

ISSN 1343-4292
CODEN : KISHFC

国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 17 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.123 2005



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 17 年

Bulletin of National Institute of Health Sciences

No.123 2005

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123号第一部

特論

食品安全確保のための理化学的な規格基準設定と摂取量調査 ……米谷 民雄…………… 1

研究論文

日本の医薬品添付文書におけるCYPに関する情報の解析研究

……………平田睦子, 齋藤充生, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一…………… 12

ノート

化粧品に配合が禁止されている成分の分析法に関する研究：アセトヘキサミド ……徳永裕司, 内野 正…………… 19

化粧品に配合が禁止されている成分の分析法に関する研究：塩酸シプロヘプタジン

……………徳永裕司, 内野 正…………… 23

Survey of Volatile Organic Compounds found in Indoor and Outdoor Air Samples from Japan

…香川(田中)聡子, 内山茂久, 松島江里香, 佐々木 陽, 小林 浩, 小林博美, 八木正博, 津野正彦, 荒尾真砂,
池本和美, 山崎 誠, 中島亜矢子, 志水友梨, 大坪泰文, 安藤正典, 神野透人, 徳永裕司…………… 27

新規統合型アレルギーデータベース Allergen Database for Food Safety (ADFS) の構築

……………中村亮介, 手島玲子, 高木加代子, 澤田純一…………… 32

シクロスポリンによるスタチン系薬剤の著しい血中濃度増加作用とその機序及び添付文書における情報の解析

……………平田睦子, 齋藤充生, 三宅真二, 長谷川隆一…………… 37

安全性の問題で市場撤退となったセリバスタチンの最新情報と米国の市販後安全性監視システムの解析

……………齋藤充生, 平田睦子, 三宅真二, 長谷川隆一…………… 41

OECD 化学物質対策の動向 (第7報) 第15回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2002年ボストン)

……………高橋美加, 平田睦子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞…………… 46

研究に関する資料

家庭用品に使用される化学物質の細胞毒性：平成9～16年度対象化学物質の結果

……………五十嵐良明, 鹿庭正昭, 土屋利江…………… 53

「食品安全情報」から－海外における食品化学物質情報の動向

……………山本 都, 畝山智香子, 登田美桜, 森川 馨…………… 57

食品中のアクリルアミドに関する最近の動き－JECFAによる新しいリスク評価を中心に－

……………登田美桜, 畝山智香子, 山本 都, 森川 馨…………… 63

日本人由来の手術切除肝組織提供体制構築の試み……………籾内桃子, 酒見和枝, 窪田敬一, 北 順二, 上川雄一郎,

内田幸介, 三浦慎一, 繁原英治, 藤岡弘之, 大野泰雄…………… 68

国立医薬品食品衛生研究所報告第123号第二部

業務報告	73
平成16年度所外研究員等の受入名簿	136
誌上発表(原著論文)	139
誌上発表(総説・解説等)	217
単行本	237
行政報告	240
学会発表	245
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	301
各審議会, 委員会等について	311
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	315
衛研例会	322
平成16年度に行なった主な研究課題	324
製品検査等の処理状況	334
国立医薬品食品衛生研究所報告第123号人名索引	337
国立医薬品食品衛生研究所報告第123号キーワード検索	343

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.123, Part 1**Special Report**

- Establishment of Standards and Specifications for Chemical Substances in Foods and Evaluation of Exposure to Maintain Food Safety Tamio Maitani 1

Originals

- Improvement of Package Insert CYP Information for Prescription Drugs Marketed in Japan
.....Mutsuko Hirata-Koizumi, Mitsuo Saito, Tsutomu Urano, Shinji Miyake and Ryuichi Hasegawa 12

Notes

- Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Such As Acetohexamide in Cosmetics
..... Hiroshi Tokunaga and Tadashi Uchino 19

- Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Such As cyproheptadine hydrochloride in Cosmetics
.....Hiroshi Tokunaga and Tadashi Uchino 23

- Survey of Volatile Organic Compounds found in Indoor and Outdoor Air Samples from Japan
.....Toshiko Tanaka-Kagawa, Shigehisa Uchiyama, Erika Matsushima, Akira Sasaki, Hiroshi Kobayashi, Hiromi Kobayashi, Masahiro Yagi, Masahiko Tsuno, Masa Arai, Kazumi Ikemoto, Makoto Yamasaki, Ayako Nakashima, Yuri Shimizu, Yasufumi Otsubo, Masanori Ando, Hideto Jinno and Hiroshi Tokunaga 27

- Development of Allergen Database for Food Safety (ADFS): an integrated database to search allergens and predict allergenicityRyosuke Nakamura, Reiko Teshima, Kayoko Takagi and Jun-ichi Sawada 32

- The Incremental Effect and Mechanism Cyclosporine on Blood Concentration of Statins and Stain Package Insert Information in Japan
.....Mutsuko Hirata-Koizumi, Mitsuo Saito, Shinji Miyake, Ryuichi Hasegawa 37

- Withdrawal of Cerivastatin Revealed a Flaw of Post-marketing Surveillance System in the United States
.....Mitsuo Saito, Mutsuko Hirata-Koizumi, Shinji Miyake, Ryuichi Hasegawa 41

- Progress on OECD Chemicals Programme (7) — SIAM 15 in Boston, 2002
.....Mika Takahashi, Mutsuko Hirata-Koizumi, Mariko Matsumoto, Akihiko Hirose, Eiichi Kamata, Ryuichi Hasegawa and Makoto Ema 46

Technical Data

- Cytotoxicity of Chemicals used in Household Products: 1997-2004
.....Yoshiaki Ikarashi, Masa-aki Kaniwa, Toshie Tsuchiya 53

- Global Trends of Food Safety Information Associated with Chemicals in Food.
.....Miyako Yamamoto, Chikako Uneyama, Miou Toda, Kaoru Morikawa 57

- Recent Trends in Evaluating Risk associated with Acrylamide in Foods - Focus on A New Approach (MOE) to Risk Assessment by JECFA-
.....Miou Toda, Chikako Uneyama, Miyako Yamamoto, Kaoru Morikawa 63

- A network for the collection and distribution of Japanese liver tissues resected surgically for drug development and research use
.....Momoko Sunouchi, Kazue Sakemi, Kei-ichi Kubota, Junji Kita, Yuichiro Kamikawa, Kohsuke Uchida, Shin-ichi Miura, Eiji Shigehara, Hiroyuki Fujioka and Yasuo Ohno 68

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No. 123, Part 2

Annual Reports of Divisions	73
Researchers List in Fiscal Year 2004	136
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	139
Summaries of Papers Published in Other Journals (Review and Articles)	217
Title of Scientific Books	237
Scientific Reports to Governmental Agencies	240
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc	245
Meeting Reports Related to Regulatory Science	301
Committee Members List in Fiscal Year 2004	311
Other Relative Activities	315
NIHS Seminars	322
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2004	324
Survey of the Results of National Tests	334
Author Index	337
Subject Index	343

食品安全確保のための理化学的な規格基準設定と摂取量調査

米谷民雄

Establishment of Standards and Specifications
for Chemical Substances in Foods and Evaluation
of Exposure to Maintain Food SafetyTamio Maitani, Division of Foods, National
Institute of Health Sciences

Currently, consumers are very anxious about many chemical substances contained in foods. To maintain food safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan establishes standards and specifications on toxic chemical substances in foods, establishes analytical methods for surveillance, and investigates the daily dietary intake of food contaminants every year. This paper describes what sorts of standards and specifications for toxic chemical substances in foods have been established and what kinds of research on daily dietary intake have been performed. As the subjects for description, pesticide residues, toxic metals, dioxins, acrylamide, food additives, genetically modified food products, so-called health foods, and food allergens are included.

Keywords: food safety, standards and specifications, daily dietary intake, food contaminant, health food

(Received May 31, 2005)

I. はじめに

食品安全委員会が平成15年9月に実施した食品安全モニター・アンケート調査「食の安全性に関する意識調査」によると、食品の安全性の観点からより不安を感じているものの順は、農薬(67.7%)、輸入食品(66.4%)、添加物(64.4%)、汚染物質(60.7%)、遺伝子組換え食品(49.0%)、いわゆる健康食品(48.6%)と続き、その次に、毎年食中毒事例が多く発生している微生物(46.8%)がくる¹⁾。第2位の輸入食品への不安も、残留農薬による不安が大きいと想像されるため、国民は食品に含まれる化学物質に大きな不安をいだき、食品の安全に関しては、まず化学物質を頭に思い浮かべることがうかがえる。

これらの化学物質に対して、厚生労働省では食品の安全性を理化学的見地から確保するために、1)食品等に化学物質の規格基準を設定し、2)その規格基準の試験法を設定し、さらに3)化学物質の摂取量調査を実施している。上述の規格基準のうち規格とは成分規格のことであり、主成分などの含量、不純物の限度値、確認試験

法など、食品・食品添加物の品質を確保するために定められるものである。一方、基準には各種の目的を異にする基準がある。たとえば、ある食品添加物を使用してもよい食品や使用してもよい限度を定めた食品添加物の使用基準や、農薬の食品中での残存限度を定めた農薬の残留基準などがある。

食品衛生法第11条は「食品又は添加物の基準及び規格」設定の根拠となる条文であり、「厚生労働大臣は、公衆衛生の見地から、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、販売の用に供する食品若しくは添加物の製造、加工、使用、調理若しくは保存の方法につき基準を定め、又は販売の用に供する食品若しくは添加物の成分につき規格を定めることができる。」と定めており、第2項には、「前項の規定により基準又は規格が定められたときは、その基準に合わない方法により食品若しくは添加物を製造し、加工し、使用し、調理し、若しくは保存し、その基準に合わない方法による食品若しくは添加物を販売し、若しくは輸入し、又はその規格に合わない食品若しくは添加物を製造し、輸入し、加工し、使用し、調理し、保存し、若しくは販売してはならない。」と定められている。

このような条文のもと、食品添加物に関しては、製造基準、使用基準、保存基準、表示基準(法第19条)、管理運営基準(法第50条)、施設基準(法第51条)などが

*To whom correspondence should be addressed:

Tamio Maitani; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501,
Japan: Tel: 03-3700-2158; Fax: 03-3700-9348;
E-mail: maitani@nihs.go.jp

定められている。なお、食品・食品添加物の規格基準については、1冊にまとめられたものが市販されている²⁾。

このように、食品衛生法では規格基準を設定することができるが、食品に対してすべての汚染物質や有害化学物質の規制値が設定されているわけではない。規制値が設定されている度合いに応じて、化学物質は以下の4つに分けられる。

- 1) 個々の食品に汚染物質の規制値を網羅的に設定しているもの。この代表としては、食品安全モニター・アンケート調査で国民が最も不安をいっているとされた残留農薬があげられる。
- 2) 一部の食品にのみ特定の汚染物質に対する規制値を設定している場合。この代表例は有害金属である。金属の毒性は昔から知られているが、基準値が設定されている金属は、ごく一部である。
- 3) 個々には基準値を設定せず、全摂取量から総合的に安全性を判断するもの。この代表例はダイオキシン類である。
- 4) ALARA (As Low As Reasonably Achievable) の原則によるもの。この原則はもともと放射能に対して用いられてきたものであるが、最近では食品中のアクリルアミドにおいても用いられている原則である。

以下に、各分類の代表例について、食品の安全性確保のために、どのような規格基準が設定され、摂取量調査が実施されているかについて述べ、ついで、食品安全モニター・アンケート調査で上位に入った他の項目について、規格基準設定や摂取量調査の状況について説明する。

II. 個々の食品に汚染物質の規制値を網羅的に設定している化学物質 (代表例: 残留農薬)

遅くとも平成18年5月末までには、すべての農薬と食品の組み合わせを対象とした農薬等 (動物用医薬品及び飼料添加物を含む) のポジティブリスト制がスタートし、残留農薬に網羅的に規制の網がかけられる予定である。従来からの残留基準、新たに設定する暫定基準、その他のすべての農薬・食品の組み合わせに対する一律基準からなっている。一律基準は0.01 ppmに設定されるが、分析法がそのレベルを試験できない農薬については、分析法の定量限界まで引き上げられる。

この制度の導入は、平成14年6月頃から立て続けに起きた中国産冷凍ホウレンソウ他の残留農薬問題をきっかけに、平成15年に食品衛生法が大改正された結果である。この部分の条文は3年以内施行条文であり、平成15年5月30日公布の法律であるため、平成18年5月末までにポジティブリスト制がスタートしなければならない。

従来の残留農薬の基準設定においては、暴露評価がなされていた。すなわち、残留農薬基準値案と国民栄養調

査の食品摂取量をもとに、国民平均、幼小児、妊婦、高齢者につきTMDI (Theoretical Maximum Daily Intake) 試算 (理論最大一日摂取量試算: 各基準値案 X その食品の摂取量の総合計を試算) やEDI (Estimated Daily Intake) 試算 (日本型推定一日摂取量試算: 基準値の代わりに作物残留試験で得られた残留レベルの平均値で試算) をし、その結果が安全性データを基に設定されたADIの80%以下なら基準値案を採用するというように、暴露評価を実施した上で残留基準が設定されてきた。これまでに240を超す農薬について基準が設定されてきた。図1に残留基準が設定された農薬数の変遷を示す。1990年代に入り、残留基準設定に精力がそそがれてきたことがよくわかる。

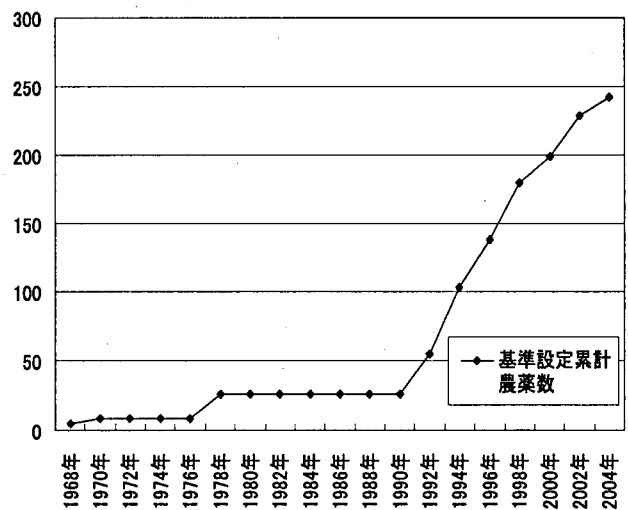


図1 残留基準が設定された農薬数の変遷

さらに、残留基準を設定した後も、厚生労働省はマーケットバスケット方式による残留農薬の一日摂取量調査 (トータルダイエツスタディ, TDS) を実施し、各農薬について使用することの安全性を確認してきた。このTDSは平成3年からスタートしたもので、平成14年度までに150農薬の摂取量調査を実施している。表1に、いずれかの食品群で検出された農薬の摂取量の対ADI比をまとめてある。臭素 (ADIの16.3%を摂取しているが、これには天然由来のものも含まれている) 以外は、摂取量はすべて対ADI比の6%未満であり、また、129農薬についてはいずれの食品群においても検出されていない。

このように、240を超す農薬について残留基準が設定されてきたところであるが、これまでの法律では、残留基準が設定されていない農薬等が検出されても流通禁止にはできず、また、国内で農水省・環境省により農薬登録がされてから残留基準が設定されるまで1、2年のずれがあり、各方面から批判が多くでていた。今回の食品衛生法の大改正では、残留基準が設定されていない農薬等が一定量以上残留している「食品」の流通等が禁止さ

表1 残留農薬の一日摂取量調査においていずれかの食品群で検出された農薬の摂取量の対ADI比

調査年度等 農薬名	平均1日摂取量(μg)		対ADI比(%)		ADI (μg/50kg/日)
	平成3～13年度	平成14年度	平成3～13年度	平成14年度	
1. DDT	2.97	1.49	1.19	0.59	250
2. EPN	2.25～2.82	1.26	1.96～2.46	1.10	115
3. アジンホスメチル	3.21	1.71	1.28	0.68	250
4. アセフェート	6.99～21.93	1.37	0.46～1.46	0.09	1,500
5. エンドスルファン	3.46	2.35	1.15	0.78	300
6. カルバリル	2.42～4.48	2.09	0.24～0.45	0.21	1,000
7. クロルピリホス	1.07～2.16	1.26	0.21～0.43	0.25	500
8. クロルピリホスメチル	0.95～2.17	1.56	0.19～0.43	0.31	500
9. クロルプロファミ	4.22	2.14	0.08	0.04	5,000
10. シベルメトリン	2.59～21.62	2.66	0.10～0.86	0.11	2,500
11. ジメエート	1.60～3.04		0.16～0.30		1,000
12. 臭素	6038～8150		12.08～16.30		50,000
13. バミドチオン	20.89		5.22		400
14. フェニトロチオン	0.77～7.12	1.26	0.31～2.85	0.51	250
15. フェントエート	1.26～4.06	1.26	1.67～5.41	1.68	75
16. フェンバレレート	45.07	2.13	4.51	0.21	1,000
17. フルフェノクスロン	5.02	4.17	0.27	0.23	1,850
18. プロチオホス	2.16～2.35	1.26	2.88～3.13	1.69	75
19. マラチオン	1.03～2.16	1.26	0.10～0.22	0.13	1,000
20. メタミドホス	2.84～3.72	1.37	1.42～1.86	0.69	200
21. メトプレン	9.41		0.19		5,000

平成3年度～14年度 食品中の残留農薬の一日摂取量調査結果より

れる。「農作物」という表現ではなく「食品」とされているため、加工食品や健康食品なども含めたすべての食品が規制の対象になっていることに、留意することが必要である。また、平成15年の農薬取締法の改正で、農薬登録と同時に残留基準が設定されることにもなった。

このポジティブリスト制を導入するために、世界中の基準が設定されている農薬等に暫定的基準が設定されることになった。食品衛生法が改正された当時においては229農薬と26動物用医薬品にのみ残留基準が設定されていたが、今回700以上の農薬等（すでに基準がある農薬等で、新たに暫定基準が設定される農薬等を含む）に暫定基準が設定される。また、従来は農薬の対象食品は約130の農作物のみであったが、ポジティブリスト制では畜水産物も対象に追加されている。さらに、残留基準と暫定基準が未設定の農薬/食品に対しては、原則的に0.01 ppmという一律基準が適用される。そのため、隣の畑からの農薬のドリフト（飛散）の影響なども懸念されている。なお、上述のように、この0.01 ppmという一律基準に関しては、最終案（第3次案）の公表間近になり、分析法が対応できない農薬等については代わりに分析法の定量限界をあてはめることになり、分析法開発担

当者に過度の負担がかかっている状態である。

今回の暫定基準設定の際に参考にされた基準は①国際的なコーデックス基準、②国内の登録保留基準、③JMPR (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) やJECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) での安全性評価に必要とされている毒性試験データなどに基づいて残留基準を設定している国 (EU, 米国, カナダ, オーストラリア, ニュージーランド) の基準である。

平成17年6月3日に第3次案（最終案）が公表されたが、A4の厚さ6.5 cmにも達する膨大な資料で、官報告示される際に全国の官報購入者にそれが配布できるのか、心配するほどである。おそらく、現実的な方策がとられることであろう。

わが国においては、基準値が設定されるとその分析法も示すのが一般的である。そこで、ポジティブリスト制のための残留農薬等の分析法の開発が、国立医薬品食品衛生研究所食品部が中心となり、全国の衛生研究所および分析機関約30機関の協力を得て、国をあげた協力体制で行われている。進捗状況については、厚生労働省の

ホームページで紹介されているので、そちらをご覧ください。

検査項目が膨大であるため、分析法としては一斉分析法を中心とした、より効率的な分析法が望まれている。そのため、GC/MSおよびLC/MSによる一斉分析法を国立衛研から提案させていただいた。また、グループ分析法や既存の分析法の適用なども検討している。分析法に加えて、効率のかつ有効的な分析体制についても検討する必要があると考えられる。実際、国内の地区（ブロック）において検討を進めているところもある。

残留農薬等分析法検討会に参加し、分析法の開発にあたっている機関を以下に示しておく。残留農薬担当は、国立医薬品食品衛生研究所、横浜検疫所輸入食品・検疫検査センター、神戸検疫所輸入食品・検疫検査センター、北海道立衛生研究所、福島県衛生研究所、新潟県保健環境科学研究所、埼玉県衛生研究所、東京都健康安全研究センター、神奈川県衛生研究所、長野県衛生公害研究所、浜松市保健環境研究所、愛知県衛生研究所、岐阜県保健環境研究所、石川県保健環境センター、京都府保健環境研究所、神戸市環境保健研究所、岡山県環境保健センター、広島県保健環境センター、北九州市環境科学研究所、福岡市保健環境研究所、長崎県衛生公害研究所、食品衛生登録検査機関協会、(財)残留農薬研究所、(財)日本食品分析センター、(財)食品環境検査協会、(社)日本食品衛生協会、(社)日本植物防疫協会である。動物用医薬品担当は、国立医薬品食品衛生研究所、埼玉県衛生研究所、東京都健康安全研究センター、愛知県衛生研究所、名古屋市衛生研究所、農林水産省動物医薬品検査所、(財)畜産生物科学安全研究所、(財)日本食品分析センターである。なお、食品衛生登録検査機関協会には多くの機関が参加

しているため、参加機関数の実数はさらに多くなる。

このポジティブリスト制の基準では、従来のような暴露評価を実施していないため、従来のような残留基準ではなく暫定基準とされ、また、試験法も告示ではなく通知される。ただし、規制値が「不検出」とされるものについては、どの試験法で不検出かをはっきりと示す必要があるため、試験法は告示されることになる。この「不検出」のための試験法については、できる限り検出限界を下げる必要があるであろう。

Ⅲ. 一部の食品にのみ特定の汚染物質に対する規制値を設定している場合

この分類においては、有害金属がその代表例である。表2に有害金属についての成分規格や暫定的規制値を示す。表のほか、農作物に対する残留農薬基準として、鉛及びその化合物とヒ素及びその化合物の規制値が定められている。

このように、食品中の有害金属については昔から大変関心が高かったが、実際に基準値が設定されている金属/食品は非常に少なく、また、かなり以前に設定されたものが多い。最近、魚介類中のメチル水銀が問題になっているが、その暫定的規制値においては、注目を集めているマグロ類やキンメダイなどは、元から対象食品から除かれている。また、カドミウムの規格は米と清涼飲料水に設定されているが、清涼飲料水の試験法には有機溶媒抽出による原子吸光法に加えて、ポーラログラフ法が示されている。食品衛生小六法のD各条の最初に清涼飲料水の規格が記載³⁾されており、大変目立つ項目であるが、水銀を使用するポーラログラフ法が未だに記載されている。実際にはもう一方の試験法で分析されており、

表2 有害金属の規制値（成分規格）及び暫定的規制値

対象食品	項目	規制値（成分規格）
清涼飲料水	ヒ素、鉛、カドミウム	検出しない
寒天	スズ	150.0 ppm 以下
米（玄米）	ホウ素化合物 カドミウム及びその化合物	1 g/kg 以下(H ₃ BO ₃ として) 1.0 ppm 未満(Cdとして)
対象食品	項目	暫定的規制値
魚介類 ただしマグロ類（マグロ、カジキ及びカツオ）及び内水面水域の河川産の魚介類（湖沼産の魚介類は含まない）、並びに深海性魚介類等（メヌケ類、キンメダイ、ギンダラ、ベニズワイガニ、エッチェウバイガイ及びサメ類）については適用しない。	水銀 総水銀 メチル水銀	0.4 ppm 0.3 ppm（水銀として）

支障はないと思われるが、最新の機器分析法を追加しておく必要があるであろう。

さて、一部の食品にのみ規制値を設定している有害金属のような場合に、どのようにして安全性が確認されているかということであるが、厚生労働省では1977年から、食品汚染物の一日摂取量調査（トータルダイエツト調査）を実施してきている。これは、国立医薬品食品衛生研究所食品部と地方衛生研究所との共同調査（2004年度は計10機関が参加）によるもので、GEMS（Global Environmental Monitoring System, 地球環境モニタリングシステム）の一環として、継続的に実施されているものである。農業等の15化合物（HCH類4種、DDT類4種、有機リン系農薬3種、有機塩素系農薬3種、PCB）と重金属の7種（鉛、カドミウム、総水銀、総ヒ素、銅、マンガン、亜鉛）を対象としている。

この調査により得られたカドミウムと総水銀の一日摂取量の年次変化を、図2と図3に示す。カドミウムの2004年の摂取量は21.4 μg で、PTWI（Provisional Tolerable Weekly Intake, 暫定耐容週間摂取量）と比較すると、その43%にも達している。よく知られているように、日本人はカドミウムの約半分（2004年は44%）

を米から摂取している。一方、2004年の総水銀の摂取量は8.5 μg である。総水銀のPTWIと比較すると単に24%であるが、最近JECFAがメチル水銀のPTWIを3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ から1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ に変更したところであり、メチル水銀摂取量が明らかになると、PTWIの50%を超えている可能性がある。なお、日本人は総水銀の88%（2004年）を魚介類から摂取している。

JECFAによるPTWIの値は、水銀は総水銀とメチル水銀として、ヒ素は無機ヒ素として設定されている。特に、メチル水銀の値は2003年にこれまでの3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ から1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ に変更されたところである。また、国内で食品安全委員会は妊婦や妊娠の可能性のある女性に対して、PTWIを2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ とする案を示して意見を募集中である。一方、国内の「食品汚染物の一日摂取量調査」では、水銀とヒ素については総水銀と総ヒ素としてのみ分析されている。そのため、化学形別の分析が課題となっているが、分析法の問題に加えて、新規項目として追加する場合の予算や分析体制などの問題がある。

食品中ヒ素の化学形やその分析方法、毒性・代謝については、これまでに広く研究されてきた⁴⁻⁷⁾。食品中に存在しているヒ素の多くは毒性の低い有機ヒ素化合物と考えられる。しかし、毒性の強い無機ヒ素のみを定量的に分析できる方法は確立されていない。それは前処理段階の問題で、食品中からのヒ素の抽出率が100%（近く）にならないためである。また、簡便法として無機ヒ素と有機ヒ素を溶媒抽出法で分離する場合には、有機ヒ素が若干無機ヒ素画分に入ってくるため、過大評価してしまうという問題がある。そこで、最新のHPLC/ICP-MSのように、分離手段と分析手段をオンラインで連結したhyphenated-techniquesを駆使することになるが、いずれの方法を採用するにしろ、抽出法が課題となる。

一方、メチル水銀の分析法については、公定法でのエマルジョン形成と、総水銀に対するメチル水銀の比率が国立水俣病（総合）研究センターで使用されてきた方法⁷⁾に比べ低いという問題が、永い間残されたままになっている。妊婦や小児に対するメチル水銀摂取の影響が議論されている中で、早急に解決すべき問題である。なお平成16年3月に、環境省は水銀分析マニュアル⁸⁾を提示している。

現在実施しているトータルダイエツトスタディによる調査では、国民の平均値のみが得られる。しかし、高暴露群ではどれくらいの量を摂取しているかの情報も必要である。その際に最も広く用いられるのが、モンテカルロ法のような確率論的な推定法である。この場合には、食品中の対象汚染物質の濃度分布、その食品の摂食量分布、その食品を摂食する人の割合などのデータが必要である。この方法は最近では、カドミウムのコーデックス

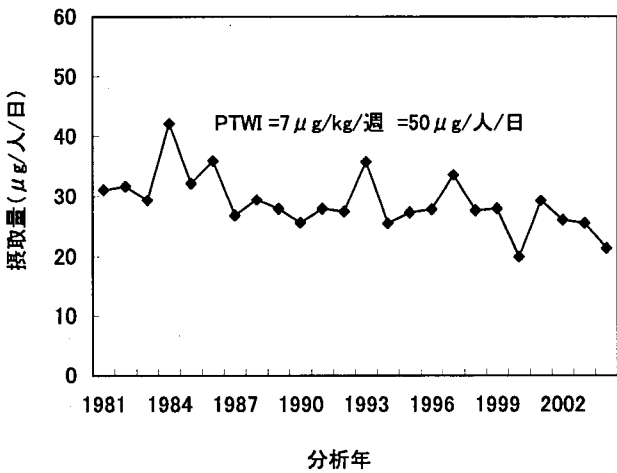


図2 カドミウムの一日摂取量の年次変化

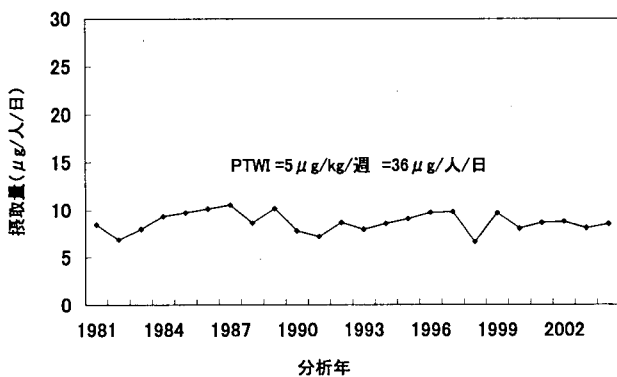


図3 総水銀の一日摂取量の年次変化

規格（国際食品規格）に対する我が国の主張（精米0.4 ppm等）の正当性を示すために、採用されている⁹⁾。平成17年7月に開催されたコーデックス委員会総会では、わが国が提案している精米0.4 ppmについて、国際基準値案としてステップ5で予備採択した上で、ステップ6に進めて、平成18年4月の食品添加物・汚染物質部会（CCFAC）で引き続き検討することとしている。

Ⅳ. 個々には基準値を設定せず、全摂取量から安全性を総合的に判断するもの

この代表例はダイオキシン類である。ダイオキシン類はPCDD（ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン）、PCDF（ポリ塩化ジベンゾフラン）、コプラナーPCB（Co-PCB）の、多くの異性体の集合である。「食の安全推進アクションプラン」¹⁰⁾によると、「食品中のダイオキシン類による健康影響については、食品全体から摂取するダイオキシン類の総量（一日平均摂取量）を把握し、耐容一日摂取量（TDI）と比較する事により評価すべきものと考え」とされている。その背景には、ダイオキシン類の分析に時間、労力、費用、高度な技術、精度管理を必要とすることがある。毒性が最も強い2,3,7,8-TeCDDの毒性を1とした時の他の異性体の相対的な毒性（毒性等価係数、Toxicity Equivalency Factor, TEF）が決められているダイオキシン類は現在29化合物あるが、それらを正確に測定し、各々のTEFを掛けて、それらの和を毒性等量（TEQ：Toxicity Equivalency Quantity）として算出する必要がある。

図4に、関西地区におけるダイオキシン類摂取量の、1977年からの経年変化を示す。PCBの使用禁止措置は1972年であるが、70年代、80年代にダイオキシン類の摂取量が大きく減少しているのがわかる。一方、図5に示すように、この数年における全国平均では、ほとんど減少が見られず、ほぼ一定の値を示している。

平成16年度ダイオキシン類一日摂取量調査（国立衛研と財団法人日本食品分析センターの共同研究、地方衛生研究所の協力）の結果は1.41 pg-TEQ/kg/dayである。これ

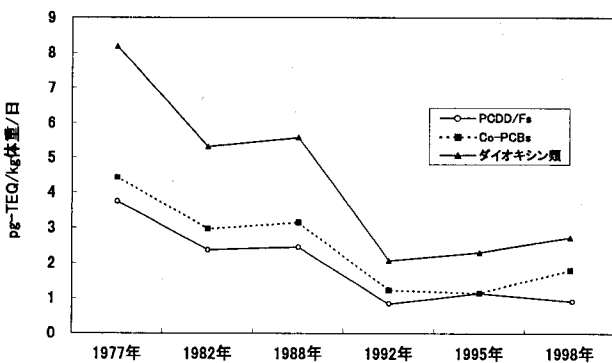


図4 ダイオキシン類一日摂取量の年次変化（関西地区）

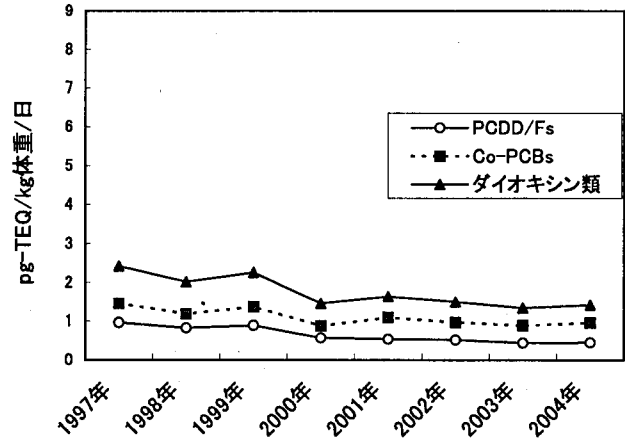


図5 最近のダイオキシン類一日摂取量の年次変化（全国平均）

に、他の経路による寄与0.04 pg-TEQ/kg/dayを加えても、TDIの4 pg-TEQ/kg/dayよりも低い値である。なお、日本人は食品からのダイオキシン類摂取の88%（平成16年度）を魚介類から摂取している。

食品中のダイオキシン類の分析には、「食品中のダイオキシン類及びコプラナーPCBの測定方法暫定ガイドライン」（厚生労働省平成11年10月作成）¹¹⁾に示されているHRGC-HRMS法（高分解能ガスクロマトグラフィー-高分解能質量分析法）が使用される。この方法により各異性体を分離分析するためには高度な技術と時間を要するため、より現実的なスクリーニング目的での、迅速分析法や簡易分析法が必要になっており、食品に適用できる方法もいくつか開発されている^{12,13)}。

Ⅴ. ALARA (As Low As Reasonably Achievable) の原則によるもの

これは放射線被曝に適用される原則であるが、2002年に明らかになった食品からのアクリルアミド（AA）摂取に対しても、現在のところ適用されている。AAはIARCによりGroup 2A (probably carcinogenic to humans)に分類されている。2002年4月にスウェーデン政府研究者達が加工食品中に0.03~2 ppmのAAが含まれていると発表し^{14,15)}、衝撃が広がった。直ちに世界的に研究が開始されたが、国内においても筆者が主任研究者となり厚生労働科学特別研究班が組織され、食品中AAの分析法開発^{16,17)}と国内食品の実態調査¹⁷⁾が実施された。その結果、わが国の平均的なAA摂取量は数十 μ g程度と推定された。

第64回JECFA（2005年2月8日~17日）においても、AAの評価が行われている。その報告書では、1) ヒトのAA摂取量は、平均1 μ g/kg/dayであり、高摂取群では4 μ g/kg/dayに達すること、2) 平均的な摂取量ではヒトに対する神経毒性や非腫瘍性の影響は想定されないが、高摂取群の摂取量では遺伝毒性や発がん性について、懸

念があるかもしれないこと、3) 食品中AA濃度を減らす努力を続けるべきであること、が報告されている。

このようにALARAの原則を適用せざるをえないのは、AAの評価作業が進行中で評価が定まっていないためであり、現在、生体影響について世界的に研究が行われている。当所においてもその後、病理部今井室長を主任研究者とするAA生成抑制と毒性抑制に関する研究が続けられており、また、世界中の成果がWHO/FAO Acrylamide in Food Network¹⁸⁾に集められている。

ALARAの原則のために、食品製造時におけるAA生成の低減化についても研究が盛んである。水分含量が高い製品ではAA濃度が低い傾向¹⁷⁾にあり、予めゆでたりするとAA生成が抑制される¹⁹⁾ことから、水分のコントロールも重要のように思われる。

AAの分析方法としては、最初にスウェーデンが発表した時から、LC/MS/MS法が主流である。わが国が最初に対応した時はGC/MS法¹⁶⁾やLC/MS法¹⁷⁾であったが、最近では国内においてもいくつかの方法が提案されている²⁰⁾。

以上、規制値の設定程度に応じて、有害化学物質に対する安全性がどのように確保されているかについて、代表例をあげて説明した。ついで、食品安全モニター・アンケート調査で上位にランクされた他の項目について、それらの安全性がどのように確保されているかについて説明する。

VI. 食品添加物の規制方法

食品安全モニター・アンケート調査で第3位の食品添加物については、現在では、1) 安全性が評価された品目のみが許可され、2) 成分規格で純度や不純物限度が規定され、それをクリアした食品添加物製品のみが使用され、3) 使用できる食品と使用できる量が使用基準で規定され、さらに、4) 実際に摂取されている量が摂取量調査で監視されることにより、安全性が確保されている。なお、既存添加物や多くの合成香料化合物については、安全性評価が後追いになっているのが実情である。

厚生労働省は平成13年4月から保健機能食品制度をスタートさせた。医薬品と一般食品（いわゆる健康食品を含む）の中間に位置する食品であり、食品ではあるが保健用途や機能表示ができる。この制度においては、栄養機能食品の栄養成分及び賦形剤・乳化剤等は食品添加物として扱われる。そのため、最近の食品添加物の新規指定では、栄養機能食品において使用するための品目が多い。栄養成分のピオチンやリン酸三マグネシウム、賦形剤のヒドロキシプロピルメチルセルロースなどである。また、栄養機能食品として使えるように使用基準が改正された品目には、グルコン酸亜鉛、グルコン酸銅、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウムなどがある²¹⁾。

平成14年に無許可香料化合物の違反事例が続発し、大規模な製品回収が行われたが、それに対応するため、最近では、国際的に安全性が確認されかつ汎用されている香料化合物についての新規指定が続いている。指定添加物の数はこの30年間ほぼ一定に保たれてきたが、このような対応のため、指定食品添加物の数は最近急な増加を示している。

食品添加物の安全性を確認するための摂取量調査においては、いくつかの摂取量推定法が採用されている。マーケットバスケット方式による方法、生産流通量調査から推定する方法、地方自治体行政検査結果から推定する方法、陰膳方式による方法などがある。それぞれに長所と短所があるため、複数の方法を併用して確認しておくことが必要である。

食品添加物の摂取量はADIと比較するとはるかに少ないが、摂取量がADIをこえているものが一つあり、それが硝酸塩である。硝酸塩のADIは3.7 mg/kgで体重50 kgあたりに換算すると185 mgとなる。食品添加物摂取量調査方式である食品を7群に分けて分析する調査法では、1994-1995年には摂取量232 mg（対ADI比125%）、1998-1999年には190 mg（103%）の結果が報告されている²²⁾。しかし、摂取は主として野菜によるもので、食品添加物の寄与は少ない。

そこで、食品の観点から、食品を14群に分けて分析するトータルダイエット方式で硝酸塩の一日摂取量調査が行なわれ、2003年度に対ADI比113%の結果が得られている。しかし、野菜摂取の効用を考え、野菜摂取を制限するような勧告は出されていない。なお、EUではレタスやホウレンソウに硝酸塩の基準値を設定しているが、ゆるく運用されているようである²³⁾。

VII. 遺伝子組換え食品

遺伝子組換え食品については、食品安全委員会の、あるいは以前には厚生労働省の、安全性審査が終了したものだけが流通を許されている。審査の際の基準と考え方については、早川前副所長に食品衛生学雑誌にお書きいただいた²⁴⁾ので、そちらを参照していただきたい。

安全性審査が終了した遺伝子組換え食品においては、重量が全原材料中上位3品目以内で5%を超える場合に表示が必要となる。そして、その表示の正否を確認するための定量法が、各農作物系統について開発されている。表示は食品衛生法とJAS法に関係するため、厚生労働省と農林水産省が共同で開発を行っている。なお、通知された試験法を用いて検査が実施されているが、これは表示が正しいかを調べる目的であり、安全性の観点からではない。

最近では、除草剤耐性と害虫抵抗性のような2つの性質を併せ持つ、安全性審査済みの系統を掛け合わせた品

種 (GMハイブリッド, スタック品種) についても, 安全性審査が終了している. 掛け合わせ品種が認められるためには, 1) 組換え操作により獲得された性質が後交代配種で変化していないこと, 2) 亜種 (変種) 間での交配が行われていないこと, 3) 摂取量, 食用部位, 加工法等の変更がないこと, が必要な要件となっている. このようなスタック品種の分析においては, 従来のように導入遺伝子量だけで判定すると過剰に評価してしまうため, たとえば粒毎にそれが遺伝子組換え粒かを調べ, 全体として組換え粒が5%を超えているか否かを判定するなど, 検査方法がより複雑になってくる.

一方, 安全性審査が終了していない遺伝子組換え食品に対しては, それを検出するための定性試験法が必要である. 輸入時のモニタリング検査などに使用するために検査方法が開発されているが, 突発的な事件対応も多い. 最近ではBt10トウモロコシ (平成17年5月17日食安発第0517001)²⁵⁾やBtライスへの対応がなされた.

Bt10の検査法においては, Bt11も同一の発現カセットを用いて組換えられているため, その部分を検知する方法はBt10に特異的ではない. そこで, 発現カセットと宿主植物のゲノミックDNAとの境界領域 (Bt10系統に特異的なDNA領域) を標的配列とする検査法が開発された²⁶⁾.

安全性未審査の遺伝子組換え食品については, 分析に必要な情報や標準品をあらかじめ入手しておくことは困難であるが, できるだけ情報を入手し, 対応を考えておく必要がある.

VIII. いわゆる健康食品

それまでも, 「いわゆる健康食品」による健康被害が発生していたが, 平成14年に中国製ダイエット用健康食品による大規模な健康被害が発生したため, その後, 様々な対策がとられている.

平成14年10月3日に, 厚生労働省内に健康食品等健康危機管理実施連絡会議が設置され, 翌日付で「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」(医薬発第1004001号)が通知された. 当然ながら, 原因調査における技術的検討では, 国 (国立衛研) 及び都道府県等の研究機関間における情報交換, 技術的助言が望ましいと記されている.

平成15年には食品衛生法が改正 (5月30日公布) され, その中で, 3ヶ月以内施行条文として, 「健康食品等の暫定的流通禁止措置」をとることができるようになった (8月29日施行). 濃縮などにより一般的な摂取方法とは著しく異なる方法で摂取される食品や, 一般的に飲食に供されてこなかった物を含む食品について, 危害発生防止の観点から販売を禁止できることになったのである (第4条の2第2項). さっそく施行当日に, アマメ

シバ (*Sauropus androgynus* (Linn.) Merr.) を含む粉末剤や錠剤等について, 厚生労働省から食品安全委員会に評価依頼がなされた. その結果をもとに, 9月12日にはそれらの販売が禁止されている.

一方, 改正健康増進法も同時 (平成15年8月29日) に施行された. こちらでは「健康増進に関する虚偽・誇大広告の禁止」(第32条の2, 3)が定められ, 健康の保持増進の効果等について著しく事実に相違する, 又は, 著しく人を誤認させるような広告等の表示 (いわゆるバイブル商法など) が禁止された.

また, 平成15年4月からは「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会が開始され, 平成16年6月9日に同検討会から「健康食品」に係る今後の制度のあり方について (提言) が報告された²⁷⁾. その中では新しい仕組みとして, 「条件付き特定保健用食品 (仮称)」の導入, 「規格基準型特定保健用食品」の創設, 疾病リスク低減表示の容認などが提言されており, また, 安全性の確保のために, 1) 錠剤, カプセル状食品に係る「適正製造規範 (GMP) ガイドライン」の作成と, 2) 錠剤, カプセル状食品の原材料に係る安全性ガイドラインの作成が提言されている.

後者のガイドラインは, 錠剤, カプセル状等食品では原材料の抽出・濃縮過程で天然の微量有害物質が濃縮される可能性があり, また, その食品の形状から過剰摂取が容易であるため, 過剰摂取等による被害防止の観点から提言されたものである. 当該ガイドラインについては, 筆者が座長となり国立衛研の研究者が検討したものであるため, 以下に少し詳しく解説しておく.

当ガイドライン作成検討会は委員9名 (米谷, 広瀬 (雅), 林 (眞), 菅野, 山本 (茂), 合田, 山崎, 宮原 (美), 穂山の, 化学系4名, 微生物系2名, 安全性3名の委員), 業界団体オブザーバー5名, 新開発食品保健対策室担当官で構成され, 下記のフローチャート原案は化学系の4名の委員が作成した. その中では, 天然とは成分割合が異なる天然由来物や化学的合成品の基原材料につき, 文献検索により安全性・毒性情報を収集し, また, 原材料等の毒性試験を実施するよう求めている. 事業者の自主的取り組みを促すために, 一つの手法を提示したものである. その中心をなす「錠剤, カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検フローチャート」(食安発0201003号, 平成17年2月1日通知)²⁸⁾を, 図6に示す.

改正食品衛生法の第3条では, 食品等事業者は販売食品等の原材料の安全性の確保に努めるように定めており, また, 食品安全基本法の第8条には, 事業者は食品安全確保のための一義的な責任があると記されている. この自主点検フローチャートや他の科学的手法により, 錠剤, カプセル状等食品の原材料の安全性に関し, 事業者自らが適切に取り組むことが期待されている. なお,

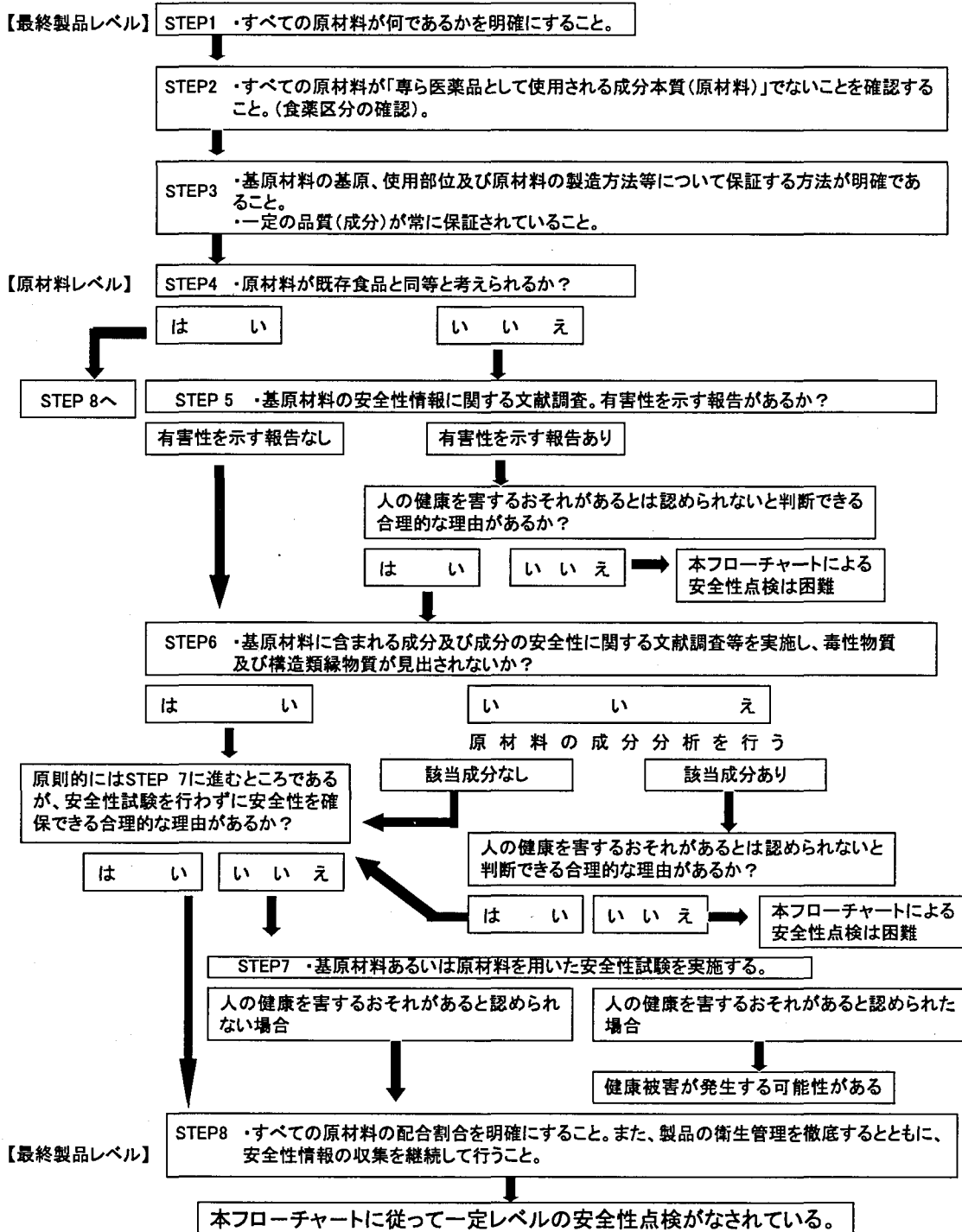


図6 錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検フローチャート（通知の体裁を改変）

「いわゆる健康食品」の規格基準については、業界団体が自主的に設定しているものがある。

Ⅸ. 食物アレルギー物質

食品安全モニター・アンケート調査では上位ではないが、食物アレルギー物質は患者や近縁者にとっては切実な問題であるため、以下に説明しておく。

近年、食物アレルギー患者が増加しており、食品を判

別するための表示が必須となっている。平成11年のコーデックス委員会総会では、8種の原材料を含む食品につき、アレルギー表示をすることが合意された。1) グルテンを含む穀類及びその製品、2) 甲殻類及びその製品、3) 卵及び卵製品、4) 魚及び魚製品、5) ピーナッツ、大豆及びその製品、6) 乳・乳製品（ラクトースを含むもの）、7) 木の実及びその製品、8) 亜硫酸塩を10 mg/kg以上含む食品である。

それに対応して、平成14年4月1日にわが国において食品アレルギー表示がスタートした。特定原材料5品目（卵、牛乳、小麦、そば、落花生）については全流通段階で表示義務を課し、特定原材料に準ずる20品目（あわび、いか、いくら、えび、オレンジ、カニ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、キウイフルーツ、鶏肉、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチン、バナナ）については表示が推奨されている。食品の区分けは、患者の頻度と重篤度からなされている。特定原材料等の総タンパク量が10 mg/kg以上含有される場合には、アレルギー表示が必要であり、その表示の正しさを検証するためには検査法が必要となる。

特定原材料5品目に対する食品の検査方法は、平成14年11月6日付で「アレルギー物質を含む食品の検査方法について」（食発第1106001）の別添1として通知された^{29,30}。世界で最も早く分析法まで示したものである。第一段階の定量はELISA法で、第二段階の確認試験はPCR法とウェスタンブロット法で実施される。その結果を判断する際に用いる「判断樹」（別添2）や「判断樹について」の説明（別添3）、偽陽性または偽陰性を示す食品リスト（別添4）も同時に示された。この検査方法が示された当初には、食品への表示欠落のお詫びと製品回収の広告が新聞紙上等でしばしば見受けられた。そのため、「アレルギー物質を含む食品の表示の徹底について」（平成15年7月11日基準審査課長、監視安全課長通知）の通知がなされたりした。

現在、特定原材料5品目に対する検査方法の改良（偽陽性と偽陰性の問題の解消）や、表示推奨20品目のアレルギー誘発物質の解明と分析法の開発が進められている。一方、業界に対しては、適切な表示の徹底と、コンタミネーションの防止に努めることが望まれている。

X. おわりに

以上、食品安全モニター・アンケート調査で上位にランクされた食品項目を中心に、食品の安全性がいかに確保されているかについて述べた。食品の安全確保のために、規格基準が定められ、それが守られているかを確認するために検査が行われ、さらに、化学物質の摂取量が調査されている。食品安全基本法には、国は食品安全確保の施策を総合的に策定・実施すること（第6条）と示されているが、一方、事業者には食品安全確保のための一義的な責任があり、事業者は正確かつ適切な情報を提供し、施策に協力すること（第8条）が規定されている。さらに、消費者に対しても、食品の安全性確保に関し知識と理解を深め、意見の表明に努め、食品の安全性の確保に積極的な役割を果たすこと（第9条）が求められている。このように、食品の安全は非常に大きな重要な課題であり、かつ、すべての人が関係者であるため、各関

係者がその役割を果たすことが求められているのである。

文 献

- 1) 食品安全委員会：食品安全モニター・アンケート調査「食の安全性に関する意識調査」の結果（平成15年9月実施）（<http://www.fsc.go.jp/monitor/1509moni-chousakekka.pdf>）
- 2) 社団法人日本食品衛生学会編：食品・食品添加物等規格基準（抄），社団法人日本食品衛生学会（2005）
- 3) 食品衛生研究会編集：平成17年度版食品衛生小六法，新日本法規p.286-290（2005）
- 4) 米谷民雄：食品中のヒ素化合物—その分析法と体内での代謝について，食品衛生研究，39(8)，33-42（1989）
- 5) 塩見一雄：海産生物に含まれるヒ素の化学形・毒性・代謝，食衛誌，33，1-10（1992）
- 6) Benramdane, L., Bressolle, F., and Vallon, J.J. : Arsenic speciation in humans and food products, J. Chromatogr. Sci., 37, 330-344 (1999)
- 7) Francesconi, K.A. and Kuehnelt, D. : Determination of arsenic species: a critical review of methods and applications, 2000-2003, Analyst, 129, 373-395 (2004)
- 8) 環境省環境保健部：水銀分析マニュアル（2004）（<http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-04/>）
- 9) 新田裕史：日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究 厚生労働科学特別研究事業平成15年度中間解析報告書（2003）（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/12/dl/s1209-6d.pdf>）
- 10) 厚生労働省：食の安全推進アクションプラン（2002）（<http://www.mhlw.go.jp/topics/0101/tp0118-1.html#no13>）
- 11) 厚生労働省：食品中のダイオキシン類及びコプラナーPCBの測定方法暫定ガイドライン（1999）（<http://www.nihs.go.jp/mhlw/shokuhin/dioxin-gl.pdf>）
- 12) Tsutsumi, T., Amakura, Y., Nakamura, M., Brown, D.J., Clark, G.C., Sasaki, K., Toyoda, M., and Maitani, T. : Validation of the CALUX bioassay for the screening of PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in retail fish, Analyst, 128, 486-492 (2003)
- 13) Tsutsumi, T., Amakura, Y., Ashieda, K., Okuyama, A., Tanioka, Y., Sakata, Z., Kobayashi, Y., Sasaki, K., and Maitani, T. : Screening for dioxins in retail fish using a combination of an EIA for PCBs and an aryl hydrocarbon receptor immunoassay, Organohalogen Compounds, 67, 42-45 (2005)
- 14) Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S.,

- and Törnqvist, M. : Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs, *J. Agric. Food Chem.*, 50, 4998-5006 (2002)
- 15) Rosen, J. and Hellenas, K.-E. : Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Analyst*, 127, 880-882 (2002)
- 16) Nemoto, S., Takatsuki, S., Sasaki, K., and Maitani, T. : Determination of acrylamide in foods by GC/MS using ¹³C-labeled acrylamide as an internal standard, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 43, 371-376 (2002)
- 17) Takatsuki, S., Nemoto, S., Sasaki, K., and Maitani, T. : Determination of acrylamide in processed foods by LC/MS using column switching, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 44, 89-95 (2003)
- 18) The Joint Institute for Food Safety and Applied Nutrition : Acrylamide Infonet (2002) (http://www.acrylamide-food.org/research_database.htm)
- 19) 高附巧, 根本了, 佐々木久美子, 米谷民雄 : 農産物の加熱調理によるアクリルアミドの生成, *食衛誌*, 45, 44-48 (2004)
- 20) Tsutsumiuchi, K., Hibino, M., Kambe, M., Oishi, K., Okada, M., Miwa, J., and Taniguchi, H. : Application of ion-trap LC/MS/MS for determination of acrylamide in processed foods, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 45, 95-99 (2004)
- 21) 米谷民雄 : 食品添加物, 国立健康・栄養研究所監修/山田和彦, 松村康弘編著, 健康・栄養食品アドバイザーリースタッフ・テキストブック, 第一出版 (第3版) p.259-268 (2005)
- 22) 食品添加物研究会編集 : あなたが食べている食品添加物—食品添加物 1 日摂取量の実態と傾向— (本編版), 日本食品添加物協会, p.31-33 (2001)
- 23) Commission Regulation (EC) No 563/2002 of 2 April 2002 (http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2002/l_086/l_08620020403en00050006.pdf)
- 24) 早川堯夫 : 遺伝子組換え食品等の安全性評価, *食衛誌*, 46, J-286-J-288 (2005)
- 25) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知, 組換えDNA技術応用食品の検査方法について (一部改正) (2005) (<http://www.mhlw.go.jp/topics/idsenshi/kensa/tuuchi.html>)
- 26) 渡邊敬浩 : 未承認遺伝子組換えトウモロコシ (Bt10 系統) の検出技術について, *食衛誌*, 46, J-223-J-227 (2005)
- 27) 「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会, 「健康食品」に係る今後の制度のあり方について (提言) (2004) (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/06/s0609-1a.html>)
- 28) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知, 「錠剤, カプセル状等食品の適正な製造に係る基本的考え方について」及び「錠剤, カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」について (2005) (<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/mhlw/news/050203/050203-9.pdf>)
- 29) 穂山浩, 米谷民雄 : アレルギー物質を含む食品の検査方法の概要 (I), *食品衛生研究*, 53(2), 25-33 (2003)
- 30) 一瀬篤, 穂山浩, 米谷民雄 : アレルギー物質を含む食品の検査方法の概要 (II), *食品衛生研究*, 53(2), 34-35 (2003)

日本の医薬品添付文書におけるCYPに関する情報の解析研究

平田睦子[#], 齋藤充生, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一Improvement of Package Insert CYP Information
for Prescription Drugs Marketed in JapanMutsuko Hirata-Koizumi, Mitsuo Saito, Tsutomu Urano,
Shinji Miyake and Ryuichi Hasegawa

In clinical practice, one drug is frequently used in combination with one or more other drugs, rather than as a sole regimen, and therefore healthcare providers need to carefully consider drug interactions. As mechanisms of drug interactions, metabolic enzymes of drugs are seen as one of the most likely interactive sites, where a majority of drugs are metabolized by cytochrome P450 (CYP). For this reason, providing appropriate information on CYP in package inserts is of grave importance. In fact, the package insert is the primary tool for supplying information on drugs to healthcare providers. The present study was designed to determine how many package inserts of prescription drugs marketed in Japan were providing CYP information. We searched the April 2003 version of "Drugs in Japan DB," which listed 2,022 prescription drugs, and found that only 239 package inserts (11.8%) mentioned CYP information and that only 194 (9.6%) specified CYP isozymes. To assess the improvement of package inserts, we searched "Drugs in Japan DB" from the January 2000 version to the April 2003 version. We found that CYP information had increased year by year (eg, 7.8-11.8% annually). For newly approved drugs, an analysis of the relationship between approval year and CYP information in package inserts (April 2003 version) revealed that recently approved drugs had more CYP information (eg, 45.5-51.3% of drugs in 1999-2002, compared to 6.8-26.1% in 1991-1996). A search for regulatory review documents for new drugs approved from 1999 to 2002 suggested that this recent improvement could be related to the increased number of studies identifying CYP isozymes involved in the metabolism or interaction with other drugs. Another reason for the recent improvement may be the fact that the guideline for package inserts for prescription drugs was revised in 1997, and the guidelines for drug interaction and pharmacokinetic studies were published between 1997 and 1999.

Key Words: package insert, CYP information, CYP isozyme, prescription drug

(Received May 31, 2005)

緒言

医薬品は臨床において単独で投与されるよりむしろ併用して用いられることが多く、この様な場合、併用した医薬品間の相互作用に十分に注意を払う必要がある。医療従事者が医薬品の有効性および安全性に関わる情報を入手するための第一の手段は添付文書であり、医薬品適正使用の観点から、相互作用に関する適切な情報が添付文書に記載されていることが必要である。

医薬品の相互作用は、その機序により薬力学的相互作用と薬物動態学的相互作用に分けられるが、実際に報告

されている相互作用のうち約60%は後者であり、また、その約65%は代謝部位で起きると考えられている¹⁾。近年、代謝部位における相互作用が要因で起きた副作用により、いくつかの医薬品が販売中止となっている。米国および欧州諸国で販売されていたカルシウム拮抗剤 *mibefradil* は、強力なチトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害作用を持つことが知られており、承認後約1年の間に多くの医薬品との著しい相互作用が報告されたことから、1998年に販売中止となった^{2,3)}。また、日本を始め、世界各国で消化管機能調整薬として広く使用されていた *cisapride* は、その重篤な副作用 (QT延長および致死的心室性不整脈) から、2000年に販売中止もしくは停止となった³⁾。報告された *cisapride* の副作用のうち、多くがCYPを阻害する医薬品もしくはQT間隔を延長する薬剤を併用したために生じたと考えられている⁴⁾。

[#]To whom correspondence should be addressed: Mutsuko Hirata-Koizumi; Kamiyoga-1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.561; Fax: 03-3700-9788; E-mail: mkoizumi@nihs.go.jp

この様に代謝部位における相互作用は、時に重篤な結果を招くことがあり、こうした相互作用による被害を防ぐためには、それぞれの医薬品の代謝および相互作用に関わる代謝酵素に関する情報が必須と考えられる。医薬品の代謝に関しては、CYPが重要な役割を果たしており、代謝部位における相互作用のうち9割以上がCYPを介したものと考えられている¹⁾。CYPについては、近年、その分子種を含め、多くの研究成果が公表されてきており、その研究情報が適正に添付文書に反映されていることが必要と考えられる。しかしながら、全医薬品添付文書にわたるCYPの記載状況の調査は現在までに行われていない。そこで、本研究では、日本の医薬品添付文書におけるCYP関連情報の提供状況を調査した。

研究方法

各調査で対象とした医薬品、医薬品数およびその情報源をTable1に示す。

最初に、2003年4月版日本医薬品集DB⁵⁾を用いて、日本で販売されている医療用医薬品の添付文書におけるCYP関連情報の記載状況の調査を行った。次に2000年1月版、2001年4月版、2002年10月版の日本医薬品集DB⁶⁻⁸⁾を用いて、CYP関連情報の記載状況の年次ごとの変化を調査した。関連情報として抱合および薬剤トランスポーターに関連した情報の記載状況についても同様の調査を行った。

さらに、1991年から2000年までの各年に承認された新有効成分含有医薬品名を医薬品製造指針⁹⁾から、2001年および2002年に承認された新有効成分含有医薬品名を医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現在の医薬品医療機器総合機構）の「医薬品情報提供ホームページ」¹⁰⁾から入手し、日本医薬品集DB（2003年4月版）⁵⁾を用いて、医薬品の承認取得年と添付文書中のCYP関連情報の記載状況との関連性を調査した。

最後に、添付文書に掲載されているCYP関連情報の情報源として、承認申請時に代謝および他剤との相互作用に関与するCYP分子種の特定を目的とした検討がどの程度行われているのか、また、その検討結果がどの程度添付文書に反映されているのか調査を行った。調査対象は、「医薬品情報提供ホームページ」¹⁰⁾より承認審査報告書の入手が可能な1999年9月から2002年までに承認された新有効成分含有医薬品の中で日本医薬品集DB（2003年4月版）⁵⁾に掲載されている医薬品とし、承認審査報告書におけるヒトの肝ミクロソームもしくはヒトCYP発現系を用いた試験の報告の有無を調べた。添付文書への反映状況については日本医薬品集DB（2003年4月版）⁵⁾を用いて調査した。

研究結果

1. 医薬品添付文書におけるCYP関連情報の記載状況

CYPについては、添付文書中では“チトクロームP450”、“チトクロームP-450”、“薬物代謝酵素CYP〇〇〇”など様々な用語が用いられていた。そこで、本研究では、“CYP”、“P450”、“P-450”または“チトクローム”が添付文書中に記載されている医薬品を“CYP関連情報の記載がある医薬品”とし、調査を進めた。

その結果、239種の医薬品（11.8%）の添付文書中にCYP関連情報の記載が認められた。一方、194種の医薬品（9.6%）の添付文書中にCYP分子種が記載されていたが、添付文書中には、“主要代謝物の生成にはCYP〇〇〇〇の関与は認められなかった”、“本剤はCYP〇〇〇〇を阻害/誘導しない”、など、CYPの関与を否定する記載がみられたため、代謝および他剤との相互作用に関与するCYP分子種（関与のあるCYP分子種）についての記載のみに焦点を絞って再調査を行った。その結果をFig.1に示す。添付文書中に関与のあるCYP分子種の記載がみられた医薬品は188種（9.3%）であった。添付

Table.1 各調査で対象とした医薬品および情報源

対象医薬品	対象医薬品数	情報源
添付文書におけるCYPおよびその他の関連情報の記載状況		
日本で販売されている医療用医薬品（2003年4月現在）	2022	2003年4月版DB ⁵⁾
添付文書におけるCYPおよびその他の関連情報の記載状況の年次変化		
日本で販売されている医療用医薬品（2000年1月現在）	2044	2000年1月版DB ⁶⁾
日本で販売されている医療用医薬品（2001年4月現在）	2039	2001年4月版DB ⁷⁾
日本で販売されている医療用医薬品（2002年10月現在）	2021	2002年10月版DB ⁸⁾
医薬品の承認取得年と添付文書におけるCYP関連情報記載状況との関連性		
1991年から2002年までに日本で承認された新有効成分含有医薬品	347	医薬品製造指針 ⁹⁾ 医薬品情報提供ホームページ ¹⁰⁾ 2003年4月版DB ⁵⁾
新薬承認審査報告書におけるCYP分子種の特定を目的とした試験の実施状況		
1999年9月から2002年までに日本で承認された新有効成分含有医薬品	95	医薬品情報提供ホームページ ¹⁰⁾ 2003年4月版DB ⁵⁾

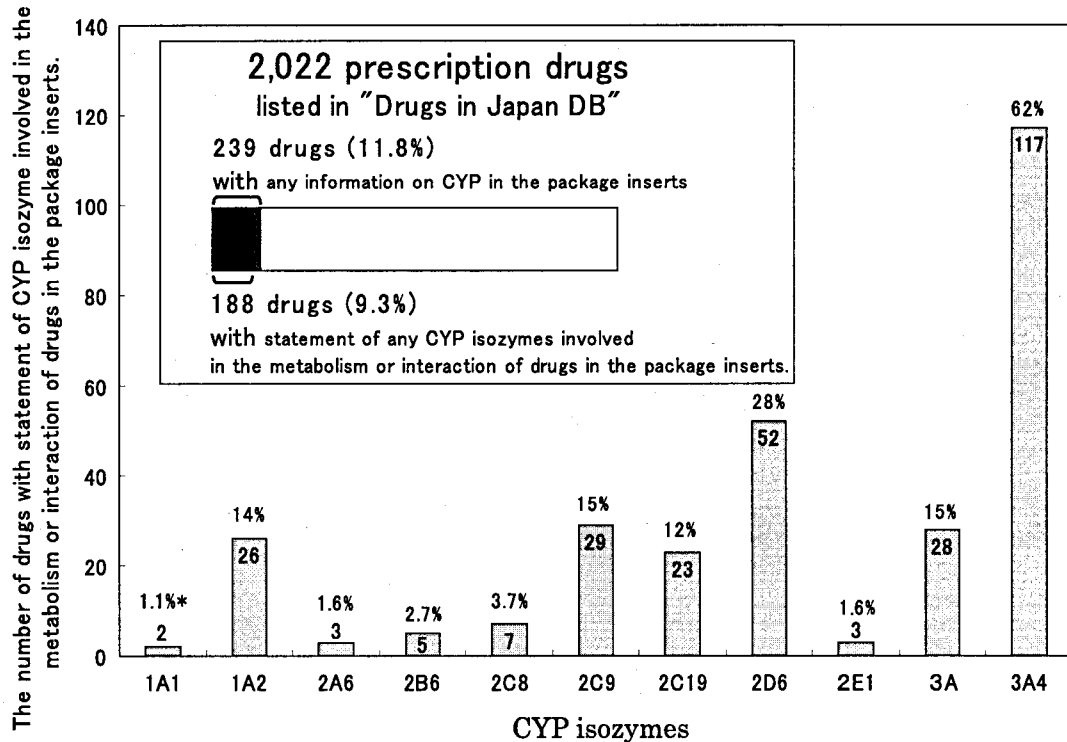


Fig.1 The number of drugs with statement of CYP isozymes involved in the metabolism or interaction with other drugs in the package inserts, with respect to each of the isozymes.

The April 2003 version of "Drugs in Japan DB" was searched to count the number of drugs with statement of each CYP isozyme, by which the drugs are metabolized or at which the drugs interact with other drugs. As the rest of CYP isozymes shown in this figure, CYP1A (the number of drugs: 1), CYP2B (1), CYP2C (2), CYP2C18 (2), CYP3A5 (1) and CYP24 (1) were also mentioned in package inserts.

* : Percentage to 188 drugs with statement of any of the CYP isozymes involved in the metabolism or interaction with other drugs in the package inserts

文書中に関与がある旨が最も多く記載されていたCYP分子種はCYP3A4 (117種, 添付文書中に関与のあるCYP分子種が記載されている医薬品188種中の62%)で, 次いで, CYP2D6 (52種, 28%), CYP2C9 (29種, 15%), CYP1A2 (26種, 14%), CYP2C19 (23種, 12%) の記載が多く認められた。

2. 医薬品添付文書におけるCYP関連情報の記載状況の年次変化 (Fig.2)

添付文書中にCYPに関連した記載, またCYP分子種の記載がある医薬品数は年次ごとに増加しており, 2000年から2003年の約3年間で2倍近くとなっていた。主なCYP分子種, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19の記載状況の年次推移を調査した結果, 添付文書中に各分子種が記載されている医薬品数はそれぞれ約3年間で2から3倍増加したが, 分子種間での違いはみられなかった。

3. 医薬品添付文書におけるその他関連情報の記載状況およびその年次変化

添付文書中に, “抱合” の記載がみられた医薬品は

265種あり, 特に“グルクロン酸抱合” (176種) および“硫酸抱合” (29種) の記載が多く認められた。一方, 添付文書中に“トランスポーター” の記載が認められた医薬品は3種のみであり, P-糖タンパク質に関しては7種の医薬品の添付文書で記載がみられた。

2000年1月版DB⁶⁾を用いて調査した結果, 255種の医薬品 (12.5%) の添付文書中に“抱合” の記載, 167種 (8.2%) の医薬品の添付文書中に“グルクロン酸抱合” の記載が認められ, この約3年間で抱合に関する記載状況はほとんど変化していなかった。P-糖タンパク質を含む薬剤トランスポーターに関する情報については, 2000年1月版DB⁶⁾を用いた調査では, 添付文書中に全く記載がみられなかったため, その後, 初めて記載が行われたことになる。

4. 医薬品の承認取得年と添付文書におけるCYP関連情報記載状況との関連性 (Fig.3)

CYP関連情報の記載は, 1991-96年に承認されたものでは7-26%, 1999-2002年のものでは46-51%の医薬品の添付文書中にみられ, 特に1996-1999年の間に大幅な増加が認められた。

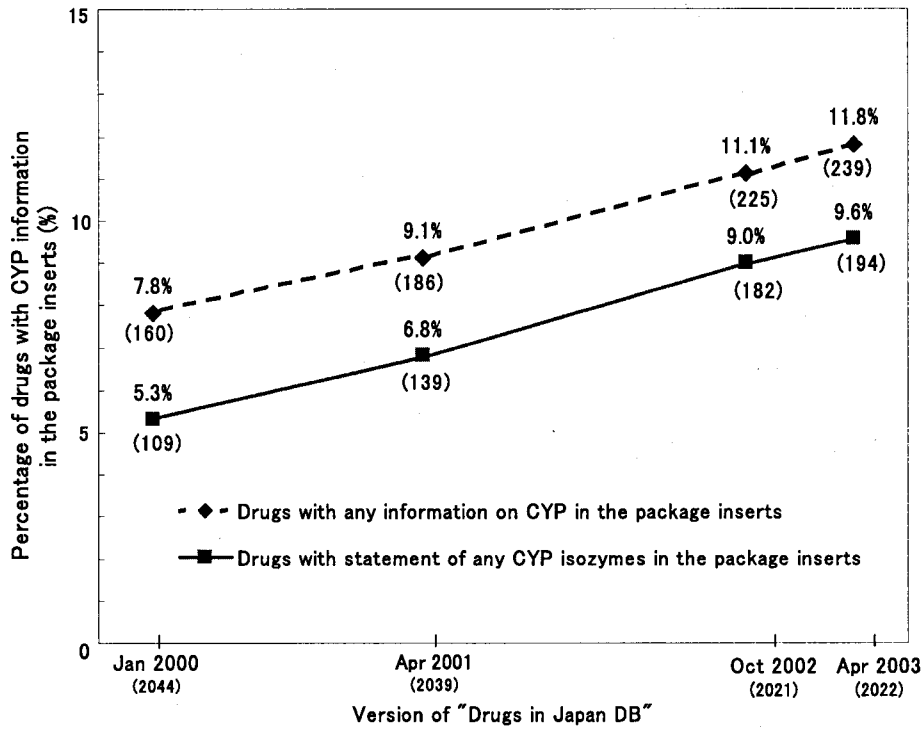


Fig.2 Linear increment in the ratio of drugs with CYP information in the package inserts from 2000 to 2003.

The January 2000 version, the April 2001 version, the October 2002 version and the April 2003 version of "Drugs in Japan in DB" were searched to count the number of drugs with information on CYP or CYP isozymes in the package inserts. The parenthesis inside the figure indicates the number of drugs with any information on CYP or CYP isozymes in the package inserts. The parenthesis below the horizontal axis indicates the number of all drugs listed in each version of "Drugs in Japan in DB".

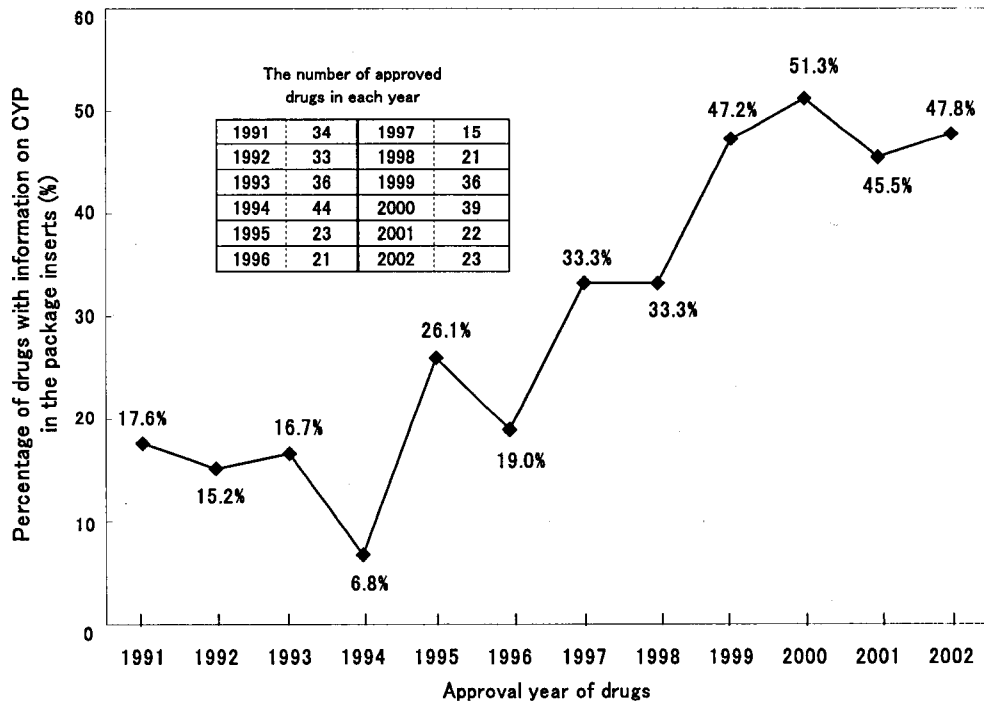


Fig.3 The number of annually approved drugs and change in the ratio of drugs with CYP information in the package inserts by the approval year. For drugs with new active ingredients approved from 1991 to 2002, the package inserts were searched for any information on CYP, using the April 2003 version of "Drugs in Japan DB". The number of drugs with any information on CYP in the package inserts was counted by the approval year, and the percentage to all drugs approved each year was calculated.

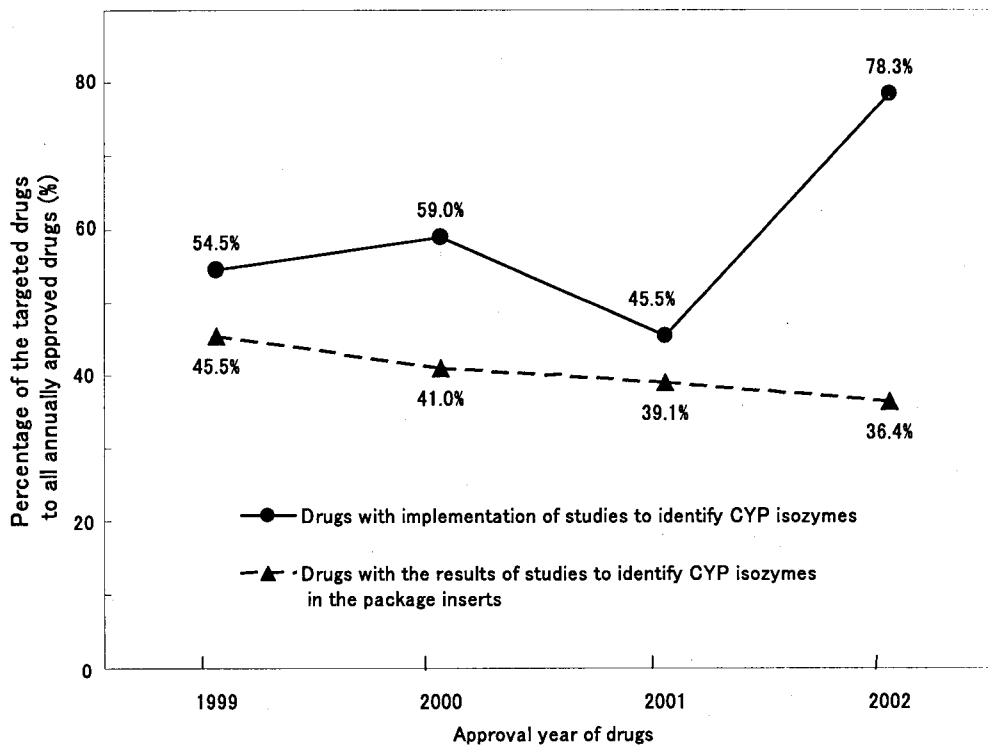


Fig.4 The implementation of studies to identify CYP isozymes for new drug application from 1999 to 2002 and reflection of the results in package inserts

Regulatory review documents for drugs with new active ingredients approved from September 1999 to 2002 were searched for studies identifying CYP isozymes involved in the metabolism and interaction with other drugs. The number of drugs, on which the study was conducted for new drug application, and having the results in their package inserts of the April 2003 version of "Drugs in Japan DB", was counted by the approval year, and the percentage to all drugs approved each year was calculated.

5. 新薬承認審査報告書におけるCYP分子種の特定を目的とした試験の実施状況

CYP分子種の特定を目的とした試験（CYP特定試験）の実施率は1999年から2001年までは45～60%程度であり、大きな変化は認められなかったものの、2002年には著しい増加がみられた（Fig.4）。一方、CYP特定試験の結果が添付文書に記載されている医薬品の割合には低下傾向が認められた（Fig.4）。承認時にCYP特定試験が実施されていたにもかかわらず、その情報が添付文書に記載されていない医薬品が19種（CYP特定試験が実施された医薬品: 56種）あったが、そのうち13種の医薬品の承認審査報告書には代謝および相互作用へのCYPの関与を否定する結果が報告されていた。

考 察

日本では、1993年のソリブジン事件を機に、添付文書における医薬品安全性情報、特に相互作用に関する情報のあり方が重要視されるようになってきた。その後、添付文書の見直しに関する様々な検討がなされ、1997年4月に医療用医薬品添付文書の記載要領が改正された¹¹⁻¹³⁾。この新記載要領では、相互作用を従来の記述

方式から、より分かり易い表形式として記載することとされた。さらに、特に重要な相互作用（結果として致死性的または極めて重篤な副作用が発現する場合など）については、「相互作用」の項だけではなく、「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」の項にも記載されるようになり、更なる注意喚起を行うこととなった。現在は、この記載要領に従って添付文書が作成されている。しかし、この記載要領では、相互作用の一覧表中に機序について記載することとされたものの、CYPを含む薬物代謝酵素に関連した情報の記載については具体的に言及されていない。

本研究の結果、日本で販売されている医療用医薬品のうち、約12%の医薬品の添付文書中にCYP関連情報が記載されていることが明らかになった。現在臨床で用いられている薬の80%以上がCYPにより代謝されていると言われていたこと¹⁾から考えると、代謝部位における相互作用がほとんど問題とならない皮膚塗布剤、貼付剤等の外用薬（約20%）を除外しても、添付文書におけるCYP関連情報の記載量は少なく、添付文書中のCYP関連情報はさらに充実されるべきものと考えられた。

2000年から2003年の日本医薬品集DBを用いた調査で

は、添付文書中のCYP関連情報は年次毎に充実してきていることが明らかとなった (Fig.2)。この結果は、ヒト組織を用いた研究体制の整備¹⁴⁾を含む、CYP分子種に関する研究の進展に伴うものと考えられた。一方、承認取得年ごとの調査では、1996年から1999年までの増加が著しかった (Fig.3) が、これは1997年の医療用医薬品の添付文書記載要領改訂に加え、1997年の医薬品医療機器審査センター (現在の医薬品医療機器総合機構) の発足に伴う審査体制の充実、また、1998年の非臨床薬物動態ガイドラインの通知¹⁵⁾をはじめとする国内外での関連ガイドラインの整備^{16~18)}により、試験方法や考慮すべき事項が明確化されたことによる影響と考えられた。

新薬承認審査報告書を調査した結果、1999年以降に承認された医薬品の45%以上については、承認時にCYP特定試験を実施していることが明らかとなった。従って、添付文書におけるCYP関連情報の記載率の増加 (Fig.3) には、CYP特定試験実施率の増加が関与していると考えられた。一方、CYP特定試験実施率は2002年に増加を示したものの、CYP特定試験結果が添付文書に反映されている医薬品の割合は1999年から2002年にかけて低下傾向を示した (Fig.4)。CYP特定試験の結果を解析したところ、代謝および他剤との相互作用へのCYPの関与を否定する結果が得られたnegative dataについては、添付文書に反映されない傾向があり、このことがCYP特定試験結果の添付文書への反映率の低下の主な要因となっていると考えられた。しかし、このようなCYPの関与や他剤との相互作用を否定する情報は併用薬との相互作用を考慮した上での医薬品の選択を容易にすることから、これらの情報も添付文書に明記される必要があると考えられた。

最近、医薬品の吸収、体内分布および排泄に重要な役割を果たしている薬剤トランスポーターが、医薬品相互作用の新たなメカニズムとして注目されるようになってきた。P-糖タンパク質は、肝細胞、小腸上皮細胞、近位尿細管上皮細胞、血液脳関門、血液胎盤関門等に発現し、医薬品の排出方向への輸送を担う薬剤トランスポーターである¹⁹⁾。P-糖タンパク質を介した相互作用に関しては多くの報告があり、よく知られている例としては、verapamilやquinidine等の心臓作用薬の併用によるdigoxinの血中濃度の増加がある^{20~23)}。一方で、P-糖タンパク質はその基質、阻害剤、誘導剤がCYPと共通しているため¹⁹⁾、今までCYPを介するとされてきた相互作用へのP-糖タンパク質の寄与が示唆されている。しかし、現時点では、添付文書にP-糖タンパク質を含む薬剤トランスポーターに関する情報はほとんど認められなかった。薬剤トランスポーターに関する情報はCYPと同様に医薬品適正使用の観点から重要な情報と考えら

れることから、薬剤トランスポーターが関与する相互作用について今後の更なる研究の実施およびそれらの情報の添付文書へ反映が望まれる。

最後に、本研究は、医薬品の相互作用に関する研究の第一歩として、日本の添付文書におけるCYP関連情報の記載状況の全体像を調査したものである。本研究の成果に基づき、スタチン系薬剤およびカルシウム拮抗剤の薬物動態学的相互作用について、文献情報を収集・整理・解析し、日本と米国および欧州等の添付文書における情報提供状況の比較・解析を行った^{24,25)}。今後も、さらに、医薬品相互作用に関するより適切な情報提供のあり方についての研究を進める予定である。

結 論

本研究では、医薬品の相互作用において重要な役割を果たしているCYPに関する情報が医療用医薬品の添付文書にどの程度記載されているのかを調査した。その結果、添付文書におけるCYP関連情報は、年次毎に充実してきており、現時点 (2003年4月) では、約12%の添付文書中にCYP関連情報が、約10%の添付文書中にCYP分子種が記載されていることが明らかになった。

参 考 文 献

- 1) 加藤隆一：臨床薬物動態学—臨床薬理・薬物療法の基礎として—、改訂第3版、南江堂、東京 (2003)
- 2) Po, A.L. and Zhang, W.Y.: *Lancet*, **351**, 1829-1830 (1998)
- 3) WHO: "Pharmaceuticals: Restriction in use and availability", World Health Organization, Geneva, Switzerland (2001)
- 4) Wysowski, D.K., Corken, A., Gallo-Torres, H., Talarico, L. and Rodriguez, E.M.: *Am. J. Gastroenterol.*, **96**, 1698-1703 (2001)
- 5) 日本医薬品情報センター、じほう：“日本医薬品集DB 2003年4月版”，じほう (2003)
- 6) 日本医薬品情報センター、じほう：“日本医薬品集DB 2000年1月版”，じほう (2000)
- 7) 日本医薬品情報センター、じほう：“日本医薬品集DB 2001年4月版”，じほう (2001)
- 8) 日本医薬品情報センター、じほう：“日本医薬品集DB 2002年10月版”，じほう (2002)
- 9) 薬事審査研究会：“医薬品製造指針 2001”，じほう (2001)
- 10) 医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)
- 11) 厚生省：薬務局長通知，「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，平成9年4月25日薬発第606号
- 12) 厚生省：薬務局長通知，「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」，平成9年4月25日薬発第

- 607号
- 13) 厚生省：薬務局安全課長通知，「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，平成9年4月25日薬安第59号
 - 14) 厚生省：「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について（答申）」，平成10年12月16日厚科審第13号
 - 15) 厚生省：医薬安全局審査管理課長通知，「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」，平成10年6月26日医薬審第496号
 - 16) FDA: Guidance for Industry: Drug Metabolism / Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies in Vitro (Apr 1997)
 - 17) FDA: Guidance for Industry: In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling (Nov 1999)
 - 18) EMEA: Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions (Dec 1997)
 - 19) Lin, J.H. and Yamazaki, M.: *Clin. Pharmacokinet.*, **42**, 59-98 (2003)
 - 20) Bussey, H.I.: *Am. Heart J.*, **104**, 289-302 (1982)
 - 21) Pedersen, K.E.: *Acta. Med. Scand. Suppl.*, **697**, 1-40 (1985)
 - 22) Mordel, A., Halkin, H., Zulty, L., Almog, S. and Ezra, D.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **53**, 457-462 (1993)
 - 23) Verschraagen, M., Koks, C.H., Schellens, J.H. and Beijnen, J.H.: *Pharmacol. Res.*, **40**, 301-306 (1999)
 - 24) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Urano, T., Miyake, S. and Hasegawa, R.: *J. Clin. Pharm. Therap.*, **30**, 21-37 (2005)
 - 25) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Miyake, S. and Hasegawa, R.: *Eur. J. Clin. Pharm.*, **61**, 531-536 (2005)

化粧品に配合が禁止されている成分の分析法に関する研究：アセトヘキサミド

徳永裕司[#], 内野 正Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Such
As Acetohexamide in CosmeticsHiroshi Tokunaga[#] and Tadashi Uchino

Acetohexamide (AH) is nominated as the prohibited ingredients in cosmetics in Japanese Pharmaceutical Affairs Act. So the analytical method for AH was investigated by HPLC. The lotion or milky lotion of 0.5g was put into a 10-ml volumetric flask. After adding 1.0ml of AH solution at 50 $\mu\text{g/ml}$ into the volumetric flask, the mixture was made up to 10ml with methanol as the testing solution. Creams were proceeded as follows; 0.5 g of cream was put into a 10-ml volumetric flask. After adding 1.0ml of tetrahydrofuran into the volumetric flask, the mixture was stirred for several minutes and the ingredients of the creams were dissolved. After adding 1.0ml of AH solution at 50 $\mu\text{g/ml}$ into the volumetric flask, the mixture was made up to 10ml with methanol. One milliliter of the mixture including AH at 5 $\mu\text{g/ml}$ was exactly put into a test tube with a cap and then 1 ml of water and 1 ml of hexane were added. After shaking vigorously, stand for several minutes. After centrifuging, the hexane layer was eliminated and the residual mixture was used as the test solution. The testing solution of 20 μl was analyzed by HPLC using the ODS column (CAPCELL PAK C₁₈ column, 4.6 \times 250mm), the mixture of acetonitrile and 50 mmol/l phosphate buffer(pH 5.3)(3:1) and the detection wavelength of 247 nm. The working curve from 0.5 to 6.0 $\mu\text{g/ml}$ showed a linear line between the concentrations of AH and the peak areas. There was no interference of peak of AH with the ingredients such as methylparaben, ethylparaben in the lotions, milky lotion and creams.

Key Words: acetohexamide, anti-diabetic drug, Japanese Pharmaceutical Affairs Act, cosmetics

(Received May 31, 2005)

1. 緒言

平成13年4月1日より、化粧品の承認・許可に当たっての規制緩和が行われ、化粧品に使用される成分のポジティブリスト、ネガティブリストの採用および製品に用いられた全成分の表示が義務付けられた。アセトヘキサミド (AH) は、化粧品基準第4条の別表¹⁾に収載された化粧品に使用することが禁止されているスルホンアミド系誘導体の一種であり、血糖降下剤として、インスリン非依存型糖尿病の治療に用いられている。AHは第14改正日本薬局方²⁾に収載されており、その製剤は、250 mg及び500 mgの錠剤が使用されている。AHの分析法としては、血中あるいは赤血球中のAHとその代謝物のhydroxyhexamideの液体クロマトグラフィー³⁻⁵⁾、漢方薬にAH, chlorpropamide, glibenclamideおよびtolbutamideの血糖降下剤を混入させた成分の高速電気泳動による分析法⁶⁾などが報告されている。

今回、著者らは、化粧品に使用することが禁止されている成分、AHの分析法としてCAPCELL PAK C₁₈カラムを用いた液体クロマトグラフィーを検討し、市販化粧水、乳液およびクリーム中のAHの測定に応用したので報告する。

2. 実験

2.1 装置

液体クロマトグラフ (HPLC) 装置は、島津製LC-10A型ポンプ、島津製CTO-10A型カラムオーブン、島津製SPD-6AV型紫外可視検出器、島津製L-10AXL型オートサンプラーおよび島津製C-R6A型クロマトパックを連結して用いた。AHの吸収スペクトルの測定には、島津製UV-260型紫外可視分光光度計を用いた。

2.2 試薬および試液

AH, メチルパラベン (MP) およびエチルパラベン (EP) は和光純薬製のもの、その他の試薬は試薬特級品を用いた。HPLC用カラムは資生堂製のCAPCELL PAK C₁₈ (粒径5 μm , 内径4.6 mm, 長さ25 cm) を購入した。

[#]To whom correspondence should be addressed: Hiroshi Tokunaga; 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo, 158-8501 Japan; Tel. 03-3700-1141; Fax; 03-3707-6950; E-mail: tokunaga@nihs.go.jp

化粧品は市販の化粧水2種類 (A,B), 乳液1種類 (C) およびクリーム2種類 (D,E) を用いた。

AH原液: AH約25 mgを精密に量り, メタノールを加えて溶かし, 正確に100 mlとした。(0.25 mg/ml)

MPおよびEP溶液: MPあるいはEP約25 mgを精密に量り, メタノールを加えて正確に50 mlとした。この液一定量を正確に量り, メタノールで希釈し, 1 ml当たりMPあるいはEP 10.0 μ gを含む溶液を調製した。

AH溶液: AH原液の一定量を正確に量り, メタノールで希釈し, 1 ml当たりAH50.0 μ gを含む溶液を調製した。

リン酸水素二ナトリウム試液: 無水リン酸水素二ナトリウム7.10 gを水1000 mlに溶かした。(50 mmol/l)

リン酸二水素カリウム試液: リン酸二水素カリウム6.80 gを水1000 mlに溶かした。(50 mmol/l)

50 mmol/lリン酸塩緩衝液 (pH5.3): リン酸水素二ナトリウム試液500 mlにリン酸二水素カリウム試液を加え, pHを5.3に調整した。

2.3 定量法

化粧水の場合: 化粧水約0.5 gを精密に量り, 10 mlのメスフラスコに入れ, AH溶液1.0 mlを加え, メタノールにて10 mlとし, 試料溶液とした。別に, AH約25 mgを精密に量り, メタノールを加えて溶かし, 正確に100 mlとした。この液5 mlを正確に量り, メタノールにて正確に50 mlとした。この液10 mlを正確に量り, メタノールにて正確に50 mlとし, 標準溶液とした。試料溶液および標準溶液20 μ lにつき, 次の条件で液体クロマトグラフィーを行い, AHのピーク面積 A_T および A_S を求めた。

$$\text{AHの量(mg)} = \text{AHの秤取量(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times 1/5000$$

操作条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 247 nm)

カラム: 内径約4 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シランを充填した。

カラム温度: 35°C付近の一定温度

移動相: 50 mmol/lリン酸塩緩衝液 (pH5.3) / アセトニトリル混液 (3:1)

流量: AHの保持時間が約15分になるように調整する。

乳液の場合: 乳液約0.5 gを精密に量り, AH溶液1.0 mlを加え, メタノールにて10 mlとし, 試料溶液とする。以下, 化粧水の操作法を準用する。

クリームの場合: クリーム約0.5 gを精密に量り, 10 mlのメスフラスコに入れ, テトラヒドロフラン1.0 mlを加えて基材を完全に溶かす。50 μ g/mlのAH溶液1.0 mlを加え, メタノールにて10 mlとする。この液1.0 mlを共栓遠沈管に入れ, 水1.0 mlを加えて振り混ぜる。更

にヘキサン1.0 mlを加えて激しく振り混ぜる。静置した後, 3000 rpmで5分間遠心分離を行う。上層を除き, 下層を試料溶液とする。以下, 化粧水の操作法を準用する。

3. 結果および考察

3.1 紫外外部吸収スペクトル

10 μ g/mlのAH溶液を用い, 紫外外部吸収スペクトルを測定し, Fig.1に示した。Fig.1から分かるようにAHは247 nmに吸収極大波長を示し, 280 nm付近に吸収の肩を示した。この結果より, 検出波長を247 nmとすることにした。

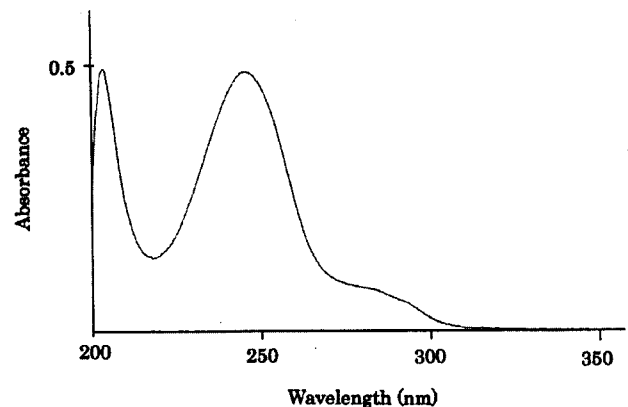


Fig.1 UV spectrum for acetoexamide

3.2 アセトニトリルの影響

50 mmol/lリン酸塩緩衝液 (pH6.0) / アセトニトリル混液中のアセトニトリル濃度を15~30%と変化させ, AHの保持時間 (t_R) の変化を測定した。なお, 化粧品には防腐剤の一種であるMPあるいはEPが多用されている。そこで, AHのHPLC条件を決定するに当たり, MPあるいはEP溶液を用いて同時に検討した。その結果をFig.2に示した。

AHの t_R の変化は, 37.1~5.5分, MPの t_R の変化は,

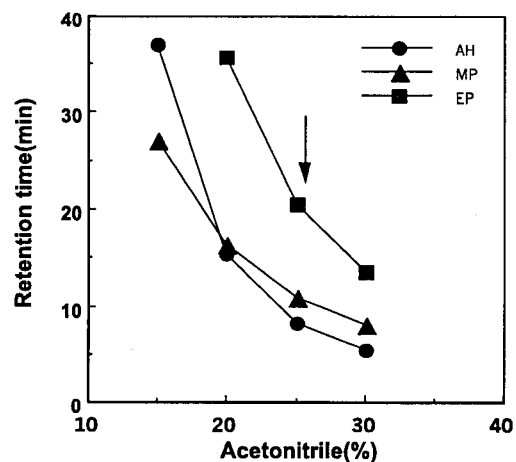


Fig.2 Effect of acetonitrile on retention time of AH, MP and EP

27.1～8.1分またEPの t_R の変化は、35.6 (20%のアセトニトリル濃度の場合)～13.7分に減少した。測定時間を考慮し、AHの t_R 8.3分を示した25%のアセトニトリルに相当する50 mmol/lリン酸塩緩衝液 (pH6.0)/アセトニトリル混液 (3:1) を用いることにした。

3.3 pHの影響

50 mmol/lリン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液 (3:1) を用い、リン酸塩緩衝液のpHを5.0～7.0に変化させたときの t_R の変化を検討した。その結果をFig.3に示した。

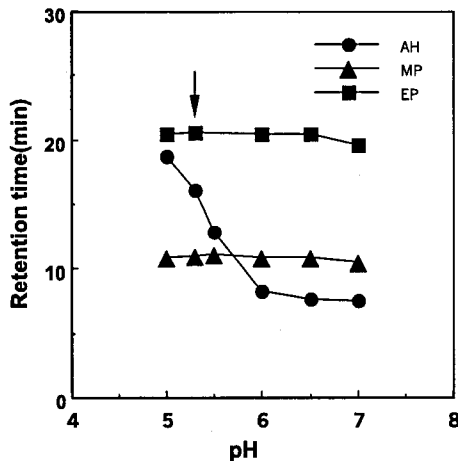


Fig.3 Effect of pH on t_R of AH, MP and EP

リン酸塩緩衝液のpHを5.0～7.0に変更した時、AHの t_R は18.2～7.6分と大きく変化した。しかし、MPあるいはEPの t_R はほとんど変化がなかった。このことより、AHの t_R が15.0分を示したpH5.3のリン酸塩緩衝液を用いることにした。

3.4 カラム温度およびイオン強度の影響

移動相として、リン酸塩緩衝液 (pH5.3)/アセトニトリル混液 (3:1) を用い、イオン強度を25～100 mmol/lに変更した。AHの t_R は11.6～16.4分に変化した。また、カラム温度を25～45℃に変化させたとき、カラム温度が上昇するに従い、各々の t_R はわずかに減少した。この結果、イオン強度として50 mmol/l、カラム温度35℃を用いることにした。

3.5 AHの検量線および再現性

AHの濃度を0.5～6.0 $\mu\text{g/ml}$ とした溶液を調製し、その20 μl を用いて、検量線の作成を行い、Fig.4に示した。

Fig.4から分かるように、AH濃度とピーク面積比の間には $y = -2460.7 + 40528x$ ($r = 1.000$) で示される良好な直線関係が成立した。

AHの0.5 $\mu\text{g/ml}$ 及び5.0 $\mu\text{g/ml}$ を含む溶液20 μl を用い、6回の繰り返し注入を行い、再現性の検討を行った。AH0.5 $\mu\text{g/ml}$ 及び5.0 $\mu\text{g/ml}$ から得られたピーク面積の平均値 (相対標準偏差) は、それぞれ、18844 (3.97%) および197772 (1.46%) であった。

この結果より、AHの0.5～6.0 $\mu\text{g/ml}$ は、今回確立した液体クロマトグラフィーで十分測定できることが明らかになった。

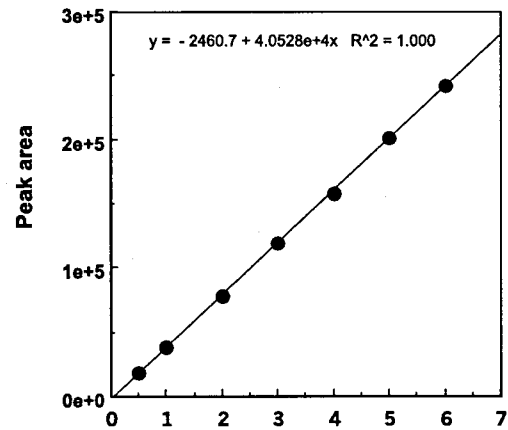


Fig.4 Working curve for acetoheaxamide

3.6 化粧品への応用

化粧水の測定法の場合、化粧水0.5 gに50 $\mu\text{g/ml}$ のAH溶液1.0 mlを加え、メタノールで10 mlとし、その液20 μl を用いて測定する方法を用いた。化粧水中の賦形剤の影響がなければ、3.5のAH0.5および5.0 $\mu\text{g/ml}$ を用いて得られた再現性で示した結果が得られると考えられる。しかし、クリームの場合、油溶性の賦形剤が含まれており、それらの賦形剤によるHPLCカラムの劣化が起こることが考えられる。カラムの劣化を防ぐため、脂溶性の物質をヘキサンで取り除くことを考えた。その方法として、AHの水/メタノール混液 (1:1) を調製し、ヘキサンを加えて振り混ぜ、油溶性物質をヘキサン層に抽出した後、水層中に残留するAHの量を測定する方法を検討した。その方法は以下の様であった。2.5 $\mu\text{g/ml}$ のAHを含む水/メタノール混液 (1:1) 1.0 mlをクリームに添加し、ヘキサン1.0 mlを加えて振り混ぜた。静置した後、水/メタノール混液 (1:1) の層中のAHの量を測定した。3回の繰り返し実験の平均値は97.6%であり、相対標準偏差は2.36%であった。この結果より、水/メタノール混液 (1:1) とヘキサンを加えて振ることにより、油溶性物質のヘキサン層への除去と同時にAHはほぼ完全に水層中に残留していることが示された。

Fig.5に化粧水B及びクリームDにAHの2.5 $\mu\text{g/ml}$ を添加したときのHPLCクロマトグラムを示した。今回検討した化粧品A～Eに使われている賦形剤の妨害もな

く、添加されたAHが測定できることが明らかになった。なお、Fig.5(A)の t_R 9分付近と11分付近のピークは防腐剤のフェノキシエタノールとMPに由来するピークであ

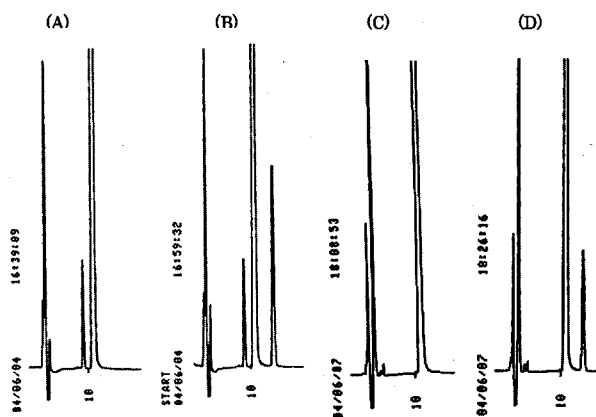


Fig.5 HPLC Chromatograms for lotion and cream

(A): lotion B, (B): lotion B +AH, (C): cream D, (D): cream D+AH

った。同様にFig.5(C)では、 t_R 11分付近のMPに由来するピークが観察された。

Table.1 Recoveries of 2.5 μ g/ml added acetoexamide in cosmetics

	Lotion A	Lotion B	Milky lotion C	Cream D	Cream E
No.1	100.0	94.1	105.2	95.8	91.8
No.2	101.0	102.4	102.8	96.8	99.1
No.3	96.0	101.9	104.3	100.2	96.2
average	99.0	99.5	104.1	97.6	95.7
RSD(%)	2.67	4.68	1.16	2.36	3.84

化粧品にAHの最終濃度2.5 μ g/mlを添加した5検体について測定した結果をTable.1に示した。

Table.1から分かるように、化粧水A, 化粧水B, 乳液C, クリームDおよびEに0.01%相当量のAHを添加した時のAHの回収率は、それぞれ、99.0%, 99.5%, 104.1%, 97.6%および95.7%であり、今回確立した液体クロマトグラフィーにより十分にAHを分離確認し、定量出来ることが明らかになった。

文 献

- 1) Notification No.331 of Ministry of Health and Welfare dated on September 29, 2000
- 2) Japanese Pharmacopeia Fourteenth Edition, Ministry of Health, Labour and Welfare, p.221(2001)
- 3) Takagisi, Y., Sato, K., Tomita, K., Sakamoto, T.: *Yakugaku Zasshi*, **99**, 961-963(1979)
- 4) Kishimoto, M., Kawamori, R., Kamada, T., Inaba, T.: *Drug Metab. Dispos.*, **22**, 367-370(1994)
- 5) Kishimoto, M., Sano, H., Chang, F., Kawamori, R., Kamada, T., Tang, BK., Inaba, T.: *Am. J. Ther.*, **2**, 47-49(1995)
- 6) Ku, YR., Chag, LY., Ho, LK., Lin, JH.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **33**, 329-334(2003)

化粧品に配合が禁止されている成分の分析法に関する研究：塩酸シプロヘプタジン

徳永裕司[#], 内野 正Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Such
As cyproheptadine hydrochloride in CosmeticsHiroshi Tokunaga[#] and Tadashi Uchino

Cyproheptadine hydrochloride (CH) is nominated as the prohibited ingredients in cosmetics in Japanese Pharmaceutical Affairs Act. So the analytical method for CH was investigated by HPLC. The lotion or milky lotion of 0.5 g was put into a 10-ml volumetric flask. After adding 1.0 ml of CH solution at 50 $\mu\text{g/ml}$ into the volumetric flask, the mixture was made up to 10 ml with methanol as the test solution. Creams were processed as follows; 0.5 g of cream was put into a 10-ml volumetric flask. After adding 1.0 ml of tetrahydrofuran into the volumetric flask, the mixture was stirred for several minutes and the ingredients of the creams were dissolved. After adding 1.0 ml of CH solution at 50 $\mu\text{g/ml}$ into the volumetric flask, the mixture was made up to 10 ml with methanol. This mixture was transferred to a centrifuging tube with a cap and then the tube was centrifuged for 5 minutes at 3000 rpm. The supernatant was used as the test solution. The test solution of 20 μl was analyzed by HPLC using the ODS column (CAPCELL PAK C₁₈ column, 4.6 \times 250 mm), the mixture of 1% acetic acid with 10 mmol/l sodium octanesulfonate and acetonitrile (11:9) and the detection wavelength of 286 nm. The working curve from 0.5 to 6.0 $\mu\text{g/ml}$ showed a linear line between the concentrations of CH and the peak areas. There was no interference of peak of CH with the ingredients such as methylparaben, ethylparaben in the lotions, milky lotion and creams.

Key Words: cyproheptadine hydrochloride, antihistamine, Japanese Pharmaceutical Affairs Act, cosmetics

(Received May 31, 2005)

1. 緒言

平成13年4月1日より、化粧品の承認・許可に当たっての規制緩和が行われ、化粧品に使用される成分のポジティブリスト、ネガティブリストの採用および製品に用いられた全成分の表示が義務付けられた。塩酸シプロヘプタジン (CH) は、化粧品基準第4条の別表1¹⁾に収載された化粧品に使用することが禁止されているアミノエーテル型の抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) 以外の抗ヒスタミン剤の一種であり、皮膚疾患に伴う掻痒 (湿疹、皮膚炎、皮膚掻痒症、薬疹)、じんま疹、アレルギー性鼻炎などの治療薬として用いられている。CHは第14改正日本薬局方²⁾に収載されており、その製剤は、0.04%のシロップ、4 mgの錠剤あるいは1%の散が使用されている。CHの分析法としては、錠剤中のCHの液体クロマトグラフィー³⁾、血清中のCHの液体クロマトグラフィー⁴⁾、尿中のCHをC₁₈のカートリッジで固相抽出した後の抽出物を用いた液体クロマトグラフィー⁵⁾な

どが報告されている。

今回、著者らは、化粧品に使用することが禁止されている成分、CHの分析法としてCAPCELL PAK C₁₈カラムと移動相にオクタンスルホン酸ナトリウムをカウンターイオンとして用いる液体クロマトグラフィーを検討し、市販化粧水、乳液およびクリーム中のCHの測定に応用したので報告する。

2. 実験

2.1 装置

液体クロマトグラフ (HPLC) 装置は、島津製LC-10A型ポンプ、島津製CTO-10A型カラムオーブン、島津製SPD-6AV型紫外可視検出器、島津製L-10AXL型オートサンプラーおよび島津製C-R6A型クロマトパックを連結して用いた。CHの吸収スペクトルの測定には、島津製UV-260型紫外可視分光光度計を用いた。

2.2 試薬および試液

CH、メチルパラベン (MP) およびエチルパラベン (EP) は和光純薬製のもの、その他の試薬は試薬特級品を用いた。HPLC用カラムは資生堂製のCAPCELL PAK

[#]To whom correspondence should be addressed: Hiroshi Tokunaga; 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo, 158-8501 Japan; Tel. 03-3700-1141; Fax; 03-3707-6950; E-mail: tokunaga@nihs.go.jp

C₁₈ (粒径5 μ m, 内径4.6 mm, 長さ25 cm) を購入した。化粧品は市販の化粧水2種類 (A,B), 乳液1種類 (C) およびクリーム2種類 (D,E) を用いた。

CH原液: CH約25 mgを精密に量り, メタノールを加えて溶かし, 正確に100 mlとした。(0.25 mg/ml)

MPおよびEP溶液: MPあるいはEP約25 mgを精密に量り, メタノールを加えて正確に50 mlとした。この液一定量を正確に量り, メタノールで希釈し, 1 ml当たりMPあるいはEP10.0 μ gを含む溶液を調製した。

CH溶液: CH原液の一定量を正確に量り, メタノールで希釈し, 1 ml当たりCH50.0 μ gを含む溶液を調製した。

2.3 定量法

化粧水・乳液の場合: 化粧水あるいは乳液約0.5 gを精密に量り, 10 mlのメスフラスコに入れ, メタノールにて10 mlとし, 試料溶液とした。別に, CH約25 mgを精密に量り, メタノールを加えて溶かし, 正確に100 mlとした。この液5 mlを正確に量り, メタノールにて正確に50 mlとした。この液10 mlを, 正確に量り, メタノールにて正確に50 mlとし, 標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液20 μ lにつき, 次の条件で液体クロマトグラフィーを行い, CHのピーク面積A_T及びA_Sを求めた。

$$\text{CHの量(mg)} = \text{CHの秤取量(mg)} \times A_T/A_S \times 1/5000$$

操作条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 286 nm)

カラム: 内径約4 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填した。

カラム温度: 35℃付近の一定温度

移動相: 10 mmol/lのオクタンスルホン酸ナトリウムの1%酢酸/アセトニトリル混液 (11:9)

流量: CHの保持時間が約10分になるように調整する。

クリームの場合: クリーム約0.5 gを精密に量り, 10 mlのメスフラスコに入れ, テトラヒドロフラン1.0 mlを加えて基材を溶解させる。メタノールにて10 mlとする。この液を共栓遠沈管に入れ, 3000 rpmで5分間遠心分離を行う。上清を試料溶液とする。以下, 化粧水・乳液の操作法を準用する。

3. 結果および考察

3.1 紫外外部吸収スペクトル

5 μ g/mlのCHを含むメタノール溶液を調製し, 紫外外部吸収スペクトルを測定し, Fig.1に示した。Fig.1から分かるようにCHは, 223及び286 nmに吸収極大波長を持つことが分かった。波長223及び286 nmでの吸光度は, それぞれ, 0.565および0.173であった。化粧品には多くの賦形剤が用いられていることから, 紫外外部吸収ス

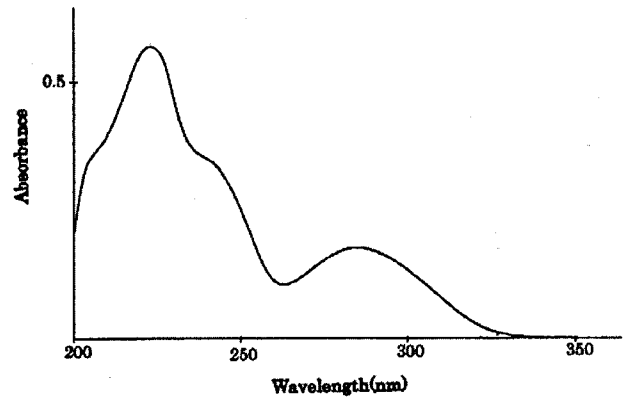


Fig.1 UV spectrum of cyproheptadine hydrochloride

ペクトルによる確認ということを考え, HPLC装置の検出波長を286 nmとすることにした。

3.2 移動相について

化粧品には, 防腐剤としてパラベン類が多用されている。そこで, パラベン類との分離・分析を考える必要がある。そこで, 5 μ g/mlのCH, MPあるいはEPのメタノール溶液を調製し, それぞれの化合物の保持時間 (t_R) の変化について検討した。

3.2.1 アセトニトリルの影響

カラムとして, CAPCELL PAK C₁₈を用い, 移動相の検討を行った。使用溶液としては, 1 ml当たり10 μ gのCH, MPおよびEPを含むメタノール溶液20 μ lを用いた。なお, 移動相としてカウンターイオンを含まないものを用いた場合, CHの t_R はvoid volume付近となった。そのため, カウンターイオンを含む移動相を検討した。10 mmol/lのオクタンスルホン酸ナトリウムの1%酢酸/アセトニトリル混液の (13:7)~(1:1)を用い, アセトニトリルの影響を検討した。その結果をFig.2に示した。

アセトニトリル濃度が35~50%と上昇するに従い,

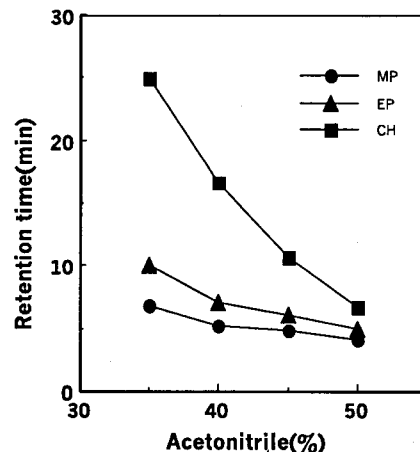


Fig.2 Effect of acetonitrile on retention time of CH, MP and EP

CH, MPおよびEPの t_R は、それぞれ、24.9～6.7分、6.8～4.1分および10.1～5.0分と減少した。このことより、三者の分離が良好で分析時間が短い10 mmol/lのオクタンスルホン酸ナトリウムの1%酢酸/アセトニトリル混液(11:9)を用いることにした。その時のCH, MPおよびEPの t_R は、それぞれ、10.7分、4.8分および6.1分であった。

3.2.2 オクタンスルホン酸ナトリウム濃度の影響

カウンターイオンとして用いたオクタンスルホン酸ナトリウムの濃度を2.5～15 mmol/lと変化したときのCH, MP及びEPの t_R の変化を調べ、Fig.3に示した。

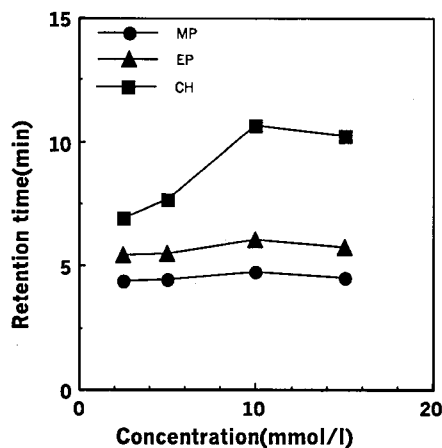


Fig.3 Effect of sodium octanesulfonate on retention time of CH, MP and EP

Fig.3から分かるようにオクタンスルホン酸ナトリウムの濃度が5 mmol/lから10 mmol/lに上昇したとき、CHの t_R は7.7分から10.7分と大きく変化し、MPあるいはEPはほとんど変化しないことが分かった。このことより、10 mmol/lのオクタンスルホン酸ナトリウムの1%酢酸/アセトニトリル混液(11:9)を用いることにした。

3.2.3 カラム温度の影響

移動相として、10 mmol/lのオクタンスルホン酸ナトリウムの1%酢酸/アセトニトリル混液(11:9)を用い、カラム温度を25～45℃に変化させたとき、カラム温度が上昇するに従い、各々の t_R はわずかに減少した。分析時のカラム圧あるいは夏場の温度を考慮して、カラム温度35℃を用いることにした。

3.3 検量線および再現性

CHの0.5～6 $\mu\text{g/ml}$ の溶液20 μl を用い、検量線の作成を行った。使用したCH濃度とピーク面積の間には良好な原点を通る直線関係が成立した。

また、CH0.5 $\mu\text{g/ml}$ および5.0 $\mu\text{g/ml}$ を含む溶液20 μl

を用い、6回の繰り返し注入を行い、再現性の検討を行った。CH0.5 $\mu\text{g/ml}$ および5.0 $\mu\text{g/ml}$ から得られたピーク面積の平均値(相対標準偏差)は、それぞれ、16445 (0.79%)及び155382 (4.09%)であった。

この結果より、CHの0.5～6.0 $\mu\text{g/ml}$ は、今回確立した液体クロマトグラフィーで十分測定できることが明らかになった。

3.4 化粧品への応用

化粧水あるいはクリーム約0.5 gを精密に量り、10 mlのメスフラスコに入れ、CH溶液1.0 mlを加え、2.3の定量法に従い試料溶液を調製した。この液20 μl を用いてHPLC測定を行い、Fig.4に示した。

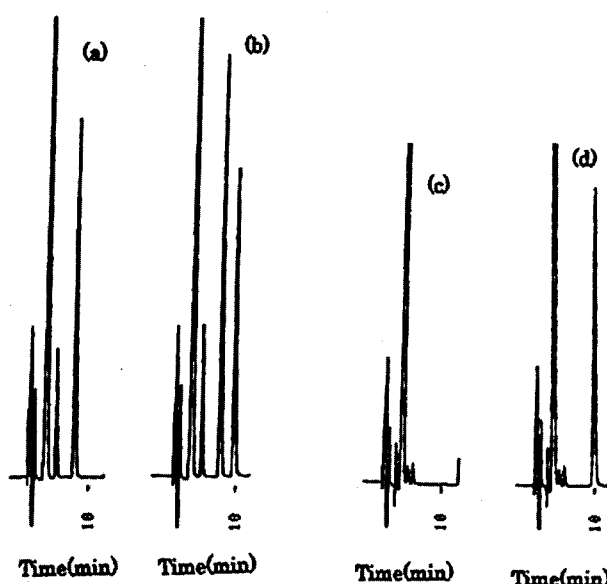


Fig.4 HPLC chromatograms for Lotion B and Cream D

(a): Lotion B, (b): Lotion B +CH, (c): Cream D, (d): Cream D+CH

Fig.4から分かるように、化粧水BあるいはクリームD中の賦形剤は t_R 10分付近のCHのピークを妨害していないことが分かった。今回検討した他の3種類の化粧品はCHのピークを妨害しないことが明らかになった。

化粧水AおよびB, 乳液C, クリームDおよびEのそれぞれ約0.5 gにCHの50 μg を添加し、2.3の定量法により操作したときに得られたCHの回収率をTable.1に示した。

Table.1から分かるように、化粧品A～Eに0.01%相

Table.1 Recoveries of 0.01% cyproheptadine hydrochloride added in cosmetics

	Lotion A	Lotion B	Milky lotion C	Cream D	Cream E
No.1	101.7	97.5	101.2	96.7	102.0
No.2	99.1	92.6	101.0	96.3	111.9
No.3	100.5	90.6	99.7	96.1	103.8
average	100.4	93.6	100.6	96.4	105.9
R.S.D(%)	1.30	3.79	0.81	0.32	4.98

当量のCHを添加した時、CHの回収率は、それぞれ、100.4%、93.6%、100.6%及び96.4%および105.9%であり、今回確立した液体クロマトグラフィーは化粧品中のCHの分離および定量に十分応用できることが明らかになった。

文 献

- 1) Notification No.331 of Ministry of Health and Welfare dated on September 29, 2000
- 2) Japanese Pharmacopeia Fourteenth Edition, Ministry of Health, Labour and Welfare, p.326 (2001)
- 3) Gregory, G.W., Alliger, C.H.: *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1212-1213(1983)
- 4) Novak, E.A., Stanley, M., McIntyre, I.M., Hryhorzuk, L.K.: *J. Chromatogr.*, **339**, 457-461(1985)
- 5) Kountourellis, J.E., Ebete, K.O.: *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.*, **664**, 468-471(1995)

Survey of Volatile Organic Compounds found in Indoor and Outdoor Air Samples from Japan

Toshiko Tanaka-Kagawa¹, Shigehisa Uchiyama¹, Erika Matsushima¹, Akira Sasaki², Hiroshi Kobayashi³, Hiromi Kobayashi⁴, Masahiro Yagi⁵, Masahiko Tsuno⁶, Masa Arai⁶, Kazumi Ikemoto⁶, Makoto Yamasaki⁷, Ayako Nakashima⁷, Yuri Shimizu⁷, Yasufumi Otsubo⁸, Masanori Ando⁹, Hideto Jinno^{1#} and Hiroshi Tokunaga¹

¹ National Institute of Health Sciences, ² Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture, ³ Yamanashi Institute for Public Health, ⁴ Shiga Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science, ⁵ Kobe Institute of Health, ⁶ The Public Health Institute of Kochi Prefecture, ⁷ Fukuoka City Institute for Hygiene and the Environment, ⁸ Chiba University and ⁹ Musashino University

Indoor air quality is currently a growing concern, mainly due to the incidence of sick building syndrome and building related illness. To better understand indoor air quality in Japan, both indoor and outdoor air samples were collected from 50 residences in Iwate, Yamanashi, Shiga, Hyogo, Kochi and Fukuoka Prefectures. More than 100 volatile organic compounds (VOCs) were analyzed by thermal desorption-gas chromatography/mass spectrometry method. The most abundant class of compounds present in the indoor air samples were identified (i.e. alkanes, alkylbenzenes and terpenes). For 30% of the indoor air samples, the sum of each VOC exceeded the current provisional guideline value for total VOC (TVOC, 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). The major component of these samples included linear and branched-chain alkanes (possibly derived from fossil fuels), 1,4-dichlorobenzene (a moth repellent), α -pinene (emission from woody building materials) and limonene (probably derived from aroma products). As an unexpected result, one residence was polluted with an extremely high concentration of 1,1,1,2-tetrafluoroethane (720 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), suggesting accidental leakage from a household appliance such as a refrigerator. The results presented in this paper are important in establishing the Japanese target compound list for TVOC analysis, as well as defining the current status of indoor air quality in Japan.

Key Words: indoor air quality, sick building syndrome, guideline value, volatile organic compound, thermal desorption-gas chromatography/mass spectrometry

(Received May 31, 2005)

Introduction

Indoor air quality is of growing concern, mainly because of the increased incidence of sick building syndrome and building related illness^{1,2)}. To achieve and maintain healthy air quality, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW) has established guidelines for 13 organic compounds in indoor air, including formaldehyde (guideline value, 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), acetaldehyde (48 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), tetradecane (330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), toluene (260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), xylene (870 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), ethylbenzene (3,800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), styrene (220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), 1,4-dichlorobenzene (240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), chlorpyrifos (1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), diazinon (0.29

$\mu\text{g}/\text{m}^3$), fenobucarb (33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), di-(2-ethylhexyl) phthalate (120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) and di-(*n*-butyl) phthalate (220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (<http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/situnai/kentoukai/rep-eng4.html>). There have been several pioneering reports on the indoor air concentrations for these compounds^{3~5)}. In addition to the guidelines for each compound, the MHLW has proposed total volatile organic compounds (TVOC) of 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ as an advisable value based on the concept of *As Low As Reasonably Achievable* from the investigations on the indoor VOC concentrations in Japan. The analytical procedure of TVOC, however, has not been fully defined. For instance, the list of target compounds, or the VOCs which should be identified and quantified in the TVOC analysis, remains to be established. Furthermore, it will be necessary to refine the air sampling method (e.g. an

*To whom correspondence should be addressed: Hideto Jinno; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-9298; Fax: +81-3-3700-9298; E-mail: jinno@nihs.go.jp

alternative sorbent to Tenax TA, change the air sampling volume/rate) for the quantitative analysis of TVOC.

In this study, we investigated the 132 VOCs in the 50 indoor and outdoor air samples by the thermal desorption-gas chromatography/mass spectrometry (TD-GC/MS) method. The data is critical for defining the candidate compounds to be included in the target compound list for Japan.

Materials and methods

Reagents

All the analytical standards, listed in Table 1, were obtained from Wako Pure Chemicals (Osaka, Japan).

Air sampling

The residences used in this investigation were chosen without consideration of the age of the houses. The indoor and outdoor air samples were collected from 50 residences in Iwate, Yamanashi, Shiga, Hyogo, Kochi and Fukuoka Prefectures in January and February, 2005. Active sampling was carried out for 24 h at a flow rate of 5 ml/min, using a five-line mass flow controller (Toyo Riko, Tokyo, Japan) and a vacuum pump Linicon LV-140 (Nitto Koki, Tokyo, Japan). Typical sample volumes of 7.2 L were passed through the in-house-made 4-bed sorbent tube (3 graphitized carbon sorbents and one carbon molecular sieve). The sorbent tubes were preconditioned using a Markes TC-20 (ENV Science Trading, Chiba, Japan) at 310°C for 24 h with a stream of 20 ml/min helium.

TD-GC/MS analysis of 132 VOCs

All the TD-GC/MS analysis was carried out at Green Blue Corporation (Tokyo, Japan) and a detailed method will be published elsewhere (Ando, et al., unpublished results). Briefly, analyses were performed using a QP-5050A GC/MS (Shimadzu, Kyoto, Japan) equipped with a thermal desorption unit ATD-400 (Perkin-Elmer, Yokohama, Japan). Thermal desorption was carried out by heating the tube at 300°C for 20 min and applying a stream of helium of 20 ml/min. The analytes were subsequently focused at -10°C on a Tenax TA trap, and then the trap was heated at 300°C for 2 min. The outlet splitter of the unit was fixed at 1:19. The column used was a CP-SIL 5CB fused silica capillary, 60 m × 0.25 mm × 1.0 μm film thickness (Varian, Palo Alto, CA, USA). The oven of the chromatograph was programmed from 40°C (hold 10 min) to 140°C at 3°C/min, to 200°C at 5°C/min and

finally up to 300°C at 10°C/min. The carrier gas was high purity helium at a flow rate of 1 ml/min.

Results and discussion

Indoor and outdoor air samples were collected from 50 different residences in January - February, 2005, and their VOC constituents were analyzed by the TD-GC/MS method. Table 1 summarizes the indoor and outdoor air concentrations for 132 VOCs. When compared in terms of the median values, the most abundant VOCs were ethanol (520 μg/m³), followed by acetone (16 μg/m³), toluene (14 μg/m³), limonene (13 μg/m³), *n*-nonane (6.8 μg/m³), *n*-decane (6.4 μg/m³), *m,p*-xylene (6.1 μg/m³), *n*-undecane (5.5 μg/m³), *n*-dodecane (4.4 μg/m³), 2-propanol (3.8 μg/m³) and *n*-octane (3.7 μg/m³). In addition to the ubiquitously detected compounds in indoor air (ethanol, *n*-undecane, acetone, naphthalene and benzene), VOCs that found with high frequencies (≥ 80%) were *n*-alkanes (C7 to C16), branched-chain alkanes (C7 to C10), cycloalkanes (cyclohexane, methylcyclopentane and methylcyclohexane), alkylbenzenes (toluene, xylene isomers, ethylbenzene, *n*-propylbenzene, 2-ethyltoluene, trimethylbenzene isomers and 1,2,4,5-tetramethylbenzene), terpenes (limonene and α-pinene), halocarbons (dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,4-dichlorobenzene and 1,3,5-trichlorobenzene), styrene, 2-propanol, ethylacetate and methylisobutylketone. Among each VOC included in the guideline for indoor air quality in Japan, only 1,4-dichlorobenzene was found at the concentrations exceeding the guideline value (240 μg/m³): two residences at the levels of 320 and 360 μg/m³.

In terms of the sum of each VOC, 15 of 50 residences (30%) exceeded the provisional guideline value for TVOC (400 μg/m³) (Fig.1). Figure 2 depicts the composition of each chemical class for these 15 indoor air samples. For residence A, linear and branched-chain alkanes accounted for 70% of the indoor VOCs. These compounds were also a major component for residences D, F, I, J, K, L and M (35-55%). The alkanes were probably derived from fossil fuels because all of these residences used unvented kerosene heaters during the air sampling procedure. The predominant VOC detected in residences B and N was 1,4-dichlorobenzene (27% and 39%, respectively). This moth repellent was also abundant in the indoor air sample from F (31%), and thus alkanes and 1,4-dichlorobenzene represented almost 75% of the combined VOCs. Terpenes were major constituents (54-84%) of the indoor air samples from residences C, E, G and O, although the

Table 1 VOC concentrations in the indoor and outdoor air

Compounds		Indoor Air Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)					Outdoor Air Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)				
		Mean	Median	Minimum	Max	Frequency	Mean	Median	Minimum	Max	Frequency
Aromatic Hydrocarbons	Benzene	3.2	2.7	0.71	17	50 / 50	1.9	1.7	0.63	5.2	50 / 50
	Toluene	16	14	<LOQ ^b	50	49 / 50	9.4	6.6	0.68	42	50 / 50
	Ethylbenzene	5.3	3.3	<LOQ	26	49 / 50	4.2	1.3	0.09	120	50 / 50
	<i>m, p</i> -Xylene	9.3	6.1	<LOQ	49	49 / 50	3.9	2.1	0.25	68	50 / 50
	<i>o</i> -Xylene	4.1	2.4	<LOQ	24	49 / 50	1.2	0.72	<LOQ	16	48 / 50
	<i>n</i> -Propylbenzene	1.6	0.79	<LOQ	10	49 / 50	0.47	0.44	<LOQ	2.4	44 / 50
	Isopropylbenzene	0.53	0.22	<LOQ	3.9	37 / 50	0.05	<LOQ	<LOQ	0.88	12 / 50
	2-Ethyltoluene	2.8	0.87	<LOQ	22	49 / 50	0.41	0.28	<LOQ	3.5	43 / 50
	1,2,3-Trimethylbenzene	2.8	0.90	<LOQ	24	46 / 50	0.35	0.24	<LOQ	2.1	42 / 50
	1,2,4-Trimethylbenzene	10	3.7	<LOQ	96	49 / 50	2.0	1.3	0.09	16	50 / 50
	1,3,5-Trimethylbenzene	2.7	0.99	<LOQ	21	48 / 50	0.61	0.45	<LOQ	5.1	49 / 50
	<i>n</i> -Butylbenzene	0.77	0.22	<LOQ	8.1	35 / 50	0.03	<LOQ	<LOQ	0.30	7 / 50
	1-Methyl-3-propylbenzene	1.2	<LOQ	<LOQ	13	23 / 50	0.02	<LOQ	<LOQ	0.49	2 / 50
	1,2,4,5-Tetramethylbenzene	0.71	0.29	<LOQ	6.8	40 / 50	0.04	<LOQ	<LOQ	0.38	9 / 50
	1,3-Diisopropylbenzene	0.01	<LOQ	<LOQ	0.53	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	1,4-Diisopropylbenzene	— ^a	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Styrene	2.3	0.71	<LOQ	40	49 / 50	0.26	0.18	<LOQ	1.1	38 / 50
	α -Methylstyrene	0.01	<LOQ	<LOQ	0.42	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	<i>p</i> -Methylstyrene	0.01	<LOQ	<LOQ	0.30	3 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Ethynylbenzene	0.04	<LOQ	<LOQ	0.75	3 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
4-Phenylcyclohexene	0.01	<LOQ	<LOQ	0.39	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	
Naphthalene	2.6	0.48	0.15	58	50 / 50	0.21	0.20	<LOQ	0.68	39 / 50	
Aliphatic Hydrocarbons	<i>n</i> -Hexane	3.0	1.9	<LOQ	14	32 / 50	1.2	<LOQ	<LOQ	21	17 / 50
	2-Methylpentane	3.0	2.2	<LOQ	25	45 / 50	2.1	1.7	<LOQ	17	41 / 50
	3-Methylpentane	1.9	1.5	<LOQ	18	36 / 50	1.3	1.4	<LOQ	12	27 / 50
	<i>n</i> -Heptane	4.7	2.8	<LOQ	20	48 / 50	0.87	0.56	<LOQ	18	40 / 50
	2-Methylhexane	1.5	1.3	<LOQ	4.9	48 / 50	0.59	0.37	<LOQ	5.2	37 / 50
	3-Methylhexane	1.7	1.5	<LOQ	5.7	48 / 50	0.70	0.52	<LOQ	5.8	39 / 50
	2,4-Dimethylpentane	0.18	0.16	<LOQ	0.76	40 / 50	0.06	<LOQ	<LOQ	0.31	21 / 50
	<i>n</i> -Octane	7.9	3.7	<LOQ	45	48 / 50	0.46	0.45	<LOQ	1.8	28 / 50
	2,2,4-Trimethylpentane	0.17	0.16	<LOQ	0.70	29 / 50	0.18	0.15	<LOQ	0.66	31 / 50
	<i>n</i> -Nonane	20	6.8	<LOQ	160	49 / 50	1.2	0.79	<LOQ	7.6	44 / 50
	2-Methyloctane	3.2	1.4	<LOQ	25	34 / 50	0.13	<LOQ	<LOQ	1.6	8 / 50
	3-Methyloctane	3.5	1.4	<LOQ	25	46 / 50	0.18	0.04	<LOQ	1.1	25 / 50
	<i>n</i> -Decane	23	6.3	<LOQ	250	49 / 50	1.2	0.72	<LOQ	7.9	43 / 50
	2-Methylnonane	4.1	1.1	<LOQ	32	47 / 50	0.22	<LOQ	<LOQ	1.5	22 / 50
	3,5-Dimethyloctane	1.3	0.37	<LOQ	9.9	32 / 50	0.02	<LOQ	<LOQ	0.69	4 / 50
	<i>n</i> -Undecane	20	5.5	0.41	290	50 / 50	0.85	0.54	<LOQ	7.0	40 / 50
	<i>n</i> -Dodecane	13	4.3	<LOQ	210	48 / 50	0.51	<LOQ	<LOQ	5.6	19 / 50
	<i>n</i> -Tridecane	10	3.0	<LOQ	150	48 / 50	0.53	<LOQ	<LOQ	7.0	21 / 50
	<i>n</i> -Tetradecane	5.5	2.5	<LOQ	62	47 / 50	0.23	<LOQ	<LOQ	2.1	14 / 50
	<i>n</i> -Pentadecane	2.3	1.2	<LOQ	15	47 / 50	0.06	<LOQ	<LOQ	1.2	5 / 50
<i>n</i> -Hexadecane	1.2	1.1	<LOQ	6.5	41 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	
1-Octene	0.03	<LOQ	<LOQ	0.88	2 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	
1-Decene	0.81	<LOQ	<LOQ	8.3	16 / 50	0.01	<LOQ	<LOQ	0.45	1 / 50	
Cycloalkanes	Cyclohexane	3.9	1.5	<LOQ	39	47 / 50	0.27	0.17	<LOQ	1.8	30 / 50
	Methylcyclopentane	1.3	1.1	<LOQ	8.0	46 / 50	0.54	0.47	<LOQ	4.6	40 / 50
	Methylcyclohexane	3.8	2.2	<LOQ	23	48 / 50	0.71	0.39	<LOQ	16	41 / 50
	1,4-Dimethylcyclohexane	4.7	2.2	<LOQ	37	31 / 50	0.02	<LOQ	<LOQ	1.0	1 / 50
	<i>cis</i> -1-Methyl-4-isopropyl-cyclohexane	0.31	<LOQ	<LOQ	8.1	6 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
<i>trans</i> -1-Methyl-4-isopropyl-cyclohexane	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	
Terpenes	(+/-)-Camphene	4.9	<LOQ	<LOQ	120	22 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Camphor	0.90	<LOQ	<LOQ	9.3	22 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	3-Carene	4.2	<LOQ	<LOQ	75	21 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	α -Cedrene	0.02	<LOQ	<LOQ	1.1	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Limonene	30	13	<LOQ	250	49 / 50	0.09	<LOQ	<LOQ	0.78	11 / 50
	Longifolene	0.22	<LOQ	<LOQ	4.7	5 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Menthol	0.25	<LOQ	<LOQ	13	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	α -Pinene	47	2.5	<LOQ	650	49 / 50	0.30	0.17	<LOQ	1.5	27 / 50
β -Pinene	1.9	<LOQ	<LOQ	27	19 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	
Alcohols	Ethanol	920	520	99	8600	50 / 50	16	11	<LOQ	120	38 / 50
	1-Propanol	0.22	<LOQ	<LOQ	8.7	3 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	2-Propanol	8.9	3.8	<LOQ	64	46 / 50	1.5	<LOQ	<LOQ	34	17 / 50
	2-Methyl-1-propanol	0.28	<LOQ	<LOQ	12	4 / 50	0.05	<LOQ	<LOQ	1.5	2 / 50
	2-Methyl-2-propanol	0.13	<LOQ	<LOQ	1.7	9 / 50	0.12	<LOQ	<LOQ	6.2	1 / 50
	1-Butanol	0.73	0.48	<LOQ	7.6	28 / 50	0.44	<LOQ	<LOQ	22	2 / 50

^a Could not be calculated because all samples were below the limit of quantitation.^b Below the limit of quantitation.

Table 1 VOC concentrations in the indoor and outdoor air (continued)

Compounds		Indoor Air Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)					Outdoor Air Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)				
		Mean	Median	Minimum	Max	Frequency	Mean	Median	Minimum	Max	Frequency
Alcohols	1-Pentanol	— ^a	<LOQ ^b	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	1-Hexanol	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Cyclohexanol	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	1-Octanol	8.5	<LOQ	<LOQ	240	3 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	2-Ethyl-1-hexanol	6.3	<LOQ	<LOQ	110	10 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Texanol	0.34	<LOQ	<LOQ	17	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
Glycols/ Glycoethers	Propylene glycol	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Dimethoxymethane	0.09	<LOQ	<LOQ	4.5	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Dimethoxyethane	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	0.12	<LOQ	<LOQ	4.0	2 / 50
	2-Methoxyethanol	0.33	<LOQ	<LOQ	16	1 / 50	0.60	<LOQ	<LOQ	13	3 / 50
	2-Ethoxyethanol	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	2-Butoxyethanol	0.49	<LOQ	<LOQ	24	1 / 50	0.41	<LOQ	<LOQ	21	1 / 50
	1-Methoxy-2-propanol	2.9	0.48	<LOQ	47	34 / 50	0.07	<LOQ	<LOQ	1.3	4 / 50
	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	1.3	<LOQ	<LOQ	22	3 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	2-Butoxyethoxyethanol	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
Ketones	Acetone	22	16	2.6	98	50 / 50	6.6	4.9	0.90	19	50 / 50
	3-Methyl-2-butanone	0.03	<LOQ	<LOQ	0.37	6 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Methylethylketone	2.0	0.71	<LOQ	23	38 / 50	1.1	0.21	<LOQ	12	27 / 50
	Methylisobutylketone	2.9	0.66	<LOQ	59	43 / 50	0.84	0.38	<LOQ	18	39 / 50
	Acetophenone	0.23	<LOQ	<LOQ	3.6	8 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
Halocarbons	Chloromethane	0.15	<LOQ	<LOQ	1.4	18 / 50	0.05	<LOQ	<LOQ	1.1	5 / 50
	Bromomethane	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Dichloromethane	3.9	1.2	<LOQ	72	48 / 50	1.2	0.47	<LOQ	6.3	41 / 50
	Chloroform	0.59	0.33	<LOQ	4.9	47 / 50	0.19	<LOQ	<LOQ	3.4	10 / 50
	Chlorodibromomethane	0.05	<LOQ	<LOQ	0.84	6 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Carbon tetrachloride	0.68	0.61	<LOQ	1.9	48 / 50	0.75	0.73	<LOQ	2.0	43 / 50
	1,2-Dichloroethane	0.01	<LOQ	<LOQ	0.20	6 / 50	—	<LOQ	<LOQ	0.17	1 / 50
	1,1,1-Trichloroethane	0.21	<LOQ	<LOQ	4.8	19 / 50	0.02	<LOQ	<LOQ	0.30	6 / 50
	1,1,2,2-Tetrachloroethane	0.01	<LOQ	<LOQ	0.39	1 / 50	0.03	<LOQ	<LOQ	0.97	2 / 50
	Trichloroethene	0.44	0.11	<LOQ	2.6	29 / 50	0.44	<LOQ	<LOQ	2.9	23 / 50
	Tetrachloroethene	0.28	0.11	<LOQ	4.3	27 / 50	0.13	<LOQ	<LOQ	1.3	10 / 50
	1,2-Dichloropropane	0.01	<LOQ	<LOQ	0.15	3 / 50	—	<LOQ	<LOQ	0.12	2 / 50
	Chlorobenzene	0.01	<LOQ	<LOQ	0.37	2 / 50	0.01	<LOQ	<LOQ	0.37	1 / 50
	1,4-Dichlorobenzene	25	2.0	<LOQ	360	49 / 50	0.47	0.33	<LOQ	2.4	42 / 50
	1,2,4-Trichlorobenzene	0.01	<LOQ	<LOQ	0.57	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	1,3,5-Trichlorobenzene	2.7	0.99	<LOQ	21	48 / 50	0.61	0.45	<LOQ	5.1	49 / 50
	Vinylchloride	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
1,1,1,2-Tetrafluoroethane (134a)	16	<LOQ	<LOQ	720	4 / 50	—	<LOQ	<LOQ	0.08	1 / 50	
Hexachlorocyclopentadiene	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	
Esters	Butyl formate	0.07	<LOQ	<LOQ	3.3	2 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Methyl acetate	2.1	0.46	<LOQ	49	27 / 50	0.02	<LOQ	<LOQ	0.91	1 / 50
	Ethyl acetate	5.1	3.2	<LOQ	60	44 / 50	1.7	<LOQ	<LOQ	19	19 / 50
	Vinyl acetate	0.29	<LOQ	<LOQ	3.4	13 / 50	0.01	<LOQ	<LOQ	0.34	1 / 50
	Propyl acetate	0.13	<LOQ	<LOQ	0.98	11 / 50	0.08	<LOQ	<LOQ	1.2	5 / 50
	Butyl acetate	3.1	1.3	<LOQ	46	38 / 50	0.50	<LOQ	<LOQ	3.2	19 / 50
	Isobutyl acetate	0.59	0.20	<LOQ	4.6	27 / 50	0.16	<LOQ	<LOQ	3.5	14 / 50
	Isopropyl acetate	0.01	<LOQ	<LOQ	0.72	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	2-Methoxyethyl acetate	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	2-Ethoxyethyl acetate	0.51	<LOQ	<LOQ	16	6 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	2-Ethylhexyl acetate	0.05	<LOQ	<LOQ	2.4	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Linalyl acetate	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Methacrylic acid methyl ester	0.08	<LOQ	<LOQ	2.0	4 / 50	0.02	<LOQ	<LOQ	0.83	1 / 50
	TXIB	0.02	<LOQ	<LOQ	0.82	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
Other	Methyl- <i>tert</i> -butylether	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	0.19	1 / 50
	Tetrahydrofuran (THF)	0.20	<LOQ	<LOQ	3.1	12 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	2-Pentylfuran	0.03	<LOQ	<LOQ	0.81	3 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	1,4-Dioxane	0.02	<LOQ	<LOQ	0.39	3 / 50	0.01	<LOQ	<LOQ	0.50	1 / 50
	Phenol	0.23	<LOQ	<LOQ	2.3	14 / 50	0.07	<LOQ	<LOQ	3.4	1 / 50
	Cresol	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-1,4-methylphenol	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Acrylonitrile	0.04	<LOQ	<LOQ	0.87	3 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Caprolactam	0.12	<LOQ	<LOQ	5.8	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Carbon disulfide	0.48	<LOQ	<LOQ	17	2 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Indene	—	<LOQ	<LOQ	0.13	1 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50
	Isophorone	0.02	<LOQ	<LOQ	0.42	4 / 50	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0 / 50

^a Could not be calculated because all samples were below the limit of quantitation.^b Below the limit of quantitation.

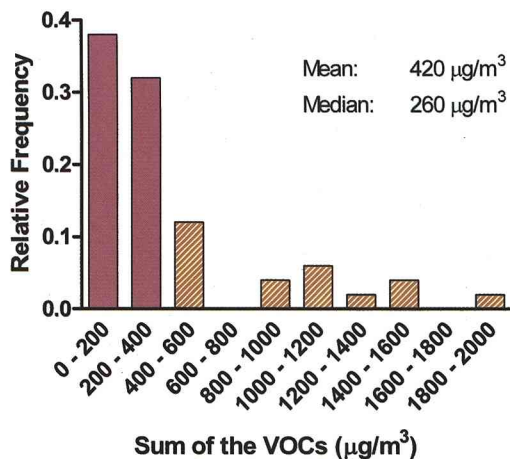


Fig. 1 Frequency distribution of the sum of indoor air VOCs. The oblique bars indicate those data exceeding the provisional guideline value for TVOC.

most abundant terpene did vary: α -pinene for C, E and G and limonene for O. Interestingly, residences C, E and G were less than one-year old at the time of air sampling. Therefore, the rather high concentrations of α -pinene might be attributable to emission from the woody building materials. In contrast, residence O was a ten-year old building, and the high limonene concentration was not associated with elevated levels of other terpenes. We believe the limonene detected in residence O might be derived from aroma products. Finally, residence H was primarily polluted with 1,1,1,2-tetrafluoroethane (74%), suggesting accidental leakage from a household appliance such as a refrigerator.

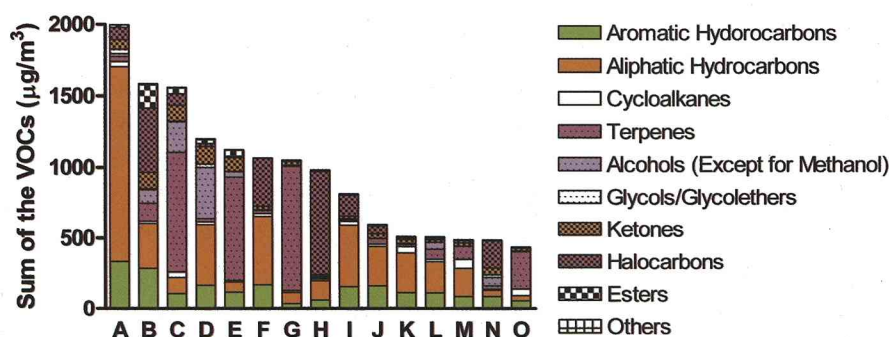


Fig. 2 Chemical classes of the VOCs for the samples that exceeded the provisional guideline value for TVOC.

In conclusion, we have analyzed 132 VOCs in indoor and outdoor air samples collected from 50 residences in Japan, and identified the most abundant chemical classes (i.e. linear and branched-chain alkanes, alkylbenzenes and terpenes). The results presented here are important in establishing the target compound list for TVOC analysis in Japan, as well as assessing the current status of indoor air quality.

Acknowledgments

This study was financially supported by the MHLW of Japan. The authors would like to thank Ms. Yumiko Nomura, Pharmaceutical and Food Safety Bureau of the MHLW for her insightful discussion on this survey.

References

- 1) Ando, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **120**, 6-38 (2002)
- 2) Saijo, Y., Kishi, R., Sata, F., Katakura, Y., Urashima, Y., Hatakeyama, A., Kobayashi, S., Jin, K., Kurahashi, N., Kondo, T., Gong, Y. Y. and Umemura, T.: *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **77**, 461-470 (2004)
- 3) Sakai, K., Norback, D., Mi, Y., Shibata, E., Kamijima, M., Yamada, T. and Takeuchi, Y.: *Environ. Res.*, **94**, 75-85 (2004)
- 4) Sakaguchi, J. and Akabayashi, S.: *Indoor Air*, **13** (Suppl 6), 42-49 (2003)
- 5) Minami, T., Matsumoto, H., Kondo, F., Yamada, S., Matsumura, T., Ando, M. and Miyazaki, Y.: *Jpn. J. Pub. Health*, **49**, 211-221 (2002)

新規統合型アレルゲンデータベース Allergen Database for Food Safety (ADFS) の構築

中村亮介・手島玲子[#]・高木加代子・澤田純一

Development of Allergen Database for Food Safety (ADFS):
an integrated database to search allergens and predict allergenicity

Ryosuke Nakamura, Reiko Teshima[#], Kayoko Takagi and Jun-ichi Sawada

Allergy has been one of the most common chronic health problems in recent years, and the introduction of recombinant proteins into foods and other products has raised public concern about the induction of allergy. Prediction of food allergenicity is very important but still unsatisfactory. By using an enormous amount of data produced by genomic, functional, and structural studies, bioinformatics can provide useful insights into allergenicity.

We have developed a web server database system which is comprised of allergenic proteins for food safety and homology search tools, "Allergen Database for Food Safety (ADFS)"¹⁾. Since ADFS includes the sequences of known allergens and B-cell epitopes, a potential allergenicity of a novel protein in food should be detected by homology search.

The database contains allergens classified into 8 categories (pollen, mite, animal, fungus, insect, food, latex, and others), together with the public database accession numbers of their genes, and their epitope and 3D-structure information. Users can easily search allergens with keywords and amino acid sequences through the graphical interfaces.

1) URL : <http://allergen.nihs.go.jp/ADFS/>

Key Words: allergen, database, food safety, allergenicity prediction, epitope

(Received May 31, 2005)

1. はじめに

今日の生物学において、世界中の研究者が容易にアクセスできる大規模データベースと洗練された解析ツールは必須なものとなっている。遺伝子やタンパク質の一次配列に関するこの種のデータベースについては、日米欧において満足のいく機能を持つものが複数構築されている。しかし、アレルゲンに関しては、小規模なデータベースは数種あるものの²⁾、その分類学的情報や一次配列等、様々な情報を集め解析する有用なデータベースは、未だ確立されていない。そこで本研究では、新開発食品のアレルゲン性を予測する目的でアレルゲンに関する既存の各種データベースや一次文献の情報を集積し、アレルゲン名・カテゴリ (花粉・ダニ・動物・カビ・昆虫・食物・ラテックス・その他)・キーワード (動物種・一般名等) およびアミノ酸配列等により検索可能な新規統合型アレルゲンデータベース (Allergen Database for

Food Safety; ADFS) を構築した¹⁾。さらに、新規産生タンパク質と既知アレルゲンとの交差反応を考える上で非常に重要となるB細胞エピトープ (抗原決定基) 情報および立体構造情報 (PDBエントリ) をここに付加した。特に、エピトープ情報に関しては独自に新たな文献検索を行ない、データ整備に努めた。また、このデータベースは、FAO/WHOが提唱するタンパク質のアレルゲン性予測インターフェイスを有しており、アレルゲン性予測ツールとしても利用することができる。

2. 方法

データは原則としてすべて2004年3月の時点で収集・解析した。なお、エピトープ情報については、2005年3月現在のデータを入力した。アレルゲンの一次配列データは、List of Allergens in Swiss-Prot³⁾、Allergen Nomenclature⁴⁾、The Biotechnology Information for Food Safety Database⁵⁾、SDAP-Structural Database of Allergenic Proteins⁶⁾より収集し、IDが重複するものを除いた。IDの優先順位は、SwissProt, Pir, TrEMBL, GenBank/GenPeptの順とした。登録されている配列デー

[#]To whom correspondence should be addressed: Reiko Teshima; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.243; Fax: 03-3707-6950; E-mail: rteshima@nihs.go.jp

タがcDNAの場合、TrEMBLにより対応するアミノ酸配列を取得した。

各アレルゲンのアノテーション情報（動物種・一般名・注釈等）はSDAPから収集し、同サイトが提供する「Source」属性を、8種のカテゴリ（花粉・ダニ・動物・カビ・昆虫・食物・ラテックス・その他）に再編成した。また、下記に示す11のキーワードによりEntrez PubMed内を検索し、エピトープ情報を含む文献を抽出し、精読した後SDAPのエピトープ情報に追加した。

IgE-Binding, Epitope, Identification, Immunoglobulin E, Epitope Mapping, Sequence, Analysis, Peptide, Recognition, IgE-epitopes, Linear

システムの構成としては、OSとしてSolaris 9を、サーバーエンジンとしてTomcat 5.0.28を、WebサーバーとしてApache 2.0.53を、データベースエンジンとしてMySQL 4.0を、SRSシステムとしてSRS 7.1.3にUniProtデータベースを導入したものをを用いた。アミノ酸配列に基づくアレルゲンタンパク質の検索（Protein Search）にはprotein-protein BLAST (blatp 2.2.10) を、エピトープ配列内の検索（Epitope Search）にはBLAST Search for short, nearly exact matchesを用いた。FAO/WHOに提唱されたタンパク質のアレルゲン性予測法⁷⁾としては、Hilemanらの方法⁸⁾を一部改変したものをを用いた。すなわち、FASTAアラインメントプログラム (Ver. 33t08d4) によりクエリ（ユーザにより問われている）タンパク質の全長を既知アレルゲンと比較し、得られたアラインメント中のオーバーラップアミノ酸長（およびその一致率）と連続一致アミノ酸長をそれぞれ異なる閾値で判定するというものである。

3. 結果

3.1 アレルゲン検索

重複のないアレルゲンの一次配列データとして730種を選出し、データ精査の後、ウェブブラウザで検索できるデータベース（Allergen Database for Food Safety; ADFS）として公開した¹⁾。Fig.1aはその検索画面である。様々な検索手法を視覚的にレイアウトし、初見ユーザにも戸惑うことなく操作できるよう配慮した。個々のアレルゲンに関する詳細な情報は、別ウインドウに表示される。Fig.1bに、Bos d 6（ウシ血清アルブミン）の例を示した。詳細データ表示画面からは、UniProt, GenBank, PDB, Entrez PubMedへのリンクが適宜貼っており、必要に応じて外部のデータベースを参照することを可能にした。

我々が行なった今回の文献調査では、エピトープ情報に関する32報の論文が見つかり、32種のアレルゲン（Ana o 1.0101, Ana o 1.0102, Ana o 2, Asp f 1, Asp f 3, Ber e 1, Bla g 7, Blo t 10, Blo t 11, Bos d 6, Bos d 8,

Cry j 2, Fag e 1, G2a, Gal d 1, Gal d 2, Hel a 2, Hev b 6.02, Jug r 1, Jun a 1, Tri a 19, Par j 1, Par j 2, Pen a 1, Pen ch 13, Pen ch 18, Pen n 18, Phl p 13, Phl p 5.0102, Pru av 1, Pru p 3, およびSes i 2) に対し、計201種のエピトープ情報を追加することができた。これらの情報をSDAPによる既知エピトープ情報に加えることにより、エピトープが一つ以上明らかになった登録アレルゲン（立体エピトープを含む）の数は43種になった。また、立体構造が分かっているアレルゲンは157種存在した。これらエピトープおよび立体構造が分かっているアレルゲンの情報は、ADFSのKeyword Searchより知ることができるようにした。

ユーザは、興味あるアミノ酸配列と相同性のあるアレルゲンをBLASTアルゴリズムにより高速に検索することが可能となり（Protein Search）、E-value（閾値として利用する期待値）やMatrix（アミノ酸置換スコアの行列）などのオプションはユーザが任意に設定できるようにした。また、特にエピトープ配列に限った検索は、Epitope Searchにより行なうこととした。Epitope SearchではE-valueおよびMatrixの初期値を短いアミノ酸配列に最適化してあり、4残基からなるエピトープも検索することができるようにした。この機能を用いると、エピトープ既知のアレルゲンの場合、そのエピトープ配列をADFS内のエピトープ配列または全配列、あるいはUniProt内の全配列に対して検索し、交差反応性の疑いがあるタンパク質を検索することが可能となった。たとえば、大豆のアレルゲンG2aのエピトープである²¹⁹SGFAPEFLKEAFGVN²³³をEpitope Searchにかけると、G2a自身の他に、ピーナッツのアレルゲンAra h 3が検索結果として出力される。これらはいずれもグリシニンというタンパク質で、実際両者の間には交差反応性があることが報告されている⁹⁾。

3.2 アレルゲン性予測

タンパク質のアレルゲン性予測は、現在FAO/WHOの方法（2001年）に準じたものが可能である。2001年FAO/WHO法⁷⁾とは、1)シグナル配列を除いたクエリタンパク質をN末端側から80残基（またはそれ以上）のアミノ酸ウインドウで順に区切ってゆき、FASTAアラインメントプログラムにより既知アレルゲンとの比較を行ない、35%以上のアミノ酸が一致する場合や、あるいは2)クエリタンパク質の6~8残基の連続するアミノ酸が既知アレルゲンと完全一致する場合にアレルゲン性が疑われる、とするものである。しかし、上記方法はウインドウ単位に細分化されたクエリ配列を大量に処理する必要があり、計算速度の遅延を招く。そこでADFSにおいては、FAO/WHO法の改変法を用いることにした⁸⁾。すなわち、まずクエリ配列の全長をFASTAアラインメ

a)

Result : 39 Page 1 of 3 << prev 1 2 3 next >>

No.	Allergen Scientific Name	Common Name	Category	Epitope	Allergen Description
11	Alt a 1	Alternaria alternata	-	fungus	2
52	Ara h 1	Arachis hypogaea	peanut	food	21
73	Ara h 2	Arachis hypogaea	peanut	food	10
83	Ara h 3	Arachis hypogaea	peanut	food	4
98	Asp f 1	Aspergillus fumigatus	-	fungus	13
111	Asp f 2	Aspergillus fumigatus	-	fungus	9
120	Asp f 3	Aspergillus fumigatus	-	fungus	7
136	Asp f 13	Aspergillus fumigatus	-	fungus	5
235	Blo t 10	Blomia tropicalis	mite	mite	1
250	Bos d 6	Bos domesticus	domestic cattle	food	2
252	Bos d 8	Bos domesticus	domestic cattle	food	18

b)

Search Result : Detail Information

- Allergen Scientific Name: Bos d 6
- Taxonomy Name: Bos domesticus
- Species-Common Name: domestic cattle
- Category: food
- Allergen Description: serum albumin
- Sequence: GenBank GeneID: 2190337, UniProt acc: P02769
- Epitope: LSLILNRLC, HPEYAVSVLL
- Reference (PMID: 12054661): Title: Some human B and T cell epitopes of bovine serum albumin, the major beef allergen. Author: Tanabe S, Kobayashi Y, Takahata Y, Morimatsu F, Shibata R, Nishimura T. Journal: Biochem Biophys Res Commun. 2002 May 24;293(5):1348-53.

Fig.1 Web pages of the search window and the detailed information window of ADFS

a) 検索画面。キーワード検索によりエпитープ情報を持つアレルゲンを表示させた例。左側には様々な検索・解析ツールが視覚的にレイアウトされている。b) 詳細データ表示画面。例としてa)の「Bos d 6」をクリックするとこのような別ウインドウが開く。アレルゲンの動物種や一般名、カテゴリ、エピトープ配列などが表示されるとともに、一次配列 (GenBank/UniProt)、立体構造 (PDB/HSSP)、文献 (PubMed) へのリンクが示される。

ントにより既知アレルゲンとの相同性比較を行ない、1) 両者においてオーバーラップしているとみなされたアミノ酸長が80残基以上に達し、かつその35%以上のアミノ酸が一致する場合、あるいは2)連続して完全一致した最大アミノ酸長が6~8残基以上に達した場合に「陽性」と判定される。いずれの手法においても、1)はタンパク質の比較的大きな構造の類似性を調べるもので、2)は局所的な一致をみるものである。ユーザはこれらのパラメータおよびE-valueを任意に変更し、クエリタンパク質のアレルゲン性を予測するとともに、類似する既知

アレルゲンに関する情報を容易に得ることが可能になった。

以上のADFSの機能をまとめると、Fig.2のようになる。

4. 考察

大規模な公的データベースであるSwissProt, Pir, GenPept/GenBankにはそれぞれ593種, 348種, 668種の互いに重複するアレルゲンが登録されていたが、ADFSはこれらを統合し、730種のエン트리としてまとめた。これは、アミノ酸配列比較に基づくアレルゲン性

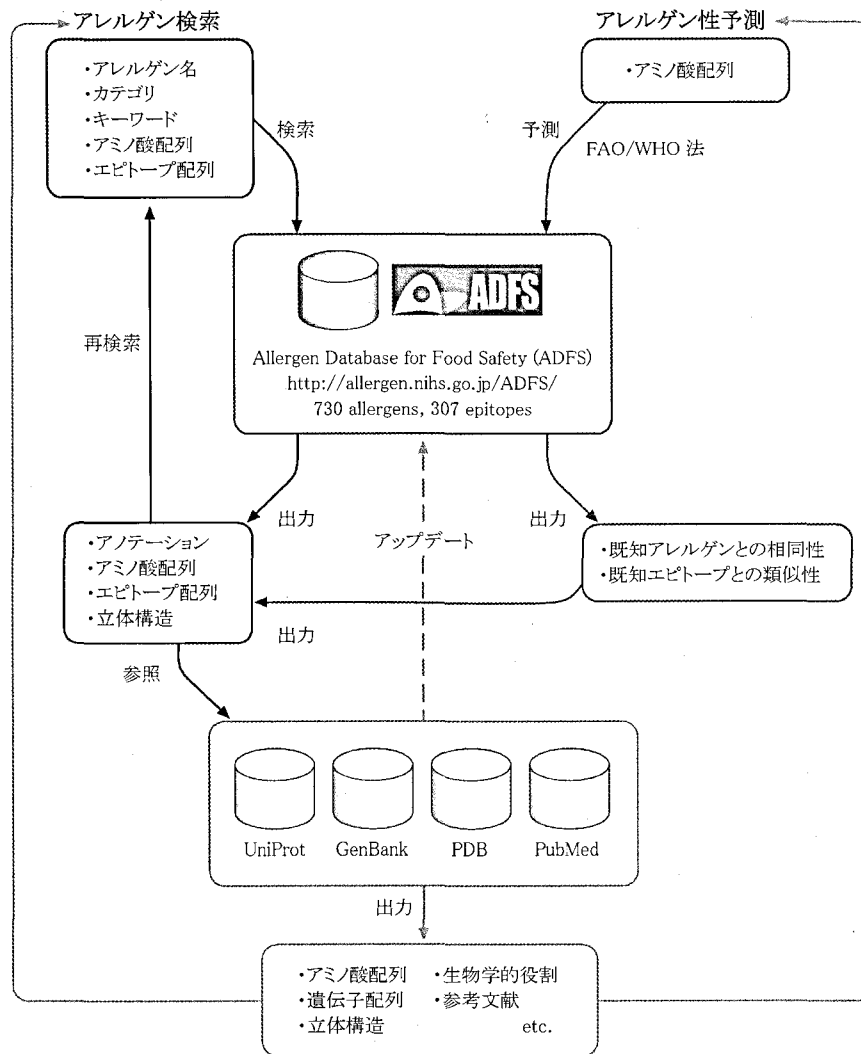


Fig.2 Schematics of ADFS

本データベースは、キーワードやアミノ酸配列など様々なクエリによりアレルゲンを検索する機能と、FAO/WHOの改変法に基づくアレルゲン性予測機能からなる。得られた出力結果は、再度ADFS内を検索したりリンクにより外部データベースを参照したりすることができる。

の予測に関し、非常に有用な情報を提供できるデータベースが構築できたと考えられる。また、既存のアレルゲンデータベースは一般にキーワード検索やアミノ酸配列検索における柔軟性が低く、また検索結果の表示が複雑で分かりにくいなどといった問題があったが、ADFSにおいてはこれらのインターフェースを改善し、より直感的な操作を可能にした。特にBLASTアルゴリズムによる配列検索は有用で、4残基からなる短いエピトープ配列も検索することができた。現在のアルゴリズムでは3残基からなるエピトープについては検索できないが、このような極端に短いエピトープはAsp f 2の¹³⁸HWR¹⁴⁰のみであり、全体としての検索のパフォーマンスは非常に高いと考えられる。また、本データベースの特徴の一つであるエピトープ情報の整備に関しては、今回新たに32種のアレルゲンに対してエピトープ情報を付加し、

ADFSに登録されたエピトープ (立体エピトープを含む) 既知のアレルゲンは43種、エピトープの配列数は307種に達した。これは、我々が知るかぎり、アレルゲンエピトープに関するデータベースとしては現時点 (2005年6月) で世界最大のものである。エピトープ情報は、あるタンパク質と既知アレルゲンとの交差反応性を予測する上で極めて重要であり、バイオテクノロジー応用食品に含まれる新規タンパク質等のアレルゲン性を予測する上で、ADFSは有用な情報を提供することが可能であると思われる。そのため、今後もEntrez PubMedを通じて定期的にエピトープ情報の収集に努め、データのアップデートを行なっていきたいと考えている。

アレルゲン性予測に関しては、2001年FAO/WHO法を改変し、高いパフォーマンスの予測を可能とした。2001年FAO/WHO法と本法ではアミノ酸のウインドウ

に関する取扱いが異なるため、まれに結果が相違する場合がある。多くのタンパク質は分子内に機能的・構造的にまとまったドメイン構造を持つが、ドメインの大きさは様々であり、一概には決められない。FASTAアライメントにより類似性の高い領域を自動的に抽出する本方法は、ウインドウサイズを初めから80残基等に固定してアライメントを行なうFAO/WHOの方法に比べ、より機能的・構造的に意味がある構造の類似性を調べることが可能であると思われる。

しかし、さらに予測率の高いアレルゲン性予測手法の開発が望まれていることもまた事実である。2003年に発表されたStadlerらによるMotif-based法¹⁰⁾は、従来の予測法に比べパフォーマンスの向上が認められており、ADFSにおいては同法に基づくアレルゲン性予測のインターフェイスを現在開発中である。また、アレルゲンデータのアップデートが非常に重要となるため、年間最低1回以上のアップデートを計画している。定期的なデータのアップデートとMotif-based予測インターフェイスの確立を遂行することにより、ADFSは世界で最も洗練されたアレルゲンデータベースの一つとなることが期待される。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究費の支援を受けて行なわれたものである。

文 献

- 1) URL : <http://allergen.nihs.go.jp/ADFS/> (June 2005)
- 2) Gendel, S.M.: *J. AOAC Int.*, **87**, 1417-1422 (2004)
- 3) URL : <http://www.expasy.org/cgi-bin/lists?allergen.txt> (June 2005)
- 4) URL : <http://www.allergen.org/> (June 2005)
- 5) URL : <http://www.iit.edu/~sgendel/fa.htm> (June 2005)
- 6) URL : <http://fermi.utmb.edu/SDAP/> (June 2005)
- 7) *Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology*, (2001)
URL : <http://www.fao.org/es/ESN/food/pdf/allergygm.pdf> (June 2005)
- 8) Hileman, R.E., Silvanovich, A., Goodman, R.E., Rice, E.A., Holleschak, G., Astwood, J.D., Hefle, S.L.: *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **128**, 280-291 (2002)
- 9) Xiang, P., Beardslee, T.A., Zeece, M.G., Markwell, J., Sarath, G.: *Arch. Biochem. Biophys.*: **408**, 51-57 (2002)
- 10) Stadler, M.B., Stadler, B.M.: *FASEB J.*: **17**, 1141-1143 (2003)

シクロスポリンによるスタチン系薬剤の著しい血中濃度増加作用と その機序及び添付文書における情報の解析

平田睦子[#], 齋藤充生, 三宅真二, 長谷川隆一

The Incremental Effect and Mechanism of Cyclosporine on Blood Concentration of Statins and Statin Package Insert Information in Japan

Mutsuko Hirata-Koizumi[#], Mitsuo Saito,
Shinji Miyake, Ryuichi Hasegawa

Cyclosporine is an indispensable immunosuppressant used in organ transplant patients, who frequently manifest hyperlipidemia. Statins, which are cholesterol-lowering agents, are often combined with cyclosporine in the treatment of hyperlipidemia of organ transplant patients. Since cyclosporine is a substrate and inhibitor of CYP3A4, researchers suspect that the immunosuppressant inhibits CYP3A4-mediated metabolism of statins, leading to an increase in statin plasma concentration and infrequently resulting in rhabdomyolysis. However, a number of clinical trials have shown cyclosporine to increase the plasma concentration of all developed statins, including those not metabolized by CYP3A4. Furthermore, recent mechanistic studies have shown organic anion transporting peptides (OATP) C to mediate the uptake of some statins and cyclosporine has been shown to inhibit the uptake via OATP-C in cultured cells. Therefore, the inhibition of hepatic uptake of statins is considered to be one of the mechanisms by which cyclosporine incrementally increases statin blood concentration. However, most current Japanese package inserts of statins give no information on change in pharmacokinetic parameters such as AUC and C_{max} in the combined medication with cyclosporine. Furthermore, in the Japanese package inserts, it is either stated that cyclosporine inhibits CYP3A4-mediated metabolism or no comment is made on the mechanism. The package insert should properly provide available quantitative information on the change of pharmacokinetic parameters and the probable mechanism of action.

Key Words: cyclosporine, statin, drug-drug interaction, CYP3A4, rhabdomyolysis

(Received May 31, 2005)

はじめに

Cyclosporineは臓器移植に不可欠な医薬品(免疫抑制剤)の一つであり,多くの臓器移植患者に使用されている。臓器移植により高脂血症が誘発されることが多いため, cyclosporineはスタチン系薬剤と併用して投与される場合が多い。スタチン系薬剤はコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的に阻害し,血中のコレステロール濃度を減少させる薬剤であるが,その重篤な副作用としてまれに横紋筋融解症が発現し,時として死に至る。一方, cyclosporineとスタチン系薬剤の併用投与が原因と推定される横紋筋融解症の症例報告が多数あり¹⁻⁵⁾,これはcyclosporineがCYP3A4

の基質であり,かつCYP3A4阻害作用を持つため,CYP3A4で代謝を受けるスタチン系薬剤の代謝が阻害されたことによると考えられていた。しかし,CYP3A4による代謝を受けないスタチン系薬剤についてもcyclosporineの併用により血中濃度の増加することが報告され,CYP3A4を介さない相互作用機序の存在が示唆されている。

Cyclosporineによるスタチン系薬剤の血中濃度増加の程度やその機序に関する情報を適切に提供することは,スタチン系薬剤の副作用を回避する上で非常に重要であると考えられる。そこで,本稿ではcyclosporineとスタチン系薬剤との臨床薬物動態学的相互作用並びにその作用機序に関する文献情報を収集・解析するとともに,日本で市販されているスタチン系薬剤の医薬品添付文書を点検し,添付文書による情報提供の現状を把握することとした。

[#]To whom correspondence should be addressed: Mutsuko Hirata-Koizumi; Kamiyoga-1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.561; Fax: 03-3700-9788; E-mail: mkoizumi@nihs.go.jp

調査方法

Medlineを用いて、現在までに開発されたすべてのスタチン系薬剤と cyclosporine との臨床薬物動態学的相互作用並びにそれらの作用機序に関する文献を検索し、総合的に解析した。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ⁶⁾から、現在日本において市販されているスタチン系薬剤の添付文書（先発企業作成分）を入手し、cyclosporine との相互作用の機序等についての情報提供の現状を調査した。

調査結果及び考察

現在までに開発されたスタチン系薬剤には atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, cerivastatin, pravastatin, pitavastatin, rosuvastatin がある。これら8種類のスタチン系薬剤のうち、日本では lovastatin は承認されており、cerivastatin は1999年に承認されたものの、2001年には企業による自主的な市場撤退に至っている。

1. スタチン系薬剤の代謝及び cyclosporine の併用投与による血中濃度の増加

スタチン系薬剤の代謝に関わる酵素を Table.1 に示した。Atorvastatin, simvastatin 及び lovastatin は CYP3A4 により代謝される。一方、fluvastatin は CYP2C9 により、cerivastatin は CYP3A4 と CYP2C8 の両酵素により代謝され、pravastatin, pitavastatin 及び rosuvastatin は CYP によってはほとんど代謝されない。

すべてのスタチン系薬剤について、cyclosporine の併用投与による血中濃度の変動に関する文献が報告されていた (Table.1)。これらは全て移植患者から得られたデータであるが、cyclosporine 併用時のスタチン系薬剤の AUC はいずれも単独投与に比べて3倍以上に増加していた。Cyclosporine には CYP3A4 阻害作用があるが、CYP3A4 で代謝される atorvastatin, simvastatin や lovastatin に対する特異性は全く見られていない。なお、

Table.1 Major metabolic enzymes, CYPs of statins and increase in AUC of statins in combination with cyclosporine in organ transplant patients

Name of statins	Metabolic enzymes ⁷⁻⁹⁾	Increase of AUC
Atorvastatin	CYP3A4	6 ³⁾ - 9 fold ^{10,11)}
Simvastatin	CYP3A4	3 - 8 fold ¹²⁻¹⁴⁾
Lovastatin	CYP3A4	5 - 20 fold ^{15,16)}
Fluvastatin	CYP2C9	3 fold ^{17,18)}
Cerivastatin	CYP3A4 & CYP2C8	3 - 5 fold ¹⁹⁾
Pravastatin	[Not metabolized by CYPs]	5 - 12 fold ^{15,20)}
Pitavastatin	CYP2C9 (slightly)	5 fold ²¹⁾
Rosuvastatin	[Not metabolized by CYPs]	7 fold ²²⁾

a) HMG-CoA reductase activity was measured.

Table1に含まれないデータとして、cyclosporine との併用により pravastatin の AUC が23倍に増加した報告があったが²³⁾、これは学会要旨としての報告であり、その後も、投与や分析方法を含めた詳細な試験条件及び結果の報告が無い場合、数値の信頼性は低いと考えられる。

2. Cyclosporine によるスタチン系薬剤の血中濃度増加機序に関する研究

Smithら²⁴⁾は、雌のSDラットに simvastatin, lovastatin 及び pravastatin を投与すると用量依存的に筋症が発現し、さらに、cyclosporine の併用によりこの筋毒性が強く増強されることを示した。そこで、cyclosporine (10 mg/kg/day) とこれらのスタチン系薬剤を4週間併用投与し、筋組織中の HMG-CoA 還元酵素阻害活性を測定した結果、cyclosporine 併用により simvastatin (50 mg/kg/day) で1.5倍、lovastatin (100 mg/kg/day) で約13倍、pravastatin (100 mg/kg/day) で約3倍に増加した。しかし、ラット肝ミクロソームを用いて、lovastatin 100 μ M の代謝速度を測定した結果、cyclosporine 10-200 μ M 存在下で代謝抑制は認められなかった。なお、臨床（安定した腎移植患者）において通常用量下での cyclosporine の平均最高血中濃度は、724-979 ng/mL (0.60-0.81 μ M) であったことが報告されている^{25,26)}。これらの結果から、cyclosporine によるスタチン系薬剤の血中濃度増加は代謝阻害ではなく、スタチン系薬剤の血中からの排泄阻害により起きると推測された。

その後、Hsiangら²⁷⁾はヒト OATP-C (Organic Anion Transporting Peptides-C：主に肝細胞の血液側膜に存在して、血液からの取り込みに関与する有機アニオントランスポーター) を組み込んだ 293c18 細胞を用いて、pravastatin (0.5 μ M) の取り込みに対するスタチン系薬剤 (50 μ M) による阻害率を測定した結果、atorvastatin, simvastatin, lovastatin 及び atorvastatin の2つの代謝物はほぼ100%、pravastatin は30%の抑制率を示した。さらに、Shitaraら²⁸⁾はヒト肝培養細胞および OATP-C を発現させた MDCKII 細胞において、cyclosporine が cerivastatin の取り込みを抑制すること (Ki：0.2-0.7 μ M) を示した。なお、cerivastatin の代謝に対する cyclosporine の IC₅₀ は30 μ M 以上であった。最近行われた OATP-C を発現させた卵母細胞を用いた研究においても、cyclosporine が rosuvastatin の取り込みを抑制すること (IC₅₀：2.2 μ M) が示されている²²⁾。これらの結果から、cyclosporine によるスタチン系薬剤の血中濃度の増加には、OATP-C によるスタチン系薬剤の肝細胞への取り込みが寄与していると考えられた。

3. スタチン系薬剤の添付文書における cyclosporine との相互作用に関する情報提供の現状

現在日本で市販されている6種すべてのスタチン系薬剤の添付文書で、cyclosporine との相互作用についての注意喚起がされている。Table.2には、相互作用一覧表における血中濃度の変化及び機序に関する記載状況のみを抽出して示した。

Atorvastatin 及び simvastatin の添付文書では、cyclosporine との相互作用の機序が本剤の（CYP3A4を介する）代謝阻害であるとされているが、これはCYP3A4で代謝を受けないスタチン系薬剤についてもCYP3A4で代謝を受けるスタチン系薬剤と同様にcyclosporine併用によるAUCの著しい増加が認められたこと、及び上述のラット肝ミクロソームを用いた研究においてcyclosporineによりlovastatinの代謝阻害が認められなかったこととは矛盾する内容である。また、cyclosporine併用によりどの程度血中濃度（AUCなど）に影響があるかについての記載はなかった。Fluvastatin及びpravastatinの添付文書では、cyclosporineの併用により横紋筋融解症があらわれるおそれがある、またはあられやすいとの記載のみで、発現機序や血中濃度（AUCなど）への影響に全く言及していない。これら4種のスタチン系薬剤の添付文書については、発売時または発売後極初期の情報に基づいた記載が残っており、その後の新しい情報が組み入れられていないと考えられる。それに対し、最近（2003～2005年）承認・発売されたpitavastatin及びrosuvastatinの添付文書にはAUC及びCmaxの増加率の情報提供がなされている。さらに、薬物動態の項には詳細な試験条件や文献も引用されており、十分な情報提供と考えられる。薬物動態学的相互作用

用に関しては、AUC及びCmaxを含む薬物動態学的指標の変化に関する情報が重要と考えられることから、他のスタチン系薬剤の添付文書においてもpitavastatinやrosuvastatinと同様にこれらの情報が適切に提供されることが望まれる。一方、相互作用の機序については、pitavastatinの添付文書には記載されていなかったものの、rosuvastatinの添付文書にはOATP-Cを介した取り込み阻害を示した最近の研究成果を反映した記載が認められた。Rosuvastatin及びcerivastatin以外のスタチン系薬剤については直接的な証拠はないものの、cyclosporineによるOATP-Cを介した肝細胞取り込み阻害は、少なくとも現在までに開発されたスタチン系薬剤には共通した作用である可能性が示唆される。従って、添付文書においても、cyclosporineによる肝への取り込み阻害が示唆される旨情報提供することが望ましいと考えられる。

最後に、cyclosporineは、移植領域のみではなく、皮膚科領域を含む自己免疫疾患にも使用されるようになってきているので、スタチン系薬剤との相互作用には十分に注意を払うべきであると考えられる。臓器移植及び自己免疫疾患等に使用される免疫抑制剤には、cyclosporineの他にtacrolimusがある。Tacrolimusとスタチン系薬剤の臨床薬物動態学的相互作用については2つの報告があり、臓器移植患者においてsimvastatinの血中濃度に全く影響が認められなかったこと¹⁴⁾、また、cerivastatinのAUCが35%増加したこと²⁹⁾が示されている。従って、tacrolimusのスタチン系薬剤への影響はcyclosporineより明らかに少ないと推定されることから、スタチン系薬剤との相互作用に関しては、tacrolimus併用時の方がcyclosporine併用時よりも問題が少ないと考

Table.2 日本のスタチン系薬剤の添付文書におけるシクロスポリンとの相互作用に関する記載状況

薬 剤 名	相互作用一覧表における記載	
	血中濃度の変化	機 序
アトルバスタチン	[記載なし]	シクロスポリンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝、胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用が示唆されている。
シンバスタチン	[記載なし]	CYP3A4を阻害し、併用により本剤の代謝が抑制されるおそれがある。
フルバスタチン	[記載なし]	[記載なし]
プラバスタチン	[記載なし]	[記載なし]
ピタバスタチン	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇(Cmax 6.6倍, AUC 4.6倍)する。	[記載なし]
ロスバスタチン	シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤のAUC _{0-24h} が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約7倍上昇したとの報告がある。	シクロスポリンにより本剤の肝への取り込みが阻害されるためと考えられる。

えられる。

文 献

- 1) Maltz, H.C., Balog, D.L. and Cheigh, J.S.: *Ann. Pharmacother.*, **33**, 1176-1179 (1999)
- 2) Weise, W.J. and Possidente, C.J.: *Am. J. Med.*, **108**, 351-352 (2000)
- 3) Mora, C., Rodriguez, M.L. and Navarro, J.F.: *Transplantation.*, **72**, 551 (2001)
- 4) Nicolas De Prado, I., Miras Lopez, M., Moran Sanchez, S. and Mercader Martinez, J.: *Med. Clin. (Barc.)*, **118**, 716-717 (2002)
- 5) Gumprecht, J., Zychma, M., Grzeszczak, W., Kuzniewicz, R., Burak, W., Zywiec, J., Karasek, D., Otulski, I. and Mosur, M.: *Med. Sci. Monit.*, **9**, CS89-91 (2003)
- 6) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ，<http://www.info.pmda.go.jp/>.
- 7) Williams, D. and Feely, J.: *Clin. Pharmacokinet.*, **41**, 343-370 (2002)
- 8) Fujino, H., Yamada, I., Shimada, S., Nagao, T. and Yoneda, M.: *Arzneimittelforschung.*, **52**, 745-753 (2002)
- 9) White, C.M.: *J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 963-970 (2002)
- 10) Asberg, A., Hartmann, A., Fjeldsa, E., Bergan, S. and Holdaas, H.: *Am. J. Transplant.*, **1**, 382-386 (2001)
- 11) Hermann, M., Asberg, A., Christensen, H., Holdaas, H., Hartmann, A. and Reubsæet, J.L.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 388-391 (2004)
- 12) Arnadottir, M., Eriksson, L.O., Thysell, H. and Karkas, J.D.: *Nephron.*, **65**, 410-413 (1993)
- 13) Campana, C., Iacona, I., Regazzi, M.B., Gavazzi, A., Perani, G., Raddato, V., Montemartini, C. and Vigano, M.: *Ann. Pharmacother.*, **29**, 235-239 (1995)
- 14) Ichimaru, N., Takahara, S., Kokado, Y., Wang, J.D., Hatori, M., Kameoka, H., Inoue, T. and Okuyama, A.: *Atherosclerosis.*, **158**, 417-423 (2001)
- 15) Olbricht, C., Wanner, C., Eisenhauer, T., Kliem, V., Doll, R., Boddaert, M., O'Grady, P., Krekler, M., Mangold, B. and Christians, U.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 311-321 (1997)
- 16) Gullestad, L., Nordal, K.P., Berg, K.J., Cheng, H., Schwartz, M.S. and Simonsen, S.: *Transplant. Proc.*, **31**, 2163-2165 (1999)
- 17) Goldberg, R. and Roth, D.: *Transplantation.*, **62**, 1559-1564 (1996)
- 18) Park, J.W., Siekmeier, R., Lattke, P., Merz, M., Mix, C., Schuler, S. and Jaross, W.: *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **6**, 351-361 (2001)
- 19) Muck, W., Mai, I., Fritsche, L., Ochmann, K., Rohde, G., Unger, S., Johne, A., Bauer, S., Budde, K., Roots, I., Neumayer, H.H. and Kuhlmann, J.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **65**, 251-261 (1999)
- 20) Park, J.W., Siekmeier, R., Merz, M., Krell, B., Harder, S., Marz, W., Seidel, D., Schuler, S. and Gross, W.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **40**, 439-450 (2002)
- 21) Hasunuma, T., Nakamura, M., Yachi, T., Arisawa, N., Fukushima, K., Iijima, H. and Saito, Y.: *Rinnsho. Iyaku.*, **19**, 381-389 (2003)
- 22) Simonson, S.G., Raza, A., Martin, P.D., Mitchell, P.D., Jarcho, J.A., Brown, C.D., Windass, A.S. and Schneck, D.W.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 167-177 (2004)
- 23) Regazzi, M.B., Iacona, I., Campana, C., Gavazzi, A., Vigano, M. and Perani, G.: *Transplant. Proc.*, **26**, 2644-2645 (1994)
- 24) Smith, P.F., Eydeloth, R.S., Grossman, S.J., Stubbs, R.J., Schwartz, M.S., Germershausen, J.I., Vyas, K.P., Kari, P.H. and MacDonald, J.S.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **257**, 1225-1235 (1991)
- 25) ノバルティス ファーマ株式会社：サンディミュン内用液，カプセル 25 mg，カプセル 50 mg，医薬品インタビューフォーム (2005)
- 26) ノバルティス ファーマ株式会社：ネオラル内用液，10 mgカプセル，25 mgカプセル，50 mgカプセル，医薬品インタビューフォーム (2005)
- 27) Hsiang, B., Zhu, Y., Wang, Z., Wu, Y., Sasseville, V., Yang, W.P. and Kirchgessner, T.G.: *J. Biol. Chem.*, **274**, 37161-37168 (1999)
- 28) Shitara, Y., Itoh, T., Sato, H., Li, A.P. and Sugiyama, Y.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **304**, 610-616 (2003)
- 29) Renders, L., Haas, C.S., Liebelt, J., Oberbarnscheidt, M., Schocklmann, H.O. and Kunzendorf, U.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 214-219 (2003)

安全性の問題で市場撤退となったセリバスタチンの最新情報と 米国の市販後安全性監視システムの解析

齋藤充生[#], 平田睦子, 三宅真二, 長谷川隆一

Withdrawal of Cerivastatin Revealed a Flaw of Post-marketing Surveillance System in the United States

Mitsuo Saito[#], Mutsuko Hirata-Koizumi,
Shinji Miyake, Ryuichi Hasegawa

Cerivastatin, a lipid-lowering agent, was voluntarily withdrawn from the market because of high risk of rhabdomyolysis when used as monotherapy and as comedication with fibrates, especially gemfibrozil. Thereafter, investigators found a five-fold increase in the area under the curve (AUC) when cerivastatin was used as comedication with gemfibrozil and theorized that the increase was associated with inhibition of the hepatic uptake and metabolism. By contrast, a number of pharmacoepidemiological investigations - one of which involved evaluation of the Food and Drug Administration (FDA) database for suspected adverse drug reactions and 11 cohort studies of statin and fibrate users in United States - showed the risk of rhabdomyolysis to be greater in cerivastatin than in other statins used in either monotherapy or in comedication with fibrates, especially gemfibrozil.

This incident regarding risk of rhabdomyolysis in cerivastatin monotherapy was taken to court in the United States and unpublished company (manufacturer of cerivastatin) documents were opened. The incident was then analyzed and discussed in the *Journal of American Medical Association (JAMA)* as a concern of the current US post-marketing surveillance system. The company's action and timing were judged and found to be inappropriate (although companies of this sort generally have insurmountable conflicts of interest), and the work of the US regulatory system and funding for post-marketing safety management were found to be insufficient. On the basis of the current situation, the authors and editors recommend further improvement of post-marketing regulations including the establishment of an independent drug safety board to oversee post-marketing surveillance.

Among the opened, unpublished data, was the finding that cerivastatin obviously induced myopathy in a dose-dependent manner when administered as monotherapy. As for other statins, only limited data was available for the relationship between the dosage and the rate of myopathy. For the safety use of statins, this should be clarified by proper surveillance system.

Key Words: cerivastatin, gemfibrozil, rhabdomyolysis, withdrawal, post-marketing safety management

(Received May 31, 2005)

はじめに

StatinはHMG-CoA還元酵素を特異的に阻害することによって、血中のコレステロール濃度を減少させ、狭心症や心筋梗塞などの心血管系疾患を予防するための薬剤である。Statinは一般には安全性が高く、非常に多くの患者に投与されているが、まれに横紋筋融解症を誘発することが問題となっている。一方、主なstatinはCYP3A4によって代謝され、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との

併用により、それらのstatinの血中濃度が著しく増加することから、特異的なCYP阻害剤の影響を受けにくいstatinとして、CYP3A4とCYP2C8の両方により代謝されるcerivastatinが開発された。実際、cerivastatinの血中濃度はCYP3A4の強力な阻害剤のitraconazoleと併用しても殆ど増加が認められない。しかし、米国において、cerivastatinの単独投与で横紋筋融解症が多発し、死亡が出たばかりか、gemfibrozilとの併用でさらに高頻度で横紋筋融解症が誘発され、多くの死亡が出たため、自主的に市場撤退した¹⁾。また、日本では、gemfibrozilは販売されていないものの、cerivastatin単独投与によるリスク等を考慮して市場撤退した。最近、cerivastatin単独及び

[#]To whom correspondence should be addressed: Mitsuo Saito; Kamiyoga-1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.563; Fax: 03-3700-9788; E-mail: m-saito@nihs.go.jp

gemfibrozilとの併用による横紋筋融解症の発現頻度の解析, 薬物動態相互作用機序の研究, また, cerivastatinをモデルに米国における市販後安全性管理の状況が解析されたので, 本項ではそれらを総合的にまとめる.

1. Cerivastatinの臨床薬物動態特性

CerivastatinはCYP3A4とCYP2C8の両酵素によって代謝されることから, 単独のCYP3A4阻害剤との併用ではcerivastatinの代謝はほとんど阻害されないと考えられる. 実際, itraconazole, erythromycin, cimetidineとの併用投与でcerivastatinのAUCは最大でも30%程度の増加²⁻⁴⁾で, atorvastatin, simvastatin, lovastatinのような数倍の増加に比べて著しく影響が少ない. 一方, gemfibrozilとの併用では, simvastatin⁵⁾及びlovastatin⁶⁾のAUCがそれぞれ2及び3倍の増加に対して, cerivastatin⁷⁾のAUCは5倍と, 2倍程度強く影響が現れることが示されているが, 他のstatinに対する各種CYP阻害剤の影響が一般に数倍以上であることを考えると, 必ずしも特別にリスクが高いことを示唆するわけではない.

2. 相互作用の機序に関する研究

Cerivastatinは発売初期にgemfibrozilとの相互作用に基づく横紋筋融解症の発現が認められ, 2年半後にこの相互作用によるリスクを主な原因として市場撤退した. その後, gemfibrozilがcerivastatinの薬物動態に影響を及ぼすことが発表され⁷⁾, その機序に関する研究が行われた. Prueksaritanontらはヒト肝ミクロソームを用いた実験でatorvastatin及びsimvastatinの酸化はgemfibrozilにより軽微に抑制されるが, cerivastatinのM1及びM2代謝物への酸化は中等度に抑制されること, 一方, atorvastatin及びsimvastatinのグルクロン酸抱合化は

gemfibrozilにより軽度抑制されるが, cerivastatinのグルクロン酸抱合化は中等度に抑制されることを示した⁸⁾. このように, gemfibrozilはcerivastatinの代謝をより強く抑制することから, これがcerivastatinの血中濃度の増加を引き起こし, 副作用発現頻度の増加の原因の一つであると推定された.

一方, Shitaraらは肝におけるcerivastatinの代謝にはCYP2C8の方が重要であり, 相互作用の機序として, gemfibrozil及びその代謝物(グルクロン酸抱合体)がCYP2C8を強く阻害するとともに, cerivastatinの肝への取り込みに関与するOATP-Cも阻害することを示した⁹⁾. CYP2C8により代謝を受けないpravastatin¹⁰⁾やrosuvastatin¹¹⁾のAUCもgemfibrozilとの併用で2倍程度増加することから, gemfibrozilあるいはそのグルクロン酸抱合体によるOATP-C阻害の重要性が示唆されたと考えられる.

以上の様に, 2つの研究で異なる機序が示されたが, 少なくともcerivastatinは他のstatinよりも代謝面でgemfibrozilの影響を受け易く, 結果として血中濃度がより顕著に増加したものと考えられる.

3. 米国におけるstatinによる横紋筋融解症の発症解析

Statinによる横紋筋融解症の発症解析研究は数多く行われ, それらの結果からcerivastatinの単独服用で横紋筋融解症のリスクが明らかに高く, さらにfibrate, 特にgemfibrozilとの併用でリスクがさらに増加することが明らかとなった. 以下にそのいくつかを紹介する.

Thompsonらは, 1990年1月から2002年3月までのstatinによる横紋筋融解症の症例報告3,339件中, cerivastatinによるものが1,899件(57%)を占めていること¹²⁾, また, Staffaらは同時期の処方基準とすると, 全statin約4億7千4百万処方中cerivastatinの処方が約

Table.1 Reported Cases of Fatal Rhabdomyolysis by Statin, Numbers of Prescriptions, Reporting Rate per Million Prescriptions, and Relative Reporting Rate for Cerivastatin vs Each of the Other Statins*

	Atorvastatin Calcium	Fluvastatin Sodium	Lovastatin	Pravastatin Sodium	Simvastatin	Subtotal of All Statins†	Cerivastatin Sodium
Date approved	12/17/96	12/31/93	8/31/87	10/31/91	12/23/91		6/26/97
Prescriptions, No	140,360,000	37,392,000	99,197,000	81,364,000	116,145,000	474,458,000	9,815,000
No. of cases	6	0	19	3	14	42	31
Rate per million Prescriptions	0.04	0	0.19	0.04	0.12	0.09	3.16
RRR(95% CI)	74(30-217)	..(≥30)	16(9-31)	86(27-438)	26(14-53)	36(22-58)	

Abbreviations: CI, confidence interval; RRR, relative reporting rate for cerivastatin compared with each of the other statins or all other statins combined. Ellipses indicate that 0 events for fluvastatin means that 1 dividing by 0 results in an undefined number; thus, 30 represents the lower 95% CI.

* : Includes US cases reported to the Food and Drug Administration before June 26, 2001. Data are from Staffa et al¹³⁾.

† : Subtotal data do not include cerivastatin.

980万件で僅か2.0%であることを示した¹³⁾。従って、relative reporting rate (RRR) は他の statin の65倍となる。さらに Staffaらは横紋筋融解症による死亡報告を解析した結果、cerivastatinが他の statin の16-86倍多いことを示した (Table.1 : Psatyら¹⁴⁾のTable.3を引用)。また、gemfibrozilとの併用患者を除いた場合でも cerivastatinでの死亡報告は10-50倍であった。

さらに、1997年から2000年までのFDA副作用症例データの解析では、statinの単独服用により発症した全横紋筋融解症のうち35.7%がcerivastatinによるもので、fibrateとの併用の場合は80.6%がcerivastatinとの併用であった (Table.2 : Psatyら¹⁴⁾のTable.4を引用)。

一方、米国で11の管理された医療計画による1998年1月1日から2001年6月30日までのコホート研究が行われ、その解析結果が報告された (Table.3 : Grahamら¹⁶⁾のTable.1の一部を引用)。脂質低下薬服用者152,460人のうち、24件の入院を要する横紋筋融解症が発生した。10,000人/年当たりの単独服用 (atorvastatin, pravastatin及びsimvastatin)の平均発症率は0.44、cerivastatinで5.34、fibratesで2.82であった。また、atorvastatin, pravastatin及びsimvastatinとfibratesとの併用で5.98に、cerivastatinとfibratesとの併用で1,035に増加した。この結果から、治療年当たり横紋筋融解症を

1件発症するに要する患者数はstatin単独服用で22,727人、cerivastatinとfibratesの併用では9.7-12.7人となる。

4. 米国における cerivastatin の市販後安全対策

Cerivastatinが安全性の問題で訴訟に至った結果、本来公表されない社内資料が公開され、詳細な状況が把握できたため、cerivastatinをモデルとして現在の米国における新医薬品の市販後安全性監視状況の解析・評価がJAMA (*Journal of American Medical Association*)に掲載され、さらにそれに対する反論や編集者の意見も同時に掲載されたので、それらの要点をまとめた。

Psatyらは未公表資料に基づいて、社内での対応状況や時期、並びに規制当局の体制等を次のように解析・評価した¹⁴⁾。Cerivastatinは1998年2月に市販されたが、企業はその後100日以内に横紋筋融解症またはクレアチンキナーゼの顕著な増加例を7件把握しており、そのうちの5件はgemfibrozilとの併用で、この時点でcerivastatinとgemfibrozilとの相互作用が強く疑われていた。その後もgemfibrozilとの併用による横紋筋融解症が高率に発症していたが、1999年12月に至って併用禁忌となり、緊急安全情報 (Doctor letter)を出した。しかし、この緊急安全情報はあまり効果がなかったようで、gemfibrozilとの併用は続き、1999年5月から8月ま

Table.2 Cases of Statin-Associated Rhabdomyolysis by Drug Reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (October 1997 to December 2000)*

	No. (%) of Cases†						
	Atorvastatin Calcium	Fluvastatin Sodium	Lovastatin	Pravastatin Sodium	Simvastatin	Cerivastatin Sodium	Total
Fibrate coprescription							
With	13(5.2)	2(0.8)	2(0.8)	8(3.2)	23(9.3)	200(80.6)	248(100)
Without	73(13.9)	8(1.5)	30(5.7)	62(11.8)	164(31.3)	187(35.7)	524(100)
Total	86(11.1)	10(1.3)	32(4.1)	79(9.1)	187(24.2)	387(50.1)	772(100)

* : Data are from Fisher et al¹⁵⁾.

† : Percentages may not sum to 100 due to rounding.

Table.3 Description of Inception Cohorts for Patients Using Statin and Fibrate Drug Therapy

	Statins						Fibrates	
	Atorvastatin N = 130,865	Cerivastatin N = 12,695	Fluvastatin N = 4,706	Lovastatin N = 1,207	Pravastatin N = 35,713	Simvastatin N = 46,799	Gemfibrozil N = 14,677	Fenofibrate N = 5,808
Person-years, No								
Monotherapy	129,367	7,486	3,292	775	33,149	40,940	8,102	2,529
Co-medication	2,664	89	25	10	543	552	2,512	905
Rhabdomyolysis cases, No								
Monotherapy	7	4	0	0	0	2	3	0
Co-medication	1*	6†	0	0	0	1‡	4††	1*

* : One patient was included in both the atorvastatin and fenofibrate combination therapy inception cohorts.

† : Three patients were included in both the cerivastatin and gemfibrozil combination therapy inception cohorts.

‡ : One patient was included in both the simvastatin and gemfibrozil combination therapy inception cohorts.

での横紋筋融解症32例中の併用例が20例(63%)に対して、1999年9月から2000年2月が130症例中91例(70%)、2000年3月から7月が55症例中34例(62%)と殆ど減少しなかった。また、cerivastatin単独服用でも横紋筋融解症の発症率が高かった。企業はこれらの情報及び社内研究資料の公表並びに対応を実施する多くの機会を逃した。一方、規制当局の市販後安全性管理は組織としての体制も整っておらず、予算面も不十分で機能しているとはいえない。企業にはリスク・ベネフィットに基づいた安全対策を講じる上で、経済面も含めた利害の対立があり、企業だけの適切な対応は難しい。今後は、独立した評価機構等を作り、添付文書の改訂から市場撤退までの市販後安全性管理の意志決定をすべきであるとしている。

これに対し、企業としては症例報告等の報告事項をしっかり遂行しており、FDAも提出した資料を適切に評価してきたと反論があった¹⁷⁾。なお、対策の実施や評価結果の公表に当たって、FDAは症例報告からでは正確な副作用発現率が求められないこと、他剤とのリスクの違いを比較するために、対象とする薬剤を用いて良く管理された2剤比較試験を行わないで結論を出すことは出来ないとしている。したがって、企業の対応は患者の安全性と福祉を考え、責任を持った、適切で一貫したものであったと見解を述べた。

なお、JAMAでの掲載は市販後医薬品の安全性監視活動の将来像を模索するために、cerivastatinをモデルに討議されたものであり、JAMAの編集者も参加して、最終的な結論として独立した市販後安全監視機構等を設立すべきであると勧告している¹⁸⁻²⁰⁾。

5. 未公開情報から見えた新事実

Psatyらが紹介した社内資料の中に、1999年7月に得られた臨床試験結果としてcerivastatinを1.6 mg服用することによって、重篤なクレアチンキナーゼの上昇(正常最大値の10倍以上)が12%のヒトに、軽度のクレアチンキナーゼの上昇(正常最大値の3倍以上)が50%のヒトに見られ、さらに0.8 mgを服用した場合に比べて1.6 mgの服用では副作用が指数的に増加したことが述べられている¹⁴⁾。1999年8月2日の会議メモでは社内の専門家はこの用量を一般に拡大すべきではないと勧告している。この結果は、cerivastatinについては、狭い用量範囲内で用量依存的に横紋筋融解症を発現する可能性が高いこと、cerivastatinの血中濃度を増加させる様な薬剤相互作用は横紋筋融解症のリスクを明確に上げるであろうことを示唆している。他のstatinでは、臨床的に横紋筋融解症の発現が用量依存的であることを示唆する資料は殆どないが、Smithら²¹⁾は雌のSDラットにsimvastatin, lovastatin及びpravastatinを投与すると用量依存的に筋

症が発現すること、これらのstatinとcyclosporineとの併用によりこの筋毒性発現が強く増強されることを報告している。また、rosuvastatinでは、臨床試験中に、用量依存的なタンパク尿及び血尿の発生が報告され、また、高用量(80 mg群)で横紋筋融解症の発生が複数報告されたこと^{22,23)}から、米国での承認用量は他のstatin類と安全性が変わらない40 mgまでとされている。これらのことから、cerivastatin以外のstatinについても血中濃度と横紋筋融解症に相関性があることが示唆される。なお、rosuvastatinについては、主なCYPによる代謝は受けないとされているが、一方ではアジア系の被験者で血中濃度が他人種の2倍となることが開発中及び市販後の試験で報告され^{24,25)}、人種差が考えられている。現時点ではrosuvastatinの日本の承認審査資料等は公開されておらず、詳細は不明であるが、開発企業のwebsiteでは、日本の承認用量を欧米の半量とすること、また、適切な市販後調査を行うことが承認条件とされたとしている²⁶⁾。しかしながら、市販後調査の方法、規模によっては、安全性情報の収集に適切ではない可能性が指摘されていること²⁷⁾、cyclosporineは、本剤を含め、全てのstatinの血中濃度を数倍以上に増加させることが知られており、また、cyclosporineは、移植領域だけでなく、皮膚科領域を含む自己免疫疾患へも効能が拡大されていることから、今後、十分な注意が必要と考えられる。従って、statinを服用する際には薬物動態相互作用を示す薬剤との併用^{28,29)}や食品³⁰⁾の摂取には充分注意すべきであると考えられる。

謝 辞

本稿のTable.1, 2, 3はJournal of American Medical Associationに掲載されたTableの一部をそのまま掲載したもので、本掲載に限り許可する旨の文書を受け取っている。著者らは、American Medical Association事務局の配慮に感謝する。

文 献

- 1) FDA talk paper (2001) Bayer voluntarily withdraws Baycol on August 2001.
- 2) Mazzu, A.L., Lasseter, K.C., Shamblen, E.C., Agarwal, V., Lettieri, J. and Sundaresen, P.: *Clin Pharmacol Ther*, **68**, 391-400 (2000)
- 3) Kantola, T., Kivisto, K.T. and Neuvonen, P.J.: *Eur J Clin Pharmacol*, **54**, 851-855 (1999)
- 4) Muck, W.: *Drugs*, **56 Suppl 1**: 15-23; discussion 33 (1998)
- 5) Backman, J.T., Kyrklund, C., Kivisto, K.T., Wang, J.S. and Neuvonen, P.J.: *Clin Pharmacol Ther*, **68**, 122-129 (2000)

- 6) Kyrklund, C., Backman, J.T. and Kivisto, K.T.: *Clin Pharmacol Ther*, **69**, 340-345 (2001)
- 7) Backman, J.T., Kyrklund, C., Neuvonen, M. and Neuvonen, P.J.: *Clin Pharmacol Ther*, **72**, 685-691 (2002)
- 8) Prueksaritanont, T., Zhao, J.J., Ma, B., Roadcap, B.A., Tang, C., Qiu, Y., Liu, L., Lin, J.H., Pearson, P.G. and Baillie, T.A.: *J Pharmacol Exp Ther*, **301**, 1042-1051 (2002)
- 9) Shitara, Y., Hirano, M., Sato, H. and Sugiyama, Y.: *J Pharmacol Exp Ther*, **311**, 228-236 (2004)
- 10) Kyrklund, C., Backman, J.T., Neuvonen, M. and Neuvonen, P.J.: *Clin Pharmacol Ther*, **73**, 538-544 (2003)
- 11) Schneck, D.W., Birmingham, B.K., Zalikowski, J.A., Mitchell, P.D., Wang, Y., Martin, P.D., Lasseter, K.C., Brown, C.D., Windass, A.S., and Raza, A.: *Clin Pharmacol Ther*, **75**, 455-463 (2004)
- 12) Thompson, P.D., Clarkson, P. and Karas, R.H.: *JAMA*, **289**, 1681-1690 (2003)
- 13) Staffa, J.A., Chang, J. and Green, L.: *N Engl J Med*, **346**, 539-540 (2002)
- 14) Psaty, B.M., Furberg, C.D., Ray, W.A. and Weiss, N.S.: *JAMA*, **292**, 2622-2631 (2004)
- 15) Fisher, C., Wolfe, S.M., Sasich, L. and Lurie, P.: Letter to Janet Woodcock, MD, August 20, 2001 from Public Citizen's Health Research Group. Available at: <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7051>. Accessed November 4, 2004.
- 16) Graham, D.J., Staffa, J.A., Shatin, D., Andrade, S.E., Schech, S.D., La Grenade, L., Gurwitz, J.H., Arnold Chan, K., Goodman, M.J. and Platt, R.: *JAMA*, **292**, 2585-2590 (2004)
- 17) Piorowski, J.D.: *JAMA*, **292**, 2655-2657 (2004)
- 18) Strom, B.L.: *JAMA*, **292**, 2643-2646 (2004)
- 19) Fontanarosa, P.B., Rennie, D. and DeAngelis, C.D.: *JAMA*, **292**, 2647-2650 (2004)
- 20) Psaty, B.M., Furberg, C.D., Ray, W.A. and Weiss, N.S.: *JAMA*, **292**, 2659 (2004)
- 21) Smith, P.F., Eydeloth, R.S., Grossman, S.J., Stubbs, R.J., Schwartz, M.S., Germershausen, J.I., Vyas, K.P., Kari, P.H. and MacDonald, J.S.: *J Pharmacol Exp Ther*, **257**, 1225-1235 (1991)
- 22) Davidson, M.H.: *Expert Opin Drug Saf*, **3**, 547-557 (2004)
- 23) Wolfe, S.M.: *Lancet*, **363**, 2189-2190 (2004)
- 24) Wooltorton, E.: *CMAJ*, **171**, 129 (2004)
- 25) FDA Public Health Advisory on Crestor (rosuvastatin), from FDA. Available at: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor_3_2005.htm
- 26) Council recommends approval of Crestor in Japan., from Astrazeneca. Available at: <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/4325.aspx>
- 27) Meyboom, R.H. and Edwards, I.R.: *Lancet*, **364**, 1997-1999 (2004)
- 28) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Miyake, S. and Hasegawa, R.: *Eur J Clin Pharmacol*, **61**, 531-536 (2005)
- 29) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Urano, T., Miyake, S. and Hasegawa, R.: *J Clin Pharm Ther*, **30**, 21-37 (2005)
- 30) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Matsumoto, M., Urano, T. and Hasegawa, R.: *Drug Saf*, **28**, 677-694 (2005)

OECD化学物質対策の動向 (第7報)

第15回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2002年ボストン)

高橋美加・平田睦子・松本真理子・広瀬明彦・鎌田栄一・長谷川隆一・江馬 眞[#]

Progress on OECD Chemicals Programme (7) — SIAM 15 in Boston, 2002

Mika Takahashi, Mutsuko Hirata-Koizumi, Mariko Matsumoto, Akihiko Hirose,
Eiichi Kamata, Ryuichi Hasegawa and Makoto Ema[#]

The 15th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 15) was held in Boston, USA. The initial assessment documents of twelve substances at SIAM 15 (CAS numbers: 79-39-0, 88-60-8, 92-70-6, 102-76-1, 110-83-8, 135-19-3, 7647-01-0, 8007-18-9, 10043-52-4, 11070-44-3, 25321-09-9, 68186-90-3) were submitted by the Japanese Government with or without the International Council of Chemical Associations (ICCA) and all of them on the human health effect parts were agreed at the meeting. In this report, the human health effect parts in their 12 substance documents are introduced.

Key Words: OECD, HPV program, SIDS Initial Assessment Meeting

(Received May 31, 2005)

はじめに

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 加盟各国における高生産量化学物質 (High Production Volume Chemical: HPV) について, 1992年に始まったOECD高生産量化学物質点検プログラム (HPV Program) により安全性の評価が行われている¹⁾。日本政府は初回より評価文書を提出しており, 第14回までの初期評議会議 (Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting: SIAM) において日本政府が担当し結論及び勧告が合意された化学物質の評価文書のヒトの健康影響部分については既に紹介してきた^{2~6)}。国際化学工業協会協議会 (International Council of Chemical Associations: ICCA) による評価文書の原案作成に伴い日本においても2001年から, 日本政府に加え日本化学工業協会加盟企業も評価文書の原案を作成し, 政府レビューの時OECDに提出している。

評価文書は, 物性, 環境毒性及びヒトの健康影響に関する記述から構成されているが, 著者らがヒトの健康影響部分の担当であるため, 本稿ではSIAM15でヒトの健康影響部分について合意に至った化学物質名及び日本担当物質の評価文書の記述の概要を紹介する。なお, OECDガイドラインに則した単回及び反復投与試験につ

いてはガイドライン番号を示した。

ヒトの健康影響部分についてSIAM15で合意された化学物質名と日本担当物質の初期評価内容

2002年10月にボストン (米国) で開催されたSIAM15において, 再審議として6物質, 新規審議として26物質, カテゴリーとして2グループ (3物質及び4物質), 計39化学物質の初期評価文書が検討され, 表1に示す物質の初期評価結果及び勧告が合意された。SIAMにおける合意はFW (The chemical is a candidate for further work.) またはLP (The chemical is currently of low priority for further work.) として示されている。FWは「今後も追加の調査研究作業が必要である」, LPは「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。日本政府が担当した化学物質の初期評価報告書のヒトへの健康影響についての記述の概要を以下に示す。

Methacrylamide (79-39-0) (原案作成: ICCA日本企業)

本化学物質は紙や布地の仕上げ剤やコート剤の原料として主に使用される。

放射性標識体を用いた実験において, ウサギへの静脈内投与では24時間以内に86%が, ウサギ (雄) 及びラット (雄) への15~30分間の皮膚暴露では24時間後にそれぞれ23-52%及び3.7-5.7%が, 尿中に排泄される。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は1,653-1,938 mg/kgであった。毒性症状として振戦, 流涎, よろめき歩行, 被毛の汚染等が認められて

[#]To whom correspondence should be addressed: Makoto Ema; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.570; FAX: 03-3700-1408; E-mail: ema@nihs.go.jp

Table.1 Chemical substances discussed at SIAM15 and their outcomes

CAS No.	Name of substance	Sponsor country	Outcome
74-87-3	Chloromethane	US/ICCA	LP
79-34-5	1,1,2,2-Tetrachloroethane	FR/ICCA	LP
79-39-0	Methacrylamide	JP/ICCA	LP
88-60-8	6-tert-Butyl-m-cresol	JP/ICCA	LP
89-78-1 1490-04-6 2216-51-5 15356-60-2	Category: Menthols	DE/ICCA	ENV: — HH: LP
92-70-6	2-Hydroxy-2-naphthoic acid	DE & JP	ENV: — HH: FW
94-36-0	Benzoyl peroxide	KO	FW
98-92-0	Nicotinamide	CH/ICCA	LP
100-00-5	1-Chloro-4-nitrobenzene	DE/ICCA	LP
100-37-8	2-Diethylaminoethanol	DE/ICCA	LP
102-76-1	Triacetin	JP/ICCA	LP
106-63-8	Isobutyl acrylate	US/ICCA	LP
107-06-2	1,2-Dichloroethane	DE/ICCA	LP
110-83-8	Cyclohexene	JP	ENV: FW HH: LP
115-86-6	Triphenyl phosphate	DE/ICCA	ENV: FW HH: LP
120-83-2	2,4-Dichlorophenol	FR/ICCA	LP
121-91-5	Isophthalic acid	US/ICCA	LP
135-19-3	2-Naphthol	DE & JP	ENV: FW HH: LP
141-32-2	Butyl acrylate	US/ICCA	LP
143-22-6 1559-34-8 23783-42-8	Category: High Boiling Ethylene Glycol Ethers	US/ICCA	LP
144-55-8	Sodium hydrogencarbonate	BE/ICCA	LP
497-19-8	Sodium carbonate	BE/ICCA	LP
528-44-9	1,2,4-Benzenetricarboxylic acid	US/ICCA	LP
552-30-7	1,2,4-Benzenetricarboxylic anhydride	US/ICCA	LP
1330-20-7	Xylene	HU	—
2432-99-7	11-Aminoundecanoic acid	FR/ICCA	LP
7647-01-0	Hydrochloric acid	JP/ICCA	LP
7791-25-5	Sulfuryl chloride	DE/ICCA	LP
8007-18-9	C.I. Pigment Yellow 53	JP/ICCA	LP
10043-52-4	Calcium chloride	JP/ICCA	LP
11070-44-3	Tetrahydromethyl-1,3-isobenzofuranedione	JP/ICCA	LP
25321-09-9	Diisopropylbenzene	JP	ENV: FW HH: LP
68186-90-3	C.I. Pigment Brown 24	JP/ICCA	LP
90387-57-8	Formaldehyde, reaction products with sulfonated 1,1'-oxybis[methylbenzene], sodium salts	DE/ICCA	FW

Note. Abbreviations show BE: Belgium, CH: Switzerland, DE: Germany, FR: France, JP: Japan, HU: Hungary, KO: Korea and US: the United States of America in the sponsor country column, and ENV: environment parts, HH: human health parts and —: not finalized in the outcome column.

いる。

ウサギの皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対しては中程度の刺激性が認められている。

28日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、ラットの雌雄に0, 30, 100及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した。100 mg/kg/day以上の雄, 30 mg/kg/day以上の雌で自発運動の低下が認められた。300 mg/kg/dayの雌雄の体重増加量が減少し、臨床的及び

機能的変化 (筋緊張の低下, 歩行失調) や病理組織学的変化 (坐骨神経の変性, 小脳脚の軸索膨化) がみられた。雌では100 mg/kg/dayでも体重増加量が減少した。さらに, 300 mg/kg/dayの群ではヘマトクリット, ヘモグロビン, 平均赤血球色素量 (MCH), 尿素窒素, クレアチニン, α 1-グロブリン, α 2-グロブリン, アルカリホスファターゼ活性の減少, アルブミン及びトリグリセリドの増加が認められ, 100 mg/kg/dayの群ではヘモグロ

ビン及びMCHの減少が認められた。本試験でのNOAELは30 mg/kg/day (雄), 30 mg/kg/day未満 (雌)と考えられた。

雄のラットとマウスに0, 200, 400, 800及び1,200 ppm (ラット: 0, 4.6, 9.1, 19.5及び31.6 mg/kg/day, マウス: 0, 24.3, 49.6, 120及び220.6 mg/kg/day)を12ヶ月間飲水投与した反復投与試験で、ラットでは19.5 mg/kg/day以上の群でロータロッドの成績低下、膀胱の拡張、座骨神経有髄線維の収縮と消失、腓腹筋の萎縮がみられ、31.6 mg/kg/day群で握力低下や歩行異常などの神経症状、血清総コレステロールとリン脂質の増加がみられた。マウスでは120 mg/kg/day以上の群でロータロッドの成績低下、握力低下や歩行異常などの神経症状、腓腹筋萎縮、膀胱拡張、体重増加量の減少がみられ、49.6 mg/kg/day以上の群で後肢麻痺、座骨神経有髄線維の収縮と消失がみられた。本試験でのNOAELはラットで9.1 mg/kg/day, マウスで24.3 mg/kg/dayと判断された。

経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、ラットの雌雄に0, 12.5, 50及び200 mg/kg/dayを強制経口投与した。200 mg/kg/day群で交尾率の減少、分娩遅延、哺育異常、児の低体重、生児数減少がみられた。本試験での生殖毒性のNOAELは50 mg/kg/dayと判断された。

二世世代生殖毒性試験では、マウスに0, 24, 80及び240 ppm (F0: 0, 4.5, 15.4及び49 mg/kg/day, F1: 0, 6.8, 23.8及び71.3 mg/kg/day)が二世世代にわたり飲水投与されたが、F0とF1の生殖能に影響はみられなかった。本試験でのNOAELはそれぞれ最高投与量となり、49 mg/kg/day (F0) 及び71.3 mg/kg/day (F1)と判断された。これらの結果から生殖毒性のNOAELは49 mg/kg/dayと判断された。

マウスの妊娠6-17日に0, 60, 120及び180 mg/kg/dayを強制経口投与して発生毒性試験を行った。180 mg/kg/day群で着床後胚死亡の増加、120 mg/kg/day以上の群で胎児体重の低下がみられた。出生児に被験物質投与に起因した外表異常はみられなかった。本試験での発生毒性のNOAELは60 mg/kg/dayと判断された。前述の二世世代生殖毒性試験では、全ての被験物質投与群において後肢握力が3週齢の雌雄F1で低下した。しかしながら、この影響は6.8及び23.8 mg/kg/day群ではF1が成長するに従い有意差はなくなった。これらの結果から発生毒性のNOAELは6.8 mg/kg/day未満と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下のいずれでも陰性であった。優性致死試験でも陰性であった。

6-tert-Butyl-m-cresol (88-60-8) (原案作成: ICCA 日本企業)

本化学物質は日本では主にポリマーやゴムに添加する酸化防止剤の中間体である。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は320-800 mg/kg (雄), 130-320 mg/kg (雌)であった。毒性症状として自発運動の低下、腹臥位あるいは側臥位姿勢、下腹部などの被毛の汚染が認められた。マウスを用いた試験では、経口LD₅₀は580 mg/kg (雄), 740 mg/kg (雌)であった。毒性症状として、自発運動の低下、運動失調、四肢麻痺と過呼吸/呼吸困難が認められた。また、マウスの経皮LD₅₀は1,200 mg/kgであった。

ウサギの皮膚と眼に強い刺激性が認められた。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雌雄に交配前2週間及び交配期間、さらに、雄では交配期間終了後2週間、雌では妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0, 2.5, 12.5及び60 mg/kg/dayを強制経口投与した。60 mg/kg/day群において体重増加抑制・摂餌量の減少 (雌), 小葉中心性肝細胞肥大 (雌雄) がみられた。反復投与毒性のNOAELは12.5 mg/kg/dayと判断された。また、60 mg/kg/day群において母動物の体重増加抑制や黄体数、着床数のわずかな減少が認められ、生児数減少や児体重増加の抑制がみられたことから、生殖発生毒性のNOAELは12.5 mg/kg/dayと判断された。被験物質投与に起因した児の形態異常はみられなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、連続処理及びS9 mix非存在下の短時間処理で陰性であったが、S9 mix存在下の短時間処理では染色体異常の誘発作用が認められたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。しかしながら、*in vivo*でのマウスの小核試験は投与可能な最高用量において陰性であったことから、本化学物質は*in vivo*では遺伝毒性を発現しないと判断された。

2-Hydroxy-2-naphthoic acid (92-70-6) (日本政府及びドイツ政府作成)

本化学物質は染料や色素などの中間体である。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は823-1,040 mg/kgであった。毒性症状として自発運動の低下、呼吸亢進、閉眼、下痢が認められた。モルモットの皮膚に24時間塗布した試験では約2,000 mg/kgで死亡がみられた。

ウサギの皮膚に対しては弱い刺激性が認められ、モルモットの皮膚では壊死や皮下出血がみられた。ウサギの眼に対しては強い刺激性が認められた。また、皮膚感作

性が疑われた。

28日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、ラットの雌雄に0, 12, 60及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した。60及び300 mg/kg/day群の雌の副腎に壊死がみられた。雄では300 mg/kg/day群において血清中無機リンのレベルが低下し、血清及び尿中ビリルビンが上昇し、雌ではさらに肝重量の増加がみられた。NOAELは60 mg/kg/day (雄) 及び12 mg/kg/day (雌) であった。また、ラットへの反復吸入投与毒性試験で300 mg/m³を10日間暴露させたところ腎臓に壊死が認められた。

一世代生殖毒性試験 (OECD TG 415) では、ラットの雄に交配前10週から剖検前日まで (98日間)、雌に交配前2週間から哺育20日まで、0, 12.5, 50及び200 mg/kg/dayを強制経口投与した。200 mg/kg/day群で児体重低下、成長遅延、外表異常がみられた。生殖発生毒性のNOAELは50 mg/kg/day、雄の一般毒性のNOAELは12.5 mg/kg/day (50 mg/kg/dayでの前胃の病変)、雌の一般毒性のNOAELは50 mg/kg/day (200 mg/kg/dayでの体重増加量の減少と前胃の病変) と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9 mix存在下の短時間処理で陰性であったが、連続処理及びS9 mix非存在下の短時間処理では染色体異常の誘発作用が認められたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。*In vivo*における変異原性については今後の検討が必要 (FW) とされた。

Triacetin (102-76-1) (原案作成: ICCA 日本企業)

本化学物質はタバコフィルターの可塑剤、硝酸セルロース、セルロイド製品の溶剤、写真フィルム、化粧品、防カビ剤、食品添加物などとして使用される。また、間接食品添加物 (接着コーティング用) としてFDAの承認を得ている。

*In vitro*で反転させたラットの腸管とともにインキュベートすると直ちにグリセロールと酢酸に加水分解された。犬に静脈内注射した場合、血管内で加水分解され、生じた酢酸の大部分が各組織で酸化分解された。

経口及び吸入による急性毒性は低い。ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡はみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上と判断された。ウサギとモルモットの経皮LD₅₀も2,000 mg/kg以上であった。ラットの単回吸入投与毒性試験 (OECD TG 403) のLC₅₀は1,721 mg/m³以上であった。

ウサギの皮膚と目に対して刺激性は認められず、モル

モットにおいて皮膚感作性は認められなかった。ヒトでも皮膚刺激性や皮膚感作性はみられなかったが、タバコ工場でのアレルギー性接触性湿疹に関する報告が1件ある。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雄には交配前2週から44日間、雌には交配前2週から分娩後哺育3日まで、0, 40, 200及び1,000 mg/kg/dayを強制経口投与した。最高用量の1,000 mg/kg/dayでも毒性影響がみられず、反復投与毒性及び生殖発生毒性のNOAELはそれぞれ1,000 mg/kg/dayと判断された。

ラットへの反復吸入投与毒性試験において249 ppm (2,220 mg/m³) を90日間暴露したところ毒性影響はみられず、NOAELは249 ppm (2,220 mg/m³) と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9 mix存在下の最高用量で染色体異常がみられたが、本化学物質添加後の低pH (4.9) によると考えられた。これらの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

Cyclohexene (110-83-8) (日本政府作成)

本化学物質はシクロヘキサノール、L-リジンの原料、特殊溶剤、シクロヘキセンオキシサイド等各種有機合成原料として使用されている。

*In vitro*試験においてアリル位での酸化が示されているが、*in vivo*における代謝・動態に関する報告はない。

経口、経皮及び吸入による急性毒性は低い。ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) による、LD₅₀は1,000-2,000 mg/kgであった。モルモットの経皮LD₅₀は16,220 mg/kg以上であった。単回吸入投与毒性試験において21,388 mg/m³でもラットの死亡は認められなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雄には交配前2週から48日間、雌には交配前2週から分娩後哺育4日まで、0, 50, 150及び500 mg/kg/dayを強制経口投与した。150 mg/kg/day以上の雌雄で一過性の流涎が認められた。150 mg/kg/day以上の雄で血清中性脂肪の低値、500 mg/kg/dayの雄で総ビリルビンの高値、150 mg/kg/day以上の雌雄で総胆汁酸の高値が認められた。反復投与毒性NOAELは50 mg/kg/dayと判断された。生殖発生に関する影響は最高用量の500 mg/kg/dayで認められず、生殖発生毒性のNOAELは500 mg/kg/dayと判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

2-Naphthol (135-19-3) (日本政府及びドイツ政府作成)

本化学物質は合成ゴム工業における抗酸化剤の製造原料をはじめとして、医薬品、染料、香料などの原料として広く利用されている。

肝臓と腎臓におけるグルクロニド抱合及び硫酸抱合によって急速に除去される。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は1,320 mg/kgであった。毒性症状として自発運動の低下、呼吸促進、閉眼、鼻汁、下痢が認められた。ラットの単回吸入投与毒性試験 (OECD TG 403) のLC₅₀は2,200 mg/m³と判断された。毒性症状として自発運動の低下、運動障害、反射障害、鼻汁、角膜混濁、下痢が認められた。

ウサギの皮膚に対して刺激性は認められなかったが、眼に対しては強い刺激性が認められた。モルモットの皮膚で感作性が認められた。

ラットの28日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) において、50 mg/kg/day以上の群の雌雄において副腎重量の増加がみられた。150 mg/kg/day群の雄で腎臓影響を示し、血清中クレアチニンの増加や電解質の変化がみられた。

イヌとラットの皮下及び吸入による反復投与毒性試験において肝臓と腎臓への影響がみられ、1.35及び10.1 mg/m³群で血液凝固障害及び肝臓と腎臓の病理組織学的影響を伴う機能障害が報告されている。

一世代生殖毒性試験 (OECD TG 415) では、ラットの雄に交配前10週から剖検前日まで (98日間)、雌に交配前2週間から哺育20日まで、0、10、40及び160 mg/kg/dayを強制経口投与した。親世代の生殖能力への影響や児の形態異常は認められなかった。160 mg/kg/day群で哺育不良と児体重低下、生存数減少がみられたことから、生殖発生毒性のNOELは40 mg/kg/dayと判断された。雄の一般毒性のLOELは最低投与量の10 mg/kg/day (流涎)、雌の一般毒性のNOELは10 mg/kg/day (40 mg/kg/dayでの流涎、鼻汁、自発運動低下、摂餌量減少)と判断された。

細菌を用いた数種の復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Hydrochloric acid (7647-01-0) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は化学工業における無機塩類の製造原料をはじめとして、肥料製造や醸造などの原料として広く利用されている。

雌ラットの単回経口投与毒性試験でのLD₅₀は238-277 mg/kgであり、単回吸入投与毒性試験のLC₅₀は、ラットで23.7-60.9 mg/L/5 min, 5.7-7.0 mg/L/30 min, 4.2-4.7 mg/L/60 min, マウスで20.9 mg/L/5 min, 3.9

mg/L/30 min, 1.7 mg/L/30 minであった。

ウサギの皮膚と目に対し濃度や接触時間に比例して「弱い」～「強い」刺激性が認められている。

ラット及びマウスの90日間反復吸入投与毒性試験において0、10、20及び50 ppm (0、15、30及び75 mg/m³)を暴露した。鼻や口唇に対する局所刺激性は10 ppmで認められたが、両動物における全身毒性のNOAELは20 ppm (50 ppmでの体重増加量の減少など)と判断された。

生殖発生毒性について信頼性の高い試験報告はないが、本化学物質は水素イオンとクロロイオンから成り、これらは体液の構成要素であることから、低濃度の塩酸のガスや溶液は悪影響を及ぼさないと考えられる。実際、胃腺は塩酸を分泌し、また、pHが同様に变化する硫酸の経口投与でも実験動物において発生毒性は認められていない。これらの所見から、発生毒性のないことが示唆される。生殖毒性については、上述の90日間反復吸入投与毒性試験において最高用量の50 ppmまで生殖器への影響はみられなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、低pHによると考えられる染色体異常がみられた。

雄ラットに10 ppmを128週間吸入させた試験では、鼻における腫瘍性の病変は認められなかった。吸入・経口・経皮投与毒性試験でも発がん性は示されていない。ヒトでの症例対照研究において、被験化学物質への暴露と腫瘍発生との因果関係は認められなかった。

C.I. Pigment Yellow 53 (8007-18-9) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は、プラスチック、セラミックス、建材、コート剤の着色剤として利用されている。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡はみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上と判断された。

ウサギの皮膚と目に対して弱い刺激性が認められている。

ラットの90日間反復混餌投与毒性試験 (最高用量450 mg/kg/day) と反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422, 最高用量1,000 mg/kg/day) では、毒性影響は示されていない。OECD TG 422の試験に基づき、反復投与毒性及び生殖発生毒性のNOAELはそれぞれ1,000 mg/kg/dayと判断された。また、ラットの反復吸入投与毒性試験 (60 mg/m³に1日6時間、5日間) において毒性影響は認められていない。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Calcium chloride (10043-52-4) (原案作成: ICCA 日本企業)

本化学物質は氷結防止・道路安定・ダスト防除・コンクリート凝固などの用途や、食品添加物・薬品などとして使用される。

水中ではカルシウムイオンとクロロイオンに速やかに解離し、体内において別々に吸収・分布・排泄が行われる。

単回経口投与毒性は低く、マウスのLD₅₀は1,940-2,045 mg/kg, ラットでは3,798-4,179 mg/kg, ウサギでは500-1,000 mg/kgであった。単回経皮毒性も低く、ウサギの経皮LD₅₀は5,000 mg/kg以上と判断された。

ウサギの眼に対して強い刺激性が認められたが、皮膚に対しては弱い刺激性しか認められていない。しかしながら、塗布時間が長く高濃度溶液の場合には強い皮膚刺激性を示し、本化学物質またはその高濃度溶液への接触事故によりヒトの皮膚への損傷が認められている。

カルシウムイオンとクロロイオンは必須栄養素であり、各々1,000 mg/kg以上が1日の摂取量として推奨されている。OECD TG 414に準じた発生毒性試験において189 mg/kg/day (マウス), 176 mg/kg/day (ラット), 69 mg/kg/day (ウサギ) まで毒性影響は認められていない。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Tetrahydromethyl-1,3-isobenzofuranedione (11070-44-3) (原案作成: ICCA 日本企業)

本化学物質は主にエポキシ樹脂硬化剤として使用される。

代謝と動態についての動物試験は行われていないが、ヒトが吸入した場合は代謝によってジカルボン酸となり尿中に排泄されることが知られている。尿中濃度の半減時間は3-6時間であった。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡はみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上であった。毒性症状として前胃の粘膜肥厚・扁平上皮過形成・肉芽性炎などの変化が認められている。

ウサギの皮膚には中程度の刺激性が認められ、眼に対しても刺激性が認められた。ヒトの疫学的調査により感作性が疑われている。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雌雄に交配前2週間、その後さらに、雄では交配期間を含む35日間、雌では交配期間、妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0, 30, 100及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した。300 mg/kg/day群において、雄に一過性の流涎、腎臓の相対重量の増加がみ

られ、雌雄に前胃の粘膜肥厚・扁平上皮過形成・肉芽性炎がみられた。反復投与毒性のNOAELは100 mg/kg/dayと判断された。また、生殖発生毒性に対する影響は認められず、生殖発生毒性のNOAELは300 mg/kg/day (最高用量)と判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Diisopropylbenzene (25321-09-9) (日本政府作成)

本化学物質はガソリンやディーゼル等の炭化水素燃料に混入される。また、Diisopropylbenzeneperoxideの合成に使われる。

単回投与毒性試験での異性体混合物の経口LD₅₀はラットで5,850 mg/kg, 経皮LD₅₀はウサギで14,400 mg/kgであった。単回吸入投与毒性試験においてラットで4時間、マウスで2時間暴露した場合、5,300 mg/m³以下の用量では死亡が認められなかった。

28日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、ラットの雌雄に0, 6, 30, 150及び750 mg/kg/dayを強制経口投与した。投与期間の後半に150 mg/kg/day以上の雌雄で散瞳がみられた。雄では150 mg/kg/day以上、雌では750 mg/kg/dayの群で肝の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これらの結果から反復投与毒性のNOAELは30 mg/kg/dayと判断された。

経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、ラットの雌雄に、交配前2週間、その後さらに、雄では交配期間を含む36-38日間、雌では交配期間、妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0, 6, 30, 150及び750 mg/kg/dayを強制経口投与した。生殖発生毒性に関する影響は認められず、生殖発生毒性のNOAELは750 mg/kg/day (最高用量)と判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

C.I. Pigment Brown 24 (68186-90-3) (原案作成: ICCA 日本企業)

本化学物質は、プラスチック、セラミックス、建材、コート剤の着色剤として利用されている。毒性学的プロファイルは類似構造をもつC.I. Pigment Yellow 53 (上述)と本質的に類似している。

ラットの単回経口投与毒性試験では、最高用量の10,000 mg/kgでも毒性影響がみられず、LD₅₀は10,000 mg/kg以上と判断された。

ウサギの皮膚に対して弱い刺激性が認められる。

ラットの90日間反復混餌投与毒性試験 (最高用量500 mg/kg/day)において毒性影響はみられず、反復投与毒性のNOAELは500 mg/kg/dayと判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9

mix存在及び非存在下で陰性であった。

おわりに

本稿では、SIAM15で合意された化学物質名及び日本担当の12物質の初期評価の健康影響部分について紹介した。SIAMで合意された物質については、初期評価文書が出版されたのち、インターネットのOECD webサイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) より報告書の入手が可能である。

文 献

- 1) Hasegawa, R., Nakadate, M. and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **24**, app.11-19 (1999)
- 2) Hasegawa, R., Kamata, E., Hirose, A., Kanno S., Hukuma, K., Takatsuki, M., Nakadate, M. and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **24**, app.85-92 (1999)
- 3) Hasegawa, R., Koizumi, M., Kamata, E., Hirose, A., Kanno S., Takatsuki, M., and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol.Sci.*, **25**, app.83-96 (2000)
- 4) Hasegawa, R., Koizumi, M., Hirose, A., Sugawara N., and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol.Sci.*, **26**, app.35-41 (2001)
- 5) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Makoto Ema, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **122**, 37-42 (2004)
- 6) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Makoto Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 46-55 (2005)

家庭用品に使用される化学物質の細胞毒性： 平成9～16年度対象化学物質の結果

五十嵐良明[#], 鹿庭正昭, 土屋利江

Cytotoxicity of Chemicals used in Household Products: 1997-2004

Yoshiaki Ikarashi[#], Masa-aki Kaniwa, Toshie Tsuchiya

The cytotoxicities of chemicals used in household products were evaluated using a neutral red (NR) uptake assay. The chemicals tested during 1997-2004 were rubber additives (accelerators, antioxidants and retarders), solvents, plasticizers and biocides, such as antimicrobials, fungicides, preservatives used in paints, paper, wood and plastic products. The cytotoxicity potential of each chemical was classified by determining the concentrations inducing 50% reduction of NR uptake into Chinese hamster fibroblast V79 cells compared to control (IC50). In vivo eye irritancy of each chemical was estimated by the IC50 value. Most biocides tested showed strong cytotoxicity and had a high probability of inducing strong eye irritation.

Keywords: cytotoxicity, household product, biocide, rubber additive

(Received May 31, 2005)

緒言

家庭用化学製品の製造にあたってはできるだけ安全性の高い化学物質を適切な量で用いられることが望まれる。しかし、現状ではメーカーは用いている化学物質について十分なデータを持ち合わせておらず、健康被害防止についてリスク管理等の十分な評価が行われているとは言えない。厚生労働省では「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」に基づき、規制基準を設定し安全対策を講じている。さらに健康被害の未然防止策として、使用頻度、事故例の有無及び文献調査を行い、毎年3～4種の化学物質を選定して安全性評価の試験検査をしている。試験項目として、細胞毒性試験、変異原性試験、連続投与試験、生殖/発生毒性試験、感作性試験などがある。

我々は、これらの試験項目のうち細胞毒性試験を平成3年度から担当してきた。試験方法としてはニュートラルレッド (NR) 法を用いている¹⁾。NR法はドレイズ眼刺激性試験²⁾の結果と相関があるとされているが、我々も界面活性剤等で試験した結果、NR細胞毒性試験とドレイズ眼刺激性試験とが定量的にも相関があることを確かめている^{3,4)}。本研究では平成9年度から16年度に選定した28品目の細胞毒性試験の結果について報告する。

実験方法

1. 試験物質

当概年度に試験品目として選定された化学物質をTable.1に示した。これらのうち、試験メーカーから購入できるものは市販品を用い、そうでないものはメーカーから使用原体を供与された。それぞれの化学物質は精製することなくそのまま試験に用いた。

2. 細胞

チャイニーズハムスター由来線維芽細胞V79細胞を用いた。細胞はウシ胎児血清を10%含有させたEagle's MEM培地を用い、培養フラスコで増殖させた。

3. 細胞毒性試験

既報に従って行った^{3,4)}。試験時、トリプシン-EDTA溶液を用いて培養フラスコからV79細胞を回収し、リン酸緩衝液を加えて1000 rpmで5分間遠心して洗浄後、5%ウシ胎児血清を含有させたEagle's MEM培地 (FBS-MEM) に浮遊させた。96穴プレートに9000個/100 μ l/wellの割合で細胞を入れ、37℃、5%炭酸ガス培養器中で24時間培養後、上清を除き、種々の濃度の被験物質を含有させたFBS-MEMを200 μ lずつ加えた (公比2の割合で5段階、1濃度あたり4穴)。対照 (コントロール) は被験物質を含有しない新鮮培地を加えた。また、試験の妥当性と再現性を確かめるため、zinc diethyldithiocarbamate (ZDEC) を標準対照物質として用い、毎回同時に試験した。24時間培養後、上清を除

[#]To whom correspondence should be addressed: Yoshiaki Ikarashi; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141; Fax: 03-3707-6950; E-mail: ikarashi@nihs.go.jp

Table.1 Result of cytotoxicity test

Chemical	Abbreviation	CAS No.	IC50 ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}	
Biocide				
<i>N</i> -n-Butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one	BBIT	4299-07-4	6.6	Strong
1-Bromo-3-ethoxycarbonyloxy-1,2-diiodo-1-propene	BECDIP	77352-88-6	1.7	Strong
	BNPD	52-51-7	7.7	Strong
Cycloacetamide	CAA	79-07-02	47.5	Moderate
<i>p</i> -Chlorophenyl-3-iodopropargylformyl	CPIP	29772-02-9	6.2	Strong
4,4'-Dimethyl-1,3-oxazoline	DMO	51200-87-4	46.0	Moderate
<i>N,N'</i> -Hexamethylene-bis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide)	HMBDCPB	Unknown	7.0	Strong
Hiba oil	HO	Unknown	16.2	Strong
	IPBC	55406-53-6	2.9	Strong
Methylene-bis(thiocyanate)	MBTC	6317-18-6	1.08	Strong
10,10'-Oxy-bis(phenoxyarsine) ^{b)}	OBPA	58-36-6	4.2	Strong
4-Chloro-3-methylphenol (<i>p</i> -Chloro- <i>m</i> -cresol)	PCMC	59-50-7	89.9	Moderate
4-Chloro-3,5-dimethylphenol (<i>p</i> -Chloro- <i>m</i> -xylenol)	PCMX	88-04-0	37.0	Moderate
2,3,5,6-Tetrachloro-4-(methylsulfonyl)pyridine	TCMSP	13108-52-6	1.32	Strong
2-(Thiocyanomethylthio)benzothiazole	TCMTBT	21564-17-0	1868	Weak
4,4'-Tetramethylene-bis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide)	TMBDCPB	Unknown	6.8	Strong
Zinc naphthenate	ZnN	12001-85-3	59.0	Moderate
	ZPT	13463-41-7	0.42	Strong
Plasticizer				
Di-n-butyl sebacate	DBS	109-43-3	1600	Weak
Diethyl sebacate	DES	110-40-7	1085	Weak
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	TMPDIB	6846-50-0	170	Moderate
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	TMPMIB	25265-77-4	233	Moderate
Rubber accelerator				
Zinc butylxanthate	ZBX	150-88-9	5.6	Strong
Zinc isopropylxanthate	ZIPX	1000-90-4	18.3	Strong
Rubber antioxidant				
<i>N</i> -(1-Methylheptyl)- <i>N'</i> -phenyl- <i>p</i> -phenylenediamine	MHPPD	15233-47-3	14.4	Strong
Octylated diphenylamine	ODPA	101-67-7	4500	Weak
Styrenated diphenylamine	SDPA	17796-82-6	146	Moderate
4,4'-Thio-bis(3-methyl-6- <i>tert</i> -butylphenol)	TBMBP	96-69-5	0.58	Strong
Rubber retarder				
<i>N</i> -(Cyclohexyl)thiophthalimide	CTP	17796-82-6	16.6	Strong
Solvent				
Diethylene glycol mono- <i>n</i> -butyl ether acetate	DEGEA	121-17-4	1500	Weak

^{a)} The value represents the mean of 3 experiments.

^{b)} 2% in propylene glycol.

き, NR を 50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で含有させた FBS-MEM 200 μl ずつを加えてさらに 3 時間培養した。上清を除き, 2.5%ホルマリン-1% CaCl_2 溶液を 280 μl 入れて 1 分間静置して細胞を固定, 洗浄し, 上清を捨てた後, 1%酢酸-50%エタノール溶液を 100 μl 加えて, 細胞内に取り込まれた NR を抽出した。540 nm における吸光度を測定し, 各物質それぞれの濃度について対照群の吸光度値に対する%を計算してこれを縦軸に, 試験濃度を対数で横軸にとったグラフにプロットした。各試験物質について吸光度を 50%にする濃度 (IC50) を求めた。実験は 3~4 回繰り返し行い, その平均値を得た。

結果と考察

細胞毒性試験はドレイズ眼刺激性試験法の代替法とし

ての有用性が多くの実験者によって確認されており^{1,3-5)}, NR 取り込み能を指標とした方法もその 1 つとして上げられている。生物試験では同じ操作をしても試験ごとに若干の結果の変動が起こることが経験的にわかっており, 今回のように毒性強度をクラス分けするには一定の基準を置いて試験することが望ましい。医療機器のガイドラインでも毎回標準物質を置くことが推奨されている⁶⁾。そこで, 本研究でも毎回の試験では ZDEC を標準物質として同時に実施することにより, 試験法の感度と再現性を確かめた。Table.2 には毎年の ZDEC の IC50 値を示した。その結果, 変動が少なくほぼ一定の値が得られることから, IC50 値から判断する試験物質のクラス分けが各年度とも同一の基準でされていることが確認できた。我々はこれまで, 350 $\mu\text{g/ml}$ 以上の IC50 値を示す

Table.2 Reproducibility of IC50 value for zinc diethyldithiocarbamate

Experimental year	IC50 ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}
1997	1.77
1998	1.62
1999	1.51
2000	1.73
2001	1.23
2002	1.58
2003	1.93
2004	1.48
(Mean \pm SD)	1.60 \pm 0.21

^{a)}IC50 was the concentration that reduce the absorbance by 50% of control.

物質を弱い細胞毒性物質で眼刺激を起こす可能性がほとんどない、35～350 $\mu\text{g/ml}$ を中程度の細胞毒性物質として眼刺激性が誘発される可能性がある物質、35 $\mu\text{g/ml}$ 以下を強い細胞毒性物質で明らかな眼刺激性を起こす危険性があるとした⁴⁾。本研究でもこの判定基準をそのまま用いることにした。

試験物質はバイオサイド18種、可塑剤4種、ゴム加硫促進剤2種、ゴム老化防止剤4種、スコーチ防止剤1種、溶剤1種である (Table.1)。可塑剤と溶剤の細胞毒性強度は強くはなく、ゴム老化防止剤に用いられるものは添加される物質によって強度に大きな差があった。今回試験した xanthate 系ゴム加硫促進剤はこれまで試験した carbamate 系と同様に強い細胞毒性を示すことがわかった。

近年、抗菌性をうたった家庭用品が多く出回っており、これらに使用される抗菌剤は日本防菌防黴学会によってまとめられている⁷⁾。こうした薬剤には農薬として用いられてきたものを用途転換したものも多く含まれる。そのため、使用対象・方法が変わることによって皮膚等との接触頻度が増え、健康被害が起こる可能性がある。こうしたことから抗菌剤を始めとしたバイオサイドの安全性について確認する必要性が強くなり、そのため、この期間の試験対象物質としてはバイオサイドが半分以上を占めた。バイオサイドは製品の微生物汚染を防ぐ薬剤を総称しており、欧州では消毒剤、防腐剤、生物抑制剤、その他の4つの分類に分けており、さらに木材、繊維、ポリマー等防腐対象とするものによって小分類されている⁸⁾。日本では、防かび剤 (木材用、その他)、防腐剤、防藻防かび剤、抗菌剤、防虫忌避剤等で使われる物質が相当するが、1つの化学物質が複数の効果を示したり、使用先が多岐にわたったりすることから、ここではバイオサイドでまとめて記載した (Table.1)。最も強いものは zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide)、別名ジンクピリチオンで、シャンプーなどにふけ防止剤として使用されている。以下、TPN、TCMSPと続くものの、試験したほと

んどのバイオサイドが strong と判定された。殺菌性ということ考えるとある程度強い細胞毒性を示すことは予想できる。一方、TCMTBは最も IC50 値が低く、TCCも細胞毒性は弱かった。IC50 値から判断するとバイオサイドのほとんどが眼刺激性を起こす可能性が高いとした。

National Institute for Occupational Safety and Health の Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) で各バイオサイドの実験動物に対する眼刺激性を調査したところ、PCMXは100 mgで moderate の反応が表れたとしている⁹⁾。しかし、細胞毒性試験で最も毒性の弱かった TCMTBT は30%含有物100 mgで moderate との反応を示し、in vitro 試験との相違が認められた。ZPTとBNPDは投与量については記載があるが反応性の報告はなかった。他の物質については in vivo 眼刺激性データを示す報告は認めなかった。本細胞毒性試験法と皮膚刺激性との間に相関性はほとんどないが⁴⁾、動物実験での皮膚刺激性について参考に調べたところ、BNPD、BIT及びTMTBTは mild～moderate と判定され、OBTAはモルモットに対し連続塗布したところ、severe な反応を示したとある⁹⁾。Draize 試験は実験者によって適用量が違うこと、1用量だけの試験で表れた反応強度だけをもとにしている場合がほとんどであり、このような用量反応関係を示さない試験での刺激性強度の判定を細胞毒性試験の結果と単純に比較するのは難しいのかもしれない。

欧州は、バイオサイド製品の上市に関する指令を採択し、抗菌剤の統一した法律管理をとることとし、既存化学物質の調査を行った後、審査対象物質を選定し、安全性試験のデータの提出を求めている^{8, 10-12)}。我が国でも繊維業界等では使用できる抗菌剤の表示と加工について自主基準が作られているものもあるが¹³⁻¹⁶⁾、多くの物質は家庭用品について適用した場合の安全性についてはほとんど検討されていない。ここで示したように、使用されるバイオサイドには強い細胞毒性を起こすものがあり、使用法の制限、配合量と溶出量との相関性など、これからも健康被害を防止するための検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Borenfreund, E., Puerner, J.A.: *Toxicol. Lett.*, **24**, 119-124 (1985)
- 2) Draize, J.H., Woodward, G., Carvery, H.O.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **82**, 377-390 (1994)
- 3) Ikarashi, Y., Tsuchiya, T., Nakamura, A.: *J. Toxicol.-Cut. & Ocular Toxicol.*, **12**, 15-24 (1993)
- 4) Ikarashi, Y., Tsuchiya, T., Nakamura, A.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **115**, 130-134 (1997)

- 5) Watanabe, M., Watanabe, K., Suzuki, K., Nikaido, O., Ishii, I., Konishi, H., Tanaka, N., Sugahara, T.: *Toxicol. In Vitro*, **3**, 329-334 (1989)
- 6) 厚生省薬務局医療機器開発課監修：医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン1995解説，薬事日報社（1996）
- 7) 日本防菌防黴学会編．防菌防黴剤事典－原体編－．防菌防黴，26増（1998）
- 8) Commission Regulation (EC) No 2032/2003 of 4 November 2003 on the second phase of the 10-year work programme referred to in Article 16(2) of Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council on biocidal products on the market, and amending Regulation (EC) No 1896/2000. Official Journal of the European Communities L307, 24. 11. 2003, 2003, p.1-96
- 9) National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)
- 10) Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council of 16 February 1998 concerning the placing of biocidal products on the market. Official Journal of the European Communities L123, 24.4.98, 1998, p.1-63
- 11) Commission Regulation (EC) No 1896/2000 of 7 September 2000 on the first phase of the programme referred to in article 16(2) of Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council on biocidal products. Official Journal of the European Communities L228, 8.9.2000, 2000, p.6-17
- 12) European Commission. First composite report in accordance with Article 24 of Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market covering the period May 2000 to November 2004. 22. 10. 2004
- 13) 財団法人日本環境協会エコマーク事務局．エコマーク認定における抗菌剤の取扱いについて（2003）
<http://www.jeas.or.jp/ecomark/tebiki22.html>
- 14) 社団法人日本塗料工業会．抗菌塗料製品管理のためのガイドライン（2003）
www.toryo.or.jp/jp/anzen/news/guide.pdf
- 15) 社団法人繊維評価技術協議会．抗菌防臭加工繊維製品認証基準（2003）
<http://www.sengikyo.or.jp/seihin/pdf/koukin.pdf>
- 16) 抗菌製品技術協議会．抗菌製品技術協議会会則 諸規定6. 品質と安全性に関する自主規格（2003）

「食品安全情報」から—海外における食品化学物質情報の動向

山本 都*, 畝山智香子, 登田美桜, 森川 馨

Global Trends of Food Safety Information Associated
with Chemicals in Food.

Miyako Yamamoto*, Chikako Uneyama, Miou Toda, Kaoru Morikawa

Recently, a number of food safety problems have frequently arisen and consumer concerns have drastically increased. In order to meet these concerns, we have been publishing a biweekly bulletin called "Food Safety Information" since April 2003, monitoring the latest information from overseas on food safety. In this paper, we analyze the recent trends of information on food chemicals in the bulletin published between April 2003 and March 2005 in order to clarify the problems that need to be followed up. Among the 1,199 entries on food chemicals included in the bulletin, about 50% were from the EU and European organizations such as the FSA (UK). Approximately 20% of the total information focused on food contaminants such as heavy metals, dioxins, PCBs and mycotoxins. Scientific evidence-based information on dietary supplements and herb products was also suggested to be important to protect public health as well as food contaminants. We monitor the latest information on food safety constantly and continuously, which is important for long-term follow up of food safety issues of concern. We also provide the bulletin to the general public through the website as well as to researchers and risk managers.

Keywords: food safety information, risk assessment, food contaminants

(Received May 31, 2005)

はじめに

2000年から2002年にかけてわが国では、低脂肪乳の黄色ブドウ球菌毒素による食中毒事件(2000年), 国内最初のBSE発生と牛肉の偽装表示問題(2001年), 指定外添加物を使用した違反事件の続出, 中国産冷凍野菜からの基準値を超える残留農薬の検出, 無登録農薬の違法使用や販売, 中国製ダイエット用健康食品による健康被害(いずれも2002年)などが相次ぎ, 食品の安全性に対する国民の信頼が揺らいだ。こうした事態を受けて, 2003年には食品安全委員会の設立や厚生労働省の医薬食品局食品安全部への組織改編, さらには食品安全基本法の制定や食品衛生法・健康増進法等の改正などが行われた。国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)でも2003年4月に化学物質情報部が再編されて安全情報部となり, 食品の安全性に関する情報の調査・研究に係わる部門が加わった。

グローバル化が進む現代においては, 外国で起こった食品の問題はそのままわが国の問題となるケースも多

い。日々新たに出される外国の食品に関する最新情報を日常的にモニターすることは, 食品の安全確保の観点からもきわめて重要と考えられる。当部では, 食品の安全性に関する外国の最新情報や規制情報等をチェックし, 2003年4月より定期刊行物『食品安全情報』として, 隔週発行しホームページから提供している¹⁾。本報告では, 2003年4月から2005年3月まで2年間の『食品安全情報』に取り上げた情報のうち食品化学物質に関する情報について分析し, 国外での最近の傾向や今後注視していくべき分野を検討した。

方法

『食品安全情報』は, 食品関連の主な国際機関や各国のリスク管理機関・リスク評価機関(表1)など国外の公的機関から提供される最新情報やアラート情報を中心にチェックし, 重要と思われるものについて要約を収載している。また, 文献データベース等から関連論文を常時検索し, 新しく発表された論文の書誌事項を収載している。全体としては, 食品微生物関連情報と食品化学物質関連情報(食品微生物以外)の二部構成としている。食品化学物質分野で調査対象としているものは主として, 残留農薬, 食品添加物, 汚染物質(重金属, 残留性有機汚染物質, 食品中での生成物, カビ毒など), 動物

*To whom correspondence should be addressed: Miyako Yamamoto; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1404; Fax: 03-3700-1483; E-mail: yamamoto-my@nihs.go.jp

Table.1 Regularly monitoring information sources

国際機関等	Codex Alimentarius	コーデックス委員会
	WHO	世界保健機関
	IPCS	国際化学物質安全性計画
	FAO	国連食糧農業機関
	JECFA	FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会
	JMPR	FAO/WHO合同残留農薬専門家会議
	EU Food Safety	欧州連合・食品安全
英国	EFSA	欧州食品安全機関
	FSA	英国食品基準庁
	DEFRA	環境・食糧農村地域省
ドイツ	MHRA	英国医薬品庁
	BMVEL	消費者保護・食糧・農業省
フランス	BfR	リスク評価研究所
フランス	AFSSA	食品衛生安全局
アイルランド	FSAI	食品安全局
フィンランド	National Food Agency	食品庁
米国	FDA	食品医薬品局
	CFSAN/FDA	食品安全応用栄養センター/食品医薬品局
	USDA	農務省
	FSIS	食品安全検査局
カナダ	Health Canada	カナダ保健省
	CFLA	食品検査庁
オーストラリア・ニュージーランド	FSANZ	オーストラリア・ニュージーランド食品基準局
	NZFSANZ	ニュージーランド食品安全局
韓国	KFDA	食品医薬品庁
その他	Acrylamide Infonet	

用医薬品、遺伝子組換え体、ダイエタリーサプリメント(栄養補助食品)やハーブ製品、新規食品(novel foods)、アレルギー物質を含む食品などである。表1に記載した機関をはじめ各国の食品関連サイトから提供される情報は多いが、『食品安全情報』で取り上げている食品化学物質関連情報は、これら数多くの情報の中から、担当者らが食品の安全性と健康への有害影響の可能性、国内状況との関連等を考慮しながら、有用性より安全性に関する情報を中心に選択したものである。したがって、『食品安全情報』に記載している情報の件数や割合は、各国の関連機関から提供されている情報すべてを直接反映したものではない。

2003年4月から2005年3月までの2年間に発行した『食品安全情報』は、2003年4月～2004年3月(平成15年度)に27報、2004年4月～2005年3月(平成16年度)に26報の計53報であった。本報告では、これら53報に記載した情報(学術文献を除く)から、食品化学物質関連情報について情報源や内容等を分析した(当研究所創立130周年記念講演会(平成16年12月)で一部発表)。

結果

1.『食品安全情報』で取り上げた食品化学物質関連情報

平成15年度及び16年度2年間の『食品安全情報』53報に記載した情報のうち、食品中の化学物質に関する情報は、1,199件(平均22件/報)であり、このうち、平成15年度は381件(平均14件/報)、平成16年度は818件(平均31件/報)だった。『食品安全情報』の作成開始から間もない15年度に比べ、16年度はチェック対象とする情報源の種類が増え取載件数が大きく増加した。今回は、内容について15年度と16年度の直接比較は行

わなかったが、今後発行の回を重ねていけば、取載情報の内容を年ごとに比較し、各国や各国際機関が力を入れている分野や課題についての傾向の変化を分析することも可能と思われる。

2.『食品安全情報』取載情報の情報源

食品中の化学物質の安全性に係わる最新の情報、緊急情報、規制情報等について、食品関連の国際機関や各国の公的機関(表1)を中心に、その他の主な食品関連機関やニュースサイトなどもあわせてチェックしている。平成15年度及び16年度における取載件数1,199件について情報源の内訳は、図1のとおりである。公的機関以外の情報は「その他」に分類した。欧州連合(EU)の情報が全体の約25%であり、英国及びその他の欧州各国(フランス、ドイツ、アイルランド、フィンランドなど)の情報と合わせると全体の約50%を占めた。米国の情報は約10%であった。

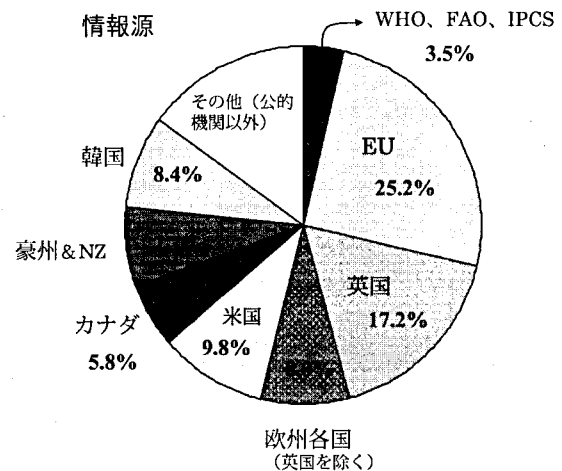


Fig.1 Information sources included in the Bulletin "Food Safety Information"

欧州関係の情報が理由のひとつとして、2002年に創設されたEFSA(欧州食品安全機関)からの情報が多いことがあげられる。EFSAは、BSEやダイオキシンなど食品関連の重要な問題の多発やEU内部でのリスク評価に関する意見の違いなどから、EUに科学的助言を与えるために設立された。この他にも欧州関係では、英国のFSA(食品基準庁; 2000年設立)、ドイツのBfR(独連邦リスク評価研究所, 2002年設立)、フランスのAFSSA(食品衛生安全局, 1999年設立)など2000年前後に新たに設立されたリスク評価機関から提供される情報が多い。米国CFSAN(食品安全応用栄養センター)/FDA(食品医薬品局)のニュースには、アレルギー成分表示違反による製品のリコール(回収)情報が比較的多いが、表示違反に関する個々の情報の多くは『食品安全情報』に記載していない。韓国KFDAの情報を取載し

始めたのは2004年6月からであり、したがって図1では、現在KFDAが全体に占める割合より見かけ上少なくなっている。

3. 収載情報の主な内容

「食品安全情報」に収載した食品化学物質関連情報1,199件について、内容別に分けた結果は、図2のとおりである。個別の内容では、重金属やヒ素、ダイオキシン、PCB類などの食品汚染物質に関する情報が最も多く約16%であり、カビ毒（アフラトキシン、パツリン等）と合わせると全体の約19%をしめた。カビ毒以外の汚染物質16%の内訳をさらにみると、図3のように約70%は、重金属（水銀、カドミウムなど）、ヒ素及び残留性有機汚染物質POPs（ダイオキシン、PCB類など）に関する情報であり、約25%がそれ以外のもの—アクリルアミド、フラン、セミカルバジド、3-モノクロプロパン-1,2-ジオール（3-MCPD）などであった。事故等で化学物質が混入する事例など、上記のどちらにも

属さないものが数例みられた。この他、ダイエタリーサプリメント・ハーブ製品、食品添加物・香料等、遺伝子組換え体（GMO）、動物用医薬品などはいずれも8%前後であった。ここでの「新規食品」は、EUなどでNovel foods（新規食品）としての認可が申請されているフィトステロール、ノンジュース、リコペンなどである。食品添加物、農業、動物用医薬品などは、規制情報（基準値の設定など）、評価情報あるいは違法使用などの情報が中心であった。「その他」のカテゴリーには、リスク評価機関による食品安全についての概説、規制や新たな取り組みに関する全般的な情報などが含まれる。

個々の話題の主なものとしては、瓶詰め食品中のセミカルバジド検出（パッキンの発泡剤から生成、2003）、トウガラシ製品やパーム油中での違法色素スーダンI、IVなどの検出（2003～現在）、養殖サケ中のPCB類など有機塩素系化合物の濃度（天然サケとの比較における議論、2004）、動物飼料に使われたジャガイモ副産物中のダイオキシン（2004）、魚中のメチル水銀及び魚の摂取に関する各国の助言（2004）、ヒジキ中の無機ヒ素（2004）、缶詰、瓶詰めなど加熱処理食品中の低濃度フランの検出（2004）、米国における安全性未審査の遺伝子組換えトウモロコシBt10種子の流通（2005）などがあった。また、植物タンパクを酸加水分解処理して製造したしょうゆ（主に東南アジア製）には、以前からクロロプロパノール類（3-MCPD及び1,3-DCP）が時折検出されている。なお、違法色素スーダンIやIVについては新たな銘柄から検出されるたびに欧州の関連機関から報告されたが、「食品安全情報」では特に新しい情報がない限り、銘柄が違ってもトウガラシ製品など製品の種類が同じであれば収載しなかった。

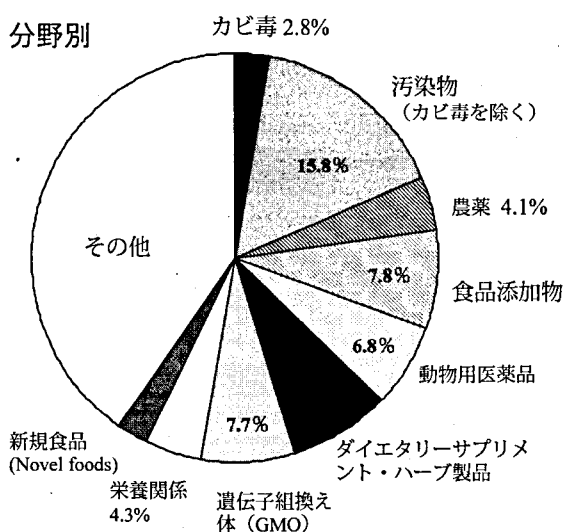


Fig.2 Subjects included in the Bulletin "Food Safety Information"

汚染物 (カビ毒を除く) の内訳

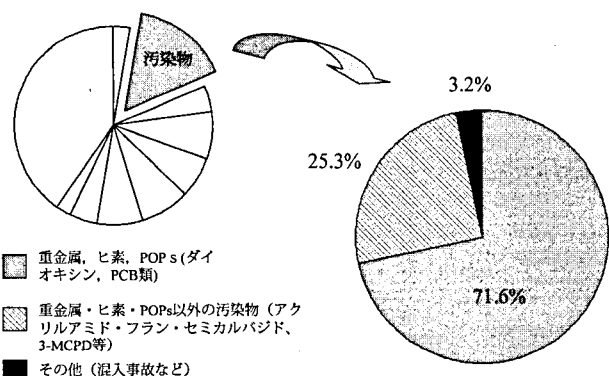


Fig.3 Subjects included in the information on food contaminants (excluding mycotoxins)

考 察

平成15年度及び16年度の2年間に「食品安全情報」に収載した食品化学物質関連情報からこの間の主な動きをみた。

1. 主なトピックス

「食品安全情報」では、有用性より安全性に関する情報を中心に収載している。収載された件数が多かった分野あるいは健康影響の観点から警告や助言が出された主なトピックスには以下のようなものがあった。

1.1 食品中の汚染物質

2004年3月、EU、英国、米国、オーストラリア・ニュージーランドなどは、妊婦や子供などを対象に水銀濃度の高い魚の摂取を制限するよう助言もしくは助言の更新を行った²⁾。その中では魚中の汚染物質によるリスクの説明と共に魚の摂取による健康面での利点についても

述べ、影響を受けやすいグループやそれ以外の成人など対象グループごとに推奨する魚の摂取量について助言している。魚中の汚染物質に関してはこの他、養殖サケ中のPCB類など有機塩素化合物の濃度が天然サケより高いとする2004年1月のサイエンス誌の論文³⁾について、その後反論も含めさまざまな意見が出された。サケのように油分の多い魚については残留性有機汚染物質(POPs)などの濃度が時折問題として提起される。一方、こうした魚には心臓疾患の予防に有用とされるドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)などの ω 3系不飽和脂肪酸が多く含まれることから、リスクとベネフィットについての評価も含めた幅広い検討が必要となる。

2004年夏～秋には英国やオーストラリアなどで、天然の無機ヒ素を高濃度に含むとしてヒジキの摂取を控えるようにとの助言が出された^{4,5)}。同様の助言は2001年にカナダでも出されている。ヒジキはこれらの国ではそれほどポピュラーな食品ではなく、こうした助言が国民の食生活に与える影響は小さい。しかし、日本などヒジキがごく一般的な食品である国においては食習慣等も考慮したよりきめ細かな対応が必要となろう。

一般に、食品添加物、農薬、動物用医薬品などのように一定の役割を期待して意図的に食品に使用する物質の場合は、使用量や使用条件の設定あるいは使用禁止などによるリスク管理が可能である。一方、汚染物質の場合は食品中に非意図的に存在するものであることから、そうした方法はとれない。汚染物質に関しては、魚やコメなどごく一般的で消費量の多い食品に含まれる汚染物質、水銀やヒ素など天然由来の物質、あるいはクロロプロパノール類、アクリルアミド、フラン、セミカルバジドなど食品中で生成する物質など多様である。非意図的に食品中に存在する汚染物質のリスク低減のためには、汚染物質の毒性、各種食品中の濃度や食品からの推定摂取量などをベースにリスク評価を行い、それぞれの状況に応じた対応が必要となる。毒性や食品からの摂取量等からみて重要な健康リスクがあると考えられる場合は、ALARAの原則(合理的に達成可能な範囲でできるだけ低く設定)に則り、例えば食品ごとの基準値が設定されるなどの対策がとられる。瓶詰め食品中に検出されたセミカルバジドの場合は、原因となる発泡剤と同等の性能を持つ代替品の開発が進められた。食品中のアクリルアミドに関しては、そのリスク評価と共に生成しやすい条件や生成を抑える方法等について研究が進められている。食品中の汚染物質に関しては、分析技術の進歩等によって過去には知られていなかった新しい問題が突然明らかになることもある。国外の最新情報やアラート情報を収集する『食品安全情報』の役割として、食品汚染物質に関する情報は今後も最も注視していくべき分野のひ

とつである。

1.2 瓶詰め食品中に検出されたセミカルバジド(SEM)⁶⁾

SEMは従来、合成抗菌剤ニトロフラゾンの代謝物として知られており、わが国も含め食用の畜水産物にニトロフラゾンの使用が認められていない国でニトロフラゾンの不正使用の指標として用いられている。2003年7月、EFSAは、食品業界から瓶詰め食品に微量のSEMを検出したとの報告を受けたと発表した。その後の試験で、原因は瓶の金属製フタのパッキンを作る際に発泡剤として使用されるアゾジカルボンアミド(ADC)から熱処理によって生成することが明らかになったが、EFSAは業界から報告を受けて間もない2003年7月の時点で、原因の確認はまだできていないと断った上でSEM検出の事実およびその時点で得られている毒性データ等を速やかに発表した。その後、EFSAの評価で不足していると指摘された遺伝毒性データに関する新たな試験結果、ADCと同等の性能を有する代替品開発のための検討、各種製品中のSEMの分析結果などについて、EFSAや各国関係機関のホームページから進捗状況が随時発表された。最初の時点での迅速な公表以降、それぞれの時点で何がわかっていて何がまだわかっていないかをわかりやすく示したEFSAの情報提供の方法は、リスクコミュニケーションの在り方を考える上でも参考になる点が多い。

1.3 ダイエタリーサプリメントやハーブ製品

米国FDAは2004年2月、エフェドリンアルカロイド含有栄養補助食品について、心臓発作、脳卒中、死亡など重篤な有害事象のリスクがあるとして、その販売を禁止する最終規則を公布し4月に施行した⁷⁾。米国では、栄養補助食品は1994年に制定された栄養補助食品健康教育法(DSHEA)で規制されており、販売禁止のためにはFDAがそのリスクを立証する義務がある。この法の下で栄養補助食品が販売禁止になったのはこれが初めてである。FDAの措置に対して製造業者からの訴訟も起こっており、こうした製品の規制の難しさを示している。この他、コンフリー含有製品を使用しないようにとのカナダ政府の勧告(肝臓障害の可能性、2003年12月)⁸⁾やカバ含有製品についてのカナダ政府の注意(2002年の販売停止命令後も販売、肝臓障害の可能性、2003年12月)⁹⁾などが出された。わが国でも、2003年にはアマメシバの粉末等による健康被害(閉塞性細気管支炎)が明らかになり、アマメシバ含有粉末剤・錠剤等の剤型の加工食品の販売禁止措置がとられた(2003年9月)。

ダイエタリーサプリメントやハーブ製品は、健康・ナチュラル・ハーブといったイメージが消費者の健康志向や天然志向ともマッチし、市場を大きく拡大している。

しかし、これらの製品に関しては、安全性についての十分な科学的根拠がないまま販売されているケースも多く、健康被害事例も少なくない。新しい製品が次々と出され通信販売や個人輸入代行などで売られるため、使用実態や成分の把握が困難である。われわれにとっては被害が出てはじめてその製品の存在を知る場合もある。製品の販売サイドの情報、すなわち「健康によい」、「やせる」といった効能を謳う情報量の多さに比べ、安全性や有用性に関して科学的根拠のある情報は非常に少ない。ダイエタリーサプリメントやハーブ製品は、国によって規制方法や呼び方、あるいは関与する機関も異なり、他の食品関連情報とはまったく別の情報源から重要な評価情報が出される場合もある。『食品安全情報』では、これらの製品（成分）についての毒性試験や症例研究などに関する科学的情報を中心に各国の新しい動きなどを取り上げていくことが重要と考えられる。

食品の安全対策を講じる上で、食品中の汚染物質の検出や違法な添加物・農薬・動物用医薬品の使用等に関する外国の情報は、そのままわが国の問題に直結する。トウガラシ製品中の違法着色料スーダンの検出、コンフリー含有製品に関するカナダの勧告、安全性未審査の遺伝子組換えトウモロコシBt10種子の流通事例、その他いくつもの外国からの情報をもとにわが国のリスク管理機関において対策が講じられた。コンフリー含有製品や魚介類中のメチル水銀などいくつかの事例では、当部はさらに詳細な情報の調査を行いリスク管理機関に提供した。外国の情報はわが国の食品安全上の行政施策と深く結びついており、そうした中で『食品安全情報』はリスク管理機関やリスク評価機関との情報提供・情報交換の有用な手段ともなっている。

2. 『食品安全情報』の作成について

2.1 情報を継続的にモニターすることの利点

『食品安全情報』の作成においては、国内外の情報を日常的かつ継続的にチェックしている。それ以前はともすれば、特に問題となった事項についての単発的な調査になりがちであった。定期的・継続的な情報チェックは、単発的な調査とは異なり、情報を「点」としてではなく「線」としてとらえられるという利点がある。単発的な調査の場合は、問題が収束したあとのフォローが十分でない場合もみられたが、情報の継続的なモニターにより、ひとつの問題に関する情報の流れやその後の各国・地域の対応を長期的にフォローしていくことができる。その1例が、瓶詰め食品中にセミカルバジドが検出された事例におけるEU等の関連機関やエフェドリンアルカロイド含有栄養補助食品の販売禁止措置に関するFDAの長期にわたる一連の対応である。

2.2 情報の収集

インターネットの普及によって、食品の安全性に係わる国際機関や各国の関連機関がホームページを通じてさまざまな情報を提供するようになり、以前であれば入手がきわめて困難だったりその存在さえも知らなかった資料が容易に入手できるようになった。健康へのリスクに関する新たな問題や規制の動きなど最新のニュースもリアルタイムに近い形で得ることができる。しかしこうした膨大な情報リソースも、情報を得る側が受け身かそれともこちらから積極的に情報を探しに行くかで、得られる情報の量と質は大きく変わる。『食品安全情報』が食品に関する国外の最新情報や動向を知るための情報源となるだけでなく、情報を積極的に「探しに行く」という作業を通じて潜在化している重要な情報をいかに掘り起こすことができるかが、今後の課題のひとつでもある。

2.3 情報の提供

『食品安全情報』は、関連する研究機関、リスク評価機関、リスク管理機関等の関係者に送付すると共に、ウェブページから一般に提供している。このサイトへのアクセス件数は開設以来増加しており、2004年1月には約1,500件だったのが、2005年5月には約4,100件になっている。インターネットは情報の受け手にとって便利だけでなく、送り手にとっても簡便な情報提供手段であることから、現在、世界中のウェブサイトを通じて食品の安全性や有用性に関する膨大な量の情報が提供されている。しかしこうした情報の中には信頼性や科学的根拠に欠ける情報も少なくない。食品は身近なだけに人々の関心も高く、各種の媒体を通じてさまざまな質や内容の情報が行き交う。こうした中で、食品の安全性について国際機関や各国公的機関などから提供される最新情報やリスク評価情報は、信頼性が高く貴重な情報である。しかし、一般の人にとってこうした外国の食品関連情報、特に新しい情報を日本語で利用できる情報源は非常に限られている。『食品安全情報』は、人の健康への有害影響を主眼におきながら、世界中で毎日のように出される数多くの最新情報の中から信頼性の高い情報を研究者が選択して日本語で要約を作成し、行政担当者や専門家だけでなく一般にも提供しているところがひとつの特徴と考えている。

文 献

- 1) Homepage of National Institute of Health Sciences, "Food Safety Information" (URL: <http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/index.html>, May 2005)
- 2) "Food Safety Information" No.7(2004), 31 March 2004. (URL: <http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/>)

- foodinfo-7_2004.pdf, May 2005)
- 3) Hites, R.A., Foran, J.A., Carpenter, D.O., Hamilton, M.C., Knuth, B.A. and Schwager, S.J. : *Science*, **303**, 226-229 (2004).
 - 4) Food Standards Agency, UK, Seaweed warning (28 July 2004).
(URL: <http://www.food.gov.uk/news/newsarchive/2004/jul/hijiki>, May 2005)
 - 5) Food Standards Australia New Zealand, Australian consumers are advised to avoid hijiki seaweed (18 November 2004). (URL: <http://www.foodstandards.gov.au/mediareleasespublications/mediareleases/mediareleases2004/australianconsumerssa2778.cfm>, May 2005)
 - 6) Yamamoto, M., Uneyama, C., Toda, M. and Morikawa, K.: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **45**, J288-290 (2004).
 - 7) US Food and Drug Administration (FDA), Sales of Supplements Containing Ephedrine Alkaloids (Ephedra) Prohibited (URL: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/ephedra/february2004/>, May 2005)
 - 8) Health Canada, Health Canada advises consumers not to use the herb comfrey or health products that contain comfrey (December 12, 2003) (URL: http://www.hc-sc.gc.ca/english/media/releases/2003/2003_101.htm, May 2005)
 - 9) Health Canada, Health Canada reminds Canadians not to use products containing kava (December 23, 2003) (URL: http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2003/2003_103.htm, May 2005)

食品中のアクリルアミドに関する最近の動き
 — JECFAによる新しいリスク評価を中心に —

登田美桜[#], 畝山智香子, 山本 都, 森川 馨

Recent Trends in Evaluating Risk associated with Acrylamide in Foods.
 — Focus on A New Approach (MOE) to Risk Assessment by JECFA —

Miou Toda[#], Chikako Uneyama, Miyako Yamamoto, Kaoru Morikawa

The safety of acrylamide in foods was evaluated in the 64th meeting (2005) of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Acrylamide is classified as “probably carcinogenic to humans (Group 2A)” by the International Agency for Research on Cancer (IARC) from evidence of carcinogenicity in experimental animals and from evidence that acrylamide is metabolized to a genotoxic compound, glycidamide, in both rodents and humans. Acrylamide is also known to have genotoxicity, neurotoxicity, reproductive and developmental toxicity. In this meeting, the Committee used “Margin of Exposure (MOE)” as a new approach to risk assessment for compounds that were both genotoxic and carcinogenic, the lower the MOE the greater the health concern. JECFA calculated MOE values of 300 for the general population and 75 for consumers of large quantities of food containing high acrylamide. These MOEs were considered low and a potential human health concern. Therefore, appropriate efforts to reduce acrylamide concentrations in foodstuffs should continue. This report discusses how JECFA applied the MOE concept to the risk assessment of acrylamide in foods.

Keywords: acrylamide, risk assessment, carcinogenicity

(Received May 31, 2005)

はじめに

2005年2月8～17日に開催された第64回JECFA会合¹⁾において食品中アクリルアミドのリスクを評価し、高用量を摂取した場合には健康リスクがある可能性は否定できないと結論された。ここでは、遺伝子傷害性を有する発がん物質のリスクアセスメントに新しい取り組みとして“暴露マージン (MOE)”を使用している。

食品中にアクリルアミドが含まれることは、2002年にスウェーデン政府がストックホルム大学との共同研究より発表した^{2,3)}。建築材にアクリルアミドを使用したトンネル工事の労働者を対象に調査をおこなったところ、予想に反して非暴露の対照者においても血中にアクリルアミドヘモグロビン付加体が検出された。これが食品中のアクリルアミド発見につながった。この発見が重く受け止められたのは、アクリルアミドが発がん性、遺伝毒性、神経毒性、生殖・発生毒性などをもつためである。スウェーデン研究者らの発表以降、各国で生成機構、食品由来の暴露量、毒性評価、生成抑制方法など数

多くの研究結果が報告されてきた。ここでは、JECFAがMOEを用いてどのように食品中のアクリルアミドのリスク評価をおこなったかについて分析する。

1. 食品中のアクリルアミドと毒性

1.1 食品中のアクリルアミド

食品中の生成メカニズム：食品中アクリルアミドの生成は、高温調理中（120℃以上）に食品中のアスパラギンと還元糖（グルコースやフルクトース）がメイラード反応をおこす経路が主要経路であると現時点では考えられている。可能性のある他の経路としては、脂質（グリセロール）の分解により生成したアクロレインの酸化やアスパラギン酸から生成したアクリル酸がアンモニアと反応する経路、セリンやシステインから生成した乳酸がアンモニアと反応する経路、アスパラギンの酵素的脱炭酸反応により生成した3-アミノプロパンアミドが脱アミノ反応する経路などがある⁴⁻⁷⁾。アンモニアは α -アミノ酸のストレッカー分解によって生成する。

食品中のアクリルアミドの分析法：食品中に生成したアクリルアミドの分析には、抽出検体を固相抽出などで前処理後、直接LC-MS、LC-MS-MSやGC-MSで測定する方法、或いは前処理後の検体を臭素化した後に

[#]To whom correspondence should be addressed: Miou Toda; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.574; Fax: 03-3700-1483; E-mail: miou@nihs.go.jp

GC-MSで分析する方法などがあり、この中で最近主流となっているのはLC-MS-MSと誘導体化（臭素化）GC-MSである^{8,9)}。

食品からのアクリルアミド摂取量：食品中アクリルアミドの摂取量については、第64回JECFA会合の結論¹⁾によると平均的摂取量が0.001 mg/kg bw/day, 摂取量が多い集団の摂取量が0.004 mg/kg bw/dayであり、子どもは成人よりも摂取量が2~3倍高いことが報告されている。食品中アクリルアミドの摂取源は食文化の違いにより種類・割合（量）が各国で異なるが、主に、ポテトチップス、ポテトフライ、パン、ビスケット、パンケーキなどが多い。アクリルアミドの主要な生成経路がメイラード反応であるため、これらの食品が共通して炭水化物を多く含み、高温で調理されていることからも摂取源になり易いことがわかる。ブラックオリーブ、ブルーベリー、乳製品からも検出されている。他にコーヒーやタバコも摂取源となり、コーヒーはオランダ人6,250名（1~97歳）の報告¹⁰⁾では摂取源となる食品全体の13%を、スウェーデン人1,200名（18~74歳）の報告¹¹⁾では36%を占めている。タバコについては、1日に吸う本数が多いほど暴露指標となる血中のアクリルアミドヘモグロビン付加体が増加することが報告されている¹²⁾。

1.2 アクリルアミドの毒性

アクリルアミドの代謝：マウスやラットなどの動物試験により、吸入、経皮、経口により摂取されたアクリルアミドは速やかに吸収され各臓器へ分布する。吸収されたアクリルアミドは、グルタチオン抱合によりN-アセチル-S-(2-カルバモイルエチル)システインを形成し尿中に排泄される（Fig.1）。或いはCYP2E1により酸化されてエポキシドのグリシダミドとなり、N-アセチル-S-(2-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)システイン及びN-アセチル-S-(1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)システインをグルタチオン抱合により形成し排泄される。また、アクリルアミドとグリシダミドは血中ヘモグロビンと付加体を形成し、グリシダミドはDNAとも付加体を形成する¹³⁾。

毒性：ヒトのアクリルアミド健康被害について、職業曝露などによる神経毒性は報告されているが他の毒性に関しては報告されていない¹⁾。食品由来のアクリルアミド摂取と発がん性リスクに関する疫学調査がいくつか報告されているが、いずれも相関性は報告されていない^{14~16)}。

動物試験では、神経毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖・発生毒性をもつことが報告されている¹⁷⁾。

神経毒性については米国Environmental Protection Agency (EPA)¹⁸⁾がNOEL 0.2 mg/kg/day, LOEL 1 mg/kg/day, RfD 0.0002 mg/kg/day（不確実性係数

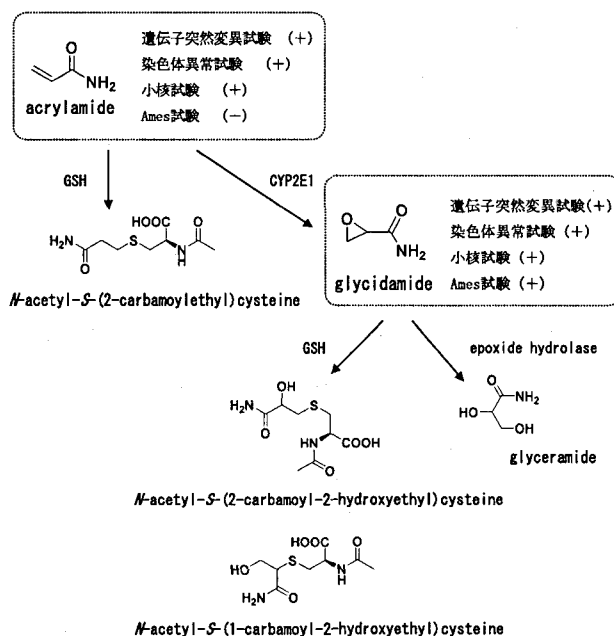


Fig.1 The metabolic pathway of acrylamide: GSH, glutathione; CYP2E1, cytochrome P450 phenotype 2E1.

1000)を採用している。

生殖・発生毒性は、これまで発表されている研究報告をもとにまとめた米国National Toxicology Program (NTP) ヒト生殖リスク評価センターが2004年にレポート¹⁹⁾を報告している。それによると生殖毒性は、アクリルアミドを飲水投与したオスマウス及びラットを、非投与のメスと交配させた場合に出生児サイズの減少と着床欠損がみられ、遺伝毒性試験ではマウスの生殖細胞に障害がみられる。一方、投与したメスを非投与のオスと交配させた場合には投与量を上げてても生殖毒性がみられないとしている。発生毒性については、妊娠マウスへ飲水投与した場合に胎児の体重減少がみられるとしている。

発がん性は、“ヒトに対しておそらく発がん性をしめず”としてIARC評価ではGroup 2A, EPA評価ではB2のカテゴリーに入れられている。

アクリルアミドは、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験が陽性であり、Ames試験は陰性である¹⁷⁾ (Fig.1)。一方、代謝産物であるグリシダミドはAmes試験が陽性で、変異原性はアクリルアミドよりも強い。グリシダミドは*in vitro*及び*in vivo*においてDNAと付加体を形成することが報告され¹⁰⁾、ラット²⁰⁾やマウス²¹⁾にアクリルアミドを経口投与した場合には肝臓などでグリシダミド-DNA付加体が観察される。不明確な点が多いものの、現時点ではアクリルアミド摂取による遺伝毒性は主にグリシダミドによるのではないかと考えられている。

2. 食品中のアクリルアミドに関する JECFA による評価

2.1 遺伝子傷害性発がん物質のリスク評価

発がんを伴う物質の評価はその発がんメカニズムが遺伝子傷害性によるものかどうかで異なる。遺伝子傷害性がない場合は、その化合物そのものが発がんのイニシエーションとなる遺伝子変異をもたらすわけではないので閾値が設定できる。JECFAでも、無毒性量NOAELや無影響量NOELが設定できるものについては許容一日摂取量(ADI)や暫定的耐容週間摂取量(PTWI)などを設定してきた。一方、遺伝子傷害性がある場合には、暴露量がたとえどんなに少量だとしても遺伝子の変異が生ずる可能性が考えられるため閾値は設定できない。たとえ動物実験などからNOELなどが求められたとしても、それは閾値というよりも実験の限界値であると考えられている。このような化合物を規制する場合には、食品中への混入を禁止する、或いはできる限り少なくするという方法をとる。JECFAは、これまで閾値を設定できない遺伝子傷害性のある発がん性物質については、“合理的に達成し得る限り低く(as low as reasonably achievable: ALARA)すべき”と助言していた。しかしながら、ALARAの概念ではヒトの暴露量や発がん性の強さを考慮に入れていないため、暴露した場合のリスクの程度について異なる化合物を相互に比較することができない。しかも、低濃度であるためにこれまで測定できなかった化合物が分析技術の向上とともに検出されるようになり、対象とする化合物の数は増える一方である。そこで、今回のJECFA会合では、ALARAの概念を用いて助言をおこなってきた遺伝子傷害性発がん物質について、推定される“暴露マージン(MOE)”に基づきリスク管理者に対して助言を提供することとした。MOEは化合物が特有の有害作用をもつ基準用量と推定ヒト摂取量の比で求められるが、JECFAはこの基準となる用量にベンチマーク用量下限信頼限界(Benchmark dose lower confidence limit: BMDL)を採用している(MOE = BMDL/推定ヒト摂取量)。

BMDLを求めるには、まず複数の齧歯類の発がん性試験やヒトの疫学調査などのデータをもとに用量-反応曲線、及びその信頼限界(通常は95%)の上限・下限曲線を描く。次にこの用量-反応曲線で5%や10%などの応答(有害影響)が得る暴露量の安全側(下限側)の信頼限界値を用い、これをBMDLとする。JECFAでは最小応答量として10%を推奨している。ベンチマーク用量(BMD)モデルを用いたリスク評価方法は米国EPAにより推奨されており、そのソフトウェアは誰でもダウンロードできる^{22,23)}。

現在、European Food Safety Authority (EFSA)の科学委員会(Scientific Committee)でも遺伝子傷害性をもつ発がん性物質のリスク評価にBMDLを用いたMOEの

採用が提案されている²⁴⁾。科学委員会では、BMDLが実験動物のデータからヒトへ変換する時の不確実性を含まないため、種差や個人差として100、発がん過程に関連した不確実性として10、BMDLを算定するために小さいスケールの測定可能なデータに基づいていることによる不確実性として10を設定し、MOE値が不確実係数積10,000よりも大きい場合にはリスク管理の優先順位は低いとしている。ただし、適当なBMDLが得られない場合は代わりにT25(あるがんが発症した時の頻度を表す点と原点を結んだ直線から求めた発がん頻度25%の用量)を使用するとし、T25を使用した場合にはさらに追加の係数2.5をかけて25,000をリスク管理の基準にしている。

2.2 食品中アクリルアミドのリスク評価

食品中のアクリルアミドに対し、JECFAでは遺伝子傷害性をもつため閾値のない発がん性物質としてこれまでALARAの概念に基づく助言を提供してきた。しかし、第64回会合でアクリルアミドもMOEを用いて改めて評価された。

MOEは値が小さいほど問題とされる健康リスクは高く、値が大きくなるほどそのリスクは低くなる。アクリルアミドの発がん性リスクについて、JECFAでは最も感受性の高い臓器として乳腺腫瘍のBMDL 0.30 mg/kg bw/dayを採用した。先に述べたようにMOEは特有の有害作用をもつ基準用量と推定ヒト摂取量の比であることから、乳腺腫瘍の0.30 mg/kg bw/dayを食品中アクリルアミドの平均的摂取量0.001 mg/kg bw/dayで除するとMOEは300となり、摂取量が多い集団の推定摂取量0.004 mg/kg bw/dayのMOEは75となる(Table.1)。同様に計算すると、神経毒性のNOEL 0.2 mg/kg bw/dayでは平均摂取量及び高用量摂取集団のMOEはそれぞれ200と50、生殖・発生・その他の非発がん影響のNOEL 2.0 mg/kg bw/dayでは2,000と500となる。これらのMOEを比較すると、アクリルアミド摂取量が多い集団において発がん性や神経毒性を評価項目としたリスク管理の必要性は高く、それに比べて生殖・発生・その他の非発がん影響は平均摂取量でも低いことが分かる。

次に、発がん性についてアクリルアミドのMOEを第64回会合で検討した他の化合物と比較した(Table.1)。カルバミン酸エチルのMOEは、肺腫瘍のBMDL 0.30 mg/kg bw/dayを採用して平均摂取量15 ng/kg bw/dayの場合が20,000、摂取量が多い場合80 ng/kg bw/dayが3,800である。多環芳香族炭化水素は指標となるベンゾ[a]ピレンのBMDL 100,000 ng/kg bw/dayを採用して平均摂取量4 ng/kg bw/dayのMOEは25,000、高用量摂取10 ng/kg bw/dayは10,000となり、これらの化合物と比べて高用量摂取集団のアクリルアミドMOEは75であ

Table.1 Margin of exposure (MOE) of compounds that are both genotoxic and carcinogenic: BMDL, benchmark dose lower confidence limit

Chemicals	Effect	BMDL mg/kg bw/day	Intake estimates (mean, high)	MOE	
				Mean Intake	High Intake
Acrylamide	Total mammary tumors	0.3	0.001, 0.004 (mg/kg bw/day)	300	75
	Peri-testicular mesothelioma, Thyroid follicular adenoma	0.63		630	157.5
	Morphological changes in nerves	0.2 (NOEL)		200	50
	Reproductive, developmental and other non-neoplastic effects	2 (NOEL)		2,000	500
Ethylcarbamate	Lung tumors	0.3	15, 80 (ng/kg bw/day)	20,000	3,800
Polycyclic aromatic hydrocarbons ^{*1}	Tumors ^{*2}	100,000 (ng/kg bw/day)	4, 10 (ng/kg bw/day)	25,000	10,000

*1 Benzo[a]pyrene as marker for mixtures of PAHs

*2 Total number of tumour-bearing mice treated with coal tar mixtures.

り、リスクが大きいことがわかる。現在行われている発がん性及び長期神経毒性の研究結果並びに生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの結果を用い、今後、MOE算出における不確実性の低減、さらにそれを踏まえた評価の見直しがJECFAにより提案されている。

おわりに

近年、遺伝子傷害性をもつ発がん性物質についてリスクがあるかどうかだけでなく、摂取した場合にリスクがどの程度の大きさをもつのかを基準に管理の優先順位をつけることが求められるようになった。アクリルアミドに関しても、現状では食事レベルのような少量の摂取で実際にヒト健康への有害作用があるのかについて不明確な点が多かった。このような状況の中で、JECFAによりMOEを用いたヒトの推定暴露量を考慮に入れたリスク評価がなされたことは非常に重要であると考え。今後は、アクリルアミドだけでなく他の遺伝子傷害性をもつ発がん性物質についてもMOEを用いた評価がなされ、リスク管理の優先順位の設定とその化合物のリスク軽減への対策がとられていく可能性がある。JECFAでは、MOEにもとづく評価結果とその解釈に加え、MOEの算出に用いるデータの長所や短所についてもリスク管理者に伝えるべきであるとしている¹⁾。

アクリルアミドについては、食品中の含量及びその摂取量を減らす取り組みが行われており、軽減方法として原材料中のメイラード反応成分 (グルコースやアスパラギンなど) の量を減らす、或いは含量が少ないものを原材料として選ぶ、調理中の温度やpHは低くして処理時間を短くする、アクリルアミドを生成しない他の遊離アミノ酸を加えてメイラード反応を競合させるなどが提案されている²⁵⁾。発見当初に比べて様々なことが明らかにされてきたが、JECFAでも結論されたように食品中

のアクリルアミドはヒトの健康リスクへの影響が考えられるため、引き続き食品中のアクリルアミドの濃度を下げる努力を一層継続するとともに、ヒトの暴露量を低下させる総合的な対策について検討していくことが重要であると思われる。

文 献

- 1) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Summary and Conclusions: Sixty-fourth meeting, Rome, 8-17 February 2005. ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa64_summary.pdf (May 2005)
- 2) Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S. and Tornqvist, M.: *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 4998-5006 (2002)
- 3) Rosen, J. and Hellenas, K. E.: *Analyst*, **127**, 880-882 (2002)
- 4) Becalski, A., Lau, B. P., Lewis, D. and Seaman, S. W.: *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 802-808 (2003)
- 5) Mottram, D. S., Wedzicha, B. L. and Dodson, A. T.: *Nature*, **419**, 448-449 (2002)
- 6) Stadler, R. H., Blank, I., Varga, N., Robert, F., Hau, J., Guy, P. A., Robert, M. C. and Riediker, S.: *Nature*, **419**, 449-450 (2002)
- 7) Yaylayan, V. A. and Stadler, R. H.: *J AOAC Int*, **88**, 262-267 (2005)
- 8) Castle, L. and Eriksson, S.: *J AOAC Int*, **88**, 274-284 (2005)
- 9) Wenzl, T., De La Calle, M. B. and Anklam, E.: *Food Addit. Contam.*, **20**, 885-902 (2003)
- 10) Konings, E. J., Baars, A. J., van Klaveren, J. D., Spanjer, M. C., Rensen, P. M., Hiemstra, M., van

- Kooij, J. A. and Peters, P. W.: *Food Chem. Toxicol*, **41**, 1569-1579 (2003)
- 11) Svensson, K., Abramsson, L., Becker, W., Glynn, A., Hellenas, K. E., Lind, Y. and Rosen, J.: *Food Chem. Toxicol*, **41**, 1581-1586 (2003)
- 12) Bergmark, E.: *Chem. Res. Toxicol*, **10**, 78-84 (1997)
- 13) Dybing, E., Farmer, P. B., Andersen, M., Fennell, T. R., Lalljie, S. P., Muller, D. J., Olin, S., Petersen, B. J., Schlatter, J., Scholz, G., Scimeca, J. A., Slimani, N., Tornqvist, M., Tuijelaars, S. and Verger, P.: *Food Chem. Toxicol*, **43**, 365-410 (2005)
- 14) Mucci, L. A., Dickman, P. W., Steineck, G., Adami, H. O. and Augustsson, K.: *Br J Cancer*, **88**, 84-89 (2003)
- 15) Mucci, L. A., Sandin, S., Balter, K., Adami, H. O., Magnusson, C. and Weiderpass, E.: *Jama*, **293**, 1326-1327 (2005)
- 16) Pelucchi, C., Franceschi, S., Levi, F., Trichopoulos, D., Bosetti, C., Negri, E. and La Vecchia, C.: *Int J Cancer*, **105**, 558-560 (2003)
- 17) Acrylamide. : *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum*, **60**, 389-433 (1994)
- 18) U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Acrylamide (CASRN 79-06-1)
<http://www.epa.gov/iris/subst/0286.htm> (May 2005)
- 19) National Toxicology Program. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of acrylamide.
http://cerhr.niehs.nih.gov/news/acrylamide/final_report.pdf (May 2005)
- 20) Maniere, I., Godard, T., Doerge, D. R., Churchwell, M. I., Guffroy, M., Laurentie, M. and Poul, J. M.: *Mutat. Res*, **580**, 119-129 (2005)
- 21) Doerge, D. R., Young, J. F., McDaniel, L. P., Twaddle, N. C. and Churchwell, M. I.: *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **202**, 258-267 (2005)
- 22) U.S. Environmental Protection Agency (US EPA).: Guidelines for Carcinogen Risk Assessment and Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens
<http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=116283> (May 2005)
- 23) U.S. Environmental Protection Agency (US EPA).
<http://www.epa.gov/ncea/bmds.htm> (May 2005)
- 24) European Food Safety Authority (EFSA). Public Consultation on the Draft Opinion of the EFSA Scientific Committee on a Harmonised Approach for Risk Assessment of Compounds which are both Genotoxic and Carcinogenic. Brussels, 7 April 2005
http://www.efsa.eu.int/science/sc_committee/sc_consultations/882/sc_consultation_genocar_draft_opinion_en1.pdf (May 2005)
- 25) Health Canada. Major pathway of formation of acrylamide in foods and possible approaches to mitigation.
http://www.hc-sc.gc.ca/food-aliment/cs-ipc/fr-ra/e_major_pathway_09_march_05_kh.html (May 2005)

日本人由来の手術切除肝組織提供体制構築の試み

簾内桃子[#], 酒見和枝, 窪田敬一^{*1}, 北 順二^{*1}, 上川雄一郎^{*2}, 内田幸介^{*2},
三浦慎一^{*3}, 繁原英治^{*3}, 藤岡弘之^{*4}, 大野泰雄

A network for the collection and distribution of Japanese
liver tissues resected surgically for drug development and research use

Momoko Sunouchi[#], Kazue Sakemi, Kei-ichi Kubota ^{*1}, Junji Kita ^{*1}, Yuichiro Kamikawa ^{*2}, Kohsuke Uchida ^{*2},
Shin-ichi Miura ^{*3}, Eiji Shigehara ^{*3}, Hiroyuki Fujioka ^{*4} and Yasuo Ohno

We focused on the establishment of a trial procedure for the collection and distribution of Japanese liver tissues obtained from waste surgical resections for drug development and research use. The following procedures were prepared for this project: the pretreatment of liver tissues before storage, their storage at 4 °C, the transport of liver samples, the setting up of a communication network among the participating hospitals and laboratories and the approval of each ethics committee. Thirteen liver samples (1.6-7.6 g) obtained from patients whose livers were excised due to cirrhosis, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, or metastasis from colorectal carcinoma and were donated for research. Informed consent was obtained from every patient. Freshly isolated human hepatocytes were prepared from nine liver samples (viability 34.3-86.1%). Four samples were unsuitable to prepare hepatocytes. The profile of testosterone metabolism as 6 β -, 2 β -, 16 β -, 16 α - and 2 α -hydroxytestosterone and androstenedione in freshly isolated hepatocytes was shown to be specific for human liver. The 6 β -hydroxylation activity catalyzed by CYP3A4/5 indicated a high level of metabolism (139-996 pmol/min/million cells). Levels of 7-ethoxycoumarin O-deethylation and glucuronidation activities were sufficient for analysis in freshly isolated human hepatocytes. We conclude that liver tissues from waste surgical resections supplied from a participating hospital can constitute a valuable source of freshly isolated human hepatocytes for drug development and safety evaluation.

Keywords: network, Japanese liver, surgical wastes, freshly isolated human hepatocytes, CYP3A4/5

(Received May 31, 2005)

1. はじめに

薬物動態およびその関連機能には動物種差^{1,2)}が認められることから、実験動物を用いた結果をヒトに外挿出来ない場合があり、医薬品開発の初期段階において、ヒト由来の肝組織および遊離肝細胞を用いた *in vitro* 代謝評価系を利用することが重要となっている。特に、遊離ヒト肝細胞を用いた初代培養系による薬物の誘導能評価は、薬物の相互作用を予見する上で極めて重要と考えら

れている。また、ヒトにおいては人種差が存在することから、日本人に適した医薬品開発のためには、日本人のヒト組織を用いた薬物の有効性と安全性の予測が必要になっている。諸外国、特に欧米先進国においては、医薬品開発および治療のため、移植不適合臓器から得られたヒト組織の研究利用が盛んに行われている。一方、我が国では、1997年に臓器移植法が制定されたもののその施行規則では移植不適合臓器の研究利用は認められなかった。その後、いわゆる黒川答申により、外科手術の際に得られる残余組織の研究利用が認められた。そこで、医薬品開発における有効性と安全性評価向上のためのヒト組織利用研究の一環として、獨協医科大学、国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）および参加研究施設共同で、日本人由来の肝組織・細胞の研究利用について検討した。

本研究においては、厚生労働省等の公的ガイドラインに従い、医療機関において手術により切除した肝組織を研究利用する体制を構築し、提供された肝組織からの遊

[#]To whom correspondence should be addressed: Momoko Sunouchi; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo, 158-8501, Japan; Tel:03-3700-1141 ext.327; Fax:03-3707-6950; E-mail:sunouchi@nihs.go.jp

^{*1} Department of Surgery II, Dokkyo University School of Medicine, ^{*2} Department of Pharmacology, Dokkyo University School of Medicine, ^{*3} Drug Metabolism and Pharmacokinetics Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd., ^{*4} Pharmacokinetic Research Center, Kyowa Hakkō Kogyo Co., LTD.

離ヒト肝細胞を調製してその薬物代謝能の評価を行ったので報告する。

2. 方法

2.1 手術切除肝組織の研究利用体制の構築

構築した組織を図1に示した。本組織は、外科手術による肝組織切除施設、脱血処置施設（獨協医科大学）、遊離肝細胞調製・代謝能評価施設（国立衛研）、遊離肝細胞の研究利用施設（国立衛研、参加施設）から構成された。

実験開始に先立ち、

- A) ヒト組織取り扱い施設の環境整備
- B) 各施設間の連絡網整備
- C) ヒト組織を利用した研究のための倫理申請
- D) 肝炎ワクチンの接種
- E) 肝組織片の搬送手段に関する検討
- F) 肝組織片の搬送条件に関する検討
- G) 肝組織片からの脱血と保存液置換の技術指導
- H) 文書による組織授受の確認に関する検討
- I) 組織授受・ドナー情報等文書管理者の設置を行った。

ヒト組織を用いた研究は、バイオハザード関連規則に従い整備・確認された各参加施設において行われた。また、切除された肝組織片が遊離肝細胞調製に適しているか否かは手術後に判明すること、遊離肝細胞を他施設に提供出来るかどうかは勤務時間以降に判明することが多いことから、携帯電話による施設間の連絡網を整備した。同時進行で、各々の参加施設においてヒト組織研究利用のための倫理申請を行い、全施設において倫理委員会の承諾が得られた後、ヒト組織の研究利用実験を開始した。ヒト肝組織は、肝臓の手術により切除された組織の残余部分の研究利用に関して、インフォームドコンセントが得られた患者から提供された。提供組織は、医療機関および国立衛研においてそれぞれ匿名化され、提供者と実験データの連結を不可能とした。また、ヒト組織取り扱い研究者に対しては、C型、B型およびA型肝炎に罹患していないことを確認した後、B型およびA型肝炎ワクチンを接種し、接種証明書（日本検疫衛生協会東京診療所

発行）を得た。肝組織は、HIV、C型およびB型肝炎ウイルスが陰性の場合にのみ研究利用することとした。非凍結組織の搬送前に、バイク便による凍結肝組織の試験搬送を行った。また、ウサギおよびイヌ肝組織片を用いて搬送条件について予備検討を行った。氷冷ヘパリン含有生理食塩水による脱血と氷冷保存液への置換により、氷冷下3時間までの肝組織保存は、肝細胞調製に影響を与えないことを確認した。また、ヒト肝組織片は搬送前に脱血・保存液置換を行う必要があることから、脱血処理を行う施設に対してウサギ肝組織片を用いて当該技術の指導を行った。

2.2 試薬

コラゲナーゼ（細胞分散用）およびヘパリンリチウム塩は、和光純薬工業株式会社のものを用いた。トリプシンインヒビター（Type II-S）はシグマアルドリッチ株式会社製を、牛血清およびトリパンプルはインビトロジェン株式会社製を用いた。Lanford's培地は、日本製薬株式会社から購入した。その他の試薬は、試薬特級品を用いた。

2.3 手術切除肝組織片の脱血・搬送

医療機関においては、切除された日本人肝組織の非病巣部分を軽く洗浄した後、切り口をメスで素早く整形した。肝組織片断面の血管にカニューレをただちに挿入して、氷冷ヘパリン含有（6U/mL）生理食塩水にて肝組織片が脱血されるまで灌流した。引き続き氷冷Leibovitz L-15（L-15）培地（保存液）にて灌流・置換したのち、氷冷保存液に浸漬し、氷冷下、バイク便にて肝細胞調製施設である国立衛研へ搬送した。

2.4 遊離ヒト肝細胞の調製

国立衛研においては、Moldeus³⁾らのコラゲナーゼ二段階灌流法に従い、肝組織片から遊離肝細胞を調製した。トリプシンインヒビター（0.05 g/L）含有コラゲナーゼ（0.5 g/L）灌流液による消化は、肝組織の切断面および肝組織全体の弾力性の消失により確認した。また、ヒト肝組織を用いることから、灌流液は再循環せず一方通行

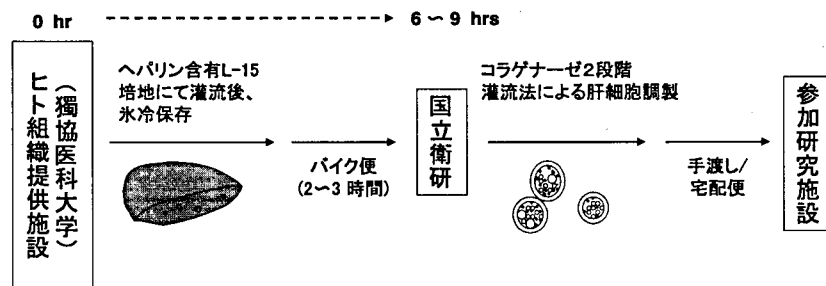


図1 手術肝組織・細胞提供ネットワーク

とした。消化された肝組織片は、氷冷した2% Calf serum 含有L-15培地中でほぐし、十分に細胞を分散させた後、ガーゼおよび細胞濾過器にて未消化部分を除去した。さらに、4℃にて遠心分離(50×g, 3分間)を4-5回繰り返し、実質肝細胞を得た。必要に応じPercoll遠心分離・精製を行った。肝細胞液にトリパンブルー染色液を添加し、生細胞と染色された死細胞を計数して細胞数およびViabilityを算出した。

$$\text{Viability}(\%) = \frac{\text{生細胞数}}{\text{生細胞数} + \text{死細胞数}} \times 100$$

2.5 遊離ヒト肝細胞の代謝能測定

遊離ヒト肝細胞は、24-well plateに1 wellあたり0.03-4.0×10⁵ cellsを播種し、5% CO₂-air下、37℃にて30分間予備インキュベーションを行った。遊離肝細胞の代謝能評価のため、テストステロン (Testosterone; TS, 最終濃度250 μM) および7-エトキシクマリン (7-Ethoxycoumarin; EC, 最終濃度75 μM) の代謝活性について調べた。代謝活性は、37℃ 5% CO₂-Air下、それぞれLanford's培地にて60-120分、あるいはHEPES Krebs-Henseleit緩衝液にて120分間反応させ、培地中で生成したTS 6β-, 2β-, 16β-, 16α-, 2α-水酸化体、アンドロステンジオン⁴⁾ およびEC脱エチル化体、グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体⁵⁾ をHPLC (島津製作所, LC-10Aシリーズ) にて測定した。

3. 結果

3.1 日本人手術切除肝組織の提供

平成14年3月から平成16年3月までの約2年間に、獨協医科大学において手術により切除された日本人の肝組織28例が国立衛研に提供された(表1)。その内訳は、遊離肝細胞調製用として13例、細胞画分調製用の凍結肝組織(脱血処置無し)が15例であった。凍結肝組織には、手術が深夜におよびバイク便が確保出来なかった2例が含まれていた。研究当初において、提供された肝組織が硬い場合あるいは肝組織片の切断面が多い場合は、灌流が困難であること、また、肝組織片の重量が3g以下と小さい場合は、配布に十分な量の遊離ヒト肝細胞の調製は難しいことが判明した。そこで研究後半にお

表1 手術切除肝組織片の提供件数
(平成14年3月-平成16年3月)

	総提供数	内訳(件数)	
		非凍結肝細胞 (肝細胞調製用)	凍結肝細胞 (細胞画分用)
平成13年度	3	1	2
平成14年度	11	6	5
平成15年度	14	6	8
総数	28	13	15

いて、このような試料は、細胞画分調製用として-80℃にて凍結保存した後、国立衛研に搬送された。凍結肝組織は、薬物動態関連研究に供した。

獨協医科大学から国立衛研への肝組織片の搬送は、バイク便で通常約2時間、降雪時および渋滞時には約3時間を要した。肝組織片は、午後6時から午後10時半の間に受領した。また、肝組織の切除から肝細胞の調製開始までほぼ6時間から9時間が経過していた。肝組織切除から肝細胞調製までの時間が、肝細胞調製および肝細胞の代謝能におよぼす影響については不明であった。

国立衛研において調製した遊離肝細胞の一部を、参加1施設に手渡しにより配布した。遊離肝細胞はLanford's培地で満たした容器にて、氷冷下、参加施設に運ばれた。遊離肝細胞調製12時間後にTS 6β-水酸化活性を参加施設と国立衛研において同時に測定したが、提供肝細胞数が少なかったことから、配布先では明確な結果を得ることができなかった。国立衛研においては12時間氷冷保存した後のTS 6β-水酸化活性(426 pmol/min/million cells)は、調製直後の活性(346 pmol/min/million cells)と比較してほぼ同等の値を示した。

3.2 日本人手術切除肝組織からの遊離肝細胞調製

遊離肝細胞調製に用いられた肝組織片の総提供数は13例(表2)で、提供者の年齢は51才から79才(男8例, 女5例)までの平均年齢64.8才であった。肝切除の病因は、肝細胞癌3例、肝内胆管癌1例、大腸癌からの肝転移8例および肝硬変1例であった。

表2 ドナー情報

性別:	男; 8例	
	女; 5例	
年齢:	51~79才	
肝細胞片:	1.6~7.6g	
病因:	肝細胞癌	3例
	肝内胆管癌	1例
	大腸癌の肝転移	8例
	肝硬変	1例

提供された肝臓13片の重量は平均で4.5g(1.6-7.6g)であった。提供された肝組織片のうち、偽小葉が形成されて黄色の脂肪組織状を呈していた肝硬変由来試料と組織が硬い試料は、灌流することが不可能で遊離肝細胞の調製には適さなかった。肝組織片の形状により灌流が不可能な場合は、急遽スライスを作製し浸透法により遊離肝細胞を調製した。肝細胞調製を試みた9例の平均Viabilityは、61.6%(34.3-86.1%)であった。得られた生細胞数は0.02-8.44 million cellsの範囲に、また、収率

は、0.01-1.36 million cells/gの範囲にあり、生細胞数、収率ともに大きなバラツキが認められた。また、外観の状態が良く肝組織が柔らかい試料においても、大部分が脂肪細胞で占められており肝実質細胞は極めて少ない例が認められた。

なお、組織が硬く灌流が困難なため、肝細胞調製を行わず速やかに滅菌・廃棄処理を行った1例の肝組織片は、HBV陽性試料であるとの連絡を翌朝に受けた。遊離ヒト肝細胞調製は、バイオハザード対応下にて行っていることから、特に問題は生じなかったが、今後、同様のトラブルが再発しないよう提供先に申し入れた。

3.3 日本人由来遊離肝細胞における薬物代謝能評価

調製した肝細胞の代謝活性評価のため、薬物代謝酵素活性の測定に必要な生細胞数が得られた5例について、ヒト肝臓の主要なCYP3A4の指標酵素活性として用いられているTS 6 β -水酸化活性およびその他の水酸化活性、ならびにCYP1A1/2, CYP2B6およびCYP2E1依存性酵素活性の指標として、EC代謝活性を測定した(表3)。TSを基質とした場合、代謝物は6 β -水酸化体が最も多く、ついで、2 β -水酸化体とアンドロステンジオンがほぼ同程度を示した。6 β -水酸化活性は、組織Cで最も高く996 pmol/min/million cellsを、一方、組織Bでは139 pmol/min/million cellsと低く、約7倍のバラツキが見られた。また、CYP3A4代謝活性の指標とされる2 β -水酸化活性も、組織Cで最も高く、組織Bで最も低かった。ほかに16 β -水酸化体も認められたが、16 α -および2 α -水酸化体は少なかった。組織A, BについてEC代謝活性について調べた。組織間における総代謝活性値のバラツキは大きくなかった。また、抱合活性はグルクロン酸抱合が主であり、硫酸抱合活性は検出されないか低いのであった。

表3 日本人の手術切除肝組織片から調製した遊離肝細胞の薬物代謝能

組織	A	B	C	D	E
Viability	58.6%	58.5%	34.3%	69.9%	61.8%
生細胞数(\times million)	1.52	8.44	0.61	0.07	2.08
収率(\times million/g)	0.49	1.36	0.12	0.02	0.38
代謝活性	(pmol/min/million cells)				
テストステロン					
6 β -水酸化体	346	139	996	381	568
2 β -水酸化体	114	59.4	240	143	229
16 β -水酸化体	5.48	11.9	3.19	44.6	17.1
アンドロステンジオン	211	177	173	204	128
7-エトキシマリン					
7-水酸化体	—	1.59	—	—	2.02
グルクロン酸抱合体	—	32.6	—	—	18.4
硫酸抱合体	—	6.18	—	—	N.D.
総代謝物	—	40.3	—	—	20.4

—; Not determined, N.D.; Not detected

4. 考察

手術切除肝組織の研究利用体制の構築に若干時間を要

したものの、脱血・灌流に関する技術指導と、ヒト肝組織の授受は円滑に行われた。本研究において提供される肝試料は、HIVおよび肝炎ウイルスに非感染な組織に限定しているため、提供数は年間6.2例と多くないことから、複数の提供先の確保が重要と思われた。また、手術が深夜に及ぶこともあり、深夜における肝組織片の搬送手段の確保が必要と考えられた。なお、急な手術も多く、また提供された肝組織片が、遊離肝細胞調製に適しているか否かは手術終了後に判断されることから、受け入れ側のスケジュール調整が難しく、交替要員等何らかの工夫が必要と思われた。

提供された肝組織片は、転移癌等の治療目的で切除された組織の一部であるものの正常肝とは若干異なる様相を示していた。肝組織1gあたりの遊離ヒト肝細胞の収率(0.01-1.36 million cells/g, n=9)は、Oliga⁷⁾等の報告(0-16.7 million cells/g liver, n=19)に比べ低かった。また、肝実質細胞は、肝切除術としての虚血・再灌流により発生するラジカルの影響を最も受けやすい⁶⁾とされることから、Viabilityと生細胞の収率の低さの原因として、疾患による影響と肝切除術としての虚血の影響も示唆された。一連の遊離ヒト肝細胞調製において収率の良かった2例は、切断面が一面であったことから、効率的な遊離肝細胞調製のためには切断面が一面あるいは出来る限り少ないことが望まれる。

日本人の手術肝組織片から調製した遊離肝細胞の薬物代謝能について検討した。ヒト肝臓の主要なP450分子種であるCYP3A4の標的酵素であるTS 6 β -水酸化活性は、GenTest社で調製された直後の遊離ヒト肝細胞(ドナーNo; HH-62, HH-126, HH-128, HH-137, HH-139)とほぼ同程度の活性レベルを示した(図2)。また、

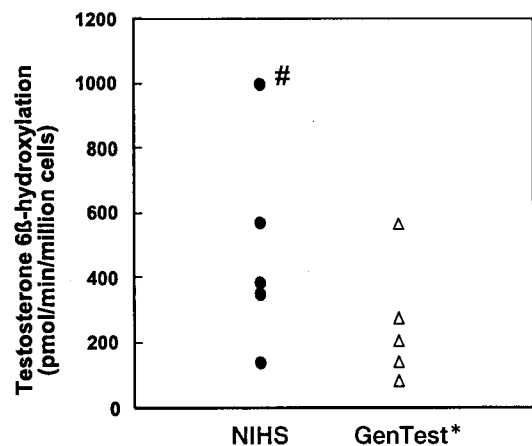


図2 国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)およびGenTest*にて調製された遊離ヒト肝細胞のテストステロン6 β -水酸化活性
* ; ドナーNo.HH-128, HH-126, HH-62, HH-139, HH-137
; フェニトイン(100 mg \times 2/day), ウルソデスオキシコール酸(100 mg \times 3/day)を手術5日前に服用

TS 6 β -水酸化活性は、Olingaら⁷⁾の報告と比較してもほぼ同等、もしくは、高いレベルの活性が確認された。同様にCYP3A4依存性であることが知られているTS 2 β -水酸化活性も6 β -水酸化活性に次いで高い活性を発現していた。さらに16 β -水酸化活性(CYP2B6)も発現しており、ヒト肝における典型的なTS代謝パターン⁸⁾を示していた。また、EC代謝においては、主な抱合活性はグルクロン酸抱合活性でヒト肝の特徴を示し、その活性値はOlinga等の値⁷⁾とほぼ同様であった。TS 6 β -水酸化活性には大きな個体差が認められた。高い活性を示したCは、手術5日前ではあるが、CYP3A4を誘導することが知られているフェニトイン(100 mg \times 2/day)とウルソデオキシコール酸(100 mg \times 3/day)を服用しており^{9,10)}、これらの薬物による影響の可能性も考えられた。なお、本研究では、遺伝子解析に関するインフォームドコンセントを得ていないため、これら活性レベルの差が、薬物以外にSNPs等個体差に起因するか否かについては確認出来なかった。

このように手術切除肝組織から調製された遊離ヒト肝細胞の代謝活性は、バラツキが見られたものの代謝酵素活性は十分に高い値を示し、代謝研究に十分に利用できる代謝能を有していることが判明した。また、得られたデータは、薬歴情報と遺伝子解析データを踏まえて評価することが重要であることが示唆された。今後は、測定系のスモールサイズ化を図ると共に、提供施設の複数化、並びに遺伝子解析のためのインフォームドコンセントを取得するための環境整備、最終的には移植不適合臓器の研究利用を可能にするための取り組みが必要と思われる。

5. 結 論

- 1) 医学・創薬研究のための日本人由来手術切除ヒト肝組織の提供体制を構築した。
- 2) 遠隔地より搬送した手術切除ヒト肝組織片から、CYP3A等薬物代謝能の高い遊離肝細胞を調製できることを確認した。
- 3) ヒト遊離肝細胞を用いた代謝データは、薬歴情報と遺伝子解析データを踏まえて評価することが重要で

ある。

- 4) 手術切除肝組織からは、代謝や安全性研究のために十分な量の遊離ヒト肝細胞を調製することが困難であり、移植不適合臓器(肝臓)の研究利用が必要と考えられた。

なお、本研究はヒューマンサイエンス振興財団の援助を受けて実施された。

文 献

- 1) Chuang, L. and Albert, P. L.: *Chem. Biol. Interact.*, **134**, 271-281 (2001)
- 2) Vaclavikova, R., Soucek, P., Svobodova, L., Anzenbacher, P., Simek, P., Guengerich, F.P. and Gut, I.: *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 666-674 (2004)
- 3) Moldéus, P., Högberg, J. and Orrenius, S.: *Methods in Enzymology*, **50**, 60-71(1987)
- 4) Sonderfan, A., Arlotto, M.P., Dutton, D.R., Mcmillen, S.K. and Parkinson, A.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **255**, 27-41 (1987)
- 5) Hiller, D. L. and Cole, R. O.: *Anal. Biochem.*, **227**, 251-254 (1995)
- 6) Ikeda, T., Yanaga, K., Kishikawa, K., Kakizoe, S., Shimada, M. and Sugimachi, K.: *Hepatology*, **16**, 454-461 (1992)
- 7) Olinga, P., Merema, M., Hof, I.H., De Jong, K.P., Slooff, M.J.H., Meijer, D.K.F. and Groothuis, G.M.M.: *Drug Metab. Dispos.*, **26**, 5-11 (1998)
- 8) Steinberg, P., Fischer, T., Kiulies, S., Biefang, K., Platt, K., Oesch, F., Bottger, T., Bulitta, C., Kempf, P. and Hengstler, J.: *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 1415-1422 (1999)
- 9) Bodin, K., Bretillon, L., Aden, Y., Bertilsson, L., Broome, U., Einarsson, C. and Diczfalusy, U.: *J. Biol. Chem.*, **276**, 38685-38689 (2001)
- 10) Bodin, K., Lindbom, U., and Diczfalusy, U.: *Biochim. Biophys. Acta*, **1687**, 84-93 (2005)

平成16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 長尾 拓

平成16年度も国立医薬品食品衛生研究所にとって大きな変化の年であった。

まず、おめでたい話では、国立衛研は明治7年東京司薬所として出発して130年をむかえた。12月2日に日本薬学会会長井記念会館で記念講演会を開催した。今回、特に100年から30年間の記録を整理した。130年の間、その時々々の社会の要請に適切に応じてきて現在のこの研究所がある。諸先輩をはじめ関係者に感謝したい。

大阪支所を核とし、17年4月に発足した独立行政法人医薬基盤研究所の設立に向け多くの関係者が携わった。医薬基盤研究施設で仕事の立ち上げをした方々、年が明けてから移動した細胞バンク、トキシコゲノミクスプロジェクト関係者の準備は大変であった。しかし、ソフト面は17年度にかなり持ち越しでしばらくご苦労が続くと思われる。細胞バンクはこれを機に新しいステージに進むことになる。また、薬用植物資源センターはつくばにできた先端的バイオ技術が使える研究施設もあり、日本で唯一の研究センターとして発展を期待する。一方で、今後とも国立衛研の生薬部との密接な連携は行政上も必須である。トキシコゲノミクスやプロテオームプロジェクトは今後、医薬基盤研の看板になる。国立衛研は継続している研究を通じて協力していく。

食品関係は前年に引き続き、残留農薬等のポジティブリスト制への移行に供う、多数の農薬分析法の開発の中心となっており、極めて業務繁多であるが、地方衛研等の協力を得て対応している。すべて出来上がるまではこの状態が続くことになる。一方、スギヒラタケで脳症が発症した可能性が報告され、社会的に関心が持たれた。その原因を研究する研究班が組織され、国立衛研も中核として参加している。

しばらく前から社会的問題になっているが、脱法ドラッグの取締りを国としても強化する方向にあり、我が研究所はその基礎になるデータ作成を担っており、行政への反映も早い。

レギュラトリーサイエンス活動は、日本薬学会の部会活動をきっかけに国立衛研をベースに各種フォーラムを立ち上げてきた。学会は産学官の連携をとるには支障がない場である。学会に部会ができたことから大学にレギュラトリーサイエンスの拠点ができることは、自然の流れでもあった。このたび東京大学に拠点になりうる講座ができた。一つの目標が達成されつつあるといえよう。

国立衛研を中核支援機関とし、中国で2000年から始まったJICAのプロジェクトのGLP評価施設は2005年6月に終了。多くの関係者の熱意に満ちた努力により、国際協力の実が挙げられた。

この業務報告書は、国立衛研が医薬品食品を中心とし、国民の生活を守る中核的試験研究機関として、高い意識を持って、活発に職務を遂行していることを示すものである。

総 務 部

部長 市山 一 聖
(前部長 谷 田 修 司)

1. 組織・定員

(1) 組織

国立試験研究機関の重点整備・再構築の一環として、大阪支所を医薬品等の基盤的研究を行う研究施設に改組し、17年度より独立行政法人医薬基盤研究所（以下「基盤研」という。）へ移管するのに先立ち、これまで本所で行ってきた基盤技術研究を平成16年4月より大阪支所で行うため所掌事務の変更を行った。さらに、平成17年4月1日に基盤研が設立されたことに伴い、企画調整官、大阪支所及び薬用植物栽培試験場（北海道、筑波、和歌山及び種子島）を廃止し、基盤研に移管するとともに、安全性生物試験研究センター変異遺伝部第三室の業務である細胞バンク業務を移管した。

また、医薬品医療機器審査センターは、平成16年4月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に統合された。

(2) 定員

平成15年度末定員は、345名であったが、16年度においては、①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増として1名（研究員・研2級）、②畜産食品中の動物性医薬品等の残留基準ポジティブリスト化に伴う分析法開発業務に係る研究体制の強化に伴う増として1名（研究員：研2級）、③医薬品の安全性に関する情報の収集・評価分析体制の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

また、④平成16年度見直し時期到来分のダイオキシン及び内分泌攪乱物質の分析と評価研究業務強化に伴う定員1名（研究員・研2級）の見直し解除が認められた。

一方、医薬品医療機器審査センターの廃止に伴い、行政職（一）8名、専門行政職51名、医療職（一）11名、計70名の定員が削減された。

さらには第10次定員削減計画に基づき、3名の削減が行われた結果、16年度末定員は指定職3名、行政職（一）

40名, 行政職(二)14名, 研究職218名, 計275名となった。

2. 人事異動

(1) 平成16年7月1日付で, 青柳伸男薬品部第一室長が薬品部長に, 及び徳永裕司環境衛生化学部第二室長が環境衛生化学部長にそれぞれ昇任した。また, 平成17年1月15日付で井上和秀代謝生化学部長が退職し, 早川堯夫副所長が代謝生化学部長の事務取扱となった。

(2) 平成17年3月31日付で早川堯夫副所長が定年退職し, 同年4月1日付で大野泰雄安全性生物試験研究センター薬理部長が副所長に昇任した。併せて, 代謝生化学部長及び薬理部長の事務取扱となった。

また, 平成17年4月1日付で中谷比呂樹企画調整官が国立がんセンター運営局長に配置換となった。

平成17年3月31日付で谷田修司総務部長が退職し, 同年4月1日付で市山一聖医政局経済課首席流通指導官が総務部長に就任した。

平成17年4月1日付で國枝卓独立行政法人医薬品医療機器総合機構生物系審査部長が企画調整主幹に就任した。

平成17年4月1日付で柴田敏郎北海道薬用植物栽培試験場長, 木内文之筑波薬用植物栽培試験場長及び香月茂樹種子島薬用植物栽培試験場長が独立行政法人医薬基盤研究所に異動となった。

3. 予 算

平成16年度予算の概要は, 別紙のとおりである。

4. 医薬基盤技術研究施設

同施設は大阪府茨木市(国際文化公園都市:彩都)に設置するため, 平成13年4月から国土交通省近畿地方整備局に係る予算を支出委任し, 平成16年3月竣工した。

平成16年度は, 従来の法円坂庁舎に替わる新しい大阪支所庁舎として供用されたが, 平成17年4月からは, 基盤研に移管された。

5. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費の管理及び経理に関する事務について

は, 主任研究者及び分担研究者の事務負担の軽減を図るとともに, 補助金の経理の透明化や早期執行を図る観点から, 平成14年度からは全ての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については, これらの事務を研究者の所属機関の長に委任し, 当該機関の経理担当者等に事務を行わせる, いわゆる機関経理により行うこととなった。

平成16年度は, 厚生労働科学研究費補助金3,069,540千円及び文部科学省所管の補助金100,735千円(いずれも他機関配分額を含む)について, 機関経理を行ったところである。

6. 国際協力

国際交流としては, 厚生労働行政に関する国際会議への科学専門家としての参加, 技術指導, 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16年度海外派遣研究者は, 延べ184名であった。内訳は留学が1名, 二国間共同研究, 学会への招聘又は参加が延べ116名, JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に9名のほか, 行政に関する国際会議等への出席が延べ58名であった。国際会議等への出席内訳は, ICH 1名, IPCS 5名, OECD 8名, FAO/WHO合同会議12名, その他32名であった。

7. 移転関係

当所の移転先については, 平成元年に府中市米軍基地跡地に決定されたが, 具体的な移転場所を決める区割りがなされないまま, 今日に至っている。そのため, 平成16年度においても, 引き続き移転に関する諸問題の早期解決に向け, 関係機関である関東財務局, 府中市, 厚生労働省との協議を進めてきたところである。また, 府中市が平成15年6月の財務省財政制度等審議会答申を契機として跡地利用計画の策定に向けて進めつつあることから, 当所としても早期に区割りの決定, 用途地域の変更等が行われるよう引き続き関係機関と協議を進める必要がある。

平成16年度予算額

別紙

事 項	平成15年度	平成16年度	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
	(A)	(B)	
	(千円)	(千円)	(千円)
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	7,372,943	4,806,823	△2,566,120
(項) 厚生労働本省試験研究所	4,679,865	4,513,756	△166,109
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	4,641,238	4,253,669	△387,569
既定定員に伴う経費	3,017,776	2,916,544	△101,232
増員要求に伴う経費	0	6,494	6,494
振替定員に伴う経費	0	△563,393	△563,393
経常事務経費	139,838	143,643	3,805
基盤的研究費	255,183	254,762	△421
特別研究費	8,887	8,887	0
標準品製造費	31,788	0	△31,788
安全性生物試験研究センター運営費	178,078	178,008	△70
薬用植物栽培試験場運営費	81,412	81,432	20
施設管理事務経費	99,185	99,134	△51
受託研究費	121,061	118,222	△2,839
乱用薬物基礎研究費	16,843	16,822	△21
総合化学物質安全性研究費	114,187	114,018	△169
移転調査検討費	2,337	2,240	△97
共同利用型高額研究機器整備費	165,575	165,575	0
培養生物資源保存管理基盤整備費	36,098	36,015	△83
研究情報活動費基盤整備費	85,431	85,108	△323
内分泌かく乱性化学物質の リスク評価のための分子発 生毒性学的手法開発研究費	27,330	27,290	△40
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 競争的研究事務経費	20,894	14,183	△6,711
食品の安全性に関する情報の科学 的・体系的収集、解析、評価に係 る研究事業費	89,675	88,475	△1,200
天然食品添加物の規格準備策定に 関する研究費	44,294	44,069	△225
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 係る研究事業費	24,837	24,797	△40
埋植医療用具のリスク評価・管理 手法の構築・高度化に関する研究 医薬基盤技術研究施設運営費	36,264	35,929	△335
埋植医療用具のリスク評価・管理 手法の構築・高度化に関する研究	44,265	0	△44,265
医薬基盤技術研究施設運営費	0	355,415	355,415
独立行政法人移行準備に必要な経費	38,627	72,600	33,973
試験研究所の再編成に必要な経費	0	187,487	187,487
(項) 血清等製造および検定費	626,242	91,447	△534,795
医薬品の国家検定及び 検査等に必要な経費	84,267	53,390	△30,877
一般事務経費	12,974	12,974	0
事業費	71,293	40,416	△30,877
医薬品医療機器審査センターに必要な経費	541,975	38,057	△503,918
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	2,066,836	201,620	△1,865,216
国立医薬品食品衛生研究所 施設整備費経費	2,066,836	201,620	△1,865,216
(移替予算)			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	226,121	171,366	△54,755
(項) 地球環境保全等 試験研究費	126,077	92,011	△34,066
(項) 国立機関原子力試験研究費	100,044	79,355	△20,689

* 予算額については両年度とも当初予算額

薬 品 部

部 長 青 柳 伸 男

概 要

医薬品の承認基準及び薬局法の国際調和の進展、薬事法改正、医薬品医療機器総合機構の設立等、医薬品行政の近年の変革は極めて著しい。薬品部には、それら国内外の変革に即応し得る活動、業務が常に求められる。そのような状況の中、国際的には、製剤開発、品質リスクマネジメントに関するICHガイドラインの作成、薬局法製剤試験法の国際調和、WHOの生物学的同等性及び安定性試験ガイドライン作成に参画、協力すると共に、国内的には改正薬事法下における医薬品の効率的、効果的な品質保証を目指し、医薬品の品質保証システム、高度分析技術の利用した製剤設計及び工程管理手法の構築、医薬品の物性と安定性に関する試験、研究等を実施した。また、平成11年度に開始したミレニアムプロジェクト（薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業）に関連する研究も最終年度を迎え、薬物動態の解析作業を行った。また、後発医薬品の品質保証を目指し、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドラインの作成、溶出試験規格の作成及び検証を行った。

人事面では、平成16年7月1日付けで青柳伸男前薬品部第一室長が薬品部長に就任した。平成17年4月1日には、四方田千佳子前食品添加物部第一室長が薬品部第一室長に就任した。藤巻康人氏の第三室の任期付き研究官としての任期が平成16年10月1日より1年間延長された。中島由起子医薬品医療機器総合機構派遣研究員は、平成17年4月1日付けで、医薬品医療機器総合機構審査官として採用されたため、転出した。また、医薬品の品質保証の研究を推進するため、小嶋茂雄前薬品部長を8月1日から客員研究員として受け入れることとなった。

短期の海外出張については次のとおりである：青柳部長は、WHOと国際薬学連合（FIP）の共催による「医薬品の生物学的同等性及び互換性に関する行政的規制の諮問会議」に出席するため、スイスに出張した（平成16年8月）。また、韓国薬学会主催の国際シンポジウムにおける招待講演のため韓国へ（平成16年11月）、医薬品の品質に関するASEAN諮問会議における招待講演のためフィリピンへ（平成17年2月）、それぞれ出張した。吉岡室長及び阿曾主任研究官は、米国薬剤学会年会（平成16年10月）における研究発表のため、米国に出張した。吉岡室長は、WHOが開催する「世界全体の環境における安定性試験の議論に関する会議」に出席するため、スイスに出張した（平成16年12月）。檜山室長

は、PDA主催のアジア医薬品品質シンポジウムで「日本の薬事法改正と品質関連規制」の招待講演を行うため、シンガポールへ出張した（平成16年5月）。また、ICH品質リスクマネジメント（Q9）専門家会議への出席のため米国へ出張した（平成16年6月）。小出主任研究官は近赤外イメージング装置の医薬品の品質管理への応用の研究打ち合わせのためにイギリスへ出張した（平成16年9月）。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬16件について試験した。

2. 一斉取締試験

ジピリダモール錠 17品目

3. 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、当該コースの主任ならびに副主任として、医薬品製造所のGMP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13年5月10日～6月11日）。

4. 国際協力

国際厚生事業団（JICWELS）の第20回アジア諸国薬事行政官研修（平成16年11月）および第15回必須医薬品製造管理研修（平成16年11～12月）に協力して、アジア諸国の薬事行政官ならびに医薬品製造管理者に対する研修を行った。

国際協力事業団のフィリピン薬局方プロジェクトに協力し、溶出試験、生物学的同等性試験の講演を行うため、青柳部長は、フィリピン食品医薬品局に出張した（平成17年3月）。

5. 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。

地方衛生研究所が溶出試験の一斉取締り試験を行う際に使用する標準品94品目を用意し配布した。また、国立衛研および全国の地方衛研の間の双方向ネットワーク（衛研薬事ネットワーク）を、医薬品を巡る種々の情報ならびに検査データや試験法などに関する情報の交換の場として、引き続いて安全情報部の協力の下に維持した。

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、「承認書と品質保証」のテーマで第2回シンポジウムを開催した（平成16年9月7日）。また、欧米のICH専門家会議参加者を招き、「製剤設計・製造科学とリスク管理に基づく品質保証システム」のテーマで第3回国際シンポジウムを開催した（平成16年11月22日）。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病（熱帯地域からの輸入感染症および輸入寄生虫症）用の未承認医薬品であるニタゾキサニド経口懸濁液および注射用アテスネートの品質に関する研究を行い、注射用アテスネートについては国内における緊急供給体制を確保し、またニタゾキサニド経口懸濁液については、品質を確保するための規格及び試験方法を整備した（官民共同プロジェクト研究／創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

医薬品の製造プロセスにおいて製品品質を作りこむ Process Analytical Technology (PAT) の概念について、品質保証や製造プロセス各段階の視点から検討するとともに、各種分析法のPAT的な応用について検討した。また研究開発段階における近赤外分光法の具体的な応用について考察した。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

薬局方では、いくつかの製剤試験法が国際調和に達したが、多くの試験法は非調和項目を抱えたままの部分調和であり、日米欧3薬局方間の試験法の互換性が議論となっている。本研究では、国際調和された溶出試験法を取り上げ、判定法の問題点を検証すると共に、溶出試験条件の調和が必要であることを示した（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

試料の前処理が不要で非破壊で測定可能な近赤外分光分析法について、医薬品分析への応用を目指して、その問題点を抽出し、定性的適用に関する研究では得られるデータの適切な解析手法について、また定量的適用に関する研究では得られるデータの信頼性確保に関する検討を行った。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

医薬品と添加剤の錯体形成や分子間相互作用を指標とした製剤設計が非晶質固体の結晶性など物性の最適化による品質確保や生体高分子構造安定化など機能付与に有効であることを明らかにした。またフーリエ変換赤外分光法を用いたアルブミン等血漿タンパク質の構造測定が薬物結合の検討に有用なことが示唆された。

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癌患者における薬物動態と関連遺伝子のSNP、血清学的データ等との関係を検討した結果、いくつかの遺伝子のハプロタイプおよび喫煙、血清タンパク濃度等がパクリタキセル代謝物の血中濃度に影響を

与えることが示唆された。また、カルバマゼピン投与患者の血漿中の薬物濃度を測定し、関連遺伝子のSNPとの関係を検討した結果、EPHX1のある種のハプロタイプは、活性代謝物であるエポキシド体の代謝速度に影響を及ぼしていることが示唆された。（薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業）。

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

NMR緩和時間および誘電緩和時間が反映する分子運動は、タンパク質およびDNAの安定性を支配する構造緩和の運動と連動していることが明らかになり、タンパク質およびDNAの凝集に繋がる分子運動の変化を検出するための指標として有用であることが分かった。さらに、デキストランハイドロゲルにタンパク質を内包し、分子運動を抑えることによって凍結乾燥時の失活を抑制できることが明らかになった。（厚生労働科学研究／創薬等医療技術リスク評価研究事業）。

非晶質ニフェジピンおよびフェノバルビタールの運動性は、少量のポリビニルピロリドン(PVP)の添加によって低下し、その結果、薬物の結晶化が抑制されるメカニズムが、スピン-格子緩和時間およびケミカルシフトの変化から明らかになった。また、難溶性薬物の溶液型非晶質製剤の溶出挙動を解析するモデルを確立し、ニフェジピン/PVP 固体分散体からの薬物の溶出メカニズムを明らかにした。（官民共同プロジェクト研究／創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

γ 線照射を利用したナノキャビティをもつハイドロゲルの調製とタンパク質製剤への応用に関する研究を行い、ポリビニルアルコールはメタクリル酸を修飾することが可能であり、比較的低線量の γ 線照射によりゲル化できることを明らかにした。また、ポリビニルアルコールはポリエチレングリコール水溶液中でエマルションを形成することが明らかとなり、ハイドロゲルマイクロスフェアの基剤としての可能性が示唆された。（原子力試験研究費）。

薬物-高分子間相互作用に関する研究では、アセトアミノフェン誘導体（モデル薬物）と高分子添加剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン等）からなる非晶質分散体中の薬物の結晶化速度は、薬物-高分子間相互作用が強い系ほど小さいことが明らかになった。さらに、水-高分子間相互作用が薬物-高分子間相互作用に大きな影響を及ぼすことを明らかにした。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

医薬品の開発、製造、流通、規制等を取り巻く状況や技術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ことを目的として、医薬品の品質管理システムに関する研究を行い、GMPガイダンス案、技術移転ガイドライン案、品質試験室管理ガイドライン案を作成した。また、査察手法が

イド案を作成すると共に、含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験実施手順を作成した。本手順はGMP事例集へ記載される予定である（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

容器・包装にまつわる医薬品品質確保のあり方を研究事例、欧米企業の取り組み、また米国FDAガイドラインを参考に検討した。その上で容器・施栓系の承認書製造法欄に記載すべき項目を提案した（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

また、経皮吸収製剤の品質確保のための製剤評価法に関する研究において、モデル製剤を調製し、拡散セルを用いた *in vitro* 放出試験器における医薬品の放出特性に影響を与える因子を抽出した。さらに、拡散セルによる経皮吸収製剤の評価手法について、製剤間の差を適切に検出することが可能となる試験条件の設定方法ならびに得られる放出特性の評価手法について検討を行った。

科学的な検証・管理を基に優れた品質の医薬品を恒常的に生産出来る製造プロセスを構築し、医薬品の有効性、安全性を確保することを目的として、医薬品の設計段階及び実製造プロセスにおける評価に関する課題の抽出を行ない、その結果に基づき現時点で最も有用性が高いと思われる評価手法の検討を行った。その結果、製剤設計開発過程、製造工程内での *in-line* 制御について、そして逸脱、不具合の管理、原因追及などに、近赤外分光法をはじめとした新しい分析技術が利用できることが明らかとなった。また、近赤外分光法に用いる解析法および解析条件についての考察を行った。（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

生 物 薬 品 部

部 長 川 西 徹

概 要

当部の主たる業務は、タンパク質性医薬品を中心とした生物薬品の品質評価関連試験研究であるが、今日的課題としては、主に3つに分けられると考える。一つは物質的に新しいタイプの製品の品質評価法の開発・改良である。ゲノム創薬の進展を背景として新しい医薬品シーズの発見に伴い、新しいタイプの生物薬品が出現するであろう。またタンパク質機能ドメインを組み合わせた人工タンパク質が既に医薬品として登場しており、今後このような人工タンパク質が開発されよう。このような新しい生物薬品の申請に備え、品質評価法を準備する必要がある。二つには新しい製法の製品の出現、あるいは有効成分たるタンパク質は同じでありながら、製法の異なる製品の出現である。前者の例はトランスジェニック

動植物を利用して製造されたタンパク質性医薬品、後者の例はバイオジェネリックあるいはフォローオンバイオリジクスなどと呼ばれている後発タンパク質性医薬品がある。この課題に対しては、天然のタンパク質との同等性／同質性、あるいは製品間の同等性／同質性評価手法の確立が重要と考えられる。三つには感染性因子に対する安全性確保である。これには、混入した感性感因子の測定法の開発・改良、さらにはその不活化・除去技術の開発・改良があげられる。当部の試験研究の多くはこのような課題の解決を目標として進められており、今後もこれらの研究を継続的に発展させる予定である。

当部の業務に係る規制上の進展としては、平成16年11月に横浜でのICH専門家会議でQ5Eガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもともなう同等性／同質性評価」がステップ4に達した。このガイドラインは上記二つめの課題に関連するものである。バイオテクノロジー関連の新技術が製造に利用される生物薬品においては、品質の改善およびコスト削減等を目的とした製造工程の変更が望まれることが少なくない。その場合、製造工程変更時に新薬と同等な非臨床・臨床試験データを求めることは合理的ではない。本ガイドラインはこのような製造工程変更前後の製品間の同等性／同質性評価の一般原則をまとめたものであり、今後の高品質、低コストのタンパク質性医薬品生産を促すことが期待される。

日本薬局方関連では、タンパク質性医薬品の5つの試験法が第14改正日本薬局方第2追補の参考情報に収載され、タンパク質性医薬品の一般試験法を飛躍的に充実させることができた。このことにより、第15改正日本薬局方以降に予定されているバイオテクノロジー応用医薬品の各条収載が促進されるだろう。

人事面では、平成17年1月17日付けで石井明子主任研究官が第二室長に昇任した。また平成17年1月1日付けで、鈴木琢雄博士が研究員として採用された。一方、平成17年3月31日付けで、河合洋主任研究官が城西国際大学講師就任のために退職した。平成16年4月1日付けで橋井則貴氏が科学技術振興機構研究員として採用された。また、平成17年4月1日付けで松石紫氏が非常勤職員として採用された。平成16年10月1日付けで野間誠司氏がヒューマンサイエンス財団の流動研究員として採用された。

海外出張は以下のとおりであった。川西部長は製造方法の変更前後の生物薬品の同等性評価に関する専門家研究グループ会議に出席した（米国ワシントン：平成16年6月5－11日）。原園主任研究官は日米糖質科学合同会議に出席・発表した（米国ホノルル：平成16年11月16－22日）。新見室長は第3回アネキシン国際会議に出席・発表した（スイスモンテペリタ：平成17年3月

19 - 26日)。

業務成績

1. 特別審査 新薬7件(平成16年3月31日以前に申請された製品)について審査した。

2. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会および約28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(医薬品医療機器総合機構)、日本薬局方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。

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・品質評価技術の開発の一環として、①LC/QqTOFMSを用いて、ヒトポリクローナル抗体試料中のIgG1, IgG2, 及びIgG4のFc糖鎖の概略を一齐に解析する方法を見出した。②イオントラップ型質量分析装置による多段階MSを用いた糖ペプチドのペプチド同定、及び糖鎖配列解析法を開発し、モノクローナル抗体等糖タンパク質性医薬品の品質評価に応用することを検討した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

2) 細胞・組織加工医薬品・医療用具の品質等の確保に関する研究の一環として、①効率的なゲル内糖タンパク質抽出法、及びLC/MSによる糖鎖特異的検出法を見出し、細胞・組織発現糖タンパク質の特性解析に応用した。②MALDI-TOFMSの高感度化および磁性粒子を利用した高効率分離法の開発により、血中タンパク質のMSによる解析技術を確立した。③細胞・組織加工医薬品・医療用具の品質等の確保に関する基盤研究の一環として、肝幹細胞分化誘導モデルを用い、小型血球様細胞が肝細胞へ分化誘導される過程のマーカーとしてアネキシンⅢが有用であることを示した。(厚生労働省科学研究費補助金)

3) 医薬品の品質規格に関わる国際的動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、①Positive及びNegative両イオンモードにおけるフルMSスキャン及びデータ依存的な多段階MSの連続測定による糖タンパク質性医薬品の効率的糖鎖プロファイリング法を開発した。②製造工程が変更された生物薬品の同定性評価に関する国際調和ガイドライン作成後の課題について、国際動向を調査、検討した。③肝幹細胞の細胞治療への応用について、その現状と問題点を調査、検討した。(厚生労働省科学研究費補助金)

4) 医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究の一環として、改正薬事法下での生物薬品に関する承認申請書記載事項の試案を作成した。(厚生労働省科学研究費補助金)

5) 米欧の薬局方と国際調和を図りながら日本薬局方の

改正を行う上での課題を整理した。(厚生労働省科学研究費補助金)

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1) 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究の一環として、肝臓毒である四塩化炭素を投与したラットの肝臓より調製した肝細胞においてアネキシンⅢの発現が上昇することを明らかにした。(厚生労働省特別研究費)

2) カスパーゼの活性化、一酸化窒素の生成、及びカルシウムイオンの変動等を指標として、細胞障害過程の高精度画像化を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物化学的研究

1) 蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動法を用いて、血管内皮細胞において、VEGFによってリン酸化されるタンパク質の解析を行った。

2) 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、初代培養ラット肝細胞においてRNAiによりアネキシンⅢの発現をノックダウンすると、HGF依存的DNA合成促進が顕著に抑制されることを明らかにした。

3) ラット脳に発現しているGPIアンカー型タンパク質Thy-1の部位特異的な糖鎖構造を明らかにした。(科学研究費補助金)

4) 自己免疫疾患モデルマウスでは、糖鎖生合成に関与する α -グルコシダーゼⅡの発現が低下し、糖鎖分布が異なっていることを見出した(厚生労働科学研究費補助金)。

5) アセチルCoAトランスポータ遺伝子のイントロン部分をノックアウトした線虫株のプロテオーム解析を行った。(財公研CREST)

6) マウス腎臓メプリン等に非硫酸化HNK-1糖鎖が結合していることを明らかにした。

7) ペプチド修飾を設定したデータベースを用いることにより、Asn残基にHexNAcが結合したペプチドを同定出来ることを確認した。(科学研究費補助金)

8) 癌細胞の浸潤に関与する因子に関する研究の一環として、マウス乳ガンMMT細胞のトロンビンフリーの培養系において、トロンボモジュリンが浸潤促進作用を示すにはトロンビンの共存が必要であることを明らかにした。

9) GFP類による蛍光共鳴エネルギー遷移を利用した蛍光プローブを複数同時に用いて、2種類のカスパーゼの活性化を同一細胞内で同時に可視化解析する技術を確立した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

10) 血管新生促進因子として作用する可能性に着目したトロンボモジュリンの機能に関する研究の一環として、

トロンビンの阻害剤であるヒルジン及び2%非動化FBSを添加したHUVECの培養系において、トロンボモジュリンは増殖を促進することを明らかにした。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

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

トランスジェニック植物を利用して製造された医薬品に関する開発動向調査を行った。

5. MFタンパク質科学による創薬研究

核内受容体を介して発現調節されている遺伝子群の発現量を測定することにより、レポーターアッセイ系で見出した核内受容体活性化化合物の標的細胞での作用を確認した。また、見出した化合物の効果が細胞種により異なることを明らかにした。

生 薬 部

部 長 合 田 幸 広

概 要

当部では生薬、生薬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を遂行している。

平成16年度は、国の脱法ドラッグ及び無承認無許可医薬品対策が強化され、生薬部でも関連業務が大幅に増加した。都道府県の協力を得て行う脱法ドラッグ及び強壯用瘦身用(を標榜する)健康食品の買い上げ調査品目は321製品337試料となり、従来と比較すると2倍以上の品目数となった。また、地方衛生研究所への分析標品の配布件数も大幅に増加し、のべ178件となった。また、関連化合物の分析法の検討、新規脱法ドラッグ成分の同定(3-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butane)、これまで健康食品で未検出であった成分(強壯用健康食品からのホンデナフィル、コエンザイムQからのイデベノン)の同定等、厚生労働省より依頼される多数の業務及び、事前に予想される事象に対応する研究をこなした。また、これらの結果の一部は厚生労働省で報道発表され、新聞報道された。

生薬・天然物関連では、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業として「生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究」がスタートした。本研究は、当部と日

本漢方生薬製剤協会及び日本生薬連合会の6社7部門、2大学研究室の共同研究で行われるもので、生薬及び漢方処方について、ジェノタイプング技術と化学的な分析法を組み合わせた科学的な品質保証法の確立を目的としている。また、15年度より引き続き第14改正日本薬局方第二追補及び第15改正日本薬局方の策定作業及び関連した研究、一般用漢方処方210処方の見直しに関連した研究、健康食品の成分分析と基原種に関する研究、幻覚性天然物の成分と基原に関する研究、食薬区分に関連した研究等を遂行している。

国際協力では、引き続きWHO並びにWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines(FHH)の活動等に積極的に関与している。

平成15年度の人事面の移動は以下の通りである。平成16年4月1日付けで任期付きの研究員として採用された内山奈穂子博士が、10月1日より同志社女子大学の特任助手として転出し、同日付けで当部の協力研究員となった。また、尾崎幸紘第二室長が平成17年3月31日定年退職した。8月1日付けで金益輝博士が、HS財団の流動研究員として、11月1日付けで松本輝樹博士が日本公定書協会の流動研究員として採用され当部に配属された。また、平成16年9月15日より、Zhengzhou大学化学部の副教授である、Da-Peng Zou博士を、1年間当部で天然薬物の化学的評価に関する研究を遂行するため協力研究員として受け入れた。さらに、国立医薬品食品衛生研究所の薬用植物栽培試験場が独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターに改組されたことに伴い、基盤研に移行した衛研の研究職職員を平成17年4月1日付けで当部の客員研究員として受け入れた。また、下村裕子東京薬科大学名誉教授は、引き続き当部の客員研究員として生薬の鑑定に関する研究を遂行されている。

海外出張は、以下の通りであった。平成16年7月7日～10日生薬に関する国際調和のための西太平洋地区討論会(FHH)Expert Working Group Meeting on Adverse Drug Reactionに出席(川原)。同年7月11～16日、WHOで作成中の、assessing safety and quality of herbal medicines with reference to contaminations and residueのガイドラインについて討論するためイタリアのロンバルディア州に出張(合田)。同年9月6日～11日、米国ミシシッピ大学で行われた「植物製品の品質評価に関する科学的アプローチ」に関するワークショップに参加するため、ミシシッピ州オックスフォードに出張(合田)。同年16年9月19～23日「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区討論会第2回Standing Committee」及び国際フォーラム参加するため中国上海に出張(合田、川原)。「脱法ドラッグの実態、規制の現状に関する調査」を行うため平成17年1月17日～21日に米国ワシントン

DCに、さらに平成17年2月2日～6日にベルギーのブラセッルに出張（花尻）。

試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. アリストロキア酸混入の恐れのある生薬（サイシン、ボウイ、モクツウ、モッコウ）を含有する生薬製剤並びに生薬類（94品目）についてアリストロキア酸の分析試験を行い、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壯効果を標ぼうする製品（「強壯用製品」）、瘦身効果を標ぼうする製品（「瘦身用製品」）及び近年乱用が問題となっているいわゆる「脱法ドラッグ」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が実施され、当部で医薬品成分の分析試験を行った。分析を行った製品は強壯用製品118製品（重複品を含む）、瘦身用製品108製品121試料（1製品に複数の試料があるものを含む）、脱法ドラッグ95製品98試料（1製品に複数の試料があるものを含む）である。これらの強壯用製品26製品から分析対象化合物が、脱法ドラッグ53製品より分析対象化合物が検出された。他方、瘦身用製品からは、分析対象化合物は検出されなかった。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。
3. あへん（国産あへん15件、輸入あへん84件、計99件）中の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、塩酸*N,N*-ジイソプロピル-5-メトキシトリプタミンを製造し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、鑑識用麻薬標準品として79薬物を管理し、必要に応じて全国の鑑識機関に交付した。
5. シルデナフィル類似物質の分析として、個別に依頼を受けた4製品につき成分分析を行い、ホンデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル、ホモシルデナフィルが含まれていることを医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、依頼を受けたコエンザイムQ10含有健康食品2品目について成分分析を行い、医薬品成分であるイデベノンが含まれていることを明らかとし、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
6. 5-MeO-DIPT, AMT, 2C-I, 2C-T-2, 2C-T-4, 2C-T-7について、定性・定量分析法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。
7. 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。
8. 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、ヒドロキシホモシルデナフィル、イデベノン、コエンザイムQ10他）の配布を行うとともに、脱法ドラッグ成分、強壯成分等の分析に協力した。

9. 錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検フローチャートの作成、植物や地衣由来の健康食品の安全性等に関する調査及び分析に協力した（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）。
10. International Forum on Control of Precursors for ATS（主催：医薬食品局監視指導・麻薬対策課、関東信越厚生局麻薬取締部及びJICWELS）に協力した。
11. シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルについて、定性及び定量分析法を作成し、医薬食品局長に報告した。
12. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会、委員会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、動物用医薬品の承認審査、新開発食品の評価等に協力した（合田、川原、尾崎、花尻）。また、内閣府の食品安全委員会専門委員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の委員として、検討会に参画した（合田）。
13. 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. 加味逍遙散及び葛根湯を用いて、一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究AUR(Actual Use Research)を行った。また、猪苓湯について、AURの研究方法の詳細について決定した。（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業）
2. 日本、中国、韓国3カ国の薬局方に収載された共通生薬の確認試験法並びに定量法の詳細に関する比較表を作成するとともに、FHHの活動に参画した。（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業）
3. 一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究では、従来の210処方について、まず漢方処方の本来の考え方に従い、全ての処方に、「しぼり」を入れ、処方毎に処方に適した人を特定し、「しぼり」と連動した効能効果を記述した。また、現代人に合った効能を盛り込むとともに、よりきめの細かい表現を用いた解説を行った。さらに、原典等の誤りを訂正するとともに、局方の記述に対応して用法用量の記載の変更を行い、一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案を作成した。（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業）
4. 日本薬局方に収載予定の生薬ジコッピ、クコシの確認試験法について検討を行った。（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業）

事業)

5. 日本薬局方に収載予定の漢方処方について、各種定量用標準品の選定、純度に関する検討を行った。チンピに関しては hesperidin を指標成分と想定し、市販の六君子湯、釣藤散、補中益気湯の乾燥エキスをを用い、HPLCによる分離条件の検討、diastereomerの相対比および含量を測定した。さらに、他のフラバノン配糖体 (narirutin, neohesperidin, naringin) についても分離条件を検討した。また、各種漢方処方中の生薬の確認試験法等の検討を行った。(創薬等HS総合研究事業)

6. 生薬の科学的品質保証のあり方に関する基礎研究として、市場に流通する生薬・シゴカのDNA分析を行い、シゴカの基原種には、エゾウコギと共に同属の近縁植物が存在することを明らかにした。(創薬等HS総合研究事業)

7. 医薬品の監視等の観点から漢方処方の味を規格化することを目的として、近年開発された味認識装置を用いて、漢方処方の味について一定の数値に基づいた規格化が可能であるか検討を行った。その結果、味認識装置を用いた測定によって味の違いを数値で表現することが可能であることが示された。このことから、漢方処方について客観性のある味の測定が可能であると考えられた。(厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業)

8. 「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に例示される品目及び新規に専ら医薬品であるかどうか判断が求められた品目について、その品目が「専ら医薬品」に分類すべきものであるかどうか検討を行った。(厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業)

9. 専ら医薬品として使用される成分本質リストに収載されているコオウレンについて、専ら医薬品として判断すべき成分が含有されているか確認する目的でチベットコオウレンの成分検索を行い、数種の既知化合物とともに、2種の新規 phenylpropanoide 誘導体及び1種の iridoide 誘導体を単離し、それら構造を決定した。(厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業)

10. 米国及び欧州連合本部の薬物規制関係機関を訪問し、各国の未承認医薬品の実態及び規制の現状について情報収集を行い、欧米諸国における未承認医薬品(脱法ドラッグを含む)の取り組み(法規制化)を調査研究した。(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)

11. いわゆる脱法ドラッグ市場において、麻薬様作用を標榜し販売されている植物由来製品について、植物の基原及びその薬理作用を調査し、それら製品に含有されている植物が「専ら医薬品として使用される成分本質(原

材料)」に該当するか検討を行った。(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)

12. ビターオレンジ (*Citrus aurantium*) 含有製品中に含有される3種のアドレナリン作用性アミン(シネフリン、チラミン、オクトパミン)のHPLCによる一斉分析法の検討を行い、十分な定量精度を有する分析法を開発した。(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)

13. 21種類のインドールアミン系及びフェネチルアミン系脱法ドラッグについて、LC-MS並びにGC-MSを用いた一斉分析方法を検討し、脱法ドラッグとして市場に流通している幻覚性薬物の実態調査に有用である分析法を開発した。(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)

14. 覚せい剤中毒患者の頭髪及び体毛試料(脇毛、陰毛、臍毛、腕毛)を採取し、毛髪中薬物分析を行った結果、頭髪と同時にすべての体毛試料中からも薬物が検出された。特に、陰毛、すね毛及び腕毛では、試料によっては頭髪中濃度以上の薬物が検出され、過去の覚せい剤使用を推定するのに、頭髪と同様、体毛試料も有用性が高いことが明らかとなった。(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)

15. フェネチルアミン系乱用薬物の Profiling Analysis に関する基礎研究として、押収された覚せい剤メタンフェタミン中の水素原子の同位体比をNMRを用いて測定することで、位置特異的に定量可能である天然同位体分別分析のフィージビリティスタディーを行った。検討にあたり、メタンフェタミンの重水素標識体を1-エフェドリンから合成して²H NMRで分析すると共に、4種類の覚せい剤押収品について測定を行い、それぞれの化合物が特徴的なスペクトルを呈することを明らかとした。(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)

16. MBDBと称して流通していた未知化合物の構造決定を行い、現在までに流通実態が報告されていないMDP-3-MBを同定した。また、本化合物と類似構造を有する麻薬、脱法ドラッグ及び覚せい剤との各種識別法について検討した。(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)

17. 脱法ドラッグ製品の日本国内における流通実態を調査することを目的として、代表的な脱法ドラッグ成分36種類について、GC-MSによる各種一斉分析法を検討し、実際の脱法ドラッグ製品中の薬物の分析に応用した。また、これら脱法ドラッグのうち、新規に麻薬に指定される予定のAMT及び5-MeO-DIPTについて、各種分析データを検討し、類似構造を有する他の脱法ドラッグとの識別法を検討した。(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)

18. インターネット市場に流通するベニテングタケ関連製品について、実態調査を行い、上記商品の基原種が、*A. muscaria* あるいはその変種であると推察される結果を得た。また、上記商品の添加物質として、5-MeO-DIPT, AMTなどのトリプタミン類やharmine, harmalineなどの β -carboline類の存在を明らかにした。(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)

19. 幻覚性キノコ(いわゆるマジックマッシュルーム)中の麻薬成分であるサイロシン、サイロシピン及びそれらの代謝物について、血液、尿、毛髪等の生体試料中薬物分析法を検討した。(乱用薬物基礎研究費)

20. 近年いわゆる痩身用健康食品として広く販売されている雪茶について成分検索並びにプロファイル分析を行った。この結果、各種雪茶製品中には主要二次代謝産物として4種のdepside誘導体が含有されていることが明らかとなった。またこれらの化合物はRTECS検索において問題となる毒性データは存在しなかった。(食品等試験検査費)

21. ガウクルア(*Pueraria mirifica*)に含まれる強力な女性ホルモン様活性を示す特異成分miroestrol及びdeoxymiroestrolに着目し、*Pueraria mirifica*含有製品中の両化合物のLC-MSによる分析法を確立すると共に、国内流通品17製品を買い上げ、当該成分の含有量を測定した。その結果、特異的な成分が検出されない製品が多数あることが判明した。また、DNA分析による基原種の調査を行った結果、上記商品は*P. mirifica*を含有せず、他の植物由来である可能性が非常に高いことが明らかとなった。これらの製品の中には、*Pueraria mirifica* 100%を標榜しているものも存在した。(食品等試験検査費)

22. ビターオレンジ(*Citrus aurantium*)国内流通品18製品を買い上げ、当該成分の含有量をHPLCにより定量分析した。その結果、すべての製品からシネフリンが検出され、製品情報に記載された1日推奨摂取量を考慮して比較したシネフリンの1日あたりの摂取量は、製品により2300倍以上の差があることが明らかとなった。(食品等試験検査費)

23. 既存添加物名簿収載品目リストに収載されている「ユーカリ葉抽出物」並びに「ハウセンカ抽出物」について成分検索を行い、「ユーカリ葉抽出物」より主化合物として没食子酸、フラボノイド誘導体等とともに新規grandinol類緑配糖体を単離、構造決定した。また「ハウセンカ抽出物」から新規ナフトキノン誘導体を含む数種の化合物を得、それらの構造を明らかにした。(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進事業)

24. 既存添加物「アルカネット色素」規格作成に関する

基礎的研究を行い、同色素の主色素成分の5種の立体異性体比を決定すると共に、原料粉末のDNA分析により、基原種の調査を行った。(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進事業)

25. 宮内庁からの移管生薬について、標本目録より、生薬の生産地(出港地)の検討および確認を行った。

26. 徳川家康の薬「烏犀圓」中の配合生薬について、配合される生薬と類似する生薬の顕微鏡的な異同について、主としてセリ科植物を対象に検討した。製剤中に配合される全蝸末を鑑定する際、指標となりうる組織について検討を加え、鑑別の基準となる組写真の作成に取り組んだ。

遺伝子細胞医薬部

部長 山口 照 英

概 要

細胞治療薬や遺伝子治療薬などの先端医薬品の開発では、非常に多様な動きが見られるようになっている。韓国で再生医療への活用を目指したヒトES細胞のクローン化技術の開発が行われていることが明らかになり、再生医療への実現の可能性や倫理的側面についても多くの議論を巻き起こしている。再生医療への大きな期待の一方で、ヒトES細胞の利用や中絶胎児を用いた研究等、倫理面や社会科学的な側面からの議論が必要な要素も多く、国民の合意が得にくい一面があることも現実である。さらに、平成16年9月末に高度医療についての構造改革特区制度が認められるようになったが、この高度医療には、脊髄損傷患者への神経再生といった再生医療や肺がんや先天性免疫不全症などの遺伝子治療等も含まれるとされている。実際に、このような構造特区の実現の可能性がどの程度あるのかはともかく、今後も細胞治療薬(再生医療)や遺伝子治療薬の先端医薬の開発は、大学や医療機関等での臨床研究やベンチャー企業による医薬品開発など様々な形で進められていくものと考えられる。また、医薬品としての開発でなく医療技術の開発といった観点からの開発も含まれており、目指している中身もそれぞれ多様である。しかしながら、このような革新的医療では開発形態や開発ゴールが異なっても、その有効性はもとより治療を受ける患者における安全性や治療薬としての品質は同じレベルで最大限担保される必要がある。このような先端医薬品の品質、安全性、有用性の確保は当部における重要な課題である。また、上記のような細胞治療薬や遺伝子治療薬等の先端技術をめぐる社会的な合意形成にも当部は積極的に国研として関与していくことが求められている。

一方、衛研ではこの間の大きな変化として、平成17年4月に独立行政法人医薬基盤研究所（基盤研）が発足した。基盤研に参加するため当部より3名の研究者が平成16年1月より大阪支所基盤研究第三プロジェクトに異動となるとともに当部との併任となっていたが、平成16年9月1日付で併任が解除され、当部での研究成果を踏まえて、今後は遺伝子導入技術開発を通じた創薬基盤研究に携わることになった。先端技術医薬品では、その品質・安全性確保において、安全設計を考慮した創薬開発が非常に重要な位置を占めており、基盤研とは今後とも緊密な協力関係を維持していくことが有用と考えられる。

ミレニアムプロジェクトの中の「ゲノム・再生医療プロジェクト」の一環として行われた「再生研究」が平成16年度で終了し、ウイルス安全性や細胞特性指標の評価技術等めざましい成果が得られた。さらに、平成17年度より3年間の予定で、「細胞組織利用医薬品の品質・安全性等の評価に関する基盤技術開発研究」が厚生労働科学研究事業としてスタートすることになり、これまでの成果を基礎としてさらなる研究の発展を目指すことになっている。一方、遺伝子治療をめぐる専門家会議が日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の傘の下に設置されて2年が経過したが、この間、X連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）遺伝子治療で発症した白血病に関する問題やウイルス放出の検出等活発な討議が続けられ、いくつかの到達点がICHホームページ上に公開されている。当部でも国内の遺伝子治療の現状に関して、厚生科学課とのタイアップの成果に独自の調査結果を加え、当部のホームページで公開している。また、遺伝子治療の安全性に関わる研究成果についても同時に公開している。このような情報の発信・共有は、遺伝子治療における安全性確保に関して、非常に重要な役割を担っていると考えられる。国研として、このような革新的医療の品質管理や安全性確保のために様々な基礎的研究を行うとともに、国際協力等を通じて行政に科学的根拠を提供していくことが求められている。また、ゲノムアレイ等を用いた診断用医薬品の実用化をめぐる動きも活発であり、このような診断技術の評価に関する取り組みも急務である。このために創薬等ヒューマンサイエンス研究事業等を通じて新たな診断技術の品質や有効性の評価手法について研究を進めている。

人事面に関しては、上記のように平成16年9月1日付で水口裕之主任研究官、川端健二主任研究官、櫻井文教研究員の遺伝子細胞医薬部の併任が解除された。平成16年10月1日付で遺伝子細胞医薬部第2室長に佐藤陽治主任研究官が昇格した。また、平成16年9月1日付で永田龍二主任研究官の本省大臣官房厚生科学課科学技術調整官の併任が解除された。また、平成16年8月より(財)ヒ

ューマンサイエンス流動研究員として竹本浩博士が採用された。平成17年4月より薬洋博士が(財)ヒューマンサイエンス流動研究員として採用された。

海外出張は以下の通りであった。山口部長：ICH 遺伝子治療専門家会議出席（米国；平成16年6月6日～6月11日）；ICH 遺伝子治療専門家会議出席（ベルギー；平成17年5月8日～5月14日）；鈴木室長：生物薬品に関する国際的ハーモナイゼーションに関するシンポジウム（韓国；平成16年10月27日～30日）。

業務成績

生物由来技術部会、医薬品等安全対策部会、医療機器・体外診断薬部会、伝達性海綿状脳症対策調査会、日本薬局方調査会、安全性技術調査会等の薬事・食品衛生審議会各種部会・調査会、厚生科学審議会科学技術部会、(独)医薬品医療機器総合機構における各種委員会・専門協議などに協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療薬及び細胞・組織利用医薬品の特性と品質評価に関する研究

1) 細胞組織利用医薬品・医療用具の品質・安全性等の確保に関する基盤技術開発研究として、①PEI磁気ビーズを用いたウイルス濃縮の最適条件を明らかにすると共に、ウイルス免疫複合体を形成することによりさらに効率よくウイルスを濃縮できることを見いだした。また、ウイルスの感染性の迅速・高感度な検出に感染性PCR法が非常に有用であることを明らかにした。②マイクロアレイを用いた発現解析が、細胞の表現形質としての同一性、及び機能性の保証において有益な情報をもたらすことを、モデル細胞を用いて確認した。③無担体等電点電気泳動とSDS-PAGEを組み合わせた細胞由来たん白質解析法が細胞の特性・品質評価に有用であることを明らかにした。④ヒト血液幹細胞から血管内皮前駆細胞（EPC）への分化誘導系の解析より、EPCを効率よく増幅させるには細胞濃度が重要なことを明らかにした。マウス胚性腫瘍細胞株であるCL6細胞から複数の子株クローンを単離し、分化効率の異なる心筋細胞分化モデル系を作成した。（厚生労働科学研究費補助金）

2) 国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究として、①動物由来細胞治療用医薬品に関するEUガイドラインを中心に最近の国際動向を調査研究し、品質や安全性確保に必要なデータや長期フォローアップについて有用な情報を得た。②遺伝子治療用医薬品に関して、腫瘍溶解性ウイルスを用いた癌治療の現状、腫瘍溶解性ウイルスの欧米における臨床開発動向及び国内の研究状況並びに今後の課題について明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）

3) 遺伝子治療用ウイルスベクターに混入する増殖性ウイルスの迅速・高感度検出法の開発を目的とした研究と

して、これまでに確立した感染性PCR法とウイルスゲノム抽出法により、遺伝子治療用ウイルスベクターに混入する増殖性レトロウイルス及び増殖性アデノウイルスを従来法よりも迅速・高感度に検出可能であることを明らかにした。(文部科学省科学研究費)

4) 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、幹細胞、前駆細胞の増殖支持能を有するストローマ細胞としてSwiss-3T3細胞がOP9細胞と同程度の造血支持能を有することを明らかにした。また、造血支持能のないNIH-3T3細胞との比較により造血支持能に関与する分子の探索を行った。(国立機関原子力試験研究費)

5) 生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究として、①ポリエチレンイミン (PEI) を結合した磁性粒子によるウイルス濃縮法をヒトウイルスへ適用する際の条件を明らかにした。また、PEI結合カラムによりウイルスが除去可能であることを明らかにした。②生物由来製品のウイルス安全性評価を行い、効率的な不活化・除去工程を考慮した製造工程の設計が重要なことを明らかにした。(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

6) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン除去工程評価の方法に関する研究として、①既に上市されている細胞培養技術応用医薬品等について、文献等公表資料に基づく調査研究を行い、これら製品では異常プリオンに関して一定の安全性が確保されていると推定されること、及び類似の製造工程であっても各工程の種々のパラメータの違いにより実際の除去/不活化能が大きく異なることを確認した。②文献等の調査研究に基づき、細胞培養技術応用医薬品等の製造工程における異常プリオン除去/不活化能の評価を行う際に考慮すべき要点を明らかにした。さらに、これを踏まえて、実生産規模の製造工程を適切に反映するクリアランス試験用スケールダウン試験系の設計も行った。(厚生労働科学研究費補助金)

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1) 多形核白血球機能の分子機構並びに各種薬剤の有害作用発現に関する生化学的研究として、前年度に明らかにしたカルシウム結合たん白質S100A8に加え、S100A9がL-plastinに結合することが明らかになり、L-plastinの活性酸素生成酵素の制御にS100A8とS100A9が関与する可能性を示唆した。

2) 細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発を目的とした研究として、プロテインアレイを用いてヒト血管内皮前駆細胞の産生する増殖因子等の網羅的解析を行い、その有用性を明らかにした。(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

3. 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) 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として、好中球への分化過程における増殖制御にPKC ζ が重要な役割を果たすこと、また、G-CSF刺激によりp70S6Kと複合体を形成することなどを明らかにした。

2) 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究として、心血管筋収縮関連遺伝子・たん白質発現を指標とした核内受容体リガンドの毒性・血管形成異常の病理生化学的解析・評価法の検討を行い、評価の指標となり得る遺伝子を同定し、その機能的役割を解析した。(厚生労働省特別研究)

3) 心筋細胞の分化に対する細胞外環境の影響に関する研究として、幹細胞CL6の心筋細胞分化における細胞外マトリックス関連分子の役割を解析した。(文部科学省科学研究費補助金)

4. MFたん白質科学による創薬研究

1) 核内受容体とそのリガンドによる心筋梗塞病態の抑制に関する研究として、甲状腺ホルモンは血管平滑筋において骨細胞分化関連遺伝子を選択的に制御して、動脈硬化病態の1つ、血管石灰化を抑制することを明らかにした。(メディカルフロンティアプロジェクト)

2) 遺伝子制御薬剤の効率的スクリーニング系の開発を目的とした研究として、プロテオミクス技術を用いることにより、核内受容体リガンドやアンタゴニストによる発現制御の網羅的プロファイリングが可能であることを明らかにした。(メディカルフロンティアプロジェクト)

5. 診断用医薬品に関する基礎的研究

1) プロテオミクス手法を応用した新しい診断指標の確立に関する研究として、オンラインナノLC-MS/MS及びオフラインナノLC-MALDI-TOF/TOF質量分析を用いた多角的たん白発現解析による網羅的なたん白質発現解析手法に関して、基礎的な条件検討を行った。

2) DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析の有効性に関する研究として、統計学的手法に頼らない独自のマイクロアレイデータ解析法を確立した。また、マイクロアレイデータの信頼性の検証のため、定量的RT-PCR法を用いた解析結果との比較検討を行った。

3) プライマリーヒト肝・腎細胞を用いた薬剤暴露、遺伝子発現に関する研究として、糖尿病治療薬及びタモキシフェン誘導体による遺伝子発現変化をマウスを用いて解析した。また、GeneChipを用いたヒトとマウスでの遺伝子発現データのブリッジング手法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)

4) プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究として、DNAマイクロアレイを使った診断技術の1つとして注目されているアレイCGH (Comparative Genome Hybridization) 法の有用性とそのデータの評価に関して検討を行った。(創薬等ヒューマンサイエンス

総合研究事業)

療 品 部

部 長 土 屋 利 江

概 要

医療機器の抜本的な薬事法改正が平成17年度4月施行された。昨年度に引き続き、JIS化作業が進められている。また、平成17年度からの改正薬事法で制定された大臣承認にかかる高度管理医療機器において重要な承認基準原案作成作業も急ピッチで行われつつある。当部が重要な役割を果たすとともに、平成17年度は、GLP、GCPなどの法改正にともなう施行のための委員会が開催される予定となっている。

Tissue Engineeringに関しては、わが国の研究活動は高いが、製品化が遅れている感がする。開発現場での知見を製品にもっていくまでには、多くのプロセスと留意すべき事項があり、それらが、開発・研究サイドに理解されていない。材料開発から前臨床・臨床評価と製品化の上では、これらのフローの質的向上とスムーズな連携が必要である。現状では、先端的医療機器の製品化は、なかなか困難であろうと思われる。平成16年度からのヒューマンサイエンス振興財団の研究事業において、再生医療に関心の高い企業8社、再生治療技術と経験があり、わが国を代表する大学の臨床医と当部で産官学共同研究体制を初めて立ち上げることができた。予算は他省の同規模の研究プロジェクトに比べて、一桁低く、厳しい状況にあるが、アクティビティの高いわが国の再生医療のパワーを、なんとか製品化につなげるためには、様々な面からの育成支援が一刻も急がれると考える。2004年度研究成果発表会を2月に開催し、事業参入に関心の高い出席者からの活発な討論もあり、順調にスタートした。継続と創意工夫が重要である。

当部は、これまで、医療機器の生物学的評価など主に横断的なガイドライン作成にかかわり、ISOTC194などの国際会議では、ISO標準化文書づくりに積極的に参画してきている。わが国をはじめ米国、欧州各国の規制に、ISO標準化文書が大きな影響を及ぼす状況にある。当部も、あらゆる局面で積極的に国際標準化を念頭に研究と活動を展開する方針である。何のための規制なのかと考えると、日本初の医療機器開発のための技術支援・材料開発も重要であり、論文のみならず、国内外の患者様に安全で有効な医療機器をお届けするためにも、新規材料開発への努力も重要であると考えます。

医療機器は、細胞・組織・遺伝子などバイオテクノロジー技術利用・環境応答性のインテリジェントマテリア

ルの開発と導入・電気駆動装置の高性能化・小型化など、多くの技術要素が組み込まれつつある。最近では、コンピューターを導入した自動手術支援機器開発やコンピューターシミュレーションによる評価を重視した医療機器の規格整備と製造承認などの新たな国際動向がある。これらの先進的医療機器開発・評価技術において必須な要素となる人材を早急に当部に配置する必要がある。これらの人材は、承認審査・安全対策・日本初医療機器開発と産業化など、厚生労働省の医療機器行政への貢献は大きいことは、関係者には容易に理解されることと思う。

人事面では、平成16年12月31日付けで、中村直仁研究員が、企業の先端的研究所へ就職された。あたらしい職場での活躍を期待する。

平成17年4月1日付けで、20年間当部の研究・行政両面で活躍した五十嵐良明主任研究員が環境衛生化学部第二室長に昇進し、配置換えとなった。新たな部での活躍が楽しみである。

平成14年9月からナノ流動研究員として採用されている柳楽勤博士は、皮膚角化細胞の人工フィーダーの開発をはじめ、多くの業績を上げつつある。

平成16年4月1日付けで、京都工芸繊維大学から玉井将人博士が 崩芽的研究事業「ナノレベルイメージングによる医療材料・細胞界面分子の機能と構造解析」の流動研究員として採用された。ハイドロキシアパタイトを超える新規セラミックス開発に成功しつつある。

平成16年8月1日付けで長幡操博士とリュピン博士がヒューマンサイエンス振興財団研究事業「幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化」の流動研究員に採用され、平成17年3月31日付けで両博士ともに退職された。長幡博士は、藤田保健衛生大学で、リュピン博士は、中国の大学で引き続き、研究を継続されている。長幡博士は、シグナル伝達において、リュピン博士は、精度の高い実験技術において、卓越した能力を示された。

平成16年10月1日付けで、楊軍博士が厚生科学研究医薬品・医療機器等レギュラリーサイエンス総合研究事業「先端技術を活用した医療機器の評価に関する研究」のリサーチレジデントに採用され、平成17年3月31日退職された。楊博士は、以前から当部で行っていたパイオ肝の細胞接着分子に着目した研究を行った。中国の病院の研究部門で引き続き肝臓の研究をされる。

土屋は、ASTM 2004年11月、2005年5月会議、ISO TC194 ノルウェートロムソ会議、ISO TC150バンクーバー会議に出席し、国際標準化のための文書化作業にたづさわった。伊佐間主任研究員は、中国成都で開催された第6回アジア生体材料シンポジウムに(2004年7月)参加し、放射線照射 PLLA シート上における骨芽細胞分化とアパタイト形成について発表した。

業務成績

1. 家庭用品関係家庭用品に関わる毒性試験計画の一環として、(1)計画の策定 (2)分析法の作成 (3)細胞毒性試験を担当した。平成16年度の分析法設定、細胞毒性試験品目は以下の通りであった。

分析法作成：4,4'-チオビス(3-メチル-6-tert-ブチルフェノール)

細胞毒性試験：ナフテン酸亜鉛, 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート, ジエチルセバケート

2. 細胞・組織医療機器, 国際調和, 国内基準

医療機器関係国際標準化機構技術委員会への参加：ISO/TC150「インプラント」年次総会（バンクーバー, 2004.9.13-17, 土屋）に出席した。ISO/TC194「医療機器の生物学的評価」年次総会（トロムゾ, 2004.6.28-7.2, 土屋, 松岡, 中岡）およびTC194SC1会議（ワシントン, 2005.3.8-11, 土屋, 中岡）に出席し、標準化文書作りに関わった。TC194年次総会では、ISO/TC150 WG11も同時開催され 京都大学 堤定美教授（ISO TC150の国内委員長）も出席し「General requirements for safety, marking and for Information to be provided by the manufacturer」の文書化作業が行われた。

物質・材料研究機構主催のVANAS・TEMPS会議（土屋, 伊佐間）に参加した。骨系分野から標準化を進めている。

米国試験材料規格協会（ASTM F04）「組織工学製品の標準化委員会」ワシントン会議（2004.11.8-12, 土屋）、リノ会議（2005.5.18-20, 土屋）標準化会議では、軟骨、皮膚、骨、心臓など重要な標準化作業が行われている。緊急性を要する標準化文書が先行している。

厚生科学研究：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「先端技術を活用した医療機器の評価に関する研究」分担研究者（土屋利江）は、平成16年度から3年間、再生医療技術の把握と、諸外国における最近の規制、ガイドライン等に関する情報を収集する。各個別細胞組織医療機器の国際的専門家・学識経験者とともに、再生医療製品に必要なガイドライン・承認申請マニュアル（案）などの検討・作成に必要な体制を構築した。平成16年は、軟寒天コロニー形成試験とヌードマウス移植試験についてガイドライン（案）を記載した。

3. 医療機器関係国際調和・国内基準改訂等

平成16年10月23日第2回医療機器フォーラムを開催した。テーマは、「医療機器・細胞組織医療機器の前臨床試験等について」である。長尾所長の開会の辞、医療機器の破損事故を防止するための「不具合対策講座」、「コンピューターシミュレーションによる先進的医療技術への貢献と課題」、「前臨床試験としての動物モデル」

等を企画した。本フォーラムの規約と組織体制を公表し、承認を得た。学会とは異なった魅力あるフォーラム作りを目指す。

ISO/TC194国内委員会（土屋委員長）は、年、数回の国内検討委員会や必要に応じてWG（EOGや埋植試験、動物組織安全性）の個別班会議を開催した。TC194では、SC1（Medical Devices utilizing animal tissues and their derivatives）が設置されWG1:Application of risk management, WG2:Controls on sourcing, collection and handing, WG3:Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and Transmissible Spongiform Encephalopathy agents.では、欧州規格原文の全面的な改訂作業が2回の会議で行われている（2004, 6月トロムゾ会議, 2005, 3月ワシントン会議 土屋, 中岡）。

ISO/TC150国内委員会（佐藤）、バイオマテリアル学会標準化委員会（土屋）日本工業標準調査会：医療機器・医療材料の生物学的評価・歯科材料の生物学的評価・コンドーム・透析器・血液回路等のJIS化（土屋, 佐藤, 配島, 中岡）、医療用具技術専門委員会（土屋）、承認基準原案作成委員会（土屋）、人工股関節の衝撃試験標準化委員会（佐藤）など各種規格・基準・ガイドライン作成委員会に出席した。医療機器・医療材料・細胞組織医療機器（生物由来製品）医薬品の専門協議への参加、薬事・食品衛生審議会の6部会（医療材料, 医療機器・体外診断薬, 医療機器安全対策, 生物由来技術, 化学物質安全対策, 器具・容器包装）、細胞組織小委員会、医療機器クラス分類・基準等検討小委員会、GCP等検討小委員会、家庭用品調査会などに療品部の多くのメンバーが協力した。平成16年度特別課程薬事衛生管理コース（国立保健医療科学院）において、医療機器部分の講義・査察演習の企画運営を行うと共に、講義を行った（佐藤）。NEDO事業「生体親和性材料」技術委員会（土屋, 伊佐間）に出席し、専門家としての意見を述べた。

研究業務

I. 医療機器・医療材料の安全性・生体適合性に関する研究。

I-1. プラスチック製医療機器からの添加剤溶出を制御する表面加工法の開発に関する研究

PVC製品に紫外線を照射すると可塑剤溶出は制御できるが、新たな毒性が発現することが判明した。この毒性は、アルゴンガス中で紫外線照射を行うことにより低減されると共に、照射後、還元処理を施すことにより消失することを見出した。また、単純組成のPVCシートは紫外線照射により毒性を発現しないことから、その他の添加剤が毒性発現に関与していることが明らかになった（経常研究費）

I-2. 医用材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究
Balb/c系マウスの脾臓細胞について、ヘルパーT細胞

サブセットのFACS測定における染色条件の最適化を行った(厚生科学研究費)。

I-3. 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究: 金属製医用材料のヒト骨芽細胞の骨分化機能に及ぼす影響評価

新規に開発されたバナジウムとアルミニウムを含まないチタン合金およびニッケルを含まないステンレス合金の骨分化機能に及ぼす影響を評価した。(特別研究費)

I-4. Ni含有金属材料等の安全性評価手法の開発に関する研究

金属・合金材料関連機器の不具合・回収報告を調査すると共に、金属・合金に関する試験規格を調査した。また、埋植用のNi/Ti合金を製造した(厚生科学研究費)。

II. 感染リスク評価に関する研究

II-1. リムルス試験の分析法バリデーションに関する研究

時間到達法によるカイネティック比濁法リムルス試験の定量精度を向上させる手法について検討した。(経常研究費)

II-2. エンドトキシン規格値の設定に関する研究

医用材料のグラム陰性細菌汚染による生体影響を評価し、科学的根拠に基づいたエンドトキシン規格値を設定することを目的として、種々の量のエンドトキシン又は菌体を添加したコラーゲンを試料としてラット埋植試験を行い、組織や臓器への影響、創傷治癒および骨再生に対する影響について検討した(厚生科学研究費)

II-3. 医療用具の製造現場であるクリーンルームの清浄度維持管理に関する研究

1) クリーンルーム内の汚染菌の検出法に関する研究

医療用具は最終的には滅菌され、 10^{-6} の無菌性保証水準を達成した後出荷される。空中浮遊菌、落下菌、付着菌などは測定機器ならびに使用される培地ならびに培地メーカーに拠って結果が異なる。再現性と相関性の良い結果を得るためにクリーンルーム内の汚染菌の検出法について検討した。汚染菌の多くは損傷菌であることが分かった(経常研究費)

2) クリーンルームの新規滅菌法に関する研究

クリーンルームの滅菌方法としては従来はフォルムアルデヒドが主に用いられていたが、その残留限度の厳しさ(0.25 ppm以下の要求)からオゾン、過酸化水素、過酢酸、二酸化塩素などのより安全な滅菌方法に変わりつつある。新規滅菌方法の最大の欠点は表面滅菌に過ぎないことである。そこでこれらの滅菌法の利点を活かし、弱点を克服するための方法について種々検討し、フォルムアルデヒドガス滅菌法に勝るとも劣らない方法を確立することに成功した(経常研究費)。

III. 細胞・組織利用医療機器の安全性・有効性・品質等の確保・評価技術の開発に関する研究

III-1. 放射線照射をうけた天然医療材料の組織再生に及ぼす影響評価に関する研究

ヒアルロン酸存在下でのガンマ線照射処理に伴うエンドトキシンの活性変化、材料の物理化学的变化および正常ヒト骨芽細胞に及ぼす影響について検討した(原子力研究費)

III-2. 幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化

1) 染色体レベルでの評価技術の開発と標準化

正常ヒト間葉系幹細胞を *in vitro* で継代し、継代に伴って増殖速度は低下し、細胞形態も紡錘形から扁平で伸展した形態へ変化することを確認した。倍加時間が長い幹細胞について低濃度長時間のコルセミド処理により染色体標本を作製し、染色体数および構造異常の観察を行なった(HS受託研究費)。

2) 遺伝子発現レベルでの評価技術の開発と標準化

幹細胞の遺伝子発現を調べることによって幹細胞の安全性を評価する方法の確立を目指して検討を行った。16年度は、1) 正常ヒト間葉系幹細胞(hMSC)と2種類の癌細胞との遺伝子発現の比較、2) hMSCの継代数の違いによる遺伝子発現の変化についてReal time RT-PCRを用いて検討した。その結果、幹細胞と癌細胞では細胞増殖や発癌に関わる遺伝子の発現のパターンに差がみられその特徴の違いは明らかであった。しかし一方で、hMSCを *in vitro* で培養を続けることによってその増殖能は低下し、遺伝子発現レベルも変化することも確認された(HS受託研究費)

3) 組織再生評価及び新規材料の開発に関する研究

組織再生を目指した機能性材料を使用した場合、細胞数などの評価が困難になる可能性があるため、その適切な研究試料として、また、新規な再生医療用材料として、機能性を持つ多糖材料の合成を行い、その材料との相互作用による細胞機能への影響を検討した。合成した材料の1つを用いて幹細胞の軟骨細胞への分化誘導を試みたところ、軟骨分化マーカー発現が増大することが認められた(HS受託研究費)

4) 神経再生の評価技術開発

ヒト神経細胞の評価系について遺伝子系を中心に検討し、数種の組織工学用原材料について評価した(HS受託研究費)。

5) バイオメカニクス適合性の分子解析手法の開発と標準化

心筋の正常細胞に物理的ストレスを与え、ストレス応答シグナルの伝達分子をリアルタイムRT-PCR等を用いて解析した(HS受託研究費)。

IV. ナノレベルイメージングによる医療材料/細胞界面分子の機能と構造解析

IV-1. ナノテクノロジーを利用した材料の生体に対す

る影響解析

機能性をもつ官能基やペプチドを導入した多糖材料の合成を行い、その材料が細胞機能に与える影響について検討した。その結果、特定の官能基を有する場合には、種々の細胞機能を促進すること、複数の機能性ペプチドを特定の比率で導入したゲル上では、軟骨細胞の分化が著しく促進されることを見いだした。(厚生科学研究費)

IV-2. 分子解析等に基づく材料界面細胞の発現分子イメージング

修飾ヒアルロン酸による早期遺伝子変化を網羅的に解析し、ヒト皮膚角化細胞の分化促進因子を明らかにし、新規ナノ材料を開発する。

IV-3. 高機能ナノセラミックスとナノ層状空間による分子輸送システムの創製

人工骨補填材として汎用されているハイドロキシアパタイト等を超える高機能ナノセラミックスの開発と成長因子結合ナノ層状空間による高効率輸送システムの合成を試みる。

V. インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

V-1. インプラント機器の埋植情報の集積と分析に関する研究

埋植心臓弁、ステントの埋植情報の追加入力、眼内レンズ摘出事例のデータベースの維持を各学会・医療機関に依頼して行った(経常研究費)。

V-2. 摘出インプラントの分析法の開発に関する研究

眼内レンズ屈折手術学会を中心として、年間百例程度の分析を行った(経常研究費)。

V-3. 医療用具の不具合報告データベースに関する研究

米国の膨大な不具合報告データの検索を容易にするために、一部の機器分類別の検索システムを構築すると共に、Web公開を目指した整備を行った(経常研究費)。

VI. テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

VI-1. 医療機器に併用される抗血液凝固療法最適化に関する研究

人工心臓弁を体に埋植した際の血栓形成の原因となる遺伝子多型を探索することを目的として、16年度は広く日本人のバックグラウンドデータを得るために、日本人の健常人の血液由来のDNAを用いて検討した。ターゲットとした遺伝子は、抗血液凝固薬であるワーファリンの関連遺伝子など7遺伝子で、これまでに日本人で報告されているSNPを中心に計23SNPを選択し、タイピングを行った。その結果、23SNPのうちの2SNPは、100検体全てがWild Typeであったが、他の21SNPはそれぞれmutantが検出され、その頻度はWild Typeが54.5%~99.5%とそれぞれのSNPにより異なった。(厚生科学研究費)

VI-2. パンヌス発生遺伝子解析に関する研究

DNAマイクロアレイで解析するに十分量のmRNAを

パンヌス組織から採取できなかった。

VII. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性情報に関する研究

VII-1. 接触アレルゲンに関する情報の収集・提供に関する研究

1) 日本接触皮膚炎学会「アレルゲン解説書」において、家庭用品関連化合物のうち、ゴム添加剤(メルカプトベンゾチアゾール系・チオウレア系加硫促進剤、p-フェニレンジアミン系老化防止剤)、接着剤成分(p-tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂)等の日本語版、英語版について、2005年版の改定準備を行った(移替予算)。

2) 家庭用不快害虫用殺虫剤に関する「安全確保マニュアル作成の手引き」の作成の検討において、市販製品における製品情報の実態調査を実施した結果、不快害虫用殺虫剤の有効成分について、製品表示あるいはメーカーのホームページに掲載されていることが確認できた(移替予算)。

3) 「化学物質の分類・表示に関する国際調和システム(GHS)に準拠した職業性アレルギー疾患の原因物質の特定及び予防ガイドラインの作成」に向けて、日本接触皮膚炎学会「アレルゲン解説書」等を参照しながら、感作性化学物質リストの作成を進めた(移替予算)。

VII-2. 抗菌防臭加工剤に関する情報の収集・提供に関する研究

メーカーへの問い合わせ・ホームページ検索・市販製品の表示内容の調査等により、特に、ゴム・プラスチック手袋、家庭用繊維製品等に使用されている天然有機系抗菌剤・消臭剤の種類、成分名等の製品情報について実態調査を行った結果、含有成分が明らかでない抽出物・エキス等の使用頻度が高くなってきていることが確認できた(移替予算)。

VII-3. 抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究

消費者アンケート調査、メーカーへの問い合わせ、オンラインデータベース等を用いた情報収集、市販製品の店頭調査等により、①失禁ケア用品等において天然有機系抗菌剤の使用頻度が高かった、②消費者アンケート調査により、抗菌加工製品による健康被害事例では原因究明がほとんど行われなかったことを確認できた。抗菌剤の皮膚感作性評価法としてモルモットマキシミゼーションテスト法(GPMT法)の代替試験法として、非放射性リンバ節増殖法(LLNA法)の妥当性を検討した。抗菌加工試作品(人工皮革)を用いた溶出試験法の確立を進めた(厚生科学研究費)。

VII-4. 家庭用品における製品表示と理解度との関連及び誤使用・被害事故との関連の検証に関する研究(分担研究):家庭用ゴム・プラスチック・繊維製品に起因す

るアレルギー性接触皮膚炎等の慢性的な健康被害に関する原因究明及び発生防止のための情報提供手段としての製品表示の評価に関する研究として、めがね部品、装身具等の身の回り品について、消費者アンケート調査、製品表示のチェック、分析調査等により、①身の回り品による健康被害としては、アレルギー性接触皮膚炎(ACD)が主であった、②ほとんどの場合健康被害は原因不明のままであった、③身の回り品では、ACD等の慢性的な健康被害に関する情報が製品表示、化学物質等安全データシート(MSDS)に具体的に記載されておらず、健康被害防止のための情報提供の伝達手段としてほとんど有効に活用されてこなかったことが確認できた(厚生科学研究費)。

VIII. 家庭用品に含まれる化学物質の皮膚暴露における安全性に関する研究

1) 高濃度の塩素イオンが残留していた、ゴム手袋による接触皮膚炎事例について、引き続き検討を進めた。ゴム手袋のアセトン抽出物の分析調査を実施したが、患者でのパッチテストが実施できなかったことから、原因化学物質の最終的な確認ができなかった(移替予算)。

2) 人工皮革(ポリ塩化ビニル)製の椅子張り地による接触皮膚炎事例において、抗菌剤の2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジンが原因であったことを確認できた(移替予算)。

3) 電子顕微鏡用オイルによる接触皮膚炎事例において、オイル成分が原因化学物質となったことを確認できた。オイル成分について、皮膚刺激性、皮膚感作性を中心に安全性評価を実施し、代替オイルの選定を進めている(移替予算)。

IX. 家庭用品中の化学物質の細胞毒性に関する研究

ニュートラルレッド法により、ナフテン酸亜鉛及び2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレートは中程度の細胞毒性、ジエチルセバケートは弱い細胞毒性物質と判定した。(移替予算)

環境衛生化学部

部 長 徳 永 裕 司
部長事務取扱 早 川 堯 夫

概 要

人事面では、平成16年7月1日付で早川堯夫部長事務取扱が解除となり、徳永裕司第二室長が環境衛生化学部長となった。千葉大学講師内山茂久博士を昨年度に引き続き協力研究員として受け入れ、室内空气中化学物質の暴露評価に関する共同研究を実施した。日本学術振興会外国人特別研究員として、平成15年10月に招へいた

Tarit Roychowdhury博士と一緒にヒ素の暴露による健康影響に関する研究をインドー日本との二国間共同研究として実施した。

室内空気に関わる分野では、東京都内3カ所(霞が関、北の丸公園、新宿御苑)の国設自動車排ガス測定所において、常時測定を実施した。6衛生研究所の協力を得て、50家屋の室内外空气中の揮発性有機化合物約130物質について実態調査を実施し、TVOC測定対象化合物の選定を行った。また、生活環境化学物質の暴露評価に関連して、インターネットを通して全国から約250名のボランティアを募り、秋季及び冬季にパッシブサンプラーによる室内外空气中の二酸化窒素及びカルボニル化合物濃度の実態調査を実施した。

化粧品・医薬部外品に関わる分野では、日本全国の化粧品製造工場で製造されたアイシャドーおよびアイライナー100品目について、タール色素の一斉収去試験を実施した。

水道に係わる分野では、水道水水質管理目標設定項目中の101農薬について、一斉分析法、個別分析法の検討を行った。有機リン系農薬25種について、コリンエステラーゼ活性阻害能を用いた急性毒性に及ぼす農薬の作用の比較検討を行った。マウスES細胞の心筋細胞および神経細胞への分化を移行させるための培養条件を確立した。心筋細胞への分化移行の指標となる遺伝子としてGATA4遺伝子を同定し、分化の進行に従って発現誘導がおきることを明らかにした。

バングラデシュの地下水のヒ素汚染地域でのヒ素被害住民の調査と安全な水を供給するための深層井戸の掘削地域を調査するため、マトラブ地区およびチャパイナワブガンジ地区を訪れ、住民のヒ素被害状況並びに掘削地域の選定を行った。

哺乳動物細胞及び昆虫細胞で発現させた異型CYP2C8の機能解析を行い、R186Gのアミノ酸置換によって酵素活性が野生型の10~20%程度に低下することを明らかにした。

業務成績

1. 室内空気関係

東京都内3カ所(霞が関、北の丸公園、新宿御苑)の国設自動車排ガス測定所において、自動計測器による大気汚染物質(一酸化炭素、窒素酸化物、二酸化硫黄、炭化水素、オゾン、ホルムアルデヒド、浮遊状粒子物質)の常時測定を実施した(環境省環境管理局自動車環境対策課)。

2. 化粧品・医薬部外品関係

化粧品に添加することが禁止されている成分であるアセトヘキサミド及び塩酸シプロヘプタジンの試験法を作成し、報告した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課)

医薬品製造業等一斉監視指導品目として、日本全国の

化粧品製造工場で製造されたアイシャドーおよびアイライナー100品目について、タール色素の確認試験を実施した結果、調査した全ての製品に不適品はなかった。(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

3. 水質関係

1) 水道水質基準における水質管理目標設定項目中の有機リン系農薬9種のオキソソニ体について、GC/MSによる一斉分析試験方法を検討した。(食品等試験検査費, 健康局水道課)

2) 水道水質検査における登録検査機関187機関, 水道事業体97機関および公的研究機関25機関に対して, 臭素酸, クロロ酢酸, ジクロロ酢酸, トリクロロ酢酸の4項目について統一試料外部精度管理調査を行い, 統計解析, 分析技術向上と信頼性確保のための検討を行った。(食品等試験検査費, 健康局水道課)

3) 全国の環境分析機関を対象として環境測定分析用統一試料を用いて外部精度管理調査を実施し, 臭気強度測定に関して精度に影響を及ぼす要因解析を行った。(環境省環境管理局総務課環境管理室)

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) 6衛生研究所(岩手県環境保健研究センター, 山梨県衛生公害研究所, 滋賀県立衛生環境センター, 神戸市環境保健研究所, 高知県衛生研究所及び福岡市保健環境研究所)の協力を得て, 50家屋の室内外空気中の揮発性有機化合物約130物質について実態調査を実施し, TVOC測定対象化合物の選定を行った。また, 10家屋において, 室内外の粒子状及びガス状多環芳香族炭化水素並びに粒子状金属の実態調査を実施した。

(2) 主に浴室内で使用される家庭用品から放散される化学物質について加熱脱着GC-MSによる網羅的な分析法を確立し, 環状シリコン及び抗酸化剤等の測定を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

(3) α -ピネンの酸化生成物であるピノンアルデヒドを合成し, 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体化による分析法を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

(1) インターネットを通して約250名のボランティアを募り, 秋季及び冬季にパッシブサンプラーによる室内外空気中の二酸化窒素及びカルボニル化合物濃度の実態調査を実施した。

(2) 水道水中の消毒副生成物について経気道暴露量を評価するために, 加熱脱着GC-MSによる浴室空気中トリハロメタン類の分析法を確立した。5家庭について予備的な調査を行い, 入浴様式によって暴露量が大きく異なることを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金)。

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品・医薬部外品原料の規格に関する研究

(1) 化粧品に用いられているタール色素の確認・分析を紫外可視吸収スペクトル測定法, 薄層クロマトグラフィーおよび液体クロマトグラフィーで検討し, 市販のアイシャドーおよびアイライナーの実態調査を行った。

(2) 化粧品に配合が禁止されているアセトヘキサミド及び塩酸シプロヘプタジンの試験法を確立し, 市販化粧品, 乳液およびクリーム中への応用を検討した。

(3) 医薬部外品に用いられている美白成分のB16メラノーマ細胞のメラニン産生への影響評価に関する検討を行った。

(4) 三次元皮膚培養細胞に対する各種化学物質の影響評価に関する研究

ヒト表皮角化細胞, ヒト樹状細胞, ヒト皮膚繊維芽細胞から成る三次元培養皮膚モデルにSDS, DNCBなどの皮膚感作性物質を暴露して免疫発現やサイトカイン放出量への影響を検討し, *in vitro*評価法に関する基礎的な知見を得た。

3. 水道水質関係

1) 水質基準の見直し等に関する研究

(1) 水道水水質管理目標設定項目中の101農薬について, 固相抽出-GC/MSによる68農薬の一斉分析法, 固相抽出-誘導体化-GC/MSによる4農薬の一斉分析法, 固相抽出-HPLCによる4農薬の一斉分析法, 固相抽出-HPLCによる2農薬の個別分析法, 誘導体化-HPLCによる2農薬の個別分析法, HPLC-ポストカラム法による3農薬の一斉分析法と2農薬個別分析法, 固相抽出-LC/MSによるポジティブモード22農薬とネガティブモード13農薬の一斉分析法, 固相抽出-LC/MSによる2農薬の同時分析法, LC/MSによる4農薬の一斉分析法, 2農薬のLC/MSによる個別分析法をそれぞれ確立した(厚生労働科学研究費)。

(2) 水道水質基準における水質管理目標設定項目中の有機リン系農薬25種について, コリンエステラーゼ(ChE)活性阻害能を測定し, 阻害活性20%を基準にして, 急性毒性に及ぼす作用の比較検討を行った。P=Sの構造に比べ, P=Oの構造を有する物質の方が毒性を強く示すことを明らかにした。15種のオキソソニ体のChE活性阻害能とADIの間には相関が示唆された。それぞれの有機リン系農薬が低濃度であっても, 共存させることにより理論値とほぼ一致する相加作用を示すことを明らかにした(厚生労働科学研究費)。

(3) 全国12カ所の水道原水と浄水を対象として, ウレア系, スルホニルウレア系, 有機リン系農薬およびそれら有機リン系農薬のオキソソニ体20種の存在実態を調査した。原水および浄水ともジウロンが最も検出率が高かった。有機リン系農薬のオキソソニ体の検出は, 原水中の

プロチオホスオキソンが15.9%であったことを除き浄水においても10%未満と比較的低いことが明らかとなった。農業検出の変動は、使用時期に対応して検出された。原水ではインフェンホス、ダイアジノン、ジウロンが設定値の1%を超えて検出されたが、浄水ではジウロンを除く全ての農業で設定値の0.1%未満であった(厚生労働科学研究費)。

2) 水域環境における内分泌かく乱化学物質の次世代への影響評価法確立に関する分子遺伝学的研究

マウスES細胞の心筋細胞および神経細胞への分化を移行させるための培養条件を確立した。心筋細胞への分化移行の指標となる遺伝子としてGATA4遺伝子を同定し、分化の進行に従って発現誘導がおきることを明らかにした。メダカ成魚に対する17 β -エストラジオール、ビスフェノールAおよび4-*t*-オクチルフェノールの3物質の混合暴露の影響を検討し、それぞれ単独では影響を及ぼさない濃度においても繁殖能力や次世代胚に有害な影響を及ぼすことを明らかにした(環境省地球環境保全等試験研究費)。

3) 水道におけるフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの濃縮機構等に関する研究

汚泥、脱水ケーキ、浮上物質および浄水場送水や返送水に含まれる有機物質のエストロゲン様活性を評価し、浄水過程におけるエストロゲン様活性物質の挙動を明らかにした。汚泥や浮上物質等に選択的にエストロゲン様活性物質が凝集されることが明らかとなった。また、17 β -エストラジオール、エチニルエストラジオールおよびビスフェノールAの濃度を測定し、エストロゲン様活性に対するそれぞれの寄与を検討した。一方、多環芳香族炭化水素類の塩素処理生成物のGC/MS法及びLC/MS法による分析法を確立し、浄水中遊離塩素濃度レベルにおいて塩素置換体が短時間に生成することを明らかにした(厚生労働科学研究費)。

4) 温度応答性ポリマーを用いた環境汚染物質暴露評価

ヒト白血病細胞由来樹立株HL60細胞の好中球様細胞への分化過程において、分化の指標となるタンパク質としてCD18を同定した。代表的な環境汚染物質50物質について、細胞致死率が約20%となる濃度で暴露した際のCD18発現に及ぼす影響を検討し、ベンゾ(a)ピレンやチウラム等が発現を減少させ、クロロピリホス等の有機リン系農薬もしくはそのオキソン体、ハロアセトニトリル、ビスフェノールAや4-*t*-オクチルフェノールなどの内分泌かく乱化学物質が発現を増加することを明らかとした。また、分化誘導の開始前にこれらの化学物質を作用させることにより、CD18の発現に及ぼす影響が増強する傾向を認めた(科学研究費)。

5) 水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する研究

環境水中の畜産用抗生物質、消毒薬、医薬品等の分析法について、高速液体クロマトグラフータンデム質量分析計による分析方法を確立した。前処理法として固相抽出法を詳細に検討し、回収率の高い方法を確立した。正確で再現性の高い分析結果を得るためには、標準添加法による定量法が最も適していることを明らかにした。確立した分析方法を適用し、東京都内に位置する8箇所の水再水センター流入水および放流水を対象に12種の医薬品などについて存在実態を調査した。その中で、検出頻度においても、流入水および放流水中の濃度においても、ベザフィブレートが調査した中で最も高い値を示した(環境省地球環境保全等試験研究費)。

4. 地下水のヒ素汚染関係

1) インドにおけるヒ素暴露評価に関する研究

前年度に引き続いて、インド・西ベンガル州の地下水のヒ素汚染地域を対象に被害住民の尿、毛髪中あるいは食物中のヒ素汚染調査並びにヒ素汚染地下水を灌漑に用いている地域での土壌、農産物中のヒ素汚染調査を行った(科学研究費：特別研究員奨励費)。

2) バングラデシュにおける地下水のヒ素汚染地域において地下水を水道水源とする実現可能性評価に関する研究

バングラデシュの地下水のヒ素汚染地域でのヒ素被害住民の調査と安全な水を供給するための深層井戸の掘削地域を調査するため、マトラブ地区およびチャバイナワブガンジ地区を訪れ、住民のヒ素被害状況並びに掘削地域の選定を行った(厚生労働科学研究費)。

5. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

1) UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の機能解析に関する研究

昆虫細胞で発現させた3種類の異型UGT2B7の機能解析を行い、1192G>A(D398N)の変異によって酵素活性が完全に欠損することを明らかにした(医薬品機構基礎研究推進事業研究費)。

2) 異型CYP2C8の機能解析に関する研究

哺乳動物細胞及び昆虫細胞で発現させた異型CYP2C8の機能解析を行い、R186Gのアミノ酸置換によって酵素活性が野生型の10~20%程度に低下することを明らかにした(医薬品機構基礎研究推進事業研究費)。

食 品 部

部 長 米 谷 民 雄

概 要

食の安全が注目される中で、当部は多岐にわたる食品の規格・基準や表示等に関連して、標準分析法の設定や評価手法の開発を国の中心として遂行している。この数

年、大阪支所食品試験部が廃止されたこともあり、多大な業務を実施している。なかでも、厚生労働本省の依頼による業務が膨大なものとなっているため、全国の地方衛生研究所や登録検査機関と協力体制を組み、わが国の総力を挙げた試験研究体制をとっている。業務の重要性から、平成16年度には残留動物用医薬品担当の研究員が増員され、また、食物アレルギー担当の研究員が補充された。

当部における主要業務は、残留農薬や残留動物用医薬品の分析法の作成、ダイオキシン類の汚染実態や摂取量調査、食品中有害金属の分析法の改良と実態調査、各種汚染物質の摂取量調査、照射食品の検知法の開発、遺伝子組換え食品の検知法の開発、一般食品や健康食品中の有害物質の分析、食品アレルギー表示に伴う特定原材料検出法の開発・評価などである。それに加えて、ヒューマンサイエンス振興財団の受託研究として「医薬品等の有効性・安全性を保证するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究」を行っている。

人事面では、残留動物用医薬品担当の第2室研究員として坂井隆敏博士が平成16年10月1日付けで採用された。

海外出張としては、米谷民雄部長（平成16年9月5日～9月11日）、松田りえ子室長（平成16年9月5日～9月11日）及び堤智昭主任研究官（平成16年9月5日～9月12日）がダイオキシン国際会議2004で研究成果発表のため、ドイツ連邦共和国（ベルリン）に出張した。米谷民雄部長（平成16年9月18日～9月23日）、稲山浩室長（平成16年9月22日～9月26日）及び渡邊敬浩研究員（平成16年9月18日～9月26日）が第118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（セントルイス）に出張した。また、稲山浩室長がAACC/TIA合同年会におけるシンポジウム招待講演のため、米国（サンディエゴ）に出張した（平成16年9月19日～22日）。長岡恵主任研究官はヒトにおける微量元素研究のための国際研究集会で研究成果を発表するため、タイ（バンコク）に出張した（平成16年11月6日～11月14日）。また、同主任研究官は第6回アルミニウムに関するキール会議で研究成果を発表するため、ポルトガル（ブサコ）に出張しBest Presentation賞を受けた（平成17年2月24日～3月4日）。松田りえ子室長が第26回コーデックス分析法サンプリング部会に参加のため、ハンガリー（ブダペスト）に出張した（平成17年4月4日～8日）。また、稲山浩室長と渡邊敬浩研究員は遺伝子組換え食品検知法の講演および技術支援のため、タイに出張した（平成16年8月15日～22日）。天倉吉章主任研究官はワシントン州立大学への1年間の留学を終え、平成16年8月31日に帰国した。

業務成績

(1) 食品衛生法の残留農薬基準ポジティブリスト制導入

に伴う試験法整備を目的として、都道府県の衛生研究所及び食品衛生登録検査機関等の協力の下に、GC/MS、LC/MSによる畜水産物、農作物中の残留農薬一斉分析法及び個別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) 都道府県の8機関の衛生研究所むけに、厚生労働省通知検査法の遺伝子組換え食品の研修を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(3) 遺伝子組換えトウモロコシ検査法の外部精度管理試験を行った。公定法とされている定量PCR法が正確に準用されているか、また準用に当たり機関間でのばらつきが生じていないか等を調査するため、遺伝子組換えトウモロコシを対象とした33機関参加の外部精度管理試験を実施した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(4) 分別・不分別の輸入トウモロコシ検体を対象に、スタック品種トウモロコシの実態調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(5) 食品期限表示を設定するための基礎的検討を行い、また、「食品期限表示の設定のためのガイドライン」案を作成した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(6) 錠剤やカプセル状の形態をした健康食品の過剰摂取による健康被害を防止する目的で、「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検フローチャート」を作成した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(7) 食品からのトリアルキル錫の一日摂取量に関する調査報告を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

(8) 多量に摂取される米・麦等の食品及び乳幼児食中の鉛濃度の実態に関する調査研究を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(9) 食品中の硝酸塩の調理加工による変化に関する調査研究を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

(10) アレルギー物質を含む食品の検査方法を評価するガイドライン策定のための事前調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(11) アレルギー物質を含む食品の検査方法における標準液の規格策定を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(12) JECFAのPTWI（暫定耐容週間摂取量）ではヒ素は無機ヒ素として設定されているため、食品中の無機ヒ素の分別定量法について検討した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(13) 清涼飲料水中のカドミウム、鉛、ヒ素、スズ試験法

の見直しに関する検討を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(14) 食品中のフランの分析法の開発及び市販食品での分析を実施した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部監視安全課）。

(15) 残留動物用医薬品の試験法を検討し，カンタキサンチン試験法，フェバンテル，フェンペンダゾール及びオクスフェンダゾール試験法，ラクトパミン試験法を作成した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(16) 畜水産食品に残留する抗生物質，合成抗菌剤，寄生虫用剤，ホルモン剤等の分析法を作成した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(17) 馬鈴薯の放射線照射線量の測定法の見直し検討を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(18) 照射食品の安全性に関するデータの収集を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(19) 食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会（平成16年7月）において，測定の不確かさの推定について講習を行った。また，検査施設責任者研修会（平成16年8月）において，試験法とバリデーションについて講習を行った。さらに，検疫所における試験検査業務（GLP）研修会（平成16年11月）において，検体採取の重要性について講習を行った。

(20) 国立保健医療科学院の平成16年度専門課程選択科目（毒性学）において，「食品」の講義を行った（平成17年1月）。また，食品衛生管理コース（平成17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，汚染物の摂取量調査，食品中の残留農薬について講習を行った。

(21) 薬事・食品衛生審議会の農薬・動物用医薬品部会，食品規格部会，添加物部会，新開発食品調査部会，表示部会，また，残留農薬等分析法検討会，残留農薬等公示分析法検討会，特別用途食品（個別評価型病者用食品）評価検討会，第8版食品添加物公定書作成検討会，既存添加物の安全性評価検討会，香料評価法検討会，食品添加物安全性等評価検討会，期限表示設定のガイドライン策定検討会，錠剤・カプセル状食品の原材料に係る安全性ガイドライン作成検討会（以上厚生労働省医薬食品局食品安全部），食品の表示に関する共同会議（厚生労働省・農林水産省合同）や外部精度管理調査評価委員会（厚生労働省委託）に協力した。他省庁関係では，食品安全委員会（内閣府），中央環境審議会土壤農薬部会農薬専門委員会，ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査検討会（環境省），農業資材審議会農薬分科会，農林物資規格調査会，動物用抗菌性物質製剤調査会，動物用一般用医薬品調査会，動物用医薬品再評価調査会，動物

用医薬品残留問題調査会，ISO/TC34/WG7 遺伝子組換え分析法専門分科会，科学的食品表示検証技術確立推進委員会（以上農林水産省），農作物等有害物質総合調査検討会（重金属），農用地土壌及び農作物のダイオキシン類等に関する検討会（以上，農林水産省委託），化学物質魚介類汚染調査検討会（水産庁委託），内分泌攪乱化学物質等による食事調査技術検討会（環境省委託），神奈川県化学物質等環境保全対策委員会（神奈川県）に協力した。

研究業績

1. 加工食品中の残留農薬分析法の開発に関する研究（厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究）

加工食品に暫定基準が設定される農薬について，大量注入・GC/MS測定法による植物油中の残留農薬分析法を開発した。

2. 残留農薬の一律基準に係わる分析上の課題に関する研究（厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究）

ポジティブリスト制における一律基準に係わる分析上の問題点を明らかにするため，定量下限の実測，検査における定量限界についてアンケート調査及び文献調査を実施した。

3. スギヒラタケ中の有害成分の分析に関する研究（厚生労働科学研究費・厚生労働科学特別研究）

平成16年に東北・北陸地方を中心に発生した急性脳症の原因究明のため，スギヒラタケの化学分析を実施した。

(1) 日本各地で採取されたスギヒラタケ中の残留農薬及び重金属を分析した結果，他の食品と比べて高い濃度を示すものはなかったが，その中では水銀濃度が注目された。

(2) キノコに元々含まれている成分については，各地からのスギヒラタケについての逆相HPLC-UV分析で共通の数ピークを検出し，それらを単離・精製し，tryptophan, linoleic acid, oleic acid, isoamylamineと同定した。2次元HPLCによりスギヒラタケに特徴的なピークを検出した。

(3) 原因物質候補であったムシモール，ベタイン，イボテン酸，カイニン酸，ドウモイ酸， α -アマニチン，ファロイジンは含まれていなかったが，ドウモイ酸に対する抗体と交差反応性を示す画分を見出した。

(4) スギヒラタケの糖結合性タンパク質（レクチン）を発見し，その少糖結合特異性を解明した。

(5) 高濃度のシアン化物イオンを分析した6検体のうち3検体から検出した。

4. 食品中ダイオキシン類分析の迅速化・信頼性向上に関する研究（厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究）

高速加熱流下抽出装置を用いた市販魚中ダイオキシン類の抽出法，及び高速溶媒抽出装置を用いた植物性食品中ダイオキシン類の抽出法を検討した。

5. ダイオキシン類の摂取量等に関する研究（厚生労働

科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

ダイオキシン及びコプラナーPCBの国民平均1日摂取量は、平成15年度調査では1.33 pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした。

6. 個別食品のダイオキシン類汚染実態調査 (厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

魚介類、肉類について、ダイオキシン類の実態調査を行った。また、魚介類の部位別分析を行った。

7. 食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質 (アレルゲン) の確定、予防・治療法の確立に関する研究 (厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

(1) 甲殻類・軟体動物のアレルゲンは、欧米の患者だけでなく日本の患者においてもトロポミオシンであることが判明した。甲殻類トロポミオシン特異的抗体の作製に成功し、甲殻類トロポミオシンの特異的検知法への応用が期待された。

(2) チェリー、スイカ、バナナに反応する患者血清を用いて、チェリーの30 kDaのタンパク質をThaumatococcus protein (Pru a 2)、スイカの60 kDaのタンパク質 (Cit 1 Bd 60K) をヒートショックプロテイン60 (HSP60) と同定した。また、チェリーのThaumatococcus proteinはメロンの30 kDa付近のIgE結合タンパク質と交差反応性があることが判明した。更に、新規バナナアレルゲンも同定した。

(3) そば加熱処理によりアレルゲンが変化することが示唆された。

8. 遺伝子組換え体の検知に関する調査研究 (厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

(1) 平成15年以降に安全性審査を終了した3系統の遺伝子組換えトウモロコシ (MON863, NK603, TC1507系統) を対象とした新規定量検知法を開発し、また既存のT25系統を対象とした定量検知法の改良を行った。

(2) 昨年度開発した遺伝子組換えトウモロコシ・スタック品種を対象とした検知法を用い、各種輸入トウモロコシ検体を試験することにより、その実施例を蓄積した。

(3) 遺伝子組換えトウモロコシ5系統 (Mon810, GA21, T25, Bt11, Event176系統)、及び遺伝子組換えダイズ (Roundup Ready soy) を対象とした定量PCR法について、適用可能機種を拡充を目的に、複数機種を用いた試験を行い、測定値の比較検討を行った。

(4) 加工食品中の遺伝子組換え食品の定量的検知を目的に、新規定量PCR法を開発し、調製した複数のモデル加工食品について試験する事により、加工影響を評価し、精度の高い定量検知技術を開発するための基礎的知見を得た。

(5) 情報の得られない遺伝子組換え食品を対象とした検知技術の開発を目的とし、これまでに開発された遺伝子組換え食品について網羅的な文献調査を行い、それらに

導入されている遺伝子種、導入方法等について有益な情報を得た。

9. 遺伝子組換え食品の腸内分解性・アレルゲン性に関する研究 (厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

植物油アジュバンドを用いて卵白タンパク質であるオボムコイドをマウスに経口感作してアレルゲン性評価モデルの研究を行った。

10. 食品中のアレルギー物質の同定と表示方法に関する研究 (厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

(1) エビとカニのトロポミオシン (TM) を特異的に検出可能なポリクローナル抗体の調製を目的に、ブラックタイガー精製TM及びTM配列内合成ペプチド (6種類) をウサギに免疫した。

(2) 精製TMに対する抗体調製において、マガキTM及びヒホタテTMを用いて吸収したところ、軟体動物のTMに対する反応性は著しく減弱したが、エビ・カニ類の筋組織抽出液中TMに対する反応性は保持した。従って、調製された抗体はエビ・カニ類のTMに対して特異性の高い検出に適用できることが示唆された。

(3) 調製したペプチド抗体の中には、甲殻類に高い特異性を示すものが存在した。

(4) PCRを用いた検知法の検討では、エビのTMcDNA配列より、エビを特異的に検知する検知primer対を設計した。作成した6種類のprimer対を用いて、甲殻類および軟体類のゲノミックDNAをPCR反応に供した結果、エビ検体のうちクルマエビ属にのみ増幅を示すprimer対が得られた。

11. 担子菌類中の有害物質の評価に関する研究 (厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

(1) 平成16年度に確立したagaritine分析法について、低回収率を示したサンプルについて再検討した。また、吸収・代謝・分布・排泄等の研究に用いるために分析の前処理法を検討し、血漿中のagaritine分析を行い、経時変化を調べた。

(2) アガリクス属キノコ由来の健康食品について、金属の多元素同時分析を行った結果、Cdの値が高いアガリクス健康食品があった。

12. 日常食の汚染物質摂取量および汚染物モニタリング調査研究 (厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

国内に流通している食品に含まれる汚染物質の量と、その摂取量を明らかにするために、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汚染物摂取量調査を実施した。汚染物モニタリングにおいては、全国48カ所での食品中汚染物検査データ30万件を収集し、食品中の汚染物の検出率、複数の汚染物による汚染状況を調査した。汚染物

摂取量調査では、全国9カ所で各食品を通常の調理法に従って調製したトータルダイエツト試料中の汚染物濃度を測定して、1日当たりの汚染物摂取量を推定した。

13. 分析値の信頼性確保に関する研究

(1) 均一化した魚試料を用いて、ダイオキシン分析の内部精度管理法を検討した。ダイオキシン分析精度管理試料(魚)を作製した(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)。

(2) 検量線の不確かさ推定法について検討した(HS財団受託研究)。

(3) 放射線医薬品分析の分析法バリデーションに関する基礎的検討を行った(HS財団受託研究)。

(4) イムノアッセイ法の分析法バリデーションに関する基礎的検討を行った(HS財団受託研究)。

14. 必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査研究(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

2003～2004年度に公表されたトリプトファン製品による好酸球増多筋痛症候群およびアニリン添加ナタネ油による有毒油症に関する文献を調査した。

15. メチル水銀分析法の検討(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

魚介類中のメチル水銀分析法の公定法は、抽出過程でエマルジョンが形成するなどの問題点が指摘されている。そこで、改良法について検討した。

16. 照射生鮮食品の検知に関する研究(原子力試験研究費)

(1) ESR法による照射ドライフルーツ類の検知可能な保存期間を調べた。十分に乾燥した試料を乾燥状態で保存すると1年あまりシグナルが観測可能であった。

(2) 光量子反応を利用する検知法の基礎的検討を行ったところ、中性子発生装置の再現性に難があり、装置の選定などさらに検討する必要があることが分かった。

(3) 細菌を利用する検知法を検討した。染色法を検討したところ、生菌数の試験についてはマイクロ培養法が優れていることが分かった。

17. 電子線照射食品の検知に関する基礎的な検討(原子力試験研究費)

比重の異なる食品について、線量測定法を検討し、比重だけでなくその形の影響を強く受けることが分かった。

18. 酸化ストレスの分子標的と個体レベルでの障害性発現機構に関する研究(文部科学省科学研究費補助金)

チオレドキシソ過剰発現及び遺伝子欠損マウスを用いて、抗酸化システムで重要な役割を担う金属酵素やSH化合物について、HPLC/HR-ICP-MS法により解析した。

食 品 添 加 物 部

部 長 棚 元 憲 一

概 要

当部における主要業務は、香料を含む化学的合成添加物や天然添加物、器具・容器包装、玩具等に関する試験・研究業務である。加えて「食品添加物公定書」の改訂作業及び「食品中の食品添加物分析法」に関する調査・研究等を行った。

近年頻発している食品添加物関連の社会問題に対する行政対応として、引き続き香料の安全性評価法の検討、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、さらに既存添加物の安全性の見直し等の作業に追われた。また当部の大きな業務の一つである食品添加物公定書編纂に関しては、第8版の改訂を目指して食品添加物公定書検討委員会及び作業部会を通して、活発な改訂作業を行った。平成17年5月に最終検討委員会を終え、告示に向けての最終のまとめを行うことになっている。上記の未指定添加物の国主導による指定化、既存添加物の公定書への収載等を含め、近年の添加物問題を反映して多大な規格基準策定作業が集約されることになる。また、食品衛生法の器具・容器包装の規格基準における試験法の大幅な改正に向けて検討を行った。

人事面では、平成17年4月1日付で四方田千佳子第一室長が薬品部第一室長に配置換えとなった。それに伴い佐藤恭主任研究官が第一室長に昇格した。また、平成17年4月1日付けで六鹿元雄研究官が主任研究官に昇格し、佐々木千絵博士が第一室研究員として採用された。

海外出張としては、棚元憲一部長が欧州薬局方(EP)主催の国際会議に出席のためブタペストに(平成16年10月3日～9日)、河村葉子第三室長が第63回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のためジュネーブ(平成16年6月6日～19日)に出張した。

業 務 成 績

(1) 食品中の食品添加物の分析法では、ピオチソの誘導体化HPLCによる定量法を検討した。さらに、電気伝導度検出イオンクロマトグラフィーによるカズノコ加工品中の残留亜塩素酸ナトリウムの定量分析法を策定した(食品添加物分析法策定費、医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(2) 未指定添加物の確認試験法に関する検討では、地方衛生研究所2機関、指定検査機関3機関の参加により、パラオキシ安息香酸メチルの分析法を策定した(未指定添加物対策費、医薬食品局食品安全部監視安全課)。

- (3) 新規指定添加物の規格設定では、ナタマイシン等につき規格の設定に関する検討を行った。(食品添加物策定費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。
- (4) 国際的な食品添加物の指定に関する調査では, ステアリン酸カルシウム, ヒドロキシプロピルセルロース等につき国主導で規格設定に関する検討を実施した(食品添加物策定費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。
- (5) ビール中のオルトフェニルフェノールの含有量実態調査を実施した(食品添加物策定費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。
- (6) 食品中の残留溶媒分析法に関する研究では, 製造基準で残留限度値の定められている6種類の溶媒の分析法についての共同試験を実施した(食品添加物規格基準策定費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。
- (7) マーケットバスケット方式による食品添加物の一日摂取量調査では, 地方衛生研究所6機関の参加により, 酸化防止剤, 防ばい剤, リン酸化合物, プロピレングリコールの摂取量調査を実施した(食品添加物一日摂取量調査費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。
- (8) 第8版食品添加物公定書作成準備のため, 改正すべき品目の各条, 及び新規収載候補とされる既存添加物品目の規格試験法案の妥当性について検討し, 内容を整備した(食品添加物規格策定費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。
- (9) 器具及び容器包装の告示試験法のうち, 有害試験の使用や精度管理等で問題がみられた試験法のうち, 新たに6試験法について改正案を作成した(容器包装規格基準等作成費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。

研究業績

1. 食品添加物の規格基準に関する研究

国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究

食品添加物の国際整合の動きの中で, 食品添加物の規格試験法の国際化を目指した調査研究を推進した。食品添加物の生産量統計を基にした摂取量調査, 香料の品質規格の自主整備に向けた諸外国の規格の比較検討, 日欧米三極での香料の使用量調査のためのデータベースの構築, 残留溶媒試験に関する規制及び分析法の調査研究, 赤外吸収スペクトルの適用拡大, LC/NMRの規格試験法への適用の可能性の検討, 食品添加物の食品中での消長, 変化を追跡する研究を実施した(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。

2. 食品添加物等の安全性に関する研究

既存添加物の安全性確保上必要な品質問題に関する研究
これまでに毒性試験の行われた品目(ウルシロウ, オゾケライト, ホホバロウ, 魚鱗箔等)の成分研究を行った(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。

3. 器具・容器包装等に関する研究

(1) ポリエチレンテレフタレート中のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドに関する研究

ポリエチレンテレフタレート製ボトル入りミネラルウォーター中のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒド含有量に対する微生物の影響を明らかにした。

(2) ポリ乳酸に関する研究

個別規格設定のため, ポリ乳酸の材質試験, 溶出試験等を行い, またその分解性を明らかにした。

(3) エポキシ化大豆油に関する研究

キャップシーリング及びラップフィルムに含有されるエポキシ化大豆油について, その残存実態を明らかにした(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。

(4) 抗菌表示された合成樹脂製器具中の金属に関する研究

抗菌表示された合成樹脂製器具中の金属について検討したところ, 抗菌剤の主成分とされている銀のほか, 亜鉛やチタンが検出された(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。

(5) 器具・容器包装の規格基準のハーモナイゼーションに関する研究

ガラス, 陶磁器, ホウロウ引き製品に関連する3種類のISO規格について検討した(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全全部基準審査課)。

(6) 器具・容器包装関連化学物質の内分泌攪乱作用に関する検討

合成樹脂やゴムの原料, 添加剤等について, 酵母Two-Hybrid試験によりエストロゲン活性を検索した。

4. 食品添加物の有効性に関する研究

アマチャ甘味成分の生合成に関する研究

アマチャの甘味成分の生合成解明と大量生産を目的として無菌培養系と形質転換系を確立した。リゾビウムを用いた形質転換法により, ポリケチド合成酵素遺伝子を導入することに成功した(上原記念生命科学財団研究奨励金)。

5. その他の研究

(1) 無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究

「無菌操作法による無菌医薬品の製造」に関する指針案を作成し, 監視指導・麻薬対策課に提出した。FDAガイドラインやEU-GMP同様, 日本版無菌ガイドラインとして製薬企業や薬事監視の場で活用されることが期待される。無菌製造の一例としてパルス光滅菌によるインフルエンザHAワクチンの無菌性保証及び有効性を検討した。細菌迅速試験法として, マイクロコロニー法を検討し, そのプロトコルの標準化を行った。さらに同法を用いた特定細菌の定量法についても検討を行った。

また、日局指定菌株の特性と維持管理に関する研究として局方に掲載されている25種26株のうち16細菌株について市販同定キットを用いた性状調査を行った。(厚生労働科学研究費, 医薬食品局審査管理課)

(2) エイズ医薬品候補物質のスクリーニングを基盤とした、抗エイズ新薬開発に関する研究

1企業, 4大学及び2国公立研究所から寄せられた合計505サンプルについて抗HIV活性スクリーニングを行った結果, マイクロプレート法では11サンプルに, またマクロファージ好性ウイルスの増殖抑制においても27サンプルと, 延べ38の物質に活性が認められた。スクリーニング法開発としてGFP発現を指標としたindicator cell lineを開発したが, HIVの感染を迅速かつ特異的に検出する事が可能であることから, 抗HIV剤スクリーニングへの応用が可能である。また, リアルタイムPCR法を応用した薬剤のスクリーニング法を検討した結果, 今回設計したプライマーとプローブは, 抗ウイルス薬の薬剤効果判定に有効である事を確認した。この方法は, 新たな作用領域の推定にも応用できる。(厚生労働科学研究費, 医政局研究開発振興課)

食 品 衛 生 管 理 部

部 長 山 本 茂 貴

概 要

平成16年度は, 食中毒菌に関する基礎的研究, 食品等製造工程における微生物制御のための研究, 食品における微生物学的リスクアセスメントに関する研究, カビ毒の検査法に関する研究, 毒検査における精度管理に関する研究, 遺伝子組み換え微生物応用食品の安全に関する研究を進展させた。業務関連では貝毒検査の精度管理, 乳児用調製粉乳中のエンテロバクターサカザキ汚染実態調査, 冷凍食品の規格に関する調査を行った。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, 食品衛生監視指導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。また, 前記3名に加え春日文子第3室長が講義を担当した。調査研究として, 1) 食品由来リステリア症に関する研究, 2) サルモネラ菌の制御に関する研究, 3) カンピロバクターの病原性に関する研究, 4) BSEの検査月齢変化によるリスク変動に関する研究, 5) ビブリオバルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究を行った。人事面では, 平成16年10月1日付けで春日文子が安全情報部第2室長から食品衛生管理部第3室長に配置換えとなり, 平成17年4月1日付けで鈴木穂高研究員が主任研究官に

昇格した。山崎学博士と金台運博士を厚生労働科学研究費補助金の流動研究員として引き続き採用した。岡山県, 岡山市, (財)食品薬品安全センター日本冷凍食品検査協会, 日本食品衛生協会からそれぞれ1名の研究生, 実践女子大学と東京農業大学から2名ずつ, 東京家政大学と麻布大学から1名ずつの実習生を受け入れた。海外出張に関しては, 山本茂貴部長は平成16年6月14日から16日まで「畜産物の検査と衛生に関する国際セミナー」で発表するため韓国に, 平成16年11月6日から14日まで第39回UJNR有毒微生物専門部会出席のため米国アトランタに, 平成17年3月12日から21日まで第36回Codex食品衛生部会に出席のためアルゼンチン ブエノスアイレスに出張した。五十君静信第1室長は平成16年9月10日から17日までスウェーデン ウプサラで開催された第15回International Symposium on Problems of Listeriosisに, 引き続き19日までデンマークコペンハーゲンにてデンマーク政府とのリステリア国際研究につき打合せを行い, 平成16年10月4日から10月9日まで遺伝子組換え微生物の安全性に関する情報収集で米国ノースカロライナ大学およびイリノイ大学を歴訪し, 平成16年11月6日から14日まで第39回UJNR有毒微生物専門部会出席のため米国アトランタに出張した。春日文子第3室長は平成16年10月10日から23日まで国際食品微生物規格委員会年次会議ならびに中国食品科学技術院との合同シンポジウムに参加するため中国杭州ならび到北京に, 平成16年12月4日から10日までSRA年次会合出席のため米国パームスプリングスに, また平成17年4月10日から16日までJICAマレーシア食品衛生強化プロジェクトにおける短期専門家としてマレーシア国クアラルンプールに出張した。岡田由美子主任研究官は平成16年9月10日から17日までスウェーデン ウプサラで開催された第15回International Symposium on Problems of Listeriosisに参加した。伊藤嘉典主任研究官は平成16年11月1日から12月28日までベトナム社会主義共和国ハノイに出張し, JICAベトナム社会主義共和国食品工業研究所強化計画に参加し, マイコトキシン分析技術の定着ならびに応用技術の指導を行った。鈴木穂高研究員は平成17年3月14日ペンシルベニア大学への1年間の出張から帰国した。

研究業績

平成16年度は以下の研究を行った。食中毒菌に関する基礎的研究として,

1. 食中毒菌の薬剤耐性に関する疫学的・遺伝学的研究
食品からのカンピロバクターの検出法を確立し, 鶏肉を中心とする市販食品からのカンピロバクターの分離を試み耐性獲得状況の検討を行った。
2. 無調理摂取食品におけるリステリア食中毒の予防に関する研究

イクラ、スモークサーモン等の無調理摂取食品における製造工程のリスティアの汚染実態を明らかにした。

3. 食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用

食中毒起因細菌の病原因子等をマーカーとし、食品中における当該細菌の存在を特異性高く、高感度かつ迅速に検出する手法を検討し、対象とする抗原を特定した。

4. ウシ由来腸管出血性大腸菌 O157 の食品汚染制御に関する研究

ウシ、食肉、ヒト臨床由来株について、病原遺伝子の保有状況を調査した。また、毒素型の分布の相違と一致する遺伝子の保有を明らかにした。

5. 食品中における腸管出血性大腸菌 O157 の VNC 期特異的検出法に関する研究

VNC 期への誘導が食品中に含まれる複数のストレス因子により生じることを示した。さらに蘇生能を有した VNC 期で有意に発現する因子の同定を行った。

6. 食鳥肉のカンピロバクター菌による食中毒の制御に関する研究

食鳥肉中のカンピロバクター汚染実態を調べると、高率、高濃度に汚染されていた。

7. リスティアの環境抵抗性に関する研究

リスティアの 2 種の σ 因子コード遺伝子の欠失変異株を作成し、その食塩及び低温耐性能の変化とその機構について解析した。

10. 人畜共通感染症原因菌の疫学及び原因菌の環境適応に関する分子遺伝学的研究

リスティアの食塩耐性に関わる遺伝子 *rel* の発現調節機構を σ 因子コード遺伝子の欠失変異株を作製して解析した。

11. ビプリオバルニフィカス (Vv) による重篤な感染症に関する研究

Vv 感染症は年間 20 例程度発生していた。患者や由来株における PCR 法を確立し、特異的なプライマーを開発した。食品からの Vv の分離法を開発し、それに基づいて魚介類を調査した。その結果、海水温が 20℃ を超える海域から分離され、貝類を中心として魚貝類から分離された。肝硬変、肝癌、アルコール性肝炎などの肝臓に基礎疾患を持つ人が重篤な敗血症に陥る可能性が高いことが明らかとなった。

アフラトキシンの検出に関する研究として、

1. 腸内細菌によるアフラトキシン B1 の分解に関する研究

腸内細菌 *Morganera morganii* の産生する beta-phenyl ethylamine がアフラトキシン B1 を分解することから芳香族アミンによるアフラトキシン B1 の分解産物について検討し、8 種類のアフラトキシン B1 分解産物が得られた。

2. 食品中のアフラトキシン分析法に関する研究

イムノアフィニティーカラム法について検討した。

3. 牛乳及び乳製品中のアフラトキシン M1 の汚染調査 牛乳中のアフラトキシン M1 実態調査を行った。

4. 穀類及び穀類製品に含まれるデオキシニバレノールの分析法開発

GC-FID と GC-MS の測定結果の比較検討を行った。

食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、

1. 食中毒菌のリスクアセスメントに関する研究

BSE の定性的リスクアセスメントモデルを構築し、検査月齢を 20 ヶ月以上に変更した場合のリスクの変化を検討した。その結果、ほとんどリスクの変化は無いことが推測された。

2. 食品を介する家畜・家禽疾病のヒトへのリスク評価及びリスク管理に関する研究

市販食品のリスティアによる汚染に関する文献調査から、発生リスクを検討する基礎データを作成した。

3. 食品を介する家畜・家禽疾病のヒトへのリスク評価及びリスク管理に関する研究
食肉用家畜ならびに家禽の疾病のうち、ヒトへの感染がはっきりしない疾病、ならびに家畜および家禽に対しては明らかな疾患を起こさないものの、ヒトへの健康被害を起こす病原体の汚染に関する文献調査をおこなった。

4. 食品由来のリスクの解析と管理、情報交換、教育に関する総合的研究

食品安全確保システムについて包括的に情報収集を行い、体系的な整理と課題の抽出を行なうと共に、BSE プリオンのヒトへの暴露をモデルに解析手法の開発した。

5. 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究

食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究のうち、リスク評価のための基礎データ収集として、食品微生物に起因する急性胃腸炎疾患の実被害数推定のため研究を行った。

遺伝子組み換え微生物応用食品の安全性に関する研究として、

1. 遺伝子組み換え微生物の安全性に関する研究

乳酸菌およびモデル組換え乳酸菌を用いて、動物腸管内での遺伝子の漏出、免疫源となる微生物の安全性をどの様に評価して行くべきかを示した。

2. バイオテクノロジーを利用した食品汚染微生物の制御に関する研究

乳酸菌表層に、病原関連因子を遺伝子組換えにより固定化発現し、より効果の高い組換えワクチンの開発を試みた。作出した組換え体を動物に投与することにより、その免疫効果を検証した。

貝毒検査における精度管理に関する研究として、

1. 麻痺性貝毒検査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

麻痺性貝毒検査法において、マウスへの接種時間につ

いては特に規定されていないが、マウスの生理的な状況によって毒素への感受性が変わる事を推測し、ゴニオトキシンを用いて、空腹時と満腹時で、毒素への感受性に差が有る事を実証した。

2. 下痢性貝毒検査用精度管理試料作成にかかわる種々問題点解決のための研究

下痢性貝毒検査用資料は、 -20°C 程度の冷凍庫で長期保存をすると、遊離脂肪酸が生成され、その影響で、マウスを用いた試験で擬陽性の判定が出る事が知られている。精度管理用の試料を配布する時の予備試験として、擬陽性の判定の原因となり得る遊離脂肪酸の簡便な測定法について検討した。

食品等の調査として、

1. 対EU輸出用ホタテの検査法の外部精度管理

下痢性貝毒の検査用資料を作製し、外部精度管理を行った。

衛生微生物部

部長 高鳥浩介

概要

当部における主要業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療用具、食品等に関連する有害微生物およびその代謝産物に関する試験研究である。健康被害の観点から重要な業務を担っておりこれらの責務を構成4室で実施し、医薬品、食品等の安全にかかわる微生物やその代謝物の試験研究を精力的に遂行してきた。この一年間の衛生微生物部の概要をまとめた。

人事面では、平成16年4月1日付けで大西貴弘研究員が主任研究員に昇格した。

職員以外の動きでは、客員研究員として小沼博隆教授（東海大学海洋学部）、協力研究員として服部誠助教授（東京農工大学農学部）、角田正史助教授（北里大学医学部）、太田利子助手（相模女子大学学芸学部）、畑尾史彦助手（東京大学医学部）を受け入れ、共同研究を進展させた。

所外業務として、高鳥部長は国立保健医療科学院を併任して食品衛生に関する自治体職員の指導を担当した。それに併せて宮原室長、小西室長は同院の研修講師をした。高鳥部長と小西室長は、11月第39回日米有毒微生物専門部会（UJNR）日本側委員として米国アトランタ・米国疾病センター（CDC）に出張し、食品衛生行政の意見交換ならびに細菌、マイコトキシン等に関する研究報告を行った。高鳥部長は、4月JICA支援による食品安全国家プログラムの事前調査として、食品安全に関わる検査技術支援と衛生管理手法の強化プロジェクトを

協議するためチリ共和国、また、6月文部科学研究課題のマイコトキシン調査でタイに出張した。小西室長は、12月中国北京で行われたアフラトキシンにかかわる食品中の分析法研修会、3月米国ニューオーリンズで開催された米国毒性学会に発表のため出席し、さらに4月マレーシアでJICA支援によるマイコトキシン研修指導を行った。

委員審査委員等では、食品安全委員会専門委員、薬事・食品衛生審議会臨時委員、(独)医薬品医療機器総合機構専門委員、農林水産消費技術センター食品安全管理システム（ISO/TC34WG8）専門分科会委員、学校給食衛生管理推進指導者派遣・巡回指導委員、国際酪農連盟日本国内委員会微生物・衛生専門委員、農水省地域食料産業等再生のための研究開発等事業評価委員等として協力した。

業務成績

1. 注射薬2件について特別審査を行った。
2. 調理工程におけるカビ毒減衰に関する試験および加工食品中のカビ毒分析法の開発

食品中に含まれるカビ毒の中で、オクラトキシンA及びフモニシンについて、調理工程における減衰率の比較検討を行った。また、分析法が確立していない加工品に含まれているカビ毒（アフラトキシン、オクラトキシン）に関する分析法の開発を行った。

3. トータルダイエツト標品中のカビ毒汚染調査

国民のカビ毒に対する暴露実態を把握するために国民栄養調査の結果から作られたトータルダイエツト標品に含まれるトリコテセン系マイコトキシンの汚染量を調査した。

4. TSY株の保存

現在真菌923株を保存し日本生物資源学会のもとで菌株譲渡を行っている。

5. その他

JICA派遣研修生に対して食品微生物およびカビ毒の技術講習を行った。

研究業績

1. 内毒素に関する研究

(1) 内分泌かく乱作用が疑われている化学物質18種について、内毒素により引き起こされるマクロファージからのTNF- α および一酸化窒素産生に与える影響を検討し、いくつかの化学物質がこれらの産生を増加または減少させることを見出し、内分泌かく乱物質が内毒素により引き起こされる感染症に影響を与える可能性があることを示唆した。

(2) マクロファージをTLR2、TLR4およびTLR9の刺激薬で持続的に刺激すると、TLRの刺激伝達の刺激伝達で必要不可欠な役割を果たしているIRAK-4蛋白が減少することを見出し、各TLR間の交叉耐性の成立にこの

IRAK-4 蛋白の減少が関与している可能性を指摘した。

(3) 弱いアゴニスト活性を有する化学合成 lipid A 誘導体 ER-803058 が毒性が低く過剰な免疫抑制も引き起こさずにエンドトキシン耐性を誘導できることを見出した。

2. 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究

我が国でまだ基準値が設定されていないが国際的に対応が急がれているカビ毒を対象に、基準値設定の根拠となる科学的基礎データを得た。トータルアフラトキシン、オクラトキシン A、フモニシンの3種類のカビ毒を対象とした汚染実態調査、わが国の国産小麦で汚染が問題になっているニバレノールの慢性毒性試験、モンテカルロ・シミュレーション法による日本人のナッツ類からのアフラトキシン B₁ 暴露量の推定、トータルアフラトキシンの毒性評価に関する文献調査をおこなった。

3. カビ毒試験法の改良に関する研究

食品中のカビ毒汚染はヒトや産業動物に健康被害を起すことが知られている。近年分析法の発達により、単一の食品に複数のカビ毒が汚染していることが報告されるようになり、複合汚染による健康への影響も国際機関の毒性評価において問題になりつつある。しかし、現在のところ複数のカビ毒の分析の方法はほとんど開発されていない。本研究では、穀物に多く汚染事例のあるフザリウム属カビ毒7種類を1回の前処理で一斉分析できる方法を確立した。

4. スギヒラタケ中の有害成分の分析に関する研究

東北・北陸地方を中心に発生している急性脳症の原因究明にあたり、発症への関与が疑われているスギヒラタケ (*Pleurocybella porrigens*) について、付着あるいは着生している主要なカビの分離、ならびにスギヒラタケのカビ毒汚染を調べた。その結果、*Trichoderma* 属菌と *Cladobotryum* 属菌が分離された。カビ毒汚染に関しては、供試したスギヒラタケ6検体のうち2検体から免疫毒性のあるトリコテセン系マイコトキシンが検出された。また、腎毒性のあるシトリニンと免疫学的検出法では同様に反応する物質が6検体のうち5検体から検出されたが、確認試験の結果シトリニンではなかった。今後はシトリニン類似物質の同定とその毒性および急性脳症との因果関係を検討する必要がある。

5. 細菌性食中毒の予防に関する研究

生食用の食肉、野菜、香辛料とかかわる腸管出血性大腸菌およびサルモネラ食中毒予防に関する基礎研究を開始した。また近年問題視されてきているカンピロバクター、ビブリオ、リステリアについてもそれぞれ原因食品での生態及び検査手法に関して地研の協力を得ながら研究をはじめた。16年度から3カ年の予定であり、初年度はリスクアセスメントのための基礎データを収集した。

6. 食品に付着・汚染する真菌の研究

現在の玄米の真菌汚染状況を40～50年前の状況と比

較し、ほとんど改善されていないことを明らかにした。また、国産玄米の一部から *P. islandicum* が分離され、分離された株に毒素産生能がある可能性を示唆した。

7. 抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究

抗菌剤として生活用品に用いられている抗菌剤および防カビ剤のカビ抵抗性を検証した。

8. 居住環境に基づく感染性疾患とその予防に関する研究

住環境中の真菌の制御管理として掃除機、空気清浄機、除湿器等による真菌除去効果を検討し、真菌の具体的制御について提案した。

9. 空調システムにおける微生物汚染の実態と対策に関する研究

酵素抗菌フィルタ、イオンクラスターによる微生物汚染の抑制効果について検証した。

10. 真菌性ズーノーシスの多様化とその発症要因の解明

ズーノーシス原因真菌の生物活性と起病性との関係について検討した。

11. 外断熱工法と居住空間のカビ防止に関する研究

季節的なカビ測定により断熱工法の違いによるカビ発生への影響を検討した。

12. 形質転換実験系における発がんプロモーターによる遺伝子発現変化の解析

発がんプロモーターによって発現が変動する遺伝子として上昇するもの7、低下するもの6を報告した。

13. プリオン蛋白の細胞内動態と食品試験への応用及び異常型プリオンの処理方法の能力評価に関する試験研究

ヒトグリオブラストーマ細胞株 T98G がスプライス変異型プリオン蛋白質の mRNA を発現する事を明らかにし、スプライス部位を横断したエクソン結合部位に特異的な配列を有するプライマー (exon-exon junction primer) を設計してスプライス変異型 PrP の mRNA を検出する RT-PCR を確立した。

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。

平成16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) MFタンパク質科学による創薬研究, 5) 医薬品の品質確保に関する研究などを行った。主な研究プロジェクトとしては前年度から引き続き、「プライマリーヒト肝・腎細胞を用いた薬剤曝露、遺伝子発現に関する研究」、「紫外線照射における健康影響とその予防に関する研究」、「超短半減期核種の新規導入反応の開発及びPET用イメージング剤への応用」、「核内レセプター変異疾患に対する薬物の分子設計と合成」及び「不正薬物流通に関する研究」を行った。

人事としては、丹野雅幸主任研究官が平成17年3月31日をもって定年退職された。丹野主任研究官は昭和47年4月国立衛生試験所に入所され、以来33年にわたって当部で活躍され、NOの化学を初め多くの業績をあげられ、当部の発展に多大の貢献をされた。平成17年度以降は客員研究員として研究協力をさせていただくこととなる。丹野主任研究官の退職により当部は部長を含め4名の体制となる。研究官の新規採用による研究体制の立て直しが急務である。

研究員の受け入れに関しては、昨年度に引き続き末吉祥子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助教授）、田中直子博士（大妻女子大学家政学部助教授）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（財乙卯研究所研究員）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オキシコレステロールの研究に従事された。貝沼（岡本）章子助教授（東京農業大学応用生物科学部）、西川可穂子博士（防衛医科大学校）は、協力研究員としてリンのNMRに関する研究を実施している。

国際会議のための外国出張としては、奥田が平成16年6月6日より10日まで米国、ワシントンDCで開催された日米EU医薬品規制調和専門家会議に出席し、「製剤開発」ガイドライン作成に関する検討に協力した。また、栗原室長が平成16年9月5日より10日までチェコ、プラハで開催された28th European Peptide Symposiumに出席、計算機を用いたオリゴペプチドのコンフォメーション予測に関する発表を行った。

厚生労働省試験研究機関共同利用大型機器（傾斜磁場型600 MHz核磁気共鳴装置）及び所内共同利用機器（500, 400, 400 MHz核磁気共鳴装置）の管理は、栗原第二室長及び福原第一室長が行った。

業務成績

（独）医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の規格の作成及び収載品の化学名や構造式の決定と改正並びに新医薬品審査、医薬品一般名称（JAN）の作成に協力した（末吉、栗原、奥田）。また、薬事食品衛生審議会薬事分科会化粧品・医薬部外品部会、毒物劇物調

査会活動、食品安全委員会、国際調和作業に協力するとともに（以上奥田）、東京税関業務部分析部門の活動に協力した（福原）。

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) 抗腫瘍活性を指向したN-オキシド基を持つ種々のアミドキシム誘導体を合成した。（一般研究費、平成13-16年度）

2) 乳ガン治療薬のタモキシフェンの酸化代謝物と類似構造を有する抗酸化剤レスベラトロールについて毒性軽減と抗酸化能の増強を目的とした誘導化を行った。（厚生労働科学研究費補助金、平成14-16年度）

3) 1-amino-2,6-anhydro-1-deoxy-D-glycero-D-ido-heptitolを骨格とした化合物群の合成を行い、標的タンパク質に結合する有用な化合物が得られた。（一般研究費、平成14-16年度）

4) 植物から抽出されるキサントン誘導体は、リボフラビンの光増感作用によるDNA損傷を強力に抑制することが明らかとなり、太陽紫外線発がんや光過敏症に対する化学予防剤への応用の可能性が示された。（厚生労働科学研究費補助金、平成14-16年度）

5) 昨年度に引き続き、固相担体をシリル源とする簡便なアセタール化反応の条件を検討した。（一般研究費、平成14-16年度）

6) スチルベンの変性誘導体が、光照射下、効率良くNOを発生することをESR測定により明らかにした。（一般研究費、平成11-17年度）

7) 固相反応によるFDGの新規合成法を開発した。（文部科学省原子力研究費、平成14-17年度）

8) N結合型糖鎖の鍵化合物である、糖アスパラギン酸誘導体を合成するため、ダイレクトN-グリコシル化反応の検討を行った。（一般研究費、平成14-17年度）

9) 可食植物からの抗酸化成分の探索及び代表的なフラボノイド系抗酸化物質を医薬品シーズとした誘導化を行った。（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業、平成16-18年度）

10) リスクフリーな固相担持試薬の開発を検討した。（一般研究費、平成16-18年度）

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) 赤ワインの抗酸化成分のレスベラトロールの類似体を合成して、DNA損傷反応についての構造活性相関を検討した結果、4位の水酸基が活性酸素の生成に関与していることが明らかとなった。（一般研究費、平成9-17年度）

2) ビタミンEのラジカル消去作用について溶媒影響を検討した結果、非プロトン性溶媒と水やアルコール等のプロトン性溶媒ではラジカル消去機構が異なることを明

らかにした。(一般研究費,平成12-16年度)

3) 大気汚染物質として代表的なジニトロピレンはニトロソ体へと還元代謝されると活性酸素を発生して塩基選択的DNA損傷を引き起こすことを明らかにした。(一般研究費,平成14-17年度)

4) 合成麻薬MDMAのプロファイリングに資する不純物情報の収集を目的として,現在公開されている合成ルートを試み,反応過程で生じる副生成物を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金,平成14-16年度)

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1) 分子シャペロンが認識するN結合型糖鎖のプロセッシング酵素と特異的に相互作用する化合物が得られた。(一般研究費,平成14-16年度)

2) 2位にヒドロキシアルカンを持つリガンドの設計と合成を行った。(文部科学省原子力研究費,平成15-16年度)

3) タモキシフェンの活性代謝物である4-ヒドロキシタモキシフェンについて毒性軽減を目的とした誘導化を行った。(一般研究費,平成14-16年度)

4) A環修飾ビタミンDの設計および合成を行った。(一般研究費,平成16-17年度)

5) キラルアミノ酸によるオリゴペプチドのシュミレーション予測とX線構造の結果がよく一致することを明らかにした。(一般研究費,平成16-17年度)

6) 糖鎖プロセッシング酵素阻害剤の高速スクリーニングに適した基質の設計を行った。(一般研究費,平成16-17年度)

4. MFタンパク質科学による創薬研究

1) PPARのリガンドの合成を行った。PPARのX線構造を基にリガンドの設計を行った。(基盤研究推進事業,平成13-17年)

5. 医薬品の品質確保に関する研究

1) 改正薬事法下における製造方法に関する承認内容と軽微変更の取扱いを検討した。(厚生労働科学研究費補助金,平成15-17年度)

2) わが国のキラル医薬品に関する承認審査の現状を分析した。(厚生労働科学研究費補助金,平成15-18年度)

以上の研究は,今井耕平,川村義彦(芝浦工業大学工学部:浦野四郎教授),山内明日香,増田 雄(日本大学生物資源科学部:奥忠武教授),小原美紀,松村友博(東京理科大学理学部:斎藤慎一助教授)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,日本ビタミン学会第56回大会(長岡),第14回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(静岡),第26回日本フリーラジカル学会(山形),第11回日本がん予防研究会(東京),IUPAC ICOS-15(Nagoya),28th European Peptide Symposium(Praha),第2回医薬品品質フォーラム(東京),日本応用糖質科学会平成16

年度(第53回)大会(鹿児島),第12回糖質関連酵素化学シンポジウム(鹿児島),第30回反応と合成の進歩シンポジウム(札幌),APIPS-JPS 2004(Fukuoka),第43回電子スピンスイエンズ学会年会(東京),第37回酸化反応討論会(大阪),第33回日本環境変異原学会(長崎),PDA製薬学会第12回年会第3回医薬品品質フォーラム国際シンポジウム(東京),11th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine(Virgin Islands),第23回メデイシナルケミストリーシンポジウム(筑波),日本レチノイド研究会第15回学術集会(東京),第19回日本フリーラジカル学会関東支部会(東京),第3回 ISPE日本本部冬季大会(東京)第16回ビタミンE研究会(山口),日本PDA製薬学会 技術教育委員会セミナー,日本化学会第85春季年会(神奈川),日本薬学会第125年会(東京),2005年度農芸化学会大会(札幌)で行った。

また論文発表としては, Mutat. Res., Bul. Chem. Soc. Jpn., ITE Lett. Batt. New Tech. Med., Polycycl. Aromat. Comp., Chem. Res. Toxicol., Org. Biomol. Chem., Bioorg. Med. Chem. Lett., Angew. Chem. Int. Ed., J. Org. Chem., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., Peptide Science, J. Carbohydr. Chem., J. Appl. Glycosci., Biochem. Biophys. Res. Commun., 医薬品研究等の学術誌,単行本並びに創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業,科学技術研究費補助金報告書,厚生労働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 澤田 純一

概要

平成16年度の研究業務として,3つの大課題,免疫系細胞の機能に関する研究,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,薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究を継続して行った。昨年度と同様に,内容的には,遺伝子組換え食品のアレルゲン性評価に関する研究及び薬剤反応性遺伝子の多型解析に大きな重点を置いて業務を行った。

遺伝子組換え食品の安全性に関しては,昨年度に続き,アレルゲン性評価のための種々の試験系の検討・開発を行ったが,新たに相同性検索に用いるためのアレルゲンデータベースの構築を行なった。

薬剤反応性遺伝子の多型解析に関しては,「薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」を行うためのプロジェクトチームの中核として,多型解析及び機能解析を担当し,日本人の薬剤反応性遺伝子の中,約

30種につき詳細な遺伝子型を明らかにした。今後の薬剤の安全性評価や適正使用に必要なとされる多くの基盤的情報が得られている。

また、手島第一室長を中心にRI管理に関する業務を行った。本年度においては、平成17年3月25日に文部科学省の立ち入り検査を受けた。

外国出張は、以下の通りである。澤田部長、ICH S8 (免疫毒性) 専門家会議に出席 (平成16年6月6日～12日、米国・ワシントン)；澤田部長、OECD第9回新規開発食品・飼料に関するタスクフォース会合 (平成16年10月10日～15日、フランス・パリ)；手島室長、第10回国際毒科学会で発表 (平成16年7月12日～17日、フィンランド・タンペレ)；手島室長、ILSI-HESIタンパク質アレルギー性評価技術委員会で発表 (平成17年2月21日～25日、スペイン・マヨルカ)；斎藤室長及び前川主任研究官、第8回国際臨床薬理会議で発表 (平成16年8月1日～6日、オーストラリア・ブリスベン)；中村研究員、第12回国際免疫学会で発表 (平成16年7月18日～23日、カナダ・モントリオール)。

研究業績

1. 免疫系細胞の機能に関する研究

(1) 「国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び安全性の評価に関する研究」の一環として、「免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究」を行い、ICHでのガイドライン作成に向けたアンケート調査を行い、その結果を基にICHガイドライン案 (Step 2) の作成を行った (厚生労働科学研究費)。また、マスト細胞の活性化シグナル伝達を解析するため、抑制制御分子SLAP並びにCISHの発現制御システムの構築に着手した (文部科学省科学研究費)。

(2) 遺伝子組換え食品に発現されている導入タンパク質のアレルギー性評価に関する研究として、以下の検討を行った (厚生労働科学研究費、重点支援研究費)。

1) アレルゲン予測の解析法の検討。既存アレルゲンと新規タンパク質の相同性を検討するための種々のバイオインフォマティクス手法を比較検討した。また、相同性検索に用いるため、エピトープ情報も加味したアレルゲンデータベース (ADFS) の構築を新たに行なった。

2) 食物アレルギー動物モデルの開発。数種のタンパク質を用い、マウスを用いる経口感作を行い、投与時の溶媒の影響について検討した。

3) アレルゲンの分解性試験。卵白中の主要なアレルゲンであるオボムコイドを用いて、卵白アレルギー患者血清と反応しうる分解断片の大きさについて検討を行った。

4) 新規産生タンパク質と患者血清との反応性に関する検討。新規産生タンパク質CP4-EPSPS, Cry1Ab, PATに対するアレルギー患者血清中IgE抗体の反応性を、

ELISA及びウェスタンブロット法で検討し、いずれのタンパク質に関しても、陰性の結果を得た。

(3) 環境化学物質並びに薬物による過敏症亢進に関する安全性評価への応用を目的として、マスト細胞から遊離されるケモカイン等の種々の因子の測定を行うとともに、それら因子の産生を制御する転写因子等を中心にDNAマイクロアレイを用いて解析を行い、バイオマーカーの探索もあわせて行なった (特別研究費、文部科学省科学研究費)。また、イヌのマスト細胞に存在する高親和性IgG受容体の構造解析並びに受容体を介する情報伝達系の解析手法を検討した (文部科学省科学研究費)。

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

中枢神経系におけるOBCAM (オピオイド結合性細胞接着分子) の機能解明を目的として、ウシ及びラット脳よりGPIアンカー型糖タンパク質の抽出及びOBCAMの精製法を検討し、さらに糖鎖解析を行った (文部科学省科学研究費)。

また、血液脳関門透過性抗体を調製する目的で、ニワトリ抗マウスプリオンモノクローナル抗体のscFvの作成に着手した (経常研究費)。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

(1) ミレニアムプロジェクトの一環として、「薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」(医薬品機構基礎研究推進事業研究費)につき、以下の研究を行った。

a) 前年度に引き続き、抗不整脈薬、ベータ遮断薬、ステロイド薬、抗てんかん薬、糖尿病薬等の薬剤反応性遺伝子 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, EPHX1, ABCB1, ABCC8, SLC22A1, SLC22A2, NR3C1, AHR, SCN5A等)につき、一塩基多型を主とする多型解析をダイレクトシーケンシング法により行った。

b) 薬物トランスポーターMDR-1及びグルクロン酸抱合酵素UGT1A3, UGT1A6の遺伝子多型につき迅速・簡便な遺伝子診断法に関する検討を行った。

c) SLC22A2及びAHR遺伝子で見だされた新規多型につき、機能解析を行い、SLC22A2で2種、AHRで2種の多型が機能低下を伴うことを見いだした。

d) SCN5Aのある種のプロタイプが不整脈発症と負に相関することを明らかにした。

(2) CYP1A2で見いだしていた遺伝子多型につき、in vitro 機能解析を行い、3種の多型いずれもが顕著な機能低下をもたらすことを見いだした (創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

(3) CYP1A2, UGT1A4, UGT1A6, NR3C1等の遺伝子につ

いて、見いだした一塩基多型を利用して、遺伝子型（ハプロタイプ）の同定・分類等を行った（厚生労働科学研究費）。

代謝生化学部

部長 井上 和 秀
前部長事務取扱い 早川 堯 夫
（平成17年1月16日～3月31日）
部長事務取扱い 大野 泰 雄
（平成17年4月1日～9月30日）

概 要

白血球の運動代謝制御に関する研究、刺激に対する細胞の情報伝達機能発現機構に関する研究、脂質の代謝・動態の制御に関する研究、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、薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究、動脈硬化の核内受容体を介する改善に関する基礎研究、および脳卒中発症後の神経機能障害防御に関する基礎研究を行った。

人事面では津田誠博士が平成16年4月1日に研究員として、採用された。井上和秀部長が平成17年1月15日に退職し、九州大学大学院薬学研究院・医療薬学部門・薬効解析学分野教授に就任した。これに伴い3月31日までは早川堯夫副所長が、4月1日以後は大野泰雄が代謝生化学部事務取扱いを勤めている。また、津田誠研究員が同教室助手に就任するため、3月31日に退職した。医薬品機構派遣研究員である為広紀正博士は動脈硬化の核内受容体を介する改善に関する基礎研究を継続している。千葉大学薬学部の小野景義助教授〔平成17年4月1日より帝京大学薬学部・医療薬学（I）講座・薬理学（II）教室教授に就任〕は心筋細胞の運動代謝機構に関する共同研究を行うため、継続して客員研究員を勤めている。なお、医薬品機構派遣研究員である藤下加代子研究生、戸崎秀俊研究生、篠崎陽一研究生は4月1日より薬理部に所属を変えた。

平成16年度においては、代謝生化学部員の長期海外出張はなかった。国際学会のための短期海外出張としては、鈴木和博室長が12th International Conference on Second Messengers and Phosphoproteinsにおいて白血球の走化性における cofilin/LIM-kinase の役割について発表するため、モントリオール（カナダ）に出張した（8月2日～6日）。佐井君江主任研究官は第7回国際薬物動態学会（ISSX）に参加し、ミレニアムプロジェクトの研究テーマのひとつである UGT1A1 ハプロタイプのイリノテカン体内動態への影響について発表するため、バンクーバー（カナダ）に出張した（8月28日～9月4

日）。井上和秀部長および津田誠研究員は日本学術振興会日本-カナダ医学研究協力事業共同研究に基づく研究討議参加のためトロント（カナダ）（それぞれ9月9日～14日および9月9日～22日）およびサンジエゴ（10月23日～28日）に出張した。

なお、篠崎陽一研究生は第78回日本薬理学会年会において年会優秀発表賞を受賞した（平成17年3月22日）。

研究業績

- 白血球の運動代謝制御に関する研究
 - コフィリン siRNA による白血球の運動活性の変化を検討した。（文部科学省科学研究費）
 - 白血球のケモタキシスを簡便に測定する手法を開発した。（環境省地球環境保全予算）
- 刺激に対する細胞の情報伝達、機能発現機構に関する研究
 - 食細胞の重要な情報伝達因子である Src ファミリーチロシンキナーゼが活性酸素産生・貪食等の細胞機能発現において果たす役割について、RNA 干渉法（siRNA）を用いて検討し、キナーゼ間での機能の違いについて解析を行った。（文部科学省科学研究費）
 - 食細胞の活性酸素産生およびカルシウム応答に対する酸化ストレス誘起性化学物質の影響を検討した。（環境省地球環境保全予算）
- 脂質の代謝・動態の制御に関する研究
脂質輸送の制御による生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究として、(1)肝での胆汁酸排出ポンプ BSEP の発現を促進するコレステロール代謝産物を同定した。(2)カルシウム拮抗剤が末梢マクロファージの脂質輸送担体 ABCA1 の発現を増加し HDL 産生を促進させる現象を見いだした。（ヒューマンサイエンス振興財団委託金）
- 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
 - 難治性疼痛発現における ATP 受容体を介するグリア-ニューロン相互作用の役割についての研究では、アロディニア形成に関与するミクログリア内情報伝達系に Lyn が関与していることを明らかとした。（文科省科学研究費）
 - 細胞外 ATP を介したアストログリア-ニューロン相互調節機構の解明研究では、過酸化水素水によるアストロサイト細胞死が ATP 受容体刺激により抑制されることが明らかとなった。（文部科学省科学研究費）
- 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究
日本人の DNA 試料を用いて、抗がん剤の体内動態に影響を及ぼす薬物代謝酵素ならびに薬物トランスポーターの遺伝子配列を調べ、それぞれの遺伝子について日本人のハプロタイプを解析した。さらに、抗がん剤（イリノテカン）およびその代謝産物の薬物動態ならびに副作用と、これらのハプロタイプとの関連を調べた結果、代

謝率、腎排泄等の異常ならびに副作用と相関する複数のハプロタイプが明らかとなった。(医薬品医療機器総合機構研究費)

6. 動脈硬化の核内受容体を介する改善に関する基礎研究 (MFタンパク質科学による創薬研究)

(1) HDL産生を促進する新規リガンドとして同定したサブタイプ特異的LXR α アゴニストに関して、キメラレセプター及び変異体を構築し、特異的活性化に関わるレセプター構造とアミノ酸残基を明らかにした。

(2) 体外へのコレステロール排泄の制御に関わるFXRについて、両生類・魚類のコレステロール分解産物からアゴニスト・アンタゴニストを見だし、A/B環の立体配置が活性発現に重要な役割を果たすことを明らかにした。(医薬品機構研究費)

7. 脳卒中発症後の神経機能障害防御に関する基礎研究 (MFタンパク質科学による創薬研究)

レチノイドによるP2X₄受容体発現メカニズムとして、RAR結合モチーフを遺伝子上に見出した。(医薬品機構研究費)

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、体系的な情報の収集、解析、評価及び提供を業務としている。平成16年は、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からの緊急情報及び学術情報を「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ホームページにおいて提供した。また化学物質の安全性に関する国際協力事業をおこなった。また、所内の研究情報基盤としてのネットワークの整備及び図書サービス業務等を行った。

人事面では、平成16年10月1日付で春日女子第二室長が食品衛生管理部第三室長・安全情報部併任となり、豊福肇医薬食品局食品安全部監視安全課課長補佐が第二室主任研究官に配置換となった。平成17年3月31日付で中田琴子第五室長が退職し、平成17年4月1日付で辻澄子第一室長が第五室長に配置換となった。

支援業務 (業務成績)

1. 化学物質の安全性に関する国際協力

1) 国際簡潔評価文書 (CICAD) の作成

CICADとして出版された化学物質について、要約 (9物質) の翻訳を行い、当所ホームページに掲載した。第12回最終原案検討会議 (ハノイ、2003年9月) に、石光

進室長が出席し、8化学物質のCICAD原案について、リスク評価と最終検討を行った。

2) 国際化学物質安全性カード (ICSC) の作成

日本分担分16物質 (新規あるいは更新) のICSC原案を作成した。また、新規68物質ならびに更新99物質のICSCを日本語に翻訳し、ホームページ上で提供した。ハンガリーのブダペスト (2004年4月) ならびにドイツのサンクトオグスチン (2004年10月) でのICSC原案検討会議に森田健主任研究官が出席し、最終検討を行った。さらに、2004年4月のICSC原案検討会議に先立ち同所で開催されたICSC翻訳ワークショップ (2004年4月) に森田健主任研究官が出席し、日本における翻訳状況を説明した。

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

GHS文書の日本語訳、GHS分類マニュアルおよび分類指針の作成を支援した。スイスのジュネーブで開催された第7回 (2004年7月) および第8回GHS小委員会 (2004年12月) に、森田健主任研究官が出席した。

4) 世界健康安全保障行動グループ (GHSAG) のケミカルイベントに関する専門家会合への対応

ケミカルイベントに関する化学物質リスト作成のためのクライテリア作成等を支援した。米国のワシントン (2004年7月)、フランスのパリ (2004年12月) 及びスイスのジュネーブ (2005年3月) で開催された専門家会合に、山本都室長が出席した。

2. 研究情報基盤の整備

昨年度に引き続き、国立医薬品食品衛生研究所ネットワーク (NIHS-NET) の整備及び運用管理を行った。また、ネットワークセキュリティ監査を行い、セキュリティ強化のための対策を行った。

3. 図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌1タイトルを新規に購入し、38タイトルを中止し、単行本134冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は218タイトル、管理している単行本は12,397冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から334件の依頼を受け、外部へ1,296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

当所の国立衛研報編集委員会に協力し、第122号の作成と配布に協力した。

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し国際機関や海外の規制機関から

の緊急情報及び学術情報を「医薬品安全情報」として定期的に発行（24報）すると共に、Webホームページを通じて、海外からの医薬品安全情報を提供した。また、これらの内外の学術文献及び国際機関・外国規制機関からの安全情報の解析・評価を行った。

(2) EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究

医薬品の安全性・有効性を確立するための海外の大規模臨床データの解析、評価として、海外で得られている大規模無作為化比較試験、コホート研究などの臨床データの解析・評価に関する研究を行った。また、具体的に疾患別に、循環器疾患、精神神経疾患、癌、呼吸器疾患などについて日本における治療法とも比較しながら、報告されたデータに基づいてEBMの立場から医薬品の安全性、有効性を評価、検討した。

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、アラート情報等を調査・収集し、「食品安全情報」を定期的に発行した（26報）。食中毒事件調査結果詳細の行政・研究機関向けデータベースを構築した。食品添加物及び残留農薬の規制値に関するデータベースを更新すると共に、「食品安全情報」及びその他の食品関連情報をWebホームページより提供した。

2) 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究

国や地方衛研、検疫所、保健所が食品関連情報を共有し効率的に利用するネットワークシステムの在り方について検討すると共に各機関の情報ニーズや保有する情報の調査を行った。また急性胃腸炎疾患の実被害数推定のための情報収集体制を目的とした下痢症アクティブサーベイランスデータベースシステム、およびそのデータの集計システムを構築した。

3. 化学物質の安全性に関する研究

1) 不快害虫用殺虫剤の安全確保マニュアルに関するデータベースの作成

不快害虫用殺虫剤は昆虫や木材害虫を適用対象とし家庭用として販売されている殺虫剤であり、殺虫剤に使用されている37品目の殺虫成分について物理化学的性状、毒性情報等のデータを引き続き収集し、安全性確保マニュアルのデータベースの更新を行った。

2) 既存添加物における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究

食品中汚染化学物質、医薬品中不純物等について、その遺伝毒性の閾値の取扱いに関する国際動向を調査するとともに、化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）において有害性分類に加えられた生殖細

胞変異原性について、欧州連合、ドイツおよび米国の考え方を調査した。

3) ヒト型 *in vitro* 遺伝毒性試験系の確立と評価に関する研究

ヒト細胞を用いる *in vitro* 遺伝毒性試験の有用性について、マウスに生殖細胞変異原性を示す化学物質を調査抽出し、得られた一連の指標による結果の評価を行った。

4) 家庭用品中化学物質のリスク評価に関する総合研究

国際がん研究機関は昨年ホルムアルデヒドの発がん性分類を「グループ2A（恐らくヒト発がん性がある）」から「グループ1（ヒト発がん性がある）」に分類したことから、その情報を収集し、約280報の文献を入手し、特に重要と考えられる約60報の文献について要旨の日本語訳を行った。

5) 化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）に基づく毒物及び劇物の危険有害性分類への対応

約360品目の毒物及び劇物について、GHSに基づき物理化学的危険性及び健康有害性（急性毒性、皮膚腐食性/刺激性、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性、呼吸器感作性又は皮膚感作性、生殖細胞変異原性、発がん性、生殖毒性、特定標的臓器/全身毒性（単回及び反復暴露）、吸引性呼吸器有害性）情報の入手、分類を行うとともにデータベースの構築を行っている。

4. 健康危機管理に関する研究

1) 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

化学災害・化学テロなどの起因物質となり得る化学物質の物性・毒性情報、事故・事件事例及び国内外の最新情報を調査すると共に、健康危機管理情報webページを更新した。また、中毒事例が多い薬毒物の迅速分析法等を掲載した薬毒物分析法webシステムを更新した。薬毒物分析、救急・災害医療、中毒情報その他の専門家等による専門家会合を開催し、緊急時対応における問題点や課題等について検討した。

2) 健康危機管理情報の網羅的収集と評価に関する調査研究

化学物質に関する健康危機管理情報の現状と課題を検討した。また緊急時の対処に係わる国内外の情報を収集・調査した。

5. 生体分子の構造と機能および分析法バリデーションに関する研究

タンパク質と化学物質の結合親和性に関するデータベースKiBankを継続して開発・公開した。フラグメント分子軌道法を用い、タンパク質と化学物質の相互作用に関する研究を行った。また、医薬品の分析法バリデーションに関する研究を行った。

医薬安全科学部

部 長 長谷川 隆 一

概 要

当部は非実験系（第1室）と実験系（第2及び第3室）の2部門からなっており、研究業務は医薬品の適正使用についての基礎的研究を行うことにより、厚生労働行政のうち市販後医薬品の安全対策を支援することである。

平成16年度に行った主な研究内容は以下の通りである。非実験系では文献情報の添付文書への反映状況を解析し、また、医療機関への添付文書に関するアンケート調査を行い、その結果を解析した。実験系では、糖尿病治療薬の適正使用に関する基礎的研究では、薬剤投与患者のCYP2C9遺伝子多型や他の患者背景因子について解析を行った。ミレニアムプロジェクトは、昨年度に引き続き対象医薬品代謝関連遺伝子の1塩基置換、並びに薬物動態および遺伝子発現調節領域の解析を行った。平成16年度は本プロジェクトの最終年度に当たり、代謝関連遺伝子の多型、薬物動態及び薬効・副作用の相関に関する総合的な解析も行い、数々の有用な結果が得られた。また、薬物動態関連遺伝子多型の人種差に関する研究では、日本人、白人、黒人のUDPグルクロン酸抱合酵素の7箇所の遺伝子多型をマーカーとしてハプロタイプ解析を行い、その構造と頻度を検討した。平成16年度より新規に医薬食品局安全対策課並びに審査管理課より調査事業が委託され、調査を行った。

人事面では、吉谷隆志博士（独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査官）は平成16年6月1日付けで協力研究員となり、研究業務を支援している。池田仁子博士は平成16年9月30日付けで転出し、国立がんセンター研究所の任期付き研究員に就任した。石田順子博士は平成16年11月1日付けで創薬等ヒューマンサイエンス研究のリサーチレジデントとして採用された。杉山永見子研究補助員はミレニアムプロジェクト/薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業が平成17年3月31日で終了したため退職し、平成17年4月1日付けで当部の非常勤職員として採用された。齋藤充生主任研究官は平成17年4月1日付けで農林水産省消費・安全局衛生管理課家畜衛生専門官との併任となった。

海外出張としては、長谷川部長及び平田睦子研究補助員は国際トキシコロジー学会（平成16年7月、フィンランド）に出席・発表した。また、長谷川部長は韓国トキシコロジー学会（平成16年11月、韓国）にて招待講演を行った。三宅真二第1室長は韓国食品医薬品局主催の生薬製剤に関する国際セミナー（平成16年9月、韓国）

で講演を行った。鹿庭なほ子第3室長及び黒瀬光一主任研究官は7th ISSX（International Society for the Study of Xenobiotics）Meetingに出席・発表した。

業務成績

1. 医薬品等の安全性評価に関する業務
 - a) 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会、医薬品GLP評価委員会、新医薬品添加物専門協議に出席し、安全性の評価を行った。
 - b) ICH E2E：Pharmacovigilance Planningの専門家ワーキンググループ会合に参加・討議し、11月に大阪で開催されたICH EWGでステップ4となった。
2. 生物学的同等性試験ガイドライン作成委員会に参加し、幾つかの生物学的同等性試験ガイドライン及びQ&Aの改訂・作成作業を行った。
3. 日本薬局方製剤委員会に参加し、主として溶出試験及び製剤総則の改訂作業を行った。
4. 審査管理課からの依頼業務として、日本と海外で承認された新有効成分医薬品について、開発期間・承認審査の期間を調査し、我が国の承認審査との比較・分析を行った。
5. 安全対策課からの依頼業務として、医療機関を対象とした医薬品使用実態調査を実施するための検討を行った。

研究業績

1. 薬物代謝酵素が関与する医薬品相互作用の添付文書等による適正な情報提供に関する研究（J Clin Pharm Ther, 30,21-37 (2005), Drug Safety, in press)
 - a) 日本におけるスタチン系薬剤の添付文書の評価と改訂案
スタチン系薬剤の添付文書における薬物動態相互作用の記載を抽出し、文献情報に基づく作用機序及び定量的値の反映状況を評価すると共に、より適切な改訂案を作成した。
 - b) スタチン系薬剤による横紋筋融解について
スタチン系薬剤並びに他剤との相互作用による横紋筋融解症の発現情報について、文献検索及び日本の副作用症例報告情報の解析を行い、日米比較を試みた。
 - c) Ca拮抗剤と他剤との臨床薬物動態相互作用について
文献情報を基に、日本、米国および英国の添付文書における薬物動態学的相互作用の記載状況の比較研究を行った。
 - d) 医薬品添付文書等の情報提供に関するアンケート調査
医療従事者への添付文書等による有用な情報提供のあり方の調査のため、日本病院薬剤師会の協力を得て、添付文書情報の利用方法、必要とされる情報のあり方等についてアンケート調査を実施した。
2. グリメピリドの薬効発現に及ぼす2型糖尿病患者の背景因子に関する研究

スルフォニルウレア系抗糖尿病薬グリメピリドを服用している患者での血糖低下作用に与える患者背景因子の影響を調べた。その結果、投与前のHbA1c値、スルフォニルウレア剤の使用歴、性別がグリメピリドの薬理作用に影響を与えることが明らかになった。(Diabetes Research and Clinical Practice in submission)

3. UGT1A1のハプロタイプ頻度の人種差

白人種、黒人種、日本人各150人分の末梢血より抽出したDNAを用いて、UGT1A1の7箇所の変異を決定した。これらの変異をマーカーとして人種ごとにハプロタイプを推定し、ハプロタイプの構造および頻度を人種間で比較したところ、ハプロタイプの分布は人種間で有意に異なっていた。ハプロタイプ分布の人種差はUGT1A1によって代謝・解毒される有効成分の薬物動態の人種差の主要な要因に成り得ることが示唆された。(Drug Metab Dispos, 33, 458-465 (2005))

4. 薬剤反応性遺伝子の多型に関する研究

a) ヒトPXR遺伝子の解析

昨年度に引き続き、薬剤反応性遺伝子の発現調節に関わる転写因子である、ヒトPXR (Pregnane X Receptor) およびヒトCAR (constitutive androstane receptor) の遺伝子解析を行った。

i. PXR遺伝子の解析

多型解析を行い、得られたSNPを利用して、遺伝子型の同定及び分類を行った。また、PXR遺伝子の発現調節領域の解析を行った。(Mol Cell Biochem, in press)

ii. CAR遺伝子の解析

多型解析を行い、得られたSNPを利用して、遺伝子型の同定及び分類を行った。また、アミノ酸置換を伴う新規SNPs由来の変異体CARの機能解析を行った。(Mol Genet Metab, in press)

b) 薬物の体内動態・臨床効果に関する研究

i. ゲムシタピンの薬物動態・臨床効果に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響

患者256人の血中ゲムシタピンおよび代謝物、並びに、血漿cytidine deaminase gene (CDA) 活性測定を完了した。CDAのSNPである208G>Aをホモ接合体で有する1名の患者のAUCは、同SNPを保有しない患者の平均AUCの約5倍の値を示した。この患者は重篤な副作用の発症が見られたが、これは、ゲムシタピンの暴露量が著しく高かったためと考えられた(Clin Cancer Res, 11, 2620-2624 (2005))。現在、薬物動態、薬効、副作用に及ぼすCDA、活性化酵素DCKおよびヌクレオシド・トランスポーターENTの遺伝子多型の影響を検討している。

ii. イリノテカン (CPT-11) の薬物動態・臨床効果に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響

患者177人の血中CPT-11及び3種の代謝物の測定を完了した。CPT-11の薬物動態とUGT1A1のハプロタイ

プと遺伝子多型との関連について、また、MDR1のハプロタイプの構造について学術誌に発表した(Clin Pharmacol Ther, 75, 501-515 (2004), Annals of Human Genetics in submission)。引き続き、現在、全患者のデータを用いて、UGT1A1, MDR1, カルボキシ・エステラーゼ, CYP3A4などの遺伝子多型とイリノテカンの薬物動態・臨床効果との関連の解析を行っている。

iii. 抗がん剤：パクリタキセル

患者240人の血中パクリタキセル及び3種類の代謝物の濃度の定量を終了した。現在、MDR1, CYP3A4, CYP2C8の遺伝子多型とパクリタキセルの薬物動態・臨床効果との関連の解析を行っている。

iv. 抗てんかん薬：カルバマゼピン (CBZ)

CBZの活性代謝物CBZ-epoxideを代謝する酵素エポキシドヒドロラーゼをコードする遺伝子EPHX1のハプロタイプを決定し、CBZ-epoxideの体内動態との関連を検討した。EPHX1のブロック2及びブロック3における幾つかのハプロタイプがCBZ-epoxideの体内動態に影響を及ぼしていることが示唆された(Eur J Clin Pharmacol, 61, 25-34 (2005))。

5. 患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究

メタボロミクス的手法を用いて個人間変動の大きいCYP3Aの活性レベルの指標となるバイオマーカーを網羅的に検索する研究に着手した。PCN処置を行ったラットと未処置ラットの肝臓中のCYP3A1及びCYP3A2のmRNAをRT-PCR法で測定したところ、PCN処置をすると、mRNAのコピー数は、CYP3A1では平均約38倍、CYP3A2では平均約5倍増加し、PXRリガンドによってCYP3Aが誘導されていることが確認できた。

6. 化学物質のリスク評価に関する研究

a) 新生児ラットの化学物質感受性解析に関する研究

1,3-ジプロモプロパン及び1,1,2,2-テトラプロモエタンについて、新生児及び若齢ラット毒性試験結果を詳細に比較・解析した(J Toxicol Sci, 30, 29-42 (2005))。

b) リスクアセスメントにおける不確実係数に関する研究

ジエチルヘキシルフタル酸、トルエン、塩化ビニルの基準値について、不確実係数の適正の再検討を行った(Congenit Anom, 44, 51-59 (2004), J Toxicol Sci, 29, 535-553 (2004))。

7. その他の研究

a) ファルネソイドX受容体 (FXR) の新規生理機能の探索

副腎においてFXRによって発現が制御されているCYPの誘導機構を解析した。(Biochim Biophys Acta, 1727, 141-144 (2005))

b) CYP3A4の誘導におけるPXR, CAR, VDRの相互作用機構に関する研究

Pregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR) およびビタミンD3受容体 (VDR) を発現するHepG2細胞株を用いて、CYP3A4の誘導における役割を解析するとともに、CYP3A4の発現誘導に関するアッセイ系の樹立を試みた。

c) Pharmacovigilance (PV) の日・米・欧の比較検討

日米欧3極におけるPV活動の現状を比較検討した。

d) 薬物代謝酵素遺伝子の発現を指標とする安全性評価に関する研究

薬物代謝酵素遺伝子の発現量を指標として化学物質の安全性を評価するため、ヒト末梢血リンパ球中のCYP1A1およびCYP1A2 mRNAを定量した。その結果、これらの発現量には大きな個人差があることがわかった。

e) ファーマコゲノミクスの動向調査

CIOMS (国際医学協議会) の報告や関連するFDAのガイダンスに関して情報の収集・整理を行った。

f) CYP3A4に関するSNPsデータベースの構築

CYP3A4遺伝子のSNPsに関する主なデータベースに掲載されている変異位置情報や酵素活性の変動を調査した。

安全性生物試験研究センター

安全性生物試験研究センター長 井 上 達

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品関連(麻薬、劇毒物などの物質、GLPの審査などを含む)、2) 食品・食品添加物関連、3) 農薬・残留農薬関連、4) 生活化学物質を含む新規ならびに既存の諸々の化学物質に関わる安全性評価(リスク・アセスメント)ならびにそれらの安全性管理(リスク・マネジメント)に関連する諸課題によって構成される。

1) の医薬品関連については、安全センターは内部審査の形で協力してきたが、平成16年4月より改組発足した医薬品総合機構の審査担当各部門に対して新たな体制で事前審査等に協力を開始した。これに先立って年度当初の6月下旬にはよりよい体制作りを目指して新・総合機構との打合せが行われた。尚、医療機器についてもGLPの審査が行われることになり、これに向けての評価委員会の改組についても協力した。医薬品審査国際協調に関する研究活動では、S8免疫毒性試験ガイドライン(Step2文書)が作成された。医薬品の環境影響リスク評価手法に関するad hoc予備調査が引き続き1年間続行され、平成17年度よりの正規研究班の発足にこぎつけた。またこの期、日本人vCJD症例の発生に伴って輸血等に関する対応が進んだ。JICA支援では、JICA主催の日中韓国際GLPシンポジウムの開催(平成17年5月)の準備が現地の金子プロジェクトリーダーの企画の元に進展

した。

2) の食品・食品添加物関連については、まず、平成17年度の食品安全フォーラムを安全センターで企画することとなり、来る11月29日の開催に向けて事業計画が策定された。食品分野に於ける安全性措置については、安全センターの各部長は専門研究者として、食品安全委員会の専門部会にそれぞれ所属して、引き続き食の分野に於ける安全性面で貢献している。食品・食品添加物の安全性評価としては、ログウッド色素、没食子酸など9品目について検討が行われ、香料については、アルコール・アルデヒド類、ピラジン類などに括って検討が行われた。変異原性の評価を含む評価基準を策定し、さしあたり流通頻度の高い物質の中から必要な試験を昨年を引き続いて継続的に進めている。尚、当センターで試験を行った「アカネ色素」や、安全性評価を行ったPyrolizidine Alkaloids (コンフリー) について、厚生労働省としての規制が行われた。残留農薬規制のポジティブリスト制への移行に向けて引き続き準備が進められている。食品分野では、スギヒラタケに起因するとされる死亡事故が発生し、対応研究の検討も行われた。

3) の農薬・残留農薬関連では、安全センターならびに食品部の各委員と、大学等の外部委員の協力によって行われてきた安全性評価業務(いわゆる農薬安評)は昨年度より食品安全委員会の所掌に移行している。当・安全センターのメンバーは、引き続きこれに日夜、協力している。その他、農薬の中からジコホルとヘキサクロロブタジエンが化審法第1種特定化学物質に指定された。また、残留農薬のポジティブリスト制への移行に向けて分析法の開発が進んでいる。

4) の生活化学物質関連では、平成15年4月より化審法評価を経産・環境・厚労の三省合同で審査している。ジコホルとヘキサクロロブタジエンの化審法第1種特定化学物質への指定については前述の通り。この間、化学物質の安全性を巡っては、グローバルハーモナイゼーションシステム(GHS)への協調行動に基づいて、表示や取り扱い基準の国際的統一の準備が始まった他、ナノマテリアルの安全性評価の問題が、日本学術会議や、国際間協調の面から検討課題として浮上し、省際研究、厚生労働科学研究などが成立した。また内分泌かく乱化学物質研究関連では、検討会報告書の追補その2およびその別冊が作成され、平成9年より継続している当該研究のマイルストーンとなった。

調査業務としては、種々の国際機関(ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS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。OECDにおける内分泌かく乱関連(菅野毒性部長)や、皮膚粘膜刺激性試験(大野薬理部長)、発生神経毒性試験法の検討(江馬評価研究室長)、遺伝子改変動物を用

いた遺伝毒性試験法の検討(能美変異遺伝部室長)など、その都度の検討課題は多岐にわたる。WHO/IPCSとOECDはJointでトキシコゲノミクスの化学物質の安全性へのマイクロレイなどゲノム科学の利用の検討を始め、これへの対応も積極的に進めている(センター長・毒性部長)。ICH(医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事業)に関しては、本年度から引き続き新たな厚生科学研究:医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究推進班が発足し、その安全性部門として、発がん性(S1B)、遺伝毒性(S2B)、安全性・一般薬理試験(S7B)、境界領域の非臨床試験と臨床試験開始のタイミング(M3)などの4分野について、ガイドライン作成等専門家会合の開催・討論が新たに始まった。時宜に応じてアクリルアミド問題のようなad hoc会合への対応を続けている。

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、諸種化学物質の安全性評価である。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。すなわちcDNAマイクロ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・プロジェクト研究は2年目を終了した。一昨々年開始した医薬品評価のためのトキシコゲノミクス・プロジェクトは3年を終了し大いに進展し注目を集めている。

最後に安全センターの人事と研究交流等の行事についての特筆すべき点として、4月1日付けにて大野泰雄薬理部長の副所長への昇任が発令された。安全センターからの副所長就任は初めてのことであり、安全センターの所全体に対する責務が高まっていることを反映した結果と理解することもできる。尚、昨年度は部長・室長における定年退官等の人事はなかった。

以上、平成17年5月末現在のセンターの構成は、4部、1省令室で、室数は1昨年度の毒性部における1減に引き続き変異遺伝部細胞バンクが基盤研へ移行したことにより14室となり、センター長1、部長4、省令室長1、室長14、主任研究官19、研究員5、動物飼育長1で、客員研究員を合わせると総計50名である。この他、協力・流動研究員8、研究生・実習生10、および、技術・事務補助員17の他、30名の賃金職員が在籍する。尚、昨年度より要求していた本邦における代替試験法のバリデーション評価(JaCVAM)のための担当室の薬理部への増が認められ、新室長の選考も始まったので、17年度半ばには再び15室体制となる見通しである。安全センターの組織については、頭記のように1室増が認められたものの、毒性部動物管理室の省令室化、総合評価研究室の増員が、依然としてセンターの希求する将来へ向けての課題となっている。

研究交流等の招聘行事について経時的に主なものを列

挙すると、欧州食品安全庁副長官Herman Koeter氏(7/2)、カリフォルニア大学アーバイン校Bruce Blumberg博士(8/2)、中国医薬品安全性評価管理センターJICAプロジェクト李 佐剛博士(8/24~25)、同孟建華博士(10/18-11/12)、韓国医師協会会長Jae-Jung Kim博士(10/8)、ドイツ連邦フ라운ホーファー研究所Juergen Borlak博士(3/14~20)、ミシガン州立大学James E. Trosko博士(4/1~30)などの外国研究者を短・中期招聘し、またソウル大学からはJi-Won Jung博士をリサーチレジデントとして長期招聘したほか、10月のトキシコゲノミクス国際フォーラム関連では、Juergen Borlak, 前出, Daniel A. Casciano, NCTR/FDA, Tim Meredith, WHO/IPCS, Bruce Blumberg, 前出, Richard Brennan, Iconix Pharmaceuticals, Y. Doug Dolginow, Gene Logic, Anoop Grewal, Silicon Genetics, David R. Goodlett, ワシントン大学, Thomas B. Knudsen, ルイビル大学, B. Alex Merrick, NCT, NIEHS, Terrence J. Monks, アリゾナ大学, Joseph D. Paulauskis, Pfizer Global R & D, Kenneth S. Ramos, ルイビル大学, Ilya Shmulevich, MD アンダーソン, Guido Steiner, F. Hoffmann-La Roche, およびWeida Tong, NCTR/FDAの各氏を迎え、活発な学術研究交流を行った。

当センターからの海外出張については、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、積極的な安全性センター構成するメンバーの参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるので省略する。なおセンター長は、WHO/IPCSの主催する国際化学物質安全性国際協調運営会議(10/24~27, Cincinnati, Ohio, U.S.A.)、欧州連合による内分泌かく乱に関する国際会議における招待講演(1/24~26, Brussels, Belgium)、OECDの内分泌かく乱関連のVMG会議(1/27~29, Paris)、および国際協力機構日中友好プロジェクト主催シンポジウム(5/22~26)などの国際協調会議に出張したほか、韓国毒性病理学会(5/13~16, Daegu)、韓国生化学・分子生物学会(5/26~27, Seoul)、国際トキシコロジー学会(7/10~17, Tampere, Finland)、タイ王国国際科学会議(10/24~27, Bangkok, Thailand)、他4件の学術関連集会へ出張した。

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、医療用具又は衛生材料、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関する安全性評価のための毒性分野の諸試験、及び実験動物の開発と飼育管理、並びにこれらに必要な研究、時宜に応じた安全性調査・リスクアセスメント、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、並びに必要な毒性試験法開発研究、等である。厚生労働省との連携のもと、5室体制でこれらの業務を遂行している。

人事面では、平成16年4月1日付にて児玉幸夫第三室長が動物管理室長へ移動し、8月1日付にて高木篤也主任研究官が第三室長に昇任した。4月1日付にて、相崎健一博士、山本雅也博士が主任研究官に昇任、また主任研究官（併任）として高橋芳樹博士（大阪支所基盤研究第二プロジェクトチーム）を迎えた。平成17年3月31日付にて、漆谷徹郎博士（大阪支所基盤研究第一プロジェクトチームプロジェクト長、毒性部併任）、水川裕美子博士（大阪支所研究第一プロジェクトチーム研究員、毒性部併任）が退職（同志社女子大学就任）された。小野敦主任研究官は、平成17年4月1日付にて医薬基盤研究所基盤研究部に出向のため、厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室化学物質審査官併任を免ぜられ、後任として山本雅也主任研究官が任ぜられた。また、客員研究員の内藤克司元毒性部第一室長が退所された（平成10年4月1日～平成17年3月31日）。平成16年10月18日より11月12日まで中国薬品生物製品検定所薬品安全性評価監視センターの孟建華博士がJICA派遣研究員としてGLP管理に関する研修を行った。JICAより李佐剛氏の訪問を受けた（9月24日）。独立行政法人農業検査所からの本年度の研修には、鶴澤絵美氏が来所した（9月13日～12月10日）。尚、非常勤、賃金職員等として、木村智秋事務補助員が退職（6月30日付）し、後任に吉澤みちる氏が入所した（7月1日付）。中村祐子、井上玲子技術補助員が退職（平成17年3月31日付）し、内山美樹氏が入所（4月1日）した。国外から、Bruce Blumberg博士（カリフォルニア大学Irvine校、8月2日）、Hoil Kang博士（韓国FDA/NITR、10月18日～22日）、Kayo Arima博士（カリフォルニア大学Irvine校、1月5日）、Juergen Borlak博士（フラウンホーファー研究所 Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin、3月16日～17日）を招聘し研究交流を行った。

業務関連での海外出張では、菅野純部長は、第19回マレーシア薬理学・生理学学会学術会議（5月17日～18日、マレーシア・クアラルンプール）における内分泌かく乱化学物質にかかる医薬品開発をテーマとした講演、第10回国際トキシコロジー会議への出席と発表（7月10日～15日、フィンランド・タンペレ）、韓国FDA/NITRトキシコゲノミクス学会における招待講演（11月18日

～19日）のほか、米国アフィメトリクス社及びカリフォルニア大学Irvine校・Dr. Bruce Blumberg博士の研究所訪問（1月10日～15日）を行った。OECD/WHO/IPCS関連ではECVAM（欧州代替法バリデーションセンター）会議（9月2日～3日、イタリア・イスプラ）、及び第二回VMG-NA会合（ヴァリデーションマネジメントグループ／非動物試験）（11月4日～5日、フランス・パリ）に出席し、本邦の現状について報告するとともに当該研究についての検討を重ねた。その他、漆谷徹郎博士は第44回米国毒性学会学術年会（3月6日～10日、米国・ニューオーリンズ）へ出席、発表を行った（水川裕美子研究員同行）。平林容子第四室長は、第2回国際幹細胞研究会議学術年会（6月10日～13日、米国・ボストン）、国際トキシコロジー会議（7月10日～15日、フィンランド・タンペレ）への出席と発表、また、国際シンポジウム「ベンゼン毒性に関する最近の進歩」（10月9日～12日、ドイツ・ミュンヘン）における招聘演者としての出席・講演の他、幹細胞の分子制御に関するキーストンシンポジウム（2月10日～15日、カナダ・バンフ）に参加し発表を行った。高木篤也第三室長は、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（9月20日～29日、イタリア・ローマ）のため出張したほか、第44回米国毒性学会学術年会（3月6日～10日、米国・ニューオーリンズ）へ出席し情報収集を行った。高橋 雄主任研究官、北嶋聡主任研究官、及び安彦行人研究員はマウス分子遺伝会議（9月1日～5日、米国・コールドスプリングハーバー）での発表のため出張した。また、五十嵐勝秀主任研究官は幹細胞（Stem Cells）機能制御機構に関するキーストンシンポジウム（2月10日～15日、カナダ・バンフ）に出席し研究成果の発表を行った。安彦行人研究員は細胞極性と非対称細胞分裂に関するキーストンシンポジウム（3月4日～9日、米国・アイダホ）に出席し情報収集を行った。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

個別的な試験の実施はなかったが、昨年度から開始した、未検討の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手法として期待される「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」（平成16年度厚労科研費補助金）を継続した。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

遺伝子組換トウモロコシについて、ラットによる慢性毒性・発がん性併用試験を継続中である。健康食品の安全性に関して、プロポリス、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、ラットによる中期多臓器発がん性試験を継続中である（食品安全部基準審

査課新開発食品保健対策室)。

食品添加物については、既存添加物ジャマイカカッシア抽出物の長期毒性試験及び国際的に汎用されている香料7品目について90日試験により検討した。また、13品目についての試験を開始した(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-トリフルオロメチルアニリンのラットにおける急性経口毒性試験・急性経皮毒性試験および急性皮膚刺激性試験を実施し、報告した(医薬食品局審査管理課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

化学物質の内分泌かく乱作用を評価するための確定試験としての毒性試験法は未だ確立されておらず現在、OECDなどの国際機関との連携を取りつつ、あるいは、リードカントリー・リードラボラトリーとして、内分泌かく乱化学物質(EDCs)スクリーニング法の開発・評価プロジェクトの展開に参加してきている。High Through Put Screening (HTPS)、げっ歯類子宮肥大試験、Hershberger試験等の高次Screening試験などを含む諸試験を米国EPAや他の研究機関と協力体制のもとに、化学物質の内分泌かく乱メカニズムに着眼したスクリーニング手法の開発を推し進めている。特に子宮肥大試験については、そのOECDテストガイドライン化に向けてのピアレビューの最終段階を終え、ガイドライン作成作業に入った。

内分泌かく乱作用は受容体原性毒性をその特徴とし、一般的に従来の毒性学の用量反応パターンが必ずしも当てはまらないものであり、この特性において低用量問題は内分泌かく乱作用解明の核心問題である。当研究所は、これに関する研究を継続している。又、厚生労働省「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」において、スクリーニング/テストングに関するスキーム作りに際しての科学的進言を行ってきたが、本年度は詳細試験の概念的プロトコールとして「げっ歯類生涯試験」を含む「拡張試験スキーム」の承認を受け、中間報告追補その2の作成作業を行った。

2) タール色素

「タール色素」に関する安全性確保の観点から、試験管内実験からアрилヒドロカーボン受容体(AhR)と反応することが示唆されたタール色素の1つ「青色201号」につき、実際にマウスに投与し、遺伝子発現変動という新しい視座から、ダイオキシン様生体影響の有無を検証した。その結果、高用量の「青色201号」は、生体内(in vivo)においても、AhRを活性化し得ることを明

らかにした。

3) 既存化学物質の安全性評価

産業用途などに用いられている既存化学物質のうち、生産量が多く、これまでに十分な安全性評価が行われていない物質について、ラットにおける28日間試験及び簡易生殖試験の結果より毒性の有無と無影響量をもとに、安全性の評価のための調査を行った。

4) 残留農薬の安全性評価

世界各国で使用されている農薬についての安全性評価のため2004年度はイタリア・ローマのFAO本部で開かれたFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)にて討議を行った。

5) 農薬等の一律基準と加工食品基準及び急性暴露評価に関する研究の分担研究として、残留農薬等の急性参照用量(Acute RfD)に関連する情報を収集・整理するため、JMPRにおけるAcute RfD設定のためのガイダンス(2002)、ならびに同じくJMPRにおけるコリンエステラーゼ阻害の解釈について情報を収集した。

6) ナノマテリアルの安全性評価に関する調査研究

ナノマテリアルの有害性については、直接的に取り上げられることが少なく、ナノテクノロジーに対する期待が大きいだけに、そうした生体影響の大枠を明らかにし、ナノテクノロジーの利用が安心して進められるように対応することが求められている。そのために必要な緊急調査と、将来に課される必要な詳細検討を行った。

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。また並行して既知毒物の情報を元に、今後問題になりうる未知の新規毒物に充分対応できる全ゲノムを志向したマイクロアレイを用いた毒物検査解析システムの開発を検討してきた(環境公害予算)。

平成16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開発「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」(平成15年度厚生労働省補助金)を継続的に推進した。これは、網羅的遺伝子発現プロファイルングを基にした化学物質トキシコゲノミクスデータベースを構築することにより、インフォマティクス技術を活用した化学物質の安全性評価の為の、より迅速、正確且つ安価な評価システムを構築することを目的とする。マ

マイクロアレイを用いた形質非依存型トキシコゲノミクスのプロジェクトとして、従来にはないデータ標準化法である Percellome 手法を用いて、平成15年4月から平成16年3月までに28化合物を加え、計54化合物についての実験を実施した。またNTTコムウェア・日本NCRと共にデータベース構築に関わるシステムを立ち上げ、その第三段階を終了した。現在、アンスーパーバイズドクラスタリングの新解析手法が稼働し、さらには複数化合物間で同期発現する遺伝子群抽出手法の基本アルゴリズムを完成させた。また、経気道暴露や経胎盤暴露による影響を含む、より広い対象を解析するための手法の開発を行い、解析を一部開始した。

2) 複合的に作用する毒物活性の評価系開発

複数の毒物が同時に作用する環境における毒性評価法の開発を検討する。平成16年度は複合毒性の分子メカニズム評価の基本技術として、各条件のマイクロアレイ解析データから遺伝子の機能クラスタを抽出し、これらの発現相関を解析する手法の開発を検討した。

3) 細胞内ストレス応答の毒性評価に関する研究

細胞内ストレス応答経路を解析するため、野生型及びASK1 ノックアウトマウスにParkinsonism 誘発物質であるMPTP投与し、運動機能検査を行うとともに肝臓および脳黒質の各組織について遺伝子発現を網羅的に解析した。その結果、ASK1 ノックアウトマウスは野生型に比べ神経症状が軽微である傾向を示した。更に、MPTPによって発現変動を起こす遺伝子群の中に、肝臓特異的、脳特異的なものが認められ、かつその一部がノックアウトマウスと野生型で異なることを見いだした(厚労省科 研費)。

2. 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, 特研・遺伝子発現班, 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。このため、従来の末梢血のモニターだけでは、前駆細胞に限局した潜在性の障害や、前駆細胞への障害性の波及度を予知することは困難である。ここではcDNAマイクロアレイを用いて、考えられる障害性の可能な限り広範な対象を念頭に置いた網羅的な遺伝子発現を把握することによって、一見すると毒性指標とは思われないような通常の遺伝子発現を若干上回る(下回る)レベルの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把握し、これらを通じてメカニズムや標的の評価も視野に入れた、これまで見落とされがちであった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。化学物質としては、明らかな遺伝毒性物質であるところのベンゼンの、野生型マウスにおけるエピジェネティックな発がん機構と、p53欠

失マウスでの遺伝毒性発がん機構という、特異な白血病発症機構に着目し、また放射線障害としてはガンマ線の全身暴露後の、末梢血数では完全に回復するものの、幹細胞数では明らかにその遅延性障害が見いだされるポイントを中心に、既に報告の見られる造血幹細胞特異的発現遺伝子リストと照合しつつ解析を進めている。

2) 個体レベルでの造血幹細胞動態解析法(BUUV法)の開発に関する研究 (特研・遺伝子発現班, 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C)

本BUUV法を用いた造血幹細胞動態解析により、以下3点を明らかにした。(1)ベンゼン暴露時の造血幹細胞動態について、本法により初めて、ベンゼンの吸入暴露時の造血前駆細胞の細胞回転の停止を観察したが、この背景としてp53が関与することを、p53欠失動物を使った解析で、予想通り細胞回転の停止が見られなかったことから、背理的に明らかにした。(2)チオレドキシシン過剰発現マウスの骨髄細胞が定常状態でp21を過剰発現していることを明らかにし、これを反映すると考えられる幹細胞動態の抑制状態を見いだした。(3)白血病誘発線量(300cGy)照射後の幹細胞動態について、遅延障害としての幹細胞数低下を相補する動きと解釈される細胞回転分画の増加を明らかにした。

3) 遺伝子改変動物の発がん特性に関する研究 (学振科研補助 基盤研究C)

本研究課題は発がん試験法の改良に当たり、特に遺伝子改変動物を導入することによる改善の可能性を探るものであり、遺伝子改変動物の病態生理面での特徴を明らかにし、それら遺伝子改変動物を用いた発がん性試験を行い、その結果のヒトへの外挿の可能性を原点に立ち返って検討し、もって、このもののアッセイ系としての可能性について再整理することを目的としている。

本年度の研究成果には、以下3項目が含まれる。(1)促進加齢モデルマウスとしてのklotho 遺伝子変異マウスの発がん特性について、MNU単回投与により、ヘテロ欠失での個体レベルと、ホモ欠失を含む骨髄移植系を用いた検討、並びにp53欠失マウスの発がん態様へのklotho 遺伝子変異の与える加算効果の検討、および、(2)酸化的ストレス緩和モデルマウスであり、個体レベルでの寿命延長を示すチオレドキシシン遺伝子過剰発現マウスにおけるベンゼン誘発白血病発症の緩和現象とp53欠失による修飾現象、その分子背景基盤としての遺伝子発現変異や酸化的ストレス応答の観察、(3)自然発症性に胸腺腫によって早期に死亡するp53欠失マウスを、胸腺を欠失しているヌードマウスにバッククロスさせることを通じた、新たな発癌モデルマウスの樹立の試行。

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) 体節形成に必須の転写因子Mesp2の役割について、

Notchシグナル系及び分子時計との関係の遺伝学的解析, Notchシグナル系遺伝子を発現する新規ノックインマウスの解析, サブトラクション法による下流遺伝子の探索とその完全長cDNAのクローニング, ならびに当該遺伝子の機能解析のためのノックアウトマウスの作製に着手した。

(2) マウスのトランスジェニック胚や生化学的手法を用いて, 遺伝子発現制御に関わるゲノム上の小配列(エンハンサー)の同定と解析を行った。体節特異的に発現する転写因子であるMesp2遺伝子について, その上流に別の転写因子Tbx6が結合すること, またその結合配列がMesp2の発現に必須であることを発見した。

(3) 毒性発現メカニズムに支えられた新たな発生毒性評価系を確立する目的で, 心臓中胚葉形成に必須である転写因子Mesp1, Mesp2ダブル欠損胚(dKO胚)をモデル胚として用いて, 発生毒性に関わる遺伝子発現変動解析を野生型胚との比較により検討し, その妥当性を示した。さらにこの技術の応用として, Mesp1, Mesp2の新規シグナルカスケードの探索にも着手した。

2) 子供の化学物質による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を立ち上げるために, マウス胎児発達に伴う遺伝子発現変化のデータベース構築に着手し, 胎児神経幹細胞に化学物質を暴露させた際の影響を解析した。

4. 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

アカゲザルによる胃内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・維持を引続き行った。また, プロテオミクス手技を用いた血液解析を検討した。

2) 内分泌障害性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パターンを網羅的に解析する基盤整備として, メスマウスの性周期毎の各臓器における遺伝子発現値を網羅的に解析した。性周期として, 発情前期, 発情期, 発情後期, 発情間期の4周期を対象に, 視床下部, 下垂体, 卵巣, 子宮, 膣の5臓器をPercollome手法を用いて解析した。

(2) 内分泌かく乱化学物質低用量暴露の遅発性影響を検討する試験系の開発を目的とし, CD-1マウスを用いPND (postnatal day) 1~5の5日間, 低用量のDESを投与した。更にPND18~20の3日間DES投与し, 雌性生殖器への影響を検討した。

(3) OECD/EDTAの推し進める子宮肥大試験及びHershberger試験法の適用に関する研究: 子宮肥大試験については, OECDにおけるテストガイドライン化に供すべきマウスの反応性データのとりまとめを行った。

(4) 従来の多世代繁殖毒性試験の限界を認識し, その改良を含む内分泌かく乱化学物質の有害性確定試験法の開発を進めている。具体的には一生涯(発生, 発達, 成熟, 老化)の全ての段階に於いて内分泌かく乱作用により懸念される毒性指標(神経・行動, 免疫毒性等, 高次生命系及びその成熟に対する障害に焦点を当てた, 従来の多世代繁殖試験の指標に限定されない一連の指標)を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」の開発を行う。この一環としてBisphenol Aの低用量試験を実施した。

(5) ホルモン様活性を有する化学物質検出系として, Luciferase遺伝子をレポーターとするヒト由来細胞(HeLa cell)を用いたエストロゲンレセプター α , β 受容体活性検出系およびCHO細胞を用いたアンドロゲン受容体, 甲状腺受容体活性検出系を開発し, 化合物スクリーニングを実施して高速スクリーニング試験法としての検証を行った。

(6) 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, DNAマイクロアレイ等を用い継続している。

(7) エストロゲン受容体の生体機能に関する知見, 特に, エストロゲン受容体のスプライシングバリエーションの機能を個体レベルで調べ, 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遺伝子改変マウスを作製し, スプライシングバリエーション発現パターンの改変による生体影響を調べている。

(8) 表面プラズモン共鳴高速分析法

核内受容体の遺伝子転写メカニズムを応用した, 内分泌かく乱化学物質の新規高速分析法構築のため, 表面プラズモン共鳴バイオセンサーを用いて化学物質が受容体に与える影響の解析を行った。本年度はこれまでに構築したエストロゲン受容体 β (ER β)測定系を用いて100化合物のER β 活性測定を実施し, 高速スクリーニング系としての検証を行った。また, 新たに甲状腺受容体(TR)測定系の検討を行うとともに, アポ型エストロゲン受容体の特異的に認識するペプチドを用いた受容体作用検出系を構築し, ハイスループットアッセイ系への応用について検討を行った。

(9) 3D-QSAR

内分泌かく乱化学物質の計算探索と評価のため, これまでにエストロゲン受容体 β (ER β)リガンド結合体の立体構造解析に基づくドッキングモデルを構築して結合自由エネルギー計算により約2万化合物のin silicoスクリーニング計算によりER β に対する結合活性値予測を行った。また, パスウェイスクリーニング系構築のため核内受容体リガンドにより変動する遺伝子ネットワーク解析を行った。

3) 神経管閉鎖における性ホルモンと p53 のシグナルクロストーク

p53欠失マウスの外脳症好発モデルに於いてエストロジオールがこの外脳症発生を亢進すること、及び葉酸投与によってp53欠失マウスの外脳症発生が抑制されず、かえって増悪することを見いだした。これらをモデルに用い、発生初期中枢神経系における性ホルモンの作用点を検索し、性ホルモンと発生調節機構との新たな生理的相互作用を引続き検討している。平成16年度は特に神経管閉鎖直前の胎生8.5日の胎仔に注目し、マイクロアレイを用いて遺伝子発現変動を網羅的に検索した結果、神経管閉鎖不全に関与していると思われる候補遺伝子の抽出に成功した。

4) 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攪乱性化学物質の発生毒性への影響を評価する方法を形態及び遺伝子レベルで引続き検討している。

5) 内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究の分担研究として、受容体シグナルを介した奇形発生メカニズムの解析のため、3種類の異なった核内受容体を介した口蓋裂誘導物質を対象にそれらの標的遺伝子の同定を開始した。また、受容体原性シグナルを介したエピジェネティック発がんの分子機能解析のため、短期発がんモデルであるTg.ACマウスを用いてTCDD投与による前胃発がん性試験を開始した。

6) CLICファミリー蛋白質に属するparchorinは、水分移動組織特異的に発現し、塩素イオンチャンネルとして重要な役割を果たしていると思定されているがその生理的意義は明らかでないparchorinの病態生理の解明のため、ノックアウトマウスを作製した。前年度得たキメラマウスの掛け合わせによってノックアウトマウスが出生し、外見上はほぼ正常に生育していることから、parchorinの欠損は生体の基本的な生理機能には致命的な影響を与えないと考えられた。以後、そのフェノタイプを詳細に解析する予定である（文部科学省科研費）。

薬 理 部

部長事務取扱い 大野 泰 雄

概 要

平成16年度においては、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、生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究、医薬品等のトキシコキネテ

イクスに関する研究、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、ミレニアムプロジェクトによる薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する遺伝薬理学的研究、メディカルフロンティア（MF）タンパク質科学による創薬研究、および医薬品の中枢性副作用回避に関する基礎的研究に関する薬理学的研究を行った。

行政協力の面では、昨年に引き続き、新医薬品の承認審査、農業のADI決定のための作業、新規及び既存化学物質の安全性評価、GLP評価などに協力した。ちなみに、医薬品医療機器総合機構における新薬の承認審査について薬理学及び薬物動態学の面から大野部長、中澤室長、小澤室長及び紅林室長が中央薬事審議会臨時委員として専門協議に協力した。また、内閣府食品安全委員会の動物用医薬品専門調査会、添加物専門委員会、及び農業専門調査会専門委員会、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の農業・動物用医薬品部会農業・動物用医薬品部会および残留農業安全性評価調査会での審議には大野部長および小澤室長が協力した。厚生労働省、環境省、および産業経済省による新規および既存化学物質の安全性評価には簾内主任研究官が、医薬品医療機器総合機構による医薬品GLPおよび厚生労働省による化学物質GLPの評価には大野部長が協力した。なお、JECFAの動物薬会議は今年度開催されなかった。

人事面では、大野部長が平成14年4月1日副所長に昇任した。なお、後任部長が決まるまで、引き続き薬理部事務を取り扱う。医薬品医療機器総合機構の荒戸照代主任専門員は、昨年に引き続き協力研究員として「承認審査資料における薬物相互作用及び薬理用量と臨床用量の相関に関する調査研究」を行った。また、ミレニアムの流動研究員として平成14年11月に採用されていた久保崇博士は平成16年度も引き続き薬理部で「薬剤反応性遺伝子多型の機能解析」を行った。また、以前HS流動研究員として薬理部に在籍していた多田 薫博士はメディカルフロンティアプロジェクト「蛋白質科学研究による疾患対策・創薬等推進事業」の博士研究員として再度薬理部に採用された（平成16年4月1日）。また、韓国ソウル大学農学部鄭址元博士は厚生労働科学研究の化学物質リスク研究推進事業のリサーチ・レジデントとして採用され、平成17年3月より「内分泌かく乱化学物質の生体影響メカニズム（低用量効果・複合効果を含む）に関する総合研究」を開始した。

薬理部員の長期海外出張としては、佐藤薫研究員が医療機器センター・萌芽的先端医療技術推進研究事業の支援を受け、「神経細胞のmigrationとそれに関わる分子のリアルタイムイメージング技術の開発および異常migrationの分子機構解析」の研究を行うため、平成16年10月8日より平成17年3月31日まで米国コロンビア大学神経病理部ゴールドマン研究室に出張した。短期の

海外出張としては、大野部長は「前臨床試験における動物福祉と行政コンプライアンスのバランスに関する会議」での講演および data interpretation procedure に関する OECD 会議への出席するため、6月28日から7月4日まで米国（デトロイト）およびドイツ（ベルリン）に出張した。中国北京市で開催された JICA 主催の第7回日中医薬品安全性評価学術シンポジウム「GLPと医薬品審査」で安全性薬理試験の GLP 査察について講演するため、中国に出張した（10月16日～20日）。また、「第五回国際動物実験代替法会議準備会議」に出席するためドイツに渡航した（10月21日～25日）。中国上海市における研究目的のためのヒト組織供給体制を調査するため11月4日から5日まで渡航した。また、「ICCVAM 眼刺激性試験代替法評価会議」に出席するため米国（ベセスダ）に出張した（1月9日～16日）。中澤室長が、医薬品の心毒性評価のための実験方法に関する日欧米合同会議（ICH S7B）のため米国ワシントンに出張した（6月6日～6月12日）。また、小泉室長が米国チャペルヒルで開催された Purines 2004 に参加し「アストロサイト由来 ATP による恒常的なシグナル伝達制御」について発表した（6月5日～11日）。また、神経因性疼痛発症メカニズムを解明するための日本-カナダ共同研究において、脊髄ミクログリア P2X4 受容体の関与に関する研究の進捗状況の報告及び実験技術の取得を行うためトロントに出張した（9月9日～14日）。また、同研究成果を米国サンジェゴで開催された第34回米国神経科学学会で発表した（10月23日～28日）。宮島主任研究官は米国ニューオーリンズで開催された第44回米国トキシコロジー学会に参加し、日本人ヒト肝組織における薬剤反応性遺伝子の発現解析により得られた研究成果を発表した（3月5日～12日）。また、佐藤 薫研究官はエストロゲンによるアストロサイトのグルタミン酸取り込み阻害の作用メカニズムについて、上記第34回北米神経科学学会で発表した（10月22日～29日）。

また、大野部長は薬理部員の協力を得て、「先端医療と創薬へのヒト組織利用」をテーマに第11回 HAB 研究機構学術年會を主催した（5月18日と19日）。

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) 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究。

ラット胚タンパクの二次元電気泳動による分析に必要なサンプルの前処理法及び泳動条件を確立した(厚特研)。
(2) インフォームドコンセントに基づいた外科手術切除ヒト組織のネットワーク体制の確立とヒト肝細胞を用いた試験系のバリデーション研究

手術により摘出されたヒト肝臓片から肝細胞を調製し、共同研究施設への肝細胞の配布方法について、肝細

胞の薬物代謝酵素活性を指標に検討した。また、日本人肝組織中 P450 レベルについて検討したところ、日本人肝組織の CYP3A4 レベルは欧米人に比べ低く、CYP3A5 レベルは相対的に高かった。また、ヒト初代培養肝細胞を用いて、CYP3A 活性誘導系について詳細な検討を行い、確立した本試験系を用いることで多施設における CYP3A 誘導能評価のバリデーションを行い、低濃度の誘導剤でも検出できることを明らかにした(委 HS)。

(3) 動物を用いたヒト型薬物代謝酵素誘導能検索法と薬物動態における変動巾を規定する因子に関する研究

フッ化ピリミジン系抗癌剤の有効性に関する遺伝因子の多型を解析し、5-FU の作用点、チミジル酸合成酵素をコードする *TYMS* 遺伝子の 5'-非翻訳領域の繰り返し配列に多型があること、3回繰り返し配列には g>c の一塩基多型があること、また、3回繰り返し配列をホモで有する細胞株は FUDR に対する感受性が低い事を示した(委 HS)。

(4) 化学物質の総合的安全性評価手法に関する研究

食品成分と医薬品等との相互作用について調査した。また、特定保健用食品成分を整理し、薬物との相互作用の可能性について考察した(厚移替)。

(5) 動物実験代替法の開発と利用に関する調査研究

酵母光生育阻害試験と赤血球光溶血性試験を組み合わせた光毒性試験バッテリーについて文献的に評価し、水溶性の低い薬物に適応可能と思われること、false negative が無いことを確認した。また、多施設による小規模バリデーションを実施し、これらの結果を確認するとともに、評価における施設内および施設間のばらつきが少ない方法であることを明らかにした(厚科研)。

(6) 医薬品規制ハーモナイゼーションに関する国際共同研究

安全性薬理試験の一環としての QT 延長評価試験の実施および臨床試験との関わりについて検討した(厚科研)。

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) プリン受容体を介した生体調整機能の解明と医療への応用 P2Y2 受容体作用薬 UTP が、小型一次求心性神経末梢端に存在し、皮膚から放出された ATP がこの P2Y2 受容体を刺激することにより、神経因性疼痛アロディニアが形成されることを明らかとした。

(2) 発達期中枢神経系におけるエストロゲンの作用

エストロゲンによるアストロサイトのグルタミン酸取り込み阻害作用の細胞内シグナル伝達経路を明らかにした(試一般)。

(3) 難治性疼痛発現における ATP 受容体を介するグリアーニューロン相互作用の役割

難治性疼痛時の脊髄内ミクログリア細胞の動態を明ら

かとし、発現するATP受容体のサブクラスと痛みとの関連性を明らかとした(文科研)。

(4) グリア由来ATPによる即時的シナプス伝達制御に関する研究

アストロサイトの自発的なATP放出能の存在を明らかとし、これにより、興奮性シナプス伝達が恒常的に抑制性の制御を受けていることを明らかとした(文科研)。

(5) アストロサイトは、ATPで刺激により酸化還元反応に関与する遺伝子群の発現亢進させ、過酸化水素等の酸化ストレスに対する抵抗性を獲得することを明らかとした(文科研)。

3. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

(1) 受容体タンパク質における分子相互作用に関する研究

ペプチドが構造をとる条件を検索し、さらにATP受容体のモデルペプチドのプロトンシグナルをすべて同定した(試一般)。

(2) 原子間力顕微鏡等を利用した受容体タンパク質の研究

ヒスチジンタグ付き受容体タンパク質を発現・精製を行なうとともに、大気中で原子間力顕微鏡観察を行なった(厚科研)。

4. 医薬品等のトキシコネティクスに関する研究

(1) 食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究

PrometrynおよびAmetrynのヒトCYP発現系ミクロソームを用いた代謝実験においてCYP1A2, 3A4, 2C19等の代謝寄与率を算出した(厚科研)。

(2) 環境汚染化学物質の相乗毒性に関する薬物動態学的研究

ラットにおける、MBIおよび4-MMBI, 5-MMBIの代謝を肝ミクロソームを用いて検討し、代謝にはflavin-containing monooxygenase (FMO) および Cytochrome P450 (CYP) 分子種が関与していることを示した。また、ヒト非凍結肝細胞を用いて、4-MMBIおよび5-MMBIによる代謝酵素活性の誘導について検討した。5-MMBIはヒト非凍結肝細胞においてCYP3A4酵素誘導が観察され動物種により相違があることを明らかにした(試一般)。

(3) セミカルバジドの体内動態に関する研究

セミカルバジドの¹⁴C標識体を合成し、0.1~10 mg/kgを経口投与時の血中動態について検討し、投与30分~1時間後にC_{max}になること、また、血中濃度が用量に応じてほぼ直線的に増加することを示した。また、体内分布と生体成分との共有結合性について検討した(厚移替)。

(4) アクリルアミドの代謝と毒性抑制

アクリルアミドの代謝をラット肝細胞を用いて検討し、細胞中のグルタチオンの減少させることを示した。また、グリシダミドへの代謝にCYP2E1が関与していることを示した(厚科研)。

5. 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

化学物質に暴露したラット初期着床胚のプロテオーム解析による胚発育機能分子の探索

ラット初期着床胚のプロテオーム解析により、化学物質に暴露した胚において発現および機能に変化の認められるタンパクの検索法を確立した(文科研)。

6. 薬物反応性の遺伝多型に関する薬理学的研究

(1) 薬剤反応性遺伝子多型の解析に関する研究

抗癌剤及び循環器病薬等に関して薬剤反応性と関連付けられる多型の探索を継続した。また、薬剤反応性遺伝子多型の判定法の確立に着手した(財公研)。

(2) 多型性薬物代謝酵素の多型解析に関する研究

フッ化ピリミジン系抗癌薬の薬剤反応性関連遺伝子の多型の遺伝子発現への影響を調べ、多型と薬効、副作用との関連を解析した(財公研)。

7. MFタンパク質科学による創薬研究

(1) 遺伝子発現の制御による脳卒中発症後の神経機能障害防御研究

核内受容体RXRに作用する9cis-retinoic acidが、脳卒中及び脳卒中後の慢性疼痛発現に強く影響するグリア細胞のP2X4受容体制御に関わることを明らかとした。(財公研)。

8. 医薬品の中樞性副作用回避に関する基礎的研究

血液脳関門破綻に基づく医薬品副作用の予測系の確立に関する研究において、中枢神経系を構成する周皮細胞とアストロサイトが細胞外ATPを介してコミュニケーションを取っていること、さらにアストロサイトがP2Y1受容体を介して細胞外ATPシグナルを受容し、酸化ストレスに対する抵抗性を獲得していることを明らかとした。この様なアストロサイトのATP/P2Y1シグナルがBBB機能維持に重要な役割を果たすと考えられた。

病 理 部

部 長 広 瀬 雅 雄

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、動物発癌モデルに関する研究及び発癌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行った。

人事面では、今沢孝喜主任研究官(大阪支所基盤研究第一プロジェクトチーム主任研究官併任)が平成17年4月1日付けで医薬基盤研究所基盤研究部基盤研究第一プロジェクトサブリーダーとして着任した。一方、平成16

年4月1日付けで井上薫研究員が、平成17年1月1日付けで高見成昭研究員が着任した。また、日本学術振興会外国人特別研究員の李京烈博士が平成16年9月30日付けで退所した。さらに、賃金職員の郷原麻美が平成17年3月31日付けで退職した。

短期海外出張として、広瀬雅雄部長は、韓国・ソウルで開催された「第三回韓国国家トキシコロジープログラム国際シンポジウム」に出席し、講演を行った（平成15年10月12日）。また、カナダ・オタワで開催された「食品中に含まれる化学物質のリスク解析と情報交換に関するワークショップ」に出席し、発表・討議を行った（平成16年3月23～24日）。西川秋佳第一室長は、スイス・ジュネーブで開催された「第63回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）」に出席し、討議を行った（平成16年6月7日～6月19日）。また、米国・シアトルで開催された第3回国際カンファレンス「癌予防研究のフロンティア」（平成16年10月15日～10月21日）に出席し、発表および討議を行った。さらに、西川秋佳第一室長、今井俊夫第三室長ならびに梅村隆志主任研究官は米国・ニューオーリンズで開催された第44回米国トキシコロジー学会（平成16年3月6日～3月10日）に出席し、発表および討議を行った。また、梅村隆志主任研究官は米国・コロンバスで開催された「水道水中の低濃度臭素酸のヒト危険度評価の国際会議」に出席し、討議を行った（平成17年2月10日～13日）。

研究業績

1. 食品中生成物質による臓器障害の抑制に関する研究（厚生科学研究費補助金）

1) アクリルアミドの経口投与によってラットに誘発される精巣ないし神経障害に対して、腸管内でのアクリルアミドの吸収を阻害する目的で、クロロフィリン、キチンや各種食物繊維の併用投与による抑制効果の有無を検討した結果、いずれも明らかな抑制効果を示さなかった。

2) MNUによるイニシエーション処置後のアクリルアミド飲水投与によるラット乳腺発がんモデルを用いて、HTHQ、 α -トコフェロール、PEITC、クロロフィリンの効果を検討した結果、第II相酵素誘導及びCYP2E1阻害作用のあるPEITCのアクリルアミド乳腺発がん作用に対する抑制効果を示唆する結果を得た。

2. 食品添加物の毒性並びに発がん性の研究（食品等試験検査費）

1) 12ヶ月間慢性毒性試験およびがん原性試験では、アカネ色素が腎発がん標的性と肝発がん標的のあることを明らかにし、レバミゾール、塩化マグネシウム・トウガラシ色素・N-アセチルグルコサミンの慢性毒性試験、がん原性試験は実験を終了し最終評価中である。西洋わさび抽出物は13週間予備試験を終了し、がん原性試験を開始した。トコトリエノールは慢性毒性試験を

終了し、がん原性試験を継続中である。

2) ラット・90日間反復投与毒性試験ではタデ酸試験が終了し、メチルチオアデノシン、エラグ酸、ダイズサボニン、ハウセン抽出物の試験を開始した。

3) アカネ色素による腎発がん性に関して、NOを介した酸化ストレスの関与の可能性が示された。

3. 食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究（厚生科学研究費補助金）

1) DENとDMHの誘発によるラット肝・大腸発がん、IQが促進的に作用することが明らかとなり、さらに大腸への作用には酸化ストレスの関与の可能性が示された。

2) DENとDMHのラット肝・大腸発がんモデルを用いて、IQの発がん作用に対する肝・腎障害の影響を検討したが、その影響を明らかにできなかった。

3) IQと亜硝酸の複合作用による肝・大腸発がん増強機序に、酸化ストレス及び細胞増殖の関与している可能性が示された。

4. 内分泌かく乱物質の人体影響に関する調査研究（厚生労働省がん助成金、厚生科学研究費補助金）

低ヨード食を授乳期・幼若期に摂取させたラットにDHPNとDMBAで発がん処置した際の甲状腺及び乳腺に対する発がん修飾作用を検討する実験を開始した結果、明らかな影響はみられなかった。

5. 化学物質による内分泌中枢かく乱作用の評価に関する研究（厚生科学研究費補助金）

1) フタル酸ジイソノニルのラットを用いた周産期暴露実験を行い、雄性児の乳頭・乳輪の出現（生後14日目）、離乳児での精巣の精子分化障害が最低用量群以上で用量依存性に認められ、雄の性分化障害が示唆された。

2) フタル酸ジエチルヘキシルのラットを用いた周産期暴露実験を行い、雄性児の乳頭・乳輪の出現（生後14日目）、離乳時での精巣の精子細胞の分化障害が最低用量からみられ、雄の性分化障害が示唆された。

3) エストロゲン作用による脳の性分化障害を規定する遺伝子を探索する目的で、エチニルエストラジオールの周産期暴露例としてエストラジオールベンゾエートの新生ラットでの単回大量投与例の生後2日目の視床下部内側視索前野でのマイクロアレイ解析により得られた特異的な発現変動遺伝子について、それらの変動をリアルタイムRT-PCRで検証した。

4) 抗アンドロゲン作用による脳の性分化障害を規定する遺伝子を探索する目的で、フルタミドの新生ラットでの単回大量投与例の生後2日目の視床下部内側視索前野でのマイクロアレイ解析により得られた特異的な発現変動遺伝子について、それらの変動をリアルタイムRT-PCRで検証した。

5) フタル酸ジエチルヘキシルの周産期暴露例の生後2日目の視床下部内側視索前野での部位特異的なマイクロ

アレ解析により得られた脳の性分化障害関連候補遺伝子の発現状況をリアルタイムRT-PCRで検証した。

6. 発癌メカニズム解明のための新手法に関する研究

1) Nrf2欠損マウスへのペンタクロロフェノールの投与により肝DNA中の8-oxodGレベルが顕著に上昇する機序について、その野生型では投与によりNrf2制御下のNQO1ならびにUDP-GT酵素の誘導が観察されたことから、ペンタクロロフェノールによる酸化ストレスに対する防御機構にNrf2が重要な役割を演じていることが示された。

2) Nrf2欠損マウスにIQを混餌投与するとその野生型に比較し肝腫瘍の発生が増加する機序として、野生型ではIQ投与によりUDP-GTが誘導されたことから、IQの代謝排泄の低下による可能性が示唆された。

7. 動物による発がん性評価のための新手法確立とその意義に関する研究 (文部科学省科学研究費)

マウスを用いたDNAメチル化を指標としたin vivo短期発がん性指標遺伝子の網羅的検索のためのメチル化配列特異的なマイクロアレイの開発を目的として、マイクロアレイに網羅するメチル化DNA断片のクローニングを継続した。

8. 発がんプログレッション過程を規定する細胞内因子の発現解析研究 (厚生労働省がん助成金)

1) マウス甲状腺二段階発がんモデルの確立のため、イニシエーターとしてDHPNとMNUを、プロモーターとしてSDMとPTUを用いて検討したが、腫瘍は殆ど誘発されなかった。

2) ラット甲状腺発がんに対するiNOS及びCOX-1/COX-2の影響を検討した結果、発がん過程にみられるT細胞主体の被膜炎部位にiNOSが発現し、NOS阻害剤の発がんプログレッションに対する抑制効果を明らかにした。一方、COX-1/COX-2阻害剤は明らかな影響を示さなかった。

9. 酸化ストレスの発癌過程に及ぼす影響に関する研究 (文部科学省科学研究費)

Nrf2欠損マウスに腎発がん剤である鉄ニトリロ三酢酸を投与した結果、腎臓において組織学および生化学的な毒性発現が野生型に比べてより早期に強く起こった。Nrf2欠損マウスでは、生体内抗酸化物質の減少やその合成酵素の活性低下が起こることから、腎発がんに関与する酸化ストレスの制御下にNrf2を介したメカニズムが重要である可能性が示唆された。

10. がんの化学予防効果の検索モデルの検討に関する研究 (厚生労働省がん助成金)

1) ラット大腸発がん中期モデルを確立する目的で、DMH-DSSモデルに関して、弱い大腸発がん修飾物質あるいは短期指標であるACFと腫瘍発生との間に明らかな関連性の示されていない物質を用いてその有用性を

検討した結果、発がん修飾物質を鋭敏に検出可能な中期発がん試験法となりうることが示された。

2) ラット大腸発がん中期 (DMH-DSS) モデルを用いて、ムラサキトウモロコシ色素の修飾作用を検討した結果、抑制効果はみられなかった。

11. 遺伝子改変動物を用いた突然変異と発がんに関する研究 (文部科学省科学研究費)

B6C3F1系gpt deltaマウスにペンタクロロフェノールを13週間混餌投与した結果、肝における酸化DNA損傷と欠失変異の上昇がみられた。これらの影響はC57BL/c系に比べてより感受性が高かった。

12. 喫煙による発がんの修飾に関する実験的研究 (喫煙財団委託研究費)

1) ニコチンをラットに単回投与し、肝薬物代謝系酵素に及ぼす影響を検討した結果、CYP1A2が増加し、複数のヘテロサイクリックアミンの変異原性を上昇させた。

2) タバコ煙による肝薬物代謝酵素誘導の発現時期について検討した結果、曝露後6時間において有意な誘導が認められた。

3) 肺発がん物質短期検出系rasH2/BHTモデルを用いて、6種の既知肺発がん物質を9週間で検出できた。

13. 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。

変 異 遺 伝 部

部 長 林 真

概 要

昭和59年(1984年)に設立された細胞バンクは、当部第三室として人由来の培養細胞を中心に収集、管理、保管、分与に関する業務を担当してきた。我が国における本格的細胞バンクとして、がん研究を始め多くの研究分野に実験材料としての培養細胞を提供し、研究の基盤を支えてきた。これまでに上げてきた業績は多いが、特に品質管理の面でクロスコンタミネーションの同定法の開発ならびに現状把握において大きな成果を上げ、当該分野において重要な役割を果たした。また、情報管理の面においても、いち早くコンピュータ管理によるデータベースの構築、インターネット上への公開等常に指導的な立場を顕示してきた。今般、医薬基盤研究所の発足に伴い生物資源研究部細胞培養研究室として平成17年4月1日付けで大阪に移転した。従って、変異遺伝部は、第一室および第二室の構成となった。

前年度に引き続き、生活関連化合物の安全性に関する

研究、変異原性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発に関する基礎的研究、変異原性試験のデータベースに関する研究、および培養細胞研究資源の収集、保存、開発のシステム構築に関する研究を行った。さらに、平成15年度から厚生労働科学研究費の補助を受け、遺伝毒性の評価、解釈に関する研究、および構造活性相関に関する研究を継続中である。国際協力事業として、国際協力事業団に協力し、中国への遺伝毒性試験に関する技術移転のプロジェクトを継続中である。

食品添加物である食用赤色2号、コウジ酸等の生体内遺伝毒性が問題となったのをきっかけに、日本環境変異原学会の中に化学物質の遺伝毒性を考える戦略に関する臨時委員会を組織すると共に、厚生労働科学研究費助成金「既存添加物における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究」を立ち上げて検討している。これまでに、海外から遺伝毒性分野の専門家を招聘し、コンサルテーション会議を開催すると共に、遺伝毒性の閾値問題を中心とした国際シンポジウムを開催した。引き続き、コンサルタントとの意見交換を行うと共に、腎臓を標的とするがん原性が見つかったアカネ色素の発がん機構を解明すると共に、生体内での遺伝毒性を評価するため、トランスジェニックマウスならびに不定期DNA合成試験を行い、検討した。

一般工業化学物質に関しては、化審法が改正され安全性の評価体制が変わりつつあるが、既存物質に関する評価は約2万種類もあることから、効率の良い方法が模索されている。平成15年度より厚生労働科学研究費補助金による「化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究」を開始して研究を継続している。昨年度までは細菌を用いる復帰突然変異試験結果との相関を中心に検討してきたが、今年度はほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験結果との相関についても検討を開始した。

放射線によるDNA損傷のモデルとして、制限酵素によるDNA切断を利用した系を確立した。制限酵素I-Sce I配列(18bp)をヒト細胞の特定のゲノム部位に挿入し、その制限酵素を細胞内で発現させることにより、その部位に確実にDNAの2本鎖切断を導入することができる。また、複数のI-Sce I配列を導入し、低線量放射線の線量依存性モデルを構築した。この系はゲノム中に生じた2本鎖切断型DNA損傷の運命を完全にトレースすることが可能であり、細胞死やDNA修復の研究に有用であるだけでなく、低線量放射線のリスクの評価に大きく貢献できることが期待できる。ヒト型in vitro遺伝毒性試験系の確立を目指し、ヒト細胞、ヒト代謝系を基礎としたマルチエンドポイントからなるin vitro遺伝毒性法の評価に関する共同研究を、日本環境変異原学会・ほ乳類動物試験分科会の協力の基に進行中である。これまでの遺

伝毒性試験は、バクテリア、齧歯類細胞、動物を用いて、主として遺伝毒性の有無を判定するものであったが、本研究ではヒト型試験系における反応性の特異性から、ヒトに対する遺伝毒性のリスク評価を目指すものである。本試験系を利用し、食品添加物や、加熱食品中に含まれるアクリルアミドなどの遺伝毒性のリスク評価を行った。

第3期クロスオーバー研究の最終年度として、原子間力顕微鏡を用いウラシルを含むDNA鎖に好熱古細菌のBファミリーDNAポリメラーゼが結合する様子を可視化した。この成果は放射線影響学会第46回大会および第26回日本分子生物学会年会で発表した。また、DNA損傷部位を乗り越えて複製を続けるYファミリーDNAポリメラーゼの酸化損傷dNTPを取り込む特異性が、染色体複製を行うDNAポリメラーゼとは顕著に異なることを明らかにした(HS財団受託研究費「国際研究グラント事業」)。この成果に関し、能美室長は米国ニューメキシコ州にて開催されたキーストーン・シンポジウム(バクテリア・クロモソーム)で招へい講演を行った。YファミリーDNAポリメラーゼのうち大腸菌DinB(DNA pol IV)を発現するサルモネラ菌株については、多環芳香族炭化水素の変異原性に対して高い感受性を示すことを明らかにした。この菌株はハイ・スループット試験のテスター株として有用である(HS財団受託研究事業)。また、開発したgpt deltaトランスジェニックラットの評価を進め、ラットの腎に発がん性を示す臭素酸カリウムの変異原性を検出し変異スペクトルを決定した(厚生労働省がん研究助成金)。環境化学物質の遺伝毒性に関する基盤研究の進め方について論議するため、日本環境変異原学会に「将来構想委員会」を設置し討論を開始した。

細胞バンク事業においては、HeLa細胞のクロスコンタミネーションに関する研究を終了した後、他の細胞相互でのクロスコンタミネーションの発生についての調査を実施してきた。調査は新規に収集した細胞と細胞バンク内で培養した細胞の全てについて網羅的に実施している。昨年度までの調査によって明らかになったところでは564種類のヒト細胞についての調査を完了し43種の細胞についてクロスコンタミネーションがあることを明らかにした。また、そのうち1種類については、細胞バンク内部での細胞の取り違いによるものであることが明らかとなり、クロスコンタミネーションが確立する経過を確認することが出来た。細胞のクロスコンタミネーションの問題は国際的にも大変深刻で2005年度に開催される国際インビトロバイオロジー学会(旧組織培養学会、ボルチモア)で重要課題として取り上げる予定である。

さらに、一昨年から調査を進めていた新しいタイプの細胞汚染については培地中のカルシウムとタンパクとの

特別な複合体の可能性が浮上してきたのでさらに岩手大学の原澤亮教授と共に研究を進めている。これは、これまで多くの研究室で観察していたにもかかわらず見逃されてきていた汚染で、事実を早急に明らかにしなければならない課題として注目されつつある。

ヒト培養細胞を利用する上での研究倫理の課題については引き続き重要課題として、英国と米国を中心に情報収集にあたっている。こうした情報を参考にしながら、研究利用を目的に血液の利用を市民に依頼する場合の説明用資料を作成した。ヒトゲノム研究の成果は、医療というマーケットを開拓することともなるので、ヒトを研究するための環境を整えなければならない。科学的側面ではヒトという生物種に対応することと、市民に協力を依頼するという側面で研究倫理と係わらざるをえない時代となりつつある。当部は国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会設立の準備段階から深く係わり、現在も当該委員会の事務局として委員会の準備、議事要旨の作成等において中心的な役割を果たしている。また医薬基盤研の設立にあたり、市民受容性を確保するための役割を期待されている。

行政支援業務として薬事・食品衛生審議会臨時委員、食品安全委員会専門調査会委員として、医薬品、食品関連物質、工業化学品等の生活関連物質の安全性を確保するための厚生行政に協力した。

人事面では、平成16年8月1日付けで小原有弘研究員が採用となり、第三室において細胞バンクの業務を開始した。平成16年4月1日より松井道子元主任研究官を引き続き客員研究官として迎え、化学物質の遺伝毒性に関する構造活性相関を検討するためのデータ入力等を担当していただいた。

短期海外出張としては、林部長が4月10日から4月17日まで米国に出張し、ILSI/HESI主催のDNAアダクトワークショップに出席し、講演を行った。増井徹主任研究官は5月22日から5月28日まで米国サンフランシスコに出張し、米国インビトロバイオロジー学会に出席し細胞のクロスコンタミネーションに関する発表を行った。能美室長は、平成16年6月4日より6月9日まで第二回日米DNA修復会議（米国ハワイ州）に参加し招へい講演を行った。増井徹主任研究官は8月22日から28日までアイスランドのレイキャビックに出張し、欧州バイオバンク構想に関するディスカッションに参加した。林部長は9月19日から9月25日までフランスとドイツに出張し、OECD主催の(Q)SAR作業会議とDEREKの欧州地区の専門家会議に出席した。本間室長は9月28日から10月6日まで米国に出張し、米国環境変異原学会のサテライト会議「ポストゲノム時代における人生殖細胞変異原性の評価」に参加し、引き続き第35回米国環境変異原学会に参加し、発表した。能美室長は10月1日から

10月9日まで第35回米国環境変異原学会に出席し、評議員会をはじめ各種委員会（編集委員会、広報委員会、ICEM準備会）に参加するとともに一般講演を行った。林部長は11月7日から12日まで英国に出張し、コバンス社ならびにLhasa社において研究打ち合わせ、ならびに染色体異常誘発性に関するDEREKシステムの適用に関する研究を行った。能美室長は11月11日から11月13日までコロンビア大学（米国ニューヨーク州）にてセミナーを行い、14日から21日まで米国微生物学会主催の「DNA修復と突然変異」に関する国際会議（バミューダー）に参加してポスター発表を行った。また、能美室長は12月12日より18日までWHO/IPCS「トランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験と毒性試験における利用」に関するEHC文書のとりまとめ会議に参加した。平成16年12月19日から23日まで、日米がん研究セミナー（米国ハワイ州）にて招へい講演を行った。林部長は平成17年1月23日から27日まで米国に出張し、Multicase社において染色体異常誘発性に関するMCaseシステムの適用に関する研究を行った。林部長は2月9日から13日までイタリアに出張し、ECVAMが主催する細胞形質転換試験に関する国際パリエーション研究の運営者会議に出席した。本間室長は3月6日から12日まで米国に出張し、米国毒科学会第44回年次総会に参加し、発表を行った。山田雅巳主任研究官は平成17年3月15日から22日までキーストン・シンポジウム（米国ニューメキシコ州）に参加しポスター発表を行った。

研究業績

1. 食品添加物の変異原性に関する研究

既存添加物の内、変異原性試験で標準的組み合わせのそろっていないものに関し、実際に試験すると共に変異原性試験の総括を行った。当該年度は、2,5-ジメチルピラジン、メチルピラジン、ゴマ油不けん化物、スクレロガム等24品目に関して検討した（厚生労働科学研究費）。

2. 抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する研究

抗菌剤の遺伝毒性に関し、これまでに行ってきた試験結果のまとめを行うと共に、遺伝毒性に関してまとめられたデータベースを用い、マウスリンフォーマTK試験と染色体異常試験、ならびにがん原性等との関係について考察した（厚生労働科学研究費）。

3. 既存添加物における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究

日本環境変異原学会の協力を得て食品関連物質の遺伝毒性をどのように評価するかの戦略について検討した。海外の専門家から提出された報告書に対応したほか、アカネ色素のがん原性に関する機構を解明するため、トランスジェニックマウスを用いて、がんの標的臓器である腎臓での変異原性について検討した。また、遺伝毒性の

閾値問題に関するシンポジウムを開催した（厚生労働科学研究費）。

4. ハイ・スループットヒト型遺伝毒性試験系の開発

ヒトDNAポリメラーゼ α の発現プラスミドを構築した（HS財団受託研究費）。

5. 個体レベルで見る遺伝子再編成と発がんに関する研究

*p53+/+*および*p53-/-gpt delta*トランスジェニックマウスにヘテロサイクリックアミン（IQ）を投与した（厚生労働省がん研究助成金）。

6. 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

ベンツピレンに高感受性を示すサルモネラ株を樹立した（厚生労働省がん研究助成金）。

7. がん化学予防の短・中期検索モデルの開発に関する研究

*gpt delta*トランスジェニックラットと*Hras* 128ラットとの交配を行い、変異誘発に対する*Hras*遺伝子の導入効果について検討した（厚生労働省がん研究助成金）。

8. 遺伝子欠損マウスを用いた大気からの変異原物質暴露の鋭敏な検出と影響評価

ディーゼル排ガスを暴露した*Nrf2*欠損*gpt delta*マウスの肺における突然変異を検索した（文部科学省科学研究費）。

9. 食餌中の栄養素組成の変動操作のみで誘導される内因性発がんの機構に関する研究

コリン欠乏食の投与により誘発される肝発がんとの突然変異との相関についてSD系*gpt delta rat*を用いて検討した（文部科学省科学研究費）。

10. ヒト型*in vitro*遺伝毒性試験の確立と結果の評価に関する研究

ヒト培養細胞による、小核試験、遺伝子突然変異試験系のプロトコルを確立し、いくつかの化学物質を試験し、そのバリデーションを行った（厚生労働科学研究費）。

11. トキシコゲノミクス手法を用いた変異原性毒性の生体防御反応の研究

ヒト培養細胞を、各種の遺伝毒性物質で処理し、化合物特異的に発現、もしくは抑制される遺伝子群の同定を行う（厚生労働科学研究費）。

12. 高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発に薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発

高機能保持ヒト肝培養細胞の特性を生化学的、および細胞遺伝学的に検討した（HS財団受託研究費）。

13. ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション

ヒトリンパ芽球細胞を用いて、コメット試験、小核試験、遺伝子突然変異からなるマルチエンドポイントの遺伝毒性試験系を確立し、そのバリデーションを行った（HS財団受託研究費）。

14. 化学物質の作用を勘案した放射線生物影響評価法の開発に関する研究

タバコに含まれるニトロサミンと低線量率放射線の複合影響について*gpt delta*マウスを用いて検討した（原子力国立機関原子力試験研究費）。

15. 酸化ストレスを介したゲノム不安定性誘発機構に関する基盤的研究

酸化ヌクレオチドがゲノムの自然突然変異に及ぼす影響について検討した（HS財団受託研究費）。

16. 超低線量放射線により誘発されるDNA2本鎖切断モデル細胞の構築と、それを用いたDNA修復の研究

構築したDNA2本鎖切断（DSB）モデルを用いて、ほ乳類細胞でのDSBの大部分は、非相同型の末端結合によって修復され、短いDNAの欠失を引き起こすことを明らかにした（国立機関原子力試験研究費）。

17. アクリルアミドの遺伝毒性抑制に関する研究

アクリルアミドの代謝産物であるグリシダミドはアクリルアミドとは異なり、点突然変異を誘発する典型的な遺伝毒性物質であることが明らかとなった（厚生労働科学研究費）。

18. ナノマテリアルの安全性確認に必要な生体影響試験に関する緊急調査

ナノマテリアルの遺伝毒性に関する文献を収集し、現時点における情報のまとめを行った（厚生労働科学研究費）。

19. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究

既存の予測システムの評価を行うと共に、新しいシステムの開発を継続した。既存の予測システムとしてDEREK, MultiCaseおよびAdomeWorksを選択し、細菌を用いる復帰突然変異試験データおよびほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験結果の予測について検討した（厚生労働科学研究費）。

20. 培養細胞研究資源の整備に関する研究（基盤整備）

40～50種の培養細胞を新規に登録した。その際、マイコプラズマの汚染、BVDVによる汚染の除去を実施した。また、ヒト培養細胞については、STR-PCR法を利用して相互の汚染（クロスカルチャーコンタミネーション）の排除を検討した。ヒト培養細胞を扱う上での倫理問題の検討を行った。培養細胞データベースの維持管理を実施した。

21. 人体由来資源の医学・生物学研究利用における研究者の倫理に関する研究

研究倫理指針によって、人体由来の組織・細胞及び病歴などの個人情報に関する枠組みは作られてきたが、研究者は外的な規制に依存するようになり、今後の問題として指摘されている。この問題の現状について、国内外の調査研究を行った（HS財団受託研究費）。

22. 生命科学研究基盤である培養細胞の収集・保存・供給システムの整備に関する研究

年間50種を目指して新規細胞を入手してその研究資源化を研究した。ヒト細胞のクロスコンタミネーションを防止するSTR-PCR法によるデータを分析して、培養細胞の安定性と不安定性の要因を探った。FITC法による染色体の分析とSTR-PCR法による結果を総合して細胞の性状確認を行った。培養細胞データベースの安定的運用を図るためのコンピュータシステムの開発を継続して実施した(厚生労働科学研究費)。

総合評価研究室

部長 江馬 眞

概要

総合評価研究室は、安全性生物試験研究センターの省令室として、3名で構成されている。

本年度は昨年度に引き続き、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現在進行中の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を行っており、また研究面では内分泌かく乱化学物質、環境化学物質及び水道汚染物質の毒性評価及びこれらの化学物質による生殖発生毒性に関する研究を行っている。

行政支援業務として、食品安全委員会、薬事・食品審議会、水質基準逐次改正委員会等の医薬品、食品関連物質、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た。

人事面では、日本食品協会化学物質リスク研究推進事業リサーチレジデントとして高橋美加博士が引き続き採用された。

海外出張としてはOECD関連で、江馬室長が「第19回高生産量化学物質初期評価会議」(平成16年10月、ドイツ・ベルリン)、「第20回高生産量化学物質初期評価会議」(平成17年4月、フランス・パリ)に出席した。江馬室長は「イランのローヤン研究所の生殖に関するシンポジウム」(平成16年9月、イラン・テヘラン)においてモノブチルフタレートの子鼠胎児の精巣下降不全及び肛門生殖突起間距離の短縮について講演し、引き続き「第24回ハロゲン化有機環境汚染物質とPOPSに関する国際シンポジウムDIOXIN 2003」(平成16年9月、ドイツ・ベルリン)に出席した。また、「第25回米国トキシコロジー連合年会」(平成16年11月、米国・パームスプリングス)に出席し、紫外線吸収剤2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotiazoleの子鼠における発生毒性について発表し、「第44回米国トキシコロジー

学会」(平成17年3月、米国・ニューオルリンズ)に出席して1-butanolの子鼠における発生毒性について発表した。広瀬主任研究官は、「OECDテンプレート調和専門家会議」(平成16年6月、フランス)、「化学物質特異的補正係数のためのIPCSガイダンス文書最終化会議」(平成16年12月、スイス)、第64回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(平成17年2月、イタリア)に出席した。また、第10回国際毒性学会(平成16年、フィンランド)「第24回ハロゲン化有機環境汚染物質とPOPSに関する国際シンポジウムDIOXIN 2004」(平成15年9月、ドイツ)、第25回アメリカンカレッジ毒性学会年会(平成16年11月、米国)の各学会に参加し、発表を行った。平成17年1月には、化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究の一環として、共同研究を行っている米国MCASE社に出張し、研究打ち合わせを行った。

業務業績

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16年10月に開催された第19回高生産量化学物質初期評価会議では、1物質の評価文書(Ethanol, 2-tert-butoxy-)及び独国と作成した評価文書(2-Hydroxy-3-naphthoic acid)を提出し合意された。また日本産業界が提出した評価文書については、その原案作成に協力すると共に提出前の評価及び評価会議での支援を行った。その結果、日本産業界の評価文書2文書(Thiophene, tetrahydro-, 1,1-dioxide, Diallyl phthalate)が同会議で合意された。また、日本産業界がフランスと作成した評価文書(High Molecular Weight Phthalate Esters)も提出し合意された。第20回会議(平成17年4月)も同様の手順で進められ、日本政府から1文書(2-Furanmethanol, tetrahydro), 日本産業界から2文書(Phthalimide, Sodium nitrite)を提出し合意された。

2. 新規化学物質の安全性評価業務

昭和48年10月16日制定され、昭和49年4月施行された「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。この試験結果から新規化学物質は、指定化学物質または白物質として公表されている。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16年度は計272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

1993年から開始された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点

検物質のスクリーニング毒性試験を、厚生省が国内の受託試験機関に委託している。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16年度は12物質についての23試験の試験計画書確認作業、13物質についての23試験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おり、それに伴う新規化学物質の届け出様式の電子化整備及びバリデーション作業、並びに評価作業に関わる電子化整備に協力した。

5. 3省共同化学物質データベース構築に伴う業務

厚生労働省、経済産業省、環境省共同の化学物質データベースの構築・運用に関してのプロジェクトチームに参画した。

6. OECDガイドラインドラフト426発生神経毒性試験に関する業務

ドラフトに対するコメントを事務局に送付し、事務局の対応案について検討し、平成17年5月に東京にて開催された専門家会議に出席してガイドライン化に協力した。

7. その他（各種調査会等）

食品安全委員会（農薬専門調査会、動物用医薬品専門調査会、添加物専門調査会、器具・容器包装専門調査会）、薬事・食品衛生審議会（化学物質調査会、水質管理専門委員会、化学物質審査規制制度の見直しに関する専門委員会委員会、家庭用品安全対策調査会）、労働者の健康障害防止に係わるリスク評価検討会、食品添加物安全性検討会、水質基準逐次改正検討委員会、医薬品GLP評価委員会、化学物質安全性評価委員会、先天異常検討会、日本トキシコロジー学会、環境省ダイオキシン類の動物実験評価検討委員会、経済産業省ミレニアム事業試験法開発委員会の活動に協力した。

研究業務

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13試験データ及び新規化学物質の20試験データをデータベースに入力し、今後、QSAR解析用にデータベースの構造の変更作業を行った。

2. 化学物質の乳幼児における毒性発現に関する研究

化学物質を出生直後から生後21日までのラットに投与した新生児試験法と6週齢の同系ラットを用いた28日間投与試験の試験結果を比較して新生児の感受性について検討した。2,4,6-trinitrophenol, 1,3-Dibromopropane及び1,1,2,2-tetrabromoethaneの新生児ラットと幼弱ラットとの毒性発現を比較検討した結果については学術誌に公表した（*Congenital Anomalies*: 44, 204-214 (2004), J.

Toxicological Sciences: 30, 29-42 (2005)）。

3. ラットα2U-グロブリンの分析手法に関する研究

雄ラット尿からα2U-グロブリンに対するウサギ抗血清を使用し、腎組織標本上で免疫組織学的に同定できる手法を開発中であるが、15年度は、免疫染色の定量性を確認するために、画像解析を行い、定量性のあることが確認できた。

4. 内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の毒性評価に関する研究

フタル酸/アジピン酸エステル類の生殖器官障害に関する調査研究において、最新のフタル酸/アジピン酸エステル類に関する生殖発生毒性や毒性発現メカニズムに関する文献調査及び整理を行い、発表した（*Congress of the 5th Royan International Research Award, The 25th Annual Meeting of the American College of Toxicology, 環境ホルモン学会第7回研究発表会*）[厚生労働科学研究分担研究]。「内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の胎児・新生児によるリスク予測に関する総合研究」において、ダイオキシンによる奇形誘発に関与する遺伝子解析、ダイオキシンのエピジェネティックな発がん機構の解析モデルの検討などを継続している[厚生科学研究主任研究]。また、本研究の分担研究として、16年9月にドイツベルリンで行われたダイオキシンシンポジウム2004に出席し、海外における最新のダイオキシン類の汚染・暴露状況や健康影響に関する研究の進展状況に関する情報を収集した[厚生科学研究分担研究]

5. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成14年の水質基準改定以後、水質基準の見直し等に資する最新の安全性情報を調査、収集整理するために、食品安全委員会での評価状況やWHOでの逐次改訂（ローリングレビュー）作業を考慮しつつ、毒性情報や評価手法に関する情報を収集し、整理すると共に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おり、16年度は、日本の改訂版（2003）とWHOの第3版の主に健康リスクアセスメントの違いに起因していた基準値の差異を検証するとともに、ポリ塩化ビニル(PVC)水道管を含むプラスチック製品の安定剤として使用されている有機スズ化合物について、毒性情報を収集し整理した。（*J Toxicol Sci.*, 29, 535-539 (2004)）[厚生科学研究分担研究]

6. 化学物質の生殖発生毒性に関する研究

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においては、生殖毒性に関わる毒性発現メカニズムの解析として、ジブチルスズのマウス子宮に対する着床期遺伝子発現解析を行った。[厚生科学研究分担研究]。1-Butanolのラットにおける発生毒性及び2-(3,5-ジ-tert-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール（CAS No. 3864-99-1）のラットにおける生殖

発生毒性について検討し、学会発表し (The 25th Annual Meeting of the American College of Toxicology, The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology), 学術雑誌に公表した (Food and Chemical Toxicology, 43, 325-331 (2005)). 1,2,5,6,9,10-ヘキサプロモシクロドデカンの二世代繁殖毒性試験, N,N'-ビス(2-メチルフェニル)グアニジンの出生前発生毒性試験の予備検討を行った。さらに有機スズの、生殖発生毒性に関するこれまでの論文情報を収集、整理し、学会発表を行った (24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. Berlin, September, 2004)。

7. 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、開発検討を行うことを目的としている。16年度は、「ナノマテリアルの安全性確認に必要な生体影響試験に関する緊急調査」の中で、ナノマテリアルの安全性確認に必要な生体影響評価に必要な基礎的情報を生殖発生毒性および化学物質総合評価の観点からの緊急調査を行った。[厚生労働科学研究分担研究]

8. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究

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、評価に必要な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を行っている。16年度は、AMES試験及び染色体試験に対して、3つのSARモデル (DEREK, MULTICASE, AdmeWorks) を適用し解析した。また、DEREKおよびAdmeWorksのさらなる予測精度向上のためのプログラムの改良を行っている [厚生労働科学研究分担研究]。

大阪支所

支所長事務取扱 早川 堯 夫

概要

大阪支所の廃止と医薬基盤技術研究所への移管に向けての作業において、平成16年3月19日に法円坂庁舎の

閉所式を行い、大阪支所は大阪府茨木市彩都に建設された施設に移転した。今年度は、旧大阪支所跡地に残された建築物の解体工事を行った。

平成16年度の研究業務は、支所の医薬基盤技術研究所への移管に向け平成16年4月1日付けで行われた組織改編に伴い、基盤研究第一プロジェクトチーム (漆谷徹郎プロジェクト長)、第二プロジェクトチーム (谷本剛プロジェクト長)、および第三プロジェクトチーム (早川堯夫プロジェクト長事務取扱) として実施した。その内容は厚生労働科学研究費補助金による研究が10課題、文部科学省科学研究費補助金による研究が8課題である。それらの成果については、以下の支所各プロジェクトによる業務報告に記載されている。なお、昨年度まで実施されてきた国家検査、製品検査、標準品製造等の試験検査業務は行わなかった。

人事面では、3月31日付けで庶務課庶務係長の栗野久子氏が定年で退職した。また、平成17年3月31日に大阪支所が廃止され、4月1日の(独)医薬基盤研究所(基盤研)の設立にともない、多くの人事がなされた。それらの内昨年度の国立衛研報告に記載されなかったところを下の表に示した。ながらく国立衛研のために尽くしてくれた方々に感謝するとともに今後の基盤研での活躍を期待する。

氏名	平成16年度人事異動 (4月1日より平成17年 3月30日まで)	3月31日付大阪支所での 旧職と同日発令辞令	4月1日付の新職
中島一登	庶務課長補佐より4/1昇任	庶務課長 (退職)	基盤研総務部庶務課長
渡邊裕一	総務部会計課補佐より4/1配置換	庶務課長補佐 (退職)	同庶務課長補佐、庶務係長併任
山田真弘	医政局経済課主査より4/1転任	庶務課会計係長 (退職)	同庶務課人事給与係長
青山 功	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター事務部企画課経営企画室経営企画係長より3/1転任	支所付 (退職)	同会計課経理係長
西塔 哲	健康局疾病対策課臓器移植対策室主査 (指導係) より3/1転任	支所付 (退職)	同会計課契約管理係長
曾我健太郎	医薬食品局監視指導・麻薬対策課より3/1転任	庶務課 (退職)	同会計課 (経理係)
井崎基輔	国立病院機構構字多野病院事務部管理課庶務班給与係より3/1転任	庶務課 (退職)	同庶務課主査 (人事給与係)
野原形太	医薬食品局安全対策課より3/1転任	庶務課 (退職)	同会計課 (契約管理係)
漆谷徹郎	生物試験部第一室長より4/1配置換	基盤研究第一プロジェクトチームプロジェクト長 (退職)	同志社女子大学
谷本 剛	薬品試験部長より4/1配置換	同第二プロジェクトチームプロジェクト長 (退職)	同志社女子大学
水澤 博	変異遺伝部第三室長より3/1配置換	同第一プロジェクトチーム副プロジェクト長 (引継)、変異遺伝部第三室長併任	基盤研生物資源研究部長、同部細胞バンク研究リーダー併任
堤 康央	大阪大学大学院薬学研究所より4/1転任	同第二プロジェクトチーム副プロジェクト長 (引継)	同基盤的研究部創薬プロテオミクスプロジェクトリーダー
水口裕之	遺伝子細胞医薬部との併任を9/1解除 遺伝子細胞医薬部主任研究官より4/1配置換	同第三プロジェクトチーム副プロジェクト長 (引継)	同基盤的研究部遺伝子導入制御プロジェクトリーダー
今澤孝喜	病理部主任研究官より7/1配置換	同第一プロジェクトチーム主任研究官 (引継)、病理部併任	同基盤的研究部トキシゲノミクスプロジェクト主任研究員
鎌田春彦	三重大学助手医学部医学科分子病態学講座より7/1採用	同第二プロジェクトチーム主任研究官 (引継)	同基盤的研究部創薬プロテオミクスプロジェクト主任研究員
角田慎一	(独)産業技術総合研究所生物機能工学研究部門より10/1採用	同第二プロジェクトチーム主任研究官 (引継)	同基盤的研究部創薬プロテオミクスプロジェクト主任研究員

川端健二	遺伝子細胞医薬部との併任を9/1解除 遺伝子細胞医薬部主任研究官より4/1配置換	同第三プロジェクトチーム主任研究官(引継)	同基盤的研究部遺伝子導入制御プロジェクト主任研究員
櫻井文敬	遺伝子細胞医薬部との併任を9/1解除 遺伝子細胞医薬部より4/1配置換	同第三プロジェクトチーム(引継)	同基盤的研究部遺伝子導入制御プロジェクト
小原有弘	変異遺伝部より3/1配置換	同第一プロジェクトチーム(引継), 変異遺伝部併任	同生物資源研究部細胞バンク研究
高橋芳樹	薬品部より4/1配置換	同第二プロジェクトチーム主任研究官(配置換), 毒性部併任	安全性生物試験研究センター毒性部主任研究官
竹田武弘	理化学研究所脳科学総合研究センターより4/1採用	同第二プロジェクトチーム主任研究官(退職)	基盤研究基盤的研究部創薬プロテオミクスプロジェクト主任研究員

基盤研究第一プロジェクトチーム

プロジェクト長 漆 谷 徹 郎

概 要

法円坂の大阪支所が閉庁された後に平成16年度大阪府茨木市彩都に設立された医薬基盤研究施設は、次年度からの独立行政法人医薬基盤研究所としての開設を目指して業務を遂行してきた。

基盤研究施設のうち、第1プロジェクトチームはトキシコゲノミクスプロジェクトを遂行する部門である。本プロジェクトは長尾所長をプロジェクトリーダーとする製薬17社と国立医薬品食品衛生研究所の官民共同プロジェクトとして平成14年に発足した。合議により5年間で約150化学物質を選択し、ラットおよび培養系を用いた暴露実験を行い、肝・腎を主標的として発現プロファイルを可能な限り多数の遺伝子について採取し、データベースを構築する。同時に得られる、遺伝子発現データと個別対応の付いた古典的毒性学データ(病理組織、血液生化学データなど)、更に関連する化合物情報、文献情報等も解析の上整理・格納する。並行して、インフォマティクスを駆使し、多数のモジュールからなる解析・予測システムを構築する。ここにパスウェイ解析や基盤研究で得られた成果をフィードバックし、システムの充実・精度向上を図る。研究費のうち半額は厚生労働科研究費、残りの半額を参加企業で分担している。第1プロジェクトチームの正規職員は4名であるが、プロジェクトで雇用しているポスドク、テクニシャン、および参加企業から派遣されてくる研究員などを含めて、約25名が研究に従事するという大所帯である。

平成16年度は5年計画のプロジェクトの3年目に当たっている。発足以来用賀本所、およびそれに隣接した旧理想科学研究所を借用してプロジェクトを実施しており、プロジェクト本体の移転は研究の進捗に影響が大きいことから、移転は平成16年度末、すなわち17年3月とした。従って、研究以外の業務としては移転とその準備が最大のものであった。

プロジェクト発足当初、民間の参加するプロジェクトであることから、知的財産保護の立場から研究成果の公表は差し控える傾向にあった。しかしながら、社会に対する説明責任、及びトキシコゲノミクス手法のグローバル化の趨勢に対応するため、今年度からは積極的に成果を公表していこうという方針に転換した。この方針のもと、国内学会6演題、国外学会(アメリカトキシコロジー学会)5演題を発表し、更に国内でのシンポジウム4題、国際シンポジウム2題の発表を行い、プロジェクトの成果を広く国内外に知らしめた。

研究業務

前年度までに確立した手法を基に、本年度も着実にデータの蓄積がなされた。用量設定試験を含めて、*in vivo*の実験に着手した化合物は約100、うち、発現データが得られているものは約80である。*in vitro*の実験は、ラット初代肝細胞の実験完了が約60化合物、ヒト初代肝細胞は約50化合物が完了した。

現在*in vivo*データのうち、単回投与・連続投与、血液学・生化学データ、病理データのフルセットが統合データベースに格納されたのは、約60化合物である。これらのデータに関して、その再現性、定量性、普遍性を検討したところ、非常に良好な結果が得られ、データベース中のデータの品質が、かなり高いことが確認された。

また平成15年度に完成した統合データベースのバージョン1.5は、検討を加え、バージョン2.0にグレードアップした。バージョン1.5において達成された機能、すなわち大量の遺伝子発現データと関連する情報を検索の上、解析のためにダウンロードする機能、および3種の大規模クラスタリングの機能に加え、各種統計テーブルが装備され、また検証用の定量的PCRデータ、および病理組織標本の画像データ、更に予測に必要なマーカー遺伝子リストをそれぞれ格納する機能を実装した。これらにより、以降の年度におけるデータ解析に大きな力となろう。今年度は更に、データ解析に有用なツール類、および毒性予測システムのプロトタイプをエクセルベースで構築し、その試用を開始した。その時点までに得られているデータを用いて、解析・予測アルゴリズムの開発・改良を行い、次年度における本格システムへのグレードアップに備える。

以下に、各項目についての成果を述べる。

(1) 遺伝子発現解析実験のバリデーションと改良

本所28号館3階に、トキシコゲノミクスプロジェクト研究室を設置し、RNA抽出装置、Affymetrix社GeneChip遺伝子発現解析装置等の機器の配備、調整と整備を行い、共同プロジェクトとしての「産」の参加メンバーと共に実験手技を確立、種々の標準作業書を作成し、遺伝子発現データのバリデーションを行い、実験データを収集してきた。また、発現データの精度管理、定量的PCRに

よる遺伝子発現値の定量性の確認などに関して、種々の方法を検討し、評価法を確立した。また、15年度、本プロジェクトで使用している GeneChip にバージョンアップがあり、新製品 RAE230-2.0 チップの互換性・再現性についての国際的 β テスト（全世界で5施設）に参加し、旧チップとのブリッジングに関する検討を行ったが、それ以後 IVT キットの変更、フルイディクスプロトコール変更など、細かな技術的な変更が続いた。これらの変更による功罪について検討を行い、データベースの一貫性を担保しつつプロトコールの改良を続けてきた。

(2) 被験化合物選定

本プロジェクトの戦略として重要課題である被験化合物については、ラットとヒトとの毒性を考慮して、16年度までに約100化合物を選定し決定した。また、本プロジェクトの特徴である、「臨床開発段階で動物実験では予測し得なかった副作用のために開発中止をやむなくされた薬物」に関して参加企業16社から提供をうけ、10化合物について実験に着手した。

(3) *in vivo*・*in vitro* 試験

in vivo 試験は15年度までにプロトコールを確定し、試験を進めている。用量は溶媒対照+3用量とし、単回投与試験は、投与後3, 6, 9, 24時間後剖検。連続投与試験は、同用量を3, 7, 14, 28日連続投与後剖検。例数は5例とし、うち3例を遺伝子発現解析に用いる。すなわち、1化合物当たり動物数140, GeneChip解析数96である。15年度から、データ取得のスピードアップを企図して、動物実験委託施設を2施設から4施設へ増やしている。

ラット初代培養肝細胞およびヒト初代培養肝細胞による試験は、昨年度にプロトコールを確定し、本年度はラットについて約60, ヒトについては約50化合物の実験が終了している。

(4) データベース・バイオインフォマティクス

トキシコゲノミクスプロジェクト統合データベースシステムは、完成時には以下の3つの部分から構成される。

1. 遺伝子発現統合データベース

これは、*in vitro* の遺伝子発現データ群、および *in vivo* の遺伝子発現データを、関連する病理・生化学データ、化合物情報、病理組織写真などと関連づけて蓄積し、ユーザーの希望するデータを効率よく引き出すことのできるインターフェースを備える。また、次の2項目に対応するための各種統計テーブルも装備する。

2. 解析システム

研究者による化合物作用の理解を助けるため、各種統計解析ツール、クラスタリング解析ツール、および結果を可視化するツールからなる。16年度までに、3種類の大規模クラスタリングツールは実装したが、その他の解析ツールに関しては16年度はエクセルベースの試用版

とし、将来の本格稼働に備えて改良を重ねることとした。

3. 生体作用予測システム

病理組織所見や血液生化学所見と遺伝子発現変化を関連づけるアンカーリングツール、生体予測に有用な遺伝子リストを編集・登録するツール、新規データをクエリーとして登録できる機能を備えた生体作用予測ツールについて、本年度はエクセルベースの試用版を完成させ、来年度以降実際のデータを用いた検討を繰り返すことによりアルゴリズムの改良・見直しを行い、最終的な本格稼働に備えることとした。

以上、本システムが完成した暁には、データベース中のデータを選択或いはユーザー独自データをアップロードし、データベース内の情報を用いてその内容を解析したり、生体作用を予測したりし、その結果を研究者にわかりやすい形で表示することが可能となる。16年度未着手であって次年度から重点的に行うべき課題として、ラットおよびヒト一次培養肝細胞を用いた種差のブリッジングがある。これは、プロジェクトの医薬基盤研究所移設以降に基本的な戦略を策定し、ブリッジングツールのプロトタイプを構築する予定である。

基盤研究第二プロジェクトチーム

プロジェクト長 谷 本 剛

概 要

平成16年度は、4月1日付けで大阪支所が法円坂庁舎（大阪市）から彩都庁舎（茨木市）に移転したことに伴い、医薬基盤研究施設の立ち上げとなった。この医薬基盤研究施設は、平成17年4月1日付けでの独立行政法人医薬基盤研究所へと改組され、医薬品開発に向けた基盤技術の開発研究とその振興、さらには研究資源の供給を目的とした研究拠点となる。

研究面では、疾患プロテオミクス研究基盤の確立に関する研究、疾患関連たんぱく質の機能解明のための基盤技術に関する研究、疾患関連たんぱく質の有効活用を目指した基盤技術に関する研究などを行い、厚生労働省科学研究費補助金（疾患関連たんぱく質解析研究事業、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）、文部科学省科学研究費補助金（若手研究A、特定領域研究C）等に主任研究者あるいは分担研究者として参加し、それぞれに着実な成果をあげることができた。

人事面では、平成16年4月1日付けで大阪支所薬品試験部長の谷本剛氏がプロジェクト長（基盤研究第二プロジェクトチーム）として配置換えとなり、大阪大学大学院薬学研究科から堤康央氏が副プロジェクト長として赴任された。主任研究官として、4月1日付けで竹田武弘

氏（理研より）、7月1日付で鎌田春彦氏（三重大学医学部より）、10月1日付で角田慎一氏（産総研より）が各々着任された。また平成17年3月31日付で谷本剛プロジェクト長が退職された。約30年もの長きにわたり、研究職として精励勤務し、数々の業績をあげられると共に、大阪支所の業務等の遂行に多大な貢献をされた。心から敬意と謝意を表したい。なお平成17年4月1日付けの独立行政法人化に伴い、基盤研究第二プロジェクトチームは基盤研究第二プロジェクト（創業プロテオミクスプロジェクト）に名称変更され、堤康央副プロジェクト長がプロジェクトリーダーに、主任研究官の竹田武弘氏、角田慎一氏、鎌田春彦氏は主任研究員となった。

機器設備面では、疾患関連たんぱく質の探索・同定のために質量分析機器（MALDI-TOF-TOF）やたんぱく質間相互作用解析機器などを導入した。

研究業績

(1) 疾患関連たんぱく質の探索とその機能解析技術の開発（厚生労働省科学研究費補助金疾患関連たんぱく質解析研究事業）

数多くの疾患関連たんぱく質の中から医薬品シーズ・創薬ターゲットとなり得るたんぱく質を迅速に絞り込んでいく技術といった「効果的かつ効率的な疾患プロテオーム解析基盤」を確立していくため、1) 白血病患者と健康人由来の臨床検体（細胞、血清、尿など）の供給・受入体制の確立、2) 組織・細胞レベル及び細胞小器官レベルでのたんぱく質の分離・抽出を行うための条件検討、3) 2DLC及び2DGEによるたんぱく質の分離・精製システムの立ち上げ、4) たんぱく質間相互作用解析のための疾患関連たんぱく質ライブラリの構築と、絞り込まれてきた疾患関連たんぱく質の機能解析とその有効活用を図っていくため、1) 種々たんぱく質に対する抗体を簡便に作製できる基盤技術の確立、2) たんぱく質の構造・活性相関を高速解析するための基盤技術の開発、3) 医薬品シーズとして利用可能なたんぱく質の安全性と有効性を向上させるための基盤技術（動態制御技術）の創出、4) 疾患関連たんぱく質の細胞内局在性を感度良く解析する技術の基礎検討を行い、当初計画通りの成果を得た。

(2) 薬物の細胞内トラフィックや生体内挙動を制御できるペプチド性DDSキャリアの創製システムの開発とその評価（厚生労働省科学研究費補助金創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

本研究ではファージ表面提示法を基盤として、蛋白性薬物を安全かつ効果的に細胞内送達できる新規キャリアペプチド（PTD）を迅速探索できるシステムの開発を目指した。その結果、既存のPTDを上回る新規PTDを複数見出すなど、平成16年度の研究計画を達成できた。

(3) 蛋白質のネオ・ダーウィニズム的進化戦略に基づく

革新的PEGylation法の確立（文部科学省科学研究費補助金若手研究A）

本研究は、我々が開発したwild型腫瘍壊死因子（TNF）と比較して同等の生物活性を持ったリジン欠損TNFを用いることで、初めて可能となるN末端アミノ基への部位特異的高分子バイオコンジュゲーションを試み、1) 従来までのランダムなバイオコンジュゲーションの問題点（比活性低下と作製されたバイオコンジュゲート体の不均一性）を一挙に解決できること、2) TNFの抗ガン蛋白質としてのポテンシャルが著しく向上できることなどを新たに見出した。

(4) 医薬価値に優れた機能性人工サイトカインの創出と癌免疫療法への応用（文部科学省科学研究費補助金特定領域研究C）

ファージ表面提示法を駆使した機能性人工蛋白質の創出システムを利用することでwild型と比較して、血中滞留性やレセプター親和性に優れ、10倍以上もの生物活性を持ったリジン欠損サイトカイン（TNF）を創出することに成功した。このリジン欠損TNFは、現存するTNF（TNF変異体や誘導体を含む）の中で、最も比活性に優れたものであった。

基盤研究第3プロジェクト

プロジェクト長 早川 堯 夫

概要

遺伝子やタンパク質の機能解明、遺伝子治療やワクチン開発に必須な遺伝子導入・発現制御技術の開発を行った。

人事面では平成16年8月31日付けで、水口裕之副プロジェクト長、川端健二主任研究官、櫻井文教研究員が遺伝子細胞医薬部の併任解除となった。本プロジェクトの支所での業務は平成17年3月31日大阪支所閉所に伴い、終了した。水口裕之副プロジェクト長、川端健二主任研究官、櫻井文教研究員は4月1日付けで独立行政法人 医薬基盤研究所 基盤研究部 基盤研究第三プロジェクトに移行した。

海外出張では櫻井文教研究員が16年6月2日から6月6日まで第7回アメリカ遺伝子治療学会（ミネソタ州、ミネアポリス）に出席し、発表した。

研究業績

1. 疾患関連遺伝子・タンパク質の機能解明のための基盤技術開発研究

35型アデノウイルスベクターの*in vivo*遺伝子導入特性を35型アデノウイルスの受容体であるヒトCD46を発現したトランスジェニックマウスなどを用いて解析し

た。アデノウイルスベクターに付与するリガンドの検索を目的として、癌表面分子に親和性のあるペプチドの同定を可能とする基盤技術開発を行った。アデノウイルスの標的細胞特異性を制御するファイバー部分を改変することで、標的細胞特異性を制御できるアデノウイルスベクターの開発を行い、様々な細胞への最適なベクターを検索した。遺伝子発現抑制型 (siRNA発現) アデノウイルスベクターを開発し、特定の遺伝子・タンパク質の発現及び機能発現抑制状態を簡便・迅速に創出する技術開発を行った。各種幹細胞への最適な遺伝子導入法 (ベクター) の開発を行った。様々なプロモーターを有した35型アデノウイルスベクターを作製し、ヒト造血幹細胞を含む画分であるCD34陽性細胞での遺伝子発現効率を比較・検討した。

2. 個々の遺伝子導入系の特性を利用した新規遺伝子・タンパク質の機能解析システムの開発

幹細胞などの分化に関わる遺伝子の評価・検索を行った。ESTデータベースの検索などの方法によりアデノウイルス受容体 (CAR) と相同性を有するcDNA断片を検索した。

3. 医薬品候補化合物探索のための特異的細胞、動物評価系の開発研究

細胞や臓器 (肝臓など) での特定遺伝子の発現を抑制した細胞や動物の作製を目的に、siRNA発現アデノウイルスベクターを作製した。

4. 遺伝子治療や細胞治療 (再生医療) への応用研究

サイトカインやケモカインを発現する改良型アデノウイルスベクターを用いて癌に対する遺伝子治療応用研究を行った。

北海道薬用植物栽培試験場

場 長 柴 田 敏 郎

概 要

組織面では、国立医薬品食品衛生研究所北海道薬用植物栽培試験場は、平成17年4月1日より、独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター北海道研究部として、業務を遂行することとなった。

施設整備として、資料保存室屋根葺替え工事、堆肥舎鉄骨部の塗装工事、場内案内板の設置工事、温室窓への網戸設置工事並びに全宿舎浴室の改修工事を実施した。

平成16年9月8日に台風18号の襲来により瞬間最大風速30.1 mを記録し、乾燥庫の屋根破損、運搬車用車庫の倒壊並びに薬用樹木13本の倒伏又は枝折れ等の被害が発生した。

研究業務としては、厚生労働省医薬局監視指導麻薬対

策課の委託研究による「けしの形質改変に関する研究」、厚生科学研究費によるヒトゲノム・再生医療等研究事業「薬用植物資源の確保と遺伝子組換え薬用植物の環境に与える影響に関する研究」として、シソ科の多年草カキドオシ及びセリ科の多年草ヨロイグサの生育特性に関する基礎的研究を実施し、各々報告書を提出した。

一般市民への啓発活動として、第6回薬用植物に関するワークショップ「北方の薬草とその利用を考える (3)」を、平成16年7月31日～8月1日の2日間にわたり日本生薬学会北海道支部及び名寄市北国博物館と共同開催し、4名の講師による講演会、並びに中川郡美深町函岳における野外薬用植物観察会を行い、延べ145名の参加のもと盛況の内に終了した。終了後記録集を作成し、希望者に配布した。

前年度までに育成を終了したハトムギの新品種はヒューマンサイエンス財団に譲渡され、平成16年9月27日に種苗登録申請が行われた (出願登録番号17498号)。

業務成績

1. 種子交換

採取 239種 (筑波試験場へ送付)

受け入れ 64件 64種

分譲 39件 95種

2. 指導業務

352名の来場者へ薬用植物の情報提供と栽培指導を行った。名寄市及び上川郡風連町のけし耕作者5名に対する栽培指導、中川郡美深町において薬草園管理指導、上川郡風連町及び上川郡当麻町における薬草生産栽培者への現地栽培指導を行った。

研究業績

1. けしの形質改変に関する研究

現在オーストラリアにてCPS生産用に使用されているケシ2系統のアヘン中のアルカロイド含有量について、現在国内で栽培されている一貫種及び一貫種から選抜した緑一貫の2系統と比較した。一貫種は切傷回数が増えるに従ってモルヒネ含有率が低下するが、オーストラリア2系統のモルヒネ含有率は、切傷1回目18.2%、切傷2回目14.2%、切傷3回目13.2%と一貫種、緑一貫に比べ高く、また、その減少率は4.5～4.9%で一貫種、緑一貫の8.1～9.4%に比べ小さかった。以上のように、オーストラリア2系統はアヘン中のモルヒネ含有率は一貫種及び緑一貫に比べて高く、切傷回数によるモルヒネ含有率の減少が少ない特性を有することが明らかになった。また、テバイン含量が高く、パパペリンやノスカピンを含有しない特性を持つことも判明した。

2. 薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験

(1) カキドオシの栽培研究

繁殖法及び生育特性に関する基礎的調査を行った結果、挿し木により短期間で極めて容易に増殖可能である

こと、生育は極めて旺盛で圃場定植47日目で1株当たり占有面積は1.8~2.6 m²に達すること、化成肥料が効果的であること、強い光強度下で良好な生育を示すこと、また、地上部の無機成分含有率は、N;1.6~3.0%、K₂O;3.1~5.6%、CaO:1.8~2.2%、MgO:0.3~0.7%、P₂O₅:0.3~0.7%であり、主要5成分ではカリウムの吸収が比較的高いことが明らかになった。

(2) ヨロイグサの栽培研究

前年度に引続き、セル苗を利用した1年生栽培における施肥量の違いが収量に及ぼす影響について5試験区にて検討した結果、根の生育には施肥量による有意な差が認められ、根重は10 a当りの施肥量を窒素10 kg、燐酸12 kg、加里10 kgの割合で施した場合に最大となった。

以上の研究は厚生科学研究費によるヒトゲノム・再生医療等研究事業の一環として行った。

3. カンゾウの国内栽培に関する研究

同一系統を供試し、カンゾウの栽培地による生育・収量およびグリチルリチン含量の変動について調査を行った。A系統 (*Glycyrrhiza glabra*)、E系統 (*G. uralensis*) について、北海道試験場、東北大学薬用植物園、筑波試験場、大阪薬科大学、種子島試験場にて比較栽培を行った結果、3年生収穫期の地下部形質の内、ストロン長、根長及びストロンと根の合計乾物重は2系統ともにいずれも北海道試験場で最大値を示した。一方、グリチルリチン含量は、A系統では大阪薬科大学で最大を示し、ストロン;2.7%、根;2.6%と局方規定値を上回る値を示したが、他の栽培地では、北海道試験場;1.5~1.7%、東北大学薬用植物園;1.2%、種子島試験場;0.9%と局方値を下回った。E系統では北海道試験場で2.2%と最も高く、以下、大阪薬科大学;2.1%、筑波試験場;1.8%、東北大学薬用植物園;1.4~1.6%の順であり、生育とともに栽培地により大きく変動することが明らかとなった。

4. シャクヤクの調製法に関する研究

生薬芍薬は内部が粉状で充実し、白く仕上がった製品が上品とされ、現在国内栽培生産量が最も多い北海道では、冬期の降雪と気温の著しい低下のため、多くの場合機械乾燥され、仕上がった製品は褐色に変色し劣品とされている。北海道北部地域の気候に即した調製方法を確立するべく検討を行った結果、9月中旬に根を採取後、日陰又は低温で10月中旬まで貯蔵した後に周皮を除去して12月上旬まで屋外で風乾し、以後室内乾燥した後、1月中旬頃に30℃程度で温風乾燥する方法により、変色が少ない、品質の一定した生薬の生産が可能と考えられた。

5. 北方系薬用植物資源の開発に関する研究

アイヌ民族により利用されてきた薬用資源植物の抗発ガンプロモーター活性についてスクリーニングを行った

結果、208検体中41検体に活性が認められ、特にオオヨモギ、ノコギリソウ、オオウバユリ等、キク科及びユリ科に属する植物に強い活性が認められた。

筑波薬用植物栽培試験場

場 長 木 内 文 之

概 要

独立行政法人医薬基盤研究所法が平成16年6月に公布され、薬用植物栽培試験場は平成17年4月1日より独立行政法人医薬基盤研究所に移行することとなった。これを受けて、医薬基盤研究所の設立並びに薬用植物栽培試験場の同研究所への移行に向けた準備が精力的に行なわれた。

人事面では、平成16年6月1日付けで吉松嘉代主任研究官が育種生理研究室長に昇格した。平成16年9月1日付けで淵野裕之主任研究官が厚生科学課併任となった(平成17年3月1日併任解除)。平成17年3月31日付で関根勉圃場作業長が定年退職した。平成16年4月1日~平成17年3月31日まで中根孝久氏(お茶の水女子大学)を研究生として受け入れた。

海外出張として、淵野裕之主任研究官がHS財団国際グラント研究によりペルーとの研究連絡会議に出席し、発表と調査を行った(リマ、平成17年3月11~21日)。

本年度の施設関係では、建設が進められていた「薬用植物資源研究棟」が完成し、平成16年10月4日に引き渡しを受け、育種生理研究室の機能を移して運用を開始した。

研究業務としては、厚生労働科学研究費補助金により「遺伝子組換え薬用植物の環境に与える影響に関する研究」、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課の委託研究「けしの形質改変に関する研究」、「けしの栽培地等調査」及び「あへんのモルヒネ含有率試験」、ヒューマンサイエンス振興財団国際グラント研究「天然薬物からのリーシュマニア治療リード化合物の探索と作用メカニズムの解明」、ヒューマンサイエンス総合研究事業「メタボローム解析を基盤とした有用植物に関する研究」を実施した。

平成17年2月3日、筑波試験場会議室において、長尾所長・早川副所長・谷田総務部長・合田生薬部長出席のもと、平成16年度薬用植物栽培試験場業務打ち合わせ会議を開催し、独立行政法人医薬基盤研究所への移行に関する経過説明、質疑応答(基盤研準備室から中谷室長、岡安室員が参加)等を行うとともに、平成16年度研究業務を報告した。次いで、2月4日、平成17年度の研究計画等を討議した。また、平成16年7月13日、薬用植

物フォーラム2004をつくば市の文部科学省研究交流センターにて開催し、白井清太氏(日本漢方生薬製剤協会)姜東孝氏(株式会社栃本天海堂)、佐野喜彦氏(厚生労働省医政局研究開発振興課)、小峯喜美夫氏(農林水産省消費・安全局農産安全管理課)、渡辺高志氏(北里大学薬学部薬用植物園)、伊藤美千穂氏(京都大学大学院薬学研究科)、田村幸吉氏(丸善製薬株式会社)の招待講演を行った。

業務成績

1. 種子交換及び保存業務

交換用種子保管数 (INDEX SEMINUM記載分) 882点

16年度入手種子数 1,207点

分譲種子数 4,533点

種子目録配布数 63ヶ国 415機関

遺伝資源保存数

低温保存試験用種子 2,644点

低温保存交換導入種子 6,797点

超低温保存培養体 60点

2. 指導業務

ミシマサイコ、トウキ(群馬県)、アマチャ(長野県)の現地栽培指導、栃木県及び茨城県業務課などに対するけし及び麻薬原料植物の講習会、薬用植物生産者団体、高校生などの施設見学、一般市民に対する薬用植物に関する知識の普及(つくば科学技術週間一般公開、つくばちびっ子博士)などを行った。

研究業績

1. イソキノリンアルカロイド16種のHPLCによる同時定量法の開発とケシ属植物組織培養物のアルカロイドに関する研究

ケシ属植物への含有が報告されている16種のイソキノリンアルカロイドを同時分析するためのHPLC条件を検討し、全てのイソキノリンアルカロイドが良好に分離し、同時定量が可能である方法を確認した。ケシ(一貫種及びオーストラリア系統)及びオニゲシの種子を無菌的に発芽させた実生を材料に、カルス、不定胚及びシュート培養を誘導した。これらの組織培養物及び同栽培植物の果殻を乾燥後粉末にし、逆相固相抽出法によりアルカロイドを抽出・精製し、HPLC法により分析した。ケシ栽培植物の果殻のアルカロイド含量及びパターンは系統間で大きく異なっていたが、それらの組織培養物では差が認められず、いずれの系統からも magnoflorine, thebaine, sanguinarine の3種のイソキノリンアルカロイドが検出された。オニゲシ栽培植物果殻では、oripavine がほぼ単一成分として検出されるのに対し、その組織培養物では oripavine, magnoflorine, reticuline, thebaine, sanguinarine の5種のイソキノリンアルカロイドが検出された。(委託研究, 厚生労働科学研究費)

2. 植物二次代謝物生合成遺伝子の導入による成分改変

植物の作出

オウレン培養細胞からクローン化された norcoclaurine 6-O-methyltransferase (6OMT), 3'-hydroxy-N-methylcoclaurine 4'-O-methyltransferase (4'OMT) あるいはハナビシソウよりクローン化された berberine bridge enzyme 遺伝子等のイソキノリンアルカロイド生合成遺伝子が挿入されたバイナリーベクターを保有する組換えリゾビウム菌を用い、生合成能が改変されたケシ、オニゲシあるいはオウレン組換え植物体の作出を試みた。リゾビウム菌感染方法について検討したところ、いずれの植物種でも切片を植物ホルモン添加培地で前培養後、リゾビウム菌を感染させると選択培地上でのカルス形成が良好であった。ケシでは4'OMT及び6OMT遺伝子を導入した区において、特に生育良好なカルスが得られた。ケシ6OMTクローンについて、PCR法による導入遺伝子の確認を行った結果、13クローンのうち、5クローンから導入遺伝子が検出された(形質転換効率: 38.5%)。(文部科学省科学研究費)

3. ケシのリゾビウム形質転換体における形質変異原因遺伝子の探索

遺伝子組換え薬用植物の環境におよぼす影響の評価に係る研究の一貫として、ケシ形質転換体の遺伝子レベルでの評価を行った。ケシのリゾビウム感染による形質転換体においては花卉の形態異常および矮化、さらにはモルヒネの生産量の減少、モルヒネ生合成中間体であるテバインの高蓄積などが認められた。これらの形質変異はリゾビウム由来T-DNAのケシゲノムDNAへの挿入に因るものと考えられたため、その挿入部位の探索を行った。ケシ形質転換体のゲノムDNAライブラリーを鋳型としてインバースPCR、アダプター付加PCRを行い得られた増幅産物の塩基配列を解析した。その結果、T-DNAとケシゲノムDNAの配列を含む増幅産物がT-DNA3'末端部については4種、5'末端部については1種、得られた。このうち3'末端部と5'末端部の一組は同一T-DNA挿入部位の両端であることを野生株のゲノムDNAを鋳型としたPCRにより確認した。これらの結果は本ケシ形質転換体においてゲノム上に少なくとも4ヶ所のT-DNA挿入部位が存在することを示唆するものであり、これら挿入部位と形質変異との相関を精査中である。(厚生労働科学研究費)

4. 薬用植物の形質転換法に関する研究

既存の薬用植物に新規の二次代謝能を付加することを目標とし、薬用植物の効率的形質転換法について検討を行った。ダイオウ由来のベンザルアセトン合成酵素(BAS)、ピーナツ由来のスチルベン合成酵素(STS)をリゾビウムを介してマルバダイオウに導入し、その二次代謝産物の生産プロファイルの改変を試みるため、リゾビウム感染に使用する植物組織(部位)に因るカルス化

および不定芽形成率の差異について調査した。感染に用いたマルバダイオウの部位（胚軸または子葉）別のカルス化および不定芽形成率を比較すると、*Rhizobium radiobacter* LBA4404/GUS株を胚軸に感染させた場合は、カルス化率100%であり、子葉に感染させた場合の13%と比較して高率であった。LBA4404/BAS株またはLBA4404/STS株を感染させた系列においても、カルス化率は胚軸を感染材料とした方が子葉を用いた場合と比較して高いことが判明した。しかし、導入遺伝子系列及び植物組織の種類に関わらず、不定芽形成率は概して低かった。（厚生労働科学研究費）

5. マオウの栽培に関する研究

マオウの国内栽培化を図るため、基礎的な栽培研究を継続している。圃場における生育と成分の季節変化と収穫後の再生量並びにポット（5000分の1アール）を用いた窒素肥料の影響について、定植後2年生株の調査を行った。圃場試験では、3月中旬、2年目の萌芽が開始し、地上部重量は6月以降順次増加し、11月に最大に達した。1株当たりの最大乾燥重量は347.70gであった。再生量は地際から10cmで切除した株が良好であった。窒素肥料は、1ポット当たり窒素成分0.5g及び1.0g区の成長が良好であった。2.5gの高濃度区では植物の先端部が枯れる症状を呈し、成長が抑制された。

6. 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索

主に熱帯産の薬用植物からリーシュマニアに対する薬剤を開発することを目的とし、本年度はミャンマー、ベトナム、ネパール、ペルー、ブラジル産生薬について成分検索を行った。ミャンマー産の*Millettia pendula*の材の成分検索を行った結果、数種のpterocarpan系化合物と、紫色色素である新規化合物を単離した。ペルー産生薬*Eleutherine bulbosa*の成分を検索し、3種類のnaphthoquinone系化合物を活性化化合物として得た。またミャンマー産*Cordia fragrantissima*の材からは中程度の活性を示すcordiachrome Cを単離同定した。ペルー産生薬Yanaliのbenzophenanthridine型アルカロイド類の合成類縁体28種類に関して活性を検討したが、Yanali種子中に存在していた天然物が強い活性を示し、植物資源の利用が最も効率の良いものであることが裏付けられた。*L. erythrorhizone*に含まれるshikonin誘導体について活性を検討した結果、いずれにも強い活性が認められた。本植物は漢方薬「紫雲膏」の構成生薬の一つであり、安全性についても十分なデータがあることから、特許を出願した。（HS国際グラント研究）

7. 日本薬局方外生薬規格トウガシの確認試験法に関する検討

生薬トウガシは日本薬局方外生薬規格に記載されているが、日本薬局方に記載すべくその確認試験法の検討を行った。生薬トウガシ（冬瓜子）は冬瓜（*Benincasa*

cerifera Savi)の成熟種子であり、成分の報告はほとんどない。現在日本に流通しているトウガシ9種類はすべて中国産であり、それらの薄層クロマトグラフィーによる確認試験を検討した。各種展開溶媒を検討したが、産地によるばらつきはあまりないと考えられ、指標物質として蛍光化合物を設定することで確認試験法を確立することが可能となった。

8. メタボローム解析を基盤とした有用資源植物に関する研究

メタボローム解析の手法が生薬や植物エキスの有効性・安全性の評価並びにそれらの製品の品質管理の手段となりうるかどうかを検討することを目的に、北海道、筑波、種子島の3栽培地で各々2つの生育時期に採取したマオウのサンプル（合計6検体）のFT-MSデータについて主成分分析を行った。これらの検体は各々明瞭に区別ができ、各々の関係を見ると同一栽培地の検体は他の栽培地のものと較べ近い関係にあった。また、栽培地間で見ると筑波と種子島が北海道に較べより近い関係にあった。しかし、主成分分析では各栽培地或は開花期とその後を区別する特徴は見られず、これらを区別する特徴については、個々のデータを更に細かく検討する必要があった。FT-MSによる成分の網羅的分析は、薬用植物の栽培地や生育時期を区別する一つの手法となり得るものと考えられるが、各産地或は生育時期等を判別するには多くの検体を測定してデータを蓄積し、その中から各検体を特徴付ける成分パターンを抽出する必要があるものと思われる。（HS受託研究）

和歌山薬用植物栽培試験場

場 長 木 内 文 之

概 要

前年度に引き続き、栄養体で保存している薬用植物を植栽し、シャクヤク、マオウ等数種の試験用薬用植物を栽培した。

人事面に関しては、特記事項はなかった。

業務成績

1. 種子（種苗）交換業務

採種 115種（筑波試験場に送付）

2. 栽培業務

シャクヤク、ジョチュウギク、ミシマサイコ、マオウ等60種の種子採取用及び試験用（筑波に送付）薬用植物の栽培を行った。

標本園植物95種、樹木園植物89種、温室植物118種の維持栽培を行った。

種子島薬用植物栽培試験場

場 長 香 月 茂 樹

概 要

行政改革の一環として組織改編が行われ、国立医薬品食品衛生研究所 種子島薬用植物栽培試験場は平成17年4月から独立行政法人 医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター 種子島研究部としてその業務を遂行することとなった。

組織面では、平成16年4月から栽培研究室が新設された。

施設整備では、永年の念願であった合併浄化槽化が平成17年2月に完成し、今まで庁舎のみ水洗化（単独浄化槽）ができていたものが、資料庫・農具庫・官舎の污水等を一括処理し、排水することが可能となった。農具庫の3カ所の全シャッターの腐食が進行していること、開閉に不具合が生じていることにより、うち2カ所を電動シャッターに交換し、1カ所をサッシ枠のガラス窓に改め、室内に間仕切りを設けた。温室暖房用燃料タンク2基が鉄製で、高温多湿と塩害による腐食の進行のため、ステンレス製に交換した。網室の老朽化のため、補修工事を実施した。

研究業務としては、厚生労働科学研究費補助金による「薬用植物の確保と遺伝子組み換え薬用植物の環境に与える影響に関する研究」、厚生労働省医薬局監視指導麻薬対策課の委託研究による「けしの形質改変に関する研究」等を実施した。

気象面では、梅雨の期間は5月28日から7月11日の45日間で、総降雨量は447.0 mmであった。また、例年のない台風の度重なる襲来により、その対応に翻弄させられた。被害の程度は施設面ではほとんどなかったものの、防風林を兼ねた周囲の山林はシイ・カシ類の大径のものも倒伏・折損し、葉のほとんどが吹きちぎられたり、植栽している常緑樹が裸となった状態で越冬するなど、今までにない形の被害が発生した。平成17年5月現在、台風被害植物は枯死・枝枯れ・不開花・遅い萌芽等の症状が出現している。

台風関連の内容は下記のとおりである。

6月11日	4号
最大瞬間風速30.8 m/s・総降雨量183.0 mm	
6月20日～6月21日	6号
最大瞬間風速32.4 m/s・総降雨量33.0 mm	
7月31日	10号
最大瞬間風速17.3 m/s・総降雨量0.0 mm	
8月28日～8月31日	16号

最大瞬間風速48.8 m/s・総降雨量351.5 mm

9月5日～9月7日 18号

最大瞬間風速34.0 m/s・総降雨量27.0 mm

9月29日 21号

最大瞬間風速27.8 m/s・総降雨量4.5 mm

業務成績

1. 種子交換

採種 231点 (筑波試験場へ送付)

内訳 野生種 145点

栽培種 86点

露地 75点

温室 11点

受入 11件 43点

分譲 26件 104点以上

2. 指導業務

見学者 37件 143名以上

平成16年度の問い合わせ件数は35件以上あり、内訳（重複あり）は種苗の入手法10、栽培法10、植物鑑定11、薬効・用法12、加工・調製1、その他（開花期・栽培地・写真など）4件であった。平成17年5月にガジュツが健康食品としてテレビ放送され、その影響で公私を問わない問い合わせ（種苗の入手・効果の有無・市販品の信憑性など）が相次いだ。

10月3日の漢方薬・生薬研修会薬草園実習で1名を受け入れた。

研究業績

1. オミナエシの栽培に関する研究

栽培試験・特性調査を実施し、栽培指針を作成した。

2. ゴシユウの栽培に関する研究

ハマセンダンに平成16年8月に接ぎ木し、100%の活着率で、平成17年春の段階で良好に生育している。

3. リョウキョウの栽培に関する研究

平成15年4月に定植し、その後の生育は良好で、定植時の根茎の休眠芽の多少・地上部の有無は、生育への影響がほとんどなかった。

4. ケシの形質改変に関する研究

保存種子の生育への反応に関する試験を実施した。平成5年伊豆試験場産を継代栽培で平成6年・8年・12年・15年に採種したものを乾燥冷蔵（5℃±2℃）したものを用いた。種子の出来が不良の年以外は発芽は良好であった。その後の生育・収量には変化は見られなかった。10年間の乾燥冷蔵であれば、栽培に問題なく利用可能であることが確認できた。

5. 系統保存に関する研究

台木用のニッケイ・ジャワニッケイの実生苗を育苗した。

タチバナ・カラタチ・コウライタチバナ等の定植苗を圃場で管理した。台風・冬季の寒風・長期低温により、

枯死する個体があった。

絶滅寸前の串木野系統のカンランの1個体の穂木を平成15年に導入し、接ぎ木し2株が活着。平成17年5月、これより採穂し、切り接ぎを8株に実施した。

6. 薬用植物資源の保存及び保護に関する研究

ニッケイを平成15年11月と12月に採種し、常温・冷蔵でそれぞれ乾燥・湿潤状態で貯蔵し、発芽試験を実施した。常温保存であれば、乾燥・湿潤を問わず、約6ヶ月以降において発芽の可能性はほとんど無か皆無であった。冷蔵保存すれば、乾湿いずれにおいても発芽能力の延長が確認された。

7. 希少植物の保存及び保護に関する研究

九州各地に種苗が配布されていた熊本大学で保存されているキハダの母樹2系統が伐採されることとなり、平成15年4月に採穂し、ハマセンダンに仮接ぎした。活着し、良好に生育したため、これより採穂し平成16年4月に共台に本接ぎし、順調に1m以上に生育。これを落葉期の平成17年2月に熊本大学に戻した。

ヤクシマツワブキの成株、シナクスモドキの果実・実生苗を、平成16年11月自生地にて採取。タクマムラサキの穂木を、平成17年3月自生地にて6個体から採取し、挿し木した。

平成16年度所外研究員等の受け入れ名簿

平成17年3月31日現在

(客員研究員) 16名

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	
田中悟道	医薬品機構	生薬部	9.4.1	17.3.31	男	
福正道子	昭和薬科大学薬物動態学教授	生薬部	9.4.1		男	
松井道子	元当所変異遺伝部	変異遺伝部	9.4.1		女	
内降藤克司	元当所毒性部	変異毒性部	10.4.1	17.3.31	男	
隆安矢野	医薬品機構	生薬部	12.6.1		男	
岡相賀裕美	北里大学医学部病理学教室教授	生薬部	13.4.1		男	
賀祥子	元当所毒性部	生薬部	13.4.1		女	
末吉祥子	元当所有機化学部	生薬部	13.4.1		女	
黒川雄二	元安全性生物試験研究センター長	生薬部	13.12.1		男	
小野景義	元当所代謝生化学部	代謝生化学部	15.3.1		男	
小金豊	元当所毒性部	生薬部	15.4.1		男	
関澤純	元当所化学物質情報部	生薬部	15.4.1	17.3.31	男	
小沼博隆	元当所衛生微生物部	衛生微生物部	15.4.1		男	
小嶋茂雄	元当所薬品部	薬品部	16.8.1		男	
上井和秀	元当所代謝生化学部	生薬部	17.3.1		男	

(協力研究員) 26名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
樽松美治	ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	9.1.9		女	
壺井俊功	日本大学医学部	変異遺伝部	11.4.1		男	
西尾俊幸	日本大学生物資源科学部助教授	有機化学部	11.11.1		男	
太田利和	相模女子大学学芸学部助教授	衛生微生物部	11.12.1		女	
内山久子	千葉市環境保健研究所	環境衛生化学部	13.4.1		男	
田中直子	帝京大学医学部	有機化学部	13.7.1		女	
中服治	(独)放射線医学総合研究所	有機化学部	14.4.22	16.4.21	男	
角京玉	東京農工大学農学部助教授	衛生微生物部	14.6.1		男	
竹沼正史	(助)乙卯研究所	有機化学部	15.3.1		女	
角竹玲子	福島県立医科大学助教授	衛生微生物部	15.7.1		男	
西沼可穂	(助)沖中記念成人病研究所研究室長	安全情報部	15.8.1		女	
代田修光	東京農業大学応用生物科学部醸造科学科助教授	有機化学部	16.1.1		女	
田中村高	お茶の水女子大学人間文化研究科人間環境科学助手	有機化学部	16.1.1		女	
中野真	徳島文理大学香川薬学部創薬学科助教授	生薬部	16.4.1	17.3.31	男	
池田浩	東邦大学薬学部助教授	生薬部	16.4.1		男	
荒瀬照	(独)医薬品医療機器総合機構	生薬部	16.4.1		男	
赤石樹	(独)医薬品医療機器総合機構	生薬部	16.4.1		女	
中根孝	(独)医薬品医療機器総合機構	生薬部	16.4.1		男	
越田隆	(独)医薬品医療機器総合機構	生薬部	16.4.1		女	
吉水雅	武蔵野大学薬学部薬学研究所助手	薬理部	16.5.1	17.3.31	男	
Da-Peng Zou	昭和薬科大学助手	筑波試験場	16.5.10	17.3.31	男	
内山奈穂	東邦大学薬学部助教授	薬理部	16.6.1	17.3.31	女	
	(独)医薬品医療機器総合機構	医薬安全科学部	16.6.1		男	
	青葉学園短期大学助手	変異遺伝部	16.7.1		男	
	Zhengzhou 大学 化学学部 副教授	生薬部	16.9.15		女	
	同志社女子大学助手	生薬部	16.10.1		女	

(重点支援協力研究員) 6名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
高木加代子	科学技術振興事業団	機能生化学部	8.8.26		女	
秋山晴嗣	科学技術振興事業団	機能生化学部	13.1.1	17.3.31	女	
佐藤雄	科学技術振興事業団	機能生化学部	15.4.1		男	
豊田淑江	科学技術振興事業団	遺伝子細胞医薬部	15.1.1		女	
伊藤美	科学技術振興事業団	遺伝子細胞医薬部	15.1.1		女	
古田美	科学技術振興事業団	遺伝子細胞医薬部	15.1.1		女	

(特別研究員) 2名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
細野哲司	日本学術振興会	遺伝子細胞医薬部	15.1.1		男	
神吉けい太	日本学術振興会	病理部	15.1.1		男	

(日本学術振興会外国人特別研究員) 2名

氏名	国名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
李京烈	韓国	大韓バイオリンク	病理部	14.9.16	16.9.15	女	
Tarit ROYCHOWDHURY	インド	ジャダプール大学環境科学部	環境衛生化学部	15.10.31		男	

(医薬品機構・派遣研究者) 10名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
中島由起子	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	薬品部	12.4.1	17.3.31	女	
金鈴秀良	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	機能生化学部	13.4.1		男	
木野雄	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	生薬部	13.10.1	16.12.31	男	
池田仁	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	機能生化学部	14.4.1	17.3.31	男	
久保谷崇志	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	機能生化学部	14.8.1	16.8.31	女	
掛為知紀	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	薬理部	14.11.1		男	
比屋正之	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	代謝生化学部	15.4.1	16.7.31	男	
多田寛	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	代謝生化学部	15.4.1		男	
	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	機能生化学部	16.4.1	16.12.31	男	
	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	薬理部	16.4.1		女	

(リサーチ・レジデント) 7名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
楊松本	(財)日本公定書協会	療品部	16.10.1	17.3.31	女	
輝博	(財)日本公定書協会	生薬部	16.11.1		男	
菊地博	(財)日本食品衛生協会	食品衛生部	15.10.1		男	
高橋美則	(財)日本食品衛生協会	変異遺伝部	15.11.1		女	
高中津島	(財)日本食品衛生協会	変異遺伝部	17.1.1		男	
良	(財)日本食品衛生協会	変異遺伝部	17.3.1		男	
Ji-Won JUNG	(財)日本食品衛生協会	変異遺伝部	17.3.1		男	
山崎学	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	食品衛生管理部	15.4.1	17.3.31	男	
橋井則貴	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	15.12.1	17.3.31	男	
高橋良	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	16.4.1	17.2.28	男	

(研究支援者) 2名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
小泉朋子	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	15.12.1	17.3.31	女	
小澤裕	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	16.4.1	17.3.31	男	

(流動研究員) 12名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
宮城島利一	(財)日本公定書協会	所毒性長部	15.1.1	17.3.31	男	
中津則之	(財)日本公定書協会	遺伝子細部	15.2.1	16.12.31	男	
柳楽井将益	(財)医療機器センター	療品部	15.10.1	17.3.31	女	
金玉金	(財)医療機器センター	療品部	14.10.1	17.3.31	男	
竹本浩	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	16.10.1		男	
李本	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	遺伝子細部	16.8.1	16.8.1	男	
長李	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	療品部	16.8.1	17.3.31	女	
野間玉	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	療品部	16.8.1	17.3.31	女	
金石田	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	16.11.1		男	
	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	食品衛生管理部	16.11.1		男	
	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	医薬安全科学部	16.11.1		女	

(研究生) 26名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
小泉直也	昭和薬科大学教授	遺伝1室	12.4.1	16.8.31	男	
畑尾史彦	東京大学大学院医学系教授	衛安微異1室	13.4.1	17.3.31	男	
小久保清泰	大妻女子大学教授	2室	14.4.1	17.3.31	女	
北村樹	岐阜大学大学院教授	岐大1室	14.7.1	16.6.30	男	
原中島村瑞亮	日本大学生物資源科学部教授	生遺3室	15.4.1		女	
坂田田	東邦大学薬学部助教授	2室	15.4.1	17.3.31	男	
椀川井原	東京農工大学農学部部長	4室	15.4.1	17.3.31	男	
桜河申奈	東京農工大学生物応用科学科	1室	15.4.1		男	
若原林	昭和大学薬学部教授	2室	15.4.1	17.3.31	女	
高金	昭和大学薬学部毒物学教室	2室	15.4.21	17.3.31	男	
李川	昭和薬科大学学長	2室	15.4.23	17.3.31	女	
高金	千葉大学大学院医学薬学教育部長	2室	15.6.1	17.3.31	男	
李川	東京工業大学大学院教授	2室	15.6.30		男	
高金	慶熙大学校大学院食品工学科教授	1室	15.8.20	16.10.31	男	
李川	延世大学校医科大学副教授	3室	15.9.1	16.8.31	男	
朴崎	(財)食品薬品安全センター秦野研究所長	2室	15.10.1		男	
伊藤	岐阜大学大学院教授	2室	15.10.1		男	
Hong, chong Hui	お茶の水女子大学生生活科学部教授	2室	15.10.24		女	
高石	韓国食品医薬品安全庁	2室	15.11.1	16.4.30	女	
Chae Gyu-Han	東海大学海洋学部部長	2室	15.12.2	17.3.31	男	
阿山	星薬科大学学長	2室	15.12.15		男	
菊池	韓国食品医薬品安全庁	2室	16.1.1	16.4.30	男	
野根	東京農工大学工学部生命工学科教授	2室	16.1.1		男	
	名古屋市立大学大学院薬学研究科教授	3室	16.3.1	16.9.15	男	
	昭和薬科大学衛生化学研究室教授	3室	16.4.1		男	
	東京農工大学大学院農学研究科食品栄養学専攻	3室	16.4.1		男	
	お茶の水女子大学生生活科学部生活工学講座教授	3室	16.4.1		女	

Izutsu, K., Aoyagi, N. : **Effect of inorganic salts on crystallization of poly (ethylene glycol) in frozen solutions**

Int. J. Pharm., **288**, 101-108 (2005)

The aim of this study was to elucidate the effect of the molecular weight of polymers on their miscibility in frozen solutions to model the physical properties of freeze-dried pharmaceutical formulations. Thermal analysis of frozen solutions containing poly (vinylpyrrolidone) (PVP) and dextran of various molecular weights was performed at polymer concentrations below the binodal curve at room temperature. Frozen solutions containing PVP 29,000 and dextran 10,200 showed two thermal transitions (glass transition temperature of maximally freeze-concentrated solution: T_g^1) representing two freeze-concentrated amorphous phases, each containing predominantly one of the polymers. A combination of smaller polymers (PVP 10,000 and dextran 1,060) was freeze-concentrated into an amorphous mixture phase across a wide range of concentration ratios. Combinations of intermediate size polymers separated into two freeze-concentrated phases only at certain concentration ratios. Addition of NaCl prevented the phase separation of PVP and dextran in the aqueous and frozen solutions. Higher concentrations of NaCl were required to retain the miscibility of larger polymer combinations in the freeze-concentrate. The molecular weights of the component polymers, polymer concentration ratio, and cosolute composition are the important factors that determine component miscibility in frozen solutions.

Keywords: crystallization, amorphous, freeze-drying

Izutsu, K., Aoyagi, N., Kojima S. : **Effect of polymer size and co-solutes on phase separation of poly (vinylpyrrolidone) (PVP) and dextran in frozen solutions**

J. Pharm. Sci., **94**, 709-717 (2005)

The effect of inorganic salts on eutectic crystallization of poly (ethylene glycol) (PEG) 1500-20,000 in frozen solution was studied to model the polymer and inorganic salt interaction in freeze-dried formulations. Thermal analysis of an aqueous PEG 3000 solution showed a eutectic PEG crystallization exotherm at approximately -47°C and a subsequent PEG crystal melting endotherm at -14.9°C . Addition of sodium chloride prevented the PEG crystallization in the freeze-concentrated solution surrounding ice crystals. Higher concentration NaCl was required to retain higher molecular weight PEG in the amorphous state. Various inorganic salts prevented the PEG crystallization to varying degrees depending mainly on the position of the anion in the Hofmeister's lyotropic series. Some salting-in and 'intermediate' salts (NaSCN, NaI, NaBr, NaCl, LiCl, KCl, and RbCl) inhibited the

crystallization of PEG 7500 in frozen solutions. On the other hand, salting-out salts (NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Na_2SO_4 , and NaF) did not show an apparent effect on the PEG crystallization. Some salting-out salts induced PEG crystallization in PEG and sucrose combination frozen solutions. The varying abilities of salts to prevent the PEG crystallization in frozen solutions strongly suggested that the solutes had different degrees of miscibility in the freeze-concentrates.

Keywords: amorphous, freeze-concentration, phase separation

Nakajima, Y., Saito, Y., Shiseki, K., Fukushima-Uesaka, H., Hasegawa, R., Ozawa, S., Sugai, K.^{*1}, Katoh, M.^{*1}, Saitoh, O.^{*1}, Ohnuma, T.^{*1}, Kawai, M.^{*1}, Ohtsuki, T.^{*1}, Suzuki, C.^{*1}, Minami, N.^{*1}, Kimura, H.^{*1}, Goto, Y.^{*1}, Kamatani, N.^{*2}, Kaniwa, N., Sawada, J. : **Haplotype structures of EPHX1 and their effects on the metabolism of carbamazepine -10,11- epoxide in Japanese epileptic patients**

Eur. J. Clin. Pharmacol., **61**, 25-34 (2005)

OBJECTIVE: Microsomal epoxide hydrolase (mEH) is an enzyme that detoxifies reactive epoxides and catalyzes the biotransformation of carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-epoxide) to carbamazepine-10,11-diol (CBZ-diol). Utilizing single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *EPHX1* gene encoding mEH, we identified the haplotypes of *EPHX1* blocks and investigated the association between the block haplotypes and CBZ-epoxide metabolism. METHODS: SNPs of *EPHX1* were analyzed by means of polymerase chain reaction amplification and DNA sequencing using DNA extracted from the blood leukocytes of 96 Japanese epileptic patients, including 58 carbamazepine-administered patients. The plasma concentrations of CBZ and its four metabolites were determined using high-performance liquid chromatography. RESULTS: From sequencing all 9 exons and their surrounding introns, 29 SNPs were found in *EPHX1*. The SNPs were separated into three blocks on the basis of linkage disequilibrium, and the block haplotype combinations (diplotypes) were assigned. Using plasma CBZ-diol/CBZ-epoxide ratios (diol/epoxide ratios) indicative of the mEH activity, the effects of the diplotypes in each *EPHX1* block were analyzed on CBZ-epoxide metabolism. In block 2, the diol/epoxide ratios increased significantly depending on the number of haplotype *2 bearing Y113H ($P=0.0241$). In block 3, the ratios decreased depending on the number of haplotype *2 bearing H139R ($P=0.0351$). Also, an increasing effect of a *1 subtype, *1c, was observed on the ratio. CONCLUSION: These results show that some *EPHX1* haplotypes are associated with altered CBZ-epoxide metabolism. This is the first report on the haplotype structures of *EPHX1* and their potential in vivo effects.

Keywords: Haplotype analysis, Carbamazepine metabolism, EPHX1 polymorphism

*¹ 国立精神・神経センター

*² 東京女子医科大学

Yoshioka, S., Aso, Y. : **Glass Transition-Related Changes in Molecular Mobility below Glass Transition Temperature of Freeze-dried Formulations, as Measured by Dielectric Spectroscopy and Solid State NMR.**

J. Pharm. Sci., **94**, 275-287 (2005)

The purpose of this study was to discuss why changes in the molecular mobility associated with glass transition, the timescale of which is on the order of 100s, can be detected by measuring the NMR relaxation times that reflect molecular motions on the order of 10 kHz and 1 MHz. The molecular motions in freeze-dried dextran 40k, dextran 1k, isomaltotriose (IMT) and α -glucose comprising a common unit but with different glass transition temperature (T_g), were investigated by dielectric spectroscopy (DES) in the frequency range of 0.01 Hz to 100 kHz and in the temperature range of -20°C to 200°C , in order to compare with the molecular motions reflected by NMR relaxation times. Results suggest that the molecular motion reflected by the correlation time calculated from NMR relaxation time (τ_c) and that reflected by the DES relaxation time (τ_{DES}) are linked to molecular rearrangement motions, such that enhancement of molecular rearrangement motions enhances the molecular motions reflected by the τ_c and τ_{DES} . Thus, the τ_{DES} and τ_c can reflect changes in molecular mobility leading to unwanted changes in amorphous formulations, and are thought to be a useful measure for evaluating the stability of formulations.

Keywords: dielectric spectroscopy, solid state NMR, freeze-drying.

Aso, Y. and Yoshioka, S. : **Effect of Freezing Rate on Physical Stability of Lyophilized Cationic Liposomes**

Chem. Pharm. Bull., **53**, 301-304 (2005)

Factors affecting the storage stability of lyophilized cationic liposomes were investigated using liposomes prepared with various excipients and by different freezing rates, either quick freezing (freezing by immersion into liquid nitrogen) or slow freezing (cooling to -50°C at a rate of -10°C/hr). Increases in the particle size of cationic liposomes observed during freeze-drying were inhibited by the addition of sucrose, trehalose and sucrose-dextran mixtures (1:1 and 2:1 by weight). The storage instability of the formulations, as indicated by changes in particle size, was affected by their glass transition temperature (T_g). Addition of high- T_g excipients resulted in smaller increases in the particle size, indicating improvement of storage stability. The storage stability of cationic liposome formulations was

also affected by freezing rate. Formulations prepared by slow freezing exhibited better stability. Longer shear relaxation times were observed for formulations prepared by slow freezing compared with those prepared by quick freezing. This indicates that formulations prepared by slow freezing have a lower matrix mobility, which may result in better storage stability.

Keywords: Cationic liposome, Stability, Lyophilization

Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y. and Kojima, S. : **Ability of polyvinylpyrrolidone and polyacrylic acid to inhibit the crystallization of amorphous acetaminophen**

J. Pharm. Sci., **93**, 2710-2717 (2004)

The Inhibition of crystallization of amorphous acetaminophen (ACTA) by polyvinylpyrrolidone (PVP) and polyacrylic acid (PAA) was studied using amorphous solid dispersions prepared by melt quenching. Co-melting with PVP and PAA decreased the average molecular mobility, as indicated by increases in glass transition temperature (T_g) and enthalpy relaxation time. The ACTA/PAA dispersion exhibited much slower crystallization than the ACTA/PVP dispersion with a similar T_g value, indicating that interaction between ACTA and polymers also contributed to the stabilizing effect of these polymers. The carboxyl group of PAA may interact with the hydroxyl group of ACTA more intensely than the carbonyl group of PVP does, resulting in the stronger stabilizing effect of PAA. Dielectric relaxation spectroscopy showed that the number of water molecules tightly binding to PVP per monomer unit was larger than that to PAA. Furthermore, a small amount of absorbed water decreased the stabilizing effect of PVP, but not that of PAA. These findings suggest that the stronger stabilizing effect of PAA is due to the stronger interaction with ACTA. The ability of PAA to decrease the molecular mobility of solid dispersion was also larger than that of PVP, as indicated by the longer enthalpy relaxation time.

Keywords: crystallization, solid dispersion, water sorption

坂本知昭, 只木晋一*¹, 井崎正夫*², 香取典子, 佐川智子*³, 檜山行雄: **品質管理における保証システムのあり方 その2 品質試験の質を維持するために必要な保証システムのあるべき姿, 一品質管理における標準操作手順書 (SOP) と教育訓練が担う役割一**

PHARM TECH JAPAN, **20**(9), 51-58 (2004)

品質管理業務の適切な運用において、特に試験者の操作に由来して適切な結果の取得に影響を与える標準操作手順書 (SOP) と教育訓練のあるべき姿について考察を行い、適切な品質管理システムのあり方について情報提供を行った。

Keywords: quality control, standard operating procedure, education and training

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 三菱ウェルファーマ株式会社

*³ 帝人ファーマ株式会社

Fujimaki, Y., Takekawa, M.^{*1}, Fujisawa, S.^{*1}, Ohshima, S.^{*1}, Sakamoto, Y.^{*2} : **Synthesis of hexabenzobenzene [a, cd, f, j, lm, o] perylene**

Polycyclic Aromatic Compounds, **24**, 107-122 (2004)

Hexabenzobenzene [a,cd,f,j,lm,o] perylene (HBP), an undecacyclic condensed aromatic hydrocarbon (PAH) with two severely crowded fjord regions, was synthesized by Clar's method; the starting material 8H-benzo [fg] naphthalene-8-one was newly prepared by the glycerol condensation of 5,12-dihydro-naphthalene-5,12-dione. ¹H and ¹³C NMR spectra of HBP were measured and chemical shifts were completely assigned. Absorption and fluorescence spectra of HBP were also measured and the effects of nonplanarity on its spectroscopic properties were discussed.

Keywords: condensation, molecular orbital calculation, nuclear magnetic resonance (NMR)

^{*1} Faculty of Science, Toho University

^{*2} School of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Fujimaki, Y., Suga, A.^{*1}, Takekawa, M.^{*1}, Ohshima, S.^{*1}, Sakamoto, Y.^{*2} : **Condensation products of 7H-benzobenzene [de] naphthalene-7-one**

Polycyclic Aromatic Compounds, **24**, 279-287 (2004)

Condensation reaction of 7H-benzobenzene [de] naphthalene-7-one was conducted in fused salt using zinc dust at 275 °C for 2h. The reaction products were isolated by column chromatography and then purified by recrystallization, yielding crystals of orange-yellow needles as the main product. This compound with an absorption maximum at 450nm was identified as trinaphtho [2,3-c; 2',1',8'-fgh; 2'',1'',8''-uva] pentaphene by one-dimensional and two-dimensional ¹H NMR spectroscopy, which was one of expected condensation products. We are now trying to isolate the other expected condensation products, benzo [vwz] dinaphtho [2,1-a; 8',1',2'-cde] hexaphene and benzo [cd] naphtho [2,3-f] anthra [3,2,1-lm] perylene, from the byproducts.

Keywords: absorption, condensation, nuclear magnetic resonance (NMR)

^{*1} Faculty of Science, Toho University

^{*2} School of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Sasaki, M.^{*1}, Fujimaki, Y., Uchida, A.^{*1}, Ohshima, S.^{*1}, Takekawa, M.^{*1}, Sakamoto, Y.^{*2} : **New synthetic method of 13H-dibenzobenzene [a,de] anthracene-13-one**

Polycyclic Aromatic Compounds, **24**, 271-278 (2004)

The polycyclic aromatic ketone, 13H-dibenzobenzene [a,de] anthracene-13-one (5,6-BBz) is useful as a starting material for synthesis of undecacyclic aromatic hydrocarbons by means of condensation. We developed a new synthetic method which affords 5,6-BBz selectively, because the purification of 5,6-BBz was very difficult.

9-(o-Chlorobenzoyl)anthracene was synthesized by the Friedel-Crafts' reaction of anthracene with o-chlorobenzoyl

chloride and aluminum chloride anhydride. The structure of 9-(o-chlorobenzoyl)anthracene was determined by X-ray diffraction analysis for the first time. Cyclo-dehydrohalogenation of 9-(o-chlorobenzoyl)anthracene gave 5,6-BBz selectively.

Keywords: 9-(o-chlorobenzoyl)anthracene, structure, X-ray analysis

^{*1} Faculty of Science, Toho University

^{*2} School of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Katayama, H.^{*}, Higo, T.^{*}, Tokunaga, Y.^{*}, Hiyama, Y., Morikawa, K : **Establishment of Critical Contamination Risk Locations ("Hot Spots") in Environmental Monitoring by Means of Three-Dimensional Airflow Analysis and Particulate Evaluation**

PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, **59**, 49-63 (2005)

無菌クリーンルーム内の三次元気流解析及び微粒子解析方法を開発した。気流・微粒子解析の結果と長期の微生物管理測定データに強い相関を見出した。三次元気流解析により、従来の経験に頼る手法に代わる、既存の無菌操作室の管理手法及び新規無菌室の設計法を提案した。

Keywords: three-dimensional airflow analysis, aseptic processing, microbiological contamination

^{*} Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd

檜山行雄 : **医薬品の品質管理とグローバル化リスク管理の取り込み**

PHARMA TECH JAPAN, **20**, 2336-2339 (2004)

医薬品品質保証における課題を改正薬事法、規制の国際動向を踏まえ解析した。製剤開発、品質管理、新薬申請書概要書の役割をリスク管理の観点で論じた。

Keywords: risk management, quality control, pharmaceutical affairs law

Yukio Hiyama : **Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations**

Industrial Pharmacy, **Issue 2**, 19-20 (2004)

薬事法改正による品質規制の重要変更点を概説した。サポートするための製造法承認書記載、GMPガイドラインの重要性を論じた。

Keywords: pharmaceutical affairs law, approval letter, GMP guideline

檜山行雄 : **PAT - 品質保証のイノベーションと実施例 - 医薬品の品質保証の新しい流れ**

PHARMA TECH JAPAN, **21**, 1031-1032 (2005)

改正薬事法下においてどのような品質保証が求められているかを論じ、ICHの製剤開発との関連を考察した。Process Analytical Technology (PAT)は優れた製品開発・プロセス開発に立脚したものであるし、またそれら優れた品質保証の道具であるとも位置付けた。

Keywords: Process Analytical Technology, ICH Pharmaceutical Development, Pharmaceutical Affairs Law

Yuan J., Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Kawanishi, T. and Hayakawa, T. : **Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry**

J. Chromatogr. A, **1067**, 145-152 (2005)

We have previously demonstrated that liquid chromatography/mass spectrometry equipped with a graphitized carbon column (GCC-LC/MS) is useful for the structural analysis of carbohydrates in a glycoprotein. Here, we studied the monosaccharide composition analysis and quantitative oligosaccharide profiling by GCC-LC/MS. Monosaccharides were labeled with 2-aminopyridine and then separated and monitored by GCC-LC/MS in the selective ion mode. The use of tetradeuterium-labeled pyridylamino (d_4 -PA) monosaccharides as internal standards, which were prepared by the tagging of standard monosaccharides with hexadeuterium-labeled 2-aminopyridine (d_6 -AP), afforded a good linearity and reproducibility in ESIMS analysis. This method was successfully applied to the monosaccharide composition analysis of model glycoproteins, fetuin, and erythropoietin. For quantitative oligosaccharide profiling, oligosaccharides released from an analyte and a standard glycoprotein were tagged with d_0 -AP and d_6 -AP, respectively, and an equal amount of d_0 -PA and d_4 -PA oligosaccharides were coinjected into GCC-LC/MS. In this procedure the oligosaccharides that existed in either analyte or a standard glycoprotein appeared as single ions, and the oligosaccharides that existed in both analyte and a standard glycoprotein were detected as paired ions. The relative amount of analyte oligosaccharides could be determined on the basis of the analyte/ internal standard ion pair intensity ratio. The quantitative oligosaccharide profiling enabled us to make a quantitative and qualitative comparison of glycosylation between the analyte and standard glycoproteins. The isotope tag method can be applicable for quality control and comparability assessment of glycoprotein products as well as the analysis of glycan alteration in some diseases.

Keywords: glycoprotein, Isotope tag, LC/ MS

Harazono, A., Kawasaki, N., Kawanishi, T. and Hayakawa, T. : **Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry**

Glycobiology, **15**, 447-462 (2005)

Human apolipoprotein B100 (apoB100) has 19 potential N-glycosylation sites, and 16 asparagine residues were reported to be occupied by high-mannose type, hybrid type, and monoantennary and biantennary complex type oligosaccharides. In the present study, a site-specific glycosylation analysis of apoB100 was carried out using reversed-phase high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass

spectrometry (LC/ESI/MS/MS). ApoB100 was reduced and carboxymethylated, and then digested by trypsin or chymotrypsin. The complex mixture of peptides and glycopeptides was subjected to LC/ESI/MS/MS, where product ion spectra of the molecular ions were acquired data-dependently. The glycopeptide ions were extracted and confirmed by the presence of carbohydrate-specific fragment ions such as m/z 204 (HexNAc) and 366 (HexHexNAc) in the product ion spectra. The peptide moiety of glycopeptide was determined by the presence of the b- and y-series ions derived from its amino acid sequence in the product ion spectrum, and the oligosaccharide moiety was deduced from the calculated molecular mass of the oligosaccharide. The heterogeneity of carbohydrate structures at 17 glycosylation sites was determined using this methodology. Our data showed that Asn2212, not previously identified as a site of glycosylation, could be glycosylated. It was also revealed that Asn158, 1341, 1350, 3309, and 3331 were occupied by high-mannose type oligosaccharides while Asn 956, 1496, 2212, 2752, 2955, 3074, 3197, 3438, 3868, 4210 and 4404 were predominantly occupied by mono- or disialylated oligosaccharides. Asn 3384, the nearest N-glycosylation site to the LDL-receptor binding site (amino acids 3359-3369), was occupied by a variety of oligosaccharides including high-mannose, hybrid and complex types. These results are useful for understanding the structure of LDL particles and oligosaccharide function in LDL-receptor ligand binding.

Keywords: apolipoprotein B100, N-glycosylation, LC/MS/MS

Kawai, H., Suzuki, T., Kobayashi, T., Sakurai, H. ^{*1}, Ohata, H. ^{*1}, Honda, K. ^{*1}, Momose, K. ^{*1}, Namekata, I. ^{*2}, Tanaka, H. ^{*2}, Shigenobu, K. ^{*2}, Nakamura, R. ^{*3}, Hayakawa, T., Kawanishi, T. : **Simultaneous real-time detection of initiator- and effector-caspase activation by double fluorescence resonance energy transfer analysis.**

J. Pharmacol. Sci., **97**, 361-368 (2005)

Fluorescence resonance energy transfer (FRET) with green fluorescent protein (GFP) variants has become widely used for biochemical research. In order to expand the choice of fluorescent range in FRET analysis, we designed various color versions of the FRET-based probes for caspase activity, in which the substrate sequence of the caspase was sandwiched by donor and acceptor fluorescent proteins, and studied the potential of these color versions as fluorescent indicators. Six color versions were constructed by a combination of cyan fluorescent protein (CFP), GFP, yellow fluorescent protein (YFP), and DsRed. Real-time monitoring in single cells revealed that all probes could detect caspase activation during tumor necrosis factor (TNF)- α -induced cell death as a fluorescent change. GFP-DsRed and YFP-DsRed were as sensitive as CFP-YFP, and CFP-DsRed also showed a

large fluorescent change. By using two probes, CFP-DsRed and YFP-DsRed, we carried out simultaneous multi-FRET analysis and revealed that the initiator- and effector-caspases were activated almost simultaneously in TNF- α -induced cell death. These findings may give experimental bases for the development of novel techniques to analyze multi-events simultaneously in single cells by using FRET probes in combination.

Keywords: Fluorescence resonance energy transfer (FRET), fluorescent protein, caspase

*¹ 昭和大学薬学部

*² 東邦大学薬学部

*³ カールツァイス

Kawai, H., Suzuki, T., Kobayashi, T., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Kawanishi, T. : **Simultaneous imaging of initiator/effector caspase activity and mitochondrial membrane potential during cell death in living HeLa cells.**

Biochim Biophys Acta., **1693**, 101-110 (2004)

A family of cystein proteases, the caspases, plays a central role in mediating cell death. In this study, we measured the activation of the initiator and effector caspase in real time, and studied the relationship between caspase activity and mitochondrial membrane potential in living cells by means of bioimaging. We also designed and developed a fluorescence resonance energy transfer (FRET)-based genetically encoded fluorescent indicator, which consisted of yellow fluorescent protein (YFP), a peptide sequence which can be cleaved by specific caspases, and cyan fluorescent protein (CFP). Two peptide sequences which could be cleaved by initiator caspases and effector caspases, respectively, were used. Simultaneous real-time measurements of the caspase activity and mitochondrial membrane potential in the cells treated with TNF- α and staurosporine revealed that dying cells showed caspase activation and mitochondrial depolarization, and that these events, however, were not firmly linked. Although it takes anywhere from 1 to over 10 h after the addition of the cell death inducer for the caspases to begin to be activated, initiator caspases and effector caspases are activated within a short period of time at the last stage in the entire process leading to cell death.

Keywords: caspase, bioimaging, mitochondrial depolarization

Niimi, S., Hyuga, M., Harashima, M.*, Seki, T.*, Ariga, T.*, Kawanishi, T., Hayakawa, T. : **Isolated Small Rat Hepatocytes Express both Annexin III and Terminal Differentiated Hepatocyte Markers, Tyrosine Aminotransferase and Tryptophan Oxygenase, at the mRNA Level**

Biol. Pharm. Bull., **27**, 1864-1866 (2004)

We recently showed that annexin III is expressed in isolated small rat hepatocytes but, not in parenchymal

hepatocytes. In the present study, we used reverse transcription polymerase chain analysis to examine the annexin III mRNA level in isolated small rat hepatocytes and parenchymal hepatocytes. Annexin III mRNA was detected in isolated small hepatocytes, but not in isolated parenchymal hepatocytes, confirming the presence of annexin III expression in isolated small rat hepatocytes at the mRNA level and indicating that the absence of annexin III expression in isolated parenchymal hepatocytes is due to the absence of annexin III mRNA. Furthermore, we examined the mRNA level of tyrosine aminotransferase and tryptophan oxygenase, two terminally differentiated hepatocyte markers. mRNA for these markers was detected in both parenchymal hepatocytes and small hepatocytes.

Keywords: small rat hepatocytes, annexin III, differentiated hepatocyte phenotypes

* 日本大学生物資源科学部

Niimi, S., Harashima, M.*, Gamou, M.*, Hyuga, M., Seki, T.*, Ariga, T.*, Kawanishi, T., Hayakawa, T. : **Expression of Annexin A3 in Primary Cultured Parenchymal Rat Hepatocytes and Inhibition of DNA Synthesis by Suppression of Annexin A3 Expression Using RNA Interference**

Biol. Pharm. Bull., **28**, 424-428 (2004)

Annexin A3 is a member of the lipocortin/annexin family, which binds to phospholipids and membranes in a Ca²⁺-dependent manner. Although annexin A3 has various functions in vitro, its cellular significance is completely unknown. Annexin A3 is not found in rat liver in vivo. In the present study, we investigated the expression of annexin A3 in primary cultured parenchymal rat hepatocytes. Annexin A3 protein was detected in 48-h, but not 2.5-h, cultured hepatocytes using Western blot analysis. The annexin A3 level further increased after an additional 24 h of culture. Annexin A3 mRNA was not detected in 2.5-h cultured hepatocytes but was detected 22 h after the start of culture by RT-PCR analysis, reaching a maximum value after 48 h of culture. To define the role of Annexin A3 in DNA synthesis, RNA interference was used to reduce annexin III gene expression in hepatocytes. The transfection of small interfering RNAs targeting annexin A3 in the hepatocytes reduced the corresponding mRNA and protein expression by approximately 80 % and more than 90 %, respectively, at 24 h after transfection. In the annexin A3 small interfering RNAs-transfected cells, DNA synthesis, as assessed by [³H] thymidine incorporation, decreased by approximately 70 % not only in the control cultures, but also in the hepatocyte growth factor- or epidermal growth factor-treated cells. These findings show that annexin A3 is expressed in primary cultured parenchymal rat hepatocytes and that the suppression of annexin A3 expression using RNA interference inhibits DNA

synthesis.

Keywords: annexin A3, RNAi, DNA synthesis

*日本大学生物資源科学部

Hyuga, M., Itoh, S., Kawasaki, N., Ohta, M., Ishii, A., Hyuga, S. and Hayakawa, T. : **Analysis of site-specific glycosylation in recombinant human follistatin expressed in Chinese hamster ovary cells**

Biologicals, **32**, 70-77 (2004)

Follistatin (FS), a glycoprotein, plays an important role in cell growth and differentiation through the neutralization of the biological activities of activins. In this study, we analyzed the glycosylation of recombinant human FS (rhFS) produced in Chinese hamster ovary cells. The results of SDS-PAGE and MALDI-TOF MS revealed the presence of both non-glycosylated and glycosylated forms. FS contains two potential *N*-glycosylation sites, Asn95 and Asn259. Using mass spectrometric peptide/glycopeptide mapping and precursor-ion scanning, we found that both *N*-glycosylation sites were partially glycosylated. Monosaccharide composition analyses suggested the linkages of fucosylated bi- and triantennary complex-type oligosaccharides on rhFS. This finding was supported by mass spectrometric oligosaccharide profiling, in which the *m/z* values and elution times of some of the oligosaccharides from rhFS were in good agreement with those of standard oligosaccharides. Site-specific glycosylation was deduced on the basis of the mass spectra of the glycopeptides. It was suggested that biantennary oligosaccharides are major oligosaccharides located at both Asn95 and Asn259, whereas the triantennary structures are present mainly at Asn95.

Keywords: follistatin, *N*-glycosylation, MALDI-TOF MS

Hyuga, M., Hyuga, S., Kawasaki, N., Ohta, M., Itoh, S., Niimi, S., Kawanishi, T. and Hayakawa, T. : **Enhancement of hepatocyte growth factor-induced cell scattering in *N*-acetylglucosaminyltransferase III-transfected HepG2 cells**

Biol. Pharm. Bull., **27**, 781-785 (2004)

N-Acetylglucosaminyltransferase III (GnT-III), which catalyzes the synthesis of a bisecting GlcNAc residue of *N*-glycans, is thought to be involved in the function of glycoproteins such as growth factor receptors. We investigated the effects of the overexpression of GnT-III on the hepatocyte growth factor (HGF) receptor c-Met, a glycoprotein, in human hepatocarcinoma HepG2 cells. GnT-III activity was elevated about 250-fold in HepG2 cells stably transfected with the GnT-III gene, whereas no significant change in GnT-III activity was observed in mock transfectants. Cell scattering assay revealed that HGF-induced cell scattering was enhanced depending on the GnT-III activities in the GnT-III transfectants. Western blot analysis and E-PHA lectin blot analysis showed that

the level of c-Met protein was the same in both transfectants; however, the bisecting GlcNAc residue on c-Met was detected only in the GnT-III transfectants. Although the peak level of c-Met phosphorylation was not different in both transfectants, the level of tyrosine phosphorylation of c-Met decreased more rapidly in the GnT-III transfectants than in the mock transfectants. Furthermore, HGF-induced extracellular-regulated kinase (ERK) phosphorylation was slightly higher in the GnT-III transfectants than in the mock transfectants. These results show that overexpression of GnT-III in HepG2 cells enhances HGF-induced cell scattering, which may result from, at least in part, enhancement of HGF-induced ERK phosphorylation.

Keywords: *N*-acetylglucosaminyltransferase III, hepatocyte growth factor, cell scattering

Hyuga, S.^{*1}, Hyuga, M., Yamagata, S.^{*2}, Yamagata, T.^{*2} and Hanawa, T.^{*1} : ***Mao-to*, a *Kampo* medicine, inhibits migration of highly metastatic osteosarcoma cells by modulating intracellular cAMP level**

J. Trad. Med., **21**, 174-181 (2004)

We screened *Kampo* medicines to find a candidate for an inhibitor of metastasis. The medicines were examined the inhibitory effect on the mouse serum (MS)-induced motility of highly metastatic osteosarcoma, FBJ-LL cells. Motility of the cells was markedly reduced by sera obtained from mice after oral administration of *Mao-to*. Reduction of the motility also was caused by addition of *Mao-to* to MS. Intracellular cAMP level of FBJ-LL cells was decreased by treatment of the serum obtained from a mouse after oral administration of *Mao-to* or by treatment of the MS containing *Mao-to*. Formation of pseudopodia of the cells was suppressed by *Mao-to*. These findings suggest that *Mao-to* inhibits the migration of malignant cells by suppression of pseudopodia formation mediating the downregulation of intracellular cAMP level. *Mao-to* may be a novel inhibitor of metastasis.

Keywords: *Kampo* medicines, metastasis, cell migration

^{*1} 北里研究所東洋医学総合研究所

^{*2} 瀋陽薬科大学薬学部

Tanaka, H.* , Komikado, C.* , Shimada, H.* , Takeda, K.* , Namekata, I.* , Kawanishi, T., Shigenobu, K.* : **The R(-)-enantiomer of efonidipine blocks T-type but not L-type calcium current in guinea pig ventricular myocardium.**

J Pharmacol Sci., **96**, 499-501 (2004)

In guinea pig ventricular cardiomyocytes, the R(-)-enantiomer of efonidipine concentration-dependently blocked T-type Ca²⁺ current with 85 % inhibition at 1 microM. In contrast, R(-)-efonidipine (1 microM) had no effect on the L-type Ca²⁺ current and Ca²⁺ transient in cardiomyocytes and contractile force in papillary muscles. Thus, R(-)-efonidipine is a highly selective blocker of the

T-type Ca²⁺ current in native myocardia.

Keywords: calcium, efonidipine, myocardium

* 東邦大学薬学部

Tanaka, R., Sakano, Y.*¹, Nagatsu, A.*², Shibuya, M.*¹, Ebizuka, Y.*¹, Goda, Y. : **Synthesis of digalactosyl diacylglycerols and their structure-inhibitory activity on human lanosterol synthase**

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **15**, 159-162 (2005)

Digalactosyl and monogalactosyl diacylglycerols (DGDG and MGDG), which were identified as anti-hyperlipemia active components in *Colocasia esculenta* (Taro), were synthesized. The inhibitory activity of DGDG, MGDG and related compounds on human lanosterol synthase was evaluated as anti-hyperlipemic activity. DGDG with two myristoyl groups at both sn-1 and sn-2 positions and with an oleoyl group at the sn-1 position showed the most potent activity.

Keywords: *Colocasia esculenta*, digalactosyl diacylglycerols, lanosterol synthase inhibition

*¹ 東大院薬

*² 名古屋市立大学薬学部

Sato, M.* , Anetai, M.* , Goda, Y. : **Analysis of organophosphorus pesticide residues in crude drugs**
Iyakuhin Kenkyu, **36**, 83-97 (2005)

A method was developed for simultaneous determination of 22 organophosphorus pesticides in Glycyrrhizae Radix, Corni Fructus, Perillae Herba, Aurantii Nobilis Pericarpium, Zizyphi Fructus, Eriobotryae Folium, Astragali Radix, Polygalae Radix, Cinnamomi Cortex, Asiasari Radix and Moutan Cortex. The pesticides in Glycyrrhizae Radix were extracted with aqueous acetone and the pesticides in the other crude drugs were extracted with aqueous acetonitrile. The extract was cleaned up on Sep-Pak Vac tC₁₈ and concentrated. In the case of Glycyrrhizae Radix, brown sticky insoluble material was separated from the water solution and dissolved in methanol. After addition of sodium chloride to the concentrated aqueous solution, the pesticides were re-extracted with *n*-hexane. The extract was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The extracts of Polygalae Radix and Cinnamomi Cortex were further cleaned up on ENVI-Carb/LC-NH₂. The analysis was performed by gas chromatography with FPD detection.

The recoveries on the organophosphorus pesticides added at the concentrations of 0.4 µg/g to the crude drugs, except for Polygalae Radix and Cinnamomi Cortex were mostly in the range of 70-120% (peak area method). The recoveries of the pesticides added to the other two crude drugs were mostly greater than 120% except in the case of dichlorvos (53% and 46%, respectively). The detection limits were 0.01 ~ 0.06 ppm.

The established method was applied to the 121 samples in 11 kinds of crude drugs (11 samples each) which were purchased in the 7 districts (Sapporo, Tokyo, Nagoya, Toyama, Osaka, Hiroshima and Kagoshima) in Japan. Eight kinds of organophosphorus pesticides were detected in the 31 samples of 5 kinds of crude drugs in the range of trace ~ 1.7 ppm. It is noteworthy that parathion-methyl was detected in the 9 samples of Perilla Herba in the range of 0.09 ~ 1.7 ppm, and methidathion and fenitrothion were detected in 8 and 6 samples of Aurantii Nobilis Pericarpium in the ranges of trace ~ 1.1 ppm and 0.04 ~ 0.92 ppm, respectively.

Keywords: organophosphorus pesticide residue, crude drug, FPD gas chromatography

* 北海道立衛生研究所

Sakano, Y.*¹, Mutsuga, M., Tanaka, R., Suganuma, H.*², Inakuma, T.*², Toyoda, M., Goda, Y., Shibuya, M.*¹, Ebizuka, Y.*¹ : **Inhibition of human lanosterol synthase by the constituents of colocasia esculenta (taro)**

Biol. Pharm. Bull., **28**, 299-304 (2005)

Ethanol extracts of lyophilized vegetables were tested for inhibition of human lanosterol synthase (hOSC) in order to find the compounds to suppress cholesterol biosynthesis. Of 130 samples tested, twelve samples showed significant inhibition. Among them, *Colocasia esculenta* (taro) showed the highest inhibition (55 % inhibition at 300 µg/ml). Examination of activity variation among eight taro cultivars indicated that "Aichi-wase" and "Yatsugashira" had the most potent activity for hOSC inhibition. In order to identify the active constituent of taro, ethanol extracts of "Aichi-wase" were partitioned with hexane and aqueous methanol, and fractionated by silica gel column chromatography. Inhibitory activity was concentrated in two major active fractions. Further purification of these fractions by preparative HPLC gave three monogalactosyldiacylglycerols and five digalactosyldiacylglycerols as active compounds that showed 28 % to 67 % inhibitory activities at the concentration 300 µg/ml.

Keywords: galactosylacylglycerols, lanosterol synthase inhibition, *Colocasia esculenta*

*¹ 東大院薬

*² カゴメ総合研究所

Tanaka, R., Shibuya, M.* , Ebizuka, Y.* , Goda, Y. : **Inhibition of human lanosterol synthase by Brazilian herb and health foods**

Japanese Journal of Food Chemistry, **11**, 103-105 (2004)

Inhibition of human lanosterol synthase by Brazilian herbs and health foods was examined to clarify their beneficial effects on human health. Among 20 samples, the 50% ethanol extracts of *Periandra dulcis*, *Pilocarpus microphyllus* and *Zingiber officinalis*, and the ethanol extracts of health foods from *Puffia paniculata*, *Trichilia*

catigua and *Maytenus ilicifolia* showed potent inhibitory activities against the synthase. Since cholesterol biosynthesis is blocked by inhibition of lanosterol synthase, potential anti-hypercholesterolemia action of these herbs and health foods was suggested.

Keywords: lanosterol synthase inhibition, anti-hypercholesterolemia, Brazilian herb

* 東大院薬

Saito, K. *, Toyo'oka, T. *, Fukushima, T. *, Kato, M. *, Shiota, O., Goda, Y. : **Determination of psilocin in magic mushrooms and rat plasma by liquid chromatography with fluorimetry and electrospray ionization mass spectrometry**

Analytica Chimica Acta, **527**, 149-156 (2004)

The sensitive detection of psilocin was carried out by reversed-phase liquid chromatography (HPLC) coupled with fluorimetry (FL) and electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). Psilocin and bufotenine, used as an internal std. (IS), were labeled with excess amounts of 4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-7-(2-chloroformylpyrrolidin-1-yl)-2,1,3-benzoxadiazole (DBD-Pro-COCl) at 60 °C for 10 min in the presence of pyridine as the scavenger of HCl produced in the solution. The resulting derivatives were separated by a Mightysil RP-18 GP column (150 mm .times. 4.6 mm, i.d., 3 μm) with an acidic mobile-phase containing 0.1% trifluoroacetic acid (TFA) and detected at 560 nm (excitation at 440 nm). Under the conditions for derivatization, separation, and detection, a good linearity of the calibration curve of psilocin was observed by the HPLC-FL method. On the other hand, the derivative, separated by a Mightysil RP-18 GP (100 mm .times. 2.0 mm, i.d., 3 μm) using 50 mM AcONH₄-CH₃CN (73:27), was also detected by HPLC-ESI-MS. The mass spectrometer was operated in the selected-ion monitoring (SIM) mode for the protonated-molecular ion [M + H]⁺ (m/z = 527). The calibration curve in the SIM mode was also linear in the range of 0.16-4.08 ng psilocin, similar to the HPLC-FL method. The coefficient of variation (CV) was 5.15% (0.16 ng injection, n = 6). The quantitation limit was 0.64 ng/mg dried mushroom. The amounts of psilocin in six magic mushrooms using HPLC-MS were lower than 12.67 ng/mg samples. The developed method was also successfully applied to the detection of psilocin in rat plasma after a single i.p. administration of psilocybin. The proposed method provides good precision and trace detection of psilocin in actual samples, suggesting that these analytical techniques are usable for the detection of psilocin in various specimens.

Keywords: psilocin, magic mushrooms, rat plasma

* 静岡県立大薬

Nagatsu, A. *¹, Itoh, S. *², Tanaka, R., Kato, S. *¹, Haruna, M. *², Kishimoto, K. *³, Hirayama, H. *³, Goda, Y., Mizukami, H. *¹, Ogihara, Y. *² : **Identification of novel**

substituted fused aromatic compounds, meshimakobnol A and B, from natural *Phellinus linteus* fruit body
Tetrahedron Letters, **45**, 5931-5933 (2004)

Novel 1H,6H-pyranyl[4,3-c][2]benzopyrane-1,6-diones, meshimakobnol A and B, were isolated from natural *P. linteus* fruit body. The structure elucidation of these fused arom. compds. was achieved by a spectroscopic method, including the measurement of FG-HMBC with various delay times.

Keywords: *Phellinus linteus*, Meshimakobnol, 1H,6H-pyranyl[4,3-c][2]benzopyrane-1,6-dione

*¹ 名古屋市立大学薬学部

*² 名城大学薬学部

*³ 日本生薬(株)

Kawahara, N., Kurata, A. *¹, Hakamatsuka, T. *¹, Sekita, S. *², Satake M. *³ : **Two new Cucurbitacin Glucosides, Opercurins A and B, from the Brazilian folk medicine "Buchinha" (*Luffa operculata*)**

Chem. Pharm. Bull., **52**, 1018-1020 (2004)

The structures of two new cucurbitacin glucosides designated opercurins A and B, isolated from the fruit of *Luffa operculata*, have been confirmed by extensive spectroscopic investigation.

Keywords: opercurin, *Luffa operculata*; Buchinha

*¹ 東京理科大学薬学部

*² 徳島文理大香川薬学部

*³ お茶の水女子大

Kawahara, N., Tamura, T., Inoue, M., Hosoe, T. *¹, Kawai, K. *¹, Sekita, S. *², Satake, S. *³, Goda, Y. : **Diterpenoid glucosides from *Salvia greggii***
Phytochemistry, **65**, 2577-2581 (2004)

The structure of four diterpenoid glucosides, designated as salvigresides A-D, isolated from the aerial parts of *Salvia greggii*, have been confirmed by spectroscopic and chemical investigation.

Keywords: salvigreside, *Salvia greggii*, Autumn sage

*¹ 星薬科大学

*² 徳島文理大香川薬学部

*³ お茶の水女子大

Kanoh, H. *¹, Yaoya, S. *¹, Itani, T. *¹, Nakane, T. *², Kawahara, N., Takase, Y. *², Masuda, K. *², Kuroyanagi, M. *¹ : **Glucosylation of phenolic compounds by *Pharbitis nil* hairy root: I. Glucosylation of coumarin and flavone derivatives**

Biosci. Biotechnol. Biochem., **68**, 2032-2039 (2004)

Hairy roots of medicinal morning glory (*Pharbitis nil*) showed potent glucosylation activity against umbelliferone and aesculetin, so the glucosylation activity against several phenolic compounds was tested. Some coumarin derivatives and flavone derivatives having phenolic hydroxyl groups were incubated with the hairy roots. The coumarin derivatives and flavone derivatives

almost disappeared from the culture medium in half a day. In the case of the coumarin derivatives, a 7-hydroxyl group was easily glucosylated. A methyl group at C-8 somewhat decreased the glucosylation to a hydroxyl group at C-7 of the coumarin skeleton. The 4-hydroxy coumarin derivatives were changed to acetophenone-type glucosides by incubation with the hairy roots through decarboxylation. Several flavonol derivatives were tested for glucosylation by the hairy roots. 3-Hydroxy flavone, 3,6-dihydroxyflavone and 3,7-dihydroxyflavone were glucosylated to give 3-glucosylated derivatives. Of these, 3,6-dihydroxyflavone was highly glucosylated, but not 3-hydroxyflavone or 3,7-dihydroxyflavone to the same degree. In the case of the flavones, a 3-hydroxy group could be predominantly glucosylated, and hydroxyl groups on the A and B ring of the flavones affected glucosylation by the hairy roots.

Keywords: *Pharbitis nil*, hairy root, glucosylation

*¹ 広島県立大学生物資源学部

*² 昭和薬科大学

Kanoh, H. *¹, Yaoya, S. *¹, Kawahara, N., Nakane, T. *², Takase, Y. *², Masuda, K. *², Kuroyanagi, M. *¹ : **Biotransformation of benzaldehyde-type and acetophenone-type derivatives by *Pharbitis nil* hairy roots**

Chem. Pharm. Bull., **53**, 361-365 (2005)

The glucosylation of some coumarin and flavone derivatives on incubation with the hairy roots of morning glory (*Pharbitis nil*) was previously reported. We further studied the biotransformation of benzaldehyde- and acetophenone-type derivatives. Vanillin and isovanillin were reduced to alcoholic derivatives and glucosylated at the phenolic and the alcoholic hydroxyl groups. In the case of 3,4-dihydroxybenzaldehyde, the formyl group was reduced and the 3-hydroxyl or 4-hydroxyl groups were glucosylated to give monoglucosides. The 3-hydroxyl group was predominantly glucosylated to the 4-hydroxyl group. 4-β-D-Glucopyranosyloxy-3-methoxybenzylalcohol was obtained in low yield. In time-course experiments with vanillin, it was found that the high-level reduction of the formyl group and glucosylation of the phenolic hydroxyl group occurred, and finally 4-O-β-D-glucopyranosylvanillyl alcohol was obtained as the main product. In the case of 3,4-dimethoxybenzaldehyde, 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde, and salicylaldehyde, the formyl groups were reduced, and then the hydroxyl groups at the benyl position were glucosylated to give alcoholic glucosides in relatively high yields. In 4-hydroxy-3-methoxyacetophenone, the 4-hydroxyl group was glucosylated and two dimerized glucosides, biphenyl and biphenylether types, were obtained in low yields. In acetophenone, 1-β-D-glucopyranosyloxy-1-phenylethane and 2-β-D-glucopyranosyloxyacetophenone were obtained. As mentioned above *P. nil* hairy roots showed various biotransformative activities including glucosylation of

phenolic and benzylic hydroxyl groups, reduction of the formyl group near the benzene ring, and phenol oxidation dimerization. The glucosylation reaction was especially interesting for the production of valuable glucosides.

Keywords: *Pharbitis nil*, hairy root, glucosylation

*¹ 広島県立大学生物資源学部

*² 昭和薬科大学

中嶋順一*, 浜野朋子*, 塩田寛子*, 安田一郎*, 鎌倉浩之, 合田幸広 : **生薬中のピレスロイド系農薬分析における測定値のばらつき要因と残留実態**
東京都健康安全研究センター研究年報, **55**, 49-53 (2004)

生薬中のピレスロイド系農薬分析における測定値のばらつき要因と残留実態について研究を行った。その結果、測定値のばらつきを大きくする要因として、生薬に残留する農薬の分布が偏在していることが判明した。また、分析機器、測定濃度及び前処理を含む分析全行程におけるばらつきは大きくても5%程度であることが判った。残留実態については、分析を行った11品目121検体の生薬の中では、フェンバレレートが24検体と最も検出頻度が高く、次いで13検体からシベルメトリンが検出された。また、分析を行うにあたって、生薬の種類により、粉碎や抽出等の適切な処理方法は異なることが示唆され、今後の詳細な検討が必要と考えられた。

* 東京都健康安全研究センター

Maruyama, T., Kawahara, N., Fukiharu, T. *¹, Yokoyama, K. *², Makino, Y. *³, Goda, Y. : **DNA and chemical analyses of commercial fly agaric-related products**
J. Food Hyg. Soc. Japan, **46**, 49-54 (2005)

Since June 6, 2002, psilocin and psilocybin-containing fungi (commonly called "magic mushroom") have been regulated by the Narcotics and Psychotropics Control Law in Japan. However, instead of these fungi, various fly agaric related products are now being found on the Japanese internet market. In this study, fly agaric related products available in market were investigated for raw materials by DNA analysis and for additives by chemical analysis. The nucleotide sequence analysis of the mitochondrial 12S rDNA region suggested that those fly agaric related products originate from *A. muscaria* or *A. muscaria* var. *persicina*. Furthermore, they were classified into three strains based on the ITS2-LSU nucleotide sequence. On the other hand, harmine derivatives and/or tryptamine derivatives were detected in some of these products by LC/MS analysis. In accordance with this, the matK gene of *Peganum harmala* was found in all of the harmine derivative-containing samples.

Keywords: Fly agaric, tryptamine derivatives, harmaline derivatives

*¹ 千葉県立中央博物館

*² 滋賀大教育

*³ 関東信越厚生局麻薬取締部

Sakai, S.* , Maruyama, T., Kawahara, N., Goda, Y. :
Studies on main pigments in alkanet color, a natural food color

Japanese J. Food Chem., **12**, 10-14 (2005)

“Alkanet color”, a natural food color, is described as ethanol extract of Alkanet (*Anchusa officinalis* L.) root in the “Lists of Existing Food Additives in Japan”. In our ongoing study to evaluate its quality and safety as a food additive, main pigments in Alkanet color were investigated. Five pigments were isolated from Alkanet color by HPLC. They were identified as 5, 8-Dihydroxy-2-(1-hydroxy-4-methyl-3-pentenyl)-1, 4-naphthalenedione (DHMPN), and acetyl-, isobutyryl-, 3, 3-dimethylacryloyl- and isovaleryl- derivatives of DHMPN by NMR and HR-TOFMS. The optical isomers, alkannin and shikonin, were separated from DHMPN by chiral phase HPLC. The result of analysis showed that the component ratio of shikonin and alkannin in DHMPN was 88 to 12. The specific rotation of four esterified derivatives of DHMPN suggested that configuration in each pigment was shikonin type. Furthermore, some commercially available standards of “shikonin” contain both optical isomers in various proportions.

Keywords: alkanet color, existing food additive, shikonin

*千葉大院薬

Irie, Y.*¹, Itokazu, N., Anjiki, N.*¹, Ishige, A.*¹, Watanabe, K.*¹, Keung, W.M.*² : **Eugenol exhibits antidepressant-like activity in mice and induces expression of metallothionein-III in the hippocampus.**

Brain Res, **1011**, 243-246 (2004)

Here we show that eugenol has an antidepressant-like activity comparable to that of imipramine using a forced swim test and a tail suspension test in mice. Furthermore, we show that both eugenol and imipramine induce brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus with and without induction of metallothionein-III (MT-III), respectively. It may be possible that MT-III expression is involved in the exhibition of antidepressant-like activity of eugenol, not of imipramine.

Keywords: eugenol, antidepressant, metallothionein-III

*¹ Keio University

*² Harvard University

Kaddoumi, A.* , Kikura-Hanajiri, R., Nakashima, K.* :
High-performance liquid chromatography with fluorescence detection for the simultaneous determination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine and their metabolites in human hair using DIB-Cl as a label

Biomed Chromatogr., **18**, 202-204 (2004)

This paper describes a highly sensitive HPLC method for the simultaneous determination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 3,4-methylenedioxymphetamine (MDA), amphetamine (AP) and

methamphetamine (MP) in human hair samples. The amphetamines investigated were derivatized with the fluorescent reagent, DIB-Cl to yield highly fluorescent DIB-derivatives, which were then analyzed by HPLC with fluorescence detection at excitation and emission wavelengths of 325 nm and 430 nm, respectively. The separation was achieved on an ODS column with an isocratic mobile phase composed of acetonitrile-methanol-water (30:40:30, v/v/v). The limits of detection for the four compounds obtained by the proposed method ranged from 11 to 200 pg/mg. The method was successfully applied to the determination of MDMA and MDA in hair samples obtained from MDMA abuser.

Keywords: hair analysis, HPLC, fluorescence detection

*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Hosono, T., Mizuguchi, H., Katayama, K.*¹, Koizumi, N.*², Kawabata, K., Yamaguchi, T., Nakagawa, S.*¹, Watanabe, Y.*², Mayumi, T.*³ and Hayakawa, T. :
RNA interference of PPAR γ using fiber-modified adenovirus vector efficiently suppresses preadipocyte-to-adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells

Gene, **28**, 157-165 (2005)

The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ is regarded as a “master regulator” of adipocyte differentiation and is abundantly expressed in adipose. To understand the biological role of PPAR γ in adipose, RNA interference (RNAi) of PPAR γ should be a powerful tool. 3T3-L1 cell line serves an excellent model to investigate the mechanism of preadipocyte-to-adipocyte differentiation. However, this cell line is difficult to transfect by plasmid vectors and viral vectors. We optimized the transduction of both 3T3-L1 preadipocytes and adipocytes by means of fiber-modified adenovirus (Ad) vectors. Among the various vectors tested, polylysine modification of the C-terminal of the fiber knob most markedly improved the transduction efficiency in both 3T3-L1 preadipocytes and adipocytes. Then, we examined whether fiber-modified Ad vectors with polylysine peptides expressing the small interfering RNA (siRNA) for PPAR γ inhibit the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes into adipocytes. Oil red O staining and measurement of glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) activity indicated that the vectors effectively suppressed the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes. These results suggested that the combination of fiber-modified Ad vectors containing polylysine peptides and RNAi is an effective tool for the study of the biological and physiological mechanism of adipogenesis in adiposity and diabetes using 3T3-L1 models. Ad vector-mediated RNAi for PPAR γ should also be useful to clarify the biological role of the PPAR γ pathway in various tissues in addition to adipose and for therapeutic application to a variety of diseases, including adiposity and diabetes.

Keywords: adenovirus vector, RNA interference, PPAR γ

*1 大阪大学大学院薬学研究科

*2 昭和薬科大学大学院薬学研究科

*3 神戸学院大学

Hosono, T., Mizuguchi, H., Katayama, K.^{*1}, Xu, Z. L., Sakurai, F., Ishii-Watabe, A., Kawabata, K., Yamaguchi, T., Nakagawa, S.^{*1}, Mayumi, T.^{*2} and Hayakawa, T. : **Adenovirus vector-mediated doxycycline-inducible RNA interference**

Hum. Gene Ther., **15**, 813-819 (2004)

RNA interference (RNAi) is a powerful tool for the knockdown of gene expression. Here, we report on the development of an adenovirus (Ad) vector-mediated doxycycline (Dox)-inducible small interfering RNA (siRNA) expression system. We used this siRNA system to control the expression of p53 and c-Myc in human cancer cells. Coinfection of Ad vectors containing the siRNA expression system under the control of the Dox-inducible H1 promoter and Ad vectors expressing a tetracycline repressor inhibited the expression levels of p53 and c-Myc in a dose-dependent manner with both Dox and viral dose. Regulated silencing of p53 and c-Myc expression was obtained. Because an Ad vector-mediated inducible RNAi system can efficiently transduce a variety of cell types *in vitro* and *in vivo*, and the degree of loss of gene expression can be modulated according to the dose of Dox, this expression system should be a useful tool for both basic research on the analysis of gene function and therapeutic applications of RNAi.

Keywords: adenovirus vector, RNA interference, doxycycline

*1 大阪大学大学院薬学研究科

*2 神戸学院大学

Iwata, A., Yamaguchi, T., Sato, K.^{*1}, Yoshitake, N.^{*2} and Tomoda, A.^{*3} : **Suppression of proliferation of poliovirus and porcine parvovirus by novel phenoxazines, 2-amino-4,4 α -dihydro-4 α -7-dimethyl-3H-phenoxazine-3-one and 3-amino-1,4 α -dihydro-4 α -8-dimethyl-2H-phenoxazine-2-one**

Biol. Pharm. Bull., **28**, 905-907 (2005)

The present study aimed at investigating the antiviral effects of 2-amino-4,4 α -dihydro-4 α -7-dimethyl-3H-phenoxazine-3-one (Phx-1) and 3-amino-1,4 α -dihydro-4 α -8-dimethyl-2H-phenoxazine-2-one (Phx-2) on 6 representative viruses: poliovirus, porcine parvovirus, simian virus 40 (SV-40), herpes simplex virus-1 (HSV-1), Sindbis virus, and vesicular stomatitis virus (VSV). Phx-1 and Phx-2 suppressed the proliferation of poliovirus in Vero cells and that of porcine parvovirus in ESK cells at concentrations between 0.25 μ g/ml and 2 μ g/ml, when the cells were treated with Phx-1 and Phx-2 for 1 h and then inoculated with these viruses. The proliferation of the other viruses, SV-40, HSV-1, Sindbis virus, and VSV, in the host cells was not influenced by Phx-1 or Phx-2 at concentrations less

than 20 μ g/ml. The results suggest that Phx-1 and Phx-2 may be useful to prevent the proliferation of poliovirus and porcine parvovirus infection and may contribute to developing new antiviral drugs in future.

Keywords: phenoxazine, poliovirus, porcine parvovirus

*1 埼玉県赤十字血液センター

*2 東京医科大学

Kanayasu-Toyoda, T., Fujino, T., Oshizawa, T., Suzuki, T., Nishimaki-Mogami, T., Sato, Y., Sawada, J., Inoue, K., Shudo, K., Ohno, Y. and Yamaguchi, T. : **HX531, a retinoid X receptor antagonist, inhibited the 9-cis retinoic acid-induced binding with steroid receptor coactivator-1 as detected by surface plasmon resonance**

J. Steroid Biochem. Mol. Biol., **94**, 303-309 (2005)

HX531 is a retinoid X receptor (RXR) antagonist that inhibits 9-cis retinoic acid-induced neutrophilic differentiation of HL-60 cells. In order to elucidate the inhibitory mechanism of HX531, we have developed a novel ligand sensor assay for RXR in which the receptor-coactivator interaction is directly monitored using surface plasmon resonance (SPR) biosensor technology. A 20-mer peptide from steroid receptor coactivator-1 (SRC-1), containing nuclear receptor interaction motif LXXLL was immobilized on the surface of a BIAcore sensor chip. Injection of human recombinant RXR with or without 9-cis retinoic acid resulted in ligand-dependent interaction with the SRC-1 peptide. Kinetic analysis revealed dissociation constants (KD) of 9-cis retinoic acid-preincubated RXR to SRC-1 was 5.92×10^{-8} M. Using this technique, we found that 1 μ M HX531 reduced the k_a value of liganded-RXR with SRC-1, suggesting that HX531 reduced the affinity of RXR to SRC-1. This SPR assay system was applied to obtain quantitative kinetic data of RXR ligand binding to the SRC-1 peptide and the alteration of these data by antagonists.

Keywords: retinoid X receptor, steroid receptor coactivator-1, surface plasmon resonance

Nishida, M.^{*1}, Tanabe, S.^{*2}, Maruyama, Y.^{*2}, Mangmool, S.^{*1}, Urayama, K.^{*1}, Nagamatsu, Y.^{*1}, Takagahara, S.^{*2}, Turner, J. H.^{*3}, Kozasa, T.^{*4}, Kobayashi, H.^{*1}, Sato, Y., Kawanishi, T., Inoue, R.^{*5}, Nagao, T. and Kurose, H.^{*1} : **G $\alpha_{12/13}$ - and reactive oxygen species-dependent activation of c-Jun NH $_2$ -terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase by angiotensin receptor stimulation in rat neonatal cardiomyocytes**

J. Biol. Chem., **280**, 18434-18441 (2005)

In the present study, we examined signal transduction mechanism of reactive oxygen species (ROS) production and the role of ROS in angiotensin II-induced activation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in rat neonatal cardiomyocytes. Among three MAPKs, c-Jun NH $_2$ -terminal kinase (JNK) and p38 MAPK required ROS production for activation, as an NADPH oxidase inhibitor,

diphenyleneiodonium, inhibited the activation. The angiotensin II-induced activation of JNK and p38 MAPK was also inhibited by the expression of the $G_{\alpha 12/13}$ -specific regulator of G protein signaling (RGS) domain, a specific inhibitor of $G_{\alpha 12/13}$, but not by an RGS domain specific for $G_{\alpha q}$. Constitutively active $G_{\alpha 12}$ or $G_{\alpha 13}$ -induced activation of JNK and p38 MAPK, but not extracellular signal-regulated kinase (ERK), was inhibited by diphenyleneiodonium. Angiotensin II receptor stimulation rapidly activated $G_{\alpha 13}$, which was completely inhibited by the $G_{\alpha 12/13}$ -specific RGS domain. Furthermore, the $G_{\alpha 12/13}$ -specific but not the $G_{\alpha q}$ -specific RGS domain inhibited angiotensin II-induced ROS production. Dominant negative Rac inhibited angiotensin II-stimulated ROS production, JNK activation, and p38 MAPK activation but did not affect ERK activation. Rac activation was mediated by Rho and Rho kinase, because Rac activation was inhibited by C3 toxin and a Rho kinase inhibitor, Y27632. Furthermore, angiotensin II-induced Rho activation was inhibited by $G_{\alpha 12/13}$ -specific RGS domain but not dominant negative Rac. An inhibitor of epidermal growth factor receptor kinase AG1478 did not affect angiotensin II-induced JNK activation cascade. These results suggest that $G_{\alpha 12/13}$ -mediated ROS production through Rho and Rac is essential for JNK and p38 MAPK activation.

Keywords: reactive oxygen species, angiotensin II, heart

*1 九州大学大学院薬学研究院

*2 東京大学大学院薬学系研究科

*3 Medical University of South Carolina

*4 University of Illinois at Chicago

*5 九州大学大学院医学研究院

Uchida, E., Sato, K. *1, Iwata, A. *1, Ishii-Watabe, A., Mizuguchi, H., Hikata, M. *2, Murata, M. *2, Yamaguchi, T. and Hayakawa, T. : **An improved method for detection of replication competent retrovirus in retrovirus vector products**

Biologicals, **32**, 139-146 (2004)

Contamination by replication-competent retrovirus (RCR) is one of the most important safety issues of retrovirus vector products for gene therapy clinical research. To improve the sensitivity of RCR detection and to shorten the assay period, we have developed a novel RCR detection method (infectivity RT-PCR method) based on real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) in combination with virus infection and a novel virus concentration method using polyethyleneimine (PEI)-conjugated magnetic beads (PEI-beads). In this method, permissive cells were infected with RCR samples, and amplified RCR in the culture supernatants was adsorbed by PEI-beads. Then RCR RNA extracted from PEI-beads was quantified by real-time RT-PCR. We demonstrated that 1 infectious unit (iu) of RCR spiked in 10^6 cfu/ml of vector products could be detected within 3 days, and the sensitivity for viral detection was

increased 3- to 10-fold compared with the direct S+L-assay. By this method, the presence of retroviral vector interfered with RCR detection only slightly. In conclusion, infectivity RT-PCR conducted in conjunction with virus concentration using PEI-beads can detect RCR more sensitively and rapidly than the conventional infectivity assay.

Keywords: replication-competent retrovirus, infectivity RT-PCR, gene therapy

*1 埼玉県赤十字血液センター

*2 JSR(株)

Yamamoto, Y. *1, Akita, Y. *1, Tai, S. *2, Fukasaku, S. *3, Yamaguchi, T., Oshizawa, T., Yamaoka, K. *1, Shimamura, M. *1, Hazato, T. *1 : **Two-dimensional electrophoretic analysis of disease-associated proteins in human cerebrospinal fluid from patients with rheumatoid arthritis**

J. Electrophoresis, **49**, 23-27 (2005)

Comparing protein expression in the cerebrospinal fluid (CSF) of rheumatoid arthritis (RA) patients with that of controls, makes possible the uncovering of proteins that affect disease progression and regulate responsiveness to drugs. Two-dimensional gel electrophoresis (2-DE) and silver staining were used for identifying disease-associated CSF proteins in RA patients. First, to enhance the detection of CSF proteins and to improve the separation of their isoforms by 2-DE, CSF samples were pre-treated with an albumin and IgG removal kit, then by acetone precipitation. The 2-DE analysis revealed more than 1600 spots by the removal of albumin and immunoglobulin from CSF. The expression of the protein spots was not greatly changed in either group, but some notable changes in protein spots were observed in two RA samples. In particular, the expression of an approximately 50 kD protein increased markedly, whereas that of two sequential protein spots of 10-15 kD and with neutral pI decreased in the RA samples. These preliminary results suggest that the proteomic method is conducive to clarifying the mechanism of RA crises, and that some of the expression-changed proteins may be new candidate for disease-associated proteins of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, cerebrospinal fluid, two-dimensional gel electrophoresis

*1 Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

*2 Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

*3 School of Medicine, Juntendo University

Yagami, T., Haishima, Y., Tsuchiya, T., Tomitaka-Yagami, A. *, Kano, H. * and Matsunaga, K. * : **Proteomic analysis of putative latex allergens**

Int. Arch. Allergy Immunol., **135**, 3-11 (2004)

Extensive analysis of allergenic proteins is generally time-consuming and labor-intensive. A rapid and easy procedure is required. As sequence information on

proteins and genes is accumulated in databases, it is becoming easier to identify a candidate protein using proteomic strategies. In this study, we evaluated the usefulness of a proteomic strategy for identifying putative allergens through its application to latex proteins. Five previously reported allergens and five new allergen candidates were identified with the proteomic approach without isolating the individual proteins. Less than 1 mg of crude latex protein was sufficient for the entire protocol. Because plural proteins can be processed in parallel, analysis of about 50 IgE-interactive proteins was accomplished within 1 week. The high resolving power of two-dimensional gel electrophoresis is superior to conventional one. Moreover, the notable sensitivity and speed of mass spectrometry have pronounced advantages over the N-terminal sequencing that has generally been used for protein identification.

Keywords: proteomics, allergen, latex allergy

* Fujita Health University School of Medicine

矢上晶子*, 加野尚生*, 松永佳世子*, 矢上 健,
配島由二, 土屋利江: 国内の天然ゴム製品から溶出
する主要なアレルゲン蛋白は何か?

日本ラテックスアレルギー研究会会誌, 8, 46-51
(2004)

現在までに13種の蛋白質がラテックスアレルゲンとして正式に登録されている。しかし、各アレルゲンの臨床的重要性は、蛋白質抗原に対する主な曝露経路が異なる患者群ごとに偏っている。一方、実際に日本で流通している天然ゴム製品に含まれるアレルゲン蛋白については詳しく知られていない。そこで今回、4種の主要なラテックスアレルゲンに対するモノクローナル抗体を用い、どの蛋白質抗原がリン酸緩衝生理食塩水中に多く抽出されるかを調べ、日本におけるラテックスアレルギーの特徴の関連性の有無を検討した。その結果、低蛋白化処置が施された最近の製品からはアレルゲン蛋白はほとんど抽出されず、対照的に、低蛋白化処置が施されていない従来の製品からは、Hev b 5やHev b 6.02が多く溶出した。アレルゲンの溶出量は、各蛋白質の水溶性に左右されると考えられる。さらにこの性質は、曝露経路により主要なアレルゲン蛋白が異なっているという現象にも関係していると推測される。日本では大人のラテックスアレルギー患者の発生が続いており、この患者群に対する主要な抗原であると報告されているHev b 5やHev b 6.02の溶出量には、今後とも特に注意すべきであろう。

Keywords: latex allergy, allergen, natural rubber latex

* 藤田保健衛生大学医学部

Haishima, Y., Seshimo, F.*¹, Higuchi, T.*¹, Yamazaki, H.*¹, Hasegawa, C., Izumi, S.*², Makino, T.*², Nakahashi, K.*³, Ito, R.*¹, Inoue, K.*¹, Yoshimura, Y.*¹, Saito, K.*¹, Yagami, T., Tsuchiya, T. and Nakazawa, H.*¹:
Development of a simple method for predicting the levels of di(2-ethylhexyl)phthalate migrated from PVC medical devices into pharmaceutical solutions

Int. J. Pharm., 298,126-142 (2005)

非常に煩雑な溶出試験を行うことなく、PVC製品に適用する医薬品の物理化学的性状を指標として同製品からのDEHP溶出量を予測する簡易分析法の開発と有用性評価を行った。脂溶性医薬品であるサンディミュンおよびプログラム注射液と3種類の界面活性剤の脂溶性色素溶解力、電気伝導度およびPVCシートに対する静的接触角を測定し、各種薬剤が示すDEHP溶出力と比較検討した結果、これら3種の物理化学的性状のうち、メチルイエロー溶解力とDEHP溶出力との間に最も良好な相関性が認められた。産婦人科領域で使用されている53種類の注射薬中、サンディミュンとフロリードFをPVC製輸液セット経路で新生児に投与した際のDEHP曝露量は厚生労働省が設定したTDI値の下限を超える可能性があるが、そのリスクはメチルイエローの吸光度閾値をAbs 0.8以上と設定することにより予測できることが判明した。これらの成績から、注射薬のメチルイエロー溶解力を指標とした簡易評価法は、医療現場における安全性確保のための一手段として応用できることが判明した。

Keywords: DEHP, PVC, medical device

*¹ 星薬大

*² 東海大

*³ テルモ

Kawai, K.*¹, Yoshimura, I.*², Sonoda, I.*², Nakagawa, M.*¹, Suzuki, K.*³, Kaniwa, M.-A., Katoh, N.*⁴, Itagaki, H.*⁵, Okuda, M.*⁶, Kojima, H.*⁷, Matsunaga, K.*⁸, Washizaki, K.*⁹ and Itoh, M.*⁹:
Study on the reliability and reproducibility of visual assessment for human skin irritation test

Environmental Dermatology, 10(4), 145-155 (2003)

パッチテストによるヒト皮膚における刺激性反応をより精度よく判定するために、刺激性反応の写真サンプルを作成し、複数の施設の判定者を対象に刺激性反応の評価を実施した。その際、従来の判定基準の問題点を明らかにするとともに、判定者間でのばらつき(信頼性)、同一判定者における判定結果のばらつき(再現性)、判定者の経験の影響(教育・訓練の必要性)について検討した。その結果、従来の判定基準では、弱い刺激性反応の評価において、判定者間で大きな違いが生じることが確認できた。そこで、弱い刺激性反応をより細かく分類した判定基準(改訂版)を作成するとともに、写真サンプルを用いたトレーニングプログラムを確立した。

Keywords: patch testing, visual assessment, irritant contact dermatitis

*¹ 河合医院

*² 東京理科大学工

*³ 大同病院

*⁴ 京都府立医科大学

*⁵ 資生堂

*⁶ 花王

*⁷ メナード

*⁸ 藤田保健衛生大学医

*⁹ 東邦大学医

中村 哲*, 高野智好*, 松岡厚子, 加藤幸彦*: *In vitro* 小核試験を用いた数的異常誘発物質の高感度検出とその作用機序の簡便な推定

Environ. Mutagen Res., 26, 89-97 (2004)

The MN test with a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU) without cytochalasin B was conducted on 7 chemicals. Besides micronucleated (MN) cells, polynuclear (PN) and mitotic (M) cells were used for assessment of aneuploidy induction. In vitro chromosomal aberration (CA) tests were also performed to compare with the MN test. While 3 chemicals significantly increased the frequency of MN, PN, and M cells in the MN tests, the other 4 chemicals increased only the frequency of PN cells. Our results indicate a possibility that aneuploidy and polyploidy can be distinguished by the analysis of patterns of appearance of aberrant cells in the MN test. We have concluded that our MN test protocol, easier to perform, and more sensitive for detecting potential aneugens as compared with the existing protocols, may be useful for routine screening.

Keywords: in vitro micronucleus test, numerical aberrations, aneugens

*キャノン株式会社

Isama, K. and Tsuchiya, T.: **Osteoblast differentiation and apatite formation on gamma-irradiated PLLA sheets**

Key Engineering Materials, 288-289, 409-412 (2005)

ガンマ線照射したポリ乳酸 (PLLA) の骨芽細胞分化とアパタイト形成能に及ぼす影響を明らかにした。すなわち、ガンマ線照射した PLLA シート上でマウス骨芽細胞様細胞 (MC3T3-E1) 及び正常ヒト骨芽細胞 (NHOst) を培養した。MC3T3-E1 細胞及び NHOst 細胞の骨分化は、照射線量に依存して増加した。また、培地に浸漬した PLLA シートの表面を、走査型電子顕微鏡、エネルギー分散型蛍光 X 線分析装置、フーリエ変換赤外分光光度計、X 線光電子分析装置を用いて分析した。PLLA のアパタイト形成能は、照射線量に依存して増加した。照射による加水分解で生成したカルボキシル基が、アパタイトの形成を促進させた。ガンマ線照射によって、PLLA のアパタイト形成能が促進し、骨芽細胞の分化による影響を与えることが示唆された。

Keywords: poly(L-lactide), apatite formation, osteoblast differentiation

Nagahata, M., Nakaoka, R., Teramoto, A.*, Abe, K.*, Tsuchiya, T.: **The responses of normal human osteoblasts to polysaccharide polyelectrolyte complexes composing from various polysaccharide derivatives.**

Biomaterials, 26, 5138-5144 (2005)

Polyelectrolyte complexes (PEC) were prepared from chitosan as the polycation and several functional anion polysaccharides, and their effects on cell attachment, morphology, proliferation and differentiation were estimated using normal human osteoblasts (NHOst). PEC

made from carboxyl-rich polysaccharides showed low viability of NHOst on it. On the other hand, NHOst on PEC made from sulfated or phosphated polysaccharides showed similar attachment and morphology to those on the collagen-coated dish. When the NHOst number was estimated, the number on the PEC was ranged from 70 to 130 % of those on the collagen-coated dish. In addition, NHOst on PEC films made from sulfated polysaccharides differentiated to a level very similar to that observed on the collagen-coated dish, indicating that these PEC films maintain the normal potential of NHOst to both proliferate and differentiate. It was also suggested that PEC films have few effects on cell homeostasis. Thus, PEC made from the sulfated polysaccharide may be a useful material as a new scaffold for bone regeneration.

Keywords: polyelectrolyte complex, cell differentiation, gap junctional intercellular communication

*信州大学繊維学部

長幡 操*, 寺本 彰*, 阿部康次*, 中岡竜介, 土屋利江: **ラット頭蓋冠由来骨芽細胞の ALPase 活性を促進する硫酸化ヒアルロン酸の効果**
繊維学会誌, 61, 98-102 (2005)

The purpose of this study was to clarify the effect of hyaluronan (Hya) and sulfated hyaluronan (SHya) on rat calvarial osteoblast (rOB) cells proliferation and differentiation in vitro. rOB cells were cultured in the presence of Hya with different molecular weights (0.2, 2, 30, 90, 120x104) for 10 days. Hya did not affect the proliferation of rOB cells. However, SHya suppressed the proliferation of rOB cells. The alkaline phosphatase (ALPase) activity of rOB cells cultured with SHya for 10 days was significantly enhanced in comparison with control (in the absence of polysaccharides) and with Hya. Hya suppressed the ALPase activity of rOB cells. As a result, SHya can control rOB cells proliferation and differentiation. SHya suppressed the rOB cells proliferation in a few culture days and promoted the differentiation. It was suggested that these effects were based on the sulfate groups of SHya. Therefore, it is considered that SHya is useful for the biomedical material, which promotes the differentiation of rOB cells.

Keywords: hyaluronan, rat calvarial osteoblast, alkaline phosphatase

*信州大学繊維学部

藤原葉子*¹, 佐塚あゆみ*¹, 堤智恵子*¹, 澤田留美, 金子和代*², 安田 文*², 松本晶子*², 伏見直也*², 脊山洋右*¹: **高オレイン酸ひまわり油の血中脂質に及ぼす影響**

日本家政学会誌, 56, 171-179 (2005)

近年の植物油に見られる、高リノール酸タイプから高オレイン酸タイプへの変化による影響を調べるため、オレイン酸を多く含む油脂の脂質代謝に及ぼす影響をモルモットとヒトを対象に検討した。モルモットを3群にわ

け、パーム油 (P), 高オレイン酸ひまわり油 (HO) および高リノール酸サフラワー油 (HL) を 15% 含む餌で 4 週間飼育した。P 群に比べ、HO 群と HL 群では血中総コレステロールが低下したが、HDL コレステロールは低下しなかった。血中脂質に対する影響は HO と HL 群ではほとんど差は認められなかったが、酸化 LDL の形成が HO 群では低下することが示唆された。肝臓や血中の脂肪酸組成は摂取した油脂の脂肪酸組成を反映していた。20 歳以上 60 歳未満の被験者 11 名 (男性 8 名, 女性 3 名, 平均年齢 34.6 ± 7.3 歳) を対象に、高オレイン酸ひまわり油の投与試験を行った。被験者には高オレイン酸ひまわり油を 17% 含有したショートブレッド (60 g) を一日一食分、4 週間摂取させた。試験開始前、2, 4 週後、試験終了 8 週後に採血を行った。高オレイン酸ひまわり油の摂取によって血中脂質や生化学パラメーターに大きな変化は認められなかったが、摂取 4 週後の LDL の酸化ラグタイムは有意に延長し、試験終了後には前値に戻った。

Keywords: oleic acid, polyunsaturated fatty acid, plasma cholesterol

*1 お茶の水女子大学生生活科学部

*2 昭和産業(株)総合研究所

勝野仁智*, 茂呂 昇*, 唐沢真知子*, 新谷英晴: 過酢酸による PET ボトルの殺菌に対するアルキルジカルボン酸ジエステル類添加の効果
防菌防黴, **33**, 161-166 (2005)

PET ボトルの洗浄に過酢酸が用いられている。過酢酸にアルキルジカルボン酸ジエステル類を添加することで洗浄効果を高めることが可能となった。ただし添加濃度はミセル臨界濃度にする必要があることが判明した。

Keywords: peracetic acid, alkyl diester dicarboxylates, disinfection

*エコラボ(株)ジャパンテクニカルセンター

Shintani, H.: Study on radiation sterilization-resistant polyether sulfones fabricated free from bisphenol A
Trend Biomater. Artif. Organs, **18**, 36-40 (2004)

An aromatic polysulfone consists of 4,4'-diol aromatic compound and 4,4'-dichlorodiphenyl sulfone. As 4,4'-diol aromatic compounds, bisphenol A, *p*-dihydroxy benzene, 4,4'-diphenol methane and *p,p'*-diphenol (bisphenol) were compared to study which compound would indicate the most resistant to gamma-ray irradiation. The use of bisphenol in the fabrication of polysulfone indicated the most resistant to the gamma-ray irradiation among aromatic diol compounds tested. This indicated polysulfone free from bisphenol A is capable.

Keywords: radiation-resistant, polysulfone, gamma-radiation sterilization

Ahmed, S. and Tsuchiya, T.: Novel mechanism of tumorigenesis: increased transforming growth factor-beta 1 suppresses the expression of connexin 43 in BALB/cJ mice after implantation of poly-L-lactic acid

J Biomed Mater Res. **70A**, 335-340 (2004)

Poly-L-lactic acid (PLLA) is a widely used promising material for surgical implants such as tissue-engineered scaffolds. In this study, we aimed to determine the in vivo effect of PLLA plates on the cellular function of subcutaneous tissue in the two mouse strains, BALB/cJ and SJL/J, higher and lower tumorigenic strains, respectively. Gap-junctional intercellular communication (GJIC) and the expression of connexin 43 (Cx43) protein were significantly suppressed, whereas the secretion of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) level was significantly increased in PLLA-implanted BALB/cJ mice compared with BALB/cJ controls. However, no significant difference in TGF-beta 1 secretion was observed between the SJL/J-implanted and SJL/J control mice. We found for the first time that a significant difference was observed between the two strains; thus, the PLLA increased the secretion of TGF-beta 1 and suppressed the mRNA expression of Cx43 at the earlier stage after implantation into the higher-tumorigenic strain, BALB/cJ mice. This novel mechanism might have a vital role in the inhibition of GJIC and promote the tumorigenesis in BALB/cJ mice.
Keywords: poly-L-lactic acid, mechanism of tumorigenesis, transforming growth factor-beta

Yang, J., Ichikawa, A.* and Tsuchiya, T.: Change of the cellular function by connexin gene transfection in a hepatoma cell line
Animal cell technology, **13**, 293-297 (2004)

Connexin 32 (Cx32) is the main gap junction protein in hepatocytes and plays an important role in the regulation of signal transfer and growth control in the liver by constructing gap junction channels and gap junctional intercellular communication (GJIC). In this study, the human Cx32 gene was transfected in a hepatoma cell line (HepG2) that is aberrant expression of Cx32 and deficient in GJIC. Cx32-transfected HepG2 not only expressed the higher level of Cx32 mRNA, but also showed the increased GJIC comparing with HepG2 and the vector-transfected HepG2. Furthermore, the liver functions of ammonia removal and albumin secretion of HepG2 were remarkably enhanced with Cx32 gene transfection. It may be expected to improve the cellular functions of the hepatoma cell line by Cx32 gene transfection and serve to develop an efficacious bioartificial liver.

Keywords: connexin, GJIC; liver functions
*京都工芸繊維大学繊維学部応用生物学科

Okada, E.*, Komazawa, Y.*, Kirihara, M., Inoue, H.*, Miyata, N., Okuda, H., Tsuchiya, T. and Ymamakoshi, Y.: Synthesis of C60 derivatives for photoaffinity labeling
Tetrahedron Letters, **45**, 527-529 (2004)

In order to study the interaction of fullerenes with biological molecules, a novel photoaffinity labeling agent

derived from C60 was designed and synthesized. As photosensitive functional groups, azide group and aziridine groups are utilized. A convenient synthetic route via fulleropyrrolidine 2 was employed to obtain compounds labeling agents 5 and 9.

Keywords: C60, photoaffinity labeling, synthesis of C60 derivatives

*東京薬科大学

Tsuchiya, T., Sakai, M.^{*1}, Ikeda, H.^{*1}, Mashino, T.^{*2} and Banu, Y. : **Biocompatible biomaterials for the human chondrocyte differentiation estimated by RT-PCR method**

Animal cell technology, 13, 475-479 (2004)

Biocompatibility of the biomaterials for the differentiation of the human articular chondrocytes were estimated by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). We used five biodegradable polymers for culturing with human articular chondrocytes. In addition to these five materials, we also estimated aqueous type of fullerene, namely C60 dimalonic acid (C60DMA). Cultures were carried out using micromass culture method for 4 weeks. Collagen type II, aggrecan and connexin43 gene levels were estimated using RT-PCR methods. Among the biomaterials, Poly glycolic acid (PGA) showed the highest expression level of the collagen type II gene. On the contrary, C60DMA showed the lowest expression level among six kinds of test substances. In the case of the aggrecan gene, PGA also showed the highest levels, and C60DMA showed the lowest ones. However, the expression patterns of the connexin 43 gene were different from previous two genes. Using the multi regression analysis was carried out between differentiation and these three gene expression levels. There was a high correlation between cellular differentiation and three gene expression levels.

Keywords: biomaterials, human chondrocytes, differentiation

^{*1}(株)宇部興産, 高分子研究所 (千葉)

^{*2} 共立薬科大学

Park, J.U. and Tsuchiya, T. : **Evaluation of the cornea cells affected by multi-purpose solutions for contact-lens**

Animal cell technology, 13, 505-509 (2004)

We studies the influence of multi-purpose solutions (MPS) on gap-junctional intercellular communication (GJIC) of cornea cells and its cell toxicity such as cell metabolism and proliferation. This study evaluates long-term safety of three types of MPS in the cornea cells. Three types of MPS were investigated using scrape-loading dye transfer (SLDT) method to measure GJIC. Cell toxicity was evaluated for cell viability according to colony method and USP elution method (MEM Elution Test). In the SLDT method, one type solution was significantly showed an inhibitory effect on the GJIC in

cornea cells but not the other type solutions. Comparative cytotoxicity potentials of three types of MPS also indicated similar tendency in the result of SLDT method. These results suggest that the evaluation methods are considered to be effective to confirm the safety of MPS.

Keywords: multi-purpose solution, contact lens, gap-junctional intercellular communication

Ahmed, S. and Tsuchiya T. : **Different expression on Gap junctional protein connexin43 in two strains of mice after one-month Implantation of Poly-L-Lactic acid**

Animal cell technology, 13, 481-485 (2004)

The implantation of a biomaterial often induces host inflammatory responses. Some adverse effects by the biomaterials, such as poly-L-lactic acid (PLLA) and polyurethanes (PUs) were reported in animal experiments. PLLA produced tumorigenicity in rats after long-term implantation. The purpose of this study was to determine the in vitro effect of PLAO3 (high-molecular weights of PLLA) and PU8 (PTMO/MDI/BD) on the function of the normal human dermal fibroblasts (NHDF) and the in vivo effect of PLAO3 on the function of the cells originated from the subcutaneous tissue in the two female mouse strains, BALB/cJ and SJL/J. The results with Scrape-loading and dye transfer (SLDT) assay, Western Blot and RT-PCR analysis clearly demonstrated that gap-junctional intercellular communication (GJIC) and the expression of Cx43 were significantly suppressed in PLAO3-implanted group of BALB/cJ mice in compared to the control mice. While, no significant difference was found in GJIC and the expression of mRNA level but a little bit difference was observed in the Cx43 protein expression between the SJL/J implanted and the control mice. We considered that the PLAO3 suppressed irreversibly gap junctional protein connexin43 at the earlier stage after implantation and the suppression of connexin43 gene-expression might play a vital role in the inhibition of GJIC and thus promotes the tumorigenesis.

Keywords: normal human dermal fibroblasts, PU8, gap-junctional intercellular communication

Rahman, M.S., Banu, Y., Matsuoka, A., Ichikawa, A.^{*1}, Sakai, M.^{*2}, Ikeda, H.^{*2} and Tsuchiya, T. : **Evaluation of the immuno-protective effects of the new-type of bags using ELISA- and FACS-analysis**

Animal cell technology, 13, 277-280 (2004)

This study investigated the usefulness of modified polyurethane (MPU) coating micropore membrane bags for diminishing the immunological responses following organ or tissue transplantation in allogeneic setting. Spleen from Brown Norway (BN) rats (donor) were placed into the peritoneal cavity of Lewis rat (recipient) either directly or inside of MPU coated bags. Lewis rat with Sham's operation served as control. After 12 and 24

weeks, cytokines of IL-4, IL-13, TNF- α and IFN- γ , and flow cytometric evaluations for CD4⁺ and CD8⁺ cells of the recipient blood were carried out. TNF- α levels proved polyurethane coating effective in reducing inflammatory reaction at 12 weeks. Twelve week IFN- γ and, CD4⁺ and CD8⁺ cells indicated that graft-versus-host-reaction (GVHR) took place but polyurethane coated bag did not prevent or reduced this reaction. Thus, this study shows that MPU coating might be functional in preventing inflammatory reaction but is not useful for preventing GVHR.

Keywords: immunological response, modified polyurethane, ELISA and FACS analysis

*¹ 京都工芸繊維大学繊維学部応用生物学科

*² (株)宇都興産高分子研究所 (千葉)

Tokunaga, H. Roychowdhury, T. Uchino, T. Ando, M. : **Urinary arsenic species in arsenic-affected area of West Bengal, India (Part III)**

Appl. Organometal. Chem., **19**, 246-253(2005)

We visited 13 arsenic-affected families in the Makrampur village of the Beldanga block in Mushidabad district of West Bengal, India, during December 18 to 21, 2001 and collected tubewell-water samples and 44 urine samples from those families. The arsenic concentrations in 5 shallow tubewell-water samples ranged from 18.0 to 408.4 ppb and those in 4 deep tubewell-water samples were from 5.2 to 9.6 ppb. The average of arsenite(As(III)), dimethylarsinic acid (DMA), monomethylarsonic acid (MMA) and arsenate(As(V)) in urine were 28.7, 168.6, 25.0 and 4.6 ng/mg creatinine, respectively. The average of total arsenic was 227.0 ng/mg creatinine. On comparison the ratio of (MMA+DMA) to total arsenic, the average proportion was $86.7 \pm 9.2\%$ (mean \pm R.S.D, n=43) except the data of one boy whose proportion was 8.0%. One woman excreted the highest total arsenic at 2890.0 ng/mg creatinine. When using 43 urine samples except the one sample obtained from the boy, there were significantly positive correlation ($P < 0.01$) between As(III) and MMA, between As(III) and DMA and between MMA and DMA.

Keywords: arsenic species, West Bengal, arsenic-contaminated water

Roychowdhury, T. Tokunaga, H. Uchino, T. Ando, M. : **Effect of arsenic-contaminated irrigation water on agricultural land soil and plants in West Bengal, India**
Chemosphere, **58**, 799-810(2005)

Total arsenic withdrawn by the four shallow tubewells, used for agricultural irrigation in the arsenic-affected areas of Murshidabad district per year is 6.79 kg (mean: 1.79 kg, range: 0.56-3.53 kg) and the mean arsenic deposition on land per year is 5.02 kg/ha (range: 2-9.81 kg/ha). Mean soil arsenic concentrations in surface, root of plants, below ground level (0-30 cm) and all the soils

are 14.2 mg/kg (range: 9.5-19.4 mg/kg, n=99), 13.7 mg/kg (range: 7.56-20.7 mg/kg, n=99), 14.8 mg/kg (range: 8.69-21 mg/kg, n=102) and 14.2 mg/kg (range: 7.56-21 mg/kg, n=300). Higher the arsenic in groundwater, higher the arsenic in agricultural land soil and plants has been observed. Mean arsenic concentrations in root, stem, leaf and all parts of plants are 996 ng/g (range: < 0.04 -4850 ng/g, n=99), 297 ng/g (range: < 0.04 -2900 ng/g, n=99), 246 ng/g (range: < 0.04 -1600 ng/g, n=99) and 513 ng/g (range: < 0.04 -4850 ng/g, n=297), respectively. Approximately 3.1-13.1, 0.54-4.08 and 0.36-3.45% of arsenic is taken up by the root, stem and leaf from the soil.

Keywords: arsenic, agricultural irrigation, soil and plant

Hichiya, H., Tanaka-Kagawa, T., Soyama, A., Jinno, H., Koyano, S., Katori, N., Matsushima, E., Uchiyama, S., Tokunaga, H., Kimura, H.*¹, Minami, N.*¹, Kato, M.*¹, Sugai, K.*¹, Goto, Y.*¹, Tamura, T.*², Yamamoto, N.*², Ohe, Y.*², Kunitoh, H.*², Nokihara, H.*², Yoshida, T.*², Minami, H.*³, Saijo, N.*³, Ando, M.*⁴, Ozawa, S., Saito, and Y., Sawada, J. : **Functional characterization of five novel CYP2C8 variants, G171S, R186X, R186G, K247R, and K383N, found in a Japanese population**
Drug Metab. Dispos. **33**, 630-636 (2005)

Cytochrome P450 2C8 is one of the primary enzymes responsible for the metabolism of a wide range of drugs such as paclitaxel, cerivastatin, and amiodarone. We have sequenced the CYP2C8 gene from 201 Japanese subjects and found five novel nonsynonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs): 511G>A (G171S), 556C>T (R186X; X represents the translational stop codon), 556C>G (R186G), 740A>G (K247R), and 1149G>T (K383N), with the allele frequency of 0.0025. The CYP2C8 variants were heterologously expressed in COS-1 cells and functionally characterized in terms of expression level, paclitaxel 6 α -hydroxylase activity, and intracellular localization. The prematurely terminated R186X variant was undetectable by Western blotting and inactive toward paclitaxel 6 α -hydroxylation. The G171S, K247R, and K383N variants exhibited properties similar to those of the wild-type CYP2C8. Paclitaxel 6 α -hydroxylase activity of the R186G transfectant was only 10 to 20% that of wild-type CYP2C8. Furthermore, the R186G variant displayed a lower level of protein expression in comparison to the wild type, which was restored by the addition of a proteasome inhibitor (MG-132; Z-Leu-Leu-Leu-aldehyde). The reduced CO-difference spectral analysis using recombinant proteins from an insect cell/baculovirus system revealed that the R186G variant has a minor peak at 420 nm in addition to the characteristic Soret peak at 450 nm, suggesting the existence of improperly folded protein. These results indicate that the novel CYP2C8 SNPs, 556C>T (R186X) and 556C>G (R186G), could influence the metabolism of CYP2C8 substrates such as

paclitaxel and cerivastatin.

Keywords: CYP2C8, single nucleotide polymorphism, functional characterization

*¹ National Center of Neurology and Psychiatry

*² National Cancer Center Research Institute

*³ National Cancer Center Hospital East

*⁴ Faculty of Pharmacy, Musashino University

Tsuchiya, T.*¹, Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Tokunaga, H., Sakimoto, K., Ando, M.*² and Umeda, M.*³ : **Inorganic arsenic compounds and methylated metabolites induce morphological transformation in two-stage BALB/c 3T3 cell assay and inhibit metabolic cooperation in V79 cell assay**

Toxicol Sci., **84**, 344-351 (2005)

We have performed two-stage transformation assay using BALB/c 3T3 cells to determine initiating and promoting activities of disodium arsenate, sodium arsenite, monomethylarsonic acid (MMAA) and dimethylarsinic acid (DMAA). Treatment with these arsenic compounds at the initiating stage induced significant numbers of transformed foci when cells were post-treated with 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA). Disodium arsenate was active at the concentrations of 15-30 microM, sodium arsenite 5-20 microM, and DMAA 1-2 mM. MMAA required 10 mM to induce cell transformation. The concentrations of these compounds (except DMAA) that induced transformation were highly growth-inhibitory (more than 50%). DMAA induced transformation foci at growth inhibition levels of 66 to 84%. In experiments on promoting activity, cells pretreated with a sub-threshold dose of 20-methylcholanthrene (MCA, 0.2 µg/ml) or sodium arsenite (10 µM) were used. Transformation was enhanced by post-treatment with disodium arsenate (1-10 µM), sodium arsenite (0.5-2 µM), and MMAA (200-1000 microM), but not with DMAA. Studies of gap junctional intercellular communication using the V79 cell metabolic cooperation assay showed that the arsenic compounds (except DMAA) exhibited inhibitory activity. Thus, most arsenicals were shown to have not only initiating activity, but also promoting activity. In addition, inorganic arsenicals, especially trivalent sodium arsenite, were more active than organic ones and exhibited promoting activity at one-order of magnitude lower than initiating activity. These results suggest that from the viewpoint of human hazard, more attention should be paid to the tumor promoting activity of inorganic arsenic compounds.

Keywords: arsenic compounds, two-stage cell transformation, tumor-promoting activity

*¹ Safety Evaluation Center, Showa Denko K.K.

*² Faculty of Pharmacy, Musashino University

*³ Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

Ayano, E., Kanazawa, H.*¹, Ando, M. and Nishimura,

T. : **Determination and quantitation of sulfonyleurea and urea herbicides in water samples using liquid chromatography with an electrospray mass detector.**

Anal. Chim. Acta, **507**(4), 211-218 (2004)

A multianalyte method has been developed for the confirmation and quantitation of five sulfonyleureas and for three ureas in water. Samples were extracted from water by off-line solid-phase extraction. Analyte determination and quantification were performed by liquid chromatography with mass spectrometry (LC/MS). Extraction efficiency experiments demonstrated the ability of this method to extract sulfonyleureas and ureas from water samples. Confirmatory analysis was carried out by LC-electrospray/mass spectrometry (LC-ESI/MS) instrumentation equipped with a single-quadrupole mass filter. MS data acquisition was performed by a single or two-ion selected ion monitoring (SIM) program. Fragment ions from distinctive structures must be obtained to identify and characterize specific herbicide molecules. These were obtained by controlled decomposition of sulfonyleurea and urea adduct ions after suitably adjusting the electrical field in the desolvation chamber. The eight herbicides were also measured in fortified pure water (water purified by a milli-Q system), tap water and river water. Average recoveries of the eight analytes from water samples were in the range of 70-120 % with relative standard deviations (RSD) of < 20 %. The limit of quantitation (LOQ) for each of the eight herbicides was between 10 and 100 ng l⁻¹.

Keywords: herbicides, LC/ESI-MS, Water samples

* 共立薬科大学

金志勲*¹, 許春蓮*¹, 秋葉道宏*², 宮川徹也*³, 千葉信男*¹, 西村修*¹, 西村哲治, 安藤正典 : **水道水源における同化性有機炭素の動態に関する基礎的研究**
水道協会雑誌, 第73巻, 第11号 p11-p18 (2004)

水道における適切な同化性有機炭素 (AOC) 管理のための基礎的知見として, 仙台市の主要水源である釜房ダム湖及び流入3河川のAOCを1年間にわたって測定し, ダム湖におけるAOCの動態を解析するとともにAOCの由来を考察した. 釜房ダム湖のAOCは流入河川より高い傾向にあり, 季節的には春にピークを迎え, 秋に低くなる特徴が見られた. この季節変化は湖内の藻類個体数の変化と一致しており, ダム湖と流入河川間でのAOC動態の差異は内部生産に起因する可能性が高いと考えられた. また, 藻類が対数増殖期から安定期にかけて代謝する細胞外代謝産物はAOC濃度の増加をもたらす, AOC増加の程度は藻類種, 培地の有機物濃度によって異なることを明らかにした.

Keywords: 同化性有機炭素, 藻類, 微量有機物

*¹ 東北大学大学院

*² 国立保健医療科学院

*³ 阪神水道企業団

Ayano, E., Okada, Y.*¹, Sakamoto, C.*¹, Kanazawa, H.*¹,

Okano, T.*², Ando, M. and Nishimura, T. : **Analysis of herbicides in water using temperature-responsive chromatography and an aqueous mobile phase.**

J. Chromatogr. A, **1069**, 281-285 (2005)

A simple and rapid method has been developed for herbicides in water using temperature-responsive liquid chromatography (LC) and a column packed with poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm), a polymer anchored on the stationary-phase surface of modified silica. PNIPAAm reversibly changes its hydrophilic/hydrophobic properties in water in response to temperature. The method was used to determine five sulfonylurea and three urea herbicides. Separation was achieved with a 10 mM ammonium acetate (pH 3.0) isocratic aqueous mobile phase, and by changing the column temperature. The analytes were extracted from water by off-line solid-phase extraction (SPE) with an *N*-vinyl-pyrrolidone polymer cartridge. The average recoveries of the eight herbicides from spiked pure water, tap water and river water were 70-130% with relative standard deviations (RSDs) of <10%. The limits of quantitation (LOQ) of the eight herbicides were between 1 and 4 $\mu\text{g l}^{-1}$.

Keywords: Poly(*N*-isopropylacrylamide); LC; Temperature-responsive chromatography

*¹ 共立薬科大学

*² 東京女子医科大学

Kunito, T.*¹, Nakamura, S.*¹, Ikemoto, T.*¹, Anan, Y.*¹, Kubota, R., Tanabe, S.*¹, Rosas, F.C.W.*², Fillmann, G.*³, Readman, J.W.*⁴ : **Concentration and subcellular distribution of trace elements in liver of small cetaceans incidentally caught along the Brazilian coast.**

Mar. Pollut. Bull., **49**(7-8), 574-587 (2004)

Concentrations of trace elements (V, Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Ga, As, Se, Rb, Sr, Mo, Ag, Cd, Sb, Cs, Ba, T-Hg, Org-Hg, Tl and Pb) were determined in liver samples of estuarine dolphin (*Sotalia guianensis*; *n*=20), Franciscana dolphin (*Pontoporia blainvillei*; *n*=23), Atlantic spotted dolphin (*Stenella frontalis*; *n*=2), common dolphin (*Delphinus capensis*; *n*=1) and striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*; *n*=1) incidentally caught along the coast of São Paulo State and Paraná State, Brazil, from 1997 to 1999. The hepatic concentrations of trace elements in the Brazilian cetaceans were comparable to the data available in literature on marine mammals from Northern Hemisphere. Concentrations of V, Se, Mo, Cd, T-Hg and Org-Hg increased with increasing age in liver of both estuarine and Franciscana dolphins. Very high concentrations of Cu (range, 262-1970 $\mu\text{g/g}$ dry wt.) and Zn (range, 242-369 $\mu\text{g/g}$ dry wt.) were observed in liver of sucklings of estuarine dolphin. Hepatic concentrations of V, Se, T-Hg, Org-Hg and Pb were significantly higher in estuarine dolphin, whereas Franciscana dolphin showed higher concentrations of Mn, Co, As and Rb. Ratio of Org-Hg to T-Hg in liver was significantly higher in Franciscana

dolphin than estuarine dolphin, suggesting that demethylation ability of methyl Hg might be lower in liver of Franciscana than estuarine dolphins. High hepatic concentrations of Ag were found in some specimens of Franciscana dolphin (maximum, 20 $\mu\text{g/g}$ dry wt.), and 17% of Franciscana showed higher concentrations of Ag than Hg. These samples with high Ag concentration also exhibited elevated hepatic Se concentration, implying that Ag might be detoxified by Se in the liver. Higher correlation coefficient between (Hg + 0.5 Ag) and Se than between Hg and Se and the large distribution of Ag in non-soluble fraction in nuclear and mitochondrial fraction of the liver also suggests that Ag might be detoxified by Se via formation of Ag₂Se in the liver of Franciscana dolphin.

Keywords: HgSe, Ag₂Se, Marine mammals

*¹ 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

*² Instituto Nacional de Pesquisas da Amazonia

*³ Fundação Universidade Federal do Rio Grande

*⁴ Plymouth Marine Laboratory

Agusa, T.*¹, Kunito, T.*², Fujihara, J.*¹, Kubota, R., Minh, T.B.*¹, Trang, P.T.K.*³, Subramaniam, A.*¹, Iwata, H.*¹, Viet, P.H.*³ and Tanabe, S.*¹ :

Contamination by trace elements in groundwater of Vietnam.

Biomed. Res. Trace Elements, **15**(4), 339-341 (2004)

Although arsenic (As) pollution has been indicated in groundwater of Vietnam, there is no detailed information on pollution by other trace elements in Vietnam. In the present study, concentrations of As and other trace elements were determined in groundwater collected from Gia Lam District and Thanh Tri District, suburban areas of Hanoi, Vietnam in September 2001. Concentration of As in the groundwater ranged from <0.10 to 330 $\mu\text{g/l}$. These levels were lower than those in other As-contaminated areas, but about 40% of these samples exceeded the World Health Organization (WHO) drinking water guideline of 10 $\mu\text{g/l}$. Interestingly, 76% and 12% of groundwater samples had also higher concentrations of manganese (Mn) and barium (Ba) than WHO drinking water guidelines, respectively. To our knowledge, this study indicates for the first time that the people in Red River Delta may be exposed not only to As but also to Mn and Ba from groundwater.

Keywords: trace elements, groundwater, Vietnam

*¹ 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

*² 信州大学理学部

*³ Hanoi University of Science

佐々木久美子, 田形 肇*, 川上宏之*, 長崎俊夫*, 根本 了, 米谷民雄: **食品中のイソホロンの分析** 食品衛生学雑誌, **46**, 28-32 (2005)

イソホロン (ISP) は天然樹脂, 合成樹脂, ワックス, 農薬製剤, 塗料および印刷インクなどの溶剤として広く

使用される化学物質である。そこで、ISPによる食品汚染実態を知るために、種々の食品93試料について調査した。試料に内標準として重水素化ISPを加え、水蒸気蒸留を行ってISPを捕集し、ジクロロメタンで抽出した後、シリカゲルカラムで精製し、GC/MSで測定した。ISPは魚介類、畜肉および野菜からはほとんど検出されなかったが、米、麦、豆類およびそれらの加工品である味噌、しょう油および納豆の全てから検出され、最高値は味噌の8.9 ng/gであった。由来を明らかにするために、食品包装材中のISPを分析したが、ISPの濃度は低く、食品汚染の原因は明らかにできなかった。

Keywords: food, isophorone, GC/MS

*日本冷凍食品検査協会

Miyahara, M., Nagasawa, T., Akiyama, S., Kobayashi, Y., Mashimizu, T., Maitani, T. : **ESR Method for the Detection of Irradiated Unboned Meats and Seafood** *J. Health Sci.*, **50**, 542-544 (2004)

ESR methods for detecting irradiated foods are used internationally. In the present study, an identification method for irradiated unboned meats, fish with bone, and shellfish were studied. These foods were found to give ESR signals that were specific for irradiated samples. The signals appeared to originate from hydroxyapatite, calcium carbonate, collagen, chitin, melanin, and/or other complex materials. The shape of the ESR spectra for irradiated samples can be complex and difficult to analyze. Each ESR spectrum in the present study had several peaks, some of which were not affected by the doses applied. Some peak intensities, however, did increase with increases in dose. Minimum detectable dose was approximately 1 to 0.5 kGy. These results indicate that the shape of the ESR spectrum depends on the sample components.

Keywords: Irradiated foods, ESR method, meat with bone, shellfish

Horie, M.* , Murayama, M. : **Determination of Carbadox Metabolites, Quinoxaline-2-carboxylic Acid and Desoxycarbadox in Swine Tissues by Liquid Chromatography/Mass Spectrometry** *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **45**, 135-140 (2004)

A sensitive and selective method using liquid chromatography- mass spectrometry for the determination of carbadox metabolites, quinoxaline-2-carboxylic acid (QCA) and desoxycarbadox (Desoxy-CDX) in swine muscle and liver has been developed. The LC separation was performed on a Cadenza CD-C18 column (10 cm × 2 mm i.d.) with a gradient system of 0.01% acetic acid-acetonitrile as the mobile phase at a flow rate of 0.18 mL/min. The negative ionization produced typical [M-H]⁻ molecular ion of QCA. On the other hand, the positive mode produced [M+H]⁺ ion of Desoxy-CDX. The calibration graphs for QCA and Desoxy-CDX were rectilinear from 0.01 to 0.5 ng with selected ion

monitoring. The drugs were extracted with 0.3% metaphosphoric acid-methanol (7:3), and the extracts were cleaned up on an Oasis HLB cartridge (60 mg) and liquid-liquid extraction. The recoveries of QCA and Desoxy-CDX from swine muscle and liver fortified at 2.5 and 5 ng/g were 70.2-86.3 %, and detection limits were 1 ng/g for both drugs.

Keywords: carbadox, desoxycarbadox, quinoxaline-2-carboxylic acid

*Saitama Prefectural Institute of Public Health

Akiyama, H., Sakai, S.*¹, Linhardt, J. R.*², Goda, Y., Toida, T.*¹, Maitani, T. : **Chondroitin sulphate structure affects its immunological activities on murine splenocytes sensitized with ovalbumin** *Biochem. J.*, **382**, 269-278 (2004)

Chondroitin sulphate (CS) is a glycosaminoglycan widely distributed in animal tissues, which has anti-inflammatory and chondroprotective properties. We previously reported that chondroitin 4-sulphate (CS-A) up-regulates the antigen-specific Th1 immune response of murine splenocytes sensitized with ovalbumin *in vitro* and that CS suppresses the antigen-specific IgE responses. We now demonstrate that a specific sulphation pattern of the CS polysaccharide is required for the Th1 promoted activity, as other polysaccharides such as dextran and dextran sulphate do not significantly induce this activity. While the presence of some O-sulpho groups appear to be essential for activity, CS-A and synthetically prepared, partially O-sulphonated CS induce higher Th1 promoted activity than synthetically prepared, fully O-sulphonated CS. CS-A induces an activity greater than dermatan sulphate B (CS-B) or chondroitin 6-sulphate (CS-C). In addition, chondroitin sulphate E (CS-E) induces greater activity than CS-A or chondroitin sulphate D. These results suggest that the GlcAβ1-3GalNAc (4,6-O-disulpho) sequence in CS-E is important for Th1 promoted activity. Furthermore, rat anti-mouse CD62L antibody, an antibody to L-selectin, inhibits the Th1 promoting activity of CS. These results suggest that the Th1 promoted activity could be associated with L-selectin on lymphocytes. These findings describe a new mechanism for the anti-inflammatory and chondroprotective properties of CS that may be useful in designing new therapeutic applications for CS used in the treatment of immediate-type hypersensitivity.

Keywords: chondroitin sulphate, splenocyte, Th1, L-selectin, immunological activity

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

*² Biology and Chemical and Biological Engineering, Rensselaer Polytechnic Institute

Akiyama, H., Isuzugawa, K., Harikai, N.*¹, Watanabe, H.*², Iijima, K.*³, Yamakawa, H.*³, Mizuguchi, Y.*⁴,

Yoshikawa, R.^{*4}, Yamamoto, M.^{*5}, Sato, H.^{*5}, Watai, M.^{*5}, Arakawa, F.^{*6}, Ogasawara, T.^{*6}, Nishihara, R.^{*7}, Kato, H.^{*7}, Yamauchi, A.^{*8}, Takahata, Y.^{*9}, Morimatsu, F.^{*9}, Mamegoshi, S.^{*10}, Muraoka, S.^{*10}, Honjoh, T.^{*10}, Watanabe, T., Sakata, K., Imamura, T.^{*11}, Toyoda, M.^{*12}, Matsuda, R., Maitani, T. : **Inter-laboratory Evaluation Studies for Development of Notified ELISA Methods for Allergic Substances (Milk)**

J. Food Hyg. Soc. Japan, **45**, 120-127 (2004)

特定原材料である牛乳タンパク質測定のELISA法の確立のために10機関による検証評価試験を行った。カゼイン、 β -ラクトグロブリンおよび牛乳タンパク質を測定する3種類ELISA法とも同時再現性はおおむねCV値10%以下と良好であった。10機関で牛乳標準溶液を添加した5食品の各食品抽出液を分析した際の平均回収率は、3種類ELISA法とも数種類の食品抽出液を除きおおむね40%以上であった。しかしカゼインキットでは、回収率が極端に低いソースの抽出液の場合、抽出液のpHを中性に調整した後に測定すると回収率が改善された。また牛乳エライザキットでは、クッキー、シリアル、パスタソースの抽出液において、回収率が低かったが、プレート上の抗体量を増加させることにより改善された。3種類ELISA法の検出限界は、測定溶液の濃度で1 ng/mLであった。

Keywords: milk, allergic substances, ELISA method, casein, Inter-laboratory Evaluation Study

*1 武庫川女子大学薬学部

*2 神奈川県衛生研究所

*3 (株)日清製粉グループ本社

*4 (財)食品環境検査協会

*5 (財)日本食品分析センター

*6 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

*7 昭和産業(株)総合研究所

*8 (独)国立健康栄養研究所

*9 日本ハム(株)中央研究所

*10 (株)森永生科学研究所

*11 東京大学医学部付属病院

*12 実践女子大学

Akiyama, H., Isuzugawa, K., Harikai, N.^{*1}, Watanabe, H.^{*2}, Iijima, K.^{*3}, Yamakawa, H.^{*3}, Mizuguchi, Y.^{*4}, Yoshikawa, R.^{*4}, Yamamoto, M.^{*5}, Sato, H.^{*5}, Watai, M.^{*5}, Arakawa, F.^{*6}, Ogasawara, T.^{*6}, Nishihara, R.^{*7}, Kato, H.^{*7}, Yamauchi, A.^{*8}, Takahata, Y.^{*9}, Morimatsu, F.^{*9}, Mamegoshi, S.^{*10}, Muraoka, S.^{*10}, Honjoh, T.^{*10}, Watanabe, T., Sakata, K., Imamura, T.^{*11}, Toyoda, M.^{*12}, Matsuda, R., Maitani, T. : **Inter-laboratory Evaluation Studies for Development of Notified ELISA Methods for Allergic Substances (Wheat)**

J. Food Hyg. Soc. Japan, **45**, 128-134 (2004)

特定原材料である小麦タンパク質測定のELISA法の確立のために10機関による検証評価試験を行った。グリアジンおよび小麦タンパク質を測定する2種類ELISA法とも同時再現性はおおむねCV値10%以下と良好であった。10機関で小麦標準溶液を添加した5食品の各食品抽

出液を分析した際の平均回収率は、2種類ELISA法ともおおむね40%以上であり、併行再現性の相対標準偏差は、それぞれ16%~26.9%、3.7%~36.2%であり、室間再現性の相対標準偏差はそれぞれ21.6%~38.5%、29.7%~53.8%であり、ELISA測定としては実用上支障がないと考えられた。小麦エライザキットのプレートに結合した抗体量を増加した結果、回収率が低かったシリアルで添加回収率が改善された。2種類ELISA法の検出限界は、測定溶液の濃度で1 ng/mLであった。

Keywords: wheat, allergic substance, ELISA method, Gliadin, Inter-laboratory Evaluation Study

*1 武庫川女子大学薬学部

*2 神奈川県衛生研究所

*3 (株)日清製粉グループ本社

*4 (財)食品環境検査協会

*5 (財)日本食品分析センター

*6 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

*7 昭和産業(株)総合研究所

*8 (独)国立健康栄養研究所

*9 日本ハム(株)中央研究所

*10 (株)森永生科学研究所

*11 東京大学医学部付属病院

*12 実践女子大学

Akiyama, H., Nakamura, K.^{*1}, Harikai, N.^{*2}, Watanabe, H.^{*3}, Iijima, K.^{*4}, Yamakawa, H.^{*4}, Mizuguchi, Y.^{*5}, Yoshikawa, R.^{*5}, Yamamoto, M.^{*6}, Sato, H.^{*6}, Watai, M.^{*6}, Arakawa, F.^{*7}, Ogasawara, T.^{*7}, Nishihara, R.^{*8}, Kato, H.^{*8}, Yamauchi, A.^{*9}, Takahata, Y.^{*10}, Morimatsu, F.^{*10}, Mamegoshi, S.^{*11}, Muraoka, S.^{*11}, Honjoh, T.^{*11}, Watanabe, T., Sakata, K., Imamura, T.^{*12}, Toyoda, M.^{*13}, Matsuda, R., Maitani, T. : **Inter-laboratory Evaluation Studies for Establishment of Notified ELISA Methods for Allergic Substances (Buckwheat)**

J. Food Hyg. Soc. Japan, **45**, 313-318 (2004)

特定原材料であるそばの通知試験法ELISA法の評価のために10機関による検証評価試験を行った。そばタンパク質を測定する2種ELISA法とも併行再現性はおおむねCV値10%以下と良好であった。10機関でそば標準溶液を添加した3食品の各食品抽出液を分析した際の平均回収率は、2種ELISA法とも40%以上であり、併行再現性の相対標準偏差は、それぞれ6.8%~78.5%、5.0%~33.9%であり、室間再現性の相対標準偏差はそれぞれ11.9%~69.5%、16.5%~34.1%であり、ELISA測定としては実用上支障がないと考えられた。2種ELISA法の検出限界は、測定溶液の濃度で1 ng/mLであった。

Keywords: buckwheat, allergic substance, ELISA method, Inter-laboratory Evaluation Study

*1 (株)ファスマック

*2 武庫川女子大学薬学部

*3 神奈川県衛生研究所

*4 (株)日清製粉グループ本社

*5 (財)食品環境検査協会

*6 (財)日本食品分析センター

*7 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

- *8 昭和産業(株)総合研究所
 *9 (独)国立健康栄養研究所
 *10 日本ハム(株)中央研究所
 *11 (株)森永科学研究所
 *12 東京大学医学部付属病院
 *13 実践女子大学

Akiyama, H., Nakamura, K. *¹, Harikai, N. *², Watanabe, H. *³, Iijima, K. *⁴, Yamakawa, H. *⁴, Mizuguchi, Y. *⁵, Yoshikawa, R. *⁵, Yamamoto, M. *⁶, Sato, H. *⁶, Watai, M. *⁶, Arakawa, F. *⁷, Ogasawara, T. *⁷, Nishihara, R. *⁸, Kato, H. *⁸, Yamauchi, A. *⁹, Takahata, Y. *¹⁰, Morimatsu, F. *¹⁰, Mamegoshi, S. *¹¹, Muraoka, S. *¹¹, Honjoh, T. *¹¹, Watanabe, T., Sakata, K., Imamura, T. *¹², Toyoda, M. *¹³, Matsuda, R., Maitani, T. : **Inter-laboratory Evaluation Studies for Establishment of Notified ELISA Methods for Allergic Substances (Peanuts)**

J. Food Hyg. Soc. Japan, **45**, 325-331 (2004)

特定原材料である落花生の通知試験法ELISA法の評価のために10機関による検証評価試験を行った。落花生タンパク質を測定する2種ELISA法とも同時再現性はおおむねCV値10%以下と良好であった。10機関で落花生標準溶液を添加した4食品の各食品抽出液を分析した際の平均回収率は、2種ELISA法とも50%以上であり、併行再現性の相対標準偏差は、それぞれ15.2%~49.7%, 3.0%~28.3%であり、室間再現性の相対標準偏差はそれぞれ23.5%~44.4%, 9.6%~28.4%であり、ELISA測定としては実用上支障がないと考えられた。2種ELISA法の検出限界は、測定溶液の濃度で2 ng/mL~2.5 ng/mLであった。

Keywords: peanut, allergic substance, ELISA method, Inter-laboratory Evaluation Study

- *¹ (株)ファスマック
 *² 武庫川女子大学薬学部
 *³ 神奈川県衛生研究所
 *⁴ (株)日清製粉グループ本社
 *⁵ (財)食品環境検査協会
 *⁶ (財)日本食品分析センター
 *⁷ 三栄源エフ・エフ・アイ(株)
 *⁸ 昭和産業(株)総合研究所
 *⁹ (独)国立健康栄養研究所
 *¹⁰ 日本ハム(株)中央研究所
 *¹¹ (株)森永科学研究所
 *¹² 東京大学医学部付属病院
 *¹³ 実践女子大学

Ogasawara, T. *¹, Arakawa, F. *¹, Watanabe, T., Akiyama, H., Maitani, T., Goda, Y., Ozeki, Y. *² : **Genomic DNA Fragmentation during Food Processing with Genetically Modified Corn**

Japanese J. Food. Chem., **11**, 137-144 (2004)

We studied the degradation and fragmentation of DNA molecules of corn during processes of food production. The grits prepared from the GM corns, MON810 and GA21, were processed by flying or by an extruder, which

is an equipment to produce corn snacks to treat the slurry of grits with both heating and pressure followed by sudden release to atmosphere. The DNA fragments longer than 600 bp could be amplified by PCR for the genomic DNA prepared from the fly processed corn grits at lower than 160 °C for 1 min, while those shorter than 400 bp could be detected from processed grits at 180 °C. The extruder processing even at 128 °C to give high pressure followed by sudden release at atmosphere pressure caused to fragmentation of the genomic DNA shorter than 197 bp, and much higher temperature could not give any amplified DNA fragment longer than 100 bp. The grits derived from the genetically modified (GM) corns, MON810 and GA21, were processed by an extruder at 128 °C and the genomic DNAs were prepared from processed grits, and each of the transgene of these GM corns and the corn starch synthase IIb (*SSIIB*) gene, which has been used as the control gene for the Japanese official quantification method using TaqMan PCR, were quantified by TaqMan PCR. The copy number of the *SSIIB* gene in the processed grits was smaller than that of the transgenes of each MON810 and GA21, indicating that the *SSIIB* gene would be easier to be fragmented than the transgenes by the extruder processing and is not suitable as the control gene for TaqMan PCR methods to estimate the contamination of MON810 or GA21 in corn snacks.

Keywords: DNA fragmentation, extruder, genetically modified (GM) corn, processed food, quantitative PCR

*¹ San-Ei Gen F.F.I., Inc.

*² Tokyo University of Agriculture and Technology

Ogasawara, T. *¹, Chikagawa, Y. *², Arakawa, F. *¹, Nozaki, A. *², Itoh, Y. *², Sasaki, K. *³, Umetsu, H. *³, Watanabe, T., Akiyama, H., Maitani, T., Toyoda, M. *⁴, Kamada, H. *⁵, Goda, Y., Ozeki, Y. *² : **Mutations of the transgene of Roundup Ready™ soybeans, which could result in the loss of the glyphosate-tolerant phenotype, could be reduced using an artificial selection bias.**

J. Health Sciences, **51**, 197-201 (2005)

The genomic sequences adjacent to the 5'-integration site of Roundup Ready™ (RR) soybeans were identified using the DNAs prepared from RR soybeans obtained from imported crops labeled as "not segregated". Polymerase chain reaction (PCR) primers were prepared to amplify the DNA fragment between the genomic DNA sequence neighboring the transgene and the parts of the coding region of the transgene, together with the primer set for the internal host gene, the α -type β -conglycinin storage protein gene (*Cong* gene). Using the primers for the transgene and *Cong* gene, the DNA fragments were amplified from the individual genomic DNAs prepared from 72 samples of RR soybean isolated from imported soybean seeds labeled "not segregated". Although the frequency of alterations of the nucleotide sequences in

both the transgene and *Cong* gene were almost the same, the mutations that caused alterations to the amino acid sequence were more highly repressed in the transgene than in the *Cong* gene. In the nucleotide sequence upstream of the coding region of the transgene, the number of alterations of the nucleotide in the proximal promoter region was smaller than that in the further upstream region. Our results suggested that the mutants missing or being weak glyphosate-tolerance by an alteration of the critical nucleotide sequences in the promoter or coding region might be discarded artificially. The selective bias on the transgene might be extremely high, which indicates that the nucleotide sequence of the transgene might be stable and maintained in inbred RR soybean lines.

Keywords: genetically modified crop, genetically modified organism, mutation

*¹ San-Ei Gen F.F.I., Inc.

*² Tokyo University of Agriculture and Technology

*³ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Aomori University

*⁴ Faculty of Human Life Sciences, Jissen Women's University

*⁵ Institute of Biological Sciences, University of Tsukuba

Yoshimura, T. *¹, Kuribara, H. *^{2,*3}, Matsuoka, T. *², Komada, T. *^{2,*3}, Shigematsu, M. *⁴, Watanabe, T., Akiyama, H., Maitani, T., Furui, S. *³, Hino, A. *³ : **Applicability of the Quantification of Genetically Modified Organisms to Foods Processed from Maize and Soy** *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 2052-2059 (2005)

The applicability of quantifying genetically modified (GM) maize and soy for processed foods was investigated using heat-treatment processing models. The detection methods were based on real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR) analysis using novel reference molecules. Powders dissolved in water were prepared from the ground seeds of insect-resistant GM maize (MON810) and glyphosate-tolerant Roundup Ready (RR) soy seed. The samples were heat-treated by autoclave at various time intervals, and the calculated copy numbers of the recombinant and taxon-specific deoxyribonucleic acid (DNA) sequences in the extracted DNA solution were found to decrease with time. The conversion factor (C_D), which is the ratio of the recombinant DNA sequence to the taxon-specific DNA sequence, tended to increase when primer pair SSIIb 1 was used to quantitate the maize taxon-specific DNA (starch synthase IIb) sequence. Here, we used a newly designed taxon-specific primer pair, SSIIb 3, the PCR-amplified size of which was shorter than that of SSIIb 1 and was nearly equal to the size of the construct-specific primer pair for MON810; using this novel primer pair, the bias of the GM% was found to be relatively small during the heat-treatment procedure. The results suggested that the size of the PCR product plays a key role in the quantification of GMO in processed foods.

It is thought that the C_f of the endosperm, the ploidy of which is $3n$, is influenced by whether the GM originated from a paternal or maternal source. The embryos and the endosperms were separated from the F1 seeds of five GM maize lines, and their C_f s were measured. Both paternal and maternal GM lines were identified, the endosperm C_f of which was lower than that of the embryo, and the embryo C_f of which was lower than that of the endosperm. These results demonstrate the difficulties encountered in the determination of GM% in maize grains and processed foods from maize and soy.

Keywords: Zea mays, Glycine max, genetically modified, MON810, Roundup Ready, processed food, endosperm, embryo, heat-treatment, GMO detection, quantitative analysis

*¹ Analytical Technology Laboratory, Asahi Breweries

*² Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*³ National Food Research Institute

*⁴ Nisshin Seifun Group Inc.

Yoshimura, T. *¹, Kuribara, H. *^{2,*3}, Kodama, T. *^{2,*3}, Yamata, S. *⁴, Futo, S. *⁵, Watanabe, S. *⁶, Aoki, N. *⁷, Iizuka, T. *⁸, Akiyama, H., Maitani, T., Naito, S. *³, Hino, A. *³ : **Comparative Studies of the Quantification of Genetically Modified Organisms in Foods Processed from Maize and Soy Using Trial-Producing** *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 2060-2069 (2005)

Seven types of processed foods, namely, cornstarch, cornmeal, corn puffs, corn chips, tofu, soymilk, and boiled beans were trial-produced from 1% and 5% (w/w) genetically modified (GM) mixed raw materials. In this report, insect-resistant maize (MON810) and herbicide-tolerant soy (Roundup Ready soy, 40-3-2) were used as the representatives of GM maize and soy, respectively. Deoxyribonucleic acid (DNA) was extracted from the raw materials and the trial-produced processed food using two types of methods, i.e., the silica membrane method and the anion exchange method. The GM% of these samples were quantified, and the significant differences between the raw materials and trial-produced processed foods were confirmed statistically. With regard to tofu and soymilk, since the differences of GM% between the trial-produced processed foods and their raw materials were lower than 11 and 22%, respectively, our quantitative methods could be applied as a screening assay. In addition, when quantitating with two primer pairs (SSIIb 3: 114 bp; SSIIb 4: 83 bp for maize and Le1n02: 118 bp; Le1n03: 89 bp for soy), which were targeted within the same taxon-specific DNA sequence with different amplicon sizes, the ratios of the copy numbers of the two primer pairs (SSIIb 3/4 and Le1n02/03) decreased with time course in a heat-treated processing model with an autoclave. The ratios of the copy numbers in processed foods in which the GM% was higher than that of the raw materials were low as compared to the ratio of raw

materials. Besides, the ratio was considered to be an index of DNA degradation and could possibly be used as an index of propriety for GM quantification.

Keywords: Zea mays, Glycine max, genetically modified organism, processed food, cornstarch, cornmeal, corn puffs, corn chips, tofu, soymilk, boiled beans, quantitative analysis

*¹ Analytical Technology Laboratory, Asahi Breweries, Ltd.

*² Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*³ National Food Research Institute

*⁴ Fertilizer and Feed Inspection Service

*⁵ FASMAC Co., Ltd.

*⁶ Somatech Center, House Foods Co., Ltd.

*⁷ Japan Food Research Laboratories

*⁸ Japan Inspection Association of Food and Food Industry Environment

中尾朱美*, 真子俊博*, 藤本 喬*, 穂山 浩, 米谷 民雄: 学校給食用食品中の特定原材料「卵」の検出に関する研究

日本食品化学学会誌, 11, 75-80 (2004)

卵を含む学校給食用食品について, 通知のELISA法およびウエスタンブロット法を用いて検査を行った。通知のELISA法で検査した結果, 15検体中12検体が配合表と一致して陽性であった。しかし, 卵を使用して調理されているものの陰性を示したものが3検体あった。また, 卵使用の表記はない検体の中に陽性を示したものがあったが, その後の調査で卵タンパクを使用していたことが判明した。通知のウエスタンブロット法を用いて検討した結果, 二検体については非特異的バンドが多く判定が困難であった。が, 検体溶液の希釈および等電点電気泳動で精製することにより, 明瞭な特異的バンドを検出することができた。さらに, ELISA法での検出に及ぼす加工および調理の影響を検討した。加工および調理後は, 卵たんぱくに対するELISA定量値は著しく減少し, 特に高温で加工した食品では顕著であった。このことから, 油で揚げたえびフライやヒレカツなどの加工食品では, 卵タンパクを含んでいても陰性となる可能性があること示唆された。

Keywords: 特定原材料, 卵, 学校給食

*福岡市保健環境研究所

Sato, Y., Akiyama, H., Suganuma, H. *, Watanabe, T., Nagaoka, H. M., Inakuma, T. *, Goda, Y., Maitani, T. : The Feeding of β -Carotene Down-Regulates Serum IgE Levels and Inhibits the Type I Allergic Response in Mice *Biol. Pharm. Bull.*, 27, 978-984 (2004)

Feed containing β -carotene was administered orally to BALB/c mice immunized intraperitoneally with ovalbumin (OVA) for approximately 1 month. The titers of OVA-specific IgE, OVA-specific IgG1 and OVA-specific IgG2a in the mouse sera were determined. The OVA-specific IgE titer and OVA-specific IgG1 titer by mice fed β -carotene were significantly inhibited. On the other hand, the OVA-specific IgG2a titer in mice fed β -carotene

was significantly greater than those of control mice. The OVA-specific IgE suppression of β -carotene feeding was dose-dependent. We also examined the effect of fed β -carotene on active systemic anaphylaxis. Feeding β -carotene to mice immunized with OVA inhibited the immediate reduction of the body temperature induced by antigen stimulation. Furthermore, the increase in serum histamine in the mice fed β -carotene under active systemic anaphylaxis was lower than in controls. We then examined the pattern of cytokine production by spleen cells from mice followed by restimulation with OVA in vitro. The spleen cells from the mice fed β -carotene produced more IFN- γ , IL-12 and IL-2 than those from the control group. In contrast, the spleen cells from the mice fed β -carotene produced less IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 than those from the control group. Furthermore, analysis of IFN- γ mRNA levels of the splenocytes using the real-time quantitative RT-PCR technique revealed higher levels in the splenocytes from the mice fed β -carotene. These findings suggest that feeding β -carotene improves the helper T cell (TH)1-TH2 balance, inhibiting specific IgE and IgG1 production and antigen-induced anaphylactic response.

Keywords: β -carotene, IgE, cytokine, TH1-TH2 balance, Active Systemic Anaphylaxis

*^(株)カゴメ総合研究所

Watanabe, T., Kuribara, H. ^{*1}, Mishima, T. ^{*2}, Kikuchi, H., Kubo, M. ^{*1}, Kodama, T. ^{*1,8}, Futo, S. ^{*3}, Kasama, K. ^{*4}, Toyota, A. ^{*5}, Nouno, M. ^{*6}, Saita, A. ^{*6}, Takahashi, K. ^{*7}, Hino, A. ^{*8}, Akiyama, H., Maitani, T. : New Qualitative Detection Methods of Genetically Modified Potatoes *Biol. Pharm. Bull.*, 27, 1333-1339 (2004)

In Japan, 8 lines of genetically modified (GM) potato (2 lines of NewLeaf[®] potato; NL, 3 lines of NewLeaf Plus[®] potato; NLP, and 3 lines of NewLeaf Y[®] potato; NLY) have already been authorized as safe for use in foods and feeds. We have developed polymerase chain reaction (PCR) methods for the qualitative detection of the GM potatoes for the screening and the identification of NL, NLP and NLY. The gene encoding uridine diphosphate (UDP)-glucose pyrophosphorylase (UGPase) was used as a taxon specific gene. We designed the primer pair to detect the cryIIIA genes as a screening method for GM potatoes because the gene should be inserted in all 8 lines of the GM potatoes. For identification of NL, NLP and NLY, we further designed three specific primer pairs for the different recombinant DNAs (r-DNA) specifically introduced into NL, NLP, or NLY. In addition, to identify the 3 lines of NLY that have been introduced with the same r-DNA, the three line-specific primer pairs for the border sequence between the r-DNA and genomic DNA of NLY 3 lines were designed. Six lines of GM potato used as the test material were specifically identified using the each primer pair under the same PCR condition. The

detection limits of all the GM potatoes should be approximately 0.1%. Furthermore, the specificity and reproducibility of the methods were confirmed in a six-laboratory collaborative study.

Keywords: Genetically modified potato, detection method, NewLeaf, NewLeaf Plus, NewLeaf Y, UGPase

*¹ Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*² Japan Food Research Laboratories

*³ FASMAC Co., Ltd.

*⁴ Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

*⁵ Hiroshima Prefectural Institute of Public Health and Environment

*⁶ Center for Inspection of Imported Foods and Infectious Diseases Yokohama Quarantine Station

*⁷ Saitama Prefectural Institute of Public Health

*⁸ National Food Research Institute

渡邊敬浩, 寺西清貴*¹, 峯岸恭孝*², 古井 聡*³, 日野明寛*³, 武田明治*¹, 穂山 浩, 米谷民雄: 遺伝子組換え食品検査におけるコンタミネーション予防策としてのオートクレーブ処理条件の検討

日本食品化学学会誌, 12, 28-34 (2005)

厚生労働省および農林水産省の両省から示されている遺伝子組換え (GM) 食品の検査方法においては, polymerase chain reaction (PCR) 法を応用した多くの方法が示されている。当検査方法を用いた正しい検査結果を得るためには, コンタミネーションを予防することが非常に重要であり, そのための方策の一つとして使用試薬および器具類をオートクレーブにより熱処理することが推奨されている。しかしながら, コンタミネーションの予防に十分なオートクレーブ条件について検討した研究は行われていない。本研究においては, PCR法を用いたGM食品検査を行うに当たり, 結果に重大な影響を及ぼすコンタミネーション要因 (コンタミナント) と考えられるゲノミックDNA, PCR増幅産物, 粉碎試料を対象に, これらを有効に除去するためのオートクレーブ処理条件について調査した。試料にはダイズ穀粒粉砕物, ダイズ黄化芽生えより抽出したゲノミックDNA, またPCR増幅産物の代用としてGMダイズ定量用標準プラスミドDNAを用いた。有効性の評価は, 定性および定量PCR法によりダイズ内在性遺伝子であるlectin遺伝子の検出が可能であるか否かによった。上記3試料に対して, 一般的なオートクレーブ条件である121℃の加熱条件で処理時間を変動させた処理を行い, 検査結果への影響を調査した。その結果, ダイズゲノミックDNAおよびGMダイズ定量用標準プラスミドについては121℃, それぞれ20分間および10分間の熱処理により定性および定量PCR法の両法による検知が不可能となることが明らかとなった。一方, ダイズ粉砕試料については121℃, 30分間の処理後も測定量は大幅に減少したが検知は可能であった。しかしながら, 多量の粉砕試料を処理し, かつ処理試料から抽出されたDNAを規定濃度に調整した上で得られた結果であったことから, 実際の検査環境において粉砕試料が混入する量を勘案した場合には, 十分にその影響を排除できるものと推測された。これらの

結果から, 121℃, 30分間の条件で使用試薬および器具類をオートクレーブ熱処理することにより, PCR法を用いたGM食品検査法におけるコンタミネーションを有効に予防できるものと考えられた。

Keywords: heat treatment, autoclave, contamination, GMO, detection method

*¹ 日本大学生物資源科学部

*² (株)ニッポンジーン

*³ (独)食品総合研究所

菊地博之, 渡邊敬浩, 笠間菊子*, 和久井千世子, 松木容彦*, 穂山 浩, 米谷民雄: 遺伝子組換えパパイヤ (55-1) 定性検査法を対象とした外部精度管理試験結果の解析

食品衛生学雑誌, 46, 21-27 (2005)

GMパパイヤ (55-1) を検査対象とし, 23の協力機関に共通未知試料を送付し, GUS法, および定性PCR法の二法について, 外部精度管理試験を実施した。各機関から報告された試験結果の解析を行ったところ, 両法ともに送付試料の内容と一致する結果が得られた。定性PCR法を用いた試験において, 検出用プライマー対を用いた試験の結果, 陰性検体を対象とした試験区において, 予定バンド長に一致する増幅バンドが認められ, 確認試験を実施したが, 増幅バンドが得られず, 最終判定を陰性とした事例が1機関から報告された。この事例については, 他機関から報告された結果との比較, およびアンケート調査結果から, 試験実施者の手技に起因したコンタミネーションを原因とする擬陽性判定であると判断された。一方, GUS法による試験区においては, 全ての機関において正しく判定された。

Keywords: genetically modified papaya, 検査方法, PCR, GUS assay, laboratory-performance study

* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

Nagaoka, H. M., Akiyama, H., Maitani, T. : Different binding affinity of aluminum for asialo-transferrin compared with sialo-transferrin studied by HPLC/high resolution-ICP-MS

J. Trace Elem. Exp. Med., 17, 241 (2004)

Although originally considered non-toxic, aluminum (Al) neurotoxicity has had a long and controversial history in neuroscience since the discovery of dialysis encephalopathy. The Al in the blood is bound to transferrin (Tf). Three major peaks of Fe-binding human-Tf (hTf) and one apo-hTf peak were detected in Fe-supplemented apo-hTf and assigned to Fe_C-hTf, metal₂-hTf, apo-hTf, and Fe_N-hTf in sequence. The binding affinity of Fe was similar between native- and asialo-hTfs. Al added as both Al-citrate and Al-NTA selectively bound to the N-lobe site, and its binding affinity to asialo-hTf was higher than to native-hTf. After the addition of Al as Al-oxalate, the affinity to the N-lobe site of asialo-hTf increased further. In the absence of bicarbonate, Al-oxalate showed preference for the C-lobe site in native-hTf and comparable affinity to both lobes of asialo-hTf. Thus,

the lack of sialic acid in the glycans and the presence of oxalate enhanced the binding affinity of Al to hTf.

Keywords: aluminium, transferrin, HPLC/HR-ICP-MS

Nagaoka, H. M., Akiyama, H., Maitani, T. : **Increased binding affinity of aluminum in the presence of oxalate for asialo-transferrin compared with native-transferrin studied by HPLC/HR-ICP-MS**

J. Pharm. Soc. Jpn., 124 Suppl.1, 98-99 (2004)

Transferrins (Tfs) are N-glycosylated proteins generally containing four molecules of sialic acids in the C-lobe site. Carbohydrate-deficient Tfs (CDTs) and sialic acid-deficient Tfs are observed in several diseases. In this study, focusing on the fact that Tfs are glycoproteins, the binding affinity of both Al and Fe for asialo-Tf was compared with its binding affinity for native (sialo)-Tf by on-line HPLC/high-resolution-ICP-MS. The results suggested that the affinity of Al for asialo-Tf is much higher than that for native-Tf in the presence of oxalate.

Keywords: glycoprotein, asialo-transferrin, aluminium

Nagaoka, H. M., Akiyama, H., Maitani, T. : **Vanadium speciation in healthy human serum: binding patterns of vanadium to transferrin studied by HPLC/high-resolution ICP-MS**

Metal Ions in Biology and Medicine, 8, 63-65 (2004)

Vanadium (V) is suggested to be essential for mammals. It has different valence states. In blood, V is bound to transferrin (Tf), a glycoprotein that has two metal-binding sites (C-lobe site and N-lobe site). In the present study, the binding patterns of V to serum Tf were analyzed by on-line combination of HPLC and high-resolution ICP-MS (HPLC/HR-ICP-MS) with an anion-exchange column. The levels of ^{51}V , ^{56}Fe and ^{32}S were monitored simultaneously by HR-ICP-MS at a resolution of $m/\Delta m = 4,000$. First, the binding of V ions to two lobes of apo-human serum Tf (hTf) in the presence and absence of bicarbonate was studied in three different valence states (V(III), V(IV) and V(V)). The three ions ranked V(III)>V(IV)>V(V) in affinity to hTf in the presence of bicarbonate. Secondly, a 1 ml portion of serum from a healthy person was directly subjected to column. V in human serum without any *in vitro* V spike was detected as V_C -Tf. Since V(III) was most favorable in terms of the binding to hTf in the presence of bicarbonate and V bound to the C-lobe site of hTf was detected only in the case of V(III) among the three valence states of V, it was suggested that a part, at least, of V in the V_C -Tf in healthy human serum may be present as V(III), in addition to the generally accepted V(IV).

Keywords: vanadium, transferrin, HPLC/HR-ICP-MS

Mukai, Y. ^{*1}, Yoshioka, Y., Tsutsumi, Y. ^{*2} : **Phage display and PEGylation of therapeutic proteins**

Comb Chem High Throughput Screen, 8, 145-152 (2005)

With the success of the human genome project, the focus of life science research has shifted to the functional and structural analyses of proteins, such as disease proteomics and structural genomics. These novel approaches to the analyses of proteins, including newly identified ones, are expected to help in the identification and development of protein therapies for various diseases. Thus, disease proteomic-based drug discovery has a very high profile. Nevertheless, the use of bioactive proteins in the clinical setting is not straightforward because, *in vivo*, these proteins have a low stability and a pleiotropic action. To promote disease proteomic-based drug discovery and development, we have attempted to establish a system for creating functional mutant proteins (mutants) with the desired properties, and also to develop a site-specific polymer-conjugation system for further improving their therapeutic potency. These innovative protein-drug systems are discussed in this review.

Keywords: phage display, PEGylation

^{*1} 大阪大学薬学研究科

^{*2} 医薬基盤研究所

Shibata, H. ^{*1}, Yoshioka, Y., Ikemizu, S. ^{*2}, Kobayashi, K. ^{*1}, Yamamoto, Y. ^{*1}, Mukai, Y. ^{*1}, Okamoto, T. ^{*3}, Tani, M. ^{*1}, Kawamura, M. ^{*1}, Abe, Y. ^{*1}, Nakagawa, S. ^{*1}, Hayakawa, T., Nagata, S. ^{*4}, Yamagata, Y. ^{*2}, Mayumi, T. ^{*5}, Kamada, H. ^{*6}, Tsutsumi, Y. ^{*6} : **Functionalization of tumor necrosis factor-alpha using phage display technique and PEGylation improves its antitumor therapeutic window**

Clin Cancer Res., 10, 8293-8300 (2004)

PURPOSE: In this study, the optimization of antitumor therapy with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) was attempted. EXPERIMENTAL DESIGN: Using the phage display technique, we created a lysine-deficient mutant TNF-alpha (mTNF-K90R). This mutant had higher affinities to both TNF receptors, despite reports that certain lysine residues play important roles in trimer formation and receptor binding. RESULTS: The mTNF-K90R showed an *in vivo* therapeutic window that was 13-fold higher than that of the wild-type TNF-alpha (wTNF-alpha). This was due to the synergistic effect of its 6-fold stronger *in vitro* bioactivity and its 2-fold longer plasma half-life derived from its surface negative potential. The reason why the mTNF-K90R showed a higher bioactivity was understood by a molecular modeling analysis of the complex between the wTNF-alpha and TNF receptor-I. The mTNF-K90R, which was site-specifically mono-PEGylated at the NH2 terminus (sp-PEG-mTNF-K90R), had a higher *in vitro* bioactivity and considerably longer plasma half-life than the wTNF-alpha, whereas the randomly mono-PEGylated wTNF-alpha had 6% of the bioactivity of the wTNF-alpha. With regard to effectiveness and safety, the *in vivo* antitumor therapeutic window of the sp-PEG-mTNF-K90R was 60-fold wider than

that of the wTNF-alpha. **CONCLUSIONS:** These results indicated that this functionalized TNF-alpha may be useful not only as an antitumor agent but also as a selective enhancer of vascular permeability in tumors for improving antitumor chemotherapy.

Keywords: tumor necrosis factor-alpha, phage display

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 熊本大学薬学部

*³ 三重大学医学部

*⁴ National Institute of Health

*⁵ 神戸学院大学薬学研究科

*⁶ 医薬基盤研究所

Okamoto, T.^{*1}, Mukai, Y.^{*2}, Yoshioka, Y., Shibata, H.^{*2}, Kawamura, M.^{*2}, Yamamoto, Y.^{*2}, Nakagawa, S.^{*2}, Kamada, H.^{*3}, Hayakawa, T., Mayumi, T.^{*4}, Tsutsumi, Y.^{*3} : **Optimal construction of non-immune scFv phage display libraries from mouse bone marrow and spleen established to select specific scFvs efficiently binding to antigen**

Biochem Biophys Res Commun., **323**, 583-591 (2004)

Monoclonal antibodies (MAbs) are widely applied in basic research, medicine, and the pharmaceutical industry. Recently, applications and generations of MAbs have been increasingly attracting attention in many research areas since MAbs could be produced in large quantities with the development of genetic technology and antibody engineering. On the other hand, in recent years, phage display system has been developed for high-throughput isolation and generation of novel MAbs that have high affinity with various antigens. This technology is capable of constructing "Library" containing billions of phage repertoires displaying various antibody fragments, and rapid selection of a specific MAb from this phage library. Additionally, this technology has a great advantage that MAbs can be generated without immunization to animals. However, there are still relatively few reports confirming that useful MAbs can be derived from non-immune antibody libraries. The latter, as undertaken by current methods, seem unable to achieve the high quality required to produce useful MAbs for any desired antigen because cloning of antibody gene from non-immune donors is inefficient. This problem is caused by the fact that their RT-PCR primer sets, PCR conditions, and efficiency of subcloning through construction of antibody gene library cannot encompass all the antibody diversity. In an attempt to overcome some of these earlier problems, here we describe an optimized method to establish a high quality, non-immune library from mouse bone-marrow and spleen, and assess its diversity in terms of content of multiple antibodies for a wide antigenic repertoire. As an example of the application of the methodology, we describe the selection of specific MAbs binding to Luciferase and identify at least 18 different clones. Using this non-immune mouse

antibody library, we also obtained MAbs for VEGF, VEGF receptor 2, TNF-alpha, and Pseudomonas Exotoxin, confirming the high quality of the library and its suitability for this application.

Keywords: Monoclonal antibodies, phage display

*¹ 三重大学医学部

*² 大阪大学薬学研究科

*³ 医薬基盤研究所

*⁴ 神戸学院大学薬学研究科

Yoshioka, Y., Tsutsumi, Y.^{*1}, Mukai, Y.^{*2}, Shibata, H.^{*2}, Okamoto, T.^{*3}, Kaneda, Y.^{*2}, Tsunoda, S.^{*1}, Kamada, H.^{*1}, Koizumi, K.^{*4}, Yamamoto, Y.^{*2}, Mu, Y.^{*2}, Kodaira, H.^{*2}, Sato-Kamada, K.^{*2}, Nakagawa, S.^{*2}, Mayumi, T.^{*5} : **Effective accumulation of poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl laurate) into the spleen**

J Biomed Mater Res A., **70**, 219-23 (2004)

To optimize polymer-conjugated drugs as a polymeric drug delivery system, it is essential to design polymeric carriers with tissue-specific targeting capacity. Previously, we showed that polyvinylpyrrolidone (PVP) was the most suitable polymeric carrier for prolonging the blood-residency of drugs, and was one of the best parent polymers to design the polymeric carriers with targeting capacity. In this study, we synthesized some hydrophobic PVP derivatives, poly(vinylpyrrolidone-co-styrene) [poly(VP-co-S)] and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl laurate) [poly(VP-co-VL)], and assessed their biopharmaceutical properties after intravenous administration in mice. The elimination of hydrophobic PVP derivatives from blood was the same as PVP, and the plasma half-lives of poly(VP-co-S) were almost similar to that of poly(VP-co-VL). Poly(VP-co-VL) efficiently accumulated in the spleen, whereas poly(VP-co-S) effectively accumulated in the liver. The level of poly(VP-co-VL) in the spleen was about 20 times higher than PVP and poly(VP-co-S). These hydrophobic PVP derivatives did not show any cytotoxicity against endothelial cells in vitro. Thus, poly(VP-co-VL) may be a useful polymeric carrier for drug delivery to the spleen. This study will provide useful information to design optimal polymeric carriers with targeting capacity to the spleen and liver.

Keywords: drug delivery system, tissue-specific targeting

*¹ 医薬基盤研究所

*² 大阪大学薬学研究科

*³ 三重大学医学部

*⁴ 富山医科薬科大学

*⁵ 神戸学院大学薬学研究科

Yoshioka, Y. : **Creation of functional muteins using phage libraries for pharmacoproteomic-based drug discovery and development of DDS**

YAKUGAKU ZASSHI, **124**, 531-539 (2004)

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) has been expected to be a promising new antitumor agent, but toxic

side effects by the systemic administration of TNF- α limit its clinical application. In this study, we attempted to improve the therapeutic potency of TNF- α by using our protein-drug innovation systems. Among phage libraries displaying various mutant TNF- α s, we isolated some lysine-deficient super mutant TNF- α s, typified by mTNF- α -K90R, with higher TNF-receptor affinities and stronger bioactivity in vitro, in spite of the importance of lysine residues for trimer formation and receptor binding. mTNF- α -K90R showed more than 10 times stronger in vivo antitumor effects and 1.3 times less toxicity than wild-type TNF- α (wTNF- α). Site-specifically mono-PEGylated mTNF- α -K90R (sp-PEG-mTNF- α -K90R) at N-terminus showed higher in vitro bioactivity than unmodified wTNF- α , whereas randomly mono-PEGylated wTNF- α at a lysine residue (ran-PEG-wTNF- α) had less than 6% of the bioactivity of wTNF- α . The antitumor therapeutic window of sp-PEG-mTNF- α -K90R was extended by about 5 times, 60 times and 18 times compared with those of mTNF- α -K90R, wTNF- α and ran-PEG-wTNF- α , respectively. sp-PEG-mTNF- α -K90R may, thus, be a potential systemic anti-tumor therapeutic agent. These data suggested that our fusion protein-drug innovation system composed of a creation system of functional mutant proteins based on phage display technique and a site-specific PEGylation system may open up a new avenue to the optimal protein therapy.

Keywords: phage display, Tumor necrosis factor-alpha, PEGylation

Matsuda, R., Tsutsumi, T., Toyoda, M.* , Maitani, T. : **The Proficiency Testing of Determination of Dioxins in Food**

Organohalogen Compounds, **66**, 587-592 (2004)

1998年から2003年まで実施された、食品中のダイオキシン類分析技能試験の結果をとりまとめた。標準溶液、認証標準物質、調製試料(魚肉、ハウレンソウ、緑茶)等の試料を用いた。技能試験結果から得られた、室間再現性は、満足すべき値であった。

Keywords: Dioxin, Coplanar PCBs, Proficiency testing, Food

*実践女子大学

Kitahara, S.* , Ishizuka, T.* , Kikkoji, T.* , Matsuda, R., Hayashi, Y. : **Precision and detection limit of quality test for amorphous drug in powder X-ray diffractometry**
Int. J. Pharm., **283**, 63-69 (2004)

粉末X線回折測定による非晶質薬物中の結晶量測定における、精度と検出限界をFUMI理論を用いて推定する方法を示した。非晶質薬物の示すハローパターンシグナルを、2回測定結果の差を取るにより除去し、残されたノイズを解析し、精度を推定した。FUMI理論から推定した検出限界は、従来のくり返しに基づく推定法により求めた値と良い一致を示した。

Keywords: Powder X-ray diffraction, Detection limit,

Precision, FUMI theory

*明治製菓(株)医薬開発部門開発技術研究所

佐々木次雄*¹, 那須正夫*², 坂根 健*³, 城野久美子*⁴, 松原正利*⁴, 田中憲志*⁴, 梶原庸生*⁴, 棚元憲一: **製薬用水中の微生物評価培地“R2A培地”に関する研究**
医薬品研究, **35**, 638-652 (2004)

貧栄養水に棲息する細菌の検出にはR2A培地が有効で、上水試験法やEPなどに収載されているが、薬局方の微生物試験では必須の培地性能試験には規定されていない。日局製薬用水の生菌数計測培地としてR2A培地を規定するにあたり、培地性能試験指標菌の選定を目的としてNBRCから入手した13菌種を検討し、*P. fluorescens*と*M. extorquens*の2菌株が指標菌として適当であるとした。

Keywords: R2A medium, pharmaceutical waters, microbiological evaluation

*¹ 国立感染症研究所

*² 大阪大学大学院薬学系

*³ 製品評価技術基盤機構

*⁴ 日本製菓(株)

Yagy, F.* , Okitsu, S.* , Tanamoto, K. and Ushijima, H.* : **Determination of HIV-1 subtypes (A-D, F, G, CRF01_AE) by PCR with novel designed primers**
J. Med. Virol. **76**, 16-23 (2005)

HIV-1 has a huge genetic diversity. So far, nine subtypes have been isolated, namely, subtypes A, B, C, D, F, G, H, J, and K. The objective of this study was to develop subtype-specific primers for subtyping PCR. The specific primers were designed for subtypes A, B, C, D, F, G, and CRF01_AE, and these primers could be applied to assay for various HIV-1 subtypes in the clinical samples. The specific primers were designed for each subtypes in the gp41 region. The result of PCR was compared with the subtypes which was determined by the v3 sequence. The results of subtyping by PCR using the newly designed primers could detect 29 of 33 patients tested, and all matched those obtained by nucleotide sequencing of the env v3 region except for three subjects, which were differentiated as CRF02_AG. The newly designed primers functioned accurately and conclusively.

Keywords: HIV-1 subtypes, anti-viral drug, subtype specific primers

*東京大学医学部

佐藤恭子, 植松洋子*¹, 伊佐川聡*², 立場秀樹*³, 富澤政仁*³, 大崎和彦*³, 長谷部昭雄*³, 渋谷三郎*³, 仁井皓迪*³, 東仲隆治*³, 渡部一郎*³, 山崎 壮, 棚元憲一, 米谷民雄: **標準添加法を用いたヘッドスペースGCによる天然香料中残留溶媒分析**
食品衛生学雑誌, **45**, 302-306 (2004)

標準添加法を用いたヘッドスペース-GCによる天然香料中の残留溶媒分析法を確立し、その妥当性を検討した。10分析機関で溶媒添加同一試料(ジンジャーオレオレジン)を用い、第7版食品添加物公定書の製造基準

で残存限度値の規定された溶媒 (メタノール, イソプロパノール, アセトン, ジクロロメタン, 1,1,2-トリクロロエテン, ヘキサン) を分析した。8機関が自動注入, 2機関が手動注入で分析した。自動注入による各溶媒の分析結果の併行再現性および室間再現性については, いずれも HORRAT 値が2以下であり, 自動注入での分析法の精度は許容できる範囲と考えられた。

Keywords: headspace gas chromatography (HS-GC), residual solvent, standard addition method

*1 東京都健康安全研究センター

*2 (財)日本食品分析センター

*3 日本香料工業会

Yashiro, T., Sugimoto, N., Sato, K., Yamazaki, T. and Tanamoto, K. : **Analysis of Absinthin in Absinth Extract Bittering Agent**

Jpn. J. Food Chem., **11**, 86-90 (2004)

The constituents of absinth extract product, a natural bitter flavoring, were investigated as a part of an ongoing study to evaluate its quality and safety as a food additive. Two constituents, namely absinthin and anabsinthin were isolated. The concentration of absinthin, the main bitter constituent, was 2.0% in the absinth extract product. It was also confirmed that the origin of the product was the aerial part of *Artemisia absinthium* L. (Compositae), as determined by comparing TLC and HPLC profiles of the product and 50% ethanol extract prepared from the aerial part of *A. absinthium*.

Keywords: natural bittering agent, absinth extract, *Artemisia absinthium* L.

磯 朝枝*, 杉本直樹, 佐藤恭子, 山崎 壮, 石橋邦子*, 潮見重毅*, 棚元憲一: **天然増粘安定剤キダチアロエ抽出物の確認試験法の確立**

日本食品化学学会誌, **12**, 23-27 (2005)

天然増粘安定剤キダチアロエ抽出物の確認試験法を確立するために, LC/MSおよびTLCにより, キダチアロエ抽出物中のアンスロン誘導体, クロモン誘導体およびフェニルピロン誘導体などのキダチアロエに特徴的な低分子量成分について分析した。その結果, キダチアロエ抽出物の成分組成が, 局方アロエおよび試薬アロインと異なることを明らかとした。アロエニンがキダチアロエのみに含まれることから, アロエニンの存否が局方アロエおよび試薬アロインとの区別の指標となるとわかった。さらにキダチアロエ抽出物中にはアロエニン, バルバロインおよびイソバルバロインが2.0%, 0.8%および0.7%含まれることを確認した。また, アロエニン標品が市場より入手できない場合を想定して, 補正係数を用いた定量法を提案した。

Keywords: *Aloe arborescens* Mill., aloenin, barbaloin

* 栃木県南健康福祉センター

Walker, K.D.*¹, Klettke, K.*¹, Akiyama, T. and Croteau, R.*² : **Cloning, heterologous expression, and characterization of a phenylalanine aminomutase involved in**

Taxol biosynthesis.

J. Biol. Chem., **279**, 53947-53954 (2004)

Biosynthesis of the anticancer drug Taxol starts with the conversion of 2S- α -phenylalanine to 3R- β -phenylalanine by phenylalanine aminomutase (PAM). A phenylalanine ammonia lyase-like sequence acquired from a *Taxus cuspidata* cDNA library was expressed functionally in *E. coli*. The full-length cDNA encodes a protein of 698 residues. The recombinant mutase has a pH optimum of 8.5, a k_{cat} value of 0.015 s⁻¹, and a K_m of 45 \pm 8 μ M for 2S- α -phenylalanine. The stereochemical mechanism of PAM involves the removal and interchange of the *pro*-3S hydrogen and the amino group, which rebonds at C-3 with retention of configuration. The recombinant enzyme appears to catalyze both the forward and reverse reactions with specificity for both 2S- α -phenylalanine and 3S- or 3R- β -phenylalanine substrates, respectively, whereas 2R- α -phenylalanine, 2S-aminocyclohexanepropanoic acid, and 2S- α -tyrosine are not converted to their β -isomers by the mutase.

Keywords: Taxol, phenylalanine aminomutase, stereochemistry

*¹ Michigan State University

*² Washington State University

Kawamura, Y., Mutsuga, M., Kato, T.*¹, Iida, M.*² and Tanamoto, K. : **Estrogenic and Anti-androgenic Activities of Benzophenones in Human Estrogen and Androgen Receptor Mediated Mammalian Reporter Gene Assays**

J. Health Science, **51**, 48-54 (2005)

The estrogenic and anti-androgenic activities of benzophenone and 19 hydroxylated derivatives were measured in reporter gene assays using transfected human estrogen and androgen receptors in Chinese hamster ovary cells. Eighteen benzophenones had estrogenic activity and seventeen also had anti-androgenic activity. The structure-activity relationships of the estrogen activity in this mammalian reporter gene assay were mostly similar to the yeast two-hybrid assay as previously reported. But different results were obtained when a hydroxyl group was added to another benzene ring. The hydroxyl group enhanced the activity in this reporter gene assay, but reduced it in the yeast two-hybrid assay. Results from the reporter gene assay corresponded with the *in vivo* uterotrophic assay. A hydroxyl group at the 2-position generally enhanced the anti-androgenic activity, though the effect of other hydroxyl groups was less clear.

Keywords: hydroxylated benzophenone, estrogenic activity, anti-androgenic activity

* EDC Analysis Center, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

大門由佳, 河村葉子, 六鹿元雄, 田村悦臣*, 棚元憲

一：ポリエチレンテレフタレート再生材中の残存揮発性物質の分析

食品衛生学雑誌, 46, 13-20 (2005)

使用済みポリエチレンテレフタレート (PET) 製ボトルからの再生材について、ヘッドスペース/GC/MSにより残存する揮発性物質の分析を行った。その結果、物理的再生材ではエタノール、リモネンなどが微量検出されたが、多くは原料ボトルに充填されていた食品由来と考えられた。一方、超洗浄様処理や化学分解処理による再生材ではいずれの揮発性物質も検出されず、新品ペレットとはほぼ同等であった。また、物理的再生材を用いた成形用シートでは揮発性物質は検出されず、新品を用いたものと差は見られなかった。以上のことから、PET再生材を現状の用途で使用するならば、揮発性物質に関しては食品衛生上特に問題はないと結論された。

Keywords: volatile, polyethylene terephthalate (PET), recycle

* 共立薬科大学

大野浩之*, 六鹿元雄, 河村葉子, 鈴木昌子*, 青山大器*: ヘッドスペース-GC/MSによるポリ塩化ビニルおよびポリ塩化ビニリデン製品中の塩化ビニルおよび塩化ビニリデンの分析

食品衛生学雑誌, 46, 8-12 (2005)

ヘッドスペース-GC/MSによるポリ塩化ビニル (PVC) およびポリ塩化ビニリデン (PVDC) 製品中の塩化ビニル (VC) および塩化ビニリデン (VDC) の簡便な同時分析法を検討した。試料をN,N-ジメチルアセトアミドで膨潤させた後、90℃で1時間加熱し、そのヘッドスペースガス0.5 mLをGC/MSに注入した。分析カラムはPLOT型キャピラリーカラムCP-PoraBOND Qを用いた。定量限界はVCが0.01 µg/g, VDCが0.06 µg/gであり、回収率はいずれも85%以上と良好であった。本法をPVCおよびPVDC製品48検体に適用したところ、PVC製パイプ2検体からVCが0.61および0.01 µg/g検出されたが、その他の容器包装および玩具からは検出されなかった。

Keywords: vinyl chloride, vinylidene chloride, headspace

* 名古屋市衛生研究所

Poapolathep, A.*, Kumagai, S.*, Suzuki, H. and Doi, K.*: Development of early apoptosis and changes in T-cell subsets in mouse thymocyte primary cultures treated with nivalenol

Exp. Mol. Pathol., 77, 149-52 (2004)

Nivalenol (NIV), a trichothecene mycotoxin, is a secondary fungal metabolite mainly produced by *Fusarium nivale*. We first reported that NIV could induce apoptosis and changes in lymphocyte subsets in lymphoid tissues of mice. In this study, to clarify the direct effects of NIV on thymocytes, mouse thymocyte primary cultures were treated with NIV at the dose levels of 0.25, 0.5 and 1.0 µ/ml and examined for up to 24 h after treatment by flow cytometry. The number of viable cells decreased significantly at and after 6 h in dose- and time-dependent

manners, and FACS analysis revealed that the apoptotic cell index showed a significant increase in all treated groups at and after 3 h in a time-dependent manner. The index at 24 h was lowest in 1.0 µ/ml-group. The number of CD4(+)CD8(+) cells was prominently depleted in all groups in a time-dependent manner. On the other hand, the numbers of CD4(+)CD8(-) and CD4(-)CD8(+) cells were significantly depleted only in 1.0 microg/ml-group at 24 HAT. These results indicate that NIV directly affects thymocytes and induces apoptosis mainly in CD4(+)CD8(+) cells.

Keywords: nivalenol, thymocytes, apoptosis

* 東京大学農学部

Asakura, H., Panutdaporn, N.*, Kawamoto, K.*, Igimi, S., Yamamoto, S., and Makino, S.*: Isolation of mini-Tn5Km2 insertion mutants of *Salmonella enterica* serovar Oranienburg sensitive to NaCl-induced osmotic stress

Microbiol. Immunol., 48, 981-984 (2004)

乾燥イカ菓子を原因として発生した *Salmonella* Oranienburg 集団感染事例において、原因食品由来株は食塩耐性を示した一方で、患者由来株は感受性であった。食塩耐性に関与する遺伝子群を同定するため、食品由来株にトランスポゾン挿入変異を誘発し、2400の変異株より15株の食塩感受性株を得た。最終的に7遺伝子群が同定され、各遺伝子の相補により食塩耐性を回復したことから、食塩耐性に関与する遺伝子群として同定された。しかしながら、患者由来株はこれらの相補では回復せず、ヒトへの感染により生じたサルモネラの表現形質変化は、単一ではなく、複数の浸透圧調節機構の変化に因ると推察された。

Keywords: *Salmonella* Oranienburg, NaCl-resistance, Transposon mutagenesis

* 帯広畜産大学

伊藤嘉典, 熊谷 進*: 小麦製粉工程におけるデオキシニバレノールとニバレノールの減衰

Mycotoxins, 55, 27-34 (2005)

小麦とそれを製粉した小麦粉を一对として、製粉工場から集めた小麦玄麦80試料および小麦粉80試料、計160試料について、それらに含まれるデオキシニバレノールとニバレノールを測定し、製粉工程における毒素減衰について検討した。製粉工程での平均毒素減衰率と範囲はデオキシニバレノールで74% (0-97%)、ニバレノールで63% (22-91%)であった。

Keywords: deoxynivalenol, nivalenol, wheat flour

* 東京大学大学院農学生命科学研究科

Kishimoto, M.*¹, Hioki, Y.*², Okano, T.*², Konuma, H.*³, Takamizawa, K.*⁴, Kashio, H.*¹ and Kasuga, F.*: Ribotyping and a Study of Transmission of *Staphylococcus aureus* Collected from Food Preparation Facilities

J. Food Prot., 67, 1116-1122 (2004)

Food poisoning from *Staphylococcus aureus* is

sometimes caused by improper handling of food items in food preparation facilities. Prevention of contamination by employees is particularly important in facilities where a significant amount of food preparation is performed by hand. Some experiments have been performed to describe bacterial cross-contamination in the food preparation process, but there have been few studies of cross-contamination in actual food preparation facilities. Aiming to shed light on the transmission of *S. aureus* in food preparation facilities, this study collected samples of 66 strains of this bacterium from the fingers of preparation staff, foodstuffs, prepared foods, cooking utensils, and cooking equipment and typed them with the ribotyping methods. *S. aureus* from the same ribogroup was detected on the hands of a study participant, a faucet, knife, frying pan, and a salad, indicating that bacteria found on the hands of the study participant was transmitted to cooking utensils and prepared foods. Transmission (from a faucet to a frying pan handle) of bacteria by another person, a third party, was also detected.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, cross-contamination, ribotyping

*1 名古屋栄養専門学校

*2 花王株式会社

*3 東海大学

*4 岐阜大学

Kasuga, F., Hirota, M., Wada, M.*¹, Yunokawa, T.*², Toyofuku, H., Shibatsuji, M.*³, Michino, H.*³, Kuwasaki, T.*³, Yamamoto, S. and Kumagai, S.*⁴ : **Archiving of Food Samples from Restaurants and Caterers - Quantitative Profiling of Outbreaks of Foodborne Salmonellosis in Japan**

J Food Prot., **67**, 2024-2032 (2004)

The Ministry of Health, Labor and Welfare (former MHW) of Japan issued a Directive in 1997 advising restaurants and caterers to freeze portions of both raw food and cooked dishes for at least 2 weeks. This system has been useful for determining vehicle foods at outbreaks. Enumeration of bacteria in samples of stored food provide data about pathogen concentrations in the implicated food. Data on *Salmonella* concentrations in vehicle foods associated with salmonellosis outbreaks were collected in Japan between 1989 and 1998. The 39 outbreaks that occurred during this period were categorized by the settings where the outbreaks took place, and epidemiological data from each outbreak were summarized. Characteristics of outbreak groups were analyzed and compared. The effect of new food-storage system on determination of bacterial concentration was evaluated. Freezing and nonfreezing conditions prior to microbial examination were compared in the dose-response relationship. Data from outbreaks in which implicated foods had been kept frozen suggested apparent

correlation between the *Salmonella* dose ingested and the disease rate. Combined with results of epidemiological investigation, quantitative data from the ingested pathogen could provide complete dose-response data sets.

Keywords: salmonellosis, outbreak, dose-response

*¹ 長野県環境保全研究所

*² 東海北陸厚生局

*³ 厚生労働省食品安全部

*⁴ 東京大学

Matsui, T.*¹, Suzuki, S.*¹, Takahashi, H.*¹, Ohyama, T.*¹, Kobayashi, J.*¹, Izumiya, H.*¹, Watanabe, H.*¹, Kasuga F, Kijima, H.*², Shibata, K.*² and Okabe, N.*¹ : **Salmonella Enteritidis outbreak associated with a school-lunch dessert: cross-contamination and a long incubation period, Japan, 2001**

Epidemiol. Infect., **132**, 873-879 (2004)

A *Salmonella* Enteritidis (SE) outbreak in Japan was investigated with an observational study, analytical epidemiology and bacteriological examination (including phage typing). The outbreak occurred among 96 schoolchildren, and was caused by SE phage type 1. The outbreak source was dessert buns served at a school lunch (RR 42.55, 95 % CI 5.93-305.11, P < 0.001). The buns were probably cross-contaminated from eggs from a factory with a history of SE-contaminated products. The incubation period was longer than usual (3-16 days, median 8 days). A low contaminating dose may account for the long incubation period and low attack rate. Outbreak detection was hampered by the absence of routine *Salmonella* surveillance in Japan. The investigation was complicated by concurrent illnesses from other SE phage types. It was successful, in part, because adequate food samples were available for microbiological testing.

Keywords: *Salmonella* Enteritidis, outbreak, epidemiology

*¹ 国立感染症研究所

*² 豊橋市保健所

Abe, K.*¹, Saito, N., Kasuga, F. and Yamamoto, S. : **Prolonged incubation period of salmonellosis associated with low bacterial doses**

J. Food Prot., **67**, 2735-2740 (2004)

In gastroenteritis outbreaks caused by *Salmonella*-contaminated lunches at elementary, junior high, and nursery schools, outbreaks with long median incubation periods (i.e., 60 to 120 h) were observed frequently between 1990 and 1999 in Japan. We analyzed epidemiological data on 185 outbreaks of *Salmonella* Enteritidis infection to study the factors underlying the long incubation period. These survey results showed that the median incubation period for *Salmonella* Enteritidis infection from contaminated school and nursery school lunches was significantly longer than that from other types of cooking facilities. In addition, we analyzed the relationship between the median incubation period and

the bacterial dose ingested per person in nine outbreaks of *Salmonella* Enteritidis infection; the bacterial dose was estimated with reference to the bacterial concentration in the causative foods. A significant negative correlation between the bacterial dose ingested per person and the median incubation period is clearly shown. The time elapsed from the start of the cooking process to the consumption of school and nursery school lunches was significantly shorter than at other cooking facilities, suggesting limited bacterial growth, which in turn is thought to lead to a long incubation period.

Keywords: *Salmonella* Enteritidis, outbreak, incubation period

*宮城県保健環境センター

岸本 満*¹, 鈴木匡弘*², 森田妃美子*¹, 後藤珠梨*¹, 樫尾 一*¹, 日置祐一*³, 岡野哲也*³, 小沼博隆*⁴, 高見澤一裕*⁵, 春日文子: 調理施設から採取された黄色ブドウ球菌のRAPD-PCR, BSFGE およびPFGEによる遺伝子多型解析

食品微生物学雑誌, 21, 193-200 (2004)

Sixty-four *Staphylococcus aureus* isolates from the hands of study participants, foodstuff, prepared food, cooking utensils, and cooking equipment at food preparation facilities were genotyped by Randomly Amplified Polymorphic DNA (RAPD) analysis, Biased Sinusoidal Field Gel Electrophoresis (BSFGE) and Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE).

The results of the genotyping revealed that diffusion of *S. aureus* had occurred. *S. aureus* originating from the hands of a study participant was transmitted to a cooking knife and to prepared food (salad). Furthermore, another transmission was found by an unknown person between a frying pan and a faucet.

The strains were divided into 11 different genetic types by RAPD analysis based on two primers, and 12 different genetic types by BSFGE. The PFGE types were completely consistent with the BSFGE types. The types obtained by both techniques were similar for all strains examined. However, in RAPD typing, 8 types (73%) were consistent with the PFGE types, but the other 3 types were not consistent. RAPD provided less discrimination than PFGE.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, RAPD-PCR, BSFGE

*¹ 名古屋栄養専門学校

*² 愛知県衛生研究所

*³ 花王株式会社

*⁴ 東海大学

*⁵ 岐阜大学

Okutani, A. *, Okada, Y., Yamamoto, S., and Igimi, S. : Nationwide survey of *Listeria monocytogenes* infection in Japan.

Epidemiol. Infect., 132, 769-772 (2004)

Listeriosis, caused by *Listeria monocytogenes*, is a

significant public-health concern as a result of its clinical severity and high mortality. Large foodborne outbreaks of listeriosis have occurred during the last two decades in Europe and the United States, but to date there have been no food-mediated epidemics of the disease and very little information is available on the number of cases of listeriosis in Japan. We performed a nationwide surveillance study of listeriosis. The data were collected between 1980 and 2002, and 95 case reports were identified from 1996 to 2002. We divided 13.6 (cases per year between 1996 and 2002) by the ratio of the number of beds in hospitals that replied to the questionnaire, to that of all the hospitals in Japan and estimated that there is an average of 83 cases of listeriosis per year and an incidence of 0.65 cases per million of the population in Japan.

Keywords: listeriosis, *Listeria monocytogenes*, surveillance

* National Institute of Infectious Diseases

Tanaka, Y. *¹, Takizawa, M. *¹, Igimi, S. and Amano, F. *² : Enhanced Release of Prostaglandin D2 during Re-incubation of RAW 264.7 Macrophage-Like Cells after Treatment of Both Lipopolysaccharide and Non-steroidal Anti-inflammatory.

Biol. Pharm. Bull., 27, 985-991 (2004)

RAW 264.7 macrophage-like cells are known to release prostaglandins (PGs), mainly PGD2 to the culture medium after lipopolysaccharide (LPS)-treatment. This release was inhibited by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are known to inhibit prostaglandin H2 synthase (PGHS) activity. In this study, we examined the effect of removal of NSAID after induction of PGHS with LPS, on the release of PGs, which has not been studied well. Re-incubation of RAW 264.7 cells after treatment of both LPS and NSAIDs resulted in enhanced release of PGD2 compared with the cells pretreated with LPS alone. Besides, PGHS activity was detectable in these cell homogenates and the amount of PGHS-2 protein showed similar changes to PGD2 release. However, addition of NSAIDs again in the re-incubation period almost completely inhibited the PGD2 release but increased the amount of PGHS-2 protein to the higher levels. Various types of NSAIDs used in this study showed similar effects on the changes in PGD2 release and PGHS-2 protein amounts, except those on PGHS activity in cell homogenates; while indomethacin, aspirin, and NS-398 inhibited it, but nimesulide and acetaminophen did not. These results seem to suggest an importance for the caution that the enhanced induction of PGHS-2 protein and the concomitant release of PGs release would occur after removal of the NSAID not only from the medium in *in vitro* experiments but also from therapeutic prescription.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), cyclooxygenase (COX), prostaglandin

*¹ National Institute of Infectious Diseases

*2 Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Yamashita, K.*¹, Shimizu, A.*¹, Kawano, J.*¹, Uchida, E.*², Haruna, A.*³ and Igimi, S.: **Isolation and characterization of staphylococci from external auditory meatus of dogs with or without otitis externa with special reference to *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolates.**

J. Vet. Med. Sci., **67**, 263-268 (2005)

Staphylococci were isolated from the external auditory meatus in 14 (48.3%) of 29 dogs affected with otitis externa (OE dogs) and 28 (68.3%) of 41 dogs without OE (non-OE dogs). Twenty-two OE isolates were identified as belonging to 12 species, and 42 non-OE isolates were identified as belonging to 13 species. The predominant species found in both OE and non-OE isolates were *S. intermedius*, and *S. epidermidis*. Thirty-eight (59.4%) of 64 isolates were resistant to one or more of the 17 antimicrobial agents tested. Resistance to PCG and ABPC was most frequent. *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, a recent etiologic agent of canine OE, was isolated from OE and non-OE dogs. All of the 5 *S. schleiferi* subsp. *coagulans* isolates showed typical characteristics. No clear difference in the extracellular enzyme or toxin profiles, nor in the PFGE patterns, was demonstrated between the OE and non-OE isolates of *S. schleiferi* subsp. *coagulans*. A new PCR primer set specific for 16S rDNA was designed to identify strains of *S. schleiferi* subsp. *coagulans*. The amplified fragment was detected in all of the 5 isolates as well as the type strain GA 211 (=JCM 7470) and a reference strain GA 11, but was not detected in any strains of the related species, *S. aureus*, *S. intermedius* and *S. hyicus*. The PCR may allow a simple, rapid and precise identification of *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, in addition to the standard tube test for free coagulase.

Keywords: *Staphylococcus*, otitis externa, dog

*¹ Kobe University

*² Rakuno gakuen University

*³ Haruna Animal Hospital

酒井史彦*¹, 青山顕司*¹, 篠澤映子*¹, 山縣 尚*², 丸山 務*³, 五十君静信, 柳平修一*¹: **ナチュラルチーズからの *Listeria monocytogenes* 検出における自動免疫蛍光測定装置の利用**

日本食品微生物学会誌, **22**, 17-23 (2005)

ナチュラルチーズからの *Listeria monocytogenes* (リステリア) 検出法について、公定法 (衛乳169号) と増菌後に VIDAS LMO2 を用いて検出する迅速測定法 (ELFA法) を比較検討した。供試した33検体のナチュラルチーズは、両検査法でリステリア陰性であることを確認した。それぞれのチーズにリステリアを接種し (1cfu/g)、両検査法に供した。その結果、検出率が100%に満たなかったチーズは、公定法で13検体、ELFA法で6検体であった。全検体を通した検出率は公定法では83%、ELFA法では89%であり、後者のほうが高い傾向にあっ

た。ブルーチーズや一部のカマンベールチーズにおいては、ELFA法での検出率が、公定法よりも著しく低い結果となった。この原因は、増菌培養でリステリアが十分増殖しなかったためであった。

Keywords: *Listeria monocytogenes*, cheese, detection

*¹ 雪印乳業株式会社食品衛生研究所

*² 日本ビオメリュー

*³ 日本食品衛生協会

Ohta T.*¹, Takatori, K., Sawada, T.*² and Nakamura, I.*¹: **Effect of water activity, temperature, osmotic condition on the growth activity of *Eurotium*, and their enzyme production**

相模女子大学紀要, **67B**, 89-92 (2004)

Growth activities of fifteen strains of *Eurotium* derived from foods and house dusts were investigated. Most strains showed abundant growth at water activity (*A_w*) of 0.93-0.95. However, not all strains grew well at high *A_w*. They showed optimal growth at 25 °C, and spore production was decreased beyond 30 °C. The fungal activity dropped to low levels in heat resistance and finally ceased the growth at 45-48 °C. Under hypertonic conditions with addition of sugar or salt, they showed high growth activity. They grew best under osmotic conditions with addition of the salt, suggesting that *A_w* is the growth determinant. Concerning enzyme activity, no *Eurotium* produced extracellular protease, but most produced lipase.

Keywords: *Eurotium*, growth activity, water activity

*¹ Sagami Woman's University

*² Nippon Veterinary and Animal Science University

楠 博文*, 笹井和美*, 馬場栄一郎*, 深田恒夫*, 高鳥浩介, 植村 興*: **腸管出血性大腸菌 O157:H7 犬腸管内における挙動**

日本獣医師会雑誌, **57**, 326-329 (2004)

人の腸管出血性大腸菌感染症由来 O157:H7 株を犬4頭へ給餌投与し、臨床症状、細菌学的ならびに血液学的性状の解析を行ったところ、本菌の犬腸管内への定着および体内臓器への感染を示す徴候はいずれも認められなかった。いっぽう、投与後数日間は、犬糞便中に生菌の排泄が認められた。

Keywords: oral administration, *Escherichia coli* O157:H7, zoonosis

*大阪府立大学

Tanaka, T.*¹, Takatori, K. and Doi, T.*²: **Untersuchung des Einflusses von Licht auf die Entwicklung von Schimmelpilzen**

Gesund-Ingenieur-Haustechnik-Bauphysik-Umwelttechnik, **125**, 142-145 (2004)

The light effects to fungal growth was investigated. The 25 fungi were isolated from dwelling environment. Each fungus was inoculated on a couple of PD agar with or without the light. Among them, *Trichoderma*,

Arthrinium, Phoma, Alternaria and Epicoccum were apparently effected and sensitive for the light. The authors were clarified that some fungi in environment had reactive activity for the light.

Keywords: fungi, light, activity

* Ochanomizu University

Hasegawa, T., Yoshida, Y., Kosuge, J., Haga, T., Goto, Y., Shinjo, T., Uchida, K., Yamaguchi, R., Tateyama, S. and Takatori, K. : **Subcutaneous granuloma associated with *Macrophomina* species infection in a cat**

The Veterinary Record, 156, 23-24 (2005)

Macrophomina species, belonging to the order Sphaeropsidales, represent a common cause of charcoal root rot, a disease of soybean. These organisms are therefore considered to have no immediate pathogenicity to animals or human beings. To the best of the authors' knowledge, no cases of zoonotic infection with *Macrophomina* species have previously been reported. This short communication describes the clinical signs course and management of a case of subcutaneous phaeohyphomycosis associated with *Macrophomina* species infection in a cat.

Keywords: granuloma, *Macrophomina*, cat

*¹ Miyazaki University

Hong C.C., Shimomura-Shimizu M., Muroi M., Tanamoto K. : **Effect of endocrine disrupting chemicals on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α and nitric oxide production by mouse macrophages.**

Biol Pharm Bull., 27, 1136-9 (2004)

The effect of eighteen possible endocrine disrupting chemicals (EDCs) on mouse macrophage production of TNF- α and nitric oxide (NO) in response to endotoxin *in vitro* and *ex vivo* was investigated. Of chemicals examined, simazine, nitrofen, and benzyl butyl phthalate inhibited lipopolysaccharide (LPS)-induced TNF- α production by mouse macrophage RAW 264 cells *in vitro*. Carbaryl, alachlor, nonylphenol, octylphenol, tributyltin, and triphenyltin inhibited LPS-induced NO production *in vitro*, whereas 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and bisphenol A enhanced its production. Zineb and alachlor, on the other hand, enhanced LPS-induced TNF- α production by mouse peritoneal macrophages *ex vivo*, while alachlor inhibited LPS/interferon- γ -induced NO production *ex vivo*. These results indicate that some EDCs exert modulatory activity on endotoxin-induced macrophage activation either positively or negatively, suggesting that these compounds may affect the development of infectious diseases.

Keywords: endocrine disrupting chemicals, lipopolysaccharide

Hatao F., Muroi M., Hiki N.*, Ogawa T.*, Mimura Y.*, Kaminishi M.*, Tanamoto K. : **Prolonged Toll-like**

receptor stimulation leads to down-regulation of IRAK-4 protein.

J. Leukoc. Biol., 76, 904-8 (2004)

Interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK)-4 is a key mediator in the Toll-like receptor (TLR) signaling. We found that stimulation of TLR2, TLR4, or TLR9, but not TLR3, caused a decrease in IRAK-4 protein without affecting its mRNA level in a mouse macrophage cell line, RAW 264. The decrease in IRAK-4 was accompanied by the appearance of a smaller molecular weight protein (32 kD), which was recognized by an anti-IRAK-4 antibody raised against the C-terminal region. The decrease in IRAK-4 and the appearance of the 32-kD protein occurred with slower kinetics than the activation of IRAK-1 and were suppressed by inhibitors of the proteasome, inducible inhibitor of κ B- α phosphorylation or protein synthesis, but not by caspase inhibitors. These results indicate that prolonged stimulation of TLR2, TLR4, or TLR9 causes a down-regulation of IRAK-4 protein, which may be mediated through cleavage of IRAK-4 by a protease induced by the activation of NF- κ B.

Keywords: lipopolysaccharide, IRAK-4, Toll-like receptor

* The University of Tokyo

Hatao F., Hiki N.*, Mimura Y.*, Ogawa T.*, Kojima J.*, Mafune K.*, Hawkins L.D.*², Muroi M., Tanamoto K., Kaminishi M.*¹ : **The induction of super-resistance using synthetic lipopolysaccharide receptor agonist rescues fatal endotoxemia in rats without excessive immunosuppression.**

Shock, 23, 365-370 (2005)

We examined the toxicity and the ability of a novel, synthetic lipid A, ER-803058 (ER) to induce endotoxin tolerance. ER induced less TNF- α production by RAW264 than LPS, and also modestly diminished subsequent LPS-induced TNF- α secretion compared to LPS pretreatment. Although the *in vivo* ER pretreatment that induced negligible TNF- α and IL-6 productions only caused a slight decrease in LPS-induced TNF- α secretion, this minimal quantity of ER pretreatment evoked a dramatic improvement in survival against a lethal LPS dose. Furthermore, ER pretreatment preserved normal plasma albumin levels and prevented the increase in plasma blood urea nitrogen levels seen with LPS. These results indicate that ER pretreatment can effectively induce endotoxin tolerance, with a consequent improvement in mortality without toxicity and without subsequent excessive immunosuppression.

Keywords: lipopolysaccharide, tolerance

*¹ The University of Tokyo

*² Eisai Research Institute

Michiko Miyahara : **Simultaneous enrichment detection method for four types of pathogenic bacterium**
Biocontrol Sci., 10, 91-96 (2005)

Recently, the incidence of worldwide foodborne disease outbreaks associated with contaminated meat, seafood and fresh produce has increased worldwide. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) O157:H7, *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes* and *Shigella* spp. have been responsible for recent outbreaks associated with the consumption of such contaminated food. Hence, suitable detection methods for monitoring the risk of microbial food contamination are necessary. These bacterial pathogens in food could be detected by enrichment culture in buffered peptone water (BPW) and multiplex PCR analysis of culture broth. After the detection of pathogens by multiplex PCR analysis, each pathogen-positive sample was cultured in an enriched selective broth. After the selective enrichment culture, the culture broth was plated on a selective agar plate to obtain colonies.

Keywords: Simultaneous enrichment detection method, pathogenic bacteria, multiplex PCR

Matsutani, S. : **Similarities in transcription factor IIIC subunits that bind to the posterior regions of internal promoters for RNA polymerase III**

BMC Evolutionary Biology, 4, 1-12 (2004)

In eukaryotes, RNA polymerase III (RNAP III) transcribes the genes for small RNAs like tRNAs, 5S rRNA, and several viral RNAs, and short interspersed repetitive elements (SINEs). The genes for these RNAs and SINEs have internal promoters that consist of two regions. These two regions are called the A and B blocks. The multisubunit transcription factor TFIIC is required for transcription initiation of RNAP III; in transcription of tRNAs, the B-block binding subunit of TFIIC recognizes a promoter. Although internal promoter sequences are conserved in eukaryotes, no evidence of homology between the B-block binding subunits of vertebrates and yeasts has been reported previously. Here, I reported the results of PSI-BLAST searches using the B-block binding subunits of human and *Shizosaccharomyces pombe* as queries, showing that the same *Arabidopsis* proteins were hit with low E-values in both searches. Comparison of the convergent iterative alignments obtained by these PSI-BLAST searches revealed that the vertebrate, yeast, and *Arabidopsis* proteins have similarities in their N-terminal one-third regions. In these regions, there were three domains with conserved sequence similarities, one located in the N-terminal end region. The N-terminal end region of the B-block binding subunit of *Saccharomyces cerevisiae* is tentatively identified as a HMG box, which is the DNA binding motif. Although I compared the alignment of the N-terminal end regions of the B-block binding subunits, and their homologs, with that of the HMG boxes, it is not clear whether they are related. Molecular phylogenetic analyses using the small subunit rRNA and ubiquitous proteins like actin and α -tubulin,

show that fungi are more closely related to animals than either is to plants. Interestingly, the results obtained in this study show that, with respect to the B-block binding subunits of TFIICs, animals appear to be evolutionarily closer to plants than to fungi.

Keywords: RNA polymerase III, B-block binding subunit, internal promoter

Hara-Kudo, Y., Kobayashi, A. *, Sugita-Konishi, Y., Kondo, K. * : **Antibacterial activity of plants used in cooking for aroma and taste**

J. Food Protection, 67, 2820-2824 (2004)

Thirty-three plants used in cooking for aroma and taste were examined for anti-bacterial activity against food borne pathogens. *V. parahaemolyticus* and *S. aureus* were sensitive to many kinds of plant extracts. Since the polyphenol contents in the plants was significantly different between the antibacterial plants and non-antibacterial plants, this indicated that the polyphenols were related to the antibacterial action of these plants. persimmon and white-cedar leaf extracts at low concentrations affected *L. monocytogenes* and *V. parahaemolyticus* rapidly. This study demonstrates that many plants used in cooking for aroma and taste contain polyphenols and exhibit antibacterial activity against food borne pathogens.

Keywords: antibacterial activity, plants

*お茶の水女子大学

田中啓子*, 本井博文*, 工藤由起子 : **麵および野菜からの腸管出血性大腸菌O157損傷菌の検出に関する検討**

日本食品衛生学会誌, 45, 113-119 (2004)

損傷O157の検出を目的として増菌培地, 培養温度, 培養時間を検討した. ボイルスバゲティ中の凍結損傷O157は6時間の増菌培養後に検出できた. ボイルスバゲティ中の加熱損傷O157, レタスマたはニンジン中の次亜塩素酸塩による損傷O157は6時間の増菌培養後では検出効率が低かったが18時間の増菌培養後では選択分離培地により検出できた. さらにPCR法により検査開始翌日に陽性検体を判定できた. 培養条件はノボピオン加mEC 42℃培養よりTrypticase soy broth (TSB) 42℃培養が適していた. 以上のことから, 麵からの凍結損傷O157の検出にはTSB42℃6時間培養後に, 麵からの加熱損傷O157および野菜からの塩素損傷O157の検出にはTSB42℃18時間培養後にPCRを用いる方法が最も効果的なスクリーニング法であることが判明した.

Keywords: 損傷O157, 麵, 野菜

*日清製粉株式会社

Takahashi, H., Hara-Kudo, H., Miyasaka, J. *¹, Kumagai, S. *² and Konuma, H. *³ : **Development of a quantitative real-time polymerase chain reaction targeted to the *toxR* for detection of *Vibrio vulnificus***

J. Microbiolog. Method, 61, 77-85 (2005)

The TaqMan assay, a quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR), was developed to target the *ToxR* gene (*toxR*) of *Vibrio vulnificus*. We designed specific primers and a probe for use in the quantitative PCR assay. We developed standard curves to quantitate *V. vulnificus* numbers using the PCR from seawater and oyster samples. We found the assay was very sensitive detecting as few as ten microbes per milliliter of seawater and oyster homogenate. The TaqMan assay was performed within two hours. The results indicate the TaqMan assay method used in this study was rapid, effective and quantitative for monitoring *V. vulnificus* contamination in seawater and sea foods such as oysters.

Keywords: TaqMan, real-time PCR, *Vibrio vulnificus*

*¹ 熊本県保健環境科学研究所

*² 東京大学大学院

*³ 東海大学

田中啓子*, 本井博文*, 工藤由起子: 惣菜中のセレウス芽胞制御における加熱処理の効果

食品衛生学雑誌, 46, 1-7 (2005)

豆腐類を用いた食品において, セレウス菌による品質劣化および食中毒発生の防止のため, 食品に混入したセレウス菌芽胞に対する間歇滅菌法を応用した加熱処理の有効性を検証した. 食品から分離したセレウス菌株の芽胞に対しては, それを接種した食品を70℃20分間, 75℃5分間, 100℃2分間, または電子レンジにて10秒間加熱して25℃2時間静置後に再加熱することによって, 食品中に生残する芽胞数を100分の1以下に減少させることができた. また, 食品由来株より耐熱性の高い食中毒事例由来株の芽胞に対しては, 70℃20分間加熱後に35℃1.5~2時間静置, 75℃10分間加熱後に35℃1.5~2時間静置, 100℃2分間加熱後に25℃4時間静置し, それぞれ同一条件で再加熱することによって, 生残する芽胞数を100分の1以下に減少させることができた. これらの加熱処理は, 抗菌物質の添加に拠らないセレウス菌芽胞に対する制御手段として有効であり, 食品の官能的品質への影響も少なく好ましいものであった.

Keywords: セレウス, 加熱処理

* 日清製粉株式会社

Takahashi, H., Iwade, Y.*¹, Konuma, H.*² and Hara-Kudo, Y.: : Development of a Quantitative Real-Time PCR Method for Estimation of the Total Number of *Vibrio parahaemolyticus* in Contaminated Foods

J. Food Prot., 68, 1083-1088(2005)

To quantify the number of total *Vibrio parahaemolyticus* including both the hemolysin-producing strains and non-producing strains. We developed a real-time PCR method targeting the *ToxR* gene of this microorganism. Standard curves for *V. parahaemolyticus* in seawater and seafood were established. The threshold cycle number and the number of *V. parahaemolyticus* were correlated 10^1 - 10^7 cfu/ml in pure culture, seawater and shellfish homogenate. The real-time PCR method developed in this

study was compared using the Most Probable Number method in seawater and seafood samples which were naturally contaminated. The differences between the *V. parahaemolyticus* numbers quantified using the culture and PCR method were less than ten-fold.

Keywords: real-time PCR, *Vibrio parahaemolyticus*

*¹ 三重県科学技術振興センター

*² 東海大学

Hayashidani, H.*¹, Hara-Kudo, Y., Kinoshita, S.*¹, Saeki, K.*¹, Okatani, A. T.*¹, Nomura, Y.*¹ and Kumagai, S.*²: Differences in heat resistance among pathogenic *Yersinia enterocolitica* depended on growth temperature and serotype

J. Food Prot., 68, 1081-1082 (2005)

We determined D60 values of O:3, O:5,27, O:8 and O:9 strains of *Y. enterocolitica* harboring plasmid coding *Yersinia* outer membrane protein (YOPs) and experimentally deleted strains after they were grown to stationary phase at 7, 25 or 37℃. D60 values of O:3, O:5,27 and O:8 strains were larger when they were grown at 37℃ than at 7 or 25℃, despite whether they harbor the YOP plasmid or not. However, similar values of D60 were observed in O:9 strains despite when grown at 7, 25 or 37℃. The results indicate that there are two types of *Y. enterocolitica* strains, namely the growth-temperature dependent and independent strains, and that YOP is not directly involved in the growth-temperature dependent heat resistance.

Keywords: *Yersinia enterocolitica*, heat resistance

*¹ 東京農工大学

*² 東京大学大学院

Sakai, A., Kawakami, K.*¹, Takatori, K. and Saito, Y.*²: Foods with complaints of fungal contamination and physical problems caused by their ingestion

J. Food Hyg. Soc. Japan, 45, 201-206 (2004)

A survey concerning foods with fungal contamination was carried out by distributing and retrieving a questionnaire. The subject of the survey was the foods that were examined for fungi by institutes and laboratories belonging to regulatory agencies according to the consumers' claim or upon request from food companies. We analyzed 1,096 cases recovered from 40 organization. Major complaint foods with fungal contamination were "cake and snacks", "beverages" and "bakery products", and processed and cooked foods and beverages formed more than 90% of the complaint foods. The number of cases increased in the summer and decreased in the winter. The events that spoiled the reliance in foods caused a temporary increase in the number of cases. The major fungi detected in the suspect foods were *Penicillium*, *Aspergillus* and *Cladosporium*. *Aspergillus niger* was the dominant species contaminated in the group of bakery products. Complainers reported physical troubles including diarrhea, stomach ache,

nausea and vomiting in 18 % of the cases in which they had eaten or drunk fungus-contaminated foods or beverages.

Keywords: complaint foods, fungal contamination

*¹ Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Centre

*² Institute of Food Hygiene, Japan Food Hygiene Association

Yutaka Kikuchi, Tomoshi Kakeya, Ayako Sakai, Kosuke Takatori, Naoto Nakamura *, Haruo Matsuda *, Takeshi Yamazaki, Ken-ichi Tanamoto and Jun-ichi Sawada :

Propagation of a protease-resistant form of prion protein in long-term cultured human glioblastoma cell line T98G

J. Gen. Virol., **85**, 3449-3457 (2004)

Human prion diseases such as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), a lethal neurodegenerative condition, occur in sporadic, genetic, and transmitted forms. CJD is associated with the conversion of normal cellular prion protein (PrP^C) into a protease-resistant isoform (PrP^{res}). The mechanism of the conversion has not been studied in human cell cultures, due to the lack of a model system. In this study, such a system has been developed by culturing cell lines. Human glioblastoma cell line T98G had no coding-region mutation of the prion protein gene, which was of the 129 M/V genotype, and expressed endogenous PrP^C. T98G cells produced a form of proteinase K (PK)-resistant prion protein fragment following long-term culture and high passage number, its deglycosylated form was approximately 18 kDa. The PK-treated PrP^{res} was detected by immunoblotting with the mAb 6H4, which recognizes residues 144-152, and a polyclonal anti-C terminal antibody, but not by the mAb 3F4, which recognizes residues 109-112, or the anti-N terminal mAb HUC2-13. These results suggest that PrP^C was converted into a proteinase-resistance form of PrP^{res} in T98G cells.

Keywords: prion diseases, GPI-anchoring-protein, glia

*Graduate School of Biosphere Science, Hiroshima University

Ara K. *¹, Aihara M., Ojima M. *¹, Toshima Y. *¹, Yabune C. *², Tokuda H. *¹, Kawai S. *¹, Ueda N. *³, Tanaka T. *², Akiyama K. *⁴ and Takatori K. : **Survey of fungal contamination in ordinary houses in Japan**

Allergology International, **53**, 369-377 (2004)

We examined fungi in houses over a period of 1 year and attempted to produce an indoor fungal contamination map for Japanese houses. Fungi were collected at approximately 100 fixed points in 81 ordinary houses around the Kanto District using either the stamp or dressing tape methods between 1999 and 2000. After incubation, fungi were quantified and identified. The relationships between the fungal conditions in the indoor environment found around the Kanto District and parameters such as the season, area in the house and indoor environment were analyzed. According to the

fungal flora found in the present study, the indoor environment in Japanese homes was classified into three areas: (i) relatively wet areas, such as the bathroom, lavatory and kitchen, where hygrophilic fungi and yeasts are often detected; (ii) relatively dry areas, such as the living room and Japanese-style rooms, where xerophilic fungi are often detected; and (iii) areas where wet and dry parts coexist, such as bedrooms and closets containing futons and clothes with moisture, where both hydrophilic and xerophilic fungi, as well as yeasts, are detected. In the present survey, seasonal changes in the fungi detected in the indoor environment were small. We confirmed the actual fungal conditions in the indoor environment and produced a fungal map.

Keywords: fungi, fungal map, indoor environment

*¹ Kao Co. Ltd.

*² Ochanomizu University

*³ Utsunomiya University

*⁴ Sagamihara National Hospital

Lee D. H. *¹, Han D.-W. *¹, Park B. J. *², Baek H. S. *¹, Takatori K., Aihara M., Tsubaki K. *³ and Park J.-C. *¹ :

The influences of β -glucan associated with BMP-7 on MC3T3-E1 proliferation and osteogenic differentiation
Key Engineering Materials, **288-289**, 241-244 (2005)

β -glucan, an immunomodulator, can selectively enhance the immunobiological activities of neutrophils and macrophages without stimulating proinflammatory cytokine production. Biologic response modifiers, like beta-glucan, will modulate immunity, modify neoplastic disease and increase resistance to microbial challenge. Therefore, beta-glucan polymers can be applied in bone induction and regeneration model and have a possibility of association with bone morphogenetic protein (BMP) because of tissue-regenerative and antimicrobial effects of those polymers. In this report, we studied an *E. coli* expression system for BMP-7 production and the biological activities of β -glucan associated with BMP-7. The proliferation of MC3T3-E1 osteoblastic cells was enhanced by treatment with *Aureobasidium* β -glucan, while neither mushroom β -glucan nor barley β -glucan increased the cell proliferation. Mushroom β -glucan alone or associated with BMP-7 increased alkaline phosphatase (ALP) activity of MC3T3-E1 cells, one of the osteoblast phenotype markers, but the other β -glucans did not affect ALP activity of the cells. In mineralization assay, a highly significant increase in nodular staining was observed in cultures treated with both mushroom and *Aureobasidium* β -glucans in the presence of BMP-7 compared with nontreated controls, while barley β -glucan showed a significant decrease in nodule number compared with cultures treated only with BMP-7.

Keywords: bone morphogenetic protein, β -glucan, osteoblast

*¹ Yonsei University College of Medicine, Korea

*² Gifu University

*³ Asahi Denka Co. Ltd.

Lee D. H. *¹, Sung H. J. *¹, Han D. W. *¹, Lee M. S. *¹, Ryu G. H. *², Aihara M., Takatori K., Park J. C. *¹ : **In vitro bioassay of endotoxin using fluorescein as a pH indicator in a macrophage cell culture system**

Yonsei Medical Journal, **46**, 268-274 (2005)

Based on the biological activity of endotoxin, we propose a possible new method for detecting endotoxin using a pH- indication system of macrophage culture media. After RAW 264.7 macrophage cells were treated with lipopolysaccharide (LPS), the addition of fluorescein to the LPS-treated media reproductively reduced its absorption and emission spectra (it was a dose-dependent reduction). The advantages of this LPS- detection method were compared with the *Limulus* Amebocyte Lysate (LAL) test by using purified bacterial LPS (*Salmonella minnesota*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*). Additionally, the absorption and fluorescence intensity of fluorescein, following treatment of RAW 264.7 cells with a high concentration of *Staphylococcus aureus* (Gram-positive, lysed bacteria), could not generally be detected by the LAL test, but they were found to be reduced, in a dose-response relationship, with this new system. The macrophage culture system-method might be a good supplement to the LAL assay for detection of LPS, Gram-negative and Gram-positive bacteria.

Keywords: lipopolysaccharide, macrophage, *Limulus* Amebocyte Lysate test

*¹ Yonsei University College of Medicine, Korea

*² Korea Food & Drug Administration, Korea

Kobayashi, K., Hattori M., Hara-Kudo, Y., Okubo, T. * , Yamamoto, S., Sugita-Konishi, Y. : **Glycopeptide derived from hen egg ovomucin has the ability to bind enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7**

J. Agric. Food Chem., **52**, 5740-5746 (2004)

Ovomucin glycopeptide (OGP) was prepared by size exclusion chromatography after Pronase digestion of hen egg ovomucin, and the binding of OGP to foodborne pathogens (*Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, and *Staphylococcus aureus*) was investigated. Binding assays with biotinylated bacteria as probes in microtiter plates showed that OGP bound to only *E. coli* O157:H7 among these foodborne pathogens. Periodate treatment markedly reduced the binding ability, indicating that *E. coli* O157:H7 bound to carbohydrate moieties of OGP. Lectin blot analysis with *Maackia amurensis* (MAA) and *Sambucus nigra* (SNA), which are specific for oligosaccharides containing sialic acid, revealed their binding sites in OGP were similar to the *E. coli* O157:H7 binding sites that were probed with biotinylated *E. coli*

O157:H7 after Western blotting of OGP. Sialyase treatment of OGP abolished its ability to bind *E. coli* O157:H7, demonstrating that sialic acid played an important role in the binding. These results suggest that OGP has *E. coli* O157:H7-specific binding sites that consist of sialic acid. On the basis of these properties, OGP has the potential to be an ingredient with a protective effect against *E. coli* O157:H7 infection and to be a novel probe for the detection of *E. coli* O157:H7 in the food hygiene field.

Keywords: *E. coli* O157:H7, Ovomucin glycopeptide, food hygiene, *Salmonella enteritidis*

* Taiyo Kagaku Company

Sugita-Konishi, Y., Kobayashi, K., Sakanaka, S. *¹, Juneja, L.R. *¹, Amano, F. *² : **Preventive effect of sialglycopeptide-non-digestive polysaccharide conjugates on *Salmonella* infection**

J. Agric. Food Chem., **52**, 5443-5448 (2004)

We have previously reported that sialylglycopeptide (SGP) and its derivatives isolated from egg yolk had a preventive effect on *Salmonella* infection in BALB/c mice, however their retention time in the gut was rather short. To improve on this, SGP was conjugated with carboxymethyl cellulose (CMC) or carboxymethyl dextran (CMD). The conjugates inhibited the binding of *Salmonella enteritidis* and *E. coli* to Caco-2 cells. Infection experiments with mice revealed that the SGP-CMD conjugate (SGP-CMD) had a strong protective effect against *Salmonella* infection. A turnover experiment in mice administered with radiolabelled SGP-CMD showed that SGP-CMD was more slowly absorbed into the blood and thus remained longer in the intestinal tract than SGP. SGP-CMD itself did not influence the production of TNF- α , IL-1 β or NO₂ by macrophages, although it suppressed that of TNF- α and NO₂ in zymosan-treated macrophages, suggesting no causative effects of inflammation in SGP-CMD. SGP-CMD is potential useful as a food ingredient with a preventive effect on *Salmonella* infection.

Keywords: sialylglycopeptide- conjugate, *Salmonella enteritidis*, Caco-2 cells

*¹ NF Division Research & Development, Taiyo Kagaku Company

*² Department of Hygienic Chemistry, Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Poapolathep, A. * , Sugita-Konishi, Y., Phitsanu, T. * , Doi, K. * , Kumagai, S. * : **Placental and milk transmission of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice**

Toxicol., **44**, 111-3 (2004)

In order to investigate the transfer of nivalenol (NIV) and fusarenon-X (FX) from pregnant to fetal mice and from lactating to suckling mice. ³H-NIV or ³H-Fx was given p.o. to pregnant or lactating mice. Radioactivity was

detected in the whole fetal as well as the fetal liver and kidney, the levels being comparable to those of the maternal tissues. Radioactivity was also detected in the milk, and liver and kidney tissues taken from suckling mice of both $^3\text{H-NIV}$ or $^3\text{H-Fx}$ administered dams. HPLC analysis of fetal tissues homogenates from non-labeled FX-or NIV-administered pregnant mice revealed transmission of NIV to fetuses after administration of either toxin. In mice given the non-labeled FX, major and minor peaks of NIV and FX on HPLC were noted in suckling pup tissues homogenates. The results demonstrate that NIV transfers in unchanged form to fetal or suckling mice via placenta or milk, respectively, and that FX dose so mainly after metabolized to NIV in maternal body.

Keywords: nivalenol, fusarenon X, fetuses

*Department of Veterinary Public Health, University of Tokyo

Suigta-Konishi, Y., Kumagai, S*.: **Toxicity of mycotoxins related with head blight diseases in wheat and establishment of provisional standard for tolerable level of DON in wheat.**

Mycotoxins, 55, 49-53. (2005)

In Japan several pathogens are responsible for causing fusarium head blight in wheat. Most of these pathogens are *Fusarium* species; *Fusarium graminearum*, *F. avenaceum*, *F. culmorum*, *F. crookwellense*, *F. sporotrichioides*, *F. poae*, *F. tricinctum*, *F. acuminatum*, *F. equiseti*, *F. semitectum*, *F. kyushuense*, *Microdochium nivale* (formerly *F. nivale*). The principal toxins produced by these *Fusarium* species are trichothecenes, such as deoxynivalenol (DON), 3-acetyledoxynivalenol (3-ADON), 15-acetyledoxynivalenol (15-ADON), Diacetoxyscirpenol (DAS), nivalenol (NIV), fusarenon X (FX), T-2 toxin and Zearalenone (ZEA).

Among these toxins, DON, T-2 toxin and HT-2 toxin were evaluated at the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) in 2001. For DON, the provisional maximum tolerable daily intake (PMTDI) has been established as 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight per day, based on the results of a 2-year feeding study in mice. With the determination of PMTDI for DON, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan started a risk assessment of DON in cereals in 2001 and recommended a level of 1.1 mg/kg in unpolished wheat as a provisional standard in 2002.

This paper aims to introduce the toxicities of mycotoxins related with fusarium head blight and the grounds for setting a provisional standard.

Keywords: the provisional maximum tolerable daily intake, trichothecenes, a provisional standard

*Department of Veterinary Public Health, University of Tokyo

Nakanishi, I.*^{1,*2}, Kawashima, T.*^{1,*3}, Ohkubo, K.*²,

Kanazawa, H.*³, Inami, K.*³, Mochizuki, M.*³, Fukuhara, K., Okuda, H., Ozawa, T.*¹, Itoh, S.*⁴, Fukuzumi, S.*² and Ikota, H.*¹: **Electron-transfer mechanism in radical-scavenging reactions by a vitamin E model in a protic medium**

Org. Biomol. Chem., 3, 626-629 (2005)

The scavenging reaction of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical (DPPH \cdot) or galvinoxyl radical (GO \cdot) by a vitamin E model, 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-ol (**1H**), was significantly accelerated by the presence of $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ in de-aerated methanol (MeOH). Such an acceleration indicates that the radical-scavenging reaction of **1H** in MeOH proceeds via an electron transfer from **1H** to the radical, followed by a proton transfer, rather than the one-step hydrogen atom transfer which has been observed in acetonitrile (MeCN). A significant negative shift of the one-electron oxidation potential of **1H** in MeOH (0.63 V vs. SCE), due to strong solvation as compared to that in MeCN (0.97 V vs. SCE), may result in change of the radical-scavenging mechanisms between protic and aprotic media.

Keywords: vitamin E, ROS, antioxidant

*¹ National Institute of Radiological Sciences

*² Osaka University, CREST

*³ Kyoritsu University of Pharmacy

*⁴ Osaka City University

Murata, M.*¹, Ohnishi, S.*¹, Seike, K.*¹, Fukuhara, K., Miyata, N.*² and Kawanishi, S.*¹: **Oxidative DNA damage induced by carcinogenic dinitropyrenes in the presence of P450 reductase**

Chem. Res. Toxicol., 17, 1750-1756 (2004)

Nitropyrenes are widespread in the environment due to mainly diesel engine emissions. Dinitropyrenes (DNPs), especially 1,8-dinitropyrene (1,8-DNP) and 1,6-dinitropyrene (1,6-DNP) are much more potent mutagens than other nitropyrenes. The carcinogenicity of 1,8-DNP and 1,6-DNP are stronger than 1,3-dinitropyrene (1,3-DNP). It is considered that adduct formation after metabolic activation plays an important role in the expression of carcinogenicity of nitropyrenes. However, Djuric et al. [Cancer Lett., 1993] reported that oxidative DNA damage was also found as well as adduct formation in rats treated with 1,6-DNP. We investigated oxidative DNA damage by DNPs in the presence of NAD(P)H-cytochrome P450 reductase using ^{32}P -5'-end-labeled DNA. After P450 reductase treatment, DNPs induced Cu(II)-mediated DNA damage in the presence of NAD(P)H. The intensity of DNA damage by 1,8-DNP or 1,6-DNP was stronger than 1,3-DNP. We also examined synthetic 1-nitro-8-nitrosopyrene (1,8-NNOP) and 1-nitro-6-nitrosopyrene (1,6-NNOP) as one of the metabolites of 1,8-DNP and 1,6-DNP, respectively, to find that 1,8-NNOP and 1,6-NNOP induced Cu(II)-mediated DNA damage in the presence of NAD(P)H, but untreated DNPs did not. In both cases of

P450 reductase-treated DNPs and NNOPs, catalase and a Cu(I)-specific chelator attenuated DNA damage, indicating the involvement of H₂O₂ and Cu(I). Using a Clarke oxygen electrode, oxygen consumption by the reaction of NNOPs with NAD(P)H and Cu(II) was measured to find that NNOP was nonenzymatically reduced by NAD(P)H and that the addition of Cu(II) promoted the redox cycle. Therefore, these results suggest that DNPs are enzymatically reduced to NNOPs via nitro radical anion, and that NNOPs are further reduced nonenzymatically by NAD(P)H. Subsequently, autoxidation of nitro radical anion and reduced form of NNOP occurs, resulting in O₂⁻ generation and DNA damage. We conclude that oxidative DNA damage, in addition to DNA adduct formation, may play important roles in the carcinogenesis of DNPs via their metabolites.

Keywords: dinitropyrene, ROS

*¹ Mie University School of Medicine

*² Nagoya City University

Sera, N. *¹, Tokiwa, H. *², Utsumi, H. *³, Sasaki, S. *³, Fukuhara, K. and Miyata, N. *⁴ : **Association between Chemical properties and oxidative damage due to nitrophenanthrenes and their related compounds in primary rat hepatocytes**

Polycycl. Aromat. Comp., **24**, 487-500 (2004)

Nitrated derivatives of phenanthrene, azaphenanthrene and their N-oxides were synthesized, and their chemical properties, LUMO energy, the first and second reduction potentials, and dihedral angle of nitro groups were investigated. On orientation of 22 nitrophenanthrenes (NPhs), and 19 nitroazaphenanthrenes (NAPhs) containing their N-oxides (NPhOs). NPhs and NAPhs substituted at positions 2, 3, 6, and 7 were almost perpendicular. On the other hand, primary rat hepatocytes prepared from SD rats efficiently induced 8-oxodeoxyguanine (8-oxo-Gua) of 4-nitroquinoline N-oxide (4-NQO), a mutagen and carcinogen. 8-oxo-Gua formed due to oxidative damage was dose dependent at levels from 1.0 to 5.0 nM of 4-NQO. 8-oxo-Gua formation of NPhs and NAPhs in primary rat hepatocytes was determined, and the results significantly correlated with the first reduction potentials ($r=0.906$) and LUMO energy ($r=0.874$) of these derivatives. It was concluded that the nitro group of Phs and APhs were metabolized by the NADPH-cytochrome p450 enzyme in primary rat hepatocytes, and a radical anion of NPhs was induced. Finally, the hydroxyl radicals induced promoted hydroxylation at the 8-position of the guanine residue. It was found that these metabolic pathways were closely associated with the first reduction potentials, and the LUMO energy of NPhs and NAPhs, as well as 8-oxo-Gua formation were related to these chemical properties.

Keywords: nitrophenanthrenes, nitroazaphenanthrenes, 8-oxodeoxyguanosine

*¹ Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

*² Kyushu Women's University

*³ Kyusyu University

*⁴ Nagoya City University

Nakanishi, I. *^{1,2}, Kawashima, T. *^{1,3}, Fuikuhara, K., Kanazawa, H. *³, Okuda, H., Fukuzumi, S. *², Ozawa, T. *¹ and Ikota, N. *¹ : **Water-accelerated radical-scavenging reaction of (+)-catechin in an aprotic medium**

ITE Lett. Batt. New Tech. Med., **5**, 585-588 (2004)

Scavenging reaction of galvinoxyl radical (GO[•]) by (+)-catechin (1H₂) in deaerated acetonitrile (MeCN), which is reported to proceed via an electron transfer from 1H₂ to GO[•] to produce 1H₂^{•+} and GO⁻ followed by proton transfer, was significantly accelerated by addition of H₂O. The strong solvation of H₂O to 1H₂^{•+} may result in the largely negative shift of the one-electron oxidation potential of 1H₂, resulting in the acceleration of the initial electron-transfer oxidation of 1H₂ by GO[•].

Keywords: catechin, ROS, antioxidant

*¹ National Institute of Radiological Sciences

*² Osaka University, CREST

*³ Kyoritsu University of Pharmacy

Nakanishi, I. *^{1,2}, Matsumoto, S. *³, Ohkubo, K. *², Fukuhara, K., Okuda, H., Inami, K. *⁴, Mochizuki, M. *⁴, Ozawa, T. *¹, Itoh, S. *⁵, Fukuzumi, S. *², Ikota, N. *¹ : **EPR study on stable magnesium complexes of phenoxyl radicals derived from a vitamin E model and its deuterated derivatives**

Bull. Chem. Soc. Jpn., **77**, 1741-1744 (2004)

The phenoxyl radical 1[•], generated by the reaction of a vitamin E model, 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-ol (1H), with 2,2-bis(4-*tert*-octylphenyl)-1-picrylhydrazyl (DOPPH[•]), was significantly stabilized by complex formation with Mg²⁺ in deaerated acetonitrile at 298 K. The assignments of the hyperfine coupling constants (hfc) obtained by computer simulations of the observed EPR spectrum of the Mg²⁺ complex of 1[•] (Mg²⁺-1[•]), were carried out using three deuterated isotopomers of 1[•], i.e., 5-CD₃-1[•], 7-CD₃-1[•], and 8-CD₃-1[•], where a methyl group at the C5, C7, or C8 position is replaced by a CD₃ group, respectively. The decreased spin density of the benzene ring in the Mg²⁺-1[•] complex indicates that delocalization of the unpaired electron in 1[•] into Mg²⁺ by complexation between Mg²⁺ and 1[•] results in the enhanced stability of 1[•] in the presence of Mg²⁺.

*¹ National Institute of Radiological Sciences

*² Osaka University, CREST

*³ Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

*⁴ Kyoritsu University of Pharmacy

*⁵ Osaka City University

Kurihara, M., Rouf, A. S. S., Kansui, H., Kagechika, H. *¹, Okuda, H., Miyata, N. *² : **Design and Synthesis of**

Cyclic Urea Compounds: A Pharmacological Study for Retinoidal Activity

Bioorg. Med. Chem. Lett., **14**, 4131-4134 (2004)

Retinoids are natural and synthetic analogues of all-trans retinoic acid (ATRA). Cancer and other serious hyperproliferative diseases are attractive therapeutic targets for retinoids. We report here the design and synthesis of novel cyclic urea compounds with retinoidal activity. YR105 exhibited potent differentiation-inducing ability toward human promyelocytic leukemia HL-60 cells at the concentration of 10^{-9} M: its potency was almost equal to that of the native ligand, all-trans retinoic acid.

Keywords: retinoids, YR105, differentiation-inducing

*¹ University of Tokyo

*² Nagoya City University

Tanaka, M.^{*1}, Demizu, Y.^{*1}, Doi, M.^{*2}, Kurihara, M., Suemune, H.^{*1} : **Chiral Centers in the Side Chains of α -Amino Acids Control the Helical Screw Sense of Peptides**

Angew. Chem. Int. Ed., **43**, 5360-5363(2004)

The screw sense of 3_{10} - and α -helices formed by the oligopeptides **1**, which have no α -carbon chiral centers, is controlled by the chiral centers in their side chains. These results imply that just the side chain chiral centers of isoleucine and threonine would affect the secondary structure of their oligopeptides.

Keywords: peptide, helical screw sense, chiral center

*¹ University of Kyushu

*² Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Saito, N.^{*1}, Sahara, Y.^{*1,*2}, Kurihara, M., Fujishima, T.^{*1,*3}, Honzawa, S.^{*1}, Takayanagi, H.^{*4}, Kozono, T.^{*4}, Matsumoto, M.^{*4}, Ohmori, M.^{*4}, Miyata, N.^{*5}, Takayama, H.^{*1}, Kittaka, A.^{*1} : **Design and Efficient Synthesis of 2 α -(w-Hydroxyalkoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ Analogues, Including 2-*epi*-ED-71 and Their 20-Epipimers with HL-60 Cell Differentiation Activity**

J. Org. Chem., **69**, 7463-7471(2004)

A concise and efficient synthetic approach to 2 α -(omega-hydroxyalkoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (4a-c), including 2-*epi*-ED-71, was developed starting from D-glucose as a chiral template for the construction of the 2 α -modified A-ring precursors (11a-c). It was found that the best ligand for the bovine thymus vitamin D receptor (VDR) in this series is **4b**, which has 1.8 times greater binding affinity for the bovine thymus VDR than that of the natural hormone **1**. Interestingly, potency in the induction of HL-60 cell differentiation for **4a-c** was almost the same or weaker than that of **1** despite the strong binding affinity for the VDR. Next, we were interested in the "double modification" of **1** based on **4a-c** with C20-epimerization, affording 2 α -(omega-hydroxyalkoxy)-20-*epi*-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (20-*epi*-4a-c). All three 2 α -substituted 20-*epi* analogues of **1** (20-*epi*-4a-

c) exhibited stronger binding affinities for the VDR, and their conformations in the ligand binding domain of VDR were analyzed by molecular modeling. Double-modified analogues of 20-*epi*-4a-c showed marked HL-60 cell differentiation activity, and 20-*epi*-4a possesses an activity 58-fold higher than that of the natural hormone **1**.

Keywords: HL-60 cell differentiation activity, vitamin D₃, VDR

*¹ Teikyo University

*² Kobe Pharmaceutical University

*³ Tokushima Bunri University, Shido, Kagawa

*⁴ Chugai Pharmaceutical co., Ltd.

*⁵ Nagoya City University

Fujishima, T.^{*}, Kittaka, A.^{*}, Kurihara, M., Saito, N.^{*}, Honzawa, S.^{*}, Kishimoto, S.^{*}, Sugiura, T.^{*}, Waku, K.^{*}, Takayama, H.^{*} : **2, 2-Functionlized Analogues of 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃, The Potent Inducers of Cell Differentiation**

J. Steroid Biochem. Mol. Biol., **89-90**, 89-92 (2004)

All four possible A-ring stereoisomers of 2,2-dimethyl-1,25-dihydroxyvitamin D₃ (**4**) were designed and convergently synthesized. Nine-step conversion of methyl hydroxypivalate **6** provided the desired A-ring enyne synthon (**13a,b**) in good overall yield. Cross-coupling reaction of the A-ring synthon **13a,b** with the CD-ring portion in the presence of palladium catalyst, followed by deprotection, gave the vitamin analogues (**4a-d**). We also synthesized four stereoisomers of 2,2-ethano-1,25-dihydroxyvitamin D₃ (**5**), as novel spiro-ring analogues having cyclopropane fused at the C2 position. Biological potencies of the synthesized compounds were assessed in terms of the vitamin D receptor (VDR) binding affinity, as well as the HL-60 cell differentiation-inducing activity. The 2,2-ethano analogue **5a** showed a comparable activity to the natural hormone **1**, while the 2,2-dimethyl analogue **4a** exhibited one-third of the activity of **1** in cell differentiation, with the reduced VDR binding affinity.

Keywords: vitamins, hormones, receptors, chemical synthesis

* Teikyo University

Kurihara, M., Sato, Y., Hakamata, W., Okuda, H., Demizu, Y.^{*1}, Anan, K.^{*1}, Takano, Y.^{*1}, Oba, M.^{*1}, Doi, M.^{*2}, Tanaka, M.^{*1}, Suemune, H.^{*1} : **Computational Study on Conformation of Oligopeptides Controlled by Side Chain Chiralities of α -Amino Acids**

Peptide Science **2003**, 297-298 (2004)

We have studied conformational analysis of oligopeptides containing chiral α,α -disubstituted α -amino acids to predict the helical screw sense of 3_{10} -helix. Here we report that computational simulation using conformational search calculations could predict the helical screw sense of oligopeptides which have side-chain chiral centers of α -amino acids.

Keywords: α,α -disubstituted α -amino acid, 3_{10} -helix

*¹ University of Kyushu

*² Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Tanaka, M. *¹, Demizu, Y. *^{1,2}, Anan, K. *¹, Kawabe, N. *¹, Takano, Y. *¹, Oba, M. *¹, Maruyama, T. *², Doi, M. *³, Kurihara, M., H. Suemune. *¹ : **Relationship between α -Amino Acid Chiral Center and Helical Secondary Structure of Its Oligopeptides**

Peptide Science 2003, 45-46 (2004)

Chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acids;(3S,4S)-1-amino-3,4-di(methoxy)cyclopentanecarboxylic acid was synthesized starting from dimethyl L-(+)-tartrate, and its homopeptides were prepared. The X-ray crystallographic analysis revealed that hexapeptide formed three (M) 3_{10} helices, and octapeptide formed a (M) α -helix in the crystal state.

Keywords: α,α -disubstituted α -amino acids, oligopeptide, α -helix

*¹ University of Kyushu

*² Tokushima Bunri University, Shido, Kagawa

*³ Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Hakamata, W., Muroi, M. *¹, Nishio, T. *², Oku, T. *², Takatsuki, A. *¹ : **Recognition Properties of processing α -Glucosidase I and α -Glucosidase II.**

Journal of Carbohydrate Chemistry, 23, 27-39 (2004)

All four possible monodeoxy derivatives of *p*-nitrophenyl α -D-glucopyranoside (PNP Glc) and 1-amino-2, 6-anhydro-1-deoxy-D-glycero-D-ido-heptitol derivatives were prepared and used as substrates and inhibitors of rat liver processing α -glucosidases. α -Glucosidase II hydrolyzed the 2-deoxy derivative of PNP Glc (1); the hydrolysis of 1 was more rapid than that of PNP Glc. These results indicate that the presence of a C-2 hydroxyl group is not essential for the action of α -glucosidase II. In contrast, PNP Glc and all of the deoxy derivatives of PNP Glc 1-4 inhibited α -glucosidase I. These results indicate that α -glucosidase I does not necessarily need all of the hydroxyl groups of the glycon moiety for binding to the enzyme. 2, 6-Anhydro-1-benzamide-D-glycero-D-ido-heptitol (11), with a terminal phenyl group, inhibited α -glucosidase I and α -glucosidase II. Both α -glucosidase I and II were showed the same aglycon specificities. When probes 5-12 were assayed for their ability to inhibit processing by α -glucosidases at the cellular level, no effects on glycoprotein processing were observed.

Keywords: glucosidase, substrate specificity

*¹ 理化学研究所

*² 日本大学

Ogawa, M. *, Nishio, T. *, Hakamata, W., Matsuishi, Y. *, Hoshino, S. *, Kondo, A. *, Kitagawa, M. *, Kawachi, R. *, Oku, T. * : **Substrate Hydroxy Groups are involved in the ionization of catalytic carboxy groups of *Aspergillus***

niger.

Journal of Applied Glycoscience, 51, 9-14, (2004).

Kinetic studies on hydrolysis of the substrates *p*-nitrophenyl α -D-glucopyranoside (Glc α -O-pNP), Me β -D-maltoside (Mal β -O-Me), and their 2- or 3-deoxy analogs, were conducted to investigate the interaction between sugar hydroxyl groups and catalytic carboxyl groups of *Aspergillus niger* α -glucosidase (ANGase). Optimal pH value for the reaction between the enzyme and Glc α -O-pNP (pH 4.4) was different than that for both its 2- and 3-deoxy analogs (pH 5.6), suggesting that ionization of two catalytic carboxyl groups of ANGase is affected by glycon OH-2 and -3 groups on Glc α -O-pNP. Through hydrolysis of the glycosides we elucidated pKe and pKes for each carboxyl group of the enzyme using Dixon-Webb semi-log plots. The pKe and pKes values were different for Glc α -O-pNP, but identical for the 2- and 3-deoxy analogs. Similar results were obtained in the reaction involving Mal β -O-Me and its 2-deoxy analog as substrates, indicating that the glycon OH-2 and -3 groups of the glucoside are intimately involved in the ionization of two catalytic carboxyl groups of ANGase, while aglycon hydroxyl groups do not appear essential for the ionization of the carboxyl groups.

Keywords: glucosidase, catalytic site

* 日本大学

Suruga, K. *¹, Murakami, K. *¹, Taniyama, Y. *¹, Hama, T. *¹, Chida, H. *¹, Satoh, T. *², Yamada, S. *³, Hakamata, W., Kawachi, R. *¹, Isogai, Y. *⁴, Nishio, T. *¹ and Oku, T. *¹ : **A novel microperoxidase activity: methyl viologen-linked nitrite reducing activity of microperoxidase.**

Biochemical and Biophysical Research Communications, 315, 815-822, (2004)

To investigate the nitrite reducing activity of microperoxidases (mps) in the presence of Me viologen and dithionite, the fragments C14-K22 (mp9), V11-L32 (mp22), and G1-M65 (mp65) contg. heme were prep'd. by enzymic hydrolysis of com. equine heart cytochrome c (Cyt c), in which His is axially coordinated to heme iron, and acts as its fifth ligand. The nitrite reducing activity of mps was measured under anaerobic condition, and the nitrite reducing activity of mps increased with the cutting of the peptide chain. The activity of the shortest nonapeptide mp9 was .apprx.120-fold that of Cyt c (104 amino acid residues) and 3.2-fold that of nitrite reductase (EC 1.7.7.1) from *Escherichia coli*. In the nitrite redn. by mp, nitrite was completely reduced to ammonia. The authors presumed that ferrous mps reduced NO₂ to NO by donating one electron, the NO was completely reduced to NH₄⁺ under anaerobic condition via ferrous-NO complexes as a reaction intermediate using visible spectra and ESR spectra, and this overall reaction was a 6-electron and 8-proton redn. Sepharose-immobilized mp9 had a nitrite reducing activity similar to that of mp9 in soln., and

the resin retained the activity after five uses and even 1-yr storage. The mp will be able to use as a substitute for nitrite reductase.

Keywords: cytochrome, microperoxidase, ESR

*¹ 日本大学

*² 高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所

*³ 理化学研究所 播磨研究所

*⁴ 理化学研究所

Saeki, M., Saito, Y., Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., Ohno, A., Ozawa, S., Ueno, K.^{*1}, Kamakura, S.^{*1}, Kamatani, N.^{*2}, Komamura, K.^{*1}, Kitakaze, M.^{*1} and Sawada, J. : **Single nucleotide polymorphisms and haplotype frequencies of UGT2B4 and UGT2B7 in a Japanese population**

Drug Metab. Dispos., **32**, 1048-1054 (2004)

Both UDP-glucuronosyltransferase 2B4 (UGT2B4) and UGT2B7 are expressed mainly in the human liver and have several overlapping substrates. To identify novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and haplotypes in a Japanese population, the enhancer/promoter regions, all the exons, and the surrounding intronic regions of UGT2B4 and UGT2B7 were sequenced from 136 Japanese individuals. We found 16 and 21 polymorphisms, including 10 and 4 novel ones in UGT2B4 and UGT2B7, respectively. The novel nonsynonymous SNPs were 1364A>G (K455R) and 1531T>C (C511R) in UGT2B4 and 1192G> A (D398N) in UGT2B7. From linkage disequilibrium analysis, several SNPs in UGT2B7 were found to be highly linked with each other. Haplotype analysis was separately performed for the two genes. In UGT2B4, we unambiguously determined 8 haplotypes and inferred an additional 12 haplotypes. In UGT2B7, five haplotypes were unambiguously assigned and an additional eight haplotypes were inferred. The haplotype structure of UGT2B7 was more diverse than that of UGT2B4 in terms of the number of frequent SNPs. In addition, ethnic differences in the UGT2B4^{*2} and UGT2B7^{*2} haplotypes between the Japanese and the Caucasian and/or African populations were found. Our findings provide fundamental and useful information for genotyping UGT2B4 and UGT2B7 in the Japanese, and probably other populations.

Keywords: single nucleotide polymorphism, UDP-glucuronosyltransferase, haplotype

*¹ 国立循環器病センター

*² 東京女子医科大学

Itoda, M., Saito, Y., Maekawa, K., Hichiya, H., Komamura, K.^{*1}, Kamakura, S.^{*1}, Kitakaze, M.^{*1}, Tomoike, H.^{*1}, Ueno, K.^{*2}, Ozawa, S. and Sawada, J. : **Seven novel single nucleotide polymorphisms in the human SLC22A1 gene encoding organic cation transporter 1 (OCT1)**

Drug Metab. Pharmacokinet., **19**, 308-312 (2004)

Twenty genetic variations, including seven novel ones,

were found in the human SLC22A1 gene, which encodes organic cation transporter 1, from 116 Japanese individuals. The novel variations were as follows: -94C>A in the 5'-untranslated region (A of the translation start codon is numbered +1 in the cDNA sequence), 350C>T, IVS1-35T>C, 561G>A, IVS6+75C>G, IVS8+108A>G, and 1671_1673delATG. The frequencies were 0.082 for IVS1-35T>C, 0.022 for IVS6+75C>G, 0.009 for 561G>A, and 0.004 for the other 4 variations. Among them, 350C>T resulted in the amino acid substitution Pro117Leu, which is located in the large extracellular loop between transmembrane domains 1 and 2. Also, we detected the four previously reported nonsynonymous variations, 123C>G (Phe41Leu), 480C>G (Phe160Leu), 1022C>T (Pro341Leu), and 1222A>G (Met408Val) with frequencies of 0.004, 0.086, 0.168, and 0.810, respectively.

Keywords: single nucleotide polymorphism, organic cation receptor, Japanese

*¹ 国立循環器病センター

*² 新潟薬科大学

Fukushima-Uesaka, H., Sai, K., Maekawa, K., Koyano, S., Kaniwa, N., Ozawa, S., Kawamoto, M.^{*1}, Kamatani, N.^{*1}, Komamura, K.^{*2}, Kamakura, S.^{*2}, Kitakaze, M.^{*2}, Tomoike, H.^{*2}, Ueno, K.^{*3}, Minami, H.^{*4}, Ohtsu, A.^{*4}, Shirao, K.^{*4}, Yoshida, T.^{*4}, Saijo, N.^{*4}, Saito, Y. and Sawada, J. : **Genetic variations of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population**

Drug Metab. Pharmacokinet., **19**, 320-326 (2004)

Aryl hydrocarbon receptor (AhR), encoded by the AHR gene, is a transcriptional factor that induces various drug metabolizing enzymes in response to diverse endogenous and exogenous ligands. In order to identify genetic variations of the AHR gene, genomic DNA from 242 Japanese individuals was sequenced. We identified 32 single nucleotide variations, including 25 novel ones [7 were in the coding exons, 7 in the introns, 1 in the 5'-untranslated region (UTR), 5 in the 3'-UTR, 2 in the 5'-flanking region, and 3 in the 3'-flanking region] and a GGGGC repeat polymorphism (a novel microsatellite marker) in the promoter region. The novel nonsynonymous variations were 50A>C (Lys17Thr), 1202A>G (Lys401Arg), 1459A>G (Asn487Asp), and 1541T>C (Ile514Thr). The allele frequencies were 0.010 for 1459A>G (Asn487Asp) and 0.002 for the other 3 variations. Also detected in this analysis was the known nonsynonymous single nucleotide polymorphism 1661G>A (Arg554Lys) at a 0.444 frequency.

Keywords: single nucleotide polymorphism, aryl hydrocarbon receptor, Japanese

*¹ 東京女子医科大学

*² 国立循環器病センター

*³ 新潟薬科大学

*⁴ 国立がんセンター

Soyama, A., Saito, Y., Hanioka, N.^{*1}, Maekawa, K., Komamura, K.^{*2}, Kamakura, S.^{*2}, Kitakaze, M.^{*2}, Tomoike, H.^{*2}, Ueno, K.^{*3}, Goto, Y.^{*4}, Kimura, H.^{*4}, Katoh, M.^{*4}, Sugai, K.^{*4}, Saitoh, O.^{*4}, Kawai, M.^{*4}, Ohnuma, T.^{*4}, Ohtsuki, T.^{*4}, Suzuki, C.^{*4}, Minami, N.^{*4}, Kamatani, N.^{*5}, Ozawa, S. and Sawada, J. : **Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of *CYP1A2* in a Japanese population**

Drug Metab. Pharmacokinet., 20, 24-33 (2005)

In order to identify genetic polymorphisms and haplotype frequencies of *CYP1A2* in a Japanese population, the enhancer and promoter regions, all the exons with their surrounding introns, and intron 1 were sequenced from genomic DNA from 250 Japanese subjects. Thirty-three polymorphisms were found, including 13 novel ones: 2 in the enhancer region, 5 in the exons, and 6 in the introns. The most common single nucleotide polymorphism (SNP) was -163C>A (*CYP1A2** *1F* allele) with a 0.628 frequency. In addition to six previously reported non-synonymous SNPs, three novel ones, 125C>G (P42R), 1130G>A (R377Q), and 1367G>A (R456H), were found with frequencies of 0.002, 0.002, and 0.004, respectively. Based on linkage disequilibrium analysis, the *CYP1A2* gene was analyzed as one haplotype block. Using the 33 detected polymorphisms, 14 haplotypes were unambiguously identified, and 17 haplotypes were inferred by aid of an expectation-maximization-based program. Among them, the second major haplotype *CYP1A2** *1L* is composed of -3860G>A (* *1C* allele), -2467delT (* *1D* allele), and -163C>A (* *1F* allele). Network analysis suggested that relatively rare haplotypes were derived from three major haplotypes, * *1A*, * *1M*, and * *1N* in most cases. Our findings provide fundamental and useful information for genotyping *CYP1A2* in the Japanese, and probably Asian populations. Keywords: single nucleotide polymorphism, cytochrome P450, haplotype

*1 岡山大学薬学部

*2 国立循環器病センター

*3 新潟薬科大学

*4 国立精神・神経センター

*5 東京女子医科大学

Koyano, S., Saito, Y., Sai, K., Kurose, K., Ozawa, S., Nakajima, T.^{*1}, Matsumoto, K.^{*1}, Saito, H.^{*1}, Shirao, K.^{*2}, Yoshida, T.^{*2}, Minami, H.^{*2}, Ohtsu, A.^{*2}, Saijo, N.^{*2} and Sawada, J. : **Novel genetic polymorphisms in the *NR3C1* (glucocorticoid receptor) gene in a Japanese population**

Drug Metab. Pharmacokinet., 20, 79-84 (2005)

Glucocorticoid receptor, encoded by *NR3C1*, is a transcriptional regulator of many drug metabolizing enzymes and anti-inflammatory molecules. In order to identify genetic variations of the *NR3C1* gene, genomic DNA from 265 Japanese individuals was sequenced. Fifty

genetic polymorphisms were identified, including 32 novel ones [3 were in coding exons, 17 in the introns, 4 in the 5'-untranslated region (UTR), and 8 in the 5'-flanking region]. The novel nonsynonymous variation was 420G>T (Lys140Asn), and the allele frequency was 0.004. We did not detect any nonsynonymous polymorphism reported previously in other races, including a relatively frequent SNP Asn363Ser found in Caucasians and African-Americans. Thus, ethnic differences between Japanese and other races are suggested to exist in *NR3C1*.

Keywords: single nucleotide polymorphism, glucocorticoid receptor, Japanese

*1 国立成育医療センター

*2 国立がんセンター

Saeki, M., Saito, Y., Jinno, H., Sai, K., Kaniwa, N., Ozawa, S., Komamura, K.^{*1}, Kotake, T.^{*1}, Morishita, H.^{*1}, Kamakura, S.^{*1}, Kitakaze, M.^{*1}, Tomoike, H.^{*1}, Shirao, K.^{*2}, Minami, H.^{*2}, Ohtsu, A.^{*2}, Yoshida, T.^{*2}, Saijo, N.^{*2}, Kamatani, N.^{*3} and Sawada, J. : **Genetic polymorphisms of *UGT1A6* in a Japanese population**

Drug Metab. Pharmacokinet., 20, 85-90 (2005)

Thirteen single nucleotide polymorphisms (SNPs), including 6 novel ones, were found in exon 1 and its flanking region of UDP-glucuronosyltransferase (*UGT1A6*) from 195 Japanese subjects. Several novel SNPs were identified, including 269G>A (R90H), 279A>G (S93S), and 308C>A (S103X) in exon 1. Among these SNPs, 308C>A confers termination of translation at codon 103, resulting in the production of an immature protein that probably lacks enzymatic activity. The allele frequencies were 0.003 for all the 6 SNPs. In addition, the 3 known nonsynonymous SNPs were detected: 19T>G (S7A), 541A>G (T181A), and 552A>C (R184S) with frequencies of 0.226, 0.218, and 0.226, respectively. High linkage disequilibrium was observed among 19T>G (S7A), 315A>G (L105L), 541A>G (T181A), 552A>C (R184S), and IVS1+130G>T, as reported in Caucasian and African-American populations. Then, 11 haplotypes in *UGT1A6* were estimated. The novel nonsynonymous variant, 269A or 308A, was shown to be located on the same DNA strand together with 19G, 315G, 541G, 552C, and IVS1+130T. Our results provide fundamental and useful information for genotyping *UGT1A6* in the Japanese, and probably Asian populations. Keywords: single nucleotide polymorphism, UDP-glucuronosyltransferase, haplotype

*1 国立循環器病センター

*2 国立がんセンター

*3 東京女子医科大学

Saeki, M., Saito, Y., Jinno, H., Sai, K., Hachisuka, A., Kaniwa, N., Ozawa, S., Kawamoto, M.^{*1}, Kamatani, N.^{*1}, Shirao, K.^{*2}, Minami, H.^{*2}, Ohtsu, A.^{*2}, Yoshida, T.^{*2}, Saijo, N.^{*2}, Komamura, K.^{*3}, Kotake, T.^{*3}, Morishita, H.^{*3}, Kamakura, S.^{*3}, Kitakaze, M.^{*3}, Tomoike, H.^{*3}

and Sawada, J. : **Genetic Variations and Haplotypes of UGT1A4 in a Japanese Population.**

Drug Metab. Pharmacokinet., **20**, 144-151 (2005)

Nineteen genetic variations, including 11 novel ones, were found in exon 1 and its flanking region of the UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 gene from 256 Japanese subjects. These variations include 30G>A (P10P), 127delA (43fsX22; frame-shift from codon 43 resulting in the termination at the 22nd codon, codon 65), 175delG (59fsX6), 271C>T (R91C), 325A>G (R109G), and 357T>C (N119N) in exon 1, and IVS1+1G>T, in the following intron. Among them, 127delA and 175delG can confer early termination of translation, resulting in an immature protein that probably lacks enzymatic activity. Variation IVS1+1G>T is located at a splice donor site and thus may lead to aberrant splicing. Since we did not find any significant differences in the frequencies of all the variations among the three subject groups, the data were analyzed as one group. The allele frequencies of the novel variations were 0.002 for the nonsynonymous variations. In addition, the two known nonsynonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs), 31C>T (R11W) and 142T>G (L48V), were found at 0.012 and 0.129 frequencies, respectively. The SNP 70C>A (P24T), mostly linked with 142T>G (L48V) in German Caucasians, was not detected in this study. Sixteen haplotypes were identified or inferred, and some haplotypes were confirmed by cloning and sequencing. It was shown that most of 142T>G (L48V) was linked with -219C>T, -163G>A, 448T>C (L150L), 804G>A (P268P), and IVS1+43C>T, comprising haplotype *3a; haplotype *4a harbors 31C>T (R11W); 127delA (43fsX22) and 142T>G (L48V) were linked (haplotype *5a); 175delG (59fsX6) was linked with 325A>G (R109G) (*6a haplotype); and -219C>T, -163G>A, 142T>G (L48V), 271C>T (R91C), 448T>C (L150L), 804G>A (P268P), and IVS1+43C>T comprised haplotype *7a. Our results provide fundamental and useful information for genotyping UGT1A4 in the Japanese and probably Asian populations.

Keywords: single nucleotide polymorphism, UDP-glucuronosyltransferase, haplotype

*1 東京女子医科大学

*2 国立がんセンター

*3 国立循環器病センター

Fukushima-Uesaka, H., Maekawa, K., Ozawa, S., Komamura, K. *, Ueno, K. *, Shibakawa, M. *, Kamakura, S. *, Kitakaze, M. *, Tomoike, H. *, Saito, Y. and Sawada, J. : **Fourteen novel single nucleotide polymorphisms in the SLC22A2 gene encoding human organic cation transporter (OCT2)**

Drug Metab. Pharmacokinet., **19**, 239-244 (2004)

Thirty-three genetic variations including fourteen novel ones were found in the SLC22A2 gene from 116 Japanese individuals. The novel variations were as follows: 596C>T,

602C>T, IVS5+20A>G, IVS5-84_-83insG, IVS6+30T>C, IVS6+146G>T, IVS6+179G>T, IVS6-16delT, 1920G>A, 2153G>A, 2157C>T, 2306T>C, 2342+5T>C (the last nucleotide number of mRNA + the position in the 3'-flanking region) and 2342+127T>C. Six variations were located in the exons, four of which were in the 3'-untranslated region (3'-UTR) of exon 11; six were in the introns; and two were in the 3'-flanking region. The frequencies were 0.802 for IVS5-84_-83insG, 0.013 for 602C>T, 0.009 for 596C>T, and 0.004 for the other 11 variations. Among them, 596C>T and 602C>T resulted in amino acid substitutions (Thr199Ile and Thr201Met, respectively).

Keywords: SLC22A2 (OCT2), nonsynonymous alteration, novel SNP

*国立循環器病センター

Nakamura, R., Okunuki, H., Ishida, S., Saito, Y., Teshima, R. and Sawada, J. : **Gene expression profiling of dexamethasone-treated RBL-2H3 cells: induction of anti-inflammatory molecules**

Immunol Lett., **98**, 272-279 (2005)

Glucocorticoids are well known for their anti-inflammatory effect through the regulation of gene expression in many types of immune cells, including mast cells. However, the genes that are involved in suppression of mast cell-mediated inflammation by glucocorticoids have not been fully identified. Therefore, we examined the dexamethasone (Dex)-responsive genes in RBL-2H3 mast cells using a high-density oligonucleotide microarray technique. Gene expression profiling revealed that the antigen-induced up-regulation of pro-inflammatory factors, including monocyte chemoattractant protein-1, was markedly inhibited by 100 nM Dex. On the other hand, Dex treatment itself caused the substantial up-regulation of many genes, including phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT) and cytokine-inducible SH2-containing protein (CISH), in the mast cells. The expression of these two genes significantly increased 6 hours after Dex exposure and lasted for more than 24 hours. Considering that PNMT is the rate-determining enzyme in epinephrine synthesis and that CISH is a suppressor of cytokine signaling, these Dex-responsive genes may be potential anti-inflammatory factors. Thus, gene expression profiling suggested that Dex might exert its anti-inflammatory effect through two pathways in mast cells: the suppression and induction of potentially pro- and anti-inflammatory factors, respectively.

Keywords: mast cells, dexamethasone, DNA microarray

Takagi, K., Teshima, R., Okunuki, H., Itoh, S., Kawasaki, N., Kawanishi, T., Hayakawa, T., Kohno, Y. *¹, Urisu, A. *² and Sawada, J. : **Kinetic Analysis of Pepsin Digestion of Chicken Egg White Ovomucoid and Allergenic Potential of Pepsin Fragments**

Int. Arch. Allergy Immunol., **136**, 23-32 (2005)

Background: The allergenic potential of chicken egg white ovomucoid (OVM) is thought to depend on its stability to heat-treatment and digestion. Pepsin-digested fragments have been speculated to continue to exert an allergenic potential. We digested OVM in simulated gastric fluid (SGF) and examined the reactivity of the resulting fragments to IgE in sera from allergic patients. **Methods:** OVM was digested in SGF and subjected to SDS-PAGE. The detected fragments were then subjected to N-terminal sequencing and LC/MS/MS analysis to confirm the cleavage sites and partial amino acid sequences. The reactivity of the fragments to IgE antibodies in serum samples from patients allergic to egg white was then determined using Western blotting (n = 24). **Results:** The rate of OVM digestion depended on the pepsin /OVM ratio in the SGF. OVM was first cleaved near the end of the first domain, and the resulting fragments were then further digested into smaller fragments. In the Western blot analysis, 93% of the OVM-reactive sera also bound to the 23.5 to 28.5 kDa fragments, and 21% reacted with the smaller 7 kDa and 4.5 kDa fragments. **Conclusion:** When the digestion of OVM in SGF was kinetically analyzed, 21% of the examined patients retained their IgE binding capacity to the small 4.5 kDa fragment. Patients with a positive reaction to this small peptide fragment were thought to be unlikely to outgrow their egg white allergy. The combination of SGF-digestibility studies and human IgE binding experiments seems to be useful for the elucidation and diagnosis of the allergenicity potential of OVM.

Keywords: ovomucoid, digestion, human serum IgE

*1 千葉大学

*2 藤田保健衛生大学

Sato, Y.*¹, Teshima, R., Nakamura, R., Takagi, K., Sasaki, N.*², Sawada, J. and Kitani S.*³ : **Canine mast cell activation via human IgG1 and IgG4**

Int. Arch. Allergy Immunol., **135**, 154-160 (2004)

Background: We have reported that canine mastocytoma-derived CM-MC cells are activated via canine IgG and express a high-affinity IgG receptor (canine FcγRI). The predicted amino acid sequence of the canine FcγRI alpha subunit was found to be 72% similar to that of humans. These results suggest that canine FcγRI have binding activity with human IgG and led us to investigate CM-MC activation via canine FcγRI and human IgG. **Method:** The binding of human IgG to canine FcγRI was examined by flow cytometry using FITC-conjugated human IgG. $[Ca^{2+}]_i$ increase or histamine release via canine FcγRI and the four human IgG subclasses was measured following aggregation of IgG-bound FcγRIs by anti-human IgG. To determine the binding activity of canine FcγRI with human IgG1 or IgG3, the displacement

of ¹²⁵I-labeled canine IgG from canine FcγRI was examined by unlabeled human IgG1 or IgG3. **Results:** The fluorescence intensity of CM-MC cells was markedly (about 50 times) elevated by incubation with FITC-human IgG compared with the fluorescence of the control cells. A significant (p < 0.01) calcium response and histamine release were observed following aggregation of canine FcγRIs bound with human IgG1 or IgG4. ¹²⁵I-labeled canine IgG was displaced from canine FcγRI by preincubation with unlabeled total human IgG or human IgG1 dose-dependently, whereas no displacement was detected by preincubation with human IgG3. **Conclusions:** Canine FcγRI possesses a significant binding activity with human IgG1 or IgG4, while IgG2 or IgG3 did not significantly react with canine FcγRI on CM-MC cells.

Keywords: mast cells, IgG receptor, degranulation

*1 東京大学医学部

*2 東京大学農学部

*3 東京海洋大学

Okunuki, H., Teshima, R., Sato, Y., Nakamura, R., Akiyama, H., Maitani, T. and Sawada, J. : **The hyperresponsiveness of W/W(v) mice to oral sensitization is associated with a decrease in TCRγδ-T cells.**

Biol. Pharm. Bull., **28**, 584-590 (2005)

We have already reported that WBB6F1-W/W(v) (W/W(v)) mice, which have mutations in the c-kit gene, are highly susceptible to oral sensitization, and that the proportion of TCRγδ-T cells among the intraepithelial lymphocytes (IELs) (γδ-IELs) of W/W(v) is much lower than in congenic wild-type (+/+) mice. In this study we examined an inhibitory role of γδ-IELs in oral sensitization using two different methods. First, wild-type (+/+) mice were sensitized by oral administration of 1.0 mg ovalbumin (OVA) by gavage every day for 9 weeks after anti-TCRγδ antibody treatment 4 times. The treatment resulted in an enhanced OVA-specific IgG1 antibody production, active systemic anaphylaxis (ASA), and Th2-dominant cytokine production. Next, W/W(v) mice whose bone marrow cells were reconstituted from C57BL/6J mice for 5 months were sensitized by oral administration of OVA. The OVA-specific IgG1 antibody titer in the bone marrow-reconstituted W/W(v) mice was neither significantly enhanced, nor ASA was induced. The proportion of γδ-IELs in the reconstituted mice was much higher than that in the untreated W/W(v) mice. The above findings suggest that the decrease or increase in number of γδ-IELs enhances or decreases oral sensitization respectively. These results show that γδ-IELs have an important role in the oral tolerance to food antigens.

Keywords: food allergy, γδ-T cells, flow cytometry

Suzuki, A.* , Suzuki, R.* , Furuno, T.* , Teshima, R. and Nakanishi, M.* : **N-cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites.** *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 1891-1894.(2004)

Communication between nerves and mast cells is a prototypic demonstration of neuro-immune interaction. Numerous studies have shown that the stimulation of nerves (or addition of neurotransmitters) can evoke activation of mast cells, and that mast cell-derived mediators can influence neuronal activity. However, the molecules involved in the membrane-membrane contacts between nerves and mast cells are still unknown. Here, we used an in vitro co-culture approach comprising interaction between immune (bone marrow-derived mast cell, BMMC) and nerve cells (superior cervical ganglia, SCG). The experiments showed clearly that the nerve-mast cell communication was supported by synapse-like structure and that N-cadherin, not E-cadherin, played an essential role in the synapse-like structure. In addition, we found that the synapse-like structure was assisted by clustering of beta-catenin to N-cadherin.

Keywords: neuro-immune interaction, mast cells, N-cadherin

*名古屋市立大学薬学部

Shinozaki, Y., Koizumi, S., Ishida, S., Sawada, J., Ohno, Y. and Inoue, K. : **Cytoprotection against oxidative stress-induced damage of astrocytes by extracellular ATP via P2Y1 receptors** *Glia.*, **49**, 288-300 (2005)

Oxidative stress is the main cause of neuronal damage in traumatic brain injury, hypoxia/reperfusion injury, and neurodegenerative disorders. Although extracellular nucleosides, especially adenosine, are well known to protect against neuronal damage in such pathological conditions, the effects of these nucleosides or nucleotides on glial cell damage remain largely unknown. We report that ATP but not adenosine protects against the cell death of cultured astrocytes induced by hydrogen peroxide (H₂O₂). ATP ameliorated the H₂O₂-induced decrease in cell viability of astrocytes in an incubation time- and concentration-dependent fashion. Protection by ATP was inhibited by P2 receptor antagonists and was mimicked by P2Y1 receptor agonists but not by adenosine. The expressions of P2Y1 mRNAs and functional P2Y1 receptors in astrocytes were confirmed. Thus, ATP, acting on P2Y1 receptors in astrocytes, showed a protective action against H₂O₂. The astrocytic protection by the P2Y1 receptor agonist 2-methylthio-ADP was inhibited by an intracellular Ca²⁺ chelator and a blocker of phospholipase C, indicating the involvement of intracellular signals mediated by Gq/11-coupled P2Y1 receptors. The ATP-induced protection was inhibited by cycloheximide, a protein synthesis inhibitor, and it took more than 12 h for the onset of the protective action. In

the DNA microarray analysis, ATP induced a dramatic upregulation of various oxidoreductase genes. Taken together, ATP acts on P2Y1 receptors coupled to Gq/11, resulting in the upregulation of oxidoreductase genes, leading to the protection of astrocytes against H₂O₂.

Keywords: ATP, P2Y1 receptors, oxidative stress

Kawamura, M.* , Gachet, C.* , Inoue, K. and Kato, F.* : **Direct excitation of inhibitory interneurons by extracellular ATP mediated by P2Y1 receptors in the hippocampal slice**

J. Neurosci., **24**, 10835-10845 (2004)

ATP is an important cell-to-cell signaling molecule mediating the interactions between astrocytes and neurons in the CNS. In the hippocampal slices, ATP suppresses excitatory transmission mostly through activation of adenosine A1 receptors, because the ectoenzyme activity for the extracellular breakdown of ATP to adenosine is high in slice preparations in contrast to culture environments. Because the hippocampus is also rich in the expression of P2 receptors activated specifically by ATP, we examined whether ATP modulates neuronal excitability in the acute slice preparations independently of adenosine receptors. Although ATP decreased the frequency of spontaneously occurring EPSCs in the CA3 pyramidal neurons through activation of adenosine A1 receptors, ATP concurrently increased the frequency of IPSCs in a manner dependent on action potential generation. This effect was mediated by P2Y1 receptors because (1) 2-methylthio-ATP (2meSATP) was the most potent agonist, (2) 2'-deoxy-N⁶-methyladenosine-3',5'-bisphosphate diammonium (MRS2179) abolished this effect, and (3) this increase in IPSC frequency was not observed in the transgenic mice lacking P2Y1 receptor proteins. Application of 2meSATP elicited MRS2179-sensitive time- and voltage-dependent inward currents in the interneurons, which depolarized the cell to firing threshold. Also, it increased [Ca²⁺]_i in both astrocytes and interneurons, but, unlike the former effect, the latter was entirely dependent on Ca²⁺ entry. Thus, in hippocampal slices, in addition to activating A1 receptors of the excitatory terminals after being converted to adenosine, ATP activates P2Y1 receptors in the interneurons, which is linked to activation of unidentified excitatory conductance, through mechanisms distinct from those in the astrocytes.

Keywords: A1 receptor, adenosine, CA3

*慈恵医大・神経生理

Inoue, K.* , Denda, M.* , Tozaki, H., Fujishita, K., Koizumi, S. and Inoue, K. : **Characterization of multiple P2X receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes**

J. Invest. Dermatol., **124**, 56-63 (2005)

ATP-gated ion channels (P2X) are expressed in human

epidermis and cultured keratinocytes. The aim of this study was to characterize native P2X receptors in normal human epidermal keratinocytes (NHEK) using whole-cell patch clamp technique, RT-PCR, and determination of intracellular Ca^{2+} concentration ($[Ca^{2+}]_i$). Application of ATP resulted in an inward current with a reversal potential of 0 mV. Response to ATP showed two types of currents: the slowly desensitizing response and the rapidly desensitizing response. The slowly desensitizing response was blocked by isopyridocaphosphate-6-azophenyl-2', 5' disulfonic acid (PPADS), a P2X receptor antagonist. We found that the expression of multiple P2X(2), P2X(3), P2X(5), and P2X(7) receptor subtype mRNA was increased in differentiated cells. On the other hand, the expression of G-protein-coupled P2Y(2) mRNA was downregulated in differentiated cells. Increases in $[Ca^{2+}]_i$ evoked by alphabeta-methylene ATP (alphabeta-meATP) and 2', 3'-O-(4-benzoylbenzoyl) ATP (BzATP) were elevated, whereas elevation of $[Ca^{2+}]_i$ evoked by uridine 5'-triphosphate (UTP) was decreased in differentiated cells. Application of ATP or UVB radiation increased the expression of P2X(1), P2X(2), P2X(3), and P2X(7) receptors in NHEK. Changes in the expression levels and cation influx via multiple P2X receptors might be involved in the regulation of differentiation and one of the epidermal external sensors.

Keywords: P2X, differentiation, intracellular calcium

*資生堂ライフサイエンス研究センター

Kusui, K., Sasaki, H., Adachi, R., Matsui, S.^{*1}, Yamamoto, K.^{*2}, Yamaguchi, T., Kasahara, T.^{*1} and Suzuki, K. : **Ribosomal protein S18 identified as a cofilin-binding protein by using phage display library** *Mol. Cell. Biochem.*, **262**, 187-193 (2004)

We previously reported that an actin-binding protein, cofilin, is involved in superoxide production, phagocytosis, and chemotaxis in activated phagocytes through cytoskeletal reorganization. To elucidate the functions of cofilin in greater detail we tried to identify cofilin-binding proteins by using a phage-displayed cDNA library constructed from human brain mRNAs. Several phage clones capable of binding to cofilin were obtained, and the phage with the strongest binding affinity contained the C-terminal half of ribosomal protein S18. To confirm the interaction between the S18 protein and cofilin, we investigated whether cofilin would bind to His-tagged S18 protein immobilized in Ni-NTA-agarose gel. Cofilin and the S18 protein co-eluted with a low pH (4.5) buffer, suggesting that the proteins interact with each other. Preincubation of cofilin with actin abrogated the binding to protein S18, indicating that cofilin interacts with S18 protein at the actin-binding site, and cofilin co-immunoprecipitated with FLAG-tagged S18 protein expressed in COS-7 cells. These results suggest that some cofilin molecules bind the ribosomal S18 protein under

physiological conditions.

Keywords: Triphenyltin, HL-60, differentiation, superoxide

*1 共立薬科大学

*2 東京大学

Nishimaki-Mogami, T., Une, M.^{*}, Fujino, T., Sato, Y., Tamehiro, N., Kawahara, Y., Shudo, K. and Inoue, K. : **Identification of intermediates in the bile acid synthetic pathway as ligands for the farnesoid X receptor.**

J. Lipid Res., **45**, 1538-1545 (2004)

Bile acid synthesis from cholesterol is tightly regulated via a feedback mechanism mediated by the farnesoid X receptor (FXR), a nuclear receptor activated by bile acids. Synthesis via the classic pathway is initiated by a series of cholesterol ring modifications and followed by the side chain cleavage. Several intermediates accumulate or are excreted as end products of the pathway in diseases involving defective bile acid biosynthesis. In this study, we investigated the ability of these intermediates to activate human FXR. In a cell-based reporter assay and coactivator recruitment assays in vitro, early intermediates possessing an intact cholesterol side chain were inactive, whereas 26- or 25-hydroxylated bile alcohols and C27 bile acids were highly efficacious ligands for FXR at a level comparable to that of the most potent physiological ligand, chenodeoxycholic acid. Treatment of HepG2 cells with these precursors repressed the rate-limiting cholesterol 7 α -hydroxylase mRNA level and induced the small heterodimer partner and the bile salt export pump mRNA, indicating the ability to regulate bile acid synthesis and excretion. Because 26-hydroxylated bile alcohols and C27 bile acids are known to be evolutionary precursors of bile acids in mammals, our findings suggest that human FXR may have retained affinity to these precursors during evolution.

Keywords: FXR, bile acids, ligand

*広島大学大学院医歯薬総合研究科

Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Katori, N., Jinno, H., Hasegawa, R., Kaniwa, N., Sawada, J., Komamura, K.^{*1}, Ueno, K.^{*1}, Kamakura, S.^{*1}, Kitakaze, M.^{*1}, Kitamura, Y.^{*2}, Kamatani, N.^{*3}, Minami, H.^{*4}, Ohtsu, A.^{*4}, Shirao, K.^{*4}, Yoshida, T.^{*4} and Saijo, N.^{*4} : **UGT1A1 Haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese cancer patients**

Clin. Pharmacol. Ther., **75**, 501-515 (2004)

A comprehensive haplotype analysis of UGT1A1 in the Japanese population was conducted, and the association of these haplotypes with AUC ratios (SN-38G/SN-38) and pre-treatment levels of serum total bilirubin was investigated in cancer patients who received irinotecan. This study identified several UGT1A1 haplotypes significantly associated with the reduced AUC ratio (* 28 and * 6) and with the increased total bilirubin level (* 28,

* 60 and * IB), and suggested that the novel haplotype, * IB, might be functionally important. These findings will be useful for further pharmacogenetic studies on adverse reactions to irinotecan.

Keywords: UGT1A1, haplotype, irinotecan

*1 国立循環器病センター

*2 三菱総合研究所

*3 東京女子医科大学

*4 国立がんセンター

Michiko Yamamoto, Rie Onodera *¹, Naoki Yamamoto *¹, Kaoru Morikawa : **Unique situation of consumption of prescription drugs for gastroduodenal ulcer, gastroesophageal reflux disease (GERD) and other gastrointestinal disorders in Japan during 1996-2000 : A comparative study with Norway**

J. Appl Ther Res, **5**, 31-36 (2004)

国内における胃十二指腸潰瘍, 胃食道逆流症およびその他の消化器疾患用の処方薬の使用に関し, エビデンスに基づく適正使用の見地から検討し, ノルウェーとの比較を行った結果, 日本特有の使用状況を明らかにした.

Keywords: Proton pump inhibitors (PPI), H2 blockers, WHO ATC/DDD

*1 京都薬科大学

*2 東京医科歯科大学

本田重夫*, 喜多義隆*, 磯野一智*, 柏瀬芳昭*, 森川 馨 : **固形製剤工場におけるクリーンルームの扉開閉の動特性と開閉による浮遊粒子の移送に関する研究**

空気調和・衛生工学会論文集, **95**, 63-71 (2004)

固形製剤工場におけるクリーンルームの扉の開閉動作に伴うクロスコンタミネーションの可能性を明らかにするために, 扉開閉の動特性を気流可視化と3次元超音波風速計により測定した. 逆流風速に対する初期設定の室間差圧の影響は試験範囲内ではほとんど無く, 開閉動作に伴う浮遊粒子の移送量は, 引き戸<内開き扉<外開き扉の順に多くなり, 扉開閉によるクロスコンタミネーションの可能性が明らかになった.

Keywords: クリーンルーム, 扉開閉, スイングドア, スライディングドア, 気流可視化, 固形製剤

*株式会社朝日工業社

J. Schlundt *¹, H. Toyofuku *¹, J. Jansen *¹ & S.A. Herbst *² : **Emerging food-borne zoonoses**

Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., **23**(2), 513-533 (2004)

最近問題になっている食品媒介動物由来感染症の現状をまとめた. その中で特に重要と考えられている *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *enterohaemorrhagic Escherichia coli*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum* に関して述べた.

Keywords: *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*

*¹ Food Safety Department, WHO

*² Department of Biochemistry, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA

小谷 明*¹, 福泉敦尚*², 林 謙, 松田りえ子, 植田泰輔*³, 木村良夫*³, 楠 文代*¹ : **FUMI理論を活用した電気化学検出HPLCシステムの最適化**

Review of Polarography, **50**, 109-123 (2004)

電気化学検出HPLCシステムの最適化をFUMI理論の精度予測を基準にして行った.

Keywords: precision, FUMI theory, uncertainty prediction

*¹ 東京薬科大学

*² 北斗電工

*³ 林純薬工業

Komeiji, Y. *, Inadomi, Y. *, Nakano, T. : **PEACH 4 with ABINIT-MP: a general platform for classical and quantum simulations of biological molecules**

Comput. Biol. Chem. **28**, 155-161 (2004)

A program package for molecular simulations of biological molecules was developed. The package, "PEACH version 4 with ABINIT-MP version 20021029," was constructed by incorporating ABINIT-MP, a program for the fragment molecular orbital (FMO) method [Chem. Phys. Lett. 313 (1999) 701], into PEACH, a program package for classical molecular dynamics simulations (MD). A few capabilities of the package were demonstrated. First, high parallel efficiency of FMO was demonstrated in a single point calculation of a protein. Second, FMO-MD simulations [Chem. Phys. Lett. 372 (2003) 342] of a peptide were performed with and without explicit solvent, and the simulations showed the influence of the solvent on the electronic state of the peptide.

Keywords: ab initio FMO method, PEACH, ABINIT-MP, FMO-MD method

*産業技術総合研究所

Mochizuki, Y.*¹, Koikegami, S.*¹, Nakano, T., Amari, S.*², Kitaura, K.*³ : **Large scale MP2 calculations with fragment molecular orbital scheme**

Chem. Phys. Lett. **396**, 473-479 (2004)

We have recently developed a parallelized integral-direct algorithm for the second-order Mo/Iller-Plesset perturbation theory (MP2) and implemented it into the ABINIT-MP program of the fragment molecular orbital (FMO) scheme. A flexible parallelization is possible by combining the fragment indices (upper level) and the two-electron integral indices (lower level) on distributed computational resources, leading to an enhancement of in-core processings. In this Letter, we carry out a series of benchmark FMO-MP2 calculations of realistic proteins consisting of the tens of thousands of basis functions. The performance is shown to be high, indicating that the ABINIT-MP program is easily applicable to the realistic systems.

Keywords: FMO method, FMO-MP2, ABINIT-MP

*¹ アドバンスソフト

*² 東京大学

*³ 産業技術総合研究所

Mochizuki, Y.^{*1}, Nakano, T., Koikegami, S.^{*1}, Tanimori, S.^{*1}, Abe, Y.^{*1}, Nagashima, U.^{*2}, Kitaura, K.^{*2} : **A parallelized integral-direct MP2 method with fragment molecular orbital scheme**

Theor. Chem. Acc. **112**, 442-452 (2004)

We propose a parallelized integral-direct algorithm of the second-order Møller-Plesset perturbation theory (MP2) as a size-consistent correlated method. There is no need to communicate the bulky data of integrals across worker processes, keeping the formal fifth-power dependence on the number of basis functions. A multiple integral screening procedure is incorporated to reduce the operation costs effectively. An approximate MP2 density matrix can also be directly calculated through the integral contraction with orbital energies. We implement the MP2 code by accepting Kitaura's fragment molecular orbital (FMO) scheme as in the program ABINIT-MP developed by Nakano et al. [(2002) *Chem Phys Lett* 351:475]. The error in the FMO-MP2 energies is found to be within the order of the chemical accuracy. Timing and parallel acceleration results are shown for test molecules.

Keywords: Ab initio FMO method, FMO-MP2, ABINIT-MP

*1 アドバンスソフト

*2 産業技術総合研究所

Fukuzawa, K.^{*1}, Kitaura, K.^{*2}, Uebayasi, M.^{*2}, Nakata, K., Kaminuma, T.^{*3}, Nakano, T. : **Ab initio Quantum Mechanical Study of the Binding Energies of Human Estrogen Receptor α with Its Ligands: An Application of Fragment Molecular Orbital Method**

J. Comput. Chem., **26**, 1-10 (2005)

Ab initio FMO法を用い、エストロゲン受容体と化合物の結合性について解析した。

Keywords: ab initio FMO method, ABINIT-MP, estrogen receptor

*1 みずほ情報総研株式会社

*2 産業技術総合研究所

*3 広島大学

Zhang, J.^{*1}, Aizawa, M.^{*1}, Amari, S.^{*1}, Iwasawa, Y.^{*2}, Nakano, T., Nakata, K. : **Development of KiBank, a database supporting structure-based drug design**

Comput. Biol. Chem. **28**, 401-407 (2004)

KiBank is a database of inhibition constant (K_i) values with 3D structures of target proteins and chemicals. K_i values were accumulated from peer-reviewed literature searched via PubMed. The 3D structure files of target proteins were originally from Protein Data Bank (PDB), while the 2D structure files of the chemicals were collected together with the K_i values and then converted into 3D ones. It provides structure files of proteins and chemicals ready for use in virtual screening through automated docking methods, while the K_i values can be applied for tests of docking/scoring combinations, program parameter settings, and calibration of empirical

scoring functions. KiBank is updated on a daily basis and is freely available at <http://kibank.iis.u-tokyo.ac.jp/>. As of August 2004, KiBank contains 8000 K_i values, over 6000 chemicals and 166 proteins covering the subtypes of receptors and enzymes.

Keywords: KiBank, K_i database, protein structure

*1 東京大学

*2 アドバンスソフト

愛澤昌宏^{*1}, 小野寺賢司^{*1}, 張軍衛^{*1}, 甘利真司^{*1}, 岩澤義郎^{*2}, 中野達也, 中田琴子 : **KiBank: 創薬のためのタンパク質-化合物相互作用解析支援データベース**
薬学雑誌, **124**, 613-619 (2004)

KiBankはコンピュータを用いた医薬品開発を支援するために開発されたデータベースであり、文献から袖手されたタンパク質と化合物の結合親和性情報を提供するとともに、これらの三次元座標データを提供している。

Keywords: KiBank, K_i 値, データベース, タンパク質立体構造, 化合物立体構造

*1 東京大学

*2 アドバンスソフト

中野真希^{*1}, 古川みづき^{*2}, 辻 澄子, 外海泰秀^{*3} : **食用タール色素アルミニウムレーキ中の水溶性塩化物及び水溶性硫酸塩の含有量について**

食品衛生学雑誌, **45**, 283-288 (2004)

食用タール色素アルミニウムレーキ (FC-AI) 中の水溶性塩化物及び水溶性硫酸塩 (水溶性無機塩) 含有量の総量規制は第7版食品添加物公定書で削除された。しかし、JECFA及びCFRでは2%と規制されている。そこで、カラムスイッチング・サブレッサー型イオンクロマトグラフィー (CSS-IC) による陰イオンの測定法を若干検討した。改良CSS-ICを用いて、FC-AI中の水溶性無機塩含有量を調査した。平成10年度~15年度中の合格FC-AI (112検体) 中4検体の水溶性無機塩含有量の総量が2%を超えていた。国際的見地から、再度FC-AI中の水溶性塩化物および水溶性硫酸塩含有量の総量規制が望まれる。

Keywords: food color aluminum lake, water-soluble chloride, water-soluble sulfate

*1 アンジェスMG株式会社

*2 (財)食品環境検査協会東京事業所

*3 (社)大阪府薬剤師会試験検査センター

*宮田直樹, 中野達也, 川崎ナナ, 内田恵理子, 瀧明子, 長谷川式子, 山本美智子 : **平成15年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告—日本薬局方収載医薬品などの名称, 構造式, 化学名の国際調和に関する研究 (第3報)—**

医薬品研究, **35**, 627-637 (2004)

日本薬局方に収載が予定されている生物薬品を対象に、WHOが生物薬品についてどのようなルールでINNを決めているか、またその数、加えて、各国の公定書への収載状況を調査するとともに、これらの生物薬品の名称 (日本名, 日本名別名, 英名), 構造式, 化学名, 基

原などの、記載内容及び表記方式について、今後整備が必要となる事項を調査・研究した。

Keywords: Japanese Pharmacopoeia, Biologicals, JAN

*名古屋市立大学大学院薬学研究科

Toda, K., Ishida, S., Nakata, K., Matsuda, R., Shigemoto-Mogami, Y., Ozawa, S., Sawada, J., Ohno, Y., Inoue, K., Shudo, K., Hayashi, Y. : **Improvement in reliability of probabilistic test of significant differences in GeneChip experiments**

Anal. Sci., **20**, 731-733 (2004)

GeneChip実験における有意差検定を確率論的に行い、その信頼性を高めることができる方法を提案した。

Keywords: DNA chip, uncertainty prediction, FUMI theory

Hayashi, Y., Matsuda, R., Maitani, T., Ito, K.*¹, Nishimura, W.*¹, Imai, K.*², Maeda, M.*¹ : **An expression of within-plate uncertainty in sandwich ELISA**

J. Pharm. Biomed. Anal., **36**, 225-229 (2004)

統計的の繰り返し実験に代わって、非競合法ELISA法の精度を予測する方法を提案した。

Keywords: precision, ELISA, sandwich ELISA, uncertainty prediction

*¹ Showa University

*² Musashino University

Hayashi, Y., Matsuda, R., Ito, K., Nishimura, W., Imai, K., Maeda, M. : **Detection limit estimated from slope of calibration curve: An application to competitive ELISA**

Anal. Sci., **21**, 167-169 (2005)

非競合法ELISA法の精度を検量線の傾きから予測する方法を提案した。

Keywords: ELISA, detection limit, uncertainty

*¹ Showa University

*² Musashino University

林 譲, 松田りえ子, 伊藤克敏*¹, 今井一洋*², 前田昌子*¹ : **競合ELISA法の検出限界をB/B₀曲線の傾きから求める方法**

薬学雑誌, **125**, 323-325 (2005)

検出限界を検量線の傾きから求める一般的方法を、競合ELISA法に応用した。

Keywords: ELISA, uncertainty prediction, detection limit

*¹ 昭和大学

*² 武蔵野大学

Hasegawa, R., Koizumi, M., Hirose, A. : **Principles of risk assessment for determining the safety of chemicals: Recent assessment of residual solvents in drugs and di(2-ethylhexyl) phthalate**

Congenit. Anom. (Kyoto), **44**(2), 51-59 (2004)

Risk assessment of chemicals is essential for an estimation of the chemical safety and animal toxicity data are typically used in the evaluation process, which consists of hazard identification, dose-response assessment,

exposure assessment, and risk characterization. Hazard identification entails the collection of all available toxicity data and assessment of toxicity endpoints based on findings for repeated dose toxicity, carcinogenicity or genotoxicity and species-specificity. Once a review is compiled, the allowable lifetime exposure level of a chemical is estimated from a dose-response assessment based on several measures. For non-carcinogens and non-genotoxic carcinogens, the no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) is divided by uncertainty factors (*e.g.* with environmental pollutants) or safety factors (*e.g.* with food additives) to derive a tolerable daily intake (TDI) or acceptable daily intake (ADI), respectively. These factors include interspecies and individual differences, duration of exposure, quality of data, and nature of toxicity such as carcinogenicity or neurotoxicity. For genotoxic carcinogens, low dose extrapolation is accomplished with mathematical modeling (*e.g.* linearized multi-stage model) from the point of departure to obtain exposure levels that will be associated with an excess lifetime cancer risk of a certain level. Data for levels of chemicals in food, water and air, are routinely used for exposure assessment. Finally, risk characterization is performed to ensure that the established "safe" level of exposure exceeds the estimated level of actual exposure. These principles have led to the re-evaluation of several existing chemicals and, for example, establishment of a guideline for residual solvents in medicine, and a TDI for di(2-ethylhexyl) phthalate used in plastic gloves.

Keywords: chemical risk assessment, guideline for solvents in medicine, risk assessment of DEHP

浦野 勉, 小泉睦子, 齋藤充生, 長谷川隆一 : **海外で安全性のために販売中止となった医薬品の国内での安全対策**

医薬品研究, **35**(9), 453-460 (2004)

A literature search was conducted using the available regulatory websites to compare post-marketed drugs that had been withdrawn for safety reasons in countries outside of Japan. A total of ninety-one drugs were recalled in foreign markets, of which, twenty were still available in over-the-counter drugs or prescription medications in Japan. Several parameters for the use of these compounds were considered, *i.e.* application, route of administration, dose, and target population, and compared between countries that had banned the drugs versus Japan. As for phenylpropanolamine (PPA), it was banned in the USA due to its propensity to increase the risk of hemorrhagic stroke. However, it was determined that PPA does not pose a risk to the Japanese population because of the different utilization conditions in Japan. For the remaining drugs, precaution or safety information has been provided in the section of contraindications or severe adverse reactions labeling. Based on these analyses, it was determined that Japanese drug safety action has been

appropriately conducted for all withdrawn drugs in foreign countries that are still utilized in Japan.

Keywords: drug safety, market withdrawal, Japanese market

Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Urano, T., Miyake, S., Hasegawa, R. : **A literature search on pharmacokinetic drug interactions of statins and analysis of how such interactions are reflected in package inserts in Japan**

J. Clin. Pharm. Ther., **30**(1), 21-37 (2005)

Background and objectives: Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) are one of the most widely prescribed classes of drugs throughout the world, because of their excellent cholesterol-lowering effect and overall safety profile except for rare but fatal rhabdomyolysis arising either directly or indirectly by pharmacokinetic interactions with certain other drugs. As package inserts in pharmaceuticals are the primary source of information for health care providers, we carried out a literature search to examine how crucial information was provided in package inserts of five statins approved in Japan (simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin and pitavastatin).

Methods: A MEDLINE search from 1996 to June 2004 was carried out to identify studies on clinical pharmacokinetic drug interactions for the five statins. We mainly collected information on area under plasma concentration (AUC) following co-administration of statins with other drugs. The current package inserts used in Japan were obtained from the website of the Pharmaceutical and Medical Device Agency whereas USA package inserts were obtained from the Food and Drug Administration website.

Results: The majority of package inserts listed the drugs that interacted with statins with most describing the risk of rhabdomyolysis because of the possibility of increases in blood concentration. However, quantitative information such as change in AUC was provided in only a few cases. Instructions for dosage adjustment are seldom provided in the Japanese package inserts. USA package inserts list almost identical drug interactions as the Japanese package inserts, although they contain more quantitative data, especially for typical cytochrome P450 (CYP) inhibitors.

Conclusion: All pharmacokinetic drug interactions including relevant quantitative data for potential effectors and details on mechanisms of interaction need to be given in package inserts as soon as the information becomes available, to ensure safe and proper use of the drugs concerned. Including such information in the package insert will be an extremely valuable aid for health care providers.

Keywords: drug information, drug interaction, literature search, package insert, safety use of drugs, statin

Kaniwa, N., Kurose, K., Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., Saito, Y., Saeki, M., Sawada, J., Tohkin, M., Hasegawa, R. : **Racial variability in haplotype frequencies of UGT1A1 and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686C>T (P229L) found in an African-American**

Drug Metab. Dispos., **33**(3), 458-465 (2005)

Ethnic differences in genetic polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) were investigated among African-Americans, Caucasians and Japanese using samples obtained from 150 individuals for each population. Genotyping of -3279T>G in the gtPBREM, (TA) repeats in the TATA box, 211G>A (G71R) and 686C>A (P229Q) in exon 1, and 1941C>G in the 3' untranslated region in exon 5 was performed by Pyrosequence^R methods. Eight haplotypes using the first four marker variations classified in Block 1 were assigned to each individual. The dominant haplotype for African-Americans was *28 (-3279G;TA₇; 211G;686C) (0.446), while that for the Japanese was *1 (-3279T;TA₆; 211G;686C) (0.610). Frequencies of the two haplotypes *1 and *28 were comparable in Caucasians. Haplotype *6 (-3279T;TA₆; 211A;686C) was unique for the Japanese, whereas haplotypes *36 and *37 (-3279T; TA₅ and TA₆; 211G;686C) were unique for African-Americans. The allele frequencies of 1941C>G in Block 2 in African-Americans and Caucasians were higher than that in the Japanese. Very different combination patterns of Blocks 1 and 2 diplotypes among these ethnic groups suggest the possibility of different toxicity profiles of drugs detoxicated by UGT1A1. A novel SNP, 686C>T (P229L), was found in an African-American individual. The intrinsic clearance of SN-38 by P229L UGT1A1 expressed in COS-1 cells was about 3% to that of the wild type. The results of Western blotting and real-time RT-PCR suggested that the low glucuronidation activity of the variant was due in part to its low stability. Thus, the variation 686C>T may cause high toxicity during CPT-11 therapy or hyperbilirubinemia in patients.

Keywords: UGT1A1, haplotype, ethnic difference

Hirata-Koizumi, M., Kusuoka, O. *¹, Nishimura, N. *¹, Wada, H. *², Ogata, H. *², Fukuda, N. *³, Ito, Y. *³, Kamata, E., Ema, M., Hasegawa, R. : **Susceptibility of newborn rats to hepatotoxicity of 1,3-dibromopropane and 1,1,2,2-tetrabromoethane, compared with young rats**

J. Toxicol. Sci., **30**(1), 29-42 (2005)

Newborn rat studies were conducted with oral administration of 1,3-dibromopropane (DBP) and 1,1,2,2-tetrabromoethane (TBE) from postnatal days 4 to 21 to allow comparison of NOAELs and unequivocally toxic levels with those from 28-day young rat studies starting at 5-6 weeks of age. The unequivocally toxic level was estimated by our specified criteria, requiring simultaneous change of organ weights, histopathology, some

biochemical parameters and body weights because in this study only hypertrophy of hepatocytes was observed as a major histopathological change. DBP caused centrilobular hypertrophy of hepatocytes with alteration in biochemical parameters, as well as lowering of body weights in both newborn and young rats. NOAELs and unequivocally toxic levels were considered to be 50 and 150 mg/kg/day in newborn rats and 10 and 250 mg/kg/day in young rats, respectively. In the newborn rat study of TBE, some hepatic effects observed at the top dose of 50 mg/kg were not considered adverse because of the lack of histopathological changes. Significant lowering of body weight was noted at 200 mg/kg in the dose-finding study but histopathological data were not available. In the young rat study, there was no definite toxicity at 6 mg/kg and hypertrophic changes in liver and thyroids without body weight change occurred at 200 mg/kg. NOAELs were considered to be 50 and 6 mg/kg/day in newborn and young rats, respectively but unequivocally toxic levels for both rats could not be estimated. Abnormalities of external and sexual development and reflex ontogeny in the newborn were not observed with either chemical. Based on these results, it can be concluded that the target organ of DBP and TBE is liver in both newborn and young rats, and that while the doses at which toxic signs began to appear are higher in newborn rats, these causing clear toxicity may be paradoxically lower in the newborn case.

Keywords: Toxicity in newborn rats, 1,3-Dibromopropane, 1,1,2,2-Tetrabromoethane

*1 Gotemba Laboratory, Bozo Research Center Inc.

*2 Panapharm Laboratories Co., Ltd.

*3 Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology

Kurose, K., Tohkin, M., Hasegawa, R. : **Transcription factor NF2d9 (LBP-1a) interacts with the positive regulatory element for the xenobiotic responsive element** *Biochim. Biophys. Acta.*, **1727**, 141-144 (2005)

PREX is a positive regulatory element for XRE-mediated gene expression located upstream of the XRE (xenobiotic responsive element) in the *CYP2A8* gene. In this study, we demonstrated that NF2d9 (LBP-1a), a transcription factor related to CP2 (LBP-1c/LSF), is a PREX binding protein by gel-shift assays. Also, NF2d9 interacted with XRE. Luciferase-reporter assays showed that overexpression of NF2d9 enhanced PREX- and XRE-driven transcriptional induction. These findings suggest that the interaction of NF2d9 with PREX and XRE enhances XRE-driven transcriptional induction.

Keywords: arylhydrocarbon receptor, CYP2A8, NF2d9, PREX, xenobiotic responsive element

Yonemori, K.*¹, Ueno, H.*¹, Okusaka, T.*¹, Yamamoto, N.*¹, Ikeda, M.*¹, Saijo, N.*², Yoshida, T.*³, Ishii, H.*²,

Furuse, J.*², Sugiyama, E., Kim, SR, Kikura-Hanajiri, R., Hasegawa, R., Saito, Y., Ozawa, S., Kaniwa, N., and Sawada, J. : **Severe Drug Toxicity Associated with a Single-Nucleotide Polymorphism of the Cytidine Deaminase Gene in a Japanese Cancer Patient Treated with Gemcitabine plus Cisplatin**

Clin Cancer Res., **11**, 2620-2624 (2005)

Purpose: We investigated single-nucleotide polymorphisms of the cytidine deaminase gene (CDA), which encodes an enzyme that metabolizes gemcitabine, to clarify the relationship between the single-nucleotide polymorphism 208G>A and the pharmacokinetics and toxicity of gemcitabine in cancer patients treated with gemcitabine plus cisplatin. Experimental Design: Six Japanese cancer patients treated with gemcitabine plus cisplatin were examined. Plasma gemcitabine and its metabolite 2',2'-difluorodeoxyuridine were measured using an high-performance liquid chromatography method, and the CDA genotypes were determined with DNA sequencing. Results: One patient, a 45-year-old man with pancreatic carcinoma, showed severe hematologic and nonhematologic toxicities during the first course of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin. The area under the concentration-time curve value of gemcitabine in this patient (54.54 $\mu\text{g hour/mL}$) was five times higher than the average value for five other patients (10.88 $\mu\text{g hour/mL}$) treated with gemcitabine plus cisplatin. The area under the concentration time curve of 2',2'-difluorodeoxyuridine in this patient (41.58 $\mu\text{g hour/mL}$) was less than the half of the average value of the five patients (106.13 $\mu\text{g hour/mL}$). This patient was found to be homozygous for 208A (Thr70) in the CDA gene, whereas the other patients were homozygous for 208G (Ala70). Conclusion: Homozygous 208G>A alteration in CDA might have caused the severe drug toxicity experienced by a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin.

Keywords: cytidine deaminase, genetic polymorphism, gemcitabine

*1 国立がんセンター中央病院

*2 国立がんセンター東病院

*3 国立がんセンター研究所

Asano, K.*¹, Ono, A., Hashimoto, S.*¹, Inoue, T. and Kanno, J. : **Screening of endocrine disrupting chemicals using a surface plasmon resonance sensor.**

Anal. Sci., **20**, 611-616 (2004)

Because concern over endocrine disrupting reactions caused by chemicals to humans and animals is growing, a rapid and reliable screening assay for endocrine disrupting chemicals is required. We have developed an in vitro screening assay based on a hormone receptor mechanism using a surface plasmon resonance (SPR) sensor. The interaction between an estrogen receptor alpha (ER) and an estrogen response element (ERE) is

monitored in real time, when ER is injected over the SPR sensor chip on which a DNA fragment containing ERE is immobilized. In the presence of a chemical with estrogenic activity, the ER-ERE interaction is enhanced and the kinetic parameters are altered. We have validated the assay in terms of its specificity, dose dependency, optimal reaction conditions and reproducibility. It has been shown that the assay is very reliable as a rapid and quantitative screening method to judge the estrogenic activities of chemicals.

Keywords: endocrine, screening, surface resonance sensor
*Biacore K.K.

Nakamura, Y. *, Igarashi, K., Suzuki T. *, Kanno J., Inoue T., Tazawa, C. *, Saruta, M. *, Ando, T., Moriyama, N., Furukawa, T. *, Ono, M. *, Moriya, T. *, Ito, K., Saito, H. *, Ishibashi, T. *, Takahashi, S. *, Yamada, S. * and Sasano H. * : **E4F1, a Novel Estrogen-Responsive Gene in Possible Atheroprotection, Revealed by Microarray Analysis**

American Journal of Pathology, **165**, 2019-2031 (2004)

Estrogen has been postulated to be involved in inhibition of vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation mainly via estrogen receptor (ER), but the detailed mechanism has remained primarily unknown. Therefore, in this study, microarray analysis was used in two types of cultured human VSMCs: one positive for ER, and the other for ER, which were treated by estrogens to detect the estrogen-responsive genes. We also used quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) to evaluate mRNA levels of selective target gene (TG) in these cells. We further studied whether the TG product was involved in inhibition of proliferation using small interfering RNA (siRNA) of the TG transfection. We subsequently used quantitative RT-PCR and *in situ* hybridization analysis to evaluate the expression of these gene products in human aorta. E4F1, a possible inducer of cell growth arrest, was markedly increased only in ER-positive VSMCs by estrogens in both microarray and RT-PCR analyses. Blocking of E4F1 using siRNA suppressed estrogenic inhibition of ER-positive VSMC proliferation. E4F1 mRNA was abundant in premenopausal female aorta with mild atherosclerotic changes. E4F1 is therefore considered one of the estrogen-responsive genes involving ER-mediated inhibition of VSMC proliferation and may play an important role in estrogen-related atheroprotection of human aorta.

Keywords: Estrogen, microarray, vascular smooth muscle cell

*東北大学医学部

Fujimoto, N. *, Igarashi, K., Kanno, J., Honda, H. *, Inoue, T. : **Identification of estrogen-responsive genes in the GH3 cell line by cDNA microarray analysis**

Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, **91**, 121-129 (2004)

To identify estrogen-responsive genes in somatolactotrophic cells of the pituitary gland, a rat pituitary cell line GH3 was subjected to cDNA microarray analysis. GH3 cells respond to estrogen by growth as well as prolactin synthesis. RNAs extracted from GH3 cells treated with 17-estradiol (E2) at 10-9M for 24 h were compared with the control samples. The effect of an antiestrogen ICI182780 was also examined. The array analysis indicated 26 genes to be up-regulated and only seven genes down-regulated by E2. Fourteen genes were further examined by real-time RT-PCR quantification and 10 were confirmed to be regulated by the hormone in a dose-dependent manner. Expression and regulation of these genes were then examined in the anterior pituitary glands of female F344 rats ovariectomized and/or treated with E2 and 8 out of 10 were again found to be up-regulated. Interestingly, two of the most estrogen-responsive genes in GH3 cells were strongly dependent on E2 *in vivo*. #1 was identified as calbindin-D9k mRNA, with 80- and 118-fold induction over the ovariectomized controls at 3 and 24 h, respectively, after E2 administration. #2 was found to be parvalbumin mRNA, with 30-fold increase at 24 h. Third was c-myc mRNA, with 4.5 times induction at 24 h. The levels were maintained after one month of chronic E2 treatment. Identification of these estrogen-responsive genes should contribute to understating of estrogen actions in the pituitary gland.

Keywords: Estrogen-responsive genes; microarray; Pituitary
*広島大学 原爆放射能医学研究所

Ishikawa, A. *, Kitajima, S., Takahashi, Y., Kokubo, H. *, Kanno, J., Inoue, T. and Saga, Y. * : **Mouse Nkd1, a Wnt antagonist, exhibits oscillatory gene expression in the PSM under the control of Notch signaling.**

Mech Dev., **121**, 1443-1453 (2004)

During vertebrate somitogenesis, Notch signaling plays a crucial role in regulation of the molecular clock. In a screen for novel genes involved in somitogenesis, we identified a gene encoding a Wnt antagonist, Nkd1, which is transcribed in an oscillatory manner, and may represent a new member of the molecular clock constituents. The transcription of nkd1 is extremely downregulated in the PSM of vestigial tail (vt/vt), a hypomorphic mutant of Wnt3a, whereas nkd1 oscillations have a similar phase to lunatic fringe (L-fng) transcription and they are arrested in Hes7-deficient embryos. These results suggest that the transcription of nkd1 requires Wnt3a, and that its oscillation patterns depend upon the function of Hes7. Collectively, our data suggest that the reciprocal interaction of Notch and Wnt signals, and of their respective negative feedback loops, function to organize the segmentation clock required for somitogenesis.

Keywords: somitogenesis, molecular clock, Wnt signal

* National Institute of Genetics

Takahashi, Y., Kitajima, S., Inoue, T., Kanno, J. and Saga, Y.* : **Differential contributions of Mesp1 and Mesp2 to the epithelialization and rostro-caudal patterning of somites.**

Development, **132**, 787-796 (2004)

Mesp1 and Mesp2 are homologous bHLH transcription factors. Here we performed chimera analysis, using either Mesp2-null cells or Mesp1/Mesp2 double-null cells, to clarify (1) possible functional redundancy of both Mesp1 and Mesp2 to somitogenesis and (2) cell autonomy of Mesp functions. Both Mesp2-null and Mesp1/Mesp2 double-null cells fail to form initial segment borders or to acquire rostral properties, confirming that the contribution of Mesp1 is minor during these events. In contrast, Mesp1/Mesp2 double-null cells contribute to neither epithelial somite nor dermomyotome, whereas Mesp2-null cells partially contribute to incomplete somites and the dermomyotome. This indicates that Mesp1 has a significant role in the epithelialization of somitic mesoderm, and that the roles of the Mesp genes in epithelialization and in the establishment of rostral properties are cell autonomous.

Keywords: somitogenesis, epithelial-mesenchymal conversion, Mesp2, chimera analysis

* National Institute of Genetics

Nakazawa, T.*¹, Kai, S.*¹, Kawai, M.*¹, Maki, E.*¹, Sagami, F.*¹, Onodera, H.*², Kitajima, S., Inoue, T. : **"Points to consider" regarding safety assessment of biotechnology-derived pharmaceuticals in non-clinical studies (English translation).**

J Toxicol Sci, **29**, 497-504 (2004)

Regulatory and industrial scientists collaborated to publish a "points to consider" document regarding the safety assessment of biotechnology-derived pharmaceuticals in non-clinical studies in 2002 (Pharmaceutical Non-clinical Investigation Group, 2002). The collaboration team intended to clarify the interpretation of ICH-S6 guideline and furthermore share recent Japanese practices on this matter. However, the document was written in Japanese. Thus, we share here an English translation of the document so that non-native Japanese correctly understand the contents.

Keywords: points to consider, biotechnology-derived pharmaceuticals, ICH-S6 guideline

*¹ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会

*² 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Li, G.X., Kanno, J. and Inoue, T. : **Mechanism of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity: current review with implication of microarray analyses**

Toxicol Pathol. **32 Suppl 2**, 12-16 (2004)

Benzene is a potent human leukemogen but the mechanism underlying benzene-induced leukemia remains an enigma due to a number of questions regarding the requirement of extraordinarily long exposure, a relatively low incidence of leukemia for genotoxicity of metabolites and a narrow dose range for leukemogenicity over marrow aplasia (overdoses tend to result in marrow aplasia). Moreover, there were previous controversies as to whether the cell cycle is upregulated or suppressed by the benzene exposure. Subsequently, it was found that the cell cycle is suppressed, but how leukemia develops under such suppression of hemopoiesis remains to be clarified. These questions were fortunately resolved with much effort. Benzene exposure was found to induce the expression of p21, an interlocking counterdevice for cell cycle: due to p53 upregulation, thereby inducing the immediate suppression of the kinetics of hemopoietic progenitors followed by the prominent suppression of hemopoiesis. Intermittent benzene exposure (i.e., cessation of exposure during weekends, for example) allowed an immediate recovery from marrow suppression after terminating exposure, which induced continuous oscillatory changes in marrow hemopoiesis. Benzene-induced leukemia was chiefly due to such an oscillatory change in hemopoiesis, which epigenetically developed leukemia more than 1 year later. The mechanisms of benzene-induced leukemogenicity seem to differ between wild-type mice and mice lacking p53. For p53 knockout mice, DNA damage such as weak mutagenicity or chromosomal damage was retained, and such damage induced consequent activation of proto-oncogenes and related genes, which led cells to undergo further neoplastic changes. In contrast, for wild-type mice carrying the p53 gene, a marked oscillatory change in the cell cycle of the stem cell compartment seems to be important. Compatible and discriminative gene expression profiling between the p53 knockout mice and wild-type mice was observed after benzene exposure by microarray analyses.

Keywords: Benzene, hematotoxicity, gene chip array

Tsuboi, I.*¹, Morimoto, K., Hirabayashi, Y., Li, G.X., Aizawa S.*¹, Mor, K.J.*², Kanno, J. and Inoue, T. : **Senescent B-lymphopoiesis is balanced in suppressive homeostasis: decrease in IL-7 and TGF- β levels in stromal cells of senescence-accelerated mice**

Exp Biol Med., **229**, 494-502 (2004)

The suppression of B cell population during senescence has been considered to be due to the suppression of IL-7 production and responsiveness to IL-7; however, the up-regulation of TGF- β found to contribute to B cell suppression. To investigate the mechanism of this suppression based on the interrelationship between IL-7 and TGF- β during senescence, senescence-accelerated mice (SAMs), the mouse model of aging, were used in

this study to elucidate the mechanisms of B lymphopoietic suppression during aging. Similarly to regular senescent mice, SAMs showed a decrease in the number of IL-7-responding B cell progenitors, i.e., colony-forming unit pre-B (CFU-Pre-B) cells in the femoral bone marrow (BM). A coculture system of B lymphocytes and stromal cells that the authors established showed a significantly lower number of CFU-Pre-B cells harvested when BM cells were cocultured with senescent stromal cells than when they were co-cultured with young stromal cells. Interestingly, cells harvested from a senescent stroma as well as those from the control culture without stromal cells were higher in number than those harvested from a young stroma, thereby implying that an altered senescent stromal cell is unable to maintain self-renewal of the stem cell compartment. Because TGF- β is supposed to suppress the proliferative capacity of Pro-B/Pre-B cells, we added a neutralizing anti-TGF- β antibody to the coculture system with a Pro-B/Pre-B cell-rich population to determine whether such suppression may be rescued. However, unexpectedly, any rescue was not observed and the number of CFU-Pre-B cells remained unchanged when BM cells were cocultured with senescent stromal cells as compared with the coculture with young stromal cells, which essentially showed an increase in the number of CFU-Pre-B cells (statistical significance $P < 0.001$ in 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Furthermore, TGF- β protein level in the supernatant of cultured senescent stroma cells was evaluated by ELISA, but surprisingly, it was found that TGF- β concentration was significantly lower than that of cultured young stromal cells. Thus, TGF- β activity was assumed to decline particularly in a senescent stroma, which means a distinct difference between the senescent suppression of B lymphopoiesis and secondary B lymphocytopenia. Concerning proliferative signaling, on the other hand, the level of IL-7 gene expression in cells from freshly isolated BM decreased significantly with age. Therefore, the acceleration of proliferative signaling and the deceleration of suppressive signaling, both, may be altered and weakened in a senescent stroma, homeosuppression.

Keywords: aging, B-lymphopoiesis, senescence-accelerated mice (SAM)

*¹ Nihon University School of Medicine

*² Niigata University

Kamikawa, Y. *, Shibukawa, A. *, Uchida, K. *, Sasaki, K. *, Sunagawa, M. *, Ohno, Y. : **Preservative solution for freeze-storage of surgically excised human colon to enable study of smooth muscle function in vitro.**

J. Smooth Muscle Res., **40**, 177-182 (2004)

We have compared the reactivity to carbachol and high potassium of circular smooth muscle isolated from segments of human colon which was freeze-stored in different preservative solutions for more than one month

following surgical resection. Concentration-dependent contractions in response to carbachol were reduced in terms of both their sensitivity (pEC₅₀) and reactivity (E_{max}), depending on the preservative solutions used. Similar reduction of reactivity to 100mM KCl was also observed. The best responsiveness was shown when the tissue was freeze-stored in SFM101. It is concluded that the freeze-storage of surgically excised human colon in SFM101 or phosphate buffer solution for more than one month provided the best preservation of smooth muscle function for in vitro pharmacological examination.

Keywords: smooth muscle, human, preservation

* 獨協医科大学

Hiraga, T. *, Niwa, T. *, Ohno, Y. and Kagayama, A. * : **Interindividual variability in 2-hydroxylation, 3-sulfation, and 3-glucuronidation of ethynylestradiol in human liver.**

Biol. Pharm. Bull., **27**, 1900-1906 (2004)

In the current study, we investigated interindividual variability of the 2-hydroxylation, 3-glucuronidation, and 3-sulfation of ethynylestradiol (EE2) using human liver microsomes and cytosol. Km values for the 2-hydroxylation and 3-glucuronidation in pooled liver microsomes and for the 3-sulfation in pooled liver cytosol were 3.34, 23.3, and 2.85 μM , respectively. V_{max}/Km (ml/min/g liver) was highest for the 3-sulfation, followed by 2-hydroxylation, suggesting that 3-sulfation is the major metabolic pathway of EE2 in human liver. All further studies were performed at a substrate concentration of 0.1 μM . Microsomal 2-hydroxylation and 3-glucuronidation activities ranged from 0.21 to 5.02 (2.04 ± 1.34 , mean \pm S.D., n=35) and 0.20 to 4.84 (1.2 ± 1.00 , n=35) pmol/min/mg protein, respectively. Cytosolic 3-sulfation activity ranged from 4.2 to 24.3 (11.8 ± 4.4 , n=21) pmol/min/mg protein. All the measured enzyme activities were neither gender-related nor age-dependent, except that 2-hydroxylation in liver microsomes was estimated from the degree of inhibition by 1 μM ketoconazole. The degrees of inhibition were between 17.8 and 78.0% (51.6 ± 16.0 , n=27). These results indicate that there are large interindividual differences in the enzyme activities towards the respective metabolic pathways of EE2 and the relative contribution of CYP3A to the 2-hydroxylation of EE2 in human liver.

Keywords: ethynylestradiol, CYP3A, human liver

* 藤沢薬品工業(株)

Koizumi, S., Fujishita, K., Inoue, K., Shigemoto-Mogami, Y., Tsuda, M. and Inoue, K. : **Ca²⁺ waves in keratinocytes are transmitted to sensory neurons; involvement of extracellular ATP and activation of P2Y2 receptors.**

Biochem. J., **380**, 329-338(2004)

ATP acts as an intercellular messenger in a variety of

cells. Here we characterized the Ca²⁺ wave propagation mediated by extracellular ATP in cultured normal human epidermal keratinocytes (NHEKs) also co-cultured with mouse dorsal root ganglion (DRG) neurons. Pharmacological characterization showed that NHEKs express functional metabotropic P2Y2 receptors. When a cell was gently stimulated with a glass pipette, an increase in the intracellular Ca²⁺ concentration ([Ca²⁺]_i) was observed, followed by propagating Ca²⁺ waves in neighboring cells in an extracellular ATP-dependent fashion. Using an ATP-imaging technique, the release and diffusion of ATP in NHEKs were confirmed. DRG neurons are known to terminate in the basal layer of keratinocytes. In the co-culture of NHEKs and DRG neurons, mechanical stimulation-evoked Ca²⁺ waves in NHEKs evoked a [Ca²⁺]_i elevation in adjacent DRG neurons, which was also dependent on extracellular ATP and the activation of P2Y2 receptors. Taken together, extracellular ATP is a dominant messenger that forms intercellular Ca²⁺ waves in NHEKs. In addition, Ca²⁺ waves in NHEKs could produce a [Ca²⁺]_i elevation in DRG neurons, suggesting dynamic cross talk between skin and sensory neurons mediated by extracellular ATP.

Keywords: ATP, keratinocytes, P2Y2

Tsuda, M., Mizokoshi, A., Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, Kohsaka, S. and Inoue, K. : **Activation of p38 MAPK in spinal hyperactive microglia contributes to neuropathic pain hypersensitivity following peripheral nerve injury.**

Glia, **89**, 89-95(2004)

Neuropathic pain is an expression of pathological operation of the nervous system, which commonly results from nerve injury and is characterized by pain hypersensitivity to innocuous stimuli, a phenomenon known as tactile allodynia. The mechanisms by which nerve injury creates tactile allodynia have remained largely unknown. We report that the development of tactile allodynia following nerve injury requires activation of p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), a member of the MAPK family, in spinal microglia. We found that immunofluorescence and protein levels of the dually phosphorylated active form of p38 MAPK (phospho-p38 MAPK) were increased in the dorsal horn ipsilateral to spinal nerve injury. Interestingly, the phospho-p38MAPK immunofluorescence in the dorsal horn was found exclusively in microglia, but not in neurons or astrocytes. The level of phospho-p38 MAPK immunofluorescence in individual microglial cells was much higher in the hyperactive phenotype in the ipsilateral dorsal horn than the resting one in the contralateral side. Intrathecal administration of the p38 MAPK inhibitor, 4-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazole (SB203580), suppresses development of the nerve injury-induced tactile allodynia. Taken together, our

results demonstrate that nerve injury-induced pain hypersensitivity depends on activation of the p38MAPK signaling pathway in hyperactive microglia in the dorsal horn following peripheral nerve injury.

Keywords: pain, P2X4, p38 MAPK

Shinozaki, Y., Koizumi, S., Ishida, S., Sawada, J., Ohno, Y. and Inoue, K. : **Cytoprotection against oxidative-stress-induced damage of astrocytes by extracellular ATP via P2Y1 receptors.**

Glia, **49**, 288-300 (2005)

Oxidative stress is the main cause of neuronal damage in traumatic brain injury, hypoxia/reperfusion injury and neurodegenerative disorders. Although extracellular nucleosides, especially adenosine, are well known to protect against neuronal damage in such pathological conditions, the effects of these nucleosides or nucleotides on glial cell damage largely remain unknown. Here, we report that ATP but not adenosine protects against the cell death of cultured astrocytes induced by hydrogen peroxide (H₂O₂). ATP ameliorated the H₂O₂-induced decrease in cell viability of astrocytes in an incubation time- and concentration-dependent fashion. The protection by ATP was inhibited by P2 receptor antagonists, and was mimicked by P2Y₁ receptor agonists but not by adenosine. The expressions of P2Y₁ mRNAs and functional P2Y₁ receptors in astrocytes were confirmed. Thus, ATP, acting on P2Y₁ receptors in astrocytes, showed a protective action against H₂O₂. The astrocytic protection by the P2Y₁ receptor agonist 2-methylthio-ADP was inhibited by an intracellular Ca²⁺ chelator and a blocker of phospholipase C, indicating the involvement of intracellular signals mediated by Gq/11-coupled P2Y₁ receptors. The ATP-induced protection was inhibited by cycloheximide, a protein synthesis inhibitor, and it took more than 12 hr for the onset of the protective action. In the DNA microarray analysis, ATP induced a dramatic up-regulation of various oxidoreductase genes. Taken together, ATP acts on P2Y₁ receptors coupled to Gq/11, resulting in the up-regulation of oxidoreductase genes, thereby leading to the protection of astrocytes against H₂O₂.

Keywords: astrocytes, ATP, purinoceptor

Inoue, K. *, Denda, M., Tozaki, H., Fujishita, K., Koizumi, S., Inoue, K. : **Characterization of multiple P2X receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes.**

J Invest Dermatol., **124**, 756-763(2005)

ATP-gated ion channels (P2X) are expressed in human epidermis and cultured keratinocytes. The aim of this study was to characterize native P2X receptors in normal human epidermal keratinocytes (NHEK) using whole-cell patch clamp technique, RT-PCR, and determination of intracellular Ca²⁺ concentration ([Ca²⁺]_i). Application of

ATP resulted in an inward current with a reversal potential of 0 mV. Response to ATP showed two types of currents: the slowly desensitizing response and the rapidly desensitizing response. The slowly desensitizing response was blocked by iso-pyridocaphosphate-6-azophenyl-2',5' disulfonic acid (PPADS), a P2X receptor antagonist. We found that the expression of multiple P2X2, P2X3, P2X5, and P2X7 receptor subtype mRNA was increased in differentiated cells. On the other hand, the expression of G-protein-coupled P2Y2 mRNA was downregulated in differentiated cells. Increases in $[Ca^{2+}]_i$ evoked by alphabeta-methylene ATP (alphabeta-meATP) and 2',3'-O-(4-benzoylbenzoyl) ATP (BzATP) were elevated, whereas elevation of $[Ca^{2+}]_i$ evoked by uridine 5'-triphosphate (UTP) was decreased in differentiated cells. Application of ATP or UVB radiation increased the expression of P2X1, P2X2, P2X3, and P2X7 receptors in NHEK. Changes in the expression levels and cation influx via multiple P2X receptors might be involved in the regulation of differentiation and one of the epidermal external sensors.

Keywords: ATP, keratinocytes, P2X

* Shiseido Research Center

小泉修一, 井上和秀: グリア細胞によるシナプス伝達制御

日薬理誌, 123, 389-396 (2004)

神経膠細胞 (グリア細胞) は, ヒト脳ではニューロンの10倍もの多数を占めており, このグリア細胞存在比はヒトが圧倒的に高い. ニューロンの物理的支持細胞と考えられていたグリア細胞が, 実はニューロンの活動をダイナミックに制御しているとして最近注目を集めている. 特に, 最大数を占めるアストロサイトは, ニューロンに寄り添い, シナプスを覆うように存在, ほとんどすべての神経伝達物質受容体を発現し, ニューロン活動に反応して液性因子放出能を有することから, 第三のシナプスとして注目されており, ニューロン-アストロサイトの協力によって所謂シナプス伝達が成り立っている可能性が示唆されている. 本稿は, 特にアストロサイト間の情報伝達 "gliotransmission" が, アストロサイトが放出する液性因子 "ATP" によって行われていること, また刺激依存的に放出されたアストロサイト由来ATPが, 海馬ニューロンの興奮伝達を抑制的に制御していることを示す. さらに, アストロサイトは自発的ATP放出能を有し, これにより自発的gliotransmission, さらに恒常的に海馬ニューロンを抑制している. このように, 脳のダイナミックな情報伝達・発信機能は, 従来考えられていたようなニューロンの活動だけに起因するものではなく, アストロサイトの積極的な制御及び加工を受けている可能性が高い. 脳機能は, グリア-ニューロン連関の総合的な機能としてとらえる必要がある.

Keywords: アストロサイト, ニューロン, ATP

Nasu-Tada, K., Koizumi, S. and Inoue, K.: The involvement of $\beta 1$ integrin in microglial chemotaxis and

proliferation on fibronectin: different regulations by ADP through PKA.

Glia, in press

Microglia are immune cells in the brain and are known to express several different integrins that are up-regulated in pathological conditions. Fibronectin is one of the extracellular matrix (ECM) molecules and its up-regulation is associated with injuries and diseases in the CNS. Microglia attach firmly to fibronectin and become activated. Here, we report that $\beta 1$ integrin mediated microglial proliferation. Recently, ATP and ADP were revealed to possess chemoattractive properties to microglia via Gi-coupled P2Y receptor. In the present study, we demonstrate that microglial chemotaxis towards ADP in the presence of fibronectin was mediated through P2Y12/13 receptor, involving $\beta 1$ integrin. $\beta 1$ integrins were redistributed and accumulated at the membrane ruffle regions in response to ADP stimulation via P2Y12 receptors and the colocalization was lost when the intracellular cyclic AMP (cAMP) was increased by forskolin or dibutyryl cAMP. This inhibitory effect of cAMP elevating agents did not appear when microglia were co-incubated with a PKA inhibitor, KT-5720, suggesting that PKA is a negative regulator of the $\beta 1$ integrin redistribution. Interestingly, $\beta 1$ integrin-mediated proliferation of microglia was blocked by the signal from P2Y12/13 receptor. Altogether, these results reveal a role of $\beta 1$ integrin in microglial proliferation and chemotaxis, both of which have clinical importance.

Keywords: P2Y12/13, chemotaxis, $\beta 1$ integrin

Nakazawa, K., Ojima, H., Ishii-Nozawa, R.*, Takeuchi, K.*, Ohno, Y.: Amino acid substitutions from an indispensable disulfide bond affect P2X2 receptor activation.

Eur. J. Pharmacol., 483, 29-35 (2004)

The roles of six amino acid residues downward from an extracellular disulfide bond involving Cys224 in rat P2X2 receptor were examined. When Cys224 or Pro225 was replaced with alanine, the responsiveness to ATP was lost. When Ile226 was replaced with other hydrophobic amino acids, the responsiveness to ATP was reduced or abolished. When Phe227 was replaced with leucine or isoleucine, the responsiveness to ATP was abolished. The responsiveness to ATP was moderately decreased with the alanine-substitution for Arg228, and it was markedly decreased with the alanine-substitution for Leu229. As for the alanine-substitution for Gly230, the sensitivity was changed, but the maximal response to ATP was not reduced. The results suggested that a precise structure is required for amino acid residues close to the disulfide bond, and, in general, the amino acid residues at odd number positions and those closer to the disulfide bond are more influential to the ATP responsiveness.

Keywords: P2X receptor-ATP-site-directed mutagenesis

*明治薬科大学薬学部

Akaishi, T., Nakazawa, K., Sato, K., Saito, H. *, Ohno, Y., Ito, Y. * : **Hydrogen peroxide modulates whole cell Ca²⁺ currents through L-type channels in cultured rat dentate granule cells.**

Neurosci. Lett., **356**, 25-28 (2004)

Modification of voltage-gated Ca²⁺ channels by hydrogen peroxide, a membrane-permeable form of reactive oxygen species, in cultured dentate granule cells was examined using the whole cell patch clamp technique. Pretreatment with hydrogen peroxide (1 and 10 μM) for 2 h enhanced the Ca²⁺ current without affecting its voltage-dependence. The enhancement was completely cancelled by 1 mM glutathione, an antioxidant, and 2 μM nifedipine, an L-type Ca²⁺ channel blocker. In contrast, the enhancement of the Ca²⁺ current was not mimicked by pretreatment with 10 μg/ml tunicamycin, and endoplasmic reticulum stressor. These results suggest that oxidative stress induced by hydrogen peroxide selectively regulates the activity of L-type Ca²⁺ channels.

Keywords: hydrogen peroxide, Ca²⁺ channel, dentate granule cell

*日本大学薬学部

Akaishi, T., Nakazawa, K., Sato, K., Saito, H. *, Ohno, Y., and Ito, Y. * : **Modulation of voltage-gated Ca²⁺ current by 4-hydroxynonenal in dentate granule cells.**

Biol. Pharm. Bull., **27**, 174-179 (2004)

Modification of voltage-gated Ca²⁺ channels by 4-hydroxynonenal (4HN), a major aldehydic product of membrane lipid peroxidation in cultured dentate granule cells was examined using the whole-cell patch clamp technique. Under the voltage-clamp condition, the cells exhibited a high-voltage-activated Ca²⁺ current, which was totally sensitive to 30 μM Cd²⁺ and partially sensitive to 2 μM nifedipine. 4HN enhanced the Ca²⁺ current in these cells. When L-type Ca²⁺ channels were blocked by application of nifedipine, the enhancement was completely canceled, whereas application of ω-conotoxin-GVIA or ω-agatoxin-IVA, blockers of N- and P/Q-type Ca²⁺ channels, respectively, had no effect. These results suggest that 4HN modulates L-type Ca²⁺ channels in the dentate granule cells, and thereby plays a role in the physiological and pathophysiological responses of these cells to oxidative stress.

Keywords: dentate granule cell-Ca²⁺ channel-4-hydroxynonenal

*日本大学薬学部

Nakazawa, K., Ohno, Y. : **Desensitization of P2X2 receptor/channel pore mutants.**

Eur. J. Pharmacol., **495**, 27-33 (2004)

The role of a voltage-dependent gate of recombinant P2X2 receptor/channel was investigated in Xenopus

oocytes. When a voltage step to -110 mV was applied from a holding potential of -50 mV, a gradual increase was observed in current evoked by 30 μM ATP. Contribution of this voltage-dependent component to total ATP-evoked current was greater when the current was evoked by lower concentrations of ATP. The voltage-dependent gate closed upon depolarization, and half the gates were closed at -80 mV. On the other hand, a potential at which half the gates opened was about -30 mV or more positive, which was determined using a series of hyperpolarization steps. The results of the present study suggest that the voltage-dependent gate behavior of P2X2 receptor is not due to simple activation and deactivation of a single gate, but rather due to transition from a low to a high ATP affinity state.

Keywords: P2X receptor-voltage-dependent gate-kinetics

Akaishi, T., Nakazawa, K., Sato, K., Ohno, Y., Ito, Y. * : **4-Hydroxynonenal modulates the long-term potentiation induced by L-type Ca²⁺ channel activation in the rat dentate gyrus in vitro.**

Neurosci. Lett., **370**, 155-159 (2004)

We investigated whether 4-hydroxynonenal (4HN), one of the membrane lipid peroxidation products, affects long-term potentiation (LTP) in the rat dentate gyrus in vitro. Treatment of hippocampal slices with 4HN (10 μM) enhanced LTP without affecting basal evoked potentials. The enhancement was completely inhibited by 2 μM nifedipine, a blocker of L-type Ca²⁺ channels. In cultured dentate gyrus neurons, treatment with 4 HN (up to 6 h) had no effect. Nifedipine partially but significantly suppressed the 4HN-induced cell death. These results suggest that 4HN modulates LTP and induces delayed cell death through L-type Ca²⁺ activation in the dentate gyrus.

Keywords: 4-hydroxynonenal-long-term potentiation-Ca²⁺ channel

*日本大学薬学部

Ishida, S., Shigemoto-Mogami, Y., Shinozaki, Y., Kagechika, H. *¹, Shudo, K. *², Ozawa, S., Sawada, J., Ohno, Y., Inoue, K. : **Differential modulation of PI3-kinase/Akt pathway during all-trans retinoic acid- and Am80-induced HL-60 cell differentiation revealed by DNA microarray analysis.**

Biochem Pharmacol., **68**, 2177-2186 (2004)

All-trans retinoic acid (ATRA) and Am80 are natural and synthetic derivatives of Vitamin A and have been used in the fields of oncology and dermatology for years. Their action was considered to be achieved mainly through binding to nuclear hormone receptors, retinoic acid receptors (RARs), although they have been observed to have different biological effects. For example, the two compounds have similar effects on differentiation but different effects on proliferation in human promyelocytic

leukemia cell line HL-60 cells. To elucidate the genes responsible for this and other differences, we attempted for the first time to determine the genes whose expressions were differentially modulated during the time course of HL-60 cell differentiation by ATRA and Am80 treatment up to 72h utilizing DNA microarray and clustering analyses. As a result, the expressions of 204 genes were found to be modulated differentially by ATRA and Am80. Among them, we focused on two components of the PI3-kinase/Akt signal transduction pathway, phosphoinositide-3-kinase, beta-catalytic subunit and ribosomal protein S6 kinase polypeptide 1, which are related to the regulation of cell proliferation and apoptosis. Their expressions were specifically suppressed by ATRA, which coincided with the suppressive effects of ATRA on the HL-60 cell proliferation. Moreover, PI3-kinase inhibitors suppressed the proliferation of Am80-treated cells to the same extent as ATRA did. These results indicated that these gene products play a role in HL-60 cell growth suppression during the late stage of differentiation. The complete data and a list of the genes are available at.

Keywords: GeneChip, retinoid, HL-60 cell, PI3-kinase/Akt signal transduction pathway

*¹ The University of Tokyo

*² ITUU Laboratory

Yawata, A., Kim S.-R., Miyajima A., Kubo, T., Ishida, S., Saito, Y., Nakajima, Y., Katori, N., Matsumoto, Y. *, Fukuoka, M., Ohno, Y., Ozawa, S., Sawada, J. : **Polymorphic tandem repeat sequences of thymidylate synthase gene correlates with cellular based sensitivity to fluoropyrimidine anti-tumor agents.**

Cancer Chemother. Pharmacol., Published On-line May 26 (2005)

Thymidylate synthase (TS) is one of the target molecules for the antitumor effects of fluoropyrimidine drugs. The cellular thymidylate synthase level is one of the determining factors for the antitumor activity of fluoropyrimidines. *TYMS*, which encodes TS, has been reported to possess 28-bp tandem repeat sequences in its 5-untranslated region, the number of which varies. In addition, single nucleotide polymorphisms have also been shown in a triple repeat sequence (3Rc or 3Rg). In this study, correlation between the polymorphic tandem repeat sequences of the *TYMS* gene and the antitumor activities of 5-fluorouracil (5-FU) and 5-fluoro-2-deoxyuridine (FUdR) were investigated with 30 established human cell lines derived from solid tumors. According to the reporter assay, double repeat (2R) and 3Rc were judged as low TS expression alleles and 3Rg as a high TS expression allele. On the basis of IC₅₀ values, cells possessing 3Rg/3Rg (a high TS expression genotype) were significantly less sensitive to FUdR than cells with 2R/2R, 2R/3Rc, and 3Rc/3Rc (low TS

expression genotypes). The cells with low TS expression alleles were shown to exhibit significantly higher FUdR sensitivity than the cells with high TS expression alleles for the first time. These results support the idea that genotyping the tandem repeat sequences of *TYMS* in the 5-untranslated region is useful for individualized therapy involving fluoropyrimidine antitumor drugs.

Keywords: 5-Fluorouracil sensitivity, Thymidylate synthase gene, Polymorphic tandem repeat sequences

*昭和薬科大学

Kondo, C. *¹, Suzuki, H. *², Itoda, M., Ozawa, S., Sawada, J., Kobayashi, D. *³, Ieiri, I. *⁴, Mine, K. *³, Ohtsubo, K. *⁴, Sugiyama, Y. *¹ : **Functional analysis of SNPs variants of BCRP/ABCG2**

Pharm. Res., **21**, 1895-1903 (2004)

The aim of the current study was to identify the effect of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) on its localization, expression level, and transport activity. The cellular localization was identified using the wild type and seven different SNP variants of BCRP (V12M, Q141K, A149P, R163K, Q166E, P269S, and S441N BCRP) after transfection of their cDNAs in plasmid vector to LLC-PK1 cells. Their expression levels and transport activities were determined using the membrane vesicles from HEK293 cells infected with the recombinant adenoviruses containing these kinds of BCRP cDNAs. Wild type and six different SNP variants of BCRP other than S441N BCRP were expressed on the apical membrane, whereas S441N BCRP showed intracellular localization. The expression levels of Q141K and S441N BCRP proteins were significantly lower compared with the wild type and the other five variants. Furthermore, the transport activity of E1S, DHEAS, MTX, and PAH normalized by the expression level of BCRP protein was almost the same for the wild type, V12M, Q141K, A149P, R163K, Q166E, and P269S BCRP. These results suggest that Q141K SNPs may associate with a lower expression level, and S441N SNPs may affect both the expression level and cellular localization. It is possible that subjects with these polymorphisms may have lower expression level of BCRP protein and, consequently, a reduced ability to export these substrates.

*¹ 東京大学薬学部

*² 東京大学医学部付属病院薬剤部

*³ 九州大学薬学部

*⁴ 鳥取大学病院薬剤部

Soyama, A., Kubo, T., Miyajima, A., Saito, Y., Shiseki, K., Komamura, K. *¹, Ueno, K. *², Kamakura, S. *¹, Kitakaze, M. *¹, Tomoike, H. *¹, Ozawa, S., Sawada, J. : **Novel nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in the CYP2D6 gene.**

Drug Metab. Pharmacokinet., **19**, 313-319 (2004)

Cytochrome P450 (CYP) 2D6 is an important drug-metabolizing enzyme, and its gene is highly polymorphic. Here, we report five novel nonsynonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs), and 65 other sequence variations detected from the gene coding for cytochrome P450 (CYP) 2D6 in 254 Japanese subjects. Two of the novel nonsynonymous SNPs were associated with the *10 key SNP, c2850t c100tC100T. The nonsynonymous SNPs in the *CYP2D6* gene were as follows: 73 C>T (Arg25Trp, exon 1), 972 C>T (Ala90Val, exon 2), 1611 T>A (Phe120Ile, exon 3), 1720 A>C (Glu156Ala, exon 3), 3172 A>C (Glu334Ala, exon 7). The SNPs, 73C>T, 972 C>T, 1611 T>A, 1720 A>C and 3172 A>C were linked with *10, *1, *10, *1 and *2, respectively.

Keywords: CYP2D6, nonsynonymous single nucleotide polymorphism, Japanese

*1 国立循環器病センター

*2 新潟薬科大学

Hirouchi, M.*¹, Suzuki, H.*², Itoda, M., Ozawa, S., Sawada, J., Ieiri, I.*³, Ohtsubo, K.*³, Sugiyama, Y.*¹: **Characterization of the cellular localization, expression level, and function of SNP variants of MRP2/ABCC2** *Pharm. Res.*, **21**, 742-748 (2004)

The presence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) has been reported for multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2). The purpose of the current study was to characterize the localization, expression level, and function of MRP2 variants. The expression and cellular localization of the wild-type and three kinds of reported SNP variants of MRP2 molecules were analyzed in LLC-PK1 cells after infection with the recombinant Tet-off adenoviruses. Their function was determined by using the isolated membrane vesicles from the infected LLC-PK1 cells. The transport activity for E217betaG, LTC4, and DNP-SG, normalized by the expression level of MRP2, was similar between the wild-type, V417I, and A1450T MRP2s. The transport activity of S789F MRP2 was slightly higher than that of wild-type MRP2. However, the expression level of S789F and A1450T MRP2 proteins was significantly lower compared with the wild-type and V417I MRP2. In addition, although the wild-type and V417I MRP2 were exclusively localized in the apical membrane, S789F and A1450T MRP2 were located in the apical membrane and also in the intracellular compartment. These results suggest that the most frequently observed V417I substitution may not affect the in vivo function of MRP2, whereas the much less frequently observed S789F and A1450T may be associated with the reduced in vivo function.

*1 東京大学薬学部

*2 東京大学医学部付属病院薬剤部

*3 鳥取大学病院薬剤部

本郷有克*¹, 梶河真理子*¹, 石田誠一, 小澤正吾, 大

野泰雄, 澤田純一, 梅沢 彰*¹, 石川陽一*¹, 小林 猛*², 本多裕之*²: **Three-dimensional high density culture of HepG2 cells in a 5-ml radial-flow bioreactor for construction of artificial liver.**

Journal of Bioscience and Bioengineering, **99**, 237-244 (2005)

三次元細胞培養装置 (radial-flow bioreactor: RFB) による細胞培養の培養条件, 細胞増殖, 及び, 遺伝子発現をヒト肝癌由来培養細胞株 Hep-G2 を用いて検討した。その結果, ハイドロキシアパタイトを支持体とした RFB による培養により, 細胞は 108 cells/ml の高密度まで増殖し, その細胞密度を保持したまま長期の培養が可能であることが判明した。BrdU 取り込み実験, 遺伝子発現の解析から, この間細胞の増殖は停止していると考えられた。またアルブミンの産生は維持されていた。以上の結果は, RFB による培養は動物実験に変わる, 有用なヒト肝臓機能代替試験系となることを示唆する。

Keywords: 3D culture, radial-flow bioreactor, HepG2 cell

*1 エイブル株式会社

*2 名古屋大学大学院工学研究科

Kurebayashi, H., Nagatsuka, S.*¹, Nemoto, H.*¹, Noguchi, H.*¹, Ohno, Y.: **Disposition of low doses of ¹⁴C-bisphenol A in male, female, pregnant, fetal, and neonatal rats.** *Arch Toxicol.*, **79**, 243-252 (2005)

Bisphenol A (BPA) is a weak xenoestrogen (ADI=50 mgkg⁻¹, US EPA) which is mass-produced, with potential for human exposure. To study absorption, distribution, excretion, and metabolism of BPA, BPA labeled with carbon-14 was administered p.o. to male and female Fischer (F344) rats at relatively low doses (20, 100, and 500 mgkg⁻¹), and i.v. injected at 100 and 500 mgkg⁻¹. ¹⁴C-BPA (500 mgkg⁻¹) was also administered orally to pregnant and lactating rats to examine the transfer of radioactivity to fetuses, neonatal rats, and milk. Radioluminographic determination using phosphor imaging plates was employed to achieve highly sensitive determination of radioactivity. Absorption ratios of radioactivity after three oral doses were high (35-82%); parent ¹⁴C-BPA in the circulating blood was quite low, however, suggesting considerable first-pass effect. After an oral dose of 100 mgkg⁻¹ ¹⁴C-BPA, the radioactivity was distributed and eliminated rapidly, but remained in the intestinal contents, liver, and kidney for 72h. The major metabolite in the plasma and urine was BPA glucuronide, whereas most of the BPA was excreted with the feces as free BPA. A second peak in the time-course of plasma radioactivity suggested enterohepatic recirculation of BPA glucuronide. There was limited distribution of ¹⁴C-BPA to the fetus and neonate after oral administration to the dam. Significant radioactivity was not detected in fetuses on gestation days 12 and 15. On day 18, however, radioactivity was detected in the fetal intestine and urinary bladder 24h after oral dosing of ¹⁴C-BPA to the pregnant rats. Part of radioactivity was transferred to neonatal rats from the

milk of the treated lactating dam and remained in the intestine of the neonates after 24-h nursing by an untreated dam.

Keywords: Bisphenol-A, distribution, fetus

*ADME/TOX Research Institute, Daiichi Pure Chemicals Co.

Son, H-Y., Nishikawa, A., Okazaki, K., Kitamura, Y., Kanki, K., Lee, K-Y., Umemura, T., Hirose, M. : **Specificity of co-promoting effects of caffeine on thyroid carcinogenesis in rats pretreated with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine**

Toxicol. Pathol., **32**, 338-344 (2004)

The specificity of copromotion effects of caffeine with known goitrogenic factors on thyroid carcinogenesis was examined in rats pretreated with N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN). Male F344 rats were divided into 8 groups, each consisting of 10 animals, and received a single sc injection of 2,800 mg/kg DHPN. From one week after the DHPN initiation, they were given basal diet, iodine deficiency (ID) diet, 500 ppm phenobarbital (PB) solution or 1,000 ppm sulfadimethoxine (SDM) solution with or without 1,500 ppm caffeine feeding for 12 weeks. The caffeine, PB, SDM, and ID treatments significantly ($p < 0.05$ or 0.01) increased the relative thyroid weights, and the increases with PB or ID were further ($p < 0.05$ or 0.01) enhanced in combination with caffeine. SDM drastically promoted thyroid carcinogenesis in association with increased serum TSH levels regardless of the caffeine treatment. Thyroid follicular carcinomas and adenomas were more frequently observed in the additional caffeine groups than in the ID alone groups. The incidence and multiplicity of focal thyroid follicular hyperplasias in the ID-treated groups were significantly ($p < 0.05$ and 0.01) elevated in the case of combination with caffeine. Increases in serum TSH levels with PB or ID were also further enhanced in combination with caffeine. Serum thyroid hormone levels were significantly ($p < 0.01$) decreased by SDM but significantly ($p < 0.05$ or 0.01) increased by caffeine, PB or ID. Our results clearly indicate that dietary caffeine at a high dose of 1,500 ppm interacts with ID, but neither SDM nor PB, to promote rat thyroid carcinogenesis although the combined caffeine + PB treatment somewhat affected thyroid weights as well as thyroid hormone levels.

Keywords: caffeine, thyroid carcinogenesis, promotion

Umemura, T., Kitamura, Y., Kanki, K., Maruyama, S., Okazaki, K., Imazawa, T., Nishimura, T., Hasegawa, R., Nishikawa, A., Hirose, M. : **Dose-related changes of oxidative stress and cell proliferation in kidneys of male and female F344 rats exposed to potassium bromate ($KBrO_3$)**

Cancer Sci., **95**, 393-398 (2004)

It is still of importance to investigate the renal

carcinogenesis of potassium bromate ($KBrO_3$), a by-product of water disinfection by ozonation, for assessment of risk to man. Five female F344 rats in each group were given $KBrO_3$ at a dose of 300 mg/kg by single i.g. intubation or at a dose of 80 mg/kg by single i.p. injection, being killed 48 h after the administration for measurements of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) and 8-oxodeoxyguanosine (8-oxodG) levels in the kidney. Both levels in the treated animals were significantly elevated as compared with the control values. In a second experiment, 5 male and female F344 rats in each group were administered $KBrO_3$ at concentrations of 0, 15, 30, 60, 125, 250 and 500 ppm in the drinking water for 4 weeks. $KBrO_3$ in the drinking water did not elevate TBARS levels in either sex at any of the doses examined, but 8-oxodG formation in both sexes at 250 ppm and above was significantly higher than in the controls. Additionally, the bromodeoxyuridine-labeling index for proximal convoluted tubules was also significantly increased at 30 ppm and above in the males, and 250 ppm and above in the females. α 2u-globulin accumulation in the kidneys of male rats was increased with statistical significance at 125 ppm and above. These findings suggest that DNA oxidation induced by $KBrO_3$ may occur independent of lipid peroxidation and more than 250 ppm of $KBrO_3$ in the drinking water can exert carcinogenic effects by way of oxidative stress.

Keywords: potassium bromate, 8-oxodeoxyguanosine, α 2u-globulin

Masutomi, N., Shibutani, M., Takagi, H., Uneyama, C., Lee, K.-Y., Hirose, M. : **Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals.**

Arch. Toxicol., **78**, 232-240 (2004)

We previously performed dose-response studies of genistein, diisononyl phthalate, 4-nonylphenol, methoxychlor (MXC), and bisphenol A, to examine the impact of maternal dietary exposure from gestational day 15 to postnatal day 10 on the development of rat reproductive system in later life. Among the chemicals, MXC alone showed typical estrogenic effects only at the maternally toxic 1200 ppm. The present study was performed to examine the sensitivity of immunohistochemical analysis of pituitary cells of offspring similarly exposed to each chemical for detection of endocrine disrupting effects. For this purpose, ratios of pituitary cells expressing luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and prolactin (PRL), were measured at 3 and 11 weeks of age. Ethinylestradiol (EE) at 0.5 ppm was used as a reference chemical. At week 3, decrease in the relative proportions of LH, FSH, and PRL cells in males and LH cells in females was evident with MXC at 1200 ppm. At week 11, increase was

found for PRL cells from 240 ppm MXC, and FSH cells at 1200 ppm in females. On the other hand, EE increased the PRL cell percentage in females at week 3, but no effects were apparent at week 11. The other chemicals were without influence at either time point. The results suggest that the assessment of the pituitary cell populations might be a more sensitive approach to detect perinatal endocrine disrupting effects than other methods.

Keywords: Endocrine-acting chemicals, perinatal exposure effect, pituitary hormone immunohistochemistry

Takagi, H., Shibutani, M., Masutomi, N., Uneyama, C., Takahashi, N., Mitsumori, K.,* Hirose, M. : **Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in later life.**

Arch. Toxicol., **78**, 97-105 (2004)

Two potential endocrine disrupting chemicals, bisphenol A (BPA) and nonylphenol (NP), were assessed for their long-lasting effects on endocrine/reproductive systems following transplacental and lactational exposure to rat offspring during a time-window including the critical period for brain sexual differentiation. Each chemical was mixed with diet at concentrations of 60, 600 and 3000 ppm and provided to maternal Sprague-Dawley rats from gestational day (GD) 15 to postnatal day (PND) 10. Ethinylestradiol (EE) at 0.5 ppm was used as an estrogenic reference drug. During pregnancy and lactation, including the exposure period, a soy-free rodent diet was applied to eliminate possible modification of the study results by plant-derived phytoestrogens. Effects on endocrine/reproductive systems were evaluated by examining the anogenital distance, organ weights before puberty, onset of puberty, estrous cyclicity, and organ weights and histopathology of adult endocrine organs (11 weeks of age) as well as the volume of the sexually dimorphic nucleus of preoptic area. Both NP and BPA, at high doses, caused decrease in maternal body weights and retardation of offspring growth but neither affected any of the endocrine/reproductive endpoints of offspring, while EE induced irreversible changes in estrous cyclicity and histopathology of ovaries and uterus of adult females. The results indicated that maternal dietary exposure to NP or BPA at concentrations up to 3000 ppm from GD 15 through PND 10 do not exert any apparent adverse effects on the endocrine/reproductive systems of offspring.

Keywords: Bisphenol A, nonylphenol, maternal dietary exposure effect

*Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

Masutomi, N., Shibutani, M., Takagi, H., Uneyama, C., Hirose, M. : **Dietary influence on the impact of ethinylestradiol-induced alterations in the endocrine/**

reproductive system with perinatal maternal exposure.

Reprod. Toxicol., **18**, 23-33 (2004)

We investigated the effects of two diets, which differ in the phytoestrogen contents, on the phenotypic changes induced in the endocrine/reproductive system by perinatal exposure to an estrogen agonist during a critical period for brain sexual differentiation in rats. Ethinylestradiol (EE) was mixed into two diets, CRF-1, a standard rodent diet containing soybean-derived phytoestrogens, and a soy-free (SF) diet, at a concentration of 0.5 ppm, then provided to maternal Sprague-Dawley rats during gestational day 15 to postnatal day 10. Growth suppression of offspring, being evident with EE especially during the exposure period, was slightly enhanced with SF diet. On the other hand, most of the female offspring exposed to EE with CRF-1 showed early onset of vaginal opening, strong irregularity in estrous cycle (persistent estrus) and profound histopathological alterations, such as multifollicular ovaries, endometrial hypertrophy, and diffuse hyperplasia of the anterior pituitary. These EE-induced changes were much less pronounced with the SF diet. The results thus demonstrated differential effects of perinatal EE depending on the basal diet used, with enhancement of typical estrogenic responses in females by potential soybean-derived factor(s).

Keywords: Diet effect, maternal exposure effect, ethinylestradiol

Lee, K.-Y., Shibutani, M., Takagi, H., Arimura, T., Takigami, S., Uneyama, C., Kato, N., Hirose, M. : **Subchronic toxicity study of dietary N-acetylglucosamine in F344 rats.**

Food Chem. Toxicol., **42**, 687-695 (2004)

A subchronic toxicity study of N-acetylglucosamine (GlcNAc), a monomeric form of chitin, was conducted in groups of 10 male and 10 female F344 rats fed pelleted diets containing 0, 0.625, 1.25, 2.5 or 5 % concentrations for 13 weeks. All animals survived until the end of the experiment. Slight, non-significant increase in body weights was observed in males receiving 0.625, 1.25 or 2.5 % from week 4 until the end of the experiment, when significant elevation was found for the males receiving 0.625, 1.25 or 2.5 % at the terminal sacrifice to result in decreased relative weights of many organs in these cases. However, there were no obvious indications of toxicity in any group receiving GlcNAc in terms of clinical signs, food intake, hematology, serum biochemistry, and histopathological findings. Thus, it was concluded that orally administered GlcNAc exerts no obvious toxicity to F344 rats at concentrations up to 5 % in the diet for 13 weeks. Based on the present toxicity data, > 5 % was determined to be a no-observed-adverse-effect level, translated into 2,476 and 2,834 mg/kg/day for male and female rats, respectively.

Keywords: Subchronic toxicity, N-acetylglucosamine, F344 rats

Arimura, T., Hayashi, T.*¹, Terada, H.*², Lee, S.Y.*^{1,3}, Zhou, Q.*⁴, Takahashi, M.*¹, Ueda, K.*¹, Nouchi, T.*¹, Hohda, S.*¹, Shibutani, M., Hirose, M., Chen, J.*⁴, Park, J.E.*³, Yasunami, M., Hayashi, H.*², Kimura, A.*¹ :

A Cypher/ZASP mutation associated with dilated cardiomyopathy alters the binding affinity to protein kinase C.

J. Biol. Chem., **279**, 6746-6752 (2004)

Dilated cardiomyopathy is characterized by ventricular dilation with systolic dysfunction of cardiac muscle. Recent genetic studies have revealed that mutations in genes for cytoskeleton proteins distributed in the Z-disc and/or intercalated discs of the cardiac muscle are major predictors of cardiomyopathy. However, as mutations in these genes can account for only a part of the patient population, there should be another disease-causing gene(s) for cardiomyopathy. *Cypher/ZASP* appears to be an ideal candidate for the cardiomyopathy causative gene, because *Cypher/ZASP* encodes a Z-disc associated protein, and recent studies have demonstrated that *Cypher/ZASP* knock-out mice develop cardiomyopathy. In this study, we searched for sequence variations in *Cypher/ZASP* in 96 unrelated Japanese patients with dilated cardiomyopathy. A D626N mutation located within the third LIM domain was identified in a familial case but not found in the unrelated controls. A family study of the patient showed that all affected siblings tested had the same mutation. Clinical information of the affected family members suggested that the mutation was associated with late onset cardiomyopathy. To reveal the biochemical changes due to the mutation, we performed a yeast two-hybrid assay and a pull-down assay. It was demonstrated by both assays that the D626N mutation of *Cypher/ZASP* increased the affinity of the LIM domain for protein kinase C, suggesting a novel biochemical mechanism of the pathogenesis of dilated cardiomyopathy.

Keywords: *Cypher/ZASP* knock-out mice, dilated cardiomyopathy, protein kinase C

*¹ Tokyo Medical and Dental University

*² Hamamatsu University School of Medicine

*³ Samsung Medical Center

*⁴ University of California at San Diego

Takagi, H., Shibutani, M., Kato, N., Fujita, H., Lee, K-Y., Takigami, S., Mitsumori, K.* , Hirose, M. : **Microdissected region-specific gene expression analysis with methacarn-fixed paraffin-embedded tissues by real-time RT-PCR.**

J. Histochem. Cytochem. **52**, 903-913 (2004)

We have previously demonstrated methacarn to be a versatile fixative for analysis of proteins, DNA and RNA in paraffin-embedded tissues (PETs). In the present study its

suitability for quantitative mRNA expression analysis of microdissected PET specimens was analyzed using a real-time RT-PCR technique. Fidelity of expression in the methacarn-fixed PET sections, with reference to dose-dependent induction of cytochrome P450 2B1 in the phenobarbital-treated rat liver, was high in comparison with the unfixed frozen tissue case, even after hematoxylin staining. RNA-yield from methacarn-fixed PET sections was equivalent to the unfixed cryosection case and was also not significantly affected by hematoxylin staining. Correlations between the expression levels of target genes and input amounts of extracted RNA in the range of 1-1000 pg were very high (correlation coefficients: > 0.98), the regression curves being similar to those with unfixed cryosections. Although cell numbers should be optimized for each target gene/tissue, > 200 cells were necessary for accurate measurement in 10 μm-thick rat liver sections judging from the variation of measured value in small microdissected area. These results indicate high performance with methacarn, close to that of unfixed tissues, regarding quantitative expression analysis of mRNAs in microdissected PET-specimens.

Keywords: Methacarn fixation, paraffin-embedded tissue, RNA expression analysis

*Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

Takagi, H., Shibutani, M., Lee, K-Y., Lee, H.-C.*¹, Nishihara, M.*¹, Uneyama, C., Takigami, S., Mitsumori, K.*², Hirose, M. : **Lack of modifying effects of genistein on disruption of the reproductive system by perinatal dietary exposure to ethinylestradiol in rats.**

Reprod. Toxicol., **18**, 687-700 (2004)

We previously found that effects of perinatal dietary exposure to ethinylestradiol (EE) on the rat reproductive system differ depending on the diet used, with a more pronounced estrogenic impact with a regular diet that includes soy-derived proteins than with a soy-free (SF) diet. The present study was performed to examine whether genistein (GEN), a soy-derived major phytoestrogen, acts synergistically with EE. Maternal rats were fed SF diet without chemical (control) or containing 0.5-ppm EE, 0.5-ppm EE+100-ppm GEN, 0.5-ppm EE+1250-ppm GEN, or 1250-ppm GEN, from gestational day 15 to postnatal day (PND) 11. EE reduced serum testosterone in males at PND 3, and affected the onset of puberty of both sexes and estrous cyclicity and reproductive system in females, irrespective of co-administration of GEN. GEN alone also affected estrous cyclicity and the reproductive system in females. However, no combination effects of GEN with EE were evident, suggesting no synergism between the two.

Keywords: Dietary genistein effect, estrogenic outcome, maternal exposure

*¹ Department of Veterinary Physiology, The University of Tokyo

*² Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

Kato, N., Shibutani, M., Takagi, H., Uneyama, C., Lee, K-Y., Takigami, S., Mashima, K.* , Hirose, M.: **Gene expression profile in the livers of rats orally administered ethinylestradiol for 28 days using a microarray technique.**

Toxicology, **200**, 179-192 (2004)

To identify genes showing responses to estrogen exposure in the livers of animals in a repeated oral dose toxicity study, dose-dependent gene expression profiles were analyzed using high-density oligonucleotide microarrays in Sprague-Dawley rats of both sexes administered ethinylestradiol (EE) for 28 days at concentrations of 0, 0.01, 0.1, and 1.0 ppm in the diet. Among 3776 genes examined, examples showing increased expression on EE-treatment were detected predominantly in females. Genes showing dose-dependent up-regulation with > 5 fold change at 1.0 ppm from the control levels were found to respectively number 4 in males, and 24 in females. Most of the latter exhibited relatively high basal expression as well as low variability, and many exhibited clear dose-dependence. Genes showing dose-dependent down-regulation were rather few, and many of those affected exhibited relatively low expression levels with large variation between animals, like genes showing dose-unrelated expression patterns in both sexes or dose-dependent up-regulation in males. Considering that detection of changes in endocrine-linked organs and estrous cyclicity is only possible at the high dose of 1.0 ppm, up-regulation of genes dose-dependently in females provides a sensitive tool to detect estrogenic effects in the rat liver in the framework of the 28 day toxicity study.

Keywords: Ethinylestradiol, microarray analysis, rat liver

* Department of Life Science, Rikkyo (St. Paul's) University

Lee, K-Y., Shibutani, M., Takagi, H., Kato, N., Takigami, S., Uneyama, C., Hirose, M.: **Diverse developmental toxicity of di-*n*-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation.**

Toxicology, **203**, 221-238 (2004)

To evaluate developmental toxicity of di-*n*-butyl phthalate (DBP) with exposure during the period from late gestation to following lactation, maternal rats were given DBP at dietary concentrations of 0, 20, 200, 2000 and 10,000 ppm from gestational day 15 to postnatal day (PND) 21. At 10,000 ppm, male offspring showed a decreased neonatal anogenital distance and retention of nipples (PND 14), while females showed a slight non-significant delay in the onset of puberty. At PND 21,

reduction of testicular spermatocyte development was evident from 20 ppm, as well as mammary gland changes at low incidence in both sexes. At this time point, population changes of pituitary hormone-immunoreactive cells were observed at 10,000 ppm with a similar pattern of increase in the percentages of luteinizing hormone (LH)-positive and decrease in follicle-stimulating hormone (FSH) and prolactin producing cells in both sexes, effects also being evident on FSH from 200 ppm and LH from 2000 ppm in females. During postnatal week (PNW) 8-11, marginal increase of the number of cases with extended diestrus was found at 10,000 ppm. At adult stage necropsy, testicular lesions appeared to be very faint in most cases, but degeneration and atrophy of mammary gland alveoli were observed in males from 20 ppm. Although without clear monotonic dose-dependence, relative pituitary weights were increased with the intermediate doses in males at PNW 11. In females, relative pituitary weights were decreased after 10,000 ppm at PNW 11, and from 200 ppm at PNW 20. The proportion of FSH-positive cells in the pituitaries at PNW 11 was increased in both sexes at 10,000 ppm. Thus, developmental exposure to DBP affected female sexual development involving pituitary function, while in males testicular toxicity was mostly reversible but mammary gland toxicity was persistent at a dose level as low as 20 ppm.

Keywords: Di-*n*-butyl phthalate, developmental reproductive toxicity, endocrine disruption

Imai, T., Onose, J., Hasumura, M., Ueda, M., Takizawa, T., Hirose, M.: **Sequential analysis of development of invasive thyroid follicular cell carcinomas in inflamed capsular regions of rats treated with sulfadimethoxine after N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine-initiation.**

Toxicol. Pathol., **32**, 229-236 (2004)

A 2-stage thyroid follicular carcinogenesis model in rats initiated with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN) is widely used to detect modifying effects of chemicals on thyroid carcinogenesis. A number of goitrogens are known to strongly promote carcinogenesis, and the carcinomas often originate adjacent to the thyroid capsule and show invasive growth into the capsule or adjacent tissues. To clarify mechanisms of progression to invasive carcinomas, we sequentially evaluated histopathological and immunohistochemical characteristics of thyroids in male F344 rats treated with sulfadimethoxine (SDM, 0.1% in drinking water) for 0-10 weeks beginning 1 week after DHPN initiation (2800 mg/kg body weight, single s.c. injection). In DHPN-SDM-treated rats, multiple focal hyperplasias and adenomas developed in thyroid follicular parenchyma at weeks 4 to 6. Apart from the proliferative lesions, capsular thickening with inflammatory cell infiltration, mainly consisting of macrophages, and migration of follicular epithelium into the capsule were

also observed. Focal hyperplasias/adenomas adjacent to the capsule progressively developed to invasive carcinomas at weeks 6 to 10. In thyroid parenchyma, malignant lesions were seldom observed. With SDM-treatment alone, although no neoplastic lesions were observed, capsular thickening with inflammation and epithelial migration resulted in intracapsular residual follicles. Intracapsular residual follicular cells as well as invasive and intrathyroidal carcinoma cells generally showed increased cell proliferative activity, coincidental with cytoplasmic/nuclear positivity for beta-catenin. These results suggested that beta-catenin activation related to capsular inflammation may play a role in development of invasive carcinomas but is insufficient for tumor formation by itself. Whether this is associated with mutations in the beta-catenin gene remains to be clarified.

Keywords: thyroid carcinogenesis, rat, progression

Hasumura, M., Yasuhara, K., Tamura, T., Imai, T., Mitsumori, K.* and Hirose, M. : **Evaluation of the toxicity of enzymatically decomposed rutin with 13-weeks dietary administration to Wistar rats.**

Food Chem. Toxicol., **42**, 439-444 (2004).

The subchronic toxicity of enzymatically decomposed rutin, which consists mainly of isoquercitrin, was investigated in male and female Wistar rats with dietary administration at concentrations of 0, 0.2, 1 and 5% for 13 weeks. No mortality or abnormal clinical signs were observed throughout the experimental period in any groups. Body weight gain was reduced from week 10 to the end of the experiment in the 5% dosed males as compared to the 0% controls. Decreased erythrocytic parameters, i. e., red blood cell count, hemoglobin concentration and hematocrit, and significantly lowered serum triglyceride levels were also detected in the 5% males. Organ weight measurement, macro and microscopic observation revealed no test substance-related toxicological changes. Based on the above findings, no-observed-adverse-effect levels (NOAELs) for male and female rats were estimated to be 1 and 5%, respectively, translating into 539 and 3227 mg/kg b.w./day.

Keywords: enzymatically decomposed rutin, subchronic toxicity, F344 rats

*Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

Takizawa, T.*¹, Imai, T., Onose, J., Ueda, M., Tamura, T., Mitsumori, K.*², Izumi, K.*¹, Hirose, M. : **Enhancement of hepatocarcinogenesis by kojic acid in rat two-stage models after initiation with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine or N-diethylnitrosamine.**

Toxicol. Sci., **81**, 43-49 (2004)

Kojic acid (KA) has been used as a food additive for preventing enzymatic browning of crustaceans and as a

cosmetic agent for skin whitening. In the present experiments, effects of KA on the induction of hepatic pre-neoplastic lesions in N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine-initiated (experiment 1) and non-initiated (experiment 2) models, and its promoting influence in a medium-term liver bioassay (experiment 3) were investigated at dietary doses of up to 2% in male F344 rats. In experiment 1, 2% KA feeding induced significant increases in numbers (22.3 +/- 13.0 vs 8.5 +/- 3.4 in the 0%) and areas (0.37 +/- 0.29 vs 0.05 +/- 0.03 in the 0%) of glutathione-S-transferase P form (GST-P)-positive foci and toxic changes such as vacuolation of hepatocytes and microgranulomas. The development of GST-P-positive foci was pronounced in the animals with hepatocellular toxic changes. In experiment 2, numbers (0.65 +/- 0.57 vs 0.17 +/- 0.28 in the 0%) and areas (0.005 +/- 0.005 vs 0.0007 +/- 0.0012 in the 0%) of GST-P-positive foci and hepatocellular proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression (3.8 +/- 2.3 vs 2.6 +/- 0.7 in the 0%) were significantly increased by the 2% treatment. The PCNA-positive hepatocytes were abundantly localized around the vacuolated and granulomatous lesions in both experiments 1 and 2. In experiment 3, significant increases in numbers (16.9 +/- 3.2 vs 8.4 +/- 2.7 in the 0%) and areas (1.62 +/- 0.39 vs 0.77 +/- 0.34 in the 0%) of GST-P-positive foci were again observed with 2% KA. These results demonstrate tumor-promoting and possible hepatocarcinogenic activity of KA at 2%, but the carcinogenic potential is likely to be weak. This study also indicated that enhanced replication of hepatocytes related to toxic changes might be involved as an underlying mechanism.

Keywords: kojic acid, hepatocarcinogenesis, rat

*¹ University of Tokushima Faculty of Medicine

*² Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

Takizawa, T., Mitsumori, K.*¹, Takagi, H., Nasu, M.*², Yasuhara, K., Onodera, H., Imai, T., Hirose, M. : **Sequential analysis of testicular lesions and serum hormone levels in rats treated with a *Psoralea corylifolia* extract.**

Food Chem. Toxicol., **42**, 1-7 (2004)

In order to clarify pathogenetic targets for the testicular toxicity of an extract of *Psoralea corylifolia* (*P. corylifolia*), F344 rats were fed diet containing 3% *P. corylifolia* extract for up to 12 weeks and subjected to hormone assays and histopathological examination on the testis and epididymis at weeks 1, 2, 4, 8 and 12 (Exp 1). Similar analyses were performed on 1, 3, 7 and 14 days after a single gavage administration of the *P. corylifolia* extract at a dose of 10 g/kg b.w. (Exp 2). In Exp 1, increase in the numbers of degenerated and exfoliated germ cells and loss of elongated spermatids beyond steps 7 or 8 were initially observed in the seminiferous tubules at week 1, followed by more pronounced degeneration of germ cells

with depletion of post-meiotic populations from week 2. The tubular degeneration was associated with Leydig cell atrophy and persistent reduction of serum testosterone and FSH levels throughout the treatment period and a slight reduction of serum LH in later stages. In Exp 2, reduction of serum testosterone and FSH levels preceded degeneration of germ cells in stage VII and VIII tubules at 3 and 7 days after the administration. The results suggest that rapid androgen deprivation reflecting direct interference with Leydig cell function and simultaneous disturbance of the pituitary-testicular axis play pivotal roles in *P. corylifolia* extract-induced germ cell injury in seminiferous tubules.

Keywords: *Psoralea corylifolia* extract, testicular toxicity, rat

*¹ Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Panapharm Laboratories Co., Ltd.

Chang *¹, J-S., Son *², J-K., Li *², G., Oh *¹, E-J., Kim *¹, J-Y., Park *¹, S-H., Bae *³, J-T., Kim *⁴, H-J., Lee *⁴, I-S., Kim *⁵, O-M., Kozukue *⁶, N., Han *⁶, J-S., Hirose, M., Lee *¹, K-R., : **Inhibition of cell cycle progression on HepG2 cells by hypsiziprenol A₉, isolated from *Hypsizigus marmoreus***

Cancer Lett., **212**, 7-14 (2004)

Antiproliferative activities of fractions of *Hypsizigus marmoreus* were examined using HepG2 cells in vitro. The methanol extract of *H. marmoreus* markedly induced antiproliferative activity, and an active compound from this mushroom was identified as hypsiziprenol A₉. Hypsiziprenol A₉ inhibited cell proliferation in a time- and concentration-dependent manner by up to 80% on HepG2 cells by inducing arrest of the G1 phase. Further investigation revealed that hypsiziprenol A₉ decreased expression of phosphorylated retinoblastoma protein (ppRb), cyclin D1, and cyclin E in a dose-dependent manner. These results suggest that hypsiziprenol A₉ can inhibit the growth of HepG2 cells through inducing G1 phase cell cycle arrest due to the inhibition of pRb phosphorylation.

Keywords: Hypsiziprenol A₉, *Hypsizigus marmoreus*, Retinoblastoma protein

*¹ Department of Food and Nutrition, Yeungnam University, South Korea

*² College of Pharmacy, Yeungnam University, South Korea

*³ Oreintal Medical Food and Nutrition, Asia University, South Korea

*⁴ The Center for Traditional Microorganism Resources, Keimyung University, South Korea

*⁵ Department of Hotel Cooker, Taekyeung College, South Korea

*⁶ Department of Home Management, Yeungnam University, South Korea

Orita, S. *¹, Hirose, M., Takahashi, S. *¹, Imaida, K. *²,

Ito, N. *¹, Shudo, K. *³, Ohigashi, H. *⁴, Murakami, A. *⁵, Shirai, T. *¹ : **Modifying effects of 1'-acetoxychavicol acetate (ACA) and the novel synthetic retinoids Re-80, Am-580 and Am-55P in a two-stage carcinogenesis model in female rats**

Toxicol. Pathol., **32**, 250-257 (2004)

Effects of dietary administration of 1'-acetoxychavicol acetate (ACA) and the novel synthetic retinoids 4-[1-hydroxy-3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-3-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)-1-propenyl]benzoic acid (Re-80); 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carboxamido]benzoic acid (Am-580); and 6-[(3,5-di-tert-butylphenyl) carbamoyl]nicotinic acid (Am-55P) were examined using a two-stage rat carcinogenesis model. A total of 190 female SD rats was treated sequentially with 1,2-dimethylhydrazine (DMH, s.c.); 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA, i.g.); and 2,2'-dihydroxy-di-n-propylnitrosamine (DHPN, in the drinking water) during the first three weeks (DDD-initiation), and an additional 60 rats received the vehicle alone (non-initiation). One week after the completion of the initiation period, they were divided into nine groups and administered Re-80 (at dose levels of 1.0 or 0.4 ppm), Am-580 (20 or 4 ppm), Am-55P (20 ppm), ACA (100 ppm), all-trans-retinoic acid (10 or 2 ppm) or no supplement in the diet for 33 weeks, until survivors were euthanatized at week 37 weeks. After DDD-initiation, all-trans-retinoic acid at the high dose delayed the development of mammary tumors. The multiplicity of colon tumors in the group fed Am-55P and the incidences of nephroblastomas with ACA or Am-580 were decreased as compared with the control values, but the other chemicals had no modifying effects on tumor development in any organs. Thus, among ACA and the novel synthetic retinoids tested, only Am-55P showed a weak inhibitory effect on a neoplasm of general interest under the present experimental conditions.

Keywords: Synthetic retinoids, 1'-acetoxychavicol acetate, chemoprevention

*¹ Nagoya City University School of Medicine

*² Kagawa Medical University

*³ Research Foundation Itsuu Laboratory

*⁴ Kyoto University Faculty of Agriculture

*⁵ Kinki University Faculty of Biology-Oriented Science and Technology

Suzuki, H. * , Shirotori, T. * and Hayashi, M. : **A liver micronucleus assay using; young rats exposed to diethylnitrosamine: methodological establishment and evaluation**

Cytogenet. Genome. Res., **104**, 299-303 (2004)

We have developed a simple liver micronucleus assay using young rats (up to 4 weeks old) to assess cytogenetic damage of chemicals in the liver cells. Diethylnitrosamine (DEN) was used as a model rodent hepatocarcinogen in

this study. We showed equal to or even higher performance of the present assay method than that of the partial hepatectomy method that is most commonly used for the liver micronucleus assay. The young rat liver micronucleus assay was also characterized for rat strain differences, sampling time after treatment, single treatment vs split treatment, age of animals, administration route, and also staining method. Although based on one model chemical, we propose an acceptable protocol for the micronucleus assay using young rat liver as follows: rats should be used up to 4 weeks old; oral or intraperitoneal administration can be used; single or repeat treatment protocol can also be applied; sampling time is 3-5 days after the last treatment; hepatocytes are prepared by collagenase perfusion method; and cells are stained with the AO-DAPI double staining method.

Keywords: 小核試験, 幼若ラット, 遺伝毒性
*イナリサーチ

Yatagai, F.* , Morimoto, S.* , Kato, T.* and Honma M. : **Further characterization of loss of heterozygosity enhanced by p53 abrogation in human lymphoblastoid TK6 cells: disappearance of endpoint hotspots**
Mutat. Res., **560**, 133-145 (2004)

Loss of heterozygosity (LOH) is the predominant mechanism of spontaneous mutagenesis at the heterozygous thymidine kinase locus (*tk*) in TK6 cells. LOH events detected in spontaneous TK- mutants were analyzed using 13 microsatellite markers spanning the whole of chromosome 17. Our analysis indicated that p53 deficient cells (TK6-E6) were found to have acquired a 60-fold higher frequency of terminal deletions than p53-wild type cells (TK6-20C). We then made use of an additional 17 microsatellite markers which provided an average map-interval of 1.6 Mb to map various LOH endpoints on the 45 Mb portion of chromosome 17q. There appeared to be four prominent peaks (I, II, III & IV) in the distribution of LOH endpoints/Mb of Tk6-20C cells that were not evident in TK6-E6 cells. The chromosomal instability that was so evident in TK6-E6 cells may be due to DSB repair occurring through non homologous end-joining rather than allelic recombination.

Keywords: p53, Loss of heterozygosity (LOH), genomic instability

*理化学研究所

Hashimoto, A.H.*¹, Amanuma, K.*¹, Hiyoshi, K.*^{1,2}, Takano, H.*¹, Masumura, K., Nohmi, T. and Aoki, Y.*¹ : **In Vivo Mutagenesis Induced by Benzo[a]pyrene Instilled Into the Lung of gpt delta Transgenic Mice**
Environ. Mol. Mutagen., **45**, 365-373 (2005)

Benzo[a]pyrene (B[a]P) is a ubiquitous airborne pollutant whose mutagenicity has been evaluated previously by oral and intraperitoneal administration to experimental animals. In this study, mutagenesis in the

lungs, the target organ of air pollutants, was examined after a single intratracheal instillation of 0.2 mg B[a]P into *gpt* delta transgenic mice. The mutant frequencies in B[a]P treated mice were higher than the frequency seen in nontreated mice. The most frequent mutations induced by B[a]P treatment were G:C → T:A transversions and single-base deletions of G:C base pairs. Guanine bases centered in the nucleotide sequences CGT, CGA, and CGG were the most frequent targets of B[a]P. Our results indicate that intratracheal instillation of B[a]P into *gpt* delta mice causes a dose-dependent increase in *gpt* mutant frequency in the lung, and that the predominant mutation induced is G:C → T:A transversion.

Keywords: benzo[a]pyrene, *gpt* delta transgenic mouse, 6-thioguanine selection

*¹ 国立環境研究所

*² 筑波大学

Shibata, A.*^{1,2,3}, Kamada, N.*⁴, Masumura, K., Nohmi, T., Kobayashi, S.*², Teraoka, H.*³, Nakagama, H.*¹, Sugimura, T.*¹, Suzuki, H.*⁴ and Masutani, M.*¹ : **Parp-1 deficiency causes an increase of deletion mutations and insertions/rearrangements in vivo after treatment with an alkylating agent**
Oncogene, **24**, 1328-1337 (2005)

Accumulated evidence suggests that Parp-1 is involved in DNA repair processes, including base excision repair, single-strand and double-strand break repairs. To understand the precise role of Parp-1 in genomic stability in vivo, we carried out mutation analysis using Parp-1 knockout (Parp-1^{-/-}) mice harboring two marker genes, *gpt* and *red/gam* genes. Spontaneous mutant frequencies of both genes in the bone marrows and livers were compared with those after treatment of an alkylating agent, *N*-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine (BHP) in Parp-1^{-/-} and in Parp-1^{+/+} mice. The results indicate that Parp-1 is implicated in suppressing deletion mutations in vivo, especially those accompanying small insertions or rearrangements.

Keywords: Parp-1, *N*-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine, genomic stability

*¹ National Cancer Center Research Institute

*² Kyoritsu College Pharmacy

*³ Tokyo Medical and Dental University

*⁴ Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.

Kim, S.-R.*¹, Matsui, K., Yamada, M., Kohno, T.*², Kasai, H.*³, Yokota, J.*² and Nohmi, T. : **Suppression of chemically-induced and spontaneously occurring oxidative mutagenesis by three alleles of human *OGGI* gene encoding 8-hydroxyguanine DNA glycosylase**
Mutat. Res., **554**, 365-374 (2004)

8-Hydroxyguanine (8-OH-G) is an oxidatively damaged guanine base that causes G:C to T:A transversion mutations. To counteract the mutagenicity of 8-OH-G in

DNA, humans possess the *hOGG1* gene, which encodes 8-OH-G DNA glycosylase. Interestingly, genetic polymorphisms at codon 326 (*hOGG1*-Ser326 versus *hOGG1*-Cys326) and at codon 46 (*hOGG1*-Arg46 versus *hOGG1*-Gln46) exist in human populations. In this study, we examined the abilities of three forms of GST-*hOGG1* (*hOGG1*-Ser326, -Cys326 and -Gln46) to suppress chemically induced oxidative mutagenesis using *Salmonella typhimurium* strains YG3001 and YG3002. It is suggested that three alleles of the *hOGG1* gene efficiently suppress chemically induced and spontaneously occurring oxidative mutagenesis.

Keywords: 8-Hydroxyguanine, *hOGG1*, genetic polymorphisms

*¹ Project Team for Pharmacogenetics

*² National Cancer Center Research Institute

*³ University of Occupational and Environmental Health

Shibata, A. *^{1,2,3}, Masutani, M. *¹, Kamada, N. *⁴, Masumura, K., Nakagama, H. *¹, Kobayashi, S. *², Teraoka, H. *³, Suzuki, H. *⁴ and Nohmi, T. : **An efficient method for mapping and characterizing structures of deletion mutations in *gpt* delta mice using Southern blot analysis with oligo DNA probes**

Env. Mol. Mutagen., **43**, 204-207 (2004)

The tandem integrated copies of the lambda EG10 phage shuttle vector in *gpt*-delta mice contain two mutation markers, namely, the *gpt* and the *red/gam* genes. The Spi (sensitive to P2 interference) assay can be used to detect deletion mutations involving the *red/gam* genes that range in size from 1 bp to 10 kbp. In the case of complex-type deletions that involve rearrangements of DNA sequence, the published methods are time-consuming and inefficient. To overcome the difficulties in determining deletion structures, we here introduce a novel method using Southern blot analysis with oligonucleotide probes.

Keywords: *gpt*-delta mice, *red/gam* genes, mutation mapping

*¹ National Cancer Center Research Institute

*² Kyoritsu College Pharmacy

*³ Tokyo Medical and Dental University

*⁴ Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.

Kuroda, M. *, Tanabe, H., Yoshida, K. *, Oikawa, K. *, Saito, A. *, Kiyuna, T. *, Mizusawa, H., and Mukai, K. * : **Alteration of chromosome positioning during adipocyte differentiation**

J. Cell Sci., **117**, 5897-5903 (2004)

Chromosomes are highly restricted to specific chromosome territories within the interphase nucleus. The arrangement of chromosome territories is non-random, exhibiting a defined radial distribution as well as a preferential association with specific nuclear compartments, which indicates a functional role for

chromosome-territory organization in the regulation of gene expression. In this report, we focus on changes in adipocyte differentiation that are related to a specific chromosomal translocation associated with liposarcoma tumorigenesis, t(12;16). We have examined the relative and radial positioning of the chromosome territories of human chromosomes 12 and 16 during adipocyte differentiation, and detected a close association between the territories of chromosomes 12 and 16 in differentiated adipocytes, an association not observed in preadipocytes. Although further studies are required to elucidate the underlying reasons for the adipocyte-specific translocation of chromosomes 12 and 16, our observations indicate that alteration of relative chromosome positioning might play a key role in the tumorigenesis of human liposarcomas. In addition, these results demonstrate the potential impact of higher order chromatin organization on the epigenetic mechanisms that control gene expression and gene silencing during cell differentiation.

Keywords: chromosome territories, liposarcomas, chromatin organization

*東京医科大学

Tanabe, H., Kupper, K. *¹, Ishida, T. *², Neusser, M. *¹ and Mizusawa, H. : **Inter- and intra-specific gene-density-correlated radial chromosome territory arrangements are conserved in Old World monkeys**

Cytogenet. Genome Res., **108**, 255-261 (2005)

Recently it has been shown that the gene-density correlated radial distribution of human 18 and 19 homologous chromosome territories (CTs) is conserved in higher primates in spite of chromosomal rearrangements that occurred during evolution. However, these observations were limited to apes and New World monkey species. In order to provide further evidence for the evolutionary conservation of gene-density-correlated CT arrangements, we extended our previous study to Old World monkeys. They comprise the remaining species group to be analyzed in order to obtain a comprehensive overview of the nuclear topology of human 18 and 19 homologous CTs in higher primates. In the present study we investigated four lymphoblastoid cell lines from three species of Old World monkeys by three-dimensional fluorescence in situ hybridization (3D-FISH): two individuals of Japanese macaque (*Macaca fuscata*), crab-eating macaque (*Macaca fascicularis*), and an interspecies hybrid individual between African green monkey (*Cercopithecus aethiops*) and Patas monkey (*Erythrocebus patas*). Our data demonstrate that gene-poor human 18 homologous CTs are located preferentially close to the nuclear periphery, whereas gene-dense human 19 homologous CTs are oriented towards the nuclear center in all cell lines analyzed. The gene-density-correlated positioning of human 18 and 19 homologous CTs is evolutionarily conserved throughout all major higher

primate lineages, despite chromosomal inversions, fusions, fissions or reciprocal translocations that occurred in the course of evolution in these species. This remarkable preservation of a gene-density-correlated chromatin arrangement gives further support for a functionally relevant higher-order chromatin architecture.

Keywords: Chromosome territories, 3D-FISH, Old World monkeys

*¹ Ludwig-Maximilians University

*² 東京大学

Ema, M., Hara, H.*¹, Matsumoto, M., Hirose, A. And Kamata, E. : **Evaluation of developmental Toxicity of 1-butanol given to rats in Drinking water throughout Pregnancy**

Food and Chemical Toxicology, **43**, 325-331 (2005)

The objective of this study was to evaluate the developmental Toxicity of 1-butanol in rats. Pregnant rats were given drinking water containing 1-butanol at 0.2%, 1.0% or 5.0% (316, 1454 or 5654 mg/kg/day) on day 0-20 of pregnancy. A significant decrease in maternal body weight gain accompanied by reduced food and water consumption was found at 5.0%. No significant increase in the incidence of pre- and postimplantation embryonic loss was observed in any groups treated with 1-butanol. Fetal weight was significantly lowered at 5.0%. Although a significant increase in the incidences of fetuses with skeletal variation and decreased degree of ossification was found at 5.0%, no increase in the incidence of fetuses with external, skeletal and internal abnormalities was detected in any groups treated with 1-butanol. The data demonstrate that 1-butanol is developmental toxic only at maternal toxic dose. No evidence for teratogenicity of 1-butanol was noted in rats. Based on the significant decreases in maternal body weight gain and fetal weight, it is concluded that the no observed effect levels (NOAELs) of 1-butanol for both dams and fetuses are 1.0% (1454 mg/kg/day) in rats.

Keywords: 1-Butanol, Developmental toxicity, teratogenicity

* Ina Research Inc.

高橋美加, 平田睦子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 : **OECD化学物質対策の動向 (第6報) —第14回OECD高生産量化学物質評価会議 (2002年パリ)—**

化学生物総合管理, **1**, 46-55 (2005)

第14回のOECD高生産量化学物質初期評価会議が2002年3月にパリで開催された。日本が提出した8物質の初期評価文書については全ての評価結果の合意が得られた。本校では、本会議で合意の得られた8物質の初期評価報告書の健康影響部分について、その要旨を紹介する。

Keywords: OECD, HPV program, SIDS Initial Assessment Meeting

Takahashi, M., Ogata, H.*¹, Izumi, H.*¹, Yamashita, K.*¹,

Takechi M.*², Hirata-Koizumi M., Kamata E., Hasegawa R. and Ema M. : **Comparative Toxicity Study of 2,4,6-trinitrophenol (Picric acid) in Newborn and Young Rats Congenital Anomalies**, **44**, 204-214 (2004)

The toxicity of 2,4,6-trinitrophenol (TNP) was determined in newborn rats, and compared with that in young rats. In newborn rats, males and females were given TNP at 0, 16.3, 81.4 or 407 mg/kg per day on postnatal days (PND) 4-17 for the dose-finding study, and at 0, 4.1, 16.3 or 65.1 mg/kg per day on PND 4-21 for the main study. Deaths, lower bodyweight (BW) and behavioral changes were found at 81.4 and 407 mg/kg per day in the dose-finding study, and lower BW was observed in males at 65.1 mg/kg per day during the dosing period of the main study. In young rats, 5-week-old males and females were given TNP at 0, 20, 100 or 500 mg/kg per day for 14 days as the dose-finding study and at 0, 4, 20 or 100 mg/kg per day for 28 days as the main study. Death were observed at 500 mg/kg per day in the dose-finding study. Death or changes in BW were not found at 100 mg/kg per day or less. At 100 mg/kg per day, hemolytic anemia and testicular toxicity were found. In conclusion, toxicity profiles induced by TNP were markedly different between newborn and young rats.

Keywords: 2,4,6-trinitrophenol, Newborn rats, picric acid

*¹ Panapharm Laboratories

*² Kashima Laboratory, Mitsubishi Chemical Safety Institute

Hirose, A., Hasegawa, R., Nishikawa, A., Takahashi, M. and Ema, M. : **Revision and establishment of Japanese drinking water quality guidelines for di(2-ethylhexyl) phthalate, toluene and vinyl chloride — differences from the latest WHO guideline drafts —**

The revision of the Japanese drinking water quality guidelines was established in May 2003. The WHO drinking water quality guidelines for the 3rd edition were also revised and the draft has been open to the public since last year. Most guideline values of each chemical in both Japan and WHO were quite similar; however, there are different values for three chemicals. In this short communication, we describe them and discuss the reason for taking the different toxicity endpoints and derivation method for these three chemicals, di(2-ethylhexyl) phthalate, toluene and vinyl chloride.

Keywords: Drinking water quality guidelines, Di(2-ethylhexyl) phthalate, Toluene, Vinyl chloride.

Fukui, Y.*¹, Ema, M., Fujiwara, M.*², Higuchi, H.*³, Inoue, M.*⁴, Iwase, T.*⁵, Kihara, T.*⁶, Nishimura, T.*⁷, Oi, A.*⁸, Ooshima, Y.*⁹, Otani, H.*¹⁰, Shinomiya, M.*¹¹, Sugioka, K.*¹², Yamano, T.*¹³, Yamashita, K.H.*¹⁴ and Tanimura, T.*¹⁵ : **Comments from the Behavioral Teratology Committee of the Japanese Teratology Society on OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for a New Guideline 426,**

Developmental Neurotoxicity Study, Draft Document (September 2003).

Cong. Anom., **44**, 172-177 (2004)

September 2003, a new revision of the draft guideline (OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for a New Guideline 426. Developmental Neurotoxicity Study) was distributed. The draft guideline consists of 51 paragraphs and an appendix. National Coordinators were requested to arrange for national expert reviews of the guideline proposal in their member countries. The member of the Behavioral Teratology (BT) Committee of the Japanese Teratology Society (JTS) reviewed, discussed and commented on the draft Test Guideline proposal. The BT Committee of the JTS also commented that the International Collaborative Study to validate this protocol should be definitely performed. These comments were sent to the OECD Secretariat. The BT Committee of the JTS expects that the comments are useful for further discussion.

Keywords: developmental neurotoxicity, behavior, test guideline, OECD

*¹ Department of Anatomy and Developmental Neurobiology, University of Tokushima School of Medicine.

*² Safety Research Laboratory, Institute for Drug Development Research, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

*³ Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd., Osaka, Japan

*⁴ SNBL, Ltd.

*⁵ Glaxo SmithKline K.K.

*⁶ Department of Anatomy, Kinki University School of Medicine.

*⁷ Fukui Safety Research Laboratories, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁸ Tokushima Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁹ Drug Safety Research Center, Pharmaceutical Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

*¹⁰ Department of Anatomy and Developmental Biology, Shimane University School of Medicine.

*¹¹ Safety Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

*¹² Division of Anatomy and Developmental Neurobiology, Department of Neuroscience, Kobe University Graduate School of Medicine.

*¹³ Department of Pediatrics, Osaka City University School of Medicine.

*¹⁴ Department of Anatomy and Developmental Biology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University.

*¹⁵ Emeritus Professor, Kinki University.

Okamoto, T.*¹, Mukai Y.*¹, Yoshioka, Y., Shibata, H.*¹, Kawamura, M.*¹, Yamamoto, Y.*¹, Nakagawa, S.*¹,

Kamada, H., Hayakawa, T., Mayumi T.*², Tsutsumi Y. : **The Optimal Construction of Non-immune scFv phage display library from mouse bone marrow and spleen established to select specific scFvs binding to antigens efficiently.**

Biochem. Biophys. Res. Commun., **323**(2), 583-591 (2004)

Monoclonal antibodies (MAbs) are widely applied in basic research, medicine, and the pharmaceutical industry. Recently, applications and generations of MAbs have been increasingly attracting attention in many research areas since MAbs could be produced in large quantities with the development of genetic technology and antibody engineering. On the other hand, in recent years, phage display system has been developed for high-throughput isolation and generation of novel MAbs that have high affinity with various antigens. This technology is capable of constructing "Library" containing billions of phage repertoires displaying various antibody fragments, and rapid selection of a specific MAb from this phage library. Additionally, this technology has a great advantage that MAbs can be generated without immunization to animals. However, there are still relatively few reports confirming that useful MAbs can be derived from non-immune antibody libraries. The latter, as undertaken by current methods, seem unable to achieve the high quality required to produce useful MAbs for any desired antigen because cloning of antibody gene from non-immune donors is inefficient. This problem is caused by the fact that their RT-PCR primer sets, PCR conditions, and efficiency of subcloning through construction of antibody gene library cannot encompass all the antibody diversity. In an attempt to overcome some of these earlier problems, here we describe an optimized method to establish a high quality, non-immune library from mouse bone-marrow and spleen, and assess its diversity in terms of content of multiple antibodies for a wide antigenic repertoire. As an example of the application of the methodology, we describe the selection of specific MAbs binding to Luciferase and identify at least 18 different clones. Using this non-immune mouse antibody library, we also obtained MAbs for VEGF, VEGF receptor 2, TNF-alpha, and Pseudomonas Exotoxin, confirming the high quality of the library and its suitability for this application.

Keywords: phage display, antibody

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

Yoshikawa, T.*¹, Imazu, S.*¹, Gao, J.Q.*¹, Hayashi, K.*¹, Tsuda, Y.*¹, Shimokawa, M.*¹, Sugita, T.*¹, Niwa, T.*¹, Oda, A.*¹, Akashi, M.*², Tsutsumi, Y., Mayumi, T.*³, Nakagawa, S. : **Augmentation of antigen specific immune responses using DNA-fusogenic liposome vaccine.**

Biochem. Biophys. Res. Commun., **325**(2), 500-505 (2004)

In an attempt to enhance the immunological efficacy of genetic immunization, we investigated a new biological means for delivering antigen gene directly to the cytoplasm via membrane fusion. In this context, we investigated fusogenic liposome (FL) encapsulating DNA as a possible genetic immunization vehicle. RT-PCR analysis indicated that a FL could introduce and express encapsulating OVA gene efficiently and rapidly in vitro. Consistent with this observation, an in vitro assay showed that FL-mediated antigen-gene delivery can induce potent presentation of antigen via the MHC class I-dependent pathway. Accordingly, immunization with FL containing the OVA-gene induced potent OVA-specific Th1 and Th2 cytokine production. Additionally, OVA-specific CTL responses and antibody production were also observed in systemic compartments including the spleen, upon immunization with the OVA-gene encapsulating FL. These findings suggest that FL is an effective genetic immunization carrier system for the stimulation of antigen-specific immune responses against its encoding antigen.

Keywords: liposome, CTL, vaccine

*1 大阪大学薬学研究科

*2 大阪大学工学研究科

*3 神戸学院大学薬学部

Shibata, H.^{*1}, Yoshioka, Y., Ikemizu, S.^{*2}, Kobayashi, K.^{*1}, Yamamoto, Y.^{*1}, Mukai, Y.^{*1}, Okamoto, T.^{*1}, Taniai, M.^{*1}, Kawamura, M.^{*1}, Abe, Y.^{*1}, Nakagawa, S.^{*1}, Nagata, S.^{*3}, Yamagata, Y.^{*2}, Mayumi, T.^{*4}, Tsutsumi, Y. : **Functionalization of TNF-alpha using phage display technique and PEGylation improves its antitumor therapeutic window.**

Clin. Cancer Res., **10**(24), 8293-8300 (2004)

In this study, the optimization of antitumor therapy with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) was attempted. **EXPERIMENTAL DESIGN:** Using the phage display technique, we created a lysine-deficient mutant TNF-alpha (mTNF-K90R). This mutant had higher affinities to both TNF receptors, despite reports that certain lysine residues play important roles in trimer formation and receptor binding. The mTNF-K90R showed an in vivo therapeutic window that was 13-fold higher than that of the wild-type TNF-alpha (wTNF-alpha). This was due to the synergistic effect of its 6-fold stronger in vitro bioactivity and its 2-fold longer plasma half-life derived from its surface negative potential. The reason why the mTNF-K90R showed a higher bioactivity was understood by a molecular modeling analysis of the complex between the wTNF-alpha and TNF receptor-I. The mTNF-K90R, which was site-specifically mono-PEGylated at the NH2 terminus (sp-PEG-mTNF-K90R), had a higher in vitro bioactivity and considerably longer plasma half-life than the wTNF-alpha, whereas the randomly mono-PEGylated wTNF-alpha had 6% of the bioactivity of the wTNF-alpha.

With regard to effectiveness and safety, the in vivo antitumor therapeutic window of the sp-PEG-mTNF-K90R was 60-fold wider than that of the wTNF-alpha. These results indicated that this functionalized TNF-alpha may be useful not only as an antitumor agent but also as a selective enhancer of vascular permeability in tumors for improving antitumor chemotherapy.

Keywords: phage display, TNF, PEGylation

*1 大阪大学薬学研究科

*2 熊本大学薬学部

*3 National Institutes of Health (USA)

*4 神戸学院大学薬学部

Sugita, T.^{*1}, Yoshikawa, T.^{*1}, Gao, J.Q.^{*1}, Shimokawa, M.^{*1}, Oda, A.^{*1}, Niwa, T.^{*1}, Akashi, M.^{*2}, Tsutsumi, Y., Mayumi, T.^{*3}, Nakagawa, S.^{*1} : **Fusogenic liposome can be used as an effective vaccine carrier for peptide vaccination to induce CTL response.**

Biol. Pharm. Bull., **28**(1), 192-193 (2005)

We reported previously that fusogenic liposome (FL) introduced antigen protein encapsulated in the liposome directly into the cytoplasm of the antigen presenting cells, and that it induced immune responses. In the present study, we encapsulated TAX38-46, an HTLV-I derived protein and an antigen peptide model, into FL. The ability to induce effective cytotoxic T lymphocytes (CTL) responses in immunized mice was evaluated. Results showed FL could induce CTL response effectively and suggested that FL is a potential peptide vaccine carrier.

Keywords: liposome, CTL, vaccine

*1 大阪大学薬学研究科

*2 大阪大学工学研究科

*3 神戸学院大学薬学部

Taki M.^{*1}, Kagawa S.^{*1}, Nishizaki M.^{*1}, Mizuguchi H., Hayakawa T., Kyo S.^{*2}, Nagai K.^{*3}, Urata Y.^{*3}, Tanaka N.^{*1}, Fujiwara T.^{*1} : **Enhanced oncolysis by a tropism-modified telomerase-specific replication-selective adenoviral agent OBP-405 ('Telomelysin-RGD').**

Oncogene, **24**, 3130-3140 (2005)

Replication-competent oncolytic viruses are being developed for human cancer therapy. We previously reported that an attenuated adenovirus (OBP-301, 'Telomelysin'), in which the hTERT promoter element drives expression of E1A and E1B genes linked with an IRES, could replicate in cancer cells, and causes selective lysis of cancer cells. We further constructed OBP-405 ('Telomelysin-RGD') that contains an RGD motif in the HI loop of the fiber knob. We examined whether OBP-405 could be effective in overcoming the limitations of OBP-301, specifically their inefficient infection into cells lacking the primary receptor, the coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR). By flow cytometric analysis, H1299 (lung) and SW620 (colorectal) tumor cells showed high levels of CAR expression, whereas LN444 (glioblastoma),

LNZ308 (glioblastoma), and H1299-R5 (lung) tumor cells were negative for CAR expression. A quantitative real-time PCR analysis demonstrated that fiber-modified OBP-405 infected more efficiently than OBP-301, although the intracellular replication rate of both viruses was consistent. The comparative antitumor effect of fiber-modified OBP-405 and unmodified OBP-301 for human cancer cells was evaluated in vitro by XTT assay as well as in vivo by using athymic mice carrying xenografts. OBP-405 had a profound oncolytic effect on human cancer cell lines compared to OBP-301, in particular on cells with low CAR expression. Intratumoral injection of 10(7) plaque-forming units of OBP-405 into CAR-negative H1299-R5 lung tumor xenografts in nu/nu mice resulted in a significant inhibition of tumor growth and long-term survival in all treated mice. Moreover, selective replication of OBP-405 in the distant, uninjected H1299-R5 tumors was demonstrated. Our results suggest that fiber-modified replication-competent adenovirus OBP-405 exhibits a broad target range by increasing infection efficiency, an outcome that has important implications for the treatment of human cancers.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, cancer

*1 岡山大学医学部

*2 金沢大学医学部

*3 オンコリスバイオファーマ(株)

Maeda M. *2, Kida S. *2, Hojo K. *2, Eto Y. *1, Gao J-Q. *1, Kurachi S. *1, Sekiguchi F. *1, Mizuguchi H., Hayakawa T., Mayumi T. *2, Nakagawa S. *1, Kawasaki K. *2 : **Design and synthesis of a peptide-PEG transporter tool for carrying adenovirus vector into cells.**

Bioorg. Medicinal. Chem. Lett., **15**, 621-624 (2005)

The adenovirus vector is a promising carrier for the efficient transfer of genes into cells via the coxsackie-adenovirus receptor (CAR) and integrins (alphavbeta3 and alphavbeta5). The clinical use of the adenovirus vector remains problematic however. Successful administration of this vector is associated with side effects because antibodies to this vector are commonly found throughout the human body. To make the adenovirus vector practicable for clinical use, it is necessary to design an auxiliary transporter. The present study describes the use of Arg-Gly-Asp(RGD)-related peptide, a peptide that binds to integrins, as an auxiliary transporter to aid efficient transport of adenovirus vector. Furthermore, poly(ethylene glycol) (PEG) was also used as a tool to modify the adenovirus such that the risk of side effects incurred during clinical application was reduced. The present study describes the design, preparation and use of (acetyl-Tyr-Gly-Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro-(beta)Ala)(2)Lys-PEG-(beta)Ala-Cys-NH(2)[(Ac-YGGRGDTP(beta)A)(2)K-PEG-(beta)AC] as an efficient peptide-PEG transporter tool for carrying adenovirus vector into cells. (Ac-YGGRGDTP(beta)A)(2)K-PEG-(beta)AC was coupled

with 6-maleimido-hexanoic acid N-hydroxysuccinimide ester and the resulting 6-[(Ac-YGGRGDTP(beta)A)(2)K-PEG-(beta)AC-succinimido]hexanoic acid N-hydroxysuccinimide ester reacted with adenovirus. The modified adenovirus with the peptide-PEG hybrid exhibited high gene expression even in a CAR-negative cell line, DC2.4.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, poly(ethylene glycol)

*1 大阪大学大学院薬学研究科

*2 神戸学院大学薬学部

Gao J-Q. *1, Sugita T. *1, Kanagawa N. *1, Iida K. *1, Eto Y. *1, Motomura Y. *1, Mizuguchi H., Tsutsumi Y., Hayakawa T., Mayumi T. *2, Nakagawa S. *1 : **A single intratumoral injection of a fiber-mutant adenoviral vector encoding interleukin 12 induces remarkable anti-tumor and anti-metastatic activity in mice with Meth-A fibrosarcoma.**

Biochem. Biophys. Res. Commun., **328**, 1043-1050 (2005)

Cytokine-encoding viral vectors are considered to be promising in cancer gene immunotherapy. Interleukin 12 (IL-12) has been used widely for anti-tumor treatment, but the administration route and tumor characteristics strongly influence therapeutic efficiency. Meth-A fibrosarcoma has been demonstrated to be insensitive to IL-12 treatment via systemic administration. In the present study, we developed an IL-12-encoding fiber-mutant adenoviral vector (AdRGD-IL-12) that showed enhanced gene transfection efficiency in Meth-A tumor cells, and the production of IL-12 p70 in the culture supernatant from transfected cells was confirmed by ELISA. In therapeutic experiments, a single low-dose (2 x 10(7) plaque-forming units) intratumoral injection of AdRGD-IL-12 elicited pronounced anti-tumor activity and notably prolonged the survival of Meth-A fibrosarcoma-bearing mice. Immunohistochemical staining revealed that the IL-12 vector induced the accumulation of T cells in tumor tissue. Furthermore, intratumoral administration of the vector induced an anti-metastasis effect as well as long-term specific immunity against syngeneic tumor challenge.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, cancer

*1 大阪大学大学院薬学研究科

*2 神戸学院大学薬学部

Nasimuzzaman, M. *, Kuroda, M. *, Dohno, S. *, Yamamoto, T. *, Iwatsuki, K. *, Matsuzaki, S. *, Rashel, M. *, Kumita, W. *, Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Nakamura, H. *, Taguchi, T. *, Wakiguchi, H. *, Imai, S. * : **Eradication of Epstein-Barr virus episome and associated inhibition of infected tumor cell growth by adenovirus vector-mediated transduction of dominant-negative EBNA1.**

Mol. Ther., **11**, 578-590 (2005)

Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1 (EBNA1), a latent viral protein consistently expressed in infected proliferating cells, is essentially required in trans to maintain EBV episomes in cells. We constructed a mutant (mt) EBNA1 and examined whether it exerted dominant-negative effects on maintenance of the viral episome thereby leading to abrogation of EBV-infected tumor cell growth. Using lymphocyte and epithelial cell lines converted with neomycin-resistant recombinant EBV (rEBV) as models, adenovirus vector-mediated transduction of mtEBNA1, but not LacZ, brought about rapid and striking reductions in rEBV-derived wild-type EBNA1 levels and viral genomic loads in converted lines of three major viral latencies. This outcome was further validated at the single-cell level by cellular loss of G418 resistance and viral signals in situ. The mtEBNA1 transduction significantly impaired growth of naturally EBV-harboring Burkitt lymphoma cells in vitro and in vivo, largely in association with the eradication of viral episomes. Expression of mtEBNA1 per se caused no detectable cytotoxicity in EBV-uninfected cells. These results indicate that mtEBNA1 can act as a dominant-negative effector that efficiently impedes the EBV-dependent malignant phenotypes in cells regardless of viral latency or tissue origin. The mutant will afford an additional therapeutic strategy specifically targeting EBV-associated malignancies.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, Epstein-Barr virus

*高知大学医学部

Kondoh, M.^{*1}, Masuyama, A.^{*1}, Takahashi, A.^{*1}, Asano, N.^{*1}, Mizuguchi H., Koizumi, N., Fujii, M.^{*1}, Hayakawa, T., Horiguchi, Y.^{*2}, Watanabe, Y.^{*1}: **A novel strategy for the enhancement of drug absorption using a claudin modulator.**

Mol. Pharmacol., **67**, 749-756 (2005)

Claudin, a tight junction integral membrane protein and a family of proteins, forms the actual sealing element of the tight junction. There are more than 20 members of the claudin family with different tissue-specific expression and barrier functions. Thus, a family of claudin may be a target for modifying the absorption of drugs: Here, we examined whether modulation of claudin could be used to enhance drug absorption. In the current studies, we used a C-terminal fragment of *Clostridium perfringens* enterotoxin (C-CPE) as a modulator of claudin-4. The absorption of dextran was assessed in an in situ loop assay in rats to evaluate the absorption-enhancing effects of C-CPE. Treatment with C-CPE dose-dependently enhanced the absorption of dextran (mol. wt. 4000). These effects were not accompanied by injury of the intestinal mucosa as assessed by leakage of lactose dehydrogenase and histological observation. C-CPE was over 400-fold more potent at enhancing dextran absorption than capric acid, a

clinically used enhancer of absorption. C-CPE interacted directly with claudin-4, and C-CPE lacking a part the C terminus neither bound claudin-4 nor enhanced absorption in the rat jejunum. These results suggest that C-CPE enhances the absorption of dextran in rat jejunum, apparently through interactions with claudin-4, and this effect may represent an effective novel strategy for enhancing the absorption of drugs.

Keywords: claudin, tight junction, absorption

*¹ 昭和薬科大学

*² 大阪大学微生物病研究所

Sumimoto H.^{*1}, Yamagata S.^{*1}, Shimizu A.^{*1}, Miyoshi H.^{*3}, Mizuguchi H., Hayakawa T., Miyagishi M.^{*2}, Taira K.^{*2}, Kawakami Y.^{*1}: **Gene therapy for human small cell lung carcinoma by inactivation of Skp-2 with virally mediated RNA interference.**

Gene Ther., **12**, 95-100 (2005)

Increase of Skp-2, which is involved in the degradation of cell cycle regulators including p27Kip1, p21 and c-myc, is one of the important mechanisms for dysregulation of cell cycles in various cancers. We applied RNA interference (RNAi) for Skp-2 by using HIV-lentiviral or adenoviral vectors for a human small-cell lung carcinoma cell line with increased Skp-2 to evaluate RNAi strategy for cancer gene therapy. HIV-lentivirus-mediated RNAi for Skp-2 resulted in efficient inhibition of the in vitro cell growth of cancer cells with increased Skp-2 through the increase of p27Kip1 and p21, but no significant effect on the growth of cells without high Skp-2 expression. Furthermore, intratumoral administration of adenovirus siRNA vector for Skp-2 efficiently inhibited growth of established subcutaneous tumor on NOD/SCID mice. These results indicate that the Skp-2 RNAi may be a useful strategy for gene therapy of cancers with high Skp-2 expression.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, RNA interference

*¹ 慶応大学医学部

*² 東京大学大学院工学研究科

*³ 理化学研究所

Okada, N.^{*1}, Mori N.^{*1}, Koretomo, R.^{*1}, Okada, Y.^{*2}, Nakayama, T.^{*3}, Yoshie, O.^{*3}, Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Nakagawa, S.^{*4}, Mayumi, T.^{*4}, Fujita, T.^{*1}, Yamamoto, A.^{*1}: **Augmentation of the migratory ability of DC-based vaccine into regional lymph nodes by efficient CCR7 gene transduction.**

Gene Ther., **12**, 129-139 (2005)

Although dendritic cell (DC)-based immunotherapy is considered a promising approach for cancer treatment, a large quantity of DC vaccine is required for effective sensitization/activation of immune cells because of the poor migratory ability of administered DCs into regional lymphoid tissue. In this study, we created a DC vaccine

sufficiently transduced with CC chemokine receptor-7 gene (CCR7/DCs) by applying RGD fiber-mutant adenovirus vector (AdRGD), and investigated its immunological characteristics and therapeutic efficacy. CCR7/DCs acquired strong chemotactic activity for CC chemokine ligand-21 (CCL21) and exhibited an immunophenotype similar to mature DCs but not immature DCs with regard to major histocompatibility complex/costimulatory molecule-expression levels and allogenic T cell proliferation-stimulating ability, while maintaining inherent endocytotic activity. Importantly, CCR7/DCs injected intradermally into mice could accumulate in draining lymph nodes about 5.5-fold more efficiently than control AdRGD-applied DCs. Reflecting these properties of CCR7/DCs, DC vaccine genetically engineered to simultaneously express endogenous antigen and CCR7 could elicit more effective antigen-specific immune response in vivo using a lower dosage than DC vaccine transduced with antigen alone. Therefore, the application of CCR7/DCs having positive migratory ability to lymphoid tissues may contribute to reduction of efforts and costs associated with DC vaccine preparation by considerably reducing the DC vaccine dosage needed to achieve effective treatment by DC-based immunotherapy.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, cancer

*1 京都薬科大学

*2 大阪大学微生物病研究所

*3 近畿大学医学部

*4 大阪大学大学院薬学研究科

Okada N.*1, Iiyama S.*1, Okada Y.*2, Mizuguchi H., Hayakawa T., Nakagawa S.*3, Mayumi T.*4, Fujita T.*1, Yamamoto A.*1 : **Immunological properties and vaccine efficacy of murine dendritic cells simultaneously expressing melanoma-associated antigen and interleukin-12.**

Cancer Gene Ther., 12, 72-83 (2005)

Interleukin (IL)-12 is a key factor for inducing cellular immune responses, which play a central role in the eradication of cancer. In the present study, in order to create a dendritic cell (DC)-based vaccine capable of positively skewing immune response toward a cellular immunity-dominant state, we analyzed immunological characteristics and vaccine efficacy of DCs cotransduced with melanoma-associated antigen (gp100) and IL-12 gene (gp100+IL12/DCs) by using RGD fiber-mutant adenovirus vector (AdRGD), which enables highly efficient gene transduction into DCs. gp100+IL12/DCs could simultaneously express cytoplasmic gp100 and secretory IL-12 at levels comparable to DCs transduced with each gene alone. In comparison with DCs transduced with gp100 alone (gp100/DCs), upregulation of major histocompatibility complex class I, CD40, and CD86 molecules on the cell surface and more potent T-cell-

stimulating ability for proliferation and interferon-gamma secretion were observed as characteristic changes in gp100+IL12/DCs. In addition, administration of gp100+IL12/DCs, which were prepared by a relatively low dose of AdRGD-IL12, could induce more potent tumor-specific cellular immunity in the murine B16BL6 melanoma model than vaccination with gp100/DCs. However, antitumor effect and B16BL6-specific cytotoxic T-lymphocyte activity in mice vaccinated with gp100+IL12/DCs diminished with increasing AdRGD-IL12 dose during gene transduction, and paralleled the decrease in presentation levels via MHC class I molecules for antigen transduced with another AdRGD. Collectively, our results suggested that optimization of combined vector dose was required for development of a more efficacious DC-based vaccine for cancer immunotherapy, which relied on genetic engineering to simultaneously express tumor-associated antigen and IL-12.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, cancer

*1 京都薬科大学

*2 大阪大学微生物病研究所

*3 大阪大学大学院薬学研究科

*4 神戸学院大学薬学部

Imai, J.*1, Katagiri, H.*1, Yamada, T.*1, Ishigaki, Y.*1, Ogihara, T.*2, Uno, K.*1, Hasegawa, Y.*1, Gao, J.*1, Ishihara, H.*1, Sasano, H.*1, Mizuguchi H., Asano, T.*1, Oka, Y.*1 : **Constitutively active PDX1 induced efficient insulin production in adult murine liver.**

Biochem Biophys Res Commun., 326, 402-409 (2005)

To generate insulin-producing cells in the liver, recombinant adenovirus containing a constitutively active mutant of PDX1 (PDX1-VP16), designed to activate target genes without the need for protein partners, was prepared and administered intravenously to streptozotocin (STZ)-treated diabetic mice. The effects were compared with those of administering wild-type PDX1 (wt-PDX1) adenovirus. Administration of these adenoviruses at 2×10^8 pfu induced similar levels of PDX1 protein expression in the liver. While wt-PDX1 expression exerted small effects on blood glucose levels, treatment with PDX1-VP16 adenovirus efficiently induced insulin production in hepatocytes, resulting in reversal of STZ-induced hyperglycemia. The effects were sustained through day 40 when exogenous PDX1-VP16 protein expression was undetectable in the liver. Endogenous PDX1 protein came to be expressed in the liver, which is likely to be the mechanism underlying the sustained effects. On the other hand, albumin and transferrin expressions were observed in insulin-producing cells in the liver, suggesting preservation of hepatocytic functions. Thus, transient expression of an active mutant of PDX1 in the liver induced sustained PDX1 and insulin expressions without loss of hepatocytic function.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, insulin

*1 東北大学医学部

*2 東京大学医学部

Koizumi, N., Mizuguchi H., Kondoh, M. *, Fujii, M. *, Hayakawa, T., Watanabe, Y. * : **Efficient gene transfer into human trophoblast cells with adenovirus vector containing chimeric type 5 and 35 fiber protein.**

Biol. Pharm. Bull., 27, 2046-2048 (2004)

Recombinant adenovirus (Ad) vectors based on Ad type 5 have been widely used for gene transfer experiments. Conventional Ad type 5 vectors have a narrow range of tropism and are limited by the size of the transgene that can be packaged. To overcome these limitations, we previously developed an Ad vector (Ad5/35 vector) containing a chimeric Ad type 5 and 35 fiber protein. In the current study, we evaluated the ability of the Ad5/35 vector to transfer genes into human trophoblast cell lines (JAR, JEG-3 and BeWo cells), which are used as in vitro models of human placenta. We compared the gene transfer efficiency of Ad5/35 to that of conventional Ad vector. We found that expression of CD46, which are receptors for Ad5/35 vector, are higher than that of coxsackievirus and adenovirus receptor in all 3 trophoblast cell lines, as determined by flow cytometry. Next, we compared the transducing activity of Ad5 vector and Ad5/35 vector that each expressed luciferase as a reporter gene. Ad5/35 vector had greater gene transfer activity than the conventional Ad vector in all 3 trophoblast cell lines (1.82-fold in JAR cells, 5.37-fold in BeWo cells, 6.11-fold in JEG-3 cells). Thus, Ad vector that contains chimeric type 5 and 35 fiber protein can be a powerful tool for gene transfer experiments in human trophoblast cell lines.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, trophoblast

* 昭和薬科大学

Gao J-Q. *¹, Inoue S. *², Tsukada Y. *¹, Katayama K. *¹, Eto Y. *¹, Kurachi S. *¹, Mizuguchi H., Hayakawa T., Tsutsumi Y., Mayumi T. *³, Nakagawa S. *¹ : **High gene expression of the mutant adenovirus vector, both in vitro and in vivo, with the insertion of integrin-targeting peptide into the fiber.**

Pharmazie, 59, 571-572 (2004)

In the present study, a first-generation adenovirus (Ad) vector was modified with the RGD peptide inserted into the fiber. The insertion of an integrin-targeting sequence into the Ad vector notably enhanced the luciferase expression in the Coxsackie virus and Adenovirus Receptor-deficient A2058 and B16BL6 melanoma cells. The results of an in vivo study with tumor-bearing mice also showed that Ad-RGD-Luc had enhanced gene expression in many organs and in the B16BL6 tumor compared to that induced by a conventional Ad vector after intravenous injection.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, cancer

*1 大阪大学大学院薬学研究科

*2 大阪大学遺伝情報実験センター

*3 神戸学院大学薬学部

Eto, Y. *¹, Gao, J-Q. *¹, Sekiguchi, F. *¹, Kurachi, S. *¹, Katayama, K. *¹, Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Tsutsumi, Y., Mayumi, T. *², Nakagawa, S. *¹ : **Neutralizing antibody evasion ability of adenovirus vector induced by the bioconjugation of MPEG-SPA.**

Biol. Pharm. Bull., 27, 936-938 (2004)

Although adenovirus vectors (Ad) which possesses high transduction efficiency are widely used for gene therapy in animal models, clinical use is very limited. One of the main reason is that nearly 80% of human beings possess anti-Ad antibodies. In this study, we tried to modify Ad with methoxypolyethylene glycol (MPEG) activated by succinimidyl propionate, and, the neutralizing antibody evasion ability of PEGylated Ad was evaluated. The results demonstrated that PEG-Ad showed stronger protection ability against anti-Ad neutralizing antibody compared to that with unmodified-Ad. Considering there are many people carrying neutralizing antibody against Ad and readministration of Ad was necessary for treating chronic diseases, this strategy, which was also applicable to other vectors, can be used for developing improved vectors.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, polyethylene glycol

*1 大阪大学大学院薬学研究科

*2 神戸学院大学薬学部

Okada, N. *¹, Gao, J-Q. *⁴, Sasaki, A. *¹, Niwa, M. *¹, Okada, Y. *², Nakayama, T. *³, Yoshie, O. *³, Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Fujita, T. *¹, Yamamoto, A. *¹, Tsutsumi, Y., Mayumi, T. *⁵, Nakagawa, S. *⁴ : **Anti-tumor activity of chemokine is affected by both kinds of tumors and the activation state of the host's immune system: implications for chemokine-based cancer immunotherapy.**

Biochem. Biophys. Res. Commun., 317, 68-76 (2004)

In this study, we screened the anti-tumor activity of murine chemokines including CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL27, XCL1, and CX3CL1 by inoculating murine B16BL6, CT26, or OV-HM tumor cells, all of which were transfected with chemokine-expressing fiber-mutant adenovirus vector, into immunocompetent mice. A tumor-suppressive effect was observed in mice inoculated with CCL19/B16BL6 and XCL1/B16BL6, and CCL22/OV-HM showed considerable retardation in tumor growth. In the cured mice inoculated with CCL22/OV-HM, a long-term specific immune protection against parental tumor was developed. However, we were unable to identify the chemokine that had a suppressive activity common to all three tumor models. Furthermore, an experiment using chemokine-transfected B16BL6 cells was also performed on mice sensitized with melanoma-associated antigen. A

drastic enhancement of the frequency of complete rejection was observed in mice inoculated with CCL17-, CCL19-, CCL22-, and CCL27-transfected B16BL6. Altogether, our results suggest that the tumor-suppressive activity of chemokine-gene immunotherapy is greatly influenced by the kind of tumor and the activation state of the host's immune system.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, cancer

*¹ 京都薬科大学

*² 大阪大学微生物病研究所

*³ 近畿大学医学部

*⁴ 大阪大学大学院薬学研究科

*⁵ 神戸学院大学薬学部

姉帯正樹*, 熊谷健夫, 柴田敏郎: 白芷の調製法と化学的品質評価 (第5報) 保存中におけるフロクマリンの減少

Natural Medicines, **58**, 209-213 (2004)

生薬ビヤクシの保存条件が、8種類のフロクマリンの含量に及ぼす影響を経時的に調べた。生薬ビヤクシを光の当たる室温下や温室に放置するとフロクマリンの含量は時間の経過とともにいずれも減少したが、冷暗所保存では減少が認められなかった。この原因を明らかにするため、紫外線照射と加熱試験を行った結果、主成分である byak-angelicol 及び oxypeucedanin は紫外線照射により減少し、50℃以上の加熱により著しく、減少した。他の6成分も紫外線照射により減少したが、加熱に対しては比較的安定だった。これらの結果より生薬ビヤクシ中のフロクマリンは保存中の温度や光、特に紫外線の影響を受けやすいことが明らかになった。

Keywords: *Angelica dahurica* root, furanocoumarin, UV

*北海道立衛生研究所

Hosoi, S.*¹, Serata, J.*², Kiuchi F., Sakushima, A.*¹, Ohta, T.*²: **Advanced Method for Assignment of Absolute Configuration Utilizing an Induced CD and Computational Technique: Its Application to Natural Products Possessing a Secondary Alcohol**

J. Nat. Prod., **67**, 1568-1570 (2004)

A modified procedure for determining absolute configurations using an induced CD method and molecular mechanics calculations is disclosed. The practical usefulness of the present technique was demonstrated by its application to a few natural products.

Keywords: induced CD, absolute configuration, molecular mechanics

*¹ 九州保健福祉大学薬学部

*² 金沢大学薬学部

Ito, M.*¹, Shimada, Y.*², Kiuchi, F., Qui, T. K.*³, Honda, G.*¹: **Field Survey of Cinnamon in Viet Nam**

Natural Medicines, **58**, 168-176 (2004)

A field survey of cinnamon in Viet Nam was performed during the period from 1999 till 2001. Through interviews, various aspects of current status of cinnamon production

were told by the villagers and it turned out that there might be two types of cinnamon trees in Viet Nam, one is the Tra My type and the other is the Thanh Hoa type. Tra My trees are mainly cultivated in the central part of Viet Nam, namely in Quang Nam province, and their cinnamon products are labeled as MN cinnamon, whereas Thanh Hoa trees are cultivated in northern districts such as Yen Bai, Thanh Hoa, and Quang Ninh provinces. Oil analyses of those cinnamon barks revealed that MN cinnamon contained much more oil than YB cinnamon but neither of them was distinguishable by its constituents. Though further experiments are required, it might be suggested that the plant species origins of MN and YB cinnamon are different, *Cinnamomum loureiloi* for MN cinnamon and *C. cassia* for YB cinnamon.

Keywords: cinnamon, field survey, Viet Nam

*¹ 京都大学大学院薬学研究科

*² 三星製薬

*³ Research Center for Applied Chemistry, National University Ho Chi Minh City, Viet Nam

Kiuchi, F., Matsuo, K.*¹, Ito, M.*¹, Qui, T. K.*², Honda, G.*¹: **New Norditerpenoids with Trypanocidal Activity from *Vitex trifolia***

Chem. Pharm. Bull., **52**, 1492-1494 (2004)

Trypanocidal constituents of the fruits of *Vitex trifolia* were investigated. Activity guided isolation of the acetone extract resulted in isolation of two new norditerpene aldehydes **1** and **2**, together with five known diterpenes: vitexifolin E (**3**), vitexifolin F (**4**), vitexilactone (**5**), 6-acetoxy-9-hydroxy-13(14)-labden-16,15-olide (**6**), and previtexilactone (**7**). *In vitro* minimum lethal concentrations of the isolated compounds against epimastigotes of *Trypanosoma cruzi* were 11 μM (**1**), 36 μM (**2**), 34 μM (**3**), 34 μM (**4**), 66 μM (**5**), 66 μM (**6**) and >265 μM (**7**).

Keywords: *Vitex trifolia*, norditerpene aldehyde, trypanocidal activity

*¹ 京都大学大学院薬学研究科

*² Research Center for Applied Chemistry, Vietnam National University

Kiuchi, F., Matsuo, K.*¹, Ito, M.*¹, Qui, T. K.*², Honda, G.*¹: **New Sesquiterpene Hydroperoxides with Trypanocidal Activity from *Pogostemon cablin***

Chem. Pharm. Bull., **52**, 1495-1496 (2004)

Trypanocidal constituents of *Pogostemon cablin* were investigated. Activity guided isolation of the acetone extract resulted in isolation of three new sesquiterpene hydroperoxides **1-3**, together with a known sesquiterpene, patchouli alcohol (**4**). *In vitro* minimum lethal concentrations of the hydroperoxides **1-3** against epimastigotes of *Trypanosoma cruzi* were 0.84 μM (**1**), 1.7 μM (**2**) and 1.7 μM (**3**). The activity of the corresponding alcohols and patchouli alcohol was very weak (MLC > 200 μM).

Keywords: *Pogostemon cablin*, sesquiterpene hydroperoxide,

trypanocidal activity

*¹ 京都大学大学院薬学研究科*² Research Center for Applied Chemistry, Vietnam National University

Saeidnia, S. *¹, Gohari, A. R. *¹, Uchiyama, N. *², Ito, M. *², Honda, G. *², Kiuchi, F. : **Two New Monoterpene Glycosides and Trypanocidal Terpenoids from *Dracocephalum kotschy***

Chem. Pharm. Bull., **52**, 1249-1250 (2004)

From whole plant of *Dracocephalum kotschy*, two new monoterpene glycosides (9 and 10), together with eight known terpenoids (1-8), were isolated. Their structures were determined to be limonene 10-al (1), geranial (2), neral (3), β -sitosterol (4), oleanolic acid (5), ursolic acid (6), *p*-mentha-8-en-1,2-diol (7), colosolic acid (8), limonene-10-ol 10-*O*- β -D-glucopyranoside (9) and limonene-10-ol 10-*O*- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside (10). Compounds 1 (3.1 μ M), 2 (3.1 μ M), 3 (3.1 μ M), 5 (6.2 μ M), 6 (6.2 μ M) and 8 (6.2 μ M) were effective on epimastigotes of *Trypanosoma cruzi*.

Keywords: *Dracocephalum kotschy*, monoterpene glycoside, trypanocidal activity

*¹ Faculty of Pharmacy, Medical Sciences University of Mazandaran, Iran*² 京都大学大学院薬学研究科

Takahashi, M., Fuchino, H., Satake, M. *¹, Agatsuma, Y. *², Sekita, S. *³ : **In Vitro Screening of Leishmanicidal Activity in Myanmar Timber Extracts**

Biol. Pharm. Bull., **27**(6), 921-925 (2004)

25科75種のミャンマー木材抽出エキスの抗リーシュマニア活性を調べたところ、*Millettia pendula*の抽出エキスが著しく強い活性を示した。それ以外にも*Cedrela serrata*, *Cedrela toona*, *Cordia fragrantissima*, *Calophyllum kunstleri*, *Dalbergia cultrate*, *Grevillea robusta*, *Haplophragma adenophyllum*, *Michelia champaca*, *Tectona grandis*が強い活性を示したが、活性化合物はいずれもキノン誘導体か不飽和カルボニル基に由来するものと考えられた。

Keywords: Leishmaniasis, Myanmar, *Millettia pendula*

*¹ Institute of Environmental Science for Human Life, Ochanomizu University*² NPO Myanmar Substitutionary Medicinal Plants Project*³ Tokushima Bunri University, Kagawa Campus

Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S. *¹, Satake, M. *² : **In vitro Leishmanicidal activity of Some Scarce Natural Products**

Phytotherapy Research, **18**, 573-578 (2004)

カバノキ属やシダ類からの天然有機化合物46種類について抗リーシュマニア活性を調べた。プテロシン、アティサン系化合物に強い活性が見られた。トリテルペンではカルボニル基が強い活性には重要であることが分かった。ジアリルヘプタノイド類に関しては興味深い構造活性相関が見られた。

Keywords: Leishmaniasis, ferns, *Betula*

*¹ Institute of Environmental Science for Human Life, Ochanomizu University*² Tokushima Bunri University, Kagawa Campus

Yoshimatsu, K., Sudo, H. *¹, Kamada, H. *¹, Kiuchi, F., Kikuchi, Y., Sawada, J. and Shimomura, K. : **Tropane alkaloid production and shoot regeneration in hairy and adventitious root cultures of *Duboisia myoporoides*-*D. leichhardtii* hybrid**

Biol. Pharm. Bull., **27**, 1261-1265 (2004)

Co-culture conditions for *Duboisia myoporoides*-*D. leichhardtii* hybrid hairy root induction was investigated. The bacteria density and duration of co-culture greatly affected the induction rate. One hairy root clone that showed the fastest root growth was selected and used for comparison study with adventitious roots. The hairy roots cultured in phytohormone-free MS liquid medium grew well and yielded much more tropane alkaloids than adventitious roots cultured in 0.5 mg/l IAA after 6 weeks of culture at 25 °C in the dark. The hairy and adventitious roots (2.5 cm) grown in liquid media were divided into 5 parts (each 0.5 cm) along the root axis. Distribution of scopolamine and IAA was then determined by ELISA. Inverse relationship between contents of scopolamine and IAA was observed in the hairy roots; increase of scopolamine and decrease of IAA were proportional to the distance from the root meristem. In contrast, the contents of scopolamine and IAA were relatively constant in the adventitious roots.

Keywords: *Duboisia* hybrid, hairy root, adventitious root

*¹ Institute of Biological Sciences, University of Tsukuba

早川堯夫, 永田龍二: 再生医療分野における指針・ガイドライン: 再生医療の適正かつ効果的な推進を目指して

再生医療, 3(3), 11-19 (2004)

There are many approaches for producing and evaluating novel biologicals, including cell/tissue-based products used in regenerative medicine. To have such products contribute more significantly to human health care, it is essential that suitable measures based on sound scientific principles and approaches should be taken by physicians, manufacturers and control authorities to assure the quality, safety, and efficacy of these products. In addition to this, relevant aspects with respect to emerging technologies, public concerns, as well as the protection of individual rights are essential elements that must be taken into account.

In this article, Japanese guidelines on the quality and safety of cell/tissue-based products, as well as on ethics in regenerative medicine are described.

Keywords: regenerative medicine, cell/tissue-based product, guideline

青柳伸男, 森川 馨, 園部 尚*¹, 山本恵司*², 小嶋茂雄, 檜山行雄, 鹿庭なほ子, 村主教行*³, 酒井康行*³: 経口固形製剤(通常製剤及び腸溶性製剤)の製法変更に関する生物学的同等性試験ガイドライン案について

医薬品研究, 35, 295-317 (2004)

製法の変更は, 経口製剤からの薬物の溶出性を変えバ
イオアベイラビリティを変えるおそれがある。このため,
欧米では生物学的同等性試験ガイドラインを設定しているが,
我が国にはない。本研究は, ガイドラインの確立を目的とし
実施した。国内の製法変更の実態について調査すると共に,
欧米のガイドラインを比較検討し, 通常製剤及び腸溶性製剤
の製法変更に関する生物学的同等性試験ガイドライン案及び
Q&Aを作成した。本ガイドライン案は, 委託製造が増大する
改正薬事法の下における製法変更において大きな役割を果
たすと思われる。

Keywords: change of manufacturing, bioequivalence, dissolution test

*¹ 静岡県立大学薬学部

*² 千葉大学薬学部

*³ 日本製薬工業協会

Izutsu, K.: "Stabilization of Therapeutic Proteins by Chemical and Physical Methods" In Methods in Molecular Biology, 305, Therapeutic Proteins: Methods and Protocols, eds. Smales, M.C., James, D.C., Humana Press, Totowa, NJ (2005), pp.287-292

添加剤によるタンパク質の安定化機構と, 凍結乾燥製剤の物性最適化を指向した設計法について解説した。

Keywords: freeze-drying, protein formulation, stabilization

吉岡澄江: ジェネリック医薬品の品質保証

薬剤学, 64, 339-341 (2004)

医療費の削減を目指して, 新薬の特許期間や再審査期間が過ぎた後に市場に出されるジェネリック医薬品の利用を推進するためには, ジェネリック医薬品の品質が先発品に比べて遜色ないことを確かな形で示し, 広く理解を得ることが必要である。ジェネリック医薬品のきめの細かい品質保証のあり方を, 特に安定性に焦点を当てて考察した。

Keywords: Quality control, Stability, Generics

伊藤さつき, 原園 景, 川崎ナナ, 橋井則貴, 松石紫, 川西 徹, 早川堯夫: LC/MS/MSを用いた糖タンパク質の糖鎖解析—糖鎖結合位置及び結合糖鎖の解析—

生物物理化学, 48, 5-10 (2004)

Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) is a powerful tool for the analysis of glycosylation sites and of site-specific glycosylation in a glycoprotein. The glycopeptides in a complex mixture of tryptic digest can be separated and monitored by using oxonium ions produced from a carbohydrate moiety through CID-MS/MS. Based on b and y ions in the product ion mass spectra, peptides can be identified, and the structure of carbohydrates can be deduced from B ions and the molecular weight of precursor glycopeptide. Here we show the site-specific glycosylation analysis of α -fetoprotein and an SDS-PAGE gel-separated GPI-anchored protein.

Keywords: LC/MS/MS, gel-separated glycoprotein

合田幸広: 生薬・漢方製剤に関する最近の話題

防菌防黴, 32, 387-391 (2004)

生活環境の変化や急激な人口の高齢化に伴う疾病構造の変化等に伴い, 一般用漢方210処方について見直しを行うべきとの医薬局長検討会での報告, 提言を受け, 著者らにより, 平成15年度から厚生労働科学研究「一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価 (EBM確保) 手法及び安全性確保等に関する研究」の主要な研究テーマとしてスタートした分担研究「一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research)」及び, 「一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究」の, 平成15年度の成果について紹介した。

永田龍二, 浅見真理*^{1,2}, 高階恵美子*¹, 中谷比呂樹: 厚生労働科学研究費補助金の取り組みについて: その意義と成果の普及

情報の科学と技術, 54, 289-293 (2004)

厚生労働科学研究費は, 学術振興を第一の目的とした文部科学省の科学研究費と異なり, 国民の保健医療, 福祉等に関する科学研究を振興し, 実用的な成果を得ることを主要な目的としており, 平成16年度には, 約420億円の研究費により18事業で約1,400の研究をサポートしている。研究課題毎に毎年まとめられる厚生労働科学研

究補助金研究報告書は、国立国会図書館及び厚生労働省図書館での一般閲覧に供されると共に、国立保健医療科学院の厚生労働科学研究成果データベースホームページ (<http://www.niph.go.jp/>) で広く一般に公開されている。

Keywords: health sciences, Health and Labour Sciences Research Grants, database

*¹ 厚生労働省大臣官房厚生科学課

*² 国立保健医療科学院

永田龍二, 成田昌稔*: 厚生労働科学研究費補助金について

ファルマシア, 40, 855 (2004)

厚生労働科学研究費の現況, 及び2004年6月に閣議決定された「健康フロンティア戦略」に基づく厚生労働省の科学技術振興推進計画について解説した。

Keywords: health sciences, Health and Labour Sciences Research Grants, Health Frontier Strategy

*厚生労働省大臣官房厚生科学課

矢上 健, 矢上晶子*, 松永佳世子*: ラテックス蛋白のアレルゲノミクス

アレルギーの臨床, 25, 306-311 (2005)

遺伝子や蛋白質の配列情報がデータベースに蓄積されるに従い, 2次元電気泳動や質量分析といった高感度・高分解能の分析法を組み合わせることにより, 問題となる微量の蛋白質を迅速・網羅的に帰属することが可能となってきた。最近, 即時型アレルギー反応の原因となる蛋白質抗原群の解析にも, こうしたプロテオミクスの方法が応用され始め, アレルゲノミクスと呼ばれるようになった。本稿ではプロテオームやプロテオミクスの概念について概説した後, アレルゲノミクスの方法論について記述する。さらに, 実際にラテックス抗原の解析に応用した例を紹介する。

Keywords: proteomics, allergen, latex allergy

*藤田保健衛生大学医学部

矢上晶子*, 松永佳世子*, 矢上 健: クラス2食物アレルギーとしてのラテックス-フルーツ症候群

アレルギーの臨床, 25, 312-317 (2005)

感作抗原と誘発抗原の交叉反応性に基づいて発症に至る即時型食物過敏症を, クラス2食物アレルギーという。クラス1食物アレルギーと呼ばれる古典的な反応では, 感作の成立と症状の誘発に同一の抗原が関わる。一方, クラス2の場合, これらに別々の蛋白質が関与する。進化の過程で保存されてきた酵素や結合性蛋白質が, 交叉反応性エピトープを与えると推測されている。ラテックス-フルーツ症候群も, 天然ゴム抗原と果物・野菜抗原との交叉反応性に基づく, クラス2食物アレルギーである。誘発される症状の重篤度は, 原因となる交叉反応性抗原の安定性に左右される。

Keywords: allergen, latex allergy, cross-reactivity

*藤田保健衛生大学医学部

矢上晶子*, 矢上 健, 松永佳世子*: 臨床免疫学

(下) 一基礎研究の進歩と最新の臨床一, 臨床編IV アレルギーの臨床免疫学, ラテックスアレルギー 日本臨床, 63(Suppl. 5), 173-178 (2005)

ラテックスアレルギーとは, 天然ゴム製品(ラテックス製品)に含まれる蛋白質が抗原となって発症に至る, 即時型アレルギー反応を指す。ヨーロッパやアメリカでは, 1980年代後半から90年代にかけて患者が急増し, アナフィラキシーショックによる死亡例も報告された。日本でも1992年に生野らが手袋による接触蕁麻疹の一例を報告して以降, 症例数は飛躍的に増加した。そこで, ラテックスアレルギーに関する様々な対策が各医療機関で採られた。また, 天然ゴム製手袋などの医療用具を製造する企業では, 蛋白質抗原の量が少ないか全く含まない製品の開発に取り組んだ。こうした活動が効を奏し, 現在までのところ日本国内では, ラテックスアレルギーによる死亡例は報告されていない。この事実は, 日本におけるラテックスアレルギーへの取り組みが, ヨーロッパやアメリカと比較しても速やかで効果的であったことを示唆している。本稿ではラテックスアレルギーについて概説すると共に, その防止対策についても簡単に記す。

Keywords: latex allergy, diagnosis, prophylaxis

*藤田保健衛生大学医学部

鹿庭正昭: 連載・化学物質による皮膚障害[57] 各論 50. p-tert-butylphenol formaldehyde resinによるアレルギー性接触皮膚炎

医薬ジャーナル, 40(6), 5-13 (2004)

ゴム・皮革製はきもの等によるアレルギー性接触皮膚炎について, 関連メーカーへの問い合わせ, 患者でのパッチテスト, 化学分析等を併用して原因化学物質の究明を行った結果について概説した。すなわち, 主に接着剤成分として使用されたp-tert-butylphenol formaldehyde resinが主要な原因化学物質となっていたことが確認できた。

Keywords: rubber & leather footwear, allergic contact dermatitis, p-tert-butylphenol formaldehyde resin

新谷英晴, 黒須志のぶ*¹, 三木亜希子*¹, 谷合悦子*¹, 林 郁江*²: 医薬品製造環境の清浄度維持 空中浮遊菌ならびに落下菌の観点から

クリーンテクノロジー, 14(5), 11-15 (2004)

医薬品の製造環境の清浄度維持はGMPを基に管理され異物や微生物混入などを防止する手段が予め講じられていなければならない。医薬品の製造室やクリーンルームの清浄度は微粒子数, 空中浮遊菌数, 落下菌数, 付着菌数などを指標にして評価し, 管理する。医薬品を製造するための工程・方法設定のための基本であるバリデーションとは, 工程や方法を科学的根拠ならびに妥当性をもって設計し, 初期の期待したとおりに機能していることを確認し, 検証することである。空中浮遊菌ならびに落下菌の測定もバリデーションに従って実施されなければならない。その意味で製造現場ならびにクリーンルーム内の清浄度維持のための具体的実施方法, 落下菌ならびに浮遊菌数の測定法などについて解説した。

Keywords: clean room, aseptic procedure, validation

*1 ミノファージェン株式会社

*2 並木クリニック

Shintani, H. : Modification of medical device surface to Attain Anti-Infection*Trends Biomater. Artif. Organs*, 18, 1-8 (2004)

Extensive use of antibiotics to treat device-associated infections has contributed to the acceleration of the appearance of antibiotic-resistant bacteria by spreading through contaminated hospital environments to patients. Recent strategies to minimize the risks of device-associated infections have focused on the following areas: good clinical practices, prudent selection of biomaterials used for device construction, and modification of device surfaces by increasing surface biocompatibility and decreasing bacterial adherence. The elements of bacterial adhesion on indwelling device surfaces that may directly relate to infections and will study surface treatment technologies in reducing the incidence of indwelling medical device-related infections. These were discussed in the paper.

Keywords: polymer surface modification, medical device, anti-infection

新谷英晴, 山瀬 豊*, 山口 透*: エチレンオキサイドガス滅菌方法ならびに滅菌バリデーション
防菌防黴, 33, 137-149 (2005)

本解説ではエチレンオキサイドガス滅菌 (EOG 滅菌) について詳述した。EOG 滅菌は1980年代始め頃までは医療用品の滅菌の主流を占めていたが, 1970年代の中頃にFDAがEOGの残留毒性を問題視してから, 医療用品の滅菌方法の主流の座をガンマ線滅菌に奪われ, 現在医療用品の50%以上はガンマ線で滅菌されている。ガンマ線滅菌の場合その滅菌保証の判断が吸収線量だけで良いというのもガンマ線滅菌が一般に用いられるようになった理由と考えられる。EOG 滅菌はその主流の座をガンマ線に譲ったにも拘わらず現在でもガンマ線に次ぐ滅菌方法の座を占めている。EOG 滅菌が現在もなお使用される主な理由としては, 滅菌後の製品素材の劣化が少ない利点が挙げられる。同時にその浸透力が優れた点も魅力の一つである。浸透力はガンマ線 > EOG > 電子線の順である。

Keywords: ethylene oxide gas sterilization, sterilization method, validation

* 日本電子照射サービス(株)

新谷英晴, 石川隆之*¹, 上條茂徳*²: 医療用品のバイオバーデン・環境菌測定法, 問題点ならびに解決法
防菌防黴, 33, 167-174 (2005)

本解説では医療用品のバイオバーデン・環境菌測定に伴う種々の問題点 (エアサンプラー, コンタクトプレートの選択など), バイオバーデンの生育性能培地, 培養条件の決定方法などの諸問題について問題提起しそれに対して解決法の一助を与えた。

Keywords: healthcare product, bioburden, environmental

assay

*1 アイネクス(株)

*2 日本ベクトン・デイッキンソン(株)

新谷英晴: 高分子, 内分泌攪乱物質ならびに毒性物質の生分解 18 閉講にあたり

防菌防黴, 33, 183-184 (2005)

防菌防黴誌で連載してきた“高分子, 内分泌攪乱物質ならびに毒性物質の生分解”というタイトルの講座の閉講の辞を記し, 読者に再度どのような観点から読み返せば良いかを既述した。

Keywords: polymer, endocrine disrupter, biodegradation

新谷英晴, 数馬昂始*: 日本に於ける滅菌保証達成に於ける問題点と解決法—第8報(上)—

防菌防黴, 32, 393-403 (2004)

使用者が滅菌保証を行う実際に行う際の問題点について質疑? 応答の形式で解説した。

Keywords: validation study, routine control, sterility assurance

* K2 インターナショナル(株)

新谷英晴, 数馬昂始*: 日本に於ける滅菌保証達成に於ける問題点と解決法—第8報(下)—

防菌防黴, 32, 51-462 (2004)

使用者が滅菌保証を行う実際に行う際の問題点について質疑? 応答の形式で解説した。

Keywords: validation study, routine control, sterility assurance

* K2 インターナショナル(株)

土屋利江: バイオマテリアルの許認可と留意点

バイオマテリアル-生体材料-, 22-4, 258-264 (2004)

バイオマテリアルから作製された医療機器には, 多種多様な製品がある。今回の医療機器関連の薬事法改正で: (1) リスクに応じたクラス分類制度の導入 (2) 低リスクの医療機器には, 第三者認証制度の導入 (3) 医療機器の販売業・賃貸業においては, 安全対策の強化 (4) 医療機器の治験制度等の充実 (5) プタ心臓弁など生物由来製品は, 原材料の採取・製造から市販後まで, 一貫した安全確保体制を導入した。これらの見直された規制内容を紹介する。更に, 医療機器の細胞毒性試験に関する留意点について述べた。

Keywords: biomaterial, medical devices classification, certification system

土屋利江: バイオマテリアルの安全性について組織工学的材料を中心として

日本再生歯科医学会誌, 2, 1-8 (2004)

組織工学に汎用される生分解性材料は, やがては, 生体内で分解・吸収・代謝・排泄される。通常は, 生体内に残存し続ける医療用具の方が安全性上, リスクが高いと考えやすいが, 薬事法改正による新クラス分類では, 生分解性材料は, 4つのクラスの中でリスクが最も高いクラスIVに分類されている。このクラス分類の考え方は,

わが国だけでなく、Global Harmonization Task Force (GHTF) で示された国際レベルでのクラス分類とも整合している。医療材料は、その性質、使用方法により、ヒトへの安全性の確保について慎重に考慮すべきであると考えられる。現在、考えられる問題点やこの分野の国際標準化の動向について紹介した。

Keywords: biodegradable polymer, biomaterials for tissue engineering, safety evaluation

増田茂樹*, 土屋利江: 臨床研究・治験に係る規制の概要, 特集 標準化と規制

バイオマテリアル生体材料, 22-5, 333-342 (2004)

「臨床研究に関する倫理指針」が平成15年7月30日に施行されるとともに、改正薬事法が平成17年4月1日に完全施行された。薬事法改正により、医師主導の治験が導入され、治験の枠組みが拡大される。一方で、臨床研究および治験に携わる関係者が遵守すべき事項が定められているので、臨床研究および治験の適正な推進が図られる必要がある特に、臨床試験・治験の品質を確保し、提供者または被験者の人権を尊重して、科学的かつ倫理的に実施することが求められていることを述べた。

Keywords: clinical research, GCP, medical device

*株式会社カネカ

相澤貴子*1, 嶋田俊夫*1, 鎌田素之*2, 西村哲治: 水道における新たな農業監視体制

用水と廃水, Vol.46 (No.7), 56-64 (2004)

新水質基準における農業規制の考え方と監視の対象となる農業選定の経緯を述べ、水道水中の農業を監視、管理を行なうための新たな検査体制、検査方法ならびに測定精度などの特徴について記述した。また、基準改正に先立ち、全国の12の水道事業体で実施した農業検出実態調査結果より、検出農業の大部分は水質管理目標設定項目の対象となる101農業に該当することを明らかにした。水質基準改正後には、101農業をベースに地域性、使用実態などの情報に基づき水道事業体が独自に農業検査項目を選定することとされているが、簡便かつ迅速なシステムとして監視農業プライオリティー策定の考え方と活用法、課題などを示した。

Keywords: 農業, 水質基準, 農業監視体制

*1 横浜市水道局

*2 関東学院大学

西村哲治: バイオアッセイの未来

環境浄化技術, Vol.4(2), 1-6 (2005)

バイオアッセイの有効性は認められている。いくつかのバイオアッセイの環境評価手法への導入・実証への動きが今まさに進められており、近い将来、機器による分析結果と並べてバイオアッセイの評価値が様々なところで用いられるようになるであろう。機器による分析と相互に補完しながら、環境実態の把握や環境浄化技術の一つとして広く適用される。さらに技術的な進歩が進み、バイオアッセイから得られる測定数字の意味づけが明確化され、多様なエンドポイントを持つバイオアッセイが、有効性・有益性を遺憾なく発揮して、環境浄化の適用、

効果、評価などに有力な評価手法として広く適用されることが期待される。

Keywords: バイオアッセイ, 環境評価, 環境汚染物質

宮原 誠: 照射魚介類中のボツリヌス菌について
食品照射, 39, 28-49 (2004)

This paper a part of "history of study on the wholesomeness of irradiated foods". Clostridium botulinum in irradiated seafood have been of great concern at the beginning of development of irradiated food. This describes the studies on Clostridium botulinum by US. Atomic Energy Commission in 1960's with their data and what they recognized it as a risk factor of irradiated foods. In 1999 FAO/IAEA/WHO reported that Clostridium botulinum type A and B spores are apparently the most resistant and thus of great concern in the radiation sterilization of food, whereas the less radiation-resistant type E spores are important in low dose irradiation of foods, particularly fishery products. This paper also describes current break-through application by NASA and Canadian irradiator.

Keywords: irradiated foods, Clostridium botulinum, sea food

堀江正一*, 村山三徳: 日本および諸外国における動物用医薬品の使用・規制状況 (1)

J. Food Hyg. Soc. Japan, 45, J-211-215 (2004)

食品中の残留農薬等に関するポジティブリスト制導入に向けて、日本および諸外国における動物用医薬品の使用と規制状況を紹介すると共に、ポジティブリスト制の概要、残留基準設定プロセスについて解説した。

Keywords: positive list, regulation, residual veterinary drugs

*Saitama Prefectural Institute of Public Health

穂山 浩, 松田りえ子, 米谷民雄: 食物アレルギーの主要抗原と検知法

小児科診療, 67(7), 43-49 (2004)

表示が義務付けられた特定原材料5品目である卵、牛乳、小麦、そば、落花生の主要アレルギーについて解説した。また表示の義務化に伴い厚生労働省医薬局食品保健部長通知により特定原材料5品目の検査法が定められた。本検査法はELISA法、ウエスタンブロット法およびPCR法で構成されている。これら検知法について解説した。また患者血清を用いた検知法や最新の簡易検知法についても紹介した。

Keywords: 特定原材料, 主要アレルギー, ELISA法

渡邊敬浩: 第118回 AOAC International 年会における食物アレルギーに関する討論の報告

食品衛生学雑誌, 46, J8-J9 (2005)

AOAC (Association of Official Analytical Chemists) International は、民間企業、大学、公的機関等からの幅広い人材により運営される産学官協同の民間団体であり、化学物質、天然有害毒、生薬、遺伝子組換え食品、食物アレルギーといった様々な食品に関する分析法の評

価を主な活動内容としている。そのため、年会では各国各機関で開発・評価された数多くの食品分析法が報告される。本稿では、2004年9月19日から23日に開催された第118回AOAC International年会において最大の話題とされた食物アレルギーに関する討論の内容について、入手した情報を報告した。

Keywords: AOAC, Allergen, reference materials, detection method

長岡(浜野)恵：トランス脂肪酸を含む油脂の多量摂取は冠状動脈疾患を招く

ファルマシア, 40, (2004)

天然の不飽和脂肪酸のほとんどはシス型である。一方、トランス脂肪酸(TFAs)は、天然存在量はわずかだが、食品製造過程で生成され、飽和脂肪酸よりもアテローム性動脈硬化症や冠状心疾患に対する危険因子とされる。TFAsの有害性に関する研究内容、諸外国での表示規制の動向、企業における低TFAs商品の開発計画、我が国の食品安全委員会の動向を紹介した。

Keywords: trans fatty acid, TFA, saturated fatty acid, atheroma arteriosclerosis, cardiovascular disease

四方田千佳子：唐辛子製品中の違反色素Sudan

食品衛生学雑誌, 45, J-229-230 (2004)

Sudan Iを含有するホットチリの輸入を禁止するEUの緊急アラートに端を発し、国際的に問題となった発癌性違法色素の問題を取り上げ、その後に続いたSudan関連色素の構造、CAS番号、CI番号等の諸情報、分析法の国際的な状況等を交えて概説した。Sudan Iは食品に許可されていない色素で、国際がん研究所によりカテゴリー3に分類されているもので、EU加盟国は輸入されるチリ製品がSudan Iを含まないか測定すると共に、すでに市場にある製品についてもランダムにチェックし、3ヶ月に一度Sudan Iがないことを報告することが義務づけられた。最初にSudanを検出したフランスでの分析方法、英国で採用されている分析方法を示し、我が国におけるSudan色素の化粧品分野の状況についても触れた。

Keywords: Sudan, Pigment, Red mustard

四方田千佳子：食品添加物の国際整合

食品衛生研究, 55(2), 5 (2005)

食品添加物の国際整合に関し、最近の国主導の新規指定という、品目の整合の動きを概説し、さらに規格試験法や食品添加物区分の整合が必要であることを提言した。

Keywords: Harmonization, Designated additives, Specifications

四方田千佳子：マーケットバスケット方式による甘味料及び保存料等の摂取量調査

JAFAN, 24, 299-310 (2005)

食品添加物のマーケットバスケット方式による摂取量調査は、平成14年度より、新たな視点で、方法の妥当性を検証しながら実施してきた。その経過と、平成14年度の8種甘味料の摂取量調査結果、平成15年度の安息香酸、ソルビン酸、プロピオン酸、バラオキシ安息香酸

エステル、亜硫酸、アナトー色素、タール色素の摂取量調査結果を概説した。

Keywords: Daily Intake of Food Additives, Market Basket Method

山崎 壮：遺伝子組換え食品安全性評価基準(各論)

遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物

食品衛生研究, 54(11), 19-22 (2004)

遺伝子組換え技術を利用して製造された食品添加物を日本で流通させるには、企業が厚生労働省に安全性審査の申請をし、食品安全委員会での安全性評価を経て厚生労働省で安全性審査手続が終了した旨の公表(官報公示)がなされることが必要である。本稿では、GM添加物の安全性審査における食品安全委員会でのGM添加物の安全性評価について、食品安全委員会が平成16年3月に決定した「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」を中心に解説した。

Keywords: food additives, genetically modified microorganisms, assessment guideline

山崎 壮：遺伝子組換え微生物を利用して製造された食品添加物の安全性評価

食品と開発, 40(4), 17-19 (2005)

遺伝子組換え技術を利用して製造された食品添加物(GM添加物)を日本で流通させるには、企業が厚生労働省に安全性審査の申請をし、食品安全委員会での安全性評価を経て厚生労働省で安全性審査手続が終了した旨の公表(官報公示)がなされることが必要である。本稿では、食品安全委員会でのGM添加物の安全性評価基準の基本的考え方、および組換えDNA技術を用いて製造された食品用酵素と非タンパク質性のGM添加物の安全性評価について解説した。

Keywords: food additives, genetically modified microorganisms, assessment guideline

山本茂貴：食品の安全確保に関する新しい取り組み一特集にあたって

空気清浄, 41, 3 (2004)

食品衛生法の改正に伴い、食品の安全確保に関して新たな取り組みが始まった。内閣府に食品安全委員会が設置され、リスク評価を行うこととなった。

Keywords: food safety, microbiological risk assessment, risk analysis

山本茂貴：UJNR有毒微生物専門部会第38回日米合同部会日米合同会議の概要

食品衛生研究, 54, 7-8 (2004)

合同会議の内容と科学会議、スタディーツアーについて概要を解説した。

Keywords: food microbiology, food hygiene, mycotoxin

春日文子：食品の微生物学的リスクに基づく規格基準設定のあり方

食品と技術, 396, 1-8 (2004)

食品の微生物規格基準を設定する際に考えるべき事項

について、コーデックスの考え方を紹介した。

Keywords: microbiological risk assessment, standards, criteria

春日文字：食中毒菌の微生物学的リスクアセスメントとその周辺—最近の国際動向から

ソフト・ドリンク技術資料, 143, 15-30 (2004)

食品の微生物学的リスクアセスメントの考え方, 具体事例, そこに必要なデータなどについて解説した。

Keywords: microbiological risk assessment

五十君静信：乳児用調製粉乳中の *Enterobacter sakazakii* など微生物に関する問題

食品衛生研究, 54, 7-10 (2004)

2004年2月2日～5日にかけて、スイスのジュネーブWHO本部において“乳児用調製粉乳中の *Enterobacter sakazakii* など微生物に関するFAO/WHO合同専門家会議”が開催された。*E. sakazaki*が、新生児集中治療室において乳児用調製粉乳を介して発生した壊死性腸炎と関わり、同一のブランドの製品を経口的に摂取した新生児が発症し、使用中の乳児用調製粉乳から *E. sakazaki* が分離され、未開封の同一ロット品からも同菌が分離された。このような報告を受け、本菌のリスクにつき検討された。この会議において、*E. sakazakii* とサルモネラによる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。この問題につき解説を行った。

Keywords: Powdered infant formula, *Enterobacter sakazakii*, meningitis

五十君静信, 梶川揚申, 浅井美里, 金台運：乳酸菌ベクターワクチン

獣医畜産新報, 57, 748-752 (2004)

乳酸菌を抗原運搬体とする経口ワクチンの研究が進み、実験動物を用いた実験によりその免疫効果が確認された。この場合、感染防御抗原を遺伝子組換えにより乳酸菌に組み込み発現させることによりワクチンを構築する。乳酸菌には、菌体に免疫賦括作用があり、株により誘導するサイトカインの種類が異なる。このような機能を考慮し組換えを行えば、抗体を主な作用とするワクチンとしても、細胞性免疫を必要とする感染症のワクチンとしても応用が可能である。粘膜ワクチンとして現在最も実用化の期待されるワクチンの一つである。

Keywords: vaccine, recombinant, lactic acid bacteria

五十君静信, 山本茂貴, 春日文字：腸管出血性大腸菌の食品汚染と対策

化学療法の領域, 20, 1350-1354 (2004)

腸管出血性大腸菌による食材や食品の汚染状況を調査し、その汚染を減らすための、また汚染食材から最終製品への菌の移行を防ぐための対策を考えることは、ヒトへの感染を防ぐ上で重要である。O157を始めとする腸管出血性大腸菌を食品中から検出することは、技術的に手間と時間がかかるが、各方法の特性と限界を認識した上で、迅速、簡易試験法を利用することが実用的と思われる。農場から食卓に至る各ポイントで適切な管理を行

うことにより、腸管出血性大腸菌の感染を防ぐことができる。そのためにHACCPシステムの導入が図られている。さらに近年、海外では、微生物学的リスクアセスメントを実施することにより、効果的な対策とその実施箇所を探る試みも行われている。

Keywords: STEC, HACCP, risk assessment

五十君静信：海外における食品を介したリステリア症集団事例紹介

食品衛生研究, 54, 7-14 (2004)

わが国では、平成11年12月に、食品衛生法施行規則の一部改正が行われ、リステリアについても、食中毒の病因細菌として例示されたが、これまで国内で集団事例が確認されていないことから、まだ一般にはそれほどなじみのある菌ではない。食品の安全性確保の新しい視点として、リスク評価が行われるようになり、食品汚染微生物もその考え方に基づくいろいろな試みが行われている。国際的には、リステリアはリスク評価のモデルケースとして最も検討が進められている微生物の一つであるといえる。海外では、本菌が食品を介した感染を起こす重要な微生物であるという考えのもとに、その管理について科学的な検討が加えられている。厚生省の研究班により国内におけるリステリア症の発生は、100万人あたり0.65であることが示された。わが国におけるリステリアの食品汚染実態は、菌数は低いものの広範囲の食品に汚染が認められており、食品における汚染状況は海外とほとんど変わらないといったところが実情である。このような状況は、今後国内においても、海外で発生しているリステリアの食品を介した集団事例が発生しうると考えるのが自然である。そこで、本稿では、これまでに海外で発生した食品媒介のリステリアの集団事例をまとめ、その実態を紹介し、国内のリステリア対策の参考とした。

Keywords: food borne listeriosis, *Listeria monocytogenes*, outbreak

五十君静信：どう防ぐ？食品を介したリステリア感染症の科学, 320, 44-51 (2004)

リステリア症は、リステリアという細菌を原因とする感染症である。リステリアは、どこにでもいる菌すなわち環境に広く分布し、食品などからしばしば分離される菌である。我々は本菌に日常的にさらされており、実際健康成人や健康な動物の糞便からは数%の割合で本菌が分離されてくる。本感染症が食品衛生上特に注目されるようになったのは、1980年代からで、欧米諸国で野菜サラダ、乳製品、食肉加工品などの食品を介したヒトへの集団感染が相次いで報告されたことによる。わが国におけるリステリア症の発生についてはその実態が不明で、国内のリステリア症はほとんど発生していないのではないかといった考え方もあった。そこで、2001年から3年間、厚生科学研究により“食品由来のリステリア菌の健康被害に関する研究”が行われ、わが国におけるリステリア症および市販食品における汚染実態が明らかにされた。この研究班の研究成果をもとに、食品を介したリステリア感染をどのようにしたら防ぐことができる

か解説した。

Keywords: food borne listeriosis, *Listeria monocytogenes*, food hygiene

五十君静信：乳酸菌組換えとその応用

バイオインダストリー, 22, 38-45 (2005)

乳酸菌の持つヒトや動物の健康に対する機能に関する研究は、いろいろな面から進められ、さまざまな有用機能が知られ、そのメカニズムについても科学的に解明されつつある。多くはヒトにおける保健効果を目的としているが、動物に対しても同様な効果が期待できる。最もよく知られた乳酸菌の機能はプロバイオティクスとしての機能で、ヒトにおける保健効果が知られている。本稿では、遺伝子組換えを導入することにより、乳酸菌にどのような機能や効果を期待できるかにつき、特に組換え乳酸菌を用いた微生物制御について具体例を示しながらまとめた。

Keywords: recombinant, lactic acid bacteria, vaccine

五十君静信, 岡田由美子：食品を介したリステリア症化学療法の領域, 21, 475-481 (2005)

リステリア症は、リステリア (*Listeria monocytogenes*) を原因とする感染症で、ヒトや動物に敗血症、髄膜炎など重篤な症状を起し、致死率が20~30%と高い。本感染症が食品衛生上特に注目されるようになったのは、1980年代からで、欧米諸国で野菜サラダ、乳製品、食肉加工品などの食品を介したヒトにおける集団感染が相次いで報告されたことによる。1983年アメリカで牛乳、1985年にはナチュラルチーズによる集団発生が報告され、乳および乳製品の汚染は国際問題となった。これを受け、1988年1月に国際酪農連盟が暫定的な試験法を示した。検査法の整備により、フランス、スイス、デンマーク産のナチュラルチーズから高い菌数のリステリアが検出され、以後リステリアの食品汚染が世界的に注目されるようになった。わが国でもこの方法に準じた検査法を、1993年旧厚生省がチーズ中のリステリア菌の検査法として公示した。この検査法を用いて多くの市販食品の汚染実態調査が行われ、国内の食品が広くリステリアに汚染されていることが示された。しかし、リステリア症の実態はあまりよくわかっておらず、国内においては食品を介したリステリア症の事例は確認されていなかった。それが厚生労働科学研究班により、国内のリステリア症の実態が明らかにされた。この報告や海外で行われているリスクアセスメントおよび関連文献をもとに食品を介したリステリア症についてまとめてみた。

Keywords: food borne listeriosis, *Listeria monocytogenes*, outbreak

五十君静信：バクテリア・バクテリアトキシンセクション UJNR 有害微生物専門部会第39回日米合同会議食品衛生研究, 55, 11-14 (2005)

UJNR 有害微生物専門部会第39回日米合同会議は、2004年11月に、米国ジョージア州アトランタのCDCで開催された。このとき開催された学術会議の細菌関連の研究報告につき、その発表内容を紹介すると共に4演題

につき発表内容の解説を行った。その内訳はリステリアに関する話題提供が日米よりそれぞれ1題、ポツリヌス毒素検査法、およびフードネット最新情報についての計4題である。

Keywords: food microbiology, food hygiene, bacteria

五十君静信：リステリア症の概況と対策

フードケミカル, 21, 32-37 (2005)

国内の市販食品のリステリア汚染実態調査により、国内の食品が広くリステリアに汚染されていることが示された。一方、国内のリステリア症の発生状況は十分に掌握されておらず、漠然と発生が少ないと考えられており、食品を介したリステリア症の事例は散発例を含め確認されていなかった。2004年4月に終了した厚生労働科学研究班により、国内のリステリア症の実態は明らかにされ、食品を介した事例についても確認された。この研究班の報告、海外における食品を介した集団事例に関する報告、海外で行われているリスクアセスメントおよびその他関連文献をもとにわが国におけるリステリア症の概況とその対策についてまとめた。

Keywords: food borne listeriosis, *Listeria monocytogenes*, outbreak

小菅旬子*, 高鳥浩介：大気中の感染性微生物とバイオセーフティ管理

空気調和・衛生工学, 78, 335-340 (2004)

屋内大気中に存在する感染性微生物を的確に制御するためには、まずその微生物の特性、すなわち発育条件、汚染源、感染経路、分布状況などを正確に把握する必要がある。呼吸器を介す感染性疾患の例を挙げながら、大気中の感染性微生物の制御に必要な情報を紹介した。

Keywords: air, infectious microbe, bio-safety

*宮崎大学

太田利子*1, 村松芳多子*2, 高鳥浩介：防カビ技術の基礎

環境管理技術, 22, 113-120 (2004)

カビとヒトとのかかわりは太古の昔からある。我々の生活が快適になればなるほど、カビとの結びつきが強くなることは意外と知られていない。カビに対する認識を持ち、よく理解したうえで、カビ対策を講じなければならない。

Keywords: fungi, control, ecology

*1 相模女子大学

*2 新潟県立衛生短期大学

高鳥浩介：食品工場の空調と微生物

食品工場長 日本食糧新聞社, 92, 12-13 (2004)

食品工場を対象とされる微生物は、その一部に限られる。食品工場での微生物汚染の対象は食品そのもの、食品を扱う作業従事者、それと食品製造環境の三因子に限られ、これら三因子と関連する微生物を見るとまず細菌が挙げられ、次いでカビ、酵母に限られてくる。そこで食品微生物を細菌、酵母、カビに限ってまとめてみた。

Keywords: food, factory, microbes

高鳥浩介：食品汚染カビとその防除

日本食品微生物学会雑誌, 21, 231-236 (2004)

近年、食の安全・安心が問われている。こうした背景には、食に対する社会問題が発生し、国民の食に対する健康意識が異常なほど高まってきていることにある。現実には食品への危害やそれに伴う健康被害を起こす原因微生物の多くは細菌であり、特に食中毒細菌に焦点が当てられている。また、地方自治体からの食中毒に関する病因物質情報をみる限りほとんどが細菌であり、カビを含めた真菌による健康被害は、ほとんどないに等しい。カビ汚染は目視できるため食中毒被害が極めて少ない。しかし食品のカビ汚染は、食の安全・安心からみた場合、多くの問題を有していることを忘れてはならない。

Keywords: food, contamination, fungi

高鳥浩介：獣医師として幅広い研究活動に期待—時代の流れに任せることなく—

日獣会誌, 58, 139-142 (2005)

細菌学において従来の同定手技を実施できる検査員がいなくなったがために近年注目される食中毒菌を技術的に確認できない検査担当者もいる。その中で獣医師としての使命と幅広い研究に期待したいことを述べた。

Keywords: veterinarian, research, activity

高鳥浩介：美味しい食品つくる“善玉”病気を起こす“悪玉”シーズンを前に「カビ」の正体を暴く

The Neighbor, vol.376, 14-16 (2005)

カビによる健康被害であるアレルギーの“カビ過敏症”が話題を集めている。ぜんそく、アトピー性皮膚炎、過敏性肺臓炎などである。1960～1970年にかけて外国でアレルギーとカビの関係が問題になってきたが、日本では1990年以降になって注目されるようになった。

Keywords: fungi, food, health

高鳥浩介：カビの特徴と検査のところがまえ

防菌防黴, 32, 523-528 (2004)

カビの基礎から応用まで幅広く「見てわかりやすい」ことを念頭におきながら連載で取りあげた。

Keywords: fungi, culture method, introduction

畑尾史彦, 室井正志, 比企直樹, 小川利久, 三村芳和, 上西紀夫, 棚元憲一：エンドトキシン活性に及ぼす

Toll-like receptor 刺激薬による cross tolerance の効果

エンドトキシン研究, 7, 117-122 (2004)

種々の Toll-like receptor (TLR) の刺激がエンドトキシンの活性に及ぼす影響について TNF- α と一酸化窒素産生を指標に解析した結果について解説した。

Keywords: tolerance, Toll-like receptor, lipopolysaccharide

志水美文, 室井正志, 棚元憲一：内毒素によるマクロファージの一酸化窒素産生に対するカルバリルとアラクロールの抑制作用機序

エンドトキシン研究, 7, 93-101 (2004)

内分泌かく乱作用が疑われている2種の農薬、カルバリルとアラクロールがどのような機序で内毒素により誘

発されるマクロファージからの一酸化窒素産生を抑制するのかを解析した結果について解説した。

Keywords: endocrine disrupting chemicals, Toll-like receptor 4, lipopolysaccharide

Matsutani, S.: Question of the animal-plant-fungal divergence

Genomics Proteomics & Bioinformatics, 2, 69 (2004)

There has been a controversial issue in phylogenetic relationships among animals, fungi, and plants. Before Whittaker and Margulis classified the fungi as a separate kingdom in their five-kingdom classification, fungi traditionally had been considered more closely related to plants than to animals. With the determination of the primary structures of small subunit rRNA and the proteins like actin and α -tubulin in various organisms, these sequences have been used to make molecular trees. Most of these studies show that fungi and animals are sister groups. More recent investigations of the proteins involved in RNA metabolism, the mRNA capping apparatus, and several key components that regulate the cell cycle, suggest a close relationship between animals and plants, with fungi as more distant. Moreover, there are intriguing examples of gene families and domain structures shared exclusively by animals and plants, as referred by Stiller in this issue. Phylogenetic analyses of several additional proteins also show that there is a tree building signal that clusters animal and plant sequences. Based on the recent data, now Stiller reviews new lines of evidence that show a close relationship between animals and plants, and points out that these lines of evidence have to be incorporated into models of eukaryotic evolution in the future. Certainly, recent bioinformatic, proteomic, and genomic data have great potential for helping to resolve ancient evolutionary relationships. These data will provide further understanding of the relationships among animals, fungi, and plants, like accumulations of the sequence data of rRNA and ubiquitous proteins had ever resulted in hypotheses, but now on the broader scales.

Keywords: evolution, phylogenetic relationships, eukaryotes

高鳥浩介, 相原真紀, 李憲俊*: 室内環境とカビ
静電気学会誌, 28, 167-170 (2004)

室内環境とカビに関して、カビの形態、発生源、浮遊、付着、分布特異性、健康被害などについて述べた。

Keywords: fungi, indoor environment, ecology

*衛生微生物研究センター

高鳥浩介, 相原真紀：こんなにある食品のカビ—その正体と健康被害—

食と健康, 9, 54-63 (2004)

食品中のカビの量、カビの生える条件、増え方、食品に多いカビおよび健康被害について解説した。健康被害では特にカビ毒を中心に代表的なカビ毒の種類、我が国

における規制と今後の対応について述べた。

Keywords: fungi, food, mycotoxin

相原真紀：カビの検査と培養法

防菌防黴, 32, 623-627 (2004)

カビ検査の基本として、試料のサンプリング方法、カビ検査手順、直接鏡検、分離培養、純培養などについて解説した。分離培養では培地の選択、定性培養、定量培養の特徴や方法、観察方法、注意点などについて述べた。

Keywords: fungi, culture method, sampling

小西良子：カビ毒による人体被害

食品衛生研究, 55(4), p25-29 (2005)

食品に汚染したかび毒は、ヒトや動物に急性および慢性的な食餌性疾患を招来する。急性疾患としては、肝炎、腎炎、胃腸障害などがあり、慢性疾患では肝臓がん、腎臓がん、消化器がんおよび免疫機能障害等がある。かび毒を摂取するルートは大きく2つに分けられる。一つは農作物の栽培・収穫・貯蔵保存などの行程でかびが異常繁殖しかび毒が産生された食物およびその加工品を摂取すること。もう一つはかび毒に汚染した飼料を給餌された産業動物の肉、卵、乳を含む畜産物及びその加工品を摂取することである。いずれにしても肉眼的にかびが認められなくてもかび毒が存在することを十分に理解するべきである。食の安全性を確保するためには、かび毒が健康被害を招来する量を科学的に評価し、我が国での健康被害を最小限に防ぐための基準値を設定することが必要である。

食品を汚染する主要なかび毒の摂取でおこる中毒とその毒性評価を述べるとともに、厚生労働科学研究の食品の安全性高度化推進研究事業で行っているかび毒の毒性と暴露評価の概要について紹介した。

Keywords: カビ毒, 食の安全性, 毒性評価

小西良子：UJNR有毒微生物専門部会 第39回日米合同部会の概要

食品衛生研究, 55(5), 21-22 (2005)

2004年11月にアメリカジョージア州アトランタでUJNR有毒微生物専門部会第39回日米合同部会は開催された。会議において、バクテリア、マリントキシン、マイコトキシンの分野で学会議が行われ、日米両国からの研究発表がされた。その発表内容の紹介および解説した。

Keywords: mycotoxins, patulin, Fumonisin

奥田晴宏：品質に関するトピックの動向—Q8：製剤開発—

医薬品研究, 35, 581-585 (2004)

ICH品質部門はCTDの取組を終了し、「製剤開発」の検討に着手している。本論文ではガイドライン作成に関する最新の進展状況を解説した。ICH EWGにより「製剤開発」は新薬承認申請時にCTD様式で提出する文書の一つであるとともに、リスクマネジメントの概念を取り入れた実製造時の製法変更と変更に伴うリスク管理

も含む文書として位置付けられ、今後ガイドライン作成作業が進行することが明確となった。

Keywords: ICH, quality, Pharmaceutical development

手島玲子, 奥貫晴代：食物アレルギーの動物モデルアレルギーの臨床, 24, 517-521 (2004)

食物アレルギーの実験モデルの開発は、粘膜免疫の機能解析等を目的として、多くのグループで行われており、また、近年の遺伝子組換え食品の開発・実用化の国際的の広がりに対応し、新規産生タンパク質のアレルゲン性の評価法としての動物モデルの必要性からも進められている。今編では、食物アレルゲンのアレルゲン性評価の観点で、現在進められている動物モデルについて概観し、マウスを用いた経口感作実験の実際についても紹介を行った。

Keywords: food allergy, animal model, oral sensitization

澤田純一, 手島玲子：遺伝子組換え食品と食の安全医学のあゆみ, 211, 805-808 (2004)

遺伝子組換え食品 (genetically modified food) とは、遺伝子組換え技術を応用し作製された食品である。わが国では、60弱の品種 (系統) の遺伝子組換え種子植物が食品としての安全性審査の手続きを経て、認可されている。食糧の増産等を目的として、遺伝子組換え作物の開発が各国で進められているが、わが国で流通している遺伝子組換え食品は、全て海外において収穫された原料に由来するものである。遺伝子組換え食品の安全性に関しては、消費者の関心も非常に高く、通常の食品では行われていない厳しい安全性評価が行われている。本稿では、わが国で流通している遺伝子組換え種子植物由来の食品の概要を紹介し、次いでその安全性評価について述べた。

Keywords: GM food, safety assessment, allergenicity

澤田純一：遺伝子組換え食品の安全性評価基準等について (総論)

食品衛生研究, 54(10), 7-11 (2004)

平成15年7月に内閣府に食品安全委員会が新設されたことに伴い、遺伝子組換え食品、遺伝子組換え技術を利用して生産される食品添加物、遺伝子組換え (動物用) 飼料並びに飼料添加物等に関しては、厚生労働省または農林水産省からの諮問に応じて、食品安全委員会においてそれらのヒトへの健康影響の評価が行われることとなった。実際の審査は下部組織である遺伝子組換え食品等専門調査会で行われ、最終的な判断が食品安全委員会決定される。本稿では、遺伝子組換え食品等専門調査会での審査の基本となる考え方を示したガイドラインであるいくつかの「安全性評価基準」及び関連する「考え方」に関して、その作成の背景・経緯を含めて概略を紹介した。

Keywords: GM food, safety assessment, guidelines

手島玲子：組換えDNA食品の安全性

食品衛生研究, 54(6), 11-16 (2004)

組換えDNA食品は、通常遺伝子組換え食品と呼ばれ

ているもので、遺伝子組換え技術を応用した(Genetically modified (GM))食品のことである。遺伝子組換え食品の開発は食糧の増産などを目的として、世界の多くの研究者が取り組んでいる。米国において平成6年5月、日持ちのよいトマトがFDAの承認を得て以来、いろいろな組換え食品、食品添加物の開発が進んできた。本稿では、わが国における遺伝子組換え食品の安全性評価について説明し、次いで、厚生労働科学研究費の食品安全確保研究で行っている遺伝子組換え(バイオテクノロジー応用)食品の安全性確保研究の概要について説明を行った。

Keywords: GM food, safety assessment, biotechnology

Inoue, K., Tsuda, M. and Koizumi, S. : **ATP receptors in pain sensation: Involvement of spinal microglia and P2X₄ receptors**

Purinergic Signalling, 1, 95-100 (2005)

There is abundant evidence that extracellular ATP and other nucleotides have an important role in pain signaling at both the periphery and in the CNS. At first, it was thought that ATP was simply involved in acute pain, since ATP is released from damaged cells and excites directly primary sensory neurons by activating their receptors. However, neither blocking P2X/Y receptors pharmacologically nor suppressing the expression of P2X/Y receptors molecularly in sensory neurons or in the spinal cord had much effect on acute physiological pain, although inflammatory pain was attenuated. The focus of attention now is on the possibility that endogenous ATP and its receptor system might be activated in chronic pathological pain states, particularly in neuropathic pain. Neuropathic pain is often a consequence of nerve injury through surgery, bone compression, diabetes or infection. This type of pain can be so severe that even light touching can be intensely painful; unfortunately, this state is generally resistant to currently available treatments. In this review, we summarize the role of ATP receptors, particularly the P2X₄ receptor, in neuropathic pain. The expression of P2X₄ receptors in the spinal cord is enhanced in spinal microglia after peripheral nerve injury, and blocking pharmacologically and suppressing molecularly P2X₄ receptors produce a reduction of the neuropathic pain behaviour. Understanding the key roles of ATP receptors including P2X₄ receptors may lead to new strategies for the management of neuropathic pain.

Keywords: ATP, P2X₄ receptor, neuropathic pain

Tsuda, M., Inoue, K. and Salter, M.W.* : **Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in 'small' glia**

Trends Neurosci., 28, 101-107 (2005)

Neuropathic pain is a common and severely disabling state that affects millions of people worldwide. Such pain can be experienced after nerve injury or as part of diseases that affect peripheral nerve function, such as

diabetes and AIDS; it can also be a component of pain in other conditions, such as cancer. Following peripheral nerve injury, microglia in the spinal cord become activated. Recent evidence indicates that activated microglia are key cellular intermediaries in the pathogenesis of nerve injury-induced pain hypersensitivity because P2X₄ purinoceptors and p38 mitogen-activated protein kinase, which are present in activated microglia, are required molecular mediators. It is important to establish how these molecules are activated in spinal microglia following nerve injury and how they cause signaling to neurons in the dorsal horn pain transmission network. Answers to these questions could lead to new strategies that assist in the diagnosis and management of neuropathic pain-strategies not previously anticipated by a neuron-centric view of pain plasticity in the dorsal horn.

Keywords: ATP, P2X₄ receptor, neuropathic pain

*トロント大学

井上和秀, 津田 誠, 小泉修一 : **ATPと神経因性疼痛**
生化学, 76, 1431-1439 (2004)

神経因性疼痛は、末梢や中枢神経の損傷、圧迫や機能不全の結果生じる難治性疼痛疾患であり、触覚刺激で激しい痛みを誘発するアロディニアという症状が特徴的である。神経因性疼痛の厄介な点は、強力な鎮痛薬であるモルヒネでさえ十分な治療効果を得られないことであり、今現在も有効な治療法は確立されていない。本稿では、この難治性の痛みが、細胞外のATPとその膜受容体(P2X:イオンチャネル型ATP受容体, P2Y:Gタンパク共役型ATP受容体)を介したシグナルによって発現または調節されていることを示す。P2X_{2/3}受容体やP2Y₂受容体は、末梢の一次求心性神経を興奮させ、そのシグナルを脊髄後角へ送り、アロディニアを発現する。さらに最近、神経因性疼痛モデルの脊髄後角において、P2X₄受容体の発現が非神経細胞のミクログリアで増強し、P2X₄受容体の活性化が神経因性疼痛の発症に必要かつ十分なシグナルであることが示された。これらの成績は、ATPがそれぞれの受容体サブタイプを介して神経因性疼痛の発現に大きく関与しており、そのメカニズムを理解する上で非常に重要な分子であることを示唆している。また、これらの受容体分子、特にP2X₄受容体は、今後の治療薬開発において非常に有望なターゲットになると思われる。

Keywords: ATP受容体, P2X₄, 神経因性疼痛

井上和秀, 津田 誠, 小泉修一 : **痛覚系に關与するATP受容体**

日薬理誌, 124, 228-233 (2004)

ATP受容体はイオンチャネル型受容体のP2XファミリーとGタンパク質共役型受容体のP2Yファミリーに大別され、それぞれ7種類と9種類のサブタイプが報告されている。ATP受容体は、痛み刺激を受ける皮膚、痛み刺激を受けて活動電位を引き起こし脊髄まで伝達する後根神経節(DRG)ニューロン、DRGニューロンの入力先である脊髄後角ニューロン、さらに上位中枢神経系、そ

して脊髄内のDRGニューロンと後角ニューロン間シナプス周囲に分布するグリア細胞にも発現して、痛みの発生や変調に関わっていると考えられる。それぞれに発現するATP受容体サブタイプは異なり、例えば、正常ヒト表皮角化細胞ではP2Y₂が最も高濃度に発現しており、細胞間情報伝達および皮膚-DRGニューロン間情報伝達を担っているようである。DRGニューロンにはP2X₇を除く6種類のP2X型受容体と、P2Y₁やP2Y₂などが発現し、自発痛には主としてC-線維末梢端に発現するP2X₃ホモマー受容体が関与し、急性メカニカル・アロディニア(異痛症:触・圧刺激を痛みと感じてしまう病態)発症にはA末梢端に発現するP2X₂とP2X₃によるヘテロマー受容体(P2X_{2/3})が関与していると考えられる。DRGニューロン末梢端のP2Y系は、Gq/PLC/DG/PKCカスケードによりTRPV1をリン酸化することによりその温度感受性を体温レベルにまで下げ、結果として熱感受性亢進による疼痛増強を引き起こす。さらに、P2Y₂刺激はC-線維に依存するがTRPV1とは独立したメカニズムで強烈な持続性のメカニカル・アロディニアを惹起する。脊髄後角ではDRGニューロン中枢端に発現するP2Xの活性化によりグルタミン酸放出が増加し、痛み増強につながる。最近、神経損傷により脊髄後角のミクログリアが活性化し、そこに強度に発現したP2X₄受容体の刺激が神経因性疼痛を引き起こすことが明らかとなり、注目を浴びている。

Keywords: ATP受容体, P2X₄, 神経因性疼痛

井上和秀, 津田 誠: 神経因性疼痛とATP
ファルマシア, 41, 221-225 (2005)

痛みは、身体に傷や何らかの障害が起きたことを生体に認識させる警告信号として重要な生理的存在意義を持っている。しかし一方で、末期がんや糖尿病、あるいは脳卒中や事故、手術などの後遺症に見られる慢性化した堪え難い痛みは、患者の生活の質(Quality of Life: QOL)を極度に低下せしめ、その原因疾患の治療に対しても悪影響を及ぼしてしまう。そのような病的な痛みに対しては適切なペインコントロールが必要であるが、現在も治療法は確立されていない。近年、痛みの基礎的研究が急速に進み、疼痛情報の受容及び伝達に関わる分子が次々と明らかにされてきている。その中で話題になっている分子の一つがATPである。本稿では、末梢一次求心性感覚神経と脊髄後角に発現しているATP受容体に焦点をあて、神経因性疼痛におけるそれらの役割について述べた。

Keywords: ATP受容体, P2X₄, 神経因性疼痛

佐井君江, 澤田純一: 抗がん剤の副作用低減をめざして -イリノテカンのファーマコジェネティクス-
ファルマシア, 41, 39-43 (2005)

薬の副作用や効力の個人差の原因として、近年DNA塩基配列の一塩基の違い[一塩基多型, single nucleotide polymorphism (SNP)]などの遺伝子多型の関与が注目されている。このような遺伝子の多型を投薬前に解析し(遺伝子診断)、最適な薬剤の選択と投与量設定を行う、いわゆるテーラーメイド医療(個別化治療)実現に向け

た研究が急速に進展している。最近では、染色体上のSNPの組み合わせパターン(ハプロタイプ)の重要性も認識され、これに人種差のあることもわかってきた。本稿では、抗がん剤イリノテカンによる副作用低減を目指して、著者らが取り組んでいるファーマコジェネティクス(薬理遺伝学)研究の例を紹介した。

Keywords: Pharmacogenetics, haplotype, irinotecan

竹村玲子*, 山本美智子, 村勢敏郎*, 森川 馨:
成人病予防のためのホルモン補充療法と副作用
医学のあゆみ, 208(8), 703-716 (2004)

欧米では閉経後の女性に対する長期のホルモン補充療法(HRT)が実施されてきたが、米国の大規模無作為化比較試験(Women's Health Initiative)では、HRTはプラセボに比し、冠動脈疾患、乳癌のハザード比(95%信頼区間)が1.29(1.02-1.63), 1.26(1.00-1.59)で、冠動脈疾患の予防効果はなく、乳癌の増加と言う重大な副作用があることを示された。又、英国の大規模前向きコホート観察研究(Million Women Study)はHRTによる乳癌の相対リスク(95%信頼区間)が1.43(1.36-1.50)であることを示した。本報告ではこれらの研究の実施を可能にした社会的基盤、実施方法、データ解析について比較検討した。

Keywords: hormone replacement therapy, adverse effects, evidence-based medicine, randomized controlled trials, cohort studies

* 冲中記念成人病研究所

竹村玲子*, 山本美智子, 村勢敏郎*, 森川 馨:
小児大うつ病への薬物療法の有効性と安全性
医学のあゆみ, 210(11), 943-960 (2004)

選択的セトロン再取り込み阻害薬(SSRI)を小児大うつ病に使用した際に自殺念慮の増加の可能性のあることが、米国の小児独占排他権制度に基いた臨床試験の実施により示唆され、海外の規制機関からあいついで安全性勧告が出された。海外での小児大うつ病の薬物療法の現状と海外での抗うつ薬の小児適応への承認の状況、安全性勧告の基となったSSRIの小児大うつ病への適応の有効性と安全性に関するデータについて検討した。

Keywords: serotonin selective reuptake uptake inhibitors, major depressive disorder, pediatrics, adverse effects, evidence-based medicine

* 冲中記念成人病研究所

竹村玲子*, 山本美智子, 村勢敏郎*, 森川 馨:
アメリカにおける小児臨床試験への取り組み
医学のあゆみ, 211(4), 333-346 (2004)

米国では小児の薬物療法についても有効性・安全性の科学的な保証が必要であるとの考えから、1997年のFDA近代化法に小児臨床試験の実施により特許権の延長が認められる小児独占排他権供与(the Pediatric Exclusivity Provision)制度が盛り込まれた。この制度により現在米国では小児臨床試験が増加し成果をあげつつあり、試験結果に基いた添付文書の改訂が行われ、情報はFDAのホームページに公開されている。この制度の

確立に至った歴史的な経緯、制度の概要、小児薬物療法の有効性と安全性について得られた情報について検討した。

Keywords: pediatrics, adverse effects, evidence-based medicine, united states food and drug administration, drug approvals

*冲中記念成人病研究所

津谷喜一郎*, 五十嵐中*, 森川 馨: **ATC/DDDとは何か—医薬品の合理的使用を目指すものさし—** 薬剤疫学, 9(2), 53-58 (2004)

ATC/DDDシステムはWHOの推奨している医薬品の合理的使用を目指す医薬品の使用実態を計測する方法である。ATCは医薬品の分類であり、それぞれの薬剤にDDDとして医薬品の主な適応症に対する成人の仮想平均維持1日容量が示されている。このATC/DDDシステムを用いると容易に医薬品使用の国際比較を行うことが出来る。このATC/DDDシステムを用いて、各国毎の医薬品の使用実態の国際調査や比較、合理的使用を目的とした政策立案に用いることが出来る。欧米では広く使われている医薬品の国際的分類法であり、日本での普及が望まれる。

Keywords: ATC/DDD, 医薬品, 合理的使用, WHO

*東京大学大学院薬学系研究科

山本 都: **養殖サケ中のPCBをめぐる問題** 食品衛生学雑誌, 45(4), J216-218 (2004)

2004年1月9日のScience誌に、養殖サケ中のPCB(ポリ塩化ビフェニル)等の濃度は天然サケに比べて有意に高く、また欧州産の養殖サケは北米及び南米産養殖サケに比べて有意に高いとの論文が掲載され、各国の関連機関やメディアでもとりあげられて反論を含むさまざまな議論がなされた。養殖サケ中のPCBの問題は、魚中の水銀などと同様、一般消費者にとってポピュラーな食品中に含まれる汚染化学物質の問題にどう対処するかという非常に重要な問題を含んでいる。またこの問題では健康面におけるリスクだけでなくベネフィットとの関係についての評価も重要である。こうした問題についての一連の経過と課題を解説した。

Keywords: 食品安全, リスクアセスメント, PCB, 有機汚染物質

畝山智香子, 登田美桜, 森川 馨, 山本 都: **食品中のフランについて**

食品衛生学雑誌, 45(5), J249-251 (2004)

米国食品医薬品局(FDA)は2004年5月、多くの加熱処理した缶詰食品や瓶詰め食品中に少量のフランが存在することを見つけたことから、食品中に含まれる低レベルのフランの健康影響を調査すると発表した。食品中のフランや2002年にスウェーデンの研究所が報告した高温で調理する食品中でのアクリルアミド生成の問題のように、非意図的に食品中に生じる遺伝子傷害性発がん物質が関与する事例については、対応方法の検討をはじめ食品の安全性評価についての大きな課題でもある。ここではこうした問題や経過、及びフランの物性や毒性等について解説した。

について解説した。

Keywords: 食品安全, リスクアセスメント, フラン

山本 都, 畝山智香子, 登田美桜, 森川 馨: **食品中に検出されるセミカルバジドについて**

食品衛生学雑誌, 45(6), J288-290 (2004)

2003年7月、欧州食品安全機関(EFSA)は、食品業界から瓶詰め食品に微量のセミカルバジド(SEM)を検出したとの報告を受け発表した。その後、EFSA, 専門家, 食品業界などによって、SEMの毒性, 代替物質, 生成源等に関する検討が行われてきた。ここでは、食品中のSEMの主な生成源(またはその可能性)としてあげられている3つの事項を中心に解説し、またこの問題へのEUの取り組みや情報公開の経過についても紹介した。

Keywords: 食品安全, リスクアセスメント, セミカルバジド, アゾジカルボンアミド

森田 健, 石光 進, 森川 馨: **子供の健康と化学物質安全性**

日本衛生学雑誌, 60, 50-59 (2005)

近年、子供に対する化学物質の安全性に関する懸念が高まってきている。そこで、国際機関等による子供への化学物質の安全性に対する取組みを紹介し、日本、米国、欧州など各国の施策および子供への安全性が問題となっている化学物質とその健康影響に関する情報を提供するとともに、我が国の施策の今後の課題について述べた。

Keywords: child health, chemical safety, international efforts

Hajime TOYOFUKU: **International Standards Setting on Marine Biotoxins in Shellfish**

Proceeding of the 2nd Harmful Algae Management and Mitigation Conference 12-16 November 2001 in Qingdao, (October 2004)

WHO, jointly with FAO provides scientific advice to Codex Alimentarius Commission and Member States to improve global food safety through establishing international food standards. Currently the Codex Committee on Fish and Fishery Products (CCFFP) which has a responsibility to elaborate world-wide standards for fresh, frozen or otherwise processed fish, crustaceans and mollusks is discussing the Proposed Draft Standard for Live and Raw Bivalve Molluscs in which maximum levels for different toxin groups will be included. To facilitate the progress of the elaboration of the standards, FAO, IOC and the WHO are planning to hold a joint expert consultation in September in 2004. Based on the advice from the consultation, the standards and testing methods of marine biotoxins would be harmonized internationally for protecting consumer health and ensure fair practice of food trade.

Keywords: biotoxin, risk analysis

豊福 肇: **食中毒菌のリスクアセスメント—Codexの**

リスクアナリシスのフレームワークの中で
フードケミカル5月号, 43-48 (2005)

Codexのリスクアナリシスのフレームワークの中で、
リスクアセスメントがリスクマネージメントにどのよう
に活用されているかをFAO/WHOの卵中の*Salmonella*
のリスクアセスメントを例におり解説した。

Keywords: microbiological risk assessment, Salmonella,
risk analysis

窪田邦宏, 春日文子: IAFP(International Association
for Food Protection) 2004 参加報告

獣医学雑誌, 8(2), 109-111 (2004)

IAFPは食品衛生に関する様々なトピックスを扱う国
際学会であり, Journal of Food Protectionを発行してい
ることも有名である。食品汚染有害物質や微生物の検
出法や基礎知見, 最近ではリスクアセスメントに関連す
る話題, また実用的な食品製造加工に関する新たな技術
などが, 学会誌や年次学会で発表されている。北米が中
心であるが世界各国に会員を持つ大きな学会である。
2004年8月8~11日, アメリカ合衆国アリゾナ州フェニ
ックスで開催されたIAFP (International Association for
Food Protection) 第91回年次学会の概要を紹介した。

Keywords: 食品安全, 食品衛生, リスクアセスメント,
Food Protection

古明地勇人*, 中野達也, 北浦和夫*: フラグメント
分子軌道法 (FMO法) とその生体分子への応用

生物物理, 44, 180-183 (2004)

フラグメント分子軌道法 (FMO法) とその生体分子
への応用例を紹介した。

Keywords: フラグメント分子軌道法, FMO法

*産業技術総合研究所

長嶋雲兵^{*1}, 福澤 薫^{*2}, 中野達也: 非経験的フラグ
メント分子軌道法によるエストロゲン受容体とリガン
ドとの結合性予測

ファインケミカル, 33(4), 44-52 (2004)

非経験的フラグメント分子軌道法によるエストロゲン
受容体とリガンドとの結合性予測について解説した。

Keywords: フラグメント分子軌道法, FMO法, エスト
ロゲン受容体

*¹ 産業技術総合研究所

*² みずほ情報総研株式会社

井上 達: 環境生体応答-Toxicogenomics「はじめに」
医学のあゆみ, 213(4), 221 (2005)

要旨: トキシコゲノミクスからコンピューテーショナル・
バイオロジーまでの種々の応用について特集を組むにあ
たって, その企画の特徴, 目的などを解説した。

Keywords: transcriptomics, proteomics, panomics

井上 達: 医薬品の毒性評価, その未来-実験動物と
動物試験の展望-

Biophilia, 1(1), 51-57, 2005

要旨: 実験動物が歴史に登場してから今日までの流れ

を通覧し, 将来の医薬品の毒性評価に関わる動物利用の
行方について概括した。

Keywords: Bernard, experimental animal, alternative method

Nakazawa, T.^{*1}, Kai, S.^{*1}, Kawai, M.^{*1}, Maki, E.^{*1},
Sagami, F.^{*1}, Onodera, H.^{*2}, Kitajima, S., Inoue, T.:
"Points to consider" regarding safety assessment of
biotechnology-derived pharmaceuticals in non-clinical
studies (English translation)

The Journal of Toxicological Sciences 29(5), 497-504,
(2004)

Abstract: Regulatory and industrial scientists
collaborated to publish a "points to consider" document
regarding the safety assessment of biotechnology-derived
pharmaceuticals in non-clinical studies in 2002
(Pharmaceutical Non-clinical Investigation Group, 2002).
The collaboration team intended to clarify the
interpretation of ICH-S6 guideline and furthermore share
recent Japanese practices on this matter. However, the
document was written in Japanese. Thus, we share here
an English translation of the document so that non-native
Japanese correctly understand the contents.

Keywords: biotechnology-derived pharmaceuticals, non-
clinical evaluation, ICH-S6 document

*¹ Non-clinical Evaluation subcommittee, Japan
Pharmaceutical Manufacturers Association

*² Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

菅野 純, 相崎健一, 中津則之, 五十嵐勝秀: 技術の
標準化-Percellome, 環境生体応答-Toxicogenomics
医学のあゆみ, 213, 231-236 (2005)

形質非依存型トキシコゲノミクスに適用するため, マイ
クロアレイ等から細胞1個当たりのmRNAコピー数とし
て発現量を得る方法 (Percellome) を開発した。この
結果, 検体間はもとより実験間, マイクロアレイのバー
ジョン間, 異なったプラットフォーム間, 或いは, 異な
った臓器や動物種間のデータ比較が容易となる。完全教
師無しクラスターリング等のデータ解析法の開発などを加
え, この手法を毒性メカニズム研究を進める手がかりと
し, これに基づいた毒性評価, 毒性予測の新たな展開を
目指している。

Keywords: マイクロアレイ技術, トキシコゲノミクス,
標準化

菅野 純: 医薬品開発におけるわが国のトキシコゲノ
ミクスの取り組み

月刊薬事, 46, No.6 (2004)

ヒトやマウスなどの全ゲノムが解読されたことを受
け, 今後は解読されたゲノム情報を基に, 遺伝子機能の
解析と, それら遺伝子の発現状況が一挙に把握できるよ
うなマイクロアレイなどの技術の普及が加速している。
こうした状況から「全遺伝子発現プロファイリング」を,
我々や実験動物の体内で起こっている分子レベルの出来
事を解明する一つ的手段とすることが可能となった。こ
の際のプロファイリングの特徴は, 形質発現を必ずしも

必要としないことにある。このような、形質発現に依存しないアプローチを毒性学に当てはめると、形質非依存型トキシコゲノミクスといえることができる。

Keywords: トキシコゲノミクス, 金属毒性

菅野 純：化学物質の毒性 化学と教育『化学物質とリスク評価』

化学と教育, 52, 302-305 (2004)

通常の毒性は、体内に入った化学物質が生体構成分子と結合し、生命体の複雑な反応を診てその機能を妨害することで発現する。例えば、酵素と結合、あるいは生体膜などの構造物と結合して、それらの機能を阻害することによってである。体内では化学物質が生体による修飾を受けて、その修飾体がさらに生体反応を複雑にすることもしばしばある。また、いわゆる化学物質には、その構成要素が複雑であり現代の科学で完全に対応できるものではないばかりでなく、その毒性について従来型の評価で担保されるか、新たな評価が必要であるか否かという科学的問題の解決に依存している。

Keywords: 毒性学, 診断と評価

菅野 純, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 小野 敦, 中津則之：ゲノム毒性学形質非依存型トキシコゲノミクスの導入

細胞工学, 23, 685-693 (2004)

形質非依存型トキシコゲノミクスに適用するため、マイクロアレイから細胞1個当たりのmRNA絶対量を得る方法 (Percellome) を開発した。これにより遺伝子発現量を、ゼロを起点とする均等目盛りで表示し直接比較することが出来るようになった。そのため、今まで用いられてきた対照に対する比率表示と違って、割り算をする必要が無く、発現値ゼロの表示が自由に行え、対照群も処置群も同列に表示することが可能となった。また、更なる標準化操作が原則的に不必要なため、測定した全ての遺伝子についてマイクロアレイ間はもとより、実験間での直接比較が行える。この特長は、生物学者が内容を直感的に把握し易い様なデータの可視化にも役立ち、その後のデータ解析とインフォマティクス形成を促進することが示されつつある。

Keywords: マイクロアレイ技術, トキシコゲノミクス, 化学物質安全性評価

平林容子：特集 呼吸器の pharmacogenomics 「毒性回避の戦略」

The Lung Perspectives, 12, 286-291 (2004)

分子生物学の発展は、生物学の課題に対して、機能的に背景機構を解析理解する方法 (forward) と、演繹的に蓋然的な推論をする方法 (reverse) との双方向的戦略の可能性を切り開いた。ポストゲノム時代における全ゲノムの発現情報とリンクして包括的に把握される比較的大容量の分子生物学的情報は、ヒトの疾病に対する特異性や感受性などの人類遺伝学領域、薬物とヒトの相互作用に関する創薬面並びにそれらの個別治療、さらには腫瘍の病理診断としてのパンジノミクスなど、幅広い領域で適用されることによって、双方向性の新しい科学の

世界が展開されようとしている。後者は、その予測性に期待の大きいものであるが、前者の経験と情報の蓄積を必要としている。両者の関連を見る視点から、ここでは、遺伝子改変動物の forward 的解析途上で筆者の遭遇した、ある意味で予期していなかった、当該遺伝子の欠失状態によって引き起こされる肺障害の exaggeration の例を紹介し、その背景になっていると考えられる肺毒性誘起要因について考察した。

Keywords: reverse Toxicogenomics, lung disorder, oxidative stress

平林容子：話題提供「生体異物応答と加齢影響」

老年者造血器疾患研究会会誌, 13, 33-45 (2004)

生体と化学物質のような外来物質との間の多様な相互作用を見るとき、外界異物による細胞・組織障害の発現機構と、細胞や個体の老化機構との間には密接な関係がある。こうした背景に基づき、ベンゼンによる造血毒性と白血病原性が、チオレドキシニンによって緩和されることを見出したので、これについて紹介した。

Keywords: Benzene hematotoxicity, thioredoxin, Xenobiotics

大野泰雄, 関口金雄*¹, 堀江 透*², 高崎 渉*³：医薬品開発における臨床試験の促進と非臨床試験の役割

医薬品開発において臨床試験を促進するためには、非臨床試験から臨床試験へ繋げる施策にも戦略と改革が必要である。本稿では、医薬品開発のプロセスの将来像について、非臨床試験の役割も含め、議論した。

Keywords: Drug development, Non-clinical study

*¹ ファイザー(株)

*² フェニックスバイオ(株)

*³ 三共(株)

大野泰雄：動物実験代替法のバリデーション方法と行政的受け入れの現状

国立医薬品食品衛生研究所報告, 122, 1-10 (2004)

For regulatory acceptance of alternative methods (AMs) to animal toxicity tests, their reproducibility and relevance should be determined by intra- and inter-laboratory validation. OECD recommended appropriate procedures of the validation and regulatory acceptance of AMs in 1996. According to those principles, several in vitro methods like skin corrosivity tests and phototoxicity tests were evaluated and accepted by ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods), ICCVM (The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods), and OECD. Because of the difficulties in conducting inter-laboratory validation and relatively short period remained until EU's ban of animal experiments for safety evaluation of cosmetics, ECVAM and ICCVM have recently started cooperation in validation and evaluation of AMs. It is also necessary to establish JaCVAM (Japanese Center for the Validation of AM) to contribute the issue and for the evaluation of new

toxicity tests originated in Japan.

Keywords: alternative methods, validation, JaCVAM

大野泰雄：日本における動物実験代替法の開発と活動状況

Fragrance J., **33**, 1-14 (2005)

For the promotion of 3R's principle of alternative methods (AMs), EU and US established ECVAM and ICCVAM for the evaluation and validation of AMs, respectively. This is because reliability and relevance of AMs should be determined by intra- and inter-laboratory validation for their regulatory acceptance. OECD recommended appropriate procedures of the validation and regulatory acceptance of AMs in 1996. It is difficult to prepare data to satisfy the requirement by single laboratory or company. Therefore, it is recommended to establish similar institute in Japan like Japanese Center for the validation of AMs (JaCVAM). However, there are not enough resources in Japan. It is necessary to cooperate with Japanese Society of Alternatives to Animal Experiments (JSAAE) and Japanese industry group like Japanese Cosmetic Industry Association (JCIA). JSAAE is the only scientific community that is specified to research on alternatives. It has been contributing to the communication between scientists and animal protection groups during these 20 years. Research group supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare has been cooperating with JSAAE to develop and evaluate new alternative methods. Those were in vitro alternatives to Draize eye irritation tests, 3T3-NRU phototoxicity test, battery system of phototoxicity tests using yeast and red blood cells, and non-RI method of LLNA. We are expecting that the establishment of JaCVAM will contribute to the valid alternative test methods originated in Japan.

Keywords: alternative methods, validation, JaCVAM

Inoue, K., Tsuda, M., Koizumi, S. : **ATP receptors in pain sensation.**

日本薬理学雑誌, **124**, 228-233 (2004)

We reported that activation of P2X_{2/3} heteromeric channels in A delta-DRG neurons causes tactile allodynia and activation of P2X₃ in C-fiber causes nocifensive behavior. We also found that tactile allodynia under the chronic pain state requires an activation of P2X₄ ionotropic ATP receptor and p38 mitogen-activated protein kinase in spinal microglia.

Keywords: ATP, P2X, pain

Inoue, K., Tsuda, M. and Koizumi, S. : **ATP receptors in pain sensation: involvement of spinal microglia and P2X₄ receptors.**

Purinergic Signalling, **1**, 95-100 (2005)

There is abundant evidence that extracellular ATP and other nucleotides have an important role in pain signaling

at both the periphery and in the CNS. At first, it was thought that ATP was simply involved in acute pain, since ATP is released from damaged cells and excites directly primary sensory neurons by activating their receptors. However, neither blocking P2X/Y receptors pharmacologically nor suppressing the expression of P2X/Y receptors molecularly in sensory neurons or in the spinal cord had an effect on acute physiological pain. The focus of attention now is on the possibility that endogenous ATP and its receptor system might be activated in pathological pain states, particularly in neuropathic pain. Neuropathic pain is often a consequence of nerve injury through surgery, bone compression, diabetes or infection. This type of pain can be so severe that even light touching can be intensely painful; unfortunately, this state is generally resistant to currently available treatments. An important advance in our understanding of the mechanisms involved in neuropathic pain has been made by a recent work demonstrating the crucial role of ATP receptors (i.e., P2X₃ and P2X₄ receptors). In this review, we summarize the role of ATP receptors, particularly the P2X₄ receptor, in neuropathic pain. The expression of P2X₄ receptors in the spinal cord is enhanced in spinal microglia after peripheral nerve injury, and blocking pharmacologically and suppressing molecularly P2X₄ receptors produce a reduction of the neuropathic pain behaviour. Understanding the key roles of ATP receptors including P2X₄ receptors may lead to new strategies for the management of neuropathic pain.

Keywords: ATP, pain, P2X₄

Inoue, K., Tsuda, M. and Koizumi, S. : **ATP- and Adenosine-Mediated Signaling in the Central Nervous System: Chronic Pain and Microglia: Involvement of the ATP Receptor P2X₄.**

J. Pharmacol. Sci., **94**, 112-114 (2004)

We have been studying the role of ATP receptors in pain and already reported that activation of P2X_{2/3} heteromeric channel/receptor in primary sensory neurons causes acutely tactile allodynia, one hallmark of neuropathic pain. We report here that tactile allodynia under the chronic pain state requires an activation of the P2X₄ ionotropic ATP receptor and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) in spinal cord microglia. Two weeks after L5 spinal nerve injury, rats displayed a marked mechanical allodynia. In the rats, activated microglia were detected in the injured side of the dorsal horn and the level of the dually-phosphorylated active form of p38MAPK (phospho-p38MAPK) in these microglia was increased. Moreover, intraspinal administration of a p38MAPK inhibitor, SB203580, suppressed the allodynia. We also found that the expression level of P2X₄ was increased strikingly in spinal cord microglia after nerve injury and that pharmacological blockade or inhibition of the expression

of P2X(4) reversed the allodynia. Taken together, our results demonstrate that activation of P2X(4) or p38MAPK in spinal cord microglia is necessary for tactile allodynia after nerve injury.

Keywords: neuropathic pain, P2X4, microglia

井上和秀, 津田 誠, 小泉修一: 痛覚系に關与する ATP 受容体

日薬理誌, 124, 228-233 (2004)

痛覚系に關与する ATP 受容体はイオンチャネル型 P2X ファミリーと G 蛋白共役型 P2Y ファミリーに大別され, それぞれ 7 及び 8 種類のサブタイプが報告されている. ATP 受容体は, 痛み刺激を受ける皮膚, 痛み刺激を受けて活動電位を引き起こし脊髄まで伝達する抗根神経節 (DRG) ニューロン, DRG ニューロンの入力核である脊髄後角ニューロン, さらに上位中枢神経系, そして脊髄内の DRG ニューロンと後角ニューロン間シナプス周囲に分布するグリア細胞にも発現して, 痛みの発生や変調に關わっていると考えられる. それぞれに発現する ATP 受容体サブクラスは異なり, 例えば正常ヒト表皮角化細胞では P2Y2 受容体が最も高度に発現しており, 細胞間情報伝達及び皮膚-DRG ニューロン間情報連絡を担っている. DRG ニューロンには P2X7 を除く 6 種類の P2X 型受容体と P2Y1 及び P2Y2 受容体などが発現し, 自発痛には主に C 繊維に存在する P2X3 ホモマー受容体が, 急性メカニカルアロディニア発症には A δ 末梢端に存在する P2X2/3 ヘテロマー受容体が關与していると考えられる. 最近, 損傷により, 脊髄後角ミクログリアが活性化し, 底に強度に発現した P2X4 受容体の刺激が神経因性疼痛を引き起こすことが明らかとなり注目を浴びている.

Keywords: ATP, P2 受容体, メカニカルアロディニア

重信弘毅*, 中澤憲一: QT 延長 (心毒性)

ファルマシア, 40, 409-413 (2004)

現在, 医薬品の副作用としての心電図の QT 延長が重要視されており, 新薬開発に当たって, あらゆる領域の医薬品に關してこの副作用の有無を試験する必要性が叫ばれている. これは QT 延長が致死的な不整脈の前兆となるためである. 本稿では医薬品による QT 延長作用の可能性を非臨床試験で検索する方法論について解説し, さらに ICH (日米 EU 医薬品規制調和会議) での基準作りの進行状況を記した.

Keywords: 不整脈, QT 延長, 副作用

*東邦大学薬学部

Nishikawa, A., Furukawa, F., Lee, I-S. *¹, Tanaka, T. *², Hirose, M. : Potent chemopreventive agents against pancreatic cancer

Current Cancer Drug Targets, 4, 373-384 (2004)

Epidemiologically, it has been suggested that cigarette smoking is closely associated with an increased risk of cancers in various organs such as the lung, oropharynx, stomach, pancreas, liver and colon. Nevertheless, influences of cigarette smoking on experimental tumorigenesis in organs other than the respiratory tract

remain to be elucidated. In our experimental studies, it has been shown that cigarette smoke exposure induces hepatic CYP enzymes, especially CYP1A2, in both rats and hamsters, and S9 fraction from their livers exposed to cigarette smoke specifically increases the mutagenicity in Ames assay of various heterocyclic amines (HCAs) contained in cigarette smoke and cooked food, which is in good agreement with the fact that HCAs are principally activated by CYP1A2 to proximate carcinogens. In fact, cigarette smoke exposure enhanced liver carcinogenesis in rats induced by 2-amino-3, 8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx), a major HCA. Furthermore, in our recent study, it was also shown that cigarette smoke exposure induces hepatic CYP2A8 in hamsters, which is homologous to CYP2A6 in human, and hepatic S9 fraction exposed to cigarette smoke increases the mutagenicity of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), a tobacco specific nitrosamine, which is in line with the fact that NNK is metabolically activated by CYP2A6. Keeping these data, the aim of this review is to discuss any relevancy of modulated metabolic activation by cigarette smoking to cancer risk in human.

Keywords: chemoprevention, pancreatic cancer

*¹ 韓国啓明大学

*² 金沢医科大学

Nishikawa, A., Mori, Y., Lee, I-S. *¹, Tanaka, T. *², Hirose, M. : Cigarette smoking, metabolic activation and carcinogenesis

Current Drug Metabolism, 5, 363-373 (2004)

Development of pancreatic cancers is clinically so silent in general that at the time of diagnosis, the vast majority of cases are incurable with a very poor prognosis. Therefore, effective preventive approaches against this aggressive disease are urgently required. Experimentally, carcinogenesis process is assumed to consist of at least two stages named initiation and promotion. Using a two-stage model of hamster pancreatic carcinogenesis, we have reported stage-specific inhibitory effects by a number of potent cancer chemopreventive agents. Among them, phenethyl isothiocyanate (PEITC), a constituent of cruciferous vegetables, remarkably blocked the initiation phase of pancreatic as well as lung carcinogenesis in hamsters initiated with N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP). However, PEITC failed to affect both pancreatic and lung carcinogenesis when given during the post-initiation (promotion) phase of carcinogenesis. In contrast, our recent study clearly demonstrated that a cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor substantially protects against BOP-induced pancreatic tumors in hamsters in line with decrease in cell proliferative activity of pancreatic ducts when given in the post-initiation phase. Interestingly, trypsin inhibitors inhibited both initiation and post-initiation phases of BOP-induced pancreatic carcinogenesis although they are known to induce

hyperplastic acinar lesions in the rat pancreas. Taken together with these data, our review is aimed at looking over mechanistic insights into potent chemopreventive agents against pancreatic cancer.

Keywords: Cigarette smoking, metabolic activation, carcinogenesis

*1 韓国啓明大学

*2 金沢医科大学

西川秋佳, 森 幸雄* : 喫煙とヘテロサイクリックアミン

The Lung, 13, 58-61 (2005)

喫煙習慣により、肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん、膵がんなどのリスクが高まることが指摘されているが、肺がんを除くとそのメカニズムに関わる実験データは非常に少ない。我々は、ハンブルグII型喫煙装置を用いてタバコ煙を曝露したラット及びハムスターにおついて、薬物代謝酵素、変異原活性を指標とした代謝活性化及び発がん性に及ぼす影響を検討してきた。その結果、タバコ煙曝露により、ラット及びハムスターの肝臓において、薬物代謝酵素チトクロムP-450 (CYP) 1A2が増加し誘導され、それらのS9mixはCYP1A2で代謝活性化されることが知られているヘテロサイクリックアミン類の変異原性を上昇させた。さらに、ヘテロサイクリックアミンの一つであるMeIQx投与との同時負荷により、ラット肝発がん性を増強した。このことは、喫煙が食品中から日常的に摂取する可能性の高いヘテロサイクリックアミン類との相互作用によって、肝臓を含む種々の臓器の発がん性を高める可能性を示唆する。

Keywords: 喫煙, ヘテロサイクリックアミン, 代謝活性化

*岐阜薬科大学

上田高嘉*, 高瀬圭子*, 林 真 : ゼブラフィッシュを用いた小核試験の検討

宇都宮大学教育学部紀要, 54, 5-15 (2004)

We have developed genotoxic-monitoring systems for water pollution using aquatic organisms. We studied frequencies of micronucleated gill-cells (MNGCs) in zebrafish *Danio rerio* treated with mitomycin C (MMC), which is a potent clastogen. The fishes were sailed in water containing MMC at concentrations of 10, 50, 100, 200, 400 and 500/xg/ml, at 26.5-28.5°C, for 3 and 24h. The frequencies of MNGCs increased concentration dependency and peaked around 24h after treatment. The frequencies of MNOCs in fishes treated for 24h were higher than those in fishes treated for oil. The low pH condition showed tendency to intensify the genotoxicity of MMC. This study shows that the zebrafish micronucleus assay can be a good tool to investigate water pollution in the point of view genotoxicity.

Keywords: ゼブラフィッシュ, 小核試験, 環境モニタリング

*宇都宮大学

Honma, M. : Generation of loss of heterozygosity and its dependency on p53 status in human lymphoblastoid cells

Environ. Mol. Mutagen., 45, 162-176 (2005)

Loss of heterozygosity (LOH) is a critical event in the development of human cancers. LOH is thought to result from either a large deletion or from recombination between homologous alleles during repair of DNA double-strand breaks (DSBs). TK6, a human lymphoblastoid cell line, has a wild-type p53 gene. The related cell lines, TK6-E6 and WTK-1, which are p53-deficient and p53-mutant (Ile237), respectively, and LOH-type mutation can be detected in these cells. Therefore, comparative studies with these cell lines are useful for elucidating the role of p53 in generating LOH. We demonstrate here that LOH and its associated genomic instability strongly depend upon the p53 status in these cells.

Keywords: p53, Loss of heterozygosity (LOH), recombination, deletion, genomic instability

本間正充 : 学会参加印象記ービルとレイチェルー環境変異原研究, 26, 285-286 (2004)

2004年10月2日～6日、ペンシルバニア州ピッツバーグで開催された第33回国環境変異原学会と、それに先だつてメイン州バーハーバーにあるジャクソン研究所で開催された“Assessing Human Germ Cell Mutagenesis in the Post-Genome Era (ヒト生殖細胞に関する遺伝毒性評価)”のワークショップに参加した。それら学会参加の印象を報告した。

Keywords: heritable mutation, genetic disease, cancer, risk assessment

Nohmi, T. and Masumura, K. : Molecular dissection of in vivo DNA rearrangements induced by radiation and chemical mutagens

International Congress Series (High Levels of Natural Radiation and Radon Areas: Radiation Dose and Health Effects), 1276, 25-28 (2005)

To analyze the deletion mutations in a whole body system, *gpt* delta mice has been established. In this mouse model, deletions in lambda phage DNA integrated in the chromosome are preferentially selected as Spi- (sensitive to P2 interference) phages, which can then be subjected for molecular analysis. Here, we report the sequence characteristics of deletions induced by ionizing radiations in liver, ultraviolet light B (UVB) in epidermis, mitomycin C (MMC) in bone marrow and heterocyclic amine 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in colon. About half of the large deletions occur between short direct-repeat sequences and the remainder had flush ends, suggesting that they are generated during the repair of double-strand breaks in DNA. Radiations, UVB and MMC efficiently induced the large deletions whereas PhIP mainly generated one-base deletions in runs of guanine bases. The most predominant mutations

in untreated mice were one-base deletions in runs of adenine bases. Possible mechanisms of the intra-chromosomal deletion mutations are discussed.

Keywords: deletion mutation, genome instability, transgenic mouse

Nohmi, T. and Masumura, K.: **Molecular natural of intra-chromosomal deletions and base substitutions induced by environmental mutagens**

Environ. Mol. Mutagen., **45**, 150-161 (2005)

A complete understanding of the importance of different types of DNA damage requires knowledge of the specific molecular alterations induced by different types of agents in specific target tissues in vivo. The *gpt* delta transgenic mouse model provides the opportunity to characterize tissue-specific DNA alterations because small and large deletions as well as base substitutions can be analyzed. Here, we summarize the characteristics of intrachromosomal deletions and base substitutions induced by ionizing radiation in liver and spleen, ultraviolet B (UVB) radiation in epidermis, mitomycin C (MMC) in bone marrow, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in colon, and aminophenylnorharman (APNH) in liver of *gpt* delta mice. The results indicate the importance of sequence information to elucidate the mechanisms underlying deletions and base substitutions induced in vivo by environmental mutagens.

Keywords: *gpt* delta transgenic mouse, tissue-specific DNA alterations, environmental mutagens

能美健彦, 清水雅富, ピーター グルーズ: **DNA 前駆体の酸化損傷と突然変異**

環境変異原研究, **26**, 159-165 (2004)

酸化損傷の一つである DNA 中の 8-hydroxyguanine (8-OH-G) は, ヒトでは1日1細胞当たり約1,000個生ずるとい報告もある。活性酸素種により損傷を受けるのは DNA だけでなく, DNA の前駆体となるヌクレオチド・プールも酸化の対象となる。特に DNA に取り込まれる直前の前駆体である deoxynucleotide triphosphates (dNTPs) の酸化は, DNA そのものの酸化と同様に遺伝情報の恒常性維持にとって大きな脅威となる。我々は, DNA 損傷を乗り越えて複製を続ける新しいタイプの DNA ポリメラーゼについて研究を進める過程で, これらの DNA ポリメラーゼが酸化損傷 dNTPs の取り込みに関して, 染色体複製を担当する DNA ポリメラーゼとは異なる特異性を示すことを見いだした。本稿では, Y ファミリーと名付けられた新しいタイプの DNA ポリメラーゼが, 酸化損傷 dNTPs を取り込む特異性について紹介し, その突然変異誘発における役割について考察する。

Keywords: Y ファミリー DNA ポリメラーゼ, 酸化損傷 dNTPs, 突然変異誘発

能美健彦: **環境とゲノミックス**

環境変異原研究, **26**, 59-60 (2004)

ゲノムプロジェクトに代表されるように, ヒトを含む各種生物の遺伝子面からの理解は飛躍的に進みつつある。またゲノミックス, プロテオミックス, メタボロミックスという, いわゆるオミックス研究も立ち上がりつつある。私達が真に知りたいと望むものは, オミックスの世界が環境とぶつかるときに起こる事柄である。世界各地の EMS と連携して, 環境とゲノミックスの潮目に独自の研究を花開かせることこそ, 21 世紀における環境変異原研究の姿ではなかろうか。

Keywords: 環境変異原学会, ゲノミックス, リスク評価

増井 徹: **Pharmacogenomic test の利用を支えるコアコンピタンス**

臨床薬理, **36**, 57-58 (2005)

増井 徹, 高田容子: **英国バイオバンクプロジェクト, 「ここまで進んだゲノム医学と疾病研究」**

実験医学, **23**, 522-529 (2004)

増井 徹: **人体由来研究資源の共有を目指したバイオバンク**

英国の試み SRL 宝函, **8**, 161-166 (2004)

増井 徹: **人体由来の組織・細胞と情報の研究利用について - 人体由来の研究資源バンクの立場から, 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金・ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業・先端医療研究等普及啓発セミナー・先端医療の現状と今後**

セミナー記録集, 39-50 (2004)

増井 徹: **ゲノム研究を支える社会基盤, HAB 研究機構・市民公開パネルディスカッション・近未来の医療を語る - 遺伝子情報が変える個人の医療**

HAB 研究機構叢書, **4**, 17-30 (2004)

増井 徹: **人に由来する資料 (組織・細胞及び情報) の医学・生物学利用における枠組み**

Tiss. Cult. Res. Commun., **23**, 123-128 (2004)

増井 徹: **個人情報研究利用 - 人体理解の一形態としてのゲノム研究は個人情報で成り立つ**

人体の個人情報, 151-181 (2004)

増井 徹, 水澤 博: **プロテオミクス研究を支える研究倫理**

ヒューマンサイエンス, (2004)

増井 徹: **個人遺伝情報リサーチデータベース (Human Genetic Research Databases) について**

バイオサイエンスとインダストリー, **62**, 468-471 (2004)

増井 徹: **人のことはヒトで - ゲノム研究を支える社会基盤を目指して**

年報 科学・技術・社会, **13**, 91-109 (2004)

広瀬明彦, 江馬 眞: 生殖発生毒性を指標としたダイオキシンの耐容1日摂取量 (TDI) 算定の考え方について

国立医薬品食品衛生研究所報告, 122, 16-61 (2004)

1998年にWHO-IPCSが, ダイオキシンの体内蓄積性を考慮して体内負荷量という概念を用いて, 耐容1日摂取量 (TDI) の再評価を行った。これ以後, ヨーロッパ各国やJECFAなどの評価機関では, この評価法に従い耐用摂取量評価を算定してきている。感受性の高いエンドポイントとしては, 胎児期及び授乳期暴露による次世代への影響がより感受性の高い毒性指標となることが明らかになった。本研究では, この評価法の重要なエンドポイントであるダイオキシン類による生殖発生毒性に関して, 1998以降の新しい知見と, 各国および国際評価機関でのTDI算定経過をまとめると共に, 現時点での適切なTDIのあり方について考察した。

Keywords: Dioxin, Tolerable daily Intake, reproductive and developmental toxicity

Mitsumori, K. *, Moto, M. * and Imazawa, T. :
Ultrastructural morphology of motor endplate neurotoxicities in rats

J. Toxicol. Pathol., 17, 85-94 (2004)

Neurotoxic signs suggested by abnormalities of the posterior extremities are sometimes observed in rats and mice given high doses of certain test substances in acute toxicity studies, but abnormal morphological changes are not always detected in the nervous system and skeletal muscles of these animals during routine histopathological examinations. In such cases, toxicities are attributable to the onset of motor endplate neuropathy. In this article, we focus on the ultrastructural changes in neuromuscular junctions induced by several neurotoxic substances, based on the results of a search in the literature and data obtained in our laboratory. The literature survey indicated that nerve endings of the peripheral motor nerves are initially damaged in the neurotoxicity of venoms of snakes such as β -bungarotoxin, notexin and taipoxin, as well as chemically synthesized substances such as DTB, sarin, Vacor and DTBHQ, and various kinds of morphological changes as a result of the destruction of motor endplates could be observed in neuromuscular junctions of the animals exposed to these toxic substances. When paralysis of posterior extremities occurs in rats treated with certain test substances, a part of the lumbrical muscles in the foot pad should be fixed and subjected to electron microscopic examinations to eliminate misjudgments concerning neurotoxicity.

Keywords: motor endplate, neurotoxicity, ultrastructure

*東京農工大学

Okamoto, T. *, Nakagawa, S. *, Tsutsumi, Y. :
The optimal molecular design of polymeric drug carriers and its application for renal drug targeting.

Gene Ther. Mol. Biol., 8, 221-229 (2004)

Renal disease is a serious health problem which is on the increase in the world. They face a future on dialysis and may require a kidney transplant, but they are expensive and do not restore normal health. Therefore, new therapeutic strategies must be developed for treating patients with renal disease. Drugs such as steroids have been used to prevent the progression of renal disease, but they produced toxicity because of their wide distribution in the body. The development of a renal delivery system that selectively carries drugs to the kidneys is a promising approach for limiting tissue distribution and controlling toxicity. To overcome their problems, bioactive proteins have been conjugated with water-soluble polymeric carriers. Conjugated bioactive protein with polymeric carriers regulate the tissue distribution of bioactive protein, resulted in a selective increase its desirable therapeutic effects, and decrease its undesirable side effects. However, for further enhancement of the therapeutic potency and safety of conjugated bioactive protein, more precise control of the in vivo behavior of each protein for selective expression of their therapeutic effect is necessary. Recently, we reported that the poly(vinylpyrrolidone-co-dimethyl maleic acid) [PVD] selectively distributed into the kidneys after intravenous injection and PVD was conjugated with amino groups of drugs, the conjugates demonstrated high accumulation and retention in the kidneys without any adverse toxicity. In this review, we introduced with reference to our recent studies that bioconjugation with the appropriate polymeric modifier of PVD can be potential therapeutic agent to various renal disease.

Keywords: bioconjugation, polymer, renal targeting

*大阪大学薬学研究科

Shibata, H. *¹, Nakagawa, S. *¹, Mayumi, T. *², Tsutsumi, Y. :
Development of novel drug delivery system technologies for proteomic-based drug development.

Biol. Pharm. Bull., 27(10), 1483-1488 (2004)

With the success of human genome projects, the focus of life science research has shifted to the functional and structural analyses of proteins, such as disease proteomics. These structural and functional analyses of expressed proteins in the cells and/or tissues are expected to contribute to the identification of therapeutically applicable proteins for various diseases. Thus, pharmaco-proteomic based drug development for protein therapies is most noticed currently. However, there is a clinical difficulty to use almost bioactive proteins, because of their very low stability and pleiotropic actions in vivo. To promote pharmaco-proteomic based drug development for protein therapies to various diseases, we have attempted to establish a system for creating functional mutant proteins (moteins) with desired properties, and to develop a site-specific polymer-conjugation system for further improving the therapeutic

potency of proteins. In this review, we are introducing our original protein-drug innovation systems mentioned above.

Keywords: phage display, bioconjugation

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

Shibata, H.* , Nakagawa, S.* , Tsutsumi, Y. : **Optimization of protein therapies by polymer-conjugation as an effective DDS.**

Molecules, **10**, 162-180 (2005)

Due to recent advances in disease proteomics, a lot of disease-related proteins have been found. It is expected that there will be therapeutically useful proteins among them. However, there is a clinical difficulty to use almost proteins as effective and safe drugs, because of their very low stability and pleiotropic actions in vivo. To promote the disease proteomic based drug development for protein therapies, we have attempted to develop an optimal polymer-conjugation system for improving the therapeutic potency of proteins. In this review, we are introducing this protein-drug innovation system.

Keywords: DDS, bioconjugation, polymer

*大阪大学薬学研究科

水口裕之, 早川堯夫: **カプシドタンパク質を改変した改良型アデノウイルスベクターによる高効率遺伝子導入**

BIO INDUSTRY, **22**(5), 16-21 (2005)

カプシドタンパク質を改変することで, より広範な細胞に遺伝子導入可能な改良型アデノウイルスベクターの諸性質について解説した。

Keywords: adenovirus vector, gene therapy

水口裕之, 早川堯夫: **ウイルスベクター**

Drug Delivery System, **20**, 158-159 (2005)

遺伝子治療用ベクターとしてのウイルスベクターについて解説した。

水口裕之: **ウイルスベクターのDDS**

Drug Metabolism And Pharmacokinetics, **19**(6), 30-32 (2005)

遺伝子治療用ベクターとしてのウイルスベクターとDrug Delivery Systemについて解説した。

Keywords: adenovirus vector, gene therapy

Xu Z.L., Mizuguchi H., Koizumi N., Sakurai F., Hosono T., Kawabata K., Watanabe Y., Yamaguchi T., Hayakawa T. : **Approaches to improve the kinetics of adenovirus delivered gene and gene product.**

Adv. Drug. Deli. Rev., **57**, 781-802 (2005)

Adenovirus (Ad) vectors have been expected to play a great role in gene therapy because of their extremely high transduction efficiency and wide tropism. However, due to

the intrinsic deficiency of their immunogenic toxicities, Ad vectors are rapidly cleared from the host, transgene expression is transient, and readministration of the same serotype Ad vectors is problematic. As a result, Ad vectors are continually undergoing refinement to realize their potential for gene therapy application. Even after 1999, when a patient fatally succumbed to the toxicity associated with Ad vector administration at a University of Pennsylvania (U.S.) experimental clinic, enthusiasm of gene therapists for Ad vectors has not waned. With great efforts from various research groups, significant advances have been achieved through comprehensive approaches to improving the kinetics of Ad vector-delivered genes and gene products.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy

Mizuguchi, H., Hayakawa, T. : **Targeted adenovirus vectors.**

Hum. Gene Ther., **15**, 1022-1033 (2004)

Recombinant adenovirus (Ad) vectors continue to be the preferred vectors for gene therapy and the study of gene function because they are relatively easy to construct, can be produced at high titer, and have high transduction efficiency. However, in some applications gene transfer with Ad vectors is less efficient because the target cells lack expression of the primary receptor, coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR). Another problem is the wide biodistribution of vector in tissue following in vivo gene transfer because of the relatively broad tissue expression of CAR. To overcome these limitations, various approaches have been developed to modify Ad tropism. In one approach, the capsid proteins of Ad are modified, such as with the addition of foreign ligands or the substitution of the fiber with other types of Ad fiber, in combination with the ablation of native tropism. In other approaches, Ad vectors are conjugated with adaptor molecules, such as antibody and fusion protein containing an anti-Ad single-chain antibody (scFv) or the extracellular domain of CAR with the targeting ligands, or chemically modified with polymers containing the targeting ligands. In this paper, we review advances in the development of targeted Ad vectors.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy

香月茂樹: **種子島で栽培可能な薬用植物**

日本植物園協会誌, **39**, 41-46 (2005)

種子島は離島であり, 生物分布の境界線である渡瀬線に隣接し, 降霜と無霜が島内に同居するという, 特殊な環境下にある。この自然環境, 自生種と露地栽培されている南方系薬用植物14点, 北方系8点, 全国区的6種について解説した。

Keywords: Tanegashima Island, medicinal plants, subtropical plant

- 早川堯夫：“バイオロジクスの将来展望と課題，バイオロジクス：生体由来物質を用いた製品開発”，(社)高分子学会編，株式会社エヌ・ティー・エス，東京（2004），pp.5-42
- 早川堯夫，永田龍二：“新しい遺伝子組換え体（GMO）の安全性評価システムガイドブックー食品・医薬品・微生物・動植物ー”，株式会社エヌ・ティー・エス，東京（2005），pp.309-330
- 檜山行雄，橋本霞人*：“日本PDA製薬学会技術教育委員会報告書「PATと新しい品質保証の流れ」”，檜山行雄，橋本霞人*，日本PDA製薬学会，東京（2005），pp.1-177
- 早川堯夫，石井明子：“スタンダード薬学シリーズ 第8巻 医薬品の開発と生産”，第13章 組換え医薬品，日本薬学会編，東京化学同人，東京（2005），pp.98-103
- 合田幸広：“健康・栄養食品アドバイザースタッフ・テキストブック（第3版）”，(独)国立健康・栄養研究所監修，山田和彦・松村康弘編著，第一出版，東京（2005.3），pp.112-117
- 合田幸広：“食薬区分と脱法ドラッグ，漢方薬・生薬薬剤師講座テキストⅠ（第2版）”，(財)日本薬剤師研修センター編，(財)日本薬剤師研修センター，東京（2005.3），pp.114-128
- 合田幸広，穂山 浩，渡邊敬浩：“食品衛生検査指針（理化学編）”，厚生労働省監修，社団法人日本食品衛生協会，東京（2005.3），pp.278-363
- 合田幸広：“食品衛生検査指針（理化学編）”，厚生労働省監修，社団法人日本食品衛生協会，東京（2005.3），pp.547-549，pp.616-621
- 川原信夫：“麻薬植物，漢方薬・生薬薬剤師講座テキストⅠ（第2版）”，(財)日本薬剤師研修センター編，(財)日本薬剤師研修センター，東京（2005.3），pp.98-105
- 洪正熙，蔡奎漢：“最新일본약무행정 규정집（最新日本業務行政規定集）”，Dailypharm, Seoul（2004）
- 中岡竜介：“遺伝子医学別冊 生物医学研究・先進医療のための最先端テクノロジー「ドラッグデリバリーシステム，DDSの新たな展開」”，田畑泰彦編，株式会社メディカルドゥ，大阪（2003），pp.92-97
- 新谷英晴：“医療用品の滅菌方法，滅菌バリデーションならびに滅菌保証，日本薬局方収載試験法設定と現場での適用”，技術情報協会，東京（2004），pp.167-244
- 新谷英晴：“滅菌工程の保証，生物工学ハンドブック”，土戸哲明等（編），コロナ社，東京（2005），pp.261-266
- 米谷民雄：“家庭医学大全科”，高久史磨，猿田亨男，北村惣一郎，福井次矢総合監修，法研，東京（2004），pp.2797-2799
- 米谷民雄：“健康・栄養食品アドバイザースタッフ・テキストブック（第3版）”，食品添加物，(独)国立健康・栄養研究所監修，山田和彦・松村康弘編著，第一出版，東京（2005），pp.259-268
- 米谷民雄：“食品衛生検査指針 理化学編”，厚生労働省監修，日本食品衛生協会，東京（2005），pp.366，pp.367-395，pp.410-448
- 米谷民雄：“衛生試験法・注解2005”，日本薬学会編，金原出版，東京（2005），pp.543-544，pp.577-579
- 根本 了：“食品衛生検査指針 理化学編 2005”，厚生労働省監修，(社)日本食品衛生協会，東京（2005），pp.649-657
- 堤 智昭他：“食品衛生検査指針 理化学編 2005”，厚生労働省監修，(社)日本食品衛生協会，東京（2005），pp.502-547
- 穂山 浩，吉岡靖雄，松田りえ子，米谷民雄：“最新医学別冊-新しい診断と治療のABC26-”，食物アレルギー，食物アレルギー，最新医学社，東京（2004），pp.45-56
- 穂山 浩：“抗アレルギー食品開発ハンドブック”，アレルギー誘発物質（食品），小川正・篠原和毅・新本洋士編，サイエンスフォーラム，東京（2005.5），pp.19-28
- 穂山 浩：“食品衛生検査指針 理化学編 2005”，厚生労働省監修，(社)日本食品衛生協会，東京（2005），pp.240-276，pp.549-564，pp.576-585
- 松田りえ子：“食品衛生検査指針・理化学編”，厚生労働省監修，日本食品衛生協会，東京（2005），pp.6-14
- 棚元憲一：“食品衛生検査指針 微生物編”，厚生労働省監修，(社)日本食品衛生協会，東京（2004），pp.104-115
- 河村葉子：“衛生試験法・注解2005”，日本薬学会編，金原出版，東京（2005），pp.587-591，pp.608-611，pp.652-653
- 河村葉子：“食品衛生検査指針 理化学編2005”，厚生労働省監修，(社)日本食品衛生協会，東京（2005），pp.820-856，pp.917-920，pp.940-945，pp.947-956，pp.996-1001
- 山本茂貴：“食品のリスクアナリシス”，山本茂貴・山崎省二 共編 オーム社，東京（2004），pp.1-14，pp.135-

146

Nakajima, M., Tabata, S., Akiyama, H., Itoh, Y., Tanaka, T., Sunagawa, H., Tyonan, T., Yoshizawa, T. and Kumagai, S.: "New Horizon of Mycotoxicology for Assuring Food Safety (Proceedings of ISMYCO Kagawa '03)", ed., Yoshizawa, T., BIKOHSHA, Takamatsu (2004), pp.199-208

五十君静信：“共通感染症ハンドブック”，日本獣医師会，東京（2004），pp.224-225

五十君静信：“最新版 家庭医学大全科”，法研，東京（2004）

五十君静信：“新しい遺伝子組換え体（GMO）の安全性評価システムガイドブック 食品・医薬品・微生物・動植物”，エヌ・ティー・エス，東京（2005），pp.119-134, pp.274-280

五十君静信：“プロバイオティクスとバイオジェニクス～科学的根拠と今後の開発展望～”，エヌ・ティー・エス，東京（2005），pp.335-342

春日文子：“食品のリスクアナリシス”，山本茂貴・山崎省二 共編 オーム社，東京（2004），pp.7-37

山本茂貴，春日文子：“獣疫学”，獣疫学会編 近代出版，東京（2005），pp.133-147

高鳥浩介：“食品衛生検査指針 微生物編”，厚生労働省監修，(社)日本食品衛生協会，東京（2004），pp.382-386, pp.406-411

Kosuke TAKATORI：“New Horizon of Mycotoxicology for Assuring Food Safety”，Contamination of staple cereals with deoxynivalenol and nivalenol in Japan, ed., Takumi Yoshizawa, Japanese Association of Mycotoxicology, Tokyo (2004) pp.83-88

高鳥浩介：“獣医公衆衛生学 第3版”，Ⅲ. ズーノーシス（人獣共通感染症）5. 真菌性ズーノーシス，高鳥郁夫・熊谷進編，文永堂出版，東京（2004），pp.133-134

高鳥浩介：“獣疫学—基礎から応用まで”，22章 疫学の歴史とエピソード アフラトキシンの発見，獣疫学会編，近代出版，東京（2004），pp.210-211

工藤由起子：“ネオエスカ感染症・アレルギーと生体防御”，第4章細菌感染症 1. 食中毒とは，倉田毅編著，同文書院，東京（2005），pp.89-91

小西良子：“食品衛生検査指針 理化学編”，厚生労働省監修，(社)日本食品衛生協会，東京（2005），pp.585-590, pp.601-612

小西良子：“ネオエスカ感染症・アレルギーと生体防御”，倉田毅編著，同文書院（2005），pp.146-150

奥田晴宏：“CTD申請～各分野における留意点と申請時の必需事項～”，情報機構，東京（2005），pp.149-160

手島玲子：“IgEの検出法”，先端の分析法，梅澤喜夫，澤田嗣郎，寺部茂編，NTS，東京（2004），pp.214-216

手島玲子：“食品のアレルゲン性評価と予測法：第一節，モデルシステムによる評価”，抗アレルギー食品開発ハンドブック，小川正，篠原和毅，新本洋士編，Science Forum，東京（2005），pp.221-227

Inoue, K., Tsuda, M. and Koizumi, S.: "Chronic pain and microglia: the role of ATP. Pathological Pain: From Molecular To Clinical Aspects", ed., Chadwick, C.J. and Goode, J., Novartis Foundation Symposium 261, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK (2004), pp.55-64

辻 澄子他：“環境・健康科学辞典”，日本薬学会編，丸善，東京（2005）

中野達也，谷森奏一郎，加藤昭史，小池上繁，雨宮克樹，福澤薫：“フラグメント分子軌道法入門—ABINIT-MPによるタンパク質の非経験的量子化学計算—”，アドバンスソフト，東京（2004）

井上 達，井口泰泉編：“生体統御システムと内分泌攪乱”，シュプリングー・フェアラーク東京，東京（2005），pp.321

井上 達：“生体統御システムと内分泌攪乱”，はじめに—発刊にあたって—，井上 達，井口泰泉編，シュプリングー・フェアラーク東京，東京（2005），pp.iii-iv

菅野 純，相崎健一，五十嵐勝秀，小野 敦，中津則之：“トキシコゲノミクス”，ゲノム研究実験ハンドブック，実験医学別冊，羊土社，東京（2004），pp.329-337

五十嵐勝秀，菅野純：“生体統御システムと内分泌攪乱”，内分泌攪乱化学物質の神経幹細胞分化に及ぼす影響，井上達，井口泰泉編，シュプリングー・フェアラーク東京，東京（2005），pp.79-88

Sylvia C. Hewitt, John F. Couse, Kenneth S. Korach (五十嵐勝秀訳)：“生体統御システムと内分泌攪乱”，エストロゲン受容体ノックアウトマウスを用いて明らかになったエストロゲン作用メカニズム，井上達，井口泰泉編，シュプリングー・フェアラーク東京，東京（2005），pp.35-45

Audrey M. Cummings, Robert J. Kavlock (高木篤也訳)：“生体防御システムと内分泌かく乱”，生殖腺の機能と性分化の機序，井上達，井口泰泉編，シュプリング

ー・フェアラー東京, 東京 (2005), pp.133-146

Urushidani, T., Nagao T. : **"Toxicogenomics"**, The Japanese Initiative, J. Borlak Eds, Handbook of Toxicogenomics - Strategies and Applications. Wiley-VCH, Weinheim (2005), pp.623-631

Hirabayashi, Y. and Inoue, T. : **"Chapter 24. Toxicogenomics Applied to Hematotoxicology."**, In Handbook of Toxicogenomics. (Borlak J, ed), Wiley-VCH, Verlag GmbH, Weinheim (2005), pp.583-608

Ohno Y. : **"The Validation and regulatory Acceptance of Alternative Methods in Japan"**, Proceedings of Fourth World Congress on Alternatives to Animal Experiments and Animal Use (2004), pp.643-655

Nishikawa, A. : **"Inhibition of carcinogenesis in experimental animals: cruciferous vegetables"**, In Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 9: Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates and Indoles, IARC Press, Lyon (2004), pp.99-109

Nishikawa, A. : **"Carcinogenicity. Experimental studies: cruciferous vegetables"**, Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 9: Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates and Indoles, IARC Press, Lyon (2004), pp.181-183

Hirose, M., Imai, T., Mitsumori, K. : **"Carcinogenicity of kojic acid in rodents"**, In: New Horizon of Micotoxicology for Assuring Food Safety. Proceedings of the International Symposium of Micotoxicology in Kagawa (T. Yoshizawa, ed.) (2004), pp.59-67

Nohmi, T. and Masumura, K. : **"Novel Developments on Genetic Recombination; DNA Double-Strand Break and DNA End-Joining"**, in Advances in Biophysics vol.38, ed. Ebashi, S., Japan Scientific Societies Press, Elsevier (2004), pp.97-121

増井徹 : **"『人の法と医の倫理』 唄孝一先生賀寿論文集"**, 医療と医学・生物学研究における one of them, 東京 (2004), pp.651-681

モクツウ、モッコウ、ボウイ及びサイシンを含有する漢方・生薬製剤並びにそれら原料生薬の溶出試験 アリストロキア酸に関する分析報告：川原信夫，合田幸広
医療用後発医薬品品質確保対策事業経費（平成16年4月～平成17年3月）平成17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

無承認無許可医薬品買い上げ調査報告（瘦身用健康食品）：合田幸広，鎌倉浩之
医薬品審査等業務庁費無承認無許可医薬品買い上げ調査経費（平成16年4月～平成17年3月）平成16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

無承認無許可医薬品買い上げ調査報告（強壯用健康食品，脱法ドラッグ）：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏
医薬品審査等業務庁費無承認無許可医薬品買い上げ調査経費（平成16年4月～平成17年3月）平成16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

健康食品中の有害物質等の実態調査（雪茶製品中のウスニン酸の含有量調査，ガウクルア製品中の女性ホルモン様成分の含有量調査，DNA分析による *Pueraria mirifica* 含有健康食品の基原種の判定，ビターオレンジ含有瘦身用健康食品中のシネフリン及びその他のアドレナリン作用性アミンの含有量調査）：合田幸広，川原信夫，花尻（木倉）瑠理，最所和宏，丸山卓郎
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）厚生労働省医薬食品局食品安全部に報告

ED治療薬の分析法：合田幸広，鎌倉浩之
医薬品迅速分析法作成のための試験経費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年2月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

ホンデナフィル試験法：合田幸広，鎌倉浩之
平成16年10月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品中のイデベノンの分析法：合田幸広，鎌倉浩之
平成17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

健康食品に混入されたシルデナフィル類似物質の分析。「スカット壮快」（ホンデナフィル含有品）：合田幸広，鎌倉浩之
平成16年9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16年10月1日報道発表）

レビトラジェネリックと称する錠剤（ホモシルデナフィル含有）の分析。「Vardenafil Tablet 20mg」：合田幸広，鎌倉浩之
平成16年10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16年11月5日報道発表）

健康食品に混入されたシルデナフィル類似物質の分析。「Hi Good Morning」（ヒドロキシホモシルデナフィル含有品）：合田幸広，鎌倉浩之
平成16年11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16年12月9日大阪府報道発表）

レビトラジェネリックと称する錠剤（ホモシルデナフィル含有）の分析。「VARITRA 20」，「Vardenafil-20」：合田幸広，鎌倉浩之
平成16年12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16年12月28日報道発表）

コエンザイムQ10を含有すると称する健康食品からのイデベノンの検出について：合田幸広，鎌倉浩之
平成17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16年3月4日報道発表）

あへん中のモルヒネ含量試験：花尻（木倉）瑠理，最所和宏，合田幸広
アヘン等取り扱い業務費（平成16年4月～平成17年3月）平成16年11月及び平成17年3月（インド産あへん），平成17年2月（国産あへん）厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

鑑識用麻薬等標準品の製造報告（塩酸 *N,N*-ジイソプロピル-5-メトキシトリプタミン）：花尻（木倉）瑠理，最所和宏，合田幸広
標準品製造費（平成16年4月～平成17年3月）平成16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

麻薬及び向精神薬分析マニュアルの作成：花尻（木倉）瑠理，最所和宏，合田幸広
向精神薬分析法作成経費（平成16年4月～平成17年3月）平成16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16年度家庭用品試験品目，ナフテン酸亜鉛，2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート及びジエチルセバケートの細胞毒性：五十嵐良明，鹿庭正昭，土屋利江
家庭用品等調査研究費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年4月厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

平成16年度家庭用品試験品目，4,4'-チオビス(3-メチル-6-tert-ブチルフェノール)の分析法策定：五十嵐良明，鹿庭正昭，土屋利江
家庭用品等調査研究費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年4月厚生労働省医薬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，松島江里香，徳永裕司

環境省環境保全費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17年4月環境省環境管理局自動車環境対策課に報告

医薬品等の一斉取締試験：徳永裕司，内野 正
厚生労働省医薬品等一斉取締費（平成16年7月～平成17年1月）、平成17年1月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

食品期限表示の設定のための基礎的検討及びガイドライン案の作成：米谷民雄，穂山 浩，山本茂貴，工藤由起子
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17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

錠剤，カプセル状食品の原材料の安全性確保手段の検討の実施：米谷民雄，穂山 浩
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17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

食品中の汚染物質等の一日摂取量調査－フラン：米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17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

ヒ素の無機態・有機態分別定量法に関する試験法の改良：米谷民雄，長岡 恵
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17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

平成16年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について（残留農薬分析法開発に関する試験その一）：
根本 了，佐々木久美子，米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17年5月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

平成16年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について（残留農薬分析法開発に関する試験その二）：
高附 巧，佐々木久美子，米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17年5月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

馬鈴薯の放射線照射線量の測定法の見直し検討：宮原誠，米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成16年7月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

残留動物用医薬品試験法の検討－カンタキサンチン試験法：米谷民雄，村山三徳
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成16年7月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

に報告

残留動物用医薬品試験法の検討－フェバンテル，フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾール試験法：米谷民雄，村山三徳
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成16年7月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

残留動物用医薬品試験法の検討－ラクトバミン試験法：村山三徳，坂井隆敏，米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17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

畜水産食品に残留する抗生物質，合成抗菌剤，寄生虫用剤，ホルモン剤等の分析法：村山三徳，坂井隆敏，米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17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

GMスタックトウモロコシの実態調査：穂山 浩，渡邊敬浩，米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17年3月厚生労働省食品安全部基準審査課に報告

健康食品中の有害物質等の実態調査の実施：穂山 浩，米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室に報告

遺伝子組換え食品検査の外部精度管理について：渡邊敬浩，穂山 浩，米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17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

組換えDNA技術応用食品の検査に係わる実地技術研修会について：渡邊敬浩，穂山 浩，米谷民雄
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17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－トリアルキル錫：米谷民雄，松田りえ子
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17年2月厚生労働省医薬食品局食品保健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－硝酸塩：米谷民雄，松田りえ子
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）、平成17年3月厚生労働省医薬食品局食品保健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—鉛：米谷民雄，松田りえ子，長岡 恵

食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年3月厚生労働省医薬食品局食品保健部監視安全課に報告

アレルギー物質を含む食品の検査方法を評価するガイドライン策定のための事前調査：米谷民雄，松田りえ子

食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年3月厚生労働省医薬食品局食品保健部基準審査課に報告

アレルギー物質を含む食品の検査方法における標準液の規格策定：米谷民雄，松田りえ子

食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年3月厚生労働省医薬食品局食品保健部基準審査課に報告

食品中の汚染物質に関する試験法見直し検討—清涼飲料水中のカドミウム，鉛，ヒ素，スズ試験法の見直し：米谷民雄，松田りえ子，長岡 恵

食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年3月厚生労働省医薬食品局食品保健部基準審査課に報告

電気伝導度検出イオンクロマトグラフィーによるカズニコ加工品中の残留亜塩素酸ナトリウムの定量分析：川崎洋子，久保田浩樹，四方田千佳子，棚元憲一

食品中の添加物分析法設定費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

食品中のパラオキシ安息香酸エステル類の分析法：川崎洋子，久保田浩樹，四方田千佳子，棚元憲一

食品中の添加物分析法設定費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

一酸化炭素暴露によるマグロ赤味の変化：川崎洋子，四方田千佳子，棚元憲一

食品等試験検査費（平成16年9月～平成16年10月），平成16年10月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告。

国際整合に基づく新規指定食品添加物の規格試験法の検討：四方田千佳子，大西有希子，棚元憲一

食品添加物規格基準策定費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

新規指定添加物，ナタマイシンの規格試験法の検討：四方田千佳子，棚元憲一

食品添加物規格基準策定費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

保健機能食品中のビオチンの分析法の検討：大西有希子，久保田浩樹，四方田千佳子，棚元憲一

食品添加物規格基準策定費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

月），平成17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。

電気伝導度検出イオンクロマトグラフィーによるカズニコ加工品中の残留亜塩素酸ナトリウムの定量分析法の検討：川崎洋子，久保田浩樹，四方田千佳子，棚元憲一

食品添加物規格基準策定費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

食品添加物中の残留溶媒分析法の検討：四方田千佳子，佐藤恭子，棚元憲一

食品添加物規格基準策定費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

マーケットバスケット方式による酸化防止剤，防ばい剤，リン酸化合物，プロピレングリコールの摂取量調査：四方田千佳子，大西有希子，棚元憲一，竹下紀子*¹，大澤テイ子*²，荻野周三*³，山下みよ子*⁴，大和康博*⁵，玉那覇康二*⁶

食品添加物の一摂取量調査費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

*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 北九州市環境科学研究所

*⁶ 沖縄県衛生環境研究所

未指定添加物パラオキシ安息香酸メチルの分析法の検討：四方田千佳子，久保田浩樹，川崎洋子，棚元憲一，伊藤弘一*¹，杉本敏明*²，水野竹美*³，宮崎泰之*⁴，森曜子*⁵

未指定添加物対策関係費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 日本食品分析センター

*³ 東京顕微鏡院

*⁴ 東京都食品衛生協会

*⁵ 日本冷凍食品検査協会

既存添加物の規格基準の設定：山崎 壮，佐藤恭子，秋山卓美，杉本直樹，多田敦子，棚元憲一

食品添加物規格基準策定費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

器具及び容器包装に係る告示分析法の見直しに関する検討（平成16年度分）：河村葉子，六鹿元雄，棚元憲一

容器包装規格基準等作成費（平成16年4月～平成17年3月），平成17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。

「無菌操作法による無菌医薬品の製造」ガイドライン：
棚元憲一他17名
厚生労働科学研究費（平成16年4月～平成17年3月）、
平成17年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策
課に提出。

ビブリオ・バルニフィカスによる重篤な経口感染症に関
する研究：山本茂貴，田村和満*¹，渡辺治雄*¹，小野友
道*²
厚生労働科学研究新興再興感染症研究事業（平成15年4
月～平成16年3月），平成17年4月厚生労働省健康局結
核感染症課に報告

*¹ 国立感染症研究所
*² 熊本大学

カンピロバクター食中毒の予防に関する研究：山本茂貴
厚生労働科学研究食品安全確保研究事業（平成16年4月
～平成17年3月），平成17年4月厚生労働省医薬食品局
食品安全部に報告

乳児用調製粉乳からの *Enterobacter sakazakii* の検査法検
討結果：五十君静信，朝倉 宏，山本茂貴
（平成16年4月～），平成16年9月厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課に報告

2001年に北海道で発生したソフトチーズによるリステ
リア集団事例の考察および結論：五十君静信，牧野壮一*，
川本恵子*，武士甲一*，岡田由美子，山崎 学，山本
茂貴
（平成15年4月～平成16年3月），平成17年4月厚生労働
省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告
* 帯広畜産大学

市販の乳児用調製粉乳からの *Enterobacter sakazakii* の汚
染事態調査中間報告：五十君静信，朝倉 宏，山本茂貴
食品等試験検査費（平成17年4月～），平成17年4月厚
生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課および監視安
全課に報告

細菌性食中毒の予防に関する研究：生食用の食肉および
野菜・香辛料における腸管出血性大腸菌およびサルモネ
ラ食中毒の予防に関する研究：尾上洋一*¹，大塚佳代
子*²，大友良光*³，工藤由起子，高鳥浩介
平成16年度厚生労働科学研究（平成16年4月～平成17
年3月）平成17年5月厚生労働省医薬食品局食品保健部監視
安全課に報告

*¹ 神奈川県衛生研究所
*² 埼玉県衛生研究所
*³ 弘前大学医学部

細菌性食中毒の予防に関する研究：生食用鮮魚介類にお
けるビブリオ：工藤由起子，宮坂次郎*¹，山崎省吾*²，
岩出義人*³，三輪憲永*⁴，八柳 潤*⁵
平成16年度厚生労働科学研究（平成16年4月～平成17
年3月）平成17年5月厚生労働省医薬食品局食品保健部監視

安全課に報告

*¹ 熊本県保健環境科学研究所
*² 長崎県衛生公害研究所
*³ 三重県科学技術振興センター
*⁴ 静岡県環境衛生科学研究所
*⁵ 秋田県衛生科学研究所

食品中のカビ毒に係る試験検査：小西良子
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）平成
17年4月厚生労働省医薬食品局食品保健部基準審査課に
報告

食品中の汚染物質等の一日摂取量調査の実施—食品から
のトリコテセン系カビ毒に一日摂取量：小西良子
食品等試験検査費（平成16年4月～平成17年3月）平成
17年4月厚生労働省医薬食品局食品保健部基準審査課に
報告

2-トリフルオロメチルアニリンのラットにおける急性
経口毒性試験・急性経皮毒性試験および急性皮膚刺激性
試験：斉藤 実，山本雅也，関田清司，菅野 純
医薬品審査等業務庁費（平成14年4月～平成17年3月），
平成17年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課安全対策
室に報告

「タール色素等毒性試験法に関する調査・研究」—ダイ
オキシ受容体（AhR）と反応するタール色素「青色
201号」投与時のマウス肝臓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16年4月～平成17年3月），
平成17年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

アカネ色素の慢性毒性・発がん性併合試験（中間報告）：
渋谷 淳，井上 薫，李 京烈，森川朋美，広瀬雅雄
食品添加物安全性再評価費，食品添加物安全性試験（平
成10年4月～平成17年3月），平成17年6月厚生労働省
医薬食品局食品安全部基準審査課へ報告

N-アセチルグルコサミンの慢性毒性・発がん性併合試
験（中間報告）：渋谷 淳，井上 薫，李 京烈，森川
朋美，広瀬雅雄
食品添加物安全性再評価費，食品添加物安全性試験（平
成12年4月～平成17年3月），平成17年6月厚生労働省
医薬食品局食品安全部基準審査課へ報告

ジャマイカ・カシヤの肝二段階発がん性試験（中間報
告）：渋谷 淳，井上 薫，李 京烈，森川朋美，広瀬
雅雄
食品添加物安全性再評価費，食品添加物安全性試験（平
成16年4月～平成17年3月），平成17年6月厚生労働省
医薬食品局食品安全部基準審査課へ報告

タデ抽出物の90日間反復投与毒性試験（最終報告）：渋
谷 淳，黒岩敬子，森川朋美，李 京烈，井上 薫，広
瀬雅雄

食品添加物安全性再評価費，食品添加物安全性試験（平成15年4月～平成17年3月），平成17年6月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課へ報告

セイヨウワサビ抽出物のF344ラットにおける慢性毒性・発がん性併合試験（中間報告）：蓮村麻衣，今井俊夫，上田 誠，曹 永晩，小野瀬淳一，高見成昭，広瀬雅雄

食品添加物安全性再評価費（平成13年4月～平成17年3月），平成17年5月 厚生労働省医薬局食品保健部基準課へ報告

塩化マグネシウムのF344ラットにおける慢性・発がん性併合試験（中間報告）：高見成昭，今井俊夫，曹 永晩，瀧澤保，安原加壽雄，三森国敏，広瀬雅雄

食品添加物安全性再評価費（平成10年4月～平成17年3月），平成17年5月 厚生労働省医薬局食品保健部基準課へ報告

ダイズサポニンのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験（中間報告）：曹 永晩，蓮村麻衣，高見成昭，今井俊夫，広瀬雅雄

食品添加物安全性再評価費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年5月 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課へ報告

ハウセンカ抽出物のF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験（中間報告）：高見成昭，今井俊夫，曹 永晩，蓮村麻衣，広瀬雅雄

食品添加物安全性再評価費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年6月 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課へ報告

エラグ酸のF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験（中間報告）：梅村隆志，前田真智子，神吉けい太，黒岩有一，石井雄二，西川秋佳，広瀬雅雄

食品添加物安全性再評価費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年6月 厚生労働省医薬食品局食品安全部

基準審査課へ報告

メチルチオアデノシンのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験（中間報告）：梅村隆志，前田真智子，神吉けい太，黒岩有一，石井雄二，西川秋佳，広瀬雅雄
食品添加物安全性再評価費（平成16年4月～平成17年3月），平成17年6月 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課へ報告

既存化学物質等安全性調査（出生前発生毒性試験）：江馬 眞，鎌田栄一，広瀬明彦

N,N-ビス（2-メチルフェニル）グアニジンの出生前発生毒性試験，平成17年3月厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室に報告

既存化学物質等安全性調査（二世世代繁殖毒性試験）：江馬 眞，鎌田栄一，広瀬明彦

1,2,5,6,9,10-ヘキサブロモシクロドデカンの二世世代繁殖毒性試験，平成17年3月厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室に報告

既存化学物質等安全性調査（OECD/HPV点検化学物質安全性調査）：江馬 眞，鎌田栄一，広瀬明彦

Ethanol, 2-tert-butoxy- (CAS No. 7580-85-0),
2-Furanmethanol, tetrahydro- (CAS No. 97-99-4)
Morpholine, 4-ethyl- (CAS No. 100-74-3)

m-Toluamide, N,N-diethyl (CAS No. 134-62-3)

に関する毒性試験等についての文献及びインターネット検索等を行い，毒性試験結果等について，OECDのマニュアルに従った国際文書の作成，平成17年3月厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：江馬 眞，鎌田栄一，広瀬明彦

国際的に汎用されている添加物（香料）の指定に向けた試験；ポリソルベート80の発生神経毒性，平成17年3月厚生労働省医薬局食品安全部基準審査課に報告

早川堯夫：バイオ医薬品の創薬をめぐる諸問題
第41回薬剤学懇談会研究討論会（2004. 6）

早川堯夫：ICH（International Conference on Harmonisation）日・米・EU3極医薬品規制調和国際会議の現状と将来展望
第20回日本DDS学会（2004. 7. 16）

早川堯夫：バイオ医薬品開発の現状と将来展望
第7回日中医薬品安全性評価学術シンポジウム（2004. 10. 19）

早川堯夫：ICH（International Conference on Harmonisation）とバイオ医薬品，日・米・EU3極医薬品規制調和国際会議の現状と将来展望
中国薬品生物制品検定所講演会（2004. 10. 20）

Takao Hayakawa：Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process — ICH Harmonized Guideline —
17th Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology (JAAC), Nagoya, (Nov. 18. 2004)

Takao Hayakawa：Current Status of Gene Therapy Products in Japan
Consultation on International Nonproprietary Names (INN) Policy on the Nomenclature of Gene Therapy Products, WHO, Geneva (Jan. 27. 2005)

早川堯夫：遺伝子組換え食品の安全性評価の考え方
日本食品衛生学会第5回特別シンポジウム，食品安全のためのリスク分析の現状（2005. 2. 10）

早川堯夫：先端的バイオロジクス開発の展望と課題
CPHI (Convention of Pharmaceutical Ingredients) Japan 2005 コンファレンス（2005. 4）

Aoyagi, N.：Bioequivalence test of oral controlled release dosage forms
Training on Quality Assurance of Pharmaceuticals of Philippine Pharmacopoeia Project（2005. 3）

Aoyagi, N.：In vitro dissolution tests for bioequivalence assurance of oral dosage forms
The 5th Philippine Pharmacopoeia Conference（2005. 3）

Aoyagi, N.：Toward global harmonization of bioequivalence test
The 9th ASEAN Consultative Committee for Standard and Quality, Pharmaceutical Product Working Group Meeting（2005. 2）

Aoyagi, N.：Effects of food on bioavailability and

bioequivalence assessment of oral dosage forms
The 34th Annual Meeting and International Symposium of Korean Society of Pharmaceutics（2004. 11）

Aoyagi, N.：Assurance of bioequivalence of oral dosage forms
The 2nd Japan-Korea Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy（2004. 5）

Aoyagi, N.：Recent trend of pharmaceutical regulations in Japan
ROC-Japan Joint Symposium on Particle Design, Nanotechnology and Drug Delivery（2004. 5）

Izutsu, K., Aoyagi, N., Kojima S.：Physical properties and protein-stabilizing effects of arginine salts during freeze-drying
2004 AAPS National Biotechnology Conference（2004. 5）

伊豆津健一，青柳伸男：ポリエチレングリコール（PEG）の凍結溶液における結晶化に対する塩類の影響
低温生物工学会第50回大会（2004. 6）

Izutsu, K., Aoyagi, N., Kojima, S.：Effect of protein and saccharide miscibility on structure-stabilization during freeze-drying
FIP World Congress（2004. 6）

Izutsu, K., Aoyagi, N.：Effect of protein and saccharide miscibility on the structure-stabilizing effect during freeze-drying
Freeze-Drying of Pharmaceutical and Biologicals（2004. 7）

伊豆津健一：添加剤による凍結乾燥タンパク質の安定化
日本食品工学会年会（2004. 8）

伊豆津健一，藤巻康人，青柳伸男：アルギニン凍結溶液および凍結乾燥品の物性と塩形成の影響
日本薬剤学会第20年会（2005. 3）

伊豆津健一，小出達夫，藤巻康人，青柳伸男：近赤外（NIR）分光法を用いた多成分系凍結乾燥品の状態検討
日本薬学会第125年会（2005. 3）

Yoshioka, S.：Can molecular dynamics simulation predict the glass transition temperature of freeze-dried formulations?
Pharmaceutical Sciences World Congress（2004. 6）

Yoshioka, S., Aso, Y.：Effect of molecular mobility as indicated by glass transition temperature on insulin degradation in lyophilized formulations
American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting（2004. 11）

Aso, Y. and Yoshioka, S.: **Molecular mobility of solid dispersions of nifedipine-PVP and phenobarbital-PVP as measured by ^{13}C -CP/MAS NMR**

American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting (2004. 11)

吉岡澄江, 阿曾幸男: **インスリン凍結乾燥製剤の安定性に対する分子運動性および熱力学的ファクターの相対的寄与率の解析**

日本薬剤学会第20年会 (2005. 3)

阿曾幸男, 吉岡澄江: **^{13}C -NMR緩和時間測定に基づくニフェジピンおよびフェノバルビタールとPVPの相互作用の検討**

日本薬剤学会第20年会 (2005. 3)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 吉岡澄江: **非晶質アセトアニリド誘導体の結晶化に及ぼす薬物-高分子間相互作用の影響**

日本薬剤学会第20年会 (2005. 3)

吉岡澄江, 阿曾幸男: **凍結乾燥製剤のSub- T_g 領域における分子運動性の変化に対するNMRおよび誘電緩和の検出力の比較**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

阿曾幸男, 吉岡澄江: **デキストランゲルに内包した β -ガラクトシダーゼの活性に及ぼす凍結乾燥および保存の影響**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

西畑利明^{*1}, 坂本知昭, 柳原義彦^{*2}, 栗原陽子^{*3}, 齊藤明男^{*4}, 石井勇司^{*5}, 伊井義則^{*6}, 橋本霞人^{*7}, 原芳明^{*8}, 平松勝太^{*9}, 今井昭生^{*10}, 西岡和幸^{*1}, 檜山行雄, 青柳伸男: **GMP査察方針・手法の研究**

日本PDA製薬学会第12回年会 (2004. 11)

*¹ 参天製薬株式会社

*² 医薬品医療機器総合機構

*³ 大阪府庁

*⁴ 群馬県庁

*⁵ 静岡県庁

*⁶ 小野薬品工業株式会社

*⁷ 千代田化工建設株式会社

*⁸ ザルトリウス株式会社

*⁹ 山之内製薬株式会社

*¹⁰ エーザイ株式会社

只木晋一^{*1}, 生藤正敏^{*2}, 井崎正夫^{*3}, 香取典子, 坂本知昭, 佐川智子^{*4}, 出口収平^{*5}, 檜山行雄: **試験室管理ガイドライン (試案) について**

日本PDA製薬学会第12回年会 (2004. 11)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 参天製薬株式会社

*³ 三菱ウェルファーマ株式会社

*⁴ 帝人ファーマ株式会社

*⁵ 藤沢薬品工業株式会社

坂本知昭, 三浦 剛^{*1}, 駒井 彰^{*2}, 鈴木康志^{*3}, 畑田幸栄^{*4}, 松浦光高^{*5}, 松永浩和^{*6}: **PATと新しい品質保証の流れーPATのための分析法ー**

日本PDA製薬学会技術教育委員会報告会 (2005. 2)

*¹ ブルカー・オプティクス株式会社

*² ブルカー・AXS株式会社

*³ 株式会社島津製作所

*⁴ 株式会社住化分析センター

*⁵ 藤沢薬品工業株式会社

*⁶ 武田薬品工業株式会社

坂本知昭, 檜山行雄: **医薬品製造および品質管理における委受託品質試験とその品質保証のあり方に関する考察例**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

菊池浩一^{*}, 知久馬敏幸^{*}, 北條博史^{*}, 檜山行雄, 坂本知昭: **経皮吸収製剤における標準的評価法の開発①ー影響因子の検討ー**

日本薬学会第125回年会 (2005. 3)

* 昭和薬科大学

谷野忠嗣^{*1}, 谷 正樹^{*2}, 長門琢也^{*3}, 中本敬三^{*4}, 藤巻康人, 藤原尚登^{*5}, 山根賢治^{*6}: **PATと新しい品質保証の流れー製剤開発段階でのPATの応用ー**

日本PDA製薬学会技術教育委員会報告会 (2005. 2)

*¹ 塩野義製薬株式会社

*² 山之内製薬株式会社

*³ 株式会社パウレック

*⁴ エーザイ株式会社

*⁵ 田辺製薬株式会社

*⁶ 大鵬薬品工業株式会社

藤巻康人, 坂本知昭, 小出達夫, 檜山行雄: **近赤外分光法における種々のスペクトル変化とその識別**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

神谷明良^{*1}, 浮田辰三^{*2}, 大原寿樹^{*3}, 小出達夫, 櫻木明^{*2}, 夏山晋^{*4}, 橋本尚美^{*5}, 細谷武士^{*6}, 村田明弘^{*3}: **PATと新しい品質保証の流れー原薬・製剤プロセスにおけるPATー**

日本PDA製薬学会技術教育委員会報告会 (2005. 2)

*¹ ファイザー株式会社

*² 田辺製薬株式会社

*³ 横河電気株式会社

*⁴ 株式会社パウレック

*⁵ 日揮株式会社

*⁶ 藤沢薬品工業株式会社

小出達夫, 藤巻康人, 坂本知昭, Fiona Clarke^{*}, 檜山行雄: **近赤外イメージングシステムを用いた製剤評価に関する研究**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

* ファイザー株式会社

榎山行雄：Pharmaceutical Affair Law Change and Quality Systems/Regulations in Japan
PDA Singapore Congress (2004. 5)

榎山行雄：出発原料，原材料，容器・施栓系記載の品質保証への役割
第二回医薬品品質フォーラムシンポジウム (2004. 9)

榎山行雄：医薬品の品質保証の新しい流れ
製剤機械技術研究会 (2004. 10)

榎山行雄：医薬品のGMPと品質保証
日本薬学会関東支部シンポジウム (2004. 10)

榎山行雄，奥田晴宏，青柳伸男：品質関連厚生労働科学研究班報告
日本PDA製薬学会第12回年会 (2004. 11)

榎山行雄：Quality Regulation under Revised Pharmaceutical Affair Law
第三回医薬品品質フォーラムシンポジウム (2004. 11)

榎山行雄：ICH製剤開発，ICHリスク管理と品質保証制度
固形製剤処方研究会 (2004. 11)

榎山行雄：Perspective on PAT and related challenges with Quality Regulations under Revised Pharmaceutical Affair Law
FDA/ISPE Tokyo PAT workshop (2004. 12)

榎山行雄，西畑利明^{*1}，小山康人^{*2}，斉藤 泉^{*3}，只木晋一^{*4}，奥田晴宏，青柳伸男：医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法の研究II
日本薬学会第125年会 (2005. 3)

^{*1} 参天製薬株式会社

^{*2} 日本イーライリリー株式会社

^{*3} 塩野義製薬株式会社

^{*4} 埼玉県衛生研究所

奥田晴宏，谷本剛，川西徹，榎山行雄，鹿野真弓^{*}：医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究
日本薬学会第125年会 (2005. 3)

^{*} 医薬品医療機器総合機構

榎山行雄：品質関連 (CMC) 薬事規制体系の課題と展望
製剤機械技術研究会総会 (2005. 4)

Kawasaki, N., Harazono, A., Hashii, N., Itoh, S., Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: Glycosylation analysis of glycoproteins by LC/MS
第2回ヒトプロテオーム学会 (2004.5)

川崎ナナ：糖タンパク質の質量分析
第54回日本電気泳動学会シンポジウム (2004. 6)

川崎ナナ：LC/MSによる糖タンパク質の糖鎖解析
シンポジウムゲノムと生物機能 (2004. 7)

Kawasaki, N., Hashii, N., Itoh, S., Harazono, A., Matsuishi, Y., Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: Isotope tag method for quantitative glycome analysis by LC/MS
1st Workshop for human disease glycomics/proteome initiative of HUPO (2004. 8)

川崎ナナ，伊藤さつき，原園 景，橋井則貴，松石 紫，川西 徹，早川堯夫：LC/MSを用いたゲル内糖タンパク質の糖鎖解析
科学研究費補助金特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」第2回夏期シンポジウム (2004. 8)

Terada, M.^{*1}., Inoue, R.^{*1}, Kadowaki, N.^{*1}, Kay-Hooi Khoo^{*2}, Kawasaki, N., Kawasaki, T.^{*1}. and Kawasaki, N.^{*3}: Characterization of mannose-binding protein ligands expressed on human colon cancer cells.
第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

^{*1} Dept. Biol. Chem. Grad. Sch. Pharm. Sci. Kyoto Univ

^{*2} Inst. Biol. Chem. Acad. Sinica, Taipei

^{*3} Sch. Health Sci. Fac. Med. Kyoto Univ.

Harazono, A., Kawasaki, N., Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: Site-specific glycosylation analysis of glycoproteins by LC/MS/MS: Identification of glycopeptides on the basis of product ion spectra
第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Kawanishi, T., and Hayakawa, T.: Profiling of N-glycans in kidney of mice by GCC-LC/MS
第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

Takehara, Y.^{*1}, Kawasaki, N., Hashii, N., Kawanishi, T., Nomura, K.^{*2}, Matsushita-Oikawa, H.^{*1} and Ogawa, H.^{*1}: Characterization of the glycans of bovine erythrocyte membrane glycophorin
第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

^{*1} お茶の水大学大学院人間文化研究科

^{*2} 東京農工大学動物生命科学部門

Itoh, S., Kawasaki, N., Hashii, N., Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: N-glycosylation analysis of glycoprotein in polyacrylamide gel by LC/MS
第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

Harazono, A., Kawasaki, N., Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: Site-specific N-glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using LC/ESI/MS/MS
Joint meeting of the Japanese and American consortia for glycomics (2004. 11)

野村和子*¹, 水口物平*¹, 安藤恵子*², 三谷昌平*², 平林義雄*³, 松石 紫, 川崎ナナ, 出嶋克史*¹, 野村一也*¹: 二次元電気泳動を用いた線虫 Acetyl CoA トランスポーターの解析

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*¹九州大学大学院理学研究院

*²東京女子医科大学

*³理化学研究所脳科学センター

川崎ナナ, 原園 景, 伊藤さつき, 橋井則貴, 松石 紫, 川西 徹, 早川堯夫: 抗体の LC/MS バイオロジクスフォーラム第2回学術集会「新しいバイオロジクスの開発動向と規制」(2004. 1)

川崎ナナ: 糖鎖結合部位と糖鎖の解析 蛋白質研究所セミナー「翻訳後修飾のプロテオミクス」(2005. 1)

原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 橋井則貴, 松石 紫, 川西 徹, 早川堯夫: LC/ESI/MS/MS によるヒト Ceruloplasmin の部位特異的糖鎖解析 日本薬学会第125年会 (2005. 3)

小林 哲, 河合 洋, 鈴木琢雄, 川西 徹, 早川堯夫: Protein signal enhancement in MALDI-TOF MS 第52回質量分析総合討論会 (2004. 6)

河合 洋, 鈴木琢雄, 小林 哲, 川西 徹, 桜井晴奈*¹, 大幡久之*¹, 本田一男*¹, 行方衣由紀*², 田中 光*², 重信弘毅*², 中村 竜*³: GFP 類を用いた可視化プローブによる細胞死反応の実時間解析 生体機能と創薬シンポジウム2004 (2004. 9)

*¹昭和大学薬学部

*²東邦大学薬学部

*³カールツァイス

河合 洋, 鈴木琢雄, 小林 哲, 川西 徹, 桜井晴奈*¹, 大幡久之*¹, 本田一男*¹, 行方衣由紀*², 田中 光*², 重信弘毅*², 中村 竜*³: FRET 型蛍光プローブの同時適用による細胞死反応マルチイメージング 日本バイオイメーキング学会第13回学術集会(2004. 11)

*¹昭和大学薬学部

*²東邦大学薬学部

*³カールツァイス

桜井晴奈*, 河合 洋, 鈴木琢雄, 小林 哲, 川西 徹, 大幡久之*, 本田一男*: 細胞内小器官局在型プローブを用いたカスパーゼ活性化のリアルタイムイメージング 日本バイオイメーキング学会第13回学術集会(2004. 11)

*昭和大学薬学部

Edwin Chang*, Martin K Ng*, Akiko Ishii, Bingyin Wang*, John P. Cooke*: A Central Role for Nicotinic Cholinergic Receptor-Dependent Pathways in Regulation of Endothelial Cell Migration - Novel Insights into

Angiogenesis

American Heart Association Scientific Sessions 2004 (2004. 11)

* Stanford University

河合 洋, 鈴木琢雄, 小林 哲, 川西 徹, 桜井晴奈*¹, 百瀬和享*¹, 本田一男*¹, 大幡久之*¹, 行方衣由紀*², 田中 光*², 重信弘毅*², 中村 竜*³: TNF- α 誘発細胞死においてカスパーゼカスケードは短時間に進行する 第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)

*¹昭和大学薬学部

*²東邦大学薬学部

*³カールツァイス

桜井晴奈*, 河合 洋, 鈴木琢雄, 小林 哲, 川西 徹, 本田一男*, 大幡久之*: 細胞内小器官内 effector-caspase 活性化のアポトーシスシグナル伝達への関与 第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)

*昭和大学薬学部

小林 哲, 河合 洋, 鈴木琢雄, 川西 徹, 早川堯夫: MALDI-TOF MS におけるタンパク質のシグナル増強 Part2

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

河合 洋, 日向昌司, 鈴木琢雄, 小林 哲, 新見伸吾, 桜井春奈*, 百瀬和享*, 本田一男*, 大幡久之*, 川西 徹: タンパク質性蛍光プローブを用いたトロンビンによる PAR1 活性化の解析

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*大学薬学部

金 明淑*, 山本雅幸*, 桜井春奈*, 河合 洋, 川西 徹, 百瀬和享*, 本田一男*, 大幡久之*: ウシ培養大動脈内皮細胞におけるリゾホスファチジン酸存在下流れ刺激による細胞死のメカニズムの検討

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*昭和大学薬学部

鈴木琢雄, 最上(西巻)知子, 河合 洋, 小林 哲, 佐藤陽治, 橋本敏弘*, 浅川義範*, 井上和秀, 大野泰雄, 早川堯夫, 川西 徹: 新規 FXR 活性化化合物による遺伝子発現制御

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*徳島文理大薬

Niimi, S., Harashima, M. *, Nagaoka, Y. *, Saito, C. *, Seki, T. *, Ariga, T. *, Kawanishi, T., Hayakawa, T.: Mechanism of inhibition of dexamethasone-dependent induction of tyrosine aminotransferase activity by the proteasome inhibitor lactacystin

第77回日本生化学会 (2004. 10)

*日本大学生物資源科学部

Harashima, M. *, Niimi, S., Gamou, M. *, Hyuga, M., Seki,

T. *, Ariga, T. *, Kawanishi, T., Hayakawa, T. : Expression of annexin III in primary cultured rat hepatocytes and its role on DNA synthesis

第77回日本生化学会 (2004. 10)

*日本大学生物資源科学部

Niimi, S., Harashima, M. *, Gamou, M. *, Hyuga, M., Seki, T. *, Ariga, T. *, Kawanishi, T., Hayakawa, T. : Expression of annexin III in primary cultured rat hepatocytes and its role on DNA synthesis

第3回アネキシン国際会議 (2005. 3)

*日本大学生物資源科学部

日向須美子*¹, 日向昌司, 山形貞子*², 山形達也*², 花輪壽彦*¹ : 麻黄湯の高転移性癌細胞の運動能及び増殖に対する効果

第21回和漢医薬学会大会 (2004. 8)

*¹ 北里研究所東洋医学総合研究所

*² 瀋陽薬科大学薬学部

日向須美子*¹, 日向昌司, 山形貞子*², 山形達也*², 花輪壽彦*¹ : 高転移性癌細胞の運動能及び細胞増殖に対する麻黄湯及び構成生薬の作用

第63回日本癌学会総会 (2004. 10)

*¹ 北里研究所東洋医学総合研究所

*² 瀋陽薬科大学薬学部

川西 徹 : タンパク質性医薬品の将来展望 : 「品質評価の課題は？」

第25回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会 (2004. 9)

川西 徹, 大幡久之* : 細胞障害メカニズムのイメージングプローブ : 血管組織, 内皮細胞, HeLa細胞等への応用

ナノメディズン公開シンポジウム「ナノバイオイメージングで切り開く先端的生体機能解析」(2004. 12)

*昭和大学

川西 徹 : バイオロジクスのトランスレーショナルリサーチを考える

第78回日本薬理学会年会シンポジウム (2005. 3)

合田幸広 : 一般用漢方処方に見直しに資するための有用性評価手法の検討

第55回日本東洋医学会 (2004. 6)

佐々木聡子*¹, 小松かつ子*¹, 佐々木陽平*², 南雲清二*², 伏見裕利*³, 合田幸広 : 日本市場に流通するガジュツの基原 -trnK 遺伝子の塩基配列-

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

*¹ 富山医薬大・和漢薬研

*² 星薬大

*³ 日本薬大

田中理恵, 合田幸広, 貝谷トヨ*, 榎原仁作*, 永津明

人* : Grayanotoxin類のNMRにおける遠隔CH結合定数と配座

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

*名古屋市立大学薬学部

永津明人*¹, 水上 元*¹, 伊藤静恵*², 春名光昌*², 荻原幸夫*², 田中理恵, 合田幸広, 岸本慶一*³, 平山秀樹*³ : メシマコブ天然子実体に特徴的な新規化合物 meshimakobnol A, B

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

*¹ 名古屋市立大学薬学部

*² 名城大学薬学部

*³ 日本生薬

庄司俊彦*, 升本早枝子*, 森市にな*, 神田智正*, 六鹿元雄, 穂山 浩, 米谷民雄, 合田幸広 : リンゴ由来プロシアニジン類の順相クロマトグラフィーによる重合度別分離

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

*アサヒビール未来研

佐々木陽平*¹, 南雲清二*¹, 佐々木聡子*², 小松かつ子*², 伏見裕利*³, 合田幸広 : ガジュツ及びウコンの試験法に関する研究

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

*¹ 星薬大

*² 富山医薬大・和漢薬研

*³ 日本薬大

代田 修, 菊地 裕, 合田幸広 : 幻覚性キノコ (いわゆるマジックマッシュルーム) の高感度検知法の開発 (2)

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

合田幸広 : 食薬区分とその周辺

第2回フードサイエンスセミナー (2004. 10)

合田幸広 : 食薬区分と無承認無許可医薬品

第16回食品化学シンポジウム (2004. 11)

合田幸広 : 伝統薬物の国際動向

日本生薬学会関西支部平成16年度秋期講演会 (2004. 11)

酒井信夫, 合田幸広, 大竹絵理, 戸井田敏彦 : 健康食品の品質確保のための調査分析—コンドロイチン硫酸のプロファイリング—

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

合田幸広 : 一般用漢方処方の有用性情報

セルフメディケーション推進学術フォーラム第2年会 (2004. 11)

合田幸広 : 生薬・漢方に関する最近の話題

第16回生薬漢方製剤の微生物および異物汚染対策ならびに品質管理に関するシンポジウム (2004. 12)

佐々木聡子^{*1}, 佐々木陽平^{*2}, 合田幸広, Worapan Sitthithaworn^{*2}, 児嶋 脩^{*4}, 小松かつ子^{*1}: ウコン類を原料とする健康食品の基原と品質 — アジア産 *Curcuma* 属の遺伝子解析と curcuminoids の定量

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

^{*1} 富山医薬大・和漢薬研

^{*2} 星薬大

^{*3} Srinakarinwirot University

^{*4} 北里大薬学部

Shu Zhu^{*}, 小松かつ子^{*}, 合田幸広: *Panax* 属を基原とする健康食品の遺伝子解析と品質評価

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

^{*} 富山医薬大・和漢薬研

佐藤正幸^{*}, 姉帯正樹^{*}, 合田幸広: 生薬中の残留有機リン系農薬の分析

第29回日本生薬学会北海道支部例会 (2005. 5)

^{*} 北海道立衛生研究所

田中理恵^{*}, 森本隆司^{*}, 中村幹雄^{*}, 合田幸広: 食品添加物「メチルヘスペリジン」の成分分析と定量法の検討

日本食品化学学会第11回総会・学術大会 (2005. 4)

^{*} 三栄源 FFI

Kawahara, N.: ADR monitoring system of herbal medicines in Japan

FHH Expert Working Group Meeting on Adverse Drug Reaction (2004. 7)

川原信夫, 田村 徹, 細江智夫^{*1}, 河合賢一^{*1}, 関田節子^{*2}, 佐竹元吉^{*3}, 合田幸広: オータムセージの成分研究 (3)

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

^{*1} 星薬科大学

^{*2} 徳島文理大香川

^{*3} お茶の水女子大

中根孝久^{*1}, 酒井佑宣^{*1}, 高野昭人^{*1}, 塩島憲治^{*1}, 増田和夫^{*1}, 川原信夫, 関田節子^{*2}: 日本産チガヤのトリテルペノイド

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

^{*1} 昭和薬科大学

^{*2} 徳島文理大香川

大槻 崇^{*1}, 佐藤昌昭^{*1}, 小谷野喬^{*2}, T. Kowithayakorn^{*3}, 川原信夫, 合田幸広, 石橋正己^{*1}: ヤシ科 *Calamus insignis* の細胞毒性成分

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

^{*1} 千葉大学薬学部

^{*2} テムコ

^{*3} コンケン大農

安食菜穂子, 川原信夫, 合田幸広: 漢方処方の味覚評価に関する研究 (1)

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

内山奈穂子, 川原信夫, 合田幸広: ビャクジュツ, チンピ, トウヒ配合処方 of 指標成分について

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

勝呂麻里^{*1}, 貝沼(岡本)章子^{*1}, 石川森夫^{*1}, 飯田一中直子^{*2}, 川原信夫, 合田幸広, 奥田晴宏, 深谷正裕^{*3}, 塚本義則^{*3}, 小泉幸道^{*1}: ³¹P-NMR法を用いた酢酸発酵中の酢酸菌体内ATP生成状況およびpH変化のリアルタイムモニタリング

日本生物工学会平成16年度学会 (2004. 9)

^{*1} 東京農大

^{*2} 大妻女子大

^{*3} ミツカン中研

貝沼(岡本)章子^{*1}, 石川森夫^{*1}, 川原信夫, 合田幸広, 奥田晴宏, 深谷正裕^{*2}, 塚本義則^{*2}, 小泉幸道^{*1}: ³¹P-NMR法を用いた酢酸発酵中の酢酸菌体内状況のリアルタイムモニタリング

第5回極限環境微生物学会年会 (2004. 11)

^{*1} 東京農大

^{*2} ミツカン中研

山本恵一^{*}, 山本藤輔^{*}, 近藤誠三^{*}, 田村 真^{*}, 柴田恭裕^{*}, 梅田勝務^{*}, 秋葉秀一郎^{*}, 川上隆司^{*}, 齋藤文孝^{*}, 杉本智潮^{*}, 磯見幸夫^{*}, 中田孝之^{*}, 高尾正樹^{*}, 中島嘉次郎^{*}, 田原 誠^{*}, 林 克彦^{*}, 須藤雅夫^{*}, 中西恭子^{*}, 磯崎 治^{*}, 川原信夫, 合田幸広: 「ニンジン」及び「コウジン」の定量法について

第33回生薬分析シンポジウム (2004. 11)

^{*} 日漢協

川原信夫, 合田幸広: 雪茶中の成分について

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

川原信夫, 酒井英二^{*}, 合田幸広: FHH 各国局方生薬における確認試験法及び定量法の比較

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

^{*} 岐阜薬科大学

安食菜穂子, 川原信夫, 合田幸広: 漢方処方の味覚評価に関する研究 (第2報)

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

内山奈穂子, 川原信夫, 合田幸広: ソウジュツ, チンピ配合処方の指標成分について

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

大槻 崇^{*1}, 佐藤昌昭^{*1}, 小谷野喬^{*2}, T. Kowithayakorn^{*3}, 川原信夫, 合田幸広, 石橋正己^{*1}: *Calamus insignis* の細胞毒性及び細胞周期阻害成分

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

^{*1} 千葉大学薬学部

^{*2} テムコ

*3 コンケン大農

勝呂麻里^{*1}, 貝沼(岡本)章子^{*1}, 石川森夫^{*1}, 川原信夫, 合田幸広, 奥田晴宏, 深谷正裕^{*2}, 塚本義則^{*2}, 小泉幸道^{*1}: ³¹P-NMR法を用いた酢酸菌菌体内ATP生成挙動および菌体生育挙動の比較解析

日本農芸化学会平成17年度大会 (2005.3)

*¹ 東京農大*² ミツカン中研

金益輝, 金子訓子, 内山奈穂子, 川原信夫, 合田幸広: コオウレンの成分について

日本食品化学会第11回総会・学術大会 (2005.4)

鎌倉浩之, 博多幸子^{*}, 川原信夫, 合田幸広: 「いわゆる健康食品」から検出されたヒドロキシホモシルデナフィルについて

第10回食品化学学会 (2004.6)

*福島県衛生研究所

鎌倉浩之, 横田洋一^{*}, 津野敏紀^{*}, 鈴木英世^{*}, 川原信夫, 合田幸広: 「いわゆる健康食品」から検出された脱N-ジメチルシブトラミンについて

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004.11)

*富山県薬事研究所

中嶋順一^{*}, 浜野朋子^{*}, 塩田寛子^{*}, 安田一郎^{*}, 鎌倉浩之, 合田幸広: 生薬中の残留ピレスロイド系農薬(シベルメトリン, フェンバレレート, ペルメトリン)における測定値のばらつきについて

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004.11)

*東京都健康安全研究センター

丸山卓郎, 酒井信夫^{*}, 川原信夫, 佐藤恭子, 棚元憲一, 合田幸広: 既存添加物「アルカネット色素」の成分と基原種について

日本食品化学学会第10回学術大会 (2004.6)

*千葉大院薬

丸山卓郎, 川原信夫, 合田幸広, 横山和正^{*1}, 吹春俊光^{*2}, 牧野由紀子^{*3}: インターネット市場で流通しているベニテングタケの実態について

日本生薬学会第51回年会 (2004.9)

*¹ 滋賀大教育*² 千葉県立中央博物館*³ 関東信越厚生局麻薬取締部

丸山卓郎, 合田幸広: DNA分析による「いわゆる健康食品」の基原種の判定

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004.11)

酒井信夫^{*}, 大竹絵里^{*}, 戸井田敏彦^{*}, 合田幸広: 「健康食品の品質確保のための調査分析-コンドロイチン硫酸のプロファイリング-

第88回日本食品衛生学会, 広島 (2004.11)

*千葉大院薬

江崎勝司, 佐竹元吉^{*}, 合田幸広: 宮内庁より移管された生薬標本について (3)

日本生薬学会第51回年会 (2004.9)

*お茶の水女子大

糸数七重, 入江祥史^{*}, 石毛 敦^{*}, 渡辺賢治^{*}: 香附子の抗うつ作用

第55回日本東洋医学会学術総会 (2004.6)

*慶應義塾大学医学部

糸数七重, 合田幸広, 荻原幸夫^{*1}, 佐竹元吉^{*2}, 花輪壽彦^{*3}, 村主明彦^{*3}, 平井俊樹^{*4}, 三上正利^{*5}, 中村高敏^{*6}, 日本漢方生薬製剤協会, 日本大衆薬工業協会: 一般用漢方処方「加味逍遙散」を用いた使用実態調査研究AUR (Actual Use Research) について

日本生薬学会第51回年会 (2004.9)

*¹ 名城大学薬学部*² お茶の水女子大生活環境センター*³ 北里研究所東洋医学研究所*⁴ 日本薬剤師研修センター*⁵ 日本薬剤師会薬局製剤・漢方委員会*⁶ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

糸数七重, 合田幸広: 一般用漢方処方を用いた使用実態調査研究AUR (Actual Use Research) について

日本薬学会第125年会 (2005.3)

Kikura-Hanajiri, R., Hayashi, M., Saisho, K., Goda, Y.: Simultaneous determination of 19 hallucinogenic Tryptamines/ β -calbolines and Phenethylamines using GC-MS and LC-ESI-MS

2004 FBI Laboratory Forensic Toxicology Symposium & Joint Meeting of SOFT and TIAFT (2004.9)

河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 植物由来健康食品中(マカ及びセイヨウオトギリソウ製品)の主要成分含量について

日本生薬学会第51回年会 (2004.9)

花尻(木倉)瑠理, 河村麻衣子, 最所和宏, 合田幸広: 平成15年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について-いわゆる脱法ドラッグを中心に-

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004.11)

花尻(木倉)瑠理, 林翠, 最所和宏, 合田幸広: インドールアミン系ならびにフェネチルアミン系脱法ドラッグのGC-MS及びLC-MSによる一斉分析法について

日本薬学会第125年会 (2005.3)

河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 牧野由紀子^{*1}, 土屋智子^{*2}, 松本文彦^{*2}, 平井慎二^{*2}, 合田幸広: 頭髪及び体毛試料中の覚せい剤の分析に関する研究

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*1 関東麻取

*2 下総精神医療センター

松本輝樹, 花尻(木倉)瑠理, 川原信夫, 合田幸広 :
MBDBとして流通していた3-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butaneの同定と分析について
 日本薬学会第125年会 (2005. 3)

松村有季*1, 中嶋弥穂子*1, 和田光弘*1, 牧野由紀子*2,
 花尻(木倉)瑠理, 中島憲一郎*1 : **ピペラジン系新規デザ
 イナードラッグのHPLC-FL定量法の開発**
 日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*2 関東麻取

Saisho, K., Kamakura, H., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri,
 R., Goda, Y. : **Simultaneous determination of Sildenafil,
 Vardenafil and Tadalafil as adulterants in dietary
 supplements by LC-ESI-MS**
 2004 FBI Laboratory Forensic Toxicology Symposium &
 Joint Meeting of SOFT and TIAFT (2004. 9)

最所和宏, 花尻(木倉)瑠理, 河村麻衣子, 合田幸広 : **平
 成15年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について
 一強壮用健康食品一**
 第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

最所和宏, 花尻瑠理, 合田幸広 : **ビターオレンジ含有健
 康食品中のアドレナリン作用性アミン量について**
 日本薬学会第125年会 (2005. 3)

山本行雄*1, 秋田朗子*1, 田井重行*2, 深作 進*3, 山
 口照英, 押澤 正, 山岡和子*1, 島村眞里子*1, 羽里忠
 彦*1 : **関節リウマチと変形性関節症患者由来の脊髄液に
 おける spinorphin と dipeptidyl peptidase III の動態**
 第2回日本ヒトプロテオーム学会 (2004. 5)

*1 (財)東京都医学研究機構

*2 東京都立墨東病院

*3 順天堂大学医学部附属病院

Arlt, V. M.*1, Suzuki, T., Zhan, L., Schmeiser, H. H.*2,
 Honma, M., Hayashi, M., Phillips, D. H.*1 : **DNA adducts
 and mutagenic specificity of the ubiquitous environmental
 pollutant 3-nitrobenzanthrone in Muta Mouse**
 The United Kingdom Environmental Mutagen Society
 (2004. 7)

*1 Institute of Cancer Research, UK

*2 German Cancer Research Center

細野哲司, 水口裕之, 形山和史*1, 中川晋作*1, 山口照
 英, 真弓忠範*2, 早川堯夫 : **PPAR γ に対する siRNA 発
 現アデノウイルスベクターを用いた培養マウス脂肪前駆
 細胞の分化抑制**
 第20回日本DDS学会 (2004. 7)

*1 大阪大学大学院薬学研究科

*2 神戸学院大学

鈴木孝昌 : **トランスジェニックマウスを用いる変異原性
 試験**
 第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

Sato, Y., Nakamura, R., Yoshida, H., Yamaguchi, T., Ohno,
 Y., Nagao, T. and Inoue, K. : **Thyroid hormone enhances
 calcification of vascular smooth muscle cells *in vitro***
 XVIII World Congress International Society for Heart
 Research (2004. 8)

Arlt, V. M.*1, Suzuki, T., Zhan, L., Schmeiser, H. H.*2,
 Honma, M., Hayashi, M., Phillips, D. H.*1 : **DNA Adducts
 and mutagenic specificity of the ubiquitous environmental
 pollutant 3-nitrobenzanthrone in Muta Mouse**
 34th Annual Meeting of the European Environmental
 Mutagen Society (2004. 9)

*1 Institute of Cancer Research, UK

*2 German Cancer Research Center

細野哲司, 水口裕之, 中川晋作*1, 山口照英, 真弓忠範
 *2, 早川堯夫 : **ドキシサイクリン誘導型 siRNA 発現アデ
 ノウイルスベクターの開発**
 第63回日本癌学会学術総会 (2004. 9)

*1 大阪大学大学院薬学研究科

*2 神戸学院大学

鈴木孝昌, Rajaguru, P., 小原有弘, 本間正充, 林 真,
 高木篤也, 菅野 純, 山口照英 : **GeneChip による遺伝
 子発現解析を用いてアリストロキア酸による遺伝子傷害
 の臓器特異性を予測可能か**
 第63回日本癌学会学術総会 (2004. 9)

Kanayasu-Toyoda, T., Oshizawa, T., Suzuki, T., Uchida,
 E., Hayakawa, T. and Yamaguchi, T. : **Effect of siRNA of
 PKC ϵ on G-CSF signaling pathway in differentiating HL-
 60 cells into neutrophils**
 第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

Luan, Y., Rajaguru, P., Kohara, A., Mulhern, D.*1,
 Ninomiya, S.*1, Miyata, N.*2, Honma, M., Yamaguchi, T.
 and Suzuki, T. : **Gene expression profiles in liver of
 thiazolidinedione-treated mice and consideration on
 mechanisms for troglitazone hepatotoxicity**
 Toxicogenomics International Forum 2004 (2004. 10)

*1 第一化学薬品(株)

*2 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Suzuki, T. : **Current status of *in vitro* diagnostics in Japan**
 International Symposium on International Harmonization
 on Biopharmaceuticals -Recent Trends in Research,
 Development and Evaluation Technology- (2004.10)

樂洋, Rajaguru, P., 本間正充, 林 真, 鈴木孝昌 : ヒ

ト細胞における遺伝毒性物質による遺伝子発現変化の解析

日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 11)

鈴木孝昌：“-omics”解析がもたらす環境変異原研究の新展開

日本環境変異原学会第33回大会4研究会合同定例会 (2004. 11)

鈴木孝昌, 欒洋, Rajaguru, P., 中嶋 圓*¹, 浜田修一*², 兵庫淳志*³, 降旗千恵*⁴: DNA マイクロアレイの変異原性試験への応用に関する共同研究: GeneChip による指標遺伝子の選択

日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 11)

*¹ (財)食品農薬安全性評価センター*² エスエス製薬(株)*³ 三共(株)*⁴ 青山学院大学理工学部板倉宏治*¹, 本橋理恵*¹, 坂本健作*^{2,3}, 押澤 正, 鈴木孝昌, 山口芳樹*⁴, 加藤晃一*⁴, 横山茂之*^{2,3,5}: アンバー・サブプレッション法によるタンパク質の部位特異的標識

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*¹ 第一化学薬品(株)薬物動態研究所*² (独)理化学研究所ゲノム科学総合研究センター*³ 東京大学大学院理学系研究科*⁴ 名古屋市立大学大学院薬学研究科*⁵ (独)理化学研究所播磨研究所鴻野貴司*¹, 欒洋, 鈴木孝昌, 野村靖幸*², 降旗千恵*¹: 学習記憶障害を示す老化促進モデルマウス (Senescence Accelerated Mouse: SAM) SAMP8の原因遺伝子に関する大集積DNA マイクロアレイを用いた解析

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*¹ 青山学院大学理工学部*² 北海道大学大学院薬学研究科宮島正樹*¹, 欒洋, 鈴木孝昌, 野村靖幸*², 降旗千恵*¹: 大脳萎縮を示す老化促進モデルマウス (Senescence Accelerated Mouse: SAM) SAMP10の原因遺伝子に関する大集積DNA マイクロアレイを用いた解析

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*¹ 青山学院大学理工学部*² 北海道大学大学院薬学研究科戸部香織*¹, 仲地 豊*², 近藤恭光*², 中嶋 圓*³, 浜田修一*⁴, 鈴木孝昌, 兵庫淳志*⁵, 田代英夫*², 榎 佳之*⁶, 降旗千恵*¹: マウス肝発癌初期過程における遺伝子発現解析に用いる Oligonucleotide Microarray の開発

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*¹ 青山学院大学理工学部*² (独)理化学研究所*³ (財)食品農薬安全性評価センター*⁴ エスエス製薬(株)*⁵ 三共(株)*⁶ 東京大学医科学研究所

山口照英: 細胞組織利用医薬品・医療用具の品質・安全性等の確保に関する基盤技術開発研究

文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」成果発表会 (2005. 2)

山口照英, 早川堯夫: 細胞組織利用医薬品・医療用具の品質・安全性等の確保に関する基盤技術開発研究

平成16年度厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業研究成果発表会 (2005. 2)

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の解析について

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

小木美恵子, 押澤 正, 内田恵理子, 永田龍二, 早川堯夫, 村田充弘*¹, 日方幹雄*¹, 佐藤功栄*², 岩田明子*², 山口照英: 医薬品の安全性確保のための高感度ウイルス検出法の開発ーポリエチレンイミン結合磁気ビーズを用いたウイルス濃縮機構の検討ー

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*¹ JSR(株)*² 埼玉県赤十字血液センター

宮澤 宏*, 喜納克仁*, 宮澤 薫*, 佐藤陽治, 山口照英: 幹細胞からの神経分化を左右する因子の探索

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

* 徳島文理大学香川薬学部

永田龍二: 新しい遺伝子治療用/蛋白質性医薬品の創製に向けてー産業化に際して考慮すべき指針等ー

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

西田基宏*¹, 田辺思帆里*², 丸山芳子*², 永松裕一*¹, 高原原周一*², 小林弘幸*¹, 佐藤陽治, 川西 徹, 井上隆司*³, 長尾 拓, 黒瀬 等*¹: アンジオテンシン刺激によって引き起こされる G_{α-12/13} と活性酸素を介した c-Jun NH₂-terminal kinase の活性化機構

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*¹ 九州大学大学院薬学研究院*² 東京大学大学院薬学系研究科*³ 九州大学大学院医学研究院

佐藤光利*, 中村 亮, 藤下加代子, 森 聡子, 石田誠一, 山口照英, 井上和秀, 長尾 拓, 大野泰雄, 佐藤陽治: 血管平滑筋における甲状腺ホルモンのターゲットの同定

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

* 東邦大学薬学部

Nakamura, R. A., Satoh, M. *, Fujishita, K., Mori, S., Ishida, S., Yamaguchi, T., Inoue, K., Ohno, Y., Nagao, T. and Sato, Y.: Thyroid hormone regulates vascular

smooth muscle calcification

第78回日本薬理学会年会(2005.3)

*東邦大学薬学部

Nishihara, N.^{*1}, Sato, Y., Kawano, S.^{*2}, Kubota, T.^{*2}, Kobayashi, H.^{*1}, Nishida, M.^{*1} and Kurose, H.^{*1}: Role of $G_{\alpha 12/13}$ in pressure overload-induced cardiac hypertrophy

第78回日本薬理学会年会(2005.3)

*¹九州大学大学院薬学研究院*²九州大学大学院医学研究院

Yoshida, H., Tamehiro, N., Hashimoto, T.^{*}, Nishimaki-Mogami, T., Yamaguchi, T., Ohno, Y., Nagao, T., Asakawa, Y.^{*}, Inoue, K. and Sato, Y.: PPAR γ ligand activity of ginkgic acid-related compounds

第78回日本薬理学会年会(2005.3)

*徳島文理大学薬学部

靛島由二, 瀬下文恵^{*1}, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江, 中橋敬輔^{*2}, 伊藤里恵^{*1}, 井之上浩一^{*1}, 斉藤貢一^{*1}, 中澤裕之^{*1}: PVC製医療機器からのDEHP溶出リスクを予測する簡易分析法の有用性評価

日本薬学会第125年会(2005.3)

*¹星薬大*²テルモ

瀬下文恵^{*1}, 靛島由二, 伊藤里恵^{*1}, 伊佐間和郎, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江, 中橋敬輔^{*2}, 井之上浩一^{*1}, 斉藤貢一^{*1}, 中澤裕之^{*1}: 光照射及び加熱処理を施したPVC製医療機器からのDEHP溶出に対する影響

日本薬学会第125年会(2005.3)

*¹星薬大*²テルモ

靛島由二, 長谷川千恵, 小園知^{*1}, 伊佐間和郎, 佐々木和夫^{*2}, 矢上 健, 土屋利江: エンドトキシン不活化処理を施した天然医用材料の生体親和性評価

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004(2004.11)

*¹神奈川歯科大*²日本ハム

靛島由二, 樋口多恵^{*1}, 瀬下文恵^{*1}, 長谷川千恵, 矢上健, 土屋利江, 中橋敬輔^{*2}, 井之上浩一^{*1}, 伊藤里恵^{*1}, 中澤裕之^{*1}: PVC製医療機器からのDEHP溶出リスクを予測する簡易分析法の開発

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004(2004.11)

*¹星薬大*²テルモ

靛島由二, 瀬下文恵^{*1}, 伊佐間和郎, 長谷川千恵, 矢上健, 土屋利江, 中橋敬輔^{*2}, 井之上浩一^{*1}, 伊藤里恵^{*1}, 中澤裕之^{*1}: PVC製医療機器の光照射・熱処理によるDEHP溶出挙動の解析

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004(2004.11)

*¹星薬大*²テルモ

靛島由二: エンドトキシン汚染: 測定のポイントについて

第2回医療機器フォーラム(2004.10)

矢上晶子^{*}, 加野尚生^{*}, 松永佳世子^{*}, 矢上 健, 靛島由二, 土屋利江: 国内の天然ゴム製品から溶出する主要なアレルギー蛋白は何か?

第9回日本ラテックスアレルギー研究会(2004.7)

*藤田保健衛生大学医学部

矢上晶子^{*1}, 加野尚生^{*1}, 松永佳世子^{*1}, 矢上 健, 靛島由二, 土屋利江, 船越達朗^{*2}: 職業的に感作されたラテックスアレルギー患者に対して最も重要なアレルギー蛋白は何か?

第54回日本アレルギー学会総会(2004.11)

*¹藤田保健衛生大学医学部*²ファルマシア

松永佳世子^{*}, 矢上晶子^{*}, 加野尚生^{*}, 矢上 健: 口腔アレルギー症候群(OAS)とラテックス-フルーツ症候群

第54回日本アレルギー学会総会(2004.11)

*藤田保健衛生大学医学部

矢上晶子^{*1}, 加野尚生^{*1}, 松永佳世子^{*1}, 矢上 健, 靛島由二, 土屋利江, 船越達朗^{*2}: OAS(Oral Allergy Syndrome)を伴うラテックスアレルギーの患者に対して特に重要なアレルギー蛋白は何か?

日本アレルギー学会春季臨床大会(2005.5)

*¹藤田保健衛生大学医学部*²ファルマシア

鹿庭正昭, 五十嵐良明: 市販製品における製品表示及び化学物質等安全データシート(MSDS)の実態調査—家庭用繊維製品—

第41回全国衛生化学技術協議会(2004.11)

鹿庭正昭, 五十嵐良明: 市販製品における製品表示及び化学物質等安全データシート(MSDS)の実態調査—抗菌加工製品—

第41回全国衛生化学技術協議会(2004.11)

鹿庭正昭, 五十嵐良明: 健康被害の発生実態と製品情報の理解度に関する消費者アンケート調査—家庭用繊維製品—

第41回全国衛生化学技術協議会(2004.11)

鹿庭正昭, 五十嵐良明: 健康被害の発生実態と製品情報の理解度に関する消費者アンケート調査—抗菌加工製品—

第41回全国衛生化学技術協議会(2004.11)

中島晴信^{*}, 鹿庭正昭: 抗菌防臭加工製品の安全性評価(32)—日本における化学物質安全性データシート(MSDS)

の整備状況と情報開示に関する調査研究—

第41回全国衛生化学技術協議会 (2004. 11)

*大阪府立公衆衛生研究所

鹿庭正昭：ワークショップ「アレルギー性接触皮膚炎の原因化学物質の究明：様々なアプローチによる謎とき」

1. 化学物質の皮膚反応性パラメータ

第29日本接触皮膚炎学会 (2004. 11)

鹿庭正昭：教育講演A1「皮膚科専門医に必要な接触皮膚炎の知識」 1. 原因物質と代替品探し

第104回日本皮膚科学会総会 (2005. 4)

五十嵐良明, 鹿庭正昭, 土屋利江：マウスを用いた医用材料のアレルギー性評価法に関する検討

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

五十嵐良明, 鹿庭正昭, 土屋利江：マウスを用いたタンパク材料の即時型アレルギー性評価

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004 (2004. 11)

五十嵐良明, 鹿庭正昭, 土屋利江：クレオソート油およびクレオソート油処理木材の試験法について

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

五十嵐良明, 鹿庭正昭, 岩間雅彦*¹, 山野辺秀夫*², 辻清美*³, 長谷川一夫*³, 中尾朱美*⁴, 土屋利江：繊維製品のホルムアルデヒド加工判別法のバリデーション

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

*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神奈川県衛生研究所*⁴福岡市保健環境研究所

松岡厚子, 松田良枝, 配島由二, 長谷川千恵, 土屋利江：医療機器の生物学的安全性試験の標準化に関する研究：医用材料関連物質による染色体数異常の誘発

日本バイオマテリアル学会 (2004. 11)

松岡厚子, 伊佐間和郎, 松田良枝, 谷村 進*, 河野通明*, 土屋利江：ポリウレタンモデル化合物の細胞毒性および染色体異常誘発性

日本環境変異原学会第33回大会および日本動物実験代替法学会第18回大会 (2004. 11)

*長崎大学

中村 哲*, 高野智好*, 松岡厚子, 加藤幸彦*：Hydoxyureaおよびmitomycin Cは, CHL/IU細胞を用いた小核試験において小核を有する細胞の他に多核細胞を有意に誘発する

日本環境変異原学会第33回大会および日本動物実験代替法学会第18回大会 (2004. 11)

*キャノン株式会社

Isama, K. and Tsuchiya, T. : Osteoblast differentiation

and apatite formation on gamma-irradiated PLLA sheets

The 6th Asia Symposium on Biomedical Materials (2004. 7)

伊佐間和郎, 配島由二, 長谷川千恵, 小園 知*¹, 佐々木和夫*², 土屋利江：ガンマ線照射天然医療材料の生体適合性評価

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004 (2004. 11)

*¹ 神奈川歯科大学*² 日本ハム(株)

伊佐間和郎, 土屋利江：ガンマ線照射ポリ乳酸のアパタイト形成能

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004 (2004. 11)

中岡竜介, 長幡 操, 寺本 彰*, 阿部康次*, 土屋利江：高分子電解質錯体上での骨芽細胞の機能変化とその安全性の予測

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004 (2004. 11)

*信州大学繊維学部

中岡竜介, Susan Hsiong*¹, 土屋利江, David J. Mooney*^{1,2,3}：細胞接着ペプチド修飾アルギン酸ゲル上での細胞機能変化

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004 (2004. 11)

*¹ Department of Chemical Engineering, University of Michigan*² Department of Biologic Materials Sciences, University of Michigan*³ Department of Biomedical Engineering, University of Michigan

中岡竜介, 土屋利江：機能性分子をナノレベルで導入したアルギン酸ゲル上での細胞挙動

ナショナルセンター・理研播磨研究所合同シンポジウム2005 (2005. 1)

澤田留美, 伊藤友実, 松田良枝, 土屋利江：細胞組織医療機器の有効性・安全性・品質評価に関する研究(2) 一遺伝子発現解析によるヒト間葉系幹細胞とポリ乳酸の相互作用について—

第7回日本組織工学会 (2004. 7)

伊藤友実, 澤田留美, 松田良枝, 松岡厚子, 土屋利江：細胞組織医療機器の有効性・安全性・品質評価に関する研究(3) 一ヒト間葉系幹細胞におけるTGF- β の遺伝子発現解析について—

第7回日本組織工学会 (2004. 7)

Banu, N., Tsuchiya, T., Ahmed, S., and Sawada, R. : Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: Influence of a catalyst used in the synthesis of biodegradable polymer on chondrogenesis of human articular cartilage

第7回日本組織工学会 (2004. 7)

- Sawada, R., Ito, T., Matsuda, Y. and Tsuchiya, T. : **Safety evaluation of tissue engineered medical devices using normal human mesenchymal stem cells**
17th Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology (JAACCT) (2004. 11)
- 澤田留美, 李 玉萍, 土屋利江: ヒト心線維芽細胞における物理的ストレスにตอบสนองする分子メカニズムの解明
第4回日本再生医療学会総会 (2005. 3)
- 伊藤友実, 澤田留美, 土屋利江: ヒト間葉系幹細胞の増殖におけるb-FGFの影響
第4回日本再生医療学会総会 (2005. 3)
- 新谷英晴: ビスフェノールAを用いない耐放射線性ポリサルフォン
日本防菌防黴学会第31回大会 (2004. 5)
- 新谷英晴: 医療用具の滅菌に拠るビスフェノールA生成ならびにビスフェノールAを用いないポリサルフォンの特性
韓国環境科学会 (2004. 6)
- 新谷英晴: 医療用品のバイオバーデン・環境菌測定法, 問題点ならびに解決法
日本防菌防黴学会秋季合同シンポジウム (2004. 10)
- 新谷英晴: 培地の違いに拠る浮遊菌の生育性能の相違と浮遊菌除去
日本防菌防黴学会環境殺菌事例研究会 (2004. 12)
- Shintani, H. : **Attainment of quality assurance of medical polymer**
XV National Conference Society for Biomaterials and Artificial Organs-India (2005. 1)
- 新谷英晴: 製造現場での滅菌方法並びに清浄度維持
日本防菌防黴学会第32回大会 (2005. 5)
- 佐藤道夫, 土屋利江: **整形外科インプラントの不具合報告について (2)**
第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)
- 土屋利江: 再生医療に関わる評価技術とその標準化
第3回CERES研究会・講演会 (2004. 4)
- 土屋利江: **なぜ医療機器は海外で開発されるのか? ー日本の現状と課題**
次世代医療システム産業化フォーラム2004 (2004. 6)
- Ahmed, S., Tsuchiya, T. and Kariya, Y.* : **Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: Effect of new polysaccharides in Human mesenchymal stem cells.**
第7回日本組織工学会 (2004. 7)
- *生化学工業(株)
- 長幡 操, 柳楽 勤, 土屋利江, 阿部康次* : **採取年齢の違いによるヒト骨芽細胞の分化の顕著な違いと硫酸化ヒアルロン酸にตอบสนองする細胞内シグナル伝達分子の探索**
第7回日本組織工学会 (2004. 7)
*信州大学
- 土屋利江: **医療機器, 医療材料の薬事法改正による安全性確保対策等について**
第20回日本人工臓器学会 教育セミナー (2004. 7)
- 土屋利江: **医療用具の安全性**
第35回バイオメディカルカリキュラム講義 (2004. 7)
- 土屋利江: **医療機器としての人工臓器の開発**
みらいせんい展健康系イベントシンポジウム 人工臓器とファイバー (2004. 8)
- 土屋利江: **再生医療デバイス実用化のために**
みらいせんい展健康系イベントシンポジウム 再生医療を切りひらくファイバーエンジニアリング (2004. 8)
- 土屋利江: **期待される材料開発**
科学技術戦略推進機構 (JCII) 交流連携推進委員会医療準備会 (2004. 8)
- 土屋利江: **金属材料等の評価について**
第44回日本歯科理工学会学術講演会 歯科理工学における産・官・学連携シンポジウム (2004. 9)
- 土屋利江: **医療材料・細胞組織・医療機器の有効性・安全性評価について**
第25回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会 (2004. 9)
- Tsuchiya, T. : **Evaluation of Cell and tissue Based Products in Japan**
The 2nd KFPA-KRIBB Joint International Symposium International Harmonization on Biopharmaceuticals (2004. 10)
- 土屋利江: **前臨床試験としての動物モデル(特徴と限界) 総論**
第2回医療機器フォーラム 医療機器・細胞組織医療機器の前臨床試験等について (2004. 10)
- 土屋利江: **国内における医療用具の安全性対策について**
第42回日本人工臓器学会大会 教育講演 (2004. 10)
- Ahmed, S., Tsuchiya, T. and Kariya, Y.* : **Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: enhancement of proliferation of human mesenchymal stem cells by the new polysaccharides**
The 17th Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell technology (2004. 11)

*生化学工業(株)

Banu, N., Tsuchiya, T., Ahmed, S. and Sawada, R. : **Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: toxic effects of catalyst used in chondrogenesis of human articular cartilage**

The 17th Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell technology (2004. 11)

Li, Y., Nagira T. and Tsuchiya, T. : **Increase of the insulin secretion in HIT-T15 cells enhancement of gap functional intercellular communication caused by hyaluronic acid**

The 17th Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell technology (2004. 11)

Nakamura, N. and Tsuchiya, T. : **Effect of biodegradable polymer plla on the cellular function of human astrocyte**

The 17th Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell technology (2004. 11)

Tsuchiya, T. : **Regulation and Activities of Standardization for Tissue Engineered Products and Medical Devices in Japan**

4th ASIAN INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BIOMATERIALS 2ND INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON FUSION OF NANO AND BIO TECHNOLOGIES (FNB) (2004. 11)

柳 楽 勤, 土屋利江, 阿部康次*, 長幡 操 : **陰イオン修飾ヒアルロン酸によるヒト間葉系幹細胞の分化促進効果**

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004 (2004. 11)

*信州大学

土屋利江 : **ISO TC194 医療機器の生物学的評価と動物福祉**

第27回日本学会会議 トキシコロジー研究連絡委員会シンポジウム (2004. 11)

土屋利江 : **原子間力顕微鏡等を用いた分子構造及び機能解析**

ナショナルセンター・理研播磨研究所合同シンポジウム2005 ナノレベルによる分子の機能および構造解析 (2005. 1)

Nagira, T., Nagahata, M. and Tsuchiya, T. : **Enhancement of cell differentiation in Normal Human Epidermal Keratinocytes and Human Mesenchymal Stem Cells by the anionic ? modified hyaluronan**

第3回ナノテクノロジー総合シンポジウム (JAPAN NANO 2005) (2005. 2)

土屋利江 : **再生医療実用化への道**

第4回日本再生医療学会総会 教育講演 (2005. 3)

石黒(長幡)操, 土屋利江 : **硫酸化ヒアルロン酸によるヒト骨芽細胞、間葉系幹細胞の分化機能制御**

第4回日本再生医療学会総会 (2005. 3)

土屋利江 : **再生医療実用化に向けて一学官産の連携をー第2回未来医療交流会 (2005. 4)**

土屋利江 : **わが国の医療機器規制の動向**

第2回次世代医療システム産業化フォーラム2005 (2005. 5)

徳永裕司, 内野正, Tarit Roy Chowdry, 安藤正典 : **インド西ベンガル州の地下水のヒ素汚染地域でのヒト尿中ヒ素化合物に関する研究**

フォーラム2004 (2004. 10)

徳永裕司, 内野正, 安藤正典, 早川堯夫 : **化粧クリーム中のビタミンK1の分析法に関する研究**

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

徳永裕司, 森謙一郎*¹, 野坂富雄*², 土井佳代*³, 坂口洋*⁴, 藤井まき子*⁵, 高野勝弘*⁶, 林正人*⁷, 吉沢賢一*⁸, 島村公雄*⁹, 佐藤信夫*¹⁰ : **化粧品に配合が禁止されている成分の分析法に関する研究 : オクチルトリアゾン及びオクトクレリン**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*¹ 都衛研

*² 埼玉衛研

*³ 神奈川衛研

*⁴ 北里大理学部

*⁵ 昭和薬大

*⁶ 粧工連

*⁷ 資生堂

*⁸ ポーラ

*⁹ カネボウ

*¹⁰ コーセー

内山茂久, 松島江里香, 香川(田中)聡子, 神野透人, 安藤正典*², 青柳象平*¹ : **低級脂肪酸の2,4-ジニトロフェニルヒドラジンによる誘導体化とHPLC分析**

日本分析化学会第53年会 (2004. 9)

*¹ 千葉大学工学部

*² 武蔵野大学薬学部

内山茂久, 松島江里香, 香川(田中)聡子, 神野透人, 青柳象平*¹, 安藤正典*² : **アルケナール-2,4-ジニトロフェニルヒドラジン誘導体の異性化反応とHPLC分析**

日本分析化学会第53年会 (2004. 9)

*¹ 千葉大学工学部

*² 武蔵野大学薬学部

松島江里香, 内山茂久, 香川(田中)聡子, 神野透人, 青柳象平*¹, 安藤正典*² : **拡散サンプラーによるホルムアルデヒドの長期モニタリング**

日本分析化学会第53年会 (2004. 9)

*¹ 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

内山茂久, 松島江里香, 香川(田中)聡子, 神野透人, 青柳象平*1, 安藤正典*2: **アルデヒド-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体の異性化**

大気環境学会第45年会 (2004. 10)

*1 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

内山茂久, 松島江里香, 香川(田中)聡子, 神野透人, 青柳象平*1, 安藤正典*2: **2,4-ジニトロフェニルヒドラジンをういた大気中カルボン酸とアルデヒドの同時分析**

大気環境学会第45年会 (2004. 10)

*1 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

松島江里香, 内山茂久, 香川(田中)聡子, 神野透人, 青柳象平*1, 安藤正典*2: **空气中アルデヒド類の長期モニタリング**

大気環境学会第45年会 (2004. 10)

*1 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

松島江里香, 北尾奈穂子*1, 内山茂久, 香川(田中)聡子, 神野透人, 青柳象平*1, 大坪泰文*1, 安藤正典*2, 徳永裕司: **天然の化学物質を利用したホルムアルデヒドの放散抑制**

日本化学会第85年会 (2005. 3)

*1 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

内山茂久, 浅井佳祐*1, 松島江里香, 香川(田中)聡子, 神野透人, 青柳象平*1, 大坪泰文*1, 安藤正典*2, 徳永裕司: **GC/MSによる炭素系吸着剤の吸着と熱脱離特性の測定**

日本化学会第85年会 (2005. 3)

*1 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

比知屋寛之, 香川(田中)聡子, 祖山晃子, 神野透人, 児矢野聡, 香取典子, 松島江里香, 内山茂久, 徳永裕司, 木村英雄*1, 南成祐*1, 加藤昌明*1, 須貝研司*1, 後藤雄一*1, 田村友秀*2, 山本昇*2, 大江裕一郎*2, 国頭英夫*2, 軒原浩*2, 吉田輝彦*2, 南博信*2, 西條長宏*2, 小澤正吾, 斎藤嘉朗, 澤田純一: **新規ヒトCYP2C8 variant (G171S, R186X, R186G, K247R及びK383N)の機能解析**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1 国立精神・神経センター

*2 国立がんセンター

神野透人, 香川(田中)聡子, 斎藤嘉朗, 埴岡伸光*, 佐伯真弓, 松島江里香, 内山茂久, 徳永裕司, 小澤正吾, 成松鎮雄*, 澤田純一: **変異型UGT2B7 (A71S, H268Y及びD398N)の機能解析**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*岡山大学薬学部

小比賀信彦*, 宮野純子*, 香川(田中)聡子, 神野透人, 埴岡伸光*, 成松鎮雄*: **Hep G2細胞におけるUDP-グルクロン酸転移酵素1A分子種の誘導性**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*岡山大学薬学部

松島江里香, 北尾奈穂子*1, 内山茂久, 香川(田中)聡子, 神野透人, 大坪泰文*1, 安藤正典*2, 徳永裕司: **家具から発生するホルムアルデヒドの天然素材を利用した放散抑制**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

内山茂久, 松島江里香, 香川(田中)聡子, 神野透人, 大坪泰文*1, 安藤正典*2, 徳永裕司: **室内環境化学物質の全国調査: カルボニル・カルボン酸化合物**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

香川(田中)聡子, 内山茂久, 松島江里香, 神野透人, 大坪泰文*1, 安藤正典*2, 徳永裕司: **室内環境化学物質の全国調査: 二酸化窒素**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

内野正, Tarit Roy Chowdhry, 徳永裕司: **バングラデッシュにおけるヒ素汚染に関する研究: 稲中へのヒ素蓄積について**

フォーラム2004 (2004. 10)

内野正, 徳永裕司: **より生体に近い3次元培養ヒト皮膚モデルの構築及びそのin vitro評価法に関する研究 (その3)-アレルギー感作性物質の影響**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

西村哲治, 綾野絵理, 安藤正典: **平成15年のウレア系およびスルホニルウレア系8農薬の検出実態**

第55回全国水道研究発表会 (2004. 5)

秋葉道宏*, 安藤正典, 西村哲治, 新垣和一*: **水道水の官能試験法に関する一考察**

第55回全国水道研究発表会 (2004. 5)

*国立保健医療科学院

金志勲*1, 中野和典*1, 宮川徹也*2, 秋葉道宏*3, 千葉信男*1, 西村修*1, 西村哲治, 安藤正典: **塩素処理による藻類由来同化性有機炭素の除去性の解析**

第55回全国水道研究発表会 (2004. 5)

*1 東北大学大学院

*2 阪神水道企業団
*3 国立保健医療科学院

宮川徹也*1, 安藤正典, 西村修*2, 秋葉道宏*3, 西村哲治: 全国の水道における同化性有機炭素の調査
第55回全国水道研究発表会 (2004.5)

*1 阪神水道企業団
*2 東北大学大学院
*3 国立保健医療科学院

島崎大*1, 相澤貴子*2, 西村哲治, 安藤正典, 国包章一*1, 眞柄泰基*3: 水道原水及び浄水における臭素酸イオンの実態調査
第55回全国水道研究発表会 (2004.5)

*1 国立保健医療科学院
*2 横浜市水道局
*3 北海道大学

眞柄泰基*1, 安藤正典, 秋葉道宏*2, 西村哲治: 水道水質基準としての有機物の指標化に関する研究
第55回全国水道研究発表会 (2004.5)

*1 北海道大学
*2 国立保健医療科学院

西本尚文*1, 西村哲治, 高木博夫*2, 加藤信弥*3, 大石克則*4, 嶋田俊夫*5, 並木繁夫*6, 塩出貞光*7, 嶋津治希*8, 中野淑雄*9, 安藤正典: 水質基準改正等に伴う検査方法の検討(IV)-1,4-ジオキサン¹の検査方法-
第55回全国水道研究発表会 (2004.5)

*1 大阪府水道部
*2 国立環境研究所
*3 仙台市水道局
*4 東京都水道局
*5 横浜市水道局
*6 千葉県水道局
*7 大阪市水道局
*8 広島市水道局
*9 福岡地区水道企業団

高木博夫*1, 西村哲治, 加藤信弥*2, 大石克則*3, 嶋田俊夫*4, 並木繁夫*5, 塩出貞光*6, 西本尚文*7, 嶋津治希*8, 中野淑雄*9, 安藤正典: 水質基準改正等に伴う検査方法の検討(V)-ハロ酢酸類¹の検査方法-
第55回全国水道研究発表会 (2004.5)

*1 国立環境研究所
*2 仙台市水道局
*3 東京都水道局
*4 横浜市水道局
*5 千葉県水道局
*6 大阪市水道局
*7 大阪府水道部
*8 広島市水道局
*9 福岡地区水道企業団

嶋田俊夫*1, 西村哲治, 高木博夫*2, 加藤信弥*3, 大石

克則*4, 並木繁夫*5, 塩出貞光*6, 西本尚文*7, 嶋津治希*8, 中野淑雄*9, 安藤正典: 水質基準改正等に伴う検査方法の検討(VI)-かび臭物質¹の検査方法-
第55回全国水道研究発表会 (2004.5)

*1 横浜市水道局
*2 国立環境研究所
*3 仙台市水道局
*4 東京都水道局
*5 千葉県水道局
*6 大阪市水道局
*7 大阪府水道部
*8 広島市水道局
*9 福岡地区水道企業団

加藤信弥*1, 西村哲治, 高木博夫*2, 大石克則*3, 嶋田俊夫*4, 並木繁夫*5, 塩出貞光*6, 西本尚文*7, 嶋津治希*8, 中野淑雄*9, 安藤正典: 水質基準改正等に伴う検査方法の検討(VII)-フェノール類¹の検査方法-
第55回全国水道研究発表会 (2004.5)

*1 仙台市水道局
*2 国立環境研究所
*3 東京都水道局
*4 横浜市水道局
*5 千葉県水道局
*6 大阪市水道局
*7 大阪府水道部
*8 広島市水道局
*9 福岡地区水道企業団

西村哲治, 高木博夫*1, 加藤信弥*2, 大石克則*3, 嶋田俊夫*4, 並木繁夫*5, 塩出貞光*6, 西本尚文*7, 嶋津治希*8, 中野淑雄*9, 安藤正典: 水質基準改正等に伴う検査方法の検討(VIII)-農薬類¹の検査方法-
第55回全国水道研究発表会 (2004.5)

*1 国立環境研究所
*2 仙台市水道局
*3 東京都水道局
*4 横浜市水道局
*5 千葉県水道局
*6 大阪市水道局
*7 大阪府水道部
*8 広島市水道局
*9 福岡地区水道企業団

中野淑雄*1, 西村哲治, 高木博夫*2, 加藤信弥*3, 大石克則*4, 嶋田俊夫*5, 並木繁夫*6, 塩出貞光*7, 西本尚文*8, 嶋津治希*9, 安藤正典: 水質基準改正等に伴う検査方法の検討(IX)-水道用資機材等の浸出液¹の検査方法-
第55回全国水道研究発表会 (2004.5)

*1 福岡地区水道企業団
*2 国立環境研究所
*3 仙台市水道局
*4 東京都水道局
*5 横浜市水道局
*6 千葉県水道局

*7 大阪市水道局

*8 大阪府水道部

*9 広島市水道局

田原麻衣子, 久保田領志, 徳永裕司, 西村哲治: **有機リン系農薬におけるコリンエステラーゼ活性阻害の評価**
第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会 (2004. 9)

西村哲治, 久保田領志, 田原麻衣子, 徳永裕司, 安藤正典: **浄水処理場汚泥のエストロゲン様活性**
第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会 (2004. 9)

西村哲治: **ELISA法によるアフリカツメガエルのビデロジェニン検出**
第7回日本水環境学会シンポジウム (2004. 9)

田原麻衣子, 中島彩子*, 斉藤貢一*, 中澤裕之*, 西村哲治: **化学物質の光化学反応の解明に向けた光安定性評価法の開発**
第10回創薬工学シンポジウム (2004. 11)
*星薬科大学

田原麻衣子, 久保田領志, 徳永裕司, 西村哲治: **コリンエステラーゼ活性を指標とした有機リン系農薬の複合影響の検討**
フォーラム2004: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2004. 10)

Tahara, M., Nakajima, A. *, Kimura, J. *, Nishimura, T., Yoshimura, Y. * and Nakazawa, H. * : **Elucidation of photodynamic action for ketoprofen.**
The XIth International symposium on luminescence spectrometry-detection techniques in biomedical and environmental analysis. (2004. 9)
*星薬科大学

西村哲治, 久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司: **浄水処理工程におけるエストロゲン様活性**
第7回環境ホルモン学会 (2004. 12)

西村哲治, 綾野絵里, 久保田領志, 田原麻衣子, 安藤正典: **水道水と浄水におけるウレア系およびスルホニルウレア系8農薬の実態調査**
第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

渡辺奈保子*¹, 石橋弘志*¹, 岩崎裕子*¹, 平野将司*¹, 宮崎紘一*¹, 松村尚美*¹, 高尾雄二*², 西村哲治, 有菌幸司*¹: **ヒメダカ (*Oryzias latipes*) の繁殖に及ぼすエストロゲン様物質の複合影響**
第7回環境ホルモン学会 (2004. 12)
*¹熊本県立大学
*²長崎大学

Simazaki, D. *¹, Asami, M. *¹, Nishimura, T., Aizawa, T. *², Kunikane, S. *¹ and Magara, Y. *³ : **Occurrence of bromate in raw and finished water for drinking water supply in Japan**
第13回日韓環境シンポジウム (2004)

*¹ 国立保健医療科学院

*² 横浜市水道局

*³ 北海道大学

Tahara, M., Kubota, R., Nakazawa, H. *, Hirose, A., Ema, M., Tokunaga, H. and Nishimura, T. : **Evaluation of the additive toxic influence of organophosphorus pesticides.**
44th Annual Meeting and ToxExpo (2005. 3)
*星薬科大学

田原麻衣子, 久保田領志, 中澤裕之*, 徳永裕司, 西村哲治: **有機リン系農薬とそのオキソンの分析法及び複合有害影響評価法の確立**
日本薬学会第125年会 (2005. 3)
*星薬科大学

田原麻衣子, 久保田領志, 中澤裕之*, 徳永裕司, 西村哲治: **バイオアッセイによる水管理のための有機リン系農薬の総括影響評価**
第56回全国水道研究発表会 (2005. 5)
*星薬科大学

相澤貴子*¹, 西村哲治, 鎌田素之*², 浅見真理*³, 小阪浩司*³: **多地域における水道原水及び浄水中の農薬の検出状況**
第56回全国水道研究発表会 (2005. 5)
*¹ 横浜市水道局
*² 関東学院大学
*³ 国立保健医療科学院

金志勲*¹, 中野和典*², 宮川徹也*³, 秋葉道宏*⁴, 千葉信男*², 西村修*², 西村哲治, 安藤正典*⁵: **オゾン処理における同化性有機炭素とトリハロメタン生成能の解析**
第56回全国水道研究発表会 (2005. 5)
*¹ 東北大学大学院
*² 東北大学
*³ 阪神水道企業団
*⁴ 国立保健医療科学院
*⁵ 武蔵野大学

小森浩章*¹, 久保田領志, 辻祥江*¹, 寺田美穂*¹, 森士朗*², 岩田久人*³, 田辺信介*³, 能勢真人*¹: **組み換え近交系MXH/lprマウスを用いた環境化学物質感受性のゲノムの解析**
平成15年度21世紀COE沿岸環境科学研究拠点若手研究成果報告会 (2004. 4)
*¹ 愛媛大学医学部
*² 東北大学
*³ 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

井上英*¹, 阿草哲郎*¹, 久保田領志, 國頭恭*², Minh,

T.B.^{*1}, Monirith, I.^{*1}, Trang, P.T.K.^{*3}, Tana, T.S.^{*4}, Viet, P.H.^{*3}, 岩田久人^{*1}, 田辺信介^{*1}: **メコン河流域における微量元素汚染と住民の影響評価に関する研究**
平成15年度21世紀COE沿岸環境科学研究拠点若手研究成果報告会 (2004. 4)

^{*1} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

^{*2} 信州大学理学部

^{*3} Hanoi University of Science

^{*4} Social and Cultural Observation Unit (OBSES) of the Cabinet of the Council of Ministers, Cambodia

Kubota, R., Kunito, T.^{*1}, Fujihara, J.^{*2}, Tanabe, S.^{*2}, Yang, J.^{*3}, and Miyazaki, N.^{*3}: **Placental transfer of arsenic to fetus of Dall's porpoise (Phocoenoides dalli).**

4th International Conference on Marine Pollution and Ecotoxicology (2004. 6)

^{*1} 信州大学理学部

^{*2} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

^{*3} 東京大学海洋研究所

阿草哲郎^{*1}, 國頭恭^{*2}, 藤原純子^{*1}, 久保田領志, Minh, T.B.^{*1}, Trang, P.T.K.^{*3}, Subramaniam, A.^{*1}, 岩田久人^{*1}, Viet, P.H.^{*3}, 田辺信介^{*1}: **ベトナム・ハノイ市における地下水の微量元素汚染とその飲用による人への暴露**

第15回日本微量元素学会 (2004. 7)

^{*1} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

^{*2} 信州大学理学部

^{*3} 島根大学医学部

^{*4} Hanoi University of Science

久保田領志, 國頭恭^{*1}, 金恩英^{*2}, Minh, T.B.^{*3}, 岩田久人^{*3}, 三浦猛^{*4}, 田辺信介^{*3}, Trang, P.T.K.^{*5}, Viet, P.H.^{*5}: **ヒ素によるベトナム・ホン川流域の地下水汚染・ヒトおよび野生生物でみられる影響**

第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会 (2004. 9)

^{*1} 信州大学理学部

^{*2} 愛媛県立衛生環境研究所

^{*3} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

^{*4} 愛媛大学農学部

^{*5} Hanoi University of Science

高木梢^{*}, 久保田領志, 阿草哲郎^{*}, 阿南弥寿美^{*}, 田辺信介^{*}: **海亀類におけるヒ素の蓄積特性**

第15回ウミガメ会議 (2004. 11)

^{*} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

久保田領志: **カンボジアおよびベトナムにおける地下水のヒ素汚染とヒトへの影響**

第9回アジア地下水ヒ素汚染フォーラム (2004. 11)

Agusa, T.^{*1}, Kunito, T.^{*2}, Fujihara, J.^{*1}, Kubota, R., Minh, T.B.^{*1}, Trang, P.T.K.^{*3}, Iwata, H.^{*1}, Subramanian, A.^{*1}, Viet, P.H.^{*3}, Tanabe, S.^{*1}: **Human health threat by arsenic,**

manganese and barium contamination of groundwater in Vietnam

Fourth SETAC World Congress 25th Annual Meeting in North America (2004. 11)

^{*1} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

^{*2} 信州大学理学部

^{*3} Hanoi University of Science

榊原正幸^{*}, 高木梢^{*}, 井上雅裕^{*}, 久保田領志, 堀利栄^{*}, 佐野栄^{*}: **硫砒鉄鋼を含む変質安山岩のモエジマシダによるファイトレメディエーションに関する基礎実験**

第14回環境地質学シンポジウム (2004. 12)

^{*} 愛媛大学理学部

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司, 西村哲治: **LC-MS/MSを用いた水道原水中医薬品の実態把握**
第7回環境ホルモン学会 (2004. 12)

Iwata, H.^{*1}, Agusa, T.^{*1}, Inoue, S.^{*1}, Kubota, R., Minh, N.H.^{*1}, Minh, T.B.^{*1}, Tu, N.P.C.^{*2}, Kajiwara, N.^{*1}, Kunisue, T.^{*1}, Subramanian, A.^{*1}, Tanabe, S.^{*1}, Viet, P.H.^{*3}, Tuyen, B.C.^{*2}: **Contamination of trace elements in groundwater and persistent organochlorines in sediment from Mekong Delta, South Vietnam.**

International Symposium on the Development of Water Resource Management System in Mekong Watershed, Vietnam (2004. 12)

^{*1} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

^{*2} Nong Lam University

^{*3} Hanoi University of Science

Yamaguchi, S.^{*1}, Ito, A.^{*1}, Higashino, T.^{*1}, Miura, C.^{*1}, Agusa, T.^{*2}, Kubota, R., Iwata, H.^{*2}, Tanabe, S.^{*2}, Miura, T.^{*1}: **Influence of endocrine disruptors on reproduction of aquatic animals in Indochina.**

International Symposium on the Development of Water Resource Management System in Mekong Watershed, Vietnam (2004. 12)

^{*1} 愛媛大学農学部

^{*2} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

井上英^{*1}, 阿草哲郎^{*1}, 久保田領志, 國頭恭^{*2}, Minh, T.B.^{*1}, Chamnan, C.^{*3}, Trang, P.T.K.^{*4}, Tana, T.S.^{*5}, Viet, P.H.^{*4}, 岩田久人^{*1}, 田辺信介^{*1}: **メコン河下流域における地下水のヒ素汚染**

平成16年度21世紀COE沿岸環境科学研究拠点若手研究成果報告会 (2005. 3)

^{*1} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

^{*2} 信州大学理学部

^{*3} Department of Fisheries, Ministry of Agriculture, Forestry and fisheries, Cambodia

^{*4} Hanoi University of Science

^{*5} Social and Cultural Observation Unit (OBSES) of the Cabinet of the Council of Ministers, Cambodia

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司, 西村哲治: LC-MSを用いた水道原水中の20種農薬の実態調査

第39回水環境学会年会 (2005. 3)

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司, 西村哲治: LC-MSを用いた水道原水, 浄水中ウレア系, スルホニルウレア系, 有機リン系農薬の実態調査

第56回全国水道研究発表会 (2005. 5)

米谷民雄: 食品化学研究とその社会的・行政的背景
日本食品化学学会第11回学術大会 (2005. 4)

米谷民雄: 食品添加物ならびにアクリルアミドに関する食品衛生学的研究

第89回日本食品衛生学会学術講演会 (2005. 5)

五十嵐敦子, 松田りえ子, 佐々木久美子, 米谷民雄: マーケットバスケット方式による汚染物摂取量調査の試料調製法の変更

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

佐々木久美子: 残留農薬規制の動向と残留分析
東京コンファレンス2004 (2004. 9)

佐々木久美子: ポジティブリスト制における残留農薬の分析法

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

佐々木久美子: 残留農薬暫定基準に係わる試験法の開発について

第27回農薬残留分析研究会 (2004. 11)

佐々木久美子: 残留農薬のポジティブリスト制と分析法
第2回食品安全フォーラム (2004. 12)

根本 了, 佐々木久美子, 米谷民雄: SBSE-TD-GC/MS法による果実・野菜中残留農薬のスクリーニング分析

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

根本 了: 畜水産物中の残留農薬GC/MS一斉分析法の開発について

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

堤 智昭, 天倉吉章, 佐々木久美子, 米谷民雄: 魚油を使用した健康食品のダイオキシン汚染レベル

第13回環境化学討論会 (2004. 7)

石塚昌宏*, 堤 智昭, 佐々木久美子, 米谷民雄, 上田康信*: イムノエコDXN (ELISA法) による市販魚のダイオキシン検出法の検討

第13回環境化学討論会 (2004. 7)

*コスモ石油

Tsutsumi, T., Amakura, Y., Okuyama, A. *¹, Mizukami, H. *¹,

Tanioka, Y. *², Ueda, K. *², Sakata, K. *², Sasaki, K., Maitani, T.: Applicability of ELISA to screen for dioxin-like PCBs in retail fish

24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants & POPs (2004. 9)

*¹ EnBioTec Laboratories Co, Ltd.

*² Daiichi Fine Chemical Co, Ltd.

Hori, T. *, Tobiishi, K. *, Ashizuka, Y. *, Nakagawa, R. *, Iida, T. *, Tsutsumi, T., Sasaki, K.: Comparison of Accelerated Solvent Extraction and Standard Shaking Extraction for Determination of Dioxins in Foods

24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants & POPs (2004. 9)

* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

Amakura, Y., Patten, A. M. *, Davin, L. B. *, Lewis, N. G. *: Metabolic profiling and chemical markers in primitive tracheophytes and *Arabidopsis thaliana* and their evolutionary implications

228th ACS National Meeting (2004. 8)

*Institute of Biological Chemistry, Washington State University

天倉吉章, 佐々木久美子, 米谷民雄, Davin, L.B. *, Lewis, N.G. *: 原始植物中の二次代謝産物

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*Institute of Biological Chemistry, Washington State University

Miyahara, M., Kobayashi, Y. *¹, Mashimizu, T. *², Maitani, T.: Detection of Irradiated Foods Containing Sugars Using ESR Spectroscopy: A preliminary study 8

米国食品医薬品局第10回FDA Science Forum 2004 (2004. 5)

*¹ 日本原子力研究所

*² 日本電子

宮原 誠: 照射食品の検知法としてのESR測定

放射線利用促進協議会 (2004. 6)

宮原 誠, 戸佐道代*¹, 戎井良太郎*¹, 小林泰彦*², 米谷民雄: シクロブタン法による照射食品の検知 基礎的検討その2

第41回理工学における同位元素・放射線研究発表会 (2004. 7)

*¹ 日本食品分析センター

*² 日本原子力研究所

Miyahara, M., Maitani, T., Nagasawa, T. *¹, Masimizu, T. *², Kobayashi, Y. *³: Detection of Irradiated Unborned - meats and Seafood by ESR Method #10

The 118th Annual AOAC International Meeting and Exposition (2004. 9)

*¹ 北里大学

*² 日本電子

*3 日本原子力研究所

宮原 誠, 戸佐道代*¹, 戎井良太郎*¹, 小林泰彦*², 米谷民雄: 照射食品中のシクロブタノンの分析その3
日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 日本食品分析センター

*² 日本原子力研究所

近藤一成, 内田理一郎*, 徳武昌一*, 米谷民雄: プロシアニジンによる FcεRI 刺激 cofilin 脱リン酸化の阻害と肥満細胞の脱顆粒抑制
第27回日本分子生物学会年会 (2004.12)

*キッコーマン

近藤一成, 渡辺麻子, 岩永祐子, 阿部郁朗*, 田中秀弥*, 長岡(浜野)恵, 穂山 浩, 米谷民雄: LC/MS/MS を用いたキノコ中の変異原性ヒドラジン, agaritine の分析
日本薬学会第125年会 (2005.3)

*静岡県立大学

村山三徳, 坂井隆敏, 米谷民雄: 畜水産食品中のカンタキサンチンの分析法

日本食品衛生学会第89回学術講演会 (2005.5)

坂井隆敏, 村山三徳, 米谷民雄: 畜産食品中のラクトバミンの分析法

日本食品衛生学会第89回学術講演会 (2005.5)

穂山 浩: 試料DNAの前処理とマルチコピーを導入した plasmid の利用による定量法についておよびスタック品種トウモロコシの定量

食品総合研究所国際ワークショップ (2004.4)

穂山 浩, 若林 薫*¹, 渡邊敬浩, 菊地博之, 米谷民雄, 中出晋介*², 安井修二*², 千葉良子*¹, 日野明寛*³: 遺伝子組換えスタック品種トウモロコシの検知法について (第1報)

第87回日本食品衛生学会学術講演会 (2004.5)

*¹ 昭和薬科大学

*² (株)安井器械

*³ (独)食品総合研究所

穂山 浩, 佐藤雄嗣, 渡邊敬浩, 長岡(浜野)恵, 合田幸広, 米谷民雄, 菅沼大行*, 稲熊隆博*: ベータカロテン混餌投与による I 型アレルギー抑制作用について
日本食品化学会第10回学術大会 (2004.6)

*カゴメ総合研究所

荒川史博*¹, 小笠原健*¹, 村上隆之*¹, 小関良宏*², 高畑能久*³, 森松文毅*³, 穂山 浩, 米谷民雄: 食品中の特定原材料の分析について (2)

日本食品化学会第10回学術大会 (2004.6)

*¹ 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

*² 東京農工大学

*³ 日本ハム(株)

穂山 浩: 遺伝子組換え食品検査における外部精度管理調査研究

第9回免疫化学測定法研究会学術集会 (2004.6)

若林 薫*¹, 穂山 浩, 渡邊敬浩, 菊地博之, 米谷民雄, 中出晋介*², 安井修二*², 千葉良子*¹, 日野明寛*³: 遺伝子組換えスタック品種トウモロコシの検知法に関する検討

第9回免疫化学測定法研究会学術集会 (2004.6)

*¹ 昭和薬科大学

*² 安井器械(株)

*³ (独)食品総合研究所

Watanabe, Y.*¹, Aburatani, K.*¹, Mizumura, T.*¹, Muraoka, S.*¹, Honjoh, T.*¹, Akiyama, H., Matsuda, R., Maitani, T.: Novel ELISA System with high recovery for detecting food allergic substances

The 118th AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting & Exposition (2004.9)

* Morinaga Institute of Biological Science Co., Ltd.

Morishita, N.*¹, Toki, S.*¹, Kamiya, K.*¹, Matsumoto, T.*¹, Takahata, Y.*¹, Morimatsu, F.*¹, Akiyama, H., Matsuda, R., Watanabe, T., Maitani, T., Muraoka, S.*², Honjoh, T.*², Sato, H.*³: Development of the new ELISA kits using polyclonal antibodies to enable the detection of multiple antigens

The 118th AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting & Exposition (2004.9)

*¹ Nippon Meat Packers, Inc.

*² Morinaga Institute of Biological Science Co., Ltd.

*³ Japan Food Research Laboratories

Akiyama, H., Matsuda, R., Watanabe, T., Nagaoka, H. M., Sakata, K., Maitani, T., Honjoh, T.*¹, Muraoka, S.*¹, Takahata, Y.*², Morimatsu, F.*², Sato, H.*³: Collaborative Studies of the Two Types of ELISA Methods for Allergic Substances

The 118th AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting & Exposition (2004.9)

*¹ Morinaga Institute of Biological Science Co., Ltd.

*² Nippon Meat Packers, Inc.

*³ Japan Food Research Laboratories

Kato, H.*¹, Nakagawa, Y.*², Abe, N.*², Kodama, T.*³, Matsuoka, T.*³, Kuribara, H.*³, Futo, S.*⁴, Watanabe, T., Akiyama, H., Maitani, T., Hino, A.*³: Quantitation of Genetically Modified Maize and Soy by Competitive PCR

The 118th AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting & Exposition (2004.9)

*¹ Showa Sangyo Co., Ltd.

*² Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*³ National Food Research Institute

*⁴ FASMAC Co., Ltd.

Akiyama, H.: Japanese Legal Aspects of Food Allergens

and Ringtrial Validation

2004 AACCC/TIA Joint Meeting Symposium (2004. 9)

Akiyama, H. : JAPANESE FOOD ALLERGY LABELING SYSTEM AND TEST METHOD

The 17th Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology (JAACCT) (2004. 11)

Sakai, S.* , Akiyama, H., Maitani, T., Toida, T.* : Effects of Chondroitin Sulfate on Immune Response in Mice

US/JAPAN GLYCO 2004, Joint Meeting of The Society for Glycobiology and The Japanese Society of Carbohydrate Research (2004. 11)

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

穂山 浩 : 遺伝子組換え食品・アレルギー物質を含む食品について

日本食品衛生学会第88回学術講演会シンポジウム(2004. 11)

油谷賢一*, 渡邊由美子*, 水村 祐*, 渡邊恵理子*, 村岡嗣朗*, 本庄 勉*, 穂山 浩, 松田りえ子, 米谷民雄 : 高回収率を可能とした特定原材料測定キット(ELISA法)の確立とその評価

日本食品衛生学会第88回学術講演会(2004. 11)

*(株)森永生科学研究所

穂山 浩, 佐藤雄嗣, 渡邊敬浩, 長岡(浜野)恵, 吉岡靖雄, 庄司俊彦*1, 神田智正*1, 山田 潔*2, 戸塚 護*2, 合田幸広, 米谷民雄 : タイトル

日本免疫学会学術講演会(2004. 12)

*1 アサヒビール未来技術研究所

*2 東大院農生科・食シグナル(明乳)寄付講座

穂山 浩 : 食物アレルギーの抗原解析およびその低減化に関する研究

第5回食物アレルギー研究会(2005. 1)

若林 薫, 穂山 浩, 渡邊敬浩, 菊地博之, 坂田こずえ, 中出晋介*1, 安井修二*1, 千葉良子*2, 日野明寛*3, 米谷民雄 : 遺伝子組換えトウモロコシスタック品種の検知法の開発について

第125年会日本薬学会(2005. 3)

*1 安井器械(株)

*2 昭和薬科大学

*3(独)食品総合研究所

佐藤雄嗣, 穂山 浩, 赤羽根望美*1, 吉岡靖雄, 手島玲子, 澤田純一, 米谷民雄, 滝田聖親*1, 菅沼大行*2, 稲熊隆博*2 : 抗原経口感作誘導マウスにおけるカロテン経口摂取の食物アレルギー抑制作用

第125年会日本薬学会(2005. 3)

*1 東京農業大学

*2 カゴメ総合研究所

渡邊敬浩 : GM ジャガイモ定性, 定量分析法のコラボレーションスタディーおよび外部精度管理の概要
食品総合研究所国際ワークショップ(2004. 4)

中川由紀*1, 加藤 久*1, 阿部直哉*1, 布藤 聡*2, 松岡 猛*3, 栗原秀夫*3, 渡邊敬浩, 穂山 浩, 米谷民雄, 児玉貴志*4, 日野明寛*4 : Competitive PCR法を用いた遺伝子組換えダイズ・トウモロコシ定量法の検討

第87回日本食品衛生学会学術講演会(2004. 5)

*1(株)昭和産業

*2(株)ファスマック

*3(独)農林水産消費技術センター

*4(独)食品総合研究所

渡邊敬浩, 穂山 浩, 若林 薫*1, 菊地博之, 米谷民雄, 中出晋介*2, 安井修二*2, 千葉良子*1, 日野明寛*3 : 遺伝子組換えスタック品種トウモロコシの検知法について(第2報)

第10回日本食品化学学会学術大会(2004. 6)

*1 昭和薬科大学

*2(株)安井器械

*3(独)食品総合研究所

Watanabe, T., Akiyama, H., Kikuchi, H., Maitani, T., Kuribara, H.*1, Kodama, T.*1,*4, Mishima, T.*2, Futo, S.*3, Hino, A.*4 : Novel Qualitative Detection Methods of Genetically Modified Potatoes

The 118th AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting (2004. 9)

*1 Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*2 Japan Food Research Laboratories

*3 FASMAC Co., Ltd.

*4 National Food Research Institute

渡邊敬浩, 菊地博之, 荒川史博*1, 小笠原健*1, 峯岸恭孝*2, 栗原秀夫*3, 児玉貴志*3,*4, 古井 聡*4, 日野明寛*4, 穂山 浩, 米谷民雄 : 遺伝子組換え食品における加工影響についての基礎的検討I

第88回日本食品衛生学会学術講演会(2004. 11)

*1 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

*2(株)ニッポンジーン

*3(独)農林水産消費技術センター

*4(独)食品総合研究所

菊地博之, 渡邊敬浩, 荒川史博*1, 小笠原健*1, 峯岸恭孝*2, 栗原秀夫*3, 児玉貴志*3,*4, 古井 聡*4, 日野明寛*4, 穂山 浩, 米谷民雄 : 遺伝子組換え食品における加工影響についての基礎的検討II

第88回日本食品衛生学会学術講演会(2004. 11)

*1 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

*2(株)ニッポンジーン

*3(独)農林水産消費技術センター

*4(独)食品総合研究所

Watanabe, T. : Development of the detection methods for

GM potatoes and stack trait maize

International Workshop on Detection Methods for Genetically Modified Organisms (2004. 11)

渡邊敬浩, 菊地博之, 穂山 浩, 米谷民雄, 笠間菊子*¹, 松木容彦*¹, 日野明寛*²: 遺伝子組換えトウモロコシ (Mon810) 定量検査法の外部精度管理について

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

*¹(独)食品薬品安全センター 秦野研究所

*²(独)食品総合研究所

菊地博之, 渡邊敬浩, 時下祥子, 荒川史博*¹, 小笠原健*¹, 峯岸恭孝*², 栗原秀夫*³, 児玉貴志*^{3,4}, 古井聡*⁴, 日野明寛*⁴, 穂山 浩, 米谷民雄: 加工食品における GM 作物定量法の開発の試み

日本農芸化学会2005年度大会 (2005. 3)

*¹三栄源エフ・エフ・アイ(株)

*²(株)ニッポンジーン

*³(独)農林水産消費技術センター

*⁴(独)食品総合研究所

小口太一*¹, 大西真理*², 児玉貴志*^{1,3}, 古井 聡*¹, 松岡 猛*³, 峯岸恭孝*⁴, 渡邊敬浩, 穂山 浩, 米谷民雄, 栗原秀夫*³, 布藤 聡*², 日野明寛*¹: Multiplex PCRによるGMトウモロコシ8系統の同時検出法の開発

日本農芸化学会2005年度大会 (2005. 3)

*¹(独)食品総合研究所

*²(株)ファスマック

*³(独)農林水産消費技術センター

*⁴(株)ニッポンジーン

古井 聡*¹, 船木弘子*², 近川幸恵*³, 峯岸恭孝*², 松岡猛*⁴, 児玉貴志*^{1,4}, 栗原秀夫*⁴, 渡邊敬浩, 穂山浩, 米谷民雄, 日野明寛*¹: LAMP法によるGMトウモロコシCBH351系統の検知技術の開発

日本農芸化学会2005年度大会 (2005. 3)

*¹(独)食品総合研究所

*²(株)ニッポンジーン

*³(株)ファスマック

*⁴(独)農林水産消費技術センター

長岡(浜野)恵, 穂山 浩, 米谷民雄: トランスフェリンの糖鎖改変による金属結合能への影響

第14回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(2004. 6)

Nagaoka, M. H., Akiyama, H., Maitani, T.: Different binding affinity of aluminum for asialo-transferrin compared with sialo-transferrin studied by HPLC/high resolution ICP-MS

International Society for Trace Element Research in Humans (ISTERH) (2004. 11)

Nagaoka, M. H., Akiyama, H., Maitani, T.: Effects of modification of carbohydrate chain on the binding affinity of aluminium for human serum transferrin studied by

HPLC/high resolution-ICP-MS

Sixth Keele Meeting on Aluminium (2005. 2)

長岡(浜野)恵, 種池康仁*, 米谷民雄: 水素化物変換-コールドトラップ-原子吸光法によるヒ素の分別定量法の応用

第66回分析化学討論会 (2005. 5)

*島津製作所

鴨志田道子*¹, 貝瀬利一*¹, 花岡研一*², 長岡(浜野)恵, 米谷民雄, 北村裕司*³, 西村光正*³: 調理過程におけるヒジキ中ヒ素の減衰

第89回日本食品衛生学会学術講演会 (2005. 5)

*¹東京薬科大学

*²水産大学校

*³三重県ヒジキ協同組合

松田りえ子: ELISA法の精度の予測

免疫化学測定法研究会第6回学術シンポジウム(2004. 6)

北島昭人*, 田沢周作*, 初芝清徳*, 南沢孝夫*, 松田りえ子, 林 譲: 放射性医薬品分析におけるFUMI理論に基づいた分析値の信頼性評価

第48回日本放射化学会年会・放射化学討論会(2004. 10)

*第一ラジオアイソトープ

松田りえ子, 五十嵐敦子, 豊田正武*, 米谷民雄: トータルダイエット試料により推定した汚染物摂取量の推移

第88回日本食品衛生学会学術講演会 (2004. 11)

*実践女子大学

片倉啓雄*, 崔 東煥*, 仁宮一章*, 塩谷捨明*, 松田りえ子, 林 譲: 競合ELISA法のシミュレーションと精度の予測

化学工学会第70年会 (2005. 3)

*阪大院工

吉岡靖雄: 医薬価値に優れた機能性変異蛋白質の網羅的作製とそのDDSへの応用

第54回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2004. 10)

棚元憲一: 局方収載微生物試験法一薬事法改正のポイント 日本防菌防黴学会主催「GMPとバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム第20回記念大会 (2005. 3)

細渕和成*, 後藤 亮*, 関口正之*, 棚元憲一: Fe, Crを含む無機塩溶液に添加したエンドトキシンの回収

第32回防菌防黴学会 (2005. 5)

*東京都立産業技術研究所

四方田千佳子, 大西有希子, 棚元憲一, 五十嵐正次*¹, 大澤テイ子*², 荻野周三*³, 山下みよ子*⁴, 大和康博*⁵, 玉那覇康二*⁶: 平成15年度マーケットバスケット方式による安息香酸, ソルビン酸, プロピオン酸, パラオキシ安息香酸エステル, 亜硫酸, アナトー色素, タール色

素の摂取量調査

日本食品化学学会第10回学術大会 (2004.6)

*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 北九州市環境科学研究所

*6 沖縄県衛生環境研究所

四方田千佳子, 米川由布子*, 棚元憲一: **カラゲナンの酸分解と分子量評価**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*東京薬科大学生命科学部

久保田浩樹, 川崎洋子, 四方田千佳子, 棚元憲一: **食品中のTBHQ分析法の改良**

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004.11)

久保田浩樹, 大西有希子, 四方田千佳子, 棚元憲一: **食品中のサイクラミン酸確認試験法の検討**

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004.11)

秋山卓美, 新井隆浩, 吉松嘉代, 山崎壮, 棚元憲一: **アマチャ形質転換体を用いた甘味物質 phyllo dulcin 生合成酵素の同定と高生産の試み**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

杉本直樹, 植草義徳*, 佐藤恭子, 尹永淑*, 功刀 彰*, 山崎 壮, 棚元憲一: **クチナシ黄色素中の微量色素**

日本食品化学学会第11回学術大会 (2005.4)

*東京薬科大学生命科学部

多田敦子, 金 哲龍, 杉本直樹, 佐藤恭子, 山崎 壮, 棚元憲一: **天然ガムベースホホバロウの成分分析**

日本食品化学学会第11回学術大会 (2005.4)

多田敦子, 金 哲龍, 杉本直樹, 佐藤恭子, 山崎 壮, 棚元憲一: **LC/MS/MSを用いた既存添加物ウルシロウ中のグリセリンエステルの分析**

日本食品衛生学会第89回学術大会 (2005.5)

Kawamura, Y., Ohkado, Y., Mutsuga, M. and Tanamoto, K.: **Residual Chemicals in Recycled Polyethylene Terephthalate in Japan**

3rd International Symposium on Food Packaging: Ensuring the Safety, Quantity and Traceability of Foods (2004.11)

河村葉子, 小川裕子*¹, 西村哲治, 菊池 裕, 西川淳一*², 西原 力*², 棚元憲一: **食品用プラスチック及びゴム関連物質の酵母 Two-Hybrid 試験によるエストロゲン活性の検索**

環境ホルモン学会第7回研究発表会 (2004.12)

*¹ 星薬科大学

*² 大阪大学大学院薬学研究科

Kawamura, Y., Ogawa, Y.*¹, Nishimura, T., Kikuchi, Y., Nishikawa, J.*², Nishihara, T.*² and Tanamoto, K.: **Estrogenic Activities of Chemicals Related to Food Contact Plastics and Rubbers Tested by the Yeast Two-Hybrid Assay**

International Symposium the Environmental Risk of Endocrine Disrupter -Fruits of Research and Future Perspective- (2005.1)

*¹ Hoshi University

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

六鹿元雄, 和久井千世子, 河村葉子, 棚元憲一: **ポリ乳酸の衛生性に関する基礎的検討**

日本食品衛生学会第88回学術大会 (2004.11)

Mutsuga, M., Kawamura, Y., Tojima, T., Hara-Kudo, Y., Sugita-Konishi, Y., Takatori, K. and Tanamoto, K.: **Determination of Formaldehyde, Acetaldehyde and Oligomers in Polyethylene Terephthalate Products and Bottled Water**

3rd International Symposium on Food Packaging: Ensuring the Safety, Quantity and Traceability of Foods (2004.11)

六鹿元雄, 河村葉子, 棚元憲一: **ポリ乳酸の溶出試験における乳酸, ラクチドおよびオリゴマーの溶出**

日本食品化学学会第11回学術大会 (2005.4)

大門由佳, 六鹿元雄, 河村葉子, 田村悦臣*, 棚元憲一: **リサイクルPET中の金属類に関する研究**

日本食品衛生学会第88回学術大会 (2004.11)

*共立薬科大学

菅野慎二, 河村葉子, 六鹿元雄, 棚元憲一: **瓶詰食品のキャップシーリング中のエポキシ化植物油の分析**

日本食品衛生学会第89回学術大会 (2005.5)

岡田由美子, 牧野壮一*¹, 廣田雅光*², 奥谷晶子, 山本茂貴, 五十君静信: **リステリアの病原性に関する検討**

衛生微生物技術協議会第25回研究会 (2004.7)

*¹ 帯広畜産大

*² 日本冷凍食品検査協会

Okada, Y., Makino, S.-I.*¹, Okada, N.*², Yamamoto, S. and Igimi, S.: **Role of *Listeria monocytogenes* sigma factors in survival of high osmotic conditions.**

International Symposium on Problems of Listeriosis(2004.9)

*¹ Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine

*² School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University

Suzuki, H., Jeong, K.-I.*, Yamamoto, S. and Doi, K.*: **Regional Variations of Intraepithelial Leukocytes in the Murine Intestine.**

32th Mid-Atlantic Immunology Meeting (2004.5)

* Faculty of Agriculture, the University of Tokyo

Cebra, J. J.*¹, Bos, N. A.*², Boyko, N. V.*¹, Jiang, H.-Q.*¹, Kushnir, N.*¹, Suhr, C.*³, Suzuki, H., Thurnheer, M. C.*¹, Wu, G. D.*¹, Zuercher, A. W.*¹ : **Interactions of Members of the Gut Microbiota with Elements of the Host's General Immune System**

American Society for Microbiology Conference on Beneficial Microbes (2005. 4)

*¹ University of Pennsylvania

*² University of Groningen

*³ University of California

岡田由美子, 牧野壮一*¹, 岡田信彦*², 朝倉 宏, 山本茂貴, 五十君静信 : **Listeria monocytogenes の σ 因子の各種ストレス耐性における役割**

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*¹ 帯広畜産大学原虫病研究センター

*² 北里大学薬学部

岡田由美子, 牧野壮一*¹, 岡田信彦*², 朝倉 宏, 山本茂貴, 五十君静信 : **Listeria monocytogenes の σ 因子の食塩耐性における役割**

第78回日本細菌学会総会 (2005. 4)

*¹ 帯広畜産大学原虫病研究センター

*² 北里大学薬学部

朝倉 宏, 柳 忠湖, 鈴木荘介*¹, 春日文子, 山本茂貴, 熊谷 進*², 五十君静信 : **Providencia alcalifaciens 由来 LPS の病原性に及ぼす影響について**

第138回日本獣医学会学術集会 (2004. 9)

*¹ 神戸検疫所

*² 東京大学

朝倉 宏, 川本恵子*¹, 度会雅久*¹, 五十君静信, 塚本定三*², 山本茂貴, 牧野壮一*¹ : **モルヒネによる Listeria monocytogenes 及び Brucella abortus 感染に対する感受性変化についての検討**

第79回日本細菌学会学術総会 (2005. 4)

*¹ 帯広畜産大学

*² 大阪府立公衆衛生研究所

山本茂貴 : **欧米・諸外国における HACCP 手法の構築と考え方**

第31回防菌防黴学会学術総会 (2004. 5)

Shigeki Yamamoto : **BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy) inspection in Japan**

The International Seminar for the Inspection and Hygiene of Dairy Products (2004. 6)

Shigeki Yamamoto : **Meat inspection in Japan**

The International Seminar for the Inspection and Hygiene of Dairy Products (2004. 6)

伊藤嘉典 : **一地方における自家小麦粉中の DON と ELISA 第31回カビ毒研究連絡会 (2004. 8)**

伊藤嘉典, 服部一也*¹, 田中宏輝*², 小西良子 : **4地域における市販小麦粉および小麦粉含有製品の DON と NIV の汚染実態**

第56回マイコトキシン研究会学術講演会 (2004. 8)

*¹ 東京農業大学

*² 岐阜大学連合大学院

川崎 勝*¹, 大島赳夫*¹, 松木容彦*², 鈴木敏之*³, 山本茂貴, 伊藤嘉典, 町井研士 : **精度管理用具毒検査試料中の遊離脂肪酸の測定**

第88回日本食品衛生学会 (2004. 11)

*¹ 財食品薬品安全センター

*² (社)日本食品衛生協会

*³ (独)水産総合研究センター

斉藤 直*, 光崎研一*, 高木敬彦*, 町井研士 : **マウス購入時体重とその日内変動が, 麻痺性貝毒のマウス試験における致死時間に与える影響の基礎的研究**

第41回全国衛生化学技術者協議会年会 (2004. 11)

* 麻布大学獣医学部

Machii, K., Saito, N.*¹, Takagi, Y.*¹ and Kosaki, K.*¹ : **Within-day variations in response of the mouse bioassay for paralytic shellfish poisoning toxins**

Marine and freshwater toxins analysis-First joint symposium and AOAC task force meeting (2005. 4)

* 麻布大学獣医学部

Kasuga, F. : **Data needs for MRM and MRA-Contribution from and to industries**

The Malaysian Institute of Food Technology (2004. 4)

Kasuga, F., Potter, M.*¹ and Farber, J.*² : **Surveillance and trends in food borne diseases; international perspective The First ICMSF-China Food Safety International Conference (2004. 10)**

*¹ US FDA

*² Health Canada

春日文子 : **食品微生物規格基準の科学的背景**

第88回日本食品衛生学会シンポジウム (2004. 11)

春日文子 : **食品微生物規格基準設定の国際動向と食品製造への応用**

日本食品微生物学会第23回学術セミナー (2005. 2)

Kasuga, F. : **Recent progresses on microbiological risk assessment-related experiences in Japan and lessons learned**

Food Safety Conference: "Overview of Monitoring Programme" (2005. 4)

五十君静信, 奥谷晶子*, 岡田由美子, 山本茂貴: わが国におけるリステリアの健康被害

衛生微生物技術協議会第25回研究会 (2004. 7)

*国立感染症研究所

石井啓行*¹, 江川智哉*¹, 豊田有樹子*¹, 大田博昭*¹, 五十君静信, 水本直恵*², 馬場栄一郎*²: SEのFlhCフラグメント9kDa (Sep9) に対する抗Sep9抗体の運動阻害作用と増殖抑制作用

第138回日本獣医学会学術集会 (2004. 9)

*¹シーエーエフ ラボラトリーズ

*²大阪府立大学

Kajikawa, A., Asai, M., Satoh, E.*¹, Okutani, A.*², Okada, Y., Yamasaki, M., Yamamoto, S., Igimi, S.: Protective immunity against *Listeria monocytogenes* by recombinant *Lactobacillus casei* expressing listeriolysin O

XV International Symposium on Problems of Listeriosis (2004. 9)

*¹東京農業大学

*²国立感染症研究所

Kawamoto, K.*, Makino, S-I.*, Igimi, S., Takeshi, K.*: The first food-borne outbreak associated with *Listeria monocytogenes* in Japan.

XV International Symposium on Problems of Listeriosis (2004. 9)

*帯広畜産大学

Igimi, S., Kajikawa, A., Kim, T.W., Okutani, A.*¹, Satoh, E.*², Makino, S-I.*³: Development of *Listeria* vaccine using recombinant Lactic Acid Bacteria

XV International Symposium on Problems of Listeriosis (2004. 9)

*¹国立感染症研究所

*²東京農業大学

*³帯広畜産大学

Igimi, S., Okutani, A.*¹, Okada, Y., Yamasaki, M., Yamamoto, S., Makino, S.*², Maruyama, T.*³: Results of nationwide survey on listeriosis and the incidence of *Listeria* species in retail foods in Japan.

XV International Symposium on Problems of Listeriosis (2004. 9)

*¹国立感染症研究所

*²帯広畜産大学

*³日本食品衛生協会

山崎 学, 長谷部保彦*, 北村和之*, 矢内原千鶴子*, 山本茂貴, 五十君静信: *Campylobacter jejuni* 検出用抗体: 31 kDa タンパク質に対するモノクローナル抗体の検討

第25回日本食品微生物学会 (2004. 9)

* (株) 矢内原研究所

青山頭司*¹, 高橋千登勢*¹, 岡田由美子, 五十君静信, 山本茂貴, 丸山 務*²: 食品および臨床由来 *Listeria monocytogenes* のパルスフィールド電気泳動解析 一第2報一

第25回日本食品微生物学会 (2004. 9)

*¹雪印乳業食品衛生研究所

*²日本食品衛生協会

江川智哉*¹, 石井啓行*¹, 豊田有樹子*¹, 五十君静信, 馬場栄一郎*², 水本直恵*²: SE不活化ワクチン接種鶏由来の卵における抗SEべん毛抗体価の検討

第25回日本食品微生物学会 (2004. 9)

*¹(株)シーエーエフ ラボラトリーズ

*²大阪府立大学 農学部

Terai, S.*, Yamasaki, M., Igimi, S., Amano, F.*: Growth phase-dependent expression of a pathogenicity-related Sep22 protein, *Salmonella* Dps, in an environmental isolate *Salmonella* Enteritidis

第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

*大阪薬科大学

五十君静信, 梶川揚申, 浅井美里, 佐藤英一*: 乳酸菌を抗原運搬体とするワクチン

第13回腸内フローラシンポジウムー腸内フローラと感染免疫ー (2004. 10)

*東京農業大学

五十君静信: リステリアのリスクアセスメント

食の安全を確保するための微生物検査協議会 (2004. 10)

山崎 学, 天野富美夫*¹, 片山葉子*², 山本茂貴, 五十君静信: 食中毒起因菌 *Campylobacter jejuni* のcocoid化における酸素の影響

日本微生物生態学会第20回大会 (2004. 11)

*¹大阪薬科大学

*²東京農工大学農学部

五十君静信: 組換え乳酸菌を用いた感染症予防の試み

日本学術会議, 日本乳酸菌学会, 日本農芸化学会共催シンポジウム ー乳酸菌と健康ー乳酸菌を用いた健康増進・疾病予防の試み (2004. 12)

五十君静信: 国内外における食中毒の動向とその制御

日本防菌防黴学会 微生物制御システム研究会公開講演会 リステリア菌の汚染の動向と制御ー欧米での最新情報から検査・制御までー (2005. 1)

五十君静信: 組換え乳酸菌の機能とその応用

愛知免疫アレルギーを語る会 (2005. 2)

五十君静信: 国内外のリステリアによる食中毒の現状とその対策

チルド食品研究会 (2005. 3)

山崎 学, 天野富美夫*, 山本茂貴, 五十君静信:
Campylobacter jejuni の coccoid 化における酸素の影響
日本細菌学会総会 (2005. 4)

*大阪薬科大学薬学部

Terai, S. *, Yamasaki, M., Igimi, S., Amano, F. *: **Growth-dependent expression of a pathogenicity-related Salmonella Dps protein Sep22**

日本細菌学会総会 (2005. 4)

*大阪薬科大学

五十君静信: **食品媒介リステリア感染症の現状とその制御に向けて**

第89回日本食品衛生学会学術講演会シンポジウム 最近話題の食中毒・変敗原因菌 (2005. 5)

五十君静信: **組換え微生物の安全性を考える**

第9回腸内細菌学会特別講演 (2005. 5)

Takatori, K., Sakai, A. and Morozumi, S. *: **Recent cases of food spoilage by fungal contamination in Japan**
UJNR, Joint Panel on Toxic Microorganisms, 39th Joint Panel Meeting (2005. 11)

*東京都立衛生研究所

室井正志, 棚元憲一: **Lipid IVa のアンタゴニスト作用発現に必要なヒト MD-2 分子領域の探索**

第77回日本細菌学会総会 (2004. 4)

杉山圭一, 室井正志, 棚元憲一: **ヒトとマウスの誘導型 NO 合成酵素遺伝子のエンドトキシン応答性の解析**

第77回日本細菌学会総会 (2004. 4)

志水美文, 室井正志, 棚元憲一: **内毒素によるマクロファージの一酸化窒素産生を抑制する2種の外因性内分泌かく乱化学物質の作用機序**

第77回日本細菌学会総会 (2004. 4)

大西貴弘, 室井正志, 棚元憲一: **Toll-like receptor 4 の情報伝達における可溶性 MD-2 の性状解析**

第77回日本細菌学会総会 (2004. 4)

畑尾史彦, 室井正志, 棚元憲一: **Toll-like receptor 刺激による IRAK-1 および IRAK-4 の down regulation**

第77回日本細菌学会総会 (2004. 4)

畑尾史彦, 比企直樹*, 小川利久*, 三村芳和*, 上西紀夫*, 棚元憲一, 室井正志: **エンドトキシン活性に及ぼす Toll like receptor 刺激薬による cross tolerance の効果**

第104回日本外科学会定期学術集会 (2004. 4)

*東京大学

畑尾史彦, 室井正志, 比企直樹*, 上西紀夫*, 三村芳和*, 棚元憲一: **Toll-like receptor 刺激による IRAK-4 の down regulation**

第10回日本エンドトキシン研究会 (2004. 11)

*東京大学

Sugiyama K., Muroi M., Tanamoto K. : **Differential regulation of human and murine iNOS expression in response to lipopolysaccharide.**

8th Biennial Conference of the International Endotoxin Society (2004. 11)

Ohnishi T., Muroi M., Tanamoto K. : **Serum factor other than LBP is necessary for soluble MD-2 to gain its function as part of the LPS receptor.**

8th Biennial Conference of the International Endotoxin Society (2004. 11)

Muroi M., Tanamoto K. : **A region of human MD-2 required for the antagonistic activity of lipid IVa.**

8th Biennial Conference of the International Endotoxin Society (2004. 11)

Hatao F., Muroi M., Hiki N. *, Ogawa T. *, Mimura Y. *, Kaminishi M. *, Tanamoto K. : **Prolonged Toll-like receptor stimulation leads to down-regulation of IRAK-4 protein.**

8th Biennial Conference of the International Endotoxin Society (2004. 11)

*The University of Tokyo

宮原美知子, 秋山智絵, 竹内美夏: **腸管出血性大腸菌 O157 の増菌培養法再検討**

第25回日本食品微生物学会学術総会 (2004. 9)

宮原美知子, 竹内美夏, 秋山智絵: **TDH 産生腸炎ビブリオ検出の検討**

第25回日本食品微生物学会学術総会 (2004. 9)

宮原美知子: **-20°C 冷凍保存食品での病原細菌の生残性**

第78回日本細菌学会総会 (2005. 4)

宮原美知子, 竹内美夏, 秋山智絵: **食品からの病原細菌一斉増菌培養検出法**

第32回日本防菌防黴学会年次総会 (2005. 5)

松谷佐知子: **RNA ポリメラーゼ III のプロモーター配列に結合する TFIIIC サブユニットの生物種間での類似性とその進化**

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

工藤由起子: **腸管出血性大腸菌 O157 の発芽野菜における研究**

第25回日本食品微生物学会研究奨励賞受賞講演 (2004. 9)

工藤由起子, 高鳥浩介: **流通液卵の細菌学的解析と液卵に関連するサルモネラ食中毒について**

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

工藤由起子：海産物における腸炎ビブリオ汚染と制御
日本食品微生物学会学術セミナー (2004. 11)

Hara-Kudo, Y. and Sugita-Konishi, Y. : Antibacterial
action on pathogenic bacteria by green tea catechins
The 8th International Symposium on Green Tea (2005. 5)

高橋 肇, 岩出義人*¹, 小沼博隆*², 工藤由起子：
Real-Time PCR法を用いた *Vibrio parahaemolyticus* の定
量法の確立

第24回日本食品微生物学会 (2004. 9)

*¹ 三重県科学技術振興センター

*² 東海大学

大塚佳代子*, 柳川敬子*, 高鳥浩介, 工藤由起子：
LAMP法による液卵からのサルモネラ検出および分離菌
株の細菌学的解析

第24回日本食品微生物学会 (2004. 9)

* 埼玉県衛生研究所

大塚佳代子*¹, 田中成幸*², 柳川敬子*¹, 工藤由起子,
高鳥浩介：食品および牛枝肉の腸管出血性大腸菌 O157
検査における LAMP法の評価

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 埼玉県川口保健所

尾上洋一*¹, 工藤由起子, 中川 弘*², 高橋淳子*³, 高
鳥浩介：小規模液卵製造工程のモニタリングによる微生
物学の問題点とその改善について

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

*¹ 神奈川県衛生研究所

*² (財)東京顕微鏡院

*³ (財)食品薬品安全センター

古川一郎*, 尾上洋一*, 工藤由起子, 高鳥浩介：液卵
による製造および加工施設内汚染を想定した *Salmonella*
Enteritidis の生残性

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

* 神奈川県衛生研究所

高橋 肇, 宮坂次郎*¹, 工藤由起子, 熊谷 進*², 小沼
博隆*³：ToxR 遺伝子を標的とした Real-Time PCR法に
よる *Vibrio vulnificus* の定量法

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

*¹ 熊本県保健環境科学研究所

*² 東京大学大学院

*³ 東海大学

瀬川優子, 工藤由起子, 木村邦夫*：光触媒を用いたノ
リ加工廃水の浄化・再生に関する研究

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

* 産業技術総合研究所九州センター

杉山 明*¹, 矢野拓弥*¹, 中野陽子*¹, 赤地重宏*¹, 岩

出義人*¹, 山内昭則*¹, 巽 俊彰*¹, 伊藤英雄*², 工藤
由起子, 高鳥浩介：養鶏場, 食鳥処理場の施設及び鶏,
卵等の *Salmonella* sp. 汚染状況

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

*¹ 三重県科学技術振興センター

*² 三重県南勢家畜保健衛生所

酒井綾子, 田中宏輝, 小西良子, 花澤 良, 太田利子,
中原徳之, 関口将二, 押田絵美, 高鳥浩介, 吉川邦衛*¹,
一戸正勝*², 芳澤宅實*³：国産玄米の真菌調査と
Penicillium islandicum の検出について

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

*¹ 東京農業大学

*² 東京家政大学

*³ 香川大学

酒井綾子：形質転換促進物質によって発現が上昇する遺
伝子と低下する遺伝子

第63回日本癌学会学術総会 (2004. 9)

村松芳多子*¹, 花澤 良, 酒井綾子, 木内 幹*², 土橋
昇*¹, 高鳥浩介：薬剤に対するかびの馴化

日本防菌防霉学会第31回年次大会 (2004. 5)

*¹ 千葉県立衛生短期大学

*² 共立女子大学

菊池 裕, 掛谷知志, 酒井綾子, 松田治男*¹, 山崎 壮,
棚元憲一, 池田喜久子*², 山口直人*², 澤田純一, 高鳥
浩介：Expression of a splice variant of prion protein
during hypoxia in human glioblastoma cell line T98G

第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

*¹ 広島大学

*² 千葉大学

Yutaka Kikuchi, Tomoshi Kakeya, Ayako Sakai, Haruo
Matsuda*¹, Takeshi Yamazaki, Ken-ichi Tanamoto,
Kikuko Ikeda*², Naoto Yamaguchi*², Jun-ichi Sawada,
Kosuke Takatori：Expression of a splice variant of prion
protein during hypoxia in human glioblastoma cell line
T98G

International symposium of prion disease for food and
drug safety (2004. 10)

*¹ 広島大学

*² 千葉大学

Park B. J.*¹, Kim S. C.*², Lee D. H., Son H. J.*³, Takatori
K., Aihara M. and Park J.-C.*³：Computer-Assisted
Image Processing Techniques for Quantitative Analysis of
Cell Migrations on Extracellular Matrices (ECMs)

The 6th Asian Symposium on Biomedical Materials
(2004. 7)

*¹ 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

*² Rensselaer Polytechnic Institute, USA

*³ Yonsei University College of Medicine, Korea

Lee D. H., Han D.-W.*², Park B. J.*¹, Takatori K., Aihara M. and Park J.-C.*²: **Beta-Glucans that are Potential Candidates to Serve as BMP-7 Carriers**
The 6th Asian Symposium on Biomedical Materials (2004. 7)

*¹ 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

*² Yonsei University College of Medicine, Korea

Prapeuk Tangmunkhony*¹, Amnart Poapolathep*¹, 朴奉柱*², 相原真紀, 田中宏輝, 小西良子, 高鳥浩介, 熊谷進*³: **タイ豚飼料の真菌とその代謝物の細胞毒性評価**

第56回マイコトキシン研究会学術講演会 (2004. 8)

*¹ Kasesart University, Thailand

*² 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

*³ 東京大学大学院農学生命科学研究科

高橋淳子*^{1,2}, 村山志帆*¹, 小島幸一*¹, 栗原綱義*², 青木信道*², 大沢高温*², 菅原英治*², 高橋光秀*², 大曾根義一*², 佐久間豊夫*², 松本秀章*², 矢根五三美*², 鈴木茂雄*³, 相原真紀, 高鳥浩介: **特定建築物施設内における浮遊粉じん中の真菌および金属類について**

第32回建築物環境衛生管理全国大会 (2005. 1)

*¹ (財)食品薬品安全センター

*² 小田原地区ビル管理協議会

*³ 神奈川県小田原保健福祉事務所

池田耕一*, 柳 宇*, 鍵 直樹*, 高鳥浩介, 相原真紀: **空調システムにおける微生物汚染の対策 (その1) 抗菌フィルタによる微生物汚染の低減効果に関する検証**
第23回空気清浄とコンタミネーションコントロール研究大会 (2005. 4)

* 国立保健医療科学院

籤根ちあき, 田中辰明, 相原真紀, 高鳥浩介: **界面活性剤による真菌の胞子分散性**

日本防菌防黴学会第32回年次大会 (2005. 5)

*お茶の水女子大学大学院人間文化研究科

朴 鍾喆*¹, 李 美禧*¹, 韓 東旭*¹, 鶴澤正和*², 朴奉柱*³, 相原真紀, 高鳥浩介: **電流を利用したBrine溶液中のListeria殺菌**

日本防菌防黴学会第32回年次大会 (2005. 5)

*¹ Yonsei University College of Medicine, Korea

*² (株)アプライドサイエンス

*³ 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

李 憲俊*¹, 小菅旬子*², 相原真紀, 高鳥浩介: **石鹼の真菌の発育に対する影響**

日本防菌防黴学会第32回年次大会 (2005. 5)

*¹ 衛生微生物研究センター

*² 宮崎大学農学部

小西良子: **赤かび病に関わるマイコトキシンの毒性と小麦におけるDON汚染レベルの暫定基準について**

マイコトキシン研究会学術講演会 (2004. 8)

小西良子: **マイコトキシン分析法のコラボティブスタディーの有用性と実例**

かび毒研究連絡会 (2004. 8)

田中敏嗣*¹, 田端節子*², 中島正博*³, 桜井裕之*⁴, 中家陽子*⁵, 佐藤耕一*⁶, 木谷裕亮*⁷, 藤田和弘*⁸, 林さち子*⁸, 飯塚太由*⁹, 平川佳則*⁹, 望月直樹*¹⁰, 星野まり子*¹⁰, 佐藤吉朗*¹¹, 高橋尚美*¹¹, 小西良子: **リンゴ果汁中のパツリン分析法の複数機関による評価研究**

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

*¹ 神戸市環境保健研究所

*² 東京都立健康科学研究センター

*³ 名古屋市衛生研究所

*⁴ 横浜検疫所

*⁵ 神戸検疫所

*⁶ (独)消費技術センター

*⁷ (財)日本食品分析センター大阪支所

*⁸ (財)日本食品分析センター名古屋支所

*⁹ (財)食品環境検査協会

*¹⁰ アサヒビール(株)

*¹¹ 明治乳業(株)

中島正博*¹, 渡辺孝幸*², 法月廣子*², 水谷浩平*³, 望月直樹*³, 大須賀裕美*⁴, 藤田和弘*⁴, 田中敏嗣*⁵, 小西良子: **多機能カラムおよびイムノアフィニティーカラムを用いたオクラトキシンA分析法の複数機関による評価研究**
オクラトキシンA分析法の複数機関による評価研究

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004)

*¹ 名古屋市衛生研究所

*² (財)日本穀物検定協会

*³ アサヒビール(株)

*⁴ (財)日本食品分析センター名古屋支所

*⁵ 神戸市環境保健研究所

望月直樹*¹, 星野まり子*¹, 山下 博*¹, 小西良子, 中澤裕之*²: **リンゴ果汁中のパツリンのHPLC分析法に関する検討**

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

*¹ アサヒビール(株)

*² 星薬科大学

田中宏輝, 小西良子, 高鳥浩介, 田中敏嗣*, 杉浦義紹*: **LCMSによるトリコテセン同時分析法の検討**

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

* 神戸市環境保健研究所

Sugita-Konishi, Y., Tanaka, T*¹, Naoki Mochizuki, N*², and Takatori, K.: **Assessment of dietary intake of Patulin and collaborative study for establishment of official analysis method for Patulin**

UJNR meeting (2004. 11)

*¹ 神戸市環境保健研究所

*2 アサヒビール(株)

小西良子：カビ毒による人体被害

シンポジウム食の安全と科学 (2004. 11, 2005. 1)

小西良子：アフラトキシン—その発ガン性と汚染実態
マイコトキシン研究会学術講演会 (2005. 1)

Sugita-Konishi, Y., Kimura, K.*¹, Kobayashi, K., Tsunoda, M.*² and Suzuki, Y.*³ : **Effect of Tributyltin Chloride on Natural Immunodefence in the F1 Generation in Mice**
Annual meeting of Society of Toxicology (2005. 3)

*¹ 東京大学大学院

*² 北里大学医学部

*³ 麻布大学獣医学部

Tsunoda M.* , Kudo Y.* , Nakano, K.* , Konno, N.* , Sugita-Konishi, Y. and Aizawa, Y.* : **The effects of Tributyltin Chloride on Dopamine Metabolism in Brain Tissues of Female Mice after Subacute Oral Exposure**
Annual meeting of Society of Toxicology (2005. 3)

*北里大学医学部

Kobayashi, K.* , Itoh, K.* , Inoue, Y.* , Kudo, Y.* , Tsunoda, M.* , Satoh, T.* , Yashiro, C., Sugita-Konishi, Y. and Aizawa, Y.* : **The increase in Total IgE in Serum of Female mice after Intranasal Exposure of Carbon Black Particle with Pollen**

Annual meeting of Society of Toxicology (2005. 3)

*北里大学医学部

坂田穂行*, 小西良子, 好田 正*, 服部 誠*: **大豆タンパク質加水分解物の腸管感染症予防効果**

日本農芸化学会2005年度大会 (2005. 3)

*東農工大農・応生科

田村憲美津*, 中島耕平*, 服部一夫*, 好田 正*, 小西良子, 服部 誠 : **牛乳グリコマクロペプチドによる腸管感染症予防効果**

日本農芸化学会2005年度大会 (2005. 3)

*東農工大農・応生科

大村雅人*¹, 仲島権一*¹, 伊藤健一郎*¹, 福重優子*¹, 和田香代子*¹, 中森慶祐*¹, 岡田晋治*¹, 阿部啓子*², 小西良子, 渡辺寛人*¹ : **腸管上皮細胞が分泌するレクチン様タンパク質の解析**

日本農芸化学会2005年度大会 (2005. 3)

*¹ 明治大農・生命科

*² 東大院農生科

塚崎 匡*, 薩 秀夫*, 夏目やよい*, 小西良子, 清水 誠* : **トリブチルスズがヒト腸管上皮細胞バリアー機能に与える影響**

日本農芸化学会2005年度大会 (2005. 3)

*東大院・応生化

田村憲美津*, 中島耕平*, 服部一夫, 好田 正*, 小西良子, 服部 誠 : **牛乳グリコマクロペプチドによる食中毒予防効果**

第20回バイオハイブリッド研究会 (2005. 5)

*東大院・応生化

Konishi, Y. : **The current progress of risk assessment on mycotoxin in Japan**

Food safety conference "Overview of monitoring programme" (2005. 4)

奥田晴宏 : **改正薬事法に対応した製造販売承認申請書記載の方針**

インターフェックスジャパンセミナー (2004. 5)

奥田晴宏 : **品質に関するトピックの動向—Q8 : 製剤開発—**

第10回ICH即時報告会 (2004. 7)

奥田晴宏 : **製造法記載の品質保証への役割**

第2回医薬品品質フォーラム (2004. 9)

奥田晴宏 : **医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究**

日本PDA製薬学会第12回年会 (2004. 11)

奥田晴宏 : **Revised Pharmaceutical Affair Law and Pharmaceutical Development**

第3回医薬品品質フォーラム国際シンポジウム (2004. 11)

奥田晴宏 : **医薬品の承認申請書における製造方法等に係る記載事項と記載変更の考え方について**

第3回ISPE日本本部冬季大会 (2004. 12)

奥田晴宏 : **ICH Q8「製剤開発」の進展と国内対応**

日本PDA製薬学会技術教育委員会セミナー (2005. 2)

奥田晴宏 : **医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究**

第125年会日本薬学会 (2005. 3)

Fukuhara, K., Nakanishi, I.*^{1,2}, Kawamura, Y.*³, Kawashima, T.*⁴, Kanazawa, H.*⁴, Urano, S.*³, Ikota, N.*¹, Ishii, A., Kawasaki, N., Kawanishi, T., Ozawa, T.*¹, Okuda, H. : **Planar catechin analogues as a new type of synthetic flavonoids**

International Society of Cancer Prevention Symposium (ISCaP) symposium (2005. 5)

*¹ National Institute of Radiological Sciences

*² Osaka University, CREST

*³ Shibaura Institute of Technology

*⁴ Kyoritsu University of Pharmacy

鈴木孝禎*, 中川秀彦*, 加藤友香*, 長江 修*, 福原 潔, 宮田直樹* : **ニトロベンゼン構造を有する光誘起型**

NOドナーの創製

第3回次世代を担う有機化学シンポジウム (2005. 5)

*名古屋市立大学

福原 潔, 中西郁夫^{*1}, 今井耕平^{*2}, 川島知憲^{*3}, 袴田航, 増田 雄^{*4}, 奥 忠武^{*4}, 金澤秀子^{*3}, 浦野四郎^{*2}, 小澤俊彦^{*1}, 宮田直樹^{*5}, 伊古田暢夫^{*1}, 奥田晴宏: 天然フラボノイドの立体構造固定による抗酸化作用の増強

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1放射線医学総合研究所

*2芝浦工業大学

*3共立薬科大学

*4日本大学

*5名古屋市立大学

川村義彦*, 石井明子, 川崎ナナ, 浦野四郎*, 川西徹, 奥田晴宏, 福原 潔: 平面型カテキンの細胞増殖阻害作用

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*芝浦工業大学

加藤友香*, 鈴木孝禎*, 中川秀彦*, 福原 潔, 宮田直樹*: 光活性型NOドナーとしてのニトロベンゼン誘導体の合成と活性評価

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*名古屋市立大学

中西郁夫^{*1}, 川島知憲^{*2}, 大久保敬^{*3}, 福原 潔, 金澤秀子^{*2}, 奥田晴宏, 小澤俊彦^{*1}, 福住俊一^{*3}, 伊古田暢夫^{*1}: 塩基存在下におけるビタミンE類縁体のラジカル消去反応

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1放射線医学総合研究所

*2共立薬科大学

*3大阪大学

中西郁夫^{*1}, 川島知憲^{*2}, 薬丸晴子^{*1}, 福原 潔, 金澤秀子^{*2}, 奥田晴宏, 小澤俊彦^{*1}, 福住俊一^{*3}, 伊古田暢夫^{*1}: カテキンによるラジカル消去反応は水によって加速される

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1放射線医学総合研究所

*2共立薬科大学

*3大阪大学

中西郁夫^{*1}, 薬丸晴子^{*1}, 川島知憲^{*2}, 大久保敬^{*3}, 金澤秀子^{*2}, 福原 潔, 奥田晴宏, 小澤俊彦^{*1}, 福住俊一^{*3}, 伊古田暢夫^{*1}: 分子内にピリジン骨格を有するビタミンE誘導体の合成とラジカル消去活性

日本化学会第85春季年会 (2005. 3)

*1放射線医学総合研究所

*2共立薬科大学

*3大阪大学

中西郁夫^{*1}, 川島知憲^{*2}, 金澤秀子^{*2}, 福原 潔, 奥田

晴宏, 小澤俊彦^{*1}, 福住俊一^{*3}, 伊古田暢夫^{*1}: ビタミンE類縁体によるラジカル消去反応に対する塩基触媒作用

第16回ビタミンE研究会 (2005. 1)

*1放射線医学総合研究所

*2共立薬科大学

*3大阪大学

福原 潔, 中西郁夫^{*1}, 今井耕平^{*2}, 川村義彦^{*2}, 小原美紀^{*3}, 松村友博^{*3}, 川島知憲^{*4}, 金澤秀子^{*4}, 齋藤慎一^{*3}, 浦野四郎^{*2}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}, 奥田晴宏: 生活習慣病の予防および治療物質としての平面型カテキン誘導体の可能性

第19回日本フリーラジカル学会関東支部会 (2004. 12)

*1放射線医学総合研究所

*2芝浦工業大学

*3東京理科大学

*4共立薬科大学

中西郁夫^{*1}, 川島知憲^{*2}, 大久保敬^{*3}, 福原 潔, 金澤秀子^{*2}, 奥田晴宏, 小澤俊彦^{*1}, 福住俊一^{*3}, 伊古田暢夫^{*1}: 抗酸化剤のラジカル消去反応における塩基触媒作用

第19回日本フリーラジカル学会関東支部会 (2004. 12)

*1放射線医学総合研究所

*2共立薬科大学

*3大阪大学

福原 潔, 中西郁夫^{*1}, 大久保敬^{*2}, 飯塚優子^{*3}, 稲見圭子^{*3}, 望月正隆^{*3}, 福住俊一^{*2}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}, 奥田晴宏: フェノール性抗酸化剤のラジカル消去機構

第33回日本環境変異原学会 (2004. 11)

*1放射線医学総合研究所

*2共立薬科大学

*3大阪大学

世良暢之^{*1}, 福原 潔, 常磐 寛^{*2}, 内海英雄^{*3}, 佐々木茂貴^{*3}, 中西洋一^{*3}, 宮田直樹^{*4}, 嵯峨井勝^{*5}: 緑黄色野菜抽出物による8-OH-dGの抑制効果

第33回日本環境変異原学会 (2004. 11)

*1福岡県保健環境研究所

*2九州女子大学

*3九州大学

*4名古屋市立大学

*5青森県立保健大学

Nakanishi, I. ^{*1,*2}, Matsumoto, S. ^{*3}, Ohkubo, K. ^{*2}, Fukuhara, K., Okuda, H., Inami, K. ^{*4}, Mochizuki, M. ^{*4}, Itoh, S. ^{*5}, Fukuzumi, S. ^{*2}, Ikota, N. ^{*1}, and Ozawa, T. ^{*1}: ESR Study on Stable Magnesium Complexes of the Phenoxy Radicals Derived from a Vitamin E Model and Its Deuterated Derivatives

11th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM) (2004. 11)

- *¹ National Institute of Radiological Sciences
 *² Osaka University, CREST
 *³ Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
 *⁴ Kyoritsu University of Pharmacy
 *⁵ Osaka City University

Nakanishi, I. *^{1,2}, Kawashima, T. *³, Ohkubo, K. *², Kanazawa, H. *³, Okuda, H., Ozawa, T. *¹, Fukuzumi, S. *², Fukuhara, K. and Ikota, N. *¹ : **Solvent Effect on the Mechanism of Radical-Scavenging Reactions of a Vitamin E Analogue**

11th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM) (2004. 11)

- *¹ National Institute of Radiological Sciences
 *² Osaka University, CREST
 *³ Kyoritsu University of Pharmacy

Nakanishi, I. *^{1,2}, Ikota, N. *¹, Kawashima, T. *³, Yakumaru, H. *¹, Kanazawa, H. *³, Okuda, H., Anzai, K. *¹, Ozawa, T. *¹ and Fukuhara, K. : **Radical-Scavenging Activities of Lipophilic Planar Catechin Derivatives**

11th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM) (2004. 11)

- *¹ National Institute of Radiological Sciences
 *² Osaka University, CREST
 *³ Kyoritsu University of Pharmacy

福原 潔, 中西郁夫*¹, 小澤俊彦*¹, 伊古田暢夫*¹, 奥田晴宏, Sidney M. Hecht *² : **N-オキシド化合物からの活性酸素生成機構の解析**

第37回酸化反応討論会 (2004. 11)

- *¹ 放射線医学総合研究所
 *² ヴァージニア大学

中西郁夫*¹, 川島知憲*², 大久保敬*³, 葉丸晴子*¹, 金澤秀子*², 福原 潔, 奥田晴宏, 小澤俊彦*¹, 福住俊一*³, 伊古田暢夫*¹ : **フェノール性抗酸化剤の酸化反応に対する溶媒効果**

第37回酸化反応討論会 (2004. 11)

- *¹ 放射線医学総合研究所
 *² 共立薬科大学
 *³ 大阪大学

福原 潔, 中西郁夫*¹, 川島知憲*², 金澤秀子*², 小澤俊彦*¹, 伊古田暢夫*¹, 奥田晴宏 : **平面型カテキン誘導体の抗酸化能の解析**

第43回電子スピンスイエンズ学会年会 (2004. 11)

- *¹ 放射線医学総合研究所
 *² 共立薬科大学

中西郁夫*¹, 福原 潔, 松本茂信*², 川島知憲*³, 大久保敬*⁴, 稲見圭子*³, 金澤秀子*³, 望月正隆*³, 奥田晴宏, 福住俊一*⁴, 小澤俊彦*¹, 伊古田暢夫*¹ : **フェノール性抗酸化剤に由来するフェノキシラジカルの金属イオンによる安定化とキャラクタリゼーション**

第43回電子スピンスイエンズ学会年会 (2004. 11)

- *¹ 放射線医学総合研究所
 *² 東京都老人総合研究所
 *³ 共立薬科大学
 *⁴ 大阪大学

長江 修*, 加藤友香*, 鈴木孝禎*, 中川秀彦*, 宮田直樹*, 福原 潔 : **ニトロベンゼン構造を有する光誘起一酸化窒素発生剤の開発**

第30回反応と合成の進歩シンポジウム (2004. 10)

* 名古屋市立大学

川島知憲*¹, 中西郁夫*², 福原 潔, 大久保敬*³, 金澤秀子*¹, 奥田晴宏, 福住俊一*³, 小澤俊彦*², 伊古田暢夫*² : **ビタミンEモデルのラジカル消去反応機構に対する溶媒効果**

第43回電子スピンスイエンズ学会年会 (2004. 11)

- *¹ 放射線医学総合研究所
 *² 共立薬科大学
 *³ 大阪大学

福原 潔, 中西郁夫*¹, 袴田 航, 川島知憲*², 今井耕平*³, 金澤秀子*², 浦野四朗*³, 小澤俊彦*¹, 伊古田暢夫*¹, 奥田晴宏 : **がん予防を目的とした天然カテキンの誘導化**

第11回日本がん予防研究会 (2004. 7)

- *¹ 放射線医学総合研究所
 *² 共立薬科大学
 *³ 芝浦工業大学

Nakanishi, I. *^{1,2}, Fukuhara, K., Ohkubo, K. *², Kawashima, T. *³, Yakumaru, H. *¹, Kanazawa, H. *³, Okuda, H., Ozawa, T. *¹, Fukuzumi, S. *² and Ikota, N. *¹ : **Electron-Transfer Mechanism of Radical-Scavenging Reactions of Phenolic Antioxidants**

CREST International Symposium on Radical Ion Reactivity (ISRIR 2004). (2004. 6)

- *¹ National Institute of Radiological Sciences
 *² Osaka University, CREST
 *³ Kyoritsu University of Pharmacy

福原 潔, 中西郁夫*¹, 袴田 航, 川島知憲*², 今井耕平*³, 金澤秀子*², 浦野四朗*³, 小澤俊彦*¹, 宮田直樹*⁴, 伊古田暢夫*¹, 奥田晴宏 : **脂溶性平面型カテキン誘導体の合成と抗酸化能**

第26回日本フリーラジカル学会 (2004. 6)

- *¹ 放射線医学総合研究所
 *² 共立薬科大学
 *³ 大阪大学
 *⁴ 名古屋市立大学

福原 潔, 中西郁夫*¹, 小澤俊彦*¹, 伊古田暢夫*¹, 宮田直樹*², 奥田晴宏, Sydney M. Hecht *³ : **N-オキシドの化学一嫌気的条件下でのヒドロキシラジカルの生成とDNA切断活性一**

第26回日本フリーラジカル学会 (2004. 6)

*1 放射線医学総合研究所

*2 名古屋市立大学

*3 ヴァージニア大学

中西郁夫*1, 川島知憲*2, 宇都義浩*3, 大久保敬*4, 葉丸晴子*1, 田草川光子*1, 金澤秀子*2, 奥田晴宏, 福原潔, 小澤俊彦*1, 永沢秀子*3, 福住俊一*4, 堀均*3, 伊古田暢夫*1: アルテピリンCによるラジカル消去反応の速度論的解析

第26回日本フリーラジカル学会 (2004. 6)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 徳島大学

*4 大阪大学

中西郁夫*1, 川島知憲*2, 金澤秀子*2, 大久保敬*3, 福原 潔, 小澤俊彦*1, 福住俊一*3, 伊古田暢夫*1: 酸素および窒素ラジカルの安定性に及ぼす金属イオンの影響 第14回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(2004. 6)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 大阪大学

本澤 忍*1, 山本康弘*1, Peleg, S.*2, 平坂幸四郎*1, 藤島利江*1, 齋藤 望*1, 栗原正明, 岸本成史*1, 杉浦隆之*1, 和久敬蔵*1, 高山浩明*1, 橋高敦史*1: 活性型ビタミンD₃2 α 位への芳香環導入とくる病 II 型関連変異VDRに対する活性評価

日本ビタミン学会第56回大会 (2004. 5)

*1 帝京大学薬学部

*2 The University of Texas

Honzawa, S.*1, Yamamoto, Y.*1, Peleg, S.*2, Kurihara, M., Kittaka, A.*1: Syntheses of 1-Modified 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Analogues for Mutant Vitamin D Receptor Related Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets IUPAC ICOS-15 (2004. 8)

*1 帝京大学薬学部

*2 The University of Texas

Kurihara, M., Okuda, H., Oba, M.*1, Demizu, Y.*1, Tanaka, M.*1, Suemune, H.*1: Prediction of Helical Screw Sense of Oligopeptides Containing Chiral α , α -Disubstituted α -Amino Acids: Computational Study 28th European Peptide Symposium (2004. 9)

*九州大学薬学部

Demizu, Y.*1,*2, Tanaka, M.*2, Anan, K.*2, Yoshida, Y.*2, Doi, M.*3, Kurihara, M., Maruyama, T.*1, Suemune, H.*2: Design and Synthesis of Chiral Cyclic α , α -Disubstituted α -Amino Acids and Its Peptides 28th European Peptide Symposium (2004. 9)

*1 徳島文理大学香川薬学部

*2 九州大学薬学部

*3 大阪薬科大学

Tanaka, M.*1, Demizu, Y.*1, Doi, M.*2, Kurihara, M., Suemune, H.*1: Controlling the Helical Screw Sense of Oligopeptide by α -Amino Acid Side-chain Chirality 28th European Peptide Symposium (2004. 9)

*1 九州大学薬学部

*2 大阪薬科大学

阿南浩輔*1, 田中正一*1, 出水庸介*1, 末宗 洋*1, 栗原正明, 土井光暢*2: キラルな双環式 α , α -ジ置換アミノ酸の合成とそのペプチドのヘリカル二次構造 第30回反応と合成の進歩シンポジウム (2004. 10)

*1 九州大学薬学部

*2 大阪薬科大学

Kurihara, M., Sato, Y.; Hakamata, W., Okuda, H., Demizu, Y.*1, Anan, K.*1, Takano, Y.*1, Oba, M.*1, Doi, M.*2, Tanaka, M.*1, Suemune, H.*1: Computational Study on Conformation of Oligopeptides Controlled by Side Chain Chiralities of α -Amino Acids APIPS-JPS 2004 (2004. 10)

*1 九州大学薬学部

*2 大阪薬科大学

Tanaka, M.*1, Demizu, Y.*1,*2, Anan, K.*1, Kawabe, N.*1, Takano, Y.*1, Oba, M.*1, Maruyama, T.*2, Doi, M.*3, Kurihara, M., Suemune, H.*1: Relationship between α -Amino Acid Chiral Center and Helical Secondary Structure of Its Oligopeptides APIPS-JPS 2004 (2004. 10)

*1 九州大学薬学部

*2 徳島文理大学香川薬学部

*3 大阪薬科大学

藤島利江*1, 堤 龍司*1, 橋高敦史*1, 高山浩明*1, 栗原正明, Rochel, N.*2, Moras, D.*2: 2位にシクロアルカンを有する活性型ビタミンD誘導体の合成, 及びビタミンDレセプターへの結合様式解析

日本レチノイド研究会第15回学術集会 (2004. 11)

*1 帝京大学薬学部

*2 IGBMC

本澤 忍*, 栗原正明, 山本康弘*, 橋高敦史*: くる病関連変異ビタミンD受容体に対応しリガンドの設計と合成: seco-ステロイド骨格1位の化学修飾

第23回メディシナルケミストリーシンポジウム(2004. 11)

*帝京大学薬学部

栗原正明, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 齋藤 望*1, 本澤忍*1, 藤島利江*2, 橋高敦史*1: ビタミンDレセプターとリガンドの結合モデル

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1 帝京大学薬学部

*2 徳島文理大学香川薬学部

栗原正明, 袴田 航, 山内明日香, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 齋藤 望*¹, 本澤 忍*¹, 藤島利江*², 橋高敦史*¹:
核内レセプターの新規リガンドの設計と合成

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 帝京大学薬学部

*² 徳島文理大学香川薬学部

栗原正明, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 田中正一*¹, 出水庸介*¹, 土井光暢*², 末宗 洋*¹:**側鎖にキラル中心を持つオリゴペプチドのコンフォメーション予測**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 九州大学薬学部

*² 大阪薬科大学

本澤 忍*, 栗原正明, 橋高敦史*: **1位にヒドロキシメチル基を持つ活性型ビタミンD₃誘導体の合成と生理活性**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

* 帝京大学薬学部

本澤 忍*, 高橋尚志*, 栗原正明, 橋高敦史*: **立体選択的な1,4-付加を利用した1 α -methyl-2 α -hydroxypropyl-25-hydroxyvitamin D₃の合成**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

* 帝京大学薬学部

河辺直美*¹, 阿南浩輔*¹, 出水庸介*¹, 田中正一*¹, 土井光暢*², 栗原正明, 末宗 洋*¹: **官能基を有する環状 α,α -ジ置換アミノ酸の設計・合成とそのペプチド**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 九州大学薬学部

*² 大阪薬科大学

出水庸介*^{1,2}, 田中正一*¹, 土井光暢*³, 栗原正明, 丸山徳見*², 末宗 洋*¹: **光学活性 α,α -ジ置換アミノ酸によるヘリックスの方向性と構造安定化**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 九州大学薬学部

*² 徳島文理大学香川薬学部

*³ 大阪薬科大学

Namekata, I.*¹, Iida-Tanaka, N.*², Kurihara, M., Sato, Y., Yamakoshi, Y.*³, Tanaka, H.*¹, Shigenobu, K.*¹, Nakazawa, K.: **NMRと計算によるP2X受容体のATP結合部位の構造解析**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 東邦大学薬学部

*² 大妻女子大学

*³ University of California

Fujishima, T.*¹, Tsutsumi, R.*², Negishi, Y.*², Takayama, H.*², Kittaka, A.*², Kurihara, M.: **Novel 2,2-Functionalized Analogues of 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃: Synthesis, Biological Evaluation and their Possible Binding Modes to**

Vitamin D Receptor

2nd Symposium Vitamin D Analogs in Cancer Prevention and Therapy (2005.5)

*¹ 徳島文理大学香川薬学部

*² 帝京大学薬学部

栗原正明, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 田中正一*¹, 出水庸介*², 土井光暢*³, 末宗 洋*¹: **キラル α,α -ジ置換アミノ酸を含むオリゴペプチドのヘリカル構造の予測と設計**

日本コンピュータ化学会2005春季年会 (2005.5)

*¹ 九州大学薬学部

*² 徳島文理大学香川薬学部

*³ 大阪薬科大学

本澤 忍*¹, 高橋尚志*¹, 山下 純*¹, 齋藤 望*¹, 岸本成史*¹, 杉浦隆之*¹, 和久敬蔵*¹, 加藤茂明*², 栗原正明, 橋高敦史*¹: **アルキル置換活性型ビタミンD₃誘導体の合成と生物活性**

日本ビタミン学会第57回大会 (2005.5)

*¹ 帝京大学薬学部

*² 東京大学分子細胞生物学研究所

Hakamata, W., Muroi, M.*¹, Masuda, Y.*², Nishio, T.*², Oku, T.*², Takatsuki, A.*³, Okuda, H. and Kurihara, M.: **Substrate Specificity Profiling of Processing α -Glucosidase I and α -Glucosidase II Using Synthetic Probes**

15th International Conference on Organic Synthesis (2004.8)

*¹ 理化学研究所

*² 日本大学

*³ 法政大学

袴田 航, 増田 雄*, 西尾俊幸*, 奥 忠武*, 奥田晴宏, 栗原正明: **N-結合型糖鎖トリミング酵素阻害を標的とした抗ウイルス薬のハイスループットスクリーニングシステムのプローブ設計と合成**

第53回応用糖質科学大会 (2004.9)

* 日本大学

西尾俊幸*, 袴田 航, 小川真宏*, 河内 隆*, 奥 忠武*: **特殊・希少オリゴ糖合成用ツールとして有用なグリコシダーゼの探索と開発**

第12回糖質関連酵素化学シンポジウム (2004.9)

* 日本大学

袴田 航, 増田 雄*, 西尾俊幸*, 奥 忠武*, 奥田晴宏, 栗原正明: **基質特異性の違いを利用した小胞体グルコシダーゼの活性測定法の開発**

日本農芸化学会2005年度大会 (2005.3)

* 日本大学

増田 雄*, 袴田 航, 西尾俊幸*, 奥 忠武*, 奥田晴宏, 栗原正明: **合成基質を用いた小胞体マンノシダーゼの活性測定法の開発**

日本農芸化学会2005年度大会 (2005.3)

* 日本大学

増田 雄^{*1}, 袴田 航, 室井 誠^{*2}, 西尾俊幸^{*1}, 奥忠 武^{*1}, 奥田晴宏, 福原 潔: **Tamoxifen および 4-Hydroxy tamoxifen 誘導体合成法の開発とそれらの生物活性**

第125回日本薬学会 (2005. 3)

^{*1} 日本大学

^{*2} 理化学研究所

Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Komamura, K.^{*1}, Saito, H.^{*2}, Y. Goto, Y.^{*3}, H. Minami, H.^{*4}, N. Saijo, N.^{*4}, Kamatani, N.^{*5}, Ozawa, S. and Sawada, J.: **SNPs in CYP3A4 and CYP3A5 are in strong linkage disequilibrium in Japanese population.**

8th International Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics (2004. 8)

^{*1} 国立循環器病センター

^{*2} 国立成育医療センター

^{*3} 国立精神・神経センター

^{*4} 国立がんセンター

^{*5} 東京女子医科大学

斎藤嘉朗, 佐伯真弓, 神野透人, 田中(香川)聡子, 大野彰子, 上野和行^{*1}, 鎌谷直之^{*2}, 鎌倉史郎^{*3}, 駒村和雄^{*3}, 北風政史^{*3}, 小澤正吾, 澤田純一: **日本人における UGT2B4 および UGT2B7 の遺伝子多型とハプロタイプ頻度**

第19回日本薬物動態学会年会 (2004. 11)

^{*1} 新潟薬科大学

^{*2} 東京女子医科大学

^{*3} 国立循環器病センター

金秀良, 杉山永見子, 斎藤嘉朗, 小澤正吾, 米森勸^{*}, 上野秀樹^{*}, 奥坂拓志^{*}, 山本昇^{*}, 池田公史^{*}, 吉田輝彦^{*}, 石井浩^{*}, 古瀬純司^{*}, 西條長宏^{*}, 鹿庭なほ子, 澤田純一: **ヒトシチジンデアミナーゼをコードする CDA 遺伝子の遺伝子多型**

第19回日本薬物動態学会年会 (2004. 11)

^{*} 国立がんセンター

福島(上坂)浩美, 前川京子, 比知屋寛之, 小澤正吾, 駒村和雄^{*1}, 上野和行^{*2}, 柴川雅彦^{*1}, 鎌倉史郎^{*1}, 北風政史^{*1}, 友池仁暢^{*1}, 斎藤嘉朗, 澤田純一: **ヒト有機カチオントランスポーター hOCT2 の新規一塩基多型**

第19回日本薬物動態学会年会 (2004. 11)

^{*1} 国立循環器病センター

^{*2} 新潟薬科大学

Maekawa, K., Saito, Y., Ozawa, S., Kawamoto, M.^{*1}, Komamura, K.^{*2}, Shimizu, W.^{*2}, Kamakura, S.^{*2}, Kamatani, N.^{*1}, Kitakaze, M.^{*2} and Sawada, J.: **Sequence Diversity and Haplotype Structure in the Human Cardiac Sodium Channel Subunit Gene (SCN5A) in Japanese Arrhythmic Patients and Healthy Volunteers**

8th International Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics (2004. 8)

^{*1} 東京女子医科大学

^{*2} 国立循環器病センター

前川京子, 井戸田昌也, 比知屋寛之, 小澤正吾, 駒村和雄^{*1}, 鎌倉史郎^{*1}, 北風政史^{*1}, 友池仁暢^{*1}, 上野和行^{*2}, 斎藤嘉朗, 澤田純一: **ヒト有機カチオントランスポーター hOCT1 の新規一塩基多型**

第19回日本薬物動態学会年会 (2004. 11)

^{*1} 国立循環器病センター

^{*2} 新潟薬科大学

Nakamura, R., Sato, Y.^{*1}, Takagi, K., Sasaki, N.^{*1}, Sawada, J., Kitani, S.^{*2} and Teshima, R.: **Canine Mastocytoma CM-MC cells Bind Human IgG in a High-affinity Manner**

12th International Congress of Immunology (2004. 7)

^{*1} 東京大学

^{*2} 東京海洋大学

Nakamura, R., Sato, Y.^{*1}, Takagi, K., Sasaki, N.^{*1}, Sawada, J., Kitani, S.^{*2} and Teshima, R.: **High-affinity binding of human IgG to Fcγ receptors on the canine mastocytoma CM-MC cells**

第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

^{*1} 東京大学

^{*2} 東京海洋大学

中村亮介, 奥貫晴代, 手島玲子, 澤田純一: **マスト細胞における dibutylphthalate および抗原刺激による Egr-1 の発現誘導**

第125回日本薬学会年会 (2005. 3)

中島治, 蜂須賀暁子, 奥貫晴代, 高木加代子, 山崎壮, 手島玲子, 澤田純一: **放射性組換え抗体の脳内送達法の検討**

第41回理工学における同位元素・放射線研究発表会 (2004. 7)

高木加代子, 手島玲子, 奥貫晴代, 蜂須賀暁子, 澤田純一, 大沢基保^{*1}, 吉田貴彦^{*2}: **3歳児血清中 TARC 濃度とアレルギー性疾患の関連性に関する検討**

第125回日本薬学会年会 (2005. 3)

^{*1} 帝京大学

^{*2} 旭川医科大学

Takagi, K., Teshima, R. and Sawada, J.: **Epitope analysis of Japanese cedar pollen allergen Cry j 1**

第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

新藤智子^{*}, 金澤由基子^{*}, 斎藤義明^{*}, 白見憲司^{*}, 古谷真美^{*}, 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(3)**

第11回免疫毒性学会学術大会 (2004. 9)

^{*} 食品薬品安全センター

手島玲子, 高木加代子, 奥貫晴代, 中村亮介, 蜂須賀暁子, 澤田純一, 小島幸一^{*1}, 大沢基保^{*2}, 吉田貴彦^{*3}: **3才児の食物並びに吸入アレルゲン特異的IgE抗体の実態調査**
第11回免疫毒性学会学術大会 (2004. 9)

^{*1} 食品薬品安全センター

^{*2} 帝京大学薬学部

^{*3} 旭川医科大学

手島玲子, 奥貫晴代, 澤田純一: **W/W^vマウスにおけるCpG ODN-OVA経口感作による影響について**
第54回日本アレルギー学会総会 (2004. 11)

奥貫晴代, 手島玲子, 佐藤雄嗣, 穂山浩, 米谷民雄, 澤田純一: **The effect of reconstitution with bone marrow cells on oral sensitization of W/W^v mice with ovalbumin**
第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

奥貫晴代, 手島玲子, 佐藤雄嗣, 穂山浩, 米谷民雄, 澤田純一: **BALB/cマウスにおけるCpG-ODN-OVA経鼻投与の効果**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

手島玲子, 佐藤義隆^{*1}, 中村亮介, 高木加代子, 佐々木信雄^{*2}, 澤田純一, 木谷誠一^{*3}: **高親和性IgG受容体を介したマスト細胞脱顆粒反応**

第8回日本ヒスタミン研究会 (2004. 12)

^{*1} 東京大学医学部

^{*2} 東京大学農学部

^{*3} 東京海洋大学

手島玲子, 天野 富美夫^{*1}, 田中 康仁^{*2}, 澤田 純一: **肥満細胞への各種不飽和脂肪酸の脱顆粒, カルシウム応答について**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

^{*1} 大阪薬大

^{*2} 国立感染研

朝川 直行*, 手島 玲子, 美宅 成樹*: **アレルゲンタンパク質予測に向けたアミノ酸配列断片の組み合わせ解析**

日本生物物理学会第42年会 (2004. 12)

*名古屋大学工学部

Teshima R.: **In vitro digestive stability evaluation**
10th International Congress of Toxicology (2004. 7)

Teshima R.: **Improvement of ELISA method for antigen-specific IgE in human sera**
ILSI-HESI International Bioinformatics Workshop (2005. 2)

井上和秀, 津田 誠, 小泉修一: **神経因性疼痛におけるATP受容体の生理機能: ミクログリアの関与**

第81回日本生理学会大会 (2004. 6)

井上和秀, 津田 誠: **痛覚シグナル伝達におけるATPの機能: ミクログリアの関与**

第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)

津田 誠, 長谷川茂雄, 井上和秀: **神経因性疼痛モデルの脊髄後角におけるグリア細胞の活性化様式**

第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)

国房恵巳子, 津田 誠, 多田 薫, 小泉修一, 井上和秀: **フィブロネクチンのミクログリアP2X₄受容体発現制御と疼痛に対する役割**

第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)

戸崎秀俊, 最上(重本)由香里, 小泉修一, 津田 誠, 井上和秀: **レチノイン酸による初代培養ミクログリアのP2X₄受容体発現増強**

第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)

最上(重本)由香里, 小泉修一, 多田 薫, 津田 誠, 井上和秀: **ラットミクログリア細胞に発現するP2Y₆受容体の生理的役割**

第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)

Suzuki, K.: **The roles of cofilin/LIM-kinase in leukocyte chemotaxis**

12th International Conference on Second Messengers and Phosphoproteins (2004. 8)

Hirayama, A., Otani, S.*¹, Adachi, R., Kasahara, T.*¹, Mizuno, K.*² and Suzuki, K.: **Studies on the roles of cofilin in chemotaxis of leukocytes**

第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

^{*1} 共立薬科大学

^{*2} 東北大学

Suzuki, K., Adachi, R., Hirayama, A.*, Watanabe, H.*, Watanabe, Y.*, Otani, S.* and Kasahara, T.*: **Indirubin enhances neutrophilic differentiation of HL-60 cells**

第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

*共立薬科大学

Adachi, R., Kusui, K., Sasaki, H., Matsui, S.*¹, Yamamoto, K.*², Yamaguchi, T., Kasahara, T.*¹ and Suzuki, K.: **Ribosomal protein S18 identified as a cofilin-binding protein by using phage display library**

第77回日本生化学会大会 (2004. 10)

^{*1} 共立薬科大学

^{*2} 東京大学大学院新領域創成科学研究科

鈴木和博, 安達玲子, 平山明子*, 渡辺秀実*, 大谷早紀*, 渡邊裕佳*, 笠原 忠*: **インディルビンはHL-60細胞の好中球様分化を促進する**

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*共立薬科大学

安達玲子, 鈴木和博: **食細胞の活性化におけるSrcファミリーチロシンキナーゼの役割について**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

為広紀正, 佐藤陽治, 浅川義範^{*1}, 橋本敏弘^{*1}, 横山信治^{*2}, 首藤紘一, 大野泰雄, 井上和秀, 最上(西巻)知子: **Apo-I**を介したコレステロール排出を促進する新規**LXR**アゴニスト

第77回日本生化学会大会 (2004.10)

^{*1} 徳島文理大学薬学部

^{*2} 名古屋市立大学大学院医学研究科

河原陽介, 宇根瑞穂^{*1}, 為広紀正, 吉田武美^{*2}, 井上和秀, 最上(西巻)知子: **コイ食中毒原因物質5 α -cyprinol**は**FXR**の**アンタゴニスト**である

第77回日本生化学会大会 (2004.10)

^{*1} 広島国際大学薬学部

^{*2} 昭和大学薬学部

為広紀正, 佐藤陽治, 浅川義範^{*}, 橋本敏弘^{*}, 大野泰雄, 井上和秀, 最上(西巻)知子: **LXR**選択的アゴニスト**Riccardin C**の作用機構の解析

日本薬学会第125年会 (2005.3)

^{*} 徳島文理大学薬学部

河原陽介, 宇根瑞穂^{*1}, 吉田武美^{*2}, 為広紀正, 井上和秀, 大野泰雄, 最上(西巻)知子: **コイ食中毒原因物質5 α -cyprinol**は**FXR**アンタゴニストである

日本薬学会第125年会 (2005.3)

^{*1} 広島国際大学薬学部

^{*2} 昭和大学薬学部

Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Kaniwa, N., Sawada, J., Minami, H. ^{*}, Ohtsu, A. ^{*}, Shirao, K. ^{*}, Yoshida, T. ^{*} and Saijo, N. ^{*}: **UGT1A1** haplotype related to reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese cancer patients

7th International ISSX Meeting (2004.8)

^{*} 国立がんセンター

佐井君江, 福島(上坂)浩実, 小澤正吾, 川本 学^{*1}, 鎌谷直之^{*1}, 駒村和雄^{*2}, 北風政史^{*2}, 鎌倉史郎^{*2}, 白尾国昭^{*3}, 吉田輝彦^{*3}, 南 博信^{*3}, 大津 敦^{*3}, 西條長宏^{*3}, 斎藤嘉朗, 澤田純一: **日本人におけるヒトアルルハイドロカーボン受容体の遺伝子多型の同定**

第19回日本薬物動態学会 (2004.11)

^{*1} 東京女子医科大学

^{*2} 国立循環器病センター

^{*3} 国立がんセンター

森川 馨, 町田光陽^{*}, 田中知子, 田崎武信^{*}: **医薬品の有効性・安全性評価におけるベイズ推定の有用性と重要性**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

^{*} 塩野義製薬

天野博夫, 岸本聡子, 高橋 薫, 黒田伸子, 大塚 文,

山本美智子, 森川 馨: **海外における医薬品安全性に関する最近の動向**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

大塚 文, 黒田伸子, 高橋 薫, 天野博夫, 山本美智子, 森川 馨: **国内で多発したレフルノミドの有害事象(間質性肺炎)について**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

山本美智子, 森川 馨: **医薬品の情報を読み解く「副作用情報を捉え, 伝えていくために」**

第7回日本医薬品情報学会総会・学術大会 (2004.6)

山本美智子, 森川 馨: **医薬品情報のさらなる活用を考える-方法論から実践まで-「医薬品の情報をどう活用するか」**

第14回日本医療薬学会年会 (2004.10)

山本美智子, 森川 馨: **医薬品情報は誰のためにあるのか -専門情報とその伝え方- 「“Shared Decision Making” に向けての医薬品情報」**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

田坂定智^{*1}, 石坂彰敏^{*1}, 仲村秀俊^{*2}, 森川 馨: **AHRQ**エビデンスレポートに見る**COPD**急性増悪の管理-日本呼吸器学会第45回 (2005.4)

^{*1} 日本ベーリンガーインゲルハイム

^{*2} 慶應義塾大学医学部呼吸器内科

竹村玲子^{*1}, 田崎武信^{*2}, 森川 馨: **女性と冠動脈疾患-リスク因子と予防に関するシステマティックレビュー**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

^{*1} 沖中記念成人病研究所

^{*2} 塩野義製薬

小川利明^{*}, 土屋 裕^{*}, 小枝正暢^{*}, 森川 馨: **心房細動患者の初期治療の検討-我が国の抗不整脈薬ガイドラインを踏まえた考察-**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

^{*} エーザイ

松村智恵子^{*1}, 土屋佳英^{*1}, 田崎武信^{*1}, 大崎能伸^{*2}, 森川 馨: **慢性喘息のコントロールについてのエビデンスの検討**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

^{*1} 塩野義製薬

^{*2} 旭川医科大学医学部

長尾康治^{*}, 野江克英^{*}, 林 武史^{*}, 奥村 一^{*}, 森川 馨: **早産管理において使用されている治療薬剤の安全性及び有効性に関するエビデンスの調査・検討**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

^{*} 帝国臓器製薬

岡本 厚^{*}, 佐藤 昇^{*}, 森川 馨: **癌性貧血または癌**

化学療法等により発現した貧血に対するエポエチン治療のエビデンス

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*シミック

土屋佳英*, 松村智恵子*, 田崎武信*, 森川 馨: 抗うつ薬を用いた「うつ病性障害」の治療に関するエビデンスの調査・検討

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*塩野義製薬

嶋本公司*, 片田 淳*, 平河 威*, 森川 馨: 心不全と左室収縮不全の薬物療法: 女性, 黒人, 糖尿病患者におけるアンジオテンシン変換酵素阻害剤と β 遮断薬

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*ファイザー

本田重夫*, 喜多義隆*, 磯野一智*, 柏瀬芳昭*, 森川 馨: 固形製剤工場におけるクリーンルームの扉開閉の動特性と浮遊粒子の移送

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*朝日工業社

杉沢圭一*, 佐護 毅*, 金子 敬*, 船井一也*, 森川 馨: 原薬ロット間差による懸濁液の粘度変動機構およびその変動要因の検討

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*グラクソ・スミスクライン

大野育正*^{1,2}, 長谷川晋*¹, 伊藤敦俊*¹, 濱浦健司*¹, 脇山尚樹*¹, 草井 章*¹, 森部久仁一*², 山本恵司*², 森川 馨: 湿式高速攪拌造粒及び乾式造粒工程における製造パラメーターが顆粒物性・錠剤物性に及ぼす影響

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 三共

*² 千葉大院薬

丁野武志*, 梅田雅之*, 杉本信也*, 森川 馨: 防湿性を考慮したPTP包装条件の最適化に関する研究

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*参天

吉田達守*, 上本好文*, 谷野忠嗣*, 森川 馨: 流動層造粒工程のスケールアップと製造標準の設定

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*塩野義

本間大章*¹, 生田弘史*¹, 伊藤修正*¹, 竹沢正広*², 森川 馨: 流動層造粒のスケールアップに関わる装置の形状因子の影響と試作機の装置設計

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 大正製薬

*² パウレック

清水幸祐*, 今井 淳*, 山原 弘*, 吉野廣祐*, 森川

馨: 半直打製剤の製造方法とその造粒物性が製剤品質におよぼす影響

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*田辺製薬

渡邊悦史*, 吉川末廣*, 中上博秋*, 森川 馨: 難溶性薬物を高濃度含有する錠剤の原薬物性と製造処方, 製法が溶出性に与える影響の評価

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*第一製薬

太田智明*, 山村尚弘*, 平 敏成*, 酒井康行*, 森川 馨: 外部滑沢打錠製法のバリデーション方法と主薬安定性に及ぼす影響の検討

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*中外製薬

野口直志*, 佐藤泰紀*, 大窪教道*, 坂田純一*, 森川 馨: 混合工程における滑沢剤と顆粒特性が製剤品質に及ぼす影響

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*帝国臓器製薬

西尾富和*, 中村 徹*, 田中知子, 森川 馨: 有効期間設定における安定性試験データの共分散分析による検定

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*ノバルティスファーマ

長門琢也*, 夏山 晋*, 高嶋武志*, 森川 馨: 溶出制御コーティング操作における薬物核粒子物性の溶出特性への影響

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*パウレック

本田昌徳*, 鈴木倫典*, 菊田弘和*, 播磨 武*, Steve Hammond*, Broad Neville*, Martin Warman*, Randall Schadt*, 檜山行雄, 森川 馨: 固形製剤における Process Analytical Technology を利用した品質保証

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*ファイザー

北田幸二*, 鎌田貴行*, 沖本和人*, 大池敦夫*, 徳永雄二*, 森川 馨: メンブランコントロール顆粒用素顆粒の表面改質に関する研究

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*藤沢薬品

Kunihiro Kubota, Fumiko Kasuga, Kaoru Morikawa: Probabilistic analysis of cross contamination during cooking

International Association for Food Protection, 91st Annual Meeting 2004, Phoenix, Arizona, U. S. A. (2004.8)

窪田邦宏, 酒井真由美, 春日文子, 森川 馨: 諸外国における感染症等サーベイランスシステムの比較

日本食品微生物学会 第25回学術総会 (2004. 9)

窪田邦宏, 豊福 肇, 酒井真由美, 春日文子, 森川 馨: 「食品安全情報」—海外における食品微生物情報の動向

日本薬学会 第125年会 (2005. 3)

登田美桜, 畝山智香子, 山本 都, 森川 馨: いわゆる健康食品の安全性評価に関する情報について

食品衛生学会第88回学術講演会 (2004. 11)

山本 都, 畝山智香子, 登田美桜, 森川 馨: 「食品安全情報」—海外における食品化学物質情報の動向

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

森田 健, 石光 進, 森川 馨: リスクアセスメントにおける遺伝毒性—海外の視点は—

第33回日本環境変異原学会 (2004. 11)

石光 進, 森田 健, 森川 馨: 家庭用不快害虫用殺虫剤の有害性に関する調査

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

森田 健, 石光 進, 森川 馨: GHSの動向と対応

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

中野達也, 谷森泰一郎*¹, 佐藤智之*², 福澤 薫*², 小谷野和郎*¹, 北浦和夫*³, 望月祐志*¹, 小池上繁*¹, 中田琴子, 愛澤昌宏*⁴, 甘利真司*⁴, 張 軍衛*⁴, 岩澤義郎*¹, 山口貴史*¹, 雨宮克樹*¹, 加藤昭史*²: 非経験的フラグメント分子軌道法に基づいたタンパク質—化学物質相互作用解析システムBioStationの開発

分子構造総合討論会2004 (2004. 9, 広島)

*¹ アドバンスソフト

*² みずほ情報総研株式会社

*³ 産業技術総合研究所

*⁴ 東京大学

望月祐志*¹, 中野達也, 小池上繁*¹, 甘利真司*², 北浦和夫*³: FMOに基づくPost-HF計算の試み#1

分子構造総合討論会2004 (2004. 9, 広島)

*¹ アドバンスソフト

*² 東京大学

*³ 産業技術総合研究所

中田琴子, 愛澤昌宏*¹, 張 軍衛*¹, 甘利真司*¹, 小宮山純平*¹, 岩澤義郎*², 中野達也: 薬効別標的データベース

2004年CBI学会大会 (東京, 2004年7月28日~30日)

*¹ 東京大学

*² アドバンスソフト

中野達也: 非経験的フラグメント分子軌道法によるタンパク質の電子状態計算

第3回分子科学研究会シンポジウム (岡崎, 2004年5月

21日)

甘利真司*¹, 愛澤昌宏*¹, 張 軍衛*¹, 岩澤義郎*², 中野達也, 中田琴子: KiBank (タンパク質—化学物質親和性データベース) とその応用

2004年CBI学会大会 (東京, 2004年7月28日~30日)

*¹ 東京大学

*² アドバンスソフト

佐藤智之*¹, 福澤 薫*¹, 青木孝造*², 雨宮克樹*³, 小谷野和郎*³, 甘利真司*², 谷森泰一郎*³, 中野達也:

In silico リガンド探索システムBioStation Dockの開発2

2004年CBI学会大会 (東京, 2004年7月28日~30日)

*¹ みずほ情報総研株式会社

*² 東京大学

*³ アドバンスソフト

望月祐志*¹, 中野達也, 小池上繁*¹, 甘利真司*², 北浦和夫*³: FMOプログラムABINIT-MPへのMP2関連エンジンの実装と応用事例

2004年CBI学会大会 (東京, 2004年7月28日~30日)

*¹ アドバンスソフト

*² 東京大学

*³ 産業技術総合研究所

渡邊寿雄*¹, 稲富雄一*¹, 福澤 薫*², 田中成典*³, 中野達也, Nilsson Lennart*¹, 長嶋雲兵*¹: フラグメントMO法によるDNAとエストロゲン受容体の相互作用解析

分子構造総合討論会2004 (2004. 9, 広島)

*¹ 産業技術総合研究所

*² みずほ情報総研株式会社

*³ 神戸大学

林 讓: ELISA法の検出下限と定量範囲

免疫化学測定法研究会・第9回学術集会 (2004. 6)

Kotani, A.*¹, Ueda, T.*², Kimura, Y.*², Fujii, T.*³, Fukuzumi, A.*³, Hayashi, Y., Matsuda, R., Kusu, F.: Optimization of HPLC with electrochemical detection for determining catechins using FUMI theory

ASIANALYSIS VII, Hong Kong (2004. 7)

*¹ Tokyo University of Pharmacy and Life Science

*² Hayashi Pure Chemicals

*³ Hokuto Denko

林 讓: 食品分析における情報理論に基づいた分析値の信頼性評価

東京コンファレンス2004 (2004. 9)

小谷 明*¹, 林 讓, 松田りえ子, 植田泰輔*², 木村良夫*², 福泉敦尚*³, 楠 文代*¹: FUMI理論に基づく電位規制ボルタンメトリー測定装置のノイズ評価

第50回ポーラログラフイーおよび電気分析化学討論会 (2004. 11)

*¹ 東京薬科大学

*2 林純薬工業

*3 北斗電工

林 譲, 松田りえ子: 誤差が独立でない場合の検量線の信頼区間の求め方

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

瀬川勝智, 中野達也, 中田琴子, 伊集院一成*1, 畑中典子*2, 林 譲: 調剤薬局における感染症薬剤と非感染症薬剤の処方量のスペクトル解析

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*1 田無薬品

*2 かくの木薬局

Hasegawa, R., Hirata-Koizumi, M., Saito, M., Matsumoto, M., Urano, T.: Undesirable Effects of Fruit Juice on Pharmacokinetics of Drugs

10th International Congress of Toxicology (ICTX) (2004. 7)

Hirata-Koizumi, M., Fukuda, N.*1, Ito, Y.*1, Yamaguchi, M.*1, Mitsumori, K.*2, Hasegawa, R., Kamata, E., Ena, M.: Unexpected nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats

10th International Congress of Toxicology (ICTX) (2004. 7)

*1 Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology

*2 Tokyo University of Agriculture and Technology

Kaniwa, N., Tohkin, M., Kurose, K., Jinno, H., Saito, Y., Tanaka-Kagawa, T., Saeki, M., Hasegawa, R.: Ethnic Differences in Allele Frequencies of Genotypes in *UGT1A1* and *in vitro* Glucuronidation Activity of a Novel SNP P229L

7th International ISSX Meeting (2004. 8)

Kurose, K., Ikeda, S., Tohkin, M., Hasegawa, R., Ozawa, S., Sawada, J.: Transcriptional Regulation of Human *PXR* Gene Expression

7th International ISSX Meeting (2004. 8)

鹿庭なほ子: 薬物動態の個人間変動と遺伝子多型

2004 薬物動態談話会特別例会 (2004. 10)

Kaniwa, K., Tohkin, M., Kurose, K., Jinno, H., Saito, Y., Tanaka-Kagawa, T., Saeki, M., Sawada, J., Hasegawa, R.: Ethnic differences in allele frequencies of genotypes in *UGT1A1* and glucuronidation activity of a novel SNP 686C>T (P229L)

第19回日本薬物動態学会年会 (2004. 11)

Tohkin, M., Kurose, K., Hasegawa, R.: Ahr/Arnt and NF2D9 are involved in polycyclic aromatic hydrocarbon-induced *CYP2A8* gene expression

第19回日本薬物動態学会年会 (2004. 11)

黒瀬光一, 池田仁子, 児矢野聡, 頭金正博, 長谷川隆一,

澤田純一: *hPXR* 遺伝子の転写調節機構の解析

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

三宅真二, 齋藤充生, 平田睦子, 長谷川隆一: 医療用医薬品の承認審査期間の状況把握と, 日米比較

日本薬学会 第125回年会 (2005. 3)

齋藤充生, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一: *CYP3A4* 及び *P*-糖蛋白質を介したカルシウム拮抗薬の相互作用に関する文献情報と日本, 米国, 英国の添付文書情報の比較研究

日本薬学会 第125回年会 (2005. 3)

上野秀樹*1, 奥坂拓志*1, 西條長宏*2, 古瀬純司*2, 石井 浩*2, 吉田輝彦*3, 杉山永見子, 金 秀良, 齋藤嘉朗, 小澤正吾, 鹿庭なほ子, 澤田純一: ゲムシタビンを投与された癌患者の薬物動態および毒性に対する *CDA* 遺伝子の一塩基多型 (SNP) の影響

第2回日本癌学会カンファレンス (2005. 3)

*1 国立がんセンター中央病院

*2 国立がんセンター東病院

*3 国立がんセンター研究所

Inoue, T.: Views of the state of art in inter-ministries and international collaboration of Japanese endocrine disrupter research.

European Commission "Enhanced International Collaboration in the Field of Endocrine Disrupters: How to Do It in Practice?" (2005. 1. 26)

井上 達: 医薬品の環境影響について

平成16年度試験検査センター技術講習会 (2004. 12. 16)

井上 達: 「トキシコロジーの国際潮流 "Animal Welfare Issue"」動物実験と科学 - 討論の序にかえて - 第27回日本学術会議 トキシコロジー研究連絡委員会シンポジウム (2004. 11. 25)

Inoue, T.: The Use of Toxicogenomics data in risk assessment - Potential applications of Toxicogenomics in risk assessment -

The 5th Princess Chulabhorn International Science Congress (2004. 8. 22)

Inoue, T.: Toxicogenomics as a tool of predictive toxicology. 10th International Congress of Toxicology. (2004. 7. 13)

Inoue, T.: Symposium 5 Pharmac- & Toxicogenomics Symposium: Strategy of predictive toxicogenomics - a reverse toxicogenomics.

The 61st Annual Meeting 2004 of the Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology. (2004. 5. 27)

Inoue, T.: Strategy of toxicogenomics with respect to toxicologic endpoints, pathodiagnosics and risk assessment.

2004 Spring Symposium and slide conference on Korean Society of Toxicologic Pathology. (2004. 5. 14)

Kanno, J. : **Screening/Testing Scheme for Endocrine Disrupting Chemicals.**

19th Scientific Meeting of the Malaysian Society of Pharmacology and Physiology (2004. 5)

Kanno, J. : **Endocrine Disrupting Chemicals Researches, Current Topics.**

19th Scientific Meeting of the Malaysian Society of Pharmacology and Physiology (2004. 5)

菅野 純 : 「前向き」 Toxicogenomics

第88次日本法医学会総会 (2004. 6)

Kanno, J., Aisaki, K., Ono, A., Nakatsu, N., Kodama, Y. and Igarashi, K. : **PHENOTYPE-INDEPENDENT TOXICOGENOMICS USING "PERCELLOME" AND "MILLE-FEUILLE" DATA SYSTEM**

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (特別講演) (2004. 7)

中津則之, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 小野 敦, 北嶋 聡, 児玉幸夫, 菅野 純 : **日内変動遺伝子群プロファイルの解析**

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

Kanno, J., Aisaki, K., Ono, A. and Igarashi, K. : **TOXICOGENOMICS USING "PERCELLOME" AND "MILLE-FEUILLE" DATA SYSTEM**

10th International Congress of Toxicology (2004. 7)

菅野 純, 藤井寿一*, 菅野 仁*, 相崎健一 : **解糖系障害で誘導される赤芽球アポトーシスと p53 の関連, p53 involvement in glycolysis disorder-induced apoptosis of erythroid cell**

第63回日本癌学会学術総会 (2004. 9)

*東京女子医大

Kanno, J., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Ono, A. and Kodama, Y. : **"Percellome" Analysis of Hormonally Active Compounds.**

Toxicogenomics International Forum 2004 (2004. 10)

中津則之, 相崎健一, 小野 敦, 五十嵐勝秀, 児玉幸夫, 菅野 純 : **マウス肝臓におけるダイオキシン類による遺伝子発現変動解析**

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

椎名博子*^{1,3}, 佐藤隆史*¹, 五十嵐勝秀, 松本高広*^{1,2}, 宮本純子*¹, 高田伊知郎*^{1,2}, 中村 貴*¹, 盛真 友*¹, 菅野純, 吉川裕之*³, 加藤茂明*¹ : **アンドロゲン受容体は卵胞発育必須因子である**

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*¹ 東京大学分子細胞生物学研究所

*² 科学技術振興事業団

*³ 筑波大学産婦人科

高橋芳樹, 五十嵐勝秀, 菅野 純 : **マウス胎児神経幹細胞の維持におけるDNAメチル化の役割**

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

渡辺裕介*, 小久保博樹*, 宮川(富田)幸子*, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 相賀裕美子* : **マウス心臓におけるNotch1シグナリングの機能解析**

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*国立遺伝学研究所

Kanno, J., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Ono, A. and Kodama, Y. : **"Percellome" method application to the analysis of hormonally active compounds and its possible contribution to the ecotoxicogenomics.**

環境ホルモン学会第7回研究発表会 (2004. 12)

菅野 純, 相崎健一, 小野 敦, 中津則之, 児玉幸夫, 五十嵐勝秀 : **Percellome手法を用いたトキシコゲノミクス研究**

日本薬学会関東支部第29回学術講演会 (2005. 1)

高橋 雄, 北嶋 聡, 菅野 純, 相賀裕美子* : **NotchリガンドDII3はMesp2の欠損による体節形成と前後パターン形成の異常を回復する**

第37回日本発生生物学会 (2004. 6)

*国立遺伝学研究所

Takahashi, Y., Kitajima, S., Kanno, J. and Saga, Y.* : **A Notch ligand DII3 substitutes for roles of Mesp2 in establishing rostral half properties in somite segmentation. Mouse Molecular Genetics 2004** (2004. 9)

*国立遺伝学研究所

Saga, Y.* , Takahashi, Y. and Kanno, J. : **A molecular mechanism critical for somite patterning and segmental border formation.**

Mouse Molecular Genetics 2004 (2004. 9)

*国立遺伝学研究所

Kitajima, S., Inoue, T., Kanno, J. and Saga, Y.* : **MesP1 and MesP2 genes are essential for the cardiomyocyte-differentiation in mice.**

Cold Spring Harbor Meeting 2004 -Mouse Molecular Genetics- (2004. 9)

*国立遺伝学研究所

北嶋 聡, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 中津則之, 井上 達, 菅野 純, 相賀裕美子* : **転写因子MesP1およびMesP2はマウス心臓細胞の分化に必要である**

第27回日本分子生物学会 (2004. 12)

*国立遺伝学研究所

安彦行人, 原口清輝^{*1}, 菅野 純, 相賀裕美子^{*2}: 体節形成に関わる転写因子 *Mesp2* の発現は転写因子 *Tbx6* によって制御される

第37回日本発生生物学会 (2004. 6)

^{*1} The Wellcome Trust/Cancer Research UK Institute

^{*2} 国立遺伝学研究所

Yasuhiko, Y., Haraguchi, S. ^{*1}, Kanno, J. and Saga, Y. ^{*2}: **Transcription factor *Tbx6* controls the expression of transcription factor *Mesp2* in somite formation.**

Mouse Molecular Genetics 2004 (2004. 9)

^{*1} The Wellcome Trust/Cancer Research UK Institute

^{*2} 国立遺伝学研究所

相崎健一, 濱田貴子^{*}, 菅野 純, 藤井寿一^{*}, 菅野仁^{*}: 変異ピルビン酸キナーゼにより誘発される赤芽球アポトーシスの関連遺伝子探索

第66回日本血液学会・第46回日本臨床血液学会(2004. 9)

^{*}東京女子医大

相崎健一, 菅野 純, 藤井寿一^{*}, 菅野 仁^{*}: 解糖系障害で誘導される赤芽球アポトーシスと p53 の関連

第63回日本癌学会 (2004. 9)

^{*}東京女子医大

相崎健一, 五十嵐勝秀, 中津則之, 小野 敦, 菅野純: **Percellome** — 細胞1個あたりのRNA発現量を測定する方法

第27回日本分子生物学会 (2004. 12)

Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Ono, A. and Kanno, J.: **Percellome — a method to obtain mRNA quantity data per one cell from microarrays.**

Toxicogenomics International Forum 2004 (2004. 10)

Igarashi, K., Takahashi, Y. and Kanno, J.: ***In utero* DES (Diethylstilbestrol) exposure suppresses the expression of several estrogen responsive genes in embryonic neural stem cell revealed by DNA microarray analysis**

Toxicogenomics International Forum 2004 (2004. 10)

五十嵐勝秀, 高橋芳樹, 菅野 純: 内分泌かく乱化学物質の胎児神経幹細胞に対する作用

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

Igarashi, K., Takahashi, Y. and Kanno, J.: ***In utero* exposure of synthetic estrogen DES (Diethylstilbestrol) alters embryonic neural stem cell property**

KEYSTONE SYMPOSIA Molecular Regulation of Stem Cells (2005. 2)

松島裕子, 内田雄幸, 齊藤 実, 伊佐間和郎, 鹿庭正昭, 井上 達, 菅野 純: ピレスロイド系殺虫剤の共力剤, 3,3,3',3',3'-Octachlorodipropylether(S-421)のラットを用いて急性毒性および28日間反復経口投与毒性試験

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004. 11)

松島裕子, 内藤克司, 齊藤 実, 伊佐間和郎, 川崎 靖, 関田清司, 小川幸男, 鹿庭正昭, 井上 達, 菅野 純: 殺菌・保存剤 *o*-cymen-5-ol(biosol)のラットを用いた3ヶ月間混餌投与毒性試験 — biosolによる腎障害と胸腺のapoptosisの誘発—

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

漆谷徹郎: トキシコゲノミクスプロジェクトの現状と展望

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

森下克美, 笠原利彦, 奥山 学, 高島佳代子, 鳥塚尚樹, 漆谷徹郎, 宮城島利一, 長尾 拓: アセトアミノフェン単回経口投与後のラット肝臓における遺伝子発現変化と週令差

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

奥山 学, 笠原利彦, 高島佳代子, 森下克美, 鳥塚尚樹, 宮城島利一, 漆谷徹郎, 長尾 拓: フェノバルビタール暴露後の遺伝子発現の *in vivo* と *in vitro* 間での比較

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

笠原利彦, 鳥塚尚樹, 奥山 学, 高島佳代子, 森下克美, 鈴木孝昌, 漆谷徹郎, 宮城島利一, 長尾 拓: 血清含有及び無血清培地で培養したラット初代肝細胞における経時的遺伝子発現変化のDNAマイクロアレイによる解析

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

鳥塚尚樹, 笠原利彦, 森下克美, 奥山 学, 高島佳代子, 鈴木孝昌, 宮城島利一, 漆谷徹郎, 長尾 拓: ラット初代培養肝細胞における遺伝子発現に対する細胞毒性の影響のDNAマイクロアレイによる解析

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

高島佳代子, 森下克美, 奥山 学, 笠原利彦, 鳥塚尚樹, 宮城島利一, 漆谷徹郎, 長尾 拓: 投与媒体の差による遺伝子発現への影響についてのDNAマイクロアレイによる解析

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

Urushidani, T.: **Toxicogenomics Project in Japan — Present and Beyond**

Toxicogenomics International Forum (2004. 10)

漆谷徹郎: トキシコゲノミクスプロジェクトの現状と展望

安全性評価研究会冬のセミナー (2004. 12)

Matsushita, T., Miyagishima, T., Urushidani, T. and Nagao, T.: **Gene Expression Profiling In Rat Liver And Hepatocytes Treated With Ethionine — Analysis of The Data in The Toxicogenomics Project in Japan**

Society of Toxicology, the 44th Annual Meeting (2005. 3)

Tamura, T., Miyagishima, T., Urushidani, T. and Nagao, T. : **Gene Expression Profiling in Rat Liver And Hepatocytes Treated With Fibric Acids — Analysis of The Data in The Toxicogenomics Project in Japan**
Society of Toxicology, the 44th Annual Meeting (2005. 3)

Ueda, H., Kasahara, T. Totsuka, H., Miyagishima, T., Urushidani, T. and Nagao, T. : **Extraction of Genes With Stable Expression in Rat Liver Treated With Various Compounds — Analysis of The Data In The Toxicogenomics Project In Japan.**
Society of Toxicology, the 44th Annual Meeting (2005. 3)

Nitta, H., Totsuka, H., Miyagishima, T., Urushidani, T. and Nagao, T. : **Evaluation of The Background Data Obtained in The Toxicogenomics Project in Japan.**
Society of Toxicology, the 44th Annual Meeting (2005. 3)

Mizukawa, Y., Miyagishima, T., Urushidani, T. and Nagao, T. : **Thioacetamide and Methapyrilene Showed a Unique Gene Expression Profile Among The Chemicals in The Toxicogenomics Project in Japan.**
Society of Toxicology, the 44th Annual Meeting (2005. 3)

水川裕美子, 宮城島利一, 漆谷徹郎, 長尾 拓: オメガ
ラゾール投与によるラット肝臓の遺伝子発現プロファイル
ルートキシコゲノミクスプロジェクトのデータによる解
析
第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)

平林容子, 尹 秉一, 李 光勲, 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 (AhR) シ
グナルによる造血幹細胞動態制御**
第94回日本病理学会総会 (2004. 4. 15)
*筑波大学

井上 達, 松下智哉*, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 平林容
子: **放射線の線量特異的遺伝子発現プロファイリングを
構築するためのグローバル・トキシコジノミクス探索**
第94回日本病理学会総会 (2005. 4)
*中外製薬(株)富士御殿場研究所

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Kitada, K. *, Matsushita, T. *,
Kobayashi, K. *, Igarashi, K., Kodama, Y., Kanno, J. and
Inoue, T. : **Toxicogenomics focusing on the hemopoietic
stem cell toxicology.**
Society of Toxicology 44th Annual Meeting & ToxExpo
(2005. 3)
* Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.

Hirabayashi, Y., Yoshida, K. *, Kanno, J. and Inoue, T. :
**The BUUV method for evaluating stem cell kinetics of the
hemopoietic progenitors — Technical application**
Keystone symposia “Molecular Regulation of Stem Cells”
(2005. 2)

* National Institute of Radiological Sciences

平林容子, 李 光勲, 尹 秉一, 川崎 靖, 淀井淳司*,
菅野 純, 井上 達: **Thioredoxinによる, ベンゼン毒
性の緩和現象のp53欠失による解除とその分子背景**
第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)
*京都大学

Inoue, T., Matsushita, T. *, Igarashi, K., Kanno, J. and
Hirabayashi, Y. : **Toxicogenomics: A new paradigm in
prediction and interpretation of global gene-expression,
not to use gene-expression intensity but to focus on gene
combination repertoire.**
第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)
* Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.

平林容子, 李 光勲, 尹 秉一, 川崎 靖, 児玉幸夫, 菅
野 純, 淀井淳司*, 井上 達: **Thioredoxin過剰発現に
よる老化遅延モデル**
第21回日本疾患モデル学会 (2004. 11)
*京都大学

壺井 功, 平林容子, 李 光勲, 平本正樹*, 菅野 純,
相澤 信*, 井上 達: **老化に伴いB細胞造血は造血間
質細胞のIL-7とTGF-bの酸性低下により抑制平衡状態
へ移行する**
第21回日本疾患モデル学会 (2004. 11)
*日本大学医学部

Inoue, T., Matsushita, T. *, Igarashi, K., Kanno, J. and
Hirabayashi, Y. : **Toxicogenomics: A new risk assessment
paradigm in prediction and interpretation of global gene-
expression**
Toxicogenomics International Forum 2004 (2004. 11)
* Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.

Hirabayashi, Y.: **Session IV B. Mechanistic Studies : p53-
dependent-gene profiling for reactive oxygen species after
benzene exposure**
The Recent Advances in Benzene Toxicity (2004. 10)

平林容子, 李 光勲, 尹 秉一, 川崎 靖, 黒川雄二,
淀井淳司, 菅野 純, 井上 達: **ワークショップ2-1
「遺伝子操作動物モデル(1)」実験白血病抑制チオレドキ
シン過剰発現系におけるベンゼン誘発白血病の抑制分子
機構**
第63回日本癌学会総会 (2004. 10)

井上 達, 吉田和子*¹, 児玉幸夫, 菅野 純, 黒川雄二*²,
平林容子: **MNU白血病におけるp53欠失マウスによっ
て顕在化する無閾値性と野生型マウスにおける相補的な
見かけ上の閾値発現について**
第63回日本癌学会総会 (2004. 9)
*¹放射線医学研究所
*²佐々木研究所

吉田和子*, 平林容子, 井上 達: p53 遺伝子欠失 C3H/He マウスに発症した未分化型白血病の特性—その細胞生物学的同定と組織学的所見の特徴—

第66回日本血液学会総会 (2004. 9)

*放射線医学研究所

平林容子, 李 光勲, 川崎 靖, 尹 秉一, 壺井 功, 淀井淳司, 菅野 純, 井上 達: 実験白血病抑制モデル: チオレドキシン過剰発現 ROS 消去系におけるベンゼン誘発白血病の抑制の分子機構

第66回日本血液学会総会 (2004. 9)

Tsuboi, I., Hiramoto, M. *, Hirabayashi, Y., Li, G.X., Kanno, J., Inoue, T. and Aizawa, S. *: Impaired B cell regeneration in the bone marrow after chemical-myeloablation in senescence-accelerated mice (SAM) with age

33rd Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology (2004. 7)

* Nippon Univ. School of Med.

平林容子: シンポジウム1「低用量・閾値問題の新展開」1-3 発がん性試験における閾値形成要因と p53

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2003. 7)

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Kitada, K. *, Kawasaki, Y., Igarashi, K., Kodama, Y., Li, G.X., Kim, D.Y., Kanno, J. and Inoue, T. : Hematological toxicogenomics addressing the mechanisms of benzene-induced epigenetic/genotoxic changes

10th International Congress of Toxicology. (2004. 7)

* Cyugai Pharmaceutical Co. Ltd.

平林容子, 壺井 功, 菅野 純, 井上 達: 造血器における細胞間ギャップ結合の病理—コネクシン欠失による造血障害と実験白血病高感受性について—

第93回日本病理学会総会 (2004. 6)

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Li, G.X., Kanno, J., Fujii-Kuriyama, Y. * and Inoue, T. : Arylhydrocarbon-receptor-signaling keeps stem cell kinetics dormant

International Society for Stem Cell Research 2nd Annual Meeting (2004. 6)

* Tsukuba University

平林容子, 立原江利加, 児玉幸夫, 相崎健一, 菅野 純, 井上 達: 胸腺欠失マウスへの戻し交配による p53 欠失 nu/nu マウスの作製

第51回日本実験動物学会総会 (2004. 5)

大野泰雄: 国立医薬品食品衛生研究所におけるトキシコロジストの教育について

第31回日本トキシコロジー学会 (2004. 7)

大野泰雄, 酒見和枝, 簾内桃子: 手術摘出肝組織からの

肝細胞調製とヒト肝細胞を用いた試験系のバリデーション

第25回日本学会議薬理学研連「臨床薬理シンポジウム」 「ヒト組織の研究利用体制構築と研究応用」(2004. 9)

Ohno, Y. : GLP regulation in Japan, Korea and China and Its Contribution to Animal Welfare

"Balancing Animal Welfare and Regulatory Compliance Issues in Preclinical Studies" supported by FDA, NIH, USDA, AALAC (2004. 6)

大野泰雄, 安東朋子, 稲垣勝裕*¹, 大平真人*², 小坂忠司*³, 小島肇夫*⁴, 中村洋介*⁵, 鳥島 久*⁶, 森川訓行*⁷, 大森 崇*⁸, 菅野 純, 久保木真美*², 元野 満*⁶, 野方 勝*¹, 原田孝則*³, 森本隆史*⁵, 吉村 功*⁹: 皮膚三次元モデルを用いた皮膚腐食性試験 代替法のバリデーション

日本代替法学会学術年会, 第33回日本環境変異原学会, 第18回日本動物実験代替法学会合同学術大会(2004. 11)

*¹ 日本農薬(株)総合研究所

*² 日本曹達(株)小田原研究所

*³ (財)残留農薬研究所毒性部

*⁴ 日本メナード化粧品(株)総合研究所

*⁵ 住友化学工業(株)生物環境科学研究所

*⁶ 倉敷紡績(株)バイオメディカル部

*⁷ グンゼ(株)研究開発センター

*⁸ 京都大学医学部医療統計学

*⁹ 東京理科大学工学部

吉村 功*¹, 板垣 宏*², 大野泰雄, 大森 崇*³, 岡本裕子*⁴, 川端留美*⁵, 小島肇夫*⁶, 田中憲穂*⁷, 谷川浩子*⁴, 土肥孝彰*⁸, 長谷川靖司*⁶, 藤田百合子*⁹, 穂谷昌利*², 森 眞輝*², 若栗 忍*⁷: 酵母-赤血球試験の光毒性試験代替法としてのバリデーション研究

日本動物実験代替法学会 (2004. 11)

*¹ 東京理科大学

*² (株)資生堂

*³ 京都大学大学院

*⁴ 株式会社コーセー研究本部

*⁵ 大鵬薬品工業(株)

*⁶ 日本メナード化粧品(株)

*⁷ (財)食品薬品安全センター

*⁸ (株)マルホ

*⁹ 東洋ビューティ(株)

田中憲穂*¹, 板垣 宏*², 今井弘一*³, 大野泰雄, 大森 崇*⁴, 岡本裕子*⁵, 川端留美*⁶, 小島肇夫*⁷, 土肥孝彰*⁸, 藤田百合子*⁹, 畑尾正人*¹⁰, 笛木 修*¹¹, 若栗 忍*¹, 吉村 功*¹²: 酵母光生育阻害試験および赤血球光溶解試験を用いた光阻害試験バッテリーのバリデーション及び評価委員会での検討中間報告

日本動物実験代替法学会 (2004. 11)

*¹ (財)食品薬品安全センター・秦野研究所

*² (株)資生堂安全性・分析センター

*³ 大阪歯科大学・歯科理工学

*4 京大医学部

*5 コーサー研究本部・基礎研究所

*6 大鵬製薬(株)

*7 日本メナード化粧品(株)総合研究所

*8 マルホ(株)京都R & Dセンター

*9 東洋ビューティ(株)中央研究所

*10 資生堂素材・薬剤開発センター

*11 医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部

*12 東京理科大学工学部

Koizumi, S., Miyatake, M.*, Tsuda, M. and Inoue, K. : **Tonic regulation of signaling cascades by spontaneously released ATP in astrocytes**
Purines2004 (2004. 6)

*星薬科大学

Fujishita, K., Koizumi, S., Inoue, K. : **Skin-to-sensory neuron communication mediated by ATP and activation of P2Y2 receptors in NHEKs**
Purines2004 (2004. 6)

Shinozaki, Y., Koizumi, S. and Inoue, K. : **Cytoprotective action against oxidative stress by ATP/P2Y1 receptor-mediated pathways in astrocytes**
Purines2004 (2004. 6)

小泉修一, 藤下加代子, 井上和秀 : **ATPによる血管周皮細胞ペリサイトーアストロサイト連関**
第10回ATP・アデノシン研究会 (2004. 8)

多田 薫, 小泉修一, 井上和秀 : **β 1インテグリンを介するミクログリアの増殖・ケモタキシスとP2Y12受容体**
第10回ATP・アデノシン研究会 (2004. 8)

篠崎陽一, 小泉修一, 井上和秀 : **ATPによるアストロサイトの酸化ストレスからの細胞保護作用**
第10回ATP・アデノシン研究会 (2004. 8)

藤下加代子, 小泉修一, 井上和秀 : **レチノイン酸による皮膚P2Y2受容体の発現制御**
第10回ATP・アデノシン研究会 (2004. 8)

重本(最上)由香里, 小泉修一, 多田 薫, 津田 誠, 井上和秀 : **P2Y6受容体活性化によるミクログリア細胞のファゴサイトーシス能の増大**
第10回ATP・アデノシン研究会 (2004. 8)

國房恵巳子, 多田 薫, 小泉修一, 津田 誠, 井上和秀 : **細胞外マトリックスとミクログリアのP2受容体**
第10回ATP・アデノシン研究会 (2004. 8)

津田 誠, 國房恵巳子, 小泉修一, 井上和秀 : **神経因性疼痛モデルにおけるグリア細胞の活性化様式**
第10回ATP・アデノシン研究会 (2004. 8)

Koizumi, S., Fujishita, K., Inoue, K., Shigemoto-Mogami, Y., Tsuda, M. and Inoue, K. : **Ca²⁺ waves in keratinocytes are transmitted to sensory neurons; involvement of extracellular ATP and activation of P2Y2 receptors**
Neuro2004 (2004. 9)

Koizumi, S., Fujishita, K., Inoue, K., Shigemoto-Mogami, Y., Tsuda, M. and Inoue, K. : **Ca²⁺ waves in keratinocytes are transmitted to sensory neurons; involvement of extracellular ATP and activation of P2Y2 receptors**
Society for Neurosciences (2004. 10)

篠崎陽一, 小泉修一, 井上和秀 : **ATPによるアストロサイトの酸化ストレス抵抗性の獲得**
グリア研究会 (2004. 11)

戸崎秀俊, 小泉修一, 井上和秀 : **核内受容体の介した初代培養ミクログリアのP2X4受容体発現増強**
第29回クロマフィン研究会 (2004. 11)

藤下加代子, 小泉修一, 井上和秀 : **レチノイン酸による皮膚P2受容体の発現制御**
第29回クロマフィン研究会 (2004. 11)

小泉修一, 篠崎陽一, 井上和秀 : **アストロサイトはP2Y1受容体を介して酸化ストレス耐性を獲得する**
第29回クロマフィン研究会 (2004. 11)

Koizumi, S., Fujishita, K. and Inoue, K. : **P2Y1 receptor-mediated Ca²⁺ wave propagation in the hippocampus**
第78回日本薬理学会 (2005. 3)

Fujishita, F., Koizumi, S. and Inoue, K. : **Pericyte-to-astrocyte communication via extracellular ATP**
第78回日本薬理学会 (2005. 3)

Shinozaki, S., Koizumi, S. and Inoue, K. : **Mechanisms underlying protection of oxidative-stress-induced damage of astrocytes by extracellular ATP via P2Y₁ receptors**
第78回日本薬理学会 (2005. 3)

Tozaki, H., Koizumi, S., Sato, Y., Tsuda, M. and Inoue, K. : **Retinoic acid upregulates P2X4 receptor expression in microglia**
第78回日本薬理学会 (2005. 3)

Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, S., Tada, K., Tsuda, M. and Inoue, K. : **The physiological function of P2Y6 receptor in rat microglial cells**
第78回日本薬理学会 (2005. 3)

Tada-Nasu, K., Koizumi, S. and Inoue, K. : **The involvement of b1 integrin in microglial chemotaxis and proliferation on fibronectin : P2Y12/13 receptor has opposite roles**
第78回日本薬理学会 (2005. 3)

Kunifusa, E., Tsuda, M., Hasegawa, S., Tada-Nasu, K., Koizumi, S. and Inoue, K. : **Up-regulation by fibronectin of P2X4 receptors in microglia**
第78回日本薬理学会 (2005. 3)

Koizumi, S. and Inoue, K. : **Dynamic astrocyte-to-neuron communication mediated by astrocytic ATP in hippocampal cultures**
Euroglia2005 (2005. 5)

中澤憲一, 生島裕恵, 大野泰雄 : **P2X2受容体の必須な細胞外ジスルフィド結合の下流領域アミノ酸置換による性質の変化**
第110回日本薬理学会関東部会 (2004. 6)

中澤憲一, 大野泰雄 : **P2X受容体チャネル孔変異体に観察される脱感作および不活性化様機構の解析**
第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)

行方衣由紀^{*1}, 田中(飯田)直子^{*2}, 栗原正明, 佐藤由紀子, 山越葉子^{*3}, 田中 光^{*1}, 重信弘毅^{*1}, 中澤憲一 : **P2X受容体のATP結合部位の構造解析**
第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)
^{*1} 東邦大学薬学部
^{*2} 大妻女子大学家政学部
^{*3} Polymer Institute, University of California, Santa Barbara

赤石樹泰, 中澤憲一, 佐藤 薫, 伊藤芳久^{*}, 大野泰雄 : **脂質過酸化由来物質4-hydroxynonenalのラット海馬歯状回における長期増強および神経細胞死に及ぼす影響**
第78回日本薬理学会年会 (2005. 3)
^{*} 日本大学薬学部

行方衣由紀^{*1}, 田中(飯田)直子^{*2}, 栗原正明, 佐藤由紀子, 山越葉子^{*3}, 田中 光^{*1}, 重信弘毅^{*1}, 中澤憲一 : **NMRと計算によるP2X受容体のATP結合部位の構造解析**
^{*1} 東邦大学薬学部
^{*2} 大妻女子大学家政学部
^{*3} Polymer Institute, University of California, Santa Barbara

Sato, K., Matsuki, N.^{*}, Ohno, Y., Nakazawa, K. : **The mechanisms underlying the inhibitory effect of estrogens on the L-Glu uptake by astrocytes**
34th Annual Meeting of Society of Neuroscience (2004. 10)
^{*} 東京大学薬学部

Ozawa, S. : **Evaluation systems of inter-individual variability of drug metabolizing enzymes using various human liver cell culture**
International Seminar on Drug Metabolism & Interactions Fudan University in Shanghai (2004. 12)

Ozawa, S. : **Inter-individual variability of drug metabolizing enzymes and drug transporters in relation to**

drug-drug interactions

Honorable Seminar at Research Institute of Pharmacology & Toxicology, Military Medical Academy of China in Beijing (2004. 12)

Ozawa, S., Kim, S.-R., Miyajima, A., Kubo, T., Saito, Y., Matsumura, Y.^{*1}, Hamaguchi, T.^{*2}, Muto, M.^{*1}, Minami, H.^{*1}, Ohtsu, A.^{*1}, Saijo, N.^{*1}, Sawada, J. : **Genetic polymorphisms of TYMS encoding thymidylate synthase that is a site of action of anti-cancer fluoropyrimidines**
第2回日本癌学会カンファレンス (2005. 3)
^{*1} 国立がんセンター東病院
^{*2} 国立がんセンター中央病院

Miyajima, A., Ozawa, S., He, J., Tanaka, H.^{*1}, Nakai, K.^{*1}, Sunouchi, M., Kamikawa, Y.^{*2}, Kubota, K.^{*2}, Ogata, H.^{*1}, Ohno, Y. : **Interindividual variation of expression level of CYP3A4 and its related pharmacogenetic genes in Japanese liver tissue**
The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2005. 3)
^{*1} Meiji Pharmaceutical University
^{*2} Dokkyo University School of Medicine

小澤正吾 : **日本人の薬物代謝動態関連遺伝子配列のゆらぎ (多型)**
日本薬物動態談話会 (2004. 7)

本郷有克^{*}, 梶河真理子^{*}, 石田誠一, 小澤正吾, 大野泰雄, 澤田純一, 梅沢 彰^{*}, 石川陽一^{*} : **高密度3次元培養時におけるヒト肝ガン由来細胞HepG2の機能評価**
日本生物工学会平成16年度大会 (2004. 9)
^{*} エイブル株式会社

小澤正吾 : **日本人の薬物動態関連遺伝子の多型と臨床応用**
第25回日本臨床薬理学会年会 (2004. 9)

祖山晃子, 久保 崇, 宮島敦子, 斎藤嘉朗, 駒村和雄^{*1}, 上野和行^{*2}, 鎌倉史郎^{*1}, 北風政史^{*1}, 友池仁暢^{*1}, 小澤正吾, 澤田純一 : **Nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in the CYP2D6 gene**
第19回日本薬物動態学会年会 (2004. 11)
^{*1} 国立循環器病センター
^{*2} 新潟薬科大学

久保 崇, 金 秀良, 佐井君江, 斎藤嘉朗, 小澤正吾, 澤田純一 : **Functional characterization of a naturally occurring single nucleotide polymorphism causing a splice defect in the CES2 gene**
第19回日本薬物動態学会年会 (2004. 11)

田中宏昌^{*1}, 小澤正吾, 鈴木文孝^{*2}, 熊田博光^{*2}, 仲井健也^{*1}, 花田和彦^{*1}, 緒方宏泰^{*1}, 大野泰雄, 窪田敬一^{*3}, 上川雄一郎^{*3} : **Individual expression of messenger RNA**

encoding drug metabolizing enzymes and drug transporters in the liver of patients with chronic hepatitis C: A preliminary study

第19回日本薬物動態学会年会 (2004.11)

*1 明治薬科大学

*2 虎ノ門病院分院

*3 獨協医科大学

井戸田昌也, 斎藤嘉朗, 佐井君江, 小澤正吾, 白尾国昭*1, 濱口哲弥*1, 山本 昇*1, 国頭英夫*1, 田村友秀*1, 大江裕一郎*1, 南 博信*2, 大津 敦*2, 大松広伸*2, 西條長宏*2, 澤田純一: **Analysis of single nucleotide polymorphisms in the ABCB1, ABCC2 and ABCG2 gene in irinotecan-administered Japanese subjects**

第19回日本薬物動態学会年会 (2004.11)

*1 国立がんセンター中央病院

*2 国立がんセンター東病院

小澤正吾, 佐伯真弓, 斎藤嘉朗, 中島由起子, 松村保広*1, 濱口哲弥*2, 白尾国昭*2, 南 博信*1, 大津 敦*1, 武藤 学*1, 川本 学*3, 鎌谷直之*3, 吉田輝彦*4, 西條長宏*1, 澤田純一: **Genetic polymorphisms of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in a Japanese population**

第19回日本薬物動態学会年会 (2004.11)

*1 国立がんセンター東病院

*2 国立がんセンター中央病院

*3 東京女子医科大学

*4 国立がんセンター研究所

松永真幸*1, 山崎浩史*1, 清谷一馬*1, 猿渡淳二*2, 中川和子*2, 祖山晃子, 小澤正吾, 澤田純一, 木下盛敏*3, 鎌鏡哲也*1: **New CYP2D6*10 haplotype found in Japanese causes impaired O-demethylation by 7-hydroxylation of dextromethorphan mediated by CYP2D6.10 with F120I**

第19回日本薬物動態学会年会 (2004.11)

*1 北海道大学

*2 熊本大学

*3 大塚製薬株式会社

Ozawa, S., Kim, S.R., Miyajima, A., Kubo, T., Saito, Y., Matsumura, Y.*1, Hamaguchi, T.*2, Muto, M.*1, Minami, H.*1, Ohtsu, A.*1, Saijo, N.*1, Sawada, J.: **Genetic polymorphisms of TYMS encoding thymidylate synthase that is a site of action of anti-cancer fluoropyrimidines**

第2回日本癌学会カンファレンス (2005.3)

*1 国立がんセンター東病院

*2 国立がんセンター中央病院

宮島敦子, 小澤正吾, 何晋徳, 田中宏昌*1, 仲井健也*1, 簾内桃子, 上川雄一郎*2, 窪田敬一*2, 緒方宏泰*1, 大野泰雄: **ヒト肝における CYP1A, 2B, 2C, 3A 遺伝子および関連核内受容体遺伝子の発現量の個体差**

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*1 明治薬大

*2 獨協医大

小澤正吾: **P450をはじめとする薬物動態関連遺伝子の日本人に見られる多型データの活用**

日本薬学会第125年会シンポジウム37「創薬におけるP450研究の役割」(2005.3)

紅林秀雄, 大野泰雄: **除草剤 prometryn 及び ametryn のヒト肝ミクロソーム代謝における CYP1A2 及び CYP3A4 等の代謝寄与率の検討**

第11回HAB研究機構学術年会 (2004.5)

紅林秀雄, 大野泰雄: **アクリルアミドのラット肝細胞における代謝と毒性**

第125回日本薬学会年会 (2005.3)

西川秋佳, 神吉けい太, 広瀬雅雄: **ラット肝発がん物質の個体レベルでの誘発突然変異の分子機構**

第93回日本病理学会総会 (2004.6)

西川秋佳, 北村泰樹, 梅村隆志, 神吉けい太, 広瀬雅雄, 中村考志*, 佐藤健司*, 大槻耕三*: **天然イソチオシアネート類によるハムスター肺発がんの抑制**

がん予防研究会 (2004.7)

* 京都府立大学

西川秋佳, 梅村隆志, 広瀬雅雄, 森 幸雄*: **タバコ煙による CYP1A 誘導の発現時期と代謝活性化への影響**

日本癌学会 (2004.9-10)

* 岐阜薬科大学

北村泰樹, 梅村隆志, 石井雄二, 神吉けい太, 今沢孝喜, 尾玉幸夫, 伊東 健*, 山本雅之*, 西川秋佳, 広瀬雅雄: **Nrf2 ノックアウトマウスを用いた IQ 肝発がん機構の解析**

日本癌学会 (2004.9-10)

* 筑波大学

今沢孝喜, 西川秋佳, 梅村隆志, 前田真智子, 北村泰樹, 神吉けい太, 石井雄二, 広瀬雅雄: **MeIQx のマウス大腸発がんイニシエーション活性**

日本癌学会 (2004.9-10)

Nishikawa, A., Sai, K., Kanki, K., Kinoue, N.*1, Nohmi, T., Hirose, M.: **A strong in vitro mutagenic by-product MX in chlorinated water is not mutagenic in vivo or just a possible tumor-promoter**

3rd Annual AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research (2004.10)

* 静岡県立大学

森 幸雄*, 立松憲次郎*, 西川秋佳, 梅村隆志, 広瀬雅雄: **シガレット煙とニコチンのハムスター肝 CYP1A または 2A による代謝活性化に対する影響**

日本環境変異学会 (2004.10-11)

*岐阜薬科大学

森 幸雄*, 立松憲次郎*, 西川秋佳, 梅村隆志, 広瀬雅雄: シガレット煙とニコチンの肝CYP1Aまたは2Aによる代謝活性化に対する影響

日本薬学会 (2005. 3)

*岐阜薬科大学

Nishikawa, A., Imazawa, T., Kuroiwa, Y., Kanki, K., Ishii, Y., Kitamura, Y., Umemura, T., Hirose, M.: **Induction of colon tumors in C57BL mice fed MeIQx, IQ or PhIP followed by dextran sulfate sodium treatment**

44th Annual Meeting of Society of Toxicology (2005. 3)

梅村隆志, 北村泰樹, 神吉けい太, 今沢孝喜, 児玉幸夫, 伊東 健*, 山本雅之*, 西川秋佳, 広瀬雅雄: **Nrf2欠損マウスの肝発がん物質ペンタクロロフェノールに対する感受性**

第31回日本トキシコロジー学会 (2004. 7)

*筑波大学

梅村隆志, 西川秋佳, 神吉けい太, 北村泰樹, 石井雄二, 今沢孝喜, 広瀬雅雄: **ペンタクロロフェノールのジエチルニトロサミン誘発マウス肝および胆管発がん促進作用に対する緑茶の予防効果**

第63回日本癌学会 (2004. 9)

梅村隆志, 石井雄二, 西川秋佳, 児玉幸夫, 神吉けい太, 黒岩有一, 伊東 健*, 山本雅之*, 広瀬雅雄: **老齢Nrf2欠損マウスにおける自然発生腫瘍性病変**

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

*筑波大学

Umemura, T., Hasegawa, R., Keita, K., Kitamura, Y., Nishikawa, A., Hirose, M.: **Green Tea infusion prevents dual promoting effects of pentachlorophenol, an environmental pollutant, on hepato- and cholangiocarcinogenesis of mice induced by diethylnitrosamine**

44th Annual Meeting of Society of Toxicology (2005. 3)

黒岩有一, 梅村隆志, 北村泰樹, 神吉けい太, 今沢孝喜, 児玉幸夫, 伊東 健*, 山本雅之*, 西川秋佳, 広瀬雅雄: **Nrf2欠損マウスの肝発がん物質ペンタクロロフェノールに対する感受性**

第21回日本毒性病理学会学術年会 (2005. 1)

*筑波大学

黒岩有一, 西川秋佳, 今沢孝喜, 神吉けい太, 北村泰樹, 梅村隆志, 広瀬雅雄: **ヒメマツタケ抽出物のラット亜慢性毒性試験**

日本食品化学学会第11回総会・学術大会 (2005. 4)

石井雄二, 梅村隆志, 西川秋佳, 神吉けい太, 黒岩有一, 中澤裕之*, 広瀬雅雄: **カテコール, 亜硝酸ナトリウム併用投与によるラット前胃発癌機構の解明**

第21回日本毒性病理学会 (2004. 1)

*星薬科大学

石井雄二, 梅村隆志, 西川秋佳, 神吉けい太, 黒岩有一, 中澤裕之*, 広瀬雅雄: **アセトアミノフェン誘発マウス肝障害におけるカテコールの増強効果**

第125年会 日本薬学会 (2004. 3)

*星薬科大学

神吉けい太, 梅村隆志, 北村泰樹, 石井雄二, 今沢孝喜, 児玉幸夫, 伊東 健*, 山本雅之*, 西川秋佳, 広瀬雅雄: **Nrf2欠損マウス腎臓における鉄ニトリロ三酢酸による毒性発現**

第63回日本癌学会総会 (2004. 9)

*筑波大学

神吉けい太, 梅村隆志, 増村健一, 石井雄二, 黒岩有一, 児玉幸夫, 能美健彦, 西川秋佳, 広瀬雅雄: **肝発がん嫌発(C57BL/6), 及び好発(B6C3F1)系統gpt deltaマウスにおけるPentachlorophenol投与によるin vivo変異頻度の比較**

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

Kanki, K., Umemura, T., Kitamura, Y., Ishii, Y., Imazawa, T., Kodama, Y., Itoh, K. *, Yamamoto, M. *, Nishikawa, A., Hirose, M.: **Enhanced renal toxicity of ferric nitrilotriacetate in Nrf2 deficient mice**

44th Annual Meeting of Society of Toxicology (2005. 3)

*筑波大学

渋谷 淳, 李 京烈, 高木広憲, 加藤奈津美, 藤田春香, 瀧上 周, 広瀬雅雄: **メタカーン固定法を利用したパラフィン包埋組織でのリアルタイムRT-PCRとマイクロアレイによる定量的遺伝子発現解析**

第137回日本獣医学会学術集会 (2004. 4)

渋谷 淳, 李 京烈, 高木広憲, 加藤奈津美, 瀧上 周, 広瀬雅雄: **Ethinylestradiolを周産期曝露したラット新生児の視床下部内側視索前野における網羅的遺伝子発現解析一用量依存性の検討一**

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

井上 薫, 渋谷 淳, 高木広憲, 榎富直哉, 豊田和弘, 李 京烈, 広瀬雅雄: **アカネ色素のラットを用いた慢性毒性試験において認められた腎毒性について**

第138回日本獣医学会学術集会 (2004. 9)

渋谷 淳, 李 京烈, 高木広憲, 加藤奈津美, 井上 薫, 広瀬雅雄: **ラットを用いたフタル酸ジブチルの妊娠後期・授乳期曝露による児動物の性分化障害評価**

第138回日本獣医学会学術集会 (2004. 9)

黒岩敬子, 渋谷 淳, 李 京烈, 井上 薫, 広瀬雅雄: **Acrylamideによる神経及び精巣毒性に対する抗酸化物質の予防効果の評価**

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

渋谷 淳, 李 京烈, 井上 薫, 黒岩敬子, 広瀬雅雄:
メタカーン固定パラフィン包埋組織の固定・脱水及び保存条件の検討

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

井上 薫, 渋谷 淳, 高木広憲, 榊富直哉, 豊田和弘,
李 京烈, 広瀬雅雄: アカネ色素のラット腎および肝に
対する発がん性について

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

高木 広憲, 渋谷 淳, 藤田春香, 李 京烈, 井上 薫,
広瀬雅雄: 内分泌かく乱化学物質の周産期暴露によるラ
ット視床下部内側視索前野での progesterone receptor 発
現の変化

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

渋谷 淳, 李 京烈, 高木 広憲: 分子病理学的手法を
用いた毒性発現の分子標的の解析—内分泌かく乱化学物
質による脳の性分化障害について—

第139回日本獣医学会学術集会 日本獣医病理学会, シン
ポジウム「生物化学の深化と獣医病理学研究への応用」
(2005. 3)

今井俊夫, 蓮村麻衣, 小野瀬淳一, 広瀬雅雄: カテキン
のF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験

第10回日本食品化学学会総会・学術大会 (2004. 6)

曹 永晩, 小野瀬淳一, 今井俊夫, 蓮村麻衣, 上田
誠, 広瀬雅雄: 腫瘍性病変を指標とした新規ラット中期
大腸がん試験法—既知発癌修飾物質での検討

第11回日本がん予防研究会 (2004. 7)

小野瀬淳一, 今井俊夫, 蓮村麻衣, 曹 永晩, 広瀬雅
雄: 胃酸分泌低下モデルラットを用いたBt蛋白質の28
日間混餌投与毒性試験

第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 7)

今井俊夫, 蓮村麻衣, 小野瀬淳一, 曹 永晩, 広瀬雅
雄: DHPN-Sulfadimethoxine 誘発甲状腺浸潤がん発生過
程のヌードラットを用いた解析

第63回日本癌学会学術総会 (2004. 9)

曹 永晩, 蓮村麻衣, 今井俊夫, 広瀬雅雄: ラット乳
腺及び甲状腺化学発がんモデルにおける acrylamide の発
がん促進作用

第63回日本癌学会学術総会 (2004. 9)

蓮村麻衣, 今井俊夫, 太田世志雄, 曹 永晩, 広瀬雅
雄: DHPN-sulfadimethoxine 誘発ラット浸潤性甲状腺発
癌発生過程における iNOS の関与

第63回日本癌学会学術総会 (2004. 9)

太田世志雄, 瀧澤 保, 小野瀬淳一, 蓮村麻衣, 曹 永

晩, 今井俊夫, 広瀬雅雄: コウジ酸20週間混餌投与に
よるラット肝前がん病変の発生

第63回日本癌学会学術総会 (2004. 9)

今井俊夫, 蓮村麻衣, 小野瀬淳一, 上田 誠, 太田世志
雄, 曹 永晩, 広瀬雅雄: DHPN-Sulfadimethoxine 誘発
甲状腺発がん過程のヌードラットを用いた解析

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

曹 永晩, 今井俊夫, 蓮村麻衣, 広瀬雅雄: 幼若期ヨ
ード欠乏食投与によるラット乳腺及び甲状腺発がん感受
性に及ぼす影響

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

蓮村麻衣, 今井俊夫, 上田 誠, 太田世志雄, 曹 永晩,
広瀬雅雄: セイヨウワサビ抽出物のF344ラットにおけ
る13週間反復経口投与による膀胱毒性

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

上田 誠, 今井俊夫, 蓮村麻衣, 小野瀬淳一, 太田世志
雄, 曹 永晩, 広瀬雅雄: 化学物質あるいは卵巣摘出に
よるラットDMBA乳癌の退縮に対するアポトーシスの
関与 —短期処置の影響—

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

太田世志雄, 今井俊夫, 蓮村麻衣, 曹 永晩, 広瀬雅
雄: DHPN-Sulfadimethoxine 誘発ラット甲状腺発がんの
プログレッション過程における iNOS の関与

第21回日本毒性病理学会 (2005. 1)

Imai, T., Onose, J., Hasumura, M., Cho, Y.M., Hirose,
M.: Rapid induction of colorectal tumors in rats initiated
with 1,2-dimethylhydrazine followed by dextran sodium
sulfate treatment — possible application for a new
medium-term rat colon bioassay.

44th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2005. 3)

Hirose, M.: Toxicity and carcinogenicity of Madder color
in F344 rats.

The 3rd International Symposium on Korea National
Toxicology Program (2004. 10)

広瀬雅雄: 食品中化学物質の複合摂取と発がん性
平成16年度厚生労働科学研究(食品の安全性高度化推進
研究推進事業)シンポジウム 食の安全と科学(2004. 11)

広瀬雅雄: 食品中化学物質の複合摂取と発がん性
平成16年度厚生労働科学研究(食品の安全性高度化推進
研究推進事業)シンポジウム 食の安全と科学(2005. 1)

Hirose, M.: Research Project for Acrylamide Supported
by the Ministry of Health
Labour and Welfare, Japan. Workshop on Risk Analysis /
Risk Communication Related to the Occurrence of
Emerging Chemicals in Food. (2005. 3)

増井 徹：遺伝子情報を用いた研究の現状，市民公開パネルディスカッション：近未来の医療を語る－遺伝子情報が変える個人の医療
第11回HAB研究機構学術年会 (2004. 5)

増井 徹：科学としてのトキシコロジーを支えるために
第31回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004. 6)

Nohmi, T. : **Involvement of DNA polymerase III holoenzyme as well as SOS-inducible DNA polymerases in chemically-induced frameshift mutagenesis in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium***
The 2nd US-Japan DNA Repair Meeting (2004. 6)

Shimizu, M. *, Gruz, P. and Nohmi, T. : **Y-family DNA polymerases: the roles in oxidative mutagenesis**
The 5th Japan-France Workshop (2004. 6)
* 青葉学園短期大学

能美健彦：ヌクレオチドプールの酸化と突然変異
日本進化学会 (2004. 8)

Nohmi, T. and Masumura, K. : **An *in vivo* approach to analyze combined effects of chemical exposure and low-dose radiations**
International Workshop on Biological Responses to Low Dose Radiation (2004. 8)

Masui, T., Sato, Y. : **Genome Research and the Status of Ethical, Legal, and Social Issues in Japan**
International ELSAGEN Conference (2004. 8)

増井 徹：Pharmacogenomic Testの利用を支えるコアコンピタンス
第25回日本臨床薬理学会年会 (2004. 9)

Nohmi, T. and Masumura, K. : **Molecular dissection of *in vivo* DNA rearrangements induced by chemical mutagens and radiations**
6th International Conference on High Levels of Natural Radiation and Radon Areas (2004. 9)

Mizusawa, H., Kohara, A., Masui, T., Kurematsu, M., Takada, Y., Hojo, M., Ozawa, Y., Satoh, M., Yoshida, T., Takeuchi, M. : **Collection of cultured animal cells at the Japanese Collection of Research Bioresources (JCRB Cell Bank) in the National Institute of Health Sciences: An importance of the quality controls of human cultured cell lines**
10th International Congress of Culture Collections (2004. 10)

橋本顯子*¹, 天沼喜美子*¹, 松本 理*¹, 日吉孝子*^{1,2}, 高野裕久*¹, 増村健一, 伊東 健*¹, 能美健彦, 山本雅之*¹, 青木康展*¹ : **B[a]Pを気管内投与したNrf2ノックアウトgpt deltaマウスの肺中に生じた突然変異スペクト**

ルの解析

フォーラム2004：衛生化学・環境トキシコロジー (2004. 10)

*¹ 独立行政法人 国立環境研究所

*² 筑波大学 人間総合科学

MacGregor, J. *¹, Bishop, M. *², Dertinger, S. *³, McNamee, J. *⁴, Moore, M. *², Aidoo, A. *², Harper, S. *⁵, Frobish, R. *⁶, Avlasevich, S. *³, Hotchkiss, C. *² and Hayashi, M. : **Integration of Chromosomal Damage Assessment with Routine Toxicity Testing Using a Flow Cytometric Assay for Micronucleated Reticulocytes**
The 35th Annual Meeting of Environmental Mutagen Society in USA (2004. 10)

*¹ FDA, National Center for Toxicological Research (Rockville)

*² FDA National Center for Toxicological Research (Jefferson)

*³ Litron Laboratories

*⁴ Health Canada

*⁵ FDA, Food Safety and Applied Nutrition

*⁶ FDA, Veterinary Medicine

Honma, M., Sakuraba, M., Koizumi, T., and Hayashi, M. : **The fate of DNA double strand break (DSBs) in human cells.**

The 35th Annual Meeting of Environmental Mutagen Society in USA (2004. 10)

Kokubo, K., Matsui, K., Yamada, M., Kim, S.-R. *¹, Gruz, P., Shimizu, M. *², Kanke, Y. *³ and Nohmi, T. : **Multiple DNA polymerases involved in chemically-induced frameshift mutagenesis in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium***

The 35th Annual Meeting of Environmental Mutagen Society (2004. 10)

*¹ 薬剤反応性プロジェクト

*² 青葉学園短期大学

*³ 大妻女子大学・院

岡 保夫*¹, 三井雅之*¹, 北橋 宋*¹, 戸塚ゆ加里*², 増村健一, 森 幸雄*³, 山田雅巳, 能美健彦, 若林敬二*², 堤 雅弘*¹ : **発癌物質を投与した動物における脾液の変異原性**

第63回日本癌学会学術総会 (2004. 10)

*¹ 奈良医科大学

*² 国立がんセンター

*³ 岐阜薬科大学

増村健一, 山田雅巳, 能美健彦 : **アルキル化剤高感受性サルモネラ株を用いた脾発がん変異原の検索**

第63回日本癌学会学術総会 (2004. 10)

増井 徹, 高田容子, 林 真, 水澤 博 : **ゲノム疫学研究を支えるコアコンピタンス**

第63回日本癌学会学術総会 (2004. 10)

増井 徹, 武藤香織:「海外の倫理審査委員会をめぐる状況」についてコメント, WS2倫理審査委員会の現状
日本生命倫理学会 (2004. 11)

Shimizu1, M.*¹, Gruz, P., Kamiya, H.*², Masutani, C.*^{3,4}, Xu, Y.*⁵, Sugiyama, H.*⁵, Harashima, H.*², Hanaoka, F.*^{3,4} and Nohmi, T.: Incorporation specificity of oxidized dNTPs by human DNA polymerase
ASM meeting "DNA repair and mutagenesis" (2004. 11)

*¹ 青葉学園短期大学

*² 北海道大学・院

*³ 大阪大学・院

*⁴ 科学振興財団 CREST

*⁵ 東京医科歯科大学・医用機材研究所

高島良生, 桜庭真弓, 小泉朋子, 坂本浩子, 林 真, 本間正充: ヒト細胞におけるDNA2本鎖切断修復の細胞周期依存性

第47回日本放射線影響学会 (2004. 11)

本間正充, 桜庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 坂本浩子, 林 真: ヒトゲノム中に生じたDNA2本鎖切断の運命
第47回日本放射線影響学会 (2004. 11)

林 真: げっ歯類を用いる小核試験の基礎研究ならびにその行政面への応用 (学会賞受賞講演)
日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

鈴木 洋*¹, 寺島ゆかり*², 島田 康*³, 齋藤由希子*⁴, 田中 仁*⁵, 林 真: 幼若ラット肝細胞小核試験 -2回投与による検討
日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

*¹ (株)イナリサーチ

*² キッセイ薬品

*³ 北興化学

*⁴ 三菱安科研

*⁵ 安評センター

小山直己, 坂本浩子, 桜庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 林 真, 松藤 寛, 山形一雄, 本間正充: ヒトリンパ球芽細胞株TK6を用いたアクリルアミドのin vitro遺伝毒性誘発機構の解析
日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

Gruz, P., Matsui, K. and Nohmi, T.: ヒトDNAポリメラーゼ ϵ を用いた微生物変異原性試験構築の検討
日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

山田雅巳, 松井恵子, 宮崎雅史*, 鎌滝哲也*, 能美健彦: 多環芳香族炭化水素に特異的な微生物遺伝毒性検索性の開発
日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

*北海道大学・院

竹入 章*, 三島雅之*, 田中健司*, 塩田明文*, 原田麻子*, 新倉博文*, 出来俊昭*, 増村健一, 能美健彦: *gpt delta* L1細胞においてcisplatinおよびtransplatinにより誘発された変異の解析

日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

*中外製薬株式会社 富士御殿場研究所

増村健一, 坂元康晃, 池田 恵, 塚本徹哉*, 立松正衛*, 能美健彦: p53欠損*gpt delta*マウスを用いた肺, 肝臓, 腎臓における*N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine*誘発突然変異の解析

日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

*愛知がんセンター研究所

池田 恵, 増村健一, 坂元康晃, 王 冰*, 根井 充*, 早田 勇*, 能美健彦: *gpt delta*マウスを用いたNNK誘発突然変異に対する低線量率放射線の影響検索

日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

*独立行政法人 放射線医学総合研究所

落合雅子*, 須江真由美*, 肥後仁大*, 増村健一, 能美健彦, 杉村 隆*, 中釜 齊*: *scid*変異のヘテロ接合体における自然発生及びazoxymethane誘発欠失型突然変異

日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

*国立がんセンター研究所

橋本顯子*¹, 天沼喜美子*¹, 日吉孝子*^{1,2}, 柳澤利枝*¹, 高野裕久*¹, 増村健一, 能美健彦, 青木康展*¹: ディーゼル粒子の気管内投与により*gpt delta*マウスの肺に生じた突然変異スペクトルの解析

日本環境変異原学会第33回大会 (2004. 12)

*¹ 独立行政法人 国立環境科学研究所

*² 筑波大学 人間総合科学

能美健彦: 環境とゲノミックス: これからの環境変異原研究

日本環境変異原学会第33回大会会長講演 (2004. 12)

Nohmi, T.: Roles of Y-family DNA Polymerases in Oxidative Mutagenesis

40th Anniversary Meeting of Japan-US Medical Cooperation, Environmental Genomics and Carcinogenesis Panel (2004. 12)

Nohmi, T.: Possible roles of Y-family DNA polymerases in mutagenesis through incorporation of oxidized dNTPs
US-Japan Cancer Research Cooperation Seminar "Error-Prone DNA Polymerases in Mutagenesis and Carcinogenesis" (2004. 12)

桜庭真弓, 本間正充, 小泉朋子, 高島良生, 坂本浩子, 林 真: ヒトゲノム中に生じたDNA2本鎖切断の運命
第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

小久保清子, 山田雅巳, 菅家祐輔*, 能美健彦: 損傷乗り越えDNA合成に関わるDNAポリメラーゼの多様性について

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*大妻女子大学・院

山田雅巳, 布柴 達男*, 松井恵子, 能美健彦: 大腸菌 *sod/fur* 欠損株での酸化損傷ヌクレオチド取り込みに対するY-ファミリーDNAポリメラーゼの関与

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

*東北大学・院

水沢 博: 厚生労働省研究資源バンク事業, ナショナルバイオリソース事業展示

第27回日本分子生物学会年会 (2004. 12)

谷田貝文夫*, 高山裕子*, 井上正美*, 宮本裕一*, 岩木正哉*, 本間正充: 宇宙放射線の遺伝的影響研究—細胞レベルでの挑戦—

第21回宇宙利用シンポジウム (2005. 1)

*理化学研究所

能美健彦: 環境化学物質の発がん・遺伝毒性リスク評価: トランスジェニック動物を用いたアプローチ

日本薬学会関東支部第29回学術講演会「化学物質の毒性メカニズムとリスク評価」(2005. 1)

林 真: 毒性病理学に期待する—遺伝毒性の立場から—
第21回毒性病理学会 (2005. 1)

小久保清子, 山田雅巳, 松井恵子, 金 秀良*¹, 菅家祐輔*², 能美健彦: バクテリアにおける-2フレームシフト変異に関わるDNAポリメラーゼの多様性

Workshop on DNA Repair, Recombination and Mutagenesis (2005. 1)

*¹ 薬剤反応性プロジェクト

*² 大妻女子大学・院

佐藤和哉*, 山田雅巳, 能美健彦, 原島秀吉*, 紙谷浩之*: 大腸菌 DinB, UmuDC蛋白質の酸化損傷DNA前駆体による変異誘発に対する影響

Workshop on DNA Repair, Recombination and Mutagenesis (2005. 1)

*北海道大学・院

増井 徹: ゲノム研究を支える社会基盤
日仏薬学会 (2005. 1)

増井 徹: 医療とゲノム情報
日仏薬学会 (2005. 2)

Aoki, Y.*¹, Hashimoto, A.*¹, Amanuma, K.*¹, Matsumoto, M.*¹, Hiyoshi, K.*^{1,2}, Takano, H.*¹, Masumura, K., Itoh, K.*¹, Nohmi, T. and Yamamoto, M.*¹: Enhanced mutagenesis in the lung of Nrf2 knockout *gpt* delta mice

ERATO Symposium “Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen” (2005. 3)

*¹ 独立行政法人 国立環境科学研究所

*² 筑波大学 人間総合科学

Yamada, M., Nunoshiro, T.*¹, Shimizu, M.*², Matsui, K., Nohmi, T.: Involvement of Y-family DNA polymerases in oxidized nucleotide incorporation in *sod/fur* deficient strains

Keystone symposium “Genome Instability and Repair” (2005. 3)

*¹ 東北大学・院

*² 青葉学園短期大学

Honma, M., Hakura, A.*¹, Oka, A.*², Takasaki, W.*³, Sasaki, Y.F.*⁴, Suzuki, S.*⁵, and Sato, T.*⁵: Establishment of humanized in vitro genotoxicity system

Society of Toxicology 44th Annual Meeting (2005. 3)

*¹ エーザイ

*² 大鵬薬品工業

*³ 三共

*⁴ 八戸高専

*⁵ HAB協議会

Hirose, A., Takahashi, M., Kamata, E., Ema, M., Hayashi, M.: Development of genotoxicity prediction QSAR system for registered and existing industrial chemicals in Japan.

10th International Congress of Toxicology (2004. 7)

江馬 真, 原園 景, 藤井咲子, 川島邦夫: ヒノキチールのラットにおける発生毒性の検討

第44回日本先天異常学会学術集会 (2004. 7)

Ema, M.: Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate.

Congress of the 5th Royan International Research Award. (2004. 9)

Hirose, A., Takagi, A., Nishimura, T., Kanno, J., Ema M.: Review of reproductive and developmental toxicity induced by organotins in aquatic and experimental animals.

The 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2004) (2004. 9)

Ema, M., Fukunishi, K., Nagata, R., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E.: Developmental toxicity study of ultra violet light absorber 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotiazole in rats.

The 25th Annual Meeting of the American College of Toxicology (2004. 11)

広瀬明彦, 鎌田栄一, 高橋美加, 江馬 真: 有機スズの水生动物と実験動物における生殖発生毒性
環境ホルモン学会第7回研究発表会 (2004. 12)

Ema, M., Hara, H., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E.: Developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy.
The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2005. 3)

広瀬明彦: 既存化学物質の遺伝毒性予測システムの開発
第244回CBI学会研究講演会「安全性研究とコンピュータ」(2004. 7)

高橋美加: Comparison of Existing Structure Activity Relationship Models (Case 1: AMES Test)
14th International Collaborative Group Meeting for DEREK (2005. 2)

今沢孝喜, 西川秋佳, 梅村隆志, 前田真智子, 北村泰樹, 神吉けい太, 石井雄二, 広瀬雅雄: MeIQxのマウス大腸発がんイニシエーション作用
第63回日本癌学会総会 (2004. 10)

堤 康央: 生理活性たんぱく質の体内挙動を時空間的に制御できる高分子バイオコンジュゲーション法の確立
第29回製剤セミナー (2004. 7)

柴田寛子^{*1}, 阿部康弘^{*1}, 岡本貴行^{*1}, 向 洋平^{*1}, 川村真紀^{*1}, 大和友子^{*1}, 中川晋作^{*1}, 鎌田春彦, 堤 康央, 真弓忠範^{*2}: プロテオーム創薬にかなう機能性人工たんぱく質の迅速創出とそのバイオコンジュゲーションへの展開
第20回DDS学会 (2004. 7)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

阿部康弘^{*1}, 柴田寛子^{*1}, 岡本貴行^{*1}, 向 洋平^{*1}, 川村真紀^{*1}, 大和友子^{*1}, 中川晋作^{*1}, 堤 康央, 真弓忠範^{*2}: ファージ表面提示法を駆使した部位特異的バイオコンジュゲーションの最適化
第20回DDS学会 (2004. 7)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

川村真紀^{*1}, 岡本貴行^{*1}, 柴田寛子^{*1}, 向 洋平^{*1}, 大和友子^{*1}, 阿部康弘^{*1}, 中川晋作^{*1}, 堤 康央, 真弓忠範^{*2}: ファージ表面提示法を利用した新規細胞内移行ペプチドの網羅的探索システムの構築
第20回DDS学会 (2004. 7)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

向 洋平^{*1}, 大和友子^{*1}, 岡本貴行^{*1}, 柴田寛子^{*1}, 川村真紀^{*1}, 阿部康弘^{*1}, 中川晋作^{*1}, 鎌田春彦, 堤 康

央, 真弓忠範^{*2}: 新規腎ターゲットティングキャリアの開発と腎不全に対するたんぱく療法最適化
第20回DDS学会 (2004. 7)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

大和友子^{*1}, 向 洋平^{*1}, 岡本貴行^{*1}, 柴田寛子^{*1}, 川村真紀^{*1}, 阿部康弘^{*1}, 中川晋作^{*1}, 堤 康央, 真弓忠範^{*2}: 細胞内薬物導入キャリアとしての細胞内移行ペプチドの特性評価に関する基礎検討
第20回DDS学会 (2004. 7)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

大川亜紀子^{*1}, 向 洋平^{*1}, 柴田寛子^{*1}, 川村真紀^{*1}, 大和友子^{*1}, 阿部康弘^{*1}, 今井 直^{*1}, 中川晋作^{*1}, 真弓忠範^{*2}, 鎌田春彦, 早川堯夫, 堤 康央: 抗体療法の最適化を目指したリジン欠損一本鎖抗体の創製
第34回日本免疫学会総会・学術集会 (2004. 12)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

阿部康弘^{*1}, 柴田寛子^{*1}, 向 洋平^{*1}, 川村真紀^{*1}, 大和友子^{*1}, 今井 直^{*1}, 大川亜紀子^{*1}, 中川晋作^{*1}, 真弓忠範^{*2}, 鎌田春彦, 早川堯夫, 堤 康央: サイトカイン療法の最適化を目指した新規部位特異的バイオコンジュゲーション法の開発とその評価
第34回日本免疫学会総会・学術集会 (2004. 12)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

今井 直^{*1}, 向 洋平^{*1}, 柴田寛子^{*1}, 大和友子^{*1}, 川村真紀^{*1}, 阿部康弘^{*1}, 大川亜紀子^{*1}, 中川晋作^{*1}, 真弓忠範^{*2}, 鎌田春彦, 早川堯夫, 堤 康央: ファージ抗体ライブラリによる抗原特異的モノクローナル抗体の網羅的な迅速単離
第34回日本免疫学会総会・学術集会 (2004. 12)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

向 洋平^{*1}, 柴田寛子^{*1}, 中川晋作^{*1}, 真弓忠範^{*2}, 鎌田春彦, 早川堯夫, 堤 康央: 医薬価値に優れた機能性人工TNF- α の創製とその疾病治療への展開
第34回日本免疫学会総会・学術集会 (2004. 12)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

柴田寛子^{*1}, 向 洋平^{*1}, 中川晋作^{*1}, 真弓忠範^{*2}, 鎌田春彦, 早川堯夫, 堤 康央: がん免疫療法の最適化を目指した機能性サイトカインの創出システムの開発とその評価
第34回日本免疫学会総会・学術集会 (2004. 12)

^{*1} 大阪大学薬学研究科
^{*2} 神戸学院大学薬学部

鎌田春彦, 角田慎一, 山本陽子*¹, 真弓忠範*², 早川堯夫, 堤 康央: サイトカインの新規バイオコンジュゲーション法の開発とその有用性評価

第34回日本免疫学会総会・学術集会 (2004.12)

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

大和友子*¹, 向 洋平*¹, 柴田寛子*¹, 川村真紀*¹, 阿部康弘*¹, 今井 直*¹, 大川亜紀子*¹, 中川晋作*¹, 真弓忠範*², 鎌田春彦, 早川堯夫, 堤 康央: 細胞内薬物導入キャリアとしての細胞内移行ペプチドの特性評価

第34回日本免疫学会総会・学術集会 (2004.12)

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

川村真紀*¹, 柴田寛子*¹, 向 洋平*¹, 大和友子*¹, 阿部康弘*¹, 今井 直*¹, 大川亜紀子*¹, 中川晋作*¹, 真弓忠範*², 鎌田春彦, 早川堯夫, 堤 康央: フェージ表面提示法を利用したウイルス感染を担うペプチド探索法の構築

第34回日本免疫学会総会・学術集会 (2004.12)

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

大川亜紀子*¹, 川村真紀*¹, 岡本貴行*¹, 柴田寛子*¹, 阿部康弘*¹, 野村鉄也*¹, 向 洋平*¹, 大和友子*¹, 山名田夏枝*¹, 今井 直*¹, 中川晋作*¹, 真弓忠範*², 鎌田春彦, 角田慎一, 早川堯夫, 堤 康央: フェージ表面提示法を駆使した新規細胞内移行ペプチドの網羅的創出システムの確立

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

大和友子*¹, 向 洋平*¹, 柴田寛子*¹, 川村真紀*¹, 山名田夏枝*¹, 阿部康弘*¹, 今井 直*¹, 大川亜紀子*¹, 野村鉄也*¹, 中川晋作*¹, 真弓忠範*², 鎌田春彦, 角田慎一, 早川堯夫, 堤 康央: 細胞内薬物導入キャリアとしての細胞内移行ペプチドの特性評価

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

向 洋平*¹, 大和友子*¹, 柴田寛子*¹, 川村真紀*¹, 山名田夏枝*¹, 阿部康弘*¹, 今井 直*¹, 大川亜紀子*¹, 野村鉄也*¹, 中川晋作*¹, 真弓忠範*², 鎌田春彦, 角田慎一, 早川堯夫, 堤 康央: 次世代ターゲティング療法を目指した新規細胞内移行ペプチドの創製

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

柴田寛子*¹, 川村真紀*¹, 岡本貴行*¹, 阿部康弘*¹, 大川亜紀子*¹, 野村鉄也*¹, 向 洋平*¹, 大和友子*¹, 山名田夏枝*¹, 今井 直*¹, 中川晋作*¹, 真弓忠範*², 鎌

田春彦, 角田慎一, 早川堯夫, 堤 康央: たんぱく質断片化ペプチドライブラリを利用したたんぱく質機能ドメインの新規探索システムの構築—その1

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

阿部康弘*¹, 川村真紀*¹, 岡本貴行*¹, 柴田寛子*¹, 大川亜紀子*¹, 向 洋平*¹, 大和友子*¹, 今井 直*¹, 中川晋作*¹, 真弓忠範*², 鎌田春彦, 角田慎一, 早川堯夫, 堤 康央: たんぱく質断片化ペプチドライブラリを利用したたんぱく質機能ドメインの新規探索システムの構築—その2

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 大阪大学薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

堤 康央: 機能性人工たんぱく質の創製と疾病治療への応用

日本薬学会第125年会 (2005.3)

海老原千晶*¹, 近藤昌夫*¹, 蓮池直輝*¹, 原田東樹*¹, 藤井まき子*¹, 向 洋平*², 堤 康央, 渡辺善照*¹: Claudin-4指向性分子の創製

日本薬学会第125年会 (2005.3)

*¹ 昭和薬科大学

*² 大阪大学薬学研究科

衛藤佑介*¹, 高 建青*¹, 倉知慎之輔*¹, 森重智弘*¹, 櫻井文教, 水口裕之, 早川堯夫, 堤 康央, 真弓忠範*², 中川晋作*¹: 体内動態制御を目指したポリエチレングリコール修飾アデノウイルスベクターの腫瘍集積性に関する検討

日本薬剤学会第20年会 (2005.3)

*¹ 大阪大学大学院薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

小泉直也, 近藤昌夫*¹, 水口裕之, 中西 剛*², 藤井まき子*¹, 早川堯夫, 中島恵美*³, 田中慶一*², 渡辺善照*¹: 胎盤由来細胞への改良型アデノウイルスベクターによる遺伝子導入効率の検討

日本薬剤学会第20年会 (2005.3)

*¹ 昭和薬科大学

*² 大阪大学大学院薬学研究科

*³ 共立薬科大学

水口裕之: 遺伝子の機能解析基盤技術 -改良型アデノウイルスベクターからRNAiまで-

日本薬学会125年会 (2005.3)

増山 茜*, 近藤昌夫*, 高橋 梓*, 藤井まき子*, 水口裕之, 早川堯夫, 渡辺善照*: ウェルシュ菌エンテロトキシンC末断片の吸収促進作用におけるClaudin-4の関与

日本薬学会125年会 (2005.3)

*昭和薬科大学

丹羽貴子^{*1}, 吉川友章^{*1}, 小田淳史^{*1}, 下川摩里子^{*1}, 岡田直貴^{*2}, 堤 康央, 水口裕之, 早川堯夫, 麻生定光^{*3}, 太田成男^{*3}, 真弓忠範^{*4}, 中川晋作^{*1}: **変異型 Bcl-X_L(FNK)遺伝子導入樹状細胞を用いた腫瘍ワクチン療法の最適化-1**

日本薬学会 125 年会 (2005. 3)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 京都薬科大学

^{*3} 日本医科大

^{*4} 神戸学院大学薬学部

吉川友章^{*1}, 丹羽貴子^{*1}, 小田淳史^{*1}, 下川摩里子^{*1}, 岡田直貴^{*2}, 堤 康央, 水口裕之, 早川堯夫, 麻生定光^{*3}, 太田成男^{*3}, 真弓忠範^{*4}, 中川晋作^{*1}: **変異型 Bcl-X_L(FNK)遺伝子導入樹状細胞を用いた腫瘍ワクチン療法の最適化-2**

日本薬学会 125 年会 (2005. 3)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 京都薬科大学

^{*3} 日本医科大

^{*4} 神戸学院大学薬学部

杉田敏樹^{*1}, 高 建青^{*1}, 金川尚子^{*1}, 飯田恵介^{*1}, 本村吉章^{*1}, 畑中 豊^{*1}, 谷 洋一^{*1}, 中山隆志^{*4}, 義江 修^{*4}, 水口裕之, 早川堯夫, 岡田直貴^{*3}, 堤 康央, 真弓忠範^{*2}, 中川晋作^{*1}: **IL-12 と CCL27 の併用による抗腫瘍効果増強機構の解明**

日本薬学会 125 年会 (2005. 3)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 神戸学院大学薬学部

^{*3} 京都薬科大学

^{*4} 近畿大学医学部

小泉直也, 水口裕之, 中川晋作^{*2}, 真弓忠範^{*3}, 渡辺善照^{*1}, 早川堯夫: **標的細胞へのターゲティングを目指した抗体結合能を持つアデノウイルスベクターの開発**

日本薬学会 125 年会 (2005. 3)

^{*1} 昭和薬科大学

^{*2} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*3} 神戸学院大学薬学部

川端健二, 水口裕之, 櫻井文教, 山口照英, 早川堯夫: **ES 細胞に対する高効率アデノウイルスベクターの開発**

日本薬学会 125 年会 (2005. 3)

金川尚子^{*1}, 高 建青^{*1}, 杉田敏樹^{*1}, 飯田恵介^{*1}, 本村吉章^{*1}, 衛藤佑介^{*1}, 水口裕之, 早川堯夫, 堤 康央, 真弓忠範^{*2}, 中川晋作^{*1}: **IL-12 発現アデノウイルスベクターを用いた IL-12 非奏功性腫瘍に対する治療効果に関する検討**

日本薬学会 125 年会 (2005. 3)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 神戸学院大学薬学部

倉知慎之輔^{*1}, 衛藤佑介^{*1}, 高 建青^{*1}, 森重智弘^{*1}, 櫻井文教, 水口裕之, 早川堯夫, 堤 康央, 真弓忠範^{*2}, 中川晋作^{*1}: **Polyethylene Glycol 修飾アデノウイルスベクターの腫瘍集積性に関する検討**

日本薬学会 125 年会 (2005. 3)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 神戸学院大学薬学部

岡田直貴^{*1}, 中川晋作^{*2}, 畑中 豊^{*3}, 谷 洋一^{*3}, 中山隆志^{*4}, 義江 修^{*4}, 水口裕之, 早川堯夫, 藤田卓也^{*1}, 山本 昌^{*1}: **ケモカイン発現ベクターの腫瘍内投与による抗腫瘍効果と免疫細胞浸潤**

第 34 回日本免疫学会総会・学術集会 (2004. 12)

^{*1} 京都薬科大学

^{*2} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*3} ダコ・サイトメーション

^{*4} 近畿大学医学部

住本秀敏^{*1}, 山形志津子^{*1}, 宮岸 真^{*2}, 多比良和誠^{*2}, 水口裕之, 早川堯夫, 河上 裕^{*1}: **RNA 干渉法による、ヒト樹状細胞 TLR4 シグナルにおける SOCS-1 のネガティブフィードバック機構の解析**

第 34 回日本免疫学会総会・学術集会 (2004. 12)

^{*1} 慶応大学医学部

^{*2} 東京大学大学院工学研究科

Jian-Qing Gao^{*1}, Toshiki Sugita^{*1}, Hiroyuki Mizuguchi, Tadanori Mayumi^{*2}, Shinsaku Nakagawa^{*1}: **Synergistic anti-tumor response induced by the combination of a couple of stimulators: cytokine and chemokine**

11th Hong Kong International Cancer Congress 2004 (2004. 11)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 神戸学院大学薬学部

高 建青^{*1}, 杉田敏樹^{*1}, 金川尚子^{*1}, 飯田恵介^{*1}, 中山隆志^{*2}, 水口裕之, 早川堯夫, 義江 修^{*2}, 堤 康央, 真弓忠範^{*3}, 中川晋作^{*1}: **Cell Delivery System に基づく癌免疫療法の最適化**

日本薬学会近畿支部大会 (2004. 10)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 近畿大学医学部

^{*3} 神戸学院大学薬学部

杉田敏樹^{*1}, 高 建青^{*1}, 金川尚子^{*1}, 畑中 豊^{*2}, 谷 洋一^{*1}, 中山隆志^{*3}, 義江 修^{*3}, 水口裕之, 早川堯夫, 岡田直貴^{*4}, 堤 康央, 真弓忠範^{*5}, 中川晋作^{*1}: **Cell Delivery System による癌免疫療法の最適化**

ファーマ・バイオフィォーラム 2004 (2004. 11)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} ダコ・サイトメーション

^{*3} 近畿大学医学部

^{*4} 京都薬科大学

^{*5} 神戸学院大学薬学部

岡田直貴^{*1}, 水口裕之, 早川堯夫, 義江 修^{*2}, 中川晋作^{*3}, 藤田卓也^{*1}, 山本 昌^{*1}: **リンパ組織指向性樹状細胞の創製と癌免疫療法への応用**
第63回日本癌学会総会 (2004. 9)

^{*1} 京都薬科大学

^{*2} 近畿大学医学部

^{*3} 大阪大学大学院薬学研究科

Kenji Kawabata, Hiroyuki Mizuguchi, Fuminori Sakurai, Teruhide Yamaguchi, Takao Hayakawa: **Development of an adenoviral vector system for embryonic stem (ES) cells**
第10回日本遺伝子治療学会 (2004. 8)

Fuminori Sakurai, Hiroyuki Mizuguchi, Kenji Kawabata, Naokazu Inoue*, Masaru Okabe*, Teruhide Yamaguchi, Takao Hayakawa: **Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction into human CD46-transgenic mice**
第10回日本遺伝子治療学会 (2004. 8)

*大阪大学遺伝情報実験センター

Ke-Qin Xin*, Kenji Someya*, Fumihiko Takeshita*, Shin Sasaki*, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Kenji Hamajima*, Mitsuo Honda*, Kenji Okuda*: **Prime-boost vaccination with plasmid DNA and a chimeric adenovirus type5 vector with type35 fiber induces persistent protective immunity against HIV in mice.**

第10回日本遺伝子治療学会 (2004. 8)

*横浜市大医学部

Hong Xin*, Masahiro Kanehira*, Sita Andarini*, Toshiaki Kikuchi*, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Toshihiro Nukiwa*, Yasuo Saijo*: **Tumor-targeting immunogene therapy by mesenchymal stem cells expressing CX3CL1.**

第10回日本遺伝子治療学会 (2004. 8)

*東北大学加齢医学研究所

Hidetoshi Sumimoto^{*1}, Makoto Miyagishi^{*2}, Hiroyuki Miyoshi^{*3}, Hiroyuki Mizuguchi, Shizuko Yamagata^{*1}, Ayako Shimizu^{*1}, Takao Hayakawa, Kazunari Taira^{*2}, Yutaka Kawakami^{*1}: **Gene therapy for human cell lung carcinoma by inactivation of Skp-2 with virally mediated RNA interference.**

第10回日本遺伝子治療学会 (2004. 8)

^{*1} 慶応大学医学部

^{*2} 東京大学大学院工学研究科

^{*3} 理化学研究所

Yusuke Eto^{*1}, Jian-Qing Gao^{*1}, Fumiko Sekiguchi^{*1}, Shinnosuke Kurachi^{*1}, Kazufumi Katayama^{*1}, Fuminori Sakurai, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Yasuo Tsutsumi, Tadanori Mayumi^{*2}, Shinsaku Nakagawa^{*1}: **PEGylation of adenovirus vector enhances gene expression in tumor via systemic administration**

第10回日本遺伝子治療学会 (2004. 8)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 神戸学院大学薬学部

櫻井文教, 水口裕之, 川端健二, 井上直和*, 岡部 勝*, 佐々木朋美, 福島 敬, 山口照英, 早川堯夫: **CD46トランスジェニックマウスを用いた35型アデノウイルスベクターの遺伝子導入特性の解析**

第20回日本DDS学会 (2004. 7)

*大阪大学遺伝情報実験センター

倉知慎之輔^{*1}, 衛藤佑介^{*1}, 高 建青^{*1}, 堤 康央, 水口裕之, 早川堯夫, 真弓忠範^{*2}, 中川晋作^{*1}: **体内動態制御を目指したポリエチレングリコール修飾アデノウイルスベクターのin vivo遺伝子発現特性に関する研究**

第20回日本DDS学会 (2004. 7)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 神戸学院大学薬学部

萩山裕之*, 上阪 等*, 水口裕之, 早川堯夫, 宮坂信之*: **関節リウマチの遺伝子治療にむけたウイルスベクター発現カセットの改変**

第25回日本炎症・再生医学会 (2004. 7)

*東京医科歯科大学

水口裕之: **次世代アデノウイルスベクターの開発とその応用**

第25回日本炎症・再生医学会 (2004. 7)

水口裕之: **改良型アデノウイルスベクターの開発**
ウイルス学湯河原キャンプ (2004. 6)

水口裕之: **次世代アデノウイルスベクターの開発とRNA干渉**

第10回日本生化学会近畿支部テクニカルセミナー「RNA干渉とアデノウイルス—理論と実践—」(2004. 6)

Fuminori Sakurai, Hiroyuki Mizuguchi, Kenji Kawabata, Naokazu Inoue*, Masaru Okabe*, Teruhide Yamaguchi, Takao Hayakawa: **Role of CD46 on Ad35 vector-mediated transduction.**

American Society of Gene Therapy, 7th Annal Meeting (2004. 6)

*大阪大学遺伝情報実験センター

Takafumi Nakamura*, Kah-Whye Peng*, Sompong Vongpunsawad*, Mary Harvey*, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Roberto Cattaneo*, and Stephen J. Russell*: **Antibody-targeted fusion has great potential as a new research tool and provides a versatile platform for novel targeted therapies.**

American Society of Gene Therapy, 7th Annal Meeting (2004. 6)

*Mayo Foundation

Naoya Koizumi, Hiroyuki Mizuguchi, Fuminori Sakurai, Teruhide Yamaguchi, Yoshiteru Watanabe*, Takao

Hayakawa : Reduction of natural adenovirus tropism to mouse liver by fiber-shaft exchange in combination with both CAR- and αv integrin-binding ablation

2nd Pharmaceutical sciences world congress (2004. 5)

*昭和薬科大学

Jian-Qing Gao *¹, Yusuke Eto *¹, Shinnosuke Kurachi *¹, Fumiko Sekiguchi *¹, Kazufumi Katayama *¹, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Yasuo Tsutsumi *¹, Shinsaku Nakagawa *¹, Tadanori Mayumi *² : Enhanced gene expression of adenovirus vector in tumor induced by the PEGylation

2nd Pharmaceutical sciences world congress (2004. 5)

*¹ 大阪大学大学院薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

Yusuke Eto *¹, Jian-Qing Gao *¹, Shinnosuke Kurachi *¹, Fumiko Sekiguchi *¹, Kazufumi Katayama *¹, Hiroyuki Mizuguchi, Takao Hayakawa, Mitsuko Maeda *², Koichi Kawasaki *², Yasuo Tsutsumi *¹, Shinsaku Nakagawa *¹, Tadanori Mayumi *¹ : PEGylated adenovirus vectors containing RGD peptides show high transduction efficiency and protection ability from neutralizing antibodies

2nd Pharmaceutical sciences world congress (2004. 5)

*¹ 大阪大学大学院薬学研究科

*² 神戸学院大学薬学部

水口裕之 : 遺伝子治療とベクター開発

北海道大学大学院薬学研究科大学院講義 (2004. 5)

Khadka, J. *¹, Shibata, T., Yamamoto, Y. *² and Tatsumi, J. *¹ : Root Development of *Glycyrrhiza uralensis* Grown in a Root Tube

第20回根研究集会 (2004. 6)

*¹ Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University

*² Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

柴田敏郎, 成瀬ひとみ, 佐藤正幸*, 姉帯正樹* : 北海道北部地域におけるシャクヤクの調製方法に関する研究

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

*北海道立衛生研究所

柴田敏郎 : 北方系生薬の栽培と品質の現状について

第15回東洋医学シンポジウム (2004. 9)

大久保綾子*¹, 山下 浩*¹, 坂東英雄*¹, 柴田敏郎, 畠山好雄*² : アイヌ有用植物の活性と成分検索, ニシキギ科植物を中心に

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*¹ 北海道薬科大学

*² ゆにガーデン

小萱香代*¹, 久島広晃*¹, 南 基泰*¹, 近藤誠三*², 柴

田敏郎 : 日本国内に自生するカワラヨモギ (*Artemisia capillaris*) の葉緑体DNAのハプロタイプについて (1)

日本薬学会第125年会 (2005. 3)

*¹ 中部大学応用生物

*² 小太郎漢方製薬(株)

吉松嘉代 : 催吐剤原料トコンの大量増殖と形質転換およびイソキノリンアルカロイド生産に関する研究

第22回日本植物細胞分子生物学会大会・シンポジウム (2004. 8)

吉松嘉代, 河野徳昭, 木内文之 : ケン形質転換体の形態およびアルカロイド成分変異

第22回日本植物細胞分子生物学会大会・シンポジウム (2004. 8)

吉松嘉代, 土反伸和*¹, 木内文之, 佐藤文彦*², 矢崎一史*¹ : オウレンの分種育種の効率化

第22回日本植物細胞分子生物学会大会・シンポジウム (2004. 8)

*¹ 京都大学生存圏研究所

*² 京都大学大学院生命科学研究所

飯田 修, 菱田敦之, 木内文之 : ハトムギ新品種の育成とその特性

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

関田節子*¹, 淵野裕之, 高橋真理衣, 川原信夫, 木内文之, 近藤誠三*², 須藤雅夫*², 政井久美*², 有本恵子*³, 岡田 稔*⁴, 寺林 進*⁴, 滝 昌則*⁴, 藤田正雄*⁴, 川崎武志*⁴, 佐竹元吉*⁵ : ブシ (加工ブシ) の局方モノグラフへの検討 (その2)

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

*¹ 徳島文理大学香川薬学部

*² 日本漢方協会

*³ 日本生薬連合

*⁴ 東京生薬協会

*⁵ お茶の水女子大

菱田敦之, 飯田 修, 吉松嘉代, 木内文之, 細川敬三*¹, 関田節子*², 畠山好雄*³ : けし直接抽出法に関する研究

春播き栽培に適した系統の選抜と栽培方法

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

*¹ 兵庫大健康

*² 徳島文理大香川薬

*³ ゆにガーデン

高橋真理衣, 淵野裕之, 木内文之, 佐竹元吉*¹, 我妻豊*², 関田節子*³ : 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その9) ミャンマー産ムラサキタガヤサン (*Millettia pendula* Benth.) の活性成分について

日本生薬学会第51回年会 (2004. 9)

*¹ お茶の水女子大学

*² MSMPP

*³ 徳島文理大学香川薬学部

吉松嘉代, 飯田 修, 木内文之, 高上馬希重^{*1}, 牧野由紀子^{*2}: **アサの生育特性と挿し木苗の形態**

日本生薬学会第51年会 (2004.9)

^{*1} 東京大学大学院農学生命科学研究科附属樹芸研究所

^{*2} 関東信越厚生局麻薬取締部

Yoshimatsu, K., Kawano, N., Kiuchi, F.: **Aberrant morphology and altered composition of opium alkaloids in *Rhizobium* transformed opium poppy cultivated in a phytotron**

German-Japan Seminar on Molecular Regulation of Plant Secondary Metabolism (Kazusa Academia Park, Japan) (2004.9)

菱田敦之, 細川敬三^{*}, 森田ゆかり^{*}, 森 一雄^{*}, 飯田修, 香月茂樹: **ウコン属植物の鑑別・同定法の開発研究(3)DNA塩基配列情報による4種のウコン属植物の識別法** 第19回日本香辛料研究会 (2004.11)

^{*} 兵庫大健康科学部

森田ゆかり^{*}, 細川敬三^{*}, 森 一雄^{*}, 飯田 修, 香月茂樹, 菱田敦之: **ウコン属植物の鑑別・同定法の開発研究(2)精油成分を用いた識別法の試み**

第19回日本香辛料研究会 (2004.11)

^{*} 兵庫大健康科学部

黒柳正典^{*1}, 西原彰子^{*1}, 叶 英樹^{*1}, 瀧野裕之, 高橋真理衣, 関田節子^{*2}, 佐竹元吉^{*3}: ***Clematis armandii* Fr. のリグナン配糖体**

日本薬学会第125回年会 (2005.3)

^{*1} 広島県立大学生物資源学部

^{*2} 徳島文理大学香川薬学部

^{*3} お茶の水女子大学

河野徳昭, 吉松嘉代, 木内文之: **ケシの *Rhizobium* 形質転換体における形質変異原因遺伝子の探索**

日本薬学会第125回年会 (2005.3)

高橋真理衣, 瀧野裕之, 木内文之, 佐竹元吉^{*1}, 関田節子^{*2}: **抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その10)ペルー産生薬 Yanali の活性成分と関連化合物について**

日本薬学会第125回年会 (2005.3)

^{*1} お茶の水女子大学

^{*2} 徳島文理大学香川薬学部

吉松嘉代, 土反伸和^{*1}, 河野徳昭, 木内文之, 佐藤文彦^{*2}, 矢崎一史^{*1}: **組換え薬用植物の作出法に関する研究-組換えオウレンの作出と超低温保存**

日本薬学会第125回年会 (2005.3)

^{*1} 京都大学生存圏研究所

^{*2} 京都大学大学院生命科学研究所

西海 信^{*1}, 細川敬三^{*2}, 菱田敦之, 向井理恵^{*1}, 福田伊津子^{*1}, 吉田健一^{*1}, 芦田 均^{*1}: **アリール炭化水素受容体の形質転換に影響を及ぼす植物の検索**

日本農芸化学会2005年度大会 (2005.3)

^{*1} 神戸大学大学院自然科学科

^{*2} 兵庫大学健康科学部

香月茂樹: **身近な薬草 一大丈夫ですか その植物— 第4回薬用植物を知ろう in 熊本 (阿蘇) (2005.5)**

会議名：遺伝子治療薬の国際一般名称に関する方策検討会

出席者：副所長 早川堯夫

開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2005年1月25日～1月30日

参加者内訳，人数：WHO関係者，FDA専門家，EU（EMA）専門家，カナダ政府専門家，米国薬局方専門家，欧州薬局方専門家など，約20名

会議内容：WHO本部において，遺伝子治療薬及びその国際一般名称をめぐる方策を検討すべく国際会議が開催された。第1部では，日，米，欧，カナダなどから招聘された専門家が，それぞれの国の現状を講演するとともに，WHO関係者を交えて情報及び意見交換を行なった。早川はわが国における遺伝子治療や規制の現状を紹介するとともに，特に依頼され想定される遺伝子治療薬（ベクター）の種類・タイプ，遺伝子治療全般の現状と将来展望についても講演した。第2部では，1部で得られた基礎知識・情報や背景をふまえて，多種多様なベクター，目的遺伝子，発現調節遺伝子の組み合わせからなる遺伝子治療薬の化学的複雑さ，*in vivo*，*ex vivo*などの投与方法の違いなどをどのように分類し，どのような科学的観点により，国際一般名称を制定していけばよいかの方策に関する論議を重ねた。

その結果，ベクター部分と目的遺伝子部分に分ける2語表記が適切なこと，ベクターは，例えばウイルスの種別ごとに共通のステムを定めること，目的遺伝子は産物の機能で表すことなど，数年来の懸案であった遺伝子治療薬の国際一般名称の制定の仕方についての方向性が打ち出された。

なお会議に先立ち，WHO関係者と医薬品の国際一般名称及び関連する問題に関する一般的話題についても意見交換した。

会議名：1) ワクチン細胞基材安全性シンポジウム 2) FDA専門家とのバイオ医薬品の同等性・同質性問題討議

出席者：副所長 早川堯夫

開催場所，時期：ワシントン（米国），2004年6月29日～7月4日

参加者内訳，人数：1) 日米欧の細胞基材に関する安全性の専門家，約300名 2) FDAのバイオ医薬品の同等性・同質性問題の専門家，2名

会議内容：1) ワクチン等生物製剤の製造に用いられる各種細胞株の使用の可否をめぐる最近の進展と課題について討議するために，米国NIHの国立アレルギー・感染症研究所並びにIABS（国際生物製剤学会）が共催したシンポジウムであった。各国の専門家が一同に会し，特に，潜在性ウイルス類や細胞DNAを含む細胞成分のがん原性；外来性ウイルスに対する*in vivo*試験；現行の試験法で保証される範囲；ウシ由来原料（特に血清）中のウイルス；細胞基材を汚染するものとしてのBSEの可能性等を中心課題とした討議を行った。各国の規制

当局や科学者が情報交流，討議を通して，本分野での国際的に整合性のとれた安全性確保策を講じようとしており，非常に有意義な国際会議であった。

2) バイオ医薬品の同等性・同質性問題についてFDAの専門家と会議を持ち，日・米・欧の考え方の違いを克服する途を探り，国際整合に至る方策にはば目途を立てた。

会議名：ICH準備会議Q9

出席者：① ワシントン会議：薬品部 檜山行雄

② 横浜会議：薬品部 檜山行雄

開催場所，時期：① ワシントン会議：McLean, VA（米国），2004年6月6日～10日

② 横浜会議：横浜，2004年11月14日～19日

参加者内訳，人数：① ワシントン会議及び② 横浜会議：日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者など多数出席

会議内容：ワシントン会議ではリスク管理手法の説明の程度，事例の採用，および項目間の調整および全体の構成を議論した。又，Q9そのものは新しい薬事規制を作るものでないと同時に規制緩和を約束するものでもなく，医薬品品質分野におけるリスク管理の導入の土台作りであるとの了解のもとにVersion2の作成が行われた。製剤開発（Q8）との連携に関し，二つの会議間でたびたび調整が行われた。9月29日には電話会議を行い，Version2へのコメントに基づきVersion3が作成された。

横浜会議では，concept paperの設問に対応するガイド内容を各章間で調整を図った。Q8専門家会議へは，リスク管理に基づく記述の提案を行い，その一部がQ8ガイドラインに採択され，当該ガイドラインはステップ2へ到達した。多数提案されていたQ9の原則を以下の二つに絞り込んだ。

The evaluation of the risk to quality should ultimately link back to the protection of the patient

The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk and be based on scientific knowledge.

これらの議論を受けVersion4が12月初めにまとめられた。2005年2月22日の電話会議によりステップ2へ到達した。

会議名：ICH専門家 ワシントン会議（Q5E部門）

出席者：副所長 早川堯夫，生物薬品部 川西 徹

開催場所，時期：ワシントン（米国）2004年6月6日～10日

参加者内訳，人数：日米欧の規制当局および製薬業界のバイオテクノロジー応用医薬品関係の品質，有効性，安全性の専門家30名

会議内容：ICH6大阪においてステップ2に達したICH-Q5Eガイドライン文書「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更」

ともなう同等性/同質性評価」では、非臨床、臨床試験に関する留意事項については、非臨床、臨床分野の専門家の意見を取り入れてステップ3を目指すこととされた。そこで、これら専門家と品質の専門家との合同会合を行った。その結果、本ガイドラインは品質面を中心としたガイドラインであり、個別の品質評価、非臨床試験、臨床試験のあり方に言及したものではないことが明記されるとともに、「非臨床、臨床試験に関する留意事項」の記述の整備が行われた。

会議名：ICH 専門家 横浜会議 (Q5E 部門)

出席者：副所長 早川堯夫，生物薬品部 川西 徹，川崎ナナ，新見伸吾

開催場所，時期：横浜，2004年11月14日～17日

参加者内訳，人数：日米欧の規制当局および製薬業界のバイオテクノロジー-応用医薬品の品質関係の専門家 15名

会議内容：ICH6大阪においてステップ2に達したICH-Q5E ガイドライン文書「生物薬品 (バイオテクノロジー-応用医薬品/生物起源由来医薬品) の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価」に対する各極からのパブリックコメント，および6月にワシントンで開催されたICH 専門家会議での非臨床、臨床分野の専門家の意見を取り入れ、ステップ3文書の作成を行った。ワシントン会議における非臨床、臨床分野の専門家からのコメント以外は大きな修正を必要とされるコメントはなかったため、表現、用語の統一等を行い、ステップ3文書を完成させた。このステップ3文書は、運営委員会で承認され、ステップ4文書として公表された。

会議名：FHH Expert Working Group Meeting on Adverse Drug Reaction

日本側出席者：生薬部 川原信夫

開催場所，時期：北京 (中国)，2004年7月8～9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，カナダの生薬・薬用植物の担当者・専門家20名

会議内容：「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」(FHH: Western Pacific Region Forum for the Harmonization of Herbal Medicines) は、西太平洋地区の6カ国7地域 (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) の生薬・薬用植物の規制に関する関係者が、2002年3月9日北京に集まり設立したフォーラムで、生薬・薬用植物の安全性、有効性及び品質に関する技術的な記録とコンセンサスを提供することを目的とする。2003年11月に中国、昆明において設立後、第1回目の討論会が開催され、生薬・薬用植物の安全性に関して、中国より近年生薬の副作用 (Adverse Drug Reactions, ADR) に関する報告が増加し、その重要性が高まっている旨、発表がなされた。本報告では生薬の副作用情報の分析や評価、合理的な薬物の使用方法に関する議論、薬用植物の種の誤用に関する共通認識等の必要性が問題提起された。そこで Quality Assurance and Information に関する Sub-committee の下

に ADR に関する Expert Working Group (EWG) を設置することが承認され、中国がその代表に選出された。

今回の ADR に関する EWG では日本における生薬の副作用情報及び市販後調査の現状について報告を行った。また FHH 各国と意見交換並びに今後の方針について討議を行い、EWG の Basic Operational Document を作成し、本 Document をガイドラインとして今後の活動を行うことが確認された。さらに各国の生薬規格に関する最新の動向についての情報収集を行った。

会議名：第2回生薬・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

討論会出席者：生薬部 合田幸広，川原信夫

開催場所，時期：上海 (中国)，2004年9月20～22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，香港の生薬・薬用植物の担当者・専門家 50名

会議内容：「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」本会議では各地域の現状に関する報告並びに日本が主催する Nomenclature and Standardization の Sub-Committee における Expert working group の平成16年度の活動として、各国局方における TLC 法を用いた確認試験法の展開溶媒、標準物質、呈色試薬及び色調等に関する比較表、また定量法における各種条件、溶出溶媒、標準物質等に関する比較表について報告を行った。さらに各国局方における一般試験法の詳細についての比較表、日本における定量法並びに純度試験のバリデーションに関する一覧表についても報告を行った。一方、Chemical Reference Standards (CRS) 並びに Reference of Medicinal Plant Materials (RMPM) に関する比較表に関しては中国からの情報提供がなされた後、完成させることが確認された。また、確認試験法、定量法等の比較表に関してもベトナム薬局方の英語版が刊行された後、4カ国薬局方の比較表として完成させることが確認された。これらの成果を平成17年度中に開催予定の第3回 FHH Standing Committee において報告することとされた。今回で中国の Coordinating member party としての任期が終了し、その後任として日本が選出され、次回は来年6月～7月上旬に東京で第3回 FHH Standing Committee を開催することが了承、確認された。

会議名：第63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 西川秋佳

開催場所，時期：ジュネーブ (スイス)，2004年6月8日～17日

参加者内訳，人数：毒性グループ25名，規格グループ14名，摂取評価グループ4名，事務局6名の合計49名

会議内容：過酸化ベンゾイル， α -シクロデキストリン，ルテイン，ゼアキサントニン，D-タガトース，ステピオール配糖体などの添加物，組換え等により得られた酵素，178種類の新規香料の安全性評価を行った。また、それ

らを含む添加物及び香料について規格の新規作成及び見直しを行った。

会議名：シンポジウム日本版「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」の紹介

主催：棚元憲一

開催場所，時期：東京，2004年11月8日

参加者内訳，人数：500名

会議内容：厚生労働科学研究の成果である「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」案につき，その内容を広く紹介することを目的とした。講演者は本ガイドライン作成に携わったメンバーを中心に，EPからKlaus Habere博士を招待して，国際調和についても議論を行った。

会議名：UJNR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第39回日米合同部会，科学会議及びスタディーツアー

出席者：食品衛生管理部 山本茂貴，五十君静信，衛生微生物部 高鳥浩介，小西良子

開催場所，時期：アトランタ（アメリカ），2004年11月7～13日

参加者内訳，人数：日本側8人，米国側7人，科学会議には部会員の他4，5名が参加した。

会議内容：マイコトキシンの食品汚染状況，日米の食中毒発生状況，日本におけるBSE発生状況等の情報交換が行われた。科学会議では，バクテリア，マイコトキシン，マリントキシンに関する研究発表があった。

会議名：第37回FAO/WHO合同食品規格委員会食品衛生部会

出席者：食品衛生管理部 山本茂貴，安全情報部 豊福肇

開催場所，時期：ブエノスアイレス（アルゼンチン），2005年3月14～19日

参加者内訳，人数：58の加盟国，19の国際機関・団体等から約200名，日本からは厚生労働省，農林水産省などから11名が参加した。

会議内容：16の議題が討議された。Ready-to-eat foodにおける*Listeria monocytogenes*制御のための一般的食品衛生原則適用のガイドライン案，微生物学的リスクマネジメント構築のための原則とガイドライン案，卵及び卵製品の衛生規範案はそれぞれステップ5として次回に向けて各国の意見を聴取することとなった。そのほか多くのディスカッションペーパーが議論されたが，乳幼児用調整乳の衛生規範案や各種の微生物学的リスクアセスメントは各国の乳及び乳製品を始めとする食品の規制に関わる重要な課題である。また，食品衛生部会の議題の選択に関するガイドラインについても議論された。

会議名：マレーシア微生物学的リスクアセスメント会議

出席者：食品衛生管理部 春日文子

開催場所，時期：クアラルンプール（マレーシア），2004年4月15～24日

参加者内訳，人数：マレーシア保健省，マレーシア水産

省，プトラマレーシア大学関係者約50名

会議内容：マレーシアにおける冷凍エビの腸炎ビブリオ汚染に関するリスクアセスメントの途中経過審議，計画修正，今後の活動方針計画設定など。

会議名：国際食品微生物規格委員会（ICMSF）年次会議

出席者：食品衛生管理部 春日文子

開催場所，時期：杭州（中国），2004年10月11～19日

参加者内訳，人数：ICMSFのメンバーおよびコンサルタント約25名

会議内容：Microorganisms in Foodsの発行準備（第7巻簡略版ならびに第8巻の執筆計画），ポジションペーパーの執筆（リスクマネジメントにおける疫学手法の利用について，FSOとサンプリングプランについて），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など。

会議名：ICH準備会議Q8

出席者：①ワシントン会議：有機化学部 奥田晴宏

②横浜会議：有機化学部 奥田晴宏，薬品部 坂本知昭

開催場所，時期：①ワシントン会議：McLean, VA（米国），2004年6月6日～10日

②横浜会議：横浜，2004年11月14日～19日

参加者内訳，人数：①ワシントン会議及び②横浜会議：日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者など多数出席

会議内容：日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の品質部門はCTDの取組みを終了し，「製剤開発」（ICHコード番号Q8）の検討に着手している。前回ロンドン中間会議において作成したQ8ガイドラインDraft 2.0をベースに更にワシントン会合でドラフト作成作業を実施した。

それらの作業を通じて，製剤開発時に実施する研究は，少なくとも実施すべき事項と追加的に実施する事項とに分類できること，及び追加的に実施事項が検討された場合には，実製造に移行した後において規制の軽減が可能となるべきであることが明確化された。またガイドラインは本体部分Part 1とさらに各剤形毎の製剤開発に関する文書Part 2とに分けて作成され，Part 1の作成を先行させることが合意され，Q8ガイドラインDraft 3が作成された。

横浜会合ではDraft 3について検討を加え，設計領域（製法を変更しても品質に影響を与えないことが明らかな領域）の概念がより明確になると共に，追加的に製剤開発研究が実施され設計領域が確立した場合の各極の規制上の取組みが紹介された。これらの作業を通じて，Step 2文書が作成，合意に達することに成功した。

会議名：ICH S8 EWG会議

出席者：機能生化学部 澤田純一

開催場所，時期：ワシントン（米国），平成16年6月7日～10日，横浜，平成16年11月15日

～18日

参加者内訳, 人数: 日米欧の専門家約15名

会議内容: 医薬品の免疫毒性試験ガイドラインの調和を目的に, 日米欧の免疫毒性の専門家が集まり, ICHガイドラインの作成に関する議論を行った. 前回の大阪のICH会議において, 正式なワーキンググループ (S8) として認められ, 免疫毒性のデータ収集および調和ガイドラインの案の作成を行うこととなった. それを受けて, ワシントン会議においては, 製薬企業から収集された免疫毒性に関するデータを基に議論を行い, 通常の反復投与毒性試験で得られる免疫毒性指標の変化に加えて, その他の懸念要因を考慮して, 免疫毒性試験の実施を考慮すべきであるとの結論が得られた. さらに, 横浜会議においては, 免疫毒性試験ガイドライン案 (Step 2) を作成し, コメント募集を行うこととなった.

会議名: OECD 第9回新規開発食品・飼料に関するタスクフォース会合

出席者: 機能生化学部 澤田純一

開催場所, 時期: パリ (フランス), 平成16年10月11日～13日

参加者内訳, 人数: OECD参加国の専門家及びオブザーバー約50名

会議内容: 本タスクフォースでは新開発食品・飼料の安全性評価に関する議論を継続している. 前回以降の参加国における進展状況の報告, 遺伝子組換え作物の安全性評価を行う際に比較対象として用いられる作物の性質, 栄養成分及び有害成分等のデータを記載した文書 (コンセンサスドキュメント) の作成状況の報告等がなされた. 今回の主要議題の一つは, コンセンサスドキュメントの今後のあり方に関するものであり, その有用性, 改訂版の作成, 新たな対象作物等が議論された. また, タスクフォースと作業部会の共同プロジェクトである挿入遺伝子とその発現RNAや発現タンパク質に関する分子生物学的評価法を記載する文書の作成に関しても議論が行われた.

会議名: IPCS 国際化学物質安全性カード (ICSC) 翻訳ワークショップ

出席者: 安全情報部 森田 健

開催場所, 時期: ブダペスト (ハンバリー), 2004年4月15～16日

参加者内訳, 人数: 中国, ベルギー, ロシア, スペイン, タイ, フィンランド, イタリア, エジプト, ベトナム, マレーシア, イラン, ブラジル, ハンガリー, ドイツ, 米国, 日本の各翻訳担当者, WHO, ILOの担当者等25名

会議内容: ICSCカード作成ならびにその翻訳を包括する Pretty Bit Program の最新版が紹介され, 翻訳言語については, 従来のフランス語, フィンランド語, ドイツ語などだけでなく, スペイン語やベトナム語, ペルシャ語, アラビア語などにも対応できるようになった他, pdfファイルも作成可能となっている. なお, 日本語や中国語は文字自体が2 bitのため本プログラムでは対応

不可能で, 独自の対応が必要である. 各国翻訳担当機関より, 各国の翻訳に関する状況が報告され, 日本については, 翻訳カード数や翻訳方法の推移, 現在の翻訳システムの紹介, カードの Web ページへのアクセス数の推移, 今後の計画を報告した.

会議名: JICA マレーシア食品衛生強化プロジェクトにおける打ち合わせ

出席者: 安全情報部 春日 文子

開催場所, 時期: 平成16年4月15日～4月24日, マレーシア, クアラルンプール

参加者内訳, 人数: マレーシア保健省, マレーシア水産省, プトラマレーシア大学関係者, 約50名

会議内容: マレーシアにおける冷凍エビの腸炎ピブリオ汚染に関するリスクアセスメントの途中経過審議, 計画修正, 今後の活動方針計画設定など.

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: ブダペスト (ハンバリー), 2004年4月19～23日

参加者内訳, 人数: EU各国, 米国, カナダ, 日本, IPCS, ILO, IARCの担当者, EU委員会等27名

会議内容: 各国の担当者が分担して作成した IPCS の国際化学物質安全性カード (ICSC) の原案 (新規作成あるいは更新) について最終検討会議を行った. 本検討会議は, 各国の担当者や化学・毒性の専門家が集まって原案を詳細に検討し ICSC 完成版とするものである. 2グループに分かれ, それぞれ毒性データや化学データ等について計111物質のカード原案を検討した. 日本は, フッ化アンモニウム, 三塩化アンチモン, p-プロモアニリン, 3-ジメチルアミノプロピルアミン, 四塩化チタン, ジニトロ-o-クレゾールの6物質の原案作成を分担した.

会議名: 世界健康安全保障行動グループ・ケミカルインシデントワーキンググループ会合

出席者: 安全情報部 山本 都

開催場所, 時期: ワシントン (米国), 2004年7月12～13日

参加者内訳, 人数: 米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランス, イタリア, 日本, WHO, EUの担当者等約20名

会議内容: 2001年9月の米国同時多発テロを受け, 世界的な健康危機管理の向上及びテロに対する準備と対応に係わる各国の連携等について話し合うことを目的に各国保健相レベルの会合 (世界健康安全保障イニシアチブ, the Global Health Security Initiative) が2001年11月に発足した. この閣僚級会合の下に実務レベルで協議する作業グループ (世界健康安全保障行動グループ: GHSAG) が置かれており, その中で生物・化学テロ等の健康被害に対応するための各専門家会合 (ワーキンググループ)

が設置されて技術的な検討作業や情報交換を行っている。日本から、行政担当者と共に化学物質の専門家としてケミカルインシデントに関するワーキンググループ会合に出席した。本会合では、化学テロ等に関連する化学物質について検討した。

会議名：第7回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），2004年7月14～26日

参加者内訳，人数：各国，国際機関，産業界等約100名
会議内容：GHSの改訂として，物理化学的危険性については，自己反応性化学品の改訂，不安定な火薬類の分類の追加，有機過酸化物質に対する新たなラベル提案について次回に修正提案を決定する見込みとなり，健康有害性については，特定標的臓器／単回暴露の改訂案及び吸引毒性の分類提案については一部修正されて採択となった。急性毒性及び生殖毒性の改訂は次回に採択を持越し，水反応毒性については次回に議論を継続することとした。有毒混合ガスはOECDのワーキンググループへ検討を依頼した。環境有害性については，オゾン破壊物質及び陸生環境有害性については，更なる議論の必要性が認識され，次回に議論を継続することとした。表示に関する米国提案は次回に決定見込みとなった。

会議名：第12回国際簡潔評価文書（CICAD）最終検討会議

出席者：安全情報部 石光 進

開催場所，時期：ハノイ（ベトナム），2004年9月27～10月1日

参加者内訳，人数：米国，英国，ドイツ，オーストラリア，ハンガリー，ルクセンブルグ，日本，ベトナム，中国，マレーシア，イラン，ブラジル，IPCSの担当者等27名

会議内容：CICADは，各国の既存の化学物質安全性評価資料を基礎にして，国際的なリスク評価プロセスを加え作成された簡潔で信頼性の高い評価文書であり，最終検討会議は，当該物質のリスク評価上の問題点について検討する国際的な専門家会議であり，最終的に国際的な評価文書として当該CICAD文書を承認することである。第12回最終検討会議では，臭素化フェノール，2-ブトキシエタノール，2-エトキシエタノール，ヘプタクロル，酢酸ブチル類，スズ関連化合物，3-エトキシエタノールおよびテトラクロロエチレンの8物質について専門家や各種関連団体による評価に適切に対応したかを集中的に検討し，残された問題がある場合には解決のための手順を提示し，テトラクロロエチレンを除く7物質については今回の会議での審議結果に基づく修正を行った上で最終採択することが了承された。

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：サンクトオーグスチン（ドイツ），

2004年10月25～29日

参加者内訳，人数：EU各国，米国，カナダ，日本，IPCS，ILO，IARCの担当者，EU委員会等28名

会議内容：各国の担当者が分担して作成したIPCSの国際化学物質安全性カード（ICSC）の原案（新規作成あるいは更新）について最終検討会議を行った。本検討会議は，各国の担当者や化学・毒性の専門家が集まって原案を詳細に検討しICSC完成版とするものである。2グループに分かれ，それぞれ毒性データや化学データ等について計100物質のカード原案を検討した。日本は，メチルヒドラジン，フルオロケイ酸，三フッ化窒素，1,1,2,2-テトラプロモエタン，1,3-ジクロロプロペン，フォスフォラスペンタサルファイド，2-ニトロ-p-フェニレンジアミン，4-ニトロ-o-フェニレンジアミン，2,5-トルエンジアミン硫酸，レデートの10物質の原案作成を分担した。

会議名：第8回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），2004年12月6～11日

参加者内訳，人数：各国，国際機関，産業界等約120名
会議内容：本会合は，今期2年間の最後の委員会として，GHS改訂内容及び次期2年の計画が議論・決議された。物理化学的危険性については，火薬類，不安定な火薬類の分類の追加，自己反応性物質および有機過酸化物質の改訂，熱的安定性に関する改訂等が採択された。健康有害性については，新たなハザードとして吸引毒性の追加，急性毒性の改訂，皮膚腐食性・刺激性に関する改訂，生殖毒性に関する改訂が採択された。水反応毒性については次期へ持ち越すこととなった。環境有害性については，オゾン破壊物質は対応グループからOECDへ検討の場を変更し，陸生環境有害性についてはOECDには依頼せず関心のある国が検討を続けるという体制で，次期に持ち越すこととなった。注意書き及びSDSのガイダンス文書がそれぞれ，附属書3の改正及び附属書4として決定された。注意書きについては実際に使用した経験をフィードバックしていくため，他のラベル要素と同レベルではなくあくまでもガイダンス文書として扱うことが確認された。また，輸送とGHSのラベル要素の両方を表示するラベルの例が採択された。吸引毒性の追加，SDS文書の完成に伴いGHSの構成が改正された。上部委員会に提出する次期2カ年の作業計画及びECOSOC決議案が採択された。

会議名：世界健康安全保障行動グループ・ケミカルインシデントワーキンググループ会合

出席者：安全情報部 山本 都

開催場所，時期：パリ（フランス），2004年12月8～9日

参加者内訳，人数：米国，カナダ，英国，ドイツ，フランス，日本，WHO，EUの担当者等約20名

会議内容：世界健康安全保障行動グループ（GHSAG）

会合及びそれに先立ち開催されたケミカルインシデント・ワーキンググループ会合に、日本から化学物質の専門家として出席した。ワーキンググループ会合では、化学テロ等に関連する化学物質リスト作成のためのクライテリア等について検討し、GHSAG会合で報告された。

会議名：Codex第27回水産食品部会

出席者：安全情報部 豊福 肇

開催場所，時期：ケープタウン（南アフリカ共和国），
2005年2月28日～3月4日

参加者内訳，人数：Codex51加盟国及び関係機関から約
130名

会議内容：FAO/WHO合同臨時専門家会合からの二枚貝類中の生物毒に関するリスクアセスメントの検討を踏まえた当該食品中の基準値設定に対する考え方、水産食品の衛生規範の改定、水産食品中のピブリオ属のリスクアセスメントの結果を踏まえた生食用二枚貝の微生物規格設定等について検討した。

会議名：世界健康安全保障行動グループ・ケミカルインシデントワーキンググループ会合

出席者：安全情報部 山本 都

開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2005年3月15
～16日

参加者内訳，人数：米国，カナダ，英国，ドイツ，フランス，日本，WHO，EUの担当者等
約20名

会議内容：世界健康安全保障行動グループ（GHSAG）のケミカルインシデント・ワーキンググループ会合に、日本から化学物質の専門家として出席した。本会合では、化学テロ等に関連する化学物質リスト作成のためのユーザーズガイドや国際協調が必要な項目抽出のための方法等について検討した。

会議名：化学物質のホルモン受容体結合性を予測する構造活性相関に関するECVAM（欧州代替法バリデーションセンター）会議

ECVAM CONSULTATION MEETING ON THE
VALIDATION OF QSARS FOR ESTROGEN
AND ANDROGEN RECEPTOR BINDING

出席者：毒性部 菅野 純

開催場所，時期：ECVAM（欧州代替法バリデーションセンター） イスプラ，イタリア

参加者内訳，人数：13名（米欧12名，日本1名）

会議内容：化学物質の内分泌かく乱作用のメカニズムである性ホルモン受容体への結合に着目し、*in vitro*試験法の検証作業が行われており、受容体結合試験について、US EPA/ECVAM/日本間で、プロトコルの最適化や数種の試験物質を用いた検証作業が行われている。ホルモン作用を有する化学物質の試験法、特に化学物質とホルモン受容体の結合複合体の三次元構造から化学物質のホルモン受容体への結合性を予測するシステムの開発にかかる会議に、ECVAM（欧州代替法バリデーションセンター）会議の招聘により出席し、厚生労働省の取り組みについて、化学物質に対する測定を行い評価系としての

検証、ホルモン受容体の作用機構に基づく新規評価系として表面プラズモン共鳴高速分析によるホルモン受容体と生体分子との相互作用の高速取得技術の開発によるその結合と解離の状況から化学物質の受容体作用の解明、及び内分泌かく乱化学物質の標的受容体との相互作用を原子レベルで理論的に解析する*in silico*におけるドッキング解析法を用いた超高速スクリーニング法の開発等発表するとともに、当該研究にかかる専門家として、各国協調のもと、より科学的な観点から開発を進めることを目的として、国際的な議論の場において提案を行った。

会議名：EDTA/VMG-NA（内分泌かく乱化学物質にかかる試験及び評価）／ヴァリデーションマネジメント会合（非動物試験）

EDTA (Endocrine Disrupters Testing and Assessment) / THE 2ND MEETING OF THE VALIDATION MANAGEMENT GROUP FOR NON-ANIMAL TESTING (VMG-NA)

出席者：毒性部 菅野 純

開催場所，時期：OECD（経済開発協力機構）本部パリ，フランス，2004年 11月4日～5日

参加者内訳，人数：36名（米欧韓27名，日本9名）

会議内容：内分泌かく乱化学物質問題については、国際的にも科学的な不確実性が多く指摘され、また人の健康影響等科学的な検討評価を積み重ねる必要があることから、国際協調のもと内分泌かく乱作用に関する科学的情報を収集するとともに、人の健康影響を中心に有害性評価を進めてきた。当該会議は、2003年3月17～18日に開催された第一回VMG-NA（内分泌かく乱化学物質にかかる試験及び評価）／ヴァリデーションマネジメント会合、非動物試験）続くものであり、その際に決定されたアッセイ（バインディング・アッセイ、ステロイド産生アッセイ、レポーター・ジーン・アッセイ、QSAR、細胞組織アッセイ）の方針に基づき、各参加国、参加機関で実施されたヴァリデーションについての報告及び成果について議論を行った。当出席者は、専門委員として出席し、厚生労働省の取り組みについて、第一回VMG-NA会合（2003年3月17～18日開催@パリ、申請者出席）で示された評価分析の現状、ヴァリデーションの進捗状況、評価分析等についての討論を行った。また、特に当会合の議題の一つであるQSARに関してはEU-ECVAM、US-ICCVAMからの報告が求められていることから、ECVAMの招へいにより2004年9月3～4日に開催されたECVAM主催のQSAR会議に出席したことより、専門家として出席し、今後の研究方針決定にかかる討論及び提案等、基調講演を行った。

会議名：FAO/WHO合同残留農薬会議（JMPR）

出席者：毒性部 高木篤也

開催場所，時期：イタリア（ローマ），平成16年9月20
～29日

参加者内訳，人数：各国より約30人

会議内容：農薬のFludioxinil, Trifloxystrobin, Glyphosate, Phorate, Pirimicarb, Propiconazole, Triadimefon, Triadimenol, Bentazone, Captan, Fenpyroximate, Folpet,

Dimethipin, Fenpropimorph について毒性の評価を行い、ADI 並びに Acute reference dose (RfD) の設定を行った。また、急性参照用量 (Acute Reference Dose) のガイダンスについて討議を行い、その結果を取りまとめた。会議の結果は、Pesticide residues in food-2004, FAO PLANT PRODUCTION AND PROTECTION PAPER 178 (2004) として刊行された。

会議名: ICH 会議 (S7B 部門)

出席者: 薬理部 中澤憲一

開催場所 (開催日): 1. ワシントン会議 (平成16年6月6~12日)

参加者: S7B 部門で日本から約5人, 欧米より約10人
2. Web 会議 (S7B および E14 部門合同; 平成16年11月30日)

参加者: 日本から約10人, 欧米より約20人

会議内容: 日米欧の医薬品に関する規制の国際的協調 (ICH) の S7B 部門は、ヒト医薬品の再分極過程に関連した頻脈性心室不整脈評価に関して討議を行なう部門であり、非臨床試験においてヒトへのリスクを評価するためのガイドラインを作成することを目的としている。本年度の会議ではガイドライン案の修正を行なうとともに、臨床試験部門 (E14) との整合性を高めるよう調整を行なった。非臨床の評価法ではイオン電流解析と心電図測定を組み合わせることによりリスクに対して十分な予測が可能であることがデータとして示された。しかし、E14 はこの結果を完全には支持せず、ガイドライン案に非臨床の試験成績については信頼性が保てると思われる地域においてはこれを評価するというガイドライン案が示された。この地域差は非臨床試験の意義を問直すものであり、今後の会議での調整についてはかなりの困難が予想される。

会議名: OECD 第2回 QSAR 専門家会合

出席者: 変異遺伝部 林 真

開催場所, 時期: フランス パリ, 2004年9月21~21日

参加者内訳, 人数: ドイツ: 5, オーストリア: 1, ベルギー: 2, カナダ: 2, デンマーク: 3, スペイン: 1, 米: 6, フランス: 5, イタリア: 2, 日本: 5, オランダ: 2, ポーランド: 1, スロバキア: 1, チェコ: 1, UK: 1, スウェーデン: 3, スイス: 2, EC: 4, スロベニア: 1, BIAC: 6, PCAP: 3, OECD: 3

会議内容: 化学物質の安全性を迅速かつ低コストで評価するために、構造活性相関を用いた手法の確立が急務となっており、昨年 OECD では、構造活性相関の行政利用を推進するために、本専門家会合が設立された。昨年3月に開催された第1回会合では、今後2年間における活動計画が立てられ、その後、各作業グループにより作業が行われてきた。第2回会合では、各作業グループにおけるこれまでの作業の進捗状況の確認及び今後の方向性や計画について議論がなされた。

現在掲げられている作業項目は以下のとおり。

- (1) (Q) SAR バリデーショ原則の確立
- (2) 各種ガイダンスドキュメントの作成
 - ① (Q) SAR バリデーション
 - ② 行政における (Q) SAR 活用のケーススタディ
 - ③ weight-of-evidence/battery approach
- (3) データベースの開発

米国は化学物質管理行政において、(Q) SAR を本格的に利用している唯一の国であり、本 OECD 活動において、(Q) SAR 行政利用に関するガイダンスドキュメントの作成を担当している。会合当日は、US EPA の Hernandez 氏が資料 ENV/JM/TG/(2003)25/REV2 に基づき、プレゼンテーションを行った。この中で、米国は、TSCA を紹介し、短期間で大量の化学物質を評価しなければならない自国の状況では、(Q) SAR の活用は不可欠であることを述べ、検討されている OECD バリデーショ原則を用いて厳格に (Q) SAR を評価することに関して、かなり批判的な見解を示した。例えば、適用領域の原則に関しては、適応領域を厳格に定義することは、(Q) SAR で評価できる物質を減らしてしまうこと、適応領域を定義する科学的な手法が確立していないことを指摘、また、内部確証、外部確証については、非公開データを扱っている観点から、公表は不可能であることが指摘されている。そして、バリデーショ原則は、状況に応じてフレキシブルに解釈すべきだと主張がなされた。最後に、各国がケーススタディーを示し、本ガイダンスドキュメントを完成すべきとの提案がなされた。

会議名: 第19回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議

出席者: 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 江馬真

開催場所, 時期: ベルリン (独国), 平成16年10月19日~22日

参加者内訳, 人数: OECD 加盟国, EC, IPCS, NGO, 産業界からの約90名

会議内容: 再審議として4物質, 新規審議として21物質, 5カテゴリーとして28物質, 過去の SIAM で合意されたがカテゴリーのメンバー物質として再評価の3物質の計56物質が審議された。再審議物質については EDG (Electronic Discussion Group) に掲載されたコメントに回答する形で、新規物質については SIAP (SIDS Initial Assessment Profile) の内容を紹介したのち、再審議物質と同様に EDG に掲載されたコメントに回答する形で審議が行われた。その結果、46物質 (5カテゴリーを含む) については追加の対応は必要なしとされたが、2物質については追加の作業が必要との合意がなされた。8物質については、環境影響部分または健康影響部分について追加の作業が必要との合意がなされた。日本政府としては再審議としてドイツと共同で作成した1物質, 新規審議として1物質の評価文書を提出して合意された。日本/ICCA の作成した2物質の SIAP については政府各担当部署 (健康影響部分については厚労省が担当) による事前評価および政府全体としての最終評価行われた後、当室から OECD 事務局に提出された。日本/ICCA からはフランスと共同で作成した1物質の文書も提出され、同様にすべて合意された。

【再審議物質】 8553585:英国/eu Alkanes, C14-17, chloro (SIAM10), 6422862:米国/ICCA Terephthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester (SIAM17), 101542:独国/ICCA p-Phenylenediamine, N-phenyl- (SIAM18), 92706:独国+日本 2-Hydroxy-3-napthoic acid (SIAM15)

【新規審議物質】 7775146:独国/ICCA Sodium dithionite, 778320:独国/ICCA Diammonium sulfate, 108952:独国/eu Phenol, 102090:独国/ICCA Diphenyl carbonate, 67481:英国/ICCA Choline, chloride, 95534:独国/ICCA Aniline, 2-methyl-, 111488:独国/ICCA Ethanol, 2,2'-thiodi-, 126330:日本/ICCA Thiophene, tetrahydro-, 1,1-dioxide, 119642:独国/ICCA Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-, 131179:日本/ICCA Diallyl phthalate, 502443:ベルギー/ICCA 2-Oxepanone, 513359:米国/ICCA But-2-ene, 2-methyl-, 610430:独国/ICCA Urea, N,N''-(2-methylpropylidene)bis-, 2530838:米国/ICCA Silane, trimethoxy[3-(oxiranylmethoxy)propyl]-, 7580850:日本 Ethanol, 2-tert-butoxy-, 7719122:独国/ICCA Phosphorous trichloride, 10025873:独国/ICCA Phosphoryl trichloride, 7758943:韓国 Iron dichloride, 67561:米国/ICCA Methanol, 78831:米国/ICCA iso-Butanol, 64175:チェコ共和国/ICCA+スロバキア共和国 Ethanol

【カテゴリー】 Amorphous silica silicates:英国/ICCA (7631-86-9: Silica, 112945-52-5: Silica, amorphous, fumed, crystalline-free, 112926-00-8: Silica gel, precipitated, crystalline-free, 1344-00-9: Silicic acid, aluminum sodium sal, 1344-95-2: Silicic acid, calcium salt), Butenes: フランス/ICCA+オランダ/ICCA (106989: 1-Butene, 107017:2- Butene * (SIAM1), 115117: iso-Butylene * (SIAM17), 590181: 2-Butene, (2Z)-, 624646: 2-Butene, (2E)-, 25167673: Butene), Higher olefins:米国/ICCA(112889: 1-octadecene, 629732: 1-hexadecene, 25264931: hexene, 25339531: decene, 25339564: heptene, 25377837: octene, 25378227: dodecene, 27215958: nonene, 85535871: alkenes, C10-13), Monoethylene glycol ethers:オーストラリア+米国/ICCA (111762: Ethylene glycol butyl ether * (SIAM6), 112072: Ethylene glycol butyl ether acetate, 112254: Ethylene glycol hexyl ether, 2807309: Ethylene glycol propyl ether), High Molecular Weight Phthalate Esters:フランス/ICCA+日本/ICCA (119062:1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester, 3648202: 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-alkyl ester, 53306540: 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-2-propylheptyl ester, 68515413: 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C7-9-branched and linear alkyl esters, 68515435: 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched and linear alkyl esters, 68515479: 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-14-branched alkyl esters, C13 rich, 85507795: 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-branched and linear alkyl esters)

*カテゴリーのメンバー物質として再評価の3物質

今後の予定について、2005年4月19～21日にSIAM20としてパリ(フランス)で、また2005年10月にSIAM21としてワシントンDC(米国)で開催することとなった。

会議名: 第20回OECD高生産量化学物質初期評価会議
出席者: 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室
江馬眞

開催場所, 時期: パリ(フランス), 平成17年4月19日
～21日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, EC, IPCS, NGO,
産業界からの約80名

会議内容: 再審議として11物質(1カテゴリーを含む), 新規審議として34物質(4カテゴリーを含む)の計45物質が審議された。再審議物質についてはEDG(Electronic Discussion Group)に掲載されたコメントに回答する形で、新規物質についてはSIAP(SIDS Initial Assessment Profile)の内容を紹介したのち、再審議物質と同様にEDGに掲載されたコメントに回答する形で審議が行われた。その結果、36物質(5カテゴリーを含む)については追加の対応は必要なしとされたが、2物質については追加の作業が必要との合意がなされた。5物質については、環境影響部分または健康影響部分について追加の作業が必要との合意がなされた。2物質については一部合意が得られず、追加報告されることとなった。日本政府としては新規審議として1物質の評価文書を提出したほか、日本/ICCAの作成した2物質のSIAPについては、政府各担当部署(健康影響部分については厚労省が担当)による事前評価および政府全体としての最終評価行われた後、当室からOECD事務局に提出された。3文書ともに合意が得られた。

【再審議物質】 カテゴリー Linear Alkylbenzene Sulfonates: 米国/ICCA (1322981: Decylbenzene sulfonic acid, sodium salt, 25155300: Dodecylbenzene sulfonic acid, sodium salt, 26248248: Tridecylbenzene sulfonic acid, sodium salt, 27636755: Undecylbenzene sulfonic acid, sodium salt, 68081812: C10-16 Monoalkylbenzene sulfonic acid, sodium salt, 68411303: C10-13 Alkylbenzene sulfonic acid, sodium salt, 69669449: C10-14 Alkyl deriv benzene sulfonic acid, sodium salt, 85117506: C10-14 Monoalkylbenzene sulfonic acid, sodium salt, 90194459: C10-13 Alkyl deriv benzene sulfonic acid, sodium salt, 127184525: 4-C10-13-sec Alkyl deriv. benzene sulfonic acid, sodium salt) (SIAM17), 95761: 独国:eu 3,4-Dichloroaniline, 97994:日本 2-Furanmethanol, tetrahydro, 79776: 独国/ICCA 3-Buten-2-one, (4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-, 106434:独国/ICCA 4-Chlorotoluene, 79947:英国:eu Tetrabromobisphenol A, 85416:日本/ICCA Phthalimide, 85449:独国/ICCA 1,3-Isobenzofurandione, 10821:米国/ICCA 1-Methylethyl acetate, 97858:米国/ICCA Isobutyl isobutyrate, 71888896:ベルギー/ICCA Phthalic acid, di-C6-8 branched alkyl esters, C7 rich, 11781:スウェーデン:eu Phthalic acid, bis(2-ethylhexyl ester), 78795:米国/ICCA Isoprene, 354336:米国/ICCA Pentafluoroethane, カテゴリー Alkyl ketene dimer:英国/ICCA (84989413: 2-Oxetanone, 3-C12-16-alkyl-4-C13-17-alkylidene derivs, 68390567: Fatty acids, tallow, hydrogenated, dimers, diketene derivates), カテゴリー Malonates:独国/ICCA (108598: Dimethyl malonate, 105533:Diethyl malonate),

1328536:独国/ICCA C.I. Pigment green 7, カテゴリー Potassium sodium 4,4'-bis [6-anilino-4-[bis (2-hydroxyethyl) amino] -1,3,5-triazin-2-yl]amino] stilbene-2,2'-disulphonate とその Na・K塩, 遊離酸(4物質):独国/ICCA, 513779: 韓国/ICCA Barium carbonate, 7632000:日本/ICCA Sodium nitrite, 775782:スロバキア共和国+チェコ共和国/ICCA Disodium sulfate, カテゴリー Persulfates:米国/ICCA (7727211:Dipotassium peroxodisulphate, 7727540:Diammonium peroxydisulfate, 7775271:Disodium peroxydisulfate), 15630894:ポーランド/ICCA Disodium carbonate, compound with hydrogen peroxide (2:3), 818611:米国/ICCA 2-Hydroxyethyl acrylate, 25584832:米国/ICCA Acrylic acid, monoester with 1,2-propanediol, 5124301:独国/ICCA Cyclohexane, 1,1'-methylenebis[4-isocyanato-, 13674878:アイルランド/英国:eu tris-(2-Chloro-1-(chloromethyl)ethyl)phosphate, 38051104:アイルランド/英国:eu Phosphoric acid, 2,2-bis (chloromethyl)-1,3-propanediyl tetrakis(2-chloroethyl)

今後の予定について、2005年10月18~21日にSIAM 21としてワシントンDC(米国)で、また2006年4月にSIAM22としてパリ(フランス)で開催することとなった。

会議名: OECDガイドラインドラフト426発生神経毒性試験に関する専門家会議

出席者: 総合評価研究室 江馬 眞

開催場所, 時期: 東京, 平成17年5月24日~26日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, 産業界の24名

会議内容: 2003年9月に公表されたOECDガイドラインドラフト426発生神経毒性試験に対して加盟各国から寄せられたコメントに対する事務局の対応案について専門家による議論が行われた。主な論点は、試験動物数、母体毒性、児への直接投与、児の身体的発生、児の行動検査、児の神経病理学的検査、実験結果の解釈、図表の表現、引用文献、US EPAのガイドラインとの整合性等であった。各国から提出されたコメントに対しては事務局による回答案が個々に検討された。これらの議論を基にドラフトの修正が進められた。今後は、図表の表現、引用文献、US EPAのガイドラインとの整合性等についてワーキンググループによる作業を行い、引き続き最終化に向けて検討が進められる。

会議名: OECDテンプレート調和専門家会議

出席者: 総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所, 時期: パリ(フランス), 平成16年6月14日~16日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, 化学工業界, IPCSおよび事務局の33名

会議内容: 2004年2月の化学品合同会合にて、(1)既存の安全性評価結果テンプレートの調査、(2)特定の(電子技術を伴った)テンプレート調和作業の追求に対する政府の興味度の度合いの決定、そして、可能であるならば、(3)2004年11月の合同会合で考慮される将来作業のための提案の準備。合同会合では、小臨時グループが専門家会合を組織するために設置されるべきであることが合意

され、本会合は合同会合に続いて組織された。2003年7月の各国調査への回答において、OECD加盟国から事務局へ提供された既存のテンプレートの再調査の後、小臨時グループは試験(人健康、生態毒性、環境運命)の主な分野をある程度代表している、4つのエンドポイント(皮膚刺激・反復投与毒性・魚類急性毒性・加水分解性)を選択し、本会議では、これらの4つのテンプレートに対して、事務局で調製された案について、その加盟国間での調和の妥当性および適合性について議論が行われた。

その結果、専門家は以下の内容に合意した

- ・化学物質安全性評価の分野において使用するための調和されたOECDテンプレートは実現可能であり望ましい
- ・各エンドポイントのテンプレートに適用できる、共通の/一般的な要素の共通項目
- ・中心となる用語の定義及びOECDテンプレートの構造
- ・皮膚刺激、加水分解、反復経口投与そして魚類急性毒性の4つの合意されたOECDテンプレート草案が完成され、是認ために合同会合へ提出されること
- ・エンドポイントのテンプレートのさらなる開発のためのガイド原則の項目の作成
- ・4つのテンプレート草案に既存の試験からの実際のデータを入力することによる試験の実施
- ・データ入力、保管、管理のための異なったコンピュータシステムを通じての電子変換を容易にするために、IT専門家が共通の変換様式を開発すべきであること
- ・残りのエンドポイントのテンプレート草案を開発するための作業計画を開発すること。
- ・特定のエンドポイントのために何も存在しない新たなテンプレートの開発を考慮する(例:残留化学)
- ・テンプレートは最新の状態であるべきである
- ・この専門家会合は、OECDテンプレートのさらなる開発の進行的な役割を持っていること

会議名: 化学物質特異的補正係数のためのIPCSガイダンス文書最終化会議

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), 平成16年12月9日~10日

参加者内訳, 人数: 米国, 英国, ドイツ, カナダ, スウェーデン, 日本, EC, 事務局の10名

会議内容: 化学物質の耐用摂取量等を算定する上で、不確実係数や安全係数の適用は避けることはできない因子とされるが、化学物質の体内動態(トキシコカインेटクス)や標的組織の感受性(トキシコダイナミクス)における動物種差や個人差に関わる定量的な知見があれば、化学物質特異的な補正係数(CSFAF)にその一部を置き換えることで、より化学的に適正な評価が可能になると考えられる。本会議は、IPCSで1994年から提唱されているこの考えをさらに具体的に推し進めると共に、国際的な適用に関するハーモナイズーション文書を最終化することを目的とした会議である。本会議では、2000年のワークショップ後、ワーキンググループによって作

成されたドラフトへの国際的なコメントを集約する形で、作成された改訂版ドラフトを基に行われた。ドラフトに従って、種差のトキシコカインेटィクス及びダイナミクス、個人差のトキシコカインेटィクス及びダイナミクスの各因子へのCSFAFへ適用原則や具体的な参考例、それらの表現方法に関する議論を逐次行い文章の最終化を行うと共に、この手法の公表や国際的な普及を促進すべきであることが採択された。

会議名：第64回FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

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), 平成17年2月8日～17日

参加者内訳、人数：米国, イギリス, カナダ, フランス, オランダ, デンマーク, ベルギー, ドイツ, スイス, 日本等からの専門家およびWHOおよびFAO事務局の約45名

会議内容：JECFAは、従来食品添加物及び食品中汚染物質の安全性評価を行ってきた会議であるが、今回は汚

染物のみを扱う会議として開催された。今回は主として遺伝毒性物質や混合物を評価することになり、従来のJECFA手法とは異なったアプローチをとる必要があること、特に遺伝毒性発がん物質に対するALARA (as low as reasonably achievable) の原則にしたがった評価以外に、健康影響評価に基づいた実際的な定量的評価の可能性や混合物の評価法について議論がされた。その際、IPCSで現在ほぼ完了しているリスクアセスメントのための用量反応モデリング原則をまとめたEHCが参考とされた。今回扱う物質 (アクリルアミド, カドミウム (摂取量評価のみ), エチルカーバメイト, 無機スズ (急性影響評価のみ), 芳香族炭化水素, ポリ臭素化ビフェニルエーテル) のモノグラフの概説説明に続いて、各物質の評価を物質毎に詳細に議論し、レポート作成を行うと共に、全体的な問題としては、遺伝毒性発がん物質の評価法や急性基準用量, 汚染物の摂取量評価に関する一般考察について討議された。特に、遺伝毒性を持つ発がん性物質の評価については、ベンチマークドーズを用いた定量的評価手法の導入を含む一般的なガイダンスの作成が試みられた。

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会：長尾 拓，早川堯夫，土屋利江，井上 達

薬事分科会：長尾 拓，早川堯夫，土屋利江

日本薬局方部会：早川堯夫，合田幸広

日本薬局方調査会：早川堯夫，青柳伸男，吉岡澄江，合田幸広，棚元憲一

化学薬品委員会：香取典子，伊豆津健一，坂本知昭，花尻(木倉)瑠理

抗生物質委員会：香取典子

生物薬品委員会：早川堯夫，川西 徹，新見伸吾，川崎ナナ，山口照英，内田恵理子

生薬等(B)委員会：合田幸広，川原信夫，木内文之

生薬等(A)委員会：合田幸広，川原信夫，瀧野裕之

理化学試験法委員会：森川 馨

製剤委員会：青柳伸男，檜山行雄，鹿庭なほ子

生物試験法委員会：棚元憲一，室井正志

国際調和検討委員会：青柳伸男，吉岡澄江，川西 徹，川原信夫，棚元憲一

日局標準品委員会：川西 徹，川原信夫

医薬品添加物調査会：四方田千佳子，吉岡澄江，阿曾幸男，徳永裕司

医薬品名称調査会：川崎ナナ，内田恵理子，合田幸広，山崎 壮，奥田晴宏，栗原正明，中野達也，大野泰雄

医薬品第一部会：長尾 拓，青柳伸男，井上和秀

医薬品第二部会：早川堯夫

血液事業部会：川西 徹

安全性技術調査会：山口照英

運営委員会：川西 徹

医療機器・体外診断薬部会：土屋利江，山口照英，菅野 純

クラス分類等検討小委員会：鈴木孝昌，土屋利江

医療材料部会：土屋利江，菅野 純，山口照英

医薬品再評価部会：青柳伸男

生物由来技術部会：早川堯夫，山口照英，土屋利江，澤田純一

動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会：山口照英，鈴木和博，澤田純一

一般用医薬品部会：長尾 拓，青柳伸男

化粧品・医薬部外品部会：長尾 拓，井上 達，奥田晴宏

医薬品等安全対策部会：山口照英，長谷川隆一，西川秋佳

伝達性海綿状脳症対策調査会：井上 達，山口照英，棚元憲一，澤田純一

医療機器安全対策部会：長尾拓，土屋利江，佐藤道夫，山口照英

毒物劇物部会：井上 達，大野泰雄

毒物劇物調査会：奥田晴宏，大野泰雄，梅村隆志

化学物質安全対策部会：井上 達，土屋利江

化学物質調査会：井上 達，広瀬雅雄，林 真，

江馬真

PRTR対象物質調査会：井上 達，山本 都，林真，江馬 真

家庭用品安全対策調査会：土屋利江，鹿庭正昭，山本 都，大野泰雄，広瀬雅雄，江馬 真

動物用医薬品等部会：井上 達，合田幸広

動物用抗菌性物質製剤調査会：村山三徳，児玉幸夫

動物用一般医薬品調査会：花尻(木倉)瑠理，村山三徳，児玉幸夫

動物用医薬品再評価調査会：村山三徳

動物用医薬品残留問題調査会：米谷民雄，村山三徳，児玉幸夫，今井俊夫，林 真

食品衛生分科会：長尾 拓，澤田純一，井上 達

食品規格部会：米谷民雄，高鳥浩介，五十君静信，廣瀬雅雄

精度管理調査会：佐々木久美子，松田りえ子，四方田千佳子

食中毒部会：山本茂貴，五十君静信，高鳥浩介

乳肉水産食品部会：山本茂貴，高鳥浩介

添加物部会：米谷民雄，棚元憲一，四方田千佳子

食品添加物調査会食品添加物安全性評価検討会：井上 達，川西 徹，米谷民雄，棚元憲一，菅野純，林 真，江馬 真

農薬・動物用医薬品部会：井上 達，米谷民雄，大野泰雄

器具・容器包装部会：長尾 拓，井上 達，土屋利江，棚元憲一，河村葉子，菅野 純

表示部会：米谷民雄

食品表示調査会：米谷民雄

新開発食品調査部会：米谷民雄，大野泰雄

新開発食品評価第一調査会：山崎 壮

新開発食品評価第二調査会：合田幸広

伝達性海綿状脳症対策部会：山本茂貴

組換えDNA技術応用食品安全評価調査会：穂山浩

ダイオキシン特別部会：大野泰雄

「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会：合田幸広

GHS関係省庁連絡会議：森田 健

IFCS関係省庁連絡会議：石光 進，森田 健

OECD高生産量化学物質初期評価文書レビュー委員会：林 真，江馬 真

UJNR有毒微生物専門部会 国内委員：高鳥浩介，小西良子，山本茂貴，五十君静信

依存性薬物検討会：合田幸広

医薬品GLP評価委員会：井上 達，長谷川隆一，菅野純，児玉幸夫，大野泰雄，広瀬雅雄，江馬 真

医療機器GCP等検討委員会：土屋利江

医療機器GLP委員会：土屋利江

医療機器関連各種JIS規格委員会：土屋利江，佐藤道夫，配島由二

危険物等海上運送国際基準検討会：石光 進

後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会：青

柳伸男, 香取典子, 坂本知昭, 鹿庭なほ子
 殺虫剤指針等の改定に関する検討委員会: 檜山行雄, 坂本知昭, 徳永裕司, 平林容子
 殺虫剤指針等の改訂に関する検討委員会作業部会I: 徳永裕司, 坂本知昭
 審査ガイドライン原案作成委員会: 土屋利江
 水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する検討会: 西村哲治, 久保田領志
 脱法ドラッグ対策のあり方に関する検討会: 合田幸広
 内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会: 菅野純
 日米医学協力研究会環境ゲノミクス・発がん専門部会: 鈴木孝昌
 保健医療材料組織 保健医療専門審査員: 棚元憲一, 澤田純一
 マスターファイル検討会: 檜山行雄, 川西 徹, 山口照英, 合田幸広, 土屋利江, 奥田晴宏
 薬用植物の有用な栽培方法とその生薬の品質確保に関する指針 (GAPMP) 検討会: 合田幸広
 薬価算定組織 保健医療専門審査員: 棚元憲一, 澤田純一
 溶出試験規格検討会: 青柳伸男
 安衛法GLP査察専門家: 能美健彦, 今井俊夫
 安衛法GLP評価委員会: 林 真
 安衛法変異原性試験結果検討委員会: 林 真
 医薬品等中に含まれるコンフリー・アカネ検討会: 合田幸広
 化学物質安全性評価委員会: 簾内桃子, 小野 敦, 本間正充, 山田雅巳, 江馬 眞, 広瀬明彦
 化学物質安全対策部会家庭用品安全対策調査会: 土屋利江, 江馬 眞
 化学物質国際安全対策委員会 (評価部会): 大野泰雄
 化審法GLP評価委員会: 大野泰雄, 西川秋佳, 林 真, 本間正充, 鎌田栄一
 家庭用品安全対策調査会: 大野泰雄
 期限表示設定のガイドライン策定検討会: 米谷民雄, 穂山 浩
 健康危機管理支援情報システム運営委員会: 森川 馨
 健康危機管理調整会議: 森川 馨
 公衆衛生情報研究協議会: 森川 馨
 厚生科学審議会科学技術部会: 長尾 拓
 がん遺伝子治療臨床研究作業委員会: 早川堯夫
 ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会: 大野泰雄
 遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響に関する作業委員会: 早川堯夫, 山口照英
 冠動脈疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会: 早川堯夫
 小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会: 早川堯夫
 末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会: 早川堯夫
 残留農薬等公示分析法検討会: 米谷民雄, 佐々木久美子, 村山三徳
 残留農薬等分析法検討会: 米谷民雄, 佐々木久美子, 根本 了, 村山三徳
 錠剤・カプセル状食品の原材料に係る安全性ガイドライ

ン作成検討会: 合田幸広, 米谷民雄, 穂山 浩, 山崎 壮, 山本茂貴, 宮原美知子, 菅野 純, 広瀬雅雄, 林 真
 食品の表示に関する共同会議 (厚生労働省農林水産省合同): 米谷民雄
 水質基準逐次改正検討会: 西村哲治, 江馬 眞, 広瀬明彦
 水道水質検査精度管理検討会: 西村哲治
 水道水質検査法検討会: 西村哲治
 第8版食品添加物公定書作成検討会: 合田幸広, 米谷民雄, 棚元憲一, 四方田千佳子, 山崎 壮, 河村葉子
 地域保健対策検討会: 山本 都
 特別用途食品 (個別評価型患者用食品) 評価検討会: 米谷民雄
 表示期限設定のためのガイドライン策定検討会: 工藤由起子
 未承認薬使用問題検討会議: 川西 徹
 薬剤師試験委員会: 西村哲治
 労働者の健康障害防止に係わる評価検討会: 江馬 眞

○内閣府

科学技術会議革新技術審査委員会: 早川堯夫
 食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会: 合田幸広, 高鳥浩介, 小西良子, 菅野 純
 食品安全委員会新開発食品専門調査会: 山崎 壮, 井上和秀, 菅野 純
 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会: 大野泰雄, 菅野純, 林 真, 江馬 眞
 食品安全委員会微生物専門調査会: 春日文子, 工藤由起子
 食品安全委員会肥料・飼料専門調査会: 高木篤也
 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会: 河村葉子, 広瀬明彦
 食品安全委員会ウイルス専門調査会: 春日文子
 食品安全委員会化学物質専門調査会: 佐々木久美子, 奥田晴宏, 広瀬雅雄
 食品安全委員会企画専門調査会: 澤田純一
 食品安全委員会緊急時対応専門調査会: 春日文子, 山本都
 食品安全委員会農業専門調査会: 高木篤也, 小澤 正吾, 林 真, 江馬 眞, 広瀬雅雄
 食品安全委員会プリオン専門調査会: 山本茂貴
 食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会: 早川堯夫, 山崎 壮, 五十君静信, 澤田純一, 手島玲子
 食品安全委員会添加物専門調査会: 井上和秀, 大野泰雄, 林 真, 西川秋佳, 江馬 眞
 食品安全委員会参考人: 穂山 浩
 化学物質リスク総合管理技術研究イニシヤティブ・タスクフォース: 広瀬明彦

○環境省

SPEED98改訂WG文献評価作業グループ (日本エヌ・ユー・エス): 菅野 純
 化学物質環境実態調査推進検討会: 石光 進
 健康リスク評価検討会 (日本エヌ・ユー・エス): 菅野

純

ダイオキシン類の動物実験評価検討委員会：江馬 眞
ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査検討会：米谷民雄

ダイオキシン類簡易測定技術導入方策検討会：西村哲治
内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムプログラム検討委員会：菅野 純

環境技術実証モデル事業検討会 化学物質簡易モニタリング技術ワーキンググループ委員会：西村哲治

環境測定分析検討会統一精度管理調査部会：西村哲治

小児等の環境保健に関する調査検討会：佐々木久美子

中央環境審議会土壤農薬部会農薬専門委員会：米谷民雄
内分泌攪乱化学物質等に係る食事調査技術検討会：米谷民雄

農薬登録保留基準設定技術検討会：西村哲治

要調査項目評価検討会：西村哲治

○農林水産省

農業資材審議会農薬分科会：米谷民雄

農業資材審議会飼料分科会：小西良子，児玉幸夫，渋谷淳，梅村隆志

農林物資規格調査会：米谷民雄

科学的食品表示検証技術確立推進委員会：渡邊敬浩

飼料分析基準検討会：佐々木久美子

出願品種現地調査会：飯田 修

食品機能性研究検討会：合田幸広

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：米谷民雄，高鳥浩介，小西良子

地域食料産業等再生のための研究開発等支援事業 評価委員会：高鳥浩介

農林水産消費技術センター食品安全管理システム(ISO/TC34WG8) 専門文科会：工藤由起子

○経済産業省

ISO TC106 WG10 歯科材料の生物学的評価 国内対策委員会：土屋利江

ISO TC150 外科用インプラント 国内委員会：土屋利江，佐藤道夫

ISO TC172 光学医療機器 国内委員会：土屋利江

ISO TC194 医療機器の生物学的評価 国内委員会：土屋利江，松岡厚子，中岡竜介，五十嵐良明

ISO TC210 医療機器品質共通標準 国内委員会：土屋利江

ISO/TC147 (水質) 国内委員会：西村哲治

ISO/TC147 (水質) 総会実行委員会：西村哲治

ISO/TC69国内委員会第4分科会：林 譲

ISO/TC34/WG7 遺伝子組換え分析法専門分科会：穂山浩

医療機器の研究開発促進のためのガイドライン作成の合同委員会：土屋利江

化学物質審議会：菅野 純，渋谷 淳

健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム「生体親和性材料」技術員会：土屋利江

再生医療早期実用化会議：土屋利江

生体親和性インプラント材料のテクノロジーアセスメン

ト技術開発委員会：土屋利江

○文部科学省

21世紀COEプログラム審査会：早川堯夫

「ナノテクノロジーを活用した人工臓器の開発」研究推進委員会：土屋利江

新材料と標準に関するベルサイユプロジェクト：土屋利江

○海上保安庁

油污染事故に対する国家緊急時計画健康影響委員会：米谷民雄

○人事院

国家公務員採用I種試験(理工IV)試験専門委員会：川西 徹，井上和秀，三宅真二

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構

日本薬局方原案委員会総合委員会：早川堯夫，青柳伸男，吉岡澄江，合田幸広，棚元憲一

化学薬品委員会：伊豆津健一，坂本知昭，花尻(木倉)瑠理

ワーキンググループ1：花尻(木倉)瑠理

抗生物質委員会：香取典子

生物薬品委員会：早川堯夫，川西 徹，新見伸吾，川崎ナナ，山口照英，内田恵理子

生薬等(B)委員会：合田幸広，川原信夫，木内文之

生薬等(A)委員会：合田幸広，川原信夫，淵野裕之

医薬品添加物委員会：四方田千佳子，吉岡澄江，阿曾幸男，徳永裕司

理化学試験法委員会：森川 馨

製剤委員会：青柳伸男，檜山行雄，鹿庭なほ子

生物試験法委員会：棚元憲一，室井正志

医薬品名称委員会：川崎ナナ，内田恵理子，合田幸広，

山崎 壮，奥田晴宏，栗原正明，中野達也，大野泰雄

国際調和検討委員会：青柳伸男，吉岡澄江，川西 徹，

川原信夫，棚元憲一

日局標準品委員会：川西 徹，川原信夫

総合小委員会：山口照英，徳永裕司

研究業務運営評議会：大野泰雄

医薬品一般名称に係る専門協議：内田恵理子，大野泰雄，奥田晴宏，川崎ナナ，中野達也，山崎 壮

医療機器の不具合評価体制に関する検討会：佐藤道夫

殺虫・殺そ剤専門協議会：徳永裕司

実用化研究評価委員会：井上 達，山口照英，永田龍二，奥田晴宏

審査専門協議会がん性検討会：林 真

医薬品添加物専門協議会：林 真，長谷川隆一，徳永裕司

化粧品・医薬部外品専門協議会：徳永裕司，高鳥浩介，児玉幸夫，中澤憲一，林 真

専門委員：早川堯夫，青柳伸男，香取典子，伊豆津健一，吉岡澄江，阿曾幸男，檜山行雄，坂本知昭，川西 徹，

川崎ナナ，新見伸吾，山口照英，内田恵理子，佐藤陽治，鈴木孝昌，合田幸広，川原信夫，花尻(木倉)瑠理，土屋

利江, 佐藤道夫, 鹿庭正昭, 松岡厚子, 配島由二, 棚元憲一, 山崎 壮, 四方田千佳子, 高鳥浩介, 室井正志, 奥田晴宏, 澤田純一, 手島玲子, 井上和秀, 鈴木和博, 森川 馨, 中野達也, 鹿庭なほ子, 菅野 純, 小川幸男, 関田清司, 高木篤也, 大野泰雄, 小澤正吾, 紅林秀雄, 広瀬雅雄, 西川秋佳, 渋谷 淳, 梅村隆志, 林 真, 本間正充, 江馬 真, 能美健彦

○独立行政法人

国立健康・栄養研究所認定栄養情報担当者認定委員会：米谷民雄

国立健康・栄養研究所外部評価委員会：米谷民雄

新エネルギー・産業技術総合開発機構：NEDO技術委員会：西村哲治

新エネルギー・産業技術総合開発機構技術委員会：渋谷淳

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：土屋利江, 伊佐間和郎

国民生活センター 商品テスト分析・評価委員会：鹿庭正昭

日本スポーツ振興センター学校給食衛生管理推進指導者派遣・巡回指導委員会：高鳥浩介, 春日文子

○国際機関

Final Review Board of Concise International Chemical Assessment Document (CICADs)：石光 進

FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会：河村葉子, 西川秋佳

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 WHO 臨時委員会：高木篤也

ICH Q8「製剤開発ガイドライン」専門家作業部会：奥田晴宏

ICH S7B「QT延長評価のための安全性薬理試験ガイドライン」専門家作業部会：中澤憲一

ICH S8 専門家作業部会：澤田純一

ICH 遺伝子治療専門家委員会：山口照英

OECD Validation Management Group for Mammalian Testing (VMG-Mammalian) 専門家：菅野 純

OECD Validation Management Group for Non-Animal Testing (VMG-NA) 専門家：菅野 純

OECD:Expert group on Toxic Gas Mixtures：森田 健

OECD:Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds：澤田純一

OECD:ガイドライン神経毒性委員会：中澤憲一

Peer review board of International Chemical Safety Cards (ICSCs)：森田 健

The International Commission on Microbiological Specifications for Foods (ICMSF)：春日文子

WHO ICPS EHC Task Group member：能美健彦

WHO International Programme for Chemical Safety Programme Advisory Committee：森川 馨

WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology：森川 馨

WHO/IPCS toxicogenomics 運営委員：菅野 純

WHO/IPCS cancer working group 招聘者：菅野 純

国際酪農連盟日本国内委員会：五十君静信

○都道府県

東京都食品安全情報評価委員会：春日文子

東京都脱法ドラッグ専門調査委員会：合田幸広

東京都薬物情報評価委員会：合田幸広

東京都生活文化局危害防止対策会：徳永裕司, 小川幸男

埼玉県衛生研究所研究評価外部評価委員会：米谷民雄

神奈川県衛生研究所機関評価委員会：米谷民雄

神奈川県化学物質等環境保全対策委員会：米谷民雄, 徳永裕司

神奈川県科学技術会議研究推進委員会：鹿庭正昭

滋賀県食の安全委員会：小西良子

1. 講義

青柳伸男, 我が国の生物学的同等性試験, 国立保健医療科学院 (2004.5)

Nobuo Aoyagi, Bioequivalence Tests for Oral Dosage Forms, 国際厚生事業団 (2004.12)

香取典子, 薬事衛生管理コース, 統計的評価法, 国立保健医療科学院 (2004.5)

吉岡澄江, 薬事衛生管理コース: 医薬品の安定性, 国立保健医療科学院 (2004.5)

吉岡澄江, 第14回必須医薬品製造管理研修: 医薬品の安定性, 国際厚生事業団 (2004.12)

檜山行雄, 薬事衛生管理コース: 医薬品の開発過程, 医薬品の規格設定, 国立保健医療科学院 (2004.5-6)

坂本知昭, 薬事衛生管理コース: 理化学品質試験概論, 品質試験とデータ評価, 分析法バリデーション, 国立保健医療科学院 (2004.5-6)

檜山行雄, 第14回必須医薬品製造管理研修: 医薬品の品質保証-開発・規格設定・GMP, 国際厚生事業団 (2004.12)

花尻(木倉)瑠理, 鑑定官会議: 新規麻薬指定薬物AMT及び5-MeO-DIPTの識別法について, 地方厚生局麻薬取締部 (2005.3)

川西 徹, 特別課程薬事衛生管理コース: バイオ医薬品の品質管理, 国立保健医療科学院 (2004.6)

鹿庭正昭, 専門(共同)研修「薬事監視」: 家庭用品概論, 特別区教員研修所 (2005.3)

五十嵐良明, 環境衛生監視員研修(専門コース): 家庭用品規制法における有害物質の選定, 神奈川県 (2005.2)

佐藤道夫, 特別課程薬事衛生管理コース: 「医療機器の不具合報告」, 国立保健医療科学院 (2004.5)

米谷民雄, 「食品衛生をめぐる最近の話題-農薬等のポジティブリスト制を中心として」, 愛知県衛生研究所技術研修会 (2004.10)

米谷民雄, 専門課程毒性学: 食品, 国立保健医療科学院 (2005.1)

佐々木久美子, 特別課程食品衛生管理コース, 国立保健医療科学院 (2005.2)

佐々木久美子, 残留農薬・残留動物用医薬品研修会, 食品衛生登録検査機関協会 (2005.3)

村山三徳, 食肉衛生検査コース: 残留抗菌性物質の生化学的検査法, 国立保健医療科学院 (2004.6)

村山三徳, 食品衛生検査機関協会研修会・平成16年度残留農薬・残留動物用医薬品研修会: 残留動物用医薬品の試験法について, 国立競技場東京体育館 (2005.3)

村山三徳, 地域保健総合推進事業・健康危機管理における地方衛生研究所の広域連携システムの構築: 動物用医薬品の規制動向と分析法について, 埼玉県衛生研究所 (2005.3)

穂山浩, 特別課程食品衛生管理コース: 食物アレルギー及び遺伝子組換え食品, 国立保健医療科学院 (2005.2)

渡邊敬浩, 菊地博之, 穂山浩, 「組換えDNA技術応用食品の検査に係る実地技術研修会」, 厚生労働省医薬局食品保健部監視安全課 (2004.10)

松田りえ子, 食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会: 測定の不確かさの推定について, 国立保健医療科学院 (2004.7)

松田りえ子, 検査施設責任者研修会: 試験法とバリデーション, 国立競技場東京体育館 (2004.8)

松田りえ子, 検疫所における試験検査業務(GLP)研修会: 検体採取の重要性, 厚生労働省 (2004.11)

松田りえ子, 食品衛生管理コース: 食品中の汚染物の摂取量調査について, 国立保健医療科学院 (2005.2)

棚元憲一, 食品衛生管理者資格認定講習会: 添加物等の規格(I), 日本食品添加物協会 (2004.8)

四方田千佳子, 食品衛生講習会: 食品添加物の分析法, 食品安全部監視安全課 (2004.5)

四方田千佳子, 食品衛生管理者資格認定講習会: 添加物の規格(II), 日本添加物協会 (2004.8)

四方田千佳子, 食品衛生管理コース: 食品添加物の最近の動向, 国立保健医療科学院 (2005.3)

山崎 壮, 食品衛生管理者資格認定講習会: 添加物等の規格(III)天然添加物の規格, 日本食品添加物協会 (2004.8)

久保田浩樹, 食品衛生管理者資格認定講習会: 分析法概論(I), 日本食品添加物協会 (2004.8)

- 杉本直樹, 食品衛生管理者資格認定講習会: 分析法概論(Ⅱ), 日本食品添加物協会 (2004.8)
- 河村葉子, 食品衛生管理者資格認定講習会: 添加物等の規格(Ⅳ) 器具及び容器包装の規格基準と試験法, 日本食品添加物協会 (2004.8)
- 河村葉子, 食品衛生管理コース: 器具・容器包装における最近の話題, 国立保健医療科学院 (2005.2)
- 山本茂貴, 食肉衛生検査コース: 食肉の微生物学的リスクアナリシス, 国立保健医療科学院 (2004.6)
- 山本茂貴, 食品衛生監視指導コース: 食品衛生監視指導演習, 国立保健医療科学院 (2004.10)
- 山本茂貴, 食品衛生管理コース: 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 (2005.1)
- 町井研士, 食肉衛生検査コース: 免疫学的診断, 国立保健医療科学院 (2004.6)
- 町井研士, 食品衛生管理コース: マリンバイオトキシン, 国立保健医療科学院 (2005.1)
- 町井研士, 専門課程選択科目: 天然毒, 国立保健医療科学院 (2005.2)
- 春日文子, 第6期実地疫学専門家養成コース初期導入研修: 食品媒介感染症のリスクアセスメント, 国立感染症研究所 (2004.4)
- 春日文子, 食肉衛生検査コース: 微生物学的リスクアナリシスの実際, 国立保健医療科学院 (2004.6)
- 春日文子, 食品衛生管理コース: 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 (2005.1)
- 春日文子, 食品安全に関するリスクアナリシス専門化養成トレーニングコースⅠ: 微生物学的リスクアセスメントの実例(1), 農林水産省 (2005.2)
- 五十君静信, リステリアの現状について, 食品安全委員会第45回会合 (2004.5)
- 五十君静信, 食肉衛生検査コース: 食鳥の細菌制御, 国立保健医療科学院 (2004.6)
- 五十君静信, 食肉衛生管理コース: 乳肉製品の細菌制御, 国立保健医療科学院 (2005.1)
- 五十君静信, 動薬検研修コース: 家畜由来の薬剤耐性菌の食品健康影響, 農林水産省動物薬品検査所 (2004.6)
- 五十君静信, 食肉衛生検査コース: 食中毒菌の検査法, 国立保健医療科学院 (2004.6)
- 高鳥浩介, 食肉衛生検査コース: 食肉と真菌, 国立保健医療科学院 (2004.6)
- 高鳥浩介, 食品衛生管理コース: 食品衛生と真菌, 国立保健医療科学院 (2005.1)
- 高鳥浩介, 基本講習コース: 真菌検査法, (独) 動物衛生研究所 (2004.6)
- 高鳥浩介, 「カビと健康被害」, 国立医薬品食品衛生研究所衛研講座 (2004.7)
- 宮原美知子, 食品衛生管理コース: 食品の細菌検査の問題点, 国立保健医療科学院 (2005.1)
- 小西良子, 食品安全行政講習会: パツリンの試験法について, 国立保健医療科学院 (2004.6)
- 小西良子, 食品衛生管理コース: 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 (2005.1)
- 小西良子, JICA マイコトキシンコース: 食品に汚染するマイコトキシンの毒性, 日本国際協力センター (2005.4)
- 奥田晴宏, 薬事衛生管理コース, 国立保健医療科学院, (2004.5)
- 森川 馨, 特別課程薬事衛生コース: 医薬品の品質保証とGMP, 国立保健医療科学院 (2004.5)
- 森川 馨, 特別課程薬事衛生コース: 医薬品情報, 国立保健医療科学院 (2004.6)
- 豊福 肇, 特別課程食品衛生管理コース: コーデックスと世界の動向, 国立保健医療科学院 (2005.2)
- 畝山智香子, F-2毒性学(毒性情報), 国立保健医療科学院 (2005.2)
- 鹿庭なほ子: 生物学的同等性試験統計について, 財団法人臨床研究奨励基金セミナー (2004.11)
- 頭金正博: 毒性学講義, 国立保健医療科学院 (2004.12)
- 大野泰雄, 第11回HAB研究機構学術年会 (2004.5)
- 広瀬雅雄, 第11回毒性病理学専門家認定試験解説, 第21回日本毒性病理学会 (2005.1)
- 林 真, Computer system in GLP testing, JICA, National Center for Safety Evaluation of Drug (2004.2)

林 真, Strategy for safety assessment of chemicals based on genotoxicity assay data, JICA, National Center for Safety Evaluation of Drug (2004.2)

増井 徹, 人の「からだ」の研究を可能にする社会基盤, 先端医学の普及・発展を目指して, ヒューマンサイエンス先端医学研究等普及啓発セミナー (2004.5)

増井 徹, 企業での研究倫理審査, 日本製薬工業協会, 研究開発委員会 (2004.6)

林 真, 生活の中の化学物質—その安全と安心—, さいたま市民大学, 生命科学に挑戦 (2004.8)

増井 徹, 再生医療の研究促進と産業化のための研究社会基盤, 細胞組織医療機器等の製品化のための環境整備 (2004.7)

増井 徹, 人の「からだ」の研究を可能にする社会基盤, 先端医学の普及・発展を目指して, ヒューマンサイエンス先端医学研究等普及啓発セミナー (2004.8)

増井 徹, 人の「からだ」の研究を可能にする社会基盤, 先端医学の普及・発展を目指して, ヒューマンサイエンス先端医学研究等普及啓発セミナー (2004.11)

増井 徹, くすりの研究・開発と個人情報, 日本医薬品情報学会, フォーラム: 21世紀のくすりの研究開発と医薬品情報 (2004.12)

増井 徹, ゲノム研究と再生医療—人体由来の研究資源についての諸問題, JPG コンソーシアム (2005.1)

増井 徹, バイオサイエンス専門家の役割と課題, 文部科学省科学技術振興調整費成果発表会「生命倫理の社会的リスクマネジメント研究」(2005.1)

増井 徹, 公共研究資源としてのヒト組織の研究倫理面での国内・国外での議論, ヒューマンサイエンス振興財団研究資源バンク技術講習会 (2005.2)

増井 徹, ゲノム研究を支える社会基盤とコアコンピタンス, 第13回懇話会, NPO法人「くらしとバイオプラザ21」(2005.2)

Masui, T., An Aspect of Genome Science in Japan Science and Technology Policy, Social Risk Management of Biomedical Issues Policy Making Study for Science and Technology (2005.3)

Masui, T., GOVERNANCE In GENOME ERA, Forum: Governance in Genome Era (2005.3)

増井 徹, 日本の細胞バンク・細胞供給体制の現状と将来像第2回CPCワークショップ「生物由来製品を安全に,

かつ安定的に供給するためにPart 2」(2005.3)

増井 徹, 倫理的側面・法制度からの支援, 第125回日本薬学会シンポジウムS42 レギュラトリーサイエンス部会 「ファーマコジェノミクスを活用する創薬と国際化ICHの新しい方向」(2005.3)

増井 徹, 公共研究資源としてのヒト組織の研究倫理面での国内・国外での議論, 慈恵医科大学ラジアルフロー型バイオリアクターを用いたバイオ検定及びバイオ生産システムの開発(平成14年~平成16年, 大川清) 成果発表会 (2005.3)

林 真, 医薬品における遺伝毒性の国際動向とリスクアセスメント戦略, 日本製薬工業協会第98回基礎研究部会総会 (2005.3)

林 真, Ames試験の結果をin silicoでいかに予測出来るか, またその精度は?, MMS Seminar, (2005.4)

Masui, T., Law and biomedical ethics: GOVERNANCE, International Roundtable in Nara on Biomedical Ethics and Law (2005.5)

飯田 修, 県民大学講座「自然のめぐみ薬用植物」: 身近な薬用植物, 茨城県鹿行生涯学習センター (2004.6)

木内文之, 県民大学講座「自然のめぐみ薬用植物」: 薬用植物から開発された薬, 茨城県鹿行生涯学習センター (2004.6)

吉松嘉代, 県民大学講座「自然のめぐみ薬用植物」: これからの薬用植物, 茨城県鹿行生涯学習センター (2004.6)

淵野裕之, 県民大学講座「自然のめぐみ薬用植物」: 世界の薬用植物, 茨城県鹿行生涯学習センター (2004.6)

飯田 修, 井上 修, 河野徳昭, 木内文之, 北澤 尚, 黒田利恵, 関根 勉, 高橋 真里衣, 瀧田秀生, 根本泰行, 菱田敦之, 淵野裕之, 松元典男, 吉松嘉代, 山田みどり, つくばちびっ子博士: ハーブ鉢植え実習と薬用植物観察, つくば市・つくば市教育委員会・つくば市科学教育事業推進委員会 (2004.8)

香月茂樹, 北国で栽培できる南の植物, (社)日本植物園協会第一回技術者講習会 (2004.6)

香月茂樹, 「植物: ご存じですか本当のこと!」, なよろ野の花の会, (2004.6)

香月茂樹, 薬物乱用防止指導員講習会, 身近な危険な植物, 薬物乱用防止指導員西之表保健所地区協議会 (2004.6)

香月茂樹, 第10回薬用植物シンポジウム—植物との出会い— (植物資源調査と野外観察会), 廿日市市吉和支所 (2004.9)

香月茂樹, 沖縄での薬用植物の栽培と利用, (助海洋博覧会記念公園管理財団都市緑化植物園技術者講習会 (2004.10))

2. 講演

早川堯夫, 「品質に関するトピックの動向, Q5Eガイドライン: コンパラビリティ: 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の製造工程の変更ともなう同等性/同質性評価」, 第11回ICH即時報告会講演, 日本公定書協会, 日本製薬工業協会 (2004.12)

早川堯夫, 「第十四改正日本薬局方第二追補について」, 医薬品の品質確保をめぐる諸問題, 公定書協会講演会 (2005.2)

早川堯夫, 「国立衛研の国際活動等」, 国立医薬品食品衛生研究所創立130周年記念講演会, 国立医薬品食品衛生研究所 (2004.12)

檜山行雄, 「化学薬品製剤の製造法欄記載について」, 財団法人大阪医薬品協会 (2004.8)

檜山行雄, 「医薬品の品質管理とグローバル化リスク管理の取り込み」, ファームテクジャパンセミナー (2004.9)

檜山行雄, 「化学薬品製剤の製造法欄記載について」, 日本製薬団体連合会医薬品製造管理者講習会 (2004.10)

檜山行雄, 「GMPと医薬品品質保証」, 第15回山口GMP研究会 (2005.1)

檜山行雄, 「医薬品の品質確保をめぐる諸問題, GMPをめぐる動向について」, 財団法人日本公定書協会研修会東京会場 (2005.2)

坂本知昭, 「医薬品の品質確保をめぐる諸問題, GMPをめぐる動向について」, 財団法人日本公定書協会研修会大阪会場 (2005.2)

檜山行雄, 「高度分析技術を応用した医薬品製品開発および製造工程管理手法の展望」, 平成16年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業推進事業研究発表 (2005.2)

檜山行雄, 「Process Analytical Technologyと医薬品品質保証の展望」, 第18回インターフェックスジャパン専門技術セミナー (2005.5)

合田幸広, 「漢方生薬製剤に関する最近の話題」, 日本漢

方・生薬製剤協会総会講演会 (2004.5)

合田幸広, 「食薬区分とその周辺」, 東京薬科大学大学院特別講演会 (2004.7)

Goda, Y., "Quality Control of Herbal Medicines in Japan", The workshop entitled "Scientific Approaches to Quality Assessment of Botanical Products" at the University of Mississippi (2004.9)

合田幸広, 「当所におけるユニット研究例 N-ニトロソフェンフルラミンに関する研究」, 国立医薬品食品衛生研究所130周年記念講演会 (2004.12)

合田幸広, 「錠剤, カプセル状食品の原材料の安全性に関する自己点検フローチャートについて」, 平成16年度「健康補助食品」管理講習会 (2005.2)

合田幸広, 「一般用漢方処方の見直しと西洋ハーブの医薬品へのアプローチ」, 日本大衆薬工業協会事業活動戦略会議 (2005.2.17)

花尻(木倉)瑠理, 「脱法ドラッグ及び未承認薬の試験検査に関わる諸問題」, 第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2004.11)

花尻(木倉)瑠理, 「合成麻薬エクスタシーについて」, 東西合同技術委員会・麻薬技術部会 (2005.2)

花尻(木倉)瑠理, 「MDMA-Type substances」, International Forum on Control of Precursors for ATS (2005.2)

鈴木孝昌, 「遺伝子発現解析とプロテオミクス研究—トキシコゲノミクスから診断への応用へ—」, 名古屋市立大学薬学談話会 (2004.11)

土屋利江, 「医療機器としての人工臓器の開発」, みらいせんい展健康系イベントシンポジウム (2004.8)

土屋利江, 「再生医療デバイス実用化のために」, みらいせんい展健康系イベントシンポジウム (2004.8)

土屋利江, 「期待される材料開発」, 化学技術戦略推進機構 (JCII) (2004.6)

土屋利江, 「医療機器, 医療材料の薬事法改正による安全性確保対策等について」教育セミナー, 日本人工臓器学会 (2004.7)

土屋利江, 「国内における医療用具の安全対策について」教育講演, 日本人工臓器学会大会 (2004.10)

土屋利江, 「再生医療実用化への道」教育講演, 日本再生医療学会 (2004.10)

- 土屋利江, 「再生医療に関わる評価技術とその標準化」 CERES研究会, 東京大学医科学研究所 (2004.4)
- 土屋利江, 「なぜ医療機器は海外で開発されるか?—日本の現状と課題」次世代医療システム産業化フォーラム, 大阪商工会議所 (2004.6)
- 土屋利江, 「ISO TC194 医療機器の生物学的評価と動物福祉」, トキシコロジー研究連絡委員会シンポジウム, 日本学会議 (2004.11)
- Toshie Tsuchiya, Evaluation of cell and tissue based products in Japan, The 2nd KFPA-KRIBB Joint International Symposium International Harmonization on Biopharmaceuticals (2004.10)
- Toshie Tsuchiya, Regulation and Activities of Standardization for Tissue Engineered Products and Medical Devices in Japan, 4th ASIAN INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BIOMATERIALS, 2ND INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON FUSION OF NANO AND BIO TECHNOLOGIES (FNB) (2004.11)
- Toshie Tsuchiya, Methods for evaluating the mutagenicity and carcinogenicity of biomaterials, ISO TC194 WG6 (2004.6)
- 五十嵐良明, 全国家庭用品安全対策担当係長会議: クレオソート油及びそれらで処理された木材製品の試験法について, 厚生労働省 (2004.6)
- 伊佐間和郎, 「医療材料における標準化の動向」, 独立行政法人物質・材料研究機構 生体材料研究センター TWA研究会 (2004.8)
- 西村哲治, バイオアッセイセミナー「バイオアッセイの今後」 (2004.6)
- 西村哲治, 環境測定分析検討会統一精度管理調査結果説明会およびブロック会議 (2004.7)
- 西村哲治, 全国給水衛生検査協会「水道水管理研修会」, 「検査方法問題点の解説」 (2004.10)
- 西村哲治, 全国給水衛生検査協会「水道水管理研修会」, 「検査方法問題点の解説」 (2004.11)
- 西村哲治, 全国給水衛生検査協会「認定水道水質検査員研修会」 (2004.12)
- 徳永裕司, 「皮膚機能を科学する」, 高知県立安芸高等学校 (2004.4)
- 徳永裕司, 「Melanin synthesis inhibitors and in vitro evaluation method for whitening cosmetics」, 韓国薬学会第53年会 (2004.4)
- 徳永裕司, 「尿中ヒ素代謝物質の分析とヒ素の生体影響」, 富山県衛生研究所 (2004.5)
- 徳永裕司, 「Urinary arsenic species in arsenic-affected areas of West Bengal, India」, インド・西ベンガル州ビダンチャンドラ農業大学 (2004.11)
- 徳永裕司, 「化粧品品質管理と試験検査」, 試験検査センター (日本薬剤師会) (2004.12)
- 徳永裕司, 「化粧品開発と安全性試験について」, 日本薬学会第125年会 (2005.3)
- 米谷民雄, 「食品中の化学物質への対応について」, 国立医薬品食品衛生研究所衛研講座 (2004.7)
- 米谷民雄, 「新型天然機能性食品的研究」, 鄭州大学 (2004.7)
- 米谷民雄, 「食品の安全確保のための考え方と最近の手法について」, 日本健康食品規格協会 (2005.5)
- 米谷民雄, 平成17年度食品安全行政講習会: 「スギヒラタケ中の有害成分の分析について」, 厚生労働省 (2005.5)
- 宮原誠, 「食品衛生と照射食品」, 2004年度生活衛生関係営業指導員研修会 (2004.9)
- 村山三徳, 「MRL設定に対応する抗菌性物質の新たな分析・サンプリング手法の確立について」, 動物用抗菌剤研究会第32回シンポジウム特別講演 (2005.4)
- 穂山 浩, 「食物アレルギーをめぐる課題」アレルギー物質を含む食品の検知法について, 食の安全・安心世田谷区民会議シンポジウム (2004.10)
- 穂山 浩, アレルギーを抑制する食品成分, 東京大学大学院農学研究科特別講演会 (2004.7)
- 穂山 浩「Framework for GM safety and labeling system, Workshop on DNA analysis for food safety and quality assurance」, New look through GMOs and molecular analysis, Faculty of Science Chulalongkorn University (2004.8)
- 穂山 浩「MHLW Test Method and Monitoring, Workshop on DNA analysis for food safety and quality assurance」, New look through GMOs and molecular analysis, Faculty of Science Chulalongkorn University (2004.8)
- 穂山 浩「Japanese Food Allergy Regulations and Test,

- Workshop on DNA analysis for food safety and quality assurance], New look through GMOs and molecular analysis, Faculty of Science Chulalongkorn University (2004.8)
- 渡邊敬浩「アレルゲンに関する話題」, AOAC International Japan section (2004.11)
- 渡邊敬浩「MHLW test methods and monitoring for GMOs: 遺伝子組換え体をモニタリングするための厚生労働省通知検査方法」, Faculty of Science Chulalongkorn University (2004.8)
- 渡邊敬浩「Japanese food allergy regulations: 日本における特定原材料の規制について」, Faculty of Science Chulalongkorn University (2004.8)
- 松田りえ子, 「HPLC分析における検量線の不確かさの計算例」, ヒューマンサイエンス総合研究推進事業研究成果発表会 (2004.12)
- 棚元憲一, 「微生物試験の国際的動向と局方試験の今後の方向について」, 医薬品工業協会主催東西合同技術(研究)委員会, (2005.3)
- 四方田千佳子, 「食品添加物の分析法設定」, 第41全国衛生化学技術協議会年会 (2004.11)
- 山崎 壮, 「遺伝子組換え技術で製造された食品添加物の安全性評価」, 第25回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会 (2004.9)
- 河村葉子, 「食品用容器包装の安全性」, 熊本県立大学環境共生学部 (2004.5)
- 河村葉子, 「第63回JECFA会議報告」, 日本食品添加物協会 (2004.7)
- 河村葉子, 「器具・容器包装の安全性向上をめざして」, 塩ビ食品衛生協議会 (2004.8)
- 春日文子, 「食品の微生物学的リスクアナリシスに関わる国際動向」, NPO食科協総会学術講演会 (2004.6)
- 春日文子, 「リスクアナリシスに基づく食品微生物管理の動向」, 食品工業倶楽部 (2005.1)
- 春日文子, 「微生物規格基準の科学的根拠」, 埼玉県食品衛生監視員等技術研修会 (2005.2)
- 春日文子, 「科学的な食品微生物規格の設定—国際食品微生物規格委員会の活動」, 東京都健康安全研究センター—技術懇話会 (2005.2)
- 春日文子, 「食品微生物に関するリスク評価」, 動物医薬品検査所特別講演会 (2005.3)
- 春日文子, 「食の安全, 安心確保のために」, すみだ食の安全, 安心についての意見交換会 (2005.5)
- 五十君静信, 「細菌性食中毒の最近の動向」, 神奈川県食中毒予防研修会特別講演 (2004.5)
- 五十君静信, 「食中毒起因細菌に関する最近の話題」, 香川県乳肉衛生研修会特別講演 (2005.1)
- 五十君静信, 総合文化講座「食品におけるバイオテクノロジーの将来と法制度」, 武蔵野地域自由大学 (2004.6)
- 五十君静信, 「感染症の驚異, 現状, 対策(その2) 組換え乳酸菌を利用した感染症制御の可能性」, 相模原市市民大学講座 (2004.8)
- 高鳥浩介, 「食品のカビによる変敗と検査マニュアル」, 科学技術交流財団食品微生物技術研究会 (2004.10)
- 高鳥浩介, 「カビ・酵母による食品苦情・事故はなぜ発生するのか」, 食品衛生講習会 (2004.11)
- 工藤由起子, 液卵等によるサルモネラ食中毒について, 食品安全行政講習会 (2004.6)
- 工藤由起子, 卵および液卵のサルモネラ汚染について, 広島食品微生物研究会第5回衛生管理技術情報研修会 (2005.3)
- 酒井綾子, 「真菌汚染による苦情食品」, 平成16年度埼玉県衛生研究所セミナー (2005.2)
- 奥田晴宏, 「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究」, 東西合同薬事法規委員会講演会 (2004.6)
- 奥田晴宏, 「全体説明と化学薬品原薬について」, 大阪医薬品協会・医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較の研究に関する説明会」, 大阪 (2004.8)
- 奥田晴宏, 「承認書記載整備及び原薬等登録原簿について」, 医薬品製造管理者講習会 (2004.10)
- 奥田晴宏, ICHQ8の動向と承認書記載整備(軽微変更のあり方)」, 東京医薬品工業協会研修講演会「医薬品品質の国際調和」(2005.3)
- 森川 馨 シンポジウム: 「医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証」 ヒューマンサイエンス研究成果等啓発事業「固形製剤製造におけるプロセスバリデーションと高度分析評価技術の応用」(2005.2)
- 森川 馨 シンポジウム: ヒューマンサイエンス研究成

果等啓発事業「EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための海外の大規模臨床データの解析、評価に関する研究」(2005.3)

山本美智子, 森川 馨, シンポジウム: 医薬品の情報を読み解く「副作用情報を捉え、伝えていくために」, 第7回日本医薬品情報学会総会・学術大会 (2004.6)

山本美智子, 森川 馨, シンポジウム: 医薬品情報のさらなる活用を考えるー方法論から実践までー「医薬品の情報をどう活用するか」, 第14回日本医療薬学会年会 (2004.10)

山本美智子, 森川 馨, シンポジウム: 医薬品情報は誰のためにあるのかー専門情報とその伝え方ー「“Shared Decision Making” に向けての医薬品情報」, 日本薬学会第125年会 (2005.3)

豊福 肇, 「微生物規格基準設定の考え方の国際動向」, 食品安全委員会微生物専門調査会勉強会 (2005.3)

豊福 肇, 「リスクアナリシスから食品監視へ」, 埼玉県食品衛生技術研修会 (2005.2)

豊福 肇, 「食品中の有害微生物に関するリスク評価」, 農林水産省食品安全に関するリスクアナリシス専門家養成トレーニング (2005.2)

豊福 肇, 「食品安全とリスクアナリシス」, 北海道立札幌南高校六華ゼミ (2004.11)

豊福 肇, 「Codexにおける食品安全規格」, 日本食品微生物学会食品安心科学フォーラム (2005.4)

山本 都, 「化学テロ対処のための情報と連携」, 茨城県衛生研究所 平成16年度地域保健総合推進事業ブロック専門委員会 (2005.1)

山本 都, 「化学物質による災害等に対処するための情報と連携」, 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会, 国際健康危機管理ネットワーク強化研究推進事業シンポジウム「私たちの身近に迫る健康の危機」(2005.3)

菅野 純, 「Percellome手法を用いたトキシコゲノミクス」, 第二世代トランスクリプトーム解析~Microarray Technologyの可能性 (2004.8)

菅野 純, 「毒性研究の立場から見たサリドマイド」, 第100回医薬安全性研究会定例会 (2004.10)

菅野 純, 「新しい毒性評価法開発を目指したトキシコゲノミクス研究」, ヒューマンサイエンス基礎研究講習会 (2004.9)

菅野 純, 「リスクアセスメントとトキシコゲノミクス」, 化学物質点検推進連絡協議会化学物質の安全対策に関する特別講演会 (2004.12)

菅野 純, 関田清司, 斎藤 実, 北嶋 聡, 松島裕子, 小川幸男, 「ガルシニアの毒性について」, 第2回食品安全フォーラム (2004.12)

小澤正吾, 当所におけるミレニアムプロジェクト(薬剤反応性遺伝子解析プロジェクト), 国立医薬品食品衛生研究所130周年記念講演会, (2004.12)

今井俊夫, 「毒性病理学の最近のトピックスー白血球のマーカー抗原に対する免疫組織化学ー」, 第11回岐山毒性病理セミナー (2004.10)

今井俊夫, 「病理診断上の問題点: 下部消化管(腸管)の増殖性病変ー自然発生病変ー」, 日本毒性病理学会第5回教育セミナー (2004.11)

本間正充, 遺伝毒性試験のバイオロジカルリレバンスと, リスク評価への適応, 静岡県立大学講演会 (2005.5)

木内文之, 漢方薬・生薬研修会(薬用植物園実習), 日本薬剤師研修センター (2004.5)

飯田 修, 漢方薬・生薬研修会(薬用植物園実習), 日本薬剤師研修センター (2004.10)

香月茂樹, 漢方薬・生薬研修会(薬用植物園実習), 日本薬剤師研修センター (2004.10)

3. 国際協力(視察・調査等)

早川堯夫, 中国医薬品安全性評価管理センター日中友好プロジェクト短期専門家, 独立行政法人国際協力事業団 (2004.10 北京)

早川堯夫, フィリピン薬局方制定事業, 最終評価調査団長, 独立行政法人国際協力事業団 (2004.12 マニラ)

研究倫理審査についての特別例会

平成17年1月28日(金) 午後3時～午後5時

本館3階講堂

1. ゲノム研究とは何か？

ーゲノム情報はヒトの分類指標？ー確立と医療？

変異遺伝部 増 井 徹

2. ヒトゲノム・遺伝子解析研究指針，疫学研究指針，

臨床研究指針の解説

ー特に，昨年すりあわせが行われた

個人情報保護法とこれらの指針についての解説

変異遺伝部 増 井 徹

3. 講演：「個人情報とヒト試料の研究利用と

個人情報保護」

東海大学法学部法律学科 宇都木伸教授

4. 実例（ケーススタディ）

いくつかのモデルケースを用いてのケーススタディ

(研究倫理審査委員会作業グループ

鹿庭なほ子，菊池 裕，鈴木孝昌，手島玲子)

特別講演会

平成16年度特別講演会演題

講師名	所 属	講 演 名	講 演 日	担当者	備 考
富田基郎	昭和大学薬学部 教授	血液タンパク質群はどのようにハーモニーを奏でるのか	平成16年9月22日	手島玲子	
池水信二	熊本大学大学院・薬学研究科・分子機能薬学専攻・機能分子構造解析学講座・助教授	免疫系細胞表面受容体及び基質蛋白質の構造生物学的研究	平成16年9月27日	吉岡靖雄	
真弓忠範	神戸学院大学大学院・薬学研究科・医療薬学専攻・教授	機能性人工蛋白の創製と薬物療法への応用	平成16年11月5日	吉岡靖雄	
吉田隆志	岡山大学薬学部 教授	食品, 嗜好飲料中の抗酸化性ポリフェノールの化学と機能	平成16年11月26日	天倉吉章	
中西 守	名古屋市立大学大学院薬学研究科教授	顕微光学法による免疫系と神経系のクロストークの研究	平成16年12月16日	手島玲子	
木苗直秀	静岡県立大学・食品栄養科学部・食品学科・食品衛生学研究室・教授	食品の抗変異原性・抗発がん性を考える	平成16年12月13日	長岡 恵	変異遺伝部と共催
戸塚 護	東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻食シグナル・生体統御系間相互作用(明治乳業) 寄付講座	食品と腸管免疫について	平成16年12月14日	穂山 浩	
橋本有弘	(株)三菱化学生命科学研究所 幹細胞研究ユニット 主任研究員	活性化骨格筋幹細胞による筋再建	平成17年1月19日	五十嵐勝秀	
宇津木伸	東海大学法学部法律学科 教授	個人情報とヒト試料の研究利用と個人情報保護	平成17年1月28日	増井 徹	
加藤茂明	東京大学 分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野 教授	核内性ステロイドホルモンレセプターによる転写制御への影響	平成17年2月3日	高橋 雄	

平成16年度に行った主な研究課題

Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2004

特別研究（厚生労働省）

1. 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究（生物，遺細，療品，機能）
Studies on the methods of safety evaluation of chemicals based on the gene expression

国立機関原子力試験研究費（文部科学省）

1. 放射線照射を受けた天然医療材料の組織再生に及ぼす影響評価に関する研究（療品）
Study on the effects of the gamma-ray irradiated natural biomaterials on the tissue regeneration
2. 細胞周期特異的に応答する放射線トキシコゲノム手法による低線量放射線検知システム（毒性）
Radiation-toxicogenomics on low-dose ionizing radiation particularly in response to cell cycle specific gene-expression
3. 電子線照射新鮮食品等の検知に関する研究（食品）
Study on detection procedures for electron-beam irradiated foods
4. 超短半減期核種の新規導入反応の開発及びPET用イメージング剤への応用（有機）
Design and synthesis of new drugs for clinical PET
5. γ 線照射を利用したナノキャビティをもつハイドロゲルの調製とタンパク質製剤への応用に関する研究（薬品）
Preparation of hydrogel nano cavity by γ -irradiation and its application to protein formulations
6. 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（遺細）
Evaluation of gamma-irradiated stromal cells for applications to cell therapy and regenerative medicine
7. 低線量放射線により誘発されるDNA 2本鎖切断モデル細胞の構築と，それをを用いたDNA修復の研究（変異）
Construction of model cell for DNA double strand breaks induced by ultra low-dose irradiation and study of its DNA repair
8. 化学物質の作用を勘案した放射線生物影響評価法の開発に関する研究（変異）
Development of methods to evaluate the biological effects of radiation in the presence of chemical exposure

科学技術振興調整費（文部科学省）

（総合研究）

1. オーガンリソースとしての中胚葉と器官形成クロックの研究（毒性）
Study of mesoderm as an organ resource and organogenic molecular clock
（生活・社会基盤研究のうち生活者ニーズ対応研究）
2. アトピー性皮膚炎に関連する真菌の検索及び真菌による発症要因の研究（衛微）
Studies on fungal detection in the environments of atopic dermatitis (AD) patients and factors caused by

AD

3. 科学技術政策提言：生命倫理の社会的リスクマネジメント研究（変異）
Studies on social risk management of bioethics

地球環境保全等試験研究費（環境省）

1. 水域環境における内分泌かく乱化学物質の次世代への影響評価法確立に関する分子遺伝子学的研究（環境）
Molecularly-genetic research on effect evaluation method establishment to next generation of endocrine disrupting chemicals in the aquatic environment
2. 感染症に及ぼす内分泌かく乱物質の影響に関する研究（衛微）
Influences of endocrine disrupting agents on infections disease
3. 環境中の酸化ストレス誘起性化学物質が免疫系に与える影響に関する研究（代謝）
Studies on the effect of environmental oxidative stress-inducing chemicals on the immune system
4. 化学物質等の環境リスク対策の基盤整備としてのトキシコゲノミクス研究（毒性）
Toxicogenomics research -construction of the basic system to support for risk assessment of environmental chemicals
5. 水道水源水域等における生理活性物質の測定と制御に関する研究（環境）
Studies on the analysis of active pollutants and its control in the water supply

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省）

1. 農産物の食中毒菌による汚染機序等に関する研究（衛微）
Studies on contamination mechanism of pathogenic bacteria for farm products
2. 食品中の有害物質等の評価に関する研究（食品）
Studies on evaluation of toxic compounds in foods
3. 国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する研究（食添）
Studies on the improvement of the specifications of food additives based on international standards
4. 食中毒原因究明方策に関する研究（衛微）
Studies on prevention system of causative pathogen on foodborne diseases
5. 医薬品等の副作用又は医療用具の不具合情報の収集及び活用に関する研究（情報）
Studies on the dissemination of adverse events of pharmaceuticals and medical devices
6. 甲状腺障害物質のin vivo相互作用予測に関するトキシコキネティクスの研究（薬理）
Drug interaction of thyroid toxic substances (Toxicokinetic studies)
7. 新薬の有効性・安全性評価のためのヒト肝組織・細胞の利用法に関わる研究（薬理）

- Studies on the use of human liver tissues and hepatocytes for evaluation of new drugs
8. 細胞・組織加工医薬品・医療用具の品質等の確保に関する基礎研究（生物，薬品，遺細）
Fundamental studies on quality and safety of cellular and tissue-based products
9. 次世代遺伝子治療薬の開発基盤研究（遺細）
Fundamental Studies on the development of new generation gene therapy products
10. ダイオキシン類等の試験・分析の信頼性確保に関する調査研究（食品）
Studies on the reliability of the analytical methods of dioxins to ensure the reliability
11. 食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究（食品）
Studies on allergen and monitoring of food allergy
12. バイオテクノロジー応用食品の安全性確保及び高機能食品の開発に関する研究（食品，機能，毒性）
Studies on the safety of the foods developed by biotechnology and development of highly functional foods
13. 照射食品の安全性について（食品）
Study on safety of irradiated foods
14. プリオン病の診断技術の開発に関する研究（衛微）
Studies on the establishment of methodology for prion disease
15. 癌への特異的標的化を可能とするアデノウイルスベクターシステムの開発（遺細）
Development of targeting adenovirus vector for tumor
16. 食品用器具・容器包装及び乳幼児用玩具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 and infant toys
17. 無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究（食添）
Studies on the production process of sterilized drugs referring to the international specifications
18. 内分泌かく乱化学物質の作用機構に焦点を当てた新しいハイ・スルー・プットスクリーニング法による内分泌攪乱性の優先順位付けに関する研究（センター長，毒性）
Studies for prioritization of chemicals on endocrine disrupting potentials with the novel mechanism based high through put screening
19. 食品中化学物質の毒性評価に及ぼす諸要因に関する調査研究（食品，毒性，薬理，病理）
Studies for modifying factors on toxicological evaluations of chemicals in food
20. 肝細胞・内皮細胞等のマルチカラーイメージングによる分子機能解析（生物）
Analysis of molecular function using multicolour imaging in hepatocyte, endothelial cell, etc
21. ナノレベルイメージングによる医療材料／細胞界面分子の機能と構造解析（薬品）
Function and configuration analysis of biomaterials/cell interface molecules by nano level imaging
22. 家庭用品における製品表示と理解度との関連及び誤使用・被害事故との関連の検証に関する研究：家庭用ゴムに起因するアレルギー性接触皮膚炎等の慢性的な健康被害に関する原因究明及び発生防止のための情報提供手段としての製品表示の評価に関する研究（薬品）
Studies with household products on verification on relationship of consumer understanding of product indication to incidence of misuse and/or hazardous accidents: Studies with household rubber products on cause elucidation on chronic health damages such as allergic contact dermatitis, and on evaluation of product indication as preventive information delivery measure against health damages
23. 水道におけるフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの濃縮機構等に関する研究（環境）
Research of diethylhexyl phthalate on the concentration mechanism in water supply
24. 既存添加物の安全性確保上必要な品質問題に関する研究（生薬，食添，変異）
Studies on quality problems in ensuring safety of existing food additives in Japan
25. エイズ医薬品候補物質のスクリーニング研究（食添）
Preliminary screening for antiviral AIDS drugs
26. 食品に付着・汚染する真菌の調査研究（衛微）
Studies on fungous flora and contamination in foods
27. プライマリーヒト肝・腎細胞を用いた薬剤暴露・遺伝子発現に関する研究（遺細，有機）
Study on gene expression in human primary hepatocytes and renal cells exposed to chemicals
28. 紫外線照射による健康影響とその予防に関する研究（有機）
Studies on the biological effect of UV irradiation and its prevention
29. 反復投与毒性や発がん性試験等の実施による既存添加物の安全性評価に関する研究（病理）
Safety assessment of existing food additives by means of repeated dose toxicity and carcinogenicity studies
30. 遺伝子解析研究，再生医療等分野において用いられるヒト由来資料に関する法的・論理的研究 その体系的あり方から適正な実施の制度まで（変異）
Legal and Ethical issues on Human materials in the use of genome and stem cell research-Its systematic regulatory frame and appropriate code of practice
31. ビブリオバフニフィカスによる重篤な疾病に関する研究（食管）
Study for severe acute disease by *Vibrio vulnificus*
32. 一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価（EBM確保）手法及び安全性確保等に関する研究（生薬）
Studies on evaluating the effectiveness, ensuring the safety and reconsideration of the 210 Kampo formulations for OTC drugs

33. 専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)の有効性および安全性等の評価に関する研究(生薬, 食添)
Studies on evaluation of efficacy and safety on the raw materials which are exclusively used as pharmaceuticals
34. 国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究(副所長, 薬品, 生物, 遺細)
Quality and safety evaluation of pharmaceutical products, based on scientific international standards
35. 抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究(療品, 変異, 衛微)
Studies on safety assessment of antimicrobial-treated products and their product information delivery system
36. 動物実験代替法の開発と利用に関する調査研究(薬理)
Studies on development and utilization for alternatives to animal testing and experimentation.
37. 担子菌類中の有害物質の評価に関する研究(食品)
Study on evaluation of toxic substances in the basidiomycetes
38. 食中毒菌の薬剤耐性に関する疫学的・遺伝学的研究(食管)
Epidemiological and genetical studies on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance.
39. 医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究(薬品, 生物, 有機)
Studies on effect of manufacturing change on quality of drug substances and products.
40. 薬物代謝酵素が関与する医薬品相互作用の添付文書等による適正な情報提供に関する研究(医安)
Studies on proper distribution of drug interaction information mediated by drug metabolic enzyme through the package insert
41. トキシコゲノミクス手法を用いた医薬品安全性評価予測システムの構築とその基盤に関する研究(所長, 毒性)
Construction of safety prediction system for drug development by toxicogenomics technology and related basic research
42. 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(センター長, 毒性, 変異, 評価)
Basic Research on Toxicogenomics for the Risk Assessment of Chemicals
43. 既存添加物の発がん性等に関する研究(毒性)
Safety assessments of existing food additives in rat chronic toxicity and/or carcinogenicity studies
44. アクリルアミドの生成抑制及び毒性抑制に関する研究(薬理, 病理, 変異)
Experimental studies for reduction of acrylamide formation in foods and prevention of toxic effects of acrylamide
45. 既存添加物における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究(変異)
Study on construction of a strategy for genotoxic evaluation on existing food additives
46. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究(変異, 評価)
Study on quantitative structure-activity relationship for chemical risk assessment
47. ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究(変異)
Studies on the meaning of drug development and pharmaceutical regulation with a view to rational usage of pharmacogenomics
48. 遺伝子組換え薬用植物の環境に与える影響に関する研究(筑波)
Studies on the influence of genetically modified medicinal plants to the environment
49. ナノイメージングによる受容体タンパク質の構造解析(薬理)
Nano-imaging structure analysis of receptor protein
50. 心毒性非臨床試験ガイドラインに関する調査研究(薬理)
Studies on guidelines for preclinical cardiotoxic evaluation
51. タンパク質製剤および非ウイルス性遺伝子導入製剤の分子運動性に基づく安定性評価(薬品)
Stability evaluation of protein formulations and non-viral gene delivery systems based on the molecular mobility
52. 日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究(薬品, 生物)
Studies for harmonization among the JP, the USP and the EP
53. 薬物の分析鑑定法の開発に関する研究(生薬, 筑植)
Development of analytical methods for illegal drugs
54. 再現性のある滅菌バリデーション達成法(療品)
Reproducible validation method for sterilization
55. 高機能ナノセラミックスとナノ層状空間による分子輸送システムの創製(療品)
Invention of molecule delivery system by ceramics with nano layered structure
56. 吸収性材料の安全性評価手法の開発(療品)
Development of safety evaluation method for absorbable materials
57. 揮発性消毒副生成物の暴露評価に関する研究(環境)
Studies on the exposure assessment of volatile and disinfectant by-products
58. 地下水のヒ素汚染地域で安全な水を供給した時のヒ素被害の改善効果に関する研究(環境)
Studies on the improvement of arsenic symptom after providing the safe water in the arsenic-contaminated areas
59. スギヒラタケ中の有害成分の分析に関する研究(食品, 衛微)
Analysis of toxic substances in *Pleurocybella porrigens*
60. 農業等の一律基準と加工食品基準及び急性暴露評価に関する研究(食品, 毒性)

- Studies on the standards for pesticides and the assessment of acute exposure to pesticides
61. ダイオキシン類による食品汚染実態の把握に関する研究 (食品)
Studies on dioxin levels in foods
62. 食品中のアレルギー物質の同定と表示方法に関する研究 (食品)
Study on identification and labeling for allergic substances in foods
63. ウシ由来腸管出血性大腸菌 O157 の食品汚染制御に関する研究 (食管)
Research on food-contamination control of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 transmitted from bovine.
64. 食品を介する家畜・家禽疾病のヒトへのリスク評価及びリスク管理に関する研究 (食管)
Study on risk assessment and risk management of animal and poultry diseases possibly transmitted by foods.
65. 容器包装詰低酸性食品のボツリヌス食中毒に対するリスク評価 (食管)
Risk assessment of botulism due to the consumption of low acid packed foods.
66. ウイルス性食中毒の予防に関する研究 (食管)
Study on prevention of viral foodborne diseases.
67. 細菌性食中毒の予防に関する研究 (衛微, 食管)
Prevention of bacterial food-borne infections
68. 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 (有機, 機能, 医安, センター長, 薬理, 変異)
Study on efficacy and safety evaluation of pharmaceutical products, based on scientific international standards
69. 多施設連携による高齢者主要疾患横断的メデイカル・バイオリソースバンク及びデータベース構築と遺伝子・遺伝子産物網羅的解析に基づく疾患・薬物応答関連分子経路の解明 (機能)
Multicenter studies on the establishment of medical bioresources bank and database for major diseases in elderly and network analysis of disease- and drug response-related molecules based on the analysis of meta genes and their products.
70. 最新の科学的知見に基づく水質基準の見直し等に関する研究 (環境, 医安, 評価)
Research on revision of water quality guideline, based on current scientific information
71. 薬物動態関連遺伝子多型の人種差に関する研究 (医安)
Study on ethnic differences in genetic polymorphisms related with drug metabolism
72. 内分泌かく乱化学物質の生体影響メカニズム (低用量効果・複合効果を含む) に関する総合研究 (センター長, 毒性)
Studies on biological effect of endocrine disrupting chemicals with special emphasis on low dose effects, combined effects and their mechanism of action
73. ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 (センター長)
Study on preclinical testing method for vaccines and oncostatica.
74. 内分泌かく乱性確定試験法及び内分泌かく乱性試験評価包括ガイドラインの開発に関する総合研究 (毒性, センター長)
A comprehensive study on the development for endocrine disruptor definitive testing and risk assessment guidelines.
75. 内分泌かく乱化学物質 (ダイオキシン類を含む) の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究 (毒性)
A research project on risk prediction on fetus and newborn exposed to endocrine disruptor (including dioxins)
76. 血液脳関門破綻に基づく医薬品副作用の予測系の確立に関する研究 (薬理)
Establishment of risk assessment system of BBB dysfunction induced by various drug.
77. 安全性評価のための動物実験代替法の開発および評価体制の確立に関する研究 (薬理)
Developmental studies of experimental methods on alternatives to animal testing and experimentation and establishment of evaluation systems for chemical safety
78. 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究 (衛微, 病理)
Evaluation study of toxicity and exposure of mycotoxin in food.
79. フタル酸/アジピン酸エステル類の生殖器障害に関する調査研究—発達期ないし有病時暴露による影響評価 (病理, 評価)
Investigations on the reproductive toxicity by phthalate/adipate esters-Exposure effect analysis during development and in the diseased conditions
80. アカネ色素の発がん機構に関する実験的研究 (病理, 変異)
Experimental study on the mechanism of carcinogenicity by madder color
81. 網羅的発現解析手法を用いた発がん関連遺伝子の解析 (病理)
Analysis of genes associated with carcinogenesis using global expression analysis methods
82. 動物用医薬品の発がん過程における酸化的ストレスの関与 (病理)
Participation of oxidative stress in carcinogenesis induced by animal medicine
83. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究 (変異)
Study on quantitative structure-activity relationship for chemical risk assessment
84. ナノマテリアルの安全性確認に必要な生体影響試験に関する緊急調査 (毒性, 病理, 変異, 評価)

Investigation on toxicological studies required for safety assessment of nanomaterials

85. ヒト型 *in vitro* 遺伝毒性試験系の確立と、結果の評価に関する研究 (変異)

Establishment of *in vitro* humanized genotoxicity test system and validation of the results

86. 内分泌かく乱化学物質 (ダイオキシン類を含む) の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究 (センター長, 毒性, 評価)

Studies on the risk estimate of fetal and neonatal exposure to endocrine disruptors including dioxins

87. 内分泌かく乱性確定試験法及び内分泌かく乱性試験評価包括ガイドラインの開発に関する総合研究 (センター長, 毒性, 評価)

Comprehensive studies on the development of testing methods and inclusive guidelines for the definitive endocrine disruption effects

88. 次世代アデノウイルスベクターの開発基盤研究 (第三)

Fundamental studies on the development of the new generation adenovirus vectors

89. EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析, 評価に関する研究 (情報)

Study on analysis and evaluation of large-scale clinical data for establishing safety and efficacy of pharmaceuticals based on evidence based medicine

90. 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

91. 東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究 (食品, 情報)

Research on acute encephalopathy outbreak in the Tohoku and Hokuriku district of Japan

92. 食品安全施策等に関する国際協調のあり方に関する研究 (情報)

Research on international collaboration for the food safety measures

93. 家庭用品中化学物質のリスク評価に関する総合研究 (環境, 情報)

Research on the risk assessment for chemical substances in household products

94. 健康危機管理情報の網羅的収集と評価に関する調査研究 (情報)

Research on the comprehensive collection and assessment of information on Health Crisis and Consequence Management

95. 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 (薬品, 有機)

Studies on modern quality control system for pharmaceuticals

96. 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 (薬品)

Studies on the risk-based inspection of manufacturing

of drugs and medical devices

科学研究費補助金 (文部科学省)

(特定A)

1. 体節の繰り返し構造を生み出す分子機構 (毒性)
Molecular mechanism of the metameric pattern formation in somitogenesis

2. プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発 (生物)

Development of analytical methods for characterization and quality control of biotechnology products using proteomic and structural biological approaches.

3. グリア-ニューロン回路網による情報処理機構の解明 (薬理)

Elucidation of glia-to-neuron network-mediated information processing in the CNS.

(特定B)

4. 分子時計が刻む脊椎動物の分節パターン (毒性)

Segmental patterning controlled by a molecular clock

(特定C)

5. ヒトがんの環境・宿主要因に関する疫学的研究 (変異)

Epidemiological study on environmental and host factors of human cancer

(奨励A)

6. 難治性疼痛発現におけるATP受容体を介するグリア-ニューロン相互作用の役割 (代謝)

The function of glia-neuron interaction through ATP receptors in intractable pain

(特定領域研究)

7. 癌への特異的標的化を可能とするアデノウイルスベクターシステムの開発 (第三)

Development of targeting adenovirus vectors for tumor

(萌芽研究)

8. DNAメチル化を指標とした*in vivo* 短期発癌性指標遺伝子の網羅的検索 (病理)

Global DNA methylation analysis for rapid detection of *in vivo* carcinogenicity

(若手研究A)

9. 35型アデノウイルスベクターの開発 (第三)

Development of type 35 adenovirus vectors

(若手研究B)

10. 心筋細胞の分化に対する細胞外環境の影響に関する研究 (遺細)

Effects of extracellular factors on cardiomyocyte differentiation

11. クロマチン構造の変化に由来するCYPの性特異的発現調節 (毒性)

Gender-related regulation of the CYP gene expression by chromatin structure

12. エストロゲン及び内分泌攪乱物質への発達期曝露が中枢神経系機能に及ぼす影響に関する研究 (薬理)

Studies on effects of estrogens and other endocrine disruptors on the central nervous system treated

- during developmental stages
13. 感染症に対する内分泌かく乱物質の影響についての研究 (衛微)
Effects of endocrine disruptors on infectious diseases
 14. 細胞外ATPを介したアストログリア-ニューロン相互調節機構の解明 (代謝)
astrocyte-neuron interaction via ATP receptors
 15. O-GlcNAc修飾プロテオームの迅速・効率的検出法の開発と機能解析 (生物)
Development of detection methods for O-GlcNAc-modified proteins and functional analysis of O-GlcNAc-modified proteins.
 16. 酸化的ストレスの分子標的と個体レベルでの障害性発現機構に関する研究 (食品)
The research on molecular target of the oxidative stress and impaired expression mechanism in individual level
 17. 抑制制御分子発現制御システムによる新規マスト細胞活性化シグナル伝達分子の探索 (機能)
Study for mast cell signal transduction by regulating the expression of immuno-suppressive factors
 18. 食細胞活性化時の情報伝達・細胞応答の機構に関するRNA干渉法を用いた解析 (代謝)
Investigation of mechanism for signal transduction and cell response in activated phagocytes using RNA interference
 19. 新規アデノウイルスベクターによるヒト造血幹細胞への遺伝子導入の最適化 (第三)
Optimization of transduction in human hematopoietic stem cells by novel adenovirus vectors
(特別研究員奨励費)
 20. 地下水ヒ素の暴露評価とリスク・アセスメントに関する研究 (環境)
Studies on the exposure evaluation and risk assessment of arsenic in underground-water
- 科学研究費補助金 (日本学術振興会)**
(基盤A)
1. 遺伝子欠損マウスを用いた大気からの変異原物質暴露の鋭敏な検出と影響評価 (変異)
The evaluation of influence and sensitive detection of mutagens in the air using gene knock-out mice
 2. 食品由来のリスクの解析と管理, 情報交換, 教育に関する総合的研究 (食管)
Comprehensive study on analysis, management, communication and education of food related risk.
- (基盤C)
3. 単離心筋細胞を用いたエンドセリンA受容体脱感作機序の解明 (代謝)
Electrophysiological and pharmacological study on the mechanism for desensitization of ETA endothelin receptor, by using isolated single cardiomyocytes
 4. 形質転換実験系における発がんプロモーターによる遺伝子発現変化の解析 (衛微)
Analysis of altered gene expression by tumor promoters in cell transformation
5. ズーノシス原因真菌の住環境生息性と分布拡大 (衛微)
Habitat of zoonotic fungi in dwelling environment
 6. ナノフローLC/MSを用いたGPIアンカー型タンパク質の糖鎖の構造と機能解析 (生物)
Structural and functional analysis of carbohydrates of GPI-anchored protein by nano LC/MS
 7. 顆粒球コロニー刺激因子に関する研究 (遺細)
Studies on granulocyte colony-stimulating factor
 8. 遺伝子治療用ウイルスベクターに混入する増殖性ウイルスの迅速・高感度検出法の開発 (遺細)
Development of methods for rapid and sensitive detection of replication-competent virus contamination in replication-deficient virus vectors for gene therapy
 9. 温度応答性ポリマーを用いた環境汚染物質曝露評価 (環境)
The evaluation of the environmental pollutants exposure using the temperature-response polymer.
 10. 肥満細胞の高親和性IgG受容体を介する情報伝達系への環境化学物質の影響 (機能)
Study of the effect of environmental chemicals on the high-affinity IgG receptor-mediated signal transduction of mast cells.
 11. 食細胞の走化性運動におけるコフィリン・LIMキナーゼ系の役割 (代謝)
Studies on the roles of cofilin/LIM-kinase on chemotaxis of phagocytes
 12. アリールヒドロカーボン受容体 (AhR) を介したベンゼンの造血毒性発現機構 (センター長)
Mechanism of benzene-induced hematopoietic disturbances mediated by arylhydrocarbon receptors
 13. グリア細胞由来ATPによる即時的シナプス伝達制御に関する研究 (薬理)
Studies on dynamic regulation by glia-derived ATP of synaptic transmission
 14. 原子間力顕微鏡を利用したATP受容体の分子薬理学 (薬理)
Molecular pharmacology of purinoceptor using atomic force microscopy
 15. 核内レセプター変異疾患に対する薬物の分子設計と合成 (有機)
Design and synthesis of new ligands accessible to vitamin D receptor mutant related to hereditary vitamin D-resistant rickets
 16. チオレドキシンの発現制御動物を用いた酸化的ストレス関連生体異物応答分子種の研究 (毒性)
Oxidative stress-related xenobiotic response molecule: Study using mice with modified thioredoxin gene expression.
 17. 食餌中の栄養素組成の変動操作のみで誘導される内因性発がんの機構に関する研究 (変異)
Study on mechanisms of endogenous carcinogenesis induced only by modification of dietary regimen
 18. 食品中における腸管出血性大腸菌O157のVNC期待

異的検出法に関する研究(食管)

Research on specific detection of the viable but nonculturable state in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157.

がん研究助成金(厚生労働省)

1. 個体レベルで見る遺伝子再編成と発がん(変異)
Genetic rearrangement and carcinogenicity in whole animals
2. 突然変異を指標とした変異原・がん原性の検索系の開発に関する研究(変異)
Development of experimental systems for evaluation of the mutagenicity and carcinogenicity by mutational analysis
3. ラット中期大腸発がん試験法の開発と応用(病理)
Development and application of a rat medium-term colon bioassay for detection of carcinogenesis modifiers
4. がん化学予防の短・中期検索モデルの開発に関する研究(病理, 変異)
Development of a short- and medium-term model for the evaluation of chemoprevention of carcinogenesis

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(Chromosome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モニタリング検査(抗菌性物質・内寄生虫用剤)(食品)
Monitoring study on pesticide residue in livestock product and seafoods
3. 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)
4. 食品等の規格基準の設定等に係る試験検査(食品, 衛微)
Studies for establishment of standards and specifications on foods.
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(食添)
Establishment and improvement of specifications and standards of food additives
6. 食品中の添加物分析法の設定(食添)
Establishment of analytical methods for food additives in foods
7. 食品添加物の一日摂取量調査(食添)
Estimation of daily intake of food additives
8. 既存添加物の規格基準の設定(食添)
Establishment of specifications and standards of natural food additives
9. 器具・容器包装の規格試験法の作成(食添)
Establishment of official test methods for utensils and packages

10. 遺伝子組換え食品の検査法の外部精度管理について(食品)
Proficiency test for the detection methods of genetically modified foods
11. 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)
12. 食品添加物安全性再評価費・90日間投与試験(ラット)(デュナリエラカロテン, シアナット色素, カテキン)(病理)
Ninety-days toxicity studies of natural food additives (Dunaliella carotene, Shea nut colour, Catechin)
13. 残留農薬分析法開発費・食品中残留農薬公定分析法検討(食品)
Study on development of official analytical method for pesticide residue
14. 健康食品アマメシバの有害成分の研究(生薬, 食品)
Study on toxic substances in *Sauropus andrognynus*
15. スタック品種遺伝子組換えトウモロコシの実態調査(食品)
Actual survey for stack GM varieties
16. 国際的に汎用されている添加物(香料)の指定に向けた試験(90日間反復投与毒性試験)(毒性)
Rat 90-day toxicity studies to evaluate the safety of flavoring substances in use in Europe and USA
17. 健康食品の中期多臓器発癌性試験(毒性)
Safety assessments of health food in rat multiorgan carcinogenesis model.
18. 健康食品の品質(安全性)確保のための調査分析(生薬)
Analysis and sarvey of health foods for their quality and safety
19. 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)(環境)
Standardization of analytical methods for drinking water
20. 馬鈴薯の放射線照射線量の測定法見直し検討(食品)
Study on dosimetric control of potato irradiation for sprout inhibition
21. 遺伝子組換え食品分析研修について(食品)
Training for testing of genetically modified foods
22. 青汁中の硝酸塩・亜硝酸塩の分析(食品)
Analysis of nitrite in health foods
23. アレルギー物質を含む食品の検査方法における標準液の規格策定(食品)
Establishment of specification of the standards in the test of food allergen
24. アレルギー物質を含む食品の検査方法を評価するガイドライン策定のための事前調査(食品)
Preliminary research to establish the guideline for the evaluation of the test method of food allergen
25. 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
26. 食品添加物安全性再評価費・発生神経毒性試験（ラット）（評価）
- Developmental neurotoxicity study of Tween 80 in rats
27. 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
28. 食品中の汚染物質に関する試験法見直し検討（食品）
- Studies on the revision of test methods for contaminants in foods
29. 錠剤、カプセル状食品の原材料の安全性確保手段の検討（生薬、食品、食添、食管、衛微、毒性、病理、変異）
- Preparation of the guideline to maintain the safety of raw materials in health foods with forms of tablet and capsule
30. 期限表示を設定するための基礎的検討及びガイドライン案の作成（食品、食管、衛微）
- Establishment of use-by date and best-before date in foods and preparation of the guideline
31. 国際的に汎用されている食品添加物の指定に向けた規格基準及び試験法の設定等（食添）
- Establishment of specifications and standards toward the designation of the food additives used internationally

家庭用品等試験検査費（厚生労働省）

1. 家庭用品に使用される化学物質の試験検査・細胞毒性試験（療品）
- Cytotoxicity test of chemicals used in household products
2. 家庭用品に使用される化学物質の試験検査・分析法設定（療品）
- Development of analytical methods of chemicals used in household products
3. OECD/HPV点検化学物質安全性調査（評価）
- Studies on screening information data set of OECD high production volume chemicals
4. 化審法の電子化事業に基づく基礎的研究（評価）
- The basic research for electronic registration system of Japanese chemical control law
5. 既存化学物質の安全性試験（出生前発生毒性試験）（評価）
- Prenatal developmental toxicity study of N,N'-bis(2-methylphenyl) guanidine in rats
6. 既存化学物質の安全性試験（二世代繁殖毒性試験）（評価）
- Two-generation reproductive toxicity study of 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane in rats

厚生労働本省庁費（厚生労働省医薬局）

1. 医薬品迅速分析法作成のための研究（生薬）
- Studies on rapid examination method of drugs
2. 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 monkeys
3. 向精神薬の分析法に関する研究（生薬）
- Standardization of analytical methods for psychotropic drugs
4. 鑑識用麻薬等の標準品製造に関する研究（生薬）
- Preparation of the reference standards of psychotropic drugs for the criminate identification
5. 内分泌かく乱化学物質のリスク評価のための分子発生毒性学的手法開発研究（毒性）
- Molecular Toxicology-base Test method development for the Risk Assessment of EDCs

厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（厚生労働省医薬局）

1. 化粧品成分の分析法に関する研究（環境）
- Study on the standards of cosmetics ingredients
2. 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
3. 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

厚生労働本省あへん等取扱業務庁費

1. けしの形質改変に関する研究（北植、筑植、種植）
- Studies on breeding of opium poppy

厚生労働本省既存化学物質等に係る試験調査費

1. 空気中の揮発性有機化合物（VOC）の分析法に関する研究（環境）
- Studies on the analysis of VOC in the indoor air

環境省庁環境保全調査費

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（環境）
- Survey of air pollutants at National Auto-exhaust Monitoring Station in Tokyo

日米医学協力研究会（厚生労働省）環境ゲノミクス・発がん専門部会

1. cICAT法を用いた網羅的タンパク質発現比較に関する基礎検討（遺細）
- Basic research on the comprehensive protein expression analysis using the cICAT method
2. ヒトDNA修復酵素の遺伝的多型と変異・発がん抑制機能に関する研究（変異）
- Suppression of oxidative mutagenesis and carcinogenesis by polymorphic forms of human DNA repair enzymes

ヒューマンサイエンス振興財団官民共同プロジェクト（ヒューマンサイエンス基礎科学研究事業）

1. 外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究

への応用に関する研究 (薬理)

Applicable studies on tailor-made drug therapy using surgically resected specimens and on human drug metabolisms in human hepatocytes with consideration of their genetic polymorphisms

ヒューマンサイエンス振興財団国際共同研究事業

1. 酸化ストレスを介したゲノム不安定性誘発機構に関する基盤的研究 (変異)
Study on genome instability induced via oxidative stress

ヒューマンサイエンス振興財団創薬科学総合研究事業

1. 情報理論に基づいた分析値信頼性評価手法の研究 (療品, 食品)
A method for evaluating the reliability of measurements on the basis of information theory
2. ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築 (変異)
Development of high-throughput humanized genotoxicity assays
3. ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション (変異)
Development of humanized genotoxicity test system and its validation
4. 高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発 (変異)
Development of a new biosensor for evaluating efficacy and safety of pharmaceuticals using cell-tips nano-sensor integrated with extra-functioning human liver cells

ヒューマンサイエンス振興財団国際研究グラント事業

1. 好熱性誤りがちDNAポリメラーゼの結晶構造解析に関する基礎的研究 (変異)
Study on the analysis for crystal structure of error-prone hyper-thermophilic DNA polymerase

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

1. 高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究 (薬品)
Development of Advanced analytical methods for pharmaceutical development and manufacturing controls
2. 外来遺伝子の発現調節能を有した高効率遺伝子導入・発現系の開発 (遺細)
Development of efficient and regulated gene expression system
3. 覚せい剤易再燃性に関連する大脈辺縁系可塑性におけるチャンネルの分子薬理学解析 (代謝)
Molecular pharmacological analysis of ion channels involved in functional plasticity of limbic system responsible for sensitization antihypnotics
4. ヒト組織の創薬研究資源化に関する研究 (変異)
Studies on the use of human tissues for research and

development

5. 健康被害をもたらす有害生物の制御・処理技術に関する研究 (衛微)
Studies on the biological control of harmful organisms
6. 新規心不全治療薬としての核内受容体作動性遺伝子制御薬剤の開発に関する研究 (遺細)
Development of novel nuclear receptor ligands for treatment of heart failure
7. 超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立 (薬品)
Preparation and evaluation of amorphous dosage forms for highly hydrophobic pharmaceuticals
8. バイオフォトリクスを利用した細胞組織障害を視る, 測る, 解析する技術の開発 (生物)
Development of methods for imaging, measurement and analysis of cell/tissue damage
9. 生薬及び漢方処方の科学的品質保証に関する研究 (生薬)
Studies on quality assurance of crude drugs and Kampo formulations by scientific approach
10. 生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究 (遺細)
Fundamental studies on viral safety of biologicals
11. プロテインチップ, DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究 (遺細)
Research on the efficacy and the evaluation method for the new diagnostic tools such as protein chip and DNA microarray
12. 食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用 (食管)
Development of high sensitive and rapid detection methods for food-borne pathogens in food, and Application to risk management
13. 呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発 (食管)
Development of new vaccine delivery system targeting to respiratory organs and intestinal mucosal immunity
14. 食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究 (衛微)
Development of new rapid detection method for food-borne pathogen and the evaluation
15. 天然抗酸化剤を利用した創薬化学 (有機)
Studies on the chemopreventive agents derived from natural antioxidant
16. 患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究 (機能)
Development of genotyping and metabolomics-based methods for tailor-made drug therapy.
17. 脂質輸送の制御による生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究 (代謝)
Role of lipid transporters in control of lipoprotein metabolism
18. 医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用 (医安)

Development and application of evaluation method of human drug metabolism for proper use of medicine

19. 患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究 (環境, 機能, 医安, 薬理)
Study on development of gene typing and metabolomic methodology for personalized medication
20. 病態時の痛み情報伝達に関するプリン受容体の機能解明 (薬理)
Studies on P2 receptor-mediated pain-signals in the pathological condition.
21. 食品添加物等の新機能性に関する研究 (病理)
Alternative physiological function of food additives
22. 再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発 (第三)
Development of an adenoviral vector system for embryonic stem (ES) cells
23. メタボローム解析を基盤とした有用資源植物に関する研究 (筑植)
Studies on useful plants based on metabolomics
24. プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発 (生物)
Development of analytical methods for characterization and quality control of biotechnology products using proteomic and structural biological approaches.

医薬品副作用被害救済研究振興調査機構保健医療分野における基礎研究推進事業研究プロジェクト (医薬品総合機構)

1. 自己化を獲得する機能組織の再生技術 (療品)
Technology for regeneration of functional self tissues
2. 薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業 (薬品, 環境, 機能, 代謝, 医安, 薬理)
Pharmacogenetic studies on drug-responsive molecules and their clinical applications

メディカルフロンティア (医薬品総合機構)

1. 核内受容体リガンド候補化合物に対する転写活性作用の検定法の開発 (生物)
Development of screening methods using GFPs of ligands for nuclear receptors

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

上原記念生命科学財団研究奨励金

1. 生薬アマチャの甘味成分生合成に関わるポリケタイド合成酵素等の同定と甘味成分大量生産を目指したアマチャの形質転換 (食添)
Transformation of Amacha for the study of biosynthesis of sweet principles.

社団法人日本化学工業協会・長期自主研究 (LRI)

1. v-Ha-ras 遺伝子導入 Bhas 42細胞を用いる発がん物質の短期アッセイ系の確立とその国際協力による評価研究 (衛微)
Establishment of a short-term detection system for carcinogenic chemicals using Bhas42 cells incorporated v-Ha-ras-gene and its international validation study

喫煙科学研究財団研究助成金

1. 喫煙による発がんの修飾に関する実験的研究 (病理)
Experimental studies on modifying effects of cigarette smoke on carcinogenesis

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
療品部	療品
環境衛生化学部	環境
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
大阪支所基盤研究第一プロジェクトチーム	第一
大阪支所基盤研究第二プロジェクトチーム	第二
大阪支所基盤研究第三プロジェクトチーム	第三
北海道薬用植物栽培試験場	北植
筑波薬用植物栽培試験場	筑植
和歌山薬用植物栽培試験場	和植
種子島薬用植物栽培試験場	種植

平成16年度の製品検査等の処理状況は次のとおりである。

区 分	平 成 1 6 年 度 処 理 件 数			対前年度 増減数	対前年度 増減数
	東 京	大 阪	合 計		
	件	件	件	件	%
製 品 検 査	(0) 0	(199) 0	(199) 0	△ 199	—
特別審査試験	(48) 36	(0) 0	(48) 36	△ 12	75.00
一斉取締試験	(196) 211	(0) 0	(196) 211	15	107.65
輸入食品検査	(0) 0	(0) 0	(0) 0	0	—
合 計	(244) 247	(199) 0	(443) 247	△ 196	

() 内数字は平成15年度処理件数

製品検査等の処理実績（次頁以下に掲載）は次のとおりである。

○平成16年度製品検査月別判定別件数実績表 335 頁

○平成16年度一斉取締試験判定別件数実績表 336 頁

○平成16年度特別審査試験月別件数実績表 335 頁

平成16年度製品検査品目別

区 分	4 月			5 月			6 月			7 月			8 月			9 月		
	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計
大 阪	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

平成16年度特別審査試験月別件数実績表

区 分	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	計
薬 品 部	2	-	-	8	-	6	3	-	1	3	-	3	26
生物薬品部	-	-	-	1	-	1	-	1	3	-	2	-	8
衛生微生物部	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
計	4	-	-	9	-	7	3	1	4	3	2	3	36

月別判定別件数実績表

区 分	10 月			11 月			12 月			1 月			2 月			3 月		
	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計
大 阪	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

平成16年度一斉取締試験判定別件数実績表

区 分	合 格	不 合 格	無 判 定	計
東 京	211	0	0	211
大 阪	0	0	0	0
合 計	211	0	0	211

国立医薬品食品衛生研究所報告第123号人名索引 (アルファベット順)

A

- Abe, Yasuhiro (阿部康弘) 210, 295
 Adachi, Reiko (安達玲子) 186, 278
 Ahmed, Saifuddin (アーメドシャイフディン) 153,
 154, 255, 256, 257
 Aihara, Maki (相原真紀) 175, 176, 224, 225, 270,
 271
 Aisaki, Kenichi (相崎健一) 229, 230, 238, 283, 284,
 286
 Akaishi, Tatsuihiro (赤石樹泰) 197, 288
 Akiyama, Takumi (秋山卓美) 167, 242, 266
 Akiyama, Hiroshi (穠山 浩) 158, 159, 160, 161, 162,
 163, 164, 184, 220, 237,
 238, 241, 249, 263, 264,
 265, 278, 311, 312, 313,
 315, 319
 Amakura, Yoshiaki (天倉吉章) 262
 Amano, Hiro (天野博夫) 279
 Anjiki, Naoko (安食菜穂子) 250
 Aoyagi, Nobuo (青柳伸男) 76, 139, 217, 245, 246,
 247, 311, 313, 315
 Arai, Takahiro (新井隆浩) 266
 Arimura, Takuro (有村卓朗) 201
 Asakura, Hiroshi (朝倉 宏) 168, 243, 267
 Aso, Yukio (阿曾幸男) 140, 245, 246, 311, 313

B

- Banu, Nasreen (バヌー・ナスリン) 255, 259

C

- Chae, Gyu-han (蔡 奎漢) 237
 Cho, Young-Man (曹 永晩) 244, 291

E

- Ema, Makoto (江馬 眞) 46, 124, 190, 208, 235,
 244, 260, 282, 294, 295,
 307, 308, 309, 311, 312,
 313, 314

F

- Fuchino, Hiroyuki (渕野裕之) 299, 300, 311, 313, 317
 Fujimaki, Yasuto (藤巻康人) 141, 245, 246
 Fujino, Tomofumi (藤野智史) 149, 186
 Fujishita, Kayoko (藤下加代子) 185, 194, 195, 253, 287
 Fujita, Haruka (藤田春香) 202, 290, 291
 Fukuhara, Kiyoshi (福原 潔) 177, 178, 272, 273, 274,
 275, 277, 298

- Fukuoka, Masamichi (福岡正道) 198
 Fukushima-Uesaka, Hiromi (福島(上坂)浩実) 139, 181, 183,
 277, 279

- Furukawa, Fumio (古川文夫) 232
 Furuta, Birei (古田美玲) 253

G

- Goda, Yukihiro (合田幸広) 80, 145, 146, 147, 148,
 158, 160, 162, 217, 237,
 240, 249, 250, 251, 252,
 263, 264, 302, 311, 312,
 313, 314, 318

H

- Hachisuka, Akiko (蜂須賀暁子) 182, 277, 278
 Haishima, Yuji (配島由二) 150, 151, 254, 255, 311,
 314

- Hakamata, Wataru (袴田 航) 179, 180, 274, 275, 276,
 277

- Harazono, Akira (原園 景) 142, 217, 247, 248, 294
 Hasegawa, Chie (長谷川千恵) 151, 254, 255
 Hasegawa, Ryuichi (長谷川隆一) 12, 37, 41, 46, 108, 139,
 186, 189, 190, 191, 200,
 208, 282, 290, 311, 313

- Hasegawa, Shigeo (長谷川茂雄) 278, 288
 Hashii, Noritaka (橋井則貴) 142, 217, 247, 248
 Hasumura, Mai (蓮村麻衣) 203, 204, 244, 291
 Hatao, Fumihiko (畑尾史彦) 172, 224, 269
 Hayakawa, Takao (早川堯夫) 126, 129, 142, 143, 144,
 148, 149, 150, 164, 165,
 183, 209, 210, 211, 212,
 213, 214, 217, 236, 237,
 245, 247, 248, 249, 252,
 253, 257, 295, 296, 297,
 298, 299, 301, 302, 311,
 312, 313, 318, 321

- Hayashi, Makoto (林 眞) 120, 205, 233, 251, 252,
 292, 293, 294, 307, 311,
 312, 313, 314, 316, 317
 Hayashi, Yuzuru (林 譲) 166, 187, 189, 265, 281,
 282, 313
 Hirabayashi, Yoko (平林容子) 193, 230, 239, 285, 286,
 312

- Hirata-Koizumi, Mutsuko (平田(小泉)睦子) 12, 37, 41, 46,
 190, 208, 282

- Hirayama, Akiko (平山明子) 278
 Hirose, Akihiko (広瀬明彦) 46, 189, 208, 235, 244,
 260, 294, 295, 309, 310,
 312

- Hirose, Masao (広瀬雅雄) 118, 200, 201, 202, 203,
 204, 205, 232, 239, 243,

		244, 289, 290, 291, 295, 311, 312, 314, 316
Hishida, Atsuyuki (菱田敦之)		299, 300, 317
Hiyama, Yukio (檜山行雄)		140, 141, 217, 237, 246, 247, 280, 301, 311, 312, 313, 315, 318
Hojo, Maki (北条麻紀)		292
Hong, Chong-hui (洪正熙)		172, 237
Honma, Masamitsu (本間正充)		206, 233, 252, 292, 293, 294, 312, 314, 321
Hosono, Tetsuji (細野哲司)		148, 149, 236, 252
Hyuga, Masashi (日向昌司)		143, 144, 248, 249

I

Igarashi, Katsuhide (五十嵐勝秀)		192, 229, 230, 238, 283, 284, 285, 286
Igimi, Shizunobu (五十君静信)		168, 170, 171, 222, 223, 238, 243, 266, 267, 268, 269, 303, 311, 312, 314, 316, 320
Iida, Osamu (飯田修)		299, 300, 313, 317, 321
Ikarashi, Yoshiaki (五十嵐良明)		53, 240, 254, 255, 313, 315, 319
Ikeda, Megumi (池田恵)		293
Ikeda, Shinobu (池田仁子)		282
Imai, Toshio (今井俊夫)		203, 204, 239, 244, 291, 311, 312, 321
Imai, Sunao (今井直)		295, 296
Imazawa, Takayosh (今沢孝喜)		200, 235, 289, 290, 295
Inoue, Kaoru (井上薫)		243, 290, 291
Inoue, Kazuhide (井上和秀)		105, 149, 185, 186, 189, 194, 195, 196, 197, 226, 227, 231, 232, 238, 248, 252, 253, 254, 278, 279, 287, 288, 311, 312, 313, 314
Inoue, Osamu (井上修)		317
Inoue, Tohru (井上達)		110, 191, 192, 193, 229, 238, 239, 282, 283, 284, 285, 286, 311, 313
Isama, Kazuo (伊佐間和郎)		152, 254, 255, 284, 314, 319
Ishida, Seiichi (石田誠一)		183, 185, 189, 195, 197, 198, 199, 253, 288
Ishii, Yuji (石井雄二)		244, 289, 290, 295
Ishii-Watabe, Akiko (石井明子)		144, 149, 150, 237, 248, 272, 273
Ishimitsu, Susumu (石光進)		228, 281, 305, 311, 312, 314
Itoda, Masaya (井戸田昌也)		181, 289
Itoh, Satsuki (伊藤さつき)		142, 143, 183, 217, 247, 248
Itoh, Tomomi (伊藤友実)		255, 256
Itoh, Yoshinori (伊藤嘉典)		168, 238, 267
Itokazu, Nanae (糸数七重)		148, 251

Iwata, Akiko (岩田明子)		149
Izutsu, Ken-ichi (伊豆津健一)		139, 217, 247, 311, 313

J

Jin, Zhe Long (金哲龍)		266
Jinno, Hideto (神野透人)		27, 155, 156, 181, 182, 186, 190, 240, 257, 258, 277, 282

K

Kajikawa, Akinobu (梶川揚申)		222, 268
Kamada, Haruhiko (鎌田春彦)		209, 295, 296
Kamakura, Hiroyuki (鎌倉浩之)		147, 240, 251, 252
Kamata, Eiichi (鎌田栄一)		46, 190, 208, 244, 282, 294, 295, 312
Kamiwa, Masa-aki (鹿庭正昭)		53, 151, 218, 240, 254, 255, 284, 311, 314, 315
Kaneyasu-Toyoda, Toshie (豊田(金安)淑江)		149, 252
Kaniwa, Nahoko (鹿庭なほ子)		139, 181, 182, 186, 190, 191, 217, 277, 279, 282, 311, 312, 313, 314, 316, 322
Kanki, Keita (神吉けい太)		200, 244, 289, 290, 295
Kanno, Shinji (菅野慎二)		266
Kanno, Jun (菅野純)		111, 191, 192, 193, 229, 230, 238, 243, 252, 283, 284, 285, 286, 294, 306, 311, 312, 313, 314, 321
Kasuga, Fumiko (春日文子)		168, 169, 170, 221, 222, 229, 238, 267, 280, 281, 303, 304, 312, 314, 316, 320
Katoh, Natsumi (加藤奈津美)		201, 202, 203, 290
Katori, Noriko (香取典子)		140, 155, 186, 198, 246, 258, 311, 312, 313, 315
Katsuki, Shigeki (香月茂樹)		134, 236, 300, 317, 318, 321
Kawabata, Kenji (川端健二)		148, 149, 236, 297, 298
Kawahara, Nobuo (川原信夫)		146, 147, 148, 237, 240, 250, 251, 252, 299, 302, 311, 313
Kawahara, Yosuke (河原陽介)		186, 279
Kawai, Hiroshi (河合洋)		142, 143, 248
Kawamura, Maki (川村真紀)		210, 295, 296
Kawamura, Yoko (河村葉子)		167, 168, 237, 242, 266, 302, 311, 312, 316, 320
Kawanishi, Toru (川西徹)		78, 142, 143, 144, 149, 183, 217, 247, 248, 249, 253, 272, 273, 301, 302, 311, 312, 313, 315
Kawano, Noriaki (河野徳昭)		299, 300, 317
Kawasaki, Nana (川崎ナナ)		142, 143, 183, 188, 217, 247, 248, 272, 273, 302, 311, 313

Kawasaki, Yoko (川崎洋子) 242, 266
 Kikuchi, Hiroyuki (菊池博之) 162, 163, 263, 264, 265, 315
 Kikuchi, Yutaka (菊池 裕) 175, 216, 249, 266, 270, 322
 Kikura-Hanajiri, Ruri (花尻(木倉)瑠理) 148, 191, 240, 251, 252, 311, 313, 315, 318
 Kim, Lk Hwi (金 益輝) 251
 Kim, Su-Ryang (金 秀良) 191, 198, 277, 282, 288, 289
 Kim, Tae-Woon (金 台運) 222, 268
 Kitajima, Satoshi (北嶋 聡) 192, 193, 229, 243, 283
 Kitamura, Yasuki (北村泰樹) 200, 289, 290, 295
 Kitazawa, Takashi (北澤 尚) 317
 Kiuchi, Fumiyuki (木内文之) 131, 133, 215, 216, 299, 300, 311, 313, 317, 321
 Kobayashi, Tetsu (小林 哲) 142, 143, 248
 Kobayashi, Kazuo (小林一夫) 176, 272
 Kodama, Yukio (児玉幸夫) 283, 285, 286, 289, 290, 311, 313
 Kohara, Arihiro (小原有弘) 252, 292
 Koide, Tastuo (小出達夫) 245, 246
 Koizumi, Naoya (小泉直也) 212, 214, 236, 296, 297, 298
 Koizumi, Schuichi (小泉修一) 185, 194, 196, 226, 231, 232, 238, 278, 287, 288
 Koizumi, Tomoko (小泉朋子) 292, 293
 Kojima, Shigeo (小嶋茂雄) 139, 140, 217, 245
 Kokubo, Kiyoko (小久保清子) 292, 294
 Kondo, Kazunari (近藤一成) 263
 Konishi, Yoshiko (小西良子) 173, 176, 177, 225, 238, 243, 266, 267, 270, 271, 272, 303, 311, 312, 313, 314, 316
 Koyano, Satoru (児矢野聡) 155, 181, 182, 258, 282
 Kubo, Takashi (久保 崇) 198, 288, 289
 Kubota, Hiroki (久保田浩樹) 242, 266, 315
 Kubota, Kunihiro (窪田邦宏) 229, 280, 281
 Kubota, Reiji (久保田領志) 157, 260, 261, 262, 312
 Kudoh, Yukiko (工藤由起子) 173, 174, 176, 238, 241, 243, 269, 270, 312, 313, 320
 Kunifusa, Emiko (国房恵巳子) 278, 287, 288
 Kurebayashi, Hideo (紅林秀男) 199, 289, 314
 Kurematsu, Miharu (樽松美治) 292
 Kurihara, Masaaki (栗原正明) 153, 178, 179, 180, 275, 276, 288, 311, 313
 Kuroda, Nobuko (黒田伸子) 279
 Kuroda, Toshie (黒田利恵) 317
 Kuroiwa, Keiko (黒岩敬子) 243, 290, 291
 Kuroiwa, Yuichi (黒岩有一) 244, 290
 Kurose, Kouichi (黒瀬光一) 182, 190, 191, 282
 Kusui, Kaoru (楠井 薫) 186, 278

L

Lee, Kyoung-Youl (李 京烈) 200, 201, 202, 203, 243, 290, 291
 Li, Yuping (李 玉萍) 256, 257
 Luan, Yang (爨 洋) 252, 253

M

Machii, Kenji (町井研士) 267, 316
 Maeda, Machiko (前田真智子) 189, 244, 289, 295
 Maekawa, Keiko (前川京子) 181, 182, 183, 277
 Maitani, Tamio (米谷民雄) 92, 157, 158, 159, 160, 160, 162, 163, 164, 166, 184, 189, 220, 237, 241, 242, 249, 262, 263, 264, 265, 278, 311, 312, 313, 314, 315, 319
 Maruyama, Satoshi (丸山 覚) 200
 Maruyama, Takuro (丸山卓郎) 147, 148, 240, 251
 Mastutani, Sachiko (松谷佐知子) 224
 Masui, Tohru (増井 徹) 234, 239, 292, 294, 317, 322
 Masumura, Ken-ichi (増村健一) 206, 207, 233, 234, 239, 292, 293, 294
 Masutomi, Naoya (榑富直哉) 200, 201, 290, 291
 Matsuda, Rieko (松田りえ子) 159, 160, 166, 187, 189, 220, 237, 241, 242, 262, 263, 264, 265, 281, 282, 311, 315, 320
 Matsuda, Yoshie (松田良枝) 255, 256
 Matsui, Keiko (松井恵子) 206, 292, 293, 294
 Matsuishii, Yukari (松石 紫) 217, 247, 248
 Matsumoto, Mariko (松本真理子) 46, 208, 282, 294, 295
 Matsumoto, Norio (松元典男) 317
 Matsumoto, Teruki (松本輝樹) 252
 Matsuoka, Atsuko (松岡厚子) 152, 154, 255, 313, 314
 Matsushima, Erika (松島江里香) 27, 155, 240, 257, 258
 Matsushima, Yuko (松島裕子) 284
 Mitsumori, Kunitoshi (三森国敏) 235, 239, 244
 Miyahara, Makoto (宮原 誠) 220, 241, 262, 263, 319
 Miyahara, Michiko (宮原美知子) 158, 172, 269, 312, 316
 Miyajima, Atsuko (宮島敦子) 198, 288, 289
 Miyake, Shinji (三宅真二) 12, 37, 41, 190, 282, 313
 Miyazaki, Tamaki (宮崎玉樹) 140, 246
 Mizuguchi, Hiroyuki (水口裕之) 143, 148, 149, 150, 210, 211, 212, 213, 214, 236, 252, 296, 297, 298, 299
 Mizusawa, Hiroshi (水沢 博) 207, 292, 294
 Mori, Satoko (森 聡子) 253
 Morikawa, Kaoru (森川 馨) 57, 63, 106, 141, 187, 217, 227, 228, 279, 280, 281, 311, 312, 313, 314, 316, 320, 321
 Morikawa, Tomomi (森川朋美) 243

Morita, Takeshi (森田 健) 281, 304, 305, 311, 314
 Moto, Mitsuyoshi (本 光喜) 235
 Mukai, Yohei (向 洋平) 209, 210, 295, 296
 Murayama, Mitsunori (村山三徳) 158, 220, 241, 263, 311, 312, 315, 319
 Muroi, Masashi (室井正志) 172, 224, 269, 311, 313, 314
 Mutsuga, Motoh (六鹿元雄) 145, 167, 168, 242, 249, 266

N

Nagahata, Misao (長幡 操) 152, 255, 256, 257
 Nagao, Taku (長尾 拓) 73, 149, 239, 252, 253, 254, 284, 285, 311, 312
 Nagaoka, Hamano, Megumi (長岡(浜野)恵) 162, 163, 164, 221, 241, 242, 263, 264, 265
 Nagata, Ryuji (永田龍二) 217, 218, 237, 253, 294, 313
 Nagira, Tsutomu (柳楽 勤) 256, 257
 Nakajima, Osamu (中島 治) 277
 Nakajima, Yukiko (中島由起子) 139, 198, 289
 Nakamura, Ryo (中村 亮) 252, 253
 Nakamura, Ryosuke (中村亮介) 32, 183, 184, 277, 278
 Nakano, Tatsuya (中野達也) 187, 188, 229, 238, 281, 311, 313, 314
 Nakaoka, Ryusuke (中岡竜介) 152, 237, 255, 313
 Nakatani, Hiroki (中谷比呂樹) 217
 Nakatsu, Noriyuki (中津則之) 229, 230, 238, 283, 284
 Nakazawa, Ken (中澤憲一) 196, 197, 276, 288, 307, 313, 314
 Naruse, Hitomi (成瀬ひとみ) 299
 Nasu-Tada, Kaoru (多田 薫) 196, 288
 Nemoto, Satoru (根本 了) 157, 237, 241, 262, 312
 Nemoto, Yasuyuki (根本泰行) 317
 Niimi, Shingo (新見伸吾) 143, 144, 248, 249, 302, 311, 313
 Nishikawa, Akiyoshi (西川秋佳) 200, 208, 232, 233, 239, 244, 289, 290, 295, 302, 311, 312, 314
 Nishimaki-Mogami, Tomoko (最上(西巻)知子) 149, 186, 248, 254
 Nishimura, Tetsuji (西村哲治) 156, 157, 200, 220, 258, 259, 260, 261, 262, 266, 294, 312, 313, 314, 319
 Nohmi, Takehiko (能美健彦) 206, 207, 233, 234, 239, 289, 290, 292, 293, 294, 312, 314
 Nomura, Tetsuya (野村鉄也) 296

O

Ogawa, Yukio (小川幸男) 284, 314
 Ohkado Yuka (大門由佳) 167, 266
 Ohkawa, Akiko (大川亜紀子) 295, 296
 Ohnishi, Takahiro (大西貴弘) 269

Ohno, Yasuo (大野泰雄) 68, 116, 149, 185, 189, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 230, 231, 239, 248, 252, 254, 279, 286, 288, 289, 311, 312, 313, 314, 316
 Ohta Yoshio (太田世志雄) 291
 Okada, Yumiko (岡田由美子) 170, 223, 243, 266, 267, 268
 Okazaki, Kazushi (岡崎和志) 200
 Okuda, Haruhiro (奥田晴宏) 101, 153, 177, 178, 179, 225, 238, 247, 250, 251, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 303, 311, 312, 313, 314, 316, 320
 Okunuki, Haruyo (奥貫晴代) 183, 184, 225, 277, 278
 Ono, Atsushi (小野 敦) 191, 230, 238, 283, 284, 312
 Onodera, Hiroshi (小野寺博志) 204
 Onose, Jun-ichi (小野瀬淳一) 203, 204, 244, 291
 Ootsuka, Aya (大塚 文) 279
 Oshizawa, Tadashi (押澤 正) 149, 150, 252, 253
 Ozawa, Shogo (小澤正吾) 139, 155, 181, 182, 183, 186, 189, 191, 197, 198, 199, 258, 277, 279, 282, 288, 289, 312, 314, 321

P

Petr, Gruz (ピーターグルーズ) 234, 292, 293

R

Rajaguru, Palanisamy (ラジャグル パラニサミー) 252, 253

S

Saeki, Mayumi (佐伯真弓) 181, 182, 186, 190, 258, 277, 279, 282, 289
 Sai, Kimie (佐井君江) 181, 182, 186, 227, 279, 288, 289
 Saisho, Kazuhiro (最所和宏) 240, 251, 252
 Saito, Mitsuo (齋藤充生) 12, 37, 41, 189, 190, 282
 Saitoh, Minoru (斉藤 実) 243, 284
 Saitoh, Nao (斉藤 直) 169
 Saitoh, Yoshiro (斎藤嘉朗) 139, 155, 181, 182, 183, 186, 190, 191, 198, 258, 277, 279, 282, 288, 289
 Sakai, Mayumi (酒井真由美) 280, 281
 Sakai, Takatosi (坂井隆敏) 241, 263
 Sakai, Ayako (酒井綾子) 174, 175, 269, 270, 320
 Sakamoto, Hiroko (坂本浩子) 293
 Sakamoto, Tomoaki (坂本知昭) 140, 246, 303, 311, 312, 313, 315, 318

Sakamoto, Yasuteru (坂元康晃) 293
 Sakuraba, Mayumi (桜庭真弓) 292, 293
 Sakurai, Fuminori (櫻井文教) 149, 236, 296, 297, 298
 Sasaki, Haruyo (佐々木晴代) 186, 278
 Sasaki, Kumiko (佐々木久美子) 157, 241, 262, 311, 312, 313, 315
 Satoh, Kaoru (佐藤 薫) 197, 288
 Satoh, Kyoko (佐藤恭子) 166, 167, 242, 251, 266
 Satoh, Michio (佐藤道夫) 256, 292, 311, 313, 314, 315
 Satoh, Yoji (佐藤陽治) 149, 186, 248, 252, 253, 254, 279, 287, 313
 Satoh, Yuji (佐藤雄嗣) 162, 263, 264, 278
 Satoh, Yukiko (佐藤由紀子) 179, 275, 276, 288
 Sawada, Jun-ichi (澤田純一) 32, 103, 139, 149, 155, 175, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 189, 190, 191, 195, 197, 198, 199, 216, 225, 227, 258, 264, 270, 277, 278, 279, 282, 288, 289, 303, 304, 311, 312, 314
 Sawada, Rumi (澤田留美) 152, 255, 256, 257
 Segawa, Katsunori (瀬川勝智) 282
 Sekine, Tsutomu (関根 勉) 317
 Sekita, Kiyoshi (関田清司) 243, 284, 314
 Shibata, Hiroko (柴田寛子) 210, 235, 236, 295, 296
 Shibata, Toshiro (柴田敏郎) 130, 299
 Shibutani, Makoto (渋谷 淳) 200, 201, 202, 203, 243, 290, 291, 313, 314
 Shigemoto-Mogami, Yukari (最上(重本)由香里) 189, 194, 195, 197, 278, 279, 287
 Shimizu, Kumiko (清水久美子) 260, 261, 262
 Shimizu, Masatomi (清水雅富) 234
 Shimizu, Mifumi (志水美文) 224, 269
 Shinozaki, Youichi (篠崎陽一) 185, 195, 197, 287
 Shintani, Hideharu (新谷英晴) 153, 218, 219, 237, 256
 Shiota, Osamu (代田 修) 146, 249
 Shiseki, Kisho (始関紀彰) 139, 198
 Shudo, Koichi (首藤紘一) 149, 186, 189, 279
 Son, Hwa-Young (孫 和永) 200
 Soyama, Akiko (祖山晃子) 155, 182, 198, 258, 288, 289
 Sugimoto, Naoki (杉本直樹) 167, 242, 266, 316
 Sugita, Toshiki (杉田敏樹) 209, 210
 Sugiyama, Emiko (杉山永見子) 191, 277, 282
 Sugiyama, Kei-ichi (杉山圭一) 269
 Sunouchi, Momoko (簾内桃子) 68, 286, 289, 312
 Suzuki, hodaka (鈴木穂高) 168, 266, 267
 Suzuki, Kazuhiro (鈴木和博) 186, 278, 311, 314
 Suzuki, Takayoshi (鈴木孝昌) 149, 252, 253, 284, 312, 313, 318, 322
 Suzuki, Takuo (鈴木琢雄) 142, 143, 248

T

Tada, Atsuko (多田敦子) 242, 266
 Tada, Kaoru (多田 薫) 278, 287
 Tahara, Maiko (田原麻衣子) 260, 261, 262
 Takada, Yoko (高田容子) 292
 Takagi, Atsuya (高木篤也) 252, 294, 306, 312, 314
 Takagi, Hironori (高木広憲) 200, 201, 202, 203, 204, 290, 291
 Takagi, Kayoko (高木加代子) 32, 183, 184, 277, 278
 Takahashi, Marii (高橋真里衣) 216, 299, 300, 317
 Takahashi, Mika (高橋美加) 46, 208, 294, 295
 Takahashi, Noriyuki (高橋則行) 201
 Takahashi, Yoshiki (高橋芳樹) 283, 284
 Takahashi, Yu (高橋 雄) 192, 193, 283, 284
 Takahashi, Hajime (高橋 肇) 173, 174, 270
 Takashima, Yoshio (高島良生) 293
 Takatori, Kosuke (高鳥浩介) 100, 171, 172, 174, 175, 176, 223, 224, 238, 243, 266, 269, 270, 271, 303, 311, 312, 313, 314, 316, 320
 Takatsuki, Satoshi (高附 巧) 241
 Takigami, Syu (瀧上 周) 201, 202, 203, 290
 Takita, Hideo (瀧田秀生) 317
 Takizawa, Tamotsu (瀧澤 保) 203, 204, 244, 291
 Tamehiro, Norimasa (為広紀正) 186, 254, 279
 Tamura, Toru (田村 啓) 146, 204, 285
 Tanabe, Hideyuki (田辺秀之) 207
 Tanaka, Rie (田中理恵) 145, 146, 249
 Tanaka, Tomoko (田中知子) 238, 279, 280
 Tanaka-Kagawa, Toshiko (香川(田中)聡子) 27, 155, 156, 181, 190, 257, 258, 277, 282
 Tanamoto Kenichi (棚元憲一) 96, 166, 167, 172, 175, 224, 237, 242, 243, 251, 265, 266, 269, 270, 303, 311, 312, 313, 314, 315, 320
 Tanimoto, Tsuyoshi (谷本 剛) 128, 247
 Tarit, Roy Chowdhury (タリット ロイ チャウドリー) 257, 258
 Teshima, Reiko (手島玲子) 32, 183, 184, 185, 225, 238, 264, 277, 278, 312, 314, 322
 Toda, Miou (登田美桜) 57, 63, 228, 281
 Tohkin, Masahiro (頭金正博) 190, 191, 282, 316
 Tokunaga, Hiroshi (徳永裕司) 19, 23, 27, 90, 155, 156, 240, 241, 257, 258, 260, 261, 262, 311, 312, 313, 314, 319
 Toyoda, Kazuhiro (豊田和弘) 290, 291
 Toyufuku, Hajime (豊福 肇) 169, 228, 281, 303, 306, 316, 321
 Tozaki, Hidetoshi (戸崎秀俊) 185, 195, 278, 287
 Tsuchiya, Toshie (土屋利江) 53, 86, 150, 151, 152,

153, 154, 219, 220, 240,
254, 255, 256, 257, 311,
312, 313, 314, 318, 319
Tsuda, Makoto (津田 誠) 194, 195, 226, 227, 231,
232, 238, 287, 288
Tsuji, Sumiko (辻 澄子) 188, 238
Tsunoda, Shin-ichi (角田慎一) 296
Tsutsumi, Tomoaki (堤 智昭) 166, 237, 262
Tsutsumi, Yasuo (堤 康央) 209, 210, 211, 214, 235,
236, 295, 296, 297, 298
Tuboi, Isao (壺井 功) 285, 286

U

Uchida, Eriko (内田恵理子) 150, 188, 252, 253, 311,
313
Uchino, Tadashi (内野 正) 19, 23, 155, 241, 257,
258
Uchiyama, Nahoko (内山奈穂子) 250, 251
Uchiyama, Shigehisa (内山茂久) 27, 155, 257, 258
Ueda, Makoto (上田 誠) 203, 204, 291
Umemura, Takashi (梅村隆志) 200, 244, 289, 290, 295,
311, 313, 314
Uneyama, Chikako (畝山智香子) 57, 63, 200, 201, 202,
203, 228, 281, 316
Urusidani, Tetsuro (漆谷徹郎) 127, 239, 284, 285

W

Wakabayashi, Kaoru (若林 薫) 264
Wakui, Chiseko (和久井千世子) 163, 266
Watanabe, Takahiro (渡邊敬浩) 159, 160, 161, 162, 163,
220, 237, 241, 263, 264,
265, 313, 315, 320
Watanabe, Yuka (渡邊裕佳) 236

X

Xu, Zhi-Li (徐 志利) 149, 236

Y

Yabune, Chiaki (藪根ちあき) 271

Yagami, Takeshi (矢上 健) 150, 151, 218, 254
Yamada, Masami (山田雅巳) 206, 292, 293, 294, 312
Yamada, Midori (山田みどり) 317
Yamaguchi, Teruhide (山口照英) 83, 148, 149, 150, 186,
236, 252, 253, 254, 278,
297, 298, 311, 312, 313,
314
Yamakosi, Yoko (山越葉子) 153
Yamamoto, Michiko (山本美智子) 187, 188, 227, 279, 321
Yamamoto, Miyako (山本 都) 57, 63, 228, 281, 304,
305, 306, 311, 312, 321
Yamamoto, Shigeki (山本茂貴) 98, 168, 169, 170, 175,
221, 237, 238, 241, 243,
266, 267, 268, 269, 303,
311, 312, 316
Yamanada, Natsue (山名田夏枝) 256
Yamasaki, Manabu (山崎 学) 243, 268, 269
Yamato, Tomoko (大和友子) 295, 296
Yamazaki, Takeshi (山崎 壮) 166, 167, 175, 221, 242,
266, 270, 277, 311, 312,
313, 314, 315, 320
Yamoto, Masaaya (山本雅也) 243
Yang, Jun (楊 軍) 153
Yashiro, Takahiro (八代崇寛) 168
Yasuhara, Kazuo (安原加壽雄) 204, 244
Yasuhiko, Yukuto (安彦行人) 284
Yawata, Ayako (八幡紋子) 198
Yomota, Chikako (四方田千佳子) 221, 242, 265, 266,
311, 312, 313, 314,
315, 320
Yoshida, Hiromi (吉田ひろみ) 252, 254
Yoshimatsu, Kayo (吉松嘉代) 216, 266, 299, 300, 317
Yoshioka, Sumie (吉岡澄江) 140, 217, 245, 246, 311,
313, 315
Yoshioka, Yasuo (吉岡靖雄) 164, 165, 209, 210, 237,
264, 265

Z

Zhan, Li (詹 立) 252

国立医薬品食品衛生研究所報告第123号キーワード索引 (アルファベット順)

A

a provisional standard 177
 A1 receptor 185
 ab initi FMO method 187, 188
 ABINIT-MP 187, 188
 absinth extract 167
 absolute configuration 215
 absorption 141, 212
 acetoexamide 19
 acrylamide 63
 Active Systemic Anaphylaxis 162
 activity 172, 224
 adenosine 185
 adenovirus vector 148, 149, 211, 212, 213, 214, 215, 236
 adventitious root 216
 adverse effects 227, 228
 Ag2Se 157
 aging 194
 agricultural irrigation 155
 air 223
 alkaline phosphatase 152
 alkanet color 148
 alkyl diester dicarboxylates 153
 allergen 32, 151, 218, 221
 allergenicity prediction 32
 allergenicity 225
 allergic contact dermatitis 218
 allergic substance 159, 160
Aloe arborescens Mill. 167
 aloenin 167
 alternative method 229, 231
 aluminium 164
 amorphous 139
 aneugens 152
 Angelica dahurica root 215
 angiotensin II 150
 animal model 225
 annexin A3 144
 annexin III 143
 anti-androgenic activity 167
 antibacterial activity 173
 antibody 209
 antidepressant 148
 anti-diabetic drug 19
 antihistamine 23
 anti-hypercholesterolemia 146
 anti-infection 219
 antioxidant 177, 178
 anti-viral drug 166
 AOAC 221
 apatite formation 152

apolipoprotein B100 142
 apoptosis 168
 approval letter 141
 arsenic 155
 arsenic compounds 156
 arsenic species 155
 arsenic-contaminated water 155
Artemisia absinthium L. 167
 aryl hydrocarbon receptor 181, 191
 aseptic procedure 218
 aseptic processing 141
 asialo-transferrin 164
 assessment guideline 221
 astrocytes 195
 ATC/DDD 228
 atheroma arteriosclerosis 221
 ATP 185, 195, 196, 226, 231, 232
 ATP受容体 226, 227
 autoclave 163
 Autumn sage 146

B

bacteria 223
 barbaloin 167
 B-block binding subunit 173
 behavior 209
 Benzene 193
 Benzene hematotoxicity 230
 benzo[a]pyrene 206
 Bernard 229
Betula 216
 bile acids 186
 bioburden 219
 biocide 53
 bioconjugation 235, 236
 biodegradable polymer 220
 biodegradation 219
 bioequivalence 217
 bioimaging 143
 Biologicals 189
 biomaterial 154, 219
 biomaterials for tissue engineering 220
 bio-safety 223
 biotechnology 226
 biotechnology-derived pharmaceuticals 193, 229
 biotoxin 228
 Bisphenol A 201
 Bisphenol-A 200
 B-lymphopoiesis 194
 boiled beans 162
 bone morphogenetic protein 175
 Brazilian herb 146

BSFGE 170

buckwheat 159

C

C60 154

Ca²⁺ channel 197

CA3 185

Caco-2 cells 176

caffeine 200

calcium 145

Campylobacter 187

cancer 211, 213, 214, 215, 233

carbadox 158

Carbamazepine metabolism 140

carcinogenesis 233

carcinogenicity 63

cardiovascular disease 221

casein 159

caspase 143

cat 172

catalytic site 180

catechin 178

Cationic liposome 140

cell differentiation 152

cell migration 144

cell scattering 144

cell/tissue-based product 217

cerebrospinal fluid 150

cerivastatin 41

certification system 219

change of manufacturing 217

cheese 171

chemical risk assessment 189

chemical safety 228

chemical synthesis 179

chemoprevention 205, 232

chemotaxis 196

child health 228

chimera analysis 193

chiral center 179

chondroitin sulphate 158

chromatin organization 207

chromosome territories 207, 208

Cigarette smoking 233

cinnamon 215

claudin 212

clean room 218

clinical research 220

Clostridium botulinum 220

cohort studies 227

Colocasia esculenta 145

complaint foods 175

condensation 141

connexin 153

contact lense 154

contamination 163, 224

control 223

Coplanar PCBs 166

corn chips 162

corn puffs 162

cornmeal 162

cornstarch 162

cosmetics 19, 23

criteria 222

cross-contamination 169

cross-reactivity 218

crude drug 145

crystallization 139, 140

CTL 210

culture method 224, 225

cyclooxygenase (COX) 170

cyclosporine 37

CYP information 12

CYP isozyme 12

CYP2A8 191

CYP2C8 156

CYP2D6 199

CYP3A 194

CYP3A4 37

CYP3A4/5 68

Cypher/ZASP knock-out mice 202

cyproheptadine hydrochloride 23

cytidine deaminase 191

cytochrome 181

cytochrome P450 182

cytokine 162

cytotoxicity 53

D

daily dietary intake 1

Daily Intake of Food Additives 221

database 32, 188, 218

DDS 236

degranulation 184

DEHP 151

deletion 233

deletion mutation 234

dentate granule cell 197

dentate granule cell-Ca²⁺ channel-4-hydroxynonenal 197

deoxynivalenol 168

Designated additives 221

desoxycarbadox 158

detection 171

detection limit 166, 189

detection method 163, 221

developmental neurotoxicity 209

developmental reproductive toxicity 203

Developmental toxicity 208

dexamethasone 183

Di(2-ethylhexyl) phthalate 208

diagnosis 218
 dielectric spectroscopy 140
 Diet effect 201
 Dietary genistein effect 202
 differentiated hepatocyte phenotypes 143
 differentiation 154, 186
 differentiation-inducing 179
 digalactosyl diacylglycerols 145
 digestion 184
 dilated cardiomyopathy 202
 Di-*n*-butyl phthalate 203
 dinitropyrene 178
 Dioxin 166, 235
 disinfection 153
 dissolution test 217
 distribution 200
 DNA chip 189
 DNA fragmentation 160
 DNA microarray 183
 DNA synthesis 144
 dog 171
 dose-response 169
 doxycycline 149
Dracocephalum kotschy 216
 Drinking water quality guidelines 208
 drug approvals 228
 drug delivery system 165
 Drug development 230
 drug information 190
 drug interaction 190
 drug safety 190
 drug-drug interaction 37
Duboisia hybrid 216

E

E. coli O157:H7 176
 ecology 223, 224
 education and training 140
 efonidipine 145
 ELISA 189
 ELISA and FACS analysis 155
 ELISA method 159, 160
 ELISA法 220
 embryo 161
 endocrine 192
 endocrine disrupter 219
 endocrine disrupting chemicals 172, 224
 endocrine disruption 203
 Endocrine-acting chemicals 201
 endosperm 161
Enterobacter sakazakii 222
 environmental assay 219
 environmental mutagens 234
 enzymatically decomposed rutin 204
 EPHX1 polymorphism 140

epidemiology 169
 epithelial-mesenchymal conversion 193
 epitope 32
 Epstein-Barr virus 212
Escherichia coli 187
Escherichia coli O157:H7 171
 ESR 181
 ESR method 158
 Estrogen 192
 estrogen receptor 188
 estrogenic activity 167
 estrogenic outcome 202
 Estrogen-responsive genes 192
 Ethinylestradiol 203
 ethnic difference 190
 ethylene oxide gas sterilization 219
 ethynylestradiol 194
 eugenol 148
 eukaryotes 224
Eurotium 171
 evidence-based medicine 227, 228
 evolution 224
 existing food additive 148
 experimental animal 229
 extruder 160

F

F344 rats 202, 204
 factory 223
 ferns 216
 fetus 200
 fetuses 177
 field survey 215
 flow cytometry 184
 fluorescence detection 148
 Fluorescence resonance energy transfer (FRET) 143
 fluorescent protein 143
 Fly agaric 147
 FMO method 187
 FMO-MD method 187
 FMO-MP2 187, 188
 FMO法 229
 follistatin 144
 food 158, 166, 223, 224, 225
 food additives 221
 food allergy 184, 225
 food borne listeriosis 222, 223
 food color aluminum lake 188
 food contaminant 1, 57
 food hygiene 176, 221, 223
 food microbiology 221, 223
 Food Protection 229
 food safety 1, 32, 221
 food safety information 57
 FPD gas chromatography 145

freeze-concentration 139
 freeze-drying 139, 140, 217
 freshly isolated human hepatocytes 68
 FUMI theory 166, 187, 189
 Fumonisin 225
 functional characterization 156
 fungal contamination 175
 fungal map 175
 fungi 172, 175, 223, 224, 225
 furanocoumarin 215
 fusarenon X 177
 FXR 186

G

galactosylacylglycerols 145
 gammadelta-Tcells 184
 gamma-radiation sterilization 153
 gap junctional intercellular communication 152, 154
 GC/MS 158
 GCP 220
 gel-separated glycoprotein 217
 gemcitabine 191
 gemfibrozil 41
 gene chip array 193
 gene therapy 150, 211, 212, 213, 214, 215, 236
 GeneChip 198
 Generics 217
 genetic disease 233
 genetic polymorphism 191, 207
 genetically modified 161
 genetically modified (GM) corn 160
 genetically modified crop 161
 genetically modified microorganisms 221
 genetically modified organism 161, 162
 genetically modified papaya 163
 Genetically modified potato 163
 genome instability 234
 genomic instability 206, 233
 genomic stability 206
 GJIC; liver functions 153
 glia 175
 Gliadin 159
 glucocorticoid receptor 182
 glucosidase 180
 glucosylation 147
 Glycine max 161, 162
 glycoprotein 142, 164
 GM food 225, 226
 GMO 163
 GMO detection 161
 GMP guideline 141
 GPI-anchoring-protein 175
gpt delta transgenic mouse 206, 234
gpt-delta mice 207
 granuloma 172

groundwater 157
 growth activity 171
 guideline 217
 guideline for solvents in medicine 189
 guideline value 27
 guidelines 225
 GUS assay 163

H

H2 blockers 187
 HACCP 222
 hair analysis 148
 hairy root 147, 216
 haplotype 181, 182, 183, 187, 190, 227
 Haplotype analysis 140
 harmaline derivatives 147
 Harmonization 221
 headspace 168
 headspace gas chromatography (HS-GC) 167
 health 224
 Health and Labour Sciences Research Grants 218
 health food 1
 Health Frontier Strategy 218
 health sciences 218
 healthcare product 219
 heart 150
 heat resistance 174
 heat treatment 161, 163
 helical screw sense 179
 hematotoxicity 193
 hepatocarcinogenesis 204
 hepatocyte growth factor 144
 HepG2 cell 199
 herbicides 156
 heritable mutation 233
 HgSe 157
 HIV-1 subtypes 166
 HL-60 186
 HL-60 cell 198
 HL-60 cell differentiation activity 179
hOGG1 207
 hormone replacement therapy 227
 hormones 179
 household product 53
 HPLC 148
 HPLC/HR-ICP-MS 164
 HPV program 46, 208
 human 194
 human chondrocytes 154
 human liver 194
 human serum IgE 184
 hyaluronan 152
 hydrogen peroxide 197
 hydroxylated benzophenone 167
Hypsizigus marmoreus 205

Hypsiziprenol A9 205

I

ICH 225
 ICH Pharmaceutical Development 141
 ICH-S6 document 229
 ICH-S6 guideline 193
 IgE 162
 IgG receptor 184
 immunological activity 158
 immunological response 155
 in vitro micronucleus test 152
 incubation period 170
 indoor air quality 27
 indoor environment 175, 224
 induced CD 215
 infectious microbe 223
 infectivity RT-PCR 150
 insulin 213
 Inter-laboratory Evaluation Study 159, 160
 internal promoter 173
 international efforts 228
 intracellular calcium 186
 introduction 224
 IRAK-4 172
 irinotecan 187, 227
 irradiated foods 158, 220
 irritant contact dermatitis 151
 isophorone 158
 Isotope tag 142

J

JaCVAM 231
 JAN 189
 Japanese 181, 182, 199
 Japanese liver 68
 Japanese market 190
 Japanese Pharmaceutical Affairs Act 19, 23
 Japanese Pharmacopoeia 189

K

Kampo medicines 144
 keratinocytes 195, 196
 K_i 188
 K_i Bank 188
 K_i 値 188
 kojic acid 204

L

laboratory-performance study 163
 lactic acid bacteria 222
 lactic acid bacteria 223

lanosterol synthase inhibition 145, 146
 latex allergy 151, 218
 LC 157
 LC/ESI-MS 156
 LC/MS 142
 LC/MS/MS 142, 217
 Leishmaniasis 216
 ligand 186
 light 172
Limulus Amebocyte Lysate test 176
 lipopolysaccharide 172, 176, 224
 liposarcomas 207
 liposome 210
Listeria monocytogenes 170, 171, 222, 223
 listeriosis 170
 literature search 190
 Loss of heterozygosity (LOH) 206, 233
 L-selectin 158
Luffa operculata; Buchinha 146
 lung disorder 230
 Lyophilization 140

M

macrophage 176
Macrophomina 172
 magic mushrooms 146
 major depressive disorder 227
 MALDI-TOF MS 144
 Marine mammals 157
 Market Basket Method 221
 market withdrawal 190
 mast cells 183, 184, 185
 maternal dietary exposure effect 201
 maternal exposure 202
 maternal exposure effect 201
 meat with bone 158
 mechanism of tumorigenesis 153
 medical device 151, 219, 220
 medical devices classification 219
 medicinal plants 236
 meningitis 222
 Meshimakobnol 146
 Mesp2 193
 metabolic activation 233
 metallothionein-III 148
 metastasis 144
 Methacarn fixation 202
 microarray 192
 microarray analysis 203
 microbes 223
 microbiological contamination 141
 microbiological evaluation 166
 microbiological risk assessment 221, 222, 229
 microglia 232
 microperoxidase 181

milk 159
Millettia pendula 216
 mitochondrial depolarization 143
 modified polyurethane 155
 molecular clock 192
 molecular mechanics 215
 molecular orbital calculation 141
 MON810 161
 Monoclonal antibodies 165
 monoterpene glycoside 216
 motor endplate 235
 multiplex PCR 173
 multi-purpose solution 154
 mutation 161
 mutation mapping 207
 Myanmar 216
 mycotoxin 221, 225
 myocardium 145

N

N-acetylglucosamine 202
 N-acetylglucosaminyltransferase III 144
 NaCl-resistance 168
 natural bittering agent 167
 natural rubber latex 151
 N-cadherin 185
 network 68
 neuro-immune interaction 185
 neuropathic pain 226, 232
 neurotoxicity 235
 Newborn rats 208
 NewLeaf 163
 NewLeaf Plus 163
 NewLeaf Y 163
 NF2d9 191
 N-glycosylation 142, 144
 nitroazaphenanthrenes 178
 nitrophenanthrenes 178
 nivalenol 168, 177
 N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine 206
 non-clinical evaluation 229
 Non-clinical study 230
 non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) 170
 nonsynonymous alteration 183
 nonsynonymous single nucleotide polymorphism 199
 nonylphenol 201
 norditerpene aldehyde 215
 normal human dermal fibroblasts 154
 novel SNP 183
 nuclear magnetic resonance (NMR) 141
 numerical aberrations 152

O

OECD 46, 208, 209

Old World monkeys 208
 oleic acid 153
 oligopeptide 180
 opercurin 146
 oral administration 171
 oral sensitization 225
 organic cation receptor 181
 organophosphorus pesticide residue 145
 osteoblast 175
 osteoblast differentiation 152
 otitis externa 171
 outbreak 169, 170, 222, 223
 Ovomucin glycopeptide 176
 ovomucoid 184
 oxidative stress 185, 230

P

P2X 186, 196, 231
 P2X receptor-ATP-site-directed mutagenesis 196
 P2X receptor-voltage-dependent gate-kinetics 197
 P2X₄ 195, 226, 227, 231, 232
 P2X₄ receptor 226
 P2Y₁ receptors 185
 P2Y_{12/13} 196
 P2Y₂ 195
 P2受容体 232
 p38 MAPK 195
 p53 206, 233
 package insert 12, 190
 pain 195, 231
 pancreatic cancer 232
 panomics 229
 paraffin-embedded tissue 202
 Parp-1 206
 patch testing 151
 pathogenic bacteria 173
 patulin 225
 PCB 228
 PCR 163
 PEACH 187
 peanut 160
 pediatrics 227, 228
 PEGylation 164, 166, 210
 peptide 179
 peracetic acid 153
 perinatal exposure effect 201
 phage display 164, 165, 166, 209, 210, 236
Pharbitis nil 147
 pharmaceutical affairs law 141
 Pharmaceutical development 225
 pharmaceutical waters 166
 Pharmacogenetics 227
 phase separation 139
Phellinus linteus 146
 phenoxazine 149

phenylalanine aminomutase 167
photoaffinity labeling 154
phylogenetic relationships 224
PI3-kinase/Akt signal transduction pathway 198
picric acid 208
Pigment 221
Pituitary 192
pituitary hormone immunohistochemistry 201
plants 173
plasma cholesterol 153
Pogostemon cablin 215
points to consider 193
poliovirus 149
poly (ethylene glycol) 211
poly(L-lactide) 152
Poly(*N*-isopropylacrylamide) 157
polyelectrolyte complex 152
polyethylene glycol 214
polyethylene terephthalate (PET) 168
poly-L-lactic acid 153
polymer 219, 235, 236
polymer surface modification 219
Polymorphic tandem repeat sequences 198
polysulfone 153
polyunsaturated fatty acid 153
porcine parvovirus 149
positive list 220
post-marketing safety management 41
potassium bromate 200
Powder X-ray diffraction 166
Powdered infant formula 222
PPAR γ 148
precision 166, 187, 189
prescription drug 12
preservation 194
PREX 191
prion diseases 175
Process Analytical Technology 141
processed food 160, 161, 162
Proficiency testing 166
progression 204
promotion 200
prophylaxis 218
prostaglandin 170
protein formulation 217
protein kinase C 202
protein structure 188
proteomics 151, 218, 229
Proton pump inhibitors (PPI) 187
psilocin 146
Psoralea corylifolia extract 205
p-tert-butylphenol formaldehyde resin 218
PU8 154
purinoceptor 195
PVC 151

Q

QT延長 232
quality 225
quality control 140, 141, 217
quantitative analysis 161, 162
quantitative PCR 160
quinoxaline-2-carboxylic acid 158

R

R2A medium 166
radial-flow bioreactor 199
radiation-resistant 153
randomized controlled trials 227
RAPD-PCR 170
rat 204, 205
rat carvarial osteoblast 152
rat liver 203
rat plasma 146
reactive oxygen species 150
real-time PCR 174
receptors 179
recombinant 222, 223
recombination 233
recycle 168
Red mustard 221
red/gam genes 207
reference materials 221
regenerative medicine 217
regulation 220
renal targeting 235
replication-competent retrovirus 150
reproductive and developmental toxicity 235
research 224
residual solvent 167
residual veterinary drugs 220
Retinoblastoma protein 205
retinoid 198
retinoid X receptor 149
retinoids 179
reverse Toxicogenomics 230
rhabdomyolysis 37, 41
rheumatoid arthritis 150
ribotyping 169
risk analysis 221, 228, 229
risk assessment 57, 63, 222, 233
risk assessment of DEHP 189
risk management 141
RNA expression analysis 202
RNA interference 148, 149, 212
RNA polymerase III 173
RNAi 144
ROS 177, 179
Roundup Ready 161
routine control 219

rubber & leather footwear 218
rubber additive 53

S

safety assessment 225, 226
safety evaluation 220
safety use of drugs 190
Salmonella 187, 229
Salmonella enteritidis 176
Salmonella Enteritidis 169, 170, 176
Salmonella Oranienburg 168
salmonellosis 169
Salvia greggii 146
salvigreside 146
sampling 225
sandwich ELISA 189
saturated fatty acid 221
screening 192
sea food 220
senescence-accelerated mice (SAM) 194
serotonin selective reuptake uptake inhibitors 227
sesquiterpene hydroperoxide 215
shellfish 158
shikonin 148
sialylglycopeptide-conjugate 176
sick building syndrome 27
SIDS Initial Assessment Meeting 46, 208
Simultaneous enrichment detection method 173
single nucleotide polymorphism 156, 181, 182, 183
SLC22A2 (OCT2) 183
small rat hepatocytes 143
smooth muscle 194
soil and plant 155
solid dispersion 140
solid state NMR 140
somitogenesis 192, 193
soymilk 162
Specifications 221
splenocyte 158
Stability 140, 217
stabilization 217
standard addition method 167
standard operating procedure 140
standards 222
standards and specifications 1
Staphylococcus 171
Staphylococcus aureus 169, 170
statin 37, 190
STEC 222
stereochemistry 167
sterility assurance 219
sterilization method 219
steroid receptor coactivator-1 149
structure 141
subchronic toxicity 202, 204

substrate specificity 180
subtropical plant 236
subtype specific primers 166
Sudan 221
superoxide 186
surface plasmon resonance 149
surface resonance sensor 192
surgical wastes 68
surveillance 170
synthesis of C60 derivatives 154
Synthetic retinoids 205

T

Tanegashima Island 236
transcriptomics 229
TaqMan 174
Taxol 167
Temperature-responsive chromatography 157
teratogenicity 208
test guideline 209
testicular toxicity 205
TFA 221
Th1 158
TH1-TH2 balance 162
the provisional maximum tolerable daily intake 177
thermal desorption-gas chromatography/mass spectrometry 27
thinylestradiol 201
thioredoxin 230
three-dimensional airflow analysis 141
Thymidylate synthase gene 198
thymocytes 168
thyroid carcinogenesis 200, 204
tight junction 212
tissue-specific DNA alterations 234
tissue-specific targeting 165
TNF 210
tofu 162
Tolerable daily Intake 235
tolerance 224
tolerancee 172
Toll-like receptor 172, 224
Toll-like receptor 4 224
Toluene 208
Toxicity in newborn rats 191
trace elements 157
trans fatty acid 221
transferrin 164
transforming growth factor-beta 153
transgenic mouse 234
Transposon mutagenesis 168
trichothecenes 177
Triphenyltin 186
trophoblast 214
trypanocidal activity 215, 216

tryptamine derivatives 147
tumor necrosis factor-alpha 165, 166
tumor-promoting activity 156
two-dimensional gel electrophoresis 150
two-stage cell transformation 156

U

UDP-glucuronosyltransferase 181, 182, 183
UGPase 163
UGT1A1 187, 190
ultrastructure 235
uncertainty 189
uncertainty prediction 187, 189
united states food and drug administration 228
UV 215

V

vaccine 210, 222, 223
validation 218, 219, 231
validation study 219
vanadium 164
vascular smooth muscle cell 192
VDR 179
veterinarian 224
Vibrio parahaemolyticus 174
Vibrio vulnificus 174
Viet Nam 215
Vietnam 157
vinyl chloride 168, 208
vinylidene chloride 168
visual assessment 151
vitamin D₃ 179
vitamin E 177
vitamins 179
Vitex trifolia 215
volatile 168
volatile organic compound 27

W

water activity 171
Water samples 156
water sorption 140
water-soluble chloride 188
water-soluble sulfate 188
West Bengal 155
wheat 159
wheat flour 168
WHO 228
WHO ATC/DDD 187
withdrawal 41
Wnt signal 192

X

xenobiotic responsive element 191
Xenobiotics 230
X-ray analysis 141

Y

Yersinia enterocolitica 174
YR105 179
YファミリーDNAポリメラーゼ 234

Z

Zea mays 161, 162
zoonosis 171

1,1,2,2-Tetrabromoethane 191
1,3-Dibromopropane 191
1'-acetoxychavicol acetate 205
1-Butanol 208
1H,6H-pyran[4,3-c][2]benzopyrane-1,6-dione 146
2,4,6-trinitrophenol 208
3₁₀-helix 180
3D culture 199
3D-FISH 208
4-hydroxynonenal-long-term potentiation-Ca²⁺ channel 197
5-Fluorouracil sensitivity 198
6-thioguanine selection 206
8-Hydroxyguanine 207
8-oxodeoxyguanosine 178, 200
9-(o-chlorobenzoyl)anthracene 141
 α,α -disubstituted α -amino acid 180
 α 2u-globulin 200
 α -helix 180
 β 1 integrin 196
 β -carotene 162
 β -glucan 175
アストロサイト 196
アゾジカルボンアミド 228
遺伝毒性 206
医薬品 228
エストロゲン受容体 229
化学物質安全性評価 230
化合物立体構造 188
学校給食 162
加熱処理 174
カビ毒 225
環境汚染物質 220
環境評価 220
環境変異原学会 234
環境モニタリング 233
喫煙 233
気流可視化 187

- 金属毒性 230
クリーンルーム 187
ゲノミックス 234
検査方法 163
合理的な使用 228
固形製剤 187
酸化損傷 dNTPs 234
主要アレルゲン 220
小核試験 206, 233
食の安全性 225
食品安全 228, 229
食品衛生 229
神経因性疼痛 226, 227
診断と評価 230
水質基準 220
スイングドア 187
スライディングドア 187
ゼブラフィッシュ 233
セミカルバジド 228
セレウス 174
藻類 156
損傷 O157 173
代謝活性化 233
卵 162
タンパク質立体構造 188
データベース 188
- 同化性有機炭素 156
トキシコゲノミックス 229, 230
毒性学 230
毒性評価 225
特定原材料 162, 220
突然変異誘発 234
扉開閉 187
ニューロン 196
農薬 220
農薬監視体制 220
バイオアッセイ 220
標準化 229
微量有機物 156
副作用 232
不整脈 232
フラグメント分子軌道法 229
フラン 228
ヘテロサイクリックアミン 233
マイクロアレイ技術 229, 230
メカニカルアロディニア 232
麺 173
野菜 173
有機汚染物質 228
幼若ラット 206
リスクアセスメント 228, 229
リスク評価 234

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著者自身の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。
 - 標準品に関する資料**：標準品に関する試験、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（支所も含む）及び各薬用植物栽培試験場の長が過去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（ダブルスペースで日本語；26字×24行英語；55字程度×24行）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**：各部及び各薬用植物栽培試験場について刷り上がり2ページ以内。
 - 誌上発表**：55字程度×24行以内。これを目安とする。
4. **原稿の提出**：原稿はワードプロセッサで作成する。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）の順に通し頁番号を付け、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、標準品に関する資料、ステートメントなど）を、また右上部に総頁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、標準品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**：文体、用語：常用漢字を用い、現代かなづかい、新おくりがなの、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、おくりがな、かなで書くもの、文字の書き換え並びに述語などについては、原則として文部省用字用語例及び文部省公用文送りがな用例集に従う。[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)、示差熱分析法ーガスクロマトグラフィー(DTA-GC)と書き、(以下INAと略す)などとしなない。
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、著者の中の一人を、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 words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、数字は、半角にしてください。）

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**, 3456-67 (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、本文とは別に各々一つずつを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一段（幅84 mm）か二段（幅175 mm）かを考慮し、刷り上がり一段の場合には原図幅120 mm、二段の場合には原図幅250 mm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 suger 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（一段又は二段）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、本文とは別に各々一つずつをA4用紙の上に作成する。表の作成に際しては刷り上がり一段（幅84 mm）か二段（幅175 mm）かを考慮する。

表には通し番号を付ける (Table 1., Table 2.,...). 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：Table 1. 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、刷り上がり一段の場合には原表幅120 mm、二段の場合には原表幅250 mm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（一段又は二段）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17年4月28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	分類	用 語	使 う 字	使わない字 備考
ア	あかるい	明 ^る い	明 ^い	カ	おそらく	恐 ^ら く	恐れ, 畏れ
	あきらかに	明 ^ら かに	明 ^か に		おそれ	おそれ	おだやかに
	あげる	上 ^げ る	上 ^る		おだやかに	落 ^と し	落とし
	あたためる	→加温する			おとし	各々	おのおの
	あたる	当 ^た る	当 ^る		おのおの	おのずから	自ら
	あたらしい	新 ^し い	新 ^し い		おのずから	帯 ^び る	
	あてる	当 ^て る	当 ^る		おもな	主 ^な	おもな
	あつかう	扱 ^う	扱 ^う		およそ	およそ	凡そ
	あつめる	集 ^め る	集 ^る		および	及 ^び	
	あらかじめ	あらかじめ	予 ^め		おわる	終 ^わ る	終 ^る
	あらたに	新 ^た に	新 ^た に		かえす	返 ^す	返 ^す
	あらためる	改 ^め る			かえって	かえって	却 ^て
	あらわす	表(現)す	表(現)わす		かかわらず	かかわらず	拘 ^ら ず
			表→表面に出し		かける	欠 ^け る	欠 ^る
			示す, 著わす		かさねる	重 ^ね る	
			現→かくさずに		かつ	かつ	且 ^つ
			示す		かつ	かつ	且 ^つ
	あらゆる	あらゆる	全 ^る		かつしよく	褐 ^色	かつ色
	ある	ある	在 ^る , 有 ^る		かならず	必 ^ず	必 ^ず
	あるいは	あるいは	或 ^は		かねる	兼 ^ね る	兼 ^る
	あわ	あわ	泡		～から	〇〇から作る, △△から再結晶	
	あわす	合 ^わ す	合 ^す		がらす	ガラ	硝子
イ	いう	いう	言 ^う		かわる	代 ^わ る	代 ^る
	いくぶん	いくぶん	幾 ^分		かわる	変 ^わ る	(代理・代人など)
	いずれ	いずれ	何 ^れ		かわる	変 ^わ る	変 ^る (うつりかわる, 変化)
	いちじるしい	著 ^し い	著 ^し い		カ月	カ月	箇月
	いっかねん	一カ年	1箇年, 一ケ年		10カ所	10カ所	10ヶ所, 10箇所
	いっそう	一層	いっそう		キ	きしゃく	希釈
	いったん	一端	いったん			きめる	決 ^め る
	いって	いって	行 ^っ て			きりあげ	決 ^る
	いる	いる	居 ^る			きわめて	切 ^り あげ
	いる	入 ^る	入 ^る			きわめて	きわめて
	いれる	入 ^れ る	入 ^る		ク	くふう	工夫
	いわゆる	いわゆる	所 ^請			くらい(助詞)	くふう
						くら	位
						くらべる	比 ^べ る
					くりかえす	繰 ^り 返 ^す	
					くみあわせ	繰 ^り 返 ^す	
ウ	うしなう	失 ^う			くみあわせ	組 ^み 合 ^せ (名詞)	
	うすい(物)	薄 ^い	薄 ^い		くみあわせ	組 ^み 合 ^せ (動詞)	
	うすい(色)	うすい		ケ	けんたく	懸濁	けんたく
	うすめる	→希釈する		コ	こえる	超 ^え る	越 ^え る
	うちに	うちに	内 ^に , 中 ^に		こげる	焦 ^げ る	焦 ^る
	うながす	促 ^す	促 ^す		ここ	こ	此処
	うる	うる	得 ^る (can or may)		こころみる	試 ^み る	試 ^る
			→える		こたえ	答 ^え	答(表中)
	うるおす	潤 ^す	潤 ^す		こたえる	こたえる	応 ^え る
					こと	こ	事*
					ごと	こ	毎
					ことなる	異 ^な る	異 ^る
					ことに	殊 ^に	
					この	こ	此の
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	分類	用 語	使 う 字	使わない字 備考
コ	こまかい (洗い)こむ これ これら	細かい (洗い)込む これ これら	細い 之 此等, これ等	タ	たとえば ために	例えば ために	たとえば 為に
サ	さきに さける さげる さしこむ さしつかえない さまざま さら さらに	先に 避ける 下げる さし込む 差し支えない 様々 皿 更に	さきに 避る 下る 挿し込む(挿入) 差支えない さら	チ	ちいさい ちかづく ちようど ちよつと	小さい 近づく ちようど ちよつと	小さい 近づく, 近づく 丁度 一寸
シ	しかし しがたい しげき したがう したがって したのち(に) しばしば しぶい しまう しめす しめる しゃこう しやすい しゅうまつてん じゅうぶん しょうじる じょうりゆう じょよに しらべる	しかし し難い 刺激 従う したがって(接続詞) 従って(動詞) した後(に) しばしば 渋い しまう 示す 湿る 遮光 しやすい 一終点 充分, 十分 生じる 蒸溜 徐々に 調べる	然し, 併し, 而し 刺戟 したがう 屢々 しぶい 終う, 了う 湿める しゃ光 し易い, 仕易い 終末点 じゅうぶん 生ずる 蒸溜 調る	ツ	ついて ついで づつ つぎに つくる つける つめる つねに	ついて 次いで ずつ 次に 作る 付ける 詰める 常に	就いて, 付いて 宛 つぎに
ス	すくない ずつ すてる すでに すなわち すべて すみやかに	少ない ずつ 捨てる 既に すなわち すべて 速やかに	少い 宛 捨る すでに 即ち 総て, 凡て, 全て すみやかに	テ	ていする できる	呈する できる	出来る
セ	せん せんじょう	栓 洗浄	せん, セン 洗滌	ト	とおり とき ときどき とくに どこ ところ ともせん ともなう ともに とりあつかい	とおり とき 時々 特に どこ ところ 共栓 伴う 共に 取扱い(名詞) 取り扱い(動詞)	通り 時* ときどき 何処 所* 共せん 伴う
ソ	そう そうにゆう そこ その そのほか それぞれ	沿う 挿入 そこ その そのほか それぞれ	そう入 其処 其の他 夫々	ナ	ないし なお なかば ながら なづける など ならびに なるべく	ないし なお 半ば ながら 名付ける など 並びに なるべく	乃至 尚 中ば 乍ら 名づける 等 成べく, 成る可く
タ	だいたい たいてい たえず たがいに たしかめる だす ただ ただし ただちに	大体 大抵 絶えず 互いに 確かめる だす ただ ただし 直ちに	だいたい たいてい 絶ず たがいに 確める 出す 唯, 只 但し 直に	ニ	にかわじょう にごる にそう にゆうばち	にかわ状 濁る 二層 乳鉢	膠状 2層 乳ばち
				ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
				ネ	ねんちゆう	粘稠	
				ノ	のぞく のちに のべる のり	除く 後に 述べる のり	のちに 述る 糊
				ハ	はかり はかる はじめて はじめの はじめる	はかり 量る 初めて 初めの 始める	秤 測る, 計る→当用 漢字 初て

分類	用 語	使 う 字	使わない字 備考
ハ	はやい	速い	
ヒ	ひとしい ひとつ ひとつづつ	等しい 一つ 一つずつ	
フ	ふきん ふくざつ ふたたび ふりまぜる ふれる	付近 複雑 再び 振り混ぜる 触れる	附近 振混ぜる 触る
ホ	ほか ほど ほとんど ほぼ	ほか ほど ほとんど ほぼ	他, 外 程 殆んど 略々, 略ぼ
マ	ますます まぜあわせ まぜる また または まだ まったく まで まま	ますます 混ぜ合せ(名詞) 混ぜ合せ(動詞) 混ぜる また 又は まだ 全く まで まま	益々 混る 又, 亦, 復 未だ 迄 俣
ミ	みたす みとめる みなす	満たす 認める みなす	満す, 充たす 認る 見なす, 見做す
ム	むしろ むずかしい むすぶ	むしろ 難しい 結ぶ	寧ろ 六ヶ敷しい 結 ^す ぶ
メ	めずらしい	珍しい	珍い
モ	もうしこみ もえる もし もしくは もちいる もちろん もって もつとも もつぱら もどす もとに もとづく もの もる	申し込み (申込み, 申込) 燃える もし 若しくは 用いる もちろん もって 最も 専ら 戻す(もどす) 下に 基づく もの 漏る	燃る 若し 用る 勿論 以て もつぱら 許に 基く 物*, 者*
ヤ	やすい やはり やむをえず やや やわらかい	やすい やはり やむを得ず やや 柔らかい	易い 矢張り 止むを得ず 稍々 柔い, 軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故

分類	用 語	使 う 字	使わない字 備考
ヨ	よい ように ようす ようだ(に) ようやく ようゆう よほど よる より	よい 容易に 様子 ようだ(に) ようやく →融解 よほど よる より	好い, 良い ようす 様だ(に) 漸く 熔融 余程 依る, 因る 比較するとき用いる. 例: ○○より△△が大きい
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん りんぱ	留分 リンパ	溜分 淋巴, りんぱ
ロ	ろう ろうと ろかする	ろう 漏斗 ろ過する	蠟(正名はロウ)
ワ	わかる わけ わずかに わたって	わかる 分ける わずかに わたって	分る, 判る, 解る 分る 僅かに 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10³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	ジーメンズ	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
仕事率、電力	ワット	W	インダクタンス	ヘンリー	H
電荷	クーロン	C	セルシウス温度	セルシウス度	°C
電位	ボルト	V	平面角	ラジアン	rad
静電容量	ファラド	F	立体角	ステラジアン	sr
照度	ルクス	lx	光束	ルーメン	lm
吸収線量	グレイ	Gy	放射能	ベクレル	Bq
			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	$Pa \cdot s$	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	K_m	標準偏差値	S.D.
分解点	mp(dec.)	Rf値	R_f	標準誤差	S.E.
沸点	bp	保持時間	t_r	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.	マスペクトル	MS
pK値	pK	筋肉投与	i.m.		

平成17年度図書委員

大野 泰雄 森川 馨 *徳永 裕司 *宮崎 玉樹
*原 園 景 江崎 勝司 永田 龍二 松岡 厚子
*久保田 領志 *穂山 浩 秋山 卓美 *鈴木 穂高
*宮原 美知子 福原 潔 齋藤 嘉朗 佐井 君江
*畝山 智香子 *三宅 真二 *関田 清司 *小泉 修一
梅村 隆志 *本間 正充 鎌田 栄一 *大橋 正広

(*印は編集委員)

国立医薬品食品衛生研究所報告 第123号

平成17年10月24日 印刷

平成17年10月27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 ショウワドウ・イープレス株式会社

○ Copyright, 2005 by National Institute of Health Sciences, 18-1, Kamiyoga 1 Chome, Setagayaku-ku, Tokyo, Japan

○ 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。

