorg. Med. Chem. Lett., Chem. Res. Toxicol., Tetrahedron, J. Pept. Sci., Peptide Science 2008, Peptide Science 2009, PHARM TECH JAPAN, ビタミン，医薬品研究並びに厚生労働科学研究費補助金報告書，国立機関等原子力試験研究費成果報告書，科学研究費補助金報告書等に発表した.

機能生化学部

部長　内藤幹彦

概　要

研究業務として，３つの大課題，細胞死・細胞周期制御因子の機能解析と創薬への応用に関する研究，薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究，脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究を中心に行った.

細胞死・細胞周期制御因子の機能解析と創薬への応用に関する研究では，細胞死阻害タンパク質Apollon，FLIPの新しい機能を見出し，これらの細胞死阻害タンパク質

が細胞周期制御や遺伝子発現制御にも重要な機能を持つ事を明らかにした．また，２種類のリガンドドメインを持つハイブリッド分子をデザイン・合成し，標的とするタンパク質を選択的に分解するプロテインノックダウン法の基盤技術を確立した．

薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究では，引き続き所内プロジェクト「薬物応答予測プロジェクト」チームとの連携により，抗がん剤の応答性に関連する遺伝子の多型解析および機能解析を行った．これまでに，約80種の薬物応答関連遺伝子につき詳細な遺伝子型の解析を行い，抗がん剤の有害事象に関わる複数の遺伝子多型を同定しており，今後の医薬品の安全性評価や適正使用に必要とされる多くの基盤的情報を蓄積している．

脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究に関しては，血中HDLの大部分を産生する肝の膜輸送担体の遺伝子発現制御機構の詳細を明らかとし，今後の創薬・安全性評価への応用において重要な研究成果を得ている．

人事面では，平成21年12月１日付けで，大岡伸通博士が第二室研究員として採用された．前川京子主任研究官は，平成21年４月より米国カリフォルニア大学サンディエゴ校に，シトクロムP450タンパク質の物理化学的解析のため留学し，平成21年10月に帰国した．また同氏は，平成22年４月医薬安全科学部に配置換えとなった．

外国出張については，佐井君江主任研究官及び前川京子主任研究官が第16回国際薬物動態学会北米大会（平成21年10月18日～24日，アメリカ・ボルチモア）にて研究発表を行った．

研究業績

１．細胞死・細胞周期制御因子の機能解析と創薬への応用に関する研究

１）IAPによる細胞死・細胞周期制御に関する研究では，ApollonがAPC/Cと協調してサイクリンAのユビキチン化と分解を引き起こし，特に細胞周期のM期制御に重要な機能を持っていることを明らかにした（文部科学省科学研究費）．

２）細胞死阻害タンパク質の遺伝子発現制御に関する研究では，マウス胎生期でのFLIPの発現が胎生13日から急激に上昇することがわかった．FLIP変異マウスは胎生13日～14日で死亡し，変異型FLIPタンパク質の蓄積が見られないことから，FLIPの発現が何らかの機構で抑制されている事が明らかになった．またFLIP-LのC末に核移行シグナルが存在し，核内に移行したFLIP-Lはβ－カテニンによる遺伝子発現制御に関与することを明らかにした(文部科学省科学研究費)．

３）細胞死阻害タンパク質を標的とした分子標的治療薬開発に関する研究では，cIAP１に結合するMeBSとCRABP2に結合するAll-Trans Retinoic Acid（ATRA）をconjugateしたハイブリッド化合物（BS-ATRA）を合成し，BS-ATRAがcIAP１によるCRABP2のユビキチン化とプロテアソームによる分解を引き起こす事を明らかにした（文部科学省科学研究費）．

２．薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究

１）「薬物応答予測プロジェクト」（保健医療分野における基礎研究推進事業）の一環として，以下の研究を行った．

a）抗がん剤イリノテカンの薬物トランスポーターならびに活性化酵素の遺伝子型について解析し，解毒酵素（UGT1A1）の遺伝子型に加えて，イリノテカン体内動態ならびに有害事象に対し相加的に影響する数種の遺伝子型を明らかとした．

b）機能低下を伴うCYP2C9の遺伝子多型３種を対象に，昆虫細胞によるインビトロ発現系を利用した機能影響の基質依存性解析を行い，類似構造を有する基質間において，多型の活性影響が異なることを明らかにした．

２）DNA修復系酵素（ERCC1, ERCC2, XRCC1）遺伝子について，日本人に有用な遺伝子多型の簡便・迅速なタイピング系を確立した(政策総薬総合研究事業)．

３）インシリコ解析により，４種の薬物トランスポーターおよび転写因子のマイクロRNA結合推定領域を同定し，これらのマイクロRNA効果およびこの領域に存在する多型の影響について，インビトロ解析を試みた（文部科学省科学研究費）．

４）日本人のORM 遺伝子構造の詳細（重複型，欠損型）を解析し，エクソンおよび発現調節領域に複数の新規遺伝子多型を見出した（文部科学省科学研究費）．

３．脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究

１）抗動脈硬化薬創成に関する基礎研究としてHDL生産に最重要の肝の膜トランスポーター ABCA1に着目した検討を行い，マウス肝ではラットと共通の二重制御が，ヒトには独自の肝特異的mRNAが存在することを見いだした．またin vivoと同様の肝型mRNA発現プロファイルを示すヒト肝由来細胞を探索した（政策総薬総合研究事業）．

２）核内受容体選択的モジュレーターの機能発現に関する研究の一環として，サブタイプ選択的LXRリガンドの機能発現に決定的な役割を持つアミノ酸残基を同

定した（文部科学省科学研究費）.

3）ラット後根神経節細胞の神経伸長反応における膜輸送担体の発現の影響について明らかにした（文部科学省科学研究費）.

4）HDL形成を制御するタンパク質の異化により，新しい機能ドメインを有した分解産物が産生され，それが転写制御に関与する可能性を示した(一般研究費).

5）ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発の一環としてカーボンナノチューブの気管内投与が動脈硬化進展に及ぼす影響を病態モデルマウスで解析した(厚生科学研究費補助金).

代謝生化学部

部長　手島玲子

概　要

業務関連物質の代謝生化学的試験及びこれに必要な研究を推進して行くこと，新規に開発されてくる食品に対応できる評価研究を手がけてゆくこと，食品等のアレルギーに関する評価研究を行うことを当部の大きな目標としてかかげているが，平成21年度，当部において，具体的には，下の５つの課題に従って研究業務を行った．すなわち，(i)免疫系細胞の機能に関する研究，(ii)生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発，(iii)新開発食品の安全性・有用性に関する研究及び遺伝子組換え食品の定性，定量検査法に関する研究，(iv)天然有害化学物質に関する研究，(v)食物成分とその変質物に関する研究及び特定原材料等のアレルゲンの検査法に関する研究である．

人事面では，松山大学薬学部，好村守生助教，千葉大学大学院薬学研究院，細山沙織助教を協力研究員として，また，大阪薬科大学薬学部，天野富美夫教授を客員研究員として前年度に引き続き受け入れた．また，酒井信夫主任研究官は，日本学術振興会海外特別研究員として，平成21年９月１日より米国ハーバード大学医学部皮膚疾患研究センターに，糖鎖-接着分子の相互作用が関与する免疫応答の機序解明に関する研究のため，２年間の予定で留学した．酒井研究員の休職中の任期付研究員として平成21年９月１日付けで，中村厚博士が採用された．平成21年10月１日より平成22年３月31日まで，佐藤里絵博士を研究助手として採用した．また，食品の安心・安全確保推進事業（若手研究者育成活用事業）による流動研究員に，中村公亮博士が採用された（(社）日本食品衛生協会）（７月１日付).

外国出張は，以下の通りである．手島部長は，(平成21年11月15日から11月18日）ILSI-HESI Protein Allergenicity Technical Committee（PATC）workshop: Evaluating Biological Variation in Non-transgenic Cropsで二次元電気泳動によるコメ品種間のタンパク質の量的変動の解析に関する講演を行うためフランス・パリに出張した．穐山 浩室長（平成21年９月13日から９月18日）は第123回AOACインターナショナル年会の学会発表のため，米国・フィラデルフィアに出張した．近藤一成主任研究官は，Keystone Symposia（Cell death pathways）で研究成果発表を行うため，カナダのバンクーバー(平成22年３月12日から３月18日)へ出張した．安達玲子室長は第123回AOACインターナショナル年会で研究成果発表のため，米国・フィラデルフィアに出張した（平成21年９月13日から９月18日).

業務成績

1．遺伝子組換え食品検査法の外部精度管理のため，複数機関による安全性確認済みの遺伝子組換えダイズであるラウンド・アップ・レディー大豆（RRSダイズ）の定量検査（定量PCR法およびELISA法）を対象として外部精度管理試験を実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室).

2．安全性未承認GM食品監視対策(1)中国産トマト（成熟抑制）の検知法の開発，(2)緊急時対応としてGM亜麻の検知法の開発を実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課).

3．食品表示に関する試験検査のため，安全性審査済の遺伝子組換え大豆（A2704-12系統）の定量検査法の確立と標準化を行った（消費者庁消費者政策調査費，消費者庁食品表示課).

4．食品等試験検査（アシタバ製品中のフロクマリン類の含有量調査）のため，HPLCを用いた分析を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室).

5．食品等試験検査（イチョウ葉エキスを含む健康食品製品中のギンコール酸の含有量実態調査）のため，HPLCを用いた分析を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室).

6．保健医療科学院食品衛生管理コース(平成21年２月)で食物アレルギー及び遺伝子組換え食品の表示と検知法について講義を行った．JICA特別研修コースで遺伝子組換え食品について講義を行った．

7．薬事・食品衛生審議会の新開発食品調査部会並びに

表示部会（厚生労働省医薬食品局食品安全部）に協力した．なお，これら部会は，平成21年9月からは，消費者庁の担当するところとなり，改めて消費者庁より委員として任命され協力を行った．また，薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会，生物由来技術部会に協力した．他省庁関係では，食品安全委員会専門調査会（内閣府），農林物資規格調査会（農林水産省），ISO/TC34/WG 7遺伝子組換え分析法専門分科会，（独）医薬品医療機器総合機構における専門協議に専門家としての立場から参画・協力した．

研究業績

1．免疫系細胞の機能に関する研究

1）遺伝子組換え食品に導入され発現しているタンパク質並びに既存のアレルゲンのアレルギー性評価法に関して，以下の研究を行った．a)導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で，アレルゲンデータベース（ADFS）のアレルゲンデータの整備，エピトープ情報の追加を行った（厚生労働科学研究費）．b)環境耐性組換え植物のモデルとして，シロイヌナズナ由来の乾燥耐性の転写因子DREB1Aを導入したじゃがいもを用い，プロテオーム解析，アレルゲノーム手法によるアレルゲンの網羅的解析，動物モデルの検討を行った（厚生労働科学研究費）．c)そばの主要アレルゲンのエピトープ部位の同定を行い，エピトープ部位に対する単クローン抗体の作成を行い，アレルゲンと抗体の結合状態での結晶化，X線回折による立体構造の解析を開始した（一般試験研究費）．d)遺伝子組換え食品に導入されているタンパク質とアレルギー患者血清中IgE抗体の反応を調べるため，大腸菌を用いて抗原（Cry1F，Cry3Bb1）の発現を行った（厚生労働科学研究費）．e)「遺伝子組換え食品等のアレルゲン性・腸管免疫影響のインビトロ評価系の開発」の研究の一環として，感作性の評価のためのパイエル板のインビトロ培養系，アジュバント活性評価のためのヒト腸管上皮細胞並びにヒト樹状細胞の培養系，また惹起の評価のための抗原特異的IgE抗体の測定に用いる新規産生タンパク質アレルゲンチップ並びに好塩基球細胞の培養系の有用性について多数の検体を用いて確認を行った（食品健康影響評価技術研究委託・内閣府食品安全委員会）．

2）肥満細胞分化・増殖・情報伝達への転写因子の関与の解明，また，骨代謝系に関与する因子の生体影響を評価するための実験系を確立した（特別研究費）．

3）ネガティブシグナルを誘導する抗アレルギー性IgEの開発のため，ネガティブシグナルを伝達するラット免疫系受容体に対する抗体の可変部遺伝子を単離し，マウスIgEの定常部遺伝子と融合させ，哺乳動物培養細胞に発現させて，その抗原特異性を確認した（文科省科学研究費）．

4）有害作用標的性に基づいた発達期の化学物質暴露影響評価手法の確立に関する研究で，有機リン系農薬メタミドホスの発達期免疫毒性についてBALB/cマウスを用いて検討を行った（厚生労働科学研究費）．

5）免疫調整作用に基づく医薬品探索とその安全性評価技術の開発に関する研究で，粘膜免疫異常疾病，骨免疫異常疾病，神経免疫異常疾病を予防・治療する医薬品を開発するために，食品素材から有用な成分の探索を行った．併せてそれらの有効成分の有効性・安全性評価技術の確立を検討した(政策創薬総合研究事業)．

2．生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発

乱用薬物のトランスポーターとの結合活性を，ラット線条体膜画分を用いて解析した（一般試験研究費）．

3．新開発食品の安全性・有用性に関する研究及び遺伝子組換え食品の定性，定量検査法に関する研究

1）「第3世代バイオテクノロジー応用食品等の安全性確保に関する研究」（厚生労働科学研究費）で，以下の研究を行った．(a)安全性未審査遺伝子組換えトマト，亜麻，魚，コメ等の検知法の確立を検討した．(b)種子エピジェネティクスを利用した新規検知法の開発を試みた．

2）「非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究」（厚生労働科学研究費）の一環で，非食用バイオテクノロジー応用植物・生物に関する開発の実用化の動向を調査し，検知法の確立を検討した．

3）「食品衛生法における遺伝子組換え食品等の表示のあり方に関する研究」（厚生労働科学研究費）の一環で，とうもろこしスタック系統GM食品へ対応した検査体制として一粒試験法の確立と検証を行い，一次スクリーニング用の試験法の定量性の妥当性確認を行った．また，各国の組換え食品の表示について調査を行い，表示のあり方についての検討を行った．

4）「健康食品における安全性確認を目的とした基準等作成のための行政的研究」（厚生労働科学研究費）の一環で，新規食品等の安全性確保に関する研究として，リコピン，ミラクリンタンパク質の実態調査，各国の新規食品等の安全性評価の実態について検討を行った．

4．天然有害化学物質に関する研究

1）「健康食品による健康被害防止のための研究」の一環として，天然植物をもちいた健康食品について，産地，年度別の成分変化をHPLC及びLC/MSを用いて検討を行った．また，インビトロ細胞培養系で毒性評価を行った（一般試験研究費）．

2）「特異な脂肪酸の神経細胞のプログラム細胞死に関する研究」においてキノコ由来の特異な脂肪酸の神経細胞死の作用機構について検討し，これまでのアポトーシスに関連する分子群の多くが関与しない新しい細胞死であることが分かった．（文科省科学研究費）

5．食品成分とその変質物に関する研究及び特定原材料等のアレルゲンの検査法に関する研究

1）「食物アレルギーの疾患の発症要因の解明および耐性化に関する研究」の一環として，以下の研究を行った（厚生労働科学研究費）．a)トランスジェニックマウスを用いてベータカロテンの食物アレルギー感作抑制を検討し，パイエル板や腸間膜リンパ節に特徴的なT細胞が増加していることが明らかになった．b)魚卵及びももの抗原解析を行い，アレルギーの発症予防に関して検討した．

2）「調理・加工による食品中有害物質のデトックス法と新しい安全性評価法の構築」の研究の一環として，調理食品の理化学的手法による有毒物質，分解物および生成物の分析評価系を確立した（文部科学省科学研究費）．

3）「科学的知見に基づく食品表示に関する研究」の一環として，以下の研究を行った（厚生労働科学研究費）．a)アレルギー物質を含む食品として推奨品目となっているリンゴ等の検査法開発，及び現行の特定原材料検査法の抽出液及び標準品の改良について検討を行った．b)症例数の増加等のため今後対応が必要となる可能性の高い食物アレルゲンとして，ゴマのアレルゲン性等の解析を行った．c)アレルギー物質を含む食品の迅速・簡便な定量的検知法の開発について検討を行った．d)魚肉すり身加工食品に含まれる甲殻類の実地調査を行った．

ＲＩ管理業務

平成21年度放射線業務従事者98名，取扱等業務従事者14名の登録があった．

安全情報部

部長　森川　馨

概　要

安全情報部は，医薬品，食品，化学物質の安全性確保のための安全性情報の科学的，体系的な情報の集積，解析，評価，提供及びそれらに係わる研究業務を行っている．平成21年の業務としては，前年度に引き続き，医薬品及び食品の安全性に関する海外の最新情報，緊急情報及び学術情報を調査し，「医薬品安全性情報」，「食品安全情報」として定期的に発行するとともにwebサイトを通じて情報提供を行った．また「新型インフルエンザに使用する医薬品」及び「新型インフルエンザに関連する食品情報」に関するwebサイトを作成し，適宜情報提供を行った．化学物質の安全性に関しては国際協力事業等をおこなった．さらに，図書情報サービス，及び国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務等を行った．

海外出張は，以下のとおりである．森川部長は，第25回国際薬剤疫学会（米国・プロビデンス，平成21年８月14日～21日）に参加し情報交換を行った．天沼室長は，第９回国際ファーマコビジランス学会に参加し（フランス・ランス，平成21年10月６日～９日），また米国研究製薬工業協会において米国のリスク評価・軽減対策（REMS）に関する情報収集及び意見交換を行った（米国・ワシントンDC，平成22年３月15日）．窪田室長は，米国・グレープバインで開催された第96回国際食品保全学会総会（平成21年７月12日～15日）に参加し，胃腸炎疾患被害実態研究に関する情報交換を行った．登田主任研究官は，米国・ワシントンDCで開催された第238回米国化学会（平成21年８月16日～20日）に参加し，国内外のヒスタミン食中毒について発表した．また，ドイツ・ドレスデンで開催された第46回欧州毒性学会（平成21年９月13日～16日）に参加し，食品中化学物質の毒性に関する情報収集及び意見交換を行った．森田室長は，国際化学物質安全性カード（ICSC）の原案検討会議（スイス・ジュネーブ，平成21年３月30日～４月３日；フランス・リヨン，平成21年11月23日～27日），第17回及び第18回国連GHS専門家小委員会（スイス・ジュネーブ，平成21年６月29日～７月１日及び平成21年12月９日～11日），第３回日中韓GHS専門家会合（中国・北京，平成21年９月14日～９月16日）に出席した．また，シンガポールで開催されたGHS分類ワークショップ（平成21年８月４日～６日）に参加し，GHS分類における留意点について議論した．スイス・バーゼルで開催された第５回国際遺伝毒性ワークショップ（平成21年８月17日～19日）ならびにイタリア・フィレンツェで開催された第10回国際環境

変異原学会（平成21年８月20日～25日）に参加し，*in vitro*試験の至適最高濃度に関し議論するとともに生殖細胞変異原性物質の実務的GHS分類法について発表した．

業務業績

１．医薬品の安全性情報に関する業務

米国FDA，EU EMA，WHOなどの海外公的機関から発信される医薬品安全性情報を収集し「医薬品安全性情報」として隔週で行政，国立病院などの関連部署に配信すると共に，webサイトに掲載した．また海外の臨床系学術雑誌から医薬品の安全性に関する重要な論文を収集して検討し，隔週で行政などの関連部署に情報提供した．世界的パンデミックを起こした2009 A/H1N1新型インフルエンザに使用する医薬品に関して海外から情報を収集し，行政への情報提供およびウェブサイトを通じての一般への情報提供を行った．

２．食品の安全性情報に関する業務

食品の安全性に関わる国際機関（WHO，FAO，コーデックス委員会，IARC等）や各国担当機関（EUのDG-SANCOやEFSA，米国FDA，英国FSA，カナダ保健省その他）の最新情報，規制情報，評価情報等，及び主要な学術雑誌を調査し，重要な情報を要約した「食品安全情報」（隔週刊）を定期的に発行した．また，国内外で新たに生じた食品安全上の課題について詳細な調査を行い，行政のリスク管理に反映させると共に，関連機関における情報共有をはかった．「食品の安全性に関する情報」webサイトを作成し，調査した情報を提供した．

３．化学物質の安全性に関する国際協力

１）国際化学物質簡潔評価文書（CICAD）の作成

国際化学物質安全性計画（IPCS）からCICADとして出版された化学物質評価文書のうち，９件の評価文書（1,1-dichloroethene, chloroform, butyl acetates, selected alkoxyethanols: 2-butoxyethanol, tetrachloroethene, cobalt and inorganic cobalt compounds, heptacchor, resorcinol, mono- and disubstituted methyltin, butyltin, and octyltin compounds）の翻訳を行い，webサイトに掲載した．

２）国際化学物質安全性カード（ICSC）の作成

４物質（chloroprene, 3-chloro-1,2-propanediol, propylene oxide, benzidine）のICSC英語原案を作成あるいは追加改訂し，最終化した．また，77物質のICSCを翻訳し，webサイトで提供した．スイスのジュネーブ（平成21年４月）ならびにフランスのリヨン（平成21年11月）でのICSC原案検討会議に森田室長が出席し，最終検討を行った．

３）化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）への対応

スイスのジュネーブで開催された第17回（平成21年７月）および第18回国連GHS専門家小委員会（平成21年12月）に，また，中国の北京で開催された第３回日中韓GHS専門家会合（平成21年９月）に森田室長が出席し，諸問題について協議した．また，労働安全衛生法関連化学物質のGHS分類を支援した．

４）国際的化学物質評価文書の翻訳

４件のEUリスク評価書（2-ethylhexyl acrylate, anthracene, perboric acid sodium salt, tetrabromobisphenol-A）および５件のNTP-CERHRモノグラフ（Di-n-butyl phthalate, di-isodecyl phthalate, di（2-ethylhexyl）phthalate, methylphenidate, styrene）の主要部分の翻訳を行い，webサイトに掲載した．

４．図書・情報サービス

１）雑誌類の管理と相互貸借

雑誌については前年に引き続き購入することとし，単行本104冊を購入した．この結果，購入中の雑誌は213タイトル，管理している単行本は 13,802冊となった．文献の相互貸借事業に関しては，外部から76件の依頼を受け，外部へ935件を依頼した．

２）図書情報検索サービス

電子ジャーナルの採用を増加させた．

３）国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務

国立医薬品食品衛生研究所報告（平成21年，第127号）の作成と配布に関し，当所の国立衛研報告編集委員会に協力した．

研究業績

１．医薬品の安全性に関する研究

１）医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集，解析，評価に関する研究

医薬品の安全性に関する海外公的機関の最新の勧告，緊急情報，規制情報及び国際的学術雑誌からの論文情報を調査・収集し（例として，抗てんかん薬に関連する先天奇形や自殺傾向，抗精神病薬と無顆粒球症，静脈血栓塞栓症，代謝障害のリスクなど），「医薬品安全性情報」を26報（規制機関情報240件，文献情報28報）発行した．海外公的機関の安全性情報についてはweb上でも情報提供した．世界的パンデミックとなった2009 A/H1N1新型インフルエンザへの対応として，使用する医薬品に関する海外公的機関の最新情報（有害事象の情報，WHOのガイドライン，ワクチン情報など）を収集し，「新型インフルエンザ関連情

報」を12回発行した．

2）医薬品の安全性監視と安全性監視計画立案のための医薬品安全性情報の解析，評価に関する研究

現在，世界で唯一公開されている米国FDAの大規模副作用報告データベースAdverse Event Reporting System 13年分（1997年～2009年3rdQTR約330万件; 2,489,587症例）を用いて，抗うつ薬8種，抗認知症薬4種，ADHD治療薬3種，lithium，抗てんかん薬6種の解析を行い，抗うつ薬における自殺関連事象，高齢者における錯乱，lithiumにおける中毒，抗精神病薬の併用による糖尿病等の有害事象の発現，抗てんかん薬でのSJS等重篤な皮膚障害，閉塞隅角緑内障等の眼科領域での有害事象発現の解析などグローバルに集められた大規模副作用症例報告データベースの解析を行った（政策創薬総合研究事業）．

2．食品の安全性に関する研究

1）食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集，解析，評価に関する研究

食品の安全性に関する国際機関や各国機関の最新情報，規制情報，アラート情報及び文献等を調査・収集し，「食品安全情報」（隔週刊）を26報発行した．「食品安全情報」はwebで一般公開している．また，国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等について，網羅的に情報を収集し，検討した（例：クッキー生地の大腸菌O157: H7汚染，発芽野菜（アルファルファ）のサルモネラ汚染等）．食中毒事件調査結果詳報データベース，食品添加物データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報について，情報の追加・更新を行った．また「新型インフルエンザに関する食品関連情報」webサイトを作成し，適宜情報提供を行った．

2）食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究

a)過去の原因不明食中毒事例の分析結果及び国外の対応マニュアル等から，こうした事案発生初期段階における適切な対応のための要点や課題について検討した．b)急性下痢症疾患による被害実態推定のモデル研究として，M県における積極的サーベイランス及び全国に対する電話住民調査を行い，そのデータ解析を行った．c)中国における乳および乳製品のメラミン汚染に関する情報，及び国内外のヒスタミン食中毒に関する情報を調査・分析した．d)農薬のADIデータベースのデータ追加及び更新を行い，webサイトより提供した．e)国及び地方衛研，検疫所，保健所等の関係者によるメーリングリストを活用し，国内外の最新情報やアラート情報の共有を図った（厚生労働科学研究費）．

3）輸出国における農薬及び動物用医薬品の使用状況等に関する調査研究

諸外国で残留基準が設定されており，わが国でポジティブリストやモニタリング検査の対象に含まれていない農薬等を抽出し，これらの評価情報の有無等について調査した．またわが国の輸入食品モニタリング検査における違反状況の傾向の変化を分析した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部監視安全課）．

3．化学物質の安全性に関する研究

1）化学物質管理における世界戦略へ対応するための法規制等基盤整備に関する調査研究

国連GHS分類において試験結果の妥当性評価の鍵となるOECDテストガイドラインの翻訳，ならびに安衛法とOECDにおける変異原性試験ガイドラインの手法および目的を比較した（厚生労働科学研究費）．

2）国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究

Comet試験の国際バリデーション研究で用いる被験物質を発がん性，遺伝毒性，急性経口毒性，化学物質クラス，作用様式および入手可能性から検討し，被験物質のリスト案を作成した（厚生労働科学研究費）．

3）毒物劇物の指定に係る毒性情報等の調査研究

国連危険物輸送勧告においてClass 6.1（毒物）あるいはClass 8（腐食性物質）に分類され，100 t以上の製造及び輸入量があるo-chlorophenol, 1-bromopropane, 2,4-dichloro-1-nitrobenzene, 2,3-dibromo-1-propanol, 4-tert-butylphenol, tributylamineおよび1,2,4-trichlorobenzene，ならびに現在薬事法の指定薬物に指定（脱法ドラッグ）されている2-methylamino-1-（3,4-methylenedioxyphenyl）butan-1-one（bk-MBDB）の8物質について，物性，急性毒性，刺激性及び既存規制分類に関する情報を収集・評価し，毒劇物指定に係る評価原案を提供した（業務庁費）．

4）化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤の研究

大規模事故・事件の危害要因となる蓋然性の高い物質を中心に被害事例，物性，毒性など健康危機管理面で必要な国内外の情報を調査し「健康危機管理関連情報HP」で公開するとともに，同HP収載情報の追加・更新を行った．また，毒物劇物取締法データベースのデータの追加・更新を行った（業務庁費）．

5）国際連携ネットワークを活用した健康危機管理体制構築に関する研究

世界健康安全保障行動グループ（GHSAG）の化学テロ作業部会で提示された優先化学物質選定基準およびスコア付けの有用性および適用性を検証した．ま

た，本基準を用いてわが国における優先物質グループを抽出するとともに，緊急時対応の課題抽出のためのアプローチを提示した（厚生労働科学研究費）．

医薬安全科学部

部　長　　齋藤嘉朗
前部長　　長谷川隆一

概　要

当部では，医薬品の適正使用に資することを目標に，医薬品の安全性に関する情報の解析及び評価，医薬品による副作用の発現の予測及び防止その他の医薬品の安全性の確保に関する研究を行っている．患者における医薬品の安全性に対する関心の高まりと共に，副作用の実態を明らかにし，その発症を予測・回避しうるような知見を明らかにすること，さらにその知見に基づいた安全な投薬法の開発や行政施策への反映は，今後ますます社会的な要請が大きくなっていくものと考えられる．当部でも，臨床試料を対象にしたゲノミクス・メタボロミクス解析など，常に最先端の技術・方法を用いて医薬品の安全性に関する調査・研究を行い，患者がより安心して医薬品を使用できるよう，業務に邁進していく所存である．

平成21年度は，これまでのスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）症例のバイオマーカー研究に加えて，新たに薬物性肝障害および横紋筋融解症に関する症例集積システムを構築し，ゲノムDNA及び患者情報の収集を開始した．重症薬疹（SJS/TEN）に関しても，アロプリノール投与患者におけるHLA-B*5801との相関について，当部より発表した論文がアロプリノールの添付文書改訂に用いられるなど，成果が上がっている．この他，日中韓の臨床データにおける民族的要因を評価するための研究では，既存のデータを用いた調査において，東アジア民族間で薬物動態の差が認められた医薬品に関し，日中韓の東アジア３民族及び米国白人を対象に，臨床薬物動態試験を開始した．

また2000年に開始されたミレニアムゲノムプロジェクト以来，所内横断的なプロジェクトチームを結成し遂行してきた薬剤反応性分子に関する遺伝子解析プロジェクトが平成22年３月31日付けで終了した．10年間で日本語による総説を含め，約170報の誌上発表を行うなど大きな業績を挙げると共に，国立高度専門医療施設など多くの医療機関と臨床共同研究を行ったことは，特筆すべきと考える．平成22年４月１日付けで開始された疾患メタボロームプロジェクトでも，本経験を生かして成果を挙げていく所存である．

人事面では，定量分析の評価法開発等に多くの業績をあげた林 譲第四室長が平成21年８月31日付けで退官され，後任として中野達也主任研究官が同年12月１日付けで第四室長に昇任した．さらに同日付けで，派遣研究員であった杉山永見子博士が任期付研究員として採用され，第三室に配属された．また当部の創設以来８年間，常にリーダーシップを発揮し当部の礎を築いた長谷川隆一部長が平成22年３月31日付けで定年退官した．同氏は４月１日付けで当部客員研究員となった．後任の部長には，齋藤嘉朗第三室長が平成22年４月１日付けで昇任した．さらに同日付けで前川京子機能生化学部主任研究官が当部に異動となり，また非常勤職員の瀬川勝智博士が任期付研究員として採用され，第四室に配属された．また同日付けで東京大学・中部大学の田口良教授が客員研究員として，また上野紀子博士，田島陽子氏，宇梶真帆氏が派遣研究員として，当部にて研究を行うこととなった．さらに平成22年５月１日付けで黒瀬光一主任研究官が第三室長に昇任した．

海外出張は以下の通りである．林　譲第四室長はマレーシアで行われたISO/TC69の会議に，プロジェクトリーダーとして企画提案を行うため出席した（平成21年６月，マレーシア）．頭金正博第二室長，齋藤嘉朗第三室長は第16回国際薬物動態学会北米大会（平成21年10月，米国）に出席し，それぞれ研究成果を発表した．また鹿庭なほ子研究員と東雄一郎研究員は，DIAによる第３回日クリニカルフォーラムの聴講及びヨーロッパにおける重篤副作用患者試料の収集方法に関する調査のため，フランス及び英国に出張した（平成21年10月）．頭金正博第二室長は東アジアにおける治験に関するシンポジウムで発表するため中国に出張した（平成21年12月）．

業務成績

１．医薬品等の安全性評価に関する業務

環境省の中央環境審議会，（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品GLP評価委員会，医療機器GLP評価委員会，新添加物専門協議及び医薬品名称専門協議，及び（財）日本公定書協会の標準品評価委員会に出席し，安全性等の評価を行った．

２．生物学的同等性試験ガイドライン作成委員会

表記委員会に参加し，「皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び同Q&Aのパブリック・コメントに対する対処について検討を行った．また，昨年度に引き続き，ジェネリック医薬品品質情報検討会ワーキンググループに参加し，ジェネリック

医薬品の品質確保に関する検討を行った.

3．内閣府食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会，添加物専門調査会及び動物用医薬品専門調査会に出席し，安全性の評価を行った.

4．ISO/TC69会議

新しい国際規格（ISO 11843，機器分析におけるノイズが検出限界に与える影響）を提案した.

5．FUMI理論を用いた生物テロ事態の早期検出法の開発

空気中の微粒子の測定から，生物剤散布の異常現象を早期に検出する方法を開発した.

6．日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発

医薬品名称委員会及び医薬品名称専門協議と連携し，有機化学部と共同で日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発を行った.

7．OECD Toxicokinetics試験ガイドライン（TG417）改訂

表記改訂作業に専門委員として参加し，各国から提出されたコメントに基づき，ガイドラインの改訂作業を行った.

研究業績

1．医薬品の安全性情報の解析に関する研究

a）有害事象の発症に関連した患者背景因子に関する薬剤疫学的解析

国立がんセンター中央病院の電子カルテより抗HER2ヒト化モノクローナル抗体である抗がん剤トラスツズマブの実診療における有害事象情報を収集し，患者背景因子と有害事象の発症との関係を検討した.

b）病院情報システムを用いたスタチン系薬剤の使用実態と副作用の発生状況に関する調査

横紋筋融解症の原因となるスタチン系薬剤について，4医療機関を対象に電子カルテ等の病院情報システムを用いて，全てのスタチン系薬剤服用患者での処方状況と横紋筋融解症の指標であるクレアチンキナーゼ値および腎機能に関する臨床検査値，年齢，性別などについての情報を収集し，横紋筋融解症の発症症例を抽出するスクリーニング法を開発した.

c）市販後医薬品の安全対策推進に関する研究

医薬品の使用に際して血中濃度モニタリングが推奨される場合について，国内外の情報を収集し，モニタリングを推奨することによる安全性向上への効果を検討した.

d）遺伝子多型探索調査事業

欧州において重篤副作用の遺伝子多型探索を行っているEUDRAGENEおよびDILIGENを訪問し，症例の集積方法について調査した.

e）医薬品副作用救済制度の在り方及び運営改善に関する研究

医薬品副作用救済制度における救済事例について過去5年間の救済請求・給付事例を調査した．その結果，救済給付件数の多い副作用は，薬物性肝障害，中毒性表皮壊死症（TEN），皮膚粘膜眼症候群（SJS），過敏症症候群，アナフィラキシー（様）ショック等，主にアレルギー的機序により発現する副作用であった．また，年間の救済給付件数は800件程度であったが，実際の臨床現場ではこの数倍～数十倍の副作用が発生している可能性が示唆された.

2．医薬品の安全性に関する薬剤学的研究

a）日中韓の臨床データにおける民族的要因を評価するための研究

東アジア諸民族での既存の薬物動態データを調査し，民族差が認められたモキシフロキサシンおよびシンバスタチンを対象に日中韓米で薬物動態試験を実施し，東アジア諸民族間での薬物動態特性を厳密に比較すると同時に，民族差が生じた要因を検討した.

b）MDR1遺伝子の発現に対する転写調節領域の遺伝子多型の影響

MDR1遺伝子によってコードされる薬物トランスポーター，P-糖蛋白質は，薬物体内動態に深く関与しており，その発現変動は薬効や副作用の現れ方に大きな影響を与えると考えられる．本遺伝子の転写調節領域に存在する遺伝子多型は，MDR1発現量に影響を及ぼす可能性がある．特に-7970C>T多型は，転写因子TR，VDR，PXR，CARの結合サイト上に存在するため，MDR 1発現量に及ぼす影響をレポータージーンアッセイ法により検討した．-7970C>T変異をレポータープラスミドに導入し，その変異による転写活性化能への影響を解析した結果，すべての転写因子に関して変異導入による転写活性能の低下が認められた.

c）甲状腺ホルモン受容体を介したヒトMDR1遺伝子の発現誘導機構

Caco-2細胞を用いたレポータージーンアッセイ法により，MDR 1遺伝子上流領域を対象に，甲状腺ホルモン受容体（TR）による転写活性化に対する評価を行った．また，様々なコンペティターを用いた詳細な

ゲルシフトアッセイにより，TR応答領域下流に見出した新たな甲状腺ホルモン応答領域に結合する核タンパクを複数検出した．さらに，様々な変異および塩基長を有するオリゴヌクレオチドをコンペティターとして競合阻害実験を行い，核タンパク結合に必要な配列を特定した．

3．医薬品の副作用予測等に関する研究

a）重症薬疹発症に関連する遺伝子マーカーの探索

薬物による重篤な副作用のひとつに重症薬疹｛スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS），中毒性表皮壊死（TEN）｝がある．重篤な場合には死に至り，また，眼や肺に重い後遺症が残り，その後のQOLが著しく低下することがある．SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーを探索する目的で，ケース・コントロール研究を継続した．症例の集積を行うと共に，HLAのタイピング及びDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子多型解析を行った．カルバマゼピンによるSJS/TENに関しては，台湾の漢民族において遺伝子マーカーであると報告されたHLA-B*1502は引き続き見出されなかったものの，別のタイプのHLA-Bがオッズ比10以上で強い関連が認められた．一方，アロプリノールによるSJS/TENでは，引き続き，台湾の漢民族において遺伝子マーカーであると報告されたHLA-B*5801との関連が確認された．また，平成21年度より，100万種類の多型を搭載したDNAマイクロアレイを使用して網羅的遺伝子多型解析を行い，1000人の健常人を対照群とした関連解析を新たに開始した．

b）薬物性肝障害に関連する遺伝子マーカーの探索

薬物性肝障害は広範な医薬品が原因となり発症する副作用の一つであり，重篤化する場合も多く，医薬品の適正使用にとって大きな問題となっている．そこで，薬物性肝障害の発症に関連する遺伝子マーカーの探索研究を実施するため，肝臓を専門とする医師の協力を得て基盤的共同研究の枠組みを作り症例集積を開始した．これまでに約15症例を集積した．

c）横紋筋融解症に関連する遺伝子マーカーの探索

横紋筋融解症は，スタチンをはじめとする広範な医薬品が原因と成り得る重篤副作用であり，クレアチンキナーゼ値の上昇，筋肉痛や脱力感，さらにはミオグロビン尿と呼ばれる赤褐色の尿が出ることが知られている．発症機序が不明であること，さらには腎臓透析に至る場合があることなどから，医薬品の適正使用上，重大な問題となっている．厚労省安全対策課及び日本製薬団体連合会の協力の下，全国から副作用症例を集積するシステムを構築すると共に，研究班およびホームページの立ち上げを行い，研究を開始した．これまでに確定診断数として，８症例を収集した．

d）抗うつ薬SSRI（serotonin selective reuptake inhibitor）の薬剤応答性の指標となる遺伝子マーカーの探索

抗うつ薬SSRI（selective serotonin reuptake inhibitor）およびSNRI（serotonin noradrenalin reuptake inhibitor）服用患者のゲノムDNA 220検体に対して，ゲノム網羅的遺伝子多型解析を行った．データの品質評価を行い，関連解析を行うに充分な品質を保持していることを確認した．SNPデータを副作用あるいは有効性発現に対して事象発現群と非発現群とで比較し，関連解析を行った．関連性の有無を，Cochran-Armitage testにより検定し，多重検定の補正による有意水準の設定を行うとともに，確率点確率点プロット（QQ-plot）の形状を指標とした関連性の判断も行った．副作用に関しては，SSRI，SNRIの代表的な副作用である嘔気・性機能障害を対象とし，SNPとの関連解析を行った．性機能障害と関連性があると判定されたSNPは16種見出された．また，嘔気と関連のある３種のSNPが見出された．有効性との関連解析においては，３種のSNPが同定された．

e）日本人がん患者におけるゲムシタビンの薬物動態解析及び関連遺伝子多型解析

ゲムシタビンの投与を受けた患者252名を対象に母集団薬物動態解析を行い，最終的なモデルを構築した．このモデルにより，CDA*3ホモ接合体保有者ではCDA*3非保有者に比較してクリアランスが約65%低下すること，一方，CDA*3ヘテロ接合体保有者ではCDA*3非保有者に比較してクリアランスが約20%程度低下することが明らかとなった．得られた最終母集団薬物動態モデル，及びこれまでの解析で得られた副作用・有効性とCDA 遺伝子多型との関連解析から，CDA 遺伝子多型に基づく初回のゲムシタビン投与量レジメンを構築した．さらに臨床的に重要なCDA*3多型のアレル頻度には民族差があり，東アジア人の中でも日本人における頻度が高いことを示唆する結果を得た．

f）日本人がん患者におけるオキサリプラチンの薬理ゲノム学的解析

昨年度に引き続き，オキサリプラチン服用患者のゲノムDNAを用いて，約30種の遺伝子に関し，シーケンシング及びタイピングによる多型解析・ハプロタイプ解析，ICP-MSを用いた血液中のオキサリプラチン及びその代謝物，並びに金属の測定を行った．

g）パクリタキセル・カルボプラチン併用投与患者のメタボロミクス解析

継続してパクリタキセル・カルボプラチン併用投与

患者血漿を用いたメタボローム解析を行った．その結果，OPLSを用いた判別分析で，数種の血漿中代謝物の組合せを用いることにより，重篤な好中球数減少症の発症予測が可能となることが示唆された．さらに，ある種の血漿中代謝物が，当該併用投与患者の全生存期間の予測マーカーとなることが明らかになった．この代謝物は，CE-MSによるイオン性化合物の一斉分析においても検出され，同様の結果を示した．

h）その他の抗がん剤の薬理ゲノム学研究

イリノテカン，パクリタキセル，5-FU，セツキシマブ投与検体に関しても，遺伝子多型解析及びハプロタイプ解析を継続した．また網羅的な遺伝子多型解析結果と有効性及び副作用発現との関連について解析した．5-FUについて，引き続き副作用・効果と代謝関連の遺伝子多型との関連を検討した．

i）遺伝子多型の機能解析及びタイピング法の開発

CYP3A4の２種の遺伝子多型に関し，ドセタキセルを基質として活性影響解析を行い，速度論的パラメータを算出した．また薬物トランスポーターの有用多型に関し，迅速タイピング法を開発した．薬物受容体及び転写因子を対象に，有用多型の一覧を作成した．

j）マイクロRNAによる薬物トランスポーターの発現制御と遺伝子多型影響の解明

新規に同定した薬物トランスポーター多型等に関し，マイクロRNA効果及び多型影響を推定し，インビトロ解析で解析を試みた．

k）酸性糖タンパク質の遺伝子多型同定と機能解析

日本人のORM遺伝子に関して多型解析を行い，エクソンおよびプロモーター領域に複数の新規多型を見出した．

l）東アジア人における遺伝子多型の民族差に関する研究

UGT1A3，UGT1A4，SLCO2B1の機能変化を伴う遺伝子多型に関し，日本人と中国系米国人間のアレル頻度差を比較した．

4．システム開発と分析法の解析・評価手法に関する研究

a）市民の健康状態を薬局の薬剤使用量から推定する研究

薬局における薬剤の使用量を数学的に解析することにより，地域住民の健康状態を推定した．

b）フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発

三体項まで考慮したFMO3（Fragment Molecular Orbital 3）法の開発を行い，FMO法プログラムABINIT-MPXへ実装し，生体系における溶媒分子（水分子やカウンターイオン）を考慮した高精度計算を可能にした．

c）イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発

文部科学省「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトでバイオ分子相互作用シミュレーターの研究開発を行った．

d）所内基盤ネットワークシステムの維持管理

平成19年度に構築した，国立医薬品食品衛生研究所ネットワーク（NIHS-NET）システムの維持管理を行った．また，ネットワークセキュリティ監査を実施し，セキュリティ強化のための対策を行った．

5．健康影響の評価法に関する研究

a）飲料水の水質リスク管理に関する総合研究

化学物質の安全性評価手法の一つとして，種差及びヒトのばらつきに関する不確実係数（UF）のPK（キネティクス）／PD（ダイナミクス）分割手法に関する情報を収集・整理し，昨年度において確率論的アプローチを用いて求めた動物毎の新規UFをPKとPDに分割する試みを実施した．その結果，例えば，ラットの場合，UF：100は種差と個体差の関与が25と４になり，WHO/IPCSの基本的考え方に基づいてそれぞれをPK：PDに分割すると7.0：3.6及び２：２となった．さらに，用量反応評価において，近年導入されつつあるベンチマークドーズ手法及び化学物質特異的調整係数の適用法について，米国のTERA（Toxicology Excellence for Risk Assessment）より，最新情報を入手し，整理した．

b）毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究

昨年度に作成した安全性評価手法の原則一次案及びその解説について，有識者29名に６つの新規性の高い特徴を中心に解説し，それらに対する意見の聞き取り調査を実施した．聞き取り調査の結果は約140ページの報告書としてまとめ，特にその要点を中心に問題点を整理した．これらの結果に基づいて分担研究者及び研究協力者と討議し，原則一次案の改訂を行い，有識者の意見を的確に反映させた最終案を完成させた．

6．その他の研究

a）周産期母子の薬物治療の安全性

授乳婦に対する薬物療法の安全性に関するエヴィデンスを収集する目的で，周産期授乳婦に投与される機会の多い薬物について，母乳への分泌を含む母体における薬物動態を検討することとした．平成21年度は，成育医療センターよりアムロジピン（８組の母子），

エチゾラム（２組の母子）及びロキソプロフェン（２組の母子）を服用した授乳婦の血液と母乳及びその新生児の血液試料を受け入れた．アムロジピンについては，母乳中の薬物量から推定した新生児の薬物摂取量が母親の摂取量の５％以下であることが推定でき，授乳婦が服用しても安全であると考えられた．このことは，新生児の血中薬物濃度が検出限界以下であることからも確認できた．今後は，エチゾラム及びロキソプロフェン服用症例を増やし，これらの薬物についての安全性についても引き続き検討していく．

安全性生物試験研究センター

センター長　西川秋佳
前センター長　井上　達

試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は，1)医薬品関連（麻薬・劇毒物等ならびにワクチン等をも含む関連物質の安全性評価とGLPの審査業務），2)食品・食品添加物関連，3)農薬・残留農薬関連，および，4)生活化学物質を含む新規ならびに既存の化学物質に関わる安全性評価（リスク・アセスメント）と，それら全般に亘る試験手法の開発・改良やリスク管理に関連する諸課題によって構成されている．

医薬品関連については，安全センターは平成16年４月に発足した医薬品医療機器総合機構の審査担当各部門の事前審査等に，過去６年にわたって内部審査の形で協力してきた．本年度特筆すべき点としては，世界的な新型インフルエンザ感染の未曾有の拡大に伴って，ワクチンの安全性審査にも協力を始めたことが挙げられる．その中で，ワクチンの特別承認などの審査が進んだ．GLPの審査は，医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで審査が進んでおり，医薬品のGLPで調査成績が向上していることと相俟って，医療機器GLPについても次第に普及が進んでいる．医薬品の安全性にかかる研究業務としては，山西弘一医薬基盤研所長を研究代表者とした「ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究」が，ワクチンならびにアジュヴァントに関するガイドラインの作成に向けて，あと１年の延長を予定するのみで概ね終了の見通しとなっている．平成17年度より継続していた「医薬品の環境影響リスク評価手法に関する調査研究」は，平成19年度末をもって最終報告をまとめ終了し，続いて，平成21年度西村環境衛生化学部長を研究代表者とする正規のガイドライン作成に向けた研究班が発足した．医薬品等国際ハーモナイゼイション促進事業は，第６期最終年度（３年目）に入り，これにより，ICH会合は横浜市（６月）とセントルイス（10月）の２回に亘って開催された．この中で，安全性部門では，Ｓ９抗悪性腫瘍薬の非臨床評価とＭ３（Ｒ２）医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施時期の２件がStep 4に到達し，Ｓ６（Ｒ１）がStep 2に到達した．Ｓ２遺伝毒性試験の見直しについては，最終合意に至らず，再度調整が進んでいる．

食品・食品添加物関連では，中国産冷凍餃子の農薬汚染で年が明け，これとも関連して，中国政府では容器・包装基準や食品安全法などの制定が進行した．恒例となった第７回食品安全フォーラムは松田食品部長を世話人として「食品からの化学物質等の摂取量の推定とリスク評価」を巡って関連のトピックが取り上げられ，11月30日に長井記念ホールで開催された．なお，平成22年度のフォーラムは，河村食品添加物部長を世話人として開催される．また食品・食品添加物の安全性評価については，本年度はルチン酵素分解物，コーパル樹脂，ゴマ油不けん化物，シコン色素，ニュウコウ，焙煎ダイズ抽出物，ブドウ果皮抽出物，ホコッシ抽出物，ミルラ，モモ樹脂の10品目の評価が行われた．消除品目をのぞく品目については，引き続き報告書の作成が進んでいる．平成19年度以降ad hocで検討されている放射線照射の食品への適用の安全性評価については，調査結果が集計され，報告書のまとめが終了した．修正を行うべき点を最終点検し，公表の運びで準備が進んでいる．また２月に行われたフタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いについては，DEHPと共に評価のなされたBBP，DBP，DINP，DIDP，DnOPを併せた都合６品目について安全性評価を終了し，食品安全委員会に対して検討評価の依頼がなされた．

農薬・残留農薬関連での安全性評価業務（いわゆる農薬安評）は，食品安全委員会の所掌に移行したが，当安全センターの専門家は引き続き，日夜これに協力している．またJECFA/JMPR関連の国際調整会議への当センター専門家の貢献は，高く評価されている．その他（中国産食品への混入とも関連して行われた）メタミドフォスに関連した試験研究など，時宜に応じた行政対応研究も引き続き活発に進んでいる．なお，食品安全委員会の評価の対象とならない街路樹などに用いられる非食農薬の安全性評価業務は，環境省の所掌として別途審査が行われており，引き続き当安全センターの専門家が協力して進められている．

生活化学物質関連では，平成15年４月より行われている経産・環境・厚労の三省による化学物質の化審法合同評価は，分解性・蓄積性，スクリーニング毒性試験，および遺伝毒性にかかる（Q)SARの試行的提示などをデ

ータとして，順調に進行している．平成20年度中に見直し作業が行われた化審法の改訂に引き続き，同ガイドラインおよび生殖発生関係のガイドラインの改訂が本年度中の完成を目指して進められた．ナノマテリアルの安全性評価については，総合評価研究室や毒性部にて本省試験研究費，厚生労働科学研究費補助金などによる研究が引き続いて進行中である．内分泌かく乱化学物質研究関連では，引き続き，ビスフェノールAの低用量かつ子供への影響研究が進んでいる．なお，トキシコゲノミクス関連では，基盤研主催の発表会が12月11日，長井記念ホールにて開催された．

調査業務としては，種々の国際機関（ICH，OECD，JECFA，JMPR，IPCS，ICCR，いわゆるVAM組織の活動，等）での各々の行政関連国際活動に対応したリスクアセスメント業務が行われている．WHO/IPCSとOECDはJointで化学物質の安全性へのマイクロアレイなどゲノム科学の利用の検討を始めこれへの対応を進めている．WHO/IPCSによる遺伝毒性評価手法の国際標準化に関する会議へも，当センターから専門家が対応している．欧米日間の医薬品許認可要件に関する国際協調のための研究活動（医薬品等国際ハーモナイゼイション促進事業）に関しては，第6期厚労科研「国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究（井上班）」が第3年目（最終年度）となり，当センターが中心となっている安全性トピック（コードとEWGメンバー）については，臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期に関する課題（M3；大野，中澤），遺伝毒性試験の改善に関する課題（S2；林，本間），抗がん剤についての非臨床安全性試験（S9；小野寺，中江），バイオ医薬品の安全性試験の追加検討（S6；平林，真木）などの構成で協調研究が進んでいる（進捗状況については前述の通り）．また宇宙航空研究開発機構（JAXA）が仲介する宇宙空間に打ち上げて実験される物質の安全性に関する文書評価（助言）については，本年度より安全センターの非公式所掌業務として受け入れ，協力している．

業務活動総括

当安全センターの試験・研究・調査の各業務の目的は一言にしていえば，種々の化学物質の安全性評価とリスク管理である．このため安全センターの各部では，昨年も記したように先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善の努力が不断に続けられている．因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり，これに伴って毒性オミクス担当室の活動が進むなど日々新たな進展が展開している．

なお当所の府中市への移転・移築については，平成26年度竣工の目途で府中市への折衝や移転計画が進行中であったが，平成21年9月新政府が発足するに伴って，当所の移転地域の北部分の国家公務員宿舎の建設計画が凍結となったことに伴って，待機状態に立ち至った．

人事と研究交流等の行事

最後に安全センターの人事では，関野祐子薬理部長が平成22年1月1日付けにて就任し，大野副所長の事務取扱が解かれた．また，井上 達センター長が平成13年7月より8年8ヶ月の在任期間をもって，3月31日付けで退官した．後任として，西川秋佳病理部長が4月1日付けで新センター長に就任した．これにより平成22年5月末現在の当センターの構成は，室数が平成17年10月の薬理部の新規試験法評価（JaCVAM）室の1増，および平成18年10月の毒性部における毒性オミクス室の1増，他方平成16年4月の変異遺伝部細胞バンクの基盤研への移行に伴う1減以来増減はなく，4部，1省令室，16室となっている．主任研究官などに欠員もあるが，一昨年認められたナノマテリアルに関する対応の為の増も補充され，5月末現在，センター長1，部長3（欠員1），省令室長1，室長15（欠員1），主任研究官19，研究員9（任期付や再任用を含む），動物飼育長1（再任用）で，客員研究員16名を合わせると65名である．加えて，協力・流動研究員12，研究生・実習生15，および，技術・事務補助員32名の他，9名の短時間勤務職員等が在籍しており，総計は，133名である．安全センターは，平成15年前後の人事の凍結が解除され徐々に欠員の補充がなされつつあり，18年中端以降は16室体制となっているが，欠員の補充が遅れているほか，変異遺伝部の1室減の回復や毒性部動物管理室の省令室化，総合評価研究室のさらなる増員などに課題を残しており，引き続いてセンターの希求する将来へ向けてこれらの実現が期待されている．

最後に慶事として，黒川雄二前センター長が秋期の叙勲の栄に浴した．他方，訃報としては，当センターとも格段の研究交流のあったNIEHSの元名誉研究員Terri Damstra博士が12月9日他界した．なお脳卒中のために一昨年8月7日に亡くなった元動管室長，川崎 靖室長を忍ぶ会がこれらに先立つ本年度8月6日，関田動管室長の主催でしめやかに開催された．

研究交流等の招聘事業としては，本年度は，8月21日に中国薬品生物製品検定所のJian ZOU博士他9名の訪問者を迎え，当センターとしては，山田変異遺伝部室長他，動物管理室の歴代室長らが総出で対応し，実験動物の飼育管理に関する専門技術交流を行った．また11月16日には韓国FDAのNIFDSよりSoon Young HAN博士が

所長に表敬訪問のために来所し，同じく11月18日には米国ウィスコンシン大学よりRichard Peterson教授を迎え，西村環境衛生化学部長の主催による特別講演が行われた．

当センターからの海外出張・国際会議への出席については，今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算による，種々の国際機関での行政関連会議（ICH，OECD，JECFA，JMPR，IPCS等）あるいは各種学術関連集会等に対して，安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた．それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する．なお本年度センター長は，ドイツ連邦共和国ミュンヘン市で開催されたベンゼン白血病に関する国際ワークショップ（9/7～11）に主催者兼発表者として出席したほか，中国上海市における米国FDA（NITR）と中国医薬品審査機構の主催によるトキシコゲノミクスのワークショップ（9/25～26），韓国毒性学会における招待講演（11/11～13），中国薬品生物製品検定所の主催する薬物安全評価観測センター設立10周年記念学術講演（12/1～2），および米国トキシコロジー学会（SOT：3/7～11ユタ州ソルトレイクシティ市；座長兼発表）に出張し，それぞれ安全センターの学術研究活動の一部を発信した．

毒　性　部

部　長　菅　野　純

概　要

安全性生物試験研究センター毒性部の所掌業務は，医薬品，医薬部外品，化粧品，医療機器又は衛生材料，一般化学物質（毒物・劇物），農薬，殺虫剤，家庭用品，容器包装等の生活関連化学物質，食品や食品添加物などに加え，実験動物の開発と飼育管理，これらに必要な各種の研究，時宜に応じた安全性調査・リスクアセスメント，並びに必要な毒性試験法開発研究，等であり，これらを下から支える毒性発現機構の解明と安全性予知技術の開発のための基盤研究を加えて，センター内はもとより，所内関連部署及び厚生労働省との連携のもと，これらを遂行している．平成18年10月１日付けにて，毒性部第五室（所掌：先端生命科学技術を取り入れた分子毒性学的試験及びこの研究に関連すること）が室長１名とともに認められ，Percellomeトキシコゲノミクス等を基盤とする分子毒性学の応用体制を整えつつあり，これらの基盤研究の上に，近年では新開発物質（ナノマテリアル等）対応を含む安全性評価のための毒性学分野の諸試験の開発，また化学物質の複合暴露の分子応答解析研究に着手するなど，新しい問題への対応支援を実施している．他方，乱用薬物研究は研究所の方針により平成22年度で終了することとなった．

人事面では，平成21年４月１日付けで，関田清司第二室長が動物管理室長に就任し，また，相崎健一博士が第二室長に昇任した．新たに高橋祐次博士を主任研究官として迎え第五室に加わった．平成22年２月１日付けにて，井川洋二博士（東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部客員教授）を毒性部客員研究員として受入れ，研究指導を仰ぐこととなった．

化学物質リスク推進事業（若手研究者育成活用事業）（(社) 日本食品衛生協会）による流動研究員として研究に従事した松上稔子博士が東京大学特任研究員として採用され，９月30日付けにて退職した．平成22年３月31日付けで主任研究官斉藤実技官及び動物飼育長梶川信夫技官が定年退職した（両技官は毒性部再任用短時間勤務職員として引き続き採用）．また，近藤優子研究補助員が退職した．

国外から，Eniek Suwarniさん（インドネシア国立医薬品食品管理試験所より）が毒性試験を中心とした研修のために来訪した（７月27日～31日）．

業務関連での海外出張では，菅野 純毒性部長が，WHO/IPCS（世界保健機関／国際化学物質安全性計画）のDDT有害性評価に関する専門家会議（６月１日～６日，スイス・ジュネーブ）への出席，第４回ナノテクノロジーの労働と環境健康影響に関する国際会議での講演及びフィンランド国立労働衛生研究所訪問（８月25日～９月２日，フィンランド・ヘルシンキ），アジア毒性学会第五回会議での講演（９月９日～14日，台湾・台北市），ドイツ連邦リスク評価研究所におけるEU専門家会議への招聘講演（11月10日～14日，ドイツ・ベルリン）と参加，第49回米国トキシコロジー学会学術年会（３月５日～12日，米国・ソルトレイクシティー）における研究成果の発表を行い，同時開催の国際トキシコロジー学会連合運営委員会へ出席した．

平林容子第四室長が，国際シンポジウムBenzene 2009（９月６日～13日，ドイツ・ミュンヘン），日米欧の医薬品に関する規制の国際協調セントルイス会議（10月25日～31日，米国・セントルイス），第49回トキシコロジー学会（３月６日～12日，米国・ソルトレイクシティ）への出席と発表を行った．

北嶋　聡第五室長が，国際トキシコゲノミクス会議・トキシコゲノミクス環境科学会議合同会議（米国FDAとの共同開催）（９月20日～24日，韓国・ソウル）からの招聘を受け基調講演を行った．

試験業務

1．既存化学物質の毒性試験

化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクス研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ，毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの実用化の最終段階として，「化学物質の有害性評価手法の迅速化，高度化に関する研究－網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為のインフォマティクス技術開発－」（厚生労働科学研究費）を実施し，毒性ネットワーク描出のためのインフォマティクス技術の開発に着手した．

加えて，シックハウス症候群を考慮した高精度な極低濃度吸入毒性の評価システムを構築することを目的とした「化学物質の経気道暴露による毒性評価手法の開発，高度化に関する研究」（厚生労働科学研究費）という先行３年間の研究成果を踏まえ，平成20年度より「化学物質の経気道暴露による毒性評価の迅速化，定量化，高精度化に関する研究－シックハウス症候群レベル低濃度暴露を考慮した吸入トキシコゲノミクスを核とする評価体系の開発－」（厚生労働科学研究費）を開始し，平成20年度は暴露条件の設定が比較的難しい昇華性化学物質パラジクロルベンゼンおよびテトラデカン，平成21年度はクロルピリフォスについて，それぞれ室内濃度指針値を参考に決定した極低濃度にて，２時間単回吸入暴露，６時間を７日間，及び22時間を７日間吸入暴露し，経時的にサンプリングしたマウス肺・肝について網羅的遺伝子発現変動解析を実施し，それぞれの遺伝子発現プロファイルの特徴を明らかにした．

2．食品及び食品添加物の毒性試験

健康食品の安全性に関して，セイヨウオトギリソウについて，ラットによる12ヶ月間の慢性毒性試験を行っている．植物由来の健康食品について，トランスジェニックラットを用いる遺伝子突然変異試験を開始した（食品安全部基準審査課）．

食品添加物に関して，３品目についての慢性／発がん性併用試験，１品目の繁殖試験，催奇形性試験および13品目の90日間反復投与毒性試験を継続実施あるいは開始した．加えて，マイクロアレイ技術等を利用し，既に使用が認められている指定添加物等について安全性確認に資するデータを得ることを目的として，ゴマ油不けん化物等３品目について検討した（食品安全部基準審査課）．

3．医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1）毒・劇物指定調査のための毒性試験

２化学物質について，ラットによる急性経口毒性試験を実施した（化学物質安全対策室）．

調査業務

1．化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1）内分泌関係

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の胎児・新生児暴露に於いて，受容体原性毒性のメカニズムに基づくと理解される低用量影響が神経・内分泌・免疫系にまたがること，それを含めた作用の検出の為の「確定試験」として一生涯（発生，発達，成熟，老化）の全ての段階に於いて懸念される毒性指標を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」を提案し，その開発とその支援基礎研究としての分子毒性メカニズム研究を実施している．

この詳細試験は，厚生労働省の内分泌かく乱化学物質・試験スキームに則り，内分泌かく乱性を検討する必要がある数十万種の対象化合物について，ホルモン活性に焦点を置いたスクリーニング手法の開発と確立と詳細試験に資する優先リストの作成を進めることと並行して実施するものである．

また，この問題の国際協力の重要性を考慮し，OECD対応を含む内分泌かく乱化学物質問題対応の国際及び国内に進められている試験法策定の作業に関わり，研究成果に基づいて作業に貢献した．(1)2008年３月に厚生労働省医薬食品局が開催した「第20回内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」に参加し，「嚙歯類一生涯試験の開発の現状」及び「内分泌かく乱化学物質のリスク評価，特にBPAのリスク評価と低用量問題の今後の動向」について述べた．この内容は，今後「内分泌かく乱化学物質問題の現状と今後の取組　中間報告書　追補その３」として文書にまとめられ，総合評価スキームの構築に用いられる予定である．(2)OECDの設置するEDTA（内分泌撹乱物質試験法特別研究班）及び，その下部に位置するVMG-Mammalian（哺乳類試験検証班）に於いて，先行研究班の成果である子宮肥大試験がOECD試験法ガイドラインに採択された（2007年10月，TG440）．成果を提供したHershberger試験（去勢動物法，未成熟動物法）についてもガイドラインの最終案が提案され，2009年４月のNational Coordinators Meeting（WNT 21）で承認された（TG441）．

2）化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち，これまで我が国で製造，輸入が行われたことがない新規化学物質，または生産量が多いにもかかわらずこれまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について，ラットにおける28日間試験，反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における毒性の有無と無影響

量をもとに，指定化学物質や特定化学物質に相当するかについて安全性評価のための調査を行った．

研究業務

1．毒性試験法の開発に関する実験的研究

1）化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく，基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている．既に内分泌シグナルや発生・分化，発がん，肝毒性，肺の低濃度暴露影響時，中枢神経系等における遺伝子発現プロファイルを得，新たに見いだされた関連遺伝子情報を基に基礎的研究を行っている．

平成21年度は，多数の既存化学物質を可及的速やかにより正確，安価に評価するための基盤研究を継続実施し，平成17年度に終了した「化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究」および平成20年度に終了した「化学物質リスク評価の基盤整備におけるトキシコゲノミクスの利用に関する研究－反復暴露影響及び多臓器連関性（発達過程を含む）に重点を置いた解析研究－」の成果を受け，「化学物質の有害性評価手法の迅速化，高度化に関する研究－網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為のインフォマティクス技術開発－」（厚生労働科学研究費）の初年度研究計画を遂行した．これは，先行研究に於いて構築した約100種類の化学物質を対象にした単回（急性）暴露マウス肝トキシコゲノミクスデータベース，反復（慢性）暴露データベース，多種臓器間の連関性を検討するトキシコゲノミクスデータベース等に基づいて，大量データから生物学的に有意な情報を効率的に抽出し，毒性ネットワークを描出するためのインフォマティクス開発研究を行って，安全性評価に於けるトキシコゲノミクスの実用化に向けた研究の最終段階に着手するものである．NTTデータ・日本テラデータと共同実施してきたデータベース解析に関する研究を引き続き実施し，マイクロアレイ測定における飽和問題およびクロスハイブリダイゼーション問題等の系統誤差を補正する基礎理論開発を中心にその第八段階を終了した．

2）タール色素等毒性試験法のための研究

「タール色素」に関する安全性確保の観点から，「黄色４号」（タートラジン）に関し，マウスに強制単回経口投与し，肝における網羅的遺伝子発現変動解析を検討した（医薬食品局審査管理課）．

3）ナノマテリアルの安全性評価に関する調査研究

高生産量（HPV）ナノマテリアルに対する安全性評価手法の開発検討を優先して行うことを通して，ナノマテリアルの安全性評価に必要な条件を探ることを目的に，ナノマテリアルの短期発がんモデルとして，雄p53(+/-)マウスにMWCNT，フラーレン，青アスベストをそれぞれ3mg/animalの用量で単回腹腔内投与し，26週間観察した．その結果，MWCNT群で腹腔内に中皮腫が発生し，その程度はアスベストと同程度であることを明らかにした．一方，フラーレン投与では中皮腫は観られなかった．さらに，MWCNTの用量を1/10，1/100あるいは1/1000に下げて発がん性試験を同様のプロトコールにて実施したところ，最低用量から中皮腫発生率に用量相関性が観られた．MWCNT投与による病理形態学的変化は，凝集塊に対する組織反応も含めて，アスベストのそれと類似していた．動物実験でMWCNTにより腫瘍発生が認められたことから，これを用いた新製品開発においてはこの様な特性を想定することが望まれると共に，現時点では，MWCNTを扱うヒトは暴露を最小限にすることが重要であると思われた．また，フラーレンの腎障害性を調べるため，雄C57BL/6マウスにフラーレンを3mg/animalの用量にて単回腹腔内投与し，慢性毒性試験を遂行した．また，本年度は新たに職業暴露および吸入暴露による健康影響の評価のため，酸化金属系ナノマテリアル（酸化チタン）に焦点を当て，職業暴露および吸入暴露実験に関しての各国の情報，文献情報等の公開情報を収集・整理した．ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する総合研究では，MWCNTを経気道暴露したラットのマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行うとともに，吸入暴露装置の開発研究を行った(厚生労働科学研究費)．

4）毒性オミクスによる化学物質安全性確保の国際的動向に対応した緊急整備研究

行政対応に耐えうる実用性を備えた毒性オミクスシステムの構築を目的として，当毒性部で得られた毒性オミクス情報を元に，網羅性，定量性，再現性，互換性の向上に必要な基本的精度管理研究，毒性評価に必須なITシステムの開発研究に加えて，多臓器に関する毒性ゲノミクス研究（反復暴露を含む）の実験体制の確立ならびに情動認知毒性への応用を考慮した基礎的検討を行った．

2．恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

1）薬物乱用と薬物依存性の強化効果の修飾並びに薬物依存性評価法に関する基礎的研究

アカゲザルによる薬物自己投与試験法の技術改善と

薬物精神依存サルの作製・維持を行った.

2）内分泌かく乱化学物質の作用機序と検出系の確立に関する研究

(1) 内分泌かく乱化学物質による遺伝子発現変動を網羅的に解析するための基盤整備として構築したマウス成体雌性周期変動に伴う視床下部，下垂体，卵巣，子宮，膣の網羅的遺伝子発現データベースと，生後発達に伴う卵巣，子宮の網羅的遺伝子発現データベースを参照し，Estrogen receptor alphaのcDNAをノックインしたマウスの妊娠維持不良のメカニズムを解析した.

(2) BPAの5及び50μg/kgをSDラット妊娠6日目～離乳期（PND20）まで母動物に強制経口投与し，雌性児の晩発影響について視床下部，下垂体，卵巣，膣及び乳腺等を詳細に検査した．その結果，BPA投与群において性周期異常の誘発，卵巣重量の低値，卵胞嚢胞の形成及び黄体形成不全，血清LH値，FSH値，プロラクチン値，E2値の変動，下垂体GnRH受容体の低値等遅延性影響が誘発されることが示唆された.

(3) 内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を検討する目的で，マウス胎児脳細胞を分離・初代培養（ニューロスフェア培養）して得られる神経幹細胞を対象とした解析を，細胞増殖，RNAiによる特異的遺伝子発現抑制，分化マーカー発現定量等を用い継続実施した．グルココルチコイド受容体の胎生14日由来胎児神経幹細胞における機能を解析した.

(4) 3D-QSAR：核内受容体結合活性を有する化合物の高速スクリーニング手法として，自動ドッキング法ADAMを核としたin silicoスクリーニングにより標的核内受容体の三次元構造情報に基づく，化学物質の結合様式の推定ならびに結合性予測を行った．エストロゲン受容体α（ERα）およびアンドロゲン受容体（AR）を標的とした，結合強度予測システムを用いて約1,500化合物の予測計算を実施した（厚生労働科学研究費）.

(5) 毒性発現メカニズムに支えられた新たな中枢神経系を主対象とした神経行動毒性評価系を確立する目的で，マウスに，オープンフィールド試験，明暗往来試験，条件付け学習記憶試験，及びプレパルス驚愕反応抑制試験からなる行動解析バッテリー試験系を適用し，クロルピリホス，あるいはカルバリル投与による脳高次機能への遅発影響の解析を実施した．並行して投与直後の遺伝子発現変動を明らかにする目的で海馬等のPercellome解析を実施した.

(6) エストロゲン受容体の神経系に関する知見を個体レベルで調べ，神経内分泌障害性化学物質の作用機序解明の一助とするため，複数種のエストロゲン受容体遺伝子改変マウスの行動解析を行った．また，それと並行して神経伝達物質調節機構への影響を検討するとともに脳構造解析を実施した.

(7) ドーモイ酸による遅発性の記憶毒性の発現メカニズムを解明する目的で，マウスを用いて，条件付け学習記憶試験を行った．その結果，早期に生じる場所-連想記憶障害に加えて，遅発的に顕在化する音-連想記憶障害の存在を見いだした（学振科研補助　基盤研究B）.

(8) 社会性形成モデルとしてマウスを用いて，集団化様式を経時的に解析するとともに，集団化に対応して学習記憶能が向上することを見いだした（学振科研補助挑戦的萌芽研究）.

(9) エストロゲン受容体の神経系に関する知見を個体レベルで調べ，神経内分泌障害性化学物質の作用機序解明の一助とするため，エストロゲン受容体αノックダウンマウスの行動解析を行った．また，それと並行して神経伝達物質調節機構への影響を検討するとともに脳のPercellome遺伝子発現解析を実施した.

(10) 内分泌かく乱化学物質の作用機序に関する基礎的知見を得るため，東京大学と共同で破骨細胞に対するエストロゲンの作用を分子レベルで詳細に解析した．エストロゲンが個体内で破骨細胞にFas ligandを誘導し，破骨細胞をアポトーシスさせることが明らかになり，CELL誌に発表した.

(11) マウス胚幹細胞は多分化能を有する胚盤胞内部細胞塊由来細胞である．この細胞及びそれらから得られる胚様体を利用して内分泌かく乱化学物質の発生毒性への影響を評価する方法を遺伝子レベルで検討するため，マイクロアレイを用いた変動遺伝子のデータベースの作成を行ない，加えて，内分泌かく乱化学物質としてBisphenol-A（BPA）の影響について検索した．その結果，アンドロゲン，エストロゲン代謝，non-coding RNA等の影響を受ける遺伝子を同定した（厚生労働科学研究費）.

3．胎児，新生児，子供の健康に関する研究

1）胎児・発生障害に関する基礎的研究

(1) 体節形成に重要なMesp2遺伝子の代わりにLunatic fringeを発現するマウスやHes7の発現領域でLunatic fringeを発現するマウスの解析から，体節の境界形成と前後極性にはLunatic fringeよりもMesp2がより直接に働いていることが示唆された．この研究成果はDevelopment誌に発表した.

Dll1遺伝子座にDll3遺伝子をノックインしたマウスの表現型を解析した結果，ホモ胚では体節形成の異常が回復せず，またDll3を過剰に発現するヘテロ胚では

脊椎骨の形態に異常が観察された．これらのことから，Dll3はDll1の機能を代替するリガンドではなく，Notchシグナルに対する調節因子であることがわかった．さらにホモ胚では体節が形成されないにもかかわらず，脊椎骨の椎体には分節性がみられたことから，Notchシグナル以外の機構の関与が示唆された．同様に体節が形成されないMesp2ノックアウトマウスについても解析中である．

(2) 体節特異的に発現する転写因子であるMesp2遺伝子の発現が，転写因子Tbx6依存的に制御されており，かつこの制御機構が生物種を超えて進化的に保存されていることを見いだした．この制御には複数のTbx6結合配列が必要であり，ゲノム上のTbx6結合配列の配置も重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得た．

(3) 胚性幹（ES）細胞を用いた*in vitro*試験法に関わる国際動向の調査研究を目的として，マウス由来及びヒト由来のES細胞を用いた*in vitro*試験法に関わる文献検索・調査により，ヒト胚性幹（ES）細胞はマウスES細胞と異なり，胚盤胞内の内細胞塊（ICM）由来ではなく，胚盤胞より後の着床後のステージである卵筒胚内の胚盤葉上層（epiblast）由来とする説を支持する報告をさらに見いだし，マウスES分化系とヒトES分化系の種差補間を検討するに際し，種差と同時に，由来する発生ステージの差にも留意する必要があることを報告した（成育医療研究委託研究）．

2）化学物質による子どもの健康影響に関する研究

(1) 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究として構築した，マウス胎児脳発達に伴う遺伝子発現変化のデータベースを元に，胎児神経幹細胞に化学物質を暴露させた際の影響を検討する目的で，アザシチジンを妊娠マウスに投与し，胎児脳における網羅的遺伝子発現を解析した．その結果，インターフェロン応答が惹起されることを見出し，その生理学的意義の検討を開始した．

(2) 「化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性学的評価法に関する研究」研究班（厚生労働科学研究費）において，化学物質による子どもの神経系への影響に関する研究を遂行する目的で，脳形成・発達過程における神経伝達物質シグナルの外因性かく乱による脳障害に関する研究を実施した．特に幼若期マウスへのイボテン酸投与による神経系への影響について検討した．イボテン酸の遅発性の情動認知行動影響の分子メカニズムを探索するために，投与後経時的に採取した，成熟期ならびに幼若期の海馬の網羅的遺伝子発現変動解析を実施した結果，両者の発現プロファイルが大きく異なること，加えて，遅発性影響誘発に関与する候補遺伝子を見いだした．

4．発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

1）化学物質や放射線による細胞障害機構に関する研究（文科省・国立機関等原子力試験研究，厚生労働科学研究費，学振科研補助　基盤研究C）

造血細胞は，未分化な造血前駆細胞からさまざまな分化系列の細胞を含む．末梢血，前駆細胞等，網羅的遺伝子発現解析法を用いて，広範な対象を念頭に包括的な遺伝子発現影響を毒性発現スペクトラムとして捉えメカニズムや標的の評価も視野に入れ多面的な毒性の評価を可能とする予知技術を確立するための解析を進めている．障害性誘発モデル物質として，放射線及びベンゼンなどヒトでの白血病原性の知られる物質に注目し，酸化的ストレスに対する過剰反応モデルマウスや，耐性モデルマウスなどを用い，野生型との定常状態や，処置後の遺伝子発現プロファイルの比較検討を逐次進めている．これまでの結果から，放射線の照射において発現する遺伝子発現プロファイルについて，生体の異物に対する応答が，個体や個体を構成する細胞ごとに決定論的に共通して応答する遺伝子群と，個体ごとあるいは構成する細胞ごとに異なった多様な応答シグナルに沿って発現するストカスティック・シグナルとによって構成されていることを作業仮説として検討を進めている．

2）造血幹細胞維持機構／生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した活性酸素障害発現機構に関する研究（文科省・国立機関等原子力試験研究，学振科研補助　基盤研究）

生体は高用量の活性酸素を消去する機構を備えて初めて生存が可能となったが，他方，低用量反応としての酸化的ストレスに対する生体応答は，種々の転写因子の遺伝子発現調節に関わり，生体の調節維持機構として必須の役割を担っていることがわかってきた．ここでは，造血幹細胞の維持機構に関与する低用量活性酸素種の生理的分子機構と，その調節障害の発生に関わる分子機構を，生理機構と病的障害機構の両面から検討することを目的として，以下３点について逐次検討を進めている．1)低酸素状態で維持される幹細胞の静止期［dormancy］における維持機構と，細胞周期内における自己複製の調節機構，2)造血幹細胞の細胞周期静止機構の成立とこれにかかる新生児期の造血動態変化の分子機構，3)造血幹細胞特異的細胞周期測定法と定常状態における細胞周期静止分画の酸化的ストレス蓄積過程としての加齢・老化に伴う変化．これまでの結果から，より未分化な幹細胞では静止期分画の

成立時期がこれまで検討してきた培養性コロニー形成細胞や脾コロニー形成細胞よりも遅いことが想定されたので，分化抗原陰性c-kit陽性Stem Cell antigen1陽性分画（LKS分画）などの未分化分画でのBrdU取り込み細胞の比率の計測を進めた．

3）遺伝子改変動物を用いた発がん特性を含む生体異物応答に関する研究（学振科研補助　基盤研究C，HS委託研究）

造血幹・前駆細胞におけるアリールハイドロカーボン受容体（AhR）の制御とベンゼン暴露の影響の相互作用を，遺伝子発現シグナルレベルで明らかにするために，造血幹・前駆細胞の遺伝子発現の検討を，細胞周期休止期分画と細胞周期分画の双方の，いわゆる造血幹細胞ニッチ・シグナルによるAhRの制御そのものと，ベンゼン暴露の引き起こす影響の両者から解明することを企図している．さしあたりLKS分画を幹細胞分画として，骨髄細胞における発現との差異にも着目し，解析を進めている．

5．生体内埋設型医療機器の素材に係わる生物学的な安全性評価に関する研究－発がん性を主体とした再評価と国際調和－（厚生労働科学研究費）

本研究課題は整形外科，循環器，口腔外科領域等において，人体に埋設される生体由来を含む種々の人工材料の安全性に関する従来の動物実験の問題点を見直すこと，および，可能性としての「細菌共存環境」がげっ歯類特有の異物好発がん性の誘因であることを検証すること，及び，異物発がんメカニズムを遺伝子レベルで明らかにすることを目的とする．これにより，今後の埋設物・安全性評価の正確性の向上が期待される．これまでに，p53+/-マウスを用いた埋植実験の結果，「細菌共存環境」が埋植材料の発がんを修飾することが示唆された．さらに，異物発がんの差異を追加検討するとともに，術野の厳重消毒と簡易消毒の異物発がんに及ぼす影響を調べるため，p53ヘテロ欠失マウスを用いた比較実験を遂行している．

薬　理　部

部　長　関　野　祐　子
前部長事務取扱　大　野　泰　雄

概　要

有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究，医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究，ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究，安全性試験法の公定化に関する研究，医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究，および医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究を行った．

人事面ではまず，東京大学医科学研究所の准教授として大脳辺縁系の脳スライス標本を用いた神経薬理学研究を行ってきた関野祐子博士が薬理部長として平成22年1月1日に着任し，中枢神経機能に対する医薬品の薬効・安全性評価系の開発研究と薬理部の研究統括を開始した．これに伴い，大野泰雄副所長の薬理部長事務取扱の併任は解かれた．関野祐子部長は，4月7日に群馬大学大学院医学系研究科の客員教授となり（任期1年），また5月10日に生理学会幹事会により特別枠の常任幹事に選出された（任期4年）．

医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究等を行ってきた紅林秀雄第四室長は，平成22年3月31日付けで定年退官した．第一室員である大久保聡子研究員が平成19年より引き続き育児休暇を取得したため，栗脇淳一博士が昨年度に引き続き任期付厚生労働技官として採用継続となり，また厚労科研費化学物質リスク事業研究推進事業流動研究員の最上由香里博士は平成21年11月31日付けで退職した．第二室には，平成22年3月1日に東京医科歯科大学医学部修士課程1年の李敏氏が研究生として，また平成22年4月1日には北海道大学歯学部から平田尚也博士が流動研究員として採用された．ヒューマンサイエンス振興財団から流動研究員として第三室に派遣されていた堀 環博士は任期満了に伴い3月31日に退職した．平成20年度に引き続き，客員研究員として井上和秀九州大学薬学研究院教授，小澤正吾岩手医科大学薬学部教授，小泉修一山梨大学医学部大学院医学工学総合研究部教授，および増田光輝博士を迎え入れ，協力研究員として(財)乙卯研究所の中込まどか博士を迎え入れた．また，東京大学分子細胞生物学研究所生体科学研究分野より博士課程大学院生1名を受け入れ，核内受容体PPARのリガンドに関する共同研究を行った．東海大学開発工学部生物工学科の産業実習として学部2年生1名を実習生として3月に3週間受け入れ，扁桃体スライス標本の興奮抑制伝播の可視化技術の体験実習を行った．また，東京医科歯科大学医学部4年生1名を実習生として半年間受け入れ，マウスES細胞とヒトiPS細胞の培養技術を指導した．また，昨年にひきつづき明治薬科大学より博士課程大学院生1名を受け入れ，グルタミン酸トランスポーターの薬理学的検討により博士号取得に至った．また昨年にひきつづき慶応大学薬学部より修士課程2年生を受け入れ，SSRIのグルタミン酸トランスポーターに対する作用に関する研究を指導した．

行政協力としては，大野部長事務取扱および佐藤　薫第一室長が“国際的整合性を目指す医薬品等の品質，有

効性及び安全性に関する研究”（厚労科研費・医薬品関連）により日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH会議）に参加し，臨床試験および申請に必要な非臨床安全性試験の内容について最終合意に達した．また，佐藤室長は人事院の国家公務員採用Ⅰ種試験（理工Ⅳ）試験専門委員を併任し，これに協力した．化学物質関連では，石田誠一第三室長が薬事・食品衛生審議会専門委員として毒物劇物調査会に参加した．宮島敦子主任研究官が厚生労働省，環境省，および経済産業省による新規および既存化学物質の安全性評価に協力し，また，厚生労働省による化学物質GLPの評価委員会，化審法テストガイドライン検討委員会，官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム検討委員会に協力した．さらに，簾内桃子主任研究官は(独)製品評価技術基盤機構化学物質管理センター安全審査課研究員を併任し，国立医薬品食品衛生研究所と(独)製品評価技術基盤機構との共同研究“構造活性相関手法による有害性評価手法の開発”プロジェクトに参画した．またJaCVAMの“眼に対する腐食性および強刺激性評価のためのウシ摘出角膜の混濁および透過性試験法”，および“ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法”の第三者評価委員長を務めた．食品関連では，宮島主任研究官が平成21年10月より内閣府による食品安全委員会，肥料・飼料等専門調査会に協力した．医薬品関連では，簾内主任研究官がECVAMおよびJaCVAMが参画した国際的プロジェクト“分化型ヒト肝細胞HepaRGおよび凍結ヒト肝細胞を用いた*in vitro*薬物動態・毒性評価バリデーション研究”に参加した．また，紅林室長，小島肇新規試験法評価室長(第五室長)，中澤憲一主任研究官は医薬品医療機器総合機構の専門委員として，医薬品，医療機器等の承認審査あるいは安全対策業務について協力した．小島室長はさらに医薬品関連である医薬品一般名称に係る専門協議に専門委員として参加した．関野部長は，監視指導麻薬対策関連業務としてメチソシルデナフィルの薬理作用に関する意見提出を行った．

国際協力としては，石田室長が日本学術振興会二国間交流事業により，昨年度に引き続きフランスINSERMと課題名“樹立ヒト肝前駆細胞株HepaRGを用いたヒト肝幹細胞の機能維持・分化の機構解明”で共同研究を行った．それに伴い，相手国研究室よりAnne Corlu博士とFabrice Morel博士を平成21年７月23日から８月３日まで受け入れた．また，上記共同研究の打ち合わせのため，石田室長，宮島主任研究官が11月１日から８日まで相手国研究室を訪問した．また，宮島主任研究官は，ブルガス大学において，遺伝毒性試験および反復投与毒性試験のための予測モデルツールの講習およびその開発に関する討論を行った（ブルガリア，ブルガス市，12月７日－14日）．

また，小島室長はOECD－EDTA（内分泌かく乱物質タスクフォース）VMG（バリデーションマネージメントチーム）NA（非動物実験）のメンバー，OECD皮膚刺激性試験専門家，OECD皮膚感作性試験専門家としてガイドラインの作成に，ICCR（化粧品の国際規制会議）及びICATM（代替試験法協力国際会議）の動物実験代替法バリデーション専門家として会議に参画した．また，米国SACATM（動物実験代替法毒性試験顧問会議），ESAC（欧州動物実験代替法バリデーションセンター顧問会議）にオブザーバーとして参加し，審議に協力した．

海外出張としては，小島室長がSACATM会議（米国，メリーランド州ベセスダ市，６月22－28日），ESAC第31回会議（イタリア，イスプラ市：７月６－10日）及びESAC第32回会議（イタリア，イスプラ市：４月12－16日）に招待され，日本の動物実験代替法の状況を発表した．マウス局所リンパ節試験（LLNA）のICCVAM第三者評価委員会（米国，メリーランド州ベセスダ市，４月27日－５月１日）に動物実験代替法バリデーション専門家として参加した．OECD皮膚刺激性試験専門家会議（米国，ワシントンD.C.，６月14－19日），OECD皮膚感作性試験専門家会議（米国，メリーランド州ベセスダ市，10月19－24日）OECD EDTA-VMG-NA会議（米国，ワシントンD.C.，11月16－21日）及びOECD試験法ガイドラインプログラムの国家コーディネーターワーキンググループ第22回会議（フランス，パリ市：３月22－27日）ではガイドラインの作成のための協議に参加した．簾内主任研究官は，ECVAM主催の“HepaRG細胞・凍結ヒト肝細胞を用いた分化型ヒト肝細胞および凍結ヒト肝細胞を用いた*in vitro*薬物動態・毒性評価研究”第２回会議に参加のため，イスプラ市（イタリア）へ出張し（６月12－16日），また，欧州における化学物質の有害性予測評価のための毒性試験データおよび毒性作用機序に関する最新情報の収集と意見交換のため，第46回欧州毒性学会年会（The 46th Congress of the European Societies of Toxicology：ドイツ，ドレスデン市，９月12-18日）に出席した．

学会等のための海外出張としては，佐藤室長が北米神経科学学会（米国，シカゴ市，10月16－25日）に参加し，非ステロイド型抗炎症薬（NSAIDs）のうち，ナイフルミック酸とジクロフェナクがグリア型グルタミン酸トランスポーターを異なるメカニズムによって阻害することを発表した．また，諫田泰成第二室長はEMBO2009学会(オランダ，アムステルダム市，８月28日－９月３日)において神経幹細胞における活性酸素の機能に関する発表を，キーストンシンポジウム（B４部門：幹細胞の分

化と脱分化；米国，キーストン市，２月14－21日）において間葉系幹細胞における活性酸素の機能に関する発表を，また，EMBO2010ドブロブニク会議（クロアチア，ドブロブニク市，５月19－28日）において生活習慣病における活性酸素の機能に関する発表を行った．宮島主任研究官はThe International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) 2009（スイス，ジュネーブ市，８月23－27日）において，N-ヒドロキシメチレンジアミンメタンフェタミン（N-OH MDMA）のラットおよびヒト肝における代謝についての研究成果の発表をし，第49回米国毒科学会（米国，ソルトレイクシティ市，３月７日－11日）において，培養ラット初期着床胚の２次元泳動サンプルにおける，Ｙ染色体上性別決定（SRY）遺伝子増幅法を用いた雌雄の判別に関する研究成果を発表した．紅林室長は第３回アジア太平洋薬物動態学会（タイ，バンコク市，５月10－12日）に参加し“脂環族オキシムからケトンへのウサギ肝細胞分画による代謝”について発表した．小島室長は第５回遺伝毒性試験の国際ワークショップ（スイス，バーゼル市，８月16－21日）に招待され，最適な予測性を持つ*in vitro*試験の試みというトピックスの中で，ヒト培養皮膚モデルを用いた遺伝毒性試験の開発研究について発表した．第８回コメットアッセイ国際ワークショップ及び第７回国際動物実験代替法会議（イタリア，ペルージャ市及びローマ市，８月24日－９月５日）にてコメットアッセイのバリデーションに関する研究等を発表した．また，動物実験代替法評価センター20周年及び動物実験の3Rsに関する50周年記念シンポジウムに招待され，日本の3Rsについて発表した．さらに，韓国動物実験代替法検証センター設立記念国際シンポジウム（韓国，ソウル市，11月２－４日）に招待され，日本の動物実験代替法の状況を発表し，また，第49回米国毒科学会（米国，ソルトレイクシティ市，３月７－14日）において，培養皮膚モデルを用いたコメットアッセイに関する研究等について発表した．

国内学会シンポジウムとしては，関野部長が第115回解剖学会で企画された生理学会との合同シンポジウムにおいて，生理学会側のシンポジストとして扁桃体神経回路の光学的測定法による解析について講演した（平成22年５月）．また，佐藤室長が日本薬学会130回年会シンポジウムにおいて，ミクログリアと神経新生・グリア新生との関連について講演した（平成22年３月）．国内学会発表では，Fukuoka Purine 2009（７月）において佐藤室長がポスター優秀発表賞を受賞した．

薬理部主催の特別講演会として，フランスINSERMのAnne Corlu博士とFabrice Morel博士（平成21年７月30日），米国ノースウエスタン大学の楢橋敏夫博士（平成22年５月21日）らに講演を依頼した．

大型機器としては，平成21年度先端医療開発特区設備整備費補助金により，FACS Aria II セルソーターシステムが設置された．

研究業績

１．有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

１）ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究において，カーボンナノチューブ（CNT）を超音波処理した上清にミクログリア細胞毒性，神経幹細胞増殖抑制作用を見いだした．

２）医薬品開発の効率化を指向したヒトCYP分子種発現細胞系を用いる新規ヒト肝薬物代謝評価系の確立において，ヒト肝薬物代謝酵素分子種の時間依存的阻害評価について検討した．また，ヒト肝薬物代謝酵素分子種のカクテル発現系の構築を検討した．ヒト肝薬物代謝酵素分子種発現系による薬物代謝評価が可能とする一定の成果を得た．さらに，ヒト肝幹細胞を三次元培養し，薬物代謝酵素を中心に機能変化を解析した．

３）樹立ヒト肝前駆細胞株HepaRGを用いたヒト肝幹細胞の機能維持・分化の機構解明において，ヒト肝前駆細胞株HepaRGの分化の各過程における遺伝子発現を網羅的に解析し，分化により発現が誘導される遺伝子群とDMSO処理により発現亢進される遺伝子群を選別して，分化過程でのエピジェネティクス機構の関与を示唆するデータを得た．

２．医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

１）グリア型グルタミン酸トランスポーター新規調節機構の解明において，グリア型グルタミン酸トランスポーターはADPリボシル化，パルミトイル化による機能調節を受けていないことがわかった．SSRI（セルトラリン）に短期的機能亢進作用があることを明らかにした．

２）グリア細胞をターゲットとした創薬のための評価科学基盤の確立を目指した研究において，神経因性疼痛，虚血障害，気分障害において病態グリア細胞特性を精査して“グリア創薬”標的候補分子を見いだし，グリア創薬に特化した医薬品評価基盤を構築した．グリア創薬に資する一分子イメージング技術を確立した．

３．ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

１）先端医療開発特区に関する研究課題として，ヒトiPS細胞を用いた新規*in vitro*毒性評価系の構築に関す

る研究に取り組み，マウスES細胞を用いて未分化培養法および心筋への分化誘導法を確立した．また，ヒトiPS細胞を導入し，未分化培養法を確立した．さらに，先端医療開発特区メンバー並びに製薬協とともに*in vitro*毒性評価系のガイドライン案作成のための情報交換を行った．

2）難治性てんかん患者由来iPS細胞を用いた新規創薬基盤の構築に関する研究において，てんかん患者由来iPS細胞由来神経細胞の特性解析のため，神経形態，突起進展，シナプス形成，機能蛋白質の発現，神経回路網形成能，異種細胞間機能的相互作用の評価系を確立した．なお，本研究は，国立病院機構大阪医療センター金村米博教授，静岡てんかん・神経医療センター高橋幸利臨床研究部長および東京大学薬学部小山隆太助教との共同研究である．

4．安全性試験法の公定化に関する研究

1）国際的整合性を目指す医薬品等の品質，有効性及び安全性に関する研究において，臨床試験及び申請に必要な非臨床安全性試験の内容と実施タイミングについて詳細に検討し，ICHでの議論に反映させた．また，ICCRの代替法ワーキンググループ活動及びICATMに協力し，化粧品の安全性評価の国際協調について議論した．

2）動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究として，化粧品や医薬部外品，医薬品等の安全性評価のために用いられ，代替法の開発が十分でない皮膚刺激性，眼刺激性，及び感作性試験の代替法の開発を継続した．皮膚刺激性試験代替法のバリデーションを実施し，眼刺激性試験代替法（BCOD：ウシ摘出角膜の混濁及び透過試験，ICE：ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法），皮膚刺激性試験代替法EPISKIN及び皮膚感作性試験LLNA:BrdU-ELISA，酵母光生育試験と光赤血球溶血試験による光毒性試験の第三者評価を行い，光毒性試験を除く試験法の行政的な受入れを決めた．また，代替法を用いた場合における安全性評価のあり方について有識者と検討し，全体的な方向性を明確にした．

3）国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究として，内分泌かく乱化学物質試験法及び遺伝毒性試験法の一つであるコメットアッセイについて欧米の動物実験代替法の専門機関と協力して国際共同研究を企画し，バリデーションを継続して実施した．バリデーションを通して，施設内及び施設間再現性の高い結果を得て，プロトコールの統一とデータ採用基準を決定した．成果の一つとして，本年3月に皮膚感作性試験LLNA：DA及びLLNA:BrdU-ELISAをOECDテストガイドラインとして成立させた．

4）国際的動向を見据えた先端的安全性試験の開発と評価に関する研究として，試験法を検証・評価する組織であるJaCVAMの事務局として，眼刺激性試験代替法（BCOD：ウシ摘出角膜の混濁及び透過試験，ICE：ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法）及び皮膚刺激性試験代替法EPISKINの導入を行政に提案するとともに，英語版のJaCVAMホームページを立ち上げた．また，ヒト培養皮膚モデルを用いた遺伝毒性試験の開発研究を行った．

5．医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

1）医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究として，ウサギ肝シトゾールにおいても脂環族オキシムからケトンに代謝されることが確認された．

2）化学物質による胚のタンパク発現変化の発生異常に及ぼす影響に関する研究において，胚においてアクチン結合タンパク質のリン酸化に影響を及ぼす化学物質を見いだした．

3）ラット着床胚におけるタンパク質ジスルフィドイソメラーゼのチャージバリアント発現に関する研究として，化学物質による小胞体ストレスに関与するタンパク質ジスルフィドイソメラーゼのチャージバリアント数が胚の個体によって異なることを見いだした．

6．医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

1）NADPH酸化酵素による脂肪分化機構と生活習慣病への応用の研究に関して，細胞内活性酸素産生酵素の一種であるNADPH酸化酵素Nox4を介してマウス間葉系幹細胞の脂肪分化が誘導されることを明らかにした．

2）乳癌細胞株よりALDH活性を指標として癌幹細胞の単離，培養法を確立した．

7．その他

興奮性シナプスの形成や維持に重要なアクチン結合蛋白の研究について，群馬大学大学院医学系研究科白尾智明教授と，マウス扁桃体スライス標本からのアミノ酸遊離の可視化法を用いた研究について浜松医科大学生理学第一講座福田敦夫教授と，乳癌幹細胞におけるユビキチンリガーゼのエピゲノムに関する研究について筑波大学生命環境科学研究科柳澤 純教授と，iPS細胞を用いた心毒性評価系について東京医科歯科大学難治疾患研究所黒川洵子准教授と，共同研究を行っている．

病理部

部長　西川秋佳

概要

前年度に引き続き，化学物質の毒性・発がん性に関する病理学的研究，安全性評価のための新手法・生体指標に関する研究，動物発がんモデルに関する研究，発がんメカニズムに関する研究，環境化学物質のリスクアセスメントに関する研究等を中心に業務を遂行した．

人事面では，任期付研究員として在職していた井上 薫博士が任期満了に引き続き平成21年4月1日付けで研究員として就任し，金　美蘭博士が日本食品衛生協会リサーチレジデントとして着任した．また，平成21年5月1日付けで，水田保子氏が非常勤職員として採用された．さらに，平成21年8月1日付けで第三室室長として小川久美子博士が着任し，平成21年9月1日付けで入江かをる博士が育児休業代用職員として採用された．一方，平成21年12月31日付けで任期付研究員であった高見成昭博士が任期満了に伴い退職した．また，平成22年3月31日付けで安 正恵非常勤職員が退職した．

短期海外出張として，西川秋佳部長はイタリア・ローマで開催された第7回動物実験代替法国際会議で招待講演を行った（平成21年8月29日～9月4日）．梅村隆志第一室長はスイス・ジュネーブで開催された第70回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）に出席し，食品添加物の評価および関連の討議を行った（平成21年6月15日～6月27日）．吉田 緑第二室長はフランス・パリで開催された第24回OECD農薬作業部会に専門家として出席し，討議を行った（平成21年6月28日～7月3日）．さらに，スイス・ジュネーブで開催された急性参照用量のガイダンスドキュメント案に関する専門家会議，農薬および作物残留に関するFAO/WHO合同会議（JMPR）に出席し，農薬の評価および関連の討議を行った（平成21年9月13日～9月27日）．また，国際学会への参加として，梅村隆志第一室長は韓国・天安市で開催された韓国実験動物学会学術年会に参加し（平成21年8月26日～8月29日），井上　薫研究員はドイツ・ドレスデンで開催された第46回欧州毒性学会に参加し，それぞれ発表および討議を行った（平成21年9月12日～9月18日）．

研究業績

1．化学物質の臓器障害性に関する研究

1）食品中の遺伝毒性を有する有害物質のリスク管理対策に関する研究

アクリルアミドをC57BL/6系gpt deltaマウスに投与し，発がん標的性が認められている肺，肝臓における酸化的DNA損傷と肺における*in vivo*変異原性を検索した結果，肝臓で8-OHdGの有意な上昇と，肺のgpt及びred/gam遺伝子突然変異頻度の上昇傾向が認められた（厚生労働科学研究費補助金）．アクリルアミドの基礎データとして，C14ラベルのアクリルアミドをラットに投与し，体内分布を検索した（厚生労働科学研究費補助金）．

2．食品添加物，農薬，医薬品の安全性に関する研究

1）食品添加物の毒性並びに発がん性の研究

西洋わさび抽出物のタンクノズル方式飲水投与によるラット・経口・発がん性試験については膀胱以外の諸臓器の病理組織学的検索の結果，投与に関連する病変の発生は認められなかった．また，給水瓶飲水投与による2年間の反復投与毒性試験の結果，膀胱の発がん性は認められなかった（食品等試験検査費）．セミカルバジドのマウス・経口・発がん性試験を継続し，ラット・経口慢性毒性・発がん性併合試験については，慢性毒性試験の動物実験を終了した（食品等試験検査費）．シコン色素のラット・経口・90日間亜慢性毒性試験の評価を終了した（食品等試験検査費）．オルトフェニルフェノールのラット膀胱発がん機序解明のための動物実験を終了した（一般試験研究費）．

2）既存添加物の慢性毒性および発がん性に関する研究

オゾケライトのラット・経口・慢性毒性試験の病理組織検索を開始し，発がん性試験の動物実験を終了した（厚生労働科学研究費補助金）．アカネ色素成分ルシジンおよびルビアディンの特異的DNA付加体であるLuc-N2-dG，Luc-N6-dAの生体試料に対する分析法の開発を検討した（厚生労働科学研究費補助金）．トコトリエノールの長期投与により肝結節性病変を誘発し，その部位をマイクロダイセクションにより採取し，マイクロアレイ解析を開始した（厚生労働科学研究費補助金）．また，トコトリエノールをgpt deltaラットに13週間投与して，肝臓のマイクロアレイ解析を実施した結果，DNA傷害関連遺伝子の変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）．

3）食品中の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究

gpt deltaマウスにMeIQxとフルメキンを併用投与した肝臓の*in vivo*変異原性を検索した結果，フルメキンの併用投与によってMeIQxの*in vivo*変異原性が増強することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）．*gpt* deltaマウスに臭素酸カリウムとニトリロ三酢酸を13週間併用投与する実験を終了し，標的臓器の腎臓の病理組織標本を作製した（厚生労働科学研究費

補助金）．新規の試験として，*gpt* deltaラットにMeIQxとβ-ナフトフラボン及びチアベンダゾールを併用投与して，肝臓の*in vivo*変異原性を検索した結果，併用投与によってMeIQxの変異原性が抑制されることが明らかになった（厚生労働科学研究費補助金）．さらに，*gpt* deltaマウスにルシジン配当体とペンタクロロフェノールを併用投与した結果，ルシジン配糖体による*in vivo*変異原性及び病理組織学的変化が有意に抑制されることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）．

4）食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の短期包括的試験法の開発に関する研究

gpt deltaマウスに香料である1-メチルナフタレンを13週間投与した結果，投与群において体重の増加抑制が認められたが，標的臓器である肺においては絶対及び相対重量共に変化はなかった（厚生労働科学研究費補助金）．*gpt* deltaラットに香料であるサフロールを13週間投与し，肝臓の前がん病変及び細胞増殖活性を検索した結果，有意な増加傾向が認められた（厚生労働科学研究費補助金）．*gpt* deltaラットにフランを13週間投与した結果，一般毒性評価ではフランの標的臓器である肝臓に障害が認められ，*in vivo*変異原性は用量依存的な増加傾向を示した（厚生労働科学研究費補助金）．

3．化学物質の安全性評価に関する研究

1）動物用医薬品等に関する畜水産物の安全性確保に係わる研究

ピペロニルブトキサイドを*nrf2*欠損マウスに1年間投与する実験を終了し，病理組織学的検索を開始した（厚生労働科学研究費補助金）．

2）胎児期・新生児期化学物質曝露による新たな毒性評価手法の確立とその高度化に関する研究

臭素化難燃剤のDBDEの成熟期投与によるラット中期発がん性試験を終了し，雄の甲状腺腺腫及び癌，雄の腎腺腫の発生率の有意な減少が認められた（一般試験研究費）．さらに，DBDEの乳児期投与による甲状腺において，T4の減少及びTSHの上昇と種々の第1相及び2相代謝酵素のmRNAの発現が認められ，休薬1週後も同様の傾向が認められた（一般試験研究費）．

3）有害作用標的性に基づいた発達期の化学物質曝露影響評価手法の確立に関する研究

妊娠17日目の母ラットにエチルニトロソ尿素（ENU）の経胎盤投与を行い，出産と同時に発達期神経毒であるマンガンの投与試験を実施した（厚生労働科学研究費補助金）．また，ヒト類似の脳腫瘍モデルとしてPtchマウスを導入した（厚生労働科学研究費補助金）．

4）化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした肝発がんリスク評価系の構築

種々の肝肥大誘導物質をラットに投与し，肝発がん機序を多角的な解析を実施した結果，肝肥大物質あるいは肝発がん物質に共通する因子の存在が明らかになった（食品健康影響評価技術研究委託）．また，核内受容体CARはマウスの肝肥大に重要な役割を果たすが，肝肥大にはPXR等も関与していることが明らかとなった（一般試験研究費）．

5）動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発現機序に関する研究

ラットを用いて，化学物質投与による卵巣毒性，特に黄体を標的とした毒性発現機序を解析した（一般試験研究費）．

6）ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発のための有害性評価および体内動態評価に関する基盤研究

カーボンナノチューブの吸入曝露による喉球への影響は光学顕微鏡レベルだけでなく電子顕微鏡レベルでも認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）．

7）発達期における腎毒性評価系の確立に関する研究

ヒト乳幼児を対象とした腎毒性評価系を確立するため，幼若ICGN及びICRマウスに腎毒性物質アドリアマイシンを投与し，腎臓への影響について病理組織学的に検索した（一般試験研究費）．

8）化学物質リスク評価における（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）に関する研究

公表されている短期毒性試験を用いて病理用語シソーラスの構築を開始した（厚生労働科学研究費補助金）．

4．真菌由来の生理活性物質に関する研究

1）かび毒・きのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発

gpt deltaラットにオクラトキシンAを13週間投与した結果，標的臓器である腎臓の髄質外側外帯に特異的に毒性変化が認められたが，*in vivo*変異原性は認められなかった（食品健康影響評価技術研究委託）．

2）食品中のカビ毒（オクラトキシンA）に係る試験検査

gpt deltaラットにオクラトキシンAを13週間投与し，腎臓の酸化的DNA損傷ならびに脂質過酸化レベルについて検討した結果，いずれも変化は認められなかった（食品健康影響評価技術研究委託）．

5．有害性評価の生体指標に関する研究

1）酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

*nrf2*欠損マウスを用いた臭素酸カリウムの発がん性を検索する動物実験を終了し，病理組織標本の検索を開始した（一般試験研究費）．*gpt* deltaラットにニトロプロパンを投与し，酸化的DNA損傷を検索した結果，変化は認められなかった（政策創薬総合研究事業）．

6．動物発がんモデルの確立に関する研究

1）代替毒性試験法の評価と開発に関する研究

gpt deltaラットを用いてDEN誘発*in vivo*変異原性及び肝前がん病変に対するトコトリエノールの予防効果について検討した結果，*gpt*遺伝子突然変異頻度は変化しなかったことから，予防効果は認められなかったが，肝前がん病変の増大が認められた（政策創薬総合研究事業）．*gpt* deltaラットの自然発生腫瘍スペクトラムを背景系統のF344系ラットと比較するための動物実験を開始した（一般試験研究費）．

7．発がん過程に影響を及ぼす諸因子の研究

1）代謝酵素の誘導と発がんの修飾に関する研究

ラットおよびハムスターにシガレット煙とエタノールを併用処置した結果，代謝酵素誘導に対する相乗効果は認められなかった（喫煙科学研究）．

2）毒性データの不確実性と人への外挿法に関する研究

作用機序に基づいた発がんとの種特異性について文献調査し，結果をまとめた．また，発がん性評価の原則案作成のための調査・検証実験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託）．

8．化学物質データベースシステムの作成に関する研究

1）既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

システムを構築し，データ入力を行うとともに，安全性評価業務と評価手法の研究を継続した（一般試験研究費）．

変異遺伝部

部長　能美健彦

概　要

前年度に引き続き，研究面では，遺伝毒性の評価と解釈に関する研究，遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究，突然変異誘発機構に関する基盤的研究，化学物質による遺伝毒性の構造活性相関に関する研究を行った．

一般に，遺伝毒性発がん物質の作用には閾値が存在しないとされ，たとえ微量であってもヒトにリスクを負わせるものと考えられている．だがヒトには，さまざまな生体防御機能（解毒代謝，DNA修復，誤りのないトランスリージョンDNA合成，アポトーシス等）が具備されており，微量の遺伝毒性物質の突然変異誘発作用は，自然突然変異頻度のレベルにまで抑制される可能性が考えられる．低用量遺伝毒性物質のリスク評価を当部の重要な研究課題と考え，平成21年度より厚生労働科学研究費の補助を得て「食品添加物等における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究」班を発足させ，多様な面から低用量遺伝毒性物質のリスク評価について研究を進めた．また，平成18年度から継続した「遺伝毒性物質の閾値形成におけるトランスリージョンDNA合成の役割に関する研究」（文部科学省科学研究費補助金）においては，トランスリージョンDNA合成に関わるDNAポリメラーゼκを不活化させたノックインマウスを樹立し，遺伝毒性の閾値形成におけるトランスリージョンDNA合成の役割を個体レベルで検討する基盤を整備した．トランスリージョンDNA合成とは，特殊なDNAポリメラーゼが損傷部位を乗り越えてDNA合成を行い，DNA損傷を突然変異に固定する生化学反応であり，トランスリージョンDNA合成に係わるDNAポリメラーゼの研究は，低用量域の遺伝毒性評価を行う基盤として重要と考えている．

遺伝毒性試験は，従来，*in vitro*（培養細胞，微生物）とマウス小核試験のみで行われることが多かったが，近年，動物個体（*in vivo*）を用いて遺伝毒性を評価する手法が開発されている．当部が中心に開発を進めた*gpt* deltaトランスジェニックマウスおよびラット遺伝毒性試験は，複数の臓器で突然変異を検出することができるため，発がんの標的臓器において遺伝毒性が発がんにどのように関与しているかを検討することができる．平成21年度は，F344 *gpt* deltaトランスジェニックラットを用いて遺伝毒性試験と短期発がん試験を統合する可能性について検討した（厚生労働省がん研究助成金）．*gpt* deltaトランスジェニックマウスおよびラットについては，国有特許が取得されているが，この国有特許を使用して商業的な販売が開始された．また新規*in vivo*遺伝毒性試験である*Pig-A*遺伝子突然変異試験に関する共同研究を開始した．

平成19年度に開始した「代替遺伝毒性試験法の開発」（ヒューマンサイエンス重点研究）は平成21年度で終了したが，この研究の中でDNAポリメラーゼκを不活化

させたノックインヒト細胞株を樹立し，動物個体とヒト細胞の遺伝毒性物質に対する感受性の比較を行い，*in vivo*試験を*in vitro*試験で代替しえるかを検討する基盤を形成した．

我が国の化学物質審査規制法では，年間の製造輸入量が10トン以下の新規物質（低生産量物質）については，ヒト健康影響に対するスクリーニング毒性試験の実施が求められていない．また，数十万種にもおよぶ既存化学物質の多くについてもヒト健康影響について十分な評価がなされておらず，早急な対応が求められている．化学物質の安全性を既存の毒性情報を活用することにより効率的かつ動物を使用せずに把握できる手法として（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）の予測性の向上を行い，安全性評価における実用化を目指した（厚生労働科学研究費補助金）．

生活環境化学物質の遺伝毒性については，アクリルアミドのラットにおける遺伝毒性を検討し，アクリルアミドの遺伝毒性は精巣で強く現れ，その程度は成熟動物より幼若動物で顕著であることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）．また，微粒子ナノ粒子（フラーレン，カーボンナノチューブ）の*in vitro*もしくは*in vivo*（染色体異常試験，形質転換試験，*Pig-A*遺伝子突然変異試験）における遺伝毒性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）．水道水中の汚染物質であるMXについて，ヒト細胞を用いその遺伝毒性を検索した（文部科学省科学研究費補助金）．

ICH（International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）については，医薬品に関する遺伝毒性ガイドライン（Ｓ２）の改訂案が平成21年６月に提出され，現在，最終調整を進めている段階である（厚生労働科学研究費補助金）．

第一室ではほ乳類培養細胞，および動物個体を用いた(1)遺伝毒性メカニズムの研究，(2)遺伝毒性評価系の開発，(3)環境化学物質の遺伝毒性評価に関する研究，(4)構造活性相関（QSAR）による化学物質の遺伝毒性の予測に関する研究を引き続き行った．(1)遺伝子ターゲッティングによりゲノムの特定部位に，DNAの酸化損傷である8-オキソグアニンを導入し，その修復メカニズムを解析する研究を進めている．その結果，8-オキソグアニンは，ゲノム内でもG: C→T: Aトランスバージョン突然変異を主に引き起こすが，その他にG: C→C: Gトランスバージョンや一塩基欠失なども高頻度に起こす損傷部位であることが分かった．この研究成果は第52回日本放射線影響学会で発表された．慢性炎症の発がんに関与するとされるDNA付加体について，その突然変異誘発能およびメカニズムを*in vitro*実験系を用いて検討した．炎症部位で生じる8-ブロモグアニン，8-ブロモアデニン，5-ブロモシトシンの３つの付加体のうち，8-ブロモグアニンのみが突然変異誘発能を有することが分かった．Comparative Genomic Hybridization（CGH）法により全ゲノムでおこる染色体レベルの変異を網羅的に解析した．ヒト末梢血リンパ球に1Gyのガンマ線を照射した生存クローンの約50%に100kb～10Mbの欠失型突然変異が観察された．また，ライブセルイメージングにより，性質の異なる遺伝毒性物質（アルキル化剤，放射線，細胞分裂阻害剤）によって誘発される小核発生の特徴と，そのメカニズムを明らかにした．研究成果を第10回国際環境変異原学会，第38回日本環境変異原学会で発表した．(2)*In vitro*コメット試験の標準化を目指して，ヒトリンパ球細胞を用いたコメット試験法の国際バリデーション共同研究を行った（厚生労働科学・化学物質リスク研究事業）．共同研究の成果を基に，最終的にはOECDでのガイドライン化を目指す．これまでの研究成果は第10回国際環境変異原学会，第22回日本動物実験代替法学会で発表された．内在性遺伝子である*Pig-A*遺伝子を標的遺伝子とした*in vivo*突然変異検出系を帝人ファーマとの共同研究により新規に導入，確立した．本試験系では，試験検体を処理した実験動物から簡便に得られる血液サンプル（赤血球）のGPI結合型膜タンパク質発現の有無を指標に*Pig-A*遺伝子突然変異頻度を簡便に定量することが出来る．(3)*In vitro*，もしくは*in vivo*遺伝毒性試験系を用い，実際の環境化学物質の遺伝毒性評価を行った．生活環境中に存在し，健康リスクに懸念があるアクリルアミド（食品中発生物質），フリルフラマイド（食品添加物），フラーレン，カーボンナノチューブ（微粒子ナノ物質）について試験を行った．アクリルアミドを成熟，および幼若ラットに飲水投与すると，幼若ラットにおいて，有意に*Pig-A*遺伝子突然変異，末梢血小核頻度の増加が観察された．特に幼若ラットでは精巣に対して高い遺伝毒性が認められ，その毒性は代謝物であるグリシダミドによって形成されるDNA付加体量と強く相関することが明らかとなった．これら結果は第38回日本環境変異原学会，第49回米国毒科学で発表された．フリルフラマイドは*in vitro*では強い遺伝毒性を示すが，*in vivo*小核試験，*in vivo*トランスジェニック突然変異試験（肝臓，全胃，大腸，脾臓）では陰性であった．齧歯類に対しては発がん性を示すが，非遺伝毒性メカニズムによるものと考えられる．フラーレン，およびカーボンナノチューブの一部は*in vitro*において染色体の倍数性を誘発した．また，フラーレンのマウス腹腔内投与の試験では*Pig-A*遺伝子突然変異の誘発は観察されなかった．なお，これら研究の大部分は厚生労働科学研究の一環として行われた（食品の安心・安全確保推進研究事業，化

学物質リスク研究事業).(4)QSARによる化学物質の遺伝毒性の予測の研究に関しては，DEREK，Mcase，Aworks，TIMESの4種類のプラットホームを用いて一般化学物質，食品香料等を予測した.（厚生労働科学研究化学物質リスク研究事業).染色体異常試験の予測に関してはDEREKの開発元である英国ラーサ社と共同研究により，新たなアラート構造を提供し，予測精度の向上を図った.

第二室では，(1)遺伝毒性試験用サルモネラ株の改変による各種変異原検出システムの検討，(2)変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構，(3)トランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験のバリデーション，(4)ヒト細胞を用いた代替遺伝毒性試験法の開発，(5)変異原物質が生殖細胞に誘発する変異の研究を行った.

(1)に関しては，大腸菌において*umuDC*遺伝子を欠損させた株を作製し，その株でヒトのカウンターパートである損傷乗り越え型DNAポリメラーゼηを発現させ，UV照射に対する応答を確認した（厚生労働省がん研究助成金).(2)については，損傷乗り越えDNAポリメラーゼκを不活化させたノックインマウスを作出し，DNAポリメラーゼκノックイン／*gpt* deltaダブルトランスジェニックマウスにおける肝臓および精巣における自然突然変異の解析を行った（文部科学省科学研究費補助金).(3)については，F344系*gpt* deltaラットに肝発がん物質2,4-diaminotoluene および非発がん物質2,6-diaminotoluene を13週間混餌投与し，2,4-diaminotoluene投与群のみ肝臓で塩基置換変異と一塩基欠失変異の誘発を認めた. *in vivo*遺伝毒性と短期発がん試験の統合化について検討した（厚生労働省がん研究助成金).(4)については，DNAポリメラーゼκの野生型株，ノックイン細胞株およびノックアウト細胞株について，各種遺伝毒性物質に対する生存率，突然変異頻度を測定し，三株の間で感受性を比較した. DNAポリメラーゼκノックアウト細胞は過酸化水素の致死作用に高い感受性を示し，この細胞株が酸化DNA損傷の検出に有効である可能性を示した（HS財団受託研究費).(5)については，多環芳香族炭化水素等の精巣に対する変異原性を検索するため，*gpt* deltaマウスにベンツピレンを投与し肝臓および精巣に対する変異原性を検討した（環境省地球環境保全等試験研究費）.

人事面では，平成21年10月30日に，フィンランドから日本学術振興会外国人特別研究員として招聘されていたPasi Hakulinen博士が帰国した. 平成22年3月には，非常勤職員であった新見直子博士が退職した. 平成22年4月1日付けで堀端克良研究員が主任研究官に昇格した. また，同日，片渕　淳博士を非常勤職員（研究助手）として採用した. また，水澤　博博士（前医薬基盤研究所)，青木康展博士（国立環境研究所）を客員研究員として，清水雅富博士（東京医療保健大学）を協力研究員として引き続き受け入れた.

短期海外出張としては，能美部長は5月31日から6月7日までカナダ，ウィスラーで開催されたDNA修復と突然変異誘発機構に関する第3回ASM会議に出席してポスター発表を行った. 本間室長は6月28日から7月2日まで英国リーズのラーサ研究所を訪問し，（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）に関する研究の打ち合わせを行った. 本間室長は7月10日から7月17日まで中国哈爾浜で開催された第14回中国環境変異原学会に出席し，招待講演を行った. 能美部長は7月11日から7月17日まで英国，リーズで開催された第32回英国環境変異原学会に出席して座長と招待講演を行った. 本間室長は8月9日から8月13日まで中国貴陽で開催された第5回中国毒科学会に出席し，講演を行った. 能美部長は8月16日から8月28日までスイスとイタリアへ出張し，スイス，バーゼルで開催された第5回遺伝毒性試験国際ワークショップに出席し招待講演を行い，その後イタリアのフィレンツェで開催された第10回環境変異原国際会議に出席し座長と招待講演を行った. 本間室長も8月16日から8月28日までスイスとイタリアへ出張し，スイス，バーゼルで開催された第5回遺伝毒性試験国際ワークショップに出席し座長を務めた. その後イタリアのフィレンツェで開催された第10回環境変異原国際会議に出席しポスター発表を行った. また，第6回国際コメットアッセイ評価研究会議に参加し，座長を務めると共に共同研究の進捗状況を報告した. 増村主任研究官，安井主任研究官も，8月19日から27日までイタリア・フィレンツェに出張し，第10回環境変異原国際会議においてポスター発表を行った. 能美部長は9月9日から9月14日まで台湾，台北で開催された第5回アジアトキシコロジー学会に出席して招待講演を行った. 本間室長は9月13日から9月17日までインドバンガロールで開催された国際会議「環境，労働，ライフスタイルを考える学術的アプローチ」へ出席し，招待講演を行った. また，インド国立職業健康研究所を訪問し，研究打ち合わせを行った. 本間室長と山田室長は10月23日から30日まで米国セントルイスで開催された第40回米国環境変異原学会へ出席し，それぞれ講演とポスター発表を行った. また，本間室長はその後，メンフィスのセントジュード研究所を訪問し，研究打ち合わせを行った. 本間室長は12月1日から12月4日まで中国北京に出張し，中国薬品生物検定所国家薬品安全性評価センターの成立10周年記念式典へ出席し，中日医薬品評価記念シンポジウムで招待講演を行った. 本間室長は12月7日から12月14日までブルガリアのブルガス大学に出張し，構造活性相関手法による有害性評価手法開発に関する共同研究の打ち合わせを行い，また，薬物代謝予

測ソフトウウェア（TIMES）の講習を受けた．本間室長は1月24日から1月28日まで米国ワシントンのFDAに出張し，FDA主催の遺伝毒性試験ワークショップで意見交換を行い，その後開催された非公式のICH遺伝毒性専門家会議に参加した．本間室長は3月3日から3月5日までベルギー・ブラッセルに出張し，EFSA主催の新規香料の評価に関するワークショップに出席し，QSARを用いた香料の遺伝毒性評価法に関する研究成果を発表した．本間室長は3月6日から3月14日まで米国ソートレークシティーで開催された第49回米国トキシコロジー学会に出席しポスター発表を行った．また，その後開催された第7回国際コメットアッセイ評価研究会議に参加し，座長を務めると共に共同研究の進捗状況を報告した．堀端研究員も，3月7日から14日まで米国ソートレークシティーで開催された第49回米国トキシコロジー学会に出席しポスター発表を行った．能美部長は3月21日から3月28日まで，ゴードン研究会議（DNA損傷，突然変異，癌）に出席して招待講演を行った．本間室長は3月23日から3月28日まで米国ワシントンで開催されたILSI-HESI主催の*in vitro*遺伝毒性試験のフォローアップに関するワークショップに参加し，座長を務めると共に，招待講演を行った．

研究業績

1．食品添加物等における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究

低用量域での遺伝毒性リスク評価に関わる*in vivo*遺伝毒性試験の評価方法について検討した（厚生労働科学研究費補助金）．

2．毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究

遺伝毒性試験の結果をヒトに外挿する際に生ずる不確実性について評価手法を最終化した（内閣府食品安全委員会研究費）．

3．代替毒性試験法の評価と開発に関する研究

DNAポリメラーゼκの野生型，ノックイン細胞株，ノックアウト細胞株について，生存率，突然変異等を比較した．（HS財団受託研究費）．

4．個体レベルでの発がんの予知と予防に関する基盤的研究

gpt deltaラットを用いて*in vivo*遺伝毒性と短期発がん試験の統合化について検討した（厚生労働省がん研究助成金）．

5．ヒトがん発生に係わる環境要因及び感受性要因に関する研究

大腸菌において*umuDC*遺伝子を欠損させた株を作製し，その株でヒトのカウンターパートである損傷乗り越え型DNAポリメラーゼηが発現・機能する系を構築した（厚生労働省がん研究助成金）．

6．国際的整合性を目指す医薬品等の品質，有効性および安全性に関する研究

改訂遺伝毒性ガイドラインの生物学的妥当性に関して調査すると共に，各国の意見調整を行った（厚生労働科学研究費補助金）．

7．国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究

*in vitro*コメット試験の標準化を目指し，国際共同研究を実施した．（厚生労働科学研究費補助金）．

8．発生・増殖・情報伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生体影響評価に関する研究

シグナル伝達に関与する阻害剤等の遺伝毒性を評価した（厚生労働省特別研究費）．

9．遺伝毒性物質の閾値形成におけるトランスリージョンDNA合成の役割に関する研究

損傷乗り越えDNAポリメラーゼκを不活化させたノックインマウスを作出し，自然突然変異の解析を行った（文部科学省科学研究費補助金）．

10．食品中成分から生成されるアクリルアミドのリスク管理対策に関する研究

アクリルアミドの*in vivo*での遺伝毒性は幼若動物で顕著に表れ，その程度は蓄積するDNAアダクトと相関することが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）．

11．ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究

ほ乳類培養細胞からなる遺伝毒性試験系を用いて，サイズの異なるカーボンナノチューブ（CNT）の*in vitro*遺伝毒性を評価した．比較的大きなナノサイズのCNTは染色体の倍数性を誘発することが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）．

12．環境化学物質の生殖細胞に対する遺伝毒性リスク評価法の開発に関する研究

多環芳香族炭化水素等の精巣に対する変異原性を*gpt*

deltaマウスを用いて検討した（環境省地球環境保全等試験研究費）.

13. 水道中汚染物質であるMXの発がん性に関する細胞メカニズムの研究

MXは培養細胞で高い突然変異誘発性（*TK*遺伝子試験）を持ち，主として点突然変異を誘発することが明らかとなった（文部科学省科学研究費補助金）.

14. 都市大気中の浮遊粒子成分が動物体内で示す体細胞突然変異と遺伝毒性の評価

東京圏の大気から採取した浮遊粒子から得た抽出物を*gpt* deltaマウスの肺中に投与して突然変異の解析を開始した（文部科学省科学研究費補助金）.

15. 化学物質リスク評価における（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

肝毒性，腎毒性に関するアラートを抽出し*in silico*評価法の改良を行った．染色体異常に関しても新規のアラートを開発し，既存データでその正当性の検証を行った．新たな（Q)SARモデルの構築も行った（厚生労働科学研究費補助金）.

16. 構造活性相関に基づく食品香料化合物の安全性予測調査

構造活性相関モデルによって予測不可能なエームス試験陽性および陰性香料物質の特徴を明らかにし，予測性の向上を行った（厚生労働省移替予算）.

17. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験

指定添加物については復帰突然変異試験（２品目），*in vitro*染色体異常試験（２品目），マウス小核試験（７品目），トランスジェニックマウス変異原性試験（５品目），国際汎用性添加物については復帰突然変異試験（１品目），*in vitro*染色体異常試験（１品目），マウス小核試験（３品目）を実施委託した（食品等試験検査費）.

総合評価研究室

室長　広瀬明彦

概　要

総合評価研究室では，安全性生物試験研究センターの各部と連携して，化審法に基づく新規及び既存化学物質の安全性評価及び化審法の新規化学物質届出業務の電子化に伴う業務を行うとともに，OECD高生産量既存化学物質の安全性点検作業に関する業務として初期評価文書の作成等を行っている.

研究面では，内分泌かく乱化学物質，環境化学物質や水道汚染物質の毒性評価及びこれらの化学物質による一般毒性及び生殖発生毒性に関する研究，ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究，化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリー・アプローチに関する研究，毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究等を行っている.

行政支援業務としては，食品安全委員会，水質基準逐次改正検討会，化学物質安全性評価委員会等に参加し，食品関連物質や工業化学物質等の安全性確保のための厚生労働行政に協力している.

人事面では，平成22年４月１日付けで，厚生労働省医薬食品審査管理課化学物質安全対策室の中嶋徳弥化学物質審査官を当室の併任として迎えた．さらに，平成22年４月１日付けで川村智子氏を，非常勤職員として採用した.

海外出張としては，OECD関連で，広瀬室長が「第29回OECD高生産量化学物質初期評価会議」（平成21年10月，オランダ・ハーグ），「第２回有害性評価タスクフォース会議」（平成21年11月，フランス・パリ）及び「第30回OECD高生産量化学物質初期評価会議（平成22年４月，フランス・パリ）に出席し，小野主任研究官は，「DNA結合性化合物のメカニズムベース構造アラートについての専門家会議」，「第２回OECD QSARアプリケーションツールボックスマネージメントグループ会合」（平成21年10月，フランス・パリ）及び「内分泌かく乱物質の試験・評価プログラムタスクフォースにおける，第７回VMG－NA（非動物試験検証管理グループ）会議」（平成21年11月，米国・ワシントン）に出席した．OECD関連以外の出張に関しては，広瀬室長は，「食品及び農業分野におけるナノテクノロジー利用に関するWHO/FAO専門家会議」（平成21年６月，イタリア・ローマ），「WHO飲料水水質ガイドライン第４版策定に向けた最終会議」（平成21年11月，スイス・ジュネーブ），「第72回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合（JECFA）（汚染物質）」（平成22年２月，イタリア・ローマ）及び「欧州食品安全機関科学委員会第３回ナノテクノロジーガイダンス作業グループ会議」（平成22年４月，ベルギー・ブリュッセル）に出席した．また，「第10回国際環境変異原学会」（平成21年８月，イタリア・フィレンツェ）に参加して，香料の遺伝毒性の構造活性予測に関する研究成果を発表した．さらに，「第４回ナノテクノロジーの労働および環境健康影響に関する国際会議（NanOEH2009）」（平成21年８月，フィンランド・

ヘルシンキ）及び「第49回米国トキシコロジー学会」（平成22年３月，米国・アメリカ・ソルトレークシティー）に参加して，厚生労働科学研究班における*in vivo*慢性影響研究や*in vitro*試験系での研究成果について発表した．小野主任研究官は，内分泌かく乱物質スクリーニング試験バリデーション研究の打ち合わせのため韓国FDAを訪問（平成21年６月，韓国・ソウル）するとともに，「第７回国際代替法会議」（平成21年８月－９月，イタリア・ローマ）に出席してバリデーション研究成果について発表を行った．また，「第49回米国トキシコロジー学会」（平成22年３月，米国・アメリカ・ソルトレークシティー）に出席して，遺伝子発現解析による毒性予測研究について共同発表した．

業務成績

１．OECD高生産量化学物質の初期評価文書の作成及び発表

OECD高生産量化学物質安全性点検計画に関する業務として，初期評価文書を作成・提出し，初期評価会議で討議している．平成21年10月に開催された第29回高生産量化学物質初期評価会議では，日本政府として２物質の評価文書を提出し合意された．平成22年４月に開催された第30回高生産量化学物質初期評価会議では，日本政府として２物質の評価文書を作成し提出すると共に，３物質についてヒト健康影響に関する選択的評価文書を提出し，５物質すべての評価文書が合意された．平成21年11月には，フランスで開催された「OECD第２回有害性評価タスクフォース会議」に出席し，OECD高生産量化学物質安全性点検計画の2010年以降のさらなる発展と効率化に向けた取り組みとして，加盟各国や産業界の評価文書及び選択的評価文書の提出方法，カテゴリーアプローチやQSARアプローチ等の評価を効率化する手法の採用方法について議論を行った．高生産量化学物質の初期評価文書の概要及び会議の内容については学術誌に公表した（化学生物総合管理，5, 193-200, 2009; 5, 201-209, 2009）．

２．新規化学物質の安全性評価業務

昭和48年10月16日に制定され，昭和49年４月に施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」『化審法』は，難分解性・低蓄積性の性状を有する新規化学物質について，毒性試験（いわゆるスクリーニング毒性試験）実施を要求している．この試験結果から，人健康影響に関して第２種監視化学物質に相当するか否かの判定を行い，その結果が公表されている．当室では，この試験結果の評価作業を行うとともに，これら試験結果のデータベース化を行っている．平成21年度は計387の新規化学物質についての評価作業を行った．

３．既存化学物質の安全性評価業務

厚生労働省では，OECD高生産量化学物質安全性点検計画の業務に関連した化合物と国内独自の既存化学物質について，国内の受託試験機関に委託してスクリーニング毒性試験を実施している．当室では，これらの試験計画書の確認と最終報告書のピアレビュー及び評価作業を行うとともに，これら試験結果のデータベース化を行っている．平成21年度は30物質についての48試験の試験計画書確認作業を行い，試験結果のピアレビュー及び評価作業を行った．

４．化審法の届出業務の電子化に伴う業務

行政改革の一環として，新規化学物質の届出業務の電子化が進められている．本年度は，昨年に引き続き，化審法新規化学物質データベースにデータを入力し，試験法や評価法等についての問題点を検討するとともに，新たに申請された新規化学物質の評価作業をサポートした．さらに，三省（経済産業，環境，厚生労働）合同のデータベース構築に協力した．

５．その他（各種調査会等）

食品および農業分野におけるナノテクノロジーの利用に関するFAO/WHO専門家会議，WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合，安衛法GLP評価会議及び化学物質GLP評価会議に出席すると共に，安衛法GLP査察専門家，食品添加物安全性評価検討会，水質基準逐次改正検討会，化学物質安全性評価委員会，内閣府食品安全委員会（器具・容器包装専門調査会，化学物質・汚染物質専門調査会），環境省新規POPs等研究会及び中央環境審議会水環境部会環境基準健康項目専門委員会，科学技術振興機構化学物質リンクセンタープロトタイプ委員会の活動に協力した．さらに，製品評価技術基盤機構「化審法における監視化学物質リスク評価スキームに関する調査」のレビューに協力した．

研究業績

１．化審法における既存化学物質及び新規化学物質の毒性評価に関する研究

新規に入手した既存化学物質の10試験データ及び新規化学物質の40試験データに関して，安全性評価業務と評価手法の研究のために，構造活性相関解析用のデータベースに化学物質構造の入力作業を行った．

２．内分泌かく乱化学物質の毒性評価に関する研究

「高感受性集団に対する有害性検出手法に関する国際

動向調査研究」において，第7回OECD内分泌かく乱化学物質非動物試験検証管理グループ（VMG－NA7）会議およびED-QSAR会議に出席し，我が国における試験法開発の現状を報告すると共に関連情報の収集を行った．また，*in silico*スクリーニング系を用いて約1500化合物のER及びAR結合活性予測を行った［厚生労働科学研究分担研究］．「国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究」では，内分泌かく乱物質スクリーニング法であるHeLa9903細胞を用いたアンタゴニスト検出法およびLumicell法の国際バリデーション試験を実施し，明らかとなった問題点の解決を図ると共に，進捗状況についてOECDに結果を報告した［厚生労働科学研究分担研究］．

3．水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成15年の水質基準改定以後，食品安全委員会で実施された評価の状況やWHOでの逐次改訂作業（ローリングリビジョン）を考慮しつつ，最新の毒性情報や評価手法に関する情報の収集及び整理を行い，健康影響評価値の設定や基準改定のための検討を行ってきている．本年度は，WHO飲料水水質ガイドライン（第4版）作成等に向け，アルミニウム化合物の体内動態及び毒性に関する情報収集・整理，N-ニトロソジメチルアミンの健康影響評価値の検討，さらには用量反応評価手法に関する情報調査を行った［厚生労働科学研究分担研究］．さらに，平成21年11月にスイスで開催された「WHO飲料水水質ガイドライン第4版策定に向けた最終会議」に出席し，各章の文書構成や内容等に関して発刊までに行うべき作業等について討議を行った．

4．ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノテクノロジーは，その新機能や優れた特性を持つ物質を作り出す技術により国家戦略としてその開発が進められており，その中心的な役割を果たす，ナノマテリアルの生体影響に関しては，多くの点で未知である．本研究では，これらナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査，開発検討を行っている．本年度は，「ナノマテリアルの健康影響評価手法の開発に関する研究」において，フラーレンの気管内投与の8週間後までの体内動態解析を行うために，反復（4回）投与試験を行った．また，「ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究」では，多層カーボンナノチューブを経皮暴露する際の分散手法の検討を行うと共に，OECDの作業グループのSG3に対応した試験データの収集のために，皮膚刺激性試験を行った．同様の手法を用いて皮膚感作性試験も開始した［厚生労働科学研究主任研究］．さらに，平成21年6月に開催された「食品及び農業分野におけるナノテクノロジー利用に関するWHO/FAO専門家会議」および平成22年4月に開催された「欧州食品安全機関科学委員会第3回ナノテクノロジーガイダンス作業グループ会議」に出席し，ナノマテリルを含む可能性のある食品に対する安全性評価手法について意見交換と討議を行った．

5．化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリー・アプローチに関する研究

本研究では，化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性を予測するにあたり，評価に必要不可欠である試験項目について，定量的構造活性相関予測やそれに関する研究領域において，国際的に使用されているいくつかの構造活性相関コンピュータープログラムの検証を行い，問題点の洗い出しを行うと共に，予測精度を上げるためのアルゴリズムの改良や，数多くの物質を効率的に精査するための物質のカテゴライズ化に関する研究を行っている．平成21年度は，下記3つの研究を行った．

(1) 化学物質リスク評価における（定量的）構造活性相関(Q)SARおよびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

アミノフェノールの構造異性体について，既存の文献およびデータベース情報を基にカテゴリー評価のための情報収集整理を行った．また，カテゴリーアプローチや(Q)SARの効果的な利用に関するガイダンス作成に向けて，米国EPAやEU，OECDの動向について情報収集を行った．さらに，反復投与毒性試験結果をデータベース化し，肝臓の病理組織学的変化の最少毒性量（LOAEL）について，化合物部分構造の物理化学的性質に基づく統計手法による予測モデル構築を行い，エンドポイント設定と予測精度の検証を行った［厚生労働科学研究主任研究］．

(2) 構造活性相関手法による有害性評価手法開発

昨年度に引き続き，既存化学物質点検事業で実施された反復投与毒性試験および反復投与生殖毒性併合試験の報告書やNTPレポートをデータベース化するための項目について検討を行った．

(3) 構造活性相関に基づく食品香料化合物の安全性予測調査

遺伝毒性予測システム（3種のQSARソフトウェア）を使い，日欧米のうちで日本だけで独自に使用している食品香料化合物約1400物質について，変異原性予測計算を行った．さらに，フランスで開催された「DNA結合性化合物のメカニズムベース構造アラートについ

ての専門家会議」および「第2回OECD QSARアプリケーションツールボックスマネージメントグループ会合」に参加し，OECD QSARアプリケーションツールボックスの開発状況，今後の開発計画や化学物質安全性評価における利用法，さらには，新規アラートの化合物の安全性を評価するツールとしての有用性について議論を行った．

6．その他の研究

(1) 毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究

毒性の重篤性に関する不確実性，不確実係数の分割・置き換えの手順，発がん性の評価手法の解析に関して，安全性評価手法の原則一次案に対する有識者への聞き取り調査結果を基に，幅広い意見を取り入れ，最終案を完成させた［内閣府食品健康影響評価技術研究分担研究］．

(2) トキシコゲノミクスデータベースを活用した医薬品安全性評価に関する研究

医薬基盤研究所，製薬企業と共同で実施している研究プロジェクトにおける，各種ワーキンググループにおいて解析結果をもとに今後の研究の進め方について議論した．

(3) 分化・増殖・シグナル（情報）伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生態影響評価に関する研究

ベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤の毒性に見られる性差および年齢差のメカニズムを明らかとするために，one-hybrid assay を行い，PPARα，PPARβ，PPARγ等の主要な核内受容体との反応性を調査した［厚生労働科学特別研究分担研究］．

平成21年度所外研究員等の受け入れ名簿

（客員研究員） 46名　　平成22年３月31日現在

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
下村裕子	東京薬科大学名誉教授	生薬部	4.10.1		女	
福岡正道	帝京平成大学薬学部教授	生物薬品部	9.4.1	22.3.31	男	
降矢強	（独）医薬品医療機器総合機構顧問	センター	12.6.1	22.3.31	男	
岡安勲	北里大学医学部病理学教室教授	センター	13.4.1	22.3.31	男	
相賀裕美子	元当所毒性部	センター	13.4.1	22.3.31	女	
末吉祥子	元当所有機化学部	有機化学部	13.4.1		女	
黒川雄二	（財）佐々木研究所所長	センター	13.12.1	22.3.31	男	
金子豊蔵	ヒューマンサイエンス財団動物実験実施施設認証センター認証評価員	毒性部	15.4.1		男	
小沼博隆	東海大学海洋学部水産学科教授	衛生微生物部	15.4.1		男	
小嶋茂雄	（独）医薬品医療機器総合機構顧問	薬品部	16.8.1		男	
井上和秀	九州大学薬学研究院教授	薬理部	17.3.1		男	
柴田敏郎	（独）医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
熊谷健夫	（独）医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
飯田修	（独）医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
吉松嘉代	（独）医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		女	
渕野裕之	（独）医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
菱田敦之	（独）医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
河野徳昭	（独）医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
漆谷徹郎	同志社女子大学薬学部病態生理学教室教授	毒性部	17.4.1		男	
高田幸一	（独）医薬品医療機器総合機構顧問	センター	17.4.1		男	
丹野雅幸	元当所有機化学部	有機化学部	17.5.1		男	
青柳伸男	（独）医薬品医療機器総合機構顧問	薬品部	18.4.1		男	
前川昭彦	（独）製品評価技術基盤機構化学物質管理センター技術顧問	毒性部	18.8.1		男	
増田光輝	元（財）ライオン歯科衛生研究所	薬理部	18.10.1		男	
小泉修一	山梨大学大学院医学工学総合研究部教授	薬理部	19.1.1		男	
渋谷淳	東京農工大学大学院共生科学技術院准教授	病理部	19.4.1		男	
高鳥浩介	東京農業大学客員教授	衛生微生物部	19.5.1		男	
小澤正吾	岩手医科大学薬学部教授	薬理部	19.5.1		男	
三森国敏	東京農工大学農学部教授	病理部	20.1.1		男	
田中光	東邦大学薬学部教授	薬品部	20.4.1		男	
鹿野真弓	（独）医薬品医療機器総合機構生物系審査第二部部長	生物薬品部	20.4.1	22.3.31	女	
小木美恵子	金沢工業大学バイオ・化学部応用バイオ学科教授	遺伝子細胞医薬部	20.4.1		女	
天野富美夫	大阪薬科大学生体防御学研究室教授	代謝生化学部	20.4.1		男	
藤田昌彦	元国立公衆衛生院衛生薬学部長	安全情報部	20.4.1		男	
竹村玲子	国立看護大学校教授	安全情報部	20.4.1		女	
江馬眞	（独）産業技術総合研究所安全科学研究部招聘研究員	総合評価研究室	20.7.1		男	
今井俊夫	国立がんセンター研究所実験動物管理室長	病理部	20.12.1		男	
海老塚豊	東京大学大学院薬学系研究科教授	生薬部	21.2.1		男	
宮田直樹	名古屋市立大学教授	有機化学部	21.3.1		男	
緒方宏泰	明治薬科大学薬学部教授	薬品部	21.4.1		男	
青木康展	（独）国立環境研究所環境リスク研究センター健康リスク評価研究室室長	変異遺伝部	21.4.1		男	
水澤博	（独）医薬基盤研究所生物資源研究部部長	変異遺伝部	21.4.1		男	
澤田純一	（独）医薬品医療機器総合機構嘱託	有機化学部	21.4.1		男	
川原信夫	（独）医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター長	生薬部	21.4.1		男	
降旗千恵	青山学院大学理工学部化学・生命科学科教授	遺伝子細胞医薬部	21.12.1		女	
井川洋二	東京医科歯科大学大学院生命科学教育部客員教授	毒性部	22.2.1		男	

（協力研究員） 34名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
壷井功	日本大学医学部	毒性部	11.4.1		男	
西尾俊幸	日本大学生物資源科学部准教授	有機化学部	11.11.1		男	
田中直子	大妻女子大学家政学部准教授	有機化学部	13.7.1		女	
治京玉記	中村学園大学薬膳科学研究所講師	有機化学部	15.3.1		女	
角田正史	北里大学医学部公衆衛生学教室准教授	衛生微生物部	15.7.1		男	
貝沼章子	東京農業大学応用生物科学部准教授	有機化学部	16.1.1		女	

西川 可穂子	お茶の水女子大学人間文化研究科助教	有機化学部	16.1.1		女	
中村 高敏	(独) 医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部審査役	生薬部	16.4.1		男	
吉谷 隆志	(独) 医薬品医療機器総合機構審査専門員	医薬安全科学部	16.6.1	21.5.31	男	
清水 雅富	東京医療保健大学助教	変異遺伝部	16.7.1		男	
水川 裕美子	同志社女子大学薬学部医療薬学科助教	毒性部	17.4.1		女	
大河原 晋	武蔵野大学薬学部助教	環境衛生化学部	17.5.1	22.3.31	男	
糸数 七重	日本薬科大学講師	生薬部	18.4.1		女	
平澤 祐介	星薬科大学生薬学教室助教	生薬部	18.5.1		男	
天倉 吉章	松山大学薬学部准教授	食品部	18.5.1		男	
細野 哲司	横浜薬科大学講師	生物薬品部	19.4.1		男	
木下 奈津美	(独) 医薬品医療機器総合機構信頼性調査部審査専門員	生物薬品部	19.4.1		女	
袴田 航	日本大学生物資源科学部農芸化学科専任講師	有機化学部	19.5.1		男	
中津 則之	(独) 医薬基盤研究所基盤的研究部特任講師	毒性部	19.6.1		男	
中込 まどか	(財) 乙卯研究所研究員	薬理部	19.6.1		女	
好村 守生	松山大学薬学部助教	代謝生化学部	19.11.1		男	
安食 菜穂子	金沢大学大学院自然科学研究科研究生	生薬部	19.11.1		女	
細江 智夫	星薬科大学薬化学教室准教授	生薬部	19.11.1		男	
荒戸 照世	(独) 医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部審査役	薬品部	20.4.1		女	
安藤 圓	(独) 医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部審査専門官	生物薬品部	20.4.1		男	
細山 沙織	千葉大学大学院薬学研究院助教	代謝生化学部	20.4.1	22.3.31	女	
石黒 昭博	(独) 医薬品医療機器総合機構安全部医薬品安全課主査	医薬安全科学部	20.4.1		男	
北村 勝	名古屋大学大学院医学系研究科招聘教員	食品衛生管理部	20.8.1		男	
原島 瑞	日本大学総合科学研究所研究員	生物薬品部	20.8.1		女	
伊藤 嘉典	(財) マイコトキシン検査協会技術顧問	衛生微生物部	21.4.1		男	
室井 正志	武蔵野大学薬学部准教授	衛生微生物部	21.5.1		男	
齋藤 充生	(独) 医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部審査マネジメント課長	医薬安全科学部	21.6.1		男	
呉 銀倞	韓国国立水産科学院食品安全研究団海洋水産研究士	食品衛生管理部	22.1.14		女	
高橋 治男	千葉県衛生研究所上席研究員	衛生微生物部	22.2.1		男	

（流動研究員） 8名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
伊藤 さつき	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	19.10.1	22.3.31	女	
古田 美玲	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	19.10.1	22.3.31	女	
末永 恵美	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	19.10.1	21.12.31	女	
堀 環	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	薬理部	19.10.1	22.3.31	男	
片渕 淳	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	19.10.1	22.3.31	男	
佐伯 真弓	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	医薬安全科学部	19.11.1	22.3.31	女	
最上 由香里	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	薬理部	20.4.1	22.3.31	女	
大岡 伸通	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	機能生化学部	20.4.1	22.3.31	男	

（リサーチ・レジデント） 9名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
高倉 大輔	(財) 日本公定書協会	生物薬品部	19.10.1	22.3.31	男	
鄭 連淑	(財) 日本公定書協会	療品部	19.10.1	21.9.30	男	
梶川 揚申	(社) 日本食品衛生協会	食品衛生管理部	20.7.1	21.6.30	男	
松上 稔子	(社) 日本食品衛生協会	毒性部	20.8.1	21.6.30	女	
中村 公亮	(社) 日本食品衛生協会	代謝生化学部	21.7.1		男	
佐治 哲矢	(社) 日本食品衛生協会	変異遺伝部	21.7.1		男	
若菜 大悟	(財) 日本公定書協会	生薬部	21.9.1		男	
門田 修子	(社) 日本食品衛生協会	食品衛生管理部	21.11.1		女	
金 美蘭	(社) 日本食品衛生協会	病理部	21.7.1	22.3.31	女	

（研究支援者） 1名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
北川 博子	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	20.8.1	22.3.31	女	

（外国人特別研究員） 1名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
HAKURINEN, P.A	(独) 日本学術振興会	変異遺伝部	20.11.4	21.10.31	男	

(外国人招へい研究者) 1名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
Natalia GOMEZ-TOME	(社) 日本食品衛生協会	食品衛生管理部	21.11.18	21.12.8	女	

(研究生) 48名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
濱田美影	東京大学大学院教授	衛生微生物部	17.8.1	22.3.31	女	
佐々彰	東京薬科大学生命科学部教授	変異遺伝部	18.4.1		男	
田崎雅子	日本大学大学院獣医学研究科獣医学専攻主任教授	病理部	18.4.3	22.3.31	女	
井上知紀	東京農工大学農学部獣医学科教授	病理部	19.4.1		男	
小山直己	静岡県立大学生活健康科学研究科長	変異遺伝部	19.4.1	22.3.31	男	
桝田和彌	岐阜大学大学院連合獣医学研究科教授	食品衛生管理部	19.4.16		男	
高橋華奈子	明治薬科大学臨床薬理学教室教授	薬理部	19.4.23	22.3.31	女	
今井耕平	芝浦工業大学工学部教授	有機化学部	19.5.22		男	
大塚健介	(財) 電子中央研究所原子力技術研究所長	センター	19.6.18	22.3.31	男	
石渡和也	大阪大学大学院薬学研究科長	医薬安全科学部	19.8.27	22.3.31	男	
野口真行	(財) 乙卯研究所所長	薬理部	20.1.1	21.12.31	男	
李謙一	東京大学大学院農学生命科学研究科教授	衛生微生物部	20.4.1		男	
櫻井智子	慶應義塾大学大学院薬学研究科委員長	代謝生化学部	20.4.1	22.3.31	女	
佐野嘉一	東京薬科大学生命科学部長	有機化学部	20.4.1	22.3.24	男	
金子文也	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	20.4.1	22.3.26	男	
Poapolathep Saranya	東京大学大学院農学生命科学研究科教授	衛生微生物部	20.5.20	22.3.31	女	
大塚亮一	(財) 残留農薬研究所理事長	食品衛生管理部	20.6.1		男	
仲原聡	北陸先端科学技術大学院大学マテリアルサイエンス研究科教授	薬理部	20.6.1	21.5.31	男	
原周平	芝浦工業大学工学部教授	有機化学部	20.8.1	22.3.6	男	
鈴木裕太	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	20.10.1		男	
岩井すみれ	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	21.4.1	22.3.31	女	
武田賢和	大阪府立大学大学院助教授	病理部	21.4.1		男	
立石ゆり	東邦大学薬学部薬物安全性学研究室准教授	遺伝子細胞医薬部	21.4.1	22.3.31	女	
吾月遥	東邦大学薬学部薬物安全性学研究室准教授	遺伝子細胞医薬部	21.4.1		女	
坂本洋平	麻布大学獣医学部薬理学研究室教授	病理部	21.4.1		男	
山縣奈々子	東京農工大学大学院工学府長	有機化学部	21.4.1		女	
山田千尋	共立女子大学准教授	代謝生化学部	21.4.1		女	
村松美那	東京薬科大学生命科学部長	変異遺伝部	21.4.1		女	
日比大介	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	21.4.1		男	
蓮子雅之	麻布大学獣医学部教授	変異遺伝部	21.4.1		男	
高橋加奈	お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科長	食品添加物部	21.4.2	21.9.30	女	
高木淳平	慶應義塾大学薬学部薬学部長	薬理部	21.4.1		男	
門田智之	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	衛生微生物部	21.4.6		男	
小沼ルミ	東京都立産業技術研究センター理事長	衛生微生物部	21.4.13		女	
三山九美	(財) 日本冷凍食品検査協会理事長	食品衛生管理部	21.5.11	21.8.7	女	
筒井真仁	芝浦工業大学工学部教授	有機化学部	21.4.20		男	
宮崎祐典	麻布大学学長	衛生微生物部	21.5.25	21.12.17	男	
宮澤明史	星薬科大学長	遺伝子細胞医薬部	21.6.1		男	
東原知宏	星薬科大学長	衛生微生物部	21.6.1		男	
金子真梨恵	東京農業大学教授	食品衛生管理部	21.6.2		女	
竹内まみ	東京農業大学教授	食品衛生管理部	21.6.2		女	
伊藤有加里	(財) 食品分析開発センター理事長	衛生微生物部	21.8.3	21.12.28	女	
蒔苗裕平	東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系長	療品部	21.11.1		男	
新谷依子	福岡県保健環境研究所長	生薬部	21.11.18	21.11.20	女	
大貫泉美	栃木県保健福祉部長	食品衛生管理部	21.12.7	22.2.26	女	
Li Min	東京医科歯科大学難治疾患研究所准教授	薬理部	22.3.1		女	
紀平知子	(財) 食品分析開発センター理事長	代謝生化学部	22.1.4	22.3.31	女	
大塚裕忠	昭和大学バイオセーフティー委員会委員長	衛生微生物部	22.1.18		男	

(実習生) 28名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
古山大亮	麻布大学准教授	衛生微生物部	20.9.1	22.3.25	男	
中津亜紀	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	21.2.23	22.3.31	女	
大山亮	日本大学生物資源科学部長	生物薬品部	21.3.2	22.2.28	男	
川島健	日本大学生物資源科学部長	生物薬品部	21.3.2	22.2.28	男	

高野晴菜	東京医薬専門学校学校長	機能生化学部	21.3.9	22.2.26	女	
佐々木亮	日本大学生物資源科学部長	食品添加物部	21.4.2	22.2.17	男	
音田結香	日本大学生物資源科学部長	食品添加物部	21.4.2	22.2.16	女	
相場友里恵	北里大学理学部教授	環境衛生化学部	21.4.1	22.2.16	女	
竹崎紗代	東京医薬専門学校学校長	環境衛生化学部	21.4.1	22.3.23	女	
荒井卓也	東京理科大学理学部准教授	有機化学部	21.4.1	22.3.31	男	
高垣亮平	東京理科大学理学部准教授	有機化学部	21.4.1	22.3.31	男	
森亮平	北里大学医療衛生学部学部長	衛生微生物部	21.4.1	22.2.26	男	
大田悠紀子	東京医薬専門学校学校長	環境衛生化学部	21.4.1	22.2.26	女	
佐武宗幸	関東学院大学工学部教授	環境衛生化学部	21.4.1	22.3.31	男	
樋口雅一	日本大学生物資源科学部長	代謝生化学部	21.4.1	22.3.24	男	
木下麻緒	玉川大学農学部准教授	衛生微生物部	21.4.20	22.3.31	女	
小林礼奈	東京家政大学教授	食品衛生管理部	21.5.28	22.2.25	女	
大湊卓弥	明治薬科大学衛生化学教室教授	生物薬品部	21.6.1		男	
井口茉耶	明治薬科大学衛生化学教室教授	生物薬品部	21.6.1		女	
筒井康平	工学院大学学長	有機化学部	21.6.19		男	
高橋健男	工学院大学学長	有機化学部	21.6.22	22.3.31	男	
中島茉美	昭和女子大学教授	食品衛生管理部	21.6.22	22.3.31	女	
Eniek Suwarni	インドネシア国立医薬品食品管理試験所長	毒性部	21.7.27	21.8.7	女	
大方信一郎	東京医科歯科大学難治疾患研究所准教授	薬理部	21.10.1	22.3.31	男	
矢吹悠	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	22.2.22		男	
野島萌子	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	22.2.22		女	
竹内由起	東京薬科大学生命科学部長	有機化学部	22.3.1		女	
K. シリラック	東海大学開発工学部学部長	薬理部	22.3.2	22.3.15	女	

E. Fahy[*1], S. Subramaniam[*1], R. C. Murphy[*2], Nishijima, M., C. R. H.Raetz[*3], Shimizu T.[*4], F. Spener[*5], G. van Meer[*6], M. J. Wakelam[*7], and E. A. Dennis[*1]: **Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids**

J. Lipid. Res., **50**, S9-S14 (2009)

In 2005, the International Lipid Classification and Nomenclature Committee under the sponsorship of the LIPID MAPS Consortium developed and established a "Comprehensive Classification System for Lipids" based on well-defined chemical and biochemical principles and using an ontology that is extensible, flexible, and scalable. This classification system, which is compatible with contemporary databasing and informatics needs, has now been accepted internationally and widely adopted. In response to considerable attention and requests from lipid researchers from around the globe and in a variety of fields, the comprehensive classification system has undergone significant revisions over the last few years to more fully represent lipid structures from a wider variety of sources and to provide additional levels of detail as necessary. The details of this classification system are reviewed and updated and are presented here, along with revisions to its suggested nomenclature and structure-drawing recommendations for lipids.

Keywords: lipidomics, nomenclature, databases

[*1] University of California, San Diego
[*2] University of Colorado Denver
[*3] Duke University Medical Center
[*4] University of Tokyo
[*5] University of Graz
[*6] Utrecht University
[*7] The Babraham Institute

Tomishige, N.[*1], Kumagai, K.[*2], Kusuda, J.[*1], Nishijima, M., and Hanada, K.[*1]: **Casein kinase Iγ2 down-regulates trafficking of ceramide in the synthesis of sphingomyelin**

Mol. Biol. Cell., **20**, 348-357 (2009)

Intracellullar trafficking of lipids is fundamental to membrane biogenesis. For the synthesis of sphingomyelin, ceramide is transported from the endoplasmic reticulum to the Golgi apparatus by the ceramide transfer protein CERT. CERT is phosphorylated by protein kinase D at S132 and subsequently multiple times in a serine-repeat motif, resulting in its inactivation. However, the kinase involved in the multiple phosphorylation remains unclear. Here, we identify the gamma2 isoform of casein kinase I (CKIgamma2) as a kinase whose overexpression confers sphingomyelin-directed toxin-resistance to Chinese hamster ovary cells. In a transformant stably expressing CKIgamma2, CERT was hyperphosphorylated, and the intracellular trafficking of ceramide was retarded, thereby reducing de novo sphingomyelin synthesis. The reduction in the synthesis of sphingomyelin caused by CKIgamma2 was reversed by the expression of CERT mutants that are not hyperphosphorylated. Furthermore, CKIgamma2 directly phosphorylated CERT in vitro. Among three gamma isoforms, only knockdown of gamma2 isoform caused drastic changes in the ratio of hypo- to hyperphosphorylated form of CERT in HeLa cells. These results indicate that CKIgamma2 hyperphosphorylates the serine-repeat motif of CERT, thereby inactivating CERT and down-regulating the synthesis of sphingomyelin.

Keywords: ceramide, casein kinase I, CERT

[*1] 国立感染症研究所
[*2] (独)医薬基盤研究所

Nitahara-Kasahara, Y.[*], Fukasawa, M.[*], Shinkai-Ouchi, F.[*], Sato, S.[*], Suzuki, T.[*], Murakami, K.[*], Wakita, T.[*], Hanada, K.[*], Miyamura, T.[*], and Nishijima, M.: **Cellular vimentin content regulates the protein level of hepatitis C virus core protein and the hepatitis C virus production in cultured cells**

Virology., **383**, 319-327 (2009)

Hepatitis C virus (HCV) core protein is essential for virus particle formation. Using HCV core-expressing and non-expressing Huh7 cell lines, Uc39-6 and Uc321, respectively, we performed comparative proteomic studies of proteins in the 0.5% Triton X-100-insoluble fractions of cells, and found that core-expressing Uc39-6 cells had much lower vimentin content than Uc321 cells. In experiments using vimentin-overexpressing and vimentin-knocked-down cells, we demonstrated that core protein levels were affected by cellular vimentin content. When vimentin expression was knocked-down, there was no difference in mRNA level of core protein; but proteasome-dependent degradation of the core

protein was strongly reduced. These findings suggest that the turnover rate of core protein is regulated by cellular vimentin content. HCV production was also affected by cellular vimentin content. Our findings together suggest that modulation of hepatic vimentin expression might enable the control of HCV production.

Keywords: hepatitis C virus, core protein, vimentin

* 国立感染症研究所

Brown, C. K.[*1], Buhse, L.[*2], Friedel, H.[*3], Keitel, S.[*1], Kraemer, J.[*5], Morris, M.[*6], Stickelmeyer, M.[*7], Yomota, C. and Shah, V. P.[*7]: **FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus**

AAPS Pharm. Sci. Tech., **10**, 924-927 (2009)

The qualification process for ensuring that a paddle or basket apparatus is suitable for its intended use is a highly debated and controversial topic. Different instrument qualification and suitability methods have been proposed by the pharmacopeias and regulatory bodies. In an effort to internationally harmonize dissolution apparatus suitability requirements, the International Pharmaceutical Federation's (FIP) Dissolution/Drug Release Special Interest Group (SIG) reviewed current instrument suitability requirements listed in the US, European, and Japanese pharmacopeias and the International Conference on Harmonization (ICH) Topic Q4B on harmonization of pharmacopoeial methods, in its Annex 7, Dissolution Test General.

Keywords: basket apparatus, paddle apparatus, performance verification test

*1 Eli Lilly and Company
*2 Food and Drug Administration/CDER/OPS
*3 Bayer Schering Pharma AG
*4 European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare,
*5 PHAST
*6 Irish Medicines Board
*7 FIP Scientific Secretary

柘植秀哉[*1], 大内 正[*1], 中島辰巳[*1], 青木光夫[*2], 大久保恒夫[*2], 四方田千佳子：**浸透圧測定法による機種間差による研究（第3報）**

医薬品研究, **40**, 505-519 (2009)

凝固点降下を用いる浸透圧計に機種間差が存在し，装置校正用オスモル濃度標準液の調製が煩雑であることから，装置メーカーの校正用標準液を使用しているメーカーが多く，測定データに影響が認められないことから，二点校正法やより簡便な校正方法を取り込むことが期待された．また，1000mOsmを越える試料の測定では，現在希釈測定し，希釈倍率を乗じることとなっているが，希釈倍率を記載して，測定値をその表示する方向で，一般試験法の修正が望ましい．

Keywords: 浸透圧測定，機種間差，校正用標準液

*1 (社)東京医薬品工業協会局方委員会
*2 大阪医薬品協会技術研究委員会

田邊豊重[*1], 高居邦弘[*1], 青木光夫[*1], 大久保恒夫[*1], 大内 正[*2], 寺田三郎[*2], 柘植秀哉[*2], 四方田千佳子：**輸液用ゴム栓試験法の見直し研究（第1報）**

医薬品研究, **41**, 221-239 (2010)

USPのゴム栓試験法は，2008年に改正されてEP，ISOのゴム栓試験法とほぼ整合するようになった．三薬局方の中でいち早くゴム栓試験法を収載した日局は長らく見直しが行われていない．日局の輸液用ゴム栓試験法を科学的に見直し，注射用ゴム栓試験法として改訂する必要がある．

Keywords: 浸透圧測定，機種間差，校正用標準液

*1 大阪医薬品協会技術研究委員会
*2 (社)東京医薬品工業協会局方委員会

飯田芳男[*1], 中村利廣[*2], 川瀬 晃[*3], 山崎慎一[*4], 四方田千佳子, 松田りえ子, 小野昭紘[*5], 柿田和俊[*5], 瀧本憲一[*5], 坂田 衛[*5]：**日本分析化学会標準物質Jsac0302, Jsac0311, Jsac0401, Jsac0501, Jsac0602-2, JsacPT0711, JsacPT0721の安定性試験結果**

分析化学, **58**, 951-962 (2009)

標準物質において認証値のトレーサビリティーと安定性が重要である．認証値に関しては，ISOGuide43-1に準拠した共同実験で対応しているが，安定性について，1，3，5，7，10年後に試験を実施することと規定し，認証書には，その結果を公表することとしている．ここでは，7種の標準物質について得られたデータと評価を公表した．

Keywords: 認証標準物質，認証値，安定性

*1 成蹊大学
*2 明治大学理工学部

*3 エヌエスアイ・ナノテクノロジー(株)
*4 東北大学大学院環境科学研究所
*5 (財)日本分析化学会標準物質委員会

Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E.*, and Terada, K.*: **Stabilization of protein structure in freeze-dried amorphous organic acid buffer salts**

Chem. Pharm. Bull., **57**, 1231-1236 (2009)

The purpose of this study was to elucidate the physical properties and protein-stabilizing effects of some pH-adjusting excipients (carboxylic acids and their sodium salts) in frozen solutions and in freeze-dried solids. Thermal and powder X-ray diffraction (XRD) analysis indicated a high propensity of sodium citrates to form glass-state amorphous solids upon freeze-drying. Some salts (e.g., sodium succinate) crystallized in the single-solute frozen solutions. FT-IR analysis of bovine serum albumin (BSA) and bovine immunoglobulin G (IgG) in the aqueous solutions and the freeze-dried solids showed that some glass-forming salts (e.g., monosodium citrate) protected the secondary structure from lyophilization-induced perturbation. Freeze-drying of BSA at different concentrations indicated retention of the secondary structure at similar monosodium citrate/protein concentration ratios, suggesting stabilization through direct interaction that substitute water molecules inevitable for the conformation integrity. The carboxylic acid salts should provide rigid hydrogen bonds and electrostatic interactions that raise the glass transition temperature of the amorphous solids and stabilize protein structure. The relevance of the structural stabilization to the protein formulation design was discussed.

Keywords: freeze-drying, protein formulation, stabilization

---

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Kadoya, S.*, Fujii, K.*, Izutsu, K., Yonemochi, E.*, Terada, K.*, Yomota, C., Kawanishi, T.: **Freeze-drying of proteins with glass-forming oligosaccharide-derived sugar alcohols**

Int. J. Pharm., **389**, 107-113 (2010)

Physical properties and protein-stabilizing effects of sugar alcohols in frozen aqueous solutions and freeze-dried solids were studied. Various frozen sugar alcohol solutions showed a glass transition of the maximally freeze-concentrated phase at temperatures (T_g's) that depended largely on the solute molecular weights. Some oligosaccharide-derived sugar alcohols (e.g., maltitol, lactitol, maltotriitol) formed glass-state amorphous cake-structure freeze-dried solids. Microscopic observation of frozen maltitol and lactitol solutions under vacuum (FDM) indicated onset of physical collapse at temperatures (T_c) several degrees higher than their T_g's. Freeze-drying of pentitols (e.g., xylitol) and hexitols (e.g., sorbitol, mannitol) resulted in collapsed or crystallized solids. The glass-forming sugar alcohols prevented activity loss of a model protein (LDH: lactate dehydrogenase) during freeze-drying and subsequent storage at 50 degrees C. They also protected bovine serum albumin (BSA) from lyophilization-induced secondary structure perturbation. The glass-forming sugar alcohols showed lower susceptibility to Maillard reaction with co-lyophilized L-lysine compared to reducing and non-reducing disaccharides during storage at elevated temperature. Application of the oligosaccharide-derived sugar alcohols as alternative stabilizers in lyophilized protein formulations was discussed.

Keywords: freeze-drying, amorphous, protein formulation

---

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Tokunaga, H.*1, Izutsu, K., Arai S.*2, Yonezawa, Y.*2, Kuroki, R.*2, Arakawa, T.*3, Tokunaga, M.*1: **Dimer-tetramer assembly of nucleoside diphosphate kinase from moderately halophilic bacterium Chromohalobacter salexigens DSM3043: Both residues 134 and 136 are critical for the tetramer assembly**

Enz. Microb. Tech., **46**, 129-135 (2010)

The subunit structure of Halomonas nucleoside diphosphate kinase (HaNDK) is a dimer, different from NDKs of other species. We have shown before that it is due to Glu134 in HaNDK, which results in steric hindrance and charge repulsion between two dimeric units and prevents further assembly into the tetramer and that changing the Glu134 to neutral Ala results in formation of a stable tetramer. To our surprise, both wild-type NDK from moderately halophilc Chromohalobacter salexigens (CsNDK/GNE: GNE represents Gly134-Asn135-Glu136) and mutant CsNDK/ANE, both of which have a neutral amino acid at resi-

due 134, were found to form a dimer. These constructs contain Glu136, which may also cause steric barrier and charge repulsion. A double mutant, CsNDK/ANT, having Thr at 136 resulted in stable tetrameric assembly, supporting the above notion. A mutant CsNDK/GNT reverted, however, to a dimmer again, indicating that the introduced Ala residue at 134th in the double mutant generated a hydrophobic cluster consisting of the Ala residues and thereby stabilized dimer-dimer association of CsNDK assembly, while Gly destabilized it due to the loss of this cluster. Based on these observations, it is evident that both residues 134 and 136 contribute to the subunit assembly of CsNDK.

Keywords: nucleoside diphosphate kinase, halophilic, subunit

---

*1 Faculty of Agriculture, Kagoshima University
*2 Japan Atomic Energy Agency
*3 Alliance Protein Laboratories

Shibata, H., Saito, H., Yomota, C., Kawanishi, T.: **Pharmaceutical quality evaluation of lipid emulsions containing PGE1: alteration in the number of large particles in infusion-solutions**

Int. J. Pharm., **378**, 167-76 (2009)

There are two generics of a parenteral lipid emulsion of prostaglandin E1 (PGE(1)) (Lipo-PGE(1)) in addition to two innovators. It was reported the change from innovator to generic in clinical practice caused the slowing of drip rate and formation of aggregates in the infusion line. Thus, we investigated the difference of pharmaceutical quality in these Lipo-PGE(1) formulations. After mixing with some infusion solutions, the mean diameter and number of large particles were determined. Although the mean diameter did not change in any infusion solutions, the number of large particles (diameter >1.0 microm) dramatically increased in generics with Hartmann's solution pH 8 or Lactec injection with 7% sodium bicarbonate. Next, we investigated the effect of these infusion solutions on the retention rate of PGE(1) in lipid particles. The retention rate of PGE(1) in these two infusion solutions decreased more quickly than that in normal saline. Nevertheless, there were no significant differences among the formulations tested. Our results suggest that there is no difference between innovators and generics except in mixing with these infusion solutions. Furthermore, that monitoring the number of large particles can be an effective means of evaluating pharmaceutical interactions and/or the stability of lipid emulsions.

Keywords: emulsion, prostaglandin E1, lipid particle

Shibata, H., Saito, H., Yomota, C., Kawanishi, T.: **Ammonium ion level in serum affects doxorubicin release from liposomes**

Pharmazie, **65**(4), 251-3 (2010)

In this study, we measured the release of drug from liposome-encapsulated doxorubicin (DXR) in human and mouse serum. While human serum did not induce DXR-release, mouse serum significantly induced DXR-release in a temperature- and time-dependent manner. Release of DXR was clearly observed in ultrafiltrated mouse serum, indicating that low-molecular substances affect DXR-release. Therefore, the level of Na+, Cl(-), NH_4+, and urea nitrogen in each type of serum was measured. Only the concentration of NH_4+ in mouse serum was significantly higher than that in human serum. Furthermore, addition of ammonium acetate to human serum induced DXR release at the same level observed in mouse serum. These results indicate that the NH_4+ concentration in serum might greatly affect the release of DXR from liposomes.

Keywords: liposome, doxorubicin, release

Shibata, H., Abe, Y.[*1], Yoshioka, Y.[*1,2], Nomura, T.[*1], Sato, M.[*1], Kayamuro, H.[*1,3], Kawara, T.[*1,3], Arita, S.[*1,3], Furuya, T.[*1,3], Nagano, K.[*1], Yoshikawa, T.[*1,3], Kamada, H.[*1,2], Tsunoda, S.[*1,2,3], Tsutsumi, Y.[*1,2,3]: **Generation of mouse macrophages expressing membrane-bound TNF variants with selectivity for TNFR1 or TNFR2**

Cytokine, **50**(1), 75-83 (2010)

Tumor necrosis factor-alpha (TNF) is expressed on the cell surface as a transmembrane form (tmTNF), that can be released as a soluble form (solTNF) via proteolytic cleavage. These two types of TNF exert their biological functions by binding to one of two TNF receptors, TNFR1 or TNFR2. However, the biological function of tmTNF through these two receptors remains to be determined. Here, we generated macrophages that expressed tmTNF mutants with selectivity for either TNFR1 or TNRF2 as a tool to evaluate signaling through these receptors. Wild-type TNF

(wtTNF), TNFR1-selective mutant TNF (mutTNF-R1) or TNFR2-selective mutant TNF (mutTNF-R2) were individually expressed on the TNFR1-/-R2-/- mouse macrophages (Mφ) as the tmTNF forms. tm-mutTNF-R1-expressing Mφ exhibited significant selectivity for binding to TNFR1, whereas tm-mutTNF-R2-expressing Mφ only showed a slight selectivity for binding to TNFR2. Signaling by tm-mutTNF-R1-expressing Mφ through the hTNFR2 was weaker than that of tm-wtTNF-expressing Mφ, suggesting that the binding selectivity correlated with functional selectivity. These results indicate tmTNF variants might prove useful for the functional analysis of signaling through TNF receptors.

Keywords: Transmembrane TNF, Mutant TNF, Lentiviral vector

---

*1 (独)医薬基盤研究所
*2 大阪大学MEIセンター
*3 大阪大学大学院薬学研究科

Yoshida, H., Nishikawa, M.*1, Yasuda, S.*1, Mizuno, Y.*1, Toyota, H.*1, Takahashi, R.*2, Takakura, Y.*1: **TLR9-dependent systemic interferon-β production by intravenous injection of plasmid DNA/cationic liposome complex in mice**

J. Gene. Med., **11**, 708-717 (2009)

After an intravenous injection into mice, CpG lipoplex induced a large increase in the levels of IFN-β and IL-6 in the serum, liver, spleen, lung and kidney, whereas non-CpG lipoplex scarcely had any effect. Neither formulation led to significant cytokine production in TLR9$^{-/-}$ mice. Clodronate liposome-treated mice showed a large reduction in both IFN-β and IL-6 levels. Splenectomized mice receiving CpG lipoplex also showed a significantly low production of IL-6 but a similar level of IFN-β production to that of unsplenectomized mice. A large number of monocytes were found in the capillary vessels around the alveoli of mice receiving lipoplex. Thus, unlike the production of IL-6 from splenic Mφ, IFN-β is produced from phagocytic cells other than splenic Mφ after the injection of CpG lipoplex TLR9-dependently.

Keywords: IFN-β, lipoplex, TLR9

---

*1 京都大学大学院薬学研究科
*2 京都大学大学院医学研究科

Yasuda, S.*, Yoshida, H., Nishikawa, M.*, Takakura, Y.*: **Comparison of the type of liposome involving cytokine production induced by non-CpG Lipoplex in macrophages**

Mol. Pharm., **7**, 533-542 (2010)

The production of IFN-β, TNF-α and IL-6 by lipoplex was confirmed to be induced independently of the interaction between CpG DNA and TLR9 in macrophages from TLR9$^{-/-}$ mice. The level of cytokine production and the increase in the *Z-DNA binding protein-1* (*Zbp1*), a cytosolic doublestranded DNA sensor, mRNA varied depending on the type of cationic liposome in a macrophage-like cell line, RAW264.7. A good correlation was observed between the cytokine level and the *Zbp1* mRNA. A confocal microscopic study using fluorescently labeled pDNA complexes showed that the complexes that released a lot of cytokines showed an enhanced distribution of pDNA-derived fluorescence into the cytosol. These results suggest that different intracellular trafficking derived from the type of liposomes determines the recognition of pDNA by ZBP1 after uptake of lipoplexes by the macrophages, followed by the release of type I IFNs and inflammatory cytokines.

Keywords: non-CpG pDNA, inflammatory response, ZBP1

---

* 京都大学大学院薬学研究科

Wang, B.*, Cicerone, M.T.*, Aso, Y., Pikal, M. J.*: **The impact of thermal treatment on the stability of freeze-dried amorphous pharmaceuticals: II. aggregation in an IgG1 fusion protein**

J. Pharm. Sci. **99**, 683-700 (2010)

IgG1の凍結乾燥製剤の保存安定性に及ぼす熱処理の影響を明らかにした．熱処理により，タンパク質の２次構造や局所的な運動性に大きな変化は見られず，熱処理によるIgG1の安定性の向上はグローバルな運動性の低下によって説明できることが示唆された．

Keywords: annealing, stability, mobility

---

* University of Connecticut

Sakamoto, T., Portieri, A.*1, Taday, P.F.*1, Takada, Y.*2, Sasakura, D.*3, Aida, K.*2, Matsubara, T.*3, Miura, T.*3, Terahara T.*2, Arnone, D.D.*1, Kawanishi, T., Hiyama, Y.: **Detection of tulobuterol crystal in**

transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging

Pharmazie, **64**, 361-365 (2009)

Applicability of a Terahertz Pulsed Spectroscopy (TPS) and a Terahertz Pulsed Imaging (TPI) for detection of tulobuterol (TBR) crystals in transdermal patches was investigated. Because TBR has high permeability in dermis, crystalline TBR in patch matrices contributes to controlling the release rate of TBR from a matrix. Therefore, crystalline TBR is one of the important factors for quality control of TBR transdermal tapes. A model tape that includes 5w/w%, 10w/w%, 20w/w% or 30w/w% of TBR was measured by TPS/TPI. TBR crystals in the matrices were successfully detected by TPI. Identification of TBR in an image of a crystal-like mass was done by comparison between the spectra of tapes and a TBR standard substance. These results indicate that TPS and TPI are applicable to identifying crystalline lumps of an active drug in tapes for quality control.

Keywords: terahertz pulsed imaging, TDDS, tulobuterol

*1 TeraView Ltd
*2 TDDS Laboratory, Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc.
*3 Bruker Optics K.K.

Chikuma, T.*1, Yoshimoto, T.*1, Ohba, M.*1, Sawada, M.*2, Kato, T.*3, Sakamoto, T., Hiyama Y., Hojo. H.*1: **Interleukin-6 induces Prostaglandin E(2) Synthesis in Mouse Astrocytes**

J. Mol. Neurosci., **39**, 175-184 (2009)

The physiological function of interleukin-6 within the central nervous system (CNS) is complex; interleukin-6 exerts neurotrophic and neuroprotective effects and yet can also function as a mediator of inflammation, demyelination, and astrogliosis depending on the cellular context. However, the roles of interleukin-6 in astrocytes are poorly understood. In the present study, we investigated the effect of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 on the production of the inflammatory mediator prostaglandin E(2) in mouse astrocytes. Interleukin-6 stimulated prostaglandin E(2) production in a time-dependent fashion via a rapid and transient induction of cyclooxygenase-2 messneger RNA, followed by cyclooxygenase-2 protein synthesis. Interleukin-6 may act on the nervous system by interacting with its specific soluble interleukin-6 receptor and the signal transducer 130-kDa glycoprotein. Simultaneous treatment of astrocytes with interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor caused marked induction of prostaglandin E(2) synthesis, and this effect was suppressed by adding a neutralizing antibody against soluble interleukin-6 receptor. These results indicate that interleukin-6/soluble interleukin-6 receptor complexes and the signal transducer 130-kDa glycoprotein play an important role in the regulation of cyclooxygenase-2 expression and subsequent prostaglandin E(2) formation in mouse astrocytes and that interleukin-6 is an important regulator of immune and inflammatory processes in the CNS.

Keywords: Interleukin-6, Prostaglandin E2, Soluble interleukin-6 receptor

*1 Department of Pharmaceutical Analytical Chemistry, Showa Pharmaceutical University
*2 Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University
*3 Graduate School of Integrated Science, Yokohama City University

Sakamoto, T., Mizukai, K., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: **Real-Time Analysis for Quality Control of a Reaction Process using Ultra-high performance Liquid Chromatography. Reduction of Phenyl Ketone to Phenyl Alcohol**

J. Pharm. Innov., **4**, 115-120 (2009)

The applicability of ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC) for real-time analysis of a synthetic process was examined. A reduction reaction was selected as a model process. Quantities of acetophenone (AcPh) and phenyl ethanol (PhEt) in reaction solutions were analyzed at 5- and 15-min intervals. Reaction solutions were diluted using acetonitrile and water (6:4) was used as the mobile phase. PhEt and AcPh were detected at 0.64 and 0.75 min, respectively. Additionally, as many as nine different impurities were detected in the reaction solution. Given the ability to detect impurities in a reaction solution within few minutes, UHPLC technology is deemed applicable for real-time synthetic process control.

Keywords: UHPLC, Real-time analysis, Synthesis process

Sakamoto, T., Tanabe, T.*1, Sasaki, T.*2, Oyama, Y.*1,

Nishizawa, J.[*2], Kawanishi, T., Hiyama, Y.: **Chiral analysis of re-crystallized mixtures of D-, L-amino acid using terahertz spectroscopy**

Malaysian J. Chem., **11**, 88-93 (2009)

Distinguishability by terahertz absorption between D- and L-amino acids and a change in terahertz absorption based on the re-crystallization condition was examined. Terahertz spectra which were obtained from the re-crystallized each enantiomer or mixtures of D- and L-leucine or alanine were compared with those of the purchased reagents. The peak tops of the re-crystallized L- and D- leucine mixtures were shifted toward low frequency side and the half width of the peak at 3.7 THz became narrow to approximately half of that of the reagent. Difference of spectral features from 2.1 THz to 2.8 THz in the THz spectra between D- and L-alanines was observed. According to the result of peak separation against these spectra, distinction between the purchased D- and L-alanine was possible to compare the intensities of the sub-peaks. Moreover, changes of the integrated values of the peaks obtained from L- or D-form-rich mixture of leucine were observed. These results suggested that feasibility of chiral analysis of enantiomers using terahertz spectroscopy would be shown.

Keywords: terahertz spectroscopy, polymorphs, enantiomers

[*1] Graduate School of Engineering, Tohoku University
[*2] Center for Priority Area, Tokyo Metropolitan University

Sakai-Kato, K., Saito, E., Ishikura, K., Kawanishi, T.: **Analysis of intracellular doxorubicin and its metabolites by ultra-high-performance liquid chromatography**

J. Chromatogr. B., **878**, 1466-1470 (2010)

Doxorubicin, a highly effective anticancer drug, produces severe side effect such as cardiotoxicity, which is mainly caused by its metabolite, doxorubicinol. While in vitro studies by measuring cellular concentration of doxorubicin have been reported, there have been no reports on measuring cellular concentration of the metabolites. In this report, we developed a sensitive and high-throughput method for measuring cellular concentrations of doxorubicin and its metabolites by ultra-high-performance liquid chromatography. The method achieved more than 96% recovery of doxorubicin and its metabolites from cell homogenates. Using simple separation conditions, doxorubicin and its three main metabolites, and the internal standard, were separated within 3 min. The method has a limit of quantification of 17.4 pg (32.0 fmol) injected doxorubicin. This high sensitivity enables the detection and intracellular quantification of doxorubicin and its metabolite, doxorubicinol, in cell homogenates, and its use will facilitate studies of the relationship between doxorubicin pharmacokinetics and therapeutic outcome.

Keywords: Ultra-high-performance liquid chromatography, Doxorubicin, Doxorubicinol

Sakai-Kato, K., Umezawa, Y.[*1], Mikoshiba K.[*2], Aruga, J.[*2], Utsunomiya-Tate, N.[*1]: **Stability of folding structure of Zic zinc finger proteins**

Biochem. Biophys. Res. Commun., **384**, 362-365 (2009)

Zic family proteins have five C2H2-type zinc finger (ZF) motifs. We physicochemically characterized the folding properties of Zic ZFs. Alteration of chelation with zinc ions and of hydrophobic interactions changed circular dichroism spectra, suggesting that they caused structural changes. The motifs were heat stable, but electrostatic interactions had little effect on structural stability. These results highlight the importance of chelating interactions and hydrophobic interactions for the stability of the folding structure of Zic ZF proteins.

Keywords: transcription factor, zinc finger, protein-DNA interaction

---

[*1] 武蔵野大学薬学部
[*2] (独)理化学研究所

Sano, K.[*1], Miyamoto, Y.[*1], Kawasaki, N., Hashii, N., Itoh, S., Murase, M.[*1], Date, K.[*1], Yokoyama, M.[*2], Sato, C.[*3], Kitajima, K.[*3], Ogawa, H.[*1]: **Survival signals of hepatic stellate cells in liver regeneration are regulated by glycosylation changes in rat vitronectin, especially decreased sialylation**

J. Biol. Chem., **285**, 17301-17309 (2010)

The extracellular matrix (ECM) molecules play important roles in many biological and pathological processes. During tissue remodeling, the ECM molecules that are glycosylated are different from those of normal tissue owing to changes in the expression of many proteins that are responsible for glycan

synthesis. Vitronectin (VN) is a major ECM molecule that recognizes integrin on hepatic stellate cells (HSCs). The present study attempted to elucidate how changes in VN glycans modulate the survival of HSCs, which play a critical role in liver regeneration. Plasma VN was purified from partially hepatectomized (PH) and sham-operated (SH) rats at 24 h after operation and non-operated (NO) rats. Adhesion of rat HSCs (rHSCs), together with phosphorylation of focal adhesion kinase, in PH-VN was decreased to one-half of that in NO- or SH-VN. Spreading of rHSCs on desialylated NO-VN was decreased to one-half of that of control VN, indicating the importance of sialylation of VN for activation of HSCs. Liquid chromatography/multiple-stage mass spectrometry analysis of Glu-C glycopeptides of each VN determined the site-specific glycosylation. In addition to the major biantennary complex-type N-glycans, hybrid-type N-glycans were site-specifically present at Asn (167). Highly sialylated O-glycans were found to be present in the Thr(110)-Thr(124) region. In PH-VN, the disialyl O-glycans and complex-type N-glycans were decreased while core-fucosylated N-glycans were increased. In addition, immunodetection after two-dimensional PAGE indicated the presence of hyper- and hyposialylated molecules in each VN and showed that hypersialylation was markedly attenuated in PH-VN. This study proposes that the alteration of VN glycosylation modulates the substrate adhesion to rat HSCs, which is responsible for matrix restructuring.

Keywords: Apotosis, Extracellular Matrix, Glycoproteins/Carbohydrates

*1 お茶の水女子大学
*2 東京医科歯科大学
*3 名古屋大学

Wada, Y.[*1], Dell, A.[*2], Haslam, S. M.[*2], Tissot, B.[*2], Canis, K.[*2], Azadi, P.[*3], Backstrom, M.[*4], Costello, C. E.[*5], Hansson, G. C.[*4], Hiki, Y.[*6], Ishihara, M.[*3], Ito, H.[*7], Kakehi, K.[*8], Karlsson, N.[*9], Kato, K.[*10, 11], Kawasaki, N., Khoo, K. H.[*12], Kobayashi, K.[*13], Kolarich, D.[*14], Kondo, A.[*15], Lebrilla, C.[*16], Nakano, M.[*15], Narimatsu, H.[*7], Novak, J.[*17], Novotny, M. V.[*18], Ohno, E.[*11], Packer, N. H.[*14], Renfrow, M. B.[*17], Tajiri, M.[*1], Thomsson, K. A.[*4], Yagi, H.[*11], Yu, S. Y.[*12], and Taniguchi, N.[*14, 19]:

Comparison of methods for profiling O-glycosylation: Human Proteome Organisation Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study of IgA1

Mol. Cell. Proteomics., **9**, 719-727 (2010)

The Human Proteome Organisation Human Disease Glycomics/Proteome Initiative recently coordinated a multi-institutional study that evaluated methodologies that are widely used for defining the N-glycan content in glycoproteins. The study convincingly endorsed mass spectrometry as the technique of choice for glycomic profiling in the discovery phase of diagnostic research. The present study reports the extension of the Human Disease Glycomics/Proteome Initiative's activities to an assessment of the methodologies currently used for O-glycan analysis. Three samples of IgA1 isolated from the serum of patients with multiple myeloma were distributed to 15 laboratories worldwide for O-glycomics analysis. A variety of mass spectrometric and chromatographic procedures representative of current methodologies were used. Similar to the previous N-glycan study, the results convincingly confirmed the pre-eminent performance of MS for O-glycan profiling. Two general strategies were found to give the most reliable data, namely direct MS analysis of mixtures of permethylated reduced glycans in the positive ion mode and analysis of native reduced glycans in the negative ion mode using LC-MS approaches. In addition, mass spectrometric methodologies to analyze O-glycopeptides were also successful.

Keywords: O-glycosylation, Human Proteome Organisation Human Disease Glycomics/Proteome Initiative, multi-institutional study

*1 大阪府立母子保健医療センター
*2 Imperial College London
*3 University of Georgia
*4 University of Gothenburg
*5 Boston University School of Medicine
*6 藤田保健衛生大学
*7 (独)産業総合研究所
*8 近畿大学
*9 National University of Ireland
*10 岡崎国立共同研究機構
*11 名古屋市立大学
*12 National Taiwan University
*13 北海道大学
*14 Macquarie University
*15 大阪大学

*16 University of California Davis
*17 University of Alabama
*18 Indiana University
*19 (独)理化学研究所

Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Nakajima, Y., Harazono, A., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: **Identification of glycoproteins carrying a target glycan-motif by liquid chromatography/multiple-stage mass spectrometry: identification of Lewis x-conjugated glycoproteins in mouse kidney**

J. Proteome Res., **8**, 3415-3429 (2009)

Certain glycan motifs in glycoproteins are involved in several biological events and diseases. To understand the roles of these motifs, a method is needed to identify the glycoproteins that carry them. We previously demonstrated that liquid chromatography-multiple-stage mass spectrometry (LC-MS^n) allowed for differentiation of oligosaccharides attached to Lewis-motifs, such as Lewis x(Le^x, Galβ1-4(Fucα1-3)GlcNAc) from other glycans. We successfully discriminated Le^x-conjugated oligosaccharides from other *N*-linked oligosaccharides derived from mouse kidney proteins by using Lewis-motif-distinctive ions, a deoxyhexose (dHex)+hexose (Hex)+*N*-acetylhexsosamine (HexNAc) fragment (*m/z* 512), and a Hex+HexNAc fragment (*m/z* 366). In the present study, we demonstrated that this method could be used to identify the Le^x-conjugated glycoproteins. All proteins in the mouse kidney were digested into peptides, and the fucosylated glycopeptides were enriched by lectin-affinity chromatography. The resulting fucosylated glycopeptides were subjected to two different runs of LC-MS^n using a Fourier- transform ion cyclotron resonance mass spectrometer (FTICR-MS) and an ion trap-type mass spectrometer. After the first run, we picked out product ion spectra of the expected Le^x-conjugated glycopeptides based on the presence of Lewis-motif-distinctive ions and assigned a peptide+HexNAc or peptide+(dHex) HexNAc fragment in each spectrum. Then the fucosylated glycopeptides were subjected to a second run in which the peptide-related fragments were set as precursor ions. We successfully identified γ-glutamyl transpeptidase 1 (γ-GTP1), low-density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2), and a cubilin precursor as Le^x-conjugated glycoproteins by sequencing of 2-5 glycopeptides. In addition, it was deduced that cadherin 16, dipeptidase I, H-2 class I histocompatibility antigen, K-K α precursor (H2-Kk), and alanyl (membrane) aminopeptidase could be Le^x-conjugated glycoproteins from the good agreement between the experimental and theoretical masses and fragment patterns. The results indicated that our method could be applicable for the identification and screening of glycoproteins carrying target glycan-motifs, such as Lewis epitopes.

Keywords: LC/MS^n, Lewis-motif, glycopeptide

椿　直孝*，木下充弘*，川崎ナナ，山口照英，早川堯夫*，掛樋一晃*：**日本薬局方医薬品各条ヘパリンナトリウム純度試験へのキャピラリー電気泳動法の適用について**

薬学雑誌，**129**，1255-1264 (2009)

主に米国で発生した過硫酸化コンドロイチン硫酸(OSCS) 混入ヘパリンナトリウムによる有害事象への対応として，日本薬局方医薬品各条ヘパリンナトリウムの改訂が検討されている．本研究では，キャピラリー電気泳動法がOSCS及びデルマタン硫酸エステル純度試験として適用可能であることを示した．

Keywords: 過硫酸化コンドロイチン硫酸，キャピラリー電気泳動法，日本薬局方

* 近畿大学

宮田直樹*，川崎ナナ，内田恵理子，蜂須賀暁子：**「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告ー日本薬局方の名称関連項目の科学的整備に関する研究**

医薬品研究，**40**，587-598 (2009)

日本薬局方に既収載の生物薬品及び近々収載が予定されている生物薬品を対象に，医薬品の本質（構造）にかかわる名称関連項目の記載内容及び表記方法について調査研究を行い，今後整備が必要となる事項を明らかにした．

Keywords: INN，JAN，生物薬品

* 名古屋市立大学

Morita, I.*1, Kakuda, S.*1, Takeuchi, Y.*1, Itoh, S., Kawasaki, N., Kizuka, Y.*1, Kawasaki, T.*2, Oka, S.*1: **HNK-1 glyco-epitope regulates the stability of the glutamate receptor subunitGluR2 on the neuronal cell surface**

J. Biol. Chem., **284**, 30209-30217 (2009)

HNK-1 (human natural killer-1) glyco-epitope, a

sulfated glucuronic acid attached to N-acetyllactosamine on the nonreducing termini of glycans, is highly expressed in the nervous system. Our previous report showed that mice lacking a glucuronyltransferase (GlcAT-P), a key enzyme for biosynthesis of the HNK-1 epitope, showed reduced long term potentiation at hippocampal CA1 synapses. In this study, we identified an alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole propionate (AMPA) -type glutamate receptor subunit, GluR2, which directly contributes to excitatory synaptic transmission and synaptic plasticity, as a novel HNK-1 carrier molecule. We demonstrated that the HNK-1 epitope is specifically expressed on the N-linked glycan(s) on GluR2 among the glutamate receptors tested, and the glycan structure, including HNK-1 on GluR2, was determined using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. As for the function of HNK-1 on GluR2, we found that the GluR2 not carrying HNK-1 was dramatically endocytosed and expressed less on the cell surface compared with GluR2 carrying HNK-1 in both cultured hippocampal neurons and heterologous cells. These results suggest that HNK-1 stabilizes GluR2 on neuronal surface membranes and regulates the number of surface AMPA receptors. Moreover, we showed that the expression of the HNK-1 epitope enhanced the interaction between GluR2 and N-cadherin, which has important roles in AMPA receptor trafficking. Our findings suggest that the HNK-1 epitope on GluR2 regulates cell surface stability of GluR2 by modulating the interaction with N-cadherin.

Keywords: HNK-1, GluR2, AMPA

---

*1 Graduate School of Medicine, Kyoto University
*2 Research Center for Glycobiotechnology, Ritsumeikan University

Suzuki, T., Ishii-Watabe, A., Tada, M., Kobayashi, T., Kanayasu-Toyoda, T., Kawanishi, T., and Yamaguchi, T.: **Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: A comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR**

J. Immunol., **184**, 1968-1976 (2010)

The neonatal FcR (FcRn) binds to the Fc domain of IgG at acidic pH in the endosome and protects IgG from degradation, thereby contributing to the long serum half-life of IgG. To date, more than 20 mAb products and 5 Fc-fusion protein products have received marketing authorization approval in the United States, the European Union, or Japan. Many of these therapeutic proteins have the Fc domain of human IgG1; however, the serum half-lives differ in each protein. To elucidate the role of FcRn in the pharmacokinetics of Fc domain-containing therapeutic proteins, we evaluated the affinity of the clinically used human, humanized, chimeric, or mouse mAbs and Fc-fusion proteins to recombinant human FcRn by surface plasmon resonance analysis. The affinities of these therapeutic proteins to FcRn were found to be closely correlated with the serum half-lives reported from clinical studies, suggesting the important role of FcRn in regulating their serum half-lives. The relatively short serum half-life of Fc-fusion proteins was thought to arise from the low affinity to FcRn. The existence of some mAbs having high affinity to FcRn and a short serum half-life, however, suggested the involvement of other critical factor(s) in determining the serum half-life of such Abs. We further investigated the reason for the relatively low affinity of Fc-fusion proteins to FcRn and suggested the possibility that the receptor domain of Fc-fusion protein influences the structural environment of the FcRn binding region but not of the FcgammaRI binding region of the Fc domain.

Keywords: FcRn, monoclonal antibody products, Fc-fusion protein products

Kita, T.*, Nishida, H.*, Shibata, H.*, Niimi, S., Higuti, T.* and Arakaki, N.*: **Possible role of mitochondria remodeling on cellular triacylglycerol accumulation**

J. Biochem., **146**, 787-796 (2009)

Mitochondrial fusion and fission processes play a role in a variety of cell functions, including energy metabolism, cell differentiation and programmed cell death. Still, it is not clear how these processes contribute to the cell functions. Here, we investigated the role of mitochondrial remodeling on lipid metabolism in adipocytes. In 3T3-L1 pre-adipocytes, the morphology of mitochondria is organized as a continuous reticulum. Upon differentiation of adipocytes manifested by cellular triacylglycerol (TG) accumulation, mitochondrial morphology altered from filamentous to fragmented and/or punctate structures. When the mito-

chondrial fusion was induced in adipocytes by silencing of mitochondrial fission proteins including Fis1 and Drp1, the cellular TG content was decreased. In contrast, the silencing of mitochondrial fusion proteins including mitofusion 2 and Opa1 increased the cellular TG content followed by fragmentation of mitochondria. It also appears that polyphenolic phytochemicals, negative regulators of lipid accumulation, have mitochondrial fusion activity and that there is a good correlation between mitochondrial fusion activity and the cellular TG accumulation-reducing activity of the phytochemicals. These results suggest that cellular TG accumulation is regulated, at least in part, via mitochondrial fusion and fussion processes.

Keywords: adipocytes, fission, fusion, mitochondria, phytochemicals, triacylglycerol

* Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

Nugroho, A. E.[*1], Hirasawa, Y.[*1], Kawahara, N.[*2], Goda, Y., Awang, K.[*3], Hadi, A. H. A.[*3], Morita, H.[*1]:

Bisnicalaterine A, a Vobasine-Vobasine bisindole alkaloid from *Hunteria zeylanica*

J. Nat. Prod., **72**, 1502－1506 (2009)

A new bisindole alkaloid, bisnicalaterine A, consisting of two vobasine-type skeletons, and 3-epivobasinol and 3-*O*-methylepivobasinol, with vobasine-type skeletons, were isolated from the leaves of *Hunteria zeylanica*, and their structures were elucidated on the basis of spectroscopic data and chemical correlation. Bisnicalaterine A showed moderate cytotoxicity against various human cancer cell lines.

Keywords: Bisnicalaterine A, Vobasine-Vobasine bisindole alkaloid, *Hunteria zeylanica*

[*1] Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University
[*2] Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation
[*3] Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Malaya

Sato, M.[*], Anetai, M.[*], Kamakura, H., Goda, Y.:

Analysis of Organophosphorus Pesticide Residues in Crude Drugs (Part 3)

Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science, **41**, 324-337 (2010)

A method was developed for simultaneous determination of 28 organophosphorus pesticides in Angelica Dahurica Root (Angelicae Dahuricae Radix), Astragalus Root (Astragali Radix), Cnidium Rhizome (Cnidii Rhizoma), Gardenia Fruit (Gardeniae Fructus), Glehnia Root (Glehniae Radix Cum Rhizoma), Magnolia Bark (Magnoliae Cortex), Pinellia Tuber (Pinelliae Tuber), Poria Sclerotium (Poria), Rehmannia Root (Rehmanniae Radix), Rhubarb (Rhei Rhizoma) and Senega (Senegae Radix). The determination was performed by gas chromatography with FPD detection. The recoveries of organophosphorus pesticides added at the concentration of 0.4μg/g to the crude drugs, except for Angelica Dahurica Root, Cnidium Rhizome, Glehnia Root and Magnolia Bark were mostly in the range of 70～120% (peak area method). The recoveries of methidathion, phosmet, edifenphos and phosalone added to Angelica Dahurica Root, Cnidium Rhizome and Glehnia Root were greater than 120%. The recoveries of quinalphos and iprobenfos added to Magnolia Bark were 42% and 33%, respectively. These lower recoveries may be due to reactions with components of the crude drug during extraction procedures. The established method was applied to 111 samples of 16 kinds of crude drugs. Seven kinds of organophosphorus pesticides were detected in 6 samples of 3 kinds of crude drugs produced in Japan and 12 samples of 4 kinds of crude drugs produced in the People's Republic of China in the range of trace to 0.54 ppm. The Agricultural Chemicals Regulation Law was revised on March 10, 2003, and states that a person who uses agricultural chemicals shall not use them contrary to the regulation determined by ministerial ordinances (Article 12). Four kinds of organophosphorus pesticides regulated by this law were detected in 4 samples of 2 kinds of crude drugs.

Keywords: crude drugs, organophosphorus pesticide residue, GC-FPD

* 北海道立衛生研究所

Maruyama, T., Abbaskhan, A.[*1], Choudhary, M. I.[*1], Tsuda, Y.[*1], Goda, Y., Farille M.[*2], Reduron J. P.[*3]:

Botanical origin of Indian celery seed (fruit)

J. Nat. Med., **63**, 248-253 (2009)

In the course of our study on the traditional medicines and foodstuffs used in Pakistan, we investigated the

origin of Indian celery using the analysis of internal transcribed spacer (ITS) sequence of nuclear rDNA and a phytochemical approach. As the findings of this study, the source plant of the Indian celery containing coumarin derivatives such as seselin (**1**), bergapten (**2**), isopimpinellin (**3**), etc., was not a common celery, *Apium graveolens*, but it was suggested to be *Seseli diffusum*, although Indian workers reported that *A. graveolens* seeds contain these compounds. In addition, a market survey of the Indian celery in Pakistan and related countries revealed that the Indian celery seeds in Pakistani markets are mainly composed of 3 species which have been confused in rural markets.

Keywords: Indian celery, *Seseli diffusum*, rDNA internal transcribed spacer sequence

---

[*1] カラチ大学
[*2] Passin Les Granges
[*3] Conservatoire Botanique Service des espaces verts Ville de Mulhouse

Maruyama, T., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Takayama, H.[*], Goda, Y.: **The botanical origin of kratom (*Mitragyna speciosa*; Rubiaceae) available as abused drugs in the Japanese markets**

J. Nat. Med., **63**, 340-344 (2009)

Kratom is the leaves of *Mitragyna speciosa* (Rubiaceae). Recently, kratom has been sold in street shops or on the Internet in Japan for the purpose of abuse due to its opium-like effects. In this study, we investigated the botanical origin of the commercial kratom products using the internal transcribed spacer (ITS) sequence analysis of rDNA in preparation for future regulation of this product. In addition, a previously reported method to authenticate the plant, utilizing PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) was applied to the same products in order to estimate the method's accuracy and utility. The ITS sequence analysis of the commercial kratoms revealed that most of them were derived from *M. speciosa* or closely related plants, while the others were made from the same tribe plant as *M. speciosa*. The reported PCR-RFLP method could clearly distinguish kratoms from the other psychoactive plants available in the Japanese markets and also from related plants. The authentication method is considered to be useful for the practical regulation of the plant due to its wide range of application, high accuracy and simplicity.

Keywords: *Mitragyna speciosa*, rDNA internal transcribed spacer, PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP)

---

[*] 千葉大学大学院薬学研究院

Kondo, K.[*1], Shiba, M.[*1], Yotsuyanagi, Y.[*2], Nishimura, N.[*2], Maruyama, T., Goda, Y.: **Discrimination between *Atractylodes* Rhizome (Byaku-jutsu) and *Atractylodes lancea* Rhizome (So-jutsu) by the PCR-RFLP analysis of ITS region on nrDNA**

J. Jpn. Bot., **84**, 356-359 (2009)

The purity test for *Atractylodes* rhizome by the molecular biological method based on ARMS was established in the general information on the first supplement of the Japanese Pharmacopoeia 15th ed., to stop commingling of *Atractylodes lancea* rhizome with *Atractylodes* rhizome. The ARMS requires rigorous experimental conditions. Therefore, we established a new, simple, quick and stable method based on PCR-RFLP for discrimination between *Atractylodes* rhizome and *Atractylodes lancea* rhizome.

Keywords: *Atractylodes* rhizome, *Atractylodes* lancea rhizome, PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP)

[*1] (株)ツムラ
[*2] (株)島津製作所

丸山卓郎, 宮井美穂, 鎌倉浩之, 中島育美[*1], 川崎武志[*1], 小松かつ子[*2], 藤田正雄[*1], 山本 豊[*3], 柴田敏郎[*1], 合田幸広：**遺伝子情報を利用したシゴカの基原種鑑別と純度試験法の検討**

生薬学雑誌, **64**, 15-20 (2010)

In our continuous study on the quality assurance of Eleutherococcus Senticosus Rhizome (ESR), we investigated the botanical origin of the commercial ESR obtained in Heilongjian, China using ITS sequence analysis of nuclear rDNA. Furthermore, we established a simple and rapid authentication method of ESR based on the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and estimated the detection limit of the method in preparation for its application as a purity test. As a result, two ITS genotypes were observed in the commercial ESR and they were supposed to be the inherent origin,

Eleutherococcus senticosus and the related plants such as *E. sessiliflorus*. These data are in accord with our previous study. The authentication method based on the PCR-RFLP method could clearly discriminate the inherent material from the counterfeits. In addition, the related plants were detected in all 11 samples when artificial 5% adulterant samples, which consisted of 95% *E. senticosus* and 5% related plant in weight, were assayed by the authentication method. Therefore, it was found that the purity test of ESR utilizing the PCR-RFLP method can detect contaminants at the 5% level.

Keywords: Eleutherococcus Senticosus Rhizome, internal transcribed spacer, polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)

*1 (株)ウチダ和漢薬
*2 富山大学和漢医薬学総合研究所
*3 (株)栃本天海堂
*4 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

Hosoe, T.*1, Moriyama, H.*1, Wakana, D., Itabashi, T.*1, Kawai, K.*1, Yaguchi, T.*2, Iizuka, T.*3, Hoshi, K.*4, Fukuyama, Y.*4, Kouda, Y.*4, Lau, F. C.*5: **Inhibitory effects of dihydroterrein and terrein isolated from *Aspergillus novofumigatus* on platelet aggregation**

Mycotoxins, **59**, 75-82 (2009)

Dihydroterrein (**1**) and terrein (**2**) were isolated from methanol extracts of the solid culture of *Asperillus novofumigatus* IFM 55215. Both **1** and **2** inhibited human platelet aggregation induced by collagen at a concentration of 5.0×10^2 μmol/L in vitro and they displayed slight inhibitory effects when platelet aggregation was induced by adenosine diphosphate (ADP). Inhibitory activity of dihydroterrein diacetate (**3**) and terrein diacetate (**4**) on platelet aggregation was also examined. Compound **4** was found to possess the highest inhibitory effect on both collagen- and ADP-induced platelet aggregation among **1**-**4**.

Keywords: *Aspergillus novofumigatus*, platelet aggregation inhibition, terrein

*1 星薬科大学
*2 千葉大学真菌医学研究センター
*3 横浜薬科大学
*4 昭和薬科大学
*5 InterHealth Research Center

Ishikawa, K.*1, Hosoe, T.*1, Itabashi, T.*1, Wakana, D., Takizawa, K.*2, Yaguchi, T.*2, Kawai, K.*1: **Novoamauromine and *ent*-Cycloechinulin: Two new diketopiperazine derivatives from *Aspergillus novofumigatus***

Chem. Pharm. Bull., **58**, 717-719 (2010)

The fungus *Aspergillus fumigatus* is known as an important human pathogen and a strain that produces many secondary metabolites. The fungus *Aspergillus novofumigatus* CBS117520 was isolated originally as A. fumigatus from Equadorian soil in 1965. In 2005, Hong *et al.* re-identified it as the new *Aspergillus* sp., closely related to *A. fumigatus*. We have isolated two new diketopiperazines, novoamauromine (**1**) and *ent*-cycloechinulin (**2**), along with *epi*aszonalenins A and C, and helivolic acid, from the methanolic extract of this fungus cultivated on rice using a thin layer chromatography (TLC) analysis-guided fractionation. This report describes the isolation, structure, and antifungal and cytotoxic activities of 1 and 2.

Keywords: *Aspergillus novofumigatus*, novoamauromine, *ent*-cycloechinulin

*1 星薬科大学
*2 千葉大学真菌医学研究センター

日向野太郎*, 岡本　仁*, 植竹厚裕*, 明戸孝夫*, 袴塚高志： **ビルベリー配合食品中のアントシアニン類及びアントシアニジン類の分析**

日本食品化学学会誌, **16**, 60-65 (2009)

日本に流通するビルベリー製品の品質評価を行うため，ビルベリー標榜健康食品７検体についてアントシアニン類及びアントシアニジン類を指標にHPLCで分析した．３検体のHPLCプロファイルは欧州薬局方規格のビルベリー乾燥エキス標準品のプロファイルとほぼ同等であったが，３検体ではビルベリー由来のアントシアニンが検出されず，１検体ではビルベリー以外の植物に由来するアントシアニンの含有の可能性が示唆された．市販のビルベリー健康食品には品質上に大きな差があり，また，欧州薬局方規格と成分組成の大きく異なる製品の存在が確認された．

Keywords: bilberry, anthocyanin, health food

* 大正製薬(株)セルフメディケーション開発研究所

Kakigi, Y.[*], Mochizuki, N.[*], Icho, T.[*], Hakamatsuka, T., Goda, Y.: **Analysis of terpene lactones in Ginkgo leaf extracts by high-performance liquid chromatography using charged aerosol detection**

Biosci. Biotechnol. Biochem., **74**, 590-594 (2010)

A new HPLC method using charged aerosol detection (CAD) was developed for the determination of terpene lactones in Ginkgo leaf extracts. The linearity of the standard curves was excellent ($r > 0.999$). The repeatability of the method was lower than 3%, and its reproducibility was lower than 5% for each analyte. The LODs (limits of detection) were between 0.087 and 0.45 mg/L. Then, the developed method was applied to the analysis of terpene lactones in Ginkgo leaf products distributed in Japanese market. The results suggest that some health food products contain approximately equivalent amounts of terpene lactones to those in the medical product and the abundance of terpene lactones varies in each health product.

Keywords: ginkgo, terpene lactone, charged aerosol detection

[*] Asahi Breweries, Ltd.

El-Halawany, AM.[*1], Chung MH., Abdallah, HM.[*1], Nishihara T.[*2], Hattori M.[*3]: **Estrogenic activity of a naringinase-treated extract of *Sophora japonica* cultivated in Egypt**

Pharm. Biol., **2**, 177-181 (2010)

The naringinase-treated methanol extract of *Sophora japonica* L. (Fabaceae) seeds showed potent estrogen agonist activity. Through bioassay-guided isolation of the main active constituents from the naringinase-treated methanol extract of *S. japonica*, the aglycones genistein and kaempferol were found to be the main phytoestrogens in the naringinase-treated extract. In addition, kaempferol was nearly equipotent to genistein as an estrogen agonist. Concerning the compounds isolated from the untreated methanol extract, sophoricoside showed weak estrogenic activity on ERβ only.

Keywords: Estrogenic activity, ER, *Sophora japonica*

[*1] Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Cairo University

[*2] Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hyogo College of Medicine

[*3] Division of Metabolic Engineering, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

Ma, H.[*1, 2], Chung, MH., Lu, Y.[*3], Nishihara, T.[*4], Hattori, M.[*2]: **Estrogenic effects of a herbal formula, Menoprogen, in ovariectomized rats**

Biol. Pharm. Bull., **33**, 455-460 (2010)

Despite the health risks for postmenopausal women, the indications and ideal candidates for hormone replacement therapy remain unclear. The present study used ovariectomized rats to examine the safety and effects of the Chinese herbal formula Menoprogen (MPG), which is prescribed for menopausal syndrome. Daily oral MPG (1000 mg/kg body weight) for 2 weeks significantly recovered uterine and adrenal gland atrophy and restored serum estradiol, estrone and progesterone levels that were decreased in rats by bilateral ovariectomy. However, yeast two-hybrid and nuclear receptor cofactor assays showed that MPG did not bind estrogen receptors α (ERα) and β, and immunohistochemical staining revealed that unlike 17 β-estradiol, MPG did not stimulate the protein expression of ERα, progesterone receptor, c-jun and c-fos in the uterus. No side effects of MPG were confirmed in vivo. These findings suggest that MPG would be useful for treating women with premenopausal and postmenopausal syndromes.

Keywords: Menoprogen, estrogen, menopausal syndrome

[*1] College of Basic Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine

[*2] Division of Metabolic Engineering, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

[*3] Jiangsu Institute of Botany, Chinese Academy of Science

[*4] Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hyogo College of Medicine

Wang, J.[*1], Chung, MH., Xue, B.[*1], Ma, H.[*2, 3], Ma, C.[*2], Hattori, M.[*2]: **Estrogenic and antiestrogenic activities of Phloridzin**

Biol. Pharm. Bull., **33**, 592-597 (2010)

Phloridzin, a phloretin 2'-β-D-glucoside, belongs to dihydrochalcones and mainly exists in the fruits of *Malus pumila* Mill., *Lithocarpus polystachyus* REHD and the root skins, stems, tender leaves and fruits of *Malus hupehensis*. It has many pharmacological activi-

ties, such as regulating blood sugar level and blood pressure, protecting heart, scavenging of oxygen free radicals and antioxidant injuries. Thus, market demand of products containing phloridzin is increasing year by year. Our research results demonstrated that phloridzin is provided with a double directional adjusting function of estrogenic and antiestrogenic activities. It showed significant effects on the proliferation of estrogen sensitive estrogen receptor (ER) (+)MCF-7 cells in the absence of estrogen. When added with 17β-estradiol, phloridzin showed antagonism on estradiol-induced MCF-7 cell proliferation, but it did not significantly affect proliferation of estrogen insensitive ER (-)MDA-MB-231 cells. Phloridzin induced β-galactosidase activity in a yeast two-hybrid assay. Light increase of the uterine weight and serum estradiol content of mouse was observed when the glucoside was administered orally for 7 d. After oral administration, phloridzin was found mainly in the blood and a small part was metabolized to phloretin. Our investigation proved that phloridzin was distributed at the target organ and played the role of phytoestrogen.

Keywords: *Malus hupehensis*, phloridzin, phytoestrogen

*1 Hubei Key Laboratory of Natural Products Research and Development (China Three Gorges University), College of Chemistry and Life Science, China Three Gorges University

*2 Division of Metabolic Engineering, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

*3 College of Basic Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine

Kawamura, M., Kikura-Hanajiri R., Goda, Y.: **Simple and rapid screening for psychotropic natural products using Direct Analysis in Real Time (DART)-TOFMS**

Yakugaku Zasshi, **129**, 719-725 (2009)

Direct Analysis in Real Time (DART) is a novel ionization technique that provides for the rapid ionization of small molecules under ambient conditions. To investigate the trend of non-controlled psychotropic plants of abuse in Japan, a rapid screening method, without sample preparation, was developed using DART-time of flight mass spectrometer (TOFMS) for plant products. The major psychotropic constituents of these products were determined using liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS). As a result of the DART-TOFMS analyses of 36 products, the protonated molecular ions $[M+H]^+$, corresponding to 6 kinds of major hallucinogenic constituents (mescaline, salvinorin A, *N,N*-dimethyltryptamine, harmine, harmaline and lysergamide), were detected in 21 products. It was possible to estimate their accurate elemental compositions through exact mass measurements. These results were consistent with those of the LC/MS analyses and the contents of the 6 psychotropic constituents were in the range from 0.05 to 45 μg/mg. Typical controlled narcotic drugs, tetrahydrocannabinol, opioid alkaloids and psilocin were also directly detected in marijuana cigarette, opium gum and magic mushroom respectively. Although it is difficult to estimate the matrix effects caused by other plant ingredients, the DART-TOFMS could be useful as a simple and rapid screening method for the targeted psychotropic natural products, because it provides the molecular information of the target compounds without time-consuming extraction and pretreatment steps.

Keywords: Direct Analysis in Real Time (DART), TOFMS, psychotropic plants

Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Maruyama, T., Kitajima, M.*, Takayama, H.*, Goda, Y.: **Simultaneous analysis of opioid agonists; Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine and other alkaloids in a psychotropic plant "Kratom" (*Mitragyna speciosa*) by LC-ESI-MS**

Forensic Toxicol., **27**, 67-74 (2009)

The leaves of a tropical plant, *Mitragyna speciosa* (known as "Kratom") have been being traditionally used as a substitute for opium in Thailand and Malaysia. Mitragynine, a major constituent of *M. speciosa*, has an opioid agonistic activity, and its derivative 7-hydroxymitragynine (a minor constituent) is much more potent than mitragynine and morphine. Recently, many kinds of products containing this plant are distributed as "incense" on the drug market in Japan for their expected narcotic effects. Despite their potency and their wide distribution for abuse, there are no reports on quantitative analysis of mitragynine and 7-hydroxymitragynine in the raw materials or in the commercial products of Kratom. In this study, a method for simultaneous analysis of mitragynine,

7-hydroxymitragynine and other indole alkaloids (speciogynine, speciociliatine and paynantheine), contained in the raw materials and commercial products of Kratom, by liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry (LC-ESI-MS) was developed. By the LC-ESI-MS method, mitragynine, 7-hydroxymitragynine and other alkaloids were detected in 11 of the 13 products. The contents of mitragynine in the products ranged from 1% to 6%, and those of 7-hydroxymitragynine from 0.01% to 0.04%. 7-Hydroxymitragynine has a highly potent narcotic activity; it is even more powerful than morphine. Therefore, *M. speciosa* abuse is a matter of a major concern. This analytical method is considered useful for the screening of *M. speciosa* products in the drug market.

Keywords: Kratom, opioid agonists, LC-MS

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Min, J. Z.*, Hatanaka, S.*, Toyo'oka, T.*, Inagaki, S.*, Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: **Rapid, sensitive and simultaneous determination of fluorescence-labeled designated substances controlled by the Pharmaceutical Affairs Law in Japan by ultra-performance liquid chromatography coupled with electrospray-ionization time-of-flight mass spectrometry**

Anal. Bioanal. Chem., **395**, 1411-1422 (2009)

A simultaneous determination method based on ultra-performance liquid chromatography (UPLC) with fluorescence (FL) detection and electrospray-ionization time-of-flight mass spectrometry (ESI-TOF-MS) was developed for 16 "designated substances" (Shitei-Yakubutsu) controlled by the Pharmaceutical Affairs Law in Japan. These substances were first labeled with 4-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole at 60 °C for 2 h in 0.1 M borax (pH 9.3). The resulting fluorophores were well separated by reversed-phase chromatography using an Acquity UPLC BEH C_{18} column (1.7 μm, 100 mm x 2.1 mm i.d.) by isocratic elution with a mixture of water and acetonitrile-methanol (20:80) containing 0.1% formic acid. The separated derivatives were sensitively detected by both FL and TOF-MS. However, the determination of several designated substances by FL detection showed interference from endogenous substances in biological samples. Therefore, the determination in real samples was carried out by a combination of UPLC separation and ESI-TOF-MS detection. The structures of the designated substances were identified from the protonated-molecular ions $[M+H]^+$ obtained from the TOF-MS measurement. The calibration curves obtained from the peak area ratios of the internal standard (I.S.), i.e., 3-phenyl-1-propylamine, and the designated substances versus the injection amounts showed good linearity. The limits of detection and the limits of quantification in 0.1 mL of human plasma and urine for the present method were 0.30-150 pmol and 1.0-500 pmol, respectively. Good accuracy and precision (according to intraday and interday assays) were also obtained with the present procedure. This method was applied to analyses of human plasma, urine and real products.

Keywords: Designated substances, Fluorescence labeling, Time-of-flight mass spectrometry

* School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

Kikura-Hanajiri, R., Maruyama, T., Miyashita, A., Goda, Y.: **Chemical and DNA analyses for the products of a psychoactive plant, *Voacanga Africana***

Yakugaku Zasshi, **129**, 975-982 (2009)

Voacanga africana (Apocynaceae) is a small tropical African tree. The root bark and seeds of this tree contain a number of alkaloids, including ibogaine (a hallucinogenic/aphrodisiac compound in bark), tabersonine (a major constituteent of seeds) and other voacanga alkaloids, traditionally used in Africa for religious purposes. Recently, some kinds of products containing this plant (root bark and seeds) have been distributed in the drug market in expectation of its hallucinogenic/aphrodisiac effects. There has been no report that has discussed quantitative analyses of these alkaloids in the products and their botanical origins. In this study, to investigate the trend of such a non-controlled psychotropic plant of abuse, a simultaneous analytical method was developed using LC/MS for the voacanga alkaloids including ibogaine and tabersonine in the commercial products of *V. africana*. Moreover, the botanical origins of these products were investigated

by DNA analyses. As a result of the LC/MS analyses, the products were classified into two chemical types; an ibogaine-type and a tabersonine-type. The samples of the ibogaine-type contain ibogaine (0.05-0.6%) and other voacanga alkaloids; voacamine, voacamidine and voacangine, while those of the tabersonine-type mainly contain tabersonine (0.6-1.6%). The sequence analyses of chloroplast DNA, *trn*L-F region suggested that most of the products were derived from *V. africana* or closely related plants. They were classified into four genotypes based on nucleotide sequence of the *trn*L-F IGS region. The proposed methods of chemical and DNA analyses would be useful for investigating the trend in the distribution of the products of *V. africana*.

Keywords: *Voacanga africana*, LC/MS, DNA analysis

Matsushima, Y.[*1], Shirota, O.[*2], Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Eguchi, F.[*1]: **Effects of *Psilocybe argentipes* on marble-burying behavior in mice**

Biosci Biotechnol Biochem., **73**, 1866-1868 (2009)

Psilocybe argentipes is a hallucinogenic mushroom. The present study examined the effects of *P. argentipes* on marble-burying behavior, which is considered an animal model of obsessive-compulsive disorder. *P. argentipes* significantly inhibited marble-burying behavior without affecting locomotor activity as compared with the same dose of authentic psilocybin. These findings suggest that *P. argentipes* would be efficient in clinical obsessive-compulsive disorder therapy.

Keywords: *Psilocybe argentipes*, marble-burying behavior, obsessive-compulsive disorder

[*1] Department of Health and Nutrition, Takasaki University of Health and Welfare

[*2] Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Miyajima-Tabata, A., Sunouchi, M., Goda, Y.: **Determination of a new designer drug, *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxy methamphetamine and its metabolites in rats using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry**

Forensic Sci Int., **198**, 62-69 (2010)

An *N*-hydroxy analogue of 3,4-methylendioxymetha mphetamine (MDMA), *N*-hydroxy MDMA (*N*-OH MDMA), has recently been distributed as a new designer drug in some drug markets. Very little data is available to the metabolic and pharmacological properties of *N*-OH MDMA, although it has been reported that the *N*-demethyl analogue, *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxyamphetamine (*N*-OH MDA), is mainly metabolized to MDA in rats. In this study, an analytical method for the determination of *N*-OH MDMA and its metabolites in biological samples was developed, and the metabolic properties of *N*-OH MDMA in rats were investigated. After the i.p. administration of *N*-OH MDMA to pigmented hairy rats (5 mg/kg/day, 10 days), *N*-OH MDMA and its *N*-dehydroxy and *N*-demethyl metabolites (MDMA, *N*-OH MDA and MDA) in rat plasma, urine and hair samples were determined by ultra-performance LC (UPLC)-MS/MS. The hair sample was extracted by 1-h sonication and overnight soaking in 5 M hydrochloric acid-methanol (1:20). The plasma, urine, and hair extract samples were purified using a solid-phase extraction procedure. *N*-OH MDMA in the samples could be precisely analyzed by avoiding an alkaline environment. The parent compound very rapidly disappeared from the rat plasma (<15 min) and urine (<10 h), and most of the *N*-OH MDMA was excreted in the rat urine as MDMA and MDA in 72 h. In the rat hair samples collected 4 weeks after the first administration, *N*-OH MDMA (0.03 ng/mg) and *N*-OH MDA (0.13 ng/mg) were clearly detected as well as MDMA (149 ng/mg) and MDA (52 ng/mg). This analytical method will be useful for the analysis of *N*-OH MDMA and its metabolites in biological samples.

Keywords: *N*-OH MDMA, biological samples, UPLC-MS/MS

Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Kawahara, N.[*], Goda, Y.: **Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product**

Forensic Toxicol., **27**, 61-66 (2009)

A cannabimimetic indole has been identified as a new adulterant in a herbal product being sold illegally in Japan for its expected narcotic effect. LC-MS and GC-MS analyses indicated that the product contained two major compounds. One was identified as a cannabinoid analog (1*RS*, 3*SR*)-3-[4-(1,1-dimethyloctyl)-2-hydroxyphenyl] cyclohexan-1-ol (**1**) by direct comparison with the authentic compound, which we reported previously. Another compound (**2**) showed a

molecular weight of 341 daltons, and accurate mass spectral measurements showed its elemental composition to be $C_{24}H_{23}NO$. Both mass and NMR spectrometric data revealed that **2** was 1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole [or naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone], which was identical to a compound JWH-018, which had been synthesized by Huffman et al. in 1998. This compound was reported as a potent cannabinoid receptor agonist possessing a pharmacological cannabimimetic activity.

Keywords: 1-Pentyl-3-(1-naphthoyl) indole, Naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone, JWH-018

---

* (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

Uchiyama, N., Miyazawa, N.*, Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: **Analysis of newly distributed designer drugs detected in the products purchased in fiscal year 2008**

Yakugaku Zasshi, **130**, 263-270 (2010)

Thirty-two psychotropic substances were listed as designated substances (Shitei-Yakubutsu, 31 compounds and 1 plant) in Japan by the Pharmaceutical Affairs Law in April 2007 for preventing the abuse of these substances. Subsequently, other psychoactive compounds were also added to this category, 40 substances (classified as 12 tryptamines, 17 phenethylamines, 3 piperazines, 6 alkyl nitrites, 1 diterpene and 1 plant) are controlled as designated substances as of July 2009. However, new designer drugs are still distributed in illegal drug market according to the results of our annual survey. This study presents the analysis of newly distributed four designer drugs detected from two products, which purchased from October 2008 to February 2009 in Japan. As the results of NMR, GC-MS and LC-MS analyses, three phenethylamine derivertives, 1-(2-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Me-2-FMP), 1-(2,5-dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl) propan-2-amine (ALEPH-4) and 1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl) propan-2-amine (DON) and a tryptamine derivative, *N*-ethyl-5-methoxy-*N*-propyltryptamine (5-MeO-EPT), were detected. *N*-Me-2-FMP and 5-MeO-EPT were newly identified in this study. Additionally, ALEPH-4 and DON were found as novel illegal drugs distributed in Japan.

Keywords: psychotropic substances, NMR, GC-MS

---

* 埼玉県衛生研究所

Hirasawa, Y.*1, Shoji, T.*1, Arai, T.*1, Nugroho, AE.*1, Deguchi, J.*1, Hosoya, T.*1, Uchiyama, N., Goda, Y., Awang, K.*2, Hadi, AH.*2, Shiro, M.*3, Morita, H.*1: **Bisleuconothine A, an eburnane-aspidosperma bisindole alkaloid from *Leuconotis griffithii***

Bioorg Med Chem Lett., **20**, 2021-2024 (2010)

A new bisindole alkaloid, bisleuconothine A (**1**) consisting of an eburnane－aspidosperma type skeleton, was isolated from the bark of *Leuconotis griffithii*. The structure including absolute stereochemistry was elucidated on the basis of 2D NMR data and X-ray analysis. Bisleuconothine A (**1**) showed cell growth inhibitory activity against various human cancer cell lines.

Keywords: Bisindole alkaloid, Bisleuconothine A, *Leuconotis griffithii*

---

*1 星薬科大学
*2 University of Malaya
*3 Rigaku Corporation

Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Ogata, J., Goda, Y.: **Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products**

Forensic Sci. Int., **198**, 31-38 (2010)

Several synthetic cannabinoids were found in 44 of 46 different kinds of herbal products that are currently distributed on the illegal drug market in Japan due to their expected narcotic effects. Gas chromatography－mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography－mass spectrometry (LC-MS) analyses indicated that most of the products contained two major synthetic cannabinoids: (1*RS*, 3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol, renamed cannabicyclohexanol with the agreement of Pfizer Inc., and/or 1-naphthalenyl (1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone, named JWH-018. Oleamide (*cis*-9,10-octadecenoamide), which is an endogenous cannabinoid, was also detected in 7 products. Additionally, two synthetic cannabinoids were identified as minor components in some products. One was (1*RS*, 3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctan-2-yl)phenyl] cyclohexan-1-ol, which is named CP-47,497 and is a homolog of cannabicyclohexanol. The other was 1-naphthalenyl(1-butyl-1*H*-indol-3-yl)methanone, which is named JWH-073 and is a homolog of JWH-018. These compounds were reported as synthetic cannabinoids

possessing pharmacological cannabimimetic activity. The concentrations of cannabicyclohexanol, JWH-018 and oleamide in the products ranged from 1.1 to 16.9 mg/g, 2.0 to 35.9 mg/g and 7.6 to 210.9 mg/g, respectively, and showed considerable variation. In this study, details of the analysis and identification of these synthetic cannabinoids in herbal products being sold on the Japanese drug market are described.

Keywords: cannabicyclohexanol, JWH-018, oleamide

Sakamoto, K.*, Hiraiwa, M.*, Saito, M.*, Nakahara, T.*, Sato, Y., Nagao, T., Ishii, K.*: **Protective effect of all-trans retinoic acid on NMDA-induced neuronal cell death in rat retina**

Eur. J. Pharmacol., **635**, 56-61 (2010)

We histologically examined the effects of all-trans retinoic acid (ATRA) on neuronal injury induced by intravitreous injection of N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) (200 nmol/eye). Treatment with ATRA for 7 days (15 mg/kg for the first two days and 10 mg/kg for the following five days, p.o.) reduced the decrease of cell number in the ganglion cell layer and the inner nuclear layer 7 days after NMDA injection. TUNEL staining 6 h after NMDA injection showed that treatment with ATRA (15 mg/kg, p.o.) 1 h prior to NMDA injection reduced the number of apoptotic cells in the ganglion cell layer and inner nuclear layer. The anti-apoptotic effect of ATRA was vanished by intravitreous injection of U0126, an extracellular signal-regulated kinase/ mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor (1 nmol/eye). These results suggest that ATRA has a protective effect, which is medicated by extracellular signal-regulated kinase pathway, on NMDA-induced apoptosis in the rat retina. ATRA may be useful as a therapeutic drug against retinal diseases that cause glutamate neurotoxicity.

Keywords: retinoic acid, retina, apoptosis

* 北里大学薬学部

Nishida, M.*1, Suda, R.*1, Nagamatsu, Y.*1, Tanabe, S., Onohara, N.*1, Nakaya, M.*1, Kanaho, Y.*2, Shibata, T.*3, Uchida, K.*3, Sumimoto, H.*1, Sato, Y., Kurose, H.*1: **Pertussis toxin up-regulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation**

J. Biol. Chem., **285**, 15268-15277 (2010)

Pertussis toxin (PTX) is recognized as a specific tool that uncouples receptors from G_i and G_o through ADP-ribosylation. During the study analyzing the effects of PTX on angiotensin II type 1 receptor (AT1R) function in cardiac fibroblasts, we found that PTX increases the number of AT1Rs and enhances AT1R-mediated response. Microarray analysis revealed that PTX increases the induction of interleukin (IL)-1β among cytokines. Inhibition of IL-1β suppressed the enhancement of AT1R-mediated response by PTX. PTX increased the expression of IL-1β and AT1R through NF-κB, and a small GTP-binding protein, Rac, mediated PTX-induced NF-κB activation through NADPH oxidase-dependent production of reactive oxygen species. PTX induced biphasic increases in Rac activity, and the Rac activation in a late but not an early phase was suppressed by IL-1β siRNA, suggesting that IL-1β-induced Rac activation contributes to the amplification of Rac-dependent signaling induced by PTX. Furthermore, inhibition of Toll-like receptor 4 (TLR4) abolished PTX-induced Rac activation and enhancement of AT1R function. However, ADP-ribosylation of G_i/G_o by PTX was not affected by inhibition of TLR4. Thus, PTX binds to two receptors: one is TLR4, which activates Rac, and another is the binding site that is required for ADP-ribosylation of G_i/G_o.

Keywords: PTX, AT1R, Rac

*1 九州大学
*2 筑波大学
*3 名古屋大学

Nishida, M.*1, Watanabe, K.*1, Sato, Y., Nakaya, M.*1, Kitajima, N.*1, Ide, T.*2, Inoue, R.*3, Kurose, H.*1: **Phosphorylation of TRPC6 channels at Thr69 is required for anti-hypertrophic effects of phosphodiesterase 5 inhibition**

J. Biol. Chem., **285**, 13244-13253 (2009)

Activation of Ca^{2+} signaling induced by receptor stimulation and mechanical stress plays a critical role in the development of cardiac hypertrophy. A canonical transient receptor potential protein subfamily member, TRPC6, which is activated by diacylglycerol and mechanical stretch, works as an upstream regulator of the Ca^{2+} signaling pathway. Although activation of protein kinase G (PKG) inhibits TRPC6 channel activity

and cardiac hypertrophy, respectively, it is unclear whether PKG suppresses cardiac hypertrophy through inhibition of TRPC6. Here, we show that inhibition of cGMP-selective PDE5 (phosphodiesterase 5) suppresses endothelin-1-, diacylglycerol analog-, and mechanical stretch-induced hypertrophy through inhibition of Ca^{2+} influx in rat neonatal cardiomyocytes. Inhibition of PDE5 suppressed the increase in frequency of Ca^{2+} spikes induced by agonists or mechanical stretch. However, PDE5 inhibition did not suppress the hypertrophic responses induced by high KCl or the activation of protein kinase C, suggesting that PDE5 inhibition suppresses Ca^{2+} influx itself or molecule(s) upstream of Ca^{2+} influx. PKG activated by PDE5 inhibition phosphorylated TRPC6 proteins at Thr(69) and prevented TRPC6-mediated Ca^{2+} influx. Substitution of Ala for Thr(69) in TRPC6 abolished the anti-hypertrophic effects of PDE5 inhibition. In addition, chronic PDE5 inhibition by oral sildenafil treatment actually induced TRPC6 phosphorylation in mouse hearts. Knockdown of RGS2 (regulator of G protein signaling 2) and RGS4, both of which are activated by PKG to reduce G alpha(q)-mediated signaling, did not affect the suppression of receptor-activated Ca^{2+} influx by PDE5 inhibition. These results suggest that phosphorylation and functional suppression of TRPC6 underlie prevention of pathological hypertrophy by PDE5 inhibition.

Keywords: phosphodiesterase, cardiac hypertrophy, TRP channel

---

*1 九州大学薬学部
*2 九州大学医学部
*3 福岡大学医学部

早川堯夫*1，梅澤明弘*2，山中伸弥*3，小澤敬也*1，大和雅之*5，澤　芳樹*6，山口照英，松山晃文*7，佐藤陽治，中内啓光*8：**細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究（その1）ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案（中間報告）**

再生医療，9，116-127（2010）

ヒト（自己）体性幹細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に関する指針案（中間報告）について紹介する。多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持している体性幹細胞から加工した製品は、加工内容や適用部位によっては、たとえ自己に由来するものであっても、元来の細胞そのものではなく、また、存在していた、あるいは存在すべきであった細胞環境とは異なる状態のものとして臨床上適用される可能性がある。これらの点に関する留意事項がベースとなった薬食発第0208003号に付加された部分である。

Keywords: somatic stem cells, quality, safety

---

*1 近畿大学薬学総合研究所
*2 国立成育医療センター生殖医療研究部
*3 京都大学物質－細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター
*4 自治医科大学医学部
*5 東京女子医科大学先端生命医科学研究所
*6 大阪大学大学院医学系研究科
*7 (財)先端医療振興財団先端医療センター研究所
*8 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター

早川堯夫*1，梅澤明弘*2，山中伸弥*3，小澤敬也*1，大和雅之*5，澤　芳樹*6，山口照英，松山晃文*7，佐藤陽治，中内啓光*8：**細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究（その2）ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案（中間報告）**

再生医療，9，128-138（2010）

ヒト（同種）体性幹細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に関する指針案（中間報告）について紹介する。多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持している体性幹細胞から加工した製品は、加工内容や適用部位に応じて、元来の細胞とは異なり、また、存在していた、あるいは存在すべきであった細胞環境とは異なる状態のものとして臨床上適用される可能性がある。これらの点に関する留意事項がベースとなった薬食発第0912006号に付加された部分である。

Keywords: somatic stem cells, quality, safety

---

*1 近畿大学薬学総合研究所
*2 国立成育医療センター生殖医療研究部
*3 京都大学物質－細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター
*4 自治医科大学医学部
*5 東京女子医科大学先端生命医科学研究所
*6 大阪大学大学院医学系研究科
*7 (財)先端医療振興財団先端医療センター研究所
*8 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター

早川堯夫[*1]，梅澤明弘[*2]，山中伸弥[*3]，小澤敬也[*4]，大和雅之[*5]，澤　芳樹[*6]，山口照英，松山晃文[*7]，佐藤陽治，中内啓光[*8]：**細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究（その3）ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案（中間報告）**

再生医療，**9**，139-151（2010）

ヒト（自己）iPS（様）細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に関する指針案（中間報告）について紹介する。山中らによるiPS細胞の作製は、分化した細胞を人為的にリプログラミング（初期化）できることを示した。これは細胞の分化・脱分化が人為的に自在に操作できる可能性を示唆する金字塔である。その活用により、生命現象解明のための基礎研究、病因や発症機構解明などの医学研究、毒性・薬効評価系確立などを通した創薬研究、さらに再生医療の実用化にも無限の可能性が拓かれた。ところで再生医療の究極の目的は治療である。したがって、常に治療（目的）から発想する考え方、アプローチが肝要であり、どのような疾患を対象に、どのような製品を開発するかが第一義的課題である。iPS細胞の作製による細胞の分化・脱分化に関するパラダイムシフトは、再生医療への応用に無限の可能性（手段）を提供するが、このことは、初期化の程度や特定iPS細胞の標準化が全ての再生医療への応用の前提であるということを必ずしも意味する訳ではない。初期化の程度を一定にすることができ、iPS細胞の標準化ができることは、再生医療に利用される細胞・組織加工医薬品等の創製のための特性が明らかな原材料、すなわち重要な素材（手段）の1つの提供という大きな意義を持つ。しかし、全ての製品のもとが、特定のiPS細胞でなければならないという必然性はない。ある個別の製品に対して、素材として適切な細胞があれば、それはそれで良い。重要なことは、細胞の分化・脱分化が人為的に操作できるというパラダイムの中で、ある特定の治療（目的）に叶う品質・有効性・安全性を有する最終製品を製造するのに適切な素材として人工的に誘導された多能性の細胞が適切に位置づけられることである。どの細胞から、どの手段で、どの程度初期化（多能性化）した細胞を得て、どのような分化誘導で、どのような細胞を経て、目的細胞に至るかが、各開発研究関係者の挑戦課題であると思われる。

Keywords: iPS cells, quality, safety

[*1] 近畿大学薬学総合研究所
[*2] 国立成育医療センター生殖医療研究部
[*3] 京都大学物質－細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター
[*4] 自治医科大学医学部
[*5] 東京女子医科大学先端生命医科学研究所
[*6] 大阪大学大学院医学系研究科
[*7] (財)先端医療振興財団先端医療センター研究所
[*8] 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター

早川堯夫[*1]，梅澤明弘[*2]，山中伸弥[*3]，小澤敬也[*4]，大和雅之[*5]，澤　芳樹[*6]，山口照英，松山晃文[*7]，佐藤陽治，中内啓光[*8]：**組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究（その4）ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案（中間報告）**

再生医療，**9**，152-165（2010）

ヒト（同種）iPS（様）細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に関する指針案（中間報告）について紹介する。山中らによるiPS細胞の作製は、分化した細胞を人為的にリプログラミング（初期化）できることを示した。これは細胞の分化・脱分化が人為的に自在に操作できる可能性を示唆する金字塔である。その活用により、生命現象解明のための基礎研究、病因や発症機構解明などの医学研究、毒性・薬効評価系確立などを通した創薬研究、さらに再生医療の実用化にも無限の可能性が拓かれた。ところで再生医療の究極の目的は治療である。したがって、常に治療（目的）から発想する考え方、アプローチが肝要であり、どのような疾患を対象に、どのような製品を開発するかが第一義的課題である。iPS細胞の作製による細胞の分化・脱分化に関するパラダイムシフトは、再生医療への応用に無限の可能性（手段）を提供するが、このことは、初期化の程度や特定iPS細胞の標準化が全ての再生医療への応用の前提であるということを必ずしも意味する訳ではない。初期化の程度を一定にすることができ、iPS細胞の標準化ができることは、再生医療に利用される細胞・組織加工医薬品等の創製のための特性が明らかな原材料、すなわち重要な素材（手段）の1つの提供という大きな意義を持つ。しかし、全ての製品のもとが、特定のiPS細胞でなければならないという必然性はない。ある個別の製品に対して、素材として適切な細胞があれば、それはそれで良い。重要なことは、細胞の分化・脱分化が人為的に操作できるというパラダイムの中で、ある特定の治療（目的）に叶う品質・有効性・安全性を有する最終製品を製造するのに適切な素材として人工的に誘導された多能性の細胞が適切に位置づけられることである。どの細胞から、どの手段で、どの程度初期化（多能性化）した細胞を得て、どのような分化誘導で、どのような細胞を経て、目的細胞に至るかが、各開発研究関係者の挑戦課題であると思われる。

Keywords: iPS cells, quality, safety

*1 近畿大学薬学総合研究所
*2 国立成育医療センター生殖医療研究部
*3 京都大学物質－細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター
*4 自治医科大学医学部
*5 東京女子医科大学先端生命医科学研究所
*6 大阪大学大学院医学系研究科
*7 (財)先端医療振興財団先端医療センター研究所
*8 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター

早川堯夫*1, 梅澤明弘*2, 山中伸弥*3, 小澤敬也*4, 大和雅之*5, 澤 芳樹*6, 山口照英, 松山晃文*7, 佐藤陽治, 中内啓光*8：**組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究（その5）ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告)**
再生医療, **9**, 166-180 (2010)

ヒトES細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に関する指針案（中間報告）について紹介する．分化能及び自己複製能が有限である体性幹細胞と比較した場合，ヒトES細胞はその幅広い多能性ゆえに，いままで入手が困難であった各種細胞を作製することのできる素材となることが期待され，またその無限の自己複製能ゆえに，ひとたび目的細胞への効率的分化誘導方法が確立すれば，再生医療に利用できる細胞を大量に，安定に供給することが可能となることが期待されている．最近米国では，再生医療におけるヒトES細胞の活用について，治験開始の試みが具体的になされるまでに至っている．しかし，ヒトES細胞が人の生命の萌芽であるヒト胚を滅失させて樹立されたものであること，また，すべての細胞に分化する可能性があること等の生命倫理上の問題が存在することから，ヒトES細胞の樹立・使用には慎重な配慮が必要とされる．

Keywords: ES cells, quality, safety

*1 近畿大学薬学総合研究所
*2 国立成育医療センター生殖医療研究部
*3 京都大学物質－細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター
*4 自治医科大学医学部
*5 東京女子医科大学先端生命医科学研究所
*6 大阪大学大学院医学系研究科
*7 (財)先端医療振興財団先端医療センター研究所
*8 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター

Fujishita, K.*, Ozawa, T.*, Shibata, K.*, Tanabe, S., Sato, Y., Okuda, T.*, Maeda, S.*, Koizumi, S.*: **Grape seed extract (GSE) acting on astrocytes reveals neuronal protection against oxidative stress via interleukin-6-mediated mechanisms**
Cell Mol Neurobiol., **29**, 1121-1129 (2009)

Grape polyphenols are known to protect neurons against oxidative stress. We used grape seed extract (GSE) from "Koshu" grapes (*Vitis vinifera*) containing a variety of polyphenols, and performed transcriptome analysis to determine the effects of GSE on primary cultures of astrocytes in the hippocampus. GSE upregulated various mRNAs for cytokines, among which interleukin-6 (IL-6) showed the biggest increase after treatment with GSE. The GSE-evoked increase in IL-6 mRNAs was confirmed by quantitative RT-PCR. We also detected IL-6 proteins by ELISA in the supernatant of GSE-treated astrocytes. We made an oxidative stress-induced neuronal cell death model in vitro using a neuron rich culture of the hippocampus. Treatment of the neurons with H_2O_2 caused neuronal cell death in a time- and concentration-dependent manner. Exogenously applied IL-6 protected against the H_2O_2-induced neuronal cell death, which was mimicked by endogenous IL-6 produced by GSE-treated astrocytes. Taken together, GSE acting on astrocytes increased IL-6 production, which functions as a neuroprotective paracrine, could protect neuronal cells from death by oxidative stress.

Keywords: grape, oxidative stress, neuron

* 山梨大学医学部

Yasuda, S., Kai, M.*1, Imai, S.*1, Takeishi, K.*2, Taketomi, A.*2, Toyota, M.*1, Kanoh, H.*1, Sakane, F.*3: **Diacylglycerol kinase eta augments C-Raf activity and B-Raf/C-Raf heterodimerization**
J. Biol. Chem., **284**, 29559-29570 (2009)

The Ras/B-Raf/C-Raf/MEK/ERK signaling cascade is critical for the control of many fundamental cellular processes, including proliferation, survival, and differentiation. This study demonstrated that small interfering RNA-dependent knockdown of diacylglycerol kinase eta (DGKeta) impaired the Ras/B-Raf/C-Raf/MEK/ERK pathway activated by epidermal growth factor (EGF) in HeLa cells. Conversely, the overexpression of DGKeta1 could activate the Ras/B-Raf/C-Raf/MEK/

ERK pathway in a DGK activity-independent manner, suggesting that DGKeta serves as a scaffold/adaptor protein. By determining the activity of all the components of the pathway in DGKeta-silenced HeLa cells, this study revealed that DGKeta activated C-Raf but not B-Raf. Moreover, this study demonstrated that DGKeta enhanced EGF-induced heterodimerization of C-Raf with B-Raf, which transmits the signal to C-Raf. DGKeta physically interacted with B-Raf and C-Raf, regulating EGF-induced recruitment of B-Raf and C-Raf from the cytosol to membranes. The DGKeta-dependent activation of C-Raf occurred downstream or independently of the already known C-Raf modifications, such as dephosphorylation at Ser-259, phosphorylation at Ser-338, and interaction with 14-3-3 protein. Taken together, the results obtained strongly support that DGKeta acts as a novel critical regulatory component of the Ras/B-Raf/C-Raf/MEK/ERK signaling cascade via a previously unidentified mechanism.

Keywords: diacylglycerol kinase, Raf kinase, cell growth

---

*1 札幌医科大学医学部
*2 九州大学医学部
*3 千葉大学大学院

Kai, M.*1, Yasuda, S., Imai, S.*1, Toyota, M.*1, Kanoh, H.*1, Sakane, F.*2: **Diacylglycerol kinase alpha enhances protein kinase Czeta-dependent phosphorylation at Ser311 of p65/RelA subunit of nuclear factor-kappaB**

FEBS Lett., **583**, 3265-3268 (2009)

We recently reported that diacylglycerol kinase (DGK) alpha enhanced tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced activation of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB). However, the signaling pathway between DGKalpha and NF-kappaB remains unclear. Here, we found that small interfering RNA-mediated knockdown of DGKalpha strongly attenuated protein kinase C (PKC) zeta-dependent phosphorylation of a large subunit of NF-kappaB, p65/RelA, at Ser311 but not PKCzeta-independent phosphorylation at Ser468 or Ser536. Moreover, knockdown and overexpression of PKCzeta suppressed and synergistically enhanced DGKalpha-mediated NF-kappaB activation, respectively. These results strongly suggest that DGKalpha positively regulates TNF-alpha-dependent NF-kappaB activation via the PKCzeta-mediated Ser311 phosphorylation of p65/RelA.

Keywords: diacylglycerol kinase, protein kinase C, nuclear factor-kappaB

---

*1 札幌医科大学医学部
*2 千葉大学大学院

Yamaguchi, T.*, Suzuki, T., Arai, H.*, Tanabe, S., and Atomi, Y.*: **Continuous mild heat stress induces differentiation of mammalian myoblasts, shifting fiber type from fast to slow**

Am. J. Physiol. Cell Physiol., **298**, C140-C148 (2010)

Local hyperthermia has been widely used as physical therapy for a number of diseases such as inflammatory osteoarticular disorders, tendinitis, and muscle injury. Local hyperthermia is clinically applied to improve blood and lymphatic flow to decrease swelling of tissues (e.g., skeletal muscle). As for muscle repair following injury, the mechanisms underlying the beneficial effects of hyperthermia-induced muscle repair are unknown. In this study, we investigated the direct effects of continuous heat stress on the differentiation of cultured mammalian myoblasts. Compared with control cultures grown at 37°C, incubation at 39°C (continuous mild heat stress; CMHS) enhanced myotube diameter, whereas myotubes were poorly formed at 41 °C by primary human skeletal muscle culture cells, human skeletal muscle myoblasts (HSMMs), and C2C12 mouse myoblasts. In HSMMs and C2C12 cells exposed to CMHS, mRNA and protein levels of myosin heavy chain (MyHC) type I were increased compared with the control cultures. The mRNA level of MyHC IIx was unaltered in HSMMs and decreased in C2C12 cells, compared with cells that were not exposed to heat stress. These results indicated a fast-to-slow fiber-type shift in myoblasts. We also examined upstream signals that might be responsible for the fast-to-slow shift of fiber types. CMHS enhanced the mRNA and protein levels of peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator (PGC)-1α in HSMMs and C2C12 cells but not the activities of MAPKs (ERK1/2 and p38 MAPK) in HSMMs and C2C12 cells. These data suggest that CMHS induces a fast-to-slow fiber-type shift of mammalian myoblasts through PGC-1α.

Keywords: mild heat stress, human skeletal muscle myoblasts, differentiation

* 東京大学

Matsuoka, A., Öfelt, A.[*1], Matsuda, Y., Nakaoka, R., Haishima, Y., Yudasaka, M.[*2], Iijima, S.[*3] and Tsuchiya, T.: **Development of an in vitro screening method for safety evaluation of nanomaterials**

Bio-Med. Mater. Engineering., **19**, 19-27 (2009)

To evaluate the role of particle size in cytotoxicity tests of nanomaterials (NMs), we exposed Chinese hamster cells to polystyrene (PS) spheres with defined diameters ranging from 0.1 to 9.2μm. We found that the 4.45-μm PS particles were most cytotoxic while sizes 0.1 and 0.2μm showed no cytotoxicity up to 1000μg/ml. In the chromosome aberration test, the 4.45-μm PS particles induced polyploidy in a mass concentration-dependent manner in 24- and 48-h treatments. The 5.26-μm PS particles induced polyploidy only at 1000μg/ml for 48 h. Next, we performed the cytotoxicity test with as-grown single walled carbon nanohorns (NHas). These were suspended in DMSO and then transferred into the culture medium followed by sonication. Six suspensions differently sonicated showed the same apparent toxicity, although the total particle size distributions differed. However, the sizes of NHas particles predicted to be most toxic from the experiments with PS particles, i.e. 1.01-4.47μm constituted 40-60% of all particles in all six suspensions. The results suggest that the cytotoxicity of NMs in suspension depends on specific sizes of aggregates and therefore suspensions should be checked with regard to particle size distributions in assays of toxic effects. The uptake of particles into cells was confirmed by confocal microscopy.

Keywords: polystyrene particles, single-walled carbon nanohorns, cytotoxicity, polyploidy

*1 Stockholm University
*2 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
*3 Meijo University

Nakagawa, K.[*], Nakamura, K.[*], Haishima, Y., Yamagami, M.[*], Saito, K.[*], Sakagumi, H.[*] and Ogawa, H.[*]: **Pseudoproteoglycan (pseudoPG) probes that simulate PG macromolecular structure for screening and isolation of PG-binding proteins**

Glycoconj. J., **26**, 1007-1017 (2009)

To elucidate the functions of higher-order proteoglycan (PG) structures, pseudoPGs that imitate the PG structure were prepared to develop probes and affinity adsorbents. Poly-L-lysine (PLL) or polyacrylamide (PAA) was coupled with various glycosaminoglycans (GAGs), then biotinylated, and the remaining amino groups were blocked to obtain the pseudoPG probes, biotinyl PLL (BPL)- or PAA (BPA)-GAGs. Lactoferrin exhibited 30-single-strand probe, biotin-hydrazide-heparin. Heparin-PLL was immobilized on a formyl-Sepharose and compared with the Hep-Sepharose. Screening for ligands in normal rat brain revealed several proteins that specifically bound to either of the two adsorbents, indicating that the heparin-binding proteins exhibit specific recognition depending on the higher-order structure of the PG.

Keywords: proteoglycan, glycosaminoglycan, pseudoPG probe

* Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu University

伊佐間和郎，河上強志，土屋利江，松岡厚子：**キャピラリー電気泳動法による家庭用品塗膜の鉛溶出量調査**

生活衛生，**54**，27-32 (2010)

乳幼児用玩具の塗膜の鉛溶出量は，食品衛生法の「食品，添加物等の規格基準」において，90μg/g以下でなければならないと規制されている．しかし，乳幼児が触れやすい状態で使用される製品であっても，食品衛生法の対象外である製品については，塗膜の鉛溶出量が規制されていない．そこで，家庭内の生活空間に乳幼児が触れやすい状態で置かれる家庭用品として，文具及び髪留め等について，食品衛生法に基づく溶出試験を行い，塗膜の鉛溶出量の実態調査を実施した．また，試験溶液の鉛濃度の測定におけるキャピラリー電気泳動法の妥当性を確認した．調査した文具及び髪留め等の計105製品（107検体）中，塗膜から鉛の溶出が認められたのは髪留め（パッチンピン）の1製品のみで，食品衛生法の規格基準を超える量ではなかった．なお，この製品の梱包には，鉛の含有に対する注意表示があった．しかし，国際的な鉛フリーの情勢を鑑みれば，家庭内の生活空間に乳幼児が触れやすい状態で置かれる家庭用品の鉛含有量をより低減する努力がさらに必要であろう．

Keywords: capillary electrophoresis, lead, paint film

伊佐間和郎，河上強志，土屋利江，松岡厚子：**鉛含有**

金属製品の酸溶出試験法の比較

薬学雑誌，**130**，763-768 (2010)

The international standard ISO 8124-3:1997 "Safety of toys – Part 3: Migration of certain elements" and "Interim Enforcement Policy for Children's Metal Jewelry Containing Lead – 2/3/2005" by the U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC) to control the amount of eluted lead from metal accessories cannot be simply compared, because the acid extraction methods and the limit values are different from each other. Therefore, the acid extraction tests based on the ISO standard and the CPSC policy were conducted for the small metal products, and the amounts of eluted lead were compared between both tests. There was less amount of eluted lead in the ISO method than in the CPSC method. Moreover, the amount of eluted lead in the ISO method did not even reach that of the first elution in the CPSC method. It became clear that the acid extraction test of the ISO standard was not as good in the ability of lead elution as that of the CPSC policy. In 16 products, seven products were unsuitable for the ISO standard and 14 products were unsuitable for the CPSC policy, but all these products were originally inapplicable to the ISO standard and the CPSC policy. The calculation grounds of the limit values were also different between the ISO standard and the CPSC policy. The standardization of acid extraction test that simulates the lead elution to gastric juice is expected, in order to prevent the adverse health effects in children due to the accidental ingestion of small metal products containing lead.

Keywords: lead, acid extraction test, metal product

大嶋智子[*1]，尾崎麻子[*1]，中島晴信[*2]，伊佐間和郎，土屋利江：**ポリ乳酸プラスチック中の有機スズ化合物の分析**

大阪市立環境科学研究所報告，**71**，21-26 (2009)

Tin octylate (tin 2-ethylhexanoate) is widely used as a catalyst in the polymerization of polylactide plastics. Moreover, organotin compounds such as dibutyltin (DBT) and dioctyltin (DOT) are used as stabilizers of polyvinyl chloride. Therefore, residual organotin (butyltin, phenyltin and octyltin) compounds in polylactide plastics were simultaneously determined by gas chromatography – mass spectrometry (GC-MS) after ethyl derivatization with sodium tetraethylborate ($NaBEt_4$). Tin octylate was detected as tetraethyltin by this method. Tin octylate level was 192μg/g in 1 out of 4 samples of polylactide plastics. The other organotin compounds were not detected as contaminants of tin octylate in the 4 tested samples.

Keywords: tin 2-ethylhexanoate, polylactide plastics, GC-MS

[*1] 大阪市立環境科学研究所
[*2] 大阪府立公衆衛生研究所

河上強志，伊佐間和郎，中島晴信[*1]，大嶋智子[*2]，土屋利江，松岡厚子：**ガスクロマトグラフィー質量分析法による水性塗料及び水性接着剤中の有機スズ化合物の分析**

薬学雑誌，**130**，223-235 (2010)

The use of tributyltin (TBT) and triphenyltin (TPT) in some household products are prohibited by "Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances" in Japan. In this study, methods for determination of TBT and TPT in water soluble paints and adhesives were developed by GC-MS. These compounds in paints and adhesives, which were mainly composed of vinyl acetate, urethane and acryl resins, and chloroprene rubber, were firstly extracted with HCl-acetone, and then extracted with hexane. On the other hand, the adhesive composed of natural rubber was firstly dispersed in water before acidification. The organotins were extracted with hexane from this solution and then these compounds were extracted with acetonitrile from hexane extract. These extracts were purified by a florisil cartridge column after ethyl-derivation with sodium tetraethylborate, and analyzed by GC-MS. The quantifications using deuterated compound of both organotins as surrogate standard were conducted, and good results were obtained. The recoveries were 81 to 118 % and the coefficients of variation were 0.83 to 4.3 % (TBT and TPT added; 5μg/g). The method quantification limits were 0.0090 to 0.025μg/g, which were lower than those of an official method. These methods were applied to monobutyltin (MBT), dibutyltin (DBT), monophenyltin (MPT), and diphenyltin (DPT). DBT and DPT in paints and adhesives were quantified, except for DPT in natural rubber. These methods were applied to commercial products. DBT was detected at low concentrations (t.r.~0.19μg/g) in some paint samples, while TBT and TPT were not detected in all samples.

Keywords: organotin compounds, household goods, GC/MS

*1 大阪府立公衆衛生研究所
*2 大阪市立環境科学研究所

Kishi, T.*, Shinkura, T.*, Suzuki, S.*, Kawakami, T., Takeda, K.*, Onodera, S.*: **Suppression of PCDD/Fs formation because of the presence of DEHP during the model slow combustion of 2,4,6-trichlorophenol**
Chemosphere, **78**, 1207-1212 (2010)

The thermal reactions of 2,4,6-T_3CP in the presence and absence of DEHP in a dry air stream was investigated using a silica flow reactor at a residence time of 10 s and a temperature range from 450°C to 850°C. Two isomers of T_4CDDs (1,3,6,8- and 1,3,7,9-T_4CDDs) were the most abundant products during the combustion of 2,4,6-T_3CP alone and were observed at temperatures ranging from 550°C to 800°C. In the presence of DEHP, we observed a remarkable decrease in the yields of T_4CDDs during the combustion of 2,4,6-T_3CP. The suppression ratio of the T4CDDs formation was more than 90% in the case of the co-combustion with 10% DEHP in molar ratio. Other PCDD/Fs except for 2,7-/2,8-DCDD and 2,8-DCDF also decreased upon the combustion of 2,4,6-T_3CP in the presence of DEHP. During the co-combustion of 2,4,6-T_3CP and DEHP, the residual ratio of 2,4,6-T_3CP increased slightly and formations of lower chlorinated phenols were observed. The suppression of the T_4CDDs was strongly dependent on the DEHP ratio in the starting material. The prospective pathways of the suppressions of the T_4CDDs formations during the combustion of 2,4,6-T_3CP in the presence of DEHP were proposed.

Keywords: PCDD/Fs, suppression, DEHP

* 東京理科大学薬学研究科

Nishi, I.*, Komuro, T.*, Kawakami, T., Onodera, S.*: **In vitro Cyclooxygenase Inhibition Assay for Evaluating Ecotoxicity of the Surface Water and Domestic Wastewater in the Tone Canal, Japan**
Arch. Environ. Contam. Tocicol, **58**, 535-542 (2010)

Cyclooxygenase (COX) plays an important role in eicosanoid metabolism. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) function as COX inhibitors and are frequently detected in the aquatic environment. Here, we measured the in vitro COX-inhibiting activity of the surface water and domestic wastewater in the Tone Canal, Japan. The concentrations of several NSAIDs in the some samples were also determined using gas chromatography－tandem mass spectrometry for confirming the validity of the assay. The target compounds were extracted from the samples using a solid-phase extraction cartridge. A dose－response relationship between the inhibiting activity and sample volume were observed in the wastewater sample. The higher COX-inhibiting activities were observed in the wastewater sample, as compared with the samples of the surface water in the canal. These inhibiting activities reflected the trends of NSAIDs distribution in the canal. However, the inhibiting activities of the water samples could not be entirely explained by the NSAIDs that were selected for instrumental analysis in this study. Other compounds that were not measured by instrumental analysis in this study might contribute to the inhibiting activities. Therefore, the COX-inhibiting assay would be effective for evaluating inclusive ecotoxicity in the aquatic environment.

Keywords: cyclooxygenase, NSAIDs, ecotoxicity

* 東京理科大学薬学研究科

迫田秀行, 石川 格, 郭 徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江, 脇谷滋之*1, 天正恵治*2：**微小試験片を用いた高密度架橋ポリエチレンの疲労特性評価**
臨床バイオメカニクス, **30**, 263-268 (2009)

Highly crosslinked polyethylene (HXLPE) was introduced due to its superior wear property compared to conventional ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE). The manufacturing process of HXLPE includes radiation crosslinking and thermal treatment to eliminate free radicals. Since these processes are known to degrade the fatigue property of UHMWPE, it might become one of the main factors limiting the durability of implants.

The fatigue property of UHMWPE has mainly been evaluated by fatigue crack propagation test using compact tension specimens. However, this cannot be applied to retrieved implants or final products due to the required specimen size. Therefore, there is not sufficient data to relate the fatigue property of UHMWPE to clinical outcome. The authors have developed a new test method using small specimens for evaluation of

fatigue property applicable to retrieved components or final products. This study directly compares the fatigue property of HXLPE and retrieved components using the same test method.

HXLPE that was gamma irradiated at 100kGy followed by melt treatment showed 30% reduction in the stress level of the fatigue property. This reduction in fatigue property was similar to that of a retrieved component which showed oxidation and delamination. This result indicated the possibility of fatigue-related failure of HXLPE components depending on its manufacturing process, condition and design.

Keywords: joint prosthesis, crosslinked polyethylene, fatigue

---

*1 大阪市立大学
*2 信州大学

迫田秀行，鄭　徳泳，佐藤道夫，土屋利江，脇谷滋之*1，天正恵治*2：**人工関節の不具合要因分析　第二報　人工股関節**

臨床バイオメカニクス，**30**，319-323 (2009)

Although joint arthroplasty contributes to recovering the quality of life in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis, considerable numbers of revision surgeries are performed due to failure of the joint prosthesis. It is necessary to understand factors affecting joint prosthesis failure in order to reduce the number of failures. Failed and retrieved implants provide very valuable information for identification of factors related to failure since non of the tests, including in vitro mechanical tests, animal tests and clinical trials, can fully simulate the complex biological and biomechanical environment over the long term in vivo.

However, most retrieved implants are old and were manufactured by outdated technologies. Therefore, for efficient analysis of retrieved implants, it would be desirable that failures due to well known factors that have already been addressed are screened out of these analyses, preferably without collecting clinical information, since the collection and analysis of these data are costly and time-consuming.

In this study, 16 retrieved hip implants were obtained without clinical information and visually inspected followed by FTIR analysis of UHMWPE components.

Oxidative degradation of the UHMWPE components, which is known as a major factor contributing to implant failure, was considered the reason for failure in most cases. These cases could be eliminated by visual inspection. The remaining three cases were considered to have failed due to factors other than oxidative degradation of UHMWPE components. Identification of factors related to failure of these cases by detailed analysis using clinical information is expected to provide useful information for the development of future implants.

Keywords: joint prosthesis, retrieved implants, implant failure

---

*1 大阪市立大学
*2 信州大学

Teramura, S.*1, Sakoda, H., Terao, T.*1, Fujiwara, K.*2, Kawai, K.*1 and Tomita, N.*1: **Reduction of wear volume from accelerated aged UHMWPE knee components by the addition of vitamin E**

Journal of Biomechanical Science and Engineering, **4**, 589-596 (2010)

Accelerated ageing was conducted on UHMWPE with and without vitamin E (D, L-α tocopherol, VE). Wear performance was investigated using a knee simulator and wear debris was analysed. Aged UHMWPE with VE showed significantly lower wear volume than that of aged virgin UHMWPE and showed approximately similar wear volume as non-aged virgin UHMWPE. There were no significant differences among the materials as far as shape factor of the debris is concerned.

Keywords: artificial joint, vitamin E, wear

---

*1 京都大学
*2 ナカシマメディカル(株)

Ahmed, S., Tsuchiya, T., Nagahata-Ishiguro, M., Sawada, R., Banu, N., Nagira, T.: **Enhancing action by sulfated hyaluronan on connexin-26, -32, and -43 gene expressions during the culture of normal human astrocytes**

J. Biomed. Mater. Res. A, **90**(3), 713-719 (2009)

Astrocyte proliferation is strictly controlled during development and in the adult nervous system. In this study, we examined the role of sulfated hyaluronan (SHya) in the proliferation and differentiation of normal human astrocytes (NHAs). Cells were cultured with different concentrations of SHya for 7 days, and

the number of viable cells and the presence of neural cell-specific genes were determined to assess their proliferation and development, respectively. With SHya, cell proliferation increased nonsignificantly. Furthermore, remarkable enhancing action by SHya on connexin-26, -32, and -43 gene expressions were observed during the culture of NHAs. It has been suggested that a fraction of NHAs have neural precursor activity that gives rise to astrocytes themselves, oligodendrocytes, and neurons. Our results clearly demonstrated that the expression of specific genes for neural precursor cells, astrocytes, neurons, and oligodendrocytes was significantly increased to 50 μg/mL in SHya-treated cultures when compared with that of the control culture. These findings suggest that SHya plays an important role in the proliferation and differentiation of NHAs and in the production of a novel material for tissue engineering.

Keywords: sulfated hyaluronan, normal human astrocytes, connexin

Yamada, T., Nakaoka, R., Sawada, R., Matsuoka, A., Tsuchiya, T.: **Effects of intracerebral microinjection of hydroxylated-[60] fullerene on brain monoamine concentrations and locomotor behavior in rats**

J. Nanosci. Nanotechnol., **10**, 604-611 (2010)

Fullerenes are condensed ring aromatic compounds with extended pi systems; they have unique cage structures. Current studies suggest that several fullerene derivatives have neuroprotective effects, and it is expected that fullerenes will be useful in drug delivery system and novel medical devices targeting the brain. However, little is known about the effects of fullerenes and its derivative on brain function. We examined the effect of fullerene$(OH)_{24}$ on the central nervous system in this study. In a V79 colony assay, the IC_{50} of fullerene$(OH)_{24}$ was 1.74 μg/ml. In an MTT assay, fullerene$(OH)_{24}$ reduced proliferation of normal human astrocytes obviously. In an vivo study, 0.25 mg/kg of fullerene$(OH)_{24}$ was injected into the lateral ventricle of rat brains. The intracerebral injection of fullerene$(OH)_{24}$ remarkably decreased body weight and locomotor behavior of rats on day 1, but drastically increased locomotor behavior on day 7. The intracerebral injection of fullerene$(OH)_{24}$ changed the monoamine concentration greatly on day 1 and slightly on day 30 after the injection. These results suggest that intracerebral injection of fullerene$(OH)_{24}$ had strong and acute effects on the central nervous system, but that the effects we,re not permanent. In conclusion, we suggest that fullerene's derivative, fullerene$(OH)_{24}$ had toxic effects on brain cells and that intracerebral injection of fullerene$(OH)_{24}$ had acute harmful effects on brain monoamines neurotransmission and locomotor activity.

Keywords: Nanomaterials, Fullerene, Neurotoxicity

中村亮一[*1]，原美紀子[*2]，大森 繁[*3]，植松美幸，梅津光生[*2]，村垣善浩[*1]，伊関 洋[*1]：**診断情報誘導下脳腫瘍精密レーザ手術ロボットシステムにおける座標系統合法の開発と評価**

電気学会論文誌C（電子・情報・システム部門誌），**130**(3)，414-419 (2010)

To establish safe, precise, and minimally invasive surgery, Computer Aided Surgery (CAS) systems, such as intra-operative imaging and navigation system to detect the location of the target of therapy, and surgical robot system, are very powerful tools. There is strong need to combine these CAS systems for fusion of advanced diagnosis and treatment technologies. In this paper, we introduce our new method to register the intraoperative imaging information, robotic surgery system, and patient using surgical navigation system. Using our Open-MRI navigation system and laser surgery system for neurosurgery, we can make registration between these system and patient precisely. The experimental result shows that the error on the registration between image data and the laser surgery system is low enough to fulfill the requirement of laser surgery system in the use of high-resolution image data. This system realizes the safe, precise and minimally invasive neurosurgery by the combination of intra-operative diagnosis and advanced therapeutic device.

Keywords: surgical navigation system, robotic surgery, registration

[*1] 千葉大学大学院工学研究科人工システム科学
[*2] 早稲田大学(TWIns)理工学術院先進理工学研究科
[*3] テルモ(株)研究開発センター
[*4] 東京女子医科大学(TWIns)先端生命医科学研究所

中島晴信[*]，鹿庭正昭：**乳幼児用繊維製品（衣服及び玩具）に使用されている染料成分中の芳香族第一アミン類の分析調査**

大阪府公衆衛生研究所研究報告，47，75-80 (2009)

発がん性を有するために，欧州ではEN71「玩具の安全性規制」により規制されている，9種の芳香族第一アミン類について，GC/MSによる最終試験分析法を確立し，市販乳幼児用繊維製品（衣服，玩具）における分析調査を行った．

Keywords: textile products for infant and baby, dye, aromatic primary amines

---

* 大阪府公衆衛生研究所

Sato, K.[*1], Umemura, T.[*1], Tamura, T.[*1], Kusaka, Y.[*1], Aoyama, K.[*2], Ueda, A.[*3], Harada, K.[*3], Minamoto, K.[*3], Otsuki, T.[*4], Yamashita, K.[*5], Takeshita, T.[*6], Shibata, E.[*7], Dobashi, K.[*8], Kameo, S.[*8], Miyagawa, M.[*9], Kaniwa, M., Endo, Y.[*10], Yuda, K.[*11]: **Skin sensitization study by quantitative structure-activity relationship (QSAR)**

AATEX, **14**(3) , 940-946 (2009)

In silico assessment of skin sensitization is increasingly needed owing to the problems concerning animal welfare, as well as excessive time consumed and cost involved in the development and testing of new chemicals. Skin sensitization positive/negative prediction models with discriminant function were generated and parameter analysis was discussed on the basis of QSAR technology.

This is the first QSAR model for skin sensitization from Japan. Future studies of this QSAR model are needed to improve its efficacy.

Keywords: skin sensitization, QSAR, animal study

---

*1 福井大学
*2 鹿児島大学
*3 熊本大学
*4 川崎医科大学
*5 ダイセル化学工業(株)
*6 和歌山医科大学
*7 愛知医科大学
*8 群馬大学
*9 国立労働安全研究所
*10 (財)日本中毒情報センター
*11 (独)国立環境研究所

Hanioka, N.[*], Yamamoto, M.[*], Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Narimatsu, S.[*]: **Functional characterization of human cytochrome P4502E1 allelic variants: in *vitro* metabolism of benzene and toluene by recombinant enzymes expressed in yeast cells**

Arch. Toxicol., **84**, 363-371 (2010)

Benzene and toluene are common organic solvents currently in worldwide industrial usage, which are metabolized mainly by hepatic cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) in humans. Genetic polymorphism of *CYP2E1* in 5'-flanking and coding regions has been found previously in Caucasian and Chinese populations. In this study, the effects of *CYP2E1* alleles causing amino acid substitutions (*CYP2E1*2*, *CYP2E1*3* and *CYP2E1*4*; wild-type, *CYP2E1.1A*) on benzene hydroxylation and toluene methylhydroxylation were studied using recombinant CYP2E1 enzymes of wild-type (CYP2E1.1) and variants (CYP2E1.2 having Arg76His, CYP2E1.3 having Val389Ile and CYP2E1.4 having Val179Ile) expressed in yeast cells. The *K*m, *V*max and *CL*int values of CYP2E1.1 were 10.1 mM, 9.38 pmol/min/pmol CYP and 0.99 nL/min/pmol CYP for benzene hydroxylation, and 3.97 mM, 19.9 pmol/min/pmol CYP and 5.26 nL/min/pmol CYP for toluene methylhydroxylation, respectively. The *K*m, *V*max and *CL*int values for benzene and toluene metabolism of CYP2E1.2, CYP2E1.3 and CYP2E1.4 were comparable to those of wild-type CYP2E1. These findings may mean that the polymorphic alleles of *CYP2E1* causing amino acid substitutions are not directly associated with the metabolic activation of benzene and toluene. The information gained in this study should help to identify the variations in the toxicity of environmental pollutants.

Keywords: Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), Genetic polymorphism, Benzene and Toluene

---

* Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Senzui, M.[*], Tamura, T.[*], Miura, K.[*], Ikarashi, Y., Watanabe, Y.[*], Fujii, M.[*]: **Study on penetration of titanium dioxide (TiO_2) nanoparticles into intact and damaged skin *in vitro***

J. Toxicol. Sci., **35**, 107-113 (2010)

It is important for toxicological assessment of nanoparticles to determine the penetration of nanoparticle in skin qualitatively and quantitatively. Skin penetration of four different types of rutile titanium dioxide (TiO_2) (T-35, 35 nm, non-coating; TC-35, 35 nm, with

almina/silica/silicon coating; T-disp, 10 × 100 nm, mixture of almina coated and silicon coated particles, dispersed in cyclopentasiloxan; T-250, 250 nm, non-coating) was determined with *in vitro* intact, stripped, and hair-removed skin of Yucatan micropigs to study the effect of dispersion and skin conditions. The TiO_2 was suspended in a volatile silicone fluid used for cosmetics, cyclopentasiloxane, at a concentration of 10%. The suspension was applied at a dose $2\mu L/cm^2$ for 24 h, followed by cyanoacrylate stripping. The Ti concentration in skin was determined by ICP-MS. T-35 and T-250 easily aggregated in suspension with a mean diameter greater than $1\mu m$. TC-35 and T-disp showed good dispersion properties with a mean diameter in suspension of approximately 100 nm. No penetration was observed regardless of TiO_2 type in intact and stripped skin. The concentration of Ti in skin was significantly higher when TC-35 was applied on hair-removed skin. SEM-EDS observation showed that Ti penetrated into vacant hair follicles (greater than 1 mm below the skin surface), however, it did not penetrate into dermis or viable epidermis.

Keywords: nanoparticle, skin penetration, titanium oxide

* Showa Pharmaceutical University

内野 正, 五十嵐良明, 関 泰三[*1], 森岡恒男[*1], 奥村秀信[*2], 高良健作[*3], 和田浩二[*3], 徳永裕司[*4], 西村哲治：**黒糖から抽出した化合物のβ-hexosaminidase放出抑制活性並びに抗酸化活性について**

日本香粧品学会誌, **34**, 14-18 (2010)

Oxidative stress is known to be connected with allergic dermatitis such as atopy, which was those recently increased. Kokuto condenced sugar cane sap., is reported to contain anti-oxidants. We reported that oxidative stress induces β-hexosaminidase (connected with allergic reaction) release from cultured cells. In this study, we screened kokuto extracts by the detection of β-hexosaminidase released from RBL-2H3 cells. We found out that 5 kinds of phenyl glucoside inhibit β-hexosaminidase release and 4-hydroxy-3-methoxy-phenyl-*O*-β-D-glucoside shows the highest inhibition activity. This result suggested that these compounds have *in vitro* anti-allergic activity.

Keywords: kokuto extracts, β-hexosaminidase, anti-allergic activity

[*1] 常盤薬品工業(株)
[*2] (株)ノエビア
[*3] 琉球大学
[*4] (独)医薬品医療機器総合機構

Amakura, Y.[*], Yoshimura, M.[*], Sugimoto, N., Yamazaki, T., Yoshida, T.[*]: **Marker constituents of the natural antioxidant "Eucalyptus leaf extract" for the evaluation of food additives**

Biosci. Biotech. Biochem., **73**, 1060-1065 (2009)

In order to establish the marker constituents or natural antioxidant rood-additive Eucalyptus leaf extract, the UV-absorbing constituents or two eucalyptus leaf extract registered as food additives (eucalyptus A and B) were investigated. Several major peaks on the reversed-phase HPLC chromatogram or eucalyptus were characterized as gallic acid, ellagic acid, 3-*O*-β-D-glucuronides or quercetin and kaempferol, and a hydrolyzable tannin dimer, oenothein B, by direct comparison with authentic specimens isolated from *Eucalyptus globuls* leaves. A new gallotannin was round in *E. globulus* leaf extract, and its structure was found to be 1,2,3,6-tetra-*O*-galloyl-β-D-galactose. Two major peaks on the HPLC chromatogram or eucalyptus were identified as gallic acid and ellagic acid, indicative of degradation products from hydrolyzable tannins in the leaves. Considering the evaluation of antioxidant activity by radical scavenging ability, a standardization of eucalyptus leaf extract, including the antioxidative polyphenol, oenothein B, is proposed.

Keywords: natural antioxidant, eucalyptus, polyphenol

* College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

田原麻衣子, 杉本直樹, 末松孝子[*1], 有福和紀[*1], 齋藤 剛[*2], 井原俊英[*2], 吉田雄一[*3], 多田敦子, 久保田領志, 清水久美子, 山崎 壮, 棚元憲一[*4], 中澤裕之[*5], 西村哲治：**qNMRに基づく有機リン系農薬イソキサチオンオキソンの品質管理**

日本食品化学学会誌, **16**, 28-33 (2009)

On the quantitative analysis of pesticide residues by LC/MS or GC/MS, the standard samples of pesticides are essential. But most of their purities are not traceable to the International System of Units (SI) and it results in degrading the reliability of analysis data.

Therefore, the SI-traceable quality control of pesticide standard samples will be most important. We are developing quantitative nuclear magnetic resonance (qNMR) as one of simple quality control methods that is able to determine the purities or contents with SI traceability. We demonstrated that qNMR was used for the purity determination of two standard samples of isoxathion oxon (IXO), an organophosphorus pesticide. The purities of the two samples were certificated by the manufacture as 96.9 % and 98.9 % which were calculated from the peak area percentages using GC/FID. On the qNMR spectrum, IXO showed the proton signals in the range of δ 1.0 − 8.0 ppm, and the quantitation was performed by calculating the relative peak area ratios of selected proton signals of the target compound to the known purity and amount of the internal standard, hexadimethylsilane which was calibrated with SI-traceable diethyl phthalate. For this method no reference compound of IXO is needed. The purities of two IXO samples showed 75.4 % and 98.5 % by qNMR. The relative ratio of the two purities was equivalent to the ratio of IXO peak areas in the two samples observed by GC/MS. This result shows that qNMR does not only lead to SI-traceable purity, but it also will be a rapid and simple SI-traceable quality control method of any pesticides with overall analysis time of only 20 min.

Keywords: quantitative NMR, isoxathion oxon, pesticide

*1 日本電子(株)
*2 (独)産業技術総合研究所
*3 和光純薬工業(株)
*4 星薬科大学薬学部
*5 武蔵野大学薬学部

杉本直樹，多田敦子，末松孝子[*1]，有福和紀[*1]，齋藤剛[*2]，井原俊英[*2]，吉田雄一[*3]，久保田領志，田原麻衣子，清水久美子，伊藤澄夫[*4]，山崎　壮，河村葉子，西村哲治：**定量NMRを用いたコチニール色素中のカルミン酸の絶対定量**

食品衛生学雑誌，**51**，19-27 (2010)

Quantitative NMR (qNMR) method was applied for the determination of carminic acid. Carminic acid is the main component in cochineal dye that is widely used as a natural food colorant. Since several manufacturers only provide the reagent grade carminic acids of which purities are not determined exactly, there is no its reference material that is traceable to International System of Units (SI units). Hence if using the reagent as the reference material for quantitation, it will result in degrading the reliability of analysis data. To improve the reliability of analytical data, we are developing quantitative nuclear magnetic resonance (qNMR) as one of simple absolute quantitation methods that is able to determine the contents with SI traceability. qNMR is based on the fact that the signal intensities of a given NMR resonance are directly proportional to the molar amount of that nucleus in the sample. The purities and contents of carminic acid were calculated from the ratio of the signal intensities of an aromatic proton on carminic acid to nine protons of three methyl groups on DSS-d_6 used as the internal standard, after the concentration of DSS-d_6 was made a correction using potassium hydrogen phthalate, which is one of certified reference material (CRM). In the result, the purities of the reagents and the contents in cochineal dye products were determined with SI-traceability to 25.3-92.9% and 4.6-30.5% as the crystalline formula, carminic acid potassium salt trihydrate, which had been confirmed by X-lay analysis. qNMR method needs no its reference compound but also it is rapid and simple with overall analysis time of only 10 min. Our approach thus represents an absolute quantitation method with SI-traceability that will be readily utilized to analysis and quality control of any natural product.

Keywords: quantitative NMR, carminic acid, cochineal dye

*1 日本電子(株)
*2 (独)産業技術総合研究所
*3 和光純薬工業(株)
*4 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

Hasada, K.[*1,2], Yoshida, T.[*1], Yamazaki, T., Sugimoto, N., Nishimura, T., Nagatsu, A.[*2], Mizukami, H.[*1]: **Quantitative dertermination of atractylon in Atractylodis rhizoma and Atractylodis lanceae rhizoma by ^{1}H-NMR spectrometry**

J. Nat. Med., **64**, 161-166 (2010)

^{1}H-NMR spectroscopy was successfully applied to the quantitative determination of atractylon in Atractylodis Rhizoma (dried rhizomes of *Atractylodes ovata* and *A. japonica*) and Atractylodis Lanceae Rhizoma (dried

rhizomes of *Atractylodes lancea* and *A. chinensis*). The analysis was carried out by comparing the integral of the H-12 singlet signal of atractylon, which was well separated in the range of δ6.95－7.05 ppm in the NMR spectrum, with the integral of a hexamethyldisilane (HMD) signal at δ0 ppm. The atractylon contents obtained by the ^{1}H-NMR spectroscopy were consistent with those obtained by the conventional HPLC analysis. The present method requires neither reference compounds for calibration curves nor sample pre-purification. It also allows simultaneous determination of multiple constituents in a crude extract. Thus, it is applicable to chemical evaluation of crude drugs as a powerful alternative to various chromatographic methods.

Keywords: quantitative NMR, qNMR, Atractylon

*1 Nagoya City University
*2 Kinjo Gakuin University

鈴木俊成*，矢口久美子*，栗田雅行*，西村哲治，小縣昭夫*：**河川水中の医薬品の分析法**

東京都健康安全研究センター研究年報，**60**，253-258 (2009)

河川水中の医薬品を固相抽出法により抽出・濃縮後，GC/MSまたはLC/MSで分離定量する分析法について検討した．分析対象は解熱鎮痛消炎剤，高脂血症薬，抗アレルギー薬，抗てんかん薬，高圧症治療薬，糖尿病治療薬および精神科用薬の105医薬品であった．本分析法ではスルピリン，ヒドラジン，ピンドルールおよびメチルドーパの回収率はいずれも8%以下と低く，これらの分析は不可能であった．一方，その他の101医薬品については，回収率が37～200%と広範囲に及んだが，変動係数は23%以下と比較的良好であり，実態調査に適用可能であった．しかし，定量に際しては回収率が120%を超えるものや80%に満たないものは標準添加法により定量する必要があることが示唆された．

Keywords: 医薬品，分析法，実態調査

* 東京都健康安全研究センター環境保健部

宮原 誠，廣庭隆行*1，増水章季*2，原 英之*3，岡野和史*4，武川哲也*5，須永博美*6：**アラニン線量計を用いた北海道士幌町農業協同組合士幌アイソトープ照射センターの線量分布測定**

Radioisotopes, **58**, 815-825 (2009)

北海道士幌町のばれいしょの照射施設はフリッケ線量計で線量管理を行ってきた．これと同等にアラニン線量計システムが適用できることを確かめる目的で，照射コンテナの表面線量分布を測定した．結果，表面の均一性は1.08で，最大線量領域はコンテナの端から80cmにある垂直線の上端から20cm～60cmの範囲にあった．この分布は設計仕様概念にほぼ一致しており，これらは同等の線量分布測定システムと考えられた．

Keywords: food irradiation, alanine dosimeter, Shihoro, dose distribution

*1 (独)コーガアイソトープ
*2 崇城大学薬学部
*3 ブルカーバイオスピン(株)
*4 日本電子(株)
*5 原子燃料工業(株)
*6 (財)放射線利用振興協会

高附 巧，渡邉敬浩，坂井隆敏，松田りえ子，米谷民雄*：**葉菜およびミネラルウォーター中の過塩素酸濃度の実態調査**

食品衛生学雑誌，**50**(5)，184-189 (2009)

過塩素酸塩は天然および人工物が存在し，人への健康影響は甲状腺へのヨウ素の取り込み阻害および甲状腺機能を抑制である．アメリカでは様々な食品中から過塩素酸塩が検出されている．我が国における食品中の過塩素酸塩濃度の実態を調査するため，市販の葉菜82検体およびミネラルウォーター20試料中の過塩素酸塩濃度を測定した．過塩素酸塩の試験法はFDAの試験法を参考に$^{18}O_4$-標識過塩素酸塩を内部標準物質としたIC-MS/MSにより行った．葉菜82検体中，3検体がLOQ (0.3 ng/g) 未満で，79検体から0.3～29.7 ng/gの過塩素酸塩を検出した．ミネラルウォーター20検体中6検体から0.14～0.35 ng/mLの過塩素酸塩を検出し，14検体はLOQ (0.1 ng/g) 未満であった．

Keywords: perchlorate, IC-MS/MS, leafy vegetable, mineral water

* 静岡県立大学

渡邉敬浩，松田りえ子：**TaqMan Chemistryに基づくリアルタイムPCRにより得られるデータの新規解析ソフトウェアー (*GiMlet*) の開発とそれを用いたCt値変動要因の検討**

食品衛生学雑誌，**50**(5)，208-215 (2009)

リアルタイムPCRの一義的な測定量である蛍光データを，高い自由度をもって解析するためのアプリケーション (*GiMlet*) を開発した．またこれを用いて，併行条件下でTaqMan Chemistryに基づくリアルタイムPCRによ

り得られるCt値の変動要因について，複数の異なる機種（ABI PRISM7500, 7700, 7900HT）を対象に検討した．また，ベースラインの補正方法の分析結果への影響について検討した．その結果，1)機種により測定値およびPCR効率のウェルおよびくり返し測定間での変動が異なること，2)ベースラインの補正方法が測定値の変動に影響を及ぼす要因になりうること，の２点が示された．

Keywords: real-time PCR, Ct value, precision, data analysis

Kotani, A.*, Yuan, Y.*, Yang, B.*, Hayashi, Y., Matsuda, R., Kusu, F.*: **Selection of the optimal solvent grade for the mobile phase in HPLC with electrochemical detection based on FUMI theory**

Anal.Sci., **25**, 925-929 (2009)

The optimum conditions of the mobile phase for HPLC with electrochemical detection (HPLC-ECD) were selected from among solvents of different grades with the standard deviation of area measurements based on FUMI theory as criterion. This selection method saves considerable amounts of chemicals and experimental time, and would be a useful exploration technique for the routine check and troubleshooting of HPLC-ECD.

Keywords: HPLC-ECD, optimization, precision, FUMI theory

* 東京薬科大学

久保田浩樹，大槻　崇，原　貴彦[*1]，平川佳則[*1]，飯塚太由[*1]，田中麻紀子[*2]，岩村真実[*2]，佐藤恭子，河村葉子：**果実，種実，香辛料およびその加工食品に存在する安息香酸並びにソルビン酸含有量の調査**

日本食品化学会誌，**17**，54-61 (2010)

水蒸気蒸留法および溶媒抽出法の２種類の抽出方法を用い，HPLCおよびLC/MS/MS法により，24種の果物を含む39種の試料に存在する安息香酸およびソルビン酸の含有量を調査した．安息香酸の平均含有量は，水蒸気蒸留法では，29種の試料で１～424 mg/kg，溶媒抽出法では，15種の試料で１～126 mg/kgであった．一方，ソルビン酸は，両抽出方法ともに，これらの試料から検出されなかった．検出誤認を避けるため，安息香酸誘導体を多く含む食品に関しては，溶媒抽出法が水蒸気蒸留法と比較して適切と考えられた．またLC/MS/MS法は，夾雑成分を多く含む食品においても安息香酸およびソルビン酸を高い精度で定量できることが確認された．

Keywords: benzoic acid, sorbic acid

*1 (財)食品環境検査協会
*2 (財)日本冷凍食品検査協会

Tatebe C., Kawasaki H., Kubota H., Sato K., Tanamoto K. and Kawamura Y.: **Analysis of residual solvent in thickeners by headspace gas chromatography using a standard addition method**

Nihon Shokuhin Kagaku Gakkaishi, **16**, 78-83 (2009)

Headspace gas chromatography (HS-GC) is an accepted method for analysis of residual solvents in pharmaceuticals, food additives and food. The amounts of residual solvent present in various food thickeners were analysed by HS-GC standard addition method. Conditions for the HS-GC were optimised, and equilibration time was determined to be 40 min at 60°C for the determination of residual solvent. The results were very similar to those obtained by distillation and gas chromatography (Distillation－GC). We conclude that both methods are equally efficient for the determination of residual solvent in thickeners. In addition capillary column (Aquatic-2 GL Sciences Co.) was used to analyze by headspace or distillation.

Keywords: residual solvent, headspace gas chromatography (HS-GC), standard addition method

大槻 崇，久保田浩樹，佐藤恭子，河村葉子：**アセトニトリル不足に対応した*tert*-ブチルヒドロキノン試験法におけるメタノールの適用性**

日本食品化学学会誌，**16**，66-71 (2009)

世界的な景気後退によるアセトニトリルの供給量の減少に対応するため，*tert*-ブチルヒドロキノン通知法におけるアセトニトリルの代替溶媒としてのメタノールの適用性について検討し，通知法にほぼ準じた操作で良好な回収率，定量再現性が得られることを明らかにした．

Keywords: *tert*-butylhydroquinone, alternative method, shortage of acetonitrile

箕川　剛，久保田浩樹，佐藤恭子，河村葉子：**アセトニトリル不足に対応した食品中のサイクラミン酸分析法の改良**

食品化学学会誌，**17**，62-64 (2010)

世界的なアセトニトリル不足を受けて，それが移動相溶媒に使われている食品中のサイクラミン酸分析法（通知法）のHPLC条件を改良した．その結果，移動相にメタノール-水（80:20）を使用することにより，サイクラミン酸の良好な分離および改良前の条件と同等の検出限

界が得られた．さらにこのHPLC条件の実試料への適用性を評価するため，7種類の市販食品に標準添加した後，通知法に従って前処理し，HPLC分析に供した．その結果いずれの試料からも妨害ピークのない良好なクロマトグラムと十分な回収率が得られ，本HPLC条件はサイクラミン酸の分離検出条件として通知法に適用しても支障ないことが示唆された．

Keywords: cyclamic acid, high performance liquid chromatography, shortage of acetonitrile

多田敦子，杉本直樹，古庄紀子，佐藤恭子，山崎壮，棚元憲一：**既存添加物オゾケライトの成分調査**

日本食品化学学会誌，**16**，92-96 (2009)

オゾケライトは天然由来のガムベースの一つで，既存添加物に関連した通知（1996年，既存添加物名簿収載品目リスト）には，「ワックスシュールの鉱脈に含まれるロウを精製したものである．主成分はC_{29}～C_{53}の炭化水素である．」と記載されている．オゾケライト国内流通製品の品質を明らかにするため，成分分析を行った．GC/MS分析の結果，主にC_{22}～C_{38}の飽和炭化水素群が検出され，微量ながらC_{39}～C_{58}の飽和炭化水素も検出された．したがって，主要炭化水素の炭素数分布は，通知の記載より低炭素数に分布していた．また，GC/FID分析でC_{22}～C_{38}の主要飽和炭化水素を定量したところ，合計81 %であった．

Keywords: food additive, ozokerite (ozocerite), wax

Ito, Y., Sugimoto, N., Akiyama, T., Yamazaki, T., and Tanamoto, K.: **Cepaic acid, a novel yellow xanthylium pigment from the dried outer scales of the yellow onion *Allium* cepa**

Tetrahedron Letters, **50**, 4084-4086 (2009)

Cepaic acid was isolated as a novel xanthylium yellow pigment from the dried outer scales of the yellow onion *Allium* cepa Linne. Its structure was elucidated on the basis of ESI-MS and 2D NMR spectroscopy as a 9-carboxy-1,3,6,8-tetrahydroxyxanthylium, which suggests that cepaic acid and other yellow pigments in the dried outer skin of onion was formed by the nucleophilic reaction of phloroglucinol derived from quercetin, a flavonol in onion scales, by autoxidation to glyoxylic acid. To our knowledge, this is the first report of such pigment in yellow onion.

Keywords: onion, cepaic acid, xanthylium

六鹿元雄，李 演揆，河村葉子，棚元憲一：**紙製品中の芳香族第一級アミン類の分析**

食品衛生学雑誌，**50**，160-166 (2009)

紙製品中の芳香族第一級アミン類25種類およびそれらを生成するアゾ色素類の高感度分析法を確立した．試料中の遊離アミンと総アミンを分析し，アゾ色素量は総アミンから遊離アミンを差し引くことで求めた．アミン類およびアゾ色素の溶出は，23℃の水に24時間浸漬して行った．遊離アミンは溶出液に水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とし，ジクロロメタンで抽出した．総アミンは溶出液中のアゾ色素を亜ジチオン酸ナトリウムでアミンに還元分解したのち同様に操作した．試験溶液はGC/MSで測定した．試料あたり100μg/kg相当量のアミン類を溶出液に添加した場合の回収率は，4,4'-oxydianilineと4,4'-diaminodiphenylmethaneで40%程度と低かったが，それ以外のアミン類は69～122%とほぼ良好であり，定量限界は4～20μg/kgであった．本法を用いて原紙17試料および食品用紙製品16試料の分析を行ったところ，大部分の再生紙試料からアニリンが4～20μg/kg検出されたが，それ以外のアミン類はいずれの試料からも検出されなかった．

Keywords: primary aromatic amine, azo-dye, paper product

大野浩之，鈴木昌子，六鹿元雄，河村葉子：**合成樹脂製器具・容器包装および玩具における過マンガン酸カリウム消費量および全有機炭素の検討**

食品衛生学雑誌，**50**，230-236 (2009)

合成樹脂製器具・容器包装および乳幼児用玩具から溶出する有機物総量の指標として過マンガン酸カリウム消費量と全有機炭素（TOC）を検討した．定量限界はいずれも0.5μg/mLであった．器具・容器包装97検体を測定したところ，過マンガン酸カリウム消費量およびTOCの値はポリ塩化ビニル（PVC）製急須口とナイロン製器具で0.5～10.9μg/mLおよびND～18.9μg/mLであった．また，玩具32検体ではPVC製玩具とエチレン・酢酸ビニル樹脂製ブロック玩具で0.8～45.5μg/mLおよび0.5～8.9μg/mLであった．一方，その他の試料では両者はほとんど検出されなかった．過マンガン酸カリウム消費量とTOCの値を比較すると，いくつかのPVC製品とナイロン製器具で両者は大きく食い違った．そのため，有機物総量の指標としてはTOCの方が適していた．

Keywords: consumption of potassium permanganate, total organic carbon

Morita, Y.[*1], Komoda, E.[*1], Boonmar, S.[*2], Markvichitr, K.[*3], Chaunchom, S.[*3], Chanda, C.[*1], Yingsakmongkon, S.[*2], Padungtod, P.[*5], Jha, V.C.[*6], Singh, S.[*7], Yamamoto, S., and Kimura, H.[*8]: **Antimicrobial susceptibility of**

Campylobacter coli isolated from buffaloes in Vientiane, Lao People's Democratic Republic

Nepalese Vet. J., **29**, 42-45 (2009)

A study was conducted on the prevalence of *Campylobcter spp.* in buffaloes and antimicrobial susceptibility of isolates in Vientiane, Lao People's Democratic Republic (Lao PDR). *Campylobcater* was isolated from 3(6%) of th 50 caecum samples and all the isolates were identified as *C. coli*. The resistance profile and MIC of the 3 *C. coli* strains; namely A, B, and C were CP (MIC; 128 mg/liter)-TC (32 mg/liter)-NA(256 mg/liter)- CPFX (128 mg/liter), ABPC (256 mg/liter) -CTRX(64 mg/liter), and ABPC (128 mg/liter) respectively. A quinolone-resistant strain of C. coli has already been isolated in Lao PDR. This study results suggested that a survey on the pervalence of *Campylobacter spp.* in human, food animals, and different types of food products should be performed to determine important sources of *Campylobacter* infection.

Keywords: Campylobacter, buffalo, Lao People's Democratic Republic, drug resistant bacteria

*1 東京家政大学
*2 Kasetsart University獣医学部
*3 Kasetsart University農学部
*4 National University of Laos
*5 ChangMai University
*6 National FMD and TADs Laboratory
*7 Institute of Agriculture and Animal Science
*8 国立感染症研究所

Hara, H.*1, Ohashi, Y.*1, Sakurai, T.*2, Yagi, K.*3, Fujisawa, T.*1, and Igimi, S.: **Effect of Nisin (Nisaplin) on the Growth of *Listeria monocytogenes* in Karashi-mentaiko (Red-pepper Seasoned Cod Roe)**

食品衛生学雑誌, **50**, 173-177 (2009)

The influence of Nisaplin, which contains 2.5% nisin, on the growth of *Listeria monocytogenes* in Karashi-mentaiko (red-pepper seasoned cod roe) was investigated. The MICs of Nisaplin for *L. monocytogenes* (10^8 CFU/mL) were measured; seven isolates showed a value of 1,600μg/mL and one isolate showed a value of 800μg/mL. All *L. monocytogenes* isolates had a MIC of 800μg/mL at 10^6 CFU/mL. The number of *L. monocytogenes* in Karashi-mentaiko stored at 4 C was decreased by Nisaplin added at 60 and 600μg/g. These results indicated that Nisaplin effectively inhibits the growth of *L. monocytogenes* in Karashi-mentaiko.

Keywords: nisin, *Listeria monocytogenes*, Karashi-mentaiko

*1 日本獣医生命科学大学
*2 Danisco Ltd
*3 San-Ei Gen F.F.I.

萩原博和*, 露木朝子*, 古川壮一*, 森永　康*, 五十君静信： **乳児用調製粉乳（PIF）の調乳および保存方法が *Enterobacter sakazakii*の生残と増殖に及ぼす影響**

食品衛生学雑誌, **50**, 109-116 (2009)

The effect of the reconstruction and storage conditions of powdered infant formula (PIF) on the survival and growth of three *Enterobacter sakazakii* strains, ATCC 29004, HT 022 and HT 028, was investigated. D values of *E. sakazakii* ATCC 29004 and HT 022 at 60C were 3.6 and 1.6 min, respectively, and that of HT 028 at 52C was 1.6 min. The effect of the temperature of the water used for the reconstruction of PIF on the inactivation of the three *E. sakazakii* strains was also investigated. One to 2 log order inactivation occurred at 70C, and above 5 log order inactivation at 80C. Storage tests at 5, 10 and 25C showed that none of the strains could grow at 5C, HT 028 grew slightly at 10C, and at 25C all three strains started growth after 4 hr incubation and reached up to 8 log CFU/mL after 16 hr incubation. From the above results, it is concluded that a suitable temperature of the hot water for reconstruction of PIF is above 70C, and the preferred storage temperature of reconstructed PIF, which is recommended to be consumed within 2 hr, is below 5C.

Keywords: powdered infant formula, *Enterobacter sakazakii*, control

* 日本大学生物資源科学部

Tamura, A.*1, Yamasaki, M.*2, Okutani, A.*3, Igimi, S., Saitoh, N.*3, Ekawa, T.*4, Ohta, H.*4, Katayama, Y.*5, and Amano, F.*1: **Dry-resistance of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serovar Enteritidis is regulated by both SEp22, a novel pathogenicity-related factor of *Salmonella*, and nutrients**

Microbes and Environments, **24**, 121-127 (2009)

Environmental isolates of *Salmonella enterica* serover

Enteritidis (*S.* Enteritidis) clones were grown to the logarithmic phase, washed and re-suspended in saline or Luria-Bertani (LB) medium, and then 10-μL aliquots of the suspensions were dried overnight at room temperature. The dried bacteria were mixed with 1 mL of ice-cold PBS, suspended and examined for colony-forming activity. All of the pathogenic clones with high levels of SEp22, identical to *Salmonella* Dps, maintained good viability if suspended in LB medium prior to drying. However, none of the nonvirulent strains, exhibiting low levels of SEp22, survived. Similar results were obtained with sep22-knocked out mutants, suggesting that SEp22 is important for that acquisition of dry-resistance. Nutritional factors, such as LB medium, cabbage extracts, and egg yolk but not egg white, were shown to be necessary for the acquisition of dry-resistance, because none of the clones remained viable irrespective of SEp22 expression if suspended in saline. Scanning electron micrograms also supported the importance of nutrition, showing regrowth of the bacteria after drying in LB but not in saline. These results suggest the importance of both SEp22 expression and nutrients for the acquisition of dry-resistance by S. Enteritidis.

Keywords: Dry-resistance, *Salmonella*, knocked out mutant

[*1] 大阪薬科大学
[*2] (財)微生物化学研究会
[*3] 国立感染症研究所
[*4] (株)CAFラボラトリー
[*5] 東京農工大学大学院

Tamura, A.[*], Nishio, E.[*], Fujimori, K.[*], Igimi, S. and Amano, F.[*]: **Lactoferrin inhibits the acquisition of dry-resistance by *Salmonella* spp.**

Bioscience and Microflora, **28**, 81-88 (2009)

An assay method was established for estimation of dry-resistance of Salmonella. Environmental isolates of *Salmonella enterica* spp., including *S.* Enteritidis were grown to the logarithmic phase, washed and re-suspended in saline or Luria-Bertani (LB) medium, followed by drying overnight in an automatic dry-keeper at room temperature. The dried bacteria were recovered by mixing with ice-cold PBS, suspended, and examined for viability by colony-forming activity. A pathogenic clone of S. Enteritidis, SECl#15-1, was not viable in saline alone but maintained its viability in LB medium, suggesting it requires nutrients for the acquisition of dry-resistance. Addition of lactoferrin or apolactoferrin to the bacterial suspension in 20% LB medium prior to the dry-protocol decreased the viability of SECl#15-1 in a dose-dependent manner. However, lactoferrin showed no effect on the growth of SECl#15-1 in liquid culture with LB or M9 medium, suggesting that it exerts bactericidal effects under dry but not under wet conditions. Besides, *Salmonella* spp. other than *S.* Emteritidis, such as *S.* Typhimurium, *S.* Oranienburg, *S.* Weltevreden, *S.* Johannesburg, and *S.* Infantis, also showed dry-resistance, which was significantly inhibited by lactoferrin and almost entirely by apolactoferrin. These results suggest that lactoferrin inhibits the acquisition of dry-resistance by *Salmonella* spp., suggesting that there is a possible use for lactoferrin in the control of *Salmonella* food-poisoning as an additive in dry food.

Keywords: dry-resistance, lactoferrin, *Salmonella*

---

[*] 大阪薬科大学

Morita, H.[*1], Toh, H.[*2], Oshima, K.[*3], Murakami, M.[*1], Taylor, T.D.[*2], Igimi, S., and Hattori, M.[*3] : **Complete genome sequence of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103**

J. Bacteriol., **191**, 7630-1631 (2009)

Lactobacillus rhamnosus is a facultatively heterofermentative lactic acid bacterium and is frequently isolated from human gastrointestinal mucosa of healthy individuals. *L. rhamnosus* ATCC 53103, isolated from a healthy human intestinal flora, is one of the most widely used and well-documented probiotics. Here, we report the finished and annotated genome sequence of this organism.

Keywords: complete genome, probiotic, *Lactobacillus rhamnosus*

[*1] 麻布大学
[*2] (独)理化学研究所
[*3] 東京大学大学院

Kajikawa, A., Masuda, K., Katoh, M., and Igimi, S.: **Adjuvant effects for oral immunization provided by recombinant Lactobacillus casei secreting biologically active murine interleukin-1 beta**

Clinical and Vaccine Immunology., **17**, 43-48 (2010)

Vaccine delivery systems using lactic acid bacteria are under development, but their efficiency is insufficient. Autologous cytokines, such as interleukin-1β (IL-1β), are potential adjuvants for mucosal vaccines and can be provided by recombinant lactic acid bacteria. The aim of this study was the construction and evaluation of recombinant *Lactobacillus casei* producing IL-1β as an adjuvant delivery agent. The recombinant strain was constructed using an expression/secretion vector plasmid, including a mature IL-1β gene from mouse. The biological activity of the cytokine was confirmed by IL-8 production from Caco-2 cells. In response to the recombinant *L. casei* secreting IL-1β, expression of IL-6 was detected in vivo using a ligated-intestinal-loop assay. The release of IL-6 from Peyer's patch cells was also detected in vitro. Intragastric immunization with heat-killed *Salmonella enterica* serovar Enteritidis (SE) in combination with IL-1β-secreting lactobacilli resulted in relatively high SE-specific antibody production. In this study, it was demonstrated that recombinant *L. casei* secreting bioactive murine IL-1βprovided adjuvant effects for intragastric immunization.

Keywords: *Lactobacillus*, cytokine, recombinant

Tanaka, Y.[*1], Takahashi, H.[*1], Imai, A.[*1], Asao, T.[*2], Kozaki, S.[*2], Igimi, S., and Kimura, B.[*1]: **Reconsideration of flexibility in verifying rapid alternative food microbiological methods**

Food Control, **21**, 1075-1079 (2010)

Method comparison criteria for validating novel microbiology methods are discussed for aerobic plate count of fish samples using two rapid alternative methods (dissolved oxygen and automated MPN methods) and a reference method (AOAC 966.23, pour plate method). Results revealed that the present AOAC and ISO 16140 criteria such as requiring strict consistency in pairwise comparison may lead to overly strict validation disallowing advantageous rapid alternative methods in food microbiology. Pairwise comparison was not suitable for validating alternative microbiology methods, but the linear regression analysis followed by checking the fit to an ideal regression line was appropriate and easy-to-understand for validating the tested rapid alternative microbiology methods. Further discussion on an international level would benefit the development and use of rapid alternative methods.

Keywords: rapid methods, microbiology, validation

[*1] 東京海洋大学
[*2] 大阪府立大学

Kajikawa, A., Ichikawa, E., and Igimi, S.: **Development of a Highly Efficient Protein-secreting System in Recombinant Lactobacillus casei**

Journal of Microbiology and Biotechnology, **20**, 375-382 (2010)

The available techniques for heterologous protein secretion in *Lactobacillus* strains are limited. The aim of the present study was to develop an efficient protein-secretion system using recombinant lactobacilli for various applications such as live delivery of biotherapeutics. For the construction of expression vectors, the *Lactobacillus brevis* slpA promoter, *Lactobacillus casei* prtP signal sequence, and mouse IL-10 sequences were used as a model system. Interestingly, the slpA promoter exhibited strong activity in L. casei, contrary to previous observations. In order to stabilize replication of the plasmid in *E. coli*, a removable terminator sequence was built into the promoter region. For the improvement of secretion efficiency, a DTNSD oligopeptide was added to the cleavage site of signal peptidase. The resulting plasmids provided remarkably efficient IL-10 secretion. Accumulation of the protein in the culture supernatant varied widely according to the pH conditions. By analysis of the secreted protein, formation of homodimers, and biological activity, IL-10 was confirmed to be functional. The presently constructed plasmids could be useful tools for heterologous protein secretion in *L. casei*.

Keywords: vector, *Lactobacillus*, recombinant

Kajikawa, A. and Igimi, S.: **Innate and acquired immune responses induced by recombinant *Lactobacillus casei* displaying flagellin-fusion antigen on the cell-surface**

Vaccine, **28**, 3409-3415 (2010)

Bacterial flagellins are known as antigens that induce innate immune responses through TLR5 and boost immune responses in combination with other antigens. The aim of the present study was to determine the immunological properties of recombinant *Lactobacillus casei* producing flagellin and flagellin-fusion antigens in vitro and in vivo. Recombinant lactobacilli expressing

Salmonella FliC and FliC fused to truncated SipC on the cell-surface were constructed. Fusion and non-fusion flagellin associated with *L. casei* retained the ability to induce IL-8 production by Caco-2 cells. Immunization of mice with these recombinant strains induced antigen-specific antibodies and cytokine production. The results showed that the outside epitope of the heterologous antigen was recognized more easily by the immune system than the inside epitope. The immune responses elicited by the *Lactobacillus*-associated antigens were mainly Th1 while that by the soluble antigen was Th2, although some of the responses were mixed.

Keywords: immune responses, *Lactobacillus*, recombinant

Suzuki, H.: **Differences in Intraepithelial Lymphocytes in the Proximal, Middle, Distal Parts of Small Intestine, Cecum, and Colon of Mice**

Immunological Investigations, 38, 780-796 (2009)

We have previously reported the regional differences in the intraepithelial lymphocytes (IELs) present in the small intestine of mice. In this study, we further investigated these differences on the basis of our previous findings and studied the entire intestine, including the cecum and colon. Most of the significant differences in phenotypic compositions were found between the small and large intestines, although some differences were found among the different parts of the small and large intestines. In particular, the composition of the subsets in $\alpha\beta$ T cells and $\gamma\delta$ T cells clearly differed between the small and large intestines. For example, in $\alpha\beta$ T cells, the percentages of double negative (DN) and CD8$\alpha\alpha^+$ cells were higher in the large intestine, that of CD8 $\alpha\beta^+$ cells was higher in the small intestine, and those of CD4$^+$ and CD4$^+$ CD8alphaalpha(+) double positive (DP) cells were higher in the distal part of the small intestine. In gammadelta T cells, the percentage of CD $\alpha\alpha^+$ cells was higher in the small intestine and that of DN cells was higher in the large intestine. These results indicate that the differences between IELs in the small and large intestines are discontinuous.

Keywords: IEL, small intestine, large intestine

川崎 勝*, 町井研士：**冷凍ホタテホモジネート中の遊離脂肪酸の測定について**

秦野研究所年報, 32, 9-13 (2009)

下痢性貝毒マウスバイオアッセイ精度管理調査用試料を安定供給するうえの問題点の一つである，遊離脂肪酸の生成に関し測定法の検討，及び，資料中の生成状況について調査を行なった．その結果，簡便かつ精度の良い，遊離脂肪酸の測定が可能となった．

Keywords: diarrhetic shellfish poison, reference material for quality assurance test, free fatty acid

* (財)食品薬品安全センター

Tanaka, H., Takino, M., Sugita-Konishi, Y., Tanaka, T., Toriba, A., Hayakawa, K.: **Determination of nivalenol and deoxynivalenol by liquid chromatography/atmospheric pressure photoionization mass spectrometry**

Rapid Commun. Mass Spectrom., 23(19), 3119-3124 (2009)

Fusarium species, a plant pathogenic fungus of wheat and other cereals, produces toxic metabolites such as nivalenol (NIV) and deoxynivalenol (DON) . Control of contamination by these toxins is very difficult, and a continuous survey of the occurrence is necessary for these toxins. Thus, the accurate and convenient determination of the cereals contaminated with these toxins is important for the supply of safe foods. A selective analytical method based on high-performance liquid chromatography, combined with atmospheric pressure photoionization (APPI) mass spectrometry, has been developed for simultaneous determination of NIV and DON. The parameters investigated for the optimization of APPI were the ion source parameters fragmentor voltage, capillary voltage, and vaporizer temperature, and also mobile phase composition and flow rate. Furthermore, chemical noise and signal suppression of analyte signals due to sample matrix interference were investigated for APPI. The results indicated that APPI provides lower matrix effect and the correlation coefficient of NIV and DON in the range 0.2-100 ng x mL(-1) was above 0.999. Recoveries of NIV and DON in wheat ranged from 86 to 107% and limits of detection of NIV and DON were 0.20 ng x g(-1) and 0.39 ng x g(-1), respectively. In addition, the proposed method was applied for the analysis of naturally contaminated wheat samples. APPI was found to offer lower matrix effect and was a convenient technique for routine analysis of NIV and DON residues in wheat

at trace levels. Copyright (c) 2009 John Wiley & Sons, Ltd.
Keywords: deoxynivalenol, nivalenol, APPI, LC/MS/MS

Mizutani, K., Kumagai, S., Mochizuki, N., Kitagawa, Y., Sugita-Konishi, Y.: **Determination of a yellow rice toxin, luteoskyrin, in rice by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry with electrospray ionization**
J. Food Prot., **72**(6), 1321-6 (2009)

Penicillium islandicum produces luteoskyrin (LUT), a yellow rice toxin that has been found frequently in rice. However, conventional analytical methods for determining LUT are limited, are complicated, and exhibit low sensitivity. In this study, an analytical method more sensitive and simple based on high-performance liquid chromatography combined with electrospray ionization mass spectrometry was developed. The cleanup procedure of the method was one step, using a solid-phase extraction cartridge. An isocratic mobile-phase system, consisting of acetonitrile-water-acetic acid (50:49:1 [vol/vol/vol]) at a flow rate of 0.2 ml/min, was utilized to obtain the best resolution. Our method showed good linearity (r = 0.9993, 0.5 to 50 ng/g) and high repeatability (relative standard deviation = 8.9 and 5.1% at levels of 0.5 and 10 ng/g, respectively) in the fortification test. The detection and quantification limits for the method in multiple-reaction monitoring mode were 0.1 and 0.3 ng/g, respectively. The average recovery of LUT in spiked rice at 0.5 and 10 ng/g was 80.7 and 85.2%, respectively. The method developed in this study should be applicable to survey LUT in rice.
Keywords: luteoskyrin, HPLC, LC/MS/MS

Tanaka, T., Sugita-Konishi, Y., Takino, M.[*1], Tanaka, T.[*2], Toriba, A.[*3], Hayakawa, K.[*3]: **A Survey of the Occurrence of *Fusarium* Mycotoxins in Biscuits in Japan by Using LC/MS**
J. of Health Science., **56**(2), 188-194 (2010)

By adopting a rapid and sensitive method for simultaneous detection of nivalenol (NIV), deoxynivalenol (DON), fusarenon-X (FX), 3-acetyl deoxinivalenol (3ADON), HT-2 toxin (HT-2), T-2 toxin (T-2) and zearalenone (Zen), the natural occurrence of these mycotoxins in biscuits made of wheat (201 samples) in Japan was surveyed. Samples were analyzed by LC/MS with atmospheric pressure photo ionization (APPI). Further confirmation was performed by liquid chromatography/time of flight mass spectrometry (LC/TOFMS). The average contamination of each *Fusarium* mycotoxin was 3.1, 23, 0.7, 0.1 and 4.2ng/g for NIV, DON, HT-2, T-2 and ZEN, respectively. Multiple toxins were observed in 120 samples while FX and 3ADON were not detected. The incidence of these toxins was 41% for NIV, 98% for DON, 19% for HT-2, 11% for T-2 and 2% for ZEN. There were no significant differences in the concentration and incidence between conventional biscuits made of wheat and biscuits made of wheat for infants. This is the first report concerning the presence of NIV, DON, HT-2, T-2 and ZEN in biscuits in Japan.
Keywords: *Fusarium* mycotoxin, contamination survey, LC/MS, LC/time of flight mass spectrometry, biscuit, Japan

---

[*1] Agilent Technologies Japan, Limited
[*2] Kobe Institute of Health
[*3] Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

Ohnishi, T., Muroi, M.[*], Tanamoto, K.[*]: **Inhibitory effects of soluble MD-2 and soluble CD14 on bacterial growth**
Microbiology and Immunology, **54**, 74-80 (2010)

We studied the effect of the soluble forms of the endotoxin receptor molecules MD-2 (sMD-2) and CD14 (sCD14) on bacterial growth. When *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* were incubated at 37°C for 18 h with either sMD-2 or sCD14, growth of these bacteria was significantly inhibited as evaluated by viable cell counts and NADPH/NADH activity. A mutant of sCD14 (sCD14d57-64) lacking a region essential for LPS binding did not inhibit the growth of *E. coli*, whereas the mutant inhibited the growth of *B. subtilis*. Addition of excess peptidoglycan (PG) in the bacterial culture reversed the inhibitory effect of sMD-2 on the growth of *B. subtilis*, but not on the growth of *E. coli*. Furthermore, when evaluated by ELISA, both sMD-2 and sCD14 bound specifically to PG. Taken together, these results indicate that sMD-2 and sCD14 inhibit the growth of both Gram-positive and Gram-negative bacteria and further suggest that the binding to PG

and LPS is involved in the inhibitory effect of sMD-2 on Gram-positive bacteria and of sCD14 on Gram-negative bacteria, respectively.

Keywords: Endotoxin, LPS, MD-2, CD14

* Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University

宮原美知子，田口真澄[*1]，久米田裕子[*1]，神吉政史[*1]，郡司明彦[*2]，森田友美[*2]，太田順司[*2]，高山正彦[*2]，高須一重[*2]，木股裕子[*3]，塚本定三[*1]：**食品からの改良サルモネラ検出法の検討と鶏挽肉および未殺菌液卵でのその評価**

日本食品微生物学会誌，**26**，107-113 (2009)

サルモネラは食中毒事件発生を引き起こす件数が日本では年々減少しているが，現在でも危険な食中毒原因菌である．新しい食品からのサルモネラ検出法を検討した．新しいといっても，1998年11月25日に通知された未殺菌液卵の検査法を基に変えたものである．硫化水素産生と非産生の２種類のサルモネラを使って検出感度を検討した．硫化水素産生性のサルモネラでは３個接種での検査であったが，検出することができた．硫化水素非産生株での接種実験では，７個の接種で検出が可能であった．鶏挽肉の汚染率は40/70であったが，汚染菌数はほとんどがMPN 0.3以下/gであった．一方，未殺菌卵液でのサルモネラの汚染率は8/20であったが，汚染菌数は鶏挽肉と比較して格段に高かった．鶏挽肉では*S.* Infantisが，未殺菌液卵では*S.* Enteritidisが主な汚染サルモネラ血清型であった．日本では，*S.* Enteritidisが主なサルモネラ食中毒発生原因血清型であることから，卵に由来するサルモネラが日本の食中毒の主な原因であると推定される．卵のサルモネラ検査は今も今後も検査する必要があると思われる．新しい検査法は鶏挽肉や未殺菌液卵サルモネラ検査に使えることが分かり，少数サルモネラ検出にも充分であることが分かった．

Keywords: サルモネラ検出法，鶏挽肉，未殺菌液卵

[*1] 大阪府公衆衛生研究所
[*2] (財)日本食品分析センター大阪支所
[*3] 神戸市環境保健研究所

Kimura, J.[*1], Abe, H.[*1], Kamitani, S.[*1], Toshima, H.[*1], Fukui, A.[*1], Miyake, M.[*2], Kamata, Y., Sugita-Konishi Y., Yamamoto, S., Horiguchi, Y.[*1]: ***Clostridium perfringens* Enterotoxin Interacts with Claudins via Electrostatic Attraction**

J. Biol. Chem., **285**, 401-408 (2010)

食中毒の原因物質である*Clostridium perfringens*腸管毒素（CPE）は標的細胞の原形質膜の選択的透過性を乱す孔形成毒素であり，結果として細胞は死ぬ．以前，我々はCPEの細胞表面のレセプターとしてクローディンを証明した．タイトジャンクションの構成成分であるクローディンは４回膜貫通蛋白質で20種以上の巨大なファミリーを成しており，それらの全てがCPEのレセプターとして働くわけではない．毒素が感受性クローディンを見分けるメカニズムは不明である．本研究で我々はCPEとの相互作用に関与するクローディンの領域が第２細胞外ループにあること突き止め，感受性クローディンにおけるこの領域の等電点が非感受性クローディンより高いことを発見した．等電点が上昇するようなアミノ酸置換はCPE非感受性クローディンに感受性を授ける一方で，等電点が低下するようなアミノ酸置換は感受性クローディンの間でCPEへの感受性低下をもたらす．CPEのクローディン結合ドメインの立体構造は306番チロシン，310番チロシン，312番チロシン，315番ロイシンによって囲まれた酸性の裂け目を明らかになり，感受性クローディンとの相互作用に必須であると報告された．これらの結果は塩基性のクローディンの領域と酸性のCPEの裂け目の間の静電気引力がこれらの相互作用に関係することを意味している．

Keywords: *Clostridium perfringens*, Enterotoxin, Claudins, Cytotoxicity, Receptors

[*1] Department of Molecular Bacteriology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
[*2] Laboratory of Veterinary Public Health, department of Veterinary Environmental Sciences, Osaka Prefecture University

工藤由起子，後藤慶一[*1]，尾上洋一[*2]，渡辺麻衣子，李　謙一[*3]，熊谷　進[*3]，小西良子，大西貴弘：**清涼飲料水における微生物を原因とする苦情事例の解析**

食品衛生学雑誌，**50**，315-320 (2009)

全国地方自治体に行った消費者からの清涼飲料水の微生物に関連する苦情の調査結果において，茶系飲料と果汁飲料で苦情事例が多く，果汁飲料は生産量に比して発生頻度が高かった．開封前の事例では流通時での容器の破損，開封後では消費者の消費方法が微生物汚染の原因になることが示された．汚染微生物の種類としてはカビが多いことが判明し，カビは制御の対象として重要であると考えられた．製造から消費までの必要な対応を考えると，製造工程では中小製造者の支援，流通過程では製造者による容器の破損防止のための運送・販売業者の啓発，消費では適切な消費方法についての消費者の啓発が

必要であると思われた．これらの支援および啓発によって，清涼飲料水の苦情を減らすことが可能と思われた．
Keywords: soft drink, complain, microbial contamination

*1 三井農林(株)食品総合研究所
*2 華学園栄養専門学校
*3 東京大学大学院

野田裕之*1，千須和美母衣*1，金子通治*1，尾上洋一*2，高鳥浩介*3，工藤由起子：**ブラックタイガーエビに接種した*Salmonella* WeltevredenおよびS. Senftenbergの冷凍保存下における生残性**

食品衛生学雑誌，**50**，86-90 (2009)

冷凍流通している輸入エビのサルモネラ汚染が判明したことから，冷凍保存下のエビにおけるサルモネラの生残性を検討した．ブラックタイガーに血清型WeltevredenおよびSenftenbergを体表および体内の2方法で接種した．冷凍保存温度は－10℃，－20℃および－30℃の3温度で，保存期間は12週間とした．その結果，冷凍保存温度が低下するほど，また，体表接種より体内接種の方がサルモネラの生残性が高かった．さらに，*S.* Senftenbergは*S.* Weltevredenより高い生残性を示した．サルモネラはエビで冷凍保存された場合，特に－30℃ではその接種菌数が長期間維持されることが確認できたことから，エビを解凍する時にはサルモネラの存在も考慮に入れ，衛生的な取扱いが必要である．
Keywords: *Salmonella*, Survival, Shrimp

*1 山梨県衛生公害研究所
*2 華学園栄養専門学校
*3 NPO法人カビ相談センター

Nemoto, J.*1, Sugawara, C.*1, Akahane, K.*1, Hashimoto, K.*1, Kojima, T.*1, Ikedo, M.*1, Konuma, H.*2 and Hara-Kudo, Y.: **Rapid and specific detection of the thermostable direct haemolysin gene in *Vibrio parahaemolyticus* by Loop-mediated isothermal amplification**

J. Food Prot., **72**, 748-754 (2009)

Several investigators have reported that thermostable direct haemolysin (TDH) and TDH-related hemolysin (TRH) are important virulence factors of *Vibrio parahaemolyticus*, but it has been difficult to detect these factors rapidly in seafood and other environmental samples. A novel nucleic acid amplification method, termed the loop-mediated isothermal amplification (LAMP), which amplifies DNA with high specificity and rapidity under isothermal conditions, was applied. In this study, we designed *tdh* gene-specific LAMP primers for detection of TDH-producing *V. parahaemolyticus*. The specificity of this assay was evaluated with 32 strains of TDH-producing *V. parahaemolyticus*, one strain of TDH-producing *Grimontia hollisae*, 10 strains of TDH-non-producing *V. parahaemolyticus* and 94 strains of TDH-non-producing bacteria, and the sensitivity was sufficient to detect one cell per test. Moreover, to investigate the detection of TDH-producing *V. parahaemolyticus* in oysters, the LAMP assay was performed on enrichment culture in alkaline peptone water of oyster samples inoculated with TDH-producing *V. parahaemolyticus*, TDH-non-producing *V. parahaemolyticus* and *V. alginolyticus* after enrichment in alkaline peptone water. These results suggest that the LAMP assay targeting *tdh* gene has high sensitivity and specificity and is useful to detect TDH-producing *V. parahaemolyticus* in oyster after enrichment.
Keywords: *Vibrio parahaemolyticus*, thermostable direct hemolysin, TDH

*1 Eiken Chemical Company Ltd.,
*2 Tokai University

山﨑省吾*1, 2，右田雄二*1，中村まき子*1，浦　伸孝*1，工藤由起子，三澤尚明*2, 3，岡本嘉六*2, 4，高瀬公三*2, 4：**長崎県沿岸における*Vibrio vulnificus*の分布と環境因子**

日本獣医師会雑誌，**62**，649-655 (2009)

長崎県沿岸の漁港7地点(有明海5地点，橘湾2地点)における海水中の*Vibrio vulnificus*（*V.v*）菌数をMPN-PCR法を用いて測定し，その菌数の増減に及ぼす各種環境因子（水温，塩分濃度，DO，COD，総窒素量，総リン量，クロロフィルa量）の影響を明らかにするため両者の順位相関を検討した．海水中の*V.v*の最高値は2.4×10^6MPN/100mℓ示し，環境因子の中で水温，塩分濃度およびDOと菌数の間に相関を認め，その相関値は，それぞれr_s=0.714，r_s=－0.712およびr_s=－0.462であった．*in vitro*の実験においても，DO濃度が低いほど増殖能の高いことが判明した．また，*V.v*の同地域由来魚介類からの分離率は，二枚貝類で90.5%，および魚類で79.2%を示し，その菌数の最高値は10^5MPN/gであった．
Keywords: seawater, prevalence, *Vibrio vulnificus*

*1 長崎県環境保健研究センター
*2 山口大学大学院

*3 宮崎大学
*1 鹿児島大学

Ui, J.[*1], Kondo, K.[*], Sawada, T.[*2] and Hara-Kudo, Y.: **Survival of foodborne pathogens in grain products and the effect of catechins**

J. Food Hyg. Soc. Jpn., **50**, 126-130 (2009)

穀類加工品中の食中毒細菌の生残について検討した. *Salmonella Enteritidis*と*Staphylococcus aureus*は穀類フレーク中で3週間以上生残した. *S.* Enteritidis は穀類フレーク中で7または14日保存後に10^2 CFU/g以下に減少したが, 生残した菌は牛乳中で急速に増殖し25時間後には10^6CFU/gに至った. また, カテキン溶液に浸漬後の穀物フレークでは, *S.* Enteritidisおよび*S. aureus*の菌数の減少が認められた. さらに, カテキンの穀類調理品への添加によって*S.* Enteritidis, *S. aureus*および*Bacillus cereus*の生残または増殖が抑制された. 以上のように, 本研究では*S.* Enteritidis, *S. aureus*および*B. cereus*は 穀類加工中で長期に生残が可能であり, カテキンがそれら食中毒細菌の生残と増殖を抑制することが明らかになった.

Keywords: foodborne pathogens, grain products, catechins

*1 Institute of Environmental Science for Human Life, Ochanomizu University
*2 Nippon Veterinary and Life Science University

小沼ルミ[*1], 渡辺麻衣子, 工藤由起子, 小西良子, 瓦田研介[*1], 高鳥浩介[*2]：**糸状菌の流動パラフィン重層法による長期保存後の生存性**

防菌防黴, **38**, 75-80 (2010)

流動パラフィン重層法を用いて20年以上保存されていた糸状菌12属64種222株（主に*Aspergillus*属, *Penicillium*属および*Fusarium*属）について菌株を継代培養し, 生存性を評価した. 菌株は集落形成および胞子形成を肉眼および顕微鏡による観察などから確認した. その結果, (1)生存性は供試した12属の間で異なった；(2)生存率は*Aspergillus* 属 で 64%, *Fusarium* 属 で 60% および *Penicillium*属で22%の順に高かった；(3)*Aspergillus*属および*Fusarium*属では30年以上生存した菌種が認められた；(4)*Penicillium*属と好利菌類では30年以上生存した菌株はなかった；(5)同じ属であっても菌種によって生存率は異なった：以上のことが認められた. これらのことから, 流動パラフィン重層法は簡便であるが, 長期保存には凍結乾燥法など他の方法も併せて用いることが必要と考えられた.

Keywords: Mineral oil method, Filamentous fungi, Preservation

*1 東京都立産業技術研究センター
*2 NPOカビ相談センター

Aoyama, K.[*1], Nakajima, M.[*2], Tabata, S.[*3], Ishikuro, E.[*4], Tanaka, T.[*5], Norizuki, H.[*6], Itoh, Y.[*7], Fujita, K.[*4], Kai, S.[*8], Tsutsumi, T.[*6], Takahashi, M.[*9], Tanaka, H.[*10], Iizuka, S.[*4], Ogiso, M.[*4], Maeda, M.[*11], Yamaguchi, S.[*11], Sugiyama, K., Sugita-Konishi, Y. and Kumagai, S.[*12]: **Four-year surveillance for ochratoxin A and fumonisins in retail foods in Japan**

J Food Prot., **73**, 344-352 (2010)

Between 2004 and 2007 we examined foods from Japanese retail shops for contamination with ochratoxin A (OTA) and fumonisins B1, B2, and B3. A total of 1,358 samples of 27 different products were examined for OTA, and 831 samples of 16 different products were examined for fumonisins. The limits of quantification ranged from 0.01 to 0.5μg/kg for OTA and 2 to 10μg/kg for the fumonisins. OTA was detected in amounts higher than limits of quantification in wheat flour, pasta, oatmeal, rye, buckwheat flour and dried buckwheat noodles, raisins, wine, beer, coffee beans and coffee products, chocolate, cocoa, and coriander. OTA was found in more than 90%of the samples of instant coffee and cocoa, and the highest concentration of OTA, 12.5μg/kg, was detected in raisins. The concentration of OTA in oatmeal, rye, raisins, wine, and roasted coffee beans varied remarkably from year to year. Fumonisins were detected in frozen and canned corn, popcorn grain, corn grits, cornflakes, corn soups, corn snacks, beer, soybeans, millet, and asparagus. The highest concentrations of fumonisins B1, B2, and B3 were detected in corn grits (1,670, 597, and 281μg/kg, respectively). OTA and fumonisins were detected in several food products in Japan; however, although Japan has not set regulatory levels for these mycotoxins, their concentrations were relatively low.

Keywords: ochratoxin A, fumonisins, retail foods

*1 (独)農林水産消費安全技術センター
*2 名古屋市衛生研究所
*3 東京都健康安全研究センター
*4 (財)日本食品分析センター

*5 神戸市環境保健研究所
*6 (財)日本穀物検定協会
*7 (財)マイコトキシン検査協会
*8 神奈川県衛生研究所
*9 (社)全日本検数協会
*10 サントリー(株)
*11 (財)日本冷凍食品検査協会
*12 東京大学大学院

Sugita-Konishi, Y., Sato, T.[*1], Saito, S.[*1], Nakajima, M.[*2], Tabata, S.[*3], Tanaka, T.[*4], Norizuki, H.[*5], Itoh, Y.[*6], Kai, S.[*7], Sugiyama, K., Kamata, Y., Yoshiike, N.[*8] and Kumagai, S.[*9]: **Exposure to aflatoxins in Japan: Risk assessment for aflatoxin B1**

Food Addit. Contam. Pt. A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess., **27**, 365-372 (2010)

The intake of total aflatoxins (AFT) and aflatoxin B_1 (AFB_1) from food in Japan was estimated from AFT and AFB_1 concentration and frequency data in 24 foods (884 samples) from a 3-year retail market survey from the summer of 2004 to the winter of 2006, and by food consumption data from the National Health and Nutrition Survey performed in 2005. The AFT and AFB_1 survey revealed that peanut, peanut products, cocoa, chocolate, pistachio, white pepper, red pepper, almond, job's tears, buckwheat and corn grits are considered to be contributors of AFT (or AFB_1) intake in Japan (maximum AFB_1 (AFT) levels ranged from 0.21 to 28.0 microg kg^{-1} (from 0.21 to 9.0 microg kg^{-1})) in AFT-contaminated food. A probabilistic approach using the Monte Carlo method was carried out to simulate an estimate of the AFT (or AFB_1) intake distributions in each age group in Japan. In this study, AFB_1 intake ranged from 0.003 to 0.004 ng kg^{-1} body weight day^{-1} (from lower to upper limits), and the potential risk for cancer using a formula devised by the Joint Food and Agricultural Organization/World Health Organization Expert Committee on Food Additives was estimated at 0.00004-0.00005 person/year/100,000 persons, even though this was in the higher levels (95.0th percentile) of the consumer population. The results suggest that the current dietary intake of AFB^{-1} in Japan has no appreciable effect on health.

Keywords: aflatoxins, aflatoxin B_1, risk assessment

*1 北里大学
*2 名古屋市衛生研究所
*3 東京都健康安全研究センター
*4 神戸市環境保健研究所
*5 (財)日本穀物検定協会
*6 (財)マイコトキシン検査協会
*7 神奈川県衛生研究所
*8 (独)国立健康・栄養研究所
*9 東京大学大学院

Sugiyama, K., Muroi, M.[*1], Tanamoto, K.[*1], Nishijima, M.[*2] and Sugita-Konishi, Y.: **Deoxynivalenol and nivalenol inhibit lipopolisaccharide-induced nitric oxide production by mouse macrophage cells**

Toxicol. Lett., **192**, 150-154 (2010)

Deoxynivalenol (DON) and nivalenol (NIV), trichothecene mycotoxins, are secondary metabolites produced by Fusarium fungi. Trichothecene mycotoxins cause immune dysfunction, thus leading to diverse responses to infection. The present study evaluated the effect of DON and NIV on nitric oxide (NO) production by RAW264 cells stimulated with lipopolisaccharide (LPS) . LPS-induced NO production was reduced in the presence of these toxins. The transcriptional activation and expression of inducible NO synthase (iNOS) by LPS were also repressed by these toxins. DON or NIV inhibited LPS-induced expression of interferon-β (IFN-β). These results indicate that DON and NIV inhibit the LPS-induced NO and IFN-β production, which both play an important role for host protection against invading pathogens, and suggests that the inhibition of these factors may be involved in the immunotoxic effects of these mycotoxins.

Keywords: deoxynivalenol, nivalenol, lipopolisaccharide, nitric oxide

*1 武蔵野大学
*2 実践女子大学

Fukuhara, K., Nakanishi, I.[*1], Ohkubo, K.[*2], Obara, Y.[*3], Tada, A.[*4], Imai, K.[*4], Ohno, A., Nakamura, A.[*4], Ozawa, T.[*5], Urano, S.[*4], Saito, S.[*3], Fukuzumi, S.[*2], Anzai, K.[*1], Miyata, N.[*6], Okuda, H.: **Intramolecular base-accelerated radical-scavenging reaction of a planar catechin derivative having a lysine moiety**

Chem. Comm., **6180-6182** (2009)

A planar catechin derivatized from naturally-occurring

(+)-catechin was previously shown to have 5-fold increased radical-scavenging activity. The radical-scavenging reaction of phenolic antioxidants is significantly accelerated by the presence of a base. Here, a planar catechin derivative (PCL) having a lysine moiety as a base was synthesized in order to develop a stronger antioxidant which could be developed as a preventative agent for oxidative stress related disease. The scavenging rate constant of galvinoxyl radical (GO·) by PCL was 400-fold larger than that by (+)-catechin, determined by the stopped-flow technique. Strong hydrogen bonding between the amino group in the lysine moiety and the OH-group in the catechol moiety stabilizes the radical cation intermediate ($PCL^{\cdot+}$) generated in the one electron oxidation of PCL by radical scavenging GO·. Such stabilization significantly enhances the radical scavenging activity of PCL.

Keywords: catechin, antioxidant, polyphenol

*1 (独)放射線医学総合研究所
*2 大阪大学大学院
*3 東京理科大学理学部
*4 芝浦工業大学大学院
*5 横浜薬科大学
*6 名古屋市立大学大学院

Ohno, A., Kawasaki, N., Fukuhara, K., Okuda, H., Yamaguchi, T.: **Time-dependent changes of oxytocin using ^{1}H-NMR coupled with multivariate analysis: A new approach for quality evaluation of protein/peptide biologic drugs**

Chem. Pharm. Bull., **57**, 1396-1399 (2009)

A new method that combines ^{1}H-NMR and principal component analysis (PCA) was employed to obtain the quality evaluation of biopharmaceuticals, with regard to their quality, consistency, and differences in protein modification patterns. To assess the feasibility of the method, three ^{1}H-NMR spectra of oxytocin (OXT) were collected every 7 d (at Day 0, 7 and 14), and time-dependent changes in the spectra were found by PCA of the ^{1}HNMR signals from 0.5−9.0 ppm, excluding the region around the water signal (4.6−5.0 ppm). Although the three OXT spectra seemed similar by simple visual inspection, time-dependent differences among the three spectra were clearly distinguished by a PCA scores plot. Peak changes indicating both OXT decomposition and the emergence of new OXT decomposition products within the timeframe of the experiment were also observed by a PCA loading plot. The results demonstrate that this method can evaluate the consistency of biopharmaceutical quality.

Keywords: quality evaluation, biologic drug, principal component analysis, ^{1}H-NMR, oxytocin

Fukuhara, K., Ohno, A., Nakanishi, I.*1, Imai, K.*2, Nakamura, A.*2, Anzai, K.*1, Miyata, N.*3, Okuda, H.: **Novel ninhydrin adduct of catechin with potent antioxidative activity**

Tetrahedron Letters, **50**, 6989-6992 (2009)

The reaction of ninhydrin with (+)-catechin in the presence of TMSOTf resulted in condensation product 1, which consists of a 2:1 mixture of epimers at the C2 position. The antioxidative radical scavenging activity of 1 against the galvinoxyl radical, acting as an oxyl radical, was significantly enhanced compared to (+)-catechin. Our results offer a new method for chemical modification of a natural phenolic antioxidant.

Keywords: catechin, antioxidant, polyphenol

*1 (独)放射線医学総合研究所
*2 芝浦工業大学大学院
*3 名古屋市立大学大学院

Ohno, A., Kawasaki, N., Fukuhara, K., Okuda, H., Yamaguchi, T.: **Complete NMR analysis of oxytocin in phosphate buffer**

Magn. Reson. Chem., **48**, 168-172 (2010)

Complete NMR analysis of oxytocin (OXT) in phosphate buffer was elucidated by one-dimensional (1D)- and two-dimensional (2D)-NMR techniques, which involve the assignment of peptide amide NH protons and carbamoyl NH_2 protons. The $^1H-^{15}N$ correlation of seven amide NH protons and three carbamoyl NH_2 protons were also shown by HSQC NMR of OXT without ^{15}N enrichment.

Keywords: oxytocin, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, ^{15}N NMR, phosphate buffer

Hishikawa, K.*, Nakagawa, H.*, Furuta, T.*, Fukuhara, K., Tsumoto, H.*, Suzuki, T.*, Miyata, N.*: **Multiple bond-conjugated photoinduced nitric oxide releaser working with two-photon excitation**

Bioorg. Med. Chem. Lett., **20**, 302-5 (2010)

Four novel nitric oxide (NO) releasers working via

two-photon excitation (TPE), based on an acceptor-donor-acceptor (A-D-A) molecular design, were synthesized. Their decomposition and NO release in response to one-photon excitation, and their decomposition in response to two-photon excitation were examined. Their photoinduced decomposition characteristics are discussed.

Keywords: nitric oxide, stilbene, photon excitation

---

* 名古屋市立大学大学院

Oba, M.[*1], Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M.[*2], Tanaka, M.[*3], Suemune, H.[*1], Okuda, H., Kurihara, M.: **Solid-state Conformation of Diastereomeric -Pro-Pro-(Aib)$_4$ Sequences**

Tetrahedron, **66**, 2293-2296 (2010)

The crystal structures of two diastereomeric -Pro-Pro-(Aib)$_4$- sequences, Cbz-L-Pro-L-Pro-(Aib)$_4$-OMe (1) and Cbz-D-Pro-L-Pro-(Aib)$_4$-OMe (2), have been determined by X-ray crystallographic analysis. The crystals of the two compounds were characterized by the following parameters: (1) monoclinic, $P2_1$, a = 10.543 Å, b = 8.103 Å, c = 22.642 Å, β = 97.679, Z = 2, R_1 = 0.104, and R_w = 0.327; (2) orthorhombic, $P2_12_12_1$, a = 10.470 Å, b = 10.953 Å, c = 32.405 Å, Z = 4, R_1 = 0.040, and R_w = 0.046. In the asymmetric unit of 1, the homochiral L-Pro^1-L-Pro^2 adopts a polyproline II structure, which induces a left-handed (M) 3_{10}-helical structure in the following-(Aib)$_4$-sequence. The preferred conformation of diastereomeric 2, which contains heterochiral D-Pro^1-L-Pro^2 segments, was similar to that of 1 with differences at the N-terminal D-Pro residue

Keywords: peptide, helix, secondary structure

---

*1 九州大学大学院
*2 大阪薬科大学
*3 長崎大学大学院

Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M.[*1], Tanaka, M.[*2], Okuda, H., Kurihara, M.: **Controlling the Helical Screw Sense of Peptides with C-Terminal L-Valine**

J. Pept. Sci., **16**, 153-158 (2010)

One chiral L-valine (L-Val) was inserted into the C-terminal position of achiral peptide segments constructed from α-aminoisobutyric acid (Aib) and α,β-dehydrophenylalanine (Δ^ZPhe) residues. The IR, ^{1}H NMR, and CD spectra indicated that the dominant conformations of the pentapeptide Boc-Aib-ΔPhe-(Aib)$_2$-L-Val-NH-Bn 3 and the hexapeptide Boc-Aib-ΔPhe-(Aib)$_3$-L-Val-NH-Bn 4 in solution were both right-handed (P) 3_{10}-helical structures. X-ray crystallographic analyses of 3 and 4 revealed that only a right-handed (P) 3_{10}-helical structure was present in their crystalline states. The conformation of 4 was also studied by molecular-mechanics calculations.

Keywords: α-aminoisobutyric acid, α,β-dehydrophenylalanine, conformational analysis

---

*1 大阪薬科大学
*2 長崎大学大学院

Kurihara, M., Sato, Y., Yamagata, N., Demizu, Y., Okuda, H., Nagano, M.[*1], Doi, M.[*2], Tanaka, M.[*3], Suemune, H.[*1]: **Computational Study on Helical Structure of Chiral α,α-Disubstituted Oligopeptides**

Peptide Science 2009, **384-385** (2010)

Prediction of the conformation of oligopeptides using computational simulation presents an interesting challenge to design functionalized and bioactive peptides. Computational simulation using conformational search calculations with AMBER* force field is most useful for conformational analysis of oligopeptides containing α,α-disubstituted α-amino acids.

Keywords: α,α-disubstituted α-amino acid, oligopeptide, conformational search

---

*1 九州大学大学院
*2 大阪薬科大学
*3 長崎大学大学院

Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Oba, M.[*1], Tanaka, M.[*2], Doi, M.[*3], Nagasawa, K.[*4], Suemune, H.[*1], Okuda, H., Kurihara, M.: **Controlling the Helical Screw Sense of Peptides by N-Terminal Proline**

Peptide Science 2009, **383-384** (2010)

Three types of N-blocked peptides; each containing achiral α-aminoisobutyric acid (Aib) residues and chiral L-Pro, L-Pro-L-Pro, or D-Pro-L-Pro residues in the N-terminal position of the sequence, have been synthesized by solution-phase methods. The IR, CD, and NOESY spectra indicated that the dominant conformations of three peptides in solution were helical structures. The preferred secondary structures of each peptide were a left-handed (M) 3_{10}-helix in the crystal

state. The conformation of peptides was also studied by molecular mechanics calculations.
Keywords: α,α-disubstituted α-amino acid, proline, peptide conformation

---

*1 九州大学大学院
*2 長崎大学大学院
*3 大阪薬科大学
*4 東京農工大学大学院

Demizu, Y., Tanaka, M.*1, Suemune, H.*2, Doi, M.*3, Sato, Y., Okuda, H., Kurihara, M.: **Conformational Analysis of Water-soluble Oligopeptides Composed of Chiral Cyclic α,α-Disubstituted α-Amino Acids**
Peptide Science 2009, **381-382** (2010)

Chiral cyclic α,α-disubstituted amino acids; (*S,S*)-Ac_5c^{dOP} (P = MOM, H) were synthesized starting from dimethyl L-(+)-tartrate, and their homo-oligomers were prepared by solution-phase methods. The preferred secondary structure of (*S,S*)-Ac_5c^{dOMOM} homopeptide was a left-handed (*M*) 3_{10}-helix both in solution and in the crystal state. The (*S,S*)-Ac_5c^{dOH} hexapeptide could be well dissolved in water, and was more helical in water than in 2,2,2-trifluoroethanol solution.
Keywords: α,α-disubstituted α-amino acid, side-chain chiral center, peptide conformation

---

*1 長崎大学大学院
*2 九州大学大学院
*3 大阪薬科大学

Demizu, Y., Moriyama, A.*, Onomura, O.*: **Non-enzymatic Kinetic Resolution of Racemic alpha-Hydroxyalkanephosphonates with Chiral Copper Catalyst**
Tetrahedron Lett., **37**, 5241-5244 (2009)

Kinetic resolution of a-hydroxyalkanephosphonates was efficiently performed by benzoylation in the presence of copper (II) triflate and (*R,R*)-Ph-BOX as a catalyst with excellent s value of up to 286.
Keywords: kinetic resolution, asymmetric benzoylation, molecular recognition

---

* 長崎大学大学院

Kurihara, M., Sato, Y., Yamagata, N., Okuda, H., Nagano, M.*1, Demizu, Y., Doi, M.*2, Tanaka, M.*3, Suemune, H.*1: **Computational Study on Helical Structure of α,α-Disubstituted Oligopeptides Containing Chiral α-Amino Acids**
Peptide Science 2008, **149-150** (2009)

Computational simulation using conformational search calculations with AMBER* force field is most useful for conformational analysis of oligopeptides containing α,α-disubstituted α-amino acids. The results were in agreement with those of X-ray and were most stable conformation evaluated by molecular orbital calculation.
Keywords: α,α-disubstituted α-amino acid, oligopeptide, conformational search

---

*1 九州大学大学院
*2 大阪薬科大学
*3 長崎大学大学院

Sugiyama, T.*1, Ninomiya, K.*2, Imamura, Y.*3, Kurihara, M., Takano, M.*4, Kittaka, A.*4: **Sequence-specific cleavage of DNA by peptide nucleic acids conjugated with metal complexes**
Peptide Science 2009, **425-426** (2010)

Two 12-base peptide nucleic acids (PNAs) conjugated with a bleomycin model and a bipyridine derivative (bpy) were synthesized and their DNA cleavage activity was evaluated. The bpy-PNA conjugate cleaved DNA in the presence of Cu^{2+} and reducing agent. Mass spectrometry was employed to determine the cleavage sites.
Keywords: antigene, DNA cleavage, peptide nucleic acid

---

*1 東京大学大学院
*2 京都大学大学院
*3 工学院大学大学院
*4 帝京大薬学部

Tanaka, H.*1, Hoshikawa, Y.*2, Oh-Hara, T.*1, Koike, S.*1, Naito, M., Noda, T.*2, Arai, H.*3, Tsuruo, T.*1 and Fujita, N.*1: **PRMT5, a Novel TRAIL Receptor-Binding Protein, Inhibits TRAIL-Induced Apoptosis via Nuclear Factor-{kappa}B Activation**
Mol. Cancer Res., **7**, 557-569 (2009)

Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is a member of the TNF superfamily and has selective antitumor activity.

Although TNF-alpha-induced intracellular signaling pathways have been well studied, TRAIL signaling is not fully understood. Here, we identified a novel TRAIL receptor-binding protein, protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5), as a result of proteomic screening. PRMT5 selectively interacted with death receptor 4 and death receptor 5 but not with TNF receptor 1 or Fas. PRMT5 gene silencing sensitized various cancer cells to TRAIL without affecting TRAIL resistance in nontransformed cells. PRMT5 contributed to TRAIL-induced activation of inhibitor of kappaB kinase (IKK) and nuclear factor-kappaB (NF-kappaB), leading to induction of several NF-kappaB target genes. Although IKK inhibition increased sensitivity to both TRAIL and TNF-alpha, PRMT5 knockdown potentiated TRAIL-mediated cytotoxicity alone. PRMT5 had no effect on TNF-alpha-mediated NF-kappaB signaling. These results show the selectivity of PRMT5 for TRAIL signaling. The PRMT5 small interfering RNA-mediated susceptibility to TRAIL was rescued by ectopic expression of active IKKbeta, confirming the involvement of PRMT5 in TRAIL resistance by activating the NF-kappaB pathway. Collectively, our findings suggest the therapeutic potential of PRMT5 in TRAIL-based cancer treatments.

Keywords: TRAIL, apoptosis, NF-kB

*1 (財)癌研究会癌化学療法センター
*2 (財)癌研究会癌研究所
*3 東京大学大学院薬学系研究科

Sippel, M.[*1], Rajala, R.[*1], Korhonen, L.[*1], Bornhauser, B.[*1], Sokka, A.L.[*2], Naito, M. and Lindholm, D.[*1]: **Dexamethasone regulates expression of BRUCE/Apollon and the proliferation of neural progenitor cells**

FEBS Lett., **583**, 2213-2217 (2009)

Glucocorticoid hormones (GHs) regulate cell proliferation of neural progenitor cells (NPCs) contributing to reduction of neurogenesis after stress. We show here that dexamethasone (Dex) decreases BRUCE/Apollon (BRUCE) in cultured NPCs in a GH-receptor-dependent manner. Downregulation of BRUCE by Dex or using silencing RNA reduced the number of proliferating NPCs, whilst overexpression of BRUCE counteracted the effect of Dex. Dex also elevated the deubiquitinating enzyme, Usp8/Ubpy, which via Nrdp1 decreases BRUCE. The results show that BRUCE is a target for GHs in the NPCs, and that BRUCE controls cell division of NPCs and possibly of other stem cells.

Keywords: dexamethasone, Apollon, neural progenitor

*1 Minerva Medical Research Institute
*2 University of Zurich

Katayama, R.[*1], Ishioka, T.[*2], Takada, S.[*3], Takada, R.[*3], Fujita, N.[*1], Tsuruo, T.[*1] and Naito, M.: **Modulation of Wnt signaling by the nuclear localization of cellular FLIP-L**

J. Cell Sci., **123**, 23-28 (2010)

Cellular FLIP (cFLIP) inhibits the apoptosis signaling initiated by death receptor ligation. We previously reported that a long form of cFLIP (cFLIP-L) enhances Wnt signaling via inhibition of beta-catenin ubiquitylation. In this report, we present evidence that cFLIP-L translocates into the nucleus, which could have a role in modulation of Wnt signaling. cFLIP-L has a functional bipartite nuclear localization signal (NLS) at the C-terminus. Wild-type cFLIP-L (wt-FLIP-L) localizes in both the nucleus and cytoplasm, whereas NLS-mutated cFLIP-L localizes predominantly in the cytoplasm. cFLIP-L also has a nuclear export signal (NES) near the NLS, and leptomycin B, an inhibitor of CRM1-dependent nuclear export, increases the nuclear accumulation of cFLIP-L, suggesting that it shuttles between the nucleus and cytoplasm. Expression of mutant cFLIP-L proteins with a deletion or mutations in the NLS and NES confers resistance to Fas-mediated apoptosis, as does wt-FLIP-L, but they do not enhance Wnt signaling, which suggests an important role of the C-terminus of cFLIP-L in Wnt-signaling modulation. When wt-FLIP-L is expressed in the cytoplasm by conjugation with exogenous NES (NES-FLIP-L), Wnt signaling is not enhanced, whereas the NES-FLIP-L increases cytoplasmic beta-catenin as efficiently as wt-FLIP-L. cFLIP-L physically interacts with the reporter plasmid for Wnt signaling, but not with the control plasmid. These results suggest a role for nuclear cFLIP-L in the modulation of Wnt signaling.

Keywords: Wnt signaling, FLIP-L, NLS

*1 (財)癌研究会癌化学療法センター
*2 東京大学分子細胞生物学研究所
*3 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター

Nakamura, A.[*1], Naito, M., Arai, H[*2]. and Fujita, N.[*1]: **Mitotic phosphorylation of Akil at Ser208 by cyclin B1-Cdk1 complex**

Biochem. Biophys. Res. Commun., **393**, 872-876 (2010)

Akt kinase-interacting protein 1 (Akil)/Freud-1/CC2D1A is localized in the cytosol, nucleus, and centrosome. Akil plays distinct roles depending on its localization. In the cytosol, it acts as a scaffold protein in the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1)/Akt pathway. In the nucleus, it is a transcriptional repressor of the serotonin-1A (5-HT1A) receptor. In the centrosome, it regulates spindle pole localization of the cohesin subunit Scc1, thereby mediating centriole cohesion during mitosis. Although the function of Akil has been well clarified, the regulatory machinery of Akil is poorly understood. We previously found that Akil in mitotic cells displayed reduced mobility on immunoblot analysis, but the reason for this was unclear. Here we show that the electrophoretic mobility shift of Akil is derived from mitotic phosphorylation. The cyclin B1-cyclin-dependent kinase 1 (Cdk1) complex was found to be one of the kinases responsible for Akil phosphorylation during mitosis. We identified the Ser (208) residue of Akil as a cyclin B1-Cdk1 phosphorylation site. Furthermore, cyclin B1-Cdk1 inhibitor treatment was shown to attenuate the level of Akil in complex with Scc1, suggesting that Akil phosphorylation by cyclin B1-Cdk1 contributes to Akil-Scc1 complex formation. Our results indicate that cyclin B1-Cdk1 is a kinase of Akil during mitosis and that its phosphorylation of Akil may regulate mitotic function.

Keywords: phosphorylation, Akil, cyclin B1-Cdk1

[*1] (財)癌研究会癌化学療法センター
[*2] 東京大学大学院薬学系研究科

Lu, R.[*], Ito, J.[*], Iwamoto, N.[*], Nishimaki-Mogami, T. and Yokoyama, S.[*]: **FGF-1 induces expression of LXRalpha and production of 25-hydroxycholesterol to upregulate the apoE gene in rat astrocytes**

J. Lipid Res., **50**, 1156-1164 (2009)

Fibroblast growth factor 1 (FGF-1) enhances apolipoprotein E (apoE) expression and apoE-HDL biogenesis in autocrine fashion in astrocytes associated with healing of brain injury. FGF-1 stimulates mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK/ERK) to increase cholesterol biosynthesis and phosphatidylinositol 3-OH kinase (PI3K)/Akt to enhance apoE-HDL secretion. We investigated the mechanism for FGF-1 to upregulate apoE transcription. FGF-1 increased apoE and liver X receptor alpha (LXRalpha) mRNAs in rat astrocytes. Increase of LXRalpha mRNA was suppressed by inhibition of the FGF-1 receptor-1 and MEK/ERK but not by inhibition of PI3K/Akt. The increases of apoE mRNA and apoE-HDL secretion were both inhibited by downregulation or inhibition of LXRalpha, while they were partially suppressed by inhibiting cholesterol biosynthesis. We identified the liver X receptor element responsible for activation of the rat apoE promoter by FGF-1 located between -450 and -320 bp, and the direct repeat 4 (DR4) element in this region (-448 to -433 bp) was responsible for the activation. Chromatin immunoprecipitation analysis supported that FGF-1 enhanced association of LXR with the rat apoE promoter. FGF-1 partially activated the apoE promoter even in the presence of an MEK inhibitor that inhibits the FGF-1-mediated enhancement of cholesterol biosynthesis. On the other hand, FGF-1 induced production of 25-hydroxycholesterol by MEK/ERK as an sterol regulatory element-dependent reaction besides cholesterol biosynthesis. We concluded that FGF-1-induced apoE expression in astrocytes depends on LXRalpha being mediated by both LXRalpha expression and an LXRalpha ligand biosynthesis.

Keywords: LXR, apoE, FGF-1

[*] 名古屋市立大学医学研究科

Suzuki, K.[*1], Takahashi, K.[*1], Nishimaki-Mogami, T., Kagechika, H.[*2], Yamamoto, M.[*1] and Itabe, H.[*1]: **Docosahexaenoic acid induces adipose differentiation-related protein through activation of retinoid x receptor in human choriocarcinoma bewo cells**

Biol. Pharm. Bull., **32**, 1177-1182 (2009)

Adipose differentiation-related protein (ADRP) is associated with intracellular lipid droplets that accumulate neutral lipids. Here we report that ADRP expression in a human choriocarcinoma cell line, BeWo, is regulated through activation of retinoid X receptor (RXR) and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma). Incubation with docosahexaenoic acid (DHA) or oleic acid (OA) induced accumulation

of triacylglycerol (TG) and ADRP in BeWo cells. DHA-induced ADRP expression was suppressed by RXR-antagonists, PA452 and HX531. However, oleic acid-induced ADRP expression was not blocked by the RXR-antagonists but by a PPARgamma-antagonist. Treatment of the cells with RXR-agonists, HX630 and PA024, increased Adrp transcripts, however, they alone did not change the levels of ADRP protein and TG in BeWo cells. Induction of ADRP protein was observed in the presence of a proteasome inhibitor, suggesting that ADRP is degraded under lipid-poor conditions. These results suggest that expression of ADRP is in part regulated by RXR and PPARgamma transcription factors, and DHA induces ADRP by acting as an endogenous agonist of RXR.

Keywords: ADRP, RXR, DHA

---

*1 昭和大学薬学部
*2 東京医科歯科大学

Iguchi, Y.*, Kihira, K.*, Nishimaki-Mogami, T. and Une, M.*: **Structure-activity relationship of bile alcohols as human farnesoid X receptor agonist**

Steroids, **75**, 95-100 (2009)

FXR (farnesoid X receptor) is a bile acid-activated nuclear receptor that regulates not only the biosynthesis and enterohepatic circulation of bile acids, but also triglyceride, cholesterol and glucose metabolism. FXR-mediated signaling pathways have become promising novel drug targets for the treatment of common metabolic and hepatic diseases. With the aim of uncovering novel modulators of FXR and further elucidating the molecular basis of FXR activation, we investigated the structure-activity relationships of a variety of naturally occurring sterols structurally related to bile acids in terms of their FXR agonist activity. Here, we report that the ability of bile alcohols to activate FXR varied with the position and number of hydroxyl groups existing in the steroid side chain of bile alcohols. In addition, we showed that the shortening of the steroid side chain of bile acids as well as bile alcohols resulted in a decline of the ability of these agents to activate FXR. Thus, we provide new insights into the structure-activity relationships of bile acids and bile alcohols as FXR agonists.

Keywords: FXR, bile alcohol, bile acid

---

* 広島国際大学薬学部

Ohoka, N., Sakai, S.*1, Onozaki, K.*1, Nakanishi, M.*2 and Hayashi, H.*1: **Anaphase-promoting complex/cyclosome-cdh1 mediates the ubiquitination and degradation of TRB3**

Biochem. Biophys. Res. Commun., **392**, 289-294 (2010)

We have recently demonstrated that TRB3, a novel endoplasmic reticulum (ER) stress-inducible protein, is induced by CHOP and ATF4 to regulate their function and ER stress-induced cell death; however, the regulation of TRB3 function has not been well characterized. Here we demonstrate that TRB3 is an unstable protein regulated by the ubiquitin-proteasome system. The carboxyl-terminal domain of TRB3 is necessary for protein degradation, and in this region, we found the typical D-box motif, which is a critical sequence for the anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C) dependent proteolysis. TRB3 proteins were stabilized by deletion of its D-box motif and interacted with APC/C coactivator proteins, Cdc20 and Cdh1. The expression level of TRB3 protein is down-regulated by over-expression of Cdh1 but not by that of Cdc20. In addition, knockdown of Cdh1 enhanced the endogenous TRB3 expression level and suppressed its ubiquitination level. These results suggest that APC/C (Cdh1) is involved in ubiquitination and down-regulating the stability of TRB3 protein.

Keywords: TRB3, APC/C, Cdh1

---

*1 名古屋市立大学薬学研究科
*2 名古屋市立大学医学研究科

Gay, S.C.*1, Sun, L.*2, Maekawa, K., Halpert, J.R.*1 and Stout, C.D.*3: **Crystal structures of cytochrome P450 2B4 in complex with the inhibitor 1-biphenyl-4-methyl-1H-imidazole:ligand-induced structural response through alpha-helical repositioning**

Biochemistry, **48**, 4762-4771 (2009)

Two different ligand occupancy structures of cytochrome P450 2B4 (CYP2B4) in complex with 1-biphenyl-4-methyl-1H-imidazole (1-PBI) have been determined by X-ray crystallography. 1-PBI belongs to a series of tight binding, imidazole-based CYP2B4 inhibitors. 1-PBI binding to CYP2B4 yields a type II spectrum with a Ks value of 0.23μM and inhibits enzyme activity with an IC50 value of 0.035μM. Previous CYP2B4 structures

have shown a large degree of structural movement in response to ligand size. With two phenyl rings, 1-PBI is larger than 1-(4-chlorophenyl)imidazole (1-CPI) and 4-(4-chlorophenyl)imidazole (4-CPI) but smaller than bifonazole, which is branched and contains three phenyl rings. The CYP2B4-1-PBI complex is a structural intermediate to the closed CPI and the open bifonazole structures. The B/C-loop reorganizes itself to include two short partial helices while closing one side of the active site. The F-G-helix cassette pivots over the I-helix in direct response to the size of the ligand in the active site. A cluster of Phe residues at the fulcrum of this pivot point allows for dramatic repositioning of the cassette with only a relatively small amount of secondary structure rearrangement. Comparisons of ligand-bound CYP2B4 structures reveal trends in plastic region mobility that could allow for predictions of their position in future structures based on ligand shape and size.

Keywords: X-ray crystal structures, CYP2B4, inhibitor

*1 University of California, San Diego
*2 University of Texas, Medical Branch
*3 Scripps Research Institute

Maekawa, K., Harakawa, N., Sugiyama, E., Tohkin, M., Kim, S.R., Kaniwa, N., Katori, N., Hasegawa, R., Yasuda, K.*1, Kamide, K.*2, Miyata, T.*3, Saito, Y. and Sawada, J.: **Substrate-dependent functional alterations of seven CYP2C9 variants found in Japanese subjects**

Drug Metab. Dispos., **37**, 895-903 (2009)

CYP2C9 is a polymorphic enzyme that metabolizes a number of clinically important drugs. In this study, catalytic activities of seven alleles found in Japanese individuals, *CYP2C9*3* (I359L), *13 (L90P), *26 (T130R), *28 (Q214L), *30 (A477T), *33 (R132Q), and *34 (R335Q), were assessed using three substrates (diclofenac, losartan, and glimepiride). When expressed in a baculovirus-insect cell system, the holo and total (apo and holo) CYP2C9 protein expression levels were similar among the wild type (CYP2C9.1) and six variants except for CYP2C9.13. A large part of CYP2C9.13 was present in the apo form P420. Compared with CYP2C9.1, all variants except for CYP2C9.34 exhibited substrate-dependent changes in K_m, V_{max}, and intrinsic clearance (V_{max}/K_m). For diclofenac 4-hydroxylation, the intrinsic clearance was decreased markedly (by >80%) in CYP2C9.13, CYP2C9.30, and CYP2C9.33 and variably (63−76%) in CYP2C9.3, CYP2C9.26, and CYP2C9.28 due to increased K_m and/or decreased V_{max} values. For losartan oxidation, CYP2C9.13 and CYP2C9.28 showed 2.5- and 1.8-fold higher K_m values, respectively, and all variants except for CYP2C9.34 showed >77% lower V_{max} and intrinsic clearance values. For glimepiride hydroxylation, the K_m of CYP2C9.13 was increased 7-fold, and the V_{max} values of all variants significantly decreased, resulting in reductions in the intrinsic clearance by >80% in CYP2C9.3, CYP2C9.13, CYP2C9.26, and CYP2C9.33 and by 56 to 75% in CYP2C9.28 and CYP2C9.30. These findings suggest the necessity for careful administration of losartan and glimepiride to patients bearing these six alleles.

Keywords: genetic polymorphism, CYP2C9, function

*1 国立国際医療センター
*2 大阪大学
*3 国立循環器病センター

Gay, S.C.*1, Shah, M.B.*1, Talakad, J.C.*1, Maekawa, K., Roberts, A.G.*1, Wilderman, P.R.*1, Sun, L.*2, Yang, J.Y.*1, Huelga, S.C.*1, Hong, W.X.*3, Zhang, Q.*2, Stout, C.D.*3 and Halpert, J.R.*1: **Crystal Structure of a Cytochrome P450 2B6 Genetic Variant in Complex with the Inhibitor 4-(4-Chlorophenyl)imidazole at 2.0 A Resolution**

Mol Pharmacol., **77**, 529-38 (2010)

The structure of the K262R genetic variant of human cytochrome P450 2B6 in complex with the inhibitor 4-(4-chlorophenyl)imidazole (4-CPI) has been determined using X-ray crystallography to 2.0- resolution. Production of diffraction quality crystals was enabled through a combination of protein engineering, chaperone coexpression, modifications to the purification protocol, and the use of unique facial amphiphiles during crystallization. The 2B6-4-CPI complex is virtually identical to the rabbit 2B4 structure bound to the same inhibitor with respect to the arrangement of secondary structural elements and the placement of active site residues. The structure supports prior P450 2B6 homology models based on other mammalian cytochromes P450 and is consistent with the limited site-directed mutagenesis studies on 2B6 and extensive studies on

P450 2B4 and 2B1. Although the K262R genetic variant shows unaltered binding of 4-CPI, altered binding affinity, kinetics, and/or product profiles have been previously shown with several other ligands. On the basis of new P450 2B6 crystal structure and previous 2B4 structures, substitutions at residue 262 affect a hydrogen-bonding network connecting the G and H helices, where subtle differences could be transduced to the active site. Docking experiments indicate that the closed protein conformation allows smaller ligands such as ticlopidine to bind to the 2B6 active site in the expected orientation. However, it is unknown whether 2B6 undergoes structural reorganization to accommodate bulkier molecules, as previously inferred from multiple P450 2B4 crystal structures.

Keywords: X-ray crystal structures, CYP2B6, ticlopidine

*1 University of California, San Diego
*2 Medical University of South Carolina
*3 Scripps Research Institute

Sai, K., Saito, Y., Maekawa, K., Kim, S.R., Kaniwa, N., Nishimaki-Mogami, T., Sawada, J., Shirao, K.*, Hamaguchi, T.*, Yamamoto, N.*, Kunitoh, H.*, Ohe, Y.*, Yamada, Y.*, Tamura, T.*, Yoshida, T.*, Matsumura, Y.*, Ohtsu, A.*, Saijo, N.* and Minami, H.*: **Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients**

Cancer Chemother. Pharmacol., **66**, 95-105 (2010)

Aim: Effects of genetic polymorphisms/variations of *ABCB1, ABCC2, ABCG2* and *SLCO1B1* in addition to "*UGT1A1*28* or *6" on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients were investigated. ***Methods***: Associations between transporter haplotypes/variations along with *UGT1A1*28* or *6* and SN-38 area under the time-concentration curve (AUC) or neutropenia were examined in irinotecan monotherapy (55 patients) and irinotecan-cisplatin-combination therapy (62 patients). ***Results***: Higher SN-38 AUC values were observed in *ABCB1*2677G>T (A893S) (*2 group) for both regimens. Associations of grade 3/4 neutropenia were observed with *ABCC2*-1774delG (*1A), *ABCG2* [421C>A (Q141K) and IVS12 + 49G>T (#*IIB*)] and *SLCO1B1*521T>C (V174A) (*15・17) in the irinotecan monotherapy, while they were evident only in homozygotes of *ABCB1*2, ABCG2#IIB, SLCO1B1*15・17* in the cisplatin-combination therapy. With combinations of haplotypes/variations of two or more genes, neutropenia incidence increased, but their prediction power for grade 3/4 neutropenia is still unsatisfactory. ***Conclusion***: Certain transporter genotypes additively increased irinotecan-induced neutropenia, but their clinical importance should be further elucidated.

Keywords: Transporter, irinotecan, genetic polymorphism

* 国立がんセンター

Akiyama, H., Nakamura, F., Yamada, C.*1, Nakamura, K., Nakajima, O., Kawakami, H.*1, Harikai, N.*2, Furui, S.*3, Kitta, K.*3, Teshima, R.: **A screening method for the detection of the 35S promoter and the nopaline synthase terminator in genetically modified organisms in a real-time multiplex polymerase chain reaction using high-resolution melting-curve analysis**

Biol. Pharm. Bull., **32**, 1824-1829 (2009)

To screen for unauthorized genetically modified organisms (GMO) in the various crops, we developed a multiplex real-time polymerase chain reaction high-resolution melting-curve analysis method for the simultaneous qualitative detection of 35S promoter sequence of cauliflower mosaic virus (35SP) and the nopaline synthase terminator (NOST) in several crops. We selected suitable primer sets for the simultaneous detection of 35SP and NOST and designed the primer set for the detection of spiked ColE1 plasmid to evaluate the validity of the polymerase chain reaction (PCR) analyses. In addition, we optimized the multiplex PCR conditions using the designed primer sets and EvaGreen® as an intercalating dye. The contamination of unauthorized GMO with single copy similar to NK603 maize can be detected as low as 0.1% in a maize sample. Furthermore, we showed that the present method would be applicable in identifying GMO in various crops and foods like authorized GM soybean, authorized GM potato, the biscuit which is contaminated with GM soybeans and the rice which is contaminated with unauthorized GM rice. We consider this method to be a simple and reliable assay for screening for unauthorized GMO in crops and the processing food products.

Keywords: nopaline synthase terminator, genetically modified organism, real-time multiplex polymerase chain reaction

*1 Kyoritsu Women's University
*2 Mukogawa Women's University
*3 National Food Research Institute

橋本博之*, 伊藤歌奈子*, 田中裕之*, 穐山 浩, 手島玲子, 眞壁裕樹*, 中西希代子*, 宮本文夫：**モデル加工食品を用いた特定原材料（小麦）検査におけるネステッドPCR法の検討**

食品衛生学雑誌, **50**, 178-183 (2009)

小麦のスクリーニング検査陽性モデル加工食品を11種類作製し，通知法PCRおよびネステッドPCR法による検出状況を調査し，また鋳型DNAの増量効果について検討を行った．現行の通知法PCRでは３種類が，ネステッドPCR法では１種類のモデル加工食品が検出不可能であった．これらのモデル加工食品では，鋳型DNAを増量させることにより両PCR法で検出可能となった．しかし，通知法ではモデル加工食品ごとに適した鋳型DNAの増量範囲が異なっており，過剰増量によるPCR反応阻害により増幅が不可能となることが，かまぼこおよびゼリーで確認された．以上の結果から，加工食品を対象としたPCR検査法を実施する際には，DNAの抽出方法などを検討することによりPCR阻害物質の低減を図り，PCRに用いる鋳型DNA量を適切に増量することが正確な結果を導き出すための有効な手段の一つになると考えられた．

Keywords: allergenic substance, wheat, ELISA

* 千葉県衛生研究所

Nakamura, K., Akiyama, H., Yamada, C.*1, Satoh, R., Makiyama, D., Sakata, K., Kawakami, H.*1, Mano, J.*2, Kitta, K.*2, Teshima, R.: **Novel method to detect a construct-specific sequence of the acetolactate synthase gene in genetically-modified flax CDC Triffid (FP967)**

Biol. Pharm. Bull., **33**, 532-534 (2010)

During the fall of 2009, a trace of unauthorized genetically modified (GM) flax (*Linum usitatissimum* L.) line, CDC Triffid, which is resistant to sulfonylurea herbicides, was detected in many countries including Japan. A method to reliably identify the CDC Triffid line was urgently required. We developed a novel construct-specific real-time PCR method to identify the mutant acetolactate synthase gene in the CDC Triffid line. We confirmed that the method can detect 0.001% GM flax in DNA mixing solution. The study shows that the developed method is specific, sensitive and reliable way to monitor a trace of CDC Triffid.

Keywords: genetically modified organism, flax, polymerase chain reaction

*1 Kyoritsu Women's University
*2 National Food Research Institute

Mano, J.*, Yanaka, Y.*, Akiyama, H., Teshima, R., Furui, S.*, Kitta, K.*: **Improvement of polymerase chain reaction-based BT11 maize detection method by reduction of non-specific amplification**

Shokuhin Eiseigaku Zasshi, **51**, 32-36 (2010)

The Bt11 maize-specific qualitative detection method based on polymerase chain reaction (PCR) is one of the standard methods for analyzing genetically modified (GM) crops described in the Japanese Agricultural Standard (JAS) analytical test handbook. This method has been broadly used for administrative monitoring of GM crops and quality control of grains in commercial distribution. In the present investigation, possible false-positive detections were observed in the assays with the Bt11 maize-specific method, and these erroneous detections were proved to be caused by non-specific DNA amplification. We improved the detection method to reduce these non-specific amplification by decreasing the concentration of magnesium ions in the PCR mixtures. The subsequent evaluation of analytical performances demonstrated no remarkable differences between the commonly used and the improved methods, except for the reduced non-specific amplification. The results exhibited that the conventional method should be replaced with the improved method for the reliable detection of Bt11 maize.

Keywords: qualitative detection method, genetically modified organism, Bt11

* National Food Research Institute

清水えり*1, 布藤 聡*1, 増淵友子*2, 峯岸恭孝*3, 日野明寛*2, 穐山 浩, 手島玲子, 古井 聡*3, 橘田和美*3：**ポリプロピレン製品DNA検査に及ぼす影響：PCR検査に好適なマイクロチューブの選択方法について**

食品衛生学雑誌，**51**，43-47 (2010)

遺伝子組換え食品（GMO）検査を行う際，サンプルを保存や希釈など，様々な場面でディスポーザブルのマイクロチューブ（以下，チューブと略す）を使用する．チューブの品質はPCR反応後の定量値に大きな影響を与える可能性がある．様々なチューブを用いて試験した結果，DNAの吸着現象や溶出物がみられることが明らかとなった．我々は，チューブに起因するDNAの吸着現象を解明し．DNA検査に好適な品質のチューブを選択可能とするための品質管理基準及び手法を確立した．

Keywords: microtube, genetically modified organism (GMO), DNA binding

*1 (株)ファスマック
*2 (株)ニッポンジーン
*3 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Harikai, N.[*1], Saito, S.[*2], Abe, M.[*2], Kondo, K., Kitta, K.[*3], Akiyama, H., Teshima, R., Kinoshita, K.[*1]: **Optical detection of specific genes for genetically modified soybean and maize using multiplex PCR coupled with primer extension on a plastic plate**

Biosci. Biotechnol. Biochem., **73**, 1886-1889 (2009)

A detection method for one line of genetically modified (GM) soybean and five lines of GM maize was developed using multiplex PCR Coupled with primer extension on a plastic plate. Multiplex PCR products were applied on an extension primer-immobilized plastic plate and the spots corresponding to the DNA sequences were visualized. This method would be a rapid and simple way to optically detect GM soybean and GM maize.

Keywords: arrayed primer extension, genetically modified organism, multiple primer extension

*1 Mukogawa Women's University
*2 S-BIO Development Department, Sumitomo Bakelite Co.
*3 National Food Research Institute

Suzuki, Y.[*], Kassai, M.[*], Hirose, T.[*], Katayama, S.[*], Nakamura, K., Akiyama, H., Teshima, R., Nakamura, S.[*]: **Modulation of Immunoresponse in BALB/c Mice by Oral Administration of Fag e 1-Glucomannan Conjugate**

J. Agric. Food Chem., **57**, 9787-9792 (2009)

Maillard-type glycosylation was applied to preparation of hypoallergenic agents from a major buckwheat allergen, Fag e 1. Conjugation with arabinogalactan (AG), xyloglucan (XG), or yeast glucomannan (YGM) successfully decreased in vitro allergenicity of Fag e 1. Determination of IgE titer in the tested allergic mice revealed that YGM was the most effective for in vivo allergenicity of Fag e 1 among these water-soluble polysaccharides. Real-time PCR analysis using a set of primer for IL-4 (a typical Th2 cytokine) or IFN-γ (a typical Th1 cytokine) showed that expressed mRNA for IL-4 in splenocytes drastically decreased with increasing with Fag e 1-YGM conjugate feeding. In addition, based on a flow-cytometric analysis of T cell subsets in the splenocytes, it was confirmed that the feeding led to an improvement of Th1/Th2 balance in the allergic mice where population of Th1 increased from 2.91% to 4.02%, while that of Th2 decreased from 3.75% to 2.72%. Furthermore, it was revealed that differentiation ratio of regulatory T cell (Treg) in the splenocytes increased from 14.5% to 18.7% by the oral administration. These results indicated that Fag e 1-YGM conjugate can be available for an immunomodulating agent for buckwheat allergy.

Keywords: Fag e 1, buckwheat allergy, yeast glucomannan

* Department of Bioscience and Biotechnology, Shinshu University

Mano, J.[*], Oguchi, T.[*], Akiyama, H., Teshima, R., Hino, A.[*], Furui, S.[*], Kitta, K.[*]: **Simultaneous detection of recombinant DNA segments introduced into genetically modified crops with multiplex ligase chain reaction coupled with multiplex polymerase chain reaction**

J. Agric. Food Chem., **57**, 2640-2646 (2009)

We developed a multiplex polymerase chain reaction (PCR)-multiplex ligase chain reaction (LCR) (MPCR-MLCR) technique as a novel approach for the simultaneous detection of recombinant DNA segments (e.g., promoters, trait genes, and terminators) of genetically modified (GM) crops. With this technique, target DNA regions were amplified by multiplex PCR, the PCR products were subjected to the following multiplex LCR as template DNAs, and the LCR products were then analyzed by polyacrylamide gel electrophoresis and subsequent fluorescent scanning. Seven recombi-

nant DNA segments commonly introduced into some GM crop lines were selected as target DNA regions. In addition, another MPCR-MLCR system for the simultaneous detection of three endogenous DNA segments was designed as a positive control test. The specificity and sensitivity of the method were examined. The method allowed us to detect GM crops comprehensively and is expected to be utilized for efficient screening of GM crops into which any one of the seven recombinant DNA segments have been introduced, and for profiling the segments.

Keywords: multiplex PCR, genetically modified (GM), ligase chain reaction (LCR)

* National Food Research Institute

Oguchi, T.[*1], Onishi, M.[*2], Minegishi, Y.[*3], Kurosawa, Y.[*1], Kasahara, M.[*4], Akiyama, H., Teshima, R., Futo, S.[*2], Furui, S.[*1], Hino, A.[*1], Kitta, K.[*1]: **Development of quantitative duplex real-time PCR method for screening analysis of genetically modified maize**

Shokuhin Eiseigaku Zasshi, **50**, 117-125 (2009)

A duplex real-time PCR method was developed for quantitative screening analysis of GM maize. The duplex real-time PCR simultaneously detected two GM-specific segments, namely the cauliflower mosaic virus (CaMV) 35S promoter (P35S) segment and an event-specific segment for GA21 maize which does not contain P35S. Calibration was performed with a plasmid calibrant specially designed for the multiplex PCR. The result of an in-house evaluation suggested that the analytical precision of the developed method was almost equivalent to those of simplex real-time PCR methods, which have been published as ISO standard methods for the analysis of GMOs in foodstuffs and have also been employed for the analysis of GMOs in Japan. The high analytical performance demonstrated in the current study would be useful for the quantitative screening analysis of GM maize.

Keywords: genetically modified organism (GMO), quantitative analysis, duplex (multiplex) real-time PCR

[*1] National Food Research Institute
[*2] Fasmac Co., Ltd.
[*3] Nippon Gene Co., Ltd.
[*4] Food and Agricultural Materials Inspection Center

Oguchi, T.[*1], Onishi, M.[*2], Chikagawa, Y.[*2], Kodama, T.[*3], Suzuki, E.[*1], Kasahara, M.[*3], Akiyama, H., Teshima, R., Futo, S.[*2], Hino, A.[*1], Furui, S.[*1], Kitta, K.[*1]: **Investigation of residual DNAs in sugar from sugar beet (Beta vulgaris L.)**

Shokuhin Eiseigaku Zasshi, **50**, 41-46 (2009)

Genetically modified (GM) sugar beets have been bred to use for food and feed. To evaluate applicability of GM analyses on the processed foods of sugar beets, we investigated the residual DNA in the eight sorts of in-process beet sugar samples and the commercialized beet sugar products. Polymerase chain reaction (PCR) analyses with the taxonomic-specific primers indicated that sugar beet DNA were degraded at the early stage of the purification process of sugar and no detectable DNA remained in the investigated sugar products.

Keywords: genetically modified (GM), sugar beet (*Beta vulgaris* L.), deoxyribonucleic acid (DNA)

[*1] National Food Research Institute
[*2] Fasmac Co., Ltd.
[*3] Food and Agricultural Materials Inspection Center

穐山 浩，佐々木伸大[*1]，大木果林，中村文美，坂田こずえ，中村公亮，大森清美[*2]，中島安基江[*3]，古井聡[*4]，橘田和美[*4]，小関良宏[*1]，手島玲子： **PCR法を用いた米加工品の安全性未審査遺伝子組換え米の検知法**

日本食品化学会誌，**16**，147-151 (2009)

安全性未審査中国産遺伝子組換え米の二系統についてPCRを用いた検知法を確立した．二系統は，両系統ともBacillus thuringiensis (Bt) 由来のcry遺伝子が挿入されたBt米（Bt63米とNNBt米）である．両系統に発現しているBtトキシンは害虫抵抗性を示す．両系統に共通のcry遺伝子を検知するプライマー対を設計した．また我々が明らかにした挿入配列に基づいてBt63米とNNBt米の各々特異的なプライマー対を設計した．確立した方法を用いてビーフン陽性検体及びもち米擬陽性検体から，各々混入している当該系統のBt米が検出された．確立した方法は，米加工品中の２系統のBt米を監視目的に検査する方法として有用であると思われる．

Keywords: 遺伝子組換えコメ，PCR，もち米

[*1] 東京農工大学
[*2] 神奈川県衛生研究所
[*3] 広島県立総合技術研究所
[*4] (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Kondo, K., Obitsu, S., Ohta, S., Matsunami, K.*, Otsuka, H.*, Teshima, R.: **Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)-1- independent apoptosis-inducing factor (AIF) release and cell death are induced by eleostearic acid and blocked by alpha- tocopherol and MEK inhibition**

J. Biol. Chem., **285**, 13079-13091 (2010)

ESA induced the caspase-independent and AIF-initiated apoptotic death of neuronal cell lines, independently of PARP-1 activation. The cell death was inhibited by the MEK inhibitor U0126 and by knock-down of MEK. AIF was translocated to the nucleus after the induction of apoptosis by -ESA in differentiated PC12 cells without activating caspase-3 and PARP-1. The eleostearic acid (ESA)-mediated cell death was not inhibited by PARP inhibitor DPQ and by knock-down of PARP-1 using small interfering RNA. Unlike MNNG, histonephosphorylated histone 2AX was not phosphorylated by ESA, which suggests no DNA damage. Overexpression of Bcl-2 did not inhibit the cell death. ESA caused a small quantity of superoxide production in the mitochondria, resulting in the reduction of mitochondrial membrane potential, both of which were blocked by a trace amount of tocopherol localized in the mitochondria.

Keywords: Apoptosis, PARP-1, Eleostearic Acid

---

* Department of Pharmacognosy, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

酒井信夫，安達玲子，中村　厚，柴原裕亮*1，上坂良彦*1，清木興介*2，織田浩司*2，穐山　浩，手島玲子：**いわゆる健康食品に含まれる甲殻類様たんぱく質量の実態調査**

日本食品化学学会誌，**16**，118-122 (2009)

わが国ではエビ・カニ等の甲殻類に対するアレルギー患者が増加しており，平成20年度にエビとカニは特定原材料に指定された．本研究では，90種類の健康食品中の甲殻類（様）タンパク質量について２種のELISAキットを用いて調査を行った。キトサン及びグルコサミン関連健康食品（甲殻類外殻を原材料とする）49検体中48検体では甲殻類タンパク質は検出されなかった．１検体については甲殻類タンパク質が検出されたが，これは原材料として使用されている魚肉練り製品に由来する可能性が高いと考えられ，キトサン及びグルコサミン関連健康食品については、甲殻類タンパク質が混入する可能性は低いと考えられた。蜂の子健康食品21検体及び蟻健康食品20検体ではELISAキットで陽性となるものが高頻度に見られ，これは，ELISAキットの検出標的タンパク質である甲殻類トロポミオシンの昆虫類トロポミオシンとの相同性が高いため、キットの抗体が昆虫類トロポミオシンに反応したためと考えられた．

Keywords: allergenic protein, crustaceans, insects, tropomyosin, health foods

---

*1 日水製薬(株)
*2 (株)マルハニチロホールディングス

Sakai, S., Adachi, R., Akiyama, H., Teshima, R., Morishita, N.*1, Matsumoto, T.*1, Urisu, A.*2: **Enzyme-linked immunosorbent assay kit for the determination of soybean protein in processed foods: interlaboratory evaluation**

J. AOAC Int., **93**, 243-248 (2010)

The labeling of foods containing ingredients derived from soybean is recommended in Japan because of an increasing number of patients who are allergic to soybeans. To ensure proper labeling, a novel sandwich ELISA kit for the determination of soybean protein in processed foods (FASTKIT Ver. II, "Soybean," Nippon Meat Packers, Inc.; "soy kit") has been developed. Five types of incurred samples (model processed foods: rice gruel, sausage, sweet adzuki bean soup, sweet potato cake, and tomato sauce) containing 10μg soybean soluble protein/g food were prepared for use in interlaboratory evaluations of the soy kit. The soy kit displayed a sufficient RSDR value (interlaboratory precision: 9.3－13.4% RSDR) and a high level of recovery (97－114%) for all the incurred samples. The RSDr value for the incurred samples was mostly <4.8%. The results of this interlaboratory evaluation suggest that the soy kit can be used as a precise and reliable tool for the determination of soybean proteins in processed foods.

Keywords: food allergen, interlaboratory studies, ELISA, soybean

---

*1 Nippon Meat Packers, Inc.
*2 Fujita Health University

Nakajima, O., Akiyama, H., Teshima, R.: **Real-Time PCR Method for Detecting Contamination of Beef by Material from Genetically Engineered Cattle**

Biol. Pharm. Bull., **32**, 1313-1316 (2009)

Prion protein knockout (PRNP-/-) cattle have been developed and may be used to produce bovine material such as serum, collagen, and gelatin. However, genetically engineered animals (GE animals) must not be imported or made commercially available in Japan, because they are not authorized for food use in Japan. We used real-time PCR to develop method of detection for neomycin- and the puromycin-resistance genes in beef samples. Plasmids containing the neomycin- resistance gene and the puromycin-resistance gene were used as standard reference molecules. The results clearly showed that the method we developed is capable of quantitatively detecting the neomycin- and the puromycin-resistance genes in the plasmids in the presence of genomic DNA extracted from a beef sample. We also applied the method to testing of beef samples imported from the United States (US). This method will make it possible to monitor beef for contamination by material from GE cattle to assure food safety.

Keywords: GE animal, PRNP knockout cattle, real-time PCR

Nakajima, O., Koyano, S.*, Akiyama, H., Sawada, J.*, Teshima, R.: **Confirmation of a predicted lack of IgE binding to Cry3Bb1 from genetically modified (GM) crops**

Regul. Tixicol. Pharmacol., **56**, 306-311 (2009)

Some GM crops including MON863 corn and stack varieties contain Cry3Bb1 protein. Cry3Bb1 is very important from the standpoint of assessing the safety of GM crops. In this study Cry3Bb1 was assessed from the standpoint of possible binding to IgE from allergy patients. First, an ELISA that was improved in our laboratory was used to test serum samples from 13 corn allergy patients in the United States with recombinant Cry3Bb1 expressed in Escherichia coli, and serum samples from 55 patients in Japan with various food allergies were also assayed. Two samples from the Japanese allergy patients were suspected of being positive, but Western blotting analysis with purified Cry3Bb1 indicated that the binding between IgE and Cry3Bb1 was nonspecific. Ultimately, no specific binding between IgE and recombinant Cry3Bb1 was detected. Next, all proteins extracted from MON863 corn and non-GM corn were probed with IgE antibodies in serum samples from the corn allergy patients by Western blotting, but the staining patterns of MON863 and non-GM corn were similar, meaning that unintended allergic reactions to MON863 are unlikely to occur. Our study provides additional information that confirms the predicted lack of IgE binding to Cry3Bb1 in people with existing food allergies

Keywords: Cry3Bb1, genetically modified food, safety assessment, IgE binding test

---

* Division of Biochemistry and Immunochemistry, National Institute of Health Sciences

Nakamura, R., Uchida, Y., Higuchi, M. and Teshima, R.: **Development of a novel allergy test using a cultured mast cell line**

ImmunoTox Lett., **14**, 12-13 (2009)

ラットマスト細胞株RBL-2H3細胞に，ヒトの高親和性IgE受容体および転写因子NF-ATによりルシフェラーゼの発現が誘導されるレポーター遺伝子を導入したRS-ATL8細胞を作製し，新規アレルギー試験法としての有用性を検証した．

Keywords: allergy test, luciferase, mast cell

Nakamura, R., Satoh, R., Nakajima, Y., Kawasaki, N., Yamaguchi, T., Sawada, J., Nagoya, H.* and Teshima, R.: **Comparative study of GH-transgenic and non-transgenic amago salmon (*Oncorhynchus masou ishikawae*) allergenicity and proteomic analysis of amago salmon allergens**

Regul. Toxicol. Pharmacol., **55**, 300-308 (2009)

Genetically modified (GM) foods are beneficial from the standpoint of ensuring a constant supply of foodstuffs, but they must be tested for safety before being released on the market, including by allergenicity tests to ensure that they do not contain new allergens or higher concentrations of known allergens than the same non-GM foods. In this study we used GM-amago salmon into which a growth hormone gene had been introduced and compared the allergens contained in the GM and the non-GM-amago salmons. We used a combination of Western blotting with allergen-specific antibodies and a proteomic analysis of their allergens with patients' sera, a so-called allergenome analysis, to analyze allergens. Western blotting with specific antibodies showed no increase in the content of the known allergens fish parvalbumin and fish type-I collagen in GM-amago salmon, in comparison with their content in non-GM-amago salmon. The allergenome analysis of

two fish-allergic patients allowed us to identify several IgE-binding proteins in amago salmon, including parvalbumin, triose-phosphate isomerase, fructose-bisphosphate aldolase A, and serum albumin, and there were no qualitative differences in these proteins between GM and non-GM-amago salmons. These results indicate that amago salmon endogenous allergen expression does not seem to be altered by genetic modification.

Keywords: Fish, Allergenome, Genetically modified foods

---

* (独)水産総合研究センター養殖研究所

Nakamura, R., Nakano, M.[*1], Arisawa, K.[*2], Ezaki, R.[*2], Horiuchi, H.[*1] and Teshima, R.: **Allergenicity study of EGFP-transgenic chicken meat by serological and 2D-DIGE analysis**

Food Chem. Toxicol., **48**, 1302-1310 (2010)

Genetically modified (GM) foods must be tested for safety, including by allergenicity tests to ensure that they do not contain new allergens or higher concentrations of known allergens than the same non-GM foods. In this study experimentally developed EGFP-transgenic chickens were used and evaluated the allergenicity of meat from the chicken based on a serological and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE) analysis. For the serological analysis, a Western blotting with allergen-specific antibodies and a proteomic analysis of chicken meat allergens with patients' sera, a so-called allergenome analysis, were used. The allergenome analysis allowed us to identify five IgE-binding proteins in chicken meat, including a known allergen, chicken serum albumin, and no qualitative difference in their expressions between the GM and non-GM chicken meat was found. Results of the 2D-DIGE analysis showed that none of the IgE-binding proteins in chicken meat were significantly changed in expression levels between non-GM and GM chicken, and only 3 of the 1500 soluble protein spots including green fluorescence protein were markedly different as a result of gene transfer. These above results showed that the combination of serological and 2D-DIGE analysis is a valid method of evaluating quality and quantity of allergens in GM foods.

Keywords: Allergenicity, Chicken meat, 2D-DIGE

---

*1 広島大学大学院生物圏科学研究科

*2 (公財)ひろしま産業振興機構広島県産業科学技術研究所

Asakawa, N.[*], Sakiyama, N.[*], Teshima, R., Mitaku, S.[*]: **Characteristic amino acid distribution around segments unique to allergens**

J. Biochem., **147**, 127-133 (2010)

Epitopes are located at the surface of allergens with which antibodies specifically bind. On the assumption that fragments unique to allergens have common, characteristic amino acid sequences, we compared the amino acid sequences of allergens with those of non-allergens. Segments around fragments unique to allergens showed wavelet-like distributions for several amino acids. Charged residues, alanine and glycine had positive peaks at the centre of the unique segments with small valleys on both sides, while aromatic residues, proline and cysteine showed the inverse distribution. Furthermore, the wavelet-like distribution of amino acids could be represented by a universal distribution function together with an index characterizing the intensity of the wavelet. Using the universal distribution function and the novel index of amino acids, we developed a simple method for extracting segments and fragments that are unique to allergens. The significance of the universal distribution function and the novel index is also discussed, by comparing the plot of the allergen-unique fragments index and dynamic fluctuation in the three dimensional structure of birch pollen allergen as both a single molecule and a complex with the corresponding antibody.

Keywords: allergen, unique sequence fragment, bioinformatics

---

* 名古屋大学工学部

Kezuka, Y.[*], Itagaki, T.[*], Satoh, R., Teshima, R., Nonaka, T.[*]: **Purification, crystallization and preliminary X-ray analysis of a deletion mutant of a major buckwheat allergen**

Acta Cryst., **F65**, 1267-1270 (2009)

A 16 kDa buckwheat protein (BWp16) is a major allergen responsible for immediate hypersensitivity reactions including anaphylaxis. A deletion mutant of BWp16 (rBWp16DeltaN) was overproduced and purified and was shown to be immunologically active. A three-wavelength MAD data set was collected from a crystal

of selenomethionine-labelled rBWp16DeltaN. The crystal belonged to the triclinic space group P1, with unit-cell parameters a = 28.39, b = 31.54, c = 32.20 A, alpha = 111.92, beta = 108.91, gamma = 98.74 degrees. One monomer was expected to be present in the asymmetric unit based on the calculated Matthews coefficient of 1.76 A(3) Da(-1).

Keywords: buckwheat allergen, 2S albumin, BWp16

---

* 岩手医科大学薬学部

Satoh, R., Koyano, S., Takagi, K., Nakamura, R., Teshima, R.: **Identification of an IgE-Binding Epitope of a Major Buckwheat Allergen, BWp16, by SPOTs Assay and Mimotope Screening**

Int. Arch. Allergy Immunol., **153**(2), 133-140 (2010)

Background: The buckwheat 16-kDa protein (BWp16), as reported in our previous study, is a major allergen in buckwheat; however, the IgE-binding epitopes of BWp16 have not as yet been identified. Methods: We screened candidates for IgE-binding epitopes on BWp16 by using arrays of overlapping peptides synthesized on activated cellulose membranes (SPOTs membrane). The mimotope method was also used to analyze IgE-binding epitopes of BWp16. Nine single alanine (Ala) mutants of BWp16 expressed in Escherichia coli were used to confirm the epitopes of BWp16. The IgE-binding activity of single Ala mutants of BWp16 was determined by ELISA with mouse anti-BWp16 polyclonal antiserum or ELISA inhibition with sera from buckwheat allergic patients. Results: The SPOTs assay identified amino acid residues 99-110, i.e. EGVRDLKELPSK, as a candidate for the linear IgE-binding epitope of BWp16. The mimotope method indicated that peptides similar to EGVRDLKE were candidate sequences for epitopes of BWp16. Ala scanning of rBWp16 revealed that all EGVRDLKE peptides containing a single amino acid mutation had weaker IgE-binding activity than rBWp16 WT. An ELISA inhibition assay for rBWp16 WT revealed the inhibitory effect of rBWp16 D103A to be less than that of rBWp16 WT. Conclusions: We identified the peptide EGVRDLKE as a very likely candidate for the IgE-binding epitope of BWp16, and Asp103 as the critical amino acid in BWp16. This is the first report on the identification of IgE-binding epitopes of BWp16. Our findings will contribute to the production of BWp16 hypoallergens, and to allergen-specific immunotherapy for buckwheat allergy.

Keywords: Buckwheat, 2S albumin, mimotope

Morita, T., Hayashi, M.[*1], Nakajima, M.[*1], Tanaka, N[*2], Tweats, D.J.[*3], Morikawa, K. and Sofuni, T.[*4]: **Practical Issues on the Application of the GHS Classification Criteria for Germ Cell Mutagens**

Regul. Toxicol. Pharmacol., **55**, 52-68 (2009)

The Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS) requires classification of chemicals on germ cell mutagenicity. The Japanese government has conducted GHS classification on about 1400 chemicals in a 2-year project (J-GHS) for implementing GHS domestically. Prior to the classification work, the technical guidance for classification of germ cell mutagens was prepared. This guidance introduces the concept of heritable mutagenicity, and presents detailed criteria for germ cell mutagens, test data to be used, and a practical decision tree for classification. These practical guidance and supporting explanations are useful for non-expert Classifiers (scientists applying the classification criteria). Several issues, however, were identified during the course of J-GHS and in re-evaluating the classification results. These include: (1) the information sources when available data are limited; (2) lack of understanding GHS classification criteria or insufficient review of the information by Classifiers; (3) varying opinions of experts on data quality and weight of evidence, and; (4) decision tree approaches, e.g., inadequacy for use in overall evaluation in some cases. Ideally, classification should be performed by Classifiers with high expertise using high quality information sources. Genetic toxicologists as experts should consider data quality and reliability, and give a critical review of all available information for support of classification. A weight of evidence approach is also required to assess mutagenic potential of chemicals. Critical points for suitable classification for GHS are discussed.

Keywords: GHS, germ cell mutagens, hazard classification

---

*1 Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

*2 Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

*3 The School of Medicine, University of Swansea, UK

*4 Formerly National Institute of Health Sciences

Kim, S.R., Saito, Y., Itoda, M., Maekawa, K., Kawamoto, M.*, Kamatani, N.*, Ozawa, S., Sawada, J.: **Genetic variations of the ABC transporter gene *ABCB11* encoding the human bile salt export pump (BSEP) in a Japanese population**

Drug Metab. Pharmacokinet., **24**, 277-281 (2009)

The bile salt export pump (BSEP) encoded by *ABCB11* is located in the canalicular membrane of hepatocytes and mediates the secretion of numerous conjugated bile salts into the bile canaliculus. In this study, 28 *ABCB11* exons (including non-coding exon 1) and their flanking introns were comprehensively screened for genetic variations in 120 Japanese subjects. Fifty-nine genetic variations, including 19 novel ones, were found: 14 in the coding exons (6 nonsynonymous and 8 synonymous variations), 4 in the 3'-UTR, and 41 in the introns. Three novel nonsynonymous variations, 361C>A (Gln121Lys), 667C>T (Arg223Cys), and 1460G>T (Arg487Leu), were found as heterozygotes and at 0.004 allele frequencies. These data provide fundamental and useful information for genotyping *ABCB11* in the Japanese and probably other Asian populations.

Keywords: bile salt export pump, genetic variation, Japanese

* 東京女子医科大学

Fukushima-Uesaka, H., Saito, Y., Maekawa, K., Kurose, K., Sugiyama, E., Katori, N., Kaniwa, N., Hasegawa, R., Hamaguchi, T.*1, Eguchi-Nakajima, T.*1, Kato, K.*1, Yamada, Y.*1, Shimada, Y.*1, Yoshida, T.*1, Yamamoto, N.*1, Nokihara, H.*1, Kunitoh, H.*1, Ohe, Y.*1, Tamura, T.*1, Ura, T.*2, Saito, M.*2, Muro, K.*2, Doi, T.*1, Fuse, N.*1, Yoshino, T.*1, Ohtsu, A.*1, Saijo, N.*1, Matsumura, Y.*1, Okuda, H., Sawada, J.: **Genetic polymorphisms of copper- and platinum drug-efflux transporters *ATP7A* and ATP7B in Japanese cancer patients**

Drug Metab. Pharmacokinet., **24**, 565-574 (2009)

ATP7A and *ATP7B* are involved in cellular resistance to platinum compounds such as cisplatin. By sequencing *ATP7A*, 38 genetic variations, including 30 novel ones were detected from 203 Japanese cancer patients. Of these, seven nonsynonymous variations were found: novel 1030A>G (R344G), 2111A>G (Q704R), 2200C>A (Q734K), 2948C>T (T983M) and 3112G>A (V1038I) at 0.004 frequencies and known 2299G>C (V767L) and 4390A>G (I1464V) at 0.351 and 0.075 frequencies, respectively. Regarding *ATP7B*, 28 novel and 33 known genetic variations were detected including 13 nonsynonymous ones: novel 1258A>G (M420V), 1426G>A (A476T), and 2401A>C (T801P) were found at 0.002, 0.005, and 0.002, respectively and known 1216G>T (A406S), 1366G>C (V456L), 2495A>G (K832R), 2785A>G (I929V), 2855G>A (R952K), 2871delC (P957PfsX9), 3419T>C (V1140A), 3836A>G (D1279G), 3886G>A (D1296N) and 3889G>A (V1297I) at 0.483, 0.463, 0.387, 0.005, 0.384, 0.005, 0.387, 0.002, 0.012, and 0.015 frequencies, respectively. Linkage disequilibrium between detected variations was also analyzed. Our results would provide fundamental and useful information for genotyping *ATP7A* and *ATP7B* in the Japanese and probably other Asian populations.

Keywords: copper transporter, genetic variation, Japanese

*1 国立がんセンター
*2 愛知がんセンター

Sugiyama, E., Lee, S.J.*1, Lee, S.S.*1, Kim, W.Y.*1, Kim, S.R., Tohkin, M., Hasegawa, R., Okuda, H., Kawamoto, M.*2, Kamatani, N.*2, Sawada, J., Kaniwa, N., Saito, Y. and Shin, J.G.*1: **Ethnic differences of two non-synonymous single nucleotide polymorphisms in CDA gene**

Drug Metab. Phatmacokinet., **24**, 553-559 (2009)

Cytidine deaminase, encoded by the *CDA* gene, catalyzes anti-cancer drugs gemcitabine and ara-C into their respective inactive metabolites. In *CDA*, two functionally significant non-synonymous polymorphisms, 79A>C (Lys27Gln) and 208G>A (Ala70Thr), have been found and their minor allele frequencies (MAFs) were reported in Japanese and Chinese patients, and relatively small numbers of healthy volunteers in Caucasians and Africans. In this study, we determined the MAFs of both polymorphisms in 200 healthy volunteers of Koreans, along with 206 Japanese, 200 Chinese-Americans, 150 Caucasian-Americans and 150 African-Americans in order to reveal the ethnic differences. MAFs of 79A>C (Lys27Gln) were 0.153 in Koreans and 0.327 in Caucasian-Americans, 0.204 in

Japanese, 0.155 in Chinese-Americans, and 0.087 in African-Americans. MAFs of 208G>A (Ala70Thr) were 0.005 in Koreans and 0.022 in Japanese, and the minor allele was not detected in Chinese-Americans, Caucasian-Americans or African-Americans. Thus possibly, MAF of 208G>A in Japanese is likely to be somewhat higher than in Koreans and Chinese-Americans. These data would provide fundamental and useful information for pharmacogenetic studies on cytidine deaminase-catalyzing drugs.

Keywords: *CDA*, allele frequency, ethnic-difference

*1 韓国・仁済大学
*2 東京女子医科大学

Matsubara, J.[*1,5], Ono, M.[*1], Honda, K.[*1], Negishi, A.[*1], Ueno, H.[*2], Okusaka, T.[*2], Furuse, J.[*3], Furuta, K.[*3], Sugiyama, E., Saito, Y., Kaniwa, N., Sawada, J., Shoji, A.[*1], Sakuma, T.[*1], Chiba, T.[*5], Saijo, N.[*3], Hirohashi, S.[*1] and Yamada, T.[*1]: **Survival Prediction for Pancreatic Cancer Patients Receiving Gemcitabine Treatment**

Mol. Cell. Proteomics, **9**, 695-704 (2010)

Although gemcitabine monotherapy is the standard treatment for advanced pancreatic cancer, patient outcome varies significantly, and a considerable number do not benefit adequately. We therefore searched for new biomarkers predictive of overall patient survival. Using LC-MS, we compared the base-line plasma proteome between 29 representative patients with advanced pancreatic cancer who died within 100 days and 31 patients who survived for more than 400 days after receiving at least two cycles of the same gemcitabine monotherapy. Identified biomarker candidates were then challenged in a larger cohort of 304 patients treated with the same protocol using reverse-phase protein microarray. Among a total of 45,277 peptide peaks, we identified 637 peaks whose intensities differed significantly between the two groups ($p < 0.001$, Welch's t test). Two MS peaks with the highest statistical significance ($p = 2.6 \times 10^{-1}$ and $p = 5.0 \times 10^{-4}$) were revealed to be derived from α1-antitrypsin and α1-antichymotrypsin, respectively. The levels of α1-antitrypsin ($p = 8.9 \times 10^{-8}$) and α1-antichymotrypsin ($p = 0.001$) were significantly correlated with the overall survival of the 304 patients. We selected α1-antitrypsin ($p = 0.0001$), leukocyte count ($p = 0.066$), alkaline phosphatase ($p = 8.3 \times 10^{-8}$), and performance status ($p = 0.003$) using multivariate Cox regression analysis and constructed a scoring system (nomogram) that was able to identify a group of high risk patients having a short median survival time of 150 days (95% confidence interval, 123－187 days; $p = 2.0 \times 10^{-15}$, log rank test). The accuracy of this model for prognostication was internally validated and showed good calibration and discrimination with a bootstrap-corrected concordance index of 0.672. In conclusion, an increased level of α1-antitrypsin is a biomarker that predicts short overall survival of patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine monotherapy. Although an external validation study will be necessary, the current model may be useful for identifying patients unsuitable for the standardized therapy.

Keywords: gemcitabine, proteomics, biomarker

*1 国立がんセンター研究所
*2 国立がんセンター中央病院
*3 国立がんセンター東病院
*4 三井情報科学(株)
*5 京都大学

Komeiji, Y.[*1], Mochizuki, Y.[*2], Nakano, T., Fedorov, D. G.[*1]: **Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics (FMO-MD), a quantum simulation tool for large molecular systems**

J. Mol. Struct. (Theochem), **898**, 2-7 (2009)

Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics (FMO-MD) is an ab initio molecular dynamics method based on the Fragment Molecular Orbital method. FMO-MD is a general tool for quantummechanical MD simulations of large molecular systems that works because of the high parallel efficiency and accuracy of FMO. We review the methodology of FMO-MD and its applications to the conformation sampling of formaldehyde in a solvent, the direct simulation of hydrolysis of methyl diazonium cation, and the comparison of free energy profiles of the Menschutkin reaction in the presence and absence of the solvent. Based on these studies, we compare FMO-MD with other MD methods and discuss the future prospects of the FMO-MD method.

Keywords: FMO-MD, hydrolysis, Menschutkin reaction

*1 (独)産業技術総合研究所

*2 立教大学

Inoue, T. and Hirabayashi, Y.: **Hematopoietic neoplastic diseases develop in C3H/He and C57BL/6 mice after benzene exposure: strain differences in bone marrow tissue responses observed using microarrays**

Chem. Biol. Interact., **184**, 240-245 (2010)

In this study, Trp53-deficient and wild-type mice of both C57BL/6 and C3H/He strains were exposed to benzene (33, 100, and 300 ppm; 6h/day, 5 days/week for 26 weeks) and then observed for lifetime. As results, first, the incidence of nonthymic lymphomas in C57BL/6 mice and acute myeloid leukemias (AMLs) in C3H/He mice showed linear responses at the lower exposure level in Trp53-deficient mice; second, the incidence of thymic lymphomas in C57BL/6 mice and nonthymic lymphomas in C3H/He mice increased without a plateau-like ceiling; thus, the former equivocal induction of hematopoietic neoplasms (HPNs) in the case of low-dose benzene exposure was assumed to be based on the DNA repair potential in wild-type mice, and the latter limited increase in HPNs in the case of high-dose benzene exposure was considered to be due to excessive apoptosis in wild-type mice. Concerning the incidence of AMLs, though a dose of 300 ppm benzene inhalation induced 9% AMLs in wild-type C3H/He mice-AML-prone, it induced AMLs in 38% of Trp53-deficient C3H/He mice. Because AMLs were also observed in Trp53-deficient mice, including in the C57BL/6 mice, benzene exposure may also be a potent inducer of AMLs in mice with some strain differences. In the present study, to elucidate the hematopoietic stem cell-specific, aryl hydrocarbon-receptor-related low-dose adverse effect, global gene expression in the bone marrow was analyzed at 28 days after 2-week-intermittent exposure to 150 mg/kg b.w. benzene, by gavage, i.e., equivalent to the above inhalation protocol with 300 ppm. We observed two conceptually different gene expression profiles; "common gene profiles" (CGPs) shared among mice in each group, and "stochastic gene profiles" (SGPs), i.e., unique union genes from one individual mouse to another. The CGPs of the experimental group and the SGPs of each individual mouse were separately characterized by individual assay. Concerning the CGPs, reciprocal strain differences between C3H/He and C57BL/6 mice in expression gene profiles, both plausible for leukemogenesis, were identified; namely, dominant downmodulations of Sltm and Cryll, related to suppression of apoptosis and genomic instability in C3H/He mice, respectively, and dominant downmodulations of Atrx/rad54 and Kdm2a, related to a decrease in DNA repair and genomic instability, respectively, in C57BL/6 mice. These findings imply that these reciprocal gene expression differences induced by benzene exposure may lead each strain to undergo different hematopoietic neoplastic pathways. In contrast, each individual mouse often shows a unique SGP. SGPs often include transcription factors, which regulate reciprocal signaling pathways including further SGPs. Among them, apoptosis-related genes expressed in C57BL/6 mice and those in C3H/He mice were attributable to different combinations of SGPs. Such stochastic case-by-case gene expression may be in good agreement with the individual and strain differences observed following benzene exposure. Because gene chip microarray techniques can elucidate stochastic changes in gene expression profiles, possible stochastic toxicology and its future role are discussed.

Keywords: stochastic gene profiles, common gene profiles, Trp53-deficient mice

Yi, J. Y.*, Hirabayashi, Y., Choi, Y. K.*, Kodama, Y., Kanno, J., Han, J. H.*, Inoue, T. and Yoon, B.I.*: **Benzene activates caspase-4 and -12 at the transcription level, without an association with apoptosis, in mouse bone marrow cells lacking the p53 gene**

Arch Toxicol, **83**, 795-803 (2009)

Benzene is a well-known environmental pollutant that can induce hematotoxicity, aplastic anemia, acute myelogenous leukemia, and lymphoma. However, although benzene metabolites are known to induce oxidative stress and disrupt the cell cycle, the mechanism underlying lympho/leukemogenicity is not fully understood. Caspase-4 (alias caspase-11) and -12 are inflammatory caspases implicated in inflammation and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. The objectives of this study were to investigate the altered expression of caspase-4 and -12 in mouse bone marrow after benzene exposure and to determine whether their alterations are associated with benzene-induced bone marrow toxicity, especially cellular apoptosis. In addition, we evaluated whether the p53 gene is involved in

regulating the mechanism, using both wild-type (WT) mice and mice lacking the p53 gene. For this study, 8-week-old C57BL/6 mice [WT and p53 knockout (KO)] were administered a benzene solution (150 mg/kg diluted in corn oil) via oral gavage once daily, 5 days/week, for 1 or 2 weeks. Blood and bone marrow cells were collected and cell counts were measured using a Coulter counter. Total mRNA and protein extracts were prepared from the harvested bone marrow cells. Then qRT-PCR and Western blotting were performed to detect changes in the caspases at the mRNA and protein level, respectively. A DNA fragmentation assay and Annexin-V staining were carried out on the bone marrow cells to detect apoptosis. Results indicated that when compared to the control, leukocyte number and bone marrow cellularity decreased significantly in WT mice. The expression of caspase-4 and -12 mRNA increased significantly after 12 days of benzene treatment in the bone marrow cells of benzene-exposed p53KO mice. However, apoptosis detection assays indicated no evidence of apoptosis in p53KO or WT mice. In addition, no changes of other apoptosis-related caspases, such as caspase-3 and -9, were found in WT or p53KO mice at the level of mRNA and proteins. These results indicated that upregulation of caspase-4 and -12 in mice lacking the p53 gene is not associated with cellular apoptosis. In conclusion, caspase-4 and -12 can be activated by benzene treatment without inducing cell apoptosis in mouse bone marrow, which are partly under the regulation of the p53 gene.

Keywords: Gene Expression Regulation, Bone Marrow Cells, Benzene

---

* Kangwon National University, Republic of Korea

Kawasaki, Y., Hirabayashi, Y., Kaneko, T., Kanno, J., Kodama, Y., Matsushima, Y., Ogawa, Y., Saitoh, M., Sekita, K., Uchida, O., Umemura, T., Yoon, B.I. and Inoue, T.: **Benzene-induced hematopoietic neoplasms including myeloid leukemia in Trp53-deficient C57BL/6 and C3H/He mice**

Toxicol. Sci., **110**, 293-306 (2009)

This research focused on three major questions regarding benzene-induced hematopoietic neoplasms (HPNs). First, why are HPNs induced equivocally and at only threshold level with low-dose benzene exposure despite the significant genotoxicity of benzene even at low doses both in experiments and in epidemiology? Second, why is there no linear increase in incidence at high-dose exposure despite a lower acute toxicity (LD (50) > 1000 mg/kg body weight; WHO, 2003, Benzene in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality)? Third, why are particular acute myeloid leukemias (AMLs) not commonly observed in mice, although AMLs are frequently observed in human cases of occupational exposure to benzene? In this study, we hypothesized that the threshold-like equivocal induction of HPNs at low-dose benzene exposure is based on DNA repair potential in wild-type mice and that the limited increase in HPNs at a high-dose exposure is due to excessive apoptosis in wild-type mice. To determine whether Trp53 deficiency satisfies the above hypotheses by eliminating or reducing DNA repair and by allowing cells to escape apoptosis, we evaluated the incidence of benzene-induced HPNs in Trp53-deficient C57BL/6 mice with specific regard to AMLs. We also used C3H/He mice, AML prone, with Trp53 deficiency to explore whether a higher incidence of AMLs on benzene exposure might explain the above human-murine differences. As a result, heterozygous Trp53-deficient mice of both strains showed a nonthreshold response of the incidence of HPNs at the lower dose, whereas both strains showed an increasing HPN incidence up to 100% with increasing benzene exposure dose, including AMLs, that developed 38% of heterozygous Trp53-deficient C3H/He mice compared to only 9% of wild-type mice exposed to the high dose. The detection of AMLs in heterozygous Trp53-deficient mice, even in the C57BL/6 strain, implies that benzene may be a potent inducer of AMLs also in mice with some strain differences.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, strain differences, Benzene

Kuzumaki, N.[*1], Ikegami, D.[*1], Tamura, R.[*1], Sasaki, T.[*1], Niikura, K.[*1], Narita, M.[*1], Miyashita, K.[*1], Imai, S.[*1], Takeshima, H.[*1], Ando, T.[*1], Igarashi, K., Kanno, J., Ushijima, T.[*2], Suzuki, T.[*1], Narita, M.[*1]: **Hippocampal epigenetic modification at the doublecortin gene is involved in the impairment of neurogenesis with aging**

Synaps., [Epub ahead of print] (2010)

Recent research has suggested that epigenetic mechanisms, which exert lasting control over gene expression without altering the genetic code, could mediate stable changes in brain function. A growing body of evidence supports the idea that epigenetic changes play a role in the etiology of aging and its associated brain dysfunction. The present study was undertaken to evaluate the age-related changes in the expression of doublecortin, which is a marker for neuronal precursors, along with epigenetic modification in the hippocampus of aged mice. In the present study, the doublecortin-positive cells were almost completely absent from the dentate gyrus of the hippocampus of 28-month-old mice. Furthermore, the expression level of doublecortin mRNA was significantly decreased in the hippocampus of aged mice. Under these conditions, a significant decrease in H3K4 trimethylation and a significant increase in H3K27 trimethylation at doublecortin promoters were observed with aging without any changes in the expression of their associated histone methylases and demethylases in the hippocampus. These findings suggest that aging produces a dramatic decrease in the expression of doublecortin along with epigenetic modifications in the hippocampus.

Keywords: epigenetic modification, Neurogenesis, hippocampus

*1 Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
*2 Carcinogenesis Division, National Cancer Center Research Institute

Kuzumaki, N.*1, Ikegami, D.*1, Tamura, R.*1, Hareyama, N.*1, Imai, S.*1, Narita, M.*1, Torigoe, K.*1, Niikura, K.*1, Takeshima, H.*1, Ando, T.*1, Igarashi, K., Kanno, J., Ushijima, T.*2, Suzuki, T.*1, Narita, M.*1: **Hippocampal epigenetic modification at the brain-derived neurotrophic factor gene induced by an enriched environment**

Hippocampus, [Epub ahead of print] (2010)

Environmental enrichment is an experimental paradigm that increases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression accompanied by neurogenesis in the hippocampus of rodents. In the present study, we investigated whether an enriched environment could cause epigenetic modification at the BDNF gene in the hippocampus of mice. Exposure to an enriched environment for 3-4 weeks caused a dramatic increase in the mRNA expression of BDNF, but not platelet-derived growth factor A (PDGF-A), PDGF-B, vascular endothelial growth factor (VEGF), nerve growth factor (NGF), epidermal growth factor (EGF), or glial fibrillary acidic protein (GFAP), in the hippocampus of mice. Under these conditions, exposure to an enriched environment induced a significant increase in histone H3 lysine 4 (H3K4) trimethylation at the BDNF P3 and P6 promoters, in contrast to significant decreases in histone H3 lysine 9 (H3K9) trimethylation at the BDNF P4 promoter and histone H3 lysine 27 (H3K27) trimethylation at the BDNF P3 and P4 promoters without any changes in the expression of their associated histone methylases and demethylases in the hippocampus. The expression levels of several microRNAs in the hippocampus were not changed by an enriched environment. These results suggest that an enriched environment increases BDNF mRNA expression via sustained epigenetic modification in the mouse hippocampus.

Keywords: epigenetic modification, brain-derived neurotrophic factor, hippocampus

*1 Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
*2 Carcinogenesis Division, National Cancer Center Research Institute

Suzuki, A.*1, Igarashi, K., Aisaki, K., Kanno, J., Saga, Y.*2: **NANOS2 interacts with the CCR4-NOT deadenylation complex and leads to suppression of specific RNAs**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **107**(8), 3594-3599 (2010)

Nanos is one of the evolutionarily conserved proteins implicated in germ cell development. We have previously shown that NANOS2 plays an important role in both the maintenance and sexual development of germ cells. However, the molecular mechanisms underlying these events have remained elusive. In our present study, we found that NANOS2 localizes to the P-bodies, known centers of RNA degradation that are abundantly accumulated in male gonocytes. We further identified byimmunoprecipitation that the components of the CCR4-NOT deadenylation complex areNANOS2-interacting proteins and found that NANOS2 promotes the locali-

zation of CNOT proteins to P-bodies in vivo. We also elucidated that the NANOS2/CCR4-NOT complex has deadenylase activity in vitro, and that some of the RNAs implicated in meiosis interact with NANOS2 and are accumulated in its absence. Our current data thus indicate that the expression of these RNA molecules is normally suppressed via a NANOS2-mediated mechanism. We propose from our current findings that NANOS2-interacting RNAs may be recruited to P-bodies and degraded by the enzymes contained therein through NANOS2-mediated deadenylation.

Keywords: NANOS2, germ cell development, suppression of RNA

*1 Yokohama National University
*2 Division of Mammalian Development and Mammalian Genetics, National Institute of Genetics

Saegusa, Y.*1, Woo, GH.*1, Fujimoto, H.*1, Inoue, K., Takahashi, M., Hirose, M.*2, Igarashi, K., Kanno, J., Mitsumori, K.*1, Nishikawa, A., Shibutani, M.*1: **Gene expression profiling and cellular distribution of molecules with altered expression in the hippocampal CA1 region after developmental exposure to anti-thyroid agents in rats**

J. Vet. Med. Sci., **72**(2), 187-195 (2010)

To determine whether developmental hypothyroidism causes permanent disruption of neuronal development, we first performed a global gene expression profiling study targeting hippocampal CA1 neurons in male rats at the end of maternal exposure to anti-thyroid agents on weaning (postnatal day 20). As a result, genes associated with nervous system development, zinc ion binding, apoptosis and cell adhesion were commonly up- or down-regulated. Genes related to calcium ion binding were up-regulated and those for myelination were often down-regulated. We, then, examined immunohistochemical cellular distribution of Ephrin type A receptor 5 (EphA5) and Tachykinin receptor (Tacr)-3, those selected based on the gene expression profiles, in the hippocampal formation at the adult stage (11-week-old) as well as at the end of exposure. At weaning, both EphA5- and Tacr3-immunoreactive cells with strong intensities appeared in the pyramidal cell layer or stratum oriens of the hippocampal CA1 region. Although the magnitude of the change was decreased at the adult stage, Tacr3 in the CA1 region showed a sustained increase in expressing cells until the adult stage after developmental hypothyroidism. On the other hand, EphA5-expressing cells did not show sustained increase at the adult stage. The results suggest that developmental hypothyroidism caused sustained neuronal expression of Tacr3 in the hippocampal CA1 region, probably reflecting a neuroprotective mechanism for mismigration.

Keywords: developmental exposure, anti-thyroid agents, hippocampal CA1 region

*1 Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology
*2 Food Safety Commission

Sekine, H.*1, Mimura, J.*1, Oshima, M.*1, Okawa, H.*1, Kanno, J., Igarashi, K., Gonzalez, FJ.*2, Ikuta, T.*3, Kawajiri, K.*3, Fujii-Kuriyama, Y.*1: **Hypersensitivity of aryl hydrocarbon receptor-deficient mice to lipopolysaccharide-induced septic shock**

Mol. Cell. Biol., **29**(24), 6391-6400 (2010)

Aryl hydrocarbon receptor (AhR), a ligand-activated transcription factor, is known to mediate a wide variety of pharmacological and toxicological effects caused by polycyclic aromatic hydrocarbons. Recent studies have revealed that AhR is involved in the normal development and homeostasis of many organs. Here, we demonstrate that AhR knockout (AhR KO) mice are hypersensitive to lipopolysaccharide (LPS)-induced septic shock, mainly due to the dysfunction of their macrophages. In response to LPS, bone marrow-derived macrophages (BMDM) of AhR KO mice secreted an enhanced amount of interleukin-1beta (IL-1beta). Since the enhanced IL-1beta secretion was suppressed by supplementing Plasminogen activator inhibitor-2 (Pai-2) expression through transduction with Pai-2-expressing adenoviruses, reduced Pai-2 expression could be a cause of the increased IL-1beta secretion by AhR KO mouse BMDM. Analysis of gene expression revealed that AhR directly regulates the expression of Pai-2 through a mechanism involving NF-kappaB but not AhR nuclear translocator (Arnt), in an LPS-dependent manner. Together with the result that administration of the AhR ligand 3-methylcholanthrene partially protected mice with wild-type AhR from endotoxin-induced death, these results raise the possibility that an appropriate AhR ligand may be useful for treating

patients with inflammatory disorders.
Keywords: aryl hydrocarbon receptor, septic shock, hypersensitivity

---

*1 The Center for Tsukuba Advanced Research Alliance and Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba
*2 National Institutes of Health
*3 Research Institute for Clinical Oncology, Saitama Cancer Center
*4 Japan Science and Technology Agency

Oginuma, M.*, Takahashi, Y., Kitajima, S., Kiso, M.*, Kanno, J., Kimura, A.*, Saga, Y.*: **The oscillation of Notch activation, but not its boundary, is required for somite border formation and rostral-caudal patterning within a somite**
Development, **137**, 1515-1522 (2010)

Notch signaling exerts multiple roles during different steps of mouse somitogenesis. We have previously shown that segmental boundaries are formed at the interface of the Notch activity boundary, suggesting the importance of the Notch on/off state for boundary formation. However, a recent study has shown that mouse embryos expressing Notch-intracellular domain (NICD) throughout the presomitic mesoderm (PSM) can still form more than ten somites, indicating that the NICD on/off state is dispensable for boundary formation. To clarify this discrepancy in our current study, we created a transgenic mouse lacking NICD boundaries in the anterior PSM but retaining Notch signal oscillation in the posterior PSM by manipulating the expression pattern of a Notch modulator, lunatic fringe. In this mouse, clearly segmented somites are continuously generated, indicating that the NICD on/off state is unnecessary for somite boundary formation. Surprisingly, this mouse also showed a normal rostral-caudal compartment within a somite, conferred by a normal Mesp2 expression pattern with a rostral-caudal gradient. To explore the establishment of normal Mesp2 expression, we performed computer simulations, which revealed that oscillating Notch signaling induces not only the periodic activation of Mesp2 but also a rostral-caudal gradient of Mesp2 in the absence of striped Notch activity in the anterior PSM. In conclusion, we propose a novel function of Notch signaling, in which a progressive oscillating wave of Notch activity is translated into the rostral-caudal polarity of a somite by regulating Mesp2 expression in the anterior PSM. This indicates that the initial somite pattern can be defined as a direct output of the segmentation clock.
Keywords: Notch signal, segmentation clock, lunatic fringe

---

* National Institute of Genetics

Tanemura, K., Igarashi, K., Matsugami, TR., Aisaki, K., Kitajima, S., Kanno, J.: **Brain structure impairment and behavioral disturbance induced in male mice offspring by a single intraperitoneal administration of domoic acid (DA) to their dams**
J. Toxicol. Sci., **34**, Suppl. 2, SP279-286 (2009)

To demonstrate induction of delayed central nervous toxicity by disturbing neuronal activities in the developing brain, we administered a single intraperitoneal dose of domoic acid (DA; 1 mg/kg), a potent glutamate receptor agonist, to pregnant female mice at the gestational day of 11.5, 14.5 or 17.5. The dams had recovered from acute symptoms within 24 hr, followed by normal delivery, feeding and weaning. All male offspring mice after weaning were apparently normal in response to handlers during cage maintenance, body weight measurement and to mate mice in group housing conditions. At the age of 11 weeks, our neurobehavior testing battery revealed severe impairment of learning and memory with serious deviances of anxiety-related behaviors. The developed brain of prenatally exposed mice showed myelination failure and the overgrowth of neuronal processes of the limbic cortex neurons. This study indicates that the temporal disturbance of neurotransmission of the developing brain induces irreversible structural and functional damage to offspring which becomes monitorable in their adulthood by a proper battery of neurobehavioral tests.
Keywords: domoic acid, prenatal exposure, behavior

Sekiyama, K.*1, Hashimoto, O.*1, Ushiro, Y.*1, Adachi, C.*1, Kikusui, T.*2, Tanemura, K., Hasegawa, Y.*1: **Abnormalities in aggression and anxiety in transgenic mice overexpressing activin E**
Biochem. Biophys. Res. Commun., **385**(3), 319-323 (2009)

To study the function of activin E, a TGF-beta superfamily member, in the regulation of affective behavior,

we investigated the behavior of transgenic mice overexpressing activin E (TgActbetaE mice). Male TgActbetaE mice showed aggressive behavior in resident-intruder tests. In elevated plus-maze tests, the percentage of open arm entries was significantly increased in female TgActbetaE mice compared with that in wild-type mice. Furthermore, female TgActbetaE mice stayed in the central area for a significantly longer time than wild-type mice in open field tests. These results indicated that TgActbetaE mice had less anxiety-like behavior. The number of restraint-stress-evoked c-Fos-positive cells in the hypothalamic paraventricular nucleus in TgActbetaE mice was significantly decreased compared with that in wild-type mice. This suggests that synthesis of corticotrophin-releasing hormone induced by stress was decreased in TgActbetaE mice. Taking these results together, activin E may act as a regulator of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Keywords: activin E, aggression, anxiety

---

*1 Laboratory of Experimental Animal Science, Faculty of Veterinary Medicine, Kitasato University, School of Veterinary Medicine

*2 Companion Animal Research, Azabu University

Hirabayashi, Y., and Inoue, T.: **Benzene-induced bone-marrow toxicity: a hematopoietic stem-cell-specific, aryl hydrocarbon receptor-mediated adverse effect**

Chem. Biol. Interact., **184**, 252-258 (2010)

Benzene-induced hematopoietic toxicity is an aryl hydrocarbon receptor (AhR)-related adverse effect that is not exhibited in AhR-knockout (KO) mice. In the hematopoietic system, the steady-state expression of AhRs is limited in the hematopoietic progenitor cells; thus, a hierarchical hematopoietic impairment starts from hematopoietic progenitor cells after benzene exposure. When one looks at wild-type recipient mice that have been lethally irradiated and repopulated with AhR-KO bone marrow cells, owing to reconstruction by the marrow from AhR-KO mice, no impairment is observed in the assay of granulo-macrophage colony-forming units (CFU-GMs) in the bone marrow after benzene exposure of the reconstituted mice. In contrast, in mature white blood cells concern, benzene-induced hematopoietic cytotoxicity is observed in the same reconstituted mice; however, this benzene-induced hematopoietic cytotoxicity in mature white blood cells is not induced in the case of AhR-KO mice repopulated with wild-type bone marrow cells after a lethal dose of irradiation. The mechanism of benzene-induced hematopoietic toxicity in the mature blood cells in AhR-KO mice is assumed to be based on metabolites such as phenol and hydroquinone derived from hepatic AhR. Thus, the former toxicity in mature white blood cells is assumed to be based on the metabolites of the wild-type hepatic AhR, whereas the latter lack of toxicity in mature blood cells in AhR-KO mice is due to the lack of benzene-induced metabolism in the liver. Global gene expression analysis of bone marrow cells after benzene exposure reveals that MEF2c, the functions of which are known to maintain lymphocyte differentiation and promote proliferation of hematopoietic progenitor cells, is commonly downmodulated not only in C57BL/6 but also in C3H/He mice. In response to these impairments of the hematopoietic progenitor cells and the niches, stochastic and reciprocal upregulations of integrin beta 2 and the Runx family are observed, which are known to stabilize hematopoietic niches during the steady-state. Direct observation of the hematopoietic progenitor cells, particularly the Lin(-)c-kit(+)Sca-1(+) (LKS) fraction, after benzene exposure revealed an increased amount of intracytoplasmic reactive oxygen species (ROS) detected by ROS-reacting dye as compared with other blood cell fractions.

Keywords: aryl hydrocarbon receptor, hematopoietic niches, MEF2c

Yi, J.Y.*, Hirabayashi, Y., Choi, Y.K.*, Kodama, Y., Kanno, J., Han, J.H.*, Inoue, T., and Yoon, B.I.*: **Benzene activates caspase-4 and -12 at the transcription level, without an association with apoptosis, in mouse bone marrow cells lacking the p53 gene**

Arch. Toxicol., **83**, 795-803 (2009)

Benzene is a well-known environmental pollutant that can induce hematotoxicity, aplastic anemia, acute myelogenous leukemia, and lymphoma. However, although benzene metabolites are known to induce oxidative stress and disrupt the cell cycle, the mechanism underlying lympho/leukemogenicity is not fully understood. Caspase-4 (alias caspase-11) and -12 are inflammatory caspases implicated in inflammation and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. The

objectives of this study were to investigate the altered expression of caspase-4 and -12 in mouse bone marrow after benzene exposure and to determine whether their alterations are associated with benzene-induced bone marrow toxicity, especially cellular apoptosis. In addition, we evaluated whether the p53 gene is involved in regulating the mechanism, using both wild-type (WT) mice and mice lacking the p53 gene. For this study, 8-week-old C57BL/6 mice [WT and p53 knockout (KO)] were administered a benzene solution (150 mg/kg diluted in corn oil) via oral gavage once daily, 5 days/week, for 1 or 2 weeks. Blood and bone marrow cells were collected and cell counts were measured using a Coulter counter. Total mRNA and protein extracts were prepared from the harvested bone marrow cells. Then qRT-PCR and Western blotting were performed to detect changes in the caspases at the mRNA and protein level, respectively. A DNA fragmentation assay and Annexin-V staining were carried out on the bone marrow cells to detect apoptosis. Results indicated that when compared to the control, leukocyte number and bone marrow cellularity decreased significantly in WT mice. The expression of caspase-4 and -12 mRNA increased significantly after 12 days of benzene treatment in the bone marrow cells of benzene-exposed p53KO mice. However, apoptosis detection assays indicated no evidence of apoptosis in p53KO or WT mice. In addition, no changes of other apoptosis-related caspases, such as caspase-3 and -9, were found in WT or p53KO mice at the level of mRNA and proteins. These results indicated that upregulation of caspase-4 and -12 in mice lacking the p53 gene is not associated with cellular apoptosis. In conclusion, caspase-4 and -12 can be activated by benzene treatment without inducing cell apoptosis in mouse bone marrow, which are partly under the regulation of the p53 gene.

Keywords: gene expression regulation, bone marrow cells, benzene

---

* Kangwon National University, Republic of Korea.

Kawasaki, Y., Hirabayashi, Y., Kaneko, T., Kanno, J., Kodama, Y., Matsushima, Y., Ogawa, Y., Saitoh, M., Sekita, K., Uchida, O., Umemura, T., Yoon, B.I. and Inoue, T.: **Benzene-induced hematopoietic neoplasms including myeloid leukemia in Trp53-deficient C57BL/6 and C3H/He mice**

Toxicol. Sci., **110**, 293-306 (2009)

This research focused on three major questions regarding benzene-induced hematopoietic neoplasms (HPNs). First, why are HPNs induced equivocally and at only threshold level with low-dose benzene exposure despite the significant genotoxicity of benzene even at low doses both in experiments and in epidemiology? Second, why is there no linear increase in incidence at high-dose exposure despite a lower acute toxicity (LD (50) > 1000 mg/kg body weight; WHO, 2003, Benzene in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality)? Third, why are particular acute myeloid leukemias (AMLs) not commonly observed in mice, although AMLs are frequently observed in human cases of occupational exposure to benzene? In this study, we hypothesized that the threshold-like equivocal induction of HPNs at low-dose benzene exposure is based on DNA repair potential in wild-type mice and that the limited increase in HPNs at a high-dose exposure is due to excessive apoptosis in wild-type mice. To determine whether Trp53 deficiency satisfies the above hypotheses by eliminating or reducing DNA repair and by allowing cells to escape apoptosis, we evaluated the incidence of benzene-induced HPNs in Trp53-deficient C57BL/6 mice with specific regard to AMLs. We also used C3H/He mice, AML prone, with Trp53 deficiency to explore whether a higher incidence of AMLs on benzene exposure might explain the above human-murine differences. As a result, heterozygous Trp53-deficient mice of both strains showed a nonthreshold response of the incidence of HPNs at the lower dose, whereas both strains showed an increasing HPN incidence up to 100% with increasing benzene exposure dose, including AMLs, that developed 38% of heterozygous Trp53-deficient C3H/He mice compared to only 9% of wild-type mice exposed to the high dose. The detection of AMLs in heterozygous Trp53-deficient mice, even in the C57BL/6 strain, implies that benzene may be a potent inducer of AMLs also in mice with some strain differences.

Keywords: acute myeloid leukemia, strain differences, benzene

Upham, BL.[*1], Park, JS.[*1], Babica, P.[*1], Sovadinova, I.[*1], Rummel, AM.[*1], Trosko, JE.[*1], Hirose, A.[*2], Hasegawa,

R.[*2], Kanno, J., Sai, K.[*3]: **Structure-activity-dependent regulation of cell communication by perfluorinated fatty acids using in vivo and in vitro model systems**

Environ. Health Perspect., **117**(4), 545-551 (2009)

Perfluoroalkanoates, [e.g., perfluorooctanoate (PFOA)], are known peroxisome proliferators that induce hepatomegaly and hepatocarcinogenesis in rodents, and are classic nongenotoxic carcinogens that inhibit in vitro gap-junctional intercellular communication (GJIC). This inhibition of GJIC is known to be a function of perfluorinated carbon lengths ranging from 7 to 10. The aim of this study was to determine if the inhibition of GJIC by PFOA but not perfluoropentanoate (PFPeA) observed in F344 rat liver cells in vitro also occurs in F344 rats in vivo and to determine mechanisms of PFOA dysregulation of GJIC using in vitro assay systems. The in vitro analysis of GJIC, an epigenetic marker of tumor promoters, can also predict the in vivo activity of PFOA, which dysregulated GJIC via ERK and PC-PLC.

Keywords: gap-junctional intercellular communication, perfluorooctanoate, tumor promotion

---

[*1] Department of Pediatrics and Human Development, National Food Safety and Toxicology Center,

[*2] Division of Risk Assessment,

[*3] Division of Functional Biochemistry and Genomics

Kanno, J.: **Overview: "Children's toxicology", a renovating study field of irreversible "early exposure-delayed effects"**

J. Toxicol. Sci., **34**, Suppl 2, SP199-200 (2009)

"Children are not small adults". This is a well-known phrase, especially in the clinics for diagnosis, efficacy of treatment, side effect, and prognosis. However, in the field of toxicology, this issue has long been a challenge. The knowledge has been limited to the differences in metabolism and other physiological factors. Currently available test guidelines for fetuses and immature animals are teratogenicity and reproductive toxicity studies. These tests look for straight-forward (essentially macroscopic) outcomes established within a rather short period of exposure to the test substances. However, recent advances in molecular toxicology allow combination of in vitro and in vivo studies at molecular levels. The target molecules and receptors can be identified in quantitative fashion and at the fine structure levels around and below the resolution of normal light microscopy. Such expansion of the knowledge lead us to consider a rather new category of "receptor mediated toxicity" or "signal toxicity". Such non-organic insults would merely induce transient effects on adults. However, there are growing evidences that such slight insults on the developing and maturating organisms can leave irreversible effects that become overt in adulthood. As an overview, toxicology has entered a new phase where children's toxicology becomes a renovating study field of the irreversible "early exposure-delayed effects".

Keywords: children's toxicology, receptor-mediated toxicity, early exposure-delayed effect

Xu, J.[*1], Futakuchi, M.[*1], Iigo, M.[*1], Fukamachi, K.[*1], Alexander, DB.[*1], Shimizu, H.[*1], Sakai, Y.[*1], Tamano, S.[*1], Furukawa, F.[*1], Uchino, T.[*2], Tokunaga, H.[*2], Nishimura, T.[*2], Hirose, A.[*3], Kanno, J., Tsuda, H.[*1]: **Involvement of macrophage inflammatory protein 1alpha (MIP1alpha) in promotion of rat lung and mammary carcinogenic activity of nanoscale titanium dioxide particles administered by intra-pulmonary spraying**

Carcinogenesis, **31**(5), 927-935 (2010)

Titanium dioxide (TiO(2)) is evaluated by World Health Organization/International Agency for Research on Cancer as a Group 2B carcinogen. The present study was conducted to detect carcinogenic activity of nanoscale TiO(2) administered by a novel intrapulmonary spraying (IPS)-initiation-promotion protocol in the rat lung. Female human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rat (Hras128) transgenic rats were treated first with N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine (DHPN) in the drinking water and then with TiO(2) (rutile type, mean diameter 20 nm, without coating) by IPS. TiO(2) treatment significantly increased the multiplicity of DHPN-induced alveolar cell hyperplasias and adenomas in the lung, and the multiplicity of mammary adenocarcinomas, confirming the effectiveness of the IPS-initiation-promotion protocol. TiO(2) aggregates were localized exclusively in alveolar macrophages and had a mean diameter of 107.4 nm. To investigate the underlying mechanism of its carcinogenic effects, TiO(2) was administered to wild-type rats by IPS five times over 9 days. TiO(2) treatment significantly increased

8-hydroxydeoxy guanosine level, superoxide dismutase activity and macrophage inflammatory protein 1alpha (MIP1alpha) expression in the lung. MIP1alpha, detected in the cytoplasm of TiO(2)-laden alveolar macrophages in vivo and in the media of rat primary alveolar macrophages treated with TiO(2) in vitro, enhanced proliferation of human lung cancer cells. Furthermore, MIP1alpha, also detected in the sera and mammary adenocarcinomas of TiO(2)-treated Hras128 rats, enhanced proliferation of rat mammary carcinoma cells. These data indicate that secreted MIP1alpha from TiO(2)-laden alveolar macrophages can cause cell proliferation in the alveoli and mammary gland and suggest that TiO(2) tumor promotion is mediated by MIP1alpha acting locally in the alveoli and distantly in the mammary gland after transport via the circulation.

Keywords: macrophage inflammatory protein 1alpha, nanoscale titanium dioxide particles, tumor promotion

*1 Department of Molecular Toxicology, University Graduate School of Medical Sciences
*2 Division of Environmental Chemistry
*3 Division of Risk Assessment

Takahashi, K.*, Ishii-Nozawa, R.*, Takeuchi, K.*, Nakazawa, K., Sato, K.: **Two NSAIDs, niflumic acid and diclofenac, inhibit the human glutamate transporter EAAT1 through different mechanisms**

J. Pharmacol. Sci., **112**, 113-117 (2010)

We investigated the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on substrate-induced currents of L-Glutamate (L-Glu) transporter EAAT1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes. Niflumic acid (NFA) and diclofenac inhibited L-Glu-induced current through EAAT1 in a non-competitive manner. NFA produced a leftward shift in reversal potential (E_{rev}) of L-Glu-induced current and increased current amplitude at the potentials more negative than -100 mV. Diclofenac had no effects on E_{rev} and inhibited the current amplitude to the same extent at all negative potentials. These results indicate that NFA and diclofenac inhibit the L-Glu-induced EAAT1 current via different mechanisms.

Keywords: L-Glutamate transporter, niflumic acid, diclofenac

* 明治薬科大学

Legendre, C.*, Hori, T., Loyer, P.*, Aninat, C.*, Ishida, S., Glaise, D.*, Lucas-Clerc, C.*, Boudjema, K.*, Guguen-Guillouzo, C.*, Corlu, A.*, Morel, F.*: **Drug-metabolising enzymes are down-regulated by hypoxia in differentiated human hepatoma HepaRG cells: HIF-1alpha involvement in CYP3A4 repression**

Eur. J. Cancer., **45**, 2882-2892 (2009)

Weak blood irrigation within solid tumors including hepatocellular carcinomas (HCCs) plays an important role in resistance to anticancer drugs by decreasing accessibility of cytotoxic agents to tumour cells. Reduced oxygen levels, or hypoxia, also contribute to drug resistance because many anticancer drugs require molecular oxygen to be cytotoxic. Our aim was to develop a new in vitro model mimicking hypoxic cells within HCCs in order to further explore the molecular responses to hypoxia, including regulation of drug-metabolising enzymes (DMEs) expression. For this purpose, we used the highly differentiated human hepatoma HepaRG cells cultured under either normoxic or hypoxic conditions. HepaRG cells cultured under hypoxia might mimic metabolic changes occurring within poorly irrigated differentiated HCCs. Furthermore, hypoxia down-regulates hepatic DMEs, a phenomenon that might compromise chemotherapy effectiveness in HCC treatment. Thus, HepaRG cells might represent a new in vitro model to test anticancer agents in hypoxic versus normoxic conditions. In addition, a new role for HIF-1alpha in the repression of CYP3A4 is demonstrated

Keywords : HepaRG cells, drug-metabolising enzymes, hypoxia

* INSERM U522

Kasuga, J.*, Ishida, S., Yamasaki, D.*, Makishima, M., Doi, T.*, Hashimoto, Y.*, Miyachi, H.*: **Novel biphenylcarboxylic acid peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) delta selective antagonists**

Bioorg. Med. Chem. Lett, **19**, 6595-6599 (2009)

We designed and synthesized novel PPARdelta antagonists based on the crystal structure of the PPARdelta full agonist TIPP-204 bound to the PPARdelta ligand-binding domain, in combination with our nuclear receptor helix 12 folding modification

hypothesis. Representative compound 3a exhibits PPARdelta-preferential antagonistic activity.
Keywords : PPAR delta, selective antagonist

* The University of Tokyo

Miyajima, A., Sunouchi, M., Mitsunaga, K.[*1], Yamakoshi, Y.[*2], Nakazawa, K., Usami, M.: **Sexing of postimplantation rat embryos in stored two-dimensional electrophoresis samples by polymerase chain reaction of an *Sry* sequence**
J. Toxicol. Sci., **34**, 681-685 (2009)

Proteomic analysis of developmental toxicity by two-dimensional electrophoresis (2-DE) may detect gender-related toxic effects in embryos without visible gender characteristics. In the present study, we explored sexing of rat embryo stored in frozen 2-DE samples by polymerase chain reaction (PCR) of a male-specific gene sequence, sex determining region Y (*Sry*). The embryo proper and yolk sac membrane at gestation day 11 from Wistar rats were used for stored embryonic 2-DE samples. The embryonic 2-DE samples were desalted and their total DNA was extracted. The *Sry* sequence in the extracted DNA was amplified by PCR and the product was analyzed by agarose gel electrophoresis. The embryos with the PCR product of *Sry* were determined as male, and those without the product were determined as female. It was concluded that stored embryonic 2-DE samples could be used for retrospective examination of gender-related effects in proteomic analysis of developmental toxicity.
Keywords: developmental toxicity, embryo, sexing, 2-DE

*1 東邦大学薬学部
*2 University of Pennsylvania

Usami, M., Nakajima, M.[*1], Mitsunaga, K.[*2], Miyajima, A., Sunouchi, M. and Doi, O.[*3]: **Proteomic analysis of indium embryotoxicity in cultured postimplantation rat embryos**
Reprod. Toxicol., 28, 477-488 (2009)

Indium embryotoxicity was investigated by proteomic analysis with two-dimensional electrophoresis of rat embryos cultured from day 10.5 of gestation for 24h in the presence of 50 microM indium trichloride. In the embryo proper, indium increased quantity of several protein spots including those identified as serum albumin, phosphorylated cofilin 1, phosphorylated destrin and tyrosyl-tRNA synthetase. The increased serum albumin, derived from the culture medium composed of rat serum, may decrease the toxicity of indium. The increase of phosphorylated cofilin 1 might be involved in dysmorphogenicity of indium through perturbation of actin functions. In the yolk sac membrane, indium induced quantitative and qualitative changes in the protein spots. Proteins from appeared spots included stress proteins, and those from decreased or disappeared spots included serum proteins, glycolytic pathway enzymes and cytoskeletal proteins, indicating yolk sac dysfunction. Thus, several candidate proteins that might be involved in indium embryotoxicity were identified.
Keywords: indium, embryotoxicity, rat

*1 旭化成ファーマ(株)医薬研究センター
*2 東邦大学薬学部
*3 岐阜大学応用生物科学部

Tasaki, M., Umemura, T., Kijima, A., Inoue, T., Okamura, T., Kuroiwa, Y., Ishii, Y., Nishikawa, A.: **Simultaneous induction of non-neoplastic and neoplastic lesions with highly proliferative hepatocytes following dietary exposure of rats to tocotrienol for 2 years**
Arch. Toxicol., **83**, 1021-1030 (2009)

Focusing attention on the pathological intrinsic property of nodular hepatocellular hyperplasia (NHH), a 104-week carcinogenicity study was performed in male and female Wistar Hannover rats given tocotrienol (TT) at concentrations of 0, 0.4 or 2% in the diet. At necropsy, multiple cyst-like nodules were observed, but were further enlarged in size, which consequently formed a protuberant surface with a partly pedunculated shape in the liver at the high dose in both sexes. NHH was not always accompanied by spongiosis, and instead angiectasis was prominent in some nodules. However, several findings in the affected hepatocytes implied that NHH did not harbor neoplastic characteristics from increased exposure despite sustained high cell proliferation. On the other hand, in the high-dose females, the incidence of hepatocellular adenomas was significantly higher than in the control. The overall data clearly suggested that NHH is successively enlarged by further long-term exposure to TT, but does not be-

come neoplastic. In contrast, TT induces low levels of hepatocellular adenomas in female rats.
Keywords: tocotrienol, nodular hepatocellular hyperplasia

Ishii, Y., Okamura, T., Inoue, T., Tasaki, M., Umemura, T., Nishikawa, A.: **Dietary catechol causes increased oxidative DNA damage in the livers of mice treated with acetaminophen**
Toxicology., **263**, 93-99 (2009)

We have shown that direct reaction of catechol with NO results in generation of reactive oxygen and nitrogen species (RNS) through semiquinone radical formation, leading to oxidative DNA damage in rat forestomach. In the present study, we investigated whether dietary catechol systemically exerts the same effects under NO-rich circumstances. Male ICR mice were treated with or without 0.8% catechol in the diet for 2 weeks followed by acetaminophen (APAP) administration at a dose of 300mg/kg by single i.p. injection. 8-OHdG was significantly increased at 24h in the co-treatment group, but not with either catechol or APAP alone. In view of the finding of positive hepatocytes for NO_2Tyr prior to generation of 8-OHdG, the process of oxidative DNA damage might involve RNS formation. Precise quantitative analysis of NO_2Tyr by means of LC-MS/MS confirmed increase of RNS due to the reaction of catechol with NO produced after APAP-induced hepatitis. The overall data imply that antioxidants with a catechol structure can cause oxidative DNA damage under inflammatory conditions.
Keywords: NO, catechol, oxidative stress

Umemura, T., Tasaki, M., Kijima, A., Okamura, T., Inoue, T., Ishii, Y., Suzuki, Y., Masui, N.*, Nohmi, T., Nishikawa, A.: **Possible participation of oxidative stress in causation of cell proliferation and in vivo mutagenicity in kidneys of gpt delta rats treated with potassium bromate**
Toxicology., **257**, 46-52 (2009)

In the present study, utilizing the antioxidative effects of alpha-tocopherol (alpha-TP) or sodium ascorbic acid (SAA) to attenuate oxidative stress, alterations in BrdU-LIs and reporter gene mutations in kidneys of male and female gpt delta rats given $KBrO_3$ were examined. Five male and female gpt delta rats in each group were given $KBrO_3$ in the drinking water for 9 weeks, with 1% of alpha-TP or SAA administered in the diet from 1 week prior to the $KBrO_3$ treatment until the end of the experiment. Increases in 8-OHdG levels in kidney DNA by $KBrO_3$ were significantly inhibited by SAA. While BrdU-LIs in the proximal tubules of female rats were also significantly reduced by SAA, those in the males and gpt mutant frequencies in kidney DNA of both sexes were not affected by SAA or alpha-TP. Alpha2u-globulin suggested that induction of cell proliferation observed in the males might primarily result from accumulation of this protein. The overall data indicated that while oxidative stress well correlates with induction of cell proliferation in females, its role in males and in generation of in vivo mutagenicity by $KBrO_3$ in both sexes is limited.
Keywords: $KBrO_3$, oxidative stress, gpt delta rats

---

* Japan SLC, Inc.

Dewa, Y.*, Nishimura, J.*, Muguruma, M.*, Jin, M.*, Kawai, M.*, Saegusa, Y.*, Okamura, T., Umemura, T., Mitsumori, K.*: **Involvement of oxidative stress in hepatocellular tumor-promoting activity of oxfendazole in rats**
Arch Toxicol., **83**, 503-511 (2009)

The tumor-promoting effects of oxfendazole (OX), a benzimidazole anthelmintic, were investigated using a medium-term rat hepatocarcinogenesis model. Six-week-old male F344 rats received an intraperitoneal injection of DEN and were given a powdered diet containing 0 or 500 ppm OX for 6 weeks from 2 weeks after DEN treatment. All animals were subjected to two-thirds partial hepatectomy 1 week after OX treatment. The numbers and areas of GST-P-positive foci were significantly increased in the livers of rats treated with OX, with concomitantly increased cell proliferation, compared with those in the livers of the DEN alone group. Quantitative real-time RT-PCR analysis revealed that OX induced mRNA expression of Nrf2-regulated phase II enzymes. Reactive oxygen species production increased in microsomes isolated from the livers of OX-treated rats. Furthermore, OX enhanced oxidative DNA damage and lipid peroxidation. These results suggest that administration of OX at a high dose and for a long term enhances oxidative stress responses, which may contribute to its tumor-promoting potential in rats.
Keywords: oxfendazole, oxidative stress, DEN

* Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

Inoue, K., Yoshida, M., Takahashi, M., Shibutani, M.[*1], Takagi, H., Hirose, M.[*2], Nishikawa, A.: **Induction of kidney and liver cancers by the natural food additive madder color in a two-year rat carcinogenicity study**

Food Chem Toxicol., **47**, 184-191 (2009)

Madder color (MC) extracted from the roots of Rubia tinctorum (madder root) has been used as a food coloring in Japan. Our previous studies revealed MC to have obvious subchronic and chronic toxicity and potent carcinogenicity targeting rat liver and kidney. In the present two-year carcinogenicity study, conducted to further elucidate the long-term effects of MC and its target organs, male and female F344 rats were fed diet containing 0%, 2.5%, and 5.0% MC for 104 weeks. Body weights were significantly decreased in treated groups of both sexes throughout the feeding period. However, survival rates at week 104 were higher in treated groups of both sexes than in controls. Relative weights of the kidneys and liver were significantly increased in treated groups of both sexes. Histopathologically, karyomegaly and atypical tubules/hyperplasias, as well as renal cell adenomas and carcinomas were significantly increased in treated groups of both sexes with dose-dependence. Moreover, the incidence of hepatocellular adenomas and/or carcinomas was increased significantly with a dose-relation in treated groups of both sexes. These data provide clear evidence that MC exerts unequivocal carcinogenicity against renal tubule cells and hepatocytes in rats.

Keywords: Carcinogenicity, Madder color, Liver, Kidney, F344 rats

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology,
*2 Food Safety Commission

Inoue, K., Yoshida, M., Takahashi, M., Fujimoto, H., Ohnishi, K.[*1], Nakashima, K.[*1], Shibutani, M.[*2], Hirose, M.[*3], Nishikawa, A.: **Possible contribution of rubiadin, a metabolite of madder color, to renal carcinogenesis in rats**

Food Chem Toxicol., **47**, 752-759 (2009)

Madder color (MC) has been shown to exert carcinogenic potential in the rat kidney in association with degeneration, karyomegaly, increased cell proliferation of renal tubule cells and increased renal 8-OHdG levels. To clarify the causal relationship of components and metabolites of MC to renal carcinogenesis, male F344 rats were fed lucidin-3-O-primeveroside (LuP) or alizarin (Alz), and the genotoxic LuP metabolites lucidin (Luc) or rubiadin (Rub) for up to 26 weeks. After one week and four weeks, Luc did not induce any renal changes. In contrast, after one week, cortical tubule degeneration was apparent in the Alz and LuP groups, and cytoplasmic swelling with basophilic change and karyomegaly in the outer medulla was observed only in the Rub group. LuP and Rub increased the proliferative activity of tubule cells in the outer medulla, and Alz and LuP increased renal 8-OHdG levels. After 26 weeks, Rub but not Alz induced atypical tubules, a putative preneoplastic lesion, and karyomegaly in the outer medulla. These results indicate that Rub may be a potent carcinogenic metabolite of MC, targeting proximal tubule cells in the outer medulla, although oxidative stress increased by Alz or LuP might also be involved in renal carcinogenesis by MC.

Keywords: Alizarin, Lucidin-3-*O*-primeveroside, Lucidin, Rubiadin, Kidney, F344 rats

*1 San-Ei Gen F.F.I., Inc.,
*2 Tokyo University of Agriculture and Technology,
*3 Food Safety Commission

Inoue, K., Yoshida, M., Takahashi, M., Fujimoto, H., Shibutani, M.[*1], Hirose, M.[*2], Nishikawa, A.: **Carcinogenic potential of alizarin and rubiadin, components of madder color, in a rat medium-term multi-organ bioassay**

Cancer Sci., **100**, 2261-2267 (2009)

Madder color (MC), a food coloring extracted from roots of Rubia tinctorum L., has been proven to exert carcinogenicity in the rat kidney and liver. Furthermore, it induces DNA adducts in the kidney, liver, and colon. MC is in fact composed of anthraquinones such as lucidin-3-O-primeveroside and alizarin. To clarify which of these might be responsible for the carcinogenicity, a rat medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay was performed focusing on the kidney, liver, and colon. Male 6-week-old F344 rats after receiving five different carcinogens were fed a diet containing either 0.008%

or 0.04% of alizarin or rubiadin, a metabolite of lucidin-3-O-primeveroside, for 23 weeks. Treatment with 0.04% rubiadin significantly increased atypical renal tubules/hyperplasias and induced renal cell adenomas and carcinomas. Renal cell tumors were also increased with 0.04% alizarin, although at lower incidence than with rubiadin. In addition, glutathione S-transferase placental form-positive liver cell foci and large intestinal dysplasias were significantly increased with 0.04% rubiadin. These results indicate that both rubiadin and alizarin can increase renal preneoplastic lesions, the potential of the latter being weaker. Rubiadin may also target the liver and large intestine, suggesting a major role in madder color-induced carcinogenicity.

Keywords: Alizarin, Rubiadin, a rat medium-term multi-organ bioassay

---

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology,
*2 Food Safety Commission

Inoue, K., Yoshida, M., Takahashi, M., Cho, Y.M., Takami, S., Nishikawa, A.: **Rhabdomyosarcoma in the Abdominal Cavity of a 12-Month-Old Female Donryu Rat**

J. Toxicol. Pathol., **22**, 195-197 (2009)

Neoplasms of skeletal muscle origin are very rare in the rat. Recently, we experienced a case of rhabdomyosarcoma as a white mass involving the junction of the esophagus and stomach in the abdominal cavity of a 12-month-old female Donryu rat. Histopathologically, the neoplastic cells composing the mass invasively spreaded from the lamina propia to the tunica serosa in the stomach as well as the esophagus. Although the neoplastic cells varied in appearance, pleomorphic atypical cells with abundant eosinophilic cytoplasm were prominent. Some tumor cells were stained blue with phosphotungstic acid hematoxylin. The nuclei of spindle-shaped neoplastic cells were arranged longitudinally like beads. Multinucleate giant cells and mitotic figures were also frequently observed. Immunohistochemically, these neoplastic cells were positive for desmin and myoglobin, whereas they were negative for alpha-smooth muscle actin. Taken together these findings, this tumor was diagnosed as a pleomorphic rhabdomyosarcoma, probably derived from the muscle layer of the lower part of the esophagus. This is the first report of rhabdomyosarcoma in a Donryu rat.

Keywords: Rhabdomyosarcoma, Donryu rat

Woo, G.H., Takahashi, M., Inoue, K., Fujimoto, H., Igarashi, K., Kanno, J., Hirose, M.*1, Nishikawa, A., Shibutani, M.*2: **Cellular distributions of molecules with altered expression specific to thyroid proliferative lesions developing in a rat thyroid carcinogenesis model**

Cancer Sci., **100**, 617-625 (2009)

To identify differentially regulated molecules related to early and late stages of tumor promotion in a rat two-stage thyroid carcinogenesis model by an antithyroid agent, sulfadimethoxine, microarray-based microdissected lesion-specific gene expression profiling was carried out. Proliferative lesions for profiling were divided into two categories: (i) focal follicular cell hyperplasias (FFCH) and adenomas (Ad) as early lesions; and (ii) carcinomas (Ca) as more advanced. In both cases, gene expression was compared with that in surrounding non-tumor follicular cells. Characteristically, upregulation of cell cycle-related genes in FFCH + Ad, downregulation of genes related to tumor suppression and transcription inhibitors of inhibitor of DNA binding (Id) family proteins in Ca, and upregulation of genes related to cell proliferation and tumor progression in common in FFCH + Ad and Ca, were detected. The immunohistochemical distributions of molecules included in the altered expression profiles were further examined. In parallel with microarray data, increased localization of ceruloplasmin, cyclin B1, and cell division cycle 2 homolog A, and decreased localization of poliovirus receptor-related 3 and Id3 were observed in all types of lesion. Although inconsistent with the microarray data, thyroglobulin immunoreactivity appeared to reduce in Ca. The results thus suggest cell cycling facilitation by induction of M-phase-promoting factor consisting of cyclin B1 and cell division cycle 2 homolog A and generation of oxidative responses as evidenced by ceruloplasmin accumulation from an early stage, as well as suppression of cell adhesion involving poliovirus receptor-related 3 and inhibition of cellular differentiation regulated by Id3. Decrease of thyroglobulin in Ca may reflect dedifferentiation with progression.

Keywords: A rat thyroid carcinogenesis model, sulfadimethoxine, FFCH, Adenoma, Carcinoma

---

*1 Food Safety Commission
*2 Tokyo University of Agriculture and Technology

Shibutani, M.[*1], Woo, G.H., Fujimoto, H., Saegusa, Y.[*1], Takahashi, M., Inoue, K., Hirose, M.[*2], Nishikawa, A.: **Assessment of developmental effects of hypothyroidism in rats from in utero and lactation exposure to anti-thyroid agents**

Reprod Toxicol., 28, 297-307 (2009)

To clarify the developmental effects of hypothyroidism and to establish a detection system of resultant brain retardation, pregnant rats were administered 3 or 12 ppm of 6-propyl-2-thiouracil (PTU) or 200 ppm of methimazole (MMI) in the drinking water from gestation day 10 to postnatal day 20 and maintained after weaning until 11 weeks of age (adult stage). Offspring displayed evidence of growth retardation lasting into the adult stage, which was particularly prominent in males. Except for hypothyroidism-related thyroid follicular cell hypertrophy, most histopathological changes that appeared at the end of chemical exposure were related to growth retardation and reversed by the adult stage. A delayed onset of puberty and an adult stage gonadal enlargement occurred by exposure to anti-thyroid agents, both being especially evident in males, and this effect might be related to gonadal growth suppression during exposure. At the adult stage, the distribution variability of hippocampal CA1 pyramidal neurons reflecting mismigration could be detected in animals receiving both thyrotoxins, with a dose-dependent effect by PTU. Similarly, a reduction in the area of the corpus callosum and oligodendroglial cell numbers in the cerebral deep cortex, both reflecting impaired oligodendroglial development, were detected in rats administered both chemicals. Thus, all effects, except for impaired brain development, might be linked to systemic growth retardation, and the brain morphometric methods employed in this study may be useful to evaluate the potency of chemicals to induce hypothyroidism-related brain retardation.

Keywords: Developmental hypothyroidism, 6-Propyl-2-thiouracil, Methimazole, Growth retardation, Neuronal migration, Oligodendroglial development

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology
*2 Food Safety Commission

Saegusa, Y.[*1], Fujimoto, H., Woo, G.H., Inoue, K., Takahashi, M., Mitsumori, K.,[*1] Hirose, M.[*2], Nishikawa, A., Shibutani, M.[*1]: **Developmental toxicity of brominated flame retardants, tetrabromobisphenol A and 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane, in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation**

Reprod Toxicol., 28, 456-467 (2009)

To evaluate developmental exposure effects of two brominated flame retardants, tetrabromobisphenol A (TBBPA) and 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD), pregnant Sprague-Dawley rats were administered either chemical at doses of 100, 1000 or 10,000 ppm in a soy-free diet from gestation day 10 until the day 20 after delivery. Offspring exposed to TBBPA showed dose-unrelated slight decreases of serum triiodothyronine (T(3)) concentration at postnatal day 20, and there was no evidence of hypothyroidism-related neuronal mismigration and impaired oligodendroglial development as judged by morphometric analyses of NeuN-immunoreactive neuronal distribution in the hippocampal CA1, and area of corpus callosum as well as density of 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase)-immunoreactive oligodendrocytes in the cingulate deep cortex at the adult stage. On the other hand, HBCD exerted a weak hypothyroidism evident with increases in thyroid weight, thyroid follicular cell hypertrophy and serum concentrations of thyroid-stimulating hormone as well as decreases of serum T(3) concentrations in offspring at 10,000 ppm at weaning. Increased thyroid weights and decreased serum T(3) concentrations were also observed in the adult stage from 1000 ppm. With regard to the effect on brain development, HBCD reduced density of CNPase-positive oligodendrocytes at 10,000 ppm, suggesting an impaired oligodendroglial development. Results thus suggest that TBBPA did not exert developmental brain effects, while HBCD did, and 100 ppm was determined to be the no-observed-adverse-effect level of HBCD from changes in thyroid parameters at the adult stage by maternal exposure, translating into 8.1-21.3mg/kg-d.

Keywords: Tetrabromobisphenol A (TBBPA), 1,2,5,6,9,10-Hexabromocyclododecane (HBCD), Brominated flame retardants (BFRs), Developmental toxicity, Maternal exposure, Thyroid hormones, Brain retardation

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology

*2 Food Safety Commission

Takahashi, M., Yoshida, M., Inoue, K., Morikawa, T., Nishikawa, A.: **A ninety-day toxicity study of semicarbazide hydrochloride in Wistar Hannover GALAS rats**

Food Chem Toxicol., **47**, 2490-2498 (2009)

A ninety-day toxicity study of semicarbazide hydrochloride (SEM-HCl) was conducted in male and female Wistar Hannover GALAS rats fed diet containing the compound at concentration of 0, 250, 500 and 1000 ppm. Suppression of body weight gain and food consumption was found in both sexes at 1000 ppm throughout the study. Enlargement and deformation of knee joints were obvious at 500 and 1000 ppm from week 3, together with deformation of the thorax and tail. Histopathologically, disarrangement of chondrocytes and fissures in the cartilage matrix were apparent at all doses tested in epiphyseal and articular cartilage. The severity of these lesions increased dose-dependently, accompanied by increased connective tissues and bone deformation at high doses. Additionally, compact bones at 1000 ppm became thin, suggesting loss of bone mass. In the thoracic aorta, the edges of elastic laminae became rough and the interlaminar spaces were altered from a fibrillar to a rod or globular appearance. No abnormalities were detected in any other organs. Taken together, toxicological effects of subchronic exposure to SEM-HCl were mainly observed in bone, cartilage and the aorta, with the no-observed-adverse-effect-level estimated from the present histopathological examination of less than 250 ppm in both sexes.

Keywords: Semicarbazide hydrochloride, Osteolathyrism, Food contaminant, 90-day study, GALAS rats

Takahashi, M., Shibutani, M.*1, Nakahigashi, J.*2, Sakaguchi, N.*2, Inoue, K., Morikawa, T., Yoshida, M., Nishikawa, A.: **Limited lactational transfer of acrylamide to rat offspring on maternal oral administration during the gestation and lactation periods**

Arch Toxicol., **83**, 785-793 (2009)

To evaluate the developmental exposure effects of acrylamide (ACR) on the nervous and male reproductive systems, pregnant Sprague-Dawley rats were given ACR at 0, 25, 50 or 100 ppm in the drinking water from gestational day 6 to postnatal day (PND) 21 and histopathological assessment was performed at PND 21. Exposure levels in offspring were examined by measurement of free ACR and hemoglobin (Hb)-ACR adducts on PND 14, and compared with maternal levels on PND 21. Additionally, a group of offspring that received ACR at 50 mg/kg by intraperitoneal injections directly three times a week from PND 2 to 21 was subjected to analysis for comparison with maternal exposure groups. Although maternal neurotoxicity was evident at 100 ppm, no changes suggestive of neurotoxicity or testicular toxicity were observed in their offspring except for growth retardation evident as lowered body weights. In contrast, offspring given ACR intraperitoneally exhibited obvious neurotoxicity, but not testicular damage. Free ACR in serum and milk was detected in neither dams nor their offspring. The level of ACR-Hb adducts in offspring was one tenth or less than that in dams. In summary, although preweaning rats have susceptibility to ACR-induced neurotoxicity, the internal level of ACR in offspring exposed through maternal oral administration is insufficient to induce neurotoxicity and testicular toxicity due to limited lactational transfer.

Keywords: Acrylamide, Hemoglobin adduct, Neurotoxicity, Testicular toxicity, Rat

---

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology
*2 Japan Food Research Laboratories

Takahashi, M., Inoue, K., Yoshida, M., Morikawa, T., Shibutani, M.*, Nishikawa, A.: **Lack of chronic toxicity or carcinogenicity of dietary N-acetylglucosamine in F344 rats**

Food Chem Toxicol., **47**, 462-471 (2009)

Chronic toxicity and carcinogenicity of N-acetylglucosamine (GlcNAc) were examined in male and female F344 rats. GlcNAc was given in the diet at levels of 0%, 1.25%, 2.5% or 5% to groups of 10 rats of each sex for 52 weeks in the chronic toxicity study and 0%, 2.5% or 5% to groups of 50 rats of each sex for 104 weeks in the carcinogenicity study. GlcNAc exerted no toxic effects with regard to clinical signs, mortality, hematology, serum biochemistry and histopathological assessment. Slight suppression of body weight gain was observed at more than 2.5%, but this appeared to be due to slight reduction of caloric intake with the high concentration of test compound, rather than any

toxicity. Thus, it was concluded that GlcNAc has neither toxic nor carcinogenic effects in F344 rats, the no observed adverse effect levels (NOAEL) estimated from the chronic toxicity study being 5% in both sexes, equivalent to 2323 and 2545 mg/kg/day in males and females, respectively.

Keywords: N-acetylglucosamine, Chronic toxicity, Carcinogenicity, F344 rats

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Taniai, E.*, Kawai, M.*, Dewa, Y.*, Nishimura, J.*, Harada, T.*, Saegusa, Y.*, Matsumoto, S.*, Takahashi, M., Mitsumori, K.*, Shibutani, M.*: **Crosstalk between PTEN/Akt2 and TGFβ signaling involving EGF receptor down-regulation during the tumor promotion process from the early stage in a rat two-stage hepatocarcinogenesis model**

Cancer Sci., **100**, 813-820 (2009)

The present study investigated the involvement of signaling of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) /protein kinase B (Akt) and transforming growth factor-beta (TGFbeta) as well as receptor tyrosine kinases in the tumor promotion processes in a two-stage hepatocarcinogenesis model using male F344 rats. The cellular localization of related molecules was examined in liver cell foci expressing glutathione S-transferase placental form (GST-P) at the early stage of tumor promotion by fenbendazole (FB), piperonyl butoxide, or thioacetamide. Distribution in the liver cell foci and neoplastic lesions positive for GST-P was also examined at the later stage of FB promotion. In contrast to the initiation-alone cases, subpopulations of GST-P-positive foci induced by promotion for 6 weeks, regardless of the promoting chemicals used, enhanced down-regulation of PTEN and up-regulation of phosphorylated (active) Akt2 and phosphorylated substrate(s) of Akt-kinase activity. Also, up-regulation of TGFbeta receptor I and down-regulation of epidermal growth factor receptor (EGFR) were enhanced in the subpopulation of GST-P-positive foci in all promoted cases. A similar pattern of cellular distribution of these molecules was also observed in the neoplastic lesions at the late stage. These results suggest a crosstalk between Akt2 and TGFbeta signaling that involves a mechanism requiring EGFR down-regulation during the entire tumor promotion process starting from the early stage. In particular, a shift in subcellular localization of phosphorylated substrate(s) of Akt from the cell membrane in liver cell foci to the cytoplasm in carcinomas was observed, suggesting an alteration of the function or activity of the corresponding molecule(s).

Keywords: PTEN, Akt2, TGFb, EGF receptor, a rat two-stage hepatocarcinogenesis model

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology

Yoshida, M., Watanabe, G.*1, Suzuki, T.*2, Inoue, K., Takahashi, M., Maekawa, A*3, Taya, K.*1, Nishikawa, A.: **Long-term treatment with bromocriptine inhibits endometrial adenocarcinoma development in rats**

J Reprod Dev., **55**, 105-109 (2009)

The effects of long-term blockade of prolactin (PRL) action by bromocriptine (BRC) treatment on uterine carcinogenesis and on related ovarian physiology were investigated using a rat uterine cancer model. Ten-week-old cycling female Donryu rats, a high yield strain for uterine corpus tumors (endometrial adenocarcinomas), were treated with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG), as a tumor initiator, and injected with 1 mg/kg body weight BRC subcutaneously 4 times per week until 14.5 months of age to block the proestrus PRL surge. The study was terminated at 15 months of age, and the results showed that long-term BRC treatment significantly inhibited endometrial adenocarcinoma development in terms of both incidence (34.6% to 13.0% with significant difference at 5%) and multiplicity (0.35 to 0.18 with significant difference at 5%), which indicates the number of adenocarcinomas per animals. While BRC did not affect estrous cyclicity in the treated animals, a significant decline was evident in the serum 17β-estradiol (E2) to progesterone (P) ratio (E: P ratio), and the serum E2 level showed a decreased tendency at 15 months of age. While the precise pathway to the inhibitory effect could not be determined; the pathway by which ovarian hormonal imbalance decreases the serum E: P ratio most likely plays a crucial role.

Keywords: Bromocripchne, Long-term treatment, Prolactin blockade, Rat, Uteirne carcinogenesis

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology

*2 Yakult Central Institute
*3 National Institute of Technology and Evaluation

Sato, I.*1, Kawamoto, K.*1, Nishikawa, Y.*1, Tsuda, S.*1, Yoshida, M., Yaegashi, K.*2, Saito, N.*2, Liu, W.*3, Jin, Y.*3: **Neurotoxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS) in rats and mice after single oral exposure**
J Toxicol Sci., **34**, 569-574 (2009)

Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) are widely used in industrial fields and consumer products, and are ubiquitously found in the environment and animal tissues. In the present study, their neurotoxicity was examined using rats and mice by means of neurobehavioral observation, histopathological inspection and chemical assays. PFOS and PFOA alone did not cause any neurotoxic symptoms up to their sublethal doses (PFOS: 500 mg/kg, PFOA: 1,000 mg/kg). However, tonic convulsions were caused in the PFOS-treated rats (≥ 250 mg/kg) and mice (≥ 125 mg/kg) when ultrasonic stimulus was applied to the animals. The same ultrasonic stimulus never induced convulsions in the control animals and in the animals treated with PFOA. Concentration of PFOS in the brain was considerably lower than in other tissue, but it seemed to increase gradually with time after exposure. No morphological changes were detected by histopathological examination of the brain. There were also no changes in concentrations of norepinephrine, dopamine, serotonin, glycine, 4-aminobutylic acid and glutamic acid in the brain. The present study revealed neurotoxic effects of PFOS in animals. Convulsive effect of PFOS may not be attributed to the quantitative alterations of neurotransmitters or lesions of nerve cells in the brain, although the mechanism of its neurotoxicity has not been cleared.

Keywords: PFOS, PFOA, Neurotoxicity, Convulsion

*1 Iwate University
*2 Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture
*3 Dalian University of Technology

Imai, T., Takami, S., Cho, Y.-M., Hirose, M.*, Nishikawa, A.: **Modifying effects of prepubertal exposure to potassium perchlorate and tetrabromobisphenol A on susceptibility to N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine- and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced carcinogenesis in rats**
Toxicol Lett., **185**, 160-167 (2009)

Early life exposure to certain kinds of chemicals is of concern because of a possible increase in cancer risk, but relevant data are limited. In the present experiment, modifying effects of prepubertal administration of potassium perchlorate (KClO(4)) and tetrabromobisphenol A (TBBPA) on susceptibility to multi-organ carcinogenesis were evaluated. F344 dam rats were administered 0% (control), 0.01%, 0.1% or 1% TBBPA in diet or 0.01% KClO(4) in drinking water after parturition. Their weaned offspring in each group were treated for 2 weeks in the same manner. From 6 weeks of age, all offspring were treated with N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine in drinking water for 4 weeks. In addition the females at 7 weeks of age were gavaged once with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. At weeks 39 and 47 of age, the males and females, respectively, were euthanized and the liver, kidney, lung, esophagus, thyroid, urinary bladder, testis, epididymis, ovary and mammary gland were histopathologically examined. The incidences of thyroid follicular adenomas in 1% TBBPA females ($p<0.05$) and of transitional cell papillomas in the urinary bladder of 0.01%, 0.1% and 1% TBBPA females were increased ($p<0.05$) as compared to the controls. These results indicate that prepubertal exposure to TBBPA raises susceptibility to thyroid and urinary bladder tumorigenesis in rats. Although causes of the effect on thyroid carcinogenesis might be direct and/or indirect hormonal actions, further studies are needed for confirmation.

Keywords: Potassium perchlorate, Tetrabromobisphenol A, Rat, Carcinogenicity, Juvenile toxicity

* Food Safety Commission

Ota, Y., Imai, T.*1, Onose, J., Takami, S., Cho, Y.-M., Hirose, M.*2, Nishikawa, A.: **A 55-week chronic toxicity study of dietary administered kojic acid (KA) in male F344 rats**
J Toxicol Sci., **34**, 305-313 (2009)

A chronic toxicity study of kojic acid (KA) was performed using male F344 rats by dietary administration at concentrations of 0 (control), 0.5 and 2.0% for 55 weeks. Body weight gain was suppressed in the 2.0% group. The major hematological findings were decreased red blood cell (RBC) count and hematocrit (Ht) values

at both 0.5 and 2.0%. In serum biochemistry, increased aspartate transaminase (AsT), alanine transaminase (AlT), alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GTP) levels were detected in the 0.5 and 2.0% groups. Histopathologically, single cell necrosis of hepatocytes and proliferation of bile ductules in both treatment groups, and hypertrophy of hepatocytes, granulomas and proliferation of bile ducts in the 2.0% group were increased in incidence, and numbers and areas of glutathione-S-transferase placental-form (GST-P) positive foci were increased in the liver of the 2.0% group. In the thyroids, diffuse follicular cell hyperplasia at 0.5 and 2.0% and focal follicular cell hyperplasia and follicular adenoma at 2.0% were increased. A thyroid follicular carcinoma was also observed at 2.0%. Additionally, increased incidences of hyaline casts and basophilic tubules in the kidneys at 2.0% and microgranulomas containing crystals in the lung in both treatment groups were noted. At 2.0%, hypertrophy of cortical cells in zona fasciculata was also increased in the adrenals. In conclusion, no observed adverse effect level of KA was below 0.5%, which is equivalent to 227 mg/kg body weight/day in male rats.

Keywords: Kojic acid, Chronic toxicity, F344 rats

---

*1 Central Animal Lab., Natl. Cancer Ctr. Res. Inst.
*2 Food Safety Commission

Cho, Y.-M., Imai, T.*1, Ito, Y., Takami, S., Hasumura, M., Yamazaki, T., Hirose, M.*2, Nishikawa, A.: **A 13-week subchronic toxicity study of dietary administered saponin-rich and isoflavones-containing soybean extract in F344 rats**

Food Chem Toxicol., **47**, 2150-2156 (2009)

A subchronic toxicity study of soybean extract was performed in F344 rats with dietary administration at concentrations of 0%, 1.25%, 2.5% and 5% for 13 weeks. No mortality or abnormal clinical signs in any group were observed. Body weight gains were decreased with a tendency for reduction of feed intake in the 1.25% and above female and 5% male groups. In males, absolute and relative liver weights were increased in the 1.25% and above groups. In females relative kidney weights were increased in the 1.25% and above groups. Other significant changes such as decreased RBC and hematocrit and increased urea nitrogen were detected in the 2.5% and/or 5% groups. On histopathological observation, atrophy of the ventral prostate was observed in all animals in the 5% male group. Mucification and atrophy of the vaginal epithelium and increased atretic follicles in ovaries were noted in 2.5% and 5% female rats. Based on the above findings the lowest-observed-adverse-effect level for male and female rats was estimated to be 1.25% (707.2 and 751.8 mg/kg b.w./day, respectively).

Keywords: Soybean extract, F344 rats, Subchronic toxicity

---

*1 Central Animal Lab., Natl. Cancer Ctr. Res. Inst.
*2 Food Safety Commission

Imai, T.*1, Hasumura, M., Cho, Y.-M., Ota, Y., Takami, S., Hirose, M.*2, Nishikawa, A.: **Inhibitory effects of aminoguanidine on thyroid follicular carcinoma development in inflamed capsular regions of rats treated with sulfadimethoxine after N-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine-initiation**

Cancer Sci., **100**, 1794-1800 (2009)

We have reported that thyroid capsular thickening with inflammation induced by an antithyroidal agent, sulfadimethoxine (SDM), might play a role in the development of invasive follicular carcinomas in rats initiated with N-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN). Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expressed in the inflamed capsular regions further appeared to be implicated in the tumor progression. In the present study, the effects of an iNOS inhibitor, aminoguanidine (AG), on thyroid carcinogenesis were examined. F344 male rats were treated with SDM in drinking water (0.1%) with or without concomitant dietary administration of AG (0.2%) for 4 and 10 weeks after subcutaneous injection of DHPN at 2800 mg/kg bodyweight. At week 4, thyroid capsular thickening with inflammation was observed and iNOS-positive foci were found in the inflamed regions. In addition, single-strand DNA-positive inflammatory cells were scattered among neighboring follicular cells, indicating some cellular damage, at least partly in association with iNOS induction. Concurrent dietary administration of AG with SDM treatment slightly decreased the number of single-strand DNA-positive cells but did not alter the incidence and multiplicity of iNOS-positive foci in the inflamed capsular regions at week 4. At week 10,

however, invasive follicular carcinomas predominantly arose in the thickened capsule in the DHPN-SDM-treated rats, and AG administration decreased ($P < 0.05$) their multiplicity. The carcinoma cells were partly positive for iNOS. These results thus suggested that iNOS induction in both inflammatory and tumor cells might play pivotal roles in tumor progression in this DHPN-SDM rat model.

Keywords: Aminoguanidine, Thyroid follicular carcinoma, Inflamed capsular regions, Rats, Sulfadimethoxine

*1 Central Animal Lab., Natl. Cancer Ctr. Res. Inst.
*2 Food Safety Commission

Cho, Y.-M., Imai, T.*1, Hasumura, M., Watanabe, N.*3, Ushijima, T.*3, Hirose, M.*2, Nishikawa, A.: **Increased H-ras mutation frequency in mammary tumors of rats initiated with N-methyl-N-nitrosourea (MNU) and treated with acrylamide**

J Toxicol Sci., **34**, 407-412 (2009)

We recently demonstrated the incidence and multiplicity of N-methyl-N-nitrosourea (MNU) -induced mammary tumors to be increased by administration of acrylamide (AA) in post-initiation in rats. In the present study, to clarify the mechanisms of enhancement, H-ras gene mutations in mammary tumors induced in MNU-initiated rats with or without subsequent AA administration were investigated. Frequencies of mutations in codon 12 from GGA to GAA were significantly ($p < 0.05$) higher in rats with AA administration (82%, 23 out of 28 tumors) as compared to those without AA (50%, 9 out of 18 tumors), but the latency and volume of H-ras mutation-harboring tumors were similar to those of the mutation-lacking tumors. No mutations in codons 13 or 61 were detected in either treatment groups. The results thus indicate that H-ras gene mutations in codon 12 play a pivotal role in initiation of carcinogenesis and it appears possible that AA administration may selectively co-stimulate and/or maintain initiated cells via other genomic or non-genomic events in MNU-treated rats.

Keywords: Acrylamide, Mammary tumors, H-ras gene, Rat

*1 Central Animal Lab., Natl. Cancer Ctr. Res. Inst.
*2 Food Safety Commission
*3 Carcinogenesis Div., Natl. Cancer Ctr. Res. Inst.

Totsuka, Y.*1, Higuchi, T.*1, Imai, T.*1, Nishikawa, A., Nohmi, T., Kato, T.*2, Masuda, S.*2, Kinae, N.*2, Hiyoshi, K.*2, Ogo, S.*3, Kawanishi, M.*3, Yagi, T.*3, Ichinose, T.*4, Fukumori, N.*5, Watanabe, M.*6, Sugimura, T.*1, Wakabayashi, K.*1: **Genotoxicity of nano/microparticles in in vitro micronuclei, in vivo comet and mutation assay systems**

Part Fibre Toxicol., **6**, 23 (2009)

Background

Recently, manufactured nano/microparticles such as fullerenes (C60), carbon black (CB) and ceramic fiber are being widely used because of their desirable properties in industrial, medical and cosmetic fields. However, there are few data on these particles in mammalian mutagenesis and carcinogenesis. To examine genotoxic effects by C60, CB and kaolin, an in vitro micronuclei (MN) test was conducted with human lung cancer cell line, A549 cells. In addition, DNA damage and mutations were analyzed by in vivo assay systems using male C57BL/6J or gpt delta transgenic mice which were intratracheally instilled with single or multiple doses of 0.2 mg per animal of particles.

Results

In in vitro genotoxic analysis, increased MN frequencies were observed in A549 cells treated with C60, CB and kaolin in a dose-dependent manner. These three nano/microparticles also induced DNA damage in the lungs of C57BL/6J mice measured by comet assay. Moreover, single or multiple instillations of C60 and kaolin, increased either or both of gpt and Spi- mutant frequencies in the lungs of gpt delta transgenic mice. Mutation spectra analysis showed transversions were predominant, and more than 60% of the base substitutions occurred at G:C base pairs in the gpt genes. The G:C to C:G transversion was commonly increased by these particle instillations.

Conclusion

Manufactured nano/microparticles, CB, C60 and kaolin, were shown to be genotoxic in in vitro and in vivo assay systems.

Keywords: Nano/microparticles, *In vitro* and *in vivo* mutation assay system, Genotoxicity

*1 National Cancer Center Research Institute
*2 University of Shizuoka
*3 Osaka Prefecture University
*4 Oita University of Nursing and Health Sciences

*5 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
*6 Yokohama National University

Valenti, A.*, Perugino, G.*, Nohmi, T., Rossi, M.* and Ciaramella, M.*: **Inhibition of translesion DNA polymerase by archaeal reverse gyrase**
Nucleic Acids Res., **37**, 4287-4295 (2009)

Reverse gyrase is a unique DNA topoisomerase endowed with positive supercoiling activity. It is typical of microorganisms living at high temperature and is likely to play a role in maintenance of genome stability. We have identified the translesion DNA polymerase Sso PolY (also named Dpo4) as one partner of reverse gyrase in the archaeon *Sulfolobus solfataricus*. In cell extracts, PolY and reverse gyrase co-immunoprecipitate with each other and with the single strand binding protein, SSB. The interaction is confirmed *in vitro* with purified proteins. Reverse gyrase inhibits PolY activity and inhibition depends on the intact positive supercoiling activity. *In vivo*, reverse gyrase and PolY are both degraded after induction of DNA damage. We suggest that, modifying the template structure, reverse gyrase acts as a brake for PolY preventing its mutagenic activity when undesired. Inhibition of a translesion polymerase by topoisomerase-induced modification of DNA structure may represent a previously unconsidered mechanism of regulation of these enzymes.
Keywords: Inhibition of PolY by reverse gyrase DNA damage, DNA topology, protein-protein interaction

* Institute of Protein Biochemistry, Italy

Sui, H.*, Kawakami, K.*, Sakurai, N.*, Hara, T.* and Nohmi, T.: **Improvement and evaluation of high throughput fluctuation Ames test using 384-well plate with *Salmonella typhimurium* TA100 and TA98**
Genes and Environ., **31**, 47-55 (2009)

Recently, it has become necessary to increase the progress of research studies into drug discovery because of the introduction of combinatorial chemistry and robotics; therefore, genotoxicity screening assays which can be conducted with a small amount of compound, in a short time, and which can predict the results of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals are required in the early stage of research. The bacterial reverse mutation test (Ames test) is a regulatory genotoxicity test and is conducted in the early stage of non-clinical safety studies. Morita established a high throughput fluctuation Ames test using 384-well plates with *Salmonella typhimurium* TA100 and TA98 (Environ. Mutagen Res., 2003, 25: 23-31), which is referred to as original FAT in this study. Here, we report an improved high throughput fluctuation Ames test (i.e., improved FAT). The improved FAT indicated a higher positive response than the original FAT in several mutagens. Furthermore, we evaluated the improved FAT with *S. typhimurium* TA100 and TA98 using 40 National Toxicology Program (NTP) chemicals. As a result, there was 80.0% (32/40) concordance between the Ames test and the improved FAT. In conclusion, the improved FAT can predict the results of the Ames test with high concordance (especially its negative specificity). The improved FAT requires a much smaller amount of test chemicals than the Ames test (i.e., 5 mg vs 100 mg when using two tester strains) and is able to be automated. Thus, the improved FAT is considered to be useful as a screening test in the early stage of drug discovery.
Keywords: High throughput fluctuation Ames test, screening, *Salmonella typhimurium*, TA100 and TA98

* Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

Galhardo, R.S.*1, Do, R.*1, Yamada, M., Friedberg, E.C.*2, Hastings, P.J.*1, Nohmi, T. and Rosenberg, S.M.*1: **DinB up-regulation is the sole role of the SOS response in stress-induced mutagenesis in *Escherichia coli***
Genetics, **182**, 55-68 (2009)

Stress-induced mutagenesis is a collection of mechanisms observed in bacterial, yeast and human cells in which adverse conditions provoke mutagenesis, often under the control of stress responses. Control of mutagenesis by stress responses may accelerate evolution specifically when cells are maladapted to their environments, *i.e.*, are stressed. It is therefore important to understand how stress responses increase mutagenesis. In the *Escherichia coli* Lac assay, stress-induced point mutagenesis requires induction of at least two stress responses: the RpoS-controlled general/starvation-stress-response, and the SOS DNA-damage response, both of which upregulate DinB

error-prone DNA polymerase, among other genes required for Lac mutagenesis. We show that up-regulation of DinB is the only aspect of the SOS response needed for stress-induced mutagenesis. We constructed two *dinB*O^c (operator-constitutive) mutants. Both produce SOS-induced levels of DinB constitutively. We find that both *dinB*O^c alleles fully suppress the phenotype of constitutively SOS-"off" *lexA* (Ind$^-$) mutant cells, restoring normal levels of stress-induced mutagenesis. Thus, *dinB* is the only SOS gene induction of which is required for stress-induced point mutagenesis. Further, although spontaneous SOS induction has been observed to occur only in a small fraction of cells, upregulation of *dinB* by the *dinB*O^c alleles in all cells does not promote an increase in mutagenesis, implying that SOS induction of DinB, though necessary, is insufficient to differentiate cells into a hypermutable condition.

Keywords: *dinB*, evolution, stress responses, stress-induced mutagenesis, adaptive mutation, SOS response

*1 Baylor College of Medicine, USA
*2 University of Texas Southwestern Medical Center, USA

Shibata, A.[*1, 2], Maeda, D.[*1], Ogino, H.[*1], Tsutsumi, M.[*3], Nohmi, T., Nakagama, H.[*1], Sugimura, T.[*1], Teraoka, H.[*2] and Masutani, M.[*1]: **Role of Parp-1 in suppressing spontaneous deletion mutation in the liver and brain of mice atadolescence and advanced age**

Mutat. Res., **664**, 20-27 (2009)

Poly(ADP-ribose) polymerase-1 knockout (*Parp-1*$^{-/-}$) mice show increased frequency of spontaneous liver tumors compared to wild-type mice after aging. To understand the impact of *Parp-1* deficiency on mutations during aging, in this study, we analyzed spontaneous mutations in *Parp-1*$^{-/-}$ aged mice. *Parp-1*$^{-/-}$ mice showed tendencies of higher mutation frequencies of the *red/gam* genes at 18 months of age, compared to *Parp-1*$^{+/+}$ mice, in the liver and brain. Complex-type deletions, accompanying small insertion were observed only in *Parp-1*$^{-/-}$ mice in the liver and brain, although the difference between the genotypes is not statistically significant. Further analysis in the liver showed that the frequency of single base deletion mutations at non-repeat or short repeat sequences was 5.8-fold higher in *Parp-1*$^{-/-}$ than in *Parp-1*$^{+/+}$ mice ($p<0.05$). A 3.2-fold higher tendency of the deletion frequency of two bases or more was observed in *Parp-1*$^{-/-}$ mice compared to *Parp-1*$^{+/+}$ mice. These results support the model that *Parp-1* is involved in suppressing imprecise repair of endogenous DNA damage leading to the deletion mutation during aging. The mutation frequencies of *gpt* gene in the brain was found to be 3-fold lower in *Parp-1*$^{-/-}$ than in *Parp-1*$^{+/+}$ mice at 4 months of age ($p<0.01$). The frequencies of *gpt* mutation showed an increase at 18 months of age in the *Parp-1*$^{-/-}$ ($p<0.05$) but not in *Parp-1*$^{+/+}$ brains, suggesting a possibility that *Parp-1* deficiency causes an increase of point mutations in the brain by aging.

Keywords: *Parp-1*, mutation, deletion, *gpt* delta, aging

*1 National Cancer Center Research Institute
*2 Tokyo Medical and Dental University
*3 Saiseikai Chuwa Hospital

Takashima, Y., Sakuraba, M., Koizumi, T., Sakamoto, H., Hayashi, M. and Honma, M.: **Dependence of DNA double strand break repair pathways on cell cycle phase in human lymphoblastoid cells**

Environ Mol Mutagen, **50**, 815-822 (2009)

DNA double-strand breaks (DSBs) are usually repaired by nonhomologous end-joining (NHEJ) or homologous recombination (HR). We previously developed a system to trace the fate of DSBs in the human genome by introducing the homing endonuclease I-SceI site into the thymidine kinase (TK) gene of human lymphoblastoid TK6 cells. Here, we use this system to investigate the relative contribution of HR and NHEJ for repairing I-SceI-induced DSBs under various conditions. The relative contribution of NHEJ and HR for repairing the DSB was 100:1 and did not change with transfection efficiency. Cotransfection with KU80-siRNA significantly diminished KU80 protein levels and decreased NHEJ activity, but did not increase HR. We also investigated HR and NHEJ in synchronized cells. The HR frequency was 2－3 times higher in late-S/G2 phases than in G1, whereas NHEJ was unaffected. Even in late-S/G2 phases, NHEJ remained elevated relative to HR. Therefore, NHEJ is the major pathway for repairing endonuclease-induced DSBs in mammalian cells even in late-S/G2 phase, and does not compete with HR.

Keywords: DNA double-strand breaks (DSBs), nonhomologous end-joining (NHEJ), homologous

recombination (HR)

Wang, J.[*1], Sawyer, J.R.[*2], Chen, L.[*3], Chen, T., Honma, M., Mei, N.[*1] and Moore, M.M.[*1]: **The mouse lymphoma assay detects recombination, deletion, and aneuploidy**

Toxicol Sci, **109**, 96-105 (2009)

The mouse lymphoma assay (MLA) uses the thymidine kinase (Tk) gene of the L5178Y/Tk1/2-3.7.2C mouse lymphoma cell line as a reporter gene to evaluate the mutagenicity of chemical and physical agents. Three chemicals, including two clastogens and an aneugen (3#-azido-3#- deoxythymidine, mitomycin C, and taxol), were used to induce Tk mutants. Loss of heterozygosity (LOH) analysis was used to select mutants that could be informative as to whether they resulted from deletion, mitotic recombination, or aneuploidy. A combination of additional methods, G-banding analysis, chromosome painting, and a real-time PCR method to detect the copy number (CN) of the Tk gene was then used to provide a detailed analysis. LOH involving at least 25% of chromosome 11, a normal karyotype, and a Tk CN of 2 would indicate that the mutant resulted from recombination, whereas LOH combined with a karyotypically visible deletion of chromosome 11 and a Tk CN of 1 would indicate a deletion. Aneuploidy was confirmed using G-banding combined with chromosome painting analysis for mutants showing LOH at every microsatellite marker on chromosome 11. From this analysis, it is clear that mouse lymphoma Tk mutants can result from recombination, deletion, and aneuploidy.

Keywords: mouse lymphoma assay (MLA), loss of heterozygosity (LOH), Tk mutants

[*1] National Center for Toxicological Research, USA
[*2] University of Arkansas for Medical Sciences, USA
[*3] Shanghai Jiao Tong University, China

Yatagai, F.[*1], Sugasawa, K.[*2], Enomoto, S.[*1] and Honma, M.: **An approach to estimation from DSB Repair Efficiency**

J Radiat Res, **50**, 407-413 (2009)

Recently, we proposed a new methodology for evaluating the repair efficiency of DNA double-strand breaks (DSB) using a model system. The model system can trace the fate of a single DSB, which is introduced within intron 4 of the TK gene on chromosome 17 in human lymphoblastoid TK6 cells by the expression of restriction enzyme I-SceI. This methodology was first applied to examine whether repair of the DSB (at the I-SceI site) can be influenced by low-dose, low-dose rate gamma-ray irradiation. We found that such low-dose IR exposure could enhance the activity of DSB repair through homologous recombination (HR). HR activity was also enhanced due to the pre-IR irradiation under the established conditions for radioadaptation (50 mGy X-ray-6 h-I-SceI treatment). Therefore, radioadaptation might account for the reduced frequency of homozygous loss of heterozygosity (LOH) events observed in our previous experiment (50 mGy X-ray-6 h-2 Gy X-ray). We suggest that the present evaluation of DSB repair using this I-SceI system, may contribute to our overall understanding of radioadaptation.

Keywords: Double strand break (DSB), Low-dose effect, Homologous recombination (HR)

[*1] 理化学研究所
[*2] 神戸大学

Katafuchi, A., Sassa, A.[*1], Niimi, N., Grúz, P., Fujimoto, H.[*2], Masutani, C.[*3], Hanaoka, F.[*4], Ohta, T.[*1] and Nohmi, T.: **Critical amino acids in human DNA polymerases η and κ involved in erroneous incorporation of oxidized nucleotides**

Nuc. Acids Res., **38**, 859-867 (2010)

To gain insight into the mechanisms underlying erroneous nucleotide incorporation, we changed amino acids in human Poleta and Polkappa proteins that might modulate their specificity for incorporating 8-oxo-dGTP into DNA. We found that Arg61 in Poleta was crucial for erroneous nucleotide incorporation. Similarly, Tyr112 in Polkappa was crucial for erroneous nucleotide incorporation. The results suggested that amino acids at distinct positions in the active sites of Poleta and Polkappa might enhance 8-oxo-dGTP to favor the syn conformation, and thus direct its misincorporation into DNA.

Keywords: DNA polymerase, erroneous incorporation, oxidized nucleotides

[*1] 東京薬科大学
[*2] 国立感染症研究所
[*3] 大阪大学

*4 学習院大学

Toyoda-Hokaiwado, N., Inoue, T., Masumura, K., Hayashi, H.[*1], Kawamura, Y.[*1], Kurata, Y.[*1], Takamune, M., Yamada, M., Sanada, H.[*2], Umemura, T., Nishikawa, A. and Nohmi, T.: **Integration of *in vivo* genotoxicity and short-term carcinogenicity assays using F344 *gpt* delta transgenic rats: *in vivo* mutagenicity of 2,4-diaminotoluene and 2,6-diaminotoluene structural isomers**

Toxicol Sci., **114**, 71-78 (2010)

We examined the genotoxicity and hepatotoxicity of structural isomers of 2,4-diaminotoluene (2,4-DAT) and 2,6-diaminotoluene (2,6-DAT). Male F344 *gpt* delta rats were fed diet containing 2,4-DAT at doses of 125, 250, or 500 ppm for 13 weeks, or 2,6-DAT at a dose of 500 ppm for the same period. The mutation frequencies of base substitutions were significantly increased in the livers of 2,4-DAT-treated rats at all three doses. In contrast, no induction of genotoxicity was identified in the kidneys of 2,4-DAT-treated rats or in the livers of 2,6-DAT-treated rats. GST-P-positive foci were detected in the livers of rats treated with 2,4-DAT at a dose of 500 ppm, but not in those treated with 2,6-DAT. Integrated genotoxicity and short-term carcinogenicity assays may be useful for early identifying genotoxic and nongenotoxic carcinogens in a reduced number of experimental animals.

Keywords: *gpt* delta transgenic rat, diaminotoluenes, genotoxicity

---

*1 明治製菓(株)
*2 科研製薬(株)

Okudaira, N.[*1], Uehara, Y.[*1], Fujikawa, K.[*2], Kagawa, N.[*2], Ootsuyama, A.[*3], Norimura, T.[*3], Saeki, K.[*4], Nohmi, T., Masumura, K., Matsumoto, T.[*5], Oghiso, Y.[*5], Tanaka, K.[*5], Ichinohe, K.[*5], Nakamura, S.[*5], Tanaka, S.[*5] and Ono, T.[*1]: **Radiation dose-rate effect on mutation induction in spleen and liver of *gpt* delta mice**

Radiat Res., **173**, 138-147 (2010)

The effect of dose rate on radiation-induced mutations in the spleen and liver was examined in transgenic *gpt* delta mice. The dose rates examined were 920 mGy/min, 1 mGy/min and 12.5 mGy/min. In both tissues, the number of mutations increased with increasing dose at each of the three dose rates examined. The mutation induction rate was higher in the spleen than in the liver at the medium dose rate but was similar in the two tissues at the high and low dose rates. Analysis of the molecular nature of the mutations indicated that 2- to 1,000-bp deletion mutations were specifically induced by radiation in both tissues after high- and low-dose-rate irradiation. The results indicate that the mutagenic effects of radiation in somatic tissues are dependent on dose rate and that there is some variability between tissues.

Keywords: *gpt* delta transgenic mouse, radiation, dose rate, deletion

---

*1 東北大学
*2 近畿大学
*3 産業医科大学
*4 横浜薬科大学
*5 環境科学技術研究所

Facciotti, M.[*1, 2], Pang, L.[*1], Lo, F.[*1], Whitehead, K.[*1], Koide, T.[*1], Masumura, K., Pan, M.[*1], Kaur, A.[*1], Larsen, D.[*2], Reiss, D.[*1], Hoang, L.[*3], Kalisiak, E.[*3], Northen, T.[*3], Trauger, S.[*3], Siuzdak, G.[*3] and Baliga, N.[*1]: **Large scale physiological readjustment during growth enables rapid, comprehensive and inexpensive systems analysis**

BMC Systems Biology, **4**, 64 (2010)

We have discovered in the model organism *Halobacterium salinarum* NRC-1 that batch culturing in complex medium stimulates meaningful changes in the expression of approximately two thirds of all genes. The majority of these changes occur during transition from rapid exponential growth to the stationary phase. In sum, integrated analysis of transcript and metabolite changes has helped uncover growth phase-associated physiologies, operational interrelationships among two thirds of all genes, specialized functions for gene family members, waves of transcription factor activities, and growth phase associated cell morphology control. The integration of such growth and perturbation studies with measurements of associated environmental factor changes is a practical and economical route for the elucidation of comprehensive systems-level models of biological systems.

Keywords: Systems biology, archaea, growth phase

---

*1 Institute for Systems Biology
*2 University of California
*3 Scripps Research Institute

Whitehead, K.*1, Pan, M.*1, Masumura, K., Bonneau, R.*2 and Baliga, N.*1: **Diurnally entrained anticipatory behavior in archaea**

PLoS One, **4**, e5485 (2009)

By sensing changes in one or few environmental factors biological systems can anticipate future changes in multiple factors over a wide range of time scales. We report the first observation of light-dark (LD)-entrained diurnal oscillatory transcription in up to 12% of all genes of a halophilic archaeon *Halobacterium salinarum* NRC-1. Significantly, the diurnally entrained transcription was observed under constant darkness after removal of the LD stimulus (free-running rhythms). The memory of diurnal entrainment was also associated with the synchronization of oxic and anoxic physiologies to the LD cycle. Our results suggest that under nutrient limited conditions halophilic archaea take advantage of the causal influence of sunlight (via temperature) on O2 diffusivity in a closed hypersaline environment to streamline their physiology and operate oxically during nighttime and anoxically during daytime.

Keywords: Systems Biology, archaea, diurnal cycle archaea, growth phase

---

*1 Institute for Systems Biology
*2 New York University

Totsuka, Y.*1, Higuchi, T.*1, Imai, T.*1, Nishikawa, A., Nohmi, T., Kato, T.*2, Masuda, S.*2, Kinae, N.*2, Hiyoshi, K.*2, Ogo, S.*3, Kawanishi, M.*3, Yagi, T.*3, Ichinose, T.*4, Fukumori, N.*5, Watanabe, M.*6, Sugimura, T.*1 and Wakabayashi, K.*1: **Genotoxicity of nano/microparticles in *in vitro* micronuclei, *in vivo* comet and mutation assay systems**

Particle and Fibre Toxicology, **6**, 23 (2009)

To examine genotoxic effects by fullerenes (C60), carbon black (CB) and kaolin, an *in vitro* micronuclei (MN) test was conducted with human lung cancer cell line, A549 cells. In addition, DNA damage and mutations were analyzed by *in vivo* assay systems using male C57BL/6J or *gpt* delta transgenic mice which were intratracheally instilled with single or multiple doses of 0.2 mg per animal of particles. In *in vitro* genotoxic analysis, increased MN frequencies were observed in A549 cells treated with C60, CB and kaolin in a dose-dependent manner. These three nano/microparticles also induced DNA damage in the lungs of C57BL/6J mice measured by comet assay. Single or multiple instillations of C60 and kaolin, increased either or both of *gpt* and Spi$^-$ mutant frequencies in the lungs of gpt delta transgenic mice. Mutation spectra analysis showed transversions were predominant, and more than 60% of the base substitutions occurred at G:C base pairs in the *gpt* genes. The G:C to C:G transversion was commonly increased by these particle instillations.

Keywords: nanoparticles, *in vivo* genotoxicity assay, fullerenes

---

*1 国立がんセンター研究所
*2 静岡県立大学
*3 大阪府立大学
*4 大分県立看護科学大学
*5 横浜国立大学
*6 東京都健康安全研究センター

Salem, A.M.*, Nakano, T.*, Takuwa, M.*, Matoba, N.*, Tsuboi, T.*, Terato, H.*, Yamamoto, K.*, Yamada, M., Nohmi, T. and Ide, H.*: **Genetic analysis of repair and damage tolerance mechanisms for DNA-protein cross-links in *Escherichia coli***

J. Bacteriol., **191**, 5657-5568 (2009)

DNA-protein cross-links (DPCs) are unique among DNA lesions in their unusually bulky nature. We have recently shown that nucleotide excision repair (NER) and RecBCD-dependent homologous recombination (HR) collaboratively alleviate the lethal effect of DPCs in *Escherichia coli*. In this study, to gain further insight into the damage-processing mechanism for DPCs, we assessed the sensitivities of a panel of repair-deficient *E. coli* mutants to DPC-inducing agents, including formaldehyde (FA) and 5-azacytidine (azaC). We show here that the damage tolerance mechanism involving HR and subsequent replication restart (RR) provides the most effective means of cell survival against DPCs. Elimination of DPCs from the genome relies primarily on NER, which provides a second and moderately effective means of cell survival against DPCs. Interestingly, Cho rather than UvrC seems to be an effective nuclease for the NER of DPCs. DNA glycosylases mitigate azaC toxicity, independently of the repair of DPCs,

presumably by removing 5-azacytosine or its degradation product from the chromosome.
Keywords: DNA-protein crosslink, homologous recombination, replication restart

---

* 広島大学

Yamada, M., Matsui, K., Katafuchi, A., Takamune, M. and Nohmi, T.: **Development of tester strains deficient in Nth/Nei DNA glycosylases to selectively detect the mutagenicity of oxidized DNA pyirimidines**
Genes & Environ., **31**, 69-79 (2009)

Oxidative DNA damage is a major cause of mutation and cell death in aerobic organisms. In addition to 8-hydroxyguanine, oxidized DNA pyrimidines play important roles in mutagenesis. To detect oxidative mutagens that selectively modify pyrimidines, we constructed a derivative of strain TA1535, termed YG3206, which lacks the Nei and Nth DNA glycosylases that excise oxidized pyrimidines from DNA. This novel strain easily detected the mutagenicity of L-cysteine, L-penicillamine, dopamine-HCl, and phenazine methosulfate, which are non-mutagenic or only weakly mutagenic in the TA1535. A second strain that is equivalent to YG3206 but harbors the plasmid pKM101 which carries mucAB encoding DNA polymerase R1, termed YG3216, was significantly sensitive to phenazine ethosulfate. The number of spontaneous His^+ revertants suggested a significant contribution to spontaneous mutagenesis by endogenous pyrimidine oxidation. In the absence of exogenous chemical treatment, exposure to fluorescent light enhanced the spontaneous mutation frequency by approximately two-fold (YG3206), 13-fold (YG3001), and 10-fold (TA1535). These results suggest that certain environmental chemicals may selectively introduce mutagenic damage at DNA pyrimidines.
Keywords: Ames tester strain, oxidized pyrimidine, glycosylase

Fukuda, H.[*1], Takamura-Enya, T.[*2], Masuda, Y.[*3], Nohmi, T., Seki, C.[*1], Kamiya, K.[*3], Sugimura, T.[*1], Masutani, C.[*1], Hanaoka, F.[*1] and Nakagama, H.[*1]: **Translesional DNA synthesis through a C8-guanyl adduct of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP) *in Vitro*: REV1 inserts dC opposite the lesion, and DNA polymerase kappa potentially catalyzes extension reaction from the 3'-dC terminus**
J. Biol. Chem., **284**, 25585-25592 (2009)

To shed further light on the molecular mechanisms underlying the induction of mutations by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP), *in vitro* DNA synthesis analyses were carried out using a dG-C8-PhIP-modified oligonucleotide template. This represents one of the mutation hot spots in the rat Apc gene that is targeted by PhIP. DNA synthesis with A- or B-family DNA polymerases was completely blocked at the adducted guanine base. Translesional synthesis polymerases of the Y-family, pol eta, pol iota, pol kappa, and REV1, were also used with the same templates. REV1, pol eta, and pol kappa were able to insert dCTP opposite dG-C8-PhIP, although the efficiencies for pol eta and pol kappa were low. pol kappa was also able to catalyze the extension reaction from the dC opposite dG-C8-PhIP, during which it often skipped over one dG of the triple dG sequence on the template. This slippage probably leads to the single dG base deletion in colon tumors.
Keywords: PhIP, DNA adduct, Y-family DNA polymerase

---

*1 国立がんセンター研究所
*2 神奈川工科大学
*3 広島大学
*1 大阪大学

Niimi, N., Sassa, A., Katafuchi, A., Grúz, P., Fujimoto, H.[*1], Bonala, R.R.[*2], Johnson, F.[*2], Ohta, T.[*3] and Nohmi, T.: **The steric gate amino acid tyrosine 112 is required for efficient mismatched-primer extension by human DNA polymerase kappa**
Biochemistry., **48**, 4239-4246 (2009)

We report that tyrosine 112 (Y112), the steric gate amino acid of hPol kappa, which distinguishes dNTPs from rNTPs by sensing the 2'-hydroxy group of incoming nucleotides, plays a crucial role in extension reactions with mismatched primer termini. When Y112 was replaced with alanine, the amino acid change severely reduced the catalytic constant of the extending mismatched primers and lowered the efficiency of this process by approximately 400-fold compared with that of the wild-type enzyme. In contrast, the amino acid replacement did not reduce the insertion efficiency of

dCMP opposite BPDE-N^2-dG in template DNA, nor did it affect the ability of hPolkappa to bind strongly to template-primer DNA with BPDE-N^2-dG/dCMP. We conclude that the steric gate of hPolkappa is a major fidelity factor that regulates extension reactions from mismatched primer termini.

Keywords: human DNA polymerase kappa, steric gate, amino acid substitution

*1 国立感染症研究所
*2 Stony Brook University
*3 東京薬科大学

Grúz, P. and Shimizu, M.*: **Origins of age-related DNA damage and dietary strategies for its reduction**

Rejuvenation Res., 13(2-3), 285-287 (2010)

The polyunsaturated fatty acids in biological membranes serve as both the target and source of oxidative damage and can be regarded as the most unstable class of biomolecules in the body. Lipid peroxides arising from both spontaneous and enzymatic oxidation of polyunsaturated fatty acids are the major source of endogenous DNA damage linked to various age-related pathologies and initiating carcinogenesis. Here we describe the major types of lipid peroxide-derived DNA adducts and propose a simple dietary strategy to reduce their formation. This may be particularly beneficial to the aging organism, which has progressively impaired natural protective systems.

Keywords: aging, genotoxicity, lipid peroxide

* 東京医療保健大学

Hirata-Koizumi, M., Matsuno, K.*, Kawabata, M.*, Yajima, K.*, Matsuyama, T.*, Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **Gender-related difference in the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole in rats: relationship to the plasma concentration, in vitro hepatic metabolism, and effects on hepatic metabolizing enzyme activity**

Drug Chem. Toxicol., 32, 204-214 (2009)

Previously, we showed that the toxic susceptibility of male rats to an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy- 3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole (HDBB), was nearly 25 times higher than that of females. The present study aimed to clarify the mechanism of gender-related differences in HDBB toxicity. Male and female rats were given HDBB by gavage at 0.5, 2.5, or 12.5 mg/kg/day for 28 days, and plasma HDBB levels were measured at various time points by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. HDBB was rapidly absorbed and eliminated from the plasma in both sexes, and no sexual variations were found in the plasma levels. In the plasma, HDBB metabolites were not detected at any dose by the liquid chromatography-photodiode array detector. In an in vitro metabolic study using hepatic microsomes from male and female rats, HDBB was slightly metabolized, but no sexual differences were found in the residual HDBB ratio after a 60-minute incubation with an NADPH-generation system. Following 28-day HDBB administration, sexually different changes were found in cytochrome P450-dependent microsomal mixed-function oxidase activities in the liver. In males, 7-ethoxyresorufin O-deethylase activity decreased and lauric acid 12-hydroxylase activity increased at all doses. Decreases in aminopyrine N-demethylase activity and testosterone 2alpha- and 16alpha-hydroxylase activity were also found at 2.5 mg/kg and above in males. In females, the only significant change was increased lauric acid 12-hydroxylase activity at 12.5 mg/kg. These findings indicate that HDBB would have hepatic peroxisome proliferative activity, and the difference in susceptibility of male and female rats to this effect might lead to marked gender-related differences in HDBB toxicity.

Keywords: benzotriazole UV absorber, gender-related difference

* Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Ema, M., Arima, A.*, Fukunishi, K.*, Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A. and Ihara, T.*: **Developmental toxicity of dibutyltin dichloride given on three consecutive days during organogenesis in cynomolgus monkeys**

Drug Chem. Toxicol., 32, 150-157 (2009)

We previously reported that the administration of dibutyltin dichloride (DBTCl) by nasogastric intubation during the entire period of organogenesis, days 20-50 of pregnancy, was embryolethal, but not teratogenic, in cynomolgus monkeys. The present study was conducted to further evaluate the developmental toxicity of DBTCl given to pregnant monkeys on 3 consecutive days

during organogenesis. Cynomolgus monkeys were given DBTCl at 7.5 mg/kg body weight/day by nasogastric intubation on days 19-21, 21-23, 24-26, 26-28, 29-31, 31-33, or 34-36 of pregnancy, and the pregnancy outcome was determined on day 100 of pregnancy. Embryonic/fetal loss was observed in 1 female given DBTCl on days 19-21, 2 females given DBTCl on days 24-26, and 1 female given DBTCl on days 34-36. There were no effects of DBTCl on developmental parameters in surviving fetuses, including fetal body weight, crown-rump length, tail length, or placental weight. No external, internal, or skeletal malformations were detected in fetuses in any group. DBTCl did not affect the incidence of fetuses with skeletal variation or skeletal ossification of fetuses. These data confirm our previous findings that DBTCl was embryolethal, but not teratogenic, in cynomolgus monkeys.

Keywords: developmental toxicity, dibutyltin, monkey

* Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Ema, M., Ise, R.[*1], Kato, H.[*1], Oneda, S.[*2], Hirose, A., Hirata-Koizumi, M., Singh, A. V.[*3], Knudsen, T. B.[*4] and Ihara, T.[*2]: **Fetal malformations and early embryonic gene expression response in cynomolgus monkeys maternally exposed to thalidomide**

Reprod. Toxicol., **29**, 49-56 (2009)

The present study was performed to determine experimental conditions for thalidomide induction of fetal malformations and to understand the molecular mechanisms underlying thalidomide teratogenicity in cynomolgus monkeys. Cynomolgus monkeys were orally administered thalidomide at 15 or 20mg/kg-d on days 26-28 of gestation, and fetuses were examined on day 100-102 of gestation. Limb defects such as micromelia/amelia, paw/foot hyperflexion, polydactyly, syndactyly, and brachydactyly were observed in seven of eight fetuses. Cynomolgus monkeys were orally administered thalidomide at 20mg/kg on day 26 of gestation, and whole embryos were removed from the dams 6h after administration. Three embryos each were obtained from the thalidomide-treated and control groups. Total RNA was isolated from individual embryos, amplified to biotinylated cRNA and hybridized to a custom Non-Human Primate (NHP) GeneChip ((R)) Array. Altered genes were clustered into genes that were up-regulated (1281 genes) and down-regulated (1081 genes) in thalidomide-exposed embryos. Functional annotation by Gene Ontology (GO) categories revealed up-regulation of actin cytoskeletal remodeling and insulin signaling, and down-regulation of pathways for vasculature development and the inflammatory response. These findings show that thalidomide exposure perturbs a general program of morphoregulatory processes in the monkey embryo. Bioinformatics analysis of the embryonic transcriptome following maternal thalidomide exposure has now identified many key pathways implicated in thalidomide embryopathy, and has also revealed some novel processes that can help unravel the mechanism of this important developmental phenotype.

Keywords: thalidomide, teratogenicity, gene expression profile

*1 Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.
*2 SNBL USA, Ltd.
*3 Lockheed-Martin
*4 National Center for Computational Toxicology (NCCT), U.S. Environmental Protection Agency

Hirode, M.[*1], Horinouchi, A.[*1], Uehara, T.[*2], Ono, A., Miyagishima, T.[*2], Yamada, H.[*2], Nagao, T.[*3], Ohno, Y. and Urushidani, T.[*4] : **Gene expression profiling in rat liver treated with compounds inducing elevation of bilirubin**

Hum. Exp. Toxicol., **28**, 231-244 (2009)

We have constructed a large-scale transcriptome database of rat liver treated with various drugs. In an effort to identify a biomarker for the diagnosis of elevated total bilirubin (TBIL) and direct bilirubin (DBIL), we extracted 59 probe sets of rat hepatic genes from the data for seven typical drugs, gemfibrozil, phalloidin, colchicine, bendazac, rifampicin, cyclosporine A, and chlorpromazine, which induced this phenotype from 3 to 28 days of repeated administration in the present study. Principal component analysis (PCA) using these probes clearly separated dose- and time-dependent clusters in the treated groups from their controls. Eighteen more drugs in the database, reported to elevate TBIL and DBIL, were estimated by PCA using these probe sets. Of these, 12 drugs, that is methapyrilene, thioacetamide, ticlopidine, ethinyl estradiol, alpha-naphthylisothiocyanate, indomethacin, methyltestosterone, penicillamine, allyl alcohol, aspirin,

iproniazid, and isoniazid were also separated from the control clusters, as were the seven typical drugs causing elevation of TBIL and DBIL. The principal component 1 (PC1) value showed high correlation with TBIL and DBIL. In the cases of colchicine, bendazac, chlorpromazine, gemfibrozil, and phalloidin, the possible elevation of TBIL and DBIL could be predicted by expression of these genes 24 h after single administration. We conclude that these identified 59 probe sets could be useful to diagnose the cause of elevation of TBIL and DBIL, and that toxicogenomics would be a promising approach for prediction of this type of toxicity.

Keywords: toxicogenomics, bilirubin, biological markers

*1 Takeda Pharmaceutical Company Limited
*2 National Institute of Biomedical Innovation
*3 Food Safety Commission of Japan
*4 Doshisha Women's College of Liberal Arts

Hirode, M.[*1], Omura, K.[*1], Kiyosawa, N.[*1], Uehara, T.[*1], Shimuzu, T.[*1], Ono, A., Miyagishima, T.[*1], Nagao, T.[*2], Ohno, Y. and Urushidani, T.[*3]: **Gene expression profiling in rat liver treated with various hepatotoxic-compounds inducing coagulopathy**

J. Toxicol. Sci., **34**, 281-293 (2009)

A large-scale transcriptome database of rat liver (TG-GATEs) has been established by the Toxicogenomics Project in Japan. In the present study, we focused on 8 hepatotoxic compounds within TG-GATEs, i.e., clofibrate, omeprazole, ethionine, thioacetamide, benzbromarone, propylthiouracil, Wy-14,643 and amiodarone, which induced coagulation abnormalities. Aspirin was selected as a reference compound that directly causes coagulation abnormality, but not through liver toxicity. In blood chemical examinations, for all the coagulopathic compounds there was little elevation of aspartate aminotransferase (AST) and/or alanine aminotransferase (ALT), suggesting no severe cell death by treatment with the compounds. We extracted 344 probe sets from the data for these 8 typical drugs, which induced this phenotype at any time from 3 to 28 days of repeated administration. Principal component analysis using these probe sets clearly separated dose- and time-dependent clusters of the treated groups from their controls, except aspirin and propylthiouracil, both of which were considered to cause coagulopathy not due to their hepatotoxicity but due to their direct effects on the blood coagulation system. Reviewing the extracted genes, changes in lipid metabolism were found to be dominant. Genes related to blood coagulation were generally down-regulated by these drugs except that vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (Vkorc1) like 1, a paralogous gene of Vkorc1, was up-regulated. As expected, expression changes of these genes were least prominent in aspirin or propylthiouracil-treated liver. We concluded that these probe sets could be a good starting point in developing mechanism-based biomarkers for diagnosis or prognosis of hepatotoxicity-related coagulation abnormalities in the early stage of drug development.

Keywords: coagulopathy, toxicogenomics, hepatotoxicity

*1 National Institute of Biomedical Innovation
*2 Food Safety Commission of Japan
*3 Doshisha Women's College of Liberal Arts

Kobayashi, K.[*1], Sakuratani, Y.[*1], Abe, T.[*1], Nishikawa, S.[*1], Yamada, J.[*1], Hirose, A., Kamata, E. and Hayashi, M.[*1, 2]: **Relation between statistics and treatment-related changes obtained from toxicity studies in rats: if detected a sgnificant difference in low or middle dose for quantitative values, this change is considered as incidental change?**

J. Toxicol. Sci., **35**, 79-85 (2010)

The purpose of a toxicity test is to determine the no-observed-effect level (NOEL) of test substance through biological and pharmacological techniques. If the low dose not does show statistically significant and biologically relevant changes in the data evaluated in a study, the usual practice is to consider this dose as the NOEL. To overcome this, 6 types of techniques that seemed to be appropriate are presented in this paper by investigating the results of several domestic and foreign theses on toxicology. The most appropriate techniques appear to be the trend test, comparison between treatment group and historical control by t-test, and confirmation that all individual values lie within the 95% confidence interval (2 SD) of the historical control value, if a significant difference is admitted in the low dose.

Keywords: toxicity, statistics, historical control data

*1 National Institute of Technology and Evaluation
*2 An-Pyo Center

Kondo, C.[*1], Minowa, Y.[*2], Uehara, T.[*1], Okuno, Y.[*3], Nakatsu, N.[*1], Ono, A., Maruyama, T.[*1], Kato, I.[*1], Yamate, J.[*4], Yamada, H.[*2], Ohno, Y. and Urushidani, T.[*5]: **Identification of genomic biomarkers for concurrent diagnosis of drug-induced renal tubular injury using a large-scale toxicogenomics database** *Toxicology*, **265**, 15-26 (2009)

Drug-induced renal tubular injury is one of the major concerns in preclinical safety evaluations. Toxicogenomics is becoming a generally accepted approach for identifying chemicals with potential safety problems. In the present study, we analyzed 33 nephrotoxicants and 8 non-nephrotoxic hepatotoxicants to elucidate time- and dose-dependent global gene expression changes associated with proximal tubular toxicity. The compounds were administered orally or intravenously once daily to male Sprague-Dawley rats. The animals were exposed to four different doses of the compounds, and kidney tissues were collected on days 4, 8, 15, and 29. Gene expression profiles were generated from kidney RNA by using Affymetrix GeneChips and analyzed in conjunction with the histopathological changes. We used the filter-type gene selection algorithm based on t-statistics conjugated with the SVM classifier, and achieved a sensitivity of 90% with a selectivity of 90%. Then, 92 genes were extracted as the genomic biomarker candidates that were used to construct the classifier. The gene list contains well-known biomarkers, such as Kidney injury molecule 1, Ceruloplasmin, Clusterin, Tissue inhibitor of metallopeptidase 1, and also novel biomarker candidates. Most of the genes involved in tissue remodeling, the immune/inflammatory response, cell adhesion/proliferation/migration, and metabolism were predominantly up-regulated. Down-regulated genes participated in cell adhesion/proliferation/migration, membrane transport, and signal transduction. Our classifier has better prediction accuracy than any of the well-known biomarkers. Therefore, the toxicogenomics approach would be useful for concurrent diagnosis of renal tubular injury.

Keywords: biological markers, toxicogenomics, kidney diseases

[*1] Shionogi & Co., Ltd.
[*2] National Institute of Biomedical Innovation
[*3] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
[*4] Osaka Prefecture University
[*5] Doshisha Women's College of Liberal Arts

Sakamoto, Y.[*1], Dai, N.[*1,2], Hagiwara, Y.[*3,4], Satoh, K.[*1], Ohashi, N.[*1], Fukamachi, K.[*5], Tsuda, H.[*5], Hirose, A., Nishimura, T., Hino, O.[*3] and Ogata, A.[*1]: **Serum level of expressed in renal carcinoma (ERC)/ mesothelin in rats with mesothelial proliferative lesions induced by multi-wall carbon nanotube (MWCNT)** *J. Toxicol. Sci.*, **35**, 265-270 (2010)

Expressed in renal carcinoma (ERC) /mesothelin is a good biomarker for human mesothelioma and has been investigated for its mechanistic rationale during the mesothelioma development. Studies are thus ongoing in our laboratories to assess expression of ERC/ mesothelin in sera and normal/proliferative/neoplastic mesothelial tissues of animals untreated or given potentially mesothelioma-inducible xenobiotics, by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for N- and C-(terminal fragments of) ERC/mesothelin and immunohistochemistry for C-ERC/mesothelin. In the present paper, we intend to communicate our preliminary data, because this is the first report to show how and from what stage the ERC/mesothelin expression changes during the chemical induction of mesothelial proliferative/neoplatic lesions. Serum N-ERC/mesothelin levels were 51.4 ± 5.6 ng/ml in control male Fischer 344 rats, increased to 83.6 ± 11.2 ng/ml in rats given a single intrascrotal administration of 1 mg/kg body weight of multi-wall carbon nanotube (MWCNT) and bearing mesothelial hyperplasia 52 weeks thereafter, and further elevated to 180 ± 77 ng/ml in rats similarly treated and becoming moribund 40 weeks thereafter, or killed as scheduled at the end of week 52, bearing mesothelioma. While C-ERC/mesothelin was expressed in normal and hyperplastic mesothelia, the protein was detected only in epithelioid mesothelioma cells at the most superficial layer. It is thus suggested that ERC/ mesothelin can be used as a biomarker of mesothelial proliferative lesions also in animals, and that the increase of levels may start from the early stage and be enhanced by the progression of the mesothelioma development.

Keywords: serum mesothelin, MWCNT, mesothelial proliferative lesions

[*1] Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*2 Tokyo University of Agriculture
*3 Juntendo University School of Medicine
*4 Immuno-Biological Laboratory Co., Ltd.
*5 Nagoya City University

Upham, B.L.*, Park, J.S.*, Babica, P.*, Sovadinova, I.*, Rummel, A.M.*, Trosko, J.E.*, Hirose, A., Hasegawa, R., Kanno, J. and Sai, K.: **Structure-activity-dependent regulation of cell communication by perfluorinated fatty acids using in vivo and in vitro model systems**
Environ. Health Perspect., **117**, 545-551 (2009)

Background: Perfluoroalkanoates, [e.g., perfluorooctanoate (PFOA)], are known peroxisome proliferators that induce hepatomegaly and hepatocarcinogenesis in rodents, and are classic nongenotoxic carcinogens that inhibit in vitro gap-junctional intercellular communication (GJIC). This inhibition of GJIC is known to be a function of perfluorinated carbon lengths ranging from 7 to 10. Objectives: The aim of this study was to determine if the inhibition of GJIC by PFOA but not perfluoropentanoate (PFPeA) observed in F344 rat liver cells in vitro also occurs in F344 rats in vivo and to determine mechanisms of PFOA dysregulation of GJIC using in vitro assay systems. Methods: We used an incision load/dye transfer technique to assess GJIC in livers of rats exposed to PFOA and PFPeA. We used in vitro assays with inhibitors of cell signaling enzymes and antioxidants known to regulate GJIC to identify which enzymes regulated PFOA-induced inhibition of GJIC. Results: PFOA inhibited GJIC and induced hepatomegaly in rat livers, whereas PFPeA had no effect on either end point. Serum biochemistry of liver enzymes indicated no cytotoxic response to these compounds. In vitro analysis of mitogen-activated protein kinase (MAPK) indicated that PFOA, but not PFPeA, can activate the extracellular receptor kinase (ERK). Inhibition of GJIC, in vitro, by PFOA depended on the activation of both ERK and phosphatidylcholine-specific phospholipase C (PC-PLC) in the dysregulation of GJIC in an oxidative-dependent mechanism. Conclusions: The in vitro analysis of GJIC, an epigenetic marker of tumor promoters, can also predict the in vivo activity of PFOA, which dysregulated GJIC via ERK and PC-PLC.
Keywords: gap-junctional intercellular communication, perfluorooctanoate, tumor promotion

* Michigan State University

Watanabe, W.*, Shimizu, T.*, Sawamura, R.*, Hino, A.*, Konno, K.*, Hirose, A. and Kurokawa, M.*: **Effects of tetrabromobisphenol A, a brominated flame retardant, on the immune response to respiratory syncytial virus infection in mice**
Int. Immunopharmacol., **10**, 393-397 (2010)

Effects of the brominated flame retardants (BFRs), decabrominated diphenyl ether (DBDE), hexabromocyclododecane (HBCD), and tetrabromobisphenol A (TBBPA), on host immunity of mice were evaluated using respiratory syncytial virus (RSV) infection. Five-week-old female mice were fed a diet containing 1% BFRs for 28 days, and subsequently infected with RSV. No toxicological sign was observed in BFR-treated mice before infection. TBBPA significantly increased the pulmonary viral titer in the infected mice on day 5 post-infection, but DBDE and HBCD did not. Slight histological changes were observed in lung tissues of TBBPA-treated mice with mock infection. These changes due to TBBPA were much exacerbated by RSV infection. Cytokine analysis of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) from RSV-infected mice treated with or without TBBPA revealed that TBBPA significantly increased the levels of tumor necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-6 and interferon (IFN)-γ at each time point after virus infection, but no change was observed for IL-1β and IL- 12. The levels of IL-4 and IL-10, Th2 cytokines, significantly decreased. Thus, TBBPA caused unusual production of the various cytokines in RSV-infected mice. Flow cytometry revealed that the percentage of double-positive CD4+CD8+ cells, immature T lymphocytes, in the cell populations in BALF from RSVinfected mice increased due to TBBPA treatment. The change was not observed in spleen cells of TBBPAtreated mice. The response to RSV infection verified that TBBPA treatment affected the host immunity of mice. Irregular changes in cytokine production and immune cell populations due to TBBPA treatment were suggested to cause exacerbation of pneumonia in RSV-infected mice.
Keywords: respiratory syncytial virus, tetrabromobisphenol A, pneumonia

* Kyushu University of Health and Welfare

Xu, J.*1, Futakuchi, M.*1, Iigo, M.*1, Fukamachi, K.*1, Alexander, D.B.*1, Shimizu, H.*1, Sakai, Y.*1, Tamano,

S.[*2], Furukawa, F.[*2], Uchino, T., Tokunaga, H.[*3], Nishimura, T., Hirose, A., Kanno, J. and Tsuda, H.[*1]: **Involvement of macrophage inflammation protein 1{alpha} (MIP1{alpha}) in promotion of rat lung and mammary carcinogenic activity of nano-scale titanium dioxide particles administered by intrapulmonary spraying**

Carcinogenesis, **31**, 927-935 (2010)

Titanium dioxide (TiO_2) is evaluated by World Health Organization/International Agency for Research on Cancer as a Group 2B carcinogen. The present study was conducted to detect carcinogenic activity of nanoscale TiO_2 administered by a novel intrapulmonary spraying (IPS)-initiation-promotion protocol in the rat lung. Female human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rat (Hras128) transgenic rats were treated first with N-nitrosobis(2-hydroxypropyl) amine (DHPN) in the drinking water and then with TiO_2 (rutile type, mean diameter 20 nm, without coating) by IPS. TiO_2 treatment significantly increased the multiplicity of DHPN-induced alveolar cell hyperplasias and adenomas in the lung, and the multiplicity of mammary adenocarcinomas, confirming the effectiveness of the IPS-initiation-promotion protocol. TiO_2 aggregates were localized exclusively in alveolar macrophages and had a mean diameter of 107.4 nm. To investigate the underlying mechanism of its carcinogenic effects, TiO_2 was administered to wild-type rats by IPS five times over 9 days. TiO_2 treatment significantly increased 8-hydroxydeoxy guanosine level, superoxide dismutase activity and macrophage inflammatory protein 1a (MIP1a) expression in the lung. MIP1a, detected in the cytoplasm of TiO2-laden alveolar macrophages in vivo and in the media of rat primary alveolar macrophages treated with TiO_2 in vitro, enhanced proliferation of human lung cancer cells. Furthermore, MIP1a, also detected in the sera and mammary adenocarcinomas of TiO_2-treated Hras128 rats, enhanced proliferation of rat mammary carcinoma cells. These data indicate that secreted MIP1a from TiO_2-laden alveolar macrophages can cause cell proliferation in the alveoli and mammary gland and suggest that TiO_2 tumor promotion is mediated by MIP1a acting locally in the alveoli and distantly in the mammary gland after transport via the circulation.

Keywords: titanium dioxide, nanomaterials, carcinogenicity

[*1] Nagoya City University
[*2] DIMS Institute of Medical Science, Inc.
[*3] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Yamazaki, T.[*1], Hirose, A., Sakamoto, T.[*1], Okazaki, M.[*1], Mitsumoto, A.[*2], Kudo, N.[*1] and Kawashima, Y.[*1]: **Peroxisome proliferators attenuate free arachidonic acid pool in the kidney through inducing lysophospholipid acyltransferases**

J. Pharmacol. Sci., **111**, 201-210 (2009)

Attenuating effects of peroxisome proliferators on the concentration of free arachidonic acid by inducing 1-acyl-2-lysophospholipid acyltransferases in the kidney were studied. The administration of the three structurally dissimilar peroxisome proliferators, 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid (clofibric acid), di (2-ethylhexyl) phthalate, and 2,2'-(decamethylenedithio) diethanol, to rats or mice considerably increased the activities of microsomal 1-acylglycerophosphoethanolamine acyltransferase (LPEAT), 1-acylglycerophosphoinositol acyltransferase (LPIAT), 1-acylglycerophosphoserine acyltransferase (LPSAT), and 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase (LPCAT), and the mRNA level of LPCAT3, but not the mRNA level of LPCAT1, LPCAT4, or LPEAT1, in the kidney and the liver. The proportions of arachidonic acid in phospholipids in renal microsomes are rather high for the low proportion of arachidonic acid in free fatty acids in renal microsomes of control rats. The treatment of rats with clofibric acid attenuated the concentration and the proportion of free arachidonic acid to about a half; nevertheless the treatment lowered slightly the proportions of arachidonic acid in phospholipids other than phosphatidylcholine. These results indicate that peroxisome proliferators upregulate the four 1-acyl-2-lysophospholipid acyltransferases of the kidney and, and the induced 1-acyl-2-lysophospholipid acyltransferases seem to play a physiologically crucial contribution in attenuating the pool of free arachidonic acid in the kidney.

Keywords: peroxisome proliferatore, free arachidonic acid, kidney

[*1] Josai University
[*2] Josai International University

大野泰雄：**マイクロドーズ臨床試験指針と早期探索的臨床試験への期待**

臨床薬理，**40**，89S-90S (2009)

医薬品開発のなるべく早期にヒト試験を行い，最適化合物を選択し，第一相から第三相の臨床試験段階での成功率を上げることを目的とする早期探索的臨床試験とその一部であるマイクロドーズ臨床試験の内容と意義，それに行うために必要な非臨床試験データとその根拠について解説した．また，ICHでの「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」の改訂にむけての検討状況について解説した．

Keywords: マイクロドーズ臨床試験，探索的臨床試験

大野泰雄：**動物実験と動物実験代替法**

科学新聞 (2009.3.27)

生命科学研究に欠かせない動物実験が社会の同意を得るためには科学的・法的・倫理的に適切な研究を行わなくてはならないことを強調した上で，動物実験の実施に関する法規制とそれを適切に運用するための指針や第三者認証制度を紹介した．また，動物実験における3Rの原則を進めるためには，動物実験代替法の開発と評価における国際協力について述べた．

Keywords: 動物実験代替法

大野泰雄：**マイクロドーズ臨床試験に必要な非臨床試験データ**

臨床薬理，**41**，9-16 (2010)

Microdose clinical study was introduced to Japan in June 2008 for the purpose of promoting new drug development. However, the upper dose of the study is below 100μg and the application of findings to drug development is limited. On the other hand, the ICH-M3 guidance "Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals" was revised in June 2009, which introduces other approaches to exploratory clinical studies. The guidances describes five approachs (two microdose approachs, one sub-therapeutic single dose approach, and two approches up to therapeutic dose range repeated- dose approaches). Because the highest doses of these studies are limited to within the anticipated non-toxic dose ranges, requirement of toxicity tests is decreased compared to the classic phase 1 study. The rationales for the reduction of toxicity tests are explained.

Keywords: マイクロドーズ臨床試験，非臨床試験，探索的臨床試験

川西　徹：**バイオ後続品とは－開発状況と規制について－**

医薬ジャーナル，**45**，75-79 (2009)

バイオ後続品について，欧米の規制状況および開発状況についてまとめるとともに，評価のあり方についてまとめた．

Keywords: follow-on biologics, comparability, drug evaluation

川西　徹：**バイオ後続品の評価**

ファルマシア，**45**，553-558 (2009)

バイオ後続品の評価について，低分子化学合成医薬品後発品の評価と比較しながら，そのあり方について論じた．

Keywords: follow-on biologics, comparability, drug evaluation

川西　徹：**バイオ後発品　－国内指針発出と今後の課題－**

PHARMASTAGE, **9**, 1-3 (2009)

2009年３月に発出されたバイオ後続品ガイドラインに盛り込まれたバイオ後続品評価の基本原則について解説するとともに，ガイドライン後の残された課題について述べた．

Keywords: follow-on biologics, comparability, drug evaluation

四方田千佳子：**溶出試験－医薬品製剤の品質保証ツール－**

ファルマシア，**45**，1201-1206 (2009)

溶出試験について，その始まりと，医薬品製剤の品質管理における役割について解説した．

Keywords: dissolution test, quality control, drug products

四方田千佳子：**ジェネリック医薬品を語るための知識－最近の動向から－**

ファーマテクジャパン，**26**，371-378 (2010)

ジェネリック医薬品を巡る最近の動向と，ジェネリック医薬品品質情報検討会での検討結果について概説した．

Keywords: dissolution test, quality control, drug products

伊豆津健一：**タンパク質の凍結乾燥**

蛋白質科学会アーカイブ，**2**，e053 (2009)

機能や構造研究に用いる比較的少量のタンパク質を対象として，凍結乾燥機の操作法と失活や凝集を防ぐための溶液条件の選択について解説した．
Keywords: freeze-drying, stabilization, protein

檜山行雄：**品質に関するトピックに動向：Q-IWG：品質実施作業部会**
医薬品研究，**40**，848-852 (2009)
2009年6月Q-IWG横浜会議までの作業部会の目的，運営方針及び成果の概要を記述した．作業部会により発行されたQ&Aを例示しながら説明を行った．日米欧それぞれにおけるQ8－Q10の導入状況，特にEnhanced approachを用いた申請・承認実績について質問が出され，アメリカのPilot program，欧州のPAT team及び日本の厚生労働科学研究班の活動が紹介された．各極ではすでにEnhanced approach に基づく品目の承認があることが認識された．
Keywords: Enhanced approach

Ando, T.*, Hiyama, Y., Matsuda, Y.*, Nakanishi, T.*, Okuda, H.: **Inside of ICH JAPAN**
Pharmaceutical Technology, **33**, 72-72 (2009)
The Q-IWG was established to promote globally consistent implementation of the three guidelines and maximize benefits from the interaction between the guidelines. The IWG published 40 Q&As on the topics of Quality by Design, Pharmaceutical Quality System, GMP inspection practices, Knowledge Management and Software solutions. Workshops sponsored by Q-IWG are planned to take place in the three regions in 2010 in order to enhance harmonized implementation training to industry and regulators.
MHLW hopes that Q11 would be a useful tool to encourage communication. MHLW expects that communication could be not only enhanced between industry and regulatory authority by clearly stating rationale of their manufacturing process and control strategy in their NDA dossier according to Q11, but also facilitated among companies by using Q11 during outsourcing activity.
Keywords: Q-IWG, Q11

---

* (独)医薬品医療機器総合機構

坂本知昭，藤巻康人*，川西　徹，檜山行雄：**近赤外分光法を用いた医薬品の規格・基準の設定に関する研究（その2）　拡散反射NIR分光分析による医薬品の定性的な品質確認に対するアプローチ**
医薬品研究，**40**，387-401 (2009)
レボフロキサシン(LVFX)，オフロキサシン(OFLX)，シプロフロキサシン塩酸塩（CPFX.HCl）及びその錠剤を用いて，拡散反射近赤外分光（NIRS）法の市場流通医薬品の品質確保を目的とした定性的評価に関するアプローチについて検討した．ラセミ化合物のOFLX，その光学異性体であるLVFXの拡散反射NIR分析では，明確なスペクトルパターンの違いが認められ，簡便な識別が可能であった．また試薬として安価に購入可能であるため不正医薬品の流通が懸念されるLVFX.HClを用いた識別性の評価を試みた．塩による影響で両者間に明らかなスペクトルパターンの相違が認められた．以上の結果から，LVFX.HClを用いた不正医薬品が流通した場合においても非破壊で迅速に検出できる可能性が示唆された．CPFX.HCl錠について，同薬効製剤間や異種製剤との異質性の推定をクラスター解析により行い，異質性の程度による医薬品の品質確認に対するアプローチを検討した．これらの研究結果から，製剤のNIRスペクトル情報を用いた流通医薬品間の異質性の程度を評価することにより，不正医薬品等の著しく品質の異なる製剤のスクリーニングなど，それぞれの製剤がもつ品質情報の1つを得ることができる可能性が示唆された．
Keywords: NIR, Diffusion reflectance, Quinolone antibiotics

---

* (地独)東京都立産業技術研究センター

坂本知昭，川西　徹，檜山行雄：**顕微分光イメージング技術を用いた経皮的薬物伝送システム（TDDS）製剤の品質管理手法の開発**
PDA Journal of GMP and Validation in Japan, **11**, 1-9 (2009)
Quality evaluation methods for Transdermal Drug Delivery System (TDDS) pharmaceutical with crystal reservoir system using microscopic Raman, near infrared and terahertz spectroscopy and imaging technique, were developed. The crystal reservoir system that contains an active substance as crystalline form is one of useful release-rate controlling systems for active substances which have high skin-penetration such as tulobuterol (TBR). The conversion of TBR from crystalline form to non-crystalline form in a matrix has important role for a release-rate control. Therefore, crystallization of TBR in a matrix is one of the critical quality factors of this type of TDDS tapes. However, confirmation and/or detection of crystalline TBR in a

matrix would be difficult because visual test methods such as a microscopy could not apply through an opaque liner and a supporting board. In this case, non-destructive and high penetrate-able spectroscopic imaging methods would be useful for analyzing it. The authors examined applicability of microscopic spectroscopic imaging methods using laser Raman, near-infrared and terahertz electro-magnetic waves as quality analytical tools for confirmation of crystalline TBR in the model tapes and the commercial tapes.

Keywords: Crystal reservoir system, TDDS, Raman

小出達夫：**QbDによる医薬品開発と承認申請**

Pharm Tech Japan, **25**(7), 1503-1504 (2009)

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品品質に関するガイドラインのひとつ，製剤開発に関するガイドライン（Q8）では，より体系的なアプローチ，いわゆるQuality by design（QbD）を製剤開発時に採用することを推奨しており，そのためQbDに基づく医薬品開発及び承認申請が増加することが予想される．そこで厚生労働科学研究において，QOSや申請書の記載方法等について議論を行い，申請書及びP2 Mockの作成を行った．その内容及び研究班での議論について紹介した．

Keywords: ICH Q8, Quality by design, Pharmaceutical Development

加藤くみ子：**高機能性DDS製剤の品質特性評価研究**

PharmStage, **9**(9), 1-2 (2009)

ドラッグデリバリーシステム（DDS）技術の進展は，昨今のナノテクノロジー技術の発展と相まって高機能性製剤の開発原動力となっている．キャリアに有効成分である薬物を結合あるいは内包させたナノメートルサイズの注射DDS製剤については，体内動態に及ぼす製剤の物理化学的特性に関する情報や投与後の生体側の応答に関する情報を蓄積していくことが，高機能性DDS製剤の品質特性評価研究の一つのアプローチになると考えられる．

Keywords: nanomedicines, drug delivery system, quality attribute

Sakai-Kato, K.: **Development of high-performance analytical methods using biomolecules encapsulated in silicate nanomaterials**

Chromatography, **31**, 17-22 (2010)

医薬品開発において生体物質を利用した評価システムの開発が有効であると考えられる．生体物質を分析システムに組み込むために，シリカナノ粒子を原料とした高含水ゲルに生体物質を包含させる技術を開発した．この手法をキャピラリー電気泳動法やマイクロチップ電気泳動法に応用し高性能な分析システムを構築することに成功した．

Keywords: silicate nanoparticle, bioimmobilization

Sakai-Kato, K., Ishikura, K.: **Integration of biomolecules into analytical systems by means of silica sol-gel technology**

Analytical Sciences, **25**, 969-984 (2009)

生体物質は優れた生化学的反応や分子認識能を有するため，これらを分析システムに利用することは非常に有用である．本総説では，ゾルーゲル反応を利用し，生体物質の固定化をフロースルー系の分析システムに応用した方法論について解説した．

Keywords: sol-gel, bioimmobilization

川崎ナナ：**バイオ医薬品の開発と品質評価の課題**

Pharmstage, **9**, 1-4 (2009)

最近のバイオ医薬品開発の傾向を紹介するとともに，品質評価における課題について概説した．

Keywords: バイオ医薬品，品質評価

川崎ナナ：**バイオ後続品の品質・安全性，有効性確保の指針について**

医薬ジャーナル，**45**(12)，75-80 (2009)

2009年３月４日，「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（薬食審査発第0304007号）及び関連通知が発出された．本指針は，適用範囲，開発一般原則，製法・品質特性解析（製法開発，特性解析，製剤設計，安定性試験），品質特性に関する同等性／同質性の評価試験，規格及び試験方法，非臨床試験（毒性試験，薬理試験），臨床試験（臨床薬物動態（PK）試験，薬力学（PD）試験及びPK/PD試験，臨床的有効性の比較，臨床的安全性の確認），及び製造販売後調査からなる．本稿では，適用範囲から非臨床試験までの要点について概説した．

Keywords: バイオ後続品，品質，安全性

川崎ナナ：**糖鎖関連医薬品の開発と分析化学**

ぶんせき，**421**(1)，17-22 (2010)

抗体医薬品，ムコ多糖症治療薬，関節リウマチ治療用生物学的製剤，及びヘパリンなどの様々な糖タンパク質や多糖類が，医薬品として世界中で利用されている．糖タンパク質及び多糖類の糖鎖の構造は，溶解性，安定性，生物活性，体内動態，及び安全性に大きく影響する

こと，また，製造細胞・起源や製造方法によって変動することから，品質，有効性及び安全性を確保するためには，糖鎖構造を解析するための技術，及び品質管理のための糖鎖分析法の開発は不可欠である．本稿では，糖タンパク質及び多糖類医薬品の開発における糖鎖解析の重要性を，最近話題になった糖鎖関連医薬品を例に取り上げながら解説した．

Keywords: 糖鎖関連医薬品，糖鎖解析，品質

新見伸吾，原島　瑞*，日向昌司，山口照英：**治療用タンパク質の免疫原性　その1**

医薬品研究，**40**，703-715 (2009)

治療用タンパク質において免疫原性を引き起こす主な原因は，ヒトとは異なるアミノ酸配列，不純物，グリコシレーションの欠如，患者の遺伝的特性，不適切な製剤設計，保存，ハンドリング，密閉容器，高い頻度の投与，長期間にわたる投与，皮下投与であることを明らかにした．

Keywords: 免疫原性，グリコシレーション，不純物，治療用タンパク質

* 日本大学総合研究所

新見伸吾，原島　瑞*，日向昌司，山口照英：**RNA interferenceを用いた医薬品開発の現状と展望**

医薬品研究，**40**，789-809 (2009)

基礎的なRNA interference研究の飛躍的な進展を応用したトランスレーショナル研究がすさまじい速さで起こり，既に数種類で臨床研究が進行中である．一方，RNA interferenceが新しい治療法となるには，幾つかの克服すべき障害と懸念がある．毒性に関連したものとしては，RNA interferenceに関連した飽和，競合，免疫反応の惹起があげられる．また，有効性に関しては，臨床適応症，用いる投与ルート，標的とする細胞に着目したデリバリーのアプローチがあげられる．

Keywords: RNA interference, 医薬品開発，short interfering RNA, short hairpin RNA, micro RNA

* 日本大学総合研究所

新見伸吾，原島　瑞*，日向昌司，山口照英：**治療用タンパク質の免疫原性　その2**

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，**41**，390-400 (2010)

免疫原性に関与するタンパク質治療薬のT細胞エピトープの予測方法として，T細胞エピトープの*in silico*予測方法，HLA結合アッセイ，T細胞を用いた*in vitro*のアッセイが有用となる可能性を示した．また，HLAトランスジェニックマウスがタンパク質治療薬の免疫原性の評価において有用となる可能性も示した．

Keywords: 免疫原性，*in silico*予測方法，HLA結合アッセイ，T細胞を用いたアッセイ，HLAトランスジェニックマウス

* 日本大学総合研究所

Niimi, S., Harashima, M.*, Hyuga, M.: **Current Status of Therapeutic Angiogenesis with Protein, Gene and Cell Therapy**

Current Drug Therapy, **4**, 221-233 (2009)

Therapeutic angiogenesis, stimulated growth of new vasculature to compensate for tissue ischemia, has been studied in a number of clinical trials in patients with various ischemic vascular diseases. These clinical trials include growth factor protein and gene therapy, as well as cell therapy. However, almost randomized clinical trials using vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor families, delivered as either recombinant protein or gene therapy, have failed to demonstrate improvement in patients with coronary artery or peripheral artery disease until now. However, randomized clinical trials using bone marrow-derived cells demonstrated modest but some significant benefit in patients with myocardial infarction. This report reviews the current status of randomized clinical trials and some non-randomized clinical trials using these therapies, plus related potential problems.

Keywords: VEGF, FGF, bone marrow-derived cell, peripheral arterial disease, myocardial infarction

* University Research Center, Nihon University

山口照英：**バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の観点**

Pharm. Tech. Japan, **25**, 1243-1250 (2009)

バイオ後続品開発において，品質・安全性・有効性を確保するためのポイントなる点について概説した．

Keywords: バイオ後続品，品質，安全性

山口照英：**バイオ後続品 ～今，なぜ・何が問題なのか～**

医薬ジャーナル，**45**(12)，71-74 (2009)

バイオ後続品開発にあたっての問題点について最近の動向を述べた．

Keywords: バイオ後続品，品質，安全性

山口照英：**バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針案について**

医薬情報ジャピック・ジャーナル，**14**，69-93 (2009)

バイオ後続品開発において，今後，重要となるいくつかの点について，品質・安全性・有効性を含めて解説した．

Keywords: バイオ後続品，品質，安全性

合田幸広：**漢方薬・生薬の品質保証**

臨床検査，**53**，873-877 (2009)

日本では，生薬・漢方薬は医薬品として明確に扱われているため，薬事法の規制下で品質保証が行われている．本稿では，生薬・漢方薬の品質保証について，日本薬局方関連の話題を中心に概説した．また，実態調査の結果をもとに，生薬の残留農薬の安全性について考察した．

Keywords: 生薬，漢方処方エキス，日本薬局方

合田幸広：**57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Researchに参加して**

ファルマシア，**46**，375 (2010)

天然物医薬品の製造と品質管理や標準化が，ヨーロッパ医薬天然物学会とも言える上記学会の中で一つの学問領域として充分に認識されており，関連課題に関する多数の学会発表とともにワークショップが開催されていることを，上記学会の参加報告として，日本の天然物化学，生薬関係の学会の現状と比較しながら紹介した．

Keywords: 天然物医薬品，品質管理，標準化

合田幸広，袴塚高志：**一般用漢方製剤の承認基準について**

医薬品情報学，**11**，210-216 (2010)

平成20年9月30日発出の厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「一般用漢方製剤承認基準の制定について」(薬食審査発第0930001号）は，昭和40年代末に公表された一般用漢方処方210処方の承認審査内規を全面的に改正したものであるが，その見直しの経緯と新しい承認基準に取り込まれた内容について解説した．

Keywords: Kampo, traditional medicine

Chung, MH.: **Similarities and differences of tokishakuyakusan and estrogen**

J. Trad. Med., **26**, 195-200 (2009)

Tokishakuyakusan (TS) is one of the prescriptions used for the treatment of female hormonal imbalances in China and Japan. However, its effectiveness and safety are not yet fully understood. This paper reports new observations on the targets of TS, the differences between estrogen and TS, and the potential risks of TS treatment both *in vitro* and *in vivo*. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) were targeted by TS in uterus and pituitary of ovariectomized (OVX) rats. TS had estrogenic activity, but a yeast two-hybrid assay showed that TS did not bind to estrogen receptor α (ERα) and ERβ, whereas 17β-estradiol (E2) did. However, administration of TS to OVX and hypophysectomized (HPX) rats promoted the expression of PACAP mRNA, whereas E2 did not. In addition, histological observations showed that administration of TS promoted development of ovary in HPX rat more effectively than administration of E2+progesterone. Finally, expression of ERα and the progesterone receptor (PR), which is used as a clinical gynecological cancer marker, was tested in the uterus of OVX rats. Administration of TS did not increase expression of ERα and PR, whereas E2 did. These results indicate that TS targets the expression of StAR and PACAP through different pathways than E2, and it is effective and safe for the treatment of menopausal syndrome in women.

Keywords: tokishakuyakusan, estrogen, menopausal syndrome

鄭 美和：**植物エストロゲンの組み合わせはエストロゲン受容体βを介して脳を保護する**

ファルマシア，**45**，713-714 (2009)

一般的に女性は50歳前後で閉経を迎え，生殖活動にピリオドをうつ．この閉経時には体内で女性ホルモンのバランスが劇的に変化し，様々な疾患を引き起こす．そこでこの症状を少しでも和らげるために，女性ホルモンの1種であるエストロゲンを主とするホルモン補充療法(HT）を行う．更年期障害時のHTは，認知症や神経変性疾患に対する現在の治療法と比較してより良い予防効果をもつと考えられている．しかしながら，HTを受けた女性に脳卒中という深刻なリスクが残ってしまう．このように，HTは効果とリスクの両面が常に背中合わせで課題の多い治療法である．Zhaoらはいくつかの植物エストロゲンを単独で用いた場合，エストロゲンと比較して弱いながらも神経保護の反応がみられたことを報告している．さらに最近Zhaoらは，ゲニステイン(Gen)，

ダイゼイン(Dai)，Daiの代謝物であるイクオール(Equ)を組み合わせることで，それぞれ単独で使用するよりも高い効果を示すことを報告したので紹介した．
Keywords: hormone replacement therapy, phytoestrogen, combination

花尻（木倉）瑠理：**Direct Analysis in Real Time (DART)-MSを用いた前処理不要の迅速分析法**
FFI Journal, **215**, 137-143 (2010)
Direct Analysis in Real Time (DART) is a new ionization technique that was developed and first reported in 2005 for the ambient ionization of samples in either the solid, liquid or gaseous state. Any sample directly exposed to the DART gas stream will rapidly generate ions that are carried by the gas stream into the sampling orifice of the mass spectrometer (MS) atmospheric pressure interface. The most important advantages of this technique are a rapid analysis time (a few seconds) and a reduction in sample preparation. The DART maximizes its ability in combination with a high resolution MS because it is possible to instantaneously estimate elemental compositions of samples through exact mass measurement. DART can be applied to a wide range of applications; for example, reaction monitoring, the direct analysis of a TLC plate, the search for constituents in the raw materials of plants or in plant tissue culture, the investigation into various products of foods and pharmaceutics, biological analyses, and forensic sciences. Although it is difficult to estimate the matrix effects caused by other ingredients, the DART-MS will be useful as a simple and rapid screening for the targeted compounds in various samples because it provides the molecular information of these compounds without time-consuming extraction and pretreatment steps.
Keywords: Direct Analysis in Real Time (DART), mass spectrometry (MS), rapid screening

内田恵理子，山口照英：**医薬品のウイルス安全性確保：核酸増幅検査（NAT）によるC型肝炎ウイルス検出の評価とNATによる高感度検出のためのウイルス濃縮法の開発**
YAKUGAKU ZASSHI, **130**(2), 163-169 (2010)
医薬品のウイルス安全性確保の観点から，NATによるC型肝炎ウイルス（HCV）の検出を評価するためのNATガイドラインとNATの評価に必要な標準品やパネル血漿の作製状況を紹介すると共に，NATの高感度化のためのウイルス濃縮法の開発とHCVの高感度検出への応用に関する著者らの研究を紹介した．
Keywords: hepatitis C virus (HCV), viral safety, nucleic acid amplification test (NAT)

山口照英，内田恵理子：**核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保**
Pharmstage, **9**(2), 1-5 (2009)
アンチセンス核酸医薬品，siRNA医薬品，リボザイム医薬品，デコイ核酸医薬品，アプタマーなどの各種核酸医薬品の特徴と開発動向及び今後の課題について概説した．
Keywords: 核酸医薬品，品質・安全性確保

佐藤陽治，石田誠一，鈴木和博，簾内桃子：**ヒト幹細胞からの肝細胞分化誘導とその創薬非臨床試験への応用**
実験医学（増刊），**28**，334-338 (2010)
今日の医薬品開発では，ヒトでの肝毒性および薬物体内動態・薬物相互作用を予測するための非臨床試験において，ヒト肝細胞・肝組織を用いた毒性試験および薬物動態・薬理試験を行うことが非常に重要だと認識されている．しかし，ヒト肝細胞・肝組織の入手の難しさ，個体差及びロット差の問題など，大きな問題点が依然として存在する．本総説では，これらの問題点について解説するとともに，その克服を目指し，ヒト多能性幹細胞から肝細胞を効率的に誘導して肝毒性・代謝研究に応用する試みについて述べる．
Keywords: stem cells, hepatocytes, non-clinical study

西田基宏*，佐藤陽治，仲矢道雄*，黒瀬等*：**Gタンパク質共役型受容体-TRPCチャネルタンパク複合体形成による心肥大シグナル制御**
日本薬理学雑誌，**134**，131-136 (2009)
高血圧による圧負荷や虚血などのストレスによって誘発される心筋細胞の肥大化（心肥大）には，細胞内Ca^{2+}濃度上昇によるCa^{2+}シグナリング経路の活性化が重要な役割を果たしている．この過程には，カテコラミンやアンジオテンシン（Ang），エンドセリン（ET）などの神経体液性因子の関与が示唆されており，これらは全てG_qタンパク質と共役する受容体を介して心肥大を誘導する．しかし，G_qタンパク質によるCa^{2+}シグナリング活性化のメカニズムについてはよく分かっていなかった．我々は，ラット新生児の初代培養心筋細胞を用いて，ジアシルグリセロール（DAG）で活性化されるtransient receptor potential canonical（TRPC）チャネル（TRPC3とTRPC6のヘテロ４量体チャネル）がAng II刺激によ

るCa^{2+}シグナリングの活性化および心肥大形成を仲介することを初めて明らかにした．また，全てのG$_q$タンパク質共役型受容体刺激が心肥大を引き起こすわけではなく，TRPC3/TRPC6チャネルとタンパク複合体を形成するG$_q$タンパク質共役型受容体だけが心肥大を起こすこともわかってきた．さらに，TRPC3/TRPC6チャネルを阻害する化合物が個体レベルの心肥大や心機能障害を抑制することも明らかにされてきた．これらの結果は，TRPC3/TRPC6チャネルが心不全治療薬の新たな標的分子となることを示唆している．

Keywords: cardiac hypertrophy, TRP channel, G-protein coupled receptors

---

* 九州大学薬学部

佐藤陽治：**ヒト細胞・組織加工医薬品などの安全性確保**

医学のあゆみ，**229**，893-896 (2009)

再生医療や細胞治療のツールとして使用することを目的に，細胞または組織を加工した製品を「細胞・組織加工医薬品／医療機器」（細胞組織製品）という．わが国では先ごろ，初の細胞組織製品として重症熱傷治療用培養皮膚製品が薬事法上の承認を受け，また世界に先駆けて本邦で開発されたヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）も再生医療・細胞治療への応用に熱い期待が集まっており，国内外で細胞組織製品の熾烈な開発競争が繰り広げられている．しかし，細胞組織製品の本格的な実用化・産業化に至るためには，その安全性評価方法の理解・確立が必須である．本稿では，ヒト細胞組織製品の安全性の評価・確保について，最近の厚生労働省の関連指針を軸に概説する．

Keywords: cell therapy, regenerative medicine, safety

Tanabe, S., Sato, Y., Suzuki, K.: **Characteristics of stem cells based on expression profile of molecular markers**

Res. Adv. in Biochemistry, **1**, 1-8 (2009)

In recent years, the information of stem cells has been accumulated as the research progressed. It is important to understand their characteristics for proper application of stem cells in cellular therapy. The common feature of stem cells can be described as their capacity for self-renewal and differentiation. Stem cells do, however, have different features that characterize each species of stem cells, such as mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cells, neural stem cells, embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. Moreover, cancer stem cells have recently been shown to play an important role in cancer, which suggests the possibility of targeting cancer stem cells for its treatment. This review describes the characteristics of stem cells to provide a better understanding of the unique features of these cells represented by the term of 'stemness'.

Keywords: stem cell, molecular marker, stemness

田邊思帆里：**がん幹細胞**

日本薬理学雑誌，**135**，87-88 (2010)

近年，がんにおけるがん幹細胞（Cancer stem cell; CSC）の重要性がクローズアップされている．がん幹細胞の起源は完全には解明されていないが，正常幹細胞もしくは正常細胞から，遺伝子変異の蓄積等の何らかの要因でがん幹細胞が派生するものと考えられている．未だなお混沌とした様相を呈しているがん幹細胞の本質に関して，概念的側面から細胞の分子的かつ遺伝子的同定に至るまで，その全体像が解明されることが望まれる．

Keywords: stem cell, cancer, molecular marker

鹿庭正昭：**家庭用品による健康被害の発生防止のために**

化学物質と環境，**100**，69 (2010)

家庭用品による健康被害の発生防止のためには，健康被害事例の原因究明を進めるとともに，化学物質等安全データシート（MSDS），製品表示等を通じて，メーカー間だけでなく，消費者，特に，妊娠している女性（胎児），乳幼児（子供），高齢者，アトピー等のアレルギー患者，化学物質過敏症患者等，皮膚・呼吸器等を通じて化学物質の影響を受けやすい「ハイリスクグループ」にも，得られた健康被害情報をより具体的で，わかりやすく情報伝達できるようにすることが重要であることを概説した．

Keywords: household products, health damages, preventive measures

土屋利江*，佐藤道夫，石川 格，葩島由二，植松美幸，中岡竜介，迫田秀行，澤田留美，加藤玲子：**次世代医療機器事業報告・再生医療品の発ガン性評価**

日本再生歯科医学会誌，**6**(2)，127-130 (2009)

次世代医療機器評価指標事業は，平成17年度末から5年間の予定でスタートし，今年は，4年目にあたる．これまでの3年間の活動によって，「高機能人工心臓」と「遺伝子判定用DNAチップ」の評価指標は，厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室 室長通知として正式に発出された．今年度は，5つの評価指標の公表にともな

い，各分野の関連企業は，製品化事業・申請準備に拍車がかかると期待される．
Keywords: 次世代医療機器，評価指標，製品化

---

* 大阪大学医学部

竹澤俊明[*1]，福田真野[*1, 2]，Winnette Mcintosh-Ambrose[*1, 3]，高　知愛[*4]，Jennifer Elisseeff[*3]，芳賀早苗[*5]，尾崎倫孝[*5]，加藤聖子[*6]，王　碧昭[*2]，内野正，西田輝夫[*4]：**コラーゲンビトリゲル薄膜の特徴を活用した新しい細胞培養システムの開発**
薬学雑誌，**130**，565-574 (2010)
細胞培養担体ツールとして利用した３次元培養モデル（眼刺激性・透過性試験モデル，皮膚感作性試験モデル，腎糸球体血漿濾過モデル及び子宮内膜治療法モデル）の構築とその利便性，及びDDS担体ツールとして活用した肝障害の治療効果について紹介し，コラーゲンビトリゲル薄膜の有用性を解説した．
Keywords: collagen, vitrigel, three-dimensional culture

[*1] 農業生物資源研究所
[*2] 筑波大学大学院
[*3] Johns Hopkins University
[*4] 山口大学大学院
[*5] 北海道大学大学院
[*6] 九州大学生体防御医学研究所

西村哲治：**水道法に基づく水質基準改正についての解説**
食品衛生学雑誌，**50**，374-375 (2009)
平成21年に改正された，基準項目の「有機物（全有機炭素（TOC）の量）」の基準値の変更，「1,1-ジクロロエチレン」の廃止，「シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン」の対象項目の変更，水質管理目標設定項目の「アルミニウム及びその化合物」及び「1,1-ジクロロエチレン」の追加，「ジクロロアセトトリル」，「抱水クロラール」および農薬類の「EPN」「クロロピリホス」の目標値の変更，要検討項目の「過塩素酸」，「パーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）」「パーフルオロオクタン酸（PFOA）」および「N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）」追加について解説した．
Keywords: 飲料水，水質基準，逐次改正

西村哲治：**2009年の水道法に基づく水質基準改正について**
ファルマシア，**46**(3)，276-279 (2010)
平成21年に改正された，基準項目の「有機物（全有機炭素（TOC）の量）」の基準値の変更，「1,1-ジクロロエチレン」の廃止，「シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン」の対象項目の変更，水質管理目標設定項目の「アルミニウム及びその化合物」及び「1,1-ジクロロエチレン」の追加，「ジクロロアセトトリル」，「抱水クロラール」および農薬類の「EPN」「クロロピリホス」の目標値の変更，要検討項目の「過塩素酸」，「パーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）」「パーフルオロオクタン酸（PFOA）」および「N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）」の追加について，背景や根拠等について概略した．
Keywords: 飲料水，水質基準，逐次改正

渡邉敬浩：**わが国の妥当性評価ガイドラインとCodexでの分析法評価**
フードケミカル，**6**，59-63 (2009)
分析の信頼性保証の一環として行われる，分析法の妥当性を評価することの重要性，またこれに関連する我が国で発行されているガイドライン及びコーデックスにおける取り組みについて概説した．
Keywords: quality assurance, methods validation, codex

河村葉子：**食品用器具・容器包装の安全性と試験法**
ぶんせき，**3**，126-130 (2010)
食品と接触して使用される器具・容器包装が有害な化学物質を含有していると，それらは容易に食品に移行し人を暴露する可能性があることから，食品衛生において重要な問題となる．器具・容器包装の試験における試験対象物質，各種試験方法，材質試験と溶出試験の概要などをまとめた．さらに，器具・容器包装から食品への化学物質の移行例として，ポリエチレン，ポリスチレン，ポリ塩化ビニル，エポキシ樹脂，陶磁器・ガラスなどについて解説した．
Keywords: food contact articles, test method, migration

伊藤裕才，堀江正一[*]，佐藤恭子：**食品中の食品添加物ナイシンの分析法について**
食品衛生研究，**56**，15-25 (2009)
食品添加物「ナイシン」は，厚生労働省令第22号（平成21年３月２日付）により食品衛生法施行規則の一部改正が行われ，人の健康を損なうおそれのない場合として厚生労働大臣が定める添加物と指定された．それに伴い，成分規格および使用基準が改正され，「食品中の食品添加物の分析法」にナイシンの分析法が加えられた．ナイシンの分析法には，これまでの食品中の食品添加物分析法と異なり，定性，定量に液体クロマトグラフ・質量分析計（LC/MS）が用いられ，スクリーニング試験

法として微生物学的定量法が設定されている．これらの分析法の概略を紹介するとともに，操作上の留意点，および食品中のナイシン分析例について紹介した．

Keywords: nisin, nisin A, LC/MS

---

* 埼玉県衛生研究所

石川洋哉[*1]，松本　清[*2]，受田浩之[*3]，島村智子[*3]，松藤寛[*1]，山崎　壮：**食品の抗酸化能評価法**

FFIジャーナル，**215**，5-16（2010）

様々な*in vitro*抗酸化活性測定法が利用されているが，各抗酸化剤の評価に適した方法の選択が重要な問題である．また，公定法への採用をめざした室間再現性のある標準操作法の確立も求められている．そこで，この総説では，代表的な抗酸化能評価法の原理から実際の応用における問題点などの概要を述べるとともに，著者らが研究している様々な抗酸化剤に対する各測定法の適合性検証結果，異なる抗酸化活性測定法で得られた測定値間の関連性の検討結果，及び抗酸化物質の相乗・相殺効果の検討結果を紹介した．

Keywords: antioxidant, antioxidative activity, review

[*1] 福岡女子大学
[*2] 九州大学大学院
[*3] 高知大学
[*1] 日本大学

五十君靜信：**遺伝子組換え乳酸菌を用いた経口粘膜ワクチン開発の試み**

日本臨床腸内微生物学会会誌，**11**，34-40（2009）

これまでのワクチン研究から，病原体の感染経路からワクチンを投与することは非常に高いワクチン効果が期待されると考えられている．この考えからすると，腸管感染症のワクチンは，経口投与型粘膜のワクチンにより，最も有効な免疫効果が得られると考えられる．経口ワクチンでは，ワクチン投与により粘膜局所に誘導される分泌型IgAの働きによって，感染初期の病原体の体内への侵入阻止に機能する．経口ワクチンでは，全身性免疫の誘導も可能であり，これにより初期の粘膜からの侵入阻止を逃れて体内に侵入してしまった病原体の排除にも機能する．この論文では，これまで我々の行ってきた遺伝子組換え乳酸菌を抗原運搬体とする経口ワクチンの開発研究の結果を中心に紹介しながら，このワクチンの現状についてまとめてみる．

Keywords: vaccine, *Lactobacillus*, recombinant

五十君靜信：**ブドウ球菌食中毒**

化学療法の領域，**25**(8)，1721-1727（2009）

ブドウ球菌食中毒は代表的な毒素型食中毒で，黄色ブドウ球菌の増殖に伴って食品中に産生されたSEを摂取する事により発症する．1970年代までは，我が国における最も主要な細菌性食中毒であったブドウ球菌食中毒は，その後年次的にその発生数が減少し，1990年代後半には，事件数・患者数とも全細菌性食中毒に占める割合がわずか数％と大変低く安定した．この減少は，食品取り扱い時の手袋着用の徹底と調理後の温度管理が良好に機能した結果と考えられている．一方，2000年に大阪を中心に発生した乳製品を原因とする大規模なブドウ球菌食中毒事件の発生は，社会的影響は甚大で，本食中毒が依然として食品衛生上重要であることを示した．

Keywords: *Staphylococcus*, food poisoning, enterotoxin

五十君靜信：**食品微生物試験法の国際的手法とのハーモニゼーション**

ソフト・ドリンク技術資料，**158**，183-190（2009）

食品における微生物制御に関する議論は，国際的にも国内においても熱心に進められている．海外では，FAO/WHOやCodex委員会が連携し，食品の病原微生物のリスク評価が進んでおり，科学的根拠に基づいた規格基準作りが行われている．国内においても内閣府食品安全委員会において，食品における微生物の危害が科学的に分析され，病原微生物に対するリスク評価が行われている．科学的な根拠を基に，微生物の規制や制御を行ってゆく方向性は定まってきた．リスク評価の結果を受けて食品における微生物のリスクマネージメントを行うためには，科学的根拠に基づいた微生物試験を行わなくてはならない．一方，微生物の試験では遺伝子を対象とした試験や免疫学的手法による迅速試験法が開発され，新しい技術の開発もめざましい．この様な状況を受けて，現在，食品における微生物試験，すなわち，食中毒起因細菌や汚染指標菌の食品における試験法に関する関心は高まっている．そこで，これまでの国内の食品における微生物試験法の現状を解析し，食品検査における試験法の満たすべき要件をまとめた．今後の食品における微生物試験のあり方を考えると，特に公定法における国際的なハーモニゼーションは重要と思われる．

Keywords: bacteria, detection method, risk management

五十君靜信：**大腸菌O157:H7による食中毒原因解明方法と分離菌株の性質　緒言**

獣医畜産新報，**62**(10)，799-800（2009）

O157：H7をはじめとする腸管出血性大腸菌による感染症は，全数掌握性の感染症となってから，わが国で年間約3000～4000件の報告があり，初夏～初秋に患者が多

く発生している．一方，食中毒統計として報告される事件数は年間10～30件，患者数は平均すると年間約100～200人程度であり，食中毒よりもむしろ人から人，あるいは動物から人と言った感染症や，あるいは感染ルートがはっきりしない場合が多い．食中毒としての腸管出血性大腸菌の制御，菌の性質，原因究明などに関する現状についてまとめた．

Keywords: EHEC, control, infection

五十君靜信：**乳児用調製粉乳中のエンテロバクター・サカザキの細菌学的特徴とその制御**

月刊フードケミカル，**11**，73-76 (2009)

codex委員会の乳児用調製粉乳の微生物基準改定の科学的根拠を提供する目的で，“乳児用調製粉乳中の*Enterobacter sakazakii*に関するFAO/WHO合同専門家会議”が，ジュネーブのWHO本部において2004年２月と2006年５月に開催された．これらの会議において，エンテロバクター・サカザキの性質，疫学，乳児用調製粉乳からの感染リスクに関する科学的な考察がされ，本菌の乳児用調製粉乳汚染は乳児の感染及び疾患の原因となると結論された．これを受け，厚生労働科学研究班では，国内における乳児用調製粉乳の*E. sakazakii*の汚染実態，感染事例の調査，本菌制御に関する検討，菌の性質に関する研究を行った．この稿では，これらの情報をもとにエンテロバクター・サカザキに関する現状についてまとめた．

Keywords: Powdered Infant Fomura, *Enterobacter sakazakii*, control

春日文子，長谷川　専[*1]，松下知己[*1]，山本昭夫[*2]，岩堀淳一郎[*3]，筒井俊之[*4]，山本健久[*4]，早山陽子[*4]，澤田美樹子[*5]，本山恵子[*5]，小坂　健[*6]，花岡頼子：**鶏肉によるカンピロバクター感染のリスク評価**

食品衛生研究，**59**，15-20 (2009)

食品安全委員会の鶏肉によるカンピロバクター感染のリスク評価の原案を提供したリスク評価モデルについて概説した．

Keywords: *Campylobacter*, poultry meat, microbiological risk assessment

[*1] (株)三菱総合研究所
[*2] 兵庫県立健康環境科学研究センター
[*3] 高知大学医学部
[*4] (独)農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所
[*5] (株)日立東日本ソリューションズ
[*6] 東北大学大学院歯学研究科

春日文子：**食品分野におけるカンピロバクターのリスク評価とコントロール**

バムサ会誌，**21**，2-5 (2009)

確率論的カンピロバクターのリスク評価とその結果としての管理対策の効果について解説した．

Keywords: microbiological risk assessment, *Campylobacter*, poultry meat

春日文子，花岡頼子，長谷川　専[*1]，松下知己[*1]，山本昭夫[*2]，岩堀淳一郎[*3]，筒井俊之[*4]，早山陽子[*4]，山本健久[*4]，澤田美樹子[*5]，本山恵子[*5]，小坂　健[*6]：**鶏肉によるカンピロバクター感染のリスク評価**

病原微生物検出情報，**2010**，5-7 (2010)

食品安全委員会によるリスク評価に先行して行なわれた研究班によるリスク評価モデルについて解説した．

Keywords: *Campylobacter*, probabilistic modeling, microbiological risk assessment

[*1] (株)三菱総合研究所
[*2] 兵庫県立健康環境科学研究センター
[*3] 高知大学医学部
[*4] (独)農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所
[*5] (株)日立東日本ソリューションズ
[*6] 東北大学大学院歯学研究科

春日文子，渡邉治雄[*]：**鶏肉中のカンピロバクター・ジュジュニ／コリの食品健康影響評価**

獣医公衆衛生研究，**12**，5-8 (2010)

食品安全委員会によるリスク評価ならびにそれに先行して行なわれた研究班によるリスク評価モデルについて解説した．

Keywords: Food Safety Commission, *Campylobacter*, microbiological risk assessment

[*] 国立感染症研究所

野田　衛：**ウイルス生き残り戦略，変異とは**

食品衛生学雑誌，**50**，376 (2009)

宿主への感染はウイルスが子孫を残すための必須条件であることから，ウイルスは宿主の免疫等から逃れるため頻繁に変異を起こす．変異を起こす代表的なインフルエンザウイルスを中心に変異のメカニズムについて概説した．

Keywords: virus, mutation, mechanism

野田　衛：**電解水による衛生管理**

食と健康, **636**, 6-12 (2009)

近年, 食品取扱の現場における衛生管理の手段として電解水の利用が注目されている. 電解水に関する基本的な知識や具体的な使用方法・使用場所など, 電解水の効果的な使い方や注意点などについてに概説した.

Keywords: electrolyzed water, hygienic management, food hygiene

小西良子：**医食住にかかわるカビ毒**

モダンメディア, **55**(4), 108-119 (2009)

かびの種類によっては, 種々のストレス下でカビ毒を産生する場合がある. カビ毒とは, ヒトや動物に対して健康影響被害を及ぼす二次代謝物であり, いわゆる危害物質の一つである. その正体を正しく知ることは, 防御策を施すために必須なことである.

食品中のカビ毒, 住居や古いビルの壁紙などに増殖するかびが産生するカビ毒, 環境中のかびが体内に入り引き起こされる感染症など医学, 食品衛生学, 環境衛生学の立場からかびの出す毒素がどのような化学物質であるか, どのような毒性を有するのかの情報を提供する.

Keywords：食品中のカビ毒, 住居, 感染症

小西良子, 鎌田洋一：**食中毒の検査　食中毒の検査法**

臨床検査, **53**(6), 695-700 (2009)

食中毒の検査法として, 細菌性食中毒および自然毒（カビ毒）の検査法に焦点をあて, 紹介した. 細菌性食中毒の検査法では, 病原微生物の同定および毒素の分離について概説する. カビ毒の検査法では, 法的拘束力を持つ通知方から品質管理で良く用いられる簡易迅速法までをまとめた. また, 近年問題となっている検査法のバリデーションに対するわれわれの取り組みも紹介する.

Keywords：細菌性食中毒, カビ毒, 検査法

小西良子：**カビ毒のリスク評価と製造現場でのカビ対策　総アフラトキシンのリスク評価と基準値設定への動き**

食品工業, **52**(14), 20-38 (2009)

カビ毒の紹介および我が国で最近基準値が策定された総アフラトキシンについて, 平成21年3月に食品安全委員会よりだされた「かび毒評価書 総アフラトキシン（アフラトキシンB1, B2, G1及びG2)」を基にそのリスク評価の解説と基準値策定への動きについて述べる.

Keywords：総アフラトキシン, 基準値設定, 評価書

天野憲一[*1], 斉藤志保子[*2], 八柳　潤[*2], 三沢尚明[*3], 大西貴弘：***Campylobacter jejuni* LPSと疾患とのかかわり**

エンドトキシン研究, **11**, 23-25 (2009)

*Campylobacter jejuni*の病原性におけるLPSの役割について実際の症例を交えながら解説した.

Keywords: LPS, Endotoxin, *Campylobacter jejuni*

[*1] 秋田大学バイオサイエンス教育・研究センター

[*2] 秋田県健康環境センター

[*3] 宮崎大学

大西貴弘：**グリコシル化によるエンドトキシン認識分子の活性調節**

エンドトキシン研究, **12**, 39-43 (2009)

エンドトキシン認識分子であるTLR4, MD-2の機能がグリコシル化によってどのように制御されているか解説した.

Keywords: LPS, Endotoxin, TLR4, MD-2

大西貴弘, 室井正志, 棚元憲一：**MyD88非依存性経路におけるTLR4二量体形成の役割**

エンドトキシン研究, **12**, 72-74 (2009)

エンドトキシンの細胞内情報伝達経路であるMyD88依存性経路と非依存性経路の活性化機構の違いについて解説した.

Keywords: LPS, Endotoxin, MyD88

工藤由起子：**清涼飲料水における微生物を原因とする苦情**

食品衛生研究, **59**(7), 7-13 (2009)

清涼飲料水に関する微生物学的な問題点を整理し, 安全な製品が製造され, 消費者が適切に消費するための要点について検討した. その結果, 果汁飲料と茶系飲料での汚染事例が多いこと, 開封前の事例では流通時での容器の破損による微生物汚染が製造時の事故よりも原因として多いこと, 開封後では消費者の消費方法が原因となることが示唆された. また, 流通も製造者の責任の範囲にあることが関係者に認識される必要性が示された.

Keywords: beverage, microbe, complaint

小西良子, 杉山圭一：**マイコトキシン被害の現状とその対策について**

獣医公衆衛生研究, **12**(2), 9-11 (2010)

わが国におけるマイコトキシンの被害状況について, 毒性を踏まえ概説したうえで, 今後の対策について解説した.

Keywords: mycotoxin, toxicity, pollution, prevention

奥田晴宏, 宮田直樹[*]：**ステムを知れば薬がわかる**

第35回

PHARM. TECH. JAPAN, **25**, 1351-1358 (2009)

ステロイドホルモンを示すステムとして，「(-)estr-」，「(-)gest(-)」，「-teststerone/-sterone/-ster-」，「(-)cort (-)」，「-andr-」ならびに抗アンドロゲン薬のステムとして「(-)terone」を紹介した．

Keywords: INN, JAN, stem

---

* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏，宮田直樹*：**ステムを知れば薬がわかる 第37回**

PHARM. TECH. JAPAN, **25**, 1867-1875 (2009)

プレドニゾン／プレドニゾロン誘導体を示すステムとして「(-)pred-」，「-metasone，-methasone」，「-betasol」を，ステロイド誘導体医薬品を示すステムとして「-olone」を，局所適用のアセタール基をもつステロイド類を示すステムとして「-onide」を紹介した．

Keywords: INN, JAN, stem

---

* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏，宮田直樹*：**ステムを知れば薬がわかる 第40回**

PHARM. TECH. JAPAN, **25**, 2479-2485 (2009)

抗寄生虫薬（抗原虫薬あるいは駆虫薬）を示すステムとして，「-nifur-」，「-ectin」，「-oxanide」，「-bendazole」，「-antel」，「-nidazole」および「arte-」を紹介した．

Keywords: INN, JAN, stem

---

* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏，宮田直樹*：**ステムを知れば薬がわかる 第43回**

PHARM. TECH. JAPAN, **26**, 253-259 (2010)

miconazole（ミコナゾール）系抗真菌薬を示すステム「-conazole」は，リン化合物医薬品を示すステム「-fos/-vos」，「(-)fos-」／「-fosfamide」／「-fosine」，診断薬を示すステム「gado-」および「-fenin」紹介した．

Keywords: INN, JAN, stem

---

* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏：**品質に関するトピックの動向　Q8(R1)：製剤開発（補遺）**

医薬品研究，**40**，660-666 (2009)

平成20年11月ブラッセル会合でステップ4合意に達したQ8(R1)を解説した．Q8(R1)は，すでに合意したQ8ガイドライン「製剤開発」にその補遺を追加したものである．この補遺の完成によりQ8のimplementationが進むことが期待される．

Keywords：製剤開発，ICH，デザインスペース

福原　潔：**フェノール性抗酸化物質をシーズとした高機能性分子の開発**

ビタミン，**84**，22-25 (2010)

代表的な天然抗酸化剤であるカテキンとレスベラトロールについて，抗酸化活性の増強および毒性の軽減に有効な構造修飾について検討を行った．平面型カテキンは天然カテキンから1ステップの化学修飾によって合成でき，分子全体の立体構造を平面に固定化することによって抗酸化活性を大幅に増強させること，また，主な毒性と考えられるプロオキシダント効果を天然カテキンと比べて軽減させることに成功した．平面型カテキンは強力な抗ウイルス作用および癌細胞の増殖抑制効果も示すことから医療への利用が期待される．レスベラトロールは強力な抗酸化作用とともに細胞寿命の延伸作用を示すことからアンチエージング物質として話題になっている．しかしながらレスベラトロールはin vitroにおいて遺伝毒性を示し，抗酸化活性と毒性が同じ4′位の水酸基構造に由来している．高機能化，安全性向上を目的とした誘導化は非常に難しい課題であったが，水酸基のオルト位にメチル基を導入することによって抗酸化能を飛躍的に増強させること，および遺伝毒性をほぼ完全に消失させることに成功した．

Keywords: カテキン，レスベラトロール，抗酸化剤

最上（西巻）知子：**多価不飽和脂肪酸の化学と代謝**

治療学，**43**，815-818 (2009)

アラキドン酸やドコサヘキサエン酸などの多価不飽和脂肪酸の構造，生合成，エイコサノイドへの代謝，β-酸化について解説した．

Keywords: polyunsaturated fatty acids, metabolism

穐山　浩，安達玲子，手島玲子：**食物アレルギーについて**

都薬雑誌，**3**，140-143 (2009)

食物アレルギーの症状の中で重篤な場合はアナフィラキシーが起こる．アナフィラキシーとは食物，薬物，ハチ毒などが原因で起こる即時型アレルギー反応の一つの総称をいい，皮膚，呼吸器，消化器など多臓器に症状が現れる．時に血圧低下，意識障害などのショック症状を引き起こす．このような生命を脅かす危険な状態をアナフィラキシーショックと呼ばれている．

非常にまれな疾患であるが，ある特定の食物と運動の組み合わせで蕁麻疹から始まり，ショック症状にいたる場合があり，食物依存性運動誘発性アナフィラキシー(food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA)という．原因抗原として頻度の多いものは小麦・甲殻類などがある．本稿では，食物アレルゲン，交差反応性，診断方法，食物アレルギー表示，食物アレルギーの治療・予防について紹介した．

Keywords: Food Allergen, Detection Method, ELISA

近藤一成：**アポトーシスの分析法**

ぶんせき，**423**，139-144 (2010)

近年，プログラムされた細胞死であるアポトーシス，ネクローシスをはじめ様々な細胞死が報告され，分析法も様々である.アポトーシス分析法について，現在のアポトーシスの定義から現在の標準的な分析法である細胞核染色からアポトーシス誘導因子などの細胞免疫染色による局在変化の顕微鏡による観察と超高分解能の共焦点顕微鏡STEDなどの最新の進歩について記述した．

Keywords: apoptosis, cell death assay

安達玲子，酒井信夫，穐山　浩，手島玲子：**特定原材料えび・かにの表示と検査法について**

食品衛生研究，**59**，7-14 (2009)

わが国のアレルギー物質を含む表示制度は平成13年にスタートした．その際，原因物質別の発症数及び重篤度に関する調査結果を基に，卵，牛乳，小麦，そば，落花生の５品目が特定原材料に指定され，全ての流通段階での表示が義務付けられた．また，20品目が特定原材料に準ずるものに指定され，表示が推奨された．平成20年度にはえびとかにが新たに特定原材料に追加されるという大きな改正が行われた．わが国のアレルギー物質を含む食品の検査制度，えび・かにが特定原材料となった経緯，新たに開発されたえび・かにの検査法，及びこの検査法を含む形で改正された検査法通知の主な改正点について概説した．

Keywords: food allergy, labeling, detection methods

安達玲子，酒井信夫，穐山　浩，手島玲子：**アレルギー物質を含む食品の表示と検査法ーえび，かにの表示義務化ー**

食品衛生学雑誌，**50**，J225-J230 (2009)

わが国のアレルギー物質を含む表示制度は平成13年にスタートした．その際，原因物質別の発症数及び重篤度に関する調査結果を基に，卵，牛乳，小麦，そば，落花生の５品目が特定原材料に指定され，全ての流通段階での表示が義務付けられた．また，20品目が特定原材料に準ずるものに指定され，表示が推奨された．平成20年度にはえびとかにが新たに特定原材料に追加されるという大きな改正が行われた．わが国のアレルギー物質を含む食品の検査制度，えび・かにが特定原材料となった経緯，新たに開発されたえび・かにの検査法，及びこの検査法を含む形で改正された検査法通知の主な改正点について概説した．

Keywords: food allergy, labeling, detection methods, shrimp, crab

天沼喜美子，森川　馨：**2008年の「医薬品安全性情報」からー免疫抑制薬使用に伴う感染症のリスクについてー**

The Japanese Journal of Antibiotics, **62**, 460-470 (2009)

2008年の「医薬品安全性情報」から，免疫抑制薬エファリツマブ，ナタリツマブ，リツキシマブ，ミコフェノール酸等に関連する進行性多巣性白質脳症（ウイルス感染症）のリスク，TNF-α阻害薬に関連する真菌感染症について解説した．

Keywords: drug safety, immunosuppressant, infectious disease

天沼喜美子，森川　馨：**海外の医薬品安全性情報の入手と活用**

月刊薬事，**52**，55-61 (2010)

海外の医薬品安全性情報を収集し当研究所ホームページを通して隔週で情報提供している「医薬品安全性情報」について紹介し，米国FDAの安全性情報のサイト，有害事象報告システム，患者向け医薬品ガイド，英国MHRAの安全性情報サイトなどについて，具体例を交えて解説した．

Keywords: Overseas drug safety information

窪田邦宏，天沼　宏，森川　馨：**2008ー2009年に米国およびカナダで発生したピーナッツバターおよびその含有製品による*Salmonella* Typhimuriumアウトブレイク**

食品衛生研究，**59**，7-15 (2009)

2008年11月から2009年4月にかけて，全米46州およびカナダで700人以上が発症する大規模な*Salmonella* Typhimuriumアウトブレイクが発生した．多数の会社が原材料として当該企業から汚染の可能性があるピーナッツ加工品を購入しており，それを元に製造された製品の回収は多岐にわたっていた．本アウトブレイクの経緯，疫学調査，米国における対応および日本への影響等を紹介した．

Keywords: *Salmonella* Typhimurium, peanut butter and peanut butter-containing products, food safety

登田美桜，畝山智香子，山本　都，森川　馨：**中国における乳及び乳製品のメラミン汚染**

食品衛生学雑誌，**50**，J231-235 (2009)

2008年9月，中国においてメラミンに汚染された乳児用粉ミルクを摂取した乳児で腎臓障害の大規模アウトブレイクが報告された．中国で発生した乳及び乳製品におけるメラミン汚染の問題に関して，汚染発生の経緯や世界各国の対応状況などを紹介した．

Keywords: melamine, milk and milk products, food safety

森田　健：**GHS分類のための健康有害性評価基準：毒性情報の種類とデータの質の評価**

化学経済，**56**，62-67 (2009)

GHSは化学品の持つ危険有害性の通知手段（ハザードコミュニケーションツール）であり，その第一歩は，危険有害性の的確な評価に基づく化学物質のGHS基準による分類である．しかしながら，とくに健康有害性（毒性）においては「的確な評価」は容易ではない．健康有害性情報にはどのような種類のものがあり，そのデータの質や妥当性の評価はどのように行うのか，ならびにGHSで多く引用しているOECDテストガイドラインとはどのようなものかなどについて，ECHA（欧州化学品庁）によるREACH導入ガイダンス文書などをもとに概説した．

Keywords: GHS, OECD test guideline, GLP

森田　健：**GHS分類のための健康有害性評価基準：毒性データ評価の要点（Part 1）**

化学経済，**56**，69-75 (2009)

GHS分類に利用する急性毒性試験，刺激性試験（皮膚，眼および気道），感作性試験（皮膚あるいは呼吸器），生殖細胞変異原性試験および発がん性試験の各種データ評価における要点を概説し，関連OECDテストガイドラインを紹介した．

Keywords: GHS, data evaluation, OECD test guideline

森田　健：**GHS分類のための健康有害性評価基準：毒性データ評価の要点（Part 2）**

化学経済，**56**，88-93 (2009)

GHS分類に利用する生殖毒性試験，特定標的臓器毒性試験（反復暴露）および吸引性呼吸器有害性の各種データ評価における要点を概説し，関連OECDテストガイドラインを紹介した．さらに，GHS分類実施における留意点をまとめた．

Keywords: GHS, data evaluation, OECD test guideline

斎藤嘉朗，澤田純一：**ファーマコゲノミクス**

日本臨床，**67**，1175-1179 (2009)

医薬品の薬効の有無や有害事象（副作用）の発現には個人差や人種差が認められ，時として生命に関わる問題となる場合もある．これらの薬物応答性の変化をもたらす原因としては，併用薬，飲食，生活習慣等の環境的要因の他に，遺伝的な要因がある．ゲノム配列上には，約1,000塩基に1ヵ所以上の塩基置換があり，挿入・欠失等を含めて遺伝子多型と呼ばれる．このようなゲノム配列上の個人差とも言える遺伝子多型の中には，遺伝子発現やタンパク質機能に影響を及ぼすものがあり，薬物応答性の個人による違いが現れる原因となりうる．ゲノム薬理学（ファーマコゲノミクス；PGx）は，これらの因果関係を明らかにする研究領域であり，急速に数多くの知見が蓄積しつつある．既に，医薬品への応答に影響を及ぼしうる遺伝子多型が多数報告されており，一部の遺伝子多型マーカーの中には，本邦においても体外診断薬として承認されたものもある．ここ2－3年の最近の進展を中心に，医薬品応答性予測へのゲノム薬理学的アプローチの例を紹介した．

Keywords: pharmacogenomics, drug response, adverse reaction

斎藤嘉朗，奥田晴宏，澤田純一：**ファーマコゲノミクス解析**

ファルマシア，**46**，403-408 (2010)

医薬品の奏効性及び副作用発現（薬物応答性）には個人差や人種差が認められる．これらを規定する要因には，患者の性別，年齢，体格等の背景因子，飲食物や喫煙等の環境的要因の他に，遺伝的要因がある．ゲノム上に，約1,000塩基に1ヵ所の頻度で存在する塩基置換・挿入・欠損等は，遺伝子多型と呼ばれる．遺伝子多型は，時として遺伝子発現や蛋白質機能に影響を及ぼすことが知られており，薬物応答性の個人差や人種差の原因となりうる．これらの因果関係を明らかにする研究分野は，ゲノム薬理学（ファーマコゲノミクス，PGx）と呼ばれている．当国立医薬品食品衛生研究所では，平成12年度のミレニアムゲノムプロジェクト開始以来の約10年間，主として厚生労働省傘下のナショナルセンター等と共同で，臨床上重要な合計15種の医薬品または医薬品群に関してPGx解析を行ってきた．本稿では先ずその代表的な例を紹介した．また，今後のPGx研究の参考となればと考え，筆者らの経験を踏まえた，PGx研究における留意点および得られた結果の臨床応用に関する問題点等

を書き留めた．

Keywords: pharmacogenomics, drug response, adverse reaction

斎藤嘉朗，杉山永見子，長谷川隆一：**一塩基多型（SNP）解析**

ぶんせき，**5月号**，239-245（2010）

遺伝子多型は，ゲノム配列上に約1,000塩基に1ヵ所の頻度で存在する塩基の置換，欠失，挿入（以下，塩基置換等）であり，特に1塩基の置換をsingle nucleotide polymorphism（SNP）と呼ぶ．このような塩基置換等は個人毎に相違があり，転写活性の変化やアミノ酸置換等により，タンパク質の発現レベルや機能の個人差をもたらしうる．近年，疾病や医薬品の低有効性・副作用発現の原因となりうる遺伝子多型の情報が蓄積されてきており，遺伝子多型診断に基づいて，診断や患者個別化薬物治療を行うことが可能となりつつある．さらに家畜等の表現系判定にも用いられている．

また，子孫に伝わりうる生殖細胞系列の塩基置換等の他に，がん組織等の疾患組織に限局した塩基置換等（体細胞変異）がある．これらは疾病の原因や薬剤耐性に関連していることが，近年明らかとなってきており，特にがんの分野では注目を集めている．

これら遺伝子多型や体細胞変異を診断するための方法には，現在までに多くの手法が開発されており，診断の目的，遺伝子多型の性質及び周辺配列，試験対象となる試料，コスト，スループット，精度等の点から目的にかなった方法を選択することが可能となっている．特に2006年後半から2009年までに論文発表または臨床応用（実用化）された遺伝子多型解析法に絞って紹介した．

Keywords: single nucleotide polymorphism, method, detection

鹿庭なほ子，長谷川隆一：**重篤副作用を予防するために－重篤副作用発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究**

日本病院薬剤師会雑誌，**45**，1181-1185（2009）

薬物による重篤な副作用のひとつに，皮膚障害を主症状とするスティーブンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome）（SJS）及び中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis）（TEN）がある．近年，特定の薬物が誘因となって発症するSJS/TENには，特定のHLAタイプが強く関与していることが明らかになってきた．本稿では，病院で働く薬剤師を対象に，SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーに関する最近の研究，並びに，国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）・医薬安全科学部が，SJS/TEN発症に関連するバイオマーカーの探索的研究を行うために構築した症例集積システムについて紹介するとともに，症例集積に対する協力を要請した．

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, HLA-B locus

Tohkin, M., Ishiguro, A., Kaniwa, N., Saito Y., Kurose, K., Hasegawa, R.: **Prediction of Severe Adverse Drug Reactions from Pharmacogenetic Biomarkers**

Drug Metab.Pharmacokinet., **25**, 122-133（2010）

Severe adverse drug reactions（ADRs）are a major issue for drug therapy because they can cause serious disorders and be life-threatening. Many severe ADRs appear to be idiosyncratic and unpredictable. Genetic factors may underlie susceptibility to severe ADRs and identification of predisposing genotypes may improve drug therapy through prescreening carriers for specific genetic biomarkers. In this review, we clarify the current status of ADRs in Japan from open ADR data sources. Then, we introduce recent progress in pharmacogenetic biomarkers for severe cutaneous ADRs, liver injury, and statin-induced myopathy. Key challenges for discovery of predictable risk alleles for these severe ADRs are also discussed.

Keywords: drug-induced liver injury, drug-induced myopathy, Stevens-Johnson syndrome

井上　達：**内分泌撹乱化学物質の低用量作用と毒性学のあたらしい課題**

科学 *Science Journal KAGAKU*, **79**, 1022-1028（2009）

内分泌撹乱化学物質がヒトや野生生物の生殖に影響を与えるという危惧が新聞などで取り上げられてから10年余を過ぎた．ほ乳瓶のビスフェノールAや玩具のフタル酸エステル類が話題になったが，ひと頃のような大きな話題にはならなかった．内分泌撹乱研究の背景を振り返り，毒性学における問題点を整理した．

Keywords: 低用量影響，内分泌機能の概念の拡張，生体調節障害の毒性学

井上　達：**内分泌撹乱化学物質の低用量問題とストカスティックな生体反応**

環境技術，**39**(5)，7-12（2010）

低用量問題は，独立した3つの要素からなる複合問題であった．すなわち，第1は，毒性学が危害兆候を高容量作用から推定する方法で成り立ってきたこと，従って低用量影響についてはデータが少ないこと，第2は，これが生体のホメオステーシスに関わる調節機構の障害と

いうこれまでの毒性学で，未開拓の問題であったこと，そして，第3に，それがストカスティック（確率論的）な生体反応を対象とした文字通りの低用量科学としての毒性学の問題であったこと，の3点に基づいていた．いずれも未経験の新しい事柄であったため解明に時間を要したが，いまその本態が明らかになろうとしている．
Keywords: 決定論的生体反応，毒性遺伝子シグナル，電算毒性学

菅野　純：**イントロダクション：毒性学としての薬剤性障害**
病理と臨床，**27**(8)，712-716 (2009)
毒性学が動物の診断学（症候学）に頼った評価法を実施している限り，物質Aと物質Bの複合暴露実験の結果は（A＋B）の結果として分析することが出来ず，新たな物質Cの影響として捕えざるを得ない．このことが，複合影響研究の足かせになって来たのである．すなわち，組み合わせの数だけ逐次，試験を実施することとなると，その数は膨大ですべてを到底検討できないからである．A＋BをCではなく，AとBの特徴からA＋Bとして分析可能にするためには，分子レベルでの生体反応を網羅的に記載・解析する必要がある．我々は毒性学の近代化を目指して，Percellome（パーセローム）トキシコゲノミクスなる網羅的遺伝子解析プロジェクトを進めている．薬剤障害の臨床情報と，そこでの病理診断，病院解析の情報は，当然ながら基礎的な研究を進める毒性学にとって，この上ない貴重なデータである．毒性学が病院や医学部の中にあるべき時代が到来している．
Keywords: 毒性学，Percellomeトキシコゲノミクス，複合影響

菅野　純：**ナノマテリアルの毒性予測ー発がん性を中心にー**
ファルマシア，**45**(3)，251-256 (2009)
ナノマテリアルの毒性研究は始まったばかりのため，暴露後の短期間における影響に関するものに限定されることが多く，評価に時間のかかる影響の知見は乏しい．その中で，多層カーボンナノチューブ（MWCNT）に含まれるアスベスト様の形状の粒子については，既存の知識から容易に予想される中皮腫誘発性の検討を行った．これは，ナノテクノロジー製品の大量生産・消費の開始以前の段階，即ち国民への暴露が起こっていない現段階において，逐次，開発側へ毒性情報を伝達することで産業活性化と安全確保の両立を図ることが重要であると考えた結果である．1980～90年代の間違った毒性評価により，アスベスト禍が拡大してしまっているが，ハイテクの旗手たるナノマテリアルはこの轍を踏んではならない．
Keywords: 多層カーボンナノチューブ，中皮腫，ナノマテリアル

小島　肇：**動物実験データなしで新規医薬部外品の申請はどこまで可能か？**
BIO INDUSTRY, **26**, 42-49 (2009)
医薬部外品の許認可申請に求められる安全性試験法において，動物実験データなしで，例えば，類似物質による過去のデータベース，構造活性相関，動物実験代替法（以下，代替法と記す）によって新規医薬部外品の申請および認可が行われるかをシミュレーションした．代替法として認められた公的な方法はまだ少なく，国内で医薬部外品の安全性評価における代替法の使い方についての検証が進んでいる現状において，代替法で申請された結果がどれほど認可されるかは断言できない．
Keywords: 医薬部外品，動物実験代替法，安全性評価

小島　肇：**REACHにおける環境影響試験**
フレグランスジャーナル，**2009-8**，46-51 (2009)
REACHで必要とされている環境影響評価試験法として，以下の試験法が挙げられる．
1）水生生物への影響試験
2）活性汚泥呼吸阻害
3）環境中運命および挙動
4）陸生生物への影響
REACHにおいて，1ｔを越える新規物質の場合，無脊椎動物を用いる急性毒性試験および水生生物を用いた生長阻害試験が必要となる．10ｔを越えると魚類を用いた急性毒性試験が必要となる．ただし，対象物質の溶解性が重要な指標であり，これが低い場合，急性毒性試験よりは長期の毒性試験が必要となる．この場合および100ｔ以上となると，無脊椎動物および魚類を用いた長期毒性試験が必要となる，REACHに関する試験法では，生態系の機能に着目して生物群を選定し，その中で取り扱いが容易でかつ感受性が比較的高いものを供試生物種として示しており，その生物種を用いた試験がOECDテストガイドラインで推奨されている．
Keywords: REACH，化学物質，環境影響

小島　肇，新井晶子*，北條麻紀：**再構築培養表皮モデルを用いた遺伝毒性の評価**
コスメトロジー研究報告，**17**，57-62 (2009)
3次元培養表皮を用いたコメットアッセイの試験法開発を目的とした．3次元培養表皮モデルとしては，ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）株式会社が製造販売している3次元培養表皮モデルLabCyte

EPI-MODEL12または24を実験に用いた．酵素処理条件，最適な溶媒濃度を検討した後，著名な遺伝毒性物質であるマイトマイシンC（MMC），メチルメタンスルフォネート（MMS）および4ニトロキノリンNオキシド（4-NQO）を用いてこれら物質の細胞毒性を調べ，その結果をもとにコメットアッセイを実施した．

その結果，最適な酵素処理条件および溶媒濃度を決定でき，3次元培養表皮モデルを用いたコメットアッセイの試験法開発という目的を達成できた．得られた結果からMMCおよび4-NQOはコメット出現頻度を増加させるが，MMSはその強い細胞毒性からコメットを明確に引き起こさないと判断された．

Keywords: コメットアッセイ，遺伝毒性，培養表皮モデル

---

* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

小島 肇：**現在の動物実験代替法の状況について**

LABIO21, **38**, 17-20 (2009)

昨今，動物実験に関する国際スタンスを説明した後，昨今の国内外における動物実験代替法に関する国際動向を概説した．

Keywords: 動物実験代替法，安全性試験，動物実験

小島 肇：**医薬部外品の製造販売承認申請における安全性試験の資料に関するあり方検討会報告**

日皮協ジャーナル，**32**，82-91 (2010)

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性試験の資料に関するあり方検討会を設立し，皮膚科専門医や業界団体の意見を加えた行政的な評価システムを構築した．この下部組織として，試験法毎に皮膚刺激性，感作性，皮膚透過性・経皮吸収性，眼刺激性，光関連毒性および遺伝毒性の6分科会を設け，動物実験代替法(以下，代替法と記す）を積極的に導入しながら，安全性評価の質の維持を基本に協議した．

その結果，動物福祉や動物実験の3Rs（Reduction, Refinement and Replacement）は尊重しなければならないが，医薬部外品の安全性レベルを維持することがより重要である．単純に，動物実験を実施しない，代替法のみという選択肢はありえない．代替法はOECD（経済協力開発機構）テストガイドラインや公的な機関でバリデーション研究や第三者評価が実施されたものしか認めない．代替法を利用する際には，その適用範囲や限界を理解した上で実施されるべきであるなどの結論を得た．

Keywords: 医薬部外品，安全性評価，動物実験代替法

小島 肇：**メーカー担当者が知っておくべき最近の動物実験代替法の話題**

コスメティックステージ，**4**，56-61 (2010)

JaCVAM（Japanese Center for the Validation of Alternative Methods）の一員として国際的な交流機会が多い仕事柄，動物実験の3Rs（Reduction, Refinement, Replacement）のうち，Replacementにあたる動物実験代替法（以後，代替法と記す）に関する国内外の情報を入手しやすい立場にいる．そこで，2009年の代替法に関する国内外の動向のうち，化粧品メーカー担当者に知っておいて頂きたい内容を簡単にまとめた．

Keywords: 医薬部外品，化粧品，動物実験代替法

西川秋佳：**行政より見た現状と将来（Administrative view of the present and future)**

FFIジャーナル，**214**，235-237 (2009)

In spite of remarkable advances in cancer research, recent data indicate that cancer mortality has been consistently increasing in Japan, accounting for approximately one thirds of total mortality. This situation drives further progress for cancer prevention. It is well documented that food as well as smoking is a principal causative factor for cancer development. On the other hand, it is also reported that a number of foods and their constituents exert chemopreventive effects against carcinogenesis in experimental animals. In this context, administrative system for approving chemopreventive foods or their constituents should be consolidated based on scientific evidence.

Keywords: 食品，がんリスク，がん化学予防

Eastmond, D.A.[*1], Hartwig, A.[*2], Anderson, D.[*3], Anwar, W.A.[*4], Cimino, M.C.[*5], Dobrev, I.[*6], Douglas, G.R.[*7], Nohmi, T., Phillips, D.H.[*8] and Vickers, C.[*9]: **Mutagenicity testing for chemical risk assessment**

Mutagenesis, **24**, 341-349 (2009)

Since the publication of the International Programme on Chemical Safety (IPCS) Harmonized Scheme for Mutagenicity Testing, there have been a number of publications addressing test strategies for mutagenicity. Safety assessments of substances with regard to genotoxicity are generally based on a combination of tests to assess effects on three major end-points of genetic damage associated with human disease: gene mutation, clastogenicity, and aneuploidy. It is now clear from the results of international collaborative studies and the large databases that are currently available for the assays evaluated that no single assay can

detect all genotoxic substances. The World Health Organization therefore decided to update the IPCS Harmonized Scheme for Mutagenicity Testing as part of the IPCS project on the Harmonization of Approaches to the Assessment of Risk from Exposure to Chemicals. The approach presented in this paper focuses on the identification of mutagens and genotoxic carcinogens. Selection of appropriate in vitro and in vivo tests as well as a strategy for germ cell testing are described.

Keywords: mutagenicity testing, genotoxicology, risk evaluation, hazard identification

---

*1 University of California, Riverside, USA
*2 Technische Universität Berlin, Germany
*3 University of Bradford, Bradford UK
*4 Ain Shams University, Egypt
*5 Environmental Protection Agency, USA
*6 Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Germany
*7 Health Canada, Canada
*8 Institute of Cancer Research, UK
*9 World Health Organization, Switzerland

Masumura, K.: **Spontaneous and induced *gpt* and Spi⁻ mutant frequencies in *gpt* delta transgenic rodents**

Genes and Environ., **31**, 105-118 (2009)

Transgenic rodent mutation assays are useful models for investigating the genotoxicity of chemicals *in vivo*. Transgenic *gpt* delta mice contain multiple copies of chromosomally integrated lambda EG10 phage shuttle vector, which contains reporter genes that allow detection of mutations. This system can identify both point mutations by the *gpt* assay (6-thioguanine selection) and certain types of deletions using the Spi⁻ assay. Transgenic *gpt* delta rats, which have the same lambda EG10 DNA copies as *gpt* delta mice, have also been developed. More than 20 chemicals and irradiations have been analyzed with these systems, and this review summarizes the MFs and treatment conditions. The data demonstrate that these transgenic rodent models are useful for detection and analysis of point mutations and deletions *in vivo*.

Keywords: *gpt* delta transgenic rodent, mutant frequency, *gpt* assay, Spi⁻ assay

広瀬明彦：**化学物質の健康影響に関する基準値等の設定方法と最近の国際動向**

日本保健物理学会，**44**，296-305 (2009)

The frame work of chemical risk assessment consists of the four key steps: hazard identification, dose-response assessment, exposure assessment, and risk characterization. After the hazard identification step, generally, a threshold approach or a non-threshold approach is selected as a procedure of dose-response assessment, in accordance of genotoxic characterization. Traditionally, default uncertainty factors had been used for TDI (tolerable daily intake) derivation in the threshold approach, and specific mathematical models had been used for low-dose extrapolation, such as VSD (virtual safety dose) derivation, in the non-threshold approach. In order to derive more scientifically rational TDIs or to increase transparency, use of chemical specific adjusting factors (CSAFs) and/or a benchmark dose approach method have been recommended recently by WHO/IPCS for the guidance value derivation. The procedures and current trends of guidance value setting, such as TDIs or VSDs, for human health effects by chemical exposure was summarized in this article.

Keywords: chemical risk assessment, TDI, VSD

Hirata-Koizumi, M., Matsuyama, T.*, Imai, T., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **Disappearance of gender-related difference in the toxicity of benzotriazole ultraviolet absorber in juvenile rats**

Cong. Anom., **49**, 247-252 (2009)

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) is an ultraviolet absorber used in plastic resin products, such as building materials and automobile components. In oral repeated dose toxicity studies using 5- or 6-week-old rats, this chemical induced hepatic histopathological changes, such as hypertrophy accompanied with eosinophilic granular changes and focal necrosis of hepatocytes, and male rats showed nearly 25 times higher susceptibility to the toxic effects than females. Castration at approximately 4 weeks of age markedly reduced the sex-related variation in HDBB toxicity, but some difference, less than five times, remained between male and female castrated rats. Following oral HDBB administration to male and female juvenile rats from postnatal days 4－21, such gender-related difference in toxic susceptibility was not detected; therefore, it is speculated that the determinants

of susceptibility to HDBB toxicity are differentiated between sexes after weaning. In young rats given HDBB, there was no gender-related difference in plasma HDBB concentration, and no metabolites were detected in the plasma of either sex. HDBB induced lauric acid 12-hydroxylase activity in the liver and this change was more pronounced in males than in females. These findings indicate that HDBB could show hepatic peroxisome proliferation activity, and the difference in the susceptibility of male and female rats to this effect might lead to marked gender-related differences in toxicity.

Keywords: benzotriazole ultraviolet absorber, gender-related difference, hepatotoxicity

* SNBL USA Ltd.

高橋美加，松本真理子，宮地繁樹[*1]，菅野誠一郎[*2]，菅谷芳雄[*3]，平田睦子，広瀬明彦，鎌田栄一，江馬眞：**OECD化学物質対策の動向（第15報）－第25回，第26回OECD高生産量化学物質初期評価会議（2007年ヘルシンキ，2008年パリ）**

化学生物総合管理，5，193-200（2009）

第25回OECD高生産量化学物質初期評価会議（SIAM 25）が2007年10月にフィンランド・ヘルシンキで開催され，日本が提出した1物質（1,3-ジ-o-トリルグアニジン：CAS番号97-39-2）の初期評価プロファイル（SIAP）について合意が得られた．また，SIAM 26が2008年４月にフランス・パリで開催され，日本が提出した２物質（p-トルイル酸：CAS番号99-94-5，亜硫酸ナトリウム：CAS番号7757-83-7）のSIAPについて合意が得られた．本稿では本会議で合意の得られたこれらの物質の初期評価文書について紹介する．

Keywords: OECD, HPV programme, SIDS initial assessment meeting

[*1] (財)化学物質評価研究機構
[*2] (独)労働安全衛生総合研究所
[*3] (独)国立環境研究所

松本真理子，宮地繁樹[*1]，菅谷芳雄[*2]，広瀬明彦：**OECD高生産量化学物質点検プログラム：第28回初期評価会議概要**

化学生物総合管理，5，201-209（2009）

第28回のOECD高生産量化学物質初期評価会議が，2009年４月15-17日にフランスのパリで開催された．この会議では計29物質（CAS番号で31）の初期評価文書について審議され，28物質（CAS番号で29）の初期リスク評価結果が合意された．日本は，政府が原案を作成した2-（1-Methylethoxy）ethanol（CAS：109-59-1）およびFluorescent-271（CAS：41267-43-0），また，国際化学工業協会協議会（ICCA）が原案作成した2-*tert*-Butyl-6-(5-chloro-2H-benzotriazol-2-yl)-4-methylphenol（CAS:3896-11-5）の計３物質の初期評価文書を提出し，合意された．本稿では，第28回初期評価会議の討議内容の概要を報告する．

Keywords: OECD, HPV, SIDS initial assessment meeting

[*1] (財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所
[*2] (独)国立環境研究所環境リスク研究センター

Uehara, T.[*1], Ono, A., Maruyama, T.[*1], Kato, I.[*1], Yamada, H.[*2], Ohno, Y. and Urushidani, T.[*3]: **The Japanese toxicogenomics project: application of toxicogenomics**

Mol. Nutr. Food Res., 54, 218-227 (2010)

Biotechnology advances have provided novel methods for the risk assessment of chemicals. The application of microarray technologies to toxicology, known as toxicogenomics, is becoming an accepted approach for identifying chemicals with potential safety problems. Gene expression profiling is expected to identify the mechanisms that underlie the potential toxicity of chemicals. This technology has also been applied to identify biomarkers of toxicity to predict potential hazardous chemicals. Ultimately, toxicogenomics is expected to aid in risk assessment. The following discussion explores potential applications and features of the Japanese Toxicogenomics Project.

Keyword: toxicogenomics, risk assessment, biological Markers

[*1] Shionogi & Co., Ltd.
[*2] National Institute of Biomedical Innovation
[*3] Doshisha Women's College of Liberal Arts

大野泰雄：**"GCPハンドブック"**，治験における新しい手法（マイクロドーズ臨床試験），渡邉裕司監修，（株）じほう，東京（2009），pp. 22-32

大野泰雄：**"医薬品GLPガイドブック 2009"**，非臨床試験をめぐる新たな流れ -JaCVAMの活動を中心に，（財）日本薬剤師研修センター編集，（株）薬事日報社，東京（2009），pp. 6-31

大野泰雄：**"トキシコロジー"**，編集委員長として全般的に内容の設定，原稿依頼，校正，索引作成に関与，日本トキシコロジー学会教育委員会編集，（株）朝倉書店，東京（2009）

大野泰雄：**"食品衛生ハンドブック"**，物質科学における安全性評価の考え方，体内動態の解析と評価，林　裕造，大野泰雄編集，丸善（株），東京（2010），pp. 31-37, pp. 74-82

大野泰雄：**"実践行動薬理学"**，日本薬理学会の動物実験指針と動物実験の第三者評価について，日本薬理学会編集（編集責任者：武田弘志，辻　稔，赤池昭紀），東京（2010），pp. 337-347

四方田千佳子：**"最新ジェネリック医薬品戦略"**，ジェネリック医薬品の情報，データ，品質に関する留意点～アクションプログラムをふまえて～，（株）情報機構，東京（2010），pp. 181

四方田千佳子：**"日本薬局方技術情報2010"**，一般試験法に関する技術情報，1.09定性反応，6.10溶出試験法，（財）日本公定書協会編，（株）じほう，東京（2010），pp. 19-26, pp. 75-81

香取典子，坂本知昭：**"日本薬局方第二追補　解説書"**，（株）廣川書店，東京（2009）

伊豆津健一：**"熱量測定・熱分析ハンドブック第２版"**，医薬品凍結乾燥製剤の熱測定，日本熱測定学会編，丸善（株），東京（2010），pp. 139

阿曽幸男，吉岡澄江：**"難水溶性薬物の物性評価と製剤設計の新展開"**，非晶質の緩和と結晶化，（株）シーエムシー出版，東京（2010），pp. 224-235

Hiyama, Y.：**"Quality Topics Q-IWG* Quality Implementation Working Group, Proceeding of ICH Public Meeting"**, ICH Japan Symposium 2009, (2009), pp. 114-122

檜山行雄：**"承認申請をふまえたICH Q8・9・10の実例と留意点"**，第１章　ICHQトリオの実践・運用に際し留意すべき点，石川英司監修，サイエンス＆テクノロジー（株），東京（2010），pp. 1-7

坂本知昭：**"寄生虫症薬物治療の手引き2010"**，ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班（略称，熱帯病治療薬研究班）編集，東京（2010），pp. 90-92

小出達夫：**"事例・トラブル解決から理解する　製剤・原薬合成別　スケールアップ"**，第４章　ICHQ8の概説～デザインスペースの概念を含めて～，（株）情報機構，東京（2009），pp. 135-141

小出達夫：**"承認申請をふまえたICH Q8・Q9・Q10の実例と留意点"**，第６章　QbDにおける申請時の留意点，サイエンス＆テクノロジー（株），東京（2010），pp. 94-104

川崎ナナ：**"日本薬局方技術情報2010"**，ヘパリンカルシウム，ヘパリンナトリウム，（財）日本公定書協会編，（株）じほう，東京（2010），pp. 131-134

山口照英：**"バイオ後続品／バイオシミラー医薬品～日米欧の規制・市場状況・承認事例から今後の展望～"**，（株）情報機構，東京（2010），pp. 3-19, pp. 44-57

山口照英：**"先端バイオ医薬品の評価技術最前線"** 第１章開発戦略と研究の流れ，考え方，（株）シーエムシー出版，東京（2010），pp. 3-13

日向昌司：**"先端バイオ医薬品の評価技術"**，第２章　組換体・培養細胞由来タンパク質性医薬品．３．バイオ医薬品の生産基材の選択と製造における留意点，（株）シーエムシー出版，東京（2010），pp. 43-55

多田　稔，石井明子：**"先端バイオ医薬品の評価技術"**，第３章トランスジェニック動物・植物由来タンパク質性医薬品，（株）シーエムシー出版，東京（2010），pp. 81-98

橋井則貴，小林　哲，川崎ナナ：**“先端バイオ医薬品の評価技術”**，第９章バイオ医薬品の特性解析　1.構造・組成解析，（株）シーエムシー出版，東京（2010），pp. 171-182

小林　哲，橋井則貴，川崎ナナ：**“先端バイオ医薬品の評価技術”**，第９章バイオ医薬品の特性解析　2.物理的化学的性質解析，（株）シーエムシー出版，東京(2010)，pp. 183-196

鈴木琢雄，多田　稔，石井明子：**“先端バイオ医薬品の評価技術”**，第９章バイオ医薬品の特性解析　3.生物学的性質解析，（株）シーエムシー出版，東京（2010），pp. 197-211

山口照英：**“先端バイオ医薬品の評価技術”**，第14章バイオ後続品の開発における品質・安全性・有効性評価の留意点と承認申請，（株）シーエムシー出版，東京(2010)，pp. 269-283

合田幸広：**“漢方薬・生薬薬剤師講座テキスト１　第３版”**，食薬区分と違法ドラッグ，（財）日本薬剤師研修センター編，東京（2010），pp. 108-126

合田幸広：**“日本薬局方技術情報2010”**，木クレオソート，リュウコツ末，ローヤルゼリー，生薬の鏡検写真と生薬及び漢方処方エキスの薄層クロマトグラフィー確認試験例，（財）日本公定書協会編，（株）じほう，東京(2010)，pp. 121-125, 192-194, color 3-10

合田幸広，袴塚高志（分担執筆）：**“改訂一般用漢方処方の手引き”**，（財）日本公定書協会監修，日本漢方生薬製剤協会編，（株）じほう，東京（2009）

花尻（木倉）瑠理：**“漢方薬・生薬薬剤師講座テキスト１　第３版”**，法規制薬物及び麻薬原料植物，（財）日本薬剤師研修センター編，東京（2010），pp. 213-223

内田恵理子：**“先端バイオ医薬品の評価技術”**，第８章細胞基材のマイコプラズマ試験，（株）シーエムシー出版，東京（2010），pp. 151-167

内田恵理子：**“日本薬局方技術情報2010”**，20.バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験，（財）日本公定書協会編，（株）じほう，東京（2010），pp. 85-91

五十嵐良明：**“医療材料・医療機器ーその安全性と生体適合性への取り組みー”**，マウス感作性試験，抗原性試験，土屋利江編，（株）シーエムシー出版，東京(2009)，pp. 1-6，pp. 12-17

五十嵐良明：**“衛生試験法・注解2010”**，3.2香粧品試験法，（社）日本薬学会編集，金原出版(株)，東京(2010)，pp. 673-711

Nishikawa, K., Tominaga, N., Uchino, T., Oikawa, A., Tokunaga, H.：**“Polyphosphate Contributes to Cd Tolerance in Chlamydomonas Acidophila KT-1”**, in Algae: Nutrition, Pokkution Control and Energy Sources, ed. Kristian, N., H., Nova Science Publishers, Inc., New York (2009), pp. 13-21

河村葉子：**“食品安全ハンドブック”**，第16章 食品用器具・容器包装，第17章　食品用洗浄剤，食品安全ハンドブック編集委員会，丸善(株)，東京（2010），pp. 380-397

河村葉子：**“衛生試験法・注解2010”**，3.1.6玩具，（社）日本薬学会編集，金原出版(株)，東京（2010），pp. 664-671

佐藤恭子：**“食品安全ハンドブック”**，15.8食品添加物の摂取の実態，15.9検査，15.11.5香料，食品安全ハンドブック編集委員会，丸善(株)，東京（2010），pp. 344-346, pp. 362-363

佐藤恭子：**“衛生試験法・注解2010”**，2.3.8甘味料，（社）日本薬学会編集，金原出版(株)，東京（2010），pp. 350-370

山崎　壮：**“食品安全ハンドブック”**，15.5成分規格，食品安全ハンドブック編集委員会，丸善(株)，東京(2010)，pp. 335-338

六鹿元雄：**“衛生試験法・注解2010”**，3.1.1.2 3)アセトアルデヒドおよびホルムアルデヒド など，（社）日本薬学会編集，金原出版(株)，東京（2010），pp. 603-605, pp. 626-627，pp. 632-633，pp. 640，pp. 655-658

山本茂貴：**“食品安全ハンドブック”**，13.2食中毒，食品安全ハンドブック編集委員会，丸善(株)，東京(2010)，pp. 243-245

山本茂貴：**“食品微生物学用語事典”**，保菌，汚染，二次

感染，介卵感染，一次汚染，スクレイピー，伝達性海綿状脳症，肉骨粉，中央法規出版(株)，東京（2010）

五十君静信：**"食品由来感染症と食品微生物"**，*Cronobacter sakazakii* (*Enterobacter sakazakii*)，*Staphylococcus*，中央法規出版(株)，東京（2009），pp. 306-314，pp. 424-438

五十君静信：**"食品微生物学用語事典"**，リステリア，リステリア食中毒，リステリオリジン，エンテロバクター・サカザキ，中央法規出版(株)，東京（2010）

五十君静信：**"六訂版家庭医学大全科"**，黄色ぶどう球菌食中毒，リステリア食中毒，(株)法研，東京（2010）

Sugita-Konishi, Y., Nakajima, Y.：**"Chapter 15 Nivalenol on the mycology, occurences, toxicology, analysis, control and regulation"** In: Mycotoxins in Food, Feed and Bioweapons, ed.Rai, Mahendra, Varma Ajit., Springer, Heidelberg (2009), pp. 253-273

小西良子，田端節子：**"食品安全の事典"**，2.4カビ毒，(社)日本食品衛生学会編集，(株)朝倉書房，東京(2009)，pp. 244-254

宮原美知子（分担執筆）：**"食品安全・衛生学実験"**，栄養科学シリーズNEXT，(株)講談社サイエンティフィク，東京（2010），pp. 26-45

宮原美知子（分担執筆）：**"薬学生のための栄養と健康"**，三共出版(株)，東京（2010），pp. 178-207

宮原美知子（分担執筆）：**"食品微生物学辞典"**，日本食品微生物学会監修，中央法規出版(株)，東京（2010），pp. 168，pp. 192-3

工藤由起子（分担執筆）：**"食品微生物学辞典"**，日本食品微生物学会監修，中央法規出版(株)，東京（2010），pp. 137，pp. 157，pp. 186-187，pp. 248，pp. 288-289，pp. 290，pp. 292-293

渡辺麻衣子（分担執筆）：**"食品微生物学辞典"**，日本食品微生物学会監修，中央法規出版(株)，東京（2010），pp. 24，pp. 64，pp. 98-99，pp. 127，pp. 131，pp. 139，pp. 168，pp. 175，pp. 213，pp. 218，pp. 240，pp. 265，pp. 278，pp. 294-295

鎌田洋一（分担執筆）：**"食品微生物学辞典"**，日本食品微生物学会監修，中央法規出版(株)，東京（2010），pp. 31，pp. 51，pp. 63，pp. 101，pp. 121，pp. 137

大西貴弘（分担執筆）：**"食品微生物学辞典"**，日本食品微生物学会監修，中央法規出版(株)，東京（2010），pp. 2，pp. 11，pp. 19，pp. 25，pp. 151，pp. 194，pp. 221，pp. 240，pp. 248，pp. 252，pp. 264

杉山圭一，室井正志，棚元憲一：**"エンドトキシン研究11－新生「日本エンドトキシン・自然免疫研究会」の発展を願って－"，Toll-like receptor 4への作用が期待される敗血症治療薬候補とリード化合物について**，嶋田紘，谷　徹，横地高志，清水智治，医学図書出版(株)，東京（2009），pp. 20-22

杉山圭一，室井正志，棚元憲一，小西良子：**"エンドトキシン研究12－自然免疫学の新たな展開－"**，LPS誘導性一酸化窒素産生におよぼすトリコテセン系マイコトキシンの影響，高田春比古，谷　徹，嶋田　紘，医学図書出版(株)，東京（2009），pp. 81-83

奥田晴宏：**"医薬品評価概説"**，(株)東京化学同人，東京（2009），pp. 9-48

畝山智香子：**"ほんとうの「食の安全」を考える－ゼロリスクという幻想"**，(株)化学同人，京都（2009）

畝山智香子：**"食品安全ハンドブック"**，5.5安全性情報の収集，解析とその活用，食品安全ハンドブック編集委員会，丸善(株)，東京（2010），pp. 86-90

Sato, T., Morita, T.：**"Chapter 95, Japan, In Information Resources in Toxicology, 4th Edition (Ed. Philip Wexler)"**, Academic Press, Amsterdam (2009), pp. 991-1011

城内　博，宮川宗之，森田　健：**"英和対訳　最新OECD毒性試験ガイドライン"**，(株)化学工業日報社，東京（2010）

Nakano, T., Mochizuki, Y., Kato, A., Fukuzawa, K., Ishikawa, T., Amari, S., Kurisaki, I., Tanaka, S.：**"Developments of FMO Methodology and Graphical User Interface in ABINIT-MP"**, In ed. Dimitri Fedorov, Kitaura, K., The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems,

CRC Press, Boca Raton, FL (2009), pp. 37-62

Mochizuki, Y., Nakano, T., Taguchi, N., Tanaka, S.：**"Excited States of Photoactive Proteins by Configuration Interaction Studies"**, In ed. Dimitri Fedorov, Kitaura, K., The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems, CRC Press, Boca Raton, FL (2009), pp. 63-90

Fukuzawa, K., Mochizuki, Y., Nakano, T., Tanaka, S.：**"Application of FMO Method to Specific Molecular Recognition of Biomacromolecules"**, In ed. Dimitri Fedorov, Kitaura, K., The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems, CRC Press, Boca Raton, FL (2009), pp. 133-170

井上 達, 関田清司：**"食品安全ハンドブック"**, 2.1生体科学における安全性評価の考え方, 5.2有害性影響の解析と評価, 10-1.安全性評価手法とリスク管理, 食品安全ハンドブック編集委員会, 丸善(株), 東京 (2010), pp. 17-30, pp. 66-74, pp. 170-177

菅野 純：**"食品中の化学物質と安全性"**, 第4章-2.健康食品, (社)日本食品衛生協会, 東京 (2009), pp. 138-149

関田清司, 井上 達：**"食品安全の辞典"**, 食品関連物質のリスク評価, (社)日本食品衛生学会編集, (株)朝倉書店, 東京 (2009), pp. 275-282

北嶋 聡：**"新版トキシコロジー"**, 5.3食品, 食品添加物, 食品汚染物質, 飼料添加物, 日本トキシコロジー学会教育委員会編集, (株)朝倉書店, 東京 (2009), pp. 118-126

北嶋 聡：**"3)情動・認知に関係する化学物質,平成20年度 化学物質リスク研究シンポジウム「健康と化学物質ー化学物質と幼児行動ー」講演集"**, (社)日本食品衛生協会, 東京 (2009)

小島 肇：**"新版 トキシコロジー"**, 皮膚・粘膜毒性, 日本トキシコロジー学会教育委員会編集, (株)朝倉書店, 東京 (2009), pp. 246-254

小島 肇：**"GLP/非GLP試験の具体的実施ポイント"**, 医薬部外品と化粧品, (株)情報機構, 東京 (2009), pp. 425-433

小島 肇：**"医薬部外品有効成分承認取得のための対策と課題"**, 薬用化粧品の承認取得における安全性試験をめぐる問題点, (有)フレグランスジャーナル社, 東京 (2010), pp. 48-58

Hirata-Koizumi, M., Hasegawa, R., Hirose, A. and Ema, M.：**"General Applied Toxicology 3rd ed. 81. Susceptibility of neonatal rats to xenobiotics"**, ed., Ballantyne, B., Marrs, T. C. and Syversen, T., John Wiley & Sons Ltd., Chichester (2009), pp. 2041-2054

平田睦子, 広瀬明彦：**"食品安全ハンドブック"**, 8.3.3多環芳香族炭化水素, 食品安全ハンドブック編集委員会, 丸善(株), 東京 (2010), pp. 142-144

日局各条ヘパリンナトリウムに含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及び共同検定による検証結果報告：川崎ナナ，橋井則貴，山口照英
厚生労働省庁費（平成21年4月～6月），平成21年6月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

オウゴン及びオウゴンを含む漢方処方製剤を含む生薬製剤の分析試験：合田幸広，鎌倉浩之
医療用後発医薬品品質確保対策事業経費（平成21年4月～平成22年3月），平成22年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買い上げ調査報告（痩身用健康食品）：合田幸広，鎌倉浩之
医薬品審査等業務庁費健康食品買い上げ調査経費（平成21年4月～平成22年3月），平成22年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

あへん中のモルヒネ含量試験：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏
あへん等取り扱い業務庁費（平成21年4月～平成22年3月），平成21年10月及び平成22年3月（インド産あへん77検体），平成21年10月（国産あへん11検体）厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について－鑑識用麻薬標準品の製造について（ベンゾイルエクゴニン）－：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子
厚生労働省庁費（平成21年4月～平成22年3月），平成22年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について－分析マニュアル策定について－：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏
厚生労働省庁費（平成21年4月～平成22年3月），平成22年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－強壮用健康食品－：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏
医薬品審査等業務庁費(平成21年4月～平成22年3月)，平成22年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

違法ドラッグ買上調査における成分分析の実施について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏
医薬品審査等業務庁費(平成21年4月～平成22年3月)，平成22年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の麻薬指定調査の実施について，1）試験に供する標準品試料の確保，2）試料の標準分析法の開発：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子，緒方　潤
医薬品審査等業務庁費(平成21年4月～平成22年3月)，平成22年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

違法ドラッグの分析法等の調査について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子
医薬品審査等業務庁費(平成21年4月～平成22年3月)，平成22年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品迅速分析法作成のための試験について：合田幸広，最所和宏
医薬品審査等業務庁費(平成21年4月～平成22年3月)，平成22年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

平成18年度家庭用品試験品目，BIT-8および3-メルカプトプロピオン酸エチルの細胞毒性：松岡厚子，鹿庭正昭，松田良枝，土屋利江
家庭用品等調査研究費(平成18年4月～平成19年3月)，平成21年8月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

平成21年度カスタムメイド分野審査ワーキンググループ報告書：勝呂　徹*，松岡厚子，迫田秀行，石川　格
厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成21年4月～平成22年3月），平成22年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に報告

---

* 東邦大学

平成21年度ニューロモジュレーション分野審査ワーキンググループ報告書：吉峰俊樹*，松岡厚子，中岡竜介，植松美幸
厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成21年4月～平成22年3月），平成22年4月厚生労働省医薬食品局審査

管理課医療機器審査管理室に報告

---

* 大阪大学

平成21年度再生医療（関節軟骨再生）審査ワーキンググループ報告書：中村憲正*，松岡厚子，澤田留美，加藤玲子
厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年４月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に報告

---

* 大阪保健医療大学

鉛含有金属製品の溶出試験法の比較：伊佐間和郎，河上強志，土屋利江，松岡厚子
家庭用品等試験検査費（平成20年４月～平成21年３月），平成21年６月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

家庭用品塗膜の鉛溶出量の実態調査：伊佐間和郎，河上強志，土屋利江，松岡厚子
家庭用品等試験検査費（平成20年４月～平成21年３月），平成21年８月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物の試験法の改定：河上強志，伊佐間和郎，土屋利江，松岡厚子，中島晴信*
家庭用品等試験検査費（平成20年４月～平成21年３月），平成21年12月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

---

* 大阪府立公衆衛生研究所

家庭用品中のフタル酸エステル類の含有量調査：河上強志，伊佐間和郎，松岡厚子
家庭用品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年５月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査：神野透人，香川聡子，西村哲治
環境省環境保全費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年６月環境省水・大気環境局大気環境課に報告

大型家庭用品に起因する室内空気環境汚染化学物質に関する調査：神野透人，香川聡子，西村哲治
家庭用品等試験調査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年４月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

平成21年度一斉監視指導検査報告書　サリチル酸，安息香酸，ソルビン酸，デヒドロ酢酸及びその塩類を含有する化粧品：五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

平成21年度「化粧品成分の分析法に関する研究」報告書　ニトロフラン系化合物の分析法に関する研究：五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象とした外部精度管理調査：杉本直樹，久保田領志
厚生労働省食品等試験研究費水質管理調整費（平成21年７月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省健康局水道課に報告

水質基準等検査方法検討調査：西村哲治，杉本直樹，久保田領志
厚生労働省食品等試験研究費水質管理調整費（平成21年７月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省健康局水道課に報告

残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法の開発・検証に関する試験：GC-MSによる農薬等の一斉試験法（農産物）妥当性評価試験（グループ２）：齊藤静夏，坂井隆敏，根本　了，松田りえ子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法の開発・検証に関する試験：ヒドロコルチゾン試験法（畜水産物：乳の場合）：坂井隆敏，根本　了，松田りえ子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法開発：カナマイシン試験法（畜水産物）：根本　了，

松田りえ子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成20年４月～平成21年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品に含有されるヒドロコルチゾン調査：牛乳中のヒドロコルチゾン含有量実態調査：坂井隆敏，根本　了，松田りえ子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

加工食品中の残留農薬等試験法等開発事業：加工食品試験法Ⅰ（加工食品中に高濃度に残留する農薬等試験法）の検討：坂井隆敏，齊藤静夏，根本　了，松田りえ子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

加工食品中の残留農薬等試験法等開発事業：加工食品試験法Ⅱ－新規一斉試験法開発：根本　了，坂井隆敏，齊藤静夏，松田りえ子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の汚染物質に係わる試験法の開発及び実態調査－即席めん類の酸価の測定法見直し：松田りえ子，渡邉敬浩，高附　巧
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の汚染物質に係る実態調査－一部の海産食品（タコ，ハマグリ，アサリ）およびチョコレートに含有されるカドミウム：松田りえ子，渡邉敬浩
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の汚染物質に係る実態調査－食用油及び乳幼児用乳中の３-MCPD脂肪酸エステル及び３-MCPD形成物質（グリシドール脂肪酸エステル類）の分析結果：松田りえ子，渡邉敬浩，堤　智昭
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の汚染物質に係る実態調査－食品中の３-MCPD形成物質の同定及び分析法の確立に係る試験：松田りえ子，堤　智昭，渡邉敬浩
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の汚染物質等の一日摂取量調査－製あん用豆類に含まれるシアン含量の実態調査：松田りえ子，渡邉敬浩，高附　巧
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食品中の汚染物質等の一日摂取量調査－生あんおよび加糖あんに含まれる酢酸エチルならびにトルエンの残留実態調査と摂取量の推定：松田りえ子，渡邉敬浩
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

国際的に汎用されている添加物の指定に向けた調査研究等：建部（佐々木）千絵，大槻　崇，久保田浩樹，佐藤恭子，河村葉子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品添加物の規格基準の設定に関する試験（タール色素の純度試験等）：建部（佐々木）千絵，大槻　崇，河﨑裕美，久保田浩樹，佐藤恭子，河村葉子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品添加物一日摂取量調査：佐藤恭子，河﨑裕美，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，大槻　崇，河村葉子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の食品添加物分析法の設定－塩素系殺菌料により殺菌処理された食品に含まれる臭素酸の分析：久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，大槻　崇，河﨑裕美，佐藤恭子，河村葉子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

に報告

未指定添加物等対策－鮮魚中の一酸化炭素の試験法等に関する研究：大槻　崇，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，佐藤恭子，河村葉子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

国内に流通している粗製塩化マグネシウムの規格調査：佐藤恭子，久保田浩樹，建部(佐々木)千絵，大槻　崇，河村葉子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

第９版食品添加物公定書策定に向けた一般試験法等の検討：河崎裕美，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，大槻崇，秋山卓美，伊藤裕才，多田敦子，佐藤恭子，山崎壮，河村葉子
食品等試験検査費第９版食品添加物公定書策定に向けた一般試験法等の検討費(平成21年４月～平成22年３月)，平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

既存添加物の成分規格の設定に関する研究：秋山卓美，伊藤裕才，多田敦子，山崎　壮，河村葉子
食品等試験検査費既存添加物の成分規格の設定費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品接触用途の合成樹脂製の器具・容器包装に使用されるモノマー及び添加剤の試験法の検討：平原嘉親，六鹿元雄，阿部　裕，河村葉子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

ゴム製器具・容器包装及び玩具中のニトロソアミン類及び第２級アミン類の実態調査：六鹿元雄，平原嘉親，河村葉子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

市販ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤の実態調査：阿部裕，平原嘉親，河村葉子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

調理済み食品におけるリステリア・モノサイトゲネスに関する調査研究：五十君静信，岡田由美子，朝倉　宏，山本茂貴
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

ノロウイルス不活化条件に関する調査：山本茂貴，野田衛
食品等試験検査費（平成21年10月～平成22年３月），平成22年５月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

生食用魚介類を共通食とする原因不明食中毒原因物質調査：小西良子，鎌田洋一，大西貴弘
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食中毒菌分離法の検討と分離株の保存に関する調査研究：小西良子，鎌田洋一，工藤由起子，大西貴弘
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

かび毒同時試験法開発及び分布調査：小西良子，鎌田洋一，杉山圭一
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食品中のカビ毒〔オクラトキシンＡ〕に係る試験検査：小西良子，鎌田洋一，杉山圭一，西川秋佳，梅村隆志，日比大介，石井雄二
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告」

粉末清涼飲料の細菌試験法見直しに係る試験検査：小西良子，鎌田洋一，工藤由起子
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中のカビ毒〔アフラトキシンＭ１〕に係る試験検査：小西良子，鎌田洋一，杉山圭一
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

遺伝子組換え食品検査の外部精度管理について：穐山浩，中島　治，手島玲子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

安全性未承認GM食品監視対策：穐山　浩，近藤一成，手島玲子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

安全性審査済の遺伝子組換え大豆（A2704-12系統）の定量検査法の確立と標準化：穐山　浩，手島玲子
支出委任費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月内閣府消費者庁食品表示課に報告

イチョウ葉エキス中の有害物質の分析：近藤一成，穐山浩，手島玲子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

アシタバ中のフロクマリン類の分析：近藤一成，穐山浩，手島玲子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

輸出国における農薬等の使用状況等に関する調査：山本都，登田美桜，畝山智香子，森川　馨
食品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：オルト-クロロフェノール（CAS No. 95-57-8）：森田　健，福島久美子，森川　馨
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン（CAS No. 611-06-3）：森田　健，福島久美子，森川　馨
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：2,3-ジブロモ-1-プロパノール（CAS No. 96-13-9）：森田　健，福島久美子，森川　馨
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：4-ターシャリ-ブチルフェノール（CAS No. 98-54-4）：森田　健，福島久美子，森川　馨
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：トリブチルアミン（CAS No. 102-82-9）：森田　健，福島久美子，森川　馨
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：1-ブロモプロパン（CAS No. 106-94-5）：森田　健，福島久美子，森川　馨
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：1,2,4-トリクロロベンゼン（CAS No. 120-82-1）：森田　健，福島久美子，森川　馨
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：2メチルアミノ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ブタン-1-オン及びその塩類（通称：bk-MBDB）（CAS No. 17762-90-2）：森田　健，福島久美子，森川　馨
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），

平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

東アジア人における遺伝子多型の民族差に関する研究：斎藤嘉朗
医薬品審査等業務庁費（平成21年12月～平成22年３月），平成22年４月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

重篤副作用発症と関連する遺伝子多型探索研究における症例集積方法の改良及び遺伝子マーカーの民族差の検討：鹿庭なほ子，東雄一郎，頭金正博，長谷川隆一
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年５月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

医療用医薬品の使用実態に関する調査：頭金正博，東雄一郎，長谷川隆一
医薬品審査等業務庁費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年５月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等「指定添加物等の安全性に関する試験ーマイクロアレイ技術等を用いたトキシコゲノミクスに関する調査ー」：［対象化学物質（５品目）］ 1. マルトール，2. ネロリドール，3. ジヒドロジャスモン酸メチル，4. フィトール，5. エストラゴール：菅野 純，北嶋 聡，相崎健一
食品等業務庁費（平成19年４月～平成20年３月），平成21年11月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等「指定添加物等の安全性に関する試験ーマイクロアレイ技術等を用いたトキシコゲノミクスに関する調査ー」：［対象化学物質（４品目）］ 1. 硫酸アルミニウムアンモニウム，2. 食用赤色104号，3. デヒドロ酢酸ナトリウム，4. ベルベノン：菅野 純，北嶋 聡，相崎健一
食品等業務庁費（平成20年４月～平成21年３月），平成21年11月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

タール色素等毒性試験法に関する調査・研究「タール色素「青色２号」（インジゴカルミン）単回経口投与時のマウス肝における網羅的遺伝子発現変動の解析（in vivo実験）：菅野 純，北嶋 聡
医薬品審査等業務庁費（平成19年４月～平成20年３月），平成22年２月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験（ICE法：Isolated hicken Eye Test）：小島 肇，井上 達
国際的動向を見据えた先端的安全性試験法の開発と評価に関する研究費（平成21年４月～平成22年３月），平成21年12月厚生労働省医薬食品局に報告

牛摘出角膜を用いた眼刺激性試験（BCOP法：Bovine Corneal Opacity and Permeability Test）：小島 肇，井上 達
国際的動向を見据えた先端的安全性試験法の開発と評価に関する研究費（平成22年４月～平成21年３月），平成21年12月厚生労働省医薬食品局に報告

ヒト皮膚モデル（３次元皮膚モデルEPISKIN）を用いた皮膚刺激性試験代替法：小島 肇，井上 達
国際的動向を見据えた先端的安全性試験法の開発と評価に関する研究費（平成22年４月～平成21年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局に報告

ラットを用いた塩酸セミカルバジドの慢性毒性・発がん性併合試験（平成21年度中間報告書）：高橋美和，森川朋美，井上薫，吉田 緑，西川秋佳
食品等試験検査費（平成20年４月～平成21年３月），平成22年５月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

塩酸セミカルバジドのB6C3F1マウスにおける90日間反復投与毒性試験（最終報告書）：高見成昭，前田真智子，曹 永晩，水田保子，小川久美子，今井俊夫，西川秋佳
食品等試験検査費（平成20年４月～平成21年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

塩化マグネシウムのF344ラットにおける慢性毒性・発がん性併合試験（最終報告書）：高見成昭，曹 永晩，小川久美子，今井俊夫，広瀬雅雄，西川秋佳
食品等試験検査費（平成20年４月～平成21年３月），平成21年12月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

難分解・高蓄積物質に関する毒性等調査：広瀬明彦，小野 敦，平田睦子，鎌田栄一，松本真理子，高橋美加
家庭用品等試験検査費（平成21年４月～平成22年３月），平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規化学物質のAMES試験（Q）SAR予測：広瀬明彦，小

野敦，川村智子，鎌田栄一
医薬品審査等業務庁費(平成21年４月～平成22年３月)，
平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質
安全対策室に報告

化審法試験ガイドライン案作成：広瀬明彦，小野　敦，
鎌田栄一，江馬　眞，山本雅也，井上　達，菅野　純，
西川秋佳，北嶋　聡，梅村隆志，宮島敦子
医薬品審査等業務庁費(平成21年10月～平成22年３月)，
平成22年３月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質
安全対策室に報告

大野泰雄：**マイクロドーズ臨床試験の現状：ICH M3を視野に**
日本薬物動態学会ワークショップ（2009.4）

Ohno Y.：**Accreditation of animal experiments by Japan Health Science Foundation (JHSF)**
7th World Congress on Alternatives to Animal Experiments in life Sciences (2009.8)

Ohno Y.：**Introduction of JSAAE and JaCVAM and its international cooperation with the other VAMs**
ASIATOX-V. 教育講演会（2009.9）

Ohno Y.：**Introduction of JSAAE and JaCVAM and its international cooperation with the other VAMs**
ASIATOX-V. (2009.9)

大野泰雄：**「ICHガイドラインと安全性試験」(2) ICH-M3ガイドラインにおける主な改訂の根拠について**
第三回応用トキシコロジーリカレント講座（2009.10）

大野泰雄：**動物実験の第三者認証：動物実験代替と薬学**
日本薬学会関東支部会（2009.10）

大野泰雄：**ICH-M3（臨床試験の開始に必要な前臨床試験について）の解説、ICR臨床研究入門中級編　講義**
医療技術実用化総合研究事業「臨床研究ポータルサイトICRwebを用いた研究者、倫理審査委員、臨床研究専門職、市民の教育と啓発」（研究代表者　山本精一郎）
国立がんセンター（2009.10）

大野泰雄：**ICHの動物実験代替法への貢献**
第22回日本動物実験代替法学会（2009.11）

大野泰雄：**必要な非臨床試験についてのイメージング薬について素人の個人的かつ暫定的な意見，イメージングバイオマーカーが拓く明日の医療・創薬ー放射線イメージング薬ガイダンスの提案**
医薬品開発支援機構，日本核医学会共催シンポジウム（2010.2）

大野泰雄：**臨床試験との関係における非臨床試験実施時期について**
首都圏バイオネットワーク（2010.2）

川西　徹：**後発医薬品の承認審査**
第112回日本小児学術集会（2009.4）

川西　徹：**DDS製剤の品質確保を考える**
第25回日本DDS学会ワークショップ（2009.7）

川西　徹：**抗体医薬の開発動向と課題ー期待される薬理学者の知恵と経験ー**
創薬薬理フォーラム第17回シンポジウム（2009.9）

四方田千佳子，保立仁美，吉田寛幸，川西　徹：**球形吸着炭製剤の吸着特性評価について**
日本薬剤学会第25年会（2010.5）

Sato, Y.*, Yamamoto, N.*, Tamura, T.*, Kunitoh, H.*, Ohe, Y.*, Katori, N., Sawada, J., Sakamoto, H.*, Saijo, N.*, Yoshida, T.*：**Genetic polymorphisms correlate with overall survival in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with carboplatin (CBDCA) and paclitaxel (PTX)**
The 2009 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting (2009.5)

---

* (独)国立がん研究センター

Katori, N., Saito, Y., Sai, K., Fukushima-Uesaka, H., Kurose, K., Yomota, C., Kawanishi, T., Sawada, J., Yamamoto, N.*, Kunitoh, H.*, Nokihara, H.*, Sekine, I.*, Ohe, Y.*, Yoshida, T.*, Tamura, T.*, Saijo, N.*, Matsumura, Y., Okuda, H.：**Genetic polymorphisms of *ORM1* and *ORM2* genes encoding α1-acid glycoproteins in a Japanese population**
16th ISSX North American Regional Meeting (2009.10)

---

* (独)国立がん研究センター

香取典子，斎藤嘉朗，佐井君江，福島(上坂)浩実，黒瀬光一，四方田千佳子，川西　徹，澤田純一，山本　昇*，国頭英夫*，軒原　浩*，関根郁夫*，大江裕一郎*，吉田輝彦*，田村友秀*，西條長宏*，松村保広*，奥田晴宏：**Haplotype structure of genes encoding α1-acid glycoprotein in a japanese population**
第24回日本薬物動態学会年会（2009.11）

---

* (独)国立がん研究センター

Kadoya, S.*, Fujii, K.*, Izutsu, K., Yonemochi, E.*,

Terada, K.*, Yomota, C., Kawanishi, T.：**Protein-stabilizing effect and physical property of sugar alcohols in freeze-drying**
Colorado Protein Stability Conference (2009.7)

---

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Izutsu, K., Fujii, K.*, Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E.*, Terada, K.*：**Formulation and process development of multi-component freeze-dried pharmaceuticals**
46th Annual Meeting of the Society for Cryobiology (2009.7)

---

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Fujii, K.*, Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T., Yoshihashi, Y.*, Yonemochi, E.*, Terada, K.*：**Observation of collapse phenomenon in phase-separated frozen solutions by freeze-drying microscopy**
Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 (2009.10)

---

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.：**Slow eutectic crystallization of myo-inositol in frozen aqueous solutions**
American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2009.11)

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.：**Effect of lateral membrane inhomogeneity on permeability of pharmaceuticals through vesicle-loaded barrier**
7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2010.3)

伊豆津健一，四方田千佳子，川西　徹：**凍結溶液における脂質ベジクル内の氷晶形成と糖類による脱水促進**
日本薬剤学会第25年会（2010.5）

柴田寛子，齋藤はる奈，四方田千佳子，川西　徹：**静注用プロスタグランジンE1製剤（リポPGE1製剤）の製剤品質評価**
日本ジェネリック医薬品学会第３回学術大会（2009.6）

柴田寛子，齋藤はる奈，四方田千佳子，川西　徹：**薬物封入リポソームのin vitro薬物放出試験に関する基礎的検討**
日本薬学会第130年会（2010.3）

齋藤はる奈，柴田寛子，吉田寛幸，川西　徹，四方田千佳子：**LCMS-IT-TOFを用いた注射用セファゾリンナトリウムの不純物解析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

柴田寛子，齋藤はる奈，川西　徹，四方田千佳子：**シクロスポリンカプセルの先発品と後発品における物理化学的性質と体内動態の比較評価**
日本薬剤学会第25年会（2010.5）

Aso, Y., Ohta, T., Miyazaki, T., Kawanishi, T.：**Stabilization and controlled release of β-galactosidase in cross-linked hydrophilic polymers prepared by γ-irradiation**
Controlled Release Society Annual Meeting (2009.7)

Aso, Y., Miyazaki, T., Yoshioka, S., Kawanishi, T.：**Temperature dependence of β-relaxation time of flufenamic acid in solid dispersions determined from ^{19}F-NMR relaxation time**
American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2009.11)

阿曽幸男，太田　鋼，宮崎玉樹，川西　徹：**加水分解速度の異なる結合を介して架橋したデキストランゲルからのβ-ガラクトシダーゼの放出制御**
日本薬学会第130年会（2010.3）

阿曽幸男，太田　鋼，宮崎玉樹，川西　徹：**^{13}C-CP/MAS NMRおよび熱刺激電流測定による乳糖水和物粉砕品の結晶性の検討**
日本薬剤学会第25年会（2010.5）

Miyazaki, T., Aso, Y. and Kawanishi, T.：**Crystallization rate of nifedipine at the surface of the amorphous solids determined by atomic force microscopy**
American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting (2009.11)

宮崎玉樹，阿曽幸男，川西　徹：**結晶化の駆動力および結晶-非晶質界面自由エネルギーから予測されるニフェジピン類薬物の核生成速度**
日本薬学会第130年会（2010.3）

Sakamoto, T., Tanabe, T.[*1], Sasaki, T.[*2], Oyama, Y.[*2], Nishizawa, J.[*2], Kawanishi, T., Hiyama, Y.：**Chiral analysis of amino acids using terahertz spectroscopy**
10th Asian Conference on Analytical Science（ASIANALYSIS X）（2009.8）

[*1] Tohoku University, Graduate School of Engineering
[*2] Center for Priority Area, Tokyo Metropolitan University

坂本知昭，田邉匡生[*1]，佐々木哲朗[*2]，小山　裕[*1]，西澤潤一[*2]，川西　徹，檜山行雄：**テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究Ⅲ．構造異性とテラヘルツスペクトル**
日本分析化学会第58年会（2008.9）

[*1] 東北大学大学院工学研究科
[*2] 首都大学東京

Sakamoto, T., Portieri, A.[*1], Sasakura, D.[*2], Matsubara, T.[*2], Taday, P.F.[*1], Arnone, D.D.[*1], Kawanishi, T., Hiyama, Y.：**Coating analysisi of film- and enteric-coated tablets using terahertz pulsed imaging**
Annual Meeting of Eastern Analytical Symposium（EAS2009）（2009.11）

[*1] TeraView
[*2] Bruker Optics

坂本知昭，中山幸治[*1]，檜山行雄，笹倉大督[*2]：**遠赤外・テラヘルツ波及び近赤外波を用いた打錠プロセスの異なる錠剤の分光学的特性の解析**
第26回製剤と粒子設計シンポジウム（2009.11）

[*1] 東和薬品(株)研究開発本部
[*2] ブルカーオプティクス(株)

中山幸治[*1]，坂本知昭，檜山行雄，笹倉大督[*2]：**固形製剤特性の非破壊分析法と破壊分析法の組み合わせによる解析**
第26回製剤と粒子設計シンポジウム（2009.11）

[*1] 東和薬品(株)研究開発本部
[*2] ブルカーオプティクス(株)

Sakamoto, T., Portieri, A.[*1], Sasakura, D.[*2], Matsubara, T.[*2], Taday, P.F.[*1], Arnone, D.D.[*1], Kawanishi, T., Hiyama, Y.：**Coating evaluation of commercial tablets using terahertz pulsed spectroscopy and imaging**
Terahertz Technology Forum（EAS2009）（2009.12）

[*1] TeraView
[*2] Bruker Optics

坂本知昭，中山幸治[*1]，笹倉大督[*2]，川西　徹，檜山行雄：**製錠プロセス理解のためのテラヘルツ分光法の適用性に関する研究　異なる製錠プロセスとテラヘルツ吸収**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 東和薬品(株)研究開発本部
[*2] ブルカーオプティクス(株)

坂本知昭，中山幸治[*1]，Portieri, A.[*2]，Arnone, D.D.[*2]，Taday, P.F.[*2]，笹倉大督[*3]，川西　徹，檜山行雄：**テラヘルツパルス波を用いた製錠プロセスにおける構成成分の振動分光学的解析**
日本薬剤学会第25年会（2010.5）

[*1] 東和薬品(株)研究開発本部
[*2] TeraView
[*3] ブルカーオプティクス(株)

中山幸治[*1]，坂本知昭，檜山行雄，笹倉大督[*2]：**近赤外分光法による製錠プロセスの異なる錠剤の分光学的特性に関する検討**
日本薬剤学会第25年会（2010.5）

[*1] 東和薬品(株)研究開発本部
[*2] ブルカーオプティクス(株)

小出達夫：**QbDによる医薬品開発と承認申請～Enhanced Approachを採用するためには何が必要か～**
第22回インターフエックスジャパン（2009.7）

加納健雄[*]，吉橋泰生[*]，米持悦生[*]，寺田勝英[*]，小出達夫，檜山行雄：**処方成分の親和性に基づいた造粒中の成分偏析過程の解明**
第26回製剤と粒子設計シンポジウム（2009.11）

[*] 東邦大学薬学部

Koide, T., Nagato, T.[*1], Natsuyama, S.[*1], Ohnishi, A.[*2], Kawanishi, T., Hiyama, Y.：**Observation of segregation in the granules made by high shear granulation using**

NIR and ATR-IR imaging techniques
7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2010.3)

---

*1 Powrex corporation
*2 Perkin Elmer

小出達夫，大西晃宏*1，長門琢也*2，夏山　晋*2，川西　徹，檜山行雄：**近赤外及び赤外ATRイメージングシステムを用いた医薬品品質評価に関する研究**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

*1 (株)パーキンエルマー
*2 (株)パウレック

米持悦生*，加納健雄*，吉橋泰生*，寺田勝英*，小出達夫，檜山行雄：**処方成分の親和性に基づいた高速撹拌造粒における顆粒中粒子の凝集メカニズムの解明**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 東邦大学薬学部

小出達夫，川西　徹，檜山行雄：**顕微分光イメージングシステムを用いた製剤分析手法の最適化に関する研究**
日本薬剤学会第25年会（2010.5）

加藤くみ子，石倉恵子，鈴木琢雄，石井明子，山口照英，川西　徹：**ナノ粒子DDS製剤の細胞内動態可視化に関する基礎的研究**
第18回日本バイオイメージング学会学術集会（2009.9）

加藤くみ子：**生体物質の機能解析と高性能分離分析法への応用**
第20回クロマトグラフィー科学会議（2009.11）

加藤くみ子，齋藤栄子，石倉恵子，川西　徹：**超高速LCを用たドキソルビシン内包DDS製剤の体内動態評価に向けた研究**
日本薬学会第130年会（2010.3）

楯　直子*，加藤くみ子，河西亜希子*：**D-Asp含有改変型アミロイド$\beta_{1\text{-}42}$ペプチドの神経細胞毒性に関する研究**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 武蔵野大学薬学部

加藤くみ子，石倉恵子，鈴木琢雄，多田　稔，石井明子，山口照英，川西　徹：**ナノ粒子DDS製剤の細胞内動態評価に関する基礎的研究**
日本薬剤学会第25年会（2010.5）

日向昌司，日向須美子*1，原島　瑞*2，山口照英，新見伸吾：**アネキシンA3のノックダウンはHuH7細胞の腫瘍形成を抑制する**
日本薬学会第129年会（2009.3）

---

*1 北里大学東洋医学総合研究所
*2 日本大学生物資源科学部

小林　哲，鈴木琢雄，石井明子，川崎ナナ，山口照英：**各種マトリックスを用いたペプチドのMALDI-TOF MS解析におけるシグナル強度に対する塩基性アミノ酸残基の影響**
第57回質量分析総合討論会（2009.5）

原島　瑞*，新見伸吾，長岡陽子*，斉藤千恵子*，布留川みなこ*，関泰一朗*，有賀豊彦*，山口照英：**初代培養ラット肝細胞におけるDexamethasone依存的なmRNAレベルの増加のプロテアソーム阻害剤による阻害**
第16回肝細胞研究会（2009.6）

---

* 日本大学生物資源科学部

日向須美子*，日向昌司，花輪壽彦*：**HGFにより誘導されるHepG2細胞の細胞分散及びMETリン酸化の麻黄湯による阻害**
第26回和漢医薬学会学術大会（2009.8）

---

* 北里大学東洋医学総合研究所

森瀬譲二*1，木塚康彦*2，森田一平*2，殿山泰弘*1，橋井則貴，川崎ナナ，岡　昌吾*1：**Phosphacan上に存在するHNK-1糖鎖に関する研究**
第29回日本糖質学会（2009.9）

---

*1 京都大学大学院医学研究科
*2 京都大学大学院薬学研究科

小川温子*1，中村公亮*1，大槻貴博*2，星野洪郎*2，棚元憲一，牛島廣治*3，川崎ナナ，橋井則貴，坂上ひろみ*1：**HIV感染阻害活性を示す非硫酸化シュードプロテオグリカンの合成と性質**
第29回日本糖質学会（2009.9）

---

*1 お茶の水女子大学大学院糖鎖科学教育研究センター
*2 群馬大学大学院医学系研究科
*3 藍野大学藍野健康科学センター

日向須美子*，日向昌司，花輪壽彦*：**Maoto, a kampo medicine, suppresses the HGF-induced cell motility and scattering by inhibition of MET phosphorylation**
第68回日本癌学会学術総会（2009.10）

---

* 北里大学東洋医学総合研究所

横田直人*，片岡陽平*，橋井則貴，川崎ナナ，澤田 均*：**マボヤ20Sプロテアソームのα6サブユニットは精子，卵，筋肉で異なっている**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

---

* 名古屋大学大学院理学研究科

佐野琴音*1，宮本泰則*1，川崎ナナ，橋井則貴，伊藤さつき，横山三紀*2，佐藤ちひろ*1，北島 健*3，小川温子*1：**肝再生時ラットビトロネクチンの糖鎖構造と肝星細胞接着伸展における糖鎖の影響**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

---

*1 お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科
*2 東京医科歯科大学医歯学総合研究科
*3 名古屋大学大学院生命農学研究科

山口圭子*1，大坪和明*1，荒川健司*1，Kay-Hooi, Khoo.*2，川崎ナナ，中尾広美*1，野中元裕*1，Bruce, Yong, Ma.*1，川嵜伸子*1，川嵜敏祐*1：**CD26/DPPIVの糖鎖構造と酵素活性に関する研究**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

---

*1 立命館大学糖鎖工学研究センター
*2 Academia Sinica

鈴木琢雄，石井明子，多田 稔，小林 哲，豊田淑江，川西 徹，山口照英：**抗体医薬品およびFcドメイン融合タンパク質医薬品のFc受容体（FcRnおよびFcγRI）との結合特性比較**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

多田 稔，伊藤さつき，川崎ナナ，石井明子，鈴木琢雄，小林 哲，豊田淑江，山口照英：**Notchリガンド糖タンパク質Jagged1のAlagille症候群関連変異体の機能解析**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

北川博子，豊田淑江，石井明子，鈴木琢雄，多田 稔，小林 哲，山口照英：**血管内皮前駆細胞であるEarly EPCの機能解析**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

原島 瑞*，新見伸吾，江添 悠*，日向昌司，関泰一郎*，有賀豊彦*，山口照英：**初代培養肝細胞においてHGFとAnnexin A3はプロスタグランジンE2の産生を促進しない**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

---

* 日本大学生物資源科学部

小川裕子*1，三浦ゆり*2，原園 景，金井正美*3，戸田年総*2，遠藤玉夫*2，山口照英，天野カオリ*3，秋元義弘*3，川上速人*3，津吹政可*1，矢ノ下良平*1：**ヒト唾液中に存在する２種類のエキソソームのプロテオーム解析**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

---

*1 星薬科大学医薬品化学研究所
*2 (地独)東京都健康長寿医療センター
*3 杏林大学医学部
*4 星薬科大学生物学研究室

Morita, I.*1, Kakuda, S.*2, Takeuchi, Y.*2, Satsuki, I., Kawasaki, N., Oka, S.*2：**The expression and function of HNK-1 glyco-epitope on a glutamate receptorsubunit GluR2**
2009 Annual Meeting of the Society for Glycobiology (2009.11)

---

*1 Grad. Sch. of Pharm. Sci., Kyoto Univ., Kyoto, Japan
*2 Human Health Sci. Grad.Sch. of Med., Kyoto Univ., Kyoto

後藤洋子*1，石塚保行*2，松浦知和*3，新見伸吾：**ラクトース修飾絹フィブロインのスポンジ基材で培養したヒト肝癌細胞株FLC-4細胞のスフェロイド培養と機能発現**
第18回ポリマー材料フォーラム（2009.11）

---

*1 (独)農業生物資源研究所
*2 (株)エーシーバイオテクノロジーズ
*3 東京慈恵会医科大学

村田大輔*1，野村和子*1，水口惣平*1，出嶋克史*1，安藤

恵子[*2]，三谷昌平[*2]，福島慶子[*3]，山下克子[*3]，中島　紫，伊藤さつき，川崎ナナ，野村一也[*1]：**GPIアンカー生合成遺伝子機能阻害による線虫C. elegans生殖系列の表現型解析**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

[*1] 九州大学理学研究院
[*2] 東京女子医科大学医学部
[*3] 東京工業大学イノベーション研究推進体・ライフサイエンス

伊達公恵[*]，川崎ナナ，橋井則貴，伊藤さつき，楽　娜[*]，小川温子[*]：**ブタ膵臓α-アミラーゼに対する十二指腸糖タンパク質レセプターの同定とその糖鎖認識による機能調節**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

---

[*] お茶の水女子大学理学部

Takakura, D., Kawasaki, N., Qin, Y., Huang, X., Itoh, S., Hashii, N.,Yamaguchi, T.：**Role of nuclear sialyl lewis x-conjugated glycoproteins in theproliferation of cancer cell lines**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

小川裕子[*1]，金井正美[*2]，三浦ゆり[*3]，原園　景，秋元義弘[*2]，川上速人[*2]，戸田年総[*3]，遠藤玉夫[*3]，山口照英，津吹政可[*1]，矢ノ下良平[*4]：**ヒト唾液中に存在する２種類のエキソソームの性状解析**
第54回日本唾液腺学会（2009.12）

[*1] 星薬科大学医薬品化学研究所
[*2] 杏林大学医学部
[*3] (地独)東京都健康長寿医療センター
[*4] 星薬科大学生物学研究室

原園　景，小林　哲，川崎ナナ，伊藤さつき，多田　稔，橋井則貴，石井明子，荒戸照世[*1]，柳原繁弘[*2]，八木有紀[*2]，古賀明子[*3]，津田祐理子[*3]，木村美紀子[*3]，崎田政志[*3]，北村　智[*4]，山口秀人[*4]，三村尚志[*4]，村田芳美[*4]，濱詰康樹[*5]，佐藤貴之[*5]，長東俊治[*6]，掛樋一晃[*7]，木下充弘[*7]，渡部沙木絵[*7]，山口照英：**糖タンパク質医薬品の単糖試験法の標準化**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] (独)医薬品医療機器総合機構
[*2] 協和発酵キリン(株)
[*3] 中外製薬(株)
[*4] アステラス製薬(株)
[*5] 大日本住友製薬(株)
[*6] 新潟大学理学部
[*7] 近畿大学薬学部

鈴木琢雄，石井明子，多田　稔，小林　哲，豊田淑江，川西　徹，山口照英：**抗体医薬品とFcドメイン融合タンパク質医薬品における胎児性Fc受容体（FcRn）親和性の差異に関する検討**
日本薬学会第130年会（2010.3）

豊田淑江，北川博子，石井明子，多田　稔，鈴木琢雄，小林　哲，山口照英：**血管内皮前駆細胞の機能解析 -Early EPCを中心に**
第９回日本再生医療学会総会（2010.3）

合田幸広：**一般用漢方製剤承認基準について**
日本生薬学会関西支部秋期講演会（2009.11）

合田幸広：**生薬各条並びに生薬・生薬製剤関連記載のこれから**
日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第6回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム（2009.12）

合田幸広：**生薬分野における日本薬局方の最近の話題と漢方製剤・生薬製剤・生薬用語の英語表記について**
第38回生薬分析シンポジウム（2009.12）

Goda, Y.：**Quality Control of Herbal Medicines in Japan**
57th International Congress and Annual Meeting of the Society of Medicinal and Natural Product Research (2009.8)

朱　姝[*1]，陳　芳清[*2]，佐藤杏子[*1]，合田幸広，小松かつ子[*1]：**党参の基原と品質に関する研究(1) －*Codonopsis* 属植物及び党参のITS領域の塩基配列について－**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 富山大学和漢医薬学総合研究所
[*2] 三峡大学

Nugroho, AE.[*1]，須貝壮衆[*1]，平澤祐介[*1]，森田博史[*1]，川原信夫[*2]，合田幸広，Awang, K.[*3]，Hadi, AHA.[*3]：**Vobasine alkaloids from *Hunteria zeylanica***
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

*1 星薬科大学
*2 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
*3 マラヤ大学理学部

岡坂 衛*，中垣博子*，寺門滋人*，嶋田康男*，合田幸広：**日局ユウタンの確認試験及び純度試験について**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

* 三星製薬(株)

木内文之*1，合田幸広，川原信夫*2，渕野裕之*2，菱田敦之*2，熊谷健夫*2，酒井英二*3，関田節子*4，浅間宏志*5，近藤誠三*5，山本 豊*6，菊地祐一*7，七浦光雄*8：**「薄層クロマトグラフィー用ゴシツ」について**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

*1 慶應大学薬学部
*2 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
*3 岐阜薬科大学
*4 徳島文理大学香川薬学部
*5 日本漢方生薬製剤協会
*6 日本生薬連合会
*7 (社)東京生薬協会
*8 (社)日本試薬協会

Anjiki, N.*1, 2, Goda, Y., Kawahara, N.*3：**Evaluation of taste of Kampo formulae and crude drugs by a Taste-Sensing System**
Standardization of Traditional Medicine and Future Directions, The 15th Anniversary of KIOM International Symposium（2009.11）

---

*1 (株)インテリジェントセンサーテクノロジー
*2 金沢大学大学院自然科学研究科
*3 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

安食菜穂子*1, 2，細江潤子，渕野裕之*3，池崎秀和*1，御影雅幸*2，合田幸広，川原信夫*3：**生薬類の味認識に関する研究（第10報）－精油について(1)－**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

*1 (株)インテリジェントセンサーテクノロジー
*2 金沢大学大学院自然科学研究科
*3 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

鎌倉浩之，丸山卓郎，杉村康司*，飯田 修*，合田幸広：**健康食品として流通するPassion Flower（*Passiflora incarnata*）製品の成分分析による原料植物の検討**
日本食品化学学会第15回総会・学術大会（2009.5）

---

* (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

鎌倉浩之，合田幸広：**生薬中のヒ素，水銀，鉛及びカドミウムについて（第3報）**
日本薬学会第130年会（2010.3）

Maruyama, T., Kamakura, H., Sugimura, K.*, Iida, O.*, Goda, Y.：**Botanical origin of the dietary supplement containing Passion Flower**
The 50th Anniversary Meeting of American Society of Pharmacognosy（2009.6）

---

* (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

丸山卓郎：**遺伝子情報を利用した生薬の純度試験の改定**
第38回生薬分析シンポジウム（2009.12）

丸山卓郎，若菜大悟，鎌倉浩之，杉村康司*，飯田 修*，合田幸広：***Sida*属植物として海外市場に流通する植物製品の基原種について**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

若菜大悟，丸山卓郎，鎌倉浩之，杉村康司*，飯田 修*，合田幸広：***Sida*属植物の含有成分から見た安全性の評価に関する研究**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

若菜大悟，川原信夫*1，細江智夫*2，河合賢一*2，合田幸広：**トウジン（党参）のアルカロイド成分**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

*1 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
*2 星薬科大学

天倉吉章*1，好村守生*1，川原信夫*2，若菜大悟，合田幸広，吉田隆志*1：**トウジンの確認試験に関する検討**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

*1 松山大学薬学部

*2 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

石川和樹*1，板橋武史*1，細江智夫*1，河合賢一*1，滝澤香代子*2，矢口貴志*2，福島和貴*2，若菜大悟，合田幸広：***Asperugillus novofumigatus*より得られる新規環状ペプチド及びベンゾジアゼピン誘導体の構造**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

*1 星薬科大学
*2 千葉大学真菌医学研究センター

袴塚高志，末永恵美，合田幸広：**西洋ハーブの有効性・安全性及び品質評価に関する研究(7)　チェストツリー製品の崩壊性について**
日本食品化学学会第15回総会・学術大会（2009.5）

Hakamatsuka, T.：**Current ADR Monitoring System of Herbal Medicines in Japan**
Western Pacific Regional Forum on Harmonization of Herbal Medicines Subcommittee-III (2009.9)

羽田紀康*1，中島瑶子*1，竹田忠紘*1，木内文之*1，袴塚高志，水沼周子，勢〆康代，遠藤明仁，中村高敏*2，合田幸広：**漢方製剤の品質評価に関する基礎的検討(1)　品質評価指標としての漢方処方エキス収量**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

*1 慶応大学薬学部
*2 (独)医薬品医療機器総合機構

袴塚高志：**一般用漢方製剤承認基準について**
日本生薬学会関西支部秋期講演会（2009.11）

袴塚高志，水沼周子，中村高敏*1，合田幸広，羽田紀康*2，竹田忠紘*2，木内文之*2：**漢方製剤の品質評価に関する基礎的検討(2)　スプレードライ調製の漢方処方エキスにおけるエキス収量**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

*1 (独)医薬品医療機器総合機構
*2 慶応大学薬学部

袴塚高志，水沼周子，中村高敏*1，合田幸広，羽田紀康*2，竹田忠紘*2，木内文之*2：**漢方製剤の品質評価に関する基礎的検討(3)　エキス収量による漢方製剤の品質評価**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

*1 (独)医薬品医療機器総合機構
*2 慶応大学薬学部

Furuhashi, K.*, Chung, MH., and Hattori, M.*：**Effect of Tokishakuyakusan on ovary and hypohtalamus KiSS-1 mRNA expression in hypophysectomized rats**
The American Society of Pharmacognosy (2009.6)

---

* 富山大学和漢医薬学総合研究所

Mizuno, M.*, Chung, MH., Ma, CM.*, and Hattori, M.*：**Metabolism and disposition of Antrodin D in rats**
The American Society of Pharmacognosy (2009.6)

---

* 富山大学和漢医薬学総合研究所

古橋慶子*，鄭 美和，服部征雄*：**多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)モデルにラットに対する当帰芍薬散の効果**
第26回和漢医薬学会学術大会（2009.8）

---

* 富山大学和漢医薬学総合研究所

馬　紅*1,2，鄭　美和，呂　曄*3，服部征雄*2：**春至カプセルの生殖内分泌学的効果と作用メカニズム－第２報－**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

*1 南京中医薬大学基礎医学院
*2 富山大学和漢医薬学総合研究所
*3 江蘇省中科院植物研究所

Furuhashi, K.*, Chung, MH., and Hattori, M.*：**Effect of Tokishakuyakusan on ovary and hypothalamus KiSS-1 mRNA expression in hypophsectomized rats**
The Follow-up Seminar JSPS-NRCT (2009.11)

---

* 富山大学和漢医薬学総合研究所

Mizuno, M.*, Chung, MH., Ma, CM.*, and Hattori, M.*：**Metabolism and disposition of Antrodin D in rats**
The Follow-up Seminar JSPS-NRCT (2009.11)

---

* 富山大学和漢医薬学総合研究所

Chung, MH., Suzuki, S.*, Furuhashi, K.*, Ito, E.*, Mizuno, M.*, Ma C.*, and Hattori, M.*：**Similarities and differences of Tokishakuyakusan and estrogen: Using**

ovariectomized and hypophysectomized rats
The 1st Symposium on Functional Foods in Toyama (2010.3)

---

* 富山大学和漢医薬学総合研究所

Furuhashi, K.*, Chung, MH., and Hattori, M.* : **Effect of Tokishakuyakusan on ovary and hypothalamus KiSS-1 mRNA expression in hypophsectomized rats**
The 1st Symposium on Functional Foods in Toyama (2010.3)

---

* 富山大学和漢医薬学総合研究所

Mizuno, M.*, Chung, MH., Ma C.*, and Hattori, M.* : **Metabolism and disposition of Antrodin D in rats**
The 1st Symposium on Functional Foods in Toyama (2010.3)

---

* 富山大学和漢医薬学総合研究所

勢〆康代，鄭　美和，遠藤明仁，袴塚高志，合田幸広：**新規漢方処方の品質規格に関する基礎的検討(10)　腸内細菌生育に影響を及ぼす漢方処方の比較検討**
日本薬学会第130年会（2010.3）

Kushiro, T.*1, Itoh, T.*1, Seshime, Y., Fujii, I.*2, Ebizuka, Y.*1 : **Functional analysis of fungal meroterpenoid gene cluster**
TERPNET 2009, 9th International Meeting: Biosynthesis and Function of Isoprenoids in Plants, Microorganisms and Parasites (2009.5)

---

*1 東京大学大学院
*2 岩手医科大学薬学部

Kinoshita, A.*1, Kushiro, M.*2, Seshime, Y., Fujii, I.*3, Shibuya, M.*1, Kushiro, T.*1, Ebizuka, Y.*1 : **Fungal triterpene biosynthesis: Functional analysis of oxidosqualene cyclases from *Aspergillus nidulans* and *A. oryzae***
TERPNET 2009, 9th International Meeting: Biosynthesis and Function of Isoprenoids in Plants, Microorganisms and Parasites (2009.5)

---

*1 東京大学大学院
*2 （独）農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*3 岩手医科大学

徳本廣子，下村裕子，合田幸広，飯田　修*：**鏡検によるセンナ茎粉末と葉軸粉末の鑑別**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

---

* （独）医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

中島憲一郎*，山原　悄*，池田理恵*，和田光弘*，花尻瑠理，黒田直敬*：**2種のピペリジン系デザイナードラッグの薬物動態学的相互作用に関する基礎的検討**
日本法中毒学会第28年会（2009.6）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

花尻（木倉）瑠理：**違法ドラッグ成分の分析法及び毛髪への移行性評価手法に関する研究**
日本法中毒学会第28年会（2009.6）

花尻（木倉）瑠理：**違法ドラッグ研究に関する最近の話題**
日本法中毒学会第28年会シンポジウム（2009.6）

Kikura-Hanajiri, R., Miyajima-Tabata, A., Sunouchi, M., Kawamura, M. and Goda, Y. : **Metabolic properties of *N*-OH-MDMA in rats and human**
The international association of forensic toxicologists 47th international meeting (2009.8)

山下和秀*，関　俊哲*，豊岡利正*，稲垣真輔*，東　達也*，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**HPLC-電気化学検出法を用いたデザイナードラッグの簡便かつ高感度な分析法の開発**
日本分析化学会第58年会（2009.9）

---

* 静岡県立大学薬学部

十川千春*，十川紀夫*，大山和美*，花尻（木倉）瑠理，合田幸広，曽良一郎*，北山滋雄*：**メチロンのモノアミントランスポーター阻害効果と細胞毒性**
第116回日本薬理学会近畿部会（2009.11）

---

* 東北大学大学院医学研究科

宮澤法政*，大村厚子*，生嶋昌子*，只木晋一*，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子，合田幸広：**指定薬物の構造類似**

化学物質の含有が推定されるいわゆる違法ドラッグの分析について
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

---

[*] 埼玉県衛生研究所

最所和宏，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**平成20年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について－強壮用健康食品－**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

内山奈穂子，河村麻衣子，正田卓司，福原 潔，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**合成カンナビノイドの異性体分析について**
日本薬学会第130年会（2010.3）

緒方　潤，内山奈穂子，菊地博之，徳本廣子，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**植物系違法ドラッグ製品いわゆる“ブレンドハーブ”の基原植物について**
日本薬学会第130年会（2010.3）

菊地博之，内山奈穂子，緒方 潤，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**植物系違法ドラッグ“ブルーロータス”に含まれる向精神活性を有する化合物の探索研究**
日本薬学会第130年会（2010.3）

中村憲夫[*1]，正立美樹[*1]，阿曽みすみ[*1]，小西天二[*1]，内山奈穂子，小松かつ子[*2]，服部征雄[*2]：**タイ民族薬物Kha-yaiの抗トリパノソーマ活性**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 同志社女子大学薬学部
[*2] 富山大学和漢医薬学総合研究所

小川優子[*1]，松本直実[*2]，内山奈穂子，裏出良博[*2]，小西天二[*1]：**天然薬物に含まれる睡眠調節物質の探索　－アキノワスレグサに含まれるグルタミン酸誘導体－**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 同志社女子大学薬学部
[*2] 大阪バイオサイエンス研究所

内山奈穂子，花尻(木倉)瑠理，緒方　潤，合田　幸広：**合成カンナビノイド含有違法ドラッグ製品の流通実態調査**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

緒方　潤，内山奈穂子，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**植物系違法ドラッグ製品に含まれる植物の基原種調査**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

小川優子[*1]，松本直実[*2]，内山奈穂子，裏出良博[*2]，小西天二[*1]：**天然薬物に含まれる睡眠作用物質の探索－アキノワスレグサの睡眠調節効果－**
第３回食品薬学シンポジウム（2009.11）

[*1] 同志社女子大学薬学部
[*2] 大阪バイオサイエンス研究所

内山奈穂子，緒方　潤，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**合成カンナビノイド含有植物系違法ドラッグ製品の分析**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

菊地博之，内山奈穂子，緒方　潤，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**植物系違法ドラッグ製品の成分分析及び植物種の遺伝子解析**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

内山奈穂子，畑生俊光[*1]，嶋田淳子[*1]，川原信夫[*2]，板橋武史[*3]，河合賢一[*3]：**菌類代謝産物の抗マラリア活性(1)**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

[*1] 群馬大学医学部
[*2] (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
[*3] 星薬科大学

中村憲夫[*1]，小西恵里香[*1]，小西天二[*1]，内山奈穂子，近藤繁生[*2]：**ショウガ科生薬山奈の感染症媒介蚊に対する殺幼虫活性**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

[*1] 同志社女子大学薬学部
[*2] 愛知医科大学

山口恭加[*]，小暮紀行[*]，北島満里子[*]，花尻(木倉)瑠理，緒方　潤，合田幸広，高山廣光[*]：**ミソハギ科*Heimia salicifolia*含有成分探索**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

[*] 千葉大学大学院薬学研究院

河村麻衣子，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**毛髪を中心としたラット生体試料中dextromethorphan及びlevo-methorphanのLC-MS/MSを用いた光学異性体分析につ**

いて
日本薬学会第130年会（2010.3）

阿部圭輔*，池田理恵*，和田光弘*，花尻（木倉）瑠理，黒田直敬*，中島憲一郎*：**Methylphenidate及びその代謝物ritalinic acidの高感度HPLC-過シュウ酸エステル化学発光定量法の開発**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

最所和宏，花尻（木倉）瑠理，合田幸広：**LC/MS及びDART-TOF/MSによるカプセル基剤中のED治療薬関連成分の分析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

Uchiyama, N., Ogata, J., Kikura-Hanajiri, R., Kawahara, N*., Goda, Y.：**Identification of cannabinoid analogs as new type of designer drugs in herbal products**
The international association of forensic toxicologists 47th international meeting (2009.8)

---

* (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

眞田由親*，新村卓也*，井関　寛*，内田恵理子，山口照英，小木美恵子*：**HL60細胞におけるDimethyl Sulfoxideによる分化誘導とc-mycの変化について**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

---

* 金沢工業大学

古田美玲，内田恵理子，押澤　正，山口照英：**造血支持能を持つフィーダー細胞膜タンパク質のプロテオーム解析による探索**
日本薬学会第130年会（2010.3）

千蔵さつき*，仲矢道雄*，佐藤陽治，小柳　悟*，大戸茂弘*，西田基宏*，黒瀬等*：**Metoprololの長期投与が心臓に及ぼす影響**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 九州大学薬学部

西田基宏*，佐藤陽治，上村　綾*，仲矢道雄*，黒瀬等*：**圧負荷によるP2Y6受容体－G12/13蛋白質経路を介した心臓の線維化**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

---

* 九州大学薬学部

佐藤陽治：**血管の「しなやかさ」と甲状腺ホルモン**
日本薬学会薬理系薬学部会　生体機能と創薬シンポジウム2009（2009.8）

Nishida, M.*1, Sato, Y., Nakaya, M.*1, Inoue, K.*1, Inoue, R.*2, Mori, Y.*3, Kurose, H.*1：**Formation of P2Y2 receptor-TRPC5-eNOS signal complex defines ATP-stimulated anti-hypertrophic responses in rat neonatal cardiomyocytes**
Fukuoka Purine 2009 (Joint with JSPS Core-to-Core Program A Satellite Symposium for IUPS2009) (2009.7)

---

*1 九州大学薬学部
*2 福岡大学医学部
*3 京都大学工学部

Nishida, M.*, Sato, Y., Uemura, A.*, Tozaki-Saitoh, H.*, Nakaya, M.*, Inoue, K.*, Kurose, H.*：**P2Y6 receptor-Gal2/13 signaling triggers pressure overload-induced cardiac fibrosis**
Fukuoka Purine 2009 (Joint with JSPS Core-to-Core Program A Satellite Symposium for IUPS2009) (2009.7)

---

* 九州大学薬学部

Kurose, H.*1, Nishida, M.*1, Sato, Y., Uemura, A.*1, Narita, Y.*1, Tozaki-Saitoh, H.*1, Nakaya, M.*1, Ide, T.*2, Suzuki, K., Inoue, K.*1, Nagao, T.：**Cardiac fibrosis triggered by P2Y6-Gal2/13 signaling in cardiomyocytes**
The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (2009.7)

---

*1 九州大学薬学部
*2 九州大学医学部

鈴木孝昌，Suresh Thiruppathi，押澤　正，Ramesh Doss*，田邊思帆里，佐藤陽治，鈴木和博：**細胞・組織加工医薬品の品質評価および標準化に向けたプロテオーム解析技術の利用**
日本ヒトプロテオーム機構第７回大会（2009.7）

---

* Rushmore Consultancy Services

Suzuki, T., Kohara, A.[*], Ramadan, A., Kikuchi, Y., Honma, M., Hayashi, M.：**Comparative study on in vivo genotoxicity of ochratoxin A and aristolochic acid as a causative for the Balkan Endemic Nephropathy**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

---

[*] (独)医薬基盤研究所

Furihata, C.[*1], Watanabe, T.[*1], Tadakuma, A.[*1], Kido, M.[*1], Ishikawa, Y.[*1], Natsume, M.[*2], Nakajima, M.[*2], Suzuki, T., Hamada, S.[*3], Koeda, A.[*4], Narumi, K.[*3], Oshida, K.[*5], Maeda, A.[*5], Hirayama, M.[*6], Sakuma, T.[*7], Sanada, H.[*8], Hanahara, I.[*1], Sakurai, M.[*1], Ohyama, W.[*9], Okada, E.[*9], Honda, H.[*10], Sutou, S.[*11]：**Differential gene expression and gene networks induced with genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in mouse liver examined by quantitative real-time PCR**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

[*1] 青山学院大学理工学部
[*2] (財)食品農医薬品安全性評価センター
[*3] 三菱化学メディエンス(株)
[*4] (株)イナリサーチ
[*5] 東レ(株)
[*6] 富士フイルム(株)
[*7] (財)日本食品分析センター
[*8] 科研製薬(株)
[*9] (株)ヤクルト
[*10] 花王(株)
[*11] 就実大学

Takasawa, H.[*1], Suzuki, H.[*2], Ogawa, I.[*3], Shimada, Y.[*4], Kobayashi, K.[*5], Terashima, Y.[*5], Matsumoto, H.[*6], Ohta, R.[*6], Oshida, K.[*7], Tanaka, J.[*8], Aruga, C.[*9], Ikeda, N.[*10], Suzuki, T., Hagiwara, T.[*11], Hatakeyama, S.[*12], Nagaoka, K.[*13], Yoshida, J.[*14], Imamura, T.[*2], Miyazaki, A.[*2], Saitou, Y.[*1], Minowa, S.[*1], Kawabata, M.[*1], Hayashi, M.[*8]：**Summary of collaborative studies of liver micronucleus assay in young rats - JEMS/MMS Collaborative Study Group**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

[*1] 三菱化学メディエンス(株)
[*2] (株)イナリサーチ
[*3] 日産化学工業(株)
[*4] 北興化学工業(株)
[*5] キッセイ薬品工業(株)
[*6] (財)食品薬品安全センター
[*7] 東レ(株)
[*8] (財)食品農医薬品安全性評価センター
[*9] 田辺三菱製薬(株)
[*10] 花王(株)
[*11] 第一三共(株)
[*12] キョーリン製薬(株)
[*13] トーアエイヨー(株)
[*14] 科研製薬(株)

Suzuki, T., Luan, Y.[*1], Kohara, A.[*2], Kogi, M.[*3], Tanabe, S., Honma, M., Yamaguchi, T., Suzuki, K.：**Patterns of c-myc amplification revealed by the CGH array**
Workshop: Genomics in Cancer Risk Assessment (2009.8)

[*1] 中国科学院上海薬物研究所
[*2] (独)医薬基盤研究所
[*3] 金沢工業大学バイオ・化学部

Furihata, C.[*1], Watanabe, T.[*1], Suenaga, K.[*2], Takasawa, H.[*2], Tadakuma, A.[*1], Kido, M.[*1], Ishikawa, Y.[*1], Natsume, M.[*3], Nakajima, M.[*3], Suzuki, T., Hamada, S.[*2], Koeda, A.[*4], Narumi, K.[*2], Oshida, K.[*5], Maeda, A.[*5], Hirayama, M.[*6], Sakuma, T.[*7], Sanada, H.[*8], Hanahara, I.[*1], Sakurai, M.[*1], Ohyama, W.[*9], Okada, E.[*9], Honda, H.[*10], Sutou, S.[*11]：**Comparative analysis of gene expression and network between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in mouse and rat liver examined by quantitative real-time PCR**
Workshop: Genomics in Cancer Risk Assessment (2009.8)

[*1] 青山学院大学理工学部
[*2] 三菱化学メディエンス
[*3] (財)食品農医薬品安全性評価センター
[*4] (株)イナリサーチ
[*5] 東レ(株)
[*6] 富士フイルム(株)
[*7] (財)日本食品分析センター
[*8] 科研製薬(株)
[*9] (株)ヤクルト
[*10] 花王(株)
[*11] 就実大学

Suzuki, T.：**Genomic and Proteomic Approach in**

Toxicology
International Conference on Environment, Occupational & Lifestyle Concerns (2009.9)

Suzuki, T.：**Proteomics approach to find new biomarkers for toxicity**
International Conference on Molecular Tools in Environmental Toxicology (2009.9)

鈴木孝昌：**個の医療の実現に向けて必要となる診断技術**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

鈴木孝昌，小原有弘[*1]，ラマダン アリ，菊池 裕，本間正充，林 真[*2]：**バルカン腎症の原因物質としてのアリストロキア酸およびオクラトキシンA**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

[*1] (独)医薬基盤研究所
[*2] (財)食品農医薬品安全性評価センター

スレッシュ ティルパッティ，ラメッシュ ドス[*1]，押澤 正，宮澤明史[*2]，鈴木和博，鈴木孝昌：**ショットガンプロテオミクスによる変異原研究-遺伝子傷害性物質処理したマウス尿を使った検討**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

[*1] Rushmore Consultancy Services
[*2] 星薬科大学大学院

降旗千恵[*1]，渡辺貴志[*1]，末永和也[*2]，高沢博修[*2]，鈴木孝昌，夏目匡克[*3]，中嶋 圓[*3]，濱田修一[*2]，多田隈英未[*1]，小枝暁子[*1]，成見香瑞範[*2]，大信田系裕[*5]，前田晃央[*5]，平山満朝[*6]，佐久間智宏[*7]，真田尚和[*8]，大山ワカ子[*9]，岡田恵美子[*9]，本田大士[*10]，須藤鎮世[*11]：**トキシコゲノミクスに関するJEMS/MMS共同研究（2009年）：ラットとマウス肝臓におけるqPCR法による遺伝子発現比較解析**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

[*1] 青山学院大学理工学部
[*2] 三菱化学メディエンス(株)
[*3] (財)食品農医薬品安全性評価センター
[*4] (株)イナリサーチ
[*5] 東レ(株)
[*6] 富士フイルム(株)
[*7] (財)日本食品分析センター
[*8] 科研製薬(株)
[*9] ヤクルト(株)
[*10] 花王(株)
[*11] 就実大学

鈴木孝昌，小原有弘[*1]，小木美恵子[*2]，田邊思帆里，本間正充：**８番染色体特異的CGHアレイ解析による各種がん細胞株でのc-myc遺伝子領域増幅形式の解析**
第68回日本癌学会学術総会（2009.10）

[*1] (独)医薬基盤研究所
[*2] 金沢工業大学バイオ・化学部

西川可穂子[*1]，山下香織[*2]，石井暁子[*2]，伊藤友美[*2]，Thiruppathi Suresh，鈴木孝昌，藤原葉子[*1]：**高脂肪食マウス肝臓におけるプロテオーム解析ー食餌性レスベラトロールの評価ー**
日本農芸化学会2010年度大会（2010.3）

[*1] 防衛医科大学
[*2] お茶の水女子大学

Matsuoka, A.：**In vitro induction of numerical chromosome aberrations by μm-size polystyrene particles**
第３回ナノ材料の社会受容プロジェクト研究会（2009.7）

Matsuoka, A., Matsuda, Y., Isama, K., Sakoda, H. and Tsuchiya, T.：**Polyploidy induction by five size-different polystyrene particles in a Chinese hamster cell line CHL**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

田中 勲，松岡厚子：**球状カーボンナノチューブのその後ー水中での形状維持・細胞への影響ー**
第10回表面改質夏季フォーラム（2009.8）

松岡厚子：**レスベラトロールに関する最近の知見ー細胞遺伝学的活性の視点から**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

松岡厚子，児玉幸夫，吉田 緑，中嶋富士雄，伊佐間和郎，松田良枝，西川秋佳：**家庭用品に使用されるナノ材料の安全性評価**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

松岡厚子，児玉幸夫，吉田 緑，中嶋富士雄，伊佐間和郎，西川秋佳：**ナノシリカおよびナノ銀の安全性評価**

日本薬学会第130年会（2010.3）

細渕和成*，長谷川千恵，葩島由二：**ヒト細胞を用いた発熱性物質試験法とエンドトキシン試験法の比較検討**
第36回日本防菌防黴学会年次大会（2009.9）

---

* (地独)東京都立産業技術研究センター

葩島由二，伊佐間和郎，長谷川　恵，松岡厚子：**スルホン化材料が持つ骨芽細胞分化促進機能と材料吸着蛋白質の相関性**
第31回日本バイオマテリアル学会大会（2009.11）

伊佐間和郎，河上強志，土屋利江，松岡厚子：**鉛含有金属製品の溶出試験法の比較**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

伊佐間和郎：**家庭用品に使用される化学物質による重大製品事故**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

大嶋智子*，伊佐間和郎，土屋利江：**高分子材料中に不純物として含まれる有機スズ化合物の分析**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

---

* 大阪市立環境科学研究所

伊佐間和郎，河上強志，土屋利江，松岡厚子：**アルカリ処理・カルシウム導入によるTi-Zr-Nb合金へのアパタイト形成能の付与**
第31回日本バイオマテリアル学会大会（2009.11）

伊佐間和郎：**金属材料の骨組織適合性評価－Ti-Zr-Nb合金の例－**
日本金属学会2010年春期大会（2010.3）

伊佐間和郎，河上強志，土屋利江，松岡厚子：**キャピラリー電気泳動法による家庭用品塗膜の鉛溶出量調査**
日本薬学会第130年会（2010.3）

岸　智裕*，鈴木翔太*，河上強志，武田　健*，小野寺祐夫*：**塩素化フェノール類の焼却過程におけるダイオキシン類生成反応に及ぼす炭化水素化合物の影響**
第18回環境化学討論会（2009.6）

---

* 東京理科大学薬学研究科

小室隆昭*，西以和貴*，河上強志，小野寺祐夫*：**塩素処理水中におけるNSAIDsの消長及び生成物のCOX阻害活性**
第18回環境化学討論会（2009.6）

---

* 東京理科大学薬学研究科

鈴木翔太*，岸　智裕*，河上強志，小野寺祐夫*：**クロロフェノール類の燃焼によるPCDD/Fs生成及び分解に及ぼす接触金属酸化物の影響**
第18回環境化学討論会（2009.6）

---

* 東京理科大学薬学研究科

菅野文子*，西以和貴*，岸　智裕*，河上強志，小野寺祐夫*：**河川水及び水道水のバイオアッセイによる水質調査**
第18回環境化学討論会（2009.6）

---

* 東京理科大学薬学研究科

西以和貴*，小室隆昭*，菅野文子*，富倉光平*，河上強志，小野寺祐夫*：**利根運河流域のNSAIDs濃度の実態調査およびCOX阻害活性を指標とした環境影響評価法の検討**
第18回環境化学討論会（2009.6）

---

* 東京理科大学薬学研究科

Kishi, T.,* Suzuki, S.,* Kawakami, T., Takede K., Onodera, S.*：**Suppression of PCDD/Fs formations by addition of hydrocarbons during combustion of chlorinated phenols**
29th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2009.8)

---

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

Suzuki, S.*, Kishi, T.*, Kawakami, T., Onodera, S.*：**Influences of metal oxides on the formation/destruction of PCDD/Fs during combustion of 2,4,6-trichlorophenol in a model incinerator**
29th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2009.8)

---

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo

University of Science

鈴木翔太[*]，岸　智裕[*]，江川隼人[*]，河上強志，小野寺祐夫[*]：**燃焼過程におけるダイオキシン類の生成と分解に及ぼす金属酸化物の影響**
フォーラム2009衛生薬学・環境トキシコロジー（2009.11）

[*] 東京理科大学薬学研究科

出口雄也[*1]，岸　智裕[*2]，河上強志，長岡（浜野）恵，小野寺祐夫[*2]，長岡寛明[*1]：**大村湾におけるCODとTOCの季節変動について**
フォーラム2009衛生薬学・環境トキシコロジー（2009.11）

[*1] 長崎国際大学薬学部
[*2] 東京理科大学薬学研究科

河上強志，伊佐間和郎，中島晴信[*]，土屋利江，松岡厚子：**繊維製品中に含有するアゾ染料由来の芳香族アミン類の実態調査**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

[*] 大阪府立公衆衛生研究所

河上強志，伊佐間和郎，大嶋智子[*1]，中島晴信[*2]，土屋利江，松岡厚子：**水性塗料ならびに接着剤中の有機スズ化合物の分析**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

[*1] 大阪市立環境科学研究所
[*2] 大阪府立公衆衛生研究所

菅野文子[*]，西以和貴[*]，岸　智裕[*]，河上強志，高橋保雄[*]，小野寺祐夫[*]：**水道原水及び水道水から得られたXAD-2抽出物のChE阻害活性の比較**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*] 東京理科大学薬学研究科

岸　智裕[*]，増田真一郎[*]，情野秀晃[*]，千保　寛[*]，中村仁美[*]，小室隆昭[*]，植田秀和[*]，中島真理子[*]，河上強志，小林裕子[*]，小野寺祐夫[*]：**医薬品およびパーソナルケア製品の塩素処理における消長と反応生成物の変異原性試験**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*] 東京理科大学薬学部

河上強志，伊佐間和郎，中島晴信[*]，土屋利江，松岡厚子：**繊維製品中に含有されるアゾ染料由来の芳香族アミン類の試買調査**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*] 大阪府立公衆衛生研究所

加藤玲子，長谷川千恵，葩島由二，松岡厚子：**間葉系幹細胞の免疫調節効果に関わるタンパク質分子の探索**
第９回日本再生医療学会（2010.3）

迫田秀行，土屋利江：**ガンマ線照射と熱処理がUHMWPEの疲労特性に与える影響**
日本機械学会2009年度年次大会（2009.9）

迫田秀行，石川　格，脇谷滋之[*1]，天正恵治[*2]，佐藤道夫，松岡厚子：**人工関節用超高分子量ポリエチレンのフラクトグラフィに関する基礎的研究**
第36回日本臨床バイオメカニクス学会（2009.10）

[*1] 大阪市立大学
[*2] 信州大学

迫田秀行，松岡厚子：**超高分子量ポリエチレンの疲労特性に及ぼす脂質の影響**
第31回日本バイオマテリアル学会（2009.11）

迫田秀行，石川　格，松岡厚子，西井　孝[*]，菅野伸彦[*]：**破損したバイポーラ型人工骨頭の不具合要因分析**
第40回日本人工関節学会（2010.2）

[*] 大阪大学

Sakoda, H., Kawakami, T., Haishima, Y., Tensho, K.[*1], Wakitani, S.[*2] and Matsuoka, A.：**Effects of lipid extraction from retrieved components on the analysis of UHMWPE by FTIR**
Orthopaedic Research Society, 56th Annual Meeting (2010.3)

[*1] 信州大学
[*2] 大阪市立大学

澤田留美，松山晃文[*1]，大倉華雪[*2]，土屋利江[*3]，松岡厚子：**細胞組織加工医療機器に用いられる幹細胞のin vitro培養時における品質及び安全性評価に関する研究**
第９回日本再生医療学会（2010.3）

*1 (財)先端医療センター研究所
*2 大阪大学大学院医学系研究科
*3 大阪大学医学部附属病院未来医療センター

土屋利江*1，石川　烈*1，澤田留美，白畑実隆*2，松山晃文*3，名井　陽*1，澤　芳樹*1，町田一彦*4，浦野浩司*4，川井健司*4：**腫瘍細胞の高感度検出法開発：NOGマウスにおける各種条件下での1及び10個腫瘍細胞増殖能**
第9回日本再生医療学会（2010.3）

*1 大阪大学医学部
*2 九州大学大学院
*3 (財)先端医療センター研究所
*4 (財)実験動物中央研究所

石川　烈*1，石川　格，中岡竜介，斉藤充弘*1，松山晃文*2，澤　芳樹*1，土屋利江*1：**TR実践のための戦略的高機能拠点整備事業 医用材料の安全性試験(1)：カーボンナノチューブの細胞毒性と形質転換活性**
第47回日本人工臓器学会大会（2009.11）

*1 大阪大学医学部付属病院未来医療センター
*2 (財)先端医療センター研究所

中岡竜介，松岡厚子：**種々の官能基表面調製とその細胞挙動への影響について(2)：細胞機能への影響を中心に**
第31回日本バイオマテリアル学会大会（2009.11）

石川　烈*1，石川　格，中岡竜介，斉藤充弘*1，松山晃文*2，澤　芳樹*1，土屋利江*1：**TR実践のための戦略的高機能拠点整備事業 医用材料の安全性試験(2)：カーボンナノチューブとその誘導体の細胞毒性と形質転換活性**
第31回日本バイオマテリアル学会大会（2009.11）

*1 大阪大学医学部付属病院未来医療センター
*2 (財)先端医療センター研究所

石川　格，東藤　貢*1，松岡厚子，土屋利江*2：**下顎骨固定用プレートに加えられる変形の弾塑性有限要素解析**
第22回計算力学講演会（2009.10）

*1 九州大学
*2 大阪大学

石川　格，迫田秀行，菅野伸彦*，松岡厚子：**光学式3Dデジタイザによる抜去人工股関節UHMWPEライナーの摩耗測定**
第36回日本臨床バイオメカニクス学会（2009.10）

* 大阪大学

中野喜隆*1，植松美幸，鈴木孝司*2，中村亮一*3，青見茂之*4，伊関　洋*2，梅津光生*1：**胸腹部手術ナビゲーションのための重み付き特徴点レジストレーション**
第22回バイオエンジニアリング講演会（2010.1）

*1 早稲田大学大学院先進理工学研究科
*2 東京女子医科大学先端生命医科学研究所
*3 千葉大学工学部
*4 東京女子医科大学心臓病センター

神野透人，古川容子，大田悠紀子，香川（田中）聡子，西村哲治：**ハウスダスト中のフタル酸モノエステル類**
フォーラム2009衛生薬学・環境トキシコロジー（2009.11）

香川（田中）聡子，古川容子，大田悠紀子，神野透人，西村哲治：**室内空気及びハスダスト中のフタル酸エステル類**
フォーラム2009衛生薬学・環境トキシコロジー（2009.11）

高橋淳子，香川（田中）聡子，久保田佳子，大島赴夫，小島幸一，泉山信司，神野透人，遠藤卓郎：**公衆浴場における消毒副生成物の暴露評価**
フォーラム2009衛生薬学・環境トキシコロジー（2009.11）

神野透人，香川（田中）聡子，古川容子，竹熊美貴子，吉田栄充，澁木優子，高橋淳子，西村哲治：**消毒副生成物の屋内プールにおける暴露評価**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

香川（田中）聡子，神野透人，古川容子，西村哲治：**大型家具から放散される化学物質の定量的評価手法に関する研究(I)**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

神野透人，古川容子，大田悠紀子，香川（田中）聡子，西村哲治：**フタル酸モノエステル類による室内汚染ーハウスダストを介する暴露についてー**
平成21年度室内環境学会総会（2009.12）

古川容子，香川（田中）聡子，大田悠紀子，神野透人，西村哲治：**DART-TOFMSによる繊維製品中の難燃剤のスクリーニング**

平成21年度室内環境学会総会（2009.12）

香川（田中）聡子，古川容子，大田悠紀子，神野透人，西村哲治：**ハウスダスト及び室内空気中のフタル酸エステル類の実態調査**
平成21年度室内環境学会総会（2009.12）

神野透人，古川容子，大田悠紀子，大河原晋*，西村哲治，香川（田中）聡子：**微生物由来揮発性有機化合物による侵害刺激受容体TRPA1及びTRPV1の活性化**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 武蔵野大学薬学部

香川（田中）聡子，古川容子，大田悠紀子，大河原晋*，西村哲治，神野透人：**消毒副生成物によるヒト侵害刺激受容体TRPA1及びTRPV1の活性化**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 武蔵野大学薬学部

竹熊美貴子*1，吉田栄充*1，澁木優子*2，香川（田中）聡子，神野透人，西村哲治：**公衆浴場における浴槽水中及び浴室内空気中の消毒副生成物調査**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

*1 埼玉県衛生研究所
*2 埼玉県所沢保健所

五十嵐良明，瀧田葉子，小濱とも子，内野　正，西村哲治：**ラットに反復投与した酸化チタン粒子の体内分布と毒性**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

五十嵐良明，瀧田葉子，内野　正，西村哲治：**平成20年度化粧品一斉監視指導調査：アトピーへの効果を標榜するクリーム中のステロイド**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

五十嵐良明，内野　正，西村哲治：**化粧品配合禁止成分トリブロムサランのHPLC分析条件の検討**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

五十嵐良明，瀧田葉子，小濱とも子，内野　正，徳永裕司*，西村哲治：**経皮投与した微小金属酸化物の体内分布と毒性について**
フォーラム2009衛生薬学・環境トキシコロジー（2009.11）

---

* （独）医薬品医療機器総合機構

五十嵐良明，瀧田葉子，相場友里恵，小濱とも子，内野正，西村哲治：**反復経皮投与したナノサイズ酸化チタンの吸収性及び毒性について**
日本薬学会第130年会（2010.3）

五十嵐良明，瀧田葉子，相場友里恵，小濱とも子，内野正，西村哲治：**化粧品のナノ粒子って大丈夫？　白い粉は小さくてもお肌の味方でいてくれるのか**
日本薬学会第130年会（2010.3）

内野　正，五十嵐良明，関　泰三*1，森岡恒男*1，奥村秀信*2，高良健作*3，和田浩二*3，西村哲治：**酸化ストレスに対するβ-hexosaminidase放出抑制効果を指標とした黒糖抽出物中の活性物質の探索（第２報）ー酸化還元電位との相関性ー**
第34回日本香粧品学会（2009.6）

---

*1 常盤薬品工業(株)
*2 (株)ノエビア神戸研究所
*3 琉球大学農学部

津田洋幸*1，徐　結苟*1，二口　充*1，飯郷正明*1，深町勝巳*1，Alexander B. David*1，内野　正，西村哲治，徳永裕司*2，広瀬明彦，菅野 純：**ナノサイズ酸化チタニウム投与による肺発がん促進作用とその機序の解析**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

---

*1 名古屋市立大学大学院
*2 (独)医薬品医療機器総合機構

深町勝巳*，徐　結苟*，二口　充*，飯郷正明*，内野正，西村哲治，広瀬明彦，菅野　純，津田洋幸*：**フラーレン（C60）の肺発がんプロモーション作用**
第68回日本癌学会学術総会（2009.10）

---

* 名古屋市立大学大学院

津田洋幸*，徐　結苟*，二口　充*，飯郷正明*，深町勝巳*，Alexander B. David*，内野　正，西村哲治，広瀬明彦，菅野　純：**二酸化チタン粒子によるラット肺発がん促進作用におけるマクロファージ産生ケモカインMIP 1αの関与**
第68回日本癌学会学術総会（2009.10）

---

[*] 名古屋市立大学大学院

内野　正，五十嵐良明，西村哲治：**化粧品中の配合禁止成分塩化ストロンチウムの測定について**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

内野　正，五十嵐良明，関　泰三[*1]，森岡恒男[*1]，奥村秀信[*2]，高良健作[*3]，和田浩二[*3]，仲川清隆[*4]，宮澤陽夫[*4]，西村哲治：**酸化ストレスによって誘導されるIL-1α放出に及ぼす黒糖由来成分の影響**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 常盤薬品工業(株)
[*2] (株)ノエビア神戸研究所
[*3] 琉球大学農学部
[*4] 東北大学農学部

Saito, T.[*1], Yamada, Y.[*2], Yoshida, Y.[*2], Arifuku, K.[*3], Miura, T.[*1], Ihara, T.[*1], Suematsu, T.[*3], Tada, A., Sugimoto, N.：**Development of infrastructure for quantitative NMR**
The 2nd International Meeting on NMR and Quantitative Analysis (2009.4)

[*1] (独)産業技術総合研究所
[*2] 和光純薬工業(株)
[*3] 日本電子(株)

杉本直樹：**天然物等の定量分析の重要性について**
日本薬学会東海支部特別講演会（2009.5）

杉本直樹，多田敦子，田原麻衣子，末松孝子[*1]，有福和紀[*1]，齋藤　剛[*2]，井原俊英[*2]，吉田雄一[*3]，久保田領志，清水久美子，山崎　壮，中澤裕之[*4]，棚元憲一[*5]，河村葉子，西村哲治：**qNMRに基づく有機リン系農薬イソキサチオンオキソンの品質管理**
食品化学学会第15回総会・学術大会（2009.5）

[*1] 日本電子(株)
[*2] (独)産業技術総合研究所
[*3] 和光純薬工業(株)
[*4] 星薬科大学薬学部
[*5] 武蔵野大学薬学部

齋藤　剛[*1]，三浦　亨[*1]，井原俊英[*1]，前田恒昭[*1]，杉本直樹，多田敦子，西村哲治，有福和紀[*2]，末松孝子[*2]，山田裕子[*3]，吉田雄一[*3]：**NMRを利用した有機化合物の定量における精確な秤量の重要性**
76回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会シンポジウム（2009.6）

[*1] (独)産業技術総合研究所
[*2] 日本電子(株)
[*3] 和光純薬工業(株)

Sugimoto, N., Tada, A., Suematsu, T.[*1], Arifuku, K.[*1], Saito, T.[*2], Ihara, T.[*2], Yoshida, Y.[*3], Yamazaki, T., Sato, K., Nishimura, T.：**Development of SI traceable quality control method for natural products based on qNMR**
50th ASP meeting (2009.6)

[*1] 日本電子(株)
[*2] (独)産業技術総合研究所
[*3] 和光純薬工業(株)

Nishimura, T., Shimizu, K., Kubota, R., Tahara, M., Sugimoto, N., Hirose, A.：**Cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes for HepG2 cells**
NanOEH (2009.8)

Sugimoto, N., Tada, A., Sato, K., Suematsu, T.[*1], Arifuku, K.[*1], Saito, T.[*2], Ihara, T.[*2], Yoshida, Y.[*3], Kubota, R., Yamazaki, T., Kawamura, Y., Nishimura, T.：**Application of quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy to determination of the contents of synthetic food colors**
123rd AOAC Annual Meeting (2009.9)

[*1] 日本電子(株)
[*2] (独)産業技術総合研究所
[*3] 和光純薬工業(株)

羽佐田桂子[*1]，永津明人[*1]，吉田貴光[*2]，水上　元[*2]，山崎　壮，杉本直樹，西村哲治：**qNMRを利用した朮類生薬に含まれるatractylonの非分離定量**
日本生薬学会第56回年会（2009.10）

[*1] 金城学院大学薬学部
[*2] 名古屋市立大学大学院薬学研究科

杉本直樹，多田敦子，末松孝子[*1]，有福和紀[*1]，齋藤剛[*2]，井原俊英[*2]，吉田雄一[*3]，久保田領志，山崎　壮，河村葉子，西村哲治：**定量NMRを用いた天然有機化合物の絶対定量法の開発**

第51回天然有機化合物討論会（2009.10）

---

*1 日本電子(株)
*2 (独)産業技術総合研究所
*3 和光純薬工業(株)

杉本直樹，多田敦子，田原麻衣子，久保田領志，清水久美子，佐藤恭子，山崎　壮，河村葉子，西村哲治：**qNMRに基づく有機標準品の品質管理法の開発**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

三浦　亨*1，齋藤　剛*1，井原俊英*1，小池昌義*2，前田恒昭*1，杉本直樹，多田敦子，西村哲治，有福和紀*3，末松孝子*3，山田裕子*4，吉田雄一*4：**NMRを利用して有機化合物を定量する場合の解析条件が定量値に与える影響に関する研究**
第48回NMR討論会（2009.11）

---

*1 (独)産業技術総合研究所
*2 花王(株)
*3 日本電子(株)
*4 和光純薬工業(株)

Nishimura, T., Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Sugimoto, N.：**Occurrence of pharmaceuticals and Personal care products in aquatic environment in Japan and their behavior in water purification process**
3rd IWA ASPIRE Conference & Exhibition（2009.10）

清水久美子，久保田領志，田原麻衣子，小濱とも子，杉本直樹，西村哲治：**マウスES細胞の神経系分化課程の評価試験系の確立と同過程における多環芳香族炭素類の影響評価**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

久保田領志，田原麻衣子，清水久美子，杉本直樹，広瀬明彦，西村哲治：**ラットを用いたフラーレンの体内動態評価**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

村上和仁*1，小川かほる*2，斎藤利晃*3，西村哲治：**水環境健全指標の環境実習教育への展開**
第12回千葉県環境教育研究会発表会（2009.1）

---

*1 千葉工業大学工学部
*2 千葉県環境研究センター
*3 日本大学理工学部

吉田貴光*1，羽佐田桂子*2，水上　元*1，永津明人*2，山崎　壮，杉本直樹，西村哲治：**qNMRによるオウレン中のベルベリンアルカロイド類の定量**
第38回生薬分析シンポジウム（2009.12）

---

*1 名古屋市立大学大学院薬学研究科
*2 金城学院大学薬学部

西村哲治，清水久美子，久保田領志，小濱とも子，田原麻衣子，杉本直樹：**ベンゾ[a]ピレンハロゲン置換体の変異原性と細胞毒性**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

小濱とも子，久保田領志，杉本直樹，西村哲治：**水環境中に存在する医薬品の健康影響評価**
フォーラム2009衛生化学・環境トキシコロジー（2009.11）

西村哲治：**水道水に関する最近の動向**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

Nishimura, T., Kubota, R., Simazaki, D.*1, Suzuki, T.*2, Akiba, M.*1, Kunikane, S.*1：**Occurrence of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Raw Water Used for the Drinking Water Supply in Japan**
Water Quality Technology Conference（2009.11）

---

*1 国立保健医療科学院水道工学部
*2 東京都健康安全研究センター環境保健

佐武宗幸*1，田原麻衣子，竹崎紗代*2，久保田領志，清水久美子，鎌田素之*1，杉本直樹，西村哲治：**塩素処理による有機リン系農薬の分解・生成物の調査**
第44回日本水環境学会年会（2010.3）

---

*1 関東学院大学工学部
*2 東京医薬専門学校

竹崎紗代*1，田原麻衣子，佐武宗幸*2，久保田領志，清水久美子，鎌田素之*2，杉本直樹，西村哲治：**農薬の塩素処理による分解・生成物の調査**
第44回日本水環境学会年会（2010.3）

---

*1 東京医薬専門学校
*2 関東学院大学工学部

杉本直樹，久保田領志，多田敦子，末松孝子*1，有福和紀*1，齋藤　剛*2，井原俊英*2，吉田雄一*3，山崎　壮，

西村哲治：**水環境中の汚染物質に関連した有機標準品のNMRによる純度試験法の開発**
第44回日本水環境学会年会（2010.3）

---

*1 日本電子(株)
*2 (独)産業技術総合研究所
*3 和光純薬工業(株)

Nishimura, T., Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Obama, T., Sugimoto, N., Kanno, J., Hirose, A.：**Tissue Distribution of fullerene after injection into tail vain in rats**
49th Annual Meeting & ToxExpo (2010.3)

坂井隆敏，村山三徳，根本　了，米谷民雄*，松田りえ子：**国産牛中のヒドロコルチゾン含有量実態調査**
日本食品衛生学会第97回学術講演会（2009.5）

---

* 静岡県立大学

堤　智昭，石塚菜穂子，渡邉敬浩，松田りえ子：**緑色蛍光タンパク質を用いたダイオキシン類に対する新規レポータージーンアッセイ**
第18回環境化学討論会（2009.6）

越川富比古*1，武川哲也*2，宮原　誠：**香辛料の微生物学的検知法（同定法）の開発**
第46回アイソトープ・放射線研究発表会（2009.7）

---

*1 (株)コーガアイソトープ
*2 原子燃料工業(株)

増水章季*1，竹下啓蔵*1，岡崎祥子*1，吉田哲生*2，武川哲也*2，岡野和史*3，原　英之*1，廣庭隆行*5，宮原　誠：**照射食品（骨）検知に関するESR法の研究**
第46回アイソトープ・放射線研究発表会（2009.7）

---

*1 崇城大学薬学部
*2 原子燃料工業(株)
*3 日本電子(株)
*4 ブルカー・バイオスピン(株)
*5 (株)コーガアイソトープ

廣庭隆行*1，吉田哲生*2，岡野和史*3，原　英之*4，増水章季*5，宮原　誠：**ESRを用いたセルロースを含む照射食品検知の試み**
第46回アイソトープ・放射線研究発表会（2009.7）

---

*1 (株)コーガアイソトープ
*2 原子燃料工業(株)
*3 日本電子(株)
*4 ブルカー・バイオスピン(株)
*5 崇城大学薬学部

Miyahara, M., Hironiwa, T.*1, Mashimizu, T.*2, Hara, H.*3, Okano, K.*4, Takekawa, T.*5, Sunaga, H.*6：**Measurement of Dose Using Alanine Dosimetry System at the Shihoro Potato Irradiation Facility**
51th Rocky Mountain Conference on Analytical Chemistry (2009.7)

---

*1 Koga Isotope
*2 Sojyo University
*3 Bruker Biospin
*4 Japan Electronic Optics Laboratory
*5 Nuclear Fuel Industry
*6 Radiation Application Development Association

Hori, T.*, Yasutake, D.*, Ashizuka, Y.*, Kajiwara, J.*, Nakagawa, R.*, Tsutsumi, T.：**Simultaneous determination of dioxins and all PCB isomers in food samples using accelerated solvent extraction and gel permeation chromatography**
29th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2009.8)

---

* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

Tsutsumi, T., Ishizuka, N., Denison, MS.*, Watanabe, T., Matsuda, R.：**A new reporter gene assay for dioxins using green fluorescent protein：increased responsiveness using amplification of the dioxins responsive element**
29th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2009.8)

---

* University of California, Davis

Ashizuka, Y.*, Yasutake, D.*, Nakagawa, R.*, Shintani, Y.*, Hori, T.*, Tsutsumi, T.：**Determination of polybrominated dibenzo-p-dioxins, Co-PXBs and brominated flame retardant in fish**
29th International Symposium on Halogenated Persistent

Organic Pollutants (2009.8)

---

* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

Tsukakoshi, Y.*, Watanabe, T., Matsuda, R.：**Food sampling plans to insure safety**
The 57th session of the International Statistical Institute (2009.8)

---

* National Agriculture and Food Research Organization

Watanabe, T., Tsukakoshi, Y.*, Takatsuki, S., Matsuda, R.：**Estimation of uncertainty arising from sampling in the case of residual levels of pesticides in fresh vegetables**
123th AOAC INTERNATIONAL Annual meeting (2009.9)

---

* National Agriculture and Food Research Organization

Amakura, Y.*1, Tsutsumi, T., Nakamura, M.*2, Handa, H.*2, Yoshimura, M.*1, Matsuda, R., Yoshida, T.*1：**Estimation of aryl hydrocarbon receptor binding activity of health food extracts using in vitro reporter gene assay**
The 50th Anniversary Meeting of the American Society of Pharmacognosy (2009.9)

---

*1 Matsuyama University
*2 Hiyoshi Corporation

Tsukakoshi, Y.*, Watanabe, T.：**Sampling plans for Japanese food inspection**
2009 AACC International Annual Meeting (2009.9)

---

* National Agriculture and Food Research Organization

越川富比古*1，武川哲也*2，宮原　誠：**香辛料の微生物学的検知法（同定法）の開発**
日本防菌防微学会第36回年次大会（2009.9）

---

*1 (株)コーガアイソトープ
*2 原子燃料工業(株)

坂井隆敏，根本　了，松田りえ子：**LC-MS/MSを用いたはちみつ中のキノロン系合成抗菌物質の分析法**
日本食品衛生学会第98回学術講演会（2009.10）

橘田　規*，黄　群勝*，鈴木　剛*，根本　了：**畜水産物中のイソキサフルトールの分析**
日本食品衛生学会第98回学術講演会（2009.10）

---

* 日本冷凍食品検査協会

高橋邦彦*，石井里枝*，松本隆二*，根本　了，松田りえ子：**LC-MS/MSによる農産物中のヒドラメチルノンの分析**
日本食品衛生学会第98回学術講演会（2009.10）

---

* 埼玉県衛生研究所

堤　智昭，等々力節子*，根井大介*，石井利華，渡邉敬浩，松田りえ子：**アルキルシクロブタノン法による放射線照射食品の検知　～ヨーロッパ標準分析法（EN1785）の動物性食品への適用検証～**
日本食品衛生学会第98回学術講演会（2009.10）

---

* (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

渡邉敬浩，松田りえ子：**トータルダイエット試料の分析結果に基づく無機ならびに総ヒ素摂取量の推定**
日本食品衛生学会第98回学術講演会（2009.10）

宮崎彩子*，伊藤志保美*，小木曽基樹*，宮原　誠：**炭化水素法による放射線照射肉類の検知に関する検討**
日本食品衛生学会第98回学術講演会（2009.10）

---

* (財)日本食品分析センター

坂井隆敏，齊藤静夏，根本　了，松田りえ子：**加工食品中に高濃度に残留する農薬等試験法の検討－Ⅱ**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

根本　了：**加工食品試験法Ⅱの開発状況**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

坂井隆敏：**加工食品試験法Ⅰの開発状況**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

齊藤静夏：**残留農薬等試験法の開発について**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

堀　就英*，安武大輔*，中川礼子*，堤　智昭：**食品中ダ**

イオキシン類及びPCBs全異性体の迅速一斉分析法の検討
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

---

[*] 福岡県保健環境研究所

堤　智昭，福沢栄太[*1]，野村孝一[*1]，柳　俊彦[*1]，河野洋一[*1]，米谷民雄[*2]，渡邉敬浩，松田りえ子：**食品からの有機フッ素化合物（PFOA，PFOS）の摂取量調査**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

[*1] (財)日本食品分析センター
[*2] 静岡県立大学

中川礼子[*1]，新谷依子[*1]，芦塚由紀[*1]，堀　就英[*1]，堀江庄一[*2]，田中之雄[*3]，柿本健作[*3]，堤　智昭：**マーケットバスケット食品試料におけるヘキサブロモシクロドデカン（HBCDs）の分析法の検討とその1日摂取量の推定**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

[*1] 福岡県保健環境研究所
[*2] 埼玉県衛生研究所
[*3] 大阪府立公衆衛生研究所

芦塚由紀[*1]，中川礼子[*1]，安武大輔[*1]，新谷依子[*1]，堀就英[*1]，堀江庄一[*2]，田中之雄[*3]，堤　智昭：**臭素系ダイオキシン類及びその関連化合物質のマーケットバスケット方式による摂取量調査**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

[*1] 福岡県保健環境研究所
[*2] 埼玉県衛生研究所
[*3] 大阪府立公衆衛生研究所

渡邉敬浩，松田りえ子：**輸入食品中の化学物質に関する緊急調査について**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

宮原　誠，杉　恵理子[*1]，加藤　毅[*2]，佐藤信彦[*3]，廣庭隆行[*4]，小野　浩[*5]，須永博美[*1]：**γ線照射された鉱物の熱ルミネッセンスに対する試料加工の影響　ー非照射鉱物の混合などの半値幅とTL比への影響ー**
第13回放射線プロセスシンポジウム（2009.11）

[*1] (財)放射線利用振興協会
[*2] (財)日本食品分析センター
[*3] (財)日本冷凍食品検査協会
[*4] (株)コーガアイソトープ
[*5] セイコーEG&G(株)

天倉吉章[*1]，堤　智昭，中村昌文[*2]，半田洋士[*2]，好村守生[*1]，松田りえ子，吉田隆志[*1]：**健康食品素材のAhR結合活性について**
第3回食品薬学シンポジウム（2009.11）

[*1] 松山大学
[*2] (株)日吉

吉田哲生[*1]，武川哲也[*1]，廣庭隆行[*2]，増水章季[*3]，原　英之[*4]，岡野和史[*5]，宮原　誠：**ESRによる照射乾燥果実の検知に関する研究**
第48回電子スピンサイエンス学会年会（2009.11）

[*1] 原子燃料工業(株)
[*2] (株)コーガアイソトープ
[*3] 崇城大学
[*4] ブルカーバイオスピン(株)
[*5] 日本電子(株)

増水章季[*1]，竹下啓蔵[*1]，岡崎祥子[*1]，吉田哲生[*2]，武川哲也[*2]，岡野和史[*3]，原　英之[*4]，廣庭隆行[*5]，宮原　誠：**照射食品（骨）検知に関するESR法の試み**
第48回電子スピンサイエンス学会年会（2009.11）

[*1] 崇城大学薬学部
[*2] 原子燃料工業(株)
[*3] 日本電子(株)
[*4] ブルカーバイオスピン(株)
[*5] (株)コーガアイソトープ

原　英之[*1]，廣庭隆行[*2]，増水章季[*3]，宮原　誠：**放射線照射食品のESRによる検知法（糖）に関する研究**
第48回電子スピンサイエンス学会年会（2009.11）

[*1] ブルカーバイオスピン(株)
[*2] (株)コーガアイソトープ
[*3] 崇城大学薬学部

廣庭隆行[*1]，吉田哲生[*2]，岡野和史[*3]，原　英之[*4]，増水章季[*5]，宮原　誠：**食品への放射線照射検知に用いるセルロース・ラジカルの経時変化**
第48回電子スピンサイエンス学会年会（2009.11）

[*1] (株)コーガアイソトープ

*2 原子燃料工業(株)
*3 日本電子(株)
*4 ブルカーバイオスピン(株)
*5 崇城大学

廣庭隆行*1，吉田哲生*2，岡野和史*3，原　英之*4，増水章季*5，宮原　誠：**ESRを用いた食品照射検知法の検討ーセルロースを含む食品についてー**
第13回放射線プロセスシンポジウム（2009.11）

---

*1 (株)コーガアイソトープ
*2 原子燃料工業(株)
*3 日本電子(株)
*4 ブルカーバイオスピン(株)
*5 崇城大学

渡辺章夫*1，増水章季*2，原　英之*3，廣庭隆行*4，岡野和史*5，早坂　崇*6，田向健二*7，宮原　誠：**放射線照射食品（骨付き肉及び貝，糖，セルロース）におけるESR法の検知技術の検証**
日本食品照射研究協議会第45回大会（2009.12）

---

*1 (財)日本食品分析センター
*2 崇城大学薬学部
*3 ブルカーバイオスピン(株)
*4 (株)コーガアイソトープ
*5 日本電子(株)
*6 日本電子照射サービス(株)
*7 キーコム(株)

宮原　誠：**照射食品の検知法の現状**
第45回RI･放射線利用促進セミナー（2010.2）

天倉吉章*1，堤　智昭，中村昌文*2，半田洋士*2，好村守生*1，松田りえ子，吉田隆志*1：**天然物濃縮加工食品のAhR結合活性と成分分析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

*1 松山大学
*2 (株)日吉

宮原　誠，杉　恵理子*1，加藤　毅*2，廣庭隆行*3，須永博美*1：**照射食品検知における，加熱並びに混合試料の発光曲線に及ぼす因子　標準岩石によるモデル**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

*1 (財)放射線利用振興協会
*2 (財)日本食品分析センター
*3 (株)コーガアイソトープ

堤　智昭，等々力節子*1，根井大介*1，石井利華，中西広一*2，金子将幸*2，渡邉敬浩，松田りえ子：**アルキルシクロブタノン法による放射線照射食品の検知(第２報)～ヨーロッパ標準規格法（EN1785）の性能評価～**
第99回日本食品衛生学会学術講演会（2010.5）

---

*1 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*2 (財)食品環境検査協会

渡邉敬浩，白政優子，松田りえ子：**リアルタイムPCR法により得られる測定値の不確かさの推定**
第99回日本食品衛生学会学術講演会（2010.5）

齊藤静夏，坂井隆敏，根本　了，松田りえ子：**農産物中のピンドンの分析法の検討**
日本食品衛生学会第99回学術講演会（2010.5）

Kubota, H., Sato, K., Tanamoto, K. and Kawamura, Y.：**Formation of Aldehydes in Fresh-Cut Vegetables Treat with Sodium Hypochlorite and Sodium Chlorite**
123rd AOAC Annual Meeting (2009.9)

建部千絵，原　貴彦*1，飯塚太由*1，沼田尚子*2，松浦健治*2，鈴木　剛*2，高畑　薫*3，大石充男*4，中里光男*4，吉田美佳*5，中西　資*5，河崎裕美，久保田浩樹，佐藤恭子，河村葉子：**食品中の未指定酸性タール色素分析法に関する共同実験**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

---

*1 (財)食品環境検査協会
*2 (財)日本冷凍食品検査協会
*3 (社)東京都食品衛生協会東京食品技術研究所
*4 東京都健康安全研究センター
*5 (財)日本食品分析センター

大槻　崇，杉本直樹，多田敦子，建部千絵，末松孝子*，有福和紀*，山崎　壮，佐藤恭子，西村哲治，河村葉子：**食品添加物の定量におけるqNMR法の適用について**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 日本電子(株)

河崎裕美，浦嶋幸雄*1，関根百合子*2，佐藤睦実*2，田口

信夫[*3]，西岡千鶴[*4]，安永　恵[*4]，川原るみ子[*5]，酒井國嘉[*5]，古謝あゆ子[*6]，建部千絵，久保田浩樹，佐藤恭子，河村葉子：**マーケットバスケット方式による酸化防止剤，防ばい剤等の摂取量調査**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

[*1] 札幌市衛生研究所
[*2] 仙台市衛生研究所
[*3] 東京都健康安全研究センター
[*4] 香川県環境保健研究センター
[*5] 長崎市保健環境試験所
[*6] 沖縄県衛生環境研究所

箕川　剛，久保田浩樹，河崎裕美，佐藤恭子，河村葉子，吉田美香[*]，中西　資[*]：**食品中のステアロイル乳酸ナトリウム分析法の検討**
第98回日本食品衛生学会学術講演会（2009.10）

---

[*] (財)日本食品分析センター

Akiyama, T., Sasaki, R.[*1], Yamagata, K.[*1], Tanamoto, K.[*2], Yamazaki, T. and Kawamura, Y.：**Identification of Origins of Food Manufacturing Enzymes**
123rd AOAC Annual Meeting (2009.9)

[*1] Nihon University
[*2] Musashino University

秋山卓美，佐々木　亮[*1]，山形一雄[*1]，棚元憲一[*2]，山崎　壮，河村葉子：**既存添加物酵素の製品間差異と基原**
第98回日本食品衛生学会学術講演会（2009.10）

[*1] 日本大学
[*2] 武蔵野大学

Tada, A., Sugimoto, N., Takahashi, K., Ishizuki, K., Suematsu, T.[*1], Arifuku, K.[*1], Saito, T.[*2], Ihara, T.[*2], Yoshida, Y.[*3], Yamazaki, T., Nishimura, Y. and Kawamura, Y.：**Determination of the Contents of Quercetin glycosides in Natural Food Additives by Quantitative Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**
123rd AOAC Annual Meeting (2009.9)

[*1] JEOL Ltd.
[*2] National Metrology Institute of Japan, AIST
[*3] Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

多田敦子，石附京子，小山朗夫[*1]，深井俊夫[*2]，秋山卓美，山崎　壮，河村葉子：**既存添加物クワ抽出物中の成分と基原の検討**
第98回日本食品衛生学会学術大会（2009.10）

[*1] (独)農業生物資源研究所
[*2] 横浜薬科大学

多田敦子，石附京子，山崎　壮，河村葉子：**既存添加物クワ抽出物の基原に関する研究**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

多田敦子：**既存添加物の含有成分分析法の開発に関する研究**
第99回日本食品衛生学会学術大会（2010.5）

Ito, Y., Yamazaki, T. and Kawamura, Y.：**The Chemical Structure of a Yellow Pigment from the Dried Outer Scales of the Yellow Onion *Allium cepa***
4th International Conference on Polyphenols and Health (2009.12)

伊藤裕才，山崎　壮，河村葉子：**タマネギ外皮より単離された黄色色素の化学構造**
日本農芸化学会2010年度大会（2010.3）

石附京子，多田敦子，高橋加奈，杉本直樹，松本　清[*1]，受田浩之[*2]，松藤　寛[*3]，山崎　壮，河村葉子：**LC/MSによる既存添加物ドクダミ抽出物中の成分の定量と抗酸化活性測定**
第98回日本食品衛生学会学術大会（2009.10）

[*1] 九州大学大学院
[*2] 高知大学
[*3] 日本大学

井邊早春[*1]，石川洋哉[*2]，受田浩之[*3]，山崎　壮，松井利郎[*1]，松本　清[*1]：**酸化防止剤混合系におけるDPPHラジカル消去活性測定とMedian effect analysisによる併用効果の判定**
第46回化学関連支部合同九州大会（2009.7）

[*1] 九州大学大学院
[*2] 福岡女子大学
[*3] 高知大学

井邊早春[*1]，石川洋哉[*2]，受田浩之[*3]，山崎　壮，松井利

郎[*1]，松本 清[*1]：**Median effect analysisによる酸化防止剤混合系における併用効果の判定**
日本食品科学工学会第56回大会（2009.9）

[*1] 九州大学大学院
[*2] 福岡女子大学
[*3] 高知大学

六鹿元雄，山口未来，河村葉子：**ほ乳用乳首からの*N*-ニトロソアミン類の溶出**
第98回日本食品衛生学会学術講演会（2009.10）

六鹿元雄，山口未来，河村葉子：**ゴム製器具および玩具からの*N*-ニトロソアミン類の溶出**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

六鹿元雄，山口未来，河村葉子：**金属製器具・容器包装の材質中鉛試験法の検討**
日本薬学会第130年会（2010.3）

阿部 裕，六鹿元雄，河村葉子：**ポリ塩化ビニル製玩具中の6種類のフタル酸エステル試験法のバリデーション**
第98回日本食品衛生学会学術講演会（2009.10）

阿部 裕，山口未来，六鹿元雄，平原嘉親，河村麻衣子，花尻（木倉）瑠理，合田幸広，河村葉子：**DART-TOF/MSを用いたポリ塩化ビニル中の可塑剤のスクリーニング**
日本薬学会第130年会（2010.3）

山田恵里奈[*]，井之上浩一[*]，日野知証[*]，岡 尚男[*]，河村葉子：**食品用ラップフィルムに残留するノニルフェノール分析とその評価**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*] 金城学院大学

Morita, Y.[*1], Komoda, E.[*1], Boonmar, S.[*2], Yamamoto, S., Kimura H.[*3], Kabeya, H.[*1], Maruyama, S.[*1]：**Serotypes, Antimicrobial Susceptibility and *gyr* A Gene Mutation of *Campylobacter jejuni* Isolates from Humans and Chickens in Thailand**
CHRO2009 Niigata（2009.9）

[*1] 東京家政大学
[*2] Tahiland MOPH
[*3] 国立感染症研究所
[*4] 日本大学

Igimi, S.：**Progress for setting up "Standard method" of "Committee to set up Standard method for food microbiology" in Japan. Workshop for method validation for food microbiology**
日本食品微生物学会（2009.10）

五十君静信：**新しい食中毒菌－*Enterobacter sakazakii*－**
日本食品微生物学会（2009.10）

萩原博和[*1]，桐部奈美[*1]，吉田美穂[*1]，石村茂之[*1]，古川壮一[*1]，森永 康[*1]，野口 研[*2]，五十君静信：**市販乾燥食品における*E. sakazakii*（*Cronobacter spp.*）の汚染実態**
日本食品微生物学会（2009.10）

[*1] 日本大学
[*2] メルク(株)

竹村 塁[*1]，長田共未[*1]，岡田由美子，豊留敏郎[*1]，澤田千尋[*1]，齋藤利江[*1]，小沼博隆[*2]，五十君静信，春日文子：**冷凍食品及びその他の冷凍流通食品の微生物汚染実態調査**
第30回日本食品微生物学会（2009.10）

[*1] (財)日本冷凍食品検査協会
[*2] 東海大学海洋学部

吉田朋高[*1]，岡田由美子，松岡英明[*2]，五十君静信：**黄色ブドウ球菌標準試験法（直接平板法とMPN法）のコラボスタディデータの統計学的考察**
第30回日本食品微生物学会（2009.10）

[*1] (財)食品分析開発センター
[*2] 東京農工大学

井田美樹[*1]，金子誠二[*1]，仲真晶子[*1]，岡田由美子，樋脇弘[*2]，江渕寿美[*2]，中村寛海[*3]，大塚佳代子[*4]，竹村 塁[*5]，長田共未[*5]，三山九美[*5]，吉田朋高[*6]，五十君静信：**リステリア検査用酵素基質培地の検討**
日本食品微生物学会（2009.10）

[*1] 東京都健康安全センター
[*2] 福岡市保健環境研究所
[*3] 大阪市立環境科学研究所

*4 埼玉県衛生研究所
*5 (財)日本冷凍食品検査協会
*6 (財)食品分析開発センター SUNATEC

河合高生*1，内田和之*2，山本千景*3，山田和子*4，小笠原準*5，久保田裕子*1，浅尾　努*6，五十君靜信，小崎俊司*7：**自動菌数測定装置の精度評価法に関する研究ー指標菌汚染食品の新規製造法の検討ー**
日本食品微生物学会（2009.10）

---

*1 大阪府立公衆衛生研究所
*2 シスメックス・ビオメリュー(株)
*3 シスメックス(株)
*4 (株)生活品質科学研究所
*5 大阪市立環境科学研究所
*6 (財)日本食品分析センター
*7 大阪府立大学

五十君靜信，入口翔一，門田修子，岡田由美子，森　康行*：**ヨーネ病（*Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis*）の牛乳中における殺菌条件の検討**
第83回日本細菌学会総会（2010.3）

---

* (独)動物衛生研究所

五十君靜信，朝倉 宏，岡田由美子：**コーデックス委員会で新たに設定された微生物基準に関連する病原微生物の国内における調査・研究動向**
第99回日本食品衛生学会（2010.5）

Igimi, S., Ishiwa, A.*1, Yamasaki, M.*2, Okada, Y., Monden, S., Asakura, H., Yamamoto, S.：**Antimicrobial resistance and genotyping of the pulsed-field gel electrophoresis of *Campylobacter jejuni* isolated from bovine and poultry**
15th International Workshop on *Campylobacter, Helicobacter* and related Organisms (2009.9)

---

*1 国立感染症研究所
*2 (財)微生物化学研究会

Monden, S., Okutani, A., Suzuki, H., Asakura, H., Nakama, A.*1, Igimi, S., Okada, Y., and Maruyama, T.*2：**Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* isolated in Japan**
17th International Symposium on Problems of Listeriosis (2010.5)

---

*1 東京都健康安全研究センター
*2 (社)日本食品衛生協会

Okada, Y., Okutani A, Suzuki, H., Asakura, H., and Igimi, S.：**Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* isolated in Japan**
FEMS2009 (2009.6)

岡田由美子，小沼博隆*1，五十君靜信，豊留達郎*2，澤田千尋*2，竹村　塁*2，長田共未*2，田中廣行*3，宇田川藤江*3，小澤一弘*4，三輪憲永*5，増田高志*6，飯田奈都子*6，春日文子：**冷凍状態で流通される食品の微生物汚染実態調査**
第148回日本獣医学会（2009.9）

---

*1 東海大学
*2 (財)日本冷凍食品検査協会
*3 (財)日本食品分析センター
*4 (株)中部衛生検査センター
*5 東海大学短期大学
*6 静岡県環境衛生科学研究所

飯田奈都子*1，小澤一弘*2，三輪憲永*3，増田高志*4，杉山寛治*1，川森文彦*1，廣井みどり*1，森田妃美子*2，小沼博隆*5，岡田由美子，春日文子：**冷凍流通食品の微生物汚染実態調査および流通温度帯におけるリステリアの挙動**
第30回日本食品微生物学会（2009.10）

---

*1 静岡県環境衛生科学研究所東海大学
*2 (株)中部衛生検査センター
*3 東海大学短期大学
*4 静岡県西部食肉衛生検査所
*5 東海大学

岡田由美子，鈴木穂高，門田修子，五十君靜信，山本茂貴，岡田信彦*：**RpoN, the alternative sigma factor, is involved in the virulence in *Listeria monocytogenes***
第83回日本細菌学会（2010.3）

---

* 北里大学

Okada, Y., Suzuki, H., Monden, S., Igimi, S., and Okada, N.*：**RpoN, the alternative sigma factor, is associated with the growth phase transition and pathogenesis in *Listeria monocytogenes***

17th International Symposium on Problems of Listeriosis (2010.5)

---

* 北里大学

Asakura, H., Churin, Y.*, Bauer, B.*, Bartfeld, S.*, Mollenkopf, H.*, Brinkmann, V.*, Meyer, T.F.*：**Disruption of HP0518 gene in *Helicobacter pylori* increases flagellar glycosylation and bacterial motility**
International Symposium on *Campylobacter, Helicobacter* and its related organisms (CHRO2009) (2009.9)

---

* Max Planck Institute for Infection Biology (Germany)

Asakura, H., Churin, Y.*, Bauer, B.*, Bartfeld, S.*, Hashii, N., Kawasaki, N., Meyer, T.F.*：***Helicobacter pylori* HP0518 regulates flagellar glycosylation and bacterial motility**
第83回日本細菌学会学術総会（2010.3）

---

* Max Planck Institute for Infection Biology (Germany)

鈴木穂高：**小腸，盲腸，結腸に分布する腸上皮細胞間リンパ球（IEL）subsetの違い**
第148回日本獣医学会（2009.9）

鈴木穂高，山本茂貴：**日本，および諸外国における鶏卵・液卵のサルモネラ汚染状況（文献調査）**
第149回日本獣医学会（2010.3）

Hasegawa, A.*1, Matsushita, T.*1, Yamamoto, A.*2, Iwahori, J.*3, Tsutsui, T.*4, Yamamoto, T.*4, Hayama, Y.*4, Sawada, M.*5, Motoyama, K.*5, Osaka, K.*6, Hanaoka, Y., Kasuga, F.：**Risk Assessment of *Campylobacter* infection due to poultry meat consumption in Japan**
International Association for Food Protection 96th Annual Meeting (2009.7)

---

*1 (株)三菱総合研究所
*2 兵庫県立健康環境科学研究センター
*3 高知大学医学部
*4 (独)農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所
*5 (株)日立東日本ソリューションズ
*6 東北大学大学院歯学研究科

Matsui, T.*, Kasuga, F., Ohkusa, Y.*, Kobayashi, J.*, Okabe, N.*：**EHEC O157 multi-prefectual attribution project in Japan by matched case- control study, 2009 -Preliminary results-**
6th Annual International Collaboration of Enteric Disease 'Burden of Illness' Studies Meeting (2009.8)

---

* 国立感染症研究所

Hasegawa, A.*1, Matsushita, T.*1, Yamamoto, A.*2, Iwahori, J.*3, Tsutsui, T.*4, Yamamoto, T.*4, Hayama, Y.*4, Sawada, M.*5, Motoyama, K.*5, Osaka, K.*6, Hanaoka, Y., Kasuga, F.：**Risk Assessment of *Campylobacter* Infection Due to Poultry Meat Consumption in Japan**
6th Annual International Collaboration of Enteric Disease 'Burden of Illness' Studies Meeting (2009.8)

---

*1 (株)三菱総合研究所
*2 兵庫県立健康環境科学研究センター
*3 高知大学医学部
*4 (独)農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所
*5 (株)日立東日本ソリューションズ
*6 東北大学大学院歯学研究科

Matsui, T.*, Kasuga, F., Ohkusa, Y.*, Kobayashi, J.*, Okabe, N.*：**Comparison of random digit dialing and web-based methods for enrolling potential controls, Saitama, Japan–January 2009**
5th Annual Meeting for OutbreakNet (2009.9)

---

* 国立感染症研究所

長谷川専*1，松下知己*1，山本昭夫*2，岩堀淳一郎*3，筒井俊之*4，早山陽子*4，澤田美樹子*5，本山恵子*5，小坂健*6，花岡頼子，春日文子：**鶏肉の喫食に伴うカンピロバクター感染のリスクアセスメント（その2）**
日本リスク研究学会第23回年次大会（2009.11）

---

*1 (株)三菱総合研究所
*2 兵庫県立健康環境科学研究センター
*3 高知大学医学部
*4 (独)農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所
*5 (株)日立東日本ソリューションズ
*6 東北大学大学院歯学研究科

野田 衛，阿部勝彦*1，伊藤文明*1，山本美和子*1，吉澄

志磨[*2]，植木　洋[*3]，庄司美加[*3]，大金映子[*4]，坂野智恵子[*5]，古屋由美子[*6]，足立　聡[*7]，滝澤剛則[*8]，中村一哉[*8]，左近（田中）直美[*9]，中田恵子[*9]，入谷展弘[*10]，福田伸治[*11]，松本知美[*12]，中川（岡本）玲子[*12]，大塚有加[*13]，山下育孝[*13]，西尾　治[*14]：**カキからのウイルス検出法のコラボスタディによる評価と課題**
第98回日本食品衛生学会学術講演会（2009.10）

[*1] 広島市衛生研究所
[*2] 北海道立衛生研究所
[*3] 宮城県保健環境センター
[*4] 栃木県保健環境センター
[*5] 群馬県衛生環境研究所
[*6] 神奈川県衛生研究所
[*7] 静岡県環境衛生科学研究所
[*8] 富山県衛生研究所
[*9] 大阪府立公衆衛生研究所
[*10] 大阪市立環境科学研究所
[*11] 広島県立総合技術研究所保健環境センター
[*12] 山口県環境保健センター
[*13] 愛媛県立衛生環境研究所
[*14] 国立感染症研究所

吉田徹也[*]，粕尾しず子[*]，畔上由佳[*]，内山友里恵[*]，笠原ひとみ[*]，上田ひろみ[*]，長瀬　博[*]，藤田　暁[*]，野田衛：**掃除機内ダストからのノロウイルス検出法の検討およびノロウイルス，サポウイルスの汚染実態調査**
平成21年度地方衛生研究所全国協議会第24回関東甲信静支部ウイルス研究部会（2009.10）

---

[*] 長野県環境保全研究所

斎藤博之[*1]，東方美保[*2]，白土東子[*3]，田中智之[*4]，野田衛：**食品のノロウイルス検査に向けたパンソルビン・トラップ法の実用化の検討**
第57回日本ウイルス学会学術総会（2009.10）

[*1] 秋田県健康環境センター
[*2] 福井県衛生環境研究センター
[*3] 国立感染症研究所
[*4] 堺市衛生研究所

東方美保[*1]，斎藤博之[*2]，白土東子[*3]，田中智之[*4]，野田衛：**パンソルビン・トラップ法により汚染食品から濃縮回収したノロウイルスの遺伝子検出条件の検討**
第57回日本ウイルス学会学術総会（2009.10）

[*1] 福井県衛生環境研究センター
[*2] 秋田県健康環境センター
[*3] 国立感染症研究所
[*4] 堺市衛生研究所

Ueki, Y.[*1], Shoji, M.[*1], Okimura, Y.[*1], Masago, Y.[*2], Miura, T.[*2], Omura, T.[*2], Oka, T.[*3], Katayama, K.[*3], Takeda, N.[*3], Noda, M., Miyota, Y.[*1]：**Prevalence and genotypes of sapovirus in wastewater, oysters and gastroenteritis patients in Japan**
15th International Symposium on the Health-Related Water Microbiology (2009.6)

[*1] 宮城県保健環境センター
[*2] 東北大学大学院工学研究科
[*3] 国立感染症研究所

細川まゆ子[*1,2]，浅川秀雄[*1,3]，峡戸孝也[*1,2]，菅谷ちえ美[*2]，井上葉子[*2]，角田正史[*2]，児玉幸夫，小西良子，相澤好治[*2]：**ICGNマウスにNaF入り飲料水を投与した場合の検討**
第82回日本産業衛生学会（2009.5）

[*1] 北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学専攻
[*2] 北里大学医学部衛生学公衆衛生学
[*3] 北里大学医療衛生学部産業衛生学科

滝埜昌彦[*1]，小西良子，松本則行[*2]：**LC-MS/MS及びLC/TOF-MSを用いたカエンタケ中大環状トリコテセン類の分析**
第97回日本食品衛生学会学術講演会（2009.5）

[*1] アジレント・テクノロジー(株)
[*2] 新潟県森林研究所

日比大介，木島綾希，鈴木裕太，金　美蘭，石井雄二，増井則夫[*]，能美健彦，小西良子，梅村隆志，西川秋佳：***gpt* deltaラットを用いたオクラトキシンAの*in vivo*変異原性の解析**
第37回日本トキシコロジー学会学術年会（2010.6）

---

[*] 日本エスエルシー(株)

斉藤史朗[*1]，佐藤敏彦[*2]，熊谷　進[*3]，中島正博[*4]，田端節子[*5]，青山幸二[*6]，法月廣子[*7]，和田丈晴[*8]，伊藤嘉典，小西良子：**我が国における小麦類からのオクラトキ**

シンAの摂取量評価
第98回日本食品衛生学会（2009.10）

---

*1 東京大学大学院
*2 北里大学医学部
*3 東京大学食の安全研究センター
*4 名古屋市衛生研究所
*5 東京都健康安全研究センター
*6 (独)農林水産消費安全技術センター
*7 (財)日本穀物検定協会
*8 (財)化学物質評価研究機構

青山幸二*1，中島正博*2，法月廣子*3，小木曽基樹*4，甲斐茂美*5，田端節子*6，山口茂明*7，和田丈晴*8，田中敏嗣*9，伊藤嘉典，小西良子：**日本に流通する食品中のオクラトキシンAおよびフモニシン汚染実態調査（平成20年度）**
第98回日本食品衛生学会（2009.10）

---

*1 (独)農林水産消費安全技術センター
*2 名古屋市衛生研究所
*3 (財)日本穀物検定協会
*4 (財)日本食品分析センター
*5 神奈川県衛生研究所
*6 東京都健康安全研究センター
*7 (財)日本冷凍食品検査協会
*8 (財)化学物質評価研究機構
*9 神戸市環境保健研究所

Takino, M.*1, Ochiai, E.*2, Kamei, K.*2, Sugita-Konishi, Y.：**Characterization of metabolites in Stachybotrys chartarum by LC/TOF-MS**
The 57th ASMA Conference on Mass Spectrometry（第57回米国質量分析学会年会）(2009.6)

---

*1 Agilent Technology Ltd
*2 Medical Mycology Research Center, Chiba University

Poapolathep, A.*1, Poapolathep, S.*1, Sugita-Konishi, Y., Wongpanit, K.*1, Machii, K., Itoh, Y., Kumagai, S.*2：**The effect of naringenin on the fate and disposition of deoxynivalenol in piglets（デオキシニバレノール解毒に対するナリンゲリンの影響）**
ISM Conference 2009 (2009.9)（Tulln）

---

*1 Faculty of Veterinary Medicine, Kasetsart University, Thailand
*2 Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo,Japan

Sugita-Konishi Y., Aoyama, K.*1, Nakagima, S.*2, Tabata, E.*3, Ishikuro, T.*4, Tanaka, T.*5, Norizuki, H.*5, Itoh, Y.*6, Fujita, K.*4, Kai, S.*7, Tsutsumi, T.*6, Takahashi, M.*8, Tanaka, H.*9, Iizuka, M.*3, Ogiso, M.*3, Maeda, M.*10, Yamaguchi, S.*10, Sugiyama, K., Kumagai, S.*11：**Five-year Surveillance for Ochratoxin A and Fumonisins in Retail Foods in Japan**
天然資源の開発利用に関する日米会議有毒微生物専門部会（2009.11）

---

*1 Food and Agricultural Materials Inspection Center
*2 Nagoya City Public Health Research Institute
*3 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
*4 Japan Food Research Laboratories
*5 Kobe Institute of Health
*6 Japan Grain Inspection Association
*7 Kanagawa Prefectural Institute of Public Health
*8 All Nippon Checkers Corporation
*9 Suntory Business Expert Limited
*10 Japan Frozen Foods Inspection Corporation
*11 The University of Tokyo

Hamada, M.*, Shimizu, M.*, Sugita-Konishi Y.：**The absorption, metabolism and disposition of tangeretin in the human intestinal epithelial cells.（ヒト腸管細胞におけるタンゲラチンに関する研究）**
4th International Conference on Polyphenols and Health (2009.12)

---

* The University of Tokyo

Sugita-Konishi, Y., Koyama, D.*1, Kadota, T.*2, Itoh, S.*1, Sugiyama, K., Tamura, C., Nishijima, M.*3, Kamata, Y.：**Suppressive Effect of Pectin Gelation on Absorption of Deoxynivalenol in Mice**
49th Annual Meeting and ToxExpo. (2010.3)

---

*1 School of Veterinaly Medicine, Azabu University
*2 Kirin Holdings Company Limited
*3 Department of Food and Health Sciences, Jissen Women's University

Hosokawa, M.*1, Asakawa, H.*2, Kaido, T.*1, Sugaya, C.*2,

Inoue, Y.[*2], Tsunoda, M.[*2], Itai, K.[*3], Kodama,Y., Sugita-Konishi, Y., Aizawa, Y.[*2]：**The Effects of Fluoride on Renal Function of ICR-Derived Glomerulonephritis (ICGN) by Subacute Administration of Fluoride in Drinking Water**
49th Annual Meeting and ToxExpo. (2010.3)

[*1] Kitasato University Graduate School of Medical Sciences
[*2] Preventive Medicine and Public Health
[*3] School of Medicine Iwate Medical University

Ochiai, E.[*1], Takino, M.[*2], Sugita-Konishi, Y., Ito, J.[*1], Kikuchi, K.[*1], Sato, A.[*1], Watanabe, A.[*1], Toyotome, T.[*1], Yaguchi. T., Kamei, K.[*1]：**Antifungal Susceptibility and Mycotoxin Production of *Aspergillus Fumigatus* and its Relative Fungi**
4th Advances Against Aspergillosis (2010.2)

[*1] Medical Mycology Research Center, Chiba University
[*2] Agilent Technology Ltd.

落合恵理[*1]，滝埜昌彦[*2]，小西良子，伊藤純子[*1]，菊池和代[*1]，佐藤綾香[*1]，矢口貴志[*1]，渡辺　哲[*1,3]，豊留孝仁[*1]，亀井克彦[*1]：***Aspergillus fumigatus*およびその関連菌である*A. lentulus*, *A. udagawae*の薬剤感受性およびマイコトキシン産生能の比較検討**
真菌症フォーラム第11回学術集会（2010.3）

[*1] 千葉大学真菌医学研究センター
[*2] アジレント・テクノロジー(株)
[*3] 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部

菊池　裕，中島　治，豊田淑江，手島玲子，小西良子，山口照英：**低酸素条件下で誘導されるGPIアンカー欠損型プリオン蛋白質の発現解析**
第82回日本生化学会大会（2009.10）

大西貴弘，後藤慶一[*]，尾上洋一，渡辺麻衣子，小西良子，工藤由起子：**清涼飲料水における微生物を原因とする苦情事例の解析**
第98回日本食品衛生学会（2009.10）

---

[*] 三井農林(株)

大西貴弘，宮原美知子，工藤由起子，鎌田洋一，小沼博隆[*1]，高鳥浩介[*2]，尾上洋一[*3]，小西良子：**わが国における過去10年間の食品中食中毒菌汚染実態調査**
第30回日本食品微生物学会（2009.10）

[*1] 東海大学
[*2] NPO法人カビ相談センター
[*3] 華学園栄養専門学校

宮原美知子，平井昭彦[*1]，小西典子[*1]，甲斐明美[*1]，相川勝弘[*2]，黒木俊郎[*2]，林　昭宏[*3]，小笠原邦敏[*3]，高井慎也[*3]，小西良子：**生肉からの大腸菌および腸管出血性大腸菌の簡易検出法の検討**
日本防菌防微学会第36回年次大会（2009.9）

[*1] 東京都健康安全研究センター
[*2] 神奈川県衛生研究所
[*3] 横浜検疫所・輸入食品検疫検査センター

宮原美知子，宮崎祐典，門間千枝[*]：**ウェルシュ菌毒素産生株簡易検出法の検討**
第30回日本食品微生物学会学術総会（2009.10）

---

[*] 東京都健康安全研究センター

Miyahara, M., Arakawa, E.[*]：**Seasonal changes of number of isolates of *Vibrio parahaemolyticus* in bivalves purchased from retails in Tokyo, Japan**
VIBRIO 2009 (2009.11)

---

[*] 国立感染症研究所

宮原美知子，森　亮平，荒川英二[*]：**東京で市販されているアサリとハマグリの腸炎ビブリオ数と病原性因子（tdh, trh）変動の検討（H21.4-10）**
第43回腸炎ビブリオシンポジウム（岡山）（2009.11）

---

[*] 国立感染症研究所

宮原美知子：**Rapid PCR detection method for bacteria in food**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

宮原美知子，門間千枝[*]：**食中毒に関わるウェルシュ菌の食品からの検出分離**
日本薬学会130年会（2010.3）

---

[*] 東京都健康安全研究センター

Koyama, D.[*1], Arai, S.[*1], Kamata, Y., Nakajima, T.[*2], Sugita-Konishi, Y., Itoh, S.[*1]：**Study on the toxicokinetics of deoxynivalenol in swine**
4th Asian Pig Veterinary Society 2009（2009.10）

[*1] Azabu University
[*2] National Agricultural Research Center

Wang, L.[*1], Aota, T.[*1], Wakushima, M.[*1], Hidaka, A.[*1], Fujihara, S.[*1,2], Maehara, T.[*3], Kita, T.[*1], Ogasawara, J.[*5], Hase, A.[*5], Kamata, Y., Nishikawa, Y.[*1]：**Exhaustive detection by multiplex real-time PCR of diarrheagenic *Escherichia coli* in foods and fecal specimens from pigs, cattle, and humans: which is natural reservoir of the pathogen?**
The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity（2009.9）

[*1] 大阪市立大学
[*2] (社)大阪生活衛生協会
[*3] 大阪市中央卸売市場
[*4] 大阪市食肉衛生検査所
[*5] 大阪市立環境科学研究所

水谷紀子，室井正志[*]，五十嵐ありさ，菅野慎二，鎌田洋一，小西良子，棚元憲一[*]：**非病原性細菌による感染症に対する内分泌かく乱候補物質の影響評価**
第16回日本免疫毒性学会（2009.8）

[*] 武蔵野大学

佐久間久子，鎌田洋一，吉田朋高[*1]，片岡洋平[*1]，小林政人，井越啓司[*2]，小西良子：**アフラトキシンM1の乳からチーズへの移行に関する検討**
第98回日本食品衛生学会（2009.10）

[*1] 食品開発分析センター SUNATEC
[*2] 九州東海大学

田村千佳子，杉山圭一，鎌田洋一，小西良子，中馬　誠[*1]，門田智之[*2]，西島基弘[*3]：**低メトキシルペクチンのゲル化を利用したカビ毒の封入効果**
第98回日本食品衛生学会（2009.10）

[*1] 三栄源エフ・エフ・アイ(株)
[*2] キリンホールディングス(株)
[*3] 実践女子大学

菅野慎二，安形則雄[*1]，川上　浩[*2]，小西良子，鎌田洋一：**培養細胞を用いたセレウス菌嘔吐毒素の検出方法の改良**
第98回日本食品衛生学会（2009.10）

[*1] 名古屋市衛生研究所
[*2] 共立女子大学

中島正博[*1]，永山敏廣[*2]，石黒瑛一[*3]，内藤成弘[*4]，堀江正一[*5]，伊藤嘉典[*6]，大西貴弘，鎌田洋一，小西良子，山本勝彦[*6]，田中敏嗣[*7]：**トータルアフラトキシン試験法の妥当性評価**
第98回日本食品衛生学会（2009.10）

[*1] 名古屋市衛生研究所
[*2] 東京都健康安全研究センター
[*3] (財)日本食品分析センター
[*4] (独)農研機構・食品総合研究所
[*5] 大妻女子大学
[*6] 名古屋学芸大学
[*7] 神戸市環境保健研究所

田畑瑞毅[*1]，宮本優也[*2,3]，辻　裕明[*2]，西村重徳[*2]，鎌田洋一，乾　隆[*2]：**イヌアレルゲンCan f1およびCan f2の構造解析**
第82回日本生化学会（2009.10）

[*1] 大阪府立大学
[*2] 大阪府立大学大学院
[*3] 学振特別研究員DC

Sugiyama, K., Narui, T.[*], Kamata, Y., Kobayashi, K.[*], Tadokoro, T., Sugita-Konishi, Y.：**Effects of epigallocatechin gallate on cytotoxicity induced by deoxynivalenol in mouse cultural macrophages**
International Society for Mycotoxicology（2009.9）

[*] Tokyo University of Agriculture

Tamura, C., Nakamura, M.[*1], Kadota, T.[*2], Itoh, S.[*3], Kamata, Y., Sugiyama, K., Nishijima, N.[*4], Sugita-Konishi, Y.：**Sealing effects of pectin gelation on mycotoxin reduction in food**
International Society for Mycotoxicology（2009.9）

[*1] San-Ei Gen F.F.I., Inc.
[*2] Kirin Holdings Company, Limited

*3 Azabu University
*4 Jissen Women's University

Kamata, Y., Ohnishi, T., Miyahara, M., Hara-Kudo, Y., Konuma, H.*1, Takatori, K.*2, Onoue, Y.*3, Sugita-Konishi, Y.：**An 11 Year-Survey to Food-Borne Pathogenic Bacteria in Retail Foods in Japan**
The 44th UJNR (2009.11)

---

*1 Tokai University
*2 NPO Center for Fungal Consultation
*3 Hana Professeional Training College of Nutrition

木下麻緒*，薬袋裕二*，鎌田洋一，小西良子，杉山圭一：**デオキシニバレノール誘導性細胞毒性に対するカテキン類の効果**
日本マイコトキシン学会第67回学術講演会（2010.1）

---

* 玉川大学

松谷佐知子：**RNAポリメラーゼⅢ転写装置の進化**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

Hara-Kudo, Y., Jones, J.L.*1, Krantz, J.*1, Benner, R.A.*1, Dambaugh, T.R.*2, Smith, A.B.*2 and DePaola, A.*1：**Levels of *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus* and *Vibrio cholerae* in intestinal contents of fish from the U.S. Gulf Coast**
International Association of Food Protection 96th Annual Meeting (2009.7)

---

*1 U.S. Food and Drug Administration
*2 DuPont Qualicon

Jones, J.L.*1, Hara-Kudo, Y., Krantz, J.*1, Dambaugh, T.R.*2, Smith, A.B.*2 and DePaola, A.*1：**Comparison of Molecular Detection Methods for *Vibrio spp.* in Oysters**
International Association of Food Protection 96th Annual Meeting (2009.7)

---

*1 U.S. Food and Drug Administration
*2 DuPont Qualicon

大塚佳代子*1，森田幸雄*2，宮坂次郎*3，門脇奈津子*4，伊豫田淳*5，小林秀樹*6，工藤由起子：**焼肉を介した腸管出血性大腸菌食中毒リスクの検討**
日本食品衛生学会第98回学術講演会（2009.10）

---

*1 埼玉県衛生研究所
*2 群馬県衛生環境研究所
*3 熊本県食肉衛生検査所
*4 埼玉県衛生研究所
*5 国立感染症研究所
*6 (独)農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所

大友良光*1，杉山寛治*2，齊藤志保子*3，大塚佳代子*4，八尋俊輔*5，山中葉子*6，山崎省吾*7，田中廣行*8，川村美佐子*8，中川　弘*9，小沼博隆*10，熊谷　進*11，小西良子，工藤由起子：**腸炎ビブリオの魚介類汚染状況とTDH陽性株の解析**
日本食品衛生学会第98回学術講演会（2009.10）

---

*1 弘前大学大学院
*2 静岡県環境衛生科学研究所
*3 秋田県健康環境センター
*4 埼玉県衛生研究所
*5 熊本県保健環境科学研究所
*6 三重県保健環境研究所
*7 長崎県環境保健研究センター
*8 (財)日本食品分析センター
*9 (株)BMLフード・サイエンス
*10 東海大学
*11 東京大学大学院

土屋　禎*1，田中廣行*1，鈴木達也*2，大島赴夫*2，渡邉敬浩，松田りえ子，松岡英明*3，工藤由起子：**技能試験データに基づく細菌数の不確かさの推定**
第30回日本食品微生物学会学術総会（2009.10）

---

*1 (財)日本食品分析センター
*2 (財)食品薬品安全センター
*3 東京農工大学

森　哲也*1，田中廣行*2，和田真太郎*1，伊藤　武*1，宇田川藤江*2，工藤由起子：**カット野菜，カット果実およびスプラウトの微生物汚染に関する検討**
第30回日本食品微生物学会学術総会（2009.10）

---

*1 (財)東京顕微鏡院
*2 (財)日本食品分析センター

矢部美穂*1，山崎省吾*2，大塚佳代子*3，杉山寛治*4，齊藤志保子*5，八尋俊輔*6，大友良光*7，山中葉子*8，田中

廣行[*9]，中川　弘[*1]，小沼博隆[*10]，熊谷　進[*11]，小西良子，工藤由起子：**国内産のアジ及びアサリにおける腸炎ビブリオの汚染調査**
第30回日本食品微生物学会学術総会（2009.10）

[*1] (株)BMLフード・サイエンス
[*2] 長崎県環境保健研究センター
[*3] 埼玉県衛生研究所
[*4] 静岡県環境衛生科学研究所
[*5] 秋田県健康環境センター
[*6] 熊本県保健環境科学研究所
[*7] 弘前大学大学院
[*8] 三重県保健環境研究所
[*9] (財)日本食品分析センター
[*10] 東海大学
[*11] 東京大学大学院

八尋俊輔[*1]，山中葉子[*2]，齋藤志保子[*3]，大塚佳代子[*4]，大友良光[*5]，杉山寛治[*6]，山崎省吾[*7]，田中廣行[*8]，中川弘[*9]，小沼博隆[*10]，熊谷　進[*11]，小西良子，工藤由起子：**国内産のアジ，アサリにおける腸炎ビブリオおよびTDH産生株の分離状況**
第13回腸炎ビブリオシンポジウム（2009.11）

[*1] 熊本県保健環境科学研究所
[*2] 三重県保健環境研究所
[*3] 秋田県健康環境センター
[*4] 埼玉県衛生研究所
[*5] 弘前大学大学院
[*6] 静岡県環境衛生科学研究所
[*7] 長崎県環境保健研究センター
[*8] (財)日本食品分析センター
[*9] (株)BMLフード・サイエンス
[*10] 東海大学
[*11] 東京大学大学院

小沼ルミ[*1]，渡辺麻衣子，工藤由起子，小西良子，瓦田研介[*1]，高鳥浩介[*2]：**流動パラフィン重層法による糸状菌の長期保存に関する検討**
第36回日本防菌防黴学会年次大会（2009.9）

[*1] 東京都立産業技術研究センター
[*2] NPOカビ相談センター

渡辺麻衣子，正木宏幸[*1]，森　哲也[*2]，土屋　禎[*3]，小沼博隆[*1]，工藤由起子，小西良子，高鳥浩介[*5]：**ミネラルウォーター中の酵母およびカビに対する紫外線照射およびオゾン処理による殺菌効果**
第36回日本防菌防黴学会年次大会（2009.9）

[*1] 埼玉県衛生研究所
[*2] (財)東京顕微鏡院
[*3] (財)日本食品分析センター
[*4] 東海大学
[*5] NPOカビ相談センター

渡辺麻衣子，李　謙一[*1]，後藤慶一[*2]，熊谷　進[*1]，小西良子，工藤由起子：**食品汚染にかかわる真菌からの迅速な大量DNA抽出方法**
日本食品衛生学会第98回学術講演会（2009.10）

[*1] 東京大学大学院
[*2] 三井農林(株)食品総合研究所

李　謙一[*]，渡辺麻衣子，小西良子，工藤由起子，熊谷進[*]：**チーズスターターカビ*Penicillium camemberti*による腸管出血性大腸菌の増殖促進効果**
第30回日本食品微生物学会学術総会（2009.10）

---

[*] 東京大学大学院

渡辺麻衣子，李　謙一[*1]，後藤慶一[*2]，熊谷　進[*1]，小西良子，工藤由起子：**真菌からの迅速な大量DNA抽出のための物理的抽出法，化学的抽出法および市販キットの比較検討**
日本マイコトキシン学会第67回学術講演会（2010.1）

[*1] 東京大学大学院
[*2] 三井農林(株)食品総合研究所

李　謙一[*]，渡辺麻衣子，小西良子，工藤由起子，熊谷進[*]：**チーズ製造モデルにおける*Penicillium camemberti*による腸管出血性大腸菌の増殖促進作用**
第149回日本獣医学会学術集会（2010.3）

---

[*] 東京大学大学院

鎌田洋一，菅野慎二，水谷紀子，小西良子：**ヒト肝臓癌由来Hep G2細胞のセレウス菌嘔吐毒素の検出に関する有用性**
第149回日本獣医学会学術集会（2010.3）

杉山圭一，室井正志[*]，椙元憲一[*]，小西良子：**TLRシグナルに対するdeoxynivalenolの抑制機構**

第82回日本生化学会大会（2009.10）

---

* 武蔵野大学

杉山圭一，木下麻緒*，薬袋裕二*，鎌田洋一，佐藤一臣*，宮田　徹*1，小西良子：**マクロファージ様細胞におけるトリコテセン系カビ毒誘導性細胞毒性に対する緑茶カテキン類の効果**
日本農芸化学会2010年度大会（2010.3）

---

* 玉川大学

水谷紀子，菅野慎二，杉山圭一，小西良子，鎌田洋一：***Bacillus cereus* Cereulideの細胞毒性メカニズムの解析**
第83回日本細菌学会総会（2010.3）

Sugita-Konishi, Y.：**ニバレノールの毒性と規制**
International Symposium Food Safety and Health Promotion（2009.10）

小西良子：**落花生と木の実の総アフラトキシン規制について**
日本マイコトキシン学会（2009.8）

奥田晴宏：**Qトリオは日本の医薬品品質保証システムに何をもたらしたか，何をもたらすか？**
固形製剤処方研究会シンポジウム（2009.11）

奥田晴宏：**化学薬品各条のこれから**
第6回　医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムシンポジウム（2009.12）

奥田晴宏，檜山行雄：**ICHQ8-Q10におけるRTR**
第9回医薬品品質フォーラム（2010.1）

今井耕平*，中村朝夫*，奥田晴宏，福原　潔：**新規光線力学療法剤の開発－ニトロアクリジン誘導体の合成－**
第62回日本酸化ストレス学会学術集会（2009.6）

---

* 芝浦工業大学大学院

福原　潔，大野彰子，中西郁夫*1, 2，今井耕平*3，中村朝夫*3，小澤俊彦*4，安西和紀*1，宮田直樹*5，奥田晴宏：**天然カテキンの生物活性制御を目的とした化学修飾法の開発**
第62回日本酸化ストレス学会学術集会（2009.6）

---

*1 (独)放射線医学総合研究所
*2 大阪大学大学院
*3 芝浦工業大学大学院
*4 横浜薬科大学
*5 名古屋市立大学大学院

中西郁夫*1, 2，大久保敬*2，川島知憲*2，福原　潔，奥田晴宏，伊古田暢夫*3，福住俊一*2，小澤俊彦*4，安西和紀*1：**金属イオン存在下におけるポリフェノール類のラジカル消去反応**
第19回金属の関与する生体関連反応シンポジウム（SRM2009）（2009.6）

---

*1 (独)放射線医学総合研究所
*2 大阪大学大学院
*3 就実大学薬学部
*4 横浜薬科大学

中西郁夫*1, 2，伊古田暢夫*3，松本茂信*1，大久保敬*2，稲見圭子*4，望月正隆*4，福原　潔，奥田晴宏，松本謙一郎*1，福住俊一*2，安西和紀*1，小澤俊彦*5：**金属イオン存在下におけるビタミンEモデルに由来するフェノキシルラジカルのキャラクタリゼーション**
第9回AOB（Anti-Oxidant Biofactor）研究会（2009.6）

---

*1 (独)放射線医学総合研究所
*2 大阪大学大学院
*3 就実大学薬学部
*4 東京理化大学薬学部
*5 横浜薬科大学

今井耕平*，中村朝夫*，奥田晴宏，福原　潔：**ヒドラゾン結合を有するポルフィリン誘導体の合成**
2009年光化学討論会（2009.9）

---

* 芝浦工業大学大学院

今井耕平*1，中西郁夫*2, 3，安西和紀*2，奥田晴宏，中村朝夫*1，福原　潔：**カテコール骨格固定型カテキン誘導体の合成**
第53回日本薬学会関東支部大会（2009.10）

---

*1 芝浦工業大学大学院
*2 (独)放射線医学総合研究所
*3 大阪大学大学院

福原 潔，日向昌司，新見伸吾，今井耕平*，大野彰子，中村朝夫*，山口照英，奥田晴宏：**ラジオイムノテラピーに有効なニトロイミダゾール－抗体コンジュゲートの作成**
第28回メディシナルケミストリーシンポジウム（2009.11）

---

* 芝浦工業大学大学院

今井耕平[*1]，中西郁夫[*2,3]，安西和紀[*2]，奥田晴宏，中村朝夫[*1]，福原 潔：**抗変異原物質として期待される立体構造固定型エピガロカテキンの合成**
日本環境変異原学会（JEMS）第38回大会（2009.11）

[*1] 芝浦工業大学大学院
[*2] (独)放射線医学総合研究所
[*3] 大阪大学大学院

Nakanishi, I.[*1,2], Uto, Y.[*3], Ohkubo, K.[*2], Matsumoto, K.[*1], Hori, H.[*3], Fukuhara, K., Okuda, H., Ikota, N.[*4], Fukuzumi, S.[*2], Ozawa, T.[*5], Anzai, K.[*1]：**Radical-Scavenging Activity of Biosynthetic Precursors of Vitamin E and Their Derivatives**
16th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM) (2009.11)

[*1] (独)放射線医学総合研究所
[*2] 大阪大学大学院
[*3] 徳島大学工学部
[*4] 就実大学薬学部
[*5] 横浜薬科大学

Imai, K.*, Nakamura, A.*, Okuda, H., Fukuhara, K.：**Synthesis of nitroacridine-N-oxide analogue for the purpose of photodynamic therapy**
The 5th Joint Meeting of The Societies For Free Radical Research Australasia and Japan (2009.12)

---

* 芝浦工業大学大学院

今井耕平[*1]，中西郁夫[*2]，安西和紀[*2]，小澤俊彦[*3]，奥田晴宏，中村朝夫[*1]，福原 潔：**エピガロカテキン誘導体の合成 －高い抗酸化能を示すエピ体への期待－**
第24回日本酸化ストレス学会関東支部会（2010.1）

[*1] 芝浦工業大学大学院
[*2] (独)放射線医学総合研究所
[*3] 横浜薬科大学

中西郁夫[*1,2]，A K M Raushan Kabir Zoardar[*1]，大久保敬[*2]，稲見圭子[*3]，松本謙一郎[*1]，望月正隆[*3]，福原 潔，奥田晴宏，福住俊一[*2]，小澤俊彦[*1]，安西和紀[*1]：**ビタミンE類縁体アニオンによる電子移動還元反応**
第21回ビタミンE研究会（2010.1）

[*1] (独)放射線医学総合研究所
[*2] 大阪大学大学院
[*3] 東京理化大学薬学部
[*4] 横浜薬科大学

福原 潔，今井耕平*，大野彰子，中村朝夫*，奥田晴宏：**2-ニトロイミダゾールの光増感作用の解析，講演ハイライト（タイトル：活性酸素が薬になる～身体にやさしい癌治療を目指して～）**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 芝浦工業大学大学院

大野彰子，川崎ナナ，福原 潔，奥田晴宏，山口照英：**NMR／主成分分析法を利用したオキシトシンの品質評価手法の開発**
日本薬学会第130年会（2010.3）

正田卓司，浦野泰照[*1]，長野哲雄[*1,2]，福原 潔，奥田晴宏：**ベンゾフェノン誘導体の光アフィニティーラベル化効率**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 東京大学大学院
[*2] JST CREST

正田卓司，福原 潔，合田幸広，奥田晴宏：**覚せい剤の代謝経路に関与するUDP-グルクロン酸転移酵素の同定**
日本薬学会第130年会（2010.3）

今井耕平[*1]，中西郁夫[*2,3]，安西和紀[*2]，小澤俊彦[*4]，宮田直樹[*5]，奥田晴宏，中村朝夫[*1]，福原 潔：**強力なラジカル消去活性を有する天然ポリフェノール誘導体の合成**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 芝浦工業大学大学院
[*2] (独)放射線医学総合研究所
[*3] 大阪大学大学院
[*4] 横浜薬科大学
[*5] 名古屋市立大学大学院

中西郁夫[*1,2]，A K M Raushan Kabir ZOARDAR[*1]，大久保敬[*2]，稲見圭子[*3]，松本謙一郎[*1]，望月正隆[*3]，福原潔，奥田晴宏，伊古田暢夫[*4]，福住俊一[*2]，小澤俊彦[*5]，安西和紀[*1]：**フェノール性抗酸化物質に由来するフェノレートアニオンの電子移動反応**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] (独)放射線医学総合研究所
[*2] 大阪大学大学院
[*3] 東京理化大学薬学部
[*4] 就実大学薬学部
[*5] 横浜薬科大学

堀之内妙子[*]，中川秀彦[*]，津元裕樹[*]，鈴木孝禎[*]，福原潔，宮田直樹[*]：**オルガネラ局在型光作動性NO donorの開発**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

[*] 名古屋市立大学大学院

家田直弥[*]，中川秀彦[*]，津元裕樹[*]，鈴木孝禎[*]，福原　潔，宮田直樹[*]：**光作動性NOドナーによるROS発生の検討**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

[*] 名古屋市立大学大学院

Nakanishi, I.[*1,2], Yakumaru, H.[*1], Nyui, M.[*1], Ohkubo, K.[*2], Matsumoto, K.[*1], Fukuhara, K., Okuda, H., Fukuzumi, S.[*2], Ozawa, T.[*3], Anzai, K.[*1], Ikota, N.[*4]：**Intramolecular Base-Accelerated Radical-Scavenging Reaction by Vitamin E Derivatives Bearing a Pyridine Moiety**
Oxygen Club of California 2010 World Congress (2010.3)

[*1] (独)放射線医学総合研究所
[*2] 大阪大学大学院
[*3] 横浜薬科大学
[*4] 就実大学薬学部

Kakuda, S.[*], Takagi, K.[*], Chida, T.[*], Okada, K.[*], Eguchi, H.[*], Takenouchi, K.[*], Hakamata, W., Kurihara, M., Takimoto-Kamimura, M.[*], Harada, Y.[*], Azuma, Y.[*]：**In vitro and In vivo Characterization of Nonsecosteroidal Vitamin D3 Analogue YR301 and its Crystal Structure Complexed with the Rat VDR**
ASBMR 31th Annual Meeting (2009.9)

---

[*] 帝人ファーマ(株)生物医学総合研究所

杉山　亨[*1]，二宮啓子[*2]，今村保忠[*3]，栗原正明，高野真史[*4]，橘高敦史[*4]：**ペプチド核酸ー金属錯体コンジュゲートによる配列特異的DNA切断**
第46回ペプチド討論会（2009.11）

[*1] 東京大学大学院
[*2] 京都大学大学院
[*3] 工学院大学工学部
[*4] 帝京大学薬学部

出水庸介，田中正一[*1]，末宗　洋[*2]，土井光暢[*3]，佐藤由紀子，奥田晴宏，栗原正明：**水溶性キラル環状α,α－ジ置換アミノ酸およびペプチドの合成とコンフォメーション解析**
第46回ペプチド討論会（2009.11）

[*1] 長崎大学大学院
[*2] 九州大学大学院
[*3] 大阪薬科大学

山縣奈々子，出水庸介，佐藤由紀子，大庭　誠[*1]，田中正一[*2]，土井光暢[*3]，長澤和夫[*4]，末宗　洋[*1]，奥田晴宏，栗原正明：**N末端プロリンによるヘリックス二次構造の制御**
第46回ペプチド討論会（2009.11）

[*1] 九州大学大学院
[*2] 長崎大学大学院
[*3] 大阪薬科大学
[*4] 東京農工大学大学院

栗原正明，佐藤由紀子，山縣奈々子，出水庸介，奥田晴宏，長野正展[*1]，土井光暢[*2]，田中正一[*3]，末宗　洋[*1]：**キラルα,α－ジ置換アミノ酸オリゴペプチドのコンフォメーション予測と解析**
第46回ペプチド討論会（2009.11）

[*1] 九州大学大学院
[*2] 大阪薬科大学
[*3] 長崎大学大学院

出水庸介，金子文也，岩井すみれ，高橋健男，佐藤由紀子，落合鋭士[*]，堀江恭平[*]，角田真二[*]，上村みどり[*]，奥田晴宏，栗原正明：**ノンセコステロイド型VDRリガンドのデノボ設計**

第35回反応と合成の進歩シンポジウム（2009.11）

---

* 帝人ファーマ(株)生物医学総合研究所

田中正一[*1]，福留　誠[*1]，高崎紘臣[*2]，河辺直美[*2]，長野正展[*2]，末宗　洋[*2]，土井光暢[*3]，出水庸介，栗原正明：**アジド基を持つ環状アミノ酸からなるペプチドの2次構造研究**
第35回反応と合成の進歩シンポジウム（2009.11）

[*1] 長崎大学大学院
[*2] 九州大学大学院
[*3] 大阪薬科大学

出水庸介，金子文也，岩井すみれ，高橋健男，佐藤由紀子，落合鋭士*，堀江恭平*，角田真二*，上村みどり*，奥田晴宏，栗原正明：**ノンセコステロイド型VDRリガンドの設計と合成**
第28回メディシナルケミストリーシンポジウム（2009.11）

---

* 帝人ファーマ(株)生物医学総合研究所

石川奈保子[*1]，田中正一[*2]，栗原正明，末宗　洋[*1]：**キラルアセタールを有する六員環状アミノ酸の合成とそのペプチドの二次構造解析**
第26回日本薬学会九州支部大会（2009.12）

[*1] 九州大学大学院
[*2] 長崎大学大学院

高橋健男，出水庸介，佐藤由紀子，落合鋭士*，堀江恭平*，角田真二*，上村みどり*，奥田晴宏，栗原正明：**水素結合救済型ノンセコVDRリガンドの設計と合成**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 帝人ファーマ(株)生物医学総合研究所

中津亜紀，出水庸介，佐藤由紀子，奥田晴宏，栗原正明：**ノンセコステロイド型VDRリガンドYR301の簡便合成**
日本薬学会第130年会（2010.3）

山縣奈々子，出水庸介，佐藤由紀子，土井光暢[*1]，長澤和夫[*2]，奥田晴宏，栗原正明：**ハイブリッドペプチドフォールダマーの設計と合成**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 大阪薬科大学
[*2] 東京農工大学大学院

平田貴之[*1]，田中正一[*2]，長野正展[*1]，那須裕之[*1]，出水庸介，栗原正明，土井光暢[*3]，末宗　洋[*1]：**光学活性6員環ジ置換アミノ酸の合成とそのペプチドの2次構造研究**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 九州大学大学院
[*2] 長崎大学大学院
[*3] 大阪薬科大学

加藤和也[*1]，反町和弘[*2]，福留　誠[*1]，土井光暢[*3]，栗原正明，出水庸介，末宗　洋[*2]，田中正一[*1]：**2つのアセタールを有する6員環アミノ酸の合成とそのオリゴマーの2次構造解析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 長崎大学大学院
[*2] 九州大学大学院
[*3] 大阪薬科大学

出水庸介，佐藤由紀子，土井光暢[*1]，田中正一[*2]，奥田晴宏，栗原正明：**C末端バリンによるヘリカル二次構造の制御**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 大阪薬科大学
[*2] 長崎大学大学院

筒井康平，出水庸介，佐藤由紀子，奥田晴宏，栗原正明：**シート構造を形成するペプチドの設計と合成**
日本薬学会第130年会（2010.3）

栗原正明，出水庸介，佐藤由紀子，山縣奈々子，奥田晴宏，長野正展[*1]，土井光暢[*2]，田中正一[*3]，末宗 洋[*1]：**α,α-ジ置換アミノ酸オリゴペプチドのコンフォメーション予測と解析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 九州大学大学院
[*2] 大阪薬科大学
[*3] 長崎大学大学院

平田陽子[*1]，長野正展[*2]，出水庸介，栗原正明，土井光暢[*3]，福留　誠[*1]，末宗　洋[*2]，田中正一[*1]：**光学活性5**

員環アミノ酸の設計・合成とそのペプチドの二次構造解析
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

*1 長崎大学大学院
*2 九州大学大学院
*3 大阪薬科大学

杉山　亨*1，二宮啓子*2，今村保忠*3，栗原正明，高野真史*4，橋高敦史*4：**ペプチド核酸ー金属錯体コンジュゲートによるDNA切断**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

*1 東京大学大学院
*2 京都大学大学院
*3 工学院大学工学部
*4 帝京大学薬学部

出水庸介，田中正一*：**ヘリカルオリゴマーによるα,β-不飽和ケトンの不斉エポキシ化**
「協奏機能触媒」第７回公開シンポジウム（2010.3）

---

* 長崎大学大学院

Takagi, K.*, Kakuda, S.*, Chida, T.*, Okada, K.*, Eguchi, H.*, Takenouchi, K.*, Demizu, Y., Kurihara, M., Takimoto-Kamimura, M.*, Harada, Y.*, Azumaya, Y.*：**In vitro and in vivo characterization of nonsecosteroidal vitamin D3 analogue**
第２回核内受容体研究会（2010.3）

---

* 帝人ファーマ(株)生物医学総合研究所

伊藤幸裕*，石川　稔*，内藤幹彦，橋本祐一*：**プロテインノックアウト法によるCRABP分解誘導剤の創製**
第28回メディシナルケミストリーシンポジウム（2009.11）

---

* 東京大学分子細胞生物学研究所

伊藤幸裕*，石川　稔*，内藤幹彦，橋本祐一*：**CRABP分解誘導剤の創製**
第20回日本レチノイド研究会（2009.11）

---

* 東京大学分子細胞生物学研究所

Ito, Y.*, Ishikawa, M.*, Naito, M. and Hashimoto, Y.*：**Protein knockdown using ubiquitination activity of cIAP1; discovery of CRABP degradation inducers**
Pacifichem 2010（2009.12）

---

* 東京大学分子細胞生物学研究所

Katayama, R.*1, Fujita, N.*1, Takada, S.*2, Takada, R.*2 and Naito, M.：**Nuclear localization and Wnt signaling modulation by cellular FLIP-L**
8th AACR/JCA Joint Conference（2010.2）

---

*1 (財)癌研究会癌化学療法センター
*2 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター

伊藤幸裕*，石川　稔*，内藤幹彦，橋本祐一*：**低分子化合物を用いたプロテインノックアウト法の開発：CRABP分解誘導剤の創製**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 東京大学分子細胞生物学研究所

Nishimaki-Mogami, T.：**Liver X receptor (LXR) modulators：potential therapeutic agents for raising HDL levels and protecting against atherosclerosis**
第41回日本動脈硬化学会総会シンポジウム（2009.7）

最上（西巻）知子：**ABCA1遺伝子の肝型コレステロール応答の分子機構**
第51回日本脂質生化学会シンポジウム（2009.7）

崔　紅艶，奥平桂一郎，大岡伸通，内藤幹彦，広瀬明彦，最上（西巻）知子：**トリブチルスズによるHDL産生の誘導**
フォーラム2009：衛生薬学・環境トキシコロジー（2009.11）

奥平桂一郎，大岡伸通，崔　紅艶，内藤幹彦，最上（西巻）知子：**ABCA1相互作用タンパク質とRhoAによるHDL形成制御機構**
第51回日本脂質生化学会（2009.7）

奥平桂一郎，大岡伸通，崔　紅艶，澤田純一，最上（西巻）知子：**グアニンヌクレオチド交換因子によるABCA1活性制御機構**
日本薬学会第130年会（2010.3）

Maekawa, K., Harakawa, N., Sugiyama, E., Tohkin, M., Kim, S.R., Kaniwa, N., Katori, N., Hasegawa, R., Naito,

M., Okuda, H., Yasuda, K.[*1], Kamide, K.[*2], Miyata, T.[*3], Saito, Y. and Sawada, J.：**Substrate-dependent functional alterations of seven CYP2C9 variants found in Japanese subjects**
16th North American Regional ISSX meeting (2009.10)

[*1] 国立国際医療センター
[*2] 大阪大学
[*3] 国立循環器病センター

前川京子，原川則子，杉山永見子，頭金正博，金 秀良，鹿庭なほ子，香取典子，長谷川隆一，内藤幹彦，奥田晴宏，安田和基[*1]，神出 計[*2]，宮田敏行[*3]，斎藤嘉朗，澤田純一：**薬物代謝酵素CYP2C9の遺伝子多型7種の機能解析**
日本薬物動態学会第24回年会（2009.11）

[*1] 国立国際医療センター
[*2] 大阪大学
[*3] 国立循環器病センター

立脇直子，前川京子，香取典子，黒瀬光一，鹿庭なほ子，山本 昇[*]，國頭英夫[*]，大江裕一郎[*]，軒原 浩[*]，関根郁夫[*]，田村友秀[*]，吉田輝彦[*]，松村保広[*]，西條長宏[*]，奥田晴宏，斎藤嘉朗，澤田純一：**日本人ガン患者におけるヒトGSTT1及びGSTM1の遺伝子多型の同定とハプロタイプ解析**
日本薬物動態学会第24回年会（2009.11）

---

[*] 国立がんセンター

前川京子，斎藤嘉朗，立脇直子，鹿庭なほ子，内藤幹彦，中島貴子[*1]，加藤 健[*1]，濱口哲弥[*1]，山田康秀[*1]，島田安博[*1]，宇良 敬[*2]，室 圭[*2]，布施 望[*1]，吉野孝之[*1]，土井俊彦[*1]，大津 敦[*1]，西條長宏[*3]，松村保広[*1]，澤田純一，奥田晴宏：**日本人がん患者におけるグルタチオンS-転移酵素GSTA1及びGSTA2の遺伝子多型の検出とハプロタイプ解析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 国立がんセンター
[*2] 愛知県がんセンター
[*3] 近畿大医

Sai, K., Saito, Y., Tatewaki, N., Hosokawa, M.[*1], Kaniwa, N., Nishimaki-Mogami, T., Naito, M., Sawada, J., Shirao, K.[*2], Hamaguchi, T.[*2], Yamamoto, N.[*2], Kunitoh, H.[*2], Ohe, Y.[*2], Tamura, T.[*2], Yamada, Y.[*2], Yoshida, T.[*2], Minami, H.[*2], Ohtsu, A.[*2], Matsumura, Y.[*2], Saijo, N.[*2] and Okuda, H.：**Association of Carboxylesterase 1A Genotypes with Irinotecan Pharmacokinetics in Japanese Cancer Patients**
International Society for the Study of Xenobiotics, 16th North American meeting (2009.10)

[*1] 千葉科学大学薬学部
[*2] 国立がんセンター

佐井君江，斎藤嘉朗，立脇直子，細川正清[*1]，鹿庭なほ子，最上（西巻）知子，内藤幹彦，澤田純一，白尾国昭[*2]，濱口哲弥[*2]，山本 昇[*2]，国頭英夫[*2]，大江裕一郎[*2]，田村友秀[*2]，山田康秀[*2]，吉田輝彦[*2]，南 博信[*2]，大津 敦[*2]，松村保広[*2]，西條長宏[*2]，奥田晴宏：**日本人癌患者におけるカルボキシルエステラーゼ1A遺伝子型によるイリノテカン薬物動態への影響**
日本薬物動態学会第24回年会（2009.11）

[*1] 千葉科学大学薬学部
[*2] 国立がんセンター

佐井君江，斎藤嘉朗，前川京子，金 秀良，鹿庭なほ子，最上(西巻)知子，内藤幹彦，澤田純一，奥田晴宏，白尾国昭[*]，濱口哲弥[*]，山本 昇[*]，大江裕一郎[*]，田村友秀[*]，山田康秀[*]，吉田輝彦[*]，大津 敦[*]，松村保広[*]，西條長宏[*]，南 博信[*]：**日本人癌患者の薬物トランスポーター遺伝子型によるイリノテカン体内動態および副作用への影響**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

[*] 国立がんセンター

穐山 浩，牧山太樹，佐々木伸大[*1]，近藤一成，真野潤一[*2]，橘田和美[*2]，小関良宏[*1]，手島玲子：**カナダ産未承認遺伝子組換えナタネの検知法について（第一報）**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

[*1] 東京農工大学
[*2] (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

山田千尋[*1]，穐山 浩，中村文美，中島 治，張替直輝[*2]，古井 聡[*3]，橘田和美[*3]，川上 浩[*1]，手島玲子：**未承認遺伝子組換え作物のスクリーニング検知法について**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

---

*1 共立女子大学大学院
*2 東京農工大学
*3 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

石川信吾*，穐山　浩，佐藤雄嗣，松岡英樹，稲熊隆博*，手島玲子：**カロテノイド摂取による食物アレルギー発症抑制作用について**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

---

* カゴメ総合研究所

真野潤一*1，重光なつき*1，日野明寛*1，古井　聡*1，橘田和美*1，布藤　聡*2，穐山　浩，手島玲子：**遺伝子組換え農作物の汎用型一斉分析法リアルタイムPCRアレイの開発**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

---

*1 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*2 (株)ファスマック

酒井信夫，安達玲子，穐山　浩，手島玲子：**いわゆる健康食品に含まれる甲殻類タンパク質の実態調査**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

張替直輝*1，木下健司*1，吉田雄三*1，齋藤　晋*1，阿部碧*1，橘田和美*2，近藤一成，穐山　浩，手島玲子：**プラスチック基板上におけるプライマー伸長反応を用いた遺伝子組換え食品の同時可視検出法**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

---

*1 武庫川女子大学薬学部
*2 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

鶴間理恵子*，渡邊恵理子*，伊東花織*，小山由利子*，山本貴之*，加藤正俊*，本庄　勉*，安達玲子，穐山　浩，手島玲子：**イムノクロマト法を用いた加熱加工食品中の特定原材料タンパク質測定について**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

---

* 森永生科学研究所

酒井裕美子*1，琴浦　聡*2，三明清隆*2，矢野竹男*3，穐山　浩，田辺創一*4：**Real-time PCR法による食肉検査法の開発**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

---

*1 オリエンタル酵母工業(株)
*2 丸大食品(株)
*3 三重大学大学院
*4 広島大学大学院

古井　聡*1，増渕友子*1，日野明寛*1，真野潤一*1，橘田和美*1，清水えり*2，布藤　聡*2，峯岸恭孝*3，笠原正輝*4，穐山　浩，手島玲子：**ポリプロピレンチューブがPCR検査に与える影響**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

---

*1 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*2 (株)ファスマック
*3 (株)ニッポンジーン
*4 (独)農林水産消費技術センター

佐々木伸大*1，佐々木和生*1，梅津博紀*1，太田大策*1，岩城俊雄*1，堀内浩幸*2，穐山　浩，手島玲子，小関良宏：**プロファイリング技術による遺伝子組換えニワトリの非意図的影響の評価**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

---

*1 東京農工大学
*2 広島大学大学院生物圏科学研究科

穐山　浩：**遺伝子組換え食品の検知法**
生物化学的測定研究会第14回学術集会（2009.6）

牧山太樹，穐山　浩，中村公亮，佐々木伸大*1，近藤一成，真野潤一*2，橘田和美*2，小関良宏*1，手島玲子：**Real-time PCRを用いた*B.rapa*と*B.napus*の識別検知法について**
生物化学的測定研究会第14回学術集会（2009.6）

---

*1 東京農工大学
*2 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

安達玲子，酒井信夫，穐山　浩，手島玲子，田口大夢*，渡辺　聡*，平尾宜司*：**特定原材料えび・かにを検知する特異的定性PCR法の妥当性確認**
日本食品衛生学会第97回学術大会（2009.5）

---

* ハウス食品(株)

穐山　浩，坂田こずえ，中島安基江*1，小川麻子*2，山岸　亨*3，布藤　聡*4，小口太一*5，橘田和美*5，手島玲子：**遺伝子組換えトウモロコシの粒検査法の妥当性確認試験について**

日本食品衛生学会第97回学術大会（2009.5）

---

*1 広島県立総合技術研究所
*2 横浜検疫所輸入食品・検査センター
*3 神戸検疫所輸入食品・検査センター
*4 (株)ファスマック
*5 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Amano, H.*, Negishi, I., Akiyama, H., Ishikawa, O.：**Brain opioid receptor responses to psychological stress in atopic dermatitis model mice**
5th International Workshop for the Study of ITCH (2009.10)

---

* Gunma University, Faculty of Medicine

Matsuoka, H., Yoshimura, M.*, Akiyama, H., Sakata, K., Amakura, Y.*, Yoshida, T.*, Teshima, R.：**Effect of Oenothein B on cultured human dendritic cells.**
日本免疫毒性学会（2009.8）

---

* Matsuyama University, College of Pharmaceutical Sciences

穐山　浩：**遺伝子組換え食品に関する安全性の確保**
日本防菌防黴学会・女性研究者の会第5回学術講演会（2009.8）

穐山　浩，牧山太樹，中村公亮，佐々木伸大*1，近藤一成，真野潤一*2，橘田和美*2，小関良宏*1，手島玲子：**カナダ産安全性未承認遺伝子組換えナタネの検知法の開発について**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

---

*1 東京農工大学
*2 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Kitta, K.*1, Mano, J.*1, Furui, S.*1, Futo, S.*2, Akiyama, H., Teshima, R., Hino, A.：**The development of detection methods for the monitoring of GMO in Japan**
Fourth International Conference on Co-existence of Genetically Modified Crops (2009.11)

---

*1 National Food Research Institute
*2 FASMAC Co., Ltd.

Mano, J.*1, Shigemitsu, N.*1, Futo, S.*2, Akiyama, H., Teshima, R., Hino, A.*1, Furui, S.*1, Kitta, K.*1：**Real-time PCR array as a Universal Platform for the GM crop detection and its Application in Identifying Unapproved GM crops in Japan**
Fourth International Conference on Co-existence of Genetically Modified Crops (2009.11)

---

*1 National Food Research Institute
*2 FASMAC Co., Ltd.

Adachi, R., Sakai, S., Akiyama, H., Teshima, R., Taguchi, H.*1, Watanabe, S.*1, Hirao, T.*1, Urisu, A.*2：**Interlaboratory Validation of PCR Methods for the detction of Shrimps and Crabs In Processed Foods**
123rd. AOAC International Annual Meeting & Exposition (2009.9)

---

*1 House Foods Corp., Somatech Center
*2 Fujita Health University Banbuntabe Hotokukai Hospital

Akiyama, H., Ohgiya, Y.*1, Arakawa, F.*2, Yoshioka, Y., Hayashi, Y., Sakai, S., ITO, S.*2, Yamakawa, Y.*3, Ohgiya, S.*4, Ikezawa, Z.*5, Teshima, R.：**Molecular cloning and characterization of a major 38 kDa cochineal allergen**
123rd. AOAC International Annual Meeting & Exposition (2009.9)

---

*1 Sapporo City Institute of Public Health
*2 San-Ei Gen F.F.I., Inc.
*3 Yamakawa Dermatology Clinic
*4 Research Institute of Genome-based Biofactory
*5 Yokohama City University Graduate School of Medicine

Taguchi, H.*, Watanabe, S.*, Temmei, Y.*, Hirao, T.*, Akiyama, H., Sakai, S., Adachi, R., Teshima, R.：**PCR methods for differential detection of allergenic shrimp/prawn and crab**
123rd. AOAC International Annual Meeting & Exposition (2009.9)

---

* House Foods Corp., Somatech Center

中村公亮，穐山　浩，河野徳昭*1，吉松嘉代*1，近藤一成，真野潤一*2，橘田和美*2，手島玲子：**もち米試料中のトリプシンインヒビター遺伝子を導入した中国産安全**

性未審査遺伝子組換えコメの解析とその検知技術の開発について（第1報）
日本食品衛生学会第98回学術大会（2009.10）

---

*1 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
*2 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

秋田涼子*，小泉大輔*，織田浩司*，清木興介*，酒井信夫，安達玲子，穐山　浩，手島玲子：**イムノクロマト法による甲殻類原材料検出キットの開発**
日本食品衛生学会第98回学術大会（2009.10）

---

* (株)マルハニチロホールディングス中央研究所

小泉大輔*1，清木興介*1，織田浩司*1，中村健人*2，酒井信夫，穐山　浩，安達玲子，手島玲子：**加工食品中に混入する甲殻類タンパク質について**
日本食品衛生学会第98回学術大会（2009.10）

---

*1 (株)マルハニチロホールディングス中央研究所
*2 (株)ファスマック

穐山　浩，牧山太樹，佐々木伸大*1，近藤一成，中村公亮，峯岸恭孝*2，真野潤一*3，橘田和美*3，小関良宏*1，手島玲子：**カナダ産未承認遺伝子組換えナタネの検知法について（第二報）**
日本食品衛生学会第98回学術大会（2009.10）

---

*1 東京農工大学
*2 (株)ニッポンジーン
*3 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

中島　治，穐山　浩，手島玲子：**リアルタイムPCRを用いた遺伝子組換えウシに由来する肉の検知について**
日本食品衛生学会第98回学術大会（2009.10）

穐山　浩：**遺伝子組換え食品の検知法の最新の動向**
日本分析化学会関東支部懇話会（2010.3）

真野潤一*1，谷中有香*1，池津陽子*1，大西真理*2，布藤聡*2，穐山　浩，手島玲子，日野明寛*1，古井　聡*1，橘田和美*1：**スタック品種の混入に影響を受けない遺伝子組換えトウモロコシ混入率推定手法グループテスティングの開発**
2010年度農芸化学会講演（2010.3）

---

*1 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*2 (株)ファスマック

松岡英樹，穐山　浩，近藤一成，坂田こずえ，手島玲子，好村守生*，天倉吉章*，吉田隆志*：**培養ヒト樹状細胞におけるOenothein Bの影響**
第130回日本薬学会（2010.3）

---

* 松山大学薬学部

河野徳昭*1，今村智弘*2，島田浩章*2，穐山　浩，川原信夫*1，吉松嘉代*1：**自家プロモーター発現系遺伝子組換え植物の検知技術開発**
第27回日本植物細胞分子生物学会（2009.7）

---

*1 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
*2 東京理科大学基礎工学部

近藤一成，小櫃冴未，太田小夜香，手島玲子：**共役型トリエン，テトラエン脂肪酸によるカスパーゼ非依存性の神経細胞死**
第82回日本生化学学会（2009.10）

近藤一成，小櫃冴未，手島玲子：**PARP-1とCaspaseの活性化を伴わない，AIFの核移行を介した神経細胞死**
第32回日本分子生物学会（2009.12）

Kondo, K., Obitsu, S., Teshima, R.：**ERK1/2 is a critical for PARP-1-independent neuronal cell death**
Keystone Symposia (Cell death pathways)（2010.3）

伊東花織*，小山由利子*，渡邊恵理子*，鶴間理恵子*，山本貴之*，加藤正俊*，本庄　勉*，安達玲子，穐山　浩，手島玲子：**新抽出液を用いた特定原材料タンパク質の測定**
第97回日本食品衛生学会学術講演会（2009.5）

---

* (株)森永生科学研究所

安達玲子，酒井信夫，中村　厚，穐山　浩，手島玲子：**魚肉すり身を原材料とする加工食品に含まれる甲殻類の実態調査**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

安達玲子：**アレルギー物質を含む食品の表示と検査法について**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

橋本博之*，中西希代子*，眞壁祐樹*，宮本文夫*，長谷川康行*，安達玲子，穐山　浩，手島玲子：**特定原材料検査における海苔製品からのDNA抽出法の検討**
第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

---

* 千葉県衛生研究所

中村　厚，佐藤里絵，安達玲子，手島玲子：**ソバ16 kDaアレルゲンに対するサンドイッチELISA系の構築**
日本薬学会第130年会（2010.3）

中村亮介，内田好海，樋口雅一，手島玲子：**培養細胞を用いた新しいアレルギー検査法の開発**
第16回日本免疫毒性学会学術大会（2009.8）

中村里香，中村亮介，堀内浩幸*，手島玲子：**遺伝子組換え動物食品のアレルギー性評価法の検討**
第16回日本免疫毒性学会学術大会（2009.8）

---

* 広島大学大学院生物圏科学

中村亮介，内田好海，樋口雅一，中村里香，手島玲子：**培養マスト細胞株の活性化に基づく新しい高感度アレルギー試験法の開発**
第82回日本生化学学会（2010.3）

中村里香，中村亮介，太田象三*，加藤健司*，三島　敏*，手島玲子：**プロポリス中の抗アレルギー作用**
第82回日本生化学学会（2010.3）

---

* アピ(株)長良川リサーチセンター

中村亮介，樋口雅一，内田好海，中村里香，手島玲子：**EXiLE法ー培養細胞を用いた新規アレルギー検査法の開発**
第130回日本薬学会（2010.3）

中村里香，佐藤里絵，中村亮介，手島玲子：**２次元電気泳動法によるコメ異種間のタンパク質発現差異解析**
第130回日本薬学会（2010.3）

蜂須賀暁子，菊池　裕，手島玲子：**１本鎖抗体のマウス体内分布**
第130回日本薬学会（2010.3）

手島玲子：**アレルゲン研究の最前線**
日本食品化学学会第15回学術大会（2009.5）

香取輝美*，新藤智子*，金澤由基子*，大沢基保*，小島幸一*，手島玲子：**食物アレルゲン性の*in vitro*評価系の開発**
第16回日本免疫毒性学会学術大会（2009.8）

---

* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

新藤智子*，香取輝美*，金澤由基子*，大沢基保*，小島幸一*，手島玲子：**経口感作および経口惹起によるマウスの食物アレルギーモデル(7)**
第16回日本免疫毒性学会学術大会（2009.8）

---

* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

手島玲子：**遺伝子組換え食品の安全性評価の実際**
第53回日本薬学会関東支部大会（2009.10）

朝川直行*，崎山則征*，手島玲子，美宅成樹*：**タンパク質中のゆらぎの大きな領域を予測するための新規インデックス（AUFインデックス）**
第47回生物物理学会年会（2009.11）

---

* 名古屋大学大学院工学研究科

Teshima R., Nakamura R., Satoh R., Nakamura R.：**2D-PAGE analysis of rice proteins from different cultivars**
ILSI-HESI Protein Allergenicity Technical Committee (PATC) workshop: Evaluating Biological Variation in Non-transgenic Crops (2009.11, France)

渡邊佳代子*，中村里香，中村亮介，手島玲子，三島敏*：**プロポリスの抗アレルギー作用と関与成分**
ぎふEBBF（健康有用天然素材）フォーラム2009（2009.12）

---

* アピ(株)長良川リサーチセンター

中村里香，中村亮介，渡邊佳代子*，三島　敏*，手島玲子：**プロポリスの抗アレルギー作用**
岐阜大学第２回「先端創薬医療シンポジウム」（2009.12）

---

* アピ(株)長良川リサーチセンター

手島玲子：**食の安全性を考える**
日本薬学会第130年会市民講演会（2010.3）

佐藤里絵，児矢野聡，高木加代子，中村里香，手島玲

子：**ソバ主要アレルゲンBWp16のIgEエピトープの同定**
日本薬学会第130年会（2010.3）

森川　馨：**大規模副作用症例データベースAERSを用いた向精神薬の安全性情報の解析　一般シンポジウム**
日本薬学会第130年会（2010.3）

天沼喜美子，森川　馨：**海外規制機関からの向精神薬に関する安全性情報　一般シンポジウム**
日本薬学会第130年会（2010.3）

森川　馨，牧内隆司，長嶺敬彦*，天沼喜美子：**大規模副作用症例データベースAERSを用いた抗うつ薬，抗認知症薬，ADHD治療薬及びlithiumの安全性情報の解析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 吉南病院

森川　馨，石田和也*，牧内隆司，佐藤耕一*：**AERSを用いたHAART療法としての抗HIV薬併用データの解析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* (株)タクミインフォメーションテクノロジー

天沼喜美子，小嶋　靖，太田有子，大塚　文，前田初代，森川　馨：**向精神薬に関する海外の安全性情報**
日本薬学会第130年会（2010.3）

太田有子，小嶋　靖，大塚　文，前田初代，天沼喜美子，森川　馨：**海外の新型インフルエンザ関連情報（2009年「医薬品安全性情報」から）**
日本薬学会第130年会（2010.3）

小嶋　靖，太田有子，大塚　文，前田初代，天沼喜美子，森川　馨：**海外における医薬品の安全性情報に関する動き（2009年「医薬品安全性情報」から）**
日本薬学会第130年会（2010.3）

牧内隆司，長嶺敬彦*，森川　馨：**AERSを用いた抗てんかん薬における医薬品安全性情報の解析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 吉南病院

芦澤　広*，菊池明男*，森川　馨：**抗HIV薬の腎関係イベントの解析**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* 日本たばこ産業(株)

道廣幸三*，宇田恒信*，森川　馨：**FDA大規模副作用データベース（AERS）を用いた医薬品安全監視の検討**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* エーザイ(株)

高見廣行*，松倉竹雄*，森川　馨：**AERSによる内分泌領域で使用されている薬剤で発現した副作用の検討**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

* あすか製薬(株)

Kubota, K., Kasuga, F., Toyofuku, H.*1, Iwasaki, E.*2, Inagaki, S.*2, Hiroshima, K.*3, Kumagai, M.*3, Oguro, M.*3, Oota, H.*3, Sakurai, Y.*4, Komatsu, M.*4, Angulo, FJ.*5, Scallan, E.*5 and Morikawa, K.：**Japanese burden of illness study**
6th Annual International Collaboration on Enteric Disease Burden of Illness meeting (2009.8)

---

*1 National Institute of Public Health
*2 Sendai City
*3 Sendai City Institute of Public Health
*4 Miyagi Medical Association
*5 Centers for Disease Control and Prevention, U.S.A.

Kubota, K.：**Symposium4: Estimating the burden of diarrheal diseases in Miyagi prefecture, Japan**
15th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter, and Related Organisms (CHRO2009) (2009.9)

窪田邦宏，天沼　宏，森川　馨：**食品および食品生産動物における抗生物質耐性菌に関する海外の情報（2006～2009年の食品安全情報から）**
日本薬学会第130年会（2010.3）

天沼　宏，窪田邦宏，森川　馨：**食品安全情報で紹介の資料による諸外国におけるリステリア症および食品のリステリア菌汚染の状況**
日本薬学会第130年会（2010.3）

山本　都，登田美桜，畝山智香子，森川　馨：**輸入食品**

中の残留農薬検出状況の推移について
日本薬学会第130年会（2010.3）

登田美桜，畝山智香子，山本　都，森川　馨：**国内外におけるヒスタミン食中毒事例について**
日本薬学会第130年会（2010.3）

Toda, M., Uneyama, C., Yamamoto, M. and Morikawa, K.：**Histamine food poisonings in Japan and other countries**
238th ACS National Meeting (2009.8)

畝山智香子：**食品に関わる化学物質の安全性とは？　－消費者と研究者の接点を求めて－**
日本環境変異原学会　平成21年度公開シンポジウム特別講演（2009.5）

畝山智香子：**ゼロリスクとその実態**
日本食品衛生学会公開講演会特別講演（2009.10）

Morita, T.：**How to apply expert judgment in GHS**
SCIC (Singapore Chemical Industry Council) GHS Classification Practitioners' Workshop, Singapore (2009.8)

Morita, T.：**Weight of evidence approach for hazard classification in GHS**
SCIC (Singapore Chemical Industry Council) GHS Classification Practitioners' Workshop, Singapore (2009.8)

Morita, T.：**Considering the 1 mM limit, Experience and data from Japan**
5th IWGT (International Workshop on Genotoxicity Testing), Basel, Switzerland (2009.8)

Morita, T., Hayashi, M.[*1], Nakajima, M.[*1], Tanaka, N.[*2], DJ Tweats, D.J.[*3], Morikawa, K. and Sofuni, T.[*4]：**Practical decision tree for germ cell mutagens in GHS classification**
10th ICEM (International Conference on Environmental Mutagnes), Firenze, Italy (2009.8)

[*1] Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides
[*2] Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center
[*3] The School of Medicine, University of Swansea, UK
[*4] Formerly National Institute of Health Sciences

Honma, M., Morita, T., Wakata, A.[*1], Sawada, S.[*2] and Hayashi, M.[*3]：**Appropriate top concentration and evaluation of cytotoxicity in in vitro mammalian cell genotoxicity tests**
Symposium in：38th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society, Shimizu (2009.11)

[*1] Astellas Pharma Inc.
[*2] Eisai Co. Ltd.
[*3] Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

杉山永見子，斎藤嘉朗，金　秀良，長谷川隆一，澤田純一，吉田輝彦[*]，山口智宏[*]，池田公史[*]，森実千種[*]，近藤俊輔[*]，西條長宏[*]，奥坂拓志[*]，上野秀樹[*]，鹿庭なほ子：**遺伝子多型因子の影響を含む抗がん剤ゲムシタビンの母集団薬物動態モデルの構築**
第16回HAB研究機構学術年会（2009.5）

---

[*] 国立がんセンター

斎藤嘉朗，杉山永見子，金　秀良，長谷川隆一，澤田純一，吉田輝彦[*]，山口智宏[*]，池田公史[*]，森実千種[*]，近藤俊輔[*]，西條長宏[*]，奥坂拓志[*]，鹿庭なほ子，上野秀樹：**シチジンデアミナーゼ遺伝子多型によるゲムシタビン重篤副作用発現とその意義**
第16回HAB研究機構学術年会（2009.5）

---

[*] 国立がんセンター

斎藤嘉朗，鹿庭なほ子，頭金正博，黒瀬光一，澤田純一，松永佳世子[*]，高橋幸利[*]，古谷博和[*]，村松正明[*]，外園千恵[*]，木下　茂[*]，相原道子[*]，池澤善郎[*]，長谷川隆一：**日本人におけるスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症と相関するHLAタイプの探索（第二報）**
第16回日本免疫毒性学会学術大会（2009.8）

---

[*] SJS/TEN遺伝子多型研究班

望月祐志[*1]，中野達也，山下勝美[*2]，沖山佳生[*3]，福澤薫[*4]，田中成典[*5]：**次世代FMO法のための相関計算プログラムの開発**
第３回分子科学討論会（2009.9）

[*1] 立教大学
[*2] NECソフト（株）

*3 東京大学
*4 みずほ情報総研(株)
*5 神戸大学

古明地勇人*1，中野達也，望月祐志*2：**FMO-MD法の改良：動的フラグメント分割と三体項**
第3回分子科学討論会（2009.9）

---

*1 (独)産業技術総合研究所
*2 立教大学

日野　理*，小林将人*，長谷川浩司*，中野達也：**FMO-DFT計算における不安定性の改善**
第3回分子科学討論会（2009.9）

---

* アドバンスソフト(株)

沖山佳生*1，中野達也，山下勝美*2，望月祐志*3，田中成典*4：**フラグメント分子軌道法におけるコレスキー分解を用いた積分近似の適用**
第３回分子科学討論会（2009.9）

---

*1 東京大学
*2 NECソフト(株)
*3 立教大学
*4 神戸大学

藤原崇幸*1，森　寛敏*2，古明地勇人*3，中野達也，望月祐志*1，三好永作*4：**3体補正を導入した3価のランタンイオン水和系のFMO-MDシミュレーション**
第３回分子科学討論会（2009.9）

---

*1 立教大学
*2 お茶の水女子大学
*3 (独)産業技術総合研究所
*4 九州大学

田口尚貴*1，望月祐志*1，中野達也，山下勝美*2，田中成典*3：**FMOスキームに基づいた励起状態解析法の新規実装**
第３回分子科学討論会（2009.9）

---

*1 立教大学
*2 NECソフト(独)
*3 神戸大学

斎藤嘉朗：**ゲノム薬理学に基づくイリノテカンの副作用回避**
日本人類遺伝学会第54回大会教育講演（2009.9）

Tohkin, M., Kaniwa, N., Kurose, K., Saito, Y., Aihara, M.*1, Matsunaga, K.*2, Takahashi, Y.*3, Furuya, H.*4, Muramatsu, M.*5, Kinoshita, S.*6, Ikezawa, Z.*1, Hasegawa, R.：**Exploratory Study of Genetic Biomarkers Associated with Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japanese Patients**
16th North American Regional ISSX Meeting in Baltimore (2009.10)

---

*1 横浜市立大学大学院医学研究科
*2 藤田保健衛生大学医学部
*3 (独)国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
*4 (独)国立病院機構大牟田病院神経・筋センター
*5 東京医科歯科大学難治疾患研究所
*6 京都府立医科大学

Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Katori, N., Kurose, K., Maekawa, K., Kaniwa, N., Hasegawa, R., Sawada, J., Yamamoto, N.*, Kunitoh, H.*, Nokihara, H.*, Sekine, I.*, Ohe, Y.*, Yoshida, T.*, Tamura, T.*, Saijo, N.*, Matsumura, Y.*, Okuda, H.：**Genetic polymorphisms of cytochrome P450 oxidoreductase gene (POR) in Japanese population**
The 16th Annual ISSX North American Regional Meeting (International Society for the Study of Xenobiotics (2009.10)

---

* 国立がんセンター

藤村義幸*，青原文香*，吉村卓也*，前川京子，Kim, S. R.，澤田純一，斎藤嘉朗，丹羽卓朗*：**CYP3A4.16およびCYP3A4.18の機能解析**
日本薬物動態学会第24回年会（2009.11）

---

* 田辺三菱製薬(株)

斎藤嘉朗，香取典子，福島（上坂）浩実，黒瀬光一，前川京子，鹿庭なほ子，長谷川隆一，山本　昇*，國頭英夫*，軒原　浩*，関根郁夫*，大江裕一郎*，吉田輝彦*，田村友秀*，西條長宏*，松村保広*，澤田純一，奥田晴宏：**日本人におけるシトクロムP450還元酵素遺伝子の多型とハプロタイプ構造**
日本薬物動態学会第24回年会（2009.11）

---

[*] 国立がんセンター

杉山永見子，Lee, S. J.[*1]，Lee, S.S.[*1]，Kim, W.Y.[*1]，金 秀良，頭金正博，長谷川隆一，澤田純一，川本 学[*2]，鎌谷直之[*2]，奥田晴宏，鹿庭なほ子，斎藤嘉朗，Shin, J. G.：**シチジンデアミナーゼ遺伝子の多型に関するアレル頻度の人種差解析**
第24回日本薬物動態学会年会（2009.11）

[*1] 韓国・仁済大学
[*2] 東京女子医科大学

Tohkin, M., Saeki, M., Ishida, J., Kurose, K., and Hasegawa, R.：**Interaction of Pregnane X Receptor and Vitamin D Receptor in *CYP3A4* Gene Expression**
第24回日本薬物動態学会年会（2009.11）

頭金正博，鹿庭なほ子，黒瀬光一，斎藤嘉朗，長谷川隆一，高橋幸利[*1]，古谷博和[*2]，松永佳世子[*3]，村松正明[*4]，木下 茂[*5]，相原道子[*6]，池澤善郎[*6]：**スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の発症と関連するバイオマーカーの探索研究**
日本臨床薬理学会第30回年会（2009.12）

[*1] (独)国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
[*2] (独)国立病院機構大牟田病院神経・筋センター
[*3] 藤田保健衛生大学医学部
[*4] 東京医科歯科大学 難治疾患研究所
[*5] 京都府立医科大学
[*6] 横浜市立大学大学院医学研究科

黒瀬光一，佐伯真弓，小泉朋子，頭金正博，長谷川隆一：**MDR1遺伝子の発現誘導に関わる5'上流領域の解析**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

Tohkin M.：**Study Group on Ethnic Factors in Clinical Data from East Asian Populations**
Japan-Korea-China Drug Clinical Trial Symposium (2009.12)

Matsubara, J.[*1], Ono, M.[*1], Ueno, H.[*2], Okusaka, T.[*2], Furuse, J.[*3], Furuta, K.[*3], Kaniwa, N., Sawada, J., Saijo, N.[*3], Yamada, T.[*1]：**Prediction of gemcitabine-induced toxicity and clinical course in patients with advanced pancreatic cancer**
American Association for Cancer Research (AACR)/ Japanese Cancer Association (JCA) joint conference: Cancer Genomics, Epigenomics, and the Development of Novel Therapeutics (2010.2)

[*1] 国立がんセンター研究所
[*2] 国立がんセンター中央病院
[*3] 国立がんセンター東病院

平塚一幸[*1]，石渡和也[*1]，南畝晋平[*2]，東 純一[*2,3]，奥川 学[*1]，加藤正樹[*1]，木下利彦[*1]，伊藤継孝[*5]，長谷川隆一，黒沢 亨[*1]，黒瀬光一：**抗うつ薬SSRI及びSNRIの有効性発現に関する遺伝子マーカーの探索**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 明治製菓(株)医薬総合研究所
[*2] 兵庫医療大学薬学部
[*3] 大阪大学薬学研究科
[*4] 関西医科大学
[*5] 薬効ゲノム情報(株)

斎藤嘉朗：**抗がん剤の副作用回避のためのPGx研究**
日本薬学会第130年会シンポジウム（2010.3）

鹿庭なほ子：**重症薬疹の発症に関連するバイオマーカーの探索研究**
日本薬学会第130 回年会シンポジウム「重篤副作用を回避するためのファーマコゲノミクス研究」(2010.3)

宇梶真帆，斎藤嘉朗，前川京子，黒瀬光一，鹿庭なほ子，石井明子，山口照英，澤田純一，加藤 健[*1]，濱口哲弥[*1]，山田康秀[*1]，島田安博[*1]，吉野孝之[*1]，大津 敦[*1]，松村保広[*1]，西條長宏[*1]，宇良 敬[*2]，室 圭[*2]，長谷川隆一，奥田晴宏：**neonatal Fc receptor (FcRn) をコードするFCGRT遺伝子の日本人における多型探索**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 国立がんセンター
[*2] 愛知がんセンター

森口悠之[*]，埴岡伸光[*]，斎藤嘉朗，黒瀬光一，成松鎮雄[*]：**ヒトCYP2D6及びUGT2B7酵素の昆虫細胞を用いた共発現系構築**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

[*] 岡山大学薬学部

黒瀬光一，石渡和也[*1]，平塚一幸[*1]，南畝晋平[*2]，東 純一[*2,3]，奥川 学[*1]，加藤 正樹[*1]，木下利彦[*1]，伊藤継

孝[*5]，黒沢　亨[*1]，長谷川隆一：**抗うつ薬SSRI，SNRIによる副作用の発現に関する遺伝子マーカーの探索**
日本薬学会第130年会（2010.3）

[*1] 明治製菓(株)医薬総合研究所
[*2] 兵庫医療大学薬学部
[*3] 大阪大学薬学研究科
[*4] 関西医科大学
[*5] 薬効ゲノム情報(株)

頭金正博：**東アジア民族でのPKプロファイルにおける類似性と差異**
第４回アジア新薬開発カンファレンス（2010.4）

井上　達，平林容子，壷井　功，五十嵐勝秀，関田清司，菅野　純，吉田和子[*]：**加齢に特徴的な２種の発現遺伝子プロファイリング：Common aging profileとstochastic aging profile**
第99回日本病理学会総会（2010.4）

---

[*] (独)放射線医学総合研究所

Inoue, T., Yoon, B., Igarashi, K., Kodama, Y., Sekita, K., Kaneko, T., Kanno, J., Hirabayashi, Y.：**Gene Expression Profile of the Bone Marrow after Exposure in C57BL/6 and C3H/He Mice: Elucidation of strain difference by microarray study with reciprocal gene expression profile, the common gene expression and the stochastic gene expression**
Society of Toxicology 49th Annual Meeting & ToxExpo (2010.3)

Inoue, T., Kaneko, T., Kanno, J., Sekita, K., Yoon, BI., Hirabayashi, Y.：**Benzene-induced hematopoietic neoplasms developed in C3H/He and C57BL/6 mice: Differences observed using microarrays**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

Inoue, T.：**Biological Safety Testing in the 21st Century: Overview of the past and prospects for the future**
The 10th Annual Commemorative Drug Nonclinical Safety Academic Conference, National Center for Safety Evaluation of Drugs Foundation (NCSEDF) (2009.12)

Inoue, T. and Hirabayashi, Y.：**Thioredoxin-overexpression mice prevent benzene-induced lymphoma/leukemias：Experimental model for possible beneficial role in anti-oxidative stress by broccoli (Sulforaphan)**
Asia Pacific Symposium on Food Safety 2009 (2009.11)

Inoue, T.：**Benzene Induced Myeloid leukemia Revisited, Based on Induction of Thioredoxin**
2009 Autumn Symposium, Korean Society of Toxicology/ Korean Society of Environmental Mutagens and Carcinogens/ Korean Society of Environmental Toxicology (2009.11)

壷井　功，原田智紀[*]，平林容子，菅野　純，井上　達，相澤　信[*]：**放射線照射後の微小環境はサイトカイン産生を介してＢ細胞造血を促進し，顆粒球造血を抑制する**
第71回日本血液学会総会（2009.10）

---

[*] 日本大学

井上　達，壷井　功，大塚健介[*]，五十嵐勝秀，菅野　純，平林容子：**放射線の酸化的DNA障害によって引き起こされるストカスティックな発現遺伝子プロファイリング**
第71回日本血液学会総会（2009.10）

---

[*] (財)電力中央研究所

Inoue, T.：**Gene expression profile of the bone marrow after benzene exposure in C57BL/6 and C3H/He mice: the common gene expression and the stochastic gene expression**
FDA-China International Forum and Workshop Microarray-Bioinformatics-Nest-Generation Sequencing in Safety Assessment and Biomarker discovery (2009.9)

Inoue, T.：**Hematopoietic neoplastic diseases in C3H/He and C57BL/6 mice after benzene exposure. Differences observed using microarrays**
Benzene 2009: Health Effects and Mechanisms of Bone Marrow Toxicity, Implication for t-AML and the Mode of Action Framework (2009.9)

井上　達，平林容子，壷井　功，五十嵐勝秀，児玉幸夫，菅野　純，吉田和子[*]：**骨髄細胞における加齢に伴う発現遺伝子プロファイリングの特徴：Common aging profileとstochastic aging profile**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

---

* (独)放射線医学総合研究所

井上 達，尹 秉一，金子豊蔵，児玉幸夫，菅野 純，平林容子：**C57BL/6およびC3H/He 2系統のp53欠失マウスを用いたベンゼン吸引性造血器腫瘍発症の系統差に関する要因解析**
第98回日本病理学会総会（2009.5）

高木篤也，北嶋 聡，五十嵐勝秀，相崎健一，菅野 純：**Percellome手法によるマウスES細胞分化過程における遺伝子発現の経時データベースの構築と活用**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

荒瀬栄樹*，石井健一朗*，五十嵐勝秀，相崎健一，小倉友二*，今村哲也*，吉尾裕子*，有馬公伸*，菅野純，杉村芳樹*：**ビスフェノールA経胎盤曝露によりマウス泌尿生殖洞で発現変動する性分化関連遺伝子群の同定**
第97回日本泌尿器科学会総会（2009.4）

---

* 三重大学医学部

高橋 雄，安彦行人，相賀裕美子*，菅野 純：**Segmentation and rostro-caudal patterning of somites is not essential for vertebral body segmentation**
第32回日本分子生物学会（2009.12）

---

* 国立遺伝学研究所

種村健太郎，松上稔子，五十嵐勝秀，相崎健一，北嶋聡，菅野 純：**脳発生ー発達期の神経シグナルかく乱による遅発性中枢影響解析ー幼若期雄マウスへのトリアゾラム投与による学習記憶障害についてー**
第36回日本トキシコロジー学会（2009.7）

種村健太郎，五十嵐勝秀，菅野 純：**社会共生系形成過程における個の適応と連鎖に関する研究**
第149回日本獣医学会（2010.3）

平林容子，尹 秉一，李 光勲，藤井義明，菅野 純，井上 達：**造血幹・前駆細胞特異的な 芳香族炭化水素受容体（AhR）を介したベンゼン誘発造血障害発現機構**
第99回日本病理学会総会（2010.4）

Hirabayashi, Y., Yoon, B., Li, GX., Fujii-Kuriyama, Y.*, Kaneko, T., Kanno, J., Inoue, T.：**BENZENE-INDUCED BONE-MARROW TOXICITY: a hematopoietic stem-cell-specific, aryl hydrocarbon receptor-mediated adverse effect**
Society of Toxicology 49th Annual Meeting & ToxExpo (2010.3)

---

* University of Tsukuba

Hirabayashi, Y., Li, GX., Yoon, BI., Fujii-Kuriyama, Y.*, Kanno, J., Inoue, T.：**Phylogenic biological function of aryl hydrocarbon receptor**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

---

* University of Tsukuba

平林容子，川崎 靖，尹 秉一，壷井 功，菅野 純，井上 達：**p53欠失C57BL/6とC3H/He両系におけるベンゼンの間歇吸引曝露によるマウスの造血器腫瘍の特徴の比較**
第71回日本血液学会総会（2009.10）

Hirabayashi, Y.：**Benzene-induced toxicity is based on the AhR-mediated hematopoietic stem cells**
Benzene 2009: Health Effects and Mechanisms of Bone Marrow Toxicity, Implication for t-AML and the Mode of Action Framework (2009.9)

平林容子，李 光勲，尹 秉一，藤井義明*1，金子豊蔵，黒川雄二*2，菅野 純，井上 達：ベンゼンの吸引曝露によるマウス造血器腫瘍の特徴：**p53欠失C57BL/6とC3H/Heの比較**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

---

*1 筑波大学
*2 佐々木研究所

平林容子，李 光勲，尹 秉一，藤井義明*，菅野 純，井上 達：**アリールハイドロカーボン受容体の生物学的機能**
第98回日本病理学会総会（2009.5）

---

* 筑波大学

北嶋 聡，菅野 純：**Percellome手法を用いた発生毒性に関わる遺伝子発現変動解析**
第49回日本先天異常学会学術集会（2009.6）

北嶋　聡，菅野　純：**Percellome Toxicogenomics Project toward Informatics Stage for Predictive Toxicology**
The Joint Symposium of 5th International Conference on Toxicogenomics (ICT) and 2nd Toxicogenomics Integrated Environmental Science (TIES2009) (2009.9)

菅野　純，高木篤也，広瀬明彦，小縣昭夫，北嶋　聡：**多層カーボンナノチューブのp53ヘテロ欠失マウス腹腔内投与による中皮腫の誘発**
第98回日本病理学会総会 (2009.5)

菅野　純，相崎健一：**Percellomeトキシコゲノミクスプロジェクトの進捗ーインフォマティクス構築へー**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会 (2009.7)

広瀬明彦，高木篤也，西村哲治，菅野　純：**ナノマテリアルの慢性影響研究の重要性**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会 (2009.7)

Kanno, J., Takagi, A., Nishimura, T., Hirose, A.：**Long-term animal testing of nanoparticles for detection of chronic toxicity**
4th International Conference on Nanotechnology－Occupational and Environmental Health (NanOEH2009) (2009.8)

Kanno, J., Takagi, A., Hirose, A., Nishimura, T., Fukumori, N., Ogata, A., Ohashi, N. and Kitajima, S.：**Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube**
The 5th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX V) (2009.9)

菅野　純：**ナノマテリアルの毒性ー発がん性を中心に**
第68回日本癌学会学術総会 (2009.10)

Kanno, J., Takagi, A., Nishimura, T., Hirose, A.：**Mesothelioma induction by micrometer-sized multi-wall carbon nanotube intraperitoneally injected to p53 heterozygous mice**
the 49th Annual Meeting of the Society of Toxicology, (2010.3)

広瀬明彦，高木篤也，西村哲治，津田洋幸，坂本義光，小縣昭夫，中江　大，樋野興夫，菅野　純：**ナノマテリアルの慢性影響**
日本薬学会第130年会 (2010.3)

Kanno, J., Igarashi, K., Tanemura, K., Asano, H., Nakashima, K.：**Glucocorticoid induces expression of astrocyte marker GFAP mRNA in mouse neural stem cells**
14th International Congress of Endocrinology (2010.3)

関野祐子：**膜電位感受性色素による神経活動イメージングとその解析～神経活動のクラスタリングによる機能マッピング**
JST基礎研究シーズ報告会 (2010.3)

関野祐子，水井利幸*，山崎博幸*，白尾智明*：**Activity of Myosin IIB regulates dendritic-spine morphology of hippocampal neurons**
第83回日本薬理学会 (2010.2)

---

* 群馬大学大学院

関野祐子：**扁桃体神経活動の膜電位イメージングとクラスタリング解析ー機能解剖学的特徴抽出**
第115回日本解剖学会 (2010.3)

Sato, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohno, Y.：**The relationship between the expression pattern of P2 receptors and functional roles of microglial cells in the postnatal SVZ**
Fukuoka Purine 2009 (2009.7)

Shigemoto-Mogami, Y., Nakazawa, K., Sato, K.：**Microglia instructs neurogenesis and gliogenesis in the subventricular zone.**
第36回国際生理学会世界大会 (IUPS 2009) (2009.7)

高木淳平*，栗脇淳一，佐藤　薫，鈴木　岳*：**Effects of SSRI on L-glutamate uptake activity of cultured astrocytes**
第32回日本神経科学大会 (2009.9)

---

* 慶応大学薬学部

佐藤　薫，Goldman, J.E.*，大野泰雄：**In vitro risk assessment system for the brain development at an early postnatal stage**
第32回日本神経科学大会 (2009.9)

---

* コロンビア大学医学部

Sato, K., Takahashi, K.*, Ishii-Nozawa, R.*, Takeuchi, K.*, Nakazawa, K., Ohno, Y.：**Two NSAIDs, niflumic acid and dicrofenac, inhibit the human glutamate transporter EAAT1 through distinct mechanisms**
2009 Annual Meeting of Society for Neuroscience (2009.10)

---

* 明治薬科大学

Suzuki, T.*1, Takaki, J.*1, Kamiya, Y.*1, Nakamura, Y.*1, Mashino, T.*1, Sato, K., Nakazawa, K., Takahashi, T.*2, Haruyama, A.*2, Mori, K.*2, Iwai, T.*2, Oka, J-I.*2：**Neuropharmacological effects of fullerene derivatives**
2009 Annual Meeting of Society for Neuroscience (2009.10)

---

*1 慶応大学薬学部
*2 東京理科大学薬学部

佐藤　薫，重本（最上）由香里，大野泰雄：**ミクログリアを介した新たな創薬の可能性ーミクログリアと神経新生・グリア新生との関連**
日本薬学会130回年会シンポジウム（2010.3）

佐藤　薫，重本（最上）由香里，大野泰雄：**生後初期脳におけるミクログリアの役割**
第83回日本薬理学会（2010.3）

高木淳平*，栗脇淳一，佐藤　薫，鈴木岳志*：**SSRIは培養アストロサイトグルタミン酸トランスポーターの取り込みを促進する**
第83回日本薬理学会（2010.3）

---

* 慶応大学薬学部

諫田泰成：**グリオーマにおけるGPR30の機能解析**
第82回日本生化学会（2009.10）

諫田泰成：**血管平滑筋細胞におけるGPR30の機能解析**
第32回日本分子生物学会（2009.12）

諫田泰成：**グリオーマにおけるGPR30を介したシグナル解析**
第83回日本薬理学会（2010.3）

Kanda, Y.：**bFGF-induced migration of neural progenitor cells via reactive oxygen species**
EMBO 2009 (2009.7)

Kanda, Y.：**Role of Nox4 in adipocyte differentiation from mesenchymal stem cells**
Keystone Symposia B4 (2010.2)

Kanda, Y.：**Role of NADPH oxidase in adipocyte differentiation and obesity**
EMBO Dubrovnik 2010 (2010.5)

Kanda, Y.：**GPR30-mediated signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells**
20th World Congress of the International Society for Heart Research (2010.5)

Miyajima-Tabata, A., Sunouchi, M., Mitsunaga, K.*1, Yamakoshi, Y.*2, Nakazawa, K., Usami, M.：**Sexing of early postimplantation rat embryos by amplification of *Sry* gene in stored 2-DE samples for developmental toxicity studies**
The 49th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2010.3)

---

*1 Toho University
*2 University of Pennsylvania

Kurebayashi, H.：**In vitro metabolism of alicyclic ketoxime to ketone by rabbit liver preparations**
The 3rd Asian Pacific Regional International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX) Meeting (2009.5)

紅林秀雄：**ウサギ肝細胞分画による脂環族オキシムから脂環族ケトンへの代謝とその機構**
フォーラム2009：衛生薬学・環境トキシコロジー (2009.11)

山本直樹*1，平野耕治*2，谷川篤宏*1，加藤雅一*3，畠賢一郎*3，小島　肇，綾木雅彦*1，堀口正之*1，谷口孝喜*1：**角膜上皮細胞における組織幹細胞マーカーの検索と初代分離培養法および遺伝子導入法の検討**
日本組織培養学会第82回大会（2009.5）

---

*1 藤田保健衛生大学
*2 藤田保健衛生大学・坂文種病院
*3 (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

[*4] 昭和大学

小島　肇：**バリデーション試験の今後の予定について，コメットアッセイ国際バリデーション試験進捗報告**
日本環境変異原学会MMS研究会第54回定例会（2009.6）

小島　肇，安藤洋子[*1]，山口能宏[*2]，小坂忠司[*3]，鈴木民恵[*1]，湯浅敦子[*5]，渡邉幸彦[*6]，篠田伸介[*7]，出原賢治[*8]，吉村　功[*9]，宮岡悦良[*9]，石山賢也[*9]，加藤雅一[*10]，大森崇[*11]：**培養皮膚モデルLabCyte EPI-MODEL24を用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

[*1] (株)愛研
[*2] 小林製薬(株)
[*3] (財)残留農薬研究所
[*4] (株)ファンケル
[*5] 富士フイルム(株)
[*6] 丸石製薬(株)
[*7] 薬物安全性試験センター
[*8] ダイセル化学工業(株)
[*9] 東京理科大学
[*10] (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
[*11] 京都大学

小島　肇：**OECD Tcs Guideliene収載モデルとしてのLabCyte EPI-MODLの可能性**
皮膚基礎研究クラスターフォーラム（2009.7）

Kojima, H.：**3D comet assay, JaCVAM experience**
5th International Workshop on Genotoxicity Testing (2009.8)

Uno, Y.[*1], Kojima, H., Honma, M., Schectmann, L.[*2], Tice, R.[*3], Corvi, R.[*4], Morita, T., Asano, N.[*5] and Hayashi, M.[*6]：**In vivo Comet Assay：Update on the on-Going international validation study**
25th ICEM (2009.8)

[*1] Mitsubishi Tanabe Pharma Co
[*2] Innovative Toxicology Consulting, LLC
[*3] National Institute of Environmental Health Scinence
[*4] European Center for the Validation of Alternative Methods
[*5] Osaka Jogakuen College
[*6] Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

Kojima, H., Yamakage, K.[*1], Burlinson, B.[*2], Escober, P.[*3], Pant, K.[*4], Kraynak, A.[*5], Hayashi, M.[*6], Corvi, R.[*7], Uno, Y.[*8], Schechtman, L.[*9], Tice, R.[*10] and Honma, M.：**International validation study of the in vitro alkaline comet assay**
8th International Comet Assay Workshop (2009.8)

[*1] Food, Drug and Safety Center
[*2] Huntingdon Life Science
[*3] Boehringer-Ingelheim
[*4] Bio-Reliance
[*5] Merck
[*6] Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides
[*7] European Center for the Validation of Alternative Methods
[*8] Mitsubishi Tanabe Pharma Co.
[*9] Innovative Toxicology Consulting, LLC
[*10] National Institute of Environmental Health Scinence

Nakajima, M.[*1], Masumori, S.[*1], Tanaka, J.[*1], Hayashi, M.[*1], Uno, Y.[*2], Kojima, H. and Tice, R.[*3]：**An atlas of comet images：JaCVAM initiative International Validation trial for the in vivo comet assay**
8th International Comet Assay Workshop (2009.8)

[*1] Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides
[*2] Mitsubishi Tanabe Pharma Co.
[*3] National Institute of Environmental Health Scinence

Kojima, H.：**Validation of innovative methods for safety testing: drawbacks and advantages of Japanese validation studies**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009.9)

Kojima, H., Matsui, T.[*1], Kohara, A.[*1], Yoshida, A.[*2] and Nakamura, Y.[*3]：**GCCP initiatives in Japan**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

[*1] National Institute of Biomedical Inovation
[*2] Health Science Research Resources Bank
[*3] Riken Bioresource Center

Allen, D.[*1], Deal, F.[*1], Ceger, P.[*1], Gordon, J.[*2], Pazos, P.[*3],

deLange, L.[*3], Bremer, S.[*1], Nakamura, M.[*4], Kojima, H., Ono, A., Tice, R.[*5] and Stokes, W.[*6] : **Testing of coded substances for a multi-phases international validation study of an estorogen receptor (ER) transcriptional activation (TA) assay**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

[*1] National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM) -ILS, Inc.
[*2] XDS, Inc.
[*3] European Center for the Validation of Alternative Methods
[*4] Hiyoshi Corp.
[*5] National Institute of Environmental Health Scinence
[*6] NICEATM

Kojima, H., Iijima, M.[*1], Matsunaga, K.[*2], Sasa, H.[*3], Itagaki, H.[*3], Okamoto, Y.[*4], Nishiyama, N.[*5], Mita I.[*6], Washida, J.[*7], Masuyama, K.[*7], Onodera, H.[*6], Masuda, M., Ohno, Y. : **Review of an alternative to animal testing for safety evaluation of cosmetic ingredients using Quasi-drug**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

[*1] Showa University
[*2] Fujita Health University
[*3] Shiseido Co.
[*4] KOSE Corp.
[*5] KAO Corp.
[*6] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
[*7] Ministry oh Health Labour and Welfare

Wind, M.[*1], Blakey, D.[*2], Kojima, H., Kreysa, J.[*3] and Stokes, W.[*4] : **What is the international cooperation on alternative test methods (ICATM) and what is its role?**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

[*1] Consumer Product Safety Commission
[*2] Health Canada
[*3] European Center for the Validation of Alternative Methods
[*4] National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)

Kojima, H. : **JaCVAM's role in the 3Rs and ICATM**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

Kojima, H. : **Recent progress and future directions at JaCVAM**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

Inoue, T., Masuda, M., Akita, M.[*], Kojima, H. and Ohno, Y. : **JaCVAM statement on new alternative to animal testing**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

---

[*] Kamakura Woman University

Takeyoshi, M.[*1], Kojima, H., Omori, T.[*2], Sozu, T.[*3] and Yoshimura, I.[*4] : **Validation study for non-radioisotopic local lymph node assay based on BrdU incorporation (LLNA-BrdU)**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

[*1] Chemicals Evaluation and Research Institute
[*2] Kyoto University,
[*3] Osaka University
[*4] Tokyo University of Science

Kojima, H., Ando Y.[*1], Yamaguchi, Y.[*2], Kosaka, T.[*3], Suzuki, T.[*4], Yuasa, A.[*5], Watanabe, Y.[*6], Shinoda, S.[*7], Idehara, K.[*8], Yoshimura, I.[*9], Miyaoka, E.[*9], Ishiyama, K.[*9], Kato, M.[*10], Omori, T.[*11] : **Validation of LabCyte EPI-MODEL24, an In Vitro Assay for Detecting Skin Irritants**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

[*1] Aiken Co., Ltd.
[*2] Kobayashi Pharm Co., Ltd.
[*3] Inst. of Environmental Toxicology
[*4] Fancl Res. Inst.
[*5] Fujifilm Corp.
[*6] Maruishi Pharm. Co., Ltd.

*7 Drug Safety Testing Center Co., Ltd.
*8 Daicel Chemical Industires, Ltd.
*9 Tokyo University of Science
*10 Japan Tissue Engineering Co., Ltd.
*11 Kyoto University

Yamamoto, N.*1, Hirano, K.*2, Kato, M.*3, Hata, K.*3, Horiguchi, M.*2, Taniguchi, K.*1 and Kojima, H. : **Cell surface maker of corneal epithelium stem cells and culture**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

*1 Fujita Helath University
*2 School of Medicine, Fujita Helath University
*3 Japan Tissue Engineering Co., Ltd.

Lowther, D.*1, Wind, M.*2, Stokes, W.*3, Barroso, J.*4, Zuang, V.*4, Amcoff, P.*5, Kojima, H., Prinsen, M.*6, Tice, R.*7, Allen, D.*8 and McCall, D.*9 : **International acceptance of in vitro alternative ocular safety testing methods : the isolated chicken eye (ICE) test method (Draft OECD TG 438)**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

*1 Food Drug Administration
*2 Consumer Product Safety Commission
*3 National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)
*4 European Center for the Validation of Alternative Methods
*5 OECD
*6 TNO Nutrition and Food Research Institute
*7 National Institute of Environmental Health Scinence
*8 NICEATM-ILS, Inc.
*9 Environmental Protection Agency

Merrill, J.*1, Wind, M.*2, Stokes, W.*3, Barroso, J.*4, Zuang, V.*4, Amcoff, P.*5, Kojima, H., Jacobs, A.*1, McCall, D.*6, Allen, D.*7 and Tice, R.*8 : **International acceptance of in vitro alternative ocular safety testing methods: bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test method (Draft OECD TG 437)**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

*1 Food Drug Administration
*2 Consumer Product Safety Commission
*3 National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)
*4 European Center for the Validation of Alternative Methods
*5 OECD
*6 Environmental Protection Agency
*7 NICEATM-ILS, Inc.
*8 National Institute of Environmental Health Scinence

Hayashi, M.*1, Uno, Y.*2, Honma, M., Schectmann, L.*3, Tice, R.*4, Corvi, R.*5, Morita, T., Asano, N.*6 and Kojima, H. : **In vivo Comet Assay : Update on the on-Going international validation study**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

*1 Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides,
*2 Mitsubishi Tanabe Pharma Co
*3 Innovative Toxicology Consulting, LLC
*4 National Institute of Environmental Health Scinence
*5 European Center for the Validation of Alternative Methods
*6 Osaka Jogakuen College

Kojima, H., Arai S.* and Hojyo, M. : **Adequate conditions for performance of comet assay using 3-dimensional human epidermal model**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

* Food, Drug and Safety Center

Stokes, W.*1, Wind, M.*2, Matheson, J.*2, Jacob., A.*3, Casati, S.*4, Kojima, H., Allen, D.*5, Burns, T.*5, Salicru, E.*5, Strickland, J.*5 and Tice, R.*6 : **Internationally harmonized performance standards (PS) for the murine local lymph node assay (LLNA)**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009.9)

*1 National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods

(NICEATM)
*2 Consumer Product Safety Commission
*3 Food Drug Administration
*4 European Center for the Validation of Alternative Methods
*5 NICEATM-ILS, Inc.
*6 National Institute of Environmental Health Scinence

小島 肇：**動物実験代替法における国内外の動向**
日本薬学会関東支部大会 (2009.10)

小島 肇：**In vitro安全性・機能性評価及び作用メカニズム・新規物質探索研究の最前線**
第22回動物細胞工学シンポジウム (2009.10)

小島 肇：**医薬部外品の承認申請における安全性に関する資料のあり方検討会**
日本産業皮膚衛生協会秋季研修会 (2009.10)

Kojima, H.：**Japanese views in the 3Rs in the 21st century**
ZEBET's 20th Anniversary Symposium (2009.10)

Kojima, H.：**Organization of JaCVAM and its activity**
KoCVAM International Symposium and 6th Congress of KSAAE (2009.11)

Kojima, H.：**Utilization of an alternative to animal testing for safety evaluation of cosmetic ingredients using Quasi-drug**
The 17th ICDS (International Contact Dermatitis Symposium) and the 10th APEODS (Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium) (2009.11)

Kojima, H.：**Japanese approach to regulatory acceptance of new skin sensitization testings with due considerations to animal welfare and 3Rs**
The 17th ICDS (International Contact Dermatitis Symposium) and the 10th APEODS (Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium) (2009.11)

小島 肇，安藤洋子*1，山口能宏*2，小坂忠司*3，鈴木民恵*4，湯浅敦子*5，渡邊幸彦*6，篠田伸介*7，出原賢治*8，吉村 功*9，宮岡悦良*9，石山賢也*9，加藤雅一*10，大森崇*11：**培養皮膚モデルLabCyte EPI-MODEL24を用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究**
第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会 (2009.11)

*1 (株)愛研
*2 小林製薬(株)
*3 (財)残留農薬研究所
*4 (株)ファンケル
*5 富士フイルム(株)
*6 丸石製薬(株)
*7 薬物安全性試験センター
*8 ダイセル化学工業(株)
*9 東京理科大
*10 (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
*11 京都大学

小島 肇，飯島正文*1，松永佳世子*2，佐々 斉*3，板垣宏*3，岡本裕子*4，西山直宏*5，小野寺博志*6，見田 活*6，鷲田 淳*7，益山光一*7，増田光輝，大野泰雄：**医薬部外品の承認申請における安全性に関わる資料のあり方検討委員会報告**
第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会 (2009.11)

*1 昭和大学
*2 藤田保健衛生大学
*3 (株)資生堂
*4 コーセー(株)
*5 花王(株)
*6 (独)医薬品医療機器総合機構
*7 厚生労働省

小島 肇，井上 達，増田光輝，秋田正治*，大野泰雄：**動物実験代替法公定化のためのJaCVAM提案**
第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会 (2009.11)

* 鎌倉女子大学

小島 肇，笠松俊夫*：**IWGT報告 トピックス3：予測性の高いin vitro試験の提案**
日本環境変異原学会第38回大会 (2009.11)

* 花王(株)

中嶋 圓*1，小島 肇，宇野芳文*2，本間正充，林 真*1：**コメットアッセイの国際バリデーション**
日本環境変異原学会第38回大会 (2009.11)

*1 (財)食品農医薬品安全性評価センター

*2 三菱田辺製薬(株)

小島　肇，北條麻紀，新井晶子*：**3次元培養表皮モデルを用いるコメットアッセイと細胞毒性の関係**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

---

* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

伊藤正俊*1，関東裕美*1，鷲崎久美子*1，松永佳世子*2，矢上晶子*2，中川真美子*2，加藤則人*3，河合敬一*4，滝脇弘嗣*5，吉村　功*6，小島　肇：**パッチテストによる皮膚一次刺激性評価(2)**
第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会（2009.11）

---

*1 東邦大学
*2 藤田保健衛生大学
*3 京都府立大学
*4 河合敬一皮膚科
*5 徳島大学
*6 東京理科大学

山本直樹*1，平野耕治*2，川篤　宏*1，加藤雅一*3，畠賢一郎*3，小島　肇，綾木雅彦*4，堀口正之*1，谷口孝喜*1：**角膜上皮細胞の組織幹細胞マーカーと初代分離培養法および遺伝子導入法の検討**
第41回日本臨床分子形態学会総会・学術集会（2009.11）

---

*1 藤田保健衛生大学
*2 藤田保健衛生大学・坂文種病院
*3 (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
*4 昭和大学

小島　肇，飯島正文*1，永佳世子*2，佐々　斉*3，板垣宏*3，岡本裕子*4，西山直宏*5，小野寺博志*6，見田　活*6，鷲田　淳*7，益山光一*7，増田光輝，大野泰雄：**あり方検討会設立の経緯および動物実験代替法の現状**
医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関わる資料のあり方検討委員会報告（2009.12）

---

*1 昭和大学
*2 藤田保健衛生大学
*3 (株)資生堂
*4 (株)コーセー
*5 花王(株)
*6 (独)医薬品医療機器総合機構
*7 厚生労働省

小島　肇：**今後の展望**
JaCVAM第3回ワークショップ，h-CLATシンポジウム（2010.1）

Kojima, H., Arai, S.* and Hojyo, M.：**Adequate conditions for performance of comet assay using 3-dimensional human epidermal model**
49th Annual SOT meeting (2010.3)

---

* Food, Drug and Safety Center

Stokes, W.*1, Wind, M.*2, Blakey, D.*3, Kreysa, J.*4, Kojima, H., Anklam, E.*5：**Establishment of the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM) and Its Role in the Validation and Regulatory Acceptance of Globally Harmonized Safety Assessment Methods**
49th Annual SOT meeting (2010.3)

---

*1 National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)
*2 Consumer Product Safety Commission
*3 Health Canada
*4 European Center for the Validation of Alternative Methods
*5 Institute of Health and Consumer Protection

Ceger, P.*1, Deal, F.*1, Allen, D.*1, Clark, G.*2, Pazos, P.*3, de Lange, J.*3, Bremer, S.*3, Nakamura, M.*4, Kojima, H., Ono, A., Tice, R.*5, Stokes, W.*6：**Testing of Coded Substances in the NICEATM/ECVAM/JaCVAM LUMICELL® STTA Multiphase International Validation Study**
49th Annual SOT meeting (2010.3)

---

*1 National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM) -ILS, Inc.
*2 XDS, Inc.
*3 European Center for the Validation of Alternative Methods
*4 Hiyoshi Corp.
*5 National Institute of Environmental Health Scinence
*6 NICEATM

山本直樹*1，谷川篤宏*1，内藤紘策*1，綾木雅彦*2，小島

肇，平野耕治[*3]，堀口正之[*1]：**マウス水晶体上皮細胞の不死化細胞の作出**
第114回日本眼科学会総会（2010.4）

[*1] 藤田保健衛生大学
[*2] 昭和大学
[*3] 藤田保健衛生大学・坂文種病院

小島 肇：**ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築**
日本製薬工業協会セミナー（2010.5）

石井雄二，井上知紀，田崎雅子，鈴木裕太，児玉幸夫，梅村隆志，西川秋佳：**ルシジン配糖体のin vivo変異原性に対するスルフォトランスフェラーゼ活性阻害剤ペンタクロロフェノールの抑制効果**
がん予防大会2009（2009.6）

井上知紀，豊田尚美，田崎雅子，岡村俊也，石井雄二，増井則夫[*]，能美健彦，梅村隆志，西川秋佳：**ビタミンE活性を有するTocotrienol併用投与によるDiethylnitrosamine誘発ラット肝のin vivo変異原性および前がん病変に対する予防効果**
がん予防大会2009（2009.6）

---

[*] (株)日本エスエルシー

井上知紀，田崎雅子，石井雄二，岡村俊也，鈴木裕太，増井則夫[*]，能美健彦，梅村隆志，西川秋佳：**Tocotrienol投与によるラット肝in vivo変異原性ならびにプロモーション作用の検索**
第36回日本トキシコロジー学会（2009.7）

---

[*] (株)日本エスエルシー

岡村俊也，石井雄二，井上知紀，田崎雅子，鈴木裕太，児玉幸夫，能美健彦，梅村隆志，西川秋佳：**MeIQxのマウス肝in vivo変異原性に対するCCl_4誘発肝障害の増強効果**
第36回日本トキシコロジー学会（2009.7）

石井雄二，岡村俊也，田崎雅子，井上知紀，児玉幸夫，能美健彦，梅村隆志，西川秋佳：**ルシジン配糖体のin vivo変異原性に及ぼすスルフォトランスフェラーゼ阻害剤併用投与の影響**
第36回日本トキシコロジー学会（2009.7）

鈴木裕太，木島綾希，田崎雅子，井上知紀，岡村俊也，石井雄二，梅村隆志，西川秋佳：**ラットにおけるシコン色素90日間亜慢性反復投与毒性試験**
第36回日本トキシコロジー学会（2009.7）

小澤正吾[*1]，蒲生俊恵[*1]，幅野 渉[*1]，吉田 緑，西川秋佳，根本 清光[*2]，出川 雅邦[*2]：**肝肥大を惹起したフェノバルビタール，クロフィブラート投与ラットの遺伝子発現変動**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

[*1] 岩手医科大学
[*2] 静岡県立大学

根本清光[*]，水上将典[*]，吉田 緑，西川秋佳，井上 薫，高橋美和，関本征史[*]，出川雅邦[*]：**抗高脂血症薬クロフィブレートによるラット肝肥大誘発過程での脳由来神経栄養因子遺伝子の発現亢進**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

---

[*] 静岡県立大学

Koyama, N.[*1], Kimura, A.[*2], Yasui, M., Takami, S., Takahashi, M., Inoue, K., Yoshida, M., Imai, T., Shibutani, M., Suzuki, T.[*3], Yamamoto, A., Kumita, W., Masumura, K., Horibata, K., Masuda, S., Kinae, N.[*1], Matsuda, T.[*3], Nohmi, T. and Honma, M.：**Child-adult differences in evaluation of in vivo**
10th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM)（2009.8）

[*1] 静岡県立大学
[*2] (株)新日本化学
[*3] 京都大学

高見成昭，今井俊夫[*]，曺永 晩，小川久美子，西川秋佳：**抗甲状腺物質のラット乳幼児投与による甲状腺発がん感受性の低下**
第24回発癌病理研究会（2009.8）

---

[*] 国立がんセンター

Umemura, T.：**Promising applicability of reporter gene transgenic rodents in the toxicological field**
2009 Korean Association for Laboratory Animal Science Annual Meeting（2009.8）

Nishikawa, A. and Nohmi, T. : ***In vivo* approaches to simultaneous assess both genotoxicity and carcinogenicity of food additives**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

Nishikawa, A., Umemura, T., Ishii, Y., Nohmi, T. : ***In vivo* approaches to assess genotoxicity and carcinogenicity**
7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.9)

Inoue, K., Yoshida, M., Takahashi, M., Ozawa, S.[*1], Nemoto, K.[*2], Degawa, M.[*2], Nishikawa, A. : **Involvement of cell proliferation and oxidative DNA damage in the process of hepatocellular hypertrophy induced by agricultural chemicals**
46th Congress of the European Societies of Toxicology (2009.9)

[*1] 岩手医科大学
[*2] 静岡県立大学

Ishii, Y., Suzuki, Y., Hibi, D., Jin, M., Fukuhara, K., Umemura, T., Nishikawa, A. : **Characterization and determination of estragole-specific DNA adducts in the reaction with purine bases**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

Umemura, T., Ishii, Y., Inoue, T., Jin, M., Suzuki, Y., Hibi, D., Kodama, Y., Nohmi, T., Nishikawa, A. : **Facilitative effects of simultaneous administration of flumequine on in vivo mutagenicity of MeIQx**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

Suzuki, Y., Okamura, T., Hibi, D., Ishii, Y., Jin, M., Umemura, T., Nohmi, T., Nishikawa, A. : **Combined effects of food-derived CYP1A2 inducers on in vivo mutagenicity of IQ**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

Hibi, D., Inoue, T., Suzuki, Y., Ishii, Y., Jin, M., Umemura, T., Nishikawa, A. : **Lack of carcinogenicity of levamisole administered in the diet to F344 rats**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

Inoue, T., Tasaki, M., Ishii, Y., Okamura, T., Suzuki, Y., Jin, M., Hibi, D., Nohmi, T., Umemura, T., Nishikawa, A. : **Lack of in vivo mutagenicity and tumor-promotion activity in the livers of rats treated with tocotrienol**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

Jin, M., Suzuki, Y., Hibi, D., Inoue, T., Ishii, Y., Umemura, T., Nishikawa, A. : **Oxidative DNA damage and cell proliferation in the lungs of nrf2-deficient mice treated with acrylamide or urethane**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

Yoshida, M., Koyama, N., Inoue, K., Takahashi, M., Sakamoto, Y., Taketa, Y., Shimada, Y.[*], Nishikawa, A. : **Early depletion of ovarian follicles by prepubertal exposure to gamma ray promotes rat uterine cancer development**
68th Annual meeting of the Japanese Cancer Association (2009.10)

---

[*] 放射線医学研究所

Inoue, K., Yoshida, M., Takahashi, M., Ozawa, S.[*1], Nemoto, K.[*2], Degawa, M.[*2], Nishikawa, A. : **Involvement of oxidative DNA damage and cell proliferation in liver hypertrophy linked to hepatocarcinogenesis in rats**
68th Annual meeting of the Japanese Cancer Association (2009.10)

[*1] 岩手医科大学
[*2] 静岡県立大学

Naiki-Ito, A.[*], Asamoto, M.[*], Naiki, T.[*], Ogawa, K., Hoshikawa, M.[*], Shirai, T.[*] : **Aging effects on susceptibility to chemical hepatocarcinognesis in Cx32 dominant negative transgenic rats**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

---

[*] 名古屋市立大学

Asamoto, M.*, Naiki-Ito, A.*, Pitchakarn, P.*, Ogawa, K., Takahashi, S.*, Shirai, T.*：**Apoptosis with connexin 43 induction in both cancer and normal cells**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

---

* 名古屋市立大学

Pitchakarn, P.*1, Ogawa, K., Takahashi, S.*1, Asamoto, M.*1, Limtrakul, P.*2, Shirai, T.*1：**Anti-invasion effect of bitter melon leaf extract on rat prostate cancer cell line**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

---

*1 名古屋市立大学
*2 チェンマイ大学

Cho, Y.-M., Imai, T.*, Takami, S., Nishikawa, A.：**Tumor-promotion activity of horseradish extract in the urinary bladder of F344 rats**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

---

* 国立がんセンター

Takami, S., Imai, T.*1, Cho, Y.-M., Hirose, M.*2, Nishikawa, A.：**Lowering effect of prepubertal exposure to anti-thyroidal agents on carcinogenic susceptibility in rat thyroid**
68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2009.10)

---

*1 国立がんセンター
*2 食品安全委員会

鈴木裕太，木島綾希，日比大介，金　美蘭，石井雄二，梅村隆志，西川秋佳：**Estragoleのラットにおける肝発がん性および特異的付加体形成の検討**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

日比大介，木島綾希，鈴木裕太，金　美蘭，石井雄二，増井則夫*，能美健彦，梅村隆志，西川秋佳：***gpt* deltaラットを用いた新しい短期包括試験法によるフランの毒性評価**
第26回日本毒性度病理学会（2010.2）

---

* (株)日本エスエルシー

田崎雅子，井上知紀，岡村俊也，石井雄二，増井則夫*，能美健彦，梅村隆志，西川秋佳：**CYP誘導能を有する非遺伝毒性ラット肝発がん物質による酸化的DNA損傷ならびに*in vivo*変異原性**
第26回日本毒性度病理学会（2010.2）

---

* (株)日本エスエルシー

岡村俊也，石井雄二，井上知紀，田崎雅子，鈴木裕太，児玉幸夫，能美健彦，梅村隆志，西川秋佳：**p53ノックアウト*gpt* deltaマウス肝におけるMeIQxの変異原性に対するCCl_4誘発肝障害の修飾効果**
第26回日本毒性度病理学会（2010.2）

川合正臣*1,2，三枝由紀恵*1,2，剣持　明*1,2，嶋本敬介*1,2，石井雄二，梅村隆志，渋谷　淳*1，三森国敏*1：**マウスにおけるピペロニル・ブトキサイドの肝発がん機序**
第26回日本毒性度病理学会（2010.2）

---

*1 東京農工大学
*2 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

石井雄二，鈴木裕太，日比大介，金　美蘭，児玉幸夫，梅村隆志，能美健彦，西川秋佳：**ルシジン配糖体の*gpt* deltaマウス腎臓における突然変異誘発性と遺伝子傷害性におよぼすスルフォトランスフェラーゼ阻害剤併用投与の影響**
第26回日本毒性度病理学会（2010.2）

井上知紀，日比大介，豊田尚美，田崎雅子，岡村俊也，金　美蘭，鈴木裕太，石井雄二，能美健彦，梅村隆志，西川秋佳：**F344系*gpt* deltaラットを用いたDEN誘発肝のin vivo変異原性ならびに前がん病変に対するトコトリエノールの修飾効果**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

坂本洋平，吉田　緑，井上　薫，高橋美和，武田賢和，小澤正吾*1，根岸正彦*2，西川秋佳：**CAR遺伝子欠損マウスを用いた化学物質による肝肥大メカニズム解析**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

---

*1 岩手医科大学
*2 National Institute of Environmental Health Sciences, National Institute of Health

藤本成明[*1]，吉田緑，西川秋佳，小澤正吾[*2]，蒲生俊恵[*2]，根本清光[*3]，出川正邦[*3]：**化学物質による肝肥大の毒性指標としての性ホルモン受容体および応答性遺伝子発現の検討**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

[*1] 広島大学
[*2] 岩手医科大学
[*3] 静岡県立大学

井上　薫，吉田　緑，入江かをる，高橋美和，坂本洋平，武田賢和，西川秋佳：**アドリアマイシン投与による幼若遺伝性ネフローゼマウスの糸球体病変への影響**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

入江かをる，吉田　緑，井上　薫，高橋美和，梅村隆志，西川秋佳：**アクリルアミドの精巣毒性の機序：核タンパク質プロタミンとの関係**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

吉田　緑，武田賢和，島田義也[*1]，井上　薫，森川朋美，高橋美和，坂本洋平，渡辺　元[*2]，田谷一善[*2]，西川秋佳：**未熟期の放射線照射による小卵胞障害の経時的変化**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

[*1] 放射線医学研究所
[*2] 東京農工大学

武田賢和，吉田　緑，井上　薫，高橋美和，坂本洋平，渡辺　元[*1]，田谷一善[*1]，山手丈至[*2]，西川秋佳：**SDラットでの各性周期における新旧黄体の機能解析**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

[*1] 東京農工大学
[*2] 大阪府立大学

Pitchakarn, P.[*1]，小川久美子，鈴木周五[*1]，高橋　智[*1]，朝元誠人[*1]，Limtrakul, P.[*2]，白井智之[*1]：**Inhibitory effects of bitter melon leaf extract on prostate cancer cell migration and invasion**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

[*1] 名古屋市立大学
[*2] チェンマイ大学

高見成昭，曹　永晩，小川久美子，西川秋佳：**F344ラットにおける塩化マグネシウムの慢性毒性・発がん性の検討**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

曹　永晩，今井俊夫，高見成昭，小川久美子，西川秋佳：**F344ラットにおけるセイヨウワサビの膀胱発がん促進作用**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

Honma, M., Koyama, N.[*1], Yasui, M., Takami, S., Takahashi, M., Inoue, K., Yoshida, M., Masumura, K., Nohmi, T., Masudam, S., Kinae, N., Suzuki, T., Matsuda, T.[*2], Shibutani, M.[*3], Imai, T.[*4]：**Difference of acrylamide inducing genotoxicity and adduct formation between child and adult rats**
49th Annual Meeting of Society of Toxicology (2010.3)

[*1] 静岡県立大学
[*2] 京都大学
[*3] 東京農工大学
[*4] 国立がんセンター

吉田　緑：**肥大の概念と薬物投与に起因する肝肥大誘導機序とその問題点**
第149回日本獣医学会学術集会　日本獣医病理学会スライドセミナー（2010.3）

Niimi, N., Sassa, A.[*3], Katafuch, A., Grúz, P., Fujimoto, H.[*1], Bonala, R.-R.[*2], Johnson, F.[*2], Ohta, T.[*3] and Nohmi, T.：**A crucial role for the steric gate amino acid tyrosine 112 in efficient mismatched-primer extension by human DNA polymerase *κ*.**
ASM Conferences, DNA Repair and Mutagenesis in Whistler (2009.6)

[*1] 国立感染症研究所
[*2] Stony Brook University
[*3] 東京薬科大学

Nohmi, T.：***gpt* delta transgenic rats and mice for genotoxicity assays：identification of genetic alterations at target organs of chemical carcinogens**
United Kingdom Environmental Mutagen Society 32nd Annual Meeting (2009.7)

Honma, M.：**DNA double strand break repair and genomic stability**

The 14th Academic Conference of Chinese Environmental Mutagen Society (2009.7)

Nohmi, T. : **Current status of F344 *gpt* delta rats for *in vivo* mutagenesis**
5th International Workshop on Genotoxicity Testing (2009.8)

Nohmi, T. : **Genotoxic versus non-genotoxic mechanisms : feed-back from Genotoxic and Carcinogenic Thresholds in Tokyo**
5th International Workshop on Genotoxicity Testing (2009.8)

Honma, M. : **The new ICH guidance on genotoxicity**
The 5th National Congress of Chinese Society of Toxicology (2009.8)

Nohmi, T. : **Possible mechanisms underlying practical thresholds for genotoxic carcinogens**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

Katafuchi, A., Sassa, A.[*1], Niimi, N., Gruz, P., Fujimoto, H.[*2], Masutani, C.[*3], Hanaoka, F.[*4], Ohta, T.[*1] and Nohmi, T. : **Erroneous incorporation of oxidized nucleotides by Y-family DNA polymerases**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

[*1] 東京薬科大学
[*2] 国立感染症研究所
[*3] 大阪大学
[*4] 学習院大学

Totsuka, Y.[*1], Nohmi, T., Kato, T.[*2], Masuda, S.[*2], Kinae, N.[*2], Kawanishi, M.[*3], Yagi, T.[*3], Sugimura, T.[*1] and Wakabayashi, K.[*1] : **Genotoxicity of nanoparticles in *in vitro* micronuclei, *in vivo* comet and mutation assay systems**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

[*1] 国立がんセンター研究所
[*2] 静岡県立大学
[*3] 大阪府立大学

Masumura, K., Toyoda, N., Inoue, T., Umemura, T., Nishikawa, A. and Nohmi, T. : ***In vivo* mutagenicity of structural isomers 2,4-DAT and 2,6-DAT in the target organ for carcinogenicity in F344 *gpt* delta transgenic rat**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

Uno, Y.[*1], Kojima, H., Honma, M., Tice, R.[*2], Corvi, R.[*3], Schechtman L.[*4] and Hayashi, M.[*5] : **In vivo Comet assay : update on going international validation coordinated by JaCVAM**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

[*1] 田辺三菱製薬(株)
[*2] NIEHS/ICCVAM/NICEATM
[*3] ECVAM
[*4] Consultant, USA
[*5] (財)食品農医薬品安全性評価センター

Yamamoto, A.[*], Sakamoto, Y., Matsumura, K., Honma, M. and Nohmi, T. : **Combined genotoxic effects of a methylating agent and radiation on human cells**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

---

[*] 八戸工業高等専門学校

Koyama, N.[*1], Kimura, A.[*2], Yasui, M., Takami, S., Takahashi, M., Inoue, K., Yoshida, M., Imai, T.[*3], Shibutani, M.[*4], Suzuki, T.[*5], Yamamoto, A.[*6], Kumita, W., Masumura, K., Horibata, K., Masuda, S.[*1], Kinae, N.[*1], Nohmi, T., Matsuda, T.[*5], and Honma, M. : **Child-adult difference in evaluation of *in vivo* genotoxicity of acrylamide**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

[*1] 静岡県立大学大学院
[*2] (株)新日本科学
[*3] 国立がんセンター研究所
[*4] 東京農工大学
[*5] 京都大学大学院
[*6] 八戸工業高等専門学校

Honma, M., Yamakage, K.[*1], Burlingson, B.[*2], Escobar,

P.[*3], Pant, K.[*4], Kraynak, A.[*5], Hayashi, M.[*6], Nakajima, M.[*6], Suzuki, M.[*6], Corvi, R.[*7], Uno, Y.[*8], Schechtman, L.[*9], Tice, R.[*10] and Kojima, H.：**International validation study of the *in vitro* alkaline Comet assay**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

[*1] (財)食品薬品安全センター
[*2] Huntingdon Life Science, UK
[*3] Boehringer-Ingelheim, USA
[*4] Bio-Reliance, USA
[*5] Merk Co., USA
[*6] (財)食品農医薬品安全性評価センター
[*7] ECVAM
[*8] 田辺三菱製薬(株)
[*9] Consultant, USA
[*10] NIEHS/ICCVAM/NICEATM

Ihara, M.[*1], Yasui, M., Matsui, S.[*2], Shibutani, S.[*3] and Matsuda, T.[*1]：**Frequent incorporation of formaldehyde derived N^2-methyl-2'-deoxyguanosine triphosphate into DNA during DNA synthesis catalyzed by bacterial and mammalian DNA polymerase**
10th International Conference on Environmental Mutagens (2009.8)

[*1] 京都大学大学院
[*2] (株)松井三郎環境設計事務所
[*3] ニューヨーク州立大学

能美健彦：**Development of *gpt* delta transgenic mice and rats for genotoxicity assays**
The 5th International Congress of Asian Society of Toxicology (2009.9)

Honma, M.：**The new ICH guidance on genotoxicity**
International Conference on Environment, Occupational & Lifestyle Concern- Transdisciplinary Approach (2009.9)

Grúz, P., Shimizu, M.[*] and Usui, Y.[*]：**Origins of age-related DNA damage and dietary strategies for its reduction**
Strategies for Engineered Negligible Senescence (SENS) Fourth Conference, Queens' College, Cambridge (2009.9)

---

[*] 東京保健医療大学

Aoki, Y.[*], Hashimoto, A.H.[*], Amanuma, K.[*], Matsumoto, M.[*], Masumura, K. and Nohmi, T.：***in vivo* mutagenesis induced by air pollutants in the testis of *gpt* delta transgenic mice**
疾患生命工学センター第4回シンポジウム「環境化学物質と疾患解明—分子トキシコロジーの新たな展開」(2009.10)

---

[*] 国立環境研究所

Sheh, A.[*], Lee, C.[*], Masumura, K., Rickman, B.[*], Nohmi, T., Fox, J. and Schauer, D.[*]：**Duration of infection and gender affect *Helicobacter pylori*-mediated somatic mutations in C57BL/6 mice**
15th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms (2009.9)

---

[*] マサチューセッツ工科大学

戸塚ゆ加里[*1], 今井俊夫[*1], 西川秋佳, 能美健彦, 川西優喜[*2], 八木孝司[*2], 市瀬孝道[*3], 杉村　隆[*1], 若林敬二[*1]：**ナノ粒子により誘発される遺伝毒性：*in vivo*小核, *in vivo*コメットおよび変異原性の解析**
第68回日本癌学会学術総会 (2009.10)

[*1] 国立がんセンター研究所
[*2] 大阪府立大学
[*3] 大分県立看護科学大学

豊田尚美, 井上知紀, 増村健一, 梅村隆志, 西川秋佳, 能美健彦：**F344 *gpt* delta ratを用いた2,4-ジアミノトルエンによる発がん標的臓器における点突然変異の検出**
第68回日本癌学会学術総会 (2009.10)

山田雅巳, 能美健彦：**Screening of endogenous mutagens using YG3206, modified Ames tester strain**
第68回日本癌学会学術総会 (2009.10)

佐々　彰, 新見直子, Petr Grúz, 太田敏博[*], 能美健彦：**Roles of phenylalanine 171 residue in the translesion DNA synthesis by human DNA polymerase kappa**
第82回日本生化学会大会 (2009.10)

---

[*] 東京薬科大学

Honma, M., Takashima, Y.[*1], Sakuraba, M., Koizumi, T.,

Sakamoto, H. and Hayashi, M.[*2]：**DNA double strand break repair pathways and its dependence on cell cycle phases in human lymphoblastoid cells**
Environmental Mutagen society 40th Annual Meeting (2009.10)

[*1] (独)放射線医学総合研究所
[*2] (財)食品農医薬品安全性評価センター

Yamada, M., Matsui, K., Katafuchi, A., Takamune, M. and Nohmi, T.：**Development of Novel *Salmonella typhimurium* Tester Strain YG3206 for Selective Detection of the Mutagenicity of Oxidized DNA Pyrimidines**
40th Annual Meeting of Environmental Mutagen Society (2009.10)

本間正充：***In vitro*遺伝毒性試験における最高用量と細胞毒性の評価**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

安井 学，小山直己[*1]，高島良生[*2]，林 真[*3]，杉本慈治[*4]，本間正充：**共焦点ライブセルイメージングによって明らかとなった小核のライフサイクル**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

[*1] 静岡県立大学大学院
[*2] (独)放射線医学総合研究所
[*3] (財)食品農医薬品安全性評価センター
[*4] 大阪府立大学大学院

Petr Grúz，山田雅巳，高宗万希子，能美健彦：**ヒトDNAポリメラーゼηを発現する大腸菌umuDC欠損株における紫外線による誘発突然変異の検出**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

増村健一，能美健彦：**次世代DNAシークエンサーを用いた*gpt* deltaトランスジェニックマウスのトランスジーン挿入部位の解析**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

真田尚和[*]，櫻田直美[*]，米澤 豊[*]，入山昌美[*]，本間正充：**コルヒチン及び、ビンブラスチンのラット末梢血を用いた小核試験**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

---

[*] 科研製薬(株)

小山直己[*1]，木村 葵[*2]，安井 学，高見成昭，高橋美和，井上 薫，吉田 緑，今井俊夫[*3]，渋谷 淳[*1]，鈴木拓也[*5]，増村健一，堀端克良，増田修一[*1]，木苗直秀[*1]，松田知成[*5]，能美健彦，本間正充：**ライフステージ（週齢）を考慮したアクリルアミドの多臓器遺伝毒性評価**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

[*1] 静岡県立大学大学院
[*2] (株)新日本科学
[*3] 国立がんセンター研究所
[*4] 東京農工大学
[*5] 京都大学大学院

谷田貝文夫[*1,4]，高橋昭久[*2]，本間正充，鈴木ひろみ[*3]，大森克徳[*4]，関 真也[*5]，橋爪藤子[*5]，鵜飼明子，島津徹[*1]，榎本秀一[*1]，堂前 直[*1]，大西武雄[*2]，石岡憲昭[*1,4]：**国際宇宙ステーション利用実験：ヒト培養細胞の突然変異解析から宇宙環境の生物影響を解明する試み**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

[*1] 理化学研究所
[*2] 奈良県立医科大学
[*3] (財)日本宇宙フォーラム
[*4] (独)宇宙航空研究開発機構
[*5] 鹿児島大学大学院

浜田修一[*1]，中嶋 圓[*2]，宇野芳文[*3]，本間正充：**遺伝毒性試験の一般毒性試験への取り組み（現状と展望）**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

[*1] 三菱化学メディエンス(株)
[*2] (財)食品農医薬品安全性評価センター
[*3] 田辺三菱製薬(株)

中嶋 圓[*1]，小島 肇，宇野芳文[*2]，本間正充，林 真[*1]：**コメットアッセイの国際バリデーション**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

[*1] (財)食品農医薬品安全性評価センター
[*2] 田辺三菱製薬(株)

太田 亮[*1]，須井 哉[*1]，白菊敏之[*2]，赤堀文香[*3]，中嶋圓[*3]，林宏行[*1]，増村健一，能美健彦：***gpt* deltaトランスジェニックラットを用いた遺伝毒性試験の共同研究-1)肝発癌物質と非発癌物質の識別－**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

---

*1 (財)食品薬品安全センター秦野研究所
*2 大塚製薬(株)
*3 (財)食品農医薬品安全性評価センター
*4 明治製菓(株)

田鴎　修*1，山田小百合*1，川村祐司*2，林　宏行*2，高柳智美*3，堀妃佐子*3，藤居　亙*3，増村健一，能美健彦：**gpt deltaトランスジェニックラットを用いた遺伝毒性試験の共同研究-2)アリストロキア酸の遺伝毒性評価ー**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

---

*1 キリンホールディングス(株)
*2 明治製菓(株)
*3 サントリービジネスエキスパート(株)

野口　忠*1，上垣外智之*1，成見香瑞範*2，高島理恵*2，浜田修一*2，真田尚和*3，増村健一，蓮子雅之*4，能美健彦：**gpt deltaトランスジェニックラットを用いた遺伝毒性試験の共同研究-3)亜硫化ニッケルの気管内投与による遺伝毒性評価ー**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

---

*1 日本バイオアッセイ研究センター
*2 三菱化学メディエンス(株)
*3 科研製薬(株)
*4 麻布大学

須井　哉*，川上久美子*，桜井徳子*，奥富弘子*，太田亮*，能美健彦：**ハイ・スループット微生物遺伝毒性試験法の検討5**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

---

* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

松本陽子*1,2，戸塚ゆ加里*1，増田修一*3，加藤竜也*1,3，能美健彦，後藤純雄*2，杉村　隆*1，若林敬二*1：**ナノ粒子により誘発される*in vivo*遺伝毒性**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

---

*1 国立がんセンター研究所
*2 麻布大学大学院
*3 静岡県立大学大学院

井出　博*1，Salem, A.*1，中野敏彰*1，澤和美菜子*1，寺東宏明*2，山本和生*3，山田雅巳，能美健彦：**DNA-タンパク質クロスリンク損傷の修復および回避機構に関する遺伝学的研究**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

---

*1 広島大学大学院
*2 佐賀大学総合分析実験センター
*3 東北大学大学院

鈴木孝昌，小原有弘*1，ラマダン　アリ，菊池　裕，本間正充，林　真*2：**バルカン腎症の原因物質としてのアリストロキア酸およびオクラトキシンA**
日本環境変異原学会第38回大会（2009.11）

---

*1 (独)医薬基盤研究所
*2 (財)食品農医薬品安全性評価センター

山本　歩*，本間正充：**Unconectable I-*Sce*Iサイトの挿入による放射線損傷様二本鎖DNA切断の修復機構の解析**
日本放射線影響学会第52回大会（2009.11）

---

* 八戸工業高等専門学校

安井　学，本間正充：**8ーオキソグアニン1分子のゲノム内における突然変異誘発能の解析系の確立ー低線量電離放射線の暴露モデルとしてー**
日本放射線影響学会第52回大会（2009.11）

片渕　淳，佐々　彰，Petr Grúz，藤本浩文*1，益谷央豪*2，花岡文雄*3，能美健彦：**ヒトDNAポリメラーゼh及びkの8-oxo-dGTP取り込み活性に関する解析**
日本放射線影響学会第52回大会（2009.11）

---

*1 国立感染症研究所
*2 大阪大学大学院
*3 学習院大学理学部

堀端克良，本間正充，田中亀代次*：**コケイン症候群の発症と変異型CSB蛋白質の機能**
日本放射線影響学会第52回大会（2009.11）

---

* 大阪大学大学院

新見直子，Petr Grúz，飯塚　進*，足立典隆*，小山秀樹*，能美健彦：**Establishment of human cell lines lacking the catalytic activity of DNA polymerase kappa involved in translesion DNA synthesis.**
高松宮妃癌研究基金第40回国際シンポジウム.(2009.11)

---

* 横浜市立大学大学院

本間正充，山影康次[*1]，Burlingson, B.[*2]，Escobar, P.[*3]，Pant, K.[*4]，Kraynak, A.[*5]，林　真[*6]，中嶋まどか[*6]，鈴木雅也[*6]，Corvi, R.[*7]，宇野芳文[*8]，Schechtman, L.[*9]，Tice, R.[*10]，小島　肇：***In vitro*アルカリコメットアッセイ国際バリデーション研究**
第22回日本動物実験代替法学会総会（2009.11）

---

*1 (財)食品薬品安全センター
*2 Huntingdon Life Science, UK
*3 Boehringer-Ingelheim, USA
*4 Bio-Reliance, USA
*5 Merk Co., USA
*6 (財)食品農医薬品安全性評価センター
*7 ECVAM
*8 田辺三菱製薬(株)
*9 Consultant, USA
*10 NIEHS/ICCVAM/NICEATM

Honma, M.：**The new paradigm of genotoxicity testing in regulatory science－ICH guideline and IWGT consensus-**
The 1st International Symposium on the Drug Safety Evaluation (2009.12)

新見直子，飯泉　晋*，足立典隆*，小山秀機*，能美健彦：**ヒト細胞におけるDNAポリメラーゼκの機能解析**
第32回日本分子生物学会年会（2009.12）

---

* 横浜市立大学大学院

能美健彦：**遺伝子改変動物を用いる遺伝毒性試験の開発と評価**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

豊田尚美，安井由美子*，村松美那，増村健一，田中卓二*，能美健彦：***gpt* delta transgenic ratにおけるカプサイシンとシリマリンの化学予防効果**
第26回日本毒性病理学会（2010.2）

---

* 金沢医科大

堀端克良：**Implication for Cockayne syndrome and truncated CSB protein**
International Conference on Radiation and Cancer Biology at Nagasaki 2010 (2010.2)

能美健彦：***gpt* deltaトランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験の開発進捗状況について**
日米医学研究協力会　環境ゲノミックス・疾病専門部会（2010.3）

Honma, M., Koyama, N.[*1], Kimura, A.[*2], Yasui, M., Takami, S., Takahashi, M., Inoue, K., Yoshida, M., Shibutani, M.[*3], Suzuki, T.[*4], Yamamoto, A.[*5], Kumita, W., Masumura, K., Horibata, K., Masuda, S.[*1], Kinae, N.[*1], Nohmi, T., Matsuda, T.[*4] and Imai, T.[*6]：**Difference of acrylamide inducing genotoxicity and adduct formation between child and adult rats**
49th Annual Meeting for Society of Toxicology (2010.3)

---

*1 静岡県立大学大学院
*2 (株)新日本科学
*3 東京農工大学
*4 京都大学大学院
*5 八戸工業高等専門学校
*6 国立がんセンター研究所

Horibata, K., Koyama, N.[*1], Takagi, A., Kanno, J., Masumura, M., Toyoda-Hokaiwado, N., Kimoto, T.[*2], Miura, D.[*2], Hirose, A., Nohmi, T., and Honma, M.：***In vivo* genotoxicity tests on fullerene (C60) by PigA gene mutation assay and micronucleus test**
49th Annual Meeting for Society of Toxicology (2010.3)

---

*1 静岡県立大学大学院
*2 帝人ファーマ(株)

能美健彦：**Nucleotide pool damage and Y-family DNA polymerases**
ゴードン研究会議（2010.3）

Honma, M.：**Whole genome analysis by CGH microarray**
Project Committee on the Relevance and Follow-up of Positive Results in *In Vitro* Genetic Toxicity (IVGT) Testing Annual Meeting (2010.3)

本間正充：***In vitro*遺伝毒性試験の問題点と将来**
第17回HAB研究機構学術年会（2010.5）

Hirose, A., Kamata, E., Kawamura, T., Yamazaki, T.,

Sato, K., Yamada, M., Ono, A., Fukumoto, T.[*], Okamura, H.[*], Mirokuji, Y.[*] and Honma, M.：**Validation of the (Q)SAR combination approach for mutagenicity prediction of flavour chemicals**
10th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM) (2009.8)

[*] Japan Flavour and Fragrance Materials Association

Hirose, A., Nishimura, T., Honma, M., Mogami, T., Sato, K., Miyazawa, K.[*1], Oku, N.[*2], Hino, O.[*3], Kanno, J. and Tsuda, H.[*4]：**Research Strategy of focusing on the evaluation of the chronic health effects by manufactured nanomaterials in NIHS, Japan**
The 4th International Conference on Nanotechnology－Occupational and Environmental Health (NanOEH2009) (2009.8)

[*1] National Institute for Matelials Science (NIMS)
[*2] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
[*3] Graduate School of Medicine, Juntendo University
[*4] Graduate School of Medicine, Nagoya City University

広瀬明彦，高木篤也，西村哲治，菅野　純：**ナノマテリアルの慢性影響研究の重要性**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

Ono, A., Takeyoshi, M.[*1], Bremer, S.[*2], Jacobs, M.[*3], Laws, S.[*4], Sozu, T.[*5] and Kojima, H.：**The International Validation Study for The ER alpha STTA Antagonist Assay Using Hela9903**
The 7th World congress on alternative & animal use in the life sciences (2009.9)

[*1] Chemicals Evaluation and Research Institute
[*2] ECVAM
[*3] European Food Safety Authority
[*4] U.S. EPA
[*5] Osaka University

小野　敦，武吉正弘[*1]，Susanne Bremer[*2]，Miriam Jacobs[*3]，Susan C. Laws[*4]，寒水孝司[*5]，小島　肇：**HeLa9903細胞を用いたエストロゲン受容体転写活性化試験によるアンタゴニスト検出法の国際バリデーション**
第22回日本動物実験代替法学会総会（2009.11）

[*1] (財)化学物質評価研究機構
[*2] ECVAM
[*3] EFSA
[*4] US-EPA
[*5] 大阪大学，臨床医工学融合研究教育センター

Igarashi, Y.[*1], Okuno, Y.[*2], Minowa, Y.[*1], Nakatsu, N.[*1], Ono, A., Yamada, H.[*1], Ohno, Y. and Urushidani, T.[*3]：**The comparison of toxicogenomics data using the gene set enrichment analysis for bridging between in vivo and in vitro**
Society of Toxicology 49th Annual meeting (2010.3)

[*1] National Institute for Biomedical Innovation
[*2] Kyoto University
[*3] Doshisha Women's College of Liberal Arts

Minowa, Y.[*1], Nakatsu, N.[*1], Ono, A., Kanki, M.[*2], Okuno, Y.[*3], Yamada, H.[*1], Ohno, Y. and Urushidani, T.[*4]：**Discrimination between gene expression changes in blood that arise from liver necrosis and fluctuation of hematocytes using canonical correlation analysis**
Society of Toxicology 49th Annual meeting (2010.3)

[*1] National Institute of Biomedical Innovation
[*2] Astellas Pharmacology Inc.,
[*3] Kyoto University
[*4] Doshisha Women's College of Liberal Arts

Williams, R.V.[*1], Cayley, A.[*1], Marchant, C.A.[*1], Naven, R.T.[*1], Hayashi, M.[*2], Hirose, A. and Kamata, E.：**Directing genotoxicity testing to assist in the development of *in silico* models**
10th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM) (2009.8)

[*1] Lhasa Limited, Leeds
[*2] Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

五十嵐芳暢[*1]，箕輪洋介[*1]，奥野恭史[*2]，中津則之[*1]，小野　敦，山田　弘[*1]，大野泰雄，漆谷徹郎[*1,3]：**パスウェイ情報を用いたトキシコゲノミクスデータの網羅的な比較と可視化の検討**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

[*1] (独)医薬基盤研究所

[*2] 京都大学薬学研究科
[*3] 同志社女子大学薬学部

上原健城[*1]，箕輪洋介[*2]，近藤千晶[*1]，中津則之[*2]，奥野恭史[*3]，小野　敦，五十嵐芳暢[*2]，丸山敏之[*1]，加藤育雄[*1]，山田　弘[*2]，大野泰雄，漆谷徹郎[*2,4]：**トキシコゲノミクスによる薬剤誘発性腎尿細管障害の評価マーカーの探索**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

[*1] 塩野義製薬(株)新薬研究所
[*2] (独)医薬基盤研究所
[*3] 京都大学薬学研究科
[*4] 同志社女子大学薬学部

清水俊敦[*1]，中津則之[*2]，小野　敦，奥野恭史[*3]，山田弘[*2]，漆谷徹郎[*2,4]，大野泰雄：**TGPデータベースを利用したラット肝臓におけるNrf2制御下遺伝子の発現解析**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

[*1] 田辺三菱製薬(株)研究本部安全性研究所，
[*2] (独)医薬基盤研究所
[*3] 京都大学薬学研究科
[*4] 同志社女子大学薬学部

中村昌文[*]，半田洋士[*]，小野　敦，小島　肇：**LUMI-cell ER アッセイ法の国際的バリデーション（第二報）**
日本環境ホルモン学会第12回研究発表会（2009.12）

---

[*] (株)日吉

箕輪洋介[*1]，上原健城[*2]，近藤千晶[*2]，中津則之[*1]，奥野恭史[*3]，小野　敦，五十嵐芳暢[*1]，丸山敏之[*2]，加藤育雄[*2]，山田　弘[*1]，大野泰雄，漆谷徹郎[*1,4]：**トキシコゲノミクスによる薬剤誘発性腎尿細管障害の予測マーカーの探索**
第36回日本トキシコロジー学会学術年会（2009.7）

[*1] (独)医薬基盤研究所
[*2] 塩野義製薬(株)新薬研究所
[*3] 京都大学薬学研究科
[*4] 同志社女子大学薬学部

渡辺　渡[*]，清水寛美[*]，澤村理英[*]，日野あかね[*]，紺野克彦[*]，広瀬明彦，黒川昌彦[*]：**臭素化難燃物質テトラブロモビスフェノールAのRSウイルス感染免疫応答への作用**
日本薬学会第130年会（2010.3）

---

[*] 九州保健福祉大学薬学部

会議名：ICH専門家会議Q-IWG（Q８，Q９，Q10 Implementation Working Group）
出席者：薬品部　檜山行雄
開催場所，時期：横浜（日本），2009年６月８日～11日，セントルイス（米国），2009年10月26日～30日，及びパリ（フランス），2010年３月４日～６日
参加者内訳，人数：日米欧３極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者など約30名出席
会議内容：2007年10月横浜においてQ８，Q９，Q10 Implementation予備会合が開催され，ICH自体が各ガイドラインの実践に関して，Q&Aを作成するなどして積極的な関与をすべきであると結論された．2008年６月ポートランドの会議においては，WGの成果物として，簡単なQ&Aは出来るだけ早く公表することが合意された．2008年11月ブリュッセル会議では，合計42のQ&A案が集められ，仮採択された．製品品質試験結果に代え，工程試験（リアルタイムリリース試験：RTRT）結果を基に出荷判断をするリアルタイムリリース（RTR）では，RTRTを設定した上でも最終の製品の規格および試験法の設定は必須であるという原則を示し，また，何らかの理由でRTRTが使えない場合（逸脱）の逸脱管理についても注意喚起している．

2009年６月横浜会議

Q&Aの作成，Case studyのレビュー，教育プログラムの構築の三つの領域で議論が行われた．Q&Aについては，10件のQ&Aが新たに採択された．Case Studiesを採択するため，外部論文をreviewして引用するには，多くの労力が必要となるためこれを断念した．それに代わり，IWG自身が外部団体と共同でPosition PapersやWhite Papersを書くことになり，Task forceを作り，今後取り組むこととなった．

教育については，Q８，Q９及びQ10のimplementationを世界的に一貫して行うためにQ-IWG自身が作成した資料をもとに実施することとなった．Q８，Q９及びQ10とQ&Aを取り込み，製品のライフサイクルに合わせ，全般にわたってトレーニング・プログラムを組む計画であり，対象は企業関係者だけではなく，行政の審査や監視の担当者を含めて行う．講義を半日，分科会を１日，パネルディスカッションを半日ぐらいの正味２日の計画で，開催時期は，欧州は2010年春のブラッセル会議前に，日本では2010年秋の横浜会議前に，アメリカではその中間あたりで開催を予定することとなった．

2009年10月セントルイス会議

横浜会議の後，セントルイス会議にむけ２回の電話会議が開催され，Q&A作成，Case studyレビュー，教育資料作成の進捗状況を確認しあった．

Q&A作成の内，プロセスバリデーションに関しては前々回から整理が困難であった．その理由として

1　Q８R(２)パートＩの用語欄には『連続的工程モニターがプロセスバリデーションに代わる』という表現がある．これが『プロセスバリデーションに代わる新たな枠組みが今後できる』という誤解を引き起こす懸念があったこと

2　Q８にあるcontinuous process verificationはPATなどによるモニターのことを指すのに対し，FDAのプロセスバリデーションガイダンス案には製品のライフサイクルの段階を示すcontinued process verification stageという言葉が使われ，一部で混乱が見られたことがあった．

教育資料として厚生労働科学研究班の成果『サクラ錠』の事例が開発シナリオとして採用されることが決まり，これを基に生産シナリオ，審査シナリオ，査察シナリオが作成されることとなった．

2010年３月パリ中間会議

本会議では，2010年６月２日から４日にエストニア，タリン市で開催されることとなった欧州におけるトレーニングの詳細が決められた．

会議名：3rd Workshop on the characterization of heparin products（第３回ヘパリン製剤の特性解析に関するワークショップ）
出席者：生物薬品部　川崎ナナ
開催場所，時期：ロックビル（米国），2009年７月27日～28日
参加者内訳，人数：日米行政官，各国の専門家，大学研究者，及び関連業界関係者等約150名
会議内容：NIBSC，大学研究者及び業界関係者より低分子量ヘパリン標準品の力価，及び低分子量ヘパリンバイオシミラーの現状と課題について報告があった．また，日米行政官及び業界関係者より，ヘパリン異物混入問題への対応，並びにヘパリンの試験法に関する報告があった．さらに，日本薬局方，米国薬局方，及び欧州薬局方から各条ヘパリン改訂のスケジュール及び内容に関して報告があった．

会議名：ICH遺伝子治療専門家会議
出席者：生物薬品部　山口照英
開催場所，時期：横浜（日本），2009年６月７日～11日
参加者内訳，人数：約20人
会議内容：遺伝子治療専門家会議に参加し，日本の現状を紹介すると共に，世界の専門家との討議を交えて各国の情報収集を行った．腫瘍溶解性ウイルス及びウイルス

排出に関するICH見解を取りまとめた.

会議名：ICH遺伝子治療専門家会議
出席者：生物薬品部　山口照英
開催場所，時期：セントルイス（米国），2009年10月24～31日
参加者内訳，人数：約20人
会議内容：遺伝子治療専門家会議に参加し，遺伝子治療薬に関する最新の情報交換を行った．また，ウイルス排出に関するICHガイドライン作成に向けて議論を行った.

会議名：第７回生薬・天然物医薬品に関する国際調和のための西太平洋地区討論会
出席者：生薬部　合田幸広
開催場所、時期：香港（中国），2009年11月26日～27日
参加者内訳，人数：日本，中国，韓国，ベトナム，シンガポール，オーストラリア，香港，カナダ，WHOの生薬・天然物医薬品の担当者・専門家30名
会議内容：第７回Forum for the Harmonization of Herbal Medicines（FHH）Standing Committee会議が香港ノボテルセンチュリーホテルで開催された．本会議では各地域の現状に関する報告並びにNomenclature and Standardization，Quality Assurance and Information 及び Adverse Drug Reactionに関する３つのSub-Committee（SC）の活動報告がなされた．日本が主催するSC1が提案しているクリーンアナリシスでは，今回，ベトナム及び香港での対応に関する報告があった．またSC3より提案のあった，生薬製剤に意図的に医薬品成分が混入された製品について,メンバー間で試験的に情報交換を行うことが同意された．また，International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines（IRCH）への対応先をFHH のSecretariatとすることが決定された.

会議名：生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会第３小委員会　第１回生薬・薬用植物の安全性に関する研究会
出席者：生薬部　袴塚高志
開催場所，時期：大連（中国），2009年９月24日～25日
参加者内訳，人数：日本，中国，韓国，香港，オーストラリア，シンガポールの生薬・薬用植物関連の専門家及び行政官約30人
会議内容：各国の生薬・薬用植物に関連するadverse drug reaction（ADR）の状況やその報告システム等についてレポートがあった．また，生薬製剤に対するadulterationの実情とその対策について討論された．そして，各国のADR事例の情報を共有するために，一定の書式によって事務局へ情報を集約する提案が出され，その報告書の書式について検討された.

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）総会及びWG11の作業部会会議
出席者：医療機器部　松岡厚子
開催場所，時期：済南（中国），2009年４月20～24日
参加者内訳，人数：日本，ドイツ，オランダ，英国，スウェーデン，米国　約100名
会議内容：WG6（遺伝毒性・発癌性・生殖毒性）では，医用材料の遺伝毒性試験の具体的手順をAnnexに記載することが米国より提案され，各国も自国の試験法を提出し，米国がそれらを取りまとめることになった．WG 11では，医薬品，食品分野ではすでに導入されているTTC（毒性学的閾値）の概念を医療機器の試験実施にも導入するための文書作成が継続審議された.

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）総会及びISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）会議
出席者：医療機器部　松岡厚子，中岡竜介，迫田秀行
開催場所，時期：京都（日本），2009年９月７日～11日
参加者内訳，人数：日本，ドイツ，米国，英国，韓国等14ヶ国，約100名
会議内容：整形外科用インプラント，循環器系医療機器，電気駆動型医療機器等の植込み型医療機器に関する国際標準化文書作成のための討議が行われた．中岡はSC 7（再生医療機器）の国際幹事であるため，前日に行われた議長，幹事らでの事前打合せ会議から参加した．SC 7では，再生医療機器の一般的要求事項に関する文書の作成と，骨再生及び軟骨再生度合いの評価手法の標準化が議題となり，その進捗状況，課題等が報告された．今後の課題として，各国からのexpert参加をいかに増やすかが挙げられた.

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価)/SC 1（組織由来材料の安全性）会議
出席者：医療機器部　中岡竜介
開催場所，時期：Rockville FDA（米国），2009年９月22日～25日
参加者内訳，人数：日本，米国，英国，ドイツ，韓国等８ヶ国，26名
会議内容：ISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）からTC 194/SC 1へ移行して討議されている，再生医療機器の安全性に関する文書の作成作業に参加した．今回の討議には，米国FDA Center for Biologics Evaluation and Research（CBER）から３名，European Medicine Agency（EMEA）から１名（英国人）と，規制当局の担当

者が参加していた．再生医療機器に使用される細胞に関するリスクマネジメントが対象の文書であり，機器そのものを対象にしていないため，様々なコメントがあった．事前に寄せられたコメントのうち重要度が高いもののみを対象に討議が行われた．内容的には，日本国内規制とさほど齟齬は生じていないと思われたが，対象が医療機器に留まらないため，どのような方向で日本は議論に参加して行くかが今後の課題となった．

会議名：ISO/TC 194/WG 6（遺伝毒性・発癌性・生殖毒性）WG 9（血液適合性）WG 16（発熱性物質試験）作業部会会議
出席者：医療機器部　松岡厚子
開催場所，時期：アーリントンAAMI（米国），2009年11月23～26日
参加者内訳，人数：日本，ドイツ，米国　約30名
会議内容：WG 6では，前回の会議で再度米国より提案された最初の試験でのin vivo試験の実施について，「規制当局から要求があった場合に，in vivo試験を考慮すべき」と追記された．WG 9では，試験法の日米比較を行い，日本の試験法のround robin testへの追加を提案した．WG 16では日本が原案を作成した医療機器の発熱性物質試験の文書の審議が行われた．

会議名：第31回Codex分析法サンプリング部会
出席者：食品部　渡邉敬浩
開催場所，時期：ブダペスト（ハンガリー），2010年3月8日～12日
参加者内訳，人数：米国，カナダ，フランス，ニュージーランド，英国，日本等46加盟国，EC，及び15国際機関からの162名
会議内容：本会議は，Codex分析法の採択を含む分析及びサンプリング法に関する種々の討論及び提案を行い，食品分析の国際的枠組みを整備すること（国際ガイドラインの作成）を目的に毎年開催されている．本年の会議では，合計70を超える分析法が採択された．食品中の特定DNA配列及び特定タンパク質の検出，同定，定量に関する分析法の性能基準及びバリデーションに関するガイドライン原案は，Step 8として採択され，総会承認に図られる事となった．また，測定値の不確かさガイドライン（CAC/GL54）の改訂はStep 5に進めた上で継続審議されることとなった．サンプリングの不確かさに付いては，ガイドライン作製を新規作業とはせず，分析値に起因する係争解決のためのガイドライン（CAC/GL70）に関連させた検討を目的とした電子作業部会内で討論されることとなった．

会議名：第71回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）
出席者：食品添加物部　河村葉子，病理部　梅村隆志
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2009年6月16日～24日
参加者内訳，人数：毒性15名，規格10名，摂取量4名の合計29名
会議内容：カシアガム，ガムロジン及びトールオイルロジンのグリセロールエステル，オクテニルコハク酸修飾アラビアガム，ショ糖オリゴエステルタイプⅠ及びタイプⅡなどの添加物の安全性評価を行うとともに，添加物規格の新規作成や見直しを行った．

会議名：第42回Codex食品添加物部会
出席者：食品添加物部　佐藤恭子
開催場所，時期：北京（中国），2010年3月15日～19日
参加者内訳，人数：60加盟国，24加盟組織及び国際団体約200名
会議内容：コーデックス規格における食品添加物及び加工助剤の最大使用基準値，食品添加物のコーデックス一般規格（GSFA）の食品添加物条項，加工助剤の使用に関するガイドライン及び原則原案，加工助剤として使用する物質の一覧の更新版の作成，食品添加物の国際番号システムの改訂，JECFAによる評価のための食品添加物の優先リスト等が検討された．

会議名：欧州食品安全機関　香料化合物に関するワークショップ
出席者：食品添加物部　山崎　壮，変異遺伝部　本間正充
開催場所，時期：ブリュッセル（ベルギー），2010年3月4日～5日
参加者内訳，人数：EFSA専門委員，欧州香料業界と国際香料業界関係者，その他専門家及びEFSAスタッフの合計44名
会議内容：欧州食品安全機関（EFSA）が検討中の香料化合物安全性評価ガイドライン案のうち，合成香料化合物以外の香料について非公開で議論した．天然香料，加熱処理香料，食品中で反応することで香料成分に変化する香料前駆体，ラムエーテルの各安全性評価に必要な事項がまとめられた．

会議名：天然資源の開発利用に関する日米会議（UJNR）
出席者：食品衛生管理部　山本茂貴，五十君靜信，衛生微生物部　小西良子，鎌田洋一
開催場所，時期：東京（日本），2009年11月7日～13日
参加者内訳，人数：日米の政府機関研究者，15名

会議内容：日米の政府機関の研究者間で病原微生物やカビ毒、魚貝毒に関する情報を交換した.

会議名：OIEによるBSEステータス評価アドホック会議
出席者：食品衛生管理部　山本茂貴
開催場所，時期：パリ（フランス），2010年２月８日～12日
参加者内訳，人数：EU，スイス，カナダ，ウルグアイなどの政府機関研究者，７名
会議内容：ブラジル，コスタリカ，インド，韓国，リトアニア，パナマ，ペルーのBSEステータス評価を行った.

会議名：WHO食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ（FERG）腸管感染症／寄生虫病ならびに国別研究タスクフォース会議
出席者：食品衛生管理部　春日文子
開催場所，時期：ローマ（イタリア），2009年６月７日～12日
参加者内訳，人数：15ヶ国２機関より30名
会議内容：食品由来細菌・ウイルスならびに寄生虫疾患の疫学調査に関する経過報告ならびに各国での疫学研究の進め方に関する議論が行われた.

会議名：APEC食品安全協力フォーラムワークショップ
出席者：食品衛生管理部　春日文子
開催場所，時期：シンガポール，2009年８月１日～２日
参加者内訳，人数：20ヶ国３機関より約120名
会議内容：各国での食品安全ならびにリスク分析に関する取組みが紹介され，APEC食品安全協力フォーラムの中に設置されたパートナーシップトレーニング機関ネットワークの今後の活動について意見交換が行われた.

会議名：国際食品微生物規格委員会（ICMSF）年次会議ならびにシンポジウム
出席者：食品衛生管理部　春日文子
開催場所，時期：プンタデルエステ（ウルグアイ），2009年10月４日～10月15日
参加者内訳，人数：年次会議：ICMSFのメンバーおよびコンサルタント約25名，シンポジウム：中南米各国より約150名
会議内容：年次会合において，Microorganisms in Foods第８巻の発行準備，コーデックス食品衛生部会議題への対応，FAO/WHO専門家会議への準備食品微生物規格に関する国際的な問題点について討議が行なわれるとともに，中南米食品微生物学会と共催してシンポジウムが開催され，各国の研究者との交流ならびに情報交換が行なわれた.

会議名：WHO食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ（FERG）全体会議
出席者：食品衛生管理部　春日文子
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2009年10月26日～30日
参加者内訳，人数：15カ国２機関より専門家55名
会議内容：食品由来疾病の実被害や原因を疫学的に解析するWHO専門家会議の第３回の全体会議である．腸管感染症，寄生虫疾患，化学物質由来疾患の３部会ごとに１年間の作業報告が行われ，今後の活動方針について議論された.

会議名：WHO食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ（FERG）国別研究ならびに感染源推定タスクフォース会議
出席者：食品衛生管理部　春日文子
開催場所，時期：アトランタ（米国），2010年３月18日～22日
参加者内訳，人数：20ヶ国２機関より35名
会議内容：各国での疫学研究の進め方ならびに食品由来割合および原因食品推定手法に関する議論が行われた.

会議名：第41回コーデックス食品衛生部会
出席者：食品衛生管理部　野田　衛
開催場所，時期：サンディエゴ（米国），2009年11月16日～20日
参加者内訳，人数：79加盟国，14加盟組織及び国際団体203名
会議内容：第１回作業部会で作成された「食品中のウイルス制御への食品衛生の一般原則の適用に関するガイドライン案」のステップ４の議論が行われる予定であったが，各国からのコメントから原案には問題点が多いとし本会議で議論されることはなく，作業部会の議長国のオランダから問題点の整理が報告された．それを受け，本規範はステップ２に差し戻され，第二回作業部会（2010年３月25日・26日，オランダ・ユトレヒト）の開催が決定された.

会議名：CCFH作業部会
出席者：食品衛生管理部　野田　衛
開催場所，時期：ユトレヒト（オランダ），2009年３月25日～26日
参加者内訳，人数：15加盟国，２国際機関，約40名
会議内容：議長国のオランダから本作業部会の経緯等について説明を受けた後，第１回作業部会で作成された

「食品中のウイルス制御への食品衛生の一般原則の適用に関するガイドライン案」に対して各国から寄せられてコメントを考慮して修正を加えた原案に対して，基本方針や問題点等を議論した後，原案の修正作業を行った．

会議名：第67回FAO/WHO合同食品添加物専門委員会（JECFA）
出席者：衛生微生物部　小西良子，総合評価研究室　広瀬明彦
開催場所，時期：ローマ（イタリア），2010年２月16日～25日
参加者内訳，人数：FAO関係専門家，WHO関係専門家の合計　約45人
会議内容：アクリルアシトン，ヒ素，デオキシニバレノール，フラン，水銀，過塩素酸塩の食品汚染物の安全性評価，摂取量評価を行った．

会議名：ICH準備会合Q11（原薬の開発と製造に関するガイドライン）
出席者：有機化学部　奥田晴宏
開催場所，時期：セントルイス（米国），2009年10月25日～29日
参加者内訳，人数：日米欧３極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者の品質担当者約25名
会議内容：日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の品質ガイドラインQ11「原薬の開発と製造」の作成のための議論を行った．本ガイドラインは化学薬品および生物薬品の品質をライフサイクルを通して保証することを目的としている．今回は，「出発物質」「開発とバリデーションの内容」等に関してほぼ合意に達した．

会議名：国際医薬品一般名専門家会議
出席者：有機化学部　奥田晴宏，生物薬品部　川崎ナナ
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス）
① 第49回　2009年11月17日～19日
② 第50回　2010年５月18日～20日
参加者内訳，人数：約15名
会議内容：過去半年間に申請された化学薬品および生物薬品原薬に関し，名称の妥当性を検討し，国際一般名称（INN）を定めるとともに，持ち越し品目に関しても検討を行った．

会議名：IPCS国際化学物質安全性カード（ICSC）原案検討会議
出席者：安全情報部　森田　健
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2009年３月30日～４月３日
参加者内訳，人数：ICSC作成担当機関，IPCS，ILO，EU委員会等28名
会議内容：各国の担当者により作成されたICSC原案の最終検討会議を行った．本会議は，作成担当者および化学・毒性・医学等の専門家により，原案を詳細に検討するもので，42物質のICSCが最終化された．加えて，ICSC作成用新システム構築のための標準語句の整備，新レイアウト，新システム移行手順等について協議した．日本は，chloroprene，3-chloro-1,2-propanediolの計２物質の原案作成，ならびにtemephosの迅速改訂を行った．

会議名：IPCS国際化学物質安全性カード（ICSC）原案検討会議
出席者：安全情報部　森田　健
開催場所，時期：リヨン（フランス），2009年11月23～27日
参加者内訳，人数：ICSC作成担当機関，IPCS，ILO，EU委員会等27名
会議内容：各国の担当者により作成されたICSC原案の最終検討会議を行った．本会議は，作成担当者および化学・毒性・医学等の専門家により，原案を詳細に検討するもので，44物質のICSCが最終化された．加えて，新システム構築のための標準語句の整備，新カードレイアウト，新システム移行手順，新システム対応のための既存ICSCのチェック方法等について協議した．日本は，propylene oxide，benzidineの計２物質の原案作成を行った．

会議名：第17回国連GHS小委員会
出席者：安全情報部　森田　健
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2009年６月29日～７月１日
参加者内訳，人数：各国，国際機関，産業界等約90名
会議内容：健康有害性に関連して以下の議論がなされた．ICMM（国際金属鉱業協会）とCEFIC（欧州化学工業協会）から，難溶性粒子の反復暴露特定標的臓器毒性における分類の留意事項が提案された．すなわち，反復吸入毒性試験情報は主にラットから得られるが，ラットは肺の清浄維持に劣り（“肺の過剰負荷”），持続性の炎症反応をきたすため粒子に対する感受性が高いことが知られている．ラットでの吸入実験における曝露状況は作業現場等におけるヒトの曝露を反映したものではなく，ラットの知見はヒト健康については妥当ではないことが示されているため，当該データ単独では分類の正当な根拠とはならない．そこで，GHS第３．９．２章に，低毒性の難溶解性粒子の吸入毒性試験での“肺の過剰負荷”はラット特異現象であり，その知見に基づいて特定標的

臓器を分類すべきではないことを記載することが提案された．げっ歯類による吸入毒性試験情報の利用にはさらなる検討が必要であることは認めるが，現在のGHS第３．９．２．８章(e)の記述「物質が誘発する種に特異な毒性メカニズムで，合理的確実性をもってヒトの健康との関係性を持たないことが実証されたものは分類を正当化すべきでない．」で十分と考えられ，修正は不要と判断された．また，米国より，有害性のあるものとして分類されなかった場合に，それがデータ不十分／なしのため分類されなかったのか，十分なデータがあるものの当該毒性が分類する基準には合致しなかったために分類されなかったのか不明であり，記載の明確化を図りたいと提案された．すなわち，たとえばデータがなく評価できない場合には「分類できない」，「データなし」あるいは「データ不十分」とし，データがあり評価できたものについては「入手データに基づき区分外」，「当該毒性を示さない」，あるいは「分類基準に適合しない」などと記載することである．コメントをもとに、本仮提案を修正するとした．

会議名：第18回国連GHS小委員会
出席者：安全情報部　森田　健
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2009年12月９日～11日
参加者内訳，人数：各国，国際機関，産業界等約90名
会議内容：ドイツより，GHS第３．２章（皮膚腐食性/刺激性）および第３．３章（眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性）の修正状況が報告された．検討グループでは，皮膚腐食性や眼刺激性の判定基準の適用に際し，明確性や利用者の利便性を向上するため，両章の編集上の改正，ならびに両章の整合性を図るために判定基準の調整の必要性の検討を進めているとした．すなわち，例えば，両章における専門用語の調和や試験方法に対する記述の削除など問題となっているいくつかの項目について検討グループで合意に至ったが，他の事項，例えば，Fig.の修正やそれらの判定理論への関連付けについては，継続協議されることとなった．また，CEFICは，腐食性判定のための極端なpHの利用に関し現行のGHS基準に従うと，追加データがない場合には極端なpHの物質や混合物は腐食性とみなされ，過剰分類される場合があると指摘した．そのため，極端なpHの物質と刺激性の添加剤から成る混合物については，腐食性に誤分類されるのを防ぐためには試験が必要であるとした．極端なpHに基づく分類は，輸送分野において経済的影響があるとされた．すなわち，より高次区分への分類（輸送規則では包装等級が該当）は，より厳しい輸送条件の適用や輸送禁止となる（例えば，包装等級Ｉに分類されるいくつかの物質は，タンクによる輸送は認められていない）．反対に，少数意見ではあるが，分類は入手可能なすべての知見に基づき実施されなければならないことは明白なので，現行のGHS文書が解釈の問題を生じさせているわけではないとされた．議論の結果，GHS専門家小委員会は，極端なpHそれ自体は腐食性を示唆するという解釈に同意した．産業界から提供された例を踏まえると，pHと腐食性の相関性の追加検討が必要との指摘もあった．小委員会は，最終的に分類基準の実施に関するすべての問題点のリストを提出するよう検討グループに求めた．従って，本件については、来期以降の進展が待たれる．

会議名：国際共同治験に関する日中韓ワーキング・グループ会議
出席者：医薬安全科学部　頭金正博
開催場所，時期：北京（中国），2009年12月17日
参加者内訳，人数：日中韓の薬事規制当局，産業界約50名
会議内容：東アジアにおける国際共同治験を推進するため，臨床データにおける民族的要因に関する国際共同調査を実施することで合意した．

会議名：OECD参加国による内分泌かく乱化学物質に関する試験と評価法開発に関するワークショップ（OECD-EDTA Workshop on OECD Countries Activities Regarding Testing, Assessment and Management of Endocrine Disrupters）
出席者：毒性部　菅野　純
開催場所，時期：コペンハーゲン（デンマーク），2009年９月22日～24日
参加者内訳，人数：70名（OECD加盟国，関連利益団体等（BIAC, ICAPO, etc））
会議内容：経済協力開発機構／内分泌かく乱化学物質の試験と評価に関するワークショップに出席し，内分泌かく乱化学物質の試験法に関するOECD参加国間の適用及びテストガイドライン化について検討した．ワークショップ初日に行われる内分泌かく乱化学物質の試験法・評価法及び管理に関する各国からの報告会に際して本邦の状況を報告する他，ワークショップ企画委員会の依頼によりヒト健康影響に関する分科会の座長及び報告者を務めた．

会議名：OECD皮膚刺激性専門家会議
出席者：薬理部　小島　肇
開催場所，時期：EPA，ワシントンDC（米国），2009年６月15日～17日

参加者内訳，人数：米国EPA代表，EU代表，ECVAM関係者　約20名
会議内容：米国ワシントンDCにいて開催されたOECD皮膚刺激性専門家会議では，in vitro試験のテストガイドライン案について欧米の専門家と討議が行われた．本ガイドライン案はEUから提案されたものであるが，この中に日本の提案を受け入れるよう要求を行った．

会議名：米国動物実験代替法における省庁間連絡委員会（ICCVAM）会議，ICCVAMワーキンググループ会議および動物実験代替法における科学諮問委員会（SACATM）会議
出席者：薬理部　小島　肇
開催場所，時期：ワシントンDC（米国），2009年6月23日～26日
参加者内訳，人数：米国各省庁の行政官，ICCVAM関係者，NICEATM職員　約50名
会議内容：米国における動物実験代替法の進捗等について説明がなされ，その活動内容について審議がなされた．私から日本の動向を説明した．

会議名：ECVAM（欧州動物実験代替法センター）第31回顧問会議
出席者：薬理部　小島　肇
開催場所，時期：イスプラ（イタリア），2009年7月7日～8日
参加者内訳，人数：欧州各国の代表，EU行政官，関連国際機関の代表，ECVAM職員　約30名
会議内容：欧州における動物実験代替法の進捗等について説明がなされ，数種類の試験法が行政的に受け入れられた．私から日本の動向を説明した．

会議名：ICC化粧品規制協力国際会議
出席者：薬理部　小島　肇
開催場所，時期：東京（日本），2009年9月9日
参加者内訳，人数：米国FDA関係者，カナダ代表，EU代表，化粧品業界関係者　約40名
会議内容：2009年9月9日から11日に化粧品規制協力国際会議が東京で開催され，化粧品について議論された．化粧品規制協力国際会議（ICCR）は米国，日本，欧州連合及びカナダ化粧品規制当局からなる国際的グループである．ICCRの目的は，国際貿易への障壁を最小化しつつ，最高レベルの世界的な消費者保護を維持することである．今回の会合では，動物実験代替法，GMP，成分の安全性／認可物質リスト，ナノテクノロジー，化粧品表示，日焼け止め剤，規制当局と業界団体の技術ワーキンググループとの連携，ICCRの拡大などの問題について議論された．動物実験代替法ではICATMの活動について報告を受け，確認し，ICATMの活動への協力，調整，支援を継続することとなった．

会議名：OECDテストガイドライン429（局所リンパ節試験：LLNA）に関する専門家会議
出席者：薬理部　小島　肇
開催場所，時期：ベセズダ（米国），2009年10月20日～22日
参加者内訳，人数：米国EPA代表，EU代表，ECVAM関係者　約20名
会議内容：OECDテストガイドラインNo. 429（局所リンパ節試験：LLNA）の改定に関する会議が行われた．日本の専門家の意見を伝えるとともに，改定案について海外の専門家と議論した．

会議名：OECD動物を用いない試験法のためのバリデーション実行グループ第7回会議
出席者：薬理部　小島　肇
開催場所，時期：EPA，ワシントンDC（米国），2009年11月17日～19日
参加者内訳，人数：欧州各国の代表，米国EPA代表，EU代表，ECVAM関係者　約20名
会議内容：動物を用いない試験法のためのバリデーション実行グループ第7回の会議が行われた．現在日本から提案している内分泌かく乱物質スクリーニング試験法について，関係各国の専門家と意見交換した．

会議名：OECD試験法ガイドラインプログラムの国家コーディネーターワーキンググループ第22回会議
出席者：薬理部　小島　肇
開催場所，時期：パリ（フランス），2010年3月23日～25日
参加者内訳，人数：OECD加盟国代表，NGO　約40名
会議内容：日本から新規試験法としてOECDに提案している「内分泌かく乱物質試験スクリーニング法」，「遺伝毒性試験であるコメットアッセイ」，「皮膚感作性試験である非放射性物質を用いた局所リンパ節試験法」，「日本製培養皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験」等のガイドライン化に向け，各国の専門家と討論した．

会議名：ECVAM（欧州動物実験代替法センター）科学諮問会議
出席者：薬理部　小島　肇
開催場所，時期：イスプラ（イタリア），2010年4月13日～14日
参加者内訳，人数：欧州各国の代表，EU行政官，関連

国際機関の代表，ECVAM職員　約30名
会議内容：欧州代替法検証センター科学諮問会議で，動物実験代替法に対する日本の状況の説明をおこなった．また国際動物実験代替法協力組織の調整会議では，進捗中の共同研究内容について討論した．

会議名：ECVAM（欧州動物実験代替法センター）第2回薬物動態・毒性代替法会議
出席者：薬理部　簾内桃子
開催場所，時期：イスプラ（イタリア），2009年6月15日～16日
参加者内訳，人数：欧州各国の代表，EU行政官，関連国際機関の代表，ECVAM職員　約30名
会議内容：欧州における薬物動態・毒性代替法プレバリデーションの進捗等について報告と説明がなされた．また，バリデーションに向けての検討が行われた．私から日本の動向を説明した

会議名：第71回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合（JECFA）
出席者：病理部　梅村隆志
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），平成21年6月15日～27日
参加者内訳，人数：本会合メンバーは，WHO側およびFAO側の専門家より構成される．WHO側の臨時専門家として参加．
会議内容：審議予定の食品添加物の安全性評価および評価に係わる諸問題について各国専門家と協議した．

会議名：第24回OECD農薬作業部会
出席者：病理部　吉田　緑
開催場所，時期：パリ（フランス），平成21年6月28日～7月3日
参加者内訳，人数：OECD加盟国の農薬の規制に関わる行政当局の担当者
会議内容：農薬の規制等全般にかかわる作業部会に，リクス評価の専門家として出席し，討議を行った．

会議名：OECD主催の急性参照用量のガイダンスドキュメント案に関する専門家会議
出席者：病理部　吉田　緑
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），平成21年9月13日～27日
参加者内訳，人数：OECD事務局，WHO，米国，カナダ，オランダ，ドイツ，イギリス，日本（吉田）よりリスク評価の専門家11名．
会議内容：本会合では，一貫性のある基準値を設定するために，どのような毒性および暴露データに基づきARfD設定するか，そのアプローチの詳細を取り決めたガイダンスドキュメントについて推敲を行った．

会議名：2009年 FAO/WHO 合同残留農薬専門家委員会（JMPR）
出席者：病理部　吉田　緑
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），平成21年9月13日～27日．
参加者内訳，人数：米国，ドイツ，日本，英国，イタリア，ブルガリア，インド，スイス，カナダ，スエーデン，オランダ，WHO事務局より13名，FAO側より約20名，計40名余の参加者．WHO temporary adviserとして会議に参加．
会議内容：JMPRは農薬のヒトの1日当たりの許容摂取量（ADI）の設定を行うWHO専門家パネルと，食物と環境中の農薬残留量設定のFAO専門家パネルから構成され，基本的にはそれぞれの専門家パネルに分かれて討議されるが，数回合同会議も開催された．今回のJMPRでは10品目の農薬について毒性評価を行いADIおよび必要な場合は急性参照用量（Acute reference dose）の設定を行った．

会議名：ICH専門家会議S2（R1）
出席者：変異遺伝部　本間正充
開催場所，時期：横浜（日本），2009年6月6日～11日
参加者内訳，人数：日米欧3局の医薬品規制当局および製薬団体関係者18名
会議内容：医薬品の安全性に係わる遺伝毒性試験ガイダンスに関して，改訂作業が進行している．草稿ガイダンスは、2008年のポートランド会議でステップ2に到達し，本横浜会議でステップ4を目指した．しかしながら，ガイダンスの2つの大きな改訂点に関して米国行政当局内の一部の遺伝毒性の専門家に懸念が高まったため，FDA幹部はこれらの懸念を調査し，解決されるまでICHで提案されたガイダンスへのサインオフの決定を遅らせることを決定した．

会議名：食品及び農業分野におけるナノテクノロジー利用に関するWHO/FAO専門家会議
出席者：総合評価研究室　広瀬明彦
開催場所，時期：ローマ（イタリア），2009年6月1日～5日
参加者内訳，人数：各国の専門家（17名），WHOおよびFAO事務局，OECD，OIE，CODEXのオブザーバーからの約30名
会議内容：食品，農業分野におけるナノテクノロジー利

用の食品安全に関する潜在的意義に関して食品技術，毒性学，コミュニケーションなどの専門家による見解がまとめられた．議論は，食品の生産や加工におけるナノテクノロジーの活用，ナノテクノロジーを利用した食品に関する潜在的なヒト健康リスク，およびステークホルダー間のナノテクノロジーについての透明且つ建設的な対話のための基本的要素の３点に分けて行われた．その結果，食品分野におけるナノテクノロジーの応用に関連した国際的に調和された定義や，リスク管理のための分類方法を開発する必要性が指摘されると共に，ナノテクノロジーの利用によって生じる可能性のある問題に対して，段階的アプローチを用いたリスク評価戦略の構築を検討すべきであるという提言に合意した．そのための有効な試験方法や評価ガイダンスの開発が役立つものであるとされた．さらに，ステークホルダー間の問題に対処するために，他の政府間組織と連携を重視しながら，FAO/WHOが継続的な国際対話のためのフォーラムを提供すると共に，リスクの透明性とトレーサビリティに対するニーズをサポートすることを提案した．

会議名：第29回OECD高生産量化学物質初期評価会議
出席者：総合評価研究室　広瀬明彦
開催場所，時期：ハーグ（オランダ），2009年10月20日～22日
参加者内訳，人数：OECD加盟国，非加盟国（イスラエル），EC，産業界から計44名
会議内容：OECD加盟国の高生産量化学物質について，順次それらの初期評価を行っている第29回会議(SIAM30)において，21初期評価文書（初期評価：17物質；選択的初期評価：４物質）が審議され，20初期評価文書について評価結果が合意された．審議は，各物質毎に，事前に会議前に各国から提出された評価文書に対してCDG(Committee Discussion Group）に提出されたコメントへの対応を説明した後に評価文書に関する討議を行い，SIAP（SIDS Initial Assessment Profile）またはITAP（Initial Tageted Assessment Profile）の内容を合意する形式で行われた．日本政府が原案を作成したBenzaldehyde, 4-methoxy-(CAS：123-11-5）および4-(1-Methylethenyl) phenol（CAS：4286-23-1）の２物質のSIDS初期評価文書は，合意が得られた．その他全般的な審議議題としては，CDG上での書面審議の手続き，加盟国や地域で行われた評価文書をOECD_HPVプログラムに提出する方法，低優先順位物質の選定方，選択的評価のガイダンス，選択的カテゴリー評価，QSAR手法のHPVプログラム上での利用について議論された．次回，SIAM30会議は2010年４月にフランス（パリOECD本部会議場）で開催することとなった．

会議名：DNA結合性化合物のメカニズムベース構造アラートについての専門家会議および第２回OECD QSARアプリケーションツールボックスマネージメントグループ会合
出席者：総合評価研究室　小野　敦
開催場所，時期：パリ（フランス），2009年10月20日～22日
参加者内訳，人数：OECD加盟国，EC，産業界、OECD事務局など約40名
会議内容：OECD QSARアプリケーションツールボックスの開発状況や今後の開発計画や化学物質安全性評価における利用法について議論した．また，DNA結合性化合物のメカニズムベース構造アラートの専門家レビュー会合において新規アラートの化合物の安全性を評価するツールとしての有用性について議論を行った．DNA結合アラートは，現在のツールボックスに搭載されているアラートのアップグレードであり，３人の専門家によるレビュー結果をもとに検討を行い新たにツールボックスに組み込む機能として有用であるとの結論を得た．ツールボックスマネージメント会合本体では，2010年秋に一般公開予定のバージョン２の機能について議論を行うとともに，ECやカナダの代表からのツールボックスの化学物質規制における利用例や現在のツールボックスの改良すべき点についての報告をもとに，バージョン３以降の開発の方向性について議論を行った．次回，マネージメント会合は，来年４月にパリで開催する予定をしており，その際にバージョン２β版のトレーニングを併せて実施する予定であり，トレーニングで使用できるケーススタディをメンバーに募集することとなった．また，ツールボックスに組み込む毒性データベースやプロファイル機能についても参加各国からの貢献を求めていくこととなった．

会議名：内分泌かく乱物質の試験・評価プログラムタスクフォースにおける，第７回VMG－NA（非動物試験検証管理グループ）会議
出席者：総合評価研究室　小野　敦
開催場所，時期：ワシントン（米国），2009年11月17日～19日
参加者内訳，人数：OECD加盟国，ECからの約30名
会議内容：内分泌かく乱物質のin vitroスクリーニング試験・評価法について各国における開発および検証試験の状況や結果について報告を行い，国際ガイドライン化に向けた議論を行った．我が国からは，現在，検証を進めているHela9903細胞を用いた転写活性化アッセイ法（STTA法）によるERαアンタゴニストアッセイ系の検証試験の進捗状況について報告を行った．今回の会議で

は同種のスクリーニング系についてパフォーマンス基準を決めて１つのガイドライン化するパフォーマンスベースガイドライン，およびOECDガイドライン試験に用いる細胞資源の利用に関するMTAについて議論がなされ，MTAに関しては，OECDでテンプレートを作成することとなった．また，我が国および米国，EUにおいて検討されている内分泌かく乱物質規制の現況や今後の方向性についての報告をもとに，OECDガイドライン化されたスクリーニング系を各国の化学物質行政にどのように活用していくべきかについて意見交換を行った．

会議名：WHO飲料水水質ガイドライン第４版策定に向けた最終会議
出席者：総合評価研究室　広瀬明彦
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2009年11月９日～13日
参加者内訳，人数：各国の専門家，WHO事務局など33名
会議内容：WHO飲料水水質ガイドライン第４版策定のための最終専門家会議として，ドラフトをもとに各章の文書構成や内容等に関して発刊までに行うべき作業等について討議が行われ，参加専門家による最終的な作業の割当を行った．その中で，化学物質の基準値に関する観点としては，２章の各国の基準値の決め方に関する方針や，３章の健康に関する目標については，それぞれの章から，必要な部分を８章の化学物質の基準値設定に関する場所に挿入されることとなった．また，寄与率の設定に関して，地域の実情に応じた設定が行われるべきであることを強調すること，８章の閾値のある化学物質についてのTDIの設定の部分について，ベンチマークドース（BMD）法やCSAF（化学物質特異的調整係数）等の適用に関してもっと積極的に使用する記述に修正することが討議された．PPCP（医薬品や日用品の環境汚染）については，６月にシンガポールで行われたWSの報告が，2010年の２月までにはまとまるので，その概要を８章に入れる予定である．第４版の発刊は2011年になる見込みである．

会議名：OECD第２回有害性評価タスクフォース会議
出席者：総合評価研究室　広瀬明彦
開催場所，時期：パリ（フランス），2009年11月18日～20日
参加者内訳，人数：OECD加盟国，EC，産業界、OECD事務局など約40名
会議内容：OECDにおける高生産量化学物質プログラムの2010年以降のさらなる発展と効率化に向けた取り組みを中心に以下の議題に関して討議が行われた．前回会合（2009年３月）以降の状況に関する事務局および各加盟国からの化学物質有害性評価に関する活動および状況報告，SIAM会議への各国や業界におけるプログラムで実施された評価結果の提出について，選択的評価文書に関する詳細なガイダンス案，選択的カテゴリーの詳細（考え方の概要），高生産量化学物質プログラへムのQSARアプローチ適用性の向上，低有害性化合物群の選定，加盟国間での評価作業重複を排除する方策，eChemPortalを通じたGHS分類へのアクセスの向上，2010年以降の取組に関する各プロジェクトの進捗状況の報告など．日本政府からは，化審法評価物質における評価結果を利用して作成した評価文書を次回のSIAM会議より選択的評価文書の形式で提出することと，研究レベルではあるが，QSARプログラムを使用した評価事例について，次回のSIAMとQSARアプリケーションツールボックスマネジメントの合同会議で紹介することを表明した．次回は，2010年６月に行うこととされた．

会議名：欧州食品安全機関科学委員会第３回ナノテクノロジーガイダンス作業グループ会議
出席者：総合評価研究室　広瀬明彦
開催場所，時期：ベルギー（ブリュッセル），2010年４月15日～16日
参加者内訳，人数：WG専門家８人，EC２人，EFSA１人，オブザーバー２名（ILSI，FERA）
会議内容：欧州食品安全機関（EFSA）科学委員会では，2009年に食品・飼料の安全性に関してのナノテクノロジーのリスクについて科学的見解を公表した．本会議は，この見解を受け安全性評価のためのガイダンス作成を行っている作業グループの第３回会議である．ガイダンスの章立て等に対して各専門家の割り振り等が討議され，ガイダンスの中心ともいえるTiered approachの骨格に関する討議が行われた．FERAからのオブザーバーは，食品中のナノを分析する際の問題点の提起とILSIからのオブザーバーはILSIで行っているNovel Foods and Nanotechnology Task Forceの審議経過についてプレゼンが行われ，それぞれについての討議も行われた．また，日本の食品安全委員会で21年度に行われた調査研究報告について英文でショートサマリを書いて提出することになった．次回の電話会議（５月７日）までに，ガイダンスの第一次ドラフトを作成することとなった．次回WG会議は，６月10－11日に開催されることとなった．

会議名：第30回OECD高生産量物質初期評価会議
出席者：総合評価研究室　広瀬明彦
開催場所，時期：パリ（フランス），2010年４月20日～22日（アイスランド火山噴火のため，電話会議）

参加者内訳，人数：OECD加盟国，EC，産業界から約30名

会議内容：OECD加盟国の高生産量化学物質について，順次それらの初期評価を行っている第30回会議(SIAM30)において，16初期評価文書（9物質＋2カテゴリー）及び選択的評価文書（5物質）が審議され，14初期評価文書について評価結果が合意された．（1カテゴリーは，会議後の電話会議で継続審議することとなり，さらに1物質の審議はSIAM31に延期された．）審議は，各物質毎に，事前に会議前に各国から提出された評価文書に対してCDG（Committee Discussion Group）に提出されたコメントへの対応を説明した後に評価文書に関する討議を行い，SIAP（SIDS Initial Assessment Profile）またはITAP（Initial Tageted Assessment Profile）の内容を合意する形式で行われた．日本は，日本政府が原案を作成したn-Undecane（1120-21-42）及びp-Aminophenol（123-30-8）のSIDS初期評価文書とTriphenylmethyl chloride（76-83-5），1,2-Dihydroacenaphthylene（83-32-9），2-Ethylanthracene-9,10-dione（84-51-5）の選択的評価文書の5物質の評価文書を提出し，合意が得られた．次回，SIAM31会議は2010年10月に英国（オックスフォード）で開催することとなった．

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会：西島正弘，大野泰雄，山本茂貴

薬事分科会：西島正弘，大野泰雄

薬事分科会専門委員：森田　健

日本薬局方部会：四方田千佳子，奥田晴宏

医薬品第一部会：檜山行雄，手島玲子

血液事業部会：山口照英

血液事業部会運営委員会：山口照英

医療機器・体外診断薬部会：石井明子，松岡厚子

医薬品再評価部会：四方田千佳子，新見伸吾

生物由来技術部会：西島正弘，新見伸吾，松岡厚子，手島玲子

動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会：新見伸吾，五十君靜信

一般用医薬品部会：阿曽幸男

化粧品・医薬部外品部会：西島正弘，井上　達，西村哲治，奥田晴宏

医薬品等安全対策部会：新見伸吾，小島　肇

伝達性海綿状脳症対策調査会：井上　達，山口照英，

医療機器安全対策部会：西島正弘，内田恵理子，松岡厚子，葩島由二

医療機器安全対策調査会：松岡厚子

指定薬物部会：合田幸広，花尻（木倉）瑠理

毒物劇物部会：大野泰雄，菅野　純，奥田晴宏

取扱技術基準等調査部会：西村哲治，森田　健

毒物劇物調査会：奥田晴宏，石田誠一，梅村隆志，関田清司

化学物質安全対策部会：西島正弘，西村哲治

化学物質調査会：菅野　純，高木篤也，西川秋佳，能美健彦

PRTR対象物質調査会：菅野　純

家庭用品安全対策調査会：鹿庭正昭，高木篤也，西村哲治

動物用医薬品等部会：合田幸広，井上　達

動物用抗菌性物質調査会：松田りえ子，児玉幸夫

動物用一般用医薬品調査会：袴塚高志，児玉幸夫

動物用医薬品残留問題調査会：松田りえ子，児玉幸夫，能美健彦

食品衛生分科会：西島正弘，大野泰雄，山本茂貴

食品規格部会：松田りえ子，宮原　誠，五十君靜信，小西良子，西川秋佳

食中毒部会：山本茂貴，五十君靜信，小西良子

乳肉水産食品部会：山本茂貴，五十君靜信

添加物部会：河村葉子，佐藤恭子，山崎　壮，鎌田洋一

農薬・動物用医薬品部会：大野泰雄，松田りえ子

器具・容器包装部会：西島正弘，松岡厚子，河村葉子，野田　衛，山本　都

新開発食品調査部会：大野泰雄，手島玲子

新開発食品評価第一調査会：山崎　壮

表示部会：手島玲子

食品表示調査会：手島玲子

厚生科学審議会

科学技術部会：西島正弘，山口照英

遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する作業委員会：山口照英

ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会：山口照英

健康危機管理部会：大野泰雄，山本茂貴，山本　都

医道審議会薬剤師分科会薬剤師国家試験出題基準改定部会：手島玲子

平成21年度厚生労働省獣医系技術職員採用試験問題（専門）作成委員：山本茂貴，五十君靜信，春日文子，小西良子，工藤由起子，高木篤也，吉田　緑

生物学的同等性試験ガイドライン委員会：四方田千佳子，鹿庭なほ子

皮膚適用製剤生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会：四方田千佳子，香取典子，坂本知昭，鹿庭なほ子

健康危機管理調整会議：森川　馨

再生医療における制度的枠組みに関する検討会：鈴木和博

創薬基盤推進研究事業(生物資源研究)事前評価委員会：山口照英

創薬基盤推進研究事業(生物資源・創薬モデル動物研究)中間・事後評価委員会：山口照英

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業事前評価委員会移植医療分野小委員会：山口照英

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業中間・事後評価委員会移植医療分野小委員会：山口照英

水道水質検査精度管理検討会：久保田領志，杉本直樹

水質基準逐次改正検討会：西村哲治，広瀬明彦

水道水質検査法検討会：西村哲治

水道における微生物問題検討会：西村哲治

薬剤師試験委員会：山崎　壮

審議参加と寄付金等に関する基準策定ワーキンググループ：西島正弘

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議：井上　達，川西　徹

化学物質安全性評価委員会：宮島敦子，梅村隆志，山田雅巳，増村健一，広瀬明彦，小野　敦

既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー委員会：宮島敦子，梅村隆志，増村健一，鎌田栄一，本間正

充，山田雅巳，広瀬明彦，小野　敦
家庭用品安全確保マニュアル検討会：森田　健，鹿庭正昭
家庭用品安全確保マニュアル(洗浄剤・漂白剤)検討会：森田　健，鹿庭正昭
家庭用品専門家会議：伊佐間和郎，西村哲治，森田　健，高木篤也
吸入事故等分科会：鹿庭正昭
化学物質GLP評価会議：西川秋佳，宮島敦子，梅村隆志，本間正充，山田雅巳，小野　敦
官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム検討委員会：北嶋　聡，宮島敦子，梅村隆志，山田雅巳，増村健一，広瀬明彦，鎌田栄一，小野　敦
後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会：川西　徹，四方田千佳子，香取典子，坂本知昭，鹿庭なほ子
次世代医療機器評価指標検討会：松岡厚子，山口照英
化審法GLP査察専門家：本間正充，山田雅巳，増村健一
治験のあり方に関する検討会：西島正弘
未承認薬使用問題検討会議：川西　徹
次世代医療機器評価指標作成審査ワーキンググループ事務局：松岡厚子，石川　格，植松美幸，中岡竜介，迫田秀行，澤田留美，加藤玲子
医薬部外品原料規格検討委員会：五十嵐良明，坂本知昭
リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ：大野泰雄
依存性薬物検討会：合田幸広
医薬品の成分本質に関するワーキンググループ：合田幸広，花尻（木倉）瑠理
食品添加物等安全性評価検討会：河村葉子，井上　達，菅野　純，西川秋佳，能美健彦，広瀬明彦
残留農薬等公示分析法検討会：松田りえ子，根本　了，坂井隆敏
残留農薬等分析法検討会：松田りえ子，根本　了，坂井隆敏
フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会：井上　達，河村葉子，菅野　純，広瀬明彦
加工食品中の残留農薬等分析法検討会：松田りえ子，根本　了，坂井隆敏
「健康食品」の安全性確保に関する検討会：大野泰雄
中国産冷凍食品による薬物中毒事案の実態把握に関する検討会：大野泰雄
労働安全衛生法第57条の3第1項第2号の確認に係る有害性の評価等に関する検討会：西川秋佳，本間正充
労衛法GLP査察専門家：梅村隆志，能美健彦，山田雅巳，鎌田栄一
化学物質のリスク評価検討会：西川秋佳
ヒトに対する有害性が明らかでない化学物質に対する労働者ばく露の予防的対策に関する検討会：菅野純
保健医療専門審査員：大野泰雄
殺虫剤指針等の改訂に関する検討委員会：井上　達，檜山行雄，坂本知昭，平林容子
食品健康影響評価依頼物質選定検討会：大野泰雄
公衆衛生情報研究協議会：森川　馨
健康危機管理支援情報システム運営委員会：森川　馨
がん原性試験指示検討委員会：西川秋佳
食肉衛生技術研修会において審査員：山本茂貴，小西良子
次世代医療機器再生医療審査ワーキンググループメンバー：佐藤陽治
医薬品添加物規格検討委員：阿曽幸男，坂本知昭，佐藤恭子
化審法テストガイドライン検討委員会：菅野　純，高木篤也，北嶋　聡，井上　達，菅野　純，西川秋佳，梅村隆志，宮島敦子，江馬　眞，山本雅也，広瀬明彦，鎌田栄一，小野　敦

○人事院

国家公務員採用Ⅰ種試験（理工Ⅳ）試験専門委員：鈴木和博，高橋　雄，佐藤　薫

○内閣府

BT（バイオテクノロジー）戦略推進官民会議：西島正弘
日本学術会議会員：春日文子
食品安全委員会
　リスクコミュニケーション専門調査会：山本茂貴
　緊急時対応専門調査会：春日文子，山本　都
　添加物専門調査会：頭金正博，梅村隆志，山田雅巳
　　食品添加物の複合影響に関する委員会：西川秋佳
　農薬専門調査会：西川秋佳，高木篤也，吉田　緑，本間正充
　動物用医薬品専門調査会：頭金正博，小川久美子，能美健彦
　器具・容器包装専門調査会：河村葉子，能美健彦，広瀬明彦
　化学物質・汚染物質専門調査会：奥田晴宏，長谷川隆一，広瀬明彦
　　化学物質・汚染物質専門調査会鉛ワーキンググループ：河村葉子，広瀬明彦
　微生物・ウイルス専門調査会：春日文子，工藤由起子
　プリオン専門調査会：山本茂貴
　かび毒・自然毒等専門調査会：合田幸広，小西良子，山田雅巳，高鳥浩介

カビ毒汚染実態調査検討会：小西良子
遺伝子組換え食品等専門調査会：山崎　壮，五十君靜信，手島玲子
新開発食品専門調査会：山崎　壮，菅野　純，本間正充
新開発食品専門調査会体細胞クローン家畜由来食品の食品健康影響評価に係るワーキンググループ：手島玲子
新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ：吉田　緑
肥料・飼料専門調査会：高木篤也，宮島敦子
食品安全委員会参考人：鈴木穂高，鎌田洋一
消費者委員会
新開発食品調査部会：大野泰雄，手島玲子
新開発食品評価第一調査会：山崎　壮
食品表示部会：手島玲子
事故情報分析タスクフォース：松田りえ子
トランス脂肪酸に係る情報の収集・提供に関する関係省庁等担当者会議：畝山智香子

○環境省
中央環境審議会
環境保健部会：菅野　純
水環境部会：井上　達
環境基準健康項目専門委員会：広瀬明彦
土壌農薬部会
農薬小委員会：吉田　緑
ペットボトルを始めとした容器包装のリユース・デポジット等の循環的な利用に関する研究会：西川秋佳
平成21年度内分泌かく乱作用に関する検討会：菅野　純
平成21年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会：井上　達，吉田　緑
ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査検討会：松田りえ子
「ジフェニルアルシン酸の毒性試験に関するワーキングチーム」検討会：井上　達
塩化ビニルモノマーに係る公定分析法検討調査に係る検討委員：西村哲治

○農林水産省
農業資材審議会
飼料分科会：小西良子
安全性部会：小西良子
飼料添加物効果安全性委員会：梅村隆志
農薬分科会：井上　達
農林物資規格調査会：手島玲子
遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則第10条の規定に基づく農林水産大臣及び環境大臣が意見を聴く学識経験者：西島正弘，山口照英，新見伸吾，鈴木和博，五十君靜信，手島玲子
遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則第13条第１項の規定に基づく拡散防止措置の確認に先立ち意見を聞く学識経験者：鈴木和博
新需要創造対策事業審査委員会：合田幸広
新たな農林水産政策を推進する実用技術開発事業研究課題評価分科会：山本茂貴
政府米のカビに関する科学委員会：小西良子
ISO/TC34/WG7遺伝子組換え分析法専門分科会：穐山浩
東アジア食品産業海外展開支援事業推進委員：穐山　浩
先端技術を活用した農林水産研究高度化事業専門評価委員会：山本茂貴，小西良子
輸入畜産物検査最適化検討会：松田りえ子，渡邉敬浩

○経済産業省
化学物質審議会
審査部会：吉田　緑
内分泌かく乱作用検討小委員会：菅野　純
安全対策部会：吉田　緑
日本工業標準調査会：西島正弘
標準部会医療用具技術専門委員会：松岡厚子
医療機器開発ガイドライン検討会：松岡厚子

○文部科学省
科学研究費補助金における評価に関する委員会評価者：西島正弘
学校給食における衛生管理の改善・充実に関する調査研究協力者：春日文子

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構
運営評議会：西島正弘
審査・安全業務委員会：西島正弘
日本薬局方原案審議委員会総合委員会：川西　徹，四方田千佳子，奥田晴宏，合田幸広
総合小委員会：川西　徹，檜山行雄，四方田千佳子，香取典子，阿曽幸男，奥田晴宏，合田幸広
日局標準品委員会：川西　徹
化学薬品委員会(1)：香取典子，坂本知昭，加藤くみ子，奥田晴宏
化学薬品委員会(2)：檜山行雄，花尻（木倉）瑠理，奥田晴宏，福原　潔
化学薬品小委員会：香取典子，奥田晴宏

試薬検討会（化学１）：奥田晴宏
抗生物質委員会：香取典子
生薬等(A)委員会：合田幸広
生薬等(B)委員会：合田幸広
製剤委員会：川西　徹，四方田千佳子，伊豆津健一
製剤WG：川西　徹，四方田千佳子，伊豆津健一
国際調和検討委員会：川西　徹，四方田千佳子
理化学試験法委員会：四方田千佳子，花尻（木倉）瑠理
理化学試験法委員会近赤外WG：坂本知昭
理化学試験法委員会クロマトグラフィーWG：四方田千佳子，香取典子，花尻（木倉）瑠理
生物薬品委員会：山口照英，川崎ナナ，石井明子，新見伸吾，日向昌司，内田恵理子
医薬品添加物委員会：阿曽幸男，宮崎玉樹，佐藤恭子
医薬品名称委員会：川崎ナナ，合田幸広，内田恵理子，山崎　壮，奥田晴宏，栗原正明，中野達也
生物試験法委員会：菊池　裕
医薬品一般名称に係る専門協議：川崎ナナ，橋井則貴，内田恵理子，山崎　壮，奥田晴宏，中野達也，小島　肇
ガスの改正に係る検討会：香取典子，奥田晴宏，
GLP評価委員会：長谷川隆一，井上　達，菅野　純，関田清司，西川秋佳，本間正充，広瀬明彦
医療機器GLP評価委員会：松岡厚子，葩島由二，長谷川隆一，井上　達，菅野　純，関田清司，西川秋佳，本間正充，広瀬明彦
医療機器の不具合評価体制に関する検討会：佐藤道夫
医療機器承認基準等審議委員会：鈴木孝昌，葩島由二
発がん性検討会：西川秋佳
遺伝子組換え医薬品の生物多様性影響評価に関する専門協議：山口照英，鈴木和博
日本薬局方溶出試験WG：四方田千佳子，伊豆津健一
医療機器の不具合評価体制に関する検討会：佐藤道夫
日本薬局方インハレーションWG：四方田千佳子，伊豆津健一
専門委員：西島正弘，大野泰雄，川西　徹，四方田千佳子，檜山行雄，香取典子，阿曽幸男，宮崎玉樹，伊豆津健一，坂本知昭，加藤くみ子，川崎ナナ，橋井則貴，石井明子，新見伸吾，小林　哲，日向昌司，合田幸広，花尻（木倉）瑠理，鈴木和博，内田恵理子，佐藤陽治，鈴木孝昌，松岡厚子，葩島由二，中岡竜介，佐藤道夫，神野透人，五十嵐良明，佐藤恭子，山崎　壮，菊池　裕，室井正志，奥田晴宏，福原　潔，正田卓司，栗原正明，斎藤嘉朗，手島玲子，森川　馨，頭金正博，菅野　純，小川幸男，関田清司，高木篤也，中澤憲一，西川秋佳，梅村隆志，吉田　緑，能美健彦，本間正充，鹿庭正昭，鹿庭なほ子，児玉幸夫，長谷川隆一，紅林秀雄

○独立行政法人

国民生活センター商品テスト分析・評価委員会：合田幸広
物質・材料研究機構生体材料研究センター：組織工学製品の標準化に関するVAMAS・TEMPS国内委員会：伊佐間和郎
科学技術振興機構化学物質リンクセンタープロトタイプ委員会：鎌田栄一
科学技術振興機構平成21年度科学技術連携施策群化学物質の安全管理・活用タスクフォース委員：菅野　純
科学技術振興機構科学技術連携施策群「食料・生物生産研究」タスクフォース委員：大野泰雄
科学技術振興機構科学技術連携施策群「ナノテクノロジーの研究開発推進と社会受容に関する基盤開発」タスクフォース臨時委員：広瀬明彦
科学技術振興機構科国際科学技術協力推進委員：松岡厚子，菅野　純
科学技術振興機構良いシーズをつなぐ知の連帯システム外部専門家：西川秋佳
日本学術振興会科学研究費委員会：小西良子，手島玲子，能美健彦
日本スポーツ振興センター平成21年度学校における食の安全に関する実態調査委員会：春日文子
海洋研究開発機構招聘技術主幹：中野達也
医薬基盤研究所基盤研運営評議会委員：西島正弘
医薬基盤研究所基盤的研究等外部評価委員：西島正弘
医薬基盤研究所基盤的研究評価委員会本委員：西島正弘
医薬基盤研究所基盤的研究評価委員会専門委員：鈴木和博，内田恵理子，奥田晴宏，井上　達
医薬基盤研究所実用化研究評価委員会専門委員：内田恵理子，佐藤陽治，奥田晴宏
医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター共同利用施設運営委員会：菅野　純
国立長寿医療センター外部評価委員会：井上　達
農林水産消費安全技術センターISO/TS21098国内専門委員：手島玲子
農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所運営委員会：山本茂貴
農業・食品産業技術総合研究機構運営費交付金プロジェクト研究評価委員：小西　良子
産業技術総合研究所「社会受容促進の為に情報の利用及び伝達に関する研究」に関する分科会：広瀬明彦
産業技術総合研究所ステントグラフトの力学試験方法に関するJIS原案作成委員会：松岡厚子
製品評価技術基盤機構構造活性相関手法による有害性評価手法開発に係わる研究開発推進委員会：西川秋佳
製品評価技術基盤機構「化審法における監視化学物質リ

スク評価スキームに関する調査」のレビュー協力：鎌田栄一
新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO技術委員：大野泰雄，広瀬明彦
国立環境研究所平成21年度有害大気汚染物質の健康リスク評価手法等に関するガイドライン策定検討会：能美健彦

○国際機関
FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）分析法サンプリング部会：渡邊敬浩
FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品衛生部会（CCFH）作業部会：春日文子，野田　衛
FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）：河村葉子，小西良子，梅村隆志
FAO/WHO合同食品微生物学評価専門家委員会（JEMRA）：春日文子
FAO/WHO合同農薬専門家委員会（JMPR）：吉田　緑
OECD詳細レビュー文書案31番「セントランスフォーメーションアッセイについて」改定のための専門家会合：OECD：Expert group on toxic gas mixtures：森田　健
OECD：Expert group on toxicokinetics：斎藤嘉朗
OECD高生産量化学物質初期評価会議：広瀬明彦
OECD高生産量化学物質初期評価会議国内レビュー委員会：広瀬明彦
OECD-EDTA（内分泌かく乱物質タスクフォース）バリデーションマネージメント委員会：小島　肇
WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合：広瀬明彦
WHO医薬品国際一般名称委員会臨時委員：川崎ナナ，奥田晴宏
WHO食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ：春日文子
WHO International Pharmacopoeia, Pharmaceutical preparationパネルメンバー：川西　徹，奥田晴宏
WHO International Programme for Chemical Safety Programme Advisory Committee：森川　馨
ICH遺伝子治療専門家委員会：山口照英，村岡ひとみ
ICH Q8「製剤開発ガイドライン」専門作業部会：奥田晴宏
ICH Q11「原薬の開発と製造ガイドライン」専門作業部会：奥田晴宏
ICH M3「非臨床試験のタイミングに関するガイドライン」専門作業部会：大野泰雄
ICH S2動物実験代替法バリデーション委員会：小島　肇
国際食品微生物規格委員会（ICMSF）メンバー：春日文子
国際酪農連盟国内委員会微生物・衛生専門部会：五十君静信
IPCS/WHO Peer review board of International Chemical Safety Cards（ICSCs）：森田　健
ICCR（化粧品の国際規制会議）動物実験代替法バリデーション委員会：小島　肇
OIE BSEステータス評価アドホックグループ委員：山本茂貴
食品および農業分野におけるナノテクノロジーの利用に関するFAO/WHO専門家会議：広瀬明彦
OECD/EDTA-AG（Endcrine Disruptors Testing and Assessment Advisory Group）専門委員：菅野　純
OECD/IPCS Toxicogenomics専門委員：菅野　純
WHO/IPCS Cancer Risk Assessment Framework専門委員：菅野　純
WHO/IPCS DDT Expert Meeting臨時委員：菅野　純

○都道府県
東京都食品安全情報評価専門委員会：河村葉子，春日文子，広瀬明彦
東京都薬物情報評価委員会：合田幸広
東京都健康安全研究センター研究評価会議：西島正弘
東京都健康安全研究センターノロウイルス対策緊急タスクフォース委員：野田　衛
東京都健康安全研究センターノロウイルス対策緊急タスクフォース迅速検査システム検討部会：野田　衛
神奈川県科学技術会議研究推進委員会：鹿庭正昭
富山県薬事研究所外部評価委員会：合田幸広
滋賀県食の安全対策委員会：小西良子

○ヒューマンサイエンス振興財団
常任理事：大野泰雄
政策創薬総合研究事業共同研究委員会：西島正弘
政策創薬総合研究事業先端技術情報委員会：大野泰雄

○その他
ISO/TC150/SC7国際幹事：中岡竜介
幹事国業務（ISO/TC150/SC7）委員会：松岡厚子，中岡竜介，迫田秀行
ISO/TC150/SC1，SC4，SC5，SC7国際規格回答原案調査作成委員会：中岡竜介
ISO/TC147国際標準規格回答原案作成委員会：西村哲治
ISO/TC194国内委員会：松岡厚子，葩島由二，中岡竜介，加藤玲子，五十嵐良明，菊池　裕
ISO/TC198ヘルスケアー製品の滅菌　国内委員会：菊池　裕

ISO/TC34/SC9国内対策委員：五十君静信
ISO/CD13022（ヒト組織製品の安全性規格）国内特別
作業班班員：佐藤陽治
国際規格回答原案作成等調査ISO/TC106分科会：葩島
由二，伊佐間和郎

1．講 義

四方田千佳子，「固形製剤の品質再評価」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.6）

四方田千佳子，「経口固形製剤等の生物学的同等性」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.6）

香取典子，「統計学的評価法」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.6）

阿曽幸男，「医薬品の安定性試験」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.6）

阿曽幸男，「医薬品の品質確保－安定性試験－」，必須医薬品製造管理研修（2009.12）

檜山行雄，「医薬品の品質保証とGMP」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.5）

檜山行雄，「医薬品の規格設定」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.5）

檜山行雄，「医薬品の品質・製造工程(2)」，東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座（2009.6）

檜山行雄，「医薬品の生産と国際調和」，昭和薬科大学大学院特別講義（2009.10）

檜山行雄，「Principles of Pharmaceutical Quality Control and Recent ICH Activities」，（社）国際厚生事業団平成21年度必須医薬品製造品質管理研修（2009.11）

坂本知昭，「品質試験検査概論」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.5）

坂本知昭，「分析法バリデーション」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.6）

小出達夫，「理化学試験機器概論」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.6）

石井明子，「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」，高崎健康福祉大学（2009.5）

山口照英，「バイオ医薬品の品質保証」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.6）

川崎ナナ，「生体分子とバイオ医薬品の質量分析」，お茶の水女子大学大学院講義（2009.12）

合田幸広，「生薬のレギュラトリーサイエンス」，慶應大学薬学部大学院講義（2009.6）

合田幸広，「生薬及び漢方製剤の品質確保」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修（2009.6）

Yukihiro Goda, "Herbal medicines in Japan", JICA必須医薬品製造管理研修GMPコース講義（2009.11）

Yukihiro Goda, "Herbal medicines in Japan", WHOフェローシップ研修講義（2009.11）

合田幸広，「日本薬局方生薬各条並びに生薬・生薬製剤関連記載のこれから」，医薬品機構漢方生薬関連意見交換会（2010.1）

袴塚高志，「漢方生薬製剤の品質規格を巡る話題について ～エキス収量による漢方エキス製剤の品質評価～」，医薬品機構漢方生薬関連意見交換会（2010.1）

花尻（木倉）瑠理，「指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について」，厚生労働省医薬食品局平成21年度指定薬物分析研修会議（2010.1）

花尻（木倉）瑠理，「指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について」，厚生労働省医薬食品局平成21年度鑑定官会議（2010.2）

花尻（木倉）瑠理，「指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について」，第46回税関分析研究発表会（2010.3）

内山奈穂子，「合成カンナビノイド類含有違法ドラッグ製品の流通実態調査」，厚生労働省医薬食品局平成21年度指定薬物分析研修会議（2010.1）

緒方 潤，「植物系違法ドラッグ製品の基原種調査について」，厚生労働省医薬食品局平成21年度指定薬物分析研修会議（2010.1）

佐藤陽治，「循環器領域における遺伝子治療・再生医療に関する最近の動向と安全性評価」，早稲田大学理工学

術院 (2009.7)

佐藤陽治,「遺伝子治療・再生医療に関する最近の動向と安全性評価」, 九州大学大学院薬学研究院 (2009.11)

松岡　厚子,「国内医療機器産業活性化のためにレギュラトリーサイエンスが果たす役割」, 生体医工学フォーラム2010「トランスレーショナルリサーチ, レギュラトリーサイエンスの現状と課題」(2010.3)

西村哲治,「農薬, 食品添加物の法規制について」, 静岡県立大学 (2009.6)

西村哲治,「医薬品由来の化学物質によるヒトの健康への影響評価」, 岐阜薬科大学 (2009.9)

根本　了,「残留農薬等に関する最近の動向」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成21年度食品安全行政講習会 (2009.6)

坂井隆敏,「残留農薬等試験法について」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成21年度食品安全行政講習会 (2009.6)

松田りえ子,「厚生労働行政の視点からの食品の毒性学, 安全科学」, 大阪大学 (2009.7)

渡邊敬浩,「分析（値）の信頼性と分析法の妥当性評価について」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成21年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2009.8)

根本　了,「食品中の残留農薬等試験法について」, 地方衛生研究所北海道・東北・新潟支部理化学部門専門家会議 (2009.12)

根本　了,「残留農薬等試験法に関する最近の話題について」, (社)食品衛生登録検査機関協会平成21年度残留農薬等研修会 (2010.2)

渡邊敬浩,「分析（値）の信頼性と分析法の妥当性評価について」, (社)食品衛生登録検査機関協会平成21年度業務管理研修会 (2010.2)

渡邊敬浩,「分析法の妥当性評価について～その国際的な動向と我が国のガイドラインの運用と今後～」, (社)食品衛生登録検査機関協会平成21年度残留農薬等研修会 (2010.2)

河村葉子,「食品用器具・容器包装とその安全性」, 東京大学 (2009.5)

河村葉子,「フタル酸エステル６種類の試験法について」, 食品衛生登録検査機関協会平成21年度特殊技術研修会 (2009.10)

河村葉子,「食品添加物とその安全性」, 東京農工大学 (2010.1)

河村葉子,「器具・容器包装における最近の話題」, 国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修 (2010.2)

佐藤恭子,「食品添加物における最近の話題」, 国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修 (2010.1)

佐藤恭子,「おいしく食べる－食品添加物を誤解していませんか？－」, 平成21年度千葉大学柏の葉公園講習会 (2009.7)

山本茂貴,「食品は安全か」, 日本獣医生命科学大学 (2009.4)

山本茂貴,「食品の微生物学的リスクアナリシス」, 国立保健医療科学院平成21年度特別課程食肉衛生検査コース (2009.6)

山本茂貴,「危害分析について」, HACCP連絡協議会第２回HACCP研修委員会 (2009.7)

山本茂貴,「New Food Safety Policy in Japan」, JICA (2009.7)

山本茂貴,「食品の衛生管理とHACCPシステム」, 日本獣医生命科学大学 (2009.4)

山本茂貴,「食中毒対策」, 国立保健医療科学院平成21年度短期研修細菌研修 (2009.11)

山本茂貴,「現行の公定食品細菌検査法の検証と今後の課題」, (独)国際協力機構 (2010.3)

五十君静信,「食肉の細菌制御」, 国立保健医療科学院平

成21年度特別課程食肉衛生検査コース（2009.6）

五十君静信，「食中毒菌の検査法」，国立保健医療科学院平成21年度特別課程食肉衛生検査コース（2009.7）

五十君静信，「食肉・食鳥肉の細菌制御」，平成21年度栃木県と畜検査員研修会（2009.10）

五十君静信，「食品衛生に係わる病原微生物」，麻布大学獣医学部（2009.10）

五十君静信，「カンピロバクターによる食中毒について」，千葉県保健福祉部食品の安全・安心に関するリスクコミュニケーション（2010.1）

五十君静信，「乳肉製品の細菌防御」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修（2010.1）

町井研士，「食品衛生検査の精度管理」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修食肉衛生検査研修（2009.6）

町井研士，「貝毒の概要及びマウスの取り扱い」，青森県環境保健センター対EU輸出水産食品貝毒検査員の研修会（2009.10）

町井研士，「天然毒」，国立保健医療科学院専門課程選択科目毒性学（基礎）（2010.1）

町井研士，「マリンバイオトキシン」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修（2010.2）

春日文子，「微生物学的リスクアセスメントの実際」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修食肉衛生検査研修（2009.6）

春日文子，「食品衛生におけるリスクアセスメント」，国立感染研究所FETP初期導入コース（2009.7）

春日文子，「食品安全のためのリスク分析－必要とされる科学」，山梨大学大学院医学工学総合研究部（2009.11）

春日文子，「レギュラトリーサイエンス－食品汚染微生物のリスクアセスメント」，東京農工大学工学部講義（2009.12）

春日文子，「細菌性食中毒・リスク評価，食品汚染微生物のリスクマネジメントとリスクアセスメント」，日本獣医生命科学大学特別講義（2009.12）

春日文子，「リスクアナリシスと地方食品衛生行政」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修（2010.1）

野田　衛，「ノロウイルスによる食中毒」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修（2010.1）

小西良子，「食肉のマイコトキシンの話題」，国立保健医療科学院平成21年度特別課程食肉衛生検査コース（2009.7）

小西良子，「食品汚染カビ毒規制を巡る最近の動向」，厚生労働省医薬食品局食品安全部平成21年度食品安全行政講習会（2009.6）

小西良子，「衛生微生物学的視点からの医薬品・食品の毒性学，安全科学」，大阪大学大学院薬学研究科（2009.7）

小西良子，「国立医薬品食品衛生研究所の研究体制について」，岐阜大学大学院連合獣医学研究科特別講義（2009.8）

小西良子，「国際的視野からの食品汚染微生物および毒素に対する取り組みと食の安全」，海洋生物科学研究ゼミナール（2009.9）

小西良子，「カビ毒の汚染と食品衛生管理に関わる試験法について」，静岡県平成21年度食品衛生監視員研修会（2009.10）

小西良子，「食肉の生食や加熱不足が原因となる食中毒について」，三重県食品衛生監視員協議会（2010.3）

小西良子，「食品衛生をめぐるマイコトキシンの話題」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修（2010.1）

鎌田洋一，「乳・肉中の生物毒素と人への健康影響」，国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修（2010.1）

鎌田洋一，「生食魚介類を共通食とする原因不明食中毒における病因物質特定の試み」，地研全国協議会関東甲信静支部第22回地研全国協議会関東甲信静支部細菌研究部会（2010.2）

鎌田洋一,「毒素による食中毒」,(社)日本食品衛生協会厚生労働科学研究(食品の安心・安全確保推進研究)シンポジウム(2010.2, 2010.3)

鎌田洋一,「毒素産生細菌による食中毒」,国立保健医療科学院平成21年度特別課程食品衛生管理コース(2010.1)

工藤由起子,「食肉と微生物」,国立保健医療科学院平成21年度短期研修食肉衛生検査研修(2009.7)

工藤由起子,「清涼飲料水と微生物」,国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修(2010.1)

奥田晴宏,「医薬品承認審査から見た品質保証」,国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修(2009.6)

内藤幹彦,「アポトーシスとがん」,平成21年度東京大学大学院薬学系研究科がん細胞生物学(2009.4)

穐山　浩,「遺伝子組換え食品について」,国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修(2010.1)

穐山　浩,「遺伝子組換え食品について」,日本国際協力センターJICA特別研修コース(2010.2)

穐山　浩,「食品中アレルゲンのリスク評価」,東京農工大学大学院(2009.11)

穐山　浩,「遺伝子組換え食品及びアレルギー表示について」,三重大学大学院(2009.6)

穐山　浩,「遺伝子組換え食品の検査」,知の市場(2009.6)

安達玲子,「アレルギー物質を含む食品の表示と検査方法」,厚生労働省医薬食品局食品安全部平成21年度食品安全行政講習会(2009.6)

安達玲子,「アレルギー物質を含む食品の表示と検査方法」,国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修(2010.1)

手島玲子,「遺伝子組換え食品の安全性評価」,日本国際協力センターJICA食品保健行政コース研修(2010.2)

手島玲子,「食物アレルギー表示並びに組換え食品について」,タイ国科学技術庁(NSTDA)訪問団の見学(2010.3)

森川　馨,天沼喜美子,「医薬品情報」,国立保健医療科学院平成21年度短期研修薬事衛生管理研修(2009.6)

山本　都,「海外における食品化学物質情報の動向」,厚生労働省医薬食品局食品安全部平成21年度食品安全行政講習会(2009.6)

畝山智香子,「食品衛生　食品安全に関するトピックス」,国立保健医療科学院平成21年度専門課程教育計画(2009.11)

畝山智香子,「毒性学(基礎)毒性情報の入手と利用」,国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修(2010.1)

畝山智香子,「リスク社会論特別講義　食品中化学物質のリスクについて」,横浜国立大学大学院環境情報研究院(2009.12)

畝山智香子,「食品中の汚染物質の概要と情報について」,国立保健医療科学院平成21年度短期研修食品衛生管理研修(2010.1)

鹿庭なほ子,「医薬品の安全性－重症薬疹－　TENとSJSを中心に」,千葉大学(2009.6)

鹿庭なほ子,「医薬品の規格と有効性・安全性」,千葉大学(2009.6)

斎藤嘉朗,「医学医療情報学」,福島県立医科大学大学院(2009.6)

宮島敦子,「最適な投与設計のためにII・薬理遺伝学」,城西大学大学院(2009.9-10)

平林容子,「バイオ医薬品の安全性試験(見直し)」,(財)日本公定書協会第21回ICH即時報告会(2009.11)

梅村隆志,「毒性学」,東京農工大学農学部獣医学科集中講義(2009.11-12)

梅村隆志,「食品添加物の安全性とその評価方法」,農林水産省消費・安全局平成21年度食品安全に係る科学セミナー(2010.1)

吉田 緑,「毒性学」, 岩手大学農学部獣医学科集中講義 (2009.6)

吉田 緑,「レギュラトリーサイエンス」, 東京農工大学工学部集中講義 (2009.11)

能美健彦,「遺伝毒性, 発がん性」, 第12回日本トキシコロジー学会基礎教育講習会 (2009.8)

本間正充,「ナノマテリアルの遺伝毒性」, (独)産業技術総合研究所セミナー (2010.1)

山田雅巳,「Ames試験の原理」, 日本環境変異原学会微生物変異原性試験研究会第二回Ames試験講習会 (2009.7)

Grúz, Petr, "Molecular mechanisms of aging: The key role of genotoxic lipid peroxides", 東京医療保健大学招待講義 (2010.2)

広瀬明彦,「ナノ材料の評価の現状とOECDの動向」, 公開講座「知の市場」「科目No. CT123：ナノ・アスベスト事例研究」(2009.2)

広瀬明彦,「リスクアセスメント・マネジメント」, 千葉大学大学院医学薬学府教育改革プログラム「世界規模の治験・臨床研究を担う医療人育成」医薬品安全性評価学特論 (2009.5)

広瀬明彦,「リスクアセスメント・マネジメント 環境毒性 (環境汚染物質) 放射性物質, 紫外線, ナノマテリアル」, 第12回日本トキシコロジー学会基礎教育講習会 (2009.7)

小野 敦,「Toxicogenomics」, (財)薬学振興会第5回先端創薬科学講座セミナーコース (2010.2)

2. 講 演

川西 徹,「製剤試験等に関する今後の課題」, (社) 東京医薬品工業協会研修講演会 (2009.7)

川西 徹,「最近の製剤総則, 製剤試験法の改訂等について」, (財) 日本公定書協会局方説明会 (2009.8)

川西 徹,「ジェネリック医薬品に関する最近の話題 －ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動を中心にして－」, 第14回日本薬剤師会学術集会 (2009.9)

川西 徹,「ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動について, 第30回臨床薬理学会年会ワークショップ (2009.12)

川西 徹,「製剤総則の改訂の概要と今後の課題について」, (財)日本公定書協会第4回日本薬局方に関する説明会 (2010.2)

四方田千佳子,「ジェネリック医薬品品質情報検討会ワーキンググループの活動」, 日本ジェネリック医薬品学会第4回学術大会 (2009.6)

四方田千佳子,「スケールアップ時の生物学的同等性」, 日本ジェネリック医薬品学会第4回学術大会 (2009.6)

Chikako Yomota, "Dissolution testing and application in Japan", FIP 2009 (2009.9)

四方田千佳子,「最近の理化学試験法の改正等について」, 日本公定書協会第3回日本薬局方に関する説明会 (2009.8)

四方田千佳子,「ジェネリック医薬品品質情報検討会における溶出試験について」, 第46回薬事指導協議会 (2009.10)

四方田千佳子,「生物学的同等性と溶出試験」, 第19回製剤機械研究会 (2009.10)

四方田千佳子,「分析法バリデーションと理化学試験法の最新情報について」, (財)静岡県生活科学検査センター平成21年度医薬品・化粧品等品質管理研修会 (2009.11)

四方田千佳子,「理化学試験法のこれから」, 第6回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2009.12)

四方田千佳子,「生物学的同等性試験に活用される溶出試験」, NPO法人ジェネリック医薬品協議会, 品質・許認可委員会／国際委員会共同セミナー (2009.12)

槍山行雄,「高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発及び製造工程管理手法の展望」, 平成21年度政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業 (2010.2)

奥田晴宏,「Q8と医薬品のライフサイクルマネージメント－Q11はトリオから何を学べるか－」, 日本製薬工業協会品質委員会総会 (2009.4)

奥田晴宏,「ICHガイドラインQ8「製剤開発」」, 第19回固形製剤処方研究会シンポジウム (2009.11)

奥田晴宏, 檜山行雄,「ICH Q8, Q9, Q10におけるRTR」, 第9回医薬品品質フォーラムシンポジウム『リアルタイムリリースの実現に向けて』(2010.1)

檜山行雄,「ICH品質ガイドラインQ8, Q9, Q10の背景」, 日本PDA製薬学会教育コース (2009.12)

檜山行雄,「サプライチェーンの問題」, 日本PDA製薬学会年会 (2009.11)

Yukio Hiyama, "Implementation of ICH guideline and Japanese regulations", ICH GCG training seminar (2009.10)

Yukio Hiyama, "Quality Topics Q-IWG", Quality Implementation Working Group, ICH Tokyo Symposium 2009 (2009.6)

坂本知昭,「超高速液体クロマトグラフィーを用いた製造工程モニタリング」, 第9回医薬品品質フォーラム (2010.1)

坂本知昭, 檜山行雄,「テラヘルツ波の医薬品評価技術としての導入研究」, 平成21年度政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業 (2010.2)

小出達夫,「分光顕微技術を用いた造粒状態の評価」, 平成21年度政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業 (2010.2)

加藤くみ子,「高機能性製剤の品質評価法の開発」, 第22回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2009.7)

川崎ナナ,「糖タンパク質性医薬品の開発と質量分析」, 第7回日本糖質科学コンソーシアムシンポジウム (2009.12)

山口照英,「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保について」, 第7回日本糖質科学コンソーシアムシンポジウム (2009.12)

山口照英,「局方・生物薬品各条のこれから」, 第6回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2009.12)

山口 照英,「バイオ後続品の品質, 安全性, 有効性確保のための指針について」, 第30回日本臨床薬理学会年会 (2009.12)

山口 照英,「遺伝子治療薬の安全性担保のための課題；腫瘍溶解性ウイルス, 生殖細胞への挿入リスク, ウイルス／ウイルスベクターの体外排出リスク」, バイオ医薬品・遺伝子治療薬の品質・安全性評価と国際動向公開ワークショップ (2009.12)

山口照英,「バイオ後続品の開発の動向と品質・安全性・有効性確保」, 第10回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2010.1)

新見伸吾,「抗体医薬品製造におけるプラットフォーム精製工程によるウイルスクリアランス, 不純物の除去」, 第10回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2010.1)

山口照英,「細胞・組織加工医薬品等の安全性・品質等の確保」, 第9回ヒューマンサイエンス研究資源バンクセミナー (2010.1)

山口照英,「遺伝子医薬品についての各国の規制当局の現状」, 第8回遺伝子治療シンポジウム (2010.2)

山口照英,「ワクチンをめぐる話題：予防用ワクチンと治療用ワクチン」, バイオロジクスフォーラム第7回学術集会 (2010.3)

山口 照英,「バムサ研究班活動報告 (新型インフルエンザワクチン短期製造技術)」, 感染症対策啓発セミナー (2010.3)

合田幸広,「生薬の生産とその安全性」, 第60回日本東洋医学会学術総会ランチョンセミナー (2009.6)

合田幸広,「和漢薬の標準化と日本薬局方」, 第18回千葉大学大学院薬学研究院・薬友会生涯教育セミナー・宮木高明記念講演 (2009.7)

Yukihiro Goda, 他4名, パネルディスカッション「医療制度における伝統薬の利用の成功, 中国, 日本, 韓国, 印度」, Conference on Traditional Medicine in ASEAN Countries, Bangkok, Thai (2009.8)

合田幸広,「天然薬物の基原と品質確保」, 北海道医療大学北方系伝統薬物研究センター公開シンポジウム (2009.9)

合田幸広，「食薬区分と違法(脱法)ドラッグ」，漢方薬・生薬研修会（2009.9）

合田幸広，「健康食品の基原と品質」，医療経済研究・社会保険福祉協会第18回健康食品フォーラム（2009.10）

Yukihiro Goda, "Current status and future plants of standardization for herbal medicines in Japan", Standardization of Traditional Medicine and Futrue Directions, The 15th Anniversary of KIOM International Symposium, KIOM. Daejeon, Korea (2009.11)

Yukihiro Goda, "Standardization for herbal medicines in Japan", Asian Symposium for Pharmaceutical Science in JSPS Asia Core Program, Fukuoka (2009.11)

Yukihiro Goda, "Survey analyses of illegal compounds in dietary supplements intended for sexual enhancements or diet and herbal products implying psychotropic effects by NIHS in Japan", The 7th FHH Standing Committee Meeting of the Western Pacific Forum for the Harmonization of Herbal Medicines, Hong-Kong (2009.11)

Yukihiro Goda, "Pharmacopoeial topics on Herbal Medicine in Japan from 2008 to 2009", The 7th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Forum for the Harmonization of Herbal Medicines, Hong-Kong (2009.11)

合田幸広，「日本薬局方の改正について（生薬及び関連分野）」，大阪家庭薬協会薬事研修会（2009.12）

丸山卓郎，「遺伝子情報を利用した生薬の純度試験の改定について」，大阪生薬協会技術部会特別講演会（2009.10）

袴塚高志，「新210処方について」，日本漢方生薬製剤協会行政・学術講演会（2009.9）

花尻（木倉）瑠理，「身近に迫る薬物乱用～"ドラッグ"について正しい知識を！～」，日本薬学会関東支部市民講座・くすりと健康2010春季講演会（2010.5）

田邊思帆里，「各種細胞における腫瘍関連分子の遺伝子プロファイリング」，2009分子病理セミナーin大島（2009.8）

鹿庭正昭，「家庭用品に使用される化学物質に関する安全対策」，千葉県消費生活相談員養成講座（2009.12）

鹿庭正昭，「繊維製品に使用される化学物質に関する安全対策」，名古屋テキスタイル研究会（2010.1）

鹿庭正昭，「繊維製品に使用される化学物質に関する安全対策」，日本繊維製品消費科学会第37回消費性能試験法講習会（2010.3）

中岡竜介，「医療機器の安全性評価に必要なナノイメージングとは？～現状と将来～」，ナノプローブテクノロジー第167委員会第56回研究会（2009.11）

杉本直樹，「こんなに違うNMRでの定量分析」，東京コンファレンス2009（2009.9）

内野　正，「コラーゲンビトリゲルを用いた皮膚感作性物質の試験システム」，(独)農業生物資源研究所公開シンポジウム「３次元培養担体として利用が進むコラーゲンビトリゲル研究の現状と展望－再生医療，創薬および動物実験代替法への応用を目指して－」(2009.11)

神野透人，「身近な家庭用品と健康」，(社)日本食品衛生協会平成21年度厚生労働科学研究（化学物質リスク研究推進事業）シンポジウム（2010.2-3）

渡邉敬浩，「公定法のこれまでとこれから～我が国の妥当性評価ガイドラインとCodexでの分析法評価」，ifiaJAPAN2009食の安心科学フォーラム第８回セミナー（2009.5）

渡邉敬浩，「分析法の妥当性評価について～その国際的な動向と我が国のガイドラインの運用と今後～」，日本農薬学会農薬残留分析研究会・第32回農薬残留分析研究会（2009.10）

根本　了，「日本における食品中の残留農薬分析法について」，2009日中農薬残留分析交流会（2009.11）

渡邉敬浩，「トータルダイエットスタディーでわかること」，(社)日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第７回食品安全フォーラム（2009.11）

堤　智昭，「食品からのダイオキシン類の摂取量調査」，日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会・第７回食品安全フォーラム（2009.11）

松田りえ子,「食品分析の信頼性確保と国際整合化について」,(独)産業技術総合研究所平成21年度第2回国際計量研究連絡委員会(2010.2)

渡邊敬浩,「コーデックス分析・サンプリング法部会の役割と最近の動向」,日本食品衛生学会シンポジウム(2010.5)

山本茂貴,「BSE対策とリスク評価」,ユーコープ静岡(2009.10)

山本茂貴,「BSE対策とリスク評価」,ユーコープ横浜(1009.12)

山本茂貴,「輸入食品と健康被害:輸入される食中毒?」,日本大学生物資源科学部公開シンポジウム(2009.12)

山本茂貴,「輸入食品と健康被害」,日本食品工業倶楽部食品の品質保証懇話会(2010.1)

五十君静信,「食の安心・安全を考える〜食品と微生物の関係〜」,都民セミナー(2009.8)

五十君静信,「微生物を利用して製造された遺伝子組換え食品の安全性評価」,バイオインダストリー協会(2009.9)

五十君静信,「微生物試験法の標準化と国際整合性」,ifia JAPAN 2010食の安心科学フォーラム第9回セミナー(2010.5)

春日文子,「鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリの食品健康影響評価(案)」,食品に関するリスクコミュニケーション−鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリの食品健康影響評価について−(2009.6)

春日文子,「食品分野におけるカンピロバクターのリスクとコントロールについて」,ウォーター研究会第46回セミナー(2009.6)

Fumiko Kasuga, "Risk Assessment for Food Safety in Japan", APEC workshop, Examination of Hot Issues in Risk Analysis (2009.8)

春日文子,「食品の微生物規格基準設定の国際動向について」,平成21年度全国食肉衛生検査所協議会第20回北海道・東北ブロック大会学術講演(2009.10)

豊福 肇,春日文子,「微生物学的リスク評価とリスクプロファイル」,食品安全委員会微生物・ウイルス専門調査会講演(2009.11)

春日文子,「食肉の生食の危険性とカンピロバクター食中毒」,中央区保健所第5回食の安全・安心講習会(2009.11)

Fumiko Kasuga, "Use of Epidemiological Data for the Improvement of Food Safety", Joint ICMSF/SEAFAST International Conference, Bogor, Indonesia (2009.12)

春日文子,「忘れてはいけない食品衛生-食育の中でもご留意を」,東京歯科大学同窓会栃木県支部会定時総会記念講演会(2009.12)

野田 衛,「食品調理施設におけるウイルス対策」,(社)東京学校給食サービス協会衛生講習会(2009.8)

野田 衛,「新型インフルエンザ・ノロウイルス等のウイルス対策としての手洗い」,(社)日本食品衛生協会第34回食品衛生懇話会(2009.8)

野田 衛,「食品中のウイルス制御に関する国際動向」,日本食品微生物学会30周年記念学術総会(2009.10)

野田 衛,「食品事業者のウイルス対策−ノロウイルスから新型インフルエンザまで」,食品開発展2009記念セミナー(2009.10)

野田 衛,「食品中のウイルス制御に関する国際動向および研究の現況と今後の課題」,平成21年度地方衛生研究所全国協議会第24回関東甲信静支部ウイルス研究部会(2009.10)

野田 衛,「食品企業におけるウイルス対策(ノロウイルス,新型インフルエンザ予防と対策)」,品質保証研究会セミナー(2009.11)

小西良子,「アフラトキシンのリスク評価及び基準設定の動向」,東京輸入食品等衛生協議会第23回総会(2009.10)

小西良子,「カビ毒のリスク評価と国際的動向」,平成21年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会研究発表会(2009.11)

小西良子，「穀物中のカビ毒デトックス法の探索と安全性評価」，（財）飯島記念食品科学振興財団第22回学術講演会（2009.11）

杉山圭一，「微生物毒素の制御を目指して」，京都工芸繊維大学微生物工学セミナー（2009.8）

内藤幹彦，"Regulation of Cell Death and Cell Cycle by IAPs."，（財）応用微生物学研究奨励会第14回分生研シンポジウム（2009.10）

Mikihiko Naito, "Drug resistance and apoptosis of cancer cells.", The 14th JFCR International Symposium on Cancer Chemotherapy (2009.12)

穐山　浩，安達玲子，「甲殻類検知法ついて」，STAFF拡大安全性・品質保証部会／勉強会（2009.6）

穐山　浩，「食物アレルゲンの解析と検知法」，国立病院機構相模原病院勉強会（2010.1）

穐山　浩，「国立医薬品食品衛生研究所におけるGMO検知技術開発」，国際生命科学研究機構The 2nd plenary meeting of ISO/TC 34/SC 16 horizontal methods for molecular biomarkers analysis 国際会議ポストワークショップ（2010.2）

手島玲子，「先端技術を用いた作物・食品等の安全性評価と受容性」，BioJapan 2009－World Business Forum-「バイオによる食糧問題の革新」講演会（2009.10）

手島玲子，「遺伝子組換え食品と安全性について」，（財）千里ライフサイエンス振興財団千里ライフサイエンス市民公開講座（2010.2）

手島玲子，「遺伝子組換え食品の安全性評価」，日本植物学会第73回大会特別企画シンポジウム「遺伝子組換え植物研究の現状と課題」講演会（2009.9）

手島玲子，「食物アレルゲンと交差反応性」，第70回小児アレルギー同好会（2009.9）

森川　馨，牧内隆司，長嶺敬彦「向精神薬に関する副作用症例データの解析」，厚労科研費政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業（2010.1）

天沼喜美子，森川　馨，「2009年の海外からの医薬品安全情報」，厚労科研費政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業（2010.1）

牧内隆司，長嶺敬彦，森川　馨，「抗てんかん薬に関する副作用症例データの解析」，厚労科研費政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業（2010.1）

太田有子，天沼喜美子，森川　馨，「カナダにおけるファーマコビジランス－自発報告システムと医療データベース」，厚労科研費政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業（2010.1）

石田和也，佐藤耕一，森川　馨，「HAART療法としての抗HIV治療薬併用の解析」，厚労科研費政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業（2010.1）

芦澤　広，菊池明男，森川　馨，「抗HIV薬の腎関係イベントの解析」，厚労科研費政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業（2010.1）

森川　馨，「大規模副作用症例報告データベースを用いた医薬品安全性情報の解析」，病薬アワー　ラジオ日経（2009.8）

畝山智香子，「平成21年度公開シンポジウム：食品に関わる化学物質の安全性とは？－消費者と研究者の接点を求めて－　食品中化学物質による事件・事故とそのリスク」，日本環境変異原学会（2009.5）

畝山智香子，「公開講演会：食品の安全・安心とリスクゼロリスクとその実態」，日本食品衛生学会（2009.11）

畝山智香子，「第６回メディアとの情報交換会　海外での健康食品の状況」，食の信頼向上をめざす会（2009.12）

鹿庭なほ子，「日本人を対象にしたStevens-Johnson症候群の発症と関連する遺伝子マーカーの探索的研究」，第16回HAB研究機構学術年会（2009.5）

鹿庭なほ子，「Population pharmacokineticsとのおつきあい」，第25回Population Pharmacokinetics研究会（2009.6）

鹿庭なほ子，「重篤副作用の遺伝子マーカーの探索研究」，第46回全国衛生化学技術協議会年会（2009.11）

鹿庭なほ子，「症例集積について」，第４回PGx研究会

(2009.11)

鹿庭なほ子,「副作用のpharmacogenomics」,(独)理化学研究所横浜研究所CGMセミナー(2010.2)

佐藤　薫,「新規グルタミン酸トランスポーター調節物質の開発」,第30回ヒューマンサイエンス・バイオインターフェース(2009.8)

吉田　緑,「教育講演　通常の反復投与の動物試験による化学物質の雌性生殖器系への影響評価」,第3回In vivo実験医学シンポジウム(2009.12)

本間正充,「遺伝毒性不純物のリスク管理の考え方」,第5回医薬品評価フォーラム(2009.9)

安井　学,「ライブセルイメージングによる小核発生メカニズムの解析」,第54回MMS研究会(2009.6)

広瀬明彦,「化学物質の健康リスク評価法と規制基準の設定」,第53回日本薬学会関東支部大会シンポジウム4「衛生系薬学　生を衛る」(2009.10)

広瀬明彦,「ナノマテリアルの慢性健康影響評価のための研究」,(財)科学技術交流財団　ナノマテリアルの環境・健康影響評価および管理技術研究会(2009.10)

広瀬明彦,「衛研の有害性評価研究の取り組み状況」,ナノテクセミナー2009　～みんなで学ぼう　リスク管理策～(2009.10)

広瀬明彦,「器具・容器包装に用いられる合成樹脂の安全性評価」,日本食品化学学会 第25回食品化学シンポジウム「食品用器具・容器包装の安全性向上をめざして」(2009.10)

広瀬明彦,「化学物質の安全性評価」,第30回日本臨床薬理学会年会シンポジウム(2009.12)

広瀬明彦,「ナノ物質の生体への影響」,第2回化学物質リスクマネージメント講座－ナノテク物質の安全性と化学物質管理のマネージメント－(2010.2)

広瀬明彦,「ナノマテリアルの慢性影響」,日本薬学会第130年会シンポジウム「ナノマテリアルの安全性確保に向けたNano Tox研究の最前線」(2010.3)

Akihiko Hirose, "Importance of long-term studies for health effects evaluation of nanomaterials", NIMS symposium on the social acceptance of nanomaterials in Satellite Symposia of NIMS WEEK09, Tsukuba (2009.7)

平成21年度特別講演会演題

講師名	所属	講演名	講演日	担当部
Randall W. King	ハーバード大学医学部　准教授	Dissecting the Ubiquitin-Proteasome Pathway with Chemical Genetics and Mass Spectrometry	平成21年5月13日	機能生化学部
Dr. Anne S. De Groot	ブラウン大学医学部　非常勤准教授、EpiVax社、最高経営責任者＆最高戦略責任者	Enhancing Safety for Protein Therapeutics by (1) Reducing Immunogenicity and (2) Tolerance Induction（免疫原性の低下および免疫寛容の誘導によるタンパク質の安全性の増強）	平成21年6月3日	生物薬品部
保田　尚孝	オリエンタル酵母工業（株）長浜事業所 長浜生物科学研究所長	可溶性RANKL投与およびウイルスベクターによる可溶性RANKL発現による、骨粗鬆症、高Ca血症マウスモデルの作製と医薬品候補の迅速な評価	平成21年7月16日	衛生微生物部
Dr. Kenneth Dawson	Director of the Center for Bio-Nano Interactions University college Dublin	Controlling the interactions between nanoscale objects and living organisms, with applications to targeting.	平成21年7月21日	療品部
Dr. Anne CORLU	INSERM U522 University of Rennes 1, Rennes（国立保健医学研究所U522　研究員）	Cdk1 plays a critical role in DNA replication control during liver regeneration（肝再生時のDNA複製におけるCdk1の果たす重要な役割）	平成21年7月30日	薬理部
Dr. Fabrice MOREL	INSERM U620 University of Rennes 1, Rennes（国立保健医学研究所U620　研究部長）	Involvement of Nrf2 activation in resistance to 5-fluorouracil in human colon cancer HT-29 cells（大腸癌細胞HT-29の5-FU耐性に対するNrf2活性化の働き）	平成21年7月30日	薬理部
佐治　英郎	京都大学大学院薬学研究科病態機能解析学教授	「PET/SPECTを用いた生体分子イメージング：基礎から臨床診断・医薬品開発への応用まで」	平成21年9月11日	薬品部
福崎　英一郎	大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻　教授	メタボロミクスの食品／生薬の品質解析への応用	平成21年10月1日	生薬部
梅津　光生	早稲田大学理工学術院　教授	エンジニアがどう医療に挑戦できるか？	平成21年10月7日	療品部
井原　俊英	独立行政法人産業技術総合研究所　計測標準研究部門　計量標準システム科	化学分析における計量トレーサビリティ	平成21年10月16日	環境衛生化学部
緒方　宏泰	明治薬科大学理事	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン－その背景を流れる考え方を中心に－	平成21年10月19日	薬品部
William S. Stokes	Director, The National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods /NIEHS/NIH	米国における昨今の毒性試験法に関する動向	平成21年11月12日	薬理部
Dr. Richard E. Peterson	School of Pharmacy and Molecular and Environmental Toxicology Center, University of Wisconsin, Madison, WI, USA	Dioxin, AHR Signaling and Impaired Prostate Development	平成21年11月18日	環境衛生化学部
井上　達	安全性生物試験研究センター長	トキシコロジー管見2010	平成22年3月23日	総務部
山口　照英	生物薬品部　部長	バイオ医薬品の基盤研究から厚生労働行政へ	〃	〃
長谷川　隆一	医薬安全科学部　部長	化学物質の安全性から医薬品の安全性へ－重篤副作用発症の回避のために－	〃	〃

特別研究（厚生労働省）

1．発生・増殖・情報伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生体影響評価に関する研究（遺細，医療，生活，有機，機能，代謝，薬理，病理，変異，評価）
Evaluation of safety and functional effect of factors or molecules which are concerning development, differentiation and signal transduction

国立機関原子力試験研究費（文部科学省）

1．γ線照射を利用した高分子分解速度制御型タンパク質放出制御製剤の調製法の開発とその評価に関する研究（薬品）
Preparation of controlled release formulations for proteins by γ-irradiation and evaluation of their functional stability
2．放射線と化学物質の酸化的障害発現マーカープロファイリングの比較探索（センター長，毒性）
Study on comparative expression profiling for specific biomarkers between oxidative stresses from ionizing radiation and chemical compounds
3．PET薬剤の固相合成システムの確立と実用化(有機)
Solid-phase Synthesis of PET Drugs

科学技術振興調整費（文部科学省）
(生活・社会基盤研究のうち生活者ニーズ対応研究)

1．スーパー特区における薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究（生物）
Studies on regulatory issues to promote the Super Special Consortia

地球環境保全等試験研究費（環境省）

1．非病原性細菌の感染症発症を誘導する要因としての内分泌かく乱物質の作用に関する研究（衛微）
Influence of endocrine disrupting chemicals on non-pathogenic bacteria-induced infectious diseases
2．環境リスク対策の基盤整備としての化学物質トキシコゲノミクス研究（毒性）
Chemical toxicogenomics study as the basic research to support for the environmental risk assessment
3．環境中微量汚染物質による神経系発達への影響評価に関する研究（生活）
Study of effect on developing nervous system by micropollutant in the environment.
4．環境化学物質の生殖細胞に対する遺伝毒性リスク評価法の開発に関する研究（変異）
Development of a method to evaluate genotoxic risk of environmental chemicals on germ cells
5．水道水源への人用医薬品等に由来する微量化学物質の排出状況および存在状況と制御方法に関する研究（生活）
Researches on existence of physiologically active substances in the drinking water sources and control by drinking water treatments
6．尿中バイオマーカーを用いた簡便迅速な環境汚染物質の生体影響評価法の確立に関する研究（遺細，生活）
Development of a rapid and simple assay using urinary biomarkers for an evaluation of health effects by environmental pollutants
7．藍藻類が生産するミクロシスチンのモニタリング手法とその評価に関する研究（生活）
Research for monitoring and risk assessment of cyanotoxin microcystin

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省）

1．国際的動向を踏まえた食品添加物の規格，基準の向上に関する調査研究（生活，食添）
Studies on the improvement of the specifications and standards of food additives based on international standards
2．食品用器具・容器包装，乳幼児用玩具及び洗浄剤の安全性確保に関する研究（食添）
Studies on the safety of utensils and packages for food contact use, baby toys and detergents
3．動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究（副所長，薬理）
Studies on development and utilization for alternatives to animal testing and experimentation
4．タンパク質及び核酸含有製剤の高感度安定性評価法の確立に関する研究（薬品）
Study on high sensitive method for stability evaluation of protein and nucleic acid formulations
5．医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究（薬品，生物）
Studies for Revision of Japanese Pharmacopoeia Corresponding to Changes in the Environments Relating to Pharmaceuticals
6．飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究(生活，医安，評価)
Integrated research on water quality risk management of the drinking water

7．形態形成期・思春期などの高感受性期にある集団での核内受容体作動性化学物質等の有害性発現メカニズムの解明及びその評価手法にかかる総合研究（センター長，毒性）
Project research on the mechanism of adverse effect of chemicals transmitted through nuclear receptors in sensitive subgroups or groups in sensitive developing stages and pubertal stages

8．食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究（食管，情報）
Research on the effective use of information on food safety

9．放射線照射食品の検知技術に関する研究（食品）
Study on detection methods for irradiated foods

10. 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究（食品）
Studies on evaluation of toxic compounds in foods

11. 化学物質の経気道暴露による毒性評価手法の開発，定量化，高精度化に関する研究（毒性）
Studies on the development and improvement of inhalation toxicity methods

12. 遺伝子組換え医薬品等のプリオン安全性確保のための検出手法の標準化及びプリオン除去工程評価への適用に関する研究（生物，衛微）
Standardization of detection methods for prionscr in recombinant protein products

13. 漢方処方製剤の安全性及び同等性の評価並びに生薬の品質確保と国際調和に関する研究（生薬）
Studies on safety and equality evaluation of Kampo products, ensuring the quality of crude drugs and their international harmonization

14. 無承認無許可医薬品の調査・分析及び有害性評価に関する研究（生薬）
Studies on surveillance, analysis and hazard assessment of illegal drugs

15. 違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究（生薬，有機）
Studies on analytical methods of non-controlled psychotropic substances/plants and estimation of their harmful effects to the central nervous system

16. 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する研究（医療，生活）
Multi-route exposure assessment of chemicals in household products

17. 食品中残留農薬等の汚染実態把握と急性暴露評価に関する研究（食品）
Studies on pesticide residue levels in foods and the assessment of acute exposure to pesticides

18. ダイオキシン類等の有害化学物質による食品汚染実態の把握に関する研究（食品）
Studies on dioxin and other toxic chemical compound levels in food

19. 食物アレルギーの疾患の発症要因の解明および耐性化に関する研究（代謝）
Study on analysis of onset factor and tolerance of food allergy

20. 薬剤耐性食中毒菌に係わる解析技術の開発及びサーベイランスシステムの高度化に関する研究（食管）
Development of evaluation methods for antimicrobial resistance of food-borne bacteria and advancement of the surveillance system

21. 第３世代バイオテクノロジー応用食品等の安全性確保とリスクコミュニケーションに関する研究（所長，代謝，食管）
Studies on the safety assessment and risk communication of the third generation genetically modified foods

22. 化学物質の有害性評価手法の迅速化，高度化に関する研究－網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為のインフォマティクス技術開発－（毒性）
Basic studies for the improvement of the chemical risk-assessment in speed and intelligence-maintaining and expanding of the comprehensive and quantitative Toxicogenomics database, and information-technological approach for the toxicity-prediction-assessment system-

23. 高感受性集団に於ける化学物質の有害発現メカニズムの解明及び評価手法開発にかかる総合研究（センター長，毒性，評価）
Studies on mechanism and evaluation method for adverse effects of chemicals in highly susceptible population

24. 医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究（医療）
Research for improving risk assessment applicable to medical devices and biomaterials

25. 細菌性食中毒の防止対策に関する研究(食管，衛微)
Studies on prevention measures of bacterial food borne diseases

26. カビ毒を含む食品の安全性に関する研究（衛微）
Studies on the safety of foods containing mycotoxins

27. 公衆浴場におけるレジオネラの消毒方法に関する研究（生活）

Studies on the disinfection of Legionella in public bath facirities

28. ナノマテリアルの経皮毒性に関する評価手法の開発に関する研究（生活）
Studies on the development of the evaluation method for dermal toxicity of nanomaterials

29. 水道水異臭被害を及ぼす原因物質の同定・評価および低減技術に関する研究（生活）
Identification and evaluation of the original compounds of the tap water off-flavor damage and research on the reduction technique

30. 冷凍食品の安全性確保に関する研究（食管）
Study on the safety of frozen foods

31. 食品製造における食中毒菌汚染防止のための高度衛生管理に関する研究（食管）
Study on prevention of bacterial food-borne infections

32. 食品中のウイルスの制御に関する研究（食管）
Study on food-borne viral disease control

33. 乱用薬物の分析・同定に関する研究（生薬，有機）
Studies on development of analytical methods for abused drugs

34. 国際的整合性を目指す医薬品等の品質，有効性及び安全性に関する研究（副所長，センター長，有機，毒性，薬理，変異，病理）
Study on the technical requirements of pharmaceutical quality, efficacy, and safety in the international harmonization of the mutual registration

35. 非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究（食管，代謝）
Study on safety assessment for the prevention of contamination of inedible genetically modified organisms in foods

36. 国際連携ネットワークを活用した健康危機管理体制構築に関する研究（情報）
Research on the development of the system for Health Crisis Management and the International cooperation network

37. 再生医療実用化に向けた細胞組織加工医薬品の安全性・品質等の確保に関する基盤技術開発研究（生物，遺細）
Fundamental studies on safety and quality of cellular and tissue-based products

38. 輸血用血液製剤に対する副作用を生じない病原体不活化技術の開発に関する研究（生物）
Development and standardisation of new technology for safety of blood products

39. ナノ物質等を配合した化粧品及び医薬品部外品の安全性及び品質確保に係わる試験法に関する研究（生活）
Studies on the evaluation methods related to safety and quality of cosmetics and quasi drugs added nanomaterials

40. 食品の規格基準に係わる測定値に伴う不確かさに関する研究（食品，衛微）
Studies on the uncertainty of analytical measurement concerning standards of foods

41. 検査におけるサンプリング計画並びに手順のハーモナイゼイションに関する研究（食品）
Study on the harmonization of sampling plans and procedures in inspection.

42. 既存添加物の有効性と品質を確保するための規格試験法の開発（食添，生活）
Development of evaluation methods for efficacy and quality of natural food additives in Japan

43. 既存添加物・褐色系フラボノイド色素群の化学構造の解明（食添）
Studies on chemical structures of flavonoid brown pigments in food additives

44. 食品における衛生管理手法及びその精度管理に関する研究（食管，衛微）
Studies on control methods and these precision management for foodborne pathogens

45. 食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究（食管，衛微）
Study on detection methods for toxin-producing food borne pathogens or toxin in food

46. 食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究（食管）
Study for improving foodborne disease investigation methods

47. 清涼飲料水中の汚染原因物質に関する研究（衛微）
Study on microbial contamination in soft drinks

48. 科学的知見に基づく食物アレルギー患者の安全管理とQOL向上に関する研究（代謝）
Study on safety and QOL of food allergy patients based on the scientific information

49. 食品衛生法における遺伝子組換え食品等の表示のあり方に関する研究（代謝）
Study on the method for detecting GM food according to Food Sanitary law

50. 食品中の自然毒のリスク管理に関する研究（代謝，情報）

Studies on risk management for natural toxins in foods

51. 化学物質管理における世界戦略へ対応するための法規制等基盤整備に関する調査研究（情報）
Research on infrastructure development in regulations for international strategy on chemical management

52. 医薬品による有害事象の発生における個人差の要因に関する研究（医安）
Research on inter-individual differences in adverse drug reactions

53. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する総合研究（毒性，病理）
Comprehensive research on human health risk assessment methodology of nanomaterials

54. 生体内埋設型医療機器の素材に係わる生物学的な安全性評価に関する研究－発がん性を主体とした再評価と国際調和－（毒性）
Studies on risk assessment for biomaterials of surgical implants－Reevaluation of tumorigenicity and international harmonization-

55. 国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究（副所長，情報，薬理，変異，評価）
Research on procedure for establishment of regulatory test methods

56. トキシコゲノミクスデータベースを活用した毒性メカニズムに基づく医薬品安全性評価に関する研究（副所長，毒性）
Toxicological mechanism-based research on the evaluation of drug safety utilizing Toxicogenomics database

57. 医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への導入に際しての最適化に関する研究(薬品)
Studies on implementation of the harmonized pharmaceutical quality system in Japan

58. GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究(薬品)
Study on the international harmonization of the GMP inspection technique

59. 医薬品規制の国際調和の推進による医薬品審査の迅速化のための基礎的研究（薬品，生物，遺細）
Studies on quality and safety in pharmaceuticals to promote their reviewing process by international harmonization

60. ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のあり方に関する研究（遺細，生物）
Studies on ensuring the safety and quality of pharmaceuticals and other products derived from processed human stem cells

61. 再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究（遺細）
Studies on the minimum consensus package of guidelines to facilitate the clinical development of regenerative medicine

62. 環境中の疾病要因の検索とその作用機構の解明に関する研究（遺細）
Identification of environmental risk factors for diseases and elucidation of its mechanism of action

63. 医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究（生活）
Studies on guideline for environmental risk assessment of pharmaceuticals

64. 輸入食品の食中毒菌モニタリングプラン策定手法に関する研究（食管）
Study for construction of monitoring plan for food borne pathogens in imported foods

65. 食品防御の具体的な対策の確立と実行可能性の検証に関する研究（食管）
Study for the establishment and the evaluation of feasibility of meadures in food deffence

66. 下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの原理・機序の解明，および代替法の開発に関する研究（食管）
Studies on the mechanism of mouse bioassay for diarrheal shellfish poisoning toxins and the development of alternative methods

67. 医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究（薬品，有機）
Assurance and continual improvement of pharmaceuticals quality from manufacturing development to post-marketing stages

68. 有害作用標的性に基づいた発達期の化学物質暴露影響評価手法の確立に関する研究（代謝，病理）
Development for the risk assessment methods to evaluate developmental toxicity in rodents

69. 健康食品における安全性確保を目的とした基準等作成のための行政的研究（代謝）
Study on the novel standards to evaluate safety of health foods.

70. 食品衛生監視員による食品衛生監視手法の高度化に関する研究（情報）
Studies on sophisticated inspection method for food sanitation inspectors.

71. 日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究（医安）

Global clinical pharmacokinetics study for the ethnic difference in East Asian countries

72. 医薬品副作用救済制度の在り方及び運営改善に関する研究（医安）
Research for improvement of relief services for adverse health effects

73. 化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性学的評価法に関する研究－特に遅発性影響の評価系のメカニズム解明による確立－（毒性）
Establishment of the evaluation system for the delayed neurobehavioral effects of chemicals

74. 男児外陰部異常性および生殖機能障害と化学物質：個体感受性と暴露量に関するゲノム疫学研究(毒性)
Chemical exposure and male external genitalia anomalies and reproductive dysfunction: Genome-epidemiologic study concerning individual receptivity and exposure levels

75. 難治性てんかん患者由来iPS細胞を用いた新規創薬基盤の構築（薬理）
Establishment of drug discovery technology using iPS derived from patients with intractable epilepsy

76. 化学物質リスク評価における（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究（薬理，病理，変異，評価）
A study for the practical use of (Q)SAR and category approach on evaluation of chemical risk

77. 食品中成分から生成されるアクリルアミドのリスク管理対策に関する研究（病理，変異）
Studies on risk management of acrylamide in foods.

78. 食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の短期包括的試験法の開発に関する研究（病理）
Development of short-term comprehensive assays for genotoxicity and carcinogenicity of food additives

79. 食品中の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究（病理）
Studies on combined toxicity of chemicals in foods

80. 動物用医薬品等に関する畜水産食品の安全性確保に係る研究（病理）
Studies on evaluating the effectiveness, ensuring the safety of veterinary drugs

81. 食品添加物等における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究（変異）
Studies on evaluation of genotoxic carcinogens in food additives and others

82. ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究（生活，機能，毒性，薬理，変異，評価）
Researches on development of comprehensive methods for the health risk evaluation and on integration of fundamental toxicological information for manufactured nanomaterials

科学研究費補助金（文部科学省）

(特定領域研究)

1．細胞死阻害タンパク質の機能解析とがん治療への応用（機能）
Molecular function of anti-apoptosis proteins and its application to cancer therapy.

2．Apollonによる細胞周期制御因子のユビキチン化と細胞分裂期の制御（機能）
Ubiquitylation and mitosis regulation by Apollon.

3．海馬シナプス伝達抑制機構の光学的測定法を用いた解析（薬理）
Analysis of inhibitory mechanisms in the hippocampal network using optical imaging with a voltage sensitive dye

(若手研究B)

1．ネガティブシグナルを誘導する抗アレルギー性IgEの開発（代謝）
Development of anti-allergic IgE depending on a negative signaling

2．腸管免疫系の発生・発達と腸内細菌の相互作用（食管）
Intestinal immune system: its development and interaction with intestinal bacteria

3．ヒト間葉系幹細胞の糖鎖を指標とした神経分化能評価技術の開発に関する研究（生物）
Study on neural differentiation of human mesenchymal stem cells based on glycans

4．信頼性の高い手術支援システム構築に向けた外科医の技量評価に関する人間工学的研究（医療）
Development of a surgical navigation system utilizing ergonomic evaluation

5．Spred/Sproutyの血管およびリンパ管新生における機能（医療）
Studies on the function of Spred/Sprouty involved in angiogenesis and lymphangiogenesis

6．リムルス試験を用いたミネラルウォーター類水源における細菌汚染評価法の確立（衛微）
Evaluation of bacterial contamination in mineral water utilizing limulus test

7．神経軸索におけるABCA1の役割と活性制御機構の

解明（機能）
The function and regulation of ABCA 1 in neurite

8．誘電泳動法による高機能性製剤の評価技術の開発（薬品）
Studies on evaluating quality of highly-functional pharmaceuticals using dielectrophoresis

9．Fcドメイン含有タンパク質の生体内分布・分解と半減期に関する研究（生物）
Studies on the biodistribution, biodegradation and half-lives of Fc domain-containing proteins

10．ヒト早期老化症状を呈する klotho 欠損動物を用いた和漢薬の老化に対する研究（生薬）
Anti-aging effects of Kampo medicines using klotho KO mouse

11．ジアシルグリセロールキナーゼηによる細胞増殖制御機構の解明（遺細）
Elucidation of the mechanism by which diacylglycerol kinase eta regulates cell growth

12．ハイブリッド手法による機能性プロリンの創製とその利用（有機）
Synthesis of proline analogues by hybrid methods and their applications

13．グリア型グルタミン酸トランスポーター新規調節機構の解明（薬理）
Studies on the new mechanisms for the regulation of the glial L-glutmate transporters

14．NADPH酸化酵素による脂肪分化機構と生活習慣病への応用（薬理）
Signal transduction pathways regulating adipocyte differentiation and therapeutic strategy for metabolic syndrome

科学研究費補助金（日本学術振興会）

（基盤A）

1．遺伝毒性物質の閾値形成におけるトランスリージョンDNA合成の役割に関する研究（変異）
Studies for the role of translesion DNA synthesis in threshold generated by genotoxic compounds

2．科学を基礎とした食品安全行政／リスクアナリシスの課題とそれを支える専門職業，職業倫理の確立（食管）
Study on the current challenges in science-based food safety management/risk analysis and on the supporting system in profession education and ethics

3．生合成系の融合による分子多様性の拡大（生薬）
Diversification of molecular structures by merger of biosynthetic pathways

（基盤B）

1．エキソソームの形成機構と機能に関する研究（所長）
Study on the formation and function of exosomes

2．フェノール性抗酸化剤をテンプレートとした生活習慣病の予防および治療薬の開発（有機）
Studies on natural antioxidant derivatives with enhanced radical-scavenging and reduced prooxidant activities

3．タイにおけるカビ毒分解酵素の探索と家畜カビ毒疾病防除に関する研究（衛微）
Surveillance of mycotoxin degradiated enzymes in Thailand and study on prevention of mycotoxicosis

4．免疫，神経クロストークの分子イメージングと医療への展開（代謝）
Studies on the development of molecular imaging based on crosstalk between immune and nerve-system and application for medicine

5．ドーモイ酸による記憶毒性および神経変性のメカニズム解明（毒性）
Mechanisms of memory loss and neuronal degeneration induced by domoic acid in male mice

6．都市大気中の浮遊粒子成分が動物体内で示す体細胞突然変異と遺伝毒性の評価（変異）
Evaluation of somatic mutations and genotoxicity induced by suspended particulate matter (SPM) in urban air in whole animals

（基盤C）

1．グライコミクス及びプロテオミクス的手法を用いたバイオマーカーの探索に関する研究（生物）
Glycomic and proteomic approaches to the search of biomarker of cancer

2．ヒト間葉系幹細胞を用いたサリドマイド誘発奇形の分子基盤の解明（毒性）
Studies on molecular mechanisms of thalidomide-induced teratogenesis using human mesenchymal stem cells

3．イヌアレルゲンの性状分析を通じてのイヌアレルギーのリスク評価とその制御法開発（衛微）
Risk assessment of dog allergy through analysis of properties of dog allergens, and regulation of dog allergy

4．調理・加工による食品中有害物質のデトックス法と新しい安全性評価法の構築（衛微）
New approrch for detoxication of mycotoxins in foods and the evaluation of the methods

5．Fc受容体との相互作用に着目したTNF阻害抗体医薬の生物学的特性に関する研究（生物）
Fc receptor-related biological properties of anti-TNF antibody pharmaceuticals
6．室内環境中のカルボニル化合物によるTRPイオンチャネルの活性化に関する研究（生活）
Study on the activation of TRP ion channels by carbonyl compounds in residential environment
7．マイクロRNAによる薬物トランスポーターの発現制御と遺伝子多型影響の解明（機能，医安）
Influence of genetic polymorphisms on transcriptional regulation of drug transporters by micro-RNA
8．薬物結合性血漿蛋白の遺伝子型による抗がん剤応答性予測（薬品，機能，医安）
Association of genotypes of drug-binding protein with anticancer drug response
9．大血管ナビゲーションを駆使した術者のイメージング能力向上に寄与する革新的治療戦略（医療）
Development of an innovative treatment by using a navigation system for aortic vascular surgery
10．多環芳香族炭化水素類の塩素置換体による健康影響リスク評価に関する研究（生活）
Study on health risk assessment of Chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons
11．有機スズの発達神経毒性に関する研究：遺伝子発現とタンパク発現，行動学からの解析（衛微）
Studies on developing neurotoxicity of tributyltin
12．GPIアンカー欠損スプライス変異型プリオン蛋白質発現解析のプリオン病診断への応用（衛微）
Contribution of a GPI-anchorless splice variant of the prion protein to the occurrence of prion disease
13．核内受容体LXR選択的モジュレーターによる特異的HDL上昇の分子機構（機能）
Molecular basis for specific HDL elevation by a selective LXR modulator
14．特異な脂肪酸による神経細胞のプログラム細胞死に関する研究（代謝）
Studies on programmed cell death induced by conjugated fatty acids in neuronal cells
15．マウス粘膜免疫成立メカニズム解析と環境アレルゲンの減感作への応用（代謝）
Studies for the mechanism of the mucosal immunity of mice and the application for desensitization of environmental allergens
16．造血幹・前駆細胞特異的シグナルによるAhRを介したベンゼンの造血毒性誘発機構（センター長）
Mechanism of hematopoietic stem-cell-specific toxicity induced by benzene exposure, mediated through aryl hydrocarbon receptors
17．各々のマイクロアレイによるエクソン毎の遺伝子発現データの絶対定量化技術の開発（毒性）
Establishment of a method to measure absolute expression levels of all exons using microarrays
18．生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した活性酸素障害発現機構（毒性）
Mechanism of functional impairment of the hematopoietic stem cell niches by oxidative stress in the site of xenobiotic interrelationship
19．マウス体節パターン形成におけるNotchリガンドDll1, Dll3の機能的差異（毒性）
Functional differences between Notch ligands Dll1 and Dll3 in mouse somite pattern formation

（二国間交流事業）

1．プロテオーム解析を用いたインド産植物ギムネマの抗糖尿病作用メカニズムの解析（遺細）
Screening and characterization of active constituents from an antidiabetic plant Gymnema montanum and its pharmacological evaluation using genomic and proteomic approach
2．樹立ヒト肝前駆細胞株HepaRGを用いたヒト肝幹細胞の機能維持・分化の機構解明（薬理）
Molecular mechanism of human hepatic progenitor cell proliferation and differentiation HepaRG cell line

（挑戦的萌芽研究）

1．社会共生系形成過程における個の適応と連鎖に関する研究（毒性）
Adoptive behavior associated with social maturation in male mice

（研究成果公開促進）

1．生理活性脂質データベースLipidBank（所長）
Lipid Bank: data base of bioactive lipids

（特別研究員奨励）

1．水道中汚染物質であるMXの発がん性に関する細胞メカニズムの研究（変異）
Studies on carcinogenic mechanisms of MX of contaminants in the tap water

がん研究助成金（厚生労働省）

1．個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究（変異）
Basic research on prediction and prevention of cancer with whole animals

2．細胞を用いたがん治療感受性予測法に関するゲノム解析研究（遺細）
Genomic analysis for prediction of sensitivity towards cancer therapy
3．ヒトがん発生に係わる環境要因及び感受性要因に関する研究（変異）
Study of the causes of human cancer related to sensitivity and environmental condition

食品等試験検査費（厚生労働省）

1．食品添加物安全性再評価費・変異原性試験（変異）
Mutagenicity of food additives
2．畜水産食品中の残留有害物質に係る資料の収集・解析及び毒性試験（レバミゾール）（病理）
Mechanistic study on toxicity/carcinogenicity of some drug residues contained in food products of animal origin（levamisole）
3．食品等の規格基準の設定等に係る試験検査（衛微）
Studies for establishment of standards and specifications on foods
4．食品中の食品添加物分析法の設定（食添）
Establishment of analytical methods for food additives in foods
5．食品添加物一日摂取量調査（食添）
Estimation of daily intake of food additives
6．既存添加物の成分規格の設定（食添）
Research on specifications of natural food additives
7．器具・容器包装等の規格基準に関する検討（食添）
Studies on specifications and standards for utensils, packages, etc
8．遺伝子組換え食品の検査法の外部精度管理について（代謝）
Proficiency test for the detection methods of genetically modified foods
9．食品添加物安全性再評価費・慢性・発がん性併用試験（ラット）（トウガラシ色素，アカネ色素，N－アセチルグルコサミン，セイヨウワサビ抽出物）（病理）
Chronic toxicity and carcinogenicity tests in rats (Paprika colour, Madder colour, N-acetylglucosamine, Horseradish extract)
10．水質試験検査（水質管理調査・未規制物質基準化検討・水道水質分析に係る外部精度管理調査）（生活）
Standardization of analytical methods for drinking water
11．食品中の汚染物質の一日摂取量調査（食品）
Estimation of daily intake of contaminants in foods
12．食品中の汚染物質に係わる試験法の開発及び実態調査（食品）
Development of test methods for contaminants in foods and actual survey of the food contaminants
13．食品中の汚染物質に関する試験法の見直し検討（食品）
Studies on the revision of test methods for contaminants in foods
14．国際的に汎用されている添加物の指定に向けた調査研究等（食添）
Research on specifications and standards of the food additives used internationally toward the designation
15．水道水質検査の精度管理に関する研究（生活）
Research on the quality control in drinking water examination
16．食品添加物の規格基準の設定に関する試験（食添）
Establishment of specifications and standards of food additives
17．食品中のかび毒に係る試験検査（衛微）
Development of analytical method for determination of mycotoins in food
18．かび毒リスクプロファイル作成（衛微）
Creation of risk profile for mycotoxins
19．食品中の汚染物質等の一日摂取量調査（衛微）
Estimation of daily intake of mycotoxin
20．未指定添加物等対策（食添）
Research on unspecified additives
21．健康食品のトランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異原性試験（毒性）
Transgenic rat mutation assays of an ingredient in a health food
22．食品添加物安全性再評価費・90日間投与試験（ラット）（没食子酸，ツヤプリシン）（病理）
Ninety-days toxicity studies of natural food additives in rat（Gallic acid, Thujaplicin）
23．第9版食品添加物公定書策定に向けた一般試験法等の検討（食添）
Studies on general tests for Japan's Specifications and Standards for Food Additives, 9 th edition
24．加工食品中の残留農薬等に関する分析法開発（食品）
Development of analytical methods for agricultural chemical residues in processed foods
25．安全性未承認GM食品監視対策（代謝）
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
26．輸出国における農薬等の使用状況等調査（情報）

Studies on the use of pesticides and veterinary drugs in exporting countries

27. 既存添加物の安全性に関する試験（毒性）
Toxicity studies of designated food additives

28. トキシコゲノミクス手法を用いた食品添加物の安全性確認に資する研究（毒性）
Studies on safety evaluation for food additives by using toxicogenomics technology and related basic research

29. 残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法の開発・検証に関する試験（食品）
Development and validation of official analytical methods for the introduction of the positive list system for agricultural chemical residues in foods

30. 食品に含有されるヒドロコルチゾン調査（食品）
Survey of hydrocortisone content in foods

31. 調理済食品におけるリステリア・モノサイトゲネスに関する調査（食管）
Research on Listeria monocytogenes in ready-to-eat foods

32. 食品･添加物等規格基準に関する試験検査（食管）
Studies on specifications and standards for food and food additives

33. イチョウ葉エキス中の有害物質の分析（代謝）
Determination of toxic compounds in Ginkgo biloba extract

34. アシタバ中のフロクマリン類の分析（代謝）
Determination of furocoumarin derivative in Angelica keiskei

家庭用品等試験検査費（厚生労働省）

1. OECD高生産量化学物質の健康リスク評価（評価）
Studies on screening information data set of OECD high production volume chemicals

2. 有害物質含有家庭用品の規制基準に関する試験検査（医療）
Studies for the control of household products containing harmful substances

3. 家庭用品による健康被害防止に関する試験検査（医療）
Studies on the prevention of health hazards due to household products

4. 家庭用品からの揮発性有機化合物（VOC）放散に関する研究（生活）
Studies on the emission of volatile organic compounds from household products

厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（厚生労働省医薬食品局）

1. アカゲザルの薬物自己投与試験法を用いた薬物依存性の基礎的研究（毒性）
Studies on drug dependence using drug self-administration techniques in rhesus monkys

2. 麻薬・向精神薬・指定薬物等の標準品製造に関する研究（生薬）
Preparation of the reference standards of narcotics, psychotropic drugs and designated substances for the identification

3. 医療用後発医薬品再評価品質規格設定等（溶出試験規格の設定等）（薬品）
Reevaluation of generic prescription drugs by dissolution tests and application of dissolution specifications

4. 毒物劇物指定調査のための毒性試験の実施（毒性）
Acute toxicology studies for chemicals

5. 毒物劇物の指定に係る毒性情報等の調査および評価研究（情報）
Studies on the toxicological information and evaluation of chemicals for designation of poisonous and deleterious substances

6. 医薬品使用実態調査（医安）
Drug utilization study

7. 安全安心次世代医療機器開発の迅速化評価技術開発（医療）
Development of novel evaluation techniques for the accelerated development of next-generation medical devices

8. 化粧品成分の分析法に関する研究（生活）
Studies on the analytical methods for cosmetic ingredients

9. 医療用後発医薬品品質確保対策に係る調査（生活）
Survey for quality ascertainment of generic drugs, Chinese herbal drug, quasi drugs and cosmetics

10. タール色素等毒性試験法に関する調査研究（毒性）
Studies on safety evaluation for artificial colours by using toxicogenomics technology and related basic research

11. 次世代医療機器評価指標作成事業（医療）
Development of guidances for the approval process of brand-new medical devices

12. 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究（医安）
Studies on safety of medicinal treatment to nursing women

13. 遺伝子多型探索調査事業（医安）
Examination international study organizations of pharmacogenetics related to severe adverse drug reactions
14. 東アジア人における遺伝子多型の民族差に関する研究（医安）
Population differences on minor allele frequencies of genetic polymorphisms within East Asians
15. 構造活性相関手法による有害性評価手法開発(評価)
Development of quantitative structure activity relationship (QSAR)-based hazard assessment methodologies

環境省環境保全調査費

1. 国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査（生活）
Survey of air pollutants at National Auto-exhaust Monitoring Station in Tokyo

食品健康影響評価技術研究委託(内閣府食品安全委員会)

1. 毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究（医安，病理，変異，評価）
Study on uncertainty of toxicity data and the extrapolation to humans
2. 腸管出血性大腸菌の牛肉を介したリスクに及ぼす要因についての解析（衛微）
Analysis of factors related to risk of enterohemorrhageic Escherichia coli infection via beef
3. 遺伝子組換え食品等のアレルゲン性・腸管免疫影響のインビトロ評価系の開発（代謝，食管）
Study on the development for the evaluation method of allergenecity and intestinal mucosal immunity of genetically modified foods
4. 化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした肝発がんリスク評価系の構築（病理）
Construction of a mechanism-based analysis to evaluate hepatocellular hypertrophy leading to liver tumors by chemicals with enzyme induction potential
5. 定量的リスク評価の有効な実践と活用のための数理解析技術の開発に関する研究（食管）
Study on developing mathematical analysis methods for effective conduct and application of quantitative risk assessment
6. かび毒・きのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発 （衛微，代謝，病理）
Development of the risk assessment methods based on the consideration of generated factor of mycotoxin and mushroom toxin

消費者政策調査費（内閣府消費者庁）

1. 安全性審査済の遺伝子組換え大豆（A2704-12系統）の定量検査法の確立と標準化（代謝）
Standardization and development of quantitative detection method for authorized genetically modified soybeans (A2704-12 line)

ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業

1. 医薬品開発の効率化を指向したヒトCYP分子種発現細胞系を用いる新規ヒト肝薬物代謝評価系の確立（薬理）
Development of the efficient analytical methods for the drug metabolism using human CYP molecule expression system
2. 代替毒性試験法の評価と開発に関する研究（病理，変異）
Development and validation of alternative assays for toxicology
3. 医薬品の安全性監視と安全性監視計画立案のための医薬品安全性情報の解析，評価に関する研究(情報)
Study on drugs safety information for pharmacovigilance by using adverse event reporting database
4. ファーマコゲノミクス情報に基づいた医薬品の有効性及び安全性評価系の開発と医薬品開発への応用（機能，医安）
Development of pharmacogenomics-based evaluation methods for drug efficacy and safety and its application to drug development
5. バイオ医薬品の特性解析及び品質・安全性評価法の開発（生物，遺細）
Development of characterization and evaluation methods to ensure the quality and safety of biotechnology products
6. 先端技術を応用した製剤の品質確保と評価に関する研究（薬品）
Studies on ensuring and evaluating quality of pharmaceuticals produced using state of the art technology
7. 転写制御因子ネットワークによる次世代の動脈硬化予防治療薬開発に関する基礎的研究（遺細，機能）
Studies on the transcriptional regulation of atherosclerosis and metabolic diseases for development of new drugs

8．西洋ハーブ及び新一般用漢方処方構成生薬の品質確保と評価に関する研究（生薬）
Studies on quality assurance and evaluation of western herbs and crude drugs used in OTC Kampo formulae
9．免疫調整作用に基づく医薬品探索とその安全性評価技術の開発（代謝）
Development of the method for search of drugs based on immuno-modulatory effect and for safety evaluation
10．グリア細胞をターゲットとした創薬のための評価科学基盤の確立（薬理）
Establishment of the drug potency assessment system for the development of the glia-targeted drugs

保健医療分野における基礎研究推進事業（医薬基盤研究所）

1．抗がん剤の薬物応答予測法の開発と創薬への応用（薬品，生活，機能，医安，薬理）
Development of the estimation methods for responsiveness to anti-cancer drugs and its application to diagnosis and novel drug development
2．ユビキチンリガーゼCHIPプロモーターのエピゲノム情報操作による革新的乳癌治療法の開発（薬理）
Epigenetic regulation of CHIP ubiquitin ligase as a new target for breast cancer therapy.

国際協力事業団調査研究費

1．不正医薬品対策に関する研究（薬品）
Studies on measures for counterfeit and substandard drugs

喫煙科学研究財団研究助成金

1．代謝酵素の誘導と発がんの修飾に関する研究（病理）
Studies on induction of metabolic enzymes and modification of carcinogenesis

社団法人日本動物実験代替法学会研究助成金

1．樹状細胞を含む3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性試験代替法（生活）
Development of *in vitro* alternative method of skin sensitization test using three-dimensional human skin model consisting of dendritic cells

財団法人日本公定書協会研究補助金

1．近赤外分光法を用いた医薬品の規格・基準の設定に関する研究（薬品）
Studies on standardization for pharmaceutical quality analysis by using near-infrared spectroscopy

国立成育医療センター成育医療研究委託費

1．胚性幹細胞を用いたin vitro試験法に関わる文献や国際動向の調査研究（毒性）
Studies on the international information and standards for toxicological in vitro test using embryonic stem (ES) cells.

一般試験研究費（基盤的研究費等試験研究費）

1．高機能性製剤の品質確保と評価に関する研究（薬品）
Studies on ensuring and evaluating quality of highly-functional pharmaceuticals
2．健康食品による健康被害防止のための研究（生薬，代謝）
Studies on evaluation of quality of food health products to prevent health damage caused by themselves
3．ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築（薬理）
Development of a novel drug toxicity testing system using human iPS cells
4．動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発現機序に関する研究（病理）
Studies on mechanisms and evaluation methods for ovarian toxicity using animal models
5．酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究（病理）
Studies on involvement of oxidative stress in carcinogenesis process
6．胎児期・新生児期化学物質曝露による新たな毒性評価手法の確立とその高度化に関する研究（病理）
Studies on establishment of new methodology for detection of chemical induced adverse effects on offspring exposed during perinatal period
7．細胞組織加工医薬品の規制の枠組に係る国際的動向の評価に関する研究（遺細）
Comparative Study on U.S. and European Regulatory Frameworks for Cell/Tissue-Based Medicinal Products
8．構造活性相関に基づく食品香料化合物の安全性予測調査（食添，変異，評価）
Study on safety prediction of food flavoring agents on the basis of structure activity relationship
9．発達期における腎毒性評価系の確立に関する研究（病理）

Establishment of evaluation systems on kidney toxicity during developmental period

財団法人コスメトロジー研究振興財団補助金

1．再構築培養皮膚および角膜を用いた遺伝毒性の評価（薬理）
Evaluation of genotoxocity using human skin and corneal equivalent models

財団法人持田記念医学薬学振興財団研究助成金

1．動脈硬化症における新規エストロゲン受容体GPR30の機能解析（薬理）
Study on a novel estrogen receptor GPR30 in atherosclerosis

注：アンダーラインは研究代表者・主任研究者が所属する部を示す

部名略称

薬品部……薬品
生物薬品部……生物
生薬部……生薬
遺伝子細胞医薬部……遺細
医療機器部……医療
生活衛生化学部……生活
食品部……食品
食品添加物部……食添
食品衛生管理部……食管
有機化学部……有機
機能生化学部……機能
代謝生化学部……代謝
衛生微生物部……衛微
安全情報部……情報
医薬安全科学部……医安
安全センター長……センター長
毒性部……毒性
薬理部……薬理
病理部……病理
変異遺伝部……変異
総合評価研究室……評価

平成21年度の一斉取締試験等の処理状況は次のとおりである。

区　　分	処　理　件　数		対前年度増減数	対前年度増減率
	前年度	平成21年度		
		件	件	%
一斉取締試験	135	84	△ 51	62.22
特別行政試験*	80	88	8	110.00
合　　計	215	172		

＊あへんのモルヒネ含有率試験のみ

一斉取締試験の処理実績は次のとおりである。

平成21年度一斉取締試験判定別件数実績表

合格	不合格	無判定	合計
84	0	0	84

平成22年度衛研報告第128号 人名索引

A

Abe, Yutaka （阿部 裕） 278, 306
Adachi, Reiko （安達玲子） 215, 263, 264, 321, 322, 323, 324, 369, 374
Aiba, Yurie （相場友里恵） 298
Aisaki, Ken-ichi （相崎健一） 223, 225, 280, 330, 331
Akiyama, Takumi （秋山卓美） 194, 278, 305
Akiyama, Hiroshi （穐山 浩） 211, 212, 213, 214, 215, 216, 263, 264, 279, 320, 321, 322, 323, 324, 362, 369, 374
Ali, Ramadan （ラマダン アリ） 345
Amanuma, Hiroshi （天沼 宏） 264, 325
Amanuma, Kimiko （天沼喜美子） 264, 325, 369, 374
Asakura, Hiroshi （朝倉 宏） 78, 278, 307, 308
Aso, Yukio （阿曽幸男） 165, 271, 283, 360, 361, 362, 363, 366
Azuma, Yuichiro （東 雄一郎） 280

C

Cho, Young-Man （曺 永晩） 233, 237, 238, 239, 280, 338, 340, 341
Chung, Mi Hwa （鄭 美和） 174, 256, 289, 290,
Cui, Hongyan （崔 紅艶） 319

D

Demizu, Yosuke （出水庸介） 205, 206, 317, 318, 319

F

Fukuhara, Kiyoshi （福原 潔） 203, 204, 263, 291, 315, 316, 317, 339, 362, 363
Fukushima, Kumiko （福島久美子） 279
Furukawa,Yoko （古川容子） 71, 297, 298
Furusho, Noriko （古庄紀子） 194
Furuta, Birei （古田美玲） 292

G

Goda, Yukihiro （合田幸広） 101, 171, 172, 174, 175, 176, 177, 178, 256, 272, 275, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 306, 316, 350, 360, 361, 362, 363, 364, 366, 371, 372
Grúz, Petr （ピーター グルーズ） 242, 245, 246, 341, 342, 343, 344, 345, 370

H

Hachisuka, Akiko （蜂須賀暁子） 58, 169, 324
Haishima, Yuji （葩島由二） 184, 258, 295, 296, 360, 363, 364, 365
Hakamatsuka, Takashi （袴塚高志） 173, 174, 256, 272, 289, 290, 350, 360, 366, 372
Harakawa, Noriko （原川則子） 210, 319, 320
Hara-Kudo, Yukiko （工藤由起子） 121, 122, 200, 201, 202, 262, 273, 278, 311, 313, 314, 360, 361, 369
Harazono, Akira （原園 景） 169, 286, 287
Hasegawa, Ryuichi （長谷川隆一） 132, 210, 219, 227, 250, 266, 274, 280, 319, 320, 326, 327, 328, 329, 361, 363, 376
Hashii, Noritaka （橋井則貴） 167, 169, 272, 275, 285, 286, 287, 308, 363
Hayashi, Yuzuru （林 譲） 193, 322
Hibi, Daisuke （日比大介） 278, 309, 339, 340
Hirabayashi, Yoko （平林容子） 221, 222, 226, 227, 329, 330, 361, 369
Hirahara, Yoshichika （平原嘉親） 278, 306
Hirata-Koizumi, Mutsuko （平田睦子） 246, 247, 269, 270, 274, 280
Hirose, Akihiko （広瀬明彦） 27, 153, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 269, 270, 274, 280, 281, 298, 299, 300, 301, 319, 331, 346, 347, 348, 353, 356, 357, 358, 360, 361, 362, 363, 364, 370, 375
Hiyama, Yukio （檜山行雄） 1, 165, 166, 167, 253, 271, 284, 285, 315, 349, 360, 361, 362, 363, 366, 370, 371
Hojo Maki （北條麻紀） 267, 335, 337
Honma, Masamitsu （本間正充） 39, 241, 242, 293, 294, 326, 333, 335, 336, 338, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 351, 356, 360, 361, 362, 363, 370, 375
Hori, Tamaki （堀 環） 229
Horibata, Katsuyoshi （堀端克良） 338, 342, 344, 345, 346
Hosoe, Junko （細江潤子） 288
Hotate, Hitomi （保立仁美） 282
Huang, Xiaoyu （黄 笑宇） 287
Hyuga, Masashi （日向昌司） 255, 271, 285, 286, 316, 363

I

Igarashi, Katsuhide （五十嵐勝秀） 222, 223, 224, 225, 233, 329, 330, 331

Igimi, Shizunobu （五十君静信） 78, 81, 195, 196, 197, 260, 261, 273, 278, 306, 307, 351, 360, 362, 364, 365, 367, 368, 373
Ikarashi, Yoshiaki （五十嵐良明） 85, 189, 190, 272, 276, 298, 299, 361, 363, 364
Inoue, Kaoru （井上　薫） 232, 233, 234, 235, 236, 280, 338, 339, 340, 341, 342,344, 346
Inoue, Tohru （井上　達） 136, 221, 222, 226, 227, 266, 274, 280, 281, 329, 330, 336, 360, 361, 362, 363, 376
Inoue, Tomoki （井上知紀） 230, 231, 243, 334, 338, 339, 340, 342, 343
Irie, Kaoru （入江かをる） 341
Isama, Kazuo （伊佐間和郎） 184, 185, 276, 294, 295, 296, 361, 363, 365
Ishida, Seiichi （石田誠一） 229, 257, 360
Ishii, Rika （石井利華） 302, 304
Ishii, Yuji （石井雄二） 230, 231, 278, 309, 338, 339, 340
Ishii-Watabe, Akiko （石井明子） 170, 271, 272, 285, 286, 287, 328, 360, 363, 366
Ishikawa, Itaru （石川　格） 186, 258, 275, 296, 297, 361
Ishikura, Keiko （石倉恵子） 167, 254, 285
Ishizuka, Naoko （石塚菜穂子） 301
Ishizuki, Kyoko （石附京子） 305
Ito, Yusai （伊藤裕才） 194, 238, 259, 278, 305
Itoh, Satsuki （伊藤さつき） 167, 169, 286, 287
Itoh, Yoshinori （伊藤嘉典） 309, 310
Izutsu, Ken-ichi （伊豆津健一） 163, 252, 282, 283, 363

J

Jin, Meilan （金　美蘭） 309, 339, 340
Jinno, Hideto （神野透人） 71, 189, 276, 297, 298, 363, 372

K

Kajikawa, Akinobu （梶川揚申） 196, 197
Kamakura, Hiroyuki （鎌倉浩之） 171, 172, 275, 288
Kamata, Eiichi （鎌田栄一） 246, 248, 269, 270, 280, 281, 346, 347, 360, 361, 363, 364
Kamata, Yoichi （鎌田洋一） 200, 203, 262, 273, 278, 279, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 351, 360, 362, 368, 369
Kanayasu-Toyoda, Toshie （豊田淑江） 170, 286, 287, 311
Kanda, Yasunari （諏田泰成） 332
Kaniwa, Nahoko （鹿庭なほ子） 210, 211, 219, 220, 266, 280, 319, 320, 326, 327, 328, 360, 361, 363, 369, 374, 375
Kaniwa, Masaaki （鹿庭正昭） 65, 188, 189, 258, 275, 360, 361, 363, 364, 372
Kanno, Jun （菅野　純） 138, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 233, 250, 251, 267, 274, 280, 281, 298, 301, 329, 330, 331, 346, 347, 354, 360, 361, 362, 363, 364
Kanno, Shinji （菅野慎二） 312, 314, 315
Kasuga, Fumiko （春日文子） 261, 306, 307, 308, 325, 352, 360, 361, 362, 363, 364, 368, 373
Katafuchi, Atsushi （片渕　淳） 242, 245, 342, 344, 345
Kato, Reiko （加藤玲子） 258, 276, 296, 361, 364
Katori, Noriko （香取典子） 210, 219, 271, 282, 319, 320, 327, 360, 361, 362, 363, 366
Kawakami, Tsuyoshi （河上強志） 184, 185, 186, 276, 295, 296
Kawamura, Maiko （河村麻衣子） 172, 175, 177, 178, 290, 291, 306
Kawamura, Yoko （河村葉子） 17, 117, 191, 193, 194, 243, 259, 272, 277, 278, 299, 300, 304, 305, 306, 351, 360, 361, 364, 367
Kawanishi, Toru （川西　徹） 95, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 252, 253, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 360, 361, 362, 363, 364, 370
Kawasaki, Hiromi （河崎（内田）　裕美） 193, 277, 304, 305
Kawasaki, Nana （川崎ナナ） 98, 167, 168, 169, 204, 216, 254, 271, 272, 275, 285, 286, 287, 308, 316, 349, 353, 363, 364, 366, 371
Kijima, Aki （木島綾希） 230, 231, 309, 338, 340
Kikuchi, Hiroyuki （菊地博之） 291
Kikuchi, Yutaka （菊池　裕） 293, 294, 311, 324, 345, 363, 364
Kikura-Hanajiri, Ruri （花尻（木倉）瑠理） 172, 175, 176, 177, 178, 257, 272, 275, 290, 291, 292, 306, 360, 361, 362, 363, 366, 372
Kim, Su-Ryang （金　秀良） 210, 211, 219, 319, 320, 326, 327, 328
Kitagawa, Hiroko （北川博子） 286, 287
Kitajima, Satoshi （北嶋　聡） 225, 274, 280, 281, 330, 331, 361
Kobayashi, Tetsu （小林　哲） 170, 272, 285, 286, 287, 363
Kodama, Yukio （児玉幸夫） 221, 222, 226, 227, 294, 309, 311, 329, 330, 338, 339, 340, 360, 363
Koide, Tatsuo （小出達夫） 254, 271, 284, 285, 366, 371
Koizumi, Tomoko （小泉朋子） 241, 328, 343
Kojima, Hajime （小島　肇） 144, 145, 267, 268, 274, 280,

332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 342, 343, 344, 346, 347, 348, 354, 355, 360, 363, 364
Kojima, Yasushi （小嶋 靖） 325
Kondo, Kazunari （近藤一成） 213, 214, 264, 279, 320, 321, 322, 323
Konishi, Yoshiko （小西良子） 121, 198, 199, 200, 202, 203, 262, 273, 278, 279, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 351, 353, 360, 361, 362, 363, 364, 368, 373, 374
Kubota, Hiroki （久保田浩樹） 193, 277, 278, 304, 305
Kubota, Kunihiro （窪田邦宏） 264, 325
Kubota, Reiji （久保田領志） 190, 191, 276, 299, 300, 301, 360
Kumita, Wakako （汲田和歌子） 338, 342, 346
Kurebayashi, Hideo （紅林秀雄） 332, 363
Kurihara, Masaaki （栗原正明） 29, 205, 206, 317, 318, 319, 363
Kuriwaki, Jun-ichi （栗脇淳一） 331, 332
Kurose, Kouichi （黒瀬光一） 219, 266, 282, 320, 326, 327, 328

L

Lee, Youn-Kyu （李 演揆） 194

M

Machii, Kenji （町井研士） 78, 198, 310, 368
Maeda, Hatsuyo （前田初代） 325
Maekawa, Keiko （前川京子） 209, 210, 211, 219, 319, 320, 327, 328
Makiuchi, Takashi （牧内隆司） 325, 374
Makiyama, Daiki （牧山太樹） 212, 320, 321, 322, 323
Maruyama, Takuro （丸山卓郎） 171, 172, 175, 176, 288, 372
Masuda, Mitsuteru （増田光輝） 334, 336, 337
Masumura, Kenichi （増村健一） 243, 244, 269, 338, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 360, 361
Matsuda, Rieko （松田りえ子） 114, 162, 192, 193, 276, 277, 301, 302, 303, 304, 313, 360, 361, 362, 367, 373
Matsugami, Toshiko （松上稔子） 330
Matsumoto, Mariko （松本真理子） 246, 270, 280
Matsuoka, Atsuko （松岡厚子） 50, 65, 108, 184, 185, 188, 275, 276, 294, 295, 296, 297, 350, 351, 360, 361, 362, 363, 364, 367
Matsuoka, Hideki （松岡英樹） 321, 322, 323
Matsushima, Yuko （松島裕子） 222, 227
Matsutani, Sachiko （松谷佐知子） 313
Mikawa, Tsuyoshi （箕川 剛） 193, 305
Miyahara, Makoto （宮原 誠） 192, 301, 302, 303, 304, 360
Miyahara, Michiko （宮原美知子） 200, 273, 311, 313
Miyajima, Atsuko （宮島（田畑）敦子） 177, 230, 281, 290, 332, 360, 361, 362, 369
Miyazaki, Tamaki （宮崎玉樹） 283, 363
Miyazaki, Yusuke （宮崎祐典） 311
Mizunuma, Shuko （水沼周子） 289
Mizuta, Ysuko （水田保子） 280
Mizutani, Noriko （水谷紀子） 312, 314, 315
Monden, Shuko （門田修子） 81, 307
Mori, Ryouhei （森 亮平） 311
Morikawa, Kaoru （森川 馨） 129, 218, 264, 265, 279, 325, 326, 360, 361, 363, 364, 369, 374
Morikawa, Tomomi （森川朋美） 235, 280, 341
Morita, Takeshi （森田 健） 218, 265, 273, 279, 326, 333, 335, 353, 354, 360, 361, 364
Muraoka, Hitomi （村岡ひとみ） 364
Mutsuga, Motoh （六鹿元雄） 194, 272, 278, 306

N

Nagaoka-Hamano, Megumi （長岡（浜野） 恵） 296
Naito, Mikihiko （内藤幹彦） 125, 206, 207, 208, 319, 320, 369, 374
Nakajima, Osamu （中島 治） 211, 215, 216, 279, 311, 320, 323
Nakamura, Atsushi （中村 厚） 215, 323, 324
Nakamura, Fumi （中村文美） 211, 214, 320
Nakamura, Kosuke （中村公亮） 211, 212, 213, 214, 321, 322, 323
Nakamura, Rika （中村里香） 58, 324
Nakamura, Ryosuke （中村亮介） 58, 216, 217, 218, 324
Nakano, Tatsuya （中野達也） 34, 220, 273, 274, 326, 327, 363
Nakaoka, Ryusuke （中岡竜介） 184, 188, 258, 275, 297, 350, 361, 363, 364, 372
Nakazawa, Kenichi （中澤憲一） 229, 230, 331, 332, 363
Nemoto, Satoru （根本 了） 276, 277, 301, 302, 361, 367, 372
Niimi, Naoko （新見直子） 242, 245, 341, 342, 343, 345, 346
Niimi, Shingo （新見伸吾） 170, 255, 285, 286, 316, 360, 362, 363, 371
Nishijima, Masahiro （西島正弘） 91, 161, 360, 361, 362, 363, 364

Nishikawa, Akiyoshi （西川秋佳） 136, 147, 224, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 243, 244, 268, 278, 280, 281, 294, 309, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 360, 361, 362, 363
Nishimaki-Mogami, Tomoko （最上（西巻）知子） 208, 209, 211, 263, 319, 320
Nishimura, Tetsuji （西村哲治） 71, 85, 111, 190, 191, 192, 249, 251, 259, 276, 297, 298, 299, 300, 301, 304, 331, 347, 360, 361, 362, 364, 367
Noda, Mamoru （野田　衛） 261, 278, 308, 309, 352, 360, 364, 368, 373
Nohmi, Takehiko （能美健彦） 149, 231, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 268, 309, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 360, 361, 363, 364, 370

O

Obama, Tomoko （小濱とも子） 298, 300, 301
Obitsu, Saemi （小櫃冴未） 215, 323
Ogata, Jun （緒方　潤） 178, 275, 291, 292, 366
Ogawa, Kumiko （小川久美子） 280, 338, 339, 340, 341, 361
Ogawa, Yukio （小川幸男） 222, 227, 363
Ohnishi, Takahiro （大西貴弘） 199, 200, 262, 273, 278, 311, 312, 313
Ohno, Akiko （大野彰子） 203, 204, 315, 316
Ohno, Yasuo （大野泰雄） 143, 247, 248, 249, 252, 270, 271, 282, 331, 332, 334, 336, 337, 347, 348, 360, 361, 362, 363, 364
Ohoka, Nobumichi （大岡伸通） 209, 319
Ohta, Tsuyoshi （太田　剛） 283
Ohta, Yuko （太田有子） 325, 374
Ohtsuki, Takashi （大槻　崇） 193, 277, 278, 304
Okada, Yumiko （岡田由美子） 81, 278, 306, 307
Okuda, Haruhiro （奥田晴宏） 123, 203, 204, 205, 206, 219, 253, 262, 263, 265, 273, 282, 315, 316, 317, 318, 320, 327, 328, 353, 360, 361, 362, 363, 364, 369, 370, 371
Okuhira, Keiichiro （奥平桂一郎） 319
Ono, Atsushi （小野　敦） 44, 247, 248, 249, 270, 280, 281, 334, 337, 347, 348, 357, 360, 361, 370
Ootsuka, Aya （大塚　文） 325
Oshizawa, Tadashi （押澤　正） 292, 294
Ota, Yukiko （大田悠紀子） 237, 238, 297, 298

Q

Qin, Yan （秦　艶） 287

S

Saeki, Mayumi （佐伯真弓） 328
Sai, Kimie （佐井君江） 211, 228, 250, 282, 320
Saisho, Kazuhiro （最所和宏） 275, 291, 292
Saito, Eiko （齋藤栄子） 167, 285
Saito, Haruna （齋藤はる奈） 164, 283
Saito, Shizuka （齊藤静夏） 276, 277, 302, 304,
Saito, Yoshiro （齋藤嘉朗） 132, 210, 211, 219, 220, 265, 266, 280, 282, 320, 326, 327, 328, 363, 364
Saitoh, Minoru （斉藤　実） 222, 227
Sakai, Shinobu （酒井信夫） 215, 264, 321, 322, 323
Sakai, Takatoshi （坂井隆敏） 192, 276, 277, 301, 302, 304, 361, 367
Sakai-Kato, Kumiko （加藤くみ子） 167, 254, 285, 362, 363, 371
Sakamoto, Tomoaki （坂本知昭） 165, 166, 253, 271, 284, 360, 361, 362, 363, 366, 371
Sakamoto, Yohei （坂本洋平） 339, 340, 341, 342
Sakata, Kozue （坂田こずえ） 212, 214, 321, 322, 323
Sakoda, Hideyuki （迫田秀行） 186, 187, 258, 275, 294, 296, 297, 350, 361, 364
Sakuma, Hisako （佐久間久子） 312
Sakuraba, Mayumi （櫻庭真弓） 241, 343
Sassa, Akira （佐々　彰） 245, 343, 345
Sato, Kaoru （佐藤　薫） 229, 331, 332, 347, 361, 375
Sato, Kyoko （佐藤恭子） 193, 194, 259, 272, 277, 278, 299, 300, 304, 305, 351, 360, 361, 363, 367
Sato, Yoji （佐藤陽治） 179, 180, 181, 182, 257, 258, 292, 361, 363, 365, 366, 367
Sato, Yuji （佐藤雄嗣） 58, 321
Sato, Yukiko （佐藤由紀子） 205, 206, 317, 318
Sato, Michio （佐藤道夫） 186, 187, 258, 296, 363
Satoh, Rie （佐藤里絵） 212, 216, 217, 218, 324
Sawada, Rumi （澤田留美） 187, 188, 258, 276, 296, 297, 361
Sekino, Yuko （関野祐子） 137, 331
Sekita, Kiyoshi （関田清司） 222, 227, 274, 329, 360, 363
Seshime, Yasuyo （勢〆康代） 289, 290
Shibata, Hiroko （柴田寛子） 164, 283
Shigemoto-mogami, Yukari （重本（最上）由香里） 331, 332
Shimizu, Kumiko （清水久美子） 190, 191, 299, 300, 301
Shimomura, Hiroko （下村裕子） 290
Shiramasa, Yuko （白政優子） 304
Shoda, Takuji （正田卓司） 291, 316, 363
Suenaga, Emi （末永恵美） 289

Sugimoto, Naoki （杉本直樹） 190, 191, 194, 276, 299, 300, 301, 304, 305, 360, 372
Sugiyama, Emiko （杉山永見子） 210, 219, 220, 266, 319, 320, 326, 328
Sugiyama, Kei-ichi （杉山圭一） 202, 203, 262, 273, 278, 279, 310, 312, 313, 314, 315, 374
Sunouchi, Momoko （簾内桃子） 177, 230, 257, 290, 332, 356
Suzuki, Hodaka （鈴木穂高） 198, 307, 308, 362
Suzuki, Kazuhiro （鈴木和博） 106, 257, 258, 292, 293, 294, 360, 361, 362, 363
Suzuki, Takayoshi （鈴木孝昌） 183, 292, 293, 294, 345, 363
Suzuki, Takuo （鈴木琢雄） 170, 272, 285, 286, 287
Suzuki, Yuhta （鈴木裕太） 231, 309, 338, 339, 340

T

Tada, Atsuko （多田敦子） 190, 191, 194, 278, 299, 300, 304, 305
Tada, Minoru （多田 稔） 170, 271, 272, 285, 286, 287
Tahara, Maiko （田原麻衣子） 190, 191, 299, 300, 301
Takagi, Atsuya （高木篤也） 330, 331, 346, 347, 360, 361, 362, 363
Takahashi, Mika （高橋美加） 270, 280
Takahashi, Miwa （高橋美和） 224, 232, 233, 234, 235, 236, 280, 338, 339, 340, 341, 342, 344, 346
Takahashi, Yu （高橋 雄） 225, 330, 361
Takakura, Daisuke （高倉大輔） 287
Takami, Shigeaki （高見成昭） 233, 237, 238, 280, 338, 340, 341, 342, 344, 346
Takamune, Makiko （高宗万希子） 243, 245, 344
Takatsuki, Satoshi （高附 巧） 192, 277, 302
Taketa, Yoshikazu （武田賢和） 339, 340, 341
Takita, Yoko （瀧田葉子） 298
Tanabe, Shihori （田邊思帆里） 179, 182, 183, 258, 292, 293, 294, 372
Tanaka-Kagawa, Toshiko （香川（田中）聡子） 71, 189, 276, 297, 298
Tanemura, Kentaro （種村健太郎） 225, 330, 331
Tatebe-Sasaki, Chiye （建部（佐々木）千絵） 193, 277, 278, 304, 305
Tatewaki, Naoko （立脇直子） 320
Teshima, Reiko （手島玲子） 58, 127, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 263, 264, 279, 311, 320, 321, 322, 323, 324, 360, 362, 363, 369, 374
Thiruppathi, Suresh （スレッシュ ティルパッティ） 292, 294
Toda, Miou （登田美桜） 265, 279, 325, 326
Tohkin, Masahiro （頭金正博） 210, 219, 266, 280, 319, 320, 326, 327, 328, 329, 354, 361, 363
Tokumoto, Hiroko （徳本廣子） 290, 291
Toyoda, Naomi （豊田尚美） 338, 340, 342, 343, 346
Tsutsumi, Tomoaki （堤 智昭） 277, 301, 302, 303, 304, 372
Tuboi, Isao （壷井 功） 329, 330

U

Uchida, Eriko （内田恵理子） 169, 257, 272, 292, 360, 363
Uchino, Tadashi （内野 正） 85, 190, 228, 251, 259, 272, 298, 299, 372
Uchiyama, Nahoko （内山奈穂子） 177, 178, 275, 290, 291, 292, 366
Uematsu, Miyuki （植松美幸） 188, 258, 275, 297, 361
Ukai, Akiko （鵜飼明子） 344
Umemura, Takashi （梅村隆志） 222, 227, 230, 231, 243, 278, 281, 309, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 351, 356, 360, 361, 362, 363, 364, 369
Uneyama, Chikako （畝山智香子） 265, 273, 279, 325, 326, 362, 369, 374
Usami, Makoto （宇佐見 誠） 230, 332

W

Wakana, Daigo （若菜大悟） 173, 288, 289
Watanabe, Maiko （渡辺麻衣子） 200, 202, 273, 311, 314
Watanabe, Takahiro （渡邊敬浩） 192, 259, 277, 301, 302, 303, 304, 313, 351, 362, 364, 367, 372, 373

Y

Yamada, Masami （山田雅巳） 240, 243, 244, 245, 343, 344, 345, 347, 360, 361, 370
Yamaguchi, Miku （山口未来） 306
Yamaguchi, Teruhide （山口照英） 98, 169, 170, 180, 181, 182, 204, 216, 255, 256, 257, 271, 272, 275, 285, 286, 287, 292, 293, 311, 316, 328, 349, 350, 360, 361, 362, 363, 364, 366, 371, 376
Yamamoto, Masaya （山本雅也） 281, 361
Yamamoto, Miyako （山本 都） 265, 279, 325, 326, 360, 361, 369
Yamamoto, Shigeki （山本茂貴） 78, 81, 118, 194, 200,

272, 278, 306, 307, 308, 351, 352, 360, 361, 362, 363, 364, 367, 373
Yamazaki, Takeshi （山崎　壮） 190, 191, 194, 238, 260, 272, 278, 299, 300, 304, 305, 346, 351, 360, 362, 363
Yasuda, Satoshi （安田　智） 182, 183
Yasuhiko, Yukuto （安彦行人） 330
Yasui, Manabu （安井　学） 338, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 375
Yomota, Chikako （四方田千佳子） 162, 163, 164, 252, 271, 282, 283, 360, 361, 362, 363, 366, 370
Yoshida, Hiroyuki （吉田寛幸） 165, 282, 283
Yoshida, Midori （吉田　緑） 232, 233, 235, 236, 237, 280, 294, 338, 339, 340, 341, 342, 344, 346, 356, 360, 361, 362, 363, 364, 370, 375

国立医薬品食品衛生研究所報告第128号キーワード索引（アルファベット順）

A

ABINIT-MP 34
acid extraction test 185
Acrylamide 235, 239
activin E 226
Acute Myeloid Leukemia 222
acute myeloid leukemia 227
adaptive mutation 241
Adenoma 233
adipocytes 171
ADRP 209
adverse reaction 265, 266
aflatoxin B_1 203
aflatoxins 203
aggression 226
aging 241, 246
Akil 208
Akt2 236
alanine dosimeter 192
Alizarin 232, 233
allele frequency 220
allergen 217
Allergenicity 217
allergenic protein 215
allergenic substance 212
Allergenome 217
allergy test 216
alternative method 193
Ames tester strain 245
Ames tests 39
amino acid substitution 246
Aminoguanidine 239
amorphous 163
AMPA 170
aneugen 65
animal study 189
annealing 165
anthocyanin 173
anti-allergic activity 190
anti-thyroid agents 224
antigene 206
antioxidant 204, 260
antioxidative activity 260
anxiety 226
APC/C 209
apoE 208
Apollon 207
Apoptosis 215
apoptosis 179, 207, 264
Apotosis 168
APPI 199
a rat medium-term multi-organ bioassay 233
A rat thyroid carcinogenesis model 233
a rat two-stage hepatocarcinogenesis model 236
archaea 243, 244
aromatic primary amines 189
arrayed primer extension 213
artificial joint 187
aryl hydrocarbon receptor 225, 226
Aspergillus novofumigatus 173
asymmetric benzoylation 206
AT1R 179
Atractylodes lancea rhizome 172
Atractylodes rhizome 172
Atractylon 192
azo-dye 194
azo dye 65

B

baby toy 17
bacteria 260
basket apparatus 162
behavior 225
Benzene 222
benzene 227
Benzene and Toluene 189
benzoic acid 193
benzotriazole ultraviolet absorber 270
benzotriazole UV absorber 246
beverage 262
bilberry 173
bile acid 209
bile alcohol 209
bile salt export pump 219
bilirubin 248
bioimmobilization 254
bioinformatics 217
biological Markers 270

biological markers 248, 249
biological samples 177
biologic drug 204
biomarker 220
BioStation Viewer 34
biscuit 199
Bisindole alkaloid 178
Bisleuconothine A 178
Bisnicalaterine A 171
bisphenol A 17
bone marrow-derived cell 255
Bone Marrow Cells 222
bone marrow cells 227
brain-derived neurotrophic factor 223
Brain retardation 234
brominated flame retardant 58
Brominated flame retardants (BFRs) 234
Bromocripchne 236
BSL3 laboratory 78
Bt11 212
Buckwheat 218
buckwheat allergen 218
buckwheat allergy 213
buffalo 195
BWp16 218

C

c-myc 50
CAFI 34
Campylobacter 195
Campylobacter 261
Campylobacter jejuni 262
cancer 258
cannabicyclohexanol 179
capillary electrophoresis 184
Carcinogenicity 232, 236, 237
carcinogenicity 251
Carcinoma 233
cardiac hypertrophy 180, 258
carminic acid 191
casein kinase I 161
catechin 204
catechins 202
catechol 231
CD14 200
CDA 220
CDAM 34
Cdh1 209
cell death assay 264
cell growth 183
cell therapy 258
cepaic acid 194
ceramide 161
CERT 161
charged aerosol detection 174
chemical risk assessment 269
Chicken meat 217
children's toxicology 228
Chronic toxicity 236, 238
chrysotile B 65
Claudins 200
Clostridium perfringens 200
coagulopathy 248
cochineal dye 191
codex 259
collagen 259
combination 257
common gene profiles 221
comparability 252
complain 201
complaint 262
complete genome 196
conformational analysis 205
conformational search 205, 206
connexin 188
consumption of potassium permanganate 194
contamination survey 199
control 195, 261
Convulsion 237
copper transporter 219
core protein 162
cosmetics 85
crab 264
crosslinked polyethylene 187
crude drugs 171
crustaceans 215
Cry3Bb1 216
Crystal reservoir system 254
Ct value 193
cyclamic acid 194
cyclin B1-Cdk1 208
cyclooxygenase 186
CYP2B4 210

CYP2B6 211
CYP2C9 210
Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) 189
cytokine 197
Cytotoxicity 200
cytotoxicity 184

D

data analysis 193
databases 161
data evaluation 265
DEHP 186
deletion 241, 243
DEN 231
deoxynivalenol 199, 203
deoxyribonucleic acid (DNA) 214
Designated substances 176
detection 266
Detection Method 264
detection method 260
detection methods 264
determination 85
developmental exposure 224
Developmental hypothyroidism 234
Developmental toxicity 234
developmental toxicity 58, 230, 247
dexamethasone 207
DHA 209
diacylglycerol kinase 183
diaminotoluenes 243
diarrhetic shellfish poison 198
dibutyltin 247
diclofenac 229
differentiation 183
Diffusion reflectance 253
dinB 241
Direct Analysis in Real Time (DART) 175, 257
dissolution test 252
diurnal cycle archaea 244
DNA-protein crosslink 245
DNA adduct 245
DNA analysis 177
DNA binding 213
DNA cleavage 206
DNA double-strand breaks (DSBs) 241
DNA polymerase 242
DNA topology 240
domoic acid 225
Donryu rat 233
dose distribution 192
dose rate 243
Double strand break (DSB) 242
Doxorubicin 167
doxorubicin 164
Doxorubicinol 167
drug-induced liver injury 266
drug-induced myopathy 266
drug-metabolising enzymes 229
drug delivery system 254
drug design 29
drug evaluation 252
drug products 252
drug resistant bacteria 195
drug response 265, 266
drug safety 264
Dry-resistance 196
dry-resistance 196
duplex (multiplex) real-time PCR 214
dye 189

E

early exposure-delayed effect 228
ecotoxicity 186
EGF receptor 236
EHEC 261
electrolyzed water 262
Eleostearic Acid 215
Eleutherococcus Senticosus Rhizome 173
ELISA 212, 215, 264
embryo 230
embryotoxicity 230
emission of volatile organic compounds 71
emulsion 164
enantiomers 167
Endotoxin 200, 262
Enhanced approach 253
ent-cycloechinulin 173
Enterobacter sakazakii 195, 261
Enterotoxin 200
enterotoxin 260
epigenetic modification 223
ER 174

erroneous incorporation 242
ES cells 182
estrogen 174, 256
Estrogenic activity 174
ethnic-difference 220
eucalyptus 190
evolution 241
existing chemicals 44
Extracellular Matrix 168

F

F344 rats 232, 236, 238
Fag e 1 213
fatigue 187
Fc-fusion protein products 170
FcRn 170
FFCH 233
FGF 255
FGF-1 208
fibers 65
Filamentous fungi 202
FILM 34
FISH 50
Fish 217
fission 171
flax 212
FLIP-L 207
Fluorescence labeling 176
FMO 34
FMO-MD 220
follow-on biologics 252
food additive 194
Food Allergen 264
food allergen 215
food allergy 264
foodborne pathogens 202
food contact article 17
food contact articles 259
Food contaminant 235
food hygiene 262
food irradiation 192
food poisoning 260
food safety 265
Food Safety Commission 261
free arachidonic acid, kidney 251
free fatty acid 198
freeze-drying 163, 253
Fullerene 188
fullerenes 244
FUMI theory 193
fumonisins 202
function 210
Fusarium mycotoxin 199
fusion 171
FXR 209

G

G-protein coupled receptors 258
GALAS rats 235
gap-junctional intercellular communication 228, 250
GC-FPD 171
GC-MS 178, 185
GC/MS 186
GE animal 216
gemcitabine 220
gender-related difference 246, 270
gene expression profile 247
Gene Expression Regulation 222
gene expression regulation 227
genetically modified (GM) 214
genetically modified food 216
Genetically modified foods 217
genetically modified organism 212, 213
genetically modified organism (GMO) 213, 214
Genetic polymorphism 189
genetic polymorphism 210, 211
genetic variation 219
Genotoxicity 39, 239
genotoxicity 243, 246
genotoxicology 269
germ cell development 224
germ cell mutagens 218
GHS 218, 265
ginkgo 174
GLP 265
GluR2 170
glycopeptide 169
Glycoproteins/Carbohydrates 168
glycosaminoglycan 184
glycosylase 245
GMP 1
gpt assay 269

gpt delta 241
gpt delta rats 231
gpt delta transgenic mouse 243
gpt delta transgenic rat 243
gpt delta transgenic rodent 269
grain products 202
grape 182
growth phase 243, 244
Growth retardation 234
Guideline 1

H

H-ras gene 239
halophilic 164
hazard classification 218
hazard identification 269
headspace gas chromatography (HS-GC) 193
health damages 258
health food 173
health foods 215
helix 205
hematopoietic niches 226
Hemoglobin adduct 235
HepaRG cells 229
hepatitis C virus 162
hepatitis C virus (HCV) 257
hepatocytes 257
hepatotoxicity 248, 270
hexabromocyclododecane 58
high performance liquid chromatography 194
High throughput fluctuation Ames test 240
hippocampal CA1 region 224
hippocampus 223
historical control data 248
HLA-B locus 266
HNK-1 170
homologous recombination 245
Homologous recombination (HR) 242
homologous recombination (HR) 241
hormone replacement therapy 257
household goods 186
household products 71, 258
HPLC 85, 199
HPLC-ECD 193
HPV 270
HPV programme 270
human DNA polymerase kappa 246
human mesenchymal stem cells 50
Human Proteome Organisation Human Disease Glycomics/Proteome Initiative 168
human skeletal muscle myoblasts 183
Hunteria zeylanica 171
hydrolysis 220
hygienic management 262
hypersensitivity 225
hypoxia 229

I

IC-MS/MS 192
ICH 1, 263
ICH Q8 254
IEL 198
IFIE 34
IFIE Map 34
IFN-β 165
IgE binding test 216
immune responses 198
immunosuppressant 264
immunotoxicity 58
implant failure 187
Indian celery 172
indium 230
indoor air 71
infection 261
infectious disease 264
Inflamed capsular regions 239
inflammatory response 165
Inhibition of PolY by reverse gyrase DNA damage 240
inhibitor 210
INN 169, 263
insects 215
in silico toxicity prediction 27
Inspection 1
interlaboratory studies 215
Interleukin-6 166
internal transcribed spacer 173
In vitro and *in vivo* mutation assay system 239
in vitro safety evaluation 50
in vivo genotoxicity assay 244
iPS cells 181, 182
irinotecan 211

ISO/IEC 17025　78
isoxathion oxon　191

J

JAN　169, 263
Japan　199
Japanese　219
joint prosthesis　187
Juvenile toxicity　237
JWH-018　178, 179

K

Kampo　256
Karashi-mentaiko　195
$KBrO_3$　231
Kidney　232, 251
kidney diseases　249
kinetic resolution　206
knocked out mutant　196
Kojic acid　238
kokuto extracts　190
Kratom　176

L

L-Glutamate transporter　229
labeling　264
Lactobacillus　197, 198, 260
Lactobacillus rhamnosus　196
lactoferrin　196
Lao People's Democratic Republic　195
large chamber test method　71
large intestine　198
LC-MS　176
LC/MS　177, 199, 260
LC/MS/MS　199
LC/MS^n　169
LC/time of flight mass spectrometry　199
lead　184, 185
leafy vegetable　192
Lentiviral vector　165
Leuconotis griffithii　178
Lewis-motif　169
ligase chain reaction (LCR)　214
lipidomics　161
lipid particle　164
lipid peroxide　246
lipoplex　165
lipopolisaccharide　203
liposome　164
Listeria monocytogenes　195
Liver　232
liver　44
Long-term treatment　236
loss of heterozygosity (LOH)　242
Low-dose effect　242
LPS　200, 262
Lucidin　232
Lucidin-3-*O*-primeveroside　232
luciferase　216
lunatic fringe　225
luteoskyrin　199
LXR　208

M

macrophage inflammatory protein 1alpha　229
Madder color　232
Malus hupehensis　175
Mammary tumors　239
marble-burying behavior　177
mass spectrometry (MS)　257
mast cell　216
Maternal exposure　234
MD-2　200, 262
mechanism　261
MEF2c　226
melamine　265
menopausal syndrome　174, 256
Menoprogen　174
Menschutkin reaction　220
mesothelial proliferative lesions　249
metabolism　263
metal product　185
Methimazole　234
method　266
methods validation　259
microbe　262
microbial contamination　201
microbiological risk assessment　261
microbiology　197
micro RNA　255

microtube 213
migration 259
mild heat stress 183
milk 81
milk and milk products 265
mimotope 218
Mineral oil method 202
mineral water 192
mitochondria 171
Mitragyna speciosa 172
mobility 165
molecular marker 258
molecular recognition 206
monkey 247
monoclonal antibody products 170
mouse lymphoma assay (MLA) 242
MP2 34
multi-institutional study 168
multiple primer extension 213
multiplex PCR 214
mutagenicity testing 269
mutant frequency 269
Mutant TNF 165
mutant vitamin D receptor (Arg274Leu) 29
mutation 241, 261
MWCNT 249
Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* 81
mycotoxin 262
MyD88 262
myocardial infarction 255

N

N-acetylglucosamine 236
N-OH MDMA 177
Nano/microparticles 239
Nanomaterials 188
nanomaterials 251
nanomedicines 254
nanoparticle 190
nanoparticles 244
NANOS2 224
nanoscale titanium dioxide particles 229
Naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone 178
National Institute of Health Sciences 78
natural antioxidant 190
neural progenitor 207
Neurogenesis 223
neuron 182
Neuronal migration 234
Neurotoxicity 188, 235, 237
NF-kB 207
niflumic acid 229
NIR 253
nisin 195, 260
nisin A 260
nitric oxide 203, 205
nivalenol 199, 203
NLS 207
NMR 178
NO 231
nodular hepatocellular hyperplasia 231
nomenclature 161
non-approved or unauthorized pharmaceuticals 29
non-clinical study 257
non-controlled psychotropic substances 29
non-CpG pDNA 165
nonhomologous end-joining (NHEJ) 241
nonylphenol 17
nopaline synthase terminator 212
normal human astrocytes 188
Notch signal 225
novoamauromine 173
NSAIDs 186
nuclear factor-kappaB 183
nucleic acid amplification test (NAT) 257
nucleoside diphosphate kinase 164

O

O-glycosylation 168
obsessive-compulsive disorder 177
ochratoxin A 202
OECD 270
OECD test guideline 265
oleamide 179
Oligodendroglial development 234
oligopeptide 205, 206
onion 194
opioid agonists 176
optimization 193
organophosphorus pesticide residue 171
organotin compounds 186
Osteolathyrism 235

Overseas drug safety information 264
oxfendazole 231
oxidative stress 182, 231
oxidized nucleotides 242
oxidized pyrimidine 245
oxytocin 204
ozokerite (ozocerite) 194

P

paddle apparatus 162
paint film 184
paper product 194
PARP-1 215
Parp-1 241
pasteurization 81
PCDD/Fs 186
PCR 214
PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 172
peanut butter and peanut butter-containing products 265
peptide 205
peptide conformation 206
peptide nucleic acid 206
perchlorate 192
perfluorooctanoate 228, 250
performance verification test 162
peripheral arterial disease 255
peroxisome proliferatore 251
pesticide 191
PFOA 237
PFOS 237
Pharmaceutical Affairs Law 1
Pharmaceutical Development 1, 254
pharmacogenomics 265, 266
PhIP 245
phloridzin 175
phosphate buffer 204
phosphodiesterase 180
phosphorylation 208
photon excitation 205
phthalate 17
phytochemicals 171
phytoestrogen 175, 257
plant 81
platelet aggregation inhibition 173
pneumonia 250
pollution 262
polylactide plastics 185
polymerase chain reaction 212
polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 173
polymorphs 167
polyphenol 190, 204
polyploidy 184
polystyrene particles 184
polyunsaturated fatty acids 263
Potassium perchlorate 237
poultry meat 261
Powdered Infant Fomura 261
powdered infant formula 195
PPAR delta 230
precision 193
prenatal exposure 225
Preservation 202
preservative 85
prevalence 201
prevention 262
preventive measures 258
primary aromatic amine 194
principal component analysis 204
PRNP knockout cattle 216
probabilistic modeling 261
probiotic 196
Prolactin blockade 236
proline 206
prostaglandin E1 164
Prostaglandin E2 166
protein 253
protein-DNA interaction 167
protein-protein interaction 240
protein formulation 163
protein kinase C 183
proteoglycan 184
proteomics 220
pseudoPG probe 184
Psilocybe argentipes 177
psychotropic plants 175
psychotropic substances 178
PTEN 236
PTX 179

Q

Q-IWG 253
Q11 253
qNMR 192
QSAR 29, 189
qualitative detection method 212
quality 180, 181, 182
quality assurance 259
quality attribute 254
Quality by design 254
quality control 252
quality evaluation 204
Quality System 1
quantitative analysis 214
quantitative NMR 191, 192
Quantitative Structure-Activity Relationships 44
Quinolone antibiotics 253

R

Rac 179
radiation 243
Raf kinase 183
Raman 254
rapid methods 197
rapid screening 257
Rat 235, 236, 237, 239
rat 58, 230
Rats 239
rDNA internal transcribed spacer 172
rDNA internal transcribed spacer sequence 172
REACH 267
Real-time analysis 166
real-time multiplex polymerase chain reaction 212
real-time PCR 193, 216
receptor-mediated toxicity 228
Receptors 200
recombinant 197, 198, 260
reference material for quality assurance test 198
regenerative medicine 258
registration 188
release 164
repeated dose toxicity 44
replication restart 245
residual solvent 193
respiratory syncytial virus 250
retail foods 202
retina 179
retinoic acid 179
retrieved implants 187
review 260
Rhabdomyosarcoma 233
risk assessment 27, 44, 203, 270
risk evaluation 269
Risk Management 1
risk management 260
RNA interference 255
robotic surgery 188
Rubiadin 232, 233
RXR 209

S

safety 180, 181, 182, 258
safety assessment 216
Salmonella 196, 201
Salmonella Typhimurium 265
Salmonella typhimurium 240
screening 240
seawater 201
secondary structure 205
segmentation clock 225
selective antagonist 230
Semicarbazide hydrochloride 235
Sensitivity 39
septic shock 225
serum mesothelin 249
Seseli diffusum 172
sexing 230
Shihoro 192
shortage of acetonitrile 193, 194
short hairpin RNA 255
short interfering RNA 255
Shrimp 201
shrimp 264
side-chain chiral center 206
SIDS initial assessment meeting 270
silicate nanoparticle 254
single-walled carbon nanohorns 184
single nucleotide polymorphism 266
skin penetration 190
skin sensitization 189
small intestine 198

soft drink 201
sol-gel 254
Soluble interleukin-6 receptor 166
somatic stem cells 180
Sophora japonica 174
sorbic acid 193
SOS response 241
soybean 215
Soybean extract 238
Specificity 39
Spi⁻ assay 269
stability 165
stabilization 163, 253
standard addition method 193
Staphylococcus 260
statistics 248
stem 263
stem cell 258
stem cells 257
stemness 258
steric gate 246
Stevens-Johnson syndrome 266
stilbene 205
stochastic gene profiles 221
strain differences 222, 227
stress-induced mutagenesis 241
stress responses 241
Structural activity relationship (SAR) 39
structure-activity relationship 27
Subchronic toxicity 238
subunit 164
sugar beet (*Beta vulgaris* L.) 214
Sulfadimethoxine 239
sulfadimethoxine 233
sulfated hyaluronan 188
suppression 186
suppression of RNA 224
surgical navigation system 188
Survival 201
Synthesis process 166
Systems Biology 244
Systems biology 243

T

TA100 and TA98 240
TDDS 166, 254
TDH 201
TDI 269
terahertz pulsed imaging 166
terahertz spectroscopy 167
teratogenicity 247
terpene lactone 174
terrein 173
tert-butylhydroquinone 193
Testicular toxicity 235
test method 259
Tetrabromobisphenol A 237
tetrabromobisphenol A 250
Tetrabromobisphenol A (TBBPA) 234
textile products for infant and baby 189
TGFb 236
thalidomide 247
thermostable direct hemolysin 201
three-dimensional culture 259
Thyroid follicular carcinoma 239
Thyroid hormones 234
ticlopidine 211
Time-of-flight mass spectrometry 176
tin 2-ethylhexanoate 185
titanium dioxide 251
titanium oxide 190
Tk mutants 242
TLR4 262
TLR9 165
tocotrienol 231
TOFMS 175
tokishakuyakusan 256
total organic carbon 194
toxic epidermal necrolysis 266
toxicity 248, 262
toxicogenomics 248, 249, 270
traditional medicine 256
TRAIL 207
transcription factor 167
Transmembrane TNF 165
Transporter 211
TRB3 209
triacylglycerol 171
tropomyosin 215
Trp53-deficient mice 221
TRP channel 180, 258
tulobuterol 166
tumor promotion 228, 229, 250

U

UHPLC 166
Ultra-high-performance liquid chromatography 167
unique sequence fragment 217
UPLC-MS/MS 177
Uteirne carcinogenesis 236

V

vaccine 260
validation 197
vector 197
VEGF 255
Vibrio parahaemolyticus 201
Vibrio vulnificus 201
vimentin 162
viral safety 257
virus 261
VISCANA 34
vitamin E 187
vitrigel 259
Voacanga africana 177
Vobasine-Vobasine bisindole alkaloid 171
VSD 269

W

wax 194
wear 187
wheat 212
Wnt signaling 207

X

X-ray crystal structures 210, 211
xanthylium 194

Y

Y-family DNA polymerase 245
yeast glucomannan 213

Z

ZBP1 165
zinc finger 167
1,2,5,6,9,10-Hexabromocyclododecane (HBCD) 234
1-Pentyl-3-(1-naphthoyl) indole 178
^{1}H-NMR 204
^{1}H NMR 204
^{13}C NMR 204
^{15}N NMR 204
2-DE 230
2D-DIGE 217
2S albumin 218
6-Propyl-2-thiouracil 234
90-day study 235

HLA結合アッセイ 255
HLAトランスジェニックマウス 255
*in silico*予測方法 255
Percellomeトキシコゲノミクス 267
T細胞を用いたアッセイ 255

α,α-disubstituted α-amino acid 205, 206
α,β-dehydrophenylalanine 205
α-aminoisobutyric acid 205
β-hexosaminidase 190

安全性 254, 255, 256
安全性試験 268
安全性評価 267, 268
安定性 162
遺伝子組換えコメ 214
遺伝毒性 268
医薬品 192
医薬品開発 255
医薬部外品 267, 268
飲料水 259
化学物質 267
核酸医薬品 257
カテキン 263
カビ毒 262
過硫酸化コンドロイチン硫酸 169
がん化学予防 268
環境影響 267
感染症 262
漢方処方エキス 256
がんリスク 268
機種間差 162
基準値設定 262
キャピラリー電気泳動法 169
グリコシレーション 255

化粧品　268
決定論的生体反応　267
検査法　262
抗酸化剤　263
校正用標準液　162
コメットアッセイ　268
細菌性食中毒　262
サルモネラ検出法　200
次世代医療機器　259
実態調査　192
住居　262
食品　268
食品中のカビ毒　262
浸透圧測定　162
水質基準　259
製剤開発　263
生体調節障害の毒性学　266
製品化　259
生物薬品　169
生薬　256
総アフラトキシン　262
多層カーボンナノチューブ　267
探索的臨床試験　252
逐次改正　259
中皮腫　267
治療用タンパク質　255
低用量影響　266
デザインスペース　263
電算毒性学　267
天然物医薬品　256
糖鎖解析　255
糖鎖関連医薬品　255
動物実験　268
動物実験代替法　252, 267, 268
毒性遺伝子シグナル　267
毒性学　267
鶏挽肉　200
内分泌機能の概念の拡張　266
ナノマテリアル　267
日本薬局方　169, 256
認証値　162
認証標準物質　162
バイオ医薬品　254
バイオ後続品　254, 255, 256
培養表皮モデル　268
評価指標　259
評価書　262
標準化　256
非臨床試験　252
品質　254, 255, 256
品質・安全性確保　257
品質管理　256
品質評価　254
複合影響　267
不純物　255
分析法　192
マイクロドーズ臨床試験　252
未殺菌液卵　200
免疫原性　255
もち米　214
レスベラトロール　263

国立医薬品食品衛生研究所報告第127号の訂正

国立医薬品食品衛生研究所報告第127号39～43頁「V79細胞および正常ヒトアストロサイトに対するフラーレンとその誘導体の細胞毒性」の著者及び所属を、次の通り訂正並びに追加する。

著　者（正）　V79細胞および正常ヒトアストロサイトに対する
フラーレンとカーボンナノチューブおよびその誘導体の細胞毒性
山田貴史，山越葉子*，石川　烈，石川　格，土屋利江，松岡厚子#
Cytotoxicity of fullerene [60], carbon nanotube, and their
derivatives in V79 cells and cultured normal human astrocytes
Takashi Yamada, Yoko Yamakoshi*, Tsuyoshi Ishikawa, Itaru Ishikawa,
Toshie Tsuchiya, and Atsuko Matsuoka#

（誤）　V79細胞および正常ヒトアストロサイトに対する
フラーレンとカーボンナノチューブおよびその誘導体の細胞毒性
山田貴史，鄭　連淑，土屋利江，松岡厚子#
Cytotoxicity of fullerene [60], carbon nanotube, and their
derivatives in V79 cells and cultured normal human astrocytes
Takashi Yamada, Yeon-Suk Jung, Toshie Tsuchiya, and Atsuko Matsuoka#

所　属（追加）　*Department of Radiology and Department of Chemistry,
University of Pennsylvania

国立医薬品食品衛生研究所報告への投稿について

投　稿　規　定

1．**投稿内容**：国立医薬品食品衛生研究所で行った研究業務とする．

2．**種類**：原稿は，特論，総説，研究論文，ノート，資料，ステートメントとする．そのほか業務報告，誌上発表，単行本，行政報告，学会発表，レギュラトリーサイエンス関連会議報告などを収載する．その他，必要に応じて編集委員会で認められたもの．

特論：国立医薬品食品衛生研究所の研究業務に関連する主題について，ある特定の視点から系統的に整理・論述したもので，編集委員会が執筆を依頼する．

総説：数年以上にわたって行われた研究や調査を中心にして，特定の主題について包括的・系統的に総括したもので，投稿により受理する．

研究論文：新知見を含むか，あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので，投稿により受理する．

ノート：断片的ではあるが，新知見を含むか，あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので，投稿により受理する．

研究に関する資料：試験，製造又は調査などで，記録しておく必要のあるもので，投稿により受理する．

ステートメント：レギュラトリー関連学会などで発表した内容の報告で，投稿により受理する．

業務報告：所長，各部長が過去１年間（前年度）の業務成績，研究業績をまとめた報告．

誌上発表：国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌に発表したものの報告．

単行本：単独又は共同で執筆し，刊行されたもの（国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌以外）の報告．

行政報告：行政の依頼により実施し，報告書を提出したものの報告．

学会発表：学会・シンポジウムで講演したりポスター発表したものの報告．

レギュラトリーサイエンス関連会議報告：レギュラトリー関連会議内容の報告．

3．**用紙及び枚数の制限**：原則としてＡ４用紙（10.5ポイント．日本語；26字×24行，英語；55字程度×24行．日本語は上下左右５cmの余白をとり，英語は上下３cm以上，左右２cm以上あけて印刷）を用いる．原稿の長さは表，図，写真を含め刷り上がりページ数で下記の規定に従う（日本語及び英語の本文は，刷り上り１ページはＡ４用紙約４枚に相当する．また，表，図，写真は，約２枚が刷り上り１ページに相当する）．

特論：原稿を依頼するとき別に定める．

総説：刷り上がり15ページ以内．

研究論文：刷り上がり８ページ以内．

ノート及び資料：刷り上がり５ページ以内．

ステートメント：刷り上がり２ページ以内．

業務報告：各部刷り上がり２ページ以内．

誌上発表：１題目について，日本語；26字×24行以内，英語；55字程度×24行以内．これを目安とする．

4．**原稿の提出**：原稿はWord（MacWordを含む）で作成する．特論，総説，研究論文，ノート，資料，ステートメントでは，表紙(第１頁とする)，英文要旨及びキーワード，本文，文献，図の表題と説明，表の表題と説明，図，表，英文要旨の和訳(参考)の順に通しページ番号を付け，左上をひもなどで綴じて提出する．表紙には，論文タイトル，所属，著者名に加えて，右上部に該当する分類（特論，総説，研究論文，ノート，研究に関する資料，ステートメントなど）を，また右上部に総ページ数及び図表のそれぞれの枚数を記入する．

提出部数は，総説，研究論文については３部（オリジナル原稿１部及びコピー２部），また，ノート，資料については２部（オリジナル原稿１部及びコピー１部）とする．特論，業務報告などの報告類については，オリジナル原稿１部とする．

また，原稿とは別に，原稿の内容（表紙，英文要旨，本文，文献，図の表題と説明，表の表題と説明など）の入った電子ファイルを添付する．

原稿と電子ファイルには所長宛の報告書を添えて，定められた原稿締め切り期日までに編集委員（図書係）宛に提出する．

5．**原稿の審査**：原稿の採否及び分類は，編集委員会が選んだ審査員（総説，研究論文については２名，ノート，研究に関する資料については１名）の意見に基づき編集委員会が決定する．また，必要ならば字句や表現の訂正，図表の書き直しなどを求める．

6．**著作権**：本誌に掲載された論文等の著作権は，当研究所に帰属するものとする．

執　筆　規　定

1．**文体，用語**：常用漢字を用い，現代仮名づかい，新送り仮名の，口語文とし，簡潔で理解しやすい表現にする．全文を英語で書いてもよい．ただし，英文表現が不明瞭な場合には受理しないこともある．

原稿の語句の統一をはかるため，送り仮名，仮名で書くもの，文字の書換え並びに述語などについては，原則として文部科学省用字用語例及び文部科学省公用文送り仮名用例集に従う．［参考：国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（用語例）］

なお，学術用語については文部科学省学術用語集（化学編，植物学編，動物学編，数学編及び物理学編など）に従うことを原則とし，用語集にないものについては学会の慣例に従う．

2．**物質名，化学名**：文中では物質はその名称を漢字,カタカナあるいは英語（アルファベット）で記し，化学式は用いない．例えば「塩酸」と書き，「HCl」としない．英語で書く場合，文中では原則として小文字で始める．

3．**単位，記号，略号，略記**：単位は原則として国際単位系（SI）を用いる．［参考：国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（単位，記号，略号）］

数字と単位記号の間は，必ず半角１文字あける．

また，物質名あるいは分析法などを略記するときは，和文，英文とも最初は正式な名称とともに示す．例えば，「イソニコチン酸（INA）」，「示差熱分析法－ガスクロマトグラフィー（DTA-GC）」と書き，「イソニコチン酸（以下INAと略す）」などとしない．

4．**句読点**：「，」，「．」を用い，「、」，「。」としない．

5．**数字**：算用数字（アラビア数字）を用いる．千（，百万，…）の単位にコンマを付ける．また，必要に応じてローマ数字を用いることができ，慣用語などについては和数字を用いる．（例：一般，二酸化イオウ）

6．**繰り返し符号**：「々」，「ゝ」，「ゞ」は，原則として用いない．ただし，慣用語は用いても差し支えない．（例：徐々，各々）

7．**字体指定**：文字をゴシック体，イタリック体等を分かるように記す．

ゴシック体　例：見出しなど　**概要**

イタリック体　例：学名など　*Papaver somniferum* L.

8．**特論，総説，研究論文，ノート，資料，ステートメントの記載要領**：

8．1．**記載順序**：８．２～８．８の順に書く．

8．2．**題名，著者名**：次の例に従い，表紙（用紙１枚全部）をこれに当てる．なお，所外の共著者の所属は著者名の右に*印（複数のときは*1，*2，…）を記して脚注とする．

例：医薬品の確認試験法に関する研究（第２報）
鎮痛剤のクロマトグラフィー
用賀　衛#・世田一郎*1・東　京子*2
Studies on the Identification of Drugs II
Chromatographic Methods for the Analgesics
Mamoru Yoga#, Ichiro Seta*1 and Kyoko Azuma*2

また，著者の中の１人を，連絡者（Contact person）に指定し，著者名の右肩に#印を記して脚注とする．

脚注例：#To whom correspondence should be addressed:
Mamoru Yoga; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo
158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.200;
Fax: 03-3700-6950; E-mail: mamoru@nihs.go.jp

8．3．**英文要旨**：論文の内容を400語程度で簡潔にまとめる．なお，参考のため和訳を原稿の最後に別紙として付ける．

8．4．キーワード：キーワードは英語（必要に応じ，ラテン名）とし，選定数は５個以内とする．

英文要旨のあと２行あけて“Keywords”の項目を付ける．固有名詞，略語を除き，小文字で記す．各キーワードはカンマで区切り，続けて記載する．単語，句，略語のいずれを用いてもよい．特殊な場合（例：tablets）を除き，単数形とする．また，冠詞はつけない．

8．5．本文：新しいページから書き始める．本文のスタイルは特に規定しないが，内容の重複を避ける．図，又は表がある場合，それらの挿入位置を本文の左側の空欄に明記する．

8．6．引用文献：本文の引用箇所の右肩に[1)]，[2,3)]，[4－6)]のように記し，本文末尾に文献として引用順に出来る限り英文で記載する．なお，和文雑誌・単行本の場合は，ローマ字書きで記載する（ローマ字書きにすると意味が分かりづらい場合には，日本語で記載する）．

雑誌名はChemical Abstracts, PubMed及び日本化学総覧の略記法による．雑誌名はイタリック体（日本語記載の場合を除く），巻数はゴシック体で表し，単行本は書名を省略せず，編者名や出版地も記載する．（原則として，アルファベット，数字，記号は，半角にする．日本語記載の場合，記号は，ハイフン以外全角にする）

例：１）Ito, A., Suzuki, B., Tanaka, C. and Kato, D.: *J. Health Sci. Review*, **7**, 1234-1245 (1997)

２）a) Yamada, E. and Takahashi, F.: *Health Sci. Lett.*, **8**, 2345-2356 (1996); b) Saito, G., Kimura, H. and Inoue, I.: *Health Science Bull.*, **123**, 3456-3467 (1995); c) Ogawa, J.: *ibid.*, **124**, 12-25 (1996)

３）House, J. K.: “Recent Health Science,” 2nd ed., eds. by Morrison, L. and Benjamin, M., Eiken Press Inc., Tokyo, pp. 123-234 (1997)

４）Eiken, T. and Kousei, K.: *Eiken Zasshi*, **234**, 456-467 (1998)

５）斎藤博幸，岩田美保，北島　文，谷本　剛，岡　敏史，鎌倉浩之，川原信夫，関田節子，佐竹元吉，横田洋一，津野敏紀，鈴木英世，山岸恭子，白砂勝也，岩嶋　浄，松浦敬一：医薬品研究，**29**，725-729（1998）

8．7．図：図（Fig.）は提出された原稿を70％縮小して，そのまま版下に用いるので，本文とは別に各々１つずつをＡ４用紙の上に黒で鮮明に作成する．図の作成に際しては刷り上がり１段（幅84mm）か２段（幅175mm）かを考慮し，刷り上がり１段の場合には原図幅120mm，二段の場合には原図幅250mmに収まるようにする．

図には通し番号を付ける（Fig.１., Fig.２., …）．図番号，表題，説明をまとめて別のＡ４用紙に，原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ，最後に「.」を付けない．また，説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）．

例：Fig.１. Influence of enzyme concentration on reductive sugar production

図中の文章は，原則として英語で書き，明朝タイプの書体（70％縮小されたときにも読みやすい大きさの文字）を使用する．図に写真（カラー写真可）を用いる場合には，鮮明なものを使用する．用紙の裏には，論文のタイトル，著者名，図番号及び刷り上がり段数（１段又は２段）を黒鉛筆で記入する．また，本文の左側の空欄に図の挿入位置を記入する．

8．8．表：表（Table）は，本文とは別に各々１つずつをＡ４用紙の上に作成する．表の作成に際しては刷り上がり１段（幅84mm）か２段（幅175mm）かを考慮する．

表には通し番号を付ける（Table１., Table２.,…）．表番号，表題，説明をまとめて別のＡ４用紙に，原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ最後に「.」を付けない．また，説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）．

例：Table１. Classical transgenic mice and carcinogenicity

表中の文章は，原則として英語で書き，表中の項目に関する注は項目の右肩に[a)]，[b)]，…の様に記して示す．

表は，図と同じように活字の版組をしないで提出原稿をそのまま掲載することも可能である．その場合には，明朝タイプの書体（70％縮小されたときにも読みやすい大きさの文字）を用い，刷り上がり１段の場合には原表幅120mm，２段の場合には原表幅250mmに収まるように作成し，鮮明に書き出したものを提出する．表の中に構造式や数式が含まれていたり表の構成が複雑な場合には，そのまま掲載できるような原稿が提出されるのが好ましい．

用紙の裏には，論文のタイトル，著者名及び刷り上がり段数（１段又は２段）を黒鉛筆で記入する（活字の版組をしないでそのまま掲載されることを希望する場合には，その旨も書き加える）．また，本文の左側の空欄に表の挿入位置を記入する．

9．**ステートメントの執筆上の注意**：投稿内容が，レギュラトリーサイエンス関連学会などで既に発表したものである場合には，脚注に例として「本ステートメントは，日本薬学会第120回レギュラトリーサイエンス討論会（2000.3，岐阜）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える．

10．**誌上発表などの記載要領**：誌上発表，単行本，行政報告，学会発表については，別に定める記載要領及び例示に従う．

校　　正

初校は著者が行う．人名，化学名，数値，文献などは特に綿密に校正する．内容の追加，行数の増加は認めない．

平成22年4月20日

国立医薬品食品衛生研究所図書委員会

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（用語例）

注：送りがなについて＿アンダーラインは注意して送るもの，□印は送らないもの．
　＊印は特定のものを指すときは漢字でよいもの．

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
ア	あかるい	明るい	明い
	あきらかに	明らかに	明かに
	あげる	上げる	上る
	あたためる	→加温する	
	あたる	当たる	当る
	あたらしい	新しい	新□しい
	あてる	当てる	当る
	あつかう	扱う	扱□う
	あつめる	集める	集る
	あらかじめ	あらかじめ	予め
	あらたに	新たに	新□たに
	あらためる	改める	
	あらわす	表(現)す	表(現)わす 表→表面に出し示す．著わす 現→かくさずに示す
	あらゆる	あらゆる	全る
	ある	ある	在る，有る
	あるいは	あるいは	或は
	あわ	あわ	泡
	あわす	合わす	合す
イ	いう	いう	言う
	いくぶん	いくぶん	幾分
	いずれ	いずれ	何れ
	いちじるしい	著しい	著□しい
	いっかねん	一カ年	１箇年，一ヶ年
	いっそう	一層	いっそう
	いったん	一端	いったん
	いって	いって	行って
	いる	いる	居る
	いる	入る	
	いれる	入れる	入る
	いわゆる	いわゆる	所請
ウ	うしなう	失う	
	うすい(物)	薄い	薄□い
	うすい(色)	うすい	
	うすめる	→希釈する	薄める
	うちに	うちに	内に，中に
	うながす	促す	促□す
	うる	うる	得る(can or may) →える
	うるおす	潤す	潤□す
エ	えがく	描く	画く
	えらぶ	選ぶ	
	える	得る	(get) →うる
オ	おいて	おいて	於いて
	おおう	覆う	被う
	おおきい	大きい	大い
	おおむね	おおむね	概ね
	おこなう	行う	行□う
	おこる	起こる	起る

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
オ	おそらく	恐らく	
	おそれ	おそれ	恐れ，畏れ
	おだやかに	穏やかに	おだやかに
	おとし	落とし	落し
	おのおの	各々	おのおの
	おのずから	おのずから	自ら
	おびる	帯びる	
	おもな	主な	おもな
	およそ	およそ	凡そ
	および	及び	
	おわる	終わる	終る
カ	かえす	返す	返□す
	かえって	かえって	却て
	かかわらず	かかわらず	拘らず
	かける	欠ける	欠る
	かさねる	重ねる	
	かつ	かつ	且つ
	かっしょく	褐色	かっ色
	かならず	必ず	必□ず
	かねる	兼ねる	兼る
	～から	○○から作る． △△から再結晶 よりは使わない	
	がらす	ガラス	硝子
	かわる	代わる	代る (代理・代人など)
	かわる	変わる	変る(うつりかわる，変化)
	カ月	カ月	箇月
	10カ所	10カ所	10ケ所，10箇所
キ	きしゃく	希釈	
	きめる	決める	決る
	きりあげ	切上げ	切りあげ
	きわめて	極めて	きわめて
ク	くふう	工夫	くふう
	くらい（助詞）	くらい	位
	くらべる	比べる	比る
	くりかえす	繰り返す	繰返□す
	くみあわせ	組合せ(名詞) 組み合せ(動詞)	
ケ	けんだく	懸濁	けんだく
コ	こえる	超える	越える
	こげる	焦げる	焦る
	ここ	ここ	此処
	こころみる	試みる	試る
	こたえ	答え	答(表中)
	こたえる	こたえる	応える
	こと	こと	事＊
	ごと	ごと	毎
	ことなる	異なる	異る
	ことに	殊に	
	この	この	此の

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
コ	こまかい	細かい	細い
	(洗い)こむ	(洗い)込む	
	これ	これ	之
	これら	これら	此等，これ等
サ	さきに	先に	さきに
	さける	避ける	避る
	さげる	下げる	下る
	さしこむ	さし込む	挿し込む(挿入)
	さしつかえない	差し支えない	差支えない
	さまざま	様々	
	さら	皿	さら
	さらに	更に	
シ	しかし	しかし	然し，併し，而し
	しがたい	し難い	
	しげき	刺激	刺戟
	したがう	従う	したがう
	したがって	したがって(接続詞)	
		従って(動詞)	
	したのち(に)	した後(に)	
	しばしば	しばしば	屢々
	しぶい	渋い	しぶい
	しまう	しまう	終う，了う
	しめす	示す	
	しめる	湿る	湿める
	しゃこう	遮光	しゃ光
	しやすい	しやすい	し易い，仕易い
	しゅうまつてん	→終点	終末点
	じゅうぶん	充分，十分	じゅうぶん
	しょうじる	生じる	生ずる
	じょうりゅう	蒸留	蒸溜
	じょじょに	徐々に	
	しらべる	調べる	調る
ス	すくない	少ない	少い
	ずつ	ずつ	宛
	すてる	捨てる	捨る
	すでに	既に	すでに
	すなわち	すなわち	即ち
	すべて	すべて	総て，凡て，全て
	すみやかに	速やかに	すみやかに
セ	せん	栓	せん，セン
	せんじょう	洗浄	洗滌
ソ	そう	沿う	
	そうにゅう	挿入	そう入
	そこ	そこ	其処
	その	その	其の
	そのほか	そのほか	其の他
	それぞれ	それぞれ	夫々
タ	だいたい	大体	だいたい
	たいてい	大抵	たいてい
	たえず	絶えず	絶ず
	たがいに	互いに	たがいに
	たしかめる	確かめる	確める
	だす	だす	出す
	ただ	ただ	唯，只
	ただし	ただし	但し
	ただちに	直ちに	直に
	たとえば	例えば	たとえば
	ために	ために	為に
チ	ちいさい	小さい	小い
	ちかづく	近づく	近付く，近ずく

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
チ	ちょうど	ちょうど	丁度
	ちょっと	ちょっと	一寸
ツ	ついて	ついて	就いて，付いて
	ついで	次いで	
	づつ	ずつ	宛
	つぎに	次に	つぎに
	つくる	作る	
	つける	付ける	
	つめる	詰める	
	つねに	常に	
テ	ている	呈する	
	できる	できる	出来る
ト	とおり	とおり	通り
	とき	とき	時＊
	ときどき	時々	ときどき
	とくに	特に	
	どこ	どこ	何処
	ところ	ところ	所＊
	ともせん	共栓	共せん
	ともなう	伴う	伴なう
	ともに	共に	
	とりあつかい	取扱い(名詞)	
		取り扱い(動詞)	
ナ	ないし	ないし	乃至
	なお	なお	尚
	なかば	半ば	中ば
	ながら	ながら	乍ら
	なづける	名付ける	名づける
	など	など	等
	ならびに	並びに	
	なるべく	なるべく	成べく，成る可く
ニ	にかわじょう	にかわ状	膠状
	にごる	濁る	
	にそう	二層	2層
	にゅうばち	乳鉢	乳ばち
ヌ	ぬぐう	ぬぐう	拭う
	ぬらす	ぬらす	濡らす
ネ	ねんちゅう	粘稠	
ノ	のぞく	除く	
	のちに	後に	のちに
	のべる	述べる	述る
	のり	のり	糊
ハ	はかり	はかり	秤
	はかる	量る	測る，計る→当用漢字
	はじめて	初めて	初て
	はじめの	初めの	
	はじめる	始める	
	はやい	速い	
ヒ	ひとしい	等しい	
	ひとつ	一つ	
	ひとつづつ	一つずつ	
フ	ふきん	付近	附近
	ふくざつ	複雑	
	ふたたび	再び	
	ふりまぜる	振り混ぜる	振混ぜる
	ふれる	触れる	触る
ホ	ほか	ほか	他，外
	ほど	ほど	程

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
ホ	ほとんど	ほとんど	殆んど
	ほぼ	ほぼ	略々，略ぼ
マ	ますます	ますます	益々
	まぜあわせ	混合せ(名詞) 混ぜ合せ(動詞)	
	まぜる	混ぜる	混る
	また	また	又，亦，復
	または	又は	
	まだ	まだ	未だ
	まったく	全く	
	まで	まで	迄
	まま	まま	侭
ミ	みたす	満たす	満す，充たす
	みとめる	認める	認る
	みなす	みなす	見なす，見做す
ム	むしろ	むしろ	寧ろ
	むずかしい	難しい	六ヶ敷しい
	むすぶ	結ぶ	結ぶ
メ	めずらしい	珍しい	珍い
モ	もうしこみ	申し込み (申込み，申込)	
	もえる	燃える	燃る
	もし	もし	若し
	もしくは	若しくは	
	もちいる	用いる	用る
	もちろん	もちろん	勿論
	もって	もって	以て
	もっとも	最も	
	もっぱら	専ら	もっぱら
	もどす	戻す(もどす)	
	もとに	下に	許に
	もとづく	基づく	基く
	もの	もの	物＊，者＊
	もる	漏る	
ヤ	やすい	やすい	易い
	やはり	やはり	矢張り
	やむをえず	やむを得ず	止むを得ず
	やや	やや	稍々
	やわらかい	柔らかい	柔い，軟かい
ユ	ゆえ	ゆえ	故
	ゆく	行く	
ヨ	よい	よい	好い，良い
	よういに	容易に	
	ようす	様子	ようす
	ようだ(に)	ようだ(に)	様だ(に)
	ようやく	ようやく	漸く
	ようゆう	→融解	熔融
	よほど	よほど	余程
	よる	よる	依る，因る
	より	比較するときに用いる. 例：○○より△△が大きい	
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん	留分	溜分
	りんば	リンパ	淋巴，りんば
ロ	ろう	ろう	蝋(正名はロウ)
	ろうと	漏斗	
	ろかする	ろ過する	

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
ワ	わかる	わかる	分る，判る，解る
	わける	分ける	分る
	わずかに	わずかに	僅かに
	わたって	わたって	亙って

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（単位，記号，略号）

1．SI基本単位の名称と記号

量	単位の名称	単位記号	量	単位の名称	単位記号
長　さ	メートル	m	熱力学温度	ケルビン	K
質　量	キログラム	kg	物質量	モル	mol
時　間	秒	s	光　度	カンデラ	cd
電　流	アンペア	A			

従来用いられてきた重量はほぼ質量に置き換えられるが，当面は用語を併用できる．

2．SI接頭語

SI単位の10の整数乗倍を表すために，SI接頭語が使われる．それらの名称と記号は次のとおりである．

倍　数	接頭語	記　号	倍　数	接頭語	記　号
10	デ　カ(deca)	da	10^{-1}	デ　シ(deci)	d
10^{2}	ヘクト(hecto)	h	10^{-2}	センチ(centi)	c
10^{3}	キ　ロ(kilo)	k	10^{-3}	ミ　リ(milli)	m
10^{6}	メ　ガ(mega)	M	10^{-6}	マイクロ(micro)	μ
10^{9}	ギ　ガ(giga)	G	10^{-9}	ナ　ノ(nano)	n
10^{12}	テ　ラ(tera)	T	10^{-12}	ピ　コ(pico)	p
10^{15}	ペ　タ(peta)	P	10^{-15}	フェムト(femto)	f
10^{18}	エクサ(exa)	E	10^{-18}	ア　ト(atto)	a

例えば，長さの単位mの10^{3}倍はkm，10^{-2}倍はcm，10^{-3}倍はmm，10^{-6}倍はμm，10^{-9}倍はnmとなる．ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する．例えば，mgはμkgと記さない．

3．特別の名称と記号を持つSI組立単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
周波数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	Ω
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンス	S
圧　力	パスカル	Pa	磁　束	ウェーバ	W
エネルギー，仕事，熱量	ジュール	J	磁束密度	テスラ	T
			インダクタンス	ヘンリー	H
仕事率，電力	ワット	W	セルシウス温度	セルシウス度	℃
電　荷	クーロン	C	平面角	ラジアン	rad
電　位	ボルト	V	立体角	ステラジアン	sr
静電容量	ファラド	F	光束	ルーメン	lm
照　度	ルックス	lx	放射能	ベクレル	Bq
吸収線量	グレイ	Gy	線量当量	シーベルト	Sv

4．SIと併用されるSI以外の単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
時　間	分	min	質　量	トン	t
	時	h	圧　力	バール	bar
	日	d	エネルギー	電子ボルト	eV
体　積	リットル	l，L	平面角	度	°

また，圧力はSI単位ではパスカルであるが，血圧等の体内圧力に関しては混乱を避けるため，mmHgを使用できる．

5．その他よく用いられる量と単位記号の例

面　積	m^2，cm^2	体積	m^3，cm^3，l，ml	速　さ	m/s
加速度	m/s^2	波数	cm^{-1}	密　度	kg/m^3，g/cm^3，g/ml
電流密度	A/m^2	磁場の強さ	A/m	モル濃度	mol/l
輝　度	cd/m^2	粘度	Pa・s	動粘度	m^2/s
質量百分率	%	質量百万分率	ppm	質量十億分率	ppb
体積百分率	vol%	湿度百分率	%	回転速度	r/s

エンドトキシン単位　EU

6．よく用いられる記号，略号

融　点	mp	ミハエリス定数	*Km*	標準偏差	S.D.
分解点	mp(dec.)	Rf値	*Rf*	標準誤差	S.E.
沸　点	bp	保持時間	*tr*	紫外吸収	UV
凝固点	fp	50%致死量	LD_{50}	赤外吸収	IR
比　重	*d*	50%有効量	ED_{50}	核磁気共鳴	NMR
屈折率	*n*	経口投与	p.o.	電子スピン共鳴	ESR
施光度	α	静脈投与	i.v.	施光分散	ORD
吸光度	*A*	腹腔投与	i.p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s.c.	マススペクトル	MS
pK値	*pK*	筋肉投与	i.m.		

平成22年度図書委員

大野泰雄	森川　馨	*能美健彦	*柴田寛子
遊佐敬介	緒方　潤	*安田　智	加藤玲子
*杉本直樹	*齊藤静夏	多田敦子	*野田　衛
*杉山圭一	福原　潔	佐井君江	*近藤一成
*登田美桜	東雄一郎	*高木篤也	簾内桃子
吉田　緑	*堀端克良	平田睦子	*瀧田秀生

(*印は編集委員)

編集協力

河本洋子　　犀川真由子

国立医薬品食品衛生研究所報告　第128号

平成22年11月18日　印　刷
平成22年11月25日　発　行

発　行　所　国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
東京都世田谷区上用賀1丁目18番1号

印　刷　所　大進印刷株式会社

○ Copyright, 2010 by National Institute of Health Sciences, 18-1, Kamiyoga 1 Chome, Setagaya-ku, Tokyo, Japan
○ 本紙に掲載された論文等の著作権は，当研究所に帰属するものとする．