

ISSN 1343-4292
CODEN : KISHFC

国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 18 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.124

2006



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 18 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.124 2006

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124号第一部

特論

- 家庭用品に使用される化学物質による健康被害と安全対策 鹿庭正昭 1
 食品危害真菌とマイコトキシン規制の現状と今後 高鳥浩介, 相原真紀, 小西良子 21

研究論文

- 諸外国のCodex活動における透明かつ積極的なステークホルダーの関与を促進するためのInternet活用の動向
 豊福 肇, 窪田邦宏, 森川 馨 30

ノート

- 化粧品に配合が制限されている成分の分析法に関する研究：フェニルベンズイミダゾールスルホン酸
 徳永裕司, 森 謙一郎, 大貫奈穂美, 野坂富雄, 土井佳代, 坂口 洋, 藤井まき子, 高野勝弘,
 林 正人, 吉沢賢一, 鳥村公雄, 佐藤信夫 38
- 頬紅中の赤色226号及び赤色228号の分析 五十嵐良明, 佐藤里香, 内野 正, 徳永裕司 43
- 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：二硫化セレン
 内野 正, 五十嵐良明, 徳永裕司 49
- 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：モノフルオロリン酸ナトリウム
 内野 正, 五十嵐良明, 徳永裕司 53
- 薬局の薬剤販売量の解析からインフルエンザ伝播パターンを知る試み
 伊集院一成, 高橋瑞穂, 竹内尚子, 岩木和夫, 松田りえ子, 林 譲, 矢島毅彦 56
- コンピュータウイルスの出生死滅過程 瀬川勝智, 中野達也, 中田琴子, 林 譲 60
- OECD化学物質対策の動向（第11報）
 第19回OECD高生産量化学物質初期評価会議（2004年ベルリン）
 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 62
- 研究に関する資料
- 食品添加物, 農薬及び動物用医薬品のADI及び関連情報データベースの構築
 杉田たき子, 佐々木史歩, 田中敬子, 登田美桜, 畝山智香子, 山本 都, 森川 馨 69
- 乳児用調製粉乳（Powdered Infant Formula）の摂取による乳児の*Salmonella*アウトブレイク
 豊福 肇, 窪田邦宏, 森川 馨 74
- 日米EU3極における新有効成分医薬品の承認状況——過去4年間の共通承認並びに先行承認の解析
 齋藤充生, 平田睦子, 三宅真二, 長谷川隆一 80
- 医薬品の環境リスク評価に関する研究：環境中への排泄形態
 平田睦子, 齋藤充生, 三宅真二, 長谷川隆一 83

国立医薬品食品衛生研究所報告第124号第二部

業務報告	87
平成17年度所外研究員等の受入名簿	145
誌上発表(原著論文)	148
誌上発表(総説・解説等)	227
単行本	242
行政報告	245
学会発表	251
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	310
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	314
特別講演会	320
平成17年度に行った主な研究課題	321
製品検査等の処理状況	332
国立医薬品食品衛生研究所報告第124号人名索引	334
国立医薬品食品衛生研究所報告第124号キーワード検索	340

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.124, Part 1

Special Report

- Preventive Measures against Health Damage due to Chemicals in Household Products ... Masa-aki Kaniwa 1
- Hazardous Food-Borne Fungi, and the Present and Future Approaches to the Mycotoxin Regulations in Japan
..... Kosuke Takatori #, Maki Aihara, Yoshiko Sugita-Konishi 21

Originals

- Trends on the Utilization of Internet for Facilitating Transparent and More Active Stakeholder Participation in the
Codex Process in Several Countries Hajime Toyofuku, Kunihiro Kubota, Kaoru Morikawa 30

Notes

- Studies for analyzing the restricted ingredients such as phenylbenzoimidazole sulfonic acid
..... Hiroshi Tokunaga, Kenichiro Mori, Nahomi Onuki, Tomio Nosaka, Kayo Doi, Hiroshi Sakaguchi,
Makiko Fujii, Katuhiro Takano, Masato Hayashi, Kenichi Yoshizawa, Kimio Shimamura, Nobuo Sato 38
- Analysis of Helindone Pink CN and Permaton Red in Cheek Rouge
..... Yoshiaki Ikarashi, Rika Sato, Tadashi Uchino, Hiroshi Tokunaga 43
- Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Such As Selenium Disulfide in Cosmetics
..... Tadashi Uchino, Yoshiaki Ikarashi, Hiroshi Tokunaga 49
- Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Such As Disodium Monofluorophosphate in Cosmetics
..... Tadashi Uchino, Yoshiaki Ikarashi, Hiroshi Tokunaga 53
- A method for estimating influenza propagation pattern from daily variations in drug sales at pharmacies
..... Kazushige Ijuin, Mizuho Takahashi, Hisako Takeuchi, Kazuo Iwaki, Rieko Matsuda,
Yuzuru Hayashi, Takehiko Yajima 56
- Birth-and-Death Process of Computer Viruses
..... Katsunori Segawa, Tatsuya Nakano, Kotoko Nakata, Yuzuru Hayashi 60
- Progress on OECD Chemicals Programme (11) – SIAM 19 in Berlin, 2004
..... Mika Takahashi, Mariko Matsumoto, Kazumi Kawahara, Seiichirou Kanno, Yoshio Sugaya,
Akihiro Hirose, Eiichi Kamata, Makoto Ema 62
- Technical Data**
- Development of the databases for ADI (Acceptable Daily Intake) and relevant information on food additives, pesticides and
veterinary drugs. Takiko Sugita, Shiho Sasaki, Keiko Tanaka, Miou Toda, Chikako Uneyama,
Miyako Yamamoto, Kaoru Morikawa 69
- Outbreaks of *Salmonella* in Infants Associated with Powdered Infant Formula
..... Hajime Toyofuku, Kunihiro Kubota, Kaoru Morikawa 74
- Investigation on new molecular entities of drugs approved in three regions, Japan, US and EU
— common and preceding approvals in current 4 years
..... Mitsuo Saito, Mutsuko Hirata-Koizumi, Shinji Miyake, Ryuichi Hasegawa 80
- Study on Environmental Risk Assessment of Drugs: Excretion Forms to Environment
..... Mutsuko Hirata-Koizumi, Mitsuo Saito, Shinji Miyake, Ryuichi Hasegawa 83

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No. 124, Part 2

Annual Reports of Divisions	87
Researchers List in Fiscal Year 2005.....	145
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	148
Summaries of Papers Published in Other Journals (Review and Articles)	227
Title of Scientific Books	242
Scientific Reports to Governmental Agencies	245
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc	251
Meeting Reports Related to Regulatory Science	301
Committee Members List in Fiscal Year 2005	310
Other Relative Activities	314
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2005	320
Special Seminars	321
Survey of the Results of National Tests.....	332
Author Index	334
Subject Index	340

家庭用品に使用される化学物質による健康被害と安全対策

鹿庭正昭

Preventive Measures against Health Damage due to
Chemicals in Household Products

Masa-aki Kaniwa

Chemicals in household products have been paid much attention as main cause of health damage on consumers, such as allergic contact dermatitis. Preventive measures against health damage due to chemicals in fabric, plastic and rubber products for household uses, are reviewed, focusing on 1) regulation and voluntary control by manufacturers, 2) incidence of health damage from household products, 3) causative product-chemical investigation, 4) case studies on skin damage and respiratory tract damage.

Keywords: household product, health damage, preventive measure, causative product-chemical investigation

1. 家庭用品に使用される化学物質による健康被害

日常生活の中で使用される家庭用品に接触することによって発生する、中毒事故、刺激性接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎等のアレルギー疾患等の健康被害の原因究明の取り組みを通じて、様々な化学物質が原因あるいは増悪因子となっていたことが明らかになっている。暴露ルートとしては、皮膚ルート、呼吸器ルート、経口ルートが挙げられる。(表1)

日常生活の中では、外的な体表面である「皮膚」が健康被害の暴露ルートとなる頻度は高い。健康被害としては皮膚炎の事例報告が多く、刺激性、アレルギー性のものに分類される。たとえば、洗剤等として広く使用される界面活性剤、クリーニング溶剤等による刺激性接触皮膚炎とともに、ゴム製品中の老化防止剤・加硫促進剤・接着剤成分、繊維製品・プラスチック製品中のホルムアルデヒド・着色剤・紫外線吸収剤・抗菌剤等によるアレルギー性接触皮膚炎(ACD)が挙げられている。

内的な表面ともいえる「呼吸器」も、ヒトが日常生活の中で化学物質と接触する主要ルートである。ヒトは呼吸することによって1日15~20 m³の空気を体内に取り込んでいる。したがって、空気中に含まれる化学物質によって鼻、のど、気管支、肺等の呼吸器系に健康被害を生じることがある。

経口ルートによる健康被害としては、中毒事故が誤食

や誤飲によって発生している。

以下に、「平成16年度家庭用品に係る健康被害病院モニター報告」、厚生労働科学研究「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」(平成14~16年度:家庭用ゴム製品、家庭用繊維製品、身の回り品に起因するACD等の慢性的な健康被害に関する原因究明およ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分担研究)、「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」(平成15~17年度)、及び各種の家庭用品による健康被害、特に皮膚障害(ACD等)

表1. 家庭用品による健康被害事例

原因製品	原因化学物質	曝露経路	備考(症状)
[中毒事故(急性毒性)]			
塩素系洗剤	塩素, 塩酸	経口	誤飲
金属製アクセサリー	鉛	経口	誤飲 *
[刺激性接触皮膚炎]			
洗剤/衣類	界面活性剤	皮膚	
衣類	クリーニング溶剤	皮膚	化学熱傷
[アレルギー性接触皮膚炎]			
金属製品	ニッケル/金	皮膚	
衣類	染料/ホルムアルデヒド	皮膚	
ゴム製品	老化防止剤/加硫促進剤/接着剤	皮膚	
プラスチック製品	着色剤/紫外線吸収剤/抗菌剤	皮膚	
[中毒事故(急性吸入毒性)]			
塩素系洗剤	塩素, 塩化水素	呼吸器	
防水スプレー	溶剤/噴射剤	呼吸器	神経系障害
	撥水剤	呼吸器	肺障害

* 2006年、米国において男児が誤飲により鉛中毒症状を呈し、致死した事例が発生した。

*To whom correspondence should be addressed:

Masa-aki Kaniwa; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501,
Japan; Phone: +81-3-3700-9243; Fax: 03-3707-6950;
E-mail: kaniwa@nihs.go.jp

に関する事例研究の成果等を参照しながら、家庭用品に使用される化学物質による健康被害の発生実態、健康被害に対する安全対策の現状、原因製品と原因化学物質の関連性を明らかにする等の原因究明の取り組み等についてまとめる¹⁻²⁴⁾。

なお、日常生活の中で使用され、健康被害の原因として挙げられた家庭用品以外の製品についてもあわせて検討対象とすることとした。また、室内空気汚染化学物質による健康影響については、安藤による報告(国立衛研報, No.120, 6~38 (2002))において詳述されているので参照されたい²⁵⁾。

2. 家庭用品における安全対策

2.1 法規制

家庭用品による皮膚障害が社会的に取り上げられるようになったのをきっかけに、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」(家庭用品規制法)が1974年10月に施行された。家庭用品規制法に基づく安全対策に資するために、主に家庭用品に使用される繊維加工剤等について、皮膚感作性、皮膚刺激性、細胞毒性等、ヒトの皮膚への直接的な影響を中心に安全性評価が実施されている。

なお、家庭用品規制法では、新たな皮膚アレルギー患者を発生させないために、「24ヶ月未満の乳幼児用品における化学物質による加工」に特に注目している。すなわち、ホルムアルデヒドの規制基準値として、大人用品では75 ppm、乳幼児用品では検出しないことと、乳幼児用品に対してより厳しい基準値を設定している。

また、家庭用品規制法の「有害物質」とは、主として一般消費者が生活の中で使用する製品(家庭用品)に含まれ、ヒトに対して健康被害を生じるおそれのある物質をいい、薬事法、食品衛生法、毒物及び劇物取締法等により既に規制を受けている製品は除外されている。

現在、家庭用品規制法に基づいて、家庭用品に使用される化学物質について、変異原性試験(微生物突然変異試験、染色体異常試験)、亜急性毒性試験(28日反復経口投与による)、皮膚感作性試験、細胞毒性試験、生殖・発生毒性試験が基本的な毒性項目として実施され、場合によって、吸入毒性試験が追加・実施されている。家庭用品に使用される化学物質について、これまでに120余種の化学物質が検討されている。家庭用品規制法では、ホルムアルデヒド、有機水銀化合物、有機錫化合物のトリブチル錫化合物及びトリフェニル錫化合物、最近では木材防腐剤クレオソート油に含まれるベンゾ(a)ピレン、ベンゾ(a)アンスラセン、ジベンゾ(a)アンスラセン等、20種の化学物質が規制対象物質として製造及び使用に関して規制されている(表2)¹⁾。

一方、1970年代、ポリ塩化ビフェニル(PCB)が社

表2 家庭用品規制法における規制対象物質

有害物質	用途	対象家庭用品
ホルムアルデヒド	樹脂加工剤	繊維製品(下着、靴下、布おしめ、手袋等)
ディルドリン	防虫加工剤	繊維製品(下着、靴下、布おしめ、手袋等)
DTTB *1	防虫加工剤	繊維製品(下着、靴下、布おしめ、手袋等)
有機水銀化合物	防霉防カビ剤	繊維製品(下着、靴下、布おしめ、手袋等)
トリフェニル錫化合物	防霉防カビ剤	家庭用接着剤、家庭用とじ、家庭用ワックス、
トリブチル錫化合物	防霉防カビ剤	くつ裏及びくつクリーム
APO *2	防炎加工剤	繊維製品(カーテン、床敷物、寝具等)
TDBPP *3	防炎加工剤	繊維製品(カーテン、床敷物、寝具等)
BDBPP化合物 *4	防炎加工剤	繊維製品(カーテン、床敷物、寝具等)
塩化ビニル	噴射剤	家庭用エアゾル製品
メタノール	溶剤	家庭用エアゾル製品
テトラクロロエチレン	溶剤	家庭用エアゾル製品、家庭用洗浄剤
トリクロロエチレン	溶剤	家庭用エアゾル製品、家庭用洗浄剤
塩化水素	洗浄剤	住宅用洗浄剤(液状)
硫酸	洗浄剤	住宅用洗浄剤(液状)
水酸化ナトリウム	洗浄剤	家庭用洗浄剤(液状)
水酸化カルウム	洗浄剤	家庭用洗浄剤(液状)
ジベンゾ(a, h)アントラセン	木材防腐・防虫剤	クレオソート油を含有する家庭用木材防腐剤及び
ベンゾ(a)アントラセン	木材防腐・防虫剤	木材防腐剤、クレオソート油及びその混合物で
ベンゾ(a)ピレン	木材防腐・防虫剤	処理された防腐木材及び防虫木材

*1 4,6-ジクロロ-7-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール

*2 トリス(1-アジリジニル)ホルフィンオキシド

*3 トリス(2,3-ジプロポピル)ホスフェイト

*4 ビス(2,3-ジプロポピル)ホスフェイト化合物

会問題化されたことをきっかけに、「化学物質の審査及び製造等の規則に関する法律」(化審法)が1974年に施行され、1986年、及び2003年に改正された。最新の化審法では、人への健康影響とともに、動植物への影響にも注目しながら、すべての新規化学物質、難分解性の化学物質について、第一種・第二種特定化学物質、第一種・第二種・第三種監視化学物質として登録されたものを製造、輸入の規制対象としている。

さらに、製造物責任法(PL法、1995年7月施行)により、製品の欠陥によって消費者が被った物的・人的被害に対してメーカーは補償する責任を負うことが義務づけられている。また、第三者認証も含めた国際基準のISO 9001 (ISO 9002)に沿って、安全性を含めた品質管理をしているメーカーが日本においても増えてきている。

また、「特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出移動量届出制度、化学物質管理促進法)」(PRTR法、2001年1月施行)により、どのような有害化学物質が、工場等の発生源から、どのくらいの量が環境(水系、大気)中に排出されたか、廃棄物として運び出されたかが把握・集計・公表されている。

2.2 業界によるガイドライン

家庭用品については、家庭用品規制法による規制と並行しながら、ウェットワイパー類、家庭用カビ取り剤、家庭用カビ防止剤、家庭用不快害虫用殺虫剤、家庭用洗浄剤、家庭用シミ抜き剤、一般消費者用芳香・消臭・脱

臭剤、コンタクトレンズ用洗浄剤・保存剤・洗浄保存剤等の業界において、自主基準に沿った安全対策が実施されてきた。

家庭用品の安全確保のための基本的な考え方として「家庭用品の総合リスク管理の考え方」(1997年)が確立された。さらに、「安全確保マニュアル作成の手引き」として、個々の家庭用品を対象に、健康被害の発生状況、健康被害の原因解明の取り組み、新たな健康被害発生の可能性等についても網羅した、自主基準作成の際の手引きが発行されることとなった。この手引きは、製品の使用実態に見合った適切な安全性評価を実施し、新たな自主基準の整備に向けた取り組みが進められるように企画されるものである。これまでに、防水スプレー(1998年)、芳香・消臭・脱臭・防臭剤(2000年)、家庭用カビ取り・防カビ剤(2002年)、不快害虫用殺虫剤(2005年)について手引きが作成されている¹⁾。

抗菌製品については、「生活関連新機能加工製品懇談会報告書(抗菌加工製品)」(抗菌製品ガイドライン、1998年12月)に沿って、繊維製品については繊維評価技術協議会(SEK)(SEKマーク:1983年に繊維製品衛生加工協議会として発足、1997年に繊維製品新機能評価協議会に改称、2002年に組織統合により現在の呼称となる)、プラスチック製品等については抗菌製品技術協議会(SIAA)(SIAAマーク:1998年に銀等無機抗菌剤研究会を母体として発足)により自主基準が設けられている。

すなわち、抗菌剤の種類について、大分類(無機系、有機系、天然有機系)、中分類(無機系/銀系、有機系/第四アンモニウム塩、天然有機系/ヒバ油等)及び細分類(具体的な化学名)の3段階で抗菌製品に表示することが求められている。また、消費者代表が参加した委員会、SEK・SIAAのホームページ等を通じて、抗菌製品の抗菌効果、安全性、使用方法・取扱い注意等について、業界と消費者の情報交流が進められている^{15,17)}。

2.3 家庭用品の安全性評価

2.3.1 毒性(ハザード)評価

法規制、業界によるガイドラインに基づいて化学物質の安全性を確認するために、急性・亜急性・慢性経口毒性試験、変異原性試験、発ガン性試験、生殖・発生毒性試験、皮膚刺激性・皮膚感作性試験、細胞毒性試験、吸入毒性試験等が、経済協力開発機構(OECD)による毒性試験ガイドライン等に従って実施されている。

家庭用品の安全性評価における基本的な取り組みのひながたとして、「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」(医療用具ガイドライン、1995年版)が活用されてきた。このガイドラインは、ISO 10993に整合させて整備されたもので、生物学的な

安全性評価について最新の内容を盛り込んだものである。その後、「医療用具の生物学的安全性評価の基本的考え方」(2003年)として改訂され、「医療機器の生物学的安全性評価のための試験法について」に具体的な試験法の内容がまとめられている^{18,19)}。

そのなかで、医療用具のうち、家庭用品と使用状況が近い手術用手袋の場合、皮膚接触が24時間以下の製品として、皮膚刺激性、皮膚感作性、細胞毒性が義務付けられている。さらに、損傷皮膚との接触が予想される場合には、変異原性(Amesテスト及び染色体異常試験)、亜急性経口毒性(28日反復投与)が追加されている。

抗菌製品の安全性評価について、SEKにより、抗菌防臭加工及び制菌加工された繊維製品では、急性経口毒性、変異原性(微生物突然変異試験:Amesテスト)、48時間閉塞パッチ法及びレプリカ法による皮膚刺激性のデータが基本的に要求されている。制菌加工製品(一般用、医療用いづれも)では、変異原性(Amesテスト及び染色体異常試験)、皮膚感作性が追加されている。

一方、SIAAにより、抗菌加工されたプラスチック製品等では、メーカーによる抗菌製品の自主管理、安全性情報の公開とともに、ガイドラインに沿った抗菌製品の証明としての「SIAAマーク」、抗菌剤の種類・加工方法・加工部位を表示することが義務付けられている。毒性項目としては、急性経口毒性、変異原性、皮膚刺激性、皮膚感作性のデータが基本的に要求されている¹⁶⁾。

2.3.2 リスク評価

家庭用品に使用される化学物質の暴露ルートは主に皮膚と呼吸器であり、皮膚障害及び呼吸器障害が注目すべき健康被害といえる。したがって、皮膚に直接接触する家庭用品の場合には、皮膚障害の目安としては皮膚刺激性・皮膚感作性、細胞毒性に関する試験データを特に検討しておく必要がある。また、家庭用品から加工剤がガス化する可能性がある場合には、呼吸器障害の目安として吸入毒性試験データを検討し、呼吸器を通じた取り込みの程度を把握しておく必要がある。また、乳幼児においては、誤飲、マウシング(口に入れて確かめる乳幼児特有の習慣)に伴う経口ルートによる暴露も考慮に入れなければならない。以上のように、暴露ルートを考慮に入れながら、毒性試験データを入手し、評価したうえで、家庭用品に使用する加工剤を選択していくことにより、家庭用品の安全確保を図ることが重要である。

すなわち、消費者が家庭用品を安全に使用できるかどうかを評価するためには、製品に使用されている化学物質が、どのような毒性(ハザード)を有しているかだけでなく、どのような暴露ルートで、どのくらいの量が体内に取り込まれる可能性があるか等、化学物質への暴露の実態に即したリスクの程度を明らかにする必要がある。

以下に、皮膚障害に関するリスク評価の標準的な手順を示す：①化学物質の毒性試験データをもとに、毒性の相対的な強度を確認する、②化学物質の加工濃度を確認する、③食品衛生法の溶出試験法に準拠して、溶出溶媒として20%エタノール等を使用して、製品を用いた溶出試験を行う、④どのくらいの量の化学物質が製品から脱離し、汗等によって皮膚へ移行していくかを予測する、⑤製品の用途、製品のサイズ、使用時間、使用頻度を考慮しながら、皮膚ルートにおけるヒトへの曝露量を予測し、化学物質への曝露に伴うリスクの大きさを算出する。

今後、皮膚障害に関するリスク評価の標準的な手順に沿って、抗菌製品等、各種の家庭用品について、市販製品・試作品を用いて溶出試験を実施し、皮膚障害に関するリスク評価を具体的に進めていく予定である。

2.4 製品情報の伝達手段

2.4.1 化学物質等安全データシート (MSDS)

MSDSは、1992年にリオデジャネイロで開催された地球サミットのアジェンダ21に沿って、国際的に認知されたものとして、当初厚生省、通産省からの告示によって日本に導入された。

MSDSについて、「改正労働安全衛生法」(2000年4月施行)、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質管理促進法)」(PRTR法：2001年1月施行)、「毒物及び劇物取締法」(2001年施行)の3つの法律において、法的な規定が日本で初めて設けられた。とともに、ISO 11014 (1994年)に沿った形でJIS Z7250 (2000年)が制定され、化学物質の有害性等の情報源および情報伝達的手段として、MSDSの重要性が増してきている²⁰⁻²²⁾。

2.4.2 製品表示

消費者が、製品によって、どのような健康被害が発生する可能性があるかを理解し、健康被害を未然に防止できるようにするには、メーカーにおいて以下のような取り組みが求められている：①自社製品および同種製品について、過去の健康被害事例を文献検索等により調査する、②自社製品について、用途に応じて必要な毒性試験データを作成あるいは入手する、③毒性試験データ等をもとに、有害性情報を具体的に記載する等、MSDSの内容を充実させる、④MSDSをもとに、使用上の注意、警告表示、応急処置、成分表示等、製品表示の内容をわかりやすく、具体的に記載する²³⁻²⁴⁾。

2.4.3 事例(1)：抗菌製品

抗菌製品では、他の家庭用品に比較すれば、加工方法や加工剤の名称が具体的に記載されている製品が多い。それでも、国民生活センターによる調査(1994年)、大

阪府公衆衛生研究所が1991～1999年度に実施した店頭調査によると、加工方法名や加工剤名が具体的に記載され、使用されている抗菌剤について推定できたのは半数程度であった。なかでも、有機系抗菌剤は、無機系抗菌剤に比べて、健康被害の原因となる可能性が高く、消費者への注意表示が必要であるが、成分名が具体的に表示されていない場合が多い。

抗菌製品ガイドラインの公表後、2000年に入って、抗菌剤の種類について大分類、中分類の名称が表示されたトイレ用品、靴下等も出回ってきており、今後、表示内容がより具体的に記載された製品が増えてくることが期待される。

2.4.4 事例(2)：ゴム製品

家庭用、医療用、工業用ゴム手袋について、1995年以降に、東京都内で購入したもの、及びゴム手袋メーカーより提供されたものについて、製品表示の内容を比較・検討した。また、ゴム製品、ゴム添加剤(加硫促進剤、老化防止剤等)のMSDSについては、ゴム添加剤メーカー及びゴム手袋メーカーに問い合わせし、化成品工業協会による標準版、ゴム添加剤メーカーによる汎用版を入手し、有害性情報、緊急時の対処法等の記載内容を比較・検討した。

ゴム添加剤のMSDSについては、製造物責任法(PL法)が施行された1995年以降、化成品工業協会の指針に沿って、単一成分、混合成分いずれの場合も、毒性試験データだけでなく、ヒトにおいてACDの原因となりうることにしても有害性情報として記載されてきた。他の家庭用化学製品の配合剤に比べて、ゴム添加剤のMSDSは充実した内容であった。

一方、ゴム製品では、異なる材質では異なるゴム添加剤が使用される場合が多いため、ゴム製品の安全性評価を行う上で、ゴム製品にどのようなゴム添加剤が使用されているかは重要な製品情報である。しかし、ゴム製品のMSDSは、ほとんど作成されていない現状を確認した。

ACDの発生防止対策として、家庭用、医療用、工業用ゴム手袋いずれにおいても、「使用上の注意」として、「体質によっては、かゆみ・かぶれ・発疹等を起こすことがあります。異常を感じたら、使用を止めてください」という常套句が記載されているばかりで、ACDの原因究明の成果、MSDSの記載内容が製品表示に十分に生かされていなかった。すなわち、ACDの原因となりうるゴム添加剤の成分表示、症状、緊急の対処法等が具体的に記載されていない等、効果的な防止対策が実施されていなかった。

ラテックスアレルギーの防止対策については、医療用の手術用・検査用ゴム手袋では、厚生労働省による指示

に基づいて、「天然ゴムが含有されている」ことが明示されているとともに、ラテックスアレルギーに関する症状、緊急の対処法等が「使用上の注意」として記載されていた。それに対して、家庭用及び工業用ゴム手袋では、記載されていない場合がほとんどであった。

3. 家庭用品による健康被害の発生実態

3.1 家庭用品に係る健康被害病院モニター報告制度

家庭用品による健康被害の防止を目指して、昭和54年5月より、「家庭用品に係る健康被害病院モニター報告制度」が継続して実施されてきた。すなわち、モニター病院の皮膚科、小児科、及び日本中毒情報センターの協力のもと、身の回り品、家庭用化学製品等による皮膚障害、小児における誤飲事故、エアゾール製品等による吸入事故について健康被害情報の収集が実施されてきた。集計結果は年度ごとに報告書としてまとめられ、公開されている¹⁾。

最新版としては、2005年12月、平成16年度の集計結果が公表されている。皮膚障害については、洗剤、装飾品、ゴム・プラスチック手袋、衣類、時計等が例年通り主要な原因製品として挙げられていた。小児における誤飲事故に関しては、たばこ・医薬品が原因となった事例が例年通り多かったが、携帯ストラップ等の誤飲事故が使用頻度の増加を反映して増えてきている。吸入事故に関しては、例年通り、エアゾール製品による事故が多かった。

3.2 消費者アンケート調査

3.2.1 調査方法

厚生労働科学研究「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」における分担研究として、家庭用品によるACD等の慢性的な健康被害を対象として調査研究を実施した。すなわち、家庭用ゴム製品（手袋等）、家庭用繊維製品（衣類等）、身の回り品（めがね部品等）を調査対象として、①どのような家庭用品によって、どのような健康被害を受け、どのような症状を示したことがあるか、②家庭用品の製品情報、特に健康被害の発生防止のための情報として、製品表示（成分表示、使用上の注意等）、化学物質等安全データシート（MSDS）がどこまで理解され、活用されたかについて、消費者アンケート調査を実施した。なお、健康被害の発生実態については、アンケート回答者の自己申告を集計することとし、医師等専門家の確認については問わなかった²⁾。

アンケート調査は、消費生活アドバイザー・コンサルタント協会（「NACS」、東京）、アトピッ子・地球の子ネットワーク（「アトピッ子」、東京）、子どもの健康と環境を守る会（「子ども」、北海道江別市）の3つのグル

ープの会員を対象に実施された。グループの特徴としては、「NACS」は、消費生活アドバイザー・コンサルタントの資格を有する会員から構成される消費者団体の1つである。「アトピッ子」は、アトピー患者の支援グループで、アトピーに関連するセミナー・勉強会の開催、電話相談等を実施している。「子ども」は、シックスクール症候群、化学物質過敏症を有する子ども、父母等から構成されるグループである。

3.2.2 調査(1)：家庭用ゴム製品

アンケート調査の回収数／配布数（回収率）は、「NACS」では315／500（63.0%）、「アトピッ子」では136／300（45.3%）、「子ども」では105／105（100%）であった。

健康被害の発生状況について、「NACS」では、皮膚障害（ACD等）34件（有症率、約10%）のみで、手袋が主な原因製品に挙げられた。「アトピッ子」では、皮膚障害27件（有症率、約20%）で、手袋が主な原因製品に挙げられた。いずれも、原因究明はほとんど実施されていなかった。それに対して、「子ども」では、皮膚障害（30件）だけでなく、呼吸器障害（8件）、化学物質過敏症（22件）も発生しており、有症率は50%を超えていた。主な原因製品としては、皮膚障害ではゴム手袋（16件）、ゴムはきもの（長靴等、6件）、呼吸器障害ではゴムはきもの（長靴・スニーカー、4件）、ゴム風船（2件）、化学物質過敏症（22件）ではゴムはきもの（長靴・スニーカー、12件）、ゴムホース（2件）、ゴムマット（3件）等が挙げられた。

3.2.3 調査(2)：家庭用繊維製品

アンケート調査の回収数／配布数（回収率）は、「NACS」では339／500（67.8%）、「アトピッ子」では119／300（39.7%）、「子ども」では101／101（100%）であった。

健康被害の発生状況について、「NACS」では、被害件数52件、有症率15.3%であった。皮膚障害（ACD等）が52件と高頻度で発生しており、衣類（下着・ワイシャツ、スーツ・セーター、靴下・ストッキング等）が主な原因製品に挙げられた。「アトピッ子」では、被害件数31件、有症率26.1%であった。皮膚障害が28件と主で、衣類が主な原因製品に挙げられた。それに対して、「子ども」では、被害件数56件、有症率55.4%と高頻度で発生していた。皮膚障害49件だけでなく、呼吸器障害7件、化学物質過敏症21件も発生していた。いずれの場合も衣類が主な原因製品に挙げられた。

3.2.4 調査(3)：身の回り品

アンケート調査の回収数／配布数（回収率）は、

「NACS」では 354 / 500 (70.8%), 「アトピッ子」では 145 / 300 (48.3%), 「子ども」では 102 / 102 (100%) であった。

健康被害の発生状況について、「NACS」では、被害件数110件、有症率31.1%であった。皮膚障害 (ACD等) が102件と高頻度で発生しており、めがね部品 (24件)、時計 (51件)、装身具 (79件) が主な原因製品に挙げられた。「アトピッ子」では、被害件数46件、有症率31.5%であった。皮膚障害が45件と主で、化学物質過敏症10件も発生していた。めがね部品 (15件)、時計 (17件)、装身具 (26件) が主な原因製品に挙げられた。また、「子ども」では、被害件数60件、有症率58.8%と高頻度で発生していた。皮膚障害55件が主で、化学物質過敏症10件も発生していた。めがね部品 (23件)、時計 (19件)、装身具 (51件) が主な原因製品に挙げられた。

3.2.5 調査結果のまとめ

家庭用ゴム製品 (手袋等)、家庭用繊維製品 (衣類等)、身の回り品 (めがね用品、時計、装身具等) いずれも、健康被害として、皮膚障害の発生件数が多かった。ほとんどの場合、健康被害の原因はわからないままであった。また、製品表示、製品に使用された添加剤等のMSDSが健康被害防止のための情報手段として有効に活用されていなかった。

製品表示については、アンケート調査対象の3つのグループいずれにおいても、使用上の注意、緊急時の対処法、成分表示等について関心が高く、消費者にとって、「理解しやすい (わかりやすい)」、「具体的な」内容であることが最も重要であると指摘されていた。一方、MSDSについては、いずれのグループにおいても、「知らない」、「見たことがない」という回答がほとんどであった。MSDSが消費者の目に触れることが少ないことが確認できた。

4. 家庭用品による健康被害の原因究明: ACD

4.1 健康被害の原因究明の手順

衣類、ソファ・椅子、カーペット・畳等の家庭用品では、日常生活の中で直接皮膚に接触する機会が多いため、その中に含まれている化学物質によって、いわゆる化学やけど等の刺激性皮膚炎だけでなく、遅延型 (IV型) アレルギーであるACD、即時型 (I型) アレルギーである接触じんましん等の皮膚アレルギーが発生する可能性がある。その場合に、原因化学物質 (接触アレルゲン) をはっきりさせ、的確な治療や予防策をとっていかないと、皮膚炎の再発を繰り返していくうちに、多種類の接触アレルゲンに反応するようになってしまう可能性がある。

家庭用品では、使用される化学物質 (加工剤) が製品の用途や材質によって変更されている場合が多い上に、

加工剤等の成分についてほとんど製品表示されていない。したがって、家庭用品によるACDの原因製品と原因化学物質の関連性を明らかにしていくためには、家庭用品中の加工剤の使用実態を踏まえながら、家庭用品によるACD事例の原因化学物質の究明を進めていく必要がある (表3)⁴⁻¹⁰⁾。

4.2 情報収集

ACDの原因究明の第一ステップとして、患者、メーカー、文献等から、できるだけ多くの事前情報を入手することが非常に重要である。この事前情報をもとに、引き続き行う原因究明のための取り組みをより効率的で、的確なものにすることができる。

まず、患者の問診を通じて、①症状:種類・強さ、②発症部位、③原因製品:商品名、製造・販売・輸入メーカー名、④製品表示 (材質、配合成分、使用上の注意等) をはっきりさせる。とともに、原因製品を患者から提供してもらい確保することも重要である。

と同時に、原因製品についてメーカーへ問い合わせし、原因製品、原因製品に使用されている化学物質 (加工剤) についての情報を収集する。すなわち、①商品パンフレット、技術資料、②化学物質等安全データシート (MSDS): 配合成分の毒性情報、より詳細な毒性試験データ、資料等、③製造フローシート: 製造工程、加工手順、配合成分表等の提供を受ける。

また、化学物質による健康被害について原因究明を進めるうえで、過去の事例報告の調査は必須であり、貴重な情報源である。インターネット上のオンラインデータベース、ホームページ、出版物等を用いて文献検索を行い、同種の原因製品による過去の皮膚障害事例の発生状

表3 アレルギー性接触皮膚炎の原因究明のためのシステム

患者	症状、発症部位などの説明 原因製品の情報 (商品名、メーカー名、表示内容) 原因製品の確保
製造・加工・輸入・販売メーカー	製品、加工法、加工剤に関する情報 製造フローシート (製造工程で用いられた加工法、加工剤について) 安全性データシート (加工剤の物理・化学的性質、毒性データ)
皮膚科医	患者の問診 (症状、発症部位、原因製品の確認) パッチテスト (患者のアレルギー状態を知る) 原因製品、原因化学物質の特定 (既知アレルゲンのみ)
毒性学者	感作動物を用いたアレルゲン検索 原因製品中の既知アレルゲン、未知アレルゲンの確認
分析化学者	原因製品の抽出、分離、定性・定量分析 原因製品に含まれる化学物質の確認 (加工剤、不純物、分解生成物、反応生成物など)

況、原因製品と原因化学物質の関連性等について情報収集を行う。

なお、化学物質の安全性全般については、国立医薬品食品衛生研究所のホームページが多方面とリンクする等、情報量が多い。皮膚障害に関しては、日本接触皮膚炎学会のホームページ、刊行物が詳しい。また、製品評価技術基盤機構のホームページは繊維製品による皮膚障害について詳しい。

4.3 患者でのパッチテスト：既知アレルゲンの検索

患者でのパッチテストによって、ACDの発生を確認できるとともに、患者のアレルギー状態（どのような接触アレルゲンに感作され、その感作レベルがどのくらいか）を知ることができる。すなわち、ゴム・プラスチック製品、繊維製品、金属製品、化粧品等によるACDの原因化学物質（IV型アレルゲン）の検索のために有用である。

患者でのパッチテスト用サンプルとして、市販のアレルゲンシリーズ、日本接触皮膚炎学会配布の標準アレルゲンシリーズ等の既知アレルゲンが一般的に用いられる。とともに、原因製品、原因製品に含まれていた染料、ゴム添加剤の老化防止剤・加硫促進剤、抗菌剤等の加工剤についても検討される。通常、サンプルをそのまま（as is）、あるいは白色ワセリン等に混和したもの、水溶液にしたものを患者の背中に48時間クロードパッチし、パッチ後48、72時間での皮膚反応を国際接触皮膚炎学会（ICDRG）基準に従って観察する。

4.4 感作モルモット等での皮膚テスト：未知アレルゲンの検索

ACDの原因として、既知アレルゲンだけでなく、新しく開発・使用されるようになった加工剤、加工剤中の不純物、熱や酸化による分解生成物、加工剤間での反応生成物等の未知物質がアレルゲンとなる可能性もある。未知アレルゲンの確認のためには、原因製品の抽出物中に、どのような接触アレルゲンが存在しているかを明らかにする必要がある。すなわち、モルモットマキシミゼーション法（GPMT法）等により原因製品の抽出物で感作させたモルモット等を用いることによって、抽出物中の既知アレルゲンだけでなく、未知アレルゲンについても検索することができる。

4.5 化学分析

<抽出> ACDの原因究明において、化学分析の第一段階である抽出を行う場合に重要なことは、原因製品中の原因化学物質を熱、酸化等によって変化させずに抽出することである。そのために、通常、熱をかけない抽出法（室温下振とう抽出法、超音波抽出法等）が用い

れる。最新の方法として、超臨界流体抽出（SFE）も用いられるようになってきている。なお、繊維製品の場合は例外的に、抽出効率を上げるために加熱還流法を用いるのが通常である。

<分離> 原因製品には種々の加工剤が併用されており、抽出物は多成分混合物となる。そのため、分析対象を効率良く定性・定量分析するために、抽出物を分画・分取して、共存物質の妨害をできるだけ少なくする。そうした前処理（クリーンアップ）法として、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー（TLC）、固相抽出法、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）等が用いられる。

<定性・定量> 抽出物（分画）中の原因化学物質の定性・定量法として、熱に不安定な場合にはTLC、HPLC（紫外線吸収検出器、フォトダイオードアレイ検出器、電気化学検出器等）、SFC等、一方熱に比較的安全な場合にはガスクロマトグラフィー（GC）（水素炎イオン化検出器、電気捕獲型検出器、炎光検出器等）等が用いられる。定性確認法として、紫外線分光光度法（UV）、赤外線分光光度法（IR）、核磁気共鳴スペクトロメトリー（NMR）等とともに、GC-マスマスペクトロメトリー（GC-MS）、LC-MSもよく用いられている。

4.6 原因製品—化学物質の関連性の確認

上記のように、文献検索、患者の問診、メーカーへの問い合わせ等による情報収集、患者でのパッチテスト、感作モルモット等での皮膚テスト、原因製品の化学分析等、異なる専門分野間での取り組みを通じて得られた結果を総合して、ACDにおける原因製品、原因化学物質を確認し、原因製品-化学物質の関連性を明らかにする。

5. 家庭用品による健康被害(1)：皮膚障害

5.1 皮膚障害の種類

家庭用品では、衣類、手袋、靴、アクセサリ、時計バンド等の身の回り品、椅子・ソファ、カーペット・畳、寝具等では、使用時に直接皮膚に接触する可能性が高い。したがって、それらの家庭用品による健康被害としては、皮膚障害が発生しやすい。皮膚は、外的な刺激因子、たとえば熱、紫外線等の光、細菌・かび、化学物質等による有害作用が体内に及ばないように防御している最前線である。皮膚の表皮（角質層）がバリア機能において重要な役割を果たしている。逆に、刺激因子と頻繁に接触することによって表皮のバリア性が破壊され、皮膚障害を生じてしまう可能性も高いといえる。

皮膚障害を分類すると、刺激性皮膚炎とアレルギー性皮膚炎に大別される。

刺激性皮膚炎は、こすれ、圧迫等の物理的刺激、酸やアルカリ等による化学的刺激によって生じる直接的な皮

膚への障害である。一方、アレルギー性皮膚炎は、体内に取り込まれた化学物質が免疫系によってアレルゲンとして認識されて引き起こされるもので、主に遅延型(Ⅳ型)、即時型(Ⅰ型)の2種のタイプが引き起こされる。

遅延型アレルギーでは、抗原抗体反応においてリンパ液中のTリンパ球がアレルギー成立(いわゆる感作)の中心的な役割を果たし、抗原との接触後数日から1週間にかけて、かゆみを伴った紅斑、丘疹、水疱等の皮膚症状が現われる。代表例がACDである。

一方、即時型アレルギーでは、血液中の免疫グロブリンImmunoglobulin(Ig)、特にIgEが関わり、抗原との接触後数十分から数時間で、接触じんましん等の皮膚症状だけでなく、喘息様症状やアナフィラキシーショック等も引き起こし、死に至る場合もある。代表例はアトピー、食物アレルギー、ラテックスアレルギーである。

5.2 刺激性皮膚炎

刺激性皮膚炎は、アレルギー性皮膚炎よりも日常生活の中で発生する機会は多い。「家庭用品に係る健康被害病院モニター報告制度」(皮膚科)では、洗剤による手荒れ、いわゆる主婦湿疹が例年上位に入っている。また、家庭用洗浄剤においても、配合成分の塩酸や水酸化ナトリウム等による刺激性皮膚炎が発生しやすい。洗剤、酸・アルカリ、溶剤いずれにおいても皮膚に付着したら、そのままにしないで、できるだけ早く水でよく洗い流すことが必要である。特に、高濃度のアルカリは酸のような痛みもなく、皮膚の腐食を引き起こしてしまう危険性があるので、要注意である。

また、ドライクリーニング後の衣類をすぐに着て出かけ、衣類が直接接触していた首や手首等に化学熱傷(やけど)を生じるという事故が相変わらず報告されている。最近ドライクリーニング用溶剤としてデカン(炭素数10)が主成分である石油系溶剤が主に使用されている。石油系溶剤は揮発しにくく、ガス抜きしにくいいため、冬物のコート等厚手の繊維製品や皮革製品(天然、合成とも)では特に要注意である。したがって、ドライクリーニング後の衣類は、袋から出して溶剤を十分にとばしてから着るようにしたほうがよい。

皮膚は刺激を繰り返し受けることで、皮脂や水分が失われてかさかさし、傷つきやすくなる。さらに、かゆみが強いと引っ掻くことで皮膚の表皮はさらに傷つけられてしまう。その結果、皮膚のバリア機能が破壊され、アレルゲンが体内に容易に入り込み、アレルギー等を引き起こしやすくなる。したがって、刺激性皮膚炎だからと軽く考えず、皮膚症状にあわせて専門医による適切な手当を受け、ワセリン等によるスキンケアをきちんと行い、表皮(角質層)のバリア機能を正常に保つように心がけることが、皮膚障害を予防するための第一歩である。

5.3 遅延型(Ⅳ型)アレルギー：アレルギー性接触皮膚炎(ACD)

5.3.1 原因化学物質(1)：金属

ニッケルは世界的に最もパッチテスト陽性頻度が高い金属アレルゲンである。厚生労働省による「家庭用品に係る健康被害病院モニター報告制度」(皮膚科)の報告でも、例年、ニッケルを含む装身具によるACDが上位に入っている。ステンレス製の時計バンドや眼鏡フレーム、金メッキの装身具、ピアス等が原因製品である。歯科金属のニッケル・クロム合金、食品中の金属成分が原因となった例も報告されている¹⁾。

なお、患者用代替品として、チタン合金製の時計バンド、金製の装身具やピアスが出回っている。ただし、金は感作されにくいものの、アレルギーが成立すると、症状は極めて強い。最近、金アレルギーが増えてきており、金製品だからと安心できない。少しでも異常を感じたら、皮膚科医できちんとした手当を受けることが大切である。

5.3.2 原因化学物質(2)：ホルムアルデヒド

ホルムアルデヒド(HCHO)は繊維製品における代表的なⅣ型アレルゲンである。HCHOは、家庭用品規制法による第一号の規制物質で、大人用下着類では75 ppm以下、乳幼児用品では不検出と規定されている。現在では、20年余にわたる家庭用品規制法による規制の結果、国産品にはほとんど違反例は見当たらず、輸入品や外国からの土産品等による違反品が時折見受けられる程度になっている¹⁾。

ところが、繊維製品における新機能加工の一つとして登場してきた形態安定加工品(中衣、外衣)において、遊離HCHO量が75 ppmを越えるものが確認されている。特に、ワイシャツやブラウス等は商品分類上中衣であるため、家庭用品規制法の規制対象外となっているが、袖や衿部分は皮膚と直接接触しているし、最近ではワイシャツを素肌に直接着る人も多くなってきたことから、メーカーにおいては遊離HCHO量を低減化させるために努力するとともに、消費者においても買って来たものをそのまま着ることは避け、一度洗濯して、加工時に使用した油剤や酸性物質、遊離HCHO等を除いてから着るようになる等の自衛策を取るようになることが必要である(表4)。

5.3.3 原因化学物質(3)：染料・着色剤等

繊維製品における染料と同様に、プラスチック製品においては着色剤として、酸化チタン(白)、酸化鉄(ベンガラ、赤)、カーボンブラック(黒)等の無機系顔料だけでなく、有機系の染料や顔料が使用されている。

染料は、衣類等の繊維製品における代表的なⅣ型アレルゲンとして知られている。たとえば、綿ネル寝間着に

表4 繊維製品、プラスチック製品によるアレルギー事例

原因化学物質	アレルギー症状	用途	報告年	参考文献
<樹脂加工剤>				
ホルムアルデヒド	ACD	衣類		
<繊維製品：染料>				
黄色染料分解生成物 (塩素化ホスゲン化合物)	ACD	綿セーター	1989	25)
ナフトールAS	ACD	綿ネル寝間着	1986	26)
ナフトールAS-D	ACD	綿ネル寝間着	1995	27)
分散染料 ブルー 106, 124	ACD	ワンピース (アセテート)	1996	28)
<繊維製品：紫外線吸収剤>				
チヌビンP	ACD	Tシャツ (ポリウレタンテープ)	1991	29, 30)
<繊維製品：防ダニ加工剤>				
ジブチルセバケート	ACD	ふとん俵地 (綿)	2002	31)
<プラスチック製品：着色剤>				
分散染料 イエロー3	ACD	プラスチック製めがね (フレーム)	1994	8)
分散染料 オレンジ3				
分散染料 レッド17				
油性染料 オレンジ60	ACD	プラスチック製めがね (先セル)	1996-2000	8)
油性染料 レッド179	ACD	プラスチック製めがね (先セル)	1998	8)

ACD: アレルギー性接触皮膚炎

使用された捺染染料のナフトールAS, AS-Dによる事例, 綿セーターに使用された黄色染料を塩素系漂白剤で脱色した際に生成した塩素化ホスゲン化合物による事例, 最近ではブラウスによる事例(アゾ系分散染料のデイスパースブルー106, デイスパースブルー124に陽性反応を示した)等が報告されている²⁵⁻²⁸⁾。

また, 家庭用プラスチック製品に着色剤成分として使用された染料によるACDも発生している。たとえば, 眼鏡のプラスチック部品(フレーム, 先セル)によるACDにおいて, 着色剤成分のうち有機系染料, すなわちストッキング皮膚炎等の代表的アレルギーであるアゾ系分散染料のデイスパースイエロー3, デイスパースオレンジ3, デイスパースレッド17とともに, ペリノン系油性染料のソルベントオレンジ60, ソルベントレッド179が原因化学物質となっていたことが報告されており, 新規の染料アレルギーとして注目していく必要がある⁸⁾。

繊維製品, プラスチック製品いずれにおいても, 着色剤には色調を整えるために複数の無機系の顔料, 有機系の染料が混合して使用されることが多いが, その使用実態はほとんど明らかにされていない。また, 染料成分について, 化学構造等の情報はほとんど公開されていない。したがって, 原因製品中の染料成分の確認は容易ではない。そのため, 既知, 新規を問わず染料アレルギーについて化学構造, 皮膚感受性, 過去のACD事例等の情報をデータベース化していき, 染料アレルギーによるACDの原因究明を効率的に行い, かつACDの再発防止を図っていく必要がある。

その他, ポリウレタンエラストマー中の紫外線吸収剤(チヌビンP)による事例, 布団側地(綿布)に使用された防ダニ剤(ジブチルセバケート)による事例が報告されている(表4)²⁹⁻³¹⁾。

5.3.4 原因化学物質(4): 抗菌剤

抗菌剤をタイプ別にみると, 無機系抗菌剤は汗に溶けづらいことから, 皮膚障害の原因となる可能性は低い。しかし, 無機系抗菌剤のうち, 亜鉛, 銅についてはヒト・パッチテストでの陽性例が報告されており, 金属アレルギー患者は要注意である。なお, 銀, 酸化チタンによるACDの事例報告はこれまでのところ見当たらない。一方, 有機系抗菌剤については, 汗等によって加工製品から皮膚へ移行する可能性が高いため, 皮膚障害について注目していく必要がある。

抗菌製品あるいは抗菌剤による健康被害について文献検索を行った結果, 1996年までは, 病院内での接触あるいは職業的接触による事例がほとんどで, 一般消費者の使用に伴う事例は全く報告されていなかった。すなわち, 有機系抗菌剤のうち, 第四アンモニウム塩化合物, グリシン系化合物, ビグアナイド系化合物, フェノール系化合物では, それらを使用した病院関係者等において一次刺激性接触皮膚炎やACD等の皮膚障害が発生したと報告されていた³²⁻³⁹⁾。

一方, イソチアゾリノン系化合物を配合した外国製化粧品, 塗料, 接着剤等により, ACD等の皮膚障害が発生したことも報告されていた^{32,40-47)}。

1997年に, 従来塗料, 接着剤等に使用されてきた有機ヒ素系抗菌剤の10,10'-オキシビス(フェノキシアルシン)(OBPA)で加工されたビニールレザー製椅子によって, 直接接触した下腿部に刺激性皮膚炎とACDが混在した皮膚障害が学校内で集団発生した。また, ピリジン系抗菌剤の2,3,5,6-テトラクロロ(メチルスルホニル)ピリジン(TCMSP)で加工されたビニールレザー製椅子によっても, ほぼ同様のACD事例が発生した。OBPA, TCMSPいずれも, 従来塗料, 接着剤等といった直接皮膚に接触することが少ない用途に使用されていた時点では, 皮膚障害等を引き起こしたという報告は全くなかったという⁵²⁻⁵⁷⁾。

OBPAについて, MSDSには皮膚感受性データが全く記載されていなかった。そこで, OBPAの2%配合製剤について, GPMT法により検討したところ陰性であった。さらに, その製剤から単離したOBPAを用いてGPMT法により再検討したところ, 弱いながら皮膚感受性が確認できた。一方, TCMSPについて, MSDSには「皮膚感受性あり」と記載されていたが, TCMSPの皮膚感受性がどの程度の強さなのかは具体的に記載されていなかった。今回ACD事例が発生してしまった原因は, 椅子

の表地という皮膚と直接接触する可能性が高い用途に使用するに際して、OBPA, TCMSPPともに、抗菌剤の皮膚刺激性や皮膚感作性の再検討が十分行われなかったためと考えられた。

さらに、1998年に、アルデヒド系化合物の α -プロモシンナムアルデヒド (BCA) を含浸させた靴用の防カビシート (「くつのおいとり」, 接着シールつき) によるACD事例が発生した。ところが、1987年に、BCAを含浸させた防カビマットを湿気取り製品に添付していた作業者が工場内でACDを発生しており、BCAは皮膚感作性とともに、非常に強い変異原性を有していることが既に報告されていた。

BCAについて、メーカーが毒性試験データ、前述の湿気取り製品による事例報告等、過去の健康被害事例についてデータベース検索等により情報収集を行ってれば、今回の事例発生は未然に防止できたものといえる。特に、今回の事例については、製品の成分表示として「BCA」と明記されていたにもかかわらず、BCAの皮膚感作性に関する具体的な警告表示が全くない等、BCAによるACDの危険性をメーカーが理解できていなかったため、消費者にも情報伝達できなかったことによって発生したものと考えられた⁵⁰⁻⁵²⁾。

1998年12月に公開された抗菌製品ガイドラインに沿って、業界団体であるSEK, SIAAを中心に、①製品に抗菌剤の種類 (無機系, 有機系, 天然有機系) を表示する, ②安全性評価のために皮膚感作性試験を新たに実施する, ③消費者の声を取り入れるために消費者代表を加えた委員会を新たに設置する等が具体的に実施されている (表5)。

表5 抗菌製品によるアレルギー事例

原因化学物質	アレルギー症状	用途	報告年	参考文献
<四級アンモニウム塩系抗菌剤>				
塩化ベンザルコニウム	ACD	手指殺菌剤	1990	32)
塩化ベンゼトニウム	ACD	手指殺菌剤	1991	33)
<アミノ酸系抗菌剤>				
アルキルジアミノグリシン塩酸塩 (テゴ-51)	ACD	手指殺菌剤	1989	34)
<ピグアナイド系抗菌剤>				
グルコン酸クロルヘキシジン (ヒビテン)	ACD	手指殺菌剤	1986, 1991	35, 37)
アナフィラキシー		接触じんましん	1989	36)
アナフィラキシー		抗菌カチーテル	1997	38)
<フェノール系抗菌剤>				
2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル (イルガサンDP-300, トリクロサン)	ACD	手指殺菌剤	1980	39)

ACD: アレルギー性接触皮膚炎

表5 抗菌製品によるアレルギー事例 (続)

原因化学物質	アレルギー症状	用途	報告年	参考文献
<イソチアゾリノン系抗菌剤>				
5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリノン-3-オン (ケーソンCG)				
2-メチル-4-イソチアゾリノン-3-オン	ACD	殺菌防霉剤 (香粧品)	1987, 1989	40, 41)
			1990, 1991	32, 42)
			1992	43)
2-n-オクチル-4-イソチアゾリノン-3-オン (ケーソン893)	ACD	殺菌防霉剤 (塗料, 接着剤)	1992 (479)	44)
			1996 (517)	45)
			1996 (177)	46)
1,2-ベンズイソチアゾリノン-3-オン	ACD	殺菌防霉剤 (切削油, 塗料)	1990	47)
<四級アンモニウム塩系抗菌剤>				
四級アンモニウム塩	ACD	繊維用抗菌剤 (液剤) (洗濯時使用)	1996	49)
<アルデヒド系抗菌剤>				
α -プロモシンナムアルデヒド	ACD	湿気取り (防カビマット)	1987, 1989	50, 51)
	ACD	靴のおいとり (防カビシート)	1998	52)
<有機ヒ素系抗菌剤>				
10, 10'-オキシビス(フェノキシ)アルシリン	ACD	椅子 (PVC レザー製表地)	1997	52)
<ピリジン系抗菌剤>				
2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン	ACD	椅子 (PVC レザー製表地)	1998, 2005	53, 54)
	ACD	デスクマット (PVC)	2000, 2002	55, 56)
			2005	57)
<アニリド系抗菌剤>				
3,4,4'-トリクロロカルボニリド (トリクロカルボン)	ACD	白衣 (襟)	1999	48, 49)

ACD: アレルギー性接触皮膚炎

5.3.5 原因化学物質(5): ゴム添加剤

(1) 原因ゴム製品の材質の確認

患者でのパッチテスト, 化学分析を実施する前に, 原因製品の材質が天然ゴム, 合成ゴム (ニトリルゴム, クロロプレンゴム等), プラスチック (ポリ塩化ビニル, ポリエチレン等) のいずれかを確認しておくことが重要である。そうすることで, 検討対象をしばりこむことができ, ACDの原因究明を効率よく, かつ的確に進めることができる。原因製品の材質を確認するために, 簡便法としては燃焼試験, バイルシュタイン反応が用いられる。また, より厳密な確認を行うためには, 赤外吸収スペクトル測定, 熱分解ガスクロマトグラフィー等の機器分析が用いられる。また, ゴム製品によるACDの原因化学物質として, 既知のゴム添加剤 (加硫促進剤, 老化防止剤) だけでなく, 新規のゴム添加剤やその不純物, また加硫工程における配合成分間での反応生成物, 熱や酸化による分解生成物等の未知物質についても注目する必要がある (表6)。

(2) 老化防止剤によるACD

重作業用ゴム手袋, 自動車用ゴム部品, 縫製工場にお

表6 ゴム製品によるアレルギー事例

原因化学物質	アレルギー-症状	用途	報告年	参考文献
<ジチオカーバメート系加硫促進剤>				
ジメチルジチオカルバミン亜鉛	ACD	医療用ゴム手袋	1989, 1991	7, 58, 62)
ジエチルジチオカルバミン亜鉛	ACD	医療用ゴム手袋	1989	
ジブチルジチオカルバミン亜鉛	ACD	医療用ゴム手袋	1989	
エチルフェニルジチオカルバミン亜鉛	ACD	作業用ゴム手袋	1987	
<アミン>				
ジメチルアミン	ACD	医療用ゴム手袋	1991	7, 58, 62)
ジエチルアミン	ACD	医療用ゴム手袋	1986, 1987	
ピペリジン	ACD	医療用ゴム手袋	1986, 1987	
<メルカプトベンゾチアゾール系加硫促進剤>				
2-メルカプトベンゾチアゾール	ACD	ゴムはきもの	1982, 1983, 1990	7, 58, 63, 64)
	ACD	膝装具(ゴム靴)	2000	67)
2,2'-ジベンゾチアジルスルフィド	ACD	ゴムはきもの	1983, 1990	7, 58, 63, 64)
<チオウレア系加硫促進剤>				
ジエチルチオウレア	ACD	膝装具(ゴム靴)	1999	7, 69)
<P-フェニレンジアミン系老化防止剤>				
N-イソプロピル-N'-フェニル-p-フェニレンジアミン				
	ACD	作業用ゴム手袋	1980	7, 58, 70, 72, 73)
	ACD	工業用ゴム製品	1990	
	ACD	農作業用ゴム長靴	1996	73)
	ACD	靴(ゴム靴)	2001	
N-1,3-ジメチルブチル-N'-フェニル-p-フェニレンジアミン				
	ACD	農作業用ゴム長靴	1996	73)
6-エトキシ-2,2,4-トリメチル-1,2-ジヒドロキノリン				
	ACD	農作業用ゴム長靴	1996	73)

ACD: アレルギー性接触皮膚炎

表6 ゴム製品によるアレルギー事例(続)

原因化学物質	アレルギー-症状	用途	報告年	参考文献
<クロロレンゴム系接着剤, 固着剤(樹脂)>				
p-tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂				
	ACD	靴用接着剤	1985	9, 58)
	ACD	パピグテープ	1967	
	ACD	スニーカー	1987	
	ACD	膝装具	1990, 1992	
	ACD	マーカーパー	1990	
	ACD	カッター	2000	

ACD: アレルギー性接触皮膚炎

ける電動ミシンのゴム部品による事例3例では、代表的なゴムアレルギーであるアミン系老化防止剤のN-イソプロピル-N'-フェニル-p-フェニレンジアミン (IPPD) が原因化学物質となっていた。また、農作業用ゴム長靴による事例3例では、IPPDだけでなく、同じアミン系老化防止剤のN-1,3-ジメチルブチル-N'-フェニル-p-フェニレンジアミン (DMBPPD), 6-エトキシ-2,2,4-トリメチル-1,2-ジヒドロキノリン (ETMDQ) が原因化学物質となっていた。さらに、鮮魚商が使用するゴムエプロンによる事例では、エプロンからIPPD, DMBPPD, ETMDQが検出され、患者がIPPDに陽性反応を示したことから、これらのアミン系老化防止剤がACDの原因となったものと推定された。その他、瓦工場における作業用ゴム手袋による事例ではジオキシジフェニル(DOD), スニーカーによる事例ではスチレネーティッドフェノール

ール (SP) が原因化学物質と考えられた^{7,58,70-73)}。

(3) ジチオカーバメート (DTC) 系加硫促進剤およびアミン類によるACD

家庭用, 作業用, 医療用手袋いずれも, フェノール系老化防止剤の2,2'-メチレン-ビス (4-メチル-6-tert-ブチルフェノール) (MBMBP), 2,2'-イソブチリデン-ビス (4,6-ジメチルフェノール) (IBBDMP), SPが主に含まれていた。ほとんどのゴム手袋からDTC系加硫促進剤及びアミンが検出され, チウラム系化合物は全く検出されなかった。

作業用, 医療用ゴム手袋によるACD事例5件において, DTC系化合物のジメチルジチオカーバメート亜鉛 (ZDMC), ジエチルジチオカーバメート亜鉛 (ZDEC), ジブチルジチオカーバメート亜鉛 (ZDBC), エチルフェニルジチオカーバメート亜鉛 (ZEPC), アミンのジメチルアミン (DMA), ジエチルアミン (DEA), ピペリジン (PIP) が原因化学物質であり, 従来から注目されてきたチウラム系化合物は真の原因化学物質ではないことを明らかにできた^{7,58,62)}。

(4) メルカプトベンゾチアゾール (MBT) 系加硫促進剤によるACD

市販ゴムはきもの分析調査では, ゴム手袋同様, SP, 2,6-di-tert-ブチル-4-メチルフェノール (BHT) のフェノール系老化防止剤が主に使用されていた。一方, MBT系加硫促進剤はゴム加硫工程において熱によって分解して, 2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT), 2,2'-ジベンゾチアジルスルフィド (MBTS) およびアミンに変化するといわれている。ほとんどの製品からMBT, MBTSが検出された。DTC系化合物のうちZDMC, ZDECが分離式中数3点, 靴1点から検出された。ゴムはきもの(ゴム長靴, ズック靴, スニーカー)によるACD事例3例において, MBT, MBTSが原因化学物質となっていた^{7,58,63-64,67)}。

さらに, ゴム長靴によるACD事例(原因化学物質: MBT)について, 感作モルモットによるアレルギー検査を実施した。すなわち, ゴム長靴の抽出物およびMBTを用いて, GPMT法により感作モルモットを調製した。抽出物, そのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分画について, 成分分析とともに, 感作モルモットでの皮膚テストを行った結果, 既知アレルギーのMBT, MBTSだけでなく, 製品中で生成したS-置換MBT系化合物, 老化防止剤のSPも新規アレルギーとして確認できた。

(5) チオウレア系加硫促進剤によるACD

チオウレア系加硫促進剤は, 欧米ではかなりの数の報

告例があり、新しいゴムアレルギーとして注目されている。一方、日本では、ACD事例はほとんど報告されておらず、輸入された膝装具によるACD事例において、ジエチルチオウレア (DETU) が原因化学物質であったことを明らかにできた1例のみであった。

しかし、DETUだけでなく、ジブチルチオウレア (DBTU)、ジラウリルチオウレア (DLTU)、ジフェニルチオウレア (DPTU) 等、いずれのチオウレア系加硫促進剤も、GPMT法により強いアレルギー性物質であることが確認されていることから、今後の用途に注目していく必要がある^{7,69)}。

(6) p-tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂 (PTBP-FR) によるACD

PTBP-FRは、ゴムはきものからは、接触皮膚炎事故を起こしたスニーカー (内張り) 1点から検出されたただけであった。しかし、ゴム・皮革用接着剤のほとんどからPTBP-FRが検出されたことから、日本においても、PTBP-FRが配合された接着剤がゴム・皮革製品に使用されている可能性は高い。

スニーカーによるACD事例において、綿布の内張りに付着した靴底接着用の接着剤中のPTBP-FRが原因化学物質であった。テーピングテープ、膝装具 (パッド、アンダークッション)、マーカーペン、ウェットスーツ等によるACD事例において、PTBP-FRが原因化学物質となっていたことを確認できた。なお、PTBP-FRが原因と考えられる革製サンダルによる事例も報告されている^{9,58)}。

(7) まとめ

1980年以降、患者でのパッチテスト、原因製品により感作させたモルモットを用いたアレルギー検索、原因製品の化学分析、文献情報、メーカー情報等を総合して、天然ゴム・合成ゴムに配合されるゴム添加剤によるACDの原因究明を進め、原因製品と原因化学物質との関連性を明らかにできた。

すなわち、手術用・家庭用ゴム手袋ではジチオカーバメート系加硫促進剤やアミン化合物、ゴムはきものではメルカプトベンゾチアゾール系加硫促進剤、工業用ゴム製品や農作業用ゴム長靴ではアミン系老化防止剤が主要な原因となっていた。工業用ゴム製品、ゴム手袋、ゴムはきものによるACD事例について、患者でのパッチテスト、GPMT法および化学分析を併用して検討した結果、IPPD, MBT, MBTS, PTBP-FR等のような既知ゴムアレルギーだけでなく、これまで注目されてこなかったDTC系加硫促進剤のZDMC, ZDEC, ZDBC, ZEPC, アミン化合物のDMA, DEA, PIP, 老化防止剤のDMBPPD, SPのような新規ゴムアレルギーについても

注目する必要があることを明らかにできた。

これらのゴムアレルギー情報は、日本接触皮膚炎学会刊行の「アレルギー解説書」に掲載されるとともに、これらのゴムアレルギーを除去したアレルギー患者用の代替製品の開発にも活用されてきた¹⁰⁾。

ACD患者用代替品としては、既知のゴムアレルギーを配合していない製品が有効である。すなわち、手袋ではポリクロロブレン (ネオブレン) ゴム、ウレタンゴム、シリコンゴム等のゴム製品、熱可塑性樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン等のプラスチック製品が、靴ではウレタン製品 (テニスシューズ等) が使用できる。また、消費者がすぐにできるACD予防策としては、ゴム手袋の下に綿手袋を着けたり、靴をはくとき必ず靴下を着けるようにする等、製品が直接皮膚に触れないようにすることが、簡単で、しかも効果的な方法として推奨できる。

5.4 即時型 (I型) アレルギー

5.4.1 ラテックスアレルギー

天然ゴム製品の場合、IV型アレルギーであるACDとともに、天然ゴムラテックスに元来含まれている水溶性蛋白によって、I型アレルギーであるラテックスアレルギーが発生する可能性がある。ラテックスアレルギーが世界的に注目されるようになったのは、1991年に、米国で医療用具である注腸用カテーテル (バリウムエネマ、天然ゴム製のバルーン部分が付いている) による死亡例が発生したのがきっかけである。

日本では、1992年に日本接触皮膚炎学会がラテックスアレルギーを特別講演で取り上げたのが最初である。1996年に臨床医 (皮膚科、小児科等) が中心となって「日本ラテックスアレルギー研究会」が、また1998年に業界団体である日本ゴム協会の技術フォーラムの1つとして「ラテックスアレルギーフォーラム」が発足し、臨床医 (皮膚科、小児科等)、行政、業界等、関連分野の専門家が情報交換したり、具体的な安全対策を討議する場として機能してきた^{74,78)}。

ラテックスアレルギー対策品 (天然ゴム製品) として、熱水処理や酵素処理による除蛋白、塩素での表面処理、ウレタン樹脂やシリコン樹脂での表面コーティング等を行った製品、さらに従来からのパウダータイプの代替品としてパウダーフリータイプも市販されている。一方、感作レベルが高く、低蛋白量の天然ゴム対策品にも反応してしまうような患者用として、非天然ゴム製品、たとえばクロロブレンゴム、ニトリルゴム、熱可塑性樹脂の製品が市販されている^{79,80)}。

ところが、ラテックスアレルギー患者が代替品として使用していたニトリルゴム手袋でIV型アレルギーが生じたという事例も報告されている。ラテックスアレルギー代替品について、最低限、IV型アレルギーを含んでいな

いことを事前に確認しておく必要がある。

ラテックスアレルギーのハイリスクグループとして、病院関係者（医師、看護婦等）、手術を繰り返し受けた人だけでなく、主婦も含めて、天然ゴム製品を日常的に使用・接触する人は要注意である。特に手術を受ける場合には、事前にラテックスアレルギーの有無をチェックすべきである。また、ラテックスアレルギー患者では、花粉症とともに、バナナ・アボガド・キウイ・栗等の果物アレルギーと交叉反応を示す可能性が高く、口腔アレルギー症候群（OAS）を併発する可能性も高いことから、食生活にも十分気をつける必要がある⁸¹⁻⁸³⁾。

5.4.2 抗菌カテーテルによるアナフィラキシーショック

皮膚接触による事例ではないが、血管内での抗菌剤の溶出によるアレルギー事故が発生している。すなわち、1996～1997年にかけて、I型アレルギーであり、アナフィラキシーショックを引き起こすことが既に報告されているグルコン酸クロルヘキシジン（ヒビテン）で抗菌加工された静脈注入用カテーテル（輸入品）によって、重篤なアナフィラキシーショック事例が12例発生した。そのため、厚生省より緊急安全性情報（ドクターレター）が出され、注意喚起が図られている³⁸⁾。

5.5 安全対策

ゴム製品によるACD、ラテックスアレルギー等の慢性的な健康被害の原因究明について、原因究明の手順が確立され、実際事例の検討が進められてきた。すなわち、工業用ゴム製品、ゴム手袋、ゴムはきものによるACD事例について、患者でのパッチテスト、GPMT法および化学分析を併用して検討した結果、メルカプトベンゾチアゾール系加硫促進剤、アミン系老化防止剤等の既知ゴムアレルギーだけでなく、これまでほとんど取り上げられたことがなかったジチオカーバメート系加硫促進剤及びその分解生成物のアミン化合物等の新規ゴムアレルギーについても注目する必要があることを明らかにできた。

今後、皮膚科医、毒性学者、分析化学者ならびに関係メーカー等が協同して、市販製品の分析調査、患者でのパッチテスト、GPMT法による感作モルモットによるスクリーニング等を進め、様々な家庭用品によるACDにおける未知のアレルギー性物質の検索をさらに進めていく必要がある。

皮膚障害事例における原因究明の成果は、日本接触皮膚炎学会による「アレルギー解説書」、「Environmental Dermatology」等を通じて公表され、原因究明の参考資料として活用されるとともに、パッチテスト用標準アレルギーシリーズの改訂、患者用代替製品の開発等を通じて、新たな皮膚障害の発生防止にも生かされてきた。一方、消費者アンケート調査、MSDS・市販製品における

製品表示の実態調査の結果からは、ACD、ラテックスアレルギー等の慢性的な健康被害に関して、製品表示、MSDSが消費者への製品情報の伝達手段として十分に生かされていない現状も確認できた。

今後、消費者、特に有害性情報を必要とするアレルギー患者等のために、①健康被害の原因究明（原因製品と原因化学物質の関連性を明らかにすること）、②MSDSの充実（労働衛生上の健康被害の発生防止のために、ゴム添加剤メーカーから中間・最終製品メーカーへ、用途、曝露ルート・曝露レベルを考慮したリスク評価も含めた有害性情報等の製品情報を伝達できること）、③消費者にも具体的でわかりやすい製品表示を通じて、製品情報の伝達機能を質・量ともに高めていくとともに、製品表示、業界・メーカーのホームページ等を通じて、幅広く製品情報を公開して、消費者の理解度を高めていくことが重要である。

6. 家庭用品による健康被害(2)：呼吸器障害

6.1 呼吸器障害を伴う急性中毒事故

従来から化学物質による呼吸器障害として取り上げられてきたものに、誤使用、誤飲等に伴う中毒事故がある。高濃度の化学物質に曝露されることにより、激しい炎症や呼吸困難等を伴った急性な呼吸器障害を生じるもので、要注意である。呼吸器ルートによる急性吸入毒性に伴う中毒事故として、家庭用洗剤における塩素系と酸性タイプの単独使用・混合使用による事例、また防水スプレーの噴霧ミストの吸入等による事例が発生している^{84,85)}。

6.2 事例(1)：家庭用洗剤

国民生活センター、日本中毒情報センター、東京消防庁等の資料によると、1987年から1989年にかけて、家庭用洗剤の「塩素系」と「酸性タイプ」の混合使用によって、咳や呼吸困難等の呼吸器障害を伴った中毒事故が年間29件～45件と多発し、1987年には徳島県で死亡事故が発生した。また、「塩素系」を単独使用した場合でも、混合使用した場合に比べて軽症ながら、ほぼ同頻度で、気分が悪くなる等の症状が発生していた。

家庭用洗剤では、浴室・トイレ用として「塩素系」と「酸性タイプ」が主に使用されている。「塩素系」は、次亜塩素酸ナトリウムと水酸化ナトリウム（1%程度）を含み、強アルカリ性である。「酸性タイプ」は、塩酸、クエン酸・シュウ酸等の有機酸等を含み、酸性である。したがって、家庭用洗剤の「塩素系」と「酸性タイプ」を混合使用すると、塩素ガス・塩酸ガス等の有害ガスが発生する可能性がある。汚れがひどいときや、暮れの大掃除のときには、洗剤の使用量が増え、有害ガスの発生量も多くなると予想されるため、一層要注意といえる。

特に、浴室、トイレ等、狭い空間で使用する際には、有害ガスが高濃度になりやすくなるため、作業中は窓や入口のドアを開けたり、換気扇を回して換気を十分に行う。ただし、窓がなく、天井の換気扇しかない場合、十分な換気効果は期待できないことを頭に入れておく必要がある。

家庭用洗剤による中毒事故防止のために、1989年以後、「塩素系」、「酸性タイプ」、「混ぜるな危険」の文字と絵表示が記載されるとともに、1990年には、日本家庭用洗剤工業会による自主基準が設けられている。しかし、現在もなお、家庭用洗剤による中毒事故は散発的に発生している。

そのなかで、過酸化水素、過炭酸ナトリウム等の過酸化化合物、安定化二酸化塩素等を配合した「酸素系」製品は、活性酸素を発生させてカビによる黒ずみ等の着色物質を漂白でき、「塩素系」の代替品として中毒事故対策に有用である。

6.3 事例(2)：防水スプレー

6.3.1 中毒事故の発生実態

防水スプレーでは、配合成分の約1%程度が撥水剤(樹脂)で、残りが溶剤や噴射剤の揮発性有機化合物(VOC)である。撥水剤としては、フッ素樹脂、シリコン樹脂、シリコンオイルが主に使用され、いずれも従来実施されている毒性試験においては問題なしとされてきた。日本中毒情報センターによると、防水スプレーによる中毒事故は、1991年度までは年間数件程度であったという。

ところが、1992年暮れから冬期を中心に中毒事故は、1992年度は41件(患者数85名)、1993年度は151件(219名)、1994年度は65件(117名)発生した。さらに、1997年から1998年にかけて、ある充填メーカーの防水スプレーによって、再び中毒事故が十数件発生した。症状としては、頭痛、吐き気、気分が悪くなる等の溶剤中毒症状とともに、咳、呼吸困難等の呼吸器障害が特徴的に現れていた。

6.3.2 原因究明(1)：噴霧粒子径

事故品と非事故品を比較検討した結果、防水スプレーによる中毒事故は、撥水剤を含む噴霧粒子が肺深部(肺胞：血液中の二酸化炭素を酸素と交換する場所)まで到達し、撥水剤が肺胞に付着することで、肺胞のガス交換能が低下した結果、咳や呼吸困難等を引き起こしたものと考えられた。そのため、中毒事故の防止策としては、①噴霧対象への噴霧粒子の付着率を向上させる、②噴霧粒子の粒子径を大きくする、③噴霧粒子径が10ミクロン以下の粒子の存在率を下げる事が重要とされた。

6.3.3 原因究明(2)：マウスを用いたスプレー使用実験

筑波大学臨床医学系山下らにより、実際の使用状態で近い実験条件下で防水スプレーによる中毒事故を再現させ、防水スプレーの肺障害性を確認するための「スプレー使用実験」のための試験法が確立された。すなわち、プラスチックフィルムで囲ったケージ内にマウスを入れ、回復時間をおきながら、スプレーを繰り返し噴射した後、肉眼的・顕微鏡的にマウス肺の組織変化を観察し、炎症性反応(炎症性充血、肺胞虚脱、漏出性出血、胞隔肥厚、胞隔細胞浸潤)を指標に肺障害性を評価する。

1992年～1994年の事故品について、①事故品では炎症反応が認められた、②撥水剤としてフッ素樹脂だけでなく、シリコン樹脂でも曝露量を増やすと肺障害が生じた、③溶剤だけでは肺障害は生じなかった、④温度が下がると事故品でも肺障害の程度が弱くなった、⑤噴霧粒子径が140, 90, 30ミクロンと小さくなるほど、肺障害の発生率は5, 20, 60%と高くなった。1997年～1998年の事故品については、付着率は40%以下で、暫定指針に沿った改良品に比べてやや劣っていた程度であったが、スプレー使用実験により安全性は確認済みというメーカーの説明とは裏腹に、山下らにより、これまでで最強の肺障害性を示したことが事故の主原因となっていたと確認された。メーカーが行ったスプレー使用実験法は山下らの試験法を不適切に改変したものであった。

6.3.4 安全対策

1994年、日本エアゾール協会防水スプレー連絡会により、「エアゾール防水剤の安全性向上のための暫定指針」として、「噴霧直後での付着率が60%以上とする」改善策が打出された。その結果、1994年度に発生した事故は回収もれの旧製品によるものがほとんどで、暫定指針に沿った改良品による事故は見当たらなかった。1996年にシリコンオイルを配合したさび止めスプレーによる中毒事故が一件発生したが、1995年以降、中毒事故は激減した。ところが、1997年～1998年の事故再発により、暫定指針に沿った付着率の改善とともに、スプレー使用実験による肺障害性のチェックが中毒事故防止のためには重要であると再認識された。

1998年に、防水スプレーによる中毒事故に関する関連情報、原因究明の成果を総合して、「防水スプレー安全確保マニュアル作成の手引き」が刊行された。すなわち、防水スプレーメーカーにおいては、①事故発生に際しては原因究明を最優先させる、②事故情報を広く伝えるとともに、事故品の回収に最大限努める、③噴霧粒子の付着率・噴霧粒子径の測定、動物を使用したスプレー使用実験を適正に実施し、製品の肺障害性評価を行う、④安全性の高い改良品づくりを進める(肺障害性の小さい撥水剤を使用し、噴霧粒子が肺深部まで到達しにくい

ように噴霧粒子径が大きく、付着性が良い製品にする)、⑤製品の使用上の注意とともに、改良品である旨を明示する等、製造物責任法に沿った、安全性の高い製品を供給していく姿勢が求められている。消費者においても、①過去の中毒事故を参考に、再発防止に注意する、②メーカーが開発した改良品を選んで買うようにする、③最低限のマナーとして、使用上の注意をよく読み、守る(防水スプレーは換気の悪い室内や車内では使用しない、風上から風下に向けてスプレーする、火気の近くでは使用しない)等が必要である。

7. 家庭用品における鉛による健康影響

7.1 塗料、建物・公園遊具から収集した塗膜、子供用文具類中の鉛量

1978年、米国・消費者製品安全委員会(CPSC)により、0.06%(重量%)以上の鉛を含む塗料及びそれを使用した家具、玩具等の子供用品が禁止された。1992年、米国議会により、塗膜中の鉛濃度0.5%(重量%)が危害判断値とされた。さらに、1996年、CPSCにより、公園遊具の塗膜に鉛が含まれていることが明らかにされた。

一方、日本において、1981年、市販塗料、建物から収集した塗膜、子供用文具類中の鉛量について分析調査を実施した。その結果、油性塗料、建物から収集した塗膜からは、高濃度の鉛を含むものが高頻度で確認された。また、水性塗料では2点、鉛筆の塗膜では3点(1%を超えるものが1点)、水彩絵の具では3点が0.06%を超えていた。クレヨンはいずれも0.06%以下であった⁸⁶⁾。

さらに、1997年、学校・幼稚園・保育園・公園の遊具等の塗膜中の鉛量について分析調査を実施した結果、分析サンプルすべてが0.06%を超えていた⁸⁷⁾。

以上のように、日本においても、子供の周辺には高濃度の鉛を含む塗膜等が1997年段階でも依然存在しており、子供が鉛に暴露する可能性は無視できないと考えられた。

7.2 金属芯を使用しただろうそく中の鉛量

CPSCでは、16CFR Part 1500(2003年4月18日)において、金属中に0.06%以上の鉛を含有する金属芯及びそれを使用しただろうそくに関する法規制を公表し、2003年10月15日より発効させた。

そこで、2003年、日本における実態調査として、市販ろうそく(国産品4点、輸入品18点)について鉛量を分析調査した。その結果、鉛が確認されたのは、手作りろうそく用芯材(ヒューズ芯)1点のみであった。この金属芯も、メーカーにより自主的に製造中止となった。金属芯が使用されていた輸入ろうそくでは、鉛は含まれておらず、フランス製からは銅及び錫、米国製からは亜鉛が確認された。また、日本における市販ろうそくは、

ほとんどが糸芯であった。紙芯、プラスチック芯が金属芯の代替品として使用されるようになってきている⁸⁸⁾。

7.3 金属製アクセサリ類等中の鉛量

CPSCにより、2005年2月3日、「鉛を含有する子供用装身具に対する暫定指針」が発表された。また、カナダ保健省及び米国CPSCより、それぞれ鉛を含有する子供用アクセサリについて製品の自主回収に関する発表が行われた。そこで、2005年5月～2006年3月、日本における鉛を含有する金属製アクセサリ類等の市販状況を把握するために、試買調査を実施した。

東京都内の百円ショップ、ディスカウントショップ、スーパーマーケット、DIY用品専門店、玩具専門店、デパート等において、金属製アクセサリ類(ペンダント、ピアス等)・アクセサリ部品、ストラップ、キーホルダー、ミニカー等で、価格が百円～千円のものを試買した。

蛍光X線分析法(XRF)による鉛含有量の分析調査を行ったところ、140製品(171検体)のうち、87検体が0.06%～50%で、3検体が50%を超えていた。

140製品(171検体)のうち、①鉛含有量が0.06%超であるもの、②切断等の損傷が目視で確認できなかったもの、③日本玩具協会による基準に規定する楕円通過ゲージ(短径35 mm、長径50 mm)及び円通過ゲージ(内径42.7 mm)を通過できるものという3つの条件を満たした71検体を溶出試験検体とし、CPSCの暫定指針に定める方法に準じ、溶出試験を行った。その結果、71検体中39検体がCPSCの暫定指針中の基準値175 µgを超えていた。

以上のように、2006年3月に公表された東京都による調査報告と同様に、日本においても金属製アクセサリ類等において、高濃度の鉛を含有し、かつ誤飲事故により高濃度の鉛が溶出する可能性が高い製品が流通している実態を確認できた。なお、調査を実施した140製品いずれにも、鉛含有に関する表示は記載されていなかった。一方、子供の誤飲等に関する注意表示は、140製品中52製品(37.1%)に記載されていた^{89,90)}。

8. 今後の課題

8.1 安全性評価のための取り組み

家庭内における化学物質によるヒトへの健康影響を考えると、家庭用品が室内汚染化学物質の発生源として注目されてきている。しかし、家庭用品では、配合成分等の表示が具体的に記載されていることは少なく、健康被害が発生したときにも、どのような配合成分が原因であったかを明らかにするために十分な製品情報が得られない場合が多い。

また、健康被害の発生防止の面から、健康被害の原因

化学物質について、健康被害を引き起こす可能性を評価しておくこと（リスク評価）も必要である。そのために、化学物質固有の毒性（ハザード）の種類と強さについて、毒性試験データ、過去の健康被害事例等の情報を収集する。また、化学物質の使用目的（加工用途）・使用濃度（加工濃度）、使用される製品の用途・サイズ（大きさ）・使用頻度・使用期間、製品からヒトへの移行量（水・汗等への溶出量、室内空気中への揮散量等）等をもとに、暴露量（ヒトの体内への取り込み量）を推定する。さらに、健康被害を受けるヒトの化学物質に対する感受性についても、乳幼児、高齢者、アトピー等のアレルギー患者、化学物質過敏症患者等、皮膚・呼吸器等を通じて化学物質の影響を受けやすい「ハイリスクグループ」における影響の大きさがどの程度かを考慮する必要がある。

最終的に、化学物質によるヒトへの健康影響に関するリスク評価の結果等が、必要な人に、必要な時に役に立つ情報として伝えられ、活用できるようになっていることが重要である。MSDSが2000年以後、化学物質管理促進法、労働安全衛生法、劇物及び毒物取締法において情報伝達的手段として活用することが規定されたことから、メーカーからメーカーへの情報伝達手段として今後積極的に活用され、有害性情報等の記載内容がさらに充実されることが期待される。また、メーカーから消費者への情報伝達手段としては、製品表示が最も重要である。製品表示はMSDSの消費者向けのリライト版であり、MSDSの内容を消費者に理解できるように、具体的で、わかりやすく、現実に役に立つものになることが期待される。MSDS、製品表示とも内容面で求められていることは、いわゆる「Evidence Based Communication」のために、データに裏付けられていることである。

過去に発生した健康被害情報は貴重な情報源である。その中から、原因となった製品と化学物質の関連性、予防対策上の注意等を頭に入れておく必要がある。特に、日常生活の中でよく使用している家庭用品等について、①どのような化学物質が、どのくらいの量、どのくらいの頻度で使用されているか、②使用されている化学物質の性質（毒性、水溶性/脂溶性、沸点・蒸気圧等）はどうか、③どのような接触経路（皮膚、呼吸器系等）から体内に取り込まれるか、④どのような健康被害を発生し得るか、⑤健康被害の程度はどのくらいかをはっきりさせ、毒性（ハザード）とともに曝露実態に即した健康リスクの大きさを認識することが大切である。

さらに、皮膚のバリア機能・化学物質の代謝機能等が完成していない乳幼児、それらの機能が低下してきている高齢者、化学物質への感受性が特に高いグループとして妊産婦（胎児）、農薬・殺虫剤等による急性中毒を経験したことがある人、アトピーを含めたアレルギー患者、

肺機能が低下している呼吸器系疾患患者は、化学物質に対するハイリスクグループとして特に注意を払うとともに、身近で使用される製品による健康リスク等を含めた安全性評価をより厳密に行う必要がある。

8.2 健康被害の情報源

化学物質による健康被害について原因究明を進めるうえでも、過去の事例報告の調査は必須であり、貴重な情報源でもある。化学物質の毒性情報、健康被害情報等については、インターネットのホームページ及びリンクしたホームページ、出版物等から得ることができる。

たとえば、化学物質の安全性全般については、国立医薬品食品衛生研究所のホームページでは多方面とリンクする等、情報量が多い。皮膚障害に関しては、日本接触皮膚炎学会のホームページ、刊行物が詳しい。日本中毒情報センターでは、主に急性中毒事例について収集・提供を行っている。国民生活センターでは、消費生活センター・病院等を窓口として消費者に関する危害・危険情報について収集・提供を行っている。一方、PLセンター、業界団体、メーカーのお客さま相談室等が消費者の苦情等に対する業界側の窓口となっている（表7）。

表7 情報源

<検索ツール>

- ・グーグル: <http://www.google.ne.jp/>
- ・ヤフージャパン: <http://www.yahoo.co.jp/>
- ・TOXNET: <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- ・PUBMED (健康被害の臨床例): MEDLINE と同じ
- ・TOXLINE (毒性データ)

<公的機関>

- ・国立医薬品食品衛生研究所: <http://www.nihs.go.jp/>
 - <特徴>化学物質の安全性情報全般
- ・東京都健康安全研究センター: <http://www.tokyo-eiken.go.jp/>
- ・厚生労働省: <http://www.mhlw.go.jp/>
- ・経済産業省: <http://www.meti.go.jp/>
- ・製品評価技術基盤機構 生活・福祉技術センター 製品安全技術課: <http://www.miti.go.jp/>
- ・環境省: <http://www.env.go.jp/>
- ・国民生活センター: <http://www.kokusen.go.jp/>, 「たしかな目」, 「国民生活」
- ・日本消費生活アドバイザー・コンサルタント協会 (NACS): <http://www.info.nacs.or.jp/>
- ・日本中毒情報センター: <http://ichou.med.osaka-u.ac.jp/>
- ・日本中毒学会: 「中毒研究」(業時時報社刊), <特徴>急性中毒事故
- ・日本接触皮膚炎学会: <http://www.fujita-hu.ac.jp/JSCD/>
「Environmental Dermatology」, 「アレルギー解説書」
<特徴>アレルギー性接触皮膚炎, アトピーなどの臨床例

<外国の公的機関>

- ・米国民消費者製品安全委員会: US Consumer Product Safety Commission, <http://www.cpsc.gov/>
- ・米国民疾病管理予防センター: US Centers for Disease Control and Protection, <http://www.cdc.gov/>
- ・米国民環境保護局: US Environmental Protection Agency, <http://www.epa.gov/>
- ・米国民食品医薬品局: US Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/>
- ・世界保健機構: World Health Organization, <http://www.who.int/home-page/>

謝辞

本稿のもとになった、家庭用品に関する調査研究を実施するに当たって、多くの関係諸氏に御指導・御協力をいただきました。当所の療品部を始め関係部の皆さん、都道府県市・衛生研究所等公的試験研究機関の関係諸氏に、心より深謝いたします。また、家庭用品による健康被害の原因解明に際して御協力いただいた、学会、病院皮膚科医、家庭用品関連業界・メーカー等の関係諸氏に感謝申し上げます。

参 考 文 献

<総論>

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課・化学物質安全対策室：「化学物質の安全対策ホームページ：家庭用品の安全対策」；規制基準の概要，「安全確保マニュアル作成の手引き」，「家庭用品に係る健康被害病院モニター報告」（平成16年度：2005.12.26）．<http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/index.html#katei>
- 2) 厚生労働科学研究「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」研究報告書（平成14-16年度：家庭用ゴム製品，家庭用繊維製品，身の回り品に起因するACD等の慢性的な健康被害に関する原因究明およ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分担研究）（2003～2005）
- 3) 厚生労働科学研究「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」研究報告書（平成15-17年度）（2004～2006）
- 4) 鹿庭正昭：家庭内化学物質と健康被害 第一回 化学物質過敏症・シックハウス症候群．国民生活，48-51（1998，10）；第二回 皮膚障害について．国民生活，52-55（199，11）；第三回 呼吸器障害について．国民生活，60-63（1998，12）
- 5) 鹿庭正昭：家庭用品に使用される化学物質による健康被害の原因究明について その1 健康被害に対する安全対策の現状．製品と安全，73，10-16（1999）；その2 健康被害(1)皮膚障害，製品と安全，74，9-17（1999）；その3 健康被害(2)呼吸器障害，製品と安全，75，13-23（1999）
- 6) 鹿庭正昭：化学物質による皮膚障害(7) 総論7．接触アレルギー解明の手順．医薬ジャーナル，36（4），5-9（2000）
- 7) 鹿庭正昭：化学物質による皮膚障害(18) 各論11．接触アレルギー解明の実際(1)～ゴム製品によるアレルギー性接触皮膚炎～．医薬ジャーナル，37(3)，5-13（2001）
- 8) 鹿庭正昭：化学物質による皮膚障害(19) 各論12．接触アレルギー解明の実際(2)～プラスチック製品（めがね部品）によるアレルギー性接触皮膚炎～．医薬ジャーナル，37(4)，5-16（2001）
- 9) 鹿庭正昭：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）
- 10) 日本接触皮膚炎学会・アレルギーデータベース検討委員会編：アレルギー解説書（1994）
- 11) 国民生活センター：データバンク「家庭用抗菌・防カビ加工製品」（1995.3）
- 12) 中島晴信，大森裕子，伊佐間和郎他：抗菌防臭加工製品の市場調査手法の確立と調査結果．衛生化学，44(2)，138-149（1998）
- 13) 弓削 治監修：“抗菌防臭”，繊維社，大阪（1989）
- 14) シーエムシー編：“抗菌・防カビ剤ビジネス”，シーエムシー，東京（1995）
- 15) 鹿庭正昭：抗菌加工製品の現状と消費者への健康影響，「抗菌のすべてーヘルスケアとメディカル・食品衛生・繊維・プラスチック・金属への展開ー」．繊維社，大阪（1997）
- 16) 日本防菌防黴学会・防菌防黴剤研究部会編：防菌防黴事典ー原体編ー，防菌防黴26（臨時増刊），1998
- 17) 鹿庭正昭：抗菌剤・抗菌製品の安全性評価，防菌防黴 29(4)，237-243，2001
- 18) 中村晃忠：医療用具の生物学的評価（厚生省ガイドラインおよびISO 10993シリーズ），“バイオマテリアルと生体ー副作用と安全性ー”，中山書店，東京，404-420（1998）
- 19) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知：「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な医療用具の生物学的安全性試験の基本的考え方について」（医薬審発第0213001号，2003.2.13）
- 20) 東京化成工業：「有機化学薬品のMSDS実例集」，化学工業日報社，東京（1999）
- 21) 化学工業日報社：「化学物質管理促進法 PRTR・MSDS対象物質全データ」，化学工業日報社，東京（2000）
- 22) 化学工業日報社編：「労働安全衛生法 MSDS対象物質全データ」，化学工業日報社，東京（2000）
- 23) 鹿庭正昭：求められる製品の化学物質情報：家庭用品の化学物質情報の現状と課題．化学物質と環境，No.45，1-4（2001）
- 24) 鹿庭正昭：ゴム製品による健康被害の発生実態および健康被害情報の伝達の現状ーアレルギー性接触皮膚炎，ラテックスアレルギーを中心にー．日本ゴム協会誌，77(6)，213-218（2004）
- 25) 安藤正典：居住空間と化学物質による健康影響ーシックハウス症候群・化学物質過敏症と室内空気中化

学物質一. 国立衛研報, No.120, 6-38 (2002)

<皮膚障害: 繊維加工剤>

- 25) 小嶋茂雄, 鹿庭正昭, 五十嵐良明他: DCブランド黄色セーターによる接触皮膚炎の原因物質の究明—ホスゲン(クロロフェニル)ヒドラゾン類—. 皮膚, 31(増7), 24-33 (1989)
- 26) 小嶋茂雄, 鹿庭正昭, 中村晃忠他: 綿ネルの寝間着中のナフトールASによる Pigmented contact dermatitis. 衛生化学, 3(5), 359-367 (1986)
- 27) Ueda K, Yamamoto Y, Tenjo S et al: Two cases of pigmented contact dermatitis. Environmental Dermatology, 2, 278-282 (1995)
- 28) Nakagawa M, Kawai K, Kawai K: Multiple azo disperse dye sensitization mainly due to group sensitization to azo dyes. Contact Dermatitis, 34(1), 6-11 (1996)
- 29) 鹿庭正昭, 伊佐間和郎, 小嶋茂雄他: 繊維製品中に使用されたポリウレタンエラストマー中の紫外線吸収剤 Tinuin P. 衛生化学 37, 218-228 (1991)
- 30) Arisu K, Hayakawa R, Ogino K et al: Tinuvin P in a spandex tape as a cause of clothing dermatitis, Contact Dermatitis 26, 311-316 (1992)
- 31) 近藤恵, 高橋さなみ, 高橋一夫他: 衛生加工された敷布団の綿布による接触皮膚炎の1例, Environ Dermatol 9 (Suppl.1), 90 (2002)

<皮膚障害: 抗菌剤>

- 32) 日本接触皮膚炎学会研究班: Benzalkonium chloride と Kathon CG のパッチテスト至適濃度の検討, 皮膚 32(増9), 22-29 (1990)
- 33) 加藤順子, 依藤時子, 谷井 司他: 塩化ベンゼトニウムによる接触皮膚炎, 皮膚 33 (増11), 350-353 (1991)
- 34) パッチテスト研究班: Alkyldiaminoethylglycine hydrochloride (Tego 51) のパッチテスト至適濃度の検討及び黒皮症患者の推移, 皮膚 31(増7), 44-51 (1989)
- 35) 甲原資秀, 田中友紀子, 中條知孝: Chlorhexidine gluconate (Hibiten) 外用でアナフィラキシーショックと接触皮膚炎を生じた1例, 皮膚 28(増2), 348 (1986)
- 36) 清水正之, 村田 実, 佐部利浩子他: グルコン酸クロルヘキシジンによる接触じんましの1例, 皮膚 31(増6), 235-239, 1989
- 37) 久米昭廣, はざ野 哲, 東 禹彦: ヒビテン(グルコン酸クロルヘキシジン)による接触皮膚炎の2例, 皮膚 33(増11), 276-280 (1991)
- 38) 厚生省医薬品安全局安全対策課: 抗菌処理カテーテルを使用した際に発生したアナフィラキシー・シ

ックについて, 緊急安全性情報 No.97-D2 (1997年8月)

- 39) 松岡一忠, 山口憲治, 矢野右人他: イルガサン DP-300 により生じたと思われる接触性皮膚炎, 病院薬学 6(2), 144-148 (1980)
- 40) 渡辺加代子, 須貝哲郎, 奥野富起子: 殺菌防腐剤 Kathon CG によるアレルギー性接触皮膚炎, 皮膚 29 (3), 429-435, 1987
- 41) 川口浩二, 荻野泰子, 鈴木真理他: ケーソン CG パッチテスト至適濃度の検討, 皮膚 31(増6), 129-133 (1989)
- 42) 朝川由加里, 岩佐真人, 奥村秀信他: PPD および Kathon CG によるアレルギー性接触皮膚炎の1例, 皮膚 33(増11), 377-381 (1991)
- 43) 日本接触皮膚炎学会研究班: KathonCG, Benzyl paraben および Propyl paraben のパッチテスト結果に対する検討, 皮膚 34(増14), 81-86 (1992)
- 44) Damstra RJ, van Vloten WA, van Ginkel CJW: Allergic contact dermatitis from the preservative 1,2-benzimidazolin-3-one (1,2-BIT; Proxel): a case report, its prevalence in those occupationally at risk and in the general dermatological population, and its relationship to allergy to its analogue Kathon CG, Contact Dermatitis 27, 105-109 (1992)
- 45) Oleaga JM, Aguirre A, Landa H et al: Allergic contact dermatitis from kathon 893, Contact Dermatitis 27, 345 (1992)
- 46) Geier J, Schnuch A: No cross-sensitization between MCI/MI, benzimidazolinone and octylisothiazolinone, Contact Dermatitis 34, 148 (1996)
- 47) 早川律子, 荻野泰子, 有馬八重野他: 鉄工所における手皮膚炎の原因, 皮膚 32(増8), 100-103 (1990)
- 48) 花井 博, 馬場俊一, 鈴木啓之: 白衣に使用されていた抗菌剤による接触皮膚炎の1例, Environmental Dermatology 6(Suppl.1), 95 (1999)
- 49) 河合修三, 白井絹江, 赤枝民世他: 防かびマットによる接触皮膚炎の1例, 皮膚 29(増3), 56-60 (1987)
- 50) 小嶋茂雄, 能見健彦, 宮田ルミ子他: α -プロモシンナムアルデヒドの変異活性ならびに市販製品への使用の実態. 衛試報告, 107, 21-25 (1989)
- 51) 鹿庭正昭: パネルディスカッション「抗菌剤及び抗菌製品をめぐる最近の話題」, 第25回日本防菌防黴学会年次大会にて発表, 大阪市 (1998)
- 52) 許 郁江, 多田譲治, 荒田次郎他: 家具用合成皮革に含まれる抗カビ剤による接触皮膚炎の一例, Environmental Dermatology 5(Suppl.1), 93 (1998)
- 53) 西岡和江: 私信 (2005)

- 54) 黒田三恵子, 横関博雄, 西岡 清: 抗菌デスクマットによる接触皮膚炎の1例, 日本皮膚アレルギー学会雑誌 8(1), 109 (2000)
- 55) 具志明代, 片平充彦, 穂積秀樹他: 抗菌デスクマットによる接触皮膚炎の1例, *Environ Dermatol* 9 (Suppl.1), 89 (2002)
- 56) 石川由華, 斉藤まるみ, 高橋政史他: 慢性湿疹の原因として抗菌デスクマットによる接触皮膚炎が考えられた症例, 日本接触皮膚炎学会 (2005)
- 57) 花井 博, 馬場俊一, 鈴木啓之他: 抗菌剤による接触皮膚炎の2例, 日本職業アレルギー学会雑誌 8(1), 32 (2000)
- <皮膚障害: ゴム添加剤>
- 58) 鹿庭正昭: ゴムアレルギーの同定—化学分析の役割—. 皮膚, 35(増16), 21-36 (1993)
- 59) Nakamura A, Momma J, Sekiguchi H et al: A new protocol and criteria for quantitative determination of sensitization potencies of chemicals by guinea pig maximization test, *Contact Dermatitis* 31, 72-85 (1994)
- 60) 鹿庭正昭, 小嶋茂雄, 中村晃忠他: 市販ゴム手袋中のジチオカーバメート系加硫促進剤の分析およびパッチテスト陽性率, 衛生化学, 32, 197-211 (1986)
- 61) 鹿庭正昭, 五十嵐良明, 小嶋茂雄他: 手術用ゴム手袋中の老化防止剤および加硫促進剤, 衛生化学, 34, 325-334 (1988)
- 62) Kaniwa M, Isama K, Nakamura A et al: Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing and chemical analysis: application to cases from rubber gloves, *Contact Dermatitis* 31, 65-71 (1994)
- 63) Kaniwa M, Momma J, Ikarashi Y et al: A method for identifying causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of chemical analysis and patch testing in patients and animal groups: application to a case of boot dermatitis, *Contact Dermatitis* 27, 166-173 (1992)
- 64) Kaniwa M, Isama K, Nakamura A et al: Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing and chemical analysis: application to cases from rubber footwear, *Contact Dermatitis*, 30, 26-34 (1994)
- 65) 鹿庭正昭: 低アレルギー性手袋—ゴム添加剤と皮膚アレルギー性の関係—. 皮膚病診療, 15(6), 478-482 (1993)
- 66) 鹿庭正昭: ゴム手袋: アレルギー対策品. 皮膚病診療, 21(増刊), 110-113 (1999)
- 67) Akimoto R, Mishima E, Washizaki K et al: A case of contact dermatitis due to a rubber belt. *Environ Dermatol*, 10, 33-38 (2003)
- 68) Ikarashi Y, Ohno K, Momma J, et al, Nakamura A: Assessment of contact sensitivity of four thiourea rubber accelerators: comparison of two mouse lymph node assays with the guinea pig maximization test. *Food Chem Toxicol* 32(11), 1067-72 (1994)
- 69) Washimi Y, Suzuki K, Takeuchi M et al: A case of contact dermatitis due to a knee brace. *Environ Dermatol*, 9, 78-85 (2002)
- 70) 鹿庭正昭, 小嶋茂雄, 中村晃忠他: 作業用ゴム手袋中の N-isopropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine について, 衛生化学, 28, 137-145 (1982)
- 71) 鹿庭正昭, 五十嵐良明, 小嶋茂雄他: 市販ゴム手袋中の老化防止剤の分析およびパッチテスト陽性率, 衛生化学, 30, 126-137 (1984)
- 72) Kaniwa M, Isama K, Nakamura A et al: Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis. Application to cases from industrial rubber products, *Contact Dermatitis* 30, 20-25 (1994)
- 73) Kaniwa M, Nishioka K, Miyako F et al: Analysis of allergenic chemicals in farmer's rubber boots causing allergic contact dermatitis and a trial for hypoallergenic rubber boots. *Environmental Dermatology*, 3, 64-70 (1996)
- 74) 労働省: 医薬品等安全性情報153号, http://www.pharmsys.gr.jp/iyaku_anzen/PMDSI153.html
- 75) 日本ラテックスアレルギー研究会: <http://www.latex.jp>
- 76) ラテックスアレルギーフォーラム: 10. 天然ゴムと蛋白質, <http://twin.ne.jp/nakades/ladb.html>
- 77) JIS T9010:1999: 水溶性タンパク質, 「ゴム製品の生物学的安全性に関する試験方法」, 日本規格協会 (1999)
- 78) ASTM D-5712-95 (1995), ASTM D-5712-99 (1999), ASTM D-6499-00 (2000)
- 79) 生野麻美子: 職業性手湿疹の治療と対策—天然ゴムラテックスに対する即時型アレルギー—. 皮膚病診療, 20(3), 261-271 (1998)
- 80) 松永佳世子: ラテックスアレルギー—実態と対策—. 皮膚病診療, 22(12), 1123-1128 (2000)
- 81) 矢上 健: ラテックスアレルギーとしての植物の生体防御蛋白質. 国立医薬品食品衛生研究所報告, 116, 46-62 (1998)
- 82) 矢上 健: 植物に由来する交差反応性抗原. 日本ラテックスアレルギー研究会会誌, 3(1), 49-56 (1999)

- 83) 口腔アレルギー症候群 (OAS) とラテックスアレルギー：<http://www.mirai.ne.jp/~seisino5/oas.htm>
<呼吸器障害>
- 84) 中村晃忠, 鹿庭正昭, 伊佐間和郎：家庭用洗浄剤, 平成5年度健康情報調査報告書, 健康・体力づくり事業財団 (1984)
- 85) 中村晃忠, 鹿庭正昭, 伊佐間和郎：家庭用防水スプレーによる中毒事故とその防止対策, 平成7年度健康情報調査報告書, 健康・体力づくり事業財団 (1986)
<鉛による健康影響>
- 86) 鹿庭正昭, 小嶋茂雄, 中村晃忠：塗料, 建物から収集した塗膜, 及び数種の子供用文具類中の鉛の分析. 衛生化学, 127(6), 391-398 (1981)
- 87) 入江和夫, 前田典子, 吉田啓子他：学校, 公園遊具から収集した塗膜中の鉛分析. 日本家政学会誌, 148(12), 1103-1109 (1997)
- 88) 鹿庭正昭, 五十嵐良明, 土屋利江：「金属芯を使用したろうそく中の鉛量の分析調査」, 未発表データ (2003)
- 89) 東京都：金属製アクセサリ類等に含有する重金属類の安全性に関する調査 (2006.3)
- 90) 厚生労働省：金属製アクセサリ類等に含有する鉛量に関する試買調査 (概要) (2006.4)

食品危害真菌とマイコトキシン規制の現状と今後

高鳥浩介[#]・相原真紀・小西良子

Hazardous Food-Borne Fungi, and the Present and Future Approaches to the Mycotoxin Regulations in Japan

Kosuke Takatori[#], Maki Aihara and Yoshiko Sugita-Konishi

In recent years, various food-related accidents and health scares have dissipated trust in the food industry. Health hazards resulting from food contaminated with fungi is increasing.

Food contamination by fungi causes many problems, especially in Japan, which relies on foreign countries for about 60% of its food: the contamination of imported food by fungi and mycotoxins constitutes a serious problem.

As the quantity of imported food increases and changes in food distribution have occurred, so too has the number and type of fungi causing food-related damages; osmophilic and thermotolerant fungi, in addition to the mainstream fungi of genera *Cladosporium*, *Penicillium*, and *Aspergillus*, have become a problem.

Although European countries and the U.S. have recently conducted risk assessments for mycotoxins, Japan has not attained an international level in the determination of baseline values. However, in addition to risk management for Aflatoxin M₁, Ochratoxin, T-2 toxin/HT-2 toxin, and Fumonisin, determination of baseline values for mycotoxins is beginning in Japan.

In this review, we summarize hazardous food-borne fungi, and present and future approaches to the mycotoxin regulations in Japan.

Keywords: food-borne fungi, mycotoxin, regulation

はじめに

食の安全・安心が問われている。その背景として、国民の食に対する健康意識の高まりが挙げられる。食は健康で生きていくために必要不可欠な栄養・エネルギー源であり、衛生的で健康に寄与するものでなければならない。しかしながら近年、さまざまな食品事故・問題により食の安全への信頼が失墜し、食品摂取による健康被害が目まぐるしく注目されている。

厚生労働省平成17年食中毒発生状況によると、発生総数は1,545件であり、原因物質は細菌1,065件、ウイルス275件、自然毒106件（植物性58件、動物性48件）、化学物質14件、不明77件、その他8件であった¹⁾。食中毒に関する原因物質をみる限りそのほとんどは細菌であり、同じ微生物である真菌による食中毒報告はほとんどないに等しい。しかし食品の真菌汚染は、食の安全・安心からみた場合、多くの問題を有している。

食料の約6割を諸外国に依存する我が国では、輸入食

品の真菌汚染、マイコトキシン（カビ毒）汚染は深刻な問題である。厚生労働省輸入食品監視業務の輸入届出における食品衛生法違反事例によると、輸入穀類や香辛料などにおいてカビの発生、マイコトキシンの一種であるアフラトキシン陽性により、廃棄、積み戻し等の措置が取られている事例が数多くみられる²⁾。

真菌による穀類など備蓄食料の損失はアジアでは全農業生産量の20%に達するといわれ³⁾、食品の真菌汚染は健康面だけでなく、経済面からも重要な問題である。

そこで本稿は、食品の真菌に焦点を当て、真菌による食品危害とマイコトキシン規制の取り組みと現状について論じる。

1. 食品危害真菌

1.1 食品危害真菌の変化

食品の保存期間を長くするために保存料や日持向上剤、脱酸素剤などが用いられるようになってきた。また以前のような食品に比べ、現在では嗜好性、味、栄養などを含め多様な食品をみることができる。そのため食品を汚染する真菌も変化しつつある。

例えば、*Aspergillus restrictus*, *Eurotium*, *Wallemia* のような好稠性・好乾性真菌や *Byssosclamyces*, *Neosartorya*

[#]To whom correspondence should be addressed:

Kosuke Takatori; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.500; Fax: 03-3700-9048; E-mail: takatori@nihs.go.jp

などの耐熱性真菌, さらに *Moniliella*, *Phoma* といった真菌も多く検出されるようになった。すなわち, 食品加工技術が進むほどに今まで主流であった *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* などに加え多種多様の真菌が汚染原因として挙げられるようになった。

また, 食品の多くを諸外国に依存するようになり, この輸入食品の流通事情が真菌の世界にも影響を及ぼし, *Aspergillus*, *Penicillium* だけでなく, 食品汚染性の強い接合菌もはびこりつつある。

1.2 主な食品危害真菌

食品には古くから真菌がいることは知られている。しかし, 食品形態や流通の変化, 輸入食品の増加により食品真菌にも変化がみられる。その変化ある真菌を含めて主な食品危害真菌の特徴をまとめてみる。

1) *Cladosporium* : 食品で汚染事故の多い真菌である⁴⁾。水分の多い食品を好んで汚染する。大気中に多く, 食品の事故で最も多い真菌であるが, 空気中からの汚染が主である。事故として多い理由は, 日持ち期間が長くなったこと, 包装材料の変化, 流通の複雑さ, 衛生に対する安易な作業現場の考え方などがある。ただし, *Cladosporium* は乾燥や熱に弱く容易に死滅することから衛生管理次第で除去が可能である。

2) *Penicillium* : *Cladosporium* 同様に汚染事故が多い。また国内外を問わず, 果実や飲料といった水分の多い食品での事故も多く, 汚染は食品原料や空気中を介して起こる。近年, 特に飲料での事故が多く, 製造環境の不備によるものが多い。パツリンを産生する種も知られている^{5,7)}。*Penicillium* は種類が多く共通して乾燥に強いが, 熱には弱く容易に死滅する種類が多い。

3) *Aspergillus* : 食品での汚染事故は特定の *Aspergillus* 種によることが多く, *A. niger* がその代表である。*A. flavus*, *A. ochraceus* は国内産の食品ではほとんどみられないが, 輸入穀類や香辛料などに多く, この中には有毒種や株があり, アフラトキシン, オクラトキシン産生菌として知られる^{3,5,6,8)}。一般に乾燥や熱に強い特徴を持つ。

4) *Fusarium* : 水分の多い食品, 野菜, 果実, ムギなどに多い。国内で普遍的分布をとることから高湿環境にある食品及び野菜, 果実の保蔵には注意を払う必要がある。高湿下では長期にわたり生存するが, 乾燥に弱い。

Fusarium はムギやトウモロコシの赤カビ病の原因菌であり, 圃場での事故は生産者に大きな打撃となる。汚染すると着色することが多く, トリコセシン系マイコトキシンやフモニシンを産生する種も知られている^{3,5,6)}。

5) 好稠性真菌 (*Osmophilic fungi*) : *Aspergillus restrictus*, *Eurotium*, *Wallemia* がその仲間である。一般には饅頭, カステラ, 甘納豆, 塩蔵食品, 干物などのような高糖,

高塩, 乾燥した食品や穀類原料での汚染事故が多い⁹⁾。特に甘味の強い食品に多く, 饅頭などの土産品での大量汚染の事故が多く, 製造者に経済的な影響を及ぼす。乾燥に対して抵抗性があり, 数ヶ月~数年間食品中で生存していることもある。

6) 接合菌: 湿った環境に多く, 水分の多い食品で事故を起こすことが多い。*Rhizopus*, *Mucor*, *Thamnidium*, *Syncephalastrum* などが代表である^{9,10)}。いったん汚染し始めると猛烈な速さで拡がり, 食品全体を覆ってしまう。そのために二次汚染性が強く, 経済的損失を伴う。近年輸入食品や食肉での汚染原因菌として注目されている種もある。また接合菌の中にはマイコトキシン産生種も知られており注意が必要である。乾燥に弱い, 熱や薬剤に抵抗性がある。

1.3 耐熱性真菌による食品危害拡大

近年, 耐熱性真菌による食品危害が拡大しているため, 耐熱性菌について詳述する。

食品を汚染する耐熱性真菌の最初の記録は, イギリスで発生した果実の缶詰・瓶詰製品における *Byssoschlamys fulva* 事故である³⁾。*Byssoschlamys* は子嚢 (しのう) 菌であり, 子嚢と胞子がさらに子嚢果という殻で包まれているために, 胞子全体が厚く保護され, 子嚢胞子自体の耐熱性に加えて, より強い熱抵抗性を発揮することができる^{6,9,11)}。

また, 不完全菌類の中にも分生子と同じ無性生殖器官でありながら, 厚膜胞子や菌核のような耐久性細胞を形成する真菌があり, これらの器官によって耐熱性を示すことがある。

Byssoschlamys 及びその他の耐熱性真菌による果実加工品の変敗については, 1970年代以降に活発に研究され, 次第に *Byssoschlamys* 以外の耐熱性真菌による事故もクローズアップされるようになった¹²⁾。わが国でも, 1980年代後半から食品由来の耐熱性真菌に関心が向けられるようになったが¹³⁾, 事故多発の背景には, レトルト食品, 缶詰, ペットボトル詰飲料の増加, 原材料を含めた輸入の増大など多くの要因が関わっている。1990年代から加熱工程のある加工食品全般にも被害が拡大し始めた^{14,15)}。

果汁飲料やスポーツドリンクなど pH 4.0 未満の容器詰酸性飲料では, 加熱殺菌した後, 缶や瓶で熱間充填法が行われている。ところが, 最近このような加熱殺菌後にも耐熱性真菌による事故が多発している。また, 茶系飲料, ゼリー, ベビーフード, 乳製品, ゆでめん, たれ類などにも耐熱性真菌の汚染事故は拡大している。

最近, 耐熱性真菌による事故が多くなってきた乳製品では, *Byssoschlamys nivea* 及び他の耐熱性真菌の子嚢胞子が生乳を汚染し, 加熱殺菌では死滅せず生残してしま

うことも知られている。

これらの耐熱性真菌汚染で今後問題視する必要があるのは、加熱殺菌によって活性化された子嚢胞子が容易に発芽し、条件次第ではマイコトキシンや二次代謝産物などを産生することである。特に重要なマイコトキシンと考えられるものは、パツリン、フミトレモルゲン (fumitremorgens), ベルクログン (verruculogen) などである。

2. マイコトキシン規制の取り組みと現状

マイコトキシンに関しては近年その重要性が認識され、欧米諸国や国際機関等でマイコトキシンに関するリスクアセスメントなどが活発に行われるようになってきた。

国際機関によるマイコトキシンのリスクアナリシスは主にFAO (国連食糧農業機関) 及びWHO (世界保健機関) が合同で運営しているCAC (合同食品企画委員会: コーデックス委員会), CCFAC (コーデックス食品添加物汚染物質部会), 科学者の専門会議であるJECFA (合同食品添加物専門家会議) とWHO, UNEP (国連環境計画) 及びILO (国際労働機関) が運営しているIPCS (国際科学物質安全性計画), IARC (国際癌研究機関) が行っている (図1)。そのうち、JECFAは毒性評価, IPCSは化学物質の環境保健クライテリア, IARCは発ガン性に関する評価を担っている。1990年以降, それぞれの機関が6種類のマイコトキシンに関してリスクアセスメントを行っている (表1)。

我が国においてのマイコトキシンのリスクアセスメントを踏まえた基準値策定等への取り組みは、現時点では残念ながら国際水準には至っていない。しかし、2001年に開催された第56回JECFA特別部会でアフラトキシンM₁, オクラトキシンA, デオキシニバレノール, T-2トキシン/HT-2トキシン, フモニシンのリスクアセスメントがなされたことを契機として、我が国においてもマイコトキシンの基準値策定に動き始めた。まず、トリコテセン系マイコトキシンであるデオキシニバレノールの暫定基準値が小麦に対して設定され、続いてパツリンの基準値が清涼飲料の規格基準として設定された。

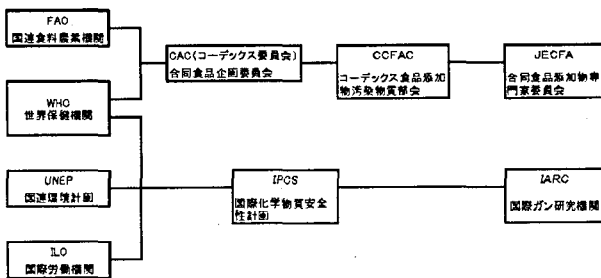


図1 マイコトキシンのリスクアナリシスを行う国際機関

表1 今までに行われた国際機関によるマイコトキシンのリスク評価

年	委員会	マイコトキシンの種類
1987	31回 JECFA	アフラトキシン
1987	第2回 FAO/WHO/UNEP 国際コンファレンス	
1990	37回 JECFA	オクラトキシンA
1990	ICPS	オクラトキシンA エルゴット トリコテセン
1993	IARC	アフラトキシン
1995	44回 JECFA	オクラトキシンA パツリン
1996	46回 JECFA	アフラトキシン
1997	49回 JECFA	アフラトキシン
1999	53回 JECFA	ゼアラレノン
1999	第3回 FAO/WHO/UNEP 国際コンファレンス	
2000	ICPS	フモニシンB ₁
2001	JECFA	フモニシンズ オクラトキシンA デオキシニバレノール T-2/HT-2 アフラトキシンM ₁
2002	IARC	アフラトキシンズ フモニシンズ

本稿ではその経緯をまとめながら、主なマイコトキシンに関してその毒性と我が国における取組みについて説明する。

2.1 デオキシニバレノールの暫定基準値

Fusarium はムギやトウモロコシなどの赤カビ病の病原菌として知られているが、寄生主においてマイコトキシンを産生するため、ヒトや家畜は造血臓器障害や胃腸障害を主症状とする中毒症を起こす。

このマイコトキシンはトリコテセン系化合物と呼ばれ、共通構造 (トリコテセン環) を持つ (図2)。類似化合物は約70種類存在するが、そのうちT-2トキシンとその代謝物であるHT-2トキシン, デオキシニバレノール及びニバレノールは食品から検出される頻度が高いため食品衛生上問題とされている。

トリコテセン系マイコトキシンのヒトにおける急性中毒例としては、ATA症 (alimentary toxic aleukia: 食中毒性無白血球症) が挙げられる。この事例は、1940年代に旧ソビエト連邦シベリア, アムール地区で頻発した中毒で、原因は *Fusarium sporotrichioides* が産生するマイコトキシンであると考えられ、後にこのマイコトキシンはT-2トキシンであることが動物実験で明らかになった。

我が国の事例としては1946~1963年にかけて、北海道, 東京, 高知, 神奈川, 静岡, 鹿児島で起こったうどんや米飯の食中毒が挙げられる。それらの食材からニバ

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
タイプ A					
T-2	OH	OAc	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
HT-2	OH	OH	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
アセチル T-2	OAc	OAc	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
T-2テトラオール	OH	OH	OH	H	OH
ネオソラニオール	OH	OAc	OAc	H	OH
ジアセトキシシルベノール	OH	OAc	OAc	H	H
タイプ B					
ニバレノール	OH	OH	OH	OH	
デオキシニバレノール	OH	H	OH	OH	
フザレノン-X	OH	OAc	OH	OH	
ジアセチルニバレノール	OH	OAc	OAc	OH	

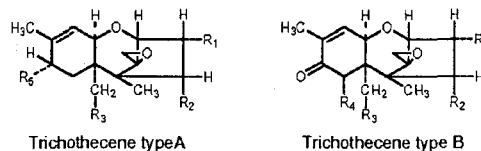


図2 トリコテセン系マイコトキシンの構造

レノールやデオキシニバレノールなどのトリコテセン系マイコトキシンが検出されていることから、赤カビ中毒症とも呼ばれている。

世界的には、1960～1991年の間に大規模な中毒事件が中国やインドで53件も記録されている。1991年に起こった中国での食中毒事例では13万人の中毒患者が発生し、多くの原因食品からデオキシニバレノールが検出された。しかしデオキシニバレノールの汚染量が0.4～13 mg/kgであっても急性中毒が認められなかったという報告があり、ニバレノールやデオキシニバレノールは、前述のような急性毒性を引き起こすには、数十 mg/kg 単位の毒素量が必要であると考えられる。実際にカナダでは小麦と小麦製品で最高レベルが1～10 mg/kgの汚染が継続して認められており、ドイツにおいても1～20 mg/kgの汚染が報告されている。我が国やその他の国でも100 µg/kg程度の汚染は常に検出されるにもかかわらず、これらの地域でのヒトの急性中毒の報告がないことから、数 mg/kgの汚染量では急性中毒を招来しないと推測される。

一方、トリコテセン系マイコトキシンの慢性毒性としては、動物実験で最も感受性高く現れるのは摂食障害、体重減少である。JECFAで設定した暫定耐容摂取量(PMTDI)もこのNOEL(無作用量)が根拠となっている¹⁶⁾。また、免疫抑制作用も重要な慢性毒性である。実験動物の結果から、感染抵抗性の低下やIgA産生異常によるIgA腎症を起こすことが実証されている。最近ではニバレノールの発ガンプロモーター作用も実験動物で報告されており、今後もより詳細な毒性試験が必要なマイコトキシンである。

食品での汚染例は主に穀類が多く、小麦、大麦、ハダカ麦等のムギ類、トウモロコシ、コメなどが主な汚染源となっている。産生菌は、アメリカ、カナダ、ヨーロッパなど世界中でみられ、我が国にも全国的に生息している。

我が国では、JECFAにおいてデオキシニバレノールのPMTDIが1 µg/kg体重/日と設定されたことを受けて、厚生労働省が平成13年から平成14年にかけて我が国での汚染実態調査と暴露評価を行った。まずPMTDI(1 µg/kg体重/日)を充たすに必要な我が国の穀物中のデオキシニバレノール汚染量の許容される最大汚染量を推定するため、①小麦のみが汚染されている場合、②米の汚染が麦の約40%の汚染率である場合(JECFAの報告による)③米の汚染が麦と同等である場合の3つの仮定に対し、製粉及び加工に伴う減衰率を30%及び50%の2通りで算出し、6つのシナリオを描いた(表2)。同時に輸入小麦、国産麦類及び米についての実態調査を開始した。我が国では、小麦においてデオキシニバレノ

表2 PMTDIを与える玄麦のデオキシニバレノールの許容最大汚染量(平成13年度)

	加工による減衰率 (推定値)	玄麦汚染レベル (µg/kg)
小麦のみが汚染されている場合	30%	795
	50%	1,110
米が小麦の15/39濃度で汚染されているとした場合	30%	473
	50%	662
米が小麦と同濃度で汚染されているとした場合	30%	287
	50%	402

小麦類摂取量全国平均(国民栄養調査による): 89.9g/ヒト/日
米摂取量全国平均(国民栄養調査による): 158.9g/ヒト/日
ヒトの体重: 50kg

ールとニバレノールの汚染が比較的起きやすいことから、両者の汚染を調査した。

平成13年度調査では、輸入品については3カ国由来の小麦玄麦を、国産品については2地域由来の小麦玄麦をそれぞれ分析した。輸入小麦のデオキシニバレノールの汚染濃度は検出未満から740 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であり、国産小麦では一地域は検出未満から10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であったが、他の地域では2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から2,248 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であった。この高値を呈する小麦の出現頻度に関しては、流通量に比例したサンプル数を用いていないことから推定することはできないが、表2で示したシナリオのうち小麦のみが汚染されておりかつ加工によるデオキシニバレノールの減衰率が50%とした場合の許容される最大汚染量1,110 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を越える玄麦が4検体も検出されたことから、今後小麦についてデオキシニバレノール摂取による健康危害を未然に防止するための対策を検討する必要があると考えられた。

そのため、このシナリオから算出された許容最大汚染量を丸めた値である1,100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を、平成14年5月に小麦玄麦を対象にデオキシニバレノールの暫定基準値として設定した¹⁷⁾。同時に分析法に関してもコラボラティブスタディを行い通知した¹⁸⁾。

一方、ニバレノールは全ての小麦で29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下、ハダカ麦についても110 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を示した1検体以外はすべて48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下であった。これらの汚染結果でデオキシニバレノールより低レベルであること、ニバレノールに関しては毒性影響に関する知見が未だ限られているためJECFAで毒性評価が行われていないことなどから、今すぐ緊急的に対策を取る必要はないと考えられた。しかし今後毒性影響に関する知見を蓄積しながら汚染実績を監視し、その結果によってはしかるべき対策が必要になることも考えられる¹⁹⁾。

平成14年度の研究調査では、加工による減衰率、米の汚染度の寄与率、小麦、小麦粉における汚染実態調査を行い、既に設定された暫定基準値の検証を行った²⁰⁾。

国産米のデオキシニバレノール平均汚染濃度は2.64 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ニバレノールは2.37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。米の精白に伴う減衰率はデオキシニバレノールで36%、ニバレノールで44%であった。日本人の平均体重を52.6 kgとしたとき、米からのデオキシニバレノール、ニバレノールの摂取量は体重1 kg当たりそれぞれ0.0029 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、0.0032 $\mu\text{g}/\text{日}$ となる。1~6歳の幼児では体重15.9 kgとすると、体重1 kg当たりデオキシニバレノールが0.0052 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、ニバレノールが0.0056 $\mu\text{g}/\text{日}$ となる。この摂取量は非常に少なく、無視できるものと考えられた。

国産小麦におけるデオキシニバレノール平均汚染濃度は160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ニバレノールは59 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。輸入小麦のデオキシニバレノール平均汚染濃度は、農林水

産省の輸入穀物検査資料から60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と算出された。国産小麦のデオキシニバレノールの汚染濃度が暫定基準値1,100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の汚染が認められたのは199検体中6検体のみであった。輸入量から加重計算をした結果、我が国の全体的な平均汚染濃度は71 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と算出された。小麦粉における残存率は玄麦の44.6%とした。加工によるデオキシニバレノールの残存は麺類では28.9%、パン類では97.1%であった。

以上の前提のもとに、より詳細な許容される最大汚染量を算出したところ、表3で示したように全年齢平均での玄麦中のデオキシニバレノールは1,913 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで許容できることから、暫定基準値に問題がないことが検証された。幼児に対しての許容最大値は暫定基準値より低い値が算出されたが、現在の汚染状況から850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上を超える小麦が全体の1割未満と少ないこと、デオキシニバレノールの推定摂取量のPMTDIに対する割合が8.3%であることから直ちに問題となる実態ではないと考えられた(表4)。

今後暫定基準値から基準値にする場合には、ニバレノールの毒性評価、乳幼児用食品に対する基準値策定の有無等を考慮に入れて、科学的根拠に基づき慎重に進める必要がある。

2.2 パツリンの基準値

パツリンは、主にリンゴに病原性をもつ*Penicillium*が産生するマイコトキシンである(図3)。パツリンの汚染事例の大部分はリンゴジュースやリンゴの加工品が占めており、その原因としては真菌や虫食いなどで傷んだ果実をジュース等の原料に用いることによる。

毒性としては、非常に高濃度において多くの動物に対して致死の毒性を持つが、変異原性、催奇形性、発ガン性などは明白ではない。パツリンの中毒例はヒトでは報

表3 PMTDIを与える玄麦のデオキシニバレノールの許容最大汚染量(平成14年度)

年齢	小麦摂取量 (g/日)	日本人体重 (kg)	めん・パン類のDONの減衰を 考慮した場合における玄麦中の DON濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
全年齢平均	94.3	52.6	1,913
1-6歳平均	64.1	15.9	850

玄麦中のデオキシニバレノール(DON)濃度($\mu\text{g}/\text{kg}$)=(1人当たり1日耐容摂取量(μg)/(小麦摂取量) \times (小麦粉残存率) \times (めん類の占める割合) \times (めん類中のDON残存率)+(パン類の占める割合) \times (パン類中のDON残存率)+(その他の占める割合) \times (その他のDON残存率) \times ($n=1$)とした

表4 推定摂取量のPMTDIに対する割合

年齢	小麦摂取量 (g/日/人)	日本人体重 (kg)	一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}/\text{人}$)	PMTDIに対する割合 (%)
全年齢平均	94.3	52.6	6.7	3.7
1-6歳平均	64.1	15.9	4.55	8.3

国内小麦平均汚染濃度: 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$

輸入小麦平均汚染濃度: 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$

国内小麦: 54万トン、輸入小麦: 456万トンより、小麦中の加重平均汚染濃度は71 $\mu\text{g}/\text{kg}$

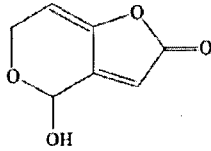


図3 パツリンの構造

告がないが、1950年代に我が国でウシにおいて中毒事件が起き、その原因物質としてパツリン産生菌が検出された。しかし、パツリンが関与しているかどうかは定かではない。

パツリンの国際規格はコーデックス委員会においてすでに50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と設定されていることから²¹⁾、我が国でも平成15年11月26日に清涼飲料水の成分規格の一部にパツリンの規格基準を加えて改正された²²⁾。その根拠となったパツリンの汚染実態調査は農林水産省が調査したものである(表5)。ストレート果汁では、国産42件すべてに汚染が認められなかったが、輸入品及び産地表示のないもの88件からは6件検出限界以上のパツリンが検出された。しかしコーデックス基準を超えたものはなかった。濃縮果汁では輸入品17件から1件50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えるものが検出された。このため、厚生労働省はパツリンによる健康被害を未然に防ぐために、基準値を設けるに至った。なお分析法は本研究所がコアラボとなりコロラティブスタディを実施し、妥当であることを検証し確立した²³⁾。

今のところ、この基準値はリンゴジュースのみに適応となり、ジャムや缶詰などのリンゴ加工品には設定されていない。我々は平成15年度にリンゴ加工品及びベビーフードについてパツリン汚染調査を行ったが、ベビーフードについては汚染濃度は低いもののやや検出率が高かった(表6)。幼児は体重が少ないわりにリンゴジュースなどの消費量が多いため、今後も汚染実態を監視し、その結果によってはしかるべき対策が必要になることも

表6 我が国で流通しているリンゴジュース及びリンゴ製品中のパツリン汚染量

品目	品数	平均汚染量 (ng/g)	range	検出率 (%)
リンゴジュース	40	3.9	ND-17.2	17.5
ジャム	19	3.2	ND-12.4	10.5
缶詰	5	<2.5	—	0
ベビーフード	11	3.0	ND-6.8	18.2
その他のリンゴ製品	6	<2.5	—	0
合計	81	3.4	ND-17.2	9.3

考えられる。

2.3 今後規格基準値が検討されるべきマイコトキシン

1) アフラトキシン

アフラトキシンは、発ガン性を有するマイコトキシンとして知られているが、我が国ではまだ基準値が設定されていないことはあまり知られていない。

現状においては、我が国での食品中のアフラトキシンはB₁のみを対象としており、食品衛生法第6条で規制されている。昭和48年通知の環食128号においてアフラトキシンB₁が検出されてはならないこととされていることから、当時の検出限界であった10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が実質上の規制値となっている。分析法は平成14年3月に改正が行われ、高速液体クロマトグラフィーを用いた方法により、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上検出されたものを違反としている。しかし、この規制は基準値として設定されたものではない。

世界的動向としては、トータルアフラトキシン(B₁, G₁, B₂, G₂)に対して規制値を設定している国の数は年々増加している。CCFACは、ツリーナッツ(アーモンド、ピスタチオ、クルミなど)に対してトータルアフラトキシンとして基準値を設定する準備に入っている。また毒性学的にいても、アフラトキシンの発ガン性はアフラトキシンB₁が最も高いが、アフラトキシンG₁もその10分の1であるとされている²⁴⁾。アフラトキシンB₂, G₂の毒性はまだ確証はされていないが、健康被害を未然に防ぐ目的としてはトータルアフラトキシンでの

表5 農林水産省が実施したパツリン汚染実態調査の結果
市販リンゴジュース

原産地	分析件数	検出件数	検出値 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
国産品	42	0	
輸入品			
アメリカ	5	0	
オーストラリア	5	2	20, Tr
中国	2	0	
南アフリカ	2	0	
カナダ	1	0	
オランダ	1	0	
表示なし	72	4	26, Tr, Tr, Tr
合計	130	6	

原料濃縮果汁

原産地	分析件数	検出件数	検出値 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
国産品	8	0	
輸入品			
アメリカ	4	2	Tr, Tr
オーストラリア	4	1	55
中国	6	0	
チリ	2	1	Tr
ドイツ	1	0	
合計	25	4	

規制は有効であろう。その基準値については実態調査を踏まえた我が国の暴露実態を正確に把握した後に科学的な手法を用い最も適切な値を設定する必要がある。

この規制に対象となるものとしては、食品、畜産品、飼料等が挙げられる。多くの国でアフラトキシンの規制はトータルアフラトキシン (B₁, G₁, B₂, G₂) として、特にヨーロッパ連合ではこの規制にさらにアフラトキシン B₁ の規制を組み合わせて設定している。

2) オクラトキシン

オクラトキシン A は *Aspergillus* や *Penicillium* が産生するマイコトキシンであるが、世界中の広い範囲で汚染がみられるマイコトキシンである。2001年に開かれた JECFA によってリスク評価がなされ、1週間暫定耐容許容量が 100 ng/kg 体重/週と設定された²⁵⁾。

汚染食品としては穀類、豆類、ぶどう、コーヒー豆、そば、豚肉加工品、ビール、カカオなどと幅広い。疫学的にはユーゴスラビア、ブルガリア及びルーマニアなどのパチカン諸国の特定地域の農村で風土病的に多発した腎臓疾患 (バルカン腎症) の原因物質である可能性も指摘されている。そのため、ヨーロッパ諸国では厳しい規制が行われている。発ガン性も動物実験では立証されており、1993年 IARC においてグループ 2B (ヒトに対して発ガン危険性の可能性がある) に分類されている²⁶⁾。今のところ発ガンメカニズムに関しては不明な点が多いことから、CAC において基準値を設定するまでに至っていないが、早急に対処しなければならないマイコトキシンの一つである。

3) フモニシン

フモニシンは *Fusarium* が産生するマイコトキシンで、馬の脳白質部液化性壊死症やブタの肺水腫の原因物質として知られている。ヒトでは食道ガンとの因果関係が

あるとの報告もあることから²⁷⁾、最近 JECFA によってリスク評価がなされ、一日暫定耐容許容量が 2 μg/kg 体重/日と設定された。

フモニシンの発ガン性は実験動物を用いて既の実証されているが、ヒトでの発ガン性との因果関係を確証付ける疫学調査はまだ出されていない²⁸⁾。

最近のトピックスとしては、フモニシンと新生児の神経管欠損との関連性が挙げられる。1990年代はじめにテキサス-メキシコ国境付近でまれな出生時欠損が多発したが、汚染されたトウモロコシが原因であるとする強力な証拠が示された²⁹⁾。1990年から神経管欠損の乳児が増加し、キャメロン郡だけで6週間のうちに6人の無脳症又は脳不全児が生まれた。調査の結果、国境近くのほとんどすべての郡で神経管欠損発症率が高いことがわかったが、テキサス保健当局はその年のトウモロコシにフモニシンが高濃度に含まれていたことやテキサスの馬にフモニシンによる致死性脳疾患が流行していたことから、フモニシンの因果関係が疑われた。フモニシンは胎児の葉酸利用を阻害し、新生児の神経管欠損のリスクを高めることは以前から実験的に示唆されていたことや、発症率が摂取していたトウモロコシのフモニシン汚染量に依存していることがその根拠として挙げられている。

フモニシンは比較的最近発見されたことから、標的細胞や毒性機序など未解明のことが多く、ヒトへの発ガン性も疫学的研究が必要である。しかし高頻度でトウモロコシから検出されているため、今後規制を視野に入れた研究が国際的に進むことが望まれている。

以上3つのマイコトキシンに関しては既に我が国に流通する食品を対象に3年間通年で実態調査を行っており、これらの結果をもとに基準値策定の必要性について検討される予定であるが、マイコトキシン汚染は気象条

表7 主なマイコトキシン、産生菌、汚染食品および毒性

マイコトキシン	主な産生菌	主な汚染食品	毒性
アフラトキシン (B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂) アフラトキシン M ₁	<i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus parasiticus</i> <i>Aspergillus nomius</i>	ナッツ類, トウモロコシ, 米, 麦 ハトムギ, 綿実, 香辛料 牛乳, チーズ	肝ガン, 肝障害 免疫毒性
オクラトキシン A	<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Aspergillus carbonarius</i> <i>Penicillium verrucosum</i>	トウモロコシ, 麦, ナッツ類 ワイン, コーヒー豆, レーズン ビール, 豚肉製品	腎障害, 腎ガン 免疫毒性, 催奇形性
トリコテセン系 デオキシニバレノール ニバレノール T-2, HT-2	<i>Fusarium graminearum</i> <i>Fusarium culmorum</i> <i>Fusarium sporotrichioides</i>	麦, 米, トウモロコシ	消化器系障害 免疫毒性, IgA 腎症
フモニシン	<i>Fusarium moniliforme</i>	トウモロコシ	ウマ白質脳炎, ブタ肺水腫 肝臓ガン
ゼアラレノン	<i>Fusarium graminearum</i> <i>Fusarium culmorum</i>	麦, ハトムギ, トウモロコシ	エストロゲン作用
パツリン	<i>Penicillium expansum</i>	リンゴ, リンゴ加工品	脳・肺浮腫, 消化器障害

件に大きく影響されるため、長期間の監視が必要である。これらのマイコトキシン以外にも、ゼアラレノンのように内分泌かく乱作用を有するものや、トリコテセン系マイコトキシンのように共汚染を視野に基準値策定に取り組まなくてはならないものも残されている(表7)。

また、分析法においてもより迅速かつ正確な分析法の開発が急務となっている。マイコトキシン汚染は食の安全性に関わる重要な問題だけに、科学的根拠をもって基準値を策定し、それが守られているかのモニタリングを行うことが今後の課題である。

おわりに

食品は一般には無菌ではない。量的な差はあるが食品原料、加工食品にはどのような過程であれ生息することを知る必要がある。防御の観点からいえば、食品中の微生物制御は衛生的に重要な対策であるが、食品という性質上必ずしも防除することに対して過剰なほど無菌を意識することはない。

真菌のもつ基本的な性質、熱に弱い、乾燥に弱い、酸素を要求する、表面を汚染する、真菌と食品との関係は特異的である、すべての汚染真菌がマイコトキシンを産生するとは限らない。しかし、食品危害真菌によるマイコトキシンは食品の安全性の観点から国際的に規制の方向にあり、我が国でも食品安全委員会及び審議会で独自の規制値が議論されてきている。こうした食品危害真菌の制御とマイコトキシン規制は共に食品衛生的に重要な課題であり、今後とも取り組んでいく。

参 考 文 献

- 1) 厚生労働省: 食中毒・食品監視関連情報 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/index.html>)
- 2) 厚生労働省: 輸入食品監視業務ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/tp0130-1.html>)
- 3) 宇田川俊一 編: 食品のカビ I 基礎編 食品のカビ汚染と危害, 幸書房 (2004)
- 4) 藤井建夫 編: 食品微生物 II 制御編 食品の保全と微生物, 幸書房 (2001)
- 5) 宇田川俊一ら: 食品安全セミナー5 マイコトキシン, 中央法規出版 (2002)
- 6) Samson R. A. et al.: Introduction to food- and airborne fungi, 7th ed., CBS, Utrecht (2004)
- 7) Samson R. A. et al.: Penicillium subgenus Penicillium: new taxonomic schemes, mycotoxins and other extrolites, CBS, Utrecht (2004)
- 8) Klich M. A.: Identification of common Aspergillus species, CBS, Utrecht (2002)
- 9) 高鳥浩介 監: かび検査マニュアルカラー図譜, テ

- クノシステム (2002)
- 10) 李憲俊: カビの同定 II, 防菌防黴, **33**, 307-310 (2005)
 - 11) 相原真紀: カビの同定 III, 防菌防黴, **33**, 373-377 (2005)
 - 12) 芝崎勲 監: 有害微生物管理技術, 第 I 巻, フジテクノシステム (2000)
 - 13) 内藤茂三: 食品保存へのオゾンの利用に関する研究 (第37報) 菓子に生育する糸状菌とオゾン水殺菌. 愛知食品工技年報, **39**, 57-65 (1998)
 - 14) Pitt J. I. et al.: Fungi and food spoilage, 2nd ed, Blackie Academic & Professional (1997)
 - 15) 酒井綾子, 川上久美子, 高鳥浩介, 齋藤行生: 真菌汚染による苦情食品とその喫食による健康被害. 食衛誌, **45**, 201-206 (2004)
 - 16) WHO: Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food, WHO Food Additives Series **47**, 419-555 Geneva (2001)
 - 17) 厚生労働省: 小麦中のデオキシニバレノールに係る暫定的な基準値の設定について, 平成14年5月21日, 食発第0521001号 (2002)
 - 18) Sugita-Konsihi, Y., Tanaka, T., Tabata, S., Nakajima, M., Nouno, M., Nakaie, Y., Chonan, T., Aoyagi, M., Kibune, N., Mizuno, K., Ishikuro, E., Kanamaru, N., Minamisawa, M., Aita, N., Kushiro, M., Tanaka, K., Takatori, K., *Mycopathologia*, **161**, 239-243 (2006).
 - 19) 熊谷進ら: 平成13年度厚生科学特別研究事業総括・分担報告書 (2002)
 - 20) 熊谷進ら: 平成14年度厚生労働科学特別研究事業総括・分担報告書 (2003)
 - 21) WHO: Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food, WHO Technical Report Series, **859**, 377-402, Geneva (1995)
 - 22) 横田栄一: りんごジュースおよび原料用りんご果汁に含まれるパツリンに関する規格基準の設定, 食品衛生研究, **54**(3), 7-10 (2004)
 - 23) Sugita-Konsihi, Y., Tanaka, T., Sugiura, Y., Tabata, S., Nakajima, M., Sakurai, H., Nakaie, Y., Sato, K., Kitani, Y., Fujita, K., Hayashi, S., Iizuka, T., Hirakawa, Y., Mochizuki, N., Hoshino, M., Sato, Y., Takahashi, N., Takatori, K.: *J. Food Hygien. Soc. of Japan*, **46** (5), 224-227 (2005)
 - 24) WHO: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, **40**, 361-452, Geneva (1998)
 - 25) WHO: Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food, WHO Food Additives Series, **47**, 281-415, Geneva (2001)

-
- 26) IARC: Some Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 56, Lyon, IARC (1993)
- 27) Chu F. S. and Li G. Y.: *Appl Environ Microbiol*, 60, 847-52 (1994)
- 28) WHO: Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food, WHO Food Additives Series, 47, 103-279, Geneva (2001)
- 29) Marasas, W. F. O., Riley, R. T., Hendricks, K. A., Stevens, V.L., et al., *J. Nutr.*, 134, 711-716 (2004)

諸外国のCodex活動における透明かつ積極的な
ステークホルダーの関与を促進するためのInternet活用の動向

豊福 肇, 窪田邦宏, 森川 馨

Trends on the Utilization of Internet for Facilitating Transparent and
More Active Stakeholder Participation in the Codex Process in Several Countries

Hajime Toyofuku*, Kunihiko Kubota, Kaoru Morikawa

Codex standards have become the benchmarks against which national food safety control measures and regulations are evaluated within the legal parameters of the World Trade Organization (WTO) Agreements.

For this reason, high-level representation at meetings of the Codex Alimentarius Commission, its related committees and ad hoc intergovernmental task forces continue to be a priority for many governments. Opportunities broaden for stakeholder input towards the development of government positions for all Codex work through the national Codex website. Some countries utilize a national Codex website as an effective communication tool between the national Codex Contact Point (CCP) and stakeholders.

In this regard, stockholder participation in the national Codex preparation process is insufficient in Japan. One of the reasons for this could be the lack of information on Codex and the insufficient understanding of the work of Codex among Japanese stakeholders. To overcome these problems, more active and effective utilization of the Japanese Codex webpage should be considered.

In this paper, we show analyses of recent trends of the information on Codex available from national Codex websites from six countries in order to identify the needs to establish a similar Japanese Codex website and possible contents of the site. The six websites of the national CCPs analyzed are regularly updated and utilized for the means of active information interchange between national CCPs and stakeholders, for example, providing basic general information on Codex, including its purpose, structure and meeting schedule, posting Codex working documents open for comment, and the Terms of Reference, key issues under discussion, and delegation reports of the previous sessions. Consequently, stakeholders interested in the paper could submit their comments to the delegate of the country whose contact details are made available on the website. This is one of the examples of active stakeholder participation. By establishing a similar communication system in Japan between the National Codex Contact Point and stakeholders, a more active stakeholder participation in the national codex process could be achieved. The web site could be used to provide information on the issues under discussion in each Committee and summaries of the Codex working documents circulated for the comments and their potential implications in Japan.

Keywords: Codex Alimentarius Commission, food safety, risk analysis, Codex Contact Point (CCP)

はじめに

1962年に世界保健機構（WHO）と国連世界食料農業機構（FAO）によって設立されて以来、Codex委員会（Codex Alimentarius Commission, FAO/WHO合同食品規格計画）は消費者の保護と国際貿易における公正な取引を確保するため、たくさんの国際規格及び関連文書を

作成してきた。WTOのSPS協定（The WTO Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures）が設立後、WTO加盟国は国際規格が設けられている場合には自国の法規に国際規格を採用することを求められ、その国際規格としてCodex規格が指定された¹⁾。これにより、Codex規格の重要性がますます増加している。従って多くのCodex加盟国にとって総会及び部会への積極的な参加が優先課題になっている。また、各国の対処方針（country position；CP）を議論する過程で、幅広いステークホルダー（stakeholder；利害関係のあるすべての者）からのインプットを重視し、ステ

*To whom correspondence should be addressed:

Hajime TOYOFUKU; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1403; Fax: 03-3700-1483; E-mail: toyofuku@nihs.go.jp

ークホルダーの積極的、効果的な参画が鍵となっている。そのための手段として、いくつかの国のCodex連絡部署(Codex Contact Points¹; CCP)が独自のCodexに関するwebsiteを設け、効果的に活用している。わが国ではCodexの活動へのステークホルダーの参画は諸外国に比べ十分とはいえない。その一因としてCodexに関する情報及び理解の不足が考えられ、それを改善する一つの方法がwebsiteの有効な活用と考えられる。そこで本研究では各国のCCPが作成したwebsiteの情報について分析し、日本のCodex websiteを作成する際に注視していくべき分野を検討した。

方法

アメリカ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、インド及びオランダのCodex websiteを調査し、わが国のCodex独自websiteを作成する上で、有用と考えられる特徴を特定することを試みた。特徴として、1) Websitesの設けられていた位置とCCP、2) Codexに関する一般的な情報、3) Codexの組織に関する説明、4) CCP、5) Codex文書に関するコメント等、6) 国内Codex部会及び7) その他に分けて検討した。6カ国のwebsitesは2006年4~6月にかけて調査した。なお、インドのwebsiteはFAOの国内Codex委員会強化プロジェクトの一環で作成されたものであった。各国のwebsiteのURLは次のとおりであった。

アメリカ²⁾: http://www.fsis.usda.gov/Regulations_&Policies/Codex_Alimentarius/index.asp

カナダ³⁾: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/intactivit/codex/index_e.html

オーストラリア⁴⁾: <http://www.affa.gov.au/content/output.cfm?ObjectID=A521EE9F-AB34-4BB0-B03143AD22807649>

ニュージーランド⁵⁾: <http://www.nzfsa.govt.nz/policy-law/codex/index.htm>

インド⁶⁾: <http://codexindia.nic.in/index.htm>

オランダ⁷⁾: <http://www.codexalimentarius.nl/>

日本:厚生労働省⁸⁾: <http://www.mhlw.go.jp/topics/identshi/codex/codex.html>

農林水産省⁹⁾: http://www.maff.go.jp/sogo_shokuryo/codex/codex_top.htm

(社)日本食品衛生協会¹⁰⁾: <http://www.n-shokuei.jp/hyoshi4/koumoku17/mokuji.html>

(社)日本農林規格協会¹¹⁾: <http://www.jasnet.or.jp/codex/index.html>

¹ ローマのCodex事務局との文書及び部会開催案内の收受, コメント送付, 連絡, 国内Codex活動を調整する部署

結果

1. Codex Contact Point (CCP) と website の設けられていた位置

1.1 CCPの設置場所

アメリカのCCPはアメリカ農務省食品安全検査局(USDA/FSIS)内、カナダはカナダ保健省(Health Canada)、オーストラリアは農業漁業林業省(Department of Agriculture, Fishery and Forestry)内、ニュージーランドはニュージーランド食品安全庁(New Zealand Food Safety Authority (NZFSA))内に、インドは保健、家庭、厚生省、健康サービス部(the Directorate General Of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare (MOH&FW))内に、そしてオランダは農業、自然、食品品質省、食品品質及び動物衛生部(Ministry of Agriculture, Nature and Food Quality, Department of Food Quality and Animal Health)内に置かれている。なお、我が国ではCCPは文部科学省内に置かれている。

1.2 Websiteの位置

オランダとインドはUniform Resource Locator (URL)がCCPの設置された省庁のものとは異なっていたが、(オランダ; <http://www.codexalimentarius.nl/>, インド <http://codexindia.nic.in/>), 他の4国はCCPが設定されている省庁内にCodexに関するwebsiteが設けられていた。

我が国では、CCPが置かれている文部科学省にはCodexに関するwebsiteは存在せず、厚生労働省と農林水産省及び食品に関連する両省の認可団体(社団法人)である日本食品衛生協会及び日本農林食品規格協会(以下「JAS協会」という。)のwebsiteにCodexに関する情報が一部掲載されていた。

2. Codexに関する一般的な情報

我が国を含むいずれの国のwebsiteの冒頭でも、Codex委員会は、1962年に国連食糧農業機関(FAO)と世界保健機関(WHO)によって合同で設立された国際政府間組織であり、その設置目的は国際食品規格の策定を通じて消費者の健康を保護するとともに公正な食品の貿易を確保することで、173カ国が参加し、様々な国際食品規格、衛生規範等の策定をしている旨の紹介はwebsiteの最初に記載されていた。

2.1 Codex規格が議論される手順

オーストラリア、ニュージーランド、インド及びオランダはCodex規格が作成される8ステップについて解説し、さらにインドはCodex手順書(Codex Procedural Manual)へのリンクが設けられていた。我が国では農

林水産省及び(社)日本食品衛生協会のwebsiteに8ステップの解説が記載されていた。

2.2 国内でのCodexに関する手順

ニュージーランド、インド及びオランダはCodex総会及び各部会に臨んでの国のCPが形成される過程について解説していた。またカナダでは同国のCodex活動を司る省庁間委員会 (Interdepartmental Committee²) の責務に関する解説から、CP形成過程が読み取れた。我が国ではCP形成過程及びその過程でのステークホルダーの関与を明記した文書は厚生労働、農林水産両省のwebsiteには認められなかった。

2.3 Codex加盟国

アメリカ、ニュージーランド、インド及びオランダがCodexのwebsiteの加盟国一覧のwebsite³へのリンクを設けていた。(社)日本食品衛生協会のwebsiteには加盟国数のみ記載されていた。

2.4 Codexの会議案内

アメリカ、カナダ、ニュージーランド及びオランダがCodexのwebsiteの今後の会議日程のwebsite⁴への直接リンクを設け、インドは独自websiteで今後の開催予定、過去に開催された日程を分けて、Codexのwebsiteへのリンクを設けていたが、オーストラリアは独自のwebsiteを設け、日程一覧表から、独自に設けた各部会の責務、前回の部会における主な論点、次回の日程等を記載した独自websiteへのリンクが設けられていた。農林水産省のwebsiteには日本語で部会の開催日時と場所の一覧表が掲載されていた。

2.5 Codexに関して頻繁に聞かれる質問 (Frequently Asked Questions)

オーストラリア及びオランダのwebsiteにはCodexで

頻繁に用いられるがCodexの活動に詳しくないステークホルダーには分かりにくい略号の解説及びQ&Aがあり、特にAlnorm (部会の報告書の番号)、Circular Letter (コメントを求める文書で「CL」という。)の解説は役立つと思われる。

2.6 Codex規格とWTOとの関連

インド、ニュージーランド及びオランダのwebsiteにおいて、WTO設立以前のCodex規格は拘束力がない、いわゆる 'Gentlemen's agreement' であったが、WTOの設立以降、WTO加盟国はSPS協定に基づき、国際規格がある場合には、それに調和することを求められ、また2国間で国際紛争が生じた場合の参照 (reference) として、Codex規格が指定されたことから、Codex規格の重要性が増した旨の解説が掲載されていた。我が国では、(社)日本食品衛生協会のwebsite¹⁰)に、WTO協定との関連でCodex規格の重要性が増した理由を次のように解説していた。"我が国の食品規格をコーデックス規格にあわせなくてはならなくなり、食品産業に大きな影響を与えることもあり得ます。常にその動向を注視し、必要に応じてわが国の主張をコーデックス規格に盛り込むことも大切です。"

3. Codexの組織に関する説明

3.1 部会

カナダを除き、Codex規格及び規範等が各部会で検討されており、執行委員会 (Executive Committee) 及び付随する部会 [Subsidiary Committees: 一般問題部会 (General Subject Committees; すべての食品に横断的に適用される規格を作成)、個別食品部会 (Commodity Committees; 特定の分類の食品のための規格を作成)、地域調整委員会 (Coordinating Committee) 及び特別部会 (Ad hoc Intergovernmental Task Force)] から構成されていることを記載していた。カナダの場合、首席代表団 (Head of Delegate; HoD) の一覧、現在コメント募集中の文書が部会毎に記載されていたため、部会の名称はわかるようになっていた。我が国では厚生労働省及び農林水産省のwebsiteに組織図が掲載されていた。

3.2 各部会の責務

カナダを除き、Codex手順書に記載された各部会及び特別部会の責務 (Terms of Reference) が掲載されていた。我が国では両省とも記載されていなかった。

3.3 部会毎の次回開催予定

アメリカ、オーストラリア及びニュージーランドは掲載していたが、他の国々は部会に特化した次回開催日程は記載されていなかった。我が国では両省とも記載さ

² Interdepartmental Committee on the Codex Alimentarius (IDC/Codex) はカナダ保健省 (Health Canada)、カナダ食品検査庁 (CFIA)、International Trade Canada、Pest Management Regulatory Agency、Agriculture and Agri Food Canada及びIndustry Canadaの上級幹部で構成される委員会で、各部会のカナダの対処方針案を承認し、またCodexにおける重要な問題について、カナダの戦略を議論する場である。議長はカナダ保健省 (Health Canada) とカナダ食品検査庁の代表が交代で務め、任期は総会から次の総会まで。副議長はCodex Contact Pointが務める。

³ http://www.codexalimentarius.net/web/members_area.jsp?lang=EN

⁴ <http://www.codexalimentarius.net/web/current.jsp>http://www.codexalimentarius.net/web/members_area.jsp?lang=EN

れていなかった。

3.4 各部会が議論をしている主な問題

アメリカ及びオーストラリアは部会毎に現在議論をしている主な問題が紹介されていた。

我が国では農林水産省、JAS協会及び(社)日本食品衛生協会のwebsiteに掲載されていたコーデックス連絡協議会の概要及び資料により、各部会の主な論点及び結論が掲載されていたが、各協議会の概要は開催時ごとに掲載されていたため、どの部会の資料がどの協議会の資料に含まれていたかは分からなかった。

3.5 自国の代表団による各部会の報告書

Codex事務局が作成した報告書ではなく、自国のCPに対し、議事がどのように進んだのかを記載した自国の代表団による各部会の報告書がアメリカ、ニュージーランド及びインドでは掲載されていた。

我が国では農林水産省、JAS協会及び(社)日本食品衛生協会のwebsiteに掲載されていたコーデックス連絡協議会の概要及び資料により、日本代表団の報告書が掲載されていたが、各協議会の概要は開催時ごとに表記されていたため、どの部会の資料がどの協議会の資料に含まれていたかは分からなかった。

3.6 各部会が中心となって作成したCodex規格、規範等のリスト

アメリカ及びオーストラリアのwebsiteには記載されていた。我が国ではいずれのwebsiteにも記載されていなかった。

3.7 各部会の議長国

アメリカ、インド及びオランダのwebsiteには記載されていた。我が国では厚生労働省、農林水産省及び(社)日本食品衛生協会のwebsiteに掲載されていた組織図から議長国はわかるようになっていた。

3.8 各部会のHoDの連絡先

アメリカ、カナダ、インド及びオランダのwebsiteにはHoDの氏名及び連絡先が、ニュージーランドでは2005年の各部会の出席者氏名が掲載されていた。これはステークホルダーがCodex文書及びCPに対するコメント、連絡等を行えるよう記載していたと考えられた。我が国ではコーデックス連絡協議会の部会参加報告資料から、部会参加者の所属及び氏名はわかるようになっていた。

4. CCP

4.1 CCPの役割

CCPの役割については、Codex手順書に記載されているが、アメリカ、ニュージーランド、インド及びオランダのwebsiteに記載されていた。我が国ではいずれのwebsiteにも掲載されていなかった。

4.2 CCPの連絡先

カナダを除き、Codex website内にCCPへの連絡先(電話、電子メールアドレス)が掲載されていたが、カナダではカナダ保健省のwebsite内の連絡先—食品及び栄養-国際的な活動の下にCCPへの連絡先が掲載されていた。我が国ではいずれのwebsiteにも掲載されていなかった。

4.3 Codexに関する独自のニュースレターの配信

オーストラリアとオランダは事前に登録したステークホルダーに対し、Codex規格作成の進捗状況、議論されている問題点等を紹介するニュースレターを配信していた。我が国には、このようなシステムは今のところない。

5. Codex文書に関するコメント等

5.1 Codex事務局に送付したコメント

インドでは、Codex文書に対し、インドのCCPが送付した文書によるコメントを部会毎に掲載していた。ニュージーランドでは2005年分はどの文書をいつ、Codex事務局から收受し、いつ関係者に回覧し、ニュージーランドのCCPへのコメント提出期限、Codex事務局への提出期限及びコメントを提出した場合はその日時を記載していた。我が国ではいずれのwebsiteにも記載されていなかった。

5.2 Codex文書に対するコメント募集

アメリカ及びカナダは、部会ごとに現在コメントを公募している文書及びCCPへの提出期限を掲載していた。また、オーストラリアでは事前に登録した者はwebsiteからコメントを送付できるようになっていた。我が国ではいずれのwebsiteにも記載されていなかった。

5.3 Codex部会前の国内会議への案内

アメリカ及びニュージーランドでは各部会前のCPに対する説明会、ニュージーランドでは各部会後の説明会及びカナダでは総会と表示部会前のCPに対する説明会の開催通知を掲載していた。オランダでは開催されることにはなっているが、開催通知は掲載されていなかった。我が国ではコーデックス連絡協議会において、総会及び一部部会に参加する前のCPについても議論するので(ただし一般のステークホルダーは傍聴のみ)、農林水産

省及び厚生労働省のwebsiteに掲載されていた同協議会の開催案内が同様のものと考えられる。

5.4 Codexの文書を自動配信してくれるか

アメリカ及びオーストラリアでは部会毎に事前に登録したステークホルダーに対し、Codex事務局からCCPに対しコメントを求めている文書をCCPが収受と同時に送信するシステムになっており、websiteから登録することができた。我が国ではこのようなシステムは存在しない。

6. 国内Codex部会の責務及び構成

アメリカのCodex執行委員会(Steering Committees⁵)及びカナダの省庁間委員会(Interdepartmental Committee)の構成、開催頻度及び任務並びにインドの国内Codex委員会及び各部会に対応したシャドー部会⁶の構成及び責務が記載されていた。

我が国では農林水産省のwebsiteにコーデックス連絡協議会の設置要領及び委員名簿が掲載されていた。

7. その他の特徴

7.1 Codexで問題となっている事項に関する独自に作成された文書

カナダでは、食品のサプリメントとしてのビタミン及びミネラルとCodex委員会に関する文書が、インドでは複数の部会にまたがり、過去数年間にわたりCodexで議論されているTraceability(原材料等のさかのぼり)、Equivalence(同等性)、HACCP in Small and Less Developed Businesses(小規模施設におけるHACCP)、Food Safety Objectives(摂取時のハザードの食品安全上の目標値)、Precaution - in Risk Analysis(リスク分析における予防措置)、Genetically Modified Foods(遺伝子組換え食品)の6点について論点の概要がまとめられていた。

7.2 その他の情報

7.2.1 ステークホルダー フォーラム(オーストラリア)

オーストラリアのCCPが幅広い聴衆と対面し、政府、業界及び消費者のステークホルダー間の活発な意見交換を行い、議論するメカニズムとして第1回ステークホルダー フォーラム(Stakeholder Forum)を2004年8月開催し、その議事録が掲載されていた。政府からは

2004年7月のCodex総会の主な結論、国内と国際的な規格の関係、WTO状況下でのCodexの重要性、加工食品業界の理解及び参加を改善するための計画の概要が報告され、またいくつかの業界代表から、Codexプロセスへの参加の背景、オーストラリアのCP作成過程での政府と業界とのパートナーシップの重要性、業界団体が国際機関を通じてCodexに専門的、技術的なアドバイスを提供することの重要性が報告された。

その後、このフォーラムは毎年開催され、議事録は公開されていた。

7.2.2 Codexの部会活動の概要(オーストラリア)

部会毎、現在の議題毎に、現在の状況、オーストラリア代表団の関与、他の部会との関連性を表にまとめた一覧表を掲載していた。

7.2.3 Lifting the Lid on World Food "Standards" - What the Australian food industry needs to know about Codex" (オーストラリアの食品業界がCodexについて知る必要があること)

これはオーストラリアの食品業界にとってCodexがいかに重要であるか、Codex オーストラリアを通じてCodex規格の作成に業界がどのように貢献できるか、オーストラリアのCP作成にあたり業界の専門知識をどのように活用できるか、どのように結果を政府からフィードバックしてもらえるか、及びCodex規格等の作成過程をわかりやすく紹介した小冊子であり、Codexオーストラリアのwebsiteから入手できる。

7.2.4 作業部会の活動の概要(ニュージーランド, 2005)

ニュージーランドが参画している作業グループ(Working Group⁷; WG)の課題、鍵となる問題点、今後の予定、WG会合の形態(実際に集まるのか、電子メールによるものか)、WGに参加している国、現在までの成果、目標としている完了日)がリストになっており、ニュージーランドが約40のWGに参加していることがわかる。

7.2.5 Codex 訓練マニュアル

インドのwebsiteにはFAOプロジェクト“国内Codex委員会の強化(Strengthening the National Codex Committee - TCP/IND/0067(A))”により作成されたマ

⁵ USDA, HHS, EPA, USTRの高級官僚によって組織され、Codexに関する政策上の方針を決定する会議

⁶ Codexの各部会で議論している技術的な事項を検討するため、各部会に対応して、国内Codex委員会の下部組織として組織されたもの。

⁷ Codexの各部会で、規格案の草案作成作業は提案国を中心に行われるが、その際、関心がある国々が協力して草案作成作業を促進するため、電子メールまたは物理的な作業部会を開催して作業を行うことがある。

⁸ <http://codexindia.nic.in/Training%20Manual.pdf>

ニュアル⁸へのリンクがある。この教材は政府機関、学会、産業界、消費者等すべての関係者を対象にしたもので、国際的な食品基準の作成の枠組み、協議の過程における透明性の確保及びCodex規格等の特定の食品分野への適応等をカバーしていた。

7.2.6 自国がホスト国を務めている部会に関する事項

我が国では厚生労働省のwebsiteに、我が国がホスト国を務めているCodexバイオテクノロジー応用食品特別部会の説明、目的、作業期間及び委任事項、1999-2003年に作成されたCodex文書（英文及び和訳）、過去及び今後の開催案内及び報告、並びにバイオテクノロジー応用食品特別部会に関連するFAO/WHO合同専門家会合の説明及び報告書（英文及び和訳）が掲載されていた。

オランダではホスト国を務めている2つの部会（食品添加物・汚染物質部会（CCFAC）、残留農薬部会（CCPR））の担当省庁、オランダ以外の途上国での過去の開催記録、及び部会の写真つきルポルタージュ（5回分）が紹介されていた。

カナダではホストをしている表示部会（CCFL）に対するステークホルダーの関心は強いため、総会とCCFLの直前だけ、ステークホルダーとの公開会議が開催されるが、website上では特に他の部会との情報量の差は認められなかった。アメリカではホストをしている3部会（食品衛生部会（CCFH）、残留動物用医薬品部会（CCRVDF）及び加工果実・野菜部会（CCPFV））の議長の氏名及び連絡先が掲載されていた。ニュージーランドとオーストラリアでは他の部会とホストをしている部会との間に情報量の差は認められなかった。

考察

今回調査した6カ国は、ステークホルダーにCodexに対する理解を深めてもらい、各国のCP作成過程において積極的な参画及び関与を願ひ、懸命な努力をしていると考えられた。Table.1に各国のwebsiteの対比表を示した。各国は少しでも興味を持ったステークホルダーが、どの部会のどの議題がどの団体/個人にとって、なぜ大事なのかを分かりやすく、容易に理解できるようにwebsiteを活用していた。またアメリカ、カナダ及びオーストラリアは一步進んで、ステークホルダーは関心のあるCodex文書に対してコメントを送りやすいようにwebsiteにより支援していた。この背景にはCodexの動向が自国の食品安全上の行政施策と深く結びついているとの認識があり、そうした中でCCPのwebsiteは行政とステークホルダーとの情報提供・情報交換の有用な手段ともなっていると考えられ、これらから学べるものは大きいと言える。

ステークホルダーの関与を促進する方策として、ロー

マのCodex事務局から送付されたCodexの作業文書を受信後、すみやかにwebsiteに掲載し、同時に事前に部会毎に興味があるとして登録したステークホルダーに対し、当該作業文書をメールで送付し、またCPを作成する前あるいは部会終了後に公開討論会を開催する案内をwebsiteに掲載する等を行っていた。

我が国は食品輸出国ではないが、Codex規格がSPS協定で食品の国際規格とされている以上、Codex規格を無視できず、国内法規などにも影響を与えるので、可能な限りCodex規格策定段階から政府、業界、消費者及び学会等すべてのステークホルダーが参加した、日本のCP作成が望ましい。

我が国において積極的なCodex活動へのステークホルダーの参画を進めるための一歩として、日本のCCPがCodexに関する日本語websiteを作成し、食品製造者、消費者、研究者等食品に携わっている多くのステークホルダーに、Codexとは何か、Codex規格とは何か、その作成過程、実質的な審議が行われる各部会の役割と主要な議題を理解してもらうことが必要であろう。Codexの公式websiteから英文でこういった情報は当然入手できるが、英語及びCodexに関する知識が十分ないと必要な情報を見つけるのは難しい。残念ながら、これらの情報が我が国のwebsiteには欠けていた。Codexの活動は、非常に多岐にわたり、すべてを把握するには、到底無理である。そこで、ステークホルダーにどの部会の活動が最も興味深いか、または自分の営業活動への影響が考えられるか、最も有益な情報を提供できるかを判断した上で、フォローアップする部会を決めてもらい、当該部会の過去の検討経緯を把握し、その上でCP作成前にコメント等を提出してもらうのが最も効果的と考える。

このための組織は、他国のCCPの人員数と比較すれば、厚生労働省、農林水産省とも大幅に人員が不足しているとは言えないので、現状の人員でも対応可能と思われる。

Websiteの役割としては、部会の種類ごとに責務（Terms of References）、過去の報告書のリンクをCodex公式websiteに張るだけでは不十分であり、部会の責務、過去及び現在各部会で議論されている内容について日本語での解説が必要と考える。また、部会毎に興味を示した者で構成されるメーリングリストを作成し、Codex事務局から送信された文書に簡単な日本語解説及び日本に影響を与える点を添付して即時配布し、さらにそれに対するコメント募集を行ったり、オーストラリアのようにwebsiteからコメントを送信できる仕組みも便利かもしれない。また、定期的にCodexの活動に関するNews letterを発行し、メーリングリストの登録者に配布することも効果的と考えられる。

日本政府の現在の対応状況を分析すると、厚生労働、

Table.1. Comparison of the contents of the Codex websites in the six countries

	アメリカ	カナダ	オーストラリア	ニュージーランド	インド	オランダ
websitesの位置	農務省食品安全検査局	カナダ保健省	農業漁業林業省	ニュージーランド食品安全庁	Codexインド	農業, 自然, 食品品質省
Codexに関する一般的な情報	あり	あり	あり	あり	あり	あり
Codex規格が議論される手順	なし	なし	Q&A内にあり	独自	独自	あり
国内でのCodexに関する手順	なし	The Interdepartmental Committee on the Codex Alimentarius (IDC/Codex) の責務から読み取れる	なし	あり	あり	あり
Codex加盟国	リンク ¹	加盟国数のみ	なし	リンク	簡単な解説及びリンク	リンク
Codexの会議案内	リンク	リンク	独自	リンク	リンク	あり
Codexに関するQ&A	なし	なし	あり	なし	なし	あり
Codex規格とWTO	なし	なし	なし	あり	あり	あり
Codexの組織に関する説明	あり	間接的にあり ²	あり	あり	あり	あり
各部会の責務	あり	なし	あり	あり	あり	あり
部会毎の次の開催予定	あり	リンク	あり	あり	なし	リンク
各部会が議論をしている主な問題	簡単な解説あり	なし	簡単な解説あり	なし	部会ごとにはなし	なし
自国の代表団による部会の報告書	あり	なし, 公式報告書を自サーバー内に置き, 直接リンクしている	なし, 公式報告書のサマリーは自サーバー内に置き, 報告書全文は公式websiteへリンクしている	あり	あり	なし
部会が中心となって作成した文書リスト	あり	なし	あり	なし	なし	なし
部会の議長国	記載あり	なし	なし	なし	あり	あり
自国の首席代表団の連絡先	あり	あり	なし	参加者のみ	あり	あり
CCPの役割	あり	なし	なし	あり ³	あり	あり
CCPの連絡先	あり	あり	あり	あり	あり	あり
Codex事務局に送付したコメント	なし	なし	なし	なし ⁴	あり	なし
Codex文書に対するコメント募集	あり	あり	登録ユーザーはコメントをwebsiteから送信できる	なし	なし	なし
Codex部会前の国内会議への案内	あり	あり	なし	あり	なし	開催することは記載されているが, 案内はなし
Codexの文書を自動配信してくれるか	部会ごとに登録することにより可	なし	あり	なし	なし	Web上はない
独自ニュースレターの配信	Webの更新はメールで連絡	なし	あり	なし	なし	あり
国内Codex部会の責務	U.S. Codex Steering Committeesあり	INTERDEPARTMENTAL COMMITTEE ON THE CODEX ALIMENTARIUS (IDC/CODEX)	国内部会が存在しない	国内部会が存在しない	国内Codex部会及びShadow (影の)部会あり	なし
国内Codex部会の構成	あり	あり	国内部会が存在しない	国内部会が存在しない	国内Codex部会及びShadow (影の)部会あり	なし
Codexで問題となっている事項に関する独自に作成した文書	なし	食品のサプリメントとしてのビタミン及びミネラルとCodex委員会	なし	なし	* Traceability * Equivalence * HACCP in SLDBS * FSO * Precaution in risk analysis * GM food	あり

¹ Codex公式websiteへのリンク² 各部会の代表団長の連絡先一覧, 現在コメント募集中の文書が部会毎に記載されているため, 部会の名称はわかる。³ NZ国内のCodexプロセスの中から読み取れる⁴ 2005年分はどの文書をいつ, Codex事務局から受領し, いつ関係者に回覧し, ニュージーランドのCCPへのコメント提出期限, Codex事務局への提出期限及びコメントを提出した場合はその日時を記載していた

農林水産省及び(株)日本食品衛生協会、JAS協会のwebsiteには、最低限の情報が提供されているが、各部会の議論の歴史的経緯及び適時な最新情報の提供という観点では、改善の余地があると考えられる。今後の改善案としては、基本的には食品安全委員会の行っているような積極的な情報公開、公開の意見募集、頻繁な公開説明会が望ましい姿といえる。それに加え、websiteを効果的に活用したステークホルダーの裾野を広げる活動を行うべきであると考え。また、これとあわせ、適切なステークホルダーに対し、FAO/WHOのCodexに関するトレーニングマニュアル”Enhancing participating Codex activities”¹²⁾の和訳版をwebsiteに掲載し、websiteによるCodexについてのトレーニングを行うことも必要であろう。トレーニングが行われなければ、積極的に情報公開を行っても、わが国のCPの決定に際して効果的な意見は得られないと思われる。透明性があり、公開されたコミュニケーションは大事であるが、的確なインプットをしてくれるステークホルダーを見つけることも併せて重要であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) The WTO Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures (SPS Agreement): (URL:http://www.wto.org/English/tratop_e/sps_e/spsagr_e.htm, May 2006)
- 2) USDA/FSIS, US Codex office: (URL:http://www.fsis.usda.gov/Regulations_&Policies/Codex_Alimentarius/index.asp, May 2006)
- 3) Health Canada, Codex Canada: (URL:http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/intactivit/codex/index_e.html, May 2006)
- 4) Australian Government, Department of Agriculture, Fisheries and Forestry, Codex Australia: (URL:<http://www.affa.gov.au/content/output.cfm?ObjectID=A521EE9F-AB34-4BB0-B03143AD22807649>, May 2006)
- 5) New Zealand Food Safety Authority, Codex New Zealand: (URL:<http://www.nzfsa.govt.nz/policy-law/codex/index.htm>, May 2006)
- 6) Codex India: (URL : <http://codexindia.nic.in/index.htm>, May 2006)
- 7) Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (the Netherlands), Codex: (URL: <http://www.codexalimentarius.nl/>, May 2006)
- 8) 厚生労働省 : (URL:<http://www.mhlw.go.jp/topics/identshi/codex/codex.html>, May 2006)
- 9) Codex 食品規格, 農林水産省 : (URL: http://www.maff.go.jp/sogo_shokuryo/codex/codex_top.htm, May 2006)
- 10) (株)日本食品衛生協会 : <http://www.n-shokuei.jp/hyoshi4/koumoku17/mokuji.html>
- 11) (株)日本農林規格協会 : <http://www.jasnet.or.jp/codex/index.html>
- 12) FAO/WHO: Enhancing participation in Codex activities (URL: http://www.fao.org/documents/show_cdr.asp?url_file=/docrep/008/y5884e/y5884e00.htm, May 2006)

化粧品に配合が制限されている成分の分析法に関する研究：

フェニルベンズイミダゾールスルホン酸

徳永裕司[#], 森 謙一郎^{*1}, 大貫奈穂美^{*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}

Studies for analyzing the restricted ingredients such as phenylbenzimidazole sulfonic acid

Hiroshi Tokunaga[#], Kenichiro Mori^{*1}, Nahomi Onuki^{*1}, Tomio Nosaka^{*2}, Kayo Doi^{*3}, Hiroshi Sakaguchi^{*4}, Makiko Fujii^{*5},
Katuhiro Takano^{*6}, Masato Hayashi^{*7}, Kenichi Yoshizawa^{*8}, Kimio Shimamura^{*9}, Nobuo Sato^{*10}

Phenylbenzimidazol sulfonic acid (PBS) is a kind of sunscreens in cosmetics and is nominated as the restricted ingredients in cosmetics in Japanese Pharmaceutical Affairs Act. So the analytical method for PBS was investigated by HPLC. 1.0 g of the lotions with 1.0 % PBS was exactly weighed, put into a 50-mL volumetric flask. Water was added to make exactly 50 mL and this mixture was used as the sample solution. On the other hand, 1.0 g of the creams with 1.0 % PBS was exactly weighed, put into a beaker. After adding 1 mL of tetrahydrofuran and dissolving the cream, that mixture was transferred to a 50-mL volumetric flask. And then the beaker was rinsed with 1 mL of tetrahydrofuran and the rinsed solution was put together into the volumetric flask. After adding water to the volumetric flask to make exactly 50 mL, this mixture was used as the sample solution. If necessary, the mixture was filtrated with a membrane filter (0.45 μ m). 5.0 mL of the sample solution was pipetted and put into a 200-mL volumetric flask. After adding water to make exactly 200 mL, 20 μ L of this solution was analyzed by HPLC using the ODS column (CAPCELL PAK C₁₈ column, 4.6 mm i.d. \times 250 mm), the mixture of 40 mmol/L acetic buffer (pH3.4) and acetonitrile (3:1) with 0.8 mmol/L dodecyltrimethyl ammonium bromide and the detection wavelength of 305 nm. The working curve from 0.5 to 20.0 μ g/mL showed a linear line between the concentrations of PBS and the peak areas. There was no interference of peak of PBS from the lotion and cream.

Key Words: phenylbenzimidazol sulfonic acid, sunscreen, Japanese Pharmaceutical Affairs Act, lotion, cream

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。化粧品基準第4条の別表³⁾に化粧品に使用することのできる紫外線吸収剤が定められている。この中でフェニルベンズイミダゾールスルホン酸 (PBS) は、粘膜に使用されることがない化粧品の場合、その最大配合量は化粧品 100 g 中

に 3 g までに制限されている。化粧品中の PBS の定量法としては、紫外線吸収剤入りスプレー中の benzophenone-4, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid および PBS の高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法²⁾あるいはサンケア化粧品中の 16 種類の紫外線吸収剤の HPLC 法³⁾が報告されている。

今回、著者らは、化粧品に使用が認められている PBS の化粧水およびクリーム中での分析法として CAPCELL PAK C₁₈ カラムを用いた HPLC 法を検討したので報告する。

2. 実験

2.1 装置

高速液体クロマトグラフ装置は、島津製 LC-10AT_{VP} 型ポンプ、島津製 CTO-10AS_{VP} 型カラムオープン、島津製 SPD-10AV_{VP} 型紫外可視検出器、島津製 SIL-10AD_{VP} 型オートサンプラーおよび島津製 C-R8A 型クロマトパックを連結して用いた。

[#]To whom correspondence should be addressed: Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo, 158-8501, Japan: Tel:03-3700-1141 ext.253; Fax: 03-3707-6950; E-mail: tokunaga@nihs.go.jp

^{*1} 東京都健康安全研究センター, ^{*2} 埼玉県衛生研究所, ^{*3} 神奈川県衛生研究所, ^{*4} 北里大学理学部, ^{*5} 昭和薬科大学, ^{*6} 日本化粧品工業連合会, ^{*7} 資生堂リサーチセンター, ^{*8} ポーラ化成工業(株)中央研究所, ^{*9} カネボウ化粧品(株)製品保証研究所, ^{*10} コーセー(株)研究本部

2.2 試薬および試液

PBSはカネボウ化粧品(株)より提供を受けた。臭化ドデシルトリメチルアンモニウム (DTAB) は東京化成(株)より購入した。液体クロマトグラフ用カラムのCAPCELL PAK C₁₈は資生堂より購入した。PBS1.0%および0.1%を含む化粧水およびクリームをカネボウ化粧品(株)で試作し、試験に供した。その他の試薬は試薬特級を用いた。

PBS標準溶液：PBS約0.1 gを精密に量り、2 mol/L水酸化ナトリウム試液2 mLに溶かし、水を加えて50.0 mLとした。

10 mmol/L-DTAB試液：DTAB 0.31 gを正確に量り、水を加えて溶かし、正確に100 mLとした。

0.8 mmol/LのDTABを含む40 mmol/L酢酸：酢酸12.01 gを正確に量り、水を加えて正確に1 Lとした。この液100 mLと10 mmol/L-DTAB試液40 mLを正確に量り、500 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて500 mLとした。

0.8 mmol/LのDTABを含む40 mmol/L酢酸ナトリウム試液：酢酸ナトリウム16.41 gを正確に量り、水を加えて溶かし、正確に1 Lとした。この液100 mLと10 mmol/L-DTAB試液40 mLを正確に量り、500 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて500 mLとした。

0.8 mmol/LのDTABを含む40 mmol/L酢酸塩緩衝液(pH 3.4)：0.8 mmol/LのDTABを含む40 mmol/L酢酸500 mLに0.8 mmol/LのDTABを含む40 mmol/L酢酸ナトリウム試液を加え、pHを3.4に調整した。

2.3 定量法

化粧水の場合には、試料約1 gを精密に量り、50 mLメスフラスコに入れ、水を加えて50 mLとした。この液5 mLを正確に量り、200 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて200 mLとし、試料溶液とした。クリームの場合には、試料約1 gを精密に量り、ピーカーに入れ、テトラヒドロフラン1 mLを加え基剤を懸濁させ、50 mLメスフラスコに入れた。テトラヒドロフラン1 mLでピーカーを洗い、洗液をメスフラスコに合わした。ピーカーを水で洗いながらメスフラスコに移し、水を加えて50 mLとした。この液5 mLを正確に量り、200 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて200 mLとし、試料溶液とした。必要なら、メンブランフィルター(0.45 μm)を用いてろ過し、最初のろ液2 mLを除き、次のろ液を試験溶液とした。試料溶液20 μLを液体クロマトグラフ装置に注入し、得られたクロマトグラムのピーク面積を測定し、別に作成した検量線から試験溶液中のフェニルベンズイミダゾールスルホン酸の濃度A(μg/mL)を求め、次式により試料100 g中の含有量を算出した。

試料100 g中のフェニルベンズイミダゾールスルホン酸の含有量(mg) = A/試料採取量(g) × 1/50

検量線の作成：フェニルベンズイミダゾールスルホン酸標準溶液を水で希釈し、1 mL当たりフェニルベンズイミダゾールスルホン酸0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0および6.0 μgを含む標準系列をつくり、各20 μLを液体クロマトグラフ装置に注入し、得られたそれぞれのピーク面積と濃度から検量線を作成した。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：305 nm)

カラム：CAPCELL PAK C₁₈(4.6 mm i.d. × 250 mm)

移動相：0.8 mmol/LのDTABを含む40 mmol/L酢酸

塩緩衝液(pH 3.4)/アセトニトリル混液(3:1)

カラム温度：35℃付近の一定温度

流量：1 mL/min

3. 結果および考察

最初、PBSのHPLC法による検討をカウンターイオンを用いない方法で行った。移動相として、40 mmol/L酢酸塩緩衝液(pH 5.1)/アセトニトリル混液(9:1)を用いて検討し、そのクロマトグラムをFig.1に示した。

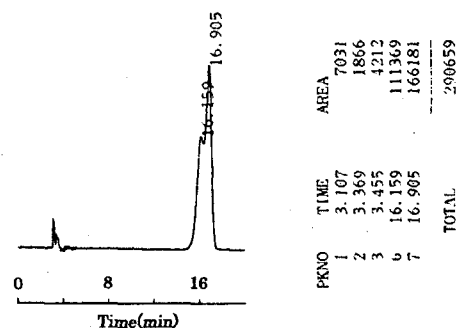


Fig.1 HPLC chromatogram for phenylbenzimidazole sulfonic acid
HPLC conditions: detection - spectrophotometer (wavelength 305 nm), column-CAPCELL PAK C₁₈ (4.6 mm i.d. × 250 mm), column temp.-35℃, mobile phase- the mixture of 40 mmol/L acetic buffer (pH 5.1) and acetonitrile(9:1), flow rate-1 mL/min

Fig.1のHPLCクロマトグラムより分かるようにPBSのピークが常に2本(保持時間16.2分と16.9分)に分離することが観察された。これはこの測定条件でPBSのイオン化の違いにより2種類のイオン化の異なる化合物が溶液中で生成し、あたかもPBSの不純物のような挙動を示したものと考えられた。そこでピークを1本にする試みとして、低分子のカウンターイオンであるテトラメチルアンモニウムヒドロキッドあるいはテトラエチルアンモニウムヒドロキッドの0.5 mmol/Lを含有する40 mmol/L酢酸塩緩衝液(pH 5.1)/アセトニトリル混液(9:1)を調製して検討したが、保持時間(t_r)も変化せず、2本のピークが観察され、この化合物に対するカウンターイオンとしての作用がテトラメチルアンモニウムヒドロキッドあるいはテトラエチルアンモニウムヒド

オキンドではないものと考えられた。

そこで、長い炭素鎖を持つDTABを用いて検討した。0.2 mmol/L-DTABを含む40 mmol/L酢酸 (pH 3.1)/アセトニトリル混液 (9 : 1) を調製し、PBSの試料溶液 20 μ Lを注入して測定したが、PBSのピークを60分後でも検出することができなかった。そこで、0.2 mmol/L-DTABを含む40 mmol/L酢酸 (pH 3.1)/アセトニトリル混液 (3 : 1) を調製して検討した。その結果をFig.2に示した。

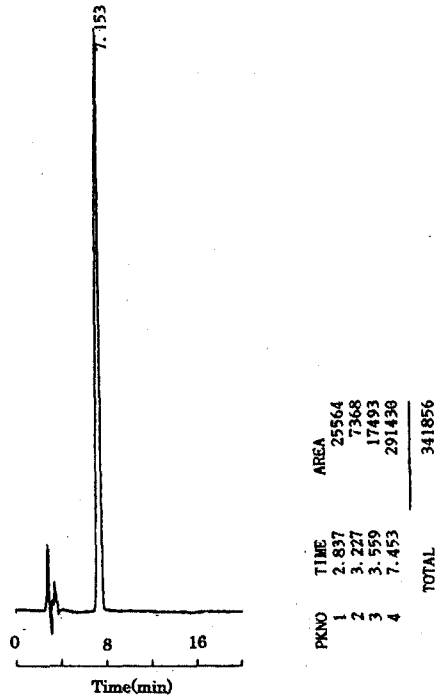


Fig.2 HPLC chromatogram for phenylbenzimidazole sulfonic acid
HPLC conditions: detection - spectrophotometer (wavelength 305 nm), column-CAPCELL PAK C₁₈ (4.6 mm i.d.×250 mm), column temp.-35 °C, mobile phase- the mixture of 40 mmol/L acetic buffer (pH 3.1) and acetonitrile(3:1) having 0.2 mmol/L dodecyl trimethyl ammonium bromide, flow rate- 1 mL/min

Fig.2から分かるよう t_R 7.2分にPBSのピークを検出することができた。この結果、カウンターイオンとして、DTABを用いて以下の検討を行った。

3.1 移動相のアセトニトリルの影響

移動相として、0.2 mmol/L-DTABを含む40 mmol/L酢酸 (pH 3.1)/アセトニトリル混液 (9 : 1) ~ (3 : 1) を調製し、PBSの t_R の変化を検討した。その結果をFig.3に示した。

Fig.3から分かるように、アセトニトリルが増えるに従い、PBSの t_R は減少した。しかし、矢印で示したアセトニトリルの17.5%の所では、PBSのピーク幅は大きくなり、20%の所では肩として示される2本のピークに分

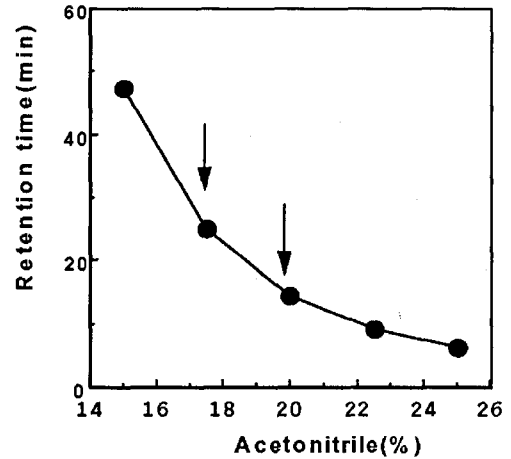


Fig.3 Effect of acetonitrile

離された。

3.2 ドデシルトリメチルアンモニウムブロミドの濃度の影響

40 mmol/L酢酸 (pH 3.1)/アセトニトリル混液 (4 : 1) に0.2 ~ 0.8 mmol/L-DTABを含む溶液を調製し、PBSの t_R の変化を検討した。0.2 ~ 0.8 mmol/L-DTABのPBSの t_R の変化への影響をFig.4に示した。

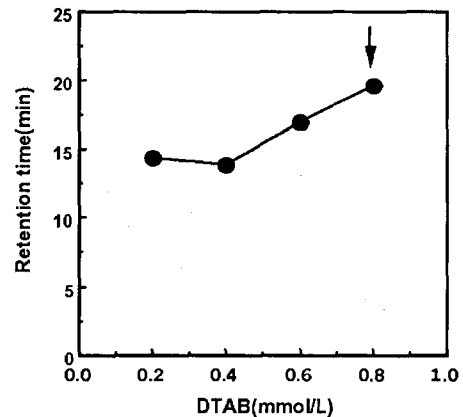


Fig.4 Effect of dodecyltrimethylammonium bromide

0.2及び0.4 mmol/L-DTABを使用した場合、ピークに肩が認められた。0.6 mmol/Lの使用で肩は消失したがピークが幅広くなった。0.8 mmol/Lの使用では1本のピークとなった。そのHPLCクロマトグラムをFig.5に示した。

この結果より、0.8 mmol/L-DTABをカウンターイオンとして用いることにした。

3.3 40 mmol/L 酢酸塩緩衝液のpH

40 mmol/L酢酸 (pH3.1) のpHを変更したとき、PBSの t_R の変化への影響を検討した。移動相として、0.8 mmol/L-DTABを含む40 mmol/L酢酸塩緩衝液

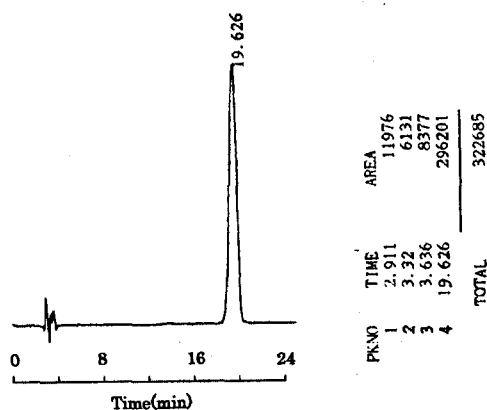


Fig.5 HPLC chromatogram for phenylbenzimidazole sulfonic acid
HPLC conditions: detection - spectrophotometer (wavelength 305 nm), column-CAPCELL PAK C₁₈ (4.6 mm i.d.×250 mm), column temp.-35°C, mobile phase- the mixture of 40 mmol/L acetic buffer (pH 3.1) and acetonitrile(4:1) having 0.8 mmol/L dodecyl trimethyl ammonium bromide, flow rate- 1 mL/min

(pH3.4)/アセトニトリル混液 (4 : 1) を調製してPBSの t_R を測定したが、PBSの t_R 値が約40分となったため、0.8 mmol/L-DTABを含む40 mmol/L酢酸塩緩衝液/アセトニトリル混液 (3 : 1) を用い、酢酸塩緩衝液のpHを3.1~4.2と変化させて検討した。その結果をFig.6に示した。

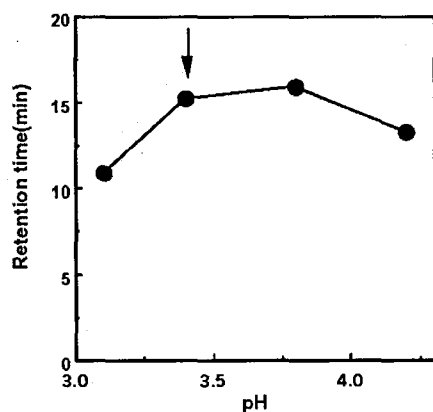


Fig.6 Effect of pH

Fig.6から分かるように、pH 3.4~3.8の間はほぼ一定のPBSの t_R を与えることが明らかになった。このことより、40 mmol/L酢酸塩緩衝液 (pH 3.4)/アセトニトリル混液 (3 : 1) を用いることにした。

3.4 検量線

PBS0.5~6.0 $\mu\text{g/mL}$ の溶液あるいは0.5~20 $\mu\text{g/mL}$ の溶液20 μL を用いて検量線を作成した。原点を通る検量線が得られた。PBS 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 及び5.0 $\mu\text{g/mL}$ の溶液20 μL を用い、6回の繰り返し注入を行い、そのピーク

面積を求めた。それらの平均値は、それぞれ、28104及び292786であり、それらの相対標準偏差は0.81及び0.66%であった。

3.5 化粧水及びクリームへの応用

3.5.1 化粧水について

化粧水 (ブランク) 1.0 gを正確に量り、50 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて50 mLとした。この液5 mLを正確に量り、200 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて200 mLとした。同様に、1.0% PBSを含む化粧水1.0 gを正確に量り、50 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて50 mLとした。この液5 mLを正確に量り、200 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて200 mLとした。これらの液20 μL を用い、HPLC法で測定を行い、その結果をFig.7に示した。

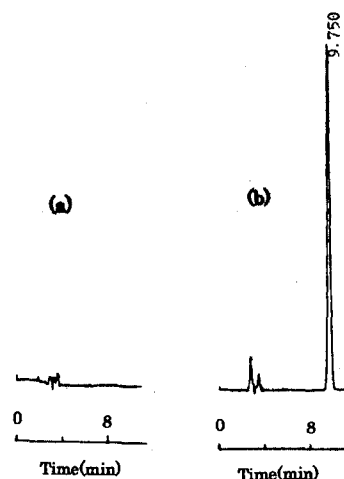


Fig.7 HPLC chromatogram for Lotion (Blank:a) and Lotion with Phenylbenzimidazole sulfonic acid

HPLC conditions: detection - spectrophotometer (wavelength 305 nm), column-CAPCELL PAK C₁₈ (4.6 mm i.d.×250 mm), column temp.-35°C, mobile phase- the mixture of 40 mmol/L acetic buffer (pH 3.4) and acetonitrile(7:3) having 0.8 mmol/L dodecyl trimethyl ammonium bromide, flow rate- 1 mL/min

Fig.7(a)から分かるように化粧水中にはPBSの t_R 位置の9.75分にピークを妨害する賦形剤がないことが確認できた。別に、化粧水 (ブランク) にPBSの一定量を添加した試料溶液 (PBSとして1 mL当たり5 μg を含む溶液) の3個を調製し、HPLC法で測定したとき、その回収率は、それぞれ、99.6、98.4及び99.0%であり、それらの平均値は99.0%であった。この結果より、化粧水の希釈液に添加されたPBSは何の妨害もなく定量出来ることが明らかになった。

3.5.2 クリームについて

クリーム (ブランク) 約1.0 gを精密に量り、THF1

mLに懸濁させ、50 mLメスフラスコに入れ、THF 1 mLで容器を洗い、洗液をメスフラスコに合わした。ピーカーを水で洗いながらメスフラスコに移し、水を加えて50 mLとした。この液5 mLを正確に量り、200 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて200 mLとした。この液20 μ Lを用いて測定したとき、Fig.7(a)で示したのと同様にHPLCクロマトグラム上にはPBSの t_R 位置 (9.75分)にピークを認めることができなかった。別に、クリーム(ブランク)約1.0 gを精密に量り、PBSの標準原液5.0 mLを添加した試料溶液を調製し、その液20 μ Lを用いてHPLC法での測定を行った。別々に調製した3検体中のPBSの回収率は、それぞれ、99.0, 99.7, 98.1%であり、それらの平均値は98.9%であった。この結果より、クリーム中の賦形剤の影響もなくPBSが測定できることが明らかになった。

3.6 製品への応用

化粧水及びクリーム中のPBSの測定を行った。試料の調製法は2.3の定量法に従って行った。その結果をTable.1に示した。

Table.1. Amount(%) of PBS in Cosmetics

	labeled amount (%)	analytical value(%)			average(%)	R.S.D(%)
Lotion	0.1	0.102	0.102	0.101	0.102	0.93
	1.0	1.021	1.033	1.023	1.026	1.35
Cream	0.1	0.103	0.104	0.103	0.103	1.71
	1.0	1.000	1.002	0.995	0.999	0.31

0.1%及び1.0%化粧水の3回の測定結果の平均値は、それぞれ、0.102%及び1.026%であり、相対標準偏差は0.93%及び1.35%であった。また、0.1%及び1.0%クリームの3回の測定結果の平均値は、それぞれ、0.103%及び0.999%であり、相対標準偏差は1.71%及び0.31%であった。

4. まとめ

今回確立した方法は、化粧水及びクリーム中の0.1%及び1.0%のPBSの測定に応用できることが明らかになった。

文 献

- 1) Notification No.331 dated on September 9, 2000
- 2) Chisvert A., Salvador A.: J.Chromatogr. A, **977**, 277-280 (2002)
- 3) Schakel D.J., Kalsbeek D., Boer K.: J.Chromatogr. A, **1049**, 244-247 (2004)

頬紅中の赤色 226 号及び赤色 228 号の分析

五十嵐良明[#], 佐藤里香, 内野 正, 徳永裕司

Analysis of Helindone Pink CN and Permaton Red in Cheek Rouge

Yoshiaki Ikarashi[#], Rika Sato, Tadashi Uchino and Hiroshi Tokunaga

Analytical methods for red tar colors, Helindone Pink CN (R226) and Permaton Red (R228), in cheek rouge were developed. R226 and R228 were extracted from cheek rouge with chloroform by ultrasonication. After centrifugation, the supernatant was collected for the determination of R226 and R228. Methanol was then added to the residue for the extraction of Pigment Red 57-1 (R201) and Pigment Red 57 (R202). Each R226 and R228 was separately detected by the silica-gel thin-layer chromatography using the mixture of hexane and chloroform (2:1) or (3:1), or hexane and tetrahydrofuran (THF) (2:1) as a developing solvent. For the determination of R226 and R228, the extract in chloroform was injected into the HPLC equipped with Amide column and UV-VIS detector (detection wavelength 535 nm and 487 nm) using the mixture of hexane and THF as mobile phase. The linearity was obtained between the peak areas and the concentrations of R226 and R228 in the range of 0.625 - 10 µg/ml. R201 and R202 were determined using ODS column and the mixture of acetonitrile and phosphate buffer as mobile phase. Seven cheek rouge samples were analyzed. The red tar colors listed in each cheek rouge were contained in the range of 247 to 6,574 µg/g.

Keywords: tar color, Helindone Pink CN, Permaton Red, HPLC

緒言

タール色素は化粧品に配合するに当たっては安全性評価を行うなど慎重に取り扱う必要があるとされ、紫外線吸収剤や防腐剤とともに配合可能成分（ポジティブリスト）に定められている。厚生省令では、83のタール色素を安全性の面から次の3グループに区分して使用範囲と使用量を制限している。すべての医薬品、医薬部外品及び化粧品に使用できるもの（グループA, 11品目）、外用医薬品、医薬部外品及び化粧品に使用できるもの（グループB, 47品目）、粘膜に使用することのない外用医薬品、医薬部外品及び化粧品に使用できるもの（グループC, 25品目）^{1,2)}。

赤色 226 号 (R226) は別名ヘリンドンピンク CN (Helindone Pink CN), IUPAC名 6,6'-Dichloro-2,3,2',3'-tetrahydro-4,4'-dimethyl-3,3'-dioxo- Δ 2,2'-bibenzo[b]thiophene, 米国FDA名はD&C Red No.30, Color Index番号 (C.I.) 73360, Vat Red 1で, CAS No. 2379-74-0である。赤色 228 号 (R228) は別名パーマトンレッド (Permaton Red), IUPAC名 1-(2-Chloro-4-nitrophenylazo)-2-naphthol,

FDA名D&C Red No.36, C.I. 12085, Pigment Red 4, CAS No. 2814-77-9である^{1,2)}。これらの赤色色素はいずれもグループAに属し、頬紅や口紅等へ他の赤色色素と併用して配合されていることが多い。

タール色素の規格と試験法については日本化粧品工業連合会による成書^{3,4)}があり、それぞれの確認法及び定量法として薄層クロマトグラフ (TLC) 法、並びに可視部吸収スペクトル法が採用され、純度等の品質が管理されている。化粧品中の色素の確認法としてはTLC法が一般的に用いられているが、個々の色素によって展開溶媒を変更する必要がある^{3,4)}、一斉分析には向かない。また、製品中に同色調の色素が複数配合された場合、いずれも同波長付近で吸収を示すため、吸収スペクトル法ではそれぞれを分離して定量することは不可能である。しかし、R226についてはこうしたTLC法や吸光度法もなく、適切な試験法が望まれている。

近年、化粧品成分の分析法としては液体クロマトグラフィ (HPLC) 法が定性及び定量性に優れた方法として導入されてきている^{5,6)}。現在、製品中の色素の定量は必ずしも必要ではないが、一斉分析のためHPLC法を導入することは意義があると思われ、これにより定量も可能となる。R226は化粧品皮膚炎の原因とされた報告があり⁷⁾、安全性の面で量的問題から今後検討できる可能性がある。この考えで、既によく用いられているいく

[#]To whom correspondence should be addressed:

Yoshiaki Ikarashi; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.255, Fax: 03-3707-6950; E-mail: ikarashi@nihs.go.jp

つかの色素についてはHPLC法が提案されてきている⁵⁾。

R228はR226同様に使用例が多いものの、TLC法やHPLC法での検討がされていないため、今回検討に加えた。これらの赤色色素が使用される頬紅を例にとり、分析のためのTLC条件やHPLC条件の最適化を行った。また、製品に同時に含まれることの多い赤色201号 (R201) 及び赤色202号 (R202) との分離抽出法についても検討したので、合わせて報告する。

実験方法

1. 試料

頬紅5品目 (計7色調) を東京都及び神奈川県の小売店で購入した。

2. 試薬及び試液

R201, R202, R226及びR228等、各色素は癸巳化成(株)から入手し、精製することなく、そのまま標準品として用いた。酸性希エタノールは、塩酸23.6 mlを水で希釈して250 mlにし、これにエタノール250 mlを加えて調製した。HPLC移動相用の0.05 mol/lリン酸塩緩衝液は、0.05 mol/lのリン酸二水素カリウム溶液に0.05 mol/lリン酸水素二ナトリウム溶液を混合してpH7.0に調整した。希酢酸は氷酢酸1.08 gに水を加えて100 mlとした。メタノール、ヘキサン及びテトラヒドロフラン (THF) はHPLC用を、その他の試薬は市販特級品を用いた。

3. 器具及び装置

薄層板：シリカゲル60 (Merck社)

自記分光光度計：島津製作所製UV-260型

液体クロマトグラフ：島津製作所製LC-10AD型ポンプにSIL-10A型オートサンプラー、CTO-10AC型カラムオープン、及びSPD-6AD型UV-VIS検出器を連結した。

4. TLC

各色素は成書³⁾に記載の溶媒で指定濃度に溶解し、スポット用の試験溶液とした。本書に調製法の記載のないR226については、1-クロロナフタレンを加えて溶かし200 µg/mlとした。R201のように酸性希エタノールを溶媒として調製すると記載のあるものについては、代わりにメタノールを用いた。試験溶液は薄層板の下端から約20 mmにキャピラリー管を用いてスポットし、各展開溶媒を入れた展開槽に入れ、室温で原線から50 mm程度展開して得られたスポットの位置 (Rf値) を比較観察した。R226及びR228の展開溶媒として、クロロホルム：ヘキサン (2：1) または (3：1)、及びTHF：ヘキサン (2：1) を用いた。R201及びR202については、1-ブタノール：エタノール：希酢酸 (6：2：3) を用いた。

5. 吸光度法

標準原液の調製：R226は初めに1-クロロナフタレンを加えて溶かし200 µg/mlとした後、クロロホルムで希釈して10 µg/mlとした。R228はクロロホルムに溶かして10 µg/mlとした。R201及びR202は、酸性希エタノールに溶かして200 µg/mlとした後、メタノールで希釈して10 µg/mlとした。

これらの標準原液について200～800 nmの波長範囲における吸収スペクトルを測定し、極大吸収波長を求めた。

6. 定量法

6.1 試験溶液の調製

試料約0.05 gを試験管に正確に量りとり、ヘキサン5 mlを加えて5分間超音波処理した後、室温で3,000 rpm、5分間遠心し、ヘキサン層を除いた。残りにクロロホルム5 mlを加えて同様に超音波処理、遠心し、上清を分取して25 mlメスフラスコに回収した。このクロロホルムによる抽出操作を更に2回繰り返して上清を合わせ、クロロホルムで25 mlに定容とした (試験溶液1)。残った沈殿物にメタノール5 mlを加えて、先と同様に超音波処理、遠心し、上清を回収し、メタノールで25 mlに定容とした (試験溶液2)。

6.2 HPLC

試験溶液1及び2を以下の条件の液体クロマトグラフにそれぞれ20 µl注入し、得られたクロマトグラム上の各色素に相当する保持時間のピークの面積を測定した。各色素の標準原液をクロロホルムまたはメタノールで希釈した種々の濃度の標準溶液を用いてあらかじめ作成しておいた検量線から、試験溶液中の各色素の濃度 (µg/ml) を求め、試料中の含有量 (µg/g) を計算した。

HPLC条件

R226

カラム：TSKgel Amide-80 (4.6 mm i.d.×250 mm, 東ソー)

カラム温度：35℃

移動相：ヘキサン：THF (90：10)

流速：1 ml/min

検出器：UV-VIS検出器 (535 nm)

R228

カラム：TSKgel Amide-80 (4.6 mm i.d.×250 mm, 東ソー)

カラム温度：35℃

移動相：ヘキサン：THF (80：20)

流速：1 ml/min

検出器：UV-VIS検出器 (487 nm)

R201及びR202

カラム：CAPCELL PAK C18 (4.6 mm i.d.×250 mm, 資生堂)
 カラム温度：35℃
 移動相：アセトニトリル：0.05 mol/lリン酸塩緩衝液 (pH7.0) (20：80)
 流速：1 ml/min
 検出器：UV-VIS検出器 (490 nm)

結果と考察

1. TLC

成書^{3,4)}では、色素の純度などについて規格が決められ、定性法としてはTLC等が採用されている。しかしながら、R226についてはTLCの分析条件が設定されていない。そこで、R226が他の色素と最も良く分離する展開溶媒を求めため、ヘキサンとクロロホルム、またはヘキサンとTHFとの混合溶媒について検討した。いずれの展開溶媒を用いた場合でもR226のスポットは展開終了直後には薄いピンク色で観察されるが、TLC板から展開溶媒が揮散していくにつれ徐々に無色に変化した。R228は同じ展開溶媒を用いた場合、R226よりは低い位置に橙色のスポットとして検出された。赤色223号(R223)も比較的化粧品に使用されることの多い赤色色素であるが、R226及びR228はこれとは良好に分離した。一般に、目的物質のRf値が0.7~0.8になる展開溶媒を用いるのが良いとされているが、R226及びR228についてはクロロホルム：ヘキサン(2：1)または(3：1)、THF：ヘキサン(2：1)が適切と思われる(Fig.1)。また、R201及びR202はクロロホルム：ヘキサン及びTHF：ヘキサン混液を展開溶媒とした場合、原点から移動しなかった。

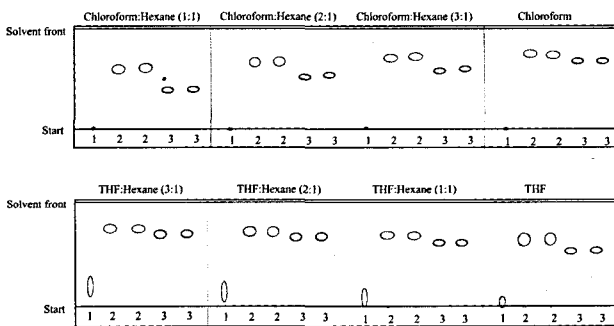


Fig.1 Effect of developing solvent on the separation of R223, R226 and R228 by thin-layer chromatography
 Spot 1: R223, 2:R226, 3: R228.

R201及びR202のスポット用の溶媒としては酸性希エタノールがあげられている³⁾。しかし、酸性希エタノールに溶解して展開したところ、溶媒由来の白色スポットが色素の移動を妨げRf値を一定化させないため、ここではメタノールに溶解させた。成書³⁾にはR202の展開

溶媒として1-ブタノール：エタノール：0.5 N酢酸(6：2：3)が記載されているが、今回は酢酸をより希薄にして混和させた。1-ブタノール：エタノール：希酢酸(6：2：3)混合液を展開溶媒とした場合、R202及びR201は他の類似色の色素あるいは同時に配合されることのある色素などと良好に分離した(Fig.2)。また、R226及びR228は原点から移動しなかった。1-ブタノール：エタノール：希酢酸(6：2：3)混合液でR201とR202との分離定性はできないため、R201には別の展開溶媒の指定がある³⁾。したがって、R201とR202の区別には複数の展開溶媒を用いることが必要であろう。

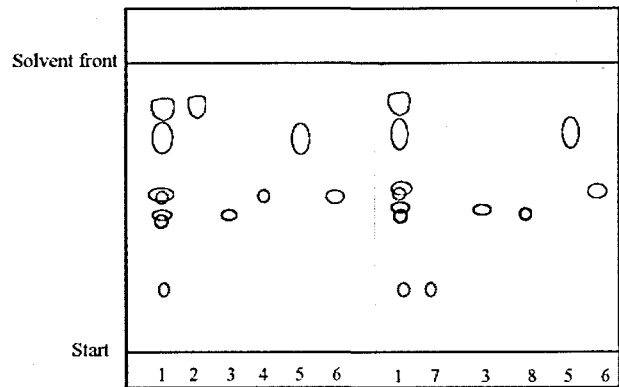


Fig.2 Thin-layer chromatogram of typical tar colors added in cheek rouge
 Spot 1: Mixture of seven colors, 2: Orange 201, 3: Yellow 5, 4: R202, 5: R223, 6: R201, 7: Yellow 4, 8: Yellow 203. Developing solvent is 1-butanol:ethanol:diluted acetic acid (6:2:3).

2. HPLC

2.1 紫外可視吸収スペクトル

分光光度計を用いて各色素の標準原液の紫外可視吸収スペクトルを測定した。R226は535 nm, R228は487 nmに極大吸収が認められた。本極大吸収波長は文献値³⁾とほぼ一致した。R226及びR228の極大吸収の波長は、HPLC移動相のTHF：ヘキサンを溶媒とした場合とクロロホルムを溶媒とした場合とで変化がなかったため、得られた極大吸収波長をそれぞれHPLCの測定波長とした。また、R226はこうした溶媒中にある限りTLC展開後で観察されたような退色はなかった。

R201及びR202は518 nmに極大吸収が認められた。しかし、R201及びR202はHPLC移動相のアセトニトリル：リン酸塩緩衝溶液中では極大吸収の位置が490 nmに変化した。よって、HPLCではできるだけ高感度に検出するため、R201及びR202は490 nmを測定波長として分析した。

2.2 移動相の検討

これまでの検討で、脂溶性の強い色素はAmideカラム

を用い、移動相にはTHF：ヘキサン（未発表）を、水溶性色素や防腐剤等はODSカラムで、移動相をアセトニトリル：リン酸塩緩衝液として分析してきた^{5,6)}。よって、本研究でもこれをもとにした。

R226とR228について、移動相のヘキサン中のTHF濃度と保持時間との関係をFig.3に示した。THFの濃度を30%から10%と低くするにつれて各色素とも保持時間は長くなった。一般に、保持時間は10分程度にするのが良いといわれており⁵⁾、R228はTHF 20%で9.63分、R226はTHF 10%で7.61分であった。THF濃度を更に5%まで低くして保持時間の延長を試みたが、ポンプの圧力が上昇せず、一定した値が得られなかった。よって、R226の移動相としてはヘキサン：THF (90：10)を、R228についてはヘキサン：THF (80：20)とした。各条件におけるR226及びR228標準液のHPLCクロマトグラムをFig.4に示した。

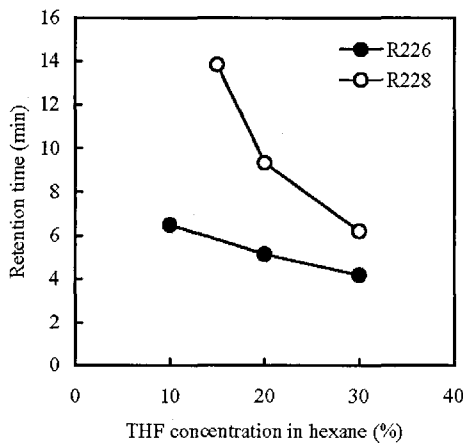


Fig.3 Change in the retention times of R226 and R228 depending on the mobile phase composition

(a) R226

(b) R228

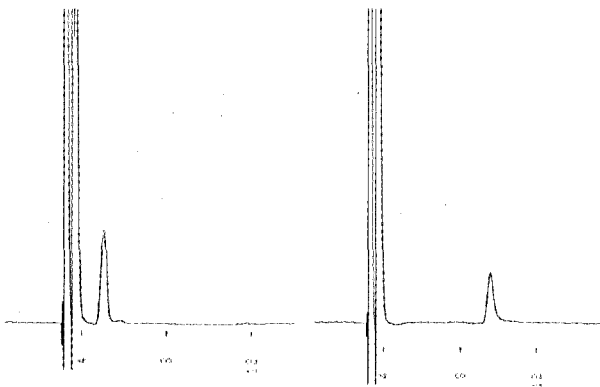


Fig.4 HPLC chromatograms of R226 and R228

Column: TSKgel Amide-80 (4.6 mm i.d. × 250 mm), column temperature: 35 °C, Flow rate: 1.0 ml/min, Injection volume: 20 µl. Mobile phases for R226 and R228 were the mixture of hexane:THF (90:10) and hexane:THF (80:20), respectively. Detection wavelengths for R226 and R228 were 535 nm and 487 nm, respectively.

R201とR202については移動相にアセトニトリル：0.05 mol/lリン酸塩緩衝液 (pH7.0) (20：80)を用いた場合、11.7分にピークが得られた。移動相の組成を種々変えたが、両者の分離は困難であった。両物質はNa塩かCa塩の違いだけであり、HPLCでの分離は難しいと思われる。R201とR202の区別については、TLCにおいて各指定の展開溶媒でのRf値の違いやスポットの色調の違いによって確認は可能であるとされている³⁾。本試験では、化粧品の成分表示を参考に、R201とR202の一方のみが記載されていたらその色素の量を、R201とR202の2つとも記載されていたらそれらの総量として表すことにした。また、後述する抽出で得られた試験溶液において、本検出波長を用いたクロマトグラム上に色素の定性定量を妨害するようなピークは認めなかった。

3. 検量線

R226及びR228は0.625～10 µg/mlの範囲でピーク面積との間に良好な直線関係を示した。R201及びR202は1.25～10 µg/mlの範囲でピーク面積との間に良好な直線関係を示した。今回の試験操作における試料中のR226の検出限界は約50 µg/g、R228、R201及びR202は約20 µg/gであった。

4. 抽出法の検討

R226は1-クロロナフタレン、クロロホルム、ジクロロメタン及びTHF等に、R228は1-クロロナフタレン、クロロホルム及びジクロロメタン等に溶ける。両物質はいずれも1-クロロナフタレンとクロロホルムに溶けるので、これらを色素の抽出溶媒の候補とした。R226及びR228が配合された頬紅を試料として、クロロホルムを加えて5分間超音波処理または30分間振とうして抽出した。両法で色素の抽出量にほとんど違いがなかったことから、短時間で済む超音波処理によって抽出することにした。

R226は1-クロロナフタレンを溶媒として抽出すると1回ではほぼ全量が溶出した (Table.1)。一方、クロロホルムを抽出溶媒とした場合、1回目の溶出では全体の70.9%が溶出し、以降の抽出では減少し3回目はごくわずかの抽出量となった。1-クロロナフタレンで1回抽出したときとクロロホルムで3回抽出したときの両法での定量値について、4回繰り返し実験したときの結果を

Table 1. Effect of extraction solvent and time on the recovery of R226

Extraction solvent	Time	R226 (µg/g)	Recovery (%)
1-Chloronaphthalene	1	8,499	
Chloroform	1	6,064	70.9
	2	2,420	28.3
	3	67	0.8

Table.2に示した。いずれも再現性良く抽出された。クロロホルムによる抽出では1-クロロナフタレンで抽出した場合に比べわずかに低い値を示すものの、1-クロロナフタレンにはおいが強く取り扱いが困難であり溶媒としては高価で一般的ではない等の理由から、ここではクロロホルムをR226の抽出に用いることにした。

Table 2. Effect of extraction solvent on the recovery of R226

Extraction solvent	Experiment No.	R226 amount (μg/g)
1-Chloronaphthalene	1	7,819
	2	7,958
	3	7,857
	4	8,140
Chloroform	1	7,498
	2	7,475
	3	7,502
	4	7,484

R228についてクロロホルムを抽出溶媒として繰り返し抽出し、各回ごとの定量値を見たところ、1回目で98%以上が溶出した。よって、R228については、超音波処理を1回することで試料中のほぼ全量を抽出できると思われた。抽出溶媒として1-クロロナフタレンとクロロホルムとを比較したところ、R228の定量値にほとんど差がなく再現性も良かった (Table.3)。

Table 3. Effect of extraction solvent on the recovery of R228

Extraction solvent	Experiment No.	R228 amount (μg/g)
Chloroform	1	4,318
	2	4,259
	3	4,343
	4	4,333
	5	4,338
1-Chloronaphthalene	1	4,017
	2	4,090

次に、R226やR228と一緒に添加されることが多いR201やR202についても同一試料から分別して抽出して分析できるかどうか、抽出溶媒としてメタノールまたは酸性希エタノールを用い、R226及びR228のクロロホルムでの抽出との組み合わせ方について検討した。試料をヘキサンで洗浄した後、最初に酸性希エタノールで処理すると、次にクロロホルムを加えた時に、上清をうまく分離できなかつた。酸性希エタノールの代わりにメタノールを用いて処理後、クロロホルムを加えた場合、上清を分離できた。しかし、R228はメタノールに少量溶解するため、得られたクロロホルム層だけを分析した場合、定量値が実際より低くなってしまおうと予想された。

R201及びR202はクロロホルムにほとんど溶けないため、クロロホルムで先にR226とR228を抽出した後、酸性希エタノールまたはメタノールでR201及びR202を抽

出すれば良いのではないかと考えた。R202含有試料をクロロホルムで処理後、酸性希エタノールまたはメタノールで抽出して定量したところ、メタノールの方が高い値が得られた。R202含有試料をメタノールで繰り返し抽出した時の各回ごとのR202溶出量を見たところ、1回目で97%が溶出し、3回目には検出されなくなつた。抽出操作の繰り返し試験をしたところ、R202の定量値は各回とも同様の値をとり、良好な再現性が得られた (Table.4)。

Table 4. Reproducibility of R202 by a repeat test

Experiment No.	R202 (μg/g)
1	303
2	301
3	287
4	300
Mean	298
SD	7

Cheek rouge containing R202 was used as a test sample. After treatment with hexane and chloroform, R202 was extracted with methanol and determined.

以上の結果、試料はヘキサンで洗浄後、クロロホルムを加えて超音波処理、遠心する操作を3回繰り返してR226及びR228を抽出し、次にメタノールで同様に超音波処理、遠心してR201及びR202を抽出し、それぞれの試験溶液をHPLCで分析することにした。本抽出法は、頬紅以外の口紅等の化粧品にも応用可能と考えている。

5. 市販製品の分析

5試料7色調の頬紅について、赤色タール色素の含有量を定量した (Table.5)。各試料とも表示通りの色素が配合されており、R226及びR228は数千μg/g、R202は数百μg/g含有されていた。試料No.3とNo.5にはそれぞれ2種の色調のものが入っており、試料容器の表示ではどちらの色調にどの色素が配合されているかわからなか

Table 5. Amount of red tar colors in cheek rouge

Sample No.	Color labeled Code	Content (μg/g)			
		R226	R228	R201	R202
1	R202, R228	- ^{a)}	4,398	-	371
2	R226	6,344	-	-	-
3	A } R201, R202, R226 B }	2,427	-	-	247
		ND ^{b)}	-	-	6,532
4	R226	6,574	-	-	-
5	C } R202, R228 D }	-	-	-	ND
		-	7,175	-	283
6	R202	-	-	-	793
7	R202	-	-	-	630
8	R202	-	-	-	815

Each value represents the mean of three experiments.

^{a)} not tested.

^{b)} not detected (R226 < 50 μg/g, R228, R201 and R202 < 20 μg/g).

ったが、分析の結果、一方のみにR226またはR228が含まれていることが確認できた。

HPLC法は、定性力及び定量性に優れた手法として、今後、多くの化粧品の分析にも適用できると思われる。

謝 辞

タール色素をご提供いただきました癸巳化成(株)に深謝いたします。

文 献

- 1) Ministerial ordinance of Ministry of Health and Welfare, No.30 (August 31, 1966)
- 2) Ministerial ordinance of Ministry of Health, Labour and Welfare, No. 126 (July 29, 2003)
- 3) "Hotei Shikiso Handbook," eds. by Japan Cosmetic Industry Association, Yakuji Nippo, Ltd., Tokyo, Japan (1988)
- 4) "Hotei Shikiso Handbook, Revised ed", eds. by Japan Cosmetic Industry Association, Yakuji Nippo, Ltd., Tokyo, Japan (2004)
- 5) "Methods of Analysis in Health Science 2005," eds. by the Pharmaceutical Society of Japan, Kanehara & Co., Ltd., Tokyo, Japan (2005)
- 6) Tokunaga, H., Takeuchi, O., Ko, R., Uchino, T., Ando, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **121**, 25-29 (2003)
- 7) Suai, T., Takahashi, Y., Takagi, T.: *Contact Dermatitis*, **3**, 249-256 (1977)

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：二硫化セレン

内野 正[#], 五十嵐良明, 徳永裕司

Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Such As Selenium Disulfide in Cosmetics

Tadashi Uchino[#], Yoshiaki Ikarashi and Hiroshi Tokunaga

Selenium disulfide is one kind of prohibited ingredients in cosmetics by the Japanese Pharmaceutical Affairs Act. We established the analytical method for selenium disulfide in cosmetics by ICP-MS. Selenium disulfide of 20 mg was put into a teflon vessel. After adding 5 ml of concentrated nitric acid and 2 ml of the shampoo into the teflon vessel, the mixture was digested with microwave-oven. After digesting, the mixture was made up to 25 ml with milliQ water and then it was filtrated through a milli-pore membrane (0.45 μm). After filtration, the solution was diluted with 7% of nitric acid and used as the test solution. The test solution of 100 μl was analyzed by ICP-MS (HP-4500, monitoring mass 82). The working curve from 10 to 1000 $\mu\text{g/l}$ showed a linear line between the concentrations of selenium and the peak areas. Detection limit of selenium disulfide is 22 $\mu\text{g/l}$. There was no effect of the ingredients in the shampoo on selenium disulfide determination.

Keywords: selenium disulfide, ICP-MS, prohibited ingredients, cosmetics

1. 緒言

平成13年4月1日より、化粧品に使用される成分のポジティブリスト、ネガティブリスト制の採用及び製品に使用された全成分の表示が義務づけられた。二硫化セレンは SeS_2 の分子式で示される分子量143.09の化合物であり、動物用医薬品の有効成分として、フケ取り用のシャンプーに配合されて使用されている。化粧品基準第4条の別表1¹⁾にセレン化合物として化粧品への配合が禁止されている成分として記載されている。この化合物は抗菌作用、抗酸化作用を持ち、1952年にフィリップにより洗浄用シャンプーとしての有効性が発表され²⁾、動物用医薬品の洗浄用シャンプーの有効成分として使用が許可されている。また医薬品としてUSP³⁾やEP⁴⁾ではチオ硫酸ナトリウムによる滴定法³⁾での定量が用いられている。セレンの分析法は誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)法⁵⁾や中性子放射化分析法⁶⁾が用いられている。化粧品への配合が禁止されている二硫化セレンの分析法として硝酸存在下でマイクロウエーブオーブンで疎解した後、ICP-MS法で分析する方法を検討し、市販化粧品のシャンプーに添加、回収試験を行ったので報告する。

2. 実験

2.1 装置

マイクロウエーブオーブンはCEM社製MRAS5を用いた。使用した装置はHewlett Packard株式会社製HP-4500型ICP-MS装置であった。

2.2 試薬・試液

二硫化セレンは和光純薬製の和光一級品を、セレン標準原液(1000 $\mu\text{g/ml}$)は関東化学製の化学分析用を、イオウは関東化学製試薬特級品を用いた。濃硝酸は和光純薬製有害金属測定用を用いた。化粧品は市販のシャンプー3種類を購入して用いた。

セレン標準溶液：セレン標準原液の一定量を正確に量り、テフロン製分解容器に入れ、濃硝酸5 mlとミリQ水2 mlを加えて2時間以上室温に放置した後、マイクロウエーブオーブンで湿式分解(20分後に80 PSIになるよう加圧, 2分間保持)し、ミリQ水で正確に25 mlにした。これを孔径0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し、ろ液を7%硝酸で希釈し、1 lあたりセレンを1000 μg を含む溶液を調製した。

イオウ標準溶液：イオウ約25 mgを精密に量り、テフロン製分解容器に入れ、これに濃硝酸5 mlとミリQ水2 mlを加えて2時間以上室温に放置した後、マイクロウエーブオーブンで湿式分解し、ミリQ水で正確に25 mlにした。これを孔径0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し、ろ液を7%硝酸で希釈して1 lあたりイオウを

[#]To whom correspondence should be addressed:

Tadashi Uchino; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.255, Fax: 03-3707-6950; E-mail: uchino@nihs.go.jp

100-1000 mgを含む溶液を調製した。

2.3 定量法

テフロン製分解容器 (HP-500) に二硫化セレン 20.0 mg (サンプルの粘性が高い場合は 10.0 mg) を正確に量り, これに濃硝酸 5 ml とサンプル 2 ml (サンプルの粘性が高い場合はミリ Q 水で 2 倍希釈したサンプル 2 ml) を加えて 2 時間以上室温に放置した後, マイクロウェーブオーブンで湿式分解 (20 分後に 80 PSI になるよう加圧, 2 分間保持) し, ミリ Q 水で正確に 25 ml にした。これを孔径 0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し, ろ液を 7% 硝酸で 1000 倍希釈して試料溶液とした。テフロン製分解容器にセレン標準原液 (1000 mg/l) 25 μl を入れ, 濃硝酸 5 ml とミリ Q 水 2 ml を加えて 2 時間以上室温に放置した後, 同様に湿式分解して 7% 硝酸で希釈してセレンの濃度が 1000 $\mu\text{g/l}$ の標準溶液を調製した。試料溶液及び標準溶液 100 μl につき, 次の条件で ICP-MS による測定を行い, セレンのピーク面積 A_T 及び A_S を求めた。試料溶液中の二硫化セレンの濃度は以下の計算式により求めた。

試料溶液中の二硫化セレンの濃度 ($\mu\text{g/l}$) = 試料溶液中のセレン濃度 ($\mu\text{g/l}$) \times 143.1 (二硫化セレンの分子量) / 79 (セレンの分子量)

$$= A_T/A_S \times 1000 \times 143.1/79$$

ICP-MS の測定条件

RF power:1450W, RF refraction current:5W, Plasma gas current:15 l/min,

Carrier gas current:0.85 l/min, Peri Pump, 0.2 rps,

Monitoring mass: m/z 34(S), 82(Se), Integrating interval:0.1 sec.,

Sampling Period:0.31 sec.

3. 結果及び考察

3.1 前処理条件の検討

二硫化セレンは二硫化炭素に溶けやすく, ベンゼンに可溶だが, 水にほとんど溶けず, 7% 硝酸にもほとんど溶けない。このため当初は湿式分解しないまま ICP-MS 法での測定を試みたが, ICP-MS のクロマトグラムにピークを観察出来なかった。そこで二硫化セレンに濃硝酸を加えてマイルドな条件 (20 分後に 80 PSI になるよう加圧, 2 分間保持) で湿式分解を行い, セレンイオンとして ICP-MS 法による測定を行うこととした。二硫化セレン 20.0 mg を湿式分解容器に入れ, 5 ml の濃硝酸を加えてマイルドな条件で湿式分解し, ミリ Q 水で 25 ml にメスアップ後, 孔径 0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し, ろ液を 7% 硝酸で 1000 倍希釈して ICP-MS 装置に注入しセレンの分解率を求めた。n = 3 での測定の結果, その測定値の平均値が 101% を示し, 良好な結果を

得ることが出来た。この結果より, 二硫化セレンを濃硝酸を加えて前処理する方法を用いることとした。

3.2 二硫化セレンの ICP-MS クロマトグラム

二硫化セレン 20.0 mg を湿式分解容器に入れ, 5 ml の濃硝酸を加えてマイクロウェーブオーブンで湿式分解を行った。冷後, 湿式分解後の溶液を 25 ml のメスフラスコに移し, 容器をミリ Q 水で洗い容器に合わす。ミリ Q 水を加えて 25 ml とした。これを孔径 0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し, ろ液の一定量を正確に量り, 7% 硝酸を加えて希釈し, 1 l 当り 800 μg の二硫化セレンを含む溶液を調製した。この溶液 100 μl を ICP-MS 装置に注入した時のセレンの測定質量数 82 の ICP-MS クロマトグラムを Fig.1 に示す。なお, この時のイオウのピークは検出限界 (イオウの標準溶液を用いて計算。S/N = 3 の時で 60 mg/l) 以下であった。

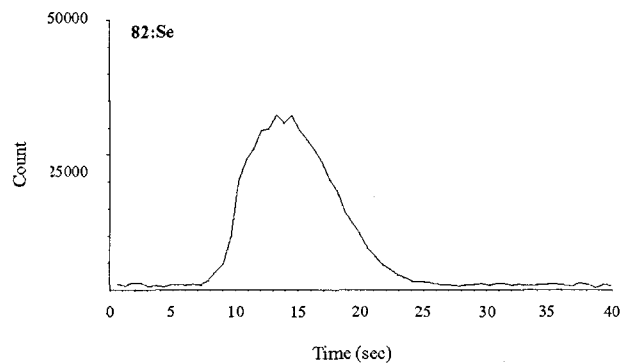


Fig.1 ICP-MS chromatogram for selenium in selenium disulfide

3.3 セレンの検量線及び再現性

セレンの濃度を 10 ~ 1000 $\mu\text{g/l}$ とした標準溶液を調製し, その 100 μl を用いて検量線を作製し, Fig.2 に示した。Fig.2 から分かるように, セレン濃度とピーク面積比には良好な直線関係が成立した。セレンの 100 $\mu\text{g/l}$ 及び 1000 $\mu\text{g/l}$ を含む溶液 100 μl を用い, 3 回の繰り返し注

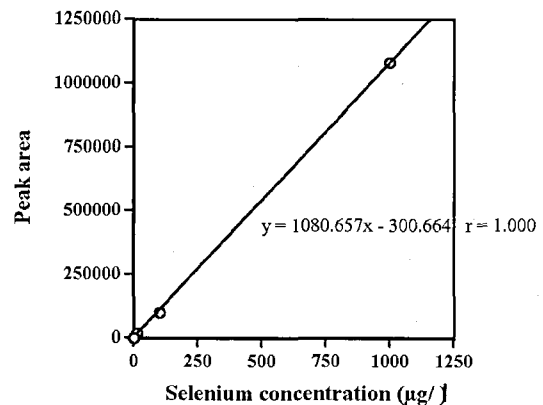


Fig.2 Working curve for selenium standard solution

入を行った時のピーク面積の平均値は98456及び1081206, 相対標準偏差は4.64%及び2.13%であった。またS/N=3の時の検出限界(標準溶液から求めた値)は10 µg/lであった。

イオウの標準溶液(1000 mg/l)を用いてICP-MS法によるイオウの測定を試みた。イオウの検出限界は60 mg/lと感度が非常に悪く、市販のシャンプーをブランクとして用いた場合、製品由来のイオウのクロマトグラムが観察された。この結果、イオウの定量は行わず、セレンのみの定量を行うこととした。

3.4 化粧品への応用

LeBlancら⁷⁾はPerkin Elmer Sciex Elan 5000型のICP-MS装置を用い、15種類のシャンプーまたはコンディショナーを希硝酸で100倍希釈してその中に含まれるセレンや亜鉛、銅等の微量元素濃度を測定し、報告した。二硫化セレンを含む薬用シャンプーでは140 mg/lのセレンが検出されたが、他は0.12 mg/l以下であったと報告している。

二硫化セレンは動物用医薬品の洗浄用シャンプーの有効成分として使用されているため、化粧品のシャンプーを対象品目とした。テフロン製分解容器に二硫化セレン約10 mgを精密に量って加え、これに濃硝酸5 mlとミリQ水で2倍希釈したシャンプーCの溶液2 mlを加えて2時間以上室温放置した後、マイクロウエーブオーブンで湿式分解した。冷後、容器より溶液を25 mlのメスフラスコに移し、容器をミリQ水で洗い、メスフラスコに合わせた。ミリQ水を加えて25 mlとした。この液を孔径0.45 µmのメンブランフィルターでろ過し、ろ液の一定量を正確に量り、7%硝酸で希釈して11当り800 µgの二硫化セレンを含む溶液を調製した。この液100 µlを用いてICP-MS装置による測定を行い、その結果をFig.3(a)に示した。同様に濃硝酸5 mlとミリQ水で2倍希釈したシャンプーCの溶液2 mlを分解容器に入れ、同様に操作を行い、その結果をFig.3(b)に示した。

Fig.3(b)に示したようにブランクの場合には、セレン由来のピークは観察されなかった。今回検討した他の2種類のシャンプー(A,B)を用いた場合も同様の結果を示した。

今回の二硫化セレンの測定の目的は化粧品(主にシャンプー)への添加が禁止されている二硫化セレンを検出する方法を開発することである。実際、医薬品の有効成分として1%が配合された商品(シャンプー)が市販されていることから、化粧品のシャンプーに1%相当量の二硫化セレンを添加し、医薬品としてシャンプー定量に応用できるかどうかを検討した。シャンプーA~C 2 mlを用いて検討を行った時、その回収率はそれぞれTable.1に示すように、103.5%、93.7%、98.3%であった。

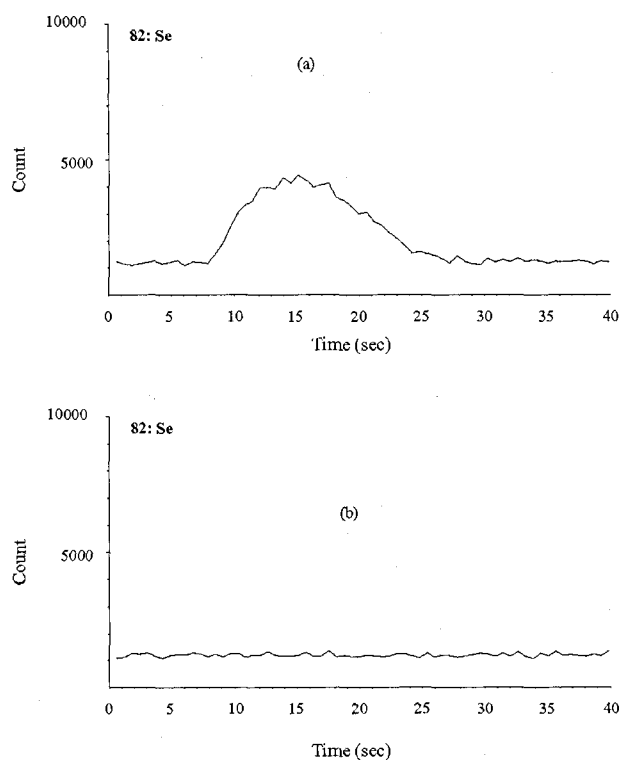


Fig.3 ICP-MS chromatograms for Shampoo C with (a) or without (b) selenium disulfide

なお、B及びCは粘性が高かったためにミリQ水で2倍希釈して湿式分解を行った。一方、二硫化セレンの検出限界、S/N=3の時での22 µg/lの値を用いた時、シャンプーAでの二硫化セレンの検出限界は275 µg/l、シャンプーB及びCでは550 µg/lであった。これらの結果より、今回確立したICP-MS法により十分に化粧品中の二硫化セレンの定量が出来ることが明らかになった。

Table.1. Recovery of added selenium disulfide in Shampoos

	Recovery (%)		
	ShampooA	ShampooB	ShampooC
No.1	103.2	98.9	99.5
No.2	103.3	90.1	96.8
No.3	104.1	92.1	98.6
average (%)	103.5	93.7	98.3
RSD (%)	0.5	4.9	1.4

文 献

- 1) Notification No.331 of Ministry of Health and Welfare dated on September 29, 2000
- 2) 動物医薬品共同組合ホームページ, <http://www.nval.go.jp/vet-cop/sub4/selenium.htm>.
- 3) The United States Pharmacopeia, 29 th Revision, 1957-1958 (2006)
- 4) The European Pharmacopeia, 5 th Ed., Vol.2, 2401

- (2005)
- 5) Nakamura, K. and Kawamura, Y.: "Methods of Analysis in Health Science 2000" eds. by Pharmaceutical Society of Japan, Kanahara Inc., Tokyo, pp.640 (2000)
- 6) Ramakrishna, V. S.V., Singh, V., and Garg, N. A.: *The Sci. Total Environ.*, **192**, 259-267 (1996)
- 7) LeBlanc A., Dumas, P. and Lefebvre, L.: *The Sci. Total Environ.*, **229**, 121-124 (1999)

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：モノフルオロリン酸ナトリウム

内野 正[#], 五十嵐良明, 徳永裕司

Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Such As Disodium Monofluorophosphate in Cosmetics

Tadashi Uchino[#], Yoshiaki Ikarashi and Hiroshi Tokunaga

Disodium monofluorophosphate is one kind of the prohibited ingredients in cosmetics due to the Japanese Pharmaceutical Affairs Act. We established the analytical method for disodium monofluorophosphate in cosmetics by capillary electrophoresis (CE). The tooth paste of 1 g was put into a 50-ml plastic tube. After adding 7.0 mg of disodium monofluorophosphate and 50 ml of milliQ water into the plastic tube, the mixture was ultrasonicated for 10 min. After centrifuging, the supernatant was filtrated through a milli-pore membrane (0.45 μm). After filtration, the solution was put into a 100-ml volumetric flask, made up to 100 ml with milliQ water and used as the test solution. The mouthwash of 1 ml and 7.0 mg of disodium monofluorophosphate were put into a 100-ml volumetric flask, made up to 100 ml with milliQ water and used as the test solution. The testing solution was analyzed by CE. The working curve from 10 to 100 $\mu\text{g/ml}$ showed a linear line between the concentrations of disodium monofluorophosphate and monofluorophosphate peak areas. Detection limit of disodium monofluorophosphate is 0.3 $\mu\text{g/ml}$. There was no interference of peak of monofluorophosphate with the ingredients in the tooth paste and mouthwash.

Key Words: sodium monofluorophosphate, capillary electrophoresis, prohibited ingredients, cosmetics

1. 緒言

平成13年4月1日より、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及び製品に使用された全成分の表示が義務づけられた。モノフルオロリン酸ナトリウムは Na_2FPO_3 の分子式で表される、分子量143.95の化合物である。歯の再石灰化作用、抗菌作用、抗酸化作用等を持ち¹⁾、医薬部外品の「薬用歯磨き」として最も多く使用されている。モノフルオロリン酸ナトリウムは平成12年9月29日、厚生省告示第331号の化粧品基準第4条の別表第1²⁾に記載された化粧品に配合が禁止されているフッ素化合物の一種である。分析法としてはキャピラリー電気泳動法³⁾やイオン電極法⁴⁾等での定量が報告されている。今回我々はモノフルオロリン酸ナトリウムの分析法としてキャピラリー電気泳動法を検討し、市販の歯磨き中のモノフルオロリン酸ナトリウムの測定に応用したので報告する。

2. 実験

2.1 装置

Hewlett Packard製3D-CE型キャピラリー電気泳動装置を用いた。

2.2 試薬・試液

モノフルオロリン酸ナトリウムはSigma-Aldrich社製を、無機陰イオン分析用bufferはAgilent社製を用いた。化粧品は市販の歯磨き3種類（ペースト状2種類、液体1種類）を用いた。

モノフルオロリン酸ナトリウム標準原液：モノフルオロリン酸ナトリウム約20 mgを精密に量り、ミリQ水を加えて正確に20 mlとした (1 mg/ml)。

モノフルオロリン酸ナトリウム標準溶液：モノフルオロリン酸ナトリウム原液の一定量を正確に量り、ミリQ水で希釈して1 ml当たりモノフルオロリン酸ナトリウムを10~100 μg 含む溶液を調製した。

2.3 定量法

ペースト状歯磨きの場合：ペースト状歯磨き約1 gを精密に量り、50 mlの遠心チューブに入れ、モノフルオロリン酸ナトリウム約7 mgを精密に量り、50 mlのミリQ水を加えて超音波浴で10分間分散した。その後、3000 rpmで10分間遠心分離し、上澄み液を孔径450 nm

[#]To whom correspondence should be addressed:

Tadashi Uchino; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.318, Fax: 03-3707-6950; E-mail: uchino@nihs.go.jp

のメンブランフィルターでろ過し、100 mlのメスフラスコに入れてミリQ水で正確に100 mlとし、試料溶液とした。

液体歯磨きの場合：液体歯磨き1 mlを正確に量り、モノフルオロリン酸ナトリウム約7 mgを精密に量り、100 mlのメスフラスコに入れてミリQ水で正確に100 mlとし、試料溶液とした。

試料溶液及びモノフルオロリン酸ナトリウム100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の標準溶液を次の条件でキャピラリー電気泳動法による測定を行い、モノフルオロリン酸のピーク面積値 A_T 及び A_S を求めた。

試料溶液中のモノフルオロリン酸ナトリウムの濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$) = $A_T/A_S \times 100$

キャピラリー電気泳動装置の測定条件：

キャピラリー：内径75 μm ，有効長72 cm，

キャピラリー温度：20 $^{\circ}\text{C}$

泳動用緩衝液：無機陰イオン分析用緩衝液

分析と分析の間のコンディショニング：無機陰イオン

分析用緩衝液で4分間キャピラリー

をフラッシング

注入法：加圧法，50 mbar，4 秒

極性：Negative

印加電圧：30 kV (373V/cm)

分析時間：15 min

検出波長：350 nm，バンド幅80 nm

リファレンス波長：245 nm，バンド幅10 nm

3. 結果及び考察

3.1 モノフルオロリン酸のエレクトロフェログラム

モノフルオロリン酸ナトリウム100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の溶液を上記の、陰イオンを分析する際の標準法を用いてキャピラリー電気泳動装置に注入した時のモノフルオロリン酸のエレクトロフェログラムをFig.1に示す。Fig.1にあるように保持時間11分付近にモノフルオロリン酸のピークが検出されたため、泳動用緩衝液やキャピラリー温度などの条件は変更せず、以降の試験を行った。

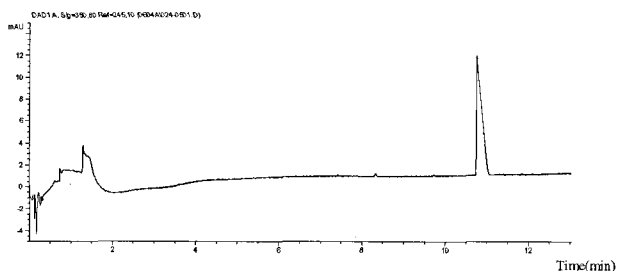


Fig.1 Electropherogram onofluorophosphate in disodium monofluorophosphate

3.2 モノフルオロリン酸ナトリウムの検量線及び再現性

モノフルオロリン酸ナトリウムの濃度を10~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした標準溶液を調製し、キャピラリー電気泳動装置に注入して検量線を作製し、Fig.2に示した。Fig.2から分かるように、モノフルオロリン酸ナトリウムの濃度とピーク面積比には良好な直線関係が成立した。モノフルオロリン酸ナトリウムの10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及び100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を含む溶液を用い、3回の繰り返し注入を行った時のピーク面積の平均値は7.9及び96.4，相対標準偏差は3.8%及び0.93%であった。なお、S/N=3での検出限界は0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，S/N=10での定量下限は1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

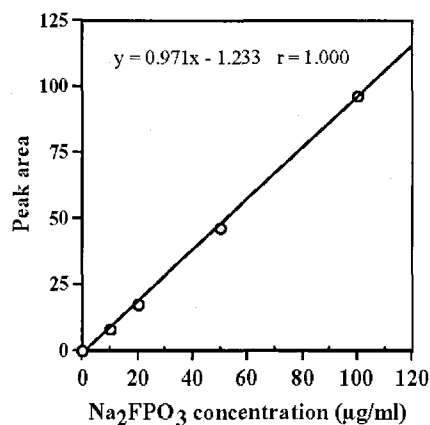


Fig.2 Working curve for disodium monofluorophosphate standard solution

3.3 化粧品への応用

モノフルオロリン酸ナトリウムは薬用歯磨きに添加されて使用されているため、歯磨きを対象品目とした。Fig.3にペースト状歯磨きA及びB 1 g，並びに液体歯磨きC 1 mlにモノフルオロリン酸ナトリウム7.0 mg（フッ素として医薬部外品の上限の1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を含む）を添加した時のモノフルオロリン酸のエレクトロフェログラムを示す。今回検討したペースト状歯磨きA及びB，並びに液体歯磨きCに用いられている賦形剤の妨害もなく，添加されたモノフルオロリン酸が測定出来ることが明らかになった。なお，Fig.3のA-Dに見られる保持時間約8.1分のピークはペースト状歯磨きA及びBに含まれ，かつ液体歯磨きCに含まれていない賦形剤のうち，メチルパラベン及びSDS以外のものであることがわかったが，同定することが出来なかった。

ペースト状歯磨きA及びB 1 gにモノフルオロリン酸ナトリウム7.0 mg，液体歯磨きC 1 mlにモノフルオロリン酸ナトリウム7.0 mgを添加した時の回収率をTable.1に示した。ペースト状歯磨きA及びB，並びに液体歯磨きCにフッ素として0.1%相当量（医薬部外品として上限量）のモノフルオロリン酸ナトリウムを添加し

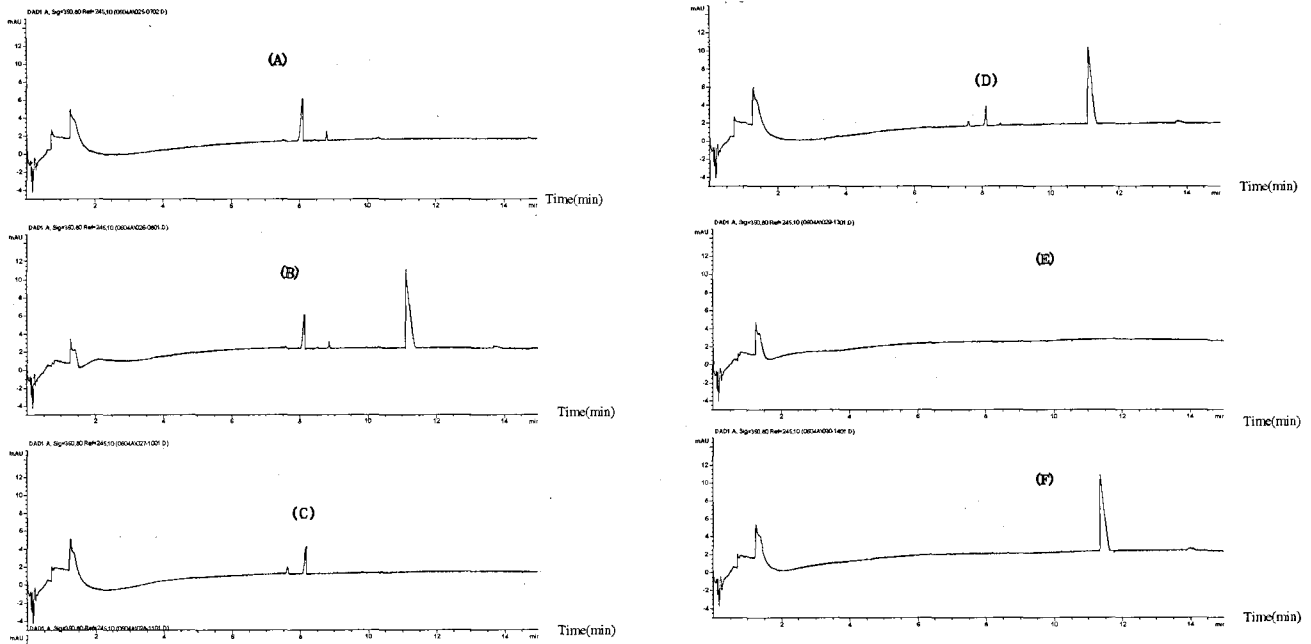


Fig.3 Electropherograms tooth paste and mouthwash (A) tooth paste A, (B) tooth paste A +7 mg/ml disodium monofluorophosphate, (C) tooth paste B, (D) tooth paste B +7 mg/ml disodium monofluorophosphate, (E) mouthwash C, (F) mouthwash C +7 mg/ml disodium monofluorophosphate

Table.1. Recovery of added monofluorophosphate in disodium monofluorophosphate in tooth paste and mouthwash

	Toothpaste A	Toothpaste B	Mouthwash C
No.1	100.7	95.1	100.0
No.2	101.4	95.6	101.4
No.3	100.7	93.9	100.7
average	100.9	94.9	100.7
R.S.D.(%)	0.4	0.9	0.7

た時、その回収率はそれぞれ、100.9%、94.9%、100.7%であった。一方、モノフルオロリン酸ナトリウムの検出限界より、ペースト状歯磨き中にモノフルオロリン酸ナトリウムが $30 \mu\text{g/g}$ 、液体歯磨き中に $30 \mu\text{g/ml}$ 、以上含まれていれば、検出可能である。これらの結果より、今

回確立したキャピラリー電気泳動法により十分に化粧品中のモノフルオロリン酸ナトリウムの分離及び定量が出来ることが明らかになった。

文 献

- 1) 日本歯磨工業会ホームページ, <http://www.hamigaki.gr.jp/hamigaki1/fusso03.html>
- 2) Notification No.331 of Ministry of Health and Welfare dated on September
- 3) Jones, R. W.: *J. Chromatogr.*, **608**, 431, (1992)
- 4) Sato, E. and Tokunaga, H.: "Methods of Analysis in Health Science 2000" eds. by Pharmaceutical Society of Japan, Kanahara Inc., Tokyo, pp.647-648 (2000)

薬局の薬剤販売量の解析からインフルエンザ伝播パターンを知る試み

伊集院一成*¹, 高橋瑞穂*², 竹内尚子*³, 岩木和夫*⁴, 松田りえ子, 林 譲[#], 矢島毅彦*⁵

A method for estimating influenza propagation pattern from daily variations in drug sales at pharmacies

Kazushige Ijuin *¹, Mizuho Takahashi *², Hisako Takeuchi *³, Kazuo Iwaki *⁴,
Rieko Matsuda, Yuzuru Hayashi[#], Takehiko Yajima *²

A recently proposed method for estimating the route and speed of infectious disease propagation is applied to the data of four pharmacies located in and around Tokyo. The time lags of propagation between distant sites are calculated by the cross-correlation function of the daily variations in the amount of influenza anti-virus agents supplied at the pharmacies. A problem of which are infected earlier with influenza, adults or children, is also treated. The features of this study are the information sources of disease (pharmacies) and quantitative understanding of propagation (time lags).

Keywords: pharmacy, influenza, correlation function, health vigilance

はじめに

医薬品副作用情報を収集するためのファーマコヴィジランスは、よく耳にする言葉である。最近、著者らは、「ヘルスヴィジランス」という概念を提唱した。これは、薬局・薬店における医薬品の販売量から、その地域住民の健康状態を推定する試みである¹⁻⁶⁾。

住民が健康に何らかの異常を感じた際にとる一般的な行動は、病院・医院に行って診察を受け処方箋を受け取り、薬局に持参し調剤された医薬品を受け取る、あるいは自分で薬局・薬店等に行き薬剤師に相談して一般薬(OTC薬)を購入することである。従って、薬局・薬店の医薬品の販売量の日間変動は、その地域の住民の健康状態を反映していると考えられる。本稿では処方薬を扱うが、一般に、OTC薬のデータは、医師の診察を受けるほどでもない軽微な健康状態の異常を反映すると考えられ、病院等の医療機関を基礎とした収集方法からは得られない情報を含んでいる。

もちろん、医薬品の販売量は、地域の社会統計(人口統計, 経済統計など), 住民の生活習慣(平日, 土日, 祝祭日など), 薬店の経営方針(大売り出しなど)など多くの要素に依存するので、単純に「薬の販売量=住民の健康状態」とはならない。しかし、薬の販売量は地域住民について多くの事を語ると考えられる。

本稿では、インフルエンザの地理的かつ時間的な伝播パターンについて報告する。本研究の新しい点は、薬局を情報源としたことと、スペクトル解析の技法(相互相関関数)を利用したことにある。個々の患者の住所を地図上にプロットする、特定の患者を追跡調査することはないので個人情報が必要としない。個人情報保護法の制定以降は、一般の住民あるいは患者からの健康情報の入手は困難であるので、個人情報保護法に抵触しない方法は有用である。

インフルエンザの感染パターンについては、これまでに多くの疫学的な報告がある⁷⁻⁹⁾。国立感染症研究所が実施している感染症サーベイランスは、全国約5,000のインフルエンザ定点医療機関を受診した患者数を週ごとに都道府県別に表示している(インフルエンザ流行レベルマップ)。同様な報告を公開している有志のグループもある(MLインフルエンザ流行前線情報DB)。新潟大学の鈴木宏らは、疫学の解析法を用いて、上越地域におけるインフルエンザの伝播経路を示唆した⁷⁾。

方法

薬局データ

タミフル[®]カプセルとタミフル[®]ドライシロップのデータサンプリングを行った薬局は、ホームケアファーマシー飯能店(埼玉県飯能市新町), 田無本町調剤薬局(東京都西東京市田無町), ホームケアファーマシー新横浜店(神奈川県横浜市港北区), かもめ薬局(神奈川県相模原市田名)の4薬局である。対象期間は、2003年11月1日から2004年10月31日までの1年間とした。薬剤

*To whom correspondence should be addressed:

Kami-Yoga Setagaya, Tokyo 158-8501, E-mail: fumi@nihs.go.jp

*¹ 株式会社田無薬品, *² 東邦大学薬学部, *³ トライアドジヤパン株式会社, *⁴ 奥羽大学薬学部

使用量は一日あたりの総使用量とし、単位は剤形に応じてカプセルまたはグラムとした。

解析方法

本研究では、地理的に離れている薬局間での薬剤使用量（という現象）の地域による時間的なずれを相互相関関数で計算する。相互相関関数は、山岳地帯に降った雨が下流にある湖に到達する時間を推定することなどに使われる。この場合に必要なデータは、その山岳地帯での毎日の降雨量とその湖に流入する水量の日間変動の記録である。

図1上段は、降雨量と日流量の変動を模式的に放物線で示したものである。当然であるが、降雨量の時系列ピーク（太線）は、日流量の時系列ピーク（細線）より時間的に前にある。

降雨量と日流量のディメンジョン（長さかさ）は異なるため、これらの変動を直接比べても意味はない。そこで、降雨量と日流量の変動の最大値が同じになるように縦軸のスケールを変え、次に、この相対的変動の一方を、1日ずつシフトさせて重ね合わせる（中段）。このように重ね合わせた図の一致の度合いを、シフトの日数に対してプロットする（下段）。

一致の度合いを相関係数で表示した場合、このプロットを相互相関関数と呼ぶ。シフトは、プラスとマイナスの2方向あり、相互相関関数（下段）の横軸になっている。なお、シフトの度合い（日数）を τ （タウ）で表す。

図1の場合は、日流量の変動は、降雨量の変動より、5日遅れているので、 $\tau=5$ 日で2つの時系列の一致は最高になり、相互相関関数は最大値を示す（下段）。横軸のシフトが $\tau=6, 7, \dots$ と大きくなるに従って、時系列の一致の度合いは減少し、相互相関関数の値は小さくなるのが図1より分かる。 $\tau=25$ 以上となると、時系列は全く一致しなくなり、相互相関関数は0に近い値と

なる。反対方向のシフト（ $\tau=4, 3, \dots$ ）でも、同様な解釈ができる。

相互相関関数の最大値の位置をラグ（lag）と呼ぶことにする。この用語によれば、2つの現象の時間のずれは、相互相関関数のラグと等しい。

図1では、ラグは正である。ラグの正負は、2つの現象のどちらが早く起こるかで決まる。

結果

インフルエンザの伝播パターンの推定

図2に、東京近辺の4つの薬局におけるタミフル®カプセルの使用量の日間変動を示す。人間の社会生活に起因する1週間単位の変動の影響をなくすために、移動平均法による平滑化を行っている。インフルエンザの流行は12月下旬から3月下旬くらいであり、どの店舗のタミフル®カプセルの使用量時系列も山型をしている。しかし、病院の休診日、住民の生活様式などの影響があるため、時系列ピークの形は複雑である。

4つの時系列は互いに似ていないように見える。特に、飯能市（A）と横浜市（D）の薬局の使用量時系列は複雑な形をしている。これらの現象間の時間的ずれを、時系列自体から直接推測することは不可能だろう。また、図2の時系列は平滑化してあるが頂点の位置は偶然であり、頂点の差を2つの時系列の時間的ずれとすることは意味がない。図1においては、モデルピークは単純な形であるため、時系列の時間的ずれからラグを想像し、相互相関関数の最大値の解釈がラグであるというように話を進めた。しかし、実践の場においては逆に、ラグから、時系列の時間的ずれを推定する。なお、他方性のピーク間のラグは、今のところ、適切な解釈はない。

図3は、薬局4店舗のデータの相互相関関数を示す（図2のデータの相互相関関数）。4店舗の組み合わせは全部で6ある。A-B（飯能市-西東京市）と記してある

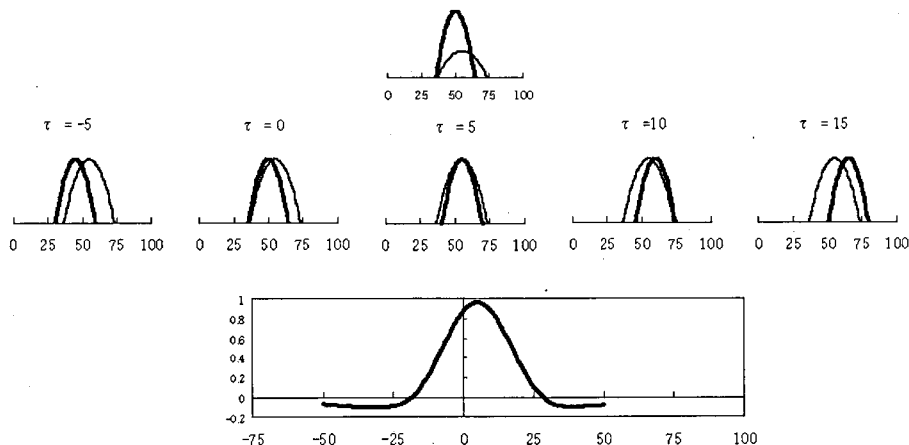


Fig.1 An example of cross-correlation function

Top: time series, middle: standardization of Y-axes and superposition of time series, bottom: cross-correlation function.

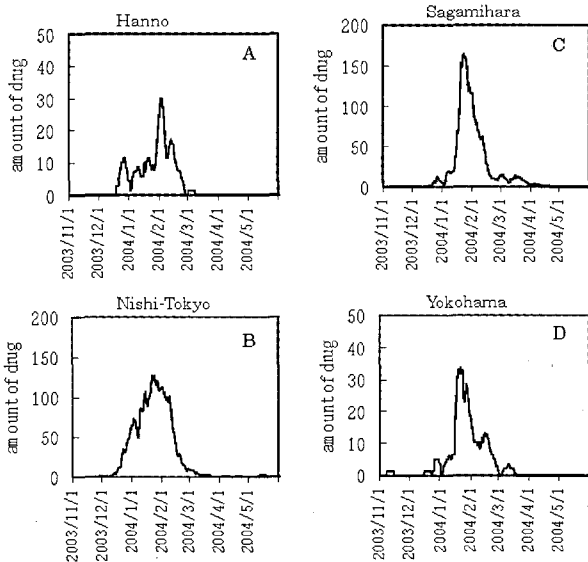


Fig.2 Time series of Tamiflu[®] capsules supplied at pharmacies A-D. The time series are smoothed by the moving average method with a window of seven days. A : ホームケアファーマシー飯能店 ; B : 田無本町調剤薬局 ; C : かめめ薬局 ; D : ホームケアファーマシー新横浜店.

相互相関関数は、-8日に最大値がある。これは、飯能市の薬局でのタミフル[®]カプセル使用量の日間変動という現象は、西東京市の現象より、8日間遅く起こっていることを示している。同様に、横浜市の現象は、西東京市より5日間遅く (B-D)、相模原市の現象は、横浜市より2日間遅く (C-D)、起こっていることが分かる。

インフルエンザ伝播のタイムラグを図4に示す。6個あるラグをすべて表示してあるが、鉄道と幹線道路などによる人間の動きを大雑把に考慮した上で、西東京市を中心に置いた。4店舗だけの薬局のデータに基づいてい

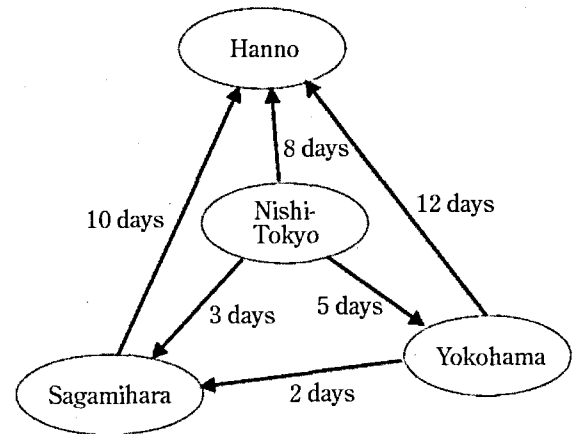


Fig.4 Estimated time lags and directions of influenza propagation

るため、感染症伝播の経路を推定したとは言えないが、感染の順序に大きな誤りはないと言える。大雑把な言い方が許されれば、2003/04シーズンの東京近郊では、インフルエンザは東京から近隣都市部の方向に伝播したと推定できる。

本稿の結果 (伝播経路の推定) は粗く、広い地域での多くの薬局と多年度にわたる流行シーズンの解析を行うまで、精密な推定は待つ必要がある。なお、本稿では示していないが、観測地 (薬局) 間の距離とタイムラグから、感染速度を計算することも可能である。

新潟大学のグループは、インフルエンザは、人口密集地 (上越市) から近郊の市町村に交通網に沿って伝播することを示唆している⁷⁾。図4にある東京近郊での解析結果も、新潟大学の研究結果に近いと思える。

大人と子どもにおけるインフルエンザの感染順序の推定
インフルエンザの流行期には、最初に子どもが学校などで感染し、次に大人が感染するとの報告がある⁷⁾。一

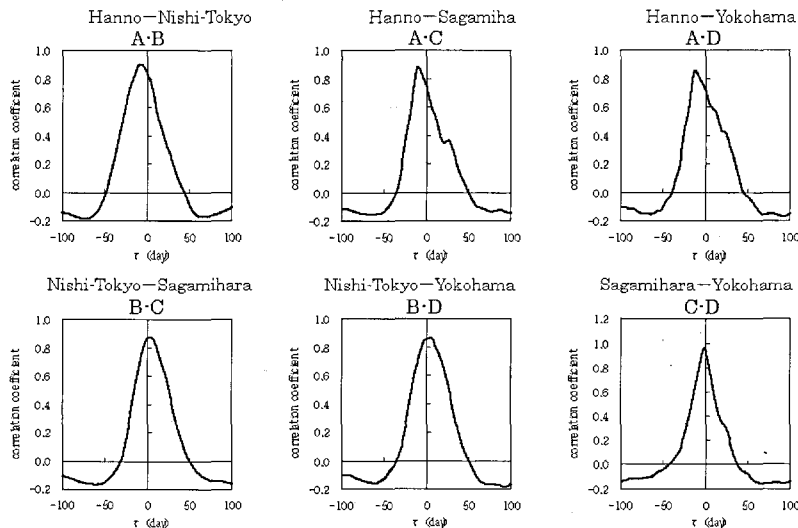


Fig.3 Cross-correlation functions of the time series of Tamiflu[®] capsules between the combinations of pharmacies A-D in Fig. 2

方、逆の報告もある³⁾。

大人用の薬剤であるタミフル[®]カプセルと子供用のタミフル[®]ドライシロップの使用量時系列のラグを知れば、大人と子どもではどちらが先に感染するかを推定できる。そのためには、同一薬局内での2つの薬剤の時系列の相互相関関数のラグを調べればよい。2003/04シーズンにおける東京近辺の4薬局(図2の薬局)で調べたところ、飯能($\tau=1$)、西東京($\tau=6$)、相模原($\tau=2$)、横浜($\tau=7$)でそれぞれ相互相関関数が最大値を取り、全ての場合、大人が先に感染することが判明した。しかし、飯能では、ラグが1日であり、大人と子どもの感染時期の差は大きくない。大人が先という観測は一般的な傾向ではなく、社会的背景、シーズンなどにより変わると推測できる。

2003/04シーズンでは、大人が先に感染することが多かったことから、インフルエンザ感染の経路と速度の検討(図2)は、タミフル[®]カプセルで行った。

考 察

本稿では、感染症の地理的な伝播パターンを推定する方法^{2,3)}を東京近辺の薬局に適用した。本稿では薬局が4店舗であること、タミフル[®]ドライシロップではなくタミフル[®]カプセルのデータを使用したこと、平滑化したデータを使っていることが、以前の研究報告^{2,3)}とは異なる点である。相互相関関数を用いた感染症の伝播パターンの定量的解釈は、疫学領域における他の研究では使われていないものであり、本研究の大きな特徴である。

本研究では、患者の個別情報を参照しないため、インフルエンザのA型とB型の感染パターンを区別できないなどの欠点もあるが、病院薬局からドラッグストアまで含む情報源の多様さ、それに伴う情報の質と量、個人情報保護法への非抵触などの利点がある。

多くの薬局・薬店のネットワークを構築し、広い地域

での住民の健康状態を調査することが次の目標である。OTC薬(総合感冒薬、解熱鎮痛薬、止瀉薬(下痢止め)、腹痛薬、消化薬等)の販売量時系列を解析し、住民の軽微な健康危害状況を推定するのも次の課題である。また、都心部と地方における住民の生活様式の違いが、薬剤販売量に反映される可能性も追求する。

ヘルスヴィジランスの視点に立てば、薬剤師は日常業務において、国民の健康と健康危害に関する情報を扱っていることになる。この重要な情報を国民に還元することにより、薬剤師のこれまで以上の社会貢献が期待できる。

文 献

- 1) Ijuin, K., Hatanaka, N., Segawa, K., Nakano, T., Nakata, K., Tohara, A., Sato, M. and Hayashi, Y.: *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 51-54 (2006).
- 2) Ijuin, K., Matsuda, R. and Hayashi, Y.: *Yakugaku Zasshi*, **126**, 161-165 (2006).
- 3) Ijuin, K., Matsuda, R. and Hayashi, Y.: *Yakugaku Zasshi*, **126**, 311-314 (2006).
- 4) Ijuin, K., Kusu, F., Matsuda, R. and Hayashi, Y.: *Yakugaku Zasshi*, **126**, 283-287 (2006).
- 5) Ijuin, K., Kusu, F., Matsuda, R. and Hayashi, Y.: *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 489-496 (2006).
- 6) Takahashi, M., Kobari, T., Ijuin, K., Iwaki, K., Ishii, F., Matsuda, R., Hayashi, Y. and Yajima, T.: *J. Health Sci.*, **52**, 436-442 (2006).
- 7) 鈴木 宏, 坂井貴胤, 齋藤玲子, 菖蒲川由郷, 齋藤君枝, *医薬ジャーナル*, **41**, 2907-2911 (2005).
- 8) 鈴木 宏, 坂井貴胤, 齋藤玲子, 古俣 修, 佐藤勇, *化学療法の領域*, **18**, 1801-1807.
- 9) 鈴木 宏, 齋藤玲子, 菖蒲川由郷, 坂井貴胤, *VIRUS REPORT*, **2**, 81-87 (2005).

コンピュータウイルスの出生死滅過程

瀬川勝智, 中野達也, 中田琴子, 林 譲[#]

Birth-and-Death Process of Computer Viruses

Katsunori Segawa, Tatsuya Nakano, Kotoko Nakata, and Yuzuru Hayashi[#]

The daily variations in the number of computer viruses found attaching to e-mails and the number of accesses to the home page of a national institute in Japan are examined. The power spectral densities (PSD) of the variation in the computer viruses show a time-correlation characteristic of Markov process, but the daily access number does not (identified as white noise). Like biological viruses, the variation in the computer viruses can be described by the birth-and-death model known as a Markov process.

Keywords: spectral analysis, power spectral density, computer virus

Introduction

Viruses increase and decrease in a human body as well as in a society of human being. The time variation in the number of viruses can be described by a mathematical model for the changes in the size of populations whose members can be born and die¹⁾.

The postulate of the above birth-and-death process is that the system changes only through transitions from states to their neighbors¹⁾. This process is referred to as Markov process and may serve as a model for many complicated chance-dependent processes in physics, chemistry and biology, e.g., Brownian motion and random walk. The Markov process is characterized by the correlation between the data (states) in the consecutive intervals of time (called time-correlation) and its power spectral density is a right downward line (decrease with increasing frequency)²⁾.

On the other hand, another well-defined stochastic process, white noise, has no time-correlation and its power spectral density is horizontal²⁾. An example of the white noise is the thermal noise.

In several communities in Denmark, UK and USA, the power spectral densities of measles notifications have been observed to be right downward, providing a clear evidence of the Markov process^{3,4)}.

Our interest is in computer viruses. The aim of this

report is to examine which rule the virtual viruses abide by, the Markov process or white noise. There can be found only a few publications concerning computer viruses⁵⁾.

Methods

The data were collected in NIHS (<http://www.nihs.go.jp/index-j.html>) from December 28th, 2003 to September 8th, 2004 (256 days). The Fourier transform for the power spectral density and least-squares fitting of a theoretical line to the PSD were carried out by a commercial software (MAY2000, Yazawa).

Results and Discussion

All the necessary information for Fig. 1 was supplied by the helpdesk of National Institute of Health Sciences (NIHS) in Japan. Figs. 1A and 1B show the daily variations in the number of computer viruses found attaching to the e-mails passing the server of the NIHS net system (A) and the number of accesses to the NIHS home page (B), respectively. The e-mails coming to and from NIHS are counted.

From the power spectral densities shown in Figs. 1A' and 1B', we can easily see the clear difference between the above time series, right downward (A') and horizontal (B'). We can conclude that (A) the time variation in computer viruses found is a Markov process; (B) the daily access numbers are a white noise. The time-correlation of the viruses will result from the

[#]To whom correspondence should be addressed:

Yuzuru Hayashi; 1-18-1, Kami-Yoga, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1411 ext. 376; E-mail: fumi@nihs.go.jp

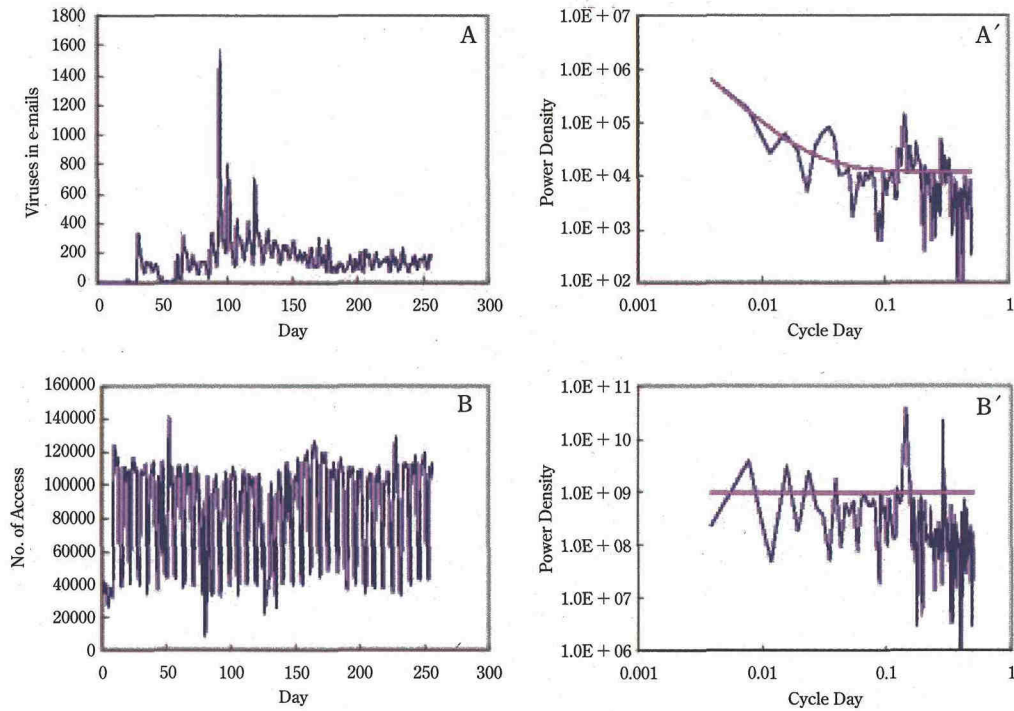


Fig.1 Time series (left) and their power spectral densities (right) of viruses in e-mails (A and A') and access number (B and B') to NIHS from December 28th, 2003 to September 8th, 2004 (256 days)

The X-axis of 50, 100, 150, 200 and 250 corresponds to February 15th, April 5th, May 25th, July 14th and September 2nd, respectively. The least-squares fitting of the white noise plus Markov process to the observed PSD was carried out by a commercial software (MAY2000, Yazawa)¹⁰. The SD of the white noise, w , and SD, m , and correlation coefficient, r , of the Markov process are determined by the parametrization as: (A'): $w = 111$, $m = 19.5$, $r = 0.9999$; (B'): $w = 31600$, $m = 0$.

birth and death of the viruses in the electronic society. The complete randomness of the home page accesses by individuals will lead to the lack of time-correlation.

Usually, a lot of personal computers are newly introduced in Japan around the first day of fiscal year (April 1st). Old, ineffective anti-virus softwares installed in the computers might cause the sudden multiplication of the viruses and in turn lead to a large number of detections in the e-mails (see Fig. 1A).

The numbers of home page accesses and e-mails were more at weekdays than weekends. Therefore, the hebdomadal frequency at 0.143/day ($= 1/7$) and harmonic at 0.286 ($= 1/7 \times 2$) appear in Figs. 1A' and 1B'.

A variety of biological phenomena have the power spectral density inversely proportional to frequency, f , (right downward) and are identified as $1/f$ fluctuation⁶⁻⁹. An example of the $1/f$ fluctuation is the electric potential of cell membranes⁶. The power spectral density for the computer viruses might look like a $1/f$ fluctuation and also resembles that of measles viruses^{3,4}.

References

1) Feller, W.: "An Introduction to Probability Theory and

Its Applications", John Wiley ' Sons, New York, Chapter XVII (1968).

- 2) Hino, M.: "Spectral Analysis (Supekutoru Kaiseki)", Asakura Shoten, Tokyo (1982).
- 3) Sumi, A., Olsen, L.F., Ohtomo, N., Tanaka, Y. and Sawamura, S.: *Jpn. J. Appl. Phys.*, **42**, 721-733 (2003).
- 4) Sumi, A., Ohtomo, N., Tanaka, Y., Sawamura, S., Olsen, L.F. and Kobayashi, N.: *Jpn. J. Appl. Phys.*, **42**, 7611-7620 (2003).
- 5) Lloyd, A.L. and May, R.M.: *Science*, **292**, 1316-1317 (2001).
- 6) Musha, T.: "The World of Fluctuation (yuragi no sekai)", Kodansha, Tokyo (1993).
- 7) Hayashi, Y. and Matsuda, R.: "Precision of HPLC analysis (HPLC bunseki no seido)", Hayashi Pure Chemicals (1999).
- 8) Ingle, Jr. J.D. and Crouch, S.R.: "Spectrochemical analysis", Prentice Hall, New Jersey (1988).
- 9) Bezegh, A. and Janata, J.: *Anal. Chem.*, **59**, 494A-508A (1987).
- 10) Hayashi, Y. and Matsuda, R.: *Anal. Chem.*, **66**, 2874-2881 (1994).

OECD 化学物質対策の動向 (第11報)

第19回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2004年ベルリン)

高橋美加, 松本真理子, 川原和三*¹, 菅野誠一郎*², 菅谷芳雄*³, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞[#]

Progress on OECD Chemicals Programme (11) — SIAM 19 in Berlin, 2004

Mika Takahashi, Mariko Matsumoto, Kazumi Kawahara *¹, Seiichirou Kanno *², Yoshio Sugaya *³, Akihiko Hirose, Eiichi Kamata, and Makoto Ema[#]

The 19th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 19) was held in Berlin, Germany, hosted by the German Federal Agency for the Environment. The initial assessment documents of four substances (CAS numbers: 92-70-6, 126-33-0, 131-17-9, 7580-85-0) and one category (High Molecular Weight Phthalate Esters) at SIAM 19 were submitted by the Japanese Government with or without the International Council of Chemical Associations (ICCA) and all of them were agreed at the meeting. In this report, the documents of these substances are introduced.

Keywords: OECD, HPV programme, SIDS Initial Assessment Meeting

1. 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 programme) 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18回までの初期評価会議 (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または環境影響・曝露情報については既に紹介してきた²⁻⁸⁾. また, SIAM 19⁹⁾, SIAM 20¹⁰⁾及びSIAM 21¹¹⁾の会議内容, SIAM 1からSIAM 18までの会議の結果の概要¹²⁾についても紹介してきた.

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ている.

評価文書は, 物性, 曝露情報, 健康影響及び環境影響に関する記述から構成されている. 本稿では第19回SIAM (SIAM 19) で合意に至った化学物質名及び日本担当物質の初期評価文書の概要を紹介する.

2. SIAM 19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

2004年10月にベルリン (ドイツ) で開催されたSIAM 19において, 25物質及び5カテゴリー (構造や毒性の類似した物質をまとめ, カテゴリーとした. それぞれ4, 5, 6, 7及び9物質を含む), 計56化学物質の初期評価文書が審議され, 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またはLP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 (The chemical is a candidate for further work.)」, LPは「現状の使用状況においては追加作業の必要はない (The chemical is currently of low priority for further work.)」ことを示す.

(1) 3-Hydroxy-2-naphthoic acid (92-70-6) (日本及びドイツ政府)

1) 曝露状況

本物質は主に染料や顔料の中間体として, さらに, 殺

*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

*1 (独)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所 Chemicals Assessment Center, Chemicals Evaluation and Research Institute

*2 (独)産業医学総合研究所作業環境計測研究部 Department of Work Environment Evaluation, National Institute of Industrial Health

*3 (独)国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

Table.1. Chemical substances discussed at SIAM 19 and their outcomes

CAS No.	Name of Substance	Sponsor Country	Outcome
67-48-1	Choline chloride	UK/ICCA	LP
67-56-1	Methanol	US/ICCA	ENV: LP HH: FW
64-17-5	Ethanol	CZ+SK/ICCA	LP
78-83-1	Isobutanol	US/ICCA	LP
92-70-6	3-Hydroxy-2-naphthoic acid	JP+DE	ENV: LP HH: FW
95-53-4	o-Toluidine	DE/ICCA	LP
101-54-2	4-Aminodiphenylamine	DE/ICCA	FW
102-09-0	Diphenyl carbonate	DE/ICCA	LP
108-95-2	Phenol	DE:eu	ENV: LP HH: FW
111-48-8	Thiodiglycol	DE/ICCA	LP
119-64-2	1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene	DE/ICCA	FW
126-33-0	Tetrahydrothiophene,1,1-dioxide	JP/ICCA	ENV: LP HH: FW
131-17-9	Diallyl phthalate	JP/ICCA	ENV: LP HH: FW
502-44-3	epsilon-Caprolactone	BE/ICCA	LP
513-35-9	2-Methyl-2-butene	US/ICCA	LP
2530-83-8	Trimethoxy [3-(oxiranyl) methoxy] propyl silane	US/ICCA	LP
6104-30-9	N,N'-(Isobutylidene)diurea	DE/ICCA	LP
6422-86-2	Di(2-ethylhexyl)terephthalate	US/ICCA	LP
7580-85-0	2-tert-Butoxyethanol	JP	ENV: LP HH: FW
7719-12-2	Phosphorus trichloride	DE/ICCA	LP
7758-94-3	Iron dichloride	KO	ENV: FW HH: LP
7775-14-6	Sodium dithionite	DE/ICCA	ENV: LP HH: FW
7783-20-2	Ammonium sulfate	DE/ICCA	LP
10025-87-3	Phosphoryl trichloride	DE/ICCA	LP
85535-85-9	C14-17 chloroalkanes	UK:eu	FW
Name of Category (CAS No.)		Sponsor Country	Outcome
Amorphous silica silicates (1344-00-9, 1344-95-2, 7631-86-9, 112926-00-8, 112945-52-5)		UK/ICCA	LP
Butenes (106-98-9, 107-01-7, 115-11-7, 590-18-1, 624-64-6, 25167-67-3)		NL/ICCA+FR/ICCA	LP
High Molecular Weight Phthalate Esters (119-06-2, 3648-20-2, 53306-54-0, 68515-41-3, 68515-43-5, 68515-47-9, 85507-79-5)		JP/ICCA+FR/ICCA	LP
Higher olefins (112-88-9, 629-73-2, 25264-93-1, 25339-53-1, 25339-56-4, 25377-83-7, 25378-22-7, 27215-95-8, 85535-87-1)		US/ICCA	LP
Monoethylene glycol ethers (111-76-2, 112-07-2, 112-25-4, 2807-30-9)		US/ICCA+AUS	LP

虫剤や医薬品の中間体としても使用されている。職業曝露の主要経路は経皮と考えられる。

2) 環境影響

本物質は環境中で完全に解離しており、解離物質は揮発も吸着もしないことから、主に水圏に分布すると考えられる。本物質は容易に生分解しない (OECD TG 301C) が、水生生物における生物濃縮性は低い (生物濃縮係数 BCF: 0.5-4, OECD TG 302B)。水生生物に対する急性毒性では、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) は 68 mg/L (96時間, OECD TG 203), ミジンコの半数影響濃度 (EC₅₀) は 32.9 mg/L (48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類の 50% 生長阻害濃度 (EC₅₀) は 65.3 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では、ミジンコの無影響濃度 (NOEC) は 10.4 mg/L (21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211), 藻類の NOEC は 6.8 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG

201) であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験における半数致死量 (LD₅₀) は 823~1,040 mg/kg であり、毒性症状として活動低下、呼吸亢進、閉眼、下痢が認められている。胃腸への刺激と黒色/斑状肝臓が死亡動物にみられた。モルモットの皮膚に 24 時間密閉塗布した結果、皮膚の壊死や皮下出血がみられ、致死量は約 2,000 mg/kg であった。

ウサギの皮膚に対して弱い刺激性、眼に対しては強い刺激性が認められた。モルモットにおいて皮膚感作性が認められた。

ラットに 0, 12, 60 及び 300 mg/kg/day を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、雌では 60 mg/kg/day 以上で副腎の壊死、300 mg/kg/day で肝重量の増加がみられ、雄では 300

mg/kg/dayで血中リン酸塩値の低下，血中・尿中ビリルビン値の上昇が認められた。無毒性量 (NOAEL) は雄で60 mg/kg/day，雌で12 mg/kg/dayとされた。二次資料ではあるが，10日間ラットを100 mg/m³に曝露した反復吸入毒性試験では腎臓の壊死が認められた。

ラットの雄に交配前10週間及び交配期間を含め計98日間，雌に交配前2週間及び交配期間を含め分娩後哺育20日まで，0，12.5，50及び200 mg/kg/dayを強制経口投与した一世代生殖毒性試験 (OECD TG 415) では，200 mg/kg/dayで親世代の雌雄に流涎，体重増加抑制，前胃粘膜肥厚が認められ，また，前胃扁平上皮過形成が50 mg/kg/day以上の雄，200 mg/kg/dayの雌でみられた。雌雄の生殖能力への影響は認められなかった。児では200 mg/kg/dayで体重低値，発育遅延，短尾及び曲尾が認められた。この試験の結果から，生殖毒性の無影響量 (NOEL) は200 mg/kg/day，発生毒性のNOELは50 mg/kg/day，一般毒性のNOELは雄で12.5 mg/kg/day，雌で50 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では，S9 mix非存在下で染色体異常の誘発作用が認められた。*In vivo*でのチャイニーズ・ハムスター骨髄細胞の染色体異常試験では陰性であったが，有糸分裂中期細胞の観察数が少なく，また，標的組織における化学物質曝露証明が不明であったことから，この試験は評価には不十分とされた。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され，標準的な遺伝毒性試験 (OECD TG 474または475) が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

(2) Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide (126-33-0) (ICCA日本企業)

1) 曝露状況

本物質は主に石油や酸性ガス精製時の芳香族炭化水素の抽出溶媒として使用される。溶媒として使用されるので消費者曝露は起こりにくいが，精製工場付近では飲料水や農作物経由での間接曝露の可能性がある。閉鎖系で使用されるので職業曝露の可能性は低いが，ドラム詰めの際に曝露の可能性がある。

2) 環境影響

本物質が水圏に放出された場合，ほぼ全て水圏にとどまる。大気または土壌に放出された場合，または，大気・水圏・土壌に同時に放出された場合，土壌と水圏に等しく分布する。本物質は容易に生分解しない (OECD TG 301C) が，水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: < 13)。水生生物に対する急性毒性では，魚類のLC₅₀は> 100 mg/L (96時間，OECD TG 203)，ミジ

ノコのEC₅₀は852 mg/L (48時間，遊泳阻害: OECD TG 202)，藻類のEC₅₀は> 1,000 mg/L (72時間，生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では，ミジノコのNOECは25 mg/L (21日間，繁殖阻害: OECD TG 211)，藻類のNOECは556 mg/L (72時間，生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

本物質はラットにおいて代謝が飽和する可能性がある。ウサギ，イヌ，リスザルでは本物質は全身に速やかに分布され，半減期3.5～5時間で血漿から除去される。ウサギにおける代謝産物は3-hydroxysulfolaneである。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は雄では2,006 mg/kg，雌では2,130 mg/kg，ラットの単回経皮投与毒性試験でのLD₅₀は2,000 mg/kg以上，ラットの単回吸入毒性試験でのLC₅₀は12,000 mg/m³以上と報告されている。

モルモットとウサギの皮膚，ウサギの眼に対して刺激性は認められなかった。モルモットにおいて皮膚感作性はみられなかった。

ラットに0，60，200及び700 mg/kg/dayを強制経口投与した28日間反復経口投与毒性試験では，700 mg/kg/dayにおいて，雌で一過性の自発運動低下が投与初期にみられ，また，雌雄の体重増加の抑制及び摂餌量の減少，血液生化学的検査では雄でコリンエステラーゼ活性及び総ビリルビン値の増加，塩素の減少，雌でGPT活性増加，グルコース値の減少が認められた。さらに，雄では200 mg/kg/day以上で腎臓の近位尿細管上皮における硝子滴及び好酸性小体の増加がみられ，700 mg/kg/dayで腎臓重量が増加した。雌では700 mg/kg/dayで脾臓重量の減少が認められた。これらの結果から，NOAELは雄で60 mg/kg/day，雌で200 mg/kg/dayとされた。

雌雄ラットに交配前2週間から交配期間を含み，雄では計49日間，雌では分娩後哺育3日まで，0，60，200及び700 mg/kg/dayを強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では，700 mg/kg/dayの雌雄において，1例ずつ死亡し，交配前に体重の増加抑制，摂餌量の減少が認められた。生殖発生毒性については，700 mg/kg/dayにおいて発情回数の低値がみられ，また，新生児が哺育期に全例死亡した母動物が4例認められ，さらに，生児分娩率 (生児数/着床痕数×100)，分娩時生存率 (生児数/総産児数×100)，哺育4日の生児数，生存率，哺育0及び4日の雌雄別体重の低値，死産児数の高値がみられた。200 mg/kg/dayでは生児分娩率の低値がみられた。これらの結果から，母体毒性のNOAELは200 mg/kg/day，生殖発生毒性のNOAELは60 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハ

ムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では陰性であった。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、産業的使用者の曝露評価や飲料水からの間接曝露評価を行うことが推奨された。環境影響はLPと勧告された。

(3) Diallyl phthalate (131-17-9) (ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は多種多様の用途を持ち、主に diallyl phthalate プレポリマーのモノマーや他のポリマー製造中における架橋剤として使用されている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

2) 環境影響

本物質が水圏に放出された場合、主に水圏にとどまる。大気または土壌に放出された場合、主に土壌に分布する。本物質は容易に生分解する (OECD TG 301C)。水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: 61.3)。水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC_{50} は 0.23 mg/L (96時間, OECD TG 203), ミジンコの EC_{50} は 5.5 mg/L (48時間, 遊泳障害: OECD TG 202), 藻類の EC_{50} は 5.5 mg/L (72時間, 生長速度法, DIN 38412 L9 Part 9) であった。慢性毒性では、ミジンコの NOEC は 1.16 mg/L (21日間, 繁殖障害: OECD TG 211), 藻類の NOEC は 2.4 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

強制経口投与後24時間以内に、ラットでは25-30%が揮発性代謝物 (CO_2) として、また、50-70%が尿中に排泄され、マウスでは6-12%が揮発性代謝物 (CO_2) として、また、80-90%が尿中に排泄された。ラットとマウスに静注した場合、血中から速やかに除去され (半減期: 2分間), 30分後には血液、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚、小腸で検出されなかった。また、静注後に両動物の尿で monoallyl phthalate (MAP), allyl alcohol (AA), 3-hydroxypropylmercapturic acid (HPMA), 極性代謝物 (AAの代謝産物) が検出された。

本物質はマウスよりラットへの肝毒性作用が強く、同様の種差はAAでもみられた。AAは門脈域への肝毒性の可能性がある。マウスは第二相代謝の副生成物として、ラットより多くのHPMAを生成するので、本物質の肝毒性の種差はAAまたはacrolein (AAの活性代謝産物) のグルタチオン抱合が関与していると考えられた。単回経口投与毒性試験での LD_{50} は、ラットの雄では891 mg/kg, 雌では656 mg/kg, マウスの雄では1,070 mg/kg, 雌では1,690 mg/kg, イヌの雌雄ではおよそ800 mg/kg

であった。ウサギの単回経皮投与毒性試験での LD_{50} は 3,300 mg/kg, ラットの単回吸入毒性試験での LC_{50} は、雄では 10,310 mg/m³, 雌では 5,200 mg/m³, 雌雄合算した場合は 8,300 mg/m³ であった。

ウサギの皮膚及び眼に対して刺激性は認められなかった。マウスにおいて皮膚感作性はみられなかった。

ラットに0, 25, 50, 100, 200及び400 mg/kg/dayを週5日13週間強制経口投与した反復投与毒性試験では、400 mg/kg/dayで雄の8/10例が死亡または瀕死状態であり、体重の増加抑制もみられた。200 mg/kg/day以上で雌雄に下痢、頭部の被毛の乱れや脱毛、円背、削瘦がみられた。400 mg/kg/dayで死亡した雄全8例で肝臓に肉眼的異常 (腫大, 斑紋, 褪色) がみられ、そのうち3例にはさらに多発性腎皮質尿管壊死が認められた。肝臓の肉眼的異常は400 mg/kg/dayで生存していた雄と400 mg/kg/dayの雌及び200 mg/kg/dayの雄でも認められた。重篤度は用量に依存し、また、雌より雄で重症であった。雌雄の肝臓において、200 mg/kg/dayで門脈周囲の肝細胞変性、壊死、線維化、胆管増殖及び肝細胞過形成が、400 mg/kg/dayでこれらの病変の観察を妨げる肝硬変が認められた。門脈周囲の肝細胞変性は雄の50 mg/kg/dayと雌雄の100 mg/kg/dayでも観察されたが、その発生頻度と重篤さは減少した。NOAELは雌で50 mg/kg/dayとされた。雄のNOAEL及びLOAELは、25 mg/kg/dayでの病理組織学的検査が行われていないので決定されなかった。

雌雄ラットに交配前2週間から交配期間を含み、雄ではおよそ50日間、雌では分娩後哺育4日まで、0, 16.7, 50及び150 mg/kg/dayを強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、150 mg/kg/dayにおいて難産によると考えられる雌の死亡例が3例認められ、また、雌雄の肝臓に門脈周囲肝細胞の壊死、腫脹及び好塩基球の浸潤、胆管増殖及び門脈周囲の線維化の増加が認められた。発生毒性に関する影響は認められなかった。これらの結果から、一般毒性及び生殖毒性のNOAELは50 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる複数の復帰突然変異試験ではS9 mix存在下及び非存在下において陰性または弱い陽性であった。In vitroのマウスリンパ腫細胞を用いる突然変異試験ではS9 mix存在下及び非存在下において陽性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験及び小核試験ではS9 mix存在下において陽性であった。In vivoでのマウス小核試験では陰性であったが、マウスを用いた染色体異常試験では陽性であった。これらの結果から、in vitroでは遺伝毒性があるが、in vivoでは明白ではないとされた。

雌雄マウスに0, 50及び100 mg/kg/dayを週5日で103週間強制経口投与した発がん性試験では、300

mg/kg/dayで雄にリンパ腫発症率の高値が認められたが、統計学的には有意ではないため、疑わしい結果とされた。雌雄ラットに0, 150及び300 mg/kg/dayを週5日で103週間強制経口投与した発がん性試験では、100 mg/kg/dayで雌に単核細胞白血病発症率の高値が認められたが、統計学的には有意ではないため、疑わしい結果とされた。これらの結果から、発がん性については曖昧な証拠があるとされた。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、職業曝露量の調査が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

(4) 2-tert-Butoxyethanol (7580-85-0) (日本政府)

1) 曝露状況

本化学物質は主に塗料用溶剤として使われている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

2) 環境影響

本物質は、ほぼ全てが水圏及び土壌に等しく分布する。本物質は容易に生分解しない (OECD TG 301C) が、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: 3.16)。水生生物に対する急性毒性では、魚類のLC₅₀は>100 mg/L (96時間, OECD TG 203), ミジンコのEC₅₀は>891 mg/L (48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類のEC₅₀は>866 mg/L (72時間, 生長速度法, OECD TG 201)であった。慢性毒性では、ミジンコのNOECは94.2 mg/L (21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211), 藻類のNOECは291 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201)であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は雌雄で2,000 mg/kg以上, 雄マウスに単回経口投与した試験でのLD₅₀は1,328 mg/kgと報告されている。

ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計37日間, 雌では分娩後哺育4日まで, 0, 4, 20及び100 mg/kg/dayを強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では, 100 mg/kg/dayにおいて雌雄に着色尿が認められ, 雌雄の赤血球数, ヘモグロビン濃度及び赤血球血色素濃度の低値, 赤血球容積, 赤血球血色素量及び網状赤血球数の高値がみられた。20 mg/kg/dayにおける雌でも赤血球血色素量の高値を除く血液学的検査値に同様の変化が認められた。その他, 100 mg/kg/dayにおいて雄のヘマトクリット値及び白血球数の低値, 雌雄の脾臓重量の高値, 雌雄の大腿骨骨髓における赤血球系造血細胞の増加, 肝臓におけるクッパー細胞のヘモジデリン沈着, 腎臓における尿細管上皮細胞のヘモジデリンの沈着, 雄の脾臓におけるヘモジデリ

ン沈着, 雌の肝臓における髓外造血が認められた。また, 雄の100 mg/kg/day, 雌の20 mg/kg/day以上で脾臓における赤血球系髓外造血が認められた。生殖発生に関する影響は認められなかった。これらの結果から, 反復投与毒性のNOAELは雄で20 mg/kg/day, 雌で4 mg/kg/day, 生殖発生毒性のNOAELは100 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では陰性であった。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され, 職業曝露量及び消費者曝露量の調査が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

(5) カテゴリー: High Molecular Weight Phthalate Esters (7 chemicals: 119-06-2, 3648-20-2, 53306-54-0, 68515-41-3, 68515-43-5, 68515-47-9, 85507-79-5) (原案作成: ICCA日本及びICCAフランス企業)

本カテゴリーは, 炭素数7以上でアルキル炭素骨格を持つ, 7種類の高分子量フタル酸エステル (HMWPE), つまり, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-2-propylheptyl ester (Di-phC10 PE; 53306-54-0), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C7-9-branched and linear alkyl esters (Di-C7-9 PE; 68515-41-3), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-branched and linear alkyl esters (Di-C11 PE; 85507-79-5), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched and linear alkyl esters (Di-C9-11 PE; 68515-43-5), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-alkyl ester (Di-C11 PE; 3648-20-2), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-14-branched alkyl esters, C13 rich (Di-C13 PE; 68515-47-9), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester (Di-C13 PE; 119-06-2) から成る。本カテゴリー物質は, 2個の分岐または直鎖アルキルアルコールで1個のbenzenedicarboxylic acidをエステル化することにより生産される。

フタル酸エステル類 (PEs) の特記すべき毒性は生殖発生毒性であり, その毒性は構造に依存し, 炭素数4~6の骨格を持つ部分構造と関連している。一方, 炭素数7以上の骨格を持つPEsにおいて生殖毒性や発生毒性は認められない。さらに, 炭素数5以上の骨格を持つPEsには環境影響はみられない。Di-isononyl phthalate ester (DINP; 68515-48-0及び28553-12-0) と di-isodecyl phthalate ester (DIDP; 68515-49-1及び26761-40-0) は, 本カテゴリーの定義に合致するので, データの利用は可能であるが, 既にOECD HPV programmeで評価されているので, 本カテゴリーには含まれない。

1) 曝露状況

本カテゴリー物質はポリマー産業で添加物として使用

され、ポリ塩化ビニル樹脂に柔軟性を与える。また、潤滑油の添加剤としても使用される。職業曝露の主要経路は経皮及び吸入と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

2) 環境影響

本カテゴリー物質は約98%が土壌に、約2%が底質に分布する。di-phC10 PE, di-C11 PE(3648-20-2), di-C13 PEs(68515-47-9及び119-06-2)の生分解率は13~75%(28日間)であった。分子量の比較的大きいdi-C13 PEsの生分解率は低いが、試験期間を56日に延長した場合、di-C13 PE(68515-47-9)では13%から63%に上昇した。また、本カテゴリー物質の水生生物における生物濃縮性は低いとされた。

本カテゴリー物質の水生生物に対する急性・慢性毒性は低く、魚類及びミジンコへの毒性は低い。また、藻類でも、本カテゴリー物質の水溶解度(0.017 mg/L以下)を超える濃度設定区(di-phC10 PE: NOEC = 25 mg/L, di-C11 PE (3648-20-2): 同2.1 mg/L, di-C13 PE (68515-47-9): 同0.6 mg/L)においてのみ影響がみられた。

3) 健康影響

げっ歯類に経口投与されたDINPは、消化管で速やかに代謝されてモノエステルとなり、吸収され、尿中に排泄される。投与直後、主に肝臓と腎臓に分布するが、他の臓器には分布しない。皮膚からの吸収はほとんどないが、一旦吸収されると経口投与と同様の過程をたどる。一方、ヒトや霊長類への経口投与では、低用量での吸収は少なく、高用量でさえ吸収量は限られている。実際、霊長類はフタル酸エステル類をモノエステルに代謝する効率が低いように思われ、高用量では霊長類によるモノエステルの吸収は飽和している。げっ歯類と霊長類の結果の差異はフタル酸エステル類の加水分解速度の差によるものと考えられる。従って、ヒトにおけるHMWPEの吸収はげっ歯類より少ないと考えられる。

あらゆる曝露経路においてHMWPEの急性毒性は低い。本カテゴリー物質は皮膚及び眼に対して刺激性は認められず(di-C13 PE (68515-47-9)のみ結膜への弱い刺激性があった)、皮膚感受性もみられない。

ラットへの反復投与試験では、主に肝臓と腎臓に、そして、より程度は低いが甲状腺に毒性影響が認められた。肝臓への影響はパルミトイル補酵素(PCoA)や肝重量の増加や肝肥大を含むペロオキシソーム増殖を示し、ヒトでは発現しない(これらの影響に介在するペロオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α)のレベルはげっ歯類で非常に高く、ヒトでは低い)。腎臓への影響は、用量依存的な α -2u-グロブリン腎症の結果であり、雄ラットに特異的なもので、ヒトでは発現しない。雌ラット

で散発的にみられた腎臓重量増加との関連性は明らかではない。甲状腺への影響は肝臓のペロオキシソーム増殖に関連した代償作用と思われる。実験結果は全カテゴリー物質において一貫し、NOAELは肝臓や腎臓への影響から導かれ、その範囲は10~282 mg/kg/dayであった。試験毎に用量の設定が異なるため各物質のNOAELが大きく異なっている。最低値の10 mg/kg/dayはdi-C13 PE(119-06-2)の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG 422)から得られた。この試験では、ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計42日間、雌では分娩後哺育3日まで、0, 10, 50及び250 mg/kg/dayが強制経口投与され、50 mg/kg/day以上の雌、250 mg/kg/dayの雄にペロオキシソーム増殖に関連すると思われる肝臓重量の増加、50 mg/kg/day以上の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

本カテゴリーにおいて分子量のより小さい物質(di-C7-9 PE)、中程度の物質(di-C9-11 PE)、より大きい物質(di-C13 PE; 119-06-2)の生殖毒性に関する試験が行われ、500 mg/kg/day(di-C7-9 PE及びdi-C9-11 PE)あるいは250 mg/kg/day(di-C13 PE)まで生殖毒性は認められなかった。一過性の体重減少や卵巣、精巣上体重量のわずかな増加がみられたが、これらの影響は軽微であり、生殖毒性には間接的にのみ関与する可能性がある。さらに、より新しい試験においてdi-C7-9 PE及びdi-C9-11 PEは生殖能に影響しないことが示された。DINPとDIDPでも同様に生殖影響はみられない。

ラットを用いてdi-phC10 PE, di-C7-9 PE, di-C9-11 PE及びdi-C13 PE(119-06-2)の発生毒性試験が行われ、最高用量は1,000 mg/kg/day(di-phC10 PE, di-C7-9 PE, di-C9-11 PE)または250 mg/kg/day(di-C13 PE)であった。di-phC10 PEにおいて最高用量で軽微な母体毒性(摂餌量及び体重の減少)がみられ、また、吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少がみられた。di-C7-9 PEとdi-C9-11 PEでは母体毒性は最高用量までみられず、また、中用量(500 mg/kg/day)以上で胎児にしばしば観察される腎盂拡張や腰肋がみられた。上述のdi-C13 PEにおける併合試験では250 mg/kg/dayで産児の生存数が減少し、発生毒性のNOAELは50 mg/kg/dayとされたが、これは母動物の哺育不良に起因していた。また、DIDPにおける二世代生殖毒性試験ではF2にのみ生存児数の減少が認められた。これらの児への影響は生物学的に有意とはみなされず、本カテゴリー物質はげっ歯類において生物学的に有意な発生生殖毒性を示さないと結論された。

本カテゴリー物質における*in vitro*の遺伝毒性試験の結果及びDINPとDIDPにおける*in vivo*の小核試験の結果から、本カテゴリー物質は遺伝毒性を示さないと結論された。

本カテゴリー物質の発がん性試験は行われていないが、フタル酸エステル類では高用量でげっ歯類にペルオキシソーム増殖に関連すると思われる肝臓の変化が認められ、DINPの試験でも、主に肝臓や腎臓で変化がみられ、ペルオキシソーム増殖に関連する肝腫瘍（雌雄のラット及び雌雄のマウス）と α -2u-グロブリン腎症（雄ラット）が認められたが、これらの影響はヒトでは発現しない。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響及び環境影響はLPと勧告された

3. おわりに

本稿では、SIAM 19で合意された化学物質名及び日本担当物質の初期評価文書について紹介した。SIAMで合意された物質の初期評価文書は出版され、また、インターネットのOECD webサイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) でも入手が可能である。

参 考 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 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 Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 46-55 (2005).
- 7) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **123**, 46-52 (2005).
- 8) Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., Kanno, S., Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 147-162 (2006).
- 9) Matsumoto, M., Tanaka, R., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 280-288 (2005).
- 10) Matsumoto, M., Suzuki, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 445-453 (2005).
- 11) Matsumoto, M., Takahashi, M., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 104-134 (2006).
- 12) Matsumoto, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 135-146 (2006).

食品添加物，農薬及び動物用医薬品のADI及び関連情報データベースの構築

杉田たき子，佐々木史歩，田中敬子，登田美桜，畝山智香子，山本 都[#]，森川 馨

Development of the databases for ADI (Acceptable Daily Intake) and relevant information on food additives, pesticides and veterinary drugs.

Takiko Sugita, Shiho Sasaki, Keiko Tanaka, Miou Toda, Chikako Uneyama, Miyako Yamamoto[#], Kaoru Morikawa

Databases for ADI (Acceptable Daily Intake) and relevant information on food additives, pesticides and veterinary drugs were developed. The databases we developed are easily accessible on the web, and contain ADIs, latest evaluation year, classification and use, as well as synonym and CAS registry number. The databases are designed to be easily updated by researchers as ADI and relevant information are updated or added without delay. The database for food additives has already provided from the homepage of NIHS, and the access log of the web site was 1,325/month in December 2005 and 2,179/month in March 2006.

Keywords: database, ADI, food additives, pesticides, veterinary drugs

はじめに

食品添加物，農薬，動物用医薬品等に関する情報調査や試験研究を行う上でADI（一日摂取許容量）や評価状況などは最初の段階で必要となる重要な情報のひとつである。これらの情報については，関連機関から提供されるweb情報の増加によって以前に比べはるかに入手しやすくなった。しかし中には，電子媒体になっていない，情報の所在がわかりにくい，評価報告書をひとつひとつ調べる必要がある，物質の名称や用途が国際機関と日本で異なる，情報の様式や項目が機関によってさまざまである，といった場合も多く，ADI等に関する情報の検索は必ずしも容易ではない。特に電子媒体になっていない場合は，情報の調査にかなりの時間と労力を要する。したがって食品関連情報の効率的な活用をはかるため，食品添加物，農薬及び動物用医薬品のADI及びその関連情報を調査し，webで利用可能なデータベースを作成した。

方 法

1. 食品添加物データベース

1.1 収載項目

- 1) 収載品目：JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) で評価された食品添加物及び日本の指定添加物。
- 2) 調査項目：名称（日本，JECFA）と別名，CAS番号，

INS番号（食品添加物の国際番号システム），ADI関連情報（ADI，Group ADI，最終評価年等）。

3) 用途：保存料，酸化防止剤，着色料，甘味料，殺菌料，漂白剤，防かび剤，製造用剤，品質改良剤，小麦粉処理剤，調味料，酸味料，イーストフード，乳化剤，増粘剤，固結防止剤，栄養強化剤，ガムベース，pH調整剤，その他。

なお類指定香料については，類指定香料データベースとして別途作成し，本データベースには含めていない。

1.2 関連情報の調査

JECFAで評価されている食品添加物についてはJECFAホームページで個別に物質を検索し，ADIその他の収載項目を調査した（Table.1）。日本の食品添加物（指定添加物）については，厚生労働省¹⁾の食品，食品安全委員会²⁾のリスク評価，（財）日本食品化学研究振興財団³⁾の厚生労働省食品化学行政情報の各ホームページを参照した。

用途，別名等に関しては食品衛生学雑誌⁴⁾，食品添加物公定書解説書⁵⁾及び「世界の食品添加物概説 JECFAと主要国の認可品目リスト」⁶⁾を併せて参照した。

2. 農薬等（農薬及び動物用医薬品）データベース

2.1 収載項目

1) 収載品目：JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) でADIが評価された農薬，JECFAでADIが評価された動物用医薬品，及び日本の食品衛生調査会／食品安全委員会ADIが評価された農薬及び動物用医薬品。

[#]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. Web information on food additives provided by JECFA and other organizations.

関連情報	URL	概要
JECFAの評価のサマリー(1956-2005)	http://jecfa.ilsa.org/	JECFAの第1~65回会議で評価された結果のサマリー。このサイトから、食品添加物の検索サイトや香料リストなどにアクセスできる。
食品添加物、香料等の検索サイト	http://jecfa.ilsa.org/search.cfm	上記のサイトの検索ページ。物質名または分類(用途)別から検索できる。ADI、INS番号、別名、用途等が記載されている。
食品添加物の規格(データベース)	http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/search.html?lang=en	食品添加物ごとに規格モノグラフ、CAS番号、別名などが記載されている。
JECFA報告書	http://jecfa.ilsa.org/annex1.htm	1956年からのJECFA会議の報告書
JECFA モノグラフ (IPCS INCHEM)	http://www.inchem.org/pages/jecfa.html	JECFAの食品添加物の毒性評価結果
WHO Technical Report Series (TRS、テクニカルレポートシリーズ)	http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/reports/en/index.html	JECFAで評価された物質の毒性や規格に関するシリーズ。1957年以降の報告書が年代順にリストアップされている。
WHO Food Additive Series (FAS、フードアディティブシリーズ)	http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/monographs/en/index.html	JECFAで評価された物質の毒性や規格に関するシリーズ。
JECFA会議報告書	http://www.fao.org/ag/agn/Jecfa/summaries_en.stm	最近のJECFA会議報告書(FAOサイト)
JECFA会議報告書	http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/en/index.html	最近のJECFA会議報告書(IPCSサイト)
JECFA香料のデータベース	http://apps3.fao.org/jecfa/flav_agents/flavag-qjsp	個別規格、CAS番号の調査

2) 調査項目：名称(日本, JMPR, JECFA)と別名, CAS番号, ISO一般名, EINECS番号(欧州既存商業化学物質名簿), ADI関連情報(ADI, Group ADI, Acute RfD(急性参照用量), 最終評価年等), 農薬においては分類及びEUのADI。

3) 用途：殺菌剤, 除草剤, ダニ駆除剤, 成長調整剤, 線虫駆除剤, 抗菌剤, 抗生物質, 合成抗菌剤, 寄生虫駆除剤, ホルモン剤, その他の農薬, その他の動物用医薬品, その他。

2.2 関連情報の調査

国際機関のADIは, 農薬についてはJMPR, 動物用医薬品についてはJECFAホームページを参照した。詳細な毒性評価についてはWHOのINCHEMホームページ⁷⁾のJMPR及びJECFA毒性評価モノグラフ等を参照した(Table.2)。日本のADI及び関連情報については, 食品安全委員会設立(2003年7月)以前に評価されたものは, 主として食品衛生学雑誌の農薬及び動物用医薬品のADI一覧⁴⁾, 及び食品衛生研究(社)日本食品衛生協会)に随時掲載された「残留農薬基準の策定に係る食品衛生調査会毒性・残留農薬合同部会報告」並びに「残留農薬基準策定に係る薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・残留農薬合同部会報告」を参照した。さらに必要に応じて薬事・食品衛生審議会(旧食品衛生調査会)議事録(厚生労働省ホームページ)¹⁾を参照した。2003年7月以降に食品安全委員会で評価されたものについては同委員

会ホームページ²⁾を参照した。また, 用途については, 厚生労働省ホームページ(農薬等ポジティブリスト等)¹⁾及びJMPRの評価資料(Table.2), 分類についてはJMPR評価資料及び農薬ハンドブック⁸⁾, EINECS番号については, EUのECB(European Chemical Bureau)ホームページ⁹⁾を参照した。

3. データベースのシステム及びデータの入力

データベースシステムは, Oracle 9dbデータベースシステムを用いた。調査した各項目の情報はMicrosoft Excelファイルに入力し, これをデータ更新用のマスターファイルとした。以降のデータの追加・修正等はすべてExcelファイルで行った。ExcelファイルのデータはMicrosoft Accessを経由してサーバ上のOracle 9dbデータベースに入力した。

結 果

1. 食品添加物データベース

本データベースの作成において参照した国外の情報をTable.1に示した。

JECFAホームページでは, JECFAで評価された食品添加物, 汚染物質, 動物用医薬品などの物質を一緒に収載しているため, JECFA会議の評価サマリーサイトに収載されている機能別(用途別)品目リスト(List of substances (other than flavouring agents) by functional class)から酸化防止剤, 着色料, 保存料など食品添加

Table.2. Web information on pesticides and veterinary drugs provided by JMPR, JECFA and other organizations.

関連情報	URL	概要
JMPRの報告書	http://www.fao.org/ag/agp/agpp/pesticid/jmpr/pm_jmpr.htm	JMPRの報告書(1991年～最新版(2005年))その他の関連ドキュメントのフルテキスト
農薬の評価結果インベントリ	http://www.who.int/ipcs/publications/jmpr/jmpr_pesticide/en/index.html	JMPRの毒性評価やIPCS等が行った農薬の評価結果(～2002)についてのサイト。下記のインベントリが収載されている。
農薬ごとのADI関連情報	http://www.who.int/ipcs/publications/en/inventory2.pdf	JMPRの評価結果をまとめたインベントリ(～2002年)。各農薬ごとのADI及び評価年が収載されている。
FAOSTATのADI情報	http://faostat.fao.org/faostat/pestdes/pest_ref/plst-e.htm	FAOSTATサイトに掲載されているADI一覧(JMPRで評価されたADI)
JMPR 毒性評価モノグラフ (IPCS INCHEM)	http://www.inchem.org/pages/jmpr.html	食品中の残留農薬の毒性評価についてのモノグラフ
EUの農薬のADI関連情報	http://europa.eu.int/comm/food/plant/protection/pesticides/index_en.htm	Status of active substances under EU review (doc. 3010) (Excelファイル)を参照。
動物用医薬品ごとのADI関連情報	http://jecfa.ilsa.org/search.cfm	Functional Class ListからVeterinary Drugs を選択するかPrimary Index から物質名を選択。ADI、評価年、別名など。
JECFAのモノグラフと評価結果 (IPCS INCHEM)	http://www.inchem.org/pages/jecfa.html	JECFAで評価した動物用医薬品のADIや評価年などが収載されている。但し食品添加物や汚染物質等と一緒に収載されている (IPCS INCHEM)

物に相当するものを抽出したところ、766品目あった(2005年までに評価されたもの)。

データベースに収載している品目は2006年3月時点で、JECFAのリストから抽出した766品目及び日本の指定添加物374品目であり、両者で275品目が重複しているため、収載総数は865品目である。JECFAのリストから抽出した766品目の中に、日本の既存添加物451品目のうち150品目、一般飲食物添加物100品目のうち7品目が含まれている。

2. 農薬等(農薬及び動物用医薬品)データベース

本データベースの作成において参照した国外の情報をTable.2に示した。

2006年3月時点で農薬等データベースに収載している農薬は、JMPR及び日本でADIが評価されている農薬369品目である。このうちJMPRでADIが設定されている農薬は218品目、日本でADIが設定されている農薬は258品目¹⁰⁾であり、日本及びJMPRの両方でADIが設定されている農薬は107品目であった。

本データベースに収載している動物用医薬品はJECFAでADIが評価されている89品目であり、ここにはJMPRで農薬として評価されているものも9品目含まれている。日本でADIが評価されている動物用医薬品は30品目¹¹⁾であるが、中にはGroup ADIとして評価されているものも含まれており、データベースには35品目収載した。これらはすべてJECFAの89品目の中に含まれていた。

3. データベースの検索画面及び検索結果の表示

食品添加物及び農薬等データベースの検索画面及び検索結果のweb画面をそれぞれFig.1及びFig.2に示した。

食品添加物及び農薬等データベースの検索画面では、以下の項目から検索できるようにした。

- ・五十音順及びアルファベット順の物質名リスト(一覧表示)
 - ・用途別物質名一覧リスト(プルダウンメニュー)
 - ・物質名やCAS番号からの検索(キーワード入力)
- 本データベースの検索結果の画面では、日本の情報、

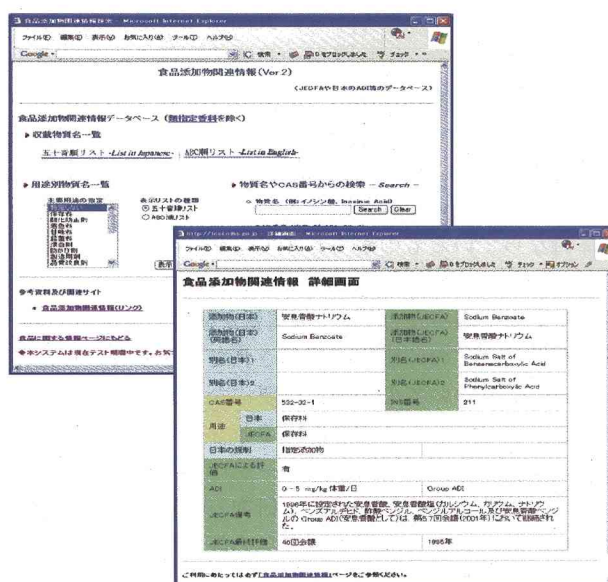


Fig.1 Web pages of the database on food additives

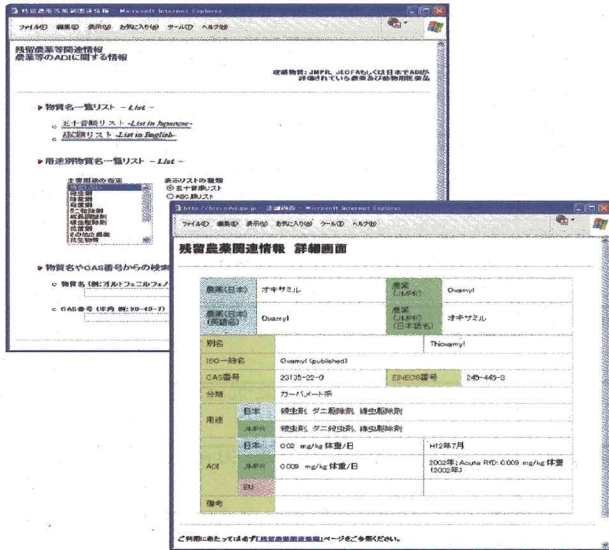


Fig.2 Web pages of the database on pesticides and veterinary drugs

JECFAやJMPR等の情報、共通の情報を色分けして示した。(Fig.1, 2).

考察

1. webデータベースの利点

現在、食品添加物や農薬等の評価情報その他さまざまな関連情報が、国際機関や各国の評価機関・規制機関等のホームページで調べられる。しかし、それぞれの機関のトップページからADI等が掲載されているサイトを探し出すのは必ずしも容易ではない。また、例えばJECFAのサイトで食品添加物のADIを調べるには、それぞれの物質が掲載されているシートを個別に調べる必要がある。

わが国では2006年5月から農薬等のポジティブリスト制度が導入されたこともあり、食品衛生関連業務に携わる関係者にとって、国際機関や日本で評価されている農薬及び動物用医薬品のADIや評価情報を調べる機会は以前にも増して多くなると考えられる。しかし日本の農薬等のADIで2003年7月の食品安全委員会発足以前に評価されたものについては、全体としてまとまった形で電子媒体になっているものがこれまでなかったため、印刷物(定期購読が必要な学術雑誌等)や審議会資料を個別に調べる必要があった。印刷物は情報が検索しにくいいため、必要な情報がどの印刷物に掲載されているかといった情報のありかについての知識も必要になる。またweb情報と異なりすぐには入手できないことも多い。

今回の農薬・動物用医薬品データベースの作成にあたっては、物質ごとに、食品衛生研究(社)日本食品衛生協会)に掲載された食品衛生調査会の部会報告や厚生省ホームページ¹⁾の審議会資料(議事録など)に記載されている一部の評価資料を個別に参照したが、これはかなり

時間を要する作業であった。審議会資料はweb情報であるが、2001年の省庁再編や食品衛生調査会が薬事・食品衛生審議会となったことに伴い、それ以前と以降の掲載サイトが異なるなど、目的の資料を探しにくい部分もある。本データベースの構築により、検索に多くの労力や時間等を要するADIその他の関連情報がwebでより迅速かつ容易に検索できるようになった。

2. データベースの入力・更新作業及び検索画面の利便性

ADIその他の評価情報は更新や追加が比較的頻繁に行われる。データベースは記載情報が常に更新されていることが最も重要であり、そのためにはデータの元情報であるweb情報等の定期的チェックと共に、情報を調査する担当者自身がデータベースのデータ入力・更新作業を速やかに行えるようなデザインであることが重要なポイントである。本データベースでは、Oracle 9dbデータベースについての特別な知識がなくてもデータ入力及び更新作業が行えるよう、汎用ソフトであるExcelファイルで入力作業を行うデザインとした。ExcelファイルからOracle 9dbデータベースへのデータ移行は、Microsoft Accessを経由しきわめて簡便に行うことができる。

食品添加物及び農薬等データベースの検索画面には、ユーザーが画面上のリストから目的の情報を選択できる一覧表示機能と、ユーザー自身がキーワード(物質名やCAS番号等)を入力できる検索ウィンドウ機能の両方を搭載した。ユーザーの利便性を考えた場合、一般に検索ウィンドウのみの検索システムは使いにくい。キーワードを入力してヒット件数がゼロもしくは少ない場合、データベースにデータが入っていないのか、キーワードの選択が適切でなかったのかなどの判断がつかないためである。データベースに収録されているデータ内容を把握できる一覧リストなどの画面とキーワード入力用の検索ウィンドウを併用することにより、検索システムとしての利便性が増すと考えられる。

3. データベースの提供と活用

食品添加物データベースは現在、当所のホームページから提供している¹²⁾。1ヶ月のアクセス件数は、2005年12月には1,325件、2006年3月には2,179件であった。農薬及び動物用医薬品データベースは現在、内容についてのコメント依頼や動作確認を行うため、モニターとして地方衛生研究所、検疫所、保健所等の一部の関係者が閲覧できるテスト用webサイトに収録して試用期間中である。データベースが問題なく動作することを確認した上で近く公開サイトに収録予定である。

本データベースのwebサイトには、ユーザーの利便性のため、Table.1及び2に記載した情報源その他の関連情報へのリンク先も併せて掲載した。データベースでADI

等を検索し，さらに詳細な評価情報等が必要な場合はこれらのリンクを利用して各機関の評価報告書などを参照できる．Web情報は日々新たな情報が追加され，しばしばURLが変更されることから，こうした関連情報については今後も定期的に見直しし，必要に応じて収載情報を更新していく予定である．

謝 辞

農薬及び動物用医薬品のADI関連情報についての情報調査及びデータベース構築は，平成17年度厚生労働科学研究補助金により行った．

References

- 1) Homepage of the Ministry of Health, Labour and Welfare (URL : <http://www.mhlw.go.jp/index.html>, May 2006)
- 2) Homepage of the Food Safety Commission (URL : <http://www.fsc.go.jp/>, May 2006)
- 3) Homepage of The Japan Food Chemical Research Foundation (URL : <http://www.ffcr.or.jp/>, May 2006)
- 4) Appendix 2 and the list of food additives, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 47(1), J-100-103 and J-135-149 (2006).
- 5) “The Japan’s Specifications and Standards for Food Additives”, 7th ed., eds. by Suzuki, I., Nojima, S. and Tanimura, A., Hirokawa Publishing Co., Tokyo (1999).
- 6) “世界の食品添加物概説－JECFAと主要国の認可品目リスト”，edited and published by the Japan Food Additives Association, Tokyo (2004).
- 7) Homepage of IPCS INCHEM (URL : <http://www.inchem.org/>, May 2006)
- 8) “Pesticide Handbook 2005”，edited and published by the Japan Plant Protection Association, Tokyo (October 2005).
- 9) Homepage of ECB (European Chemical Bureau) (URL : <http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=ein>, May 2006)
- 10) Acceptable daily intake of pesticides, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 46(1), J-79 (2005).
- 11) Acceptable daily intake of veterinary drugs, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 46(1), J-85 (2005).
- 12) Homepage of National Institute of Health Sciences, “Food Additives Database” (URL: http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/food_add/, May 2006)

乳児用調製粉乳 (Powdered Infant Formula) の摂取による 乳児の *Salmonella* アウトブレイク

豊福 肇, 窪田邦宏, 森川 馨

Outbreaks of *Salmonella* in Infants Associated with Powdered Infant Formula

Hajime Toyofuku[#], Kunihiro Kubota, Kaoru Morikawa

Historically, outbreaks associated with *Salmonella*-contaminated milk products were recognized as early as the 1950's in the United Kingdom and Bulgaria. In the 1960's and 1970's there were also a number of outbreaks related to *Salmonella* in various powdered milk products. As a result, *Salmonella* criterion was included in the Codex Code of hygienic practice for foods for infants and children. Between 1985 and 2005 at least 6 outbreaks of salmonellosis, involving as many as 250 infants, have been associated with powdered infant formula (PIF). In 2005, in France, an outbreak affecting more than 100 infants was associated with PIF contaminated with *Salmonella* Agona. These reported outbreaks indicated that problems persisted. Experts from two FAO/WHO Expert Consultations, held in 2004 and 2006, concluded that intrinsic contamination of PIF with *Enterobacter sakazakii* and *Salmonella* has been a cause of infection and illness in infants, including severe disease which can lead to serious developmental sequelae and death. Most of the *Salmonella* outbreaks associated with PIF involved unusual *Salmonella* serotypes, which likely aided in the recognition of these outbreaks. In many regions of the world where *Salmonella* serotyping is not routinely performed, identification of geographically or temporarily diffused outbreaks could be difficult. It is therefore important to use the appropriate methodology to detect unusual strains of *Salmonella* that cause illnesses in infants, such as the lactose-positive strain, and to perform serotyping and/or pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) genotyping for rapid identification of *Salmonella* outbreaks and to establish linkages between the illness and implicated food.

Keywords: Powdered Infant Formula, *Salmonella*

はじめに

乳児用調製粉乳 (powdered infant formula) の摂取による乳児 (満一歳に満たない者) の *Salmonella* 感染はわが国では報告はないが, 世界的には1950年代に最初の報告がみられ, 60~70年代には様々な乳児用調製粉乳による乳児におけるアウトブレイク (同一の感染症が2例以上集団発生した場合をいう.) が発生したことから, Codex 食品規格委員会 (Codex Alimentarius Commission) は乳幼児及び子供向け食品の衛生規範に *Salmonella* の微生物規格を設けた¹⁾. その後, 製造施設の衛生管理の向上等によりアウトブレイクは稀にはなっているが, 1985年から2005年までに合計6件のアウトブレイク, およそ250名の患者が報告され, 特に2005年にはフランスで

100名を超える乳児におけるアウトブレイクが報告されるなど, 問題は依然解決されていない. さらに乳児用調製粉乳ではないが, ほぼ同様の製造工程で製造された粉乳による *Salmonella* 感染のアウトブレイクも2件報告されている. 本報ではこれまでに報告された文献情報等をもとに, その疫学的な特徴について解析する.

方法

英文雑誌及びインターネット上に公表されていた乳児用調製粉乳による7つのアウトブレイク及び粉乳による2つのアウトブレイクをもとに, その疫学的な特徴について解析を試みた.

結果

1. 2005年フランスにおけるアウトブレイク²⁾

2005年1月から4月, フランスで104名の乳児が関係した *Salmonella* Agona によるアウトブレイクが発生し, 少なくとも38名 (37%) が入院した. 症例対照研究によ

[#]To whom correspondence should be addressed:

Hajime TOYOFUKU; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1404; Fax: 03-3700-1483;
E-mail: toyofuku@nihs.go.jp

り症例23名全員が発症1週間前にPicotブランドの乳児用調製粉乳を摂取していたのに対し、対照群23名では誰も摂取していなかった。製造施設の調査において、製造ライン及び最終製品7検体から *S. Agona* が分離され、これらの分離菌の pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) と患者からの分離株のそれとは区別できなかった。

その後のフランス国立公衆衛生監視研究所 (Institut de veille sanitaire ; InVS) の調査により、当該工場の環境及び製品の *Salmonella* 汚染は少なくとも2004年4月から始まっていたことがあきらかになったが、工場内汚染の根本原因を突き詰めることはできなかった³⁾。また4月7日には7ロットの乳児用調製粉乳の回収が開始されたが、その後もこの回収の情報を知らなかった親の乳児で4例の患者が発生した。

なおこのアウトブレイクの患者はすべて感染前は健康かつ満期産の乳児で、月齢は1から12ヶ月齢であった。乳児は家庭で感染しており、大半の親は哺乳直前にミルクを調製していたが、少数の親は事前に調製し、冷蔵庫に保管後、飲ませる直前に加温していた³⁾。

この論文では詳細な汚染原因は報告されていない。

2. 1985年イギリスにおけるアウトブレイク⁴⁾

1985年11月以降、*S. Ealing* の分離株がその前の10ヶ月及び過去数年より増加していることをロンドンの中央公衆衛生研究所が探知し、乳児におけるこの珍しい血清型の *Salmonella* の感染が通常の発生頻度より高く、また地理的に分散した場所で発生していたことが判明した。

喫食調査により、2人の乳児が乾燥粉乳 (milk powder) を基にした同一ブランドの乳児用調製粉乳を摂取していたことが判明したことから、その他の感染した乳児についても、同ブランドの乳児用調製粉乳の摂取に関する調査が行われた。

症例の定義は、1985年1月1日から1986年1月31日までの間に、症状の有無にかかわらず、*S. Ealing* に感染した者とした。この定義に合致した乳児は48名 (うち7名が入院、そのうち1名が死亡) であり、うち2名は症状のない排菌者であった。症状のあった46名の乳児の全員が潜伏期間中に当該乳児用調製粉乳を摂取していた。

1985年12月17日から19日について症例対照研究が行われ、21名の発症した乳児の親及び15名の対照群の乳児の親に対し、質問が行われた。この結果、発症者21名全員が当該乳児用調製粉乳を摂取していたのに対し、対照群では5名だけで、発症と当該乳児用調製粉乳の摂取との間に強い関連性 ($p < 0.00005$) が示され、他のブランドの調製粉乳、他の食品や飲料とは関連性が認められなかった。12月20日、当該乳児用調製粉乳の回収が開始された。

当該乳児用調製粉乳の原材料である乾燥粉乳は25kgずつ袋に入れられ、微生物その他の検査に合格したものが、さらに製品に加工されていた。当該乾燥粉乳を製造した工場の調査により、工場内で集められた粉塵及び廃粉が吸引式セントラルクリーニングシステム (製造室を清掃する掃除機のバキューム配管がすでに製造室に設置されており、この配管に掃除機をセットすることで、掃除が出来るようにしているもの) で回収された後に粉塵等を一時貯留しておく粉塵用サイロの内面並びに当該サイロ内の回収粉塵等を充填した25kgの袋の内容物から同菌が検出された。このセントラルクリーニングシステムの配管部分のジョイントを開けて採取した検体では、製品の充填区域を除き、同菌が検出された。このようにセントラルクリーニングシステムの汚染が確認されたが、元々の汚染原因は特定されなかった。

当日の機器稼動状況記録によると、当該工場の加熱殺菌及びミルクの乾燥工程は正常に稼動していた。しかし、噴霧乾燥機 (スプレードライヤー) 内面の詳細な点検により、ピンホール及び亀裂並びに1×3cmの不定形の穴が発見された。穴に接した部分のケーシングを剥したところ、断熱剤にシミが、さらにそれを除去したところ、穴の周囲に変色した大量の粉体の付着が認められ、この粉体からも同菌が検出された。

製品の微生物検査ではいくつかの検体で大腸菌群数の高値及び *Escherichia coli* 陽性例が見られたが、*Salmonella* は検出されていなかった。規格に適合しなかったロットは廃棄されていたが、規格ぎりぎり合格したロットは菌数が低かったロットと混合されていた。

658バッチ、4,554検体の製品が検査されたが、同菌は検出されなかった。患者宅にあった乳児用調製粉乳の残品から *S. Earling* が分離され、これと同一ロットの未開封の製品267検体中4検体からのみ、*S. Earling* が分離された。陽性であった検体のうち、2検体を用いた推定によると、菌数は1.6/450gであった。このように非常に汚染の程度が低かったため、市販の製品から同菌を分離するのは困難であった。

3. 1993年アメリカとカナダにおけるアウトブレイク⁵⁾

カナダで1993年5月、Soyalac Powder[®] (ブランド名) の乳児用調製粉乳を摂取した2名の乳児の糞便検体から *S. Tennessee* が検出されたことから、アメリカ食品医薬品局 (USFDA) は当該製品が製造されたミネソタ州の工場を調査し、同工場の機械器具及び乳児用調製粉乳の缶から *S. Tennessee* を分離した。1993年6月、イリノイ州で同一ブランドの乳児用調製粉乳を摂取した乳児が同一の血清型菌に感染した。1993年6月28日、USFDAは1992年11月4日以降に製造した乳児用調製粉乳を回収するように命じた。さらにUSFDAは当該工場に噴霧乾

燥法を用いて製造された製品を新たに特定したが、これらの製品による患者の発生は認められなかった。1993年6月7日以降、同工場で噴霧乾燥法を用いて製造された製品は出荷されていなかった。このアウトブレイクで患者から分離された*S. Tennessee*は乳糖を発酵させる非定型な*Salmonella*であり、乳糖発酵能がないことに基づき*Salmonella*を同定している臨床検査施設では、このような*Salmonella*を分離できない可能性が示唆された。

4. 1994年スペインにおけるアウトブレイク⁶⁾

1994年1月から6月までの間に*Salmonella*症患者48人が報告され、そのうち3人については疫学情報がなかったが、患者の症状は45人が下痢を発症し、一部で血性下痢や粘液性下痢がみられたが、他に髄膜炎1人、髄膜炎2人の発症もみられた。患者は1人(10カ月齢)を除き7カ月齢以下で、発症に関して有意な性別による差は認められなかった。すべての患者から*S. Virchow*が分離され、このうち15人は血液からのみ、また別の3人は脳脊髄液からのみ分離された。全員が良好に回復した。

患者41人と対照群72人を対象に症例対照研究が行われた結果、患者41人中39人がブランド“A”の乳児用調製粉乳を摂取しており、対照群では11種類のブランドの乳児用調製粉乳が摂取されていた。(オッズ比=28.15, 95%信頼区間=6.69~118.35)。ブランド“A”の乳児用調製粉乳の摂取以外に発症要因は認められなかった。患者2人が摂取していたブランド“B”の乳児用調製粉乳は“ブランド“A”と同じ業者の製品であった。適切な対照が存在しなかったためにこの症例対照研究には含まれなかった患者1人も、同一製造業者の乳児用調製粉乳を摂取していた。他の調製粉乳や食品と患者発生との関連性は認められなかった。

患者48人全員のいずれかの検体から乳糖発酵性*S. Virchow*が検出され、また抗菌性物質に対する感受性試験に用いたアンピシリン、カルベニシリン、セフトジデミン、セフォタキシミン、アツトレオナム、アミカシン、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、クロランフェニコール、ニトロフラントイン、スルファメトキサゾール/トリメトプリム及びセフォキシチンのうち、ニトロフラントイン以外に対しては感受性であった。検査を行った39株のうち37株は3.6 kb プラスミドを、1株は3.6 kb 及び60 kb のプラスミドを保有し、1株はプラスミドを保有していなかった。ファージ型別を行った19株の分離株のファージタイプ(PT)は、PT4aが15株、PT35が2株、PT4が1株、他にPT2が認められた。また、ブランド“A”の乳児用調製粉乳の24検体中8検体からは、乳糖発酵性*S. Virchow*が検出され、全株の抗菌性物質に対する感受性パターンとプラスミドパターンが患者からの分離株のものとは一致したが、ファージタイプが判明し

たのは1株のみでPT4aであった。

5月には最も多い月間患者数を記録したが、5月20日、ブランド“A”の乳児用調製粉乳が感染源であったことが疫学的かつ微生物学的に確認され、スペインの保健部局は製品の回収と処分を命じた。ブランド“A”の製造業者は、他の施設で製造された様々な基本成分を配合したのみであり、同施設の検査の結果、製造工程管理及び衛生管理は適切であったため、問題は原料の供給業者にあると結論付けられた。この結論に基づき原料の供給業者の立入検査が行われる前に、アウトブレイクは終息し、元々の汚染源を特定することはできなかった。

5. 1996~7年 イギリス及びフランスにおけるアウトブレイク⁷⁾

1996年後期から1997年初期にかけて、N社のブランド“M”の調製粉乳の摂取により、イギリスの乳児15人、フランスの乳児2人が*Salmonella*症を発症した。イギリスの患者のうち12人と対照群40人を対象に症例対照研究が行われた結果、ブランド“M”の乳児用調製粉乳を摂取していたのは発症した乳児12人中10人に対し、対照群では40人中3人だけであった。また未開封のブランド“M”の製品から*S. Anatum*が分離され、プラスミドのパターンとPFGEに基づいた分子解析により、72 kb のプラスミドを有し、パルスフィールドプロファイル5型に分類された原因株が特定された。その後の調査で、この製品は1996年10月に製造されたものと判明し、イギリスの市場からは1997年1月24日、フランスの市場からは1997年2月8日回収された。汚染の原因については報告されていなかった。

この報告では、食品微生物学や原因食品に的を絞った疫学調査とともに、分子レベルでの原因株の特定など検査機関が関与したサーベイランスが有効であることが示された。また、迅速な情報伝達の重要性と、EUのSalm-Net *Salmonella* サーベイランスネットワークを通じての国際協力の重要性も強調された。

6. 2000年韓国におけるアウトブレイク⁸⁾

2000年4月から9ヶ月間(ピークは7月)、*S. London*による胃腸炎のアウトブレイクが発生し、調査した31例の患者は、7歳の1人を除きすべて10ヶ月齢以下の乳児で、地理的に離れた場所に住んでいた。すべての患者が典型的な*Salmonella*胃腸炎症状(発熱、下痢、嘔吐)を示し、血性下痢を呈した患者が14名、死者は認められなかった。30名中25名が哺乳瓶による調製粉乳のみを摂取、5名は母乳に加え、補助的に哺乳瓶による調製粉乳の摂取を行っていた。下痢を呈したすべての乳児がC社製の乳児用調製粉乳を摂取しており、うち2名はC社及びD社の乳児用調製粉乳を摂取していた。患者25

名から分離された *S. London* 及び患者宅で回収された開封済みの乳児用調製粉乳から分離された同血清型菌, 合計 26 株は同一の PFGE パターン及び抗生物質感受性 (検査した 18 薬剤すべてに感受性あり) を示していた。市販されていた C 社の乳児用調製粉乳 9 検体からは同血清型菌は検出されなかった。調査で, 患者が摂取した C 社ブランドの乳児用調製粉乳のロット番号等の詳細は解明されなかった。乳児用調製粉乳が汚染した時期及び場所 (製造工程中なのか, 容器を開封後に汚染したのか) を特定することはできなかった。

7. 1977年 オーストラリアにおけるアウトブレイク⁹⁾

オーストラリア全土で 1977 年 1 月から 7 月にかけて, 45 人の乳児が関係した *S. Bredeney* によるアウトブレイクが発生した。1977 年 6 月に行われた患者の親からの聞き取り調査により, 4 歳未満 21 名中全員が 3 ブランドの 1 つ以上の乳児用調製粉乳を摂取していたことが判明, またこの 3 ブランドの製品は, とともに 1 社の 2 工場で作られていた。1977 年 7 月に実施された当該工場の立入調査により, 当該工場は 1 年以上, 調製粉乳を含む乾燥粉乳製品に *S. Bredeney* の問題があることを認識していたことが明らかになった。大型乾燥塔 (スプレードライタワー) 内壁のステンレススチール製のコーン部分 (粉体を受ける底部分) に亀裂が生じ, そこから内外壁の間の断熱材部分に粉体が入り込んで蓄積し, そこで *S. Bredeney* が増殖し, 噴霧乾燥機を通過する製品を汚染していたことが判明した。噴霧乾燥機の温度変化により亀裂が拡大したものと考えられた。3 ブランドに対し回収及び警告が発せられ, それに伴いアウトブレイクは収束した。その後の衛生部局の調査により, 1 つのブランドの未開封 6 検体中 2 検体から *S. Bredeney* が検出された。

8. 乳児用調製粉乳以外の粉乳によるアウトブレイク

1965 年 4 月から 1966 年 1 月 アメリカにおけるインスタント無脂肪乾燥粉乳によるアウトブレイク¹⁰⁾

1965 年 4 月から 1966 年 1 月にかけて, *S. Newbrunswick* によるアウトブレイクが発生した。患者は 27 人, 17 州に及び, 症状は発熱, 下痢及び嘔吐, 11 名が入院, ほかに内科医を受診した患者が 13 名, 血性下痢を起こした患者が 8 名であった。この血清型は当時珍しく, 1947 年から 1964 年の間に分離された *Salmonella* の株のうち, わずか 13 株 (0.02%) であった。患者 25 人中 12 人が 1 歳未満であった。患者 25 人の本人またはその親に対し疫学調査が行われ, 発症前 30 日間に摂取した食品中で, 患者が最も多く暴露された食品が市販のインスタント乾燥粉乳であったため, それが原因食品ではないかとの仮説が立てられた。その後の USFDA による当該食品の検査で, E 製品から同じ血清型の *Salmonella* が検出され, その後の調査で E 製品の製造者はミネソタ州の工場 (当時全米の 4% のインスタント無脂肪乾燥粉乳を生産していた。) から大量のインスタント化された乾燥粉乳を仕入れていたことが明らかになった。

ミネソタ州の工場の立入検査では, インスタント無脂肪乾燥粉乳 68 検体中 11 検体 (5 日間の調査期間のうち 1, 2 及び 5 日目に採取した検体) から *S. Newbrunswick* が検出されたことから, 汚染は散発的で工場内に汚染源が存在することが示唆された。なお同工場内で製造されていた他の製品及び半製品からは検出されなかった。また工場内のインスタント乾燥粉乳製造設備及びその床, 噴霧乾燥機の空気防塵フィルターから *S. Newbrunswick* が検出されたことから, この部分が汚染源と特定された。

考 察

これらのアウトブレイクの概要を Table 1 にまとめた。

原因菌はあまり一般的ではない血清型が多く, また *S. Tennessee* 及び *S. Virchow* のように乳糖を発酵させる血

Table 1. Historical outbreaks of salmonellosis associated with PIF and milk powder

<i>Salmonella</i> serotype	Number of infected infant	Vehicle	Country	Year	Reference
Newbrunswick	12	Instant non-fat dried milk	USA	1965-7	10)
Bredeney	45	Powdered infant formula	Australia	1977	9)
Ealing	48	Powdered infant formula	UK	1985	4)
Tennessee	≥3	Powdered infant formula	USA, Canada	1993	5)
Virchow	48	Powdered infant formula	Spain	1996	6)
Anatum	17	Powdered infant formula	UK, France	1996-7	7)
London	30	Powdered infant formula	Korea	2000	8)
Agona	104	Powdered infant formula	France	2005	2)
Total	≥307				

清型も含まれるため、乳糖非発酵能を指標にして *Salmonella* の同定を行っている検査施設では特定が困難であることが示唆されたおり、いくつかの分離培地、迅速検査用キット及び生化学的性状を組み合わせ、*Salmonella* の分離を行う必要があると考えられた。

発生場所は、ヨーロッパ、北アメリカ、アジア、オセアニアと地理的には広い地域で発生していた。これらは報告され、疫学的及び微生物学的に乳児の *Salmonella* 症と乳児用調製粉乳の *Salmonella* 汚染が立証された事例だけでなく、当然報告されなかったアウトブレイク及び散発例はあると考えられることから、実際の被害数はより大きいことが考えられる。

アメリカ (1966年)、イギリス及びオーストラリアの事例はともに噴霧乾燥機の亀裂が問題になっていたが、その他の事例では、明らかな工場内汚染の原因は報告されていない。一般的に *Salmonella* 対策は1) 工場内、とくに乾燥から容器への充填部分を高度衛生区域として *Salmonella* の持ち込みを避ける、2) 導入されてしまった場合には *Salmonella* の製造環境内での増殖を避ける、3) 高度衛生区域内の施設及び設置されている機械器具を清掃が容易で、結露ができにくく、粉体の蓄積を防ぐような構造のものとする、4) 殺菌後に添加する原材料は *Salmonella* 汚染のないことが確認されたものに限る、等が指摘されている¹¹⁾。これら対策を遵守することで調製粉乳及び粉体の食品による乳児の *Salmonella* 症を防ぐことができるものと考えられる。

わが国では1979年に乳及び乳製品の成分規格等に関する省令 (昭和26年厚生省令第52号) に「調製粉乳」の定義 (生乳、牛乳、特別牛乳、またはこれらを原料として製造した食品を加工し、または主要原料とし、乳幼児に必要な栄養分を加え粉末状にしたもの) 及び成分規格が規定され、その微生物基準としては細菌数 (50,000個/g) 及び大腸菌群 (陰性) の2項目が定められているが、*Salmonella* についての基準値は設定されていない。調製粉乳は通常、牛乳等を加熱殺菌した後、噴霧乾燥法により粉体とし、さらに加熱に弱い栄養ミネラル等を粉体として混合して製造される。*Salmonella* は加熱殺菌工程で死滅すると考えられることから、汚染は殺菌後、粉体にして、他の加熱工程を経ない原材料を添加し、容器に充填、包装するまでの過程で起きると考えられる。わが国では粉乳中の細菌数は3,000/g以下となっているのが普通であり¹²⁾、また調製粉乳を原因食品とした乳児の *Salmonella* のアウトブレイクは報告されていないが、これは上記2項目の微生物規格を遵守するために行われている原料乳の細菌学的品質の向上及び製造施設の衛生管理により加熱殺菌後の *Salmonella* 汚染を予防しているためと考えられる。しかし、乳児、特に新生児は *Salmonella* に対する感受性が高いこともあり、今後、乳

児における *Salmonella* の検出率が通常時よりも増加した場合には、調製粉乳を原因としたアウトブレイクの可能性も排除せずに、また PFGE 法等による遺伝子型別法を用いて調査すべきと考えられる。

参考文献

- 1) Codex, RECOMMENDED INTERNATIONAL CODE OF HYGIENIC PRACTICE FOR FOODS FOR INFANTS AND CHILDREN CAC/RCP 21-1979 (URL: http://www.codexalimentarius.net/download/standards/297/CXP_021e.pdf, May2006)
- 2) InVS [Institut de Veille Sanitaire]. 2005. Epidémie de salmonellose à *Salmonella* enterica sérotype Agona janvier-avril 2005. (URL: www.invs.sante.fr/presse/2005/le_point_sur_salmonella_agona_260405/index.html. Accessed May 2006.
- 3) Personal Communication from DE VALK Henriette, Coordinateur Unité maladies Entériques, Alimentaires et Zoonoses / Coordinator Enteric, Foodborne and Zoonotic Infectious Diseases Unit Institut de Veille Sanitaire (InVS) (2005)
- 4) Rowe, B., Hutchinson, D., Gilbert, R., Hales, B., Begg, N., Dawkins, H., Jacob, M. & Rae, F Lancet, October 17, 900-903. (1987)
- 5) CDC [Centers for Disease Control and Prevention (USA)] *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2: 516-517. (1993)
- 6) Usera, M., Echeita, A., Aladuena, M., Reymundo, R., Prieto, M., Tello, O., Cano, R., Herrera, D. & Martinez-Navarro, F. *European Journal of Epidemiology*, 12: 377-381 (1996)
- 7) Threlfall, E., Ward, L., Hampton, M., Ridley, A., Rowe, B., Roberts, D., Gilbert, R., Van Someren, P., Wall, P. & Grimont, P. *Epidemiology and Infection*, 121: 289-293. (1998)
- 8) Park, J., Seok, W., Choi, B., Kim, H., Lim, B., Yoon, S., Kim, S., Kim, Y. & Park, Y *Yonsei Medical Journal* 45: 43-48 (2004)
- 9) Forsyth, J.R.L., Benett, N. McK., Hogben, S., Hutchinson, E.M.S., Rouch, G., Tan, A. and Taplin, J. *Austr. New Zealand J. Publ. Health*, 27, 385-389 (2003)
- 10) Collins RN, Dreger MD, Goldsby JB, Boring III JR, Coohen DB and Barr RN. *JAMA*; 203: 838-844 (1968)
- 11) FAO/WHO, *Enterobacter sakazakii* and *Salmonella* in powdered infant formula, Meeting Report 16-20 January 2006

URL: ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jemra/e_sakazakii_salmonella.pdf, May 2006)

- 12) 鈴木 隆, 重兼彰夫, 安藤成徳, ミルク総合事典, 山内邦男, 横山健吉編, 朝倉書店, pp296 (1992)

日米EU3極における新有効成分医薬品の承認状況－ 過去4年間の共通承認並びに先行承認の解析

齋藤充生[#], 平田睦子, 三宅真二, 長谷川隆一

Investigation on new molecular entities of drugs approved in three regions, Japan, US and EU –
common and preceding approvals in current 4 years

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

The number of new molecular entities (NMEs) approved in 2005 was 17 in Japan, 20 in US and 18 in EU, respectively. Among 53 NMEs approved in Japan and at least one other region during 2002 to 2005, 53 NMEs had been approved in US and 25 in EU by 2005, but there were no common approvals only between Japan and EU. On the other hand, 26 NMEs were solely approved in US and EU during this period. Among 79 NMEs approved in either two or three regions, the number of preceding NMEs was 3 in Japan, 62 in US and 14 in EU.

Keywords: drugs of new molecular entities, commonly approved drugs, preceding approval of drugs

緒言

医療現場で必要とされる医薬品をいち早く供給するため、(独)医薬品医療機器総合機構の設立等、医薬品承認審査の効率化が進められている。本研究においては、日本の審査の状況を明らかにするために、日・米・EU3極での新有効成分医薬品の2005年の承認状況を調査し、合わせて、2002～2005年の4年間に3極内で共通に承認された新有効成分医薬品名、3極の1つが先行した承認(先行承認)及び同時に承認したもの(同時承認)の数等について比較解析を行うこととした。

研究方法

日本については、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)の新薬の承認に関する情報から審査報告書を調査した。米国については、FDAのCDER New Molecular Entity 2005 (<http://www.fda.gov/cder/rdmt/InternetNME05.htm>)から新有効成分販売名を抽出し、Drugs@FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>)より approval letter を調査した。EUについては、欧州委員会の The community Register of medicinal products ([http://pharmacos.eudra](http://pharmacos.eudra.org/F2/register/index.htm)

[org/F2/register/index.htm](http://www.fda.gov/cder/rdmt/InternetNME05.htm))から中央審査方式による新有効成分販売名を抽出し、EMAのホームページ(<http://www.emea.eu.int/>)の Human Medicines より対象薬の scientific discussion を調査した。さらに、最近4年間に承認された新有効成分医薬品について、日本承認分を基に、米国およびEUの承認ならびにその時期を調査し、同様に、米国承認分を基にEUの承認ならびにその時期の調査を行った。また、その他の国での先行承認状況についても、日本の審査報告書からわかる範囲で調査し、あわせて、英国については、UK medicineのホームページ(<http://www.medicines.org.uk/mcupdates/>)でも確認を行った。なお、表中では、有効成分を国際一般名(INN)で表記した。

結果

1. 2005年に承認された新有効成分医薬品

2005年に日、米、EU(EMA)で承認された新有効成分医薬品数はそれぞれ、17、20、18であり、大きな違いはなかった(Table.1)。このうち、2005年以内に3極で共通して承認された成分はなく、米国とEUで tipranavir が共通して承認されていた。

2. 共通承認新有効成分医薬品と先行承認についての解析

2002～2005年までの間に日本で承認された新有効成分医薬品成分(新有効成分の配合剤を含む)のうち、米国又はEUで現在までに承認されている成分数は53あり、米国では全53成分が、EUでは25成分が共通承認さ

[#]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

Table.1. New molecular entities approved in Japan, US and EU in 2005

	Japan	US	EU
1	Etanercept	Pramlintide	Bevacizumab
2	Rosuvastatin	Micafungin	Rasagiline
3	Oxaliplatin	Entecavir	Nitisinone
4	Emtricitabine	Exenatide	Ziconotide
5	Bosentan	Tigecycline	Zonisamide
6	Luliconazole	Insulin Detemir	Palonosetron
7	Tamibarotene	Tipranavir	Zoledronic acid
8	Voriconazole	Ramelteon	Alendronate
9	Follitropin Beta	Nepafenac	Colecalciferol
10	Tocilizumab	Mecasermin	Erlotinib
11	Doripenem	Hyaluronidase	Gadofosveset
12	Fludeoxyglucose (¹⁸ F)	Nelarabine	Oxybate
13	Gemtuzumab Ozogamicin	Deferasirox	Tipranavir
14	Inulin	Hyaluronidase Human	Ivabradine
15	Finasteride	Mecasermin Rinfabate	Palifermin
16	Miglitol	Sorafenib	Posaconazole
17	Moxifloxacin	Lenalidomide	Sildenafil
18		Conivaptan	Omalizumab
19		Galsulfase	
20		Abatacept	

れていた (Table.2, Table.3)。一方、EUでは承認されていないものの、それ以外の英国を含めた諸国で承認されていた成分数は17あった。これら53成分中、日本、米国、EUの3極の中で、日本で先行承認されたものは *eletriptan*, *gefitinib* と *micafungin* のわずか3成分であった。一方、米国での先行承認数は53成分中44成分で、そのうち2001年以前に承認されたものが34成分含まれていた。なお、米国で1940年に承認された *inulin* は、米国薬局方には収載されているものの、現在米国では販売されていない。EUが先行したものは6成分であった。また、3極以外の国で先に承認されていたものは10成分あり、UKが4成分、スイス、フランス、ニュージーランド、オーストラリア、オランダ及びドイツがそれぞれ1成分であった。

一方、日本で承認されていないものの、2002～2005年までの間に米国とEUで共通して承認された成分数は26であった (Table.4, Table.5)。この26成分中、米国先行承認数は18成分あり、EU先行承認が8成分であった。

以上の2極または3極での共通承認79成分中、日本先行が3、米国先行が62、EU先行が14あった。なお、承認月の違いが6ヶ月以内を同時承認とすると、同時承認は、日本-米国間では2003年に2成分、日本-EU間では2003年に1成分、2004年に2成分とわずかであった。一方、米国-EU間では2001年以前が7成分あり、その後、2002年が3成分、2003年が4成分、2004年が6成分と増加していたが、2005年は1成分のみであった。

考察

2005年については、3極での承認数に大きな差はなかった。一方、2002年から2005年の間の3極での共通承

Table.2. New molecular entities approved in Japan and at least one other region (2002-2005)

New molecular entities	Japan	US	EU	Others*
Quinupristin/Dalfopristin **	01/2002	09/1999	--	08/2002: UK
Infliximab	01/2002	08/1998	08/1999	--
Basiliximab	01/2002	05/1998	10/1998	--
Cladribine	01/2002	02/1993	04/2004	02/1995: UK
Risedronate	01/2002	03/1998	--	10/1999: UK
Palivizumab	01/2002	06/1998	08/1999	--
Gatifloxacin	04/2002	12/1999	--	--
Salmeterol	04/2002	02/1994	--	10/1996: UK
Eletriptan	04/2002	12/2002	--	02/2001: UK
Exemestane	07/2002	10/1999	--	12/1998: UK
Loratadine	07/2002	04/1993	--	09/2002: UK
Gefitinib	07/2002	05/2003	--	--
Esmolol	10/2002	12/1986	--	--
Ivermectin	10/2002	11/1996	--	--
Micafungin	10/2002	03/2005	--	--
Telmisartan	10/2002	11/1998	12/1998	--
Brinzolamide	10/2002	04/1998	03/2000	--
Sevelamer	01/2003	10/1998	01/2000	--
Leflunomide	04/2003	09/1998	--	07/1999: UK
Capecitabine	04/2003	04/1998	02/2001	--
Rizatriptan	07/2003	06/1998	--	06/1998: UK
Pramipexole	10/2003	07/1997	10/1997	--
Telithromycin	10/2003	04/2004	07/2001	--
Peginterferon Alfa-2a	10/2003	10/2002	6/2002	07/2001: Switzerland
Verteporfin	10/2003	04/2000	07/2000	--
Insulin glargine	10/2003	04/2000	06/2000	--
Atazanavir	12/2003	06/2003	03/2004	--
Dexmedetomidine	01/2004	12/1999	--	--
Raloxifene	01/2004	12/1997	--	07/2003: UK
Olmesartan	01/2004	04/2002	--	08/2002: Germany
Agalsidase Beta	01/2004	04/2003	--	--
Tenofovir	03/2004	10/2001	02/2002	--
Vardenafil	04/2004	08/2003	03/2003	--
Zoledronic Acid	10/2004	08/2001	04/2005	03/2003: UK
Tiotropium	10/2004	01/2004	--	05/2002: UK
Adefovir	10/2004	09/2002	03/2003	--
Peginterferon Alfa-2b	10/2004	01/2001	03/2000	--
Valganciclovir	11/2004	03/2001	--	04/2002: UK
Fosamprenavir	12/2004	10/2003	07/2004	--
Etanercept	01/2005	11/1998	02/2000	--
Rosuvastatin	01/2005	08/2003	--	03/2003: UK
Oxaliplatin	03/2005	08/2002	--	04/1998: France
Emtricitabine	03/2005	07/2003	10/2003	--
Bosentan	04/2005	11/2001	05/2002	--
Voriconazole	04/2005	05/2002	03/2002	--
Follitropin beta	04/2005	09/1997	05/1996	1995: New Zealand
Fludeoxyglucose (¹⁸ F)	07/2005	1994	--	2002: UK
Gemtuzumab	07/2005	05/2000	--	--
Inulin	10/2005	1940	--	--
Finasteride	10/2005	06/1992	--	04/1992: Australia
Miglitol	10/2005	12/1996	--	07/1996: Netherland
Moxifloxacin	10/2005	12/1999	--	06/1999: Germany

* Except for the drugs approved through EMEA centralized procedures
** Combination drug

Table.3. Number of preceding drugs and new molecular entities approved in Japan and at least one other region (2002-2005)

	Number of approval	Number of preceding drugs
Japan	53	3
US	53	44
EU	25	6

認についての解析では、日本と米国またはEUとの同時承認と判断される成分数は5と少なく、米国とEUでは14成分であった。なお、本研究では、EUについてはEMEAによる中央審査方式のみを対象としているため、EU域内で、個別承認または相互認証により承認された成分については含まれておらず、共通承認数が少なくなった可能性がある。先に我々が実施した2000年から2004年8月までの間の審査期間の調査¹⁾では、米国で承認された105成分のうち、日米で共通に承認されている21成分については、平均審査期間はそれぞれ18.2ヶ月、

Table 4. New molecular entities approved solely in US and EU (2002-2005)

New molecular entities	US	EU
Nitisinone	01/2002	02/2005
Fulvestrant	04/2002	03/2004
Oxybate	07/2002	10/2005
Aripiprazole	11/2002	06/2004
Pegvisomant	03/2003	11/2002
Enfuvirtide	03/2003	05/2003
Apricitant	03/2003	11/2003
Bortezomib	05/2003	04/2004
Miglustat	07/2003	11/2002
Palonosetron	07/2003	03/2005
Memantine	10/2003	05/2002
Tadalafil	11/2003	11/2002
Bevacizumab	02/2004	01/2005
Cetuximab	02/2004	06/2004
Pemetrexed	02/2004	09/2004
Cinacalcet	03/2004	10/2004
Insulin glulisine	04/2004	09/2004
Duloxetine	08/2004	12/2004
Erlotinib	11/2004	09/2005
Iloprost	12/2004	09/2003
Pregabalin	12/2004	07/2004
Darifenacine	12/2004	10/2004
Ziconotide	12/2004	02/2005
Palifermin	12/2004	10/2005
Insulin Detemir	06/2005	06/2004
Tripiranavir	06/2005	10/2005

Table 5. Number of preceding drugs and new molecular entities approved solely in US and EU (2002-2005)

Year of approval	Number of approval in US	US preceding	EU preceding
2002	4	4	0
2003	8	4	4
2004	12	9	3
2005	2	1	1
Total	26	18	8

19.0ヶ月で同様であったが、82成分については、日本で承認されていないことが判明している。これは欧米で市販され、その有効性・安全性等を鑑みた上で、日本に導入される場合の多いことを示唆していると考えられる。米国では、ユーザーフィー法による審査体制の強化により、新薬が先行承認され、最新の医療を享受できる反面²⁾、最初にリスクに曝されているとの指摘があるが、本解析でそれが確認された。日本においては、必要な薬剤をいち早く臨床現場に提供するため、審査期間についての関心が高まっているが、承認申請に至るまでの開発段階についても、促進を図る必要があると考えられる。

謝 辞

本研究は平成17年度厚生労働科学研究（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）の「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」の一環として実施したものである。

引用文献

- 1) 三宅真二, 齋藤充生, 平田睦子, 長谷川隆一: 日本薬学会125年会講演要旨集, 4, 218 (2005).
- 2) Berndt ER, Gottschalk AH, Philipson TJ, Strobeck MW.: *Nat Rev Drug Discov.*, 4, 545-554 (2005).

医薬品の環境リスク評価に関する研究：環境中への排泄形態

平田睦子^{*}, 齋藤充生, 三宅真二, 長谷川隆一

Study on Environmental Risk Assessment of Drugs: Excretion Forms to Environment

Mutsuko Hirata-Koizumi, Mitsuo Saito, Shinji Miyake and Ryuichi Hasegawa

Environmental risk assessment of human pharmaceuticals is needed to protect aquatic life from the toxic exposure because unaltered drugs and/or the metabolites are released to environment after human use. Application for new drugs shall be accompanied by an evaluation report of environmental risk assessment on basis of predicted use volume, already in US and near future in EU. In Japan, the specialists are reviewing methodology of environmental risk assessment of drugs now. To provide the basic information, we investigated excretion forms of drugs after human use for two groups of Japanese drugs; high sale products top 20 in the 2004 fiscal year and new molecular entities approved in 2004 and 2005. The assessment targets are materials produced for direct use in US, but those are active substances or active metabolites, excluding orphan drugs, vitamins, amino acids, peptides and proteins, in EU. According to EU condition, almost two thirds of 20 high sale products and one third of recently approved new molecular entities were identified to be the targets for environmental risk assessment.

Keywords: environmental risk assessment of human drugs, excretion forms of drugs to environment

はじめに

近年、ヒトの体内から排泄された医薬品の生態系への影響が懸念されるようになり、すでに米国では新薬申請時に環境生物への影響を評価した資料の提出が義務づけられている¹⁾。同様に、EUにおいても新薬申請時に提出する生態影響評価資料に関するガイドラインが作成されつつあり²⁾、日本においても、現在、環境影響評価法ガイドラインの検討が進められている段階である。医薬品は、投与されたそのままの形（未変化体）で体外へ排泄される場合もあるが、体内で代謝を受けた後に環境中に放出される場合もあり、環境影響評価はヒトからの排泄形態に対して行うことが必要である。そこで、本稿では環境影響評価法ガイドライン作成のための基礎資料として、日本で実際に使用されている医薬品がどの程度未変化体で排泄され、また、どの程度代謝物として排泄されるかを調査・解析した。

方法

本調査は、使用量の高い医薬品を対象に実施するのが

理想的であるが、日本では使用量そのものの情報を入手することは困難である。従って、2005年3月期決算時において売上高の高かった医療用医薬品20種（2004年度売上高トップ20）を薬事ハンドブック2005年版³⁾を用いて調べ、それらの添付文書⁴⁾またはインタビューフォーム（各社ホームページ）の主に薬物動態の項から代謝経路、吸収、排泄等の情報を入手し、ヒトからの排泄形態を調べた。さらに、2004年および2005年の2年間に承認された新有効成分医薬品について、それらの承認審査報告書⁴⁾を同様に解析・整理した。なお、本研究は、上記の添付文書、インタビューフォームおよび審査報告書から得られたデータを基に、対象医薬品の未変化体および代謝物排泄率の概略値を求めたものである。

結果

1. 売上高トップ20の医療用医薬品

対象とした20種の医薬品について、投与量に対する未変化体および代謝物の推定排泄率を表1に示す。投与量の75%以上が未変化体として排泄される医薬品は6種であった。このうち、ファモチジン、ボグリボース、イオヘキソールおよびメコバラミンは、ほとんどすべてが未変化体として排泄されると考えられる。未変化体排泄率が50～75%または25～50%の医薬品はそれぞれ2種であった。一方、投与量の75%以上が代謝物として排泄

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

表1. 2004年度売上高トップ20の医療用医薬品のヒトにおける未変化体および代謝物の推定排泄率

成分名	ヒトでの推定排泄率	
	未変化体	代謝物
カンデサルタン シレキセチル	約60%	約30% (カンデサルタン; 加水分解活性体) 約10% (カンデサルタンの代謝物)
アトルバスタチンカルシウム水和物	約10%	約10% (水酸化体-1) 約20% (水酸化体-2) 約60% (水酸化体-2のグルクロン酸抱合体など)
プラバスタチンナトリウム	約40%	約10% (3 α -iso-異性体) 約50% (6-epi-異性体など)
ファモチジン	≒100%	少量 (S-oxide 体)
ボグリボース	≒100%	≒0%
酢酸リュープロレリン	少量	≒100% (アミノ酸あるいは二酸化炭素まで分解)
ベシル酸アムロジピン	約10%	約90% (ジヒドロピリジン環酸化体とその脱アミノ体など)
塩酸タムスロシン	約30%	約70% (O-脱エチル化体, 脱アミノ化体など)
ランソプラゾール	約80%	約20% (構造不明)
レボフロキサシン	約90%	少量 (脱メチル体, N-オキサイド)
塩酸ドネペジル	約10%	20~30% (N-脱アルキル化体, O-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体など)
イオヘキソール	≒100%	≒0%
塩酸セフカペン ピボキシル	約50%	約50% (セフカペン; 加水分解活性体)
メコバラミン	≒100%	≒0%
エダラボン	≒0%	約90% (グルクロン酸抱合体) 少量 (硫酸抱合体)
イコサベント酸エチル	データなし	データなし (ほとんどが低分子に代謝分解されると推定)
イトラコナゾール	少量	≒100% (ヒドロキシイトラコナゾールなど)
ロキソプロフェンナトリウム	少量	90%以上 (グルクロン酸抱合体, trans-OH 体 (活性体) のグルクロン酸抱合体など)
塩酸チクロピジン	少量	90%以上 (o-クロル馬尿酸など)
リマプロスト アルファデクス	データなし	データなし

されるものは7種、50~75%または20~50%が代謝物として排泄される医薬品はそれぞれ3種あった。これらのうち、カンデサルタン シレキセチル、塩酸セフカペン ピボキシルおよびロキソプロフェンナトリウムは、代謝後に薬理活性を示す、いわゆるプロドラッグである。また、アトルバスタチンカルシウム水和物の水酸化代謝物-1および-2とイトラコナゾールの主要代謝物であるヒドロキシイトラコナゾールについては、未変化体の1/2~同程度の薬理活性を示すとの記載が見られた。イコサベント酸エチルおよびリマプロスト アルファデクスについては、ヒトでのデータの記載はなかった。このうち、イコサベント酸エチルは生体成分であるイコサベント酸のエチルエステル体であることから、ヒトにおいても多くが低分子にまで代謝されてから排泄されると推定される。

2. 2004年および2005年に承認された新有効成分医薬品 2004年承認分 (16成分)

2004年に承認された新有効成分医薬品16種には、4種の希少疾病用医薬品が含まれていた(表2)。このうち、アガルシダーゼ ベータについては、代謝や排泄に関するデータは提出されていないが、ヒト生体成分である酵素製剤であることから、多くがアミノ酸等の低分子まで代謝された後に排泄されると推測された。このアガルシ

ダーゼ ベータを含め、75%以上が代謝物として排泄されるものは16成分中13種あった。このうち、オルメサルタン メドキシミル、フマル酸テノホビル ジソプロキシシル、アデホビルピボキシル、バルガンシクロビル塩酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物はプロドラッグである。ホスアンプレナビルカルシウム水和物はほとんどすべてが活性代謝物であるアンプレナビルの代謝物として排泄されるが、それ以外の4種のプロドラッグは活性代謝物がそのまま尿中もしくは糞中に排泄されると考えられる。一方、投与量の50%以上が未変化体として排出されるものは3種、約20%が未変化体として排出されるものが1種あったが、その他の12種については未変化体の排泄は殆ど認められないものと考えられる。

3. 2005年承認分 (17成分)

2005年に承認された新有効成分医薬品17種(希少疾病用医薬品5種を含む)については、70%以上が未変化体として排泄されるものが7種、約40%が未変化体として排泄されるものが1種あった。一方、未変化体および代謝物排泄率についての明確なデータがないものが5種あったが、このうち、エタネルセプトとトシリズマブは糖タンパク製剤であり、フォリトロピンベータはタンパク性ホルモン製剤であることから、これら3種についてはほとんどが低分子まで代謝された後に排泄されると推

表2. 2004年に承認された新有効成分医薬品のヒトにおける未変化体および代謝物の推定排泄率

承認月	成分名	ヒトでの推定排泄率	
		未変化体	代謝物
1月	塩酸デクスメトミジン	≒0%	約35% (グルクロン酸抱合体) 約15% (N-メチル体のグルクロン酸抱合体) 約50% (構造不明)
1月	塩酸ラロキシフェン	50~80%	20~50% (グルクロン酸抱合体など)
1月	塩酸インジセトロン	約20%	約80% (水酸化体, 脱メチル体など)
1月	オルメサルタン メドキシミル	≒0%	≒100% (オルメサルタン; 加水分解活性体)
1月	アガルシダーゼ ベータ*	データなし	データなし (ほとんどが低分子に代謝分解されると推定)
1月	ミチグリニドカルシウム水和物	≒0%	≒100% (グルクロン酸抱合体)
3月	フマル酸テノホビル ジソプロキシル*	≒0%	≒100% (テノホビル; 加水分解活性体)
4月	塩酸バルデナフィル水和物	≒0%	≒100% (N-脱エチル体, N,N'-脱エチレン体など)
4月	イオマゼニル (¹²³ I)	≒0%	≒100% (脱エステル体とそのグルクロン酸抱合体)
10月	ゾレドロン酸水和物	≒100%	少量
10月	塩酸プララルモレリン	少量	≒100% (短鎖ペプチドと推定)
10月	臭化チオトロビウム水和物	約75%	少量 (N-メチルスコピン, ジチニールグリコール酸)
10月	アデホビルピボキシル	≒0%	≒100% (アデホビル; 加水分解活性体)
10月	ペグインターフェロン アルファ-2 b	≒0%	≒100% (ペプチド, アミノ酸など)
11月	バルガンシクロビル塩酸塩*	少量	≒100% (ガンシクロビル; 加水分解活性体)
12月	ホスアンブレナビルカルシウム水和物*	≒0%	≒100% (アンブレナビル (加水分解活性体) の代謝物)

*: 希少疾病用医薬品

測される。これらを含めると75%以上が代謝物として排泄されるものは7種であり、他に約50%が代謝物として排泄される医薬品が1種あった。

考察

米国のガイダンスでは環境リスク評価の対象物質はヒトに直接投与される形態とされている¹⁾が、EUのガイドライン案ではヒトでの代謝プロファイルを考慮して、次のように記載されている²⁾: 対象物質は排泄率が10%以上の活性物質または活性代謝物とする、希少疾

病用医薬品は対象としない、ビタミン、電解質、アミノ酸、ペプチドおよびタンパク質も対象から外す。このEUの基準で、本研究で対象とした医薬品53成分を解析すると、環境リスク評価の対象となる医薬品は表4のようになる。つまり、売上高トップ20の医薬品については、13種が対象となる。そのうち、カンデサルタン シレキセチル、塩酸セフカペン ピボキシルおよびイトラコナゾールは活性代謝物が対象となり、アトルバスタチンカルシウム水和物については投与医薬品本体と水酸化

表3. 2005年に承認された新有効成分医薬品のヒトにおける未変化体および代謝物の推定排泄率

承認月	成分名	ヒトでの推定排泄率	
		未変化体	代謝物
1月	エタネルセプト	データなし	データなし (ほとんどが低分子に代謝分解されると推定)
1月	ロスバスタチンカルシウム	約80%	約20% (N-脱メチル体, 5S-ラクトン体など)
3月	オキサリプラチン	データなし	データなし (白金含有体; 構造不明)
3月	エムトリシタピン*	70~90%	約10% (3'-スルホキシドジアステレオマー) 少量 (2'-O-グルクロン酸抱合体など)
4月	ボセンタン水和物*	約10%	約90% (脱メチル化体, 水酸化体など)
4月	ルリコナゾール	80%以上	20%未満 (構造不明)
4月	タミバロテン*	データなし	データなし
4月	ポリコナゾール	少量	≒100% (N-酸化体, 水酸化体など)
4月	フォルトロピンベータ	データなし	データなし (ほとんどが低分子に代謝分解されると推定)
4月	トシリズム*	データなし	データなし (ほとんどが低分子に代謝分解されると推定)
7月	ドリベネム水和物	75%以上	15%以上 (ジカルボン酸体)
7月	フルデオキシグルコース (¹⁸ F)	90%以上	少量 (¹⁸ F-フルオロデオキシマンノースなど)
7月	ゲムツズマブオゾガマイシン*	≒0%	≒100% (オゾガマイシンの代謝物)
10月	イヌリン	≒100%	≒0%
10月	フィナステリド	≒0%	≒100% (ω-ヒドロキシ体, ω-カルボン酸体など)
10月	ミグリトール	≒100%	≒0%
10月	塩酸モキシフロキサシン	約40%	約40% (硫酸抱合体) 約15% (グルクロン酸抱合体)

*: 希少疾病用医薬品

表4. EUガイドライン案に準拠した場合の環境影響評価対象医薬品

2004年度売上高トップ20 (20成分中13種)	2004年新有効成分医薬品 (16成分中6種)	2005年新有効成分医薬品 (17成分中7種)
カンアサルタン シレキセチル*	塩酸ラロキシフェン	ロスバスタチンカルシウム
アトルバスタチンカルシウム水和物**	塩酸インジセトロン	ルリコナゾール
プラバスタチンナトリウム	オルメサルタン メドキシミル*	ドリベネム水和物
ファモチジン	ゾレドロン酸水和物	フルデオキシグルコース (¹⁸ F)
ボグリボース	臭化チオトロピウム水和物	イヌリン
ベシル酸アムロジピン	アデホビルピボキシル*	ミグリトール
塩酸タムスロシン		塩酸モキシフロキサシン
ランソプラゾール		
レボフロキサシン		
塩酸ドネベジル		
イオヘキソール		
塩酸セフカペン ピボキシル*		
イトラコナゾール*		

* : 代謝物が評価対象, ** : 未変化体および代謝物両方が評価対象

代謝物両方が評価対象となる。2004年新有効成分医薬品については、16成分中6種が対象となり、そのうち2成分については活性代謝物が対象となる。2005年新有効成分医薬品については17成分中7種が対象で、全て投与形態が対象となる。一方、仮に活性物質または活性代謝物の抱合体も生態系では加水分解を受けて元の活性物質になるとすれば、それも対象にすべきかもしれない。そこで、再調査を行い、抱合体の前駆物質がすでに対象となっているものを除くと、エダラボン、ロキソプロフェンナトリウム、塩酸デクスメデトミジン、ミチグリニドカルシウム水和物のグルクロン酸抱合体4種が追加対象となる。

最後に、本研究で求めた未変化体および代謝物排泄率の多くは、添付文書、インタビューフォームおよび審査報告書を基に推測した概略値であり、実測値ではないことを留意されたい。

謝 辞

本研究は平成17年度厚生労働科学研究（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）の「医薬品の環境影響評価法に関する研究」の一環として実施したものである。

引用文献

- 1) US FDA: Guidance for industry. Environmental assessment of human drug and biologics applications. US FDA, CDER and CBER, July 1998.
- 2) EMEA: Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (Draft). By Committee for medicinal products for human use. CHMP/SWP/4447/00 draft. London, 20 January 2005.
- 3) じほう：“薬事ハンドブック2005”，じほう（2005）。
- 4) 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/>）

平成17年度国立医薬品食品衛生研究所
業務報告にあたって

総務部

所長 長尾 拓

部長 市山 一 聖

17年度は、過去5年ほど厚生労働省研究機関内の見直しにより、食品部門の当所への集中があり、また、大阪支所を核とした独立行政法人医薬基盤研究所の設立など大きな組織改編が一段落した年である。

業務としては、残留農薬等のポジティブリスト制への移行にかかわる技術的問題を何とかクリアし、実用レベルの解決をはかったことは特筆される。食品の安全性の面からも画期的な出来事である。今後も、関連業務は続くと思われるが、中心的に活躍された方々に感謝したい。

新しい室として、新規評価法開発室ができたことは、日本も欧米並みに代替法などを評価し、実用化に向けて歩み出したといえる。国立衛研だけでなく、関連学会や企業にも新たな活気が生まれたように思う。発展を期待したい。

レギュラトリーサイエンスは、国立衛研が中心になり各種フォーラムを立ち上げた。今後は医薬品の品質等から、より臨床試験の効率化に向けた動きが活発化すると期待している。3年経過し、薬学会の部会長も交替した。世話人メンバーも国立衛研中心から、大学や内外の製薬企業の関係者も増えてきた。目指した方向に近づいている。特に大学の拠点の充実が図られると全体がよい方向に廻っていく。産学官の交流が健全に行われていることはよいことである。

府中への移転問題は、17年度末に住民説明が行われる段階にきた。副所長をヘッドとして多くの所員が時間をかけてしっかりと準備し、予想以上の成果をあげられたことに感謝したい。一方で、当所の建物は長期的に手入れが行われておらず、国としては責任ある仕事をするには問題が無いとはいえない。細胞バンクやトキシコゲノミクス大阪への移動にもなって空いた場所を有効活用して、当面の個別問題をささやかながら改善できた。

本年度の業務報告も、昨年130年記念事業の経験を生かして、本年も当所の行政貢献の具体的数字を入れている。多くの所員が、医薬品、医療機器、食品、身近な化学物質など行政を通じて国民生活の安全に深く関わっていることに責任と誇りを感じる。

最後に食品衛生管理部の春日文字室長が日本学会議第20期会員（第二部）に選ばれ、平成17年10月より3年間の任期で健康・生活科学委員会で活躍していることをお知らせしたい。

1. 組織・定員

(1) 組織

ア. 企画調整主幹の設置

各研究分野の研究計画や行政機関との連絡調整、他の研究機関等との共同研究プロジェクトの調整、国際的な研究協力及び技術援助等の要請に対応し、研究機能を総合的に調整するため、平成17年4月1日に企画調整主幹を設置した。

イ. 独立行政法人医薬基盤研究所設立に伴う組織再編

平成17年4月1日に企画調整官、大阪支所及び薬用植物栽培試験場を廃止し、安全性生物試験研究センター変異遺伝部第三室の細胞バンク業務と伴に、独立行政法人医薬基盤研究所に移管した。

ウ. 総務部庶務課の名称変更

平成17年4月1日に総務部庶務課を総務部総務課に名称変更した。

(2) 定員

平成16年度末定員は、275名であったが、17年度においては、①医療機器の力学試験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動物実験代替法のバリデーションと評価体制に係わる研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研3級）が認められた。

また、平成17年度見直し時期到来分の③遺伝子治療薬の試験研究体制の強化に伴う定員1名（主任研究官・研3級）、及び④器具・容器包装中の内分泌かく乱化学物質に係る定員1名（研究員・研2級）の見直し解除が認められた。

一方、独立行政法人医薬基盤研究所の設立に伴い、企画調整官、大阪支所等の廃止や細胞バンク業務を移管したため、指定職1名、行政職（一）9名、行政職（二）9名及び研究職29名、計48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、17年度末定員は指定職2名、行政職（一）31名、行政職（二）5名、研究職188名；計226名となった。

2. 人事異動

(1) 平成17年10月1日付で、鈴木和博代謝生化学部第一室長が代謝生化学部長に昇任した。

(2) 平成18年3月31日付で青柳伸男薬品部長が定年退職し、同年4月1日付で川西微生物薬品部長が薬品部長に、及び山口照英遺伝子細胞医薬部長が生物薬品部長

にそれぞれ配置換となり、大野泰雄副所長が遺伝子細胞医薬部長の事務取扱となった。

(3) さらに平成18年4月1日付で中澤憲一安全性生物試験研究センター薬理部第二室長が薬理部長に昇任した。

3. 予 算

平成17年度予算の概要は、別紙のとおりである。

施設費を除くと対前年度約11億7千万円の減額となっているが、これは独立行政法人医薬基盤研究所設立に伴い大阪支所が廃止されることとなったため、人件費、運営費、移転関係経費及び研究費（「培養生物資源保存管理基盤整備費」）の減額によるものである。

一方、新たな研究費として「国際動向を見据えた先端的安全性試験法の開発と評価に関する研究」と「健康食品による健康被害防止のための研究」でそれぞれ20,735千円と33,175千円が認められた。

4. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費の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、機関経理により行うこととなった。

平成17年度は、厚生労働科学研究費補助金2,811,674千円及び文部科学省所管の補助金120,965千円（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。

5. 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17年度海外派遣研究者は、延べ177名であった。内訳は二国間共同研究、学会への招聘又は参加が延べ149名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に5名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ23名であった。国際会議等への出席内訳は、IPCS 2名、OECD 6名、FAO/WHO 合同会議3名、その他12名であった。

6. 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、その後、諸般の事情により具体的な移転計画が進展しないまま推移してきた。平成17年に漸く移転場所は基地跡地のほぼ中央とされたことから、平成18年3月に移転に関する府中市住民説明会を開催したところである。

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により跡地利用計画の策定に向けて進めつつあることから、平成18年度においては、区割りの決定、用途地域の変更等が行われるよう、引き続き関係機関である府中市、関東財務局等との協議を進める必要がある。

7. 国立研究機関長協議会

国立試験研究機関（25機関）及び独立行政法人（35機関）からなる国立研究機関長協議会の平成17年度代表幹事に当所が推薦され平成17年3月の総会において承認された。代表幹事として各国立研究機関が直面している諸問題への取り組みを支援するとともに、第3期科学技術基本計画策定に向けて要望書の取りまとめを行う等協議会としての必要な取り組みを行った。

平成17年度予算額

別紙

事 項	平成16年度	平成17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	4,806,823	3,450,967	△1,355,856
(項) 厚生労働本省試験研究所	4,513,756	3,384,563	△1,129,193
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	4,253,669	3,384,563	△869,106
既定定員に伴う経費	2,916,544	2,363,383	△553,161
増員要求に伴う経費	6,494	4,971	△ 1,523
振替定員に伴う経費	△563,393	△376,339	187,054
経常事務費	143,643	121,448	△ 22,195
基盤的研究費	254,762	237,742	△ 17,020
特別研究費	8,887	6,801	△ 2,086
安全性生物試験研究センター運営費	178,008	172,941	△ 5,067
薬用植物栽培試験場運営費	81,432	0	△ 81,432
施設管理事務経費	99,134	88,322	△ 10,812
受託研究費	118,222	112,976	△ 5,246
乱用薬物基礎研究費	16,822	16,658	△ 164
総合化学物質安全性研究費	114,018	106,328	△ 7,690
移転調査検討費	2,240	1,405	△ 835
共同利用型高額研究機器整備費	165,575	163,907	△ 1,668
培養生物資源保存管理基盤整備費	36,015	0	△ 36,015
研究情報活動費基盤整備費	85,108	82,005	△ 3,103
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	27,290	25,651	△ 1,639
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	14,183	12,786	△ 1,397
競争的研究事務経費	88,475	87,640	△ 835
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	44,069	43,144	△ 925
天然食品添加物の規格準備策定に関する研究費	24,797	24,467	△ 330
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	35,929	34,417	△ 1,512
健康安全確保のための研究費	0	53,910	53,910
医薬基盤技術研究施設運営費	355,415	0	△ 355,415
独立行政法人移行準備に必要な経費	72,600	0	△ 72,600
試験研究所の再編成に必要な経費	187,487	0	△ 187,487
(項) 血清等製造および検定費	91,447	51,987	△ 39,460
医薬品の国家検定及び 検査等に必要な経費	53,390	51,987	△ 1,403
一般事務経費	12,974	11,782	△ 1,192
事業費	40,416	40,205	△ 211
医薬品医療機器審査センターに必要な経費	38,057	0	△ 38,057
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	201,620	14,417	△187,203
国立医薬品食品衛生研究所 施設整備費経費	201,620	14,417	△187,203
(移替予算)			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	171,366	184,919	13,553
(項) 地球環境保全等 試験研究費	92,011	96,063	4,052
(項) 国立機関原子力試験研究費	79,355	88,856	9,501

* 予算額については両年度とも当初予算額

薬 品 部

部 長 川 西 徹
 (前部長 青 柳 伸 男)

概 要

医薬品の承認基準及び薬局方の国際調和の進展、薬事法改正、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の設立等、医薬品行政の近年の改革は極めて著しい。薬品部には、それら国内外の改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、品質システムに関するICHガイドラインの作成、薬局方製剤試験法の国際調和に参画、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、高度分析技術を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、経口製剤及び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改正、溶出試験規格の作成及び検証を行った。今後は以上のような行政支援研究を継続的に発展させるとともに、一方、新しい機能性製剤の評価法開発研究等の展開も予定している。

人事面では、青柳伸男部長が平成18年3月31日付けで定年退職され、4月1日付けで川西 徹前生物薬品部長が就任した。青柳伸男氏は36年の長きにわたり、精励勤務し、数々の研究業績を挙げられ、当所の業務遂行と発展のために多大な貢献をされた。特に、医薬品の品質に関するレギュレーションにおいて指導的役割を果たし、ICH及び薬局方の国際調和の進展、厚生労働行政に貢献されるとともに、所の発展に尽くされてきたことに感謝の意を表するものである。また、平成17年9月30日に、藤巻康人氏の第三室の任期付き研究員としての任期が終了し、10月1日よりヒューマンサイエンス振興財団の流動研究員として採用され、更に平成18年4月1日より1年間、継続されることとなった。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日から引き続き客員研究員として受け入れると共に、青柳伸男前薬品部長を平成18年4月1日より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：檜山行雄室長はICH専門家会議（平成17年5月）に出席するため、ベルギーに出張した。伊豆津健一主任研究官は米国

薬学会バイオ部門研究会（平成17年6月）、コロラドタンパク質安定性会議（平成17年7月）で研究発表のため、米国に出張した。四方田千佳子室長は、第119回AOAC年会（平成17年9月）で研究発表のため、米国に出張した。檜山行雄室長は研究調査及び国際製薬技術協会国際GMP会議（平成17年9月）における特別講演のため、スウェーデン、チェコに出張した。香取典子主任研究官は、第13回国際薬物動態学会（ISSX）北アメリカ大会／第20回日本薬物動態学会（ISSX）年会合同学会（平成17年10月）で研究発表のため、米国に出張した。檜山行雄室長、坂本知昭主任研究官はFDAへの訪問、FDA／米国薬学会の医薬品審査ワークショップ（平成17年10月）への参加のため、米国に出張した。檜山行雄室長はICH専門家会議（平成17年11月）に出席のため、米国に出張した。吉岡澄江室長、阿曾幸男主任研究官、宮崎玉樹主任研究官は米国薬剤学年会（平成17年11月）で研究発表のため、米国に出張した。伊豆津健一主任研究官は、薬剤学・生物薬剤学・製材技術に関する世界会議（平成18年3月）で研究発表のため、スイスに出張した。坂本知昭主任研究官は、開発段階における医薬品候補化合物の品質確保に関する調査（平成18年3月）のため、シンガポールに出張した。小出達夫主任研究官は共同研究（平成18年3月）のため、英国へ出張した。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬5件について試験した。

2. 一斉取締試験

ノルフロキサシン錠 13品目

3. 医療用医薬品の品質再評価に係る溶出試験規格の妥当性検証

リン酸ジヒドロコデイン・dl-塩酸メチルエフェドリン・マレイン酸クロルフェニラミン錠、リン酸ジヒドロコデイン・dl-塩酸メチルエフェドリン・マレイン酸クロルフェニラミン散、オキシメテバノール錠、塩酸セレギリン錠の溶出試験規格の妥当性を検討し、修正案を提案した。

4. 薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

薬事法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、40機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験を実施した。

5. 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17年5月16日～6月17日）。

6. 錠剤・カプセル状食品の原材料の規格及び試験方法の設定のガイドライン作成

健康食品の原材料化合物について、規格及び試験方法の設定の促進を目的としたガイドラインを作成した。（食品安全部基準審査課）

7. 国際協力

国際厚生事業団（JICWELS）の第21回アジア諸国薬事行政官研修（平成17年11月）および第165回必須医薬品製造管理研修（平成17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。

8. 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）（17年度該当なし）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194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、引き続き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、「科学とリスクマネジメントにもとづく品質保証－製剤開発から市販後変更管理まで－」のテーマで第4回シンポジウムを開催した（平成17年7月20日）。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

希少疾病（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及びニタゾキサニド錠剤の品質に関する研究を行った。また、未承認医薬品の品質確保のあり方について、輸入対象となる製剤を例として確保すべき品質の基準を検討した（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

近赤外分光法やその顕微技術、ラマン分光法等の新しい分析技術について、製剤設計開発過程、製造工程内での in-line 制御、そして逸脱、不具合の管理、原因追及などへの応用について引き続き検討を行い、実用化へ

近づけた。

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。そこで、国際調和された溶出試験法の判定基準について適用の際の問題点を示すと共に、ピーカーの形状が溶出試験の重要な変動要因になることを明らかにした。（厚生労働科学研究／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）

局所皮膚適用製剤の溶出試験法につき、諸外国の薬局方で取り上げられている試験方法を検討するとともに、製剤と試験液を隔てる合成膜の使用方法を改良し、種々の製剤に適用可能な試験方法を提案した。

局方医薬品分析への応用が期待される近赤外分光法について、品質管理の観点から具体的な適用手法について検討した。定性的には、ベースラインやピークシフトの問題からスペクトルの解釈に注意を要することを指摘した。また定量的には、多変量解析をはじめとする前処理によって結果の解釈が異なることが指摘され、定量の際に用いる検量線の精度など継続的に検討する必要性を示した。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

医薬品製剤の溶出挙動に及ぼす製剤因子の解明では、ノルフロキサシン錠をPTPシート状態で長期保存した場合に観察された溶出率の低下は、吸湿によるノルフロキサシンそのものの水和状態の変化に起因し、品質の確保には、吸湿を防ぐ包装が望まれることを示唆した。

高分子医薬品の製剤設計と品質管理を目的として、近赤外分光法を用いたタンパク質高次構造の非破壊評価について検討した。溶液の透過測定により得られる倍音および結合音領域の吸収が二次構造に対応することを明らかにし、凍結乾燥固体の拡散反射測定が乾燥ストレスによる高次構造変化の評価と添加剤選択の最適化に有用なことを示した。（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

医薬品の溶出性とバイオアベイラビリティの改善を目的とした非晶質固体製剤の評価に近赤外分光法（NIR）を用いた分子間相互作用の測定が有用であり、水素結合の変化が製剤設計の指標となることを明らかにした。

製剤の特性解析に関しては、非晶質固体の近赤外分光分析（NIR）により得られる分子間水素結合の強度がガ

ラス転移など物性変化と相関することを明らかにし、医薬品の生物薬剤学的特性の改善に向けた製剤設計指標としての活用について考察した。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

薬物の体内動態・薬力学と遺伝子多型との関係に関する研究では、パクリタキセル投薬患者の薬物動態等とCYP3A4の遺伝子変異および血清学的データ等との関係を検討し、CYP3A4の遺伝子変異が*in vivo*でCYP3A4酵素活性を低下させることを示した。また、血漿蛋白のアルブミンおよび α 1酸性糖蛋白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を示した。(医薬品機構基礎研究推進事業研究費)

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

インスリン凍結乾燥製剤の安定性は、インスリン分子の β 緩和に相当する運動を抑制して β 緩和が分解速度の律速段階となるような添加剤を加えることによって著しく改善されることを明らかにした。また、sucrose, isomaltose, isomaltotrioseなどの添加剤を用いて凍結乾燥再水和調製法によって調製したDNA封入りポソームは、高い遺伝子導入活性を有することを明らかにした。(厚生労働科学研究/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)

非晶質フェノバルビタールおよびニフェジピンの保存による結晶化はHPMCと固体分散体化することによって抑制されるが、PVPの安定化効果はHPMCより大きいことを明らかにした。PVPはHPMCより薬物のlocalな運動性を抑制する作用が大きいことを示唆し、安定性の高い非晶質製剤の処方設計に有益な知見を得た。(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

ゲルの基剤としてメタクリル酸を修飾したポリビニルアルコールを用いることによって、デキストランを用いた場合と同様に、 β -ガラクトシダーゼを安定化することができた。ゲルに内包することによってタンパク質を普遍的に安定化できる可能性を示唆した。(原子力試験研究費)

構造の類似したジヒドロピリジン系薬物の結晶化は水分によって促進されるが、その促進効果はマトリックスの運動性の上昇によって説明できることを明らかにした。しかし、HPMC、PVP等の添加剤が共存する場合には、水は薬物-高分子間相互作用にも影響を及ぼし、高分子による安定化効果を弱め、結晶化を促進することを示唆した。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

医薬品の品質管理監督システムに関する研究では、医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針、技術移転指針、医薬品・医薬部外品GMP品質試験室管理指針を作成した。品質管理監督システムに必要な要素として、①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマ

ネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられた。また、医薬品のGMP査察に関してサブシステムを再分類し、査察対象を提案すると共に、調査用チェックリストを作成し、その活用を提案した。(厚生労働科学研究/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)

Process Analytical Technology (PAT) に代表される新しい技術及び保証体系に対する製造法の承認書記述及びGMP管理に関する考察を行った。新技術・保証体系の導入にあたり、デザインスペースの構築・確保という開発行為の充実及び技術移転などの管理監督システムの構築が企業側には必須であり、一方、行政側においても、デザインスペース及びそれに基づく製造管理手法の審査段階での評価並びに製造管理体制のGMP調査段階での評価が課題となると結論した。(厚生労働科学研究/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)

ニコチン経皮吸収製剤を例として、Franz型拡散セルを用いた*in vitro*放出性評価について、評価結果の信頼性を低下させる因子について要因分析手法を用いて検討した。その結果を用い、経皮吸収製剤の製造工程及び品質管理に適用できる簡便で鋭敏な製剤評価手法を開発した。(厚生労働科学研究/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)

生 物 薬 品 部

部 長 山 口 照 英
(前部長 川 西 徹)

概 要

生物薬品の品質関係の話題として、同等性・同質性の評価がクローズアップされている。バイオ医薬品は最新の技術を用いて開発・製造されるため、開発中においても、また認可された後にも、技術の進展に応じて、品質の改善あるいはコスト削減を目的とした製造工程の変更が望まれる場合が少なくない。最近開発された製品をみても、開発中に製法変更が行われていない製品はむしろ少ない。このような背景の中、一昨年バイオ医薬品の同等性・同質性評価ICHガイドラインが国際調和に達し、昨年4月国内通知され、これら製品の評価の基準として活用されている。このガイドラインでは同等性・同質性評価は、まず品質特性の比較を行い、その結果のみでは同等・同質と判断できない場合はさらに非臨床評価、臨

床評価と評価を進めるという考えが基本である。しかし特に欧米で既承認の製品の中には、品質特性の比較で多少の違いを認めても、臨床試験を積極的に活用して同等・同質性を主張する例が増えている。さらに後発バイオ医薬品が欧州で認可されつつあり、我が国でも近い将来、承認申請されることが予想されるが、これら後発バイオ医薬品の場合は、同等性・同質性を示すために、臨床試験データが必要なケースが増えることが予想される。

このような課題に対応するため、当部においては従来行ってきた生物薬品の特性解析技術や品質・安全性担保のために基盤研究をさらに進め、時代に即応した技術開発を行うことが求められている。さらに、品質特性と臨床での有効性・安全性評価試験とを繋ぐ評価手法の構築も重要な課題になりつつあると思われる。

また、一方で医療費抑制やより安全なバイオ製品の開発を目的として、トランスジェニック植物の利用が急速に進展しつつある。このような新たな製品開発の動向に対応するために体制作りも急務である。

人事面では平成18年4月1日付けで川西徹前部長が薬品部長へ配置換えになり、同日付で山口照英遺伝子細胞医薬部長が後任部長に就任した。また、平成17年11月1日付けで橋井則貴博士が研究員として採用された。平成17年11月1日付けで松石紫氏がCREST技術員として採用された。平成18年3月31日付けでHS財団流動研究員の野間誠司氏が退職した。

海外出張は以下のとおりであった。川西部長および新見室長は生物薬品の品質関連の課題に関する専門家研究グループ会議に出席した（米国シカゴ：平成17年11月7日～11日）。川西部長は欧州バイオシミラー製品のガイドラインワークショップに出席した（フランスパリ：平成17年12月7日～9日）。新見室長はFollow-on Biologics（Follow-on たん白質製剤の類似性の評価における科学的な問題点）ワークショップに出席した（米国ニューヨーク：平成17年12月11日～12月16日）。

業務成績

1. 特別審査

新薬3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22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に関

する研究として、①ペプチドのMS/MSスペクトルの再現性および測定条件によるスペクトルの変動について検討し、MS/MSをペプチド性医薬品の確認試験法に応用する際の規格について考察した。②糖ペプチドのLC/MSとエキソグリコシダーゼ消化を組み合わせ、糖タンパク質の糖鎖結合部位毎の糖鎖構造解析を行った。（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の一環として、①LC/MSⁿを用いた糖鎖プロファイリングは、細胞組織発現糖タンパク質糖鎖の網羅的解析及び抗原特異的解析法として利用可能であることを確認した。本分析法は、細胞組織利用医薬品の特性解析、品質評価、同等性評価に応用できることが示唆された。②血管内皮細胞の無血清培養系における組換え細胞接着タンパク質の有用性を明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）

3) 医薬品の品質規格に係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、①タンパク質性医薬品の同等性評価に関する問題について調査、検討した。②絨毛性性腺刺激ホルモンを用いて、LC/MSⁿ及びデータベース検索を利用した糖タンパク質性医薬品の構造特性解析法を開発した。③血管新生に関する研究の現状と血管新生療法の現状と展望について調査、検討した。④改変型タンパク質医薬品開発の国際的動向を調査し、品質・安全性確保に関する課題を検討した。（厚生労働科学研究費補助金）

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として、生物薬品の承認申請にあたっての申請書への記載例試案を作成した。（厚生労働科学研究費補助金）

5) 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として、国際的な整合性をとりつつ局方改正を行う上での課題について整理した。生物医薬品関連では、タンパク質性医薬品の分子量試験をまとめるとともに、試験法の問題点を報告した。（厚生労働科学研究費補助金）

6) バイオ後発品の品質・有効性・安全性評価法に関する研究を実施し、①バイオ後発品の評価において考慮すべきポイントをまとめた。②MSを用いたペプチドマッピングは、タンパク質性医薬品の翻訳後修飾の解析に有用であり、バイオ後発品の同等性/同質性評価に応用可能であることを実証した。③米国Follow-on Biologicsワークショップ（Follow-on たん白質製剤の類似性の評価における科学的な問題点）の会議内容をまとめたが、その結論は、Follow-on Biologicsと先発製品の構造、機能、純度における類似性の解明には、できるだけ多くの種類の直接的な分析手法を用いた解析の実施が必要であるというものであった。（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) 肝臓毒である四塩化炭素を投与した肝臓より調製した非実質細胞において、アネキシンA3の発現は変化しないことを明らかにした。(厚生労働省特別研究費)
- 2) 血中の微量タンパク質を磁性粒子を利用して分離し、MALDI-TOFMSにより簡便迅速に検出、解析する方法を検討した。
- 3) TNF α 等の生理活性タンパク質を量子ドットにタグリングさせる方法の検討を開始した。(科学技術振興調整費)
3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究
 - 1) ラット脳に発現するIgLONの部位特異的糖鎖構造を明らかにした。(科学研究費補助金)
 - 2) 疾患関連グライコームの解析に関する研究の一環として、①アルブミンを減少させたヒト血清を用いて、血清中の一部の主要な糖タンパク質(IgG, トランスフェリン, ハプトグロビン)の糖鎖結合部位毎の糖鎖の分子量(および単糖組成)を推測することが出来た。②定量的糖鎖プロファイリング法を用いて、自己免疫疾患モデルマウスのグライコーム解析を行った。
 - 3) 遺伝子破壊による糖鎖機能の戦略的解明の一環として、アセチルCoAトランスポート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)
 - 4) 糖鎖生物学と神経科学の融合による神経糖鎖生物学領域の創成に関する研究の一環として、LC/MSを用いて、脳・神経特異的グライコーム解析を行った。(科学研究費補助金)
 - 5) O-GlcNAcプロテオームの網羅的解析を行うための試料調整法について検討を行った。(科学研究費補助金)
 - 6) ラット肝細胞の初代培養において、デキサメタゾンの添加、高細胞密度培養、EHS-Matri gel上での培養のような増殖が抑制される条件ではアネキシンA3の発現が抑制されることを明らかにした。
 - 7) 2% FCS存在下においてトロンボモジュリンは0.1 pg/mlでHUVECの増殖を約1.4倍促進し、その作用はトロンビンの阻害剤であるヒルジンによりコントロールレベルまで抑制され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)
 - 8) HuH 7細胞のshRNAの発現系においてアネキシンA3の発現が顕著に低下し、部分的ではあるが細胞増殖が抑制されることを明らかにした。(厚生労働省がん助成金)
 - 9) 小胞体ストレスによる細胞組織障害を解析すると共に、小胞体ストレス関連のカパーゼの活性化を解析するための新規プローブ開発に着手した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)
 - 10) 血管内皮細胞および白血病細胞における新規プレニル化阻害剤FTIの作用プロファイルを解析した。(科学研究費補助金)

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品に関する基礎的研究

- 1) トランスジェニック植物を利用して製造されるタンパク質性医薬品の製造方法に関して調査した。
- 2) アミノ基を介した抗体コンジュゲートの作製法について基礎的な検討を行った。また、組換えEGF受容体細胞外ドメインを抗原とした抗体遺伝子群を調製した。(国立機関原子力試験研究費)
5. MFタンパク質科学による創薬研究
 - 1) *in vitro*スクリーニングにより見いだしたFXR活性化化合物をマウスに投与し、*in vivo*でもFXRの活性化作用を示す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17年度も、引き続き国の違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さらに増加した。予算的には、無承認無許可医薬品監視指導関連の予算が平成17年度より本省で認められ、違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の麻薬指定調査の実施調査予算として支出委任されるとともに、国立医薬品食品衛生研究所の予算項目でも、新たに健康安全確保研究費が認められた。さらに、平成17年度の厚生労働科学研究費補助金特別研究事業として「麻薬の代替品として乱用が懸念される脱法ドラッグに関する研究」が、花尻室長を主任研究者として行われた。また、行政的には、脱法ドラッグ対策のあり方に関する検討会が開かれ、平成17年11月29日提言案が提出され、提言案に沿い、平成18年度国会で、違法ドラッグの規制強化が薬事法改正案に盛り込まれた。生薬部で行った業務は下に記すが、それ以外にも分析用標品の配布(41件)や、分析、構造決定関係の相談業務等、麻薬指定のための各種準備等、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。なお、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。

平成18年3月31日に第15改正日本薬局方が告示されたが、局方関連の研究業務に、生薬部は様々な形で関与している。生薬関連では14局と比較して新たに32生薬が各条に追加されたが、別に6漢方処方エキスが新規収載されたことは特筆すべきことである。

また、平成15年度からスタートした厚生労働科学研究「一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価手法及び安全性確保等に関する研究」が終了し、698ページからなる「新一般用漢方処方の手引き案」（新210処方案）が完成した。また、同様に平成15年度～17年度の厚生労働科学研究「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性等の評価に関する研究」で行われた「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査も終了し同報告（418ページ）も完成した。なお、これらの両研究は、どちらも引き続き平成18年度からの新規厚生労働科学研究で引き継がれることが決まっている。

当部では食品関係についても、違法ドラッグ、食薬区分だけでなく、基原植物の同定や分析法の確立等、天然物衛生化学の立場より研究参加を行っている。これらの研究のうち丸山研究員が行った「DNA解析を基礎とした違法キノコ及び食用色素の基原の鑑定に関する研究」は行政判断に直結する優れた研究成果として、2006年度の食品化学学会の奨励賞が内定している。

国際調和関係では、2005～2006年に日本がWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) においてCoordinating Member Partyとなったため、生薬部が事務局となり平成17年5月29日～30日に三田会議所でStanding Committee Meetingを開催した。また、国際協力として引き続きWHO、FHH、JICWELS等の活動等に積極的に関与している。

平成17年度の人事面の異動は以下の通りである。平成18年1月1日付けで生薬部第2室の室長として、東京理科大学薬学部助教の袴塚高志博士が採用された。また、平成18年3月31日に任期付きの研究員であった糸数七重博士が、任期満了に伴い退職し、武蔵野大学薬学部助手として転出した。なお、糸数博士は、引き続き当部の協力研究員となった。また、平成16年9月15日より、協力研究者として在部したZhengzhou大学化学部の副教授であるDa-Peng Zou博士が、1年間の研究を終了し平成17年9月9日に帰国した。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17年8月29日～9月2日、KFDAにおいて「日本の違法ドラッグの流通実態」に関する講演を行うとともに、NISI Symposium & TIAFT 2005 meetingに参加するため韓国ソウル市に出張（花尻）、平成17年9月10日～17日に119th AOAC Annual Meeting & Expositionに参加するため米国オーランド市に出張（花尻）、平成17年10月2日～9日、イタリア、サレルノ市で行われた第4回“Selected medicinal plants”に関するWHO専門家会議に出席（合田）。同年11月7日～11日、中国、香港で行われた香港生薬規格に関する第3回国際助言委員会への出席（合田）。同年11月27日～12月2日、カナダ、オタワで行われた天然薬物の規制に関する国際協力のためのWHO専門家会議に出席（川原）。平成18年3月2日～4日、中国ペキンで行われたアジア研究教育拠点事業「生薬の標準化」に関するプロジェクトの打ち合わせ会議でペキン大学に出張（合田）。

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（91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139製品、瘦身用製品67製品76試料（1製品に複数の試料があるものを含む）、違法ドラッグ70製品である。これらのうち、強壯用製品25製品から分析対象化合物が、違法ドラッグ27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。また、麻薬成分が検出された違法ドラッグ製品2製品及びヨヒンビン含有が疑われた2製品については、別途分析を行い、結果を報告した。
3. 厚生労働省が横浜市で行った薬事法第69条第3項に基づく違法ドラッグ製品の立ち入り検査の収去物等、厚生労働省より分析依頼のあった製品（亜硝酸エステル含有違法ドラッグ製品7製品、その他64製品、計71製品）について、含有薬物の同定を行った。その結果、71製品中70製品から違法ドラッグ成分が検出された。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。
4. あへん（国産あへん16件、輸入あへん80件、計96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。

5. 新規鑑識用麻薬標準品として、2C-T-7塩酸塩10gを製造し、各種定性データと共に医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、鑑識用標準品として81化合物を管理し、必要に応じて全国の鑑識機関に交付した。

6. 違法ドラッグの麻薬指定調査のための標準試料の確保として、TMA-2他4製品の製造を行うとともに、MBDB塩酸塩、3CPP塩酸塩、ケタミン塩酸塩の確保を行い、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

7. MBDB、メチロン及びHMDMA等メチレンジオキシアンフェタミン系違法ドラッグについて、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記したマニュアルを作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

8. ED治療薬類似化合物（ホンデナフィル類）の定性及び定量分析法を作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

9. 監視指導麻薬課から依頼を受けた痩身を標榜する健康食品「天天素清脂こう囊」の分析を行い、フェノールフタレン、マジンドール、シブトラミンを同定した。また同様に依頼を受けた強壯を標榜する「ターミネーター」の分析を行いアミノタダラフィルを同定した。

10. 監視指導・麻薬対策課より依頼のあった健康食品「若の華」についてDNA並びに成分分析を行い、原料植物が*Pueraria candollei* var. *mirifica* (Basionym: *P. mirifica*, Leguminosae)であることを明らかにするとともに、含有成分9化合物（本植物に特有の活性成分4化合物を含む）を同定した。

11. プソイドバルデナフィル及びアミノタダラフィルについて定性、定量分析法を作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

12. 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。

13. 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。

14. 錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性確保手法の検討のため、プロファイル分析、形態分析（鏡検）、DNA解析について、プエラリア、コンドロイチン硫酸、ウコン、雪茶等それぞれ具体的な対象例を挙げて、一定の品質が保証されるための試験法を例示した。

15. 厚生労働省国際課国際協力室が行う、アセアン伝統薬製造品質管理研修に協力した。

16. 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、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）。

17. 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. 猪苓湯を用いて、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)を行うとともに、加味逍遥散、葛根湯及び猪苓湯のAURの結果の比較を行った。

2. 日本、中国、韓国、ベトナム4カ国の最新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。また、昨年6月に東京で開催された第3回FHH Standing-Committeeに事務局として開催するとともに参加した。

3. 一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究では、疾病構造の変化に対応した新規処方の収載、基本処方と類方を組み合わせた処方記載、「証」の概念に対応した「しぼり」の導入、現代に即した効能・効果の見直し、日本薬局方に対応した構成生薬の表記等の特徴を持つ、「新一般用漢方処方の手引き案」（新210処方案）を完成させた。（以上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. 漢方処方の局方収載に際しトウヒ、キジツ及びキジツ配合処方の指標成分について検討を行った。その結果、キラルカラムを用いたHPLC分析を行うことで、naringinは生薬、漢方処方中での定量が可能であることが示された。さらに、フラバノン配糖体neohesperidinのdiastereomerの分離もnaringinと同時に可能になった。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。

5. 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及びUPLC/MS分析を行い、各原植物の遺伝子型とエレウテロサイドBの有無の間に相関関係があることを明らかにした。（以上創薬等HS総合研究事業）

6. 生薬・延命草の確認試験法作成の基礎的検討を目的とし、原料植物である*Isodon*属植物の成分と基原種を、LC-MS分析及びDNA配列解析により調査した。その結果、中国産の延命草には、局外生規に不適合なものが存在することを確認した。また、既存添加物「ヒキオコシ抽出物」についても同様の検討を行った。（以上創薬等HS総合研究事業及び、厚生労働科学研究費食品の安心・安全確保推進研究事業）

7. 医薬品の監視等の観点から漢方処方味の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。今年度は最も繁用されている漢方処方の一つである葛根湯について検討を行い、その結果、葛根湯独自の味に大きく寄与しているのはマオウであり、さらにカッコンの旨味とカンゾウの渋味が加わって、処方である葛根湯の味を構成していることが示された。

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331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い、「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査報告を完成させた。

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、3種の新規iridoid誘導体及び1種のcucurbitacin誘導体を含む16種の化合物を単離し、それら構造を決定した。

10. 専ら医薬品として区分されるカガミグサの安全性を評価する目的で、日本において入手したカガミグサ (*Ampelopsis japonica* Makino) の成分研究を行い、リグナン配糖体、スチルベン系化合物、カテキン類などの化合物を単離し、それらの構造を決定した。

11. ヨーロッパの市場より入手したアルニカ関連製品について、*Arnica* 属全草試料との比較分析並びに、ヨーロッパ薬局方 (EP) に対応した分析を行った。その結果、フランスの薬局で購入した1製品が、*Arnica* ではなく、EPの純度試験法で混入を制限しているメキシカンアルニカ *Heterotheca inuloides* 由来のものである可能性が非常に高いことを示した。また、LC/MSの結果から、別な1製品は、EPで規定している *Arnica montana* ではなく、*A. chamissonis* Less., ssp. *foliosa* である可能性が示唆された。また、これらの結果は、DNAの配列解析による基原種分析でも支持された。

12. 無承認無許可医薬品の疑いのある健康食品に含まれていたED治療薬類似構造を持つ4化合物につき、ヒトPhosphodiesterase 5阻害活性試験を行った。その結果、これらの化合物が同程度に活性を示すことができることを明らかにした。さらに、これらの化合物の分析法についても合わせて検討を行い、10分以内に対象とした4化合物が良好に分離、検出できる系を確立した。(以上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研究事業)

13. 違法ドラッグ市場に流通する植物系ドラッグのうち、ダツラ、モーニンググローリー、ハワイアンウッドロー

ズについて、基原植物標品のDNA配列情報を整備すると共に、その情報に基づき、上記違法ドラッグの市場品の基原種鑑別を行った。その結果、上記商品の基原種は、概ね、商品名から予想される植物であった。

14. 強力なエストロゲン活性を有する植物ガウクルア (*Pueraria mirifica*) について、活性成分の分析法の開発を行うと共に、本法を実際に市場に流通している製品分析に応用し、ガウクルア含有を標榜する製品中の活性成分の含有量を検討した。ガウクルア標準植物試料の抽出物についてLC-MS分析を行った結果、代表的なイソフラボン類とともに、エストロゲン活性を有する特異成分miroestrol, deoxymiroestrol, kwakhurin及びisomiroestrolが検出された。本法を実際の製品分析に応用した結果、17製品中8製品のみ上記4成分が検出された。また、製品によってこれらの化合物の含量に大きな違いがあることが判った。

15. 健康被害が報告されたガウクルア含有製品について、DNA分析を行い、基原植物 (*Pueraria candollei* var. *mirifica* (Basionym: *P. mirifica*, Leguminosae)) を同定した。また、成分分析を行った結果、*P. mirifica* の含有成分9化合物 (本植物に特有の4化合物を含む) を確認した。

16. 覚せい剤乱用歴推定における頭髮以外の体毛試料の有用性を明らかにすることを目的とし、実際の覚せい剤乱用患者について頭髮及びそれ以外の部位の体毛を採取して、体毛中メタンフェタミン及び代謝物アンフェタミンについてGC-MSを用いて分析し、各薬物濃度と患者の薬物使用歴を比較検討した。その結果、陰毛及びすね毛は頭髮に匹敵する濃度が検出され、覚せい剤の使用歴推定のための有用な分析試料であることが明らかとなった。またあわせて、MDMA、コカイン及び大麻使用が疑われる薬物中毒患者の頭髮試料についても、GC-MSを用いた毛髪中の各薬物の分析を行った。その結果、薬物の使用が疑われる時期に相当する頭髮の部位からMDMA及び代謝物が検出され、毛髪分析の有用性が示された。

17. 有色ラットに新規麻薬指定化合物MBDBを投与し、血漿中、尿中及び毛髪中薬物濃度をGC-MSにより検討した。血中から毛髪への移行性を示す指標として血漿中AUC値に対する毛髪中濃度の比[Hair]/AUCを求めたところ、MBDBはAP、MA及び他のメチレンジオキシフェネチルアミン系麻薬化合物と比較して高い値を示し、毛髪への移行性が極めて高いことが示唆された。このことから、MBDBは、ヒト試料においても過去の薬物使用歴を推定するための毛髪分析に適した薬物であると考えられた。また、本分析法をMBDB及びBDBを添加したヒトコントロール尿試料及び頭髮試料に応用したところ、十分定性分析が可能であることが示され、本分析法

はヒト尿及び毛髪試料にも適用可能であることが示唆された。

18. 水素原子の同位体 (^2H) 比をNMRにて測定するメタンフェタミンの天然同位体分別分析により、調製法の異なるメタンフェタミンを区別出来るかどうかフィージビリティースタディーを行った。

19. 国内の違法ドラッグ市場に流通する植物系ドラッグのうち、麻薬成分であるジメチルトリプタミンを含有すると思われる品目について、DNA分析による基原種鑑別及びGC/MSによる成分分析を行った。

20. 国内で採集された疑マジックマッシュルーム6検体について、DNA配列解析による種の鑑定を行った。その結果、5検体がサイロシン類を有する種であると推定された。

21. 違法ドラッグ成分メチロンについて、本化合物の将来的な法規制化を視野に入れ、分析用標準化合物を大量製造し、定性試験結果を示した。また、覚せい剤や他の代表的なメチレンジオキシフェネチルアミン系麻薬との各種識別法を提示した。

22. 違法ドラッグ成分メチロンのラット尿中代謝物を調査した。尿中からの薬物の抽出は、固相抽出法により、精度良く分析することが可能であった。また、メチロン投与ラット尿のメチロン及びその代謝物の分析をおこなった。

23. メチロンのラットにおける生体試料中薬物分析法及び生体内挙動(血中, 尿中, 毛髪中)を検討した。また、薬物の血中から毛髪への移行性の大きさを表す指標値として、薬物投与ラットの血中濃度時間曲線下面積に対する毛髪中薬物濃度の比 [Hair]/AUC値を求め、覚せい剤やエクスタシー等、他の代表的な構造類似麻薬の値と比較した。

24. 違法ドラッグ製品について、近年新しく開発されたイオン化法Direct Analysis in Real Time (DART) と精密質量分析TOFMS (飛行時間質量分析) を組み合わせた薬物のスクリーニング法を検討し、製品の形態や含有化合物による影響を検討した。また、本分析法の結果をGC-EIMS (ガスクロマトグラフ/電子イオン化/質量分析) による成分分析法の結果と比較した。

25. 違法ドラッグ市場での流通が懸念される代表的な6種類の低級亜硝酸エステルの簡便な確認分析法を確立することを目的とし、ヘッドスペース注入法を用いたGC-MS分析について検討を行った。また、確立した分析法を実際に違法ドラッグ製品の成分分析に適用した。(以上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研究事業, 厚生労働科学研究費特別研究事業, 健康安全確保研究費及び乱用薬物基礎研究費)

26. 既存添加物名簿収載品目リストに収載されている

「ハウセンカ抽出物」について成分検索を行い、新規ナフトキノン誘導体を含む19種の化合物を単離し、それらの構造を明らかにした。(以上厚生労働科学研究費食品の安心・安全確保推進研究事業)

27. 二酸化硫黄汚染が懸念され、かつ食品としても流通する可能性のある生薬15種72検体について食品衛生検査指針に収載される二酸化硫黄および亜硫酸塩類の定量法を適用し、二酸化硫黄の残留濃度を測定した。

28. 第十五改正日本薬局方の生薬等に関する規格について検討した。また、第十五改正日本薬局方第一追補新規収載候補生薬のうち8品目(カッコウ, ドクカツ, ニクズク, ハトムギ, ビャクゴウ, ヤクモソウ, リュウガンニク, ワキョウカツ)の基原植物について、鏡検により内部形態を把握し、鑑定するための規格案を検討した。

29. パキスタン市場に流通するセロリ種子のDNA分析を行った結果、セロリとは別のセリ科植物 *Seseli diffusum* が混入していることを確認した。

30. 宮内庁からの移管生薬について、これまで標本目録と照合出来なかった標本についてその由来等を検討した。

31. 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、再検討を行った。出現する組織が類似する生薬について、各々の組織ごとに比較検討を行い、鑑定のための特徴となりうる要素を検討した。また、全蝸末の鑑定基準となる組写真を作成し、鑑別をするための視点をまとめた。

遺伝子細胞医薬部

事務取扱 大野 泰雄
(前部長 山口 照英)

概要

内閣府総合科学技術会議や経済界も含め、より優れた医療を国民へ提供するとともに国内産業育成のために細胞治療薬(再生医療)や遺伝子治療薬等の先端技術応用医薬品の開発促進を図るべきとの提言が繰り返されている。特に、細胞治療(再生医療)の開発は、薬事法上の治験以外の臨床研究を含めて、ここ数年膨大な数に上ってきている。このような大きな期待もあって、医薬品としての品質・安全性確保を目的として細胞治療薬等の先端技術応用医薬品の治験前に課せられている確認申請に対する不満も高い。しかし、多くのケースでは確認申請に必須のデータ等がそもそも提出されておらず、それが結果的に審査の遅れをもたらしているという現状が、社会的には充分理解されていないように思われる。一方、人的な審査体制が不足していることも事実であり、先端

技術応用医薬品の開発促進のためには、阻害要因の1つのみを解決するだけでは不十分であり、総合的な方策が求められる。細胞治療薬や遺伝子治療薬等の承認が世界的にも進んでいないことから、これは我が国特有の現象ではなく欧米でも同様の現状に直面していると考えられ、このような先端技術応用医薬品を広く普及させるために超えなければならない「壁」ともいえる。

昨年、韓国で開発に成功したと報道されたヒトES細胞のクローン化技術に科学的根拠がないとの結論が出され、国際的に大きな話題となった。また、この研究開発の過程においても倫理的な問題があったことが指摘されている。このような事件が起きた背景として、先端医療技術開発の過剰な競争があるようにも思われる。一方、ヒト幹細胞を用いた臨床研究での有効性や安全性を確保するために設置された厚生科学審議会科学技術部会「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」において今年初めに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」案がまとめられ、現在、本案に対する意見の公募も終了し、公布に向けての最終作業が進められている。本指針は、薬事法上の治験以外の臨床研究として実施される細胞治療や再生医療を適用対象としているが、このような指針が作成された背景としては、細胞治療や再生医療等の先端医療技術には未知・未経験の要素が多く、医療行為であっても医師の裁量だけでなく患者保護の観点から安全性や適切な有効性指標を求めべきという考えが底流にある。遺伝子治療を含めた先端医療にも用いられる製品の品質・安全性・有用性等の確保のための基盤技術開発が当部における重要な課題であり、得られた成果はより合理的な規制を行うために提言していく必要がある。また、先端技術医薬品の開発における倫理性の確保などの社会的な合意形成にも当部は積極的に関与していくことが求められている。

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し、ウイルス安全性の確保や細胞の品質・特性解析法の開発に関する有用な成果が得られつつある。一方、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の遺伝子治療専門家会議に参加し、腫瘍溶解性ウイルスに関するワークショップの開催や遺伝子治療薬の生殖細胞への伝達リスクに関するICH見解案の作成等の取り組みを欧米とともに進めている。また、国内における遺伝子治療の開発状況に関して、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て、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る。また、ゲノムアレイやプロテオーム技術を用いた体外診断用医薬品の実用化をめぐる動きも活発であることから、このような診断技術の評価に関する取り組みも国研として急務である。このため当部では新たな診断技術の品質確保や有効性・有用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、平成18年4月1日付で山口照英部長が生物薬品部長に配置換えになった。平成18年2月1日付で田邊思帆里研究員が採用され、第2室に配属された。スレッシュ・ティルパッティ博士が平成17年10月1日に、また、細野哲司博士が平成17年11月1日にそれぞれ(財)ヒューマンサイエンス財団流動研究員として採用された。(財)ヒューマンサイエンス財団流動研究員であった竹本浩博士が平成17年6月30日付で退職された。

海外出張は以下のとおりであった。山口部長：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）；ICH 遺伝子治療専門家会議出席（米国；平成17年11月6日～11月12日）。鈴木室長：第9回国際環境変異原学会サテライトシンポジウム出席（米国；平成17年8月29日～9月4日）；第2回中国伝統医薬品の近代化に関する国際会議出席（中国；平成17年9月24日～10月1日）。

業務成績

生物由来技術部会、医薬品等安全対策部会、同伝達性海綿状脳症対策調査会、医療機器・体外診断薬部会、血液事業部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の委員会、(独)医薬品医療機器総合機構における日本薬局方原案委員会等の各種委員会・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の品質・安全性等の評価に関する基盤技術開発研究として、①ウイルスの高感度検出のためのポリエチレンイミン（PEI）磁気ビーズによるウイルス濃縮法を検討し、PEI磁気ビーズ単独では濃縮できないポリオウイルスが免疫複合体の形成により濃縮可能であること、また、ヒト感染性ウイルスのA型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルスがPEI磁気ビーズで濃縮可能であることを明らかにした。②CGHやSNPアレイを用いた染色体解析技術に関する検討を行い、これらが染色体のコピー数変化やヘテロ接合性の消失をゲノムワイドに検出するために有用であることを示した。③未分化な幹細胞において特定の細胞への分化を予測するための細胞特性指標の探索を行い、発現量が心筋分化能と有意な相関を示す遺伝子群を同定する

とともに、脂肪細胞分化を制御する細胞膜イオンチャネルを同定した。(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遺伝子治療薬の生殖腺への移行リスクを最小限にするための調査研究を行い、非臨床試験の実施スキームのあり方について現時点での国際的な合意点を明らかにした。②遺伝子治療薬の新薬治験申請に必要な化学・製造・品質管理に関する情報について米国食品医薬品局(FDA)のガイダンス案を基に検討し、新薬治験申請における遺伝子治療薬の品質・安全性確保において考慮すべき点を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

3) アデノウイルスベクター及び増殖性ウイルス放出の高感度検出系の開発を目的とした研究として、アデノウイルスベクター及び増殖性アデノウイルスを効率よく細胞に感染させる方法を検討し、PEI磁気ビーズを利用した強制感染系により感染性を増強可能であることを明らかにした。(文部科学省科学研究費補助金)

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、造血支持能をもつOp9細胞・Swiss-3T3細胞と支持能をもたないNIH-3T3細胞との間で形質膜画分の蛍光標識2次元ディファレンスゲル電気泳動解析を行い、得られた600前後のスポットから、Op9・Swiss-3T3に共通し、NIH-3T3よりも発現の高いたん白質として40個程度のスポットを見出した。(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、ウイルスの不活化・除去技術の開発に関する検討を行い、PEI結合カラムが生物由来製品のウイルス除去工程として適用可能なこと、また、ペンタデカフルオロオクタノ酸によりエンベロープウイルスが効果的に不活化可能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医薬品等製造工程中のろ過工程における異常型プリオンの除去効率に関する文献等を精査した結果、医薬品等の製造で通常用いられるろ過条件下では、孔径の小さなろ過膜(例えば15 nm)によるろ過が異常型プリオン除去に有効であること、等の傾向を具体的に明らかにした。②医薬品等の異常型プリオン安全性を確保するための新たな方策として、最近報告されたウシやヒトの血液中に微量存在する異常型プリオンを検出するための試験方法が有望な候補の1つとなることを明らかにした。(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、多形核白血球の活性化に関与するL-plastinとカルシウム結合たん白質

との結合様式について検討した。(一般試験研究費)

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、初期血管内皮前駆細胞(EPC)の産生するサイトカインの解析を行い、EPCがIL-8及びMCP-1の両ケモカインの極めて高い産生能をもつことを見出した。(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、好中球の分化・増殖に重要な役割を果たすサイトカインであるG-CSFのシグナル伝達カスケードにおいてPI3K-PKC ζ -P70S6Kがその中心として機能していることを見出した。(一般試験研究費)

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、その機能的役割の詳細を明らかにした。(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の心筋細胞分化過程に必須となる細胞外マトリクス関連分子を同定し、インテグリン情報伝達系との関連性を示唆する結果を得た。(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、血管平滑筋における甲状腺ホルモンの生理的標的遺伝子としてmatrix GLA protein(MGP)遺伝子を初めて同定し、甲状腺ホルモンはMGPの発現調節を介して動脈硬化病態の1つで動脈瘤の原因ともなる血管の石灰化を抑制することを明らかにした。((独)医薬基盤研究所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、プロテオーム解析技術を用いて網羅的たん白質発現解析法を確立するとともに、発現に差異が見出されたたん白質の高感度解析法を確立した。((独)医薬基盤研究所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、Q-TOF型タンデム質量分析装置の特性解析を行い、網羅的プロテオミクス解析に向けた条件設定及びTOFマス依存比較による選択的ペプチド同定法に関する検討を行った。(一般試験研究費)

2) 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、SNPs検出用GeneChipを使ったチップデータの評価を行うとともに、染色体コピー数変化検出への応用に関して検討を行い、Bacクローンを使ったアレイCGH法の結果との比較を行った。（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

3) 非侵襲試料を用いた新規高感度安全性予測系の開発を目的とした研究として、安全性の予測に有効な尿中マーカーの検索を行うため、nano-LC-MS/MS測定によりラット尿中のたん白及びペプチドを網羅的に解析するための試験系を構築した。（厚生労働科学研究費補助金）

療 品 部

部 長 土 屋 利 江

概 要

平成17年度は、改正薬事法が施行され、クラスⅡの医療機器は、欧州の制度と同様の第三者機関による認証制度が導入された。この認証には、JIS規格等が必要となり、JIS等の迅速処理事業がスタートしている。リスクの高いクラスⅢ及びⅣの医療機器は、大臣承認により認可される。大臣承認医療機器は、総合機構によって審査され、必要な承認審査ガイドライン等の作成作業も行われている。これらは、いずれも、既存の医療機器を対象とした認証・承認のための規格・ガイドライン作りである。

ところが、我が国の医療機器の多くが、輸入品である。日本発の医療機器開発と審査を加速させるため、平成17年度から次世代医療機器評価指標作成事業がスタートした。本事業では、審査のための評価指標を厚生労働省が担当し、開発のための評価指標を経済産業省が担当することとなった。厚生労働省と経済産業省の合同検討会が17年度に3回開催されている。合同検討会において次世代医療機器5分野と各分野の次世代医療機器が決定された。厚生労働省と経済産業省との共同作業は、省庁の壁を越えた画期的な事業であり、大学、民間企業、関係省庁からの期待は大きい。

我が国では、日本人の体型にあった小型の人工心臓ポンプが複数の企業等で開発され、治験の段階にあること、再生医療においても、細胞シート工学技術などが開発され、治療効果のあるわが国独自の再生医療製品が実現可能となりつつあることなど、省庁の壁を越えて、専門家が力を合わせ、夢のある次世代医療機器の評価指標を作成し、開発・審査の迅速化をはかることという本事業の主旨において、関係者は一致した。先を行く医療機器をリードして、製品化させることに療品部は力を注ぐべき

であると常々考えており、次世代医療機器審査WGの5分野において、その企画・運営の要となる事務局を療品部で担当することを提案され、その任を担うこととした。初年度においては、審査WGの座長、審査委員、事務局担当者ともに、年度末の多忙な中、全力で報告書をまとめ上げた。

開発の早期の段階から、産官学による連携が重要であり、その趣旨で立ち上げたヒューマンサイエンス振興財団の官民共同研究「幹細胞等を用いた医療機器の開発と評価技術の標準化」が2年目を迎えた。研究成果発表会を2006年2月に開催した。これまで困難であった軟骨再生においては、新たな材料設計がキーポイントとなり、大型動物モデルでの成功とその評価技術において飛躍的な進展がみられた。

当部の柱の一つであるレギュラトリーサイエンス総合研究事業・医療機器・医療材料の安全性評価手法開発の研究発表会を2006年3月に開催した。関心の高い企業関係者の参加と活発な質問があった。当部の人員の少なさは、関係紙に紹介されており、企業・大学・独立法人の開発分野の人数に比して、異常と表現してもよい。たとえば、経済産業省・産業技術総合研究所の医療機器と再生医療分野のみに限っても120名の職員が在籍されており、療品部は、医療機器関連4室あわせて、たったの8名である。公務員の削減が一層叫ばれる中であっても、抜本的な増員対策を関係各位に願う。先端の機器の医療への貢献と医療機器産業の盛衰に関わる問題であるといっても過言ではない。

療品部で、17年間熱き情熱をもって研究され、冷静かつ個性ある研究（特にラテックスアレルギーに関する研究など）をされた矢上健主任研究官が他界された。これからますますと期待されていた矢先の出来事である。ご冥福をお祈りする。

人事面では、平成18年3月1日付けで、加藤玲子氏および追田秀行氏が研究員として採用された。両氏の活躍を期待する。

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、新規材料により皮膚角化細胞の分化促進効果のシグナル伝達系を解析し、キーとなるシグナル分子を明らかにしつつある。

平成16年4月1日からナノ流動研究員として採用されている玉井将人博士が、既存のハイドロキシアパタイトを超える二つ目の新規セラミックスの開発に着手した。

平成17年8月1日付けで、東京工業大学からフシバイ博士がゲノム再生医療研究事業「感染リスク排除・同一性の確保・免疫反応・がん化等の抑制及び培地等による有害作用の防止に関する研究」のリサーチレジデントとして採用され、傾斜化技術による生体類似組織構築等を目的とした安全安心材料の開発に関する研究を行ってい

る。また、同研究事業で、平成17年8月1日付けでバヌ・ナスリン氏が、平成18年4月1日付けで、福井千恵氏が研究支援者として採用された。

土屋は、ASTM 2005年11月、2006年5月会議、ISO TC150 韓国Gyeongju会議、土屋、松岡、中岡は、ISO TC 194 オランダユトレヒト会議に出席し、国際標準化のための文書化作業に携わった。

業務成績

1. 家庭用品関係に関わる毒性試験

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17年度の分析法設定、分析法の改定、細胞毒性試験品目は以下の通りであった。

分析法の作成：ジエチルセバケート

分析法の改定：1) 塩化水素又は硫酸、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウム、2) トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物

細胞毒性試験：2-メルカプトピリジン-N-オキシドナトリウム、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジベンジルジチオカルバミン酸亜鉛。

2. 細胞・組織医療機器、国際調和、国内基準 国際調和

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 (Gyeongju, Korea, 2005.10.10-14, 土屋) に出席した。ISO/TC194「医療機器の生物学的価」年次総会 (ユトレヒト, オランダ, 2005.6.27-7.1, 土屋, 松岡, 中岡) およびTC194 SC1会議 (ロンドン, 2006.4.3-7, 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[General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer]の文書化作業が引き続き行われた。

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。材料系、骨系分野から標準化が進んでいる。

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」グラス会議 (2005.11.8-10, 土屋), トロント会議 (2005.5.15-18, 土屋) では、3次元スキャホールド構造解析、分子量測定法、軟骨、皮膚、骨、心臓など重要な緊急性を要する標準化作業が先行している。ASTM F04の新企画、細胞シグナルのTFリーダーを依頼された。

国内基準

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17年は、再生医療品の *in vivo* と *in vitro* では、異なる結果が得られる因子として、スキャホールド合成時に使用される触媒の影響評価を考慮することが重要であること、適用される細胞・組織により、その触媒の影響は異なることなどを明らかにした。原材料記載の段階で、触媒の構造と含量の明示は、必須である。著名な複数の癌細胞においても、軟寒天コロニー形成法でコロニーを形成しないことを再確認した。ヌードマウス移植試験は、腫瘍化リスクのある細胞において検査することは必須である。

3. 医療機器関係国際調和・国内基準改訂等

平成17年10月22日第3回医療機器フォーラムを開催した。

豊島 聡 医薬品医療機器総合機構審査担当理事の開会の辞、長尾 拓 国立医薬品食品衛生研究所長の特別講演「レギュラトリーサイエンスとは」が行われた。「製品実現を効率的に進めるためには (研究から臨床)」を第3回フォーラムのテーマとした。臨床研究から臨床試験までを医療機器審査管理室 山本室長、東野補佐、研究開発振興課 岡田課長補佐、医薬品医療機器総合機構 松浦審査役が講演、日本発小型人工心臓ポンプ開発と実用化の講演は感動を与え、リン脂質ポリマーバイオマテリアルの創製と産業化の講演は、熱意ある研究者の日夜の努力が企業を動かし、海外で多くの製品を上市していた。日本人の体型にあった小型の人工心臓ポンプの開発は、次世代医療機器評価指標作成事業・人工心臓審査WGの発足となり、開発者の努力と技術力はいかされた。本フォーラムの活動は、学会とは異なった実と魅力あるものとした。

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個別WG (EOG, 埋植試験, 動物組織安全性等) を開催した。TC194では、SC1 (Medical Devices utilizing animal tissues and their derivatives) が設置されWG1~3までの三つの文書は、DIS Stageである。(2006年4月ロンドン会議, 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), 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 (土屋), 個別医療機器のJIS化 (土屋, 配島), 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法 (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出席, 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), 医療機器クラス分類・基準等検討小委員会, 医療機器承認基準等審議会(総合機構) 医療機器GLP評価委員会(総合機構), 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17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った(佐藤)。平成18年4月より医療機器GLP評価委員会が開催され, 毎月1回定期的に評価が行われている。平成18年5月29-31日GLP査察を行った(土屋)。

4. 次世代医療機器評価指標作成事業

平成17年度より5年間の予定で事業がスタートした。厚生労働省・経済産業省との合同検討会で, 具体的な次世代医療機器を決定する。再生医療, 体内埋め込み型材料, 体内埋め込み型能動型機器, ナビゲーション医療, リポゾーム等のデリバリーシステムの5分野において, 次世代型にふさわしい医療機器の評価指標を作成する5分野の審査ワーキンググループの企画運営等の事務局を療品部で担当し, 初年度の報告書を完成した(土屋, 佐藤, 配島, 中岡, 澤田, 加藤, 迫田)。

研究業務

I. 次世代医療機器評価指標作成事業

I-1 再生医療WG

温度応答性培養皿を利用して作製した自己骨格筋芽細胞シートを実際に医療機器として審査する場合の問題点を列挙し, 審査ガイドラインの作成のための参考資料として報告書にまとめた(移替予算)。

I-2 体内埋め込み型材料WG

生体親和性インプラントの評価指標を作成するために, その研究に携わっている医学, 工学の専門家の方々に依頼し調査及び討論を行った。まず, 対象を人工股関節に絞り, その審査ガイドライン案の作成に取りかかった(移替予算)。

I-3 体内埋め込み型能動型機器WG

人工心臓に関する問題点の抽出, 関連規格・基準及び海外における承認審査の現状調査, 国内外の心不全患者の動向調査, 総合機構及び関連企業へのヒヤリング等を実施し, 次世代型人工心臓を安全且つ速やかに末期的心不全患者へ応用するための審査ガイドラインの基礎を作成した(移替予算)。

I-4 ナビゲーション医療WG

ナビゲーション医療の問題点を抽出した後, 審査の迅速性・新技術に対する法的責任・技術革新に伴うガイドラインの更新などを念頭に置き, マトリクスを作成して, それをベースに検討を行った(移替予算)。

I-5 リポゾーム等のデリバリーシステムWG

リポゾーム等を用いた様々なデリバリーシステムの評価指標を作成するために, 抗がん剤デリバリー及び人工

酸素運搬体に関する専門家の方々に依頼し調査及び討論を行った。さらに, その結論を提言する報告書を作成した(移替予算)。

II. 医療機器・医療材料の安全性・生体適合性に関する研究

II-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

低線量の紫外線を長時間照射したPVCシートには細胞毒性及び染色体毒性が発現するが, 高線量の紫外線を短時間照射することにより毒性発現を伴わずに表面加工できることを見出した。低線量紫外線を長時間照射した際に認められる毒性はPVC又はDEHPから誘導される化学物質に由来することが明らかになった(経常研究費)。

II-2 医用材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究

感作性物質投与によるマウスリンパ球の表面抗原の変化をFACSで解析した(厚生労働科学研究費)。

II-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

骨芽細胞の骨形成機能を促進する金属元素を添加した各種チタン合金の骨分化機能に及ぼす影響を正常ヒト骨芽細胞を用いて評価した(特別研究費)。

II-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・回収報告及び金属アレルギーを調査すると共に, 埋植用のNi関連合金を製造した(厚生労働科学研究費)。

III. 感染リスク評価に関する研究

III-1 感染因子含有材料のin vivo 動態評価手法の開発

皮下適用材料及び骨充填材料のLPS規格値を定量的に解析し, 腹腔適用材料についても同規格値を設定する必要があることを見出した。また, 抗LPS・抗菌剤の化学合成を行い, in vitro 抗菌活性とLPS中和活性を評価し, ゼラチン誘導体からの徐放システムを確立した(厚生労働科学研究費)。

III-2 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ホルムアル

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、ホ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)。

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

IV-1 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

5ヵ月間継代培養を続けたヒト間葉系幹細胞の染色体標本を用いてc-mycをプローブに解析した結果、増殖が殆ど停止する5ヵ月後の細胞では、培養開始直後に比べて異常頻度が有意に上昇していることが判明した(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

ヒト間葉系幹細胞(hMSC)がin vitroで継代培養を続けることによりその増殖能が低下し老化することを明らかにした。さらに老化に関わる遺伝子の一部を明らかにした(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

合成した機能性多糖からなるゲルと相互作用した細胞の分化挙動を検討した。また、細胞挙動がMTT試薬を用いた細胞数評価に与える影響を検討し、種々のMTT試薬による細胞数測定の有効性を評価した(HS受託研究費)。

4) 神経再生の評価技術開発

ヒト神経系細胞の評価系において、細胞の生存率に及ぼす影響について、2種の方法で比較し、簡単なMTT評価法では、正確でないことが判明した(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

ヒト心細胞への物理的ストレスで増加する老化に関連するサイトカインの産生を修飾多糖が抑制した(HS受託研究費)。

IV-2 感染リスク排除・同一性の確保・免疫反応・がん化等の抑制及び培地等による有害作用の防止に関する研究

1) ヒト間葉系幹細胞の癌化に対する危険性について

幹細胞の癌化の危険性について、in vitroの系で簡便に調べる方法を探るために、幹細胞と腫瘍細胞における遺伝子発現について比較検討し、指標となる遺伝子の候補をいくつか見いだした(厚生労働科学研究費)。

2) 組織工学用スキャホールドのエンドトキシン試験法

の確立と感染リスクの排除

ヒト単球様ライン化細胞Mono Mac-6株から誘導したLPS高感受性の垂株であるMM6-CA8を使用し、各種菌体成分及び固形材料に対する同細胞の応答性を評価した。また、ハイドロキシアパタイトに対するLPS吸着能を評価した(厚生労働科学研究費)。

3) 同種細胞再生医療における免疫反応制御と安全性確保のための監視システムに関する研究

移植待機中と移植後の抗HLA抗体を測定し、移植後の拒絶反応を含めた臨床的パラメーターとの関係を検討した(厚生労働科学研究費)。

4) 幹細胞の同一性検査に関する研究

骨髄由来間葉系幹細胞のマーカー候補遺伝子を同定した(厚生労働科学研究費)。

5) 血液幹細胞の培養工程・凍結保存等の高い安全性確保に関する研究

さい帯血の中の間葉系細胞の回収率はさい帯血の容量、分娩からフィコール分離までの時間が影響することが明らかになった(厚生労働科学研究費)。

6) 染色体異常、DNA損傷単一細胞除去による安全性確保技術に関する研究

個々の細胞のDNA構造正常性評価法を開発し、DNA保護を考慮した培養技術の最適化を目指し、single cell pulse field electrophoresis(SCPFGE)法を開発した(厚生労働科学研究費)。

7) 有害性作用を防止し有効性の高い再生医療用傾斜機能材料の開発に関する研究

特殊なシート上で、生分解性合成高分子と天然材料からなる傾斜化材料を作成できた。骨髄由来間葉系幹細胞のマーカー候補遺伝子を同定した(厚生労働科学研究費)。

IV-3 先端技術を活用した医療機器の評価に関する研究

1) 細胞組織利用医療機器のガイダンス案作成に関する研究

ASTMの軟骨の力学試験方法について調査した。ASTMでは、侵襲的で測定に時間のかかる方法を採用しているため、バイオ軟骨、再生軟骨を評価する方法として適切ではなかった(厚生労働科学研究費)。

2) 細胞組織医療機器の承認申請マニュアルに関する研究

in vitroとin vivoの結果の相違の溝を埋める因子を明確にし、それらを承認申請マニュアルとして記載すべき点について、細胞レベルと材料レベルで明らかにした(厚生労働科学研究費)。

V. 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

V-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

2種類の細胞接着ペプチドを導入した多糖材料が細胞

機能に与える影響を検討すると同時に、各々のペプチド末端に蛍光色素を導入してナノイメージング手法による細胞-ペプチド間相互作用を検討した（厚生労働科学研究費）。

V-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り引き起こされるヒト皮膚角化細胞の分化促進に関わる遺伝子シグナルの一部を明らかにした（厚生労働科学研究費）。

V-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

石灰化を促進する無機イオンをハイドロキシアパタイトセラミックス構造中へ導入し、石灰化を促進する新規セラミックスの開発に成功した（厚生労働科学研究費）。

VI. インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

VI-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

眼内レンズ摘出事例のデータベースの維持を眼内レンズ屈折手術学会に依頼して行った（経常研究費）。

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）。

VI-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）。

VI-3 医療用具の不具合報告データベースに関する研究

2005年までの米国の膨大な不具合報告のデータベースを構築すると共に、不具合の機器別傾向を明らかにした。同時に国内データについても集計を試みた（経常研究費）。

VII テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

VII-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

人工心臓弁置換した際の血栓形成の原因となる遺伝子を探るため、昨年度に引き続き新たに4遺伝子（計6SNP）を選択し、健康人のDNAを用いてタイピングを行った（厚生労働科学研究費）。

VII-2 パンヌス発生遺伝子解析に関する研究

異物反応応答性サイトカイン遺伝子を選択し、健康人のDNAを用いてタイピングを行った（厚生労働科学研究費）。

VIII. 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

VIII-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記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）。

VIII-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）。

VIII-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、非放射性リンパ節増殖法（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（厚生労働科学研究費）。

VIII-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。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(厚生労働科学研究費)。

IX. 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、引き続いて検討を進めた。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)。

X. 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

概 要

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。9衛生研究所の協力を得て、50家屋の室内外空気中の窒素酸化物及びオゾン濃度について実態調査を実施した。また、家庭用品50品目について小形チャンバー法による放散試験を実施した。

医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、ユビデカレノン(コエンザイムQ10)含有化粧品を選定し、ユビデカレノン含有量の最大配合量が守られているか確認した。

水道に係わる分野では、水道水水質管理目標設定項目の農薬類としてあげられている101農薬の試験法について検討を行い、確度と精度がより高い方法を作成した。フェンチオンおよびその酸化生成物の分析方法とコリン

エステラーゼ活性阻害作用に対する影響を検討した。都市域を流下する河川や水再生センターの流入水、放流水を対象に、11種の医薬品の固相抽出・LC-MS/MS法による分析方法を確立し、存在実態や挙動を調査し、水道原水に影響を及ぼす発生源について考察した。また、浄水工程を想定した塩素処理による医薬品の挙動を評価した。多環芳香族炭化水素類6種の塩素置換体の分析方法を確立し、多環芳香族炭化水素類6種の塩素処理における生成挙動を明らかにした。

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管井戸の掘削地域として、チャバイナワブガンジ地区チュナカリ村を選定し、ヒ素被害の21家族90名のヒ素被害状況並びに尿及び毛髪を採取し、尿中のヒ素代謝物、8-OHdG量並びにポルフィリンの測定と毛髪中のヒ素量の測定を行った。

人事面では、平成18年4月1日付で香川聡子主任研究官が採用された。平成18年7月1日付けで食品部の長岡恵主任研究官が食品部との併任の形で当部に着任した。千葉大学工学部内山茂久博士及び武蔵野大学薬学部大河原晋博士を昨年度に引き続き協力研究員として受け入れ、室内空气中化学物質の暴露評価並びに毒性発現機構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招へいたTarit Roychowdhury博士は平成17年10月、2年間の研修を終了し、帰国した。

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。(環境省水・大気環境局大気環境課)

家庭用品50品目について小形チャンバー法による放散試験を実施し、70種類の揮発性有機化合物並びにアルデヒド類20化合物の放散量を測定した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、ユビデカレノン(コエンザイムQ10)含有化粧品を選定し、ユビデカレノン含有量の最大配合量が守られているか確認した。(医薬品審査等業務庁費、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

2) 化粧品に配合が禁止されている二硫化セレン及びモノフルオロリン酸ナトリウムの試験法を作成し、報告した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課)

3. 水質関係

1) 水道水質基準項目中のクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、

トリクロロ酢酸の3項目と、クロロジプロモ酢酸、ジクロロプロモ酢酸、プロモ酢酸の合計6物質について、LC/MSによる一斉分析試験方法を検討した。油類の分析方法に関して、国内外で使用されている試験方法の情報を収集し、整理した。(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199機関, 水道事業体115機関および公的研究機関35機関に対して, アルミニウム, 銅, 1,4-ジオキサン, 全有機炭素量(TOC)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) 水道水および水道原水に係るダイオキシン類の試験方法を見直し, 改正に向けた改訂案の原稿を作成した。(食品等試験検査費, 健康局水道課)

4) 全国の環境分析機関を対象として実施した, 環境測定分析用統一試料による外部精度管理調査結果について, 分析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) ダイナミックヘッドスペース-GC/MSによる家庭用品中揮発性有機化合物の網羅的分析法を確立し, 20品目の家庭用品から放散する化学物質について調査を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) リモネンの酸化生成物である4-アセチル-1-メチルシクロヘキセンを合成し, 加熱脱着-GC/MS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分析化学的研究

(1) Real-time PCRによるN-メチル-D-アスパラギン酸レセプタープライム変異体mRNAの分別定量法を開発した。

(2) ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝に関与する加水分解酵素遺伝子をクローニングし, 昆虫細胞による発現系を構築した。(科学研究費補助金)

3) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

(1) パッシブサンプラーによる室内外空气中オゾン及び窒素酸化物の全国調査を実施した。

(2) 12家庭において居間, 寝室, 台所及び浴室空气中のトリハロメタン濃度を測定し, 暴露評価を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

(3) 公衆浴場5施設で浴室内空气中のトリハロメタン濃度を測定し, レジオネラ対策としての塩素消毒によるクロロホルム生成の実態を明らかにした。(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) タール色素赤色226号及び赤色228号の定性・定量法としてTLCとHPLCの分析条件を確立するとともに, 市販チュークへの応用を検討した。

(2) 化粧品基準の改正により配合制限量が決められたユビデカレノンについて, 種々化粧品中の分析法を開発した。

(3) 化粧品に配合が禁止されている二硫化セレン及びモノフルオロリン酸ナトリウムの試験法を確立し, 市販シャンプー及び歯磨き中への応用を検討した。

(4) 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。

2) 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, ヒト皮膚線維芽細胞から成る三次元培養ヒト皮膚モデルに, 硫酸ニッケル, 塩化コバルト, シンナムアルデヒドなど6種類の皮膚感作性物質及びSDS, DMSO, Tween20, Tween80の4種類の非感作性物質を暴露してサイトカイン放出量や免疫機能発現への影響を検討した。更に*in vivo*評価法であるLLNA (local lymph node assay) との相関性について基礎的検討を行った。

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の農薬類としてあげられている101農薬の試験法について検討を行い, 確度と精度がより高い方法を作成した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) フェンチオン, フェンチオンスルホン, フェンチオンスルホキシドおよびそれらのオキソン体について, GC/MSおよびLC/MSによる検査方法案を作成した。また, コリンエステラーゼ活性の阻害能を指標として, これらの物質の生体影響を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

(3) 多環芳香族炭化水素類6種の塩素置換体のGC/MSおよびLC/MSによる分析方法を確立し, 多環芳香族炭化水素類6種の塩素処理における生成挙動を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

2) マウス幹細胞分化系を用いた環境汚染物質の発現影響評価系の構築

マウス幹細胞から神経系原始細胞, 心筋原始細胞などに分化移行させるための培養条件を確立し, 細胞分化移行の指標となる遺伝子の同定を行った。心筋原始細胞に分化したことの指標となる遺伝子としてGATA4遺伝子を同定した。GATA4遺伝子転写制御遺伝子を単離し, 評価系構築のために使用するプラスミドを構築した。(環境省地球環境保全等試験研究費)

3) 医薬品の環境影響評価法に関する研究

医薬品の環境影響評価の対象となる医薬品の種別に関する案を作成し、生物蓄積性・濃縮性について環境影響評価のための指針に関する調査を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

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細胞の白血球分化過程において、指標となるCD18の転写発現に及ぼす環境汚染物質について評価した。(科学研究費補助金)

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

都市域を流下する河川や水再生センターの流入水、放流水を対象に、11種の医薬品の固相抽出・LC-MS/MS法による分析方法を確立し、存在実態や挙動を調査した。それらの結果から、河川水中に存在する医薬品類の放出源を考察した。また、浄水工程を想定した塩素処理による医薬品の挙動を評価した。(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管井戸の掘削地域として、チャバイナワブガンジ地区チュナカリ村を選定し、ヒ素被害の21家族90名のヒ素被害状況並びに尿及び毛髪を採取し、尿中のヒ素代謝物、8-OHdG量並びにポルフィリンの測定と毛髪中のヒ素量の測定を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

5. 家庭用品、医療機器関係

1) 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

抗菌剤含有繊維製品からの人工汗、人工唾液、エタノール溶液、タンパク含有溶液など各種溶媒による溶出試験を行い、溶出溶媒の妥当性について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

2) 医療材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究

感作性物質及び刺激性物質によるリンパ節細胞の活性化能についてマウスの系統差、並びにB細胞数及びCD4/CD8細胞数の変化について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

食 品 部

部 長 米 谷 民 雄

概 要

近年、食品の安全性に国民の関心が非常に高まっている。そのような状況のもとで、当部は全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関と協力体制を組み、わが国の総力を結集した試験研究体制の中心となり業務を遂行している。食品の安全・安心を確保するための規格・基準・表示等に関連して、標準分析法の設定や検知法の開発を国の中心となり遂行している。大阪支所食品試験部の廃止や農薬等のポジティブリスト制度の導入により、業務はますます肥大化している。加えて、スギヒラタケ、アガリクス、Bt10のような大きな事例を含め、突発事例への対処は後を絶たない。さらに、当部を経由して外部に委託される研究の数も大変多く、事務量も膨大となっている。当然ながら、各研究員個人が抱えている業務の数・量も半端なものではない。

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等の検出法の開発・評価、分析値の信頼性保証に関する研究などである。

人事面では、第一室の天倉吉章主任研究官が平成18年3月31日付けで退職し、松山大学薬学部助教授として赴任した。また、第四室の吉岡靖雄研究官が同日付けで退職し、大阪大学臨床医工学融合研究教育センターに特任講師として赴任した。同氏の後任として千葉大学大学院薬学研究院助手の酒井信夫博士が平成18年5月1日付けで第四室研究員として採用された。近藤一成主任研究官は、スギヒラタケの成分分析や健康食品を担当するため、平成17年4月1日付けで第二室から第三室に配置換えになった。長岡恵主任研究官は、食品中の有害金属に加えて環境中の有害金属も担当するため、平成17年7月1日付けで環境衛生化学部に配置換えとなり、引き続き食品部併任となった。渡邊敬浩研究員は、平成17年10月1日付けで主任研究官に昇格した。また、組換え食品の遺伝子解析及びアレルギー性評価に係わる研究業務の強化に伴う増(5年後見直し)の見直し解除が認められた。科学技術振興事業団重点支援協力研究員の佐藤雄嗣氏が平成17年12月31日付けで退職した。食品の安心・安全確保推進研究事業リサーチ・レジデントの菊地

博之氏が平成18年3月31日付けで退職した。このように、この一年間に大きな異動があった。

海外出張としては、米谷民雄部長（平成17年8月20日～8月28日）及び堤智昭主任研究官（平成17年8月20日～8月28日）がダイオキシン国際会議2005（25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants & POPs）で研究成果発表のため、トロント（カナダ）に出張した。同部長（平成17年9月8日～9月17日）が第11回高分子金属錯体に関するIUPAC国際シンポジウム（11th IUPAC International Symposium on Macromolecule-Metal Complexes）で研究成果発表のため、ピサ（イタリア）に出張した。また、同部長（平成18年2月5日～2月12日）は第9回クロマトグラフィーの応用技術に関する国際シンポジウム及び第8回抽出技術に関する国際シンポジウム（HTC-9/ExTech 2006）で研究成果発表のため、ヨーク（英国）へ出張した。宮原誠室長（平成17年7月30日～8月6日）は第28回国際ESRシンポジウム参加のため、デンバー（米国）に出張した。穂山浩室長（平成17年9月10日～9月17日）は第119回AOACインターナショナル年会でシンポジウム招待講演のため、また松田りえ子室長（平成17年9月10日～9月17日）及び渡邊敬浩主任研究官（平成17年9月10日～9月17日）は同年会で研究成果発表のため、オランダ（米国）に出張した。近藤一成主任研究官は2nd International Symposium on Recent Advances in Food Analysisで研究成果発表のためケベック（カナダ）（平成17年10月8日～10月15日）へ、51st International Conference on Analytical Sciences and Spectroscopyで研究成果発表のため、プラハ（チェコ）（平成17年11月1日～11月6日）へ出張した。佐々木久美子室長（平成18年4月18日～4月21日）は残留農薬等のポジティブリスト制度説明会で講演のため北京（中国）に出張した。松田りえ子室長（平成18年5月14日～21日）及び渡邊敬浩主任研究官（平成18年5月14日～21日）は第27回コーデックス分析法サンプリング部会に参加するため、ブダペスト（ハンガリー）に出張した。堤智昭主任研究官（平成17年10月8日～平成18年7月1日）は米国カリフォルニア大学デービス校環境毒性学研究室でのダイオキシン類に対する高感度レポータージェンアッセイの開発に関する研究のため留学中である。

業務成績

1. 残留農薬基準ポジティブリスト制度施行に向け試験法整備を目的として、地方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による農産物、畜水産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・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
2. 残留農薬通知試験法として、GC/MS一斉試験法、

LC/MS一斉試験法及び各種の個別試験法を作成した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

3. 残留動物用医薬品の試験法を検討し、クロルプロマジン試験法、ピルリマイシン試験法を作成した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

4. 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・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

5. 食品中の無機ヒ素の選択的試験法の開発及び実態調査を、無機ヒ素摂取量に寄与の大きいと予想されたヒジキ、米、飲料水を対象に実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

- 1) ヒジキでは、調理品を含めたヒジキ中の無機ヒ素量、戻し過程における無機ヒ素減少率について解析した。

- 2) 米中の無機ヒ素定量法につき、還元気化-コールドトラップ-原子吸光法及びHPLC/ICP-MS法を採用し、ヒ素をほぼ100%抽出するための方法を確立した。

- 3) 飲料水については市販飲料水66種中のヒ素を化学形別に定量した。

6. 食品中汚染物質の公定試験法の見直しを、清涼飲料水中ヒ素及びスズの試験法、玄米中カドミウム試験法、農産物中鉛及びヒ素試験法について実施し、試験法ができあがったものについてはコラボレーションを行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

7. 野菜中の硝酸塩の季節変動に関する調査報告を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

8. 弁当中の芳香族炭化水素に関する実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

9. 食品中のフランの一日摂取量を調査するために、油脂成分を多く含む食品中のフランを分析した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

10. トリプトファン製品等によるEMSに関して、2005～2006年に報告された論文を検索し、内容を整理した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

11. 小麦製品からのクロルピリホスメチル摂取量に関する調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

12. モンテカルロ法による鉛摂取量の推定を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

13. 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)。

14. 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法が正確に運用されているか、また運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、参加30機関の遺伝子組換えトウモロコシ定量の外部精度管理試験を実施した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課新開発保健対策室)。

15. 加工品中の遺伝子組換えダイズの定量モニタリング調査を行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課)。

16. スタック品種トウモロコシを含む試料に対応した新しい検査法を導入する際の影響に関する調査を行った。一般に流通しているトウモロコシのスタック品種の流通実態に関する調査を実施し表示制度への影響を調査した。また理化学的な検査の信頼性評価のみならず、検査粒数、サンプリングの方法等について統計学的な考察を加え、様々な観点から検査の方法について検討し、科学的な判定基準を設定した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課)。

17. 安全性未承認遺伝子組換えナタネの検知技術開発を目的とした基礎的検討を行った(食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課)。

18. 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を行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課)。

19. 医薬食品局食品安全部基準審査課主催の、食品に残留する農薬等のポジティブリスト制度導入に伴う試験法説明会において、開発した試験法について解説した(平成18年1月)。

20. 食品衛生登録検査機関協会の残留農薬・残留動物用医薬品研修会において、ポジティブリスト制度のために開発した試験法について解説した(平成18年3月)。

21. 食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会(平成17年8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。

22. 保健医療科学院食品衛生管理コース(平成18年1~2月)において、講義を行った。

23. 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、食品添加物安全性等評価検討会(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委員(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、食品安全委員会専門調査会(内閣府)、中央環境審議会土壌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、農業資材審議会飼料分科会、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、飼料分析基準検討会、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)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、食品の安心・安全確保推進研究事業)

分析対象農薬を約60農薬から約180農薬に拡大するとともに、より精製効果の高い方法について検討し、簡便で迅速な植物油中の残留農薬GC/MS一斉分析法を開発した。また、開発した植物油の残留農薬GC/MS一斉分析法に大量注入-GC/MS法を適用しその有用性を示した。更に、製粉化穀類、果実果汁、乾燥果実及びトマト加工品中の残留農薬GC/MS一斉分析法を開発した。

2. 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、食品の安心・安全確保推進研究事業)

魚中のダイオキシン類分析のスクリーニング法として、2種類の市販バイオアッセイキット(EnBio PCB ELISAキット及びAhイムノアッセイキット)を組み合わせた測定法を検討した。

3. 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、食品の安心・安全確保推進研究事業)

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16年度調査では1.41 pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした。

4. 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、食品の安心・安全確保推進研究事業)

魚介類のダイオキシン類汚染実態調査を行った。また、ダイオキシンの浄化技術として、植物の膜輸送システム(ABC膜タンパク質の排出機構)の適用性について予備実験を行った。

5. 電子線による照射食品の検知に関する研究(国立機関等原子力試験研究)

シクロブタノン法を中心に検討し、牛、ぶた、とりなどの獣肉類について、その適用が可能である事が分かった。

6. 放射線照射食品の検知に関する研究 TL法(厚生労働科学研究費、食品の安心・安全確保推進研究事業)

都立産業技術研究所と共同で、香辛料やハーブ類を中心にTL法について分析法の手順等を検討し、その原案

を作成した。

7. 放射線照射食品の検知に関する研究 微生物法（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

30種類以上の香辛料について，照射，非照射の試料中の耐熱細菌や一般生菌数を測定することにより，数kGy照射された香辛料の検知が可能であることが分かった。

8. アレルゲンの抗原解析及びその低減化に関する研究（厚生労働科学研究費，免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）

1) ニジマスコラーゲン $\alpha 2$ 鎖の主要なIgE結合エピトープの絞込みに成功した。

2) 甲殻類アレルギー患者の一部はアルギニンキナーゼのほかに20 kDaの新規アレルゲンを認識した。

3) アニサキス新規アレルゲンを同定し，そのリコンビナント体がアニサキスアレルギーの診断・治療に応用可能であることが示唆された。

4) スルメイカ・トロポミオシンはメイラード反応の進行に伴って，ペプシン消化性が低減した。しかし，メイラード反応により起こったアレルゲン性の低下は，ペプシンによるTMの消化後も維持されていた。

5) ふきのとうのアレルゲンとして，22 kDaと10 kDaの2つの強い抗原を見出した。

6) 病害被害を受けたリンゴにおいてアレルゲンタンパク質の増大が認められた。

7) ダイズの油脂や乳化剤の存在下で腸管からのアレルゲン吸収が著しく増加し，逆に食物繊維存在下で抑制されることが明らかとなった。

8) ピーナッツの主要アレルゲンAra h1の立体構造解明を目的に，リコンビナント体を大腸菌で作製し結晶を得た。

9) そばのアレルゲンに関して加熱処理によりペプシン消化性が低下することが判明した。

9. バイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) 安全性未審査遺伝子組換えトウモロコシ(Bt10系統)を対象とした検知技術の開発

遺伝子組換えトウモロコシ(Bt10系統)は安全性審査に諮られていないことから，国内流通が禁止されている。そこで，Bt10系統特異的検知技術の開発と標準化を試みた。

2) 安全性未審査遺伝子組換えコメを対象とした検知技術の検討

安全性未審査遺伝子組換えイネの検知を目的に，発現タンパク質であるCry1Acタンパク質を標的タンパクとするラテラルフロー法が，コメを対象とした検知に適用可能であるかの検討を行った。

3) LightCycler systemを用いた遺伝子組換えダイズ定量

分析法の改良

安全性審査を終了した遺伝子組換え作物を対象とした定量分析法として，LightCycler systemを用いた定量PCR法の改良について検討した。

4) ABI PRISM 7500を用いた遺伝子組換えトウモロコシ及びダイズを対象とした定量分析法の開発

遺伝子組換え作物を対象とした定量PCR法の適用可能機種拡大を目的に，複数挙げられる定量PCR機器のうち比較的安価なABI PRISM 7500を用い，遺伝子組換えトウモロコシ及びダイズを対象とする定量PCR法について開発を検討した。

5) 新たに安全性審査を終了した遺伝子組換えトウモロコシ(3系統)を対象とした定量分析法の開発とT25系統を対象とした定量分析法の改良

2001年以降に安全性審査を終了した遺伝子組換えトウモロコシ5系統のうち，MON863，NK603，TC1507系統及びT25系統を対象に新たな定量PCR法を開発し，その標準化を行った。

6) シリカベースレジソタイプキットを用いたダイズからのDNA抽出法の改良

シリカベースタイプレジソタイプキット法をより短時間かつ安価に実施可能とすることを目的に改良を検討した。

10. 組換えDNA技術応用食品検査の信頼性確保に関する研究（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

精度管理上管理すべき要因の一つとして，異なるDNA抽出法が分析結果に与える影響について明らかにすることを目的とし，各DNA抽出法を用いて抽出されたDNAの質ならびに収量，DNA分解の程度，さらに定量PCR法により得られた分析結果(定量値)について詳細な解析を行った。

11. 食品中に含まれるアレルギー物質の検査法開発に関する研究（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) ダイズELISA法の開発の検討に関して，ダイズアレルゲンのひとつであるGlymBd30Kをターゲットとした抗体を調製し，サンドイッチELISA系を構築した。

2) クルミの2Sアルブミンを高純度(95%以上)に精製し，その精製抗原をウサギに免疫して得られた抗血清を2Sアルブミンで固相化したカラムに通し，特異抗体を得た。その抗体を固相化し，一部を酵素標識してサンドウィッチの系を試作した。

3) ダイズPCR法の検討において，検出限界及びダイズ特異性の検証によって1対のダイズ検知プライマーを選抜した。このプライマーはGlycine max repetitive sequenceを検知するもので，検出限界は小麦粉中のダイズ粉の混入量として10 ppm(ダイズタンパク質とし

て3.5 ppm)であることが確認された。

4) エビPCR検知法に関して、甲殻類のエビとカニのうち、エビの確定試験法に必要とされる性能を有するPCR検知法を開発した。

5) 水晶発振子を用いたバイオセンサー法による食物アレルギーの簡易測定法の開発の基礎的検討を行った。

6) キウイ検知のための指標タンパク質として、主要アレルギーであるアクチニジンを選択し、サンドイッチELISAによりアクチニジンを感度良く検出できるようになった。

7) マタタビ属の植物ならびにその近縁植物、各種果物の遺伝子配列を解析して、キウイPCR検出のための検知用プライマーを設計した。

8) 食品中のエビ・カニの検知法の開発研究を行った。

12. 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, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

1) UV-HPLC法を用いたアガリクス茸 (*Agaricus blazei* Murrill) を含む健康食品製品中のアガリチンの簡易分析法を開発した。

2) アガリクス茸を含む食品摂取によるリスク評価を行った。同じ*Agaricus*属であるマッシュルーム (*Agaricus bisporus*) とそれに含まれるフェニルヒドラジン誘導体の毒性情報から、アガリクス茸のリスク評価を検討した。

3) アガリチンの体内動態を解明するため、合成アガリチン標準品をマウスに投与し、血中への移行をLC/MS/MS法を用いて経時的に分析した。

4) アガリクス中の細胞毒性成分について検索し、数種のエルゴステロール類を単離したが、強い毒性を持つ化合物は見つからなかった。

5) アガリクス健康食品中の有害成分とされるアガリチンと関連化合物について、特別な試料前処理を必要としないDMEQ-COClを用いた簡便・選択的・高感度な一斉分析法を確立した。

6) アガリクス健康食品及びアガリクス茸を含めたキノコ類につき、ICP発光分光法により有害・必須金属濃度を分析した。アガリクス健康食品中のCdの存在状態を調べるために、Cd濃度の高い製品につきHPLC/HR-ICP-MS法を用いて、キノコ中の有害・必須金属の化学形や存在状態につき解析を行い、Cdはキノコ中でタンパク質に結合していることが示された。また、Cd濃度が高かった健康食品につきフォローアップを行ったところ、Cd量が昨年度の指導のとおり値が低いことが示された。

13. スギヒラタケの有害成分に関する研究 (厚生労働科学研究費, 厚生労働科学特別研究事業)

1) スギヒラタケ成分の天然物化学的研究においては、スギヒラタケ中のUV検出成分として、3種の新規共役ケトン型脂肪酸を単離した。平成17年度産試料中には

分子量610と考えられる成分の減少以外に、低分子成分の年度差はほとんど見られなかった。PC12細胞に対して毒性を発現する成分は見られなかった。

2) スギヒラタケ成分の衛生学的研究においては、スギヒラタケ中のシアンイオン及びチオシアン酸イオンを初めて定量した。平成16年度産は17年度産に比べ、比較的高値で検出されたと考えられた。また、新規スギヒラタケレクチンの詳細な糖結合特異性を解明し、赤血球表面などに含まれるポリラクタサミン鎖及びそれを含む糖タンパク質との相互作用を定量的に示した。さらに、メタボローム手法を用いてスギヒラタケ中に含まれている代謝産物を網羅的に分析し、採取地域による代謝産物の差を検出し、その差異を地域間で比較することにより、原因成分の推測を行った。

14. 特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究 (厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

1) 食品機能成分中で高分子物質のような消化管から吸収困難な健康食品の有効性の機序を解明することを試みた。今年度は機能成分の例としてリンゴプロシアニジンの有効性を題材に種々検討した。ACTは食物抗原経口感作を抑制し、食物アレルギー状態成立への誘導を阻害する可能性が示唆された。DSS誘発性大腸炎モデル・オキサゾロン誘発大腸炎モデルを用い、リンゴプロシアニジンの大腸炎発症抑制作用を検討したところ、ACT摂取は両モデルとも大腸炎発症抑制効果を示した。

2) 健康食品として用いられているウコン属植物の成分をLC-MSによる分析で総体的に把握するとともに種間並びに種内での成分の変異の程度を明らかにするために、ウコン32系統を同一条件下で栽培し、成分分析用の根茎のサンプルを調製した。

15. 日常食の汚染物質摂取量及び汚染物モニタリング調査研究 (厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

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44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。

16. 魚介類中のメチル水銀試験法の改良に関する研究 (厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

魚介類中のメチル水銀の公定分析法の改良を行うため

に、環境省法をベースにした方法について検討し、さらに、昨年度検討した改良法で検量線用の標準溶液を試験溶液と同様の操作で調製する方法について検討した。

17. 乳幼児食品中の有害物質及び病原微生物の暴露調査に関する研究（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

乳幼児は成人とは食品の摂取形態が違うことから，食品中に含まれる化学物質の摂取量推定においては，成人の摂取量調査とは別に評価しておく必要がある。そこで，無機化合物として無機ヒ素を，有機化合物としてフランを選び，分析法の文献調査および分析法の検討を実施し，フランについては代表的な粉ミルクとベビーフード製品につき，予備的な実態調査を実施した。

18. 食品中に残留する農薬等の規格基準に係わる分析法における不確実要素に関する研究（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) 農薬等の分析値の不確かさ推定法に関して調査を行った。

2) 標準添加法の不確かさ及び検出限界を推定する方法を確立した。

19. 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外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，食品の安心・安全確保推進研究事業）。

2) FUMI理論により推定したクロマトグラフィピーク面積の標準偏差の信頼性に関する研究を行った（HS財団受託研究）。

3) 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）。

20. 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（文部科学省科学研究費補助金）

チオレドキシン過剰発現及び遺伝子欠損マウスなどとの比較を含め，骨髄細胞の必須元素やSH酵素を中心に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食品添加物（国際汎用添加物）の国主導による指定に向けた検討，さらに既存添加物の安全性の見直し等の業務に追われた。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，平成17年5月の最終検討委員会をもって第8版の改訂作業を終え，平成18年度中の告示に向けて最終の整備を行った。国際汎用添加物の指定，既存添加物の新規収載等をはじめ，近年の添加物問題への対応の多大な成果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ついて試験法の大幅な改正を含む改正案を作成した。それを基に平成18年3月告示改正が行われた。

人事面では，平成18年1月1日付けで伊藤裕才博士が第二室研究員として採用された。

海外出張としては，河村葉子第三室長が第65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17年6月5日～18日）に出張した。

杉本直樹主任研究官が平成17年10月1日より平成18年3月31日まで米国食品医薬品局（FDA）・食品安全応用センター（CFSAN）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，BHT，BHAについてHPLCによる定量法を検討した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(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1機関，指定検査機関4機関の参加により，スーダン色素及びパラレッドの分析法を策定した（未指定添加物対象対策費，医薬食品局食品安全部監視安全課）。

(3) 国際的に汎用されている食品添加物の指定に向けた規格基準及び試験法の設定では，アスコルビン酸カルシウム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・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(4) 食品添加物中の残留溶媒分析法に関する研究では，ヘッドスペース-GC法と蒸留-GC法について比較検討を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(5) 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，栄養強化剤及び乳化剤の摂取量調査を実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(6) 食品添加物の規格基準の改良では，タール色素の確認試験について検討した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(7) 第8版食品添加物公定書作成検討会での審議結果を反映させて、第8版食品添加物公定書案の内容及び表記を整備した（一般試験研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(8) ポリ乳酸の個別規格設定のため，D体含量，分子量，粘度などの基本的な性状について試験を行うとともに，現行の合成樹脂の規格基準に準じた蒸発残留物，過マンガン酸カリウム消費量，金属溶出量などの試験を行った（容器包装規格基準等作成費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(9) ガラス，陶磁器，ホウロウ引き製器具・容器包装の規格及び試験法の見直しのため，市販のガラス，陶磁器，ホウロウ引き製品について溶出試験を行い，カドミウム，鉛などの溶出量を調査した（容器包装規格基準等作成費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

研究業績

1. 食品添加物の規格基準に関する研究

(1) 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の継続，香料化合物245品目の個別規格化の検討及び129品目の自主規格の完成，香料データベースへの欧米の情報の追加等，国際整合に向けたツールを充実させた。残留溶媒試験へのHS-GC法の適用性を検討し，赤外吸収スペクトル測定法の最適化の重要性を示した。規格分析法へのNMRの利用では，H-NMRが含量の推定に応用可能であること等を示した。食品添加物の食品中での消長，変化を追跡する研究は，ソルビン酸及び次亜塩素酸ナトリウムについてを実施した（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(2) 既存添加物の成分と品質評価に関する研究

既存添加物の多くで公的品質規格が未整備なままである。特に成分研究が遅れている酸化防止剤，苦味料，増粘多糖類，ガムベースに重点を置き，添加物の有効性（活性）を測定する手法を積極的に利用することによって含有成分を解析し，品質評価の指標となる成分を明らかにするとともに，既存添加物製品の品質や機能特性を簡便に評価する方法を開発する研究を開始した（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(3) 既存添加物の成分規格の設定に関する研究

新たに流通が確認された既存添加物品目の成分研究を行った。グレープフルーツ種子抽出物流通品の成分研究を行った。また，グレープフルーツ種子抽出物が配合された市販製品の成分組成を分析調査した。食品添加物公定書未収載の既存添加物の業界自主規格試験法の妥当性を検証・評価した。

2. 器具・容器包装等に関する研究

(1) キャップシーリング中のセミカルバジドに関する研究

瓶詰食品のキャップシーリングの発泡剤であるアゾジカーボンアミド及びその分解物であるセミカルバジドについて，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部基準審査課）。

(2) 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，ホウロウ引き製品の規格基準をISO規格と整合化する場合の問題点等を検討し，改正原案を作成した（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(3) 紙製器具・容器包装の安全性確保に関する研究

紙製品の自主規格作成に向けて，ポジティブリストについて検討を行い，古紙の回収，再生方法，紙中のダイオキシン，PCB等について調査を行った（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(4) 合成樹脂のリスク評価法に関する検討

合成樹脂のリスク評価法のうち暴露量の推定法について，米国FDA，欧州委員会，国内の業界団体等の方法を調査した（食品安全委員会）。

3. 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指針」の英訳版を作成した。さらにパラメトリックリリースの適用促進を目指して「最終滅菌法による無菌医薬品の製造指針（案）」の高圧蒸気滅菌部分を作成した。新しい最終滅菌法としてパルス光照射を取り上げ，その滅菌効果を菌種及び容器・容量について検討した。細菌迅速試験法を日局に取り込むに当たり，試験法の再現性，精度，感度，ラボ間のばらつき等の検証を行い，蛍光活性染色法やマイクロコロニー法が，迅速かつ簡便な細菌試験法として実施可能であることを実証した。また，日局指定菌株5株及び8株について，それぞれ抗菌剤及び抗生物質に対する感受性測定により，特性と維持管理に関する研究を行った。（厚生労働科学研究費，医薬食品局審査管理課）

(2) エイズ医薬品候補スクリーニング研究

1企業，7大学及び1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5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32の物質に活性が認められた。また昨年度の陽性サンプルにつき作用機作の検討を行った。新規スクリーニング法として開発したGFP発現を指標とする方法，及びリアルタイムPCR法を応用した方法の検証を行い，抗HIV剤スクリーニングへの応用が可能で

あること、さらに、後者は新たな作用領域の推定にも応用できることがわかった。(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17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、貝毒検査における精度管理に関する研究、遺伝子組換え微生物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) 食品由来の2類感染症のリスクアセスメントモデル構築に関する研究、5) 食品の微生物学的リスク評価に関するを行った。人事面では、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。山崎学博士と石和玲子博士を賃金職員として採用した。岡山県、岡山市などから全部で7名の研究生、実習生1名を受け入れた。海外出張に関しては、山本茂貴部長、五十君静信第1室長は平成17年9月3日から9日までオーストラリアで開催された第13回カンピロバクター・ヘリコバクター及びその類縁菌の国際ワークショップに参加した。五十君静信第1室長はその他に、平成17年8月28日～9月2日までオランダで開催された第8回乳酸菌シンポジウムに参加した。春日文子第3室長は、平成17年4月10日から16日までマレーシア国クアラルンプールへ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派遣、平成17年10月30日～11月11日までアメリカ、ウインターグリーン国際食品微生物規格委員会年次会議出席、平成17年12月6日～12月10日までイタリア、ローマの食品微生物学的リスクアセスメント国際教材に関する評価会議出席、平成17年12月14日～12月19日までアメリカ、ホノルルの環太平洋化学会 (International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2005)) における

シンポジウムでの講演、平成18年2月19日～2月24日までオーストラリア、シドニーの第2回国際食品微生物学リスクアセスメント学会プレカンファレンスワークショップ (2nd International Conference on Microbial Risk Assessment: Foodborne Hazards. Pre-conference workshop on microbiological risk assessment) での講演を行った。鈴木穂高主任研究官は9月4日から18日まで、ベルギーのアントワープ市にVose ConsultingのQuantitative Risk Analysis Animal Health & Food Safety講習会を受講した。

業務成績

食品等の調査として、厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課の依頼により対EU輸出用ホタテの検査法の精度管理として下痢性貝毒の検査用試料を作製し、精度管理を行った。

研究業績

平成17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魚卵製品等の無調理摂取食品におけるリスクキャラクター化を行った。3. 畜水産食品の微生物等の試験方法に関する研究 検討委員会を組織し、畜水産食品の微生物検査法がどうあるべきかを議論し、標準法作成方法の方針を決定し、それに従って実際の検査法の作成を開始した。4. 乳幼児食品中の有害物質及び病原微生物の暴露調査に関する基礎的研究 乳幼児食品中の病原微生物の汚染実態を明らかにする。エンテロバクターサカザキ、サルモネラ、リステリア等を対象とし、乳幼児食品の実態調査を開始した。5. 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 サルモネラとカンピロバクターの抗体を用いた高感度かつ迅速に検出する手法を検討し、リスクマネージメントへの応用につき検討を開始した。6. 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 マーカー遺伝子のmRNA発現解析は、ウシ由来O157株における多様な毒素産生性と高い相関性を示し、遺伝子検査における有用性が考察された。7. 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 OmpW欠損株は、VNC期に移行せず、環境適応機構として生じるVNC期のBiomarkerとして有用であることを明らかにした。8. 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。9. リステリアの環境抵抗性に関する研究 リステリアの2種の σ 因子コード遺伝子の

欠変異株を作成し、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. 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 乳酸菌組換え体を用いて、経口により腸管粘膜から Th.1型の免疫反応を与えうる宿主ベクター系の検討を行った。

アフラトキシンの検出に関する研究として、1. 食品中のカビ毒の毒性及び暴露評価に関する研究 主要なカビ毒(アフラトキシン類, オクラトキシンA, フモニシン)による食品の汚染実態調査を行った。2. 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 *Morganella 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。3. 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。4. 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。5. 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の測定結果を比較検討を行った。

食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、1. 食品由来の2類感染症のリスクアセスメントモデル構築に関する研究 赤痢, コレラ, 腸チフス, パラチフスAのこれまでの発生状況を調査し赤痢, コレラについてリスク因子として食品との関連を調べたところ、畜水産食品を原因とするものが多く見られた。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 市販食品のリステリ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. ウイルス性食中毒の予防に関する研究 ノロウイルス感染に関するリスクモデルを作成した。5. 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を開発した。6. 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。

食品製造の高度衛生管理に関する研究として、1. ナ

チュラルチーズの製造工程の衛生管理に関する研究 未殺菌乳を原料とする2種のナチュラルチーズの製造工程におけるリステリアの消長を明らかにした。

遺伝子組換え微生物の安全に関する研究として、1. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究 作出した乳酸菌組換え体をモデル組換え体とし、免疫系への反応において観察された非意図的な免疫反応について検討を行いその試験法を検討した。2. 乳酸菌組換え体を用いた頭頸部進行癌の遺伝子治療の研究 乳酸菌へ組み込む遺伝子を検討し、治療に達する株の作成と、その治療効果につき検討するとともに、ワクチンとして用いた場合の安全性につき検討を開始した。

貝毒検査における精度管理に関する研究として、1. 貝毒におけるマウスへの試験液注射時間帯の違いによるマウスの感受性の差に関する研究 標準毒であるサキシトキシンにおいて、マウスの空腹時と満腹時で、毒素への感受性に差が有る事を証明し、検査における注意点を国際学会で発表した。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 下痢性貝毒検査用試料における遊離脂肪酸生成に関しては、保管温度を-60℃以下にまで下げると、マウスを用いた試験での擬陽性判定が出ない状態が確保でき、ある程度の長期保存が可能である事が、例数は少ないが、実証された。また、特にEU輸出対応の為の検査試料における、OAの添加量等についても、例数は少ないが、一定の条件が明らかとなった。3. 麻痺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 天然の高度に毒化したホタテ試料を無毒の試料と混合調整し、標準試料とすることが、可能である事を、小規模で作製した試料について、少数例で確認した。

衛生微生物部

部長 高鳥浩介

概要

当部の主要業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、食品等に関連する有害微生物およびその産物に関する試験研究であり、本年度の部内における人事、業務、研究等を報告する。

人事面では、平成17年4月1日付けで、杉山圭一研究員が主任研究官に昇格した。

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)、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)、畑尾史彦助手(東京大学医学部)、リサーチレジデントとして窪崎敦隆氏を受け入れ、前年に続いて精

力的に共同研究を進展させた。

所外業務として、高鳥は、国立保健医療科学院を併任し、食品衛生に関する自治体職員の指導を担当し、小西、宮原は同院の研修講師となった。

高鳥、小西は第40回日米有毒微生物専門部会 (UJNR) の日本側委員として参加した。会期は11月14～18日、科学セッションは宮城県松島で開催し、細菌、マイコトキシン等に関する研究報告を行った。

食品安全委員会専門委員、薬事・食品衛生審議会臨時委員、農林水産省農業資材審議会委員、農林水産消費技術センター食品安全管理システム (ISO/TC34WG8) 専門分科会委員などに協力した。

海外出張では、高鳥、小西は2月21～25日までギリシャ・アテネで開かれたアスペルギローシス会議で発表し、その後小西は2月28日までドイツ・クルンバッハでドイツ連邦食品衛生研究所のガレイス所長と研究打ち合わせを行った。また、3月5～9日まで米国サンディエゴで開かれたアメリカ毒素学会に発表のため出席した。宮原は、9月10～15日119回AOAC会議でアメリカ、オランダに出張、松谷は7月2～7日第30回FEBS会議でハンガリー、ブダペストに出張し、それぞれ講演した。工藤は、5月韓国・ソウルで開催された第8回国際緑茶シンポジウムで招待講演した。

高鳥、工藤は、3月22～26日タイの魚介食品衛生調査としてピブリオ等細菌性食中毒の情報収集とカセサート大学で講演を行った。

業務成績

1. トータルアフラトキシンの分析法の確立

現在アフラトキシンの公定法としてはアフラトキシンB₁を対象としていることから、トータルアフラトキシン測定に対応できる分析法を確立する必要がある。わが国で汚染事例が多い食品を対象にトータルアフラトキシン分析法を確立し、妥当性試験を行った。

2. 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セセン系マイコトキシンの汚染量を調査した。

3. カビ毒一斉分析法の開発とチョコレート中のアフラトキシン分析法の開発および汚染調査

コメに汚染が危惧されているペニシリウム属カビ毒(黄変米毒など)とアフラトキシンおよびオクラトキシンAを同時に分析する方法を開発した。また、ベネズエラ産のカカオ豆からアフラトキシンB₁が検出されたことから、チョコレートに関してその分析法を確立し、わが国に流通しているチョコレート中のアフラトキシンB₁汚染実態調査を行った。

4. カビ毒のリスクプロファイルの作成

わが国で問題になる可能性のあるカビ毒10種類を対象にリスクプロファイルを作成した。これらの知見は今後の基準値作成に資される。

5. 清涼飲料水の規格基準に関する調査研究

清涼飲料水規格基準の改定を検討するために、紫外線殺菌、オゾン殺菌、フィルター除菌について加熱殺菌との同等性を試験した。また、各国の清涼飲料水規格基準の調査を行った。

6. EHEC検査法に関する研究

EHEC0157, 0126, 0111の食品からの検査法について検討した。

7. TSY株の保存

現在真菌954株を保存し日本生物資源学会のもとで菌株譲渡した。

8. その他

JICA派遣研修生のマイコトキシン技術講習を行った。

研究業績

1. 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にもかかわらず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ることを目的として、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小麦類からのデオキシニバレノール暴露量の推定、オクラトキシンAの毒性評価に関する文献調査を行った。

2. 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2種の農薬カルバリルとアラクロールが異なる機序により転写因子NF- κ Bの活性化を抑制することにより、内毒素によって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ことを解明した。

(2) 内毒素の活性中心であるリピドAの前駆体リピドIVaがヒトとマウスの細胞で異なる反応を示すのは内毒素受容体複合体の構成成分であるMD-2蛋白の動物種間の構造の違いに起因し、リピドIVaの活性発現に必要なMD-2上のアミノ酸配列がリピドAの活性発現には必ずしも必要ではないことを見出した。

3. 畜水産食品の微生物等の試験方法に関する研究

標準検査法設定を目的としたサルモネラ、腸炎ピブリオと黄色ブドウ球菌の検査法を検討した。多くの専門家に標準検査法の概念および各検査法の妥当性等に関して諮問してもらう会議も分担研究として設定した。

4. 冷凍食品の微生物衛生管理に関する研究

病原微生物は冷凍食品中での保存期間により、如何なる経過をたどるかについて検討を行った。

5. 生物ゲノムの分子生物学的研究

大腸菌のRNAポリメラーゼと新規転写因子の相互作用部位を解析した。また、この大腸菌転写因子と、種々の真核生物のRNAポリメラーゼIII転写因子との類似性を、アミノ酸配列レベルで指摘した。

6. 真菌のDNA塩基配列による同定法に関する研究

市販玄米から分離された真菌について *Fusarium* を中心に検討し、28SリボソームRNA遺伝子D2領域塩基配列を用いる同定法では、属レベルまで同定可能であることを確認した。

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

抗菌剤および抗菌加工製品の抗菌性の効果について確認試験を行った。

8. 空調システムにおける微生物汚染実態と対策に関する研究

空調システム内微生物汚染の季節別検証を行い、空調システムの微生物汚染に対して工学的な対策と維持管理のあり方について提案した。

9. 外断熱工法と居住空間のカビ防止に関する研究

外断熱工法によって変化する環境因子とカビ発生との関連性を検討した。

10. 培養細胞形質転換試験に関する研究

コード化された12化合物についてv-Ha-ras遺伝子導入Bhas 42細胞を用いる形質転換試験を14試験研究機関の協力で実施し、本法が発がん促進物質の短期アッセイ系として有望であることが示された。

11. プリオン蛋白に関する研究

「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-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」を行った。スプライス変異型プリオン蛋白質のC末端を認識するマウスモノクローナル抗体を調製し、免疫染色法でこの蛋白質がヒトグリオブラストーマ細胞株T98Gの核に存在することを確認した。

12. 神経変性疾患の放射線標識抗体を用いた非侵襲性診断に関する研究

マウスプリオン蛋白質に相当するペプチドでニワトリを免疫し、その脾細胞から抗体遺伝子を調製して抗プリオン蛋白質1本鎖抗体(scFv抗体)を樹立した。

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17年度は部長以下4名の人員で当部は運営され極めて厳しい状況にあったが、業務あるいは研究業績欄に記載したように多くの成果を挙げることが出来た。幸い、平成17年秋に新研究員の公募を行うことが出来、平成18年4月以降は5名の体制で有機化学部の活動が可能となる。

平成17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。これらのテーマに関連する下記の多くの研究が本年度から新たに研究費を獲得し、スタートした。「ゲノムバイオ時代の新世代医薬品の品質安全性確保総合戦略」、「非侵襲試料を用いた新規高感度安全性予測系の開発」、「ラジオイムノセラピーに適した放射線増感剤-抗体コンジュゲートに関する研究」、「天然フラボノイドの立体構造固定による新機能発現と医薬品への応用」、「糖鎖プロセッシング酵素を分子標的とする創薬探索」、「N-ニトロソ化合物による肝障害機構の解明」、「紫外線照射における健康影響とその予防に関する研究」、「核内レセプター変異疾患に対する治療薬の分子設計と合成」、「アミロイド線維の凝集が関与するフォールディング病への有機化学からのアプローチ」。

うれしいニュースとしては、福原室長が「抗変異原物質をめざしたカテキン類の平面固定化反応に関する研究」で日本環境変異原学会奨励賞を受賞した。

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及び丹野雅幸博士に客員研究員として研究に参画していただいた。

協力研究員として西尾俊幸博士(日本大学生物資源科学部助教授)、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を用いた生体機能解明のための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、奥田がベルギー、ブラッセル市(平成17年5月8日~12日)及び米国、シカゴ市(平成17年11月6日~10日)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。さらに奥田は

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

WHOの臨時委員としてスイス、ジュネーブ市で開催された第41回国際一般名称(INN)専門家会議(平成17年11月29日~12月1日)に出席し、INNの策定作業に従事した。

また栗原室長は、平成17年12月14日~19日まで米国、ホノルル市で開催されたPACIFICHEM 2005に出席しビタミンD3誘導体に関する研究報告を行った。

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

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(独)医薬品医療機器総合機構専門協議において新医薬品審査および医薬品一般名称(JAN)の作成に協力した。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、WHO事業に協力した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究
 - 1) PET薬剤固相前駆体の合成の効率化法を開発した。(文部科学省原子力研究費, 平成14~17年度)
 - 2) 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-グリコシル化の反応条件の検討を行った。(一般研究費, 平成16~17年度)
 - 3) NO発生能を有するニトロアントラセン誘導体は、光照射によってNOを発生した後、アントラキノン誘導体へと変換して活性酸素を発生することを明らかにした。(一般研究費, 平成11~18年度)
 - 4) ポリフェノールの有効性及安全性を高める可食成分を明らかにした。また、フラボノイド系抗酸化物質について抗酸化能の増強を目的とした誘導化法を検討した。(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)
 - 5) 固相担体に基質を結合させた求核置換反応を開発した。(一般研究費, 平成16~18年度)
 - 6) 基質分子と酵素のドッキングを行い、マンノトリオースを基質候補化合物とし、合成を開始した。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17~18年)
 - 7) ラットの尿中代謝成分の定性・定量がNMRによって解析可能であることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金, 平成17~19年度)
 - 8) 放射線増感作用を有する2-ニトロイミダゾールに、抗体とのカップリング用反応基と酸性条件で解離可能な構造を有する側鎖を導入した。(文部科学省原子力研究費, 平成17~20年度)
 - 9) 平面固定型カテキンの体内動態を制御させる目的で、

側鎖への置換基導入法について検討を行った。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17~20年)

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) レスベラトロールの抗酸化能の増強と毒性の軽減を目的として、4位の水酸基のオルト位にメチル基を有する誘導体を合成した。(一般研究費, 平成08~18年度)
 - 2) ビタミンEはアルカリ条件下で脱プロトン化反応が進行すると酸化電位がマイナスシフトすることによって抗酸化能が飛躍的に増強することを明らかにした。(一般研究費, 平成12~18年度)
 - 3) N-オキシド構造を有する芳香族炭化水素は一電子還元後、好氣的条件下ではスーパーオキシドを発生し、また嫌氣的条件下ではヒドロキシルラジカルを発生することを明らかにした。(一般研究費, 平成14~18年度)
 - 4) NMRを利用した錠剤中のMDMAの定性・定量法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金, 平成14~18年度)
 - 5) N-ニトロソ化合物は銅イオン存在下、DNA鎖を切断することを明らかにした。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17~19年)
 - 6) アガリクスに含まれている成分「アガリチン」を合成した。(厚生労働省, 移替え予算, 平成18年)
- #### 3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究
- 1) 非天然型ビタミンDレセプターリガンドの設計および合成を行った。(一般研究費, 平成16~17年度)
 - 2) 主鎖にキラル中心を持たないキラルアミノ酸のオリゴペプチドの合成及び構造解析を行った。(一般研究費, 平成16~17年度)
 - 3) 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分子設計を終了した。(一般研究費, 平成17年度)
 - 4) タモキシフェン代謝物である3,4-ジヒドロキシタモキシフェンの合成及び毒性軽減を目的とした誘導化を行った。(一般研究費, 平成14~18年度)
 - 5) カテキンおよび平面型カテキンのがん細胞に対する影響を検討した結果、平面型カテキンが強力な細胞増殖阻害作用を示すことを明らかにした。(一般研究費, 平成17~19年度)
 - 6) 1位を修飾したアンカー型ビタミンD₃アナログの設計と合成を行った。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17~18年)
 - 7) 細胞機能制御(アポトーシス等)を誘導するバイオプローブの開発を行った。(一般研究費, 平成17~19年度)
 - 8) ペプチドシーケンスとらせん構造変化の解析を行った。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17~18年)
- #### 4. MFタンパク質科学による創薬研究

1) ATPと結合するタンパクの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) 軽微変更の範囲について具体的な運用策を検討した。
(厚生労働科学研究費補助金, 平成15~17年度)

2) 諸外国におけるキラル医薬品の規制状況を分析した。
(厚生労働科学研究費補助金, 平成16~18年度)

以上の研究は, 多田文子, 田村 藍 (芝浦工業大学工学部: 浦野四郎教授), 重永志保, 増田 雄 (日本大学生物資源科学部: 奥忠武教授), 石川亜紀, 境 保統 (東京理科大学理学部: 斎藤慎一助教授), 飯岡雅也 (工学院大学工学部: 南雲紳史助教授) 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, 第3回次世代を担う有機化学シンポジウム, 東京 (2005.5), International Society of Cancer Prevention Symposium (ISCaP), Kyoto (2005.5), 第27回日本フリーラジカル学会学術集会, 岡山 (2005.6), 第15回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2005), 大阪 (2005.6), 第11回日本がん予防研究会, 岐阜 (2005.7), 化学関連支部合同九州大会, 福岡 (2005.7), 第4回医薬品品質フォーラム, 東京 (2005.7), 第4回国際核酸化学シンポジウム, 福岡 (第32回核酸化学シンポジウム) (2005.9), 第13回糖質関連酵素化学シンポジウム, 津 (2005.9), 日本応用糖質科学会平成17年度大会, 津 (2005.9), 第64回日本癌学会学術総会, 札幌 (2005.9), 第20回生体機能関連化学シンポジウム, 名古屋 (2005.9), 第49回日本薬学会関東支部大会, 東京 (2005.10), 第42回ペプチド討論会, 大阪 (2005.10), 第31回反応と合成の進歩シンポジウム, 神戸 (2005.11), 第24回メデイシナルケミストリーシンポジウム, 大阪 (2005.11), 第34回日本環境変異原学会, 東京 (2005.11), 12th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM), Austin, Texas, USA (2005.11), 第15回固形製剤処方研究会シンポジウム, 大阪 (2005.11), 第22回日本薬学会九州支部大会, 福岡 (2005.12), 第13回ICH即時報告会, 東京 (2005.12), 第5回医薬品添加剤セミナー, 東京 (2006.2), PACIFICHEM 2005, Honolulu, Hawaii, USA (2005.12), 第20回日本フリーラジカル学会関東支部会, 東京 (2005.12), 第17回ビタミンE研究会, 徳島 (2006.1), XXth Annual Meeting of the Oxygen Club of California, Santa Barbara, California, USA (2006.3), 日本農芸化学会, 京都 (2006.3), 日本薬学会第126年会, 仙台 (2006.3), 東薬工研修講演会, 東京 (2005.3), 第19回インターフェックスジャパン専門技術セミナー, 東京 (2006.5) で行った。

また論文発表としては, *J. Am. Chem. Soc.*, *Tetrahedron*, *Nucleic Acids Symposium Series*, *Peptides*, *Peptide Science*,

Genes and Environment, *Bioorg. Med. Chem.*, *Org. Biomol. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, *J. Appl. Glycosci.*, 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17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, 薬物応答関連遺伝子の多型解析に関する研究を継続して行った。内容としては, 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物応答関連遺伝子の多型解析に主たる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試験系の検討・開発を行った。具体的には, 相同性検索に用いるためのアレルゲンデータベースの拡充, アレルギー患者血清を用いる抗原性評価手法の検討を主に行ない, 実際の安全性評価に適用しうる成果が得られている。

薬物応答関連遺伝子の多型解析に関しては, 「薬物応答予測プロジェクト」を行うためのプロジェクトチームの中核として, 主として抗がん剤および糖尿病薬への応答性に関連する遺伝子の多型解析及び機能解析を主として担当し, これまでに約40種の薬物応答関連遺伝子につき詳細な遺伝子型を明らかにした。今後の医薬品の安全性評価や適正使用に必要とされる多くの基盤的情報が蓄積されている。

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。本年度は, 平成17年6月に施行された放射線障害防止法の改正に伴って, 国立医薬品食品衛生研究所放射線障害予防規程の改定, 文部科学省への核種等の変更申請を行い, 承認を得た。

人事面では, 平成17年4月1日付で, 中村亮介研究員が主任研究官に昇格した。

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17年5月8日~14日, ベルギー・ブリュッセル): 澤田部長, OECD第10回新規開発食品・飼料に関するタスクフォース会合 (平成17年6月19日~24日, フランス・パリ): 澤田部長, OECD第11回新規開発食品・飼料に関するタスクフォース会合 (平成18年3月5日~10日, ドイツ・ベルリン): 中村主任研究官, 第19回国際アレルギー学会で発

表（平成17年6月26日～7月1日，ドイツ・ミュンヘン）。

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」を行った。また、ICH免疫毒性ガイドライン案（Step 2）に対するパブリックコメントに基づいてガイドライン案の修正を行い、最終案（Step 4）の作成を行った（厚生労働科学研究費）。
- 2) 「胎児期・新生児期化学物質暴露による毒性評価手法の確立に関する研究」の一環として、甲状腺機能障害活性を有する化学物質並びに臭素化難燃剤の免疫毒性試験を行った（厚生労働科学研究費）。
- 3) 遺伝子組換え食品に導入され発現しているタンパク質のアレルギー性評価法に関して、以下の研究を行った（厚生労働科学研究費，重点支援研究費）。
 - a) 導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で、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、アレルゲンデータベース（ADFS）の拡充を図るため、エピトープ情報の追加，新たな相同性検索機能の追加を行った。
 - b) 食物アレルギー動物モデルの開発のため，数種のタンパク質を用い，マウスを用いる経口感作の条件検討を行った。
 - c) そばの主要アレルゲンの組換えタンパク質を作製し，人工胃液等に対する分解性及びそばアレルギー患者血清との反応性について検討を行った。
 - d) 遺伝子組換え食品に導入されている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，改良ELISA法で検討し，陰性の結果を得た。
- 3) 化学物質等の過敏症亢進活性の評価法開発を目的に，マスト細胞の遺伝子発現へのフタル酸エステル，デキサメサゾン等の影響を，網羅的発現解析により検討し，タンパク質の発現により確認した（特別研究費）。
- 4) 培養細胞を用いたアレルギー性評価試験法の開発のため，IgE受容体と増殖因子受容体とのキメラ受容体遺伝子を作製し，細胞に発現させて機能解析を行った（厚生労働科学研究費）。
- 5) イヌのマスト細胞に存在する高親和性IgG受容体の構造解析を行い，受容体の多型の存在を確認するとともに，受容体架橋形成に伴う情報伝達への影響を，種々の生理活性物質に関して検討した（文部科学省科学研究費）。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を行った（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

- 1) 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，ラット脳よりGPIアンカー型糖タンパク質の抽出・精製法を検討し，糖鎖解析を行った（文部科学省科学研究費）。
- 2) 血液脳関門透過性抗体の調製を目的に，ニワトリ抗マウスプリオンscFv抗体の作製を行った（原子力試験研究費）。
3. 薬物応答関連遺伝子の多型解析に関する研究
 - 1) 「薬物応答予測プロジェクト」（基盤研保健医療分野における基礎研究推進事業）の一環として，以下の研究を行った。
 - a) 抗がん剤（イリノテカン，バクリタキセル，ゲムシタピン，5-FU系抗がん剤，オキサリプラチン）の応答性・副作用に関連する約20の遺伝子を対象に，一塩基多型を主とする多型の検出を行った。また数種の遺伝子多型に関して，迅速・簡便なタイピング法を開発した。
 - b) 機能低下を伴うCYP2C9の5種およびCYP3A4の2種（*11，*18）等の遺伝子多型につき，インビトロ発現系を利用した基質特異性解析を開始した。
 - 2) 多型情報の得られた遺伝子について，検出された遺伝子多型を利用して，遺伝型（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）。
 - 3) インスリン分泌促進型経口糖尿病薬の応答性及び二次無効に関連する約10の遺伝子を対象に，遺伝子多型の検出を行った。検出された多型を利用して，ハプロタイプの同定・分類等を行った。またCYP2C9遺伝子で見いだされた新規多型7種につき，機能解析を行い，4種の多型が機能低下を伴うことを見いだした（厚生労働科学研究費）。
 - 4) CYP1A2の遺伝子多型3種につき，その活性低下の機構を明らかとした。またCYP3A4につき，酵母発現系および昆虫細胞発現系の比較を行い，後者の有用性を示唆する結果を得た。さらに，薬物トランスポーターABCG2の遺伝子多型の一部については，タイピング法を開発した（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。
 - 5) UGT1A1の3'-非翻訳領域で見いだされた多型群の機能解析のため，得られたcDNAクローンに変異導入を行い，変異体発現プラスミドを調製した（文部科学省科学研究費）。

RI管理業務

1. 平成17年6月に施行された改正放射線障害防止法に基づいて，国立医薬品食品衛生研究所放射線障害予防規程を改定した。同時に，核種等の変更申請の作業を行い，文部科学省の承認を得た。

代 謝 生 化 学 部

前部長事務取扱 大野 泰雄
(平成17年4月1日～9月30日)
部長 鈴木 和博
(平成17年10月1日以降)

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・輸送の制御に関する研究, 抗がん剤応答性遺伝子多型の解析に関する研究, 動脈硬化の核内受容体を介する改善に関する基礎研究を行った。

人事面では平成17年10月1日付けで鈴木和博第一室長が部長となり(第一室長兼任), 大野副所長の部長事務取扱は解除になるとともに, 奥平桂一郎研究員が採用された。基盤研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。帝京大学薬学部の小野景義教授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。

平成17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, 最上知子室長が, バンプ(カナダ)で開催された Keystone Symposia 2006で核内受容体新規リガンドの発見について発表するため出張した(3月18日～24日)。

研究業績

1. 白血球の運動代謝制御に関する研究

(1) 白血球のケモタキシス機能獲得に対する重金属類の影響を検討した。(環境省地球環境保全予算)

2. 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

(1) 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と下流のアダプタータンパク質との関連を調べるため, アダプタータンパク質 Cbl のチロシンリン酸化を特異的に検出する系を確立した。(文部科学省科学研究費)

(2) 食細胞のカルシウム応答およびサイトカイン産生に対する酸化ストレス誘起性化学物質の効果を検討した。(環境省地球環境保全予算)

3. 脂質の代謝・輸送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 の発現調節におけるコレステロール代謝産物の立体構造の役割を明らかにした。(2)カルシウム拮抗剤が末梢マクロファージの HDL 生産を促進する現象に関して, 脂質

輸送担体 ABCA1 遺伝子プロモーターの活性化を見いだした。(ヒューマンサイエンス振興財団委託金)

4. 抗がん剤応答性遺伝子多型の解析に関する研究

日本人の DNA 試料を用いて, 抗がん剤イリノテカンの不活性化にかかわる UGT1A 分子種の遺伝子多型を解析し, 日本人に固有の遺伝子型(ハプロタイプ)の特徴を明らかとした。これらの遺伝子多型と抗がん剤イリノテカンの体内動態との関連を網羅的に解析した結果, 欧米人に多い遺伝子多型に加えて, アジア人に特徴的な遺伝子多型の一つが, 不活性代謝産物の生成低下に密接に関わることを明らかとした。(基盤研基礎研究推進事業)

5. 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) 昨年度までに発見した RXR 共役型核内受容体リガンドのマウスでの HDL 産生促進作用, 抗動脈硬化作用を見いだした。

(2) HDL 形成を担う膜輸送担体 ABCA1 の組織選択的な発現制御に関わるプロモーター領域を見いだした。(基盤研基礎研究推進事業)

安 全 情 報 部

部 長 森 川 馨

概 要

安全情報部は, 医薬品, 食品, 化学物質の安全性確保のための安全性情報の科学的, 体系的な情報の集積, 解析, 評価, 提供及びそれらに係わる研究を業務としている。平成17年の業務としては, 前年度に引き続き, 医薬品及び食品の安全性に関する海外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行った。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17年7月1日付で竹村玲子第一室長が採用され, 平成18年3月31日付で辻澄子第五室長及び天野博夫主任研究官が退職した。

支援業務(業務成績)

1. 医薬品の安全性情報に関する業務

医薬品の安全性に関する情報について, WHO, 米 FDA, 英 MHRA などの国際機関及び海外規制機関から出される安全性情報及び海外の学術誌において報告された安全性情報を収集, 解析, 評価し, 「医薬品安全性情報」として隔週でとりまとめ, 医薬品安全行政に役立てると共に, ホームページ上に公開した。

2. 食品の安全情報に関する業務

食品の安全確保のための情報の総合的な収集・提供体制として、食品の安全性に係わる国際機関や外国の関連機関、文献などの最新情報、規制情報、アラート情報等をモニターした。さらに、重要な情報を調査し「食品安全情報」として隔週発行し、行政のリスク管理に反映させると共に、ホームページ上に公開した。

3. 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(7物質)及び全訳(10物質)の翻訳を行い、ホームページに掲載した。

2) 国際化学物質安全性カード (ICSC) の作成

日本分担分15物質(新規あるいは更新)のICSC原案を作成した。また、新規50物質並びに更新33物質のICSCを日本語に翻訳し、ホームページ上で提供した。スイスのジュネーブ(2005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。また、WHO化学物質の安全性に関する国際協力に関して、森川部長が、WHO国際化学物質安全性プログラム顧問会議第6回常任委員会に出席した(タイ:平成18年3月21日~3月23日)。

3) 化学品の分類及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分類マニュアル及び分類指針の作成/更新を支援した。スイスのジュネーブで開催された第9回(2005年7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。ドイツのボン(2005年5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、3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216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683件の依頼を受け、外部へ1,591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123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する海外規制機関や国際機関の最新の勧告、緊急情報、規制情報及び学術情報を調査・収集、解析・評価し、「医薬品安全性情報」を25報(総ページ数595ページ、規制機関情報257件、文献情報51件)を発行すると共に、海外規制機関や国際機関の医薬品安全性情報についてはホームページを通じて、情報提供を行った。平成17年度1年間の医薬品安全性情報へのアクセス件数は、平成17年度発行分については89,560件、総アクセス数は219,707件であった。現在、「医薬品安全性情報」に掲載の情報についてデータベースの構築を行っている。また、本年は高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)の人への感染拡大が懸念されたことから、危機管理の一環として抗ウイルス薬タミフル及びneuraminidase inhibitorの有効性と安全性に関して行政報告を行った。

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

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及び海外規制機関情報をもとに、これらの臨床データをどのように医学的にまた統計学的に解析・評価し、日本の医薬品の安全性・有効性に役立てていくか検討した。データ評価及び解析法に関しては、大規模臨床試験データの安全性評価、メタアナリシス研究における間接比較、交絡調整法としての共分散分析と一般化加法モデル、及び市販後安全性調査結果の検討、また、疾患領域毎に循環器、精神神経疾患、癌、呼吸器、内分泌、眼科疾患などについてEBMに基づいて安全性・有効性の評価を行った。

3) 診療ガイドラインの薬物療法における安全性情報の検討:喘息の事例

診療ガイドラインは、医療において医療者と患者が適切な判断を行う上で重要な役割を担っている。本研究では国内ガイドラインにおける薬物療法の安全性に関する記述内容を検討した。喘息診療ガイドラインを例として、喘息の長期管理に関する薬物療法の推奨薬剤であるフルチカゾン(吸入ステロイド薬)、サルメテロール(ベータ2刺激薬)、テオフィリン(キサンチン誘導体)、ザフィルカスト(抗アレルギー薬)の安全性情報について、国内外の機関からの安全性情報などを調査し比較検討した。

医薬品の安全性に関する研究に伴い、森川部長が第

13回コクラン会議（オーストラリア：平成17年10月22日～10月26日）、竹村室長が英国医薬品医療機器庁及び欧州医薬品庁での専門家会議に出席した（英国ロンドン：平成18年1月27日～2月3日）。

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（隔週）発行した（26報/年）。特に重要な情報及び緊急性の高い情報について精査し問題点を検討した。食中毒事件調査結果詳報（平成18年5月現在62件）に関する行政・研究機関向けデータベースを構築し、病原菌、原因食品等のkeyword検索をできるようにした。食品添加物データベースの内容を更新すると共に香料関連サイトを作成した。また「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

国及び地方衛研、検疫所、保健所等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し、パイロット版を構築して試験運用を開始した。国際機関や日本の農薬のADIを調査し、Webで利用可能なデータベースを構築した。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積極的サーベイランス及びそのデータ解析、特にM県の臨床検査機関データに基づく同県内のサルモネラ、カンピロバクター及び腸炎ビブリオによる急性胃腸炎疾患の実被害数推定を行った。

3) 輸出国における農薬等の使用状況等に関する調査研究

ポジティブリスト制の導入に伴う輸入食品検査のより効率的かつ効果的な検査体制の確立をはかるため、農薬等や品目検討の基礎的データとなる各国の農薬の規制及び使用状況、モニタリング調査結果等の情報を調査・検討した。

4) 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（国際規格採用過程における各国の対応と国際協調に関する研究）

WTOのSPS協定でCodexの食品規格が国際規格とbenchmarkされて以降、Codex規格の重要性はますます増している。本研究では、食品安全の国際動向をめぐる情報を収集・調査し、国際協調のあり方について検討し、わが国の食品安全の関係者によるコーデックス活動への基盤づくり、及びコーデックス活動に関する情報収集と情報交換、食品の安全に関するリスクコミュニケーションのあり方を研究した。

本研究に伴い豊福肇主任研究官がオランダ、デンマーク、フランス及びWHO、FAO（平成17年5月）、オー

ストラリア、ニュージーランド（平成18年2月）、米国、カナダ（平成18年3月）の各Codex Contact Pointsを訪問し調査を行った。

5) 乳幼児における有害微生物の汚染および健康被害情報に関する研究

乳幼児は乳児用調製粉乳を介し*Enterobacter sakazakii*及び*Salmonella*に感染し、特に新生児、低体重出生児等は死亡例を含む重篤な症状を呈することが報告されている。わが国ではこれらの病原体による乳幼児の感染は報告されていないが、わが国での実態を明らかにする必要がある。また、Codexでの衛生規範の改定及び微生物規格の見直し作業もふまえ、諸外国における疫学情報、*E. sakazakii*の製造過程での生残、死滅に関する情報等に関する調査を行った。本研究に伴い、豊福肇主任研究官がFAO/WHO合同専門家会合（平成18年1月ローマ）及びCodex食品衛生部会素案策定のための作業部会（平成18年5月オタワ）に出席した。

3. 化学物質の安全性に関する研究

1) 化学品の分類及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のうち約100品目について、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）、吸引力呼吸器有害性）情報を入手し、GHSに基づく分類を行うとともにデータベースの構築を行った。

2) 毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集・評価

国連輸送で危険物とされているものなど4物質について、物性、急性毒性及び刺激性に関する情報を収集・評価し、毒劇物指定に係る評価原案を提供した。

3) 家庭用品中化学物質のリスク評価に関する総合研究

日本の室内空気中で平成17年に検出された31品目の揮発性有機化合物について健康有害性情報を入手し、GHSに基づく分類を行った。GHS分類は、国内外のデータベース及び文献調査により有害性情報を収集・評価した後、国連から出版公表されているGHS文書とGHS関連省庁等で作成された分類マニュアル及び技術上の指針に基づいて実施した。

4) 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、その遺伝毒性の生物学的閾値の可能性を評価するために、小核試験の統計学的検出力を検討するとともに、モデル化合物による閾値の存在を明らかとした。

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した。また健康危機管理情報webページ、薬毒物分析法webシステム等を更新した。薬毒物分析、救急・災害医療、中毒情報その他関連分野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収集・分析・提供のあり方について検討した。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に関する研究

医薬品の分析法バリデーションに関する研究を行った。また、日本薬局方名称データベース (JPDB) 及び日本医薬品一般名称データベース (JANDB) を継続して開発・公開した。さらに、フラグメント分子軌道 (Fragment Molecular Orbital; FMO) 法に基づいた、タンパク質やDNAのような生体高分子と化学物質の相互作用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。非実験系では文献情報の添付文書への反映状況並びに情報提供のあり方を解析し一定の成果が、また、実験系ではポストミレニアムプロジェクトとしてオキサリプラチンの薬理遺伝学的試験の基盤整備を行い、さらに重症薬疹と遺伝子変異に関する研究を開始したところである。しかし、非実験系の室長は平成18年4月から内閣府総合科学技術会議参事官との併任となり、戦力の大幅なダウンとなっている。調査業務としては、厚生労働省医薬食品局安全対策課より委託された医薬品の使用実態調査事業を、また、審査管理課より委託されたスイッチOTCに関する調査を実施した。

平成17年度に行った主な研究内容は次の4項目である。医薬品の薬物動態相互作用についての研究では、グルクロン酸抱合に関わる相互作用の添付文書記載状況調査、文献情報の収集・整理・解析、並びにヒト培養細胞を用いたCYP3A4誘導能の評価系の確立に関する研究を行った。また、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ではラットを用いてPCN誘導剤の影響を主成分分析等で解析し、抗糖尿病薬グリメピリドによる血糖降下作用の発現に影響を与える患者背景因子に関する研究を行った。さらに、グリメピリド服用患者で見いだされた薬物代謝酵素の新規遺伝子多型について、組換えタンパク質を用いて、酵素活性に与える影響を解析した。

人事面では、杉山永見子研究補助員は平成17年9月30日付けで非常勤職員を退職し、平成17年10月1日付けで研究補助員 (WDBからの派遣職員) として採用された。また、加藤日奈氏は平成17年11月22日付けで研究補助員 (WDBからの派遣職員) として採用された。三宅真二第1室長は平成18年4月1日付けで内閣府総合科学技術会議事務局の政策総括官 (科学技術政策担当) 付参事官との併任となった。農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課動物医薬品安全専門官で当部との併任であった齋藤充生技官は、平成18年4月1日付けで農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課動物医薬品安全専門官から厚生労働省医薬食品局安全対策課課長補佐、さらに同日付で当部主任研究官に就任した。石田順子博士は平成18年3月31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を退職し、引き続き、当部の研究補助員 (WDBからの派遣職員) として採用された。

海外出張としては、長谷川隆一部長は国際トキシコロジー学会 (平成17年9月、ポーランド) 及び米国トキシコロジー学会 (平成18年3月、米国) に出席・発表した。頭金正博第2室長及び鹿庭なほ子第3室長はJoint Meeting of 20th Japanese Society of Study of Xenobiotics and 13th North American Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics (平成18年10月) に出席・発表した。

厚生労働科学研究補助金による研究事業では、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として「有害事象に関与する薬物動態相互作用に関する研究」、「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」および「薬物動態関連遺伝子多型の人種差に関する研究」、健康科学総合研究事業として「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」、並びに特別研究事業として「麻薬の代替品として乱用が懸念される脱法ドラッグに関する研究」、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業として「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」、及び保健医療分野における基礎研究推進事業として「抗ガン剤の薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用」の研究を行った。また、平成18年度からは厚生労働科学研究補助金による萌芽的先端医療技術推進研究事業として「重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究」を開始している。

業務成績

1. 医薬品等の安全性評価に関する業務

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会並びにその調査会、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。

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、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」及びQ&Aの改訂作業、皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン及びQ&Aの作成作業、並びに、皮膚適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン作成を行った。また、「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」及びQ&Aの改訂作業を行った。

3. 審査管理課からの依頼業務として、日本と海外で医療用医薬品から、OTCに移行したスイッチOTC等の承認に関する情報等について調査し、我が国の承認審査との比較・分析を行った。

4. 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し、12医薬品の処方せん数、処方量について調査した。今後は電子カルテ等の病院情報システムを用いて継続的にスタチン系薬剤の使用実態、副作用発生数等について調査し、当該医薬品の副作用報告等との比較を行う予定である。

研究業績

1. 医薬品の安全性に関わる情報の収集・評価・解析研究

a) CYP3A5 SNPs データベースの構築

薬物動態研究者が利用しやすいCYP3A5遺伝子多型のデータベースを作成するため、これまでに公表されているCYP3A5の遺伝子多型に関する情報を網羅的に収集し、すべてのSNPsについて統一した位置情報で表記した。さらに*in vitro*および*in vivo*での酵素活性に与える情報についてもできる限り収集し、薬物動態に与える影響を推定した。

b) 医薬品副作用のメカニズム研究に関する文献の調査解析

PubMed及び医中誌検索により、医薬品による副作用に関連する実験的研究論文を検索し、その内容を検討した。1997年以降、2005年まで、13薬剤の緊急安全性情報が出され、そのうち10薬剤に関して、副作用に関連する実験的研究論文が発表されていた。論文発表数はTroglitazoneを除くと、1報から最大5報であり、緊急安全性情報発出日からの時間経過とは相関はなかった。Troglitazoneの論文発表数は29報とその数が突出していた。その理由としては、この薬が既に市場撤退していること及び薬効に優れた点が多いことなどが考えられる。

c) 医薬品の環境影響評価法に関する研究

医薬品は人が使用した後、未変化体または代謝物が環境中に放出されるので、それらの毒性的暴露から水生

物を守るためにヒト用医薬品の環境リスク評価が必要である。米国ではすでに、EUでは案の段階であるが、新医薬品申請時に使用予定量に基づいた環境リスク評価の文書を提出することになっている。そこで、環境リスク評価を検討するための基礎情報として、2つの医薬品群、2005年売り上げ高医薬品トップ20および新有効成分医薬品(2004年および2005年)、について調査解析を行った。米国では評価の対象が直接ヒトに投与する成分であるが、EUでは活性成分あるいは活性代謝物とされており、希少疾病用医薬品、ビタミン、アミノ酸、ペプチドおよび蛋白は除外している。このEUの条件に基づけば、今回調査した成分のおよそ半分が環境リスク評価の対象となることが判明した。

d) 日米欧における新有効成分医薬品の承認状況と市販後調査・研究

2005年に承認された新有効成分医薬品数は日本17成分、米国20成分、EU18成分であった。また、2002年～2005年の間に日本と少なくとも1つの他の地域で承認された新有効成分医薬品53成分のうち、2005年までに米国との共通承認が53成分、EUとの共通承認が25成分あったが、日本とEUだけの共通承認はなかった。また米国とEUのみの共通承認は26成分であった。一方、2極または3極での共通79成分のうち、日本での先行承認は3成分、米国先行は62成分、EU先行は14成分であった。

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、CYP2C9の遺伝子多型に加えて、投与前のHbA1c値、スルフォニルウレア剤の使用歴、性別が血糖降下作用に影響を与えることがわかった。従って、これらの背景因子を有する患者ではグリメピリドの投与による低血糖症の危険性が高いと考えられた。(Diabetes Res Clin Pract, 72, 148-154 (2006)).

3. 薬効及び副作用発現の人種差に関わる遺伝子多型に関する研究

抗ヒスタミン剤やイミプラミンなどの抗うつ剤やアンドロゲン類などのグルクロン酸抱合を担っているUGT1A4の遺伝子多型の人種間差を調べるために、日本人256人について、UGT1A4の5'上流域、エクソン1及びイントロン部分の遺伝子多型を調べ、主たる多型について、文献で報告されている日本人以外の結果と比較した。合計19箇所の変異が検出され、アミノ酸変異やフレームシフトを伴う新規のSNPも検出されたがいずれも頻度は低かった。欧米人において検出され、*in vitro*実験で活性が変化すると報告されているP24Tは、今回のサンプルからは検出されなかった。一方、同じく欧米

人において検出され、*in vitro*実験で活性が変化すると報告されているL48Vは日本人においても検出され、そのアレル頻度は約13%であった。両多型の頻度は欧米人の頻度の報告値とは異なり、また、ハプロタイプにも人種差があると考えられた。

4. 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

薬物代謝の約1/3を担っているCYP3A4の個人間変動は大きく、薬物を投与する前に個人のCYP3A4の活性レベルを予測することは困難であるため、メタボロミクスの手法によりCYP3A4の活性レベルを事前予測できるバイオマーカーを探索する方法を検討した。モデルとして、肝臓におけるCYP3Aの発現レベルを直接測定できるラットを対象に、PCN処理を行ったラットとコントロール・ラットの尿中の代謝物をHPLC/TOF-MSにより分離し、主成分分析等の多変量解析を行い、メタボロミクスの手法によりCYP3A活性の高い処理群と対照群とを識別できることが確認された。

5. 薬物応答予測プロジェクトにおける研究

a) 5FU, イリノテカン, ゲムシタビンのPK/PDと遺伝子多型との関連解析

5FUの抗腫瘍効果及び副作用発現とTYMS (thymidylate synthase) の遺伝子多型との関連解析, イリノテカンの薬物動態, 抗腫瘍効果及び副作用発現とUGT1A1, UGT1A7, 及びUGT1A9のハプロタイプとの関連解析並びにトランスポーターABCG2の遺伝子多型との関連解析, ゲムシタビンの薬物動態, 抗腫瘍効果及び副作用発現とDCK及びhENT1の遺伝子多型との関連解析を行った。

b) オキサリプラチンの臨床試験のための基盤整備

オキサリプラチンのPK/PDと遺伝子多型との関連解析を行うための基盤整備として、臨床試験のプロトコルの作成及び血漿中薬物濃度の測定のための分析法の確立を行った。

c) CYP2C9とCYP2C19の新規SNPsの探索と機能解析

抗糖尿病薬グリメピリド服用患者でのCYP2C9およびCYP2C19の遺伝子多型を探索し、新規に見いだした6種類の遺伝多型については組換えタンパク質を作成してジクロフェナクとグリメピリドを基質として酵素活性を測定した。

6. 有害事象に関わる薬物動態相互作用に関する研究

a) グルクロン酸転移酵素を介した医薬品相互作用に関する文献情報と添付文書情報の比較研究

第二相薬物代謝酵素の代表として、グルクロン酸抱合酵素について、添付文書の記載状況を日本、米国、英国について調査し、併せて、グルクロン酸抱合を介しての薬物相互作用についての公表研究文献を収集し、グルクロン酸抱合反応を介しての薬物相互作用についての情報

を解析した。その結果、緊急に改正すべき事項はなかったが、一部機序等の記載がないものも見られた。

b) 医薬品の薬物動態相互作用の評価系確立に関する研究

医薬品の相互作用に影響を及ぼすCYP3A4などの誘導現象を評価するための*in vitro*アッセイを構築することを目的とした。ヒト肝癌由来培養細胞株HepG2に、核内受容体のCAR, VDR, PXRを種々の組み合わせで共発現させ、CYP3A4のプロモーター領域を用いたレポータープラスミドで転写活性を測定した。その結果、これらの受容体はリガンド存在下で相加的にCYP3A4遺伝子の転写を活性化したが、リガンド非依存下ではPXRとVDRは、CARによるCYP3A4遺伝子の転写活性を抑制することが明らかとなった。

c) 薬物トランスポーター遺伝子MDR1の発現調節に関する研究

甲状腺ホルモンによるMDR1遺伝子の発現誘導を大腸癌由来の株化細胞であるLS180細胞を用いて解析した。甲状腺ホルモンによる早い応答性から、MDR1の発現誘導は甲状腺ホルモンによってダイレクトに転写レベルで行われていることが示唆された。

7. 重症薬疹に関する研究

重症薬疹発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究を開始するために、文献調査を行うとともに、プロトコルを作成し研究倫理申請を行い、症例集積のための基盤整備を開始した。

8. 化学物質のリスク評価に関する研究

a) 6種の化学物質に対する新生児ラットの感受性解析に関する研究

2-クロロフェノール, 4-クロロフェノール, p-(α,α -ジメチルベンジル)フェノール, (ヒドロキシフェニール)メチルフェノール, トリチルクロライド, 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの新生児ラット感受性を若齢ラットと比較したところ、殆どの場合、新生児が若齢より2~5倍高感受性であった。例外として、トリチルクロライドについては若齢ラットの方が新生児ラットよりも明らかに感受性が高いという結果が得られた。(Congenit Anom, 45, 137-145 (2005)).

b) 2種のブチルフェノールに対する新生児ラットの感受性解析に関する研究

2-tert-ブチルフェノールと2,4-ジ-tert-ブチルフェノールの毒性発現は新生児と若齢ラットで類似しており、前者は中枢神経抑制作用が、後者はそれに加えて肝及び腎毒性の発現が見られた。これら2物質に対する新生児感受性は4~5倍高い値であった。(Congenit Anom, 45, 146-153 (2005)).

9. その他の研究

a) メチロンの代謝経路と代謝物に関する研究

メチロンは、麻薬及び向精神薬取締法で規制される

MDMA, カチノンあるいはメトカチノンに類似した構造を有する化合物で、覚せい剤の代替物として乱用されている。メチロン服用後のヒトにおける代謝物を推定するために、肝マイクロゾーム、ヒトの肝代謝酵素を発現させた昆虫細胞マイクロゾームを用いて、*in vitro*代謝実験を行った。また、メチロンの代謝に関与する酵素を同定するために、P450-Glo™ アッセイを行った。P450-Glo™ アッセイにより、メチロンはCYP2D6による代謝を最も強く阻害することから、主としてCYP2D6により代謝を受けることが推定された。肝マイクロゾーム及びCYP2D6を発現させた昆虫細胞マイクロゾームによる代謝実験の結果、代謝物としてN-脱メチル体(2-amino-1-[3,4-methylenedihydroxyphenyl]-propan-1-one)及びメチレンジヒドロキシ部分の開裂と脱メチルの両者が起きた代謝物(2-amino-1-[3-methoxy, 4-hydroxyphenyl]-propan-1-one)が同定された。

b) ファーマコゲノミクスの動向調査

医薬品の開発や使用におけるファーマコゲノミクスの利用に関する情報の収集・整理を行った。CIOMS(国際医学協議会)のファーマコゲノミクスワーキンググループ報告書(Pharmacogenetics-Toward improving treatment with medicines)の翻訳を行った。

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)に関連する諸課題からなる。

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月以来、医薬品総合機構の審査担当各部門に協力して事前審査等に参画している。GLPの審査については、これまでの医薬品安全に加えて、医療機器の審査がはじまった。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(Step4文書)が最終段階に達した。医薬品については、欧米日間の医薬品許認可要件に関するいわゆるICHの安全性分野の見直し討議が来年度より開始の見通しとなりその準備が進んでいる。他方、医薬品の環境影響リスク評価手法に関するad hoc調査は終了し、平成17年度より正規研究班が発足している。VCJDについては、日本人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、平成17年5月にJICA主催の「日中韓」国際GLPシンポジウムが開催され、以て医薬品の安全性に関する技術指導プロジェクトが終了し、現地の金子豊蔵プロジェクトリーダーが無事帰国した。

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(長尾 拓部会長)を安全センターが企画し、食品関係各部の協力により、11月29日長井記念ホールにて盛会に終了した。食品分野に於ける安全措置については、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の援助に深く貢献している。食品・食品添加物の安全性評価としては、オゾケライト、ウルシオウなど10品目について検討が行われ、香料については、ピラジン類9品目を括ってそれら個別の検討を行った。平成15年5月30日以来3年をかけて準備されてきた残留農薬規制のためのポジティブリスト制への移行については準備が終了し11月29日に官報に収載され、この程平成18年5月29日をもって施行の運びとなった。食品分野では、昨年度のスギヒラタケに起因死亡事故の解明はついていないが、今年は特保や健食分野で、アガリクス属キノコや、ダイズイソフラボンなどの、摂取法の如何によって危惧される健康障害の可能性が取り上げられた。

3) の農薬・残留農薬関連での安全性評価業務(いわゆる農薬安評)は、一昨年度より食品安全委員会の所掌に移行し当・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。また忌避剤としてのディートが検討品目として浮上した。

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済・環境・厚労の三省合同で審査しているが、9月30日既存化学物質の審査がはじめて公開されたほか、蓄積性、分解性や変異原性の(Q)SAR予測の試みがはじまった。また、2-(2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4,6-ジ-tert-ブチルフェノールが化審法第1種特定化学物質に指定された。また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)への取り扱い基準の国際化への準備が進んでいる他、ナノマテリアルの安全性評価については、日本学術会議や日英会議など国際間協調討議が進み、省際研究、厚生労働科学研究なども進行中であり、当センターはその中心的役割を果たしている。内分泌かく乱化学物質研究関連では、OECDとの協力活動の中で本邦の1世代試験の提案が米国などとの共同研究として進んでいる。

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(大野副所長)、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アレイなどゲノム科学の利用の検討を始め、これへの対応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。

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。例えばcDNAマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクスについては、2001年以来国際シンポジウムを主催してきたが、今回はハワイのカウアイ島にて日米シンポジウムを開催し、これにて一応の終了とした。同プロジェクト研究は3年目を終了し、継続中である。あらたにナノテクノロジーに関する検討もはじまっている。

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、室人事ながら11月1日付けにて発令された新規試験法評価室の発足の特記しておきたい。これは、かねて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）のための核となるべき担当室であり、歴史的に大きな意義をもつものであり、当センターとして同室がかかえる世界代替法会議主催への協力など努力を傾けてゆきたい。その他、降矢 強客員研究員の実験動物学会功労賞の受賞、(財)食品薬品安全センターが創立30周年を迎えたこと、などが注目される。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、全室数は1昨々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室となったが、前述のとおり11月1日薬理部に新規試験法評価室が発足し小島 肇氏が着任したので、センター長1、部長4、省令室長1、室長14、主任研究官20、研究員7、動物飼育長1で、客員研究員を合わせると総計59名である。この他、協力・流動研究員11、研究生・実習生10、および、技術・事務補助員14の他、31名の賃金職員が在籍する。安全センターは、人事の凍結が解除され徐々に、欠員の補充がなされつつある。

尚、すでに毒性部にトキシコゲノミクス室の新設が認められており新室長の選考も始まったので、18年度半ばには再び15室体制が回復する見通しである。安全センターの組織については、頭記のように2室増が認められたものの、変異遺伝部の1室減や毒性部動物管理室の省令室化、総合評価研究室の増員などが、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、ニューヨーク州立大学Stony Brook校のNoy Rethidech博士（12/13）、米国CDCの毒物疾病登録機構（ATSDR）のBruce Fowler博士（3/19～31、23日来所）、中国実験動物学会のZhao Ji-Xun博士とZhong Yang-He博士（5/18）がそれぞれ来所した。

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を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、OECDの内分泌かく乱関連の会議（4/3～7, Washington, DC, および4/24～29, Sundbyberg, Sweden）へ出張した。また、中国へのJICA援助終了シンポジウムのために北京へ（5/22～26）、韓国リスク解析センターの開所式記念シンポジウムへの出席と講演のためにソウルへ（7/10～12）、その他、国際毒性学会連盟事務局の活動など種々の国際学会活動のためそれぞれ出張している。

毒 性 部

部 長 菅 野 純

概 要

安全性生物試験研究センター毒性部の所掌業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は衛生材料、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17年7月1日付けにて毒性部主任研究官として種村健太郎博士を迎えた。平成17年4月1日付けにて漆谷徹郎博士（同志社女子大学薬学部教授）及び小野敦博士（医薬基盤研究所基盤研究部出向）を客員研究

員に、水川裕美子博士（同志社女子大学薬学部助手）を協力研究員として迎え、引き続き研究協力を仰ぐこととなった。また、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）が併任解除となった。山本雅也主任研究官は、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が任ぜられた。中国動物実験学会より李根平氏らの訪問を受けた（10月17日）。独立行政法人農業検査所からの本年度の研修には、村上カヨ氏が来所した（9月12日～12月9日）。尚、非常勤、賃金職員等として、勝紀子事務補助員が退職（10月31日付）し、その後任に菊池よし子氏が着任した（11月1日付）。吉木健太技術吏員が退職（9月8日付）し、辻昌貴氏が入所（9月5日）した。国外から、Bruce Blumberg博士（カリフォルニア大学Irvine校、11月21日～22日）を招聘し共同研究の継続を確認した。また、Jack Reynolds博士（Pfizer、10月5日）、Bruce A. Fowler博士（Agency for Toxic Substances and Disease Registry、3月23日）が来訪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、ゴードンリサーチカンファレンス“*Toxicogenomics*”（6月5日～10日、米国・ニューハンプシャー州）、第5回世界動物実験代替法学会（8月21日～24日、ドイツ・ベルリン）、第9回国際環境変異原学会サテライトシンポジウム“*Toxicogenomics*”（8月29日～9月2日、米国・ハワイ）への出席と発表、SETAC workshop（9月18日～9月21日、米国・ミシガン州）、韓国FDA/NITR国際シンポジウム（10月11日～12日、韓国・ソウル）、第2回CASCADE年次総会（2006年3月28日～31日、フランス・サンマロ）に於ける招待講演のほか、Juergen Borlak博士（フラウンホーファー研究所教授）（8月19日～20日、ドイツ・ベルリン）、Ilya Shmulevich博士（システム生物学研究所教授）（9月16日～17日、米国・シアトル）の研究所訪問を行った。OECD/WHO/IPCS関連ではWHO/IPCS癌リスク評価に関する会議（4月21日～23日、英国・ヨークシャー州）、及び第三回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）（12月14日～15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、平林容子第四室長は、ダイオキシン2005（8月20日～26日、カナダ・トロント）への出席と発表、また、国際シンポジウム「造血・悪性腫瘍及び放射線応答に関する病理生理・分子生物学」（5月8日～14日、米国・ニューヨーク）における招聘演者としての出席・講演を行った。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、スイス・ジュネーブ）のため出張したほか、第45回米国毒性学会学術年会（3月5日～9日、米国・サンジエゴ）に参加し発表を行った。また、国際

シンポジウム「第25回環境ハロゲン化有機汚染物質と残留性有機汚染物質」（8月21～26日、カナダ・トロント）に参加し発表を行った。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第15回国際発生生物学会（9月3日～7日、オーストラリア・シドニー）での発表のため出張した。また、五十嵐勝秀主任研究官はキーストン分子細胞生物学シンポジウム（組織特異的核内受容体）（9月18日～23日、米国・ブリッケンリッジ）および、キーストン分子細胞生物学シンポジウム（発生におけるエピジェネティクスとクロマチン再構成）（1月19日～25日、米国・キーストン）に出席し発表及び情報収集を行った。

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」（厚生労働科学研究費）を継続した。

「化学物質の経気道暴露による毒性評価手法の開発、高度化に関する研究」（厚生労働科学研究費）を開始し、シックハウス症候群を考慮した極低濃度ホルマリンの吸入暴露実験を開始した。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

健康食品の安全性に関して、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実施した（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13品目についての90日試験を実施した。また、5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

3化学物質についてラットにおける急性経口毒性試験及び急性経皮毒性試験および急性皮膚刺激性試験を実施した。また2物質について急性毒性に関する文献調査を行った。その結果を報告した（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。また, 厚生労働科学研究費による研究において, 実際に低用量作用を検出する系の検討を進めた。

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, 「黄色201号」並びに「赤色223号」に関し, 実際にマウスに投与し, 遺伝子発現変動の観点からエストロゲン様生体影響の有無を検証した。その結果, 両化合物ともに高用量でもエストロゲン様活性を示さないことが示唆された。

3) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち, これまで我が国で製造, 輸入が行われたことがない新規化学物質, または生産量が多く, これまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について, ラットにおける28日間試験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, 指定化学物質や特定化学物質に相当するかについて安全性評価のための調査を行った。

4) 規制対象物質のGHSに基づく危険有害性分類事業

GHS(化学品の分類および表示に関する世界調和システム)の国内実施に向けた基盤整備として国が実施する約1500物質の分類に際しての急性毒性, 特定標的臓器/全身毒性の項目について, 実際の分類作業を検討し, 分類の指針を作成した。

5) 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2005年度はスイス・ジュネーブのWHO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。また, 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)に関連する調査研究として, 米国EPAにおけるAcute RfD設定のためのガイダンス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

ナノマテリアルの健康影響の問題について国内及び, 米国, EUを始めとする諸外国に於いて実施されている各種プロジェクトの活動及び報告書作成等の取り組み状況を調査するとともに, ナノマテリアルの投与経路と体内分布に於ける基礎的検討を行った。

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17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開発研究「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」(厚生労働科学研究費)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リ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, 正確かつ安価な評価システムを構築することを目的とする。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, 従来にないデータ標準化法であるPercellome手法を用いて, 平成17年4月から平成18年3月までに27化合物を加え, 計79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, その第四段階を終了した。現在, アンスーパーバイズドクラスタリングの解析手法が2種類稼働し, 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の実装を完了した。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, 解析を開始した。経胎盤暴露では, 化学物質非投与野生型胚・全胚における, 網羅的遺伝子発現変動データベースの構築を検討した。加えて, モデル発生毒性物質の具体的な適用を試み, その解析に着手した。

また、臓器内の遺伝子発現部位の可視化をハイスループット性を以て実施し、遺伝子発現の生物学的意義の解釈を形態学的に支援するハイスループット *in situ* hybridization (ISH) システムの立ち上げ準備を行った。

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17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同期して発現する遺伝子および同期しない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評価する手法の開発を検討した。

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、末梢血をモニターするといったことだけでは、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、特に細胞周期関連分子に焦点を当てて解析を進めた。

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2点を明らかにした。(1)半年以上細胞周期に入らないdormantな分画が存在すること。(2)酸化ストレス耐性モデルマウスとしてのチオレドキシンの過剰発現マウスの未分化幹細胞の細胞動態が定常状態では抑制され、分化型前駆細胞ではむしろ急峻に回転していることを明らかにした。

3) 遺伝子改変動物を用いた発がん特性を含む生体異物

応答に関する研究 (学振科研補助 基盤研究C)

これまで、酸化的ストレス関連分子としてのチオレドキシンの、異物代謝関連分子としてのアリールヒドロカーボン受容体 (AhR), 更にはp53などの遺伝子欠失並びに過剰発現動物における生体応答遺伝子態様を検討することで、野生型 (WT) 動物で検出されなかった、WT動物における恒常性維持機構の背景に隠れて潜む遺伝子の動きが導き出されることを明らかにしてきた。こうした成果に基づいて、特に酸化的ストレスに焦点を当て、さらに関連する生体異物応答に関与する分子種の解明を、チオレドキシンの遺伝子変異マウスを駆使して行った。

4) 生物由来の医療機器に関わる国際的調和に関する研究—埋設型医療機器素材の安全性評価の再評価と国際調和 (厚生労働科学研究費)

本研究課題は整形外科、循環器、口腔外科領域等において、人体に埋設される生体由来を含む種々の人工材料の安全性に関する従来の動物実験の問題点を見直すこと、および、可能性としての「細菌共存環境」がげっ歯類特有の異物好発がん性の誘因であることを検証することを目的とする。これにより、今後の埋設物安全性評価の正確性の向上が期待される。17年度においては無菌飼育室を整備し、無菌マウスに医療用埋設材料の移植手術を実施し、無菌環境下あるいは非無菌環境下で長期飼育を行い、その発癌率を比較する実験を開始した。

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を行った。Dil3ノックインマウスでは *Mesp2* 欠損に伴う体節形成異常、パターン形成異常の多くが回復すること、この際 *Mesp1* の発現レベルが変化していること等がわかった。

(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* 遺伝子の発現が、Notchシグナルによって転写因子 *Tbx6* 依存的に制御されていることを見いだした。

(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、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、その技術的妥当性を示した。さらにこの技術の応用として、*Mesp1*, *Mesp2* の標的分子の探索にもISHによるスクリーニングをはじめとして着手した。

2) 化学物質による子どもの健康影響に関する研究

(1) 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究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。アザシチジンを妊娠マウスに投与し、胎児脳における網羅的遺伝子発現を解析した。

(2) 本年度より開始された「化学物質による子どもへの健康影響に関する研究」研究班（厚生労働科学研究費）への分担研究として、化学物質の大人への影響評価結果を子どもへの影響評価に外挿するための研究を実施した。離乳直後個体へのヒドロキシクエン酸影響を網羅的遺伝子発現解析した。

(3) 化学物質による子どもの神経系への影響に関する研究を遂行する目的で、主に離乳から成熟までのマウスの情動-認知系行動を解析するためのマウス行動解析系を構築した。

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、依存性薬物を単回投与したサルの血液試料を用いてプロテオミクス解析手技を行った用いた血液解析を検討した。

2) 内分泌かく乱化学物質の作用機序と検出系の確立に関する研究

(1) 内分泌かく乱化学物質による遺伝子発現変動パターンを網羅的に解析する基盤整備として、マウス雌について生後発達に伴う卵巣、子宮の遺伝子発現値を経時的かつ網羅的に取得しデータベース化した。その結果、卵巣機能に関わる遺伝子でER betaと同様の発現パターンを示すものが多いことが判明し、生後発達期の卵巣に於けるER betaの重要性が示唆された。

(2) 平成16年度に行った「CD-1マウス周産期に於ける低用量DES暴露が、思春期DES投与により遅発性に雌性生殖器に及ぼす影響の検討」の実験データを詳細に解析した。また、母マウスを交配前から離乳時まで一般飼料あるいはphytoestrogen low dietで飼育し、雌性仔の多卵性卵胞の発生を精査した。

(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い、OECD/EDTA (H18.4.26~27, Stockholm)の資料として提出した。

(4) 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、ER α , ER β 系につき*in silico*計算により活性が予測された化合物を中心に各71物質、ARおよびTR系につき、それぞれ50物質の測定を実施した（厚生労働科学研究費）。

(5) 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続けている。特に、Bisphenol Aの影響について解析を始めた。

(6) 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、内分泌かく乱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。

(7) 表面プラズモン共鳴高速分析法：核内受容体作用物質による生体標的分子相互作用への影響の解析と評価手法の開発では、SPRバイオセンサーを用いた核内受容体相互解析系の拡張により、化合物特異的な受容体-共役因子間の相互作用変化と生体作用との関連解析にむけた化合物測定を進めるとともに、相互作用をより網羅的に解析する手法の検討を行った（厚生労働科学研究費）。

(8) 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 α , β (ER- α , 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- α , 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うため、生物情報統合プラットフォームKeyMolnetを用いてestrogen receptor (ER), dihydrotestosterone receptor (DHTR), thyroid hormone receptor (TR)により制御されることが報告されている遺伝子の発現を異なる時系列、用量に対して観察した（厚生労働科学研究費）。

(9) 毒性発現メカニズムに支えられた新たな神経行動毒性評価系を確立する目的で、オープンフィールド試験、明暗往来試験、高架式十字迷路試験、驚愕反応試験、恐怖条件付け試験といった主に情動-認知系の行動を対象としたマウス行動解析系を立ち上げた。

(10) エストロゲン受容体の神経系に関する知見を個体レベルで調べ、神経内分泌障害性化学物質の作用機序解明の一助とするため、エストロゲン受容体遺伝子改変マウスの行動解析を行った。また、それと並行して神経伝達物質調節機構への影響を検討した。

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き続き検討している。平成17年度は特に神経管閉鎖前後の胎生7.5日および9.5日の胎仔に注目し、マイクロアレイ解析用のRNAサンプリングを進めた。

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かく乱化学物質の発生毒性への影響を評価する方法を遺伝子レベルで検討するため、マイクロアレイを用いた変動遺伝子のデータベースの作成を行った(厚生労働科学研究費)。

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(厚生労働科学研究費)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、TCDDを投与したマウス胎児口蓋における遺伝子発現の変化をマイクロアレイ法を用いて検索した。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C57Bl/6マウスと交配したマウスを用いてTCDD投与による発がん性試験を実施した結果、胸腺リンパ腫の発生率の増加が認められた。

薬 理 部

部 長 中 澤 憲 一

概 要

平成17年度は大野副所長が薬理部長事務代行を務めていたが、平成18年4月1日付けで中澤第二室長が薬理部長に昇進した。

平成17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、医薬品等の中核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ィクスに関する研究、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、および医薬品の中核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。特記事項として

は、第112回日本薬理学会関東部会を大野部長事務代行が主催し、これに多くの薬理部員が協力した(6月18日、タワーホール船堀)。また、新規安全性試験法のバリデーションと評価に関する室(JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods)が平成17年度より設置された。また、日本動物実験代替法学会田中憲穂会長の協力を得て、またECVAMのT. Hartung所長、米国NICEATMのW. Stokes所長、ICCVAMのL. Schechtmann所長および朴 在鶴ソウル大学教授(韓国動物実験代替法学会長)の参画を得て、また、長尾所長の来席を得て、12月1日にJaCVAM開所記念シンポジウムを開催した。

行政協力の面では、昨年に引き続き、新医薬品の承認審査、農薬の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事務代行、中澤現部長、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、及び農薬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薬・動物用医薬品部会農薬・動物用医薬品部会および残留農薬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籾内主任研究官が、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事務代行が協力した。

人事面では、平成17年4月1日に大久保聡子博士が第一室研究員として、11月21日に小島肇博士がJaCVAM室長として採用された。医薬品医療機器総合機構の荒戸照代審査役は、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、「薬剤反応性遺伝子多型の機能解析」に関する研究を行っていた久保 崇博士は平成17年に退職し、国立がんセンター研究所 ゲノム構造解析プロジェクト 任期付研究員として勤務することとなった。また、多田 薫博士は引き続き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研究を行った(平成16年4月1日)。また、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・レジデントとして引き続き「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」に関する研究において、生体ホルモンやベンゼン、ダイオキシンなどの異物受容体シグナルへの影響を検討している。また、帝京大学医学

微生物学教室の土屋朋子博士が協力研究員として認められ、細胞走化性測定装置を用いた毒性試験アッセイ系の確立に関する研究を開始した。

薬理部員の長期海外出張としては、佐藤薫主任研究官が創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業の支援を受け、「ヒト脳腫瘍オーダーメイド医療を目指した悪性gliomaの異常migrationのメカニズム解明」に関する研究を行うため、平成17年4月15日より平成17年10月8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、中澤室長が、医薬品の催不整脈性試験のための再分極の拍動間不均一性についての会合への出席のためオランダ・マーストリヒト市に出張した（4月13日～4月17日）。また、ICHの医薬品の催不整脈性試験の国際的ハーモナイゼーション協議のため、ベルギー・ブリュッセル市に出張した（5月8日～5月14日）。小泉室長がアムステルダム（オランダ）で開催されたEuroglia 2005において、「アストロサイトによる海馬シナプス伝達制御」についての招待講演を行うため出張した（5月17日～27日）。米国ハワイ州マウイで開催された13回北米ISSX並びに20回JSSX合同学会（10月24日～10月27日）にて紅林室長は「除草剤アメトリン及びプロメトリンのヒト肝ミクロソーム及びヒト型チトクロムP450による代謝」について、篠内および宮島両主任研究官は「日本人肝組織における薬物代謝CYP酵素の発現と核内受容体のクロストーク」について発表し、小澤室長は「日本人における薬物代謝動態関連遺伝子多型について」について招待講演を行った。小泉室長はワシントンDCで開催された北米神経科学会において「P2Y2受容体刺激によるメカニカルアロディニア発生機序の解明」について発表するため米国に出張した（11月12日～18日）。小澤室長は韓国・ソウルで開催された第35回韓国薬学会年会において、「化学物質毒性、疾病感受性、医薬品開発と薬物代謝動態の個体差、ならびに人種差」に関して講演した（12月1日～3日）。大野部長事務代行はソウルで開催された韓国動物実験代替法学会設立集会で代替法の現状と来年に予定されている国際動物実験代替法会議に関する講演を行った（1月20日）。小島 肇室長は動物実験代替法に関するNICEATMとの共同研究打ち合わせおよび第45回米国毒科学会参加のためノースカロライナ州Research Triangleおよびカリフォルニア州サンディエゴに出張した（3月1日～3月10日）。また、宮島主任研究官も同学会に参加し、「フッ化ピリミジン系抗癌薬の感受性予測におけるチミジル酸合成酵素およびジヒドロピリミジン脱水素酵素の遺伝子多型と発現量について」を発表した（3月5日～8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) 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

ヒト肝癌由来細胞を三次元高密度培養し、CYP3A4を始めとする薬物代謝・動態関連遺伝子の発現を検討した。また、細胞が腫瘍特性を発現することを見出した。進行度の異なるC型肝炎ウイルス感染者の肝生検検体を用い、薬物動態関連遺伝子CYP1A2、CYP2E1、OCT1の発現低下を見出した（委HS）。

(2) 化学物質の総合的安全性評価手法に関する研究

いわゆるマイクロドーズ試験の安全性について評価するため、化学物質の急性毒性を網羅的に調査したところ、LD50或いはLDLoが20 mg/kg以下とのデータは187件、2 mg/kg以下は53件、0.2 mg/kg以下は14件、0.02 mg/kg以下は9件、0.002 mg/kg以下はであった。0.2 mg/kg以下の物のほとんどはBotulinum toxinやtetrodotoxinの様な毒素類、TCDDのような有機塩素化合物、リシン類、及びemetinやhemicoliniumのような薬理作用発現物質であった（厚移替）。

(3) 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

RIを用いない皮膚感作性試験代替法（ATP含量を指標とするLLNA-DA法）の多施設バリデーションを開始するための組織を構築し、プロトコルを作成した。BrdU含量変化を指標とするLLNA-BrdU法を一次評価し、多施設バリデーションで評価する必要があるとした。また、前年度に評価した光毒性試験代替法のプロトコルの改善結果を評価し、今後のバリデーションの必要性について議論した（厚科研）。

(4) 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QT延長評価試験の臨床との整合性を検討しガイドラインを作成した（厚科研）。

(5) 化学物質の標的としての膜機能タンパク質発現系を利用したリスク評価法に関する研究

アンチエストロゲンであるタモキシフェンおよびその類縁化合物のイオンチャネル形成型ATP受容体に対する非ゲノムの作用について検討した（厚科研）。

(6) ヒト肝3次元培養系を用いた新規医薬品毒性評価系に関する基盤研究

ヒト肝癌由来培養細胞株HepG2および日本人肝癌由来Huh-7につき、3次元培養系およびスフェロイド培養系の至適条件を見出した（厚科研）。

(7) ナノマテリアルの細胞機能影響に対する評価手法の開発に関する研究

フラーレンを水溶液に分散させる方法を確立し、分散させたフラーレンの作用をアフリカツメガエル卵母細胞系で検討した（厚科研）。

2. 医薬品等の中樞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受容体刺激によるアロディニア形成の、分子メカニズムとして、小型C線維に存在するメカノセンサーの感受性亢進が関与していることを明らかとした(委HS)。

(2) 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

ATPはアストロサイトに作用し、酸化ストレスに対して抵抗性を示すチオレドキシニンリダクターゼ遺伝子の発現を亢進させること、またsrcチロシンキナーゼ-ERK1/2マップキナーゼ経路を抑制することにより、過酸化水素等の酸化ストレスからアストロサイトを保護することを明らかとした(文科研)。

(3) 脊髄グリア回路網による痛覚伝達回路制御に関する研究

神経因性疼痛は脊髄ミクログリアP2X4受容体発現亢進により誘発されるが、このP2X4受容体発現が亢進するメカニズムとして、脊髄内で増大する細胞外マトリックスフィブロネクチンが引き金となっていることを明らかとした(文科研)。

(4) グリア細胞の可塑性によるシナプス可塑性制御に関する研究

高頻度刺激、薬物等により、アストロサイトは非常に容易にその応答性を変化させる可塑的な変化を呈することが明らかとなった。また、応答性の変化によりそのアウトプット能の可塑的变化が引き起こされることを明らかとした(文科研)。

(5) 発達期中樞神経系におけるエストロゲンの作用

エストロゲンがエストロゲン受容体非依存的かつPKA依存的に歯状回顆粒細胞からのBDNF放出を促進し、海馬の苔状繊維-CA3シナプス形成を促進することを明らかにした。(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

改変前後のモデルペプチドの構造の変化をNMRのプロトンシグナルとして解析した(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

イオン強度を上げることにより一様に会合することを見だし、この条件下で解像度の高い像を得ることに成功した(厚科研)。

4. 医薬品等のトキシコキ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にラットに経口投与し、尿

中の代謝物をHPLC/MSを用いて検討した(試一般)。

(2) アクリルアミドの代謝と毒性抑制

アクリルアミド及びその代謝物グリシダミドが、神経機能に与える影響及びその毒性回避法について神経細胞を用い検討し、抗酸化剤が有効であることを明らかとした。また、N-acetylcysteineやmethionineがアクリルアミドおよびグリシダミドの肝細胞毒性を抑制することを示した(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

(1) 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

インジウムへの曝露により発現量が変化する胚タンパクを見だし、その一部を同定した(文科研)。

(2) 化学物質暴露がヒト肝細胞の薬物代謝誘導機能に及ぼす影響

農薬等の化学物質暴露が、ヒト肝細胞における薬物代謝酵素誘導関連遺伝子に及ぼす影響について明らかにした(試一般)。

6. 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

種々のRXR作用薬が動脈硬化、血管石灰化の予防に効果的であることが明らかとされたが、RXR作用薬は中枢のP2X4受容体発現を亢進させることから、副作用として「痛み」が誘発される可能性がある。RXR作用薬のin vivo投与単独では、痛覚異常は誘発されないが、神経因性疼痛モデル動物の痛みを増大させる副作用を引き起こす可能性を示した(財公研)。

7. 医薬品の中樞性副作用回避に関する基礎的研究

(1) 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

BBBを形成するペリサイトが細胞から漏出したATPにより傷害を受けることを明らかとした。また通常のBBB機能に影響しない濃度の免疫抑制剤シクロスポリンAが、病態BBBモデルでは、その機能を増悪させることを明らかとした(厚科研)。

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、平成17年7月1日付けで日本食品衛生協会リサーチレジデントとして、禹桂炯博士が着任した。一方、日本学術振興会特別研究員の神吉けい太博士が平成17年12月31日付けで退所した。また、賃金職員として高木富貴子が平成17年4月5日付けで採用された。

短期海外出張として、西川秋佳第一室長は、スイス・ジュネーブで開催された「第64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17年6月6日～6月18日)。さらに、西川秋佳第一室長、渋谷淳第二室長、今井俊夫第三室長ならびに梅村隆志主任研究官は米国・サンディエゴで開催された第45回米国トキシコロジー学会(平成17年3月5日～3月9日)に出席し、発表および討議を行った。

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誘発されるラット精巣・神経障害に対して、部分的な抑制効果を示した抗酸化物質のうち、 α -リポ酸とPEITCあるいは α -トコフェロールの組み合わせで抑制の相加相乗効果を検討した結果、精巣障害に対してのみ α -リポ酸とPEITCの組み合わせで抑制作用の相加作用が確認された。

2) MNU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、抗酸化、第II相酵素誘導あるいはCYP2E1阻害作用を期待して、インドール-3-カルビノール、 α -リポ酸、 18β -グリシルレチン酸、ジスルフィラムの効果を検討した結果、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、腎・腎発がん標的性のあることが示されたアカネ色素について、他の全身諸臓器における発がん性の検索を継続するとともに、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、トコトリエノール、西洋わさび抽出物の慢性毒性試験、がん原性試験は実験を終了し最終評価中である。

2) ラット・90日間反復投与毒性試験ではメチルチオアデノシン、エラグ酸、ダイズサポニン、ハウセンカ抽出物の試験が終了し、没食子酸、ツヤプリシンの試験を開始した。

3) ジャマイカカシヤ抽出物について、ラット肝中期発がん性試験法で肝発がんプロモーション作用の有無を検討した結果、高用量でプロモーション作用が確認された。

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) 亜硝酸ナトリウムとカテコール併用投与によるラット前胃発がん過程にNOを介した酸化ストレスが関与することを明らかにした。

2) アセトアミノフェン誘発マウス肝障害時に誘発されるNOとカテコールとの反応によりラジカルが発生し、酸化DNA損傷の生じることが明らかとなった。

3) ラット二段階発がんモデルを用いて、亜硝酸とカテキン併用投与による胃発がん修飾作用を検討した結果、前胃に対する発がん促進作用を明らかにした。

4) 亜硝酸とアスコルビン酸併用投与は逆流性食道炎下の食道に対して粘膜の増殖性病変を誘発することから、食道への発がん性が示唆された。

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. 畜産食品中の残留動物用医薬品の安全性に関する研究(厚生科学研究費補助金)

1) ラット甲状腺二段階発がんモデルを用いて、スルファジメトキシシン誘発甲状腺腫瘍とその周囲組織における発現遺伝子を、レーザーマイクロダイセクション法とマイクロアレイ法を併用して解析し、腫瘍化形質獲得に関連する発現遺伝子のプロファイルを得た。

2) ラット二段階発がんモデルを用いて、ベンズイミダゾール系駆虫薬のフェンベンダゾール誘発肝発がん早期でのマイクロアレイ解析の結果、 $TGF\beta$ シグナリング/Wnt経路を介した細胞増殖抑制関連遺伝子の発現増加、Wnt経路関連の細胞増殖に関連する遺伝子の発現減少が見出され、プロモーションを受けたこの時期の肝臓の大部分を占める細胞増殖活性の低い肝細胞のプロファイルを反映したものと考えられた。

3) 昆虫成長調節剤であるジサイクラニルをB6C3F1系gpt deltaマウスに投与した結果、雌雄の肝臓の8-OHdGの上昇と導入遺伝子の点突然変異頻度が上昇した。

6. 医薬品等に見られる非遺伝子障害性発がん過程における分子機構の解明に関する研究(厚生科学研究費補助金)

1) ラット甲状腺二段階発がんモデルを用いて、コウジ酸誘発甲状腺腫瘍とその周囲組織における発現遺伝子を、レーザーマイクロダイセクション法とマイクロアレイ法を併用して解析し、腫瘍化形質獲得に関連する発現遺伝子のプロファイルを得た。

2) ラット肝二段階発がんモデルを用いたフェノバルビタール誘発肝発がん早期でのマイクロアレイ解析の結果、細部増殖抑制関連遺伝子の発現増加が見出された。一方で、鉄を介した細胞機能の亢進、Trans-Golgi networkで機能する分子やPIシグナルの異常を示唆する

発現変動が見出された。

7. 胎児期・新生児期化学物質暴露による新たな毒性評価手法の確立とその高度化に関する研究 (厚生科学研究費補助金)

1) 抗甲状腺剤のプロピルチオウラシル, メチマゾールをラットに周産期暴露し, 成熟後に脳海馬ニューロンのマイグレーションの異常, 脳梁の発達や白質希突起膠細胞密度の低下を定量的に評価し, 発達期甲状腺機能低下に起因する脳発達影響評価系を確立した。

2) 臭素化難燃剤のうちデカブロモディフェニールエーテル (DBDE) のラット周産期暴露実験を行い, 暴露児動物の成熟後での大脳白質に対する影響を検討した結果, 低い投与量から影響が確認された。

8. 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を作製し, 肝発がん物質投与マウスの肝臓でのメチル化DNAプロファイルを解析した結果, 発癌物質投与によりメチル化頻度の上昇, パターンの違いを見出した。

9. 個体レベルにおける多段階発がんに関する研究 (厚生労働省がん助成金)

1) ラット甲状腺発がん過程における被膜炎と自己免疫との関連を明らかにするため, FCMによる免疫担当細胞の解析を行い, 血清中抗サイログロブリン抗体の発現を検索した結果, 自己抗体は検出されず, 被膜炎にはT細胞の介在する細胞性免疫が関与していることが示唆された。

2) ラット甲状腺二段階発がんモデルにおいて, スルファジメトキシシンによるプロモーションで誘発される被膜浸潤がんでのPTEN, Akt関連分子の局在を見出し, 浸潤がんでのPI3K経路の活性化が示唆された。

10. 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品の影響評価に関する研究 (厚生労働省特別研究)

ラット大腸発がん中期モデルのDSS発がんプロモーション過程での免疫組織化学的な経時的な検討を行い, 粘膜再生過程でβカテニン発現異常が見出された。

11. 発がんイニシエーション活性の臓器特異性に関する研究 (文部科学省科学研究費)

ニトロソピロリジン投与ラット肝における特異的突然変異のメカニズムを検討した結果, アデニンまたはチミジンの修飾が優位に認められた。

12. 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)

1) B6C3F 1系 gpt delta マウスにペンタクロロフェノールを13週間投与した結果, 肝における酸化的DNA損傷と欠失変異の上昇が見られたが, クロナル増殖による

ノイズと判断され, 再解析の結果, 変異頻度の上昇は認められなかった。

2) 脂質過酸化生成物による *in vivo* 突然変異と p53 遺伝子を介した発がん機構を解析するために, p53 遺伝子欠損 gpt delta マウスを用いてアクロレイン, クロトンアルデヒド, ヒドロキシノネナールの単回経口投与実験を実施したが, 遺伝子変異は増加しなかった。

13. 喫煙による発がんの修飾に関する実験的研究 (喫煙科学研究財団研究助成金)

1) タバコ成分によるラットの肝薬物代謝酵素への影響検討した結果, ニコチンによって CYP1A1/2 が誘導されることが示された。

2) タバコ煙による肝薬物代謝酵素の消失時期について検討した結果, 暴露期間によって消失時期が異なることが示された。

変異遺伝部

部長 林 真

概要

昭和59年 (1984年) 以来共に歩んできた細胞バンクは, 当部第三室としてヒト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が, 平成17年4月1日の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り, それぞれの業務を遂行している。

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を行った。

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, 平成15年度より「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 (厚生労働科学研究費補助金)」が開始された。この研究では, 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した。昨年度で3年間の研究を終了し, 平成18年3月に国際シンポジウム「環境因子, 特に遺伝毒性発がん物質の閾値: 安全と安心の接点をめざして」を開催した。今年度からは第2期として同様のプロジェクトを立ち上げることができた。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17年度からは総合評価研究室と共同で, 厚生労働科学研究費補助金による化

学物質リスク研究事業「化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究」を開始した。本研究にはOECDも委託先として研究に参画し、国際的な共同研究を行っている。これまでの研究成果として、化審法の調査会において、参考資料としてはあるが、構造活性相関に基づくAmes試験の予測結果が公表されるようになった。

第一室ではほ乳類培養細胞を用いた(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価系の開発、(3)環境化学物質の遺伝毒性の評価の研究を引き続き行った。

(1)に関しては放射線によるDNA損傷のモデルとして、制限酵素によるDNA切断を利用した培養細胞系の確立した。本系はゲノムの特定領域にDNA二本鎖切断を発生させ、その修復と、突然変異のプロセスを完全にモニターすることができる。本系を利用し、DNA修復の細胞周期依存性、修復関連タンパクの役割を明らかにし、研究成果を第9回環境変異原国際会議、第34回日本環境変異原学会等で発表した。なお、本研究は文部科学省原子力試験研究として行っており、平成18年度は最終年度にあたる。

(2)ではHS財団受託研究として、ヒト細胞、ヒト代謝系からなるヒト型遺伝毒性試験系の確立とその評価に関する研究を行った。これまでの遺伝毒性試験は、バクテリア、齧げっ歯類細胞、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。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、共同研究を立ち上げ、これまで40化合物の化学物質を試験し、ヒトでの遺伝毒性の特異性を明らかにした。本研究の成果は第9回環境変異原国際会議、第45回米国毒科学会で発表された。また、別のHS財団受託研究では、ヒト肝細胞からなる遺伝毒性試験系の確立の研究も継続中である。肝細胞は通常の培養では薬物代謝活性を消失するが、3次元培養することにより薬物代謝能が回復することを見いだした。3次元培養をプラスチックのチップ上で実現させ、試験系のハイスループット化を目指している。

(3)に関しては、上記の試験システムを実際の環境化学物質に適用し、それらの遺伝毒性の評価を行った。平成17年度は社会的に関心が高い、ヒ素化合物(海草中金属)、アクリルアミド(食品中発生物質)、アカネ色素(天然食品添加物)、臭素酸カリ(食品添加物)、フラボノイド(健康食品)、カーボンナノチューブ(微粒子ナノ物質)を試験した。これら化学物質の多くは遺伝毒性を示すが、ヒトでの代謝、および暴露量等を考慮すると、その遺伝毒性リスクは高くないものと評価された。なお、これら研究の大部分は厚生労働科学研究の一環として行われた。

第二室では(1)*gpt delta*トランスジェニックマウスおよびラットを用いて個体レベルでの変異解析を進めるとともに(2)ヒト遺伝子を用いた変異検出用テスター株を開発し遺伝毒性試験のハイ・スループット化を推進した。また(3)変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構について基盤的研究を継続した。平成16年1月より、能美室長は日本環境変異原学会の会長を務め、平成17年9月に米国サンフランシスコで開催された第9回環境変異原国際会議(9th ICEM)に出席し「環境と突然変異：分子からヒトまで」と題して全体講演を行った。

(1)に関しては、クロスオーバー研究の2年度目として、放射線医学総合研究所と共同し、低線量放射線と化学物質の複合影響について*gpt delta*マウスを用いて検討を進めた。特に喫煙と放射線の複合影響について検討するため、タバコ特異的なニトロサミンNNKと γ 線との複合効果について、マウス肺における遺伝毒性を指標に検討し、NNK処理が γ 線による欠失変異を抑制する結果を得た。この成果は放射線影響学会第48回大会で発表した(文部科学省原子力試験研究費クロスオーバー研究)。野生型およびp53遺伝子を欠失させた*gpt delta*マウスにDHPN(N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine)を投与し、肝臓における突然変異誘発と発がんとの相関を検討した。その結果、DHPNは肝臓においてp53に依存して修復酵素(*O*⁶-methylguanine methyltransferase)遺伝子の発現を上昇させることを明らかにし、これが変異および発がんの抑制に関与することを示唆した(厚生労働省がん研究助成金)。Sprague-Dawley系の*gpt delta*トランスジェニックラットと*Hras128*ラットとの交配を行った。*Hras128*ラットの乳腺では、導入した*Hras*遺伝子に変異が起こり、早期に乳がんが発症する。発がんとは直接関連のないレポーター遺伝子(*gpt*)についても早期に変異が起こるかを、メチルニトロソ尿素を用いて検討した。*Hras*遺伝子の導入は、*gpt*変異に対しては特段の促進効果を示さないことが示唆された(厚生労働省がん研究助成金)。*gpt delta*トランスジェニックラットの遺伝的背景をFischerに変えたF344系*gpt delta*トランスジェニックラットを用いて、コリン欠乏食の投与により誘発される肝がんと突然変異との関連について検討した。昨年度に検討したSprague-Dawley系*gpt delta*トランスジェニックラットとは異なり、F344系*gpt delta*トランスジェニックラットはコリン欠乏食の投与により有意に高い変異頻度の上昇を示した。以上の結果から、コリン欠乏食の投与により誘発される肝がんと突然変異には相関があること、またコリン欠乏食による遺伝毒性、発がん性の発現にはラットの種差が重要な役割を果たすことが示唆された(文部科学省科学研究費補助金)。(2)に関して、ヒトDNAポリメラーゼ ϵ 遺伝子を導入したマウス細胞株を樹立し、遺伝毒性試験のヒト型ハイ・スルー

プット化を推進した (HS財団受託研究費)。またアセチル転移酵素およびニトロ還元酵素遺伝子を不活化したサルモネラ株に大腸菌DNAポリメラーゼIVをコードする *dinB* 遺伝子を導入し、ニトロ化合物やアミノ化合物に対する感受性を低減し、多環芳香族炭化水素に対する感受性を特異的に高めた指標菌株の開発を行った (厚生労働省がん研究助成金)。(3)に関して、大腸菌DNAポリメラーゼIVの酸化ヌクレオチドの取り込みの特異性が他のポリメラーゼとは異なることを明らかにし、酸化ストレスの亢進した菌株 (*sod fur* 株) の高い自然突然変異にDNAポリメラーゼIVおよびVが関与することを明らかにした。また変異原性試験に汎用されるサルモネラ株のDNAポリメラーゼ遺伝子を系統的に破壊し、複数のDNAポリメラーゼが損傷の乗り越えに関与することを明らかにした (HS財団受託研究費「国際共同研究」)。

人事面では、平成17年3月31日付けで当部第3室に所属していた水澤博室長、増井徹主任研究官、小原有弘研究員が退職となり、高田容子、高野寿子臨時職員も退職となった。平成18年3月31日には北條麻紀臨時職員も退職となった。平成18年4月1日付けで安井学研究員が採用となり、第1室において業務を開始した。

短期海外出張としては、能美室長は平成17年8月11日から19日まで英国へ出張し、オックスフォードで開催されたゴードン研究会議「古細菌：生態、代謝、分子生物学」にて招へい講演を行った。林部長は8月16日から8月26日まで英国とドイツに出張し、SafePharm研究所を訪問し、遺伝毒性の構造活性相関に関する意見交換を行うと共に、Lhasa社にて協同プロジェクトの進捗状況の確認ならびに染色体異常誘発性予測の研究を行った。その後、ベルリンで開催された第5回国際代替法会議に参加し、*in silico*に関する発表を行い、座長を務めると共に国際組織委員とし会議に出席した。能美室長、本間室長、増村主任研究官は9月2日から9月8日まで米国サンフランシスコへ出張し、第9回環境変異原国際会議 (9th ICEM) に参加した。能美室長は、会議において全体講演を、本間室長、増村主任研究官はポスター発表を行った。その後、能美室長、本間室長は引き続き行われたサテライトシンポジウム (IWGT) では分科会の報告を行った。また、増村主任研究官は、その後、9月9日より9月30日までカナダ、オタワに出張し、カナダ衛生研究所 (Health Canada) にてマウス生殖細胞に起こる変異検出法について研修を行った。林部長も9月8日から9月12日まで米国サンフランシスコに出張し、IWGT分科会に参加し、*in vivo*小核試験ワーキンググループのとりまとめを行った。本間室長は9月24日から10月1日まで中国成都に出張し、中国医薬品の近代化に

関する第2回国際会議に出席し、食品中に存在する遺伝毒性物質の安全性の評価に関して講演を行った。林部長は11月2日から11月7日まで中国重慶に出張し、環境と遺伝毒性に関する国際会議/中国環境変異原学会に出席し、遺伝毒性評価の戦略に関する講演を行った。林部長は11月23日から11月27日まで英国リーズに出張し、Lhasa社を訪問、協同プロジェクトの進捗状況の確認ならびに染色体異常誘発性予測の研究を行うと共に3年間のプロジェクトに関するまとめを行った。林部長は平成18年1月23日から1月26日まで米国クリーブランドに出張し、MultiCase社を訪問、染色体異常誘発性予測に関する協同研究の進捗状況に関して討論すると共に、3年間のプロジェクトに関するまとめを行った。林部長は2月6日から2月9日まで米国ワシントンDCに出張し、ILSI/HESIが主催する *in vitro* 試験の陽性結果をどのように評価・解釈し、*in vivo* 確認試験を行うかに関する臨時委員会に発起人として出席し、現状の分析と共に今後の進め方について議論した。林部長は3月1日から3月5日まで米国ワシントンDCに出張し、米国とカナダによる既存化学物質に関するワークショップに出席し、日本の化学物質行政における構造活性相関の利用状況について発表すると共に、今後の進め方についても討論した。本間室長は3月1日から3月10日まで米国カリフォルニア州リバーサイドとサンディエゴに出張した。カリフォルニア大学リバーサイド校のグロソフスキー教授と遺伝毒性メカニズムに関する共同研究の打ち合わせを行い、サンディエゴで開催された第45回米国毒科学会に参加し、発表、討論を行った。能美室長は3月5日から3月12日まで米国へ出張し、カリフォルニア州ベンチュラで開催されたゴードン研究会議「DNA損傷、突然変異、がん」にて招へい講演を行った。林部長は3月18日から3月24日まで英国ウォルビックに出張し、英国トキシコロジー学会/英国環境変異原学会合同会議に出席し、遺伝毒性試験に関する国際ワークショップでの *in vivo* 小核試験ワーキンググループの討議内容について報告した。

研究業績

1. 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。さらに、構造との相関を (定量的) 構造活性相関モデルを用いて検証した (厚生労働科学研究費補助金)。

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

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戦略について検討した。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る試験系、多臓器に適応した不定期DNA合成試験系等を用いて検討を行うと共に、まとめの論文作成に着手した。また、がんの研究者と共同で、遺伝毒性発癌物質の閾値に関するシンポジウムを開催した(厚生労働科学研究費補助金)。

3. 環境化学物質の発がん性遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値の検討

マラリア原虫感染赤血球およびモデル化合物を用い、観察細胞数の増加に伴う検出力の上昇について検討した。また、モデル化合物について、低用量での小核誘発作用に関して、フローサイトメータを用いて検討した(食品健康影響評価技術研究)。

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ポリメラーゼを導入したマウス細胞株を樹立した(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*および野生型*gpt delta*トランスジェニックマウスを用いてDHPN(N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine)に対する*p53*の変異抑制効果を検討した(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

ニトロアレーン類に対する感受性を抑制し、多環芳香族炭化水素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*Hras128*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. 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突然変異との相関についてF344系*gpt delta rat*を用いて検討した(文部科学省科学研究費補助金)。

9. 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

ヒトリンパ球細胞株TK6, WTK1を用いて、染色体の異数性、および倍数性誘発性を検出する試験系を開発した(厚生労働科学研究費補助金)。

10. 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、化合物に対して特異的に発現、抑制される遺伝子群の発現パターンから、発現のフィンガープリントを作成した(厚生労働科学研究費補助金)。

11. 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

ヒト肝細胞の3次元培養法を確立した。3次元培養により高薬物代謝能を獲得することを確認した(HS財団受託研究費)。

12. ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション

ヒトの肝臓由来S9をヒト細胞系の試験系に適用し、ヒト型代謝系の特異性と有用性を検討した(HS財団受託研究費)。

13. 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 γ 線照射の欠失変異に対する複合影響について*gpt delta*マウスを用いて検討した(文部科学省国立機関原子力試験研究費)。

14. 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

酸化ヌクレオチド三リン酸の取り込みにおけるYファミリーDNAポリメラーゼの役割について検討した(HS財団受託研究費)。

15. 超低線量放射線により誘発されるDNA二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

DNA二本鎖切断(DSB)のモデル細胞系を開発した。この系を用いて、ほ乳類細胞での非相同型切断修復機構を明らかにした(文部科学省国立機関原子力試験研究費)。

16. アクリルアミドの遺伝毒性抑制に関する研究

CYP2E1を発現するトランスジェニック細胞を用いてアクリルアミドの遺伝毒性を評価したが、顕著な毒性の増強は認められなかった。アクリルアミドの毒性発現にはCYP2E1以外の機構が重要であることが示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。

17. 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を評価しうる培養細胞系を確立した。カーボンナノチューブの遺伝毒性はきわめて弱いことが証明された(厚生労働科学研究費補助金)。

18. 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。一般毒性試験に関する検討を行うと共に、システムを統合化し、既存化学物質の安全性に関する予測決定樹を構築し、総合評価を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

19. 化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究

20,000物質以上存在する既存化学物質を、構造、物性の類似性からカテゴリー化(グループ化)を、OECD/

HPVプログラムにおける考え方, 検討成果を基礎に, モデル化合物群の分類を行った (厚生労働科学研究費補助金)。

総合評価研究室

室長 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。

本年度は前年度に引き続き, 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, 水道汚染物質及びナノマテリアルの毒性評価及びこれらの化学物質による一般毒性及び生殖発生毒性に関する研究, 器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法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ている。

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21回高生産量化学物質初期評価会議」(平成17年10月, 米国ワシントン・DC), 「第22回高生産量化学物質初期評価会議」(平成18年4月, フランス・パリ)に出席した。また「OECD高生産量化学物質のカテゴリー評価に関する会議」(平成17年11月, フィンランド・ヘルシンキ)に出席し, OECD高生産量化学物質初期評価会議にフィンランドと共同提出を予定している鉄化合物に関するカテゴリー評価文書作成について打ち合わせを行った。江馬室長は「第25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 2005」(平成17年8月, カナダ・トロント)に出席し, 「欧州トキシコロジー学会」(平成17年9月, ポーランド・クラコウ)にて1,3-di-o-tolylguanidineのラットにおける簡易生殖毒性試験の結果について発表し, 「米国トキシコロジー学会」(平成18年3月, 米国・サンディエゴ)に出席してジブチルスズのサルにおける催奇形性試験について発表した。広瀬主任研究官は, 「日本学術会議-英国王立協会共同プロジェクト-ナノテクノロジーの健康, 環境, 社会的影響に関するワークショップ」(平成17年7月, イ

ギリス), 「第2回ナノテクノロジーと職業衛生の国際シンポジウム」(平成17年10月, 米国), 「産業用ナノマテリアルの安全性に関するOECDワークショップ」(平成17年12月, 米国), EFSA/WHO国際シンポジウム「遺伝毒性発がん性物質のリスクアセスメント-新しいアプローチ」(平成17年11月, ベルギー)に出席した。また, 「第25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 2005」(平成17年8月, カナダ・トロント), 「欧州トキシコロジー学会」(平成17年9月, ポーランド・クラコウ), 「米国トキシコロジー学会」(平成18年3月, 米国・サンディエゴ)の各学会に参加し, 発表を行った。

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17年10月に開催された第21回高生産量化学物質初期評価会議では, 1物質 (CAS No. 71-43-2: Morpholine, 4-ethyl) の評価文書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ピアレビュー及び評価会議での支援を行った。その結果, 日本産業界から提出された1物質 (2-Propen-1-ol) の評価文書が同会議で合意された。第22回会議 (平成18年4月) も同様の手順で進められ, 日本政府から1物質 (Bis(2-ethylhexyl) azelate) の評価文書, 韓国政府と日本政府との共同で1物質 (4,4'-Oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) の評価文書, 日本政府とドイツ企業との共同で1物質 (Dicyclohexylamine) の評価文書(遺伝毒性を除く), 日本産業界から2物質 (Methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol及びTetramethylammonium hydroxide) の評価文書を提出し合意された。

高生産量化学物質の初期評価の概要及び会議の内容については学術誌に公表した (衛研報告, 123, 46-53, 2005, 化学生物総合管理, 1, 280-288, 2005, 化学生物総合管理, 1, 445-453, 2005)。

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17年度は計289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、厚生労働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17年度は16物質についての23試験の試験計画書確認作業、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・運用に関する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

ドラフトの最終化に向けた平成17年5月に東京にて開催された専門家会議において、懸案事項となっていた文献情報の整理等の作業を行い、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、汚染物質専門調査会及び、汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ）、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）、化審法GLP評価委員会、食品添加物安全性検討会、水質基準逐次改正検討委員会、化学物質安全性評価委員会、OECD高生産量化学物質初期評価文書レビュー委員会、GHS分類専門家委員会、化学物質による労働者の健康障害防止に係わるリスク評価検討会（職場における化学物質のリスク評価委員会、健康影響評価のためのタスクフォース、生殖毒性試験の評価に係わる専門家会議）、環境省新規POPs等検討会、環境省健康リスク総合専門委員会ワーキンググループ、環境省未査定液体物質査定検討会、医薬品医療機器総合機構専門委員（新薬、医療機器、先天異常検討）、医薬品・医療機器GLP評価委員会、新エネルギー・産業技術総合開発機構技術委員、環境研究所ダイオキシン類の動物実験評価検討委員会、国立成育医療センター成育サマリー検討委員会、化学物質評価研究機構内分泌かく乱化学物質に関する検討委員会等の活動に協力した。

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、QSAR解析用のデータベースに構造の入力作業を行った。

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-Chlorophenol, 4-Chlorophenol, p-(α,α -dimethyl-benzyl)phenol, (hydroxyphenyl)methyl phenol, Trityl chloride, 1,3,5-trihydroxybenzene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（Congenit Anom Kyoto, 45, 137-145, 2005）。また、3-ethylphenolと4-ethylphenolについても、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も学術誌に公表した（Congenit Anom Kyoto, 46, 26-33, 2005）。

紫外線吸収剤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を6週齢ラットに投与したときには肝重量増加が雄のみに観察されるが、離乳前のラットに直接投与したところ肝重量増加は雌雄で認められた。さらに、去勢した6週齢ラットにDBHCBを投与したところ去勢雄で肝臓への影響が軽減され、毒性発現には内分泌学的性差が関与している可能性が示唆された「厚生労働科学研究」。

3. ラット α 2U-グロブリンの分析手法に関する研究

雄ラット尿から α 2U-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ので、学術誌に公表した（J Toxicol Sci, 31, 35-47, 2006）。

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

「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連して、マウス胎児の口蓋における遺伝子発現解析などを継続している「厚生労働科学研究主任研究」。また、本研究の分担研究として、17年8月にカナダ・トロントで行われた第25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「厚生労働科学研究分担研究」。

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、WHOでの逐次改訂作業を考慮しつつ、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、17年度は、2005年に公表されたWHOの水質ガイドライン追補版の評価手法の各物質における特徴の傾向を検証すると共に、PBDEの毒性情報について収集整理を行った「厚生労働科学研究分担研究」。

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い、その結果を「第25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」で学会発表した「厚生労働科学研究分担研究」。

紫外線吸収剤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のラットにおける発生毒性について検討し、学術誌に公表した (Drug Chem Toxicol, 29, 215-225, 2006)。加硫促進剤として使われるジ-0-トリルグアニジン (DTG) の簡易生殖毒性試験において生殖発生毒性を示すことを明らかにした。またDTGのラット出生前発生毒性試験を行ったところ母体毒性を発現する投与量で催奇形性を示すことを明らかにした。1,2,5,6,9,10-ヘキサブプロモシクロドデカンの二世世代繁殖毒性試験、N,N'-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾリルスルフェンアミドの二世世代繁殖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研究については、妊娠初期に投与したジブチルスズ (DBT) はラットにおけると同様にマウスにおいても胚致死作用を示し、サルの器官形成期にDBTを投与したときには、催奇形作用は認められなかったが、胚致死作用を示すことを明らかにした。

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。17年度は、「ナノマテリアルの安全性確認における健康影響評価手法の確立に関する研究」の中で研究総括を行うと共に、米国で開催された「第2回ナノテクノロジーと職業衛生の国際シンポジウム」、「産業用ナノマテリアルの安全性に関するOECDワークショップ」において海外動向調査を行った「厚生労働科学研

究主任研究」。また、科学技術振興調整費による、産業技術総合研究所、国立環境研究所、物質・材料機構と共同調査研究「ナノテクノロジーの社会受容促進に関する調査研究」において、毒性部と共に、健康影響に関する調査研究やワークショップの開催を行った。また、英国と日本各々で開催された日本学術会議と英国王立協会共同プロジェクトである「ナノテクノロジーの健康、環境、社会的影響に関するワークショップ」に参加し、健康影響に関する意見交換を行った。

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。17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」。

9. 医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究

催奇形性のリスク評価基準作成のための生殖発生毒性試験のエンドポイントの整理を行った。また米国及び日本で市販されている薬剤の内、FDAにより妊娠カテゴリーC (危険性を否定することができない) に分類されている9種類の医薬品について生殖発生毒性試験を精査してカテゴリー分けの根拠について検討した「厚生労働科学研究分担研究」。

10. 器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法に関する研究

器具・容器包装に由来する化学物質による健康影響評価法検討の一環として、器具・容器包装に汎用される合成樹脂についてそのリスク評価手法の検討とリスク評価のためのガイドラインの提案を行うことを目的とする研究であり、17年度は、米国、欧州及び国内の業界団体における合成樹脂関連のリスク評価法について調査を行い、それらの比較検討の中から、我が国としての現状を考慮して問題点を整理した。また、FDAではすでに導入されているTTCレギュレーションについて、基本となった考え方やそれに関する研究動向調査と予備的な検証により、内在する不確実性や問題点を明らかにし、我が国における合成樹脂のリスク評価法の基本的な方針を検討した「食品健康影響評価技術研究主任研究」。

平成17年度所外研究員等の受け入れ名簿

平成18年3月31日現在

(客員研究員) 26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	薬品部	4.10.1		女	
福岡正道	帝京平成大学薬学部教授	薬品部	9.4.1		男	
松井道子	元当所変異遺伝部	変異遺伝部	9.4.1	18.3.31	女	
降岡強	(独)医薬品医療機器総合機構顧問	タタ	12.6.1		男	
相賀美子	北里大学医学部病理学教室教授	タタ	13.4.1		男	
末賀裕美	元当所毒性部	タタ	13.4.1		女	
黒川祥子	元当所有機化学部	有機化学部	13.4.1		女	
小野景二	元安全性生物試験研究センター長	タタ	13.12.1		男	
小金豊	元当所代謝生化学部	代謝生化学部	15.3.1		男	
小沼隆	元当所毒性部	毒性部	15.4.1		男	
小嶋茂	元当所衛生微生物部	衛生微生物部	15.4.1		男	
井上雄	元当所薬品部	薬品部	16.8.1		男	
柴田敏	元当所代謝生化学部	生理薬品部	17.3.1		男	
熊谷健	(独)医薬基盤研究所	薬品部	17.4.1		男	
木内文	(独)医薬基盤研究所	薬品部	17.4.1		男	
飯田修	(独)医薬基盤研究所	薬品部	17.4.1		男	
吉松嘉	(独)医薬基盤研究所	薬品部	17.4.1		女	
湖野敦	(独)医薬基盤研究所	薬品部	17.4.1		男	
菱野德	(独)医薬基盤研究所	薬品部	17.4.1		男	
河野昭	(独)医薬基盤研究所	薬品部	17.4.1		男	
香月敦	(独)医薬基盤研究所	薬品部	17.4.1		男	
小野野	(独)医薬基盤研究所	薬品部	17.4.1		男	
漆谷	同志社女子大学薬学部病態生理学教室教授	毒性部	17.4.1		男	
高野	(独)医薬品医療機器総合機構顧問	タタ	17.4.1		男	
丹野幸	元当所有機化学部	有機化学部	17.5.1		男	

(協力研究員) 27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	18.3.31	女	
壺井俊功	日本大学医学部	毒性部	11.4.1		男	
西尾利幸	日本大学生物資源科学部助教授	有機化学部	11.11.1		男	
太田利子	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	千葉大学工学部非常勤講師	環境衛生化学部	13.4.1		男	
田中直	大妻女子大学家政学部	有機化学部	13.7.1		女	
服部玉	東京農工大学農学部助教授	衛生微生物部	14.6.1	18.3.31	男	
治京正	(独)乙卯研究所	有機化学部	15.3.1		女	
角村史	北里大学医学部公衆衛生学教室助教授	衛生微生物部	15.7.1		男	
竹川玲	(独)沖中記念成人病研究所研究室長	安全情報部	15.8.1	17.6.30	女	
貝沼章	東京農業大学応用生物科学部助教授	有機化学部	16.1.1		女	
西川可	お茶の水女子大学人間文化研究科助手	有機化学部	16.1.1		女	
田中光	東邦大学薬学部助教授	生薬部	16.4.1		男	
中村高	(独)医薬品医療機器総合機構	生薬部	16.4.1		男	
鹿野真	(独)医薬品医療機器総合機構	遺伝子細胞薬品部	16.4.1		女	
池田浩	(独)医薬品医療機器総合機構	機能生化学部	16.4.1		男	
荒野照	(独)医薬品医療機器総合機構	薬理部	16.4.1		女	
吉谷隆	(独)医薬品医療機器総合機構	薬理部	16.6.1		男	
清水雅	青葉学園短期大学助手	変異遺伝部	16.7.1		男	
Da-Peng Zou	Zhengzhou 大学 化学学部 副教授	変異遺伝部	16.9.15	17.9.9	女	
内山奈	同志社女子大学助手	生薬部	16.10.1		女	
小久保清	大妻女子大学短期大学部非常勤講師	変異遺伝部	17.4.1		女	
水尾裕	同志社女子大学薬学部医薬薬学科助手	毒性部	17.4.1		女	
畑尾史	東京大学医学部附属病院胃食道外科助手	衛生微生物部	17.5.1		男	
大槻崇	千葉大学大学院薬学研究院活性構造化学研究室助手	生薬部	17.5.1		男	
大河原	武蔵野大学薬学部助手	環境衛生化学部	17.5.1		男	
小美恵	金沢工業大学情報フロンティア学部生命情報学教授	遺伝子細胞薬品部	17.7.1		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	17.12.31	女	
児野聡	科学技術振興事業団	機能生化学部	17.4.1	17.12.31	男	
佐藤雄嗣	科学技術振興事業団	機能生化学部	15.4.1	17.12.31	男	
豊田淑江	科学技術振興事業団	遺伝子細胞薬品部	15.1.1		女	
伊藤さつき	科学技術振興事業団	遺伝子細胞薬品部	15.1.1		女	
古田美玲	科学技術振興事業団	遺伝子細胞薬品部	15.1.1		女	

(日本学術振興会特別研究員) 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	遺伝子細胞薬品部	15.1.1	17.10.31	男	
神吉けい太	日本学術振興会	病理部	15.1.1	17.12.31	男	

(日本学術振興会外国人特別研究員) 1名

氏名	国名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
Tait ROYCHOWDHURY	インド	ジャダプル大学環境科学部	環境衛生化学部	15.10.31	17.10.30	男	

(医薬品機構・派遣研究者) 3名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
橋井 則貴	科学技術振興機構 医薬基盤研究所 医薬基盤研究所	生物薬品部	17.4.1	17.10.31	男	
為廣 紀正		代謝生化学部	17.4.1	18.3.31	男	
田多 薫		薬理部	17.4.1	18.3.31	女	

(リサーチ・レジデント) 10名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
松本 輝樹	(財)日本公定書協会	生薬部	16.11.1		男	
菊博 博之	(社)日本食品衛生協会	食品衛生部	15.10.1	18.3.31	男	
高橋 美加	(社)日本食品衛生協会	変異遺伝部	15.11.1	18.3.31	女	
高中 津則	(社)日本食品衛生協会	変異性遺伝部	17.3.1		男	
高島 良生	(社)日本食品衛生協会	変異遺伝部	17.3.1	18.3.31	男	
Ji-Won JUNG	(社)日本食品衛生協会	セブツ	17.3.1		男	
Woo Gye Hyeong	(社)日本食品衛生協会	病理解部	17.7.1		男	
窪崎 敦隆	(社)日本食品衛生協会	衛生微生物部	17.9.1	18.3.31	男	
賀喜 白乙	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	治療品部	17.10.1		男	
細野 哲司	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	遺伝子細胞医薬部	17.11.1		男	

(研究支援者) 2名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
福島 浩実	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	機能生化学部	17.4.1	17.9.30	女	
Nasreen Banu	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	治療品部	17.10.1		女	

(流動研究員等) 12名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
Suresh Thirupathi	(財)日本公定書協会	遺伝子細胞医薬部	17.10.1		男	
玉井 将人	(財)医療機器センター	療薬部	16.10.1		男	
金益 輝	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	16.8.1		男	
竹本 浩司	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	遺伝子細胞医薬部	16.8.1	17.6.30	男	
野間 誠司	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	16.11.1	18.3.31	男	
金台 運子	(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	
石田 順子	(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	18.3.31	女	
柳 楽勤	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	療薬部	17.4.1	18.3.31	男	
Aswatha Narayana Rao Jagannath	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	衛生微生物部	17.4.1	17.11.30	男	
樊新 洋子	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	遺伝子細胞医薬部	17.4.1	18.3.31	女	
見直 子人	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	17.4.1		女	
藤巻 康人	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	薬品部	17.10.1		男	

(研究生) 56名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
原 島川	瑞日本大学生物資源科学部教授	生薬部	15.4.1		女	
梶 揚大	岐阜大学連合大学院教授	食品衛生管理部	15.4.1		男	
高川 松崎	東京工業大学大学院理工学研究科教授	有機化学部	15.6.30		男	
朴 奉友	(財)食品薬品安全センター 秦野研究所長	食品衛生管理部	15.10.1		男	
伊藤 藤井	岐阜大学連合大学院連合獣医学研究科	衛生微生物部	15.10.1		男	
石 浩二	お茶の水女子大学生活科学部食物栄養学科	品理部	15.10.24		女	
阿 井部	星薬科大学学長	療薬部	15.12.15	18.3.31	男	
菊 池野	東京農工大学工学部生命工学科教授	生薬部	16.1.1		男	
中 浩一	昭和薬科大学衛生化学研究室教授	食品部	16.4.1	18.3.31	男	
八 真孝	東京農業大学大学院農学研究科食品栄養学専攻	食品部	16.4.1	18.3.31	男	
田 根あ	お茶の水女子大学生活科学部人間・環境科学科教授	衛生微生物部	16.4.1	18.3.31	女	
大 千恵	東京農業大学大学院食品栄養学専攻	衛生微生物部	16.4.1	18.3.31	女	
池 美津	東京農工大学農学部助教授	衛生微生物部	16.4.1	18.3.31	男	
増 早	共立薬科大学学長	代謝生化学部	16.4.1	18.3.31	女	
仲 田	女子栄養大学分子栄養学教授	変異遺伝部	16.4.1		女	
黒 健也	日本大学大学院生物資源科学研究科長	有機化学部	16.4.1	18.3.24	男	
真 岩	明治薬科大学薬学部薬剤学教室教授	薬理部	16.6.7	18.3.31	男	
日 一	岐阜大学大学院連合獣医学研究科教授	病理解部	16.7.1		男	
児 高	静岡県立大学薬学部	変異遺伝部	16.10.1		男	
櫻 勝彦	京都大学地球環境学堂助教授	変異遺伝部	16.10.1	17.6.30	男	
長 希子	お茶の水女子大学生活科学部人間・環境科学科教授	衛生微生物部	16.12.1	18.3.31	女	
谷 哲美	昭和薬科大学薬学部薬理学教室教授	生薬部	17.4.1		女	
佐 也	東邦大学薬学部助教授	遺伝子細胞医薬部	17.4.1		男	
久 真弓	東京薬科大学薬学部免疫学教室教授	機能生化学部	17.4.1	18.3.31	女	
岩 保	(社)日本食品衛生協会食品衛生研究所長	食品衛生管理部	17.4.1	18.3.31	女	
秋 山	麻布大学獣医学部助教授	食品衛生管理部	17.4.1		男	
木 山	東京農業大学大学院農学部	食品衛生管理部	17.4.1		女	
後 藤	東京大学大学院農学生命科学研究科教授	衛生微生物部	17.4.1		女	
	東京農工大学大学院助教授	衛生微生物部	17.4.1		男	

右西塩宮須末木堀水水平濱村上土富奥石片谷青田高石塚藤峯清李岡	井田入本藤石本江谷澤田上本田塚川口井中橋 本原松水野	淳正利晃久浩崇真浩祐美カ 将敏弥浩重宏正祥将多勝裕演理	子一人子美二文行平介影ヨ仁之幸子子樹輝紀子大恵秀仁揆紗	お茶の水女子大学生活環境研究センター長 東京大学消化管外科代謝栄養内分泌外科教授 東京大学消化管外科代謝栄養内分泌外科教授 共立薬科大学教授 昭和大学薬学部薬理学教室教授 福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室教授 麻布大学獣医学部教授 東京農工大学教授 東京大学大学院教授 星薬科大学生薬学教室教授 東京大学大学院農学生命科学研究科長 (独)農業検査所理事長 昭和大学薬学部教授 熊本市食肉衛生検査所長 岐阜県食肉衛生検査所長 弘前大学薬学生命科学部教授 (勸)日本食品分析センター理事長 岡山市長 (社)全日本検数協会会長 (社)全日本検数協会会長 東京理科大学薬学部教授 東京理科大学薬学部教授 岡山県知事 農林水産省動物医薬品検査所長 農林水産省動物医薬品検査所長 韓国江陵大学校食品科学科教授 東京電機大学理工学部生命工科学科長	衛生微生物部 17. 4. 1 微生物部 17. 4. 1 衛生微生物部 17. 4. 1 薬理部 17. 4. 1 薬理部 17. 4. 1 変異遺伝部 17. 5. 9 衛生微生物部 17. 5.12 衛生微生物部 17. 6. 1 衛生微生物部 17. 6. 1 衛生微生物部 17. 8. 1 衛生微生物部 17. 9.12 衛生微生物部 17.10. 1 食品衛生管理部 17.10. 3 食品衛生管理部 17.10. 3 食品衛生管理部 17.10. 3 食品衛生管理部 17.11. 1 食品衛生管理部 17.11.14 衛生微生物部 17.12. 1 衛生微生物部 17.12. 1 衛生微生物部 18. 1. 4 衛生微生物部 18. 1. 4 食品衛生管理部 18. 1.16 食品衛生管理部 18. 1.16 食品衛生管理部 18. 2. 6 食品衛生管理部 18. 2. 6 食品衛生管理部 18. 3. 1	17. 9.30 18. 2.24 17. 6.24 18. 3.31 17.12. 9 17.10.28 17.10.28 18.12. 7 17.12.28 17.12. 9	女 男 女 男 男 男 女 女 男 男 女 男 女 男 女 男 女 男 女 女
--------------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	--	---	--	--

(実習生) 年度合計44名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
鈴木あゆみ	共立薬科大学学長	生薬部	16.11. 4	17.10.28	女	
植木志保	星薬科大学学長	環境衛生化学部	16.12.16	17.12. 6	女	
重永祐輔	日本大学生物資源科学部学長	有機化学部	17. 2. 1	18. 3.15	女	
岩大津智里	日本大学生物資源科学部農芸化学科教授	生物薬品部	17. 2.20	18. 3. 8	女	
吉佐藤尚香	北里大学理学部教授	衛生微生物部	17. 3. 1	18. 2.28	女	
綱井里智	北里大学理学部教授	衛生微生物部	17. 3. 1	18. 2.28	女	
林山美百合	北里大学理学部教授	環境衛生化学部	17. 4. 1	18. 2.20	女	
山本小百	東京薬科大学生命科学部学部長	環境衛生化学部	17. 4. 1	18. 2.20	女	
米佐千	東京薬科大学生命科学部学部長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3.13	女	
久保好子	東京薬科大学生命科学部学部長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3. 3	女	
増井千慶	東京薬科大学生命科学部学部長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
菊井地村香	東海大学海洋学部学部長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
今三宮衣子	東京農業大学応用生物科学部栄養科学科長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
宮田枝城衣子	東京農業大学応用生物科学部栄養科学科長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
多田石境梅	東京農業大学応用生物科学部栄養科学科長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
立内堀柳芳川大田	実践女子大学教授	衛生微生物部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
	実践女子大学教授	衛生微生物部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
	芝浦工業大学応用化学科教授	衛生微生物部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
	芝浦工業大学応用化学科教授	衛生微生物部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
	東京理科大学理学部化学科	有機化学部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
	東京理科大学理学部化学科	有機化学部	17. 4. 1	18. 3.31	女	
	日本大学生物資源科学部学長	有機化学部	17. 4. 1	18. 3.25	女	
	日本大学生物資源科学部学長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3.25	女	
	日本大学生物資源科学部学長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3.25	女	
	東京薬科大学理学部学部長	食品添加物部	17. 4. 1	18. 3.25	女	
	東京家政大学教授	食品衛生管理部	17. 4.12	18. 2.28	女	
	工学院大学学長	食品衛生管理部	17. 4.21	18. 3.31	女	
	玉川大学農学部	有機化学部	17. 5. 2	18. 3.31	女	
	東京農工大学工学部生命工学科	衛生微生物部	17. 5.16	18. 3.31	女	
	麻布大学教授	衛生微生物部	17. 6. 1	18. 3.31	女	
	麻布大学教授	衛生微生物部	17. 8. 1	18. 3.31	女	
	昭和女子大学学長	衛生微生物部	17. 8. 1	18. 3.31	女	
	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	17. 8.22		女	
	日本大学生物資源科学部学長	食品衛生管理部	17.12. 1	18. 3.31	女	
	日本大学生物資源科学部農芸化学科教授	衛生微生物部	18. 2. 1		女	
	東邦大学薬学部助教授	生物薬品部	18. 2. 1		女	
	東邦大学薬学部助教授	生物薬品部	18. 2. 1		女	
	共立薬科大学教授	遺伝子細胞医薬部	18. 2. 6		女	
	東京薬科大学教授	遺伝子細胞医薬部	18. 2. 6		女	
	東京薬科大学教授	遺伝子細胞医薬部	18. 2.20		女	
	東京医薬専門学校学長	生薬部	18. 3. 1		女	
	東京医薬専門学校学長	環境衛生化学部	18. 3. 1		女	
	東京医薬専門学校学長	環境衛生化学部	18. 3. 1		女	
	北里大学理学部教授	環境衛生化学部	18. 3. 1		女	

Izutsu, K., Fujimaki, Y., Kuwabara, A. and Aoyagi, N.: **Effect of counterions on the physical properties of L-arginine in frozen solutions and freeze-dried solids.**

Int. J. Pharm., **301**, 161-169 (2005).

The objective of this study was to elucidate the physical properties of L-arginine and various counterion combinations in frozen aqueous solutions and in freeze-dried solids. L-Arginine remains amorphous in the highly concentrated non-ice phase in frozen solutions with a T_g (glass transition temperature of maximally freeze-concentrated solutes) of -41.4 degrees C. Some acids and salts (e.g., H_3PO_4 , H_2SO_4 , HNO_3 , and NaH_2PO_4) raised the T_g , whereas others (e.g., HCl, CH_3COOH , $HCOOH$, Na_2HPO_4 , and NaCl) had little effect or lowered the L-arginine T_g . Co-lyophilization with phosphoric acid also raised the glass transition temperature (T_g) of amorphous freeze-dried L-arginine solids. Arginine- H_3PO_4 combinations exhibited properties that led to either the stabilization or destabilization of a model protein (lactate dehydrogenase: LDH) during freeze-drying, depending on their concentration ratios. Fourier-transform infrared (FT-IR) and diffusion reflectance near-infrared (NIR) spectra indicated the presence of interactions between the amino and/or guanidyl groups of L-arginine and phosphate ions in the amorphous freeze-dried cakes. It was postulated that the interaction between L-arginine and the multivalent counterions, as well as an increase in hydrogen bonding network, reduced the mobility of molecules in the frozen solutions and freeze-dried solids. Keywords: freeze-drying, molecular interaction, amorphous, formulation

Izutsu, K., Fujimaki, Y., Kuwabara, A., Hiyama, Y., Yomota, C. and Aoyagi, N.: **Near-infrared analysis of protein secondary structure in aqueous solutions and freeze-dried solids.**

J. Pharm. Sci., **95**, 781-789 (2006).

Near-infrared spectroscopy (NIR) of various proteins (bovine serum albumin, lysozyme, ovalbumin, gamma-globulin, beta-lactoglobulin, myoglobin, cytochrome-c) was investigated as a possible analytical method of the protein secondary structure in various physical states. The spectra of proteins in aqueous solutions (transmission mode, solvent-compensated) and those in freeze-dried solids (nondestructive diffuse reflection mode) showed several bands at similar frequencies in the combination ($4000-5000\text{ cm}^{-1}$) and first overtone ($5600-6600\text{ cm}^{-1}$) spectral regions. The normalized second-derivative near-infrared spectra of proteins in aqueous solutions suggested that some bands indicated alpha-helix (4090 , $4365-4370$, 4615 , and 5755 cm^{-1}) and beta-sheet (4060 , 4405 , $4525-4540$, 4865 , and $5915-5925\text{ cm}^{-1}$) structures. The proteins mostly maintained spectra characteristic of their native structure after freeze-drying, although some

reductions in alpha-helical structure and increase in unordered or beta-sheet structures were observed. The near-infrared analysis also showed beta-sheet formation of heat-treated BSA in aqueous solutions and in subsequently freeze-dried solids. The present results thus indicated that the nondestructive near-infrared analysis can be used for the investigation of dehydration-induced changes in protein secondary structures.

Keywords: freeze-drying, secondary structure, near-infrared spectroscopy, protein formulation

Yoshioka, S., Aso, Y. and Miyazaki, T.: **Negligible contribution of molecular mobility to the degradation rate of insulin lyophilized with poly(vinylpyrrolidone).**

J. Pharm. Sci., **95**, 939-643 (2006).

The purpose of this study is to confirm the speculation which arose in our previous study that the degradation rate of insulin lyophilized with poly(vinylpyrrolidone) (PVP) is mainly governed by the chemical activation barrier rather than molecular mobility. This speculation was based on the degradation data of insulin lyophilized with PVP K-30, which was obtained at temperatures well below the glass transition temperature (T_g). In this study, the degradation rate of insulin at temperatures below and above T_g was determined using PVP 10k as an excipient, instead of PVP K-30, in order to examine whether or not the temperature dependence of the degradation rate changes around T_g . The relative contributions of molecular mobility and the activation barrier, calculated from the temperature- and T_g -dependence of the degradation rate, indicated that the contribution of molecular mobility to the degradation rate was negligible. Furthermore, the negligible contribution of molecular mobility was confirmed by the lack of significant change observed in the temperature- and T_g -dependence of the rate around T_g .

Keywords: solid state stability, glass transition, molecular mobility

Yoshioka, S. and Aso, Y.: **Comparison of the glass transition temperature and fragility parameter of isomalto-oligomer predicted by molecular dynamics simulations with those measured by differential scanning calorimetry.**

Chem. Pharm. Bull., **53**, 1443-1445 (2005).

The purpose of this study is to examine whether molecular dynamics (MD) simulations using a commercially available software for personal computers can estimate the glass transition temperature (T_g) of amorphous systems containing pharmaceutically-relevant excipients. MD simulations were carried out with an amorphous matrix model constructed from isomaltoheptaose, and the T_g estimated from the calculated density versus temperature profile was compared with the T_g measured

by differential scanning calorimetry (DSC) for freeze-dried isomalto-oligomer having an average molecular weight close to that of isomaltoheptaose. The T_g values determined by DSC were lower by 10 to 20 K than those extrapolated from the T_g values estimated by MD simulation. Fragility parameter was estimated to be 56 and 51 from MD simulation and from DSC measurement, respectively. Thus, the results suggest that MD simulation can provide approximate estimates for the T_g and fragility parameter of amorphous formulations. However, a reduction of the cooling rate, achievable by sufficiently elongating the simulation duration, is necessary for more accurate estimation.

Keywords: molecular dynamics simulation, glass transition, fragility

Yoshioka, S. and Aso, Y.: A quantitative assessment of the significance of molecular mobility as a determinant for the stability of lyophilized insulin formulations.

Pharm. Res., **22**, 1358-1364 (2005).

The purpose is to explore a method for quantitatively assessing the contribution of molecular mobility to the chemical reactivity of amorphous solids. Degradation of insulin in lyophilized formulations containing trehalose and poly(vinylpyrrolidone) (PVP) was chosen as a model system, and the temperature- and glass transition temperature (T_g)-dependence of the degradation rate was analyzed to obtain the relative contributions of molecular mobility and that of the chemical activation barrier reflected in the energy of activation. Insulin degradation in the initial stage was describable with first-order kinetics for both of the trehalose and PVP formulations. The temperature- and T_g -dependence of the degradation rate indicated that the reactivity of insulin in the trehalose formulation is affected by molecular mobility at low humidity, such that the ratio of the observed rate constant (k') to the rate constant governed only by the activation barrier (k) was 0.051 at the T_g . At higher humidities, in contrast, the value of k'/k was much higher, indicating that insulin degradation rate is determined predominantly by the activation barrier. For insulin degradation in the PVP formulation at temperatures below T_g , the contribution of molecular mobility to the degradation rate appeared to be negligible, since the extrapolated value of t_{90} at the T_g exhibited a large difference between the formulations with differing T_g values. The reactivity of insulin in the trehalose and PVP formulations can be described by an equation including factors reflecting the activation barrier and factors reflecting the molecular mobility. Thus, analysis of temperature dependence based on the proposed equation allows quantitative assessment of the significance of molecular mobility as a factor affecting chemical reactivity.

Keywords: molecular mobility, glass transition temperature, insulin

Aso, Y. and Yoshioka, S: Molecular Mobility of Nifedipine-PVP and Phenobarbital-PVP Solid Dispersions as Measured by ^{13}C -NMR Spin-Lattice Relaxation Time.

J. Pharm. Sci., **95**, 318-325 (2006).

Amorphous nifedipine-PVP and phenobarbital-PVP solid dispersions with various drug contents were prepared by melting and subsequent rapid cooling of mixtures of PVP and nifedipine or phenobarbital. Chemical shifts and spin-lattice relaxation times (T_1) of PVP, nifedipine and phenobarbital carbons were determined by ^{13}C -CP/MAS NMR to elucidate drug-PVP interactions and the localized molecular mobility of drug and PVP in the solid dispersions. The chemical shift of the PVP carbonyl carbon increased as the drug content increased, appearing to reach a plateau at a molar ratio of drug to PVP monomer unit of approximately 1:1, suggesting hydrogen bond interactions between the PVP carbonyl group and the drugs. T_1 of the PVP carbonyl carbon in the solid dispersions increased as the drug content increased, indicating that the mobility of the PVP carbonyl carbon was decreased by hydrogen bond interactions. T_1 of the drug carbons increased as the PVP content increased, and this increase in T_1 became less obvious when the molar ratio of PVP monomer unit to drug exceeded approximately 1:1. These results suggest that the localized motion of the PVP pyrrolidone ring and the drug molecules is reduced by hydrogen bond interactions. Decreases in localized mobility appear to be one of the factors that stabilize the amorphous state of drugs.

Keywords: Spin-lattice relaxation time, Solid dispersion, Stability

小山靖人, 檜山行雄: 医薬品製剤GMPガイドライン—これからのGMPのあるべき姿と国際調和

PHARMA TECH JAPAN, **21**, 1365-1376 (2005).

医薬品の品質確保は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第179号)への適合が義務とされ, そこでは品質を確保するために必要な基本要件が示されている。しかし, その内容は包括的な事項にとどまり, 具体的な要求事項や品質システムの運用の子細が定まっていない。このため, 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(厚生労働科学研究)として, 「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究」を平成14年度より3年計画で実施した。本研究では, グローバルに通用する指針を提供することを目的とし, 医薬品開発, 製造, 流通, 行政規則等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法の研究を行った。医薬品製剤GMPガイドラインは, 本研究の成果のひとつとして公表されたものである。平成16年には前年度に作成し公開した「医薬品GMPガイダンスの提言」に対し, 日薬連GMP委員会, 日本PDA製薬学会をはじめ各社各位からの意見もふくめ, 本ガイドラインに反映さ

せることとなった。また、同年末に医薬品・医薬部外品GMP省令が改正され、また本年3月にはバリテーション基準が改正されたことを受け、本ガイドラインにはこれらの新たな基準を取り込んでいる。本稿では、医薬品製剤GMPガイドライン研究の概要と、本ガイドラインにおける品質に関する考え方の基本となる品質管理監督システムを、ガイドラインの項目に沿って記述した。

Keywords: GMP, guideline, pharmaceutical quality

檜山行雄, 坂本知昭: **GMPをめぐる動向について**
 医薬品研究, **37** (1), 42-56 (2006).

医薬品のGMPをめぐる動向について、改正薬事法、品質保証のあるべき姿に関する厚生労働科学研究の成果、及び国際動向としてICHの専門家会議における議論について論説した。承認書の製造法の記載及びICHのQ8 (製剤開発ガイドライン) のGMPに対する役割を論じ、今後の展望を示した。

Keywords: pharmaceutical quality, GMP, ICH

檜山行雄: **品質に関するトピックの動向—Q9—**
 医薬品研究, **37** (2), 131-139 (2006).

ICH 専門家会議における品質リスクマネジメント (Q9) の議論の専門家会議における合意 (ステップ2) へ至る経緯を論じた。リスクマネジメントの一般的プロセスを医薬品品質にどのように取り入れるか、リスクマネジメントプロセスの共通理解の重要性、及び原則の重要性を記述した。さらに、製剤開発ガイドライン (Q8)、品質システム (Q10) の議論の動向も論じた。

Keywords: ICH, risk management, pharmaceutical quality

Tagawa, H. *, Kizuka, Y. *, Ikeda, T. *, Itoh, S., Kawasaki, N., Kurihara, H. *, Onozato, H. *, Tojo, A. *, Sakai, T. *, Kawasaki, T. * and Oka, S. *: **A non-sulfated form of the HNK-1 carbohydrate is specifically expressed in mouse kidney.**

J. Biol. Chem., **280**, 23876-23883 (2005).

The HNK-1 carbohydrate, which is recognized by anti-HNK-1 antibody, is well known to be expressed predominantly in the nervous system. The characteristic structural feature of the HNK-1 carbohydrate is 3-sulfo-glucuronyl residues attached to lactosamine structures (Gal beta1-4GlcNAc) on glycoproteins and glycolipids. The biosynthesis of the HNK-1 carbohydrate is regulated mainly by two glucuronyltransferases (GlcAT-P and GlcAT-S) and a sulfotransferase. In this study, we found that GlcAT-S mRNA was expressed at higher levels in the kidney than in the brain, but that both GlcAT-P and HNK-1 sulfotransferase mRNAs, which were expressed at high levels in the brain, were not detected in the kidney. These results suggested that the HNK-1 carbohydrate without sulfate (non-sulfated HNK-1 carbohydrate) is expressed in the kidney. We substantiated this hypothesis using two different monoclonal antibodies: one (anti-HNK-1 antibody) requires sulfate on glucuronyl residues for its binding, and the other (antibody M6749) does not.

Western blot analyses of mouse kidney revealed that two major bands (80 and 140 kDa) were detected with antibody M6749, but not with anti-HNK-1 antibody. The 80- and 140-kDa band materials were identified as meprin alpha and CD13/aminopeptidase N, respectively. We also confirmed the presence of the non-sulfated HNK-1 carbohydrate on N-linked oligosaccharides by multistage tandem mass spectrometry. Immunofluorescence staining with antibody M6749 revealed that the non-sulfated HNK-1 carbohydrate was expressed predominantly on the apical membranes of the proximal tubules in the cortex and was also detected in the thin ascending limb in the inner medulla. This is the first study indicating the presence of the non-sulfated HNK-1 carbohydrate being synthesized by GlcAT-S in the kidney. The results presented here constitute novel knowledge concerning the function of the HNK-1 carbohydrate.

Keywords: HNK-1, glucuronyltransferases, CD13/aminopeptidase N

*京都大学大学院

Hirano, M. *, Ma, B. Y. *, Kawasaki, N., Okimura, K. *, Baba, M. *, Nakagawa, T. *, Miwa, K. *, Kawasaki, N. *, Oka, S. * and Kawasaki, T. *: **Mannan-binding (and protein blocks the activation of metalloproteases meprin.**

J. Immunol., **175**, 3177-3185 (2005).

Mannan-binding protein (MBP) is a C-type serum lectin that is known to be a host defense factor involved in innate immunity, and recognizes mannose, fucose, and N-acetylglucosamine residues. Although some exogenous MBP ligands have been reported, little is known about its endogenous ligands. In the present study, we found that endogenous MBP ligands are highly expressed in the brush border epithelial cells of kidney-proximal tubules by immunohistochemistry, and both meprin alpha and beta (meprins), as novel endogenous MBP ligands, have been identified through affinity chromatography and mass spectrometry. Meprins are membrane-bound and secreted zinc metalloproteases extensively glycosylated and highly expressed in kidney and small intestinal epithelial cells, leukocytes, and certain cancer cells. Meprins are capable of cleaving growth factors, extracellular matrix proteins, and biologically active peptides. Deglycosylation experiments indicated that the MBP ligands on meprins are high mannose- or complex-type N-glycans. The interaction of MBP with meprins resulted in significant decreases in the proteolytic activity and matrix-degrading ability of meprins. Our results suggest that core N-linked oligosaccharides on meprins are associated with the optimal enzymatic activity and that MBP is an important regulator for modulation of the localized meprin proteolytic activity via N-glycan binding. Because meprins are known to be some of the major matrix-degrading metalloproteases in the kidney and intestine, MBP, which

functions as a natural and effective inhibitor of meprins, may contribute, as a potential therapeutic target, to tumor progression by facilitating the migration, intravasation, and metastasis of carcinoma cells, and to acute renal failure and inflammatory bowel diseases

Keywords: meprin, mannan-binding protein, MBP ligands

*京都大学大学院

Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Hyuga, M., Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: **Glycomic/glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structural alteration in the cells.**

Proteomics, **5**, 4665-4672 (2005).

The alteration of glycosyltransferase expression and the subsequent changes in oligosaccharide structures are reported in several diseases. The analysis of glycan structural alteration in glycoproteins is becoming increasingly important in the discovery of therapies and diagnostic markers. In this study, we propose a strategy for glycomic/glycoproteomic analysis based on oligosaccharide profiling by LC/MS followed by proteomic approaches, including 2-DE and 2-D lectin blot. As a model of aberrant cells, we used Chinese hamster ovary cells transfected with N-acetylglucosaminyltransferase III (GnT-III), which catalyzes the addition of a bisecting N-acetylglucosamine (GlcNAc) to beta-mannose of the mannosyl core of N-linked oligosaccharides. LC/MS equipped with a graphitized carbon column (GCC) enabled us to elucidate the structural alteration induced by the GnT-III expression. Using 2-D lectin blot followed by LC/MS/MS, the protein carrying an extra N-acetylhexosamine in cells transfected with GnT-III was successfully identified as integrin alpha3. Thus, oligosaccharide profiling by GCC-LC/MS followed by proteomic methods can be a powerful tool for glycomic/glycoproteomic analysis.

Keywords: LC/MS, N-acetylglucosaminyltransferase III, oligosaccharide

Itoh, S., Kawasaki, N., Harazono, A., Hashii, N., Matsuishi, Y., Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: **Characterization of a gel-separated unknown glycoprotein by liquid chromatography/ multiple tandem mass spectrometry. Analysis of rat brain Thy-1 separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis.**

J. Chromatogr. A, **1094**, 105-1017 (2005).

We developed an efficient and convenient strategy for protein identification and glycosylation analysis of a small amount of unknown glycoprotein in a biological sample. The procedure involves isolation of proteins by electrophoresis and mass spectrometric peptide/glycopeptide mapping by LC/ion trap mass spectrometer. For the complete glycosylation analysis, proteins were extracted in intact form from the gel, and proteinase-digested glycoproteins were then subjected to

LC/multistage tandem MS (MSn) incorporating a full mass scan, in-source collision-induced dissociation (CID), and data-dependent MSn. The glycopeptides were localized in the peptide/glycopeptide map by using oxonium ions such as HexNAc⁺ and NeuAc⁺, generated by in-source CID, and neutral loss by CID-MS/MS. We conducted the search analysis for the glycopeptide identification using search parameters containing a possible glycosylation at the Asn residue with N-acetylglucosamine (203 Da). We were able to identify the glycopeptides resulting from predictable digestion with proteinase. The glycopeptides caused by irregular cleavages were not identified by the database search analysis, but their elution positions were localized using oxonium ions produced by in-source CID, and neutral loss by the data-dependent MSn. Then, all glycopeptides could be identified based on the product ion spectra which were sorted from data-dependent CID-MSn spectra acquired around localized positions. Using this strategy, we successfully elucidated site-specific glycosylation of Thy-1, glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored proteins glycosylated at Asn23, 74, and 98, and at Cys111. High-mannose-type, complex-type, and hybrid-type oligosaccharides were all found to be attached to Asn23, 74 and 98, and four GPI structures could be characterized. Our method is simple, rapid and useful for the characterization of unknown glycoproteins in a complex mixture of proteins.

Keywords: LC/MS, SDS-PAGE, Thy-1

Itoh, S., Kawasaki, N., Hashii, N., Harazono, A., Matsuishi, Y., Hayakawa, T. and Kawanishi, T.: **N-linked oligosaccharide analysis by liquid chromatography with graphitized carbon column/ liner ion trap-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry in positive and negative ion modes.**

J. Chromatogr. A, **1103**, 296-306 (2006).

We have previously described the site-specific glycosylation analysis of rat brain Thy-1 by LC/multistage tandem mass spectrometry (MS(n)) using proteinase-digested Thy-1. In the present study, detailed structures of oligosaccharides released from Thy-1 were elucidated by mass spectrometric oligosaccharide profiling using LC/MS with a graphitized carbon column (GCC-LC/MS). First, using model oligosaccharides, we improved the oligosaccharide profiling by ion trap mass spectrometry (IT-MS) coupled with Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry (FT-ICR-MS). Sequential scanning of a full MS(1) scan with FT-ICR-MS followed by data-dependent MS(n) with IT-MS in positive ion mode, and a subsequent full MS(1) scan with FT-ICR-MS followed by data-dependent MS(n) with IT-MS in negative ion mode enabled the monosaccharide composition analysis as well as profiling and sequencing of both neutral and acidic oligosaccharides in a single analysis.

The improved oligosaccharide profiling was applied to elucidation of N-linked oligosaccharides from Thy-1 isolated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. It was demonstrated that Thy-1 possesses a significant variety of N-linked oligosaccharides, including Lewis a/x, Lewis b/y, and disialylated structure as a partial structure. Our method could be applicable to analysis of a small abundance of glycoproteins, and could become a powerful tool for glycoproteomics.

Keywords: LC/MS, FT-ICR-MS, Thy-1

Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Ishii-Watabe, A., Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: **Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography/ electrospray ionization tandem mass spectrometry.**

Anal. Biochem., **348**, 259-268 (2006).

Ceruloplasmin has ferroxidase activity and plays an essential role in iron metabolism. In this study, a site-specific glycosylation analysis of human ceruloplasmin (CP) was carried out using reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS). A tryptic digest of carboxymethylated CP was subjected to LC-ESI-MS/MS. Product ion spectra acquired data-dependently were used for both distinction of the glycopeptides from the peptides using the carbohydrate B-ions, such as m/z 204 (HexNAc) and m/z 366 (HexHexNAc), and identification of the peptide moiety of the glycopeptide based on the presence of the b- and y-series ions derived from the peptide. Oligosaccharide composition was deduced from the molecular weight calculated from the observed mass of the glycopeptide and theoretical mass of the peptide. Of the seven potential N-glycosylation sites, four (Asn119, Asn339, Asn378, and Asn743) were occupied by a sialylated biantennary or triantennary oligosaccharide with fucose residues (0, 1, or 2). A small amount of sialylated tetraantennary oligosaccharide was detected. Exoglycosidase digestion suggested that fucose residues were linked to reducing end GlcNAc in biantennary oligosaccharides and to reducing end and/or alpha1-3 to outer arms GlcNAc in triantennary oligosaccharides and that roughly one of the antennas in triantennary oligosaccharides was alpha2-3 sialylated and occasionally alpha1-3 fucosylated at GlcNAc.

Keywords: LC/MS, ceruloplasmin, site-specific glycosylation analysis

Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Harazono, A., Matsuishi, Y., Hayakawa, T. and Kawanishi, T.: **Specific detection of Lewis x-carbohydrates in biological samples using liquid chromatography/multiple-stage tandem mass spectrometry.**

Rapid Commun. Mass Spectrom., **19**, 3315-3321 (2005).

The Lewis x structure [Lex, Galbeta1-4(Fucalpha1-3)GlcNAc] motif is one of the tumor antigens and plays an important role in oncogenesis, development, cellular differentiation and adhesion. The detection of Lex-carbohydrates and their structural analysis are necessary to clarify the role of Lex in several biological events. Mass spectrometry has been preferably used for the structural analysis of carbohydrates. Especially, collision-induced dissociation (CID) tandem mass spectrometry (MS/MS), which causes a glycosidic bond cleavage, is used for carbohydrate sequencing. However, Lex cannot be identified by MS/MS due to the existence of the positional isomers, such as Lewis a [Galbeta1-3(alpha1-4Fuc)GlcNAc]. In the present study, we demonstrate the specific detection of Lex-carbohydrates in a biological sample by using multiple-stage MS/MS (MSⁿ). Using pyridylaminated oligosaccharides bearing Lex, we found that the Lex-motif yields a cross-ring fragment by the cleavage of a bond between C-3 and C-4 of GlcNAc in Gal(Fuc)GlcNAc. The Lex-specific cross-ring fragment ion at m/z 259 was effectively detected by sequential scans, consisting of a full MS¹ scan, data-dependent CID MS² scan, MS³ of [Gal(Fuc)GlcNAc+Na]⁺ at m/z 534, and MS⁴ of [GalGlcNAc+Na]⁺ at m/z 388. The sequential scan was applied to N-linked oligosaccharide profiling using a LC/ESI-MSⁿ system equipped with a graphitized carbon column. We successfully detected the Lex-motif and elucidated the structures of several Lex and Lewis y [(Fucalpha1-2)Galbeta1-4(Fucalpha1-3)GlcNAc] oligosaccharides in the murine kidney used as a model tissue. Our method is expected to be a powerful tool for the specific detection of the Lex-motif, and structural elucidation of Lex-carbohydrates in biological samples.

Keywords: LC/MS, Lewis x, oligosaccharide

Niimi, S., Harashima, M.*, Takayama, K.*, Hara, M.*, Hyuga, M., Seki, T.*, Ariga, T.*, Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: **Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells.**

J. Biochem., **137**, 579-586 (2005).

Thrombomodulin (TM) is a thrombin receptor on the surface of endothelial cells that converts thrombin from a procoagulant to an anticoagulant. Thrombin promotes invasion by various tumor cells, and positive or negative correlations are found between the expression of TM and tumorigenesis in some patients. In this study, we used an invasion assay to investigate the effect of TM on the invasive activity of a mouse mammary tumor cell line, MMT cells, and the effects of TM were compared with those of thrombin as a positive control. In the presence of 1% fetal calf serum (FCS), TM significantly stimulated MMT cell invasion in a dose-dependent manner, resulting in an approximately 3-fold increase at 1-10 pg/ml over the untreated control. Thrombin also caused a similar degree of stimulation at 50 ng/ml. Since thrombin activity was

detected in the components of the assay system, an invasion assay was also performed in a thrombin-activity-depleted assay system constructed to eliminate the effect of thrombin activity; TM (10 pg/ml) plus thrombin (1 pg/ml) stimulated invasion by approximately 3.5-fold in this assay system. Hirudin, a specific thrombin inhibitor, inhibited stimulation by TM as well as by thrombin in both the presence and absence of 1% FCS. Investigations of the effects of TM on proliferation, adhesion and chemotaxis to clarify the mechanism of stimulation by TM revealed that TM does not affect proliferation or adhesion in the presence of 1% FCS, but stimulates chemotaxis by approximately 2.3-fold. Similar results were obtained in experiments using thrombin. TM (10 pg/ml) plus thrombin (1 pg/ml), on the other hand, stimulated chemotaxis by approximately 2.3-fold in the thrombin-activity-depleted assay system. Binding studies using [125I]-thrombin revealed that the cells have specific saturable binding sites for thrombin. These results show that TM stimulates the invasive activity of MMT cells, probably by acting as a cofactor for the thrombin-stimulated invasion of the cells via its receptor and lowering the effective concentration of thrombin. The findings also indicate that the stimulation of invasive activity in the presence of 1% FCS and in the thrombin-activity-depleted assay system may mainly be mediated by the stimulation of chemotaxis.

Keywords: thrombomodulin, thrombin, invasion

*日本大学生物資源科学部

後藤洋子*, 新見伸吾: ラクトース修飾絹フィブロイン基材上の初代培養ラット肝細胞の形態および機能に及ぼすインスリンとデキサメタゾンの作用
高分子論文集 (Kobunshi Ronbunshu), 62(7), 326-330 (2005).

We investigated the effects of supplementation of the culture medium with insulin plus dexamethasone on rat primary hepatocytes cultured onto dishes coated with lactose-silk fibroin conjugates (Lac-CY-SF). Hepatocytes on the Lac-CY-SF conjugate-coated dishes showed no morphological differences between when they were cultured in the medium containing 1 nM insulin and 1 nM dexamethasone and when they were cultured in the medium containing 100 nM insulin and 100 nM dexamethasone. However, cell detachment from the conjugate-coated dishes was observed at 3 days of culture with 1 nM insulin and 1 nM dexamethasone, whereas cells were maintained on the conjugated-coated dishes through the 3 days of cultivation with 100 nM insulin and 100 nM dexamethasone. Therefore, our results suggested that the supplementation with 100 nM insulin and 100 nM dexamethasone was more effective for the maintenance of hepatocytes on the Lac-Cy-SF conjugates-coated dishes, but did not affect the morphologies of the hepatocytes compared to the supplementation with 1 nM insulin and 1

nM dexamethasone.

Keywords: Lactose-Silk Fibroin conjugates, Rat hepatocytes, Morphology

*農業生物資源研究所

Kumagai, Y. *, Hyuga, S. *, Hyuga, M., Watanabe, K. *, Kawanishi, T. and Hanawa, T. *: **Estrogen-like activity in Kampo medicines used for menopausal symptoms and gynecological diseases.**

J. Trad. Med., 22, 228-236 (2005).

Kampo medicines are frequently administered to patients with multiple menopausal symptoms as an alternative to hormone replacement therapy (HRT). The level of estrogen-like activity in the medicines, however, had not been clarified. In order to assess the estrogen-like activity, we established a high-sensitivity luciferase reporter gene assay using MCF-7 cells. Twenty-five kinds of Kampo medicines used for the treatment of menopausal syndromes and gynecological diseases were subjected to the assay. All of them except for tokishakuyakusan (TJ-23) showed estrogen-like activity. The estrogen-like activity was corrected with a daily-dose of each of the Kampo medicines to evaluate the dose as b-estradiol (E2) per day. In kakkonto (TJ-1 and OMRC-K1) and kakkonkokato (OMRC-K2) the estrogen-like activities were detected at 1 to 3 mg/day and the activities in other Kampo medicines were under 150 ng/day. Thus, the levels of estrogen-like activities in these Kampo medicines turned out to be lower than the level of HRT (625 mg/day of estrogen). Furthermore, we examined the mechanism of action for kakkonto that showed the highest level of estrogen-like activity. The medicine as well as E2 expressed estrogen-like activity through estrogen receptor and estrogen responsive element. These results indicated that almost all of the Kampo medicines used for patients with multiple menopausal symptoms have estrogen-like activities. However, it is a possibility that the clinical efficacies of the medicines are induced by a different mechanism from HRT, since Kampo medicines showed extremely low levels of estrogen-like activities. Therefore Kampo medicines may be safer than HRT. In order to guarantee the safety of routine and long-term administration of Kampo medicines, further investigations are required, for instance, detecting the blood estrogen level and the growth-promoting effect to hormone-dependent tumors.

Keywords: estrogen, menopausal symptoms, gynecological diseases

*北里研究所東洋医学総合研究所

Tanaka, H. *, Namekata, I. *, Takeda, K. *, Kazama, A. *, Shimizu, Y. *, Moriwaki, R. *, Hirayama, W. *, Sato, A. *, Kawanishi, T. and Shigenobu, K. *: **Unique excitation-contraction characteristics of mouse myocardium as revealed by SEA0400, a specific inhibitor of Na⁺-Ca²⁺**

exchanger.

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., **371**, 526-534 (2005).

The functional role of the sodium-calcium exchanger in mouse ventricular myocardium was evaluated with a newly developed specific inhibitor, SEA0400. Contractile force and action potential configuration were measured in isolated ventricular tissue preparations, and cell shortening and Ca^{2+} transients were measured in indo-1-loaded isolated ventricular cardiomyocytes. SEA0400 increased the contractile force, cell shortening and Ca^{2+} transient amplitude, and shortened the late plateau phase of the action potential. alpha-adrenergic stimulation by phenylephrine produced a sustained decrease in contractile force, cell shortening and Ca^{2+} transient amplitude, which were all inhibited by SEA0400. Increasing the contraction frequency resulted in a decrease in contractile force in the absence of drugs (negative staircase phenomenon). This frequency-dependent decrease was attenuated by SEA0400 and enhanced by phenylephrine. Phenylephrine increased the Ca^{2+} sensitivity of contractile proteins in isolated ventricular cardiomyocytes, while SEA0400 had no effect. These results provide the first pharmacological evidence in the mouse ventricular myocardium that inward current generated by Ca^{2+} extrusion through the sodium-calcium exchanger during the Ca^{2+} transient contributes to the action potential late plateau, that alpha-adrenoceptor-mediated negative inotropy is produced by enhanced Ca^{2+} extrusion through the sodium-calcium exchanger, and that the negative staircase phenomenon can be explained by increased Ca^{2+} extrusion through the sodium-calcium exchanger at higher contraction frequencies.

Keywords: sodium, calcium, myocardium

*東邦大学薬学部

Kawanishi, T.: **Regulatory perspectives from Japan - comparability of biopharmaceuticals.**

Biologicals, **34**, 65-68 (2006).

In Japan there is no official guideline about comparability assessment of biotechnological products at present. However, there is some notifications which should be referred to, when the manufacturer changes the manufacturing process. Here, regulatory perspectives from Japan on the comparability assessment are presented. When establishing the comparability of biotechnological products derived from different manufacturing processes and the validity of modified manufacturing process, rational step-by-step approaches based on both product and process aspects would be useful. At first, relevant physicochemical and biological properties of products including purity, impurity profiles and stability should be compared before and after the manufacturing change, depending on the type and nature of the desired products. It is also necessary to examine

the capacities of the new manufacturing process for ensuring the consistent production of the active protein product as well as the anticipated elimination of potential impurities and contaminants. Further relevant assessment of preclinical and clinical comparability of product may be necessary in some cases.

Keywords: regulation, biopharmaceuticals, comparability

Tanaka, R., Sakano, Y. *, Shimizu, K., Shibuya, M. *, Ebizuka, Y. * and Goda, Y.: **Inhibition of human lanosterol synthase by constituents of *Laurus nobilis* L.**
Journal of Natural Medicines, **60**, 78-81 (2006).

Extracts from 37 kinds of foods and foodstuffs were tested for inhibitory activity against recombinant human lanosterol synthase. Among them, extracts from five samples showed significant inhibition. Potent activity (55%) was found in 95% ethanol extract of *Laurus nobilis* L. Therefore, large-scale methanol extraction of the plant was carried out, and the constituents were separated by partition and fractionation by silica gel chromatography and HPLC. Four flavonoids, kaemperol-3-O-[2",4"-di-E-p-coumaroyl- α -L-pyranorhamnoside]; 3', 4', 5, 6, 7, 8-heptamethoxyflavone; 3', 4', 5, 6, 7, 8-hexamethoxyflavone (nobiletin); and 4', 5, 6, 7, 8-pentamethoxyflavone (tangeretin); and six sesquiterpens, eremanthine, dehydrocostus lactone, costunolide, zaluzanin C, zaluzanin D and reynosin were isolated. Eremanthine showed the most potent activity, 70% inhibition, at the concentration of 500 μ M.

Keywords: *Laurus nobilis*, lanosterol synthase inhibition, bay leaf

*東大院薬

Shoji, T. *, Masumoto, S. *, Moriichi, N. *, Akiyama, H., Kanda, T. *, Ohtake, Y. *, Goda, Y.: **Apple procyanidin oligomers absorption in rats after oral administration: analysis of procyanidins in plasma using the Porter method and high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry.**

J. Agric. Food Chem., **54**, 884-892 (2005).

In this study, we investigated the absorption of apple procyanidins, namely, apple condensed tannins (ACTs), in rats using the Porter method and HPLC/MS/MS was investigated. The apple procyanidin concentrations in the rat plasma reached a maximum 2 h after administration and decreased thereafter. To investigate the limits of the absorption of apple procyanidins in the degree of polymerization, the procyanidin oligomer fraction was administered, which was separated from ACT using normal-phase chromatography according to the degree of polymerization. Procyanidins from each dimer to pentamer group were detected in the plasma by the Porter method. Moreover, by the study using reconstituted procyanidins, polymeric procyanidins influenced the absorption of procyanidin oligomers. These results

suggest that ACTs are absorbed and directly involved in physiological functions in the rats.

Keywords: absorption, apple procyanidins, HPLC/MS/MS

*アサヒビール基盤研究所

Tanaka, R. *, Morimoto, T. *, Nakamura, M. * and Goda, Y.: **Component determination and specification of a food additives, "Methyl Hesperidin"**.

Japanese Journal of Food Chemistry, **12**, 71-75 (2005).

A food additive "Methyl Hesperidine" is a mixture of methylation products of hesperidin. In order to clarify the components of the commercial food additives, we isolated four main compounds and identified them as 3'-monomethylhesperidin, 3', 5-dimethylhesperidin, 2', 3, 6'-trimethylhesperidin chalcone and 2', 3, 6'-trimethyl-4'-(rhamnosyl-2-O-methylglucosyl) hesperetin chalcone, by spectroscopic analyses. It is revealed that the molecular extinction coefficients of these compounds are almost the same at UV297 nm. Therefore, we propose that the quantitative method by utilizing UV absorption at 297 nm for the specification of the food additive.

Keywords: hesperidin, hesperetin, flavonoid

*三栄源FFI

Uchiyama, N., Kim, I. H., Kawahara, N. and Goda, Y.: **HPLC separation of hesperidin and the C-2 epimer in commercial hesperidin samples and herbal medicines.**

Chirality, **17**, 373-377 (2005).

Hesperidin (2S-form), the flavanone 7-O-glycoside, is the main constituent of some *Citrus* species. The peels of two *Citrus* species are used as a crude drug, *Aurantii nobilis pericarpium*, in the Japanese Pharmacopoeia and as components in Kampo formulae. Thus, HPLC analysis of hesperidin as a marker compound is needed for quality control of medicines. Hesperidin was separated from the corresponding C-2 epimer by normal-phase HPLC using a chiral column. Moreover, narirutin and neohesperidin were also separated from the corresponding C-2 epimer.

The analyses of commercial hesperidin samples revealed that they contained the C-2 epimer and that the relative ratio of hesperidin to the epimer ranged from 92:8 to 59:41. The HPLC application to *Citrus* extracts suggested that naturally occurring hesperidin in *Citrus* has the 2S configuration; however, the dry extracts of rikkunshito and chotosan, which are Kampo formulations containing *Aurantii nobilis pericarpium*, were found to contain a considerable amount of the (2R)-epimer. These data suggest that the decoction process of the formulae partly converts hesperidin to the epimer. Because diastereomers differ from each other in physicochemical and biological activities, HPLC to separate hesperidin from the C-2 epimer should be introduced into the letter of approval for herbal medicines.

Keywords: hesperidin, diastereomer separation, online

CD detection

Sato, M. *, Anetai, M. * and Goda, Y.: **Organophosphorus pesticide residues in decoctions of crude drugs.**

Iyakuhin Kenkyu, **37**, 245-250 (2006).

In our investigation on 22 organophosphorus pesticides residues in commercial crude drugs, parathion and parathion-methyl were detected in *Perillae Herba*, and chlorpyrifos, fenitrothion, methidathion and quinalphos were detected in *Aurantii Nobilis Pericarpium*. In Japan, these crude drugs are mainly used as components of Kampo formulae. Since extracts and decoctions were normally used as their dosage form, we determined the amounts of these pesticides in the decoctions and the herbal residues. Parathion and parathion-methyl remained mostly in the *Perillae Herba* after decoction. Chlorpyrifos and quinalphos remained mostly in the *Aurantii Nobilis Pericarpium* after decoction. In the case of fenitrothion and methidathion, only 40% and trace amounts were detected in the residues, respectively, but none was detected in the decoctions. In order to clarify this result, we conducted recovery tests of the pesticides spiked in water after the solution had been concentrated to half of the original volume by heating. The recoveries of fenitrothion and methidathion were 35% and 13%, respectively, while the recoveries of the other pesticides were mostly less than 56%. Therefore, it is concluded that considerable amounts of the pesticides disappear from the decoction during the concentrating process, even if the pesticides are transferred to water from the crude drugs. The residual amounts of organophosphorus pesticides in herbal medicines are normally regulated in terms of the level in crude drugs themselves. However, it might be better to regulate them based on the level in Kampo extracts in Japan, because most of crude drugs are used as Kampo extracts and the amounts of residual pesticides decrease during decoction process.

Keywords: organophosphorus pesticide residues, decoction, Kampo extracts

*北海道立衛生研究所

Kinoshita, T. *, Haga, Y. *, Narimatsu, S. *, Shimada, M. * and Goda, Y.: **The isolation and structure elucidation of new cassane diterpene-acids from *Caesalpinia crista* L. (Fabaceae), and review on nomenclature of some *Caesalpinia* species.**

Chem Pharm. Bull., **53**, 717-720 (2005).

New cassane diterpene-acids, neocaesalpins H and I, were isolated from the leaves of *Caesalpinia crista* (Fabaceae), and their structures were deduced on the basis of the spectroscopic and chem. basis. These compounds were characterized as having an $\langle, \textcircled{\text{O}}$ -butenolide hemiacetal ring that is rare in nature. The lacking of 5-hydroxy group also distinguished

neocaesalpines H and I from cassane diterpenes (caesalpines) occurring in other *Caesalpinia* species from the phytochemical viewpoint. The nomenclature of three *Caesalpinia* species was also reviewed, and it was found that some species belonging to the genus *Caesalpinia* are improperly named and should be changed to valid names.

Keywords: *Caesalpinia crista*, Fabaceae, cassane diterpene

*帝京大学薬学部

Yamamoto, K. *, Yamamoto, T. *, Kondo, S. *, Tamura, M. *, Shibata, Y. *, Umeda, K. *, Akiba, S. *, Kawakami, T. *, Saito, F. *, Sugimoto, T. *, Nakashima, Y. *, Tahara, M., Hayashi, K. *, Sudo, M. *, Nakanishi, K. *, Isozaki, O. *, Kawahara, N. and Goda, Y.: **Assay of ginsenoside Rg₁ and ginsenoside Rb₁ in Ginseng and Red Ginseng by high-performance liquid chromatography.**

Iyakuhin Kenkyu, **36**, 211-222 (2005).

A high-performance liquid chromatography method for the determination of marker saponins, ginsenoside Rg₁ (I) and ginsenoside Rb₁ (II), in Ginseng and Red Ginseng was developed. We present the results of analytical validation of procedures, optimum conditions for saponification of acylsaponins and for HPLC, and assay results for 45 specimens of Ginseng and 31 specimens of Red Ginseng is proposed for the Japanese Pharmacopoeia.

Keywords: ginsenoside quantification method, Japanese Pharmacopoeia, validation data

*日本漢方生薬製剤協会

Saito, K. *, Toyo'oka, T. *, Kato, M. *, Fukushima, T. *, Shirota, O. and Goda, Y.: **Determination of psilocybin in hallucinogenic mushrooms by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection.**

Talanta, **66**, 562-568 (2005).

The detn. of psilocybin was carried out by reversed-phase liquid chromatography (HPLC) with fluorescence detection. Psilocybin was labeled with 5-dimethylaminonaphthalene-1-[N-(2-aminoethyl)]sulfonamide at 60 degree for 4 h in the presence of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide as the activation reagent. The resulting derivative was separated on a Mightysil RP-18 GP column (150 mm .times. 4.6 mm, i.d. 3 μm) with the mixture of 50 mM ammonium acetate and CH₃CN, and detected at 539 nm (excitation at 321 nm). The structure of the derivative was identified by HPLC-ESI-MS. A good linear relation of the calibration curve of psilocybin was observed under the proposed conditions for labeling, separation and detection. The quantification limit was 4.4 ng in 1 mg dried mushroom. The proposed procedure was successfully used for the detection of psilocybin in real samples. The contents of psilocybin in six magic mushrooms by the proposed HPLC-FL method were less than 20.0 ng in 1 mg dried samples.

*静岡県立大学薬学部

Sasaki, N. *, Abe, Y. *, Wada, K. *, Koda, T. *, Goda, Y., Adachi, T. * and Ozeki, Y. *: **Amaranthin in geather cockscombs is synthesized via glucuronylation at the cyclo-DOPA glucoside step in the betacyanin biosynthetic pathway.**

J. Plant Res., **118**, 439-442 (2005).

Uridine 5'-diphosphate (UDP)-glucuronic acid: cyclo-DOPA 5-glucoside glucuronosyltransferase activity was detected in a crude extract prepared from the purple flowers of feather cockscombs. This suggests that the glucuronic acid moiety of amaranthin and its derivatives may be introduced at the cyclo-DOPA glucoside step, but not at the betanidin glucoside step.

Keywords: amaranthin, betacyanin biosynthetic pathway, cyclo-DOPA glucoside step

*東京農工大学工学部生命工学科

Anjiki, N., Kawahara, N. and Goda, Y.: **Evaluation for the Taste of Kampo Formulae by Taste-Sensing System (1).**

Natural Medicines, **59** (4), 164-170 (2005).

The taste of crude drugs has been regulated as a criterion for judgment on The Japanese Pharmacopoeia. However, taste is an organoleptic property and it is difficult to express it objectively. The Japanese Pharmacopoeia Committee recently began to register Kampo formulae in The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition, and also began to study of their standardization. In recent years, a taste-sensing system has been used to evaluate taste of foods at the viewpoint of quality control. This paper reports on the possibility of evaluation for the taste of Kampo formulae by using the system.

Keywords: taste evaluation, Kampo formula, taste-sensing system

Totsuka, Y. *, Nishigaki, R. *, Enomoto, S. *, Takamura-Enya, T. *, Masumura, K., Nohmi, T., Kawahara, N., Sugimura, T. * and Wakabayashi, K. *: **Structures and Biological Properties of DNA Adducts Derived from N-Nitroso Bile Acid Conjugates.**

Chemical Research in Toxicology, 1553-1562 (2005).

A kind of N-nitrosobile acid conjugate, N-nitrosotaurocholic acid (NO-TCA), was incubated with calf thymus DNA, and formation of an adduct was detected by the ³²P-postlabeling method under nuclease P1 conditions. To examine the nucleotides containing the adduct from NO-TCA, each of 2'-deoxyribonucleotide 3'-monophosphates (3'-dAp, 3'-dGp, 3'-dCp, or 3'-Tp) was incubated with NO-TCA. The same adduct spot was detected in the reaction of NO-TCA with 3'-dCp. The structure of this adduct was determined to be 3-ethanesulfonic acid-dC by several spectrometry techniques. Moreover, bulky adducts containing bile acid moiety were also produced from the reaction of NO-TCA with 3'-dCp and 3'-dAp. From comparison with spectral data for authentic compounds, these adducts were concluded to be N4-cholyl-dC and N6-

cholyl-dA. *N*4-Cholyl-dC and *N*6-cholyl-dA were also detected in calf thymus DNA treated with NO-TCA. In addition, 3-ethanesulfonic acid-dC and *N*4-deoxycholyl-dC were found to be produced from *N*-nitrosotaurodeoxycholic acid (NO-TDCA) with dC. NO-TCA and NO-TDCA induced mutations in *Salmonella typhimurium* TA100 but not in TA98. Mutational spectrum analysis revealed that NO-TCA induced G to A transitions predominantly. When NO-TCA (250 mg/kg) was singly administered to male Wistar rats by gavage, both ethanesulfonic acid-dC and *N*4-cholyl-dC could be detected in the glandular stomach and colon. The levels of ethanesulfonic acid-dC were 0.22-0.29 per 106 nucleotides, but values for *N*4-cholyl-dC were about 500-fold lower. These observations suggest that *N*-nitroso bile acid conjugates, NO-TCA and NO-TDCA, may induce G to A base substitutions in genes via DNA adduct formation, producing ethanesulfonic acid- and/or (deoxy)cholic acid-DNA and, therefore, may be related to human carcinogenesis as endogenous mutagens.

Keywords: DNA adducts, *N*-nitrosobile acid, *N*-nitrosotaurocholic acid

*国立がんセンター研究所

Takamura-Enya, T.^{*1}, Mano, N.^{*2}, Kawahara, N., Goto, J.^{*3} and Wakabayashi, K.^{*1}: **Formation of DNA Adducts with Cholyl Adenylate, a Putative Intermediate for Biosynthesis of Cholyl-CoA.**

Chemical Research in Toxicology, 1715-1720 (2005).

Cholyl adenylate is a putative intermediate for biosynthesis of cholic acid-coenzyme A (CoA) thioester conjugates by acyl-CoA synthetase. Early studies showed the conjugated acid anhydride moiety of cholyl adenylate to be reactive, attacking proteins to form protein-cholic acid adducts. In the present study, to clarify reactions of cholyl adenylate with DNA under physiological conditions, products with nucleosides were analyzed. HPLC-MS analyses indicated cholyl adenylate to primarily attack hydroxy groups of ribose moieties of nucleosides. Moreover, as speculated from UV and MS studies, exocyclic amino groups of 2'-deoxycytidine and 2'-deoxyadenosine were found to serve as targets of cholyl adenylate; the corresponding cholic amides, *N*4-cholyl-2'-deoxycytidine and *N*6-cholyl-2'-deoxyadenosine, were formed at yields of 0.32 and 0.06%, respectively. Structures of these base modified adducts were confirmed by direct comparison with synthetic compounds obtained from coupling reactions of cholic acid with each nucleoside in the presence of dicyclohexylcarbodiimide in pyridine at 70 °C. *N*4-Cholyl-2'-deoxycytidine was also obtained at a level of 1.6 adducts per 105 nucleosides from enzymatic hydrolysates of calf thymus DNA reacted with cholyl adenylate. These results suggest that cholyl adenylate, released from CoA synthetase, may have some possibility as a DNA modifier in vivo.

Keywords: DNA adducts, cholyl adenylate, cholyl-CoA

*1 国立がんセンター研究所

*2 東北大学大学院薬学研究科

*3 東北大学医学部付属病院薬剤部

Sakai, S., Toida, T., Kawahara, N. and Goda, Y.: **Purification and Characterization of Major Components in "Eucalyptus Leaf Extract" as a Natural Food Additive.** *Jpn. J. Food Chem.*, 12 (3), 135-139 (2005).

"Eucalyptus leaf extract", a natural food additive, is commercially available as steam distillate, or an ethanol extract of eucalyptus (*Eucalyptus globulus* LABILL) leaf and is officially approved in the "Lists of Existing Food Additives in Japan". In our ongoing study to evaluate its quality and safety as a food additive, major components in "Eucalyptus leaf extract" were purified and characterized. Five major compounds were purified from "Eucalyptus leaf extract" by the preparative HPLC. Each component was identified as gallic acid, quercetin 3-*O*- β -D-glucuronide, kaempferol 3-*O*- β -D-glucuronide, 2,4-dihydroxy-3-(3-methyl-1-butenyl)-5-methylbenzaldehyde 6-*O*- β -D-glucopyranoside, named globulicide and macrocarpal I by NMR and FAB-MS. A novel compound, globulicide, was newly purified and characterized from naturally occurring materials on the basis of the spectral evidence.

Keywords: Eucalyptus leaf extract, existing food additive, globulicide

Kuroyanagi, M.^{*1}, Shimomae, M.^{*1}, Nagashima, Y.^{*1}, Muto, N.^{*1}, Okuda, T.^{*1}, Kawahara, N., Nakane, T.^{*2} and Sano, T.^{*3}: **New Diarylheptanoids from *Alnus japonica* and Their Antioxidative Activity.**

Chem. Pharm. Bull., 53 (12), 1519-1523 (2005).

In the course of research on the bioactive constituents of woody plants in the Cyugoku area of Japan, a methanol extract of the leaves of *Alnus japonica* were found to have strong antioxidative activity. Ethyl acetate soluble and *n*-butanol soluble fractions of the methanol extract had a potent antioxidative effect. Both fractions were purified by silica gel column chromatography and HPLC using an ODS column to give four new diarylheptanoids along with known diarylheptanoids and flavonoids. These new compounds were elucidated to be 7-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-3-heptanone-5-*O*- β -D-xylopyranoside, 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-3-heptanone-5-*O*- β -D-xylopyranoside, 1,7-bis-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-3-heptanone-5-*O*-[2-(2-methylbutenyl)]- β -D-xylopyranoside and 1,7-bis-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-methoxy-3-heptanone using spectral methods and especially ¹H-, ¹³C-NMR and 2D-NMR measurements. The isolated compounds including their main constituent, oregonin, were tested for antioxidative activity. Some of these compounds having two catechol structures showed potent antioxidative activity. Compounds having one catechol structure showed

moderate antioxidative activity, but a peracetate of 5 having no catechol structure exhibited no antioxidative activity. Thus the catechol structure of the diarylheptanoids is indispensable for antioxidative activity.

Keywords: *Alnus japonica*, Betulaceae, diarylheptanoid

*1 広島県立大学

*2 昭和薬科大学

*3 広島県林業センター

Kim, I-H., Kaneko, N., Uchiyama, N., Lee, J-E. *, Takeya, K. *, Kawahara, N. and Goda, Y.: **Two phenylpropanoid glycosides from *Neopicrorhiza scrophulariiflora*.** *Chem. Pharm. Bull.*, **54** (2), 275-277 (2006).

Two new phenylpropanoid glycosides, scrophulosides A (1) and B (2), were isolated from the rhizomes of *Neopicrorhiza scrophulariiflora* (Scrophulariaceae), along with two known compounds, androsin (3) and picroside I. Their structures were elucidated on the basis of both chemical and spectroscopic data.

Keywords: *Neopicrorhiza scrophulariiflora*, Scrophulariaceae, phenylpropanoid glycoside

* 東京薬科大学

Otsuki, T. *1, Sato, M. *1, Kayano, T. *2, Kowithayakorn, T. *3, Kawahara, N., Goda, Y. and Ishibashi, M. *1: **Steroidal saponins from *Calamus insignis*, and their cell growth and cell cycle inhibitory activities.**

Bioorganic and Medicinal Chemistry, **14** (3), 659-665 (2006).

A new chlorogenin hexasaccharide was isolated from leaves of *Agave fourcroydes* (Agavaceae). The structure of the new saponin was elucidated as chlorogenin 3-O-[α -L-rhamnopyranosyl-(1→4)- β -D-glucopyranosyl-(1→3)-{ β -D-glucopyranosyl-(1→3)- β -D-glucopyranosyl-(1→2)- β -D-glucopyranosyl-(1→4)- β -D-galactopyranoside}] by spectroscopic analysis and the result of acidic hydrolysis. The new saponin as well as known hexasaccharides isolated here showed cytotoxicity against HeLa cells, and 1 exhibited a cell cycle inhibitory effect at the G2/M stage at the concentration of 7.5 and 10 μ g/mL.

Keywords: Agavaceae, *Agave fourcroydes*, Steroidal saponin

*1 千葉大学薬学部

*2 テムコ

*3 コンケン大農

Anjiki, N., Suzuki, A., Kawahara, N. and Goda, Y.: **Evaluation of the Taste of Kampo Formula by Taste-Sensing System (2), Taste of Kakkonto.**

The Japanese Journal of Pharmacognosy, **60** (1) 21-27 (2006).

The taste of crude drugs has been regulated as a criterion for judgment on The Japanese Pharmacopoeia. However, taste is an organoleptic property and it is difficult to express it objectively. Recently we reported that it is possible to evaluate the taste of Kampo formulae by using a taste-sensing system. Kakkonto is one of the most popular Kampo formulae. In this report, we studied

the taste of Kakkonto and its component crude drugs (Ephedra Herba, Pueraria Root, Cinnamon Bark, Peony Root, Glycyrrhiza, Jujube and Ginger) using the system. The taste evaluation of Kakkonto by the system resulted in Ephedra Herb showing quite a similar taste pattern to that of Kakkonto. Also Ephedra Herb showed Kakkonto-like taste by human gustatory sensation test. These findings indicate that Ephedra Herb is the most important factor to determine the Kakkonto-like taste. In addition, we found that Pueraria Root and Glycyrrhiza showed considerable umami and astringency, respectively, by the system. Therefore, it is assumed that the taste of Pueraria Root and Glycyrrhiza partially contributes to Kakkonto taste. It is of interest that the taste sensing system is able to clarify the taste determinant crude drugs in Kampo formulae.

Keywords: taste evaluation, Kakkonto, taste-sensing system

Kawahara, N., Sakai, E. *1, Itokazu, N., Satake, M. *2 and Goda, Y.: **Comparative Study on Testing Methods and Specification Values for Crude Drugs Used in Monographs Among Four Western Pacific Regional Countries (Japan, China, Korea and Vietnam).**

The Japanese Journal of Pharmacognosy, **60** (1) 39-50 (2006).

The Sub-committee I Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicine (FHH) nomenclature and standardization was held at the National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan. In the meeting, all the participants recognized the importance of comparing the descriptions for herbal medicines contained in member countries' Pharmacopoeias or monograph standards as the first step in the harmonization of nomenclature and standardization and agreed to set up five expert working groups (EWG) to carry out the following specific tasks: 1) Nomenclature, 2) Testing Methods in Monographs, 3) List of Chemical Reference Standards (CRS) and Reference of Medicinal Plant Materials (RMPM), 4) List of Analytically Validated Methods, 5) Information on General Tests. The task of EWG2 is to list the testing methods in monographs. In this paper, we report on the preparation of a comparative table of testing methods and specification values for crude drugs used in monographs and to obtain some knowledge from this comparative table.

Keywords: FHH, Comparative table, Testing method

*1 岐阜薬科大学

*2 お茶の水女子大

Guo Y. *1, Kondo K. *2, Terabayashi S. *2, Yamamoto Y. *3, Shimada H. *3, Fujita M. *4, Kawasaki T. *4, Maruyama T., Goda Y. and Mizukami H. *1: **DNA authentication of *So-jutsu* (*Atractylodes Lancea* Rhizome) and *Byaku-jutsu* (*Atractylodes* Rhizome) obtained in the market based on nucleotide sequence of the 18S-5.8S rDNA**

Internal Transcribed Spacer region.

J. Natural Med., **60**, 149-156 (2006).

The internal transcribed spacer 1 (ITS1) region between 18S and 5.8S rDNA was amplified from 25 crude drug specimens of So-Jutsu (*Atractylodes lancea* rhizome) and 11 specimens of Byaku-jutsu (*Atractylodes* rhizome) obtained in the Chinese market. Based on the comparison of the nucleotide sequences of the PCR products with those determined in five *Atractylodes* species, we were able to identify the plant origins of these crude drugs. Of the 25 specimens of So-jutsu analyzed, 20 were identified to be derived from either *A. chinensis*, *A. lancea* or the interspecific hybrid between these two species, whereas five specimens were identified to be derived from *A. japonica*, i.e. Byaku-jutsu. In contrast, all of the specimens of Byaku-jutsu analyzed were derived from either *A. ovata* or *A. japonica*. A PCR-based method was established for the rapid identification and/or discrimination of So-jutsu and Byaku-jutsu without sequencing.

Keywords: DNA authentication of crude drug, *Atractylodes lancea* rhizome, *Atractylodes* rhizome

*¹ 名市大薬

*² (株) ツムラ

*³ (株) 栃本天海堂

*⁴ (株) ウチダ和漢薬

Maruyama, T., Sakai, S., Kawahara, N. and Goda, Y.: **Chemical and DNA Analyses of Alkanet Color, a Natural Food Color.**

Jpn. J. Food Chem., **12** (2), 76-79 (2005).

A commercial alkanet color was investigated using chemical and molecular biological methods. In our previous study, five major pigments were isolated from the color and identified to be shikonin/alkannin and their alkyl esters. In this study, the hydrolysates of these pigments were analyzed using chiral phase HPLC-CD. As a result, we confirmed that the principal pigments of the color are shikonin and its alkyl ester derivatives. The DNA sequences of the nuclear rDNA ITS1 region for the authentic plants of *Anchusa officinalis* and *Borago officinalis* and the source plant of the color were analyzed. The resulting sequence alignment clarified that the DNA sequences of the authentic plants are identical to the corresponding sequence in the database. On the contrary, the DNA sequence of the source plant is not identical with that of *A. officinalis*, although it is similar to those of the Boraginaceus plants, such as *Echium vulgare*, *Ogastemma pusillum*, and so on. Therefore, it seems that the original plant for the color is a Boraginaceus plant other than *A. officinalis*.

Keywords: alkanet color, optical isomer ratio, DNA analysis

Kikura-Hanjiri, R., Hayashi, M., Saisho, K. and Goda,

Y.: **Simultaneous Determination of 19 Hallucinogenic Tryptamines/ β -calboline and Phenethylamines using GC-MS and LC-ESI-MS.**

J. Chromatogra. B., **825**(1), 29-37 (2005).

To investigate the trend of non-controlled drugs of abuse, simultaneous analytical methods were developed using GC-MS and LC-ESI-MS for 8 tryptamines/ β -carboline, 6 phenethylamines of typically non-controlled substances in Japan, and, additionally, 5 legally controlled tryptamines and phenethylamines originally found in fungi or plants. Moreover, the proposed methods were applied to analyses of these drugs in 99 kinds of products (a total number of 123 products purchased at adult shops or via the Internet over the past 2 years in Japan), which potentially advertised psychotropic/psychoactive effects.

The samples were extracted with methanol under ultrasonication. After centrifugation, the extracts were filtered prior to injections. GC-MS analysis was performed using a DB-5MS capillary column. Regarding the LC-ESI-MS analysis; the separation of the target drugs was optimized on an ODS column in acetonitrile/MeOH (7:3) - 10mM ammonium formate buffer (pH 3.5)/acetonitrile (95:5) by a linear gradient program and a quantitative analysis was carried out by the monitoring of each [M+H]⁺ in the positive ion mode of ESI-MS. As a result of the analyses using GC-MS and LC-ESI-MS, 5-MeO-DIPT (the synthetic substance known by the street name "Foxy") was found in 8 out of the 99 kinds of products. Additionally, AMT (from brown powder), DMT (from dried plant), harmine and harmaline (from dried plant) were also found in some of the 99 products. These analytical methods could be useful for the investigation of the distribution of the non-controlled psychotropic tryptamines/ β -carboline and phenethylamines in the market.

Keywords: tryptamines, phenethylamines, non-controlled substances, GC-MS, LC-ESI-MS

Sato, Y., Nakamura, R., Satoh, M.* , Fujishita, K., Mori, S., Ishida, S., Yamaguchi, T., Inoue, K., Nagao, T. and Ohno, Y.: **Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification.**

Circ. Res., **97**, 550-557 (2005).

Thyroid hormones have marked cardiovascular effects in vivo. However, their direct effects on vascular smooth muscle cells have been unclear. Because thyroid hormones play critical roles in bone remodeling, we hypothesized that they are also associated with vascular smooth muscle calcification, one of the pathological features of vascular sclerosis. To test this hypothesis, we examined the effects of 3',3,5-triiodo-L-thyronine (T₃) on the expression of calcification-associated genes in rat aortic smooth muscle cells (RAOSMCs). Quantitative RT-PCRs revealed that a physiological concentration of T₃ (15

pmol/L free T₃) increased mRNA level of matrix Gla protein (MGP), which acts as a potent inhibitor of vascular calcification *in vivo*, by 3-fold in RAOSMCs, as well as in cultured human coronary artery smooth muscle cells. In RAOSMCs transiently transfected with a luciferase reporter gene driven by the MGP promoter, T₃ significantly stimulated luciferase activity. In addition, RNA interference against thyroid hormone receptor- α gene diminished the effect of T₃ on MGP expression. Aortic smooth muscle tissues from methimazole-induced hypothyroid rats (400 mg/L drinking water; 4 weeks) also showed a 68 % decrease in the MGP mRNA level, as well as a 33 % increase in calcium content compared with that from the control euthyroid animals, whereas hyperthyroidism (0.2 mg T₃/kg IP; 10 days) upregulated MGP mRNA by 4.5-fold and reduced calcium content by 11 %. Our findings suggest that a physiological concentration of thyroid hormone directly facilitates MGP gene expression in smooth muscle cells *via* thyroid hormone nuclear receptors, leading to prevention of vascular calcification *in vivo*.

Keywords: calcium, gene expression, nuclear receptors, vascular smooth muscle, thyroid hormone

*東邦大学薬学部

Minamisawa, S.^{*1}, Uemura, N.^{*1,2}, Sato, Y., Yokoyama, U.^{*1}, Yamaguchi, T., Inoue, K., Nakagome, M.^{*1}, Bai, Y.^{*1}, Hori, H.^{*1}, Shimizu, M.^{*2}, Mochizuki, S.^{*2} and Ishikawa, Y.^{*1,3}: **Post-transcriptional down-regulation of sarcolipin mRNA by triiodothyronine in the atrial myocardium**

FEBS Lett., **580**, 2247-2252 (2006).

Thyroid hormone-mediated positive cardiotropic effects are differently regulated between the atria and ventricles. This regulation is, at least in part, dependent on sarcoplasmic reticulum (SR) proteins. Sarcolipin, a homologue of phospholamban, has been recently identified as an atrium-specific SR protein. The expression of sarcolipin mRNA was significantly decreased in the atria of mice with hyperthyroidism and in 3,5,3'-triiodo-L-thyronine-treated neonatal rat atrial myocytes. Promoter activity and mRNA stability analyses revealed that thyroid hormone post-transcriptionally downregulated the expression of sarcolipin mRNA. The atrium-specific effect of thyroid hormone may occur in part through the regulation of atrial sarcolipin gene expression.

Keywords: thyroid hormone, calcium, gene expression, cardiomyocyte, sarcoplasmic reticulum

*¹ 横浜市立大学医学部

*² 東京慈恵会医科大学

*³ University of Medicine and Dentistry of New Jersey

Sakurai, F.^{*1}, Kawabata, K.^{*1}, Yamaguchi, T., Hayakawa, T.^{*2} and Mizuguchi, H.^{*1,3}: **Optimization of adenovirus serotype 35 vectors for efficient transduction**

in human hematopoietic progenitors: comparison of promoter activities.

Gene Ther., **12**, 1424-1433 (2005).

Adenoviral gene transfer to hematopoietic stem cells (HSCs)/progenitors would provide a new approach to the treatment of hematopoietic diseases and study of the hematopoietic system. We have previously reported that an adenovirus (Ad) vector composed of whole Ad serotype 35 (Ad35), which belongs to subgroup B, shows efficient gene transfer into human bone marrow CD34⁺ cells. However, Ad35 vector-mediated transduction into human HSCs/progenitors has not yet been fully optimized. In the present study, we have systematically examined promoter activity in the context of Ad35 vectors in human bone marrow CD34⁺ cells and primitive CD34⁺ subsets to optimize the transduction efficiency in human hematopoietic stem/progenitor cells. In the first of the transduction experiments, the improved *in vitro* ligation method was applied to Ad35 vector construction to allow for simple and efficient production of an E1/E3-deleted Ad35 vector. Using this method, we constructed a series of Ad35 vectors encoding the enhanced green fluorescence protein (GFP) under the control of a variety of strong viral and cellular promoters. Of the six types of promoters tested, significantly higher transduction efficiencies were achieved with the human elongation factor 1 α promoter (EF1 α promoter), the human cytomegalovirus (CMV) immediate-early 1 gene enhancer/ β -actin promoter with β -actin intron (CA promoter), and the CMV promoter/enhancer with the largest intron of CMV (intron A) (CMVi promoter) in the human CD34⁺ cells and the immature subsets (CD34⁺ CD38^{low/-} and CD34⁺ AC133⁺ subsets). In particular, the CA promoter was found to allow for the highest transduction efficiencies in both the whole human CD34⁺ cells and the immature hematopoietic subsets. Furthermore, the CA promoter-mediated GFP-expressing cells differentiated into progenitor cells of all lineages. These results indicate the construction of an optimized Ad35 vector backbone for efficient transduction into HSCs/progenitors.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, hematopoietic stem cell

*¹ 医薬基盤研究所

*² 医薬品医療機器総合機構

*³ 大阪大学大学院薬学系研究科

Mizuguchi, H.^{*1,2}, Xu, Z.L., Sakurai, F.^{*1}, Kawabata, K.^{*1}, Yamaguchi, T. and Hayakawa, T.^{*3}: **Efficient regulation of gene expression using self-contained fiber-modified adenovirus vectors containing the tet-off system.**

J. Control Release, **110**, 202-211 (2005).

Previously, we developed single adenovirus (Ad) vectors that contained the gene of interest in the E1 deletion region and the transactivator gene for the

tetracycline-controllable expression system in the E3 deletion region. In the present study, we improved the Ad vector-mediated tetracycline-controllable expression system by the fiber modification of Ad. We developed fiber-modified Ad vectors containing the tet-off system, which are effective in overcoming the limitations of conventional Ad vectors, specifically their inefficient gene transfer into cells lacking the primary receptor, the coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR). Ad vectors containing the tet-off system with an Arg-Gly-Asp (RGD) peptide in the HI loop of the fiber knob or the Ad type 35 fiber greatly improved transduction efficiency (more than 1~2-log orders) into the cells lacking CAR expression but expressing av integrin or CD46, respectively. They exhibited vastly higher regulation of gene expression by doxycycline. The combination of fiber-modified Ad vectors and the tetracycline-controllable expression system should offer a powerful tool for gene therapy and gene transfer experiment.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, CD46

*1 医薬基盤研究所

*2 大阪大学大学院薬学系研究科

*3 医薬品医療機器総合機構

Kawabata, K.^{*1}, Sakurai, F.^{*1}, Yamaguchi, T., Hayakawa, T.^{*2} and Mizuguchi, H.^{*1,3}: **Efficient gene transfer into mouse embryonic stem cells with adenovirus vectors.** *Mol. Ther.*, **12**, 547-554 (2005).

Efficient and transient gene transfer into embryonic stem (ES) cells is expected to be of use for basic studies in developmental biology and for applications in regenerative medicine. Here, we report the development of an adenovirus (Ad) vector that efficiently expresses foreign genes in mouse ES (mES) cells. We prepared four LacZ-expressing Ad vectors, each of which contained one of the following: Rous sarcoma virus (RSV), cytomegalovirus (CMV), β -actin promoter/CMV enhancer (CA), or EF-1 α promoter. While the RSV and CMV promoters were inactive in mES cells, the CA and EF-1 α promoters strongly drove LacZ expression in more than 90 % of the mES cells. The EF-1 α promoter was found to be slightly more efficient than the CA promoter. mES cells were found to express the Ad primary receptor, coxsackievirus and adenovirus receptor, suggesting that while Ad vectors could introduce the exogenous gene into mES cells, the choice of a suitable promoter was critical for efficient gene expression. Fiber-mutant Ad vectors containing RGD or polylysine peptide on the fiber knob mediated efficient LacZ expression, not only in mES cells, but also in feeder cells. Exogenous expression of Oct-3/4 or the dominant-negative mutant of STAT3 (STAT3F) by conventional Ad vectors containing the EF-1 α promoter promoted the differentiation of mES cells into the cells of three germ layers, and STAT3F-mediated differentiation was rescued by the coexpression of Nanog. These results suggest that

Ad vectors can be used for basic research using ES cells and that they may be of great utility for therapeutic applications in gene-modified regenerative medicine based on ES cells.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, ES cell

*1 医薬基盤研究所

*2 医薬品医療機器総合機構

*3 大阪大学大学院薬学系研究科

Yamada, K., Suzuki, T., Kohara, A.^{*1}, Kato, T.A.^{*2}, Hayashi, M., Mizutani, T.^{*2} and Saeki, K.^{*2}: **Nitrogen-substitution effect on in vivo mutagenicity of chrysene.** *Mutat. Res.*, **586**, 1-17 (2005).

We tested *in vivo* mutagenicity of diazachrysene (DAC) compared with chrysene using the lacZ transgenic mouse (MutaTMMouse) to evaluate the effect of the nitrogen substitution. DACs- and chrysene-induced mutation in all of the six organs examined. The 4,10-DAC was more mutagenic than chrysene in all the organs tested. The highest lacZ mutation frequency was observed in the lung of 4,10-DAC-treated mice and it was 19 and 6 times the spontaneous frequency and the frequency induced by chrysene, respectively. Not only chrysene but also DACs depressed the G:C to A:T transition and increased the G:C to T:A transversion in the liver and lung. These results suggest that the two types of nitrogen substitutions in the chrysene structure may enhance mutagenicity in the mouse lung, although they showed no difference in the target-organ specificity and the mutation spectrum.

Keywords: chrysene, mutation spectrum, MutaTMMouse

*1 医薬基盤研究所

*2 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Kawakami, T.^{*1}, Hoshida, Y.^{*1}, Kanai, F.^{*1}, Tanaka, Y.^{*1}, Tateishi, K.^{*1}, Ikenoue, T.^{*1}, Obi, S.^{*1}, Sato, S.^{*1}, Teratani, T.^{*1}, Shiina, S.^{*1}, Kawabe, T.^{*1}, Suzuki, T., Hatano, N.^{*2}, Taniguchi, H.^{*3} and Omata, M.^{*1}: **Proteomic analysis of sera from hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation treatment.**

Proteomics, **16**, 4287-4295 (2005).

Comparative proteomic analysis by 2D-electrophoresis was used to search for characteristic alterations in the sera of hepatocellular carcinoma (HCC) patients who had undergone curative radiofrequency ablation treatment. 88 protein spots differentially expressed with the treatment were selected and the proteins were identified by MALDI-TOF/TOF MS analysis. The four proteins decreased after treatment and seven proteins were increased after treatment. These data facilitate the identification of differentially expressed proteins that are involved in HCC carcinogenesis and provide candidate biomarkers for the development of diagnostic and therapeutic tools.

Keywords: proteomics, 2D-electrophoresis, HCC

*1 東京大学医学部

*2 香川大学医学部

*3 理化学研究所播磨研究所

水沢左衛子*^{1,2}, 岡田義昭*^{1,2,3}, 堀内善信*^{1,2}, 田中健志*^{2,4}, 佐藤功栄*^{2,4}, 金子健二*^{2,3,5}, 佐々木祐子*^{2,6}, 田中利明*^{3,7}, 伴野丞計*^{3,8}, 友水健雄*^{2,5}, 速水照一*^{2,3,6}, 土方美奈子*^{2,9}, 平子一郎*^{2,3,10}, 真弓忠範*^{3,11}, 三上貢一*^{2,3,12}, 三代俊治*^{2,3,9}, 宮本誠二*^{2,3,13}, 牟田健吾*^{2,13}, Weimer, T.*^{2,14}, Gierman, T.*^{2,15}, 小室勝利*^{1,3}, 山口照英*³: C型肝炎ウイルスRNAの遺伝子検査法のための第一次国内標準品の作製.

日本輸血学会雑誌, 51, 515-519 (2005).

The First WHO International Standard for HCV RNA for Nucleic Acid Amplification Technology (NAT) Assay (96/790) was established in 1997. The aim of our collaborative study is establishment of Japanese National Standard for HCV RNA calibrated against the WHO International Standard. The candidate materials were evaluated in the following two steps. First, titers of two HCV positive plasma (119 and 122) diluted in cryosupernatant were evaluated, and plasma 122 was chosen as the source plasma for the candidate for the national standard. Then, candidate 122 was prepared by diluting the source plasma to approximately 10^5 international units (IU)/ml in cryosupernatant. The relative potency of the candidate was measured against the International Standard by the end-point method. Seven laboratories from three countries participated in the collaborative study. Four laboratories used the Roche Amplicor assay (Version 1) and 3 laboratories used in-house PCR methods. There was reasonable agreement among the mean estimates from the laboratories. The overall mean potency of the candidate relative to the International Standard was $10^{5.00}$ ($10^{4.80} \sim 10^{5.20}$) IU/ml. The sample was accepted as the first Japanese national standard and assigned a titer of 100,000 IU/ml. Each vial of the National Standard contains 0.5 ml of HCV plasma (genotype 1b) diluted in cryosupernatant and should be stored at -80°C .

Keywords: HCV, The WHO International Standard, National Standard, nucleic acid amplification technology (NAT) assay, blood safety

*¹ 国立感染症研究所

*² NAT国内標準品作製のための共同研究グループ

*³ 血液事業部会安全技術調査会 血漿分画製剤の安全性確保対策の検討小委員会 (委員長: 山口照英)

*⁴ 埼玉県赤十字血液センター

*⁵ 日本製薬(株)

*⁶ (株)ベネシス

*⁷ バクスター(株)バイオサイエンス事業部

*⁸ 日本赤十字社血漿分画センター

*⁹ 東芝病院

*¹⁰ バイエル薬品(株)

*¹¹ 自治医科大学

*¹² アベンティス ファーマ(株)

*¹³ (財)化学及血清療法研究所

*¹⁴ Aventis Behring

*¹⁵ Bayer HealthCare

Ito, R.*¹, Seshimo, F.*¹, Haishima, Y., Hasegawa, C., Isama, K., Yagami, T., Nakahashi, K.*², Yamazaki, H.*¹, Inoue, K.*¹, Yoshimura, Y.*¹, Saito, K.*¹, Tsuchiya, T. and Nakazawa, H.*¹: Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices.

Int. J. Pharm., 303, 104-112 (2005).

熱処理及び可視光照射を施したPVCシートではDEHP含量, DEHP溶出挙動, 表面構造, 強度及び接触角ともに変化が認められなかった. 一方, 紫外線照射群の場合, DEHP含量と強度は保持されていたが, 紫外線照射面からのDEHP溶出がほぼ完全に抑制されることが判明した. XPS解析の結果, 紫外線照射シートの照射面では照射時間の延長に伴い脱塩化水素化と酸化が同時に進行していることが確認された. FT-IR/ATR解析においても同表面に存在する官能基の状態が大きく変化していることが確認された. また, PVCシートに対する脂溶性注射液の静的接触角を測定した結果においても紫外線照射群のみに変化が認められた. これらの結果から, 紫外線照射によりDEHP溶出量が抑制される現象はシート表面の構造変化に起因することが明らかとなり, PVC製品からの可塑剤溶出量は簡単な表面処理により低減化できることが示唆された.

Keywords: DEHP, PVC, medical device, UV-irradiation

*¹ 星薬大

*² テルモ

中島晴信*, 鹿庭正昭: 日本における化学物質等安全データシート(MSDS)の整備状況と安全性情報の開示度に関する調査研究.

大阪府立公衆衛生研究所所報, 42, 31-42 (2004).

家庭用品に使用される化学物質に関する化学物質等安全データシート(MSDS)について, 関連メーカーを対象としてアンケート調査を実施した. その結果, MSDSの提供は盛んに行われている一方, MSDSの内容については, ①化学物質情報はほとんど記載されていた, ②有害性情報については記載しているとのメーカーからの回答が多かったが, 実際には毒性試験データが十分記載されていない場合が多かった, ③過去の健康被害情報はほとんど記載されていなかった, ④製品におけるリスク評価はほとんど記載されていなかった. また, ホームページにMSDSを公開しているメーカーは少なく, 家庭用品の安全性情報の開示度は低いことが確認できた.

Keywords: questionnaire research, material safety data sheet, safety information disclosure

*大阪府立公衆衛生研究所

Matsuoka, A., Isama, K. and Tsuchiya, T.: In vitro induction of polyploidy and chromatid exchanges by culture medium extracts of natural rubbers compounded with 2-mercaptobenzothiazole as a positive control candidate for genotoxicity tests.

J. Biomed. Mater. Res., Part A **75**, 439-444 (2005).

We tested extracts of custom-made natural rubber samples for cytotoxicity using V79 cells and for chromosome aberration (CA) induction using CHL cells in compliance with the Japanese guidelines for basic biological tests of medical materials and devices. The samples were formulated with a high level of 2-mercaptobenzothiazole (MBT) (A); a low level of MBT (B); or zinc dibutyldithiocarbamate (ZDBC) (C). In the CA test, MBT induced mainly polyploidy, including endoreduplication, and ZDBC induced structural CAs. In the cytotoxicity test, culture medium extracts of A, B, and C suppressed colony formation to 50% of the control value at 53.1%, 94.3%, and >100%, respectively. Culture medium extracts of sample A induced polyploidy and structural CAs in the absence of an exogenous metabolic activation system (S9 mix), but at lower concentrations in its presence, indicating the existence of other leachable promutagens. The extracts of sample B induced structural CAs at the highest concentration and only with S9 mix. Sample C was negative. The facts suggest that sample A may be a candidate for a positive control for genotoxicity tests. The high frequency of polyploidy induced by sample A was not predicted by MBT, suggesting the usefulness of the test for safety evaluation of medical devices. Numerical CAs induced by MBT and sample A are discussed.

Keywords: natural rubber, endoreduplication

Nakaoka, R., Ahmed, S. and Tsuchiya, T.: **Hydroxy Apatite Microspheres Enhance Gap Junctional Intercellular Communication of Human Osteoblasts Composed of Connexin 43 and 45.**

J. Biomed. Mater. Res., **74A**, 181-185 (2005).

The aseptic loosening of artificial joints with associated periprosthetic bone resorption may be partly due to the suppression of osteoblast function to form new bone by wear debris from the joint. To assess the effect of wear debris on osteoblasts, effects of model wear debris on gap junctional intercellular communication (GJIC) of normal human osteoblasts were estimated. The GJIC activity of the osteoblasts after a 1-day incubation with the microspheres was similar to that of normal osteoblasts. However, hydroxy apatite particles, which have been reported to enhance the differentiation of osteoblasts in contact with them, enhanced the GJIC function of the osteoblasts. From RT-PCR studies, not only connexin 43 but also connexin 45 is suggested to play a role in the GJIC of the osteoblasts in an early stage of co-culture with the microspheres, although it is still unclear how these connexins work and are regulated in the GJIC and differentiation. However, this study suggests that there is a relationship between the early levels of GJIC and the differentiation of the cells. Therefore, estimating the effect of biomaterials, even in the microsphere form, on the

GJIC of model cells, with which the biomaterials may be in contact in vivo, can provide important information about their biocompatibility.

Keywords: Osteoblasts, Hydroxy apatite, Connexin

Nakaoka, R. and Tsuchiya, T.: **Enhancement of differentiation and homeostasis of human osteoblasts by interaction with hydroxyapatite in microsphere form.**

Key Engineering Materials, **309-311**, 1293-1296 (2006).

The aseptic loosening of artificial joints with associated periprosthetic bone resorption may be partly due to the suppression of osteoblast function to form new bone by wear debris derived from the joint. To assess the effect of wear debris on osteoblasts, we cultured normal human osteoblasts (NHOst) in contact with several kinds of microspheres as models of wear debris. The NHOst in contact with polystyrene, polyethylene, and alumina microspheres showed a lower differentiation level than NHOst alone as estimated from the amounts of deposited calcium. On the other hand, hydroxyapatite particles enhanced the differentiation of NHOst. In addition, sintered hydroxyapatite enhanced expression of osteocalcin mRNA and gap junctional communication of NHOst. This study suggests that polystyrene, polyethylene, and alumina microspheres have the potential to disorder not only the differentiation but also the homeostasis of NHOst in contact with them. However, hydroxyapatite enhanced the differentiation as well as the homeostasis of NHOst, even in microsphere form, suggesting its good biocompatibility as biomaterials for bone tissues.

Keywords: Osteoblast differentiation, Homeostasis, Hydroxyapatite

Tamai, M., Nakaoka, R. and Tsuchiya, T.: **Cytotoxicity of various calcium phosphate ceramics.**

Key Engineering Materials, **309-311**, 263-266 (2006).

The cytotoxicity of five calcium phosphate ceramics, hydroxyapatite (HAp), fluoroapatite (FAp), α -tricalcium phosphate (α -TCP), β -tricalcium phosphate (β -TCP) and tetracalcium phosphate (TTCP), was investigated. Based on the guidelines of biological test for medical devices in Japan, a cytotoxicity test of these calcium phosphates was carried out using Chinese hamster V79 lung fibroblasts. The cytotoxic study revealed that FAp and α -TCP showed high cytotoxicities. From various analyses, it was considered that the cytotoxicity of the FAp was due to fluorine ions extracted in a culture medium and the cytotoxicity of α -TCP resulted from a decrease in pH of the medium by the phosphoric acid, which was produced by hydrolysis of the α -TCP.

Keywords: Calcium phosphate ceramics, Cytotoxicity

Tamai, M., Nakaoka, R., Isama, K. and Tsuchiya, T.: **Novel calcium phosphate ceramics: The remarkable promoting action on the differentiation of the normal**

human osteoblasts.

Key Engineering Materials, 309-311, 97-100 (2006).

To promote the activity of normal human osteoblasts (NH₂Ost), the novel HAp ceramics containing Nb ions (NbHAp) were synthesized by wet chemical process, which reacting aqueous solution containing a mixture of Ca(NO₃)₂, (NH₄)₂HPO₄, and the Nb aqueous solution. X-ray diffraction patterns indicated that NbHAp had a monolithic apatitic structure, although crystallite decreased as Nb content increased. From inductively coupled plasma analysis, maximum amount of Nb ions in the sample was almost 8.2atom% of P ions. The NbHAp were presented as aggregates and composed of fine crystal of <1μm in diameter. Nb ions in NbHAp were uniformly distributed in the aggregates. Furthermore, high-resolution XPS spectra of Nb 3d_{5/2} indicated that Nb ions in the HAp were presented as Nb⁵⁺. These results suggested that Nb ions were at PO₄ site in crystal structure of HAp. When NH₂Ost were cultured with the NbHAp, their ALP activity were twice as much as that of NH₂Ost cultured with HAp without Nb ions.

Keywords: Hydroxyapatite, Niobium ion, Osteoblasts

Tamai, M., Nakaoka, R., Tsuchiya, T.: **In vitro study on the osteogenesis of normal human osteoblasts cultured on the discs of various kinds of calcium phosphate ceramics.** *Arch. BioCeramics Res.*, 5, 158-161 (2005).

We estimated effects of various calcium phosphate (CP) ceramics on the properties of normal human osteoblasts (NH₂Ost) as well as a viability of V79 fibroblasts. In the present study, five kinds of CP ceramics, namely, hydroxyapatite (HAp), fluoroapatite (FAP), α-tricalcium phosphate (α-TCP), β-tricalcium phosphate (β-TCP) and tetracalcium phosphate (TTCP), were tested. Cytotoxicity test was carried out using V79 fibroblasts by colony assay system. The amounts differentiation level of NH₂Ost was estimated from alkaline phosphatase (ALP) activity and osteocalcin. From the results of colony assay, FAP and α-TCP showed strong cytotoxicities on V79 cells. The results from the proliferation studies of NH₂Ost with CP ceramics were consistent with the results of the colony assay. In addition, the ALP activities of NH₂Ost with CP ceramics after 1week culture were significantly suppressed in comparison with that of NH₂Ost alone. The osteocalcin produced from NH₂Ost culture on β-TCP was the highest among five kinds of CP ceramics.

Keywords: Calcium phosphate ceramics, Osteogenesis, Cytotoxicity

Seto, Y.^{*1}, Tomita, N.^{*2}, Harada, Y.^{*2}, Sakoda H. and Takakura, Y.^{*1}: **Regenerated soft tissue survival using repulsive force of magnetized devices: preliminary report** *J. Orthopaedic Sci.* 11, 58-63 (2006).

Large full-thickness cartilage defects in the weight-bearing area are difficult to treat. A new therapeutic

strategy called the total joint regeneration (TJR) system is proposed for such large defects. The purpose of this study was to evaluate the effects of the magnet-type TJR device using a rabbit model. The magnetized devices were implanted in full-thickness chondral defects on the patellofemoral joints of rabbits. The specimens and surrounding tissue were harvested 4 weeks after the surgery and observed macroscopically and histologically. The thickness of the regenerated soft tissue on the femur joint surface was measured and compared. The difference between the two groups (magnetized and nonmagnetized) was significant at P < 0.05. Some cartilaginous regeneration was seen in the repair tissue. However, about half of the experimental knees were omitted from the study because of some trouble, such as loosening of the device or patella fracture. This study suggested that magnetized devices were useful for regenerating soft tissue by maintaining the joint space. Some hyaline cartilage-like tissue was regenerated partially on the magnetized devices. It was suggested that these devices might be useful for cartilage regeneration if the devices are improved.

^{*1} Department of Orthopaedic Surgery, Nara Medical University

^{*2} International Innovation Center, Kyoto University

^{*3} Nakashima Medical Division, Nakashima Propeller Co.

Nonami, A.^{*1,2}, Taketomi, T.^{*1}, Kimura, A.^{*1}, Saeki, K.^{*1}, Takaki, H.^{*1}, Sanada, T.^{*1}, Taniguchi, K.^{*1}, Harada, M.^{*2}, Kato, R. and Yoshimura, A.^{*1}: **The Sprouty-related protein, Spred-1, localizes in a lipid raft/caveola and inhibits ERK activation in collaboration with caveolin-1.** *Genes Cells.* 10, 887-895 (2005).

Caveolin-1 (Cav-1) has been suggested to function as a negative regulator of mitogen-stimulated proliferation and the Ras-p42/44 ERK (MAP kinase) pathway in a variety of cell types. However, the molecular basis of this suppression has not been clarified. Spred/Sprouty family proteins are also negative regulators of the ERK pathway by interacting with Raf-1. The Spred/Sprouty family proteins contain a cysteine-rich (CR) domain at the C-terminus, which is thought to be palmitoylated like Cav-1 and necessary for membrane anchoring. In this study, we demonstrated that Spred-1 localized in cholesterol-rich membrane raft/caveola fractions and interacted with Cav-1. To clarify the biological effect of Cav-1/Spred-1 interaction, we used hematopoietic cells that lacked expression of caveolins but expressed Spred-1. Forced expression of Cav-1 suppressed SCF- and IL-3-induced proliferation and ERK activation. Furthermore, forced expression of exogenous Spred-1 in Cav-1-expressing cells further suppressed proliferation and ERK activation. These data suggest that Spred-1 inhibits ERK activation in collaboration with Cav-1.

Keywords: raft/caveola, hematopoietic cells, ERK activation, negative regulator

*1 九大・生医研・免疫制御

*2 九大・院医・内科

Taketomi, T.^{*1,2}, Yoshiga, D.^{*1,2}, Taniguchi, K.^{*1}, Kobayashi, T.^{*1}, Nonami, A.^{*1}, Kato, R., Sasaki, M.^{*1}, Sasaki, A.^{*1}, Ishibashi, H.^{*3}, Moriyama, M.^{*4}, Nakamura, K.^{*5}, Nishimura, J.^{*6} and Yoshimura, A.^{*1}: **Loss of mammalian Sprouty2 leads to enteric neuronal hyperplasia and esophageal achalasia.**

Nature Neuroscience, **8**, 855-857 (2005).

We report here that loss of the Sprouty2 gene (also known as Spry2) in mice resulted in enteric nerve hyperplasia, which led to esophageal achalasia and intestinal pseudo-obstruction. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) induced hyperactivation of ERK and Akt in enteric nerve cells. Anti-GDNF antibody administration corrected nerve hyperplasia in Sprouty2-deficient mice. We show Sprouty2 to be a negative regulator of GDNF for the neonatal development or survival of enteric nerve cells.

Keywords: neonatal development, enteric nerve cells, GDNF, ERK activation, negative regulator

*1 九大・生医研・免疫制御

*2 九大・院医・口腔外科

*3 九大・医・生理学

*4 久留米医大・麻酔科

*5 久留米医大・解剖学

*6 九大・院医・循環器科

Inoue, I.^{*1}, Kato, R., Fukuyama, S.^{*1,2}, Nonami, A.^{*2}, Taniguchi, K.^{*2}, Matsumoto, K.^{*1}, Nakano, T.^{*1}, Tsuda, M.^{*1}, Matsumura, M.^{*1}, Kubo, M.^{*4}, Ishikawa, I.^{*3}, Moon, B.^{*5}, Takatsu, K.^{*5}, Nakanishi, Y.^{*1} and Yoshimura, A.^{*2}, (H. Inoue, R. Kato, and S. Fukuyama contributed equally to this work.): **Spred-1 negatively regulates allergen-induced airway eosinophilia and hyperresponsiveness.**

J. Exp. Med., **201**, 73-82 (2005).

T helper 2 cytokines, including interleukin (IL)-4, IL-5, and IL-13, play a critical role in allergic asthma. These cytokines transmit signals through the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (STAT) and the Ras-extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathways. Although the suppressor of cytokine signaling (SOCS) family proteins have been shown to regulate the STAT pathway, the mechanism regulating the ERK pathway has not been clarified. The Sprouty-related Ena/VASP homology 1-domain-containing protein (Spred)-1 has recently been identified as a negative regulator of growth factor-mediated, Ras-dependent ERK activation. Here, using Spred-1-deficient mice, we demonstrated that Spred-1 negatively regulates allergen-induced airway eosinophilia and hyperresponsiveness, without affecting helper T cell differentiation. Biochemical assays indicate that Spred-1 suppresses IL-5-dependent cell proliferation and ERK activation. These data indicate

that Spred-1 negatively controls eosinophil numbers and functions by modulating IL-5 signaling in allergic asthma.

Keywords: eosinophil, allergic asthma, IL-5, ERK activation, negative regulator

*1 九大・大学院附属胸部疾患研究施設

*2 九大・生医研・免疫制御

*3 九大・第一内科

*4 理研・免疫・アレルギー科学 総合研究センター・シグナルネットワーク

*5 東大・医科研・免疫部門

大森英二^{*1}, 米田健二^{*1}, 横山繁樹^{*2}, 新谷英晴: **過酢酸と過酸化水素との混合ガスに拠る医薬品製造ゾーン内の滅菌効果について.**

防菌防黴, **33**, 643-650 (2005).

我が国の医薬品会社でのクリーンルームの滅菌にはフォルムアルデヒド燻蒸が主に用いられている。しかしながらフォルムアルデヒドは毒性が強く作業者に与える影響ならびに室外に排出する際の環境汚染の問題も考慮する必要がある。そこで過酢酸と過酸化水素とから成る新規滅菌剤であるミンケアを用いて検討した。ミンケアの燻蒸効果はクリーンルーム内に設置した生物指標の結果から判定した。その結果クリーンルーム内の相対湿度を80%位にするとミンケアの滅菌効果はフォルムアルデヒドの滅菌効果と同等かそれ以上であることが判明した。

Keywords: clean room, peracetic acid, hydrogen peroxide

*1 住友製薬(株)

*2 ミンテックジャパン

Shintani, H., Yamase, Y.* and Yamaguchi, T.*: **Characterization of radiation sterilization-tolerant polysulfones free from bisphenol A.**

Biocontrol Science, **10**, 131-138 (2005).

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

* Electron beam irradiation service Co. Ltd.

Shintani, H., Hayashi, F.^{*1}, Sakakibara, Y.^{*1}, Kurosu, S.^{*2}, Miki, A.^{*2} and Furukawa, T.^{*2}: **Relationship between the Contamination of the Nurse's Caps and Their Period of Use in Terms of Microorganism Numbers.**

Biocontrol Science, **11**, 11-16 (2006).

Nosocomial infections are a great problem in the health care facilities. The white uniforms of nurses are often washed to keep them clean, but the nurse's caps are not

washed as frequently in comparison. It could be that the importance of these caps is being overlooked. If these caps are providing a residence for microorganisms causing nosocomial infection in the health care facility, then they should be washed as frequently as the uniforms. So far, the relationship between the contamination of the nurse's caps and nosocomial infection has not yet been studied. Therefore, this study was conducted to confirm if relationships exist among factors regarding the number of microorganisms on the nurse's caps, the period in which caps were used without being washed, and the individual characteristics of nurse wearing the caps.

Keywords: nurse's cap, nosocomial infection, contamination

*¹ Namiki Clinic

*² Minofagen Co. Zama factory

Shintani, H., Kurosu, S.*¹, Miki, A.*¹, Hayashi, F.*² and Kato, S.*³: **Serilization Efficiency of the Photocatalys against Environmental Microorganisms in Health Care Facility.**

Biocontrol Science, 11, 17-26 (2006).

The authors studied if the photocatalyst equipment is practically useful in sterilizing environmental microorganisms in the health care facility. The number of microorganisms was compared in the cases of no sterilization (control) and the photocatalyst sterilization. As a result, a statistical difference was observed between control and the photocatalyst sterilization against airborne microorganisms ($p < 0.01$). Concerning the humidity effect on the photocatalyst sterilization, the authors compared the number of airborne microorganisms in cases of the control, UV alone and photocatalyst sterilization when humidity was changed. A statistical difference was observed between UV and the photocatalyst sterilization ($p < 0.01$) when humidity was increased to 60-70%.

Keyword: photocatalyst, nosocomial infection, environmental microorganisms

*¹ Minofagen Co. Zama factory

*² Namiki Clinic

*³ Photocatalyst Co.

Banu, N., Tsuchiya, T. and Sawada, R.: **Effects of biodegradable polymer synthesized with inorganic tin on the chondrogenesis of human articular chondrocytes.** *J. Biomed. Mater. Res. A*, 77, 84-89 (2005).

Recent study has shown that biodegradable polymers are attractive candidates for chondrocyte fixation and further transplantation in cartilage tissue engineering. Poly (glycolic acid) (PGA), a polymer of glycolic acid, is widely used in orthopedic applications as a biodegradable polymer. Organotin, lead, antimony, and zinc are catalysts commonly used in synthesizing PGA. Here, we investigated the biocompatibility of PGA, synthesized with and without inorganic tin as a catalyst in chondrogenesis

of human articular chondrocytes in a micromass culture system. Significant enhancement of chondrocyte proliferation and expression of the collagen type II protein gene were observed in cultures treated with PGA synthesized with a tin catalyst. However, aggrecan gene expression was very similar to the control culture. Amount of collagen type II protein was also increased in the same group of cultured chondrocytes. In contrast, PGA without a catalyst caused overall inhibition of chondrogenesis. Despite several positive findings, extensive investigations are essential for the feasibility of this PGA(Sn) in future clinical practice.

Keywords: poly (glycolic acid), inorganic tin catalyst, human articular cartilage, chondrogenesis, micromass culture

Banu, N., Banu, Y., Sakai, M.*¹, Mashino, T.*² and Tsuchiya, T.: **Biodegradable polymers in chondrogenesis of human articular chondrocytes.**

J. Artif. Organs, 8 (3), 184-191 (2005).

The aim of this study was to evaluate the potential role of polyglycolic acid (PGA), poly(glycolic acid-epsilon-caprolactone) (PGCL), poly(L-lactic acid-glycolic acid) (PLGA), poly(L-lactic acid-epsilon-caprolactone, 75:25 (w/w)) [P(LA-CL)25], poly-epsilon-caprolactone (tetrabutoxy titanium) [PCL(Ti)], and fullerene C-60 dimalonic acid (DMA) in cartilage transplants. After 4 weeks of culture of human articular cartilage, the levels of cell proliferation and differentiation and the expression of cartilage-specific matrix genes were estimated. The relationship between cell differentiation and gap junction protein connexin 43 (Cx43) was also evaluated. All materials except PCL(Ti) retained cell proliferation activities similar to the controls. Cell differentiation levels from the highest to the lowest were in the following order: PGA >> PLGA > PGCL > Control = DMSO > P(LA-CL)25 = PCL(Ti) >> fullerene C-60 DMA. Expression of the collagen type II gene was selectively upregulated for PGA, PGCL, and PLGA and slightly increased for P(LA-CL)25 polymers but was downregulated for fullerene C-60 DMA. Aggrecan gene expression was strongest with PGA and was consistently expressed with other matrices, especially with PGCL and PLGA. However, the expression patterns of the connexin 43 gene were different from the former two genes. Multiple regression analysis revealed a high correlation between cartilage proteoglycans production and expression levels of these three genes.

Keywords: Human articular chondrocytes, Differentiation, Biodegradable polymers, Matrix gene, Connexin 43

*¹ 株式会社ウベ循研 高分子研究所 (千葉)

*² 共立薬科大学

Nagira, T., Matthew, S. B., Yamakoshi Y.* and Tsuchiya, T.: **Enhancement of Gap Junctional Intercellular Communication of Normal Human Dermal Fibroblasts**

Cultured on Polystyrene Dishes Grafted with Poly-N-isopropylacrylamide (PIPAAm).

Tissue Engineering, **11**, 1392-1397 (2005).

A new technology developed to allow recovery of cells without enzyme treatment, a dish grafted with a thermoreactive polymer gel of poly-N-isopropylacrylamide (PIPAAm), was found to significantly enhance gap junctional intercellular communication (GJIC) in normal human dermal fibroblasts (NHDF cells). NHDF cells were cultured for 4 days on PIPAAm-grafted dishes irradiated with different dosages of electron beams, and the GJIC was assayed by the scrape-loading dye transfer method. The area of dye transfer was greater in the PIPAAm-grafted dishes than that in the control culture dishes, indicating that the PIPAAm-grafted dish enhanced GJIC of NHDF cells. Cx43 expression was analyzed because Cx43 is considered to be a main component of the gap junctional channel. PIPAAm-grafted dishes irradiated with 100, 250 or 500 kGy of electron beams showed significantly enhanced expression of Cx43-NP, Cx43-P1 and especially Cx43-P2. Enhanced expression of Cx43-P2, a functional transmembrane protein, may be related to the promotion of GJIC. These results suggest that the PIPAAm-grafted dish not only enables the enzyme-free recovery of a cell monolayer for use in the construction of a three-dimensional artificial tissue, but also significantly contributes to the enhancement of the GJIC, which may partly promote the tissue strength on the surface of the PIPAAm-grafted dish.

Keywords: Gap junction, Poly-N-isopropylacrylamide, Normal Human Dermal Fibroblasts

*カリフォルニア大学 サンタバーバラ校

Li, Y., Nagira, T. and Tsuchiya T.: The effect of hyaluronic acid on insulin secretion in HIT-T15 cells through the enhancement of gap junctional intercellular communications.

Biomaterials, **27**, 1437-1443 (2006).

The transplantation of bioartificial pancreas has the potential to restore endogenous insulin secretion in type I diabetes. The bioartificial pancreas is constructed in vitro from cells and a support matrix. Hyaluronic acid (HA) is an extremely ubiquitous polysaccharide of extracellular matrix (ECM) in the body and plays various biological roles. It has been suggested that high molecular weight (HMW) hyaluronic acid (HA) increases in the function of gap junctional intercellular communications (GJIC) and the expression of connexin-43 (Cx43). To determine whether the function of pancreatic β -cells is affected by gap-junctions after HMW HA-treatment, we exposed HIT-T15, a clonal pancreatic β -cell line, in various concentrations of HA for 24 h, and then detected the insulin secretion and content, using an insulin assay kit by ELISA technique. The cellular functions of GJIC were assayed by dye transfer method using the dye solution of Lucifer yellow.

HA-treatment resulted in the enhancement of GJIC function, the increase of insulin release and insulin content. The results obtained in this study suggest that HA-coating increases the insulin secretion of HIT-T15 cells by the enhancement of Cx43-mediated GJIC. The results give useful information on design biocompatibility of HA when is used as a biomaterial for bioartificial pancreas.

Keywords: Hyaluronic acid, Gap junctional intercellular communications, HIT-T15 cells, Insulin, Bioartificial pancreas

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.

Animal Cell Technology, **14**, 81-85 (2006).

Human mesenchymal stem cells (hMSCs) have the capacity to proliferate and differentiate into multiple cells etc. Polysaccharides can modulate the cell proliferation of human endothelial cell. Here, we investigated the role of different kinds of new polysaccharides to regulate the gap junctional intercellular communication (GJIC) and cell proliferation of cultured normal human dermal fibroblasts (NHDF) cells and hMSCs. The NHDF cells and hMSCs were cultured for 4 days with new polysaccharides. The cultures were then analyzed to verify the extent of GJIC by the scrape-loading dye transfer method, using Lucifer yellow. Alamar blue staining was performed to determine the proliferation of the cultured cells. In NHDF cells, the GJIC was significantly inhibited in cells treated with different kinds of new polysaccharides. On the contrary, in hMSCs, the GJIC was slightly inhibited in all cultured treated cells. But proliferation was enhanced in both cells with different polysaccharides, the extents of cell proliferation was stronger in hMSCs than in NHDF cells. These findings reveal that new polysaccharides seem to play an important role in hMSCs, thus provide a novel tool on tissue engineering.

Keywords: gap junctional intercellular communication, proliferation, human mesenchymal stem cells.

*生化学工業株式会社

Banu, N., Tsuchiya, T., Ahmed, S. and Sawada, R.: Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: effects of a catalyst used in the synthesis of biodegradable polymer on the chondrogenesis of human articular cartilage.

Animal Cell Technology, **14**, 87-92 (2006).

Among different synthetic biodegradable polymers, polyesters such as poly (glycolic acid) (PGA) is an attractive candidate in orthopedic applications, because of its degradation product glycolic acid is a natural metabolite. The biocompatibility of PGA that was synthesized with and without inorganic tin catalyst, in

chondrogenesis of human articular cartilage (HAC) was investigated using a 4 weeks micromass culture system. PGA with tin catalyst caused significant enhancement in chondrocyte proliferation and expression of collagen type II gene. Amounts of total collagen and collagen type II protein were also increased. However, aggrecan gene expression was almost similar to control culture. On the contrary, PGA without catalyst caused an inhibitory action on the chondrogenesis. From the viewpoint of safety, PGA was not suitable to use as the biodegradable scaffold for cartilage.

Keywords: human articular cartilage, poly (glycolic acid), tin catalyst.

Li, Y. P., Nagira, T. and Tsuchiya, T.: **Increase in the insulin secretion of HIT-T15 cells: Gap Junctional Intercellular Communications Enhanced by Hyaluronic Acid.**

Animal Cell Technology, **14**, 263-269 (2006).

Gap junctional intercellular communications (GJIC) were found in almost all types of vertebrate cells. The β -cells of the endocrine pancreas are connected by gap junctions, and the membrane specializations are thought to provide channels for direct cell-to-cell and cell-to-matrix communications. Previous studies suggested that GJIC may participate in the control of insulin secretion. It has been suggested that hyaluronic acid (HA) increases the function of GJIC via the expression of Connexin43, a major protein component of gap junctions. However, the effects of HA on insulin secretion and gap-junctions between β -cells remains unclear. To determine whether insulin secretion is affected by gap-junctions after HA-treatment, we exposed HIT-T15, a clonal pancreatic β -cell line, in various concentrations of HA for 72 h, and detected their base- and glucose-stimulated insulin secretion, using an insulin assay kit by ELISA technique. The cellular functions of GJIC were assayed by dye transfer method using the dye solution of Lucifer Yellow. HA-treatment resulted in the enhancement of GJIC and the increase of insulin release. The results obtained in this study suggested that HA increases the insulin secretion of HIT-T15 cells by the enhancement of GJIC.

Keywords: hyaluronic acid, gap junction, insulin secretion

Sawada, R., Ito, T., Matsuda, Y. and Tsuchiya, T.: **Safety evaluation of tissue engineered medical devices using normal human mesenchymal stem cells.**

Animal Cell Technology, **14**, 325-329 (2006).

For safety evaluation of tissue engineered medical devices using normal human mesenchymal stem cells (hMSC), in this study, some genes expressions in hMSC were compared with those in two kinds of the cancer cells (HeLa and HepG2). Effects of the passage number of hMSC on the gene expressions were also investigated using quantitative real-time RT-PCR. The proliferation speed of hMSC was lowered with the cell passage

number. The mRNA expressions of c-myc oncogene and nucleostemin in the cancer cells (HeLa and HepG2) were significantly higher than in the stem cells (hMSC). And the mRNA expressions of them in hMSC decreased with the passage number. Wnt-8B mRNA was expressed in the cancer cells (HeLa and HepG2), but not in the stem cells (hMSC) in any passage number. These results suggested that these changes of gene expressions with a lowering of the cell proliferation were not directly related to tumorigenesis, however, the mRNA levels of Wnt-8B and nucleostemin might be an indication of tumorigenesis of hMSC. The mRNA expressions of connexins, the gap junction proteins, were also investigated especially about the representative key molecules such as (Cx43, Cx32, and Cx26) Cx43 mRNA was expressed in both the stem cells and the cancer cells. Their expression level in the stem cells (hMSC) was significantly higher than in the cancer cells (HeLa and HepG2). Cx43 mRNA expression decreased with the passage number. Cx32 mRNA was expressed in HepG2, but not in hMSC and HeLa. Cx26 mRNA was expressed in the cancer cells (HeLa and HepG2), but not in the stem cells (hMSC). These results suggested that the potentiality of tumorigenesis of hMSC might be predictable from investigating of some connexins mRNA expressions in hMSC.

Keywords: human mesenchymal stem cells, connexines, tumorigenesis

Nakamura, N. and Tsuchiya, T.: **Effect of biodegradable polymer poly(L-LACTIC ACID) on the cellular function of human astrocytes.**

Animal Cell Technology, **14**, 331-337 (2006).

The objective of this study is to assay the efficiency and safety of poly (L-lactic acid) (PLLA) on human neural tissues. We used normal human astrocytes (NHA) to clarify effects of PLLA on their proliferation and differentiation. We cultured NHA with PLLA for one week, and determined NHA cell number and neural cell specific marker genes to assay their proliferation and development, respectively. Cell proliferation was determined by tetrazolium salt (MTT) assay. The cell number of astrocytes cultured with 50 μ g/ml PLLA was 70% of control. It has been suggested that a part of astrocytes had neural precursor cell activity that give rise to neuron, oligodendrocyte and astrocyte. We compared gene expression of neural cell specific markers. Expression of Nestin, a specific gene for neural precursor cell was decreased in a dose-dependent manner, while expression of specific genes for neuron markers and astrocyte markers were not different from that of control. PLLA suppressed astrocyte proliferation in dose dependent manner. A neural precursor cell marker decreased when astrocytes were cultured with PLLA. These findings suggest that PLLA reduces proliferation and developmental potential of astrocytes.

Keywords: astrocyte, poly (L-lactic acid), proliferation, development

Tsuchiya, T.^{*1}, Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Tokunaga, H., Sakimoto, K.^{*1}, 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 μ M, sodium arsenite 5-20 μ M 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%. These results suggest that more attention should be paid to the tumor promoting activity of inorganic arsenic compounds.

Keywords: arsenic compounds, BALB/c 3T3, initiating activity

^{*1} Safety Evaluation Center, Showa Denko K.K.

^{*2} Faculty of Pharmacy, Musashino University

^{*3} Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

Marcos, R.^{*1}, Martinez, V.^{*1}, Hernandez, A.^{*1}, Creus, A.^{*1}, Sekara, C.^{*2}, Tokunaga, H. and Quinteros, D.^{*3}: **Metabolic profile in workers occupationally exposed to arsenic: Role of GST polymorphisms.**

J. Occup. Environ. Med., **48**, 334-341 (2006).

Chronic exposure to inorganic arsenic involves a biotransformation process that leads to the main excretion of organic methylated metabolites, such as monomethylarsonic acid (MMA) and dimethylarsinic acid (DMA), as well as the parental inorganic species. Interindividual variation in arsenic metabolism has been extensively reported, and polymorphisms in genes involved in such process could be related to changes in the arsenic excretion profile and the response to chronic exposures. Our analysis of the metabolic profiles in three groups of workers exposed to different arsenic exposure levels showed high amounts of inorganic arsenic and MMA in the most-exposed workers versus the least-exposed workers, in whom high amounts of DMA were observed. With respect to the role of different genetic polymorphisms in the glutathione S-transferase (GST) genes in the modulation of the urinary profiles, for the

overall population only a tendency was just observed between GSTM1 null and MMA excretion as well as between GSTP1 val/val and DMA excretion.

Keywords: arsenic, arsenic metabolites, GST polymorphisms

^{*1} Universitat Autònoma de Barcelona

^{*2} National University of Gifu

^{*3} Corporación del Cobre de Chile

Uchiyama, S.^{*1}, Matushima, E., Tokunaga, H., Otubo, Y.^{*1}, and Ando, M.^{*2}: **Determination of orthophthalaldehyde in air using 2, 4-dinitrophenylhydrazine-impregnated silica cartridge and high-performance liquid chromatography.** *J. Chromatog. A.*, **1116**, 165-171 (2006).

A new method is described for the determination of orthophthalaldehyde (OPA) in air which is used for the disinfection of various instruments in hospital. OPA in air was collected with a silica gel cartridge impregnated with acidified 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH-cartridge) and derivatives were analyzed by HPLC. In this study, the derivatization was examined by comparing the process with three phthalaldehyde isomers (*ortho*-, *iso*- and *tere*-). In the case of OPA derivative consisted of only bis-derivative and mono-derivative was never observed under any conditions. Transformation was found to occur most quickly in acetonitrile solvent and was completed in this case. It was possible to measure orthophthalaldehyde in air as bis-derivative using a DNPH impregnated silica cartridge and HPLC analysis.

Keywords: orthophthalaldehyde, 2,4-dinitrophenylhydrazine, workplace air

^{*1} Faculty of Engineering, Chiba University

^{*2} Faculty of Pharmacy, Musashino University

Ikarashi, Y., Toyoda, K.^{*1}, Kobayashi, E.^{*2}, Doi, H.^{*2}, Yoneyama, T.^{*2}, Hamanaka, H.^{*2} and Tsuchiya, T.: **Improved biocompatibility of titanium-zirconium (Ti-Zr) alloy: tissue reaction and sensitization to Ti-Zr alloy compared with pure Ti and Zr in rat implantation study.** *Materials Transactions*, **46**, 2260-2267 (2005).

The present study was designed to determine the biocompatibility of titanium-zirconium (Ti-Zr) binary alloy by an implantation test in animal bodies in comparison with pure Ti, Zr, and chromium (Cr) implants as positive controls. Sample specimens were placed in a subcutaneous position in rats for 8 months. No significant decreases in body weight, the weight of any organ, or the weight of any organ relative to body weight were found in the implant groups compared to a no-implant control group. On hematological examination, small differences in several parameters were found in some groups, but these changes were not attributable to the materials implanted. Mitogen-induced blastogenesis was observed in similar degrees among all implant groups. These results suggest that the implantation of test samples did not cause systemic toxicity or a decrease in immune activity. The

fibrous capsule membranes around the Ti and Ti-Zr alloy implants were thinner than those around Cr implants. The numbers of macrophages, inflammatory cells, and other cells involved in immune responses in and around the fibrous capsules of the Cr- and Ti-implant groups were higher than those of the Ti-Zr alloy- and Zr-implant groups. The Ti-Zr alloy had the lowest total score of tissue responses among the materials tested. None of the animals from the Ti-, Zr-, and Ti-Zr alloy-implant groups exhibited a skin reaction following exposure to Ti or Zr salt solutions. These results indicate the Ti-Zr alloy has better biocompatibility than Ti for use as an artificial surgical implant.

Keywords: titanium alloy, titanium, biocompatibility

*¹ Japan Tobacco Inc.

*² Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Dental and Medical University

Ikarashi, Y., Kaniwa, M., and Tsuchiya, T.: **Monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons and water-extractable phenols in creosotes and creosote-treated woods made and procurable in Japan.**

Chemosphere, **60**, 1279-1287 (2005).

The recycling of disused railway sleepers treated with wood preservatives such as creosote as exterior wood for use in gardens has recently become popular in Japan. Creosote contains high quantities of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), and can lead to skin irritation and disease. In this work we have determined the amount of PAHs and water-extractable phenols in creosote and creosote-treated wood products such as railway sleepers and stakes for agricultural use that are either made or are procurable in Japan. PAHs were extracted with dichloromethane and analyzed by gas chromatography-mass spectrometry. Among carcinogenic PAHs, benz(*a*)anthracene was detected in the highest concentration, varying between 228 and 6328 $\mu\text{g/g}$ in creosotes. Benzo(*b*)fluoranthene, benzo(*k*)fluoranthene and benz(*a*)pyrene (BaP) were found in the range of 67-3541 $\mu\text{g/g}$. Almost all creosotes contained more than 50 $\mu\text{g/g}$ of BaP, which is the upper limit level that is permitted in the European Union (EU). Creosote-impregnated wood products, such as brand-new or secondhand railway sleepers and foundations, contained large amounts of BaP (58-749 $\mu\text{g/g}$) and benz(*a*)anthracene (250-1282 $\mu\text{g/g}$). Concentrations of between 692-2489 $\mu\text{g/g}$ of phenols were determined in the water-extracts from creosotes, but the level was considerably less than the EU control value (3% by mass), and there was no correlation between the amount of water-extractable phenols and the amount of PAHs detected in each sample. The situation that consumers are free to use the creosotes containing a high concentration of carcinogens such as BaP may cause unacceptable damage to the health of persons handling these creosote products.

Keywords: polycyclic aromatic hydrocarbons, creosote, GC-MS

Ikarashi, Y., Kaniwa, M., and Tsuchiya, T.: **Determination of benzo[*a*]pyrene, benz[*a*]anthracene and dibenz[*a,h*]anthracene in creosotes and creosote-treated woods.**

J. Health Sci., **51**, 597-606 (2005).

The amount of benzo[*a*]pyrene (BaP), benz[*a*]anthracene (BaA), and dibenz[*a,h*]anthracene (DBA) has been restricted to a concentration of 10 $\mu\text{g/g}$ each in creosotes, and 3 $\mu\text{g/g}$ each in creosote-treated woods, respectively, because of the possibility of the risk of skin cancer in consumers, and creosotes can otherwise contain high concentrations of each chemical. We already reported the content of 16 polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and phenols in creosotes and creosote-treated wood as determined by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and absorptiometry. However, the limit of determination of each PAH per sample was > 40 $\mu\text{g/g}$ according to that method, the sensitivity of which was insufficient for determining the allowable levels of these 3 compounds. Moreover, a substantial amount of time was needed for GC-MS analysis. In the present study, we improved upon our previous analytical method in order to increase the sensitivity of the test and to reduce the duration of GC-MS analysis. Creosote was extracted from treated wood samples by dichloromethane-soak incubation, and was placed on a Sep-Pak silica cartridge and eluted with dichloromethane. The eluates were evaporated and dissolved in dichloromethane. The sample solution spiked with the internal standard solution was injected into the GC-MS system. The limit of determination of each chemical in the test solution was approximately 0.2 $\mu\text{g/ml}$, which corresponded to 1-2 $\mu\text{g/g}$ in each sample. The duration of GC-MS analysis was approximately 17 min. A collaborative study was also carried out in order to evaluate the reproducibility of the method for determining low levels of BaP and related compounds in creosotes. The present method was applied for the analysis of certain commercially available creosotes and creosote-treated wood samples in Japan. It was confirmed that some creosotes and railway sleepers contained these compounds in high concentrations, thus exceeding the allowed control value.

Keywords: creosote, benzo[*a*]pyrene, GC-MS

Uchino, T., Roychowdhury, T., Tokunaga, H. and Ando, M.*: **Intake of arsenic from water, food composites and excretion through urine, hair from a studied population in West Bengal, India.**

Food and Chemical Toxicology, **44**, 455-461 (2006).

To evaluate the main intake source of arsenic by the villagers from arsenic-affected families in Jalangi and Domkol blocks in Mushidabad district, West Bengal-

India, we determined the concentrations of arsenic in tubewell water and in food composites, mainly including vegetables and cereals collected from the surveyed families which were cultivated in that region. The daily dietary intakes of arsenic by the villagers were estimated and the excretions of arsenic through urine and hair were determined. The arsenic concentrations in hair and urine of the studied population living in mild (2.78 $\mu\text{g/L}$), moderate (30.7 $\mu\text{g/L}$) and high (118 $\mu\text{g/L}$) arsenic-contaminated families were 133, 1391 and 4713 $\mu\text{g/kg}$ and 43.1, 244 and 336 $\mu\text{g/L}$, respectively. The linear regressions show good correlations between arsenic concentrations in water vs hair ($r^2 = 0.928$, $p < 0.001$) and water vs urine ($r^2 = 0.464$, $p < 0.01$). Approximately 29.4, 58.1 and 62.1 % of adult population from mild, moderate and high arsenic-contaminated families were suffering from arsenical skin manifestations. The mean arsenic concentrations of food composites (vegetables and cereals) in high contaminated families are not significantly different from mild contaminated families. The daily dietary intakes of arsenic from water and food composites of the studied population, living in high, moderate and mild arsenic-contaminated families were 568, 228 and 137 μg , respectively. The linear regressions show good correlations between arsenic concentrations in hair vs daily dietary intake ($r^2 = 0.452$, $p < 0.001$) and urine vs daily dietary intake ($r^2 = 0.134$, $p < 0.001$). The water for drinking contributed 6.07, 26.7 and 58.1 % of total arsenic in our study from mild, moderate and high arsenic-contaminated families. The result suggested that the contaminated water from high-arsenic affected families should be the main source for intake of arsenic. On contrary, the contribution of arsenic-contaminated food composites from mild and moderate arsenic-affected families might be the main source for intake of arsenic. The Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO) provisional tolerable weekly intake (PTWI) values of arsenic in our study were 3.32, 5.75 and 12.9 $\mu\text{g/kg}$ body wt/day from mild, moderate and high arsenic-affected families, respectively, which is higher than the recommended PTWI value of arsenic (2.1 $\mu\text{g/kg}$ body wt./day).

Keywords: arsenic in tubewell water, food composites, human hair and urine

* Faculty of Pharmacy, Musashino University

Nishimura, T., Iizuka, S.*¹, Kibune, N.*¹, Ando, M.*² and Magara, Y.*³: **Study of 1,4-Dioxane Intake in the Total Diet.**

J. Health Sci., **51**, 514-517 (2005).

1,4-Dioxane is a newly added compound to the water quality standards in Japan that were revised in 2003. In order to estimate the contribution of 1,4-dioxane in drinking water to the total exposure in humans, it is necessary to take into account the quantity of the

compound in food. In an earlier study, we measured the intake of 1,4-dioxane in food based on the average consumption of food in the Kanto area. The total daily intake of 1,4-dioxane was calculated to be 0.440 μg . In the present study, we investigated the intake of 1,4-dioxane from food by sampling meals from 3 days from 3 homes in nine prefectures, respectively. 1,4-Dioxane was extracted from 20 g of homogenates of mixed meals using the stream distillation, concentrated by a solid phase cartridge and then measured using gas-chromatography/mass spectrometry. The detection limit of the analysis was 2 $\mu\text{g/kg}$. No 1,4-dioxane was detected in 26 samples, while 3 $\mu\text{g/kg}$ was detected in one sample. In this sample case, the daily intake of the 1,4-dioxane was calculated as 4.5 μg that represented 0.56% of the total daily intake (TDI) (4.5 $\mu\text{g}/(16 \mu\text{g/kg}$ body weight/day \times 50 kg)).

Keywords: 1,4-dioxane, total diet, total meal

*¹ Section of Applied Testing, Japan Food Research Laboratories Osaka Branch

*² Faculty of Pharmacy, Musashino University

*³ School of Engineering, Hokkaido University

Matsumura, N.*¹, Ishibashi, H.*¹, Hirano, M.*¹, Nagao, Y.*¹, Watanabe, N.*¹, Shiratsuchi, H.*¹, Kai, T.*¹, Nishimura, T., Kashiwada, A.*² and Arizono K.*¹: **Effects of Nonylphenol and Triclosan on Production of Plasma Vitellogenin and Testosterone in Male South African Clawed Frogs (*Xenopus laevis*).** *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 1748-1751 (2005).

We investigated the effects of nonylphenol (NP) and triclosan (TCS) on production of vitellogenin (Vg), testosterone (T), and hepatic cytochrome P450 1A and 2B activities in male South African clawed frogs (*Xenopus laevis*). In a 14-d waterborne exposure test, no significant differences in the level of plasma Vg synthesis in male frogs were observed among the control, 10, 50, and 100 $\mu\text{g/l}$ NP and 20, 100, and 200 $\mu\text{g/l}$ TCS treatment groups. Intraperitoneal injection of male frogs with 2, 20, and 200 $\mu\text{g/l}$ body weight NP resulted in no significant differences in plasma Vg levels among the control and all treatment groups. However, the levels of plasma Vg in all TCS treatment group (intraperitoneal injection of 4, 40, and 400 $\mu\text{g/g}$ body weight) were lower than that in the solvent control group, and male frogs injected with high doses of NP or TCS had lower T levels than the control group. No significant differences in hepatic cytochrome P450 1A and 2B activities were observed among the all treatment groups. Male frogs injected with 20 $\mu\text{g/g}$ body weight of estradiol-17 β had significantly higher plasma Vg levels than the control groups. These results suggested that profiles of plasma Vg and T production in male *Xenopus laevis* could be useful biomarkers for detecting hormonally active agents.

Keywords: *Xenopus laevis*, vitellogenin, biomarker

*¹ Faculty of Environmental and Symbolic Sciences,

Prefectural University of Kumamoto

*2 Graduate school of Science, Hiroshima University

Tahara, M., Kubota, R., Nakazawa, H. *, Tokunaga, H., and Nishimura, T.: **Use of Cholinesterase Activity as an Indicator for the Effects of Combinations of Organophosphorus Pesticides in Water from Environmental Sources.**

Water Research, **39**, 5112-5118 (2005).

Organophosphorus pesticides (OPs) are commonly detected in agricultural products, animal-derived foodstuffs, and environmental samples. Until now, it was a focus of the research to evaluate the adverse effect of the single OP. While each OP might be present under the concentration recognized as "No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)" in these materials, it seems to have been recognized that the toxicity evaluation of OPs was done. However, the combined effects of multiple OPs exposed through many routes have not been sufficiently studied. Therefore, we developed an *in vitro* test method to evaluate the toxicity for multiple OPs based on the degree of the inhibition of cholinesterase (ChE) activity. This method is done within 10 minutes and required without special technology. We examined fifteen OPs by this method and categorized them into three groups according to the degree of ChE inhibition. There was relationship between OPs chemical structures and the degree of ChE inhibition. Especially, OPs with the structure of -P-O-C=N- showed the strong action. The degree of ChE inhibition by the co-existence of two or three kinds of OPs was additive. These results demonstrate that combined toxicity of multiple OPs that may be present in food or environmental samples is an easily determined and evaluated as toxicological relevant value. It is possible to apply this method to the management of the water quality in order to control OPs as monitoring technique. As the result, it is expected to contribute for the environmental preservation and for the reduction of risk to ecosystems and human.

Keywords: organophosphorus pesticides, cholinesterase activity, *in vitro* method

* Department of Analytical Chemistry, Hoshi University

Nagaoka, M. H., Taneike, Y. *, Akiyama, H. and Maitani, T.: **Application of speciation analysis by hydride generation-cold trap-atomic absorption spectrometry to arsenic in foods.**

Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, **125 Suppl.1**, 69-70 (2005).

The toxicity of arsenic in foods differs greatly between inorganic arsenic and organic arsenic, the JECFA has established a PTWI (provisional tolerable weekly intake) value of arsenic at a quantity consistent with more toxic inorganic arsenic. To estimate the intake of inorganic arsenic through foods, arsenic in foods was transferred to

a solution. And then a speciation analysis method by hydride generation-cold trap-atomic absorption spectrometry was applied to determine the inorganic arsenic contents of several foods.

Keywords: inorganic arsenic, speciation, hydride generation-cold trap-atomic absorption spectrometry

* Shimadzu Company

Nagaoka, M. H., and Maitani, T.: **Binding affinity of aluminium to human serum transferrin and-effects of carbohydrate chain modification as studied by HPLC/high-resolution ICP-MS-speciation of aluminium in human serum-.**

J. Inorg. Biochem., **99**, 1887-1894 (2005).

Aluminium (Al) in the blood is bound to transferrin (Tf), a glycoprotein of about 80 kDa that is characterized by its need for a synergistic anion. In this focused review, the binding affinity of Al to Tf is surveyed in the context of our recent studies using on-line high-performance liquid chromatography/high-resolution inductively coupled plasma mass spectrometry (HPLC/HR-ICP-MS). Al in human serum without any *in vitro* Al-spikes was present in a form bound to the N-lobe site of Tf. The influences of sialic acid in the carbohydrate chain of human serum Tf (hTf) were studied using asialo-hTf, obtained by treatment with sialidase. The binding affinity of Fe was similar between asialo-hTf and native-hTf, while that of Al for asialo-hTf was larger than that for native-hTf, especially in the presence of oxalate, a synergistic anion. The above findings are discussed in relation to diseases in which the serum concentrations of carbohydrate-deficient Tf and oxalate are augmented.

Keywords: aluminium, transferrin, ICP-MS

Nagaoka, M.H., Nagaoka, H. *, Kondo, K., Akiyama, H., and Maitani, T.: **Measurement of a genotoxic hydrazine, agaritine, and its derivatives by HPLC with fluorescence derivatization in the *Agaricus* mushroom and its products.**

Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **54**, 922-924 (2006).

Agaricus blazei Murrill mushroom products are sold as so-called health foods in Japan. However, a part of *Agaricus* is known to contain hydrazines. A sensitive and specific method for analyzing a genotoxic hydrazine, agaritine, and its derivatives was developed to assess the safety of *Agaricus* products. β -N-(γ -L(+)-glutamyl)-4-(hydroxymethyl)phenylhydrazine (agaritine, AGT), 4-hydrazinylbenzylalcohol (HMPH), 4-hydrazinylbenzoic acid (CPH), 4-methylphenylhydrazine (MPH) and phenylhydrazine (PH) were converted to their corresponding fluorescent derivatives with 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-4-methyl-3-oxoquinoxaline-2-carbonyl chloride (DMEQ-COCl) as the fluorescence derivatization reagent. The detection limits (S/N=3) for CPH, AGT, PH and MPH were 422, 45.3, 16.5 and 138 fmol, respectively, in a 20 μ L injection volume. Recoveries, achieved by adding known

AGT amounts to the *Agaricus* sample and *Agaricus* products, ranged from 92.8 to 102 %. By using this method which does not require partial purification of the *Agaricus* sample, the amounts of AGT in several types of foods were found to be 112-1836 $\mu\text{g/g}$ dry weight.

Keywords: agaritine, fluorescence derivatization, mushroom
* Nagasaki International University

Agusa, T.^{*1}, Matsumoto, T.^{*1}, Ikemoto, T.^{*1}, Anan, Y.^{*1}, Kubota, R., Yasunaga, G.^{*1}, Kunito, T.^{*2}, Tanabe, S.^{*1}, Ogi, H.^{*3} and Shibata, Y.^{*4}: **Body distribution of trace elements in black-tailed gulls from Rishiri Island, Japan: age-dependent accumulation and transfer to feathers and eggs.**

Environ. Toxicol. Chem., **24**, 2107-2120 (2005).

Body distribution and maternal transfer of 18 trace elements (V, Cr, Mn, Co, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, Mo, Ag, Cd, Sb, Cs, Ba, Hg, Tl, and Pb) to eggs were examined in black-tailed gulls (*Larus crassirostris*), which were culled in Rishiri Island, Hokkaido Prefecture, Japan. Manganese, Cu, Rb, Mo, and Cd showed the highest levels in liver and kidney, Ag, Sb, and Hg in feather, and V, Sr, and Pb in bone. Maternal transfer rates of trace elements ranged from 0.8% (Cd) to as much as 65% (Tl) of maternal body burden. Large amounts of Sr, Ba, and Tl were transferred to the eggs, though maternal transfer rates of V, Cd, Hg, and Pb were substantially low. It also was observed that Rb, Sr, Cd, Cs, and Ba hardly were excreted into feathers. Concentrations of Co in liver, Ba in liver and kidney, and Mo in liver increased significantly with age, whereas Se in bone and kidney, Hg in kidney, and Cr in feather decreased with age in the known-aged black-tailed gulls (2-20 years old). It also was suggested that feathers might be useful to estimate contamination status of trace elements in birds, especially for Hg on a population basis, although the utility is limited on an individual basis for the black-tailed gulls. To our knowledge, this is the first report on the maternal transfer rate of multielements and also on the usefulness of feathers to estimate contamination status of Hg in birds on a population basis.

Keywords: seabirds, trace elements, heavy metals

^{*1} Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

^{*2} Faculty of Science, Shinshu University

^{*3} Faculty of Fisheries, Hokkaido University

^{*4} National Institute for Environmental Studies

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*).**
Mar. Pollut. Bull., **51** (8-12), 845-849 (2005).

Concentrations of total arsenic and individual arsenic compounds were determined in liver, muscle, kidney and blubber of mother and fetus of Dall's porpoises collected from off Sanriku, Japan, in the year 2000 to characterize

the placental transfer of arsenic to fetus in cetaceans. Arsenic was detected in all the tissues of Dall's porpoises. Total arsenic concentrations in liver, kidney, muscle and blubber were 0.76, 0.69, 0.35 and 0.55 $\mu\text{g/g}$ wet wt, respectively, for mother and 0.28, 0.23, 0.26 and 0.07 $\mu\text{g/g}$ wet wt, respectively, for fetus. In all the tissues, concentrations of total arsenic in mother Dall's porpoise were higher than in fetus. Arsenic speciation revealed that arsenobetaine was the major arsenic compound in liver, kidney and muscle of both mother and fetus. The percentage of arsenobetaine to total arsenic ranged from 76.0 to 91.0% in the tissues. Dimethylarsinic acid, arsenocholine, methylarsonic acid and an unidentified arsenic compound were also detected in tissues of both mother and fetus as minor constituents, whereas tetramethylarsonium ion was not detected in tissues of the fetus. These results suggest that arsenobetaine, dimethylarsinic acid, arsenocholine and methylarsonic acid are transferable from mother to fetus in Dall's porpoises. To our knowledge, this is the first report on placental transfer of arsenic compounds to fetus in marine mammals.

Keywords: arsenic, arsenobetaine, placental transfer

^{*1} Faculty of Science, Shinshu University

^{*2} Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

^{*3} Ocean Research Institute, The University of Tokyo

Agusa, T.^{*1}, Kunito, T.^{*2}, Fujihara, J.^{*1}, Kubota, R., Minh, T. B.^{*1}, Trang, P. T. K.^{*3}, Iwata, H.^{*1}, Subramaniam, A.^{*1}, Viet, P. H.^{*3} and Tanabe, S.^{*1}: **Contamination by arsenic and other trace elements in tube-well water and its risk assessment in Hanoi, Vietnam.**

Environ. Pollut., **139**, 1, 95-106(2005).

Concentrations of As and other trace elements and their association were examined in groundwater ($n=25$) and human hair ($n=59$) collected at Gia Lam District and Thanh Tri District, suburban areas of Hanoi, Vietnam, in September 2001. Concentrations of As in the groundwater ranged from <0.10 to 330 $\mu\text{g/l}$, with about 40% of these exceeding WHO drinking water guideline of 10 $\mu\text{g/l}$. Also, 76% and 12% of groundwater samples had higher concentrations of Mn and Ba than WHO drinking water guidelines, respectively. Arsenic concentrations in hair of residents in Gia Lam and Thanh Tri Districts (range 0.088-2.77 $\mu\text{g/g}$ dry wt.) were lower than those in other As-contaminated areas of the world, but were higher than those of people in non-contaminated areas. Concentrations of As and Mn in hair of some individuals from the Gia Lam and Thanh Tri Districts exceeded the level associated with their toxicity and, therefore, a potential health risk of As and Mn is a concern for the people consuming the contaminated water in this area. Cumulative As exposure was estimated to be lower than the threshold levels at the present, which might explain

the absence of manifestations of chronic As poisoning and arsenicosis in the residents of Gia Lam and Thanh Tri Districts. To our knowledge, this study revealed for the first time that the residents are exposed not only to As but also Mn and Ba from groundwater in the Red River Delta, Vietnam.

Keywords: arsenic, manganese, groundwater

*¹ Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

*² Faculty of Science, Shinshu University

*³ Hanoi University of Science

Agusa, T. *¹, Inoue, S. *¹, Kunito, T. *², Kubota, R., Minh, T. B. *¹, Trang, P. T. K. *³, Subramanian, A. *¹, Iwata, H. *¹, Viet, P. H. *¹ and Tanabe, S. *¹: **Widely-distributed arsenic pollution in groundwater in the Red River Delta, Vietnam.**

Biomed. Res. Trace Elements, 16 (4), 296-298 (2005).

High As concentrations over the World Health Organization (WHO) drinking water guideline were recently found in groundwater of Gia Lam District and Thanh Tri District, Hanoi, located in the center of the Red River Delta, Vietnam. To reveal the distribution of As contamination in groundwater of the Red River Delta, contamination status of As in other two regions, Ha Nam Province and Ha Tay Province, was examined. Concentration of As in the groundwater from both regions ranged from 3.0 to 486 $\mu\text{g/l}$ and most of the samples exceeded the WHO drinking water guideline of 10 $\mu\text{g/l}$. These results suggested that human health risk in both provinces is of concern and that As pollution may be widely distributed in the Red River Delta. Inorganic arsenicals and their methylated compounds such as monomethylarsonic acid (MMA) and dimethylarsinic acid (DMA) were found in urine of residents in the Ha Nam Province and Ha Tay Province. Concentrations of As in groundwater were positively correlated with inorganic arsenicals and DMA in human urine, suggesting that residents are exposed to As through consumption of groundwater

Keywords: arsenic, groundwater, human hair

*¹ Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

*² Faculty of Science, Shinshu University

*³ Hanoi University of Science

Kubota, R., Kunito, T. *¹, Agusa, T. *², Fujihara, J. *², Monirith, I. *², Iwata, H. *², Subramanian, A. *², Tana, T. S. *³ and Tanabe, S. *²: **Urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in inhabitants chronically exposed to arsenic in groundwater in Cambodia.**

J. Environ. Monit., 8, 293-299 (2006).

Arsenic concentrations in hair and urine, and urinary levels of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), a marker of oxidative DNA damage, were examined for inhabitants

of the Mekong Basin in Kratie Province, Cambodia. Also, the arsenic levels of tube-well water were determined. Total arsenic concentrations in tube-well water ranged from <1 to 886 $\mu\text{g L}^{-1}$, and 44.8% of these exceeded the WHO drinking water guideline of 10 $\mu\text{g L}^{-1}$. Elevated levels of arsenic were observed in the human hair and urine, and also a significant positive correlation was observed between the concentrations in hair and urine. These results suggest that the inhabitants are chronically exposed to arsenic through drinking the tube-well water. Levels of urinary 8-OHdG were higher for the subjects with higher arsenic levels in hair and urine, suggesting that induction of oxidative DNA damage was caused by chronic exposure to arsenic in tube-well water for the inhabitants in Kratie Province. To our knowledge, this is the first report on the oxidative DNA damage caused by chronic exposure to arsenic in groundwater for the inhabitants in Cambodia.

Keywords: arsenic, 8-OHdG, oxidative DNA damage

*¹ Faculty of Science, Shinshu University

*² Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

*³ Economic, Social and Cultural Observation Unit, Office of the Council of Ministers, Cambodia

今澤 剛*, 飯田智成*, 松野伸広*, 加藤文秋*, 伊藤 武*, 佐々木久美子: **HPLCによる農産物中のフェンメディファムの分析.**

食品衛生学雑誌, 46, 277-281 (2005).

フェンメディファム (PM) の登録保留基準に係わる環境省告示試験法は, 加水分解や誘導体化など, 操作が煩雑な上ジクロロメタンなどの有害試薬が用いられている. そこで, 農産物中のPMのHPLCによる簡便な分析法を開発した. 試料にリン酸を加え粉碎後, アセトニトリルで抽出, 塩析, 脱水し, フロリジルカラム, SAX/PSAカートリッジで精製した後, HPLC (UV235 nm) で測定した. 妨害ピークとの分離が不十分であったオレンジには, ENVI-Carb/NH₂による精製を追加した. 回収率は0.1及び0.02 $\mu\text{g/g}$ 添加で80.8~98.7%であり, 定量限界は0.01 $\mu\text{g/g}$ であった.

Keywords: herbicide, phenmedipham, HPLC

* 東京顕微鏡院

Amakura, Y., Tsutsumi, T., Sasaki, K., Nakamura, M. *¹, Ito, H. *², Hatano, T. *², Yoshida, T. *² and Maitani, T.:

Interaction of the aryl hydrocarbon receptor with several constituents from spinach and komatsuna extracts determined using in vitro bioassay.

J. Health Sci., 51, 715-719 (2005).

As a part of our study to clarify the interaction of food ingredients with the aryl hydrocarbon receptor (AhR), we studied the interaction of 10 constituents (phytol, *p*-coumaric acid, 5 flavonol glycosides, adenosine, guanosine and uridine), isolated from aqueous alcohol extracts of spinach and komatsuna, with the AhR by

applying the AhR-based bioassay for dioxins, the Ah-Immunoassay and the AhR-dependent luciferase reporter gene assay. Among them, flavonol glycosides and phytol had slight inhibitory effects on AhR activation by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) at high concentrations, however the effects were not comparable with those produced by kaempferol, regarded as one of the main antagonists of AhR. Also, flavonol glycosides showed weak luciferase inductions at high concentrations.

Keywords: aryl hydrocarbon receptor, spinach, komatsuna

*¹ Hiyoshi Corporation

*² Okayama University

Amakura, Y., Tsutsumi, T., Iida, T. *¹, Nakagawa, R. *¹, Hori, T. *¹, Tobiishi, K. *¹, Uchibe, H. *², Nakamura, M. *², Yanagi, T. *², Kono, Y. *², Toyoda, M. *³, Sasaki, K. and Maitani, T.: **Contamination levels of PCDDs, PCDFs and Co-PCBs in commercial baby foods in Japan.**

J. Food Hyg. Soc. Japan, **46**, 148-152 (2005).

To examine dioxin contamination in commercial baby foods in Japan, congener analyses of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and coplanar polychlorinated biphenyls (Co-PCBs) were performed on 102 varieties of baby foods obtained from supermarkets in 2001-2002. The toxic equivalent quantity (TEQ) levels for dioxins in samples ranged from <0.001 to 0.135 pg-TEQ/g wet weight when undetected or trace levels of congeners were taken as zero. Among 102 samples tested, 26 samples exceeded 0.010 pg-TEQ/g. The highest TEQ value was for "sardine, vegetables" (0.135 pg-TEQ/g), followed by "Japanese radish (daikon), sardine" (0.080 pg-TEQ/g). It was confirmed that dioxins were detected at low pollution levels in baby foods containing animal products such as fishes and/or dairy products.

Keywords: dioxin, baby food, chemical analysis

*¹ Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

*² Japan Food Research Laboratories

*³ Jissen Women's University

Costa, M.A. *, Bedgar, D.L. *, Moinuddin, S.G.A. *, Kim, K.W. *, Cardenas, C.L. *, Cochrane, F.C. *, Shockey, J.M. *, Helms, G.L. *, Amakura, Y., Takahashi, H. *, Milhollan, J.K. *, Davin, L.B. *, Browse, J. * and Lewis, N.G. *: **Characterization in vitro and in vivo of the putative multigene 4-coumarate: CoA ligase network in Arabidopsis: syringyl lignin and sinapate/sinapyl alcohol derivative formation.**

Phytochemistry, **66**, 2071-2090 (2005).

A recent in silico analysis revealed that the *Arabidopsis* genome has 14 genes annotated as putative 4-coumarate:CoA ligase isoforms or homologues. Of these, 11 were selected for detailed functional analysis in vitro, using all known possible phenylpropanoid pathway intermediates (*p*-coumaric, caffeic, ferulic, 5-hydroxyferulic

and sinapic acids), as well as cinnamic acid. Of the 11 recombinant proteins so obtained, four were catalytically active in vitro, with fairly broad substrate specificities, confirming that the *4CL* gene family in *Arabidopsis* has only four members. This finding is in agreement with our previous phylogenetic analyses, and again illustrates the need for comprehensive characterization of all putative 4CLs, rather than piecemeal analysis of selected gene members. All 11 proteins were expressed with a C-terminal His₆-tag and functionally characterized, with one, At4CL1, expressed in native form for kinetic property comparisons.

Keywords: *Arabidopsis thaliana*, 4-coumarate CoA ligases, lignin

* Washington State University

Akiyama, H., Sato, Y., Watanabe, T., Nagaoka, H. M., Yoshioka, Y., Shoji, T. *¹, Kanda, T. *¹, Yamada, K. *², Totsuka, M. *², Teshima, R., Goda, Y., Sawada, J. and Maitani, T.: **Dietary unripe apple polyphenol inhibits the development of food allergy in murine models.**

FEBS letters, **579**, 4485-4491 (2005).

The incidence of type I allergic disorders has been increasing worldwide, particularly, the hypersensitivity to food. We first showed that apple condensed tannin (ACT) intake would inhibit the development of the oral sensitization and that the inhibition could correlate with the rise in the population of TCR $\gamma\delta$ -T cells in the intestinal intraepithelial lymphocytes (IEL) using W/W^v mice and B10A mice which were ovalbumin (OVA)-orally sensitized. Serum OVA-specific IgE and IgG1 titers in the OVA-orally sensitized W/W^v and B10A mice *ad libitum* fed ACT were extremely inhibited compared to those of the control. The ACT intakes of OVA-sensitized W/W^v and B10A mice inhibited the immediate reduction of the body temperature or the rise in serum histamine induced by active systemic anaphylaxis. The proportions of the TCR $\gamma\delta$ -T cells in the IEL of the OVA-orally sensitized W/W^v and B10A mice *ad libitum* fed ACT were significantly greater than that in the controls. Furthermore, ACT feeding by itself could induce the rise in the percentage of the TCR $\gamma\delta$ -T cells among the IEL of the W/W^v and B10A mice. This suggests that the ACT intake may prevent the development of food allergies and this effect could be correlated with the rise in the percentage of TCR $\gamma\delta$ -T cells among the IEL.

Keywords: Apple condensed tannin, IgE, Food Allergy, Oral sensitization, Intestinal intraepithelial lymphocytes

*¹ Asahi Breweries, Ltd.

*² Tokyo University

Akiyama, H., Watanabe, T., Wakabayashi, K., Nakade, S. *¹, Yasui, S. *¹, Sakata, K., Chiba, R. *², Spiegelhalter, F. *³, Hino, A. *⁴ and Maitani, T.: **A Novel Quantitative Detection System for Maize Sample Containing**

Combined-Trait Genetically Modified Maize.*Analytical Chemistry*, **77**, 7421-7428 (2006).

Various countries have established regulations that stipulate the labeling of agricultural commodities, feed and food products that contain or are made from GM (genetically modified) material, or that contain adventitious GM material in amounts that exceed certain threshold levels. While regulations in some countries refer to GM material on a weight per weight (w/w) percentage, the currently applied detection methods do not directly measure the w/w percentage of the GM material. Depending on the particular method and the sample matrix it is applied to, the conversion of analytical results to a w/w percentage is challenging or not possible. The first rapid PCR system for GM maize detection on a single kernel basis has been developed. The equipment for the grinding of individual kernels and a silica-membrane based 96 well DNA extraction kit were both significantly revised and optimized for this particular purpose, respectively. We developed a multiplex real-time PCR method for the rapid quantification of GM DNA sequences in the obtained DNA solutions. In addition, a multiplex qualitative PCR detection method allows for the simultaneous detection of different GM maize traits in each kernel, and thereby for identification of individual kernels that contain a combination of two or more GM traits. Especially for grain samples that potentially contain combined-trait GM maize kernels, the proposed methods can deliver informative results in a rapid, precise and reliable manner.

Keywords: genetically modified foods, combined-trait genetically modified maize, detection

*¹ Yasui Kikai Corporation

*² Showa Pharmaceutical University

*³ GeneScan USA, Inc.

*⁴ National Food Research Institute

Akiyama, H., Toida, T.*¹, Sakai, S.*², Amakura, Y., Kondo, K., Sugita-Konishi, Y. and Maitani, T.: **Determination of cyanide and thiocyanate in Sugihiratake mushroom using HPLC method with fluorometric detection** Rapid communication.

J. Health Science, **52**, 77-77 (2006).

A novel type of encephalopathy occurred in patients with chronic kidney diseases, which was associated with the ingestion of the Sugihiratake mushroom during the fall of 2004 in Japan. We attempted to investigate whether cyanide and thiocyanate are present in the Sugihiratake samples and determined the cyanide and thiocyanate levels in fifteen samples collected from different Japanese districts using HPLC with fluorometric detection. The cyanide ions and thiocyanate ions were detected in the ranges of N.D.-114.0 $\mu\text{g/g}$ and N.D.-17.0 $\mu\text{g/g}$ in the samples, respectively. This is the first study to quantitatively detect cyanide and thiocyanate in the

Sugihiratake mushrooms. This result demonstrated that cyanide exposure could occur from the intake of Sugihiratake mushrooms in one's diet. Furthermore, we discussed the possible association between cyanide and the onset of encephalopathy.

Keywords: Sugihiratake, cyanide, HPLC

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Iida, M.*¹, Yamashiro, S.*¹, Yamakawa, H.*¹, Hayakawa, K.*¹, Kuribara, H.*², Kodama, T.*², Furui, S.*³, Akiyama, H., Maitani, T. and Hino A.*³: **Developments of taxon-specific sequences of common wheat for the detection methods of GM wheat.**

J. Agric Food Chem., **53**, 6294-6300 (2005).

Qualitative and quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR) systems aimed at the specific detection and quantification of common wheat DNA are described. Many countries have issued regulations to label foods that include genetically modified organisms (GMOs). PCR technology is widely recognized as a reliable and useful technique for the qualitative and quantitative detection of GMOs. Detection methods are needed to amplify a target GM gene, and the amplified results should be compared with those of the corresponding taxon-specific reference gene to obtain reliable results. This paper describes the development of a specific DNA sequence in the waxy-D1 gene for common wheat (*Triticum aestivum* L.) and the design of a specific primer pair and TaqMan probe on the waxy-D1 gene for PCR analysis. The primers amplified a product (Wx012) of 102 bp. It is indicated that the Wx012 DNA sequence is specific to common wheat, showing homogeneity in qualitative PCR results and very similar quantification accuracy along 19 distantly related common wheat varieties. In Southern blot and real-time PCR analyses, this sequence showed either a single or a low number of copy genes. In addition, by qualitative and quantitative PCR using wx012 primers and a wx012-T probe, the limits of detection of the common wheat genome were found to be about 15 copies, and the reproducibility was reliable. In consequence, the PCR system using wx012 primers and wx012-T probe is considered to be suitable for use as a common wheat-specific taxon-specific reference gene in DNA analyses, including GMO tests.

Keywords: genetically modified, GMO detection, endogenous reference gene

*¹ Nisshin Seifun Group Inc.

*² Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*³ National Food Research Institute

笠間菊子*¹, 渡邊敬浩, 鈴木達也*¹, 菊地博之, 時下祥子, 坂田こずえ, 松木容彦*^{1a}, 日野明寛*², 穂山浩, 米谷民雄: **遺伝子組換えダイズ (ラウンドアップ**

ブ・レディー・大豆 40-3-2 系統) の定量検査法における外部精度管理試験.

食品衛生学雑誌, 46, 270-276 (2005).

遺伝子組換え (GM) 食品の定量検査方法において、測定結果に影響を与える様々な因子を調査するために、当該検査法の外部精度管理を試験的に行った。外部精度管理試料は、重量混合比で遺伝子組換えサイズが0%、1%および5%となるようサイズを調製した。試料は同一時期に協力参加機関に送付し、ELISA法または定量PCR法での分析および指定した書式に従った結果報告を依頼した。次いで、これらの報告について詳細な解析を行った。定量PCR法においては、回収された遺伝子組換えサイズ1%および5%試料の測定値の総平均は、混合重量比に比べ大幅に低い値を示した。DNA抽出法の測定値への影響を検討したところ、多くの機関で実施されたシリカゲル膜タイプキット法に比べ、これ以外の方法を用いて行った機関の測定値は比較的混合重量比に近いことが判明した。これらの結果からDNA抽出法が定量PCR法の測定値に影響を及ぼすことが明らかとなり、DNA抽出法にシリカゲル膜タイプキット法を用いた場合、定量PCRの測定値が低くなる可能性が示された。ELISA法においては、回収された測定値の総平均は、予想された値に比べ若干高めではあったが重量混合比に近い値であった。

Keywords: genetically modified soybean, detection method, laboratory-performance study

*1(財)食品薬品安全センター

*2(独)食品総合研究所

Akiyama, H., Sakata, K., Yoshioka, Y., Murata, Y.*¹, Ishihara, Y.*², Teshima, R., Sawada, J. and Maitani, T.: **Profile analysis and allergenicity of wheat protein hydrolysates.**

International Archives Allergy Immunology, **140**, 36-42 (2006).

Wheat protein hydrolysates have been traditionally used as food additives and are now being used in cooking worldwide. There have been a few studies on the relationship between the molecular mass distribution and the IgE-reactivity of the wheat protein hydrolysates. We analyzed the peptide profile of commercial wheat protein hydrolysate samples from the enzymatic or acid hydrolysis of wheat protein using size exclusion chromatography. We further investigated the IgE-reactivity of the wheat protein hydrolysates using the inhibition ELISA method and five patient sera to wheat. The wheat protein enzymatic hydrolysate samples showed high concentrations of peptides of greater than approximately a 1,050 Da molecular mass. In contrast, the wheat protein acid hydrolysates showed extremely low concentrations of peptides with molecular masses greater than 1,050 Da. All the tested wheat protein acid hydrolysates hardly inhibited the patient IgE binding ability to wheat proteins in the five patient sera. On the contrary, some tested wheat protein enzymatic

hydrolysate samples inhibited the IgE binding ability to wheat proteins. These results suggested that the uptake of the wheat protein enzymatic hydrolysates might still have the possibility of causing food allergic reactions in patients allergic to wheat and the processed foods containing them labeled as such.

Keywords: wheat protein hydrolysate, allergenicity, size exclusion chromatography

*¹ Kyowa Hakko Food Specialties Co., Ltd.

*² Maruha Group Inc.

Onishi, M.*¹, Matsuoka, T.*², Kodama, T.*^{2,4}, Kashiwaba, K.*³, Futo, S.*¹, Akiyama, H., Maitani, T., Furui, S.*⁴, Oguchi, T.*⁴ and Hino, A.*⁴: **Development of a Multiplex PCR Method for Simultaneous Detection of Eight Events of Genetically Modified Maize.**

J. Agric. Food Chem., **53**, 9713-9721 (2005).

In this study, we developed a novel multiplex polymerase chain reaction (PCR) method for simultaneous detection of up to eight events of genetically modified (GM) maize within a single reaction. The eight detection primer pairs designed to be construct specific for eight respective GM events (i.e., Bt11, Event176, GA21, MON810, MON863, NK603, T25, and TC1507) and a primer pair for an endogenous reference gene, ssIIb, were included in the nonaplex (9plex) PCR system, and its amplified products could be distinguished by agarose gel and capillary electrophoreses based on their different lengths. The optimal condition enabled us to reliably amplify two fragments corresponding to a construct specific sequence and a taxon specific ssIIbin each of the eight events of GM maize and all of nine fragments in a simulated GM mixture containing as little as 0.25% (w/w) each of eight events of GM maize. These results indicate that this multiplex PCR method could be an effective qualitative detection method for screening GM maize.

Keywords: multiplex PCR, genetically modified (GM), maize

*¹ Fasmac Co., Ltd.

*² Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*³ Japan International Research Center for Agricultural Sciences

*⁴ National Food Research Institute

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, 手島玲子, 合田幸広, 澤田純一, 米谷民雄: **リンゴ未熟果由来プロアントシアニジンの食物アレルギー感作誘導抑制作用に関する研究.**

薬学雑誌, **125**, Suppl.3, 222-225 (2005).

The incidence of type I allergic disorders has been increasing worldwide, particularly, the hypersensitivity to food. We first showed that apple procyanidines (ACT) intake would inhibit the development of the oral sensitization and that the inhibition could correlate with

the rise in the population of TCR $\gamma\delta$ -T cells in the intestinal intraepithelial lymphocytes (IEL) using W/W^v mice and B10A mice which were ovalbumin (OVA)-orally sensitized. Serum OVA-specific IgE and IgG1 titers in the OVA-orally sensitized W/W^v and B10A mice *ad libitum* fed ACT were extremely inhibited compared to those of the control. The ACT intakes of OVA-sensitized W/W^v and B10A mice inhibited the immediate reduction of the body temperature or the rise in serum histamine induced by active systemic anaphylaxis. The proportions of the TCR $\gamma\delta$ -T cells in the IEL of the OVA-orally sensitized W/W^v and B10A mice *ad libitum* fed ACT were significantly greater than that in the controls. Furthermore, ACT feeding by itself could induce the rise in the percentage of the TCR $\gamma\delta$ -T cells among the IEL of the W/W^v and B10A mice. This suggests that the ACT intake may prevent the development of food allergies and this effect could be correlated with the rise in the percentage of TCR $\gamma\delta$ -T cells among the IEL.

Keywords: apple procyanidines, oral sensitization, intestinal intraepithelial lymphocytes

*¹ アサヒビール(株)

*² 東京大学大学院農学生命科学研究科

Akiyama, H., Amano, H. *¹, Bienenstock, J. *²: **Rat tracheal epithelial responses to water avoidance stress.** *J. Allergy Clin. Immunol.*, **116**, 318-324 (2005).

Psychologic stress has major effects upon many organs and cellular systems. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, corticotropin-releasing factor (CRF), mast cells and nerves, have all been shown to be involved in intestinal epithelial responses to stress. There has been little information in the literature on stress and the lung. To investigate Wistar rat tracheal epithelial responses to acute water avoidance stress (1 h). Tracheal tissue was examined in Ussing chambers. Increases in short circuit current, but not in conductance, occurred after stress and were inhibited by prior injection of the CRF 1 and 2 receptor antagonist, α -helical CRF-(9-41). Electron microscopic morphologic evidence for tracheal mast cell activation and degranulation was found after stress. Stress and CRF injection both enhanced responses to substance P, but these effects were not inhibited by α -helical CRF. The data suggest that acute stress affects tracheal epithelium and sensitizes it to enhanced responses to substance P, partly through mast cell activation. Many, but not all these effects are mediated by CRF. These results offer the possibility that stress may be involved in inflammatory diseases of the lung such as asthma.

Keywords: mast cell, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, short circuit current

*¹ Gunma University Graduate School of Medicine

*² McMaster University

Toyota, A. *¹, Akiyama, H., Sugimura, M. *¹, Watanabe,

T., Kikuchi, H., Kanamori, H. *¹, Hino, A. *², Esaka, M. *³, Maitani, T.: **Quantification of genetically modified soybeans using the combination of a capillary-type real-time PCR system and a plasmid reference standard.** *Biosci. Biotech. Biochem.*, **70**, 821-827 (2006).

Because the labeling of grains and feed- and foodstuffs is mandatory if the genetically modified organism (GMO) content exceeds a certain level of approved genetically modified varieties in many countries, there is a need for a rapid and useful method of GMO quantification in food samples. In this study, a rapid detection system was developed for Roundup Ready[®] Soybean (RRS) quantification using a combination of a capillary-type real-time PCR system, a LightCycler[®] real-time PCR system, and plasmid DNA as the reference standard. In addition, we showed for the first time that the plasmid and genomic DNA should be similar in the established detection system because the PCR efficiencies of using plasmid DNA and using genomic DNA were not significantly different. The conversion factor (Cf) to calculate RRS content (%) was further determined from the average value analyzed in three laboratories. The accuracy and reproducibility of this system for RRS quantification at a level of 5.0% were within a range from 4.46 to 5.07% for RRS content and within a range from 2.0% to 7.0% for the relative standard deviation (RSD) value, respectively. This system rapidly monitored the labeling system and had allowable levels of accuracy and precision.

Keywords: genetically modified soybean, Roundup Ready Soybean, capillary-type real-time PCR system

*¹ Hiroshima Prefectural Institute of Public Health and Environment

*² National Food Research Institute

*³ Graduate School of Biosphere Sciences, Hiroshima University

Kondo, K., Uchida, R., Tokutake, S. and Maitani, T.: **Polymeric grape-seed procyanidins, but not monomeric catechins and oligomeric procyanidins, impair degranulation and membrane ruffling in RBL-2H3 cells.** *Bioorg. and Med. Chem.*, **14**, 641-649 (2006).

ブドウ種子由来のプロアントシアニジンの高分子画分を用いて肥満細胞からの脱顆粒抑制効果について検討した。細胞内シグナルのうちSyk, PLCには影響を与えず、Paxilli, FAKのリン酸化, cofilinと活性化に影響した。また、Actin染色により膜ラフリングを抑制することを明らかにした。

Keywords: proanthocyanidin, grape seed, mast cell, degranulation

* Research and Development Division, Kikkoman

Kondo, K., Watanabe, A., Iwanaga, Y., Abe, I., Tanaka, H., Hamano-Nagaoka, M., Akiyama, H. and Maitani, T.: **Analysis of agaritine in mushrooms and in agaritine-administered mice using liquid chromatography. tandem**

mass spectrometry

J. Chromatogr. B., **834**, 55-61 (2006).

マッシュルーム中に含まれるヒドラジン *agaritine* の特異的な分析法を LC-MS-MS を用いて開発した。本法はマッシュルームサンプルおよび血漿、尿など生体試料にも適用可能であった。また、*agaritine* は *Agaricus* 属に特有な成分で他のキノコ (シイタケ、マイタケ、シメジなど) には含有していないことが分かった。

Keywords: phenylhydrazine, *agaritine*, mushroom, LC-MS

* University of Shizuoka

Watanabe, T., Akiyama, H., Maleki, S.*¹, Yamakawa, H.*², Iijima, K.*², Yamazaki, F.*³, Matsumoto, T.*⁴, Futo, S.*⁵, Arakawa, F.*⁶, Watai, M.*⁷ and Maitani, T.: **A Specific qualitative detection method for peanut (*Arachis hypogaea*) in foods using polymerase chain reaction.** *J. Food Biochem.*, **30**, 215-233 (2006).

Qualitative detection method for peanuts in foods using polymerase chain reaction (PCR) was developed. A universal primer pair CP 03-5'/ CP 03-3' was designed to confirm the validity of the DNAs for PCR. The plant specific amplified fragments were detected from 13 kinds of plants using the universal primer pair. In addition, for the specific detection of peanuts with a high sensitivity, the primer pair agg 04-5'/ agg 05-3' was designed on the gene encoding the precursor of peanut agglutinin. The primer pair specifically generates a 95-bp amplified fragment from peanut genomic DNA. Five hundred femto grams (fg) of peanut genomic DNA can be detected using the established method. The same qualitative results were obtained from both of non-processed and model processed food samples containing 0.001, 0.1, and 1.0% of peanut. Moreover, it was showed that the trace amount of peanut in the commercial food products could be qualitatively detected using this method. The reproducibility and applicability of the proposed methods were verified in a six-laboratory collaborative study.

Keywords: Food allergy, peanut, *Arachis hypogaea*, detection method, PCR

*¹ US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Southern Regional Research Center

*² Nisshin Seifun Group Inc.

*³ Morinaga Co., Ltd.

*⁴ R&D Center Nippon Meat Packers, Inc.

*⁵ FASMAC Co., Ltd.

*⁶ San-Ei Gen F.F.I.

*⁷ Japan Food Research Laboratories

渡邊敬浩, 笠間菊子*¹, 菊地博之, 鈴木達也*¹, 時下祥子, 坂田こずえ, 松木容彦*², 日野明寛*³, 穂山浩, 米谷民雄: **遺伝子組換えトウモロコシ (Mon810 系統) の定量 PCR 法を対象とした外部精度管理試験.** *食品衛生学雑誌*, **47**, 15-27 (2006).

遺伝子組換えトウモロコシ (Mon810 系統) の定量 PCR 法を対象とした外部精度管理を目的に, 共同試験を

実施した。回収した分析結果ならびに調査項目を詳細に解析した結果, LightCycler を使用した 2 機関共に異常値が認められた。その原因について追検証した結果, 機器あるいは PCR 試薬が測定値の繰り返し再現性に影響を与え, これが直接の原因となって Mon810 含量が異常値を示した可能性が示唆された。それ以外に異常値を報告した機関については, 抽出 DNA の影響が強く示唆された。これらの解析を行うに当たり, 内在性遺伝子の測定値を指標とすることが有効であると考えられた。また, 共同試験に際し改良したシリカゲル膜タイプキット法により, より簡便に, かつ短時間で安定した量の DNA を抽出することが可能となった。

Keywords: genetically modified maize, PCR, DNA extraction method, detection method, laboratory-performance study

*¹ (財)食品薬品安全センター

*² (社)日本食品衛生協会

*³ (独)食品総合研究所

Kobayasi-Hattori, K., Watanabe, T., Kikuchi, H., Kimura, K.* and Konishi-Sugita, Y.: **Down-regulation of *mdr1* mRNA expression in the kidneys of mice following maternal exposure to tributyltin chloride.**

Biosci. Biotechnol. Biochem., **70**, 1242-1245 (2006).

We investigated the change in renal *mdr1b* mRNA expression in offspring exposed to tributyltin chloride (TBTC) *via* the placenta and lactation or *via* lactation, using the real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. Pregnant ICR mice were given water containing TBTC (0, 15, and 50 $\mu\text{g/ml}$) *ad libitum* from the start of pregnancy to weaning or from parturition to weaning. Exposure *via* the placenta and lactation significantly reduced the renal *mdr1b* level in offspring. Exposure to TBTC through the mother might impair the exclusion system of toxic compounds in offspring.

Keywords: tributyltin chloride, *mdr1b*, offspring, placenta, lactation

* The University of Tokyo

松田りえ子, 植田泰輔*, 岩上 猛*, 木村良夫*, 林 譲: **システム適合性試験の不適合システムの検出力に関する考察.**

医薬品研究, **36**, 433-436 (2005).

システム適合性試験は, HPLC の精度確認の手段である。本論文では精度の指標としてピーク面積の SD を用いた。SD の上昇を検出する能力の観点から, 従来のくり返しに基づくシステム適合性による方法と FUMI 理論の 2 つの SD 推定方法を比較した。FUMI 理論では SD の 40% の増加が検出できるのに対し, 従来法では 150% の増加後に検出された。

Keywords: system suitability test, HPLC

* 林純薬工業株式会社

Ijuin, K.*, Matsuda, R. and Hayashi, Y.: **A Method for Estimating Infection Route and Speed of Influenza.**

Yakugaku Zasshi, **126**, 161-165 (2006).

調剤薬局の抗インフルエンザ薬の販売量時系列から、インフルエンザの伝播経路と伝播速度を推定する方法を提案した。東京近辺の3薬局のデータに応用した。

Keywords: correlation, pharmacy, influenza, spectral analysis

* Tanashi Yakuhin Co.Ltd.

Ijuin, K. *, Matsuda, R. and Hayashi, Y.: **A Method for Estimating the Order of Influenza Infection between Adults and Children.**

Yakugaku Zasshi, **126**, 311-314 (2006).

薬局における大人用と子供用の抗インフルエンザ薬の販売量時系列を比較することにより、ある地域においては大人と子供ではどちらが先にインフルエンザに感染するかを推定する方法を提案し、実際のデータに適用した。

Keywords: correlation, pharmacy, influenza, spectral analysis

* Tanashi Yakuhin Co.Ltd.

Ijuin, K. *¹, Kusu, F. *², Matsuda, R. and Hayashi, Y.: **A Method for Detecting Injury of People's Health from Prescription at a Pharmacy.**

Yakugaku Zasshi, **126**, 283-287 (2006).

薬局における抗インフルエンザ薬、風邪薬などの販売量時系列から、地域住民の健康危害を早期に把握する方法を提案し、実際のデータに適用した。

Keywords: correlation, pharmacy, influenza, spectral analysis

*¹ Tanashi Yakuhin Co.Ltd.

*² Tokyo University of Pharmacy & Life Science

Hirano, K. *¹, Sakai, S., Ishikawa, T. *¹, Avci, F. Y. *², Linhardt, R. J. *² and Toida, T. *¹: **Preparation of the methyl ester of hyaluronan and its enzymatic degradation.** *Carbohydrate Research*, **340**, 2297-2304 (2005).

A methyl ester of hyaluronan in which the carboxyl groups were fully esterified was prepared using trimethylsilyl diazomethane. This derivative, while not depolymerized by hyaluronan lyases or hyaluronan hydrolases, was a substrate for both chondroitin ACI lyase (EC 4.2.2.5) from *Flavobacterium heparinum* and chondroitin ACII lyase (EC 4.2.2.5) from *Arthrobacter aureus*. The major product isolated in these depolymerization reactions was methyl α -L-threo-hex-4-enopyranosyluronate-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy- α , β -D-glucopyranoside as determined by ¹H NMR spectroscopy and MALDITOF mass spectrometry.

Keywords: Methyl ester of hyaluronan, Chondroitin AC lyase, Chondroitinase

*¹ Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

*² Rensselaer Polytechnic Institute

Hoshino, K. *, Momiyama, E. *, Yoshida, K. *, Nishimura,

K. *, Sakai, S., Toida, T. *, Kashiwagi, K. * and Igarashi, K. *: **Polyamine transport by mammalian cells and mitochondria: Role of antizyme and glycosaminoglycans.** *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 42801-42808 (2005)

The role of antizyme (AZ) and glycosaminoglycans in polyamine uptake by mammalian cells and mitochondria was examined using NIH3T3 and FM3A cells and rat liver mitochondria. AZ is synthesized as two isoforms (29 and 24.5 kDa) due to the existence of two initiation codon AUGs in the AZ mRNA. Most AZ existed as the 24.5-kDa form translatable from the second AUG, but a portion of the 29-kDa AZ from the first AUG was associated with mitochondria because of the presence of a mitochondrial targeting signal between the first and the second methionine. The predominance of the 24.5-kDa isoform was mainly due to the presence of spermidine and a favorable sequence context (Kozak sequence) at the second initiation codon AUG. Spermine uptake by NIH3T3 cells was inhibited by both 29- and 24.5-kDa AZs, but uptake by rat liver mitochondria was not influenced by either form of AZ. Because spermine uptake by mitochondria caused a release of cytochrome c, an enhancer of apoptosis, we looked for inhibitors of mitochondrial spermine uptake other than AZ. Cations such as Na⁺, K⁺, and Mg²⁺ were inhibitors of the mitochondrial uptake. It has been reported that heparan sulfate on glypican-1 plays important roles in spermine uptake by human embryonic lung fibroblasts. Heparin, but not heparan sulfate, slightly inhibited spermine uptake by FM3A cells in the absence of Mg²⁺ and Ca²⁺ but had no effect under physiological conditions in the presence of Mg²⁺ and Ca²⁺.

Keywords: polyamine, glycosaminoglycan, antizyme

* Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Kusano, S. *¹, Igarashi, N. *², Sakai, S. and Toida, T. *²: **Effect of orally administered chondrosine on uptake of ³⁵S sulfate into mice cartilage.**

YAKUGAKU ZASSHI, **126**, 297-300 (2006).

Chondroitin sulfate is widely distributed in animal tissues and possibly plays an important role in different types of metabolic reactions as well as protecting joints, the internal wall of blood vessels, skin, bone, etc. In cartilage, glycosaminoglycans have a protective function; in particular, chondroitin sulfate stabilizes fibrous and cellular elements of the connective tissue and, at the same time, lubricates and protects the membranes in joints. Recently, chondroitin sulfate has been used as a nutraceutical for the treatment of joint diseases such as osteoarthritis, although acidic and large molecules such as chondroitin sulfate might not be able to be absorbed through digestive apparatus such as the intestine. In this study, we investigated the effects of orally administered

chondrosine derived from shark chondroitin sulfate on the uptake of inorganic ^{35}S sulfate into rat cartilage and found that chondrosine stimulates the incorporation of ^{35}S sulfate into cartilage compared with intact chondroitin sulfate.

Keywords: chondrosine, ^{35}S sulfate, rat cartilage

*¹ Fuji-Sangyou Co., Ltd.

*² Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

金 哲龍, 多田敦子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 山崎 壮, 棚元憲一: 天然着色料魚鱗箔の構成成分.

日本食品化学学会誌, 12, 85-87 (2005).

天然着色料である魚鱗箔の市販製品について, その溶剤と色素成分(固形分)の分析を行った. その結果, 本製品の溶剤はエタノールであることをHS-GC/MSにより確認した. また, PDA-LC/MSにより, 色素成分(固形分)の構成成分が, グアニン, ヒポキサンチン及びキサンチンであることを明らかとした. 絶対検量線法により, 色素成分(固形分)の構成成分の定量を行った結果, 今回分析した製品中の色素成分(固形分)にはグアニン(79.38%), ヒポキサンチン(1.64%), キサンチン(2.01%)が含有されることを明らかとした. 本研究結果は, 魚鱗箔の品質評価及び規格設定のための基礎データとなると考えられる.

Keywords: fish scale foil, guanine, hypoxanthine

Tada, A., Jin, Z-L, Sugimoto, N., Sato, K., Yamazaki, T. and Tanamoto, K.: Analysis of the Constituents in Jojoba Wax used as a Food Additive by LC/MS/MS. *J. Food Hyg. Soc. Japan.*, 46, 198-204 (2005).

Jojoba wax is a natural gum base used as a food additive in Japan. In order to evaluate its quality as a food additive and to obtain basic information useful for setting official standards, we investigated the constituents and their concentrations in jojoba wax. The results indicated that the main constituents in jojoba wax were various kinds of wax esters, namely eicosenyl octadecenoate (C20:1-C18:1) (I), eicosenyl eicosenoate (C20:1-C20:1) (II), docosenyl eicosenoate (C22:1-C20:1) (III), eicosenyl docosenoate (C20:1-C22:1) (IV) and tetracosenyl eicosenoate (C24:1-C20:1) (V). To confirm and quantify the wax esters in jojoba wax directly, LC/MS/MS analysis was performed. By using the product ions derived from the protonated molecular ions of wax esters the fatty acid moieties were identified by MRM analysis. The concentrations of the wax esters I, II and III, in jojoba wax were 5.5, 21.4 and 37.8%, respectively. In summary, we clarified the main constituents of jojoba wax and quantified the molecular species of the wax esters without hydrolysis by monitoring their product ions, using a LC/MS/MS system.

Keywords: Natural gum base, jojoba wax, wax ester

Sugimoto, N., Kuroyanagi, M. *, Kato, T. *, Sato, K.,

Tada, A., Yamazaki, T. and Tanamoto, K.: Identification of the Main Constituents in Sandarac Resin, a Natural Gum Base.

J. Food Hyg. Soc. Japan., 47, 76-79 (2006).

Sandarac resin, a natural gum base, is described as "a substance composed mainly of sandaracopimaric acid obtained from the secretion of sandarac trees." in the List of Existing Food Additives in Japan. To evaluate the quality as a food additive, the main constituents in sandarac resin product were investigated. Three constituents were isolated and elucidated as sandaracopimaric acid, sandaracopimarinol and 4-epidehydroabietic acid by MS and 2D-NMR. The quantification of the main constituent, sandaracopimaric acid, was performed by HPLC and its concentration determined as 11.6% in the product.

Keywords: sandarac resin, *Tetraclinis articulata*, sandaracopimaric acid

* Hiroshima Prefectural University

河村葉子, 川崎智恵, 峰 幸加, 六鹿元雄, 棚元憲一: 乳幼児用玩具中の有害8元素およびその溶出試験. 食品衛生学雑誌, 47, 51-57 (2006).

玩具の安全性に関する国際標準規格ISO 8124-3で溶出量を規制しているアンチモン, ヒ素, バリウム, カドミウム, クロム, 鉛, 水銀及びセレンの8元素について, ICPにより乳幼児用玩具中の含有量及びその溶出量を調べた. 玩具45検体と塗装部分10検体のうち, 全検体でバリウム0.3~3,700 mg/kg, 一部の検体でカドミウム0.2~26 mg/kg, クロム0.5~280 mg/kg, 鉛1.5~1,300 mg/kg及びアンチモン5.3 mg/kgの含有がみられた. 玩具本体, 塗装部分ともに同じ傾向であり, いずれも着色料としての金属顔料の使用が示唆された. そこで, ISO規格に準じ, 試料を粉末にして0.07 mol/L塩酸を加えて溶出試験を行ったところ, バリウムは全検体, カドミウム, クロム, 鉛は含有試料の一部から溶出が認められたが, いずれもISO規格値よりはるかに低かった. また, 我が国の食品衛生法の玩具溶出試験と比較したところ, 溶出力はISO法の方が強かったが, 規格値, 試験方法等に大きな相違があり, 両者についてさらに検討が必要と考えられた.

Keywords: baby toy, harmful elements, migration test

Mutsuga, M., Tojima, T., Kawamura, Y. and Tanamoto, K.: Survey of formaldehyde, acetaldehyde and oligomers in polyethylene terephthalate food-packaging materials. *Food Add. Contam.*, 22, 783-789 (2005).

Levels of formaldehyde (FA), acetaldehyde (AA) and PET oligomers in various PET food packagings were determined using the method developed by us. FA, AA and oligomers levels were 0.6-3.0 $\mu\text{g/g}$, 8.4-25.7 $\mu\text{g/g}$, and 5.0-8.7 mg/g in Japanese bottles, ND-1.6 $\mu\text{g/g}$, 5.0-13.1 $\mu\text{g/g}$, and 4.9-8.2 mg/g in French or Italian bottles, and ND-1.2 $\mu\text{g/g}$, 9.1-18.7 $\mu\text{g/g}$ and 5.6-8.0 mg/g in American or Canadian bottles, respectively. Compared to European

bottles, Japanese bottles contain higher FA and AA levels. In sheet molding products, their contents were determined as ND-1.1 $\mu\text{g/g}$, 11.5-43.1 $\mu\text{g/g}$, and 4.6-9.2 mg/g, respectively. These results show that sheet molding products contain lower FA and higher AA in comparison with bottles. FA and AA are considered to be generated from PET during the heating process for molding the pellets to bottles or sheet molding articles and deaeration during the sheet molding process is effective in removing FA.

Keywords: polyethylene terephthalate (PET), formaldehyde, acetaldehyde

Mutsuga, M., Kawamura, Y., Sugita-Konishi, Y., Hara-Kudo, Y., Takatori, K. and Tanamoto, K.: **Migration of formaldehyde and acetaldehyde into mineral water in polyethylene terephthalate (PET) bottles.**

Food Add. Contam., **23**, 212-218 (2006).

The formaldehyde (FA) and acetaldehyde (AA) contents in commercial mineral water and their PET bottles were determined. All of the water samples bottled in Japan contained detectable levels of FA and AA. Of eleven European bottled water samples, eight did not contain either FA or AA, while the remaining three had detectable levels of FA and AA. In three North American bottled water samples, two contained FA and AA, and one did not. Regardless of the region of origin, all the sterilized water samples contained FA and AA, while in contrast, none of the unsterilized water without carbonate did not. We found that the commercial water without FA and AA contained heterotrophic bacteria. On the other hand, the commercial water with FA and AA did not contain bacteria. The FA and AA were migrated from PET materials and the heterotrophic bacteria in the unsterilized water decomposed them.

Keywords: polyethylene terephthalate (PET), formaldehyde, acetaldehyde

Ogawa, Y., Kawamura, Y., Wakui, C., Mutsuga, M., Nishimura, T. and Tanamoto, K.: **Estrogenic activities of chemicals related to food contact plastics and rubbers tested by the yeast two-hybrid assay.**

Food Add. Contam., **23**, 422-430 (2006).

Food contact plastics and rubbers possibly contain many kinds of chemicals such as free monomers, oligomers, additives, the degradation products of polymers and additives, and impurities. In this study, chemicals related to food contact plastics and rubbers, and their metabolites induced by the S9-mixture were tested for their estrogenic activities using the yeast two-hybrid assay. Among the 150 chemicals, 10 chemicals, their metabolites and the metabolites of 6 other chemicals displayed estrogenic activities. All of them contained a phenol group in their chemical structures or formed one easily by hydrolysis or metabolism. However, most of the

chemicals related to food contact plastics and rubbers, and their metabolites did not show any estrogenicity.

Keywords: estrogenic activity, food contact plastics, yeast two-hybrid assay

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金属と再生材使用の判別法.**

食品衛生学雑誌, **46**, 109-115 (2005).

ポリエチレンテレフタレート (PET) 再生材中の残存金属類をICP-MSにより分析した。その結果、物理的再生材および超洗浄様再生材では全ての試料でGeおよびSbが同時に検出され、Co, P, Siなども検出された。一方、化学的再生材ではGe, Sbのいずれか一方が検出され、その他Coも検出された。これらの金属は縮重合触媒や添加剤など樹脂に由来すると推定され、食品衛生上問題はみられなかった。さらに、PET製品からGeとSbが同時に検出された場合には再生材使用と判別できることが判明し、それをもとにシート成形品を調査したところ約半数で再生材が使用されていた。

Keywords: metal, recycled polyethylene terephthalate (PET), discrimination

*共立薬科大学

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ホルムアルデヒド, アセトアルデヒドおよびオリゴマーの分析.**

食品衛生学雑誌, **46**, 218-223 (2005).

ポリエチレンテレフタレート (PET) 再生処理材に残存するホルムアルデヒド (FA), アセトアルデヒド (AA) およびオリゴマーをHPLCにより分析した。その結果、物理的再生材ではすべての試料で、使用済みボトルと同程度のFA, AAおよびオリゴマーが検出された。また、超洗浄様再生材および化学的再生材では、その多くが新品ペレットより低かった。これらの化合物は物理的再生処理では顕著な低下は見られなかったが、固相重合処理により有意に減少した。また、物理的再生材を用いた成形用シートでは原料と比べてAAの増加が見られたが、原料が新品でも同様であった。FA, AAおよびオリゴマーはいずれもPET樹脂由来であり、新品とほぼ同程度であることから、再生材の安全性は新品とほぼ同等であると結論された。

Keywords: formaldehyde, acetaldehyde, recycled polyethylene terephthalate (PET)

*共立薬科大学

大野浩之*, 河村葉子, 鈴木昌子*, 青山大器*: **金属缶内面コーティングから溶出する塩化ビニルのヘッドスペース-GC/MS分析.**

名古屋市衛研報, **51**, 27-29 (2005).

金属缶内面コーティングから溶出する塩化ビニルの試験法にヘッドスペース-GC/MSを応用し、簡便で精度の高い分析法を確立した。5℃以下で24時間放置したエタノール溶出液をバイアルに密閉後、50℃で30分間加温してヘッドスペース法を行い、GC/MSにより測定し

た。本法の定量限界は定量用イオン m/z 62 を用いた場合、 $0.002 \mu\text{g/mL}$ と高感度であり、規格値の $1/25$ 相当であった。添加回収率は 0.005 および $0.05 \mu\text{g/mL}$ 添加で 73.3 および 77.0% 、変動係数は 6.6 および 4.0% と良好であった。本法によりコーヒー用および紅茶用のスチール製3ピース缶4検体の分析を行ったが、いずれの検体からも塩化ビニルは検出されなかった。

Keywords: can coating, vinyl chloride, headspace-GC/MS

*名古屋市衛生研究所

Makino, S.I. *, Kawamoto, K. *, Takeshi, K. *, Okada, Y., Yamasaki, M., Yamamoto, S. and Igimi, S.: **An outbreak of food-borne listeriosis due to cheese in Japan, during 2001.**

Int. J. Food Microbiol., **104**, 189-196 (2005).

Food-borne outbreaks caused by *Listeria monocytogenes* have been recognized in US and European countries. Only sporadic cases, of neonatal listeriosis, have been reported in Japan. Since *L. monocytogenes* has been often isolated from foods in Japan, food-borne outbreaks potentially could have occurred. In February 2001, *L. monocytogenes* serotype 1/2b was isolated from a washed-type cheese during routine *Listeria* monitoring of 123 domestic cheeses. Further samples from products and the environments at the plant that produced the contaminated cheese were examined for *L. monocytogenes*. *L. monocytogenes* serotype 1/2b was detected in 15 cheese samples, at most probable number that ranged from <30 to $4.6 \times 10^9/100 \text{ g}$, and in environmental samples. Studies with people who had consumed cheese from the plant revealed 86 persons who had been infected with *L. monocytogenes*. Thirty-eight of those people had developed clinical symptoms of gastroenteritis or the common cold type after the consumption of cheese. Isolates from those patients exhibited the same serotype, pathogenicity for mice and HeLa cells, DNA fingerprinting patterns and PCR amplification patterns. From the epidemiological and genetic evidence, it appeared that the outbreak was caused by cheese. This is the first documented incidence of food-borne listeriosis in Japan.

Keyword: food borne listeriosis, *Listeria monocytogenes*, outbreak

*帯広畜産大学

Kitamura, M. *¹, Igimi, S., Furukawa, K. *² and Furukawa, K. *²: **Different response of the knockout mice lacking b-series of gangliosides against botulinum and tetanus toxins.**

Biochim. Biophys. Acta, **1741**, 1-3. (2005).

We assessed the response in knockout mice lacking the b-series (GD2, GD1b, GT1b and GQ1b) gangliosides against *Clostridium botulinum* (types A, B and E) and tetani toxins. We found that botulinum toxins were fully toxic, while tetanus toxin was much less toxic in the knockout mice. Combining the present results with our

previous finding that tetanus toxin and botulinum types A and B toxins showed essentially no toxic activity in the knockout mice lacking both the a-series and b-series gangliosides (complex gangliosides), we concluded that the b-series gangliosides is the major essential substance for tetanus toxin, while b-series gangliosides may be not the essential substance for botulinum toxins, at the initial step during the intoxication process in mouse.

Keyword: ganglioside, *Clostridium botulinum*, toxin

*¹ 国立感染症研究所

*² 名古屋大学医学部

Fukuda, S. *, Tatsumi, H. *, Igimi, S. and Yamamoto, S.: **Improved bioluminescent enzyme immunoassay for the rapid detection of Salmonella in chicken meat samples.**

Lett. Appl. Microbiol., **41**, 379-384 (2005).

To evaluate an improved bioluminescent enzyme immunoassay (BEIA) using biotinylated firefly luciferase for the rapid detection of *Salmonella* in naturally contaminated chicken meat samples. Capture agents and lipopolysaccharide (LPS) extraction reagents for *Salmonella* were investigated to improve the sensitivity of the BEIA. Also, the use of Oxoid SPRINT (Simple Pre-enrichment and Rapid Isolation New Technology) as a pre-enrichment and selective medium for 26-h BEIA detection of *Salmonella* in chicken meat samples was examined. The use of polymyxin B as a capture agent on solid support and 3-[(3-Cholamidopropyl) dimethylammonio] propanesulfonic acid (CHAPS) for extraction of the LPS facilitated sensitive detection of *Salmonella*. Of 120 chicken meat samples, 25 samples were positive using the improved BEIA with the SPRINT and 25 samples were positive using the SPRINT followed by the standard isolation methods. The improved BEIA, in which polymyxin B was used as a capture agent and CHAPS was used for extraction of the antigen, had a sensitivity of 96% and a specificity of 98% for the detection of *Salmonella* in chicken meat. The improved BEIA combined with the SPRINT medium for the detection of *Salmonella* in chicken meat samples produced comparable results to the culture methods in 26 h.

Keyword: bioluminescent, *Salmonella*, enzyme immunoassay

*キッコーマン研究本部

Terai, S. *, Yamasaki, M., Igimi, S. and Amano, F. *: **Expression of SEp22, a pathogenicity-related protein of *Salmonella* Dps, in *Salmonella* enterica serovar Enteritidis isolated from the poultry farms in Japan.**

Biosc. Microflora, **24**, 113-118 (2005).

We isolated and characterized a pathogenicity-related protein in *Salmonella enterica* serovar Enteritidis (SE) from poultry farms, and designated it as SEp22, which has recently been identified with *Salmonella* Dps, a DNA-binding protein. Expression of SEp22 was shown to be

transcriptionally regulated, because another SE strain without virulence was found to possess a full-length non-mutated gene of *sep22*, but had little expression of SEp22 mRNA and much lower levels of SEp22 protein compared to the virulent standard strain C1#15-1. Besides, expression of SEp22 was connected with bacterial growth, showing reduced expression in the logarithmic phase but increased expression from the late logarithmic to stationary phases. These changes were slightly later than those in σ^{38} levels as well as SEp22 mRNA, suggesting that expression of SEp22 is under transcriptional control through RNA polymerase activity by σ^{38} . In addition, high levels of SEp22 in stationary phases were rapidly reduced upon incubation of the bacteria in fresh medium. This reduction was dependent on bacterial concentration in the culture, temperature, and time of incubation, suggesting proteolytic degradation of SEp22 in growing bacteria

Keyword: *Salmonella*, Dps, pathogenicity

*大阪薬科大学

Strachan, N.J.C.^{*1}, Doyle, M.P.^{*2}, Kasuga, F., Rotariu, O.,^{*1} and Ogden, I.D.^{*3}: **Dose response modelling of *Escherichia coli* O157 incorporating data from foodborne and environmental outbreaks.**

Int. J. Food Microbiol., **103**, 35-47 (2005).

A human dose response model for *Escherichia coli* O157 enables prediction of risk. Volunteer human studies cannot be carried out. Surrogate models from *Shigella* and *E. coli* O157 are different to one another. An alternative approach is to use data obtained from actual human outbreaks. This work collates outbreak data obtained from global sources and these are fitted using exponential and beta-Poisson models. The best fitting model was the beta-Poisson model using a beta-binomial likelihood. The confidence levels in this model encompass a previously published *Shigella* dose response model. The potential incorporation of this model into QMRAs is discussed together with applications of the model to help explain foodborne outbreaks.

Keywords: Dose response, *E. coli* O157, Markov Chain Monte Carlo

^{*1} School of Biological Sciences, University of Aberdeen

^{*2} Center for Food Safety, University of Georgia

^{*3} School of Medicine, University of Aberdeen

Suzuki, H. and Yamamoto, S.: **Regional variations in the distributions of small intestinal intraepithelial lymphocytes (IELs) in outbred laboratory mice (*Mus musculus domesticus*) and the inbred strain of mice established from Japanese fancy mice (*Mus musculus molossinus*).**

Dev. Comp. Immunol., **30**, 523-529 (2006).

Previously, we reported regional variations in small intestinal IELs of mice. In this study, we examined the regional variations of IELs in outbred laboratory mice

(ddY: *Mus musculus domesticus*) and the inbred strain of mice established from Japanese fancy mice (JF1: *Mus musculus molossinus*). IELs were isolated from the proximal, middle and distal parts of the small intestine and analyzed by flow cytometry. The percentages of $\gamma\delta$ T cells and $\alpha\beta$ T cell subset of extrathymic origin were higher in the proximal part while the percentages of $\alpha\beta$ T cell subset(s) of thymic origin were higher in the distal part in both ddY and JF1 mice. Such trends in regional variations of IELs were almost the same as those found in the inbred strains of laboratory mice in our previous reports. This strongly suggests that these regional variations of IELs may be common phenomena in *Mus musculus* species.

Keywords: intraepithelial lymphocyte (IEL), regional variation, JF1 mouse

Asakura, H., Igimi, S., Kawamoto, K.^{*}, Yamamoto, S. and Makino, S.^{*}: **Role of in vivo passage on the environmental adaptation of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7: cross-induction of the viable but nonculturable state by osmotic and oxidative stresses.**

FEMS Microbiol. Lett., **253**, 243-249 (2005).

In an enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) O157:H7 outbreak caused by salted salmon roe that occurred in Japan, 1998, a food isolate (F2) was NaCl-resistant and a patient isolate (P5) was sensitive to NaCl. We show here that hydrogen peroxide, like NaCl, induced a significant loss of culturability in P5. The BacLight assay suggested that the EHEC O157:H7 entered a viable but nonculturable (VNC) state. We used the passage through mice in an attempt to model this transition in phenotype. Mouse-passaged isogenic variants of F2 became NaCl- and oxidation-sensitive, entered the nonculturable state in response to either of these stresses, and could be resuscitated by sodium pyruvate. Since the expression of RpoS in response to these stresses correlated with the isolates' culturabilities, we concluded that in vivo passage negatively modulated RpoS expression, and the subsequent stress exposure induced the VNC state in the EHEC O157:H7 isolates.

Keywords: EHEC O157, VNC, Hydrogen peroxide

*帯広畜産大

Panutdaporn, N.^{*}, Kawamoto, K.^{*}, Asakura, H., Makino, S.^{*}: **Resuscitation of the viable but non-culturable state of *Salmonella enterica* serovar Oranienburg by recombinant resuscitation-promoting factor derived from *Salmonella* Typhimurium strain LT2.**

Int. J. Food Microbiol., **106**, 241-247 (2006).

A gene encoding the resuscitation-promoting factor (Rpf) from *Salmonella* Typhimurium LT2 was cloned and characterized. The amino acid sequence encoded by *S. Typhimurium* LT2 *rpf* gene shares 24.2% homology with *Micrococcus luteus* Rpf, which is secreted by growing

cells, and required to resuscitate from viable but non-culturable (VNC) state. The *S. Typhimurium* LT2 *rpf* gene is 696 bp long, and shared a conserved segment with *Salmonella enterica* serovar Oranienburg (99.4%). Recombinant Rpf (rRpf) proteins of *S. Typhimurium* LT2 after expression in *E. coli* BL21 harboring the pET15-b plasmid was approximately 25 kDa. Since *S. Oranienburg* cells are relatively quick to enter the VNC state just after incubating in the presence of 7% NaCl at 37 °C for 3 days, we evaluated the biological effect of rRpf by using *S. Oranienburg* VNC cells. The rRpf not only promoted proliferation but also induced resuscitation of VNC cells to the culturable state in a dose-dependent manner. Therefore, rRpf may be useful for detection of bacterial contaminants present in the VNC form in food samples and the environment.

Keywords: *Salmonella enterica* serovar Oranienburg, VNC, Resuscitation-promoting factor

*帯広畜産大

李憲俊*¹, 小菅旬子*², 相原真紀, 高鳥浩介: シリコンシーラントにおける *Cladosporium* の侵入形態変化。防菌防黴, **33**, 391-395 (2005).

建材として多用されているシリコンシーラントを対象に主要汚染カビである *Cladosporium* の侵入形態変化を検討したところ, 基質内で胞子形成が確認された。

Keywords: silicon sealant, invasion hypha, morphological change

*¹ 衛生微生物研究センター

*² 宮崎大学農学部

Nakajima, D.*¹, Ishii, R.*¹, Kageyama, S.*¹, Onji, Y.*², Mineki, S.*³, Morooka, N.*⁴, Takatori, K. and Goto, S.*¹: **Genotoxicity of microbial volatile organic compounds.**

J. Health Science, **52**, 148-153 (2006).

Luminescent and light absorption umu tests were used to investigate the genotoxicity of microbial volatile organic compounds (MVOCs). Investigation of 20 MVOC samples were clearly shown also to be mutagenic based on the results of the Ames test. Each of these 20 MVOCs is known to be produced by the microorganisms commonly detected in indoor environments, and long-term exposure could be a health hazard.

Keywords: microbial volatile organic compound, fungi, umu test, Ames test, mutagenicity

*¹ Research Center for Material Cycles and Waste Management, National Institute for Environmental Studies

*² Air Environment Division, Nara prefectural Institute for Hygiene and Environment

*³ Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science

*⁴ Faculty of Home Economics, Koriyama Women's University

Park, B. J.*¹, Kim, S. C.*², Lee, D. H.*¹, Son, H. J.*^{3,4}, Nam, K. C.*³, Takatori, K., Aihara, M. and Park, J.-C.*^{3,4}: **Computer-Assisted Image Processing Techniques for Quantitative Analysis of Cell Migrations on Collagen-Coated Glass.**

Key Engineering Material, **288-289**, 503-506 (2005).

Computer-assisted cell tracking system including an automatic image processing program for rapid and precise analysis of cell migration in various conditions was self-designed, and L-929 cell migration on the glass coated with type I collagen was examined using this cell tracking system. The results showed that the migration speed of L-929 cells on the collagen-coated glass was significantly ($p < 0.05$) increased compared to the non-coated control. These results suggested that this cell tracking system would provide tools for the analysis of cell migration in various *in vitro* conditions and might be effective enough to evaluate various biological events including embryonic development.

Keywords: Tissue Engineering, ECM, Human Dermal Fibroblast

*¹ The United Graduate School of Veterinary Science, Gifu University, Gifu, Japan

*² Department of ECSE, Rensselaer Polytechnic Institute, New York, USA

*³ Department of Medical Engineering

*⁴ Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Shimomura-Shimizu M, Sugiyama K, Muroi M, Tanamoto K.: **Alachlor and carbaryl suppress lipopolysaccharide-induced iNOS expression by differentially inhibiting NF- κ B activation.**

Biochem. Biophys. Res. Commun., **332**, 793-799 (2005).

We investigated this inhibitory mechanism in RAW 264 cells. Both chemicals inhibited LPS-induced iNOS protein and mRNA expression as well as murine iNOS promoter activity. When treating these chemicals with reducing agents, the inhibition by carbaryl was reversed, but not the inhibition by alachlor. These chemicals also inhibited LPS-induced interferon- β (IFN- β) expression, an indispensable factor for LPS-induced iNOS expression. The inhibited iNOS expression, however, was not restored by exogenous IFN- β supplementation. LPS-induced nuclear translocation of NF- κ B, which is necessary for the expression of IFN- β and iNOS, was inhibited by these chemicals: however, the LPS-induced degradation of I κ B- α and I κ B- β was inhibited only by alachlor. These results indicate that alachlor and carbaryl differentially impair the LPS-induced NF- κ B activation, leading to the inhibition of NO production.

Keywords: endocrine disrupting chemicals, lipopolysaccharide

Muroi, M. and Tanamoto, K.: **Structural regions of MD-**

2 that determine the agonist-antagonist activity of lipid IVa.

J. Biol. Chem., **281**, 5484-91 (2006).

Escherichia coli-type lipid A, a typical lipid A molecule, potently activates both human and mouse macrophage cells, whereas the lipid A precursor, lipid IVa, activates mouse macrophages but is inactive and acts as an LPS antagonist in human macrophages. This animal species-specific activity of lipid IVa involves the species differences in MD-2 structure. By expressing human/mouse chimeric MD-2 together with mouse CD14 and TLR4 in human embryonic kidney 293 cells, we found that amino acid regions 57-79 and 108-135 of MD-2 determine the species-specific activity of lipid IVa. The replacement of Thr⁵⁷, Val⁶¹, and Glu¹²² of mouse MD-2 with corresponding human MD-2 sequence or alanines impaired the agonistic activity of lipid IVa, and antagonistic activity became evident. These mutations did not affect the activation of NF- κ B, TLR4 oligomerization, and inducible phosphorylation of I κ B α in response to *E. coli*-type lipid A. These results indicate that amino acid residues 57, 61, and 122 of mouse MD-2 are critical to determine the agonist-antagonist activity of lipid IVa and suggest that these amino acid residues may be involved in the discrimination of lipid A structure.

Keywords: lipopolysaccharide, MD-2, Toll-like receptor

宮原美知子, 小沼博隆: 食品中赤痢菌の新検査法検出感度および冷凍保存での生残性.

防菌防黴, **34**, 263-266 (2006).

赤痢菌での食中毒事件の多くの原因となっている *S. sonnei* と *S. flexneri* の食品からの検出について新検出法での検討を行った。接種後冷凍1日後での検出では, *S. sonnei* でも *S. flexneri* でも食品25g中10個内外の菌数で検出が可能であった。培養液中の保存では, 10℃では, 菌数が長く維持され, 5℃保存では徐々に菌数減少は起きるが, -20℃冷凍保存では, いったん冷凍により減少が起きるが, 1万分の1に菌数減少後には, この菌数が維持され, 冷蔵保存よりも長く菌数が維持され得ることも分かった。ヤングコーンに接種後冷凍保存での実験では, 両菌種とも25g中10個位の少数菌でも2ヶ月, その10倍量の菌量では, 3ヶ月にわたり新検出法での検出が可能であった。このことは, 大量調理検体における2週間の冷凍保存検体においては, 少数菌であってもこの検出法で検出可能であると考えられる。しかし, 一方, 汚染された食品材料は長期間冷凍保存されても菌は生存し, 食中毒発生要因として残存することが分かった。

赤痢の食品からの新検出法は *S. sonnei* ばかりではなく, *S. flexneri* の検出法としても少数菌でも検出できる方法であることが確かめられた。

Keywords: 赤痢菌, 食品中検出法, 生残性

Matsutani, S.: **The internal sequence of IS1 stimulates RNA synthesis from the IS1 own and exogenous promoters.**

Journal of Biological Systems, **13**, 313-329 (2005).

The bacterial IS1 contains the genes *insA* and B'-*insB* encoding transposition related-proteins. The expression of these genes is driven by a promoter within the left end of IS1. Using IS1-*lacZ* constructs in which *lacZ*s were fused in-frame at various sites of IS1 genes, it was found that the presence of the internal region of *insA* results in about a 100-fold increase in *lacZ* expression. The *lacZ* expression of the fusion constructs in which the IS1 own promoter was displaced by an exogenous promoter, was also stimulated by the presence of the IS1 internal region. Similarly, when *lacZ* was transcriptionally fused to the internal region of IS1, the *lacZ* expression from an exogenous promoter was stimulated. This result shows that the IS1 internal region acts as a cis-element to stimulate RNA synthesis from the upstream promoter. This was confirmed by Northern blot analyses. Furthermore, the gene which encodes the factor working with the IS1 internal sequence to stimulate transcription, was cloned. The gene was *artA* in the transfer region of the *Escherichia coli* F factor. Interestingly, the cis-element for transcription stimulation is found downstream, whereas many such elements are located upstream, of the promoter.

Keywords: transcription, bacterial transposon

Hara-Kudo, Y. and Sugita-Konishi, Y.: **Antibacterial action on pathogenic bacteria by green tea catechins.**

Proceedings, The 8th International Symposium on Green Tea, 41-52 (2005).

Catechin has many potential activities such as antibacterial action. If food-borne infection is inhibited by catechin containing general foods, the intake or using of catechin is a safe way to protect against food-borne pathogens. We demonstrated the inhibitory activity against food-borne pathogens using enterohemorrhagic *E. coli* O157, *B. cereus* and *C. botulinum* in vitro. Evidences of the activity in vivo are needed to encourage intake of catechin. Crude catechin is possible to intake by drinking or diets in general life. The derivatives containing special activities should be intake as supplements or additives. To decrease bacterial spores of pathogens in environment such as soil, tealeaf or crude catechin might be effective.

Keywords: catechin, antibacterial action

Hara-Kudo, Y., Yamasaki, A.*¹, Sasaki, M.*², Okubo, T.*³ and Minai, Y.*¹, Haga, M.*¹, Kondo, K.*², Sugita-Konishi, Y.: **Antibacterial action on pathogenic bacterial spore by green tea catechins.**

J. Sci. Food Agri., **85**, 2354-2361 (2005).

Antibacterial effects of catechins, the major green tea polyphenols, were studied using *Clostridium* and *Bacillus* spores. Incubation with crude catechins decreased the number of *C. botulinum* and *C. butyricum* spores but not *B. cereus* spores. Furthermore, the effects of six catechin

derivatives on spores were investigated. (-)-Epicatechin gallate (ECg), (-)-Epigallo catechin (EGC), (-)-Epigallocatechin gallate (EGCg) and (+)-Galocatechin gallate (GCg) were more effective in decreasing *C. botulinum* and *C. butyricum* spore numbers than (+)-Catechin (C) and (-)-Epicatechin (EC). The vegetative growth of *C. botulinum* and *B. cereus* was inhibited by crude extracts of the catechins. Specifically, purified GCg and EGCg inhibited the vegetative growth of *C. botulinum* and *B. cereus*. The inhibitory effect of ECg on *B. cereus* was similar to GCg. However toxin-production by *B. cereus* was not inhibited by catechin. Damage to the membrane of *C. butyricum* spores by catechin derivatives was shown using fluorescent microscopy. This study shows that low concentrations of catechins, although taking a long exposure time, inhibited the growth of bacterial spores. However, the effect of each purified derivative of the catechins did not have the same activity where we found GCg and EGCg were the most potent. We show spores that are generally resistance to many disinfectants were sensitive to catechin.

Keywords: catechin, antibacterial activity

*1 玉川大学

*2 お茶の水女子大学

*3 太陽化学株式会社

Hara-Kudo, Y. Watanabe, H.*¹ and Konuma, H.*²: Differences in Survival of *Escherichia coli* O157:H7 under Various Conditions that Reenacts the Cooking of Lunches Implicated in an Outbreak of Hemorrhagic Diarrhea. *Epidemiol.Infect.*, 133, 1043-1048 (2005).

Two elementary schools were served lunches that were cooked in the same kitchen. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 occurred at one school where the dishes that were prepared for the school were lukewarm and kept for 33 minutes at an average temperature of 45°C before serving. However, no outbreak occurred at the other school where dishes were hot and were kept for 60 minutes at an average temperature of 50°C before serving. In a series of experiments on the survival of *E. coli* O157:H7 in the liquid portion of similarly prepared food, the population of *E. coli* O157:H7 was reduced by 10³ by heating at 50°C for 60 minutes and by only 10¹ by heating at 45°C for 40 minutes. Further, *E. coli* O157:H7 survived at 45°C for 40 minutes but not at 50°C for 60 minutes at pH 4.0 with a 4.0% salt concentration that was similar to that of the liquid part of the food. These results indicate that pH and salt concentration of cooked food markedly affect survival of *E. coli* O157:H7 and help explain the occurrence of the disease outbreak at only one of the schools.

Keywords: *Escherichia coli* O157:H7, survival

*1 国立感染症研究所

*2 東海大学

Hara-Kudo, Y., Yoshino, M.*¹, Kojima, T.*² and Ikedo, M.*³: Loop-Mediated isothermal amplification for the rapid detection of *Salmonella*.

FEMS Microbiol. Lett., 253, 155-161 (2005).

Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay rapidly detected *Salmonella* within 60 min. The 225 220 strains of 41 39 serotypevars of *Salmonella* subsp. enterica and 7 strains of *Salmonella* enterica subsp. arizonae were amplified but not 5462 strains of 20 23 bacterial species other than *Salmonella*. The sensitivity of LAMP assay was found to be >2.2 cfu/test tube in evaluation using nine serotypes. The specificity was similar to PCR assay, but the sensitivity was greater than that of PCR assay. Both fluorescence and turbidity were available to detect the products in the LAMP assay. *S. Enteritidis* in a liquid egg sample artificially inoculated with the organism was detected by the LAMP assay at 2.8 cfu/test tube although they were negative by PCR assay. These results indicate that the LAMP assay is rapid, specific and sensitive for *Salmonella* detection method.

Keywords: LAMP, *Salmonella*

* 栄研化学株式会社

工藤由起子, 三輪憲永*¹, 山崎省吾*², 八柳潤*³, 岩出義人*⁴, 高橋肇, 宮坂次郎*⁵: 魚介類からの *Vibrio vulnificus* の定量検出方法の検討. 感染症学会誌, 79, 931-936 (2005).

魚介類からの *Vibrio vulnificus* の定量検出について, Most probable number (MPN) 法による分離培養法 (MPN-分離培養法) および PCR 法 (MPN-PCR 法), また定量 PCR 法の検討を行った. MPN 法におけるアルカリ性ペプトン水中での増菌温度として 25°C と 35°C を比較した. その結果, MPN-分離培養法では 65% 以上, MPN-PCR 法では 75% 以上の検体において 35°C が 25°C と同等もしくはより優れていた. また, MPN-分離培養法においては酵素基質分離培地の使用によってコロニーの特定が容易であった. さらに, MPN-PCR 法と MPN-分離培養法を比較した結果, 25°C 増菌では約 90%, 35°C 増菌では約 88% の検体において, PCR 法は分離培養法と同等もしくはより優れていた. また, 定量 PCR 法を MPN 法と比較した結果, 8 検体中 6 検体において MPN-PCR 法の測定値と矛盾しない結果が得られた. しかし, MPN-分離培養法とは大きく異なる場合もあった. さらに, 地域について比較したところ, 九州地方において高い菌数の検体が多かった.

Keywords: *Vibrio vulnificus*, quantification

*1 静岡県環境衛生科学研究所

*2 長崎県衛生公害研究所

*3 秋田県衛生科学研究所

*4 三重県科学技術振興センター

*5 熊本県保健環境科学研究所

Hara-Kudo, Y., Segawa, Y. and Kimura, K.*: Sanitation of seawater effluent from seaweed processing plants using a photo-catalytic TiO₂ oxidation.

Chemosphere, 62, 149-154 (2006).

A fine porcelain open-cell photo-catalytic filter with titanium dioxide (TiO₂) was evaluated for sterilization and sanitation of bio-polluted industrial water. In simulated seawater industrial effluent samples, the populations of *Escherichia coli* and *Vibrio parahaemolyticus* quickly decreased and reached non-detectable limits within 10 min. In seawater effluents from a seaweed processing plant, the bacterial populations in two samples quickly decreased by more than 10³. In another two samples the decreases were slow and lowered by less than 10². Using fluorescence microscopy the bacterial cells treated with photo-catalytic TiO₂ were damaged. In addition, the protein concentration in simulated seawater effluent slowly decreased using the photo-catalytic TiO₂ reaction; and reached similar concentrations as seawater near cultured seaweed beds. These results indicate that using a reactor with a TiO₂ photo-catalyst filter was effective for the sanitation of seawater effluents.

Keywords: titanium dioxide, photo-catalyst

*産業技術総合研究所九州センター

Ohtsuka, K. *, Yanagawa, K. *, Takatori, K. and Hara-Kudo, Y.: **Detection of Salmonella enterica in Naturally Contaminated Liquid Eggs by Loop-Mediated Isothermal Amplification, and Characterization of Salmonella Isolates.**

Appl. Environ. Microbiol., 71, 6730-6735 (2005).

Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for *Salmonella* was effective to detect the organism in liquid egg samples naturally contaminated with *Salmonella*. On detection of *Salmonella* in 110 samples from four egg-breaking plants, the culture method with BPW was used with two enrichment broths, first with Rappaport-Vassiliadis and then tetrathionate broth then plated on XLD agar and BGM agar. Additionally, the polymerase chain reaction (PCR) assay to detect *Salmonella* after enrichment in BPW was used. All of these methods were compared to the LAMP assay. PCR failed to detect *Salmonella* in 11 samples whereas the culture method and LAMP assay successfully identified all. However, the LAMP assay was found to be much more rapid than the culture methods and as sensitive in detecting *Salmonella* from liquid eggs. In all plants studied, *Salmonella* was isolated on most tested days and the positive samples showed more than 75% of the *Salmonella* strains had identical genetic patterns using pulsed-field gel electrophoresis. This suggests the same *Salmonella* strains were contaminating the production line having survived long periods of time in the plants. LAMP assay is rapid, specific and sensitive for *Salmonella* detection in liquid eggs, and is available to monitor more closely in *Salmonella* contamination in egg handling plants.

Keywords: LAMP, *Salmonella*, liquid egg

*埼玉県衛生研究所

Koujitani, E. *¹, Horisaka, T. *¹, Nomura, Y. *¹, Hara-Kudo, Y., Okatani, T. A. *¹, Kumagai, S. *², Iwata, T. *¹ and Hayashidani, H. *¹: **Immuno-magnetic separation and agar layer methods for the Isolation of freeze-injured *Yersinia enterocolitica* O:8 from water.**

J. Vet. Med. Sci., 68, 195-199 (2006).

Isolation of freeze-injured and non-injured *Y. enterocolitica* O:8 increased when immunomagnetic separation (IMS) with anti-*Y. enterocolitica* O:8 antibody was used. Alkali treatment which is generally used for selective detection of *Yersinia* organism failed to isolate freeze injured pathogenic *Y. enterocolitica* O:8 cells. Plating onto cefsulodin-irgasan-novobiocin agar and Virulent *Yersinia enterocolitica* agar employing the agar layer method was found effective for isolation of the injured cells. It was demonstrated that the IMS and the agar layer methods should be used to isolate injured pathogenic *Yersinia* organism from frozen foods and water.

Keywords: *Y. enterocolitica* O:8, isolation

*¹ 東京農工大学

*² 東京大学

酒井綾子, 田中宏輝, 小西良子, 花澤 良, 太田利子*¹, 中原徳之, 関口将二, 押田絵美, 滝埜昌彦*², 一戸正勝*³, 吉川邦衛*⁴, 芳澤宅實*⁵, 高鳥浩介: **国産玄米の真菌調査と分離された *Penicillium islandicum* の毒素産生能**

食品衛生学雑誌, 46, 205-212 (2005).

平成14年産(前年産)市販玄米100検体と平成13年産政府保有備蓄玄米15検体の真菌フローラを平成15年4~6月に試験した。前年産米では、真菌が着生している米粒の割合が20%以下の検体が大部分であったが、備蓄米では好乾性真菌が80%以上の米粒に着生している検体が半数を超えた。前年産米に着生していた真菌は、*Penicillium*, *Alternaria* 属のものが多く、備蓄米では、*Aspergillus*, *Penicillium*, *Eurotium* 属のものが多かった。マイコトキシン関連真菌として *P. islandicum*, *A. versicolor*, *A. ochraceus* 等を分離した。*P. islandicum* は、国産米から分離されることは珍しいとされるが、3検体から分離され、うち1検体では82%の米粒から検出された。HPLCの結果から分離した *P. islandicum* は、すべてルテオスカイリンを産生する可能性があることが示唆された。

Keywords: domestic rice, fungal contamination, luteoskyrin

*¹ 相模女子大学

*² 横河アナリティカルシステムズ(株)

*³ 東京家政大学

*⁴ 東京農業大学

*⁵ 香川大学

Ohmori, K. *¹, Umeda, M. *², Tanaka, N. *², Takagi, H. *³, Yoshimura, I. *⁴, Sasaki, K. *², Asada, S. *², Sakai, A.,

Araki, H.^{*5} and Asakura, M.^{*6} et al.: **An inter-laboratory collaborative study by the Non-Genotoxic Carcinogen Study Group in Japan, on a cell transformation assay for tumor promoters using Bhas 42 cells.**

ATLA, 33, 619-639 (2005).

The Bhas promotion assay is a cell transformation assay designed as a sensitive and economical method for detecting the tumor-promoting activities of chemicals. In order to validate the transferability and applicability of this assay, an inter-laboratory collaborative study was conducted with the participation of 14 laboratories. Twelve coded chemicals were assayed. Each chemical was tested in four laboratories. For eight chemicals, all four laboratories obtained consistent results, and for two of the other four chemicals, only one of the four laboratories showed inconsistent results. Thus, the rate of consistency was high. It is suggested that three different types of chemicals show positive promoting activity in the assay. Those designated as T-type induced extreme growth enhancement, and included TPA, mezerein, PDD and insulin. LCA and okadaic acid belonged to the L-type category, in which transformed foci were induced at concentrations showing growth-inhibition. M-type chemicals, progesterone, catechol and sodium saccharin, induced foci at concentrations with little or slight growth inhibition. The fact that different types of chemicals similarly induce transformed foci in the Bhas promotion assay may provide clues for elucidating mechanisms of tumor promotion.

Keywords: Bhas 42 cells, cell transformation assay, tumor promoter

^{*1} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

^{*2} Food and Drug Safety Center

^{*3} Aventis Pharma Ltd

^{*4} Tokyo University of Science

^{*5} Toyama Chemical Co. Ltd

^{*6} Japan Bioassay Research Center

Tsunoda, M.^{*1}, Aizawa, Y.^{*1}, Konno, N.^{*2}, Kimura, K.^{*1} and Sugita-Konishi, Y.: **Subacute administration of TBT chloride modulates neurotransmitters and their metabolites in discrete brain regions of maternal mice and their F1 offspring.**

Toxicology and Industrial Health, 22,15-25 (2006).

Tributyltin (TBT) compounds have been used as antifouling agents. The central nervous system is one of the target organs of TBT. TBT-induced modulations of neurotransmitters in the brains of adult mice have been reported. However, little is known about the developmental neurotoxicity of TBT. In this study, we evaluated the effects of TBT on neurotransmitters and their metabolites in discrete brain regions of female ICR mice and their offspring. Pregnant ICR mice were exposed to TBT chloride at concentrations of 0, 15, and 50 ppm in water and 125 ppm in food. Male offspring were sacrificed at 1, 2

and 3 weeks after birth. The concentrations of norepinephrine, dopamine, dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid (HVA), serotonin (5-HT), and 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) were determined in different brain regions by HPLC. All offspring from the 125 ppm group died immediately after birth. A significant increase in the TBT-treated F1 groups compared to the control was observed for HVA in the cerebrum and 5-HT in the medulla oblongata at the third week. For the dams, a significant decrease in 5-HT was observed in the cerebellum, medulla, midbrain and striatum of those in the 125 ppm group compared to the control. A significant decrease in 5-HIAA was also observed in the cerebellum, midbrain and striatum of dams in the 125 ppm group compared to the control. TBT may induce a decrease in the synthesis of 5-HT. The discrepancy between dams and offspring may be due to several factors such as age, dose, route, sex and pregnancy.

Keywords: neurotoxicity, tributyltin; dam

^{*1} Department of Preventive Medicine and Public Health, Kitasato University School of Medicine

^{*2} Koriyama Women's University and College

^{*3} Department of Veterinary Medicine, Azabu University

Nakajima, K.^{*1}, Tamura, N.^{*1}, Kobayashi-Hattori, K.^{*1}, Hara-Kudo, Y., Yoshida, T.^{*1}, Ikedo, M.^{*2}, Sugita-Konishi, Y. and Makoto Hattori, M.^{*1}: **Prevention of intestinal infection by glycomacropeptide.**

Biosci. Biotech. Biochem., 69, 2294-301 (2005).

The preventive effects of glycomacropeptide (GMP) against intestinal infection were investigated, and conjugates of GMP with xylooligosaccharide (XOS) and carboxymethyl dextran (CMD) were prepared by the Maillard reaction to enhance the effect of GMP. The binding ability of GMP to intestinal pathogenic bacteria was evaluated by binding assay with biotinylated bacteria. GMP showed the ability to bind to *Salmonella enteritidis* (*S. enteritidis*) and enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 (EHEC O157). This binding ability was decreased by a sialidase treatment and completely eliminated by periodate oxidation. These results indicate that such carbohydrate moieties as sialic acid in GMP are involved in binding to *S. enteritidis* and EHEC O157. The preventive effect of GMP on the adhesion of pathogenic bacteria to Caco-2 cells was also investigated. GMP showed an inhibitory effect on the adhesion of EHEC O157 in a dose-dependent manner, although it was not potent inhibitor of the adhesion of *Salmonella* infection. However, in the case of *Salmonella* infection, GMP-XOS and GMP-CMD significantly suppressed IL-8 production which was the index of infection. Our results indicate that GMP is a promising agent for preventing intestinal infection.

Keywords: glycomacropeptide, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* O157:H7

*¹ Institute of Symbiotic Science and Technology, Division of Agriscience and Bioscience, Tokyo University of Agriculture and Technology,

*² Eiken Chemical Co. Ltd.,

Kimura, K. *¹, Kobayashi, K. *², Naito, H. *¹, Suzuki, Y. *¹ and Sugita-Konishi, Y.: **Effect of lactational exposure to Tributyltin chloride on natural immunodefences in the F1 generation in mice.**

Biosci. Biotech. Biochem., **69**, 1104-10 (2005).

We examined the change in natural immune responses to *Escherichia coli* K-12, a non-pathogenic bacterium, in second generations exposed to tributyltin (TBT) via breast milk from dams. Pregnant C57BL/6 mice were given water containing TBT (0, 15 or 50 ppm) *ad libitum* from parturition to weaning. Infection experiments with *E. coli* demonstrated bacterial clearance in the peritoneal cavity and spleen to be significantly depressed in the offspring breast-fed by dams exposed to 15 ppm of TBT, but not in the offspring breast-fed by dams exposed to 50 ppm of TBT. Functional assays of neutrophils from the offspring showed that killing activity against *E. coli* K-12 was significantly decreased in the pups breast-fed by dams exposed to 15 ppm of TBT. Both TBT-treated groups showed low levels of TNF- β and high levels of IL-6 production by macrophages, but MCP-1 production by neutrophils was enhanced only in offspring breast-fed by dams exposed to 50 ppm of TBT. These results suggest that exposure to TBT during lactation impairs host resistance in the second generations to non-pathogenic bacterial infection due to the depression of the killing activity of neutrophils and a disruption of cytokine production.

Keywords: Tributyltin, *E. coli* K-12, breast milk

*¹ Department of Veterinary Science, Azabu University,

*² Institute of Symbiotic Science and Technology, Division of Agriscience and Bioscience, Tokyo University of Agriculture and Technology,

Sugita-Konishi, Y., Tanaka, T. *¹, Tabata, S. *², Nakajima, M. *³, Nouno, M. *⁴, Nakaie, Y. *⁵, Chonan, T. *⁶, Aoyagi, M. *⁶, Kibune, N. *⁷, Mizuno, K. *⁸, Ishikuro, E. *⁸, Kanamaru, N. *⁹, Minamisawa, M. *¹⁰, Norio Aita, N. *¹⁰, Kushihiro, M. *¹¹, Tanaka, K. *¹¹ and Takatori, K.: **Validation of an HPLC analytical method coupled to a multifunctional clean-up column for the determination of deoxynivalenol.**

Mycopathologia, **161**, 239-243 (2006).

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: Deoxynivalenol (DON), inter-laboratory study, multifunctional clean-up

*¹ Kobe Institute of Health

*² Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*³ Nagoya City Public Health, Research Institute

*⁴ Yokohama Quarantine Station

*⁵ Kobe Quarantine Station

*⁶ Hokkaido Institute of Public Health

*⁷ Japan Food Research Laboratories, Osaka branch

*⁸ Fertilizer and Feed Inspection Services

*⁹ Japan Grain Inspection Association

*¹⁰ Fertilizer and Feed Inspection Services, Sendai Branch

*¹¹ National Food Research Institute

Sugita-Konishi, Y.: **The mechanism of the carcinogenic effect of aflatoxins and the occurrence of Aflatoxin in nuts in Japan.**

Mycotoxins, **55**, 129-132 (2005).

Aflatoxins (AF) are recognized as a strongest causative agent of liver cancer. Although AF are a group of closely related compounds with small differences in chemical composition, especially, Aflatoxin B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1), G2 (AFG2) are found in food frequently. Among them, AFB1 is the most potent form of these toxins and studied well. It is general accepted that dietary exposure to AFB1 is associated with an increased incidence of hepatocarcinogenesis. In this paper, the mechanism of AFB1 carcinogenesis is introduced based on the evaluation in the International Agency for Research of Cancer (IARC). And also introduce the current occurrence of AFB1 contamination of nuts in Japan.

Keywords: Aflatoxins, carcinogenesis, occurrence

Taniguchi, H. *, Kobayashi-Hattori, K. *, Tenmyo, C. *, Kamei, T. *, Uda, Y. *, Sugita-Konishi, Y., Oishi, Y. * and Takita, T.: **Effect of Japanese radish (*Raphanus sativus*) sprout (Kaiware-daikon) on carbohydrate and lipid metabolisms in normal and streptozotocin-induced diabetic rats.**

Phytother Res. **20**, 274-278 (2006).

No information is available about the effects of Japanese radish sprout (JRS) on diabetes. To clarify the effects, the

influence of JRS on carbohydrate and lipid metabolisms was investigated in normal and streptozotocin induced diabetic rats. The rats were fed a diet containing 0%, 2.5% or 5% of JRS ad libitum for 21 days. Compared with the corresponding control groups, the JRS-fed normal rats showed lower plasma levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), phospholipids (PL), fructosamine, glucose and insulin and higher plasma levels of low-density lipoprotein-cholesterol, whereas the JRS-fed diabetic rats showed lower plasma levels of fructosamine, glucose and insulin without changes in the plasma lipid parameters. JRS also decreased the hepatic TC, TG and PL levels in the normal rats and the TG level in the diabetic rats. These results showed that JRS had a hypoglycemic activity in both the normal and diabetic rats and partly improved lipid metabolism in the normal rats. JRS has the potential to alleviate hyperglycemia in cases where diabetes is present and to serve in the primary prevention of diabetes mellitus.

*Department of Nutritional Sciences, Faculty of Applied Bio-Science, Tokyo University of Agriculture

Tanaka, H.*¹, Takino, M.*², Sugita-Konishi, Y. and Tanaka, T.*³: **Development of a liquid chromatography/time of flight mass spectrometric method for the simultaneous determination of trichothecenes, zearalenone and aflatoxins in foodstuffs.**

Rapid Commun. Mass Spectrom., 20, 1422-1428 (2006).

A liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry (LC-APCI-MS) method based on time of flight MS (TOFMS) with a real time reference mass correction technique was developed for the simultaneous determination of *Fusarium* mycotoxins (nivalenol, deoxynivalenol, fusarenol X, 3-acetyldeoxynivalenol, 15-acetyldeoxynivalenol, HT-2 toxin, T-2 toxin, diacetoxyscirpenol, zearalenone) and *Aspergillus* mycotoxins (aflatoxin B₁, aflatoxin B₂, aflatoxin G₁, aflatoxin G₂) in corn, wheat, cornflakes and biscuits. Samples were cleaned-up with Multisep #226 column. Detection of the mycotoxins was carried out in exact mass chromatograms with a mass window of 0.03 Th. Calibration curves were linear from 2 to 200 ng · mL⁻¹ for trichothecenes and zearalenone, and 0.2 to 20 ng · mL⁻¹ for aflatoxins by 20 μL injection. The limits of detection ranged from 0.1 to 6.1 ng · mL⁻¹ in foodstuffs analyzed in this study. The LC-TOFMS method was found to be suitable for the screening of multiple mycotoxins in foodstuffs rapidly and high sensitivity.

Keywords: trichothecenes, Aflatoxins, LC-TOFMS

*¹ Planning Division, All Nippon Checkers Corporation

*² Yokogawa Analytical Systems Inc.

*³ Department of Food Chemistry, Kobe Institute of Health

Sugita-Konishi, Y., Tanaka, T.*¹, Sugiura, Y.*², Tabata, S.*³, Nakajima, M.*⁴, Sakurai, H.*⁵, Nakaie, Y.*⁵, Sato,

K.*⁶, Kitani, Y.*⁶, Fujita, K.*⁷, Hayashi, S.*⁷, Iizuka, T.*⁸, Hirakawa, Y.*⁸, Mochizuki, N.*⁹, Hshino, M.*⁹, Sato, Y.*¹⁰, Takahashi, N.*¹⁰ and Takatori, K.: **Inter-laboratory Study for Validation of a Japanese Official Analytical Method for Determination of Patulin in Apple Juice.**

J. Food Hygien. Soc. of Japan, 46, 224-227 (2005).

To validate a modified version of AOAC official method of analysis 995.10 as an official standard in Japan for determination of patulin in apple juice, an inter-laboratory study was performed in 11 laboratories using a non-contaminated sample, 2 naturally contaminated samples and 2 spiked samples of apple juice. For naturally contaminated apple juices, the relative standard deviations for repeatability and reproducibility were 3.2, 7.1% and 10.0, 21.7%, respectively. HORRAT values were 0.4, 0.9. The average of recovery of patulin from spiked sample was 83.7%. The limit of quantification in the method was calculated at 10 μg/kg. From these results, the method was thought to be suitable as an official standard for determination of patulin in apple juice in Japan.

Keywords: apple juice, inter-laboratory study, validation

*¹ Kobe Institute of Health

*² Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*³ Nagoya City Public Health

*⁴ Yokohama Quarantine Station

*⁵ Kobe Quarantine Station

*⁶ IAA Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*⁷ Japan Food Research Laboratories, Nagoya Branch

*⁸ Japan Food Research Laboratories, Japan Inspection Association of Food and Food Industry Environment

*⁹ Asahi Breweries, Ltd.

*¹⁰ Meiji Dairies Corporation

Konno, N.*¹, Tsunoda, M.*² and Sugita-Konishi, Y.: **Effect of Tributyltin compound on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in Brain of Prewanling Mice.**

Environmental Health and preventive medicine., 10, 335-337 (2005).

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of tributyltin (TBT) compound on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the brains of preweanling mice. Methods: Pregnant ICR mice were exposed to TBT chloride at concentrations of 0, 15, and 50 ppm in water. Male offspring were sacrificed at 1, 2 and 3 weeks after birth. Mouse brain membranes were prepared from cerebral cortices, and the specific binding of [³H] MK-801 to an NMDA receptor was determined by radioligand binding assay. Results: The mean body weight of preweanling mice of the 50 ppm dose group decreased by 17-25 % (p<0.01) at 1, 2 and 3 weeks of age, compared with that of preweanling mice of the corresponding control group. The [³H] MK-801 binding level significantly decreased (p<0.05) in the 15 ppm F1 group at 1 week and

in the 15 ppm and 50 ppm F1 groups at 3 weeks of age, compared with that in the corresponding control F1 group. Conclusions: The exposure to TBT via placenta and dam's milk seriously affected and only the growth of preweanling mice, but also the F1 cerebral NMDA receptors involved in memory and learning.

Keywords: tributyltin, neurotoxicity, NMDA receptor

*1 Koriyama Women's University and College

*2 Department of Preventive Medicine and Public Health, Kitasato University School of Medicine

Hakamata, W., Nakanishi, I.^{*1,2}, Masuda, Y.^{*3}, Shimizu, T.^{*4}, Higuchi, H.^{*4}, Nakamura, Y.^{*5}, Oku, T.^{*3}, Saito, S.^{*5}, Urano, S.^{*4}, Ozawa, T.^{*1}, Ikota, N.^{*1}, Miyata, N.^{*6}, Okuda, H. and Fukuhara, K.: **Planar Catechin Analogues with Alkyl Side Chains, as a Potent Antioxidant and an α -Glucosidase Inhibitor.**

J. Am. Chem. Soc., **128**, 6524-6525 (2006).

The protective role of antioxidants against free-radical associated diseases has been widely studied, and this has prompted the development of new types of antioxidants to remove reactive oxygen species, such as $O_2^{\cdot-}$ and $\cdot OH$. Recently, we reported that a planar catechin analogues (PC1), in which catechol and chroman moieties in natural (+)-catechin structure are constrained to be planar, showed significantly higher antioxidative ability compared with nonplanar (+)-catechin (*J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5952-5953, 2002). In this communication, we described the a practical method for a preparation of planar catechin analogues (PCn with n = 2 ~ 6) (PCn), which is capable to that can be used to introduce various types of alkyl side chains. These synthesized planar catechin analogues containing various alkyl side chain lengths showed Thus synthesized planar catechin analogues (PC2 ~ 6) having various length of alkyl side chain showed a potent radical scavenging ability and effective protection toward oxidative DNA damage induced by the Fenton reaction. It was observed that the larger the number of carbon atoms included in the alkyl chains, the stronger their antioxidative ability became. especially the larger the number of the carbon in the alkyl chains is, the stronger their antioxidative abilities become. In addition to their potent antioxidative ability, PCn showed remarkable inhibitory activity on α -glucosidase, suggesting that planar catechin analogues may be also be used as a lead compound for the development of antidiabetic therapy.

Keywords: catechin, antioxidant, α -glucosidase

*1 National Institute of Radiological Sciences

*2 Osaka University, SORST, Japan Science and Technology Agency

*3 Nihon University

*4 Shibaura Institute of Technology

*5 Tokyo University of Science

*6 Nagoya City University

Fukuhara, K., Nagakawa, M.^{*1}, Nakanishi, I.^{*2,3}, Ohkubo, K.^{*3}, Imai, K.^{*4}, Urano, S.^{*4}, Fukuzumi, S.^{*3}, Ozawa, T.^{*2}, Ikota, N.^{*2}, Mochizuki, M.^{*1}, Miyata, N.^{*5} and Okuda, H.: **Structural Basis for DNA Cleaving-Activity of Resveratrol on the Presence of Cu(II).**

Bioorg. Med. Chem., **14**, 1437-1443 (2006).

Resveratrol (1,3,5,4'-trihydroxy-*trans*-stilbene), a polyphenol found in grapes and other food products, is known as antioxidant and cancer chemopreventive agent. However, **1** was shown to induce genotoxicity through a high frequency of micronucleus and sister chromatid exchange *in vitro* and DNA cleaving activity in the presence of Cu(II). The present study was designed to explore the structure-activity relationship of **1** in DNA strand scission and to characterize the substrate specificity for Cu(II) and DNA binding. When pBR322DNA was incubated with **1** or its analogues differing the number and positions of hydroxyl groups in the presence of Cu(II), the ability of 4-hydroxystilbene analogues to induce DNA strand scission is much more stronger than that of 3-hydroxy analogues. The high binding affinity with both Cu(II) and DNA was also observed by 4-hydroxystilbene analogues. The reduction of Cu(II) which is essential for activation of molecular oxygen proceeded by addition of **1** in the solution of Cu(II)-DNA complex, while such reduction was not observed with the addition of isoresveratrol, in which the 4-hydroxy group of **1** is changed to the 3-position. The results show that the 4-hydroxystilbene structure of **1** is a major determinant of generation of reactive oxygen species that was responsible for DNA strand scission.

Keywords: resveratrol, antioxidant, DNA strand scission

*1 Kyoritsu University of Pharmacy

*2 National Institute of Radiological Sciences

*3 Osaka University, SORST, Japan Science and Technology Agency

*4 Shibaura Institute of Technology

*5 Nagoya City University

Nakanishi, I.^{*1,2}, Nishizawa, C.^{*1,3}, Ohkubo, K.^{*2}, Takeshita, K.^{*4}, Suzuki, K.^{*3}, Ozawa, T.^{*1}, Hecht, S. M.^{*5}, Tanno, M., Sueyoshi, S., Miyata, N.^{*6}, Okuda, H., Fukuzumi, S.^{*2}, Ikota, N.^{*1} and Fukuhara, K.: **Hydroxyl Radical Generation via Photoreduction of a Simple Pyridine N-Oxide by an NADH Analogue.**

Org. Biomol. Chem., **3**, 3263-3265 (2005).

Photoreduction of pyridine N-oxide, which has a key structure of antitumor agents for hypoxic solid tumors, by 1-benzyl-1,4-dihyronicotinamide in deaerated aprotic media resulted in generation of hydroxyl radical, leading to the oxidation of salicylic acid to 2,3- and 2,5-dihydroxybenzoic acids, and catechol.

Keywords: hypoxic solid tumor, pyridine N-oxide, hydroxyl radical

*1 National Institute of Radiological Sciences

^{*2} Osaka University, SORST, Japan Science and Technology Agency

^{*3} Chiba University

^{*4} Sojo University

^{*5} University of Virginia

^{*6} Nagoya City University

Suzuki, T. *, Nagae, O. *, Kato, Y. *, Nakagawa, H. *, Fukuhara, K. and Miyata, N. *: **Photo-induced Nitric Oxide Release from Nitrobenzene Derivatives.**

J. Am. Chem. Soc., **127**, 11720-11726 (2005).

Nitrobenzene derivatives were designed as a new type of photo-induced nitric oxide (NO) donors. Efficient NO release under visible-light irradiation was observed with 2,6-dimethylnitrobenzenes bearing extended π -electron systems at 4-position in ESR analysis and the Griess assay. The computational study and ultraviolet spectrum analysis suggested that the NO-releasing activity was closely related to the conformation of the nitro group, the absorption intensity, and the length of conjugated π -electron system. With the photo-dependent cytotoxicity of compound 14 against HCT116 human colon cancer cells, it was demonstrated that 4-substituted-2,6-dimethylnitrobenzene analogues are useful NO donors, for the temporally and regionally controlled NO treatment.

Keywords: nitric oxide, NO donor, nitrobenzene

^{*} Nagoya City University

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, N. ^{*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 vitamin E model, 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-ol (**1H**), was significantly accelerated by the presence of Mg(ClO₄)₂ in deaerated 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 acetonitril (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, antioxidant, solvent effects

^{*1} National Institute of Radiological Sciences

^{*2} Osaka University, SORST, Japan Science and Technology Agency

^{*3} Kyoritsu University of Pharmacy

^{*4} Osaka City University

Tanaka, M. ^{*1}, Anan, K. ^{*1}, Demizu, Y. ^{*1}, Kurihara, M., Doi, M. ^{*2} and Suemune, H. ^{*1}: **Side-Chain Chiral Centers of Amino Acid and Helical Screw Handedness of Its Peptides.**

J. Am. Chem. Soc., **127**, 11570-11571 (2005).

Both diastereomeric right-handed (*P*) and left-handed (*M*) 3₁₀-helices exist in homopeptides having twelve chiral centers at the side-chain bicyclic skeletons.

^{*1} Kyushu University

^{*2} Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Honzawa, S. ^{*1}, Hirasaka, K. ^{*1}, Yamamoto, Y. ^{*1}, Peleg, S. ^{*2}, Fujishima, T. ^{*1}, Kurihara, M., Saito, N. ^{*1}, Kishimoto, S. ^{*1}, Sugiura, T. ^{*1}, Waku, K. ^{*1}, Takayama, H. ^{*1} and Kittaka, A. ^{*1}: **Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Analogues Possessing Aromatic Ring on 2 α -Position.**

Tetrahedron, **61**, 11253-11263 (2005).

In the present study, we describe the synthesis of new analogues of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, which possess hydrophobic aromatic ring on the 2 α position. Among these analogues, 2 α -benzyl analogue showed the highest potency in the affinity for the wild type vitamin D receptor (VDR) and induction of HL-60 cell differentiation as well as transcriptional activity. Affinity for the mutant VDR related to hereditary vitamin D-resistant rickets (R274L) was also examined. Concise synthesis of the novel 2?-phenyl-, 2 α -benzyl-, and 2 α -phenethyl-1?,25-dihydroxyvitamin D₃ derivatives and their biological evaluations are reported.

^{*1} Teikyo University

^{*2} The University of Texas

Sugiyama, T. ^{*1}, Imamura, Y. ^{*1}, Hakamata, W., Kurihara, M. and Kittaka, A. ^{*2}: **Cooperative Strand Invasion of Double-Stranded DNA by Peptide Nucleic Acid.**

Nucleic Acids Symposium Series, **49**, 167-168 (2005).

Peptide nucleic acid is a synthetic DNA mimic in which the sugar-phosphate backbone has been replaced by a peptide backbone. A remarkable feature of PNA is its ability to recognize some sequences within duplex DNA by strand invasion. In order to improve binding properties of PNA, we tested the effect of cooperativity on strand invasion. A PNA targeting six bases within duplex DNA cooperatively binds to 12 base-pair homopurine site by strand invasion. The stability of invasion complexes is dependent on the distance between the target sites.

^{*1} University of Tokyo

^{*2} Teikyo University

Kurihara, M., Okuda, H., Oba, M. ^{*1}, Demizu, Y. ^{*2}, Tanaka, M. ^{*2} and Suemune, H. ^{*2}: **Prediction of Helical Screw Sense of Oligopeptides Containing Chiral alpha,alpha-Disubstituted alpha-Amino Acids:**

Computational Study.

Peptides 2004, 206-207 (2005).

Conformational search of oligopeptides **5** containing chiral α , α -disubstituted α -amino acids was performed using the Monte Carlo method of *MacroModel* (ver. 8.1, Schrodinger, Inc) on SGI workstation. When AMBER* was used as the force field, the global minimum energy conformation of peptides **5** was left-handed α -helix which was more stable than left-handed 3_{10} -helix by 4.2 kcal/mol, though conformation of oligopeptides comprising α , α -disubstituted α -amino acids tend to be 3_{10} -helix. The X-ray structure of **5** was left-handed α -helix. These results indicated computational simulation using conformational search calculation could predict the helical screw sense of oligopeptides containing chiral α , α -disubstituted amino acids.

*¹ University of Tokyo

*² Kyushu University

Demizu, Y.^{*1,2}, Tanaka, M.^{*1}, Anan, K.^{*1}, Yoshida, Y.^{*1}, Doi, M.^{*3}, Kurihara, M., Maruyama, T.^{*2} and Suemune, H.^{*1}: **Design and Synthesis of Chiral Cyclic α , α -Disubstituted α -Amino Acids and Its Peptides.** *Peptides* 2004, 1027-1028 (2005).

We studied two synthetic route toward chiral cyclic α , α -disubstituted amino acids, in which the α -carbon atom is not a chiral center and the asymmetric centers exist at the side chain. The first synthetic route is as follows: Dimethyl L-(+)-tartrate was converted into a diiodide **A** by conventional procedures, and then dimethyl malonate was alkylated with the diiodide to give a cyclic diester. Monohydrolysis of diester, followed by Curtius rearrangement with DPPA afforded optically active cyclic α , α -disubstituted α -amino acid **C** ($n=1$). The second route is a chemoenzymatic one. Racemic *trans*-cycloalkane-1,2-diols were prepared from dialkenyl malonate **B** by Grubbs-reaction, epoxidation, and acidic hydrolysis. Kinetic resolution of the racemic 1,2-diols using Amano PS afforded optically active monoacetates. Monohydrolysis of diesters, followed by Curtius rearrangement with DPPA afforded **C** ($n=1, 2$). The homooligopeptides composed of amino acids **C** were prepared by solution-phase methods.

*¹ Kyushu University

*² Tokushima Bunri University

*³ Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Tanaka, M.^{*1}, Demizu, Y.^{*1}, Doi, M.^{*2}, Kurihara, M. and Suemune, H.^{*1}: **Controlling the Helical Screw Sense of Oligopeptide by α -Amino Acid Side-chain Chirality.** *Peptides* 2004, 277-278 (2005).

Oligopeptides composed of proteinogenic L- α -amino acids, such as alanine, valine, and leucine form a right-handed (*P*) α -helix because of the asymmetric center of the α -carbon atom. Among proteinogenic L- α -

amino acids, threonine and isoleucine exclusively possess an additional asymmetric center at the side-chain besides the α -carbon atom. However so far, it has not been clear how the side-chain chirality affects the secondary structure of their peptides. We designed and synthesized a chiral cyclic α , α -disubstituted α -amino acid, that is, (3*S*,4*S*)-1-amino-3,4-dimethoxycyclopentanecarboxylic acid [(*S,S*)-Ac₅c^{dOM}], in which the α -carbon atom is not a chiral center but the asymmetric centers exist at the side-chain γ -carbon. We prepared homooligopeptides composed of optically active (*S,S*)-Ac₅c^{dOM}, and studied their conformation in solution and in the crystal state. The effect of α -amino acid side-chain chirality on the secondary structure of oligopeptides will be presented.

*¹ Kyushu University

*² Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Kurihara, M., Sato, Y., Hakamata, W., Okuda, H., Demizu, Y.^{*1}, Nagano, M.^{*1}, Kawabe, N.^{*1}, Doi, M.^{*2}, Tanaka, M.^{*1} and Suemune, H.^{*1}: **Computational Study on Conformation of Oligopeptides Containing Chiral Cyclic α , α -Disubstituted α -Amino Acids.**

Peptide Science 2005, 371-372 (2006).

Computational simulation using conformational search calculations (the Monte Carlo method of MacroModel) could predict the helical screw sense of oligopeptides containing chiral cyclic α , α -disubstituted α -amino acids. The global minimum energy conformation of peptide **2** was a 3_{10} -helix, which was in agreement with its X-ray structure.

*¹ Kyushu University

*² Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Kawabe, N.^{*}, Demizu, Y.^{*}, Tanaka, M.^{*}, Kurihara, M., and Suemune, H.^{*}: **Synthesis of Various Chiral Cyclic α , α -Disubstituted Amino Acids and Conformational analysis of their Peptides.**

Peptide Science 2005, 347-348 (2006).

A chiral cyclic α , α -disubstituted α -amino acid; {(3*R*,4*R*)-1-amino-3,4-diazidocyclopentanecarboxylic acid; (*R,R*)-Ac₅c^{dN3}} was synthesized starting from dimethyl L-(+)-tartrate. The amino acid (*R,R*)-Ac₅c^{dN3} could be converted into several cyclic α , α -disubstituted α -amino acids having various functional groups

* Kyushu University

Nagano, M.^{*1}, Demizu, Y.^{*1}, Tanaka, M.^{*1}, Kurihara, M., Doi, M.^{*2} and Suemune, H.^{*1}: **Chiral Cyclic α , α -Disubstituted α -Amino Acids Bearing Two Chiral Centers and Conformation of Their Peptides.**

Peptide Science 2005, 345-346 (2006).

Two diastereomeric cyclic α , α -disubstituted α -amino acids (1*S*,3*S*)-Ac₅c^{OM} and (1*R*,3*S*)-Ac₅c^{OM} having two chiral centers at the side-chain cyclopentane ring and on the backbone α -carbon have been synthesized. The

conformational analysis of their peptides seemed to form helical secondary structures.

*¹ Kyushu University

*² Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Hakamata, W. Muroi, M.*¹, Kadokura, K.*¹, Nishio, T.*², Oku, T.*², Kimura, A.*³, Chiba, S.*³ and Takatsuki, A.*¹: **Aglycon specificity profiling of α -glucosidases using synthetic probes.**

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, **15**, 1489-1492 (2005).

We designed and synthesized hydrogen bond based probes 1-8 with the exception of known glycosidase inhibition mechanisms, and aglycon specificity of 11 different sources of α -glucosidases were investigated using their probes. Probe 4 (2, 6-anhydro-1-deoxy-1-[(1-oxopentyl-5-hydroxy)amino]-D-glycero-D-ido-heptitol) showed a potent inhibition of *S. cerevisiae* α -glucosidase among all α -glucosidases. Probe 4 was found to be a competitive inhibitor for *S. cerevisiae* α -glucosidase with K_i 0.13 mM.

*¹ 理化学研究所

*² 日本大学

*³ 北海道大学

Nishio, T.*¹, Hakamata, W., Ogawa, M.*¹, Nakajima, K.*¹, Matsuishi, Y.*¹, Kawachi, R.*¹ and Oku, T.*¹: **Investigations of useful α -glycosidase for the enzymatic synthesis of rare sugar oligosaccharides.**

Journal of Applied Glycoscience, **52**, 153-160, (2005).

Construction of various rare sugar oligosaccharide by glycosidase-catalyzed transglycosylation reaction may require α -glycosidases that possess unique glycon specificity. In order to obtain such α -glycosidase, we carried out two studies to: 1) investigate unknown glycon specificities of several α -glycosidase using various types of rare sugar containing glycosides as substrate, and 2) change the glycon specificities of the α -glucosidase from *Geobacillus stearothermophilus* by site-specific mutagenesis.

* 日本大学

Koyano, S., Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Ishida, S., Ozawa, S., Kamatani, N.*¹, Minami, H.*², Ohtsu, A.*², Hamaguchi, T.*², Shirao, K.*², Yoshida, T.*², Saijo, N.*², Jinno, H. and Sawada, J.: **Functional analysis of six human aryl hydrocarbon receptor variants in a Japanese population.**

Drug Metab. Dispos., **33**, 1254-1260 (2005).

Functional properties of four novel naturally occurring human AhR variants (K401R, N487D, I514T, and K17T/R554K) were examined along with the single variants K17T and R554K. The luciferase reporter assay using the CYP1A1 promoter reporter in HeLa cells treated with beta-naphthoflavone or 3-methylcholanthrene, showed that reporter activities of the K401R and N487D

variants were reduced to 40 to 58% of those of wild-type (WT) but not of the other variants. Similarly, the K401R and N487D variants also reduced the omeprazole-induced reporter activities to approximately 56 and 74% of those of the WT, respectively. The reduced activities of the two variants were probably caused by the reduced protein expression levels. The reduced protein levels were recovered by treatment with a proteasome inhibitor, suggesting that the reduced protein levels were caused by the accelerated degradation by a proteasome. Together, the current data demonstrate that the K401R and N487D variants reduce their apparent transcriptional activities, both ligand-induced and omeprazole-induced activation, probably through reduced protein expression. Thus, these two variants may influence drug metabolism through reduced induction enzymes.

Keywords: geneic polymorphism, aryl hydrocarbon receptor, function

*¹ 東京女子医科大学

*² 国立がんセンター

Koyano, S., Saito, Y., Ozawa, S., Miyajima, A. and Sawada, J.: **Functional characterization of a human glucocorticoid receptor variant K140N.**

Int. J. Pharmacol., **1**, 316-323 (2005).

Glucocorticoids are widely used as potent anti-inflammatory drugs. Glucocorticoids exert their pharmacological effects by binding to glucocorticoid receptor (GR), which promotes expression of its target genes, or suppresses transcription mediated by other transcriptional factors, such as NF- κ B. We had recently found one novel single nucleotide polymorphism 420G>T (K140N) in the glucocorticoid receptor gene in Japanese subjects. In transiently transfected COS-7 cells, the expression of the K140N variant protein was approximately 14% of the wild type protein, although their mRNA levels were almost equivalent. When the transfected COS-7 cells were treated with a proteasome inhibitor MG-132, the K140N variant protein levels were increased 3-fold whereas those of the wild type were 1.5-fold. Immunocytochemistry revealed that the K140N variant protein was localized similar to the wild type protein. The luciferase reporter assay in COS-7 cells treated with 100 nM dexamethasone showed that the overall luciferase activity of the K140N variant was reduced to approximately 67% of the wild type. Thus, the K140N variation was suggested to influence the response to glucocorticoid treatment.

Keywords: genetic polymorphism, glucocorticoid receptor, function

Fukushima-Uesaka, H., Saito, Y., Maekawa, K., Ozawa, S., Hasegawa, R., Kajio, H.*¹, Kuzuya, N.*¹, Yasuda, K.*¹, Kawamoto, M.*², Kamatani, N.*², Suzuki, K.*³, Yanagawa, T.*³, Tohkin, M. and Sawada, J.: **Genetic variations and**

haplotypes of CYP2C19 in a Japanese population.*Drug Metab. Pharmacokinet.*, **20**, 300-307 (2005).

Forty-eight single nucleotide variations, including 27 novel ones, were found in the 5'-regulatory region, all of the exons and their surrounding introns of *CYP2C19* in 253 Japanese subjects (134 diabetic patients and 119 healthy volunteers). Identified novel variations were 7 in the enhancer region, 5 in the promoter region, 151A>G (S51G), 481G>C (A161P), 986G>A (R329H), 1078G>A (D360N), and 1119C>T (D373D) in the exons, and 10 in the introns. Since we found no significant differences in the variation frequencies between healthy volunteers and diabetic patients, the data for all subjects were treated as one group in further analysis. In addition, the two known nonsynonymous single nucleotide polymorphisms, 681G>A (splicing defect, *2 allele) and 636G>A (W212X; *3 allele) were detected at 0.267 and 0.128 frequencies, respectively. No variation was detected in the known binding sites for constitutive androstane receptor and glucocorticoid receptor. Linkage disequilibrium analysis showed several close linkages of variations throughout the gene. By using the variations, thirty-one haplotypes of *CYP2C19* and their frequencies were estimated. Our results would provide fundamental and useful information for genotyping *CYP2C19* in the Japanese and probably other Asian populations.

Keywords: genetic polymorphism, cytochrome P450, Japanese

*1 国立国際医療センター

*2 東京女子医科大学

*3 練馬総合病院

Saito, Y., Hanioka, N.*, Maekawa, K., Isobe, T.*, Tsuneto, Y.*, Nakamura, R., Soyama, A., Ozawa, S., Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Narimatsu, S.* and Sawada, J.: **Functional analysis of three CYP1A2 variants found in a Japanese population.**

Drug Metab. Dispos., **33**, 1905-1910 (2005).

We previously reported three naturally occurring genetic polymorphisms (125C>G, Pro42Arg, CYP1A2*15; 1130G>A, Arg377Gln, *16; and 1367G>A, Arg456His, *8) found in a Japanese population. In this study, these variant enzymes were expressed in Chinese hamster V79 cells, and their mRNA and protein expression levels as well as catalytic activities were determined. All three variant enzymes showed reduced protein expression levels (66% for Pro42Arg and approximately 30% for Arg377Gln and Arg456His) compared with that of the wild type (WT) without any change in mRNA expression levels. Kinetic analysis for 7-ethoxyresorufin *O*-deethylation revealed that *V*_{max} and *V*_{max}/*K*_m of all three variants were less than 3 and 1% of the WT, respectively, although the *K*_m value was significantly increased only in the Arg377Gln variant (approximately a 9-fold increase). Markedly reduced activities of the three variants were also observed

for phenacetin *O*-deethylation. In the reduced CO difference spectral analysis using recombinant proteins produced in the Sf21/baculovirus system, the peak at 450 nm seen in the WT protein was hardly observed in the three variants, suggesting marked reductions in their hemoprotein formation. These results suggest that Pro42, Arg377, and Arg456 are critical amino acids for the production of catalytically active CYP1A2 holoenzyme.

Keywords: genetic polymorphism, cytochrome P450, function

*岡山大学

Saeki, M., Saito, Y., Jinno, H., Sai, K., Ozawa, S., Kurose, K., Kaniwa, N., Komamura, K.*¹, Kotake, T.*¹, Morishita, H.*¹, Kamakura, S.*¹, Kitakaze, M.*¹, Tomoike, H.*¹, Shirao, K.*², Tamura, T.*², Yamamoto, N.*², Kunitoh, H.*², Hamaguchi, T.*², Yoshida, T.*², Kubota, K.*², Ohtsu, A.*², Muto, M.*², Minami, H.*², Saijo, N.*², Kamatani, N.*³ and Sawada, J.: **Haplotype structures of the UGT1A gene complex in a Japanese population.**

Pharmacogenomics J., **6**, 63-75 (2006).

Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) are involved in individual and ethnic differences in drug metabolism. To reveal co-occurrence of the *UGT1A* polymorphisms, we first analyzed haplotype structures of the entire *UGT1A* gene complex using the polymorphisms from 196 Japanese subjects. Based on strong linkage disequilibrium between *UGT1A8* and *IA10*, among *IA9*, *IA7*, and *IA6*, and between *IA3* and *IA1*, the complex was divided into five blocks, Block 8/10, Block 9/6, Block 4, Block 3/1, and Block C, and the haplotypes for each block were subsequently determined/inferred. Second, using pyrosequencing or direct sequencing, additional 105 subjects were genotyped for 41 functionally tagged polymorphisms. The data from 301 subjects confirmed the robustness of block partitioning, but several linkages among the haplotypes with functional changes were found across the blocks. Thus, important haplotypes and their linkages were identified among the *UGT1A* gene blocks (and segments), which should be considered in pharmacogenetic studies.

Keywords: haplotype, UGT1A, Japanese

*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

Hanioka, N.*¹, Okumura, Y.*¹, Saito, Y., Hichiya, H., Soyama, A., Saito, K.*¹, Ueno, K.*², Sawada, J. and Narimatsu, S.*¹: **Catalytic roles of CYP2D6.10 and CYP2D6.36 enzymes in mexiletine metabolism: in vitro functional analysis of recombinant proteins expressed in *Saccharomyces cerevisiae*.**

Biochem. Pharmacol., **71**, 1386-1395 (2006).

Wild-type (CYP2D6.1) and variants (CYP2D6.10 and

CYP2D6.36) were heterologously expressed in yeast cells and their mexiletine hydroxylation activities were determined. Both variant enzymes showed a drastic reduction of CYP2D6 holo- and apoproteins compared with those of CYP2D6.1. Mexiletine p- and 2-methyl hydroxylation activities on the basis of the microsomal protein level at 100 microM substrate of variant CYP2D6s were less than 6% for CYP2D6.10 and 1% for CYP2D6.36 of those of CYP2D6.1. Kinetic analysis for mexiletine hydroxylation revealed that the affinity toward mexiletine of CYP2D6.10 and CYP2D6.36 was reduced by amino acid substitutions. The V_{max} and V_{max}/K_m values of CYP2D6.10 on the basis of the microsomal protein level were reduced to less than 10% of those of CYP2D6.1, whereas the values on the basis of functional CYP2D6 level were comparable to those of CYP2D6.1. The metabolic ability to mexiletine was considered to be poorer not only than that of CYP2D6.1 but also than that of CYP2D6.10. The same tendency was also observed in kinetic analysis for bufuralol 1"-hydroxylation as a representative CYP2D6 probe. These findings suggest that CYP2D6*36 has a more drastic impact on mexiletine metabolism than CYP2D6*10.

Keywords: genetic polymorphism, cytochrome P450, function

*1 岡山大学

*2 新潟薬科大学

Maekawa, K., Itoda, M., Sai, K., Saito, Y., Kaniwa, N., Shirao, K.*¹, Hamaguchi, T.*¹, Kunitoh, H.*¹, Yamamoto, N.*¹, Tamura, T.*¹, Minami, H.*¹, Kubota, K.*¹, Ohtsu, A.*¹, Yoshida, T.*¹, Saijo, N.*¹, Kamatani, N.*², Ozawa, S. and Sawada, J.: **Genetic variation and haplotype structure of the ABC transporter gene *ABCG2* in a Japanese population.**

Drug Metab. Pharmacokinet., 21, 109-121 (2006).

The ATP-binding cassette transporter, *ABCG2*, which is expressed at high levels in the intestine and liver, functions as an efflux transporter for many drugs, including clinically used anticancer agents such as topotecan and the active metabolite of irinotecan (SN-38). In this study, to elucidate the linkage disequilibrium (LD) profiles and haplotype structures of *ABCG2*, we have comprehensively searched for genetic variations in the putative promoter region, all the exons, and their flanking introns of *ABCG2* from 177 Japanese cancer patients treated with irinotecan. Forty-three genetic variations, including 11 novel ones, were found: 5 in the 5'-flanking region, 13 in the coding exons, and 25 in the introns. In addition to 9 previously reported nonsynonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs), 2 novel nonsynonymous SNPs, 38C>T (Ser13Leu) and 1060G>A (Gly354Arg), were found with minor allele frequencies of 0.3%. Based on the LD profiles between the SNPs and the estimated past recombination events, the region analyzed was divided into three blocks (Block-

1, 1, and 2), each of which spans at least 0.2 kb, 46 kb, and 13 kb and contains 2, 24, and 17 variations, respectively. The two, eight, and five common haplotypes detected in 10 or more patients accounted for most (>90%) of the haplotypes inferred in Block -1, Block 1, and Block 2, respectively. The SNP and haplotype distributions in Japanese were different from those reported previously in Caucasians. This study provides fundamental information for the pharmacogenetic studies investigating the relationship between the genetic variations in *ABCG2* and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters.

Keywords: *ABCG2*, nonsynonymous SNP, haplotype

*1 国立がんセンター

*2 東京女子医科大学

Li P.*¹, Prasad S. S.*¹, Mitchell D. E.*¹, Hachisuka A., Sawada J., Al-Housseini A. M.*¹ and Gu Q.*²: **Postnatal expression profile of OBCAM implies its involvement in visual cortex development and plasticity.**

Cereb. Cortex, 16, 291-299 (2006).

This study examined the expression of a neuron-specific cell adhesion molecule, OBCAM (opioid-binding cell adhesion molecule), at both the mRNA and protein levels in the cat primary visual cortex at various postnatal ages, using cDNA array analysis and immunocytochemistry. Results obtained using both methods showed that the expression level of OBCAM was high in young and low in older and adult visual cortex. OBCAM-immunoreactivities were associated predominantly with perikarya and dendrites of pyramidal neurons, and OBCAM-immunopositive neurons were present in all cortical layers. Immunostaining of OBCAM in adult visual cortex showed a reduced number of immunopositive neurons and neurites and relatively lower staining intensities as compared with younger animals. In addition, the number of OBCAM-immunopositive neurons was significantly higher in the visual cortex of 4-month-old animals dark-reared from birth than those in age-matched normally reared animals. These results suggest that OBCAM may play an important role in visual cortex development and plasticity.

Keywords: cDNA microarray, dark-rearing, opioid-binding cell adhesion molecule

* University of British Columbia, Canada.

Teshima, R., Okunuki, H., Sato, Y., Akiyama, H., Maitani T. and Sawada J.: **Effect of oral administration of CpG ODN-OVA on WBB6F1-W/W^v mice.**

Allergology International, 55, 43-48 (2006).

We examined the effect of CpG oligodeoxynucleotides (ODN) conjugation of OVA on oral immunization of W/W^v mice. W/W^v mice were sensitized by administration of 0.1 mg OVA or CpG ODN-OVA by gavage every day for 4 weeks, and the serum titers of OVA-specific IgG1, IgE, and IgG2a antibody were determined. ASA was induced

by i.p. injection of OVA, and the change in body temperature were monitored. *In vitro* production of Th1- and Th2- type cytokines by splenocytes re-stimulated with antigen was also measured. The antigen-specific IgG1 antibody titer in the CpG ODN-OVA-sensitized W/W^v mice was lower than in the OVA-sensitized group, but the IgG2a titer was higher. ASA was not induced by i.p. OVA challenge. There were significant increases in the production of Th1-type cytokine (IFN- γ) by splenocytes in the CpG ODN-OVA-sensitized mice, but the Th2-type cytokine (IL-4) level in the splenocyte culture medium was lower. These results indicated that oral administration of CpG ODN-OVA conjugate significantly induced the antigen-specific Th1 responses and reduced Th2 responses (allergic reactions) on re-stimulation. These findings that CpG ODN-antigen conjugate may be useful as an oral vaccine.

Keywords: allergy, CpG motif, oral-sensitization

Liu, Y. *¹, Furuta, K. *¹, Teshima, R., Shirata, N. *¹, Sugimoto, Y. *¹, Ichikawa, A. *² and Tanaka, S. *¹:
Critical role of PKC β II in activation of mast cells by monomeric IgE.

J. Biol. Chem., **280**, 38976-38981 (2005).

Accumulating evidence suggests that IgE-mediated activation of mast cells occurs even in the absence of antigen, which is referred to as "monomeric IgE" responses. Although monomeric IgE was found to induce a wide variety of responses, such as up-regulation of the Fc ϵ RI, survival, cytokine production, histamine synthesis, and adhesion to fibronectin, it remains to be clarified how mast cells are activated in the absence of antigen. It has been controversial whether monomeric IgE responses are mediated by a similar signaling mechanism to antigen stimulation, although recent studies suggest that IgE can induce the Fc ϵ RI aggregation even in the absence of antigen. In this study, we focused on the role of conventional protein kinase C (cPKC), since this response is suppressed by a specific inhibitor for cPKC. Monomeric IgE-induced Ca(2+) influx was not observed in a mouse mastocytoma cell line, which lacks the expression of PKC β II, although Ca(2+) influx induced by cross-linking of the Fc ϵ RI was intact. Transfection of PKC β II cDNA was found to restore the Ca(2+) influx induced by monomeric IgE in this cell line. Furthermore, the dominant negative form of PKC β II (PKC β II/T500V) significantly suppressed the Ca(2+) influx, histamine synthesis, and interleukin-6 production in another mouse mast cell line, which is highly sensitive to monomeric IgE. These results suggest that PKC β II plays a critical role in monomeric IgE responses, but not in antigen responses.

Keywords: PKC β II, mast cells, monomeric IgE

*¹ 京都大学

*² 武庫川女子大学

Takagi, K., Teshima, R. and Sawada, J.: **Determination of Human Linear IgE Epitopes of Japanese Cedar Allergen Cry j 1.**

Biol. Pharm. Bull., **28**, 1496-1499 (2005).

Cry j 1 is one of the major allergens in Japanese cedar pollen. We attempt high throughput analysis and comprehensive identification of the linear IgE epitopes of Cry j 1. A series of overlapping synthetic Cry j 1 peptides chemically spotted on cellulose membrane was probed with sera from patients in Japan and United States, which were reactive to Cry j 1, and the reactivity of one of the detected sequences was confirmed by means of competitive ELISA using peptide as coated antigen. The peptide (331)NGNATPQLTKNA(342) (peptide 166) was detected by all three pooled sera used, and peptide (103)NGGPCVFIKRV(114) (peptide 52) was detected by two of the three pools of sera. In addition, several peptides reacted with one of the pooled sera. IgE binding to peptide 166-coated wells was inhibited by addition of peptide 166 for several individual patient sera, suggesting that peptide 166 is one of the linear epitopes of Cry j 1. Since patients in United States were suggested to be rarely sensitized with Japanese cedar, they were sensitized with the similar tree pollen allergens such as Cup s 1 and Jun a 1, and cross-reacted with Cry j 1. We have comprehensively investigated human IgE epitopes of Cry j 1 and succeeded in identifying a common linear epitope, (331)NGNATPQLTKNA(342).

Keywords: Japanese cedar, IgE epitope, linear

Takagi, K., Teshima, R., Nakajima, O., Okunuki, H. and Sawada, J.: **Improved ELISA method for screening human antigen-specific IgE and its application for monitoring specific IgE for novel proteins in genetically modified foods.**

Regul. Toxicol. Pharmacol., **44**, 182-188 (2006).

For monitoring the occurrence of IgE antibody specific for novel proteins in genetically modified (GM) foods, ELISA is the most convenient method. The levels of IgE specific for recombinant proteins, phosphinothricin-N-acetyltransferase (PAT), CP4-EPSPS, and Cry9C were determined by ELISA using the sera from patients allergic to known allergens. Ovalbumin (OVA) and OVA-positive patient sera were used as positive control. In the ELISA, 20-fold-diluted sera tested were mostly negative for the specific IgE. However, the PAT-specific, but not CP4-EPSPS- or Cry9C-specific IgE in some patients was apparently higher than that of the healthy volunteers. To clarify the binding specificity of the antibody, we pre-incubated the sera with soluble PAT, but the inhibition was marginal, suggesting that the binding was non-specific. Therefore, we used 1M NaCl as a washing buffer to remove IgE non-specifically bound to the coated PAT. This washing step efficiently decreased non-specific

binding. In contrast, OVA-specific IgE binding to OVA-coated plate was not affected by the washing. Finally, in this pilot study significant levels of IgE antibodies specific for the three proteins were not detected in the sera of Japanese food-allergy patients.

Keywords: genetically modified food, human IgE, ELISA

Koyano, S., Takagi, K., Teshima, R. and Sawada, J.: **Molecular cloning of cDNA, recombinant protein expression and characterization of a buckwheat 16-kDa major allergen.**

Int. Arch. Allergy Immunol., **54**, 73-81 (2006).

Buckwheat is a common food in Japan, Korea and other countries. A candidate major buckwheat allergen, a 16-kDa protein (BWp16), was previously characterized as a pepsin-resistant protein associated with immediate-type allergies to buckwheat. The cDNA encoding BWp16 from Japanese buckwheat seeds was cloned based on the sequences obtained by the 5'-rapid amplification of cDNA ends (RACE) and 3'-RACE PCR. Recombinant BWp16 protein expressed in *Escherichia coli* was purified using affinity chromatography. Western blotting, ELISA and cross inhibition tests of the purified recombinant BWp16 were performed using sera from patients with positive IgE binding to buckwheat and controls. The full-length cDNA encodes 149 amino acid residues with a calculated molecular mass of 16.9 kDa. The deduced amino acid sequence included a putative signal peptide sequence. BWp16 showed significant homologies to the buckwheat 8-kDa allergen and *Ricinus communis* (castor bean) 2S albumin. Sera from patients with positive IgE binding to buckwheat reacted with the purified BWp16. Cross inhibition tests revealed immunological equivalence of the purified recombinant and natural BWp16. BWp16 belongs to the 2S albumin family and is a buckwheat allergen. This purified recombinant BWp16 could be used in the diagnosis of buckwheat allergy.

Keywords: Buckwheat, BWp16, recombinant protein

Takagi, K., Teshima, R., Okunuki, H., Hachisuka, A., Sawada, J., Kojima, K.^{*1}, Takahashi, K.^{*2}, Ohsawa, M.^{*2} and Yoshida, T.^{*3}: **Survey of Food and Airborne Allergen-Specific IgE Levels in a General Population of 3-year-old Japanese Children.**

Allergology International, **54**, 581-587 (2005).

Serum levels of total and specific IgE antibodies in a general population of 3-year-old children were determined in the Tokyo and Asahikawa areas. The relationships among their serum data, medical history, and subjective symptoms relating to allergic were investigated. Serum samples were obtained from 612 children. The serum levels of total and specific IgE antibodies against food allergens (egg white, milk, soybean, and wheat), indoor airborne allergens (house dust, mite, cat dandruff), and outdoor airborne allergens (Japanese cedar allergens)

were determined and analyzed, along with the results of a questionnaire regarding allergic symptoms. The mean of the total IgE for all subjects was 34.7 IU/ml, while those for the Tokyo and Asahikawa areas were 44.7 and 22.5 IU/ml, respectively. Twenty five percent of the 612 children were judged positive for any indoor airborne allergen-specific IgE and 6.7% were positive for any food allergens. Cedar allergen-specific IgE were detected in 15.6% of the children living in Tokyo area. The total IgE level was strongly correlated with the number of sensitized allergens. In conclusion, a relatively large number (28.4%) of 3-year-old children exhibited any allergen-specific IgE antibodies.

Keywords: 3-year-old children, antigen-specific IgE, total IgE

*1 食品薬品安全センター

*2 帝京大学

*3 旭川医科大学

Suzuki, A.^{*}, Suzuki, R.^{*}, Furuno, T.^{*}, Teshima, R. and Nakanishi, M.^{*}: **Calcium response and FcεpsilonRI expression in bone marrow-derived mast cells co-cultured with SCG neurites.**

Biol. Pharm. Bull., **28**, 1963-1965 (2005).

It is still unknown whether high affinity IgE receptors (FcεpsilonRI) themselves are involved directly in the communication between nerves and mast cells. In the present experiments, we used an in vitro co-culture approach comprising interaction between immune (bone marrow-derived mast cells, BMMCs) and nerve cells (superior cervical ganglia, SCG) to solve the above problem. We found that the intracellular calcium ion concentration ($[Ca^{2+}]_i$) increased much more in BMMCs after antigen (DNP7-BSA) stimulation when they were associated with SCG neurites in the co-culture system. But the $[Ca^{2+}]_i$ in BMMCs was less increased when they were not associated with the neurites. Further, the in vitro co-culture approach of BMMCs with SCG neurites for 3 d showed the increases of FcεpsilonRI expression occurred on the plasma membranes of BMMCs which were attached to the neurites. All of these results indicated that co-culturing BMMCs with SCG neurites for 3 d promoted not only the calcium response but also the FcεpsilonRI expression in BMMCs.

Keywords: neuro-immune interaction, mast cell, superior cervical ganglia

*名古屋市立大学

Weaver, J. L.^{*1}, Tsutsui, N.^{*2}, Hisada S.^{*3}, Vidal, J.-M.^{*4}, Spanhaak, S.^{*5}, Sawada, J., Hastings, K. L.^{*1}, van der Laan, J. W.^{*6}, van Loveren, H.^{*6}, Kawabata, T. K.^{*7}, Sims, J.^{*8}, Durham, S. K.^{*9}, Fueki, O.^{*10}, Matula, T. I.^{*11}, Kusunoki, M.^{*12}, Urlich, P.^{*13} and Nakamura, K.^{*14}: **Development of the ICH guidelines for immunotoxicology evaluation of pharmaceuticals using a survey of industry**

practices.

J. Immunotoxicol., **2**, 171-180 (2005).

An anonymous survey of pharmaceutical industry practices for immunotoxicology evaluation was conducted. This was in support of the development of the guideline on the preclinical evaluation of unintended modulation of the immune system for the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. The survey was conducted in two phases in 2003 and 2004. A total of 64 total responses were received of which 45 had sufficient data for evaluation. The remaining compounds were excluded because they were cytotoxic anti-neoplastic drugs (N=7), or due to insufficient information (N=12). The purpose of the survey was to gather data on the correlation between routine toxicology studies (RTS) and additional immunotoxicological assays (AIS). The results of the survey were evaluated by the Expert Working Group (EWG) and classified as to positive or negative findings in RTS and AIS. The results of the survey showed that for 27 of 45 compounds (60%), the RTS and AIS endpoints were in agreement. In 12 of 45 cases (27%), the RTS endpoints showed immune modulation not observed in the AIS assays. Finally for 6 of 45 drugs (13%) a response was seen with the AIS methods where no significant effect was observed in the RTS endpoints. Length of dosing and the number of tests evaluated were similar in all groups. The groups where RTS detected signs of immunosuppression were more likely to have been dosed at or above MTD. These data contributed to the consensus in the EWG that routine immune function testing as an initial screen for all new drugs is not required. Instead, a weight-of-evidence approach including RTS and other causes for concern is recommended to identify the need for additional immunotoxicity studies.

Keywords: pharmaceutical, immunosuppression, guidance

*¹ CDER, U.S. FDA

*² 三菱ウエルファーマ

*³ あすか製薬

*⁴ EMEA

*⁵ Johnson & Johnson Pharmaceutical

*⁶ National Institute of Public Health and the Environment

*⁷ Pfizer Inc.

*⁸ Novartis Pharma AG

*⁹ Bristol-Meyers Squibb

*¹⁰ 医薬品医療機器総合機構

*¹¹ Health Canada

*¹² 厚生労働省

*¹³ Novartis Pharma AG

*¹⁴ 塩野義製薬

Suzuki, K., Adachi, R., Hirayama, A., Watanabe, H., Otani, S., Watanabe, Y. and Kasahara, T.*: **Indirubin, a Chinese antileukemia drug, promotes neutrophilic**

differentiation of human myelocytic leukemia HL-60 cells.

Brit. J. Haematol., **130**, 681-690 (2005).

Indirubin is a purple vegetal dye and a traditional Chinese medicine for myelocytic leukemia. Indirubin inhibits cyclin-dependent protein kinases (CDKs) and is present in human urine and serum. When indirubin was present during the neutrophilic differentiation of human myelocytic leukemia HL-60 cells, it augmented superoxide production triggered by opsonized zymosan (OZ) by the terminally differentiated HL-60 cells. It also augmented the calcium response to OZ stimulation, and HL-60 cell chemotaxis evoked by interleukin-8 (IL-8, CXCL8) and a formylpeptide. In addition, indirubin induced marked IL-8 release by the cells during differentiation and the cells differentiated with indirubin had typical neutrophilic properties, deformed nuclei and granules. Use of stable cloned HL-60 cells that contained a reporter vector for monitoring the activity of the transcription factor PU.1, which acts specifically at the stage of promyelocyte differentiation into neutrophils and monocytes, revealed that indirubin has a potent promoting activity on intracellular PU.1. Indirubin enhanced the expression of typical neutrophil proteins, including granulocyte-colony stimulating factor receptor, the β_2 -integrin subunit CD18, the NADPH-oxidase subunit p47phox, and the IL-8 receptor CXCR1, all are controlled by PU.1. Indirubin also inhibited CDK2-dependent phosphorylation of retinoblastoma protein during neutrophilic differentiation. These results suggest that indirubin augments the neutrophilic differentiation of human myelocytic leukemia HL-60 cells through inhibition of CDK2 and activation of PU.1.

Keywords: indirubin, differentiation, superoxide

* 共立薬科大学

Nishimaki-Mogami, T., Kawahara, Y.*¹, Tamehiro, N., Yoshida, T.*¹, Inoue, K., Ohno, Y., Nagao, T., Une, M.*²:

5alpha-Bile alcohols function as farnesoid X receptor antagonists.

Biochem. Biophys. Res. Commun., **339**, 386-391 (2006).

The farnesoid X receptor (FXR) is a bile acid/alcohol-activated nuclear receptor that regulates lipid homeostasis. Unlike other steroid receptors, FXR binds bile acids in an orientation that allows the steroid nucleus A ring to face helix 12 in the receptor, a crucial domain for coactivator-recruitment. Because most naturally occurring bile acids and alcohols contain a cis-oriented A ring, which is distinct from that of other steroids and cholesterol metabolites, we investigated the role of this 5alpha-configuration in FXR activation. The results showed that the 5beta- (A/B cis) bile alcohols 5beta-cyprinol and bufol are potent FXR agonists, whereas their 5alpha- (A/B trans) counterparts antagonize FXR transactivation and target gene expression. Both isomers bound to FXR, but their ability to induce coactivator-

recruitment and thereby induce transactivation differed. These findings suggest a critical role for the A-ring orientation of bile salts in agonist/antagonist function.

Keywords: farnesoid X receptor (FXR), bile alcohol, antagonist

*1 昭和大学薬学部

*2 広島国際大学薬学部

Tamehiro, N, Sato, Y., Suzuki, T., Hashimoto, T. *, Asakawa, Y. *, Yokoyama, S., Kawanishi, T., Ohno, Y., Inoue, K., Nagao, T., Nishimaki-Mogami, T.: **Riccardin C: A natural product that functions as a liver X receptor (LXR)alpha agonist and an LXRbeta antagonist.** *FEBS Lett.*, **579**, 5299-5304 (2005).

Liver X receptors (LXRs) alpha and beta share considerable sequence homology and several functions, respond to the same endogenous and synthetic ligands, and play critical roles in maintaining lipid homeostasis. In this study, liverwort-derived riccardin C (RC) and F (RF) were identified as an LXRalpha agonist/LXRbeta antagonist and an LXRalpha antagonist, respectively. RC and RF bound to LXRs, but had different abilities to recruit a coactivator and thereby induce transactivation. Despite its unique subtype-selective activity, RC enhanced ABCA1 and ABCG1 expression and cellular cholesterol efflux in THP-1 cells. RC may provide a novel tool for identifying subtype-function and drug development.

Keywords: liver X receptor (LXR), HDL, ABCA1

* 徳島文理大学薬学部

Arakawa, R. *1, Tamehiro, N., Nishimaki-Mogami, T., Ueda, K. *2, Yokoyama, S. *1: **Fenofibric acid, an active form of fenofibrate, increases apoAI-mediated HDL biogenesis by enhancing transcription of ABCA1 gene in an LXR-dependent manner.**

Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. **25**, 1193-1197 (2005).

Fibrates are widely used drugs to reduce plasma triglyceride and increase high-density lipoprotein. Their active forms, fibric acids, are peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators, but no direct evidence has been demonstrated for their activation of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) in relation to clinically used fibrates. We investigated the reaction of fenofibric acid in this regard. Fenofibric acid was examined for the effect of increase of ABCA1 activity. It enhanced ABCA1 gene transcription and its protein level in macrophage cell line cells and fibroblasts and increased apolipoprotein A-I-mediated cellular lipid release, all in a dose-dependent manner. Enhancement of the gene transcription was examined by using a reporter assay system for liver X receptor responsive element (LXRE) and its inactive mutant. The results demonstrated that the effect of fenofibric acid is dependent on active LXRE. Fenofibric acid increased transcription of ABCA1 gene in a liver X receptor-dependent manner.

Keywords: liver X receptor (LXR), HDL, ABCA1

*1 名古屋市立大学大学院医学研究科

*2 京都大学大学院農学研究科

Okuhira, K., Fitzgerald, M.L. *1, Sarracino, D.A. *2, Manning, J.J. *1, Bell, S.A. *1, Goss, J.L. *1 and Freeman, M.W. *1: **Purification of ATP-binding cassette transporter A1 and associated binding proteins reveals the importance of β 1-syntrophin in cholesterol efflux.**

J. Biol. Chem., **280** (47), 39653-39664 (2005).

ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) plays a critical role in HDL cholesterol metabolism, but the mechanism by which it transports lipid across membranes is poorly understood. Because growing evidence implicates accessory proteins in this process, we developed a method by which proteins interacting with the intact transporter could be identified. cDNAs encoding wild-type ABCA1 and a mutant lacking the C-terminal PDZ binding motif of ABCA1 were transfected into 293 cells, and the expressed proteins were solubilized using detergent conditions (0.75% CHAPS, 1 mg/ml phosphatidylcholine) predicted to retain high affinity protein-protein interactions. Proteins that co-purified with ABCA1 on an antibody affinity column were identified by liquid chromatography-mass spectrometric analysis. A novel interaction with the PDZ protein β 1-syntrophin was identified using this approach, and this interaction was confirmed in human THP-1 macrophages and in mouse liver. Small interference RNA inhibition of beta1-syntrophin expression reduced cholesterol efflux from primary skin fibroblasts by 50% while decreasing efflux 30% in bone marrow-derived macrophages. Inhibition of β 1-syntrophin decreased ABCA1 protein levels, whereas overexpression of β 1-syntrophin increased ABCA1 cell-surface expression and stimulated efflux to apolipoprotein A-I. These findings indicate that β 1-syntrophin acts through a class-I PDZ interaction with the C terminus of ABCA1 to regulate the cellular distribution and activity of the transporter. The approach used to identify beta1-syntrophin as an ABCA1-binding protein should prove useful in elucidating other protein interactions upon which ABCA1 function depends.

Keywords: ABCA1, β 1-syntrophin, HDL

*1 The Lipid Metabolism Unit and

*2 The Partners Center for Genetics and Genomics, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

山本美智子, 森川 馨: **“Shared Decision Making” に向けての医薬品情報.**

薬学図書館, **50**(3), 196-206 (2005).

医療の変革がいわれる中, “Shared Decision Making” が注目されてきたのは海外でも最近のことである. これは, 従来のパターンリズムからインフォームド・コンセント, インフォームド・チョイス, さらに一歩進んで「医療者と患者による情報 (エビデンス) を共有した上

で治療の決定」を行うというコンセプトである。医療知識を身につけ、より積極的に情報収集を行うe-患者も多くなってきており、患者は医療者と情報や意志を共有できる対等のパートナーになろうとしている。しかし、医薬品情報についても、患者がその信頼性や質を評価するのは難しいが、その使用者は患者であり、患者にとって非常に重要なものである。医療者は、患者にエビデンスに基づいたわかりやすい医薬品情報を提供し共有していく必要があり、その上で治療の決定が行われれば、医療の質や患者の満足度を高めるのに大変有用であろうと思われる。

Keywords: Partnership, Compliance, Concordance

K. Ijuin, N. Hatanaka, K. Segawa, T. Nakano, K. Nakata, A. Tohara, M. Sato and Y. Hayashi: **Stochastic properties of prescriptions for infectious and non-infectious diseases dispensed at a city pharmacy.**

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., **32**, 51-54 (2006).

町の調剤薬局における感染症薬と非感染症薬の日毎の販売量を時系列として捉え、フーリエ変換をするなどして、確率過程論的に解析した。

Tsuji, S., Nakano, M., Terada, H. *¹, Tamura, Y. *¹ and Tonogai, Y. *²: **Determination and Confirmation of Five Phenolic Antioxidants in Foods by LC/MS and GC/MS.**

J Food Hyg. Soc. Japan, **46**, 63-71 (2005).

Identification and determination of butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), nordihydroguaiaretic acid (NDGA), propyl gallate (PG) and *tert*-butylhydroquinone (TBHQ) by means of LC/MS and GC/MS were examined. These antioxidants were detected as their pseudo-molecular ions $[M-H]^-$ using a Shim-pack FC-ODS column by LC/MS with drying gas. Moreover, BHA, BHT and TBHQ were detected based on their mass fragment ions by GC/MS. Decomposition of TBHQ, NDGA and PG during analysis could be prevented by the addition of L-ascorbic acid (AsA) to the extraction solvent. All five antioxidants were extracted from nikuman, olive oils, peanut butter, pasta sauce and chewing gum with a mixture of acetonitrile, 2-propanol and ethanol (2:1:1) containing 0.1% AsA (AsA mixture), which had been cooled in a freezer and filtered. One part filtrate and 5 parts water were mixed and placed on a Mega-Bond Elut C18 cartridge, except in the case of chewing gum. Lipids in foods were removed on a C18 cartridge by washing with 5 mL of 5% acetic acid, and antioxidants were eluted with 5 mL of AsA mixture. The antioxidants spiked into nikuman, olive oil, peanut butter, pasta sauce and chewing gum were successfully identified and their concentrations determined by LC/MS, and GC/MS with good recoveries.

Keywords: antioxidant, LC/MS, GC/MS

*¹ 名古屋市衛生研究所

*² (株)大阪府薬剤師会試験検査センター

辻 澄子, 中野真希, 古川みづき*¹, 吉井公彦*², 外海泰秀*³: **LC/MS及びHPLCによる食用青色2号(インジゴカルミン)中の異性体及び副成色素の同定・定量.**

食品衛生学雑誌, **46**, 116-123 (2005).

CFR及びJECFAではFD&C Blue No.2 (B2; インジゴカルミン, インジゴチン, 食用青色2号)の異性体(B2iso)及び副成色素(B2sub)の含量規定がある。第7版食品添加物公定書では、ペーパークロマトグラフィーによる規定だけで副成色素などの含量規定はない。そこで、LC/MS及びHPLCを用いて、B2中の主色素(B2m), B2iso及びB2subの測定法について検討した。LC/MSのMSスペクトルにより、それぞれの擬分子イオン(B2m及びB2iso: $[M-2Na+H]^-$, $m/z = 421$; B2sub: $[M-Na]^-$, $m/z = 341$)が得られることが明らかになり、LC/MSにより同定し、HPLCによる定量法を開発した。さらに、平成10年度~平成14年度の製品検査品の実態調査を行った結果、各試料中のB2isoは殆ど10%以下、B2subは全て1%以下であり、いずれもCFR及びJECFAの限度規格値内であった。

Keywords: indigo carmine, isomer, subsidiary color

*¹ (財)食品環境検査協会 東京事業所

*² 大阪府健康福祉部薬務課

*³ (株)大阪府薬剤師会試験検査センター

Tsuji, S., Yoshii, K. *¹ and Tonogai, Y. *²: **Identification of isomers and subsidiary colors in commercial Fast Green FCF (FD&C Green No. 3, Food Green No. 3) by liquid chromatography - mass spectrometry and comparison between amounts of the subsidiary colors by high - performance liquid chromatography and thin-layer chromatography-spectrophotometry.**

J Chromatography A, **1101**, 214-221 (2006).

The existence of five of the six expected isomers in commercial Fast Green FCF (G3: Food Green No. 3, FD&C Green No. 3, CAS No. 2353-45-9, C. I. No. 42053), the main product of which is *m,m*-G3 and the sub-products of which are presumed to be *m,p*-G3, *o,m*-G3, *p,p*-G3, *o,p*-G3 and *o,o*-G3, was confirmed using LC/MS, and the levels of the isomers, *m,m*-G3, *m,p*-G3, *p,p*-G3, *o,m*-G3 and *o,p*-G3, were determined by analytical HPLC. The existence of seven subsidiary colors that were decomposed from G3 was also confirmed using LC/MS. The levels of the subsidiary colors in ethanol extracts from TLC were determined by HPLC and spectrophotometry, and these results were compared. It was clear that the values determined by TLC-spectrophotometry were higher than those by HPLC. It was recommended that the levels of subsidiary colors in G3 should be determined by HPLC.

Keywords: fast green FCF, isomer, subsidiary color

*¹ 大阪府健康福祉部薬務課

*² (株)大阪府薬剤師会試験検査センター

Mochizuki, Y. *¹, Koikegami, S. *², Amari, S. *³, Segawa, K., Kitaura, K. *⁴ and Nakano, T.: **Configuration**

interaction singles method with multilayer fragment molecular orbital scheme.*Chem. Phys. Lett.*, **406**, 283-288 (2005).

We have developed a parallelized integral-direct solver for configuration interaction singles (CIS) in the ABINIT-MP program, by accepting the recently proposed multilayer fragment molecular orbital (MLFMO) method. In the MLFMO-CIS scheme, the region of interest in photoactive issues can be treated with the environmental potential at the Hartree-Fock (HF) level. The parallel efficiency is observed to be reasonable for the formaldehyde hydration system. A realistic applicability of the method is demonstrated for the photoactive yellow protein (PYP) including 125 amino acid residues.

*1 立教大学

*2 アドバンスソフト

*3 東京大学

*4 産業技術総合研究所

Mochizuki, Y. *1, Fukuzawa, K. *2, Kato, A. *2, Tanaka, S. *3, Kitaura, K. *4 and Nakano, T.: A configuration analysis for fragment interaction.*Chem. Phys. Lett.*, **410**, 247-253 (2005).

We propose a modified version of configuration analysis (CA) for the fragment interaction in conjunction with Kitaura's fragment molecular orbital (FMO) scheme. The proposal is abbreviated as CAFI. The MO sets of fragments are merged and then orthonormalized by the use of a weighted Löwdin orthonormalization. The energy calculation is performed with the concurrent electron relaxation functional (CERF). The relaxation energy is obtained in an orbital-wise fashion and is distinguished as the charge-transfer and the polarization. The utility of CAFI is demonstrated through test calculations on hydrogen-bonding systems.

*1 立教大学

*2 みずほ情報総研株式会社

*3 神戸大学

*4 産業技術総合研究所

Mochizuki, Y. *1, Ishikawa, T. *1, Tanaka, K. *2, Tokiwa, H. *1, Nakano, T. and Tanaka, S. *3: Dynamic polarizability calculation with fragment molecular orbital scheme.*Chem. Phys. Lett.*, **418**, 418-422 (2006).

We have developed a linear response module to evaluate the dynamic polarizability, by accepting the fragment molecular orbital (FMO) scheme proposed by Kitaura. The module is parallelized in an integral-driven fashion with atomic-orbital indices in a local version of ABINIT-MP program. The error caused by fragmentation was checked through test calculations on the water pentamer and the glycine pentamer. The error is shown to be small even under nonzero frequency, indicating the potential applicability of the FMO-based polarizability evaluation for large molecules.

*1 立教大学

*2 アドバンスソフト

*3 神戸大学

Amari, S. *1, Aizawa, M. *1, Zhang, J. *1, Fukuzawa, K. *2, Mochizuki, Y. *3, Iwasawa, Y. *4, Nakata, K. *4, Chuman, H. *5 and Nakano, T.: VISCANA: Visualized cluster analysis of protein-ligand interaction based on the ab initio fragment molecular orbital method for virtual ligand screening.*J. Chem. Inf. Model.*, **46**, 221-230 (2006).

We have developed a visualized cluster analysis of protein-ligand interaction (VISCANA) that analyzes the pattern of the interaction of the receptor and ligand on the basis of quantum theory for virtual ligand screening. We applied VISCANA to a docking study of pharmacophores of the human estrogen receptor α ligand-binding domain (57 amino acid residues).

*1 東京大学

*2 みずほ情報総研株式会社

*3 立教大学

*4 アドバンスソフト

*5 徳島大学

Fukuzawa, K. *1, Komeiji, Y. *2, Mochizuki, Y. *3, Kato, A. *1, Nakano, T. and Tanaka, S. *4: Intra- and Intermolecular Interactions between Cyclic-AMP Receptor Protein and DNA: Ab initio Fragment Molecular Orbital Study.*J. Comput. Chem.*, **27**, 948-960 (2006).

The ab initio fragment molecular orbital (FMO) calculations were performed for the cAMP receptor protein (CRP) complexed with a cAMP and DNA duplex to elucidate their sequence-specific binding and the stability of the DNA duplex, as determined by analysis of their inter- and intramolecular interactions. Calculations were performed with the AMBER94 force field and at the HF and MP2 levels with several basis sets. The interfragment interaction energies (IFIEs) were analyzed for interactions of CRP-cAMP with each base pair, DNA duplex with each amino acid residue, and each base pair with each residue.

*1 みずほ情報総研株式会社

*2 産業技術総合研究所

*3 立教大学

*4 神戸大学

Hasegawa, R., Hirata-Koizumi, M., Takahashi, M., Kamata, E. and Ema, M.: Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals.*Congenit. Anom. (Kyoto)*, **45**, 137-145 (2005).

Newborn and young animals were administered six industrial chemicals by gavage from postnatal days (PND) 4 to 21, and for 28 days starting at 5-6 weeks of age respectively. Presumed no-observed-adverse-effect-levels

(pNOAELs) for newborn and young rats were 40 and 200 for 2-chlorophenol, 100 and 100 for 4-chlorophenol, 30 and 100 for p-(α,α -dimethylbenzyl) phenol, 100 and 40 for (hydroxyphenyl)methyl phenol, 60 and 12 for trityl chloride, and 100 and 300 mg/kg/day for 1,3,5-trihydroxybenzene, respectively. To determine presumed unequivocally toxic levels (pUETLs), dose ranges were adopted in several cases. Values for newborn and young rats were thus estimated as 200-250 and 1000 for 2-chlorophenol, 300 and 500 for 4-chlorophenol, 300 and 700-800 for p-(α,α -dimethylbenzyl) phenol, 140-160 and 1000 for (hydroxyphenyl)methyl phenol, 400-500 and 300 for trityl chloride, and 500 and 1000 mg/kg/day for 1,3,5-trihydroxybenzene. In most cases, newborn rats were 2-5 times more susceptible than young rats in terms of both the pNOAEL and the pUETL.

Keywords: industrial chemicals, newborn rats, susceptibility

Hirata-Koizumi, M., Hamamura, M.^{*1}, Furukawa, H.^{*1}, Fukuda, N.^{*2}, Ito, Y.^{*2}, Wako, Y.^{*3}, Yamashita, K.^{*3}, Takahashi, M., Kamata, E., Ema, M. and Hasegawa, R.: **Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-tert-butylphenol and 2,4-ditert-butylphenol toxicity.**

Congenit. Anom. (Kyoto), **45**, 146-153 (2005).

To determine the susceptibility of newborn rats to 2-tert-butylphenol (2TBP) and 2,4-ditert-butylphenol (DTBP) toxicity, studies were conducted with oral administration from postnatal days (PND) 4 to 21 and the findings were compared with results for young rats exposed from 5 or 6 weeks of age for 28 days. The no observed-adverse-effect levels (NOAELs) differed markedly. For 2TBP, clinical signs were observed and the NOAELs were concluded to be 20 and 100 mg/kg/day in newborn and young rats. Based on hepatic and renal toxicity, the respective NOAELs for DTBP were concluded to be 5 and 20 mg/kg/day. The susceptibility of newborn rats to 2TBP and DTBP was found to be 4-5 times higher than that of young rats.

Keywords: 2,4-ditert-butylphenol, 2-tert-butylphenol, susceptibility of newborn rats

^{*1} Panapharm Laboratories Co., Ltd

^{*2} Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology

^{*3} Mitsubishi Chemical Safety Institute Ltd

Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Miyake, S. and Hasegawa, R.: **Comparison of information on the pharmacokinetic interactions of Ca antagonists in the package inserts from three countries (Japan, USA and UK).**

Eur. J. Clin. Pharmacol., **61**, 531-536 (2005).

OBJECTIVE: We carried out a literature search to examine and compare the extent to which crucial pharmacokinetic (PK) information is included in package inserts (PIs) in Japan, USA and the UK. METHODS: A

MEDLINE search from 1966 to 2004 was undertaken with the aim of identifying studies on clinical PK drug interactions between seven Ca antagonists and three CYP3A4 inhibitors, grapefruit juice (GFJ) and digoxin. The current PIs for Ca antagonists were obtained from the website of the regulatory authorities or the electronic Medicines Compendium. RESULTS and CONCLUSION: The literature search revealed that PIs in the USA provided a great deal of quantitative information on PK interactions between Ca antagonists and other drugs or GFJ. In contrast, PIs in the UK and Japan did not provide sufficient information. We conclude that crucial quantitative information on these drug interactions should be incorporated in PIs, especially in Japan and the UK, as a means of assisting healthcare providers.

Keywords: package inserts, Ca antagonists, drug interaction

Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Matsumoto, M., Urano, T. and Hasegawa, R.: **Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies.**

Drug Saf., **28**, 677-694 (2005).

To re-evaluate citrus juice-drug interactions based on currently available evidence, a literature search using MEDLINE (1998-October 2004) was conducted. The effects of grapefruit juice (GFJ) ingestion on the pharmacokinetics of orally administered drugs have been reported for 40 drugs. Increases in either area under the concentration-time curve (AUC) or maximum plasma concentration (C_{max}) were found with 34 of these, the major mechanism being considered to be inactivation of intestinal CYP3A4. Dramatic decreases in AUC and C_{max} for two drugs in association with GFJ ingestion has been reported and, in these cases, inhibitory effects on organic anion transporting polypeptide might be involved. Other citrus juices such as Seville (sour) orange juice and common orange juice also showed significant effects on the AUC and C_{max} of some drugs. We recommend that patients avoid citrus juice intake while taking medications until any interactions with subject drugs can be clarified in clinical studies.

Keywords: citrus juice, food-drug interaction, pharmacokinetics

Suzuki, K.^{*1}, Yanagawa, T.^{*1}, Shibasaki, T.^{*2}, Kaniwa, N., Hasegawa, R. and Tohkin, M.: **Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes.**

Diab. Res. Clin. Prac., **72**, 148-154 (2006).

To examine the effects of CYP2C9 genetic polymorphisms, the responses to the glimepiride were measured. The reduction in the HbA_{1c} was significantly larger among the CYP2C9*1/*3 subjects than among the CYP2C9*1/*1 subjects. The long-term observations suggested that

subjects with a *CYP2C9**1/*3 respond well to glimepiride during the initial phase of treatment. The PK study showed that the AUC for glimepiride in the *CYP2C9**1/*3 subjects was approximately 2.5 fold higher than that of the *CYP2C9**1/*1 subjects. The intrinsic clearance of glimepiride by the *CYP2C9**3 enzyme was lower than that by the *CYP2C9**1 enzyme. These results suggested that the lower hydroxylation activity of glimepiride in the subject with type 2 diabetes and *CYP2C9**1/*3 led to a marked elevation in the plasma concentrations of glimepiride and a stronger pharmacological effect of glimepiride.

Keywords: genetic polymorphism, pharmacokinetics, sulfonylurea

*1 練馬総合病院

*2 共立薬科大学

Kurose, K., Koyano, S., Ikeda, S., Tohkin, M., Hasegawa, R. and Sawada, J.: **5' diversity of human hepatic PXR (NR1I2) transcripts and identification of the major transcription initiation site.**

Molecular and Cellular Biochemistry, **273**, 79-85 (2005).

The human pregnane X receptor (PXR) is a crucial regulator of the genes encoding several major CYP enzymes and transporters. To elucidate the transcriptional mechanisms of human PXR gene, we endeavored to identify the transcription initiation site of human PXR using 5'-RACE. Five types of 5'-variable transcripts with common exon 2 sequence were found, and suggested that their 5' diversity is derived from initiation by alternative promoters and splicing. Introns IVS-a and IVS-b were found to have CT-AC splice sites that do not follow the GT-AG rule of conventional donor and acceptor splice sites. RT-PCR showed that type-a was the major transcript type. Four transcription initiation sites (A-D) for type-a transcript were identified. Putative TATA boxes were located approximately 30 bp upstream from the transcriptional start sites of the major transcript (C) and the longest minor transcript (A) expressed in the human liver. The initiation of transcription of human PXR is more complex than previously reported.

Keywords: alternative promoter, minor class intron, SXR

Ikeda, S., Kurose, K., Jinno, H., Sai, K., Ozawa, S., Hasegawa, R., Komamura, K.*¹, Kotake, T.*¹, Morishita, H.*¹, Kamakura, S.*¹, Kitakaze, M.*¹, Tomoike, H.*¹, Tamura, T.*², Yamamoto, N.*², Kunitoh, H.*², Yamada, Y.*², Ohe, Y.*², Shimada, Y.*², Shirao, K.*², Kubota, K.*², Minami, H.*², Ohtsu, A.*², Yoshida, T.*², Saijo, N.*², Saito, Y. and Sawada, J.: **Functional analysis of four naturally occurring variants of human constitutive androstane receptor.**

Molecular Genetics and Metabolism, **86**, 314-319 (2005).

We sequenced the NR1I3 (CAR) gene for 334 Japanese subjects. We identified three novel SNPs (His246Arg,

Leu308Pro, and Asn323Ser) in the ligand-binding domain of CAR. The His246Arg variant caused marked reductions in both transactivation of the reporter gene and in the response to CITCO. The transactivation ability of the Leu308Pro variant was also significantly decreased, but its responsiveness to CITCO was not abrogated. The transactivation ability and CITCO response of the Val133Gly and Asn323Ser variants did not change. These data suggest that the His246Arg and Leu308Pro variants, especially His246Arg, may influence the expression of drug-metabolizing enzymes and transporters.

Keywords: nuclear receptor, NR1I3, CAR

*1 国立循環器病センター

*2 国立がんセンター

Kurose, K., Ikeda, S., Koyano, S., Tohkin, M., Hasegawa, R. and Sawada, J.: **Identification of regulatory sites in the human PXR (NR1I2) promoter region.**

Molecular and Cellular Biochemistry, **281**, 35-43 (2006).

The human pregnane X receptor (hPXR) is a key regulator of genes encoding several major CYPs and transporters. Here, we investigate the transcriptional regulatory sites in the hPXR 5'-flanking region. Luciferase reporter constructs containing various lengths of 5'-flanking region, up to 10.5 kb upstream of the major transcription initiation site, were assessed for promoter activity in HepG2 cells. We mapped the minimal essential region for promoter activity to a 160 bp region upstream of the transcription initiation site, an area that also showed nuclear protein binding. Constructs with mutations introduced into these protein-binding sites demonstrated reduced promoter activity concomitant with reduced DNA-protein binding activity. hPXR promoter activity was observed in HepG2 cells but not in HeLa cells. Likewise, nuclear protein binding to promoter elements was also observed in HepG2 but not HeLa cells. The present study provides basic information on the transcriptional regulation of hPXR and may help elucidate the regulatory mechanisms of hPXR target genes.

Keywords: nuclear receptor, SXR, pregnane X receptor

Kanbe, E.*^{1,2}, Hatta, Y.*¹, Tsuboi, I.*², Harada, T.*², Koshinaga, M.*², Inoue, T. and Aizawa, S.*²: **Effects of neopterin on the hematopoietic microenvironment of senescence-accelerated mice (SAM).**

Biol. Pharm. Bull., **29**, 43-48 (2006).

The pteridine neopterin (NP) is produced by monocytes and is known to be a useful marker of immunological activation, although, it remains elusive whether neopterin itself exhibits biological functions. Recently, we found that NP stimulates hematopoietic cell proliferation and differentiation by activating bone marrow stromal cell function. In order to elucidate the biological effect of NP on stromal cells, its effects on hematopoiesis was determined in the mouse model of age-related stromal

impairment, senescence-accelerated mice (SAMs). An intraperitoneal administration of NP increased the number of peripheral leukocytes and CFU-GM in the bone marrow and spleen of young SAMs, however, no increase of CFU-GM in old SAMs (stromal impairment) was observed when compared with young SAMs. NP also increased the CFU-GM colony formation of bone marrow and spleen cells from young SAMs in a soft agar culture system, but it did not enhance CFU-GM colony formation of cells from old SAMs cultured in this system. Treatment with NP induced the production of hematopoietic stimulating factors, including IL-6 and GM-CSF, by bone marrow stromal cells from young SAMs but stromal cells from old SAMs did not respond to NP stimulation. Further studies will be required to clarify the mechanism by which NP stimulates the production of hematopoietic growth factors from stromal cells, the results of this study indicate that NP is a potent hematopoietic regulatory factor by activating stromal cell function(s).

Keywords: neopterin, Hematopoiesis, senescence-accelerated mice (SAM)

*¹ Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

*² Department of Anatomy, Nihon University School of Medicine

Kanno, J., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Ono, A., Kodama, Y. and Nagao, T.: "Per cell" normalization method for mRNA measurement by quantitative PCR and microarrays.

BMC Genomics, 7, 64 (2006).

BACKGROUND: Transcriptome data from quantitative PCR (Q-PCR) and DNA microarrays are typically obtained from a fixed amount of RNA collected per sample. Therefore, variations in tissue cellularity and RNA yield across samples in an experimental series compromise accurate determination of the absolute level of each mRNA species per cell in any sample. Since mRNAs are copied from genomic DNA, the simplest way to express mRNA level would be as copy number per template DNA, or more practically, as copy number per cell. RESULTS: Here we report a method (designated the "Percellome" method) for normalizing the expression of mRNA values in biological samples. It provides a "per cell" readout in mRNA copy number and is applicable to both quantitative PCR (Q-PCR) and DNA microarray studies. The genomic DNA content of each sample homogenate was measured from a small aliquot to derive the number of cells in the sample. A cocktail of five external spike RNAs admixed in a dose-graded manner (dose-graded spike cocktail; GSC) was prepared and added to each homogenate in proportion to its DNA content. In this way, the spike mRNAs represented absolute copy numbers per cell in the sample. The signals from the five spike mRNAs were used as a dose-response standard curve for each sample,

enabling us to convert all the signals measured to copy numbers per cell in an expression profile-independent manner. A series of samples was measured by Q-PCR and Affymetrix GeneChip microarrays using this Percellome method, and the results showed up to 90 % concordance. CONCLUSION: Percellome data can be compared directly among samples and among different studies, and between different platforms, without further normalization. Therefore, "percellome" normalization can serve as a standard method for exchanging and comparing data across different platforms and among different laboratories.

Keywords: Percellome, quantitative PCR, microarray

Watanabe, Y.* , Kokubo, H.* , Miyagawa-Tomita, S, Endo, M.* , Igarashi, K., Aisaki, K., Kanno, J. and Saga, Y.*: **Activation of Notch1 signaling in cardiogenic mesoderm induces abnormal heart morphogenesis in mouse.**

Development, 133, 1625-1634 (2006).

Notch signaling is implicated in many developmental processes. In our current study, we have employed a transgenic strategy to investigate the role of Notch signaling during cardiac development in the mouse. Cre recombinase-mediated Notch1 (NICD1) activation in the mesodermal cell lineage leads to abnormal heart morphogenesis, which is characterized by deformities of the ventricles and atrioventricular (AV) canal. The major defects observed include impaired ventricular myocardial differentiation, the ectopic appearance of cell masses in the AV cushion, the right-shifted interventricular septum (IVS) and impaired myocardium of the AV canal. However, the fates of the endocardium and myocardium were not disrupted in NICD1-activated hearts. One of the Notch target genes, *Hesr1*, was found to be strongly induced in both the ventricle and the AV canal of NICD1-activated hearts. However, a knockout of the *Hesr1* gene from NICD-activated hearts rescues only the abnormality of the AV myocardium. We searched for additional possible targets of NICD1 activation by GeneChip analysis and found that *Wnt2*, *Bmp6*, *jagged 1* and *Tnni2* are strongly upregulated in NICD1-activated hearts, and that the activation of these genes was also observed in the absence of *Hesr1*. Our present study thus indicates that the Notch1 signaling pathway plays a suppressive role both in AV myocardial differentiation and the maturation of the ventricular myocardium.

Keywords: Notch1, heart morphogenesis, GeneChip

* Division of Mammalian Development, National Institute of Genetics

Shiina, H.*¹, Matsumoto, T.*¹, Sato, T.*¹, Igarashi, K., Miyamoto, J.*¹, Takemasa, S.*¹, Sakari, M.*¹, Takada, I.*¹, Nakamura, T.*¹, Metzger, D.*², Chambon, P.*², Kanno, J., Yoshikawa, H.*³ and Kato, S.*¹: **Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice.**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **103**, 224-229 (2006).

Premature ovarian failure (POF) syndrome, an early decline of ovarian function in women, is frequently associated with X chromosome abnormalities ranging from various Xq deletions to complete loss of one of the X chromosomes. However, the genetic locus responsible for the POF remains unknown, and no candidate gene has been identified. Using the Cre/LoxP system, we have disrupted the mouse X chromosome androgen receptor (Ar) gene. Female AR(-/-) mice appeared normal but developed the POF phenotype with aberrant ovarian gene expression. Eight-week-old female AR(-/-) mice are fertile, but they have lower follicle numbers and impaired mammary development, and they produce only half of the normal number of pups per litter. Forty-week-old AR(-/-) mice are infertile because of complete loss of follicles. Genome-wide microarray analysis of mRNA from AR(-/-) ovaries revealed that a number of major regulators of folliculogenesis were under transcriptional control by AR. Our findings suggest that AR function is required for normal female reproduction, particularly folliculogenesis, and that AR is a potential therapeutic target in POF syndrome.

Keywords: Premature ovarian failure (POF) syndrome, androgen receptor, Genome-wide microarray analysis

*1 Institute of Molecular and Cellular Biosciences, University of Tokyo

*2 Institut de Genetique et de Biologie Moluculaire et Cellulaire, France

*3 Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Yoshida, K. *, Hirabayashi, Y., Watanabe, F. *, Sado, T. * and Inoue T.: **Caloric restriction prevents radiation-induced myeloid leukemia in C3H/HeMs mice and inversely increases incidence of tumor-free death: implications in changes in number of hemopoietic progenitor cells.**

Exp. Hematol., **34**, 274-83 (2006).

OBJECTIVES: Previously, we found a clear decrease in the incidence of radiation-induced myeloid leukemia in C3H/HeMs mouse caused by caloric restriction (CalR). In this report, CalR before and after irradiation was examined to determine whether they exert different effects on the prevention of radiation-induced myeloid leukemogenesis and the consequent extension of life span by CalR. **METHODS:** The C3H/HeMS strain, which is prone to radiation-induced myeloid leukemia, was used. Groups subjected to different CalR timings, pre- and postirradiation, were compared with groups not subjected to CalR during their lifetime for the incidences of neoplasms, specifically that of myeloid leukemia, and the incidence of tumor-free death. A single dose of 3Gy X-ray was administered to mice at 10 weeks old. Results of colonization assay before and after CalR were compared

with the incidence of leukemogenesis among the groups. **RESULTS:** Irrespective of the CalR timing in terms of irradiation, there was a significant difference in the prevention of myeloid leukemogenesis, and a consequent difference in longevity (731 ~ 805 days for CalR groups vs. 697 days for the group without CalR; Log rank, $P < 0.03$). During CalR, the number of hemopoietic progenitor cells (HPCs), potential leukemogenic targets, significantly decreased (0.4×10^4 vs. 4.2×10^4 of granulomacrophage colony-forming units per spleen; 1.3×10^4 vs. 7.6×10^4 of the splenic colony forming units per spleen), but this decreased number of HPCs returned to that of the non-CalR control group, when the CalR group was returned to nonrestricted diet (returned to 1.5×10^4 granulomacrophage colony-forming units per spleen; returned to 2.8×10^4 splenic colony-forming units per spleen). Although preirradiation CalR followed by a conventional non-CalR diet negates the potential preventive effect, prevention conferred by pre- and postirradiation CalR suggests different underlying mechanisms; preirradiation CalR prevents the initiation of direct genotoxic leukemogenesis, while postirradiation CalR the indirect, epigenetic, leukemogenesis. **CONCLUSION:** The incidences of tumor-free death significantly increased in all the groups undergoing CalR except for the group subjected to preirradiation CalR, which contributed to the longevity of the groups undergoing CalR.

Keywords: caloric restriction, radiation-induced myeloid leukemia, hemopoietic stem cell kinetics

*Radiation Hazards Research Group, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan.

Hirabayashi, Y.: **p53-dependent gene profiling for reactive oxygen species after benzene inhalation: Special reference to genes associated with cell cycle regulation.** *Chem. Biol. Interact.*, **153-154**, 165-70 (2005).

Benzene toxicity has long been thought to be due to its metabolites including reactive oxygen species (ROS). However, the major toxicological effect of benzene in wild-type mice carrying normal alleles of the p53 gene appears to be the significant perturbation of cell cycle regulation, possibly via an indirect signaling pathway. Other prominent genotoxic cellular damage can occur in the absence of cell cycle arrest in p53 gene deficiency. The suppression of cell cycle is clearly detected using a tool for stem-cell-specific cell cycle observation by the BU-UV method. Cells (including hemopoietic progenitor cells) in S-phase are labeled in vivo with bromodeoxyuridine (BrdU) and then exposed to near-ultraviolet (UV) light to kill cells that incorporated BrdU. The target fraction, the S-phase, is then evaluated on the basis of decreased numbers of hemopoietic colonies formed in assays such as for granulomacrophage colony-forming units (CFU-GM). Benzene toxicity was found to be more prominent in

the primitive stem-cell compartment, as first suggested more than 20 years ago. Interestingly, when one examines the stem-cell-specific steady-state gene expression profiling, several key genes associated with benzene exposure are specifically identified, including CYP2E1. Benzene toxicity was found to be mediated by aryl hydrocarbon receptor (AhR) at an expression level; thus, the effect of benzene can be detected in nature at lower levels in the stem-cell compartment than expected. Alterations in gene expression profiles compared with those in steady-state gene expression profiles in the stem-cell compartment may elucidate the mechanism underlying benzene toxicity. Functional gene expressions after benzene exposure are not always detected, because their phenotypic expressions are often masked by the balance of expression of genes participating in various pathways of homeostasis, for example, p53. Thus, the actual expressions of the above-mentioned cell cycle-related genes may not be clearly detected. However, when one examines the genes after benzene exposure without p53 gene participation (i.e., p53 was knocked out), various cell cycle-related genes expressed during and after benzene exposure are identified, such as cyclin B1, cyclin D3 and growth hormone in the bone marrow. Since age-related impairments of p53 gene function in somatic cells are known, the possible alteration of those genes would be based not only on a theoretical model, but possible risks posed on the elderly should also be taken into consideration.

Keywords: hemopoietic stem cell kinetics, benzene-induced hematotoxicity, oxidative stress

Yoon, B.I., Kaneko, T., Hirabayashi, Y., Imazawa, T., Nishikawa, A., Kodama, Y., Kanno, J., Junji, Yodoi, J.*¹, Han, J.H.*², Hirose, M. and Inoue, T.: **Electron Microscopical Evidence of the Protective Function of Thioredoxin (TRX/ADF) Transgene against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced Cellular Toxicity in the Liver and Brain.**

J. Toxicol. Pathol., **18**, 41-46 (2005).

The present study was performed to assess the protective role of thioredoxin/adult T-cell leukemia-derived factor (TRX/ADF) on the liver and brain cell damages induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in ADF wild-type (WT) and transgenic (Tg) mice. The ADF WT and Tg mice were intraperitoneally injected with a single dose of TCDD (150 µg/kg body weight). One day after the treatment, the liver and brain tissues were examined electron microscopically to evaluate the cellular toxicity. In the ADF WT mice, marked reduction of subcellular components, such as mitochondria, rough endoplasmic reticula, and glycogen granules, as well as swelling of the remaining mitochondria, were evident in the liver cells. However, attenuation of these changes was evident in TCDD-treated

TRX/ADF mice. Similar subcellular changes noted in the neuronal cells of TCDD-treated WT mice were also attenuated in Tg mice. The results suggest that oxidative cellular damage contributes to the acute toxicity induced by TCDD and that TRX/ADF protects against it.

Keywords: Ah receptor, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), thioredoxin

*¹ Department of Biological Responses, Institute for Virus Research, Kyoto University

*² Department of Veterinary Medicine, Kangwon National University

Takagi, A., Sekita, K., Saitoh, M. and Kanno, J.: **Acute, subchronic and chronic toxicity studies of a synthetic antioxidant, 2,2'-isobutylidenebis(4,6-dimethylphenol) in rats.**

J. Toxicol. Sci., **30**, 275-285 (2005).

General toxicity studies on 2,2'-isobutylidenebis(4,6-dimethylphenol) (IBBMP) were conducted using male and female Wistar rats. In the acute test, the oral LD50 values were 119 mg/kg BW in males and 103 mg/kg BW in females. Hypersensitivity, loss of righting reflex and abdominal position were observed. In the subchronic test, rats were fed a diet containing IBBMP at levels of 0, 20, 100 or 500 ppm for 13 weeks with interim sacrifice at 4 weeks (equal to 0, 1.1, 5.5 or 27.9 mg/kg BW/day in males and 0, 1.1, 5.9 or 29.6 mg/kg BW/day in females). In both sexes, there were no changes in general condition, body weight gains and food intakes in all groups. No deaths were observed in all groups. Significant increase in AST was observed in 500 ppm males at Week 4. However, the change was not observed at Week 13. Slight but significant decreases in creatinine were also observed in 100 ppm females at Week 13 and 500 ppm males and females at Week 4 and 13. Total cholesterol (T-CHO) was significantly elevated in females of the 500 ppm group at Week 4 and 13. Absolute and relative liver weights were increased in 500 ppm of both sexes at Week 4. In females, the increases were also observed at Week 13. However, no remarkable histopathological findings were observed in all treated groups. In the chronic test, rats were fed a diet containing IBBMP at levels of 0, 100, 500 and 1500 ppm for 18 months with interim sacrifices at 6 and 12 months (equal to 0, 3.8, 19.4 or 59.4 mg/kg BW/day in males and 0, 4.3, 20.9 or 67.5 mg/kg BW/day in females). No remarkable changes in general appearance were observed in any rats. Body weight gains, food intakes and survival rates in all treated animals were comparable to those of the control. No remarkable changes in the hematological parameters were observed. T-CHO was significantly elevated in females of the 1500 ppm groups throughout the experiment. Significant increases or tendencies for increase in relative liver weights were observed in the 500 and 1500 ppm animals of both sexes. Increased incidences of swelling in liver

cells were observed in 1500 ppm males at 6 months and 1500 ppm females at 12 and 18 months. At 18 months, dose-dependent increases in thickness of basement membrane of renal tubules and Bowman's capsule and cell infiltration to the interstitium of the kidney were observed in males. Significant increases of hyaline cast and basophilic change were also observed in 1500 ppm males. In females, increased incidences of hyaline cast were observed at 500 ppm and higher at 18 months. No other toxicity was apparent. No neoplastic lesions that could be attributed to IBBMP were observed in any organs of either sex. From the result of the chronic toxicity test, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for IBBMP was concluded to be 100 ppm in the diet (4.26 mg/kg BW/day) in female rats on the basis of induction of hyaline cast in renal tubules at 500 ppm, whereas, in males, only a lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) was given as 100 ppm (3.84 mg/kg BW/day) on the basis of induction of thickening of basement membrane in renal tubules at 100 ppm.

Keywords: 2,2'-isobutylidenebis(4,6-dimethylphenol), acute toxicity test, subchronic toxicity test, chronic toxicity test

Morimoto, M.* , Takahashi, Y., Endo, M.* and Saga, Y.* :
The Mesp2 transcription factor establishes segmental borders by suppressing Notch activity.

Nature, 435, 354-359 (2005).

A clock and wavefront model has been proposed to explain the underlying mechanism of somite formation, in which the periodicity is generated by oscillation of Notch components in the posterior presomitic mesoderm (PSM). Here, we have visualized endogenous levels of Notch1 activity in mice, showing that it oscillates in the posterior PSM but is arrested in the anterior PSM. Somite boundaries formed at the interface between Notch1-activated and -repressed domains. Genetic and biochemical studies indicate that this interface is generated by suppression of Notch activity by Mesp2 through induction of the lunatic fringe gene (Lfrng). We propose that the oscillation of Notch activity is arrested and translated in the wavefront by Mesp2.

Keywords: somitogenesis, molecular clock, Notch signal, Mesp2, lunatic fringe

* National Institute of Genetics

Kitajima, S., Miyagawa-Tomita, S.*¹, Inoue, T., Kanno, J. and Saga, Y.*²: **Mesp1-nonexpressing cells contribute to the ventricular cardiac conduction system.**

Dev. Dyn., 235, 395-402 (2006).

Previous fate mapping analysis using Cre recombinase, driven by the *Mesp1* locus, revealed that *Mesp1* is expressed in almost all precursors of the cardiovascular system, including the endothelium, endocardium, myocardium and epicardium. Further lineage-analysis,

however, revealed that not all of the cardiogenic-mesoderm is contributed by *Mesp1*-expressing cells, suggesting that its origin is subdivided in terms of *Mesp1* expression. *Mesp1*-non-expressing cells were observed in the outflow tract, which is known to be contributed by the neural crest. However, *Mesp1*-non-expressing cells were also found to be distributed in the wall along the ventricular septum, and this localization is very consistent with that of cells that form part of the cardiac conduction system. The identity of these cells was confirmed by comparison to the pattern of β -galactosidase activity in the CCS-lacZ mouse strain and by strong reactivity to connexin40, established markers of the ventricular cardiac conduction system (CCS). Our results strongly suggest that the origin of the CCS subpopulation, His bundle and Purkinje fiber is distinguished from that of the myocardium by *Mesp1* expression. This is the first indication that the cellular origins of the peripheral CCS and the myocardium are distinct from one another at an early embryonic stage when *Mesp1* is initially expressed.

Keyword: *Mesp1*, mesoderm, heart differentiation, cardiac conduction system, cell-lineage analysis

*¹ Tokyo Women's Medical College

*² National Institute of Genetics

Kii, I.*¹, Amizuka, N.*², Minqi, L.*², Kitajima, S., Saga, Y.*³ and Kudo, A.*¹: **Periostin is an extracellular matrix protein required for eruption of incisors in mice.**

Biochem. Biophys. Res. Commun., 342, 766-772 (2006).

A characteristic tooth of rodents, the incisor continuously grows throughout life by the constant formation of dentin and enamel. Continuous eruption of the incisor is accompanied with formation of shear zone, in which the periodontal ligament is remodeled. Although the shear zone plays a role in the remodeling, its molecular biological aspect is barely understood. Here, we show that periostin is essential for formation of the shear zone. Periostin -/- mice showed an eruption disturbance of incisors. Histological observation revealed that deletion of periostin led to disappearance of the shear zone. Electron microscopy revealed that the disappearance of the shear zone resulted from a failure in digestion of collagen fibers in the periostin -/- mice. Furthermore, immunohistochemical analysis using anti-periostin antibodies demonstrated the restricted localization of periostin protein in the shear zone. Periostin is an extracellular matrix protein, and immunoelectron microscopy showed a close association of periostin with collagen fibrils in vivo. These results suggest that periostin functions in the remodeling of collagen matrix in the shear zone.

Keyword: Periostin, Eruption, Periodontal ligament, Shear zone, Tooth

*¹ Tokyo Institute of Technology

*² Niigata University

*³ National Institute of Genetics

Yasuhiko, Y., Haraguchi, S.^{*1}, Kitajima, S., Takahashi, Y., Kanno, J., and Saga, Y.^{*2}: **Tbx6-mediated Notch signaling controls somite-specific *Mesp2* expression.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 3651-3656 (2006).

Mesp2 is a transcription factor that plays fundamental roles in somitogenesis, and its expression is strictly restricted to the anterior presomitic mesoderm just before segment border formation. The transcriptional on-off cycle is linked to the segmentation clock. In our current study, we show that a T-box transcription factor, Tbx6, is essential for *Mesp2* expression. Tbx6 directly binds to the *Mesp2* gene upstream region and mediates Notch signaling, and subsequent *Mesp2* transcription, in the anterior presomitic mesoderm. Our data therefore reveal that a mechanism, via Tbx6-dependent Notch signaling, acts on the transcriptional regulation of *Mesp2*. This finding uncovers an additional component of the interacting network of various signaling pathways that are involved in somitogenesis.

Keywords: somite, Notch signal, transgenic mouse

^{*1}The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute

^{*2}国立遺伝学研究所

Terasaki, H.^{*1}, Murakami, R.^{*1}, Yasuhiko, Y., Shin-I, T.^{*2}, Kohara, Y.^{*2}, Saga, Y.^{*2} and Takeda, H.^{*1}: **Transgenic analysis of the medaka *mesp-b* enhancer in somitogenesis.** *Dev. Growth Differ.*, **48**, 153-168 (2006).

Somitogenesis is a critical step during the formation of metameric structures in vertebrates. Recent studies in mouse, chick, zebrafish and *Xenopus* have revealed that several factors, such as T-box genes, Notch/Delta, Wnt, retinoic acid and FGF signaling, are involved in the specification of nascent somites. By interacting with these pathways, the *Mesp2*-like bHLH transcription factors are transiently expressed in the anterior presomitic mesoderm and play a crucial role in somite formation. The regulatory mechanisms of *Mesp2* and its related genes during somitogenesis have been studied in mouse and *Xenopus*. However, the precise mechanism that regulates the transcriptional activity of *Mesp2* has yet to be determined. In our current report, we identify the essential enhancer element of medaka *mesp-b*, an orthologue of mouse *Mesp2*, using transgenic techniques and embryo manipulation. Our results demonstrate that a region of approximately 2.8 kb, upstream of the *mesp-b* gene, is responsible for both the initiation and anterior localization of *mesp-b* transcription within a somite primordium. Furthermore, putative motifs for both T-box transcription factors and Notch/Delta signaling are present in this enhancer region and are essential for activity.

Keywords: somite, medaka, transgenic fish

^{*1}東京大学大学院理学系研究科

^{*2}国立遺伝学研究所

Yasuhiko, Y., Shiokawa, K.^{*1}, Mochizuki, T.^{*2}, Asashima, M.^{*3} and Yokoyama, T.^{*4}: **Isolation and characterization of *Xenopus laevis* homologs of the mouse *inv* gene and functional analysis of the conserved calmodulin binding sites.**

Cell Res., **16**, 337-346 (2006).

The homozygous *inv* (*inversion of embryonic turning*) mouse mutant shows *situs inversus* and polycystic kidney disease, both of which result from the lack of the *inv* gene. Previously, we suggested that *inv* may be important for the left-right axis formation, not only in mice but also in *Xenopus*, and that calmodulin regulates this *inv* protein function. Here, we isolated and characterized two *Xenopus laevis* homologs (*Xinv-1* and *Xinv-2*) of the mouse *inv* gene, and performed functional analysis of the conserved IQ motifs that interact with calmodulin. *Xinv-1* expresses early in development in the same manner as mouse *inv* does. Unexpectedly, a full-length *Xenopus inv* mRNA did not randomize cardiac orientation when injected into *Xenopus* embryos, which is different from mouse *inv* mRNA. Contrary to mouse *inv* mRNA, *Xenopus inv* mRNA with mutated IQ randomized cardiac orientation. The present study indicates that calmodulin binding sites (IQ motifs) are crucial in controlling the biological activity of both mouse and *Xenopus inv* proteins. Although mouse and *Xenopus inv* genes have a quite similar structure, the interaction with calmodulin and IQ motifs of *Xenopus inv* and mouse *inv* proteins may regulate their function in different ways.

Keywords: left-right asymmetry, *Xenopus*, calmodulin

^{*1}帝京大学理工学部

^{*2}北海道大学医学部

^{*3}東京大学大学院総合文化研究科

^{*4}京都府立医科大学医学部

Aizawa, S.^{*1}, Harada, T.^{*1}, Kanbe, E.^{*1}, Tsuboi, I.^{*1}, Aisaki, K., Fujii, H.^{*2} and Kanno, H.^{*2}: **Ineffective erythropoiesis in mutant mice with deficient pyruvate kinase activity.**

Exp. Hematol., **33**, 1292-1298 (2005).

OBJECTIVE: A deficiency of pyruvate kinase (PK) is the most common cause of hereditary nonspherocytic anemia due to glycolytic enzyme defects. Red cells are poorly deformable due to adenosine triphosphate depletion in individuals with a PK deficiency and are destroyed in the microcirculation of the reticuloendothelial system, leading to extravascular hemolysis. The pathophysiology of PK deficiency has been widely studied in PK-deficient mice (PK-1(slc)). We examined the effects of a PK deficiency on erythroid progenitor maturation using these mice. **MATERIALS AND METHODS:** The appearance of apoptotic cells in spleen of PK-1(slc) mice was examined by terminal deoxynucleotidyl-transferase-mediated dUTP

nick-end labeling (TUNEL) staining. We also assayed hematopoietic stem cell colony formation *in vitro* in the spleen of PK-1(slc) mice, to investigate erythropoiesis, and annexin V binding, as a measure of apoptotic cells in constitutive erythroid colonies, to evaluate the maturation of erythroid progenitors. **RESULTS:** The number of hematopoietic progenitors including colony-forming unit erythroids, burst-forming unit erythroids (BFU-E), colony-forming unit granulocyte-macrophages, and multilineage colony-forming units in the spleens of PK-1(slc) was remarkably increased indicating hematopoiesis, and enhanced erythropoiesis in particular. TUNEL assays identified apoptotic cells in the splenic red pulp of the PK-1(slc) mice. Two-color flow cytometry detected apoptotic cells among anti-TER119-positive cells, suggesting that apoptotic cells were of erythroid lineage. Cells undergoing apoptosis were detected in cultures of BFU-E generated from bone marrow cells of PK-1(slc) mice. **CONCLUSIONS:** The results in this study indicate that the metabolic disturbance in PK deficiency alters not only the survival of red cells but also the maturation of erythroid progenitors, resulting in ineffective erythropoiesis.

Keywords: pyruvate kinase, erythropoiesis, anemia

*¹ Nihon University School of Medicine

*² Tokyo Women's Medical University

Tanemura, K., Ogura, A. *¹, Cheong, C. *², Gotoh, H. *³, Matsumoto, K. *⁴, Sato, E. *⁵, Hayashi, Y. *⁶, Lee, H. W. *² and Kondo, T. *⁷: **Dynamic rearrangement of telomeres during spermatogenesis in mice.**

Dev. Biol., **281**, 196-207 (2005).

Chromosomal structure within the nucleus influences various biological processes such as transcription and replication. Telomeres are located at the end of eukaryotic chromosomes and they can be a decisive factor for correct chromosomal positioning. To gain new insight into telomere dynamics, we examined telomere length and positional changes during spermatogenesis using improved fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and *in situ* telomeric repeat amplification protocols (TRAP) on histological sections. FISH revealed telomere length and chromosome position within nuclei change dynamically. Telomere extension occurred during spermiogenesis. *In situ* TRAP analysis verified elevated telomerase activity in elongating spermatids. Together, these data show that elongated spermatids have longer telomeres than precursor spermatogenic cells. This observation indicates that telomere elongation in haploid cells occurs after meiosis and in the absence of genomic replication. Analyses of testes from telomerase null mice further support the significance of telomere dynamics during spermatogenesis and the existence of an alternative telomere extension pathway.

Keywords: telomere, telomerase, spermatogenesis

*¹ 理研 バイオリソースセンター

*² Sungkyunkwan University School of Medicine

*³ 農業生物資源研究所

*⁴ 近畿大学 理工学部

*⁵ 東北大学 農学部

*⁶ 東京大学 農学部

*⁷ 理研 脳センター

Tanemura, K., Chui, D. H. *¹, Fukuda, T. *¹, Murayama, M. *¹, Park, J. M. *¹, Akagi, T. *¹, Tatebayashi, Y. *¹, Miyasaka, T. *¹, Kimura, T. *¹, Hashikawa, T. *¹, Nakano, Y. *², Kudo, T. *², Takeda, M. *² and Takashima, A. *¹: **Formation of tau inclusions in knock-in mice with familial Alzheimer disease (FAD) mutation of presenilin 1 (PS1).**

J. Biol. Chem., **281**, 5037-5041 (2006).

Mutations in the presenilin 1 (PS1) gene are responsible for the early onset of familial Alzheimer disease (FAD). Accumulating evidence shows that PS1 is involved in gamma-secretase activity and that FAD-associated mutations of PS1 commonly accelerate Abeta(1-42) production, which causes Alzheimer disease (AD). Recent studies suggest, however, that PS1 is involved not only in Abeta production but also in other processes that lead to neurodegeneration. To better understand the causes of neurodegeneration linked to the PS1 mutation, we analyzed the development of tau pathology, another key feature of AD, in PS1 knock-in mice. Hippocampal samples taken from FAD mutant (I213T) PS1 knock-in mice contained hyperphosphorylated tau that reacted with various phosphodependent tau antibodies and with Alz50, which recognizes the conformational change of PHF tau. Some neurons exhibited Congo red birefringence and Thioflavin T reactivity, both of which are histological criteria for neurofibrillary tangles (NFTs). Biochemical analysis of the samples revealed SDS-insoluble tau, which under electron microscopy examination, resembled tau fibrils. These results indicate that our mutant PS1 knock-in mice exhibited NFT-like tau pathology in the absence of Abeta deposition, suggesting that PS1 mutations contribute to the onset of AD not only by enhancing Abeta(1-42) production but by also accelerating the formation and accumulation of filamentous tau.

Keywords: presenilin, tau, Alzheimer disease

*¹ 理研 脳センター

*² 大阪大学 医学部

Niwa, T., Shiraga, T., Ohno, Y. and Kagayama, A.: **Interindividual variability in 5-Fluorouracil metabolism and procainamide N-acetylation in human liver cytosol.** *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 1071-1074 (2005).

We investigated the enzymatic kinetics and interindividual variability of the metabolism of 5-fluorouracil and procainamide by human liver cytosol and/or microsomes. The Km values for the 5-fluorouracil dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) and procainamide N-acetyltransferase

activities in pooled liver cytosol, and procainamide hydrolysis in pooled liver microsomes were 3.9, 1670, and 969 micromole, respectively, and the intrinsic clearance (V_{max}/K_m) values for these reactions were 128, 0.192, and 0.0059 micromol/min/mg protein, respectively. The cytosolic activities of 5-fluorouracil metabolism and procainamide N-acetylation ranged from 145 to 790 and <1 to 152 pmol/min/mg protein, respectively, and the DPD activity of 5-fluorouracil was neither gender-related nor age-dependent. Procainamide N-acetylation activities among 12 human cytosol samples were highly correlated with sulfamethazine N-acetylation activities, suggesting that procainamide N-acetylation is catalyzed by N-acetyltransferase-2. These results suggest that the N-acetylation reaction is more important than the hydrolysis in the metabolic pathway of procainamide, and that there are large interindividual differences in the enzyme activities towards the respective metabolic pathways of 5-fluorouracil and procainamide in human liver.

Keywords: 5-Fluorouracil, procainamide, Interindividual variability, Metabolism

*アステラス製薬

Fujishita, K., Koizumi, S. and Inoue, K.*: **Upregulation of P2Y2 receptors by retinoids in normal human epidermal keratinocytes.**

Purinergic Signalling, in press.

Retinoids, vitamin A derivatives, are important regulators of the growth and differentiation of skin cells. Although retinoids are therapeutically used for several skin ailments, little is known about their effects on P2 receptors, known to be involved in various functions in the skin. DNA array analysis showed that treatment of normal human epidermal keratinocytes (NHEKs) with all-trans-retinoic acid (ATRA), an agonist to RAR (retinoic acid receptor), enhanced the expression of mRNA for the P2Y2 receptor, a metabotropic P2 receptor that is known to be involved in the proliferation of the epidermis. The expression of other P2 receptors in NHEKs was not affected by ATRA. ATRA increased the mRNA for the P2Y2 receptor in a concentration-dependent fashion (1 nM to 1 μ M). Am80, a synthesized agonist to RAR, showed a similar enhancement, whereas 9-cis-retinoic acid (9-cisRA), an agonist to RXR (retinoid X receptor), enhanced P2Y2 gene expression to a lesser extent. Ca^{2+} imaging analysis showed that ATRA also increased the function of P2Y2 receptors in NHEKs. Retinoids are known to enhance the turnover of the epidermis by increasing both proliferation and terminal differentiation. The DNA microarray analysis also revealed that ATRA upregulates various genes involved in the differentiation of NHEKs. Our present results suggest that retinoids, at least in part, exert their proliferative effects by upregulating P2Y2 receptors in NHEKs. This effect of retinoids may be closely related to their therapeutic effect

against various ailments or aging events in skins such as over-keratinization, pigmentation and re-modeling.

Keywords: skin, P2 receptors, retinoic acid

*九州大学

Nasu-Tada, K., Koizumi, S., Tsuda, M.* , Kunifusa, E.* and Inoue, K.*: **Possible involvement of increase in spinal fibronectin following peripheral nerve injury in upregulation of microglial P2X4, a key molecule for mechanical allodynia.**

Glia, 53, 769-775 (2006).

We have recently demonstrated that the P2X₄ receptor, an ATP-gated cation channel, in spinal microglia is a key molecule that mediates the mechanical allodynia induced by peripheral nerve injury. Although microglial P2X₄ receptor expression is increased after peripheral nerve injury, the molecular mechanism(s) underlying its upregulation remains largely unknown. Fibronectin is a member of the extracellular matrix molecules and is actively produced in response to injury and diseases in the CNS. Here, we describe the influence of fibronectin on P2X₄ receptor expression in microglia and the upregulation of fibronectin after peripheral nerve injury. Microglia that were cultured on fibronectin-coated dishes showed a marked increase in P2X₄ receptor expression, both at the mRNA and protein levels, as compared to those cultured on control dishes. Fibronectin also enhanced the microglial Ca^{2+} responses mediated by P2X₄ receptors. Moreover, Western blot examination of the spinal cord from rat with spinal nerve injury indicated that fibronectin was upregulated on the ipsilateral side. Interestingly, intrathecal injection of ATP-stimulated microglia to the rat lumbar spinal cord revealed that microglia cultured on fibronectin-coated dishes was more effective in the induction of allodynia than microglia cultured on control dishes. Taken together, our results suggest that spinal fibronectin is elevated after the peripheral nerve injury and it may be involved in the upregulation of the P2X₄ receptor in microglia, which leads to the induction of neuropathic pain.

Keywords: pain, P2X₄, p38MAPK

*九州大学

Sugama, J.* , Ohkubo, S., Atsumi, M.* , Nakahata, N.*: **Mastoparan changes the cellular localization of $G\alpha_{q/11}$ and $G\beta$ through its binding to ganglioside in lipid rafts.** *Mol. Pharmacol.*, 68, 1466-1474 (2005).

Although it is known that mastoparan, a wasp venom toxin, directly activates $G_{i/o}$, mastoparan-induced biological responses are not always explained by this mechanism. For instance, we have demonstrated previously that mastoparan suppressed phosphoinositide hydrolysis induced by carbachol in human astrocytoma cells (FEBS Lett 206:91-94, 1990). In the present study, we examined whether mastoparan affected phosphoinositide

hydrolysis by interacting with lipid rafts in PC-12 cells. Mastoparan inhibited UTP-induced increase in $[Ca^{2+}]_i$ and phosphoinositide hydrolysis in a concentration-dependent manner. UTP-induced phosphoinositide hydrolysis occurred in lipid rafts, because methyl- β -cyclodextrin, a disrupting reagent of lipid rafts, inhibited the hydrolysis. Mastoparan changed the localization of $G\alpha_{q/11}$ and $G\beta$ together with cholesterol from lipid rafts to nonraft fractions or cytosol. These changes were inhibited by ganglioside mixtures, suggesting that mastoparan interacts with gangliosides in lipid rafts. In fact, ganglioside mixtures and neuraminidase, but not sialic acid, attenuated the inhibitory effect of mastoparan on phosphoinositide hydrolysis. Furthermore, fluorescence intensity of tyrosine residue of [Tyr³]mastoparan was potentiated by ganglioside mixtures, suggesting the direct binding of mastoparan to gangliosides. Mastoparan caused cytotoxicity of PC-12 cells in a concentration-dependent manner, determined by LDH release. The mastoparan-induced cytotoxicity was significantly inhibited by neuraminidase or gangliosides. The order of inhibitory potency of gangliosides was GT1b approximately GD1b > GD1a > GM1 >> GQ1b, but asialo-GM1 and sialic acid were inactive. These results suggest that mastoparan initially binds to gangliosides in lipid rafts and then it inhibits phosphoinositide hydrolysis by changing the localization of $G\alpha_{q/11}$ and $G\beta$ in lipid rafts.

Keywords: G-protein, raft, Mastoparan

* 東北大学

Tozaki-Saitoh, H., Koizumi, S., Sato, Y., Tsuda, M. *, Nagao, T. and Inoue, K. *: **Retinoic acids increase P2X₂ receptor expression through the 5'-flanking region of P2rx2 gene in rat phaeochromocytoma PC12 cells.** *Mol. Pharmacol.*, **70**, 319-328 (2006).

The P2X₂ receptor is a subtype of ionotropic ATP receptor and plays a significant role in regulating fast synaptic transmission in the nervous system. Since the expression level of the P2X₂ receptor is known to determine its channel properties and functional interactions with other neurotransmitter channels, elucidating the mechanisms underlying the regulation of P2X₂ receptor expression in neuronal cells is important. Here we identified three motifs which correspond to the retinoic acid response element in the 5'-flanking region of the rat P2X₂ gene. In rat phaeochromocytoma PC12 cells, treatment with 9-cis retinoic acid as well as all-trans retinoic acid significantly increased the mRNA and protein level of P2X₂. In addition, in PC12 cells transiently transfected with a luciferase reporter gene driven by the promoter region of the rat P2X₂ gene, both 9-cis retinoic acid and all-trans retinoic acid increased the luciferase activity, whereas their effects were diminished by truncation of the retinoic acid response elements in the promoter. Furthermore, 9-cis retinoic acid enhanced the

ATP-evoked whole cell currents and intracellular Ca^{2+} and ATP-evoked dopamine release, indicating the upregulation of functional P2X₂ receptors on the plasma membrane. These results provide the molecular mechanism underlying the transcriptional regulation of P2X₂ receptors and suggest that retinoid is an important factor in regulating P2X₂ receptors in the nervous system.

Keywords: P2X₂, retinoids, transcription

*九州大学

Nakazawa, K. and Ohno, Y.: **Characterization of voltage-dependent gating of P2X₂ receptor/channel.**

Eur. J. Pharmacol., **508**, 23-30 (2005).

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 μ M 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-dependence, kinetics

Nakazawa, K., Yamakoshi, Y., Tsuchiya, T. and Ohno, Y.: **Purification and aqueous phase atomic force microscopic observation of recombinant P2X₂ receptor.** *Eur. J. Pharmacol.*, **518**, 107-110 (2005).

Recombinant P2X₂ receptor was observed by atomic force microscope in the aqueous phase. The P2X₂ receptor was expressed in an insect cell line, and recombinant proteins were prepared under native conditions. The membrane fractions were extracted, and histidine-tagged receptor protein was purified from the fractions by column chromatography. When the purified protein fraction was diluted with water and served for atomic force microscopy, dispersed particles of about 3 nm in height were observed. In the presence of 1 mM ATP, the assembly-like images of the particles were obtained. More densely assembled images of the particles were achieved when the protein was dissolved in a Tris-buffer containing 1 mM ATP. Under this condition, imaging of the surface of the particles exhibited a circular structure with a diameter of about 10 nm having a pore-like structure. These results suggest that atomic force microscopy provides structural information about P2X₂ receptor in aqueous phase.

Keywords: P2X receptor, atomic force microscopy, protein structure

Kubo, T., Kim, S. R., Sai, K., Saito, Y., Nakajima, T.^{*1}, Matsumoto, K.^{*1}, Saito, H.^{*1}, Shirao, K.^{*2}, Yamamoto, N.^{*2}, Minami, H.^{*3}, Ohtsu, A.^{*3}, Yoshida, T.^{*4}, Saijo, N.^{*3}, Ohno, Y., Ozawa, S. and Sawada, J.: **Functional characterization of three naturally occurring single nucleotide polymorphisms in the CES2 gene encoding carboxylesterase 2 (hCE-2).**

Drug Metab. Dispos., **33**, 1482-1487 (2005).

In this report, we have examined functional alterations of three single nucleotide polymorphisms (SNPs), nonsynonymous SNPs (100C>T, R34W; and 424G>A, V142M) and an SNP at the splice acceptor site in intron 8 (IVS8-2A>G) in the human CES2 encoding a carboxylesterase, hCE-2. Both the R34W and V142M variants showed little esterase activities toward irinotecan and 2 typical carboxylesterase substrates, p-nitrophenol acetate and 4-methylumbelliferyl acetate. Functional analyses suggested that 100C>T (R34W), 424G>A (V142M), and IVS8-2A>G are functionally deficient SNPs.

Keywords: carboxylesterase, nonsynonymous single nucleotide polymorphisms, splicing aberration

^{*1} National Institute for Child Health and Development

^{*2} National Cancer Center Hospital

^{*3} National Cancer Center Hospital, East

^{*4} National Cancer Center Research Institute

Ohtake, E.* , Kakihara, F.* , Matsumoto, N.* , Ozawa, S., Ohno, Y., Hasegawa, S.* , Suzuki, H.* and Kubota, T.*: **Frequency distribution of phenol sulfotransferase 1A1 activity in platelet cells from healthy Japanese subjects.**

Eur. J. Pharm. Sci., Epub ahead of print Apr 18 (2006).

Wide variety of sulfotransferase activities of *trans*-4-hydroxytamoxifen (OHT sulfating activities) was observed in a healthy Japanese population. The sulfotransferase 1A1*2 allele (Arg213His) was found to be a common variant allele and was associated with decreased OHT sulfating activity. These observations may be related to inter-individual variations of OHT pharmacokinetics and the pharmacologic effects of tamoxifen seen in Japanese patients with breast cancer.

Keywords: *trans*-4-hydroxytamoxifen, sulfotransferase 1A1, platelet activity, nonsynonymous single nucleotide polymorphism

* University of Tokyo Hospital

Hongo, T.^{*1}, Kajikawa, M.^{*1}, Ishida, S., Ozawa, S., Ohno, Y., Sawada, J., Ishikawa, Y.^{*1} and Honda, H.^{*2}: **Gene expression property of high-density three-dimensional tissue of HepG2 cells formed in radial-flow bioreactor.**

J Biosci Bioeng., **101**, 243-250 (2006).

In our previous study, we examined three-dimensional culture using 5-ml radial-flow bioreactor (RFB) and showed that genes encoding cell cycle related proteins were suppressed in a stable phase. In this study, we analyzed the gene expression profiles of RFB-cultivated HepG2 cells and found that vascular endothelial growth factor (VEGF) production was strongly induced in the stable phase compared with the growth phase or static two-dimensional culture. When human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were grown under the conditioned medium of the stable phase, it was found that the formation of new blood vessels was induced in the angiogenesis model. DNA microarray analysis showed that the expression levels of both genes related to cell cycle arrest and which are known as tumor markers have increased in the stable phase. This result suggests that HepG2 cells in the stable phase maintain an active tumor phenotype, and that the RFB cell culture system may be used to assess tumor progression mechanism under three-dimensional condition in vitro.

Keywords: three-dimensional culture, radial-flow bioreactor, vascular endothelial growth factor

^{*1} ABL Corporation

^{*2} Nagoya University

Iwanaga, R.^{*1}, Komori, H.^{*1}, Ishida, S., Okamura, N.^{*1}, Nakayama, K.^{*2}, Nakayama, K. I.^{*3} and Ohtani, K.^{*1}: **Identification of novel E2F1 target genes regulated in cell cycle-dependent and independent manners.**

Oncogene, **25**, 1786-1798 (2006).

The transcription factor E2F mediates cell cycle-dependent expression of genes important for cell proliferation in response to growth stimulation. To further understand the role of E2F, we utilized a sensitive subtraction method to explore new E2F1 targets. We identified 33 new E2F1-inducible genes, including checkpoint genes Claspin and Rad51ap1, and four genes with unknown function required for cell cycle progression. Moreover, we found three groups of E2F1-inducible genes that were not induced by growth stimulation. At least, two groups of genes were directly induced by E2F1, indicating that E2F1 can regulate expression of genes not induced during the cell cycle. E2F1-responsive regions of these genes were located more upstream than those of typical E2F targets and did not have typical E2F sites. These results indicate that there are groups of E2F1 targets, which are regulated in a distinct manner from that of typical E2F targets.

Keywords: E2F-1 target genes, cell cycle

^{*1} Tokyo Medical and Dental University

^{*2} Tohoku University

^{*3} Kyushu University

Sato, H.* , Ishida, S., Toda, K., Matsuda, R., Hayashi, Y., Shigetaka, M.* , Fukuda, M.* , Wakamatsu, Y.* and Itai,

A.*: New approaches to mechanism analysis for drug discovery using DNA microarray data combined with KeyMolnet.

Current Drug Discovery Technologies, 2, 89-98 (2005).

We have developed a comprehensive information platform, named KeyMolnet, for drug discovery and life science research in the post-genome era. Using KeyMolnet, we show new approaches to research into the biological mechanism in DNA microarray analysis. KeyMolnet can generate molecular networks upon demand, and beyond signaling "cross-talk," can connect them to physiological phenomena and medical and drug information. Here we show the methods of mechanism analysis using the DNA microarray data and KeyMolnet. KeyMolnet enables practical approaches to research into biological mechanism, which in turn contribute to new discoveries in the medical, pharmaceutical and life sciences.

Keywords: data mining, molecular relation, DNA microarray

*Institute of Medical Molecular Design, Inc. (IMMD)

Usami, M. and Ohno, Y.: Preparation of complement fragments C3b and C3a from purified rat complement component C3 by activated cobra venom factor.

J. Pharmacol. Toxicol. Methods, 52, 260-263 (2005).

The present paper describes a simple and efficient method for the preparation of rat complement C3b and C3a by using purified C3 and cobra venom factor (CVF) as a cleaving enzyme. About 200 µg of CVF was purified from 100 mg of cobra venom. All the CVF was activated by the incubation with factors B and D. C3b and C3a obtained were pure as analyzed by sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis, and no digestive by-product such as C3f was found. The advantage of the present method is that it is possible to prepare relatively large amounts of C3b by simple procedures without digestive by-products. C3b and C3a prepared by the present method would be useful for pharmacological or toxicological experiments involving receptor binding since their binding sites remain intact.

Keywords: complement component C3, cobra venom factor, rat

Kuroiwa, Y., Nishikawa, A., Imazawa, T., Kanki, K., Kitamura, Y., Umemura, T. and Hirose, M.: Lack of subchronic toxicity of an aqueous extract of *Agaricus blazei* Murrill in F344 rats.

Food Chem. Toxicol., 43, 1047-1053 (2005).

Agaricus blazei Murrill, an edible mushroom, is widely used as a functional food due to its possible medicinal effects. As a part of its safety assessment, the present 90-day subchronic toxicity study was performed in F344 rats. Rats were fed powder diet containing *A. blazei* Murrill aqueous extract at dose levels of 0 (basal diet), 0.63, 1.25, 2.5 and 5% (maximum) for 90 days. No related

histopathological changes were observed in the kidney, and serum creatinine levels were rather reduced, suggesting the increase of blood urea nitrogen to be of little toxicological significance. Hematology, organ weight measurement and histopathological observation revealed no test compound-related toxicological changes. *A. blazei* Murrill extract even at 5% in the diet (2654 mg/kgb.w./day for male rats and 2965 mg/kgb.w./day for female rats) did not cause remarkable adverse effects in F344 rats. Thus, the NOAEL was concluded to be 5% in the diet.

Keywords: *Agaricus blazei* Murrill extract, Subchronic toxicity, F344 rat

Kuroiwa, Y., Nishikawa, A., Imazawa, T., Kitamura, Y., Kanki, K., Umemura, T. and Hirose, M.: Lack of carcinogenicity of D-xylose given in the diet to F344 rats for two years.

Food Chem. Toxicol., 43, 1399-1404 (2005).

The two year carcinogenicity of D-xylose was examined in groups of 50 male and 50 female F344 rats at dietary doses of 0% (control), 2.5% and 5%. Growth suppression and soft feces were observed in male and female rats of the 5% group. However, no significant differences from the controls were noted with regard to clinical signs, mortality and hematological findings. Decrease in absolute weight and increase in relative weight of the brain in males, and decrease of absolute kidney weight in females were observed in the 5% group, but there were no remarkable histopathological changes. A variety of tumors developed in all groups, including the controls, but all were histologically similar to those known to occur spontaneously in F344 rats, and no statistically significant increase in the incidence of any type of neoplastic lesion was found for either sex in the treated groups. Thus, it was concluded that, under the present experimental conditions, D-xylose is not carcinogenic to F344 rats.

Keywords: D-xylose, carcinogenicity, F344 rat

Kitamura, Y., Nishikawa, A., Nakamura, H., Furukawa, F., Imazawa, T., Umemura, T., Uchida, K.* and Hirose, M.: Effects of N-acetylcysteine, quercetin, and phytic acid on spontaneous hepatic and renal lesions in LEC rats.

Toxicol. Pathol., 33, 584-592 (2005).

Long-Evans Cinnamon (LEC) rats were supplied a diet containing either 1% of N-acetylcysteine (NAC), quercetin (QC), or phytic acid (PA), or basal diet alone for 2 and 6 weeks. In the NAC-treated group, the development of hepatic and renal lesions was dramatically reduced. In addition, accumulation of Cu and Fe in the liver was suppressed. Acrolein-modified protein was not detected in the liver or kidney of NAC treated rats, even though deposition was evident in control. Neither QC nor PA affected the development of spontaneous hepatic lesions. These results indicate that oxidative stress was reduced by NAC in the liver and kidney, and suggest that Cu and

Fe may be involved in the generation of oxidative stress in the liver. In addition, it was suggested that the different effects of the anti-oxidants on lesion development in LEC rats might be related to different mechanisms of action with regard to oxidative stress.

Keywords: anti-oxidants, LEC rat, spontaneous lesions

*Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University

Nishikawa, A., Ikeda, T.*¹, Son, H-Y.*², Okazaki, K., Imazawa, T., Umemura, T., Kimura, S.*¹ and Hirose, M.: **Pronounced synergistic promotion of N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine-initiated thyroid tumorigenesis in rats treated with excess soybean and iodine-deficient diets.**

Toxicol. Sci., **86**, 258-263 (2005).

F-344 rats of both sexes were sc injected with DHPN at a dose of 2800 mg/kg and then fed a diet containing 0%, 0.8%, 4%, or 20% defatted soybean for 12 weeks. The absolute thyroid weights were significantly elevated with the 20% soybean treatment. After similar sc injection of DHPN, rats were fed a basal diet or a diet containing 20% soybean under iodine normal or deficient conditions for 12 weeks. Soybean feeding to both sexes under iodine deficient enhanced the development of thyroid follicular adenomas and adenocarcinomas. Co-exposure to excess soybean and iodine deficiency results in synergistic promotion of DHPN-initiated thyroid tumorigenesis in rats, of which mechanisms appear to primarily involve effects on serum hormone levels.

Keywords: soybean, iodine deficiency, thyroid tumorigenesis

*¹ Showa Women's University

*² College of Veterinary Medicine, Chungnam National University

Nishikawa, A., Imazawa, T., Kuroiwa, Y., Kitamura, Y., Kanki, K., Ishii, Y.*¹, Umemura, T. and Hirose, M.: **Induction of colon tumors in C57BL/6J mice fed MeIQx, IQ, or PhIP followed by dextran sulfate sodium treatment.**

Toxicol. Sci., **84**, 243-248 (2005).

Dietary MeIQx induces genotoxicity in the colon as well as the liver of reporter gene transgenic mice at subcarcinogenic doses. However, dietary MeIQx did not significantly induce any tumors in C57BL/6J mice or gpt delta mice even when fed at 300 ppm for 78 weeks, suggesting that the treatment of MeIQx alone was not sufficient to promote colon tumors. To clarify a possibility whether such HCAs can induce colon tumors, C57BL/6J mice were fed MeIQx, IQ, or PhIP at a dose of 300 ppm for 12 weeks and, thereafter, twice received 1-week treatment with dextran sulfate sodium (DSS), 2 weeks apart. After 20 weeks, colon tumors were found at incidences of 22%, 24%, and 45% in the groups receiving MeIQx, IQ, and PhIP, respectively, which were significantly different from the DSS alone value (0%). Thus

our results clearly indicate that, in addition to PhIP, MeIQx and IQ can induce colon tumors in mice under an experimental condition promoting colon tumors.

Keywords: MeIQx, colon tumor, dextran sulfate sodium

*Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

Kanki, K., Nishikawa, A., Masumura, K., Umemura, T., Imazawa, T., Kitamura, Y., Nohmi, T. and Hirose, M.: **In vivo mutational analysis of liver DNA in gpt delta transgenic rats treated with the hepatocarcinogens N-nitroso pyrrolidine, 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f]quinoline, and di(2-ethylhexyl)phthalate**

Mol. Carcinog., **42**, 9-17 (2005).

In vivo mutagenicity and mutation spectra of known genotoxic rat hepatocarcinogens NPYR and IQ, as well as the nongenotoxic hepatocarcinogen DEHP and the noncarcinogen acetaminophen, were investigated in gpt delta transgenic rats. After 13-wk treatment, positive mutagenicity was detected in IQ- and NPYR-treated rats. Mutant frequencies (MFs) in the liver DNA were approximately 35-fold and 10-fold higher, respectively, than that of nontreatment control rats. IQ induced mainly base substitutions leading to G:C to T:A transversions and deletions of G:C base pairs. In contrast, NPYR primarily caused specific A:T to G:C transitions. These data provided support for the conclusion that IQ and NPYR hepatocarcinogenesis depends on genotoxic processes and specific DNA adduct formation while DEHP exerts its influence via a nongenotoxic promotional pathway.

Keywords: gpt delta rats, hepatocarcinogens, in vivo mutation

Takagi, H., Shibutani, M., Uneyama, C., Lee, K-Y., Takigami, S., Kato, N., Inoue, K. and Hirose, M.: **Limited tumor-initiating activity of phenylethyl isothiocyanate by promotion with sodium L-ascorbate in a rat two-stage urinary bladder carcinogenesis model.**

Cancer Letters, **219**, 147-153 (2005).

To examine initiation activity of phenylethyl isothiocyanate (PEITC), male 6-week-old Fischer 344 rats were fed diet containing 0.1% PEITC for 12 or 24 weeks, with or without subsequent administration by 5% sodium L-ascorbate (Na-AsA) in diet until week 48, or for the entire experimental period. After 12 weeks of PEITC-treatment, both simple hyperplasia and papillary or nodular (PN) hyperplasia had developed in all animals, but the majority of these lesions had disappeared at week 48, irrespective of the Na-AsA-treatment. The same lesions after 24 weeks of PEITC-treatment had progressed to dysplasia and carcinoma, in a small number of cases by week 48 (6% in incidence for each lesion), but enhancement by the Na-AsA-treatment was evident only with simple hyperplasias (from 56% to 100% in incidence) and PN hyperplasias (from 19% to 56%). The results suggest a limited initiation activity of

PEITC.

Keywords: isothiocyanates, phenylethyl isothiocyanate, urinary bladder carcinogenesis

Shibutani, M., Masutomi, N., Uneyama, C., Abe, N., Takagi, H., Lee, K-Y. and Hirose, M.: **Down-regulation of GAT-1 mRNA expression in the microdissected hypothalamic medial preoptic area of rat offspring exposed maternally to ethinylestradiol.**

Toxicology, **208**, 35-48 (2005).

Pregnant SD rats were fed diets containing EE at doses of 0, 0.02, 0.1, and 0.5 ppm from day 15 of pregnancy to day 9 after delivery. Neonates were directly injected with estradiol benzoate (EB:10 mg/pup, sc) on postnatal day (PND) 2. The MPOA on PND 9 was microdissected to measure mRNA levels. EE-exposure decreased GAT-1 expression from 0.02 ppm in females and at 0.5 ppm in males, while EB-treatment caused reduction only in females. EE-exposure did not alter Bcl-xL levels. At week 11, EE-exposed females exhibited a similar histopathological change in endocrine-linked organs as with EB, evident from 0.1 ppm, while in males EE-exposure did not cause histopathological alteration despite clear change with EB-treatment. SDN-POA at week 11 revealed volume reduction in males exposed to 0.5 ppm EE or EB. GAT-1 expression in the developing MPOA is a sensitive measure for the level of disruption of brain sexual differentiation due to maternal dietary exposure to estrogens.

Keywords: Ethinylestradiol, Brain sexual differentiation,

Lee, K-Y., Shibutani, M., Kuroiwa, K., Takagi, H., Inoue, K., Nishikawa, H., Miki, T. and Hirose, M.: **Chemoprevention of acrylamide toxicity by antioxidative agents in rats - Effective suppression of testicular toxicity by phenylethyl isothiocyanate.**

Arch. Toxicol., **79**, 531-541 (2005).

SD males were given 0.02% acrylamide (ACR) in the drinking water, with or without 1% *N*-acetylcysteine (NAC), 0.5% phenylethyl isothiocyanate (PEITC) or 0.1% 1-*O*-hexyl-2,3,5-trimethyl hydroquinone (HTHQ) in the diet for 4 weeks. Severity of neurotoxicity as judged by axonal degeneration in the spinal gracile fasciculus and sciatic nerve (distal portion) and aberrant dot-like synaptophysin-immuno reactivity reflecting nerve terminal degeneration in the cerebellar molecular layer were not clearly reduced by co-administration of HTHQ, NAC or PEITC. ACR-induced sciatic nerve axon atrophy was marginally and non-significantly reduced by HTHQ. With regard to ACR-induced testicular toxicity, exfoliation of spermatids into seminiferous lumen was clearly reduced by co-administered PEITC and marginally by HTHQ. Thus these antioxidative agents may reduce/prevent ACR-induced toxicity, at least in the testes.

Keywords. Acrylamide toxicity, Phenylethyl isothiocyanate

Takagi, H., Shibutani, M., Lee, K-Y, Masutomi, N., Fujita, H., Inoue, K., Mitsumori, K. and Hirose, M.: **Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat offspring.**

Toxicol. Appl. Pharmacol., **208**, 127-136 (2005).

Region-specific mRNA expression of estrogen receptors (ER) a and b, the progesterone receptor (PR), gonadotrophin-releasing hormone, steroid receptor coactivators (SRC)-1 and -2, and calbindin-D in microdissected hypothalamic medial preoptic areas (MPOAs) at postnatal day 10 was analyzed in rats exposed to 0.5 ppm ethinylestradiol (EE) from gestational day 15. Sexually dimorphic expression of ERa and PR was noted in females and males, respectively, EE up-regulating SRC-1 in males and ERb and PR in females. After exposure to methoxychlor (MXC) up to 1200 ppm, diisononyl phthalate (DINP) up to 20,000 ppm, and genistein (GEN) at 1000 ppm. MXC at 1200 ppm down- and up-regulated PR in males and females, respectively, and DINP at 20,000 ppm down-regulated PR in females, GEN exerting no clear effects. Agents causing developmental and/or reproductive abnormalities in later life may affect hypothalamic PR expression during the exposure period in early life.

Keywords: Brain sexual differentiation, Estrogen receptors

Ueda, M., Imai, T., Takizawa, T., Onodera, H., Mitsumori, K. *, Matsui, T. * and Hirose, M.: **Possible enhancing effects of atrazine on growth of 7,12-dimethylbenz(a) anthracene -induced mammary tumors in ovariectomized SD rats.**

Cancer Sci., **96**, 19-25 (2005).

Influence of atrazine on the late promotion/progression stage of mammary carcinogenesis in ovariectomized female SD rats was examined after a single i.g. administration of DMBA. The incidence of palpable mammary tumors being 50%, the animals received ovariectomy and divided into tumor bearing (+) and non-tumor bearing (-) groups, with subgroups of each fed a soybean-free diet containing 0, 5, 50, or 500 ppm atrazine for 34 weeks. The tumor volume in the 50 and 500 ppm treatment (+) was greater than in the 0 p.p.m. In (-), higher incidences and volumes of the mammary tumors, with or without statistical significance, were observed in the 50 and 500 ppm Atrazine increased proportion of estrogen receptor alpha- positive tumors and stimulated cell proliferation in (+), but with no clear effects on serum hormone levels. Atrazine enhanced the growth of mammary tumors, partly through increasing cell proliferation in the promotion/progression stage in female rats under ovarian hormone-free conditions.

Keywords: mammary tumor, rat, atrazine

*岐阜大学大学院連合獣医学研究科

Imai, T., Hasumura, M., Onose, J., Ueda, M., Takizawa, T., Cho, Y.M. and Hirose, M.: **Development of invasive follicular cell carcinomas in a rat thyroid carcinogenesis model: biological impact of capsular inflammation and reduced cyclooxygenase-2.**

Cancer Sci., **96**, 31-37 (2005).

Male F344 rats were given drinking water in propylthiouracil (PTU, 0.003%) or sulfadimethoxine (SDM) (0.1%) for 4 or 10 weeks after N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN) (2800 mg/kg) injection. At week 4, multiple focal follicular cell hyperplasias and adenomas were observed along with fibrous capsular thickening and capsular thickening with inflammation, respectively, in PTU and SDM cases. At week 10, adenocarcinomas invasive to the capsule and restricted to the capsular adjacent region, were frequent in the SDM group, but not in the PTU group. Western blots and immunohistochemistry revealed constitutive COX-2 expression in non-neoplastic follicular cells of all of the groups. However, COX-2 reactivity was significantly reduced or negative in the preneoplastic /neoplastic lesions in the DHPN-treated groups. Capsular inflammation could play a role in development of invasive carcinomas, but COX-2 expression does not make a major contribution.

Keywords: thyroid cancer, rat, cyclooxygenase-2

Yamazaki, M.* , Moto, M.* , Takizawa, T., Kashida, Y.* , Imai, T., Mitsumori, K.* and Hirose, M.: **Tumorigenic susceptibility of catechol on the gastric mucosa in rasH2 mice.**

J. Toxicol. Pathol., **18**, 1-5 (2005).

To examine the susceptibility of catechol on the gastric mucosa of male rasH2 mice, mice were divided into 4 groups, consisting of 7 to 15 per group, and given diets containing catechol at doses of 0, 0.2, 0.4 or 0.8% for 26 weeks. In the pyloric mucosa of the stomach, hyperplasias of gastric mucosa were significantly increased in the groups treated with 0.4% or more catechol, along with increased proliferating cell nuclear antigen (PCNA) positive rates, but no stomach tumors were induced. In the fundic mucosa of the stomach, the incidences of atrophic fundic glands with fewer and atrophic parietal cells were significantly increased in the groups treated with 0.4% or more catechol. In the forestomach, epithelial hyperplasias of the limiting ridge were observed in 5 of 15 mice given 0.8% catechol. These results suggest that rasH2 mice are not susceptible to glandular stomach carcinogenesis induced by catechol, although pyloric epithelial hyperplasias and increased proliferation activity of the pyloric mucosa were induced in rasH2 mice given the higher doses of catechol.

Keywords: catechol, stomach, rasH2 mice

*東京農工大学

Cho, Y.M., Imai, T., Hasumura, M., Onose, J., Ueda, M. and Hirose, M.: **Lack of prepubertal administration of ethinyl estradiol on susceptibility to multiple organ carcinogenesis in rats exposed to 7,12-dimethylbenz[a]anthracene and N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine during adolescence.**

Cancer Lett., **223**, 37-46 (2005).

To evaluate the modifying effects of prepubertal ethinyl estradiol (EE) treatment on susceptibility to multiple organ carcinogenesis, dams until postnatal-week 6 were fed diet with 0, 0.2 or 1.0 ppm EE, being given 7,12-dimethylbenz [a]anthracene (DMBA, 50 mg/kg) i.g. for mammary tumor induction in week 7 and given drinking water in N-bis (2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN, 0.2%) from weeks 6-14. Male and female offspring were killed at weeks 27 and 36, respectively. While the incidence and multiplicity of mammary tumors showed a tendency for increase in females of the 0.2 and 1.0 ppm EE groups without statistical significance. Prepubertal EE exposure did not affect tumor induction in the thyroid, liver, lung, kidney, esophagus, ovary and lymphoid tissue in either sex. The present results thus indicate a lack of influence of estrogen early in life on carcinogenic susceptibility.

Keywords: Mammary gland, thyroid gland, ethinyl estradiol

Hasumura, M., Imai, T., Takizawa, T., Ueda, M., Onose, J. and Hirose, M.: **Promotion of thyroid carcinogenesis by para-aminobenzoic acid in rats initiated with N-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine.**

Toxicol. Sci., **86**, 61-71 (2005).

To examine effects of para-aminobenzoic acid (PABA) on thyroid carcinogenesis, F344 rats in groups 1-4 received a single s.c. injection of DHPN at 2800 mg/kg, and groups 5 and 6 received vehicle saline alone. From 1 week after DHPN initiation, rats in groups 2, 3, 4 and 6 were fed basal diet containing 0.25, 0.5, 1.0 and 1.0% PABA for 40 weeks. Rats in groups 1 and 5 received basal diet alone. The incidence of thyroid follicular cell adenomas and adenocarcinomas was significantly increased in groups 3 and 4 as compared to group 1. No thyroid tumors were found in groups 5 and 6. Next, animals were given 0, 0.5 and 1.0% PABA in the diet for 2 weeks. Thyroid weights at the high dose and serum thyroid stimulating hormone level and proliferation of follicular cells in the treated groups were significantly elevated. The serum thyroxine level at the high dose was significantly depressed. PABA exerts promotion/ progression effects on rat thyroid carcinogenesis, due to hypothyroidism followed by negative-feedback via the thyroid-pituitary axis.

Keywords: para-aminobenzoic acid, thyroid carcinogenesis

Matsuo, S.* , Okamura, M.* , Takizawa, T., Imai, T., Mitsumori, K.* and Hirose, M.: **Lack of modifying effects of combined treatment of t-butylhydroquinone**

and sodium nitrite on forestomach carcinogenesis in rash2 mice initiated with N-ethyl-N-nitrosourea.
J. Toxicol. Pathol., **18**, 111-116 (2005).

In order to examine the modifying effects of co-administration of *t*-butylhydroquinone (TBHQ) and sodium nitrite (NaNO₂) on forestomach carcinogenesis, a total of 50 male transgenic mice carrying a human prototype *c-Ha-ras* gene (rash2 mice) received a single i.p. injection of 60 mg/kg of ENU and starting 1 week later, they were given diet containing 0 or 0.5% TBHQ, drinking water containing 0.2% NaNO₂ or diet 0.5% TBHQ in combination with 0.2% NaNO₂ in drinking water for 20 weeks. Squamous cell hyperplasias, papillomas and carcinomas were induced in all of the ENU treated groups, and there were no significant differences in the incidence, multiplicity and PCNA labeling index of these forestomach proliferative lesions between the NaNO₂ alone, TBHQ alone, TBHQ+NaNO₂ and control groups. The co-administration of TBHQ and NaNO₂ does not cause any modifying effects on ENU-induced forestomach carcinogenesis in rash2 mice.

Keywords: *t*-butylhydroquinone, sodium nitrite, rash2

*東京農工大学

Imai, T., Cho, Y.M., Hasumura, M. and Hirose M.: **Enhancement by acrylamide of N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary tumor development - possible application for a model to detect co-modifiers of carcinogenesis.**

Cancer Lett., **230**, 25-32 (2005).

In the present study, to establish a medium-term carcinogenesis model for screening of agents with the potential to modify Acrylamide (AA) effects on the mammary gland and thyroid, we pretreated rats with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA), in combination with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN), or N-methyl-N-nitrosourea (MNU) alone and then administered AA at 20 and 40 ppm in the drinking water for 30 weeks. The incidence and multiplicity of mammary tumors were increased at the high dose (P<0.05) in MNU- but not DMBA+DHPN-treated rats. No thyroid tumors were induced in any case. The results indicate that the MNU model is suitable for detection of modifiers of AA actions.
Keywords: acrylamide, mammary tumor, N-methyl-N-nitrosourea

Sugira, S. *, Asamoto, M. *, Hokaiwado, N. *, Hirose, M. * and Shirai, T. *: **Harman and norharman suppressed but NaNO₂ enhanced the development of preneoplastic liver cell foci in 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)-treated rats.**

J. Toxicol. Pathol., **18**, 99-104 (2005).

ラット中期肝発がん試験法を用いてハルマン, ノルハルマン, 亜硝酸ソーダを単独あるいはMeIQxと同時に投与し, GST-P陽性細胞巣を定量的に測定した結果, 亜

硝酸ソーダとMeIQxとの複合ではMeIQx単独よりGST-P陽性細胞巣の数及び面積が有意に増加し, 亜硝酸ソーダはMeIQx肝発がんを増強させることを明らかにした.

Keywords: rat, liver, MeIQx, harman, norharman, NaNO₂

*Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Fukushima, S. *¹, Wanibuchi, H. *¹, Morimura, K. *¹, Nakae, D. *², Tsuda, H. *³, Imaida, K. *⁴, Shirai, T. *⁵, Tatematsu, M. *⁶, Tsukamoto, T. *⁶, Hirose M, Furukawa F.: **Lack of potential of low dose N-nitrosodimethylamine to induce preneoplastic lesions, glutathione S-transferase placental form-positive foci, in rat liver.**

Cancer Lett., **222**, 11-15 (2005).

1群90匹のF344系雄ラットに, 遺伝毒性肝発がん物質であるDMNを0, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 ppmの用量で16週間投与し, 肝GST-P陽性細胞巣を定量的に解析した結果, 1 ppm以上で有意に増加し, 本実験条件下では practicalな閾値の存在が示唆された.

*¹ Department of Pathology, Osaka City University

*² Department of Pathology, Sasaki Institute

*³ Experimental Pathology and Chemotherapy Division, National Cancer Center Research Institute

*⁴ Onco-Pathology, Department of Pathology and Host-Defense, Faculty of Medicine, Kagawa University

*⁵ Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

*⁶ Division of Oncological Pathology, Aich Cancer Center Research Institute

Ichihara, T. *¹, Miyashita, K. *¹, Kawabe, M. *², Imaida, K. *³, Asamoto, M. *¹, Ogiso, T. *¹, Tamano, S. *², Hirose, M., Shirai, T. *¹: **Lack of combination hepatocarcinogenicity of harman, norharman and amitrol when given with NaNO₂ in the rat.**

J. Toxicol. Sci., **30**, 1-6 (2005).

ラット肝中期発がん試験法を用いて, ヘテロサイクリックアミンであるハルマン, ノルハルマンおよびアミノ基を有する農薬であるアミトロールをそれぞれ単独あるいは亜硝酸ソーダと複合で投与し, GST-P陽性細胞巣を定量的に解析したが, 複合による増加は認められず, 肝発がんの増強作用は無いことが示唆された.

Keywords: hepatocarcinogenesis, harman, norharman, amitrol, NaNO₂

*¹ Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

*² DIMS Institute of Medical Science

*³ Kagawa University Faculty of Medicine, Department of Pathology and Host-Defense, Onco-Pathology

Nakajima, M. *¹, Shimada, S. *¹, Nagai, M. *¹, Mizuhashi, F. *¹, Sugiyama, C. *¹, Masuda, S. *¹, Hayashi, M. and

Kinae, N.^{*2}: **3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone [MX] shows initiating and promoting activities in a two-stage BALB/c 3T3 cell transformation assay**

Mutagenesis, **20**, 375-379 (2005).

A transformation assay using BALB/c 3T3 cells was conducted on 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) to assess initiation and promotion activities of carcinogenesis. Statistically significant positive responses were obtained in both initiation assay. The positive response in the assay was supported by the metabolic cooperation assay using co-culture of V79 6-TG sensitive and insensitive cells. Cells, however, isolated from transformed foci in the initiation assay did not induce any nodules after inoculation to BALB/c mice from which strain of mouse the cells were derived used for the cell transformation assay.

Keywords: cell transformation, BALB/c 3T3 cells, chlorinated drinking water, MX, metabolic cooperation

*¹ 安評センター

*² 静岡県立大

Asada, S.^{*}, Sasaki, K.^{*}, Tanaka, N.^{*}, Takeda, K.^{*}, Hayashi, M. and Umeda, M.^{*}: **Detection of initiating as well as promoting activity of chemicals by a novel cell transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/c 3T3 cells (Bhas 42 cells).**

Mutat. Res., **588**, 7-21 (2005).

A sensitive cell transformation assay for tumor initiators as well as promoters has been developed using a v-Ha-ras-transfected BALB/c 3T3 cell line, Bhas 42; these cells are considered initiated in the two-stage paradigm of carcinogenesis. For validation of the assay system, 16 polycyclic aromatic hydrocarbons were examined using both assays. The present Bhas assays for the detection of either/both initiating and promoting activities of chemicals are sensitive and high performance methods compared with other cell transformation assays, such as the method using Syrian hamster embryo cells (SHE cell assay).

Keywords: transformation, Bhas 42 cells, complete carcinogen, initiation and promotion

* 食薬センター

Hayashi, M., Kamata, E., Hirose, A., Takahashi, M., Morita, T. and Ema, M.: **In silico assessment of chemical mutagenesis in comparison with results of Salmonella microsome assay on 909 chemicals.**

Mutat. Res., **588**, 129-135 (2005).

Genotoxicity is one of the important endpoints for risk assessment of environmental chemicals. Many short-term assays to evaluate genotoxicity have been developed and some of them are being used routinely. Although these assays can generally be completed within a short period, their throughput is not sufficient to assess the huge

number of chemicals which exist in our living environment without information on their safety. We have evaluated three commercially available in silico systems, i.e., DEREK, MultiCASE, and ADMEWorks, to assess chemical genotoxicity. We applied these systems to the 703 chemicals that had been evaluated by the Salmonella/microsome assay from CGX database published by Kirkland et al. in 2005 and also applied to the 206 existing chemicals in Japan. We propose a decision tree to assess chemical genotoxicity using a combination of the three in silico systems after pre-selection according to their molecular weight.

Keywords: in silico, (quantitative) structure-activity relationship, chemical genotoxicity, decision tree

Torous, D.^{*1}, Asano, N.^{*1}, Tometsko, C.^{*1}, Sugunan, S.^{*1}, Dertinger, S.^{*1}, Morita, T. and Hayashi, M.: **Performance of flow cytometric analysis for the micronucleus assay - a reconstruction model using serial dilutions of malaria infected cells with normal mouse peripheral blood.**

Mutagenesis, **21**, 11-13 (2006).

To confirm the performance and statistical power of a flow cytometric method for scoring micronucleated erythrocytes, reconstruction experiments were performed. Peripheral blood erythrocytes from untreated mice were combined with known quantities of *Plasmodium berghei* (malaria) infected mouse erythrocytes. Each specimen was analyzed in triplicate until up to 1000000 erythrocytes were acquired. As expected, the sensitivity of the assay to detect small changes was directly related to the number of cells analyzed.

Keywords: flow cytometry, statistical power, micronuclei, malaria infected erythrocytes

*¹ Litron Laboratories

*² Nitto Denko Corporation

Asano, N.^{*1}, Torous, D.^{*2}, Tometsko, C.^{*2}, Dertinger, D.^{*2}, Morita, T. and Hayashi, M.: **Practical threshold for micronucleated reticulocyte induction observed for low doses of mitomycin C, Ara-C and colchicine.**

Mutagenesis, **21**, 15-20 (2006).

Micronucleus (MN) induction was studied for the DNA target clastogens mitomycin C (MMC) and 1- β -D-arabinofuranosyl- cytosine (Ara-C), and also the non-DNA target aneugen colchicine (COL) in order to evaluate the dose-response relationship at very low dose levels. The acridine orange (AO) supravital staining method was used for microscopy and the anti-CD71-FITC based method was used for flow cytometric analysis. When animal was considered as a statistical unit, only top dose group for each chemical showed significant increase of micronucleated reticulocytes frequency. As non-linear dose-response curves were obtained for each of the three chemicals studied, these observations provide evidence for the existence of a practical threshold for the DNA

target clastogens as well as the non-DNA target aneugen studied.

Keywords: practical threshold, acridine orange supravital staining, flow cytometric analysis, power of the assay

*¹ Litron Laboratories

*² Nitto Denko Corporation

松浦(永崎)克子*¹, 坂本浩子, 祖父尼俊雄*², 林 真, 本間正充: 無機及び有機ヒ素化合物の *in vitro* 遺伝子突然変異誘発性と, その遺伝毒性リスク. 環境変異原研究, 27, 153-160 (2005).

Arsenic compounds contained in sea foods have raised public health concerns, because their chronic exposure through dietary intake may increase cancer risk. In the present study, we investigated the *in vitro* genotoxicity of two inorganic arsenics (arsenite; As(III), arsenate; As(V)) and three organic arsenics (monomethylarsonic acid; MMAA, dimethyl arsenic acid; DMAA, trimethylarsine oxide; TMAO) using mouse lymphoma TK assay (MLA). In the standard MLA with 3h treatment, exposure of As(III) and As(V) significantly induced TK-mutants. The genotoxicity of As(III) was over 50-times stronger than that of As(V). Among organic arsenics, on the other hand, only DMAA showed weak genotoxicity under high doses. In the 24h treatment MLA, DMAA and TMAO weakly induced TK-mutants. These results indicate that inorganic arsenics rather than organic arsenics should be considered for genotoxic risk. We discussed about genotoxic risk of arsenic compounds through dietary intake.

Keywords: arsenite (III), arsenate (V), organic arsenics, mouse lymphoma TK assay (MLA), genotoxic risk

*¹ キッコーマン株式会社

*² 元国立医薬品食品衛生研究所

Koyama, N.*¹, Sakamoto, H., Sakuraba, M., Koizumi, T., Takashima, Y., Hayashi, M., Matsufuji, H.*², Yamagata, K.*², Masuda, S.*¹, Kinae, N.*¹ and Honma, M.: Genotoxicity of acrylamide and glycidamide in human lymphoblastoid TK6 cell. *Mutat. Res.*, 603, 151-158 (2005).

The recent finding that acrylamide (AA), a potent carcinogen, is formed in foods during cooking raises human health concerns. In the present study, we investigated the genotoxicity of AA and its metabolite glycidamide (GA) in human lymphoblastoid TK6 cells examining 3 endpoints-DNA damage (comet assay), clastogenesis (micronucleus test), and gene mutation (thymidine kinase (TK) assay). In a 4 h treatment without metabolic activation, AA was mildly genotoxic in the micronucleus and TK assays at high concentrations (> 10 mM), whereas GA was significantly and concentration-dependently genotoxic at all endpoints at ≥ 0.5 mM. Molecular analysis of the TK mutants revealed that AA induced predominantly large deletions while GA induced

primarily point mutations. These results indicate that the genotoxic characteristics of AA and GA were distinctly different: AA was clastogenic and GA was mutagenic. We discuss the *in vitro* and *in vivo* genotoxicity of AA and GA. Keywords: acrylamide, glycidamide, genotoxicity, TK mutation

*¹ 静岡県立大学

*² 日本大学

Sato, Y.*¹, Takahashi, S.*¹, Kinouchi, Y.*¹, Shiraki, M.*¹, Endo, K.*¹, Matsumura, Y.*¹, Kakuta, Y.*¹, Tosa, M.*¹, Motida, A.*¹, Abe, H.*¹, Imai, G.*¹, Yokoyama, H.*¹, Nomura, E.*¹, Negoro, K.*¹, Takagi, S.*¹, Aihara, H.*¹, Masumura, K., Nohmi, T. and Shimosegawa, T.*: IL-10 deficiency leads to somatic mutations in a model of IBD. *Carcinogenesis*, 27, 1068-1073 (2006).

Individuals with inflammatory bowel disease (IBD) are at increased risk of developing gastrointestinal cancer. Here, we have tested the possibility that chronic inflammation could trigger mutations. For this, we have used IL-10-deficient (*IL-10*^{-/-}) mice, which spontaneously develop intestinal inflammation, in combination with a transgenic *gpt* gene and *red/gam* gene (*gpt*⁺*IL-10*^{-/-}), which is a well-characterized mutation reporter locus. The total mutation frequency in the colon of *gpt*⁺*IL-10*^{-/-} mice was about five times higher than that in normal *gpt*⁺*IL-10*^{+/+} mice. In the particular case of G:C to A:T transitions, the frequency of mutations in *gpt*⁺*IL-10*^{-/-} mice was 4.1 times higher than that in control mice. Interestingly, the frequency of small deletions and insertions was also strikingly increased (~10 times). The majority of the deletion or insertion mutations were observed in the monotonous base runs or adjacent repeats of short tandem sequences. In contrast, the frequency of large deletions, detected by loss of the Spi marker present in the *red/gam* transgene, was similar among the mouse strains. Finally, as a control, the mutation frequency in non-inflamed tissues, such as the liver, were similar between *gpt*⁺*IL-10*^{-/-} mice and *gpt*⁺*IL-10*^{+/+} mice. Our data demonstrate that the chronic inflammatory environment in the colon promotes the generation of mutations.

Keywords: chronic inflammation, IL-10, *gpt*-delta mouse

* 東北大学・院・医

Mazaki, M.*¹, Kataoka, K.*¹, Kinouchi, T.*¹, Vinitketkumnuen, U.*², Yamada, M., Nohmi, T., Kuwahara, T.*¹, Akimoto, S.*¹ and Ohnishi, Y.*¹: Inhibitory effects of caraway (*Carum carvi* L.) and its component on *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine-induced mutagenicity. *J. Med. Invest.*, 53, 123-133 (2006).

To elucidate the mechanism of antimutagenicity of caraway, we examined the effects of caraway seed extract on *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG)-induced mutagenesis in DNA methyltransferase-deficient

Salmonella typhimurium strains, *O*⁶-methylguanine DNA adduct formation, and thiol content in *S. typhimurium* cells. MNNG was highly mutagenic for *ogt*- strains YG7104 and YG7108, and it showed slightly higher mutagenicity in *ada*⁻ strain YG7100 than in strains TA100 and TA1535. Although MNNG is known to degrade in the presence of thiols to produce methyl cation which can react with DNA, caraway had no effect on cellular concentrations of acid-soluble thiols. These results indicate that caraway does not directly inactivate MNNG and that *Ogt-O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase may be involved in the antimutagenic activity of caraway.

Keywords: antimutagenicity, caraway, *O*⁶-methylguanine DNA methyltransferase

*¹ 徳島大学大学院

*² Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand

Hashimoto, A.H. *, Amanuma, K. *, Hiyoshi, K. *, Takano, H. *, Masumura, K., Nohmi, T. and Aoki, Y. *: **In vivo mutagenesis in the lungs of *gpt*-delta transgenic mice treated intratracheally with 1,6-dinitropyrene.** *Environ. Mol. Mutagen.*, **47**, 277-283 (2006).

1,6-Dinitropyrene (1,6-DNP) is a ubiquitous airborne pollutant found in diesel exhaust. In this study, mutagenesis was examined in the lungs of *gpt*-delta transgenic mice after intratracheal instillation of 0-0.1 mg 1,6-DNP. In addition, the 1,6-DNP-induced *gpt* mutation spectrum was compared with that of control mice. A single intratracheal injection of 0-0.05 mg 1,6-DNP resulted in significant dose-dependent increases in mutant frequency; the induced mutant frequency declined at the 0.1 mg dose. The average lung mutant frequencies at doses of 0.025, 0.05, and 0.1 mg 1,6-DNP were 2.9-, 4.1-, and 1.9-times higher than for control mice (0.50±/0.16 x10⁵). The major mutations induced by 1,6-DNP included G:C → A:T transitions, G:C → T:A transversions, and 1-base deletions. Among the G:C → A:T transitions isolated from 1,6-DNP-treated mice, five (at nucleotide positions 64, 110, 115, 116, and 418) were observed in four or more animals. These positions therefore are potential hotspots for 1,6-DNP mutation. The predominant frameshift mutations following 1,6-DNP treatment included single base pair deletions at G:C (9/13=69%). The results of this study indicate that 1,6-DNP is mutagenic for the lungs of mice.

Keywords: 1,6-dinitropyrene, diesel exhaust, *gpt*-delta mouse

*独立行政法人 国立環境研究所

Yamada, M., Matsui, K. and Nohmi, T.: **Development of a bacterial hyper-sensitive tester strain for specific detection of the genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons.**

Genes and Environ., **28**, 23-30 (2006).

Benzo[a]pyrene (B[a]P), one of polycyclic aromatic

hydrocarbons (PAHs), is a ubiquitous environmental pollutant and a potent mutagen and carcinogen. To sensitively detect the genotoxicity of PAHs in complex mixtures extracted from environmental pollutants, *Salmonella typhimurium* strain YG5161 is engineered by introduction of plasmid pYG768 carrying the *dinB* gene encoding *Escherichia coli* DNA polymerase IV into standard Ames tester strain. In this study, we disrupted the *nfsB* and *oat* genes encoding the activation enzymes in strain TA1538 to reduce the cross sensitivity, and introduced plasmid pYG768 into the *nfsBoat* strain. The resulting strain YG5185 retained similar high mutability to various chemicals including PAHs as did strain YG5161 and substantially decreased the sensitivity to 1-nitropyrene, 1,8-dinitropyrene etc. We propose that the novel tester strain YG5185 is useful to specifically and sensitively detect the genotoxic PAHs in complex mixtures from various polluted environmental sources.

Keywords: polycyclic aromatic amines, DNA polymerase IV, environmental pollutants

Matsui, K., Yamada, M., Imai, M. *, Yamamoto, K. * and Nohmi, T.: **Specificity of replicative and SOS-inducible DNA polymerases in frameshift mutagenesis: Mutability of *Salmonella typhimurium* strains overexpressing SOS-inducible DNA polymerases to 30 chemical mutagens.** *DNA Repair*, **5**, 465-478 (2006).

To circumvent the replication block, cells are endowed with multiple specialized DNA polymerases that can bypass a variety of DNA damage. To better understand the specificity of specialized DNA polymerases to bypass lesions, we have constructed a set of derivatives of *Salmonella typhimurium* TA1538 harboring plasmids carrying the *polB*, *dinB* or *mucAB* genes encoding *Escherichia coli* DNA polymerase II, DNA polymerase IV or DNA polymerase RI, respectively, and examined the mutability to 30 chemicals. The parent strain TA1538 possesses CGCGCGCG hotspot sequence for -2 frameshift. Interestingly, the chemicals could be classified into four groups based on the mutagenicity to the derivatives. We also introduced a plasmid carrying *polA* encoding *E. coli* DNA polymerase I to strain TA1538. The obtained results suggest that (i) DNA polymerase IV and DNA polymerase RI possess distinct but partly overlapping specificity to bypass lesions leading to -2 frameshift, (ii) the replicative DNA polymerase, i.e., DNA polymerase III, participates in the mutagenesis and (iii) the enhanced expression of *E. coli polA* may suppress the access of Y-family DNA polymerases to the replication complex.

Keywords: SOS-inducible DNA polymerase, DNA replication, bypass lesion

*東北大学・院・生命科学

Asami, Y. *¹, Murakami, M. *², Shimizu, M. *³, Pisani,

F.M.^{*4}, Hayata, I.^{*2} and Nohmi, T.: **Visualization of the interaction between archaeal DNA polymerase and uracil-containing DNA by atomic force microscopy.**

Genes to Cells, 11, 3-11 (2006).

Deamination of cytosine to uracil is a hydrolytic reaction that is greatly accelerated at high temperatures. The resulting uracil pairs with adenine during DNA replication, thereby inducing G:C to A:T transitions in the progeny. Interestingly, B-family DNA polymerases from hyperthermophilic Archaea recognize the presence of uracil in DNA and stall DNA synthesis. To better understand the recognition mechanism, the binding modes of DNA polymerase B1 of *Sulfolobus solfataricus* (Pol B1) to uracil-containing DNA were examined by gel mobility shift assays and atomic force microscopy. The results suggest that Pol B1 more efficiently recognizes uracil in DNA during DNA synthesis rather than during random diffusion in solution, and that single molecules of Pol B1 bind to template uracil and stall DNA synthesis.

Keywords: *Sulfolobus solfataricus*, uracil, atomic force microscopy

*1 現, 財団法人ひろしま産業振興機構, 広島県産業科学技術研究所

*2 独立行政法人 放射線医学総合研究所

*3 東京医療保健大学・医療保健学部

*4 Istituto di Biochimica delle Proteine, Consiglio Nazionale Ricerche

Niimi, N.^{*1}, Sugo, N.^{*1}, Aratani, Y.^{*1}, Gondo, Y.^{*2}, Katsuki, M.^{*3} and Koyama, H.^{*1}: **Decreased mutant frequency in embryonic brain of DNA polymerase β null mice**

Mutagenesis, 21, 55-59 (2006).

To study the relationship of Pol β deficiency and mutagenesis during development and neurogenesis, we examined spontaneous mutations in Pol β null (Pol $\beta^{-/-}$) and wild-type (Pol $\beta^{+/+}$) mouse embryos, by using the transgenic mutation detection system consisting of a pSSW shuttle vector with the *Escherichia coli rpsL* reporter gene. Unexpectedly, we found a significant decrease in the mutant frequency of Pol $\beta^{-/-}$ brain compared with wild-type controls. In contrast, no such difference was found between livers from Pol $\beta^{-/-}$ and wild-type embryos. Analysis of mutation spectra revealed that mutations in brains from the two genotypes were almost exclusively single-base deletions and that these sites fell within runs of 2-6 identical bases and a two base repeat in the *rpsL* sequence, while mutations in the corresponding livers contained base substitutions as well as single-base deletions. Taken together with the extensive neuronal apoptosis associated with Pol β deficiency, we suggest that the lower mutant frequency observed in Pol $\beta^{-/-}$ embryonic brain may be caused by the elimination of neuronal cells with unrepaired DNA damage through apoptosis.

*1 横浜市立大学 木原研究所

*2 理化学研究所

*3 国立基礎生物学研究所

Miyazaki, M.^{*1}, Yamazaki, H.^{*1}, Takeuchi, H.^{*2}, Saoo, K.^{*2}, Yokohira, M.^{*2}, Masumura, K., Nohmi, T., Funae, Y.^{*3}, Imaida, K.^{*2} and Kamataki, T.^{*1}: **Mechanisms of chemopreventive effects of 8-methoxypsoralen against 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced mouse lung adenomas.**

Carcinogenesis, 26, 1947-1955 (2005).

The aim of this study was to confirm that 8-methoxypsoralen exhibits chemopreventive effects by inhibiting CYP2A in the mouse lung. The mutagenic activation of NNK was efficiently catalyzed by mouse CYP2A4 and CYP2A5 co-expressed with NADPH-P450 reductase in a genetically engineered *Salmonella typhimurium* YG7108. The expression of mRNA for CYP2A5, but not for CYP2A4 or CYP2A12, in the mouse lung was proven by reverse transcriptase-polymerase chain reaction, probably indicating that CYP2A5 present in the mouse lung was involved in the metabolic activation of NNK. Based on the evidence, we propose that 8-methoxypsoralen inhibits the CYP2A5-mediated metabolic activation of NNK in the mouse lung, leading to the prevention of NNK-induced adenoma.

Keywords: CYP2A, NNK, chemoprevention

*1 北海道大学・院・薬

*2 香川大学・医

*3 大阪市大・医

Totsuka, Y.^{*1}, Nishigaki, R.^{*1}, Enomoto, S.^{*1}, Takamura-Enya, T.^{*1}, Masumura, K., Nohmi, T., Kawahara, N.^{*2}, Sugimura, T.^{*1} and Wakabayashi, K.^{*1}: **Structures and biological properties of DNA adducts derived from *N*-nitroso bile acid conjugates.**

Chem. Res. Toxicol., 18, 1553-1562 (2005).

A kind of *N*-nitrosobile acid conjugate, *N*-nitrosotaurocholic acid (NO-TCA), was incubated with calf thymus DNA, and formation of an adduct was detected by the ³²P-postlabeling method under nuclease P1 conditions. To examine the nucleotides containing the adduct from NO-TCA, each of 2'-deoxyribonucleotide 3'-monophosphates (3'-dAp, 3'-dGp, 3'-dCp, or 3'-Tp) was incubated with NO-TCA. The same adduct spot was detected in the reaction of NO-TCA with 3'-dCp. From comparison with spectral data for authentic compounds, these adducts were concluded to be *N*¹-choly-dC and *N*⁶-choly-dA. NO-TCA and NO-TDCA predominantly induced G to A mutations in *Salmonella typhimurium* TA100. These observations suggest that *N*-nitroso bile acid conjugates, NO-TCA and NO-TDCA, may induce G to A base substitutions in genes via DNA adduct formation, producing ethanesulfonic acid- and/or (deoxy)cholic acid-DNA and, therefore, may be related to human carcinogenesis as endogenous mutagens.

Keywords: *N*-nitrosotaurocholic acid, ³²P-postlabeling, TA100

*1 国立がんセンター研究所

*2 生薬部

Kim, S.-R.*¹, Kokubo, K.*², Matsui, K., Yamada, N.*³, Kanke, Y.*², Fukuoka, M.*^{3,4}, Yamada, M. and Nohmi, T.: **Light-dependent mutagenesis by benzo[*a*]pyrene is mediated via oxidative DNA damage.**

Env. Mol. Mutagen., **46**, 141-149 (2005).

Benzo[*a*]pyrene (B[*a*]P) is an environmental carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH). Mammalian enzymes such as cytochrome P450s and epoxide hydrase convert B[*a*]P to reactive metabolites that can covalently bind to DNA. To examine whether B[*a*]P is directly mutagenic in the presence of light, we exposed *Salmonella typhimurium* strains with different DNA repair capacities to B[*a*]P and white fluorescent light at wavelengths of 370-750 nm. B[*a*]P plus light significantly enhanced the number of His⁺ revertants. The order of mutability of strains with different DNA repair capacities was strain YG3001 (*uvrB*, *mutM_{ST}*)_ strain TA1535 (*uvrB*) > strain YG3002 (*mutM_{ST}*) > strain TA1975. B[*a*]P plus light induced predominantly G:C → T:A and G:C → C:G transversions. We propose that B[*a*]P can directly induce bulky DNA adducts if light is present, and that the DNA adducts induce oxidative DNA damage, such as 8-oxoG, when exposed to light. These findings have implications for the photocarcinogenicity of PAHs.

Keywords: Benzo[*a*]pyrene, photocarcinogenicity, *mutM*

*1 薬剤反応性プロジェクト

*2 大妻女子大学・院・栄養化学

*3 昭和薬科大学・薬

*4 現, 帝京平成大学・薬

Satou, K.*¹, Yamada, M., Nohmi, T., Harashima, H.*² and Kamiya, H.*³: **Mutagenesis induced by oxidized DNA precursors: roles of Y-family DNA polymerases in *Escherichia coli*.**

Chem. Res. Tox., **18**, 1271-1278 (2005).

To reveal the roles of Y family DNA polymerases in the mutagenesis induced by oxidatively damaged DNA precursors, 2-hydroxy-dATP (2-OH-dATP) and 8-hydroxy-dGTP (8-OH-dGTP) were introduced into *Escherichia coli* strains deficient in the Y family polymerases, DNA polymerase IV (pol IV, encoded by the *dinB* gene) and DNA polymerase V (pol V, encoded by the *umuDC* locus). The results suggest that the *E. coli* pol IV was involved in mutagenesis by 2-OH-dATP and that the *umuDC* gene products play suppressive role(s) in the mutagenesis by damaged nucleotides.

Keywords: DNA precursor, Y-family DNA polymerase, oxidative damage

*北海道大学・院・薬

Kokubo, K.*¹, Yamada, M., Kanke Y.*² and Nohmi, T.: **Roles of replicative and specialized DNA polymerases in frameshift mutagenesis: mutability of *Salmonella typhimurium* strains lacking one or all of SOS-inducible DNA polymerases to 26 chemicals.**

DNA Repair, **4**, 1160-1171 (2005).

Progression of DNA replication is occasionally blocked by endogenous and exogenous DNA damage. To circumvent the stalling of DNA replication, cells possess a variety of specialized DNA polymerases that replicate through DNA damage. *Salmonella typhimurium* strain TA1538 has six DNA polymerases and four of them are encoded by damage-inducible SOS genes. The strain has been used for the detection of chemical mutagens with the high sensitivity to -2 frameshift in CGCGCGCG sequence. To assign the role of each DNA polymerase in the frameshift mutagenesis, we have constructed the derivatives lacking one or all of SOS-inducible DNA polymerases and examined the mutability to 26 chemical mutagens. The chemicals could be categorized into four classes. The results suggest that multiple DNA polymerases including the replicative DNA polymerase play important roles in chemically induced -2 frameshift and also that different sets of DNA polymerases are engaged in the translesion bypass of different DNA lesions.

Keywords: frameshift, DNA polymerase, replication block

*大妻女子大学・院

Takahashi, M., Hirata-Koizumi, M., Nishimura, N.*¹, Ito, Y.*², Sunaga, M.*³, Fujii, S., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: **Susceptibility of newborn rats to 3-ethylphenol and 4-ethylphenol compared with that of young rats.**

Congenital Anomalies, **46**, 26-33 (2006).

Newborn rat studies were conducted with oral administration of 3-ethylphenol (3EP) and 4-ethylphenol (4EP) on postnatal days (PND) 4-21 to allow comparison of no observed adverse effect level (NOAEL) and unequivocally toxic level (UETL) with those from 28-day studies of young rats starting at 5-6 weeks of age. In the newborn rat studies, slightly lowered body weight was observed after 3EP treatment, and deaths, hypoactivity, Straub tail, deep respiration and delayed righting reflex were clearly observed after 4EP treatment. In the young rat studies, salivation, staggering gait, changes in the liver including high values of liver weight and alanine aminotransferase or total cholesterol and the lesions in the forestomach were clearly observed after 3EP and 4EP treatments. NOAELs of 3EP and 4EP in the newborn rat studies appeared to be almost 3 times lower than those in the young rat studies. As a clear toxicity of 3EP was not observed in newborn rats, UETLs were not established for 3EP. Regarding 4EP, UETL of young rats was 4-5 times higher than that of newborn rats. In conclusion,

newborn rats were 3-5 times more susceptible to 3EP and 4EP than young rats.

Keywords: 3-ethylphenol, 4-ethylphenol, newborn rats, repeated dose toxicity, young rats

*1 Gotemba Laboratory, Bozo Research Center

*2 Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology

*3 Safety Research Institute for Chemical Compounds.

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).

国立医薬品食品衛生研究所報告, 123, 46-52 (2005).

第15回のOECD高生産量化学物質初期評価会議が2002年10月にボストンで開催された。日本が提出した12物質(CAS番号: 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)のヒトの健康影響部分の初期評価文書について, 全ての評価結果の合意が得られた。本稿では, 本会議で合意の得られた12物質の初期評価報告書の健康影響部分について紹介した。

Keyword: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

松本真理子, 田中里依*1, 川原和三*2, 菅谷芳雄*3, 江馬 眞: OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第19回初期評価会議概要。

化学生物総合管理, 1, 280-288 (2005).

第19回のOECD高生産量化学物質初期評価会議は, ドイツ連邦環境局がホストとなり2004年10月19日~22日にベルリンで開催された。再審議物質7物質を含む計56物質の初期評価文書について協議され, すべての初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された。日本政府としては5物質, 2-Hydroxy-3-naphthoic acid (CAS:92706), Thiophenetetrahydro- 11-dioxide (CAS:126330), Diallyl phthalate (CAS:131179), Ethanol 2-tert-butoxy- (CAS:7580850), 12-Benzenedicarboxylic acid di-C13-alkyl ester (CAS:119062) の初期評価文書を提出した。本稿では, 第19回初期評価会議の協議内容の概要を報告する。

Keyword: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

*1 厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

*2 (財)化学物質評価研究機構

*3 (独)国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

松本真理子, 鈴木理子*1, 川原和三*2, 菅谷芳雄*3, 江馬 眞: OECD高生産量化学物質点検プログラム - 第20回初期評価会議概要 -。

化学生物総合管理, 1, 445-453 (2005).

第20回のOECD高生産量化学物質初期評価会議は, 2005年4月19日~21日にパリのOECD本部で開催された。この会議では再審議物質2物質を含む計45物質の初期評価文書について審議され, 43物質の初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された。日本政府は3物質, 2-Furanmethanol tetrahydro-

(CAS:97-99-4), Phthalimide (CAS:85-41-6), Sodium nitrite (CAS:7632-00-0) の初期評価文書を提出し, 何れも合意された。本稿では, 第20回初期評価会議の討議内容の概要を報告する。

Keyword: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

*1 厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

*2 (財)化学物質評価研究機構

*3 (独)国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

Ema, M., Fukunishi, K. *, Matsumoto, M., Hirose, A. and Kamata, E.: Evaluation of developmental toxicity of ultraviolet Absorber 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rats.

Drug and Chemical Toxicology, 29, 215-225 (2006).

2-(3',5'-Di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole (DBHCB) is widely used as a UV absorber. In this study, the developmental toxicity of DBHCB was evaluated in rats. Pregnant rats were given DBHCB at 0, 62.5, 250 or 1000 mg/kg/day by gavage on days 5-19 of pregnancy. No deaths were observed in the pregnant rats of any group. No effect of DBHCB on the general conditions, body weight gain or feed consumption was observed in the pregnant rats. There were no changes in the ovarian weight, gravid uterine weight or necropsy findings in the maternal rats of the DBHCB-treated groups. No significant effects of DBHCB were found in the number of corpora lutea, implantations, live fetuses, resorptions or dead fetuses, incidence of pre- or postimplantation embryonic loss, viability of fetuses, fetal weight, or sex ratio of live fetuses. No significant difference in the incidence of fetuses with malformations or variations or degree of ossification was detected between the DBHCB-treated and control groups.

Keyword: 2-(3',5'-Di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole, UV absorber, developmental toxicity
* Shin Nippon Biomedical Laboratoris, Ltd.

Hamamura, M. *, Hirose, A., Kamata, E., Katoku, K. *, Kuwasaki, E. *, Oshikata, T. *, Nakahara, Y. *, Ema, M. and Hasegawa, R.: Semi-quantitative immunohistochemical analysis of male rat-specific α 2u-globulin accumulation for chemical toxicity evaluation.

The Journal of Toxicological Sciences, 31, 35-47 (2006).

We purified male rat urinary α 2u-globulin, prepared the antibody in rabbits, and improved an immunohistochemical detection method using this antibody for male rat-specific α 2u-globulin accumulation appearing as hyaline droplets in the kidneys. Our prepared antibody reacted specifically with α 2u-globulin in both immunohistochemical and Western blotting analyses, furthermore, and the graded immuno-reactivities on the slide were well associated with computational image analyzing results. Using this method, we retrospectively analyzed the renal sections from the toxicity studies of 12 nephrotoxic chemicals, which had already been conducted under the Japanese Existing

Chemicals Survey Program. We demonstrated that the hyaline droplets induced by treatment with 10 chemicals (1,4-dibromobenzene, dicyclopentadiene, 3,4-dimethylaniline, 1,4-dicyanobenzene, tetrahydrothiophene-1,1-dioxide, 1,3-dicyanobenzene, acenaphthene, 3,4-dichloro-1-butene, 3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-indene and 3,5,5-trimethylhexan-1-ol) were directly associated with α 2u-globulin accumulation. This immunohistochemical

method is convenient for applying, even retrospectively, paraffin sections from general toxicity studies and could be useful for qualifying male rat-specific hyaline droplets consisting of α 2u-globulin and renal risk in humans:

Keyword: α 2u-globulin, immunohistochemistry, hyaline droplet, nephrotoxicity

* Panapharm Laboratories Co., Ltd.

四方田千佳子：後発医薬品の品質再評価法の現状
PHARMA TECH JAPAN, 22, 221-224 (2006).

我が国の後発医薬品対策の現状と、進行状況について概説し、医薬品承認における生物学的同等性評価法の変遷、経口固形製剤のうち、生物学同等性が保証された範囲と、今後に残されている課題についてまとめた。

Keywords: generic drugs, quality reevaluation, bioequivalence, dissolution test

伊豆津健一, 青柳伸男, 小嶋茂雄：溶質の分子量と凍結濃縮相における混合性

低温生物工学会誌, 51, 167-169 (2005).

水溶液の凍結により氷晶間に形成する凍結濃縮相における溶質の混合性について、dextranとpoly(vinyl pyrrolidone)をモデルとした熱測定結果を例に解説した。低分子量の組み合わせでは混合状態で濃縮されるが、高分子量の溶質は熱力学的な要因により各分子を主成分とする微小相に分離する。溶質混合性が食品や凍結乾燥医薬品の品質に与える影響と相分離活用についても紹介した。

Keywords: freeze-concentration, phase separation, thermal analysis

吉岡澄江：第15改正日本薬局方、医薬品添加剤の改正点

薬局, 57, 2185-2191 (2006).

平成18年3月に告示された第15改正日本薬局方における改正点のうち、医薬品添加剤各条の改正点を解説した。同時に、医薬品添加剤に関する国際調和の経緯、進捗状況についても解説を加えた。

Keywords: Japanese Pharmacopoeia, Excipient

川崎ナナ, 橋井則貴, 伊藤さつき, 原園 景, 川西 徹：LC/MSを用いたグライコーム解析

臨床化学, 34, 309-318 (2005).

細胞・組織に発現している全タンパク質(プロテオーム)を系統的・網羅的に解析することによって生命現象を解き明かそうとするプロテオミクスに高い関心が集っている。さらに最近では、細胞内タンパク質の主な翻訳後修飾の一つである糖鎖が、タンパク質の機能調節等を介して様々な疾患や発生・分化等に深く関わっていることが明らかになってきたことから、細胞・組織発現糖タンパク質やその糖鎖部分の構造・機能を解析しようとするグライコミクスへの関心も高まっている。そこで、LC/MSを利用したグライコーム解析例のいくつかを紹介した。

Keywords: LC/MS, Proteomics, Glycomics

Kawasaki, N., Itoh, S., Harazono, A., Hashii, N., Matsuishi, Y., Hayakawa, T. and Kawanishi, T: Mass spectrometry of glycoprotein.

Trends in Glycosci. Glycotech., 17, 193-203 (2005).

質量分析を用いた糖タンパク質同定、糖鎖結合位置の決定、糖鎖構造解析、及びグライコミクス・プロテオミ

クスへの応用について紹介した。

Keywords: MS, Proteomics, Glycomics

新見伸吾, 原島 瑞, 川西 徹, 早川堯夫*：抗体医薬の現状と展望

医薬品研究, 36 (4), 163-193 (2005).

各種抗体医薬品について、作成法、特徴および生理活性機序、抗体療法の現状、抗体医薬品の今後の課題について概説した。

Keywords: 抗体医薬品, キメラ抗体, ヒト化抗体, ファージディスプレイヒト抗体

*医薬品医療機器総合機構

新見伸吾, 原島 瑞, 川西 徹, 日向昌司, 野間誠司, 川西 徹, 早川堯夫*：肝幹細胞に関する研究の現状と肝疾患の細胞治療への応用の展望

医薬品研究, 36, 481-496 (2005).

Oval cellについて肝細胞への分化および分離精製、骨髄由来細胞について肝細胞への分化および分離精製、その他の肝幹細胞、肝幹細胞の臨床応用の可能性と将来の展望について概説した。

Keywords: Oval cell, 骨髄由来細胞, 肝幹細胞

*医薬品医療機器総合機構

田中 光*, 川西 徹, 重信弘毅*：Ca²⁺の動きをミリ秒の眼で見る 共焦点レーザー顕微鏡による心筋内Ca²⁺濃度の高速画像化と薬理学

日薬理誌, 126, 287-294 (2005).

共焦点レーザー顕微鏡を高速に走査させることにより捉えた心筋内カルシウムイオンのミリ秒単位の動き、および薬物の影響について報告した。

Keywords: confocal microscopy, calcium, myocardium

*東邦大学薬学部

川西 徹：バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ(1)

日薬理誌, 126, 427 (2005).

バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチについて考慮すべき点を、規制の視点から考察した。

Keywords: Biologics, translational research, regulation

川西 徹：バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ(2)

日薬理誌, 127, 49 (2006).

バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチについて考慮すべき点を、規制の視点から考察した(続編)。

Keywords: Biologics, translational research, regulation

合田幸広：医薬品各条の改正点 生薬等

薬局, 57, 2179-2183 (2005).

第14改正日本薬局方と比較して、第15改正日本薬局方における、生薬分野での通則、生薬総則、製剤総則、生薬試験法等での改正点、各条における品目の追加と改正点等につき概説した。

合田幸広, 糸数七恵, 中村高敏: 一般用漢方処方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方の見直しを図るための調査研究について

防菌防黴, 33, 605-609 (2005).

著者らにより平成15年度から厚生労働科学研究(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)の研究班「一般用漢方処方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「一般用漢方処方方の見直しを図るための調査研究」の進捗状況について紹介した。

合田幸広, 糸数七重: 一般用漢方処方方の見直しに資するための有用性評価手法の検討

日本東洋医学雑誌, 56, 530-534 (2005).

日本東洋医学会用語表記委員会・渉外委員会の合同委員会の活動報告の場をかりて, 一般用漢方処方使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) の概要及び, 加味逍遙散の AUR 実施のための関係書類と平成16年の6月末段階での調査結果について報告した。

山口照英: 医薬品各条の改正点—生物薬品

薬局, 57, 89-95 (2006).

薬局方調査会・生物薬品委員会では, 第15局薬局方改正での生物薬品の各条審議を行ってきたが, 本総説では改正されたタンパク質性/ペプチド性及び高分子多糖性の新規収載品目の審議及び既収載品目について概説した。

Keywords: biologicals, protein, protein pharmaceutical product, high molecular weight polysaccharide

山口照英: ICH 遺伝子治療専門家会議シカゴミーティングと今後の展望

ファルマシア, 42, 357-360 (2006).

ICH 遺伝子治療グループでは, シカゴ会議で腫瘍溶解性ウイルスのオープンワークショップを開催し, 現時点での評価をまとめた。また, 生殖腺細胞への伝達リスクの最小化に関する ICH 「見解案」の議論を行った。これらの ICH 遺伝子治療グループの活動について概説した。

Keywords: ICH, gene therapy, oncolytic virus

鹿庭正昭: 家庭内で使用される化学物質による健康被害に対する安全対策の現状と課題

国民生活研究, 45 (2), 1-16 (2005).

化学製品による健康被害の予防対策としては, 化学製品に使用される化学物質の毒性試験情報をもとに毒性評価を行うとともに, 健康被害の原因となった製品—化学物質の関連性をはっきりさせ, 具体的に, どのような健康被害, どのような症状で発生するか等, 健康被害情報をより具体的に, わかりやすく消費者まで伝達させることが重要である。化学製品の化学物質等安全データシート (MSDS), 製品表示を例に挙げながら, 現状の把握

と今後の課題について概説した。

Keywords: chemical product, health damage, safety measure

鹿庭正昭: 原因物質と代替品探し

日本皮膚科学会雑誌, 115 (13), 1879-1881 (2005).

接触皮膚炎の「原因物質と代替品探し」のためには, 患者の問診, 患者でのパッチテストが実施される。とともに, 製品表示のチェック, メーカーへの問い合わせ等を通じて, 原因製品に使用された化学物質情報を入手すること, さらに原因製品・原因化学物質の関連性を確定するために化学分析を行うことが必要である。ゴム手袋等を例に挙げながら, 概説した。

Keywords: allergic contact dermatitis, causative product-chemical relationship, alternative chemical and product

新谷英晴: 医療用品に使用される滅菌剤, 殺菌剤, 保存剤について

防菌防黴, 33, 417-424 (2005).

医療用品に使用される, 滅菌剤, 殺菌剤ならびに保存剤の特性について解説した。医薬品に添加される保存剤は非解離型が有効で, 非解離型のみが菌体内部に侵入可能である。だから医薬品に添加する保存剤を選択する場合, pHが広範囲で非解離の保存剤の選択が肝要となる。一般に殺菌剤ならびに消毒剤の類はその非解離型が有効であることが知られている。保存剤と医薬品組成との適した組み合わせについて多くの報告がある。一方, 不適当な組み合わせの結果, 保存剤が不活化することもしられている。保管温度や使用する pH などに拠って非解離型保存剤濃度は変化する。以上の様な内容を解説した。

Keywords: steriliant, disinfectant, healthcare

新谷英晴: 環境に存在する損傷菌および貧栄養菌の特性ならびにこれらの菌の修復・培養について

環境管理技術, 24, 22-32 (2006).

環境中に存在する菌には健常菌は皆無に近い。多少なりとも環境菌はストレスを受け, 損傷した状態にある。また製品バイオバーデンも環境由来, 人由来であり, これらの菌の多くもストレス状態ないしは損傷状態にあり, これらの菌の回収操作中に菌が更に損傷を受けることが知られている。滅菌後に生存している菌も健常菌ではなく損傷菌である。だから滅菌バリデーションでの培養条件を健常菌で行うと滅菌バリデーションに失敗する可能性が出てくる。また透析液など水中を好む貧栄養菌の培養には非選択培地である SCDA 培地を用いた 30~35℃培養よりも貧栄養培地である R2A 培地を用いた 20~25℃培養の方が適している。貧栄養菌で重要なのは水由来の *Pseudomonas* spp や *Legionella* spp などのグラム陰性菌の存在で, これらは滅菌に耐性なバイオフィルムを形成し, 滅菌が成功してもエンドトキシンが残る。以上の意味で損傷菌ならびに貧栄養菌について解説した。

Keywords: injured microorganisms, oligotrophic microorganisms, environmental microorganisms

新谷英晴: 微生物の生育に与える種々因子のバリデー

ションについて

防菌防黴, 33, 669-675 (2005).

主に蒸気加熱滅菌で損傷を受けた微生物の生育に及ぼす諸因子をバリデートする方法とその意義について解説した。バリデートしなければならない意義はもし損傷菌の生育条件を健常菌と同義に考えた場合には非生育あるいは過小評価に繋がる可能性が考えられるためである。滅菌後、完全に不活化されず、一部の活性が失われた微生物の生育に与える因子としては生育培地組成、培養温度、培養環境(好気あるいは嫌気)、相対湿度(RH)、培地のpHなどが考えられる。この中で生育培地組成が異なることに拠って熱損傷微生物の生育性能が異なり、Decimal reductio値が異なることは既に知られている。滅菌バリデーションとは滅菌した後に菌の生育の有無を見ることであるから、残存している菌は当然ながら損傷を受けた菌であり、菌に拠って損傷の程度も異なる。同時に損傷菌と健常菌とでは生育挙動も異なる。本解説では対象菌として損傷菌を考え、種々の生育因子が損傷菌生育/回復に与える影響を考えていくことにする。

Keywords: sterilization, validation, injury

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9報—

防菌防黴, 33, 287-297 (2005).

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: バイオバーデン・環境菌測定法, 問題点ならびに解決法—医療用品製造現場の清浄度維持管理のために—

クリーンテクノロジー, 15 (5), 7-13 (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 condition

Shintani, H.: Modification of polymer surfaces of medical device to prevent infections.

Biocontrol Science, 10, 3-11 (2005).

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

Shintani, H.: Bulk and/or surface modification of medical polymers to attain antimicrobial activity and/or biocompatibility.

Biocontrol Science, 10, 13-19 (2005).

The surface modification of existing polymers is one of the most attractive ways to accomplish this. Treatment with plasma, gamma ray or electron beam leads to a sufficient level of activation of polymers so that specific monomers may be grafted. The extent of modification, i.e., the degree of grafting, may be easily controlled by the careful manipulation of the radiation exposure and reaction conditions. Graft modification may be carried out almost on all polymers with the creation of a desired functional chemistry both on the surface and in the bulk matrix. The grafting is applicable to almost all polymer-monomer combinations with enormous possibilities regarding physicochemical and biological characteristics to attain appropriate antimicrobial activity as well as suitable biocompatibility.

Keywords: surface modification, antimicrobial activity, biocompatibility

Shintani, H. and Kazuma, K.*: Several aspect of biological indicator for sterility assurance.

Biocontrol Science, 10, 121-130 (2005).

Biological indicator (BI) for use in thermal or chemical sterilization processes consists of standardized bacterial spore preparations which are usually in the form either of suspensions or of spores dried on carriers. BI is usually placed in dummy packs located at strategic sites in the sterilizer. After the sterilization process, the aqueous suspensions or spores on carriers are aseptically transferred to an appropriate culture medium, which is then incubated and periodically examined for signs of growth. Resistance of BI is adjudged from the spore destruction curve obtained upon exposure to the sterilization process; recommended BI spores and their decimal reduction times. Great care must be taken in the preparation and storage to ensure a reproducible response to sterilization processes to be realized that BI is a reliable monitor for sterilization validation.

Keywords: biological indicator, sterilization, validation

* K2 international Co. Ltd

土屋利江: 再生医療・繊維工学・人工臓器に使用される医療用材料の安全性・有効性に関する基本的考え方 繊維学会誌(繊維と工業), 61, 148-149 (2005).

国内外共に開発競争が盛んな医療材料の一つとして生分解性材料があげられる。現在、安全性・有効性において問題になっている点を中心にして述べる。生分解性材料は、やがては生体内で消失し、残存しないという長所があるものの、吸収性材料であるが故に、クラスIVに分類されるハイリスク医療材料である。最近の不具合報告や前臨床試験研究からも、解決すべきいくつかのポイントがあるので、現在考えられる基本的考え方について述べた。

盛 英三, 望月直樹, 武田壮一, 井上裕康, 中村 俊, 土屋利江: ナノレベルイメージングによる分子構造と機能の解析

日本臨床, **64**, 358-364 (2006).

21世紀の医療の社会的課題として提唱されているテーラーメイド医療の達成には、標的となる蛋白の構造を患者ごとに確定し(分子診断)、最適な薬剤の構造を選択し(分子治療)、薬剤と生体蛋白の相互作用を分子レベルで観察する(分子評価)等の医療基盤技術の育成が求められる。ナノレベルイメージングプロジェクトでは、蛋白分子の構造と機能の解析を通じてテーラーメイド医療実現のための基盤技術の形成を目指している。

本稿では蛋白構造イメージングを中心に概説した。

Jinno, H., Hanioka, N.*, Tanaka-Kagawa, T., Saito, Y., Ozawa, S. and Sawada, J.: Transfection assays with allele-specific constructs: functional analysis of UDP-glucuronosyltransferase variants.

Methods Mol. Biol., **311**, 19-29 (2005).

Adverse drug reactions (ADRs) are a major clinical problem. A rapidly growing body of evidence suggests that genetic factors, at least in part, determine individual susceptibility to ADRs. A large number of pharmacogenetic studies have identified a number of polymorphisms as predictors of drug efficacy and/or adverse events. These candidate markers should be investigated further to ascertain the underlying mechanism of action, for example, changes in the kinetic parameters of an enzyme, or transcriptional activity of a promoter region. In this chapter, we describe a transient transfection assay for the functional characterization of naturally occurring variants of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. This phase II drug metabolizing enzyme is involved in the glucuronidation of SN-38, an active metabolite of the anti-cancer drug irinotecan. Single-nucleotide polymorphisms of the UGT1A1 gene have been correlated to irinotecan-induced ADRs. Variant UGT1A1s are heterologously expressed in COS-1 cells and characterized in terms of the level of protein expression and enzyme kinetics.

Keywords: UDP-glucuronosyltransferase, Single-nucleotide polymorphisms, irinotecan

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University

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**, 1137-1138 (2004).

栄養学の面から脂肪酸, 特に必須脂肪酸の摂取量への関心が高まっている。一方, 不飽和脂肪酸の1つである“トランス脂肪酸 (TFAs)”については, その有害性が議論されている。TFAs含有食摂取について, *in vitro*の実験によって血清中LDL値の上昇とHDL値の低下が引き起こされること, リノール酸からアラキドン酸などのn-6系多価不飽和脂肪酸への変換が抑制されること, さらには大動脈へのリン脂質沈着が促進されること等が示され, TFAs摂取が冠状心疾患の危険因子であることが強調された。疫学調査からTFAsを多量摂取する高齢者は認知症になりやすいという報告がなされている。諸外国ではTFAsの表示を義務付ける新しい規則が発表されている。また企業によるTFAs含量を減らした製品の製造や, TFAs及び飽和脂肪酸が少ない大豆の栽培計画もある。我が国では, 食品のリスク評価を担当する食品安全委員会が, TFAsを食品健康影響評価を実施する候補にしており, 今後の動向が注目される。

Keywords: トランス脂肪酸, 飽和脂肪酸, 虚血性心疾患

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

食品衛生学雑誌, **46**, J243-J246 (2005).

食品や食品添加物の安全性を確保するために, 種々の規格基準とそれに伴う試験法が設定される。金属に関する試験にICP発光分析法を応用するために, 寒天中のホウ酸の分析法, 既存添加物コチニール色素がAlレーキかの判定法, 天然添加物での重金属試験法の問題点, カラギナン硫酸基含量分析法につき検討し, その結果をまとめた。また, 既存添加物名簿収載品目リストの内容を科学的知見に基づいて修正するために, ヘマトコッカス藻色素, ファフィア色素, オキアミ色素, 耐酸性コチニールの各主色素成分, 天然保存料酵素分解ハトムギ抽出物の主構成成分, 天然甘味料テンリョウウチャ抽出物の主甘味成分につき, 化学構造を検討し, その結果について解説した。さらに, 食品中のアクリルアミドの分析のために, acrylamide-1-¹³Cを内標準としたGC/MS法およびLC/MS法を開発し, それらを国内食品に応用した結果について解説した。

米谷民雄: 食品中残留農薬等のポジティブリスト制導入と分析法の開発—厚生労働省・農林水産省・環境省による最近の農薬規制の改正について—

食品衛生学雑誌, **46**, J327-J334 (2005).

平成14年の中国産冷凍ホウレンソウ等の残留農薬問題や無登録農薬問題に対処するため, 厚生労働省と農林水産省は食品衛生法と農薬取締法の改正による大改革を実施し, また, 環境省はPOPs条約の発効を見据えて, 農薬登録保留基準の改定作業を進めてきた。無登録農薬問題に対しては, 平成14年に農薬取締法が改正され, 無登録農薬の使用までも禁止されたが, それまで使ってきた薬剤や天敵で安全性が明らかかなものまで使用禁止にならないよう, それらを特定農薬(特定防除資材)の枠組みに組み込み, また, マイナー作物については2年間の経過措置をとった。さらに, 平成15年の農薬取締法

改正において、農業登録と同時に残留基準を設定することにした。一方、食品衛生法も二度にわたり改正された。まず平成14年に、繰り返し違反がおこる特定の国・地域からの食品について、包括的に輸入禁止にできるようにし、また、平成15年の改正で、3年以内に農業等のポジティブリスト制を導入することにした。一律基準（原則は0.01 ppm）と膨大な数の暫定基準が設定され、また、対象外物質が示された。すべての加工食品も対象になり、コーデックス基準があるものは暫定基準が設定された。環境省では、現行の登録保留基準値を削除していく作業や、POPs条約等との関連による土壌残留および水質汚濁に係る農業登録保留基準の改定が行われてきた。本稿では、以上の動きについて解説した。

米谷民雄：食品の期限表示のためのガイドライン

食品衛生学雑誌, 46, J198-J202 (2005)。

食品の表示は消費者が食品を購入する際の、重要な判断材料である。特に消費者の関心が高いのが、期限表示である。期限表示は消費期限または賞味期限として示されるが、これまではその期限を設定するための公的な具体的なガイドラインは示されていなかった。しかし、国の指導もあり、多くの業界団体では自主的にガイドラインを作り、それをもとに各企業が期限設定を行ってきた。今回、期限設定をするための公的ガイドラインを策定したため、座長の立場から、その経緯や検討経過について解説した。

米谷民雄：食品の安全確保と金属のスペシエーション

食品衛生研究, 55 (10), 5 (2005)。

食品中の有害金属に関しては古くから食品衛生上の注意が払われてきたが、現在においても大きな行政的課題となっている。特に、魚介類中の水銀やヒジキ中のヒ素については、国民の関心が高い。この数年、魚介類中のメチル水銀について各国政府が妊婦等に注意を呼びかけていることから、無機水銀とメチル水銀の分別定量法、すなわち水銀のスペシエーションが重要になってきている。また、ヒ素については、海産食品中のヒ素は毒性の低い有機ヒ素化合物が主であるが、ヒジキには無機5価のヒ素が多く含まれていることから、食品中の無機ヒ素のみを選択的に定量する方法が必要となってきている。このような背景から、金属のスペシエーションが、今後の食品衛生において、より一層重要になっていくと考えられる。

米谷民雄：食品中残留農薬等のポジティブリスト制度施行に向けた試験法開発にあたって

食品衛生研究, 56 (4), 7-12 (2006)。

平成18年5月29日から、農業等（農薬、飼料添加物、動物用医薬品）のポジティブリスト制度が施行される。今回は、残留農薬の対象物に畜水産物も加わっている。そこで、農業等の分析法については、農産物中農薬班、畜水産物中農薬班、（畜水産物中）動物用医薬品班からなる、3研究班で開発を行ってきた。今回のポジティブリスト制度においては、800近い農薬等に対して、試験法を開発する必要がある。そこで、一斉分析法を主に採

用することにしたが、国内登録やコーデックス基準がある農薬等については、個別分析法も別途検討してきた。その検討会の座長の立場から、ポジティブリスト制度の試験法について、これまでの経過、開発した試験法の概要、今後の計画等について紹介した。また、開発した試験法を告示文や通知文にまとめる作業の座長をしている立場から、公示される試験法の体裁についても解説を加えた。

米谷民雄：ポジティブリスト制度における試験法の概要

今月の農業, 4月号, 42-46 (2006)。

農業等のポジティブリスト制度が平成18年5月29日から施行されるため、平成17年11月29日に関係法令の公布、暫定基準等の告示がなされた。対象となる農薬等の数は、既存の残留基準がそのまま継続される品目も含めると799品目になる。従来は農薬の対象物は農産物のみであったが、今回は畜水産物も対象に加えられる。また、基準が設定されていない場合には、一律基準が適用される。このように、すべての農薬等と農産物・畜水産物を対象として、網羅的に規制の網がかけられる形になっている。さらに、すべての加工食品も対象になっている。今回のポジティブリスト制度における試験法については、一斉試験法を主に採用することにし、これまでに6試験法を通知している。また、一斉試験法が適用できない品目については、既存試験法の適用を検討したり、個別・グループ試験法の開発を進めてきており、順次それらを通知している。本稿では、それら試験法の概略と、開発の進捗状況について解説した。

佐々木久美子：通知法解説 食品中の残留農薬・動物用医薬品等試験法1 (6)マレイン酸ヒドラジド試験法

食品衛生研究, 55 (12), 43-46 (2005)。

平成16年2月25日付けで通知されたマレイン酸ヒドラジド試験法について解説した。

Keywords: maleic hydrazide

高附 巧：通知法解説 食品中の残留農薬・動物用医薬品等試験法1 (1)エチクロゼート試験法

食品衛生研究, 55 (12), 17-20 (2005)。

平成16年2月25日付けで示された11試験法のうちエチクロゼート試験法について試験操作のフローチャート及び実際のクロマトグラムを例示して解説した。

Keywords: ethychlozate, 5-chloro-3(1H)-indazolylacetic acid

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報, 27, 5-9 (2005)。

MRL設定に対応する抗菌性物質の分析法の今後を探る一助として、厚生労働省が示した畜水産食品に残留する動物用医薬品の公定試験法の現状と今後について紹介した。定性、定量両面で高い信頼性を要求される公定試験法においては、理化学的試験法が第一選択肢として取り上げられている。その測定方法としては、現在最も定性、定量能力が高い技術としてLC/MSが一般的に用い

られるようになった。ポジティブリスト制の導入などにより、残留動物用医薬品分析への要求は質的にも、量的にも増加すると考えられる。微生物学的試験法と理化学的試験法それぞれの長所を生かして、信頼性を確保しつつ効率化を図ることが可能な分析法を構築する必要がある。

Keywords: antibacterials, analytical method, veterinary drugs

残留農薬等公示分析法検討会(村山三徳): **食品中の残留農薬・動物用医薬品等試験法3 (15), (16)**

食品衛生研究, **56 (2)**, 68-80 (2006).

食品衛生法の改正に伴い、新たに規格基準の設定された食品中の残留動物用医薬品試験法の内、オクスフェンダゾール、フェバンテルおよびフェンベンダゾール試験法、カンタキサンチン試験法について解説した。

Keywords: canthaxanthin, febantel, fenbendazole

残留農薬等公示分析法検討会(坂井隆敏, 村山三徳): **食品中の残留農薬・動物用医薬品等試験法4 (20), (21)**

食品衛生研究, **56 (3)**, 50-62 (2006).

食品衛生法の改正に伴い、新たに規格基準の設定された食品中の残留動物用医薬品試験法の内、ラクトパミン試験法、ピルリマイシン試験法について解説した。

Keywords: pirlimycin, ractopamine

穂山 浩, 松田りえ子: **遺伝子組換え食品の見分け方および検知技術の考え方**

J. Food Hyg. Soc. Japan, **46**, J203-J207 (2005).

食品中に存在する遺伝子組換え体を検知する手法としては、大きく分けて導入遺伝子から作られるタンパク質の抗体を利用してタンパク質を検知する方法と、遺伝子組換えに使用されたDNAの領域配列をポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction; PCR) で増幅して検知する方法がある。厚生労働省では、平成13年4月から食品衛生法に基づく表示について義務化するに伴い、医薬局食品保健部長通知として「組換えDNA技術応用食品の検査方法について」で組換え食品の検査方法を定めた。本方法は、世界で初めて国が定める標準法として、我が国に輸入の可能性がある安全性未審査組換え食品の検知法を規定し、さらに表示制度に対応した安全性審査済みの食品の定量法を規定したものである。農林水産省では、農林物資の規格化及び品質表示の適正化に関する法律 (JAS法) の定める品質表示制度のもとで、安全性が確認されたGM農作物とその加工食品に対する表示を行うことを決定し、厚生労働省と歩調を合わせ平成13年4月より表示制度を実施し、これに対応し、東京農林水産消費技術センターで、JAS分析試験ハンドブック「遺伝子組換え食品検査・分析マニュアル」を作成している。本稿では、上記の公定検査法の基本概念となる遺伝子組換え食品の見分け方と検知技術の考え方について紹介する。

Keywords: 遺伝子組換え食品, PCR法, 検知技術

渡邊敬浩: **未承認遺伝子組換えトウモロコシ (Bt10**

系統)の検知技術について

食品衛生学雑誌, **46**, J223-J227 (2006).

2005年3月22日に公開された、オンライン版Nature誌のNewsをはじめとする各種メディアを介して、安全性審査に諮られていない遺伝子組換え (GM) トウモロコシ (Bt10系統) が、2001年から2004年までの4年間に亘り米国において誤って栽培され、さらには流通していた事実が報道された。Bt10系統は、我が国をはじめとする各国において、すでに安全性審査を終了しているBt11系統に導入されたものと同一の構成をもつ一連のDNA配列 (発現カセット) を用いて組換えられたGMトウモロコシ系統であり、よって、Bt10ならびにBt11両系統は、同一の組換えタンパク質を発現する。本稿では、Bt10系統としてBt10系統を対象としたPCR法の開発にあたり考慮すべき点に併せ、GM作物を対象とするPCR法について、その特異性を中心にして解説した。

Keywords: 遺伝子組換え食品, Bt10系統, 安全性審査, PCR

棚元憲一: **第十五局日本薬局方の改正点 生物試験法**

薬局, **57**, 59-64 (2006).

平成18年4月1日に第十五改正日本薬局方 (JP XV) が公布された。生物試験法関連では、一般試験法において発熱性物質試験法、無菌試験法、エンドトキシン試験法が改正された。一方、参考情報では保存効力試験法が改正され、さらに遺伝子解析による微生物の迅速同定法が新規に導入された。それぞれの改正について、背景、経緯を解説するとともに、今後の生物試験法の方向性を示した。

Keywords: The Japanese Pharmacopoeia, JP fifteenth edition, Biological methods

宮田直樹*, 山崎 壮: **医薬品日本名の改正について**

薬局, **57**, 2115-2132 (2006).

平成18年4月1日から第十五改正日本薬局方 (JP15) が適用された。JP15では日本名で約430品目、英名で約100品目が改正された。局方日本名の命名法の改正点、日本名の変更に伴う別名の追加、日本名の変更に伴う英名の変更、JP15収載医薬品の日本名変更に伴うJAN (日本における医薬品の一般的名称) の取り扱いについて解説した。また、JP15で変更になった日本名と英名の新旧対照表を収載した。

Keywords: JP15, JP Name, JAN

*名古屋市立大学

佐々木千絵: **厳しい冬を生き延びるために: 昆虫が持つ不凍タンパク質**

ファルマシア, **42**, 263-264 (2006).

アメリカ北部に生息する甲虫 (*Dendroides canadensis*) の蛹は厳しい冬を生き延びるために体内に13種類の不凍タンパク質 (AFP) を産生し、低温環境から身を守っている。その防御システムはいまだ知られておらず、*D. canadensis* がもつ不凍たんぱく質 (DFAP) の活性にはその濃度やエンハンサーの存在が深く関与していると考えられている。本稿では最近報告されたDAFPの生態防御

メカニズムの一部を裏付ける結果について紹介した。

山本茂貴：食品の微生物学的リスクアセスメントの国際動向

フードケミカル, 21, 25-27 (2005).

食品の微生物学的リスクアセスメントの国際動向を解説した。

keywords: food microbiology, microbiological risk assessment, food hygiene

山本茂貴：UJNR 有毒微生物専門部会第39回日米合同部会日米合同会議の概要

食品衛生研究 5月号, 55, 7-26 (2005).

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

五十君静信：リステリア菌の汚染実態と制御

食品工業, 48 (12), 29-35 (2005).

リステリアを原因とする食品を介した集団事例は、海外で毎年のように報告され、リステリア症は食品媒介性の重要な感染症であると認識されている。そこでFAO/WHOならびに米国FDAによりリスク評価が行われ、現在本菌制御のための国際的な規格基準作りの議論が進められている。一方、わが国では厚生労働科学研究班により、リステリア症が国内で毎年推定83例発症しており、市販の食品に本菌の汚染が広く認められること、さらに2001年には、食品を介した集団事例が既に発生していたことが示された。本稿では、まずリステリア症の概要を解説し、海外の集団事例からリステリア症がこれまで主にどのような食品により感染を起こしたか、そしてどのような食品がリステリア感染で重要であるのかを示す。この事実を受け、国内の市販食品の汚染実態をまとめ、本菌の制御について考える。

Keywords: food borne listeriosis, *Listeria monocytogenes*, outbreak

五十君静信：リステリアの食品汚染とリスク管理

食品衛生学雑誌, 46, J237-J239 (2005).

リステリアを原因とする食品を介した集団事例は、海外で毎年のように報告され、リステリア症は食品媒介性の重要な感染症であると認識されている。そこでFAO/WHOならびに米国FDAによりリスク評価が行われ、現在本菌制御のための国際的な規格基準作りの議論が進められている。リステリア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。一方、わが国では市販食品に本菌の汚染が広く認められることは知られていたが、リステリアが食品を介して感染するという認識は希薄であった。このようなリステリアのリスク管理をどのように考えればよいかにつき解説した。

Keywords: food borne listeriosis, *Listeria monocytogenes*,

risk management

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

チルド研究会情報, 54, 23-27 (2005).

国外におけるリステリアの食中毒集団事例を紹介し、リスクの高い食品を示す。わが国では市販食品に本菌の汚染が広く認められることは知られていたが、リステリアが食品を介して感染するという認識は希薄であった。国内でチーズを原因とする集団事例が記録されたのでその事例を紹介し、このようなリステリアによる食中毒の対策につき解説した。

Keywords: food borne listeriosis, *Listeria monocytogenes*, outbreak

澤田拓士*¹, 五十君静信, 浅井鉄夫*²：国内に分布する抗菌剤耐性菌のコントロールに向けて

獣医畜産新報, 58, 674-676 (2005).

耐性菌の出現は、薬剤使用と関係はあるものの、因果関係がはっきりしないものもある。耐性菌の出現は国内での抗菌剤の使用実態と関連するので国内の情報が極めて重要ではあるが、伝達性と非伝達性の耐性機構などの菌側の要因も耐性菌の出現や増加に影響している。耐性菌をコントロールする上で、どのような情報が不足しているか、どのようなアプローチが可能なのか、どのような点に注意をしなければいけないかについて考える。

Keywords: antibiotics, resistance, control

*¹ 日本獣医生命科学大学

*² 農林水産省動物医薬品検査所

五十君静信：組換え微生物の安全性と乳酸菌

乳酸菌ニュース, 451, 7-10 (2006).

日本が議長国を務めたCODEX特別部会により、2003年に遺伝子組換え微生物食品の安全性評価に関するガイドラインが作成されたことから、現在、遺伝子組換え技術の有用微生物への応用並びに実用化に向けた研究が活性化している。研究とは別に、組換え微生物を用いた食品がはたして一般の消費者に容易に受け入れられるのだろうかという考え方もある。その方向性は、一般消費者の安全性に対する懸念が払拭できるかどうかにかかわっている。組換え植物は、比較的受け入れやすい面があったが、微生物は植物と違って、組換え体が自立的に増殖し量的コントロールが困難であることから、その安全性に関する不安は根深い。遺伝子漏出、腸内フローラへの影響、そして免疫系への刺激、さらには環境への放出に伴う影響など、安全性評価の難しい部分は多い。このような組換え体利用を躊躇させる様な慎重な議論はあるが、組換えという有能な技術を乳酸菌のような有用微生物に応用しようという研究は着実に進んでいる。乳酸菌研究のこのような流れはヨーロッパで特に盛んであり、乳酸菌のゲノム解析やプロテオーム、メタボロームといった研究と合流し成果を上げつつある。

Keywords: Lactic Acid Bacteria, recombinant, safety

五十君静信：プロバイオティクスの安全性評価

臨床と微生物, **33**, 141-146 (2006).

通常, ヒトや動物の腸管内には非常に多くの微生物が生息し, 菌叢を形成しており, それらのバランスが腸内環境さらには生体の健康維持に影響を与えていると考えられている。プロバイオティクスとして用いられる細菌は, *Lactobacillus* 属などの乳酸菌や *Bifidobacterium* 属のビフィズス菌などで, これらは発酵食品として古くからヒトに安全に食されてきた経験を持つ菌であったり, ヒトや動物の腸管内に生息し腸内菌叢を構成していたりする。従って, プロバイオティクスは, 健康なヒトにとっては, 病巣形成などには関与せず, 通常安全な菌であると考えられている。一方, 近年プロバイオティクスとされる細菌が, 病巣から単独で分離され, その安全性に関する議論がされるようになってきた。ここでは, これらの病巣から分離されるプロバイオティクスの現状を述べ, プロバイオティクスの安全性をどのように考えていったらよいかをまとめてみる。プロバイオティクスの安全性を考えるには, 当該菌が生菌として生体に病巣を形成し健康に影響を与えるかに加え, 当該菌の代謝産物が生体に対し有害な作用を示し, 健康に影響を及ぼすかどうかを考える必要がある。

Keywords: Lactic Acid Bacteria, probiotics, safety

村松芳多子*, 高鳥浩介: 抗カビ試験
防菌防黴, **33**, 485-491 (2005).

各抗カビ試験の特徴と試験を行う上で重要となる胞子液調製, 操作, 判定の方法と注意点について図表を用いて解説した。

Keywords: fungi, antifungal test

*県立新潟女子短期大学

高鳥浩介: カビ汚染と室内空気環境について
ビルと環境, **112**, 27-31 (2006).

室内環境にみるカビについて具体的な建築物での室内調査事例を紹介し, 建築物のカビによる衛生確保を目指した今日的话题をまとめた。また, カビ汚染による有害性を少しでも除去するための対応として国内外でどのような規制があるかその現状と今後の取り組みについて述べた。

Keywords: fungi, IAQ

高鳥浩介: ビル環境におけるカビと環境被害 — 建築物のカビ実態調査から —

ビルと環境, **110**, 6-18 (2005).

ビル環境にみる微生物としてのカビについて生物学, 生態学の基礎を論じ, その生態を把握したうえで具体的なビル環境での空調ダクトや室内での調査事例を紹介し, 事例に原因して発生する環境被害および健康被害に言及した。

Keywords: molds, building environment

高鳥浩介: 生活環境中の真菌とその生態
アレルギー, **54**, 531-535 (2005).

生活環境における真菌の発生は, 高断熱・高气密な住宅構造により, 年間を通して発生する傾向にある。そこ

で, 生物学的視点にたつて生活環境における真菌とその生態について生活環境と真菌, 真菌の発生しやすい環境, 真菌の生物学的特性を述べた。

Keywords: molds, biological characteristics

高鳥浩介: 生活環境中の真菌とその生態
アレルギー科, **20**, 478-485 (2005).

生活環境にみる真菌は, 大気中, ハウスダストなどに広く生息分布し, 真菌にとって適環境が得られると大量の発生から汚染へと進む。特に生活環境に多い真菌として *Cladosporium*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Eurotium*, *Wallemia* が挙げられる。こうした真菌が生活環境でなぜ重視されるか文献調査による動向をまとめ, 真菌の生活環での生態分布, 主要真菌の性状・有害性などを紹介し, 健康被害の観点から生体への影響について生物学的視点にたつてまとめた。

Keywords: fungi, ecology

高鳥浩介: カビによる食品事故事例 原因と対策①〜⑤

月刊食品工場長 食糧新聞社, **99**, 21-23 (2005).

食品のカビによる事故例をあげ, その原因カビや, 事故原因について解説した。さらにカビ事故を防ぐための予防についても解説した。

Keywords: food contamination, fungi

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: Toll-like receptor 刺激による IRAK-4 タンパクの動態

エンドトキシン研究, **8**, 49-55 (2005).

種々の Toll-like receptor の刺激が IRAK-4 タンパクの動態に及ぼす効果を解析し, 各 Toll-like receptor 間の交差耐性発現における役割を解説した。

Keywords: IRAK-4, Toll-like receptor, lipopolysaccharide

*東京大学

Matsutani, S.: Links between repeated sequences.

Journal of Biomedicine and Biotechnology, **2006**, 13569 (2006).

L1 and Alu elements are long and short interspersed retrotransposable elements (LINEs and SINEs) in humans, respectively. Proteins encoded in the autonomous L1 mediate retrotransposition of the non-autonomous Alu and cellular mRNAs. Alu is the only active SINE in the human genome and derived from 7SL RNA of signal recognition particle. In the other eukaryotic genomes, various tRNA- and 5S rRNA-derived SINEs are found. Some of tRNA- and 5S rRNA-derived SINEs have partner LINEs of which 3' sequences are similar to those of the SINEs. One of the tRNA-derived SINEs is shown to be mobilized by its partner LINE. Many copies of tRNA and 5S rRNA pseudogenes are present in the human genome. These pseudogenes may have been generated via the retrotransposition process using L1 proteins. Although there are no sequence similarities between L1 and Alu, L1

functionally links with Alu and even cellular genes, impacting on our genome shaping.

Keywords: eukaryotic genomes, repeated sequences, LINE and SINE

相原真紀, 李憲俊*: カビの同定Ⅲ

防菌防黴, **33**, 373-377 (2005).

子の菌類の同定法についてまとめた。同定ポイントとなる至適培養条件, 集落や形態の特徴, 分布などについて図や写真を用いて解説した。

Keywords: fungi, identification

*衛生微生物研究センター

小西良子: UJNR 有毒微生物専門部会—第40回日米合同部会の概要

食品衛生研究, **56**, 15-16 (2006).

2005年11月に宮城県松島でUJNR有毒微生物専門部会第40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科学会議が行われ, 日米両国からの研究発表がなされた。その発表内容の紹介および解説した。

Keywords: aflatoxins, fumonisin, surveillance

小西良子, 田中宏輝: LC/MSを利用したカビ毒の分析
ファルマシア11月号, 日本薬学会, 1081-1086 (2005).

カビの生産する二次代謝物のうちヒトや動物に健康被害を起こすものをカビ毒とよんでいるが, しばしば食品中にも見出される。ほとんどのカビ毒は低分子なため食品加工過程や調理によってもその毒性は残存し, 食品衛生上大きな問題となっている。

カビ毒の摂取を少なくする最も効果的な方法は, リスクアセスメントを基に, 食品中に含まれるカビ毒の基準値を設定し, 恒常的に監視することである。監視システムを確固たるものとするためには, 正確で信頼性の高い分析法を確立することが必須である。また基準値を設定するためのリスクアセスメントにおいては, カビ毒の摂取量評価が不可欠であり, 正確な汚染実態調査結果を得るためには, より高感度でかつ信頼性の高い分析法が必要となる。本稿では, 主要な食品汚染カビ毒に焦点をあて, 近年普及の目覚ましいLC/MSを用いた分析法を紹介する。

Keywords: カビ毒, LC/MS, 基準値

Fukuhara, K.: A Planar Catechin Analogue as a New Type of Synthetic Antioxidant.

Genes and Environment, **28**, 41-47 (2006).

The protective role of antioxidants against free-radical associated diseases has been widely studied, leading to the development of new types of antioxidants to remove reactive oxygen species such as O_2^- and $\cdot OH$. I synthesized a new type of synthetic antioxidant in which the catechol (B ring) and chroman moieties (AC ring) within the (+)-catechin (CA) structure were constrained to be planar. As compared with CA, planar catechin (PCA) showed strong radical scavenging activities towards both

galvinoxyl and cumylperoxyl radicals. Reduced prooxidant activity was also observed, consistent with the dianion form of PCA being weaker at generating O_2^- than the dianion form of CA. PCA completely inhibited DNA-strand scission induced by the Fenton reaction, whereas CA exhibited not only antioxidative properties but also prooxidant properties consistent with enhanced DNA strand cleavage. As compared with hydrophilic CA, the lipophilicity of PCA due to its planarity may aid in penetration of these antioxidative molecules past the cell membrane. Further development of planar PCA may be a favorable approach towards new clinically useful antioxidants for the treatment of free-radical associated diseases.

Keywords: catechin antioxidant, reactive oxygen species

斎藤嘉朗, 澤田純一: 薬物応答性と遺伝子多型

最新医学, **60**, 2191-2199 (2005).

薬物応答性の変化を伴う遺伝子多型に関する研究においては, 薬物動態関連分子の薬理遺伝学的研究の進展が特に著しい。本稿では, 薬物代謝酵素 *UGT1A1*, *CDA*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *NAT2* の日本人における遺伝子多型を例にあげて, それらの多型が薬物動態や薬効の変化, 副作用発現へ及ぼす影響を, 筆者らの報告も含めて解説した。

Keywords: drug response, genetic polymorphisms, metabolism

手島玲子, 澤田純一: 遺伝子組換え作物の食品としての安全性

遺伝, **60**, 41-45 (2006).

現在までに遺伝子組換え技術を応用して作出され, 我が国で食品としての安全性審査を経た遺伝子組換え作物の大部分は害虫抵抗性, 除草剤耐性などを賦与された第一世代の遺伝子組換え作物である。それらの概略を述べ, 食品としての安全性を評価する上で必要とされる情報や評価の基本的な考え方を概説した。

Keywords: GM food, safety assessment, biotechnology

佐井君江, 斎藤嘉朗, 澤田純一, 白尾国昭*¹, 南博信*², 西條長宏*²: 薬物応答関連遺伝子の多型とテララーメード投薬への応用—イリノテカンの例を中心に—

臨床薬理, **37**, 11S (2006).

近年のゲノム研究の発展に伴い, 遺伝子多型診断により最適な薬剤の選択と投与量設定を行うテララーメード投薬 (患者個別化薬物治療) は, 実用化に向けて着実に進展しつつある。一方, 遺伝子多型診断においては, 遺伝子多型の組み合わせであるハプロタイプの重要性が認識されており, 人種差に基づく相違を考慮する必要がある。すなわち, 日本人を対象としたテララーメード投薬の確立には, まず日本人に固有なハプロタイプの有無を明らかとし, これらのハプロタイプと薬物応答性との関係を詳細に調べる必要がある。我々はミレニアムプロジェクトの一環として, 国立がんセンター, 国立循環器病

センター, 国立精神・神経センター, 国立成育医療センター, 国立国際医療センター等との共同研究を行い, 薬物代謝酵素・薬物トランスポーターを中心に, 日本人の遺伝子多型及びハプロタイプを同定し, これらと薬物動態・副作用との相関を検討してきた (2000年4月~2005年3月). 本稿では, 抗がん剤イリノテカンの薬物動態に影響する *UGT1A* 遺伝子の多型解析の例を中心に紹介しながら, 本プロジェクトにおける成果と今後の課題について述べる.

Keywords: irinotecan, *UGT1A1*, genetic polymorphism

*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

山本美智子, 森川 馨: **EBM手法を用いた診療ガイドラインの読み方・集め方**
薬局, **56**, 2053-2058 (2005).

近年, 臨床から医療政策に至るまで, EBM (Evidence-based Medicine) が注目されるようになり, 診療ガイドラインについても, 医療の質の向上に向けて, エビデンスに基づいたガイドラインの作成・利用の促進が急速に図られるようになってきた. 国内外の診療ガイドラインの作成状況や収集方法について紹介するとともに, 診療ガイドラインの位置づけ, 評価, 作成プロセス, エビデンスの捉え方などについて概説した.

Keywords: clinical practice guideline, clinical question, shared decision making

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, 化学物質に対する子供の脆弱性に焦点があてられているが, 化学物質に係る子供の健康に対する国際機関及び各国の対応, リスク評価における子供の特徴, 問題となっている化学物質並びに今後の課題をまとめた.

Keywords: child health, chemical safety, international efforts

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—海外の動向と視点**

環境変異原研究, **27**, 47-56 (2005).

化学物質の遺伝毒性リスクアセスメントにおける国際的動向を“閾値に関する遺伝毒性メカニズム”並びに“生殖細胞への影響”に焦点をあて解説した.

Keywords: germ cell mutagenicity, threshold, TTC

山本 都: **東北北陸などでの急性脳症多発事例—化学物質分野における情報調査**

中毒研究, **18** (3), 257-261 (2005).

2004年秋に東北北陸等で多発した急性脳症について, 化学物質分野における国内外の関連文献や事例等を調査し, 原因の可能性について検討した.

Keywords: スギヒラタケ, 急性脳症, 中毒

畝山智香子: **飲料水中アスベストの毒性について**

日本水道新聞, 2005年10月6日

アスベストを経口摂取場合の毒性影響についての知見をまとめた.

Keywords: アスベスト, 水道水, 毒性

畝山智香子: **アスベストの経口毒性について**

食品衛生学雑誌, **47** (1), J-7-9 (2006).

アスベスト (石綿) を口から摂取した場合の毒性影響についての知見を紹介した.

Keywords: アスベスト, 経口摂取, 毒性

豊福 肇: **Codex Information, FAO/WHO 合同食品規格計画第27回コーデックス魚類・水産製品部会の概要**
食品衛生研究, **55** (7), 41-47 (2005).

標記部会が2005年2月南アフリカ共和国のケープタウンで開催された. 各議題の結論及び主な論点を解説した.

Keywords: Fish, Fishery Product, Codex, HACCP

豊福 肇: **Codex Information, FAO/WHO 合同食品規格計画第37回コーデックス食品衛生部会の概要**
食品衛生研究, **55** (6), 25-32 (2005).

標記部会が2005年3月アルゼンチンのブエノスアイレスで開催された. 各議題の結論及び主な論点を解説した.

Keywords: Risk assessment, *Enterobacter sakazakii*, Risk Management, Egg, *Listeria*, Codex

豊福 肇: **Codexにおける食品の国際規格—食品衛生部会における食品中の有害微生物管理の取組み—**

フードケミカル11月号, 11-24 (2005).

Codexの食品衛生部会が食品の微生物に関する国際規格作成機関として, 病原微生物による健康被害によるリスクを低減させるため, どのような活動を行っているのか, 特に乳幼児調製粉乳中のサルモネラ及び *Enterobacter sakazakii*, RTE食品中のリステリアの制御, 並びに卵及びその加工品の衛生規範等を例に解説した.

Keywords: Risk assessment, *Enterobacter sakazakii*, Risk Management, Egg, *Listeria*, Codex

豊福 肇: **JEMRAの思い出 [海外における医療・検査事情]**

モダンメディア, **51** (9), 223-228 (2005).

筆者がFAO/WHO合同食品中の微生物ハザードに関するリスクアセスメントに関する専門家会合 (JEMRA) の事務局業務を行っていた1999~2004年, JEMRAのリスク評価業務のプロセス及びその経験で学んだことをまとめて解説した.

Keywords: JEMRA, microbiological risk assessment

豊福 肇: **世界の水産食品の事故事例**

東京海洋大学, 食品の生産から消費までの安全管理, 190-202 (2005).

諸外国で報告されている水産食品中の微生物学的及び化学的ハザード (マリントキシンを含む) の摂取によって発生した健康被害の原因, 疫学的特徴及び対策等を解説した.

Keywords: seafood, pathogen, chemical hazards,

marinetoxin

豊福 肇：食品安全情報

NPO 法人食品保健科学情報交流食科協ニュースレター, 28, 1-3

<http://www.ccfhs.or.jp/newsletter/letter28.pdf>

食品の安全性に関する国際機関や各国政府機関の最新情報, 規制情報, アラート情報等を調査・収集し, 「食品安全情報」において紹介した最近の重要な情報及び緊急性の高い情報について精査し, 解説した。

Keywords: foodborne disease, risk assessment, hazards

豊福 肇, 道野英司^{*1}, 森田邦雄^{*2}, 杉浦嘉彦^{*3}: 日本 HACCP 推進—これからの 10 年に向けて

月刊 HACCP, 2005 (10), 19-35 (2005).

対 EC, 米国向け輸出水産食品における HACCP の導入, 食品衛生法に基づく総合衛生管理製造過程の制度導入など我が国の食品業界に HACCP を導入する当初の経緯, 問題点, 現状認識及び今後の課題について解説した。

Keywords: HACCP, 総合衛生管理製造過程

^{*1}厚生労働省

^{*2}(財)日本冷凍食品検査協会

^{*3}(株)鶏卵肉情報センター

豊福肇：国際的な食品安全行政の最新動向～WHO, コーデックスを中心として～

月刊 HACCP, 2006 (2), 16-26 (2006).

WHO の食品安全部が推進している国際的な食品によりリスクを制御するための施策及び Codex が食品中の微生物ハザードによるリスク管理の概要の概要について解説した。

Keywords: Codex, WHO, MRA

石光 進：フェノキサプロップエチル試験法

食品衛生研究, 55 (12), 37-42 (2005).

除草剤であるフェノキサプロップエチルについて食品中に残留する農薬等の残留基準及び試験法に関する通知法について解説した。

Keywords: 農薬, 除草剤, フェノキサプロップエチル

小川哲司^{*1}, 田中成典^{*2}, 中野達也：修正電荷平衡 (MQEq) 法の生体分子系への応用

機能材料, 25, 6-12 (2005).

修正電荷平衡 (MQEq) 法の生体分子系への応用について解説した。

Keywords: 修正電荷平衡法, MQEq 法

^{*1}アドバンスソフト

^{*2}神戸大学

加藤昭史^{*1}, 福澤薫^{*1}, 望月祐志^{*2}, 甘利真司^{*3}, 中野達也：BioStation Viewer: 生体高分子の相互作用の解析と可視化

可視化情報学会誌, 26, 124-129 (2006).

FMO 計算結果を用いた生体高分子の相互作用解析・可視化ツールである BioStation Viewer について解説した。

Keywords: BioStation Viewer, FMO 法, 相互作用解析

^{*1}みずほ情報総研株式会社

^{*2}立教大学

^{*3}東京大学

頭金正博：ファルネソイド X 受容体を介した胆汁酸による生理機能の制御

臨床化学, 35, 136-143 (2006).

コレステロールから生合成される胆汁酸は, 胆汁の主な構成成分として小腸での脂質の吸収を促進するなどの界面活性剤として生理機能を発揮していると考えられてきたが, 1999 年になって胆汁酸が核内受容体の一種であるファルネソイド X 受容体 (FXR) のリガンドとして機能することが明らかになった. この研究を契機として, 胆汁酸の新規機能に関する研究が大きく展開し, 胆汁酸は FXR を介して胆汁酸生合成の律速酵素であるチトクロム P450 7A1 の発現を制御しているのみならず, 胆汁酸の腸管循環を制御している胆汁酸トランスポーター等の発現を制御していることが明らかになった. また, 最近では FXR を活性化することによって, 糖尿病マウスでの高血糖や高脂血症を改善することが報告され, 胆汁酸は胆汁酸生合成や腸管循環の制御のみならず脂質代謝や糖代謝も制御している可能性が指摘されている。

Keywords: nuclear receptor, bile acids biosynthesis, glucose metabolism

鹿庭なほ子, 澤田純一：ファーマコゲノミクスの現状と展望 (3)：テララーメイド投薬をめざして — 国立衛研のミレニアム・プロジェクト

Drug Metab. Pharmacokinet., 20, レクチャーノート, 52-55 (2005).

国立がんセンター, 国立循環器病センター, 国立精神・神経センター, 国立成育医療センター, 国立国際医療センター等と協力して, 2000 年 4 月に開始した薬物応答性と遺伝子多型との関連を検討する探索的な研究の概要を紹介した. 本研究においては, ナショナル・センターで薬物を投与された患者の血液等の試料の提供を受け, 国立衛研で遺伝子多型の解析及び (一部の薬物については) PK 解析を行い, 得られた遺伝子情報と PK/PD との関連について, ナショナル・センターと共同して解析を進めた. 得られた成果の中から, 主要な薬物動態関連遺伝子に関する日本人におけるハプロタイプの構造, 新規 SNP の機能解析, イリノテカンの薬物動態と ABCB1 及び UGT1A1 のハプロタイプとの関連, カルバマゼピンの薬物動態と EPHX1 のハプロタイプとの関連, ゲムシタピンの薬物動態と CDA の遺伝子多型等について, 紹介した。

Keywords: 薬物応答関連遺伝子, 遺伝子多型, 探索的研究

鹿庭なほ子：ファーマコゲノミクスの現状と展望 (4)：ファーマコゲノミクスとテララーメイド医療

Drug Metab. Pharmacokinet., 20, 25-27 (2005).

テララーメイド医療における柱として, 近年目覚ましい進歩を遂げたゲノム関連の知識と技術への期待が高ま

っている。現在、ファーマコゲノミクスによるテーラーメイド医療がどのような段階にあるのか、考察を行った。ファーマコゲノミクスの中では、薬理遺伝学と呼ばれる分野が最も進んでおり、薬物代謝酵素、トランスポーターの遺伝子多型とPK/PDとの関連についての研究成果が蓄積されてきた。しかし、それらが、薬物の用法・用量の設定にまで反映されている例は非常に少ない。ファーマコゲノミクスが医療の現場に反映されない理由としては、遺伝子多型によって引き起こされる薬物動態の変動が必ずしも奏効性や副作用の発現に直結しないこと、ゲノタイプが薬物動態や臨床効果の個人間変動の原因の全てではないことが上げられる。また、ゲノタイプによる用法・用量の設定には、新たな用量によるプロスペクティブな臨床試験を行う必要があるが、このような臨床試験が行われないことも要因のひとつである。このようなことから、ファーマコゲノミクスによるテーラーメイド医療は、現在まだ発展途上にあると言える。

Keywords: 薬物治療の患者個別化, 遺伝子多型, 個人差

上野秀樹*, 鹿庭なほ子: ゲムシタピンの薬理ゲノム学—シチジンデアミナーゼの遺伝子多型

がん分子標的治療, 4, 47-51 (2005).

ゲムシタピンは膀胱癌を始めとする様々な癌に使用されている抗癌剤である。その毒性は一般に軽度であるが、時に強い骨髄抑制などが発現することがある。現在我々は、遺伝子情報に基づく個別化治療の実現化を目指して、ゲムシタピンの投与を受けた癌患者を対象に薬理ゲノム学の研究を行っている。ゲムシタピンの代謝関連酵素や膜輸送蛋白の遺伝子多型を明らかにし、薬物動態や副作用、効果と相関する遺伝子多型を見出すことができれば、個別化治療への有力な情報になると考えられる。今回は、ゲムシタピンをゲムシタピンウラシル体这不活性化する酵素であるシチジンデアミナーゼの遺伝子多型とゲムシタピンの薬物動態、副作用との関連について述べる。

Keywords: ゲムシタピン, シチジンデアミナーゼ, 薬理ゲノム学

* 国立がんセンター中央病院

Corvi, R.*¹, Ahr, H.J.*², Albertini, S.*³, Blakey, D.H.*⁴, Clerici, L.*⁵, Coecke, S.*¹, Douglas, G.R.*⁴, Gribaldo, L.*¹, Groten, J.P.*⁶, Haase, B.*⁷, Hamernik, K.*⁸, Hartung, T.*¹, Inoue, T., Indans, I.*⁹, Maurici, D.*¹, Orphanides, G.*¹⁰, Rembges, D.*⁵, Sansone, S.A.*¹¹, Snape, J.R.*¹², Toda, E.*¹³, Tong, W.*¹⁴, van Delft, J.H.*¹⁵, Weis, B.*¹⁶ and Schechtman, L.M.*^{17,18}. Meeting report: Validation of toxicogenomics-based test systems: ECVAM-ICCVAM/NICEATM considerations for regulatory use. *Environ Health Perspect*, 114, 420-429 (2006).

This is the report of the first workshop "Validation of Toxicogenomics-Based Test Systems" held 11-12 December 2003 in Ispra, Italy. The workshop was hosted by the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) and organized jointly by ECVAM, the U.S. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM), and the

National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM). The primary aim of the workshop was for participants to discuss and define principles applicable to the validation of toxicogenomics platforms as well as validation of specific toxicologic test methods that incorporate toxicogenomics technologies. The workshop was viewed as an opportunity for initiating a dialogue between technologic experts, regulators, and the principal validation bodies and for identifying those factors to which the validation process would be applicable. It was felt that to do so now, as the technology is evolving and associated challenges are identified, would be a basis for the future validation of the technology when it reaches the appropriate stage. Because of the complexity of the issue, different aspects of the validation of toxicogenomics-based test methods were covered. The three focus areas include a) biologic validation of toxicogenomics-based test methods for regulatory decision making, b) technical and bioinformatics aspects related to validation, and c) validation issues as they relate to regulatory acceptance and use of toxicogenomics-based test methods. In this report we summarize the discussions and describe in detail the recommendations for future direction and priorities.

Keywords: acceptance, alternatives, biomarker, predictive test, regulatory use, standardization, toxicogenomics, toxicology, validation

*¹ European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), Institute for Health and Consumer Protection (IHCP), Joint Research Centre of the European Commission (JRC), Ispra, Italy

*² Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany

*³ Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland

*⁴ Environmental Health Centre, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

*⁵ Physico-Chemical Exposure, IHCP, JRC, Ispra, Italy

*⁶ TNO, Utrecht, the Netherlands

*⁷ QIAGEN, Hilden, Germany

*⁸ U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

*⁹ Health Safety Executive, London, United Kingdom

*¹⁰ Syngenta, Macclesfield, United Kingdom

*¹¹ European Molecular Biology Laboratory, European Bioinformatics Institute, Hinxton, Cambridge, United Kingdom

*¹² AstraZeneca, Brixham, United Kingdom

*¹³ Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

*¹⁴ Food and Drug Administration, National Center for Toxicological Research, Jefferson, Arkansas, USA

*¹⁵ University of Maastricht, Maastricht, the Netherlands

*¹⁶ National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North

Carolina, USA

*17 U.S. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods, Research Triangle Park, NC, USA

*18 U.S. Food and Drug Administration, National Center for Toxicological Research, Rockville, Maryland, USA

平林容子：ノックアウトマウス・シリーズ「Connexin32 ノックアウトマウス」

分子呼吸器病 (Respiratory Molecular Medicine), 9 (5), 1-65 (2005).

コネクシン32の生理機能及びこのものを欠失させたノックアウトでの応答性について概説した。

Keywords: Connexin32, benzene-induced toxicity, oxidative stress

大野泰雄：動物実験代替法研究の重要性とその課題
薬理学会における動物実験の問題点

日薬理誌, 125, 325-329 (2005).

薬理学は薬物の生体作用とその機序を明らかにすることを主要な目的とする学問であり、そのための多くのin vivo およびin vitro 試験方法が開発されてきた。一方、動物愛護の立場から生命科学研究に用いる試験法をなるべく動物を使用しない方法に置き換え (replacement), 使用動物数を削減し (reduction), 動物に与える苦痛を少なくする (refinement) という3Rの原則が求められている。1999年にポロニアで開催された生命科学のための動物使用と動物実験代替法に関する世界会議でポロニア宣言が採択され、3Rの原則を法律に組み込むこと、動物実験に関係する全ての者に教育や訓練を行う機構を設置すること、また、動物実験の科学的、倫理的妥当性を審査委員会で審査を受けるべきと勧告された。なお、薬理学会員の所属する施設での動物実験委員会の設置や倫理的な動物実験の教育には施設により差がある。第三者による評価が必要であろう。一方、動物実験代替法の開発とバリデーションを促進するため、EUではEuropean Center for the validation of Alternative Methods (ECVAM) を1994年に、米国ではInteragency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) を1993年に設立した。わが国においても平成17年度予算で国立医薬品食品衛生研究所に代替法を中心とする新規安全性試験法を評価するための室が認められた。

Keywords: 動物実験代替法, 薬理学, 動物実験

大野泰雄, 酒見和枝, 簾内桃子：ヒト組織の研究利用体制の構築と研究応用, 4. 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
臨床薬理, 36, 127-128 (2005).

手術摘出肝ブロックから肝細胞を調製できたが、肝臓の多くは病変が著しく、肝細胞の収量は少なかった。また、ヒト肝細胞を用いた検討により以下の点が明らかになった。①in vivo と同様の代謝物を半定量的に検出できる。第一相代謝と抱合反応の両方を検討できる。②肝特異的代謝を検討できる。③立体特異的な代謝を検討でき

た。④嫌気的条件下での代謝を検討できた。⑤ロットにより大きなばらつきがあり、複数のロットでの検討が必要である。⑥PM凍結ヒト肝細胞を用いた代謝評価試験は、PM患者のヒトの代謝パターンを把握するのに有用と考えられる。⑦非凍結肝細胞を用いることにより、CYP1A, CYP3Aの誘導能を検討できる。但し、ロット差が大きいことから、陽性対照物質との比較の上で評価する必要がある。

Keywords: ヒト組織, 肝細胞, バリデーション

大野泰雄：早期ヒト試験に向けて一薬物動態から考えるフォーラムのイントロダクションとまとめ

Drug Metab. Disp., 20, 13-14 (2005).

医薬品開発を促進するために、日本薬物動態学会に平成16年に設置された薬物動態推進委員会について紹介した。この委員会では1) 放射性同位元素 (RI) 標識薬物を用いる臨床薬物動態評価, 2) 100 µg 以下のごく微量の薬物を用いた早期臨床試験, 3) PK/PD試験に係わる問題を取り上げ検討した。また、EUが通知したマイクロドーズ試験の意義、限界、問題点を明らかにした。

Keywords: 早期ヒト臨床試験, マイクロドーズ試験

小泉修一：グリア細胞によるシナプス伝達制御に関する研究

ブレインサイエンス・レビュー2006, 105-120 (2006).

ATPがアストロサイト-ニューロン間の相互情報伝達物質として機能していることを解説した。このようなグリア細胞によるシナプス伝達制御の生理的意義及び病態との関連性解明には今後の研究を待たなければならないが、脊髄グリア細胞のATP受容体を介する情報伝達の変調が、神経因性疼痛を惹起すること等、グリア細胞とニューロンのクロストークが重篤な疾患とリンクしている可能性が高い。今後、このATPが介在するグリア細胞-ニューロン連関の研究は、中枢神経系の複雑な情報処理・発信機能を解明する一つのキーワードになると思われる。

Keywords: ATP, アストロサイト, グリア-ニューロン連関

小泉修一, 藤下加代子, 津田 誠, 井上和秀：G蛋白質共役型ATP受容体と痛み

ペインクリニック, 27, 560-568 (2006).

エネルギーの通貨であるATPは、細胞外に放出されて情報伝達物質としても機能する。このATP及びその受容体P2受容体を介する情報伝達は、知覚情報伝達と強くリンクしており、特にイオンチャネル型P2X受容体は、末梢及び中枢の痛覚情報伝達との強い関連性から特に注目されている。一次求心性神経にはG蛋白質共役型ATP受容体であるP2Y受容体も存在しているが、P2Y受容体と痛覚伝達に関しては情報が少ない。本稿では痛覚伝達とATPに関し、特にP2Y受容体に注目して最近の知見を報告する。

Keywords: ATP, メカニカルアロディニア, P2Y受容体

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

環境変異原研究, 27, 13-20 (2005).

変異原性試験は, その指標と試験に用いる材料で分類される. 変異原性の主な指標は遺伝子突然変異と染色体異常である. また, 材料面からは大別して *in vitro* 系と *in vivo* 系がある. 1976年の10月に当時の国立衛生試験所薬品病理部に入所し, すぐにげっ歯類を用いる小核試験に取り組むことになった. この試験は染色体異常誘発性を指標とした動物個体を用いる *in vivo* 試験である. 試験を始めた当時は, げっ歯類の骨髓細胞を用い, 分裂中期像を直接顕微鏡観察して評価していた. 最初に, 小核の生成機構に関して検討し, 骨髓細胞で見られる切断型の構造異常の90%程度が小核の生成に寄与するが, 交換型異常では35%程度しか寄与しない場合もあることを明らかにした. その後, 手法の開発も行い, アクリジンオレンジ蛍光染色法を導入して観察の精度を高め, 今ではOECD等のガイドラインでも推奨されている. また, 超生体染色法を小核試験に適用し, 正確で, パフォーマンスの高い手法の確立に成功した.

Keywords: Genotoxicity assay, Rodent micronucleus assay, Peripheral blood, Acridine orange supravital staining

祖父尼俊雄*1, 能美健彦, 大田敏博*2, 林 真: 遺伝毒性: DNA直接作用物質に閾値は存在するのか?!

環境変異原研究, 27, 61-73 (2005).

遺伝毒性には閾値が存在しないという考え方がこれまで一般的に受け入れられてきたが, 近年DNAを直接標的としない物質の遺伝毒性には閾値が存在するとの考え方が国際的にも急速に受け入れられてきている. 一方, DNAを直接標的とする物質には閾値が存在しないという考え方は依然として広く浸透しており, 化学物質の安全性評価においてもこの考え方が支配的な状態にあるといえる. 閾値という概念にはいくつかの定義付けがなされているが, その中に生物学的な閾値という考え方が提唱されている. これはDNAを直接標的とする物質がDNAと直接作用する場がありながら, 最終的な影響の発現に必要な全ての生物学的なプロセスが完遂できない低用量域が存在する, という考え方である. DNA損傷修復欠損株と野生株の感受性の違いそのものが, 上述の生物学的閾値の存在を意味しているものとして捉えるようになってきた.

Keywords: 遺伝毒性, 閾値, DNA修復欠損株

*1 元国立衛研

*2 東京薬大

林 真, 田中憲穂*: 既存添加物43品目の遺伝毒性試験食衛誌, 46, 177-184 (2005).

既存添加物43検体について, 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames試験), 細胞を用いる染色体異常試験, および, マウスを用いる小核試験を実施した. その結果, 43検体中12検体 (およそ30%) に何らかの試験で陽性の反応が得られた. そのうち6検体 (50%) は酵素剤であった. 陽性となった検体の中で, Ames試験でのみ陽性となったものが, β -アミラーゼ, キシラナーゼ, グルタミンナーゼの3検体であり, 染色体異常試験のみで陽

性となったものが, 酵素分解カンゾウ, 3種のクチナシ黄色素, トウガラシ水性抽出物, ササ色素, 2種の β -グルコシダーゼ (*Aspergillus niger* と *Trichoderma sp.*) の8検体であった. 一方, 動物個体を用いる小核試験では, すべての添加物が陰性を示した. このことは, *in vitro* で認められた染色体異常誘発性が, 生体内で発現する可能性は低いものと考えられる.

Keywords: food additives, genotoxicity, safety

*食薬センター

Nohmi, T.: Environmental stress and lesion-bypass DNA polymerases.

Ann. Rev. Microbiol., 60, 231-253 (2006).

In nature, microbes live under a variety of harsh conditions, such as excess DNA damage, starvation, pH shift, or high temperatures. Microbial cells respond to such stressful conditions mostly by switching global patterns of gene expression to relieve the environmental stress. The SOS response, which is induced by DNA damage, is one such global network of gene expression that plays a crucial role in balancing the genomic stability and flexibility that are necessary to adapt to harsh environments. Here, I review the roles of SOS-inducible and noninducible lesion-bypass DNA polymerases in mutagenesis induced by environmental stress, and discuss how these polymerases are coordinated for the replication of damaged chromosomes. Possible contributions of lesion-bypass DNA polymerase in hyperthermophilic archaea, e.g., *Sulfolobus solfataricus*, to genome maintenance are also discussed.

Nohmi, T., Kim, S.-R. and Yamada, M.: Modulation of oxidative mutagenesis and carcinogenesis by polymorphic forms of human DNA repair enzymes.

Mutat. Res., 591, 60-72 (2005).

Chromosome DNA is continuously exposed to various endogenous and exogenous mutagens. Among them, oxidation is one of the most common threats to genetic stability, and multiple DNA repair enzymes protect chromosome DNA from the oxidative damage. In *Escherichia coli*, three repair enzymes synergistically reduce the mutagenicity of oxidized base 8-hydroxyguanine (8-OH-G). MutM DNA glycosylase excises 8-OH-G from 8-OH-G:C pairs in and MutY DNA glycosylase removes adenine incorporated opposite template 8-OH-G during DNA replication. MutT hydrolyzes 8-OH-dGTP to 8-OH-dGMP in dNTP pool, thereby reducing the chance of misincorporation of 8-OH-dGTP by DNA polymerases. Simultaneous inactivation of MutM and MutY dramatically increases the frequency of spontaneous G:C to T:A mutations, and the deficiency of MutT leads to the enhancement of T:A to G:C transversions more than 1000-fold over the control level. In humans, the functional homologues of MutM, MutY and MutT, i.e., OGG1, MUTYH (MYH) and MTH1, contribute to the protection

of genomic DNA from oxidative stress. Interestingly, several polymorphic forms of these proteins exist in human populations, and some of them are suggested to be associated with cancer susceptibility. Here, we review the polymorphic forms of OGG1, MUTYH and MTH1 involved in repair of 8-OH-G and 8-OH-dGTP, and discuss the significance of the polymorphisms in the maintenance of genomic integrity. We also summarize the polymorphic forms of human DNA polymerase η , which may be involved in damage tolerance and mutagenesis induced by oxidative stress.

江馬 眞：巻頭言 OECDの化学物質対策への関わり
リスクセンター四季報, 13 (2), 1 (2006).

特集：OECD化学製品プログラムへの貢献における巻頭言として、総合評価研究室が関わっているOECDの高生産量化学物質の初期評価プログラムについて紹介し

た。

Keywords: OECD, High production volume chemicals, Initial assessment

江馬 眞：特集：OECD化学製品プログラムへの貢献：OECDにおける化学物質対策—高生産量化学物質の安全性点検作業について

リスクセンター四季報, 13 (2), 2-3 (2006).

OECDの環境保健安全プログラムについて概説した。また、このプログラムの中でOECDによる化学物質安全性対策の一環として、1992年から行われている高生産量化学物質の初期評価プログラムについて紹介し、総合評価研究室で行っている初期評価文書の作成及び初期評価会議についても紹介した。

Keywords: OECD, High production volume chemicals, Initial assessment

川崎ナナ, 伊藤さつき, 早川堯夫: “糖鎖科学の新展開”, 谷口直之・伊藤幸成監修, エヌ・ティー・エス, 東京 (2005), pp.69-75

川崎ナナ: “未来を拓く糖鎖科学”, 永井克孝監修, 金芳堂, 東京 (2005), pp.20-21

川西 徹: “物理系薬学 II. 化学物質の分析”, 日本薬学会編, 東京化学同人, 東京 (2005), pp.222-229

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4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 (2006), pp.112-117

合田幸広: “スタンダード薬学シリーズ3化学系薬学Ⅲ. 自然が生み出す薬物”, 日本薬学会編, 東京化学同人, 東京 (2005.10), pp.112-113

川原信夫: “漢方処方の方収載と品質評価”, 薬用植物・生薬開発の新展開, シーエムシー出版, 東京 (2005), pp.89-102

飯田 修, 香月茂樹, 河野徳昭, 川原信夫, 木内文之, 熊谷健夫, 佐竹元吉, 柴田敏郎, 鈴木幸子, 関田節子, 菱田敦之, 淵野裕之, 吉松嘉代: “薬用植物 栽培と品質評価 Part 11”, 薬事日報社, 東京 (2005)

鹿庭正昭: “シックハウス対策の最新動向—環境設計・測定・治療—”, 吉田弥明監修, 井上雅雄・藤田清臣編, 株式会社エヌ・ティー・エス, 東京 (2005), pp.304-323

鹿庭正昭: “ゴム試験法 第3版”, 日本ゴム協会編, 丸善株式会社, 東京 (2006), pp.435-466

迫田秀行: “表面・界面工学大系 [下巻] 応用編”, 第1編 応用技術 第11章 生体適合材料に関する表面・界面技術 第3節 生体材料の表面改質《3-2》「ポリエチレンの耐摩耗化」, 編集顧問 本多健一, 株式会社テクノシステム, 東京 (2005), pp.211-213

米谷民雄: “栄養・食糧学データハンドブック”, 食品添加物, 1. 種類と用途, (社)日本栄養・食糧学会編, 同文書院, 東京 (2006), p.400

米谷民雄: “家庭の安全・安心—くらしの危機管理マニュアル—”, (財)全国危険物安全協会発行, 時事通信社発売, 東京 (2006), pp.241, pp.242-243, pp.245, pp.260

米谷民雄, 長岡(浜野)恵: “食品検査とリスク回避のための防御技術”, 化学的リスク総論, 有害金属, 伊藤武・川本伸一・杉山純一・西島基弘・米谷民雄編, シーエムシー出版, 東京 (2006), pp.197-204, pp.229-240

佐々木久美子: “栄養・食糧学データハンドブック”, 日本栄養・食糧学会編, 同文書院, 東京 (2006), pp.397, pp.404

佐々木久美子: “残留農薬分析知っておきたい問答あれこれ”, 日本農薬学会環境委員会・残留農薬分析検討委員会編, 日本農薬学会・環境委員会, 東京 (2005), pp.9-11, pp.22, pp.85-90

豊田正武*, 穂山 浩: “食品検査とリスク回避のための防御技術”, 食品のアレルギー検査技術—公定法や迅速検査技術の開発状況や動向について, シーエムシー出版, 東京 (2005), pp.160-172

*実践女子大学

穂山 浩: “家庭の安全・安心”, 食物アレルギーに気をつける, (財)全国危険物安全協会編, 時事通信社, 東京 (2005), pp.248-249

穂山 浩: “栄養・食糧学データハンドブック”, (社)日本栄養・食糧学会編, 同文書院, 東京 (2006), p.404

近藤一成, 内田理一郎*: “抗アレルギー食品開発ハンドブック”, サイエンスフォーラム, 東京 (2005), pp.131-136

*キッコーマン

河村葉子: “栄養・食糧学データハンドブック”, (社)日本栄養・食糧学会編, 同文書院, 東京 (2006), p.401

河村葉子: “器具・容器包装の規格基準とその試験法 2006年3月改正対応版”, 厚生労働省医薬食品局基準審査課監修, 中央法規, 東京 (2006)

山本茂貴: “獣医公衆衛生学 (第3版)”, 高嶋郁夫・熊谷進編, 文永堂出版, 東京 (2004), pp.106-107, pp.186

山本茂貴: “現場必携, 微生物殺菌実用データ集”, 山本茂貴監修, サイエンスフォーラム, 東京 (2005)

山本茂貴: “栄養・食糧学 データハンドブック”, 社団法人 日本栄養・食糧学会編, 同文書院, 東京 (2006) pp.394

山本茂貴: “獣医感染症カラーアトラス (第2版)”, 見上彪監修, 文永堂出版, 東京 (2006), pp.227-229

五十君静信: “微生物殺菌実用データ集”, 食品微生物の基礎知識 細菌, 山本茂貴監修, サイエンスフォーラム, 東京 (2005), pp.13-21

五十君静信他: “腸内フローラと感染・免疫”, 乳酸菌を抗原運搬体とするワクチン, 光岡知足編, 学会出版センター, 東京 (2005), pp.149-155

五十君静信：“食中毒検査・診療のコツと落とし穴”，中山書店，東京（2006），pp.28-29, pp.112

五十君静信：“獣医感染症カラーアトラス第2版”，ヒトのリステリア症，見上彪監修，文永堂出版株式会社，東京（2006），pp.201-203

春日文子：“保育保健活動の実際—新しい時代の子育て支援を目指して”，食中毒とその対応・予防，高野陽・西村重稀編，全国社会福祉協議会，東京（2006），pp.70-76

高鳥浩介，小菅旬子：“カビとカビ毒”食品検査とリスク回避のための防御技術，伊藤武，川本伸一，杉山純一，西島基弘，米谷民雄編集，シーエムシー出版，東京（2006），pp.267-273

高鳥浩介：“設計・維持管理手法”微生物による室内空気汚染に関する設計・維持管理基準・同解説（日本建築学会環境基準 AIJES-A002-2005），(株)日本建築学会，東京（2005），pp.48-51

高鳥浩介：“真菌（かび・酵母）”微生物殺菌実用データ集，山本茂貴監修，(株)サイエンスフォーラム，東京（2005），pp.22-30

高鳥浩介：“動物の飼養管理と公衆衛生”愛玩動物飼養管理士 1級第2巻，愛玩動物飼養管理士認定委員会監修，(株)日本愛玩動物協会，東京（2006）

高鳥浩介，村松芳多子：“カビによる変敗”，食品変敗防止ハンドブック，食品腐敗変敗防止研究会編集，(株)サイエンスフォーラム，東京（2006），pp.45-53

高鳥浩介：“各論”動物の感染症〈第二版〉，小沼操編集，明石博臣，菊池直哉，澤田拓士，杉本千尋，宝達勉，(株)近代出版，東京（2006），pp.143-146

Kikuchi, Y., Kakeya, T., Sakai, A., Matsuda, H., Yamazaki, T., Tanamoto, K., Ikeda, K., Yamaguchi, N., Sawada, J. and Takatori, K.: “Prions. Food and Drug Safety”, ed., Kitamoto, T., Springer-Verlag, Tokyo (2005), p.221

小西良子他：“栄養・食糧学データハンドブック”，社団法人 日本栄養・食糧学会編，同文書院

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

澤田純一：“遺伝子組換え作物の食品としての安全性”，遺伝子組換え作物の研究，第5章，日本農学会，養賢堂，東京（2006），p.89-107

山本美智子，森川馨他：“これからの薬剤情報 集め方，よみ方，つたえ方”，株式会社中山書店，東京（2005），pp.76-81, pp.392-396

山本美智子，森川馨他：“医薬品情報学”，株式会社南山堂，東京（2005），pp.257-271

畝山智香子他：“食品安全学”，株式会社同文書院，東京（2005），pp.194-199

豊福肇他，新山陽子編：“食品安全システムの実践理論”（韓国版），pp.220-234

Council for International Organizations of Medical Sciences（黒瀬光一訳）：“ファーマコジェネティクス—薬物治療の改善を目指して—”，第4章 創薬と開発における薬理遺伝学の探究，津谷喜一郎監訳，テクノミック，東京（2005），pp.37-61

井上達：“別冊医学のあゆみ「レドックスストレス防御の医学」”，第4章健康医学「環境ストレス応答と生体ホメオスターシス」，淀井淳司・松尾禎之編，医薬出版(株)，東京（2005），pp.194-199

平林容子：“別冊医学のあゆみ「レドックスストレス防御の医学」”，第4章健康医学「ダイオキシンの生体影響と防護機構」，淀井淳司・松尾禎之編，医薬出版(株)，東京（2005），pp.211-215

平林容子：“リハビリテーションMOOK 13「高齢者のリハビリテーション」，[2]リハビリテーションに必要な老化の基礎知識「老化の分子生物学」”，千野直一・安藤徳彦編，金原出版，東京（2005），pp.8-16

大野泰雄：“摘出ヒト組織，細胞を用いた非臨床研究；ヒト組織，細胞利用の現状と展望；基礎研究”，大野泰雄等編集，エル・アイ・シー，東京（2005）

大野泰雄，泉二奈緒美：“摘出ヒト組織，細胞を用いた非臨床研究；イギリスの倫理委員会”，大野泰雄等編集，エル・アイ・シー，東京（2005）

大野泰雄：“摘出ヒト組織，細胞を用いた非臨床研究；皮膚における薬物代謝と吸収性試験のための皮膚保存法”，大野泰雄等編集，エル・アイ・シー，東京（2005）

小澤正吾：“癌化学療法Update”，西條長宏・鶴尾隆編集，中外医学社，東京（2005）

小澤正吾：“癌治療の新たな試み新編Ⅲ”，西條長宏編集，医薬ジャーナル社，大阪（2005）

簾内桃子：“倫理問題を中心に—必要な考慮と手続き；HS参加研究施設への倫理申請内容に関するアンケート

結果”, 摘出ヒト組織・細胞を用いた非臨床研究, 大野泰雄・上川雄一郎・杉山雄一・山添 康編, エル・アイ・シー, 東京 (2005)

簾内桃子, 大野泰雄: “動態・代謝研究への応用; ヒト組織・細胞利用のメリットおよび肝細胞の調製と培養・保存”, 摘出ヒト組織・細胞を用いた非臨床研究, 大野泰雄・上川雄一郎・杉山雄一・山添 康編, エル・アイ・シー, 東京 (2005)

大野泰雄, 紅林秀雄: “摘出ヒト組織・細胞を用いた非臨床研究”, 5-5-1トキシコキネティクス Biphenyl, 大野・上川・杉山・山添編, エル・アイ・シー出版 (2005), pp.329-333

紅林秀雄: “摘出ヒト組織・細胞を用いた非臨床研究”, 5-1-2トキシコキネティクス IBP, 大野・上川・杉山・山添編, エル・アイ・シー出版 (2005), pp.334-339

Nishikawa, A., Furukawa, F., Kitamura, Y., Kanki, K., Ishii, Y., Kuroiwa, Y., Umemura, T., Hirose, M.: “A new medium-term pancreatic carcinogenesis model in hamsters and screening of chemopreventive agents”, ed.,

Tanaka, T. and Tsuda, H., Carcinogenesis and Modification of Carcinogenesis, Research Signpost, Kelara, India, (2005), pp.97-108

Imai, T.: “Chemically induced thyroid follicular carcinogenesis and related immunohistochemical markers in rats”, In Carcinogenesis and Modification of Carcinogenesis, ed., Tanaka, T., and Tsuda, H., Research Signpost, Kerala, India (2005), pp.109-127

Ogawa, K.*, Sugiura, S.*, Hirose, M. and Shirai, T.*: “Promotion/carcinogenic effects of phenylethyl isothiocyanate, an established chemopreventive agent, in rat and mice urinary bladder”, ed., Tanaka, T. and Tsuda, H., Research Signpost, Kerala, India (2005), pp.253-266

*Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Ema, M. and Hirose, A.: “Reproductive and Developmental Toxicity of Organotin Compounds”, In Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity Golub, M.S., ed., CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton (2006), pp.23-64

錠剤・カプセル状食品の原材料の安全性確保手法の検討
(錠剤・カプセル状食品の原材料の規格及び試験方法の
設定のガイドライン): 檜山行雄, 小出達夫

食品等試験検査費 (平成17年4月～平成18年3月), 平成18年5月厚生労働省医薬食品局食品安全部に報告。

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17年4月～平成18年3月), 平成18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 (痩身用健康食品): 合田幸広, 鎌倉浩之

医薬品審査等業務庁費無承認無許可医薬品買い上げ調査経費 (平成17年4月～平成18年3月), 平成18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 (強壮用健康食品, 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17年4月～平成18年3月), 平成18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。

錠剤・カプセル状食品の原材料の安全性確保手法の検討: 合田幸広, 川原信夫, 袴塚高志, 花尻(木倉)瑠理, 丸山卓郎

食品等試験検査費 (平成17年4月～平成18年3月), 平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部に報告。

違法ドラッグ (いわゆる脱法ドラッグ) の麻薬指定調査の実施: 試験に供する標準試料の確保: 合田幸広, 花尻瑠理

医薬品審査等業務庁費 (平成17年4月～平成18年3月), 平成18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。

ED治療薬類似化合物 (ホンデナフィル類) の定性及び定量分析法: 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17年4月～平成18年3月), 平成18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。

天天素清脂月交囊の分析: 合田幸広, 鎌倉浩之

平成17年5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17年5月24日報道発表)

天天素清脂月交囊について: 合田幸広, 鎌倉浩之

平成17年7月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告。

健康食品ターミネーター中の未知不純物について: 合田幸広, 鎌倉浩之

平成17年7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17年7月29日報道発表)

アミノタダラフィルの分析例: 合田幸広, 鎌倉浩之

平成17年8月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告。

プソイドバルデナフィルの分析法について: 合田幸広, 鎌倉浩之

平成18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。

亜硝酸イソプロピル含有製品の分析結果について: 合田幸広, 花尻(木倉)瑠理, 鎌倉浩之, 川原信夫

平成17年12月に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告。

あへん中のモルヒネ含量試験: 合田幸広, 花尻(木倉)瑠理, 最所和宏

アヘン等取り扱い業務庁費 (平成17年4月～平成18年3月), 平成16年12月及び平成17年3月(インド産あへん), 平成17年11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 (2,5-ジメトキシ-4-プロピルチオフェネチルアミン塩酸塩): 合田幸広, 花尻(木倉)瑠理, 最所和宏

標準品製造費 (平成17年4月～平成18年3月), 平成18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: 合田幸広, 花尻(木倉)瑠理, 最所和宏

医薬品審査等業務庁費向精神薬分析法作成経費 (平成17年4月～平成18年3月), 平成18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。

健康危害が報告されたいわゆる健康食品「若の華」中の基原植物の同定について: 合田幸広, 花尻(木倉)瑠理, 丸山卓郎

平成17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。

違法ドラッグ収去製品の成分分析について: 合田幸広, 花尻(木倉)瑠理

平成17年4月, 11月及び12月に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告。

平成17年度家庭用品試験品目, 2-メルカプトピリジン N-オキシドナトリウム, ジエチレングリコールモノブチルエーテルおよびジベンジルジチオカルバミン酸亜鉛の細胞毒性: 松岡厚子, 鹿庭正昭, 土屋利江

家庭用品等調査研究費 (平成17年4月～平成18年3月), 平成18年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質

安全対策室に報告。

平成17年度家庭用品試験品目、ジエチルセバケートの分析法設定：鹿庭正昭，伊佐間和郎，土屋利江
家庭用品等調査研究費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

金属製アクセサリ類等に含有する鉛量に関する試買調査：鹿庭正昭，伊佐間和郎，土屋利江
家庭用品等調査研究費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

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，徳永裕司
環境省環境保全費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年4月環境省環境管理局自動車環境対策課に報告。

ユビデカレノン含有化粧品の一斉収去試験報告書：五十嵐良明，内野 正，徳永裕司
医薬品審査等業務庁費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象とした外部精度管理調査：西村哲治，久保田領志
厚生労働省食品等試験研究費水質管理調査費（平成16年7月～平成17年6月），平成18年3月厚生労働省健康局水道課に報告。

水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象とした外部精度管理調査：西村哲治，久保田領志
厚生労働省食品等試験研究費水質管理調査費（平成17年7月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省健康局水道課に報告。

水質基準等検査方法検討調査：西村哲治，久保田領志
厚生労働省食品等試験研究費水質管理調査費（平成17年7月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省健康局水道課に報告。

水質基準等検査方法検討調査：西村哲治，久保田領志
厚生労働省食品等試験研究費水質管理調査費（平成18年3月），平成18年5月厚生労働省健康局水道課に報告。

必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査研究（平成17年度）：米谷民雄，長岡 恵
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告。

食品中の汚染物質に係る試験法の開発及び実態調査ーヒ素ー：米谷民雄，長岡 恵
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成17

年4月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

食品中の汚染物質に関する試験法見直し検討ー清涼飲料水中ヒ素及びスズ，玄米中カドミウム、農産物中鉛及びヒ素ー：米谷民雄，松田りえ子，長岡 恵
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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ーフランー：米谷民雄
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

平成17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17年4月～平成18年3月），平成18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17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17年4月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

残留動物用医薬品試験法の検討ーピルリマイシン試験法：村山三徳，坂井隆敏，米谷民雄
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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17年4月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

遺伝子組換え食品の新検知法を導入する際の影響に関する調査：穂山 浩，渡邊敬浩，松田りえ子，米谷民雄
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

遺伝子組換え食品検査の外部精度管理について：渡邊敬浩，穂山 浩，米谷民雄
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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技術応用食品のモニタリング調査：渡邊敬浩，穂山 浩，米谷民雄
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

安全性未承認遺伝子組換えナタネの検知技術開発を目的とした基礎的検討：渡邊敬浩，穂山 浩，米谷民雄
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告。

食品中の汚染物質に係わる試験法の開発及び実態調査－芳香族炭化水素（PAH）：米谷民雄，松田りえ子
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年4月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

食品中の汚染物質に係わる試験法の開発及び実態調査－野菜中の硝酸塩の季節変動：米谷民雄，松田りえ子
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年4月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

食品中の汚染物質に係わる試験法の開発及び実態調査－モンテカルロ法による鉛摂取量の推定：米谷民雄，松田りえ子
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年4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内摂取量調査－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17年4月～平成18年3月），平成18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。

食品中の汚染物質等の一日内摂取量調査－小麦製品からのクロロピリホスメチル摂取量：米谷民雄，松田りえ子
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

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：米谷民雄，松田りえ子，渡邊敬浩
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年4月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

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検討：佐藤恭子，古庄紀子，大西有希子，棚元憲一
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

食品中の食品添加物分析法の改良に関する研究：川崎洋子，久保田浩樹，佐々木千絵，佐藤恭子，棚元憲一
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

食品添加物の規格基準の改良：佐々木千絵，佐藤恭子，棚元憲一，木村慎太郎*1，飯塚太由*2，森 曜子*3，高橋仁一*4
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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 日本食品分析センター

*2 食品環境検査協会

*3 日本冷凍食品検査協会

*4 日本食品添加物協会

食品添加物の製造基準の改良：佐藤恭子，佐々木千絵，棚元憲一，植松洋子*1，中西 資*2，森 曜子*3，高橋仁一*4

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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 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 日本冷凍食品検査協会

*4 日本食品添加物協会

マーケットバスケット方式による栄養強化剤及び乳化剤の摂取量調査：佐藤恭子，大西有希子，棚元憲一，竹下紀子*1，大澤テイ子*2，田口信夫*3，西岡千鶴*4，東田倫子*5，玉那覇康二*6

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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

食品中のスーダン色素Ⅰ～Ⅳ及びパラレッドの試験法の設定に関する研究：久保田浩樹，川崎洋子，古庄紀子，佐藤恭子，棚元憲一，伊藤弘一*1，杉本敏明*2，飯塚太由*3，宮崎泰之*4，森 曜子*5

食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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 食品環境検査協会

*4 東京都食品衛生協会

*5 日本冷凍食品検査協会

既存添加物の成分規格の設定：山崎 壮，秋山卓美，伊藤裕才，杉本直樹，多田敦子，佐藤恭子，棚元憲一
食品等試験検査費既存添加物の成分規格の設定費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

ポリ乳酸の規格基準設定に関する検討：六鹿元雄，河村葉子，棚元憲一
容器包装規格基準等作成費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

ガラス，陶磁器，ハウロウ引き製器具・容器包装の規格及び試験法の見直しに関する検討：六鹿元雄，河村葉子，棚元憲一
容器包装規格基準等作成費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

食品由来の2類感染症のリスクアセスメントモデル構築に関する研究：山本茂貴，渡辺治雄*¹，岡部信彦*¹，相楽裕子*²，牧野壮一*³
厚生労働科学研究（平成17年4月～平成18年3月），平成18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 横浜市民病院

*³ 帯広畜産大学

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（平成17年4月～平成18年3月），平成18年4月厚生労働省医薬食品局食品安全部に報告。

2004年度対EU輸出ホタテガイ貝毒検査機関における貝毒検査のcomparative test及びverification実施報告：町井研士
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

エンテロバクター・サカザキの市販調製粉乳およびその類似食品からの検出：山本茂貴，五十君静信，岡田由美子，朝倉 宏
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成17年8月厚生労働省医薬局食品安全部監視安全課に報告。

冷凍食品の規格に関する調査—総括報告ならびにリスクプロファイル—：山本茂貴，五十君静信，春日文字，鈴木穂高，豊福 肇
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成17年8月厚生労働省医薬局食品安全部基準審査課に報告。

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17年4月～平成18年3月），平成18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。

平成17年度食品中の汚染物質等の一日摂取量調査：高鳥浩介，小西良子
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告。

かび毒リスクプロファイル作成：高鳥浩介，小西良子
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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17年度かび毒同時試験法開発及び分布調査：高鳥浩介，小西良子
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

平成17年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施について 清涼飲料水の規格基準に関する調査検討：高鳥浩介
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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17年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施について ナイシンZ含有食品の抗菌力試験法の検討：高鳥浩介
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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17年度食品からの腸管出血性大腸菌O26及びO111の検出方法の開発：高鳥浩介，工藤由紀子
食品等試験検査費（平成17年4月～平成18年3月），平成18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。

輸出国における農薬等の使用状況等に関する調査：山本都，畝山智香子，登田美桜，杉田たき子，田中敬子，森川 馨
食品等試験検査費（平成17年9月～平成18年3月），平成18年1月（第一次報告書）及び平成18年4月（第二次報告書）厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告。

国内外のスイッチOTC等の承認状況に係る情報の収集及び解析：三宅真二，齋藤充生
医薬品審査等業務庁費（平成17年度），平成18年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告。

医薬品使用実態調査：三宅真二，頭金正博，齋藤充生

医薬品審査等業務庁費（平成17年度）、平成18年3月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告。

アクリル酸2-メトキシエチルの急性毒性試験：齊藤実、関田清司、菅野純
医薬品審査等業務庁費（平成16年4月～平成18年3月）、平成18年3月厚生労働省医薬品食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

N-フェニルアミノプロピルトリメトキシシランの急性毒性試験：齊藤実、関田清司、菅野純
医薬品審査等業務庁費（平成16年4月～平成18年3月）、平成18年3月厚生労働省医薬品食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

N-(2-アミノエチル)エタン-1,2-ジアミンのモルモットにおける急性経皮毒性試験：齊藤実、関田清司、菅野純
医薬品審査等業務庁費（平成17年4月～平成18年3月）、平成18年3月厚生労働省医薬品食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

イソホロジアミンの毒物劇物指定に必要なデータ確保：関田清司、齊藤実、菅野純
医薬品審査等業務庁費（平成17年4月～平成18年3月）、平成18年3月厚生労働省医薬品食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

2-ジメチルアミノエチル＝メタクリレート毒物劇物指定に必要なデータ確保：関田清司、齊藤実、菅野純
医薬品審査等業務庁費（平成17年4月～平成18年3月）、平成18年3月厚生労働省医薬品食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

「タール色素等毒性試験法に関する調査・研究」エストロジェン受容体（ER）と反応するフェノールレッド（フェノールスルホンフタレイン）と、その構造類似体のタール色素「黄色201号」（フルオレセイン）ならびに「赤色223号」（テトラブプロモフルオレセイン）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17年4月～平成18年3月）、平成18年5月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告。

メチルチオアデノシンの亜慢性毒性試験（最終報告）：梅村隆志、前田真智子、西川秋佳、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18年2月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課へ報告。

エラグ酸の亜慢性毒性試験（最終報告）：梅村隆志、前田真智子、西川秋佳、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18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。

トコトリエノールの慢性毒性・発がん性併合試験（中間報告）：梅村隆志、前田真智子、西川秋佳、広瀬雅雄

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、高橋美和、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18年3月）、平成18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、高橋美和、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18年3月）、平成18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・カシアの肝二段階発がん性試験（最終報告）：渋谷淳、禹桂炯、井上薫、森川朋美、高橋美和、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18年3月）、平成18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。

没食子酸の90日間反復投与毒性及び慢性毒性試験（中間報告）：渋谷淳、高橋美和、森川朋美、禹桂炯、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17年4月～平成18年3月）、平成18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。

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（最終報告書）：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18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。

ホウセンカ抽出物のF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験（最終報告）：高見成昭、今井俊夫、蓮村麻衣、曹永晩、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18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。

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18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。

ツヤプリシンのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験（中間報告）：蓮村麻衣、今井俊夫、曹永晩、

高見成昭, 広瀬雅雄

食品添加物安全性再評価費 (平成17年4月~平成18年3月), 平成18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.

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-ヘキサプロモシクロドデカンのラットにおける二世世代繁殖毒性試験, 家庭用品等試験調査費 (平成16年4月~平成18年3月) 平成18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

N,N-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェン

アミドのラットにおける二世世代繁殖毒性試験 (中間報告), 家庭用品等試験調査費 (平成17年4月~平成18年3月), 平成18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

家庭用品等試験調査費 (平成17年4月~平成18年3月), Butanoic acid, 2-ethyl- (CAS No. 88-09-5), 2-sec-Butyl-4,6-dinitrophenol (CAS No. 88-85-7), Bis(2-ethylhexyl) nonanedioate (CAS No. 111-88-6) 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18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.

Yomota, C., Ohnishi, Y. and Tanamoto, K.: **Analysis of biotin as a 2-nitrophenylhydrazine derivatives in tablets or capsules by HPLC and LC-MS**

119th AOAC Annual Meeting & Exposition (2005. 9)

四方田千佳子, 伊豆津健一, 保立仁美, 鳥海良寛*, 青柳伸男: **市販経口固形製剤のPTPシート保管後の溶出変化事例**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*秋田県薬剤師会

Katori, N., Nakajima, Y.*¹, Yoshitani, T.*¹, Itoda, M., Saito, Y., Ozawa, S., Kaniwa, N., Aoyagi, N., Tamura, T.*², Yamamoto, N.*², Minami, H.*², Saijo, N.*² and Sawada, J.: **A CYP3A4 Haplotype Affects Pharmacokinetics of Paclitaxel Metabolites in Japanese Cancer Patients**

13th North American ISSX (Interantional Society for the study of Xenobiotics) / 20th JSSX (Japanese Society for the study of Xenobiotics) Joint Meeting (2005. 10)

*¹ 医薬品医療機器総合機構

*² 国立がんセンター

香取典子, 中島由起子*¹, 吉谷隆志*¹, 祖山晃子, 福島(上坂)浩実, 黒瀬光一, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗, 小澤正吾, 青柳伸男, 山本昇*², 南博信*², 田村友秀*², 西條長宏*², 澤田純一: **パクリタキセル代謝に影響を与える遺伝子および血清学的因子について**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹ 医薬品医療機器総合機構

*² 国立がんセンター

Izutsu, K. and Aoyagi, N.: **Effects of phosphate and citrate compounds on the physical properties of protein stabilizers for freeze-drying formulations**

AAPS National Biotechnology Conference (2005. 6)

伊豆津健一, 青柳伸男, 小嶋茂雄: **溶質の分子量と凍結濃縮相における混合性**

第51回低温生物工学会大会 (2005. 6)

伊豆津健一: **添加剤によるタンパク質安定化機構と製剤設計**

日本動物細胞工学会2005年会 (2005. 7)

Izutsu, K., Fujimaki, Y., Yomota, C. and Aoyagi, N.: **Near-infrared spectroscopy of proteins in aqueous solutions and freeze-dried solids: A preliminary study**

Colorado Protein Stability Conference (2000. 7)

伊豆津健一, 藤巻康人, 四方田千佳子, 青柳伸男: **タンパク質医薬品の非破壊評価に向けた水溶液と凍結乾燥固体中の二次構造検討**

近赤外研究会第21回フォーラム (2005. 11)

伊豆津健一, 四方田千佳子, 小出達夫, 藤巻康人, 坂本知昭, 檜山行雄: **多成分系非晶質医薬品製剤の開発へのNIRの活用**

平成17年度ヒューマンサイエンス総合研究推進事業研究発表会 (2005. 12)

伊豆津健一, 四方田千佳子, 檜山行雄, 青柳伸男: **凍結乾燥製剤の非破壊評価に向けたアモルファス固体内水素結合の近赤外(NIR)測定**

日本薬剤学会第21回年会 (2006. 3)

Izutsu, K., Fujimaki, Y., Kuwabara, A., Hiyama, Y., Yomota, C. and Aoyagi, N.: **Effect of freeze-drying on secondary structure of proteins studied by near-infrared spectroscopy (NIR)**

World Meeting of Pharmaceutics, Biopharmaceuticals and Pharmaceutical Technology (2006. 3)

Yoshioka, S. and Aso, Y.: **Relative contributions of molecular mobility and chemical activation barrier to the degradation rate of lyophilized insulin**

American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2005. 11)

Aso, Y. and Yoshioka, S.: **Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers in solid dispersions, as determined by 1H-NMR spin-lattice relaxation measurements**

American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2005. 11)

Miyazaki, T., Yoshioka, S. and Aso, Y.: **Effect of drug-polymer interaction on crystallization of amorphous acetanilide derivatives in the solid dispersions**

American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2005. 11)

吉岡澄江, 宮崎玉樹, 阿曾幸男: **糖類および水溶性高分子含有凍結乾燥製剤中のインスリンの分解速度と固体¹³C NMRで測定したβ緩和速度との関係**

日本薬剤学会第21年会 (2006. 3)

阿曾幸男, 吉岡澄江: **¹³C-NMRによるニフェジピンおよびフェノバルビタール-HPMC固体分散体の分子運動性の測定**

日本薬剤学会第21年会 (2006. 3)

吉岡澄江, 宮崎玉樹, 阿曾幸男: **ポリビニルピロリドンおよびポリアミノ酸等の高分子含有凍結乾燥製剤におけるインスリンの化学的分解速度の決定要因としての分子運動性の重要度**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

阿曾幸男, 吉岡澄江: **ポリビニルアルコールゲルに内包したβ-ガラクトシダーゼの活性に及ぼす保存の影響**

日本薬学会第126年会 (2006.3)

宮崎玉樹, 吉岡澄江, 阿曾幸男: ニフェジピン類薬物の結晶化速度と分子運動性についての検討

日本薬学会第126年会 (2006.3)

檜山行雄: 医薬品の品質保証における承認書の役割
製剤機械技術研究会大会 (2005.4)

檜山行雄: 製剤開発とリスクマネジメント
製剤機械技術研究会第15回大会 (2005.11)

Yukio Hiyama: Global GMP Harmonization- Japanese Perspective

ISPE European GMP Conference (チェコ, プラハ)
(2005.9)

Yukio Hiyama: Japanese CMC Review System with Quality Overall Summary

AAPS/FDA/ISPE workshop on CMC Assessment (米国, ワシントン) (2005.10)

坂本知昭, 檜山行雄: 科学及びリスクに基づく医薬品品質試験検査の質の維持とその管理に関する考察例
日本薬学会第126年会 (2006.3)

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方法の確立②

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*昭和薬科大学

松永浩和*¹, 駒井 彰*², 坂本知昭, 鈴木康志*³, 畑田幸栄*⁴, 松浦光高*⁵, 三浦 剛*⁶: PATのための分析法
日本PDA製薬学会第13回年会 (2005.11)

*¹ 武田薬品工業(株)

*² プルカーAXS(株)

*³ (株)島津製作所

*⁴ (株)住化分析センター

*⁵ 藤沢薬品工業(株)

*⁶ プルカーオペティクス(株)

長門琢也*, 加納良幸*, 徳山大地*, 夏山 晋*, 小出達夫, 藤巻康人: NIR分析装置によるコーティング粒子のリアルタイム物性評価

第22回製剤と粒子設計シンポジウム (2005.10)

*(株)パウレック

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: 原薬・製剤プロセスにおけるPAT

日本PDA製薬学会第13回年会 (2005.11)

*¹ ファイザー(株)

*² 田辺製薬(株)

*³ 横河電気(株)

*⁴ (株)パウレック

*⁵ 日揮(株)

*⁶ 藤沢薬品工業(株)

小澤明日香*, 吉橋泰生*, 米持悦生*, 小出達夫, 檜山行雄, 寺田勝英*: NIR法を用いた錠剤中の主薬含量の定量とイメージング測定

日本薬剤学会第21年会 (2006.3)

*東邦大学薬学部

長門琢也*, 加納良幸*, 徳山大地*, 夏山 晋*, 小出達夫, 藤巻康人: 近赤外分析装置によるコーティング粒子のリアルタイム物性評価

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*(株)パウレック

小出達夫, 藤巻康人, 長門琢也*, 加納良幸*, 夏山晋*, 坂本知昭, 檜山行雄: 近赤外イメージングシステムを用いた医薬品品質評価についての検討

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*(株)パウレック

藤巻康人, 小出達夫, 坂本知昭, 檜山行雄: 近赤外分光法を用いた医薬品の分析

第21回近赤外フォーラム (2005.11)

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: 製剤開発段階でのPATの応用

日本PDA製薬学会第13回年会 (2005.11)

*¹ 塩野義製薬(株)

*² アステラス製薬(株)

*³ (株)パウレック

*⁴ エーザイ(株)

*⁵ 田辺製薬(株)

*⁶ 大鵬薬品工業(株)

藤巻康人, 小出達夫, 加納良幸*, 長門琢也*, 夏山晋*, 坂本知昭, 檜山行雄: 医薬品の溶出特性と近赤外スペクトルとの相関

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*(株)パウレック

伊藤さつき, 川崎ナナ, 橋井則貴, 原園 景, 松石 紫, 川西 徹, 早川堯夫: リニアイオントラップ型MSを用いたゲル内糖タンパク質の部位特異的糖鎖解析

第53回質量分析総合討論会 (2005.5)

橋井則貴, 伊藤さつき, 川崎ナナ, 原園 景, 松石 紫, 川西 徹, 早川堯夫: multiple-stage tandem mass spectrometry (MSⁿ)によるLewisxの特異的解析

第53回質量分析総合討論会 (2005.5)

原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 橋井則貴, 松石 紫, 川西 徹: LC/ESI/MS/MSによるタンパク質混合物中のヒト血漿ビトロネクチンの部位特異的糖鎖解析

第25回日本糖質学会 (2005. 7)

佐野琴音*¹, 宮本泰則*¹, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 玉井幸恵*², 加藤恵己*², 赤松 暢*², 内堀(岩城)はるひ*¹, 浅沼公恵*¹, 鈴木理沙*¹, 小川温子*¹: 肝再生時のビトロネクチン糖鎖がマトリックスリガンド結合と細胞伸展活性に与える影響

第25回日本糖質学会 (2005. 7)

*¹ お茶の水女子大学大学院

*² 聖マリアンナ医科大学

川崎ナナ, 橋井則貴, 松石 紫, 伊藤さつき, 原園 景, 川西 徹: LC/MSⁿによる糖鎖の構造特異的検出
日本プロテオーム機構第3回大会 (2005. 8)

永石貴之*¹, 野村和子*¹, 水口惣平*¹, 出嶋克史*¹, 川崎ナナ, 松石 紫, 野村一也*¹: 線虫の糖鎖付加タンパク質の決定

日本プロテオーム機構第3回大会 (2005. 8)

*九州大学大学院

野村和子*¹, 水口惣平*¹, 永石貴之*¹, 安藤恵子*², 三谷昌平*², 平林義雄*³, 松石 紫, 川崎ナナ, 野村一也*¹: *C. elegans*を用いた糖鎖の網羅的機能解析—二次元電気泳動 (2D-DIGE) による定量解析

日本プロテオーム機構第3回大会 (2005. 8)

*¹ 九州大学大学院

*² 東京女子医科大学

*³ 理化学研究所

Itoh, S., Kawasaki, N., Hashii, N., Harazono, A., Matsuishi, Y., Hachisuka, A., Teshima, R., Sawada, J., Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: Glycosylation analysis of IgLON family glycoprotein in rat brain by LC/MSⁿ

第77回日本生化学会大会 (2005. 10)

Hashii, N., Kawasaki, N., Harazono, A., Itoh, S., Matsuishi, Y. and Kawanishi, T.: Decrease in alpha-glucosidase II expression in the kidney of a MRL/lps murine model of human systemic lupus erythematosus (SLE)

第77回日本生化学会大会 (2005. 10)

Inoue, R.*¹, Terada, M.*¹, Khoo, K. H.*², Kawasaki, N., Ma, B. Y.*¹, Oka, S.*¹, Kawasaki, T.*³ and Kawasaki, N.*¹: Isolation of glycoproteins carrying the characteristic MBP-ligands oligosaccharide from the human colon cancer cells

第77回日本生化学会大会 (2005. 10)

*¹ 京都大学大学院

*² Sinica 大学

*³ 立命館大学

Asahi, M.*¹, Sano, K.*¹, Hashii, N., Itoh, S., Kawasaki, N., Yanagibashi, M.*¹, Uchibori-Iwaki, H.*¹ and Ogawa, H.*¹: Characterization of glycan moieties of fibronectin and

vitronectin during liver regeneration

第77回日本生化学会大会 (2005. 10)

*お茶の水女子大学

佐野琴音*¹, 内堀(岩城)はるひ*¹, 浅沼公恵*¹, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 鈴木理沙*¹, 玉井幸恵*², 加藤恵己*², 赤松 暢*², 小川温子*¹: 肝再生時ビトロネクチンの部位特異的糖鎖修飾ならびに糖鎖構造変化が多量体形成に与える影響

文部科学省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3回夏期シンポジウム (2005. 8)

*¹ お茶の水女子大学大学院

*² 聖マリアンナ医科大学

川崎ナナ, 橋井則貴, 伊藤さつき, 原園 景, 松石 紫, 川西 徹: 自己免疫疾患モデルマウス腎臓における糖鎖異常

第1回臨床プロテオーム研究会 (2005. 10)

澤田 均*¹, 澤彩映子*¹, 伊藤さつき, 川崎ナナ: マボヤ卵黄膜上の精子レセプターHrVC700の糖鎖構造

日本動物学会第76回大会 (2005. 10)

*名古屋大学

川崎ナナ, 伊藤さつき, 橋井則貴, 中島 紫, 原園 景, 川西 徹: LC/MSのグライコミクスへの応用

文部科学省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4回公開シンポジウム (2006. 1)

川崎ナナ, 伊藤さつき, 松石 紫, 原園 景, 橋井則貴, 川西 徹: グライコミクス技術を用いた疾患関連糖タンパク質解析

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 橋井則貴, 松石 紫, 川西 徹: LC/MSとエキソグリコシダーゼによる糖タンパク質の部位特異的な糖鎖解析

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

橋井則貴, 川崎ナナ, 原園 景, 伊藤さつき, 松石 紫, 川西 徹: LC/MSⁿを用いた糖鎖抗原が結合したコアタンパク質の同定法の開発

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

川崎ナナ, 伊藤さつき, 原園 景, 橋井則貴, 松石 紫, 川西 徹: LC/MSⁿを用いた部位特異的糖鎖構造解析

第6回日本蛋白質科学年会 (2006. 4)

小林 哲, 河合 洋*¹, 鈴木琢雄, 石井明子, 早川堯夫, 川西 徹: Protein signal enhancement in MALDI-TOF MS Part2

第53回質量分析総合討論会 (2005. 5)

*城西国際大学

鈴木琢雄, 櫻井教美^{*1}, 河合 洋^{*2}, 小林 哲, 石井明子, 大幡久之^{*1}, 本田一男^{*1}, 川西 徹: 小胞体ストレスによるカスパーゼ活性化のイメージング
第14回バイオイメージング学会 (2005. 10)

^{*1} 昭和大学薬学部

^{*2} 城西国際大学

Martin K Ng^{*}, Edwin Chang^{*}, Jenny Wu^{*}, Bing-yin Wang^{*}, Regina Katzenburg-Clark^{*}, Ishii-Watabe, A., John P Cooke^{*}: A Central Role for Nicotinic Cholinergic Regulation of Growth Factor-Induced Endothelial Cell Migration - Novel Insights into Angiogenesis
American Heart Association Scientific Sessions 2005 (2005. 11)

^{*} Stanford University

Kobayashi, T., Kawai, H.^{*}, Suzuki, T., Ishii-Watabe, A., Hayakawa, T. and Kawanishi, T.: Signal enhancement of protein in MALDI-TOF MS by premixing matrix CHCA with transferrin
Pacifichem 2005 (2005. 12)

^{*}城西国際大学

鈴木琢雄, 櫻井教美^{*1}, 河合 洋^{*2}, 小林 哲, 石井明子, 大幡久之^{*1}, 本田一男^{*1}, 川西 徹: 小胞体ストレスによる細胞死におけるカスパーゼ活性化のイメージング

第79回日本薬理学会 (2006. 3)

^{*1} 昭和大学薬学部

^{*2} 城西国際大学

石井明子, 鈴木琢雄, 小林 哲, 山口照英, 川西 徹: 細胞接着活性を持つ組換え人工タンパク質の有用性評価
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

小林 哲, 鈴木琢雄, 石井明子, 川西 徹: MALDI-TOF MSにおけるタンパク質のシグナル増強 Part3
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

Harashima, M.^{*}, Niimi, S., Koyanagai, H.^{*}, Hyuga, M., Seki, T.^{*}, Ariga, T.^{*}, Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: Regulation of annexin A3 expression by growth regulatory factors in primary cultured rat hepatocytes
第78回日本生化学会 (2005. 10)

^{*}日本大学生物資源科学部

Noma, S., Niimi, S., Harashima, M.^{*}, Takayama, K.^{*}, Hara, M.^{*}, Hyuga, M., Seki, T.^{*}, Ariga, T.^{*}, Kawanishi, T. and Hayakawa, T.: Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells
第78回日本生化学会 (2005. 10)

^{*}日本大学生物資源科学部

原島 瑞^{*}, 新見伸吾, 蒲生 優^{*}, 日向昌司, 関泰一

郎^{*}, 有賀豊彦^{*}, 川西 徹, 早川堯夫: 初代培養ラット肝細胞における AnnexinA3 の発現と RNAi を用いた AnnexinA3 発現抑制による DNA 合成の阻害
第12回肝細胞研究会 (2005. 6)

^{*}日本大学生物資源科学部

伊東由真^{*}, 吉田麻衣子^{*}, 柳めぐみ^{*}, 長友俊介^{*}, 原島 瑞^{*}, 関泰一郎^{*}, 有賀豊彦^{*}, 新見伸吾, 川西 徹, 早川堯夫: 2-AAF/CCl₄ を用いた肝幹細胞分化誘導モデルラットにおける肝再生と AnnexinA3 の発現
第12回肝細胞研究会 (2005. 6)

^{*}日本大学生物資源科学部

日向須美子^{*1}, 日向昌司, 中西速夫^{*2}, 花輪壽彦^{*1}: 高転移性癌細胞の転移を抑制する麻黄湯
第16回北里研究会 (2005. 3)

^{*1} 北里研究所東洋医学総合研究所

^{*2} 愛知県がんセンター研究所

日向須美子^{*1}, 日向昌司, 中西速夫^{*2}, 関田節子^{*3}, 花輪壽彦^{*1}: 麻黄湯の癌転移抑制効果
第22回和漢医薬学会大会 (2005. 8)

^{*1} 北里研究所東洋医学総合研究所

^{*2} 愛知県がんセンター研究所

^{*3} 徳島文理大 香川薬学部

日向須美子^{*1}, 日向昌司, 中西速夫^{*2}, 花輪壽彦^{*1}: 麻黄湯による高転移性癌細胞の転移抑制効果
第63回日本癌学会学術総会 (2005. 9)

^{*1} 北里研究所東洋医学総合研究所

^{*2} 愛知県がんセンター研究所

川西 徹: 生物薬品の開発動向および品質管理の課題
薬剤学懇談会 (2005. 9)

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, 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「葛根湯」を用いた使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) について
第22回和漢医薬学会 (2005. 8)

^{*1} 日本薬科大学

^{*2} お茶の水女子大学

^{*3} 北里大学東洋医学研究所

^{*4} 薬剤師研修センター

^{*5} 日本薬剤師会

合田幸広: 食薬区分と和漢薬
第22回和漢医薬学会大会シンポジウム (2005. 8)

田口貴章^{*}, 市瀬浩志^{*}, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: ハマメリスヨウのタンニン関連成分の分析
日本生薬学会第52回年会 (2005. 9)

^{*}武蔵野大学薬学部

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, 中田敬吾*⁴, 平井俊樹*⁵, 三上正利*⁶, 中村高敏, 日本漢方生薬製剤協会, 日本大衆薬工業協会: 一般用漢方処方の使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) における「加味逍遙散」と「葛根湯」の比較

日本生薬学会第52回年会 (2005. 9)

*¹ 日本薬科大学

*² お茶の水女子大学

*³ 北里大学東洋医学研究所

*⁴ 細野診療所

*⁵ 薬剤師研修センター

*⁶ 日本薬剤師会

合田幸広: 一般用漢方処方の見直しと有用性評価手法の確立に関する研究

第38回日本薬剤師会学術大会シンポジウム薬局製剤・漢方と薬剤師 (2005. 10)

合田幸広: 健康食品の表示と実態

第3回食品安全フォーラム (2005. 11)

合田幸広: 生薬・漢方に関する最近の話題

防菌防霉学会第17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 (2005. 12)

合田幸広: 和漢をめぐる話題

第25回家庭薬開発研究シンポジウム (2006. 3)

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, 中田敬吾*⁴, 平井俊樹*⁵, 三上正利*⁶, 中村高敏, 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「猪苓湯」を用いた使用実態調査研究 AUR について

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹ 日本薬科大学

*² お茶の水女子大学

*³ 北里大学東洋医学研究所

*⁴ 細野診療所

*⁵ 薬剤師研修センター

*⁶ 日本薬剤師会

Totsuka, Y. *, Takamura, T. *, Enomoto, S. *, Nishigaki, R. *, Kawahara, N., Masumura, K., Nohmi, T., Sugimura, T. * and Wakabayashi, K. *: Structure of DNA adducts derived from N-nitrosotaurocholic acid

The 9th International Conference on Environmental Mutagens (2005. 9)

* 国立がんセンター研究所

安食菜穂子, 鈴木あゆみ, 川原信夫, 合田幸広: 漢方処方味の味覚評価に関する研究 (3)

日本生薬学会第52回年会 (2005. 9)

金益輝, 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 (2)

日本生薬学会第52回年会 (2005. 9)

鄒大鵬, 川原信夫, 合田幸広: 既存添加物「ハウセンカ抽出物」の成分に関する研究

日本生薬学会第52回年会 (2005. 9)

阿部 裕*¹, 合田幸広, 川原信夫, 鎌倉浩之, 香田隆俊*², 澤田 淳*¹, 百瀬忠征*¹, 小関良宏*¹: 変異ニンジン懸濁培養細胞に与える植物ホルモンの影響

日本植物学会第69回大会 (2005. 9)

*¹ 東京農工大学

*² 三栄源 F.F.I

高村岳樹*¹, 眞野成康*², 川原信夫, 後藤順一*³, 若林敬二*¹: 胆汁酸アデニレートより生成する DNA 付加体の解析

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

*¹ 国立がんセンター研究所

*² 東北大学大学院薬学研究科

*³ 東北大学医学部付属病院薬剤部

阿部 裕*¹, 澤田 淳*¹, 合田幸広, 川原信夫, 鎌倉浩之, 香田隆俊*², 小関良宏*¹: GA₃添加地で培養した変異ニンジン懸濁培養細胞が生成するアントシアンの解析

植物色素研究会第17回集會 (2005. 11)

*¹ 東京農工大学

*² 三栄源 F.F.I

川原信夫, 酒井英二*, 糸数七重, 合田幸広: FHH 各国局方における生薬の試験法と規格値 (2)

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

* 岐阜薬科大学

安食菜穂子, 川原信夫, 合田幸広: 漢方処方の味認識に関する研究 (4)

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

内山奈穂子*, 金益輝, 川原信夫, 合田幸広: トウヒ・キジツの定量試験法の検討

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

* 同志社女子大薬学部

細江智夫*¹, 福島和貴*², Vidotto Valerio *³, 板橋武史*¹, 滝澤香代子*², 川原信夫, 河合賢一*¹: *Eupenicillium shearii* から分離した新規抗真菌化合物 *eushearilide* の構造

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹ 星薬科大学

*² 千葉大学医真菌センター

*³ トロント大

金子訓子*¹, 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:

細胞周期阻害作用をもつ *Calamus insignis* のステロイド
サポニン (3)

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 千葉大学薬学部

*2 テムコ

*3 コンケン大農

淵野裕之*1, 木内文之*1, 関田節子*2, 森加奈未*1, 高橋真理衣*1, 川原信夫, 佐竹元吉*3: 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その12) -ペルー産生薬 *Chiric-sanango* の成分について-

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 基盤研筑波研究センター

*2 徳島文理大香川

*3 お茶の水女子大

鎌倉浩之, 合田幸広: 健康食品から検出された医薬品成分について

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005.11)

鎌倉浩之, 丸山卓郎, 川原信夫, 梶村計志*, 高取 聡*, 岩上正蔵*, 合田幸広: 「いわゆる健康食品」に混入されたアミノタダラフィルについて

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*大阪府公衛研

丸山卓郎, 福田達男*, 安田一郎*, 合田幸広: 違法ドラッグ市場に流通する幻覚性植物について -ダツラ, モーニンググローリー, ハワイアンウッドローズ-

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*都健安研セ・医薬品

丸山卓郎, 杉本直樹, 黒柳正典*, 鎌倉浩之, 合田幸広: 延命草の成分と基原種について

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*県立広島大・生命環境

郭 亜紅*1, 水上 元*1, 近藤健児*2, 寺林 進*2, 嶋田宏志*3, 山本 豊*3, 川崎武志*4, 藤田正雄*4, 丸山卓郎, 合田幸広: 市場品朮類生薬の遺伝子鑑別

第34回生薬分析シンポジウム (2005.11)

*1 名古屋市立大学

*2 (株)ツムラ

*3 (株)栃本天海堂

*4 (株)ウチダ和漢薬

丸山卓郎: 規制対象薬物としてのキノコ

日本生薬学会第52回年会 (2005.9)

丸山卓郎, 小松かつ子*1, 川崎武志*2, 藤田正雄*2, 近藤健児*3, 寺林 進*3, 嶋田宏志*4, 山本 豊*4, 合田幸広: ITS塩基配列によるシゴカの基原種鑑別

日本生薬学会第52回年会 (2005.9)

*1 富山医薬大和漢薬研

*2 (株)ウチダ和漢薬

*3 (株)ツムラ

*4 (株)栃本天海堂

丸山卓郎, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: タイ産植物 *Pueraria candollei* var. *mirifica* を原料とするいわゆる健康食品の基原種について

第18回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2005.8)

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 (4) 標本目録とこれまで照合できなかった標本について

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*お茶の水女子大

Kikura-Hanajiri, R., Furukawa, M., Saisho, K. and Goda, Y.: The Investigation of Current Trends in the Abuse of Non-Controlled Psychotropic Substances in Japan
NISI Symposium & TIAFT 2005 meeting (2005.8)

Kikura-Hanajiri, R., Maruyama, T., Kawamura, M., Goda, Y., Simokawa, S.*, Kumamoto, T.* and Ishikawa, T.*: Simultaneous Analysis of Miroestrol, Deoxymiroestrol, Kwakhurin and Typical Isoflavonoids in Raw Materials and Food Supplements Containing *Pueraria mirifica* by LC-ESI-MS

119th AOAC Annual Meeting & Exposition (2005.9)

* Graduate school of pharmaceutical sciences, Chiba University

花尻(木倉)瑠理, 古川めぐみ, 最所和宏, 合田幸広: 平成16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42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005.10)

最所和宏, 古川めぐみ, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 平成16年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について -強壮用健康食品-

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005.10)

花尻(木倉)瑠理, 丸山卓郎, 河村麻衣子, 合田幸広, 下川聡子, 熊本卓哉, 石川 勉*: 錠剤, カプセル状等食品の原材料の基原等の保証に関する研究: ガウクルア (*Pueraria mirifica*) 含有健康食品について

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*千葉大院薬

最所和宏, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: メチロンのラット尿中代謝物の分析

日本薬学会第126年会 (2006.3)

河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 三澤香織*, 中山輝美*, 高山廣光*: 植物系違法ドラッグ Kratom (*Mitragyna speciosa*) 製品中の成分分析調査について

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*千葉大院薬

松本輝樹, 花尻(木倉)瑠理, 川原信夫, 合田幸広, 浦野泰照^{*1}, 長野哲雄^{*1}, 牧野由紀子^{*2}: ²H-NMRを用いたMethamphetamineのProfiling Analysisについて

日本薬学会第126年会 (2006.3)

^{*1} 東大院薬

^{*2} 関東麻取

中島憲一郎^{*1}, 松村有季^{*1}, 中嶋弥穂子^{*1}, 和田光弘^{*1}, 牧野由紀子^{*2}, 花尻瑠理: ピペラジン系新規デザインードラッグのHPLC-FL定量法の開発

日本薬学会第126年会 (2006.3)

^{*1} 長崎大院薬

^{*2} 関東麻取

Mulhern, D.^{*1}, Yokokawa, S.^{*1}, Shimizu, H.^{*1}, Kohara, A.^{*2}, Suzuki, T., Okuda, H., Miyata, N.^{*3}, Ninomiya, S.^{*1} and Sudo, T.^{*1}: Gene expression profiles of hepatotoxin-treated human hepatocytes can be used to cluster unknown compounds according to their mode of actions

第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005.6)

^{*1} 第一化学薬品(株)

^{*2} 医薬基盤研究所

^{*3} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

横川伸也^{*1}, Mulhern, D.^{*1}, 清水 和^{*1}, 小原有弘^{*2}, 北島正人^{*3}, Ciloy, J.M.^{*3}, 鈴木孝昌, 奥田晴宏, 宮田直樹^{*4}, 二宮真一^{*1}, 須藤哲司^{*1}: 網羅的遺伝子発現解析データを用いた肝毒性予測モデルの構築

第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005.6)

^{*1} 第一化学薬品(株)

^{*2} 医薬基盤研究所

^{*3} (株)富士通九州システムエンジニアリング

^{*4} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

吉田ひろみ, 為広紀正, 橋本敏弘^{*}, 最上知子, 山口照英, 大野泰雄, 長尾 拓, 浅川義範^{*}, 井上和秀, 佐藤陽治: イチョウ成分ギンコール酸とその類似体のPPAR γ ならびにPPAR α 活性化に対する作用

第112回日本薬理学会関東部会 (2005.6)

^{*} 徳島文理大学薬学部

佐藤陽治: 血管石灰化と甲状腺ホルモン

第112回日本薬理学会関東部会シンポジウム (2005.6)

南沢 享^{*}, 横山詩子^{*}, 佐藤陽治, 岩本真理^{*}, 横田俊平^{*}, 石川義弘^{*}: ビタミンAがラット動脈管遺伝子発現プロファイルに及ぼす影響

第4回小児心臓血管発生研究会 (2005.7)

^{*} 横浜市立大学医学部

細野哲司, 佐藤陽治, 山口照英, 早川堯夫^{*1}, 水口裕之^{*2,3}: RNAiによる標的遺伝子発現抑制を解除するベクター系の開発

第21回日本DDS学会 (2005.7)

^{*1} 医薬品医療機器総合機構

^{*2} 医薬基盤研究所

^{*3} 大阪大学大学院薬学系研究科

Yamazaki, Y.^{*}, Kawano, Y.^{*}, Yoshida, H., Sato, Y. and Uebayashi, M.^{*}: Natural and synthetic phenolic amides and esters with adiponectin production enhancing activity in cultured human preadipocytes and diabetic mice

The 10th Adiposcience Symposium (2005.8)

^{*} 産業技術総合研究所

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: ラット血管平滑筋における甲状腺ホルモンの石灰化抑制作用

第7回応用薬理学シンポジウム (2005.8)

^{*} 東邦大学薬学部

Furihata, C.^{*1}, Tobe, K.^{*1}, Nakachi, Y.^{*2}, Kondoh, Y.^{*2}, Nakajima, M.^{*3}, Hamada, S.^{*4}, Namiki, C.^{*4}, Suzuki, T., Hyogo, T.^{*5}, Hoshino, M.^{*1}, Harada, M.^{*1}, Tashiro, T.^{*1}, Ito, H.^{*1}, Inazumi, H.^{*1}, Sakaki, Y.^{*2} and Tashiro, H.^{*2}: Original oligonucleotide microarray-based gene expression profile induced by genotoxic carcinogens and phenobarbital in mouse liver

第9回国際環境変異原学会サテライトシンポジウム “トキシコゲノミクス” (2005.8)

^{*1} 青山学院大学理工学部

^{*2} 理化学研究所

^{*3} (財)食品農薬品安全性評価センター

^{*4} (株)三菱化学安全科学研究所

^{*5} 三共(株)

Suzuki, T., Luan, Y., Honma, M., Kogi, M.^{*} and Yamaguchi, T.: Application of microarrays for chromosome analysis

第9回国際環境変異原学会サテライトシンポジウム “トキシコゲノミクス” (2005.8)

^{*} 金沢工業大学

Suzuki, T.: Organ-specific toxicity of aristolochic acid; studied by the transgenic mouse mutation assay and the DNA microarray

2nd International Conference and Exposition on the Modernization of Traditional Chinese Medicine (2005.9)

細野哲司, 佐藤陽治, 山口照英, 早川堯夫^{*1}, 水口裕之^{*2,3}: Cre組換え酵素を利用したRNAiによる標的遺伝子発現抑制の調整

第64回日本癌学会学術総会 (2005.9)

^{*1} 医薬品医療機器総合機構

^{*2} 医薬基盤研究所

^{*3} 大阪大学大学院薬学系研究科

豊田淑江, 藤野智史, 押澤 正, 鈴木孝昌, 最上(西巻)知子, 佐藤陽治, 澤田純一, 井上和秀, 首藤紘一, 大野

泰雄, 山口照英: 表面プラズモン共鳴バイオセンサを用いた9-シスレチノイン酸のレチノイドX受容体との結合解析とHX531のアンタゴニスト効果について
第78回日本生化学大会(2005.10)

鈴木孝昌, 降旗千恵*: Transcriptomics-Can gene expression profiles distinguish the genotoxic hepatocarcinogens?
日本環境変異原学会第34回大会(2005.11)
*青山学院大学理工学部

鈴木孝昌, 欒洋, Rajaguru Palanisamy, 田中剛太郎*¹, 中嶋 圓*^{2,3}, 浜田修一*³, 三浦知弘*⁴, 降旗千恵*⁴: Collaborative study on the toxicogenomics in JEMS/MMS: Quantitative RT-PCR analysis on the selected genes by the GeneChip
日本環境変異原学会第34回大会(2005.11)
*¹大鵬薬品工業(株)
*²(財)食品農医薬品安全性評価センター
*³(株)三菱化学安全科学研究所
*⁴青山学院大学理工学部

欒洋, 本間正充, Suresh Thirupathi, 小木美恵子*, 山口照英, 鈴木孝昌: Application of CGH and SNP arrays for chromosome analysis
日本環境変異原学会第34回大会(2005.11)
*金沢工業大学

山口照英: 遺伝子治療用ベクターの安全性に関する最近の動向(ICH 専門家会議)
第5回医薬品等ウイルス安全性研究会シンポジウム(2005.12)

鈴木孝昌: 変異原処理による *in vivo/in vitro* 遺伝子発現
日本動物実験代替法学会第19回大会(2005.12)

鴻野貴司*¹, 欒洋, 鈴木孝昌, 野村靖幸*², 太田浩良*³, 降旗千恵*¹: 8ヶ月齢の老化促進モデルマウス(Senescence-Accelerated Mouse: SAM) SAMP8海馬における Transthyretin の発現低下
第28回日本分子生物学会年会(2005.12)
*¹青山学院大学理工学部
*²北海道大学大学院薬学系研究科
*³信州大学医学部

原田基裕*¹, 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*², 降旗千恵*¹: Original oligonucleotide microarrayによる5種類の遺伝子傷害性肝発がん物質とphenobarbitalとethanolの遺伝子発現解析
第28回日本分子生物学会年会(2005.12)
*¹青山学院大学理工学部
*²理化学研究所
*³(財)食品農医薬品安全性評価センター
*⁴(株)三菱化学安全科学研究所
*⁵三共(株)

三浦知弘*¹, 欒洋, 戸部香織*¹, 仲地 豊*², 近藤恭光*², 鈴木孝昌, 田代英夫*², 降旗千恵*¹: DNAマイクロアレイを用いた非遺伝子傷害性肝発癌物質投与マウス肝臓における遺伝子発現解析
第28回日本分子生物学会年会(2005.12)
*¹青山学院大学理工学部
*²理化学研究所

宮島正樹*¹, 欒洋, 渡辺貴志*¹, 鈴木孝昌, 村上勝彦*², 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28回日本分子生物学会年会(2005.12)
*¹青山学院大学理工学部
*²理化学研究所
*³北海道大学大学院薬学系研究科

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
第5回日本再生医療学会総会(2006.3)

Sato, Y. and Nagao, T.: Matrix Gla protein gene identified as a direct target of thyroid hormone in vascular smooth muscle cells
第70回記念日本循環器学会総会・学術集会(2006.3)

山崎幸苗*, 河野泰広*, 吉田ひろみ, 佐藤陽治, 上林正巳*: フェルラ酸アミド誘導体と不飽和脂肪酸によるアディポネクチンの産生増強
日本農芸化学会2006年度大会(2006.3)
*産業技術総合研究所

内田恵理子, 小木美恵子*¹, 米須杏子, 村田充弘*², 日方幹雄*², 佐藤功栄*³, 岩田明子*³, 山口照英: 医薬品のウイルス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法のヒトウイルスへの適用ー
日本薬学会第126年会(2006.3)
*¹金沢工業大学
*²JSR(株)
*³埼玉県赤十字血液センター

吉田ひろみ, 為広紀正, 最上知子, 井上和秀*, 大野泰雄, 長尾 拓, 佐藤陽治: CapsaicinによるPPAR γ とPPAR α 活性制御
日本薬学会第126年会(2006.3)
*九州大学大学院薬学研究院

Hiraiwa, M. *, Saito, M. *, Nakahara, T. *, Sato, Y., Nagao, T., Sakamoto, K. * and Ishii, K. *: All-trans retinoic acid reduces neuronal cell death induced by intravitreal injection of NMDA in the rat retina
第79回日本薬理学会年会(2006.3)

*北里大学薬学部

Yoshida, H., Tamehiro, N., Nishimaki-Mogami, T., Inoue, K.*, Ohno, Y., Nagao, T. and Sato, Y.: **PPAR γ partial agonist activity and PPAR α inverse agonist activity of capsaicin**

第79回日本薬理学会年会 (2006. 3)

*九州大学大学院薬学研究院

齧島由二, 小園 知*¹, 長谷川千恵, 佐々木和夫*², 土屋利江: **感染因子含有材料のin vivo動態評価手法の開発, エンドトキシン規格値の設定**

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成果発表会 (2006. 3)

*¹ 神奈川歯科大

*² 日本ハム

齧島由二, 長谷川千恵, 小園 知*¹, 佐々木和夫*², 矢上 健, 土屋利江: **菌体成分含有コラーゲンの生体親和性と組織再生に対する影響**

第27回日本バイオマテリアル学会 (2005. 11)

*¹ 神奈川歯科大

*² 日本ハム

齧島由二, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 長谷川千恵, 松田良枝, 柚場俊康*¹, 中橋敬輔*², 矢上 健, 土屋利江: **表面改質処理を施した軟質PVCシートの化学的・生物学的特性評価**

第27回日本バイオマテリアル学会 (2005. 11)

*¹ 川澄化学

*² テルモ

鹿庭正昭, 伊佐間和郎, 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—身の回り品—**

第42回全国衛生化学技術協議会 (2005. 11)

鹿庭正昭, 伊佐間和郎, 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—身の回り品—**

第42回全国衛生化学技術協議会 (2005. 11)

鹿庭正昭, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: **抗菌剤の皮膚感作性評価: モルモットマキシミゼーション法 (GPMT法) の代替試験法としての非放射性マウスリンパ節増殖法 (non-RI LLNA法) の妥当性の検討**

第42回全国衛生化学技術協議会 (2005. 11)

中島晴信*, 鹿庭正昭: **抗菌防臭加工製品の安全性評価 (35)—抗菌加工製品による健康被害と製品表示の理解度に関する消費者へのアンケート調査—**

第42回全国衛生化学技術協議会 (2005. 11)

*大阪府立公衆衛生研究所

伊佐間和郎, 齧島由二, 長谷川千恵, 鹿庭正昭, 土屋利

江: **紫外線照射によるポリ塩化ビニルの細胞毒性変化**
第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

伊佐間和郎, 小林郁夫*, 土屋利江: **Ti-Zr 基合金の正常ヒト骨芽細胞を用いた骨組織適合性評価**

第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005. 11)

*東京医科歯科大学生体材料工学研究所

伊佐間和郎, 小林郁夫*: **有効性・安全性に優れた新規チタン合金の開発と評価手法の開発**

平成17年度医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業研究成果発表会 (2006. 3)

*東京医科歯科大学生体材料工学研究所

伊佐間和郎, 齧島由二, 松岡厚子, 長谷川千恵, 松田良枝, 柚場俊康*, 土屋利江: **紫外線照射処理を施したPVC製医療機器の化学的・生物学的特性**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*川澄化学工業(株)

松岡厚子, 土屋利江: **In vitro ヒト間葉系幹細胞の安全性評価法の開発**

第8回日本組織工学会 (2005. 9)

神田勝規*, 松岡厚子, 宇田 渉*: **In vitro 小核試験における自動画像分析法と手動観察法の比較**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

* (株)ユーワークス

松岡厚子, 浅倉真澄*¹, 奥貴美子*²: **アスベストのin vitro 染色体異常誘発性—安全性評価手法としてのin vitro 染色体異常試験—**

ナノトキシコロジーアセスと微粒子・ナノチューブのバイオ応用研究会特別講演 (2005. 12)

*¹ 日本バイオアッセイ研究センター

*² (独)産業医学総合研究所 客員研究員

松岡厚子: **細胞組織医療機器に用いられる幹細胞等の細胞遺伝学的安全性評価法の開発**

創業等ヒューマンサイエンス総合研究事業研究成果発表会 (2006. 2)

中岡竜介, 土屋利江: **軟骨組織再生を目指した新規アルギン酸ゲルのin vitro 評価**

第8回日本組織工学会 (2005. 9)

Tamai, M., Nakaoka, R. and Tsuchiya, T.: **In vitro study on the osteogenesis of normal human osteoblasts cultured on the discs of various kinds of calcium phosphate ceramics**

Asian BioCeramics Symposium 2005 (2005. 10)

中岡竜介, 土屋利江: **ナノ蛍光イメージングによる細胞-多糖 Scaffold 間相互作用観察の試み**

第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005. 11)

賀喜白乙, 中岡竜介, 土屋利江: 外科手術材料の安全性に関する研究 (1) 細胞毒性試験による評価
第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005. 11)

賀喜白乙, 中岡竜介, 土屋利江: 吸収性局所止血材料と吸収性癒着防止材料の安全性に関する研究 (1) 細胞毒性試験による評価
第43回日本人工臓器学会大会 (2005. 12)

Nakaoka, R. and Tsuchiya, T.: Enhancement of differentiation and homeostasis of human osteoblasts by interaction with hydroxyapatite in microsphere form
Bioceramics 18 (2005. 12)

Tamai, M., Nakaoka, R. and Tsuchiya, T.: Cytotoxicity of Various Calcium Phosphate Ceramics
Bioceramics 18 (2005. 12)

Tamai, M., Nakaoka, R., Isama, K. and Tsuchiya, T.: Novel calcium phosphate ceramics: The remarkable promoting action on the differentiation of the normal human osteoblasts
Bioceramics 18 (2005. 12)

Tamai, M., Nakaoka, R., Isama, K. and Tsuchiya, T.: Synthesis of novel niobium ions substituted hydroxyapatite ceramics and its osteogenesis property
The 4th International Symposium on Nanotechnology (2006. 2)

中岡竜介: 組織再生用材料評価方法の開発に関する研究
創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業研究成果発表会 (2006. 2)

伊藤友実, 澤田留美, 土屋利江: ヒト間葉系幹細胞の細胞老化における FGF-2 の TGF- β 発現への影響
第8回日本組織工学会 (2005. 9)

澤田留美, 伊藤友実, 土屋利江: 細胞組織医療機器に利用される幹細胞の安全性評価に関する研究
第42回幹細胞研究会 (2005. 11)

伊藤友実, 澤田留美, 土屋利江: ヒト間葉系幹細胞の細胞老化に関する研究 - FGF-2 による増殖能上昇機構の解明 -
第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005. 11)

澤田留美, 土屋利江: 医療機器に併用される抗血栓薬の適合性評価手法の開発 - ワーファリンの薬効関連遺伝子に関する SNP 解析 -
第43回日本人工臓器学会大会 (2005. 12)

澤田留美: ヒト間葉系幹細胞に及ぼす増殖因子の影響について
創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業研究成果発表会 (2006. 2)

伊藤友実, 澤田留美, 藤原葉子, 脊山洋右, 土屋利江: ヒト間葉系幹細胞における TGF- β の関与する増殖機構に関する研究
第5回日本再生医療学会総会 (2006. 3)

澤田留美, 伊藤友実, 土屋利江: 細胞組織医療機器に利用される幹細胞の品質及び安全性評価
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

Sakoda, H., Nono, D. ^{*1}, Kuramoto, K. ^{*1} and Tomita N. ^{*2}: Wear of vitamin E added UHMWPE tested on knee joint simulator using bovine serum as a lubricant
19th European Conference on Biomaterials (2005. 9)
^{*1} Nakashima Propeller Co., Ltd.
^{*2} Kyoto University

Sakoda, H., Nono, D. ^{*1}, Kuramoto, K. ^{*1}, Suzuki, M. ^{*2}, Moriya, H. ^{*2} and Tomita, N. ^{*3}: Superior wear resistance of vitamin E added UHMWPE tested on knee joint simulator
Orthopaedic Research Society, 52nd Annual Meeting (2006. 3)
^{*1} Nakashima Propeller Co., Ltd.
^{*2} Chiba University
^{*3} Kyoto University

Suzuki, M. ^{*1}, Miyagi, J. ^{*1}, Kamoda, H. ^{*1}, Sakoda, H., Kuramoto, K. ^{*2}, Tomita, N. ^{*3} and Moriya, H. ^{*1}: Evaluation of stability and mechanical properties of different kinds of modern UHMWPEs - vitamin E added vs highly crosslinked -
Orthopaedic Research Society, 52nd Annual Meeting (2006. 3)
^{*1} Chiba University
^{*2} Nakashima Propeller Co., Ltd.
^{*3} Kyoto University

加藤玲子, 谷口浩二*, 吉村昭彦*: Ras/ MAPK 経路抑制因子 Spred-2 ノックアウトマウスの解析
第28回日本分子生物学会年会 (2005. 12)
*九大・生医研・免疫制御

谷口浩二^{*1}, 向野利一郎^{*2}, 加藤玲子, 森定 徹^{*3}, 尾池雄一^{*3}, 米満吉和^{*2}, 吉村昭彦^{*1}: ERK シグナル抑制因子 Spred はリンパ管の正常な発生に必須である
第28回日本分子生物学会年会 (2005. 12)
^{*1} 九大・生医研・免疫制御
^{*2} 九大・院医・病理病態
^{*3} 慶応大・医・発生分化

新谷英晴: 話題提供6: エチレンオキサイド
第114回ゴム技術シンポジウム (2005. 6)

新谷英晴: 環境菌測定法の問題点と解決法ならびに環境菌除去法

室内環境学会 (2005. 3)

新谷英晴：クリーンルーム並びに製造環境清浄度維持へのオゾンガスの適用

第2回オゾン・ラジカル殺菌研究会 (2005. 9)

新谷英晴：医療機関での空中浮遊菌に対する光触媒の滅菌効果

2005年度防菌防黴秋季合同シンポジウム (2005. 11)

新谷英晴：光触媒を用いた浮遊菌の滅菌ならびにエアースンプラーに拠る効果の判定

光触媒製品技術協議会 (2005. 12)

新谷英晴：加熱滅菌での滅菌バリデーションに於いて損傷菌を考慮する意義について

第33回日本防菌防黴学会年次大会 (2006. 5)

佐藤道夫, 土屋利江：医療機器の不具合報告について

第41回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

佐藤道夫：埋植医療機器の不具合情報

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成果発表会 (2006. 3)

土屋利江：日本における医療材料の安全性評価・確認の技術基盤・システムの確立について

化学技術戦略推進機構 医療専門部会第2分科会 (2005. 9)

土屋利江：骨誘導型新セラミックス

第三回医療機器フォーラム 製品実現を効率的に進めるためには (研究から臨床まで) (2005. 10)

土屋利江：次世代医療機器評価事業 再生医療審査WG報告について (特別発言)

第5回日本再生医療学会総会 特別セッション (2006. 3)

土屋利江：医療機器・医用材料の安全性評価手法開発に関する研究 (総括)

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研究成果発表会 (2006. 3)

土屋利江：細胞組織医療機器開発総論

第126回日本薬学会 レギュラトリーサイエンス部会シンポジウム (2006. 3)

Tsunoda, M.* , Ito K.* , Inoue, Y.* , Miki, T.* , Watanabe, M.* , Kudo, Y.* , Satoh, T.* , Aizawa, Y.* and Tsuchiya, T.: The effects of dibutyltin, octyl acid tin and poly-L-lactides on the viability of murine astrocyte-lineage cells

第15回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (2005. 6)

*北里大学医学部

Tsutsumi, S.* , Jung, D.Y.* , Kang, Y.B.* and Tsuchiya, T.: A NOVEL NON-DESTRUCTIVE METHOD TO MEASURE ELASTIC MDULI OF CARTLAGE CELLS IN SITU

The 7th International Conference on Cellular Engineering (2005. 9)

*京都大学再生医科学研究所

Ahmed, S. and Tsuchiya, T.: Effect of modified hyaluronic acid on the cellular function of normal human astrocytes

第8回日本組織工学会 (2005. 9)

Ahmed, S. and Tsuchiya, T.: Effect of stannous 2-ethylhexanoate in human normal astrocytes

The 43rd Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs (2005. 11)

Ahmed, S. and Tsuchiya, T.: Novel role of modified hyaluronic acid on normal human astrocytes

The 27th Annual Meeting of the Japanese Society for biomaterials (2005. 11)

Banu, N. and Tsuchiya, T.: Novel role of different tin products on chondrogenesis of human articular chondrocytes

The 43rd Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs (2005. 11)

Banu, N. and Tsuchiya, T.: Effects of various kinds of tin catalysts on chondrogenesis of human articular chondrocytes

The 27th Annual Meeting of the Japanese Society for biomaterials (2005. 11)

徳永裕司, Tarit Roy Chowdhury, 内野 正, Natai Das*, Dilip Kumar Das* : インド・西ベンガル州の地下水のヒ素汚染地域で生活する住民から採取した尿中のヒ素代謝物及び8-OHdGについて

フォーラム2005：衛生薬学・環境トキシコロジー (2005. 10)

*Bidhan Chandra Agricultural University

徳永裕司, Tarit Roy Chowdhury, 内野 正, Natai Das*, Dilip Kumar Das* : インド・西ベンガル州の地下水のヒ素汚染地域で生活する住民から採取された尿及び毛髪中のヒ素化合物について

第12回ヒ素シンポジウム (2005. 11)

*Bidhan Chandra Agricultural University

徳永裕司, 森謙一郎*¹, 大貫奈穂美*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：フェニルベンズイミダゾールスルホン酸及びサリチル酸オクチル

日本薬学会第126年会 (2006. 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, 徳永裕司, 大坪泰文*¹, 安藤正典*²: **空気中のオルトフタルアルデヒドの分析**

大気環境学会第46年会 (2005. 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, 大坪泰文*¹, 安藤正典*², 徳永裕司: **空気中のカルボン酸とカルボニル化合物の同時分析**

大気環境学会第46年会 (2005. 9)

*¹ 千葉大学工学部

*² 武蔵野大学薬学部

神野透人, 内山茂久, 松島江里香, 香川(田中)聡子, 大坪泰文*¹, 安藤正典*², 徳永裕司: **DSD-拡散サンプラーによる室内環境化学物質の全国調査-カルボニル化合物-**

大気環境学会第46年会 (2005. 9)

*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: **DSD-拡散サンプラーによる室内環境化学物質の全国調査-二酸化窒素-**

大気環境学会第46年会 (2005. 9)

*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: **空気中二酸化窒素の拡散サンプラーによる測定**

日本分析化学会第54年会 (2005. 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, 徳永裕司, 大坪泰文*¹, 安藤正典*²: **空気中のo-, m-, p-フタルアルデヒドの分析**

日本分析化学会第54年会 (2005. 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, 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

日本分析化学会第54年会 (2005. 9)

*¹ 千葉大学工学部

*² 武蔵野大学薬学部

神野透人, 内山茂久, 松島江里香, 香川(田中)聡子, 大坪泰文*¹, 安藤正典*², 徳永裕司: **空気中カルボン酸, カルボニル化合物の拡散サンプラーによる測定**

日本分析化学会第54年会 (2005. 9)

*¹ 千葉大学工学部

*² 武蔵野大学薬学部

香川(田中)聡子, 神野透人, 大河原晋*¹, 安藤正典*², 徳永裕司: **ピレスロイド系殺虫剤の加水分解に関与するヒトCarboxylesterase**

フォーラム2005: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2005. 10)

* 武蔵野大学薬学部

大河原晋*¹, 神野透人, 香川(田中)聡子, 徳永裕司, 安藤正典*²: **SYBR Green Real-Time PCRによるマウスNMDA受容体Splice Variantsの分別定量**

フォーラム2005: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2005. 10)

* 武蔵野大学薬学部

小比賀信彦*¹, 埴岡伸光*¹, 西村益浩*², 内藤真策*², 香川(田中)聡子, 神野透人, 成松鎮雄*¹: **BNF前処理Hep G2細胞におけるUDP-グルクロン酸転移酵素1A1の誘導性**

フォーラム2005: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2005. 10)

*¹ 岡山大学薬学部

*² 大塚製薬工場・栄養研

神野透人, 香川(田中)聡子, 内山茂久, 松島江里香, 佐々木陽*¹, 小林浩*², 小林博美*³, 八木正博*⁴, 津野正彦*⁵, 荒尾真砂*⁵, 池本和美*⁵, 山崎誠*⁶, 中島亜矢子*⁶, 志水友梨*⁶, 大坪泰文*⁷, 安藤正典*⁸, 徳永裕司: **室内の揮発性有機化合物に関する全国調査**

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

*¹ 岩手県環境保健研究センター

*² 山梨県衛生公害研究所

*³ 滋賀県立衛生環境センター

*⁴ 神戸市環境保健研究所

*⁵ 高知県衛生研究所

*⁶ 福岡市保健環境研究所

*⁷ 千葉大学工学部

*⁸ 武蔵野大学薬学部

神野透人, 内山茂久, 松島江里香, 香川(田中)聡子, 大坪泰文*¹, 安藤正典*², 徳永裕司: **室内のカルボニル化合物に関する全国調査**

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

*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: 室内の二酸化窒素に関する全国調査

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

*1 千葉大学工学部

*2 武蔵野大学薬学部

野崎淳夫*1, 横山英智*1, 神野透人, 安藤正典*2: 家電製品からの化学物質発生に関する研究 室内空気環境とその快適性に関する研究 (その44)

第12回大気環境学会北海道東北支部学術集会 (2005. 11)

*1 東北文化学園大学科学技術学部

*2 武蔵野大学薬学部

野崎淳夫*1, 小松直美*1, 橋本康弘*1, 早坂友規*1, 神野透人, 高 玲華*2, 安藤正典*2: 家庭用品における化学物質除去性能に関する研究 室内空気環境とその快適性に関する研究 (その47)

第12回大気環境学会北海道東北支部学術集会 (2005. 11)

*1 東北文化学園大学科学技術学部

*2 武蔵野大学薬学部

大河原晋*, 神野透人, 香川(田中)聡子, 徳永裕司, 安藤正典*: ヒトNMDA 受容体 Splice Variants のSYBR Green Real-Time PCR を用いた分別定量法の開発

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

* 武蔵野大学薬学部

香川(田中)聡子, 神野透人, 大河原晋*, 安藤正典*, 徳永裕司: ヒト Carboxylesterase による家庭用殺虫剤ペルメトリンの加水分解

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

* 武蔵野大学薬学部

神野透人, 柳橋泰生*1, 高橋淳子*2, 香川(田中)聡子, 武藤輝生*1, 権 大維*1, 大河原晋*3, 安藤正典*3, 徳永裕司, 伊藤禎彦*1: 水道水消毒副生成物トリハロメタン類の暴露評価

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*1 京都大学工学部

*2 (財)食品薬品安全センター

*3 武蔵野大学薬学部

五十嵐良明, 鹿庭正昭, 土屋利江, 内野 正, 徳永裕司: ろうそく用金属芯と燃焼による放散について

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

五十嵐良明, 鹿庭正昭, 土屋利江, 内野 正, 徳永裕司: 金属芯を使用したろうそくからの鉛の放散

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

五十嵐良明: 細胞毒性試験法

第114回ゴム技術シンポジウム (2005. 6)

内野 正, 徳永裕司: 3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性の *in vitro* 評価法に関する研究
日本化粧品学会第30回学術大会 (2005. 6)

Uchino, T. and Tokunaga, H.: Construction of three-dimensional human skin model consisting of dendritic cells, keratinocytes and fibroblasts

5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2005. 8)

内野 正, Tarit Roy Chowdry, Netai Das*, Dilip Das*, 徳永裕司: インド西ベンガル州の地下水のヒ素汚染地域で採取された土壌及び稲中のヒ素濃度について
第12回ヒ素シンポジウム (2005. 11)

* Bidhan Chandra Agricultural University

内野 正, 徳永裕司: アイシャドウ及びアイライナー中のタール色素類の一斉収去試験
第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

内野 正, 徳永裕司: 樹状細胞, 角化細胞, 線維芽細胞からなる3次元培養ヒト皮膚モデルの構築
日本動物実験代替法学会第19回大会 (2005. 12)

内野 正, 五十嵐良明, 徳永裕司: 酸化チタンの培養細胞に対する生体影響について
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

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質管理のための有機リン系農薬の総括評価影響
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, 小坂浩司*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 関東学院大学工学部

*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: オゾン処理によ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 東北学院大学大学院工学部

*2 東北大学工学部

*3 阪神水道企業団

*4 国立保健医療科学院

*5 武蔵野大学薬学部

Nishimura, T., Ayano, E., Magara, Y.*1 and Ando, M.*2:

Analysis and toxicity evaluation of chlorination products of eight sulfonylurea and urea herbicides

1st IWA-ASPIRE Conference and Exhibition (2005. 6)

*¹ Faculty and Graduate School of Engineering, Hokkaido University

*² Faculty of Pharmacy, Musashino University

Shimazaki, D. *¹, Asami, M. *¹, Nishimura, T., Kunikane, S. *¹, Aizawa, T. *² and Magara, Y. *³: **Occurrence of 1,4-dioxane and MTBE in drinking water sources in Japan**

1st IWA-ASPIRE Conference and Exhibition (2005. 6)

*¹ Department of Water Supply Engineering, National Institute of Public Health

*² Yokohama City Waterworks

*³ Faculty and Graduate School of Engineering, Hokkaido University

Nishimura, T., Ayano, E., Tahara, M., Kubota, R., Shimizu, K., Ando, M. * and Tokunaga, H.: **Identification of chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons**

25th International symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (2005. 8)

* Faculty and Graduate School of Engineering, Hokkaido University

清水久美子, 久保田領志, 田原麻衣子, 徳永裕司, 西村哲治: **環境汚染化学物質による前骨髄球性白血病細胞株 HL60 の好中球分化誘導への影響**

第11回日本環境毒性学会・バイオアッセイ研究会合同研究発表会 (2005. 9)

Nishimura, T., Shimizu, K., Kubota, R., Tahara, M. and Tokunaga, H.: **Effect on neurophilic differentiation of promyelocytic HL60 cells by environmental pollution chemicals**

42nd Congress of the European Societies of Toxicology Eurotox 2005 (2005. 9)

田原麻衣子, 久保田領志, 清水久美子, 中澤裕之*, 徳永裕司, 西村哲治: **環境中におけるフェンチオンの動態フォーラム2005: 衛生薬学・環境トキシコロジー** (2005. 10)

* 星薬科大学

清水久美子, 西村哲治, 久保田領志, 田原麻衣子, 徳永裕司: **白血病細胞株 HL60 の好中球分化誘導に対する環境汚染物質の影響評価**

フォーラム2005: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2005. 10)

西村哲治, 久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司: **多環芳香族炭化水素類の塩素処理における塩素置換体生成**

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

清水久美子, 久保田領志, 田原麻衣子, 徳永裕司, 西村哲治: **環境汚染化学物質による前骨髄球性白血病細胞株 HL60 の好中球分化誘導への影響**

第28回日本分子生物学会年会 (2005. 12)

Nishimura, T., Tahara, M., Kubota, R., Shimizu, K., Ema, M. and Tokunaga, H.: **Behavior of Fenthion after chlorination treatment and effect of its products on cholinesterase activity**

45th of the Society of Toxicology Annual Meeting (2006. 3)

西村哲治, 田原麻衣子, 長岡(浜野)恵, 久保田領志, 清水久美子, 徳永裕司: **塩素処理により生成する多環芳香族炭化水素置換体の解析**

第40回日本水環境学会年会 (2006. 3)

田原麻衣子, 植木温子*, 久保田領志, 中澤裕之*, 徳永裕司, 西村哲治: **フェンチオンの塩素暴露における反応生成物の動態とそのコリンエステラーゼ活性への影響**

第126年会日本薬学会 (2006. 3)

* 星薬科大学

植木温子*, 田原麻衣子, 岩崎雄介*, 伊藤里恵*, 斉藤貢一*, 西村哲治, 中澤裕之*: **紫外線照射による水中フェンチオンの光化学反応**

第126年会日本薬学会 (2006. 3)

* 星薬科大学

鎌田素之*¹, 相澤貴子*², 西村哲治, 浅見真理*³: **農業実態調査に基づく今後の農業監視のあり方**

第57回全国水道研究発表会 (2006. 5)

*¹ 関東学院大学工学部

*² 横浜市水道局

*³ 国立保健医療科学院

西村哲治, 菊池修一*¹, 宇田川富男*², 高須 豊*³, 渡部祐介*⁴, 宮田雅典*⁵, 奥野雅司*⁶, 橋渡健児*⁷, 安恒実*⁸, 安藤正典*⁹: **水質管理目標設定項目の検査方法の改正一農業類一**

第57回全国水道研究発表会 (2006. 5)

*¹ 仙台市水道局

*² 東京都水道局

*³ 横浜市水道局

*⁴ 千葉県水道局

*⁵ 大阪市水道局

*⁶ 大阪府水道局

*⁷ 広島市水道局

*⁸ 福岡地区水道企業団

*⁹ 武蔵野大学薬学部

田原麻衣子, 久保田領志, 中澤裕之*, 長岡(浜野)恵, 徳永裕司, 西村哲治: **フェンチオンの環境動態に伴うコリンエステラーゼ活性阻害の増強**

第57回全国水道研究発表会 (2006. 5)

* 星薬科大学

長岡(浜野)恵, 種池康仁*, 米谷民雄: **食品中の無機ヒ素の分別定量法に関する研究—水素化物変換—コールドトラップ—原子吸光法の応用—**

第15回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2005) (2005. 6)

* 島津製作所

Nagaoka, M.H., Taneike, Y. *, Akiyama, H. and Maitani, T.: **Speciation analysis of arsenic in foods using hydride-generation-cold trap-atomic absorption spectrophotometry** 11th IUPAC International Symposium on Macromolecule-Metal Complexes (MMC-11) (2005. 6).

* Shimadzu Company

市川覚士*¹, 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: **水戻しによるヒジキ中ヒ素の減衰と動物における代謝**

第12回ヒ素シンポジウム (2005. 11)

*¹ 東京薬科大学

*² 水産大学校

花岡研一*¹, 白井将勝*¹, 貝瀬利一*², 長岡(浜野)恵, 米谷民雄: **硝酸を用いるヒ素化合物抽出法の検討**

第12回ヒ素シンポジウム (2005. 11)

*¹ 水産大学校

*² 東京薬科大学

長岡(浜野)恵, 近藤一成, 穂山 浩, 松田りえ子, 米谷民雄: **アガリクス健康食品及びキノコ中の有害・必須金属の分析**

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

Nagaoka, M.H., Nagaoka, H. *, Kondo, K., Akiyama, H. and Maitani, T.: **Speciation of cadmium by HPLC/DF-ICP-MS and determination of hydrazines by HPLC with fluorescence derivatization in Agaricus mushroom and its products**

Ninth International Symposium on Hyphenated Techniques in Chromatography and Hyphenated Chromatographic Analyzers (HTC-9 / ExTech 2006) (2006. 2)

* Nagasaki International University

市川覚士*¹, 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: **マウスを用いたヒジキ中ヒ素化合物の動態**

第91回日本食品衛生学会学術講演会 (2006. 5)

*¹ 東京薬科大学

*² 水産大学校

Nagaoka, M. H. and Maitani, T.: **Speciation of arsenic in foods by hydride generation-cold trap-atomic absorption spectrophotometry**

Ninth International Symposia on Metal Ions in Biology and Medicine (ISMIBM) (2006. 5)

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司, 西村哲治: **都市域における下水処理場流入水および放流水中医薬品の存在実態**

第14回環境化学討論会 (2005. 6)

井上 英*¹, 阿草哲郎*¹, 久保田領志, 國頭恭*², Minh, T.B. *¹, Trang, P.T.K. *³, Viet, P.H. *³, Chamnan, C. *³, Tana, T.S. *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**

第14回環境化学討論会 (2005. 6)

*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 of Cambodia

高木 梢*, 久保田領志, 阿草哲郎*, 阿南弥寿美*, 田辺信介*: **タイマイおよびアオウミガメにおけるヒ素化合物の蓄積特性**

第14回環境化学討論会 (2005. 6)

* 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

Asante, K.A. *¹, Agusa, T. *¹, Kubota, R., Subramanian, A. *¹, Ansa-Asare, O.D. *², Biney, C.A. *² and Tanabe, S. *¹: **Monitoring arsenic and other trace elements pollution in water and human urine samples from Tarkwa, a mining town in Ghana**

第14回環境化学討論会 (2005. 6)

*¹ 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

*² Council for Scientific and Industrial Research -Water Research Institute (CSIR-WRI), Achimota, Ghana

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司, 西村哲治: **下水処理場排水中医薬品の存在実態**

第18回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2005. 8)

久保田領志, 鈴木俊也*, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司, 西村哲治: **LC-MS/MSを用いた水環境中医薬品のモニタリング**

第8回環境ホルモン学会 (2005. 9)

* 東京都健康安全研究センター多摩支所

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を用いた下水処理場排水中医薬品の分析**

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

Minh, T.B. *¹, Iwata, H. *¹, Agusa, T. *¹, Minh, N.H. *¹, Inoue, S. *¹, Kubota, R., Tu, N.P.C. *², Kajiwara, N. *¹, Kunisue, T. *¹, Subramanian, A. *¹, Viet, P.H. *³, Tuyen, B.C. *⁴, Chamnan, C. *⁵, Tana, T.S. *⁶ and Tanabe S. *¹: **Contamination by arsenic and persistent organic pollutants in Mekong River: geographical distribution, patterns of accumulation**

and implications for environmental quality and human health

2nd International Symposium on the Development of Water Resource Management System in Mekong Watershed (2005. 12)

*¹ 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

*² 愛媛大学農学部

*³ Hanoi University of Science

*⁴ Nong Lam University

*⁵ Inland Fisheries Research and Development Institute, Department of Fisheries

*⁶ Economic, Social and Cultural Observation Unit, Office of the Council of Ministers, Cambodia

米谷民雄：農薬等のポジティブリスト制と分析法の検討
日本食品科学工学会第52回大会 (2006. 8)

米谷民雄：農薬等のポジティブリスト制と分析法の検討
一国立研究機関の立場から一
日本食品科学工学会関東支部平成17年度大会 (2005. 11)

米谷民雄：食品に残留する農薬等のポジティブリスト制度の役割と進捗状況
日本分析化学会第271回ガスクロマトグラフィー研究会 (2005. 12)

米谷民雄：農薬等のポジティブリスト制度とその分析法
日本食品工業倶楽部品質保証懇話会例会 (2006. 3)

米谷民雄：農薬等のポジティブリスト制度施行と食品加工
(株)日本技術士会食品技術士センター例会 (2006. 3)

佐々木久美子：残留農薬暫定基準に係わる試験法について
第28回農薬残留分析研究会 (2005. 9)

佐々木久美子：残留農薬分析のための試験法について
第3回食品安全フォーラム (2005. 11)

佐々木久美子：食品衛生とポジティブリスト制度
分析化学会異分野交流セミナー (2006. 2)

根本 了：ポジティブリスト制度と分析法～農薬の一斉分析を主として～
日本食品衛生学会第90回学術講演会 (2005. 10)

根本 了：畜水産物中の残留農薬のGC/MS一斉分析法
日本食品化学学会第17回食品化学シンポジウム (2005. 11)

根本 了：食品のポジティブリスト制度におけるGC/MS分析の役割
日本分析化学会ガスクロマトグラフィー研究懇談会 (2005. 12)

堤 智昭, 天倉吉章, 芦枝和典*¹, 奥山 亮*², 坂田一登*³, 谷岡洋平*³, 小林康男*⁴, 佐々木久美子, 米谷民雄：AhイムノアッセイとPCB ELISAによる市販魚中ダイオキシン類のスクリーニング法

第14回環境化学討論会 (2005. 6)

*¹ (株)日新環境調査センター

*² (株)エンバイオテック・ラボラトリーズ

*³ 第一ファインケミカル(株)

*⁴ クボタ(株)

堤 智昭, 天倉吉章, 松本輝樹, 伊藤日本男*, 栗原浩*, 佐々木久美子, 米谷民雄：高速加熱流下抽出装置による市販魚中ダイオキシン類の抽出法の検討
第14回環境化学討論会 (2005. 6)

*ダイアインストルメンツ

Tsutsumi, T., Amakura, Y., Ashieda, K.*¹, Okuyama, A.*², Tanioka, Y.*³, Sakata, K.*³, Kobayashi, Y.*⁴, Sasaki, K. and Maitani, T.: Screening for dioxins in retail fish using a combination of PCB ELISA and aryl hydrocarbon receptor immunoassay (Ah-immunoassay)

25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants & POPs (2005. 8)

*¹ Nisshin Environmental Planning Inc.

*² EnBioTec Laboratories Co, Ltd.

*³ Daiichi Fine Chemical Co, Ltd.

*⁴ KUBOTA Corporation

天倉吉章, 堤 智昭, 飯田隆雄*¹, 堀 就英*¹, 中川礼子*¹, 飛石和大*¹, 柳 俊彦*², 中村宗和*², 河野洋一*², 内部博泰*², 豊田正武*³, 佐々木久美子, 米谷民雄：市販ベビーフード中のダイオキシンレベル

日本食品衛生学会第89回学術講演会 (2005. 5)

*¹ 福岡県保健環境研究所

*² (財)日本食品分析センター

*³ 実践女子大学

天倉吉章, 近藤一成, 穂山 浩, 伊東秀之*, 波多野力*, 米谷民雄：スギヒラタケ含有成分について

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

堀江正一*¹, 竹上晴美*¹, 石井里枝*¹, 村山三徳, 米谷民雄, 中澤裕之*²：LC/MSによる畜産物中のセファロスポリン系抗生物質の分析

日本食品衛生学会第90回学術講演会 (2005. 10)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 星薬科大学

竹上晴美*¹, 石井里枝*¹, 堀江正一*¹, 村山三徳, 米谷民雄, 中澤裕之*²：LC/MSによる畜水産物中のチアムリン, リンコマイシン及びバージニアマイシンの分析

日本食品衛生学会第90回学術講演会 (2005. 10)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*2 星薬科大学

石井里枝*¹, 堀江正一*¹, 村山三徳, 米谷民雄, 中澤裕之*²: LC/MS/MSによるハチミツおよびローヤルゼリー中のクロラムフェニコールの分析

日本食品衛生学会第90回学術講演会 (2005. 10)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 星薬科大学

Miyahara, M., Maitani, T., Kojima, T.*¹, Sunaga, H.*² and Kume, T.*³: Dosimetry for Food Irradiation with Alanine and Plastic Dosimeters. A Comparison Study
The 119th Annual AOAC International Meeting and Exposition (2005. 9)

* 日本原子力研究所

Miyahara, M., Mashimizu, T.*¹, Hara, H.*², Sunaga, H.*³ and Maitani, T.: ESR Measurement of Three Alanine Dosimeters at Low Level Gamma Irradiation
28th International EPR Symposium (2005. 8)

*¹ 崇城大学

*² ブルカ バイオスピン

*³ 日本原子力研究所

小嶋拓治*, 田口光正*, 春山保幸*, 羽田徳之*, 須永博美*, 宮原 誠: アラニン線量計の食品照射工程管理への応用検討

第11回放射線プロセスシンポジウム (2005. 12)

* 日本原子力研究所

宮原 誠, 小嶋拓治*¹, 小林泰雄*¹, 須永博美*², 米谷民雄: ESR法を用いる放射線照射食品プロセスのための微量放射線量測定法

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹ 日本原子力研究開発機構

*² 放射線利用振興協会

油谷賢一*¹, 渡邊由美子*¹, 渡邊恵理子*¹, 本庄 勉*¹, 橋爪秀一*¹, 佐藤秀隆*², 渡邊敬浩, 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) の応用例

第89回日本食品衛生学会学術講演会 (2005. 5)

*¹ (株) 森永生科学研究所

*² (株) 日本食品分析センター

森下直樹*¹, 土岐真治*¹, 神谷久美子*¹, 松本貴之*¹, 高畑能久*¹, 森松文毅*¹, 本庄 勉*², 佐藤秀隆*³, 渡邊敬浩, 穂山 浩, 松田りえ子, 米谷民雄: 複合抗原認識抗体を用いた新規アレルギー検査キットの開発と評価
第89回日本食品衛生学会学術講演会 (2005. 5)

*¹ 日本ハム(株)

*² (株) 森永生科学研究所

*³ (株) 日本食品分析センター

荒川史博*¹, 小笠原健*¹, 伊藤澄夫*¹, 峯岸恭孝*², 古

井 聡*³, 日野明寛*³, 渡邊敬浩, 菊地博之, 穂山 浩, 米谷民雄, 小関良宏*⁴: 遺伝子組換え食品定量分析における加工影響についての検討

日本食品化学会第11回学術大会 (2005. 6)

*¹ 三栄源 エフ・エフ・アイ(株)

*² (株) ニッポンジーン

*³ (株) 食品総合研究所

*⁴ 東京農工大

小笠原健*¹, 荒川史博*¹, 佐々木和生*², 梅津博紀*², 渡邊敬浩, 穂山 浩, 米谷民雄, 合田幸広, 豊田正武*³, 鎌田 博*⁴, 近川幸恵*⁵, 野崎亜佐美*⁵, 伊藤佳央*⁵, 小関良宏*⁵: 遺伝子組換えダイズの導入遺伝子の突然変異について

日本食品化学会第11回学術大会 (2005. 6)

*¹ 三栄源 エフ・エフ・アイ(株)

*² 青森大学

*³ 実践女子大学

*⁴ 筑波大学

*⁵ 東京農工大学

穂山 浩, 佐藤雄嗣, 渡邊敬浩, 長岡(浜野)恵, 吉岡靖雄, 手島玲子, 合田幸広, 澤田純一, 米谷民雄, 庄司俊彦*¹, 神田智正*¹, 山田 潔*², 戸塚 護*²: プロシアニジンの食物アレルギー発症抑制作用について

日本食品化学会第11回学術大会 (2005. 6)

*¹ アサヒビール(株) 未来技術研究所

*² 東京大学大学院

Akiyama, H., Matsuda, R. and Maitani, T.: Issues and Challenges of Japan NIHS Validation Protocols
The 119th AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting & Exposition (2005. 9)

穂山 浩, 天倉吉章, 近藤一成, 吉岡靖雄, 米谷民雄, 酒井信夫*, 戸井田敏彦*: スギヒラタケ中の成分分析について

日本食品衛生学会第90回学術講演会 (2005. 10)

* 千葉大学大学院

大森清美*, 土屋久世*, 平山クニ*, 渡邊敬浩, 穂山浩, 米谷民雄: シリカベースレジニタイプキット法による遺伝子組換え大豆DNA抽出法に関する検討

日本食品衛生学会第90回学術講演会 (2005. 10)

* 神奈川県衛生研究所

穂山 浩, 佐藤雄嗣, 渡邊敬浩, 長岡(浜野)恵, 吉岡靖雄, 手島玲子, 合田幸広, 澤田純一, 米谷民雄, 庄司俊彦*¹, 神田智正*¹, 山田 潔*², 戸塚 護*²: リンゴ未熟果由来プロアントシアニジンの食物アレルギー感作誘導抑制作用に関する研究

第15回天然薬物の開発と応用シンポジウム (2005. 11)

*¹ アサヒビール(株) 未来技術研究所

*² 東京大学大学院

Akiyama, H., Sato, Y., Watanabe, T., Nagaoka, M.H., Yoshioka, Y., Shoji, T.*¹, Kanda, T.*¹, Yamada, K.*², Totsuka, M.*², Teshima, R., Sawada, J., Goda, Y. and Maitani, T.: **Apple condensed tannin inhibits the development of food allergies in mouse models**

2005年日本免疫学会総会 (2005. 12)

*¹ アサヒビール(株)未来技術研究所

*² 東京大学大学院

穂山 浩, 戸井田敏彦*, 酒井信夫*, 天倉吉章, 近藤一成, 吉岡靖雄, 小西良子, 米谷民雄: **スギヒラタケ中の成分分析について**

第126年会日本薬学会 (2006. 3)

* 千葉大学大学院

吉田菜央*, 佐野琴音*, 竹原弥生*, 佐藤慶子*, 穂山浩, 吉岡靖雄, 米谷民雄, 小川温子*: **シュードプロテオグリカンプローブを用いたスギヒラタケレクチンの探索と精製**

第25回日本糖質学会年会 (2005. 7)

* お茶の水女子大学大学院

Oguchi, T.*¹, Akiyama, H. and Hino, A.*: **Discriminative System for Combined Trait Products of GM maize**

The Japanese-French Seminar on Food Safety and Novel Food (2005. 11)

* National Food Research Institute

Hino, A.*¹, Akiyama, H., Kuribara, H.*² and Futo, S.*³: **Recent Activities for the Monitoring of GMO in Japan**

The Japanese-French Seminar on Food Safety and Novel Food (2005. 11)

*¹ National Food Research Institute

*² Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*³ Fasmac Co., Ltd.

林 宏紀*, 稲熊隆博*, 佐藤雄嗣, 穂山 浩, 合田幸広, 米谷民雄: **β -カロテン混餌投与による即時型アレルギー抑制作用について**

2005年日本清涼飲料水研究会 (2005. 11)

* カゴメ株式会社総合研究所

Hino, A.*¹, Akiyama, H. and Kuribara, H.*²: **New Approach Detection Methods for GMO by Japanese Group**

National Agricultural Products Quality Management Service (NAQS) symposium (2005. 9)

*¹ National Food Research Institute

*² Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

Hino, A.*¹, Yoshimura, T.*², Akiyama, H. and Kuribara, H.*³: **Research Development for Detection Methods of GM Agricultural Products in Japan**

The United State-Japan Cooperative Program in Natural Resources (2005. 10)

*¹ National Food Research Institute

*² Asahi Breweries, Ltd.,

*³ Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

黒澤康紀*¹, 谷中有香*¹, 峯岸恭孝*², 児玉貴志*^{1,3}, 栗原秀夫*³, 穂山 浩, 米谷民雄, 古井 聡*¹, 日野明寛*¹: **遺伝子組換え作物のPCR検査における迅速なDNA抽出キットの開発**

日本農芸化学会2006年度大会 (2006. 3)

*¹ 食品総合研究所

*² ニッポンジーン(株)

*³ 消費技術センター

Kondo, K., Watanabe, A., Abe, I.*¹, Tanaka, H.*¹, Akiyama, H. and Maitani, T.: **A rapid and highly specific analysis of labile and genotoxic agaritine in mouse plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry**

51st International Conference on Analytical Sciences and Spectrometry (2005. 10)

* University of Shizuoka

Kondo, K., Watanabe, A., Iwanaga, Y., Abe, I.*¹, Tanaka, H.*¹, Hamano-Nagaoka, M., Akiyama, H. and Maitani, T.: **Determination of Genotoxic Phenylhydrazine Agaritine in Several Mushrooms using Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry**

2nd International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (2005. 11)

* University of Shizuoka

近藤一成, 渡辺麻子, 長岡(浜野)恵, 穂山 浩, 米谷民雄: **血漿及び尿中 agaritine の LC/MS/MS 分析**

第126回日本薬学会 (2006. 3)

渡邊敬浩, 寺西清貴*¹, 武田明治*¹, 峯岸泰孝*², 古井聡*³, 日野明寛*³, 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について—オートクレーブ処理条件の検討—**

日本食品化学学会第11回総会・学術大会 (2005. 4)

*¹ 日本大学

*² (株)ニッポンジーン

*³ (独)食品総合研究所

渡邊敬浩, 菊地博之, 穂山 浩, 米谷民雄: **加工食品におけるDNAの分解と遺伝子組換え食品定量分析法の開発について**

第18回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2005. 8)

Kuribara, H.*¹, Kasahara, M.*¹, Kodama, T.*², Watanabe, T., Akiyama, H., Maitani, T., Futo, S.*³, Furui, S.*² and Hino, A.*²: **Comparative Studies of Five Real-Time PCR Equipments on Quantitative Methods for Genetically Modified Maize and Soy**

The 119th AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting (2005. 9)

*1 Center for Food Quality, Labeling and Consumer Services

*2 National Food Research Institute, Japan

*3 FASMAC Co., Ltd., Japan

Watanabe, T., Akiyama, H., Kikuchi, H., Maleki, S.*¹, Yamakawa, H.*², Iijima, K.*², Yamazaki, F.*³, Matsumoto, T.*⁴, Arakawa, F.*⁵, Watai, M.*⁶, Futo, S.*⁷ and Maitani, T.: **A specific qualitative detection method for peanut (*Arachis Hypogea*) in foods using polymerase chain reaction**
The 119th AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting (2005. 9)

*1 US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Southern Regional Research Center

*2 Nisshin Seifun Group Inc.

*3 Morinaga Co., Ltd.

*4 R&D Center Nippon Meat Packers, Inc.

*5 San-Ei Gen F.F.I.

*6 Japan Food Research Laboratories

*7 FASMAC Co., Ltd.

渡邊敬浩, 時下祥子, 菊地博之, 日野明寛*, 穂山 浩, 米谷民雄: **未承認遺伝子組換えトウモロコシ (Bt10 系統) を対象とした検知技術の開発**

第90回日本食品衛生学会学術講演会 (2005. 10)

* (独)食品総合研究所

児玉貴志*¹, 栗原秀夫*², 松岡 猛*², 青木信太郎*³, 澤田千尋*⁴, 布藤 聡*⁵, 峯岸泰孝*⁶, 渡邊敬浩, 穂山 浩, 米谷民雄, 古井 聡*¹, 日野明寛*¹: **遺伝子組換えトウモロコシ4系統 (MON863, NK603, TC1507 及び T25) の定量分析法のコラボレーションスタディー**

第90回日本食品衛生学会学術講演会 (2005. 10)

*¹ (独)食品総合研究所

*² (独)農林水産消費技術センター

*³ (財)日本食品分析センター

*⁴ (財)日本冷凍食品検査協会

*⁵ (株)ファスマック

*⁶ (株)ニッポンジーン

渡邊敬浩, 菊地博之, 笠間菊子*¹, 鈴木達也*¹, 大島赴夫*¹, 日野明寛*², 穂山 浩, 米谷民雄: **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42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

*¹ (財)食品薬品安全センター

*² (独)食品総合研究所

鈴木智宏*, 孝口祐一*, 加藤芳伸*, 渡邊敬浩, 穂山 浩, 米谷民雄: **遺伝子組換え大豆のシリカゲル膜タイプキットによるDNA抽出の検討**

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

* 北海道立衛生研究所

片倉啓雄*, 崔 東煥*, 仁宮一章*, 塩谷 捨*, 松田りえ子, 林 讓: **競合ELISA法のシミュレーションと**

精度の予測

免疫化学測定法研究会第10回学術集会 (2005. 7)

* 阪大院・工・生命先端

酒井信夫, 五十嵐尚子*, 穂山 浩, 米谷民雄, 戸井田敏彦*: **コンドロイチン硫酸分子サイズがマウス全身性免疫機構に及ぼす影響について**

第25回日本糖質学会年会 (2005. 7)

* 千葉大学大学院薬学研究院

北島昭人*¹, 初芝清徳*¹, 南澤孝夫*¹, 豊岡利正*², 松田りえ子, 林 讓: **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18回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2005. 8)

*¹ 第一ラジオアイソトープ

*² 静岡県立大

酒井信夫, 平野花奈*, 戸井田敏彦*: **メチルエステル化グリコサミノグリカンの調製とその基質特異性に関する研究**

第18回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2005. 8)

* 千葉大学大学院薬学研究院

Kusu, F.*¹, Kotani, A.*¹, Matsuda, R. and Hayashi, Y.: **Baseline noise in high-performance liquid chromatography with electrochemical detection**

18th International Conference on Noise and Fluctuation (2005. 9)

* Tokyo University of Pharmacy and Life Science

Matsuda, R., Yoshioka, Y., Akiyama, H., Maitani, T., Gamo, R.*¹, Kihira, Y.*², Honjoh, T.*³, Takahata, Y.*⁴ and Sato, H.*⁵: **Preparation and Specification of the Calibration Standards for the Test Kits for 5 Allergenic Foods**

The 119th AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting & Exposition (2005. 9)

*¹ Nippon Gene CO., LTD.

*² Oriental Yeast CO., LTD.

*³ Morinaga Institute of Biological Science

*⁴ Nippon Meat Packers, Inc.

*⁵ Japan Food Research Laboratories

吉岡靖雄, 穂山 浩, 庄司俊彦*¹, 滝田聖親*², 神田智正*¹, 松田りえ子, 米谷民雄: **プロシアニジンによる大腸炎発症予防効果とその作用メカニズムに関する検討**

第55回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2005. 10)

*¹ アサヒビール

*² 東京農業大学

中野真孝*¹, 吉岡靖雄, 穂山 浩, 庄司俊彦*², 神田智正*², 松田りえ子, 滝田聖親*¹, 米谷民雄: **リンゴ由来プロシアニジンによる大腸炎発症予防効果に関する検討**

第49回日本薬学会関東支部大会 (2005. 10)

*¹ 東京農業大学

*² アサヒビール

伊集院一成*, 松田りえ子, 林 譲: ヘルスヴィジラン
スI. インフルエンザの感染経路と感染速度の推定

第49回日本薬学会関東支部大会 (2005. 10)

*田無薬品

伊集院一成*, 松田りえ子, 林 譲: ヘルスヴィジラン
スII. 生物テロ事態の早期把握方法の提案

第49回日本薬学会関東支部大会 (2005. 10)

*田無薬品

五十嵐尚子*, 竹口敦子*, 酒井信夫, 豊田英尚*, 戸井
田敏彦*: 抗原感作脾細胞によるサイトカイン産生に及
ぼすコンドロイチン硫酸分子サイズの影響

第49回日本薬学会関東支部大会 (2005. 10)

*千葉大学大学院薬学研究院

大竹絵里*, 酒井信夫, 豊田英尚*, 戸井田敏彦*: アフ
ィニティークロマトグラフィーを用いたヒアルロン酸結
合タンパク質のスクリーニング

第49回日本薬学会関東支部大会 (2005. 1)

*千葉大学大学院薬学研究院

武田真実*, 酒井信夫, 豊田英尚*, 平野義明*, 石橋正
己*, 戸井田敏彦*: シタウミウシ (*Armina cf. babai*)
由来グリコサミノグリカンの構造及び生理活性

第49回日本薬学会関東支部大会 (2005. 10)

*千葉大学大学院薬学研究院

伊集院一成*, 瀬川勝智, 中野達也, 辻 澄子, 松田り
え子, 林 譲: ヘルスヴィジランスIII. 薬局における最
大処方量と必要最小在庫量の推定

日本社会薬学会第24年会 (2005. 11)

*田無薬品

崔 東煥*, 仁宮一章*, 片倉啓雄*, 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

日本生物工学会57回大会 (2005. 11)

*阪大院・工・先端生命

松田りえ子, 長岡(浜野)恵, 米谷民雄: 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ついて

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

Sakai, S., Igarashi, N.*¹, Iha, M.*², Toida, T.*¹: Effects of
Fucoidan on the Systemic and Mucosal Immune System
Annual Conference of the Society for Glycobiology (2005.
11)

*¹ Graduate school of Pharmacy, Chiba University

*² South Product Ltd.

Sakai, S.: Regulation of Chondroitin Sulfate as a
Nutraceutical in JAPAN

The 1st Mini-symposium on Glycosaminoglycans (2005.

11)

崔 東煥*, 片倉啓雄*, 仁宮一章*, 塩谷捨明*, 松田
りえ子, 林 譲: 競合ELISA法の精度に及ぼす抗体の
動特性の影響

化学工学会71回大会 (2006. 3)

*阪大院・工・先端生

小針 剛*¹, 伊集院一成*², 石井文由*³, 松田りえ子,
林 譲, 矢島毅彦*⁴: ヘルスヴィジランスIV. 薬剤処方
量の確率過程論的性質の薬局間での比較

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹ コスモ調剤薬局

*² 田無薬品

*³ 明治薬科大学

*⁴ 東邦大学薬学部

伊集院一成*¹, 小針 剛*², 石井文由*³, 椿 広計*⁴,
松田りえ子, 林 譲, 矢島毅彦*⁵: ヘルスヴィジランス
V. 薬剤処方量データの因子分析によるパターン認識

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹ 田無薬品

*² コスモ調剤薬局

*³ 明治薬科大学

*⁴ 統計数理研究所

*⁵ 東邦大学薬学部

高橋瑞穂*¹, 伊集院一成*², 竹内尚子*³, 岩木和夫*⁴,
松田りえ子, 林 譲, 矢島毅彦*⁵: ヘルスヴィジランス
VI. 時系列データのピーク形の歪みとその相互相関関数
に与える影響

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹ 日光市民病院薬剤科

*² 田無薬品

*³ トライアドジャパン株式会社かもめ薬局北里健康館

*⁴ 奥羽大学薬学部

*⁵ 東邦大学薬学部

伊集院一成*¹, 松田りえ子, 林 譲, 矢島毅彦*²: ヘル
スヴィジランスVII. インフルエンザの感染経路と感染速
度の推定法の検証

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹ 田無薬品

*² 東邦大学薬学部

伊集院一成*¹, 岩木和夫*², 松田りえ子, 林 譲, 矢島
毅彦*³: ヘルスヴィジランスVIII. 大人から子供へのイン
フルエンザの感染順序の検討

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹ 田無薬品

*² 奥羽大学薬学部

*³ 東邦大学薬学部

高橋瑞穂*¹, 伊集院一成*², 小針 剛*³, 竹内尚子*⁴,
岩木和夫*⁵, 石井文由*⁶, 松田りえ子, 林 譲, 矢島毅

彦*7:ヘルスヴィジランスIX. 薬剤処方量解析における
スムージングの効果

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 日光市民病院薬剤科

*2 田無薬品

*3 コスモ調剤薬局

*4 トライアドジャパン株式会社かもめ薬局北里健康館

*5 奥羽大学薬学部

*6 明治薬科大学

*7 東邦大学薬学部

松田りえ子, 伊集院一成*1, 高橋瑞穂*2, 小針 剛*3,
岩木和夫*4, 石井文由*5, 林 譲, 矢島毅彦*6:ヘルス
ヴィジランスX. 関東地方におけるインフルエンザの感
染パターンの解析

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 田無薬品

*2 日光市民病院薬剤科

*3 コスモ調剤薬局

*4 奥羽大学薬学部

*5 明治薬科大学

*6 東邦大学薬学部

伊集院一成*1, 楠 文代*2, 松田りえ子, 林 譲, 矢島
毅彦*3:ヘルスヴィジランスXI. FUMI理論に基づく調
剤薬局における最大処方量と最小必要在庫量の考察

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 田無薬品

*2 東京薬科大学

*3 東邦大学薬学部

伊集院一成*1, 楠 文代*2, 小針 剛*3, 石井文由*4,
松田りえ子, 林 譲, 矢島毅彦*5:ヘルスヴィジランス
XII. 関東地方におけるインフルエンザの感染パターンの
解析

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 田無薬品

*2 東京薬科大学

*3 コスモ調剤薬局

*4 明治薬科大学

*5 東邦大学薬学部

佐藤博泰*1, 岩木和夫*1, 北島昭人*2, 南澤孝夫*2, 豊
岡利正*3, 松田りえ子, 林 譲:FUMI理論による精度
推定の信頼性について

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 奥羽大学薬学部

*2 第一RI研究所

*3 静岡県立大薬

前田光子*1, 望月麻友美*1, 武林久留美*1, 吉岡靖雄,
喜田進也*1, 北條恵子*1, 堤 康央*2, 中川晋作*3, 真
弓忠範*1, 野水基義*4, 川崎紘一*1:ヒトプラスミノ
ーゲンクリングル5関連ペプチドの合成

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 神戸学院大学

*2 医薬基盤研究所

*3 大阪大学

*4 北海道大学

星野健二*, 初山絵美*, 吉田かおり*, 西村和洋*, 酒
井信夫, 戸井田敏彦*, 柏木敬子*, 五十嵐一衛*:動物
細胞とミトコンドリアのポリアミン輸送系におけるアン
チザイム及びグリコサミノグリカンの役割

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*千葉大学大学院薬学研究院

五十嵐尚子*, 竹口敦子*, 酒井信夫, 豊田英尚*, 戸井
田敏彦*:コンドロイチン硫酸Th1促進活性における分
子量の影響

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*千葉大学大学院薬学研究院

武田真実*, 酒井信夫, 豊田英尚*, 戸井田敏彦*:バカ
貝由来コンドロイチン硫酸の単離と構造解析

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*千葉大学大学院薬学研究院

Ishizaki, T.*1, Morigaki, T.*1, Nakagawa, M.*1, Ootake, T.*2,
Tanamoto, K., Ushijima, H.*3 and Yamada, A.*4: Application
to the development of anti-viral drugs and identification of
HIV using cell activity

Joint Meeting of the 3 Divisions of the International Union
of Microbiological Societies 2005, XIII International
Congress of Virology (2005.7)

*1 Kyoto Prefectural Institute of Hygienic and Environmental
Sciences

*2 Osaka Prefectural Institute of Public Health

*3 The University of Tokyo

*4 The University of Shiga Prefecture

細淵和成*, 後藤 亮*, 関口正之*, 棚元憲一:AVF
金属針からのエンドトキシンの回収

第33回防菌防黴学会 (2006.5)

*東京都立産業技術研究所

Kubota, H., Sato, K., Yomota, C. and Tanamoto, K.:
Formation of Volatile Halogenated Organic Compounds
in Fresh-Cut Vegetables Treated with Sodium Hypochlorite
119th AOAC annual meeting (2005.9)

久保田浩樹, 佐藤恭子, 四方田千佳子, 棚元憲一:次亜
塩素酸ナトリウム処理によるカット野菜からのトリハロ
メタンの生成

日本食品衛生学会第90回学術講演会 (2005.10)

佐々木千絵, 植松洋子*1, 米田真知子*2, 大澤テイ子*2,
堀 英夫*3, 森 曜子*3, 柳 徳枝*4, 小山幹雄*4, 杉
本敏明*4, 香田隆俊*4, 長谷川直樹*5, 望月隆宏*5, 佐
藤恭子, 四方田千佳子, 棚元憲一:食品添加物中の残留

溶媒分析法に関する研究

第42回全国衛生化学技術協議会年会(2005.11)

*¹ 東京都健康安全研究センター*² 仙台市衛生研究所*³ (財)日本冷凍食品検査協会*⁴ (財)日本食品分析センター*⁵ 日本食品添加物協会古庄紀子, 川崎洋子, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 棚元憲一: **食品中のスーダン色素 I~IV 及びパラレッドの分析法**

第42回全国衛生化学技術協議会年会(2005.11)

Sugimoto, N., Yomota, C., Furusho, N., Sato, K., Yamazaki, T., Tanamoto, K.: **Application of liquid chromatography-nuclear magnetic resonance (LC-NMR) to the identification of ethyldimethylpyrazine, a food flavoring agent**

Pacifichem 2005 (2005.12)

Warner, C. R.*¹, Noonan, G. O.*¹, Sugimoto, N., Beisaw, A.*², Hsu, W., Perfetti, G. A.*¹, Begley, T. H.*¹ and Diachenko, G. W.*¹: **Investigation of Flour Tortillas Implicated in Episodes of Illnesses Associated with School Lunches**12th Annual FDA Science Forum (2006.4)*¹ CFSAN, U.S. FDA*² JIFSAN, University of Maryland伊藤里恵*, 本田英博*, 安永紋子*, 岩崎雄介*, 齊藤貢一*, 杉本直樹, 佐藤恭子, 中澤裕之*: **ゴマ油不ケン化物中のセサミン及びセサモールの定量**

日本食品衛生学会第90回学術講演会(2005.10)

* 星薬科大学

秋山卓美, 多田敦子, 杉本直樹, 山崎 壮, 棚元憲一, 林 歩美*, 尹 永淑*, 功刀 彰*: **テルペノイド系ガムベースの成分と試験法に関する研究**

日本食品衛生学会第90回学術講演会(2005.10)

* 東京薬科大学

多田敦子, 秋山卓美, 杉本直樹, 山崎 壮, 棚元憲一, 増田愛乃*, 山形一雄*: **エステル系ガムベースの成分と試験法の検討**

日本食品衛生学会第90回学術講演会(2005.10)

* 日本大学

Akiyama, T., Arai, T.*¹, Liu, M.-H.*², Yoshimatsu, K.*³, Kunugi, A.*¹, Shibuya, M.*⁴, Ebizuka, Y.*⁴, Yamazaki, T. and Tanamoto, K.: **Biosynthesis of phylloolucin in *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii***

Pacifichem 2005 (2005.12)

*¹ Tokyo University of Pharmacy and Life Science*² Zhengzhou University*³ National Institute of Biomedical Innovation*⁴ University of TokyoTada, A., Sugimoto, N., Sato, K., Yamazaki, T. and Tanamoto, K.: **Quantification of wax esters in jojoba wax used as a food additive in Japan by LC/MS/MS**

Pacifichem 2005 (2005.12)

河村葉子, 川崎智恵, 六鹿元雄, 棚元憲一: **乳幼児用玩具中の金属の分析**

日本食品衛生学会第90回学術大会(2005.10)

大野浩之, 河村葉子: **ポリ塩化ビニリデン包装フィルム及びその被包装食品中の塩化ビニリデンの分析**

日本食品衛生学会第90回学術大会(2005.10)

六鹿元雄: **瓶詰食品中のセミカルバジド及びエポキシ化大豆油の分析**

日本食品化学学会第17回食品化学シンポジウム(2005.11)

六鹿元雄, 和久井千世子, 河村葉子, 棚元憲一: **キャップシーリング中のセミカルバジドの分析**

第42回全国衛生化学技術協議会年会(2005.11)

六鹿元雄, 河村葉子, 伊藤 誠*¹, 大野浩之*², 金子令子*³, 河野政美*⁴, 小瀬達男*⁵, 中村好志*⁶, 馬場二夫*⁷, 堀江正一*⁸, 三宅大輔*⁹: **生活用品試験法 器具・玩具試験法 アセトアルデヒドおよびホルムアルデヒド: 高速液体クロマトグラフィーによる定性および定量**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*¹ 東洋製罐(株)*² 名古屋市衛生研究所*³ 東京都健康安全研究センター*⁴ 昭和ゴム(株)*⁵ (財)化学技術戦略推進機構*⁶ 椋山女学園大学*⁷ 武庫川女子大学*⁸ 埼玉県衛生研究所*⁹ (財)日本食品分析センター河村葉子, 金子令子*¹, 船山恵市*¹, 田口信夫*¹, 山嶋裕季子*¹, 伊藤 誠*², 大野浩之*³, 河野政美*⁴, 小瀬達男*⁵, 中村好志*⁶, 馬場二夫*⁷, 堀江正一*⁸, 三宅大輔*⁹, 六鹿元雄: **生活用品試験法 器具・玩具試験法 天然素材: 木製品からの二酸化硫黄および亜硫酸塩類ならびに防かび剤の溶出試験法**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*¹ 東京都健康安全研究センター*² 東洋製罐(株)*³ 名古屋市衛生研究所*⁴ 昭和ゴム(株)*⁵ (財)化学技術戦略推進機構*⁶ 椋山女学園大学*⁷ 武庫川女子大学*⁸ 埼玉県衛生研究所

*⁹ (財)日本食品分析センター

河村葉子, 川崎智恵, 和久井千世子, 六鹿元雄, 棚元憲一: 抗菌表示された合成樹脂製器具における含有金属の分析

日本食品衛生学会第91回学術大会 (2006. 5)

Kajikawa, A., Asai, M., Satoh, E. *, Yamasaki, M., Kim, T. W., Yamamoto, S. and Igimi, S.: **Protective immunity against *Listeria monocytogenes* by recombinant *Lactobacillus casei* expressing listeriolysin O**

8th Symposium on Lactic Acid Bacteria (2005. 8)

*東京農業大学

Yamasaki, M., Amano, F. *, Kim, T. W., Yamamoto, S. and Igimi, S.: **Aerobic stress responses of *Campylobacter jejuni* precultured under anaerobic condition**

13th International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms (2005. 9)

*大阪薬科大学

片川弥栄子*¹, Helena Sanae Kajikawa*¹, 寺原正樹*², 矢島昌子*², 佐藤 征*³, 大友良光*³, 五十君静信, 戸羽隆宏*¹: **ビフィズス菌が病原菌の Caco-2 細胞への付着に与える影響**

日本畜産学会第105回大会 (2005. 9)

*¹ 弘前大学農学生命科学部

*² 明治乳業(株)食機能科学研究所

*³ 弘前大学医学部保健学科

寺井志織*, 山崎 学, 五十君静信, 天野富美夫*: **サルモネラの病原性関連因子 SEp22 タンパク質の急速な細胞内分解について**

第78回日本生化学会大会 (2005. 10)

*大阪薬大

山崎 学, 五十君静信, 山本茂貴: **カンピロバクターの酸素ストレスに対する応答性**

第26回日本食品微生物学会学術総会 (2005. 11)

五十君静信: **国内のリステリア症の現状とその制御に向けて**

第26回日本食品微生物学会学術総会 (2005. 11)

梶川揚申, 佐藤英一*, 山崎 学, 朝倉 宏, 山本茂貴, 五十君静信: **サルモネラ鞭毛抗原を発現する組換え乳酸菌による感染防御免疫の誘導**

第79回日本細菌学会総会 (2006. 3)

*東京農業大学

Kawasaki, M. *, Hoshima, Y. *, Itoh, Y., Yamamoto, S. and Machii, K.: **Basic research on development of scallop tissue reference material for diarrhetic shellfish poisoning (DSP) in quality assurance**

International Chemical Congress of Pacific Basin Societies

(Pacifichem) 2005 (2005. 12)

* (財)食品薬品安全センター

Kasuga, F.: **Recent progresses in microbiological risk assessment in Japan**

International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2005) (2005. 12)

Kasuga, F. and Toyofuku, H.: ***Vibrio parahaemolyticus* in clams in Thailand and prawns in Malaysia**

2nd International Conference on Microbial Risk Assessment: Foodborne Hazards. Pre-conference workshop on microbiological risk assessment (2006. 2)

筒井俊之*, 春日文子: **定量的リスクアセスメントの紹介-BSEを例として**

第141回日本獣医学会学術集会 (2006. 3)

*動物衛生研究所

春日文子, 筒井俊之*: **日本におけるBSE検査の食品衛生への影響の評価**

21世紀農学コロキウム第3回ワークショップ「食の安全と健全の確保に向けた疫学の展開」(2006. 3)

*動物衛生研究所

伊藤嘉典: **ハノイ報告-ベトナム食品工業研究所とその周辺**

第32回カビ毒研究連絡会 (2005. 8)

Okada, Y., Okada, N. *¹, Makino, S-I. *², Asakura, H., Yamamoto, S. and Igimi, S.: **sigmaL contributes the osmotolerance in *Listeria monocytogenes***

Joint Meeting of the 3 Divisions of the International Union of Microbiological Societies 2005 (2005. 7)

*¹ 北里大学薬学部

*² 帯広畜産大学原虫病研究センター

岡田由美子, 朝倉 宏, 岡田信彦*¹, 牧野壮一*², 山本茂貴, 五十君静信: ***Listeria monocytogenes rpoN* 欠失変異株の高食塩濃度下でのプロテオーム解析**

第79回日本細菌学会総会 (2006. 3)

*¹ 北里大学薬学部

*² 帯広畜産大学原虫病研究センター

朝倉 宏, 五十君静信, 川本恵子*, 山本茂貴, 牧野壮一*: **腸管出血性大腸菌 O157 の VNC 移行の誘導交差性**

第140回日本獣医学会学術集会 (2005. 9)

*帯広畜産大

朝倉 宏, 藤田美幸, 秋山奈美, 牧野壮一*¹, 倉園久夫*², 中澤宗生*³, 山本茂貴, 五十君静信: **志賀毒素 (Stx) 産生を指標としたウシ腸管出血性大腸菌 O157 の検出法に関する研究**

第141回日本獣医学会学術集会 (2006. 3)

*¹ 帯広畜産大

*2 大阪府立大

*3 動物衛生研究所

朝倉 宏, 五十君静信, 川本恵子*, 山本茂貴, 牧野壯一*: 生体通過により生じた腸管出血性大腸菌O157のストレス抵抗性変化とVNC状態に関するプロテオーム解析

第141回日本獣医学会学術集会 (2006.3)

*帯広畜産大

南 敦嘉*, 川本恵子*, Nantika Panutdaporn*, 朝倉宏, 牧野壯一*: Characterization of *Salmonella enterica* serovar Oranienburg rpf deletion mutant

第141回日本獣医学会学術集会 (2006.3)

*帯広畜産大

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実態と対策に関する研究(第3報) 酵素フィルターの抗菌性能—暖房期の検証結果

平成17年度空気調和・衛生工学会学術講演会 (2005.8)

*国立保健医療科学院

藪根ちあき*¹, 田中辰明*¹, 相原真紀, 高鳥浩介, 秋山一男*²: 寝具を敷くことによる真菌の動態

第55回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2005.10)

*¹ お茶の水女子大学*² 国立相模原病院

高鳥浩介: 基礎講座: カビ—どこまで知れば大丈夫—

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

高鳥浩介, 朴 奉柱*¹, 相原真紀, 藪根ちあき*², 村松芳多子*³, 高鳥恭子*⁴, 江成唯子*⁴, 阿部幸秀*⁴, 松木容彦*⁴, 高橋淳子*⁵, 太田利子*⁶, 富田律子*⁷: 水道水の蛇口先端部における真菌と耐塩素性

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

*¹ 岐阜大学連合獣医学研究科*² お茶の水女子大学*³ 県立新潟女子短期大学*⁴ (社)日本食品衛生協会 食品衛生研究所*⁵ (財)食品薬品安全センター*⁶ 相模女子大学*⁷ 栃木県立衛生福祉大学校

朴奉柱*¹, 相原真紀, 朴 鍾喆*², 高鳥浩介: 環境由来 *Aspergillus fumigatus* による cytokines の発現

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

*¹ 岐阜大学連合獣医学研究科*² Yonsei University College of Medicine, Korea

太田利子*¹, 村松芳多子*², 相原真紀, 澤田拓士*³, 高鳥浩介: 真菌の前培養期間に関する検討

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

*¹ 相模女子大学

*2 県立新潟女子短期大学

*3 日本獣医畜産大学

李憲俊*, 相原真紀: 基礎講座: カビ同定—同定のキーポイント—

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

*衛生微生物研究センター

李憲俊*¹, 小坂孝文*², 龍本幸俊*², 西山彩子*², 高鳥浩介: 浴室のパッキングおよびシーリング素材の主要汚染カビとその汚染形態

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

*¹ 衛生微生物研究センター*² ユニリーバ・ジャパン(株)

朴 鍾喆*¹, 李 美禧*¹, 禹 娟伊*¹, 朴 奉柱*², 高鳥浩介: 過酸化水素ガスプラズマを利用した高分子鑄型 (scaffold) の殺菌

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

*¹ Yonsei University College of Medicine, Korea*² 岐阜大学連合獣医学研究科

朴 鍾喆*¹, 李 美禧*¹, 白 賢淑*¹, 林 惠連*¹, 鶴澤正和*², 朴 奉柱*³, 高鳥浩介: 電流を利用した冷凍肉解凍水中での *Listeria* の殺菌

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

*¹ Yonsei University College of Medicine, Korea*² (株)アプライドサイエンス*³ 岐阜大学連合獣医学研究科

高橋淳子*¹, 宇津木祥子*¹, 小島幸一*¹, 神野秀人, 高鳥浩介, 遠藤卓郎*²: 公衆浴場内における消毒副生成物の曝露評価

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

*¹ (財)食品薬品安全センター*² 国立感染症研究所

村松芳多子*¹, 太田利子*², 三星沙織*³, 木内 幹*³, 高鳥浩介: 真菌胞子の超低温 (−80℃) 長期保存による生残性

日本防菌防黴学会第33回年次大会 (2006.5)

*¹ 県立新潟女子短期大学*² 相模女子大学*³ 共立女子大学

Takatori, K., Kosuge, J.*¹, Park, J.-C.*² and Park, B. J.*³: Mycological and ecological studies of *Emericella nidulans* isolated from guttural pouch mycoses

2nd Advances against Aspergillosis (2006.2)

*¹ Miyazaki University*² Yonsei University College of Medicine, Korea*³ Gifu University

畑尾史彦, 室井正志, 棚元憲一: Toll-like receptor 刺激による IRAK-4 の down regulation の機構解析

第78回日本細菌学会総会 (2005. 4)

杉山圭一, 室井正志, 棚元憲一: 2種類の農業アラクルールとカルバリルのTLR4シグナル伝達に与える影響
第78回日本細菌学会総会 (2005. 4)

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78回日本細菌学会総会 (2005. 4)

大西貴弘, 室井正志, 棚元憲一: TLR4細胞内領域の会合はMyD88との結合に必要である
第78回日本細菌学会総会 (2005. 4)

室井正志, 棚元憲一: Lipid IVaのアゴニスト/アンタゴニスト活性を支配するMD-2の分子領域
第11回日本エンドトキシン研究会 (2005. 11)

室井正志, 棚元憲一: Lipid IVaのアゴニスト/アンタゴニスト変換を支配するMD-2の分子領域の役割
第79回日本細菌学会総会 (2006. 3)

大西貴弘, 室井正志, 棚元憲一: MD-2非発現細胞におけるLPS認識機構の解析
第79回日本細菌学会総会 (2006. 3)

杉山圭一, 室井正志, 棚元憲一: TLR4をターゲットとしたLPSシグナル阻害作用ペプチドの探索
第79回日本細菌学会総会 (2006. 3)

横田伸一*¹, 天野憲一*², 大西貴弘, 藤井暢弘*¹: *Helicobacter pylori* リポ多糖刺激による proinflammatory cytokine の誘導について
第79回日本細菌学会総会 (2006. 3)

*¹ 札幌医科大学
*² 秋田大学

Miyahara, M. and Shinagawa, K.*: Frozen Pathogenic Bacteria in Food
The 119th AOAC International Annual Meeting and Exposition (2005. 9)
* Iwate University

宮原美知子, 品川邦汎*: 食品接種腸炎ビブリオ冷凍保存での動態
第26回日本食品微生物学会学術総会 (2005. 11)
*岩手大学

宮原美知子: 市販鶏挽肉でのサルモネラとリステリアの検出検討
第26回日本食品微生物学会学術総会 (2005. 11)

宮原美知子, 品川邦汎*: 冷凍食品保存中接種食中毒起因細菌の挙動
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*岩手大学

宮原美知子: 食品中サルモネラの検出方法再検討
第33回日本防菌防黴学会年次総会 (2006. 5)

Matsutani, S.: Possible similarities between the subunit of eukaryotic TFIIC and the bacterial transcription factors
30th FEBS Congress and 9th IUBMB Conference (2005. 7)

松谷佐知子: RNAポリメラーゼIIIの転写装置と大腸菌の新しい転写活性化機構
第28回日本分子生物学会年会 (2005. 12)

小林愛子*, 近藤和雄*, 小西良子, 工藤由起子: 香草や薬味等に用いる植物葉等の抗菌作用について
日本食品衛生学会第89回学術講演会 (2005. 5)
*お茶の水女子大学

佐々木美穂*¹, 近藤和雄*¹, 大久保勉*², 小西良子, 工藤由起子: 緑茶カテキンの芽胞形成菌に対する抗菌活性
日本防菌防黴学会 (2005. 5)

*¹ お茶の水女子大学

*² 太陽化学株式会社

瀬川優子, 工藤由起子, 木村邦夫*: 三次元微細セル構造磁器質光触媒フィルターによるノリ加工廃水の浄化
日本防菌防黴学会 (2005. 5)
*産業技術総合研究所九州センター

谷口裕之*, 工藤由起子, 熊谷進*: 絶飲絶食ストレス下のウズラにおけるサルモネラ経口感染
日本防菌防黴学会 (2005. 5)
*東京大学

飯渕り子*, 工藤由起子, 熊谷進*: 乾燥環境におけるサルモネラの生存
日本防菌防黴学会 (2005. 5)
*東京大学

工藤由起子: 腸管出血性大腸菌O157と腸炎ビブリオの食品汚染と制御について
平成17年度食品衛生監視員等研修会 (2005. 6)

飯渕り子*, 工藤由起子, 熊谷進*: サルモネラのバイオフィルム形成性と乾燥環境下における生残
第140回日本獣医学会学術集会 (2005. 9)
*東京大学

山路史子, 大塚佳代子*¹, 古川一郎*², 尾上洋一*², 大友良光*³, 工藤由起子: 香辛料, ハーブ等におけるサルモネラ汚染
日本食品衛生学会第91回学術講演会 (2005. 10)
*¹ 埼玉県衛生研究所
*² 神奈川県衛生研究所

*3 弘前大学

山崎省吾*1, 宮坂次郎*2, 三輪憲永*3, 岩出義人*4, 八柳潤*5, 高橋肇, 工藤由起子: 魚介類からの *Vibrio vulnificus* の定量検出方法の検討

日本食品衛生学会第91回学術講演会(2005.10)

*1 長崎県衛生公害研究所

*2 熊本県保健環境科学研究所

*3 静岡県環境衛生科学研究所

*4 三重県科学技術振興センター

*5 秋田県衛生科学研究所

右井淳子*1, 近藤和雄*1, 澤田拓士*2, 工藤由起子: シリアル, ドライフルーツおよびシード類におけるサルモネラおよび黄色ブドウ球菌の生残に関する研究

日本食品衛生学会第91回学術講演会(2005.10)

*1 お茶の水女子大学

*2 日本獣医畜産大学

後藤元樹*1, 高橋肇, Jagannath, 林谷秀樹*2, 高鳥浩介, 工藤由起子: 黄色ブドウ球菌の定量PCR

第25回日本食品微生物学会(2005.11)

*1 岐阜大学大学院

*2 東京農工大学

大塚佳代子*, 倉園貴之*, 柳川敬子*, 工藤由起子, 高鳥浩介: 食品および人における *Salmonella Senftenberg* と *Weltevreden* の分布と細菌学的解析

第25回日本食品微生物学会(2005.11)

*埼玉県衛生研究所

高橋肇, 小沼博隆*, 工藤由起子: 生菌数の定量PCR

第25回日本食品微生物学会(2005.11)

*東海大学

工藤由起子: 腸管出血性大腸菌 O157 と腸炎ビブリオの食品汚染と制御について

平成17年度食品衛生監視員等研修会(2005.6)

田久保好慶*1, 後藤元樹*2, 工藤由起子, 小沼博隆*1: リアルタイムPCR法を用いた魚介類における腸炎ビブリオの部位別分布とその定量

第141回日本獣医学会学術集会(2006.3)

*1 東海大学

*2 岐阜大学大学院

Sakai, A., Kikuchi, Y. and Takatori, K.: Differentially Expressed Genes in BALB/3T3 Cells with Exposure to Non-genotoxic Chemicals which Promote Cell Transformation
5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2005.8)

Ohmori, K.*1, Umeda, M.*2, Tanaka, N.*2, Takagi, H.*3, Yoshimura, I.*4, Sasaki, K.*2, Asada, S.*2, Sakai, A., Araki, H.*5, Asakura, M.*6 et al.: Inter-laboratory Collaborative

Study of Cell Transformation Assay for Tumor Promoters Using Bhas 42 Cells by Non-genotoxic Carcinogen Study Group in Japan

5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2005.8)

*1 Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*2 Food and Drug Safety Center

*3 Aventis Pharma Ltd

*4 Tokyo University of Science

*5 Toyama Chemical Co. Ltd

*6 Japan Bioassay Research Center

大森清美*1, 梅田誠*2, 田中憲穂*2, 高木弘毅*3, 吉村功*4, 佐々木澄志*2, 浅田晋*2, 酒井綾子, 浅倉真澄*5他: 発がんプロモーター検出のための Bhas 42 細胞を用いた細胞形質転換試験に関する共同研究結果について

日本動物実験代替法学会第19回大会(2005.12)

*1 神奈川県衛生研究所

*2 (財)食品薬品安全センター

*3 アベンティスファーマ(株)

*4 東京理科大学

*5 日本バイオアッセイセンター

酒井綾子, 尾関由姫恵*1, 佐々木洋介*2, 鈴木千尋, 増井康子, 相原真紀, 菊池裕, 太田利子*3, 高鳥浩介: D2領域塩基配列による真菌の同定における市販データベースとNCBIデータベースの利用比較

日本薬学会第126年会(2005.3)

*1 埼玉県衛生研究所

*2 (社)日本海事検定協会

*3 相模女子大学

菊池裕, 中島治, 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: Detection of a splice variant of prion protein mRNA in human glioblastoma cell line T98G and human tissues

第78回日本生化学会大会(2005.10)

*1 広島大学

*2 千葉大学

林芳樹*, セレス・アンソニー*, 田中宏輝, 小西良子, 岡崎勝一郎*, 芳澤宅實*: 国内産市販麴のマイコトキシン汚染に関する研究

第49回マイコトキシン研究会学術講演会(2005.9)

*香川大

Park, B.J., Sugita-Konishi, Y., Kim, I.H., Kamei, K.*, Aihara, M. and Takatori, K.: Cytotoxic and biological effects of mycotoxins produced from *Aspergillus fumigatus* in mammalian cells

第49回マイコトキシン研究会学術講演会(2005.9)

*千葉大学

小西良子: 実験動物を用いたカビ毒の毒性評価

第50回マイコトキシン研究会学術講演会シンポジウム
(2006. 1)

八代千恵*, 服部一夫*, 滝田聖親*, 小西良子: **カビ毒の次世代免疫毒性に関する研究**

日本免疫毒性学会学術大会 第12回学術講演会 (2005. 9)

*東京農業大学応用生物科学部

水谷浩平*¹, 望月直樹*², 熊谷 進*¹, 小西良子: **LC/MS/MSを用いたルテオスカイリン分析法の検討**

日本食品衛生学会第90回学術講演会 (2005. 10)

*¹ 東京大学大学院農学生命科学科

*² アサヒビール(株)

青山幸二*¹, 石黒瑛一*¹, 中島正博*², 堤 徹*³, 法月廣子*³, 大須賀裕美*⁴, 藤田和弘*⁴, 甲斐茂美*⁵, 田端節子*⁶, 田中敏嗣*⁷, 伊藤嘉典, 小西良子, 田中宏輝, 熊谷 進*⁸: **日本に流通する食品中のフモニシン汚染実態調査**

日本食品衛生学会第90回学術講演会 (2005. 10)

*¹(独)肥飼料検査所

*² 名古屋市衛生研究所

*³(財)日本穀物検定協会

*⁴(財)日本食品分析センター名古屋支所

*⁵ 神奈川県衛生研究所

*⁶ 東京都健康安全研究センター

*⁷ 神戸市環境保健研究所

*⁸ 東京大学大学院農学生命科学科

中島正博*¹, 青山幸二*², 石黒瑛一*², 堤 徹*³, 法月廣子*³, 大須賀裕美*⁴, 藤田和弘*⁴, 甲斐茂美*⁵, 田端節子*⁶, 田中敏嗣*⁷, 伊藤嘉典, 小西良子, 熊谷 進*⁸: **日本に流通する食品中のアフラトキシンおよびオクラトキシンA汚染実態調査 (平成16年度)**

日本食品衛生学会第88回学術講演会 (2005. 10)

*¹(独)肥飼料検査所

*² 名古屋市衛生研究所

*³(財)日本穀物検定協会

*⁴(財)日本食品分析センター名古屋支所

*⁵ 神奈川県衛生研究所

*⁶ 東京都健康安全研究センター

*⁷ 神戸市環境保健研究所

*⁸ 東京大学大学院農学生命科学科

Kubosaki, A. and Sugita-Konishi, Y.: **Production of Reactive Oxygen Species Following Aflatoxins Exposure in Human Hepatoma Cell Line**

UJNR meeting (2005. 11)

Sugita-Konishi, Y. and Kumagai, S.*: **Occurrence of Aflatoxins, Ochratoxin A and Fumonisin in Retailed Foods in Japan**

UJNR meeting (2005. 11)

*東京大学大学院農学生命科学科

Park, B.J., Sugita-Konishi, Y., Kamei, K.*¹, Aihara, M. and Takatori, K.: **Mycotoxigenic *Aspergillus fumigatus* and cytotoxic effects of mycotoxins produced by *A. fumigatus***

UJNR meeting (2005. 11)

*千葉大学

Sugita-Konishi, Y., Yashiro, C.*¹, Hattori, K.*¹, Tsunoda, M.*² and T. Takita, T.*¹: **Immunosuppressive effect on F1 generation mice following gestational exposure to T-2 toxin**

Annual Meeting of Society of Toxicology (2006. 3)

*¹ 東京農業大学応用生物科学部

*² 北里大学医学部

Park, B.J., Kamei, K.*¹, Park, J.C.*², Sugita-Konishi, Y. and Takatori, K.: **Comparison between clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus* on the expression of cytokine genes in human cells**

2nd Advances against Aspergillosis (2006. 2)

*¹ 千葉大学

*² Yonsei University College of Medicine

松田瑛奈*, 朴奉柱, 薬袋裕二*, 芳賀 実*, 小西良子: **トリコテセン系マイコトキシンのマクロファージへのサイトカイン産生能**

日本農芸化学会2006年度大会

*玉川大学農学部

濱田美影*¹, 薩 秀夫*¹, 夏目やよい*¹, 西海 信*², 芦田 均*², 小西良子, 水谷浩平*¹, 清水 誠*¹: **腸管吸収を考慮したフラボノイド類のダイオキシン毒性発現抑制効果の解析**

日本農芸化学会2006年度大会

*¹ 東大院農生科・応生化

*² 神戸大院自科・生機化

田村憲美津*, 好田 正*, 小西良子, 服部 誠*: **アロ工由来成分による腸管感染症予防**

日本農芸化学会2006年度大会

*東農工大農・応生科

奥田晴宏: **法改正と設計領域**

第4回医薬品品質フォーラム (2005. 7)

奥田晴宏: **品質保証の新展開—ICHガイドラインQ8「製剤開発」と薬事法改正**

第15回固形製剤処方研究会シンポジウム (2005. 11)

奥田晴宏: **品質に関するトピックの動向—Q8**

第13回ICH即時報告会 (2005. 12)

奥田晴宏: **品質保証の国際動向と改正薬事法の運用**

第5回医薬品添加剤セミナー (2006. 2)

奥田晴宏: **新しい品質保証システムとしてのICHQ8**

「製剤開発」とそのインパクト

第19回インターフェックスジャパン専門技術セミナー
(2006.5)

福原 潔, 中西郁夫^{*1,2}, 松村友博^{*3}, 斎藤慎一^{*3}, 宮田直樹^{*4}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}, 奥田晴宏: レスベラトロールをシースとした新規抗酸化剤の開発
第28回日本フリーラジカル学会学術集会 (2006.5)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 東京理科大学

*4 名古屋市立大学大学院薬学研究科

中西郁夫^{*1,2}, 大久保敬^{*2}, 川島知憲^{*1,2,3}, 川口久美子^{*1,2,3}, 乳井奈美子^{*1}, 田草川光子^{*1}, 末延和義^{*2}, 福原 潔, 奥田晴宏, 金澤秀子^{*3}, 宮田直樹^{*4}, 小澤俊彦^{*1}, 安西和紀^{*1}, 福住俊一^{*2}, 伊古田暢夫^{*1}: 水溶性C70フラランの光反応による活性酸素生成とDNA切断
第28回日本フリーラジカル学会学術集会 (2006.5)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 共立薬科大学

*4 名古屋市立大学大学院薬学研究科

川島知憲^{*1,2,3}, 中西郁夫^{*1,3}, 宇都義浩^{*4}, 大久保敬^{*3}, Sushma Manda^{*1}, 金澤秀子^{*2}, 福原 潔, 奥田晴宏, 永澤秀子^{*4}, 堀 均^{*4}, 福住俊一^{*3}, 安西和紀^{*1}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}: 天然および合成4-プロペニルフェノール誘導体のラジカル消去活性
第28回日本フリーラジカル学会学術集会 (2006.5)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*4 徳島大学

福原 潔, 箱田奈南^{*1}, 及川伸二^{*1}, 平工雄介^{*1}, 境保統^{*2}, 斎藤慎一^{*2}, 宮田直樹^{*3}, 川西正祐^{*1}, 奥田晴宏: 光線力学療法剤の開発: 9-ニトロアントラセン誘導体からのアントラキノン生成とDNA切断反応
日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 三重大学大学院医学系研究科

*2 東京理科大学

*3 名古屋市立大学大学院薬学研究科

川島知憲^{*1,2,3}, 中西郁夫^{*1,3}, 薬丸晴子^{*1}, 乳井美奈子^{*1}, 大久保敬^{*3}, 金澤秀子^{*2}, 福原 潔, 奥田晴宏, 福住俊一^{*3}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}: 分子内に塩基性部位を有するビタミンE誘導体の合成とラジカル消去活性
日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 大阪大学大学院工学研究科・SORST

中西郁夫^{*1,2}, 川島知憲^{*1,2,3}, 川口久美子^{*1,2,3}, 大久保敬^{*2}, 乳井美奈子^{*1}, 田草川光子^{*1}, 末延和義^{*2}, 福原

潔, 伊藤 攻^{*4}, 奥田晴宏, 金澤秀子^{*3}, 宮田直樹^{*5}, 小澤俊彦^{*1}, 福住俊一^{*2}, 伊古田暢夫^{*1}: 水溶性C70-シクロデキストリン錯体による光DNA切断
日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 共立薬科大学

*4 東北大学

*5 名古屋市立大学大学院薬学研究科

川島知憲^{*1,2,3}, 中西郁夫^{*1,3}, 宇都義浩^{*4}, 大久保敬^{*3}, 鈴木桂子^{*1}, 川口久美子^{*1}, 金澤秀子^{*2}, 福原 潔, 奥田晴宏, 永澤秀子^{*4}, 堀 均^{*4}, 福住俊一^{*3}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}: 4-プロペニルフェノール構造を有する抗酸化物質のラジカル消去活性の評価
日本薬学会第126年会 (2006.3)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*4 徳島大学

Kawashima, T.^{*1,2,3}, Nakanishi, I.^{*1,3}, Manda, S.^{*1}, Fukuhara, K., Okuda, H., Nagasawa, H.^{*4}, Hori, H.^{*4}, Anzai, K.^{*1}, Ozawa, T.^{*1}, Fukuzumi, S.^{*3} and Ikota, N.^{*1}: Radical-Scavenging Activity of Natural Antioxidants Having 4-Propenylphenol Structures
XXth Annual Meeting of the Oxygen Club of California (2006.3)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*4 徳島大学

Nakanishi, I.^{*1,2}, Kawashima, T.^{*1,2,3}, Tada, A.^{*4}, Yakumaru, H.^{*1}, Ohkubo, K.^{*2}, Kanazawa, H.^{*3}, Urano, S.^{*4}, Okuda, H., Miyata, N.^{*5}, Anzai, K.^{*1}, Ozawa, T.^{*1}, Fukuzumi, S.^{*2}, Ikota, N.^{*1} and Fukuhara, K.: Synthesis and Radical-Scavenging Activity of Planar Catechin Derivatives Having Alkyl Side Chains
XXth Annual Meeting of the Oxygen Club of California (2006.3)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 共立薬科大学

*4 芝浦工業大学

*5 名古屋市立大学大学院薬学研究科

川島知憲^{*1,2,3}, 中西郁夫^{*1,3}, 宇都義浩^{*4}, 大久保敬^{*3}, 金澤秀子^{*2}, 福原 潔, 奥田晴宏, 永澤秀子^{*4}, 堀 均^{*4}, 福住俊一^{*3}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}: 4-プロペニルフェノール誘導体およびビタミンEモデルのラジカル消去活性
第17回ビタミンE研究会 (2006.1)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*4 徳島大学

Fukuhara, K., Nakanishi, I.^{*1,2}, Kawashima, T.^{*1,2,3}, Yakumaru, H.^{*1}, Kanazawa, H.^{*3}, Okuda, H., Ohkubo, K.^{*2}, Ozawa, T.^{*1}, Fukuzumi, S.^{*2}, Ikota, N.^{*1}: **Enhanced radical-scavenging activities of planar catechin derivatives having alkyl side chains**

Pacificchem 2005 (2005. 12)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 共立薬科大学

Nakanishi, I.^{*1,2}, Nishizawa, C.^{*1,3}, Ohkubo, K.^{*2}, Takeshita, K.^{*4}, Suzuki, T.^{*3}, Ozawa, T.^{*1}, Hecht, S. M.^{*5}, Tanno, M., Sueyoshi, S., Takusagawa, M.^{*1}, Miyata, N.^{*6}, Okuda, H., Fukuzumi, S.^{*2}, Ikota, N.^{*1} and Fukuhara, K.: **Hydroxyl Radical Generation via One-Electron Reduction of Pyridine N-Oxides as a Key Structure of Antitumor Agents for Hypoxic Solid Tumours**

Pacificchem 2005 (2005. 12)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 千葉大学大学院薬学研究科

*4 崇城大学

*5 ヴァージニア大学

*6 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Nakanishi, I.^{*1,2}, Kawashima, T.^{*1,2,3}, Nyui, M.^{*1}, Kawaguchi, K.^{*1,2,3}, 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, N.^{*1}: **Solvent Effect on the Radical-Scavenging Mechanism of Phenolic Antioxidants**

Pacificchem 2005 (2005. 12)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 共立薬科大学

*4 大阪市立大学

福原 潔：新しい合成抗酸化剤を目指して
第20回日本フリーラジカル学会関東支部会 (2005. 12)

福原 潔, 中西郁夫^{*1,2}, 浦野四郎^{*3}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}, 宮田直樹^{*4}, 奥田晴宏：**カテキンをテンプレートとした新規化学予防物質の開発**
第24回メディスナルケミストリーシンポジウム (2005. 11)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 芝浦工業大学

*4 名古屋市立大学大学院薬学研究科

福原 潔：**Planar Catechin Analogue: a New Type of Synthetic Antimutagen Derived from Natural Antioxidant**

第34回日本環境変異原学会 (2005. 11)

福原 潔, 中西郁夫^{*1,2}, 川村義彦^{*3}, 川島知憲^{*1,2,4}, 金澤秀子^{*4}, 浦野四郎^{*3}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}, 石井明子, 川崎ナナ, 川西 徹, 宮田直樹^{*5}, 奥田晴宏：**Enhanced radical-scavenging activities and cell growth inhibitions of planar catechin analogues having alkyl side chains**

第34回日本環境変異原学会 (2005. 11)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 芝浦工業大学

*4 共立薬科大学

*5 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Kawashima, T.^{*1,2,3}, Nakanishi, I.^{*1,3}, Nyui, M.^{*1}, Yakumaru, H.^{*1}, Ohkubo, K.^{*3}, Kanazawa, H.^{*2}, Okuda, H., Fukuzumi, S.^{*2}, Ozawa, T.^{*1}, Fukuhara, K. and Ikota, N.^{*1}: **Base-Catalyzed Radical-Scavenging Reactions by Phenolic Antioxidants**

12th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (2005. 11)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 大阪大学大学院工学研究科・SORST

福原 潔, 中西郁夫^{*1,2}, 石井明子, 川崎ナナ, 川西徹, 浦野四郎^{*3}, 小澤俊彦^{*1}, 宮田直樹^{*4}, 伊古田暢夫^{*1}, 奥田晴宏：**カテキンの立体構造固定による抗酸化効果の増強と生物作用**

第20回生体機能関連化学シンポジウム (2005.9)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 芝浦工業大学

*4 共立薬科大学

*5 名古屋市立大学大学院薬学研究科

川島知憲^{*1,2,3}, 中西郁夫^{*1,3}, 宇都義浩^{*4}, 大久保敬^{*3}, 川口久美子^{*1,2,3}, 金澤秀子^{*2}, 福原 潔, 奥田晴宏, 永沢秀子^{*4}, 堀 均^{*4}, 福住俊一^{*2}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}：**4-プロペニルフェノール誘導体のラジカル消去活性**

第20回生体機能関連化学シンポジウム (2005. 9)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*4 徳島大学

西澤千穂^{*1,2}, 中西郁夫^{*1,3}, 大久保敬^{*3}, 竹下啓蔵^{*4}, 鈴木和夫^{*2}, 宮田直樹^{*5}, 奥田晴宏, 福住俊一^{*3}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}, 福原 潔：**NADH誘導体によるピリジンN-オキシド誘導体の光還元による活性酸素生成**

第20回生体機能関連化学シンポジウム (2005. 9)

*1 放射線医学総合研究所

*2 千葉大学大学院薬学研究科

*3 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*4 崇城大学

*5 名古屋市立大学大学院薬学研究科

箱田奈南^{*1}, 福原 潔, 及川伸二^{*1}, 及川佐枝子^{*1}, 平工雄介^{*1}, 奥田晴宏, 宮田直樹^{*2}, 川西正祐^{*1}: 紫外線照射下におけるアントラセン誘導体によるDNA損傷

第64回日本癌学会学術総会 (2005.9)

*1 三重大学大学院医学系研究科

*2 名古屋市立大学大学院薬学研究科

福原 潔, 石井明子, 川崎ナナ, 川西 徹, 宮田直樹*, 奥田晴宏: 脂溶性平面型カテキンの抗酸化作用とがん細胞増殖阻害効果

第64回日本癌学会学術総会 (2005.9)

*名古屋市立大学大学院薬学研究科

福原 潔, 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 (2005.7)

川島知憲^{*1,2,3}, 中西郁夫^{*1,3}, 乳井美奈子^{*1}, 川口久美子^{*1,2,3}, 大久保敬^{*3}, 金澤秀子^{*2}, 奥田晴宏, 福原 潔, 福住俊一^{*3}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}: プロトン性溶媒中におけるフェノール性抗酸化剤のラジカル消去反応に対する金属イオンの触媒作用

第15回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (2005.6)

*1 放射線医学総合研究所

*2 共立薬科大学

*3 大阪大学大学院工学研究科・SORST

福原 潔, 中西郁夫^{*1,2}, 小原美紀^{*3}, 小澤俊彦^{*1}, 伊古田暢夫^{*1}, 宮田直樹^{*4}, 斎藤慎一^{*3}, 奥田晴宏: 新規抗酸化物質の開発—平面型カテキン誘導体へのリジンの導入—

第27回日本フリーラジカル学会学術集会 (2005.6)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 東京理科大学

*4 名古屋市立大学大学院薬学研究科

中西郁夫^{*1,2}, 川島知憲^{*1,2,3}, 乳井美奈子^{*1}, 薬丸晴子^{*1}, 川口久美子^{*1,2,3}, 大久保敬^{*2}, 金澤秀子^{*3}, 奥田晴宏, 福住俊一^{*2}, 小澤俊彦^{*1}, 福原 潔, 伊古田暢夫^{*1}: フェノール性抗酸化剤のラジカル消去反応における塩基触媒作用

第27回日本フリーラジカル学会学術集会 (2005.6)

*1 放射線医学総合研究所

*2 大阪大学大学院工学研究科・SORST

*3 共立薬科大学

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}: 側鎖上に不斉中心を持つアミノ酸とそのオリゴペプチドの二次構造

第3回次世代を担う有機化学シンポジウム (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

長野正展^{*1}, 出水庸介^{*1}, 田中正一^{*1}, 栗原正明, 土井光暢^{*2}, 末宗 洋^{*1}: α 位と γ 位に不斉中心を有する環状 α,α -ジ置換アミノ酸の合成とそのペプチド

化学関連支部合同九州大会 (2005.7)

*1 九州大学薬学部

*2 大阪薬科大学

杉山 亨^{*1}, 今村保忠^{*1}, 袴田 航, 栗原正明, 橋高敦史^{*2}: ペプチド核酸の二本鎖DNAへの協同的ストランドインバージョン

第4回国際核酸化学シンポジウム (第32回核酸化学シンポジウム) (2005.9)

*1 東京大学教養学部

*2 帝京大学薬学部

袴田 航, 室井 誠^{*1}, 西尾俊幸^{*2}, 奥 忠武^{*2}, 高月昭^{*3}, 長田裕之^{*1}, 福原 潔, 奥田晴宏, 栗原正明: 糖鎖プロセシング酵素を分子標的とする創薬を目指して

第13回糖質関連酵素化学シンポジウム (2005.9)

*1 理化学研究所

*2 日本大学生物資源科学部

*3 法政大学工学部

袴田 航, 室井 誠^{*1}, 増田 雄^{*2}, 西尾俊幸^{*2}, 奥忠武^{*2}, 長田裕之^{*1}, 奥田晴宏, 栗原正明, 福原 潔: グルコシダーゼ阻害活性を有するカテキン誘導体の抗ウイルス活性

日本応用糖質科学会平成17年度大会 (2005.9)

*1 理化学研究所

*2 日本大学生物資源科学部

増田 雄*, 袴田 航, 西尾俊幸*, 奥 忠武*, 奥田晴宏, 栗原正明: 小胞体マンノシダーゼの基質特異性に関する研究

日本応用糖質科学会平成17年度大会 (2005.9)

*日本大学生物資源科学部

本澤 忍^{*1}, 高橋尚志^{*1}, 山下 純^{*1}, 杉浦隆之^{*1}, 栗原正明, 荒井 緑^{*1}, 加藤茂明^{*2}, 橋高敦史^{*1}: 変異VDR(Arg274Leu)に対するリガンドの設計: 1 α -methyl-2 α -hydroxypropyl-25-hydroxyvitamin D₃ の合成

第49回日本薬学会関東支部大会 (2005.10)

*1 帝京大学薬学部

*2 東京大学分子細胞生物学研究所

Kawabe, N. *, Demizu, Y. *, Tanaka, M. *, Kurihara, M., and Suemune, H. *: Synthesis of Various Chiral Cyclic α,α -Disubstituted Amino Acids and Conformational Analysis of Their Peptides

第42回ペプチド討論会 (2005.10)

*九州大学薬学部

Nagano, M.^{*1}, Demizu, Y.^{*1}, Tanaka, M.^{*1}, Kurihara, M., Doi, M.^{*2}, Suemune, H.^{*1}: **Chiral Cyclic α,α -Disubstituted α -Amino Acids Bearing Two Chiral Centers and Conformation of Their Peptides**

第42回ペプチド討論会 (2005. 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}, Nagano, M.^{*1}, Kawabe, N.^{*1}, Doi, M.^{*2}, Tanaka, M.^{*1}, Suemune, H.^{*1}: **Computational Study on Conformation of Oligopeptides Containing Chiral Cyclic α,α -Disubstituted α -Amino Acids**

第42回ペプチド討論会 (2005. 10)

*¹九州大学薬学部

*²大阪薬科大学

栗原正明, 袴田 航, 重永志保, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 齋藤 望*, 本澤 忍*, 岸本成史*, 杉浦隆之*, 和久敬蔵*, 橋高敦史*: **ビタミンDレセプターの非天然型リガンドの設計と合成**

第31回反応と合成の進歩シンポジウム (2005. 11)

*帝京大学薬学部

出水庸介^{*1,2}, 丸山徳見^{*2}, 田中正一^{*1}, 末宗 洋^{*1}, 土井光暢^{*3}, 栗原正明: **右巻き α -ヘリックス形成能を有するキラル環状 α,α -ジ置換アミノ酸の合成とその機能**

第31回反応と合成の進歩シンポジウム (2005. 11)

*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}, 杉浦隆之^{*1}, 栗原正明, 荒井 緑^{*1}, 加藤茂明^{*2}, 橋高敦史^{*1}: **変異受容体への親和性回復を目指したビタミンD誘導体の設計**

第31回反応と合成の進歩シンポジウム (2005. 11)

*¹帝京大学薬学部

*²東京大学分子細胞生物学研究所

河辺直美*, 田中正一*, 出水庸介*, 栗原正明, 末宗 洋*: **官能基を有する環状 α,α -ジ置換アミノ酸とそのペプチドの設計・合成**

第22回日本薬学会九州支部大会 (2005. 12)

*九州大学薬学部

Honzawa, S.^{*1}, Yamashita, A.^{*1}, Saito, N.^{*1}, Kishimoto, S.^{*1}, Sugiura, T.^{*1}, Waku, K.^{*1}, Kato, S.^{*2}, Kurihara, M., Kittaka, A.^{*1}: **Syntheses and Biological Activities of 1- and 2 α -Doubly Modified Vitamin D₃ Analogs**

PACIFICHEM 2005 (2005. 12)

*¹帝京大学薬学部

*²東京大学分子細胞生物学研究所

Honzawa, S.^{*1}, Takahashi, N.^{*1}, Yamashita, A.^{*1}, Saito, N.^{*1}, Kishimoto, S.^{*1}, Sugiura, T.^{*1}, Waku, K.^{*1}, Kato, S.^{*2}, Kurihara, M., Kittaka, A.^{*1}: **Introduction of 1 α -Methyl Group to Vitamin D₃, Directed Toward a Ligand for Mutant Receptor**

PACIFICHEM 2005 (2005. 12)

*¹帝京大学薬学部

*²東京大学分子細胞生物学研究所

本澤 忍^{*1}, 高橋尚志^{*1}, 山下 純^{*1}, 杉浦隆之^{*1}, 栗原正明, 荒井 緑^{*1}, 加藤茂明^{*2}, 橋高敦史^{*1}: **1-Methyl-2 α -hydroxypropyl-25-hydroxyvitamin D₃ の1位の立体化学が生物活性に及ぼす影響**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹帝京大学薬学部

*²東京大学分子細胞生物学研究所

飯岡雅也, 重永志保, 佐藤由紀子, 袴田 航, 奥田晴宏, 栗原正明: **ビタミンDレセプターリガンドLG190178の光学異性体の合成**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

長野正展^{*1}, 出水庸介^{*1}, 田中正一^{*1}, 栗原正明, 土井光暢^{*2}, 末宗 洋^{*1}: **α 位と γ 位に不斉中心を有するキラル環状 α,α -ジ置換アミノ酸よりなるペプチドの2次構造**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹九州大学薬学部

*²大阪薬科大学

河辺直美^{*1}, 出水庸介^{*1}, 田中正一^{*1}, 土井光暢^{*2}, 栗原正明, 末宗 洋^{*1}: **環状ジ置換アミノ酸の側鎖上官能基の変換とそのペプチドの二次構造**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹九州大学薬学部

*²大阪薬科大学

杉山 亨^{*1}, 今村保忠^{*1}, 袴田 航, 栗原正明, 橋高敦史^{*2}: **ペプチド核酸のストランドインバージョンにおける協同性**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹東京大学教養学部

*²帝京大学薬学部

本澤 忍*, 栗原正明, 橋高敦史*: **グルタミン酸をキラル源とした1位炭素置換活性型ビタミンD₃新規誘導体の合成**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*帝京大学薬学部

重永志保, 飯岡雅也, 増田 雄, 佐藤由紀子, 袴田 航, 奥田晴宏, 齋藤 望*, 本澤 忍*, 橋高敦史*, 栗原正明: **セコステロイド骨格を持たないビタミンDレセプターのリガンドの設計と合成**

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*帝京大学薬学部

佐藤由紀子, 袴田 航, 奥田晴宏, 出水庸介^{*1}, 長野正展^{*1}, 河辺直美^{*1}, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*1}, 末宗 洋^{*1}, 栗原正明: 化学計算によるキラル環状 α, α -ジ置換アミノ酸を含むオリゴペプチドのコンフォメーション解析
日本薬学会第126年会 (2006.3)

^{*1}九州大学薬学部

^{*2}大阪薬科大学

袴田 航, 奥田晴宏, 栗原正明: 固相反応を用いた¹⁸Fの導入法の開発
日本薬学会第126年会 (2006.3)

袴田 航, 室井 誠^{*}, 長田裕之^{*}, 福原 潔, 奥田晴宏, 栗原正明: 新興ウイルス感染症に対する新規抗ウイルス剤の開発 -糖鎖プロセッシング酵素を分子標的として-

日本薬学会第126年会 (2006.3)

^{*}理化学研究所

袴田 航, 増田 雄^{*}, 西尾俊幸^{*}, 奥 忠武^{*}, 奥田晴宏, 栗原正明: 小胞体マンノシダーゼの基質特異性解明に関する研究

2006年 日本農芸化学会 (2006.3)

^{*}日本大学

朝川直行^{*}, 手島玲子, 美宅成樹^{*}: 物理化学的性質に注目したアレルギーエピトープ候補の抽出法

第5回日本蛋白質科学会年会 (2005.6)

^{*}名古屋大学

Nakamura, R., Okunuki, H., Ishida, S., Ozawa, S., Saito, Y., Teshima, R. and Sawada, J.: Gene expression profiling of glucocorticoid-treated mast cells

The World Allergy Congress in Munich (2005.6)

手島玲子, 奥貫晴代, 中村亮介, 穂山 浩, 米谷民雄, 澤田純一: W/W^v マウスの卵白アルブミン (OVA) 経口投与によるASA誘導ならびにPAFの作用について
第6回 Pharmaco-Hematology シンポジウム (2005.7)

斎藤嘉朗, 祖山晃子, 前川京子, 小澤正吾, 駒村和雄^{*1}, 鎌倉史郎^{*1}, 北風政史^{*1}, 友池仁暢^{*1}, 須貝研司^{*2}, 南成祐^{*2}, 加藤昌明^{*2}, 斎藤 治^{*2}, 川井 充^{*2}, 大沼悌一^{*2}, 大槻泰介^{*2}, 鈴木智恵子^{*2}, 木村英夫^{*2}, 後藤雄一^{*2}, 鎌谷直之^{*3}, 澤田純一: 日本人における薬物代謝酵素CYP1A2の遺伝子多型探索とハプロタイプ解析
日本人類遺伝学会第50回大会 (2005.9)

^{*1}国立循環器病センター

^{*2}国立精神・神経センター

^{*3}東京女子医科大学

前川京子, 井戸田昌也, 佐井君江, 斎藤嘉朗, 鹿庭なほ子, 白尾国昭^{*1}, 國頭英夫^{*1}, 濱口哲弥^{*1}, 山本 昇^{*1}, 田村友秀^{*1}, 南 博信^{*1}, 久保田馨^{*1}, 大津 敦^{*1}, 吉

田輝彦^{*1}, 西條長宏^{*1}, 鎌谷直之^{*2}, 小澤正吾, 澤田純一: 日本人におけるABC2の遺伝子多型の検出
日本人類遺伝学会第50回大会 (2005.9)

^{*1}国立がんセンター

^{*2}東京女子医科大学

中村亮介, 手島玲子, 高木加代子, 澤田純一: 食物アレルギーの予測とバイオインフォマティクス~アレルギーデータベースの構築と利用~

第12回免疫毒性学会 (2005.9)

手島玲子, 中村亮介, 澤田純一: マスト細胞からのケモカイン遊離並びにバイオマーカーの探索

第12回免疫毒性学会 (2005.9)

新藤智子^{*}, 金澤由基子^{*}, 古谷真美^{*}, 田面喜之^{*}, 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(4)

第12回免疫毒性学会 (2005.9)

^{*}食品薬品安全センター

吉松嘉代^{*}, 木内文之^{*}, 手島玲子, 長尾 拓: 薬用GM植物の開発状況・生産実態の調査

日本生薬学会第52回年会 (2005.9)

^{*}医薬基盤研究所

Nakamura, R., Teshima, R., Takagi, K., Kitani, S. and Sawada, J.: Functional analysis of three isoforms of high-affinity receptors for IgG on the canine mastocytoma CM-MC cells

第78回日本生化学会大会 (2005.10)

斎藤嘉朗, 埴岡伸光^{*}, 前川京子, 磯部隆史^{*}, 経遠祐美^{*}, 中村亮介, 祖山晃子, 小澤正吾, 成松鎮雄^{*}, 澤田純一: 日本人で見いだされた薬物代謝酵素CYP1A2遺伝子多型の機能解析

第78回日本生化学会大会 (2005.10)

^{*}岡山大学

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}: 一般小児血清中の免疫指標調査-IgE, TARCおよびIP-10濃度について-

日本アレルギー学会第55回秋季学術大会 (2005.10)

^{*1}帝京大学

^{*2}旭川医科大学

澤田純一: 遺伝子組換え食品の安全性評価について
日本農学会シンポジウム (2005.10)

手島玲子, 長尾 拓: バイオテクノロジー応用食品の安全性に関する基本的考え方

第8回食品薬学シンポジウム (2005.11)

手島玲子: 遺伝子組換え食品の活用とその問題点-これからの展望-

第9回日本病態栄養学会年次学術集会 (2006. 1)

児矢野聡, 高木加代子, 手島玲子, 澤田純一: **そば 16-kDa アレルゲンの組換えタンパク質の調製及びアレルギー患者血清との反応性について**
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

斎藤嘉朗, 福島(上坂)浩実, 前川京子, 長谷川隆一, 梶尾 裕^{*1}, 葛谷信明^{*1}, 安田和基^{*1}, 川本 学^{*2}, 鎌谷直之^{*2}, 鈴木佳寿子^{*3}, 柳川達生^{*3}, 頭金正博, 澤田純一: **日本人における薬物代謝酵素 CYP2C19 の遺伝子多型探索及びハプロタイプ解析**
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

^{*1} 国立国際医療センター

^{*2} 東京女子医科大学

^{*3} 練馬総合病院

蜂須賀暁子, 児矢野聡, 菊池 裕, 中島 治, 青笹正義^{*}, 松田治男^{*}, 手島玲子, 澤田純一: **抗マウスプリオンペプチドファージ1本鎖抗体について**
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

^{*} 広島大院生物圏科学

中村亮介, 手島玲子, 高木加代子, 澤田純一: **アレルゲンデータベース ADFS (Allergen Database for Food Safety) の構築**
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

前川京子, 福島(上坂)浩実, 頭金正博, 長谷川隆一, 梶尾 裕^{*1}, 葛谷信明^{*1}, 安田和基^{*1}, 川本 学^{*2}, 鎌谷直之^{*2}, 鈴木佳寿子^{*3}, 柳川達生^{*3}, 斎藤嘉朗, 澤田純一: **日本人における薬物代謝酵素 CYP2C9 の遺伝子多型の探索及びハプロタイプ解析**
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

^{*1} 国立国際医療センター

^{*2} 東京女子医科大学

^{*3} 練馬総合病院

手島玲子, 米谷民雄, 森本隆夫^{*1}, 中山一成^{*1}, 藤田博喜^{*2}, 磯村公郎^{*3}, 杉山英男^{*4}, 池淵秀治^{*5}, 佐治英郎^{*6}: **イオン交換法によるストロンチウム90の定量**
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

^{*1} 日本分析センター

^{*2} 核燃料サイクル開発機構

^{*3} 兵庫県立健康環境科学研究センター

^{*4} 国立保健医療科学院

^{*5} 日本アイソトープ協会

^{*6} 京都大学

大谷早紀, 平山明子, 安達玲子, 鈴木和博, 笠原 忠^{*}: **白血球の走化性におけるコフィリンの役割**
第6回 Pharmacology-Hematology シンポジウム (2005. 7)
^{*} 共立薬科大学

Otani, S., Watanabe, Y., Adachi, R., Kasahara, T.^{*} and

Suzuki, K.: **The effects of oxidative stress-inducing chemicals on differentiation of promyelocytic HL-60 cells**
第78回日本生化学会 (2005. 10)
^{*} 共立薬科大学

平山明子, 安達玲子, 大谷早紀, 笠原 忠^{*}, 鈴木和博: **好中球のケモタキシスにおけるコフィリンリン酸化の調節機構**
日本薬学会第126年会 (2006. 3)
^{*} 共立薬科大学

大谷早紀, 渡邊裕佳, 安達玲子, 笠原 忠^{*}, 鈴木和博: **食細胞の分化に対する酸化ストレス誘起性物質の影響**
日本薬学会第126年会 (2006. 3)
^{*} 共立薬科大学

Adachi, R. and Suzuki, K.: **Lyn, one of the Src-family tyrosine kinases expressed in phagocytes, is an important signaling factor in opsonized zymosan-activated macrophage-like U937 cells**
第78回日本生化学会大会 (2005. 10)

為広紀正, 河原陽介^{*1}, 吉田武美^{*1}, 植田和光^{*2}, 横山信治^{*3}, 最上(西巻)知子: **VerapamilによるABCA1遺伝子の転写活性化機構**
第78回日本生化学会大会 (2005. 10)

^{*1} 昭和大学薬学部

^{*2} 京都大学大学院農学研究科

^{*3} 名古屋市立大学大学院医学研究科

最上(西巻)知子, 為広紀正, 佐藤陽治, 大野泰雄, 長尾拓, 井上和秀, 橋本敏弘^{*}, 浅川義範^{*}: **苔類由来 Riccardin CによるHDL産生の促進**
第15回天然薬物の開発と応用シンポジウム (2005. 11)
^{*} 徳島文理大学薬学部

為広紀正, 佐藤陽治, 橋本敏弘^{*}, 浅川義範^{*}, 長尾拓, 井上和秀, 最上(西巻)知子: **苔由来化合物 Riccardin CはLXR α アゴニスト/LXR β アンタゴニストとして機能する**
日本レチノイド研究会第16回学術集会 (2005. 11)
^{*} 徳島文理大学薬学部

Nishimaki-Mogami, T., Tamahiro, N., Sato, Y., Hashimoto, T.^{*}, Asakawa Y.^{*}, Ohno Y., Inoue, K. and Nagao, T.: **Identification of a natural product ligand riccardin C that functions as a liver X receptor (LXR) α agonist and an LXR β antagonist**
Keystone Symposia, Nuclear Receptors: Orphan Brothers (X3) (2006. 3)
^{*} 徳島文理大学薬学部

為広紀正, 河原陽介^{*1}, 吉田武美^{*1}, 植田和光^{*2}, 横山信治^{*3}, 鈴木和博, 長尾 拓, 最上(西巻)知子: **VerapamilによるABCA1遺伝子転写活性化機構**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*1 昭和大学薬学部

*2 京都大学大学院農学研究科

*3 名古屋市立大学大学院医学研究科

重本(最上)由香里, 為広紀正, 橋本敏弘*, 浅川義範*, 鈴木和博, 長尾 拓, 最上(西巻)知子: **新規LXR α 選択的アゴニスト Riccardin C の HDL 産生促進効果**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*徳島文理大学薬学部

Okuhira, K., Fitzgerald, M.L.* , Freeman, M.W.*: **Proteomic and functional analysis of ABCA1 efflux complex reveals the importance of a β 1-syntrophin interaction**

American Heart Association, scientific sessions 2005 (2005. 11)

*Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School

奥平桂一郎, Michael L. Fitzgerald* and Mason W. Freeman* : **ABCA1 相互作用タンパク質 β 1-syntrophin による HDL 形成促進機構**

第126年回日本薬学会(2006.3)

*Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School

佐井君江, 斎藤嘉朗, 澤田純一, 白尾国昭*¹, 南 博信*², 西條長宏*²: **薬物応答関連遺伝子の多型とテーラーメード投薬への応用—イリノテカンの例を中心に—**

第26回日本臨床薬理学会シンポジウム(2005.12)

*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

佐井君江, 佐伯真弓, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗, 小澤正吾, 白尾国昭*¹, 南 博信*², 大津 敦*², 山本 昇*¹, 田村友秀*¹, 濱口哲弥*¹, 吉田輝彦*³, 西條長宏*², 澤田純一: **日本人における UGT1As (1A9-1A7-1A1) 遺伝子多型のイリノテカン薬物動態への影響**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*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

武藤一敬*¹, 三橋純子*^{1,2}, 木村泰久*³, 塚原里美*², 石川悦子*², 佐井君江, 小澤正吾, 澤田純一, 植田和光*³, 片山和浩*¹, 杉本芳一*^{1,2}: **細胞膜上に発現しない不活性型 P-糖蛋白をコードする MDR1 SNP**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*¹ 共立薬科大学

*² 癌研究会癌化学療法センター

*³ 京都大学大学院農学研究科

森川 馨, 川嶋敦子*¹, 田中知子, 森田 健, 田崎武信*², 山本 都: **テキストマイニングを援用した安全性情報データベースの解析**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*¹ SPSS

*² 塩野義製薬解析センター

竹村玲子, 高田容子, 天野博夫, 山本美智子, 田崎武信*, 森川 馨: **承認データからの安全性確保に向けて**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*塩野義製薬解析センター

山本美智子, 大塚 文, 天野博夫, 竹村玲子, 高橋 薫, 中山健夫*, 森川 馨: **診療ガイドラインの薬物療法における安全性情報の検討: 喘息の事例**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*京大院医

大塚 文, 天野博夫, 黒田伸子, 高橋 薫, 高田容子, 山本美智子, 竹村玲子, 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126年会(2006.3)

高田容子, 竹村玲子, 天野博夫, 山本美智子, 大塚 文, 森川 馨: **モノクローナル抗体医薬品の承認後明らかとなった副作用 (FDA の安全性情報を事例として)**

日本薬学会第126年会(2006.3)

大庭志野*, 竹村玲子, 森川 馨: **閉経後女性の初期乳癌補助療法としての Aromatase Inhibitor の使用: その有効性及び安全性について**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*岐阜大院医

山田忠明*, 田崎武信*, 森川 馨: **疫学研究における交絡の解析的な調整とその限界**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*塩野義製薬解析センター

小笠原博幸*, 田崎武信*, 森川 馨: **癌性疼痛の管理における薬物治療の有効性および安全性**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*塩野義製薬解析センター

早川 穰*, 阪田幸則*, 小枝正暢*, 森川 馨: **早産・低出生体重児の原発性無呼吸に対するキサンチン系薬剤の有効性**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*エーザイ

長尾康治*, 野江克英*, 奥村 一*, 森川 馨: **更年期障害治療のためのホルモン補充療法の有効性及び安全性に関するエビデンスの調査・検討**

日本薬学会第126年会(2006.3)

*あすか製薬

野江克英*, 長尾康治*, 奥村 一*, 森川 馨: **進行性前立腺癌に対する内分泌療法の有効性及び安全性に関する**

るエビデンスの検討

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*あすか製薬

歌田直人*, 清玄寺雅媛*, 橋本公子*, 西畑利明*, 森川 馨: 緑内障治療薬の有効性・安全性の調査・検討

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*参天製薬

大畑雅子*, 佐藤 昇*, 森川 馨: 心筋梗塞後のうつ病治療に関するエビデンスの調査・検討

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*シミック

奥 珠樹*, 影山吉博*, 佐藤 昇*, 森川 馨: 肥満2型糖尿病に対するメトホルミンの有効性と安全性

日本薬学会第126年会 (2006.3)

*シミック

窪田邦宏, 豊福 肇, 酒井真由美, 春日文子, 森川 馨: 食品安全情報におけるBSEに関する研究情報

日本防菌防黴学会第32回年次大会 (2005.5)

窪田邦宏, 豊福 肇, 酒井真由美, 鈴木穂高, 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

第140回日本獣医学会学術集会 (2005.9)

窪田邦宏, 豊福 肇, 春日文子, 森川 馨: 集団食中毒調査結果を用いた食品由来疾患患者の医療機関受診率推定の試み

第20回獣疫学会学術集会 (2006.3)

杉田たき子, 佐々木史歩, 田中敬子, 登田美桜, 畝山智香子, 山本 都, 森川 馨: 食品添加物及び残留農薬の規制関連データベースの構築

日本薬学会第126年会 (2006.3)

登田美桜, 畝山智香子, 山本 都, 森川 馨: 各国における食品中残留農薬のモニタリングに関する情報調査

日本薬学会第126年会 (2006.3)

豊福 肇: 生産段階におけるCodexの取り組み—食肉・卵・乳製品・水産養殖について—

日本食品衛生学会第91回学術講演会 (2006.5)

豊福 肇: Codexにおける食品安全規格と国際的動向第24回日本食品微生物学会学術セミナー (2005.9)

山本 都, 森川 馨: 化学災害と毒性情報の収集日本薬学会第126年会 (2006.3)

石光 進, 森田 健, 森川 馨: 室内空気中の揮発性有機化合物のGHS分類

日本薬学会第126年会 (2006.3)

森田 健, 祖父尼俊雄*¹, 林 真, 田中憲穂*², 中嶋圓*³, 中西良文*⁴, 樋口政純*⁵, 石光 進, 小嶋 靖, 佐々木史歩, 森川 馨: GHSにおける生殖細胞変異原性物質の分類

第34回日本環境変異原学会 (2005.11)

*¹ 実中研*² 食薬セ*³ 安評セ*⁴ 産医研*⁵ 厚労省

Morita, T.: 1,4-Dioxane: A Unique Positive in the Liver Micronucleus Test?

The *In Vivo* Strategy Working Group at the 4th International Workshop on Genotoxicity Tests (2005.9)Morita, T.: Single-Dose *in vivo* MN: Some Examples from CSGMT/MMSThe *In vivo* Micronucleus Test working group at the 4th International Workshop on Genotoxicity Tests (2005.9)浅野哲秀*¹, D. Torous*², S. Dertinger*², C. Tometsko*², 森田 健, 林 真: AOおよびフローサイトメトリーを用いた低用量域での小核誘発について

第34回日本環境変異原学会 (2005.11)

*¹ 日東電工*² Litron Labs小谷 明*¹, 小島智史*¹, 林 譲, 松田りえ子, 福泉敦尚*², 植田泰輔*³, 木村良夫*³, 楠 文代*¹: 電気化学キャピラリーLCにおけるバイカレインとバイカリンの測定条件のFUMI理論に基づく最適化

第66回分析化学討論会 (2005.5)

*¹ 東京薬科大学*² 北斗電工*³ 林純薬工業Segawa, K., Nakano, T., Nakata, K., Ijuin, K.*¹, Hatanaka, N.*² and Hayashi, Y.: Spectral analysis of the daily variations of prescriptions at a pharmacy for infectious and non-infectious diseases

CBI2005 (2005.8)

*¹ Tanashi Yakuhin*² Kakunoki YakkyokuKotani, A.*¹, Hayashi, Y., Matsuda, R. and Kusu, F.*²: Optimization strategy of high-performance liquid chromatography with electrochemical detection based on the FUMI theoryThe 56th Annual Meeting of International Society of Electrochemistry (2005.9)*¹ Tokyo University of Pharmacy and Life Science

伊集院一成*, 瀬川勝智, 中野達也, 辻 澄子, 林

譲：調剤薬局における処方量の時系列解析による薬剤の分類

第15回日本医療薬学会年会 (2005. 10)

*田無薬品

辻 澄子, 瀬川勝智, 中野達也, 林 譲：食用タール色素の生産量のスペクトル解析

第42回全国衛生化学技術者協議会年会 (2005. 11)

小谷 明*, 小島智史*, 林 譲, 松田りえ子, 楠 文代*：FUMI理論を活用したアトモルレベルのバイカリン・バイカレインの電気化学検出キャピラリー-LCの最適化

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*東京薬科大学

福澤 薫*¹, 望月祐志*², 中野達也, 北浦和夫*³, 田中成典*⁴：フラグメント分子軌道法によるエストロゲン受容体-リガンド相互作用の理論的研究

分子構造総合討論会2005 (2005. 9)

*¹みずほ情報総研株式会社

*²立教大学

*³産業技術総合研究所

*⁴神戸大学

望月祐志*¹, 中野達也, 石川岳志*¹, 福澤 薫*², 加藤昭史*², 田中 皓*³, 常盤広明*¹, 甘利真司*⁴, 北浦和夫*⁵, 田中成典*⁶：ABINIT-MPプログラムの最近の機能拡張

分子構造総合討論会2005 (2005. 9)

*¹立教大学

*²みずほ情報総研株式会社

*³アドバンスソフト

*⁴東京大学

*⁵産業技術総合研究所

*⁶神戸大学

甘利真司*¹, 愛澤昌宏*¹, 張軍衛*¹, 岩澤義郎*², 中田琴子*², 望月祐志*³, 中野達也：Ab initio フラグメントMO (FMO) 法によるドッキングシミュレーション候補化合物の選別

日本コンピュータ化学会2005秋季年会 (2005. 10)

*¹東京大学

*²アドバンスソフト

*³立教大学

愛澤昌宏*¹, 張軍衛*¹, 甘利真司*¹, 岩澤義郎*², 中田琴子*², 中野達也：KiBank (タンパク質-化学物質相互作用解析支援データベース) の現状

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹東京大学

*²アドバンスソフト

平田睦子, 楠岡 修*¹, 西村信雄*¹, 和田 肇*², 緒方英博*², 福田苗美*³, 伊藤義彦*³, 鎌田栄一, 江馬 眞,

長谷川隆一：化学物質に対する新生児の感受性に関する研究：1,3-ジブロプロパン及び1,1,2,2-テトラブロモエタン

第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 6-7)

*¹(株)ボゾリサーチセンター

*²(株)パナファームラボラトリーズ

*³(財)畜産生物科学安全研究所

Hasegawa, R., Hirata-Koizumi, M., Takahashi, M., Kamata, E. and Ema, M.: Susceptibility of newborn rats to six chemicals, compared to young rats

42nd Congress of European Societies of Toxicology (2005. 9)

Hasegawa, R., Kurose, K., Ikeda, S., Koyano, S., Tohkin, M. and Sawada, J.: Analysis of the transcriptional regulatory region of the human PXR(NR1I2) gene

45th Annual Meeting, Society of Toxicology (2006. 3)

鈴木佳寿子*¹, 柳川達生*¹, 頭金正博, 柴崎敏昭*²：2型糖尿病患者におけるCYP2C9遺伝子多型がグリメピリドの有効性と安全性に及ぼす影響

第48回日本糖尿病学会年次学術集会 (2005. 5)

*¹練馬総合病院

*²共立薬科大学

Tohkin, M., Suzuki, K.*¹, Yanagawa, T.*¹, Shibasaki, T.*², Kaniwa, N. and Hasegawa, R.: Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes

13th North American ISSX / 20th JSSX Meeting (2005. 10)

*¹練馬総合病院

*²共立薬科大学

頭金正博, 鹿庭なほ子, 長谷川隆一, 鈴木佳寿子*¹, 柳川達生*¹, 柴崎敏昭*²：2型糖尿病患者の背景因子がグリメピリドの血糖改善効果に及ぼす影響

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

*¹練馬総合病院

*²共立薬科大学

黒瀬光一, 池田仁子, 長谷川隆一, 神野透人, 佐井君江, 小澤正吾, 斎藤嘉朗, 澤田純一, 駒村和雄*¹, 小竹 武*¹, 森下秀樹*¹, 鎌倉史郎*¹, 北風政史*¹, 友池仁暢*¹, 田村友秀*², 山本 昇*², 国頭英夫*², 山田康秀*², 大江裕一郎*², 島田安博*², 白尾国昭*², 久保田馨*², 南博信*², 大津 敦*², 吉田輝彦*², 西條長宏*²：アミノ酸置換を伴うCARの遺伝子多型と機能解析

第28回日本分子生物学会年会 (2006. 12)

*¹国立循環器病センター

*²国立がんセンター

菅野裕一郎*, 鈴木智善*, 鈴木裕美*, 中浜隆之*, 黒瀬光一, 澤田純一, 井上義雄*：ホルボールエステルPMAによるConstitutive androstane receptor(CAR)の活

性調節

日本薬学会第126年会 (2006. 3)

* 東邦大学薬学部

Ueno, H. *¹, Okusaka, T. *¹, Saijo, N. *², Furuse, J. *², Ishii, H. *², Yoshida, T. *³, Sugiyama, E., Kim, S., Kaniwa, N. and Sawada, J: **Impact of cytidine deaminase genetic polymorphisms on gemcitabine kinetics and toxicity in Japanese cancer patients**

2005 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting (2005. 5)

*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

Kaniwa, N.: **Impact of a cytidine deaminase genotype on gemcitabine pharmacokinetics and toxicities in Japanese cancer patients**

第25回国際札幌癌学会シンポジウム (2005. 8)

上野秀樹*¹, 奥坂拓志*¹, 西條長宏*², 古瀬純司*², 吉田輝彦*³, 鹿庭なほ子, 金 秀良: **ゲムシタビンの投与を受けたがん患者を対象とした薬理ゲノム学の研究**

第64回日本癌学会学術総会 (2005. 9)

*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

Kaniwa, N., Sugiyama, E., Kim, S., Kikura-Hanjiri, R., Hasegawa, R., Saito, Y., Ozawa, S., Sawada, J, Kamatani, N. *¹, Ueno, H. *², Okusaka, T. *², Saijo, N. *³, Furuse, J. *³, Ishii, H. *³ and Yoshida, T. *⁴: **Impact of a cytidine deaminase haplotype on gemcitabine pharmacokinetics and toxicities in Japanese cancer patients**

Joint Meeting of 20th Japanese Society of Study of Xenobiotic and 13th North American Meeting of International Society of Study of Xenobiotics (2005. 10)

*¹ 東京女子医科大学*² 国立がんセンター中央病院*³ 国立がんセンター東病院*⁴ 国立がんセンター研究所

杉山永見子, 鹿庭なほ子, 金 秀良, 斎藤嘉朗, 小澤正吾, 澤田純一, 上野秀樹*¹, 奥坂拓志*¹, 古瀬純司*², 石井 浩*², 吉田輝彦*³, 西條長宏*²: **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26回臨床薬理学会年会 (2005. 12)

*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.: **Summary and Future Directions "Regulation of hematopoiesis"**

Pathophysiology & Molecular Biology of Hematopoiesis,

Malignancy & Radiation Response "International Symposium in Memory of Eugene P. Cronkite, M.D." (2006. 5)

井上 達, 松下智哉*, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 平林容子: **一般講演「造血器・リンパ節・脾臓6」DNAマイクロアレイによる放射線照射後の特異的遺伝子発現プロファイルの探索**

第95回日本病理学会総会 (2006. 4)

* 中外製薬(株)富士御殿場研究所

Suzuki, H. *, Inoue, T. *, Matsushita, T. *, Horii, I. *, Hirabayashi, Y., Inoue, T.: **in vitro gene expression profiling of nephrotoxic chemicals in rat primary renal cortical tubular cells**

Society of Toxicology 45th Annual Meeting & ToxExpo (2006. 3)

* Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.

井上 達, 松下智哉*, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 平林容子: **放射線照射後の骨髄における放射線特異的な遺伝子プロファイルの抽出**

第28回日本分子生物学会年会 (2005. 12)

* 中外製薬(株)富士御殿場研究所

井上 達: **パネルディスカッション「食の安全確保に向けての食品行政の最近の話題」食品添加物の安全性について**

第42回全国衛生化学技術協議会年会 (2005. 11)

Inoue, T.: **Continuing Education Course "Toxicogenomics-A new paradigm of toxicology"**

International Conference on Toxicology, Environmental and Occupational Health (ICTEOH-2005) (2005. 11)

井上 達, 松下智哉*, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 平林容子: **放射線照射の骨髄組織への影響のマイクロアレイ解析: 放射線捺印プロファイリングと腫瘍マーカー**

第67回日本血液学会総会 (2005. 9)

* 中外製薬(株)富士御殿場研究所

井上 達, 松下智哉*, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 平林容子: **ワークショップ1-4「発がん過程」DNAマイクロアレイによる放射線照射後の遺伝子発現プロファイル解析**

第64回日本癌学会総会 (2005. 9)

* 中外製薬(株)富士御殿場研究所

Inoue, T.: **"International Research Efforts in Toxicogenomics" Toxicogenomics strategies and current progress**

9th ICEM Satellite Meeting on Toxicogenomics (2005. 8)

Inoue, T.: **Nutrigenomics: Toxicogenomics and risk-assessment applied to food-safety**

Mini-symposium of the National Center for Risk Analysis (2005. 7)

壺井 功, 平林容子, 平本正樹*, 菅野 純, 井上 達, 相澤 信*: 加齢に伴う造血ストローマ細胞の機能低下は炎症時のB細胞性造血反応を低下させる

日本基礎老化学会第28回大会 (2005. 6)

*日本大学 医学部

井上 達: プロジェクト成果とGLPの将来展望

第8回日中医薬品安全性評価学術シンポジウム「中日韓-GLP国際シンポジウム及びプロジェクト報告」(2005. 5)

Kanno, J., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Ono, A. and Kodama, Y.: "Per cell" mRNA normalization system for microarrays and quantitative PCR

Gordon Research Conference "Toxicogenomics" (2005. 6)

菅野 純: 神経幹細胞モデルに於けるエピジェネティック制御機構障害のPercellomeトキシコゲノミクス研究
第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 7)

菅野 純, 五十嵐勝秀, 松島裕子, 相崎健一, 中津則之: トキシコゲノミクスからのアプローチ
第15回環境ホルモン学会講演会 (2005. 6)

菅野 純: WHO Chileren's Programの概説と本邦での現状と取り組みについて

第17回神経行動毒性研究会講演 (2005. 8)

五十嵐勝秀, 中津則之, 松島裕子, 相崎健一, 北嶋 聡, 菅野 純: 飼料中植物性エストロゲンが内分泌かく乱候補化学物質による遺伝子発現変動に及ぼす影響
Percellome手法を用いた解析

第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 7)

中津則之, 北嶋 聡, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 小野 敦, 児玉幸夫, 菅野 純: Ahr作動性化学物質の初期遺伝子発現のPercellome手法を用いた手法

第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 7)

Kanno, J., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Kitajima S. and Kodama, Y.: Percellome and Mille-Feuille data system for toxicogenomics

5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2005. 8)

Kanno, J.: Expression Profiling in Mechanistic Toxicology
9th ICEM Satellite Meeting on Toxicogenomics (2005. 8)

Kanno, J., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Ono, A. and Kodama, Y.: "Percellome" mRNA normalization system for microarrays and quantitative PCR

9th ICEM Satellite Meeting on Toxicogenomics (2005. 8)

中津則之, 相崎健一, 菅野 純: Diethylnitrosamineによるマウス肝遺伝子発現変動解析

第64回日本癌学会学術総会 (2005. 9)

五十嵐勝秀, 中津則之, 松島裕子, 相崎健一, 北嶋 聡, 菅野 純: 飼料中の植物エストロゲンがトランスクリプトームに及ぼす影響

環境ホルモン学会第8回研究発表会 (2005. 9)

菅野 純, 中津則之, 松島裕子, 相崎健一, 北嶋 聡, 五十嵐勝秀: 雌性マウスにおける視床下部-下垂体-性腺系の性周期遺伝子発現のPercellome解析

環境ホルモン学会第8回研究発表会 (2005. 9)

Kanno, J.: Approaches by Basic Biology to Reinforce the Screening and Testing Strategy for the Endocrine Disruptors

KFDA/NITR International Symposium (2005. 10)

中津則之, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 児玉幸夫, 菅野 純: Diethylnitrosamine及びN-ethyl-N-nitrosoureaによるマウス肝遺伝子発現変動解析

第28回日本分子生物学会 (2005. 12)

Igarashi, K., Nakatsu, N., Aisaki, K., Kitajima, S., Kodama, Y. and Kanno, J.: Dynamic and comprehensive gene expression profile of hypothalamus-pituitary-ovary axis and reproductive tracts during estrous cycle revealed by "Percellome" method

KEYSTONE SYMPOSIA Tissue-Selective Nuclear Receptors (2005. 9)

Igarashi, K., Takahashi, Y., Tanemura, K. and Kanno, J.: Comprehensive gene expression analysis of the effect of 5-azacytidine to developing mouse brain

KEYSTONE SYMPOSIA Epigenetics and Chromatin Remodeling in Development (2006. 1)

菅野純, 中津則之, 相崎健一, 北嶋 聡, 五十嵐勝秀: 「Percellome Projectによる発がん関連transcriptomics」-Diethylnitrosamine等のCarcinogenの肝遺伝子発現解析 (B6 versus C3Hの検討から)

第3回日本癌学会カンファレンス (2006. 3)

Kanno, J., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Kitajima S. and Kodama, Y.: Percellome Project for phenotype-independent toxicogenomics

CASCADE Annual Meeting (2006. 3)

松島裕子, 菅野 純: マウス周産期の低用量DES暴露が遅発性に雌性生殖器及ぼす影響の検討

第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 6)

Hirabayashi, Y.: Implication of hemopoietic progenitor cell kinetics and leukemogenesis: A Gompertzian mortality

change. Pathophysiology & Molecular Biology of Hematopoiesis, Malignancy & Radiation Response
International Symposium in Memory of Eugene P. Cronkite, M.D. (2006. 5)

平林容子, 尹 秉一, 李 光勳, 藤井義明*, 金子豊蔵, 菅野 純, 井上 達: 一般講演「造血器・リンパ節・脾臓6」アリアルハイドロカーボン受容体の造血細胞での特異な発現とベンゼンの造血障害における役割
第95回日本病理学会総会 (2006. 4)

*筑波大学

Hirabayashi, Y., Yoon, B. I., Li, G. X., Fujii-Kuriyama, Y. *, Kaneko, T., Kanno, J., Inoue, T.: **AhR mediated hematotoxicity is induced at the site of bone marrow where consequent CYP2E1-derived benzene metabolites locally induce their toxicity**
Society of Toxicology 45th Annual Meeting & ToxExpo (2006. 3)

*Tsukuba University

平林容子, 北田邦雄*¹, 吉田和子*², 松村琢也, 松田基, 五十嵐勝秀, 児玉幸夫, 菅野 純, 相澤慎一*³, 井上 達: **p53欠失造血前駆細胞の特徴: その持続増殖能と遺伝子発現プロファイル**

第28回日本分子生物学会年会 (2005. 12)

*¹ 中外製薬(株)鎌倉研究所

*² 放射線医学総合研究所

*³ 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

平林容子, 李 光勳, 尹 秉一, 藤井義明*, 児玉幸夫, 菅野 純, 井上 達: **幹細胞維持機構としてのアリアルハイドロカーボン受容体機能とモデルマウス**

第22回日本疾患モデル学会 (2005. 11)

*筑波大学

Hirabayashi, Y. and Inoue, T.: **Plenary keynote presentation "Benzene-induced leukemogenesis between wild type and p53 knockout mice"**

International Conference on Toxicology, Environmental and Occupational Health (ICTEOH-2005) (2005. 11)

Hirabayashi, Y.: **Role of oxidative stress in benzene-induced hematotoxicity by thioredoxin-over-expression mouse**

IRN2005 (2005. 11)

平林容子, 李 光勳, 尹 秉一, 川崎 靖, 淀井淳司*, 菅野 純, 井上 達: ワークショップ3「白血病の分子標的治療モデル」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p53の役割

第67回日本血液学会総会 (2005. 9)

*京都大学ウイルス研究所

平林容子, 李 光勳, 尹 秉一, 川崎 靖, 黒川雄二*¹,

淀井淳司*², 菅野 純, 井上 達: ワークショップ2-2「遺伝子操作動物モデル(2)」チオレドキシン過剰発現によるベンゼン誘発白血病の抑制に関するp53の役割
第64回日本癌学会総会 (2005. 9)

*¹ 佐々木研究所

*² 京都大学ウイルス研究所

Hirabayashi, Y., Yoshida, K. *¹, Kanno, J., Kodama, Y., Yoshimura, I. *² and Inoue, T.: **p53 deficient bone-marrow cells to assure non-threshold chemical leukemogenesis**
42nd Congress of European Societies of Toxicology (EUROTOX2005) (2005. 9)

*¹ National Institute of Radiological Sciences

*² Tokyo University of Science

Hirabayashi, Y., Inoue, T., Kitada, K. *¹, Igarashi, K., Kodama, Y., Kanno, J. and Yoshida, K. *²: **PCA enables identifying characteristic components for experimental spontaneous myeloid leukemias**

9th ICEM Satellite Meeting on Toxicogenomics (2005. 8)

*¹ Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.

*² National Institute of Radiological Sciences

Hirabayashi, Y., Yoon, B. I., Li, G. X., Fujii-Kuriyama, Y. *, Kaneko, T., Kanno, J. and Inoue, T.: **Benzene-induced hematopoietic toxicity transmitted by AhR in the wild-type mouse was negated by repopulation of AhR deficient bone marrow cells**

25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (Dioxin 2005) (2005. 8)

*Tsukuba University

平林容子, 川崎 靖, 淀井淳司*¹, 李 光勳, 尹 秉一, 金子豊蔵, 黒川雄二*², 長尾 拓, 菅野 純, 井上 達: **ベンゼンの血液毒性と酸化ストレス-thioredoxinによるベンゼン毒性の緩和と, p53欠失によるその解除**
第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 6)

*¹ 京都大学ウイルス研究所

*² 佐々木研究所

Takagi, A. and Kanno, J. : **Effects of TCDD on mouse embryonic stem cells in culture**

45th Annual Meeting of Society of Toxicology, USA (2006. 3)

高木篤也, 中津則之, 五十嵐勝秀, 菅野 純: **マウス口蓋形成過程に発現する遺伝子のマイクロアレイ解析**
第28回日本分子生物学会 (2005. 12)

Takagi, A., Ema, M. and Kanno, J. : **Attenuation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cleft palate by dimethyl sulfoxide**

The 25th International Symposium on halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (2005. 8)

高木篤也, 菅野 純: 発生毒性解析のための無血清培地を用いたマウスES細胞培養系の検討
第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 6)

小川幸男, 関田清司, 北嶋 聡, 松島裕子, 山本雅也, 齊藤 実, 児玉幸夫, 井上 達, 菅野 純: ガルシニア抽出物の安全性に関する研究(3)-ヒドロキシクエン酸のマウス精巢毒性の検討-
第32回日本トキシコロジー学会 (2005. 6)

高橋 雄, 北嶋 聡, 菅野 純, 相賀裕美子*: 体節形成におけるストライプパターンの形成には未分節中胚葉前方におけるNotchシグナルのネガティブフィードバックが本質的に重要である
第38回日本発生生物学会 (2005. 6)
*国立遺伝学研究所

Takahashi, Y., Kitajima, S., Yasuhiko, Y., Kanno, J. and Saga, Y.*: A Notch modulator Dll3 partially substitutes for roles of Mesp2 in rostral-caudal patterning of somites
15th International Society of Developmental Biologists Congress (2005. 9)
*国立遺伝学研究所

Takahashi, Y., Kitajima, S., Yasuhiko, Y., Kanno, J. and Saga, Y.*: Re-examination of phenotypes in somitogenesis of Mesp2-null mice and Mesp2-Dll3 knock-in mice
NAIST-CDB International Symposium: Frontiers in Developmental Biology (2005. 12)
*国立遺伝学研究所

高橋 雄, 安彦行人, 北嶋 聡, 菅野 純, 相賀裕美子*: Dll3ノックインマウス及びMesp2ノックアウトマウスにおける体節形成と前後パターン形成の表現型の再検討
第28回日本分子生物学会 (2005. 12)
*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*: 分子発生毒性モデルとしての遺伝子欠失胚を用いた遺伝子発現変動のPercellome手法を用いた解析
第32回日本トキシコロジー学会 (2005. 6)
*国立遺伝学研究所

Kitajima, S., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Saga, Y.* and Kanno, J.: Gene expression profiling of the Mesp1, Mesp2-double knockout embryo to seek the responsible genes for the cardiac precursor development
15th International Society of Developmental Biologists Congress (2005. 9)
*国立遺伝学研究所

北嶋 聡, Fishman, G.I.*¹, 富田幸子*², 井上 達, 菅

野 純, 相賀裕美子*³: 転写因子Mesp1非発現細胞はマウス刺激伝導系細胞に寄与する
第28回日本分子生物学会 (2005. 12)

*¹ 国立遺伝学研究所

*² New York University School of Medicine

*³ 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: NotchシグナルおよびTbx6によるMesp2発現制御機構の解析
第38回日本発生生物学会 (2005. 6)

*¹ The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute

*² 国立遺伝学研究所

Yasuhiko, Y., Haraguchi, S.*¹, Takahashi, Y., Kanno, J. and Saga, Y.*²: Tbx6 controls Mesp2 expression in forming somites

15th International Society of Developmental Biologists Congress 2005: Sydney, Australia (2005. 9)

*¹ The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute

*² 国立遺伝学研究所

安彦行人, 原口清輝*¹, 高橋 雄, 菅野 純, 相賀裕美子*²: NotchシグナルはTbx6依存的にMesp2発現を活性化する
第28回日本分子生物学会年会 (2005. 12)

*¹ The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute

*² 国立遺伝学研究所

安彦行人, 原口清輝*¹, 高橋 雄, 北嶋 聡, 菅野 純, 相賀裕美子*²: 体節形成に関わる遺伝子Mesp2の発現は, NotchシグナルによりTbx6依存的に活性化される遺伝情報DECODE冬のワークショップ (2006. 1)

*¹ The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute

*² 国立遺伝学研究所

Matsumoto, S.*, Aisaki, K. and Kanno, J.: Mass Distributed Clustering: A New Clustering Algorithm for Repeated Measurements in Gene Expression Data

16th International Conference on Genome Informatics (2005. 12)

* NCR Japan

菅野 純, 相崎健一, 中津則之, 北嶋 聡, 小野 敦, 児玉幸夫, 五十嵐勝秀: Percellome手法を用いた化学物質トキシコゲノミクス・データベースの構築 ~分子毒性機序解析に向けた試み~

第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 6)

種村健太郎, 松上璃江子*, 山田一之*, 端川 勉*, 近藤 隆*: 社会的環境によるマウス脳エピジェネシス・

脳構造・脳機能への影響

第38回日本発生生物学会 (2005. 6)

*理研 脳センター

Tanemura, K., Ogura, A.*¹, Sato, E.*², Hayashi, Y.*³, Lee, H. W.*⁴, Kondo, T.*⁵ and Kanno, J.: **Dynamic rearrangement of telomeres during spermatogenesis in mice**

International Symposium on Germ Cells, Epigenetics, Reprogramming and Embryonic Stem Cells (2005. 11)

*¹理研 バイオリソースセンター*²東北大学 農学部*³東京大学 農学部*⁴Sungkyunkwan University School of Medicine*⁵理研 脳センター大野泰雄：マイクロドージング試験の毒性学的根拠
(1) 文献的調査の結果

第32回日本トキシコロジー学会 (2005. 6)

大野泰雄：2週間反復投与毒性試験による精巢毒性評価

日本アンドロロジー学会第24回総会 (2005. 7)

Ohno, Y.: **Japanese challenge to develop alternative methods for safety evaluation of cosmetics**

5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life sciences (2005. 8)

Yoshimura, I.*¹, Omori, T.*², Ohno, Y., Hoya, M.*³, Mori, M.*³, Doi, T.*⁴, Fujita, Y.*⁵, Itagaki, H.*³, Kawabata, R.*⁶, Kojima, H.*⁷, Hasegawa, S.*⁷, Okamoto, Y.*⁸, Tanaka, N.*⁹, Tanigawa, K.*⁹ and Wakuri, S.*⁹: **Validation Study on the Battery System for Prediction of Phototoxicity in Japan: The Overview of the Result**

5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life sciences (2005. 8)

*¹東京理科大学工学部*²京都大学医学部*³(株)資生堂安全性・分析センター*⁴マルホ(株)京都R&Dセンター*⁵東洋ビューティー*⁶大鵬製薬(株)*⁷日本メナード化粧品(株)総合研究所*⁸コーセー研究本部・基礎研究所*⁹(財)食品薬品安全センター・秦野研究所Ohno, Y., Ando, T., Inagaki, K.*¹, Ohhira, M.*², Kosaka, T.*³, Kojima, H.*⁴, Nakamura, Y.*⁵, Torishima, H.*⁶, Morikawa, N.*⁷, Omori, T.*⁸, Kanno, J., Kuboki, M.*², Genno, M.*⁶, Nogata, M.*¹, Harada, T.*³, Morimoto, T.*⁵, Yoshimura, I.*⁹: **Validation of human skin models for skin corrosivity tests in Japan**

5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life sciences (2005. 8. 25)

*¹日本農薬(株)総合研究所*²日本曹達(株)小田原研究所安全性研究部*³(財)残留農薬研究所*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*⁹東京理科大学工学部Ohno, Y.: **Establishment of JaCVAM and welcome to WC6 in 2007/Tokyo**

5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life sciences (2005. 8)

足利太可雄*¹, 坂口 齊*², 岡本賢二*³, 水野 誠*⁴, 山田貴亮*⁵, 吉田真由美*⁶, 佐藤 淳*⁷, 児玉達治*⁷, 太田尚子*⁶, 長谷川靖司*⁵, 岡本裕子*⁴, 桑原裕史*³, 小坂七重*², 菌さき子*¹, 大野泰雄: **in vitro皮膚感作性試験: h-CLAT (human Cell Line Activation Test) の日本における共同研究 (第一報)**

第19回日本動物実験代替法学会 (2005. 12)

*¹(株)資生堂安全性・分析センター*²花王*³カネボウ化粧品*⁴(株)コーセー基礎研究所*⁵日本メナード化粧品(株)*⁶ポーラ化成工業(株)研究所*⁷ライオン(株)研究開発本部若栗 忍*, 大野泰雄, 田中憲徳*: **細胞毒性による in vivo 全身毒性の予測について. 代謝活性化の導入および処理条件の検討**

第19回日本動物実験代替法学会 (2005. 12. 1)

*食品薬品安全センター・秦野研究所

Ohno, Y.: **日本代替法評価センター (JaCVAM) 設立記念講演 代替法の国際協調. Research on alternatives in Japan and JaCVAM, its role and future plan**

第19回日本動物実験代替法学会 (2005. 12. 1)

大野泰雄: **日本薬理学会の奨める動物実験 (苦痛の評価と軽減)**

日本薬理学会シンポジウム S17 (2006. 3. 9)

Ashikaga, T.*¹, Sakaguchi, H.*², Okamoto, K.*³, Mizuno, M.*⁴, Sato, J.*⁵, Yamada, T.*⁶, Yoshida, M.*⁷ and Ohno, Y.*⁸: **Results of a Japanese ring study of a human cell line activation test (h-CLAT) for predicting skin sensitization potential**

SOT (2006. 3)

*¹Shiseido Corporation*²Kanebo COSMETICS INC.*³KOSE Corporation*⁴LION Corporation*⁵NIPPON MENARD COSMETIC CO., LTD*⁶POLA CORPORATION

*7 Kao Corporation

Koizumi, S. and Inoue, K.*: **Dynamic astrocyte-to-neuron communication mediated by astrocytic ATP in hippocampal cultures**

Euroglia Meeting (2005. 5)

* Kyushu University

小泉修一, 大野泰雄, 井上和秀*: **アストロサイトによるシナプス伝達制御**

日本薬理学会関東部会シンポジウム (2005. 6)

*九州大学

Koizumi, S.: **Astrocytes function as an interface of neurovascular system**

Neuro2005 Symposium (2005. 7)

Koizumi, S. Fujishita, K. Inoue, K. Tsuda, M.* and Inoue, K.*: **TPを介した表皮ケラチノサイト間情報連絡と痛み**

第27回日本疼痛学会シンポジウム (2006. 7)

*九州大学

Koizumi, S., Fujishita, K. and Inoue, K.*: **Glia-to-vascular communication mediated by extracellular ATP**

第48回日本神経化学学会シンポジウム (2005. 10)

* Kyushu University

Koizumi, S., Tsuda, M.* and Inoue, K.*: **Mechanical allodynia induced by P2Y2 receptor activation**

Society for Neuroscience (2005. 11)

* Kyushu University

Tsuda, M.* , Kunifusa, E.* , Nasu-Tada, K., Hasegawa, S.* , Koizumi, S. and Inoue, K.*: **Fibronectin increases expression of P2X4 receptors in microglia**

Society for Neuroscience (2005. 11)

* Kyushu University

小泉修一, 藤下加代子, 末石浩二*, 高田美友子*, 片岡泰文*: **ATP受容体を介するアストロサイト-ペリサイト系による毛細血管制御**

第79回日本薬理学会シンポジウム (2006. 3)

*福岡大学

津田 誠*, 国房恵巳子*, 多田 薫, 小泉修一, 井上和秀*: **フィブロネクチンはミクログリアにおけるP2X4受容体の発現を増強する**

第79回日本薬理学会 (2006. 3)

*九州大学

藤下加代子, 末石浩二*¹, 片岡泰文*¹, 井上和秀*², 小泉修一: **血管周皮細胞ペリサイトに発現するP2受容体の生理的役割**

第79回日本薬理学会 (2006. 3)

*¹福岡大学

*2 九州大学

篠崎陽一, 小泉修一, 井上和秀*: **アストロサイトにおけるP2Y1受容体活性化を介した酸化ストレス誘導製細胞死シグナリングに対する拮抗作用**

第79回日本薬理学会 (2006. 3)

*九州大学

多田 薫, 齊藤秀俊, 井上和秀*, 小泉修一: **アストロサイトのpinocytosisにおけるP2Y₆受容体の関わり**

第79回日本薬理学会 (2006. 3)

*九州大学

戸崎秀俊, 津田 誠*, 小泉修一, 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79回日本薬理学会 (2006. 3)

*九州大学

大久保聡子: **三量体Gタンパク質を介する情報伝達における脂質ラフトの役割**

日本薬学会第126年会シンポジウム (2006. 3)

中澤憲一, 山越葉子, 土屋利江, 大野泰雄: **原子間力顕微鏡観察によるP2X₂受容体が孔形成タンパク質であることの確認**

第79回日本薬理学会年会 (2006. 3)

佐藤 薫, 松木則夫*, 大野泰雄, 中澤憲一: **培養海馬切片におけるエストロゲンおよびその類縁物質のCA3野特異的作用**

第28回日本神経科学大会シンポジウム (2005. 7)

*東京大院・薬・薬品作用

佐藤 薫, 大野泰雄, 中澤憲一: **エストロゲンは歯状回顆粒細胞からのBDNF releaseをPKA依存的に促進する**

第79回日本薬理学会年会 (2006. 3)

Ozawa, S., Saito, Y., Sai, K., Katori, N., Kaniwa N. and Sawada, J.: **A Large Scale Analysis of Human Genes responsible for Drug Disposition: A National Project (genomic analysis)**

13th Annual Meeting of the North American International Society for the Study of Xenotoxicity/20th Annual Meeting of the Japanese Society of the Study of Xenotoxicity (2005. 10)

Nakai, K.*¹, Ozawa, S., Suzuki, F.*², Kumada, H.*², Tanaka, H.*¹, Hanada, K., Sunouchi, M., Kubota, K.*³, Kamikawa, Y.*³, Ogata, H.*¹ and Ohno, Y.: **Levels of Messenger RNA Encoding Drug Metabolism Enzymes and Drug Transporters in the Liver of Chronic Hepatitis C Patients**

13th Annual Meeting of the North American International Society for the Study of Xenotoxicity/20th Annual Meeting

of the Japanese Society of the Study of Xenobiotics (2005. 10)

*1 Meiji Pharmaceutical University

*2 Toranomon Hospital

*3 Dokkyo University School of Medicine

Ozawa, S.: **Ethnic and Individual Differences in the Capacity of Drug Metabolism and Disposition in relation to Chemical Toxicity, Disease Susceptibility and Drug Development**

35th Annual Meeting of Korean Society of Pharmaceutical Sciences and Technology (2005. 12)

石田誠一, 篠崎陽一, 田辺秀之*¹, 影近弘之*², 首藤紘一*³, 小澤正吾, 澤田純一, 大野泰雄, 井上和秀*⁴: **HL-60細胞亜株のレチノイド応答性の差異とその分子機構の解析**

日本レチノイド研究会第十六回学術集会 (2005. 11)

*1 総合研究大学院大学

*2 東京医科歯科大学

*3 乙卯研究所

*4 九州大学

Miyajima, A., Ozawa, S., Tanaka, H.*¹, Nakai, K.*¹, Sunouchi, M., Sawada, J., Kamikawa, Y.*², Kubota, K.*², Ogata, H.*¹ and Ohno, Y.: **The Crosstalk of Nuclear Receptors on the Expression of CYP Isoforms in Japanese Liver Tissue**

13th Annual Meeting of the North American International Society for the Study of Xenobiotics/20th Annual Meeting of the Japanese Society of the Study of Xenobiotics (2005. 10)

*1 Meiji Pharmaceutical University

*2 Dokkyo University School of Medicine

Miyajima, A., Ozawa, S., Yawata, A.*¹, Kim, S. R., Ishida, S., Sunouchi, M., Sawada, J. and Ohno, Y.: **Polymorphism and Gene Expression of Thymidylate Synthase and Dihydropyrimidine Dehydrogenase in the Prediction of Sensitivity to Fluoropyrimidine Drugs**

45th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2006. 3)

* Showa Pharmaceutical University

Ozawa, S.: **How should Ethnic Differences in the Capacity of Drug Metabolism and Disposition be considered for Drug Development**

1st Asia Pacific International Society for the Study of Xenobiotics Meeting (2006. 5)

Ishida, S., Hongo, T.*¹, Kajikawa, M.*¹, Ishikawa, Y.*¹, Sawada, J., Ozawa, S. and Ohno, Y.: **Regulation of Genes associated with Liver Function in 3-dimensional Culture Systems of Human Liver Cells**

1st Asia Pacific International Society for the Study of

Xenobiotics Meeting (2006. 5)

* Able Corporation

宇佐見誠, 大野泰雄: **培養ラット胚における二次元電気泳動法によるタンパク発現分析法の検討**
第45回日本先天異常学会学術集会 (2005. 7)

Kurebayashi, H. and Ohno, Y.: **In Vitro Metabolism of Ametryne and Prometryne by Human Liver Microsomes and Human Cytochrome P450 Isoforms**

13th NA ISSX/20th JSSX Meeting (2005. 10)

紅林秀雄, 大野泰雄: **アクリルアミドおよびグリシダミドのラット肝細胞毒性**
日本薬学会第126年会 (2006. 3)

西川秋佳, 今沢孝喜, 梅村隆志, 神吉けい太, 黒岩有一, 広瀬雅雄: **MeIQxによるマウス大腸発がんイニシエーション作用**

第94回日本病理学会総会 (2005. 4)

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**

第63回日本癌学会学術総会 (2005. 9-10)

*岐阜薬科大学

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作用**

第63回日本癌学会学術総会 (2005. 9-10)

*星薬科大学

森 幸雄*, 立松憲次郎*, 西川秋佳, 梅村隆志, 広瀬雅雄: **ニコチンのラット及びハムスターの肝 cytochrome P450 1A2によるヘテロサイクリックアミンの変異原的活性化に及ぼす影響**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

*岐阜薬科大学

中村考志*¹, 中村 慧*¹, 浅井祐美*¹, 和田豊明*², 田仲 究*³, 松尾友明*³, 岡本繁久*³, 西川秋佳, 佐藤健司*¹, 大槻耕三*¹: **大根中で酵素的に生成するすい臓がん抑制成分4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

*1 京都府立大学

*2 京都府農総研

*3 鹿児島大学

神吉けい太, 西川秋佳, 梅村隆志, 増村健一, 石井雄二*, 黒岩有一, 児玉幸夫, 能美健彦, 広瀬雅雄: **p53^{+/+} gpt delta マウスにおけるアクロレイン経口投与による in vivo 遺伝子変異の検索**

第22回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2006. 1)

*星薬科大学

Nishikawa, A., Imazawa, T., Kanki, K., Kuroiwa, Y. and Hirose, M.: **Involvement of *trans*-4-hydroxy-2-nonenal-modified proteins in LEC rat hepatic lesions**
45th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2006. 3)

西川秋佳：遺伝毒性発がん物質の閾値とその要因
国際シンポジウム「環境因子，特に遺伝毒性発がん物質の閾値：安全と安心の接点をめざして」(2006. 3)

中村考志*¹，中村 慧*¹，浅井祐美*¹，和田豊明*²，田仲 究*³，松尾友明*³，岡本繁久*³，西川秋佳，佐藤健司*¹，大槻 耕三*¹：京ダイコンのからみ成分の合成酵素と基質の品種間差異
日本農芸化学会2006年度大会 (2006. 3)

*¹ 京都府立大学

*² 京都府農総研

*³ 鹿児島大学

黒岩有一，梅村隆志，増村健一，神吉けい太，石井雄二，児玉幸夫，能美健彦，西川秋佳，広瀬雅雄：***gpt delta* マウスにおけるフルメキン投与による酸化的DNA損傷と *in vivo* 変異頻度の解析**
第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 6)

黒岩有一，梅村隆志，北村泰樹，神吉けい太，児玉幸夫，伊東 健*，山本雅之*，西川秋佳，広瀬雅雄：**肝発がん物質ペンタクロロフェノールに対するNrf2欠損マウスの感受性**
第64回日本癌学会総会 (2005. 9)
*筑波大学

黒岩有一，石井雄二，梅村隆志，神吉けい太，西川秋佳，中澤裕之*，広瀬雅雄：**茶抽出物(カテキン類)と亜硝酸ナトリウムの併用投与による前胃発がん促進作用**
第22回日本毒性病理学会 (2006. 1)
*星薬科大学

Kuroiwa, Y., Umemura, T., Kitamura, Y., Ishii, Y., Kanki, K., Kodama, Y., Itoh, K.*, Yamamoto, M.*, Nishikawa, A. and Hirose, M.: **A crucial role of Nrf2 in *in vivo* defense system against an environmental pollutant, pentachlorophenol exposure**
45th Annual Meeting of Society of Toxicology (2006. 3)
*筑波大学

石井雄二，梅村隆志，西川秋佳，神吉けい太，黒岩有一，岡野圭太，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22回日本トキシコロジー学会 (2006. 6)
*星薬科大学

本光喜*，梅村隆志，岡村美和*，六車雅子*，樫田陽子*，町田 登*，三森国敏*：**dicyclanilのマウス肝発がん機序に関する研究：酸化的ストレスの関与**

第22回日本トキシコロジー学会 (2006. 6)
*東京農工大

梅村隆志，神吉けい太，黒岩有一，石井雄二，岡野圭太，能美健彦，西川秋佳，広瀬雅雄：**ラット腎発がん剤臭素酸カリウムによる酸化的DNA損傷，*in vivo* 変異原性およびイニシエーション活性**
第64回日本癌学会総会 (2005. 9)

梅村隆志，神吉けい太，黒岩有一，石井雄二，岡野圭太，能美健彦，西川秋佳，広瀬雅雄：**臭素酸カリウムによるラット腎OGG1mRNAおよび8-hydroxydeoxyguanosineの変動と *in vivo* 変異原性ならびにイニシエーション活性**
第22回日本毒性病理学会 (2006. 1)

Umemura, T., Kanki, K., Kuroiwa, Y., Ishii, Y., Okano, K., Nohmi, T., Nishikawa, A. and Hirose, M.: ***In vivo* mutagenicity and initiation activity following overexpression of OGG1 and increase of 8-hydroxyguanine formation in the kidney of rats given potassium bromate**
45th Annual Meeting of Society of Toxicology (2006. 3)

梅村隆志，神吉けい太，黒岩有一，石井雄二，岡野圭太，能美健彦，西川秋佳，広瀬雅雄：**臭素酸カリウムによるラット腎8-hydroxydeoxyguanosineならびにその修復酵素の変動と *in vivo* 変異原性およびイニシエーション活性**
第141回日本獣医学会 (2006. 3)

渋谷 淳，井上 薫，禹 桂炯，禹 麻美，黒岩敬子，五十嵐勝秀，広瀬雅雄：**Sulfadimethoxineによるラット甲状腺発がん促進過程特異的な発現遺伝子のプロファイリング**
第64回日本癌学会学術総会 (2005. 9)

井上 薫，渋谷 淳，禹 桂炯，禹 麻美，黒岩敬子，菅野 純，五十嵐勝秀，広瀬雅雄：**Kojic acidによるラット甲状腺発がん促進過程特異的な発現遺伝子のプロファイリング**
第64回日本癌学会学術総会 (2005. 9)

渋谷 淳：**アカネ色素の発がん性リスク評価，第3回食品安全フォーラム**
シンポジウム「安全性から見た食育のリスクマネジメント」(2005. 11)

井上 薫，渋谷 淳，禹 桂炯，禹 麻美，五十嵐勝秀，黒岩敬子，富士本仁，広瀬雅雄：**アカネ色素によるラット腎発がん過程における酸化的ストレスの関与について**
第22回日本毒性病理学会学術集会 (2006. 1)

禹 桂炯，渋谷 淳，井上 薫，禹 麻美，黒岩敬子，五十嵐勝秀，富士本仁，広瀬雅雄：**Gene expression profiling specific to the tumor promotion process of rat hepatocarcinogenesis induced by fenbendazole**
第22回日本毒性病理学会学術集会 (2006. 1)

富士本仁, 渋谷 淳, 黒岩敬子, 井上 薫, 禹 桂炯, 禹 麻美, 広瀬雅雄: ラット2年間発がん性試験で遭遇した消化管間質腫瘍の1例

第22回日本毒性病理学会学術集会 (2006. 1)

禹 麻美, 渋谷 淳, 加藤奈津美, 井上 薫, 禹 桂炯, 掛谷知志*, 富士本仁, 広瀬雅雄: DNAメチル化を指標としたマウスマイクロアレイの開発

第22回日本毒性病理学会学術集会 (2006. 1)

* (株)スクラム

渋谷 淳, 禹 桂炯, 井上 薫, 禹 麻美, 五十嵐勝秀, 富士本仁, 広瀬雅雄: 肝中期発がん性試験法を用いたphenobarbitalによるラット肝発がん促進過程特異的な発現遺伝子のプロファイリング

第22回日本毒性病理学会学術集会 (2006. 1)

Shibutani, M., Inoue, K., Woo, G.-H., Igarashi, K., Kanno, J. and Hirose, M.: Gene expression profiling specific to the tumor promotion process of rat thyroid carcinogenesis induced by sulfadimethoxine or kojic acid

45th Annual Meeting of Society of Toxicology (2006. 3)

井上 薫, 渋谷 淳, 禹 桂炯, 禹 麻美, 五十嵐勝秀, 富士本仁, 広瀬雅雄: 食品添加物として使用されていたアカネ色素のラット腎発がん機序: 特に酸化ストレスの関与について

第141回日本獣医学会総会 (2006. 3)

渋谷 淳, 井上 薫, 禹 桂炯, 富士本仁, 禹 麻美, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 広瀬雅雄: 甲状腺機能低下に起因する甲状腺発がんプロモーション過程早期に特異的な発現遺伝子のプロファイリング

第141回日本獣医学会総会 (2006. 3)

禹 桂炯, 渋谷 淳, 井上 薫, 禹 麻美, 五十嵐勝秀, 富士本仁, 広瀬雅雄: Gene expression profiling specific to the tumor promotion process of rat hepatocarcinogenesis induced by fenbendazole or phenobarbital

第141回日本獣医学会総会 (2006. 3)

今井俊夫, 蓮村麻衣, 上田 誠, 小野瀬淳一, 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週間反復投与毒性試験

第11回日本食品化学学会総会・学術大会 (2005. 6)

曹 永晩, 今井俊夫, 太田世志雄, 蓮村麻衣, 高見成昭, 広瀬雅雄: 新規ラット中期大腸発がん試験法(II) - 既知発癌修飾物質を用いた検討

第12回日本がん予防研究会 (2005. 7)

今井俊夫, 蓮村麻衣, 太田世志雄, 高見成昭, 曹 永晩, 広瀬雅雄: ラット甲状腺発がんに対する被膜炎の関与とCOX阻害剤の影響

第20回発癌病理研究会 (2005. 8)

今井俊夫, 蓮村麻衣, 小野瀬淳一, 太田世志雄, 高見成昭, 曹 永晩, 広瀬雅雄: 消化管傷害時におけるAmitroleのDHPNラット甲状腺発がん修飾作用一血中ホルモン濃度の解析

第64回日本癌学会総会 (2005. 9)

曹 永晩, 今井俊夫, 太田世志雄, 蓮村麻衣, 高見成昭, 広瀬雅雄: 腫瘍性病変を指標とした新規ラット中期大腸発がん試験法一既知発癌修飾物質での検討

第64回日本癌学会総会 (2005. 9)

高見成昭, 今井俊夫, 蓮村麻衣, 太田世志雄, 曹 永晩, 広瀬雅雄: DHPN誘発ラット甲状腺二段階発がん過程におけるCOXsの発現低下

第64回日本癌学会総会 (2005. 9)

蓮村麻衣, 今井俊夫, 太田世志雄, 曹 永晩, 高見成昭, 広瀬雅雄: アクリルアミドのラット乳腺発がん作用に対する抑制物質の検索

第64回日本癌学会総会 (2005. 9)

太田世志雄, 今井俊夫, 蓮村麻衣, 高見成昭, 曹 永晩, 広瀬雅雄: DHPN-sulfadimethoxine誘発ラット甲状腺発がんに対するCOX阻害剤の影響

第64回日本癌学会総会 (2005. 9)

今井俊夫, 太田世志雄, 蓮村麻衣, 高見成昭, 曹 永晩, 広瀬雅雄: DHPN-sulfadimethoxine誘発ラット甲状腺発がんに対するインドメタシン及びニメスリドの影響

第22回日本毒性病理学会 (2006. 1)

曹 永晩, 今井俊夫, 蓮村麻衣, 高見成昭, 広瀬雅雄: DMH-DSS誘発ラット大腸発がんに対する抗炎症物質の作用

第22回日本毒性病理学会 (2006. 1)

高見成昭, 今井俊夫, 蓮村麻衣, 曹 永晩, 広瀬雅雄: アクリルアミドのラット乳腺発がん作用に対する酸化及び第II相酵素誘導物質の抑制効果

第22回日本毒性病理学会 (2006. 1)

蓮村麻衣, 今井俊夫, 太田世志雄, 高見成昭, 曹 永晩, 蜂須賀暁子, 手島玲子, 広瀬雅雄: ラット甲状腺発がん過程にみられる被膜炎の免疫病理学的解析

第22回日本毒性病理学会 (2006. 1)

太田世志雄, 今井俊夫, 曹 永晩, 蓮村麻衣, 広瀬雅雄: ラット中期大腸発がん試験法におけるムラサキトウモロコシ色素の発がん修飾作用

第22回日本毒性病理学会 (2006. 1)

Imai, T., Takami, S., Cho, Y. M., Hasumura, M. and Hirose, M.: Inhibitory effects of antioxidants and phase II-

enzyme inducers on acrylamide-induced rat mammary carcinogenesis

45th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2006. 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セミナー (2005. 4)

林 真, 鎌田栄一: 化学物質安全性評価の為のカテゴリーアプローチ

カテゴリーシンポジウム (2005. 5)

能美健彦: ハイ・スループット遺伝毒性試験系の構築
第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005. 6)

Hayashi, M., Kamata, E., Hirose, A., Takahashi, M. and Ema, M.: **Strategy for (Q)SAR evaluation of chemical genotoxicity**

5th World Cong. Alt. & Anim. Use in the Life Sci (2005. 8)

能美健彦: SOS DNAポリメラーゼ: 環境とゲノム進化を結ぶ架け橋

第7回日本進化学会大会 (2005. 8)

Nohmi, T.: **Y-family DNA polymerases in archaea and eubacteria, and their roles in genome maintenance**

Gordon Research Conference "Archaea: Ecology, Metabolism and Molecular Biology" (2005. 8)

Asano, N.*¹, Torous, D.*², Tometsko, C.*², Dertinger, S.*², Morita, T. and Hayashi, M.: **Low dose effects in the MNRETs induction by acridine orange supravital staining and flow cytometric methods**

The 9th International Conference on Environmental Mutagens (9th ICEM) (2005. 9)

*¹ Nitto Denko Coop. Ltd.

*² Litron Laboratories

Hotchkiss, C.*¹, Harper, S.*², Bishop, M.*³, Moore, M.*³, Dertinger, S.*⁴, MacNamee, J.*⁵, Hayashi, M. and MacGregor, J.*⁶: **Suitability of monkey and canine peripheral blood reticulocytes and target cells for the *in vivo* micronucleus test**

9th ICEM (2005. 9)

*¹ The Bionetics Corporation

*² FDA-CFSAN

*³ FDA-NCTR

*⁴ Litron Laboratories

*⁵ Health Canada

*⁶ Toxicology Consulting Services

Asano, N.*¹, Hayashi, M., Dertinger, S.*², Morita, T., Tometsko C.*² and Sugunan, S.*²: **Performance and**

power of flow cytometric micronucleus scoring

9th ICEM (2005. 9)

*¹ Nitto Denko Corp.

*² Litron Laboratories

Williams, R.V.*¹, Naven, R.T.*¹, Hayashi, M. and Kamata, E.: **Recent advances in the prediction of genotoxicity using DEREK for Windows**

9th ICEM (2005. 9)

*¹ Litron Laboratories

Asano, N.*¹, Nishikawa, T.*², Kasamatsu, T.*³, Gibson, D.*⁴, Aardema, M.J.*⁴ and Hayashi, M.: **CSGMT/JEMS/MMS collaborative study for the skin micronucleus assay**

9th ICEM (2005. 9)

*¹ Nitto Denko Corp.

*² Lion Corp.

*³ Kao Corp.

*⁴ P&G, Cincinnati

Hakura, A.*¹, Oka, H.*², Takasaki, W.*³, Sasaki, Y.F.*⁴, Suzuki, S.*⁵, Satoh, T.*⁵ and Honma, M.: **Establishment of humanized *in vitro* genotoxicity test system: combined system using human cell lines and human S9**

9th ICEM (2005. 9)

*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

Koyama, N.*¹, Sakamoto, H., Sakuraba, M., Koizumi, T., Takashima, Y., Hayashi, M., Matsufuji, H.*², Yamagata, K.*², Masuda, S.*¹, Kinae, N.*¹ and Honma, M.: **Genotoxicity of acrylamide and glycidamide in human lymphoblastoid TK6 cells**

9th ICEM (2005. 9)

*¹ 静岡県立大学

*² 日本大学

Matsufuji, H.*¹, Inoue, M.*¹, Chino, M.*¹, Honma, M., Hayashi, M. and Yamagata, K.*²: **Genotoxicity of quercetin in the presence of oxygen species and human liver S9 in human lymphoblastoid TK6 and WTK-1 cells**

9th ICEM (2005. 9)

*¹ 日本大学

Honma, M., Takashima, Y., Sakuraba, M., Koizumi, T., Sakamoto, H. and Hayashi, M.: **Interallelic homologous recombination and target intergration induced by DNA double strand breaks**

9th ICEM (2005. 9)

Neuwirth, E.A.H.*¹, Honma, M., Grosovsky, A.J.*¹: **High frequencies of crossing-over associated with long tract**

gene conversion in human cells9th ICEM (2005. 9)

* UC Riverside

Takashima, Y., Sakuraba, M., Koizumi, T., Sakamoto, H. and Honma, M.: **DNA double strand break repair and cells cycle in human lymphoblastoid cell line**

9th ICEM (2005. 9)

Nohmi, T.: **Environmental mutagenesis: from molecules to man**

9th ICEM (2005. 9)

Satou, K. *, Yamada, M., Nohmi, T., Harashima, H. * and Kamiya, H. *: **Roles of the *Escherichia coli* DinB and UmuDC proteins in mutations induced by oxidized DNA precursors**

9th ICEM (2005. 9)

* 北海道大学・院

Totsuka, Y. *¹, Takamura, T. *¹, Enomoto, S. *¹, Nishigaki, R. *¹, Kawahara, N. *², Masumura, K., Nohmi, T., Sugimura, T. *¹ and Wakabayashi, K. *¹: **Structures of DNA adducts derived from N-nitrosotaurocholic acid**

9th ICEM (2005. 9)*¹ 国立がんセンター研究所*² 生薬部

Shibata, A. *^{1,2}, Nohmi, T., Teraoka, H. *², Nakagama, H. *¹, Sugimura, T. *¹, Suzuki, H. *³ and Masutani, M. *¹: **Increased mutations in *Parp-1* knockout mice after treatment with an alkylating agent and with aging**

9th ICEM (2005. 9)*¹ 国立がんセンター研究所*² 東京医科歯科大学*³ 中外製薬 探索研究所

Kokubo, K. *, Yamada, M., Kanke, Y. * and Nohmi, T.: **Roles of replicative and specialized DNA polymerases in frameshift mutagenesis: mutability of *Salmonella typhimurium* strains lacking one or all of SOS-inducible DNA polymerases to 26 chemicals**

9th ICEM (2005. 9)

* 大妻女子大学・院

Aoki, Y. *¹, Hashimoto, A. *¹, Amanuma, K. *¹, Hiyoshi, K. *^{1,2}, Yanagisawa, T. *¹, Takano, H. *¹, Masumura, K. and Nohmi, T.: **in vivo mutagenicity of diesel exhaust and its components, benzo(a)pyrene and 1,6-dinitropyrene in the lungs of *gpt delta* mice**

9th ICEM (2005. 9)*¹ 独立行政法人 国立環境研究所*² 筑波大学・院

Masumura, K., Hoshino, M. *¹, Yatagai, F. *², Ochiai, M. *³,

Nakagama, H. *³ and Nohmi, T.: **Non-homologous end-joining in X-ray-irradiated *scid/gpt delta* transgenic mouse**

9th ICEM (2005. 9)*¹ 昭和薬科大学*² 理化学研究所*³ 国立がんセンター研究所

Takeiri, A. *, Mishima, M. *, Tanaka, K. *, Shioda, A. *, Harada, A. *, Watanabe, K. *, Deki, T. *, Masumura, K. and Nohmi T.: **Molecular characterization of cisplatin and transplatin-induced base substitutions and deletion mutations in newly established *gpt delta* L1 cells**

9th ICEM (2005. 9)

* 中外製薬株式会社 御殿場研究所

Nakagama, H. *, Ochiai, M. *, Shibata, A. *, Masumura, K., Nohmi, T., Sugimura, T. * and Masutani, M. *: **in vivo mutation spectrum in *gpt delta* transgenic mice after treatment with alkylating agents under *Parp-1*-deficient and *DNA-PKcs*-deficient conditions**

9th ICEM (2005. 9)

* 国立がんセンター研究所

Hayashi, H. *, Shindo, Y. * and Nohmi, T.: **Carcinogenic risk estimation of organ specific mutagenicity induced by phenacetin using *gpt delta* transgenic rats**

9th ICEM (2005. 9)

* 明治製菓

Honma M.: **Genotoxic risk assessment for synthetic and natural chemicals in foods**

The 2nd International Conference on the Modernization of Traditional Chinese Medicine (2005. 9)

増村健一, 坂元康晃, 池田 恵*¹, 平田暁大*², 塚本徹哉*², 立松正衛*², 能美健彦: **p53欠損 *gpt delta* マウスにおける N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine 誘発突然変異の解析**

第64回日本癌学会学術総会 (2005. 9)

*¹ 女子栄養大学*² 愛知がんセンター

柴田淳史*¹, 能美健彦, 寺岡弘文*¹, 中釜 齊*¹, 杉村隆*¹, 鈴木宏志*², 益谷美都子*¹: ***Parp-1*欠損マウスの加齢個体における自然突然変異の解析**

第64回日本癌学会学術総会 (2005. 9)

*¹ 国立がんセンター研究所*² 中外製薬 探索研究所

Hayashi, M.: **Strategy for evaluation and interpretation of genotoxicity for food and related chemicals**

Int. Conf. Environ. & Genet. Damage & 12th Congress of the Chinese EMS (2005. 11)

Hirose, A., Kamata, E., Takahashi, M., Morita, T., Ema,

M., and Hayashi, M.: **Strategy for *in silico* evaluation of chemical genotoxicity**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

高島良生, 櫻庭真弓, 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**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

真田和尚, 坂本浩子, 櫻庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 林 真, 本間正充: **p53に依存したスピンドルポイズンの *in vitro* 遺伝毒性**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

木本崇文, 坂本浩子, 櫻庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 小林恒文*, 笠原義典*, 林 真, 本間正充: **ヒトリンパ球細胞TK6を用いたフラボノイド系サプリメント化合物の *in vitro* 遺伝毒性**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

* 帝人

本間正充, 高島良生, 櫻庭真弓, 小泉朋子, 坂本浩子, 林 真: **DNA2本鎖切断によって誘発される相同染色体組換え, および遺伝子ターゲッティング**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

松藤 寛*, 井上真由美*, 千野 誠*, 本間正充, 林 真, 山形一雄*: **ヒトリンパ球細胞株TK6を用いた酸化フラボノイドおよびその酸化物の遺伝毒性**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

* 日本大学

Hashimoto, A.H.*, Amanuma, K.*, Masumura, K., Nohmi T. and Aoki, Y.*: **In vivo mutagenicity of diesel exhaust inhalation in the testis of *gpt delta* mice**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

* 独立行政法人 国立環境研究所

Totsuka, Y.*, Nishigaki, R.*, Enomoto, S.*, Takamura-Enya, T.*, Masumura, K., Nohmi, T., Sugimura, T.* and Wakabayashi, K.*: **Structural analysis of DNA adducts formed from *N*-nitrosotaurocholic acid (NO-TCA)**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

* 国立がんセンター研究所

Yamada, M., Matsui K. and Nohmi, T.: **Development of bacterial tester strains to detect the mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons sensitively and specifically**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

Sui, H.*, Kawakami, K.*, Ohyama, N.*, Hara, T.* and Nohmi, T.: **Further improvement of high-throughput fluctuation Ames test (FAT): the effects of *dinB* plasmid (IV)**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

* 食品薬品安全センター 秦野研究所

Nishigaki, R.*, Totsuka, Y.*, Mori, Y.*, Masumura, K., Nohmi, T., Sugimura, T.*, Wakabayashi, K.*: **Analysis of *N*-nitroso-bis(2-oxopropyl)amine (BOP) and its metabolites in pancreatic juice of Syrian golden hamsters treated with BOP**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

* 国立がんセンター研究所

Horiguchi, M.*, Aoe, S.*, Tanaka, C.*, Tutuki, H.*, Yamada, M., Matui, K., Nohmi T. and Ikegami S.*: **Evaluation of inhibitory effects of food components on genotoxicity of chemicals by Ames test**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

* 大妻女子大学・短期大学部

Masumura, K., Ikeda, M.*¹, Sakamoto, Y., Wang, B.*², Neno, M.*², Sakuma, K.*¹, Hayata, I.*² and T. Nohmi: **Effect of low dose-rate gamma-irradiation on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) induced mutagenesis in *gpt delta* mice**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

*¹ 女子栄養大学

*² 独立行政法人 放射線医学総合研究所

Sakamoto, Y., Masumura, K., Ikeda, M.*¹, Hirata, A.*², Tsukamoto, T.*², Tatematsu, M.*² and Nohmi, T.: **Mutational analysis of p53 deficient *gpt delta* mice treated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

*¹ 女子栄養大学・

*² 愛知がんセンター

Matsui, K., Yamada, M., Imai, M.*, Yamamoto K.* and Nohmi, T.: **Specificity of replicative and SOS-inducible DNA polymerases in frameshift mutagenesis: Mutability of *Salmonella typhimurium* strains overexpressing SOS-inducible DNA polymerases to 30 chemical mutagens**

日本環境変異原学会第34回大会 (2005. 11)

* 東北大学・院

池田 恵*¹, 増村健一, 坂元康晃, 王 冰*², 根井 充*², 佐久間慶子*¹, 早田 勇*², 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**

放射線影響学会第48回大会 (2005. 11)

*¹ 女子栄養大学

*² 独立行政法人 放射線医学総合研究所

Honma, M., Takashima, Y., Sakuraba, M., Koizumi, T., Sakamoto, H. and Hayashi, M.: **Interallelic homologous recombination and target intergration induced by DNA**

double strand breaks

The 22nd Radiation Biology Center International Symposium (2005.11)

Hirose, A., Kamata, E., Takahashi, M., Morita, T., Ema, M. and Hayahsi, M.: **Strategy for in silico evaluation of chemical genotoxicity**

日本動物実験代替法学会第19回大会 (2005.12)

本間正充: ヒト型遺伝毒性試験と, ヒト発がん性の予測
日本動物代替法学会第19回大会 (2005.12)

本間正充, 高島良生, 櫻庭真弓, 小泉朋子, 坂本浩子,
林 真: **DNA2本鎖切断によって誘発されるヒト細胞での
相同組換え反応**

第28回日本分子生物学会 (2005.12)

高島良生, 櫻庭真弓, 小泉朋子, 坂本浩子, 林 真, 本
間正充: **ヒト細胞における制限酵素によって切断された
DNA2本鎖切断修復の細胞周期依存性**

第28回日本分子生物学会 (2005.12)

日高勝彦*¹, 山田雅巳, 紙谷浩之*², 益谷央豪*³, 原島
秀吉*², 花岡文雄*³, 能美健彦: **DNAポリメラーゼηに
よる酸化損傷dNTP取り込みで生ずる突然変異の特徴**

第28回日本分子生物学会年会 (2005.12)

*¹ 京都大学・院

*² 北海道大学・院

*³ 大阪大学・院

山田雅巳, 松井恵子, 今井 勝*, 山本和生*, 能美健
彦: **DNAポリメラーゼのヒエラルキー**

第28回日本分子生物学会年会 (2005.12)

* 東北大学・院・生命科学

Wang, J.*¹, Sawyer, J.R.*², Honma, M., Moore, M.*³: **The
mouse lymphoma assay detects recombination, deletion,
and aneuploidy**

45th Annual Meeting of Society of Toxicology (2006.3)

*¹ NCTR, FDA

Nohmi, T.: **Roles of multiple DNA polymerases in
mutagenic bypass of DNA lesions by various
environmental chemicals**

Gordon Research Conference, "DNA damage, mutation
and cancer" (2006.3)

Hayashi, M.: **In vivo erythrocyte micronucleus assay: III.
Validation and regulatory acceptance of automated
scoring and the use of rat peripheral blood reticulocytes,
with discussion of non-hematopoietic target cells and a
single dose-level limit test**

BTS/UKEMS Accual Cong. (2006.3)

能美健彦: **酸化的DNA損傷修復と突然変異に関わるヒ**

ト遺伝子の多型について

第95回日本病理学会総会 (2006.5)

広瀬明彦, 鎌田栄一, 高橋美加, 森田 健, 江馬 眞,
林 真: **In silico 評価系を用いる化学物質遺伝毒性検出
の戦略**

第34回日本環境変異原学会 (2005.11)

Hirose, A., Aisaki, H., Hara, H., Takahashi, M., Igarashi,
K., Kanno, J. and Ema, M.: **DNA micro-array analysis of
gene expressions in mice uterus exposed to dibutyltin
dichloride during implantation**

The 25th International Symposium on Halogenated
Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN)
(2005.12)

江馬 眞, 藤井咲子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄
一: **有機スズ化合物の生殖発生毒性: ジブチルスズのマ
ウスにおける胚致死作用**

第7回環境ホルモン学会研究会 (2005.9)

江馬 眞, 福西克弘, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄
一: **紫外線吸収剤2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-
5-chlorobenzotriazoleのラットにおける発生毒性**

第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (2005.6)

江馬 眞, 原 洋明, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄
一: **ブタノールのラットにおける発生毒性の検討**

第45回日本先天異常学会学術集会 (2005.7)

江馬 眞: **OECD神経発生毒性試験ガイドライン426
(ドラフト)の進捗状況**

第45回日本先天異常学会学術集会BTシンポジウム
(2005.7)

江馬 眞: **OECD発生神経毒性試験ガイドラインにつ
いて**

第17回神経行動毒性研究会 (2005.8)

江馬 眞: **OECD発生神経毒性試験ガイドライン
安全性評価研究会2005年冬のセミナー** (2005.12)

江馬 眞: **医薬品の生殖・発生毒性にかかわる添付文書
やラベルに関するアンケート調査結果へのコメントと
私見**

第10回生殖・発生毒性学東京セミナー (2006.2)

Ema, M., Fukunishi, K., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata,
E., Arima, A. and Ihara, T.: **Teratology study of dibutyltin
in cynomolgus monkeys given during organogenesis**

The 45th Annual Meeting of the Society of Toxicology
(2006.3)

Ema, M., Kimura, E., Hirose, A. and Kamata, E.: **Reproductive and developmental toxicity screening test of**

1,3-di-o-tolylguanidine in rats
EUROTOX (2005. 9)

Ema, M., Hara, H., Matsumoto, M., Hirose, A. and
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)

Hirose, A., Kanno, J., Tokunaga, H., Nakazawa, K.,
Honma, M. and Inoue, T.: **Initial investigation on the
assessment of nanomaterial safety by the Japanese
MHLW**

2nd International Symposium on Nanotechnology and
Occupational Health (2005. 10)

会議名: ICH準備会議Q9**出席者:** 薬品部 檜山行雄**開催場所, 時期:** シカゴ会議: 米国イリノイ州, シカゴ, 2005年11月5日~7日**参加者内訳, 人数:** 日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者など多数出席**会議内容:** 各極へ寄せられたステップ2文書への主な意見を整理, 検討し, 最終文書を完成させた。専門家会議が受け入れた主な意見は以下の通りである。

①「正式なリスクマネジメント」と「略式のリスクマネジメント」という表記が使用されているが, 両者はどのように異なるのか明記する必要がある。特に両者を使い分けする必要はないのではないかと。

②「「継続的改善の図」について, その内容の解説と矢印の意味を解説の中で説明すべきである。」との意見に対しては, 当該図は議論の過程で有用ではあったが, Q10がトピックとして採用された事情を考慮し削除することとした。

③「(ハザードとリスクの) 検出の可能性」は定義しておくべきである。

④リスクマネジメントの原則に記述されている科学的知見は主にリスク評価がそれに基づかれるべきで, 労力, 形式, 文書化が科学的知見に基づくべきとの記述は誤りではないかと。

⑤「「意思決定者」, 「リーダー」の定義を明確にするか, 本文をより明確にすべきである。」とのコメントを受け入れ, 本文を修正, 「意思決定者」の定義を行った。

⑥新しいツールが開発され現リストが時代遅れになるので, ツールのリストは付属書へ移すべきである。

会議名: ICH準備会議Q10**出席者:** ①ブリュッセル会議: 薬品部 檜山行雄, 有機化学部 奥田晴宏, ②シカゴ会議: 薬品部 檜山行雄**開催場所, 時期:** ①ブリュッセル会議: ベルギー, ブリュッセル, 2005年5月8日~10日 ②シカゴ会議: 米国イリノイ州, シカゴ, 2005年11月8日~10日**参加者内訳, 人数:** 日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者など多数出席

会議内容: ブリュッセル会議において品質システム(QS)の非公式会議が開催された。QSに係わる, 2003年7月のブリュッセル会議以降の議論の経過報告を受けた。FDAからは, ドラフト Quality System ガイダンスを発行しているが, ICHで作業・採択されたものを採用したいとの意思表示があった。さらに, FDA 審査からは QSには scienceの要素は必須であるにもかかわらず, 現状では scienceが軽く扱われている。これまでのICH Qの成果(Q6A, Q8, Q9)を実行に移せる体系をQ10で作るべきであると主張した。厚生労働省は薬事法の改正要点を説明し, その上で, 薬事法改正にともなう新しいシステムの導入に役立つ国際調和の議論は領域を限らず, 歓迎する立場を表明した。EUはQSを議論するのであればISO9000を基礎にすべきであると主張した。業

界は「一つの基準」で世界的に運営できるQS構築を主張した。日本の製薬協は追加的に compatibility protocolなどの具体的なものをトピックにとりあげるように提案した。

これらの提案発表に続き, Q10ガイドラインにより解決したい課題, Q10ガイドラインの効用(又ガイドラインがない場合の逸失機会)が協議され, 取り組むべき要素のまとめがなされた。PhRMAがラポーターとなり, Concept Paperをまとめることとなった。Concept paperは電話会議などを通じまとめられ9月の電話運営会議で承認された。

シカゴ会議においてはガイドラインの目的, 適用が議論され仮構成が以下のように決められた。

1. Introduction

Objective, Background, Scope, General Principles (including QMS mode)

2. Pharmaceutical Quality Management System

Quality Manual, Key elements to be achieved, Product Process and business process mapping, Quality planning

Identification and action on opportunities for improvement.

3. Management Responsibilities

Management commitment Quality policy Planning Responsibility, authority and communication (see ISO 9001 5.5), Resource management, Management review, Control Outsourced Operations

4. Life cycle Model

Product 'and process' realization Continual Improvement (Measurement, analysis and improvement)

5. Glossary

仮構成の章ごとに業界メンバーによる原案作成チームが編成され, 章ごとに作成が開始された。2006年1月の電話会議で進捗を確認した。

会議名: 第4回 "selected medicinal plants" に関する WHO 専門家会議 (the fourth WHO consultation on selected medicinal plants in herbal medicines)**出席者:** 生薬部 合田幸広**参加者:** 約30人(22ヶ国)

WHOのselected medicinal plants volume 4の収載内容について, 32の生薬を3つにグループ分けし, 各グループ毎に10人程度のチームを作り個別の生薬毎に議論を行った後, それぞれの内容について全体で議論を行い最終案を作成した。

会議名: 第3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**出席者:** 生薬部 合田幸広, 川原信夫**開催場所, 期間:** 東京, 2005年6月29日~7月1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:** 第3回FHH (Western Pacific Region Forum for the Harmonization of Herbal Medicines) Standing

Committeeが東京、三田共用会議所において開催された。本会議では各地域の現状に関する報告並びに Nomenclature and Standardization 及び Quality Assurance and Information に関する Sub-Committee の活動報告がなされた。さらに日本が主催する Nomenclature and Standardization の Sub-Committee I における Expert working group (EWG) の今後の活動として、各種比較表の完成に向けた作業を継続することが確認され、これらの進捗状況を平成18年11月、東京で開催予定の第4回 FHH Standing Committee において報告することとされた。また、本会議において ADR EWG を Sub-Committee II から独立させ、Sub-Committee III として設立すること及び Sub-Committee II の課題として、新たに生薬の修治に関する検討を加えることが承認された。

会議名：天然薬物の規制に関する国際協力のための WHO ワーキンググループ会議

出席者：生薬部 川原信夫

開催場所、期間：カナダ、オタワ、2005年11月28日～30日

参加者内訳、人数：日本、中国、韓国、香港、シンガポール、インドネシア、オーストラリア、マレーシア、インド、パキスタン、ドイツ、ハンガリー、イギリス、カナダ、メキシコ、ブラジル、チリの生薬・薬用植物の担当者・専門家 30名

会議内容：近年、生薬・天然薬物への関心が世界的に高まりつつあり、既に東アジア地域では生薬の国際調和に関して FHH (Western Pacific Region Forum for the Harmonization of Herbal Medicines) が2002年に設立され、活動が開始されている。本会議では WHO 伝統薬部門の主導により、世界各地より天然薬物の規制に関わる専門家を招集し、新たに天然薬物の規制のための国際協力会議 IRCH (International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines) の設立について討議が行われた。この結果、2006年10月に中国、北京において第1回 IRCH 会議を開催することが承認された。

会議名：第65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)、2005年6月7日～16日

参加者内訳、人数：毒性グループ15名、規格グループ13名、摂取評価グループ5名の合計 33名

会議内容：メチルテトラヒドロ葉酸、プルラン、キラヤ抽出物タイプ2、ビーズワックス、カンデリラワックスなどの添加物、135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：日局シンポジウム、製薬現場における微生物管理手法：最近の話題

主催：棚元憲一

開催時期、場所：東京、2005年11月7日

参加者内訳、人数：300名

会議内容：「製薬現場で用いられる微生物管理試験の実際」として、環境モニタリング試験、微生物限度試験、保存効力試験、エンドトキシン試験、製薬用水の微生物管理試験、微生物検出・同定迅速試験法につき講演・討論を行った。さらに「医薬品製造に係わる最近の話題」として日局における製薬用水の改定作業及び無菌医薬品の製造指針を、さらに医薬品製造に用いられる滅菌法として高圧蒸気滅菌、電子線滅菌、高周波滅菌、光パルス滅菌の紹介を行った。

また EP より Emmanuelle Charton 博士を招待し、欧州薬局方における微生物試験法の動向につき講演を受け、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40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：東京、仙台、2005年11月13日～18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：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：ウインターグリーン (アメリカ)、2005年10月31日～11月10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8巻の執筆作業)、ポジションペーパーの執筆 (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を行なった。

会議名：食品微生物学的リスクアセスメント国際教材に関する評価会議

出席者：食品衛生管理部 春日文子

開催場所、時期：ローマ (イタリア)、2005年12月7日～12月9日

参加者内訳、人数：FAO 関係専門家、WHO 関係専門家、約20名

会議内容：食品微生物学的リスクアセスメントに関する国際教材のレビューと修正編集作業を行なった。

会議名：ICH 準備会議 Q8

出席者：①ブラッセル会議：有機化学部 奥田晴宏、②シカゴ会議：有機化学部 奥田晴宏、

開催場所・時期：①ブラッセル会議：ブラッセル (ベル

ギー), 2005年5月8日~12日, ②シカゴ会議: シカゴ (米国), 2005年11月6日~10日

参加者内訳, 人数: ①ブラッセル会議及び②シカゴ会議: 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) の品質ガイドライン「製剤開発」(ICHコード番号Q8) はシカゴ会議においてステップ4合意に達した。

本ガイドラインは, 製剤開発研究に科学的な手法とリスクマネジメントを適用することを推奨するためのガイドラインである。これらの適用により, 規制当局に当該製剤と製造工程の理解が十分であることが示された場合, 規制の弾力的な運用がなされることが期待されている。また弾力的な運用が可能となる領域(デザインスペース)について考察し, デザインスペースの内側ではパラメータの操作は変更とはみなさない等の概念を明確にした。

会議名: 第41回国際医薬品一般名専門家会議

出席者: 有機化学部 奥田晴宏

開催場所・時期: ジュネーブ (スイス), 2005年11月29日~12月1日

参加者内訳, 人数: 約15名

会議内容: 約60の新規申請名称の妥当性を検討し, 国際一般名称 (INN) を定めるとともに, 持ち越し品目に関しても検討を行った。また, バイオテクノロジー応用医薬品のINNの現状, ステム等についても議論をした。

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: ブリュッセル (ベルギー), 2005年5月9日~11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, 前回の横浜会議に引き続いて, ICHガイドラインの検討を行った。前回の会議の後公表された免疫毒性試験ガイドライン案 (Step 2) に対して日米欧より寄せられたコメントを基に, ガイドライン案の修正を行い, 最終案 (Step 4) を作成した。

会議名: OECD第10, 11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17年6月20日~23日; ベルリン (ドイツ), 2006年3月6日~8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。

会議名: 市販後医薬品安全性評価専門家会議

出席者: 安全情報部 竹村玲子

開催場所, 時期: 英国医薬品医療機器庁, 欧州医薬品庁 (ロンドン), 2006年1月27日~2月3日

参加者内訳, 人数: 英国医薬品医療機器庁薬剤監視評価部門の専門家3名, 欧州医薬品庁の市販後安全性監視及び市販後有効性安全性部門の専門家6名

会議内容: 英国医薬品医療機器庁では英国 Yellow Card 副作用報告システムにおけるシグナル検出, リスク評価, およびセロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI) に関する安全性評価について, また欧州医薬品庁ではEU EudraVigilance 副作用報告データベース, 医薬品安全性監視の新立法措置, 危機管理等について最新の状況について説明を受けると共に, 安全情報部の海外医薬品安全性情報の収集・評価・解析・情報提供の業務について説明し, 医薬品の安全性に関する医学的評価について討議した。また, 医薬品安全性研究ユニット (サウサンプトン) の医薬品副作用の医学的側面に関する研修会に出席した。

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: ボン (ドイツ), 2005年5月18日~19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について, 最近の取組みや研究成果の紹介と共に, 国際協調が必要な課題についての検討が行われた。

会議名: FAO/WHO 合同乳児用調製粉乳中の *E. sakazakii* 及び *Salmonella* に関する専門家会合

出席者: 安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期: ローマ (イタリア), 2006年1月16日~20日

参加者内訳, 人数: 米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランス, 日本等からの専門家16名及びWHO/FAO JEMRA事務局及びCodex担当者等約20名

会議内容: この問題に関するCodexからのアドバイスの要請に応えるため, FAO/WHOは2006年1月16~20日に標記専門家会議を開催し, Codexからの質問へ対応するとともに両機関が作成した乳児用調製粉乳中の *Enterobacter sakazakii* に関する定量的なリスクアセスメントモデルの評価を行った。

会議名: Codex食品衛生部会 乳幼児用調製粉乳に関する衛生規範の素案策定のための作業部会

出席者:安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期:オタワ (カナダ), 2006年5月15日～17日

参加者内訳, 人数:米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランス, 日本等作業部会参加国及びNGO担当者及びWHO/FAO JEMRA事務局等約25名

会議内容:2006年1月に開催されたFAO/WHO専門家会合の結果を活用して, 乳幼児用調製粉乳の製造から使用までの間にサルモネラ及び*E. sakazakii*等の病原微生物汚染をいかに制御するかに関する衛生規範の素案策定に関する議論, 特に乳幼児用調製粉乳における微生物規格案をリスクモデルの結果に基づき議論した。

会議名:FAO/WHO 合同食品規格計画魚類・水産製品部会二枚貝中の生物毒に関する作業部会

出席者:安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期:オタワ (カナダ), 2006年4月10日～14日

参加者内訳, 人数:米国, カナダ, 英国, フランス, EC, 日本等作業部会参加国担当者及びFAO担当者等約25名

会議内容:第28回魚類・水産製品部会 (CCFFP) における「活及び生鮮二枚貝の基準値及び行動規範」の検討に向け, 2004年9月に開催された「二枚貝中の生物毒に関するWHO/FAO/IOC合同特別専門家会議」からの助言を検討し, 次回CCFFPにおける討議のため, アザスピロ酸群, 環状イミン群, ドウモイ酸群, オカダ酸群, ベクテノトキシン群, ベクテノトキシン群, サキシトキシン群及びエソトキシン群について, 基準値設定が可能な科学的情報があるか, あると判断した場合, どの数値に設定すべきかについて議論し, 第28回魚類・水産製品部会 (CCFFP) に対する勧告案を作成した。

会議名:Codex 食品検査認証制度におけるトレーサビリティ/プロダクトトレーシング(T/PT)についてのディスカッションペーパーに関する作業部会

出席者:安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期:ブラッセル (ベルギー), 2005年9月12日～14日

参加者内訳, 人数:豪州, 米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランス, 日本等, Codex担当者等約20名

会議内容:トレーサビリティ/プロダクトトレーシング(T/PT)が食品の安全性の保証や, 事故が起きた場合の原因究明に重要な役割を果たすとの観点から, 検査認証制度への適用の方法等に関して議論した。

会議名:Codex リスクベースによる輸入食品の検査のためのガイドライン素案作成のための作業部会

出席者:安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期:ブラッセル (ベルギー), 2005年9月8日～9日

参加者内訳, 人数:豪州, 米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランス, 日本等, Codex担当者等

約20名

会議内容:輸入時の規制, 検査強化の判断は, リスク評価に基づくものである必要があるとの観点から, リスクをベースにした輸入食品の検査システムのデザイン, 検査強化の方法等について議論した。

会議名:Codex 食品の検査認証に係る衛生措置の同等性評価に関するガイドラインの補遺に関する草案作成のための作業部会

出席者:安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期:ブラッセル (ベルギー), 2005年9月5日～7日

参加者内訳, 人数:豪州, 米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランス, 日本等, Codex担当者等約20名

会議内容:衛生要件の同等性評価を行うためのリスク評価, その他の必要事項等について議論した。

会議名:第2回腸管性疾患の実被害把握に関する国際協力会議

出席者:安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期:マドリッド (スペイン) 2005年6月1日～2日

参加者内訳, 人数:豪州, 米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランス, 日本等腸管性疾患の実被害把握のための研究を行っている研究者及びWHO担当者等約20名

会議内容:各国のこの分野での研究の実施状況の発表, 今後サルモネラ及びカンピロバクターの国際規模での実被害把握にむけて, 各国のサーベイランスシステムの差違の把握及び世界的なデータ収集にむけての問題点とそれを克服する対応案, 並びに病原菌ごとの腸管性疾患の起因食品の追跡に関する各国の取組等について協議した。

会議名:第3回腸管性疾患の実被害把握に関する国際協力会議

出席者:安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期:アトランタ (米国) 2006年3月18日

参加者内訳, 人数:豪州, 米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランス, 日本等腸管性疾患の実被害把握のための研究を行っている研究者及びWHO担当者等約20名

会議内容:各国のこの分野での研究の実施状況の発表, カンピロバクターの実被害報告数の国毎の違いの原因を解析するための研究, サルモネラの世界規模での実被害把握プロジェクトの進捗状況, 各国の実被害報告データの比較を容易にするために症例の定義を統一化する方向にむけての研究等について協議した。

会議名:IPCS 国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議 (ICSC運営会議を含む)

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10月16日～21日

参加者内訳, 人数:ICSC作成担当機関, IPCS, ILO,

EU委員会等29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、1,5-ナフタレンジオール、9,10-アンスラセンジオン、亜ヒ酸ナトリウム、過酸化水素、クロム酸バリウム、ニトログリセリン、フォスファミドンの計7物質の原案作成を分担した。

会議名：第9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）、2005年7月10日～15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：本会合は、新たな2年間の期間の最初の委員会として開催された。健康有害性に関しては、GHS文書の発がん性の項目に、「3.6.5.3.2 発がん性の分類における重要要因考慮法についてのガイダンス」と題する新たなパラグラフを挿入することとなった。また、発がん性の強さを推測する方法に関し以下の状況報告がなされた。多くの物質がげっ歯類を用いた試験により発がん物質として同定され、証拠の強さと重み付けにより分類されている。一般には、物質の発がん性の強さについての特定の考慮事項は示されていない。発がん物質を含む混合物の分類に関するGHS基準も、混合物中の発癌物質の強さを反映していない。発がん性の強さを推測するいくつかの方法が種々の目的のために開発されてきている。TD50, TI, TDx, T25, LED10/ED10, Sople factor/unit riskなど。これらの方法については、さらにその強みと弱みを検証する必要がある。ヒトデータの評価は、定量的暴露量の推測や混合物暴露での層化問題などいくつかの問題点があり、ほとんどの場合、ヒトデータはあてにならない。理想的には、作用機序データが化学物質特異的な生物学的モデルの適用をサポートするために利用可能なことであるが、それらのデータがない場合には、先に例示した方法が有効と考えられる。本件は、その困難性から継続して検討するかどうかの問題であり、あらためて12月の会議でOECDの結論を提示することとなった。生殖毒性については、生殖毒性の強さに関する科学的問題に関する以下の状況報告がなされた。生殖毒性は、胎児の発生だけでなく性機能と受胎能を含む複数の異なった種類の影響を包括している。これらの影響は非常に複雑で相互に関連している。影響は性器官や配偶子産生器官に大きな影響を及ぼすホルモンの変化を含む。ホルモンの変化は行動変化や生殖組織の完全性に変化をもたらす可能性もある。同様に、胎児の発生影響は、骨化遅延から成長した子供の行動に影響するような変化や胎児の致死に至るような変化に及ぶ。いくつかの影響は亜急性試験でみられ、またある影響は二世世代試験で発現する。重大な影響、とりわけ発生毒性は、単回暴露や狭い暴露窓で起こりうることは、動物実験や

疫学調査から明らかである。典型的なものとして、種間で影響の重篤度や発現用量は大きく異なる。例えば、サリドマイドは骨格異常を発現するが、その用量は種間で少なくとも1000倍の開きがある。種間でのある影響の強さを推測する体系的方法がないことはよく知られており、さらに、ある種の動物では、いくつかの影響は低用量で発現するがある影響には高用量が必要で、別の種ではそれが逆転する可能性がある。この複雑性により、発生毒性は1種よりも2種の動物で試験すべきという一般的な行政的要求となった。それにより、発生毒性をもたらす可能性を見逃すことがないようにしている（医薬品や農業など）。生殖への影響についての2つの化学物質の相対リスクを比較するために必要とされる多くの考慮事項は非常に複雑なため、相対リスクの比較は、ケースバイケースに基づく実行可能な分類のためとしてみ考慮されるものである。これは、現行の同意されたGHSシステム内で可能である。例えば、関係当局は、混合物中の生殖毒性物質の含有について、0.1%～3%の一般ルールに対する例外を設けることを求めるかもしれない。そのような複雑で高度に変化する指標のため、“相対強度”の明示としての用量カットオフ値の使用は、現在の科学知識段階では推奨できない。ある指標における影響がそのような高度に多様化した一連の試験や観察項目で認められるという事実は、TOST（特定標的臓器）や急性致死に適用されたようなカットオフ値の使用にそぐわない。それらの試験では、比較は同じかあるいは極めて類似した期間の試験における同じ種類の毒性影響についてなされている。生殖毒性の強さに関する知識の増加に有用な追加情報は、各種ガイドライン、パラメーター類、強さに関する専門家グループのコンセンサスを反映した基準、あるいは序列と分布理論を伴った化学物質のリストであろう。発生毒性だけでなく受胎能への影響のNOAELsやLOAELsが必要である。考慮が必要な影響に依存して、種間の影響の多様性のような他のパラメーターと同様に、種々のNOAELs/LOAELsが考慮されなければならないであろう。ILSIの情報は生殖試験に焦点をあてたものではなく、本OECDの検討に有用とはいえない。生殖毒性の強さに関するWHO/IPCSの情報はない。以上のように、生殖毒性の強さは複雑な問題で、現在の利用可能な科学知識からは分類基準を一般的なものに改訂することは困難である。現行のGHSに基づくケースバイケースの取り組みのみが可能である。本件は、その困難性が了承され、検討終了となった。

会議名：WHO国際化学物質安全性プログラム顧問会議第6回常任委員会

出席者：安全情報部 森川 馨

開催場所、時期：バンコク（タイ）、2006年3月21日～3月23日

参加者内訳、人数：イラン、米国2名、カナダ、オーストラリア、中国、日本、インド、ドイツ、タイ、英国、WHO4名、ILO、UNEP、UNITAR、OECD、19名

会議内容：改訂国際保健規則に基づく化学分野の危機管理ネットワーク、国際化学物質条約及び化学物質の分類

と表示に関する国際協力, 化学物質のリスク評価, 農薬, 子供における化学物質安全, 人データの収集に関する技術協力, リスクコミュニケーションと化学物質安全, 政府間化学物質安全管理 (SAICM) と欧州化学物質規制 (REACH) とIPCS活動の意義付け, 化学物質に関するヨハネスブルグ地球サミットの目標への貢献, 本国際活動における財政問題等, 今後2年間のWHO国際化学物質安全性プログラムの方向性に関する討議を行った。

会議名: 第13回国際コクラン会議

出席者: 安全情報部 森川 馨

開催場所, 時期: メルボルン (オーストラリア), 2005年10月22日~10月26日

参加者内訳, 人数: 医療の評価に関する国際学会であり, 世界各国からの医者, 医療関係者, 行政関係者が参加した。特に英国圏では政府関係の者の参加も多い40カ国約500名

会議内容: 国際コクラン会議は, 医療データ科学的評価EBM研究において世界でもっとも権威ある学会である。現在, 80を超える国際共同研究グループがあり, 世界の医者, 医療関係者, 行政関係者がコクラン国際共同研究に参画している。コクラン会議では, 医療情報の収集, 解析, 評価手法, 診断法の評価, 各国の保健政策, 統計学的解析手法, 発展途上国問題などに関して多くのワークショップ, 発表が行われた。医療評価に関わるシステムティックレビュー, 医薬品の有効性, 安全性に基づく治療法の選択, 検査法, また統計解析に関しては, メタ回帰分析, 質的データの解析などについて討議を行った。

会議名: WHO/IPCS 癌リスク評価に関する会議

WHO/IPCS Cancer Risk Assessment Framework meeting.

出席者: 毒性部 菅野 純

開催場所, 時期: 英国ウェストヨークシャー州ブラッドフォード大学, 2005年4月21日~23日

参加者内訳, 人数: 30名 (各国政府代表等, うち日本から1名)

会議内容: 化学物質が人の健康に及ぼす影響を総合的に評価することを目的として, より科学的な観点から, 国際的な議論の場において検討・提案を行う。WHO/IPCS (世界保健機関/国際化学物質安全性計画) 癌リスク評価に関する会議が開催され, WHO/IPCSの招へいにより, 専門委員として出席した。当該フレームワークは, 1) 既存の文献を収集, 検討し, 化学物質が人の健康及び環境に及ぼす影響を評価する, 2) 化学物質の安全性評価のための方法の確立及び改善を行う, 3) 化学物質災害対策を推進するための方法の確立及び改善を行う, ことを目的としており, 化学物質が人の健康に及ぼす影響を総合的に, 特に癌リスク評価について検討を進めており, 安全性評価の観点から提案を行った。

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)/ヴァリデーショナルマネー

ジメント会合 (非動物試験)

EDTA (Endocrine Disruptors Testing and Assessment) / THE 3RD 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), 2005年12月14日~15日

参加者内訳, 人数: 25名 (日本6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。当該会議の主目的は, 内分泌かく乱化学物質試験法として有効かつ見込みのある非動物試験の確立と提案, 開発及び方法の検証である。2004年11月4日~5日に開催された第二回VMG-NA (内分泌かく乱化学物質にかかる試験及び評価)/バリデーショナルマネー ジメント会合, 非動物試験) に続くものであり, HTPS, 他の試験管内試験, QSARS及び他の*in silico*について各参加国, 参加機関で実施されたバリデーショナルマネー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, ドキュメント提出及び報告を行った。

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: スイス (ジュネーブ), 2005年9月20日~29日

参加者内訳, 人数: WHO及びFAO事務局とドイツ, ブラジル, 米国, オーストラリア, オランダ, 日本, 英国, スウェーデン, イタリア, ブルガリア, エジプト, チリ, インド, 中国, スイス, ニュージーランド, フランス, ベルギーから専門家が39名参加した。

会議内容: 本会議は食物と環境中の農薬残留量を設定するFAO専門家パネルとヒトの1日当たりの許容摂取量 (ADI) の設定を行うWHO専門家パネルから構成され, 1963年以後, 毎年開催されている。また, JMPRは食品規格委員会 (コーデックス) の依頼により招集され, その結果は国際的に大きな影響力を持っている。今回, WHOの毒性評価グループ会議に参加し, 14品目の農薬について当該農薬及びその代謝物の実験動物における動態, 及びヒトを含む哺乳動物における毒性データの資料を基に評価を行いADIの設定を行った。会議で評価された品目は新規な農薬として, dimethenamid-P, fenhexamid, novaluron, sulfuryl fluoride, 既存 (periodic review) の農薬として benalaxyl, clofentezine, cyhexatin/azocyclotin, Propamocarb について, それぞれADI並びに急性参照用量 (ARfD) が設定された。また, 既存の農薬の acephate, carbendazim, chlorpropham, ethoxyquin, imazalil については, 急性参照用量 (ARfD)

が設定された。なお、cyhexatinとazocyclotinは親化合物と代謝物であり、一括して評価されることになり、group ADIが設定された。その他の討議内容として、IPCS (WHOの国際化学物質安全性計画)はかねてより発癌のmode of action (作用機序)について既知の発癌物質を対象に検討を行ってきたが、これにより、動物からヒトへの外挿が容易になることが期待されている。この活動が今回のJMPRにおいて紹介され、JMPRは農薬の安全性評価においてこの結果を利用することとした。また、FAO, WHO, OECDの間でワークシェアリングについての予備的検討が2004年のJMPRにおいてモデル化合物としてtrifloxystrobinを用いて実施されたが、その経験を基に、化合物選択のクライテリアを設定することが必要であるとの認識で一致した。また、2006年のワークシェアリングのための化合物としてquinoxifenが選択され、今後の評価方針について討議した。その他、評価書の記載法についても細かい改良が行われ、今回から毒性試験がGLPに基づいて実施された旨を記載することとされた。会議の結果は、Pesticide residues in food-2004, FAO PLANT PRODUCTION AND PROTECTION PAPER 183 (2005)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, 時期: ワシントン会議, 2005年5月9日~13日

参加者: S7B部門で日本から約5人, 欧米より約10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。本年度の会議では心毒性、特に突然死を招くおそれがあるロングQTシンドロームの危険性を予期するための評価方法について検討を行ない、その方向性について欧米との合意を得た。この危険性を予期することは医薬品開発の上で重要な国際的な課題であり、今回の合意により欧米との共通理解を深めたことは今後の医療の発展、および医薬品の安全性を評価する上で大きな貢献を果たすものと考えられる。

会議名: 米国EPAチャレンジプログラムシンポジウム

出席者: 変異遺伝部 林 真

開催場所, 時期: 米国ワシントンDC, 2006年3月1日~2日

参加者内訳: 米国15人, カナダ5人, 日本3人, メキシコ1人, コロンビア1人

会議内容: 化学物質の管理に関する現状の把握と、将来展望に関する情報交換会であり、米国環境保護庁が主催して開催された。参加国は、米国、カナダを始め、メキシコ、コロンビアに加え、我が国が加わり2日間にわたり、意見交換が行われた。主に、既存化学物質の安全性評価を含めた化学物質管理に関する話題が主で、それぞれの国の現状が紹介され、議論がなされた。我が国からは、厚生労働省および経済産業省と国立医薬品食品衛生

研究所・変異遺伝部の報告者が参加し、我が国における化審法の現状、Japanチャレンジプログラムの紹介を厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室の江原補佐が行った。また、(定量的)構造活性相関((Q)SAR)を用いる化学物質の遺伝毒性評価への応用と化審法における実用性について、申請者が紹介した。会議全体として、既存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、カテゴリー評価法や構造活性相関を用いた手法を有効に用いることが重要である点が強調された。本年中にワークショップを開催し、議論をさらに深めると共に今後の進め方について意見交換をすることになった。プログラムから主なトピックスを列挙する。

1. 既存化学物質プログラムの各国における現状
2. カテゴリー評価法と優先順位付け
3. 既存化学物質プログラムの将来像
4. HPVと非HPVに関する共同政策についての検討

会議名: 第21回OECD高生産量化学物質初期評価会議

出席者: 総合評価研究室 江馬 眞

開催場所, 時期: ワシントンDC (米国), 2005年10月18日~21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1物質、新規審議として40物質(5カテゴリーを含む)の計41物質の初期評価文書が審議された。再審議物質についてはCDG (Committee 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CDG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、19物質については追加の対応は必要なしとされたが、8物質については環境影響部分及び健康影響部分共に追加の作業が必要との合意がなされた。また、12物質については、環境影響部分又は健康影響部分のいずれかに追加の作業が必要と合意された。1物質については予備的な審議のみがなされ、また1物質については合意に至らなかった。日本政府としては、新規審議として2物質の評価文書を提出して合意された。日本/ICCA (International Council of Chemical Associations)の作成した1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)による事前評価及び政府全体としての最終評価が行われた後、当室からOECD事務局に提出された。

【再審議物質】 71432: 独国: eu Benzen (SIAM11)

【新規審議物質】 100743: 日本 Morpholine, 4-ethyl, 106490: 独国/ICCA Aniline, 4-methyl, 110623: 米国/ICCA Pentanal, 1333864: SK+BE/ICCA Carbon Black, 12070121: 独国/ICCA Tungsten carbide, 1633052: 韓国/ICCA Strontium carbonate (不合意), 7758-89-6: 韓国 Copper monochloride, 107186: 日本/ICCA 2-Propen-1-ol, 108112: 米国/ICCA 2-Pentanol, 4-methyl, 79505: スイス 2(3H)-Furanone, dihydro-3-hydroxy-4,4-dimethyl, 280579: 米国/ICCA Bicyclo[2.2.2]octane, 1,4-diaza-, 111364: 独国/ICCA Butane, 1-isocyanato, 994058: フィンランド: eu Tert-Amyl methyl ether,

4253343 : 米国/ICCA Triacetatoxysilane, methyl,
17689779 : 米国/ICCA Triacetatoxysilane, ethyl,
1663394 : 米国/ICCA Tert-Butyl acrylate, 26523784 : フ
ランス : eu Phenol, nonyl-, phosphite (予備審議)

【カテゴリー】 C9 Aromatic Hydrocarbon Solvents (4物
質) : 米国/ICCA, Zinc metal and salts (6物質) : オラン
ダ : eu, Fluorescent brightener FWA-1 (2物質) : 独
国/ICCA, Hydrotropes (6物質) : オーストラリア/ICCA
Diethylene Glycol Ethers (5物質) : 米国/ICCA

今後の予定について、2006年4月18日~21日にSIAM
22としてパリ(フランス)で、また2006年10月に
SIAM23として済州島(韓国)で開催することとなった。

会議名 : 第22回OECD高生産量化学物質初期評価会議

出席者 : 総合評価研究室 江馬 真

開催場所, 時期 : パリ(フランス), 2005年4月18日~
21日

参加者内訳, 人数 : OECD加盟国, EC, IPCS, NGO,
産業界からの約100名

会議内容 : 再審議として1物質, 新規審議として89物質
(7カテゴリーを含む)の計90物質の初期評価文書が審
議された。再審議物質についてはCDG (Committee
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
CDG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, 47物質については追加の対応は必要
なしとされたが, 7物質については環境影響部分及び健
康影響部分共に追加の作業が必要との合意がなされた。
また, 36物質については, 環境影響部分又は健康影響
部分のいずれかに追加の作業が必要と合意された。日本
政府としては, 新規審議として4物質の評価文書を提出
して合意された。また, 韓国が提出した1物質の評価文
書については, 日本が共同担当国となることが決まり,
Post-SIAMとして作業を行うこととなった。日本/ICCA
(International Council of Chemical Associations)の作成
した3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)による事前評価及び政
府全体としての最終評価が行われた後, 当室からOECD
事務局に提出された。

【再審議物質】

120832 : フランス/ICCA 2,4-Dichlorophenol

【新規審議物質】 7775099 : フランス/ICCA Sodium
chlorate, 2551624 : ベルギー/ICCA Sulphur hexafluoride,
7790945 : SI/ICCA Chlorosulfuric acid, 764410 : 独
国/ICCA 1,4-Dichlorobut-2-ene, 926578 : 米国/ICCA 2-
butene, 1,3-dichloro-, 1653196 : 独
国/ICCA 2,3-Dichlorobuta-1,3-diene, 1066337 : フ
ランス/ICCA Ammonium bicarbonate, 2530872 : 米
国/ICCA 3-Chloropropyltrimethoxysilane, 1067534 : 米
国/ICCA Tris(2-methoxyethoxy)vinylsilane, 75376 : 韓
国/ICCA 1,1-Difluoroethane (HFC-152a), 75592 : 日
本/ICCA Tetramethylammonium hydroxide, 95807 : 独
国 eu Toluene-2,4-diamine, 101837 : 日
本+独/ICCA Dicyclohexylamine (遺伝毒性については類似化合物の

試験結果をCDGに掲載して各国からのコメントを求め,
その結果に基づいて結論することとなった), 80513 :
韓国+日本 4,4'-Oxybis(benzenesulfonyl hydrazide)
(日本の曝露情報を追記することとなった), 106898 :
米国/ICCA Epichlorohydrin, 140318 : 米国/ICCA
Aminoethylpiperazine, 142961 : 独
国/ICCA Dibutyl
ether, 75183 : 米国/ICCA Dimethyl Sulfide, 2082793 :
CH/ICCA Octadecyl 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)
propionate, 603350 : 独
国/ICCA Triphenylphosphine,
75003 : 米国/ICCA Chloroethane, 27813021 : 日
本/ICCA Methacrylic acid, monoester with propane-1,2-
diol, 103242 : 日
本 Bis(2-ethylhexyl) azelate,
628637/624419 : 米国/ICCA Primary Amyl Acetate
(Mixed Isomers) 71410/ 137326 : 米
国/ICCA Primary
Amyl Alcohol (Mixed Isomers) 144558/497198/
1066337 : フ
ランス/ICCA Bicarbonate

【カテゴリー】 Long Chain Alcohols (C6-22 primary
aliphatic alcohols) (30物質) : 英
国/ICCA, Phenol,
(tetrapropenyl) derivatives/ Tetrapropenyl phenol (5物
質) : 英
国/ICCA Amine Oxides (15物質) : 米
国/ICCA,
Oxo-alcohols (C9-C13) (7物質) : ベ
ルギー+独
国/ICCA,
Methanolates (2物質) : 独
国/ICCA, Epoxidized Oils
(4物質) : 米
国/ICCA

今後の予定について、2006年10月にSIAM23として済
州島(韓国)で、また2007年4月にSIAM24としてパリ
(フランス)で開催することとなった。

会議名 : OECD高生産量化学物質のカテゴリー評価に
関する会議

出席者 : 総合評価研究室 江馬 真

開催場所, 時期 : ヘルシンキ(フィンランド), 2005年
11月28日~12月3日

参加者内訳, 人数 : 日本1名, フィンランド国立環境研
究所3名, フィンランド国立産業衛
生研究所1名及びフィンランド化学
産業界の5名

会議内容 : フィンランド国立環境研究所において,
OECD高生産量化学物質初期評価会議にフィンランドと
共同提出を予定している鉄化合物に関するカテゴリー評
価文書作成について打ち合わせを行った。フィンランド
側からカテゴリー評価文書作成の進捗状況が説明され,
日本側から我が国政府が行った硫酸第一鉄水和物に関す
る物性, 環境毒性, ヒト健康影響に関する試験データに
ついて説明し, 今後の作業の進め方について議論した。
我が国のデータについてはできる限り早急に作業を終了
し, IUCLIDを作成して2006年の1月中にフィンランド
側に送付することとされた。フィンランド側は, 我が国
のデータを含めた文書を作成し, 我が国及びフィンラ
ンドの専門家によるピアレビューを経た後2006年の秋に
開催されるSIAM23への文書提出, 発表を目標に作業を
進めることが確認された。

カテゴリー評価のスポンサー国 : 日本+フィンランド/
ICCA

対象物質 : Ferric chloride : 7705-08-0 (フィンランド担
当), Ferric sulphate : 10028-22-5 (フィンランド担当),

Ferrous sulphate : 7720-78-7 (フィンランド担当),
 Ferrous sulphate heptahydrate : 7782-63-0 (日本担当)

会議名: EFSA/WHO 国際シンポジウム「遺伝毒性発がん物質のリスクアセスメント—新しいアプローチ—」

出席者: 総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所, 時期: ブリュッセル (ベルギー), 2005年11月16日~18日

参加者内訳, 人数: EC加盟各国, 米国, カナダ, オーストラリア, 日本, 各国および食品業界団体の専門家, EFSA, WHO, FAO, ILSIの事務局, 約120名

会議内容: 今日まで, EFSA, JECFAやFDAなどの規制当局や科学的勧告機関などによる遺伝毒性発がん物質のリスクを評価の国際的なコンセンサスは存在しておらず, 各機関の科学的・行政的な原理によって複雑化してきていた。それ故, リスク管理者に最適な評価結果を提供するためにも, 共通のリスク評価手法を統合し適用することが求められている。最近になって, EFSA, WHO/IPCSそしてILSIが遺伝毒性発がん物質を含む食品中の化学物質評価手法を進展させるための専門的なタスクグループによる議論が各々独立に執り行われ, EFSA, WHO, ILSI Europeの本合同会議は, 結論に対する議論を促進し, 最適な実施のためのコンセンサスに到達することを目的としている。

会議は, 遺伝毒性発がん物質のリスク評価の概略やEFSA, WHO/IPCS, ILSIにおける現状, 用量相関モデリングの概説などについて, 各々の担当者や専門家による説明が行われた後, 小グループに分かれて, リスクキャラクター化のためのベンチマークドーズ法やMOE (Margin of Safety) の適用性や問題点, 今後の展開について討議が行われた。MOE手法の優位性としては, ①化学物質を比較し対応とさらなる研究に優先付けを行うための実際的なアプローチである。②特定のリスクの必要性に関する疑問が起こることを防ぐことが出来る。③低用量への外挿を必要としない—MOEは単に曝露量と毒性データの間の不確定性のみを論じるだけでよい。④更に透明性の高いアプローチを可能にする可能性を持っているなど等の意見があげられ, MOE手法の限界としては, ①さらなる対応の出発点にすぎない。②比という抽象的な数値であるという欠点。③展望と状況を提供するための叙述が必要である。④コストベネフィット分析に関するツールを提供しない。⑤曝露量データの質に強く依存している。⑥リスクを同定していないにもかかわらず, そうしているかのように誤って解釈される。⑦リスク管理者, 市民, メディアにより明確に理解されている必要があるなどの意見が示された。今後の課題や方向性としては, ①BMDモデリングを最適化するようデザインする研究を推し進めること。②入手可能な場合には, 生体内用量を利用すること。③種間差に関する知見を加えることにより, MOEに磨きをかけること。④エンドポイントの決定と有効性確認に新しいテクノロ

ジーを用いること。⑤ヒトへの曝露と影響に関するより進んだヒトバイオマーカーを開発し活用すること。⑥入手可能な場合には定量的な疫学(データ)も考慮に含めること。⑦リスクの概念とMOEアプローチの使用に関するガイダンスや, (リスク評価者, リスク管理者, リスク対話者, その他の利害関係者等における) コミュニケーションツールを開発することなどの意見がまとめられた。

会議名: 産業用ナノマテリアルの安全性に関するOECDワークショップ

出席者: 総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所, 時期: ブリュッセル (ベルギー), 2005年12月6日~8日

参加者内訳, 人数: OECD加盟各国, 中国, インド, ICCA, NGO, OECD事務局, 約120名

会議内容: 国内外共に, 近年ナノマテリアル全体の健康影響問題が注目を浴びようになり, この問題を扱った国際シンポジウムやワークショップが数多く開催されている状況であり, 国際的な情報交換や共同研究の必要性と共に標準物質や毒性試験の標準化の必要性が提唱されているところでもある。OECDでは, 加盟各国や産業界やNGOも含めた関連担当者による本ワークショップを開催し, 専門分野に基づき, 物性・標準化, 環境影響, 健康影響, 規制関係に分かれた討論が行われた。健康影響評価手法について以下に示すような意見がまとめられた。①すべてのナノマテリアルについてすべての毒性試験は不可能であるが, すべてのナノマテリアルについて, いくつかの毒性の可能性を示唆するストラテジーが必要である。②個々のナノマテリアルに対する毒性試験結果(あるいは優先付け)をナノマテリアル全体に対する理解に繋げるために, 選別された一連のナノマテリアルについての深い洞察が必要。③ILSIの報告で述べられたような段階的アプローチあるいは決定樹のようなものが推薦される。また, もっとも適切な毒性試験手法を決定するために, 短期in vivo試験やin vitro試験からは慢性毒性の可能性が示唆されるべきであり, 生物学的消失(ADME, 蓄積性など)も重要な事項であるかもしれない。④ストラテジーの目標は, in vitro試験やコンピュータシミュレーションのような, スクリーニング試験を開発することであるべきであり, さらにin vivo試験法によって確認されたものであるべきである。⑤いくつかのOECDガイドラインの修正や新しい試験法の開発が必要かもしれない。⑥ナノマテリアルの標準化された物理学的キャラクター化が必要。⑦ナノマテリアルの国際的に調和された標準物質の供給体制の設立が必要。⑧ナノマテリアルの毒性試験を行うときには, ナノマテリアルの(表面コート, 集合化/凝集化等の)ダイナミックな性質や, 異型性に範囲の存在する可能性を考慮する必要がある。全体的な結論では, 今後の展開としてOECD化学品合同会議に対してワーキンググループの設置を求めるといった提言がまとめられた。

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会：長尾 拓，井上 達，合田幸広，土屋利江，江馬 眞

臨時委員：佐藤道夫，奥田晴宏

薬事分科会：長尾 拓，土屋利江

日本薬局方部会：合田幸広

医薬品第一部会：長尾 拓

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：山口照英，土屋利江，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：山口照英，土屋利江，菅野 純

生物由来技術部会：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，澤田純一，鈴木和博

一般用医薬品部会：長尾 拓

化粧品・医薬部外品部会：長尾 拓，徳永裕司，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

安全対策調査会：長谷川隆一

ジクロロボス殺虫剤安全性検討会：長谷川隆一

ディート（忌避剤）に関する検討会：長谷川隆一

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，山口照英，土屋利江，佐藤道夫

毒物劇物部会：大野泰雄，井上 達

毒劇物調査会：大野泰雄，奥田晴宏，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 眞，江馬 眞

PRTR対象物質調査会：山本 都

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 眞

食品衛生分科会：長尾 拓，井上 達，澤田純一

食品規格部会：米谷民雄，五十君静信，高鳥浩介，広瀬雅雄

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，佐藤恭子

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，広瀬雅雄，林 眞，江馬 眞

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

新開発食品調査部会：大野泰雄，米谷民雄

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

新開発食品評価第三調査会：広瀬雅雄

ダイオキシン特別部会：大野泰雄

GHS関係省庁連絡会議：石光 進，森田 健

GHS分類専門家委員会：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：江馬 眞

UJNR有毒微生物専門部会 国内委員：高鳥浩介，小西良子

依存性薬物検討会：合田幸広

医薬品添加物規格検討委員会：吉岡澄江，坂本知昭，徳永裕司，佐藤恭子，長谷川隆一

医薬部外品原料規格検討会：坂本知昭，徳永裕司，長谷川隆一

医療機器関連各種JIS規格委員会：土屋利江，靛島由二

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，四方田千佳子，香取典子，坂本知昭，鹿庭なほ子

殺虫剤指針等の改訂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

脱法ドラッグ対策のあり方に関する検討会：合田幸広

国際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，能美健彦

保健医療材料組織 保健医療専門審査員：大野泰雄，棚元憲一，澤田純一

マスターファイル検討会：川西 徹，合田幸広，山口照英

薬価算定組織 保健医療専門審査員：大野泰雄，棚元憲一，澤田純一

溶出試験規格検討会：四方田千佳子

安衛法GLP査察専門家：今井俊夫，能美健彦，鎌田栄一

安衛法GLP評価委員会：今井俊夫，林 眞，能美健彦，鎌田栄一

安衛法変異原性試験結果検討委員会：広瀬雅雄，西川秋佳，林 眞，本間正充

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，今井俊夫，本間正充，山田雅巳，江馬 眞，広瀬明彦

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 眞，本間正充，山田雅巳，増村健一，鎌田栄一

化審法GLP査察専門家：本間正充，広瀬明彦，鎌田栄一

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

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：山口照英
 水道水質専門委員会：江馬 眞
 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
 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
 第8版食品添加物公定書作成検討会：四方田千佳子，合田幸広，米谷民雄，棚元憲一，山崎 壮，河村葉子
 特別用途食品（個別評価型病者用食品）評価検討会：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
 特別用途食品（個別評価型病者用食品）評価検討会：米谷民雄
 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
 次世代医療機器評価指標検討会：山口照英，土屋利江
 次世代医療機器評価指標審査WG事務局：土屋利江，佐藤道夫，配島由二，中岡竜介，澤田留美，迫田秀行，加藤玲子
 医療機器承認基準等審議委員会：土屋利江
 がん原性試験指示検討委員会：西川秋佳

○内閣府

食品安全委員会企画専門調査会：澤田純一
 食品安全委員会リスクコミュニケーション専門調査会：山本茂貴
 食品安全委員会緊急時対応専門調査会：春日文子，山本都
 食品安全委員会食品添加物専門調査会：大野泰雄，林真，西川秋佳，江馬 眞
 食品安全委員会農薬専門調査会：高木篤也，小澤正吾，広瀬雅雄，林 真，江馬 眞
 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会：大野泰雄，林真，江馬 眞
 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
 食品安全委員会汚染物質専門調査会：広瀬明彦
 食品安全委員会微生物専門調査会：春日文子，工藤由起子
 食品安全委員会ウイルス専門調査会：春日文子
 食品安全委員会プリオン専門調査会：山本茂貴
 食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会：合田幸広，高鳥浩介，小西良子
 食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会：山崎壮，五十君静信，澤田純一，手島玲子

食品安全委員会新開発食品専門調査会：山崎 壮，菅野純
 食品安全委員会肥料・飼料専門調査会：高木篤也
 食品安全委員会参考人：穂山 浩，豊福 肇
 日本学術会議会員：春日文子
 日本学術会議遺伝学研究連絡委員会：能美健彦
 総合科学技術会議基本政策専門調査会ライフサイエンス分野化学物質リスク総合管理技術研究領域WG：菅野純

○環境省

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
 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
 農薬登録保留基準に係る工程分析法設定技術検討会：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：佐々木久美子，小西良子，児玉幸夫，渋谷 淳，梅村隆志
 農業資材審議会安全部会：児玉幸夫
 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
 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）専門分科会：工藤由起子
 薬事・食品衛生審議会動物薬部会：合田幸広，井上 達
 薬事・食品衛生審議会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
 薬事・食品衛生審議会動物用医薬品再評価調査会：村山三徳
 薬事・食品衛生審議会動物用医薬品残留問題調査会：村山三徳，児玉幸夫，今井俊夫
 薬事・食品衛生審議会動物用抗菌性物質製剤調査会：村山三徳，児玉幸夫
 かび毒のリスク管理検討会：小西良子

○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 TC34 WG7 遺伝子組換え分析法専門分科会: 穂山浩
 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」技術委員会: 土屋利江
 日本工業標準調査会委員: 長尾拓, 土屋利江
 化学技術戦略推進機構医療専門部会第2分科会: 土屋利江
 産業構造審議会臨時委員: 林 真
 ETBEリスク評価検討委員会: 林 真
 内分泌かく乱化学物質に対する検討会: 菅野 純, 江馬眞

○文部科学省

「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
 国宝高松塚古墳壁画恒久保存対策検討会: 高鳥浩介
 高松塚古墳取合部天井の崩落止め工事及び石室西壁の損傷事故に関する調査委員会委員: 高鳥浩介
 特別史跡キトラ古墳の保存・活用等に関する調査研究委員会: 高鳥浩介

○人事院

国家公務員採用I種試験(理工IV)試験専門委員: 三宅真二
 国家公務員採用(特)種試験(理科IV)試験専門委員: 川西 徹

○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: 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: 川西 徹, 川崎ナナ, 新見伸吾, 山口照英, 内田恵理子
 生薬等(A)委員会: 合田幸広, 川原信夫
 生薬等(B)委員会: 合田幸広, 川原信夫
 医薬品添加物委員会: 吉岡澄江, 阿曾幸男, 佐藤恭子, 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, 四方田千佳子, 檜山行雄
 生物試験法委員会: 棚元憲一, 室井正志
 医薬品名称委員会: 大野泰雄, 川崎ナナ, 内田恵理子, 山崎 壮, 奥田晴宏, 栗原正明, 中野達也
 国際調和検討委員会: 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: 檜山行雄, 山口照英, 徳永裕司
 医薬品・医療機器GLP評価委員会: 大野泰雄, 井上達, 土屋利江, 長谷川隆一, 菅野 純, 児玉幸夫, 広瀬

雅雄, 林 真, 江馬 眞
 医療機器GCP等検討委員会: 土屋利江
 研究業務運営評議会: 大野泰雄
 殺虫・殺そ剤専門協議会: 徳永裕司, 小澤正吾
 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: 大野泰雄, 青柳伸男, 四方田千佳子, 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, 日向昌司, 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, 靱島由二, 徳永裕司, 棚元憲一, 山崎 壮, 佐藤恭子, 高鳥浩介, 室井正志, 奥田晴宏, 栗原正明, 澤田純一, 手島玲子, 鈴木和博, 森川 馨, 中野達也, 長谷川隆一, 鹿庭なほ子, 菅野 純, 小川幸男, 関田清司, 高木篤也, 中澤憲一, 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, 能美健彦, 江馬 眞

○独立行政法人

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研究評価委員会: 山口照英
 新エネルギー・産業技術総合開発機構技術委員: 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: 春日文子, 高鳥浩介
 医薬基盤研究所成果管理委員会: 棚元憲一
 医薬基盤研究所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
 農業・生物系特定産業技術研究機構動物衛生研究所外部評価委員会: 山本茂貴
 中央労働災害防止協会がん原性試験の評価に係わる専門家会議: 西川秋佳
 中央労働災害防止協会健康影響評価のためのタスクフォース委員: 能美健彦, 江馬 眞
 中央労働災害防止協会職場における化学物質のリスク評価委員会: 江馬 眞
 国際協力機構チリ食品安全国家プロジェクトHACCP検討会委員: 豊福 肇

○国際機関

ASTM F04TEMPS Task Force Leader: 土屋利江
 FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 WHO 臨時委員会: 高木篤也

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 合同乳児用調製粉乳中の *Enterobacter sakazakii* 及び *Salmonella* に関する技術会議 専門家：豊福 肇
FAO/WHO 微生物リスク評価の結果に基づく実務的リスク管理戦略の作成に関するFAO/WHO 合同専門家会合-背景文書起草作業グループ：豊福 肇
FAO/WHO/ICD 合同微生物リスクアセスメントトレーニングコースマニュアル，reviewer：豊福 肇
FAO Project TCP/THA/2903 生鮮及び加工野菜果実の輸出拡大のためのSPS要件の遵守を強化するFAO プロジェクトコーディネーター：豊福 肇
ICH S2「遺伝毒性試験ガイドライン」専門家作業部会：林 真，本間正充
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 遺伝子治療専門家委員会：山口照英
ICH Q9「品質リスクマネジメント」専門作業部会：檜山行雄
ICH Q10「品質システム」専門作業部会：檜山行雄
IPCS/WHO, Peer review board of International Chemical Safety Cards (ICSCs)：森田 健
IPCS/WHO, Final Review Board of Concise International Chemical Assessment Documents (CICADs)：石光 進
ISO/TC69 国内委員会第4分科会委員：林 譲
ISO/TC69 11843-5新業務項目提案プロジェクトリーダー：林 譲
JIS Z 8462-4 原案作成委員会：林 譲
OECD Biocide Task Force 専門家：徳永裕司
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 ガイドライン神経毒性委員会：中澤憲一
OECD HLC: Expert group on toxic gas mixtures：森田 健
The International Commission on Microbiological Specifications for Foods (ICMSF)：春日文子
WHO Health Care Technology Task Force Member：土屋利江
WHO International Programme for chemical safety Programme Advisory Committee：森川 馨
WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology：森川 馨
WHO 医薬品国際一般名称委員会臨時委員：奥田晴宏
国際厚生事業団必須医薬品研修運営委員会：檜山行雄
国際酪農連盟日本国内委員会：五十君静信，高鳥浩介

○都道府県

東京都食品安全情報評価専門委員会：河村葉子，春日文子
東京都薬物情報評価委員会：合田幸広
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：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
埼玉県衛生研究所研究評価外部評価委員会：米谷民雄

○ヒューマンサイエンス振興財団

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業 先端技術情報委員会：大野泰雄
資源供給審査委員会：林 真

1. 講義

- 青柳伸男, 薬事衛生管理コース：固形製剤の生物学的同等性, 国立保健医療科学院 (2005.6)
- 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 (2005.6)
- 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 (2005.6)
- 檜山行雄, 薬事衛生管理コース：医薬品の品質保証とGMP, 医薬品の規格設定, 国立保健医療科学院 (2005.5-6)
- 檜山行雄, 国際厚生事業団必須医薬品研修コース：Principles of Pharmaceutical Quality Assurance, 国際厚生事業団 (2005.11)
- 坂本知昭, 薬事衛生管理コース：品質試験概論, 分析法バリデーション, 国立保健医療科学院 (2005.5-6)
- 小出達夫, 薬事衛生管理コース：理化学試験機器概論, 国立保健医療科学院 (2005.6)
- 川西 徹, 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 (2005.6)
- 西村哲治, 平成17年度特別課程水道学コース：水質測定法, 国立保健医療科学院 (2005.9)
- 佐々木久美子, 特別課程食品衛生管理コース：食品中の残留農薬に関する最近の話題, 国立保健医療科学院 (2006.1)
- 村山三徳, 平成17年度食品安全行政講習会：残留動物用医薬品分析法について, 厚生労働省 (2005.5)
- 村山三徳, 食肉衛生検査コース：残留動物用医薬品の理化学的検査法, 国立保健医療科学院 (2005.7)
- 村山三徳, 食肉衛生技術研修会・衛生発表会：畜水産物中の残留動物用医薬品等の試験法について, 厚生労働省 (2006.1)
- 村山三徳, 平成17年度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：残留動物薬の分析法について, 埼玉県衛生研究所 (2006.1)
- 村山三徳, 平成17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, 食品衛生登録検査機関協会 (2006.3)
- 穂山 浩, 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 (2006.2)
- 松田りえ子, 食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者研修会：測定の不確かさの推定について, 国立保健医療科学院 (2005.8)
- 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 (2006.2)
- 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 (2005.8)
- 佐藤恭子, 食品衛生管理者資格認定講習会：添加物の規格 (II), 日本食品添加物協会 (2005.8)
- 佐藤恭子, 特殊技術研修会：食品中の食品添加物試験法の開発状況について, 食品衛生登録検査機関協会 (2005.10)
- 佐藤恭子, 特別課程食品衛生管理コース：食品添加物における最近の話題, 国立保健医療科学院 (2006.2)
- 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 (2005.8)
- 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 (2005.8)
- 久保田浩樹, 平成17年度特殊技術研修会：検査機関において通知法を適応するにあたり留意すべき点について, 食品衛生登録検査機関協会 (2005.10)
- 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 (2005.8)
- 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 (2005.8)
- 河村葉子, 食品衛生コース：器具・容器包装における最近の話題, 国立保健医療科学院 (2006.2)
- 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 (2005.6)
- 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 (2005.10)
- 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 (2006.1)
- 五十君静信, 食肉衛生検査コース：食肉の細菌制御, 国立保健医療科学院 (2005.6)

五十君静信, 食肉衛生検査コース：食中毒細菌の検査法, 国立保健医療科学院 (2005.7)

五十君静信, 食品衛生管理コース：乳肉製品の細菌制御, 国立保健医療科学院 (2006.2)

町井研士, 食肉検査コース：免疫学的診断, 国立保健医療科学院 (2005.6)

町井研士, 食品衛生監視指導コース：今日検査に求められるもの, 国立保健医療科学院 (2005.10)

町井研士, 食品衛生監視指導コース：食品衛生監視指導演習 I, II, 国立保健医療科学院 (2005.10-11)

町井研士, 食品衛生監視指導コース：課題研究, 国立保健医療科学院 (2005.10-11)

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 (2006.1)

町井研士, 食品衛生管理コース：食品衛生監視指導演習, 国立保健医療科学院 (2006.1)

町井研士, 食品衛生管理コース：食品衛生管理演習, 国立保健医療科学院 (2006.1)

町井研士, 食品衛生管理コース：課題研究, 国立保健医療科学院 (2006.1)

町井研士, 専門課程選択科目：天然毒, 国立保健医療科学院 (2006.2)

春日文子, 食肉衛生検査コース：微生物学的リスクアセスメントの実際, 国立保健医療科学院 (2005.6)

春日文子, FETP初期導入コース：食品衛生におけるリスクアセスメント, 国立感染症研究所 (2005.8)

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 (2006.1)

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 (2005.6)

高鳥浩介, 基本講習コース：真菌検査法, (独)動物衛生研究所 (2005.6)

高鳥浩介, 住まいと健康コース：カビと建物, 国立保健医療科学院 (2005.7)

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 (2006.1)

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, 食品衛生管理コース, 国立保健医療科学院 (2006.2)

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 (2006.1)

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 (2006.4)

奥田晴宏, 承認審査と品質保証, 国立保健医療科学院 (2005.5)

奥田晴宏, 医薬品評価科学 Regular Course：医薬品（化成品）の品質・安定性評価, 東京大学大学院薬学系研究科 (2005.6)

奥田晴宏, 研修講演会：ICH-Q8（製剤開発）について, 東薬工研修講演会 (2006.3)

奥田晴宏, 承認申請書記載例解説の概要：考え方, 記載項目の設定等, (社)東薬工・大薬協主催改正薬事法に基づく承認申請書記載に関する説明会 (2005.6)

森川 馨, 平成17年特別課程薬事衛生管理コース：医薬品安全性情報, 国立保健医療科学院 (2005.6)

豊福 肇, 平成17年度特別課程食品衛生管理コース：コーデックス委員会及び世界の動向, 国立保健医療科学院 (2006.2)

豊福 肇, 平成17年度特別課程食肉衛生検査コース：コーデックス及び世界の動向, 国立保健医療科学院 (2005.7)

畝山智香子, 長期課程：環境リスク学 I, 国立保健医療科学院 (2005.7)

畝山智香子, かながわ農産物「安全」「安心」システム構築第1回講習会：食品安全研究者から見た農産物の安全性について, 神奈川県農業技術センター (2005.10)

森田 健, GHS and Related OECD Test Guidelines, 海外技術者研修協会東京研修センター (2006.2)

江馬 眞, 講演会：実験動物を用いた生殖発生毒性試験, 国立成育医療センター講演会 (2005.9)

広瀬明彦, 2005年度講習会：環境毒性（環境汚染物質）, 放射性物質, 紫外線, リスクアセスメント・マネジメント, 日本トキシコロジー学会主催講習会 (2005.7)

2. 講演

檜山行雄, 「Process Analytical Technologyと医薬品品質

保証の展望」, インターフェクスジャパンセミナー (2005.5)

檜山行雄, 「医薬品品質保証と Process Analytical Technology」, 化学工学会関東支部GMP・バリデーション見学会講演会セミナー, 秋田大学 (2005.7)

檜山行雄, 「品質リスクマネジメントの適用領域例」, 第4回医薬品品質フォーラムシンポジウム (2005.7)

檜山行雄, 「高度分析技術に基づいた製剤開発および製造工程開発の展望」, 平成17年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業研究成果等普及啓発事業 (2005.12)

檜山行雄, 「医薬品品質保証に係わる最近の動向について」, 製薬協GMP事例研究会 (大阪, 東京) (2005.11)

檜山行雄, 「委受託における品質管理について」, 東薬工会員セミナー 改正薬事法の円滑な実施に向けて—委受託における品質管理への行政及び企業の取り組み— (2005.12)

檜山行雄, 「品質に関するトピックの動向」, 第12回ICH即時報告会 (2005.6)

檜山行雄, 「品質に関するトピックの動向」, 第13回ICH即時報告会 (2005.12)

坂本知昭, 「GMP査察及び製造販売承認審査時等の品質管理, 試験検査方法等の査察・審査について」, 三重県薬事高度化研修 (2005.10)

坂本知昭, 「品質管理と分析法バリデーションについて」, 三重県薬事高度化研修 (2005.10)

小出達夫, 藤巻康人, 坂本知昭, 伊豆津健一, 檜山行雄, 「近赤外イメージングシステムを用いた医薬品評価に関する基礎的検討」, 平成17年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業研究成果等普及啓発事業 (2005.12)

藤巻康人, 小出達夫, 坂本知昭, 伊豆津健一, 檜山行雄, 「近赤外分光法の概説と品質管理手法への応用について」, 平成17年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業研究成果等普及啓発事業 (2005.12)

合田幸広, 「Region Development Regarding on Pharmacopoeia」, The 3rd standing-committee meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicine (FHH) (2005.6)

合田幸広, 「食薬区分と無承認無許可医薬品」, 明治薬科大学大学院特別講演 (2005.9)

川原信夫, 「Comparative Studies on Pharmacopoeial Definitions, Requirements and Information for Crude

Drugs among FHH Member Countries」, The 3rd standing-committee meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicine (FHH) (2005.6)

川原信夫, 「第十五改正日本薬局方改正案の概要について—生薬学分野を中心に—」, 私立薬科大学協会生薬学関連教科検討委員会 (2005.11)

花尻(木倉)瑠理, 「植物由来の違法ドラッグ(脱法ドラッグ)について」, 日本薬学会市民講座 (2005.10)

花尻(木倉)瑠理, 「Drug Control in Japan」, Korea Food and Drug Administration (KFDA) (2005.8)

鹿庭正昭, 「化学物質の安全性評価」, 国際協力機構本部 JICA-NET エコラベルキャパシティビルディングセミナー (2005.12)

鹿庭正昭, 「家庭用品による室内空気汚染に伴う健康被害—健康被害・発生防止のためのリスク評価と情報伝達」, 神奈川県衛生研究所 (2006.1)

土屋利江, 「医療機器の安全性」, お茶の水女子大学化学・生物総合管理の再教育講座 (2005.8)

土屋利江, 「日本における医療材料の安全性評価・確認の技術基盤・システムの確立について」, 化学技術戦略推進機構医療専門部会第2分科会 (2005.9)

土屋利江, 「医用材料・医療機器の安全性」, バイオメディカルエンジニアリング神奈川科学技術アカデミー教育講座 (2006.3)

土屋利江, 「医療用具の安全性」, 第37期バイオメディカルカリキュラム東京女子医科大学 (2006.3)

西村哲治, 「最近の水道行政について」, 全国給水衛生検査協会近畿支部総会 (2005.5)

西村哲治, 「環境測定分析検討会統一精度管理調査結果について」, 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 (2005.7)

西村哲治, 「環境測定分析検討会統一精度管理調査結果について」, 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 (2005.8)

西村哲治, 「検査方法問題点の解説」, 全国給水衛生検査協会認定水道水質検査員研修会 (2005.9)

西村哲治, 「水道水質基準とその検査方法改正, 農業等水質管理目標設定項目の検査方法等について」, 日本薬剤師会平成17年度試験検査センター技術講習会 (2005.12)

- 西村哲治, 「水道水検査方法と精度管理」, 第26回福島県試験検査技術発表会 (2006.2)
- 長岡(浜野)恵, 「生体内微量元素の存在状態とセルフメディケーション」, 静薬学友会薬剤師卒後教育公開講座 (2005.11)
- 米谷民雄, 「食品の安全確保のための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, 「試験法の開発の検討経過について」, 厚生労働省食品に残留する農薬等のポジティブリスト制度導入に伴う試験法説明会 (2006.1)
- 米谷民雄, 「試験法開発の進捗状況とポジティブリスト制度における安全性確保」, 平成17年度食品衛生登録検査機関協会残留農薬・残留動物用医薬品研修会 (2006.3)
- 佐々木久美子, 「ポジティブリスト制度対応試験法について」, 日本農薬学会農薬残留分析研究会残留農薬分析セミナー (2005.12)
- 佐々木久美子, 「ポジティブリスト制度対応試験法について」, 地方衛生研究所中国四国ブロック会研修会 (2006.1)
- 佐々木久美子, 「農産物中農薬の分析法」, 厚生労働省ポジティブリスト制度分析法講習会 (2006.1)
- 佐々木久美子, 「農薬等ポジティブリスト制度に係わる分析法について」, 清涼飲料工業会農薬等のポジティブリスト制度講習会 (2006.1)
- 佐々木久美子, 「農産物中の農薬試験法について」, 食品衛生登録検査機関協会残留農薬・残留動物用医薬品研修会 (2006.3)
- 佐々木久美子, 「残留農薬ポジティブリスト制度に係わる分析方法について」, 日本果汁協会農薬等のポジティブリスト制度講習会 (2006.3)
- 佐々木久美子, 平成17年度 化学・生物総合管理の再教育講座: 食品中の残留農薬について, お茶の水女子大学 (2005.6)
- 宮原 誠, お茶の水女子大学「化学・生物総合管理の再教育講座」: 照射食品について, お茶の水女子大学 (2005.6)
- 穂山 浩, 平成17年度 化学・生物総合管理の再教育講座: 遺伝子組換え食品について, お茶の水女子大学 (2005.6)
- 穂山 浩, アレルギー疾患の基礎知識: ヒトの免疫力「食物アレルゲンの主要抗原と検知法について」, 第14回千葉大学大学院薬学研究院・生涯教育セミナー特別講演 (2005.7)
- 穂山 浩, 「食品中の抗アレルギー成分と活性に関する研究」, 東京農業大学大学院特別講演 (2005.10)
- 根本 了, 「畜水産物中の農薬の試験法について」, 厚生労働省ポジティブリスト制度分析法講習会 (2006.1)
- 根本 了, 「ポジティブリスト制度について(分析法)」, 厚生労働省平成17年度食鳥肉衛生技術研修会 (2006.1)
- 根本 了, 「残留農薬の分析法について」, 埼玉県平成17年度地域保健総合推進事業・地域ブロック研修 (2006.1)
- 根本 了, 「畜水産物中の農薬の試験法について」, 食品衛生登録検査機関協会平成17年度残留農薬・残留動物用医薬品研修会 (2006.3)
- 堤 智昭, 「食品中のダイオキシン類についてー食品汚染実態と迅速法の開発ー」, 第306回福岡県保健環境研究所集談会 (2005.6)
- 村山三徳, 「畜水産食品中の残留動物用医薬品の分析法について」, 全国食肉衛生検査所協議会理化学部会 (2005.10)
- 棚元憲一, 「食品添加物の最近の話題」, 第4回岩手県食の安全・安心リスクコミュニケーション (2006.1)
- 棚元憲一, 「第8版食品添加物公定書改正のポイント」, 食品化学学会特別シンポジウム (2005.11)
- 山崎 壮, 「健康食品」制度と食品原材料の安全性確保, 日本生薬学会関西支部秋期講演会 (2005.11)
- 河村葉子, 「第65回JECFA会議報告」, 日本食品添加物協会講演会 (2005.7)
- 河村葉子, 「JECFAー食品添加物の安全性評価とその規格」, 農林水産省消費・安全局第3回食品安全性に係る科学セミナー (2005.8)
- 河村葉子, 「規格基準改正とそれに伴う新しい試験法について」, ポリオレフィン等衛生協議会セミナー (2005.12)
- 五十君静信, 「国内のリステリア症の現状とその制御の方向性」, 食の安全を確保するための微生物検査協議会講演会 (2005.11)
- 五十君静信, 「リステリアの研究動向」, 日本国際生命科

学協会微生物部会 (2005.11)

五十君静信, 「微生物検査法の今後の展開」, JFFIC特別講座 (2005.12)

春日文子, 「食の安全, 安心確保のために」, 墨田区保健所すみだ食の安全, 安心についての意見交換会 (2005.5)

春日文子, 「微生物, ウイルスについてのリスク評価の考え方と実際」, 食品安全委員会平成17年度食品安全モニター会議 (2005.6)

春日文子, 「食品の微生物規格について～日本および海外における最近の知見など～」, 東京都平成17年度第1回食品技術講習会 (2005.6)

春日文子, 「衛生管理における調理環境改善について～巡回指導を通して～」, (社)全国学校栄養士協議会岐阜県支部実務講習会 (2005.7)

鈴木穂高, 「マウス小腸における上皮細胞間リンパ球 (IEL) の部位差」, 東京大学大学院農学生命科学研究科若手を中心とする消化管研究グループ (2005.12)

高鳥浩介, 「公的機関に寄せられたカビに関する苦情とその対応」, 家庭用カビ取り・防カビ剤等協議会 (2005.6)

高鳥浩介, 「環境微生物の生態と防御」, ねずみ衛生害虫駆除技術研修会 (2005.12)

高鳥浩介, 「室内空気質のリスクマネジメント」, 建築部環境衛生管理全国大会 (2006.1)

酒井綾子, 「遺伝子発現変化を指標とする非変異・がん原性物質検出法開発の可能性について」, 第16回非変異・がん原性物質への対策研究会 (NGCS) 定例会 (2005.11)

工藤由起子, 「腸管出血性大腸菌 O157 と腸炎ビブリオの食品汚染と制御について」, 平成17年度食品衛生監視員等研修会 (2005.6)

工藤由起子, 「卵でのサルモネラ汚染とその食中毒について」, 静岡県平成17年度食中毒処理研修会 (2005.11)

澤田純一, 「免疫毒性に関する ICH ガイドラインについて」, 日本トキシコロジー学会生涯教育講習会 (2005.6)

手島玲子, 「薬物アレルギーの発症機作と概要について」, 千葉大学薬友生涯教育セミナー (2005.7)

澤田純一, 「免疫毒性ガイドライン (ICH S8) に関して」, 日本製薬工業協会医薬品評価委員会総会 (2005.10)

手島玲子, 「食の安全・安心を考えるー遺伝子組換え食品の安全性ー」, 平成17年度兵庫県健康環境科学研究所センターセミナー (2006.2)

豊福 肇, 「国立医薬品食品衛生研究所における情報の収集及び提供制度について」, 第15回食品安全委員会緊急時対応専門調査会 (2005.10)

豊福 肇, 「コーデックスにおける微生物学的リスクマネジメント」, HACCP連絡協議会第7回 HACCP 専門講師フォローアップ講習会 (2005.10)

豊福 肇, 「微生物リスク管理におけるリスク評価の活用」, 農林水産省第6回食品安全に係わる科学セミナー (2005.11)

豊福 肇, 「コーデックス委員会における微生物管理について」, 平成17年度千葉県食肉衛生技術研修会 (2005.11)

豊福 肇, 「食品衛生学ー食品衛生監視員の實務」, 東京農業大学食品衛生監視員養成施設応用生物科学部 (2005.7)

豊福 肇, 「特別講義農林水産省食品製造工程管理技術力高度化(HACCP)推進事業: HACCP 指導者養成研修」, 日本食品衛生協会 (2005.10)

豊福 肇, 「海外の食品安全動向～WHO: コーデックスを中心として～」, 日本 HACCP トレーニングセンター (2005.12)

豊福 肇, 「食品流通にかかわる国, 自治体のリスク管理」, 東京海洋大学食品流通安全管理論集中講義 (2005.12)

Kasuga, F. and Toyofuku, H., "Vibrio parahaemolyticus in clams in Thailand and prawns in Malaysia," 2nd International Conference on Microbial Risk Assessment: Foodborne Hazards. Pre-conference workshop on microbiological risk assessment, FAO and WHO (2006.2)

菅野 純, 「毒性メカニズム解析を目指した“Percellome”トキシコゲノミクス」, 東京大学分子細胞生物学研究所セミナー (2005.4)

菅野 純, 「ナノマテリアルの安全性確認に関する課題」, 三菱安全科学研究所 (2005.12)

菅野 純, 「ナノマテリアルの健康影響評価に関する課題と取り組み」, 科学技術振興調整費国際シンポジウム“Exploring the Small World: Role of Public Research Institutes” (2006.2)

平林容子, 「くすりと薬剤性血液障害の発生機序」, 第41回大阪薬科大学公開教育講座 (2005.11)

広瀬雅雄, 「食品添加物の安全性確保」, ifaJAPAN 10周年記念シンポジウム (2005.4)

広瀬雅雄, 「食品に含まれる発がん物質」, 化学・生物総合管理再教育講座 (2005.11)

広瀬雅雄, 「毒性病理学における視点」, 第12回岐山毒性病理セミナー (2005.11)

今井俊夫, 「アクリルアミドの毒性とリスク評価」, 第12回岐山毒性病理セミナー (2005.11)

今井俊夫, 「イニシエーション・プロモーションモデルの発がん感受性とその評価」, 第141回日本獣医学会 (2006.3)

本間正充, 「ヒト細胞におけるDNA 2本鎖切断の修復と、遺伝的不安定性」, 広島大学大学院医学研究科セミナー

(2006.1)

能美健彦, 「環境変異原とDNAポリメラーゼ」, 北海道大学大学院薬学研究科セミナー (2005.12)

能美健彦, 「遺伝子変異学」, 広島大学大学院理学研究科 (2005.4 ~ 2006.3)

山田雅巳, 「Ames試験菌株について理解を深める」, 微生物試験研究会第35回定例会 (2005.11)

江馬 眞, 「人毒性に関して」, 経済産業省官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム (Japanチャレンジプログラム) における安全性情報収集計画書に添付するテンプレートに関する説明会 (2006.3)

Hirose, A., "Required researches from the standpoint of the industrial chemicals' risk assessment", 2nd joint Science Council of Japan Royal Society workshop on potential health, environmental and societal impacts of nanotechnologies (2006.2)

平成17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
Fabrice MOREL	フランス国立医科学研究所	薬物代謝酵素機能を保持するヒト文化肝癌細胞HepaRGの性質と薬理学・毒性学への応用	平成17年4月25日	薬理部	
Anne CORLU	フランス国立医科学研究所	薬物代謝酵素機能を保持するヒト文化肝癌細胞HepaRGの性質と薬理学・毒性学への応用	平成17年4月25日	薬理部	
Dr. Amin Rostami, Senior Lecturer	Division of Clinical Sciences (South), University of Sheffield	Optimizing the link between pre-clinical and clinical studies in drug development: the use of in vitro in vivo extrapolation (IVIVE)	平成17年6月1日	医薬安全科学部	
Jean-Luc Poncy	フランス原子力エネルギー研究所, 放射線生物学放射線病理学部門	低線量放射線によるバイスタンダー(同乗者)効果について	平成17年7月19日	変異遺伝部	
桐野 豊	東京大学大学院薬学研究科教授	瞬目反射条件付けの分子神経機構	平成17年8月2日	機能生化学部	
石川 勉先生	千葉大学大学院薬学研究院	タイムラクルハープ「プエラリア・ミリフィカ」: その化学的アプローチ	平成17年9月30日	生薬部	
Lawrence A. Loeb	米国ワシントン大学医学部	Creation of Enzymes for Biochemistry in Cancer Gene Therapy (がん遺伝子治療の生化学に有用な酵素の創製)	平成17年10月13日	変異遺伝部	
松田治男	広島大学生物生産学部免疫生物研究室 教授	鳥類免疫学への招待	平成17年10月27日	機能生化学部	
若林敬二	国立がんセンター・副所長	「ヒトがんの発生要因及び抑制要因を探し求めて」	平成17年10月31日	食品部 変異遺伝部	
城石俊彦	国立遺伝学研究所系統生物研究センター センター長	化学変異原ENUによるマウス大規模ミュータジェネシス	平成18年1月31日	毒性部	
Dr. Kararina LeBlanc	Cetre for allogeneic stem cell transplantation Department of Laboratory medicine Karolinska Institute	Immunomodulation by mesenchymal stem cells (MSCs) in hematopoietic stem cell transplantation.	平成18年2月24日	遺伝子細胞 医薬部	

平成17年度に行った主な研究課題

Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2005

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, 医安)
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. 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
2. 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
3. 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
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(遺細)
Evaluation of gamma-irradiated stromal cells for applications to cell therapy and regenerative medicine
5. 低線量放射線により誘発されるDNA二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(変異)
Construction of model cell for DNA double strand breaks induced by ultra low-dose irradiation and study of its DNA repair
6. 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
7. ラジオイムノセラピーに適した放射線増感剤-抗体コンジュゲートに関する研究(生物, 有機)
Studies on radiosensitizer-antibody conjugates optimized for radioimmunotherapy
8. 神経変性疾患の放射線標識抗体を用いた非侵襲性診断に関する研究(衛微, 機能)
Study of non-invasive diagnosis for neurodegenerative disease with RI-labeled antibody
9. 放射線と化学物質の酸化的障害発現マーカープロファイリングの比較探索(センター長, 毒性)
Study on comparative expression profiling for specific biomarkers between oxidative stresses from ionizing radiation and chemical compounds

科学技術振興調整費(文部科学省)

(生活・社会基盤研究のうち生活者ニーズ対応研究)

1. 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

2. 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
3. 分子イメージングによるナノドラッグ・デリバリー・システムの支援, 超臨界ハイブリッドQDイメージングと疾病治療への応用(生物)
Bioimaging of hybrid quantum dots and its application to medicine

地球環境保全等試験研究費(環境省)

1. 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
2. マウス幹細胞分化系を用いた環境汚染物質の発現影響評価系の構築(環境)
Construction of the evaluation system for the environmental pollutant using the differentiation marker genes in mouse ES cells
3. 非病原性細菌の感染症発症を誘導する要因としての内分泌かく乱物質の作用に関する研究(衛微)
Influence of endocrine disrupting chemicals on non-pathogenic bacteria-induced infectious diseases
4. 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
5. 環境リスク対策の基盤整備としての化学物質トキシコゲノミクス研究(毒性)
Chemical toxicogenomics study as the basic research to support for the environmental risk assessment

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働省)

1. 国際的動向を踏まえた食品添加物の規格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
2. 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
3. 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的研究(薬理)
Drug interaction of thyroid toxic substances (Toxicokinetic studies)
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
 8. 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
 9. 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(療品)
Function and configuration analysis of biomaterials/cell interface molecules by nano level imaging
 10. 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 diphtalate-2-ethylhexyl on the concentration mechanism in water supply
 11. 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(食添)
Preliminary screening for antiviral AIDS drugs
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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*
 17. 一般用漢方処方に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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. バイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究(所長, 機能, 食品, 毒性)
Studies on the safety of the foods developed by biotechnology and development of highly functional foods
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 薬物の分析鑑定法の開発に関する研究 (生薬, 有機)
Development of analytical methods for illegal drugs
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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 (食品, 毒性)
Studies on the standards for pesticides and the assessment of acute exposure to pesticides
44. 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
45. 食品中に残留する農薬等の規格基準に係わる分析法における不確実要素に関する研究 (食品)
Studies on the uncertainty of analytical measurement concerning pesticide residue in foods
46. 乳幼児食品中の有害物質及び病原微生物の暴露調査に関する基礎的研究 (食品, 食管, 情報)
Fundamental studies on exposure levels of both toxic compounds and pathogenic bacteria in infant food
47. 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
48. 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
49. 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
50. 細菌性食中毒の予防に関する研究 (食管, 衛微)
Prevention of bacterial food-borne infections
51. 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
52. 多施設連携による高齢者主要疾患横断的メディカル・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.
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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

59. 網羅的発現解析手段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
60. 動物用医薬品の発がん過程における酸化ストレスの関与 (病理)
Participation of oxidative stress in carcinogenesis induced by animal medicine
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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
67. 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
68. 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究 (薬品)
Studies on quality systems of pharmaceuticals and medical devices based on risk management and science
69. 既存添加物の成分と品質評価に関する研究 (生薬, 食添)
Studies on constituents and evaluation methods of quality of natural food additives in Japan
70. 麻薬の代替品として乱用が懸念される脱法ドラッグに関する研究 (生薬, 医安)
Studies on non-controlled psychotropic drugs abused as a substitute for illegal narcotic substances
71. 非侵襲試料を用いた新規高感度安全性予測系の開発 (遺細, 有機)
Development of novel estimation system for safety with high sensitivity utilizing non-invasive samples
72. 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 (遺細, 衛微)
Research on the evaluation method for prion removal steps in manufacturing of biotechnology products
73. 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 (生物, 遺細)
Fundamental studies on quality and safety of cellular and tissue-based products
74. 環境中の発がん及び発がん抑制要因の検索とその作用機構の解明に関する研究 (遺細, 変異)
Search of environmental carcinogenic and anticarcinogenic factors and research on the elucidation of the mechanisms
75. 感染リスクの排除, 同一性の確保, 免疫反応, がん化等の抑制, 及び培地等による有害作用の防止に関する研究 (療品)
A study on the prevention of various adverse reactions by elimination of infection risks, security of cellular identity, immunization reactions, suppression of carcinogenesis and toxic substances originating from the culture media etc
76. 医薬品の環境影響評価手法に関する研究 (環境)
Study on the environmental effect from pharmaceuticals
77. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響評価手法の確立に関する研究 (環境, 毒性, 薬理, 変異, 評価)
Studies for evaluation of health hazard for nanomaterials
78. 公衆浴場等におけるトリハロメタン類の暴露評価に関する研究 (環境)
Exposure assessment of trihalomethanes in the public baths
79. 放射線照射食品の検知技術に関する研究 (食品)
Study on detection methods for irradiated foods
80. 特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究 (食品)
Study on the novel standard criteria of the specific foods with health claims
81. 検査機関の信頼性確保に関する研究 (食品)
Studies for ensuring the reliability of examination facilities
82. 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究 (食品)
Studies on evaluation of toxic compounds in foods
83. スギヒラタケの有害成分に関する研究 (食品)
Study on toxic substances in *Pleurocybella porrigens*
84. 食品に含まれるアレルギー物質の検査法開発に関する研究 (食品)
Study on the development of detection method for allergic substances in foods
85. 食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質 (アレルギー) の確定, 予防, 予知法の確立に関する研究 (食品)
Study on prevention and monitoring of food allergy
86. 畜水産食品の微生物等の試験方法に関する研究

- (食管, 衛微)
Studies on detection method for microorganism in meat and sea-food
87. インスリン分泌促進型経口糖尿病薬の薬物応答関連遺伝子の多型探索及びそのテーラーメイド投薬への応用 (機能)
Finding of genetic variations on the genes relating to the responsiveness against insulin-secreting oral anti-diabetic drugs, and its application to tailor-made drug therapy
88. 新規培養細胞系を用いたアレルギー性評価試験法に関する研究 (機能)
Study of the development of the allergenicity prediction method using novel cultured cells
89. 薬効及び副作用発現の人種差に関わる遺伝子多型に関する研究 (医安)
Study on ethnic differences in genetic polymorphisms related with effects and adverse reactions of drugs
90. 有害事象に関与する医薬品相互作用に関する研究 (医安)
Research on pharmacokinetic interaction involved in drug adverse events
91. 化学物質の経気道暴露による毒性評価手法の開発, 高度化に関する研究 (毒性)
Studies on the development and improvement of inhalation toxicity methods
92. 生物由来の医療機器に関わる国際的調和に関する研究—埋設型医療機器素材の安全性評価の再評価と国際調和 (毒性)
Studies on the international harmonization of risk assessment on medical devices using biomaterials - Reevaluation of surgical implants materials
93. 生体の作用点, 特に核内受容体及び関連転写因子群に着目した化学物質の毒性発現機構の解明や毒性予測手法の開発を行う研究 (毒性)
Studies on the mechanism analysis and development of prediction method on chemical toxicity based on the biological target, especially, nuclear receptor and related transcription factors
94. 化学物質の標的としての膜機能タンパク質発現系を利用したリスク評価法に関する研究 (薬理)
Studies on risk assessment for membrane functional proteins as targets of chemicals using expression systems
95. ヒト肝3次元培養系, マウス・ヒト肝細胞融合系による新規医薬品毒性評価系に関する基盤研究 (薬理)
Developmental studies on novel testing systems of drug-induced toxicities using three-dimensional culture of human liver-derived cells and chimeric mice of humanized liver
96. 環境化学物質の発がん性遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値の検討 (病理, 変異)
Establishment of methods for predicting carcinogenicity and/or mutagenicity of environmental chemicals and investigation of their thresholds
97. 化学物質の評価におけるカテゴリーアプローチの高度化に関する研究 (変異, 評価)
Studies on the advanced categorical approach for risk assessment of chemicals
98. 臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究 (評価)
Studies on the teratogenic risk classification of medicines based on the clinical and preclinical observation
- 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. 脊髄グリア回路網による痛覚伝達回路制御に関する研究 (薬理)
Pain transduction and spinal glial network
 3. 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)**
4. 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
- (萌芽研究)**
5. 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)**
6. 加齢に伴うマウス脳構造変化と脳機能の相関 (毒性)
Successful brain development and aging in male mice
- (若手研究B)**
7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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

12. 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 (食品)

The research on molecular target of the oxidative stress and impaired expression mechanism in individual level

13. 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

14. 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

15. 細胞の生存/死のシグナルにおけるタンパク質プレニル化の役割に関する研究 (生物)

Studies on protein prenylation involved in the regulation of cell survival/apoptosis signaling

16. MyD88依存性、非依存性情報伝達経路の活性化機構の解析 (衛微)

Analyses of MyD88-dependent and independent signal transduction systems

17. 糖鎖プロセッシング酵素を分子標的とする創薬探索 (有機)

Oligosaccharide Processing Enzymes as Molecular Targets for Drug Discovery

(特定2)

18. 精細胞分化におけるテロメア動態の解析 (毒性)

Dynamic rearrangement of telomeres during spermatogenesis in mice

(特別研究員奨励費)

19. 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

(一般C)

20. 食品を汚染する複数のカビ毒による健康被害と防御法に関する研究 (衛微)

Study of mycotoxin on adverse health effect and prevention strategies

科学研究費補助金 (日本学術振興会)

(基盤A)

1. 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B)

2. 天然フラボノイドの立体構造固定による新機能発現と医薬品への応用 (有機)

Design and synthesis of antioxidant for a new type of

chemopreventive agents

3. グリア細胞の可塑性によるシナプス可塑性制御に関する研究 (薬理)

Synaptic efficiency regulation by glial plasticity in the CNS

(基盤C)

4. 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

5. 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

6. ズーノー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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. アリールハイ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

12. 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

13. 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

14. チオレドキシシン発現制御動物を用いた酸化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

15. 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
16. 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 (食管)
Research on specific detection of the viable but nonculturable state in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157
 17. アデノウイルスベクター及び増殖性ウイルス放出の高感度検出系の開発 (遺細)
Development of sensitive detection methods for shedding of adenovirus vector and replication-competent adenovirus
 18. ピレスロイド系殺虫剤に対する感受性個体差の分子毒性学的研究 (環境)
Molecular toxicological studies on the susceptibility to pyrethroid insecticides
 19. 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—遺伝的くる病治療薬の開発— (有機)
Design and synthesis of new ligands accessible to vitamin D receptor mutant related to hereditary vitamin D-resistant rickets
 20. N-ニトロソ化合物による肝障害機構の解明：一酸化窒素と活性酸素の役割 (有機)
Mechanism of hepatic toxicity induced by N-nitrosocompounds: Role of nitrogen monooxide and active oxygen
 21. 3'-非翻訳領域による薬物代謝酵素発現の制御とその機構に関する薬理遺伝学的研究 (機能)
Pharmacogenetic study concerning the regulation of drug metabolizing enzyme expression by genetic variations found in the 3'-untranslated region
 22. 体節形成における分子時計の進行波と定常波の関係の分子遺伝学的解析 (毒性)
Molecular genetic analysis of traveling wave and constant wave of segmentation clock
- がん研究助成金 (厚生労働省)**
1. 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
 2. 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
 3. 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
 4. 個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究 (変異, 病理)
Basic research on prediction and prevention of cancer with whole animals
- 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. 既存添加物の成分規格の設定 (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. 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
 15. 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
16. 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
 17. 健康食品の品質 (安全性) 確保のための調査分析 (生薬)
Analysis and survey of health foods for their quality and safety
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 食品中の汚染物質に関する試験法の見直し検討 (食品)
Studies on the revision of test methods for contaminants in foods
 23. 国際的食品添加物の指定に関する調査 (規格の検討) (食添)
Establishment of specifications and standards toward the designation of the food additives used internationally
 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 (食品)
Establishment of the guideline for the evaluation of the test method of food allergen
 25. 水道水質検査の精度管理に関する研究 (環境)
Research on the quality control in drinking water examination
 26. 組換えDNA技術応用食品のモニタリング調査 (食品)
Monitoring of quantitative analysis of genetically modified soybeans in processed foods
 27. 遺伝子組換え食品の新検知法を導入する際の影響に関する研究 (食品)
Study on the effect of the novel method for genetically modified food
 28. 安全性未承認遺伝子組換えナタネの検知技術開発を目的とした基礎的検討 (食品)
Study on a methodology to detect the unapproved genetically modified rape seed
 29. 必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査 (食品)
Research on the health effects caused by ingesting essential amino-acid products
 30. 食品添加物の製造基準の改良 (食添)
Improvement of standards for manufacturing of food additives
 31. 冷凍食品の規格に関する調査検討 (食管, 情報)
Survey of criteria for frozen foods
 32. 容器包装詰低酸性食品に関する試験検査 (食管)
Study on low acid packed foods
 33. 食品中のかび毒に係る試験検査 (衛微)
Development of analytical method for determination of mycotoxins in food
 34. かび毒リスクプロファイル作成 (衛微)
Creation of risk profile for mycotoxins
 35. 平成17年度かび毒同時試験法開発及び分布調査 (衛微)
Development of simultaneous determination of mycotoxins and surveillance
 36. 食品中の汚染物質等の一日摂取量調査 (衛微)
Estimation of daily intake of mycotoxin
 37. 輸出国における農薬等の使用状況等に関する調査 (情報)
Studies on the use of pesticides and veterinary drugs in exporting countries
 38. 食品からの腸管出血性大腸菌 O26 及び O111 の検出方法の開発 (衛微)
Development of defecation methods for enterohemorrhagic Escherichiacoli O26 and O111 in food
- 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 (厚生労働省医薬食品局)**
1. 健康食品による健康被害防止のための研究 (生薬, 食品)
Studies on evaluation of the quality of the "health products"

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. 生体試料中における乱用薬物及び代謝物の分析法に関する研究 (生薬)
Development of analytical methods for components of non-controlled drugs and their metabolites in biological samples
4. 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 (厚生労働省医薬食品局)

1. 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
2. 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
3. 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 (環境)
Studies for analyzing the prohibited ingredients
4. 毒物劇物のGHS分類調査のための毒性情報の収集に関する研究 (情報)
Studies on the toxicological information for GHS classification of chemicals
5. 毒物劇物指定調査のための毒性情報の収集に関する研究 (情報)
Studies on the toxicological information of poisonous and deleterious substances

厚生労働本省既存化学物質等に係る試験調査費

1. 家庭用品からの揮発性有機化合物 (VOC) 放散に関する研究 (環境)
Studies on the emission of volatile organic compounds from household products

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

国際医学協力研究会(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 (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

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. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. バイオフォトニクスを利用した細胞組織障害を見る, 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
7. 生薬及び漢方処方薬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
8. 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
9. 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
10. 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(療品)
Development of cellular and tissue-based medical devices with stem cells and standardization of evaluation technology
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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, 医安)
Study on development of gene typing and metabolomic methodology for personalized medication
18. 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
19. 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
20. 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 approaches for proteomics and structural biology
21. 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(遺細)
Development of the evaluation method for quality and safety of products for cellular therapy
22. 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
23. 医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究(情報, 食品)
Study on validation and standardization of quantitative analyses for ensuring the validity and safety of drugs
- 保健医療分野における基礎研究推進事業
(医薬基盤研究所)**
1. 抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用(薬品, 環境, 機能, 代謝, 医安, 薬理)
Development of the estimation methods for responsiveness to anti-cancer drugs and its application to diagnosis and novel drug development
- メディカルフロンティア
(医薬基盤研究所)**
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
2. 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
3. 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
- 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

Search, analysis and development of techniques to be applied to quantitative risk assessments for food safety

上原記念生命科学財団研究奨励金

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

食品健康影響評価技術研究委託
(内閣府食品安全委員会)

1. 器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法に関する研究 (食添, 評価)
Studies on the risk assessment of synthetic resin used for food contact utensils and packages
2. 定量的リスク評価に応用可能な手法の探索, 分析及び開発に関する研究 (食管)

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
衛生微生物部	衛微
有機化学部	有機
機能生化学部	機能
代謝生化学部	代謝
安全情報部	情報
医薬安全科学部	医安
安全センター長	センター長
毒性部	毒性
薬理部	薬理
病理部	病理
変異遺伝部	変異
総合評価研究室	評価

平成17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 7 年 度 処 理 件 数	対前年度増減数	対前年度増減数
	件	件	%
特別審査試験	(36) 11	△ 25	30.56
一斉取締試験	(211) 166	45	78.67
輸入食品検査	(0) 0	0	—
合 計	(247) 177		

() 内数字は平成16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17年度特別審査試験月別件数実績表

333 頁

○平成17年度一斉取締試験判定別件数実績表

333 頁

平成17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	—	—	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—	6
生 物 薬 品 部	2	1	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	5
衛生微生物部	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
計	2	1	—	6	—	2	—	—	—	—	—	—	11

平成17年度一斉取締試験判定別件数実績表

合 格	不 合 格	無 判 定	合 計
166	0	0	166

国立医薬品食品衛生研究所報告第124号人名索引 (アルファベット順)

A

- Abe-Onishi, Yukiko (大西(阿部)有希子) 247
 Adachi, Reiko (安達玲子) 200, 283
 Ahmed, Saifuddin (アーメドシャイフディン) 163, 167, 168, 261
 Aihara, Maki (相原真紀) 21, 185, 235, 274, 276, 277
 Aisaki, Kenichi (相崎健一) 206, 210, 288, 290, 299
 Akiyama, Hiroshi (穠山 浩) 154, 172, 175, 176, 177, 178, 179, 198, 232, 242, 246, 247, 265, 266, 267, 268, 269, 282, 311, 312, 314, 317
 Akiyama, Takumi (秋山卓美) 248, 272
 Amakura, Yoshiaki (天倉吉章) 174, 175, 176, 266, 267, 268
 Amano, Hiroo (天野博夫) 284
 Anjiki, Naoko (安食菜穂子) 156, 158, 255
 Asai, Misato (浅井美里) 273
 Asakura, Hiroshi (朝倉 宏) 184, 248, 273, 274
 Aso, Yukio (阿曾幸男) 148, 149, 251, 252, 312

B

- Banu, Nasreen (バヌー・ナスリン) 166, 167, 261

C

- Cho, Young-Man (曹 永晩) 218, 219, 249, 295

E

- Ema, Makoto (江馬 眞) 62, 142, 203, 204, 220, 224, 225, 241, 244, 250, 264, 286, 289, 296, 297, 298, 299, 300, 307, 308, 310, 311, 312, 315, 319
 Ezaki, Katsushi (江崎勝司) 256

F

- Fujimaki, Yasuto (藤巻康人) 148, 251, 252, 316
 Fujimoto, Hitoshi (富士本 仁) 294, 295
 Fujino, Tomofumi (藤野智史) 257
 Fujishita, Kayoko (藤下加代子) 159, 212, 239, 257, 292
 Fujita, Haruka (藤田春香) 217
 Fukuhara, Kiyoshi (福原 潔) 192, 193, 235, 278, 279, 280, 282
 Fukushima-Uesaka, Hiromi (福島(上坂)浩実) 195, 251, 283
 Furukawa, Fumio (古川文夫) 215, 219, 244
 Furukawa, Megumi (古川めぐみ) 256

- Furusho, Noriko (古庄紀子) 247, 272
 Furuta, Birei (古田美玲) 258

G

- Goda, Yukihiko (合田幸広) 94, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 175, 177, 227, 228, 242, 245, 254, 255, 256, 257, 267, 268, 301, 310, 311, 312, 313, 316

H

- Hachisuka, Akiko (蜂須賀暁子) 197, 199, 253, 282, 283, 295
 Haishima, Yuji (靨島由二) 162, 259, 310, 311, 312
 Hakamata, Wataru (袴田 航) 192, 193, 194, 195, 280, 281, 282
 Hakamatsuka, Takashi (袴塚高志) 245
 Hanajiri-Kikura, Ruri (花尻(木倉)瑠理) 159, 245, 254, 256, 257, 287, 311, 312, 316
 Harashima, Mizuho (原島 瑞) 227
 Harazono, Akira (原園 景) 151, 152, 227, 252, 253
 Hasegawa-fukui, Chie (長谷川(福井)千恵) 162, 259
 Hasegawa, Ryuichi (長谷川隆一) 80, 83, 125, 195, 203, 204, 205, 224, 225, 283, 286, 287, 310, 312
 Hashii, Noritaka (橋井則貴) 151, 152, 227, 252, 253
 Hasumura, Mai (蓮村麻衣) 218, 219, 249, 295
 Hatao, Fumihiko (畑尾史彦) 234, 274
 Hayashi, Makoto (林 眞) 138, 159, 161, 220, 221, 239, 240, 285, 296, 297, 298, 299, 307, 310, 311, 312, 313
 Hayashi, Yuzuru (林 譲) 56, 60, 179, 180, 202, 215, 269, 270, 271, 285, 286, 313
 Hichiya, Hiroyuki (比知屋寛之) 196
 Hirabayashi, Yoko (平林容子) 207, 208, 239, 243, 287, 288, 289, 310, 319
 Hirata-Koizumi, Mutsuko (平田(小泉)睦子) 80, 83, 203, 204, 224, 225, 286
 Hirayama, Akiko (平山明子) 200, 283
 Hirose, Akihiko (広瀬明彦) 62, 220, 225, 244, 250, 296, 297, 299, 300, 309, 310, 311, 315, 319
 Hirose, Masao (広瀬雅雄) 136, 208, 215, 216, 217, 218, 219, 244, 249, 250, 293, 294, 295, 296, 310, 311, 312, 319
 Hiyama, Yukio (檜山行雄) 148, 149, 150, 245, 251, 252, 301, 310, 312, 313,

Honma, Masamitsu (本間正充) 314, 315, 316
221, 257, 258, 296, 297,
298, 299, 300, 310, 312,
313, 319
Hosono, Tetsuji (細野哲司) 257
Hyuga, Masashi (日向昌司) 151, 152, 153, 227, 254,
312

I

Igarashi, Katsuhide (五十嵐勝秀) 206, 287, 288, 289, 290,
294, 295, 299
Igimi, Shizunobu (五十君静信) 183, 184, 233, 242, 243,
248, 273, 274, 302, 310,
311, 313, 314, 315, 317,
318
Ikarashi, Yoshiaki (五十嵐良明) 43, 49, 53, 169, 170,
246, 259, 263, 312
Ikeda, Megumi (池田 恵) 298
Ikeda, Shinobu (池田仁子) 205, 286
Imai, Toshio (今井俊夫) 217, 218, 219, 244, 249,
295, 310, 311, 319
Imazawa, Takayosh (今沢孝喜) 208, 215, 216, 293, 294
Inoue, Kaoru (井上 薫) 216, 217, 249, 294, 295
Inoue, Kazuhide (井上和秀) 159, 160, 200, 201, 212,
213, 239, 257, 283, 292
Inoue, Tohru (井上 達) 128, 205, 207, 208, 209,
238, 243, 287, 288, 289,
290, 300, 310, 311, 312
Isama, Kazuo (伊佐間和郎) 162, 163, 246, 259, 260,
312
Ishii, Yuji (石井雄二) 244, 294
Ishida, Seiichi (石田誠一) 159, 195, 214, 215, 257,
282, 293
Ishii-Watabe, Akiko (石井(渡部)明子) 152, 253, 254,
279, 280
Ishimitsu, Susumu (石光 進) 236, 237, 285, 310, 313
Itoda, Masaya (井戸田昌也) 197, 251, 282
Itoh, Satsuki (伊藤さつき) 150, 151, 152, 227, 242,
252, 253
Itoh, Tomomi (伊藤友実) 168, 260
Itoh, Yoshinori (伊藤嘉典) 273, 277
Ito, Yusai (伊藤裕才) 248
Itokazu, Nanae (糸数七重) 158, 228, 254, 255
Izutsu, Ken-ichi (伊豆津健一) 148, 227, 251, 312, 316

J

Jin, Zhe-Long (金 哲龍) 181
Jinno, Hideto (神野透人) 169, 195, 196, 205, 230,
246, 262, 263, 274, 286

K

Kajikawa, Akinobu (梶川揚申) 273
Kamakura, Hiroyuki (鎌倉浩之) 245, 255, 256

Kamata, Eiichi (鎌田栄一) 62, 203, 204, 220, 224,
225, 250, 286, 296, 297,
299, 300, 310
Kaniwa, Masa-aki (鹿庭正昭) 1, 162, 170, 228, 242,
245, 246, 259, 263, 310,
312, 313, 316
Kaniwa, Nahoko (鹿庭なほ子) 196, 197, 204, 237, 238,
251, 282, 284, 286, 287,
292, 310, 312
Kanki, Keita (神吉けい太) 215, 216, 244, 293, 294
Kanno, Jun (菅野 純) 129, 206, 208, 209, 210,
249, 287, 288, 289, 290,
291, 294, 295, 299, 300,
306, 310, 311, 312, 313,
318
Kasuga, Fumiko (春日文子) 184, 243, 248, 273, 285,
302, 311, 312, 313, 315,
318
Kato, Natsumi (加藤奈津美) 216, 295
Kato, Reiko (加藤玲子) 164, 165, 260, 311
Katori, Noriko (香取典子) 251, 292, 310, 312, 314
Kawahara, Nobuo (川原信夫) 155, 156, 157, 158, 159,
242, 245, 255, 256, 257,
301, 302, 312, 316
Kawamura, Maiko (河村麻衣子) 256
Kawamura, Yoko (河村葉子) 181, 182, 183, 242, 248,
272, 273, 302, 310, 311,
312, 313, 314, 317
Kawanishi, Toru (川西 徹) 90, 151, 152, 153, 154,
201, 227, 242, 252, 253,
254, 279, 280, 310, 311,
312, 314
Kawasaki, Chie (川崎智恵) 181, 272, 273
Kawasaki, Nana (川崎ナナ) 150, 151, 152, 227, 242,
252, 253, 279, 280, 312
Kawasaki, Yoko (川崎洋子) 247, 272
Kikuchi, Hiroyuki (菊池博之) 176, 178, 179, 267, 268,
269
Kikuchi, Yutaka (菊池 裕) 243, 267, 276, 283
Kim, Ik-Hwi (金 益輝) 155, 158, 255, 276
Kim, Su-Ryang (金 秀良) 214, 224, 240, 287, 293
Kim, Tae-Woon (金 台運) 273
Kitajima, Satoshi (北嶋 聡) 209, 210, 249, 288, 290
Kitamura, Yasuki (北村泰樹) 215, 216, 244, 293, 294
Kobayashi, Tetsu (小林 哲) 253, 254
Kodama, Yukio (児玉幸夫) 206, 208, 288, 289, 290,
293, 294, 311, 312
Koide, Tatsuo (小出達夫) 245, 251, 252, 314, 316
Koizumi, Schuichi (小泉修一) 212, 213, 239, 292
Koizumi, Tomoko (小泉朋子) 221, 296, 297, 298, 299
Kokubo, Kiyoko (小久保清子) 224, 297
Komesu, Momoko (米須杏子) 258
Kondo, Kazunari (近藤一成) 172, 176, 178, 242, 265,
266, 267, 268
Konishi-Sugita, Yoshiko (小西(杉田)良子) 21, 176, 179,
182, 186, 187, 188, 189,

190, 191, 235, 243, 248,
268, 275, 276, 277, 302,
310, 311, 313, 315
Koyano, Satoru (児矢野聡) 195, 199, 205, 283, 286
Kubo, Takashi (久保 崇) 214
Kubosaki, Atsutaka (窪崎敦隆) 277
Kubota, Hiroki (久保田浩樹) 247, 271, 272, 314
Kubota, Kunihiro (窪田邦宏) 30, 74, 285
Kubota, Reiji (久保田領志) 172, 173, 174, 246, 263,
264, 265
Kudoh-Hara, Yukiko (工藤(原)由起子) 182, 186, 187,
188, 189, 248, 275, 276,
311, 318
Kurebayashi, Hideo (紅林秀男) 244, 293, 312
Kurihara, Masaaki (栗原正明) 193, 194, 280, 281, 282,
312
Kuroda, Nobuko (黒田伸子) 284
Kuroiwa, Keiko (黒岩敬子) 217, 294, 295
Kuroiwa, Yuichi (黒岩有一) 215, 216, 244, 293, 294
Kurose, Kouichi (黒瀬光一) 196, 205, 243, 251, 286

L

Lee, Kyoung-Youl (李 京烈) 216, 217
Li, Yuping (李 玉萍) 167, 168
Luan, Yang (欒 洋) 257, 258

M

Machii, Kenji (町井研士) 248, 273, 315
Maeda, Machiko (前田真智子) 249, 293
Maekawa, Keiko (前川京子) 195, 196, 197, 282, 283
Maitani, Tamio (米谷民雄) 108, 172, 174, 175, 176,
177, 178, 179, 198, 230,
231, 242, 246, 247, 265,
266, 267, 268, 269, 270,
282, 283, 310, 311, 312,
313, 317
Maruyama, Takuro (丸山卓郎) 158, 159, 245, 256
Matsutani, Sachiko (松谷佐知子) 186, 234, 275
Masuda, Yu (増田 雄) 281
Masumura, Ken-ichi (増村健一) 156, 216, 221, 222, 223,
255, 293, 294, 297, 298,
310
Masutomi, Naoya (榑富直哉) 217
Matsuda, Rieko (松田りえ子) 56, 179, 180, 215, 232,
246, 247, 265, 267, 269,
270, 271, 285, 286, 314
Matsuda, Yoshie (松田良枝) 168, 259
Matsui, Keiko (松井恵子) 222, 224, 298, 299
Matsuoka, Atsuko (松岡厚子) 162, 245, 259, 312
Matsushima, Yuko (松島裕子) 288, 290
Matumoto, Mariko (松本真理子) 62, 204, 225, 299, 300
Matsumoto, Teruki (松本輝樹) 257, 266
Matushima, Erika (松島江里香) 262, 263
Mine, Sachika (峰 幸加) 181

Mitsumori, Kunitoshi (三森国敏) 217, 218, 219
Miyahara, Makoto (宮原 誠) 267, 317
Miyahara, Michiko (宮原美知子) 186, 275, 315
Miyajima, Atsuko (宮島敦子) 195, 293
Miyake, Shinji (三宅真二) 80, 83, 204, 248, 312
Miyazaki, Tamaki (宮崎玉樹) 148, 251, 252
Mori, Satoko (森 聡子) 159, 257
Morikawa, Kaoru (森川 馨) 30, 69, 74, 122, 201,
236, 243, 248, 284, 285,
305, 306, 310, 312, 313,
315
Morikawa, Tomomi (森川朋美) 249
Morita, Takeshi (森田 健) 220, 236, 284, 285, 296,
297, 299, 304, 305, 310,
313, 315
Murayama, Mitsunori (村山三徳) 231, 232, 246, 266, 267,
311, 314, 317
Muroi, Masashi (室井正志) 185, 186, 234, 274, 275,
312
Mutsuga, Motoh (六鹿元雄) 181, 182, 248, 272, 273

N

Nagao, Taku (長尾 拓) 87, 159, 200, 201, 206,
213, 257, 258, 259, 282,
283, 284, 289, 310, 312
Nagaoka-Hamano, Megumi (長岡(浜野)恵) 172, 175, 178, 230,
242, 246, 264, 265, 267,
268, 270, 317
Nagata, Ryuji (永田龍二) 312
Nagira, Tsutomu (柳楽 勤) 167, 168
Nakajima, Osamu (中島 治) 198, 276, 283
Nakajima-Matsuishi, Yukari (中島(松石)紫) 151, 152, 252, 253
Nakamura, Ryo (中村 亮) 159, 257
Nakamura, Ryosuke (中村亮介) 196, 282, 283
Nakamura, Takatoshi (中村高敏) 228, 254, 255
Nakano, Tatsuya (中野達也) 60, 202, 203, 237, 270,
285, 286, 312
Nakaoka, Ryusuke (中岡竜介) 163, 164, 259, 260, 311,
312
Nakatsu, Noriyuki (中津則之) 206, 288, 289, 290
Nakazawa, Ken (中澤憲一) 134, 213, 292, 300, 307,
312, 313
Nemoto, Satoru (根本 了) 246, 266, 311, 317
Niimi, Naoko (新見直子) 223
Niimi, Shingo (新見伸吾) 152, 153, 227, 254, 312
Nishikawa, Akiyoshi (西川秋佳) 208, 215, 216, 244, 249,
293, 294, 302, 310, 311,
312, 313
Nishimaki-Mogami, Tomoko (最上(西卷)知子) 200, 201, 257,
258, 259, 283, 284
Nishimura, Tetsuji (西村哲治) 171, 172, 182, 246, 263,
264, 265, 311, 312, 314,
316, 317
Nohmi, Takehiko (能美健彦) 156, 216, 221, 222, 223,
224, 240, 255, 293, 294,

296, 297, 298, 299, 310,
311, 312, 319

O

Ogawa, Yukio (小川幸男) 290, 312
Ogawa, Yuko (小川裕子) 182
Ohkado Yuka (大門由佳) 182
Ohkubo, Satoko (大久保聡子) 212, 292
Ohnishi, Takahiro (大西貴弘) 275
Ohno, Yasuo (大野泰雄) 98, 159, 201, 211, 213,
214, 215, 239, 243, 244,
257, 258, 259, 283, 291,
292, 293, 310, 311, 312,
313
Ohta Yoshio (太田世志雄) 295
Okada, Yumiko (岡田由美子) 183, 248, 273
Okuda, Haruhiro (奥田晴宏) 118, 192, 193, 194, 257,
277, 278, 279, 280, 281,
282, 301, 302, 303, 310,
311, 312, 313, 315
Okuhira, Keiichiro (奥平桂一郎) 201, 284
Okunuki, Haruyo (奥貫晴代) 198, 199, 282
Ono, Atsushi (小野敦) 206, 288, 290
Onodera, Hiroshi (小野寺博志) 217
Onose, Jun-ichi (小野瀬淳一) 218, 249, 295
Ootsuka, Aya (大塚文) 284
Oshizawa, Tadashi (押澤正) 257, 258
Otani, Saki (大谷早紀) 200, 283
Ozawa, Shogo (小澤正吾) 195, 196, 197, 205, 214,
230, 243, 251, 282, 284,
286, 287, 292, 293, 311,
312

P

Park, Bong-Joo (朴奉柱) 276, 277

R

Rajaguru, Palanisamy (ラジャグル パラニサミー) 258
Tarit, Roy Chowdhury (タリット ロイチャウドリー)
170, 261, 263

S

Saeki, Mayumi (佐伯真弓) 196, 284
Sai, Kimie (佐井君江) 196, 197, 205, 214, 235,
282, 284, 286, 292
Saisho, Kazuhiro (最所和宏) 159, 245, 256
Saito, Mitsuo (齋藤充生) 80, 83, 204, 248
Saito, Yoshiro (斎藤嘉朗) 195, 196, 197, 205, 214,
230, 235, 251, 282, 283,
284, 286, 287, 292
Saito, Minoru (斉藤実) 208, 249, 290
Sakai, Mayumi (酒井真由美) 285

Sakai, Shinobu (酒井信夫) 157, 159, 180, 269, 270,
271
Sakai, Takatosi (坂井隆敏) 232, 246
Sakai, Ayako (酒井綾子) 188, 189, 243, 276, 318
Sakamoto, Hiroko (坂本浩子) 221, 296, 297, 298, 299
Sakamoto, Tomoaki (坂本知昭) 150, 251, 252, 310, 312,
314, 316
Sakamoto, Yasuteru (坂元康晃) 297, 298
Sakata, Kozue (坂田こずえ) 175, 176, 177, 179
Sakoda, Hideyuki (迫田秀行) 164, 242, 260, 311
Sakuraba, Mayumi (桜庭真弓) 221, 296, 297, 298, 299
Sasaki, Chiye (佐々木千絵) 232, 247, 271
Sasaki, Kumiko (佐々木久美子) 174, 175, 231, 242,
246, 266, 311, 314, 317
Sasaki, Shiho (佐々木史歩) 69, 285
Sato, Kaoru (佐藤薫) 292
Sato, Kyoko (佐藤恭子) 181, 247, 248, 271, 272,
310, 312, 314
Sato, Michio (佐藤道夫) 202, 261, 310, 311, 312
Sato, Yoji (佐藤陽治) 159, 160, 197, 201, 213,
257, 258, 259, 268, 281,
283, 312
Sato, Yuji (佐藤雄嗣) 175, 178, 267, 268
Sato, Yukiko (佐藤由紀子) 194, 281, 282
Sawada, Jun-ichi (澤田純一) 120, 175, 177, 178, 195,
196, 197, 198, 199, 200,
205, 214, 230, 235, 237,
243, 251, 253, 257, 267,
268, 276, 282, 283, 284,
286, 287, 292, 293, 303,
310, 311, 312, 318
Sawada, Rumi (澤田留美) 166, 168, 260, 311
Segawa, Katsunori (瀬川勝智) 60, 202, 270, 285, 286
Segawa, Yuko (瀬川優子) 188, 275
Sekita, Kiyoshi (関田清司) 208, 249, 290, 312
Shibutani, Makoto (渋谷淳) 216, 217, 249, 294, 295,
311, 312
Shigemoto-Mogami, Yukari (最上(重本)由香里) 284
Shigenaga, Shiho (重永志保) 281
Shimizu, Kumiko (清水久美子) 154, 264, 265
Shimizu, Masatomi (清水雅富) 185
Shinozaki, Youichi (篠崎陽一) 292, 293
Shintani, Hideharu (新谷英晴) 165, 166, 228, 229, 260,
261
Shudo, Koichi (首藤紘一) 257
Soyama, Akiko (祖山晃子) 196, 251, 282
Sugimoto, Naoki (杉本直樹) 181, 248, 256, 272, 314
Sugita, Takiko (杉田たき子) 69, 248, 285
Sugiyama, Emiko (杉山永見子) 287
Sugiyama, Kei-ichi (杉山圭一) 185, 275
Sunouchi, Momoko (簾内桃子) 239, 243, 244, 292, 293,
310
Suresh, Thiruppathi (スレッシュ テイルパッティ) 258
Suzuki, Hodaka (鈴木穂高) 184, 248, 285, 318
Suzuki, Kazuhiro (鈴木和博) 122, 200, 283, 284, 310,
312

Suzuki, Takayoshi (鈴木孝昌) 257, 258, 310, 312
Suzuki, Takuo (鈴木琢雄) 161, 201, 253, 254

T

Tada, Atsuko (多田敦子) 181, 248, 272
Tada, Kaoru (多田 薫) 292
Tahara, Maiko (田原麻衣子) 156, 172, 263, 264, 265
Takada, Yoko (高田容子) 284
Takagi, Atsuya (高木篤也) 208, 289, 290, 306, 311, 312
Takagi, Hironori (高木広憲) 216, 217
Takagi, Kayoko (高木加代子) 198, 199, 282, 283
Takahashi Mika (高橋美加) 62, 204, 220, 224, 225
Takahashi Miwa (高橋美和) 249, 286, 296, 297, 299
Takahashi, Kaoru (高橋 薫) 284, 288
Takahashi, Yoshiki (高橋芳樹) 209, 210
Takahashi, Yu (高橋 雄) 290
Takami, Shigeaki (高見成昭) 249, 250, 295
Takashima, Yoshio (高島良生) 221, 296, 297, 298, 299
Takatori, Kosuke (高鳥浩介) 21, 116, 182, 185, 188, 190, 191, 234, 243, 248, 274, 276, 277, 302, 310, 311, 312, 313, 315, 318
Takatsuki, Satoshi (高附 巧) 231, 246
Takemura, Reiko (竹村玲子) 284, 303
Takigami, Syu (瀧上 周) 216
Takizawa, Tamotsu (瀧澤 保) 217, 218, 219
Tamehiro, Norimasa (為広紀正) 200, 201, 257, 258, 259, 283, 284
Tanaka, Keiko (田中敬子) 69, 248, 285
Tanaka, Tomoko (田中知子) 244, 284
Tanaka-Kagawa, Toshiko (香川(田中)聡子) 169, 196, 230, 246, 262, 263
Tanamoto, Ken-ichi (棚元憲一) 113, 181, 182, 185, 232, 234, 243, 247, 248, 251, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 302, 310, 311, 312, 314, 317
Tanemura, Kentaro (種村健太郎) 211, 288, 290, 291
Teshima, Reiko (手島玲子) 175, 177, 178, 198, 199, 235, 243, 253, 267, 268, 282, 283, 295, 311, 312, 318
Toda, Miou (登田美桜) 69, 248, 285
Tohkin, Masahiro (頭金正博) 195, 204, 205, 237, 248, 283, 286
Tojima, Takahiro (戸島貴浩) 181
Tokunaga, Hiroshi (徳永裕司) 38, 43, 49, 53, 106, 169, 170, 172, 246, 261, 262, 263, 264, 265, 300, 310, 312, 313
Toyofuku, Hajime (豊福 肇) 30, 74, 236, 237, 243, 248, 273, 285, 303, 304, 311, 312, 313, 315, 318
Tozaki, Hidetoshi (戸崎秀俊) 292

Tsuchiya, Toshie (土屋利江) 101, 162, 163, 164, 166, 167, 168, 169, 170, 213, 229, 230, 245, 246, 259, 260, 261, 263, 292, 310, 311, 312, 313, 316
Tsuji, Sumiko (辻 澄子) 202, 270, 285, 286
Tsutsumi, Tomoaki (堤 智昭) 174, 175, 266, 317
Tuboi, Isao (壺井 功) 288

U

U, Mami (禹 麻美) 294, 295
Uchida, Eriko (内田恵理子) 258, 312
Uchino, Tadashi (内野 正) 43, 49, 53, 170, 246, 261, 263
Uchiyama, Nahoko (内山奈穂子) 155, 158, 255
Uchiyama, Shigehisa (内山茂久) 262, 263
Ueda, Makoto (上田 誠) 217, 218, 249, 295
Umemura, Takashi (梅村隆志) 215, 216, 244, 249, 293, 294, 310, 311, 312
Uneyama, Chikako (畝山智香子) 69, 216, 217, 236, 243, 248, 285, 315
Urano, Tsutomu (浦野 勉) 204
Usami, Makoto (宇佐見誠) 215, 293

W

Wakui, Chiseko (和久井千世子) 182, 272, 273
Watanabe, Hidemi (渡辺秀実) 200
Watanabe, Takahiro (渡邊敬浩) 175, 176, 177, 178, 179, 232, 246, 247, 267, 268, 269, 311
Watanabe, Yuka (渡邊裕佳) 200, 283
Watanabe, Asako (渡辺麻子) 178, 268
Woo, Gye-Hyeong (禹 桂炯) 249, 294, 295

X

Xu, Zhi-Li (徐 志利) 160

Y

Yagami, Takeshi (矢上 健) 162, 259
Yamada, Katsuya (山田勉也) 161
Yamada, Masami (山田雅巳) 221, 222, 224, 240, 297, 298, 299, 310, 319
Yamaguchi, Teruhide (山口照英) 92, 159, 160, 161, 162, 228, 254, 257, 258, 310, 311, 312, 313
Yamamoto, Masaya (山本雅也) 290
Yamamoto, Michiko (山本美智子) 201, 236, 243, 284
Yamamoto, Miyako (山本 都) 69, 236, 248, 284, 285, 303, 310, 311
Yamamoto, Shigeki (山本茂貴) 115, 183, 184, 233, 242, 248, 273, 274, 302, 310, 311, 312, 314

Yamasaki, Manabu (山崎 学)	183, 184, 273				
Yamazaki, Takeshi (山崎 壮)	181, 232, 243, 248, 272, 276, 310, 311, 312, 314, 317.				
Yasuhiko, Yukuto (安彦行人)	210, 290				
Yomota, Chikako (四方田千佳子)	148, 227, 251, 271,				
					272, 310, 311, 312
		Yoshida, Hiromi (吉田ひろみ)			257, 258, 259
		Yoshioka, Sumie (吉岡澄江)			148, 149, 227, 251, 252, 310, 312, 314
		Yoshioka, Yasuo (吉岡靖雄)			175, 177, 267, 268, 269, 271

国立医薬品食品衛生研究所報告第124号キーワード索引 (アルファベット順)

A

ABCA1 201
 ABCG2 197
 absorption 155
 acceptance 238
 acetaldehyde 182, 183
 acridine orange supravital staining 221, 240
 acrylamide 219, 221
 Acrylamide toxicity 217
 acute toxicity test 209
 adenovirus vector 160, 161
 ADI 69
 aflatoxins 190, 235
Agaricus blazei Murrill extract 215
 agaritine 173, 179
 Agavaceae 158
Agave fourcroydes 158
 Ah receptor 208
 alkanet color 159
 allergenicity 177
 allergic asthma 165
 allergic contact dermatitis 228
 allergy 198
Alnus japonica 158
 alternative chemical and product 228
 alternative promoter 205
 alternatives 238
 aluminium 172
 Alzheimer disease 211
 amaranthin 156
 Ames test 185
 amitrol 219
 amorphous 148
 analytical method 232
 androgen receptor 207
 anemia 211
 antagonist 201
 antibacterial action 186
 antibacterial activity 187
 antibacterials 232
 antibiotics 233
 antifungal test 234
 anti-infection 229
 antimicrobial activity 229
 antimutagenicity 222
 antioxidant 192, 193, 202
 anti-oxidants 216
 antizyme 180
 Apple condensed tannin 176
 apple juice 191
 apple procyanidins 155, 178

Arabidopsis thaliana 175
Arachis hypogaea 179
 arsenate (V) 221
 arsenic 169, 173, 174
 arsenic compounds 169
 arsenic in tubewell water 171
 arsenic metabolites 169
 arsenite (III) 221
 arsenobetaine 173
 aryl hydrocarbon receptor 175, 195
 astrocyte 169
 atomic force microscopy 214, 223
 ATP 239
Atractylodes lancea rhizome 159
Atractylodes rhizome 159
 atrazine 217

B

baby food 175
 baby toy 181
 bacterial transposon 186
 BALB/c 3T3 169
 BALB/c 3T3 cells 220
 bay leaf 154
 benzene-induced hematotoxicity 208
 benzene-induced toxicity 239
 benzo[*a*]pyrene 170, 224
 betacyanin biosynthetic pathway 156
 Betulaceae 158
 Bhas 42 cells 189, 220
 bile aids biosynthesis 237
 bile alcohol 201
 Bioartificial pancreas 166
 bioburden 229
 biocompatibility 170, 229
 Biodegradable polymers 167
 bioequivalence 227
 biological characteristics 234
 biological indicator 229
 Biological methods 232
 biologicals 228
 Biologics 227
 bioluminescent 183
 biomarker 171, 238
 biopharmaceuticals 154
 BioStation Viewer 237
 biotechnology 235
 blood safety 162
 Brain sexual differentiation 217
 breast milk 190
 Bt10系統 232
 Buckwheat 199

building environment 234
BWp16 199
bypass lesion 222

C

Ca antagonists 204
Caesalpinia crista 156
calcium 154, 160, 227
Calcium phosphate ceramics 163, 164
calmodulin 210
caloric restriction 207
can coating 183
canthaxanthin 232
capillary electrophoresis 53
capillary-type real-time PCR system 178
CAR 205
caraway 222
carboxylesterase 214
carcinogenesis 190
carcinogenicity 215
cardiac conduction system 209
cardiomyocyte 160
cassane diterpene 156
catechin 186, 187, 192
catechin antioxidant 235
catechol 218
causative product-chemical relationship 228
causative product-chemical investigation 1
CD13/aminopeptidase N 150
CD46 161
cDNA microarray 197
cell cycle 214
cell transformation 220
cell transformation assay 189
cell-lineage analysis 209
ceruloplasmin 152
chemical analysis 175
chemical genotoxicity 220
chemical hazards 236
chemical product 228
chemical safety 236
chemoprevention 223
child health 236
chlorinated drinking water 220
cholinesterase activity 172
cholyl adenylate 157
cholyl-CoA 157
chondrogenesis 166
Chondroitin AC lyase 180
Chondroitinase 180
chondrosine 181
chronic inflammation 221
chronic toxicity test 209
chrysene 161
citrus juice 204

clean room 165
clinical practice guideline 236
clinical question 236
Clostridium botulinum 183
cobra venom factor 215
Codex 236, 237
Codex Alimentarius Commission 30
Codex Contact Point (CCP) 30
colon tumor 216
combined-trait genetically modified maize 176
commonly approved drugs 80
comparability 154
Comparative table 158
complement component C3 215
complete carcinogen 220
Compliance 202
computer virus 60
Concordance 202
confocal microscopy 227
Connexin 163
Connexin 43 166
Connexin 32 239
connexines 168
contamination 166
control 233
correlation 180
correlation function 56
cosmetics 49, 53
CpG motif 198
cream 38
creosote 170, 171
cyanide 176
cyclo-DOPA glucoside step 156
cyclooxygenase-2 218
CYP2A 223
cytochrome P450 196, 197
Cytotoxicity 163, 164

D

dam 189
dark-rearing 197
data mining 215
database 69
decision tree 220
decoction 155
degranulation 178
DEHP 162
Deoxynivalenol (DON) 190
detection 176
detection method 177, 179
development 169
developmental toxicity 225
dextran sulfate sodium 216
diarylheptanoid 158
diastereomer separation 155

diesel exhaust 222
 differentiation 166, 200
 dioxin 175
 discrimination 182
 disinfectant 228
 dissolution test 227
 DNA adducts 157
 DNA analysis 159
 DNA authentication of crude drug 159
 DNA extraction method 179
 DNA microarray 215
 DNA polymerase 224
 DNA polymerase IV 222
 DNA precursor 224
 DNA replication 222
 DNA strand scission 192
 DNA 修復欠損株 240
 domestic rice 188
 Dose response 184
 Dps 184
 drug interaction 204
 drug response 235
 drugs of new molecular entities 80
 D-xylose 215

E

E. coli O157 184
E. coli K-12 190
 E2F-1 target genes 214
 ECM 185
 ecology 234
 Egg 236
 EHEC O157 184
 ELISA 199
 endocrine disrupting chemicals 185
 endogenous reference gene 176
 endoreduplication 163
 enteric nerve cells 165
Enterobacter sakazakii 236
 environmental condition 229
 environmental microorganisms 166, 228
 environmental pollutants 222
 environmental risk assessment of human drugs 83
 enzyme immunoassay 183
 eosinophil 165
 ERK activation 164, 165
 Eruption 209
 erythropoiesis 211
 ES cell 161
Escherichia coli O157:H7 187, 189
 estrogen 153
 Estrogen receptors 217
 estrogenic activity 182
 ethinyl estradiol 218
 Ethinylestradiol 217

ethychlozate 231
 Eucalyptus leaf extract 157
 eukaryotic genomes 235
 Excipient 227
 excretion forms of drugs to environment 83
 existing food additive 157

F

F344 rat 215
 Fabaceae 156
 farnesoid X receptor (FXR) 201
 fast green FCF 202
 febantel 232
 fenbendazole 232
 FHH 158
 Fish 236
 fish scale foil 181
 Fishery Product 236
 flavonoid 155
 flow cytometric analysis 221
 flow cytometry 220
 fluorescence derivatization 173
 FMO法 237
 food
 food additives 69, 240
 Food allergy 175, 179
 food borne listeriosis 183, 233
 food composites 171
 food contact plastics 182
 food contamination 234
 food hygiene 233
 food microbiology 233
 food safety 30
 foodborne disease 237
 food-borne fungi 21
 food-drug interaction 204
 formaldehyde 182, 183
 formulation 148
 fragility 149
 frameshift 224
 freeze-concentration 227
 freeze-drying 148
 FT-ICR-MS 152
 fumonisin 235
 function 195, 196, 197
 fungal contamination 188
 fungi 185, 234, 235

G

gamma-radiation sterilization 165
 ganglioside 183
 Gap junction 167, 168
 gap junctional intercellular communication 167
 GC-MS 159, 170, 171, 202

GDNF 165
gene expression 160
gene therapy 160, 161, 228
GeneChip 206
genetic polymorphism 195, 235
generic drugs 227
genetic polymorphism 196, 197, 205, 236
genetically modified 176
genetically modified (GM) 177
genetically modified food 199
genetically modified foods 176
genetically modified maize 179
genetically modified soybean 177, 178
Genome-wide microarray analysis 207
genotoxic risk 221
genotoxicity 221, 240
Genotoxicity assay 240
germ cell mutagenicity 236
ginsenoside quantification method 156
glass transition 148, 149
glass transition temperature 149
globulins 157
glucocorticoid receptor 195, 196
glucose metabolism 237
glucuronyltransferases 150
glycomacropeptide 189
Glycomics 227
glycosaminoglycan 180
GM food 235
GMO detection 176
GMP 150
G-protein 213
gpt delta rats 216
gpt-delta mouse 221, 222
grape seed 178
groundwater 174
GST polymorphisms 169
guanine 181
guidance 200
guideline 150
gycidamide 221
gynecological diseases 153

H

HACCP 236, 237
haplotype 196
harman 219, 220
harmful elements 181
hazards 237
HCC 161
HCV 162
HDL 201
headspace-GC/MS 183
health damage 1, 228
health vigilance 56

healthcare 228
healthcare product 229
heart differentiation 209
heart morphogenesis 206
heavy metals 173
Helindone Pink CN 43
Hematopoiesis 206
hematopoietic cells 164
hematopoietic stem cell 160
hemopoietic stem cell kinetics 207, 208
hepatocarcinogenesis 219
hepatocarcinogens 216
herbicide 174
hesperidin 155
hesperetin 155
high molecular weight polysaccharide 228
High production volume chemicals 241
HIT-T15 cells 167
HNK-1 150
Homeostasis 163
household product 1
HPLC 43, 174, 176, 179
HPLC/MS/MS 155
HPV 225
HPV programme 62
human articular cartilage 166, 168
Human articular chondrocytes 166
Human Dermal Fibroblast 185
human hair 174
human hair and urine 171
human IgE 199
human mesenchymal stem cells 167, 168
hyaline droplet 226
hyaluronic acid 167, 168
hydride generation-cold trap-atomic absorption spectrometry 172

hydrogen peroxide 165, 184
Hydroxyapatite 163, 164
hydroxyl radical 192
hypothalamic-pituitary-adrenal axis 178
hypoxanthine 181
hypoxic solid tumor 192

I

IAQ 234
ICH 150, 228
ICP-MS 49, 172
identification 235
IgE 175
IgE epitope 198
IL-5 165
IL-10 221
immunohistochemistry 226
immunosuppression 200
in silico 220

in vitro method 172
in vivo mutation 216
 indigo carmine 202
 indirubin 200
 industrial chemicals 204
 influenza 56, 180
 Initial assessment 241
 initiating activity 169
 initiation and promotion 220
 injured microorganisms 228
 injury 229
 inorganic arsenic 172
 inorganic tin catalyst 166
 insulin 149, 167
 insulin secretion 168
 Interindividual variability 212
 inter-laboratory study 190, 191
 international efforts 236
 intestinal intraepithelial lymphocytes 175, 178
 intraepithelial lymphocyte (IEL) 184
 invasion 153
 invasion hypha 185
 iodine deficiency 216
 IRAK-4 234
 irinotecan 230, 236
 isolation 188
 isomer 202
 isothiocyanates 217

J

JAN 232
 Japanese 196
 Japanese cedar 198
 Japanese Pharmaceutical Affairs Act 38
 Japanese Pharmacopoeia 156, 227
 JEMRA 236
 JF1 mouse 184
 jojoba wax 181
 JP fifteenth edition 232
 JP Name 232
 JP15 232

K

Kakkonto 158
 Kampo extracts 155
 Kampo formula 156
 kinetics 213
 komatsuna 175

L

laboratory-performance study 177, 179
 lactation 179
 Lactic Acid Bacteria 233, 234

Lactose-Silk Fibroin conjugates 153
 LAMP 187, 188
 lanosterol synthase inhibition 154
Laurus nobilis 154
 LC/MS 151, 152, 202, 235
 LC-ESI-MS 159
 LC-MS 179, 227
 LC-TOFMS 191
 LEC rat 216
 left-right asymmetry 210
 Lewis x 152
 lignin 175
 linear 198
 lipopolysaccharide 185, 186, 234
 liquid egg 188
Listeria 236
Listeria monocytogenes 183, 233
 liver 219
 liver X receptor (LXR) 201
 lotion 38
 lunatic fringe 209
 luteoskyrin 188

M

maize 177
 malaria infected erythrocytes 220
 maleic hydrazide 231
 Mammary gland 218
 mammary tumor 217, 218, 219
 manganese 174
 mannan-binding protein 151
 marinotoxin 237
 Markov Chain Monte Carlo 184
 mast cell 178, 179, 198, 199
 Mastoparan 213
 material safety data sheet 162
 Matrix gene 166
 MBP ligands 151
 MD-2 186
mdr1b 179
 medaka 210
 medical device 162, 229
 MeIQx 216, 219
 menopausal symptoms 153
 meprin 151
 mesoderm 209
Mesp1 209
Mesp2 209
 metabolic cooperation 220
 metabolism 212
 metal 182
 Methyl ester of hyaluronan 180
 microarray 206
 microbial volatile organic compound 185
 microbiological risk assessment 233, 236

micromass culture 166
micronuclei 220
migration test 181
minor class intron 205
molds 234
molecular clock 209
molecular dynamics simulation 149
molecular interaction 148
molecular mobility 148, 149
molecular relation 215
monomeric IgE 198
morphological change 185
Morphology 153
mouse lymphoma TK assay (MLA) 221
MQEq法 237
MRA 237
MS 227
multifunctional clean-up 190
multiplex PCR 177
mushroom 173, 179
MutaTMMouse 161
mutagenicity 185
mutation spectrum 161
mutM 224
MX 220
mycotoxin 21, 233
myocardium 154, 227

N

N-acetylglucosaminyltransferase III 151
NaNO₂ 219, 220
National Standard 162
Natural gum base 181
natural rubber 163
near-infrared spectroscopy 148
negative regulator 165
neonatal development 165
Neopicrohiza scrophulariiflora 158
neopterin 206
nephrotoxicity 189, 226
neuro-immune interaction 200
neurotoxicity 192
newborn rats 204, 225
Niobium ion 164
nitric oxide 193
nitrobenzene 193
NMDA receptor 192
N-methyl-N-nitrosourea 219
N-nitrosobile acid 157
N-nitrosotaurocholic acid 157, 224
NNK 223
NO donor 193
non-controlled substances 159
nonsynonymous single nucleotide polymorphism 214
nonsynonymous SNP 197

norharman 219, 220
Normal Human Dermal Fibroblasts 167
nosocomial infection 166
Notch signal 209, 210
Notch1 207
NR1I3 205
nuclear receptor 160, 205, 237
nucleic acid amplification technology (NAT) assay 162
nurse's cap 166

O

O⁶-methylguanine DNA methyltransferase 222
occurrence 191
OECD 62, 225, 241
offspring 179
oligosaccharide 151, 152
oligotrophic microorganisms 228
oncolytic virus 228
online CD detection 155
opiod-binding cell adhesion molecule 197
optical isomer ratio 159
oral sensitization 176, 178, 198
organic arsenics 221
organophosphorus pesticide residues 155
organophosphorus pesticides 172
orthophthalaldehyde 169
Osteoblast differentiation 163
Osteoblasts 163, 164
Osteogenesis 164
outbreak 183, 233
Oval cell 227
oxidative damage 224
oxidative DNA damage 174
oxidative stress 208, 239

P

P2 receptors 212
P2X receptor 213, 214
P2X₂ 213
P2X₄ 212
P2Y受容体 239
p38MAPK 212
package inserts 204
pain 212
para-aminobenzoic acid 218
Partnership 202
pathogen 236
pathogenicity 184
PCR 179, 232
PCR法 232
peanut 179
peracetic acid 165
Percellome 206
Periodontal ligament 209

Periostin 209
Peripheral blood 240
Permaton Red 43
pesticides 69
pharmaceutical 200
pharmaceutical quality 150
pharmacokinetics 204, 205
pharmacy 56, 180
phase separation 227
phenethylamines 159
phenmedipham 174
phenylbenzimidazol sulfonic acid 38
phenylethyl isothiocyanate 217
phenylhydrazine 179
phenylpropanoid glycoside 158
photocarcinogenicity 224
photocatalyst 166, 188
pirlimycin 232
PKCbetaII 198
placenta 179
placental transfer 173
platelet activity 214
poly (glycolic acid) 166, 168
poly (L-lactic acid) 169
polyamine 180
polycyclic aromatic amines 222
polycyclic aromatic hydrocarbons 170
polyethylene terephthalate (PET) 182
polymer surface modification 229
Poly-N-isopropylacrylamide 167
polysulfone 165
Powdered Infant Formula 74
power of the assay 221
power spectral density 60
practical threshold 221
preceding approval of drugs 80
predictive test 238
pregnane X receptor 205
Premature ovarian failure (POF) syndrome 207
presenilin 211
preventive measure 1
proanthocyanidin 178
probiotics 234
procainamide 212
prohibited ingredients 49, 53
proliferation 167, 169
protein 228
protein formulation 148
protein pharmaceutical product 228
protein structure 214
proteomics 161, 227
PVC 162
pyridine N-oxide 192
pyruvate kinase 211

Q

quality reevaluation 227
quantification 187
quantitative PCR 206
(quantitative) structure-activity relationship 220
questionnaire research 162

R

ractopamine 232
radial-flow bioreactor 214
radiation-induced myeloid leukemia 207
radiation-resistant 165
raft 213
raft/caveola 164
rasH2 219
rasH2 mice 218
rat 215, 217, 218, 219
rat cartilage 181
Rat hepatocytes 153
reactive oxygen species 235
recombinant 233
recombinant protein 199
recycled polyethylene terephthalate (PET) 182, 183
regional variation 184
regulation 21, 154, 227
regulatory use 238
repeated dose toxicity 225
repeated sequences 235
replication block 224
resistance 233
Resuscitation-promoting factor 185
resveratrol 192
retinoic acid 212
retinoids 213
risk analysis 30
risk assessment 236, 237
risk management 150, 233, 236
Rodent micronucleus assay 240
Roundup Ready Soybean 178
routine control 229

S

safety 233, 234, 240
safety assessment 235
safety information disclosure 162
safety measure 228
Salmonella 74, 183, 184, 187, 188
Salmonella enterica serovar Oranienburg 185
Salmonella enteritidis 189
sandarac resin 181
sandaracopimaric acid 181
sarcoplasmic reticulum 160

Scrophulariaceae 158
SDS-PAGE 151
seabirds 173
seafood 236
secondary structure 148
selenium disulfide 49
senescence-accelerated mice (SAM) 206
shared decision making 236
Shear zone 209
short circuit current 178
SIDS Initial Assessment Meeting 62, 225
silicon sealant 185
Single-nucleotide polymorphisms 230
site-specific glycosylation analysis 152
size exclusion chromatography 177
skin 212
sodium 154
sodium monofluorophosphate 53
sodium nitrite 219
Solid dispersion 149
solid state stability 148
solvent effects 193
somite 210
somitogenesis 209
SOS-inducible DNA polymerase 222
soybean 216
speciation 172
spectral analysis 60, 180
spermatogenesis 211
spinach 175
Spin-lattice relaxation time 149
splicing aberration 214
spontaneous lesions 216
Stability 149
standardization 138
statistical power 220
sterilant 228
sterility assurance 229
sterilization 229
Steroidal saponin 158
stomach 218
Subchronic toxicity 215
subchronic toxicity test 209
subsidiary color 202
Sughiratake 176
Sulfolobus solfataricus 223
sulfonyleurea 205
sulfotransferase 1A1 214
sunscreens 38
superior cervical ganglia 199
superoxide 200
surface modification 229
surveillance 235
survival 187
susceptibility 204
susceptibility of newborn rats 204

SXR 205
system suitability test 179

T

TA100 224
tar color 43
taste evaluation 156, 158
taste-sensing system 156, 158
tau 212
t-butylhydroquinone 219
telomerase 211
telomere 211
Testing method 158
Tetraclinis articulata 181
The Japanese Pharmacopoeia 232
The WHO International Standard 162
thermal analysis 227
thioredoxin 208
three-dimensional culture 214
threshold 236
thrombin 153
thrombomodulin 153
Thy-1 151, 152
thyroid cancer 218
thyroid carcinogenesis 218
thyroid gland 218
thyroid hormone 160
thyroid tumorigenesis 216
tin catalyst 168
Tissue Engineering 185
titanium 170
titanium alloy 170
titanium dioxide 188
TK mutation 221
Toll-like receptor 186, 234
Tooth 209
total diet 171
total IgE 199
total meal 171
toxicogenomics 238
toxicology 238
toxin 183
trace elements 173
trans-4-hydroxytamoxifen 214
transcription 186, 213
transferrin 172
transformation 220
transgenic fish 210
transgenic mouse 210
translational research 227
tributyltin 189, 190, 192
tributyltin chloride 179
trichothecens 191
tryptamines 159
TTC 236

tumor promoter 189
tumorigenesis 168

U

UDP-glucuronosyltransferase 230
UGT1A 196
UGT1A1 236
umu test 185
uracil 223
urinary bladder carcinogenesis 217
UV absorber 225
UV-irradiation 162

V

validation 191, 229, 238
validation data 156
validation study 229
vascular endothelial growth factor 214
vascular smooth muscle 160
veterinary drugs 69, 232
Vibrio vulnificus 187
vinyl chloride 183
vitamin E 193
vitellogenin 171
VNC 184, 185
voltage-dependence 213

W

wax ester 181
wheat protein hydrolysate 177
WHO 237
workplace air 169

X

Xenopus 210
Xenopus laevis 171

Y

Y. enterocolitica O:8 188
yeast two-hybrid assay 182
Y-family DNA polymerase 224
young rats 225

1,4-dioxane 171
1,6-dinitropyrene 222
2-(3',5'-Di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole 225
2,2'-isobutylidenebis(4,6-dimethylphenol) 209
2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD) 208
2,4-dinitrophenylhydrazine 169

2,4-*ditert*-butylphenol 204
2D-electrophoresis 161
2-*tert*-butylphenol 204
³²P-postlabeling 224
³⁵S sulfate 181
3-ethylphenol 225
3-year-old children 199
4-coumarate CoA ligases 175
4-ethylphenol 225
5-chloro-3(1H)-indazolylacetic acid 231
5-Fluorouracil 212
8-OHdG 174
 α 2u-globulin 226
 α -glucosidase 192
 β 1-syntrophin 201
アストロサイト 239
アスベスト 236
カビ毒 235
キメラ抗体 227
グリアーニューロン連関 239
ゲムシタピン 238
シチジンデアミナーゼ 238
スキヒラタケ 236
トランス脂肪酸 230
バリデーション 239
ヒト化抗体 227
ヒト組織 239
ファージディスプレイヒト抗体 227
フェノキサプロップエチル 237
マイクロドース試験 239
メカニカルアロディニア 239
安全性審査 232
遺伝子組換え食品 232
遺伝子多型 237, 238
遺伝毒性 240
肝幹細胞 227
肝細胞 239
基準値 235
急性脳症 236
虚血性心疾患 230
経口摂取 236
検知技術 232
個人差 237
抗体医薬品 227
骨髄由来細胞 227
修正電荷平衡法 237
除草剤 237
食品中検出法 186
水道水 236
生残性 186
赤痢菌 186
早期ヒト臨床試験 239
相互作用解析 237
総合衛生管理製造過程 237
探索的研究 237
中毒 236

動物実験 239
動物実験代替法 239
毒性 236
農薬 237
飽和脂肪酸 230

薬物応答関連遺伝子 237
薬物治療の患者個別化 238
薬理ゲノム学 238
薬理学 239
閾値 240

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。
 - 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**：所長及び各部長が過去1年間（前年度）の業務成績、研究業績をまとめた報告。
 - 誌上発表**：国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌に発表したものの報告。
 - 単行本**：単独又は共同で執筆し、刊行されたもの（国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌以外）の報告。
 - 行政報告**：行政の依頼により実施し、報告書を提出したものの報告。
 - 学会発表**：学会・シンポジウムで講演したりポスター発表したものの報告。
 - レギュラトリーサイエンス関連会議報告**：レギュラトリー関連会議内容の報告。
3. **用紙及び枚数の制限**：原則としてA4用紙（10.5ポイント、日本語；26字×24行、英語；55字程度×24行。日本語は上下左右5 cmの余白をとり、英語は上下3 cm以上、左右2 cm以上あけて印刷）を用いる。原稿の長さは表、図、写真を含め刷り上がりページ数で下記の規定に従う（日本語及び英語の本文は、刷り上り1ページはA4用紙約4枚に相当する。また、表、図、写真は、約2枚が刷り上り1ページに相当する）。
 - 特論**：原稿を依頼するとき別に定める。
 - 総説**：刷り上がり15ページ以内。
 - 研究論文**：刷り上がり8ページ以内。
 - ノート及び資料**：刷り上がり5ページ以内。
 - ステートメント**：刷り上がり2ページ以内。
 - 業務報告**：各部について刷り上がり2ページ以内。
 - 誌上発表**：1題目について、日本語；26字×24行以内、英語；55字程度×24行以内。これを目安とする。
4. **原稿の提出**：原稿は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）の順に通しページ番号を付け、左上をひもなどで綴じて提出する。表紙には、論文タイトル、所属、著者名に加えて、右上部に該当する分類（特論、総説、研究論文、ノート、研究に関する資料、ステートメントなど）を、また右上部に総ページ数及び図表のそれぞれの枚数を記入する。
 - 提出部数は、総説、研究論文については3部（オリジナル原稿1部及びコピー2部）、また、ノート、資料については2部（オリジナル原稿1部及びコピー1部）とする。特論、業務報告などの報告類については、オリジナル原稿1部とする。
 - また、原稿とは別に、原稿の内容（表紙、英文要旨、本文、文献、図の表題と説明、表の表題と説明など）の入った電子ファイルを添付する。
 - 原稿と電子ファイルには所長宛の報告書を添えて、定められた原稿締め切り期日までに編集委員

(図書係)宛に提出する。

5. **原稿の審査**: 原稿の採否及び分類は、編集委員会が選んだ審査員(総説, 研究論文については2名, ノート, 研究に関する資料, 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, 現代仮名づかい, 新送り仮名の, 口語文とし, 簡潔で理解しやすい表現にする。全文を英語で書いてもよい。ただし, 英文表現が不明瞭な場合には受理しないこともある。
- 原稿の語句の統一をはかるため, 送り仮名, 仮名で書くもの, 文字の書換え並びに述語などについては, 原則として文部科学省用字用語例及び文部科学省公用文送り仮名用例集に従う。[参考: 国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(用語例)]
- なお, 学術用語については文部科学省学術用語集(化学編, 植物学編, 動物学編, 数学編及び物理学編など)に従うことを原則とし, 用語集にないものについては学会の慣例に従う。
2. **物質名, 化学名**: 文中では物質はその名称を漢字, カタカナあるいは英語(アルファベット)で記し, 化学式は用いない。例えば「塩酸」と書き, 「HCl」としない。英語で書く場合, 文中では原則として小文字で始める。
3. **単位, 記号, 略号, 略記**: 単位は原則として国際単位系(SI)を用いる。
- [参考: 国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(単位, 記号, 略号)]
- 数字と単位記号の間は, 必ず半角1文字あける。
- また, 物質名あるいは分析法などを略記するときは, 和文, 英文とも最初は正式な名称とともに示す。例えば, 「イソニコチン酸(INA)」, 「示差熱分析法ーガスクロマトグラフィー(DTA-GC)」と書き, 「イソニコチン酸(以下INAと略す)」などとししない。
4. **句読点**: 句読点: 「,」, 「.」を用い, 「、」, 「。」としない。
5. **数字**: 算用数字(アラビア数字)を用いる。千(, 百万, ...)の単位にコンマを付ける。また, 必要に応じてローマ数字を用いることができ, 慣用語などについては和数字を用いる。
- (例: 一般, 二酸化イオウ)
6. **繰り返し符号**: 「々」, 「ゝ」, 「ゞ」は, 原則として用いない。ただし, 慣用語は用いても差し支えない。(例: 徐々, 各々)
7. **字体指定**: 文字をゴシック体, イタリア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
イタリアック体 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語程度で簡潔にまとめる。なお、参考のため和訳を原稿の最後に別紙として付ける。

8.4 キーワード：キーワードは英語（必要に応じ、ラテン名）とし、選定数は5個以内とする。

英文要旨のあと2行あけて“Keywords”の項目を付ける。固有名詞、略語を除き、小文字で記す。各キーワードはカンマで区切り、続けて記載する。単語、句、略語のいずれを用いてもよい。特殊な場合（例：tablets）を除き、単数形とする。また、冠詞はつけない。

8.5 本文：新しいページから書き始める。本文のスタイルは特に規定しないが、内容の重複を避ける。図、又は表がある場合、それらの挿入位置を本文の左側の空欄に明記する。

8.6 引用文献：本本文の引用箇所の右肩に1), 2,3), 4-6) のように記し、本文末尾に文献として引用順に出来る限り英文で記載する。なお、和文雑誌・単行本の場合は、ローマ字書きで記載する（ローマ字書きにすると意味が分かりづらい場合には、日本語で記載する）。

雑誌名はChemical Abstracts, PubMed及び日本化学総覧の略記法による。雑誌名はイタリック体（日本語記載の場合を除く）、巻数はゴシック体で表し、単行本は書名を省略せず、編者名や出版地も記載する。（原則として、アルファベット、数字、記号は、半角にする。日本語記載の場合、記号は、ハイフン以外全角にする）

例：

1) Ito, A. Suzuki, B., Tanaka, C. and Kato, D.: *J. Health Sci. Review*, **7**, 1234-1245 (1997)

2) a) Yamada, E. and Takahashi, F.: *Health Sci. Lett.*, **8**, 2345-2356 (1996); b) Saito, G., Kimura, H. and Inoue, I.: *Health Science Bull.*, **123**, 3456-67 (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1つずつをA4用紙の上に黒で鮮明に作成する。図の作成に際しては刷り上がり1段（幅84 mm）か2段（幅175 mm）かを考慮し、刷り上がり1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 sugar production

図中の文章は、原則として英語で書き、明朝タイプの手書体（70%縮小されたときにも読みやすい大きさの文字）を使用する。図に写真（カラー写真可）を用いる場合には、鮮明なものを使用する。用紙の裏には、論文のタイトル、著者名、図番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に図の挿入位置を記入する。

8.8 表：表 (Table) は、本文とは別に各々1つずつをA4用紙の上に作成する。表の作成に際しては刷り上がり1段（幅84 mm）か2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1段の場合には原表幅120 mm、2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（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する（活字の版組をしないでそのまま掲載されることを希望する場合には、その旨も書き加える）。また、本文の左側の空欄に表の挿入位置を記入する。

9. **ステートメントの執筆上の注意**：投稿内容が、レギュラトリーサイエンス関連学会などで既に発表したものである場合には、脚注に例として「本ステートメントは、日本薬学会第120回レギュラトリーサイエンス討論会（2000. 3, 岐阜）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える。
10. **誌上发表などの記載要領**：誌上发表、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18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	恐れ, 畏れ	
	あげる	上 ^げ る	上げる		おだやかに	穏やかに	おだやかに	
	あたためる	→加温する			おとし	落 ^と し	落し	
	あたる	当 ^た る	当る		おのおの	各々	おのおの	
	あたらしい	新 ^し い	新 ^し い		おのずから	おのずから	自ら	
	あてる	当 ^て る	当る		おびる	帯 ^び る		
	あつかう	扱 ^う	扱 ^う		おもな	主 ^な	おもな	
	あつめる	集 ^め る	集る		およそ	およそ	凡そ	
	あらかじめ	あらかじめ	予め		および	及び		
	あらたに	新 ^た に	新 ^た に		おわる	終 ^わ る	終る	
	あらためる	改 ^め る			かえず	返 ^す	返 ^す	
	あらわす	表(現)す	表(現)わす 表→表面に出し 示す. 著わす 現→かくさずに 示す		かえて	かえて	却 ^て	
	あらゆる	あらゆる	全る		かかわらず	かかわらず	拘 ^ら ず	
ある	ある	在る, 有る	かける	欠 ^け る	欠る			
あるいは	あるいは	或は	かさねる	重 ^ね る				
あわ	あわ	泡	かつ	かつ	且 ^つ			
あわす	合 ^わ す	合す	かつしよく	褐 ^色	かつ ^色			
イ	いう	いう	言う	かならず	必 ^ず	必 ^ず		
	いくぶん	いくぶん	幾分	かねる	兼 ^ね る	兼る		
	いずれ	いずれ	何れ	か	〇〇から作る. △△から再結晶 よりは使わない			
	いちじるしい	著 ^し い	著 ^し い	がらす	ガ ^ラ ス	硝子		
	いっかねん	一 ^か 年	1箇年, 一ヶ年	かわる	代 ^わ る	代る (代理・代人など)		
	いっそう	一 ^層	いっそう	かわる	変 ^わ る	変る(うつりかわ る, 変化)		
	いったん	一 ^端	いったん	カ月	カ月	箇月		
	いって	いって	行って	10カ所	10カ所	10ヶ所, 10箇所		
	いる	いる	居る	キ	きしゃく	希 ^釈	決る	
	いる	入 ^る	入る		きめる	決 ^め る	決る	
	いれる	入 ^れ る	入る		きりあげ	切 ^り あげ	切りあげ	
	いわゆる	い ^わ ゆる	所請		きわめて	極 ^め て	きわめて	
	ウ	うしなう	失 ^う		ク	くふう	工 ^夫	くふう
		うすい(物)	薄 ^い	薄 ^い		くらい(助詞)	く ^ら い	位
うすい(色)		う ^す い		くらべる		比 ^べ る	比る	
うすめる		→希釈する	薄める	くりかえず		繰 ^り 返 ^す	繰返 ^す	
うちに		う ^ち に	内に, 中に	くみあわせ	組 ^み 合 ^せ (名詞)	組合せ(名詞)		
うながす		促 ^す	促 ^す	ケ	けんたく	懸 ^濁	けんたく	
うる		うる	得る(can or may)		コ	こえる	超 ^え る	越える
うるおす		潤 ^す	潤 ^す			こげる	焦 ^げ る	焦る
エ	えがく	描 ^く	画 ^く			ここ	こ ^こ	此処
	えらぶ	選 ^ぶ	(get)→うる	こころみる		試 ^み る	試みる	
	える	得 ^る		こたえ	答 ^え	答(表中)		
	オ	おいて	お ^い て	於 ^い て	こたえる	こ ^た える	応える	
おおう		覆 ^う	被 ^う	こと	こ ^と	事*		
おおきい		大 ^き い	大 ^い	ごと	ご ^と	毎		
おおむね		お ^お むね	概 ^ね	ことなる	異 ^な る	異なる		
おこなう		行 ^う	行 ^う	ことに	殊 ^に	此の		
おこる		起 ^こ る	起 ^る	この	こ ^の	此の		

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
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 じょうりゅう じょじょに 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 洗淨	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 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	ねんちゅう	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 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	珍しい
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 よいいに 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 ようやく 一融解 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 比較するときに用いる. 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 互って

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	<i>K_m</i>	標準偏差値	S.D.
分解点	mp(dec.)	Rf値	<i>R_f</i>	標準誤差	S.E.
沸点	bp	保持時間	<i>t_r</i>	紫外吸収	UV
凝固点	fp	50%致死量	LD ₅₀	赤外吸収	IR
比重	<i>d</i>	50%有効量	ED ₅₀	核磁気共鳴	NMR
屈折率	<i>n</i>	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	<i>A</i>	腹腔投与	i.p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s.c.	マススペクトル	MS
pK値	p <i>K</i>	筋肉投与	i.m.		

平成18年度図書委員

大野 泰雄 森川 馨 *徳永 裕司 坂本 知昭
原 園 景 *江崎 勝司 *永田 龍二 *松岡 厚子
久保田 領志 穂山 浩 *杉本 直樹 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 齋藤 充生 関田 清司 *小泉 修一
*梅村 隆志 本間 正充 *鎌田 栄一 *松本 竜希

(*印は編集委員)

国立医薬品食品衛生研究所報告 第124号

平成18年12月15日 印刷

平成18年12月19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, 2006 by National Institute of Health Sciences, 18-1, Kamiyoga 1 Chome, Setagaya-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。

