

ISSN 1343-4292  
CODEN : KISHFC

# 国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 20 年

---

Bulletin of  
National Institute of  
Health Sciences

No.126

2008

---



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 20 年

---

Bulletin of  
National Institute of  
Health Sciences

No.126 2008

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126号第一部

## 特論

医療機器・細胞組織医療機器の品質・安全性 .....	土屋利江 .....	1
エンドトキシンと医薬品の品質管理 .....	棚元憲一 .....	19
ゲノム薬理学の医薬品安全性予測への応用 .....	澤田純一 .....	34

## 研究論文

ステロイドの混入が疑われた化粧クリームの分析 ..... 五十嵐良明, 松村由美, 三輪麻紀子, 内野 正, 徳永裕司, 西村哲治 .....	51
米国産輸入牛肉と我が国の腸管出血性大腸菌による食中毒, および感染症発生に関する研究 ..... 鈴木穂高, 山本茂貴 .....	58
臭素化難燃剤tetrabromobisphenol Aの周産期暴露が発達期免疫系に及ぼす影響について ..... 中村亮介, 蜂須賀暁子, 佐藤雄嗣, 中村里香, 渋谷 淳, 澤田純一, 手島玲子 .....	65

## ノート

キャピラリー電気泳動法によるアルカリ性洗浄剤中のナトリウムイオン, カリウムイオン及びモノエタノールアミンの分析 ..... 伊佐間和郎, 鹿庭正昭, 土屋利江 .....	71
三次元スキャフォールドを用いた細胞培養系の評価方法の検討 ..... 迫田秀行, 中岡竜介, 松岡厚子, 土屋利江 .....	76
高速液体クロマトグラフィーによる化粧品中の紫外線吸収剤2-[4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル] 安息香酸ヘキシルの分析 ..... 五十嵐良明, 吉沢賢一, 島村公雄, 高野勝弘, 小島 尚, 佐藤信夫, 林 正人 大貫奈穂美, 宮沢法政, 坂口 洋, 藤井まき子, 徳永裕司 .....	82
ハンドスプレー式家庭用品から放散する揮発性有機化合物に関する研究 ..... 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 小濱とも子, 西村哲治, 徳永裕司 .....	88
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: 酢酸鉛 (II) ..... 内野 正, 五十嵐良明, 徳永裕司, 西村哲治 .....	93
高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による環境水中PPCPsの分析と水環境中の存在実態 ..... 久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 西村哲治 .....	98
病院情報システムを用いた医療用医薬品による副作用の検出に関するパイロット研究 ..... 頭金正博, 齋藤充生, 石黒昭博, 三宅真二, 鈴木美和子, 折井孝男, 長谷川隆一 .....	104

## 研究に関する資料

欧米における利益相反の取り扱いに関する調査及び日本における産学連携活動に対する 医師及び薬剤師の意識調査に関する研究 ..... 齋藤充生, 林 讓, 長谷川隆一 .....	111
製薬企業からの研究資金提供の実態に関する調査研究: 医学部・薬学部, これらの学部所属教授, 製薬企業に対するアンケートの解析 ..... 齋藤充生, 長谷川隆一 .....	120

## 国立医薬品食品衛生研究所報告第126号第二部

業務報告	127
平成19年度所外研究員等の受け入れ名簿	191
誌上発表（原著論文）	195
誌上発表（総説・解説等）	291
単行本	319
行政報告	322
学会発表	330
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	397
各審議会、委員会等について	408
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	414
特別講演会	425
平成19年度に行なった主な研究課題	426
製品検査等の処理状況	439
国立医薬品食品衛生研究所報告第126号人名索引	441
国立医薬品食品衛生研究所報告第126号キーワード索引	447

## CONTENTS

## Bulletin of National Institute of Health Sciences, No. 126, Part 1

## Special Report

Quality and Safety Assurance of Medical Devices and Tissue-Engineered products. .....	Toshie Tsuchiya	1
Endotoxin and the Quality Control of Medicine .....	Ken-ichi Tanamoto	19
Pharmacogenomic Prediction of Safety of Pharmaceuticals .....	Jun-ichi Sawada	34

## Originals

Analysis of Facial Cream Suspected to Contain Steroids .....Yoshiaki Ikarashi, Yumi Matsumura, Makiko Miwa, Tadashi Uchino, Hiroshi Tokunaga, and Tetsuji Nishimura		51
Study on the imported U.S. beef and the occurrence of enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> infection in Japan .....	Hodaka Suzuki, and Shigeki Yamamoto	58
Effect of perinatal exposure to the flame-retardant tetrabromobisphenol A on the developing immune system of rats .....Ryosuke Nakamura, Akiko Hachisuka, Yuji Sato, Rika Nakamura, Makoto Shibutani, Jun-ichi Sawada, and Reiko Teshima		65

## Notes

Analysis of Sodium Ion, Potassium Ion and Monoethanolamine in Alkaline Cleaners by Capillary Electrophoresis .....	Kazuo Isama, Masa-aki Kaniwa, and Toshie Tsuchiya	71
Study of evaluation methods for cell culture system using three-dimensional scaffolds .....	Hideyuki Sakoda, Ryusuke Nakaoka, Atsuko Matsuoka, and Toshie Tsuchiya	76
Analysis of Ultraviolet Absorber Benzoic acid, 2-[4-(Diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, Hexyl Ester in Cosmetics by High-performance Liquid Chromatography .....Yoshiaki Ikarashi, Ken-ichi Yoshizawa, Kimio Shimamura, Katsuhiro Takano, Takashi Kojima, Nobuo Sato, Masahito Hayashi, Nahomi Oonuki, Norimasa Miyazawa, Hiroshi Sakaguchi, Makiko Fujii, and Hiroshi Tokunaga		82
Volatile Organic Compounds Emitted from Spray-Type Household Products .....Toshiko Tanaka-Kagawa, Hideto Jinno, Tomoko Obama, Tetsuji Nishimura, and Hiroshi Tokunaga		88
Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Lead Acetate (II) in Cosmetics .....	Tadashi Uchino, Yoshiaki Ikarashi, Hiroshi Tokunaga, and Tetsuji Nishimura	93
Determination of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Environmental Water Samples by LC-MS/MS and Their Occurrence in Aquatic Environment. .....	Reiji Kubota, Maiko Tahara, Kumiko Shimizu, and Tetsuji Nishimura	98
Pilot Study of Data Collection System for Adverse Reactions of Prescribed Medications using Hospital Information Systems .....Masahiro Tohkin, Mitsuo Saito, Akihiro Ishiguro, Shinji Miyake, Miwako Suzuki, Takao Orii, and Ryuichi Hasegawa		104

**Technical Data**

Investigation of the handling of conflict of interest in the US and European countries and survey of the attitudes of physicians and pharmacists towards industry - academia cooperation in Japan ..... Mitsuo Saito, Yuzuru Hayashi, and Ryuichi Hasegawa .....	111
Survey of the amount of the industry funding for biomedical research – analysis of questionnaire for medical and pharmaceutical departments, professors belonging these departments and the pharmaceutical companies. ..... Mitsuo Saito, and Ryuichi Hasegawa .....	120

**Bulletin of National Institute of Health Sciences, No. 126, Part 2**

<b>Annual Reports of Divisions</b> .....	127
<b>Researchers List in Fiscal Year 2007</b> .....	191
<b>Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)</b> .....	195
<b>Summaries of Papers Published in Other Journals (Review and Articles)</b> .....	291
<b>Title of Scientific Books</b> .....	319
<b>Scientific Reports to Governmental Agencies</b> .....	322
<b>Titles of Speeches at Scientific Meetings etc</b> .....	330
<b>Meeting Reports Related to Regulatory Science</b> .....	397
<b>Committee Members List in Fiscal Year 2007</b> .....	408
<b>Other Relative Activities</b> .....	414
<b>Special Seminars</b> .....	425
<b>Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2007</b> .....	426
<b>Survey of the Results of National Tests</b> .....	439
<b>Author Index</b> .....	441
<b>Subject Index</b> .....	447

## 医療機器・細胞組織医療機器の品質・安全性

土屋利江

## Quality and Safety Assurance of Medical Devices and Tissue-Engineered products.

Toshie Tsuchiya

Medical devices and tissue-engineered products are developed using recent advanced technology. Their quality and safety assurance are required for their earlier clinical applications. It is also important to develop the cost-effective, rapid and easy methods for evaluating the quality and safety of medical device etc. for acceleration of their development.

Keywords: Medical devices, tissue-engineered products, quality and safety assurance.

## 1. 医療機器・医用材料・細胞組織医療機器の現状と将来

医療機器は、コンタクトレンズ、人工血管、透析器、人工心臓など、様々な組織・器官・臓器の治療、代替を目的として製造されている。その適用部位も、体外粘膜接触医療機器、体内と体外を連結する医療機器、血液と接触する体内植込み医療機器など、多種多様である(表1)。また、医療機器を構成する医用材料は、単一の材料から構成されているものは、少なく、通常複数の医用材料から構成されている。医用材料は、金属、合成高分子、天然材料、セラミックス等、通常薬の領域では使用されない材料が多量に含まれており、各材料の種類も多い。

それら医用材料は、無機有機複合化技術、傾斜化技術、バイオミメティックバイオマテリアルなど、テクノロジーの進歩とともに増大しつつある。近年は、ナノテクノロジー技術導入による材料表面の精密加工技術や、温度応答性シート工学技術など、インテリジェント機能を賦与した材料開発、医用材料を用いた遺伝子導入技術、遺伝子発現制御技術など、この分野は、先端的な方向にも進展している。

電気駆動装置が組み込まれた能動的医療機器では、電気的安全性はもちろん、ソフトウェアの安全性が、重要課題の一つとなっている。

最近では、クスリを含む医療機器開発が治療機器の国際戦略として盛んになっている。これらは、コンビネーション医療機器として、分類されている。わが国においてはすでに、drug eluting stent 2 製品が承認され臨床使用されている。

平成17年度から開始された次世代医療機器評価指標作成事業において、コンビネーション医療機器の評価指標を2年間検討し、わが国が得意とする人工骨と骨形成因子を組み合わせたコンビネーション医療機器の評価指標案を作成した。ベンチャーを含む複数の企業で研究開発が行われている(表2)。海外でも、ステント・人工骨以外の様々な治療を目的としたコンビネーション医療機器の開発が盛んになっている。

診断を目的とする医療機器分野においても、診断と同時に治療も可能な医療機器が、現在の開発戦略となっており、国際的にもこの分野の競争が激化している。

細胞組織医療機器のガイドライン化は、平成9年に中村前部長が、「細胞組織工学技術を用いた医療材料・用具の有効性・安全性・品質評価方法に関する研究」をスタートさせた。新しい技術製品である組織工学製品が健全に発展するために必要な制度、支援体制、ガイドラインなどの整備の提言を行うことを目的とした。規制枠組みの考え方や、課題と原則を多数の専門家の討議を通じて整理し、提言を行った。その後、平成12年度から、ミレニウム再生医療事業をスタートさせ、平成16年度からは、ヒューマンサイエンス財団の産官学連携体制で、組織工学材料の開発から臨床評価まで、ヒト間葉系幹細胞を用いた再生医療研究に重点をおいた研究を実施した。心筋再生・軟骨再生・骨再生において、臨床研究まで進

To whom correspondence should be addressed.

Toshie Tsuchiya; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel 03-3700-9196; Fax: 03-3700-9196; E-mail: tsuchiya@nihs.go.jp

表1 検討すべき主要評価試験

医療機器のカテゴリ		生物学的作用								
カテゴリー	接触部分	接触時間 (4.3参照) A—一時的 ( $<24$ 時間) B—短・中期的 (24時間~30日) C—長期的(永久) ( $>30$ 日)	細胞毒性	感受性	刺激性又は皮内反応	亜急性及び亜慢性毒性	遺伝毒性	発熱性	埋植	血液適合性
B	×	×	×							
C	×	×	×							
粘膜	A	×	×	×						
	B	×	×	×						
	C	×	×	×		×	×			
損傷表面	A	×	×	×						
	B	×	×	×						
	C	×	×	×		×	×			
体内と体外を連結する機器	血液流路 間接的	A	×	×	×	×				×
		B	×	×	×	×				×
		C	×	×	×	×	×	×		×
	組織/骨 /歯質	A	×	×	×					
		B	×	×	×	×	×	×	×	
		C	×	×	×	×	×	×	×	
	循環血液	A	×	×	×	×				×
		B	×	×	×	×	×	×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×	×	×
体内植込み用具	組織/骨	A	×	×	×					
		B	×	×	×	×	×	×	×	
		C	×	×	×	×	×	×	×	
	血液	A	×	×	×	×			×	×
		B	×	×	×	×	×	×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×	×	×

検討すべき補足的評価試験

- 体内と体外を連結する機器または体内植込み機器で、長期(30日を越えて)接触する機器は、  
慢性毒性  
発癌性  
について、考慮しなければならない。医療機器は多様であり、機器固有の価値に基づいて考える必要がある。慢性毒性および発癌性評価は、関連経験に関する研究・調査を行う。試験を実施する必要がないという結論に達することもある。
- 医療機器・材料・抽出物において、以下のリスクが潜在的に存在する場合、や研究・調査の結果、必要性がある場合、試験の実施/評価をおこなう。  
生殖/発生毒性  
生体内分解  
トキシコキネティクス  
免疫毒性
- 医療機器は、多様であり、カテゴリーで定められたすべての試験が必要であるとは限らない、また、それが実際的であるとは限らない。場合によっては、ここに示されていない追加の試験が必要な場合がある。

JIS T 0993-1:2004 (表1表2を改変)

表2 次世代医療機器事業

- 第一分野 体内埋め込み型能動型機器  
高機能人工心臓評価指標(室長通知)
- 第二分野 テーラーメイド医療用診断機器  
遺伝子判断用DNAチップ評価指標(室長通知)
- 第三分野 体内埋め込み材料(生体親和性インプラント)  
骨形成因子(BMP)含有人骨に関する評価指標(案)  
ナノテクノロジー 調査研究(平成19年~)
- 第四分野 ナビゲーション医療  
(整形外科分野)骨折整復支援装置評価指標(案)  
(整形外科分野)関節手術支援装置評価指標(案)  
軟組織に適用するコンピューター支援手術装置のための評価指標(平成19年~)
- 第五分野 再生医療(細胞シート)  
重症心不全細胞治療用細胞シート評価指標(案)  
角膜上皮細胞シート評価指標(案)  
角膜内皮細胞シート評価指標(案)  
バイオ肝 調査研究(平成20年~)
- 第六分野 ニューロモジュレーション分野(平成20年~)  
神経機能修飾・再建装置  
例:リアルタイムロボット義手、パーキンソン病の対する脳深部刺激療法、迷走神経刺激突然死防止、人工視覚装置、痙性・疼痛の制御、多動作筋電義手、脊髄電機刺激勝圧制御など

めることができたそれらの研究を通して、前臨床・臨床評価に有用な指標を明らかにした。更に、平成17年度からは、再生医療実用化のために、最も使用頻度の高いヒト間葉系幹細胞を中心に、安全性や品質に重点をおいた基盤的研究を継続的に実施してきた。ヒト幹細胞の培養に伴い老化し、c-myc等の遺伝子のコピー数の異常細胞が有意に出現することを明らかにした。また、再生医療事業研究班において、ヒト間葉系幹細胞の増殖能力の優れた無血清培地を開発している。これらの培地に添加されるbFGFは、ヒト間葉系幹細胞のTGFβ2の産生を抑制し、老化を遅らせていることを明らかにした。最近、ヒト間葉系幹細胞のアロ移植が確認申請を通過し、困難と考えられていた再生医療事業が一段と活発化している。

前述したように、これまでに治療法がない、優れた医療技術の早期導入をはかるため、わが国で開発段階にある医療機器について、審査を迅速にするため、次世代医療機器評価指標作成事業を開始している(表2)、平成

17年度末から、5年間の予定でスタートし、今年は4年目にあたる。これまで、3年間の活動によって、「高機能人工心臓」、「遺伝子判定用DNAチップ」の評価指標は、厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室 室長通知として正式に発出された（表2）。

高機能人工心臓においては、オーファン医療機器として指定され、評価指標作成事業の成果と審査部門との連携が効率よくリンクし、迅速な製品化に貢献している。また、日米同時治験プログラムとしても取り上げられ、グローバルな製品化への努力も本省医療機器審査管理室および医薬品医療機器総合機構（PMDA）との連携で行われている。DNAチップ評価指標発表によって、関連製品が迅速に審査され承認された。

次世代医療機器事業は、高機能人工心臓、ナビゲーション医療（手術ロボット）生体親和性インプラント、診断機器、再生医療の分野が選定され、委員および事務局を担当した部員の努力等により、これまでに、7つの評価指標（案）を作成している。（表2）。再生医療では、重症心不全細胞治療細胞シート、角膜上皮細胞シートの2つの評価指標案をすでに作成している（表2）（掲載ホームページ：<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/>）。

平成20年度からは、新たにニューロモジュレーション分野において開発されつつある医療機器の調査・評価指標を作成することとなった（表2）この分野は、日本学術会議においても、国も、力を入れて開発を進めるべき医療機器として提言されている。

平成9年度の調査研究の開始からこれまでに、いくつもの細胞組織医療機器等の確認申請が行われた。しかし、確認申請後も、その有効性について、既存の治療法や製品と比べたとき、期待された優位性が認められず、コスト等も考慮した結果、製品にいたっていない例もある。再生医療分野では、特に、材料の選択や設計の適切性が、有効性を上げる上で重要である。

しかし、平成19年夏に、培養表皮が、製品化第1号となった。また、同年末、山中教授によるiPS細胞の報道発表以来、再生医療製品の産業化に、再び大きな期待が寄せられている。

平成20年1月、内閣府総合科学技術会議に、iPS細胞研究WGが設置された。委員として出席し、7月初旬に、基本方針をまとめ公開している。このiPS会議においては、内閣府、文部科学省、経済産業省、厚生労働省、特許庁から行政担当官が出席し、委員には、総合科学技術会議の議員3名とiPS細胞の基礎、遺伝子治療、ゲノム解析、倫理、知財、安全性の各専門家7名から構成されていた。

このiPS細胞研究は、オールジャパン体制で行う初めての試みであり、各省の有機的連携による効率的な研究開

発推進、レギュラトリーサイエンスの重要性、産業化に必須の国際特許の積極的取得等の必要性が強調されている。

幹細胞の基礎研究は、論文数等において、わが国は、国際的にも優れているが製品化する上で必要な特許等の取得が非常に低く、国際競争に強い製品の市場化に、大きな障害となっている。国際特許取得のための予算化や・国際弁理士育成の必要性なども提言された。iPS細胞の基礎から製品化までの流れ、それらを支える基盤研究の重要性について、内閣府を含む1府3省1庁で、話し合いができたことは、各省間の壁が取り払われ、効率的な実現性に向けて、非常に有意義であった。

さて、医療機器の開発段階において、幅広い知識、高度な技術、各種材料、装置が必要である。また、それら医療機器は、体外診断機器であるのか、体内埋め込み型医療機器であるのか、手術支援装置であるのかなどによって、必要とされる専門が各々異なってくる。各分野の研究者は、自ずから専門を中心とした安全性への考え方をもっているが、安全性も1分野のみならず多くの分野の知識が必要である、異なる複数因子が重なって安全性に問題が発生していることもある。また、医療機器が、薬、細胞と組み合わせられるなど融合領域の機器開発が活発になるに従い、従来の医工連携のみでは、限界があるといえる。わが国で活発な研究が行われている研究室では、理学、薬学、農学等の研究者が在籍しており、多分野の専門家との連携による製品開発や安全性評価が必要な時代であり、欧米の大手企業では、多分野との連携による総合力の重要性を10年以上前から唱えており、開発は、20～30年先を考えた研究を先行している。

## 2. 材料特性

医療機器・医用材料には、様々な材料、添加剤、触媒などが使用されることから、これらの原材料の特性を明らかにすることは、特に重要である。医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究（分担研究者土屋利江）において、「医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について」をまとめ、医療機器審査No. 19として、平成16年11月15日に事務連絡が発出された。療品部のISO/TC194医療機器の生物学的評価のホームページに掲載している。原材料の種類として、金属、セラミックス、ゴム、熱硬化性樹脂、熱可塑性樹脂、吸収性合成高分子、吸収性天然高分子、低分子化学物質、歯科用ボンディング剤、創傷被覆・保護材の粘膜炎剤、コンタクトレンズ、眼内レンズを取り上げた。記載事項は、1. 原材料の適用範囲、2. 原材料記載要領、3. 参考となる公的規格、4. 試験法、5. 記載例、6. 参考となっている。事務連絡発出

後、格段と申請書は整備され、医療機器の品質、安全性を確保する上で、非常に重要な文書である。

材料の特性に関連する国際文書は、10993-18 Chemical characterization of materials にまとめられている。これらの文書は、品質確保に重要であり、品質マネジメントシステム (QMS) を補完している。

### 3. 生物学的安全性

平成7年6月27日付けで発信された薬機第99号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドライン」は、改訂され、平成15年2月21日付け医薬審発第0213001号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」および、平成15年3月19日医療機器審査No. 36「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料に従うこととなった。

参考資料は、医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究の分担研究者(土屋)報告書としてまとめ、「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」記載している。

試験される医療機器（平成17年度の薬事法改正により、医療用具は全て医療機器へ名称変更）は、表1に記載されている接触部位（表面接触機器、体内と体外を連結する機器、体内植込み機器）と接触期間（24時間以内の一時的接触、1～30日の短・中期的接触、30日を超える長期的接触）に従って分類され、その分類に応じて、生物学的試験を実施・評価する項目が決められている。

JIS T0993-1: 2004では、最新の10993-1: 2003との整合性をはかった。その結果、刺激性又は皮内反応、全身毒性(急性)、亜急性及び亜慢性毒性、埋植試験について、実施・評価すべき医療機器のカテゴリーが、増えている。

更に、現在改定中のISO/DIS 10993-1では、これらの表は、本文中から削除され、付属文書へ移された。また、健常皮膚以外に接触する医療機器・医用材料であり、30日を超えて長期的接触をする医療機器・医用材料は、慢性毒性、発癌性、生殖・発生毒性、生分解性、トキシコキネティクス、免疫毒性について、考慮することとなっている。

これらの変遷は、「試験項目は、単なるチェックリストではなく、関連経験に関する研究・調査を行った上で、必要性を検討する評価の枠組みとする」考え方が強くなったためである。

更に、試験実施・評価の考え方を示すフローが、以前は、強制力のない付属書に記載されていたが、今回の改定案では、強制力のある本文中に記載している。経験・情報が豊富になってきた経緯から、専門家の経験・調査

に基づく試験の実施・評価を行う方向へ整理されつつある。

ISO/TC194は、Biological Evaluation of Medical Devices を扱っている技術委員会である。この委員会は、現在、16のワーキンググループ(WG)からなっており(表3)、ISO10993-1～18、TS10993-19および臨床試験に関するISO 14155の文書を作成している(表4)。また、硬膜での感染事故を教訓に、動物組織安全性に関する国際標準化を目的としたsubcommittee (SC) 1が設立され、3WGが設置された。各WGは、すでにISO文書を作成した(表4)、約2年前に、SC1にWG4を新たに設立し、BSEの除去方法に関する文書を現在作成中である。

それでは、各個別の試験方法について、わが国が、試験方法を提案し、国際標準化文書にも採用されている点を重点に記述する。

### 細胞毒性試験

コロニー法を提案し、実施している。海外で採用されているMEM Elution法や、寒天重層法に比べ、必要とする細胞数は少なく、検出感度が高く、特別な機器を必要とせず、客観的かつ定量的に評価できる。更に、我々の多くの研究によって、標準化材料を開発し、in vitro で得られた結果から、医用材料のin vivo組織刺激性の有無や強度を予測することが可能となった(図1)。薬品部で開発した標準化材料は、現在、食薬センターで、管理販売され、海外でも使用されている。

最近では、美容用のカラーコンタクトレンズが、薬事

表3 ISO TC194

#### 医療用具の生物学的評価

- ・WG1: 生物学的評価の原則
  - ・WG2: 材料分解・劣化など
  - ・WG3: 動物福祉
  - ・WG4: GCP
  - ・WG5: 細胞毒性
  - ・WG6: 遺伝毒性・発癌性・生殖毒性
  - ・WG7: 全身毒性
  - ・WG8: 感作性・刺激性
  - ・WG9: 血液適合性
  - ・WG10: 埋植試験
  - ・WG11: EOGなど滅菌用ガスの残留値など
  - ・WG12: 試験試料の調製と標準材料
  - ・WG13: Toxicokinetics
  - ・WG14: 材料評価
  - ・WG15: 生物学的試験へのアプローチ
  - TF1-5, 組織工學品の安全性, 用語, 試験方法の選択など,
  - ・WG16: 発熱性試験
- 
- ・Sub Committee 1 (製造に使用されるヒト・動物組織等の標準化: 範囲拡大へ)
  - ・WG-1 リスク評価と規制環境など
  - ・WG-2 ソースの管理・収集・操作など
  - ・WG-3 ウイルスの除去・不活化など (BSE、感染因子)
  - ・WG-4 BSEの除去方法について



表4 ISO TC194 国際標準化文書

ISO /DIS 10993-1: Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management system  
 ISO 10993-2:2006 Biological evaluation of medical devices – Part 2: Animal welfare requirements  
 ISO 10993-3: 2003: Biological evaluation of medical devices – Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity  
 ISO 10993-4: 2002: Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of test for interactions with blood. ISO/DIS 10993-5 : Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity  
 ISO 10993-6:2007 Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation  
 ISO/FDIS 10993-7: Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals.  
 ISO/DIS 10993-9: Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and quantification of potentials degradation products.  
 ISO 10993-10:2002 +Amd 1: 2006: Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity  
 ISO 10993-11:2006: Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for Systemic toxicity  
 ISO/FDIS 10993-12: Biological evaluation of medical devices-Part 12: Sample preparation and reference materials.  
 ISO/CD 10993-13: Biological evaluation of medical devices-Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices.  
 ISO 10993-14:2001: Biological evaluation of medical devices-Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics  
 ISO 10993-15:2000: Biological evaluation of medical devices-Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys  
 ISO 10993-16: 1997: Biological evaluation of medical devices-Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables  
 ISO 10993-17:2002: Biological evaluation of medical devices-Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances  
 ISO 10993-18:2005: Biological evaluation of medical devices-Part 18: Chemical characterisation of materials  
 ISO/TS 10993-19:2006: Biological evaluation of medical devices-Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials  
 ISO/TS 10993-20:2006: Biological evaluation of medical devices-Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices  
 ISO/CD 14155: Clinical investigation of medical devices for human subjects  
 ISO/TS 20993: 2006: Biological evaluation of medical devices-Guidance on a risk-management process.  
 ISO 22442-1: Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives. Application of risk management,  
 ISO 22442-2: Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives. Controls on sourcing, collection and handling,  
 ISO 22442-3: Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives. Validation of the elimination and /or inactivation of viruses and TSE agents.  
 ISO 30993 Biological evaluation of medical devices-Terminology

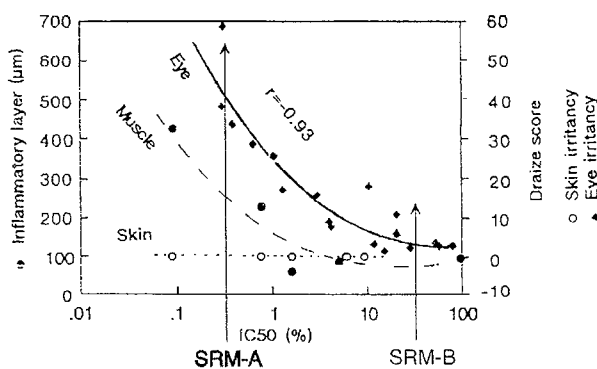


図1 材料の細胞毒性強度と異なる組織での刺激性との関係

規制外の製品であるため、適切な安全性試験が実施されていない製品が多く、使用者が購入したカラーコンタクトレンズ装用による角膜傷害が少なからず発生していた。カラーコンタクトレンズのあり方に関する検討会が開催され、各専門家を含む議論の後、報告書をまとめた。その結果、カラーコンタクトレンズは、医療機器として指定されることになった。コロニー法による細胞毒

性試験は、角膜傷害を予測する上で必要な検出感度を有していることから、カラーコンタクトレンズの細胞毒性試験にも有用となる。

また、米国では、コンタクトレンズの消毒・洗浄・保存を1液でおこなうマルチパーパスケア溶液による感染事故が多数発生した。これにともない、コンタクトレンズの国際標準化文書に掲載する細胞毒性試験の見直しが始まっている。寒天重層法では、検出感度が低い。海外では、未だ、この寒天重層法を用いた結果に基づいて審査され、認可が行われている。また、寒天バリアーが無いが、スコアによる半定量的な判定法を用いるMEM Elution法での試験結果を、わが国のV79コロニー法での試験結果と比較した。毒性物質を含む標準材料を用いて検討した結果、コロニー法では、10倍程度毒性濃度が低い抽出液についても検出できたが、MEM Elution法では、検出できなかった。

抽出液についても、ISO会議で議論となった。海外で実施されているMEM Elution抽出液については、蒸留水、生理食塩水、血清不含培地、血清含有培地を使用することが可能となっている。また、抽出温度・抽出時間

も37℃で24時間、50℃で72時間、70℃で72時間、121℃で1時間とまちまちである。何に基づいて選択されたのか、明確になっていない場合が多く、そのような試験条件で得られた結果は、リスク分析を行うにたるデータとはならない。

### 感作性・刺激性試験

感作性物質を含み材料を試験し、感作性物質が示す遅延型アレルギー反応を検出するための試験である。すべての医療機器において、細胞毒性試験とこの感作性試験を実施することが、わが国の通知及びISO国際文書において決められている(表1)。モルモットを用いた動物での試験方法は、各国と、ほぼ同様であるが、試験材料からの試験溶液の調製方法が異なっている。海外では、生理食塩水と植物油で、抽出した溶液を用いた試験方法が採用されている。我々は、高分子からなる材料1グラムから、有機溶媒で抽出した溶液を1mlに調製することを提案した。この方法によると、材料からの抽出率は、関係無く、材料重量として、計算量では、7gあれば、コントロール群10匹、試験群10匹を用いた試験を実施可能である。企業においても、容易に実現可能な抽出方法である。

わが国の抽出方法は、USPに記載された方法と比べても、抽出に必要な材料の量は少なく、更に、材料中に存在するハザードを検出できる点が国際的にも認められ、最新の国際標準化文書に、わが国の抽出方法が掲載されている。存在するハザードの検出は、リスク分析を定量的に行う上で、必須かつ重要な方法である。

旧ガイドラインでは、材料からの抽出率を強調せず、最高濃度5~10%程度まで実施すると記載していたため、抽出物量が少ないコンタクトレンズは、1kg程度材料を入手して、抽出せねばならず、実使用状況とかけ離れており、旧ガイドライン使用者からのクレームが多かった。

しかし、今回、材料7g、ロスを考えても9g程度あれば、試験可能となる抽出方法を考案し、公表した。その結果、改訂した試験方法について、これまでにクレームはでていない。

ガイドライン化においては、科学性のみならず、迅速性、簡便性や経済性等においても、優れた試験方法を開発・確立し、ガイドラインに導入することが重要であることを実感した経験であった。

海外の試験方法では、相当量アレルギー性物質を含む材料であっても、陽性反応を検出できなかった。わが国のサンプル調製法に従って試験すべきである。

欧州各国では、動物代替法の試験導入に熱心である。いずれの試験においても、代替が可能な試験について

は、ISO会議で、常に提案されている。感作性試験においても、モルモットを用いた試験実施が困難な欧州の状況から、マウスを用いたLocal Lymph Node Assay (LLNA) 試験法がオランダから提案され、文書となっている。モルモットによるmaximization試験と同様、並記されて本文中に記載されている。当部ではLLNAについては、約15年前から、活発に研究を実施しており、LLNA法の検出感度がモルモットによる試験系に比べ低いこと、また、動物代替法といわれながら、予想外に動物数を使用すること、更に、アイトープ使用による環境汚染が、気になる。これまでのLLNA試験結果は、化学物質での評価を行っており、医用材料での評価結果ではない。実際、材料の抽出液を用いた海外とのバリデーション試験では、Kimberらの原法に従ったLLNAでの評価は、感作性物質を多量に含んだ材料にくらべ、より少量の感作性物質を含んだ材料の方が、評価結果では、高かった。一方、当部の方法では、材料からの抽出液中の感作性物質の量と、LLNA法での結果には、相関性が認められている。LLNA法には、リンパ節からのリンパ球を体外で培養し、RIやNon-RIを用いて検出するなど、原法とは異なる複数の方法が知られている。様々な物質を含む医用材料の感作性を評価可能とするためには、最適な抽出方法とLLNA試験のプロトコルを確立し、検出感度や限界を明らかにする必要がある。

刺激性についても、現在、皮膚モデルを用いた試験方法が、提案されているが、材料由来のサンプルを用いた国際バリデーション試験等を実施し、妥当な結果が得られない限り、ISO文書の本文中に、掲載することは、困難と考える。

### 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、わが国では、Ames 試験、染色体異常試験等が実施されている。この分野においても、抽出方法が問題となっている。多量の遺伝毒性物質を含む材料であっても、ISOに記載されている培地抽出では、遺伝毒性陽性反応を得ることができなかった。それらの結果をISO会議で発表し、わが国が、抽出方法をまとめた文書を、現在、提案している。

この分野では、現在、in vitroの遺伝毒性試験並びに、in vivoでの試験による遺伝毒性試験が、掲げられており、国際調和の重要課題の一つとなっている。

新規材料としては、ナノマテリアルの遺伝毒性評価方法について、試験実施可能性、評価の妥当性、標準的な試験方法の提案が今後の課題となると考えられる。平成19年度から3年間の予定で、厚生科学研究費、「医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発」において、現在、検討を行っている。また、家庭用品において

使用されているナノマテリアルの評価も実施している。医療機器として使用される材料・化学物質と、家庭用品として使用される材料・化学物質が、重なることは、少なくない。

### 催奇形性試験

催奇形性試験においては、動物代替試験法が、ドイツより提案されている。具体的には、Post implantation rat whole-embryo culture test (WEC), Rat limb bud micromass test (MM), Embryonic stem cell test (EST) があげられている。

WEC試験であるラット全胚培養法およびMM試験であるラット胎児肢芽細胞のマイクロマス培養法は、約20年前、筆者は、催奇形性物質のin vitro試験法として、化学物質のスクリーニングに盛んに実施していた。また、血清試料を用いて、催奇形性活性を測定する手法も開発しており、材料からの抽出物についても、評価可能であろうと予測している。

ナノマテリアルの代表であるフラーレン類について、ラットとマウスの胎児の肢芽細胞を用いて検討した。

その結果、ラットでは、著しい軟骨分化促進作用を観察した。しかし、ヒトの軟骨細胞では、逆に阻害作用を認め、種差、組織由来の差が存在する。

ナノマテリアルで、気になる点は、妊娠マウスに、フラーレンをin vivo投与し、胎児を観察した結果、胎児の神経系の形態異常を観察した。この胎児の出生後の影響について、詳細に検討する必要があると考える。

### 発ガン性試験

材料の発ガン性評価、

材料の発ガン性については、短期間で試験実施が可能なトランスジェニックマウスを用いた試験法が、現在提案されている。プロトコルの詳細とその妥当性について、検討する必要がある。各種材料による発ガン性について、トランスジェニックマウスを用いた共同実験を実施している。

材料発ガンには、材料の表面特性、材料の形状、材料の物理化学的特性、材料中の添加剤など、様々な要因が関わっていることが知られている。

材料発ガン機構について、ギャップ結合細胞間連絡機能に着目し、研究を実施してきた。これまでの研究の積み重ねで、いくつか明らかになったことについて、TC194WG15のタスクフォース (TF) でまとめつつある。

### 血液適合性試験

現在、様々な治療目的で、血液接触する医療機器が開

発され、臨床使用されており、この分野の機器は、比較的高いリスクの機器に分類されている。各個別の医療機器の血液適合性を適切に評価可能な試験法を明らかにするために、新しい最新の文献等を調査し、現存の標準化文書の見直しがスタートした。

### 埋植試験

埋植した材料の病理組織評価方法が、取り上げられており、わが国のガイドラインに示している客観的かつ定量的な方法を採用する必要がある。新たに提案されている評価法は、外部機関とのバリデーション試験が実施されておらず、再現性や感度、精度が明確になっていない。

### エンドトキシン・発熱性試験

医療材料からのエンドトキシンの回収が大きな課題となっている。薬局方に記載されている抽出方法で、回収されにくい製品が多く、1%程度の回収率を示す製品もあった。エンドトキシン以外で、発熱性を示す材料やサイトカインが存在しており、解析には、注意を払う必要がある。現在、エンドトキシンの回収に効果的な抽出方法や、回収せずに、直接測定できる方法の開発を進めている。この分野も動物を使用しない方法が、国際標準化試験として、提案されている。配島らは、複数のヒト細胞を用いた方法で、各種材料を比較検討している。これまでの一連の研究成果を基に、国際標準化のための文書をまとめ、ISO会議で提案した結果、独立したTR文書としてまとめる方向が決定された。

### 免疫毒性試験

ISO/TS 10993-20として、2005年に国際標準化文書を作成している (表4)。

### 生分解性試験

これらの材料では、酵素および非酵素反応による分解が知られている。材料の化学組成や、分子量、使用された触媒等の種類により、分解スピードが異なる。いずれにしても、臨床使用類似条件下で評価する必要がある。また、評価方法の妥当性についても示す必要がある。

### 臨床試験

見直しがはじまっている。原則は、ICHとの整合性をはかり、臨床試験の質の向上を目指した。薬にはない機器特有の臨床試験の視点にたつて、文書中の字句や単語の修正作業等がスタートしている。

#### 4. その他

安全性には、インプラント寿命の長期化にともない、長期埋植後の生物学的安全性試験とともに、インプラントの生体内での耐久性を、評価できる試験を実施するとともに、力学適合性についても示す必要がある。

力学適合性評価については、材料が腐食・疲労・劣化する以前の段階で、比較的埋植早期に発生する破損の場合には、材料の選択やデザインなどの設計上の判断の誤りが考えられる。早期に発生した破損事故等については、コンピューターシミュレーション技術を用いたリスク評価が比較的可能である。

たとえば、ステントの材料組成の違いやメッシュ構造のデザイン設計の違いが力学的適合性へ及ぼす影響は大きい。適用部位を考慮し、臨床使用状況をシミュレートできる方法を開発し、破損等のリスク低減化のための研究評価を行う必要がある。

人工股関節においては、比較的長期使用後、カップ等の破損を起こした医療機器については、「摘出した人工股関節の不具合の原因究明に関する研究」を立ち上げ、現在、原因究明に関する研究を臨床機関と連携して解析を進めている。

医療機器・医用材料の耐久性評価試験については、摘出したインプラントで、実際に問題があったポリエチレン部分の摩耗・疲労等に関する耐久性試験を実施した。試験方法は、摘出物から材料小片を作製し、容易に試験実施可能なかつ実用的な試験方法を開発している。

その他、現在医療機器として歯科インプラント、ステント、ガイドワイヤーなど、破損報告があるものを選び、それらの製品の破損事故例を低減化させるために、有用な評価方法を開発するための研究を行っている。

#### 5. 細胞組織医療機器について

ヒト間葉系幹細胞については、品質確保のために有用な特性解析として、有用なマーカー及びその評価法開発に関する研究と、安全性確保として、発ガン性を評価可能とするために、軟寒天コロニー形成試験、免疫不全動物移植試験を実施している。

最近、ヒトガン細胞を埋植した結果、免疫不全動物によるガン細胞の生着試験結果を比較した結果、日本で開発された免疫不全動物では、10個の癌細胞で生着することを明らかにした。他の免疫動物にくらべ、1万から百分の1の細胞数で生着した。詳細は、近日発行する本に掲載されている。ISO/TC150では、組織工学インプラントの標準化文書を作成するための組織としてSC7を設立した(表5)。この幹事国は、日本となっており、国際幹事に中岡竜介室長が選任され、国際標準化へのルートが開かれた。

細胞組織利用医療機器の安全性やリスク管理については、TC194で扱うことになっており、2008年9月ベルリンで開催されたTC150SC7とTC194SC1との合同会議において、各TCで扱う範囲について議論された。その結果、TC194SC1において、生きたヒトおよび動物細胞を含む製品について、標準化文書作成の方向で調整された。また、造腫瘍性試験法については、筆者が国際標準化文書案を作成することとなっている。

表5 ISO TC150外科用インプラント

- ・SC1 材料
- ・SC2 心臓血管系インプラント
- ・SC3 神経外科系インプラント
- ・SC4 人工骨、人工関節
- ・SC6 動力源を要するインプラント  
(能動的、例：人工心臓など)
- ・WG8 人工乳房
- ・SC7 組織工学インプラント(幹事国は日本)

#### 6. 材料—細胞相互作用

材料の生体適合性試験の一環として、チタン—ジルコニウム合金を用いて、胚芽細胞の分化能力を評価することを実施した。材料上で、マイクロマスカルチャーを行うと、感度高く、材料の分化に及ぼす影響を観察できることが明らかになった。また、ラット胎児の中脳領域の細胞を用いて、神経分化に及ぼす影響について、各種表面加工を行った高分子材料上でマイクロマスカルチャー試験を実施した。その結果、表面加工の優れた高分子材料では、神経細胞の増殖分化とともに、優れた反応を示している。

胎児由来の軟骨・神経前駆細胞による評価方法は、材料と細胞との相互作用を観察する上で、また、軟骨および神経再生のための組織工学材料の評価の観点からも有用な方法である。

#### 7. 医用材料の評価法の開発

ギャップ結合細胞間連絡機能を指標とした医用材料の新しい試験法を、各種材料や、添加剤について試験を実施し、材料の選別にすぐれていることが理解され、米国のASTMが主催する委員会では、文書作業が開始され、現在最終段階に到達している。

#### 8. DEHP

議長からの依頼で、医療機器からのDEHPの分析方法について、療品部が主体となり、葩島らがまとめ、ISO/TC194 WG11のTS文書として、提案している。

わが国のDEHP規制やToxicological threshold concern (TTC)に関する考え方も、国際文書として提案している。

## 9. 生体適合性とは

医療機器・医用材料分野では、生体適合性という言葉が昔から良くつかわれている。生体適合性は、非毒性のみでもなく、生物学的安全性を包含するが、生体内で必要とされる時間的、立体的、組織的、力学的な高次機能とも適合できることを意味していると考えている。通常、生物学的安全性と誤解され・混同されて使用されている文書が多い。

生体適合性にふくまれる用語として、組織適合性や血液適合性などもある。これらは、材料からの抽出物のみならず、材料表面性状や材料と細胞組織間の界面の反応が、生体適合性の有無に大きな影響を及ぼす。

医療機器分野では、個体としてのヒト全体から伝わる動的な構造変化を常に考えながら、評価を行うことが重要であり、そのための試験装置や、計測技術の開発が盛んになっている。従って、ヒトに使用する埋め込み型の人工心臓の開発に限っても、血流のシミュレーション解析技術等を導入し、装置の血液適合性評価を行っている。また、駆動部分の耐久性、温度上昇防御など、様々なリスクを解決するための技術等が必要となる。

## 10. 安全性と開発

安全性と開発は、表裏の一体の関係がある。

医療機器の早期の開発段階において、安全性評価の考え方を示し、リスクを早期に推定・確認し、解決策を示すことが開発コストをさげ、有効性の高い医療機器・医用材料の迅速な開発に重要である。安全性の専門家と材料開発研究者が一緒になって、活発な議論をすることにより、設計に必要なこと、欠けていること、改善すべき点などが見えてくる。

## 11. 国際標準化

1989年ドイツにおいて、第1回ISO/TC194会議が開催され、その後、現在にいたっている。毎年、総会がほぼ年1回のペースで開催され、総会の間には、個別のWG会議が開催されている。

薬の世界では、ICHがあるように、医療機器分野は、ISOとIECがある。IECは、体内に埋植しない電気駆動による医療機器を主にあつかう。一方、ISOは、体内に埋め込む医療機器もあつかう。ISO、IECは、技術的文書を作成し、Global Harmonization Task Force (GHTF) は、政策的な文書を主に作成している。ISO、IECには、多くの技術委員会がある(表6)。

療品部は、ISO TC194(医療機器の生物学的評価)に関して、日本の牽引役としての役目を担っており、TC194で作成されるISO文書に、日本の考え方や技術を、部員一丸となって、積極的に盛り込んでいる(表

表6 ISO・IEC 主な技術委員会

ISO TC76	医療用輸血装置
ISO TC84	医療用注射器及び注射針
ISO TC150	外科用インプラント
ISO TC194	医用歯科用材料及び医療機器の生物学的評価
ISO TC 85 SC2	放射線防護
ISO TC106	歯科用材料・器械
ISO TC121	麻酔装置及び医療用呼吸器
ISO TC172	光学及び光学機器
ISO TC172SC5	顕微鏡及び内視鏡
ISO TC172SC7	眼鏡光学及び眼科・眼鏡機器
ISO TC172 WG4, WG5	眼内レンズ、コンタクトレンズ
ISO TC210	医療機器の品質管理と関連する一般事項
ISO TC157	避妊具
ISO TC170	外科用器具
ISO TC198	ヘルスケア製品の滅菌
ISO TC45	ゴム及びゴム製品
IEC TC62	医用電気機器
IEC TC62 SC62A	医用電気機器の共通
IEC TC62 SC62B	医用画像装置
IEC TC62 SC62C	放射線治療装置、核医学及び放射線量計
IEC TC62 SC62D	医用電子機器
IEC TC87	超音波

## 4).

医療機器は、機器そのものの発展とともに、周辺技術との複合化が起こりつつある。わが国のこれまでの教育制度では、総合的に強い人材の育成には、まだ、不十分である。

医療機器を、効率良く学び研究できる医療機器学部・医療機器大学等を創設するなど、あらたな教育と研究の仕組みをつくれれば、個々の技術は、優れていることから、わが国の医療機器産業は、先頭を行く国際競争力のある医療機器産業へうまれかわる。

## 参考文献

### ガイドライン, 単行本

1. 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)
2. 生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について (医療機器審査No. 36, 2003.3.19)
3. 医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について (医療機器審査No. 19, 2004.11.15)
4. 医薬品GLPガイドブック2008 日本薬剤師研修センター編集 2008, p.21-46
5. 医薬品・医療機器 改正GLP解説 上巻, 下巻, 薬事日報社 2008
6. 土屋利江, バイオマテリアルの安全性を考える, バイオマテリアル-生体材料-, 2004, 22-2, 69-70, 2004.
7. 土屋利江(編), 医療材料・医療機器の安全性と生体適合性, シーエムシー出版, 2003.11
8. 土屋利江(編), 再生医療品における幹細胞とバイオマテリアル=開発から臨床まで, 培風館, 印刷中

**細胞毒性**

1. Bayar Hexig, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Safety Evaluation of Surgical Materials by Cytotoxicity Test, *J. Artificial Organs* (2008) accepted
2. 中岡竜介, 松本富美子, 宗林さおり, 柳橋哲夫, 土屋利江, 視力補正を目的としないカラーコンタクトレンズの細胞毒性, *衛研報告*2007, 125, 61-64.
3. 五十嵐良明, 鹿庭正昭, 土屋利江, 家庭用品に使用される化学物質の細胞毒性:平成9~16年度対象化学物質の結果, *国立医薬品食品衛生研究所報告* 2005第123号, 53-56.
4. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Cytotoxicity of Various Calcium Phosphate Ceramics, *Bioceramics, Key Material Eng.* 2006, Vol. 309-311, 263-266.
5. Kazuo Isama, Atsuko Matsuoka, Yuji Haishima and Toshie Tsuchiya, Proliferation and differentiation of normal human osteoblasts on dental Au-Ag-Pd casting alloy: Comparison with cytotoxicity using fibroblast L929 and V79 cells. *Mater. Trans.* 2002, 43, 3155-3159.
6. 五十嵐良明, 土屋利江, 中村晃忠, 家庭用品に使用される化学物質の細胞毒性:平成3~8年度対象化学物質の眼刺激性の予測, *Bull. Natl. Inst. Health Sci.* 1997, 115, 130-134.
7. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Cytotoxicity of medical materials sterilized with vapour-phase hydrogen peroxide. *Biomaterials*, 1995, 16, 177-183.
8. Toshie Tsuchiya, Yoshiaki Ikarashi, Tadashi Arai, Jyunichi Ohhashi, Kazuo Isama and Akitada Nakamura, In vivo Tissue/Biomaterial toxic response: Correlation with cytotoxic potential but not cell attachment. *Clinical Materials*, 1994, 16, 1-8.
9. Toshie Tsuchiya, Studies on the standardization of cytotoxicity tests and new standard reference materials useful for Evaluating the safety of biomaterials. *J. Biomaterials Applications*, 1994, 5, 139-157.
10. Toshie Tsuchiya, Yoshiaki Ikarashi, Tadashi Arai, Jyunichi Ohhashi and Akitada Nakamura, Improved sensitivity and decreased sample size in a cytotoxicity test for biomaterials: A modified colony microassay using a microplate and crystal violet staining. *J. Applied Biomaterials*, 1994, 5, 361-367.
11. Toshie Tsuchiya, Yoshiaki Ikarashi, Hideyo Hata, Kazuhiro Toyoda, Michihito Takahashi, Takao Uchima, Noriho Tanaka, Toshi Sasaki and Akitada Nakamura, Comparative studies of the toxicity of standard reference materials in various cytotoxicity tests and in vivo implantation tests, *J. Applied Biomaterials*, 1993, 4, 153-156.
12. Toshie Tsuchiya, Tadashi Arai, Jyunichi Ohhashi, Kiyoshi Imai, Hajime Kojima, Satoru Miyamoto, Hideyo Hata, Yoshiaki Ikarashi, Kazuhiro Toyoda, Michihito Takahashi and Akitada Nakamura, Rabbit eye irritation caused by wearing toxic contact lenses and their cytotoxicities: In vivo/in vitro correlation study using standard reference materials, *J. Biomedical Materials Research*, 1993, 27, 885-893.
13. Hideharu Shintani, Toshie Tsuchiya, Yasuo Hata and Akitada Nakamura, Solid phase extraction and HPLC analysis of toxic components eluted from methyl methacrylate dental materials, *Journal of Analytical Toxicology*, 1993, 17, 73-77.
14. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya, Akitada Nakamura, Comparison of three in vitro assays to determine the ocular toxicity of detergent, oil, and organic solvents, *J. Toxicol. Cutaneous and Ocular Toxicology*, 1993, 12, 15-24.
15. Toshie Tsuchiya, Yoshiaki Ikarashi, Kazuhiro Toyoda, T. Uchima, T. Miyahara, M. Takahashi and Akitada Nakamura, Toxicological evaluation for biomaterials: Examinations of radiation vulcanized natural rubber latex, *Radiat. Phys. Chem.* 1992, 39, 541-545.

**感作性・刺激性等**

1. Nakamura A, Kanazawa Y, Sato H, Tsuchiya T, Ikarashi Y, W H.D Jong, K E. Andersen, B B. Knusen, Ebaluation of Allergic Potential of Rubber Products: Comparison of Sample Preparation Methods for the Testing of Polymeric Medical Devices. *J Toxicology*, 2003, 22, 169-185.
2. Y Ikarashi, M Kaniwa, T Tsuchiya, Sensitization potential of gold sodium thiosulfate in mice and guinea pigs. *Biomaterials*, 2002, 23, 4907-4914.
3. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya, Akitada Nakamura, M. Beppu and K. Kitagawa, Effect of vitamin E on contact sensitization responses induced by 2,4-dinitrochlorobenzene in mice. *J. Nutr.Sci. Vitaminol.* 1998, 44, 225-236.
4. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Application of sensitive mouse lymph node assay for detection of contact sensitization

- capacity of dyes., *J. Applied Toxicol.* 1996, 16, 349-354.
5. Yoshiaki Ikarashi, Jyunko Momma, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Evaluation of skin sensitization potential of nickel, chromium, titanium and zirconium salts using guinea-pigs and mice. *Biomaterials*, 1996, 17, 2103-2108.
  6. 五十嵐良明, 土屋利江, リンパ節活性化を指標とした新しい感作性試験法の開発, 衛生試験所報告, 1994, 112, 301-304.
  7. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Contact sensitivity to tinuvin P in mice. *Contact Dermatitis*, 1994, 30, 226-230.
  8. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Contact sensitivity of and cross-sensitivity between 2-(2'-hydroxy-5'-methylphenyl) benzotriazole (Tinuvin P) and 2-(2'-hydroxy-3'-tert-butyl-5'-methylphenyl)-5-chlorobenzotriazole (Tinuvin 326) evaluated by lymph node cell proliferation and ear swelling response in mice. *Toxicology Letters*, 1994, 71, 151-159.
  9. Yoshiaki Ikarashi, K. Ohno, Jyunko Momma Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Assesment of contact sensitivity of four thiourea rubber accelerators: Comparoson of two mouse lymph node assay with the guinea pig maximization test. *Fd chem. Toxic*, 1994, 32, 1067-1072.
  10. Yoshiaki Ikarashi, Yasuhiro Tsukamoto, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Influence of irritants on lymph node cell proliferation and the detection of contact sensitivity to metal salts in the murine local lymph node assay, *Contact Dermatitis*, 1993, 29,128-132.
  11. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Evaluation of contact sensitivity of rubber chemicals using the murine local lymph node assay, *Contact Dematitis*, 1993, 28, 77-80.
  12. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, A sensitive mouse lymph node assay with two application phases for detection of contact allergens. *Arch Toxicology*, 1993, 67, 629-636.
  13. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay. *Toxicology Letters*, 1992, 62, 53-61.
  14. Yoshiaki Ikarashi, Keiko Ohno, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Differences of draining lymph node cell proliferation among mice, rats and guinea pigs following exposure to metal allergens, *Toxicology*,1992, 76, 283-292.
  15. 矢上晶子, 加野尚生, 松永佳世子, 矢上 健, 靛島由二, 土屋利江, 国内の天然ゴム製品から溶出する主要なアレルゲン蛋白は何か?, 日本ラテックスアレルギー研究会誌, Vol. 8, No. 1, 46-51, 2004.
  16. 矢上 健, 靛島由二, 土屋利江, 富高晶子, 加野尚生, 松永佳世子, プロテオミクスの手法を用いたラテックスアレルゲンの解析. 日本ラテックスアレルギー研究会誌, 2003, 7, 38-43
- ### 遺伝毒性
1. Matsuoka A., Haishima Y., Hasegawa C., Matsuda Y. and Tsuchiya T.: Organic-solvent extraction of model biomaterials for use in the in vitro chromosome aberration test. *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* 2008, 86, 13-22.
  2. Atsuko Matsuoka, Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, 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*, 2005, 75(2), 439-444.
  3. Toshie Tsuchiya and Tsutomu Yamaha, Cultural conditions for a quantitative liquid method using the spore rec-assay system., *Agric. Biol. Chem.*, 1984, 48 (6), 1655-1657.
  4. Toshie Tsuchiya and Tsutomu Yamaha, Depletion of the reduced glutathione level in the liver and production of the mutagens in the intestine in the mice inducing hepatome by feeding on a high level dose of sorbic acid., *Mutation Research*, 1984, 130, 267-272.
  5. Toshie Tsuchiya and Tsutomu Yamaha, The production of mutagens in the intestine of mice fed on a diet containing 15% sorbic acid (I)., *The Journal of Toxicological Sciences*,1983a, 8, 15-24.
  6. Toshie Tsuchiya and Tsutomu Yamaha, Urinary excretion of mutagens and the effects of sorbic acid on the lipid peroxide level in the mice fed on a 15% sorbic acid diet., *The Journal of Toxicological Sciences*, 1983b, 8, 213-222.
- ### 発ガン性
1. Saiffudin Ahmed, Toshie Tsuchiya, A mouse strain difference in tumorigenesis induced by biodegradable

- polymers, *J. Biomed. Mater. Res.* 2006, 79A, 409-417.
2. Atsuko Matsuoka, Toshie Tsuchiya, Gene expression changes in BALB/3T3 transformants induced by poly (L-lactic acid) or polyurethane films. *J Biomed Mater Res A.* 2004, 68 (2), 376-82.
  3. Saifuddin Ahmed, Toshie Tsuchiya, Novel mechanism of tumorigenesis: Increased transforming growth factor-beta 1 suppresses the expression of connexin 43 in BALB/cJ mice after implantation of poly-L-lactic acid. *J Biomed Mater Res*, 70, 335-340, 2004
  4. Yoshinori Katakura, Eriko Nakata, Yukiko Tabira, Takumi Miura, Kiichiro Teruya, Toshie Tsuchiya, and Sanetaka Shirahata, Decreased Tumorigenicity In Vivo When Transforming Growth Factor  $\beta$  Treatment Causes Cancer Cell Senescence. *Biosci. Biochemol. Biochem*, 2003, 67 (4), 815-821.
  5. atakura Y, Nakata E, Tabira Y, Miura T, Teruya K, Tsuchiya T, Shirahata S, Decreased Tumorigenicity In Vivo When transforming Growth Factor  $\beta$  Treatment Causes Cancer Cell Senescence, *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 2003, 67, 815-821.
  6. Jeong Ung Park and Toshie Tsuchiya, Tumor-Promoting Activity of 48 kDa Molecular Mass Hyaluronic Acid. *Materials Transactions*, 2002, 43, 3128-3130.
  7. Akira Ichikawa and Toshie Tsuchiya, Studies on the tumor promoting mechanism of hard and soft segment models of polyetherurethane: Tyr265 phosphorylation of connmexin43 is a key step in the GJIC inhibitory reaction induced by polyetherurethane. *J. Biomedical Materials Research*, 2002, 62,157-162.
  8. Akira Ichikawa and Toshie Tsuchiya, A strategy for the suppression of tumorigenesis induced by biomaterials: Restoration of transformed phenotype of polyetherurethane-induced tumor cells by Cx43 transfection. *Cytotechnology*, 2002 39, 1-8.
  9. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Studies on the mechanisms of tumorigenesis induced by polyetherurethane in rats: Production of superoxide, tumor necrosis factor, and interleukin 1 from macrophages cultured on different polyetherurethanes., *J. Biomed. Master. Res.* 2000, 49, 99-105.
  10. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Studies on tumor promotimg activity of polyethylene immobilized with various proteins. *Biomedical Materials Research in Asia (IV) 2000*, pp.122-123.
  11. 土屋利江, 中村晃忠, 細胞間連絡阻害活性の重要性, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 2000, 118, 166-167.
  12. Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Effect of different implant materials on inhibition of gap-junctional intercellular communication as an index of tumour promotion. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Surgical Implants and Other Foreign Bodies*, 1999, 74, 290-293.
  13. Toshie Tsuchiya, Sayed M. A. and Akitada Nakamura, Tumor promoting mechanisms of biomaterials: No involvement of mutation in cx43 gene in the tumorigenesis induced by polyurethanes in vitro., *Animal Cell Technology*, 1999, pp.181-185.
  14. Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, What initiates the formation of preneoplastic parent cells?, *IARC monographs of evaluation of carcinogenic risks of human., Surgical Implants and Other Foreign Bodies*, 1999, 74, 293-294.
  15. 土屋利江, 出川宏規, 中村晃忠, 細胞間連絡阻害活性の重要性, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 1998, 116, 204-206.
  16. 土屋利江 高分子材料のin vivo発癌プロモーション活性, 高分子論文集1998, 55 314-322.
  17. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Koichi Kato, Yoshito Ikada and Akitada Nakamura, Studies on tumor-promoting activity of polyethylene: inhibitory activity of metabolic cooperation on polyethylene surfaces is markedly decreased by surface modification with collagen but not with RGDS peptide. *J. Biomed. Master Res.* 1997, 35, 391-397.
  18. Toshie Tsuchiya, Ryusuke Nakaoka, H. Degawa and Akitada Nakamura, Studies on the mechanisms of tumorigenesis induced by polyetherurethanes in rats: Leachable and biodegradable oligomers involving the diphenylcarbamate structure acted as an initiator on the transformation of Balb 3T3 cells. *J. Biomed. Master. Res.* 1996, 31: 299-303.
  19. Toshie Tsuchiya, Atsushi Takahara, Cooper S. L. and Akitada Nakamura, Studies on the tumor-promoting activity of polyurethanes: Depletion of inhibitory action of metaboic cooperation on the surface of a polyalkyleneurethane. *J. Biomed, Master. Res.* 1995, 29, 835-841.
  20. Toshie Tsuchiya, Yoshiaki Ikarashi and Akitada Nakamura, Studies on the tumor-promoting activities



of additives in biomaterials: Inhibition of metabolic cooperation by additives such as pigments and phenolic antioxidants. *J. Long-term Effects of Medical Implants*, 1995a, 5, 243-252.

21. Toshie Tsuchiya, Hideyo Hata and Akitada Nakamura, Studies on the tumor-promoting activity of biomaterials: Inhibition of metabolic cooperation by polyetherurethane and silicone. *J. Biomed. Master. Res.* 1995a, 29, 113-119.
22. Toshie Tsuchiya, K. Fukuhara, Hideyo Hata., Yoshiaki Ikarashi, Naoki Miyata, F. Katoh, H. Yamasaki and Akitada Nakamura, Studies on the tumor-promoting activity of additives in biomaterials: Inhibition of metabolic cooperation by phenolic antioxidants involved in rubber materials. *J. Biomed. Master. Res.* 1995, 29, 121-126.
23. Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, A new hypothesis of tumorigenesis induced by biomaterials: Inhibitory potentials intercellular communication play an important role on the tumor-promotion stage, *J. Long-term Effects of Medical Implants*, 1995, 5, 233-242.
24. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Studies on the tumor-promoting activity of polyethylene: Inhibitory activity of metabolic cooperation of polyethylene films containing an antioxidant. *J. Long-term Effects of Medical Implants*, 1995c, 5, 253-262.

#### 発生毒性

1. Toshie Tsuchiya, Naoki Miyata, Shozo Kamiya, Yoshiaki Ikarashi, Akitada Nakamura and Atsushi Takahashi, Developmental toxicity of butylated hydroxytoluene using rat and human embryonic cell assays. *AATEX*, 1995, 3, 1-8.
2. 土屋利江, ラット, マウス胎仔の肢芽および脳細胞, 組織培養, 1994, 20, 369-372.
3. Toshie Tsuchiya, Yoshiaki Ikarashi, Akitada Nakamura, Methods for evaluating teratogenic activities of chemicals and serum fluids using micromass culture system, *AATEX*, 1992, 1, 165-171.
4. Toshie Tsuchiya, Kazuhiro Eto, Burgin Heinrich and Andreas Kistler, Micromass Culture of midbrain cells and its Relevance to in vitro mechanistic studies, *Cong. Anom.*, 1992, 32, 105-116.
5. Rudolf Bechter, Gerrard D. Terlouw, Masahiko Tsuchiya, Toshie Tsuchiya and Andreas Kistler, Teratogenicity of arotinoids (retinoids) in the rat whole embryo culture. *Arch Toxicol*, 1992, 66, 193-197.
6. 土屋利江, 培養細胞による催奇形性試験, 組織培養, 191, 17, 412-418.
7. Toshie Tsuchiya, Atsushi Takahashi, Soichiro Asada, Fumie Takakubo, Noriko Yamashita- Ohsumi and Kazuhiro Eto, Comparative studies of embryotoxic action of ethylenethiourea in rat whole embryo and embryonic cell culture. *Teratology*, 1991, 43, 319-324.
8. Toshie Tsuchiya, Akitada Nakamura, Toshihiro Iio and Atsushi Takahashi, Species differences between rats and mice in the teratogenic action of ethylenethiourea: in vivo/ in vitro tests and teratogenic activity of sera using an embryonic cell differentiation system. *Toxicology and applied pharmacology*, 1991, 109, 1-6.
9. Toshie Tsuchiya, Heinrich Burgin, Masahiko Tsuchiya, Paul Winternits and Andreas Kistler, Embryo lethality of new herbicides is not detected by the micromass teratogen tests, *Arch Toxicol*. 1991, 65, 145-149.
10. 土屋利江, 血清中の催奇形性活性測定法の開発と宿主経由催奇形性活性および胎仔致死活性のin vitro試験法に関する研究, 衛生試験所報告, 1991, 109, 244-246.
11. 土屋利江, In vitro催奇形性試験-embryoを用いる実験, *ファルマシア*, 1990, 26, 1126-1128.
12. Andreas Kistler, Toshie Tsuchiya, Masahiko Tsuchiya and Michael Klaus, Teratogenicity of arotinoids (retinoids) in vivo and in vitro, *Arch Toxicology*, 1990, 64, 616-622.
13. Toshie Tsuchiya, A. Ishida, Naoki Miyata, Atsushi Takahashi and Syozo Kamiya, Effects of 3-tert-butyl-4-hydroxyanisole and its hydroquinone and quinone metabolites on rat and human embryonic cells in culture. *Toxic. In vitro*, 1988, 2, 291-296.
14. Toshie Tsuchiya, Atsuko Matsuoka, Setsuko Sekita, Takuzo Hisano, Atsushi Takahashi and Motoi Ishidate, Human embryonic cell growth Assay for teratogens with or without metabolic Activation system using microplate. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 1988, 8, 265-272.
15. Toshie Tsuchiya, Akira Tanaka, Masamichi Fukuka, Michio Sato and Tsutomu Yamaha, Metabolism of thiabendazole and Teratogenic potential of its metabolites in pregnant mice. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 2985-2993.

16. Toshie Tsuchiya, Setsuko Sekita, Kiyotaka Koyama, Sinsaku Natori and Atsushi Takahashi, Effect of chaetochromin A, chaetochromin D and ustilaginoidin A, bis (naphtho-pyrone) derivatives, on the mouse embryo limb bud and midbrain cells in culture. *Cong Anom.*, 1987,27, 245-250.
17. Toshie Tsuchiya, Takuzo Hisano, Akira Tanaka and Atsushi Takahashi, Effects of benzimidazoles on mouse and rat limb bud cells in culture, *Toxicology letters*, 1987, 38, 97-102.
18. Toshie Tsuchiya and Akira Tanaka, Effects of thiabendazole on the mouse limb-bud organ and cell in culture. *Toxicology letters*, 1986, 30, 19-26.
19. Toshie Tsuchiya and Akira Tanaka, In vivo inhibition of adenosine triphosphate (ATP) synthesis associated with thiabendazole-induced teratogenesis in mice and rats. *Arch Toxicol.* 1985, 57, 243-245.

#### 埋植試験

1. Yoshiaki Ikarashi, Kazuhiro Toyoda, Equo Kobayashi, Hisashi Doi, Takayuki Yoneyama, Hitoshi Hamanaka, Toshie Tsuchiya, 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 Transaction*, 2005, 10, 2260-2267.
2. Tsuchiya T, Ikarashi Y, Uchima T, Doi H, Nakamura A, Ohshima Y, Fujimaki M, Toyoda K, Kobayashi E, Yoneyama T, and Hamanaka H, A method to monitor corrosion of chromium iron alloys by monitoring the chromium ion concentration in urine. *Mater Trans.* 2002, 43, 3058-3064.
3. Yoshiaki Ikarashi, Kazuhiro Toyoda, Naomi Ohsawa, Takao Uchima, Toshie Tsuchiya, Masa-aki Kaniwa, Michio Sato, Michihito Takahashi and Akitada Nakamura, Comparative studies by cell culture and in vivo implantation test on the toxicity of natural rubber latex materials, *Journal of Biomedical Materials Research*, 1992, 26, 339-356.
4. T. Bouet, Kazuhiro Toyoda, Yoshiaki Ikarashi, T. Uchima, Akitada Nakamura, Toshie Tsuchiya, M. Takahashi and R. Eloy. Evaluation of biocompatibility, based on quantitative determination of the vascular response induced by material implantation. *J. Biomedical Materials Research*, 1991, 25, 1507-1521.

#### エンドトキシン

1. Haishima Y, Hasegawa C, Yagami T, Tsuchiya T, Matsuda R, Hayashi Y, Estimation of uncertainty in kinetic-colorimetric assay of bacterial endotoxins. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, 32(3), 495-503.
2. Nakagawa Y, Murai T, Hasegawa C, Hirata M, Tsuchiya T, Yagami T, Haishima Y, Endotoxin contamination in wound dressings made of natural biomaterials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2003, 66(1), 347-55.

#### 分析, DEHP等

1. Yuji Haishima, Fumie Seshimo, Tae Higuchi, Haruko Yamazaki, Chie Hasegawa, Shun-ichiro Izumi, Tsunehisa Makino, Keisuke Nakahashi, Rie Ito, Koichi Inoue, Yoshihiro Yoshimura, Koichi Saito, Takeshi Yagami, Toshie Tsuchiya, Hiroyuki Nakazawa, Development of a simple method for predicting the levels of di (2-ethylhexyl) phthalate migrated from PVC medical devices into pharmaceutical solutions, *Int J Pharm*, 2005, 14, 298(1), 126-142.
2. Rie Ito, Fumie Seshimo, Yuji Haishima, Chie Hasegawa, Kazuo Isama, Takeshi Yagami, Keisuke Nakahashi, Haruko Yamazaki, Koichi Inoue, Yoshihiro Yoshimura, Koichi Saito, Toshie Tsuchiya, Hiroyuki Nakazawa, Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices, *Int J Pharm*, 2005, 303 (1-2), 104-112.
3. Yuji Haishima, Rie Matsuda, Yuzuru Hayashi, Chie Hasegawa, Toshie Tsuchiya, Risk assessment of di (2-ethylhexyl) phthalate released from PVC blood circuits during hemodialysis and pump-oxygenation therapy. *Int. J. Pharm.* 2004, 274 (1-2), 119-129.

#### ナノマテリアル

1. Takashi Yamada, Duk-Young Jung, Rumi Sawada, Atsuko Matsuoka, Ryusuke Nakaoka, and Toshie Tsuchiya, Different effects of [60] fullerene brain injection and i.p. injection on the brain monoamine and behavior in the rats., *J. of Nanoscience and Nanotechnology* 2008 8, 1-9.
2. 土屋利江, 粒子特性評価法及び毒性評価法—in vitro, 「ナノ粒子・微粒子の毒性評価研究の動向と暴露対策の現状」技術情報協会, 2007 pp371-380.
3. Eiji Okada, Yuka Komazawa, Masaaki Kurihara, Hideshi Inoue, Naoki Miyata, Haruhiro Okuda, Toshie

- Tsuchiya and Yoko Yamakoshi, Synthesis of C60 derivatives for photoaffinity labeling, *Tetrahedron Letters* 2004, 45, 527-529.
4. 土屋利江, “微粒子工学大系 第II巻 応用技術”, 無機微粒子の安全性と生体適合性, フジ・テクノシステム, 2002, 743-748
  5. Ryusuke Nakaoka and Toshie Tsuchiya, Studies on the Biocompatibility of Biomaterials: Effect of Various Types of Biomaterial Microspheres. Proc. Fourth Pacific Rim Int. conf. On Advanced Materials and Processing (PRICM4), The Japan Institute of metals, 2001, 189-191.
  6. Kazuo Isama and Toshie Tsuchiya, Change in the Particle Size Distribution of poly (L-lactide) Wear Debris by  $\gamma$ -Ray Irradiation. *Bull. Natl. Inst. Health Sic.* 2001, 119, 61-64.
  7. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Keisuke Sakaguchi and Akitada Nakamura, Studies on in vitro evaluation for the biocompatibility of various biomaterials: Inhibitory activity of various kinds of polymer microspheres on metabolic cooperation. *J. Biomed Mater Research*, 2001, 57, 279-284.
  8. Toshie Tsuchiya, I. Oguri, Y. Nakajima-Yamakoshi and N. Miyata, Effect of [60] fullerene on the chondrogenesis in mouse embryonic limb bud cell culture system. *Fullerene Science & Technology* 1996, 4, 989-999.
  9. Toshie Tsuchiya, I. Oguri et al. Novel harmful effects of [60] fullerene on mouse embryos in vitro and in vivo. *FEBS Letters* 1996, 393, 139-145.
  10. Toshie Tsuchiya, Yoko Nakajima Yamakoshi and Naoki Miyata, A novel promoting action of fullerene C60 on the chondrogenesis in rat embryo limb bud cell culture system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995, 206, 885-894.
  11. 土屋利江, 宮田直樹, C60フラーレンの軟骨分化促進活性, 炭素クラスターニュース, 1995, 3, 60-61.
- 夫, 土屋利江, 人工関節の不具合要因解析 第2報 人工股関節, 臨床バイオメカニクス学会発表
4. 迫田秀行, 脇谷滋之, 天正恵治, 鄭徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江, 微小試験片を用いた高密度架橋ポリエチレンの疲労特性評価, 臨床バイオメカニクス学会発表
  5. 植松美幸, 有田 誠, 岩崎清隆, 田中 隆, 太田友博, 梅津光生, 土屋利江, 頸静脈に対するガイドワイヤおよびダイレータの挿入角度による血管穿孔可能性を評価する試験法の構築, 人工臓器学会発表
  6. 柳楽 勤, 土屋利江, メカニカルストレスに対する細胞応答の分子機構, 大森豊明, 生体物理刺激と生体反応, フジテクノシステム, 667-677, 2004.

#### 細胞組織医療機器

1. 澤田留美, 松岡厚子, 松田良枝, 土屋利江: ヒト間葉系幹細胞のin vitro培養期間中の変化について, c-mycをターゲットとした遺伝子発現解析と染色体異常解析—薬学雑誌 受理
  2. 土屋利江: 細胞組織再生品のガイドライン, 進みつづける細胞移植治療の実際 (下巻) —細胞移植治療の現状とその周辺要素の理解—, メデイカルドウ, 大阪 (2008), pp236-243.
  3. Tomomi Ito, Rumi Sawada, Yoko Fujiwara, Toshie Tsuchiya, FGF-2 increases osteogenic and chondrogenic differentiation potentials of human mesenchymal stem cells by inactivation of TGF- $\beta$  signaling. *Cytotechnology* 2008,56, 1-7.
  4. Takashi Yamada, Duk-Young Jung, Rumi Sawada, Toshie Tsuchiya: Intracerebral microinjection of stannous 2-ethylhexanoate affects dopamine turnover in cerebral cortex and locomotor activity in rats. *Journal of Biomaterial Materials Research: Part B-Applied Biomaterials* accepted 2008.
  5. Ito T, Sawada R, Fujiwara Y, Seyama Y, Tsuchiya T., FGF-2 suppresses cellular senescence of human mesenchymal stem cells by down-regulation of TGF-beta2, *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359, 1, 108-114.
  6. 土屋利江, テイッシュエンジニアリングとガイドライン, テイッシュエンジニアリング2007, 岡野光夫, 田畑泰彦編, 2007, 241-244 日本組織工学会監修, 日本医学館.
  7. 澤田留美, 伊藤友美, 土屋利江, 細胞組織利用医療機器に用いられる幹細胞の品質および安全性評価について, 薬学雑誌, 2007, 127, 5, 851-856.
  8. 土屋利江: 細胞組織医療機器開発総論, 薬学雑誌, 127, 847-850 (2007).
- バイオメカニクス・疲労特性・耐久性試験**
1. 迫田秀行, 鄭徳泳, 脇谷滋之, 天正恵治, 佐藤道夫, 土屋利江, 人工関節の不具合要因分析, 臨床バイオメカニクス学会誌 受理
  2. 迫田秀行, 鄭徳泳, 脇谷滋之, 天正恵治, 佐藤道夫, 土屋利江, 微小試験片を用いた人工関節用UHMWPEの疲労特性評価, 臨床バイオメカニクス学会誌 査読中
  3. 迫田秀行, 脇谷滋之, 天正恵治, 鄭徳泳, 佐藤道

9. D.Y. Jung, Y.B. Kang, T. Tsuchiya, S. Tsutsumi, A novel non-destructive method for measuring elastic moduli of cultivated cartilage tissues *Key Engineering* 2007, 342-343, 853-856.
10. Masato Tamai, Kazuo Isama, Ryusuke Nakaoka and Toshie Tsuchiya, Synthesis of novel  $\beta$ -tricalcium phosphate/hydroxyapatite biphasic calcium phosphate containing niobium ions and evaluation of osteogenic properties. *J Artif Organs*. 2007;10 (1): 22-28.
11. Rumi Sawada, Tomomi Ito and Toshie Tsuchiya, Changes in expression of genes related to cell population in human mesenchymal stem cells during in vitro culture in comparison with cancer cells. *J. Artificial Organs*, 2006, Vol. 9, 179-184.
12. Masato Tamai, Ryusuke nakaoka, Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, Novel calcium phosphate ceramics: The remarkable promoting action on the differentiation of the normal human osteoblasts, *Bioceramics*, *Key Material Eng.* 2006. Vol. 309-311, 97-100.
13. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, In vitro study on the osteogenesis of normal human osteoblasts cultured on the discs of various kinds of calcium phosphate ceramics, *Archives of Bioceramics Research.*, 2005, 5, 158-161.
14. Misao Nagahata, Ryusuke Nakaoka, Akira Teramoto, Koji Abe, Toshie Tsuchiya, The response of normal human osteoblasts to anionic polysaccharide polyelectrolyte complexes, *Biomaterials*, 2005, 26 (25), 5138-44.
15. Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, Osteoblast Differentiation and Apatite Formation on Gamma-Irradiated PLLA Sheets, *Key Engineering Materials*, 2005 288-289, 409-412.
16. 石黒 (長幡) 操, 寺本 彰, 阿部康次, 中岡竜介, 土屋利江, ラット頭蓋冠由来骨芽細胞のALPase活性を促進する硫酸化ヒアルロン酸の効果, *繊維学会誌 (報文)*, 2005, 61, 98-102.
17. 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)*, 2005, 61, 148-149.
18. Toshie Tsuchiya, A useful marker for evaluating the safety and efficacy of tissue engineered products, *Tissue Engineered Medical Products*, 2004, 254-261.
19. 土屋利江, 第7章 再生医療とその周辺 再生医療をとりまく規制とその現状・今後, 立石哲也, 田中順三, 図解 再生医療工学, 工業調査会, 296-303, 2004.
20. 土屋利江, 細胞組織医療機器等の品質・安全性確保について, *再生医療*, 2004, 3巻, 2月号, 107-110.
21. 土屋利江, 細胞組織医療機器等の製品化のためのガイドライン・環境整備について, *高分子*, 2004, 53巻, 3月号, 144-146.
22. 土屋利江, ティッシュエンジニアリング用マテリアルの製品化条件と国際標準化, *再生医療*, 2004, 3巻, 5月号, 71-75.
23. 土屋利江, 再生医療とその周辺 再生医療をとりまく規制とその現状・今後, 立石哲也, 田中順三, 図解 再生医療工学, 工業調査会, 2004, 296-303.
24. 伊佐間和郎, 土屋利江, 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. *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 2003, 121, 111-112.
25. Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, Enhancing effect of poly (L-lactide) on the differentiation of mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells, *Biomaterials*, 2003, 24, 3303-3309.
26. J. Yang, A. Ichikawa, T.Tsuchiya, A novel function of connexin 32: Marked enhancement of liver function in a hepatoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 307, 80-85.
27. Nakaoka R, Tsuchiya T, Nakamura A, Neural differentiation of midbrain cells on various protein-immobilized polyethylene films. *J Biomed Mater Res*, 2003, 64A, 439-446.
28. Isama K, T Toshie, Enhancing effect of poly (L-lactide) on the differentiation of mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *Biomaterials*, 2003, 24, 3303-3309.
29. Jeong Ung Park and Toshie Tsuchiya, Increase of Gap Junctional Intercellular communication by High Molecular Weight Hyaluronic Acid Associated with FGF-2-and KGF-Production in Normal Human Dermal Fibroblasts. *Tissue Engineering*, 2002, 8, 419-427.
30. Toshie Tsuchiya, Yuka Itahashi, Tomoko Ichikawa and Akira Ichikawa, Studies on the biocompatibility of artificial organs and tissue engineered products: Embryonic neuronal cell differentiation on the various kinds of biodegradable polymers. *Animal Cell Technology*, 2002, 12, 253-256.
31. Muhammad Shahidur Rahman, Toshie Tsuchiya, Effects of biomaterials and nutrient factors on chondrogenesis of human chondrocytes. *Animal Cell Technology*, 2002, 12, 235-239.
32. Muhamad Shahidur Rahman and Toshie Tsuchiya, Enhancement of Chondrogenic Differentiation of

- Human Articular Chondrocytes by Biodegradable Polymers. *TISSUE ENGINEERING*. 2001, 7 (6), 781-790.
33. Takumi. Miura, Yoshinori. Katakura, Katsuhiko. Yamamoto, Norihisa. Uehara, Toshie Tsuchiya, Sanetaka Shirahata, Neural stem cells loses telomerase activity upon differentiation into astrocytes. *Cytotechnology* 2001, 36, 137-144.
  34. Muhammad Shahidur Rahman, Toshie Tsuchiya, In vitro culture of human chondrocytes (1): A novel enhancement action of ferrous sulfate on the differentiation of human chondrocytes. *Cytotechnology*, 2001, 37, 163-169.
  35. Toshie Tsuchiya, A useful marker for evaluating the tissue engineering products: gap junctional communication for assessment of the tumor-promoting action and desruption of cell differentiation in the tissue engineering products., *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, 2000, 11, 947-959.
  36. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya, Masa-aki Kaniwa and Akitada Nakamura, Activation of osteoblast-like MC3T3-E1 cell responses by poly (lactide). *Biol. Pharm. Bull.* 2000, 23, 1470-1476.
  37. Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Effect of heat treatment of poly(L-Lactide) on the response of osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *Biomaterials*, 2000, 21, 1259-1267.
  38. Toshie Tsuchiya, Akitada Nakamura, Oshima Yuichi et al., Chondrogenic cellular responses to titanium and zirconium alloys in vitro., *Tissue Engineering*. 1998, 4: 197-204.
  39. Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura, Research and regulatory situation of tissue engineering in Japan. *Tissue Engineering* 1997, 3, 105-108.
  40. 石川 格, 澤田留美, 山田貴史, 佐藤道夫, 土屋利江他, 新規無血清培地STK2におけるヒト間葉系幹細胞の増殖能評価, 再生医療学会発表 (2008.3).
- 材料—細胞相互作用
1. Takashi Yamada, Rumi Sawada and Toshie Tsuchiya, The effect of sulfated hyaluronan on the morphological transformation and activity of cultured human astrocytes. *Biomaterials* 2008, 29/26 3503-3513.
  2. Saiffudin Ahmed, Toshie Tsuchiya, Misao Nagahata-Ishiguro, Rumi Sawada, Nasreen Banu and Tsutomu Nagira, Remarkable enhancing action by sulfated hyaluronan on Connexin-26, -32, and -43 gene expressions during the culture of normal human astrocytes, *Journal of Biomedical Materials Research:Part A*, in press.
  3. Banu N, Tsuchiya T, Sawada R., Effects of a biodegradable polymer synthesized with inorganic tin on the chondrogenesis of human articular chondrocytes., *J Biomed Mater Res A*. 2007, 82, 1, 263-264.
  4. Nasreen Banu, Toshie Tsuchiya, Markedly different effects of hyaluronic acid and chondroitin sulfate-A on the differentiation of human articular chondrocytes in micromass and 3-D honeycomb rotation culture. *J. Biomed. Mater. Res.* 2007, 80, 257-267.
  5. 土屋利江, 再生医療製品のギャップ結合細胞間連絡機能評価の重要性について, 再生医療技術の最前線, 岡野光夫, 大和雅之監修, 2007, pp241-248. シーエムシー出版
  6. Tsutomu Nagira, Misao Nagahata-Ishiguro and Toshie Tsuchiya, Effects of sulfated hyaluronan on keratinocyte differentiation and Wnt and Notch gene expression. *Biomaterials* 2007, 28, 844-850.
  7. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Enhancement of differentiation and homeostasis of human osteoblasts by interaction with hydroxyapatite in microsphere form, *Bioceramics, Key Material Eng.* 2006, Vol. 309-311, 1293-1296.
  8. Yuping Li, Tsutomu Nagira, Toshie Tsuchiya, The effect of hyaluronic acid on insulin secretion in HIT-T15 cells through the enhancement of gap junctional intercellular communication, *Biomaterial*, 2006. 27, 1437-1443.
  9. Nasreen Banu, Toshie Tsuchiya, Rumi Sawada, Effects of biodegradable polymer synthesized with inorganic tin on the chondrogenesis of human articular cartilage, *J Biomed Mater Res*, 2006, 77, 84-89.
  10. Nasreen Banu, Yasmin Banu, Masamune Sakai, Tadahiko Mashino, Toshie Tsuchiya, Biodegradable polymers in chondrogenesis of human articular chondrocytes, *J Artif Organs*, 2005, 8(3), 184-191.
  11. Tsutomu Nagira, Susan Bijoo Matthew, Yoko Yamakoshi, Toshie Tsuchiya, Enhancement of Gap Junctional Intercellular Communication of Normal Human Dermal Fibroblasts Cultured on Polystyrene Dishes Grafted with Poly-N-isopropylacrylamide

- (PIPAAm), *Tissue Engineering*, 2005, 11(9-10), 1392-1397.
12. Ryusuke Nakaoka Saifuddin Ahmed, Toshie Tsuchiya, Hydroxy apatite microspheres enhance gap junctional intercellular communication of human osteoblasts composed of connexin 43 and 45, *J Biomed Mater Res A*, 2005, 74(2), 181-6.
  13. Nagahata M, Tsuchiya T, Ishiguro T, Matsuda N, Nakatsuchi Y, Teramoto A, Hachimori A, Abe K, A novel function of N-cadherin and Connexin43: marked enhancement of alkaline phosphatase activity in rat calvarial osteoblast exposed to sulfated hyaluronan. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004, 315(3), 603-11.
  14. Taizo Sumide and Toshie Tsuchiya, Effect of multi-purpose solutions (MPS) for hydrogel contact lenses on gap-junctional intercellular communication (GJIC) in rabbit corneal keratocytes. *J. Biomedical Materials Research Applied Biomaterials*, 2003, 64B, 57-64.
  15. Ryusuke Nakaoka and Toshie Tsuchiya, Biocompatibility of Various Kinds of Polymer Microspheres Estimated from Their Effect on Gap Junctional Intercellular Communication of Fibroblasts. *Mater. Trans*. 2002, 43, 3122-3127.
  16. 中岡竜介, 土屋利江, 微粒子状物質の骨分化機能影響, *Bioindustry*, 2002, 7, 14-20.
  17. 伊佐間和郎, 五十嵐良明, 土屋利江,  $\gamma$ 線照射ポリ乳酸の表面解析と骨芽細胞機能影響, *Bioindustry*, 2002, 7, 21-29.
  18. 土屋利江, 生分解性高分子材料の軟骨分化機能等への影響, *Bioindustry*, 2002, 7, 30-37.
  19. Kazuo Isama and Toshie Tsuchiya, Effect of  $\gamma$ -ray irradiated poly (L-lactide) on the differentiation of mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*. 2002, 13, 153-166.
  20. Jeong Ung Park and Toshie Tsuchiya, Increase in gap-junctional intercellular communications (GJIC) on normal human dermal fibroblasts (NHDF) on surfaces coated with high molecular weight hyaluronic acid (HMWHA), *J. Biomedical Materials Research*, 2002, 60, 541-547.
  21. 土屋利江, 中岡竜介, 朴正雄, 市川明, 細胞によるバイオマテリアルの評価法, *バイオインダストリー*, 2001, 10, 81-93.
  22. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Akitada Nakamura, The inhibitory mechanism of gap junctional intercellular communication induced by polyethylene and the restorative effects by surface modification with various proteins *J. Biomed Mater Research*, 2001, 57, 567-574.
  23. Taizo Sumide, Toshie Tsuchiya, Evaluation of chemical disinfectants for hydrogel contact lenses by metabolic cooperation assay. (Japanese) *J. of Japanese Society for Biomaterials*, 2001, 19, No. 3, 93-97.

## エンドトキシンと医薬品の品質管理

食品添加物部 棚元憲一

### Endotoxin and the Quality Control of Medicine

Ken-ichi Tanamoto

In gram negative bacterial infection, endotoxin is thought to play a principal role in severe pathogenic changes such as hypotension, shock, disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure. In the field of quality control of medicine, endotoxin is known as "pyrogen" and it is an important issue to prevent the contamination especially for the injection.

Since endotoxin is derived from widely existing bacteria in the environment, contamination occurs easily. In addition, the elimination or inactivation of the toxin is difficult because the toxin survives as a quite stable substance even if the bacteria are sterilized.

This review outlines the properties of endotoxin both chemically and biologically, and the quality control of medicine, detection method and measures against the contamination of endotoxin are discussed on the basis of accumulated scientific knowledge of endotoxin.

Keywords: endotoxin, LPS, quality control of medicine, pyrogen, Toll-like receptor

#### 1. はじめに

医薬品の品質管理にとってエンドトキシンは大きな問題である。医薬品分野ではエンドトキシンは発熱性物質として捉えられており、極めて微量の混入によって発熱を引き起こすことから、生体内に直接導入される注射剤等において厳重な管理が求められている。一般的にエンドトキシンは単なる発熱性物質ではなく、生体に対して非常に多彩な作用を示すことはよく知られており、特に臨床分野ではエンドトキシンは敗血症に伴うDIC（汎発性血管内凝固症候群）、MOF（多臓器障害）、エンドトキシンショックに至る極めて致死率の高い疾患を引き起こす原因物質<sup>1)</sup>で、米国だけでも年間数十万人が死に至るとされており、臨床上の大きな問題となっている。

エンドトキシンは強力な毒素であり、環境中に広く常在している細菌に由来するために簡単に汚染が起こる。しかも非常に安定な物質であるため、一旦汚染が起こると、たとえ菌を死滅させてもエンドトキシンそのものは残存し、除去もしくは失活させることが困難であり、しかも極めて微量で活性を示す。このような特性ゆえに、発見以来1世紀を経た現在もエンドトキシンに対する決

定的な対策が得られず、その管理に苦慮させられているのが現状である。ここではエンドトキシンの持つ多彩な作用に触れつつ、医薬品の品質保証の一要因としての発熱活性を視野に入れつつ、その管理、汚染防止対策、検出といった面からエンドトキシンを述べるが、エンドトキシン管理自体を科学的に考えるためには、まずこの毒素がいかなるものかを化学的、生物学的に理解する必要がある。それによって検出法としてのリムルステストの意味や、エンドトキシンの除去・不活化の方法、エンドトキシン規格値の設定の考え方、およびそれらに内包される本質的な問題点等がより鮮明に理解できるものと思われる。

#### 2. エンドトキシンとは

##### 2-1 概要

エンドトキシンの名が歴史上に最初に現れたのは、今から1世紀以上も前の1892年、Pfeiffer<sup>2)</sup>が熱処理コレラ菌にショックを誘発する物質が存在することを見だし、それが菌体内の成分に由来するものとしてその物質をエンドトキシンと名付けたのが始まりである。同時期にCentanni<sup>3)</sup>はチフス菌から耐熱性物質を抽出し、この物質が発熱性および毒性を示すことから“Pyrotoxina”と命名している。

20世紀に入り注射薬による発熱という社会問題が起こり、それが極めて微量のエンドトキシンによることが明

To whom correspondence should be addressed:

Ken-ichi Tanamoto; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel 03-3700-1141 ext.321; Fax 03-3707-6950; E-mail: tanamoto@nihs.go.jp

らかにされると共に、それを検出するための方法としてウサギを用いた発熱性試験が開発された。エンドトキシンは医薬品分野では別名ピロジェンとも呼ばれる強力な発熱物質であり、従って医薬品・医療用具などの生体内に直接導入される系ではその汚染管理は大きな問題となっている。

エンドトキシンはグラム陰性菌の菌体成分であり、図1に示すように細菌表層の3層構造（菌の内側から順に細胞質膜、ペプチドグリカン、外膜）の外膜の最も外側、すなわち菌が外界と接する表面に局在するリポ多糖で、外膜成分の約20%を占め、表層の半分近くを覆っていると計算されていて<sup>4)</sup>、疎水性の脂質部分を外膜脂質二重層に埋め込み、親水性の多糖部分を菌体外に突き出した形で存在している。

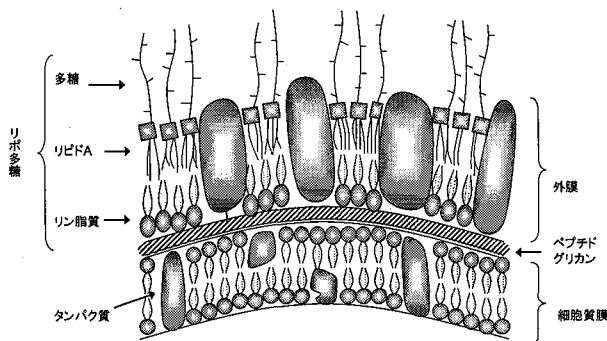


図1 グラム陰性菌菌体表層の模式図

エンドトキシンは本来菌体成分として菌の形状保持に寄与するのみならず、抗生物質や界面活性剤のような化学物質、あるいは白血球内での殺菌機構といった種々の外部からの攻撃に対して細胞内部を保護するという、菌にとっては非常に重要な役割を果たしている<sup>5,6)</sup>。また、リポ多糖のないグラム陰性菌は存在しないことや、リポ多糖の構成糖である KDO (2-ケト-3-デオキシオクトン酸) の類縁体を用いて競合的にエンドトキシンの生合成を阻害することによって菌が生育しなくなるという事実から、エンドトキシンの存在そのものが細菌の生存、生育に不可欠であると考えられている<sup>7)</sup>。このようにエンドトキシンは細菌の生存にとって必須の物質であるが、生体と接触しその防御機構を触発することによって、生体に多様な活性と障害、ひいては致死的な疾患を引き起こす毒素に変貌する。

歴史的に見た場合、ヒトは地球上の先住者である細菌と常に接触し、その脅威に晒されながら進化を遂げてきた。このようなヒトと細菌との長い共存の歴史を考えると、菌体成分エンドトキシンが生体に多彩な活性を示すことは不思議なことではなく、進化の過程の反映であると考えられる。実際、エンドトキシンは生体に対して功罪両面の実に多彩な活性を示す(表1)。天然に存在する物質の中で最も複雑且つ広範な活性を示す物質であると思われる。その一例を挙げれば、致死性、発熱性、シュワルツマン反応、白血球減少、血小板減少等の毒性に加え、種々のメディエーター産生を誘導し、それらの作用の総和として、臨床的には敗血症に伴うショッ

表1 エンドトキシンの生物活性

A. 生体レベルの作用	B. 細胞レベルの作用	C. 分子レベルの反応
発熱性 致死毒性 局所シュワルツマン反応 全身シュワルツマン反応 ショック 血管縮小または拡張 血圧降下 血糖低下 白血球減少 血小板減少 血小板凝集促進 抗腫瘍作用 非特異的感染防御 アジュバント活性 流産 体重減少 骨髄出血壊死 トランス 放射能障害防御能 網内系殺菌力の亢進	マクロファージ活性化 ・食作用亢進 ・遊走阻止 ・メディエーター産生 インターフェロン インターロイキン1 プロスタグランジン/ロイコトリエン 腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) コロニー刺激因子 ・NF- $\kappa$ B活性化 T, B前駆細胞の成熟化 Bリンパ球 ・マイトジェン活性 ・ポリクローナル活性 ・リンフォカイン産生 ・インターフェロン産生 白血球の減少、増多 顆粒球機能亢進	カプトガニ血球成分凝固活性 (リムルス活性) 凝固線溶系への作用 ・凝固因子 (XII, Hagemann因子) の活性化 ・単球組織因子 (III因子) の合成促進 プラスミノゲン活性化 補体活性化 ・古典経路 ・第2経路



ク、汎発性血管内凝固症候群 (DIC), さらには多臓器傷害 (MOF) といった極めて致死率の高い諸疾患を引き起こす。一方、抗腫瘍活性、インターフェロン誘発活性、アジュバンド活性、非特異的感染防御能、マクロファージ活性化等の免疫能・生体防御能の賦活化作用といった多くの生体に有利な活性を示すことが知られている。すなわち細菌との共存の平衡が保たれているとき、エンドトキシンは生体にとってむしろ“Exohormone”とも呼ばれるように有利に作用するが、一旦生体の恒常状態が崩れたときは恐ろしい毒素に変身するのである。以上のような強力な毒性と生体防御作用を有することから、エンドトキシンは一方では疾患対策として、または医薬品開発の両面から、古来多くの研究者の注目を集めてきた物質である。

2-2 エンドトキシンの活性本体

菌体成分エンドトキシンは化学的にはリポ多糖である。一般的なエンドトキシンの化学構造の模式図を図2に示すが、この分子は大きく多糖部分とリポドAと呼ばれる脂質部分とから構成されている。多糖部分はさらに血清学的抗原特異性を有するO多糖とコア多糖からなり、コア多糖部分は、KDOというエンドトキシンに特有な酸性糖を介してリポドA部分と結合している<sup>8)</sup>。

リポドAは通常弱酸の処理で多糖部分と分離される。一般にβ-1,6-ジグルコサミン骨格を持ち、それに種々の脂肪酸、及びリン酸などが結合した物質で、脂肪酸の中にはエンドトキシンに特異的なβ-, もしくはα-ヒドロキシ酸を含んでいるのが特徴である。代表的なものとして *E.coli* 型のリポドAの化学構造式を図3に示

すが、β-1,6-ジグルコサミン骨格の1, 4'位にリン酸を結合し、2, 2'位と3, 3'位にβ-ヒドロキシミリスチン酸をそれぞれアミド結合、及びエステル結合で配し、さらに2', 3'位のβ-ヒドロキシミリスチン酸の水酸基がそれぞれラウリン酸およびミリスチン酸で置換されてダブルアシル化された構造を持っている。6'位は遊離の水酸基で、リポドAがKDOを介して多糖部分と結合している部位である。

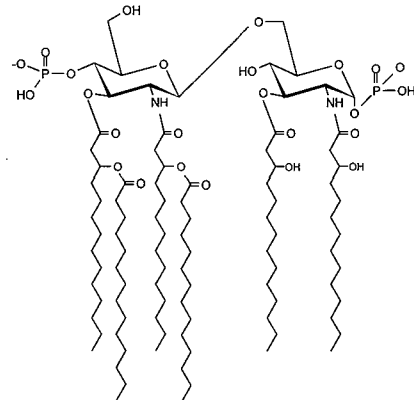


図3 *E. coli*型リポドAの化学構造

歴史的に曲折を経て、現在、エンドトキシンの示す本質的な活性はすべてリポドA部分が担っていることが証明されている<sup>9, 10)</sup>。リポドAの構造は、O抗原部位に比べると菌種間に於ける共通性が比較的高いと考えられてきたが、脂肪酸の数・種類・結合位置、リン酸基の有無、及びリン酸への結合残基の存在、グルコサミン骨格のモノマーとダイマー等といった、生物学的活性に決定

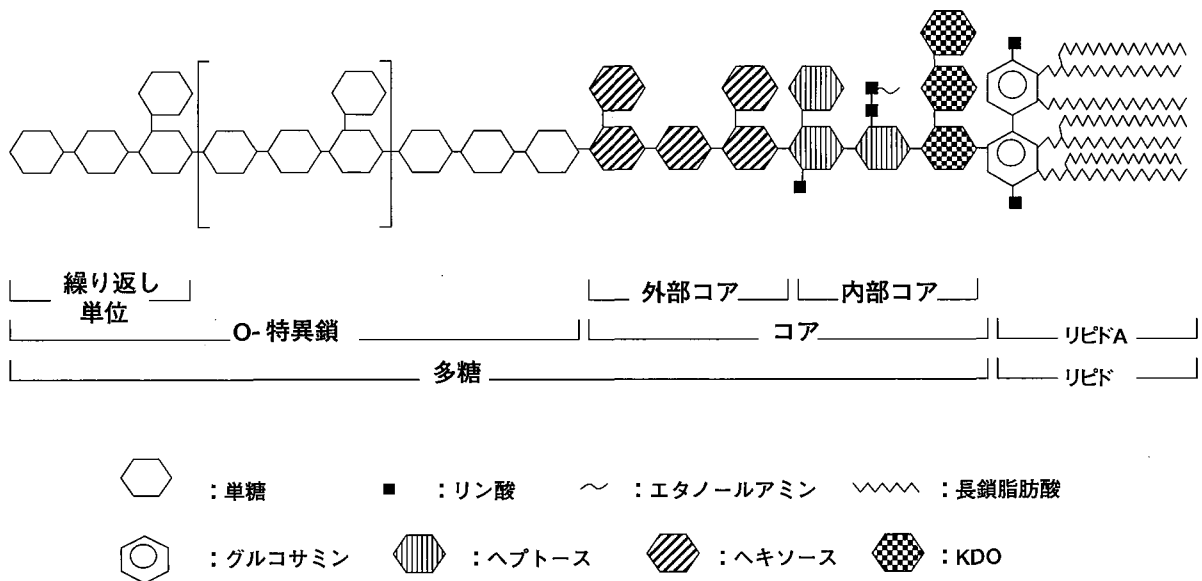


図2 エンドトキシンの化学構造の模式図

的な要因となる様々な構造上の差異が由来する菌種のリピドA間に見いだされている。すなわち、これらの構造因子、特に脂肪酸の種類や数、置換部位の違いによって、同じリピドAでも強力な毒性物質からまったくの無毒性に至るまでの多様性や、測定系による活性発現の差、さらには生物種による感受性の差といった複雑なエンドトキシン活性発現の差が近年の詳細な構造活性相関研究で明らかになってきている。

### 2-3 エンドトキシン活性の発現機構

化学構造の項で述べたように、エンドトキシンの活性本体リピドAは菌種によって非常に異なった構造を持っている。それにも拘わらず生体はそのような多様な分子をエンドトキシンとして認識し、活性の強弱の差はあるものの同質の反応を示す。このような事実から構造特異性が非常に弱いレセプターによって認識されているであろう事は予想されていた。

エンドトキシンの受容体TLR (Toll-like receptor) の発見以来、研究が飛躍的に進み、現在、エンドトキシンの作用機作は分子レベルで明らかにされつつある。エンドトキシン活性発現に中心的に働くマクロファージにおいて、活性化機構の概要は次のように考えられている(図4)。すなわち、体内に侵入した細菌から遊離したエンドトキシンは、血中のLBP (LPS binding protein) と

結合し、その助けのもとに細胞膜上のCD14と複合体を形成する(膜CD14に代わりsoluble CD14が作用することもある)。それが同じく膜上に発現されたエンドトキシンの機能的受容体であるTLR4(Toll-like receptor 4)-MD2複合体によって認識され、CD14-TLR4-MD2複合体が形成される。この複合体形成によりTLR4が重合化し、その細胞内領域が細胞内のMyD88と結合することによってシグナル伝達が起こり、その後の複雑な細胞内情報伝達系を介して最終的には転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化を経て各種メディエーター産生に至るという図式が、現在最も有力なエンドトキシンによる細胞活性化機構である<sup>11)</sup>。ここで産生される多くのメディエーターがエンドトキシンの多様な活性発現に関わってくる。一般的にこの活性化機構は、由来する菌のLPSの種類や化学構造に関係なく、同じ活性化機構を取ると考えられている。

### 2-4 エンドトキシンの発熱作用

医薬品品質管理においては汚染エンドトキシンによって惹起される発熱作用が問題となる。一般的に発熱物質は視床下部に作用して体温を上昇させる物質で、外因性発熱物質としてはエンドトキシン以外にも細菌外毒素、ウイルス、病原性真菌、さらには化学的発熱性物質が、また内因性発熱物質としては単球・マクロファージ、好中球、上皮細胞、肺胞細胞などから産生されるインター

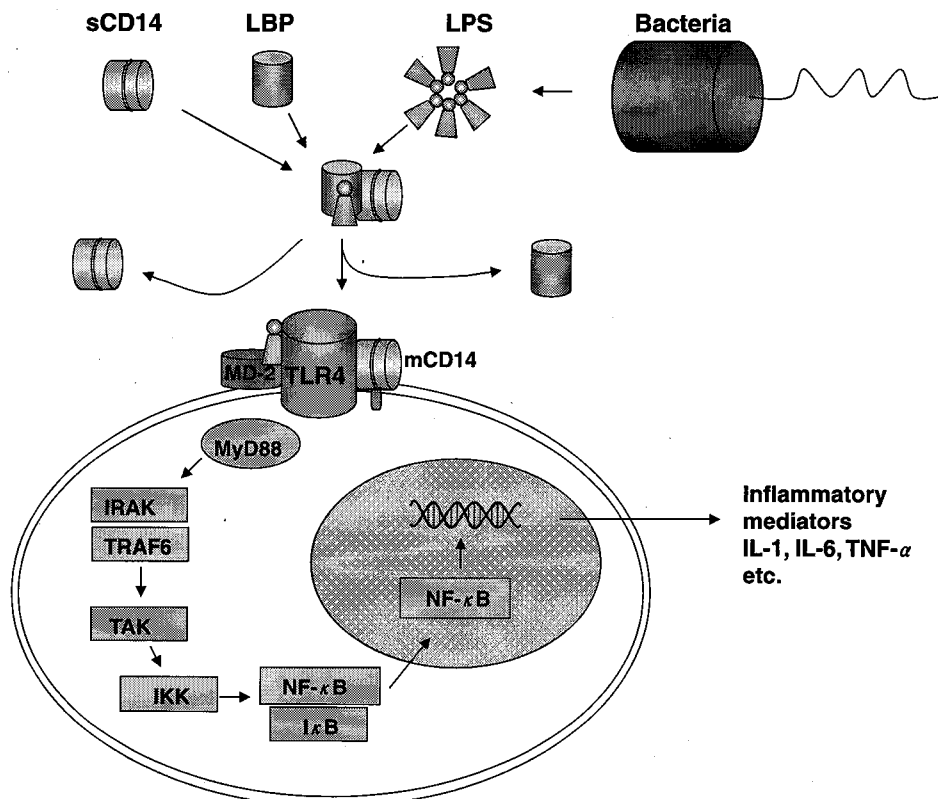


図4 エンドトキシンのTLR4を介する情報伝達

ロイキン1 (IL-1) インターフェロン $\alpha, \beta$  (IFN- $\alpha, \beta$ ) およびTNF- $\alpha$ などがある。しかし、自然界に存在する物質の中で最も強力な発熱物質はエンドトキシンである。

エンドトキシンをウサギに投与したとき、典型的な二相性の発熱曲線がみられる。この現象のメカニズムとして、投与約1時間後に現れる最初のピークはエンドトキシンによる発熱中枢への直接作用であり、それに対して投与約3時間後に現れる発熱は、エンドトキシンが網内系、多形核白血球 (PMNL)、単球等に作用してIL-1を産生し、このIL-1が発熱中枢へ至って第2相の発熱反応を引き起こす結果と考えられている<sup>12, 13</sup>。発熱中枢へ至ったエンドトキシン、またはIL-1がさらに発熱を誘発するための次のメディエーターとして、プロスタグランジン (PG) が考えられている<sup>14~18</sup>。PG (特にE<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>) がエンドトキシンによる発熱に関与していることを裏付けるデータとしては、PGEグループ (E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>) を猫、ウサギ、ラット等の脳室や視床下部前端に注入した時に発熱が誘発されること、LPSやリピドAを静脈内もしくは脳室内に投与すると脳脊髄液中のPGE<sub>2</sub>レベルが上昇すること、さらにはインドメタシンによってリピドAの発熱性が抑えられると同時にPGレベルも下がることが示されている。一方、PGFグループ (F<sub>1 $\alpha$</sub> , F<sub>2 $\alpha$</sub> ) は発熱を起こさないこと、またPGEに特異的なアンタゴニストによって発熱が抑えられること<sup>16</sup> から、PGFは発熱には関与していないと考えられる。

ここで誘導されたプロスタグランジンはさらにcAMPを誘導することがわかっており<sup>18</sup>、そのcAMPが、現在のところ明らかにされていない何等かの機構で最終的な発熱現象に至らしめるものと考えられている。

IL-1以外に、インターフェロン (IFN) と、同じく単球やマクロファージから産生される抗腫瘍性因子 (TNF- $\alpha$ ) である。IFN、特にIFN- $\alpha$ はウサギへの静注によりそれ自体発熱性を示し、しかも発熱中枢に直接作用することがわかっている<sup>19, 20</sup>。IFN- $\alpha$ の発熱は一相性であって、脳組織でのPGE<sub>2</sub>の産生をin vitro, in vivo いずれにおいても促進する。

TNF- $\alpha$ は、エンドトキシンが示す抗腫瘍活性、ショック、致死毒性、好中球活性化等の多くの共通の活性を示すことから、発熱作用にとどまらず、広くエンドトキシン活性の重要なメディエーターと位置付けされている物質である<sup>21</sup>。このTNF- $\alpha$ は同じくウサギへの静注により、低用量では発熱中枢への直接作用による一相性の、また高用量ではエンドトキシンと同様の二相性の発熱性を示す<sup>22, 23</sup>。TNF- $\alpha$ はIFNとは異なり、エンドトキシンと同様IL-1を誘導し<sup>21, 23~25</sup>、このIL-1が二相目の発熱のメディエーターとなっていると考えられている。また、TNF- $\alpha$ もIL-1やIFN- $\alpha$ と同様に直接視床下部の

PGE<sub>2</sub>合成を誘導する<sup>23</sup>。

以上の事実、及びTNF- $\alpha$ はエンドトキシンの投与後極めて短時間に産生されるという事実は、TNF- $\alpha$ のエンドトキシンによる発熱性への関与を強く示唆しているものと思われる。

## 2-5 エンドトキシン疾患対策

医薬品分野では発熱物質として扱われるエンドトキシンであるが、臨床分野では感染症に伴って極めて重篤な諸疾患の原因物質として、より大きな問題として対策が求められている。現状ではそのようなエンドトキシン疾患に対する根本的な治療法は確立されていない。強力で多様な活性を示すエンドトキシンの作用を抑制させるため以下のような戦略が考えられている。

1) エンドトキシン分子への直接作用による活性阻害：LPS分子に直接作用 (結合) することによって、LPS分子のレセプター分子群との結合を防いだり、活性に大きく影響するLPS分子のミセル状態を変化させることによってその作用を中和する物質が考えられる。例えばHA-1AやE-5<sup>1, 26</sup>といったモノクローナル抗体、各種リポ蛋白質 (HDL, LDL) やカイロミクロンといったLPS結合性血中成分がエンドトキシン作用に防御的に働くという報告がある<sup>27~30</sup>。また、動物レクチン galectin-3<sup>31</sup>、後述するエンドトキシンの定量試薬のソースであるカプトガニの血球に含まれる抗LPS因子 (Anti-LPS factor; ALF)<sup>32</sup>、Tachypreus anti-LPS factor<sup>33</sup>、bactericidal/permeability-increasing protein<sup>34</sup>、CAP-18<sup>35</sup>、LPS-binding-protein<sup>36</sup>、NK-lysin<sup>37</sup>といった、植物および動物の初期防御機能に関係する物質で、リピドAに結合してエンドトキシン作用を中和する多くの物質が知られている。これらの多くはエンドトキシン作用を中和するのみならず<sup>38~40</sup>強い抗菌作用を示し<sup>41</sup>、LPSやグラム陰性細菌による致死毒性を減少させる作用が見出されており<sup>40, 42, 43</sup>、敗血症の治療に応用するための研究も進んでいる。またLPS結合性中和分子の活性中心に関する研究が進み、その結合部位や結合最小構造が明らかにされるにつれ、極めて低分子で結合且つ不活化を起こすペプチドが開発・合成されるようになってきた。この様な低分子化と立体構造研究によって、完全なエンドトキシン中和機能を有し、毒性及び副作用が極度に低下した分子の設計が可能となり、応用への展望が開けつつある。

2) LPS誘導炎症性メディエーターの抑制・中和：エンドトキシンによるマクロファージの活性化によりNO, TNF- $\alpha$ , 活性酸素, IL1, IL6等の種々メディエーターが産生されるが、そのような炎症性メディエーターの過剰産生がエンドトキシン疾患を引き起こす原因である。

従って抗炎症剤や、抗メディエーター抗体、メディエーターのインヒビター等による中和、さらにはメディエーターの受容体の競合的抑制によって、このようなメディエーター産生を抑制・中和する<sup>44~53)</sup>ことで、エンドトキシン疾患の治療につなげることが可能である。しかし、エンドトキシンによって同時に多くのメディエーターが産生されること、これらのメディエーターは一方では生体防御に働いており、条件によっては期待とは逆の結果が得られる<sup>54)</sup>ことなどから、実際の臨床応用には多くの問題がある。

3) LPSによるマクロファージ活性化の情報伝達系阻害：図4に示したような活性化機構によりマクロファージはエンドトキシンによって活性化され、その結果炎症性メディエーターが産生される。従って、この活性化に関わる物質、もしくは経路を阻害することによりエンドトキシン活性は抑制される。抗CD14抗体<sup>55)</sup>、抗TLR4抗体 (HTA125)<sup>56)</sup>、抗MD-2抗体<sup>57)</sup>がエンドトキシン作用のブロック抗体として知られており、またTAK-242がTLR4のシグナル伝達を阻害してLPSによる*in vivo*, *in vitro*の活性を抑制するという報告がある<sup>58,59)</sup>。特に後者は臨床への応用の期待が高いものである。近年の細胞活性化機構に関する研究の急展開と共に、この分野の医療への応用は有力な手法である。

4) LPSのアンタゴニスト：LPSのアンタゴニストはもう一つの有力なエンドトキシン治療薬の候補となり得る。最初のアンタゴニストの報告は筆者らによるもので<sup>60)</sup>、化学合成された不活性型のリピドAがLPSのマイトジェン活性を競合的に抑えることを見出した。現在、その後、化学的に活性型リピドAの脂肪酸を除いたものや、化学修飾したもの、さらには*Rhodopseudomonas sphaeroides*の様な不活性型天然リピドAをはじめとして、多くの不活性型リピドA類縁体がアンタゴニスト活性を示すことがわかってきている。一部のアンタゴニストについてはその作用メカニズムも明らかにされている<sup>61)</sup>。

近年のエンドトキシン研究の発展にもかかわらず、エンドトキシン疾患に対する効果的な治療法はいまだに確立されていないのが現状である。非常に多岐にわたる生体内の反応の総和としてのエンドトキシン疾患の治療法には、まだ基礎と臨床両面からの多くの研究が必要である。

### 3. エンドトキシンの検出法

#### 3-1 エンドトキシン検出の諸方法

基礎的研究や臨床上の意味においてもそうであるが、医薬品の品質管理には、エンドトキシン量を正確、鋭敏、かつ特異的に測定出来る系を確立するが不可欠であ

る。医薬品の品質管理を考えるに当たって、まずエンドトキシンの検出法について述べる。

従来、エンドトキシンはそもそも発熱物質として認識されたこともあり、その管理は主にウサギを用いた発熱性物質試験によってなされてきたが、実験自体が非常に煩雑であること、精度、感度、再現性いずれも問題が多いこと、さらには実験動物倫理問題もあることから現在、その利用は限られたものとなりつつある。そのような背景から、発熱性以外の測定系確立に向けて多くの化学的、生物学的方法の開発が試みられてきた。

化学的手法はデータの信頼性、再現性といった生物学的試験法には見られない長所を有するため、エンドトキシンの検出法として、また生物学的な検出法の確認のために期待される方法である。これまでエンドトキシンに特異的な構成成分であるヒドロキシ脂肪酸を指標としたいくつかの研究がある<sup>62~64)</sup>。しかし、エンドトキシンは非常に活性が強いため、生理的な意味を持つ量を化学的に捉えることは困難な上に、技術的に煩雑であることから応用には至っていない。一方、生物学的手法として、多くの動物を使用した方法や、メディエーター産生等の細胞反応を利用する方法が試みられてきたが、あまりにも系が複雑すぎることから、やはり特異性、再現性、さらには感度等の問題が障害となっている。現在、これらの必要条件をすべて満たす方法として、原始生物であるカプトガニの凝固系を利用する測定法であるリムルス反応が最も汎用される方法として確立されてきた。日本薬局方においても「発熱性物質試験法」とは別に、エンドトキシンの検出に関しては「エンドトキシン試験法」としてリムルス試験が優先され、「エンドトキシン試験法の適用が困難な場合は、発熱性物質試験法を用いることが出来る」と規定し、発熱性物質試験法は補助的な試験法として位置付けられるようになった。

ここでいう「エンドトキシン試験法の適用が困難な場合」とは具体的に後述するエンドトキシン試験法において、用いる試料がカプトガニの凝集酵素に影響を及ぼして阻害または促進作用を示す場合、あるいは試料中にエンドトキシン以外の発熱性物質の汚染が懸念される場合に限られる。

#### 3-2 リムルス試験法

生きる化石といわれるカプトガニであるが、この血液リンパがゲル状に固まる現象は古くから知られていた。Bangは1956年このゲル化反応が*Vibrio*感染によって引き起こされることを見出し<sup>65)</sup>、さらに1964年この血液リンパ中の血球の凝集、崩壊、凝固を起こす原因物質が菌体成分であるエンドトキシンであることを明らかにした<sup>66)</sup>。リムルステストはこのカプトガニの血球成分のエ

ンドトキシンに対する極めて鋭敏な凝固反応を利用したものであり、その後、この凝固系の解析・及び各因子の単離精製が行われ、凝固メカニズムの分子機構が明らかになっている<sup>67)</sup>。現在、その凝固反応はカプトガニの微生物に対する防御機構であると考えられており、図5に示すように、この凝固反応は細菌の菌体成分エンドトキシンをトリガーとする系と、真菌、藻類等が持つ(1-3)- $\beta$ -D-グルカンによって活性化される系から成り立ち、いずれも一連のプロテアーゼの連続的活性化増幅カスケードである。エンドトキシンは活性中心であるリピドAがC因子前駆体と反応してこれを活性化して、活性型のセリンプロテアーゼに変換し、それが次にB因子前駆体に作用して活性型のB因子に変換させ、さらにそのプロテアーゼが凝固酵素前駆体を活性化して凝固酵素に変える。最終的にはこの凝固酵素がコアグロゲンを分解して凝固蛋白コアグリンを生じ、凝固が起こる。一方、(1-3)- $\beta$ -D-グルカンはG因子を活性化し<sup>68)</sup>、その活性化G因子が同様に凝固酵素前駆体に作用してコアグロゲンの共存下でクロットを形成する。

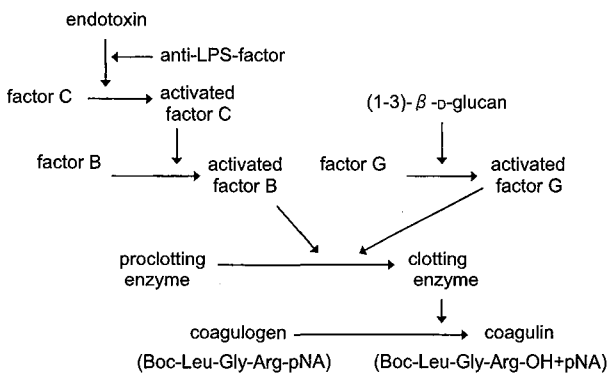


図5 リムルス反応のカスケード機構

後者の系は真菌感染を起こした患者が陽性反応を示すため、真菌感染の診断に応用できることから、医学的にも重要な意味を持つようになってきた。現在では、凝固系の各因子が完全に分離可能なことから、エンドトキシンを特異的に定量する意味からも、またG因子活性化物質の検索の意味からも、エンドトキシン、もしくは(1-3)- $\beta$ -D-グルカンに特異的なリムルス試薬が開発され、使用できるようになっている。

### 3-3 リムルス試験の諸方法

カプトガニの凝固系によるゲル化反応を利用したりムルス法には、原理は同じながらその検出方法の違いによって種々の方法が提唱されてきた。現在、それらの中で実際広く用いられるようになったのは(1)ゲル化法、(2)比濁時間分析法、(3)合成基質法の3法である。

ゲル化法は試験管中でリムルス試薬(LAL: *Limulus Amoebocyte Lysate*)と試料を混合し、そのゲル化を目視するものであり、半定量的ではあるが操作は簡単で特別の判定機器を必要としないという意味では経済的な方法である。比濁時間法はエンドトキシンとLALとの反応によって生ずる凝固タンパクコアグリンの凝固に伴う濁度変化を透過光量の変化として捉え、試料の反応開始から一定の濁りに達するまでの反応時間(Tg)をゲル化時間として測定する。この時、エンドトキシン濃度とゲル化時間との間に検量関係が成り立つことから、エンドトキシンの定量が可能となる方法で、光学機器で測定を行うので客観的なデータが得られること、測定範囲が広いことの利点がある。合成基質法は図5に示したように、コアグロゲンの水解部位のアミノ酸配列に似た合成ペプチドに発色基質p-ニトロアニリン(pNA)を結合した化合物(Boc-Leu-Gly-Arg-pNA等)を用い、エンドトキシンを引金として活性化された凝固酵素のアミダーゼ活性によって遊離するpNAを比色定量(405nm吸光度測定)することによってエンドトキシ量を測定する方法である。ここでpNAの遊離に要する時間はエンドトキシ量に反比例し、時間とエンドトキシン濃度との対数相関が直線性を示すことを利用してエンドトキシ量を測定が可能となる。また、検体中に黄褐色系の物質が含まれているときは405nmの測定ではブランクが高くなるので、ジアゾカップリングで赤色に変換して545nmで測定する方法もある。この方法は感度、定量性、精度の点で優れている。どの方法を用いるかは上記の特徴を考慮した上で、目的、装置の有無等により選択できる。わが国ではゲル化法が日本薬局方第11局追補に最初に記載され、11局注射用水に適用された。さらに13局ではエンドトキシン試験法にゲル化以外の定量法である上記2法も取り入れられた。国際的にはこれらの3法を含んだエンドトキシン試験法が3局間で調和されている。

### 3-4 エンドトキシン試験法の解釈と問題点

リムルス試験法はエンドトキシンの測定系として特異性、再現性、感度、簡便さといった多くの利点を持つ故に、広く応用されるに至った。実際、基礎、臨床を問わず、研究においてこの試験法が果たした役割は大きい。次項で述べるエンドトキシンの除去・不活化に関する研究の遂行もこの試験法なしには考えられない。一方、この試験法で得られたエンドトキシンとしての値の評価には慎重でなければならない。

エンドトキシンの測定法を考えるに当たって、確かに感度、再現性、簡便さといった現実的な問題はもちろん重要であることはいままでもないが、本来のエンドトキシン測定の目的は、発熱作用をはじめとする生体に対する

る毒性影響を調べることにある。従ってその測定方法が生体に対するエンドトキシン作用を的確に反映しているかどうかが最も本質的に重要な点である。しかし実際問題としてヒトの系を使ってエンドトキシンを測定することは、残念ながら現状では測定のためのその他の必要要素である感度、再現性、簡便さすべての点において満足すべき方法がない。現在リムルステストが汎用されるようになってきたが、それが本来のエンドトキシン測定として地位を確実なものにするためには、間違いなく生体に対する毒性を反映しているかどうかを検証する必要がある。すなわち医薬品品質管理においてはエンドトキシンの管理目的が、汚染エンドトキシンによる発熱を惹起しないことにあることから、リムルス試験が、ヒトにおける発熱性(毒性)を正しく反映していることを検証する必要がある。

エンドトキシンは非常に多彩な活性を示すことは知られているが、それらの活性間の相関性についてはよく研究されてきた。その理由は、エンドトキシンが強力な毒性である反面、生体に有益な多くの活性を持っているため、それら生体に有利な活性を利用するために、出来るだけ無毒化した活性体を創り出すことが一つの研究目標だったからである。この試み自体は大きな成果を得ておらず、応用には至っていないが、このような構造活性相関の研究は、エンドトキシンの生物学的な手法による検出法の妥当性を考える上で多くの情報を提供している。その中で、特にエンドトキシンの測定系の評価で考慮しなければならないものの一つに種差がある。

近年高等動物である哺乳類でもエンドトキシンに対する感受性が大きく異なることが明らかになりつつある。その例としてリピドA前駆体であり、それがマウスに対しては活性体であるが、ヒトにはまったく活性を示さないことが明らかにされた<sup>69,70)</sup>。リピドA前駆体構造は図3に示した活性型大腸菌リピドAの側鎖脂肪酸が2分子脱落した構造体であり、菌体内でリピドAが生合成される過程で現れる構造体であり、大腸菌型、サルモネラ型リピドAと同様活性体リピドAとして最も初期に化学合成された化合物である。この前駆体の特異な種特異性は天然にそのままの形では存在しないという理由から、それほど大きな問題とされてこなかった。しかし筆者らは、菌としても、あるいはエンドトキシンとしても代表的な構造体であったサルモネラ型リピドAが同じくマウスには強力な活性を示すにも関わらずヒトに対してはまったく活性を示さないことを見出した<sup>71)</sup>。さらに、この種特異性を発現する機構は筆者等によって分子レベルで解明されていて<sup>72,73)</sup>、リピドA前駆体、さらにはサルモネラ型リピドAの場合いづれにおいても、ヒトとマウスのMD-2分子の構造上の違いに大きく依存することが

明らかになっている。サルモネラ型リピドAは構造的には大腸菌型リピドAにもう1分子の脂肪酸が結合しただけの化合物であるが、このような微細な変化をヒトの細胞は識別していることになる。

エンドトキシン試験法として汎用されるリムルス試験は、カプトガニという原始的な生物の生体反応を利用しているものである。同じ哺乳類であってさえ種間のエンドトキシン感受性に大きな差が見られることから、当然リムルス試験法がヒトの反応性をまったく正しく反映するとは考えにくく、実際これに矛盾するデータも知られている<sup>74)</sup>。幸い現在までのところ、リムルス活性が無く、かつヒトに毒性を示すものは見つからない。これまでのリピドAの構造活性相関から、高等生物ほど、特にその中でもヒトではリピドAの構造要求性が厳しい傾向がある。もしそれが普遍的なものであるならば、リムルス試験でエンドトキシンの管理は十分であるが、現在まで調べられた化合物は極めてわずかであり、リピドAの類似構造は無数の可能性を持っていることを鑑みて、ヒト、リムルス等の種の違いの観点から、さらに構造活性相関の研究を発展させる必要があるし、リムルス反応で得られた結果もそのような観点から解釈されなくてはならない。

エンドトキシン試験法による測定に関して別の問題点もある。試験法は常に対照として、精製されたエンドトキシンを基準としてエンドトキシンの定量を行っている。しかしエンドトキシンがグラム陰性細菌の外膜構築成分であるというソースから考えて、自然界にエンドトキシンがフリーの形で存在することは考えられず、むしろ菌体そのもの、もしくは菌体の断片として存在していると考えられる。したがって、リムルス試験が実際に菌体、もしくは菌体断片に含まれるエンドトキシン量を的確に測定しているのかどうかということはリムルス法を適用するにあたって考慮されなければならない。特にリムルステストを医薬品の製造工程におけるバイオバーデンの測定指標として用いる場合には留意すべきである。これに関連して土谷らの報告がある<sup>75)</sup>が、菌数、エンドトキシン、リムルス反応間の相関に関する研究はこれまでほとんど行われていない。

#### 4. 医薬品の品質管理としてのエンドトキシン対策

##### 4-1 医薬品の品質管理

これまで述べたように、エンドトキシンは強力な毒素であり、環境中に広く常在している細菌に由来するため簡単に汚染が起こるといったやっかいな物質であるが、それが容易に除去、あるいは不活化することが出来れば、医薬品の品質管理上それほど大きな問題とはならない。しかしながら、エンドトキシン研究が飛躍的に進展

し、エンドトキシンの活性中心リピドA構造が解明され、それに伴いリピドAの構造活性相関の研究が進み、レセプターを含むエンドトキシンの作用機構に関する多くの知見が蓄積されてきたにもかかわらず、エンドトキシンを合目的に不活化・除去するための普遍的な方法は未だ確立されるに至っていない。それはひとえにこの物質の安定性によるものである。このような特性を有するエンドトキシンであるが、これをいかに除去・不活化するかということは医薬品製造にとって困難ではあるが非常に重要な問題である。このエンドトキシン汚染に対する対策を以下のように除去と不活化に分けて現状と将来の可能性について述べる。

#### 4-2 エンドトキシンの除去

エンドトキシンの除去方法として、非特異的に有機物を吸着する活性炭による脱バイロジェン<sup>76)</sup>や、バイロジェンフリーの水による洗浄法、蒸留法といった簡単なものがある。蒸留法は溶質を含む薬液等には使用できないが、注射用蒸留水等の製造法として日本薬局方に記載されている。より高度な除去法として、エンドトキシンの物理的な特性を利用する方法が近年発達してきた。代表的なものとして、エンドトキシン分子がマイナスマイナスチャージであることや、リピドA部分が疎水性である特性を利用してエンドトキシンの吸着を利用する方法や、エンドトキシンの分子量は1~2万ダルトン程度と考えられることから、サイズに基づき除去する方法がある。さらには生体由来のエンドトキシンに特異的に結合する物質を利用する方法も、エンドトキシン作用の中和、除去手段として有力な方法である。

##### 4-2-1 吸着による除去

エンドトキシンは化学的に多くのリン酸基を持っていることから、全体としてマイナスマイナス荷電状態にある。従ってプラス荷電の物質に吸着されやすい特性を持っていることから、このような物質を利用したアフィニティクロマトグラフィやプラス荷電修飾膜等により多くの吸着方法が考えられている。一方、リピドAの疎水性を利用した方法として疎水性ポリマーを利用した疎水性ろ過膜等が開発されている(表2)。ただし、このようなマイナスマイナス

荷電や疎水性を利用した除去方法はエンドトキシンに特異的なものではない。従ってこれらの方法は絶対的なものではなく、類似の性状を持つものには使用できないし、いずれも対象液中のpHやイオン強度等の環境変化に大きく影響されることや、吸着機構そのものも不明瞭であることを認識した上で、幾つかの方法を組み合わせるといった、用途に応じた適切な使用方法を考える必要がある。上記物質以外に先に述べたエンドトキシンに結合してその活性を中和(不活化)する種々の生命体由来の多くの物質がある<sup>32~37)</sup>。これらの生体産生物質は、生体が自らの防御手段としてエンドトキシンを特異的に捕獲するために進化発展させた物質群(プロテイン、リポプロテイン)で、多くは抗菌作用も有している場合が多いことから、特に感染症及びそれに伴う種々エンドトキシン疾患への応用が期待される物質群である。それらは、先に述べた物質群が非特異的な吸着作用を示したのに対して、その生体防御の合目的性からいってエンドトキシンに特異的に作用するものである。このような物質は単に吸着除去としてのみではなく、種々のエンドトキシン疾患に対する臨床応用にも大いに期待されるものである。

##### 4-2-2 分子ふるいによる除去

エンドトキシンの分子量は由来する菌種によって異なるが、推定の化学構造から考えて最も小さいと考えられるRe変異株由来のLPSでは3,000程度、最も大きい場合でも2万程度である。しかしエンドトキシンは両親媒性物質で、元来が膜成分であるという特性のために、水溶液中では膜状の高分子のミセルを形成し、分子量が数百万にも達すると考えられている。一方、その会合状態はキレート剤や界面活性剤の存在下はもちろん、エンドトキシンのマイナスマイナス荷電に結合しているカチオンの種類等の要因によっても大きく異なり、その様な存在状態がエンドトキシンの活性にも大きく影響することが知られている。膜によりエンドトキシンを除去しようとする場合は、この点に留意しなければならない。

異なった存在様式のエンドトキシン水溶液に対して、孔径の異なる各種の膜透過性を調べた、Sweadner等が行った実験結果を表3に示す<sup>84)</sup>が、塩や界面活性剤の

表2 エンドトキシンの吸着による除去法

プラス荷電物質	疎水性物質 <sup>82,83)</sup>	特異的吸着物質
ポリミキシンB <sup>77,78)</sup> ヒスチジン ヒスタミン <sup>79)</sup> アミノ化-ポリ(γ-メチル-L-グルタミン酸)ビーズ <sup>80)</sup> アンモニウム基導入プラス荷電修飾膜 <sup>81)</sup>	ポリプロピレン ポリエチレン ポリスチレン PTEE膜	カプトガニ抗LPS因子 <sup>32,33)</sup> BPI prtein <sup>34)</sup> CAP-18 <sup>35)</sup> LBP (LPS-Binding -Protein) <sup>36)</sup> NK-lysin <sup>37)</sup>

表3 メンブランフィルターによる*E.coli*エンドトキシンの除去

試 料	エンドトキシン濃度 (g/mL)	ろ液中のエンドトキシン濃度 (g/mL)*				
		EGWP (0.025 $\mu$ m)	VSWP (0.025 $\mu$ m)	PSVP (10 <sup>6</sup> nmwl)	PTHK (10 <sup>5</sup> nmwl)	PTGC (10 <sup>4</sup> nmwl)
水	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>
0.9% NaCl	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>
5mM MgCl <sub>2</sub>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>
5mM EDTA	10 <sup>-6</sup>		10 <sup>-6</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>	<10 <sup>-10</sup>
0.5% コール酸Na	10 <sup>-5</sup>			10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-7</sup>	<10 <sup>-10</sup>
1% コール酸Na	10 <sup>-5</sup>			10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-7</sup>	<10 <sup>-10</sup>
2% コール酸Na, 5mM EDTA	10 <sup>-5</sup>			10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	<10 <sup>-10</sup>
1% デオキシコール酸	10 <sup>-5</sup>			10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	<10 <sup>-10</sup>

\*10<sup>-10</sup>g/mL (100pg/mL) がリムルス法の検出限界

有無によりエンドトキシンの会合状態が変化し、その結果膜による除去効率が異なることが確かめられている。エンドトキシンは水溶液、もしくは0.9%食塩水中では孔径0.025 $\mu$ mのVSWP膜を通らないが、EDTAの共存下ではエンドトキシンのミセルの解離に伴って低分子化が起り、膜を通過する。また、EDTAの存在下でも分画分子量が10<sup>6</sup>のPSVP膜や10<sup>5</sup>のPTHK膜ではエンドトキシンの通過を阻止するが、界面活性剤の存在下では阻止しない。分子分画量が10<sup>4</sup>のPTGC膜が唯一いずれの条件下でもエンドトキシンの通過を阻止することがわかる。限外ろ過は実際に多くの低分子薬液に適用され、エンドトキシン汚染抗生物質<sup>84)</sup>、電解質液等<sup>85)</sup>の脱パイロジェンに使用されている。

局方では注射用水の製造法に関して蒸留法と共に超ろ過法が記載されている。超ろ過法は逆浸透 (RO) 膜と限外ろ過 (UF) 膜、もしくはこれらを組み合わせた膜ろ過装置を用い、十字ろ過方式で水をろ過する方法であるが、限外ろ過膜は分画分子量6,000のものを使用することと規定されている。膜を用いて脱パイロジェンを行う場合は、一般的に設備内における微生物の繁殖、膜からの微生物の漏れ、膜以外の膜モジュールからの微生物の漏れなどを防ぐ工程管理のバリデーションの実施が求められる。

#### 4-3 エンドトキシンの不活化

エンドトキシンの活性中心がリピドAであることは述べた。その構造解明と構造活性相関研究の進展により、分子レベルでの系統的な不活化法の開発へ向けての基本的な戦略が可能となってきた。すなわち、エンドトキシンの活性発現には活性中心リピドAの構成構造因子がそれぞれ重要な働きをしていることから、これらの因子をコントロールすることによって理論的には不活化が可能となるからである。

従来、熱による不活化法はよく研究されてきたが、エ

ンドトキシンは元来耐熱性毒素として知られ、一般には熱での失活は困難であって、乾熱条件では非常に高温でしか効果が見られない<sup>86-90)</sup>ことから、熱による完全な失活にはガラスやステンレス等の耐熱性器具や無機物といった極めて限られた素材についてしか応用できない。一方、エンドトキシンは湿熱、特に水溶液中では思ったほど耐熱性ではないという結果が得られている。水溶液中ではエンドトキシンの不活化は濃度、加熱時間、加熱温度という3因子によって支配され、とくにエンドトキシン濃度に強く影響されることがわかってきた<sup>91)</sup>。これは加熱によって加水分解反応が促進され、リン酸、及び脂肪酸の脱離といった活性喪失に直接つながる構造の崩壊が部分的に起こり易くなるためと考えられるし、またエンドトキシンの活性発現の重要な因子であるミセル状態が加熱によって大きく変化することも失活の要因の一つと考えられる。さらに水溶液が中性よりも高いか、もしくは低いpHでの加熱では水解作用が促進されることからその不活化効果は当然高くなると考えられる。もし極めて薄い濃度ではエンドトキシンが実際に熱によって不活化され、その現象が科学的に裏付けされるならば、現実の汚染濃度それほど高くない製品、特に溶液に対しては熱によるエンドトキシン管理が可能となるが、この結論に至るにはさらに多くのデータの蓄積が必要であると思われる。

一方、化学処理によってエンドトキシンの活性中心リピドAの構成因子であるジグルコサミン構造、リン酸、脂肪酸を修飾・分解することでエンドトキシンを不活化することが出来る。リピドAの構造から、弱アルカリ条件では部分的、もしくは完全にエステル結合脂肪酸の脱離が起り、強アルカリではアミド結合脂肪酸を含めたすべての脂肪酸が遊離する。この脱アシル化が不完全な場合は部分的活性減少が起り、完全な脱アシル化によってエンドトキシンは完全に活性を失ってしまう。アルカリによる不活化効果は水溶液中よりもエタノールや



ジメチルスルホキシド (DMSO) 中の方が効果的で、0.03 Nの水酸化ナトリウム、30℃のような穏和な条件下でも、速やかに失活することが知られており<sup>92)</sup>、加熱できない器具のエンドトキシン除去には有効である。一方、酸性条件下ではリピドAのグリコシド結合のリン酸の脱離による活性減少が、また強酸処理では脱アシル化、ジグルコサミン構造の分裂等、完全なリピドAの構造崩壊が起こり活性は全くなくなる。しかし応用面から考えたとき、このような酸・アルカリによる不活化は、熱による不活化と同様、極めて限られた素材に対してのみにしか応用出来ない。その他、として、アセチル化、サクシニル化、フタル化といったアルキル化反応を応用した化学修飾による不活化法も報告されている<sup>93,94)</sup>。

上記以外にも放射線、エチレンオキサイドガスを用いた滅菌工程におけるエンドトキシンの失活が研究されている。

Csakoらは溶液中での放射線によるエンドトキシンの不活化を系統的に調べ<sup>95)</sup>、コバルト60では親水性部分である多糖部分が感受性で、特にO多糖は壊れやすく、それに伴って立体構造が変化すること、活性中心リピドAは放射線照射に耐性で、8.64 Mradの照射で初めてエンドトキシンの必須構造脂肪酸である3-ヒドロキシミリスチン酸のミリスチン酸への有意な変換、もしくはその脂肪酸が脱離すること、さらにこれらの構造変化に伴いエンドトキシン活性の減少することを見出している<sup>96)</sup>。筆者らの研究でも溶液中での放射線の効果を認めているが<sup>97, 98)</sup>、実用上の照射が必要であることや、乾燥系での作用が弱いこと、さらに水溶液中での不活化作用は活性酸素、特にヒドロキシラジカルの関与が大きいと考えられ、エンドトキシンに特異的に作用するものではないことから、製品そのものに対する影響も考慮しなければならず、応用に至るには多くの問題点を克服しなくてはならない。

エチレンオキサイド等のアルキル化剤ではエンドキシンのグルコサミンやコア多糖部分のエタノールアミンの求核置換、放射線照射では照射に伴って発生するラジカルによる分子破壊が考えられ、Tsuji等は12%のエチレンオキサイド、88%のフロン、50%の湿度の条件下で6.5時間処理により94%の活性減少が起こると報告しているが<sup>99)</sup>、そのエンドトキシン不活化効果は一定していない。

その他、オゾンと紫外線の協同作用による水溶液中のエンドトキシン不活化法<sup>100)</sup>があるが、この機構もヒドロキシラジカルエフェクターとしてエンドトキシン分子に作用すると考えられることから、放射線照射の場合と同じ問題点は残る。

以上のように、エンドトキシンの不活化に関しては

様々な試みがなされているが、いずれの方法もまだ多くの問題点を含んでおり、結論からいって、現在実際に応用可能な絶対的な方法はない。エンドトキシンは医薬品製造において避けては通れない重要な問題であり、医薬品GMP、治験薬GMPによって無菌製剤については製品や製造環境におけるエンドトキシンの管理に高い技術と多大な労力が要求されることになったことを考えるならば、有効な不活化法の開発研究は大いに期待される場所である。

## 5. エンドトキシン規格値の設定と問題点

医薬品各条のエンドトキシンの規格値は、基本的に局方の参考情報「エンドトキシン規格値の設定」に従って規定される。

現在のエンドトキシン規格値を見たときに、いくつかの問題点が浮かび上がる。現在の規格値は健常人の実験データに基づく発熱最小量として設定されているものであり、考えられる負の要因のための安全域がとられていない。負の要因としては、まず健常人と疾患を持つ人との感受性の差がある。エンドトキシンによるsepsisに見られるように、術後等体力の衰えたときに通常では起こり得ない現象が微量のエンドトキシンによって引き起こされることは臨床的によく知られていることである。さらに同じ健常人であっても、当然感受性は異なる。一般的に毒性を考えると、個人差による安全域として10倍程度を見る必要がある。さらに、現在エンドトキシンは医薬品原料、溶液(水)、容器等別々に規格値が設定されている。それぞれが規格値内であっても、エンドトキシン管理を総括的に捉えるとき、理論的にはトータルとしてのエンドトキシン量が発熱量をオーバーすることになる。現在日本の医薬品業界の実態として、汚染は規格値よりはるかに低いところに抑えられているために問題は起こっていないが、このような管理実態を考慮した場合、規格値の設定方法は再検討の余地があると思われる。

また、エンドトキシン活性はある種の化学物質によって増幅されることが知られている。最も顕著な例として、D-ガラクトサミン<sup>101)</sup>があり、マウスにおいて致死作用が10万倍にも増強されることが知られている。その他、アクチノマイシンD、BCG、インターフェロン誘発剤等にも同様の増強作用があることが知られていることから、規格値の設定に当たってはこの要因を考慮する必要がある。

## 6. おわりに

医薬品の品質管理を主眼としてエンドトキシンを述べてきたが、実際にエンドトキシンが生体に入ったときに

起こる現象は非常に複雑になる。エンドトキシン分子それ自体を考えてみても、血中に導入されたエンドトキシンは特異的・非特異的を問わず血清中の種々の物質と結合し、それによって物性も活性も大きく変化する。何よりもエンドトキシンはフリーのLPS分子としては存在せず、菌体、もしくは菌体断片として存在すること自体、*in vitro*の実験とは根本的に異なってくる。事実、強力な活性を有するLPSを菌体成分として持つ菌でも、菌体そのものをリムルステストで測定した場合に、その表層構造に影響されてほとんど活性がつかまらないことがある。一方、血中に入った菌体は血中のLBPによって菌体表面のLPSが特異的に結合抽出され、強力な毒素として作用すると考えられている<sup>102~104)</sup> (図4)。さらにエンドトキシンを無毒化する機構としての酵素の存在等が知られており、それによってリピドAの脱アシル化反応のような分子修飾が起こる<sup>105~107)</sup>。通常脱アシル化反応により活性が減少すると考えられるが、例えば前述のようにサルモネラリピドAのようなヘプタアシル化合物の脂肪酸が外れてヘキサアシル化体に変化した場合はヒトに対しての不活性体が強毒性物質に変化することを意味する。

臨床的に考えるならば、エンドトキシン疾患が必ずしもエンドトキシン量のみで捉えられないという点に留意しなくてはならない。生体反応において、エンドトキシンはむしろ生体の状態、他の外的・内的因子との相乗効果でその作用が千倍にも一万倍にも増幅されるという現象が起こる。すなわち、微量のエンドトキシンが必ずしも絶対的に無毒性なのではなく、諸条件が整ったときに想像を絶する作用を発揮する可能性を秘めている。従ってエンドトキシン定量は一つの目安にすぎないことも肝に銘じておく必要がある。それ以外にも侵襲された生体の状況や、トレランス誘導の問題等生体反応側の問題が数多く存在する。

以上のことを考えると、生体内でのエンドトキシンの挙動を疾患との関連で総合的に解説することは、筆者の力の及ぶところではなく、また本論の目的とするところでもないが、ここまで述べてきた基本的なエンドトキシンの特性を常に念頭に置くことが、この複雑な分子の正しい理解を得るための第一歩であることも間違いない。

#### 参考文献

- 1) Ziegler EJ., McCutchan JA., Fisher CJ., Jr Sprung CL., Straube RC., Sadoff JC., Foulke GE., Wortel CH., Fink MP., Dellinger RP., et al. and the Sepsis Study Group: *N Engl J Med* 324, 429-436 (1991)
- 2) R.Pfeiffer, *Z.Hyg. Infektkr.*, 11, 393 (1892)
- 3) E.Centanni: *Deutsch. Med. Wochenshr.*, 20, 148 (1894)
- 4) 中江太治: 内毒素 (本間遜, 岩永貞昭, 丹羽充, 吉田昌男編), P13 (1983)
- 5) G.F.L.Ames, E.N.Spudich, H.Nikaido, *J.Bacteriol.*, 117, 406 (1974)
- 6) L.Leive, Ann.N.Y.: *Acad.Sci.*, 235, 109 (1974)
- 7) M.H.Stephen, A.Claesson, A.M.Jansson, L.Larsson, B.G.Pring, C.M.Town, B.Ekstrom: *Nature*, 327, 730 (1987)
- 8) E.Th.Rietschel, C.Galanos, O.Luderitz, O.Westphal, (D.Webb, ed.) *Immunopharmacology and the Regulation of Leukocyte Function*, Marcel Decker Inc. (1982)
- 9) 棚元憲一: *ファルマシア*, 24, 163 (1988)
- 10) 棚元憲一: *臨床と微生物*, 16, 58 (1989)
- 11) Fujihara M., Muroi M., Tanamoto K., Suzuki T., Azuma H., Ikeda H.: *Pharmacol. Ther.* 100, 171-194, (2003)
- 12) F.Coceani, I.Bishai, A.Dinarello, F.A. Fitzpatrick, *Am.J.Physiol.*, 244, 785 (1983)
- 13) B.M.R.N.J. Woloski: *Science*, 230, 1035 (1985)
- 14) E. Atkins: *Physiol. Rev.*, 40, 580 (1960)
- 15) E.Th. Rietschel, U.Schade, O. Luderitz, H.Fischer, B.Peskar, (D.Schlessinger ed.): *Microbiology* (1980)
- 16) W. I. Cranston, *Fed. Proc.*, 38, 49 (1979)
- 17) W. Feldberg, *Proc. R. Soc. London Ser.*, B191, 199 (1974)
- 18) R.Siegert, W.K.Philipp-Dormston, K.Radsak, H. Menzel: *Infect. Immun.* 14, 1130 (1976)
- 19) C.A.Dinarello, H.A.Bernheim, G.W.Duff, H.V.Le, T.L.Nagabhushan, N.C.Hamilton, F.Coceani, *J.Clin. Invest.*, 74, 906 (1984)
- 20) S.K.Ackerman, H.D.Hochstein, K.Zoon, W.Browne, E.Rivera, B.Elisberg, *J.Leukocyte Biol.*, 36, 17(1984)
- 21) L.T.Old: *Nature*, 326, 330 (1987)
- 22) B.Beutler, A.Cerami: *New Engl. J. Med.*, 316, 740 (1987)
- 23) C.A.Dinarello, J.G.Cannon, S.M.Wolff, H.A. Bernheim, B.Beutler, A.Cerami, I.S.Figari, M.A.Palladino, J.V.Oconnor: *J.Exp. Med.*, 163, 1433 (1986)
- 24) P.P.Nawroth, I.Bank, D.Handley, J.Cassimeris, L.Chess, D.Stern: *J.Exp.Med.*, 163, 1363 (1986)
- 25) M.K.Hoffman: *Lymphokine Res.*, 5, 255 (1986)
- 26) Greenman RL., Schein RM., Martin MA., Wenzel RP., MacIntyre NR., Emmanuel G., Chmel H., Kohler RB., McCarthy M., Plouffer J.: *JAMA*, 266,

- 1097-1102 (1991)
- 27) Emancipator K., Csako G., Elin RJ.: *Infect Immun.*, 60, 596-601 (1992)
- 28) Harris HW., Grunfeld C., Feingold KR., Rapp JH.: *J Clin Invest.*, 86, 696-701 (1990)
- 29) Notea MG., Demacker PNM., Kullberg BJ., Boerman OC., Verschueren I., Stalenhoef AFH., van der Meer JWM.: *J Clin Invest.*, 97, 1366-1372 (1996)
- 30) Pajkrt D., Doran JE., Koster F., Lerch PG., Amet B., van der Poll T., Cate JW., van Deventer SJH.: *J Exp Med.*, 184, 1601-1608 (1996)
- 31) Mey A., Leffler H., Hmama Z., Normier G., Revillard JP.: *J Immunol.*, 156, 1572-1577 (1996)
- 32) Ried C., Wahl C., Miethke T., Wellnhofer G., Landgraf C., Schneider Mergener J., Hoess A.: *J Biol Chem.*, 271, 28120-28127 (1996)
- 33) M.Kloczewiak, K.M.Black, P. Loisselle, J.M.Cavaillon, N.Wainwright, H.S.Warren, *J. Infect. Dis.*, 170, 1490 (1994)
- 34) R.G.Little, D.N.Kelner, E.Lim, D.J.Burke, P.J.Conlon, *J. Biol. Chem.*, 269, 1865 (1994)
- 35) J.W.Larrick, M.Hirata, H.Zheng, J.Zhong, D.Bolin, J.M.Cavaillon, H.S.Warren, S.C.Wright, *J. Immunol.*, 152, 231 (1994)
- 36) A.H.Taylor, G.Heavner, M.Nedelman, D.Sherrie, E.Brant, D.Knight, J.Ghrayeb, *J. Biol. Chem.*, 270, 17934 (1995)
- 37) M.Andersson, R.Girard, P.Cazenave, *Infect. Immun.*, 67, 201 (1999)
- 38) N.R.Wainwright, R.J.Miller, E.Paus, T.J.Novitsky, M.A.Fletcher, T.M.McKenna, T.Williams: in Cellular and Molecular Aspects of Endotoxin Reactions, Elsevier Science Publishers B.V., p. 315 (1990)
- 39) C.E. Desch, P. OHara, J.M.Harlan, *Infect. Immun.*, 57, 1612 (1989)
- 40) H.S. Warren, M.L. Glennon, N.Wainwright, S.F.Amato, K.M.Black, S.J.Kirsch, G.R.Riveau, R.I.Whyte, W.M.Zapol, T.J.Novitsky, *Infect. Immun.*, 60, 2506 (1992)
- 41) T. Morita, S. Ohtsubo, T. Nakamura, S. Tanaka, S. Iwanaga, K. Ohashi, M. Niwa, *J. Biochem.*, 97, 1611 (1985)
- 42) G.Alpert, G.Baldwin, C.M.Thompson, N.R.Wainwright, T.J.Novitsky, Z.Gillis, J. Parsonnet, M.A.Feisher, G.R.Siber, *J. Infect. Dis.*, 165, 494 (1992)
- 43) R.Saladino, C.T.Garcia, C.M.Thompson, B.K.Hammer, J.Parsonnet, T.J.Novitsky, G.R. Siber, G.R.Fleisher, *Cric. Shock.*, 42, 104 (1994)
- 44) Cai M., Sakamoto A., Ogawa R.: *Eur J Pharmacol.*, 295, 215-220 (1996)
- 45) Ruetten H., Southan GJ., Abate A., Thiernemann C.: *Br J Pharmacol.*, 118, 261-270 (1996)
- 46) Wu CC., Ruetten H., Thiememann C.: *Eur J Pharmacol.*, 300, 99-104 (1996)
- 47) Gardiner SM., Kemp PA., March JE., Bennet T.: *Br J Pharmacol.*, 118, 141-149 (1996)
- 48) van der Poll T., Coyle SM., Barbosa K., Braxton CC., Lowry SF.: *J Clin Invest.*, 97, 713-719 (1996)
- 49) Benigni F., Sacco S., Pennica D., Ghezzi P.: *Am J Pathol.*, 149, 1847-1850 (1996)
- 50) Zinetti M., Galli G., Demitri MT., Fantuzzi G., Minto M., Ghezzi P., Alzani R., Cozzi E., Fratelli M.: *Immunology*, 86, 416-421 (1995)
- 51) De Castro CMMB., Nahori MA., Dumary CH., Vargaftig BB., Bachelet M.: *Eur J Pharmacol.*, 294, 669-676 (1995)
- 52) Gonzalez PK., Zhuang J., Doctrow SR., Malfroy B., Benson PF., Menconi MJ., Fink MP.: *J Phamacol Exp Ther.*, 275, 798-806 (1995)
- 53) Sewerynek E., Malchiorri D., Reiter RJ., Ortiz GG., Lewinski A.: *Eur J Pharmacol.*, 293, 327-334 (1995)
- 54) Fisher CJ., Agosti JM., Opal SM., Lowry SF., Balk RA., Sadoff JC., Abraham E., Schein RMH., Benjamin E.: *J Clin Invest.*, 98, 1533-1538 (1996)
- 55) Leturcq DJ., Moriarty AM., Talbott G., Winn RK., Martin TR., Ulevitch RJ.: *J Clin Invest.*, 98, 1533-1538 (1996)
- 56) "Shimazu R, Akashi S, Ogata H, Nagai Y, Fukudome K, Miyake K, Kimoto M.: *J. Exp. Med.*, Vol.189, Num.11, 1777-1782 (1999)
- 57) Viriyakosol S, Tobias PS, Kitchens RL, Kirkland TN.: *J. Biol. Chem.*, 276, 38044-38051 (2001)
- 58) Kawamoto T, Ii M, Kitazaki T, Iizawa Y, Kimura H.: *Eur J Pharmacol.*; 584(1): 40-8. (2008)
- 59) Sha T, Sunamoto M, Kitazaki T, Sato J, Ii M, Iizawa Y.: *Eur J Pharmacol.* 1; 571(2-3): 231-9. (2007)
- 60) Tanamoto K., Galanos C., Ludenitz O., Kusumoto S., Shiba T.: *Infect Immun.*, 44, 427-433 (1984)
- 61) "Saitoh S, Akashi S, Yamada T, Tanimura N, Kobayashi M, Konno K, Matsumoto F, Fukase K, Kusumoto S, Nagai Y, Kusumoto Y, Kosugi A, Miyake K. *Int. Immunol.*, 16, 961-969 (2004)
- 62) K. Tanamoto, *Adv. Exp. Mrd. Biol.* 256, 203 (1990)
- 63) S.K. Maitra, M.C. Sholtz, T.T. Yoshioka, A. B. Guze,

- Proc. Natl. Acad. Sci.* 8, 3993 (1978)
- 64) Soneson, L. Larsson, G. Westerdahl, G. Odaham, J. *Chromatography*, 417, 11 (1987)
- 65) F.B.Bang, Bull.Johns.Hopkins Hosp., 98, 325 (1956)
- 66) J.Levin, F.B.Bang, Bull.Johns.Hopkins Hosp., 115, 265 (1964)
- 67) 中村隆範, 牟田達史, 宮田敏行, 岩永貞昭, 徳永文稔, エンドトキシン臨床研究の新しい展開 (織田敏次編), p. 9 (1987)
- 68) T.Morita, S.Tanaka, T.Nakamura, S.Iwanaga, *FEBS Lett.*, 129, 318 (1981)
- 69) H. Loppnow, B. Brade, I. Durrbaum, C. A. Dinarello, *J. Immunol.*, 142, 3229 (1989)
- 70) C. Galanos, V. Lehmann, O. Luderitz, E. T. Rietschel, O. Westphal, H. Brade, L. Brade, A. Freudenberg, T. Hansen-Hagge, T. Luderitz, G. McKenzie, U. Shade, W. Strittmatter, K. Tanamoto, U. Zaringer, M. Imoto, M. Yamamoto, S. Kusumoto, T. Shiba, *Eur. J. Biochem.*, 140, 221 (1984)
- 71) Tanamoto K & Azumi S. *J. Immunol.* 164, 3149-3156, (2000)
- 72) Muroi M, Ohnishi T.& Tanamoto K. *Infect. Immun.* 70(7), 3546-3550, (2002)
- 73) Muroi M, Tanamoto K., *J. Biol. Chem.*, 281, 5484-91 (2006)
- 74) Tanamoto K.: *Infection and Immunity*, 690-692 (1995)
- 75) 土屋正和, 防菌防黴誌, 24, 593 (1996)
- 76) Berger, G. D. Ellenbogen, L. Ginger, Pyrogens, *Adv. Chem. Ser.*, 16, 168 (1956)
- 77) C. Issekutz, *J. Immunol. Methods*, 61, 275 (1983)
- 78) K.W.Talmadge, C.J.Siebert, *J. Chromatogr.*, 476, 175 (1989)
- 79) S. Minobe, T.Sato, T.Tosa, I. Chibata, *J. Chromatogr.*, 26, 193 (1983)
- 80) Hirayama, M.Sakata, Y.Ohkura, H.Ihara, K.Ohkuma, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.*, 40, 2106 (1992)
- 81) S. Minobe, T. Sato, T. Tosa, T. Chibata, *J. Chromatogr.*, 263, 193 (1983)
- 82) J. R. Robinson, M.C.O'Dell, J.Takacs, T.Barnes, Membrana Inc. and Carole Genovesi Wyeth Labs.: in Depyrogenation (Parenteral Drug Association, Philadelphia), 54 (1985)
- 83) Nagasaki, M. Tsuchiya, A. Takaoka, S. Kishi, Eui Lee In, S. Nakao, S. Kimura, "Adsorption of Endotoxin on Membranes" ICOM'96 (1996)
- 84) K. J. Swadner, M.Forte, L.L.Nelsen, *Appl. Environ. Microbiol.*, 34, 382 (1977)
- 85) L. W. Henderson, E. Beans, *Kidney Int.*, 14, 522 (1978)
- 86) H. Welch, C.W.Price, V.L.Chandler, A.C.Hunter, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 34, 114 (1945)
- 87) J. Levin, P.A.Tomasulo, R.S.Oser, *J. Lab. Clin. Med.*, 75, 903 (1970)
- 88) K.Tsuji, A.R.Lewis, *Appl. Environ. Microbiol.*, 36, 715 (1978)
- 89) M.J.Akers, K.E.Avis, B.Tompson, J. Parenter. *Drug. Assoc.*, 34, 330 (1980)
- 90) B.H.Sweet, J.F.Huxsoll: in Depyrogenation (Parenteral Drug Association, Philadelphia), p.101 (1985)
- 91) 川崎浩之進, 他, 昭和61年度官民共同プロジェクト研究報告 (第二分野), p. 196 (1986)
- 92) M. Niwa, K.C.Milner, E.Ribi, J.A.Rudbach, *J. Bacteriol.*, 97, 1069 (1969)
- 93) K.Tanamoto, *Infect. Immun.*, 6, 1705 (1994)
- 94) K.Tanamoto, *FEBS Lett.*, 35, 325 (1994)
- 95) G. Csako, C. M. Tsai, B. L.Slomiany, A.Herp, R.J.Elin, *Radiat. Res.*, 105, 283 (1986)
- 96) G. Csako, E. A. Suba, A.Ahlgren, C.M.Tsai, R.J.Elin, *J. Infect. Dis.*, 153, 98 (1986)
- 97) 細淵和成, 棚元憲一他, 平成7年度東京都立アイソトープ総合研究所 年報34 (1995)
- 98) 細淵和成, 棚元憲一他, 平成7年度東京都立アイソトープ総合研究所 年報32 (1996)
- 99) K. Tsuji, S. J. Harrison: in Biochemical applications of the Horseshoe Crab (Limulidae), E. Cohen Ed. (Alan R. Liss. New York) p. 353 (1979)
- 100) M. G. Lee, P. B. Hunt, J. Vallor, J. Parenteral Sci. *Technol.*, 45, 183 (1991)
- 101) Galanos, C., M. A. Freudenberg, and W. Reutter. : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 76, 5939-5943 (1979)
- 102) Wurfel MM, Kunitake ST, Lichenstein H, Kane JP, Wright SD.: *J Exp Med.* 180: 1025-35 (1994)
- 103) Vesny CJ, Kitchens RL, Wolfbauer G, Albers JJ, Munford RS.: *Infect Immun.* 68: 2410-7 (2000)
- 104) Gioannini TL, Teghanemt A, Zhang D, Coussens NP, Dockstader W, Ramaswamy S.: *Weiss JP. Proc Natl Acad Sci*, 23, 101; 4186-91 (2004)
- 105) Hall, C. L., & Munford, R. S.: *Proc. Nat. Acad. Sci.* 80, 6671-6675 (1983)
- 106) Fukuda, I, Tanamoto, K., Kanegasaki, S., Yajima, Y. & Goto, Y.: *Br. J. Exp.Pathol.* 70, 267-274 (1989)

- 
- 107) Erwin, A., Mandrell, R. & Munford, R.: *Infect. Immun.* 59, 1881-1887 (1991)

## ゲノム薬理学の医薬品安全性予測への応用

澤田 純一

## Pharmacogenomic Prediction of Safety of Pharmaceuticals

Jun-ichi Sawada

Recently, a number of genetic polymorphisms, individual and ethnic differences in the human genome, have been reported to affect pharmacokinetics and pharmacodynamics of pharmaceuticals. This field in pharmacology, pharmacogenomics, is rapidly developing, and its outcomes, as sensitive genetic biomarkers for drug safety and efficacy, have been already applied to development of novel pharmaceuticals, usages for in vitro diagnostic kits and revisions of labels of approved pharmaceuticals. In this review, I would like to outline the current status of this research field, in Japan, including clinical relevance of genetic polymorphisms, ethnic differences, and applications to personalized medicine.

Keywords: pharmacogenomics, personalized medicine, drug-metabolizing enzyme, genetic polymorphism, adverse reaction

## 1. 緒言

医薬品への応答性、即ち、薬効の有無（奏効性）や有害事象（副作用）の発現には個人差や人種差が認められることが古くから知られている。これらの薬物応答性の変化をもたらす原因としては、併用薬、飲食、喫煙等の環境的要因の他に、遺伝的要因がある。ゲノム配列上には、約1,000塩基に1ヶ所以上の塩基置換があり、挿入・欠損等を含めて遺伝子多型と呼ばれる。このようなゲノム配列上の個人差である遺伝子多型の中には、遺伝子発現やタンパク質機能に影響を及ぼすものがあり、薬物応答性の個人差や人種差の原因となりうる。これらの因果関係を明らかにする研究領域は、ゲノム薬理学（ファーマコゲノミクス；PGx）と呼ばれ、ヒトゲノムプロジェクト等による遺伝子構造の解明及び多型解析技術の発展と軌を一にして、急速に進みつつあり、既に、医薬品の安全性・有効性に影響を及ぼしうる遺伝子多型の例が多数報告されている。また、一部の遺伝子多型マーカーに関しては、体外診断薬として、実用化の段階に至っているものもある。例えば、米国では、P450代謝酵素の一部（2004年12月）や抗がん剤イリノテカンの副作用発現と相関するグルクロン酸転移酵素UGT1A1（2005年

7月）の多型診断キットが、日本でも、グルクロン酸転移酵素UGT1A1の多型診断キット（2008年6月）が、既に認可されている。本稿では、抗がん剤を含めた典型的な医薬品を例に、医薬品安全性予測への薬理ゲノム学的アプローチの最近の進展を概説したい。

## 2. 遺伝子多型、ハプロタイプ、タグ多型

遺伝子多型の中では、一塩基多型（single nucleotide polymorphism; SNP）と呼ばれる一塩基の置換が非常に多くみられ、上述のように約1000塩基に1つ以上の割合で存在する。CYP3A4の一塩基多型（後述）の実例をFig. 1に示した。その他に、1塩基から数塩基の欠失や

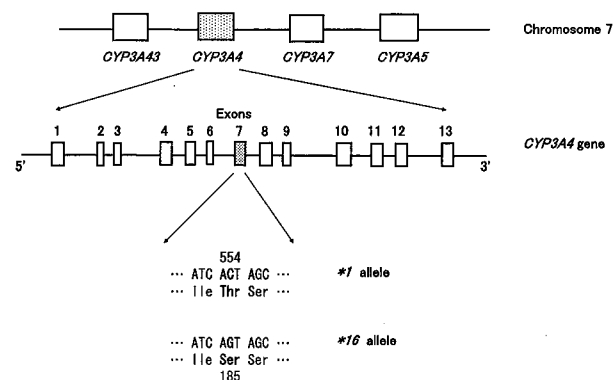


Fig. 1 Single nucleotide polymorphism: CYP3A4\*16(554C>G, Thr185Ser)

The \*1 (wild-type) allele harbors 554C (185Thr) in exon 7, while the \*16 allele harbors 154T (185Ser).

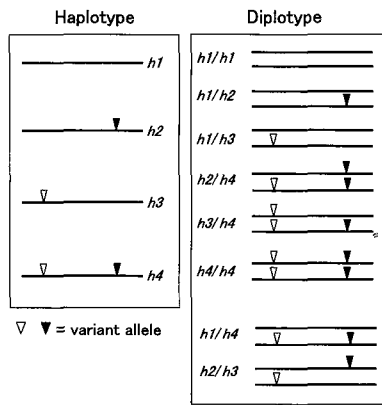
To whom correspondence should be addressed:

Jun-ichi Sawada; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel 03-3700-9428; Fax 03-3707-6950; E-mail: sawada@nihs.go.jp

挿入、遺伝子全体の欠失や重複なども頻度は低いものの認められる。

通常、これらの多型が存在する部位を座位 (locus)、その座位の多型の1つをアレル (allele, 対立遺伝子) と呼ぶことが多い。また、頻度の高い正常型のアレルは、野生型 (wild-type) アレルと呼ばれる。変異型 (variant-type) のアレルは、同一の染色体上に複数存在しており、これらのアレルの組合せはハプロタイプと呼ばれる。相同染色体は2本あり、ハプロタイプの組合せをディプロタイプと呼ぶ (Fig. 2)。特に頻度の高い複数のアレルが比較的近接している場合には、ディプロタイプの同定が重要となる場合が多い。例えば、活性変化を伴うアレルが同一染色体上にある場合、2つのアレルが相加的または相乗的な効果を示す場合がある。また、ある

ハプロタイプに未知の活性変化をもたらすアレルが存在しているようなケースもありうる。Fig. 2は2つのアレルの例であるが、通常のゲノタイピング法では、2つのアレルがどちらの染色体上にあるかを決定することができない場合があり (Fig. 2では、*h1/h4* と *h2/h3* の場合)、アレル頻度から統計学的手法を用いて推定を行う。同一染色体上の2つのアレルの連鎖を詳しく調べると、相互に密接にリンクしていることが多く、連鎖不平衡 [linkage disequilibrium (LD)] と呼ばれる。複数のアレルに関して、それぞれの対の間の連鎖を求め図示化したものはLDマップ (LD map) と呼ばれる。その一例をFig. 3に示した。通常、強い連鎖不平衡は染色体のある一定の範囲の中でのみ認められ、その領域はLDブロック (LD block) と呼ばれる。換言すると、ハプロタイプは、あるLDブロックの中で同定すればよいこととなる (2つのアレルがLDブロックを超えて、強い連鎖を示すような例外もたまにはある)。LD ブロックは、数kbから数10 kb程度のことが多いが、数100kbに亘る場合もある。このようなハプロタイプを同定しうるマーカーとなるSNPや多型は、タグSNP (haplotype-tagging SNP; ht-SNP) またはタグ多型と呼ばれる。



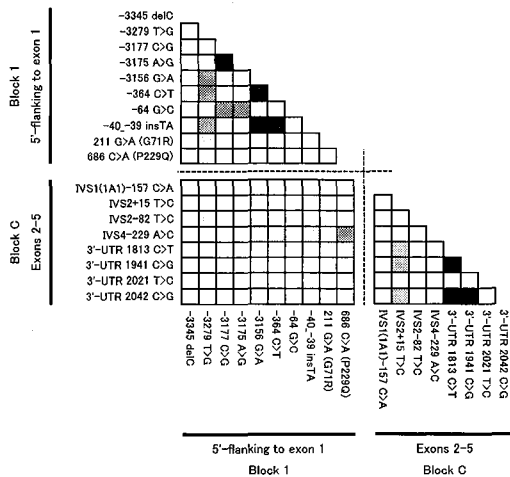
**Fig. 2** Haplotypes and diplotypes  
The two diplotypes *h1/h4* and *h2/h3* cannot be distinguished by usual genotyping methods. When both alleles are functionally important, the two diplotypes *h1/h4* and *h2/h3* should be identified.

**3. 医薬品の副作用と遺伝子多型**

合成医薬品の副作用は、大きく分けて、その医薬品の薬理作用が過剰に、または非意図的な組織において現れる場合と、薬効を担う薬理作用に関係なく生ずる場合がある。前者としては、抗がん剤による骨髄抑制、降圧剤による過度の低血圧、ワルファリンによる出血、インシュリンによる過度の低血糖等が典型例であり、頻度も高い。後者としては薬物アレルギー、薬物性血小板減少症、薬物性肝障害等を典型例として挙げることができる。また、薬物やその代謝物が、別の意図せざる受容体や標的分子に結合し、予期せぬ副作用をもたらす場合もある。

薬理作用に基づく副作用では、血漿または標的細胞内の活性薬物濃度の過度の上昇によるケースが比較的多く、このような場合には、肝臓や標的細胞内で解毒代謝を担っている薬物代謝酵素や、活性のある薬物や代謝物の血中又は細胞内のレベルを左右するトランスポーターの機能低下が原因となりうる。そのような原因の一つとして、遺伝子多型が注目されている訳である。副作用の原因となりうる分子が既知である場合には、その遺伝子の多型の有無とそのインビトロまたはインビボの機能変化を調べて、副作用発症との関係を明らかにすることが可能である。

しかし、副作用の責任多型は頻度が低いことが多く、統計学的な相関解析に耐えない場合も多い。特に、非常



**Fig. 3** LD map of the *UGT1A1* gene  
Pairwise LD between the variations of the *UGT1A1* gene is expressed as  $r^2$  by 10-graded black color. Denser color indicates higher LD. The *UGT1A1* gene has two LD blocks. -40\_-39insTA is the same as -54\_-39A(TA)<sub>6</sub>TAA>A(TA)<sub>7</sub>TAA.

に稀に発生する重篤な副作用 (idiosyncratic drug reaction) に関しては、十分な数の患者試料の収集が困難なものもある。従って、重篤副作用を呈した患者試料を、原因究明のために収集・保存する国レベルのシステムを構築する必要性が高い。

一方、副作用の原因遺伝子が未同定の場合や、追加して未知の原因遺伝子を探索したい場合には、副作用の有無や重篤度により層別化された患者群から得られたDNA試料を用い、ゲノム網羅的な多型頻度解析が行われる。多くの場合、網羅的スクリーニングでリストアップされた遺伝子多型を手がかりして、真の責任多型を同定するステップがさらに必要とされる。

#### 4. 遺伝子多型の人種差

薬物代謝酵素の遺伝子多型の人種差が古くから知られている。遺伝子によってケースバイケースであり、多型そのものが非常に少ない遺伝子もあるが、多型の位置と頻度の両者ともかなり大きな人種差が認められる遺伝子が多々ある。また、遺伝子の組換えやコピー数の相違等、遺伝子の構造そのものが大きく異なる場合もある。また、ハプロタイプの頻度を比較しようとする際に、LDブロックの範囲自体に人種差が認められる場合もある。従って、海外で開発された遺伝子診断薬が、そのままでは、日本人に適用できないこともあるので、注意が必要とされる所以である。以下、いくつかの代表的な例を紹介したい (Table 1も参照)。

##### 4.1 UGT1A1

人種差の最も典型的な例は、UDP-グルクロン酸転移酵素をコードする *UGT1A1* の遺伝子多型の1つである \*6 (211G>A, Gly71Arg) であろう。本多型は、日本人 (アレル頻度, 約0.22)<sup>1)</sup>、韓国人 (アレル頻度, 約0.22)、中国人 (0.10-0.19)<sup>2)</sup>、タイ人 (0.10) で検出されているが、南アジア以西及び白人、黒人では極めてまれである<sup>3)</sup>。また、プロモーター領域 (-54\_-39) にあるTATAボックスのTA反復数は野生型では6回 [A(TA)<sub>6</sub>TAA] であるが、7回反復型の \*28 [A(TA)<sub>7</sub>TAA] が欧米人には多い。そのアレル頻度は、欧米人 (白人) やアフリカ人 (黒人) では約0.35-0.45であり、日本人の約3-4倍である (図2)<sup>1, 3-5)</sup>。また、\*36及び\*37と命名された5回及び8回反復型も知られ、それぞれ、転写活性の上昇及び低下が知られている<sup>5)</sup>。これらは、白人 (両多型ともアレル頻度0.01-0.02) 及び黒人 (0.02-0.08) で検出される<sup>2, 3, 5)</sup> が、日本人を含む東アジア人では検出されない<sup>2, 3)</sup>。

##### 4.2 CYP3A4

*CYP3A4*は、シトクロムP450の1つであり、肝臓で

**Table 1.** Ethnic differences in genetic polymorphisms of major drug-metabolizing enzymes between Japanese and Caucasians

Gene	Allele or haplotype	Frequency	
		Japanese <sup>a</sup>	Caucasian
<i>CYP2C9</i>	*2	ND <sup>b</sup>	0.10 - 0.15
	*3	0.030	0.05 - 0.10
<i>CYP2C19</i>	*2	0.26	0.13 - 0.19
	*3	0.13	ND
	*17	0.008	0.18
<i>CYP2D6</i>	*3	ND	0.02
	*4	ND	0.22
	*5	0.042	0.05
	*10B <sup>c</sup>	0.33	0.02
	*10D <sup>d</sup>	0.006	
	*36 (single)	0.004	
	*14	0.008	ND
	*21	0.004	ND
<i>CYP3A4</i>	*41	0.020	0.08
	*1B	ND	0.036 - 0.096
	*2	ND	0.027 - 0.045
	*6	0.001	ND <sup>o</sup>
	*10	ND	0.002
	*11	0.002	0.003
	*12	ND	0.003
	*13	ND	0.003
<i>UGT1A1</i>	*16	0.014	ND
	*17	ND	0.021
	*18	0.028	ND
	*6	0.03 - 0.18	ND
	*28	0.086 - 0.13	0.30 - 0.39

<sup>a</sup> The allele frequencies of *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, and *UGT1A1* are from Ref. 3 and our unpublished results.

<sup>b</sup> ND: not detected.

<sup>c</sup> including \*36-\*10B.

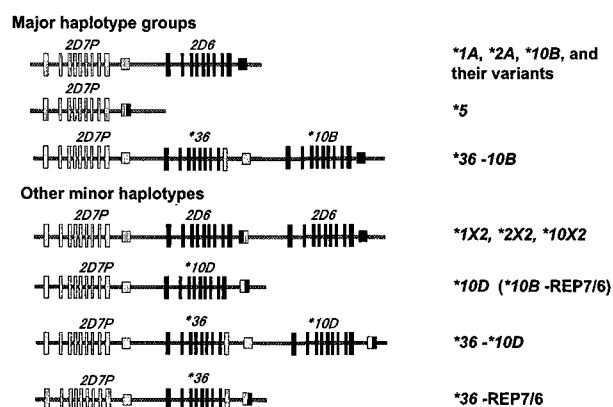
<sup>d</sup> including \*36-\*10D.

の発現量も多く、非常に多くの薬物の代謝に関与する主要な薬物代謝酵素である。*CYP3A4*遺伝子では、日本人を含め東アジア人の低活性アレルである\*16や\*6は、欧米人では殆ど検出されない。逆に、欧米人によく認められる\*1B, \*3, \*17が日本人にはない (Table 1)。さらに、中国人で検出される\*4, \*5は日本人では殆ど認められない<sup>3, 6)</sup>。*CYP3A4*, *CYP3A7*, *CYP3A5*の3つの遺伝子は、日本人では、同一のLDブロック上にあり、これらの3つの遺伝子の多型の間には強い連鎖が認められるが、アフリカ人のLDブロックの5'側の境界は、日本人とは異なることが示されている<sup>3)</sup>。

##### 4.3 CYP2D6

*CYP2D6*も、*CYP3A4*に次いで多くの薬物を基質とする重要な薬物代謝酵素であるが、数多くの多型の存在が古くから知られている。*CYP2D6*遺伝子の人種差としては、\*4 (スプライシング異常) が欧米人には多いが、日本人では殆ど検出されないこと、低活性型の\*10が、





**Fig. 4** Diversity of the *CYP2D6* gene in Japanese Black box, derived from *CYP2D6*; shaded box, from *CYP2D7P*.

東アジア人には多いが、欧米人では非常に少ないことがあげられる。さらに、日本人で、\*10の約8割の上流に、非常に活性の弱い\*36と呼ばれる遺伝子 (*CYP2D7P*

と*CYP2D6\*10*のキメラ遺伝子) がタンデムに並んで存在する (\*36-\*10ハプロタイプ) ことを筆者らは明らかにした<sup>7)</sup> (Fig. 4). 即ち、単一型の\*10ハプロタイプは、約2割に過ぎない (Table 1). \*10に次いで日本人で重要な多型は、全欠損型の\*5であるが、全欠損のタイピングに従来頻用されていたREP7/REP6キメラ構造 (*CYP2D7P*の下流の反復配列REP7と*CYP2D6\*10*下流の反復配列REP6の間で相同組換えが起こり、遺伝子が欠失した後の構造) を検出するPCR法が、活性を有する\*10Dを誤って検出することが明らかにされている<sup>8,9)</sup>. このように、日本人の*CYP2D6*遺伝子に関しては、Fig. 4に模式的に示したように、その欠失や重複が複雑に絡んでおり<sup>3)</sup>、*CYP2D6*の遺伝子多型の正確なタイピングには、相応の注意が必要とされる。

#### 4.4 HLA遺伝子群

人種差の典型的な例として、最後にHLA遺伝子群の

**Table 2.** Representative genetic polymorphisms affecting pharmacokinetics (PK) or pharmacodynamics (PD) in Japanese

Gene	Polymorphism		Drug	Changes in PK/PD	
	Name	Variation <sup>a</sup>			
Drug-metabolizing enzyme	<i>CYP2C8</i>	*1G	IVS3-21T>A, etc.	Paclitaxel Changes in metabolite PK	
	<i>CYP2C9</i>	*3	1075A>C (Ile359Leu)	Phenytoin Increased plasma levels	
		<i>CYP2C19</i>	*2	681G>A (splicing defect)	Proton pump inhibitors Insufficient doses in *1/*1
	*3		636G>A (Trp212Stop)		
	<i>CYP2D6</i>	*5	Whole gene deletion	Fluvoxamine Gastrointestinal toxicities	
		*10 (including *36-*10)	100C>T (Pro34Ser), etc.	Many drugs Changes in PK/PD	
	<i>CYP3A4</i>	*6	830-831insA (frameshift)	Paclitaxel, irinotecan Lowered plasma metabolite levels	
		*16	554C>G (Thr185Ser)		
	<i>CYP3A5</i>	*3	IVS3-237A>G (splicing error)	Several drugs Changes in PK/PD	
		*28	-54_-39A (TA) <sub>6</sub> TAA>A (TA) <sub>7</sub> TAA		
	<i>UGT1A1</i>	*6	211G>A (Gly71Arg)	Irinotecan Neutropenia	
		*60/*1B	-3279T>G, 1941C>G, etc.		
		*5B	341T>C (Ile114Thr), etc.		
	<i>NAT2</i>	*6A	590G>A (Arg197Gln), etc.	Sulfasalazine Sulfamethoxazole-trimethoprim Isoniazid Rash, fever, etc.	
		*7B	857G>A (Gly286Glu), etc.		
	<i>TPMT</i>	*3C	719A>G (Tyr240Cys)	Azathioprine Mercaptopurine Neutropenia	
		*6	539A>T (Tyr180Phe)		
	<i>GSTT1</i>	*0 (null)	Whole gene deletion	Troglitazone	Hepatotoxicity
	<i>GSTM1</i>	*0 (null)	Whole gene deletion		
	<i>EPHX1</i>	*2 (block 3)	337T>C (Tyr113His)	Carbamazepine Lowered plasma metabolite levels	
		*1c (block 3)	IVS3-129A>G, etc.		
	<i>MTHFR</i>		665C>T <sup>b</sup> (Ala222Val)	Methotrexate	Hepatotoxicity, etc.
<i>CDA</i>	*3	208G>A (Ala70Thr)	Gemcitabine	Neutropenia	
<i>VKORC1</i>		-1639G>A, IVS1-136C>T, etc.	Warfarin Lowered maintenance doses		
		2677G>T, 3435C>T			
Transporter	<i>ABCB1</i>	*2 (block 2)	Digoxin Increased plasma levels		
			Irinotecan Decrease renal excretion		
<i>SLCO1B1</i>	*15 (including *17)	388A>G (Asn130Asp), 521T>C (Val174Ala), etc.	Statins	Increased plasma levels	
Receptor	<i>HTR3B</i>		Paroxetine	Increased severe nausea (Tyr)	
	<i>HTR2A</i>		Paroxetine	Increased severe nausea (G/G)	
			Fluvoxamine	Increased gastrointestinal toxicities	
<i>BDKRB2</i>		-58C>T	ACE inhibitors	Cough	
Other	Mitochondrial 12S rRNA		1555A>G	Aminoglycoside antibiotics Ototoxicity	

a IVS: intervening sequence (intron)

b Also called 677C>T.

例を紹介したい。Stevens-Johnson症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死 (TEN) などの重症薬疹は、その発生頻度は極めて低いものの、比較的多くの医薬品で発症する。SJS/TEN発症とヒト白血球抗原 (HLA) 型との相関に関する報告が近年注目を集めている。これは、抗てんかん薬カルバマゼピンによってSJS/TENを発症した患者の全てが、HLA-B\*1502を有していたとの中国人 (台湾の漢民族) に関する報告<sup>10)</sup> に始まる。このため、米国FDAは、アジア系 (中国系) アメリカ人におけるカルバマゼピン使用に関して注意喚起を行っており、同時に添付文書も改訂されている。注目すべきことは、このHLA型は、日本人では殆ど検出されないことである。欧州からの報告によると、カルバマゼピンによる重症薬疹12例のうち、HLA-B\*1502保持者は4例であり、彼らの人種は全てアジア系であったとされる<sup>11)</sup>。即ち、非常に民族特異性の高いことが示されている。

## 5. 医薬品の副作用の原因となりうる遺伝子多型またはハプロタイプ

既に、遺伝子多型が医薬品の副作用や奏効性に関与するとの多くの報告があるが、日本人を対象にしたものに焦点を当て、筆者らの得た抗がん剤に関するデータも含めて、代表的な例を紹介したい。副作用や薬物応答性との相関が示されている遺伝子多型の代表例をTable 2に示した。

### 5.1 イリノテカン

抗がん剤イリノテカン (irinotecan, CPT-11) はカンプトテシン誘導体であり、肺癌、子宮頸癌、胃癌、卵巣癌、結腸・直腸癌等に広く適用されている。イリノテカンの副作用としては好中球減少等の骨髄毒性及び下痢が知られており、用量制限因子となっている。イリノテカンはプロドラッグであり、カルボキシルエステラーゼにより活性代謝物SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) に変換される<sup>12)</sup> (Fig. 5)。SN-38の抗腫瘍作用はトポイソメラーゼI阻害による。SN-38は、さらにUDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase; UGT) による抱合を受けて解毒代謝される。イリノテカンの代謝経路としては、CYP3A4による不活性代謝物APC等への変換も報告されている。イリノテカン及び代謝物は、P-糖タンパク質 (P-gP/MDR1/ABCB1), MRP2 (ABCC2/cMOAT) 及びBCRP (ABCG2) 等のABCトランスポーターにより、肝細胞内から胆汁へと排出され、一部は腸管において再吸収されると推定されている。なお、SN-38の血流から肝細胞への取り込みには、有機アニオントランスポーター OATP1B1 (OATP2/OATP-C/SLCO1B1) の関与が示唆されている<sup>13)</sup> (Fig. 5)。体外

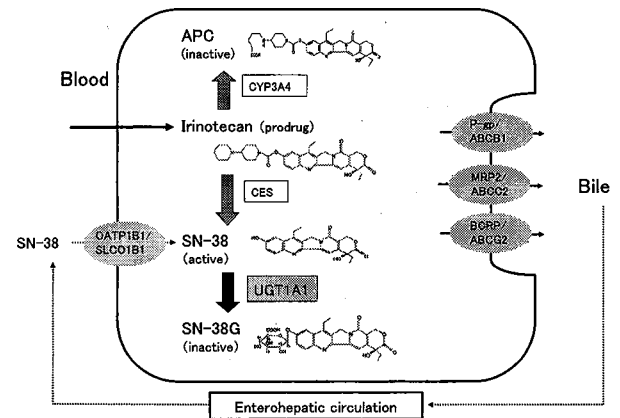


Fig. 5 Metabolic pathways of irinotecan in human hepatocytes

へは糞中排泄が主であるが、尿中へも排泄される。

ヒトUGT遺伝子スーパーファミリーには、UGT1A, UGT2A, UGT2B, UGT8のサブファミリーがあるが、SN-38のグルクロン酸抱合活性がインビトロで示されているものは、UGT1Aサブファミリーに属するUGT1A1, UGT1A7, UGT1A9及びUGT1A10である<sup>14)</sup>。この中で、肝臓に豊富にあり、ビリルビン抱合にも関与するUGT1A1が、主要なイリノテカン解毒酵素であると考えられている。従って、UGT1A1の活性低下は、解毒抱合の低下によるSN-38濃度の上昇を招き、副作用発現率の上昇の原因となりうる。上述の様に、日本人で頻度の高いUGT1A1の遺伝子多型としては、UGT1A1\*28 (アレル頻度約0.11), \*60 (-3279T>G, 約0.26), 並びに\*6 (約0.15) 及び\*27 (Pro229Gln, 約0.005) がある (Fig. 6)<sup>3)</sup>。インビトロでの機能解析により、\*28及び\*60では発現量の低下が、\*6及び\*27のアミノ酸置換では、酵素活性の低下が報告されている<sup>15-17)</sup>。また、筆者らは、\*60ハプロタイプと\*1Bハプロタイプ (3'-非翻訳領域にある1813C>T, 1941C>G, 2042C>Gの3つのアレルを同時に持つ) を同一染色体上に有する患者では、UGT活性が低下することを示唆するデータを得ている<sup>18)</sup>。

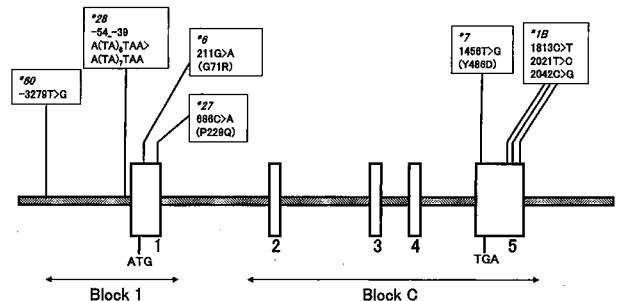


Fig. 6 Genetic polymorphisms found in UGT1A1 in Japanese. Block 1, the 5'-flanking region and exon 1; Block C, from exon 2 to exon 5.

筆者らは、イリノテカン投与患者を含む301名の日本人を対象に、*UGT1A1*遺伝子の多型を検出し、得られた多型を利用した連鎖不平衡解析及びハプロタイプ同定を行った<sup>19,20</sup>。その結果、\*6, \*28, \*60, \*27の4つのアレルは同一のLDブロック内に存在し、\*6と\*28は別々の染色体上に排他的に存在すること、\*28の殆どが\*60と連鎖していること、全ての\*27が\*28に連鎖していることを明らかにした (Fig. 7)。\*28と\*60との強い連鎖は白人や黒人でも知られており<sup>4</sup>、\*28アレルを有するハプロタイプで*UGT1A1*発現の大きな低下がもたらされる一因となっているものと考えられる。また、\*60-*IB*ハプロタイプも頻度は低いものの、活性低下が認められるため、副作用の原因となりうる可能性が非常に高いと推定された。

		5'-flanking		Exon 1		Frequency (Japanese) <sup>b</sup>
		PBREM*	TATA box	211G>A	686C>A	
Nucleotide change		-3279T>G	A(TA) <sub>n</sub> TAA>A(TA) <sub>n</sub> TAA	211G>A	686C>A	
Amino acid change				Gly71Arg	Pro229Gln	
Marker allele		*60	*28	*6	*27	

Haplotype	*1	*1a	*60g	*28b	*28c	*28d	*6a	*6d	Frequency (Japanese) <sup>b</sup>
*1									0.582-0.610
*60									0.136-0.145
*28									0.097-0.121
*28									0.003-0.005
*28									0-0.003
*6									0.141-0.151
*6									0-0.003

■ = variant allele

Fig. 7 Haplotypes of *UGT1A1* Block 1 (5'-flanking regions to exon 1) in Japanese

\* Phenobarbital-responsive enhancer module

<sup>b</sup> Frequencies from Ref. 3.

イリノテカンの薬物動態と*UGT1A1*多型の相関に関して、1988年にAndoらは、*UGT1A1*\*28をホモ接合で有する日本人患者で、体内*UGT*活性指標であるSN-38/SN-38グルクロニド (SN-38G) AUC比の上昇を報告した<sup>21</sup>。\*28依存性のAUC比の変化は、欧米人でも確認されている<sup>22</sup>。副作用との相関に関して、Andoらは、118人の日本人患者で、グレード3以上の下痢またはグレード4の白血球減少と\*28の間の有意な相関を報告した<sup>23</sup>。なお、この研究では、\*6との有意な相関は得られていない。その後、欧米人において、\*28が好中球減少 (及び下痢) と有意に相関するという報告が相次いでなされた<sup>22,24</sup>。

筆者らは、日本人患者177名を対象に、*UGT1A1*ハプロタイプと薬物動態の間の相関を解析し、\*6ハプロタイプが、\*28ハプロタイプ (以下、ハプロタイプを省略) と同程度に、生体内*UGT1A1*活性の指標となるSN-38G/SN-38 AUC比の低下をもたらすこと (Fig. 8)、\*6または\*28のホモ接合 (\*6/\*6または\*28/\*28)、及び\*6/\*28複合ヘテロ接合の患者では、\*6または\*28のいずれも有しない患者に比べ、SN-38のAUC値が約2倍上昇すること

を明らかとした<sup>25</sup>。さらに副作用発現に関しても、イリノテカン単剤投与患者及びシスプラチン併用患者ともに、「\*6 or \*28」はグレード3以上の好中球減少症発現率を有意に上昇させることが示された (Table 3)。筆者らは、別群のイリノテカン単剤投与患者でも、\*6が、グレード3以上の好中球減少の発生を高めることを確認している<sup>26</sup>。

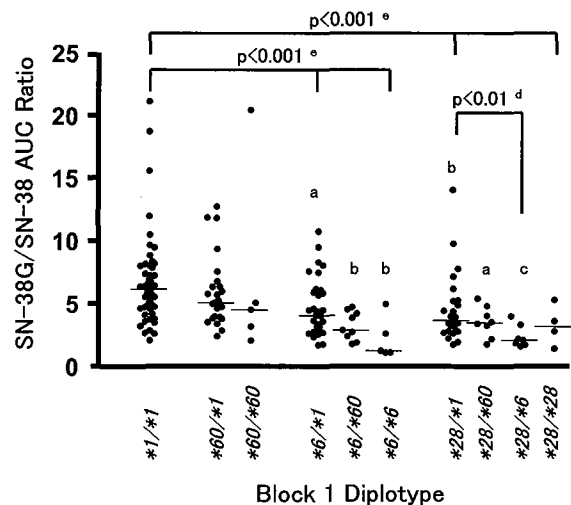


Fig. 8 Association of SN-38G/SN-38 AUC ratios with *UGT1A1* diplotypes

<sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01, <sup>c</sup>p<0.001 vs. the \*1/\*1 group by Dunn's multiple comparison test; <sup>d</sup>Mann-Whitney test; <sup>e</sup>Jonckheere-Terpestra test

Table 3. Effects of *UGT1A1* \*6 and \*28 on neutropenia incidence in irinotecan-based chemotherapies

Genotype <sup>a</sup>	Neutropenia (Grade 3 or 4)			P value <sup>b</sup>
	+	-	(%)	
Irinotecan alone				0.012
-/-	3	18	(14.3)	
-/+	7	22	(24.1)	
+/+	4	1	(80.0)	
With cisplatin				0.032
-/-	20	15	(57.1)	
-/+	14	6	(70.0)	
+/+	7	0	(100)	

<sup>a</sup>+ = \*6 or \*28

<sup>b</sup>Chi-square test for trend

また、シスプラチンを併用された韓国人においても、\*6ホモ接合の患者で、グレード4の好中球減少発症率が有意に高まることが報告されている<sup>27</sup>。これらの結果より、イリノテカン投与による好中球減少の予測に*UGT1A1*多型を用いる際には、東アジア人では、\*28と\*6の両者を用いる必要があることが示された。なお、\*6/\*6, \*6/\*28, \*28/\*28の頻度の和は、日本人で約6~9%である。

なお、\*60ハプロタイプ (\*28アレルを同一染色体上

に有せず、\*60アレルを単独で有するハプロタイプ) に関しては、SN-38G/SN-38 AUC比の低下の程度は小さく、また、副作用発現との有意な相関は得られなかった<sup>25,28</sup>。\*27アレルについても、\*27を有さない\*28ハプロタイプと比較したが、\*27特異的な低下は確認できなかった。

最近、イリノテカン投薬量 (80~350 mg/m<sup>2</sup>) と\*28ホモ接合患者における血液毒性 (グレード3以上) との間のメタ解析が報告された<sup>29</sup>。白人を対象とした本報告では、\*28ホモ接合患者における血液毒性発症率の増加が、低用量 (<150 mg/m<sup>2</sup>) では認められなかったことから、低用量レジメンでは、遺伝子多型に基づく減量の必要性は低いとの見解が示された。しかし、日本人を対象とした筆者らの解析では、投薬量が100 mg/m<sup>2</sup>以下の場合でも「\*6 or \*28ハプロタイプ」に依存するグレード3以上の好中球減少症の発現頻度の上昇が認められている<sup>30</sup>。この相違は、低用量における併用抗がん剤との組み合わせの違い (イリノテカン/5-フルオロウラシルとイリノテカン/シスプラチン) による可能性も高いと考えられ、今後の検証が必要とされる。

筆者らは、*UGT1A1*以外の遺伝子についても解析を行い、*CYP3A4* \*16 (554C>G, Thr185Ser) が体内での酵素活性パラメーターであるAPC/イリノテカンAUC比の有意な低下を引き起こすが、副作用発現には影響を及ぼさないことを報告している<sup>31</sup>。一方、イリノテカン/シスプラチン併用投与を受けた韓国人患者81人において、*SLCO1B1* 521T>C (Val174Ala, \*15または\*17) 多型を有する患者で、SN-38 AUC値が上昇することが報告されている<sup>32</sup>。また、多変量解析により、*SLCO1B1* 521T>Cと*UGT1A1* \*6がグレード4の好中球減少に、*UGT1A9* \*1b (\*22), *ABCC2* 3972C>T (Ile1324Ile), *ABCG2* 34G>A (Val12Met) がグレード3の下痢に関与する可能性が示されている<sup>33</sup>。今後、日本人や他人種を対象にした臨床試験による検証が必要であろう。

## 5.2 ゲムシタビン

ゲムシタビン (2', 2'-difluorodeoxycytidine, dFdC) は、膀胱癌治療の第一選択薬として使われている。ヌクレオシドトランスポーターにより細胞内に取り込まれたゲムシタビンは、デオキシシチジンキナーゼ等により順次リン酸化され、ジフルオロ-dCTP (dFdCTP) 等のリン酸化体がDNA合成阻害をもたらす (Fig. 9)。一方、ゲムシタビンは、シチジンデアミナーゼ (CDA) により解毒代謝されてdFdUとなり、最終的に腎臓から尿中排泄される。

国立がんセンターとの共同研究において対象としたゲムシタビン投与患者の中に、非常に重篤な副作用を示す

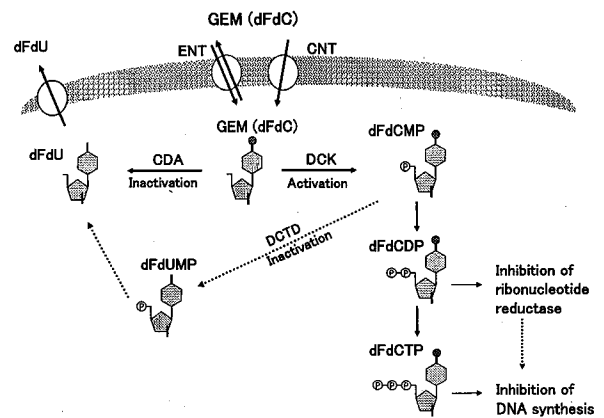


Fig. 9 Cellular metabolism and action of gemcitabine  
GEM (dFdC), gemcitabine (2', 2'-difluorodeoxycytidine); dFdU, 2', 2'-difluorodeoxyuridine; CDA, cytidine deaminase; DCK, deoxycytidine kinase; DCTD, dCMP deaminase; CNT, concentrative nucleoside transporter; ENT, equilibrative nucleoside transporter.

シスプラチン併用患者がいたが、この患者は、シチジンデアミナーゼをコードする遺伝子*CDA*の多型の1つである208G>A (Ala70Thr, *CDA* \*3) をホモ接合で有しており、\*3を有しない患者に比べて、ゲムシタビンの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 値が約5倍となっていた<sup>34</sup>。さらに、約250人のゲムシタビン投与患者について、*CDA* \*3の影響を検討したところ、ゲムシタビンのクリアランス及び血漿*CDA*活性が、\*3に依存して低下することが明らかにされた (Fig. 10)。また、ゲムシタビンに5-フルオロウラシルまたはシスプラチン等が併用された場合も、\*3を有する患者では、グレード3以上の好中球減少の発生頻度が有意に高いことが示された<sup>35</sup>。このAla70Thrアミノ酸置換の影響に関しては、酵母で生産された変異型組換え*CDA*タンパク質を用いて、シタラビン (ara-C) を基質として用いた酵素活性の低下が既に示されていた<sup>36</sup>。従って、アミノ酸置換に伴う*CDA*活性の低下により、血中ゲムシタビン濃度が上昇

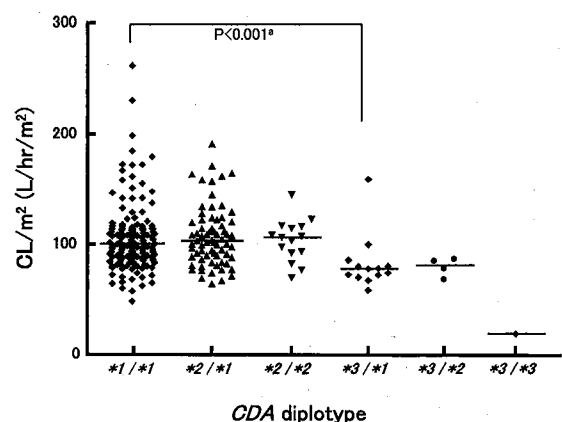


Fig. 10 Effect of *CDA* \*3 on gemcitabine clearance  
\* Dunn's multiple comparison test

し、過度の薬効による重篤な副作用が発現したものと考えられた。

CDA\*3は、日本人ではアレル頻度0.04で認められる<sup>35)</sup>が、欧米人では検出されない<sup>37)</sup>。しかし、欧米人の中にも、重篤な副作用を呈する投与患者はおり、血中のCDA酵素活性の著しい低下が認められることが多いと云われる<sup>38,39)</sup>。筆者らも、CDA\*3/\*3の患者が、血漿CDA活性の異常な低値を示したことを報告している<sup>35,40)</sup>。これらのことは、欧米人には別の低活性アレルが存在する可能性が高いこと、また、血中のCDA活性の異常な低値は、原因多型の人種差に拘わらず、重篤副作用予測の代替バイオマーカーとして使えることを示している。

もう1つのアミノ酸置換を伴う多型であるCDA 79A>C (Lys27Gln, \*2)の日本人の薬物動態への影響をみると、非常にわずかな酵素活性の上昇傾向が示されているが、副作用への有意な影響は示されなかった。シスプラチンとの併用療法を受けた欧米人において、生存率を向上させるとの報告<sup>41)</sup>があるが、さらに検証が必要とされよう。

なお、手術前のゲムシタピンを含む化学療法及び放射線療法を施された患者では、DNAヘリカーゼの一種であるRECQL (RecQ1)を含む4種類のDNA修復系酵素等の遺伝子多型が、生存期間の短縮と相関することが報告されている<sup>42)</sup>。これらの遺伝子多型は、併用薬(約半数にシスプラチン)及び放射線の治療効果の変化に関与している可能性も高く、今後の検証が必要と考えられる。

### 5.3 パクリタキセル

パクリタキセル (PTX) は市販名タキソールと呼ばれる抗がん剤で、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌に適用される。解毒代謝経路としては、シトクロムP450酵素であるCYP2C8による6 $\alpha$ 位の水酸化とCYP3A4による3'-*p*位の水酸化経路が知られている。代謝物である6 $\alpha$ -ヒドロキシパクリタキセル (6 $\alpha$ -OH-PTX)及び3'-*p*-ヒドロキシパクリタキセル (3'-*p*-OH-PTX)は、それぞれ、CYP3A4及びCYP2C8により、さらにジヒドロキシ体となる。またABCB1やABCC2等の薬物トランスポーターがパクリタキセル及び代謝物の体内動態に関与する。本薬は難溶性であるため、界面活性剤クレモホルEL (ポリオキシエチレンヒマシ油)及びエタノールを含有する注射用製剤の形で市販されるが、クレモホルELが原因とされるアレルギー様反応を抑えるため、ステロイド剤及び抗ヒスタミン薬等が前投与される。同じタキサン系抗がん剤であるドセタキセルに関しては、 $\alpha$ 1-acid glycoproteinに結合するため、本タンパク質の血漿レベルが高いと生存率が悪化するという報告

もある<sup>43)</sup>。パクリタキセルは、白金系抗がん剤カルボプラチンと併用されることが多く、有害事象としては、好中球減少症が特に強くかつ高頻度に見られる。

筆者らは、パクリタキセルの代謝物の薬物動態に、薬物代謝酵素の遺伝子CYP3A4及びCYP2C8の多型が影響を与えることを明らかにした。CYP3A4に関しては、代謝物のPKパラメータである3'-*p*-OH-PTX/PTX AUC比の低下及び6 $\alpha$ -OH-PTX/PTX AUC比の上昇が、CYP3A4\*16及び\*6で認められた<sup>44)</sup>。また、CYP2C8に関しても、代謝物のPKパラメーター、3'-*p*-OH-PTX/PTX AUC比がCYP2C8\*1Gというアミノ酸置換を伴わないハプロタイプで有意に上昇することを報告している<sup>45)</sup>。

しかし、これらの代謝酵素の遺伝子多型は、パクリタキセルの血中濃度及びクリアランスには大きな影響を示さず、副作用の発症率への大きな影響も認められなかった。パクリタキセルの血中レベルは、他の抗がん剤に比べて個人差が小さいことが特徴的である。これはパクリタキセルを溶解させるために使用されるクレモホルELのミセルにパクリタキセルが取り込まれていることの影響が大きいと思われる。パクリタキセルはカルボプラチンと併用する場合が多く、有害事象がカルボプラチンとの相加作用または相乗作用によっているのか否か等、未だ解明されていない点が多い。カルボプラチンに関するゲノム薬理学的情報は少なく、今後の検討が必要とされる。

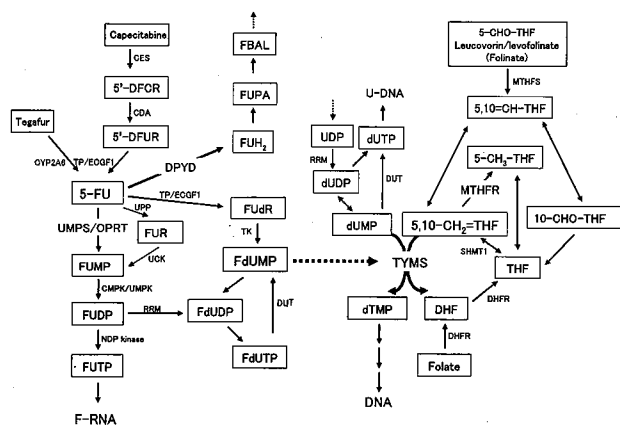
パクリタキセルは、 $\beta$ -チューブリンに結合し、微少管タンパク質の重合を促進し、微少管の構造安定化や過剰形成を起こさせることにより、細胞分裂を阻害するといわれている。一時期、 $\beta$ -チューブリン遺伝子の多型の影響が検討されたが、その多くは偽遺伝子の多型を検出していたことが後に判明している<sup>46)</sup>。

なお、タキサン系抗がん剤 (パクリタキセルまたはドセタキセル)及びカルボプラチンを併用された子宮癌患者914名を対象に、トランスポーター、代謝酵素、DNA修復系酵素を含む16の遺伝子の27の多型と有害事象及び生存率との相関が解析されている。いくつかの候補遺伝子多型がリストされているが、多重性の調整後には、統計学的に有意な影響を示す多型は残らず、明確な結論を得るためには、別の臨床研究による検証が必要とされている<sup>47)</sup>。

### 5.4 5-フルオロウラシル (5-FU) 系抗がん剤

5-フルオロウラシル (5-FU) 系の抗がん剤は、多くのがん種の治療に用いられている。活性代謝物である5-フルオロ-dUMP (FdUMP)は、dUMPからdTMPを合成する酵素であるチミジル酸合成酵素を阻害し、その結

果, 細胞内dTTPレベルの低下及びDNA合成阻害をもたらす (Fig. 11). 5-FUは, ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼによって不活性代謝物に変換されるため, 本酵素の遺伝子DPYDの低活性型多型が副作用の原因となる<sup>48,49</sup>が, 欧米人でよく知られている活性欠失型の遺伝子多型であるIVS14+1G>A (\*2A; スプライシング異常)は, 日本人では, 全く検出されない<sup>50</sup>.



**Fig. 11** Metabolism of 5-fluoropyrimidines and folic acid  
5'-DFCR, 5'-deoxy-5-fluorocytidine; 5'-DFUR, 5'-deoxy-5-fluorouridine; FUH<sub>2</sub>, 5,6-dihydro-5-fluorouracil; FUPA,  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -ureidopropionic acid; FBAL,  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine; DHF, dihydrofolate; THF, tetrahydrofolate; CES, carboxylesterase; CDA, cytidine deaminase; TP/ECGF1, thymidine phosphorylase/endothelial cell growth factor 1; UPP, uridine phosphorylase; UMPS/OPRT, UMP synthase/urotate phosphoribosyltransferase; UCK, uridine-cytidine kinase; CMPK/UMPK, cytidine monophosphate kinase/uridine monophosphate kinase; RRM, ribonucleotide reductase; NDP kinase, nucleoside diphosphate kinase; TK, thymidine kinase; DUT, dUTP pyrophosphatase; TYMS, thymidylate synthase; MTHFR, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; DHFR, dihydrofolate reductase; SHMT1, serine hydroxymethyltransferase 1; MTHFS, 5,10-methenyltetrahydrofolate synthetase.

一方, チミジル酸合成酵素の発現量が高いと, 5-FUの作用を受けにくくなるとされている。チミジル酸合成酵素の遺伝子TYMSの5'-非翻訳領域には, 28塩基の反復があり<sup>51</sup>, その反復数に多型が認められる<sup>52</sup>。さらに反復配列の1つの中に, G>C多型が存在する。高頻度のものとして, 反復数2回でCアレル (2Rまたは2Rc), 反復数3でGアレル (3Gまたは3Rg) 及びCアレル (3Cまたは3Rc) があり, 日本人ではそれぞれ0.124, 0.421, 0.420のアレル頻度で見いだされる<sup>53</sup>。G>C多型のある位置はUSF-1結合部位に当たり, Cアレルでは転写活性が低いと報告されており<sup>54</sup>, 2Rと3Rcは低発現型, 3Rgは高発現型のハプロタイプに分類されることがある (患者レベルでは, 2R/2R, 2R/3C, 3C/3Cを低発現型, 3G/3G, 3G/3C, 3G/2Cを高発現型とする)。低発現型は, フッ化ピリミジン系抗がん剤への応答がよく, 副作用がおりやすいが, 生存率も長くなることが報告されている<sup>55</sup>。

<sup>59</sup>。さらに, TYMS遺伝子には3'-非翻訳領域の6塩基挿入の多型 (日本人のアレル頻度, 0.329) があり, 6塩基挿入で, mRNAレベルが高くなることが報告されており, 挿入型のホモ接合 (ins/insを高活性型と呼ぶ) で5-FU併用療法への応答が悪いとする報告もある<sup>60</sup>。これらの5'-及び3'-非翻訳領域の両多型の組合せにより, 低活性型の組合せが, 高活性型の組合せに比べ, 3年後生存率及び無病生存率が有意に高くなることが報告されている<sup>61</sup>。

葉酸の代謝物5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH<sub>2</sub>=THF) は, チミジル酸合成酵素によるdTMP合成の際のメチル基供与体であり (Fig. 11), 5-FU投与時には, チミジル酸合成酵素, 5,10-CH<sub>2</sub>=THF及びFdUMPの3者は安定複合体を形成する。このため, 酵素活性の阻害効果を増強する目的で, 5-FU系抗がん剤投与に際しては, 葉酸の誘導体 (レボホリナートまたはロイコボリン) が併用されることが多い。5,10-CH<sub>2</sub>=THFは, メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR, Fig. 11) により代謝されるが, 本酵素には665C>T (Ala222Val) という低活性型多型 (多くの論文では677C>Tと表示される。アレル頻度約0.40) があり, Tアレル (Val) は, Cアレル (Ala) に比べて5-FUの薬効をより強めることが報告されている<sup>62,63</sup>。

一方, オロチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (OPRTまたはUMPS, Fig. 11) の遺伝子の638G>C (Gly213Ala) 多型 (アレル頻度0.27) は, mRNAレベル及び酵素活性の上昇を伴うが, 5-FUによるグレード3以上の好中球減少と下痢の発現率増加と相関する傾向が示されている<sup>59</sup>。

## 5.5 白金系抗がん剤

主要な白金系抗がん剤には, シスプラチン, カルボプラチン, オキサリプラチン等があり, 多くのがん種に適用されているが, 他の抗がん剤との併用が多い。細胞内で活性化体となり, DNA付加体を形成することにより抗腫瘍作用を発揮し, グルタチオン抱合等により不活性化されると云われている。従って, 白金系抗がん剤の奏効性 (生存率) 及び副作用発現に影響を及ぼす遺伝子多型の報告例には, DNA修復系酵素とグルタチオン転移酵素の遺伝子を対象としたものが多い。

シスプラチンまたはカルボプラチン投与非小細胞肺癌患者 (約2/3の症例で放射線療法を同時に受けている) において, DNA修復系酵素の遺伝子XPD/ERCC2 (934G>A, Asp312Asn) 及びXRCC1 (1196G>A, Arg399Gln) でアミノ酸置換多型を有する患者の生存率が悪いことが報告されている<sup>64</sup>。また, 同様な患者群で, ERCC1 8092C>A (アンチセンス鎖の塩基で表記, 3'-flankingに

ある\*51+136G>Tに相当)の多型に関して、8092Aにおける生存率の悪化<sup>65)</sup>や胃腸管障害の増大の報告もある<sup>66)</sup>。*XPD/ERCC2*及び*XRCC1*に関しては、シスプラチン投与頭頸部癌患者で同様な報告がなされている<sup>67)</sup>。シスプラチン併用においては、*ERCC1*コドン118C/T多型(正確には、352-354AAC>AAT, Asn118Asn)のコドン118Tで生存率が悪いとの報告がなされている<sup>68, 69)</sup>。また、ゲムシタビン/シスプラチン併用で、*XPD/ERCC2* Lys751Glnや*XRCC1* Arg399Gln多型の影響の他に、*XRCC3* Thr241Met多型において、241Metホモ接合患者で生存率が上昇することが示されている<sup>70)</sup>。

第3世代の白金系抗がん剤であるオキサリプラチンは、わが国では、切除不能大腸癌に適用されるが、5-FU/レボホリナートと併用される。オキサリプラチン併用療法においても、上述の*XRCC1* Arg399Gln<sup>71)</sup>及び*ERCC1* コドン118T<sup>72)</sup>で、生存率の悪化が認められている。また、*XPD/ERCC2* 遺伝子の2251A>C(Ly751Gln, Asp312Asnはこの多型に強い連鎖不平衡を示す)のアミノ酸置換も生存率の低下をもたらすことが報告されている<sup>72, 73)</sup>。加えて、*GSTP1*のエクソン5にある低活性型<sup>74, 75)</sup>のアミノ酸置換多型313A>G(Ile105Val, \*Bまたは\*C。\*Cは同時にAla114Valを有する<sup>76)</sup>が、日本人では検出されない。)に関しては、105Val保有者で生存率が上昇することが示されている<sup>72, 77)</sup>。また、105Val保有者で、神経毒性が強くなることが報告されている<sup>78)</sup>。しかし、*XPD/ERCC2*のアミノ酸置換Lys751Glnを有する患者で生存率の悪化があったが、*GSTP1* 105Valの影響は有意でなかったとする報告もある<sup>79)</sup>。

## 5.6 メルカプトプリン及びアザチオプリンとTPMT

白血病治療薬メルカプトプリンは、チオプリン-S-メチル転移酵素(TPMT)によりメチル化されて不活性体となるため、低活性型TPMTを有する患者では、副作用が発現しやすくなる。抗がん剤(海外で適用)や免疫抑制剤として用いられるアザチオプリンは、メルカプトプリンのプロドラッグであり、同様に活性体がTPMTによる代謝を受ける。チオプリン-S-メチル転移酵素をコードする*TPMT*遺伝子には数個の機能低下を伴う遺伝子多型またはハプロタイプが知られており、欧米人では、活性低下型の多型である\*2, \*3A, \*3Cの頻度が比較的高い(合わせて、0.04-0.07)<sup>80)</sup>(Table 1)。

一方、日本人では、\*2と\*3Aは検出されず、\*3C(Tyr240Cys)と\*6(Tyr180Phe)が主なアミノ酸置換多型となり、これらの多型をヘテロ接合で有する患者で投薬中止に至る重篤な白血球減少が報告されている<sup>81, 82)</sup>。しかし、そのアレル頻度は、欧米人と比べると低く、合わせて0.003-0.02程度である<sup>81, 83)</sup>。

## 5.7 ワルファリン

抗凝固薬ワルファリンカリウムは、血栓塞栓症の治療及び予防に用いられるが、治療域が狭く、且つ至適投薬量の個体差が大きいと、血液凝固能検査に基づく管理が必要とされる。ワルファリンのゲノム薬理学的研究については、標的分子であるビタミンKエポキシド還元酵素複合体1(VKORC1)及び薬物代謝酵素CYP2C9の遺伝子の多型がよく知られている。

VKORC1は、ビタミンKエポキシド還元酵素複合体の構成要素とされ、ビタミンKエポキシドからビタミンKヒドロキノンはγ-グルタミルカルボキシラーゼ(GGCX)の基質として、ビタミンK依存性血液凝固因子(第II, VII, IX, X因子)の活性化(グルタミン酸残基側鎖のγ-カルボキシル化)に必要とされる。VKORC1の阻害作用を有するワルファリンは、血液凝固に必要なビタミンKヒドロキノンの生成を抑制することにより、抗凝血及び抗血栓作用を示すと云われている。

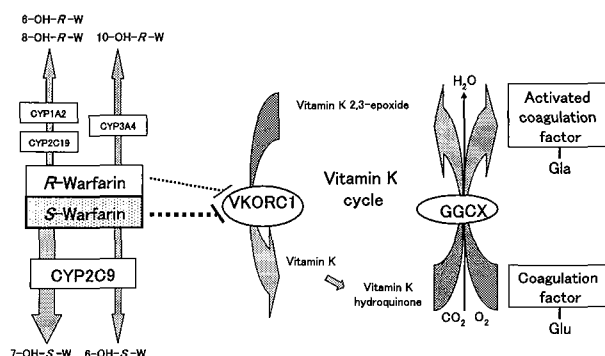


Fig. 12 Metabolism and action of warfarin, vitamin K cycle, and activation of coagulation factors

VKORC1, vitamin K epoxide reductase complex 1; GGCX, γ-glutamylcarboxylase; Glu, glutamic acid residue; Gla, γ-carboxyglutamic acid residue; coagulation factors, factors II, VII, IX, and X, proteins C and S, etc.

Riederらは、欧米人で、*VKORC1*に見いだされる遺伝子多型のうち、強い連鎖不平衡にある-4931T>C(多くの論文で、381T>Cと表示される。以下同様)、-1639G>A(3673G>A)、IVS1-136C>T(6484C>T)、IVS2+124G>C(6853G>C)、IVS2+837C>T(7566C>T)からなるハプロタイプが、低ワルファリン維持量(高ワルファリン感受性)及び肝臓での*VKORC1* mRNAレベルの低下と相関することを示した<sup>84)</sup>。即ち、本ハプロタイプを有する欧米人患者では、ワルファリン用量を低く設定する必要がある。このハプロタイプの頻度は、欧米人、アフリカ人、アジア人でそれぞれ0.37, 0.14, 0.89であり、人種差が認められることも明らかにされてい

る<sup>84)</sup>。Yuanらにより、-1639Gアレルのプロモーター活性が、-1639Aアレルよりも44%高いことが示されている<sup>85)</sup>。

実際に、香港中国人においては、欧米人とは逆に、上述のワルファリン高感受性型が86%を占めており（即ち、中国人の野生型となる）、その平均維持量は低く、2.93 mg/dayと報告されている<sup>86)</sup>。

日本人においても、同様な報告が続いた<sup>87-89)</sup>。3つの多型（-1639G>A, IVS1-136C>T, IVS2+124G>C）が、同一染色体上に存在することが示されており、-1639G>Aをヘテロ接合で有する患者（約2割）のワルファリン維持量（平均4.55 mg/day）は、-1639G>Aをホモ接合で有する患者（約8割）の維持量（2.94 mg/day）と比較して有意に高い。日本人のワルファリン維持量の個体差への-1639G>Aヘテロ接合型の寄与率は16.5%であるとされる<sup>87)</sup>。日本人のワルファリン維持量の平均値（3.5 mg/day）は、欧米人（4.7 mg/day）及びアフリカ人（5.3 mg/day）の維持量と比較して低いことが知られているが<sup>89)</sup>、上述のように、日本人（及び中国人）では、低活性型の多型がむしろ野生型となっていることが一因と考えられる。因みに、日本におけるワルファリンの添付文書の用法・用量に記載されている維持投薬量（1~5 mg/day）は、米国におけるCoumadinの添付文書に記載されている維持投薬量（2~10 mg/day）の半量となっている。

ワルファリンはラセミ体として使用されているが、R体の3~5倍強力な抗凝固作用をもつS体では、CYP2C9による7位の水酸化が主な代謝経路となる（Fig. 12）。本稿執筆時に、30種のアレル（CYP2C9\*1~CYP2C9\*30）がCYP2C9遺伝子で報告されている<sup>90)</sup>が、日本人で見いだされる主な低活性型アレルは、\*3（1075A>C, Ile359Leu）である<sup>91)</sup>。\*3のアレル頻度は、日本人で約0.03であるが、このアレルを有する患者（\*1/\*3）のワルファリン維持量（1.86 mg/day）は、変異を有しない患者（\*1/\*1）の維持量（3.36 mg/day）と比較して有意に低く、CYP2C9\*3が日本人のワルファリン維持量の個体差に寄与する割合は13.4%とされる<sup>87)</sup>。最近、CYP2C9の転写制御領域に、-1565C>T（アレル頻度、日本人0.125, 欧米人0）を始めとする多くの多型が検出されており、人種差も認められている<sup>3, 91)</sup>。CYP2C9に関しては、低頻度アレル<sup>91)</sup>を含めて、これらの多型の影響についても検討が必要とされよう。

VKORC1ハプロタイプとCYP2C9\*3に患者背景因子を加えると、ワルファリン維持量の個体差の約6割を説明しうるとされる<sup>89)</sup>。最近、その他の遺伝要因として、血液凝固因子である第VII因子（プロコンバーチン）及び第X因子（スチュアート因子）、これらの活性化因子γ-

グルタミルカルボキシラーゼ（GGCX）、ミクロソーム型エポキシドヒドロラーゼ（EPHX1）、プロテインC、 $\alpha$ 1-acid glycoprotein等の遺伝子の多型の関与も検討されている<sup>92-96)</sup>（Fig. 12を参照）。

## 5.8 プロトンポンプ阻害剤とCYP2C19

CYP2C19の遺伝子多型は、本稿執筆時において、19種類（CYP2C19\*1~CYP2C19\*19）が報告されている<sup>97)</sup>が、日本人に高頻度で認められる低活性型アレルは、\*2（681G>A, スプライシング異常）と\*3（636G>A, Trp212Stop）である<sup>3)</sup>。\*2及び\*3のアレル頻度には人種差が認められ、日本人ではそれぞれ0.267及び0.128であり（表1も参照）、欧米人（\*2, 0.13 - 0.19; \*3, 0 - 0.003）及びアフリカ人（\*2, 0.11 - 0.25; \*3, 0 - 0.018）と比較して高い<sup>3)</sup>。\*2または\*3をホモ接合（\*2/\*2, \*3/\*3）あるいは複合ヘテロ接合（\*2/\*3）で有する人は、代謝能の低いpoor metabolizer（PM）とされる<sup>98)</sup>。少なからぬ薬物がCYP2C19による代謝を受けることが知られており、CYP2C19遺伝子の多型により薬効が左右される例も多い<sup>99)</sup>が、本稿では、プロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor; PPI）の併用を利用するピロリ菌（*Helicobacter pylori*）除菌治療の例を紹介したい。

消化性潰瘍治療薬であるPPIは、抗生物質によるピロリ菌除菌の補助に適用される。PPI活性体は、胃粘膜壁細胞のH<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase活性を阻害し、胃酸分泌を抑制する。胃内pH上昇は、抗生物質の制菌作用を増強するといわれている。除菌の標準治療としては、オメプラゾールまたはランソプラゾールのPPIを1剤とアモキシシリンとクラリスロマイシンの抗生物質2剤が投与される。

オメプラゾール及びランソプラゾールはともに、CYP2C19により代謝されるため、その薬物動態及び薬効がCYP2C19の遺伝子多型により影響を受ける<sup>100-102)</sup>。Furutaらによると、オメプラゾール20 mg単回投与後のオメプラゾールAUC値が、PM（\*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3）ではEM（extensive metabolizer, \*1/\*1）の約13倍となるとされる。また、胃内pHでも、PM, IM（inetermediate metabolizer, \*1/\*2または\*1/\*3）、EMで、それぞれの平均値は4.47, 3.30, 2.14となり、有意な差が認められる。即ち、消化性潰瘍の治療に現在臨床適用されている20 mg/dayのオメプラゾールでは、EMにおいて十分なpH上昇が得られない<sup>103)</sup>。オメプラゾール40 mg/day, アモキシシリン2000 mg/day, クラリスロマイシン800 mg/dayの7日間投与後の除菌効果は、EMで75%, IMで80~90%, PMで100%であったとの報告がある<sup>101)</sup>。同様に、オメプラゾール40 mg/dayあるいはランソプラゾール60 mg/day, アモキシシリン1500 mg/day, クラリスロマイシン600 mg/dayの7日間投与後の除菌効果は、



EMで72.7%, IMで92.1%, PMで97.8%であったとされる<sup>104)</sup>。この3剤療法においてなお認められる除菌不良の原因は、EMにおけるPPI用量不足に加えて、クラリスロマイシン耐性菌の存在であるとされている<sup>102)</sup>。さらに、CYP2C19タイプング結果及び、ピロリ菌23S rRNAタイプングによるクラリスロマイシン耐性の判定結果に応じて、ランソプラゾール用量設定とアモキシシリン投与期間延長を行うと、治癒率の向上が得られることが報告されている<sup>105)</sup>。

## 6. 添付文書へのゲノム薬理学的情報の記述と遺伝子診断薬

CYP2D6, CYP2C9等による代謝を受ける医薬品の中には、投薬対象患者の酵素活性レベル [発現レベルや遺伝型により, PM, IM, EM, ultrarapid metabolizer (UM) 等と呼ばれる] に応じた投薬量の調節が望まれるものも多い。わが国においても、上述のプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールやランソプラゾール注射剤の添付文書には、CYP2C19のPMやEMに関する情報が記載されているものがある。アザチオプリン錠では、TPMT欠損で骨髄抑制が現れやすい旨の記載がある。また、精神神経安定剤である塩酸ペルフェナジン注射剤で、CYP2D6の欠損者でその血中ペルフェナジン・レベルが正常者の約2倍高まるという海外の文献<sup>106)</sup>が引用されている。今後ともこのような情報の追加が増えてゆくものと予想される。

既に米国においては、遺伝子多型を明示した形でゲノム薬理学的情報が記載される例が増えている。本稿の記述時点で、メルカプトプリン、アザチオプリン、イリノテカン、ワルファリン、カルバマゼピンの添付文書に副作用の原因となり得る遺伝型の記述が追加されている。

例えば、メルカプトプリンの添付文書には、「遺伝的なTPMT欠損(\*2, \*3A, \*3Cの遺伝型または赤血球の酵素活性測定により判断)をホモ接合で有する患者では、骨髄抑制作用への感受性が高いので、投与量の低減が必要とされる。」と、アザチオプリンの添付文書でも、「\*2, \*3A, \*3Cをホモ接合で有する患者では、アザチオプリンに代わる代替療法も考慮すること、ヘテロ接合では投与量を下げることが勧められる」と、記載されている。

また、イリノテカンに関しても、「\*28ホモ接合の患者では好中球減少症のリスクが高まるため、初回投与時の投薬量を少なくとも1レベル下げること考えるべきである」と、添付文書に追記され、さらにインベダー法による\*28多型の診断キットも承認されている。なお、米国食品医薬品局(FDA)は、ゲノム薬理学的情報の添付文書への取載までに、診断薬キットが開発さ

れ、ほぼ同時期に承認されることが望ましい<sup>107)</sup>として、いる。前述のように、日本でも、UGT1A1多型(\*28及び\*6)判定用の体外診断薬キットの承認及びイリノテカンの添付文書の改訂が最近なされている。

米国の添付文書の記載例のように、記述内容は薬剤毎に微妙に異なるものの、遺伝型に応じて、投薬の回避や投薬量の低減が勧められているケースが多い。しかし、現時点では、用量変更の定量的な設定にまで踏み込んだ記載はなされていない。その主な理由としては、その用量設定の根拠となるデータが不足していること、用量の増減に伴う有効性への影響に関する臨床データが十分に得られていないこと等がある。

わが国においては、明示的なゲノム薬理学的情報の添付文書への取載が遅れていたが、欧米人と日本人の間に遺伝子多型の人種差があることもその理由の一つとなっている。即ち、既に解説したように、米国におけるデータや情報をそのままの形で採用できない訳である。

遺伝子診断に関して、問題点として書き留めておきたいことに、インビトロでの機能変化が示されているものの、頻度が極めて低いため臨床データが得られない多型の取り扱いがある。副作用への寄与が大きい責任分子の低活性・低頻度の多型に関しては、合理的な科学的根拠があれば、追加の臨床試験データがなくとも、体外診断薬の測定対象に追加されることが望まれる。

## 7. 遺伝子多型とその他のバイオマーカー

遺伝子多型は、遺伝的なバイオマーカーであるといえるが、それに加えて、タンパク質や内在性の低分子物質が副作用予測のよいマーカーとなりうる場合がある。

例えば、肝CYP3A4発現量には、大きな個人差が認められるが、既知の遺伝子多型のみでは、この個人差を説明できない。食物に含まれる外来性物質等によりCYP3A4の誘導が起こることも一つの原因と考えられる。このように、遺伝型だけでは生体内レベルの予測ができない時には、環境要因の影響を含めて、生体内活性を反映するよりよいバイオマーカーが必要とされる。生体内CYP3A4活性のバイオマーカーの一例としては、尿中の6 $\beta$ -hydroxycortisol/cortisol濃度比がある<sup>108)</sup>が、CYP3A5の影響評価や測定値の日内変動の問題を解決する必要があるとされている。今後、メタボロミクスなどの技術を応用して、さらに予測率のよいバイオマーカーが見いだす必要がある。

薬物の代謝・動態は、性差、年齢、体格、肝機能、腎機能など多くの因子の影響を受けている。併用薬との相互作用の重要性は既に知られているが、投薬患者の肝臓や腎臓の機能低下が薬物応答に大きく影響することが数多くの医薬品で示されている。これらの患者背景因子や

体質に影響を与える分子は多数存在し、その遺伝子多型が間接的に薬物応答に影響する可能性は大きいと予想される。加えて、患者の生体機能を反映する他のバイオマーカーにも有用なものがあるものと予想される。このような因子は、予後規定因子として捉えることが可能と思われるが、その探索は緒についた段階にあり、この面からの解析を進める必要があると思われる。これらの要因の探索においては、ゲノム網羅的な解析やメタボロミクスやプロテオミクスが有力なツールとなると予想される。

## 8. おわりに

医薬品の安全性や有効性に関する個人差や人種差を説明しうる遺伝子多型情報は着実に蓄積されつつあり、ゲノムの個人差に応じたテーラーメイド投薬（個別化薬物治療）の普及が今後とも進むものと予想される。しかし、遺伝子多型と臨床情報との相関が報告されたものの、別の研究者による追加研究では相関が再現されない場合もあり、解析検体数、用法の相違、民族差などがその原因として考えられる。従って、ファーマコゲノミクスの臨床応用には追加臨床研究による検証が重要とされている。さらに、頻度は低いものの重篤な副作用の原因となる遺伝子多型の検出とその臨床的意義の確立が重要な課題として残されている。

ゲノム薬理学的解析が比較的進められた既承認医薬品においても、既知の遺伝子多型のみでは十分に個人差を説明できない場合も多く、予測率の向上がなお必要とされる。他の未知の責任遺伝子多型や飲食等の環境要因の関与などがさらに明らかにされ、それらを反映する有用なバイオマーカーを追加する必要がある。今後の研究の進展により、薬物投与前の遺伝子多型診断の有用性が広く認知され、より適切で且つ経済効果の高い個別化治療が早期に実現することを期待して、筆を置きたい。

## 謝 辞

本稿で紹介した著者らの報告の大部分は、「保健医療分野における基礎研究推進事業」の支援を受けて得られたものである。また、非常に多くの所内外の共同研究者のご協力により得られた成果であることを特筆するとともに、この場を借り、共同研究を頂いた多くの方々に深甚なる感謝の意を表したい。

## 文 献

- 1) Kaniwa, N., Kurose, K., Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., Saito, Y., Saeki, M., Sawada, J., Tohkin, M. and Hasegawa, R.: *Drug Metab. Dispos.*, 33, 458-465 (2005)
- 2) Zhang A. Xing, Q., Qin, S., Du, J., Wang, L., Yu, L., Li, X., Xu, L., Xu, M., Feng, G. and He, L.: *Pharmacogenomics J.*, 7, 333-338 (2007)
- 3) Saito, Y., Maekawa, K., Ozawa, S. and Sawada, J.: *Curr. Pharmacogenomics*, 5, 49-78 (2007)
- 4) Innocenti, F., Grimsley, C., Das, S., Ramirez, J., Cheng, C., Kuttub-Boulos, H., Ratain, M.J. and Di Rienzo, A.: *Pharmacogenetics*, 12, 725-733 (2002)
- 5) Beutler, E., Gelbart, T. and Demina, A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 8170-8174 (1998)
- 6) Fukushima-Uesaka, H., Saito, Y., Watanabe, H., Shiseki, K., Saeki, M., Nakamura, T., Kurose, K., Sai, K., Komamura, K., Ueno, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Hanai, S., Nakajima, T., Matsumoto, K., Saito, H., Goto, Y., Kimura, H., Katoh, M., Sugai, K., Minami, N., Shirao, K., Tamura, T., Yamamoto, N., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N., Kitamura, Y., Kamatani, N., Ozawa, S. and Sawada, J.: *Hum. Mutat.*, 23, 100, Mutat. Brief #681 (2004)
- 7) Soyama, A., Saito, Y., Kubo, T., Miyajima, A., Ohno, Y., Komamura, K., Ueno, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Tomoike, H., Ozawa, S. and Sawada, J.: *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 21, 208-221 (2006)
- 8) Ishiguro, A., Kubota, T., Sasaki, H. and Iga, T.: *Clin. Chim. Acta*, 347, 217-221 (2004)
- 9) Soyama, A., Saito, Y., Ohno, Y., Komamura, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Tomoike, H., Ozawa, S. and Sawada, J.: *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 21, 395-405 (2006)
- 10) Chung, W.H. Hung, S.I., Hong, H.S., Hsih, M.S., Yang, L.C., Ho, H.C., Wu, J.Y. and Chen, Y.T.: *Nature*, 428, 486 (2004)
- 11) Lonjou, C., Thomas, L., Borot, N., Ledger, N., de Toma, C., LeLouet, H., Graf, E., Schumacher, M., Hovnanian, A., Mockenhaupt, M., Roujeau, J.C.; RegiSCAR Group: *Pharmacogenomics J.*, 6, 265-268 (2006)
- 12) Smith, N.F., Figg, W.D. and Sparreboom, A.: *Toxicol. In Vitro*, 20, 163-175 (2006)
- 13) Nozawa, T., Minami, H., Sugiura, S., Tsuji, A. and Tamai, I.: *Drug Metab Dispos.*, 33, 434-9 (2005)
- 14) Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., Hanioka, N., Saeki, M., Ishida, S., Nishimura, T., Ando, M., Saito, Y., Ozawa, S. and Sawada, J.: *Drug Metab. Dispos.*, 31, 108-113 (2003)
- 15) Beutler, E., Gelbart, T. and Demina, A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 8170-8174 (1998)

- 16) Sugatani, J., Yamakawa, K., Yoshinari, K., Machida, T., Takagi, H., Mori, M., Kakizaki, S., Sueyoshi, T., Negishi, M. and Miwa M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 292, 492-497 (2002)
- 17) Jinno, H., Saeki, M., Tanaka-Kagawa, T., Hanioka, N., Saito, Y., Ozawa, S., Ando, M., Shirao, K., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N. and Sawada, J.: *Drug Metab. Dispos.*, 31, 528-532 (2003)
- 18) Saeki, M., Y. Saito, K. Sai, K. Maekawa, N. Kaniwa, J. Sawada, M. Kawamoto, A. Saito and N. Kamatani: *Clin. Chem.*, 53, 356-358 (2007)
- 19) Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Katori, N., Jinno, H., Hasegawa, R., Kaniwa, N., Sawada, J., Komamura, K., Ueno, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Kitamura, Y., Kamatani, N., Minami, H., Ohtsu, A., Shirao, K., Yoshida, T. and Saijo, N.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75: 501-515 (2004)
- 20) Saeki, M., Saito, Y., Jinno, H., Sai, K., Ozawa, S., Kurose, K., Kaniwa, N., Komamura, K., Kotake, T., Morishita, H., Kamakura, S., Kitakaze, M., Tomoike, H., Shirao, K., Tamura, T., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Hamaguchi, T., Yoshida, T., Kubota, K., Ohtsu, A., Muto, M., Minami, H., Saijo, N., Kamatani, N. and Sawada, J.: *Pharmacogenomics J.*, 6: 63-75 (2006)
- 21) Ando, Y., Saka, H., Asai, G., Sugiura, S., Shimokata, K. and Kamataki, T.: *Ann. Oncol.*, 9, 845-847 (1998)
- 22) Iyer, L., Das, S., Janisch, L., Wen, M., Ramírez, J., Karrison, T., Fleming, G.F., Vokes, E.E., Schilsky, R.L. and Ratain, M.J.: *Pharmacogenomics J.*, 2, 43-47 (2002)
- 23) Ando, Y., Saka, H., Ando, M., Sawa, T., Muro, K., Ueoka, H., Yokoyama, A., Saitoh, S., Shimokata, K. and Hasegawa, Y.: *Cancer Res.*, 60, 6921-6926 (2000)
- 24) de Jong, F.A., de Jonge, M.J., Verweij, J. And Mathijssen, R.H.: *Cancer Lett.*, 234, 90-106 (2006)
- 25) Minami, H., Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Suzuki, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Shirao, K., Yamada, Y., Ohmatsu, H., Kubota, K., Yoshida, T., Ohtsu, A. and Saijo, N.: *Pharmacogenet. Genomics*, 17, 497-504 (2007)
- 26) Sai, K., Saito, Y., Sakamoto, H., Shirao, K., Kurose, K., Saeki, M., Ozawa, S., Kaniwa, N., Hirohashi, S., Saijo, N., Sawada, J. and Yoshida T.: *Cancer Lett.*, 261, 165-171 (2008)
- 27) Han, J.Y., Lim, H.S., Shin, E.S., Yoo, Y.K., Park, Y.H., Lee, J.E., Jang, I.J., Lee, D.H. and Lee, J.S.: *J. Clin. Oncol.*, 24, 2237-2244 (2006)
- 28) Kitagawa, C., Ando, M., Ando, Y., Sekido, Y., Wakai, K., Imaizumi, K., Shimokata, K. and Hasegawa, Y.: *Pharmacogenet. Genomics*, 15, 35-41 (2005)
- 29) Hoskins, J.M., Goldberg, R.M., Qu, P., Ibrahim, J.G. and McLeod, H.L.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 99: 1290-1295 (2007)
- 30) 佐井君江, 澤田純一, 南博信: 薬学雑誌, 128, 575-584 (2008)
- 31) Sai, K., Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Kurose, K., Kaniwa, N., Kamatani, N., Shirao, K., Yamamoto, N., Hamaguchi, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Yamada, Y., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N. and Sawada, J.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 62, 529-537 (2008)
- 32) Han, J.Y., Lim, H.S., Shin, E.S., Yoo, Y.K., Park, Y.H., Lee, J.E., Kim, H.T. and Lee, J.S.: *Lung Cancer*, 59, 69-75 (2008)
- 33) Han, J.Y., Lim, H.S., Park, Y.H., Lee, S.Y., Lee, J.S.: *Lung Cancer*, in press (2008)
- 34) Yonemori, K., Ueno, H., Okusaka, T., Yamamoto, N., Ikeda, M., Saijo, N., Yoshida, T., Ishii, H., Furuse, J., Sugiyama, E., Kim, S.R., Kikura-Hanajiri, R., Hasegawa, R., Saito, Y., Ozawa, S., Kaniwa, N. and Sawada, J.: *Clin. Cancer Res.*, 11, 2620-2624 (2005)
- 35) Sugiyama, E., Kaniwa, N., Kim, S.R., Kikura-Hanajiri, R., Hasegawa, R., Maekawa, K., Saito, Y., Ozawa, S., Sawada, J., Kamatani, N., Furuse, J., Ishii, H., Yoshida, T., Ueno, H., Okusaka, T. and Saijo, N.: *J. Clin. Oncol.*, 25, 32-42 (2007)
- 36) Yue, L., Saikawa, Y., Ota, K., Tanaka, M., Nishimura, R., Uehara, T., Maeba, H., Ito, T., Sasaki, T. and Koizumi, S.: *Pharmacogenetics*, 13, 29-38 (2003)
- 37) Gilbert, J.A., Salavaggione, O.E., Ji, Y., Pelleymounter, L.L., Eckloff, B.W., Wieben, E.D., Ames, M.M. and Weinshilboum, R.M.: *Clin. Cancer Res.*, 12, 1794-1803 (2006)
- 38) Mercier, C., Raynal, C., Dahan, L., Ortiz, A., Evrard, A., Dupuis, C., Blesius, A., Duluc, M., Franceschini, F., Giacometti, S., Salas, S., Milano, G., Favre, R., Seitz, J.F. and Ciccolini, J.: *Pharmacogenet. Genomics*, 17, 841-844 (2007)
- 39) Mercier, C., Evrard, A. and Ciccolini, J.: *J. Clin. Oncol.*, 25, 4855 (2007)
- 40) Kaniwa, N., Sugiyama, E., Kim, S.R., Saito, Y.,

- Sawada, J., Furuse, J., Ishii, H., Yoshida, T., Ueno, H., Okusaka, T. and Saijo, N.: *J. Clin. Oncol.*, 25, 4855-4856, (2007)
- 41) Tibaldi, C., Giovannetti, E., Vasile, E., Mey, V., Laan, A.C., Nannizzi, S., Di Marsico, R., Antonuzzo, A., Orlandini, C., Ricciardi, S., Del Tacca, M., Peters, G.J., Falcone, A. and Danesi, R.: *Clin. Cancer Res.*, 15, 1797-1803 (2008)
- 42) Li, D., Frazier, M., Evans, D.B., Hess, K.R., Crane, C.H., Jiao, L. and Abbruzzese, J.L.: *J. Clin. Oncol.*, 24, 1720-1728 (2006)
- 43) Bruno, R., Olivares, R., Berille, J., Chaikin, P., J.R.: *Clin. Cancer Res.*, 9, 1077-1082 (2003)
- 44) Nakajima, Y., Yoshitani, T., Fukushima-Uesaka, H., Saito, Y., Kaniwa, N., Kurose, K., Ozawa, S., Aoyagi, N., Kamatani, N., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Yoshida, T., Minami, H., Saijo, N., Katori, N. and Sawada, J.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 80, 179-191 (2006)
- 45) Saito, Y., Katori, N., Soyama, A., Nakajima, Y., Yoshitani, T., Kim, S.R., Fukushima-Uesaka, H., Kurose, K., Kaniwa, N., Ozawa, S., Kamatani, N., Komamura, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Tomoike, H., Sugai, K., Minami, N., Kimura, H., Goto, Y., Minami, H., Yoshida, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamamoto, N., Tamura, T., Saijo, N. and Sawada, J.: *Pharmacogenet. Genomics*, 17, 461-471 (2007)
- 46) Berrieman, H.K., Lind, M.J., Cawkwell, L.: *Lancet Oncol.*, 5, 158-164 (2004)
- 47) Marsh, S., Paul, J., King, C.G., Gifford, G., McLeod, H.L. and Brown, R.: *J. Clin. Oncol.*, 25, 4528-4535 (2007)
- 48) van Kuilenburg, A.B., Muller, E.W., Haasjes, J., Meinsma, R., Zoetekouw, L., Waterham, H.R., Baas, F., Richel, D.J. and van Gennip, A.H.: *Clin. Cancer Res.*, 7, 1149-1153 (2001)
- 49) Raida, M., Schwabe, W., Häusler, P., Van Kuilenburg, A.B., Van Gennip, A.H., Behnke, D. and Höffken, K.: *Clin. Cancer Res.*, 7, 2832-2839, (2001)
- 50) Maekawa, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Kurose, K., Kaniwa, N., Kawamoto, M., Kamatani, N., Hamaguchi, T., Shirao, K., Muto, M., Ohtsu, A., Yoshida, T., Matsumura, Y., Saijo, N. and Sawada, J.: *J. Hum. Genet.*, 52, 804-819 (2007)
- 51) Kaneda, S., Takeishi, K., Ayusawa, D., Shimizu, K., Seno, T. and Altman, S.: *Nucleic Acids Res.*, 15, 1259-1270 (1987)
- 52) Kawakami, K., Omura, K., Kanehira, E. and Watanabe, Y.: *Anticancer Res.*, 19, 3249-3252 (1999)
- 53) Kim, S.R., Ozawa, S., Saito, Y., Kurose, K., Kaniwa, N., Kamatani, N., Hamaguchi, T., Shirao, K., Muto, M., Ohtsu, A., Yoshida, T., Matsumura, Y., Saijo, N. and Sawada, J.: *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 21, 509-516 (2006)
- 54) Mandola, M.V., Stoehlmacher, J., Muller-Weeks, S., Cesarone, G., Yu, M.C., Lenz, H.J. and Ladner, R.D.: *Cancer Res.*, 63, 2898-2904 (2003)
- 55) Villafranca, E., Okruzhnov, Y., Dominguez, M.A., García-Foncillas, J., Azinovic, I., Martínez, E., Illarramendi, J.J., Arias, F., Martínez Monge, R., Salgado, E., Angeletti, S. and Brugarolas, A.: *J. Clin. Oncol.*, 19, 1779-1786 (2001)
- 56) Pullarkat, S.T., Stoehlmacher, J., Ghaderi, V., Xiong, Y.P., Ingles, S.A., Sherrod, A., Warren, R., Tsao-Wei, D., Groshen, S. and Lenz, H.J.: *Pharmacogenomics J.*, 1, 65-70 (2001)
- 57) Kawakami, K. and Watanabe, G.: *Cancer Res.*, 63, 6004-6007 (2003)
- 58) Marcuello, E., Altés, A., del Rio, E., César, A., Menoyo, A. and Baiget, M.: *Int. J. Cancer*, 112, 733-737 (2004)
- 59) Ichikawa, W., Takahashi, T., Suto, K., Sasaki, Y. and Hirayama, R.: *Clin. Cancer Res.*, 12, 3928-3934 (2006)
- 60) Lu, J.W., Gao, C.M., Wu, J.Z., Cao, H.X., Tajima, K. and Feng, J.F.: *J. Hum. Genet.*, 51, 155-160 (2006)
- 61) Kawakami, K., Graziano, F., Watanabe, G., Ruzzo, A., Santini, D., Catalano, V., Bissoni, R., Arduini, F., Bearzi, I., Cascinu, S., Muretto, P., Perrone, G., Rabitti, C., Giustini, L., Tonini, G., Pizzagalli, F. and Magnani, M.: *Clin. Cancer Res.*, 11, 3778-3783 (2005)
- 62) Cohen, V., Panet-Raymond, V., Sabbaghian, N., Morin, I., Batist, G. and Rozen, R.: *Clin. Cancer Res.*, 9, 1611-1615 (2003)
- 63) Terrazzino, S., Agostini, M., Pucciarelli, S., Pasetto, L.M., Friso, M.L., Ambrosi, A., Lisi, V., Leon, A., Lise, M. and Nitti, D.: *Pharmacogenet. Genomics*, 16, 817-824 (2006)
- 64) Gurubhagavatula, S., Liu, G., Park, S., Zhou, W., Su, L., Wain, J.C., Lynch, T.J., Neuberg, D.S. and Christiani, D.C.: *J. Clin. Oncol.*, 22, 2594-2601 (2004)
- 65) Zhou, W., Gurubhagavatula, S., Liu, G., Park, S.,

- Neuberg, D.S., Wain, J.C., Lynch, T.J., Su, L. and Christiani, D.C.: *Clin. Cancer Res.*, 10, 4939-4943 (2004)
- 66) Suk, R., Gurubhagavatula, S., Park, S., Zhou, W., Su, L., Lynch, T.J., Wain, J.C., Neuberg, D., Liu, G. and Christiani, D.C.: *Clin. Cancer Res.*, 11, 1534-1538 (2005)
- 67) Quintela-Fandino, M., Hitt, R., Medina, P.P., Gamarra, S., Manso, L., Cortes-Funes, H. and Sanchez-Cespedes, M.: *J. Clin. Oncol.*, 24, 4333-4339 (2006)
- 68) Isla, D., Sarries, C., Rosell, R., Alonso, G., Domine, M., Taron, M., Lopez-Vivanco, G., Camps, C., Botia, M., Nuñez, L., Sanchez-Ronco, M., Sanchez, J.J., Lopez-Brea, M., Barneto, I., Paredes, A., Medina, B., Artal, A. and Lianes, P.: *Ann. Oncol.*, 15, 1194-203 (2004)
- 69) Ryu, J.S., Hong, Y.C., Han, H.S., Lee, J.E., Kim, S., Park, Y.M., Kim, Y.C. and Hwang, T.S.: *Lung Cancer*, 44, 311-316 (2004)
- 70) de las Penas, R., Sanchez-Ronco, M., Alberola, V., Taron, M., Camps, C., Garcia-Carbonero, R., Massuti, B., Queralt, C., Botia, M., Garcia-Gomez, R., Isla, D., Cobo, M., Santarpiá, M., Cecere, F., Mendez, P., Sanchez, J.J. and Rosell, R.: Spanish Lung Cancer Group: *Ann. Oncol.*, 17, 668-675 (2006)
- 71) Stoehlmacher, J., Ghaderi, V., Iobal, S., Groshen, S., Tsao-Wei, D., Park, D., Lenz, H.J.: *Anticancer Res.*, 21, 3075-3079 (2001)
- 72) Stoehlmacher, J., Park, D.J., Zhang, W., Yang, D., Groshen, S., Zahedy, S. and Lenz, H.J.: *Br. J. Cancer*, 91, 344-54 (2004)
- 73) Park, D.J., Stoehlmacher, J., Zhang, W., Tsao-Wei, D.D., Groshen, S. and Lenz, H.J.: *Cancer Res.*, 61, 8654-8658 (2001)
- 74) Zimniak, P., Nanduri, B., Piku\_a, S., Bandorowicz-Pikuła, J., Singhal, S.S., Srivastava, S.K., Awasthi, S. and Awasthi, Y.C.: *Eur. J. Biochem.*, 15, 224, 893-899 (1994)
- 75) Watson, M.A., Stewart, R.K., Smith, G.B., Massey, T.E. and Bell, D.A.: *Carcinogenesis*, 19, 275-80 (1998)
- 76) Lo, H.W. and Ali-Osman, F.: *J. Biol. Chem.*, 272, 32743-32749 (1997)
- 77) Stoehlmacher, J., Park, D.J., Zhang, W., Groshen, S., Tsao-Wei, D.D., Yu, M.C. and Lenz, H.J.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 19, 936-942 (2002).
- 78) Lecomte, T., Landi, B., Beaune, P., Laurent-Puig, P. and Lorient, M.A.: *Clin. Cancer Res.*, 12, 3050-3056 (2006)
- 79) Le Morvan, V., Smith, D., Laurand, A., Brouste, V., Bellotti, R., Soubeyran, I., Mathoulin-Pelissier, S. and Robert J.: *Pharmacogenomics*, 8, 1693-1703 (2007)
- 80) McLeod, H.L. and Siva, C.: *Pharmacogenomics*, 3, 89-98 (2002)
- 81) Ando, M., Ando, Y., Hasegawa, Y., Sekido, Y., Shimokata, K. and Horibe, K.: *Pharmacogenetics*, 11, 269-273 (2001)
- 82) Ishioka, S., Hiyama, K., Sato, H., Yamanishi, Y., McLeod, H.L., Kumagai, K., Maeda, H. and Yamakido, M.: *Intern. Med.*, 38, 944-947 (1999)
- 83) Kubota, T. and Chiba, K.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 51, 475-477 (2001)
- 84) Rieder, M.J., Reiner, A.P., Gage, B.F., Nickerson, D.A., Eby, C.S., McLeod, H.L., Blough, D.K., Thummel, K.E., Veenstra, D.L. and Rettie, A.E.: *N. Engl. J. Med.*, 352, 2285-2293 (2005)
- 85) Yuan, H.Y., Chen, J.J., Lee, M.T., Wung, J.C., Chen, Y.F., Charng, M.J., Lu, M.J., Hung, C.R., Wei, C.Y., Chen, C.H., Wu, J.Y. and Chen, Y.T.: *Hum. Mol. Genet.*, 14, 1745-1751 (2005)
- 86) Veenstra, D.L., You, J.H., Rieder, M.J., Farin, F.M., Wilkerson, H.W., Blough, D.K., Cheng, G., and Rettie, A.E.: *Pharmacogenet. Genomics*, 15, 687-691 (2005)
- 87) Obayashi, K., Nakamura, K., Kawana, J., Ogata, H., Hanada, K., Kurabayashi, M., Hasegawa, A., Yamamoto, K. and Horiuchi, R.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 80, 169-178 (2006)
- 88) Mushirola, T., Ohnishi, Y., Saito, S., Takahashi, A., Kikuchi, Y., Saito, S., Shimomura, H., Wanibuchi, Y., Suzuki, T., Kamatani, N. and Nakamura, Y.: *J. Hum. Genet.*, 51, 249-253 (2006)
- 89) Takahashi, H., Wilkinson, G.R., Nutescu, E.A., Morita, T., Ritchie, M.D., Scordo, M.G., Pengo, V., Barban, M., Padrini, R., Ieiri, I., Otsubo, K., Kashima, T., Kimura, S., Kijima, S. and Echizen, H.: *Pharmacogenet. Genomics*, 16, 101-110 (2006)
- 90) The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee: CYP2 Family. CYP2C9 allele nomenclature. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm>
- 91) Maekawa, K., Fukushima-Uesaka, H., Tohkin, M.,

- Hasegawa, R., Kajio, H., Kuzuya, N., Yasuda, K., Kawamoto, M., Kamatani, N., Suzuki, K., Yanagawa, T., Saito, Y. and Sawada, J.: *Pharmacogenet. Genomics*, 16: 497-514 (2006)
- 92) Chen, L.Y., Eriksson, N., Gwilliam, R., Bentley, D., Deloukas, P. and Wadelius, M.: *Blood*, 106, 3673-3674 (2005)
- 93) Loebstein, R., Vecsler, M., Kurnik, D., Austerweil, N., Gak, E., Halkin, H. and Almog, S.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 77, 365-372 (2005)
- 94) Aquilante, C.L., Langaee, T.Y., Lopez, L.M., Yarandi, H.N., Tromberg, J.S., Mohuczy, D., Gaston, K.L., Waddell, C.D., Chirico, M.J. and Johnson, J.A.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 79, 291-302 (2006)
- 95) Wadelius, M., Chen, L.Y., Eriksson, N., Bumpstead, S., Ghorri, J., Wadelius, C., Bentley, D., McGinnis, R. and Deloukas, P.: *Hum. Genet.*, 121, 23-34 (2007)
- 96) Rieder, M.J., Reiner, A.P. and Rettie, A.E.: *J. Thromb. Haemost.*, 5, 2227-2234 (2007)
- 97) The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee: CYP2 Family. CYP2C19 allele nomenclature. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>
- 98) De Morais, S.M., Wilkinson, G.R., Blaisdell, J., Meyer, U.A., Nakamura, K. and Goldstein, J.A.: *Mol. Pharmacol.*, 46, 594-598 (1994)
- 99) Desta, Z., Zhao, X., Shin, J.G. and Flockhart, D.A.: *Clin. Pharmacokinet.*, 41, 913-958 (2002)
- 100) Furuta, T., Ohashi, K., Kamata, T., Takashima, M., Kosuge, K., Kawasaki, T., Hanai, H., Kubota, T., Ishizaki, T. and Kaneko, E.: *Ann. Intern. Med.*, 129, 1027-1030 (1998)
- 101) Tanigawara, Y., Aoyama, N., Kita, T., Shirakawa, K., Komada, F., Kasuga, M., Okumura, K.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 66, 528-534 (1999)
- 102) Furuta, T., Shirai, N., Sugimoto, M., Nakamura, A., Hishida, A. and Ishizaki, T.: *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 20, 153-167 (2005)
- 103) Furuta, T., Ohashi, K., Kosuge, K., Zhao, X.J., Takashima, M., Kimura, M., Nishimoto, M., Hanai, H., Kaneko, E. and Ishizaki, T.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65, 552-561. (1999)
- 104) Furuta, T., Shirai, N., Takashima, M., Xiao, F., Hanai, H., Sugimura, H., Ohashi, K., Ishizaki, T. and Kaneko, E.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 69, 158-168 (2001)
- 105) Furuta, T., Shirai, N., Kodaira, M., Sugimoto, M., Nogaki, A., Kuriyama, S., Iwaizumi, M., Yamade, M., Terakawa, I., Ohashi, K., Ishizaki, T. and Hishida, A.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 81, 521-528 (2007)
- 106) Linnet, K. and Wiborg, O.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 60, 41-47 (1996)
- 107) FDA: Drug-diagnostic co-development concept paper (draft) : <http://www.fda.gov/cder/genomics/pharmacoconceptfn.pdf> (April 8, 2005)
- 108) Galteau, M.M. and Sharma, F.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 59, 713-733 (2003)

## ステロイドの混入が疑われた化粧クリームの分析

五十嵐良明<sup>#</sup>, 松村由美<sup>\*</sup>, 三輪麻紀子, 内野 正, 徳永裕司, 西村哲治

## Analysis of Facial Cream Suspected to Contain Steroids

Yoshiaki Ikarashi<sup>#</sup>, Yumi Matsumura<sup>\*</sup>, Makiko Miwa, Tadashi Uchino,  
Hiroshi Tokunaga and Tetsuji Nishimura

A reputed facial cream available in the market was well known for its excellent moisturizing properties. However, an examination of the skin symptoms displayed by patients who have used this facial cream had led dermatologists to believe that the cream might contain steroids. It is a well-known fact that the addition of medicinal ingredients such as steroids to cosmetics is prohibited. We analyzed the commercially available facial cream used by the patients and found the presence of a steroid in the facial cream. The steroid was extracted from the cream with methanol, and injected into the ODS. The separation was archived using a mixture of tetrahydrofuran and water as the mobile phase. The retention times of the observed peaks were in accordance with those of methyl paraben, propyl paraben, and betamethasone valerate (BV). The BV sample obtained after elution was fractionated. The concentrated solution was spotted on a TLC plate and was developed using chloroform. We observed that the spot that became visible on spraying an alkaline tetrazolium blue solution corresponded to BV. The concentration of BV was determined by HPLC using an isocratic mobile phase comprising a mixture of methanol and water, and was found to be approximately 0.008-0.010%.

Keywords: steroid, betamethasone valerate, determination, facial cream, cosmetics

## 諸言

アトピー性皮膚炎のため定期的に診察を受けていた患者が、あるとき顔面の紅斑が強く出現したため、医師の診察を受けてステロイド外用剤を処方された。しかし患者はこれを適用せず、代わりにインターネット上で話題となっている保湿クリームを購入し塗布した。後日受診の際に、患者は「クリームを塗布した翌日には顔面の紅斑症状が改善傾向であった。その後も常用した。」と医師に話したが、その顔面は血管収縮のためむしろ蒼白であった。患者自身も化粧クリームには高い効果に疑問があったため、医師の判断のもと、このクリームの使用を中止したところ、以前よりも皮膚症状が増悪してし

まい、ステロイドの内服治療を受けることとなった。

使用したクリームは植物のエキス成分が主で、紅斑がわずか1日で消退するような即効性を有するとは考え難い。現在、化粧品は全成分表示が義務付けられ薬剤を配合することは禁止されているが<sup>1)</sup>、今回の患者の皮膚症状やネット上のクリームに対する使用感からステロイドの含有が疑われた。副腎皮質ホルモンには強力な抗炎症作用と免疫抑制作用があり、これを配合したステロイド外用薬はアトピー性皮膚炎をはじめ種々の皮膚疾患の治療に用いられる<sup>2)</sup>。ステロイドはかなり効果の高い(強い)ものでも長期間塗り続けられない限り全身的な副作用は起きないが、塗布部位に血管が浮き上がって赤く見えたり皮膚が薄くなるなどの局所的な副作用が起きる。そのため、専門医は皮膚症状の重さ、部位、外用が必要な期間を考えて治療に用いるステロイド外用薬の強さと種類を決定する<sup>2)</sup>。

我々は、この化粧クリーム中にステロイドが含有されているかどうか分析した。種々の副腎皮質ホルモンを分離する液体クロマトグラフィー(HPLC)及び薄層クロ

<sup>#</sup> 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

<sup>\*</sup> 京都大学大学院医学研究科 Kyoto University Graduate  
School of Medicine

マトグラフィー (TLC) 条件を検討し、副腎皮質ホルモンとして吉草酸ベタメタゾン (betamethasone valerate, BV) をクリーム中に同定し定量を行ったので、その結果を報告する。

## 実験方法

### 1. 試薬

BVは和光純薬工業から購入した。他の副腎皮質ホルモン及び卵胞ホルモンは市販試薬として入手可能なものを分析対象とした。それぞれの略名及び入手先等をTable 1に示した。テトラヒドロフラン (THF) 及びメタノールは市販HPLC用を、クロロホルムは市販特級品を用いた。各物質はTHFまたはメタノールに溶解して標準溶液 (約1000 µg/ml) を調製し、順次希釈して用いた。メチルパラベン (4-hydroxybenzoic acid methyl ester, methyl paraben, MP) 及びプロピルパラベン (4-hydroxybenzoic acid *n*-propyl ester, propyl paraben, PP) についても同様に、メタノールに溶解して標準溶液を調製した。

アルカリ性ブルーテトラゾリウム試液：日本薬局法一般試験法に従って調製した<sup>3)</sup>。ブルーテトラゾリウム (blue tetrazolium, 3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-biphenylene) bis(2,5-diphenyl-2H-tetrazolium chloride, 和光純薬工業) のメタノール溶液 (1→200) 1容量に、水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (3→25) 3容量を加えた。

### 2. 試料

皮膚科医を通じて患者が使用していた化粧クリームを入手した。また、同じ製品を購入して分析に用いた。

### 3. 器具及び装置

超音波洗浄機：シャープマニファクチャリングシステム製UT205型

メンブランフィルター：Millipore社製Millex-FG (孔径0.20 µm, 直径13 mm, PTFE膜)

TLC用薄層板：Silica gel 60 F254 silanized, 薄層厚0.25 mm, 20×20 cm (Merck社製)

高速液体クロマトグラフ (HPLC)：島津製作所製LC-10AD型ポンプ2台にSPD-M20A型フォトダイオードアレイ検出器, CTO-10AC型カラムオープン, SIL-10AD型オートサンプラーを連結して用いた。島津製作所製LCワークステーション (LC solution) によりHPLCのシステム制御、データ収集及び解析を行った。

## 4. 試験操作

### 4.1 試料溶液の調製

試料約0.5 gを量りとり、メタノール約9 mlを加えて

10分間超音波処理した後、さらにメタノールを加えて正確に10 mlとした。この溶液を10000 rpmで10分間遠心した後、上清を分取し、メンブランフィルターを通したものを試料溶液とした。

## 4.2 定性

### 4.2.1 HPLCによる定性

試料溶液10 µlを下記条件のHPLCに注入し、得られたクロマトグラム上の各ピークの保持時間及び紫外可視吸収スペクトルを、各種ステロイド及びパラベン標準溶液のものと比較した。

#### HPLC条件 1

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120 (4.6 mm i.d. ×150 mm, 粒径5 µm, 資生堂)

カラム温度：40℃

移動相：A液：水, B液：THF

流速：1.0 ml/min

検出波長：254 nm及び205 nm

#### リニアグラジエントの条件

min	A (%)	B (%)
0	70	30
35	0	100
45	0	100

#### HPLC条件 2

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120 (4.6 mm i.d. ×150 mm, 粒径5 µm, 資生堂)

カラム温度：40℃

移動相：メタノール-水 (7:3)

流速：1.0 ml/min

検出波長：254 nm

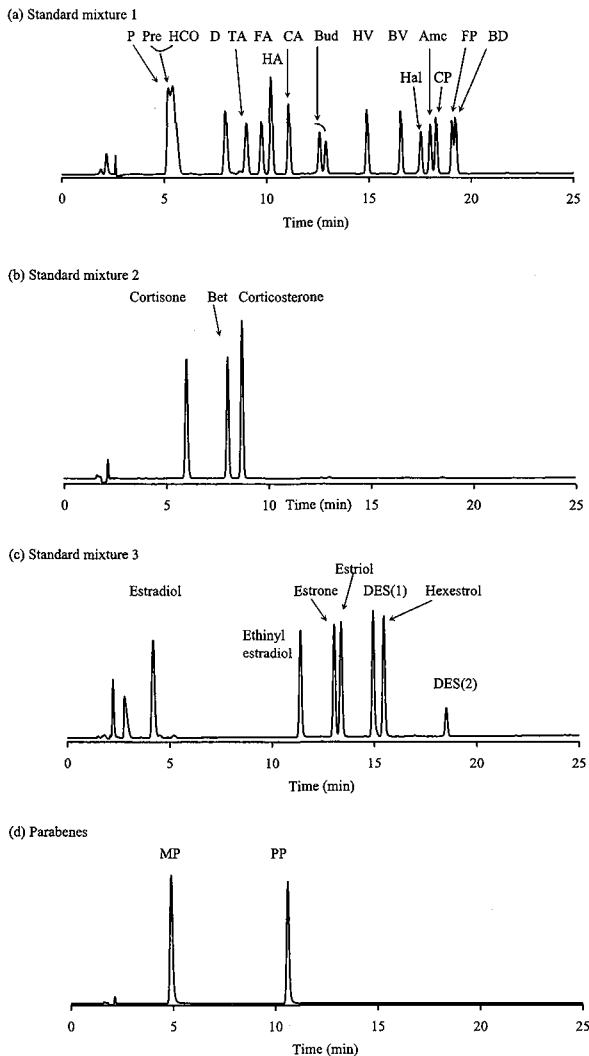
### 4.2.2 TLCによる定性

上記条件2のHPLCに試料溶液10 µlを注入し、対象物質 (BV) のピーク保持時間付近の溶出物を分取する操作を20回繰り返した。分取した溶出液はエバポレーターを用いて溶媒を除き、残留物を少量のメタノールに溶解し、TLC用試験溶液とした。各標準溶液 (約1000 µg/ml) については特に指示がない場合4 µl, TLC用試験溶液については20 µl以上を薄層板にスポットした。クロロホルムを展開溶媒として約12 cm展開した後、薄層板を風乾し、紫外線 (254 nm) を照射して観察後、アルカリ性ブルーテトラゾリウム試液を均等に噴霧して、得られたスポットの位置 (Rf) を比較した。



### 4.3 定量

試料溶液10  $\mu\text{l}$ を上記条件2のHPLCに注入し、対象物質の保持時間に相当する位置のピーク面積を求めた。対象物質の標準溶液(0.1~100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )を用いてあらかじめ作成しておいた検量線から、試料溶液中の濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )を求め、試料中の含有量(%)を算出した。



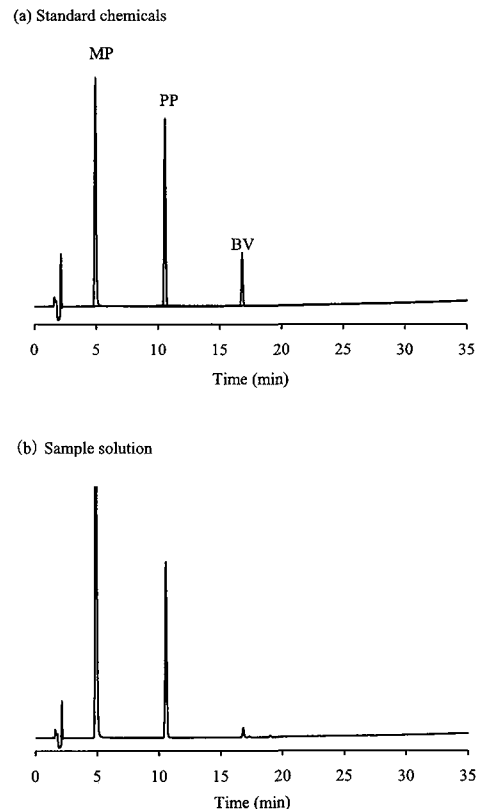
**Fig. 1** HPLC chromatograms of steroids and parabens  
The abbreviations used in the figure have been defined in Table 1. The chromatograms (a), (b), and (d) correspond to a methanol solution that contained approximately 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of each chemical. These solutions were detected at 254 nm. The chromatogram (c) corresponds to a methanol solution that contained approximately 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of each chemical. The solution was detected at 205 nm.  
HPLC conditions : column : Capcell Pak C18 UG120 (4.6 mm i.d.  $\times$  150 mm), column temperature : 40°C, mobile phase: solvent A = water, solvent B = THF (gradient time tables as mentioned in the text), flow rate : 1.0 ml/min, injection volume : 10  $\mu\text{l}$ .

### 結果と考察

#### 1. HPLCによる試料中のステロイドの同定

いくつかのステロイドについては日本薬局方各条でHPLCによる定量法が記載されている<sup>3)</sup>。しかしながら、今回のように未知のステロイドを分析するにはそれぞれの条件で検討するには時間的に無理があり、その条件で他のステロイドが妨害しないのかについても確認する必要がある。さらに、日本薬局方に記載されていないステロイドについては、配合されていた場合、新たにHPLC条件を決定しなければならない。そこで、試料中のステロイドを定性するために、各種ステロイドが分離するHPLC条件を検討した。カラムとしてCAPCELL PAK C18 UG120を用い、移動相は水とTHFのリニアグラジエントとしたところ、今回検討したステロイドがほぼ分離する条件を設定できた。本条件における各ステロイド及びパラベン類のクロマトグラムをFig. 1に、それぞれのピークの保持時間をTable 1に示した。

エストラジオール等の卵胞ホルモンは254 nmにおける吸収がないため、205 nmでの検出が必要である。したがって、試料溶液中に卵胞ホルモンと副腎皮質ホルモ



**Fig. 2** HPLC chromatograms of (a) the standard chemical solution and (b) the extract from the facial cream  
MP = methyl paraben, PP = propyl paraben, BV = betamethasone valerate.  
The conditions during HPLC were the same as those described for Fig. 1.

**Table 1** Retention time of chemicals tested

Chemical	Abbreviation	Company	Retention time (min)
$\beta$ -Estradiol	Estradiol	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	4.19
4-Hydroxybenzoic acid methyl ester	MP	Tokyo Kasei Kogyo	4.91
Prednisolone	P	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	5.49
Prednisone	Pre	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	5.54
Hydrocortisone	HCO	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	5.68
Betamethasone	Bet	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	5.97
Cortisone	Cortisone	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	7.99
Dexamethasone	D	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	8.01
Corticosterone	Corticosterone	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	8.69
Triamcinolone acetonide	TA	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	9.14
Fluocinolone acetonide	FA	MP Biomedicals, Inc. Ohio, USA	9.87
Hydrocortisone acetate	HA	Tokyo Kasei Kogyo	10.46
4-Hydroxybenzoic acid n-propyl ester	PP	Tokyo Kasei Kogyo	10.55
Cortisone acetate	CA	National Institute of Hygienic Sciences	11.26
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	11.43
Budesonide	Bud	LKT Laboratories, Inc.	12.69
Estrone	Estrone	Tokyo Kasei Kogyo	13.09
Estriol	Estriol	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	13.44
Diethylstilbestrol	DES	Tokyo Kasei Kogyo	14.88
Hydrocortisone 17-valerate	HV	Sigma-Aldrich, Inc.	15.08
Hexestrol	Hexestrol	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	15.52
Betamethasone valerate	BV	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	16.81
Halcinonide	Hal	Sigma-Aldrich, Inc.	17.74
Amcinonide	Amc	Sigma-Aldrich, Inc.	18.21
Clobetasol propionate	CP	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	18.51
Flumethasone pivalate	FP	Sigma-Aldrich, Inc.	19.24
Betamethasone dipropionate	BD	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	19.47

HPLC column: Capcell Pak C18 UG120 (4.6 mm i.d.  $\times$  150 mm), column temperature: 40°C, mobile phase: solvent A = water, solvent B = THF (gradient time tables as mentioned in the text), flow rate: 1.0 ml/min, detection wavelength: 254 nm, injection volume: 10  $\mu$ l.

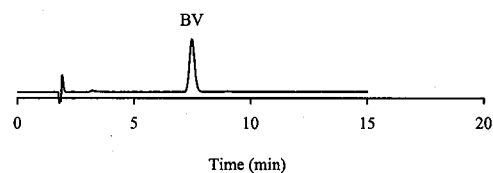
Budesonide and diethylstilbestrol had two peaks, respectively.

ンとが共存しそれらがクロマトグラフィーで類似の位置に溶出するとしても、254 nmを検出波長として選択すれば卵胞ホルモンは副腎皮質ホルモンの定量に対し妨害をしないことがわかった。Budesonide (Bud) と diethylstilbestrol (DES) はそれぞれ2本のピークが検出された。本グラジエント条件でのBVの保持時間は16.8分であった。

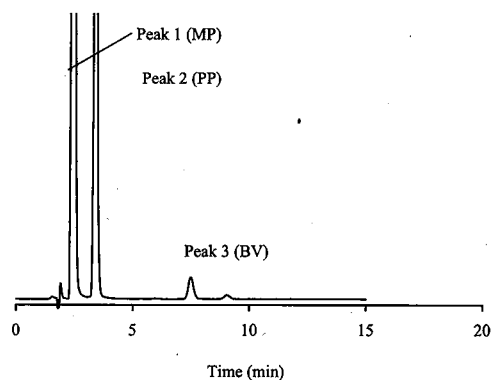
クリームから得た試料溶液のクロマトグラムをFig. 2に示した。主なピークは初期に出てくる大きな2本と16分付近の小さなピークであった。それぞれのピークの保持時間は約4分のものがmethyl paraben (MP) に、約11分のものがpropyl paraben (PP) に、約16分のものがBVにほぼ一致した。クリームの配合成分の表示にはMPとPPの記載があり、これらの配合が確認できた。

次に、移動相をメタノール-水 (7:3) に変更した。MP及びPPの保持時間はそれぞれ約2.4分、3.4分、BVは約7.5分となり、試料溶液でも同様の位置にそれぞれピークが出現した (Fig. 3)。試料溶液のそれぞれのピークのUVスペクトルを観察した。保持時間7.5分のピーク (peak 3) のUVスペクトルをBV標準溶液のそれと比較したところ、両者は241 nmに極大吸収をもつ類似のスペクトラム形状を示した (Fig. 4)。

(a) Betamethasone valerate (BV)



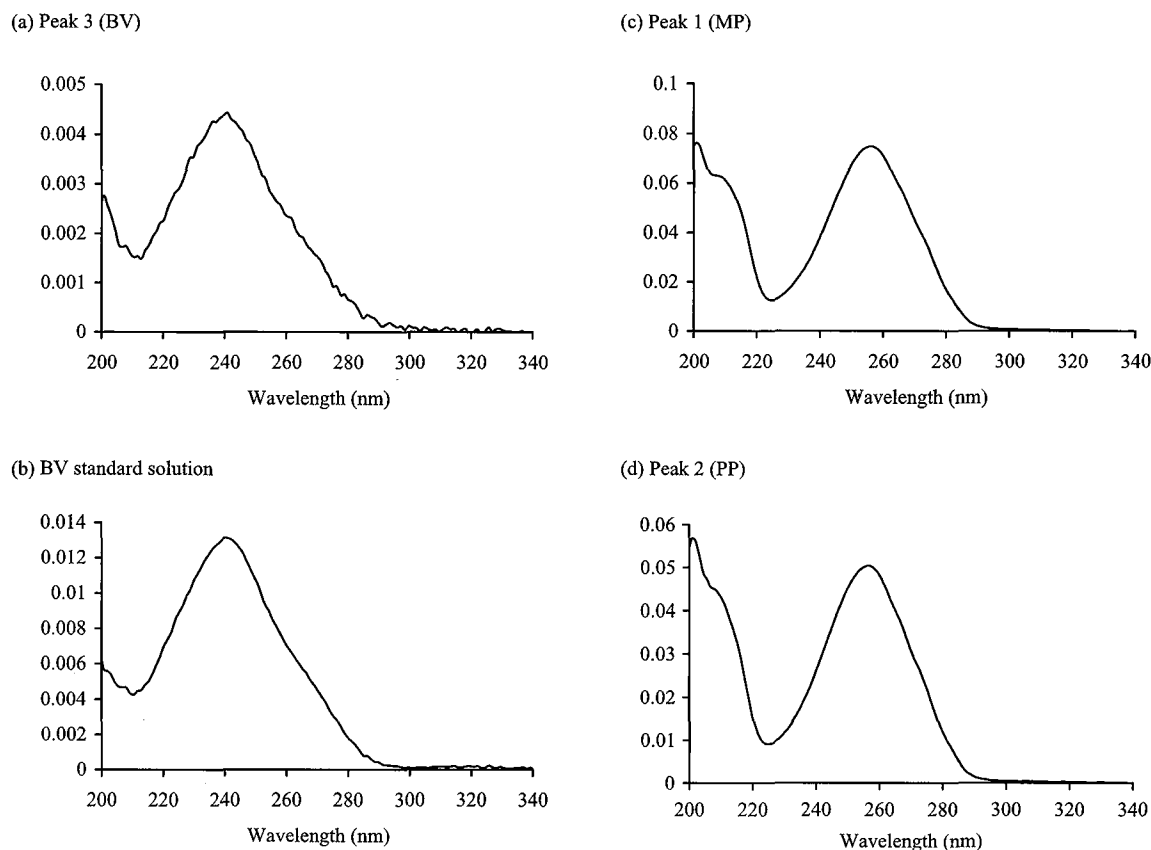
(b) Sample solution



**Fig. 3** HPLC chromatograms of BV and the sample solution (a) chromatogram for a solution of 10.6  $\mu$ g/ml BV in methanol, (b) chromatogram for a solution of approximately 1 g of cream dissolved in 10 ml of methanol.

MP = methyl paraben, PP = propyl paraben.

The mobile phase comprised methanol and water in the ratio 7:3. The remaining HPLC conditions were as described for Fig. 1.



**Fig. 4** Ultraviolet absorption spectra of the standard BV solution and sample solutions  
Spectra (a), (c), and (d) indicate the peaks 1-3 of the sample solutions, while (b) indicates the peak of a solution of 10.6  $\mu\text{g/ml}$  BV in methanol.

The conditions during HPLC were the same as those described in Fig. 3.

## 2. TLCによる試料中のステロイドの同定

日本薬局方でBVの純度試験として採用されているTLCの条件<sup>3)</sup>によって確認を試みた。BVをクロロホルム-メタノール混液で展開したところ、BVのスポットは展開溶媒の上端付近まで上昇した。これは、修飾されたシリカゲルのTLC薄層板を用いていることが原因と思われる。そこで、展開溶媒をクロロホルムに変更して適切な位置にスポットがくるようにした。試料溶液20  $\mu\text{l}$ をスポットし展開した後、ステロイド骨格に反応するアルカリ性ブルーテトラゾリウム試液を噴霧した。MP及びPPは紫外線照射で確認できるものの、アルカリ性ブルーテトラゾリウム試液で発色しなかった。同時に試験したBVをはじめとする各ステロイド標準溶液では赤紫色に発色したスポットが見られたが、試料溶液にはBVに相当する位置にスポットを確認できなかった(Fig. 5)。これは、試料溶液中のBVの濃度が検出限界以下であるためと思われる。

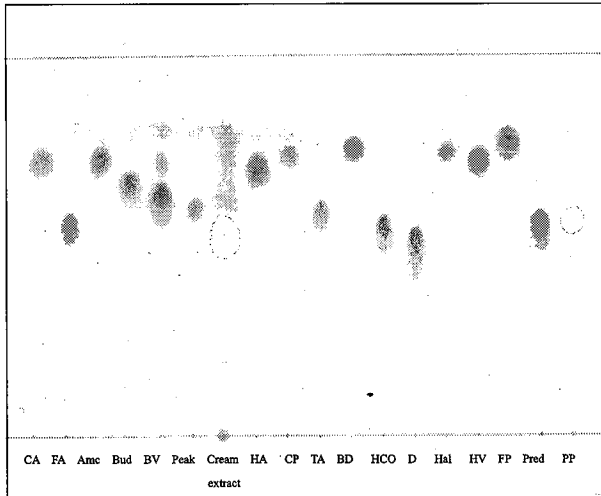
次に、HPLCを用いて試料溶液からBVのみを分離し、これを濃縮してTLCにスポットし確認することにした。分離に用いたHPLCの移動相はメタノール-水 (7:3) と

し、試料溶液を注入後、BVの保持時間7.5分付近のピーク (peak 3) を分画した。このTLC試験溶液でも発色は薄いもののBV標準溶液とほぼ同位置に赤紫色のスポットが認められた (Fig. 6)。BV標準溶液のスポット量を変えてTLC試験溶液での発色の程度と同程度になるようにしたところ、スポットの位置は完全に一致した (Fig. 6)。BVを含むステロイドのTLC展開溶媒としては、クロロホルムの代わりに酢酸エチル-ジクロロメタン (1:1~1:2) が可能であり、スポットのテーリングが若干改善した。塩素系溶媒を使用しない場合は分離度が低下した (データ未掲載)。

以上、HPLCでBVの保持時間に一致するピークはTLCでもBVと一致しステロイド骨格を有することがわかった。したがって、試料には副腎皮質ホルモンのBVが配合されていたと結論した。

## 3. 検量線と定量

今回のクリームはTHFには完全に溶解し、メタノールにもほとんどが溶解し、遠心による沈殿物はごくわずかであった。BVはメタノールによく溶解することから、



**Fig. 5** Thin-layer chromatograms of the steroid and the sample solution

Cream extract : Approximately 1 g of cream was dissolved in 10 ml of methanol.

Peak: The fractionated sample from cream extract using HPLC was concentrated by evaporation. The residue was dissolved in a small amount of methanol.

Standard steroid solutions (1 mg/ml) were spotted with 4  $\mu$ l on a silica gel plate, and the cream extract and peak were spotted with 20  $\mu$ l, respectively.

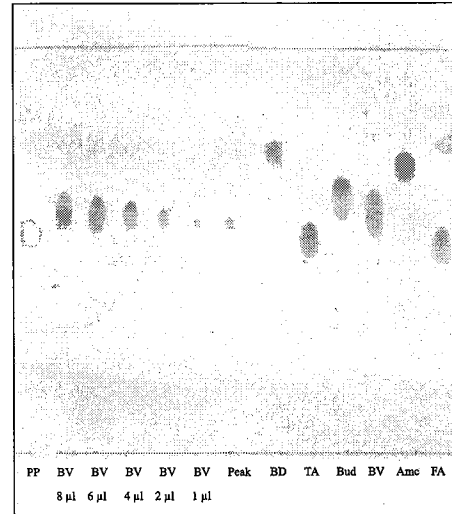
The TLC plate was made of precoated silanized silica gel 60 F254 (layer thickness of 0.25 mm). Chloroform was used as the developing solvent. The developing spots were visualized by spraying them with an alkaline tetrazolium blue solution.

試料溶液にはクリーム中の全量のBVが抽出されて溶解していると考えられた。実際、試料をTHF溶液またはメタノール溶液として分析したところ、両溶液でのBVの定量値は一致した（データ未掲載）。したがって、メタノールを用いた試料溶液の調製は単なる試料の溶解と見なされることから、添加回収試験は実施しなかった。試料溶液の調製中におけるBVの安定性については検討していないが、溶液の調製からHPLCへの注入は1日中に実施していること、及び後述する検量線に問題がないことから、BVの分解は無視できると考え、試料からも十分定量的に回収できているとした。

メタノール-水 (7:3) を移動相としたHPLC条件でBVの定量を行った。BVは0.1~100  $\mu$ g/mlの濃度範囲においてピーク面積との間に良好な直線関係が認められた (Fig. 7)。本検量線を用いて試料溶液中のBVを定量したところ、購入品及び分析依頼品に0.008%~0.010%含まれていた。また、MPは平均0.119%、PPは平均0.047%含まれていた (Table 2)。

#### 4. 違反事例への対応

化粧品中のステロイドの分析法としては、BV, hydrocortisone (HCO), dexamethasone (D) 及びtriamcinolone

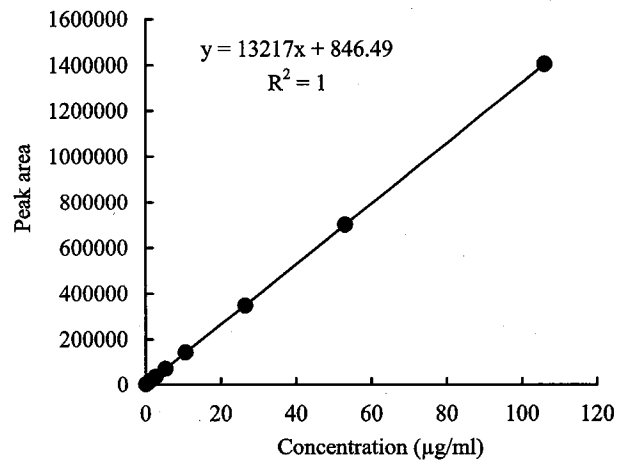


**Fig. 6** The difference in the Rf values of the BV spots depended on the amount of spotting on TLC plate

Peak: Twenty  $\mu$ l of the fractionated and concentrated sample solution was spotted.

BV : standard BV solutions (1 mg/ml) of different volumes that varied from 1 to 8  $\mu$ l were spotted.

The other abbreviations indicate the steroids listed in Table 1.



**Fig. 7** Calibration curve of BV

**Table 2** Concentration of chemicals in the facial cream

Cream	Concentration (%)			
	BV	MP	PP	
Purchase	Exp.1	0.001	0.124	0.052
	Exp.2	0.008	0.114	0.045
Request		0.009	0.119	0.045

BV = betamethasone valerate.

MP = methyl paraben (4-hydroxybenzoic acid methyl ester).

PP = propyl paraben (4-hydroxybenzoic acid n-propyl ester).

acetonide (TA) 等を対象として post-column 誘導体化する HPLC 法がある<sup>4)</sup>。鎌田らは6種の副腎皮質ホルモンを HPLC で分析している<sup>5)</sup>。Hájkováらはクリーム中の MP, PP 及び hydrocortisone acetate (HA) の分析を HPLC で行っている<sup>6)</sup>。今回、我々はより多くのステロイドを誘導体なしに分離分析できる HPLC 及び TLC 法を開発し、製品に適用することができた。

低濃度の triamcinolone acetonide (TA) を含有する植物性クリームはアトピー患者の炎症を低減するとの報告がある<sup>7)</sup>。同様にアトピーモデルのヘアレスマウスを用いた実験系でも dexamethasone (D) などは皮膚症状の改善は見られるものの皮膚の厚さが薄くなる副作用があり保湿剤で十分との報告もされている<sup>8)</sup>。このように、ステロイドはアトピー等皮膚の炎症症状の治療には薬剤として有効であり、今回のクリームによる患者の皮膚反応も容易に説明できる<sup>9)</sup>。化粧品成分の安全性に関しては MP や PP のようなパラベン類が懸念されているが<sup>10)</sup>、今回は未表示成分での健康被害の危険性があったということ、特にそれがステロイドという薬剤であったことで非常に大きな問題である。BV はステロイドの薬効強度を5段階に分けると3番目のストロングのレベルで代表的な外用剤の濃度は0.12%である<sup>7)</sup>。クリームに検出された BV は0.008%~0.010% と外用剤に比べれば少量であり<sup>11,12)</sup>、重篤な副作用が出ることはないと思われる。

今回の結果を受けてクリーム製造会社に対して立ち入り検査が行われ、押収された同じ製品にも BV が含有されていることが判明した<sup>12)</sup>。その後、クリーム中への BV の混入の原因は、原料として納入された油脂に BV が使われていたためとわかり<sup>13)</sup>、同原料を使用した他の化粧品についても今回の試料と同様に回収指導となった<sup>14)</sup>。

消費者は化粧品の購入に際し、製品の成分表示や機能性等について情報を集め、雑誌やインターネット等で評判の良いものをきっかけにすることも多くなっている。インターネットショップは小規模な宣伝と体制で製品の販売ができるということから多くの業者が参入しているが、その製品の評判が販売実績に大きく影響する。化粧品成分については製造業者が自由に選択し製品に配合できることから、今回のように効果をもたせるため薬剤を加える等化粧品基準に違反するようなことが今後も起こるかもしれない。製造業者は責任を持って製品を提供することが必要である。

## 文 献

- 1) Notification of No.331 of Ministry of Health and Welfare (2000)
- 2) <http://www.toyama.med.or.jp/gunsi/taka/>

[iryouyoutisiki/iryouyoutisiki.htm#top](http://www.toyama.med.or.jp/gunsi/taka/iryouyoutisiki/iryouyoutisiki.htm#top)

- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare. The Japanese Pharmacopoeia, Fifth Edition. (2006)
- 4) Di Pietra, A.M., Andrisano, V., Gotti, R. and Cavrini, V.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **14**, 1191-1199 (1996)
- 5) Kamata, K., Kan, T., Yoshihara, T. and Harada, H.: *J. Toxicol. Environment. Health*, **28**, 341-345 (1982)
- 6) Hájková, R., Solich, P., Dvořák, J. and Šícha, J.: *J. Pharmaceut. Biomed. Analysis*, **32**, 921-927 (2003)
- 7) Pellanda, C., Weber, M., Bircher, A. and Surber, C.: *Dermatology*, **211**, 338-340 (2005)
- 8) Matsumoto, K., Mizukoshi, K., Oyobikawa, M., Ohshima H., Sakai, Y. and Tagami, H.: *Skin Res. Technol.*, **11**, 209-217 (2005)
- 9) A guideline for the treatment of atopic dermatitis. [http://www.kyudai-derm.org/atopy/fuhyo\\_3.html](http://www.kyudai-derm.org/atopy/fuhyo_3.html)
- 10) Prusakiewicz, J.J., Harville, H.M., Zhang, Y., Ackermann, C. and Voorman, R.L.: *Toxicology*, **232**, 248-256 (2007)
- 11) Pharmaceuticals and Medical Device Agency. <http://www.info.pmda.go.jp/kaisyuu/kaisyuu2007-2-2924.html>
- 12) Yamanashi Prefecture. [http://www.pref.yamanashi.jp/pref/data\\_file/store\\_file/200803/file\\_1204627242828.pdf](http://www.pref.yamanashi.jp/pref/data_file/store_file/200803/file_1204627242828.pdf)
- 13) The Sankei Shimbun & Sankei Digital. <http://sankei.jp.msn.com/life/lifestyle/080311/sty0803112048007-n1.htm>
- 14) Fukui Prefectural Government. <http://www.pref.fukui.lg.jp/doc/imu/yakumu/houdousiryu.html> <http://www.pref.fukui.lg.jp/doc/imu/yakumu/houdousiryu2.html>

## 米国産輸入牛肉と我が国の腸管出血性大腸菌による食中毒、および感染症発生に関する研究

鈴木穂高, 山本茂貴

Study on the imported U.S. beef and the occurrence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection in Japan

Hodaka Suzuki, Shigeki Yamamoto

The Japanese government imposed a ban on U.S. beef imports in December 2003 after the first case of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in the United States. The ban was lifted in December 2005, but the amount of U.S. beef imported in 2006 was still drastically smaller compared with that before the ban. The aim of this study is to examine whether the amount of imported U.S. beef affects the number of incidents and patients of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infection in Japan, by utilizing the statistical and epidemiological data. Since 2004, the amount of imported U.S. beef was drastically decreased but the number of food-borne EHEC cases and the number of all (not only food-borne cases) EHEC patients were relatively constant from 2000 to 2006. On the other hand, the number of food-borne EHEC patients decreased in 2004 and 2005. Considering the individual food-borne EHEC incidents in the Statistics of Food Poisoning presented by the Ministry of Health, Labour and Welfare, there were no large outbreaks (more than 100 patients in one case) occurred in 2004 and 2005, and this might be the reason for the decreased number of EHEC patients in these years. We concluded that U.S. beef did not have a great effect on the situation of EHEC infection in Japan.

Keywords: U.S. beef, enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)

## 1. はじめに

平成15年12月、米国において牛海綿状脳症 (BSE) 感染例が報告され、我が国においても速やかに米国産牛肉の輸入停止措置が取られた。平成17年12月、食品安全委員会の答申を経て、輸入停止措置は解除されたが、その後も平成18年1月20日、脊柱混入により再び輸入停止措置が取られ、7月27日に輸入手続きが再開される等、その輸入量は、平成18年には輸入停止措置前の数パーセントという低い水準に留まっている。

腸管出血性大腸菌は、主に牛の腸管内に保菌されていることから、その感染症には、食肉、中でも牛肉の関与が多いことが報告されている<sup>1)</sup>。

本研究は、米国でのBSEの発生を契機とする米国産牛肉の輸入量の減少と、同時期の我が国の腸管出血性大腸菌食中毒ならびに感染症発生の推移について関連が認められるかどうか検討し、我が国における腸管出血性大腸

菌による健康被害に対する米国産牛肉の影響について考察することを目的とした。

## 2. 方法

平成15年12月に、米国においてBSE感染牛が発見され、我が国で米国産牛肉の輸入停止措置が取られていることから、調査期間としては、平成12年から平成18年の7年間とした。

牛肉輸入量は財務省の貿易統計<sup>2)</sup>から引用した。国産牛肉生産量は本来、農林水産省の食肉流通統計<sup>3)</sup>から引用すべきであるが、貿易統計が部分肉ベースであるため (食肉流通統計は枝肉ベース)、農林水産省の食肉鶏卵速報<sup>4)</sup>の部分肉換算された値を引用した。

腸管出血性大腸菌 (VT産生) による食中毒の患者数、件数、および個々の事例の検討については、平成13年以前分は食中毒事件票の原簿から、平成14年以降分は厚生労働省の食中毒発生事例<sup>5)</sup>から引用した。腸管出血性大腸菌感染症の報告数については、感染症発生動向調査<sup>6)</sup>の集計値を用いた。

3. 結果

我が国の国産牛肉生産量、牛肉輸入量等について図1に示した。米国産牛肉の輸入量は平成16年以降著しく減少していた。(米国産牛肉の輸入停止措置は平成15年12月に取られたため、輸入量の減少は平成16年から反映されている。) 米国産牛肉の輸入量減少に伴い、豪州産、ニュージーランド産牛肉の輸入量は若干増加しているが、牛肉の輸入量は全体としても減少傾向であった。国産牛肉生産量はほとんど変動していないため、牛肉全体の流通量(国産牛肉生産量+牛肉輸入量)も輸入量の低下の影響でやはり減少傾向であった。

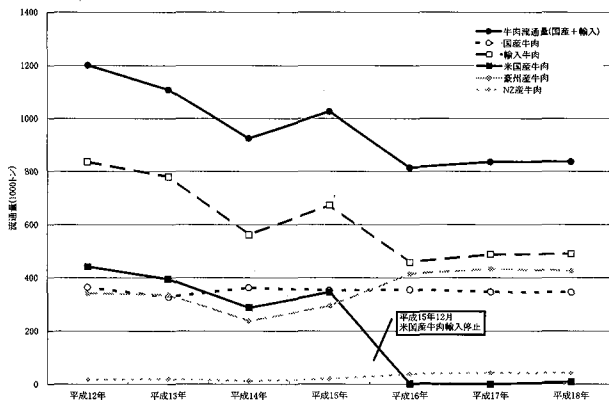


図1 国産牛肉生産量と牛肉輸入量

図2に食中毒発生事例による腸管出血性大腸菌(VT産生)食中毒の患者数と米国産牛肉輸入量について示した。年ごとの患者数は70人から378人と年によるばらつきが大きかったが、平成16年からの米国産牛肉輸入量の減少に一致するように、平成16年、17年の患者数が平成13~15年の患者数に比べて減少していた。

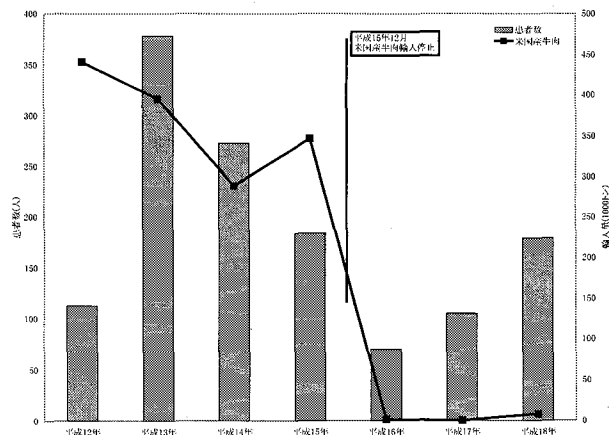


図2 食中毒発生事例 腸管出血性大腸菌(VT産生)患者数と米国産牛肉輸入量

図3に食中毒発生事例による腸管出血性大腸菌(VT産生)食中毒の件数と米国産牛肉輸入量について示した。食中毒件数は12件から24件の間で推移していたが、平成16年からの米国産牛肉輸入量の減少に一致するような減少は見られなかった。

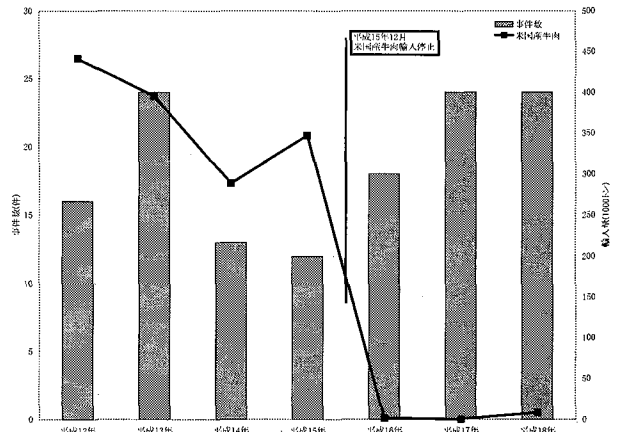


図3 食中毒発生事例 腸管出血性大腸菌(VT産生)事件数と米国産牛肉輸入量

図4に感染症発生動向調査による腸管出血性大腸菌感染症の報告数と米国産牛肉輸入量について示した。腸管出血性大腸菌感染症の報告数は3000人から4500人の間で推移していたが、平成16年からの米国産牛肉輸入量の減少に一致するような減少は見られなかった。

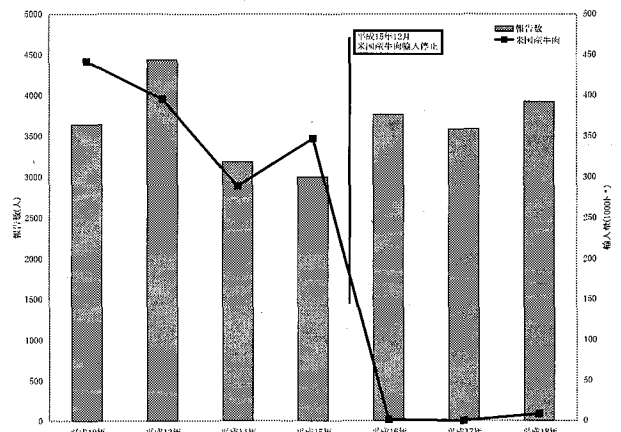


図4 感染症発生動向調査 腸管出血性大腸菌感染症 報告数と米国産牛肉輸入量

4. 考察

感染症発生動向調査による腸管出血性大腸菌感染症の報告数は全数把握であり、その数値の信頼性は高いが、反面、すべてが食品を原因とするわけではなく、人-人感染例も多数含まれている。一方、食中毒発生事例によ

る腸管出血性大腸菌 (VT産生) 食中毒の事件数, 患者数は, すべてが食品を原因とする事例であるが, 食品が原因であると断定するに足る根拠がない場合には報告されず, その数値は氷山の一角に過ぎないという指摘もある。

図2においては, 平成16年度以降の米国産牛肉輸入量の減少と, 平成16年, 17年における腸管出血性大腸菌 (VT産生) 食中毒患者数の減少が一致していた。この点について, 平成12~18年の食中毒事例 (ただし, 国内事例のみを対象とし, 国外, および国内外不明事例は除外した) を個別に見ていくと (表1~7), 平成16年, 17年には患者数50人以上, あるいは100人以上の大規模な事例は報告されていないが, 平成13年, 14年, 15年に関しては1件で年間患者数の半数を超えるような100人以上の大規模事例が報告されており, これらが年間患者数を大きく押し上げていると考えられる。食中毒事例による腸管出血性大腸菌 (VT産生) 食中毒の事件数は年間12~24件と少ないことから, 年間患者数は大規模事例に大きく影響される。このことは, 表8に示した食中毒事例1件当たりの患者数の中央値と平均値が, 大規模事例

の起きた平成13年, 14年, 15年には大きく乖離していることから推測できる。図3, 図4に示した腸管出血性大腸菌 (VT産生) 食中毒事件数, あるいは腸管出血性大腸菌感染症の報告数には, 米国産牛肉輸入量との間に関連が認められなかったことと合わせて考えると, 平成16年以降の米国産牛肉輸入量の減少と平成16年, 17年の腸管出血性大腸菌 (VT産生) 食中毒患者数の減少は偶然の一致に過ぎず, 米国産牛肉は我が国の腸管出血性大腸菌に関わる健康被害の発生に大きな影響を与えていないと考えられた。

平成13年3月に起きた, 千葉県等で発生した (牛タタキ, ローストビーフを原因とする) 腸管出血性大腸菌 O157食中毒事件 (患者数195人) は, 米国産牛肉を原因とする大規模食中毒事例であった。そこで, 米国産牛肉が大規模な腸管出血性大腸菌食中毒の発生に特に関与しているかについて検討した。

患者数100人を超える腸管出血性大腸菌食中毒事件は, 平成13年, 14年, 15年に1件ずつ報告されている。そのうち, 米国産牛肉を原因とする事件は, 前述した平成13年の千葉県等で発生した1件のみであり, 大規模な

表1 平成18年 腸管出血性大腸菌 (VT産生) による食中毒発生事例

都道府県名等	発生日	発生場所	原因食品	原因施設	摂食者数	患者数	死者数
徳島県	4月1日	徳島県	不明	飲食店	204	4	0
大阪府	4月7日	大阪府	生レバー	家庭	13	6	0
大阪府	4月9日	大阪府	焼肉	家庭	3	1	0
沖縄県	4月18日	国内不明	冷凍ハンバーグ	不明	2	1	0
さいたま市	6月18日	埼玉県	不明 (6月17日に提供された食品)	飲食店	55	15	0
福岡市	6月22日	国内不明		不明	不明	6	0
山口県	6月25日	山口県	不明 (6月24日~27日に提供した食事)	飲食店	984	55	0
東京都	6月27日	東京都	会食料理 (焼肉、牛レバ刺し等)	飲食店	2	2	0
東京都区部	7月16日	東京都	7月11、12日の会食料理	飲食店	9	3	0
大阪府	7月29日	大阪府	生レバー、ユッケを含む焼肉	飲食店	19	8	0
金沢市	7月31日	石川県	不明 (7月28日に喫食した焼肉店での食品)	飲食店	25	7	0
東京都	8月11日	東京都	会食料理	飲食店	13	4	0
東京都区部	8月11日	東京都	不明 (会食料理)	飲食店	18	8	0
北九州市	8月13日	福岡県	レバー刺し	飲食店	6	3	0
山形県	8月14日	山形県	不明 (飲食店の食事)	飲食店	不明	6	0
北九州市	8月15日	福岡県	不明 (焼肉料理)	飲食店	4	1	0
北九州市	8月18日	福岡県	不明 (焼肉料理)	飲食店	14	6	0
大阪府	8月19日	大阪府	不明 (飲食店料理)	飲食店	不明	4	0
北九州市	8月20日	福岡県	不明 (焼肉料理)	飲食店	9	1	0
新潟市	8月28日	新潟県	不明 (焼肉料理)	飲食店	128	13	0
横浜市	9月1日	神奈川県	不明 (8月27日焼肉料理)	飲食店	9	4	0
藤沢市	9月25日	神奈川県	不明 (当該施設の食事)	飲食店	1002	16	0
新潟市	10月4日	新潟県	不明 (焼肉料理)	飲食店	不明	2	0
静岡市	10月4日	静岡県	牛レバ刺し	販売店	3	3	0
計	24例				2522	179	0



表2 平成17年 腸管出血性大腸菌（V T産生）による食中毒発生事例

都道府県名等	発生日	発生場所	原因食品	原因施設	摂食者数	患者数	死者数
熊本市	3月13日	熊本県	牛ホルモン（推定）	飲食店	不明	7	0
富山県	3月26日	富山県	不明	飲食店	不明	9	0
富山県	4月15日	富山県	不明	飲食店	不明	3	0
東京都区部	5月25日	東京都	牛レバー刺し（推定）	飲食店	2	1	0
東京都	5月27日	東京都	不明（会食料理）	飲食店	6	1	0
横浜市	5月27日	神奈川県	牛レバー刺し（加熱用）推定	飲食店	2	2	0
大阪府	6月5日	大阪府	不明（焼肉店で提供された食肉）	飲食店	12	3	0
大阪府	6月5日	大阪府	ユッケ	飲食店	6	4	0
新潟県	6月17日	新潟県	不明（家庭の食事）	家庭	6	4	0
佐賀県	6月28日	佐賀県	不明	飲食店	14	2	0
岐阜県	7月3日	岐阜県	焼肉	飲食店	76	30	0
横浜市	7月13日	神奈川県	不明（平成17年7月10日焼肉料理）	飲食店	3	1	0
東京都区部	7月19日	東京都	不明（焼肉店での会食料理）	飲食店	6	6	0
大阪府	7月21日	大阪府	不明（焼肉店料理）	飲食店	9	2	0
千葉市	7月23日	千葉県	不明（7月20日に原因施設で提供された食事）	飲食店	4	1	0
千葉県	7月24日	千葉県	カルビを含む食事	飲食店	9	3	0
千葉県	7月25日	千葉県	カルビを含む食事	飲食店	3	2	0
東京都区部	8月10日	東京都	焼肉店での食事	飲食店	10	4	0
大阪府	8月10日	大阪府	生レバー及びユッケ	飲食店	8	4	0
愛知県	8月14日	愛知県	ユッケ	飲食店	13	5	0
東京都区部	9月15日	東京都	不明（焼肉店で提供された食事）	飲食店	5	2	0
大阪府	10月11日	大阪府	不明（焼肉店料理）	飲食店	45	4	0
大阪府	10月20日	大阪府	不明（焼肉店料理）	飲食店	21	2	0
横浜市	10月28日	神奈川県	不明（10月22日及び11月3日に提供した食事）	飲食店	6	3	0
計	24例				266	105	0

表3 平成16年 腸管出血性大腸菌（V T産生）による食中毒発生事例

都道府県名等	発生日	発生場所	原因食品	原因施設	摂食者数	患者数	死者数
東京都区部	1月27日	東京都	教会のイベントで提供された料理	その他	174	9	0
大阪府	3月24日	大阪府	ホルモン料理	その他	91	11	0
石川県	5月5日	石川県	不明	飲食店	不明	4	0
奈良市	6月2日	奈良県	不明（飲食店で提供された料理）	飲食店	609	2	0
東京都	6月24日	東京都	ユッケ及びユッケ加工品	飲食店	1570	2	0
横浜市	7月13日	神奈川県	不明（7月9日 焼肉料理）	飲食店	4	2	0
栃木県	7月24日	栃木県	不明（岩保食堂で調理された食事）	飲食店	2544	4	0
群馬県	7月25日	群馬県	焼肉料理（7/17～30提供料理）	飲食店	6729	10	0
秋田県	7月28日	秋田県	不明	不明	不明	1	0
横浜市	8月4日	神奈川県	ユッケ（推定）	飲食店	7	4	0
群馬県	8月7日	群馬県	焼肉等（8/4,6に提供されたメニュー）	飲食店	26	4	0
愛知県	8月12日	愛知県	不明（平成16年8月4日の夕食）	飲食店	6	2	0
佐賀県	9月13日	佐賀県	不明	飲食店	5	2	0
東京都区部	9月17日	東京都	不明	飲食店	339	2	0
大阪府	10月14日	大阪府	ユッケ	飲食店	13	4	0
東京都区部	10月20日	東京都	焼肉	家庭	5	1	0
松山市	11月6日	愛媛県	11月2日提供の会食 牛レバー刺し（推定）	飲食店	8	3	0
徳島県	12月14日	徳島県	不明（牛レバー刺し等の宴会料理）	飲食店	498	3	0
計	18例				12628	70	0

表4 平成15年 腸管出血性大腸菌 (V T産生) による食中毒発生事例

都道府県名等	発生日	発生場所	原因食品	原因施設	摂食者数	患者数	死者数
横浜市	5月14日	神奈川県	不明 (5/10会食料理)	飲食店	2	1	0
長野県	5月19日	長野県	5月16日の配食弁当	仕出屋	199	4	1
秋田市	6月16日	秋田県	不明 (6/14、飲食店の食事)	飲食店	151	5	0
横浜市	6月20日	神奈川県	不明 (6/16の夕、会食)	飲食店	2	2	0
大阪府	6月30日	大阪府	不明 (焼肉料理)	飲食店	10	4	0
大分県	7月4日	大分県	井戸水	家庭	4	3	0
東京都区部	7月8日	東京都	不明 (飲食店の食事)	飲食店	不明	4	0
福井県	7月9日	福井県	不明	飲食店	477	2	0
仙台市	7月19日	宮城県	不明 (配達弁当)	飲食店	125	3	0
福岡市	8月16日	福岡県	不明 (鶏刺し、馬ボイルホルモン等の調理済み食肉)	飲食店	54	11	0
茨城県	9月2日	茨城県	飲食店で提供された食事	飲食店	8	4	0
横浜市	9月10日	神奈川県	不明 (9/8の幼稚園給食)	仕出屋	3476	141	0
計	12例				4508	184	1

表5 平成14年 腸管出血性大腸菌 (V T産生) による食中毒発生事例

都道府県名等	発生日	発生場所	原因食品	原因施設	摂食者数	患者数	死者数
堺市	1月17日	大阪府		飲食店	不明	2	0
大阪府	1月18日	大阪府	食肉類 (推定)	飲食店	4	1	0
姫路市	4月27日	兵庫県		その他	不明	30	0
富山県	5月7日	富山県	ステーキランチ	飲食店	不明	6	0
福岡市	6月21日	福岡県		事業場	162	74	0
福岡市	6月27日	国内不明		不明	不明	9	0
福岡県	7月10日	福岡県	マサドニアンサラダ、おなか和え	病院	19	7	0
東京都区部	7月28日	東京都	不明 (会食料理)	飲食店	10	2	0
宇都宮市	8月2日	栃木県	不明 (7月29日提供の昼食)	病院	876	123	9
横浜市	8月5日	神奈川県	レバー刺	飲食店	5	1	0
山梨県	8月10日	山梨県		旅館	29	14	0
横浜市	10月11日	神奈川県	不明	飲食店	11	2	0
沖縄県	10月23日	国内不明		不明	不明	2	0
計	13例				1116	273	9

表6 平成13年 腸管出血性大腸菌（V T産生）による食中毒発生事例

都道府県名等	発生日	発生場所	原因食品	原因施設	摂食者数	患者数	死者数
滋賀県	2月28日	滋賀県		飲食店	14	2	0
福井県	3月2日	福井県	不明	不明	1	1	0
富山県	3月7日	富山県	ビーフ角切りステーキ	飲食店	不明	1	0
栃木県	3月12日	栃木県		製造所	454	195	0
富山県	3月13日	富山県	ビーフ角切りステーキ	飲食店	不明	1	0
奈良県	3月13日	奈良県	ビーフ角切りステーキ	飲食店	15	1	0
滋賀県	3月15日	滋賀県		飲食店	11	1	0
青森県	3月30日	青森県	豚生レバー	家庭	4	1	0
奈良県	4月2日	国内不明	不明	不明	不明	3	0
千葉県	4月3日	千葉県	不明（3月30日～4月1日、平城苑の提供食品）	飲食店	8	3	0
沖縄県	4月3日	沖縄県		不明	不明	1	0
栃木県	5月26日	栃木県		旅館	199	86	0
堺市	5月29日	大阪府		飲食店	4	2	0
富山市	6月20日	富山県		飲食店	不明	2	0
大阪府	6月23日	国内不明	不明	不明	不明	3	0
大阪府	6月24日	大阪府	生食用牛肉	飲食店	12	3	0
東京都	6月29日	国内不明	不明	不明	不明	1	0
東京都	7月11日	国内不明	不明	不明	不明	2	0
東京都	7月22日	東京都	不明（飲食店の食事）	飲食店	4	2	0
愛知県	7月24日	愛知県	不明（韓国料理）	飲食店	506	4	0
秋田県	8月5日	秋田県	不明（施設の給食）	事業場	不明	5	0
長野市	8月13日	長野県	不明	飲食店	223	29	0
埼玉県	8月18日	埼玉県		製造所	不明	26	0
大分県	9月25日	大分県	鹿肉の刺身（9/23 家庭の食事）	製造所	5	3	0
計	24例				1460	378	0

表7 平成12年 腸管出血性大腸菌（V T産生）による食中毒発生事例

都道府県名等	発生日	発生場所	原因食品	原因施設	摂食者数	患者数	死者数
横浜市	2月10日	神奈川県	オリジナルハンバーグ	飲食店	2821	10	0
愛知県	3月22日	国内不明	不明	不明	1	1	0
沖縄県	4月13日	沖縄県	不明（家庭の食事）	家庭	2	2	0
豊橋市	4月24日	愛知県	仕出し料理のうち、えびフライ、焼き魚（シルバー）	仕出屋	203	24	0
和歌山市	5月4日	国内不明	不明	不明	7	7	0
東京都	5月9日	国内不明	不明	不明	不明	3	0
広島県	5月9日	広島県	不明	家庭	4	3	0
東京都	6月21日	東京都	不明（飲食店の食事）	飲食店	不明	2	0
横浜市	6月22日	神奈川県		飲食店	4	1	0
埼玉県	6月23日	埼玉県		事業場	79	8	1
沖縄県	7月10日	沖縄県		不明	不明	1	0
東京都	7月18日	東京都	不明（飲食店の食事）	飲食店	4	1	0
大阪市	7月24日	大阪府		飲食店	4	2	0
福岡県	8月25日	福岡県		飲食店	不明	2	0
千葉県	10月29日	千葉県	牛の丸焼き	その他	569	41	0
徳島県	11月28日	徳島県	不明（焼肉）	飲食店	7	5	0
計	16例				3705	113	1

表8 食中毒事例 腸管出血性大腸菌食中毒事件1件当たりの患者数の中央値と平均値

	平成12年	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年
中央値	2.50	2.00	6.00	4.00	3.00	3.00	4.00
平均値	7.06	15.75	21.00	15.33	3.89	4.38	7.46

腸管出血性大腸菌食中毒事件のすべてが必ずしも米国産牛肉を原因とするわけではない。一方、米国産牛肉の輸入量が減少した平成16年以降、患者数100人を超える腸管出血性大腸菌食中毒事件は1例も起きていないが、大規模な腸管出血性大腸菌食中毒事件は年に1件あるかどうかの偶発的な事件であるため、これらの関連について評価することは困難であると考えられた。

米国の調査<sup>7)</sup>によれば、牛ひき肉の腸管出血性大腸菌汚染率は3.49% (61/1750)、うち*E. coli* O157汚染率は1.14% (20/1750)と報告されている。一方、厚生労働省が行っている食品の食中毒菌汚染実態調査<sup>8)</sup>によれば、平成13～19年度の我が国の*E. coli* O157汚染率は、牛レバー (生食用) で0.85% (1/117)、カットステーキ肉で0.09% (1/1071)、牛結着肉で0.31% (1/323)であり、ミンチ肉 (牛) (0/1304)、牛たたき (0/654)、ローストビーフ (0/318) では0%であった。対象や検出方法の違いから単純な比較はできないが、米国の牛ひき肉に比べ、我が国の*E. coli* O157汚染率は低いと考えられた。

本研究では、統計情報、疫学情報を用いて、我が国の腸管出血性大腸菌による健康被害に与える米国産牛肉の影響について考察した。その結果、我が国の腸管出血性大腸菌による健康被害の発生に対する米国産牛肉の影響は小さいと考えられた。

#### 参考文献

- 1) 食品安全委員会 微生物・ウイルス合同専門調査会 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌～, 2006  
[http://www.fsc.go.jp/senmon/biseibutu/risk\\_profile/enterohemorrhagic.pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/biseibutu/risk_profile/enterohemorrhagic.pdf)
- 2) 財務省 貿易統計, 2000～2006  
<http://www.customs.go.jp/toukei/srch/index.htm>
- 3) 農林水産省 食肉流通統計, 2000～2006  
<http://www.maff.go.jp/www/info/bunrui/mono08.html>
- 4) 農林水産省 食肉鶏卵速報, 2008  
[http://www.maff.go.jp/lin/pdf/monthly\\_keiran.pdf](http://www.maff.go.jp/lin/pdf/monthly_keiran.pdf)
- 5) 厚生労働省 食中毒統計, 2002～2006  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/index.html>
- 6) 国立感染症研究所 感染症情報センター 感染症発

生動向調査, 2000～2006

<http://idsc.nih.gov.jp/idwr/ydata/report-Ja.html>

- 7) Samadpour, M., Barbour, M.W., Nguyen, T., Cao, T.M., Buck, F., Depavia, G.A., Mazengia, E., Yang, P., Alfi, D., Lopes, M., Stopforth, J.D.: *J. Food Prot.*, 69, 441-443 (2006)

- 8) 厚生労働省 食品の食中毒菌汚染実態調査, 2005～2007

<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/kanren/yobou/060317-1.html>

## 臭素化難燃剤tetrabromobisphenol Aの周産期暴露が発達期免疫系に及ぼす影響について

中村亮介<sup>#</sup>, 蜂須賀暁子, 佐藤雄嗣, 中村里香, 渋谷 淳\*, 澤田純一, 手島玲子

### Effect of perinatal exposure to the flame-retardant tetrabromobisphenol A on the developing immune system of rats

Ryosuke Nakamura<sup>#</sup>, Akiko Hachisuka, Yuji Sato, Rika Nakamura, Makoto Shibutani\*, Jun-ichi Sawada, and Reiko Teshima

Tetrabromobisphenol A (TBBPA) is very popular flame retardant, that is often used as an industrial laminate for printed circuit boards. TBBPA is widely detected in the environment and is known to be transferred from dams to fetuses and offspring through the placenta and milk, respectively. Recent studies have also shown that TBBPA might modulate the thyroid hormone axis; however, the relation between the perinatal exposure of dams to TBBPA and the developing immune system of offspring has not yet been investigated. Here, we exposed maternal rats to TBBPA (0, 100, 1000, and 10000 ppm) in their diet beginning on gestational day 10. The exposure of the offspring was ceased by weaning at postnatal week (PNW) 3, and the subpopulational changes in the immune cells of the offspring were analyzed by flowcytometry at PNW3 and PNW11. The T3 hormone levels of the offspring were slightly decreased from 1.31 ng/ml to 1.13 ng/ml when their mother was exposed to 100 ppm TBBPA. We found that perinatal exposure to a high-dose (> 1000 ppm) of TBBPA caused a decrease in T cells and increases in regulatory T cells and NK cells in the spleens of the offspring at PNW11. We also found that increases in T cells and Treg cells in the peripheral blood at PNW11. However, body weight, immune-related organ weight, and the production of an antibody against KLH was not affected by exposure to TBBPA.

Keywords: brominated flame retardant, tetrabromobisphenol A, developing immune system, T cell subpopulation, thyroid hormone

#### 1. 緒言

難燃剤は、プラスチックや繊維などの高分子有機材料を難燃化するために用いられ、ハロゲン系、リン系、無機系などがあるが、特に臭素化難燃剤が多く用いられている。臭素化難燃剤の一つであるtetrabromobisphenol A (TBBPA; CAS# 79-94-7, 分子量543.9, 無色結晶, 難溶性)は、国内で年間3万トン以上が使用されている工業的に非常に有用な化合物である。その多くはプリント基板等に使用されるエポキシ樹脂の難燃化のために用いられているが、樹脂の重合反応の際、単量体TBBPAと

しての性質はほとんど失われていると考えられている<sup>1)</sup>。しかし一部は未反応のまま樹脂中に残留し、プリント基板1 gあたり少なくとも4 µg以上の遊離TBBPAが検出されたという事例が報告されている<sup>2)</sup>。また、一部のTBBPAはABS樹脂などの添加剤として用いられており、この場合は他の物質と共有結合するわけではないため、単量体の形で樹脂外部に漏出する可能性も考えられる<sup>1)</sup>。実際に環境中で測定された例としては、スウェーデンのプラスチック工場の下流河川で河川底質の乾燥重量1 gあたり270 ngのTBBPAが検出されている<sup>2)</sup>。また、人への暴露としては、病院の情報部に勤めるコンピューター技師の血清中から、脂質重量1 gあたり最大で3.4 pmolのTBBPAが検出された報告がある<sup>3)</sup>。

TBBPAのラットにおける半数致死量は体重1 kgあたり5 g以上と報告されており、哺乳動物への急性毒性は決して強くはない<sup>1)</sup>。しかし、その難分解性と水棲動物

To whom correspondance should be addressed:

Ryosuke Nakamura; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501 Japan

Tel: +81-3-3700-9437, Fax: +81-3-3707-6950

E-mail: ryosnak@nihs.go.jp

への潜在的な急性毒性を理由に、平成18年に、TBBPAは化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）における第三種監視化学物質に指定された。

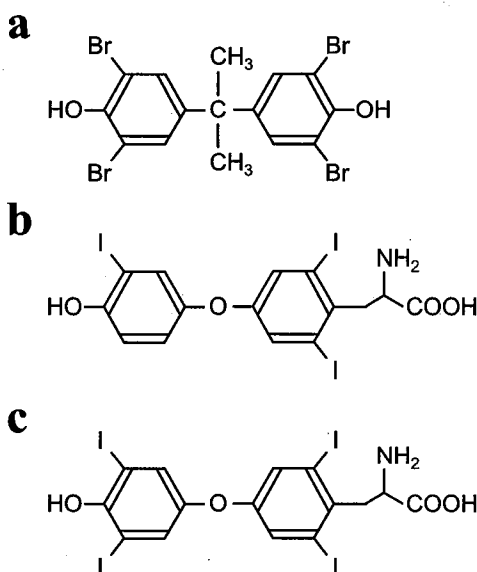


Fig. 1 Structure of TBBPA  
a, TBBPA (CAS#79-94-7), b, triiodothyronine (thyroid hormone T3), c, thyroxine (thyroid hormone T4)

TBBPAの構造式をFig. 1aに示すが、この構造は甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニン (T3; Fig. 1b) およびチロキシン (T4; Fig. 1c) と似ていることが以前より指摘されており、実際、TBBPAはT3の甲状腺ホルモン受容体への結合を1~100  $\mu$ Mで競合的に阻害し<sup>4)</sup>、また、さらに低濃度 (IC<sub>50</sub>=7.7nM) で、血漿中の甲状腺ホルモン結合タンパク質であるトランスサイレチンへのT4の結合を阻害することが報告されている<sup>5)</sup>。また近年、TBBPAがヒト甲状腺由来培養細胞株Cal-62細胞に作用し、MAPキナーゼの活性化を誘導することも示された<sup>6)</sup>。これらの結果は、TBBPAが甲状腺機能に何らかの影響を及ぼしうることを示唆している。なお、TBBPAの骨格であるビスフェノールAについてはエストロゲン類似作用が示唆されているが、その臭素付加体であるTBBPAの同作用は非常に弱く、ルシフェラーゼレポーターアッセイで検出限界以下であるとの報告がある<sup>7)</sup>。

一方、最近、周産期マウスにおけるTBBPAの体内分布が調べられた<sup>8)</sup>。藤谷らによると、妊娠母マウスにTBBPAを経餌摂取させると、着床10日 (GD10) の胎児中、および生後10日 (PND10) の仔マウスの胃内容物から遊離TBBPAが検出された。また、PND10の仔マウス肝臓からはTBBPAの抱合体が検出されている。これらの結果は、母胎が経餌摂取したTBBPAが、経胎盤および経授乳的に胎児および仔に移行しうることを明確に

示している。

甲状腺ホルモンと免疫系との間には相互に非常に密接な関係があることはよく知られている<sup>9)</sup>。個体の発達は多くの生体恒常性システムの構築に可逆的・不可逆的な影響を及ぼしやすい時期であるため、周産期にある母動物をメチマゾールやプロピルチオウラシルなどの抗甲状腺剤に暴露させると、仔動物の免疫系に様々な影響が現れる<sup>10)</sup>。しかし、発達期免疫系へのTBBPA暴露が及ぼす影響については、これまで十分に調べられてこなかった。そこで本研究では、妊娠母ラットにGD10から出産後3週 (PNW3) までTBBPAを混餌投与した際の、暴露終了直後および暴露を停止して成熟後 (PNW11) における仔ラット免疫系に起こる変化を解析した。

## 2. 実験方法

### 2.1. 試薬および動物

TBBPA (カタログ番号T0032) は東京化成工業より購入した。Keyhole limpet hemocyanin (KLH; 374805) はCalbiochem社より、アルミニウム塩アジュバント (Alum; LG-6000) はLSL社より購入した。次の蛍光標識抗体はBecton Dickinson社より購入した。FITC標識抗ラットCD3抗体 (クローン名1F4; カタログ番号557354)、PE-Cy5標識抗ラットCD4抗体 (OX-35; 554839)、PE標識抗ラットCD8a抗体 (OX-8; 559976)、PE標識抗ラットCD25抗体 (OX-39; 554866)、PE-Cy5標識抗ラットCD45RA抗体 (OX-33; 557015)、PE標識抗ラットCD71抗体 (OX-26; 554891)、FITC標識抗ラットNKRP1A抗体 (10/78; 555008)。また、妊娠SD:IGSラット (SPF) は日本チャールス・リバー (株) より購入した。

### 2.2. TBBPAの暴露方法

SD:IGSラットは、照明12時間、温度24 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C、湿度55 $\pm$ 5%に保たれたバリアシステムの飼育室で飼育した。妊娠SD:IGSラットにGD3からphytoestrogenを含まないダイズ除去食 (西川食;オリエンタル酵母工業株式会社) を与え、GD10よりTBBPA (0, 100, 1000, 10000 ppm) を含む西川食をNW3まで自由摂取させた。なお、10000 ppmは、母動物の甲状腺機能に影響が出はじめる用量であることを予試験により確認している (未発表)。仔ラットはPNW3まで母動物の授乳により飼育し、離乳後はTBBPAを含まない通常飼料によりPNW11まで飼育した。PNW3およびPNW11に、雄仔ラットをエーテル深麻酔下で採血するとともに脱血致死させた<sup>10, 11)</sup>。

### 2.3. フローサイトメトリー

フローサイトメトリーによる解析法は過去の論文で詳述した<sup>9, 10)</sup>。すなわち、雄仔ラットの胸腺及び脾臓を摘

出し、重量を測定後2分割し、うち一方を直径70  $\mu\text{m}$  (Falcon 352350) および40  $\mu\text{m}$  (Falcon 352340) のフィルターを用いて組織内の細胞を分散させ、細胞数を血球計算盤により計数した。末梢血細胞については、定法通り赤血球を溶血させ、残った白血球を測定に用いた。細胞は2%の非働化FCSを添加したPBSにより洗浄し、次の細胞表面抗原の発現をFACSCalibur (Becton Dickinson) により計測した<sup>9,10</sup>。CD3 (T細胞), CD45RA (B細胞), CD3/CD4 (CD4<sup>+</sup> T細胞), CD3/CD8a (CD8a<sup>+</sup> T細胞), CD4/CD8a (ダブルポジティブ; DP細胞), CD4/CD25 (制御性T細胞; Treg), CD71 (トランスフェリン受容体; 代謝活動の活発な細胞), NKRP1A (ナチュラルキラー細胞受容体; NK細胞)。

### 2.4. 抗体価測定

既報に従い、雌仔ラットに25  $\mu\text{g}$ のKLHを1 mgのAlumとともに暴露終了直後から10日おきに2回腹腔内投与し、PND40における末梢血中抗KLH抗体価をELISA法により測定した<sup>11</sup>。なお、胸腺および脾臓重量などマクロ的な免疫学的パラメータへの検体暴露の影響に、性差による違いは認められない(未発表)。

### 2.5. その他の測定

胸腺及び脾臓については、フローサイトメトリー解析で用いた残り一片のホルマリン固定標本を用い、包埋組織切片のヘマトキシリン・エオジン染色による組織病理学的解析も行った<sup>11</sup>。また、雄仔ラットの血清を採取し、血液生化学的な解析を行い、甲状腺ホルモン関連因子 (T3, T4, TSH) およびアルブミン/グロブリン比、総アルブミン量の定量を行った<sup>10,11</sup>。

### 2.6. 統計処理

有意差の有無に関する統計計算は、特に断らない限りDunnettの方法 (n=10) によった。なお、組織病理学的解析の判定にはFisherの直接確率検定、抗体価の測定についてはKruskal-Wallis検定によった。

## 3. 結果

### 3.1. 発育・体重および臓器重量への影響

TBBPA暴露群と非暴露群において、摂餌量・体重変化・仔の出産数には有意な変化は認められなかった(未発表)。また、PNW3およびPNW11のいずれの時点においても、母ラットのTBBPAへの暴露は雄仔ラットの体重および胸腺・脾臓の臓器重量に影響を与えなかった(Fig. 2)。体重100 gあたりの比重量に換算しても同様であった。また、両臓器の総生細胞数も暴露による影響を受けなかった(未発表)。

### 3.2. 血液生化学的解析

血液生化学的解析の結果、PNW3の100及び1000 ppm暴露群の雄仔ラットにおいて、血清中T3ホルモンの有意な減少が観察された(Table 1)。しかし、10000 ppmでは有意な差は認められず、また、暴露停止後のPNW11においては全項目に有意な差がなかった。

### 3.3. 免疫系細胞の存在比率に及ぼす影響

雄仔ラットの脾臓・胸腺・末梢血における各種免疫細胞のサブポピュレーション比率に及ぼすTBBPAの影響をフローサイトメトリーにより測定した(Table 2)。

用量依存性が見られた変化としては、PNW3の脾臓および末梢血における活性化T細胞 (CD3<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup>) の増加、胸腺における不活性B細胞 (CD45RA<sup>+</sup>CD71<sup>-</sup>) の増加が、PNW11の脾臓におけるダブルポジティブ細胞、Treg, NK細胞, 活性化TおよびB細胞, そしてCD4陽性のNK細胞 (CD4NKT細胞) の増加と、T細胞 (特にCD4<sup>+</sup> T細胞) の減少、胸腺におけるB細胞 (特に不活性B細胞) の増加とCD4NKT細胞の減少、末梢血におけるT細胞, 活性化B細胞およびTregの増加が認められた。

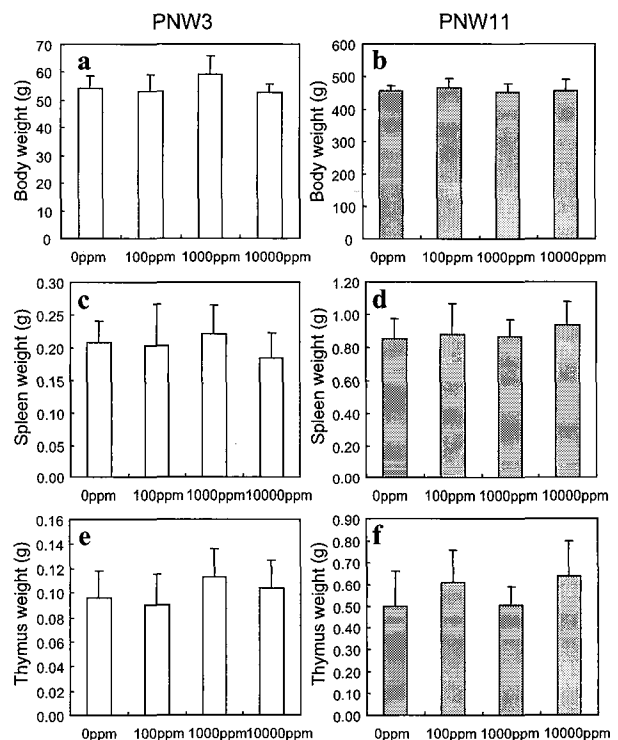


Fig. 2 Effect of perinatal exposure of dams to TBBPA on the body weight and the immune-related organs weight of offspring. Dams were fed *ad lib* TBBPA-containing diet from GD10 to PNW3. The body weight (a, b), spleen weight (c, d), and thymus weight (e, f) of the male offspring at PNW3 and PNW11, respectively. Means (n=10)  $\pm$  SD are shown. There was no significant difference (Dunnett, p>0.05).

**Table 1** Effect of TBBPA exposure of dams on the serological parameters of the offspring

Several serological parameters of the male offspring whose mother was exposed to TBBPA from GD10 to PNW3 were analyzed at PNW3 and PNW11. T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone; A/G ratio, albumin/globulin ratio; albumin, total albumin. Values are mean  $\pm$  SD (n=10). \*\* Significantly different from the controls by Dunnett's test or Dunnett-type rank-sum test (\*\*p<0.01).

TBBPA (ppm)	0	100	1000	10000
PNW 3				
T3 (ng/ml)	1.31 $\pm$ 0.12	1.13 $\pm$ 0.12**	1.15 $\pm$ 0.08**	1.20 $\pm$ 0.13
T4 ( $\mu$ g/dl)	4.86 $\pm$ 0.50	4.66 $\pm$ 0.64	4.85 $\pm$ 0.43	5.12 $\pm$ 0.52
TSH (ng/ml)	7.09 $\pm$ 1.32	6.68 $\pm$ 2.51	6.17 $\pm$ 1.78	5.45 $\pm$ 0.56
A/G ratio	2.61 $\pm$ 0.34	2.31 $\pm$ 0.56	2.19 $\pm$ 0.37	2.59 $\pm$ 0.39
albumin (g/dl)	3.51 $\pm$ 0.17	3.55 $\pm$ 0.25	3.55 $\pm$ 0.16	3.58 $\pm$ 0.08
PNW 11				
T3 (ng/ml)	0.89 $\pm$ 0.08	0.89 $\pm$ 0.05	0.92 $\pm$ 0.08	0.87 $\pm$ 0.04
T4 ( $\mu$ g/dl)	4.77 $\pm$ 0.53	5.11 $\pm$ 0.93	5.03 $\pm$ 0.40	4.49 $\pm$ 0.80
TSH (ng/ml)	7.12 $\pm$ 2.06	7.19 $\pm$ 2.23	6.72 $\pm$ 1.90	6.23 $\pm$ 1.62
A/G ratio	2.07 $\pm$ 0.31	1.81 $\pm$ 0.23	1.89 $\pm$ 0.21	1.74 $\pm$ 0.35
albumin (g/dl)	4.18 $\pm$ 0.15	4.07 $\pm$ 0.14	4.10 $\pm$ 0.12	4.13 $\pm$ 0.29

### 3.4. 組織病理学的解析

胸腺および脾臓の組織病理学的解析の結果からは、100 ppm暴露群においてごく弱い白脾髄の萎縮と髄外造血の増加がそれぞれ1例ずつ認められたのみで、それも統計的に有意な変化ではなかった(データ非掲載)。一方、雌仔ラットにはそうした変化は認めなかった。また、末梢血の塗抹標本の形態学的観察からは、各種血球の存在比率に有意な変化は認められなかった(未発表)。

### 3.5. 抗体産生能への影響

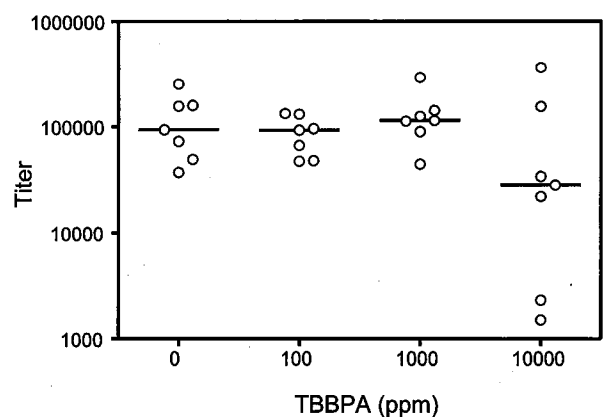
液性免疫への影響として、胸腺依存性抗原であるタンパク質性抗原KLHを腹腔内に免疫した際の、抗KLH抗体産生能を調べた。その結果、10000 ppm TBBPA暴露群の雌仔ラットで、抗KLH抗体産生能に高濃度で抑制的な傾向が認められたものの、統計的に有意ではなかった(Fig. 3)。

## 4. 考察

我々が最近報告したように、本研究と同様の方法により抗甲状腺剤を発達期の個体に投与すると、仔動物の甲状腺ホルモンレベルの劇的な低下とともに、胸腺重量や脾臓重量の著しい低下等が観察された<sup>10)</sup>。臭素化難燃剤TBBPAの周産期母ラットへの混餌投与は、100及び1000 ppm暴露群の仔ラット(PNW3)においてT3ホルモンレベルの有意な低下を招いた(Table 1)。しかし、10000 ppm暴露群では有意な差がなかったことと、通常T3ホルモンよりも鋭敏に応答するTSHの値に変化がなかったことから、仔動物の甲状腺関連ホルモンレベルへの影響は極めて限定的であると考えられる。このため、以下に示す免疫系への影響が、甲状腺ホルモンレベルの低下によるものであるとは考えにくい。だが、先に述べたよ

うに、TBBPAには、甲状腺ホルモン受容体とT3ホルモンとの結合を阻害し、甲状腺ホルモン作用を攪乱する可能性が示されていることから<sup>4)</sup>、ホルモンの作用発現段階におけるTBBPAの影響を否定しきるものではない。

TBBPA暴露による仔ラットの体重や免疫系臓器重量への影響は認められなかったが(Fig. 2)、胸腺・脾臓・末梢血における免疫細胞のサブポピュレーション変化を調べたところ、最近別に試験した臭素化難燃剤decabromodiphenylether<sup>11)</sup>とは異なり、TBBPAでは暴露停止後のPNW11における変化が比較的大きかった(Table 2)。TBBPAは難分解性ではあるものの、生物体内での蓄積性はさほど高くはないことから<sup>1)</sup>、変化が暴露終



**Fig. 3** Effect of TBBPA on the antibody production of the offspring

The TBBPA-exposed female offspring were challenged with 25  $\mu$ g of KLH twice after ceasing exposure (n = 7). ELISA study showed that the antibody titer against KLH of a few subjects was decreased in the highest-dose (10000 ppm) group, however, there was not statistically significant difference (Kruskal-Wallis, p>0.05). Open circles, anti-KLH titer of individual offspring; horizontal bars, median of each group.



**Table 2** Subpopulational changes of immune cells in the spleen, thymus and peripheral blood of TBBPA-treated offspring

TBBPA (ppm)	0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
<i>T cell subpopulations</i>									
Spleen	PNW3				PNW11				Note
CD8a <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	14.98 ± 2.43	12.25 ± 1.61*	12.59 ± 3.08	11.34 ± 2.41**	2.13 ± 0.32	3.26 ± 0.86	5.03 ± 1.11**	6.76 ± 2.66**	DP cell
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	6.28 ± 1.57	4.68 ± 0.86*	6.27 ± 2.53	4.67 ± 1.53	20.26 ± 3.34	19.90 ± 4.67	9.23 ± 1.63**	11.54 ± 1.27**	CD4 T cell
<i>Activation of T/B cells</i>									
Spleen	PNW3				PNW11				Note
CD3 <sup>+</sup> CD71 <sup>+</sup>	0.20 ± 0.08	0.31 ± 0.16	0.23 ± 0.07	0.46 ± 0.22**	0.26 ± 0.07	0.34 ± 0.06	1.44 ± 0.71**	1.77 ± 0.51**	active T cell
CD3 <sup>+</sup> CD71 <sup>-</sup>	15.48 ± 3.08	16.91 ± 3.99	14.43 ± 3.57	17.30 ± 3.65	42.74 ± 3.91	42.41 ± 8.77	26.16 ± 6.13	26.93 ± 2.40**	inactive T cell
CD71 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup>	0.94 ± 0.56	1.23 ± 0.56	1.14 ± 0.54	1.77 ± 1.03	0.73 ± 0.31	0.88 ± 0.23	3.57 ± 1.39**	4.89 ± 0.79**	active B cell
CD3 <sup>+</sup> CD45RA <sup>-</sup>	14.79 ± 3.06	16.27 ± 3.83	13.67 ± 3.43	16.20 ± 3.21	39.61 ± 3.97	37.94 ± 8.22	19.05 ± 5.64**	21.29 ± 1.87**	T cell
Thymus	PNW3				PNW11				Note
CD71 <sup>-</sup> CD45RA <sup>+</sup>	0.07 ± 0.05	0.09 ± 0.04	0.11 ± 0.07	0.24 ± 0.30*	0.35 ± 0.14	0.38 ± 0.15	0.81 ± 0.26*	1.10 ± 0.72**	inactive B cell
CD3 <sup>-</sup> CD45RA <sup>+</sup>	0.07 ± 0.05	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.04	0.15 ± 0.13*	0.28 ± 0.13	0.29 ± 0.11	0.74 ± 0.31*	0.94 ± 0.62**	B cell
Peripheral Blood	PNW3				PNW11				Note
CD3 <sup>+</sup> CD71 <sup>+</sup>	9.55 ± 3.71	12.18 ± 4.46	11.69 ± 3.63	15.37 ± 3.82*	0.66 ± 0.19	0.50 ± 0.36	1.37 ± 0.29**	1.40 ± 0.23**	active T cell
CD3 <sup>+</sup> CD71 <sup>-</sup>	26.28 ± 5.18	26.46 ± 5.65	26.62 ± 5.93	29.30 ± 4.75	44.02 ± 2.49	44.29 ± 10.86	50.28 ± 5.97	53.97 ± 6.11**	inactive T cell
CD71 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup>	13.45 ± 3.58	14.81 ± 3.91	14.57 ± 4.22	15.68 ± 3.44	0.66 ± 0.16	0.76 ± 0.15	1.24 ± 0.34**	1.11 ± 0.13**	active B cell
CD3 <sup>+</sup> CD45RA <sup>-</sup>	35.17 ± 7.77	37.94 ± 8.94	37.64 ± 8.04	44.21 ± 7.57	43.92 ± 2.59	44.11 ± 11.14	50.68 ± 6.16	54.56 ± 6.17**	T cell
<i>Treg, NK, CD4NKT cells</i>									
Spleen	PNW3				PNW11				Note
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	1.52 ± 0.23	1.56 ± 0.38	1.41 ± 0.30	1.48 ± 0.26	3.70 ± 0.47	3.89 ± 0.49	6.18 ± 0.89**	6.70 ± 0.94**	Treg
NKRPIA <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	3.05 ± 0.73	3.18 ± 0.54	2.56 ± 0.82	2.75 ± 0.71	5.48 ± 1.77	6.46 ± 1.25	12.44 ± 2.77**	13.89 ± 2.94**	CD4NKT
NKRPIA <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup>	5.02 ± 0.62	5.34 ± 1.09	4.98 ± 0.90	5.03 ± 0.80	5.53 ± 0.81	4.91 ± 1.19	11.78 ± 2.46**	13.22 ± 2.50**	NK
Thymus	PNW3				PNW11				Note
NKRPIA <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	0.18 ± 0.07	0.17 ± 0.07	0.15 ± 0.06	0.13 ± 0.06	1.91 ± 0.75	2.27 ± 0.46	0.48 ± 0.20**	0.65 ± 0.35**	CD4NKT
Peripheral Blood	PNW3				PNW11				Note
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	1.28 ± 0.30	1.72 ± 0.42	1.98 ± 0.64*	1.59 ± 0.45	1.83 ± 0.37	1.72 ± 0.28	2.47 ± 0.23**	2.43 ± 0.41**	Treg
NKRPIA <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup>	7.07 ± 1.87	6.53 ± 3.17	8.95 ± 4.51	5.33 ± 4.06	13.55 ± 2.75	9.64 ± 1.92**	12.71 ± 2.26	12.99 ± 2.31	CD4NKT

Values are mean ± SD in percentage gated. \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, Dunnett test (n=10).

了後に多く現れたことの原因は不明であった。

サブポピュレーション変化の多くはT細胞に関するものであったが、脾臓および末梢血におけるT細胞の存在比率は逆の挙動を示した。すなわち、脾臓では約半減し(40%→21%)、末梢血では顕著に増加した(44%→55%)。そのメカニズムは不明ながら、成熟T細胞の脾臓への遊走効率が低下している可能性などが考えられる。胸腺で成熟したT細胞は、ケモカインCCL19/CCL21とその受容体CCR7との相互作用により脾臓などの二次リンパ器官へと遊走することが知られているが<sup>12)</sup>、これらの分子の発現を調べるのが今後考察を深める上で有用かもしれない。

他の細胞集団としては、CD4及びNK細胞マーカーNKR1A陽性である集団が高濃度TBBPA暴露により有意に増加した。この細胞集団はいわゆるNKT細胞の亜集団である可能性があるが<sup>13)</sup>、本研究では個別細胞集団の機能解析は行っていないため、その生物学的役割は

不明である。また、存在比率としては微少でありながらも強力に免疫系を負に制御するTregが脾臓および末梢血において増加していたことも特徴的であった。Tregは細胞性免疫のみならず液性免疫をも抑制することが知られているが<sup>14)</sup>、抗KLH抗体産生能に対しては、TBBPAへの暴露は有意な影響を及ぼさなかった(Fig. 3)。前述したNKT細胞は細胞性免疫を誘導するサイトカインIFN-γと液性免疫を誘導するIL-4の両者を分泌することのできる唯一の細胞集団であるが<sup>13)</sup>、TregとNKT細胞との相互作用システムは極めて複雑であり、今後その相互作用メカニズムの解析が重要と思われた。

以上、TBBPAの周産期暴露によって、成熟後の仔ラット免疫系への影響が観察された。ただし、用量依存的な影響が観察されたのは非常に高濃度(1000 ppm以上)であり、環境中で観察される遊離TBBPAの存在量<sup>2)</sup>に比べると格段に大量であることに注意を要する。胸腺依存性抗原KLHに対する抗体産生能には統計学的に有意

な抑制効果は認められなかったため、TBBPAが発達期免疫系に有害作用を持つとは結論できないが、その無影響量を超える暴露には注意を要するだろう。

## 5. 参考文献

- 1) WHO/IPCS: *Environ. Health Criteria*, 172 (1995)
- 2) Sellström, U. and Jansson, B.: *Chemosphere*, 31, 3085-3092 (1995)
- 3) Jakobsson, K., Thuresson, K., Rylander, L., Sjödin, A., Hagmer, L. and Bergman, A.: *Chemosphere*, 46, 709-716 (2002)
- 4) Kitamura, S., Jinno, N., Ohta, S., Kuroki, H. and Fujimoto, N.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 293, 554-559 (2002)
- 5) Meerts, I.A.T.M., van Zanden, J.J., Luijks, E.A.C., van Leewen-Bol, I., Marsh, G., Jakobsson, E. and Brouwer, A.: *Toxicol. Sci.*, 56, 95-104 (2000)
- 6) Strack, S., Detzel, T., Wahl, M., Kuch, B. and Krug, H.F.: *Chemosphere*, 67, S405-S411 (2007)
- 7) Meerts, I.A.T.M., Letcher, R.J., Hoving, S., Marsh, G., Bergman, Å., Lemmen, J.G., van der Burg, B. and Brouwer, A.: *Environ. Health Perspect.*, 109, 399-407 (2001)
- 8) Fujitani, T., Tada, Y., Takahashi, H., Yano, N. and Kubo, Y., Andoh, H., Yuzawa, K., Nagasawa, A., Ogata, A. and Kamimura, H.: *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P.H.*, 57, 367-370 (2006)
- 9) Stagi, S., Azzari, C., Bindi, G., Galluzzi, F., Nanni, S., Salti, R. and Vierucci, A.: *Clin. Immunol.*, 116, 94-98 (2005)
- 10) Nakamura, R., Teshima, R., Hachisuka, A., Sato, Y., Takagi, K., Nakamura, R., Woo, G.H., Shibutani, M. and Sawada, J.: *Int. Immunopharmacol.*, 7, 1630-1638 (2007)
- 11) Teshima, R., Nakamura, R., Nakamura, R., Hachisuka, A., Sawada, J. and Shibutani, M.: *J. Health Sci.*, in press
- 12) Ueno, T., Hara, K., Willis, M.S., Malin, M.A., Höpken, U.E., Gray, D.H., Matsushima, K., Lipp, M., Springer, T.A., Boyd, R.L., Yoshie, O. and Takahama, Y.: *Immunity*, 16, 205-218 (2002)
- 13) Ahmad, A. and Alvarez, F., J.: *Leukoc. Biol.*, 76, 743-59 (2004)
- 14) Lin, W., Truong, N., Grossman, W.J., Haribhai, D., Williams, C.B., Wang, J., Martín, M.G. and Chatila, T.A.: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 116, 1106-1115 (2005)

## キャピラリー電気泳動法によるアルカリ性洗剤中のナトリウムイオン、カリウムイオン及びモノエタノールアミンの分析

伊佐間和郎<sup>#</sup>・鹿庭正昭・土屋利江

### Analysis of Sodium Ion, Potassium Ion and Monoethanolamine in Alkaline Cleaners by Capillary Electrophoresis

Kazuo Isama<sup>#</sup>, Masa-aki Kaniwa, Toshie Tsuchiya

Japanese law for the control of household products containing harmful substances provides the volume of sodium hydroxide and potassium hydroxide in household cleaners with liquid form must not exceed 5%. The alkali volume is determined by acid-base titration which is the legally authorized method. The cleaner which contained monoethanolamine (MEA) in addition to sodium hydroxide is marketed recently. The MEA is not regulated by the law, but it is notorious as skin sensitizer. It is necessary to measure the concentration of MEA. Therefore, we applied capillary electrophoresis to the simultaneous determination of sodium ion, potassium ion and MEA. We analyzed 7 commercial alkaline cleaners, and sodium ion was detected from all products but potassium ion was not detected. Moreover, MEA was detected with concentration of 16.3 mg/ml from one product. Capillary electrophoresis is useful for the simultaneous determination of sodium ion, potassium ion and MEA in alkaline cleaners.

Keywords: capillary electrophoresis, alkaline cleaner, sodium ion, potassium ion, monoethanolamine

#### 1. 緒言

「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」(昭和48年法律第112号, 家庭用品規制法)において, 住宅用洗剤に含まれる塩化水素又は硫酸の含有量は10%以下並びに家庭用洗剤に含まれる水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムの含有量は5%以下とされている。そして, それらの定量法として現行の基準では, 塩化水素又は硫酸では0.1 mol/l水酸化ナトリウム溶液並びに水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムでは0.1 mol/l塩酸による中和滴定法がそれぞれ採用されている。現行の中和滴定法は, 特別な装置を必要とせず, 簡便で定量精度も十分である。しかし, 最近, 規制対象である塩化水素又は硫酸並びに水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムを規制上限まで加えた上に, さらに規制対象外の酸又はアルカリを加えて洗浄効果を高めた洗剤がみられる<sup>1, 2)</sup>。こうした製品の場合, 規制対象である塩化水素又は硫酸並

びに水酸化カリウム又は水酸化ナトリウム自体は基準値以内であっても, 中和滴定法による検査では基準を超える結果が得られるという問題がある。また, 中和滴定法では, 酸又はアルカリの種類を同定することもできない。

規制対象外の酸を含む酸性洗剤の分析については, イオンクロマトグラフ法とキャピラリー電気泳動法とを比較した報告がある<sup>1)</sup>。塩化水素及び硫酸の分析において, イオンクロマトグラフ法はクエン酸及びリンゴ酸を含む場合には問題があるが, キャピラリー電気泳動法は規制対象外の無機酸及び有機酸を含む場合も有用である<sup>1)</sup>。一方, アルカリ性洗剤に含まれる規制対象外のアルカリ成分であるモノエタノールアミン (MEA) をガスクロマトグラフ法で定量した報告がある<sup>2)</sup>。

我々は, アルカリ性洗剤を対象として, キャピラリー電気泳動法を用いて, ナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) 及びカリウムイオン ( $\text{K}^+$ ) を直接定量すると共に, 規制対象外のアルカリ成分であるMEAの同時定量分析を行った。

#### 2. 実験方法

<sup>#</sup>To whom correspondence should be addressed:  
Kazuo Isama; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo  
158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141; Fax: 03-3700-6950;  
E-mail: isama@nihs.go.jp

## 2-1. 試料

平成18年度に東京都内の小売店で購入した、製造販売会社が異なるアルカリ性洗剤7製品 (Table 1) を試料として用いた。

## 2-2. 試薬

標準品として、容量分析用の水酸化ナトリウム溶液及び水酸化カリウム溶液並びに試薬特級のモノエタノールアミンを和光純薬工業株式会社から購入した。また、試験溶液の調製等に用いた純水は、純水製造装置 Elix UV 5 (日本ミリポア株式会社) 及び超純水製造装置 Milli-Q Synthesis A10 (日本ミリポア株式会社) を用いて水道水から製造した。

## 2-3. キャピラリー電気泳動

キャピラリー電気泳動装置はCAPI-3300システム (大塚電子株式会社) を用いた。

泳動条件は、キャピラリー：フューズドシリカ (内径 75  $\mu\text{m}$   $\times$  有効長 48 cm, 大塚電子株式会社), 緩衝液：10 mM イミダゾール, 5 mM 2-ヒドロキシイソ酪酸, 2 mM 18-クラウン-6-エーテル及び0.2w% 酢酸, 電圧：10.0 kV, 温度：25.0 $^{\circ}\text{C}$ , 検出波長：210 nm並びにサンプル注入：落差法 (25 mm, 30 sec) とした。

## 2-4. 測定精度推定

キャピラリー電気泳動の測定精度解析にはFunction of Mutual Information (FUMI) 理論<sup>3)</sup>に基づくソフトウェアTOCO version 2.0 (FUMI理論研究会) を用いた。標準溶液の電気泳動グラムにおけるシグナル及びノイズから本測定条件における測定精度プロファイルを作成し、検出限界及び定量限界を算出した。

## 2-5. 定量法

試料を純水で正確に1,000~10,000倍に希釈した溶液をキャピラリー電気泳動の試験溶液とした。

試験溶液の電気泳動グラムから $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ 及びMEAのピーク面積を求めた。水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム及びMEAの標準溶液を用いて作成した検量線から試験溶液中の濃度を求め、試料中の $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ 及びMEAの濃度を算出した。

## 3. 結果

### 3-1. 標準溶液の電気泳動グラム

水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム及びMEAの混合標準溶液を用いた検討から、本測定条件において $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ 及びMEAのピークは良好に分離した (Fig. 1)。

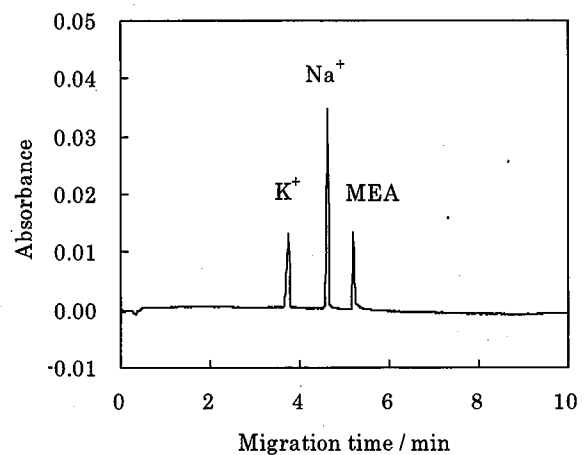


Fig. 1 Electropherogram of the standard solution<sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> The standard solution contained 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of  $\text{Na}^+$ , 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of  $\text{K}^+$  and 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of MEA.

Table 1 Samples of alkaline cleaners and those quality labels

No.	品名	液性	成分
1	カビ取り用洗剤	アルカリ性	次亜塩素酸塩, 水酸化ナトリウム (0.5%), 界面活性剤 (アルキルアミノオキシド)
2	カビ取り用洗剤	アルカリ性	次亜塩素酸塩, 水酸化ナトリウム (0.6%), 界面活性剤 (アルキルアミノオキシド), 泡調整剤
3	トイレ用洗剤	アルカリ性	界面活性剤 (アルキルアミノオキシド), 水酸化ナトリウム (1%), 次亜塩素酸塩
4	トイレ・浴室・台所用品用洗剤	アルカリ性	次亜塩素酸ナトリウム, 界面活性剤 (アルキルアミノオキシド), 水酸化ナトリウム (1.4%)
5	排水パイプ用洗剤	アルカリ性	水酸化ナトリウム (1%), 次亜塩素酸塩, 界面活性剤 (アルキルアミノオキシド)
6	排水パイプ用洗剤	アルカリ性	水酸化ナトリウム (4%), 次亜塩素酸ナトリウム, 界面活性剤 (アルキルアミノオキシド)
7	油污れ用洗剤	アルカリ性	ポリオキシエチレンアルキルエーテル, 水酸化ナトリウム (4.6%), 溶剤 (グリコールエーテル), 増粘剤

The alkaline cleaners were purchased at retail stores in Tokyo in 2006. The manufacturers of all samples were different.

### 3-2. 検量線及び測定精度推定

測定対象であるNa<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>及びMEAの本測定条件における検量線をFig. 2に示した. 検討した濃度範囲において, 測定対象物質の濃度とピーク面積との間には, いずれも相関係数が0.9999を超える良い直線関係が認められた.

本測定条件における各測定対象物質の濃度と相対標準偏差 (RSD) との関係を表す測定精度プロファイルを図. 3に示した. 33%のRSDが得られるときの濃度を検出限界及び10%のRSDが得られるときの濃度を定量限界と定義するとき, 各測定対象物質の検出限界及び定量限界は, 試験溶液中の濃度としてTable 2のように算出された.

### 3-3. 市販製品の分析

試料は純水で希釈するだけで分析が可能であり, 検出されたピークはいずれも高い対称性を示した. Na<sup>+</sup>が検出されたサンプル6と, Na<sup>+</sup>及びMEAが検出されたサンプル7の電気泳動グラムをFig. 4に例示した. 各試料中のNa<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>及びMEAの分析結果をTable 3に示した. 7製品中, 水酸化カリウムを配合するものは無く, MEAを配合するものは1製品あった.

### 4. 考 察

家庭用品規制法では, 住宅用洗剤に含まれる塩化水素又は硫酸は, 皮膚障害, 粘膜の炎症及び吸入によって肺障害を起こす毒性があり, 酸の量として10%以下及び所定の容器強度を有することと基準が設けられている. また, 家庭用洗剤に含まれる水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムは, 皮膚障害及び粘膜の炎症を起こす毒性があり, アルカリの量として5%以下及び所定の容器強度を有することと基準が設けられている. そして, 現行

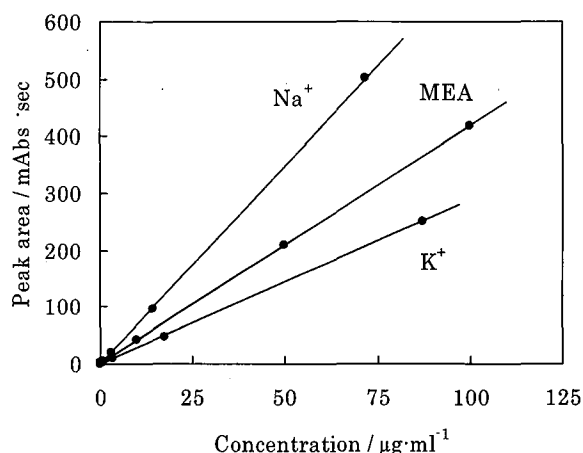


Fig. 2 Calibration curves of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and MEA

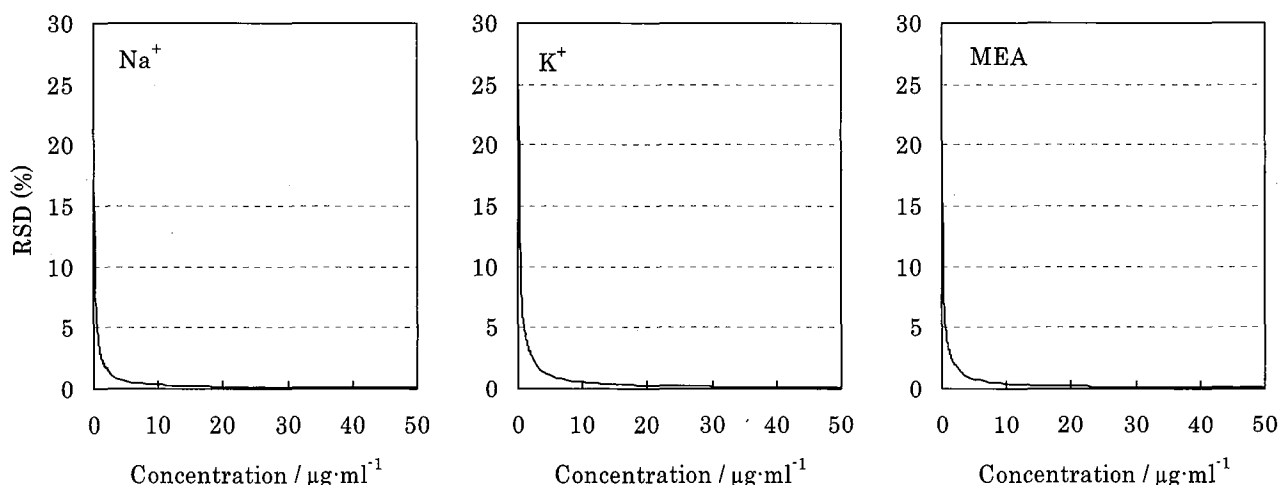


Fig. 3 Measurement precision profiles of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and MEA<sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> The measurement precision profiles were made with TOCO version 2.0 by the signals and noise on the electropherograms of standard solutions.

Table 2 Detection limits and determination limits of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and MEA

Test chemical	Detection limit / µg · ml <sup>-1</sup>	Determination limit / µg · ml <sup>-1</sup>
Na <sup>+</sup>	0.0810	0.2696
K <sup>+</sup>	0.1844	0.6142
MEA	0.1267	0.4224

The detection limit and determination limit in the test solution were calculated with TOCO version 2.0 by the signals and noise on the electropherograms of standard solutions.

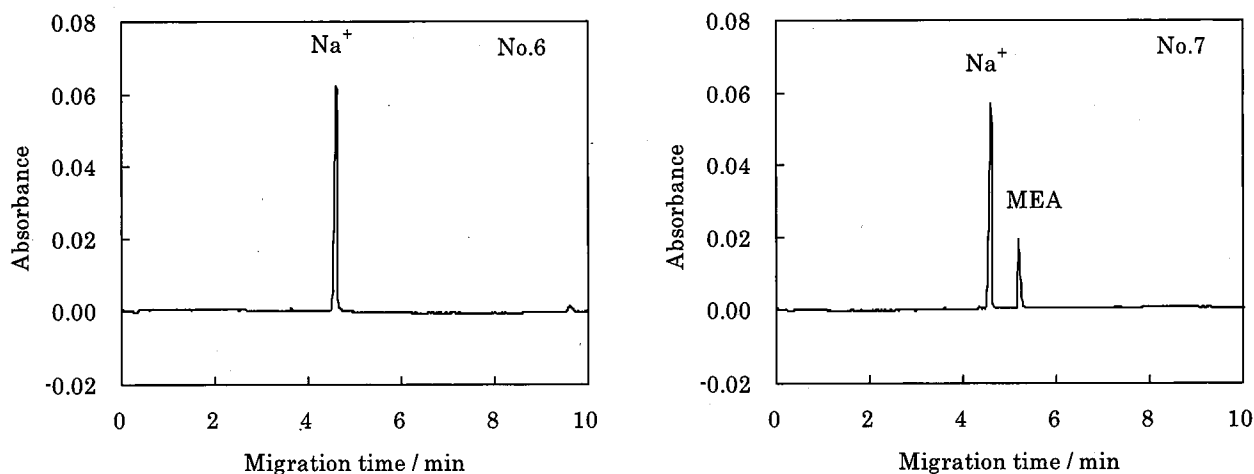


Fig. 4 Electropherograms of sample No. 6 and No.7 of alkaline cleaners

Table 3 Contents of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and MEA in alkaline cleaners

No.	Concentration / $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$		
	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	MEA
1	12.8	ND <sup>a)</sup>	ND
2	15.0	ND	ND
3	17.7	ND	ND
4	28.3	ND	ND
5	18.1	ND	ND
6	35.0	ND	ND
7	32.4	ND	16.3

Values are expressed as means at 1-3 times of measurement. <sup>a)</sup> Not detected.

の基準では、それらの定量法として中和滴定法が採用されている。しかし、規制対象外の酸又はアルカリを含有する洗浄剤では、規制対象である塩化水素又は硫酸並びに水酸化カリウム又は水酸化ナトリウム自体は基準値以内であっても、中和滴定法による検査では基準を超えることがある。そこで、洗浄剤中の酸又はアルカリの種類を同定できる分析法の導入が図られている。

MEAには皮膚感作性があり、MEAによるアレルギー性接触皮膚炎の症例が報告されている<sup>4-7)</sup>。Geierらの調査では、ドイツの金属加工労働者におけるMEAのパッチテスト陽性率は11.6%にもなる<sup>8)</sup>。サンプル7は16.3 mg/mlのMEAを含有していたが、作業時に炊事用ゴム手袋を着用すること、スプレー時に目や皮膚に付着しないよう注意すること、子供の手が届くところに置かないことなど使用上の注意が表示されており、適正に使用すればアレルギー性接触皮膚炎を起こすことは少ないと思われる。

キャピラリー電気泳動法は、イオンクロマトグラフ法と同様に、毒性の本体になるとと思われる水素イオン及び水酸化物イオンそのものを分析することはできず、それ

らの対イオン（塩化物イオンや $\text{Na}^+$ など）を分析の対象としている。したがって、製品中に規制対象外の塩化物やナトリウム塩などを含む場合には、規制対象物質を正確に定量することは困難である。しかし、基準値を超える酸及びアルカリに相当する量の対イオンが含まれていることを確認することは可能である。さらに、規制対象外の酸又はアルカリを分析することができるという利点もある。

キャピラリー電気泳動法は複雑な前処理を必要とせず、アルカリ性洗浄剤に含まれる $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 及びMEAの同時定量が可能であった。規制対象外のアルカリ成分であるMEAを迅速・簡便に定量でき、家庭用品規制法に基づく試買試験のスクリーニングとして有効である。現行の家庭用品規制法では、住宅用洗浄剤において塩化水素及び硫酸以外の酸並びに家庭用洗浄剤において水酸化カリウム及び水酸化ナトリウム以外のアルカリを分析する必要はないので、中和滴定法による基準の設定が最適であろう。しかし、規制対象外の酸及びアルカリを分析するには、キャピラリー電気泳動法が有用であることが確認された。キャピラリー電気泳動法は、分析感度・分

析時間・ランニングコストなどの点で優れた分析法のひとつである。更に、試料及び試薬は少量しか必要とせず、ローエミッションであるため、公定分析法への導入が期待されている<sup>9)</sup>。

## 文 献

- 1) Ooshima, T.: *Seikatsu Eisei*, 51, 11-18 (2007)
- 2) 大嶋智子：第40回全国衛生化学技術協議会年会講演集, 194-195 (2003)
- 3) Hayashi, Y. and Matsuda, R.: *Anal. Chem.*, 66, 2874-2881 (1994)
- 4) Koch, P.: *Contact Dermatitis*, 33, 273 (1995)
- 5) Bhushan, M., Craven, N.M. and Beck, M.H.: *Contact Dermatitis*, 39, 321 (1998)
- 6) Jensen, C.D. and Andersen, K.E.: *Contact Dermatitis*, 49, 45-46 (2003)
- 7) Ulrich, S., Skudlik, C. and John, S.M.: *Contact Dermatitis*, 56, 292-293 (2007)
- 8) Geier, J., Lessmann, H., Dickel, H., Frosch, P.J., Koch, P., Becker, D., Jappe, U., Aberer, W., Schnuch, A. and Uter, W.: *Contact Dermatitis*, 51, 118-130 (2004)
- 9) 本田進, 寺部茂：キャピラリー電気泳動—基礎と実際—, 講談社, 東京 (1995)

## 三次元スキャフォールドを用いた細胞培養系の評価方法の検討

迫田秀行<sup>#</sup>・中岡竜介・松岡厚子・土屋利江

## Study of evaluation methods for cell culture system using three-dimensional scaffolds

Hideyuki Sakoda<sup>#</sup>, Ryusuke Nakaoka, Atsuko Matsuoka and Toshie Tsuchiya

In tissue engineering and related studies, *in vitro* evaluations are often carried out by a three-dimensional cell culture, where cells are inoculated in three-dimensional scaffolds. Cell number is one of the most fundamental parameters in cell cultures and especially important in three-dimensional cell cultures because cell behavior is sometimes dependent on the cell density. However, there are many studies where cell number is not specified, probably due to the difficulty of evaluating cell number in the three-dimensional cell culture.

In this study, we examined if existing methods to evaluate cell number established for conventional two-dimensional cell cultures could be applied to the three-dimensional cell cultures using collagen composite scaffolds and human articular chondrocytes as an example of the three-dimensional cell culture. The cells were inoculated on the conventional cell culture plate or the scaffolds and the cell number was estimated by different methods and the results were compared with each other. Firstly, DNA quantification method was shown to be able to estimate cell numbers in either two-dimensional or three-dimensional culture. Secondary, the results of non-destructive cell number estimation method using alamarBlue reagent were found to be consistent with those of DNA quantification method in either two-dimensional or three-dimensional culture. However, the results of the other non-destructive cell number estimation method using TetraColor ONE reagent were not consistent with those of other methods in the three-dimensional culture.

It was concluded that when applying existing evaluating methods established for the two-dimensional cell cultures to a three-dimensional cell culture, it is important to validate them for the three-dimensional cell culture.

Keywords: three-dimensional cell culture, scaffold, tissue engineering, cell number

## 1. 緒言

再生医療やそれに関する研究では、細胞を医用材料で立体的に構築された三次元スキャフォールドに播種し、培養を行うことが多い。このような三次元培養系の培養方法や評価方法は、二次元培養系において確立されたものの応用であることが多いが、三次元培養系には以下に示すような、二次元培養系にない特有の問題があり、それらの評価方法への影響について検討する必要がある。

例えば、二次元培養系では一般的に細胞の生着率は高

いため、単純に細胞播種の時の細胞数から培養開始時に生存している細胞数の推定や制御が可能である。しかし、三次元培養系では、スキャフォールドの種類や播種の方法、使用する細胞数により生着率が大きく異なる<sup>1~4)</sup>ため、培養開始時であっても生存細胞数を推定することが難しい。にもかかわらず、細胞培養系において最も基本的なパラメータである細胞数を評価する際に、このことを十分に考慮していない文献が散見される。

また、細胞の分布について考察する必要があるのも三次元培養系の特徴である。二次元培養系では、多くの実験系において細胞が二次元的に均一に分布していることが前提となっている。一方、三次元培養系では、その分布が三次元的になるだけでなく、スキャフォールドの種類や播種の方法により、播種したスキャフォールドの表

To whom correspondence should be addressed:  
Hideyuki Sakoda; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo  
158-8501, Japan; Tel: 03-3700-9264;  
Fax: 03-3700-1478; Email: sakoda@nihs.go.jp



面付近に細胞が集中するなど、必ずしも均一に分布させることができない。三次元培養系における細胞の増殖や分化といった応答は、スキャフォールドの材質やデザイン、成長因子などはもちろん、細胞密度などにも影響される<sup>5)</sup>ことが知られており、細胞数や細胞分布の評価は、三次元培養系では特に重要となってくる。

これらのパラメータの評価には、前述のように二次元細胞培養系において確立された方法を応用することになるが、スキャフォールドの存在のために適用が困難なものもあるため、そのスキャフォールドの評価系への影響についてあらかじめ考察しておく必要がある。特に、親水性のゲル状やスポンジ状のスキャフォールドでは、その内部に含まれる溶液を完全に除去することが困難であるため、様々な評価系においてその溶液の存在が問題になることが考えられる。

本研究では、三次元培養系における適切な細胞数の評価方法の検討と、スキャフォールドによる影響について、ヒト正常軟骨細胞と三次元コラーゲンスキャフォールドを使用し考察を行った。さらに、その応用例として、三次元コラーゲンスキャフォールド中で培養した軟骨細胞の増殖についても検討を行った。

## 2. 材料および方法

### 2-1 材料

本研究では、ヒト正常軟骨細胞 (Lonza Walkersville, Walkersville, MD, USA)、軟骨細胞用培地 (Lonza)、三次元コラーゲン複合体スキャフォールド (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) をそれぞれ購入して使用した。スキャフォールドは孔径がおおよそ100  $\mu\text{m}$ から200  $\mu\text{m}$ のスポンジ状で、直径約5 mm、高さ約4 mmの円柱状であった。このスキャフォールドに培地を滴下すると、おおよそ50  $\mu\text{L}$ の培地を保持した。

### 2-2 DNA量からの細胞数推定の検証

所定の細胞密度の細胞懸濁液を、スキャフォールドが保持できる培地量である50  $\mu\text{L}$ 滴下したスキャフォールドを試料とした。

DNA量の測定は直接法とコラーゲナーゼ法の二つの方法で行った。直接法では、試料に界面活性剤 (0.2 %, Triton X-100, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) を加えたTE緩衝液 (10 mmol/Lトリスヒドロキシメチルアミノメタン, 1 mmol/Lエチレンジアミン四酢酸, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) を1 mL添加し、超音波処理により細胞を破壊した。この溶液100  $\mu\text{L}$ にDNAと結合する蛍光試薬 (PicoGreen, Invitrogen) を加え、その蛍光強度からDNA量を決定した。コラーゲナーゼ法では、まずハンクス液 (日水製薬, 東京) にコラーゲナーゼ

A (Roche Diagnostics, Penzberg, Germany) を0.1%加えた溶液を試料に500  $\mu\text{L}$ 加え、37°Cで1時間振とうすることで、スキャフォールドを分解した。次に、0.4%の界面活性剤溶液を500  $\mu\text{L}$ 加え、直接法と同様の測定を行った。

### 2-3 細胞の播種及び細胞分布の観察

スキャフォールドには、滴下法と遠心法の二種類の方法で細胞を播種した。滴下法では、50  $\mu\text{L}$ の培地に1~8  $\times 10^4$ の細胞が含まれるよう調製し、マイクロピペットでスキャフォールドの上にゆっくりと滴下して播種した。遠心法では、15 mLのプラスチック遠心管に約1  $\times 10^7$ の細胞を含む細胞懸濁液10 mLとスキャフォールドを入れ、180  $\times g$ で2分遠心した<sup>4)</sup>。遠心後は懸濁液をよく攪拌して遠心を再度行い、合計4回遠心を行って細胞を播種した。

細胞分布はcalcein-AMとethidium homodimer-1からなる蛍光色素 (Live/Dead Kit, Invitrogen) により評価した。calcein-AMは、細胞内に取り込まれ、エステラーゼにより強い緑色の蛍光を発するcalceinに加水分解される。Calceinは細胞膜を透過しないため、結果的に生細胞のみが緑色に染色される。これに対しethidium homodimer-1は、細胞膜損傷部から進入して核酸と結合するため、死細胞のみが強い赤色の蛍光を発する。細胞を播種したスキャフォールドを所定時間培養した後、1.6  $\mu\text{mol/L}$ のcalcein-AMと4  $\mu\text{mol/L}$ のethidium homodimer-1を含む培地で10分程度培養し、スキャフォールド表面の観察を行った。その後、スキャフォールドをメスで切断し、断面を観察した。

なお、対照の二次元培養では5~80  $\times 10^3$ /wellの細胞を24ウェルプレートに播種し、同様の検討を行った。

### 2-4 非破壊的方法による細胞数評価

二次元及び三次元で播種した細胞を一晩培養した後、非破壊的方法による細胞数評価を行った。具体的には、細胞の活性により化学変化して生じる蛍光、あるいは吸光により細胞数の測定が可能となる、TetraColor ONE (生化学工業, 東京) 及びalamarBlue (Invitrogen) の二種類の試薬を使用した。これらは、細胞毒性が低いいため、測定後も培地交換することにより継続して培養が可能であり、三次元培養系に適用できればその有用性は高い。ただし、細胞あたりの活性が一定であることを前提として細胞数を推定するものであり、間接的な評価方法といえる。

ここでは、二次元及び三次元で播種した細胞を一晩培養した後、培地をそれぞれの試薬を10%含むものに交換し、2または6時間培養後に蛍光強度あるいは吸光度を

測定した。

非破壊的方法で評価を終えた試料についても、前述の方法でDNA量の測定を行った。予め作成した検量線を用いてDNA量から換算した細胞数と非破壊的方法で推定された細胞数とを比較検討し、非破壊的方法による細胞数評価の妥当性を評価した。

### 2-5 三次元培養における細胞増殖の非破壊の評価

滴下法および遠心法でスキャフォールドに播種した細胞の増殖をalamarBlueで評価した。滴下法では $8 \times 10^4$ の細胞を含む細胞懸濁液50  $\mu$ Lを滴下して播種した。比較のため二次元培養についても同様の実験を行った。二次元培養では $1 \sim 8 \times 10^4$ /wellの細胞を24ウェルプレートに播種した。それぞれ播種後1, 4, 7, 14日目の細胞数をalamarBlueにより経時的に評価した。

### 2-6 混入物によるDNA量測定への影響

DNA量測定の際に混入する可能性のある物質による測定への影響について検討を行った。TE緩衝液に培地およびコラーゲン分解物をそれぞれ10%添加したものを試料とした。また、超音波処理により発生したスキャフォールド断片、液体コラーゲン (3 mg/mL, 新田ゼラチン, 大阪市), 0.1%コラゲナーゼ液についても調べた。これらの試料に蛍光試薬 (PicoGreen) を加え、DNA量測定と同様に蛍光強度を測定した。

### 2-7 試薬の溶出速度の予備検討

スキャフォールド内部における拡散速度が測定に影響を与える可能性が考えられたため、TetraColor ONEとalamarBlueのスキャフォールドからの溶出速度について予備検討を行った。具体的には、還元状態にしたそれぞれの試薬に浸漬しておいたスキャフォールドを新しい培地に移し、培地の吸光度あるいは蛍光強度を経時的に測定した。

## 3. 結果

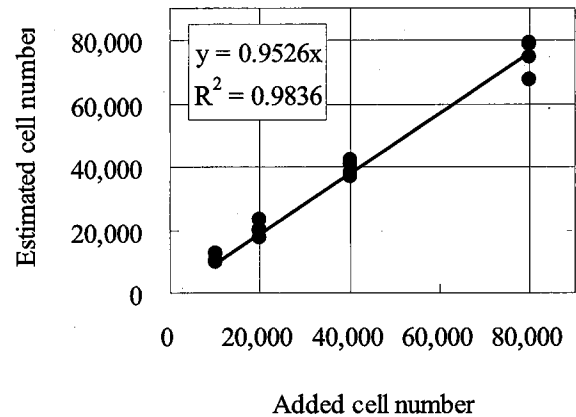
### 3-1 DNA量からの細胞数推定の検証

今回使用したコラーゲンスキャフォールドは、一度培地を含むと培地を除去することが困難であった。そのため、細胞懸濁液のみの場合も含め、50  $\mu$ Lの培地を含んだ状態で測定を行った。

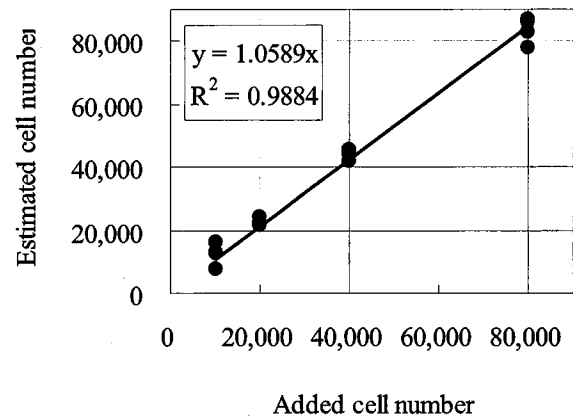
細胞懸濁液のみの場合、細胞数とDNA量の間には明瞭な相関が認められた (図示していない) ので、これ以降はこの関係を用いてDNA量を細胞数に換算した。

Fig. 1に細胞懸濁液とスキャフォールドの混合物について、直接法、コラゲナーゼ法でDNA量を測定した結果を示す。いずれの方法でも、混合物に添加した細胞数

と、DNA量から推定された細胞数がほぼ一致し、DNAや試薬のコラーゲンへの吸着などの影響はないと判断できたため、以後の測定は直接法のみで行った。



(a) Direct method



(b) Collagenase method

Fig. 1 Relationship between added cell numbers and estimated cell numbers in mixtures of cells and scaffolds by DNA quantification

### 3-2 細胞播種法の違いによる細胞分布の検証

Fig. 2およびFig. 3に二次元培養、滴下法による三次元培養、遠心法による三次元培養における細胞分布を示す。二次元培養では生細胞 (緑色) が多くみられ (Fig. 2 a), 死細胞 (赤色) は観察されなかった (Fig. 3 a)。滴下法ではスキャフォールド表面に多くの生細胞が観察された (Fig. 2 b) が、断面では生細胞は観察されなかった (Fig. 2 d)。この時、赤色蛍光も観察された (Fig. 3 b) が、細胞を含まないスキャフォールドでも同程度の赤色蛍光が観察された (Fig. 3 c) ため、この蛍光はスキャフォールド由来のものと考えられた。遠心法ではスキャフォールド表面 (Fig. 2 c) だけでなく、断面にも生細胞が観察され (Fig. 2 e)、内部にも細胞が入

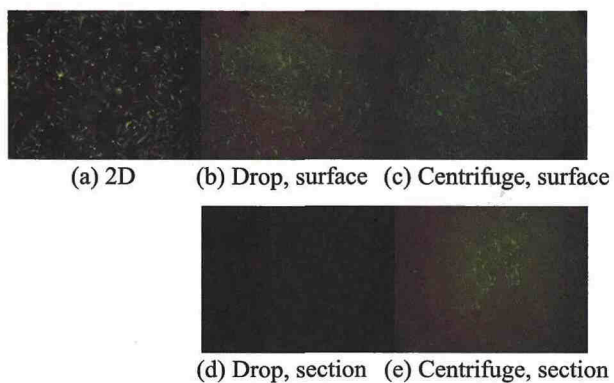


Fig. 2 Cell distribution in (a) two-dimensional culture ( $\times 100$ ) and (b)-(e) three-dimensional culture ( $\times 40$ )

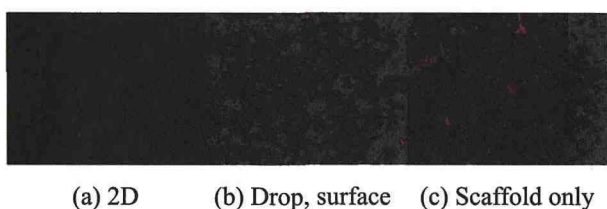


Fig. 3 Distribution of red fluorescence (dead cell marker) in (a) two-dimensional culture, (b) three-dimensional culture and (c) scaffold only ( $\times 100$ )

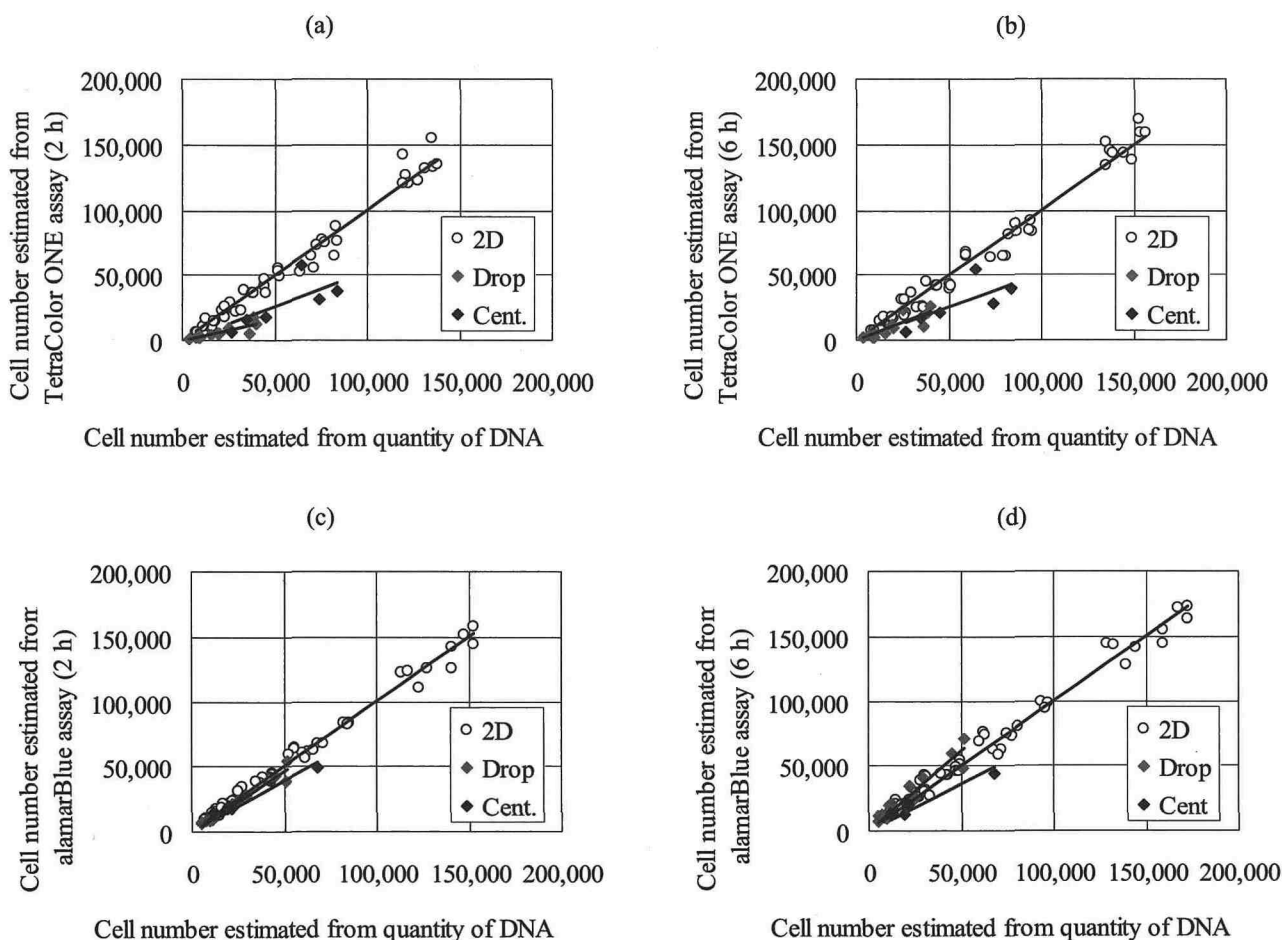


Fig. 4 Relationship between estimated cell numbers from non-destructive methods (TetraColor ONE assay and alamarBlue assay) and those from the measurements of quantity of DNA

り込むことがわかった。死細胞については滴下法の場合と同様の像 (図示していない) が観察された。

### 3-3 細胞数評価

二次元培養の場合は、非破壊的細胞数評価法の試薬の呈色量もDNA量とよく比例する (図示していない) ことがわかった。そこで、この比例関係を用いて試薬の呈色量から細胞数への換算を行った。Fig. 4に二次元培養及び三次元培養の細胞数の測定結果を示す。横軸はDNA量測定から換算した細胞数を、縦軸は試薬の呈色量から求められた細胞数である。

TetraColor ONEを使用した場合、三次元培養では二次元培養に比べ呈色量が減少し、その結果、DNA量測定から推定された細胞数に比べ細胞数が少なく推定されることが示された。この傾向は培養時間を長くしても変わらなかった。これに対し、alamarBlueを使用した場合は、三次元培養でも二次元培養と同程度の蛍光強度を示し、DNA量測定から推定された細胞数とほぼ一致することが示された。また、培養時間の影響、さらには、三次元培養における播種方法の違いによる影響はほ

とんど見られなかった。

### 3-4 三次元培養における細胞増殖の非破壊的評価

Fig. 5に三次元培養における細胞増殖を経時的に評価した結果を示す。二次元培養では細胞数が急速に増加し、播種に用いた細胞数にもよるが7日目以降より細胞が培養容器をほぼ完全に覆って増殖が停止した状態（コンフルエント）になることがわかった。それに対して三次元培養では、培養初期から後期までほとんど細胞数が変化しないことがわかった。

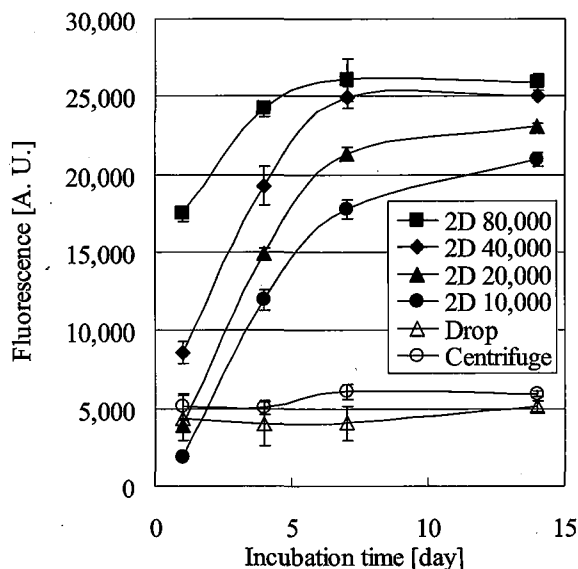


Fig. 5 Cell proliferation in 2D-culture (added cell numbers: 1, 2, 4,  $8 \times 10^4$ ) and 3D-culture ( $n = 3-4$ ).

### 3-5 混入物によるDNA量測定への影響

培地とコラーゲン分解物はそれぞれ10%の混入で細胞数600と3,000に相当する蛍光を示した。また、スキャフォールド断片、液体コラーゲン、0.1%コラーゲナーゼ液は、それぞれ細胞数10,000程度に相当する蛍光を示すことがわかった。

### 3-6 試薬の溶出速度の予備検討

Fig. 6に試薬の溶出速度の測定結果を示す。平衡に達するまでの時間は、TetraColor ONEでは、約30分であったのに対し、alamarBlueでは約10分であった。

## 4. 考察

DNA量から細胞数を推定する方法は、細胞を破壊する必要があり、同一試料による経時的な測定ができないという短所があるが、細胞数を直接的に評価できるため、第一の選択肢として検討を行った。

今回使用したスキャフォールドは、培地と接触すると

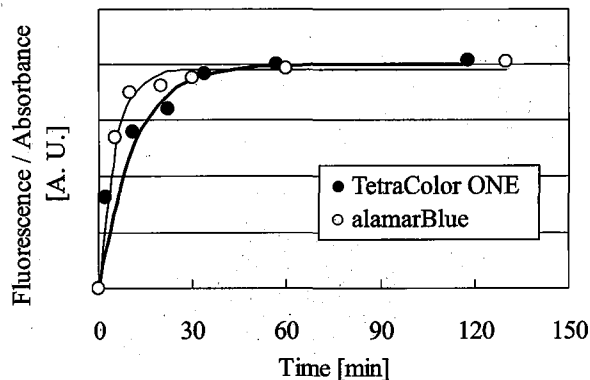


Fig. 6 Elution of the reduced forms of TetraColor ONE and alamarBlue from the scaffolds ( $n = 1$ )

数秒から十数秒で培地を吸収し、保持した。呈色試薬を使用した場合は、測定後に培地交換を行ってもスキャフォールドは呈色したままであり、試薬の除去はできなかった。このようにスキャフォールドの種類によっては洗浄が困難であり、例えば、DNA量を測定する場合でも培地の混入が避けられないため、これを想定した取り扱いが必要である。混入の可能性のある、培地、スキャフォールド断片、コラーゲン分解物、コラーゲナーゼ液は、いずれも蛍光試薬を使用したDNA量測定の際に蛍光を示すことがわかった。これらの影響は、いずれも適切な対照試料を設定することにより相殺することが可能であるが、試験試料中に含まれる細胞数が少ない場合は、大きな誤差の要因になることが示唆された。実際、Fig. 4では、このような混入物による影響を対照試料により相殺しているが、特に低細胞数の領域ではばらつきが多かったのは、このことが影響していると思われる。また、ethidium homodimer-1によりスキャフォールドに死細胞の存在を意味する赤色蛍光が観察されたことは、三次元培養系特有の影響が出た一例であり、改めて三次元培養系における各種評価系の事前の検討の重要性を示している。

一方、三次元スキャフォールドへの効率的な細胞播種方法の開発も重要な課題である。これまで、遠心によるもの<sup>1)</sup>、真空を用いるもの<sup>2)</sup>、スピナーフラスコによるもの<sup>3)</sup>などが提案されている。真空を用いる方法<sup>2)</sup>についても検討を行ったが、今回使用したスキャフォールドでは細胞が播種できなかったため本研究では採用しなかった。そこで滴下法と遠心法についてのみ検討を行ったが、今回使用した条件では、初期の播種密度が低く、細胞の増殖も見られないことから、健全な軟骨組織の再生は難しいと考えられた。播種後の最適な細胞分布については不明なことも多いが、スキャフォールド内部の細胞数や細胞分布を確認しながら、スキャフォールドの材質、デザイン及び播種方法を工夫することで、細胞分布

の最適化を検討する必要があると思われる。また、スキャフォールドが細胞毒性を有する可能性も否定できない。その場合には、スポンジ状のスキャフォールドでは、体積当たりの表面積も大きいことに注意が必要と考えられる。

スキャフォールドからのTetraColor ONEとalar-Blueの溶出速度は、TetraColor ONEでは約30分、alar-Blueでは約10分と大きく異なった。スキャフォールド内部への試薬の浸透とそこからの溶出に往復の時間がかかることや、その間も還元反応が積算されていることから、数時間の試験時間ではこの溶出速度の差の影響は非常に大きいものと考えられた。今後、さらに検討をする必要があるが、TetraColor ONEの呈色成分であるテトラゾリウム塩 (WST-8) の分子量は約600で、alar-Blueの分子量約200に比べ大きいことが、溶出挙動に違いがみられた主な原因と考えられる。

その他の違いとして、alarBlueの酸化還元電位が+0.38 Vであり、TetraColor ONEの電子キャリアー (1-methoxy PMS) の酸化還元電位+0.063 Vに比べ高いため、NADHなどだけでなく、シトクロムによっても還元されることが考えられたが、呈色挙動の違いとの関連性は不明である。

このように、三次元培養における細胞挙動は二次元培養の時と異なる可能性が示されたため、1細胞あたりの活性が一定であることを前提とした非破壊的な細胞数推定方法が三次元培養にも適用可能かどうかについては、さらなる検討を要するところであり、今後の課題である。

## 引用文献

- 1) Yang, T. H., Miyoshi, H. and Ohshima, N.: *Journal of Biomedical Materials Research*, 55, 379-386 (2001)
- 2) Solchaga, L. A., Tognana, E., Penick, K., Baskaran, H., Goldberg, V. M., Caplan, A. I. and Welter, J. F.: *Tissue Engineering*, 12, 1851-1863 (2006)
- 3) Vunjak-Novakovic, G., Obradovic, B., Martin, I., Bursac, P. M., Langer, R. and Freed, L. E.: *Biotechnology Progress*, 14, 193-202 (1998)
- 4) Li, Z. and Zhang, M.: *Journal of Biomedical Materials Research*, 75A, 485-493 (2005)
- 5) Lin, Z., Willers, C., Xu, J. and Zheng, M. H.: *Tissue Engineering*, 12, 1971-1984 (2006)

高速液体クロマトグラフィーによる化粧品中の紫外線吸収剤  
2-[4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシルの分析

五十嵐良明<sup>#</sup>, 吉沢賢一<sup>\*1</sup>, 島村公雄<sup>\*2</sup>, 高野勝弘<sup>\*3</sup>, 小島 尚<sup>\*4</sup>, 佐藤信夫<sup>\*5</sup>, 林 正人<sup>\*6</sup>,  
大貫奈穂美<sup>\*7</sup>, 宮沢法政<sup>\*8</sup>, 坂口 洋<sup>\*9</sup>, 藤井まき子<sup>\*10</sup>, 徳永裕司

Analysis of Ultraviolet Absorber Benzoic acid, 2-[4-(Diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-,  
Hexyl Ester in Cosmetics by High-performance Liquid Chromatography

Yoshiaki Ikarashi<sup>#</sup>, Ken-ichi Yoshizawa<sup>\*1</sup>, Kimio Shimamura<sup>\*2</sup>, Katsuhiko Takano<sup>\*3</sup>, Takashi Kojima<sup>\*4</sup>,  
Nobuo Sato<sup>\*5</sup>, Masahito Hayashi<sup>\*6</sup>, Nahomi Oonuki<sup>\*7</sup>, Norimasa Miyazawa<sup>\*8</sup>, Hiroshi Sakaguchi<sup>\*9</sup>,  
Makiko Fujii<sup>\*10</sup> and Hiroshi Tokunaga

The purpose of this study was to examine whether benzoic acid, 2-[4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexyl ester (Uvinul<sup>®</sup> A Plus, UAP) could be analyzed using our method that was reported in *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 125, 65–71 (2007). Ultraviolet absorbers were extracted from cosmetics with tetrahydrofuran (THF) by ultrasonication. A sample solution was injected into the high-performance liquid chromatography (HPLC). The separation was realized using an ODS column with a mixture of THF and water that acted as the mobile phase. The peak corresponding to UAP was close to that attributed to 2-ethylhexyl *p*-dimethylaminobenzoate (EDB) in the chromatogram; however, UAP was selectively detected at the wavelength of 354 nm, at which EDB had no absorption. A linear relation was obtained between the peak areas and the concentrations of all the ultraviolet absorbers in the range of 2–100 µg/ml. The lowest concentration of quantification (LOQ) of UAP in the injection solution was 0.08 µg/ml in the gradient elution mode. At the isocratic mode, the LOQ of UAP was 0.01 µg/ml. The method used enabled high-percentage recovery of UAP from creams or milky lotions and showed reproducibility.

Keywords: ultraviolet absorber, benzoic acid, 2-[4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexyl ester, cosmetics, HPLC

緒言

化粧品に使用する紫外線吸収剤は種類、量ともに規制されており、その配合量が守られているかどうかを判断するための分析法を設定することが必要である。2-[4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシル (CAS name: benzoic acid, 2-[4-(diethylamino)

-2-hydroxybenzoyl]-, hexyl ester, CAS No.: 302776-68-7, Trade name: Uvinul<sup>®</sup> A Plus, C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>, 分子量: 397.52, 以下, UAPと略す) は新規に開発されたUVA紫外線吸収剤であり、日焼け止めやスキンケア製品へ使用が考えられている。UAPは2005年1月にサンスクリーン製品に最大10%の濃度まで配合できるという認可を欧州委員会から受け<sup>1)</sup>、日本においても10月に、粘膜に使用されることがない化粧品については、洗い流す、流さないにかかわらず100 g中に最大10 gまで配合できる、として化粧品基準のポジティブリストに記載された<sup>2)</sup>。

化粧品中の紫外線吸収剤の分析は一般的に液体クロマトグラフィー (HPLC) が用いられ、多成分の同時分析法も報告されている<sup>3-6)</sup>。我々も先に9種類の紫外線吸収剤の分析法について報告しており<sup>7)</sup>、今回はUAPとそれらの紫外線吸収剤との分離及び同時分析法を検討

<sup>#</sup> 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

<sup>\*1</sup>ポーラ化成工業, <sup>\*2</sup>カネボウ化粧品, <sup>\*3</sup>日本化粧品工業連合会, <sup>\*4</sup>神奈川県衛生研究所, <sup>\*5</sup>コーセー, <sup>\*6</sup>資生堂, <sup>\*7</sup>東京都健康安全研究センター, <sup>\*8</sup>埼玉県衛生研究所, <sup>\*9</sup>北里大学, <sup>\*10</sup>昭和薬科大学

した。

## 実験方法

### 1. 試薬

UAPはBASF社より得た。メーカー情報によるとUAPの純度は99.7%であり、このまま精製せず標準品として用いた。パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル(2-ethylhexyl-*p*-methoxycinnamate, EMC), 2,4-dihydroxybenzophenone (DHB), 2,2'-dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone (DHDMB)及び2-ethylhexyl salicylate (ES)は東京化成工業から購入した。Ethyl *p*-aminobenzoate (EAB), 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone (THB), 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (HMB), 2-ethylhexyl *p*-dimethylaminobenzoate (EDB) 及び 4-*tert*-butyl-4'-methoxydibenzoylmethane (BMB)は和光純薬工業から購入した。テトラヒドロフラン (THF)は和光純薬工業製のHPLC用を用いた。各試薬は約0.1 gを量りとり、THFに溶解して50 mlとしたものを標準原液(約2.0 mg/ml)とし、希釈して用いた。

### 2. 試料

UAPを1%または0.1%配合したクリーム製剤(CR-1, CR-2)及び乳液製剤(EM-1, EM-2)を検討用に製造し用いた。なお、クリーム製剤には2-シアノ-3,3-ジフェニルプロパ-2-エン酸2-エチルヘキシルエステルを、乳液製剤にはEMCをそれぞれ5%ずつ配合した。

### 3. 器具及び装置

高速液体クロマトグラフ(HPLC): 島津製作所製LC-10AD型ポンプ2台にSPD-M20A型フォトダイオードアレイ検出器, CTO-10AC型カラムオープン, SIL-10AD型オートサンプラーを連結して用いた。島津製作所製LCワークステーション(LC solution)によりHPLCのシステム制御, データ収集及び解析を行った。

超音波洗浄機: シャープマニファクチャリングシステム製UT205型

### 4. 試験操作

#### 4.1 試験溶液の調製

試料約0.5 gを量りとり、THF約16 mlを加えて10分間超音波処理し、さらにTHFを加えて正確に20 mlとした。この溶液を10000 rpmで10分間遠心した後、上清を分取し、この1 mlをとり、THFを加えて正確に10 mlとしたものを試験溶液とした。

#### 4.2 定量

試験溶液10  $\mu$ lをHPLCに注入し、得られたクロマトグ

ラム上のUAP及び各紫外線吸収剤の保持時間に相当する位置のピーク面積を求めた。紫外線吸収剤の混合標準溶液(2~100  $\mu$ g/ml)を用いてあらかじめ作成しておいた検量線から、試験溶液中の濃度( $\mu$ g/ml)を求め、試料中の含有量(%)を算出した。

#### HPLC条件

カラム: CAPCELL PAK C18 UG120 (4.6 mm i.d.  $\times$  250 mm, 粒径5  $\mu$ m, 資生堂)

カラム温度: 40°C

移動相: A液; 水, B液; THF

流速: 1.0 ml/min

検出器: フォトダイオードアレイ検出器(354及び310 nm)

リニアグラジエントの条件

min	A (%)	B (%)
0	60	40
30	30	70
40	30	70
40.1	60	40
50	60	40

## 結果と考察

### 1. HPLC条件の検討

#### 1-1. グラジエント条件

先の報告<sup>7)</sup>ではカラムにCAPCELL PAK C18 UG120 (4.6 mm i.d.  $\times$  250 mm), 移動相に水とTHFの混合液をグラジエントで用いた。本条件でUAPが他の9種の紫外線吸収剤と分離するかどうか検討した。検出波長310 nm及び354 nmにおける紫外線吸収剤10種の混合標準液のクロマトグラムをFig. 1に、保持時間をTable 1に示した。UAPのピークは19.7分に出現した。

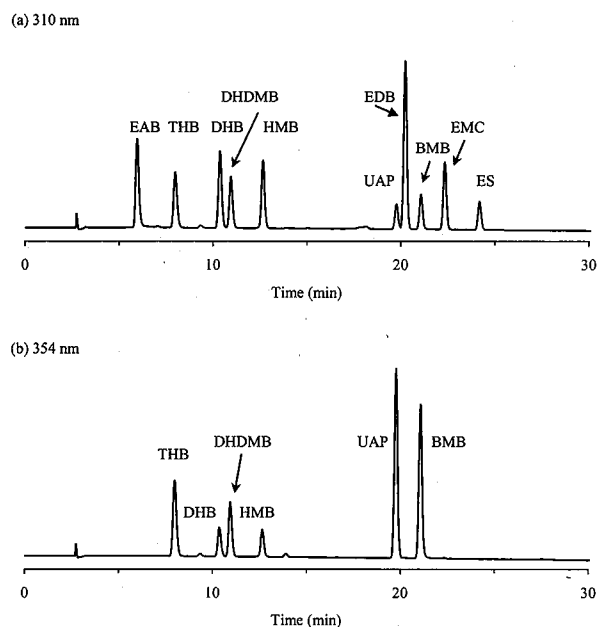
紫外線吸収剤の分析において、310 nmの検出波長は多くの紫外線吸収剤をバランスよく検出できる波長として使われている<sup>5-7)</sup>。しかし、UAPの吸収スペクトルは354 nm付近に吸収極大を持ち(Fig. 2), 310 nmで検出したとき同じ濃度でのピーク面積はこれら試験物質の中で最低であった。一方、354 nmで検出した場合はUAP及びBMBのピークは高くなったが、EMCは非常に小さく、EA及びESのピークは検出しなかった。EDBはUAPに近い位置に溶出するが354 nmにはほとんど吸収がなく(Fig. 2), 354 nmで検出した際にEDBをUAPと同等のピークの大きさで検出するには1000倍の濃度が必要であった。以上のことから、UAPを定量するには検出波長として354 nmを用いるのが適当と思われた。

次に、移動相をTHF-水混合系からアセトニトリル-水混合系のグラジエント条件に変更して、先と同様な

**Table 1** Abbreviations and retention times of the 10 ultraviolet absorbers tested

Chemical	Abbreviation	Retention time (min)
Ethyl <i>p</i> -aminobenzoate	EAB	5.9
2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenone	THB	7.7
2,4-Dihydroxybenzophenone	DHB	10.0
2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone	DHDMB	10.9
2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone	HMB	12.6
Benzoic acid, 2-[4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexyl ester	UAP	19.7
2-Ethylhexyl <i>p</i> -dimethylaminobenzoate	EDB	20.2
4- <i>tert</i> -Butyl-4'-methoxydibenzoylmethane	BMB	21.0
2-Ethylhexyl- <i>p</i> -methoxycinnamate	EMC	22.3
2-Ethylhexyl salicylate	ES	4.2

The HPLC conditions are described in Fig. 1

**Fig. 1** HPLC chromatogram of 10 ultraviolet absorbers

The concentration of each chemical in the injection solution was approximately 25  $\mu\text{g/ml}$ .

HPLC column: CAPCELL PAK C18 UG120 (4.6 mm i.d.  $\times$  250 mm); column temperature: 40°C; mobile phase: solvent A = water, solvent B = THF (gradient timetable is described in the text); flow rate: 1.0 ml/min; injection volume: 10  $\mu\text{l}$ .

EAB = ethyl *p*-aminobenzoate

THB = 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone

DHB = 2,4-dihydroxybenzophenone

DHDMB = 2,2'-dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone

HMB = 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone

UAP = benzoic acid, 2-[4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexyl ester (Uvinul® A Plus)

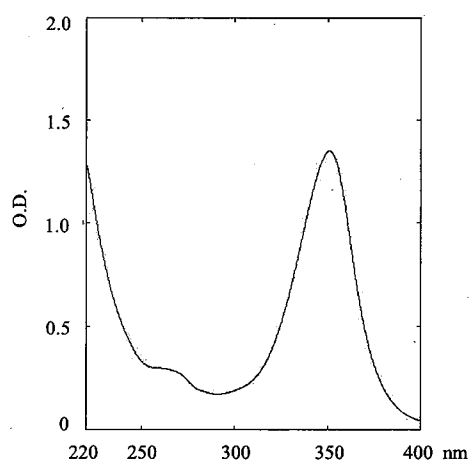
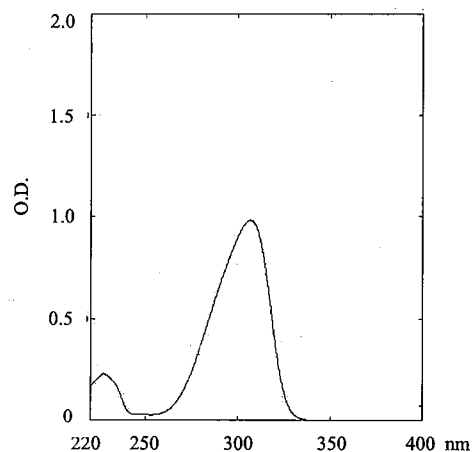
EDB = 2-ethylhexyl *p*-dimethylaminobenzoate

BMB = 4-*tert*-butyl-4'-methoxydibenzoylmethane

EMC = 2-ethylhexyl-*p*-methoxycinnamate

ES = 2-ethylhexyl salicylate

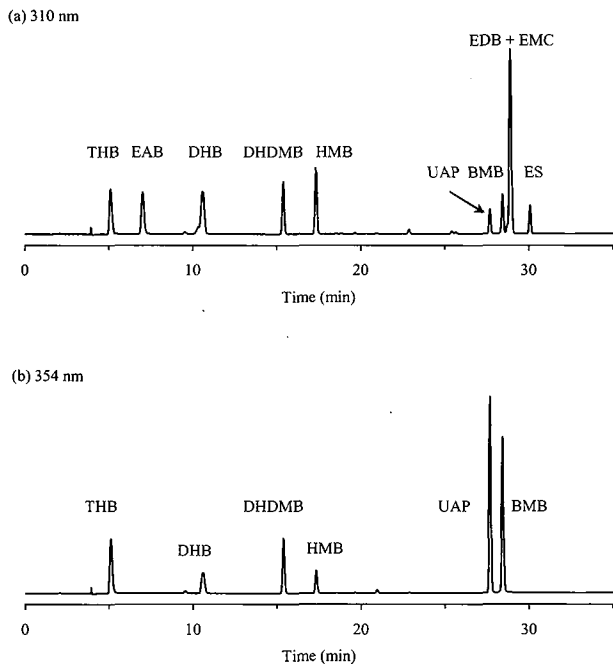
分離が可能か検討した。ほとんどの物質の保持時間は長くなり、一部の物質では保持時間の逆転が見られた。310 nmで検出した場合、EDBはUAPとは離れるがEMCと重なった。354 nmで検出したときでもUAPとBMBと

**(a) UAP****(b) EDB****Fig. 2** Ultraviolet absorption spectra of UAP and EDB in tetrahydrofuran

The concentrations of UAP and EDB were 12.95  $\mu\text{g/ml}$  and 10.21  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

の分離度はTHFを移動相としたときよりも悪かった (Fig. 3)。以上のことから、検出波長以外のHPLC条件は先の報告<sup>7)</sup>のままでよいとした。





**Fig. 3** HPLC chromatogram of ultraviolet absorbers using a gradient mixture of acetonitrile and water as the mobile phase. The gradient timetable is the same as that described in the text. Other HPLC conditions are the same as those described in Fig. 1.

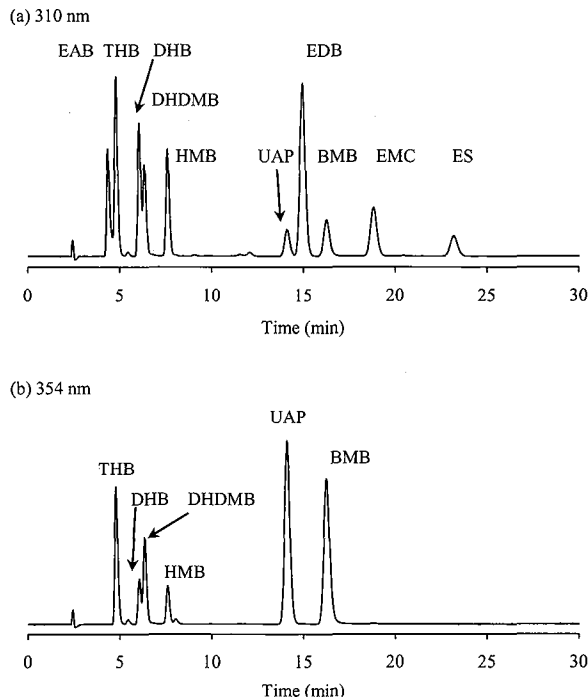
### 1-2. イソクラチック条件

UAPだけを分析対象にするなら、移動相をイソクラチックな組成で分析した方がカラムの安定化を省略できることから、分析時間も短く安定した結果が得られるはずである。THF-水混液を用いたとき、THF濃度が50%でUAPの保持時間は14.1分、40%では24.3分、40%では48分となった。50% THF-水混液を移動相とした時の10種の紫外線吸収剤のHPLCクロマトグラムをFig. 4に示した。EABのピークが溶媒ピークに近く、DHBとDHDMBの分離が不十分になったが、ESの最終溶出時間はグラジエント条件と変化なかった。そのため、カラムの安定化を省略化できることから、分析時間は短縮される。本移動相で化粧品中の他成分が全部溶出してカラム洗浄の必要がないのであれば、UAPの定量は十分可能である。

次に、アセトニトリル-水混液を用いて検討した。80%アセトニトリル溶液でUAPの保持時間は10.3分、75%溶液で14.5分、70%溶液では21.2分となり、50%溶液でUAPは溶出しなかった。移動相にアセトニトリル溶液(80%、75%及び70%)をイソクラチック条件で用いた場合でも、UAPはBMBを初めとした他のピークと良好に分離した(データ未掲載)。

### 2. 検量線と定量限界

THF系溶媒を移動相としてグラジエント条件で分析した時、UAPは他の紫外線吸収剤と同様に2~100 µg/



**Fig. 4** HPLC chromatogram of ultraviolet absorbers when a mixture of THF and water (50:50) is used as the mobile phase. The concentration of each chemical in the injection solution was approximately 25 µg/ml.

mlの濃度範囲でピーク面積との間に良好な直線関係が得られた(Fig. 5)。UAPについてクロマトグラム上のピークとベースラインのシグナル-ノイズ(S/N)比をもとに検出限界値及び定量限界値を求めた。S/N = 3を検出限界とした場合、試験溶液中のUAP濃度は0.02 µg/ml、S/N = 10を定量限界とした場合は0.08 µg/mlであった。これを本法で実施した場合での試料中の濃度に換算すると、検出限界は0.0008%、定量限界は0.0032%になる。この値は規制値を超えているかどうかの判断には十分な検出感度であった。

イソクラチック条件ではTHF及びアセトニトリル系移動相とも同濃度範囲においてピーク面積との間に良好な直線関係が得られた。イソクラチック条件ではベースラインが安定化し、UAPの検出限界濃度は0.004~0.007 µg/ml、定量限界濃度は0.01~0.02 µg/mlであった。

本イソクラチック条件での注入再現性を確認するため25 µg/ml及び25 µg/mlの濃度のUAP標準液を5回繰り返し注入し、ピーク面積を測定した。Table 2に示すように、UAPのピーク面積のRSDは0.3~0.6%と再現性良く検出された。

### 3. 添加回収試験と定量再現性

化粧品中の成分の定量では、THFを抽出溶媒として加え超音波処理して抽出し、そのまま試験溶液とすることが多い<sup>5,7)</sup>。ここでも同様の抽出法を用いてUAP添加

**Table 2** Reproducibility of the peak area of UAP by repeating the injection test

Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Peak area (n=5)		
	Mean	SD	RSD (%)
2.59	134453	540	0.40
25.9	1360456	5381	0.40

**Table 3** Recovery of UAP from creams and milky lotions

Exp. 1					
Sample	Code	Added (%)	Found (%)*		
			Mean	SD	RSD (%)
Milky lotion	EM-1	1	0.985	0.002	0.17
	EM-2	0.1	0.101	0.000	0.29
Cream	CR-1	1	0.993	0.002	0.25
	CR-2	0.1	0.099	0.000	0.33

\*n = 5.

Exp. 2					
Sample	Code	Added (%)	Found (%)**		
			Mean	SD	RSD (%)
Milky lotion	EM-1	1	1.041	0.006	0.55
	EM-2	0.1	0.104	0.001	0.91
Cream	CR-1	1	1.049	0.004	0.38
	CR-2	0.1	0.101	0.001	0.81

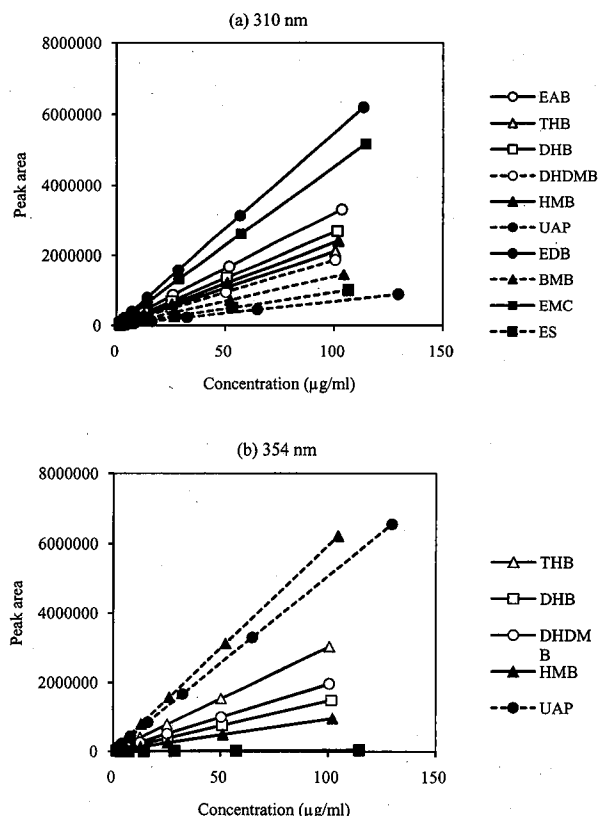
\*\*n = 4-5.

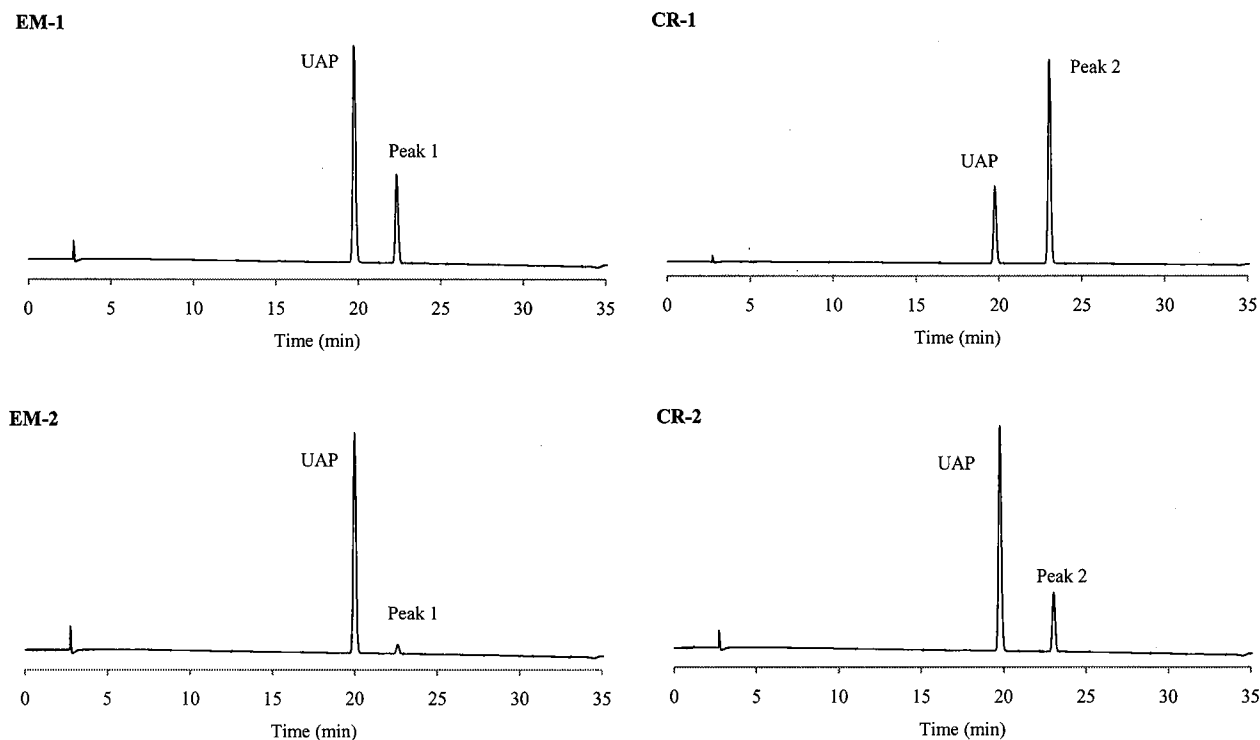
The sample (0.5 g) was dissolved in 20 ml of THF by ultrasonication. After centrifugation, 1 ml of the supernatant was diluted to 10 ml with THF. The sample solution was injected into the HPLC, and the peak area of UAP was measured. The concentration of UAP in the sample solution was derived from the calibration curve, and the amount of UAP in the sample was calculated. The HPLC conditions are described in Fig. 1.

クリーム及び乳液からの回収試験を行った。Fig. 6にはUAP配合各試料のTHF-水移動相を用いたグラジエント条件におけるクロマトグラムを示した。いずれの試料のクロマトグラムでもUAPの後ろに1本ピークが出現した。乳液製剤で観察されたピーク (peak 1) の保持時間はEMCの保持時間と一致した。今回2-シアノ-3,3-ジフェニルプロパ-2-エン酸2-エチルヘキシルエステルは標準物質を持っておらず、クリーム製剤でのピーク (peak 2) について保持時間による同定はできなかった。しかし、UAP濃度の異なるCR-1とCR-2でのUAPに対するこのピーク面積比から考えると、これが2-シアノ-3,3-ジフェニルプロパ-2-エン酸2-エチルヘキシルエステルである可能性が高い。UAP配合クリーム及び乳液を試料として繰り返し試験を行った結果、いずれも満足いく回収率で同様な定量値を示し、本試験法の良好な再現性が確認された (Table 3)。

## 文献

- 1) European Commission. Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Benzoic acid, 2-[4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexylester

**Fig. 5** Calibration curves of 10 ultraviolet absorbers



**Fig. 6** Typical chromatograms of cosmetics containing UAP

EM-1: milky lotion containing 1% UAP; EM-2: milky lotion containing 0.1% UAP; CR-1: cream containing 1% UAP; CR-2: cream containing 0.1% UAP.

Peak 1 was attributed to EMC. Peak 2 was thought to correspond to 2-cyano-3,3-diphenylpropa-2-en acid, 2-ethylhexyl ester.

The HPLC conditions are described in Fig. 1.

COLIPA no. S83. Adopted by the SCCP during the 8th plenary of 20 June 2006. SCCP/0996/09 [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_059.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_059.pdf)

- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare Notification No.465 of October 2005
- 3) "Method of Analysis in Health Science 2005," eds. By the Pharmaceutical Society of Japan, Kanehara & Co., Ltd., Tokyo, Japan (2005)
- 4) Ohba, M., Nakamura, K. and Matsuoka, M.: *Yakugaku Zasshi*, **111**, 542-545 (1991)
- 5) Yokoyama, T., Mori, K., Nakamura, Y., Terajima, K., Ohnuki, N. and Ogino, S.: *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P.H.*, **56**, 105-110 (2005)
- 6) Schakel, D.J., Kalsbeek, D. and Boer, K.: *J. Chromatogr. A.*, **1049**, 127-130 (2004)
- 7) Ikarashi, Y., Yamada, M., Uchino, T. and Tokunaga, H.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **125**, 65-71 (2007).

## ハンドスプレー式家庭用品から放散する揮発性有機化合物に関する研究

香川 (田中) 聡子, 神野透人<sup>#</sup>, 小濱とも子, 西村哲治, 徳永裕司

## Volatile Organic Compounds Emitted from Spray-Type Household Products

Toshiko Tanaka-Kagawa, Hideto Jinno<sup>#</sup>, Tomoko Obama, Tetsuji Nishimura and Hiroshi Tokunaga

There are a large number of chemicals included in household products that are suspected of causing human health problems. The purpose of this research is to estimate the influence of chemical emission from the spray-type household products upon the indoor air quality. The volatile organic compound (VOC) emissions were investigated for 120 products including air freshener, odor neutralizer, fabric refresher, hair care and hair styling products by dynamic headspace - gas chromatography/mass spectrometry (DHS-GC/MS) analysis. In 101 samples which were successfully measured in this study, the highest concentration of total VOC (TVOC) emission was 833  $\mu\text{g/g}$ , the median and the mean values were 73  $\mu\text{g/g}$  and 162  $\mu\text{g/g}$ , respectively. Based on the emission concentration, the impacts on the indoor TVOC were estimated by the simple model with a space volume of 17.4  $\text{m}^3$ . The maximum value of expected TVOC increment was 119  $\mu\text{g/m}^3$ , and the increment which exceeded 10% of the current provisional target value 400  $\mu\text{g/m}^3$ , namely 40  $\mu\text{g/m}^3$ , were found in 16 samples. As VOCs emitted from samples, linalool (67 samples: 0.7-195.9  $\mu\text{g/g}$ ), d-limonene (51 samples: 0.6-216.2  $\mu\text{g/g}$ ), 1-butanol (51 samples: 0.2-46.8  $\mu\text{g/g}$ ), 2-(2-ethoxyethoxy) ethanol (24 samples: 0.7-339.5  $\mu\text{g/g}$ ) 2-(2-methoxyethoxy) ethanol (10 samples: 0.8-5.4  $\mu\text{g/g}$ ) were found. In addition, xylene (8 samples: 0.5-25.5  $\mu\text{g/g}$  as *m,p*-xylene, 3 samples: 13.3-14.7  $\mu\text{g/g}$  as *o*-xylene), ethylbenzene (3 samples: 15.6-21.7  $\mu\text{g/g}$ ), styrene (1 sample: 0.8  $\mu\text{g/g}$ ) were detected. These results suggest that the use of the spray-type products cannot be a serious cause of the indoor air pollution because chemical load for indoor air is transient from the usage of the products. However, it is still necessary to improve the test methods applicable for a broad range of household articles, since 19 out of 120 products which contained high levels of specific chemicals were not successfully determined under these test conditions.

Keywords: Indoor Air, Volatile Organic Compounds, Household Products, Dynamic Headspace-GC/MS Analysis

## 1. はじめに

室内環境化学物質に起因すると考えられるいわゆるシックハウス症候群などの健康被害の増加に伴って、建材や家具等の家庭用品から放散される化学物質に大きな関心が寄せられている。関係省庁では連携して化学物質による室内空気汚染防止対策（シックハウス対策）を総合的に推進しており、その一環として「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（厚生労働省）」の中

間報告書に基づいて、これまでにformaldehyde, toluene及びxylene等13物質について室内濃度指針値が策定されている<sup>1)</sup>。また、室内における化学物質の主要な発生源の一つである建材に関しては、建築基準法の改正によって放散化学物質の低減化策が講じられている<sup>2)</sup>。一方、居住者によって家庭内に持ち込まれる様々な家庭用品には多種多様な化学物質が使用されていることから、室内空気の汚染源としての可能性が指摘されつつあるものの、それらの製品から放散される化学物質の室内空気への負荷については情報が限られている<sup>3, 4)</sup>。

そこで本研究では、室内環境中の化学物質に対する家庭用品の寄与を明らかにする目的で、ハンドスプレー式の空間噴霧型家庭用品120試料について揮発性有機化合

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:  
Hideto Jinno; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo  
158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.257, Fax:  
03-3707-6950; E-mail: jinno@nihs.go.jp

物 (VOC) の放散量を Dynamic Headspace - Gas Chromatography/Mass Spectrometry (DHS-GC/MS) 法で測定し、室内環境に対する影響について考察を行った。

## 2. 実験方法

### 2.1 試料

製品形態としてハンドスプレー式の家庭用品120試料 (衣類, 布製品, 空間用消臭剤等59試料, 及び整髪剤・化粧品等61試料) を調査対象とした。各試料は小売販売店, あるいはインターネットショップより購入した。

### 2.2 DHS-GC/MS法によるVOCの定量

#### 2.2.1 混合標準溶液の調製

メタノールに溶解した各標準物質を混合してそれぞれの化合物を50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で含む混合標準原液を調製し、メタノールで段階希釈して混合標準溶液を調製した。石英製ヘッドスペースバイアル瓶 (20 mL, 22 mm  $\times$  75 mm: ジーエルサイエンス (株)) に、各標準物質が2 ng~500 ngとなるようにマイクロシリンジを用いて混合標準溶液を採取し、耐熱性セプタム及びアルミ製キャップを用いて密封して検量線作成用標準試料とした。

#### 2.2.2 試験試料の調製

試験試料10  $\mu\text{L}$ をガラス製ヘッドスペースバイアル瓶 (20 mL, 22 mm  $\times$  75 mm: クロマコール社) に採取して秤量し、耐熱性セプタム (ジーエルサイエンス (株)) 及びアルミ製キャップ (ジーエルサイエンス (株)) を用いて密封したものを試験試料とした。一試料について二検体調製し試験に供した。

なお、試料中特定のVOC濃度が極めて高く試験試料液量を10  $\mu\text{L}$ とした分析では定量不可能であった試料については、採取する試料液量を5  $\mu\text{L}$ に減量した。

また、エタノールを高濃度を含む試験試料をガラス製バイアル瓶に採取して分析を行った場合、試料由来のエタノールとガラスバイアル瓶由来のホウ酸が反応して生成したエステル化合物 (triethyl borate) が定量分析の妨害となることが判明したので、該当する試料に関しては石英製ヘッドスペースバイアル瓶を用いて再分析を行った。

#### 2.2.3 DHS-GC/MS法によるVOCの分析

DHS-GC/MSによるVOCの測定には、HT3 (Tekmar社) 及びGC/MS QP-2010 (島津製作所 (株)) を使用した。精秤してガラスバイアルに封入した試料に40 $^{\circ}\text{C}$ 、毎分50 mLの流速で10分間Heガスを通気し、揮散したVOCをGLトラップ1 (ジーエルサイエンス (株)) に捕集し

た。トラップを220 $^{\circ}\text{C}$ で2分間加熱し、脱着したVOCをスプリット比50:1でRtx-1カラム (0.32 mm  $\times$  60 m, 1  $\mu\text{m}$ , Restek社) に導入した。カラム温度は、40 $^{\circ}\text{C}$ で2分間保持した後に毎分5 $^{\circ}\text{C}$ の速度で250 $^{\circ}\text{C}$ まで昇温し、 $m/z$  35-350のイオンを測定した。測定対象化合物としては、*n*-hexaneから*n*-hexadecaneの間の保持時間に溶出される85物質 (Table 1) とし、定量用質量数のピーク面積から検量線を用いて個別に定量するとともに、トータルイオンクロマトグラムのピーク面積積分値からtotal VOC (TVOC) 量を算出してtoluene換算値として示した。尚、試験試料の測定は、試験試料調製後72時間以内に実施した。

### 2.3 結果の算出及び解析

VOC放散濃度及び製品使用時の気中濃度増分予測値を算出した。今回の調査では、40 $^{\circ}\text{C}$ でヘリウムガスを毎分50 mLの流速で30分間通気し、その間に揮散する化学物質についてGC/MS法により測定を行ったが、本条件においては小形チャンバー法<sup>5)</sup>と比較していわゆる換気効率がよく、床・顔・衣類等へ付着した成分の再放散も含めたTVOC量が評価できると考えられる。

#### 2.3.1 製品重量あたりのVOC放散濃度の算出

製品1 gあたりのVOC放散量を算出した。なお、今回個別定量の対象とした化学物質のうち2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrateに関しては本分析条件において定量性に問題が認められたため、定量解析は実施しなかった。

個別定量対象化合物に関しては、すべての定量対象化合物について定量イオンのピークがS/N=10を確保できる5 ngから500 ngの範囲で定量を行った。また、TVOCに関してはtoluene 25 ng相当以上の面積のピークを対象として定量を行った。分析に供した試料の採取量を考慮した定量下限値を以下に示す。

分析液量として5  $\mu\text{L}$ 採取した試料

各測定対象物質: 1.0  $\mu\text{g}/\text{g}$

TVOC : 5.0  $\mu\text{g}/\text{g}$

分析液量として10  $\mu\text{L}$ 採取した試料

各測定対象物質: 0.5  $\mu\text{g}/\text{g}$

TVOC : 2.5  $\mu\text{g}/\text{g}$

#### 2.3.2 気中濃度増分値の算出

製品使用時の予想される気中濃度増分値を次式によって算出した。

Table 1 The list of volatile organic compounds determined in this study.

化学物質	CAS No.	化学物質	CAS No.
<i>n</i> -Hexane	110-54-3	alpha-Pinene	7785-26-4
Chloroform	67-66-3	<i>n</i> -Propylbenzene	103-65-1
2-Methoxyethanol	109-86-4	(+/-)-Camphene	79-92-5
2,4-Dimethylpentane	108-08-7	Phenol	108-95-2
Methylcyclopentane	96-37-7	1,3,5-Trimethylbenzene	108-67-8
1,1,1-Trichloroethane	71-55-6	2-Methylnonane	871-83-0
1-Butanol	71-36-3	alpha-Methylstyrene	98-83-9
Benzene	71-43-2	2-Ethyltoluene	611-14-3
1-Methoxy-2-propanol	107-98-2	2-(2-Ethoxyethoxy) ethanol	111-90-0
Carbon tetrachloride	56-23-5	beta-Pinene	18172-67-3
Cyclohexane	110-82-7	2-Pentylfuran	3777-69-3
2-Methylhexane	591-76-4	1,2,4-Trimethylbenzene	95-63-6
3-Methylhexane	589-34-4	iso-Butylcyclohexane	1678-98-4
1,4-Dioxane	123-91-1	<i>n</i> -Decane	124-18-5
Trichloroethylene	79-01-6	1,4-Dichlorobenzene	106-46-7
2,2,4-Trimethylpentane	540-84-1	3-Carene	13466-78-9
2-Ethoxyethanol	110-80-5	1,2,3-Trimethylbenzene	526-73-8
<i>n</i> -Heptane	142-82-5	Limonene	5989-54-8
Methylisobutylketone	108-10-1	<i>n</i> -Butylcyclohexane	1678-93-9
Methylcyclohexane	108-87-2	1-Methyl-3-propylbenzene	1074-43-7
1-Ethoxy-2-propanol	1569-02-4	<i>n</i> -Butylbenzene	104-51-8
Isobutyl acetate	110-19-0	Linalool	78-70-6
Toluene	108-88-3	<i>n</i> -Undecane	1120-21-4
1,4-dimethylcyclohexane	589-90-2	1,2,4,5-Tetramethylbenzene	95-93-2
Butyl acetate	123-86-4	4-Acetyl-1-methylcyclohexene	6090-09-1
<i>n</i> -Octane	111-65-9	<i>cis</i> -Limonene Oxide	4680-24-4
Tetrachloroethylene	127-18-4	1,3,5-trichlorobenzene	108-70-3
Ethylcyclohexane	1678-91-7	<i>trans</i> -Limonene Oxide	6909-30-4
Ethylbenzene	100-41-4	Camphor	21368-68-3
<i>m</i> -Xylene	108-38-3	<i>n</i> -Amylcyclohexane	4292-92-6
<i>p</i> -Xylene	106-42-3	Naphthalene	91-20-3
2-Methyloctane	3221-61-2	<i>n</i> -Dodecane	112-54-9
3-Methyloctane	2216-33-3	<i>n</i> -Hexylcyclohexane	4292-75-5
Styrene	100-42-5	<i>n</i> -Tridecane	629-50-5
<i>o</i> -Xylene	95-47-6	<i>n</i> -Heptylcyclohexane	5617-41-4
2-Butoxyethanol	111-76-2	<i>n</i> -Tetradecane	629-59-4
<i>n</i> -Nonane	111-84-2	<i>n</i> -Octylcyclohexane	1795-15-9
2-(2-Methoxyethoxy) ethanol	111-77-3	<i>n</i> -Pentadecane	629-62-9
Isopropylbenzene	98-82-8	Butylated hydroxytoluene	128-37-0
iso-Propylcyclohexane	696-29-7	<i>n</i> -Nonylcyclohexane	2883-02-5
3,5-Dimethyloctane	15869-93-9	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0
1-Butoxy-2-Propanol	5131-66-8	<i>n</i> -Hexadecane	544-76-3
<i>n</i> -Propylcyclohexane	1678-92-8		

$$\Delta C = \frac{C_s \times W}{V_R}$$

$\Delta C$  : 気中濃度増分予測値 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

$C_s$  : 単位重量当たりの放散濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

$W$  : 一回の使用に要する製品重量 (g)

$V_R$  : 室内空気モデル内の体積 ( $17.4 \text{ m}^3$ )

ただし、その際スプレーした製品が室内空間に瞬時にかつ均一に分散すると仮定した。また、室内空間モデル

の体積は $17.4 \text{ m}^3$  (デンマーク規格による) とした。一回のスプレー行為によって放出される製品の重量は各製品に関する実測値に基づいて $0.8 \text{ g}$  (衣類・空間用消臭剤等の家庭用品), または $0.3 \text{ g}$  (整髪剤・化粧品等) とした。

製品 $1 \text{ g}$ あたりのVOC放散量の定量下限値より推算した製品使用時の気中濃度増分値の下限は以下となる。

〈衣類・空間用消臭剤等の家庭用品〉

分析液量として5  $\mu\text{L}$ 採取した試料

各測定対象物質：0.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

TVOC : 1.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

分析液量として10  $\mu\text{L}$ 採取した試料

各測定対象物質：0.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

TVOC : 0.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

〈整髪剤・化粧品等〉

分析液量として5  $\mu\text{L}$ 採取した試料

各測定対象物質：0.09  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

TVOC : 0.43  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

分析液量として10  $\mu\text{L}$ 採取した試料

各測定対象物質：0.04  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

TVOC : 0.22  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

2.3.4 デコンボリューション解析による試料からの放散成分の暫定的同定

各試料の測定によって得られたEIマスペクトルについてAnalyzerPro™ (SpectralWorks Ltd) を用いたデコンボリューション解析, 及びNISTマスペクトルライブラリー検索を行い, 試料から放散される成分に関して暫定的同定を行った。

3. 結果と考察

測定対象とした120試料中19試料 (衣類, 布製品, 及び空間消臭剤等5試料, 整髪剤を含む化粧品等14試料) に関しては, 製品中のある種のVOC (alcohol類, あるいはglycol類等) 濃度が極端に高く本測定条件による定量分析は不可能であった。測定可能であった101試料についてTVOC放散量及び気中濃度増分予測値を算出した結果をFig.1に示した。また, 個別測定対象化合物に関する測定結果をTable 2に示した。

本研究で測定対象とした120試料中測定不可能であった19試料を除いた101試料において, TVOC放散量の最高値は833  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 中央値は73  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 平均値は162  $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。整髪剤・化粧品等のTVOC放散量の中央値及び平均値はそれぞれ267  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 256  $\mu\text{g}/\text{g}$ であり, 衣類, 布製品, 及び空間消臭剤等の家庭用品に関する中央値 (40  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) 及び平均値 (80  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) に比べて高かった。

TVOC放散量の測定結果から予想される製品使用時の気中濃度増分値が室内空气中化学物質の室内濃度暫定目標値 (厚生労働省) 400  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える家庭用品はなく, 最高値は119  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。気中濃度増分予測値が

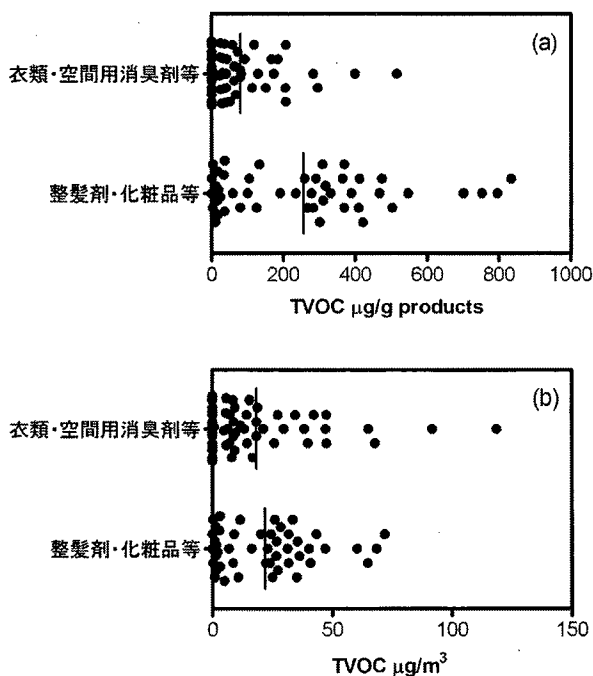


Fig. 1 Emission of total volatile organic compounds (TVOC) from spray-type household products. The VOC concentration emitted from household materials was determined by dynamic headspace - gas chromatography/mass spectrometry (a). The increment of VOC concentration in indoor environment estimated by its emission rate (b).

Table 2 The frequency and concentration of volatile organic compounds emitted from spray-type household products.

化学物質	検出	最小値	最大値
	試料数		
	(N)	( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	( $\mu\text{g}/\text{g}$ )
2-Methoxyethanol	7	0.6	6.6
1-Butanol	51	0.2	46.8
1-Methoxy-2-propanol	3	0.5	1.2
1,4-Dioxane	3	0.8	1.6
Butyl acetate	5	0.6	12.1
Ethylbenzene	3	15.6	21.7
<i>m,p</i> -Xylene	8	0.5	25.5
Styrene	1	0.8	0.8
<i>o</i> -Xylene	3	13.3	14.7
2-Butoxyethanol	1	0.9	0.9
<i>n</i> -Nonane	1	2.3	2.3
2-(2-Methoxyethoxy)ethanol	10	0.8	5.4
3,5-Dimethyloctane	4	0.6	4.8
1-Butoxy-2-Propanol	3	0.7	4.2
alpha-Pinene	13	0.5	6.2
(+/-)-Camphene	2	0.9	90.8
Phenol	2	1.4	15.2
2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	24	0.7	339.5
beta-Pinene	22	0.7	20.0
<i>n</i> -Decane	3	1.3	4.4
Limonene	51	0.6	216.2
Linalool	67	0.7	195.9
<i>n</i> -Undecane	2	0.6	0.8
Camphor	7	0.6	20.9
<i>n</i> -Dodecane	9	0.1	6.8
<i>n</i> -Tetradecane	11	0.5	5.6
<i>n</i> -Pentadecane	4	1.2	2.0
Butylated hydroxytoluene	5	0.7	32.4
<i>n</i> -Hexadecane	1	1.7	1.7

TVOCの室内濃度暫定目標値 $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の1/10すなわち $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を上回った試料は測定可能であった101試料中16試料(衣類, 布製品, 及び空間消臭剤等8試料, 整髪剤を含む化粧品等8試料)であった。TVOCの気中増分予想値が $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を上回った衣類, 布製品, 及び空間消臭剤等8試料のうち5試料は米国製の家庭用品であった。

個別に定量した化学物質のなかで高頻度に検出されたのは, linalool (67試料: $0.7\text{-}195.9 \mu\text{g}/\text{g}$ ), d-limonene (51試料: $0.6\text{-}216.2 \mu\text{g}/\text{g}$ )等の香料, 及び1-butanol (51試料: $0.2\text{-}46.8 \mu\text{g}/\text{g}$ ), 2-(2-ethoxyethoxy) ethanol (24試料: $0.7\text{-}339.5 \mu\text{g}/\text{g}$ ) 2-(2-methoxyethoxy) ethanol (10試料: $0.8\text{-}5.4 \mu\text{g}/\text{g}$ )等の溶剤であった。また, 室内濃度指針値が設定されているxylene (*m, p*-xylene 8試料: $0.5\text{-}25.5 \mu\text{g}/\text{g}$ , *o*-xylene 3試料: $13.3\text{-}14.7 \mu\text{g}/\text{g}$ ), ethylbenzene (3試料: $15.6\text{-}21.7 \mu\text{g}/\text{g}$ ), styrene (1試料: $0.8 \mu\text{g}/\text{g}$ )が検出される試料も見いだされた。個別定量の対象とした化学物質以外に暫定的に特定された化学物質として, propylene glycol (20試料), octamethyl-cyclotetrasiloxane等の環状ポリシロキサン (14試料), phenoxyethanol (11試料)等が見いだされた。

製品の使用形態がハンドスプレー式であることを考慮すると, 室内環境に対する負荷は一時的なものであり, 少なくとも今回の試験法で測定可能であった101試料に関しては, 室内環境汚染要因として問題視する必要はないと予想される。しかし, 本調査において, ある種のVOCを極めて高濃度に含有するために本試験条件では測定不可能であった試料が全体の16%を占めたことから, 今後, 広汎な家庭用品に対応できる試験法の開発を行い, さらに継続的な情報の収集が必要であると考えられる。

## 謝 辞

本研究を実施するに当たりご助言賜りました厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室・野村由美子氏並びに田中里依氏に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) シックハウス(室内空気汚染)対策: 厚生労働省・医薬食品局化学物質安全対策室・化学物質の安全対策ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/seikatu/kagaku/>)
- 2) 建築基準法に基づくシックハウス対策について: 国土交通省・建築行政ホームページ (<http://www.mlit.go.jp/jutakukentiku/build/sickhouse.html>)
- 3) 神野透人, 香川(田中)聡子, 小濱とも子, 宮川真琴, 吉川 淳, 小松一裕, 徳永裕司: 国立医薬品食

品衛生研究所報告, 125, 72-78 (2007)

- 4) 香川(田中)聡子, 神野透人, 小濱とも子, 宮川真琴, 吉川 淳, 小松一裕, 徳永裕司: 国立医薬品食品衛生研究所報告, 125, 79-85 (2007)
- 5) JIS A 1901: 建築材料の揮発性有機化合物(VOC), ホルムアルデヒド及び他のカルボニル化合物放散測定方法 - 小形チャンパー法, 2003.



## 化粧品に配合が禁止されている成分の分析法に関する研究：酢酸鉛（Ⅱ）

内野 正<sup>#</sup>, 五十嵐良明, 徳永裕司, 西村哲治

## Studies for Analyzing the Prohibited Ingredients Lead Acetate (Ⅱ) in Cosmetics

Tadashi Uchino<sup>#</sup>, Yoshiaki Ikarashi, Hiroshi Tokunaga and Tetsuji Nishimura

Lead acetate (Ⅱ) is one kind of the prohibited ingredients in cosmetics due to the Japanese Pharmaceutical Affairs Act. We established the analytical method for lead acetate (Ⅱ) in cosmetics by capillary electrophoresis (CE). The hair color of 1 g was put into a 50 ml plastic tube. After adding 10.0 mg of lead acetate (Ⅱ) and 50 ml of water into the plastic tube, the mixture was ultrasonicated for 10-30 min. After ultrasonication, the mixture was diluted 20-times with water and filtrated through a membrane (0.45  $\mu\text{m}$ ). After filtration, the solution used as the test solution. The testing solution was analyzed by CE. The working curve from 5 to 100  $\mu\text{g/ml}$  showed a linear line between the concentrations of lead (Ⅱ) ion or acetate ion and these peak areas. Detection limit of lead acetate (Ⅱ) is 0.3  $\mu\text{g/ml}$ . There was no interference of lead acetate (Ⅱ) with the ingredients in the hair color.

Keywords: lead acetate, capillary electrophoresis, prohibited ingredients

## 1. 緒言

酢酸鉛（Ⅱ） $[(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb} \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$  は鉛めっき、染色用剤としてまた局所血管収縮作用を持ち、局所収れん剤として用いられている<sup>1)</sup>。酢酸鉛（Ⅱ）は平成12年9月から化粧品に配合が禁止されている<sup>2)</sup>。分析法としてはICP-発光分析法<sup>3)</sup> や原子吸光法<sup>4)</sup> 等での定量が報告されている。今回我々は酢酸鉛（Ⅱ）の分析法としてキャピラリー電気泳動法を検討し、市販の染毛剤中の酢酸鉛（Ⅱ）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

酢酸鉛（Ⅱ）は和光純薬工業製を、無機陽イオン分析用buffer及び有機酸分析用bufferはAgilent社製を用いた。市販染毛料3種類（日本製2種類（A, B）中国製1種類（C））を試料として用いた。

酢酸鉛（Ⅱ）標準原液：酢酸鉛（Ⅱ）10.0 mgを正確に量り、水を加えて正確に100 mlとした（100  $\mu\text{g/ml}$ ）。

酢酸鉛（Ⅱ）標準溶液：酢酸鉛（Ⅱ）標準原液の一定量を正確に量り、水で希釈して1 ml当たり酢酸鉛（Ⅱ）を5-50  $\mu\text{g}$ 含む溶液を調製した。

## 2.3 定量法

試料約1 gを精密に量り、遠心チューブに入れ、50 mlの水を加えて超音波浴で10分間、分散しにくい試料の場合は30分間分散した。次に、一定量をとって水で正確に20倍希釈し、超音波浴で10分間分散後、孔径0.45  $\mu\text{m}$ のフィルターでろ過し、試料溶液とした。

試料溶液及び標準溶液を次の2種類の条件でキャピラリー電気泳動装置による測定を行い、標準溶液から作成した検量線から試料溶液中の鉛（Ⅱ）イオンの濃度及び酢酸イオンの濃度を求めた。鉛（Ⅱ）イオンの濃度から換算した酢酸鉛（Ⅱ）の濃度C1 (mg/l) 及び酢酸イオンの濃度から換算した酢酸鉛（Ⅱ）の濃度C2 (mg/l) を求め、試料中の酢酸鉛（Ⅱ）の濃度 (mg/g) を次式により計算した。

試料中の酢酸鉛（Ⅱ）の濃度 (mg/g) =  $(C1+C2) / (2 \times W)$  W:試料の採取量 (g)

ただし、C1, C2はいずれも検出限界以上の値でかつ、C1とC2との比が1.5倍以下、かつ測定条件2で標準溶液と一致する鉛（Ⅱ）イオン由来と推定される負ピークが

<sup>#</sup> 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

検出された場合を有効とする。これ以外の場合は酢酸鉛(Ⅱ)の濃度は検出限界以下と見なす。

鉛(Ⅱ)イオン及び酢酸イオン由来のピークが検出されても、鉛(Ⅱ)イオン由来のピークから換算した濃度と酢酸イオン由来のピークから換算した濃度が大きく異なる(この場合は1.5倍を超える値とした)場合も酢酸(塩)と鉛(化合物)が別々に含まれ、酢酸鉛(Ⅱ)としては検出限界以下であると考えられる。このため試料中の酢酸鉛(Ⅱ)の濃度は上記のように鉛(Ⅱ)イオン及び酢酸イオン由来の両方のピークが検出され、かつ、それぞれのピークから換算した酢酸鉛(Ⅱ)の濃度比が1.5倍以下の時のみ検出限界以上と見なすこととした。

#### 測定条件1:

キャピラリー: 内径75  $\mu\text{m}$ , 有効長72 cm  
 キャピラリー温度: 25°C  
 泳動用buffer: 無機陽イオン分析用buffer  
 注入法: 加圧法, 50 mbar, 4 seconds  
 極性: Positive  
 印加電圧: 30 kV (373V/cm)  
 分析時間: 15 min  
 検出波長: 215 nm, バンド幅10 nm  
 リファレンス波長: 310 nm, バンド幅20 nm

#### 測定条件2:

キャピラリー: 内径75  $\mu\text{m}$ , 有効長72 cm,  
 キャピラリー温度: 25°C  
 泳動用buffer: 有機酸イオン分析用buffer  
 注入法: 加圧法, 50 mbar, 4 seconds  
 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20 nm,  
 リファレンス波長: 200 nm, バンド幅10 nm

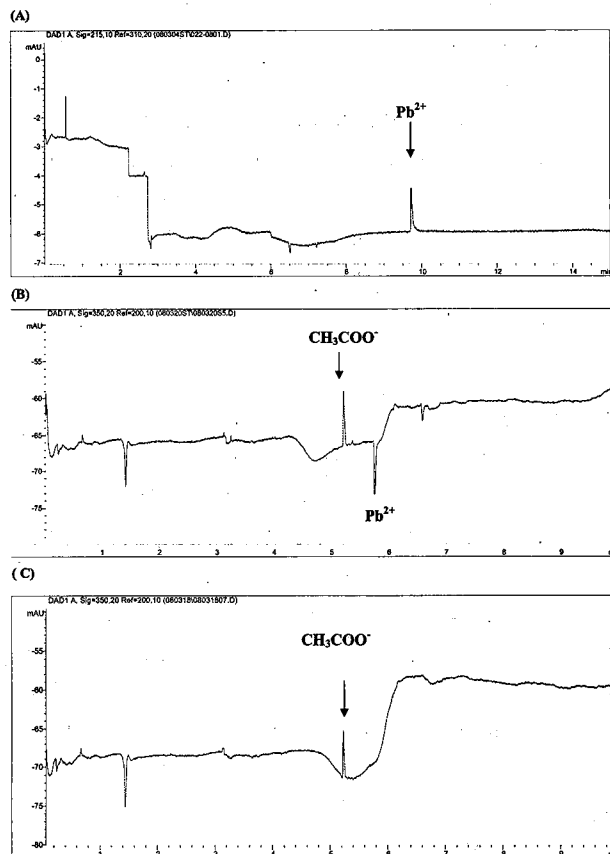
### 3. 結果及び考察

#### 3.1 酢酸鉛(Ⅱ)のエレクトロフェログラム

酢酸鉛(Ⅱ) 10  $\mu\text{g/ml}$ の溶液を上記の測定条件1及び2のキャピラリー電気泳動装置に注入した時のエレクトロフェログラムをFig.1 (A) 及び (B) に示す。Positive モードでは保持時間10分付近に鉛(Ⅱ)イオンのピークが (Fig.1 (A)), Negativeモードでは保持時間5.2分付近に酢酸イオンのピークが検出された (Fig.1 (B))。鉛ピークの同定のため、鉛(Ⅱ)イオンの標準溶液 (10  $\mu\text{g/ml}$ ) について、測定条件1で操作したところ、保持時間10分付近に同様のピークが出現した(データ未掲載)。

酢酸ナトリウムの標準溶液 (10  $\mu\text{g/ml}$ ) を測定条件2 (Negativeモード) で分析した (Fig.1 (C))。保持時間5.2分付近に酢酸イオンと一致するピークが見られたが、酢酸鉛(Ⅱ)標準溶液の時には見られた保持時間5.8分付近の負のピークは観察されなかった。よって、5.8分付近の負のピークを酢酸鉛(Ⅱ)定性用のピークとして用いることとした。

鉛(Ⅱ)イオンの標準溶液 (20  $\mu\text{g/ml}$ ) を調製し、測定条件2を用いて分析したところ、保持時間5.8分付近に負のピークが見られたことから、この負ピークは鉛(Ⅱ)イオン由来であることが示唆された。



**Fig. 1** Electropherogram of lead acetate (Ⅱ) or sodium acetate (A) Condition1 (positive mode) lead acetate (Ⅱ) solution (10  $\mu\text{g/ml}$ ) (B) Condition2 (negative mode) lead acetate (Ⅱ) solution (10  $\mu\text{g/ml}$ ) (C) Condition2 (negative mode) sodium acetate solution (10  $\mu\text{g/ml}$ )

#### 3.2 酢酸鉛(Ⅱ)の検量線及び再現性

酢酸鉛(Ⅱ)の濃度を5-100  $\mu\text{g/ml}$ 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た。Fig.2から分かるように、酢酸鉛(Ⅱ)の濃度と鉛(Ⅱ)イオンピーク面積比及び酢酸イオンピーク面積比には良好な直線関係が成立した。

酢酸鉛（Ⅱ）の10  $\mu\text{g/ml}$ 及び100  $\mu\text{g/ml}$ を含む溶液を用い、3回の繰り返し注入を行った時の鉛（Ⅱ）イオンのピーク面積の相対標準偏差は2.8%及び0.8%であった。また酢酸イオンのピーク面積の相対標準偏差は2.7%及び1.1%であった。なお鉛（Ⅱ）イオンのピーク面積から換算したS/N = 3での酢酸鉛（Ⅱ）の検出限界は0.5  $\mu\text{g/ml}$ , S/N = 10での定量下限は1.5  $\mu\text{g/ml}$ であった。同様に酢酸イオンのピーク面積から換算した酢酸鉛（Ⅱ）の検出限界は0.3  $\mu\text{g/ml}$ , 定量下限は1  $\mu\text{g/ml}$ であった。

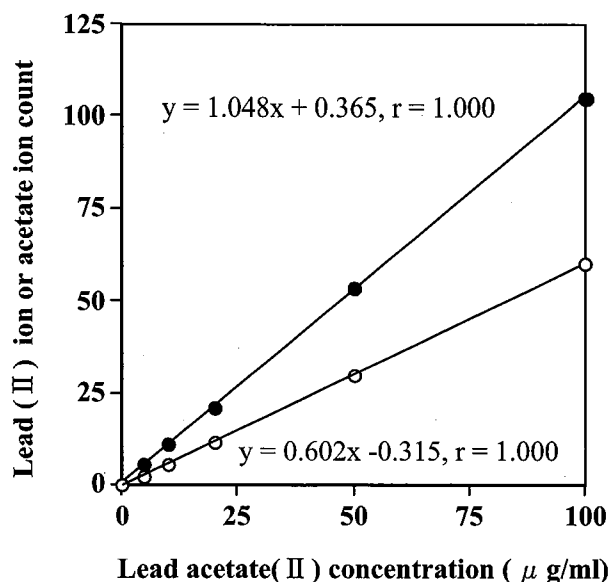


Fig. 2 Working curve for lead acetate (Ⅱ)  
○: lead (Ⅱ) ion, ●: acetate ion

### 3.3 化粧品への応用

酢酸鉛（Ⅱ）は平成17年に米国及びオーストラリアからの個人輸入品からの白髪染めクリームからの検出例<sup>3)</sup>がある。Fig. 3に試料B及びこれに1%（鉛として0.6%）に相当する酢酸鉛（Ⅱ）を添加した時の測定条件1におけるエレクトロフェログラムを示す。

試料A及びCもほぼ同様のエレクトロフェログラムが得られた。今回検討した試料A～Cでは他の添加剤の妨害もなく、添加された酢酸鉛（Ⅱ）が測定出来ることが明らかになった。

測定条件2でのエレクトロフェログラムをFig. 4に示した。試料Aではピークはみられなかったが、試料B及びCでは保持時間5.2分付近にピークが見られた。しかし、Fig. 5に示すように酢酸鉛（Ⅱ）を添加した試料に見られる5.8分付近の負ピークはFig. 4に示すように酢酸鉛（Ⅱ）を添加していない試料には見られなかったことから、このピークは他の賦形剤に由来するもので、試料中の酢酸鉛（Ⅱ）は検出限界以下と思われた。試料Aの

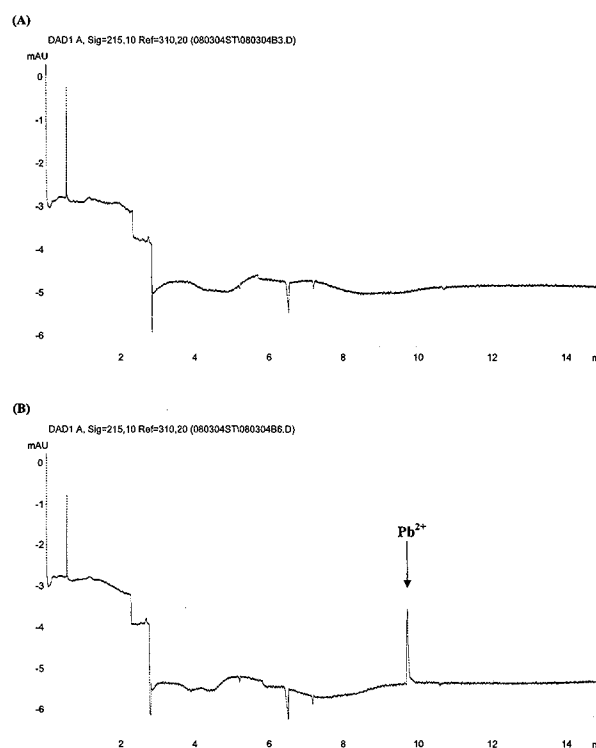


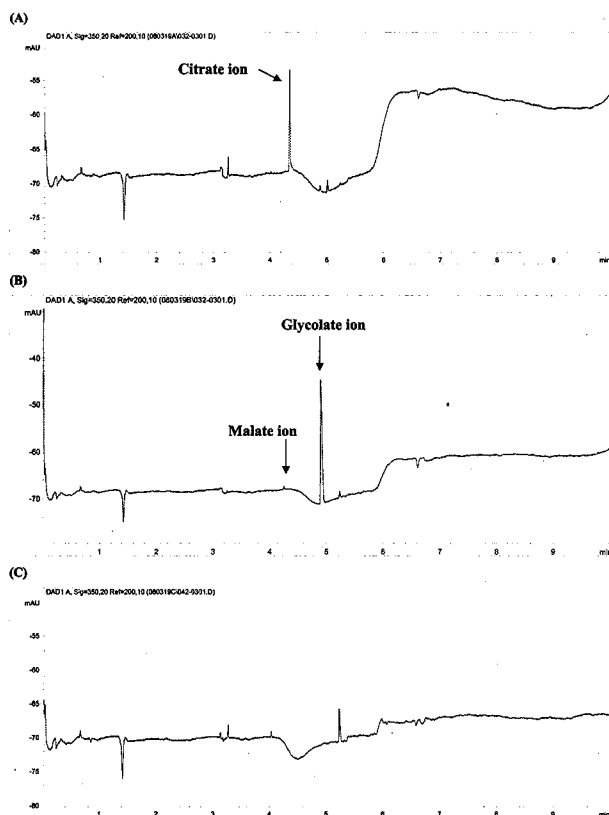
Fig. 3 Electropherogram of samples  
(A) Sample B, (B) Sample B + 10 mg/g lead acetate (Ⅱ)  
Analyzed condition is for positive

保持時間4.3分付近のピークは含有成分のクエン酸の保持時間と一致したが、4.9分付近及び5.0分付近のピークは同定出来なかった。また、試料Bの4.2分付近及び4.9分付近のピークはそれぞれ含有成分のリンゴ酸及びグリコール酸の保持時間と一致したが、5.2分付近のピークは同定できなかった。なお、試料Aにはリンゴ酸は含有成分として表示されていないことから、試料Aの4.9分付近のピークはリンゴ酸由来ではないものと推察される。試料Cの5.2分付近のピークは酢酸ラノリンアルコール由来の酢酸イオンのピークではないかと思われるが、酢酸ラノリンアルコールが入手出来ず同定できなかった。

### 3.4 添加回収試験

米国では頭髪用化粧品として白髪用染毛料に酢酸鉛（Ⅱ）は1%（鉛として0.6%）配合が認められている<sup>3)</sup>。試料に酢酸鉛（Ⅱ）を1%量添加し、回収試験を行った。鉛（Ⅱ）イオン、酢酸イオン由来のピークから換算した酢酸鉛（Ⅱ）の回収率及び両イオン由来のピーク換算し平均して求めた回収率をTable 1に示した。酢酸イオン由来のピークから換算した場合、試料B,Cでは賦形剤由来のピークと重なるため、酢酸鉛（Ⅱ）非添加時の賦形剤由来のピークを差し引いて換算した。

試料A, B及びCそれぞれ約1gに酢酸鉛（Ⅱ）10.0mgを添加した時の回収率はそれぞれ、97.9%, 100.1%及



**Fig. 4** Electropherogram of samples  
(A) Sample A, (B) Sample B, (C) Sample C  
Analyzed condition is for negative

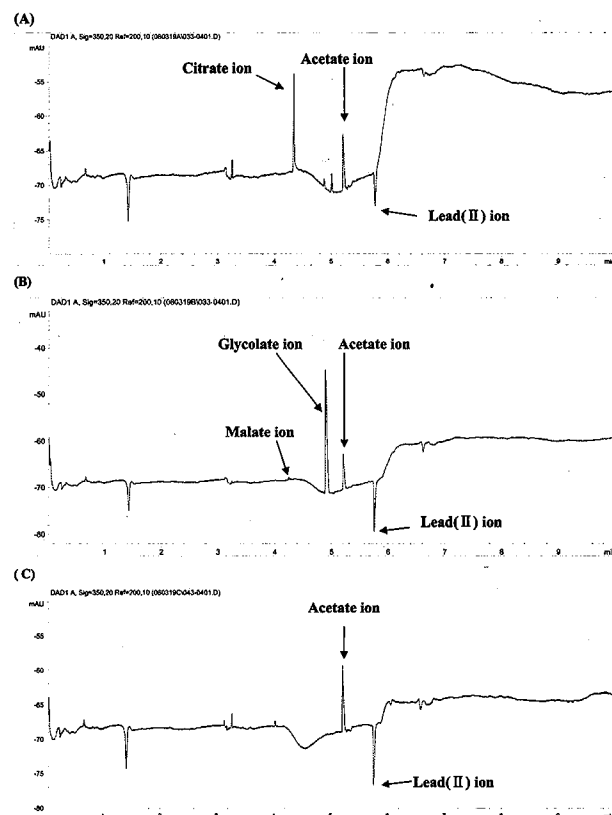
び99.2%であった。また相対標準偏差はそれぞれ、2.3%、2.8%、2.1%と5%未満であった。各試料の鉛(II)イオン由来のピークから換算した回収率の平均値と酢酸イオン由来のピークから換算した回収率の平均値はいずれも94~104%とほぼ一致した。

また、試料B及びCでは賦形剤に由来と思われる酢酸イオンのピークが見られたが、鉛(II)イオンは検出限界以下であったため、酢酸鉛(II)としては検出限界以下であると考えられる。

以上キャピラリー電気泳動法により鉛(II)イオン及び酢酸イオン由来の両方のピークを測定することにより、賦形剤由来のピークの妨害を受けることなく、化粧品中の酢酸鉛(II)の分離及び定量が出来ることが明らかになった。

## 文献

- 1) 中原勝儼, 無機化合物・錯体辞典, 講談社, 東京, pp.209 (1997)
- 2) Notification No.331 of Ministry of Health and Welfare dated on September
- 3) 独立行政法人国民生活センターホームページ ([http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20051006\\_2.pdf](http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20051006_2.pdf))



**Fig. 5** Electropherogram of samples added 10 mg/g lead acetate (II)  
(A) Sample A, (B) Sample B, (C) Sample C  
Analyzed condition is for negative

- 4) Liao, M., Chen, C.L., Zeng, L.S., and Hunag, C.Y.: Chemosphere, 66,1197-1205 (2007)

**Table 1** Recovery of added lead acetate in white hair color

(a) calculated from lead (Ⅱ) ion

	Hair color A	Hair color B	Hair color C
No.1	99.5	96.9	100.5
No.2	96.9	106.8	103.3
No.3	106.3	106.8	102.3
average	100.9	103.5	102.0
R.S.D.(%)	4.9	5.7	1.4

(b) calculated from acetate ion

	Hair color A	Hair color B	Hair color C
No.1	100.5	97.4	93.8
No.2	93.8	98.6	99.5
No.3	90.4	97.1	95.7
average	94.9	97.7	94.7
R.S.D.(%)	5.1	0.8	1.0

(c) calculated from lead (Ⅱ) ion and acetate ion

	Hair color A	Hair color B	Hair color C
No.1	100.0	97.2	97.2
No.2	95.4	102.7	101.4
No.3	98.4	100.3	95.7
average	97.9	100.1	99.2
R.S.D.(%)	2.3	2.8	2.1

## 高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による 環境水中PPCPsの分析と水環境中の存在実態

久保田領志<sup>#</sup>, 田原麻衣子, 清水久美子, 西村哲治

### Determination of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Environmental Water Samples by LC-MS/MS and Their Occurrence in Aquatic Environment.

Reiji Kubota<sup>#</sup>, Maiko Tahara, Kumiko Shimizu, and Tetsuji Nishimura

For the determination of fifteen Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water samples, an analytical method using high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry was presented in this study. For the extraction of PPCPs from water sample, three different solid phase extraction cartridges (Sep-Pak Plus PS-2, Sep-Pak Plus C18, and Oasis HLB Plus) were tested. For almost all PPCPs except two selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), good results of recovery were obtained by using Oasis HLB Plus compared with other cartridges. On the other hands, Sep-Pak plus C18 was suitable for extraction of SSRIs, and recovery was more than 90%. Fourteen PPCPs, except chlortetracycline, were detected in all raw sewage water of sewage treatment plant (STP) at high frequency in urban area, Japan. On the other hands, thirteen PPCPs, except fenofibrate and triclosan, were detected in all treated sewage water of STP at high frequency. The highest concentration was observed in bezafibrate and the value was 18.3  $\mu\text{g/L}$ . The concentrations of other PPCPs in sewage water were ranged from several tens to several hundreds of  $\text{ng/L}$ . Because of concentrations of PPCPs in treated sewage water were similar to or higher than those of raw sewage water, further detail study should be focused on removability of PPCPs in STP.

Keywords: pharmaceuticals and personal care products, solid phase extraction, LC-MS/MS, sewage water, river water

#### 1. はじめに

1990年以降の欧米諸国では、医薬品やパーソナルケア製品起源の化学物質 (Pharmaceuticals and Personal Care Products; PPCPs) と総称される、人用の処方薬やOTC医薬品、香水、スキンケア製品、畜水産用の医薬品等由来の化学物質が河川や湖沼等の水環境中から検出され、新たな環境汚染物質として注目されてきた<sup>1-3)</sup>。これらのPPCPsは、製品が廃棄される場合や、ヒトや家畜から排泄されることで、継続的に水環境中へ放出されることが考えられ、直接の排出源として、下水処理場排水、畜水産施設からの排水、病院等の医療機関からの排水等が挙げられる<sup>4)</sup>。これらのPPCPsは、広範囲で使用されることや、微量でも生理活性を示す可能性がある

ことから、水圏生態系への影響が懸念される。一方、ヒトへの影響については、PPCPsが存在する水道原水が、浄水工程で十分に除去処理されなかった場合、飲料水を介して摂取する可能性があるため、PPCPsの水環境中での実態把握、影響評価について関心が集まっている。しかしながら、日本国内の水環境中のPPCPsの存在実態に関する知見は限られており<sup>5, 6)</sup>、それら水環境中濃度等の基礎情報の収集、水圏生態系およびヒトへの影響評価、下水および浄水処理工程での挙動および除去性等について解明することが緊急課題となっている。

環境水中のPPCPsの分析法については、環境水中濃度が $\text{ng/L}$ レベルと低濃度であるため、固相抽出等の前処理法で対象物質を濃縮し、誘導体化-ガスクロマトグラフィー-質量分析法 (GC-MS)、高速液体クロマトグラフィー-質量分析法 (LC-MS)、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) 等による定量が主に行われているが、前処理法を含めまだ確立

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed: Reiji Kubota; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel/Fax.: 03-3700-9346; E-mail: reijik@nihs.go.jp

されていないのが現状である。

そこで本研究では、固相抽出-高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による環境水中のPPCPsの一斉分析法の検討を行い、採用した分析法を用いて、水再生センターの流入水および放流水を対象にPPCPsの存在実態を調査した。

## 2. 試料と方法

### 2.1 水試料

水再生センターの流入水および放流水は、東京都下水道局のご協力の下、隅田川水系および荒川水系に位置する計8箇所の水再生センターにおいてスポット採水した。水試料は褐色ガラス瓶に満水で採水、冷蔵保存し、できるだけ速やかに固相抽出した。抽出溶液は分析時まで-20℃で保存した。

### 2.2 実験方法

#### 2.2.1 LC-MS/MSの試料溶液の調整法

試料溶液の調整法については下記のように行った。水試料500mLにギ酸を添加してpH2.8に調整し、ガラス繊維ろ紙(孔径0.7μm)でろ過後、メタノール、0.04Mクエン酸(pH4.7)それぞれ2mLでコンディショニングした固相カートリッジに5mL/minの流速で通水した。その後、固相カートリッジに0.04Mクエン酸(pH4.7)、0.1M酢酸カリウムそれぞれ2mLを通水し、通気脱水の後メタノール10mLで溶出した。溶出液は窒素気流下で0.1mLに濃縮し、0.1%ギ酸を0.9mL添加し全量を1mLに定容した。

#### 2.2.2 分析条件

PPCPsの定量には液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法(LC-MS/MS)を用いた。高速液体クロマトグラフはWaters製のWaters Alliance 2695を使用した。分離カラムはWaters製SunFire C18(2.1×150mm, 3.5μm)を用いた。カラムオープンの温度は40℃とした。移動相には0.1%ギ酸(v/v)およびメタノールを用い、流速0.2mL/minでメタノール10%から90%の濃度勾配をつけて行った。移動相の濃度勾配の条件をTable 1に示す。タンデム質量分析装置はWaters製のWaters Micromass Quattro micro APIを使用した。イオン化法は、エレクトロスプレーイオン化法(ESI)のポジティブ、ネガティブイオンモードの、高感度測定に適したMultiple Reaction Monitoring(MRM)モードで測定を行った。

Table 1 Gradient condition of mobile phase

Time (min)	0	5	10	20	25	30
Mobile PhaseA (%)	90	20	10	10	90	90
Mobile PhaseB (%)	10	80	90	90	10	10

A : 0.1% Formic acid (v/v) ; B : MeOH

## 3. 結果と考察

### 3.1 分析条件の検討

本研究において、テトラサイクリン系抗生物質のテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、マクロライド系抗生物質のエリスロマイシン、ロキシスロマイシン、高脂質血症用剤のベザフィブラート、フェノフィブラート、高脂質血症用剤の代謝物のクロフィブリック酸、殺菌剤のトリクロサン、解熱鎮痛消炎剤のジクロフェナック、メフェナム酸、エテンザミド、抗てんかん剤のカルバマゼピン、抗うつ剤のパロキセチン、フルボキサミンの計15種のPPCPsを測定対象物質として分析条件を検討した。これらの15種のPPCPsは、生産量が多く広範囲の地域で使用されているもの、海外での検出の報告が多いものを選択した。LC-MS/MSを用いた分析条件の検討において、C18系逆相カラムのWaters社製Atlantis dC18(2.1×150mm, 3μm)およびWaters社製SunFire C18(2.1×150mm, 3.5μm)の2種を用いて分離状況を検討した。測定溶液として、測定対象のPPCPsをそれぞれ100μg/Lになるように混合した標準メタノール溶液を用いてMRMクロマトグラムのピーク形状を比較した結果、Atlantis dC18を用いた場合で、テトラサイクリン系抗生物質3種でテーリングが認められた(Fig.1)。一方、SunFire C18を

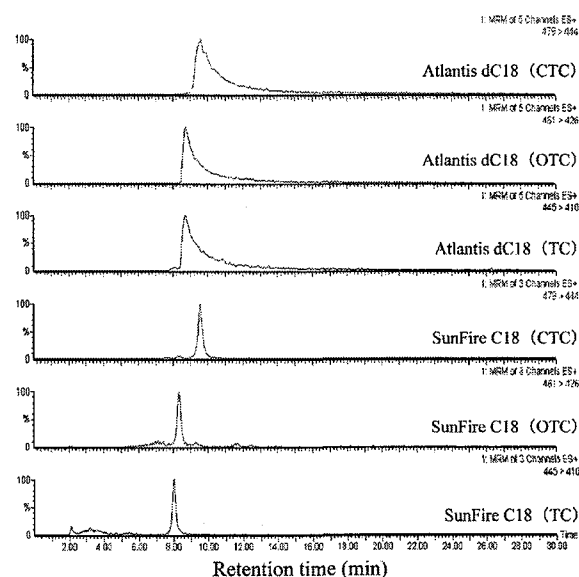


Fig. 1 Comparison of separation of tetracyclines by using two types of separation columns, CTC: chlortetracycline; OTC: oxytetracycline; TC: tetracycline

用いた場合には、Atlantis dC18で認められたテーリングが改善され、その他の物質についてもテーリング等は認められなかった。このことから、HPLC用分離カラムにはSunFire C18を用いることとした。

本研究で対象とする水試料は水再生センター流入水、放流水であり、水試料中の共存物質によりLC-MS/MSのイオン化等の条件が変動する恐れがある。環境水および下水処理場排水中のPPCPsを対象とした研究の中には、水試料中のマトリックスによる影響を補正するため、対象物質の重水素化体を内部標準物質として用いる内部標準法が採用されているものもある<sup>7,8)</sup>。本研究で対象とするPPCPsについては、カルバマゼピン等の重水素化体が市販されているものと、テトラサイクリン等

の重水素化体が入手できないものが含まれているため、対象とした全てのPPCPs濃度の計算は標準添加法で行うこととした。また、測定中の検出器感度の変化をモニターするための内部標準物質としてフェノプロップを用いた。Table 2に検討の結果採用した測定対象のPPCPsの保持時間、プレカーサイオン、プロダクトイオン、コーン電圧、コリジョンエネルギー、定量下限値（水試料換算値）を示す。これらの条件で15種のPPCPsは30分以内で良好なピーク形状で溶出できた (Fig. 2)。

### 3.2 固相抽出法の検討

Oasis HLB Plusカートリッジを用いて、固相抽出法の検討を行った。固相カートリッジのコンディショニング

Table 2 Analytical parameters of target PPCPs

Compound	Retention time (min)	Precursorion/Product ion	Cone (V)	Collision energy (eV)	ESI Polarity	LOQ (ng/L)
Bezafibrate	12.47	360.2/273.7	30	20	Negative	3
Fenofibrate	15.74	361.1/233.1	30	20	Positive	0.2
Clofibric acid	12.79	213.0/127.0	20	20	Negative	1
Triclosan	15.24	287.0/ 35.0	20	20	Negative	60
Tetracycline	7.46	445.0/410.0	30	20	Positive	2
Oxytetracycline	7.78	461.0/426.0	30	20	Positive	2
Chlortetracycline	8.41	479.0/444.0	30	20	Positive	5
Erythromycin	9.05	734.6/158.1	30	30	Positive	10
Roxithromycin	9.53	837.7/158.1	30	30	Positive	2
Diclofenac	13.83	295.7/213.8	20	30	Positive	2.5
Mefenamic acid	15.11	242.2/223.9	30	20	Positive	2
Ethenzamide	9.85	165.9/120.7	20	20	Positive	1
Carbamazepine	10.96	236.9/193.9	30	20	Positive	0.2
Paroxetine	9.05	330.2/192.2	30	30	Positive	8
Fluvoxamine	9.37	319.2/200.2	20	20	Positive	6

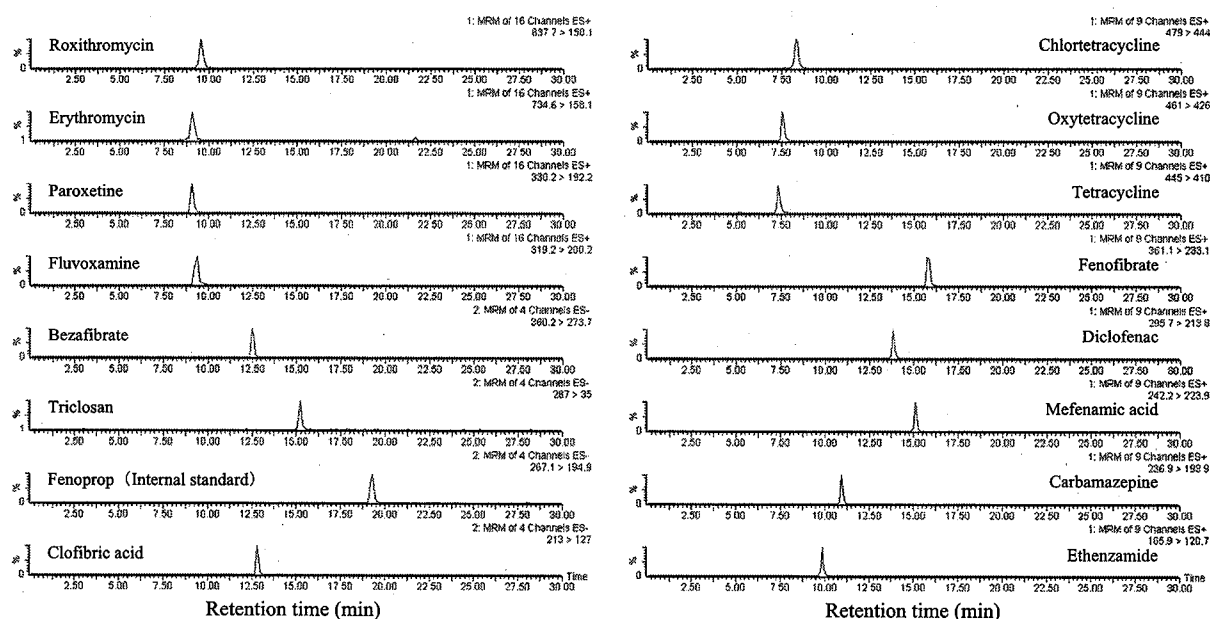


Fig. 2 MRM chromatograms of 15 PPCPs and 1 internal standard



グおよび処理法は、メタノール5mL, 0.1%ギ酸5mLでコンディショニングし、試料通水の後に通気脱水するA法と、メタノール, 0.04Mクエン酸 (pH4.7) それぞれ2mLでコンディショニングし、試料通水の後0.04Mクエン酸 (pH4.7), 0.1M酢酸カリウムそれぞれ2mLを通水し通気脱水するB法で添加回収試験を行い、回収率で比較した。A法ではテトラサイクリン, オキシテトラサイクリン, クロロテトラサイクリンのテトラサイクリン系抗生物質3種の回収率が23~28%であったのに対し、B法では101~108%と、B法を用いた場合に良好な回収率が得られたことから、固相カートリッジのコンディショニングおよび操作にはB法を採用した。次にB法を用いて3種類の異なる固相カートリッジ (Sep-Pak Plus C18, Oasis HLB Plus, Sep-Pak Plus PS-2) で添加回収試験を行い、それぞれの固相カートリッジによる回収率をテトラサイクリン系抗生物質3種, クロフィブリック酸, トリクロサンについて比較した。その結果, Oasis HLB Plusを用いた場合に最も高い回収率が得られた。さらに, Oasis HLB Plusを用いてその他のPPCPsについても回収率を検討した。10種中8種についてもOasis HLB Plusでの回収率が高く, それぞれの回収率は54~128%であった。一方, パロキセチンおよびフルボキサミンはそれぞれ50.6%, 28.4%とOasis HLB Plusでの回収率は低値を示した (Fig. 3)。

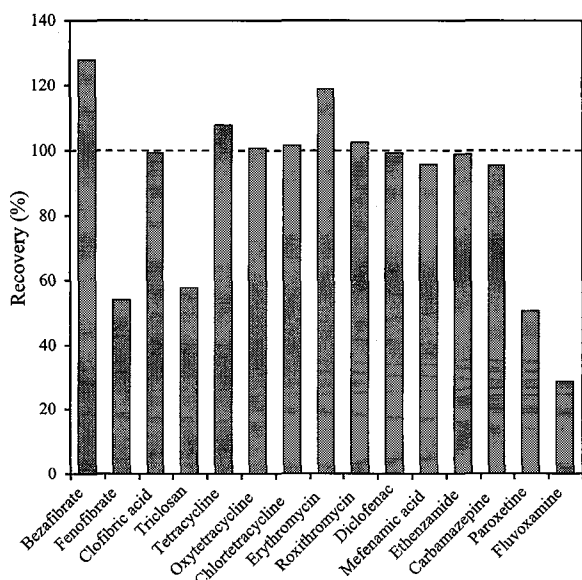


Fig. 3 Recovery of 15 PPCPs by using Oasis HLB Plus

フルボキサミンおよびパロキセチンについては、Oasis HLB Plusを用いた場合の回収率は低く、十分ではなかったため、上記のB法の固相カートリッジのコンディショニングおよび処理法で、固相抽出操作の確認のためにマクロライド系抗生物質2種を加えた計4種のPPCPs

について、3種の固相カートリッジ, タンデム固相抽出, バックフラッシュ溶出を組み合わせて回収率を評価した (Fig. 4 A). 通常の溶出法の場合, Sep-Pak Plus PS-2で抽出したSample 2は, Oasis HLB Plusで抽出したSample 1に比べ4物質全てにおいて回収率が低かった。また, Oasis HLB PlusとSep-Pak Plus PS-2を連結させてタンデム固相抽出したSample 3の場合もSample 1より良好な回収率は得られなかった (Fig. 4 A)。一方, Oasis HLB PlusおよびSep-Pak Plus PS-2を用いメタノール10mlで溶出した後のカートリッジからバックフラッシュ溶出した溶出液からは, Oasis HLB Plusではバ

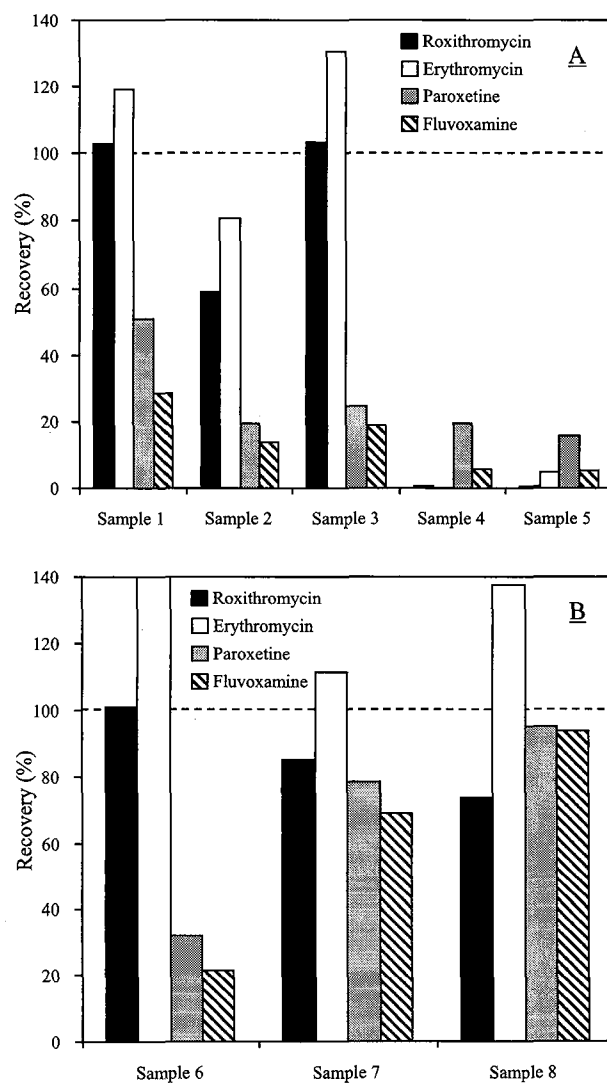


Fig. 4 Comparison of recovery of two macrorides and two SSRIs by several types of solid phase extraction, Sample 1: Oasis (Elution with 10mL); Sample 2: PS-2 (Elution with 10mL); Sample 3: Tandem (Oasis+PS-2) (Elution with 5mL from each column); Sample 4: Oasis (Backflushing of Sample 1 (elution with 5mL)); Sample 5: PS-2 (Backflushing of Sample 2 (elution with 5mL)); Sample 6: Oasis (Elution with 10mL) + Backflushing (Elution with 5mL); Sample 7: PS-2 (Elution with 10mL) + Backflushing (Elution with 5mL); Sample 8: C18 (elution with 10mL)

ロキセチンが19.5%, フルボキサミンが5.8%回収され, Sep-Pak Plus PS-2ではパロキセチンが15.8%, フルボキサミンが5.4%回収され, 固相カートリッジ中に残存していることが予想された (Fig. 4 A, Samples 4および5).

そこで, Oasis HLB Plusで通常溶出液とバックフラッシュ溶出液を加えたSample 6, Sep-Pak Plus C18で通常溶出液とバックフラッシュ溶出液を加えたSample 7, およびSep-Pak Plus C18で固相抽出したSample 8を作製し, 回収率を比較した (Fig. 4 B). 全ての試料において, エリスロマイシンの回収率は100%を大きく超え, 測定に妨害を及ぼす物質が溶出していることが認められた. ロキセチン, エリスロマイシンの回収率は, Oasis HLB Plusでバックフラッシュ溶出液を加えたSample 6では100%であったのに対し, Sep-Pak Plus C18でバックフラッシュ溶出液を加えたSample 7は85.3%, Sep-Pak Plus C18で通常の抽出したSample 8でも73.9%と, それぞれSample 6に比べやや低値を示した. Sample 6ではパロキセチンが31.7%, フルボキサミンが21.6%と回収率の改善は認められなかった (Fig. 4 B). 一方, Sample 7では, フルボキサミンが73.3%, パロキセチンが80.2%, さらにSample 8では両者とも90%以上と良好な回収率が得られた (Fig. 4 B). 以上の結果から, 本研究では, バックフラッシュ溶出液を加えても大きな回収率の改善が認められなかったため, 回収率が良好であった固相カートリッジとして, SSRI系抗うつ剤2種についてはSep-Pak Plus C18を, その他13種についてはOasis HLB Plusを用い, 通常の順方向からの溶出を行うこととした.

### 3.3 水再生センター試料水中PPCPs検出への適用

前述の検討の結果採用した一斉分析法を用いて水環境中PPCPsの存在実態を調査するため, 平成17年1月に東京都下水道局のご協力の下, 東京都内に位置する隅田川水系, 荒川水系の計8箇所の水再生センターの流入水および放流水をスポット採水し, 11種のPPCPs (テトラサイクリン, オキシテトラサイクリン, クロロテトラサイクリン, ベザフィブラート, フェノフィブラート, クロフィブリック酸, トリクロサン, ジクロフェナック, メフェナム酸, エテンザミド, カルバマゼピン) について調査した. 流入水および放流水において最も検出率が高かったのは高脂質血症用剤のベザフィブラートであり, 流入水, 放流水ともに88% (8検体中7検体で検出)であった. その他のPPCPsについては, 放流水で解熱鎮痛消炎剤のジクロフェナックで88% (8検体中7検体で検出)と高い検出率で, それ以外のPPCPsの検出率も50~75%であり, 東京都内の水再生センターの流入水お

よび放流水中からはPPCPsが常在的に検出される可能性が示唆された. 一方, 抗生物質のクロロテトラサイクリンは流入水中で, 高脂質血症用剤のフェノフィブラートおよび殺菌剤のトリクロサンは放流水中では未検出であった. 放流水中で未検出であったフェノフィブラートやトリクロサンは, 水再生センターの処理工程で除去されたことが考えられるが, 放流水のみで検出されたクロロテトラサイクリンは, 下水処理場の処理工程での物理的処理, 生物的処理, 化学的処理の過程で, PPCPsの抱合体等の代謝物に何らかの変化が起こった結果である可能性が考えられた. 流入水に比べ放流水中でPPCPsの濃度が高くなる傾向は, Nakadaらもカルバマゼピン等において同様の傾向を報告しており<sup>9)</sup>, 各処理工程での各PPCPsの挙動を詳細に評価するなど, 今後の検討課題である.

隅田川水系および荒川水系の水再生センター流入水および放流水中の11種のPPCPs濃度をFig. 5 AおよびFig. 5 Bに示す. 流入水では, 流入水中のベザフィブラートが本研究の測定対象のPPCPs中で最も高濃度 (18.3 $\mu\text{g/L}$ )であった (Fig. 5 A). 流入水中のベザフィブラートの濃度範囲は244 $\text{ng/L}$ から2.78 $\mu\text{g/L}$ と他のPPCPsに比べ高く, 家庭および医療施設等からの排水中にベザフィブラートが高濃度に含まれている可能性が示された. 流入水中の他のPPCPsの濃度についてはベザフィブラートに比べ低く, 数十から数百 $\text{ng/L}$ のオーダーで検出された. その中でも殺菌剤のトリクロサンは定量下限値未満 (<60 $\text{ng/L}$ ) から805 $\text{ng/L}$ と比較的高濃度の試料水が確認され, 解熱鎮痛消炎剤のエテンザミドは定量下限値未満 (<1 $\text{ng/L}$ ) から17.8 $\text{ng/L}$ と低値を示した.

放流水中については, 流入水中と同様ベザフィブラートが最も高濃度で, その濃度範囲は128 $\text{ng/L}$ ~5.95 $\mu\text{g/L}$ と流入水中とほぼ同程度であった. 一方, メフェナム酸については, 放流水中の最大値で4.92 $\mu\text{g/L}$ と高濃度であり, 濃度範囲もベザフィブラートと同程度であった. その他のPPCPsについては, 流入水中の濃度に比べ, 同程度もしくは低値を示し, 水再生センターの浄水過程でトリクロサンなどは良好に除去されているが, ジクロフェナックやカルバマゼピン等の除去率については十分なものではないといえる.

隅田川水系と荒川水系における流入水, 放流水中PPCPsの検出パターンを比較した. その結果, 流入水, 放流水において, 両水系ともベザフィブラートが最高値を示し, 濃度範囲も同程度であった. また, その他のPPCPsについても同程度の濃度範囲を示した. 両水系とも都市部を流下しており, また, 各水再生センターの処理区域には人口密集地がある. さらには, 両水系の

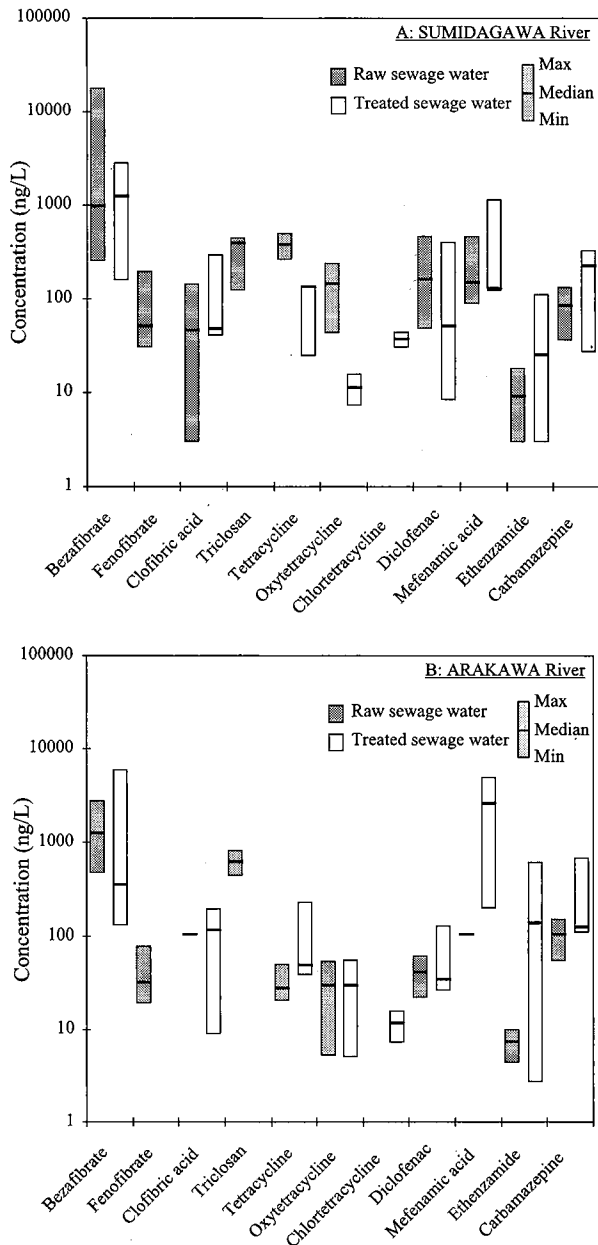


Fig. 5 Concentrations of PPCPs in raw and treated sewage water from STP located in SUMIDAGAWA River and ARAKAWA River basin.

水再生センターの処理工程は基本的に同様であることから、流入水、放流水中のPPCPsの濃度レベルや検出されたPPCPsの組成等の傾向は同様であることが考えられた。今後は、水再生センターでのPPCPsの除去性、処理方法を含め、環境水への負荷を低減することを検討していかなければならない。

4. おわりに

水環境中のPPCPsを評価するために、固相抽出-LC-MS/MSによる環境水中のPPCPsの一斉分析法を確立した。この方法により0.2ng/Lから60ng/Lの定量下限値という高感度分析が可能になり、今後の実態把握に有用な

方法であることが示された。この一斉分析法を用いて、水再生センターの流入水および放流水を対象に実態調査を行った結果、多くのPPCPsはng/Lオーダーと低濃度であったが検出された。一方、ベザフィブラートやメフェナム酸のような一部のPPCPsは放流水中でもμg/Lの濃度レベルと他のPPCPsがng/Lの濃度レベルなのに比べて高濃度で検出された。今後、さらなる詳細な水環境中PPCPsの実態調査、水再生センターや浄水場の各処理工程でのPPCPsの除去性、挙動評価、検出された濃度におけるヒトや水圏生態系の影響評価等行う必要がある。

参考文献

- 1) Daughton, C.G. and Ternes, T.A.: *Environ. Health Perspect.*, 107 (suppl. 6), 907-938 (1999)
- 2) Kümmerer, K.: *Chemosphere*, 45, 957-969 (2001)
- 3) Kolpin, D.W., Furlong, E. T., Meyer, M.T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L.B., Buxton, H.T.: *Environ. Sci. Technol.*, 36, 1202-1211 (2002)
- 4) U.S. Environmental Protection Agency Homepage (Origins and Fate of PPCPs in the Environment) <http://www.epa.gov/ppcp/pdf/drawing.pdf>
- 5) Seino, A., Furusho, S., Masunaga, S.: *J. Jpn. Soc. Wat. Environ.*, 27 (11), 685-691 (2004)
- 6) Nakada, N., Komori, K., Suzuki, Y., Konishi, C., Houwa, I., Tanaka, H.: *Wat. Sci. Technol.*, 56 (12), 133-140 (2007)
- 7) Ternes, T.A., Bonerz, M., Herrmann, N., Löffler, D., Keller, E., Bagó Lacida, B., Alder, A.C.: *J. Chromatogr. A.*, 1067, 213-223 (2005)
- 8) Boyd, G.R., Reemtsma, H., Grimm, D.A., Mitra, S.: *Sci. Total. Environ.*, 311, 135-149 (2003)

## 病院情報システムを用いた医療用医薬品による副作用の検出に関するパイロット研究

頭金 正博<sup>#</sup>, 齋藤充生, 石黒昭博<sup>\*1</sup>, 三宅真二, 鈴木美和子<sup>\*2</sup>, 折井孝男<sup>\*2</sup>, 長谷川 隆一

## Pilot Study of Data Collection System for Adverse Reactions of Prescribed Medications using Hospital Information Systems

Masahiro Tohkin<sup>#</sup>, Mitsuo Saito, Akihiro Ishiguro<sup>\*1</sup>, Shinji Miyake, Miwako Suzuki<sup>\*2</sup>, Takao Orii<sup>\*2</sup>, Ryuichi Hasegawa

We attempted to establish an efficient information data collection system for very low frequent adverse drug reactions using a hospital information system. We collected the prescription data of all patients treated with statins at the Kanto Hospital from the drug order system. At the same time, we surveyed the laboratory data on rhabdomyolysis (creatinine kinase) and kidney functions (creatinine and blood and urine nitrogen) of all the patients from examination order system. Thereafter, we collated the prescription data and the laboratory data to prepare a time-series table of medications and laboratory data for each patient. We extracted patients who showed abnormal increase of the serum creatine kinase from the time-series tables and analyzed the correlations between the increase in the serum creatine kinase and the dosage, kidney functions, age, or gender. From these results, we concluded that this information data collection system was useful for the post-marketing surveys of the incidence of adverse reactions occurring at a very low frequency.

Keywords: adverse drug reactions, hospital information system, rhabdomyolysis, statin

## 1. 緒言

スタチン系薬剤は高脂血症の治療薬として汎用されているが、副作用（薬剤の有害反応）として横紋筋融解症を発症する場合がある。発症頻度は極めて稀であるが、一旦発症すると副作用としては重篤であり、死亡する場合もある。しかし、スタチン系高脂血症薬による横紋筋融解症の発症機構については、ほとんど明らかにされておらず、医薬品の開発段階で横紋筋融解症の発症リスクを評価し、服用前に発症を予防することは現状では極めて困難である<sup>1)</sup>。したがって、スタチン系薬剤の副作用に関するリスクを推定するためには、市販後のスタチン系高脂血症薬による横紋筋融解症の発症頻度などを正確に把握することが重要になる。しかし、横紋筋融解

症は極めて稀にしか発症しないことから、スタチン系薬剤による横紋筋融解症の発症頻度に関する正確なデータを収集するためには、数万人以上の服用患者を確保する必要があり、そのためには膨大な労力と経費や時間が必要となる。このような状況は、極めて稀にしか発生しない副作用の調査には共通した課題となっており、市販後の医薬品に対する迅速な安全対策を実施する上での問題となっていることから、迅速で安価な調査方法の開発が望まれている。

ところで、我が国における病院情報システムの普及率は年々増加しており、全国規模での調査によると、600床以上の病院を対象とした場合は、平成17年度で4分の1以上にのぼり、大規模病院での入院・外来患者数を考慮するとかなりの症例数を集めることが期待できる<sup>2)</sup>。病院情報システムは、各病院の医療状況に合わせて病院毎にカスタマイズしたシステムが用いられている場合が多く、その仕様や操作方法はシステムのプラットフォーム毎に異なっており、データの内容や扱い方も当然異なっているものの、我が国の医療環境や健康保険システムに適合させるために、共通な仕様となっている部分もある<sup>3)</sup>。そこで、病院情報システムの共通仕様機能を用い

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed: Masahiro Tohkin; 1-18-1 Kamiyoga Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext567; Fax 03-3700-9788; E-mail: tohkin@nihs.go.jp

<sup>\*1</sup> (独) 医薬品医療機器総合機構安全部 (医薬安全科学部・協力研究員)

<sup>\*2</sup> NTT東日本 関東病院薬剤部

て、医薬品の使用状況と副作用の発生状態についての汎用性のある調査システムが構築できれば、全国を対象とした副作用調査が、比較的安価で迅速に実施できる可能性がある。

以上のような考えにもとづいて、我々はスタチン系高脂血症薬を服用している患者を対象に、病院情報システムに保存されているスタチン系高脂血症薬の使用状況と横紋筋融解症に関連した検査値および腎機能、年齢、性別などの患者背景因子を網羅的に収集し、稀にしか発症しない副作用の発症頻度や患者背景因子との関係を調査する方法を開発することを目的とし、NTT東日本関東病院（関東病院）の病院情報システムの薬剤データ等を用いてパイロット研究を行った。

## 2. 調査研究方法

### 2-1. 関東病院での調査対象

関東病院で収集された研究対象者（被験者）の処方情報と検査値情報は匿名化された後に国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部へ電子データとして提供され、横紋筋融解症に関連した解析に用いられた。

#### (1) 調査対象

関東病院に入院・外来のリポバス（シンバスタチン）、メバロチン（プラバスタチン）、リピトール（アトルバスタチン）、ローコール（フルバスタチン）、リパロ（ピタバスタチン）、クレストール（ロスバスタチン）のいずれかを服用している患者

#### (2) 調査対象期間

平成19年1月～平成19年6月

#### (3) 調査項目

##### (i) 患者背景

年齢、性別

##### (ii) 対象薬剤の使用状況

投与薬剤名、一日投与量、投与期間、処方せん発行日

##### (iii) 横紋筋融解症に関連した臨床検査値

血清クレアチンキナーゼ値 (CK)

##### (iv) 腎機能に関連した臨床検査値

血清クレアチニン値 (Cre)、血中尿素窒素値 (BUN)、検査実施日

#### (4) 同意取得について

当研究は人体から採取された試料を用いない、既存資料等のみを用いる後ろ向き観察研究であり、全ての診療情報が資料提供機関で匿名化されることから、研究対象者からは、インフォームド・コンセントの取得は行わない（疫学研究に関する倫理指針「第7項 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き等、(2)観察研究を行う場合 ②人体から採取さ

れた試料を用いない場合」および「第11項 他の機関等の資料の利用、(2)既存資料等の提供にあたっての措置」参照)。なお、研究参加医療機関で研究対象となる可能性のある患者へは、当研究が実施されることを広報し周知させる努力を払った。また、本研究は国立医薬品食品衛生研究所・研究倫理審査委員会により、調査方法等について審査を受け実施が許可されている（受付番号145）。

### 2-2. 関東病院でのスタチン系高脂血症薬の服用患者における血清クレアチンキナーゼ値上昇に関する調査

関東病院の病院情報システムは、電子診療録（電子カルテ）システムを中心に、診療支援、外来、患者サービス、薬剤支援、経営管理・物流、入院の各システムが連携している。処方システムと臨床検査システムは、電子診療録（電子カルテ）システムの中のオーダリングシステムに含まれるが、各オーダリングシステムは独立している。したがって、スタチン系高脂血症薬の服用患者の使用状況、検査値、入院・外来期間等のデータを病院情報システム上で患者単位のデータとして一括して検索・抽出することはできない。そこで、それぞれのシステムのデータセットから匿名化患者記号を指標にして抽出し、マイクロソフト・エクセルでスタチン系高脂血症薬の処方オーダー情報と検査値オーダーを統合する事にした。具体的な方法はFig. 1に示す手順で患者情報の抽出と統合を行った。まず、調査期間内にスタチン系高脂血症薬処方オーダー歴のある患者データを診療系オーダーシステムから抽出し、匿名化患者記号、投与回数、投与日数、処方せん発行日等のデータを抽出する。期間内に1人の患者が複数回のスタチン系高脂血症薬の処方を受けているので、匿名化患者記号を指標にしてマイクロソフト・エクセルを用いて患者一覧表を作成し、重複する匿名化患者記号を1個の記号に統合し、時系列でスタチ

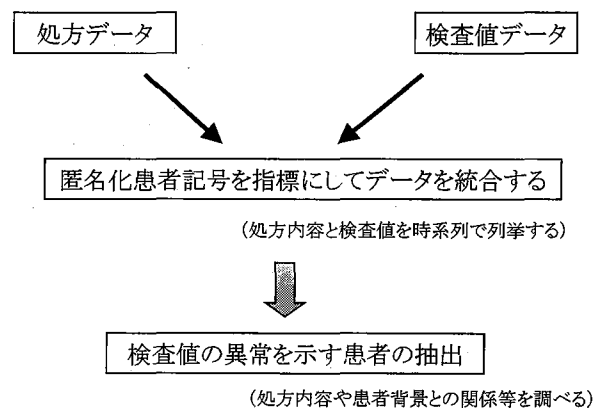


Fig. 1 Flow chart for the combination of prescription data and laboratory data

Table 1 Examples of prescription data, laboratory data, and time-series table

(A) Prescription data

薬品名	匿名化 患者記号	処方日	処方量	日数
Crestol錠 2.5mg	abcdefgh	4/4	1	35
Crestol錠 2.5mg	bsdefghi	4/5	1	35
Crestol錠 2.5mg	cdefghijk	4/9	1	35
Crestol錠 2.5mg	defhijkl	4/9	1	28
Crestol錠 2.5mg	efghijklm	4/9	1	28
Crestol錠 2.5mg	fghijklmn	4/9	1	35
Crestol錠 2.5mg	ghijklmno	4/10	1	35
Crestol錠 2.5mg	hijklmnop	4/10	1	42
Crestol錠 2.5mg	ijklmnopq	4/11	1	68
Crestol錠 2.5mg	klmnopqr	4/11	1	35
Crestol錠 2.5mg	lmnopqrs	4/12	1	28
Crestol錠 2.5mg	mnopqrst	4/15	1	56
Crestol錠 2.5mg	nopqrstu	4/15	2	60
Crestol錠 2.5mg	opqrstuv	4/15	1	35
Crestol錠 2.5mg	pqrstuvw	4/16	1	56
Crestol錠 2.5mg	rstuvwxy	4/16	2	35
Crestol錠 2.5mg	rstuvwxy	4/16	1	56
Crestol錠 2.5mg	stvwxyz	4/16	1	28
Crestol錠 2.5mg	tuvwxzya	4/17	1	20
Crestol錠 2.5mg	uvwxyzab	4/17	1	56
Crestol錠 2.5mg	vwxyzabc	4/18	1	76

(B) Laboratory data

検査日	匿名化 患者記号	検査項目	結果値
4/1	wxyzabcd	Cre	1.33
4/1	wxyzabcd	BUN	22.00
4/1	wxyzabcd	CK	47.00
4/1	zabcdefg	Cre	0.47
4/1	zabcdefg	BUN	17.80
4/1	zabcdefg	CK	30.00
4/1	abcdefgh	Cre	0.99
4/1	abcdefgh	BUN	11.50
4/1	abcdefgh	CK	44.00
4/1	bsdefghi	Cre	1.40
4/1	bsdefghi	BUN	24.30
4/1	bsdefghi	CK	13.00
4/1	cdefghijk	Cre	1.56
4/1	cdefghijk	BUN	30.40
4/1	cdefghijk	CK	477.00
4/1	defhijkl	Cre	0.54
4/1	defhijkl	BUN	7.50
4/1	defhijkl	CK	58.00
4/1	efghijkl	Cre	0.80
4/1	efghijkl	BUN	20.50

(C) Time-series table of medications and laboratory data for each patient

	処方日	1/10	2/14	3/14	4/17	5/15	6/12	検査日	2/14	3/14				
		処方量	1	1	1	1	1	1	CK	81.00	76.00			
日数	35	28	28	28	28	28	Cre	0.69	0.70					
							BUN	11.60	15.00					
bsdefghi	処方日	1/16	3/6	6/12				検査日	1/16	3/6	6/12			
	処方量	1	1	1				CK	164.00	142.00	177.00			
	日数	56	98	98				Cre	0.56	0.58	0.61			
							BUN	18.20	14.90	17.20				
cdefghijk	処方日	6/15						検査日	1/5	1/5	2/13	2/13	4/13	6/15
	処方量	1						CK	157.00	158.00	167.00	180.00	355.00	191.00
	日数	56						Cre	0.83	0.83	0.87	0.87	0.86	0.90
							BUN	25.90	26.50	18.90	19.50	20.50	15.30	
defhijkl	処方日	1/9						検査日	1/9	2/13	3/13	4/24	5/29	
	処方量	1	1	1	1	1		CK	152.00	148.00	80.00	142.00	247.00	
	日数	35	28	42	35	28		Cre	2.00	2.34	1.90	2.01	2.11	
							BUN	43.60	36.30	31.10	37.00	51.70		
efghijklm	処方日	1/15						検査日	1/15					
	処方量	1	1	1				CK	132.00					
	日数	56	90	97				Cre	1.04					
							BUN	14.80						
fghijklmn	処方日	2/27						検査日	2/27	5/28				
	処方量	1	1					CK	70.00	73.00				
	日数	90	98					Cre	0.91	1.04				
							BUN	15.50	24.00					
ghijklmno	処方日	1/23						検査日	1/23	2/27	3/27	5/1		
	処方量	1	1	1	1			CK	Blank	122.00	157.00	144.00		
	日数	35	28	35	35			Cre	0.67	0.68	0.70	0.69		
							BUN	Blank	14.10	14.20	11.70			

ン系高脂血症薬の処方状況を整理した (Table 1 (A)). 一方, 検査系オーダーシステムから調査期間内の全ての患者についての今回の調査に必要な, CKやBUN, Cre等の臨床検査値を全て抽出し, 臨床検査値一覧表を作成した (Table 1 (B)). マイクロソフト・エクセルを用いて, スタチン系高脂血症薬の服用患者一覧表と臨床検査値一覧表を統合し, 患者毎のスタチン系高脂血症薬の投与状況と検査値の変動を時系列で表示した (Table 1 (C)).

2-3. 全国規模でのスタチン系高脂血症薬の使用実態調査

日本病院薬剤師会が実施した調査で病院情報システムを導入していると報告した医療機関のうち300床以上の医療機関 (204施設) を対象にして, 平成17年度のスタチン系高脂血症薬の処方数量をアンケート方式で調べ集計した.

3. 調査結果

3-1. スタチン系高脂血症薬の使用実態

関東病院の全ての入院・外来患者のうち平成19年1月~平成19年6月までの6ヶ月間でスタチン系高脂血症薬を投与された患者の総数は4,086名であった. 各スタチン系高脂血症薬の使用患者数ではリピトールがもっとも多く, ついで, メバロチンが多く処方されていた (Table 2). 一方, ローコールの処方患者数は少なく73名のみであった. 使用薬剤構成比について, 平成17年度に実施した全国の204施設を対象とした調査結果 (Fig. 2) と比較すると, 関東病院での使用状況はリピトールの使用量が比較的多い点とローコールの使用量が少ない点が全国的な平均と異なっていた. 関東病院での Crestor

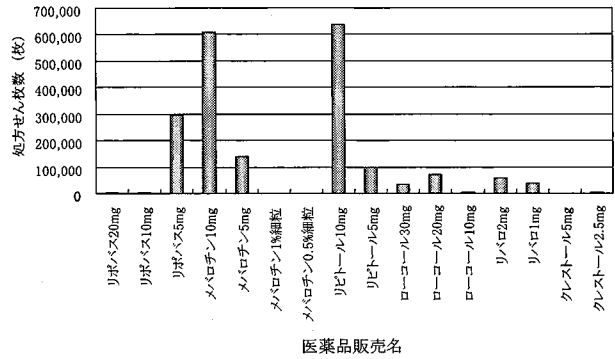


Fig. 2 Number of prescriptions for statins in the nationwide 204 medical institutions

の使用量が多いのは調査年の影響と思われる.

3-2. 血清クレアチンキナーゼ値異常患者の頻度

スタチン系高脂血症薬服用患者4086名のうち, 血清クレアチンキナーゼ (CK) 値が500 IU/L以上の高値を示す患者は122名であった (Table 2). また, 薬剤毎のCK値が高値の患者数を集計したところ, 今回調査した中では, クレストール, ローコール, リパロの頻度が高かった (Table 2).

次に, 各製薬企業が市販後等に調査したCK値の異常の頻度について, 添付文書やインタビューフォームに記載している数字を調査し, Table 3にまとめた. また, 関東病院で調査したCK高値 (500 IU以上) の頻度と, 添付文書等に記載されていた頻度を Fig. 3 に示した. その結果, 今回の調査から得られた頻度の数字は添付文書に記載されている数字の2~3倍程度であったが, 各薬剤での頻度の順はリピトールを除いて添付文書でのCK上昇の順と一致した. リピトールの添付文書に記載されている頻度については, 調査母数が他の薬剤に比べて少

Table 2 Number of patients showing high values of creatine kinase and kidney function

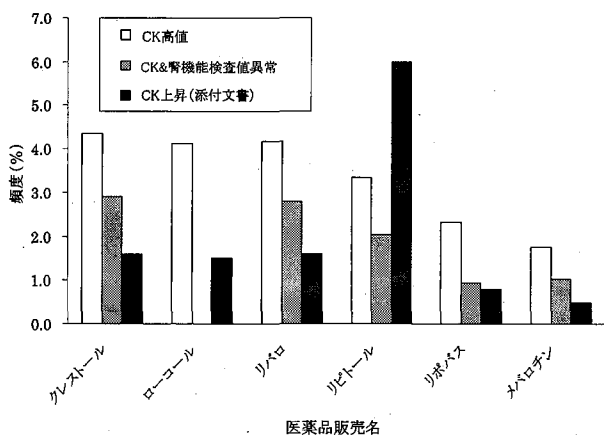
医薬品販売名	患者総数 (人)	CK上昇*		腎機能検査値異常				CK&腎機能検査値異常‡	
		(人)	(%)	Cre上昇**		BUN上昇†		(人)	(%)
クレストール	207	9	4.3	27	13	52	25.1	6	2.9
ローコール	73	3	4.1	3	4.1	13	17.8	0	0.0
リパロ	288	12	4.2	32	11	61	21	8	3
リピトール	2118	71	3.4	244	12	512	24	43	2
リポバス	431	10	2.3	37	9	96	22	4	1
メバロチン	969	17	1.8	97	10	206	21	10	1
合計	4086	122	-	440	-	940	-	71	-
平均	-	-	3.3	-	9.7	-	22	-	1.6

\* CK値が500 IU/L以上の示す患者  
 \*\* Cre値が1.2 mg/dL以上の示す患者  
 † BUN値が20 mg/dL以上の示す患者  
 ‡ CK上昇症例のうちCreもしくはBUNも上昇した症例

**Table 3** Information of creatine kinase and kidney function, which are described in the package inserts of statins

#	医薬品販売名	CK値上昇	Cre値上昇	BUN値上昇
1	Crestol	国内・外の臨床試験（承認時）：1.6%（171/10380例） 使用成績調査（2007年2月報告時）：2.3%（201/8795例）	記載なし	記載なし
2	Roacorol	カプセル剤の承認時まで及び市販後2002年2月までの集計：1.5%（93/6368例）	0.1～5%未満	0.1～5%未満
3	Liparo	0.1%～2.0% ※インタビューフォーム：1.6%（323/20888例）	0.1%未満	0.1%未満
4	Lipitol	5%以上 ※インタビューフォーム：6%（54/893例）	記載なし	頻度不明
5	Lipobas	治験（2.5～10mg/日投与）：4.2%（42/1002例） 用量拡大治験（5～20mg/日投与）：5.5%（29/531例） 使用成績調査（第4年次迄の累計：5～10mg/日投与）：0.8%（65/8123例）	記載なし	0.1～5%未満
6	Mebarochin	0.1～1%未満 ※インタビューフォーム：0.5%（61/11137例）	0.1%未満	0.1%未満

特記ない場合、「その他の副作用」の項において記載されている頻度に関する情報を示す



**Fig. 3** Frequencies of patients showing high values of creatine kinase and abnormal kidney function

Frequencies of patients who showed high values of creatine kinase and abnormal kidney function are cited from this survey results and from package insert of statins

ないことから、市販後調査ではなく、治験のデータである可能性がある (Table 3).

### 3-3. 血清クレアチンキナーゼ高値と患者背景要因との関係

CK 値の上昇と患者側の要因との関係を調べるため、スタチン系高脂血症薬の投与量および投与患者の腎機能を調べた。投与量については、Table 4 に示したように、同じスタチン系高脂血症薬での異なった投与量とCK 上昇患者数の関係を調べたところ、CK値が高値を示す以前の投与量のデータが今回の調査期間に含まれないために、投与量を特定できない場合が多かったが、投与量が特定可能であった症例では、投与量が多い場合でも必ずしもCK上昇患者数が多いとはいえなかった。また、腎機能との関係を調べるために、CK 上昇患者での

**Table 4** Dosage of statins in patients showing high values of creatine kinase

医薬品販売名	投与量 (CK値：>500発現時)				
	患者数				
Crestol 錠	2.5mg				不明*
	3				6
Roacorol 錠	30mg				不明*
	3				0
Liparo 錠	1mg	2mg	4mg	不明*	
	1	1	2	8	
	5mg	10mg	20mg	不明*	
	19	14	1	37	
Lipitol 錠	5mg	10mg	不明*		0
	7	3			
	5mg	10mg	20mg	40mg	不明*
Mebarochin 錠	2	4	1	1	9

不明\*は調査開始時に既にCK値が高値を示していたため、投与量を特定できなかった

血清クレアチニン値 (Cr) と血清尿素窒素 (BUN) を測定し、基準値 (Cr>1.2 あるいはBUN>20) 以上を示す腎機能が低下した患者数を集計し頻度を計算した (Table 2)。CK値が高値を示す患者のうち腎機能が低下した患者数についても集計した (Table 2)。その結果、薬剤によってはCK 高値患者の中に腎機能の低下している患者が高い割合で含まれている場合もあったが、今回の調査の範囲では腎機能が低下した時期とCK値が上昇した時期の関係が必ずしも明確でなく、腎機能とCK 上昇との明確な関係は不明であった。

スタチン系高脂血症薬の投与患者のうち、65歳以上の患者のみを高年齢者患者群として抽出しCK値および腎機能検査値を集計したところ、高齢者患者群では腎機能の低下を示す患者の割合はスタチン系高脂血症薬の投与患



者全体に比べて増加しているものの、CK値の高値を示す患者割合は全体と差はなかった (Table 5)。また、投与患者を性別で集計した場合は、腎機能の低下を示す患者の割合は男女で差はなかったが、CK値の高値を示す患者の割合は男性の方が多かった (Table 6)。

#### 4. 考察

本研究ではパイロット研究として、関東病院における病院情報システムのデータソースから、匿名化患者記号を指標とし、スタチン系高脂血症薬の使用患者と臨床検査データを汎用ソフトであるマイクロソフト・エクセル

**Table 5** Number of elderly patients showing high values of creatine kinase and abnormal kidney function

65歳以上 (高齢者)

医薬品販売名	患者総数 (人)	CK上昇*		腎機能検査値異常				CK&腎機能 検査値異常‡	
				Cre上昇**		BUN上昇†			
				(人)	(%)	(人)	(%)		
クレストール	70	4	5.7	18	25.7	29	41.4	3	4.3
ローコール	42	1	2.4	2	4.8	9	21.4	0	0.0
リバロ	138	6	4.3	26	19	44	32	6	4
リビトール	1151	37	3.2	171	15	370	32	31	3
リポバス	298	5	1.7	28	9.4	73	24.5	2	0.7
メバロチン	620	10	1.6	78	13	165	27	7	1
合計	2319	63	-	323	-	690	-	49	-
平均	-	-	2.9	-	14.4	-	29.2	-	2.2

\* CK値が500 IU/L以上の示す患者

\*\* Cre値が1.2 mg/dL以上の示す患者

† BUN値が20 mg/dL以上の示す患者

‡ CK上昇症例のうちCreもしくはBUNも上昇した症例

**Table 6** Number of patients showing high values of creatine kinase and abnormal kidney function in each gender

男性

医薬品販売名	患者総数 (人)	CK上昇*		腎機能検査値異常				CK&腎機能 検査値異常‡	
				Cre上昇**		BUN上昇†			
				(人)	(%)	(人)	(%)		
クレストール	106	7	6.6	17	16.0	24	22.6	5	4.7
ローコール	42	2	4.8	2	4.8	7	16.7	0	0.0
リバロ	186	9	4.8	29	16	44	24	6	3
リビトール	1355	55	4.1	189	14	326	24	30	2
リポバス	217	7	3.2	30	13.8	56	25.8	4	1.8
メバロチン	468	10	2.1	67	14	108	23	5	1
合計	2374	90	-	334	-	565	-	50	-
平均	-	-	3.8	-	13.4	-	22.4	-	2.2

女性

医薬品販売名	患者総数 (人)	CK上昇*		腎機能検査値異常				CK&腎機能 検査値異常‡	
				Cre上昇**		BUN上昇†			
				(人)	(%)	(人)	(%)		
クレストール	101	2	2.0	10	9.9	28	27.7	1	1.0
ローコール	31	1	3.2	1	3.2	6	19.4	0	0.0
リバロ	102	3	2.9	3	3	17	17	2	2
リビトール	763	16	2.1	55	7	186	24	13	2
リポバス	214	3	1.4	7	3.3	40	18.7	0	0.0
メバロチン	501	7	1.4	50	6	98	20	5	1
合計	1712	32	-	106	-	375	-	21	-
平均	-	-	2.1	-	5.3	-	20.4	-	0.9

\* CK値が500 IU/L以上の示す患者

\*\* Cre値が1.2 mg/dL以上の示す患者

† BUN値が20 mg/dL以上の示す患者

‡ CK上昇症例のうちCreもしくはBUNも上昇した症例

を用いて統合し、全てのスタチン系高脂血症薬の服用患者から横紋筋融解症のマーカーであるCK値が高値を示す患者を抽出し、薬剤毎のCK上昇の患者発症頻度を算出することが可能であることを示した。今回の調査から算出した発症頻度と添付文書に記載されているCK値の上昇の頻度については、各薬剤間の相対的な傾向はほぼ一致していた。したがって、我々の考案した病院情報システムを使用した医薬品の使用状況と副作用の発生状態についての調査システムについては、病院情報システムのプラットフォームが異なっても実施可能であり、算出した発症頻度についてもほぼ満足できる数字であることが明らかになった。市販後の医薬品における副作用の調査としては、薬事法に基づく副作用報告のデータを用いた調査がある。副作用報告に基づくデータは全ての市販されている医薬品を対象にしている点や全国を網羅している点で優れたデータであるものの、使用者総数は集計されていないため頻度を算出することができない。その他にも、製薬企業が実施する市販後調査があり、データの正確性などで優れているが、実施される品目が限られている点や、公表されるまでに時間がかかり経過するなどの点で問題がある。また、諸外国で行われる健康保険データを用いる調査などがあるが、我が国では今のところ健康保険データは公開されていない。以上の調査方法に比べて、我々の考案した調査方法は、病院情報システムを稼働させている病院の協力が得られれば、データの正確性、経費、調査期間のいずれにおいても優れた方法であると考えられる。

スタチン系高脂血症薬の服用患者でのCK値の上昇と患者背景要因との関係を調べるために、スタチン系高脂血症薬の投与量と患者の腎機能との関係を精査した。CK値が高値を示す以前の投与量と腎機能のデータが今回の調査期間に含まれないために投与量を特定できない場合があったが、CK値が高値を示した時期での投与量や腎機能が特定可能であった症例では、今回の調査の範囲では、両者ともCK値上昇との明確な関係は不明であった。患者の生理機能との関係を調べる場合は、CK値上昇との時期的な関係を長期間に渡って明らかにすることが必要であると思われた。また、他病院からの紹介を受けた患者などで初診時に既にCK値が高値を示した場合などは、背景因子との関係を検討する対象としては適さないと考えられた。

今回調査対象としたスタチン系高脂血症薬のほとんどの添付文書には「高齢者で横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある」と記載されていることから、65歳以上の患者と全体で比較したところ、既に文献で報告されているように腎機能は高齢者患者群で低下していたが<sup>4)</sup>、CK値の高値を示す患者の割合は全体と差はなかったこ

とから、添付文書の記載については今回の結果から確認することはできなかった。また、男女でのCK値の高値を示す患者の割合を比較したところ、男性の方が高い頻度を示した。この結果から男性が筋障害を生じやすい可能性が考えられたが、男性のCK値の基準値が女性より高いことを反映している可能性も考えられた。

今回の調査は1施設でのデータを用いているために、一部のスタチン系高脂血症薬の使用状況が全国的レベルでのデータと異なっていたことや、入院・外来患者の特徴に偏りがある可能性があることから、横紋筋融解症やCK高値の発症頻度などは、今回の結果を単純に一般化することはできない。しかし、全国の医療機関をこの調査の対象にすることが可能であれば、薬剤毎の副作用の発生頻度のみならず、発症患者の背景因子との関係を解析することが可能になり、医薬品の市販後安全対策にとって、貴重なデータが得られるものとする。

## 謝 辞

本研究を実施するに当たりましてご協力いただきました(社)日本病院薬剤師会に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) 横紋筋融解症. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第1集, 日本医薬情報センター 2007年.
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成17年患者調査.
- 3) 医療マネジメント学会: 電子カルテシステムの普及に向けて, じほう 2004年.
- 4) 加藤隆一: 薬の体内動態と年齢, 臨床薬物動態学, 南江堂 1998年.

## 欧米における利益相反の取り扱いに関する調査及び日本における 産学連携活動に対する医師及び薬剤師の意識調査に関する研究

齋藤充生<sup>#</sup>, 林 讓, 長谷川隆一

### Investigation of the handling of conflict of interest in the US and European countries and survey of the attitudes of physicians and pharmacists towards industry-academia cooperation in Japan

Mitsuo Saito<sup>#</sup>, Yuzuru Hayashi, Ryuichi Hasegawa

Most clinical studies cannot be conducted without funding from pharmaceutical companies. To maintain the fairness of the study and protect the study subjects, management of the conflict of interest (COI) is an unavoidable issue. As the opinion of the advisory committee substantially guides the administrative activity, and as most of the committee members are researchers in biomedical fields, management of the COI of the members is important. Despite the COI issue becoming a great concern recently in Japan, numerous studies have been conducted over the years in western countries. Therefore, first, we examined the foreign COI management systems for clinical trials and advisory committees on the safety and efficacy of drugs and the pricing of drugs. We explored the website of the union of universities and the regulatory authorities, and make question if applicable. In the USA universities, establishment of a management policy for COI and evaluation of the COI by a university COI committee was required. For the advisory committee of drug reviews, both FDA and EMEA have established a rule for the management of the COI of committee members, such as employment relationship with the company, holding of stocks, contract studies, etc. Then, we conducted a survey of the attitudes of physician and the pharmacists toward industry-academia cooperation. Both physicians and pharmacists are beneficiaries of industry-academia cooperation, such as industry funding, despite being aware of the bias against the accuracy of the study. In general, physicians tended to view the industry-academia activity favorably as compared to pharmacists. This may be attributable to the difference of their situation such as the opportunity of cooperative study.

Keywords: conflict of interest, industry-academia cooperation, advisory committee, clinical trial

#### 研究目的

産学連携活動は生物・医学系研究に欠かせないものである一方で、企業と研究者の間の利益相反についての問題も生じている。最近、特定の医薬品の安全性研究を公的資金で行う一方で、関係する企業からも研究資金の提供を受けた事例などが報道され、研究費の透明性についての議論がなされている。また、審議会での決定が政策

へ大きく影響することから、審議会委員が製薬企業から研究資金を受領することで、審議会の公平性、中立性に影響を与えるのではないかとの議論もある。

このような問題は、利益相反問題と呼ばれ、海外、特にアメリカにおいては先行的な研究、規制が行われている<sup>1)</sup>。利益相反については、これまで我が国ではあまり取り扱われていなかったが、昨今の状況を鑑みると、喫緊の課題と考えられる。

このため、本研究においては、利益相反問題についての対応が先行している欧米の状況についての情報を収集し、現状を明らかにすることとした。

また、研究資金を受け取る側の医師及び薬剤師を対象

<sup>#</sup> 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

に、産学連携活動と利益相反に関する意識調査を行った。

## 研究方法

各国の規制当局等のwebsiteの検索または規制当局担当者への照会により、大学での医学的研究における利益相反の取り扱い及び医薬品の審査・評価に関する審議会、諮問委員会等の委員の利益相反の規定について調査を行った。

医師へのアンケートは(株)プラメドのwebアンケートを利用した。薬剤師へのアンケートは複数の調剤薬局チェーンの協力を得て、各薬局チェーンの代表者に質問紙を送付し、郵送法で行った。いずれも調査は匿名で行った。

## 研究結果

### 1. 臨床研究に関する利益相反指針 (米国)

1999年のゲルシンガー事件 (ペンシルバニア大学でのオルニチントランスカルバモイラーゼ欠損症に関する遺伝子治療の臨床試験の実施中、被験者ゲルシンガーが死亡。インフォームドコンセントを取得する際の研究リスクの説明が不十分であり、また、試験責任者が臨床試験の資金提供を行った企業の株式と、臨床試験で使用されたウイルスについての特許を所有していたにもかかわらず、被験者には伝えられていなかった。)を契機に、2001年に米国保健省 (HHS) の公衆衛生・科学局 (PHS) は、HHSが実施又は助成する臨床研究に対して「臨床研究における金銭的關係：金銭的利益及び被験者保護の問題に対処するときに研究施設、臨床試験責任医師、IRBが検討すべき事項」<sup>2)</sup>のガイダンス草案を発表してパブリックコメントを求め、2004年には「被験者を対象とする研究における金銭的關係及び利益：被験者保護に関するガイダンス」<sup>3)</sup>として発表した。HHSのガイダンスでは、大学の研究施設に、金銭的な利益が存在するときに被験者の保護と監視を自機関の方針で強化する責任を持っていることを国民や政策立案者に示すように求めている。

一方、米国医科大学協会 (AAMC) は、2000年10月に臨床研究における金銭的利益相反に関するタスクフォースを設置し、2001年12月に「被験者の保護、社会的信頼の確保、研究発展の推進：ヒトを対象とする研究における個人の金銭的利益の監視に関するポリシー及びガイドライン」<sup>4)</sup>を発表した。このガイドラインでは、「研究における著しい金銭的利益」として、コンサルティング、講演、出張等の名目で支払われ、かつ、合理的な研究費に直接関連しない研究費コンサルタント料、謝礼金の総額が年間1万ドルを超える場合、金銭的利益を有す

る会社が上場していない場合のストックオプションを含む株式保有、金銭的利益を有する会社が上場している場合の1万ドル又は全体の5%を超える株式の所有、特許料、企業の役員等 (報酬の有無を問わない) を挙げている。ポリシーでは、利益相反委員会の設置、ポリシーの明文化、モニタリング、参加研究者による報告、監督者に対する報告、技術移転契約により生じる著しい金銭的利益の審査、著しい金銭的利益の開示、罰則などを定めている。

また、全米大学協会 (AAU) は、2001年に「個人及び研究施設の金銭的利益相反に関する報告」<sup>5)</sup>を発表しており、個人の利益相反を管理するためのガイドラインとして、一般にヒトが関わる研究では関連の経済的利益を禁じる開示/審査プロセスを、研究施設の金銭的利益相反については常に開示する、大半の場合利益相反を管理する、公共利益又は大学の利益を保護するために必要な場合、当該活動を禁止するというアプローチを示した。

個々の大学における例として、スタンフォード大学では、「教員の利益相反開示」<sup>6)</sup>として、「本学の活動に関連した個人的な金銭的利益関係 (コンサルタント料、株式、ストックオプション、営利企業との関係など) は、金額に関係なく報告すること、被験者研究に関連する全ての個人的な金銭的利益関係を同意書中で被験者に開示すること、研究成果の公表時には、利害関係を開示すること、を求めている。利益相反については、利益相反プログラムが審査し、利益相反の解消、管理に努めている。

### 2. 医薬品の審査・評価を行う審議会・諮問委員会について

米国食品医薬品庁 (FDA)<sup>7)</sup>、欧州医薬品庁 (EMA)<sup>8)</sup> 及びカナダ保健省 (Health Canada)<sup>9)</sup> について、主にwebsiteの検索により調査を行った。また、FDA及びEMAについては、担当者への電子メールによる照会により追加調査を行った。

#### 1) FDA

経済的な利害の観点から、諮問委員会委員の収入や有価証券の所有について、委員がFDAに開示 (届け出) することとされている。それにより、FDAが委員としての審議参加の妥当性を判断する。委員からの申し出内容は原則非公開とされるが、特定の利害については、諮問委員会の審議の際に述べられ、議事録に記録される。なお、委員の履歴書はFDAのwebsiteで公開されている。

2000年に制定された現行のガイダンス「諮問委員会メ

ンバー、コンサルタント、専門委員の利益相反に関するFDAガイダンス (Waiver Criteria 2000)<sup>10)</sup>では利害の種類として、委員自身、配偶者と扶養する子供等に対する個人的な関与及び個人的な経済的利益、委員が監督又は属する組織に関する組織的関与及び組織的な経済的利益について対象としている。申し出の内容は、株などの投資、当該品目及び競合品目に関する雇用関係、コンサルタント、委託研究費、保有する特許、専門家としての証言、講演・著作であり、金額について、数段階に規定されている。諮問委員会への参加の可否の判断は、FDAの倫理職員により、高度の関与、中等度の関与、低度の関与に分けられ、諮問委員会への参加の可否が決められる。例えば、株式価値が10万ドル以上 (又は総資産の15%以上) の場合は、高度の関与として排除され、審議される品目へのコンサルタント料は金額にかかわらず排除とされる。学部・部門長としての契約金・補助金については、30万ドル以上を受け取り、運営管理を行う場合は、中～高度の関与として排除となる。

このように、現行ガイダンスでは、利害の程度とそれに応じて取るべき行動を一連のテーブルで示しているが、煩雑で分かりにくいいため、2007年3月に諮問委員会参加の決定プロセスを簡略化したガイダンス案「一般市民、FDA諮問委員会メンバー、FDA職員のための、利益相反の有無とFDA諮問委員会への参加可否の決定に関するガイダンス草稿」<sup>11)</sup>が示されている。ガイダンス案では、諮問委員会参加の決定プロセスを6段階のフローチャートで示しており、原則として、諮問委員会決定により影響を受ける企業から過去1年以内に5万ドル以上の不適格な経済的利益を受けている場合には諮問委員会に参加できないこと、5万ドル以下の場合、参加によるメリットが利益相反のリスクを上回る場合には参加できるが、議決権は与えられないこととなっている。配偶者と未成年の子供も経済的利益の検討の対象とされている。

なお、昨年10月より施行されたFDA改正法<sup>12)</sup>では、諮問委員会にFDAがどのように対処すべきかを定めた条項が新たに追加された。この条項では、FDA諮問委員会の委員またはその近親者が審議の結果によって影響を受け得る金銭的利益がある場合に、委員が諮問委員会の審議に参加することを禁じている。ただし、諮問委員会にとって重要な専門能力を確保するためにやむを得ない場合には、FDAはその禁止事項に対して適用免除を付与することが認められている。本法律では、一年間にFDAが発行できる適用免除の数に上限を設けている。また、追加された条項には、諮問委員会に任命する際にFDAが潜在的な利益相反を審査する義務、情報公開に関する規程などが記載されている。

米国科学アカデミー医学研究所 (IOM) による報告書「医薬品の安全性の将来 (The Future of Drug Safety)」<sup>13,14)</sup>でも、諮問委員会の透明性、利益相反について触れられており、これも踏まえて2007年10月に出されたガイダンス草稿「諮問委員会メンバーの金銭的利益情報及び適用免除 (Waivers) の公開」<sup>15)</sup>では、諮問委員会委員が有する経済的利害関係のうち、利益相反をもたらすものについての公開方法の改善が提案されている。このガイダンス草稿では、全ての委員に対して適用免除を得た利害関係の公表を義務づけ、公開制度の透明性と一貫性を強化するよう提案している。

## 2) EMEA

審議会委員については、2005年に改訂された「EMEA行動規範」の付属書1で、「利益相反に関するEMEAのガイダンス」<sup>16)</sup>が示されている。ここでは、委員が公平に活動することを確保するため、委員に、自身の直接的、間接的な利害関係 (金銭的利益、製薬企業での業務、製薬業界との関係) を、EMEAに自発的に申告するよう求めている。申告はEMEAの任命の前に行い、登録される必要がある。利害関係については、年次報告を行い、変化が生じた場合には速やかに申し出ることとされている。申告内容については、EMEAのwebsiteで公表され、また、利害について、審議の際に委員が申し出を行い、記録される。具体的な取り扱いについては、2006年に「管理委員会及び科学諮問委員会の委員、並びにEMEA専門委員のための利益相反に関する方針」<sup>17)</sup>及び「EMEA科学諮問委員会メンバー及びEMEA専門委員の利益相反の取り扱いに関する手続き」<sup>18)</sup>として示されている。EMEAは科学的専門職員からなる判定委員会 (DIAG) を設け、委員の出身、利害の種類 (個人的利害、組織的利害) を勘案した利害関係のリスク分類に従って3段階に分類する。家族については報告対象とされていない。高度の利害関係レベルとしては、製薬企業と競合企業からの5万ユーロを超える経済的利害関係、過去1年以内の当該品目又は競合品目へのコンサルタント・雇用・治験責任医師としての関与、特許保有が、中等度のリスクレベルとしては、5万ユーロ以下の経済的利害、過去1～5年間の当該品目又は競合品目へのコンサルタント・雇用・治験責任医師としての関与、過去1年以内の当該品目又は競合品目への治験担当医師としての関与が、低度の利害関係レベルとしては、過去5年以上前の当該品目又は競合品目へのコンサルタント・雇用・治験責任医師としての関与、過去1年以上前の当該品目又は競合品目への治験担当医師としての関与などが挙げられている。審議会参加の可否の判断はリスクレベルに応じて3段階に分けられ、リスクレベル3では

EMAの活動に原則参加不可、リスクレベル2では特定の品目・薬効群に関する審議では質疑参加は認めるが最終報告書作成や採決には関与不可(ガイドライン等の一般的事項については可)、リスクレベル1では全ての活動に参加可能としている。

### 3) カナダ保健省 (Health Canada)

カナダ保健省は、諮問委員会に関する規程の中で「利害の対立に関するカナダ保健省の方針」<sup>19)</sup>を定めている。委員会コーディネーター (Committee Coordinator) は、利害の対立に関して一次レベルの意思決定権を有する者であり、さらに高いレベルでの決定がいつ必要であるかを判断することができる。委員の陳述書は、委員会コーディネーターに送付され、チェックされるが、秘密は保持される。陳述の際のチェックリストには、委員及び配偶者、近親者の活動として、企業投資 (自己決定型ではない投資信託または登録済みの退職貯蓄制度を除く)、過去、現在および潜在的な契約、助成金および/または献金、起こり得る契約に関する保留中の交渉、謝礼などの個人所得源、製造業者への助言または製造業者との密接な関係、高額な贈物および厚遇、旅費の提供、研究支援/資金援助、委員会の指令に関係する臨床試験における治験責任医師としての参加、委員会の指令に関係する製品のプロモーション、出版物、公式声明、ロビー活動、特別利益集団のメンバー資格、裁判所における専門家証言、機密情報の利用、偏見に関する妥当な懸念を生む利害関係または活動、が挙げられている。研究支援/資金援助についての明確な基準は、調査した範囲では明示されていなかったが、「高額な贈物」については、1,000ドルを超えたとの説明がなされていた。この陳述に基づき、カナダ保健省で、「利害の対立はない」、「軽微な利害の対立がある」、「利害の対立がある」に区分する。

### 3. 薬価決定に関与している海外の機関

公的保険制度のある国では、保険償還の際の薬価は企業の収益に直接大きな影響を与える因子であり、薬価の決定の際には、公平性、中立性が不可欠である。ここでは、薬価の決定に関する医薬品評価を外部委員会で行っているフランス及びドイツについて取り上げる。

フランスについては、高等保健機構 (HAS)<sup>20)</sup>の専門委員会であるLa Commission de la transparence (透明性委員会)を、ドイツに対しては、保健医療における質と経済性研究所 (IQWiG)<sup>21)</sup>を対象に、担当者へ電子メールにより照会を行った。

#### 1) フランス

透明性委員会は、保険償還医薬品の登録申請、登録更

新申請及び登録条件の修正について、意見具申を行う機関である<sup>22)</sup>。委員会、作業部会の委員は、自身の独立性を危うくしうる利権を持つことは許されず、違反した場合には、刑法第432-12条による刑罰 (禁固5年及び罰金75,000ユーロ) に処されることになる。利益相反の防止のため、委員等は、審査対象となりうる医薬品の会社や業界団体等との関係を記載した申告書を、医薬品評価部に提出する。委員の関係する機関への間接的利権も対象となる。申告書はHASのwebsiteで公開される。評価中の製品の製造元もしくは競合企業の資本の5%以上または5,000ユーロ超の資本参加、これらの企業との雇用、コンサルタント、治験総括医師、専門家報告書や販促記事の執筆、販促目的での講演会での発言などの関係、所属機関の責任者として大量の資金供給を受けること、評価中又は競合する製品の製造元の責任ある被雇用者との近親関係、特許・著作権の所有は、重大な利権とされる。委員会の開催に先立ち、検査官が審査案件の利益相反について現状を調べ、委員長へ報告する。委員長は利益相反のある者の参加を制限又は除外するかを決める。恒常的に利益相反の状況にある委員は、HASの合議体により、「行政決定による解職」を宣告される。

照会した範囲では、「大量の資金供給」の具体的な基準は示されなかった。

#### 2) ドイツ

IQWiGは、薬価そのものの算定ではなく、社会保険における予算編成についての規則に基づき、薬物療法や診断検査の有用性及び危険性を評価するための調査研究を行う独立非営利機関である<sup>23)</sup>。外部専門家は、ドイツ社会法に基づき、潜在的利益相反をIQWiGに申告することとされている。申告が求められているのは、雇用関係、コンサルタントとしての役割、会議参加や専門家意見に対する支払い、研究活動に対する金銭的支援、旅費等の支援、株式の所有、個人的関係等である。透明性の確保のため、潜在的利益相反について、最終報告書の付属文書の表として公開されるが、支払いの総額については開示されない。照会した範囲では、潜在的利益相反の金額の上限に関する規程は示されなかった。

### 4. 医師及び薬剤師の意識調査

医師へのアンケートは、600名にアンケート調査の案内を行い、有効回答数は153であった。薬剤師は、6つの薬局チェーン内で周知を依頼し、150件の回答を得た。

医師の回答者の専門領域は、内科系の各領域に渡っていた。また所属は、民間医療機関が41.2%で一番多く、次いで、国公立医療機関 (23.5%)、国公立大学付属医療機関 (13.7%) であった。薬剤師は、34.0%が薬局管

理者で、58.7%が調剤担当者であった。

医学研究のための産学連携活動については、医師では50.6%が「是非必要である」、32.9%が「やや必要である」と、必要性を指摘する回答が多かった。薬剤師では、「是非必要である」、「やや必要である」が各々35.3%であり、是非必要であるとする回答がやや少なかった (Fig. 1)。

企業から大学などへの奨学寄付金の必要性については、医師では44.4%が「是非必要である」、37.1%が「やや必要である」との回答であった。薬剤師では「是非必要である」が18.0%、「やや必要である」が31.3%と医師よりも少なく、「どちらとも言えない」(39.3%)の意見が多かった (Fig. 2)。

企業から研究を実施する医師・薬剤師に研究資金提供があった場合に、研究結果に企業寄りのバイアスが生じると考えるかについては、医師では、「非常にバイアスが生じると思う」が24.2%、「ややバイアスが生じると思う」が47.1%ある一方、「どちらとも言えない」(20.0%)、「あまりバイアスが生じないと思う」(6.5%)との回答もあった。薬剤師では、「非常にバイアスが生じると思う」が12.7%、「ややバイアスが生じると思う」が45.3%ある一方、「どちらとも言えない」(32.7%)、「あまりバイアスが生じないと思う」(1.3%)との回答もあった (Fig. 4)。

思う」が51.6%であったが、「どちらとも言えない」(17.9%)、「あまりバイアスが生じないと思う」(5.9%)との回答もあった。薬剤師では、「非常にバイアスが生じると思う」が13.3%、「ややバイアスが生じると思う」が50.0%あり、「どちらとも言えない」が27.3%、「あまりバイアスが生じないと思う」が2.7%であった (Fig. 3)。

企業から研究を実施する医師・薬剤師に研究資金提供があった場合に、審議会等で企業寄りの判断を行うバイアスが生じると考えるかとの設問について、医師では「非常にバイアスが生じると思う」が24.2%、「ややバイアスが生じると思う」が47.1%ある一方、「どちらとも言えない」(20.0%)、「あまりバイアスが生じないと思う」(6.5%)との回答もあった。薬剤師では、「非常にバイアスが生じると思う」が12.7%、「ややバイアスが生じると思う」が45.3%ある一方、「どちらとも言えない」(32.7%)、「あまりバイアスが生じないと思う」(1.3%)との回答もあった (Fig. 4)。

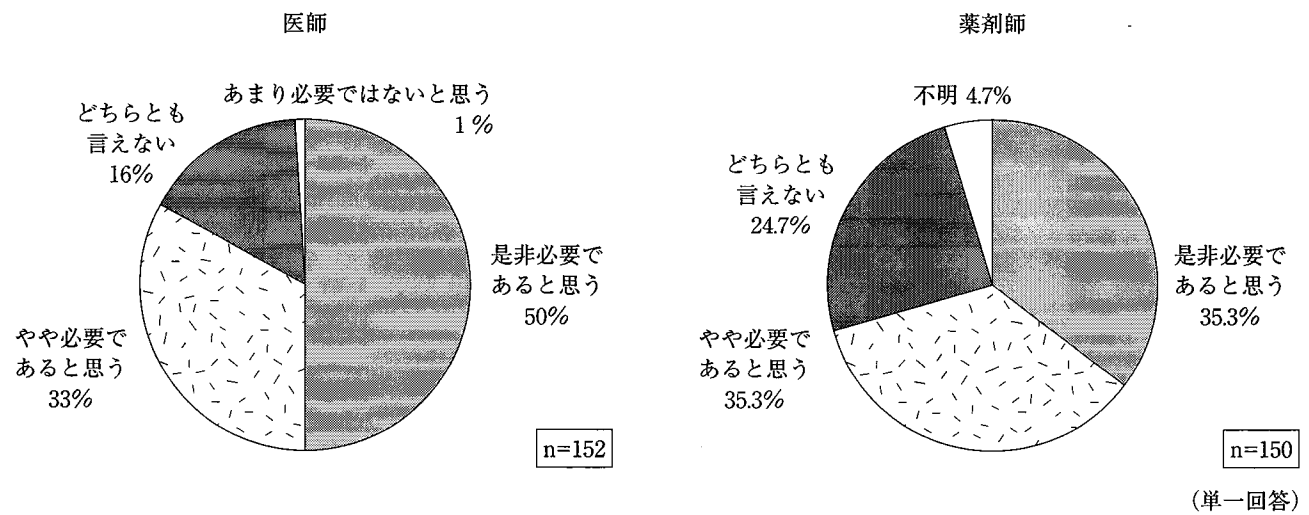


Fig. 1 Necessity for the industry-academia cooperation

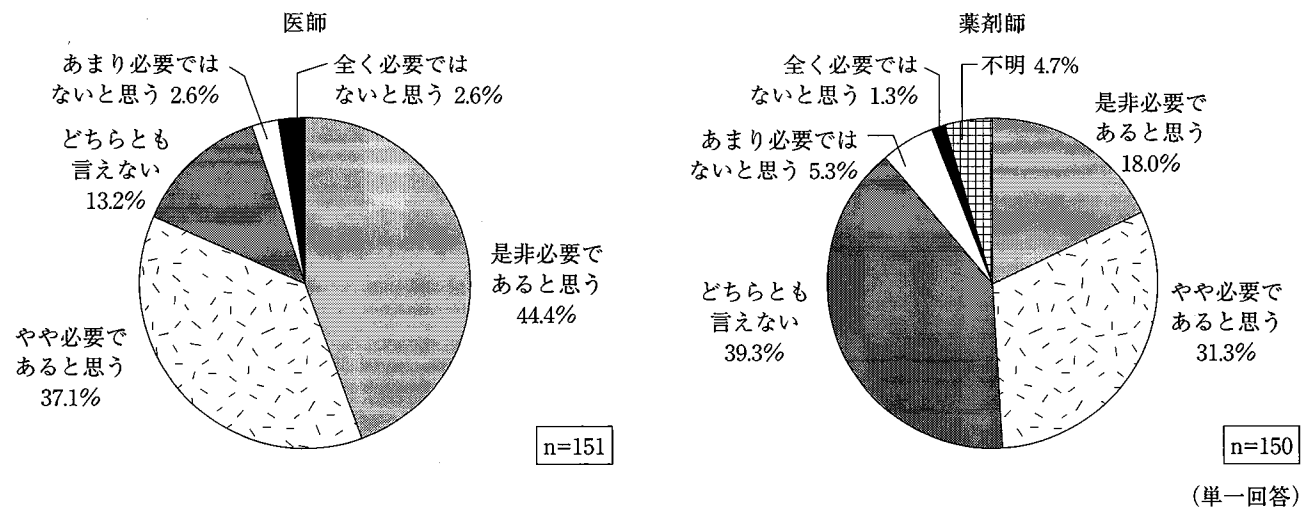


Fig. 2 Necessity for the endowments for research

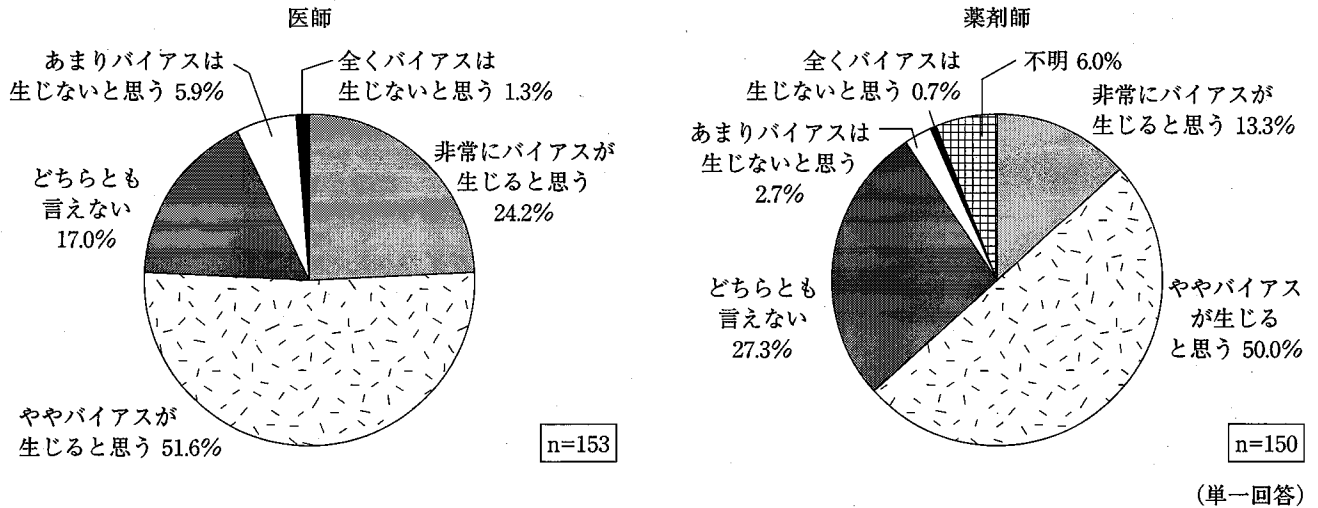


Fig. 3 Possibility of the bias for the funding company in the accuracy of study

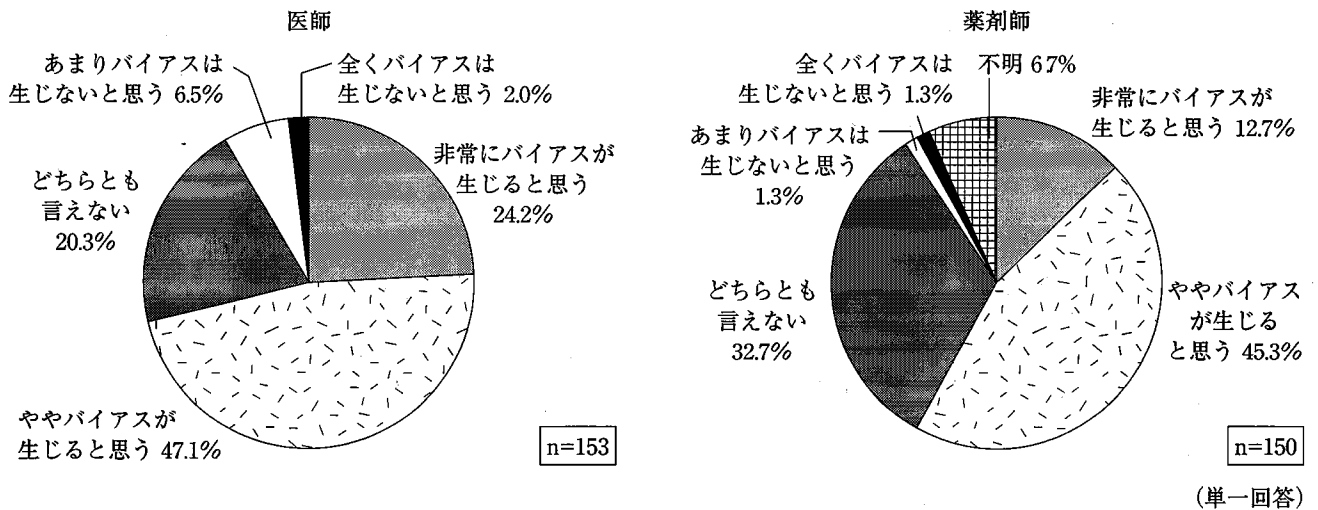


Fig. 4 Possibility of the bias for the funding company in the opinion of the advisory committee

企業から研究を実施する医師に研究資金提供があった場合に、いくら以上の金額で研究者の判断に影響が生じるかとの設問については、医師では「金額によらない」が31.5%ある一方で、100万円以上が21.7%、1,000万円以上が8.6%など、比較的高額の金額の回答も多かった。薬剤師では、「金額によらない」が36.0%で最も多く、次いで、100万円以上が14.7%あった (Fig. 5)。

企業から研究資金を受けた医師・薬剤師が判断の中立性を保つためにどのようなことが必要かとの設問 (複数回答可) に対しては、医師では、「第三者機関での審査」(79.1%)が多く、次いで、「企業からの資金額の公表」(32.0%)、「企業からの資金額に上限を設定」(18.3%)、「特に必要ない」(7.2%)であった。薬剤師においても同様に「第三者機関での審査」(73.3%)、「企業からの資金額の公表」(43.3%)、「企業からの資金額に上限を設定」(13.3%)の順であり、「特に必要ない」は3.3%であった (Fig. 6)。

考察

各国の規制に関する情報では、まず、米国での研究に関するガイドラインは、各大学がポリシーを定め、各大学に設置された利益相反委員会で研究者の利益相反の状態を把握し、管理するという姿勢で、個人の利益相反、立場 (株式、兼業、ストックオプションなど) については規制がされていたが、研究費として提供される資金については研究費の上限を決めるものではなかった。これは、個人の直接の利得となる株式や地位、権利とは異なり、研究費は、供給元を明らかにすれば、金額の多寡が問題になる性質のものではないとの考え方を示しているものと思われる。

一方、審議会等のガイドラインでは、本人及び配偶者等を対象とした雇用や株式所有などの立場の制限に加えて、研究資金の上限を何らかの形で定めるとともに、透明性の観点から審議の際又は事前にwebsiteで開示するというものが多かった。これは、独立して行う大学の研



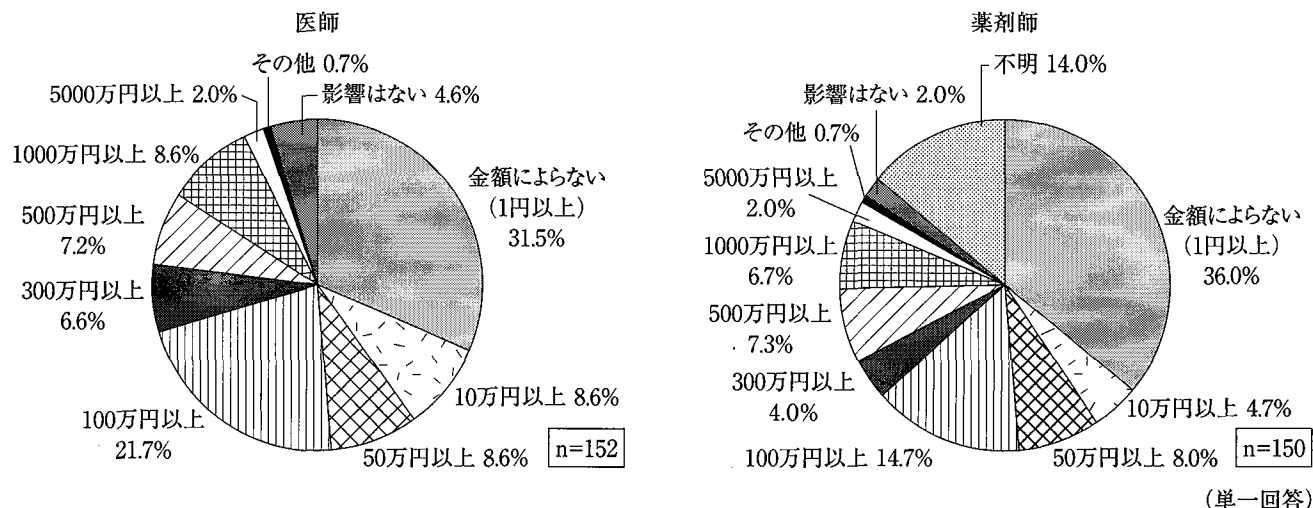


Fig. 5 The minimum amount of the industry funding that could influence the researchers decision making

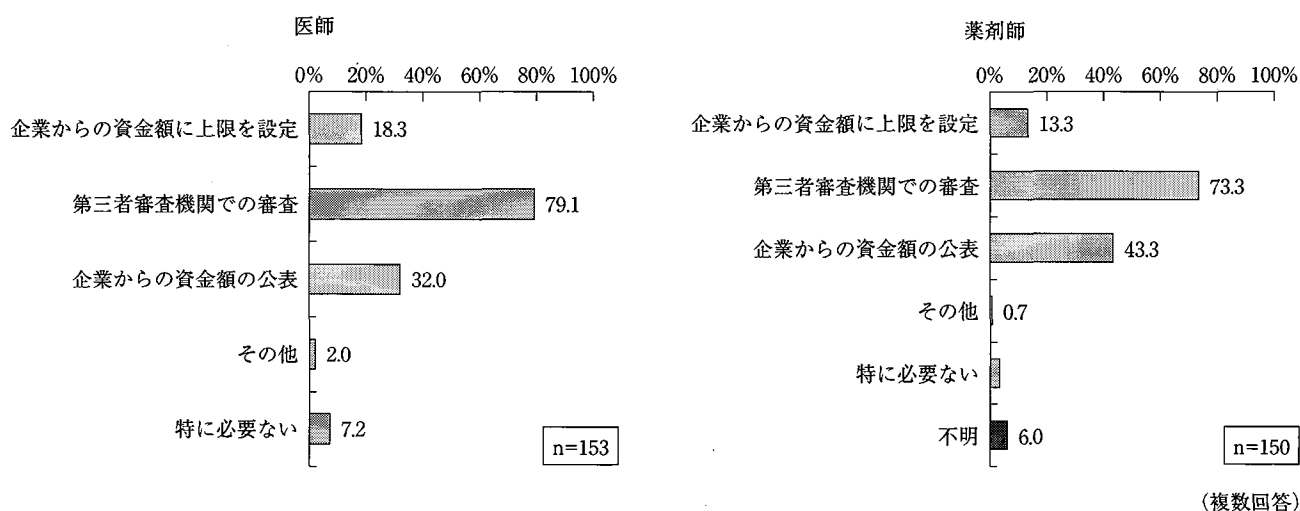


Fig. 5 Required rules to maintain the impartiality of industry - funded researchers

究とは異なり、審議会等では、限られた人数での審議での結論が承認可否などの行政決定に直接結びつくという、審議会委員の社会的立場を考慮したものと思われる。

医師、薬剤師ともに、産学連携活動や奨学寄付金の必要性については多くの支持を得ていたが、資金提供を受けている場合の研究結果や審議会判断については、バイアスを生じるのではないかと意見が多かった。一方、判断に影響を与える金額水準については、金額によらないとする意見が約3割ある一方で、1,000万円以上とする回答がみられるなど、まちまちであった。中立性を保つための手段としては、第三者機関での審査を挙げる意見が多い一方、企業からの資金額の公表、企業からの資金額に上限を設定するとの意見は少なかった。これは、海外の規制の、特に大学における規制と類似した結果であった。全般に、産学連携活動については、医師の方が受容する回答が多かったが、これは実際の産学連携活動

の経験等を反映している可能性が考えられた。ただし、この調査では、医師に対するアンケートでは回答率が25.5%と低く、薬剤師に対するアンケートは、アンケート配布数が不明である。このため、産学連携活動に関心の高い医師や薬剤師が中心に回答して、産学連携に対して好意的な回答となっている可能性についても考慮する必要がある。

謝辞

この研究は厚生労働科学研究費補助金により実施された。アンケート調査にご協力いただいた薬局チェーン(ピノキオ薬局、かもめ薬局北里健康館、コスモ調剤薬局、田無薬品(株)、かくの木薬局、(株)富士バイオメディックス)の皆様へ感謝いたします。

引用文献

1) 三瀬朋子, “医学と利益相反”, 弘文堂, 2007, 東京.

- 2) Department of Health and Human Services, "Financial Relationships in Clinical Research: Issues for Institutions, Clinical Investigators, and IRBs to Consider when Dealing with Issues of Financial Interests and Human Subject Protection", USA, 2001.  
(URL:[http://ccnmtl.columbia.edu/projects/rcr/rcr\\_conflicts/misc/Ref/OHRP\\_CoI.pdf](http://ccnmtl.columbia.edu/projects/rcr/rcr_conflicts/misc/Ref/OHRP_CoI.pdf))
- 3) Department of Health and Human Services, "Financial Relationships and Interests in Research Involving Human Subjects: Guidance for Human Subject Protection", USA, 2004.  
(URL:<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/finreltn/fguid.pdf>)
- 4) Task Force on Financial Conflicts of Interest in Clinical Research, "Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress - Policy and Guidelines for the Oversight of Individual Financial Interests in Human Subjects Research", Association of American Medical Colleges, USA, 2001  
(URL:<http://www.aamc.org/research/coi/firstreport.pdf>)
- 5) Task force on research accountability, "Report on Individual and Institutional Financial Conflict of Interest", Association of American Universities, USA, 2001  
(URL:<http://www.aau.edu/research/COI01.pdf>)
- 6) Stanford University Medical Center, "Faculty Disclosure of Conflicts of Interest", Stanford School of Medicine, USA, 2006  
(URL:<http://med.stanford.edu/coi/documents/coi2006.pdf>)
- 7) Homepage of the US Food and Drug Administration (FDA)  
(URL:<http://www.fda.gov>)
- 8) Homepage of the European Medicines Agency (EMA)  
(URL:<http://www.emea.europa.eu/>)
- 9) Homepage of the Health Canada  
(URL:<http://www.hc-sc.gc.ca/>)
- 10) FDA, "FDA Guidance on Conflict of Interest for Advisory Committee Members, Consultants and Experts", USA, 2000  
(URL:<http://www.fda.gov/oc/advisory/conflictinterest/guidance.html>)
- 11) FDA, "Draft Guidance for the Public, FDA Advisory Committee Members, and FDA Staff on Procedures for Determining Conflict of Interest and Eligibility for Participation in FDA Advisory Committees", USA, 2007  
(URL:<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/07d-0101-gdl0001.pdf>)
- 12) Public Law 110-85, "Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA)", 110th Congress, USA, 2007  
(URL:[http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110\\_cong\\_public\\_laws&docid=fpubl085.110](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=fpubl085.110))
- 13) Committee on the Assessment of the US Drug Safety System, "The Future of Drug Safety: Promoting and protecting the health of the public" 1st ed., National Academies Press, 2007, Washington D.C.
- 14) 米国アカデミー・医学研究所 (著), 日本医学ジャーナリスト協会 (訳), "医薬品の安全確保システム FDA薬事規制改革への25の提言", じほう, 2008, 東京.
- 15) FDA, "Public Availability of Advisory Committee Members' Financial Interest Information and Waivers (Draft Guidance)", USA, 2007  
(URL:<http://www.fda.gov/oc/advisory/waiver/ACdisclosure1007.pdf>)
- 16) EMA, "EMA Guidance on Conflicts of Interests" in "The EMA Code of Conduct (EMA/6470/03/2368)", London, 2005  
(URL:<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/admin/Conduct/647003en.pdf>)
- 17) EMA, "Policy on the handling of conflicts of interests of Management Board and scientific committee members and EMA experts (EMA/H/31653/03/Rev2)", London, 2006  
(URL:<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/conflicts/3165303en.pdf>)
- 18) EMA, "EMA Procedure on the Handling of Conflicts of Interests for EMA Scientific Committees Members and EMA Experts (EMA/H/5475/04/Rev1 Final)", London, 2006  
(URL:<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/conflicts/ProcedureHandlingofConflictsofInterests.pdf>)
- 19) Health Canada, "Health Canada Policy on Conflict of Interest", Canada, 2004  
(URL:<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/activit/sci-consult/implant-breast-mammaire/confli-eng.php>)

- 20) Homepage of “Haute Autorité de santé (HAS)”  
(URL:<http://www.has-sante.fr/>)
- 21) Homepage of “Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)”  
(URL:<http://www.iqwig.de/>)
- 22) La Commission de la Transparence, “Règlement intérieur”, HAS, France, 2005  
(URL:[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ri\\_ct\\_2005\\_v.04-10-06.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ri_ct_2005_v.04-10-06.pdf))
- 23) Institute’s Steering Committee, “Methods (Version 2.0)”, IQWiG, Germany, 2007  
(URL:[http://www.iqwig.de/download/Methods\\_a\\_second\\_Version\\_Produced\\_by\\_the\\_Institutes\\_Steering\\_Committee.pdf](http://www.iqwig.de/download/Methods_a_second_Version_Produced_by_the_Institutes_Steering_Committee.pdf))

製薬企業からの研究資金提供の実態に関する調査研究：医学部・薬学部、  
これらの学部所属教授，製薬企業に対するアンケートの解析

齋藤充生<sup>#</sup>，長谷川隆一

Survey of the amount of the industry funding for biomedical research – analysis of  
questionnaire for medical and pharmaceutical departments, professors belonging these  
departments and the pharmaceutical companies.

Mitsuo Saito<sup>#</sup>, Ryuichi Hasegawa

Recently, conflict of interest (COI) has become a major concern in the field of biomedical research. Despite COI having been a focus of study in the USA for decades now, no detailed studies have been undertaken yet in Japan. As the opinion of the advisory committee substantially leads the administrative activity, and as most committee members are researchers in the biomedical field, the management of COI of the members is important. The funding from the industry could be classified as follows: endowments for research, clinical research, nonclinical contract research, patent fee, fee for a manuscript and a lecture. In this study, we sent out a questionnaire to 43 medical and pharmaceutical departments (about one-third of nationwide), randomly selected 215 professors belonging these departments (five professors in each department) and the 13 research-based pharmaceutical companies belonging to the Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association, to conduct a survey of the amount of industry funding classified into the items shown above. In most cases, the amount of endowment for research and clinical research per professor was lower than one million yen. For nonclinical contract research, despite the number of responses indicating the “five hundred thousand yen to one million yen class” was the largest, the amount widely ranged from two million yen to four million yen, and some even indicated the “over ten million yen class”. The most frequently indicated fees for a manuscript was less than five hundred thousand yen, while the most frequently indicated fees for lectures was less than one million yen. To estimate the annual total funding from companies for each professor, we summed up the above items using the data obtained from the professors. The 75th percentile was 4.65 million yen for the medical department, and 3.7 million yen for the department of pharmaceuticals. A COI policy had been prepared in only about one third of the departments, indicating that the management of COI in universities has only just begun.

Keywords: conflict of interest, industry funding, biomedical study, pharmaceutical company

#### 研究目的

医薬品の安全性確保のために製薬企業は各種の試験・研究を実施しているが、多くの臨床安全性試験・研究は大学病院等で実施されており、そのための研究資金として、製薬企業による奨学寄付金等が活用されている。し

かしながら、最近、奨学寄付金の活用と安全性試験の実施に関して、利益相反 (conflict of interest : COI) が指摘されるようになった。

金銭的な利益相反が存在することは、患者の利益ならびに科学的客観性に対し一定の影響を及ぼす可能性があり、奨学寄付金以外には、株式の所有、臨床試験の被験者を集めた対価として研究者に支払われる被験者幹旋料、企業の顧問料や講演料、そして企業による研究費の提供などがあげられる。

金銭的な利益相反の問題は、1999年に米国で起きたゲ

<sup>#</sup> 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

ルシンガー事件以降急速にクローズアップされ、米国では活発に研究が行われている<sup>1)</sup>。例えば、Bellらは、経済評価研究のバイアスに関する系統的総説の中で、研究結果に研究資金の出所が及ぼす影響を解析するために、494編の経済評価研究を収集し、企業の研究資金を受けた研究は「費用対効果に優れる」確率が有意に高いことを示した<sup>2)</sup>。

また、Lexchinらは研究資金の出所が結果に及ぼす影響を、複数の系統的総説をさらに統合することで分析し、製薬企業の研究資金によって行われた研究（経済評価・臨床試験・臨床試験の系統的総説を含む）は、それ以外の研究資金によって行われた研究と比較して、その企業の製品に有利な結果が出る確率が有意に高くなることを示した<sup>3)</sup>。

このため、研究論文についての影響を最小限にするため、国際医学雑誌編集者委員会（ICMJJE）は2006年版の「生物医学雑誌への投稿のための統一規定：生物医学の発表に関する執筆と編集」で、「論文であれ短報であれ、著者が原稿を投稿する場合、彼らの研究を偏向したかも知れないすべての財政的個人的関係を開示する責任がある。曖昧さを避けるため、著者は潜在的衝突（potential conflicts）が存在するか否かを明記しなければならない。」としている<sup>4)</sup>。2002年のvan Kolfsoortenのまとめでも、主要学術雑誌では、執筆者に経済的利益相反関係の開示を求め、査読者、編集者にも利益相反ポリシーが作成されている<sup>5)</sup>。

我が国においても、医学・薬学的研究の社会的信頼性を維持し、適正な研究環境を整備するためには、本問題に関し何らかのガイドラインが必要であり、そのための基礎資料として奨学寄付金等の実態を調査し、現在のおおよその水準を早急に把握することとした。

本研究では、大学及び製薬企業に協力を依頼し、現時点における製薬企業の奨学寄付金等の態様、研究成果の開示状況や活用状況に関するアンケート調査、利益相反に関する施設ガイドラインの有無や内容等を調査し、解析して問題点を把握することを目的とする。

## 研究方法

厚生労働省及び文部科学省の協力を得て、医学部及び薬学部から無作為抽出した全国の約1/3に当たる43学部並びにそこに所属する教授から無作為抽出により1学部当たり5名の教授に対してアンケート調査を実施した。製薬企業については、日本製薬工業協会を通して協力の申し出があった13の製薬企業に対してアンケート調査を実施した。なお、アンケートの調査対象期間は、2005年及び2006年の2年とした。アンケート調査の内容は以下の項目である。

### 1) 学部調査

- ・奨学寄付金等の受領に関する事項
- ・製薬企業からの奨学寄付金
- ・財団・社団等の団体からの研究助成金
- ・委託研究としての臨床研究（治験、市販後臨床研究を含む）
- ・委託研究費（治験等の臨床研究を除く）
- ・奨学寄付金等の受領に関する公表状況
- ・奨学寄付金等の受領の制限
- ・研究に係る利益相反ポリシー及びマネジメントルール

### 2) 教授調査

- ・製薬企業からの奨学寄付金
- ・財団・社団等の団体からの研究助成金
- ・委託研究としての臨床研究（治験、市販後臨床研究を含む）
- ・委託研究費（治験等の臨床研究を除く）
- ・製薬企業よりの講演料
- ・製薬企業よりの原稿料
- ・製薬企業よりの特許使用料

### 3) 製薬企業調査

医学部及び薬学部の研究者を対象とした以下の事項に関する設問を各社の研究、開発、市販後安全性（Post marketing surveillance：PMS）及び営業部門に分けて実施した。学部調査との大きな違いは、委託研究費以外の奨学寄付金、講演料、原稿料、特許使用料については各部門で研究者毎に名寄せして集計を依頼したことである。

- ・奨学寄付金
- ・委託研究としての臨床研究（治験、製造販売後の調査・試験を含む）
- ・臨床研究以外の委託研究費
- ・講演料
- ・原稿料
- ・特許使用料

なお、すべての項目について、研究者1人当たりの1件当たりの金額とその件数の記載を求めたが、1人の研究者が特定の製薬企業から受けた奨学寄付金等の総額は求めている。

## 研究結果

### 1. 1 学部調査

全国の国公立・私立大学の医学部及び薬学部から無作為抽出した計43学部にアンケート票を送付し、35通（有効回答率81.4%）の回答を得た。なお、一部、学部不明との回答があるが、これは学部の属性について、アンケート票に回答者が記載する形を取ったため、医学部、薬

学部の両方がある大学の場合に、どちらかを選択しないで回答した可能性がある。

奨学寄付金等の受領に関する事項では、奨学寄付金の受領方法として「大学側代表口座に入金」が32学部 (91.4%) と多く、「本人の口座に入金」は1学部 (2.9%) のみであった。財団・社団等からの研究助成金についても「大学側代表口座に入金」が26学部 (74.3%) と多いが、その割合は製薬企業からの奨学寄付金の場合より少なく、「本人の口座に入金」が3学部 (8.6%) あった。委託研究費については「大学側代表口座に入金」が32学部 (91.4%) で、「本人の口座に入金」は1学部 (2.9%) のみであった。

製薬企業からの奨学寄付金は、2005年では金額の合計をみると、「3億円以上」が8学部で最も多いが、2千万円未満までを合計すると、12学部と1/3余り、5千万円未満までを合計すると、17学部と半数になる。総額をみると、薬学部が低い金額の回答が多い。1件当たりの金額では、「50万円以下」が合計で3,513件と最も多く、「51万～100万円」は1,905件であった (Fig. 1-a)。この2つの金額帯が他の金額と比較して圧倒的に多く、100万円以下の割合が高いことがわかる。

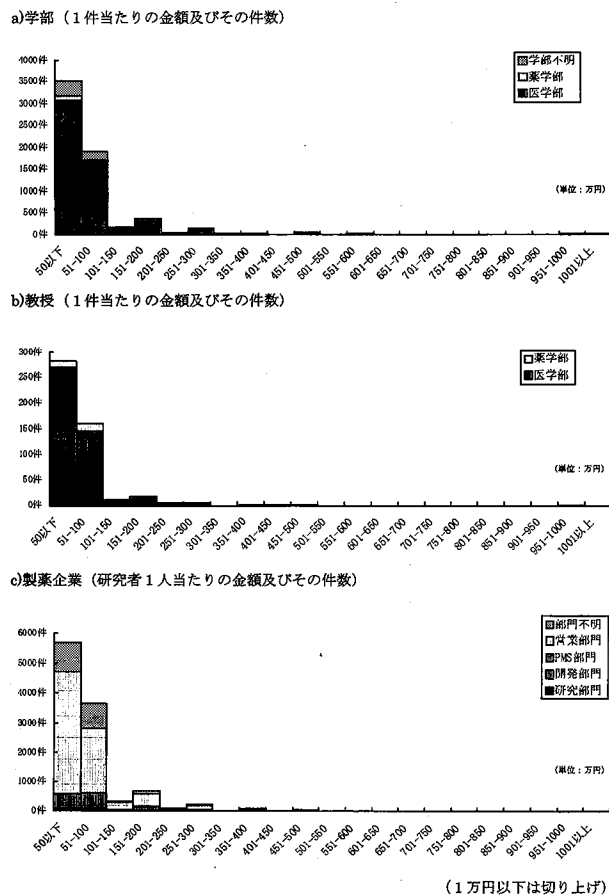


Fig. 1 Amount and number of the endowments for research

財団・社団等の団体からの研究助成金は、2005年では金額の合計をみると、「500万円未満」, 「1千万～5千万円未満」, 「2千万～5千万円未満」がいずれも7学部で最も多い。2千万円未満までを合計すると、ほぼ半数となる。薬学部はいずれも5千万円未満となっている。1件当たりの金額は、「50万円以下」が875件, 「51万～100万円」が567件で、他の金額帯と比較して多かった。

委託研究としての臨床研究は、2005年では金額の合計をみると、「5千万～1億円以内」が6学部で最も多いが、1億円以上を合計すると、9学部となり、その割合は小さくない。医学部で比較的金額が多く全て1千万円以上である。これに対し薬学部では全て500万円未満となっている。ただし、1件当たりの件数は50万円以下が殆どである (Fig. 2-a)。

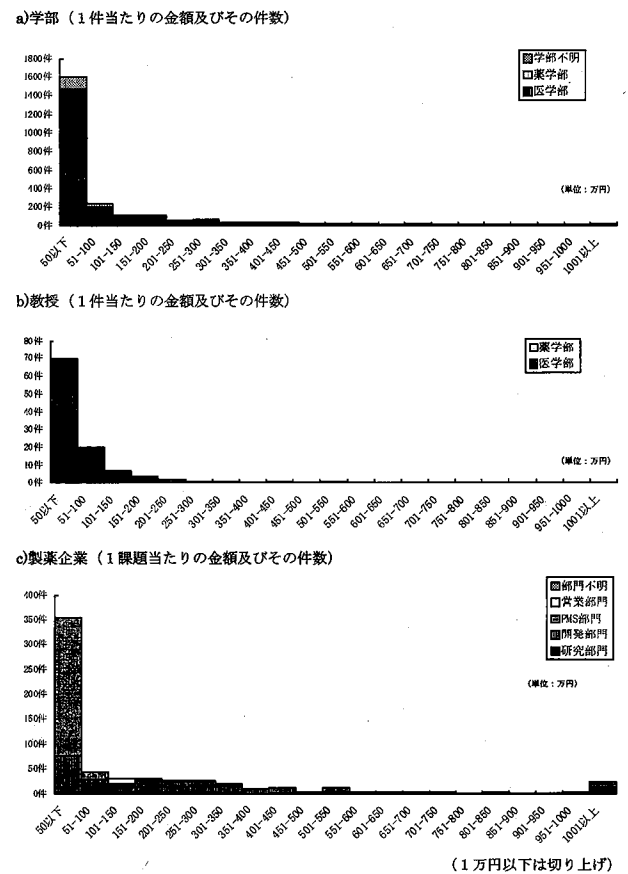


Fig. 2 Amount and number of the clinical research

臨床研究を除く委託研究費は、2005年では金額の合計をみると、「5千万～1億円未満」が11学部で最も多い。これについて「3億円以上」が6学部である。薬学部と医学部は件数では大きな差はないものの、金額では差があった。1件当たりの金額は「50万円以下」が252件で最も多く、「51～100万円」も136件と多い。また「101万～150万円」の91件, 「151～200万円」も88件とやや多く

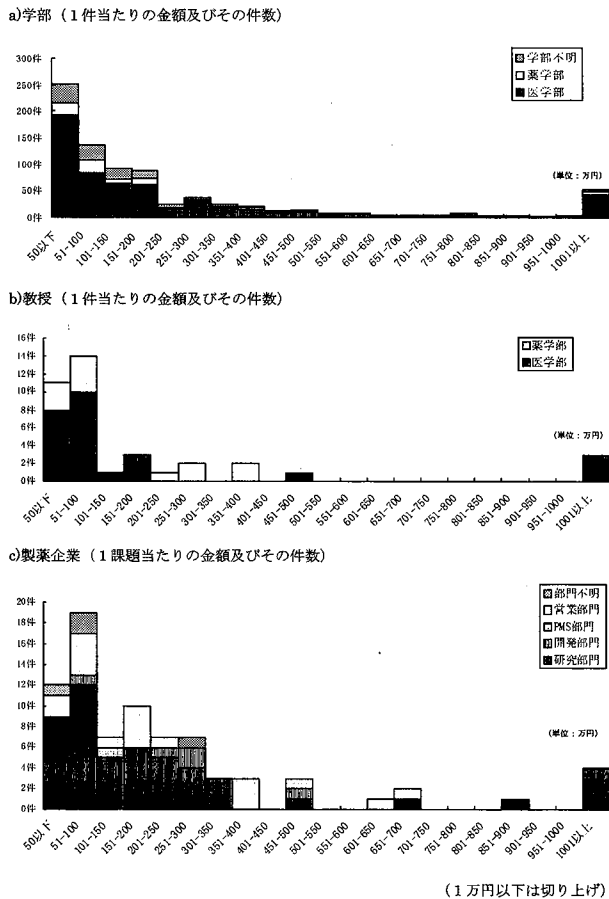


Fig. 3 Amount and number of the nonclinical contract research

っており、比較的低い金額が多いがやや分散している (Fig. 3-a)).

2006年の集計結果についても、2005年とほぼ同じ結果であった。

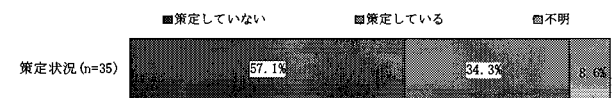
奨学寄付金等の受領に関する公表は、ほぼ半数の学部が統一した実態はないとし、財務諸表として概要のみが25~35%、紀要・報告書が15~20%であった。

奨学寄付金等の受領の制限については回答しない学部が24学部 (68.6%)、「奨学寄付金の総額を申告させている」のは、6学部 (17.1%)で、「奨学寄付金の限度額を決めている」と「受領に関する規定がある」という回答はなかった。

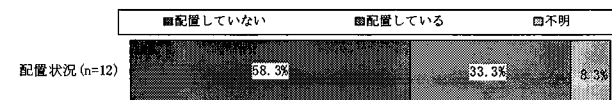
研究に係る利益相反ポリシーについては、「策定している」が12学部 (34.3%)で、「策定していない」が20学部 (57.1%)であり (Fig. 4-a)), 策定している12学部を対象とした利益相反報告書についての質問では、「年1回」提出を求めているのが5学部 (41.7%)、「随時」求めているのが4学部 (33.3%)であった。「報告を求めている」とする学部も4学部 (33.3%)あった。利益相反に関する情報管理者については、「配置している」は12学部中4学部 (33.3%)にとどまっております、「配置していない」が7学部 (58.3%)となっている (Fig. 4-

b)). 利益相反アドバイザーについても、「配置している」は12学部中4学部 (33.3%)で、「配置していない」が6学部 (50.0%)となっており (Fig. 4-c)), 情報管理者とほぼ同じ結果であった。利益相反についての委員会などを設置して審査にあっているかどうかについては、「配置している」は12学部中7学部 (58.3%)となっており (Fig. 4-d)), 情報管理者やアドバイザーより多くなっている。「配置していない」は4学部 (33.3%)となっている。利益相反マネジメントルールの一例としては、公開株式：同一生計の親族含めて5%以上、未公開株式：同一生計の親族含めて30%以上、特許権（個人発明）：年間100万円以上などの回答があった。利益相反ポリシーとマネジメントのルールについての公開では「公開している」が12学部中6学部 (50.0%)、「公開していない」が5学部 (41.7%)となっていた (Fig. 4-e)).

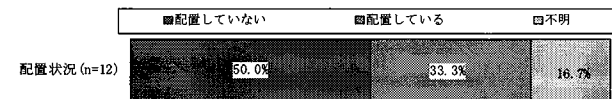
a)利益相反ポリシー及びマネジメントルールの策定について



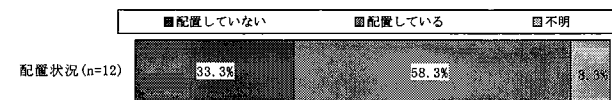
b)利益相反に関する情報管理者の設置について



c)利益相反アドバイザーの設置について



d)利益相反委員会の設置について



e)利益相反ポリシー及びマネジメントルールの公開について

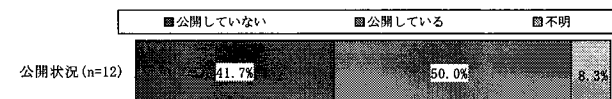


Fig. 4 Situation of COI policy and management rule

## 1.2 教授調査

上述した無作為抽出43学部に所属する教授の中から、さらに無作為抽出により各5名（医学部については臨床系で当該調査に関係の深いと思われる講座の教授とした）の計215名を対象にアンケート票を送付し、91通（有効回答率42.3%）の回答を得た。

製薬企業からの奨学寄付金は、2005年では全体で70.3%が「受けている」とし、医学部では91.3%、薬学部では48.9%であった。受領した件数をみると「2～3件」が15人で最も多く、「11～15件」も13人で多い。薬学部では「2～3件」が多く、医学部では「11～15件」をピークに分布の幅が広がっている。受領した総額については「500万～1千万円未満」の割合が高く、医学部で比較的高い金額が多くなっており、薬学部では1千万円以上の金額はなかった。1件当たりの金額では、「50万円以下」が282件で最も多い (Fig. 1-b)。医学部、薬学部を問わずこの傾向は同じで、1件当たりの金額はかなり低い値であった。

財団・社団等の団体からの研究助成金は、2005年では「受けている」が38.5%、「受けていない」が59.3%であるが、医学部では「受けている」が45.7%であった。件数については「1件」が18人、「2～3件」が10人で、件数の低い回答者が多いが、件数が多い回答者は医学部のみである。金額の合計をみると、「200万～500万円未満」が9件で最も多かった。1件当たりの金額は、「51～100万円」が29人で最も多くなっていた。多くは100万円以下であり、医学部・薬学部で大きな違いはみられなかった。

委託研究としての臨床研究は、2005年では全体では34.1%が実施している。しかし、薬学部で臨床研究をしているとの回答はなく、全て医学部の回答者によるものである。医学部の回答者は67.4%が臨床研究を行っていた。件数については、「2～3件」が11人で最も多く、「4～5件」、「6～10件」も各5人と、殆どが10件以下であった。金額の合計をみると、「200万～500万円未満」が10件、「100万～200万円」も7人と、殆どが500万円未満であった。1件当たりの金額では「50万円以下」が70件と最も多く、「51万～100万円」では20件と著しく減少した (Fig. 2-b)。

臨床研究を除く委託研究費は、2005年では「受けている」が24.2%、「受けていない」が73.6%となっている。学部別では医学部で28.3%、薬学部で20.0%が受けており、医学部の割合が少し高い。金額の合計をみると、「100万～200万円未満」が6人で最も多く、「50万円未満」、「200万～500万円未満」も5人ずつであった。1件当たりの金額は「50万円以下」が11件、「51～100万円」が14件と大半を占めていたが、1,001万円以上も3件あった (Fig. 3-b)。

製薬企業よりの講演料については、2005年では全体で56.0%が「受け取っている」としている。受領の有無については、学部で差があり、医学部では80.4%が受け取っているが、薬学部では31.1%であった。件数については「2～3件」が14人、「6～10件」が13人でほぼ同じ

である。薬学部は3件以下が多いが、医学部では「6～10件」が最も数が多かった。総額については、「50万円未満」が22件で最も多く、100万円未満が15件で、全ての回答者が500万円未満であった。なお、1件当たりの金額はほぼ全てが「50万円以下」であった。

製薬企業よりの原稿料については、2005年では「受け取っている」が14.3%に過ぎず、医学部では21.7%、薬学部では6.7%であった。件数については「2～3件」が7人で、全てが10件以下であった。総額については、「50万円未満」が9件、100万円以下が3件、101万円以上は1人のみであった。なお、1件当たりの金額はほぼ全てが「50万円以下」であった。

製薬企業よりの特許使用料は、2005年では、医学部の1人のみであり、1件当たりの金額は50万円以下であった。

なお、2006年の集計結果についても、2005年とほぼ同じ結果であったが、2006年は特許使用料を記載した回答者はいなかった。

最後に、製薬企業から「奨学寄付金」、「委託研究費」などで、教授1人が受領した金額を合計すると、2005年、2006年とも「500万円未満」の割合が最も多くなっているが、薬学部の教授は受領なしと「500万円未満」がほぼ同数、医学部の教授の場合は、2005年では「500万～1,000万円未満」が最も多く、2006年では「1,000万～1,500万円未満」が最も多いという結果であった。なお、医学部の場合は2～3名の教授が3,000万円を超えていた。

製薬企業からの教授1人当たりの総受領額の分布は、2005年では医学部の教授で500万円から1,000万円未満が3割強でピークを示し、2,500万円までに約9割程度が含まれたが、薬学部の教授では500万円未満が5割を超え、約4割の教授は未受領であった。この傾向は2006年もほぼ同様であった。

### 1.3 製薬企業調査

製薬企業13社を対象として、研究部門、開発部門、PMS部門、営業部門のそれぞれに調査票を送付した。近年合併し、旧会社ごとに集計を行なっている場合には旧会社ごとに送付しているため、合計では60票を送付し、50通(有効回答率83.3%)の回答が得られた。なお、部門不明との回答があるが、これは一部の会社で、部門毎に分けず、全社のデータを回答している場合があるためである。

2005年の奨学寄付金の交付については、全体で「交付している」が50件中35件(70.0%)となっており7割が交付していた。部門別では「研究部門」と「営業部門」で支給している割合が高い。奨学寄付金の交付総件数を



みると、「50人未満」が15件で最も多い。しかしながら「500人以上」も9件と多く、部門別では「500人以上」は「営業部門」が多く、「50人未満」は「研究部門」と「開発部門」が多くなっている。総額についてみると、「5千万円未満」が15件で最も多い。交付人数同様、「研究部門」、「開発部門」で金額が低く、「営業部門」で高い傾向となっている。1人当たりの金額と件数についてみると「51万円以下」が5,672件と最も多く、「51万～100万円」が3,627件、「151万～200万円」が711件の順であった (Fig. 1-c)。

2005年の臨床委託研究については、全体で「委託している」が50件中28件 (56.0%) で、「開発部門」と「PMS部門」で委託している割合が高い。委託している対象の研究者数では「50人未満」が6件と多いが、「不明」が18件あった。総額についてみると、「5千万円未満」が4件と最も多いが、「不明」が18件あった。1課題当たりの金額と件数についてみると「50万円以下」が最も多い (Fig. 2-c)。回答件数が限られており、明確な傾向とはいえないものの「PMS部門」で比較的低い金額が多かった。

2005年の委託研究 (臨床研究を除く) については、全体で「交付している」が18件 (36.0%) と、4割程度にとどまっている。研究者数は13件が50人未満で、金額についても「5千万円未満」が11件と多く、その他には「5千万～1億円未満」が2件のみとなっている。1課題当たりの金額と件数についてみると「51万～100万円」が19件と最も多いが、400万円以下に広く分布している。また、1,001万円以上も4件あった (Fig. 3-c)。

2005年の講演料の支払いについては、全体で「支払っている」が36件 (72.0%) で約3/4、部門別では「PMS部門」で支払っている割合が低い。研究者数では、「50人未満」が16件でもっとも多く、「500人以上」が9件で2番目に多い。部門別では「500人以上」は「営業部門」が多く、「50人未満」は「研究部門」と「開発部門」が多くなっている。1人当たりの金額と件数についてみると「51万円以下」が最も多く、「51万～100万円」が312件あるが、101万円以上支払っているのは「営業部門」のみとなっている。

2005年の原稿料の支払いについては、全体で「支払っている」が15件 (30.0%) で約1/3で、部門別では「営業部門」で支払っている割合が高い。他の部門はいずれも2割以下となっている。1人当たりの金額と件数についてみると「50万円未満」が384件で最も多くなっている。51万円以上支払っているのは「営業部門」の3件のみであった。

2005年の特許使用料の支払いについては、全体で「支払っている」のはわずか4件 (8.0%) であった。部門

別では「営業部門」で2件支払っているが、その他の2件の部門は不明である。特許料を支払っている4件の金額は「5千万円未満」、「1億～2億円未満」、「2億～3億円未満」が1件ずつとなっており、残りの1件は不明である。1人当たりの金額と件数は、「501万円以上」が5件、「51万～100万円未満」が1件となっている。

2006年の集計結果についても、2005年とかなり類似していたが、以下の部分では差異が見られた。2006年の委託研究 (臨床研究を除く) については、「51万円以下」が39件と最も多く、300万円までの間に広く分布し、1,001万円以上も11件であった。2006年の特許料を支払っている6件のうち5件はいずれも「50人未満」で、残りの1件は不明である。特許料を支払っている6件の金額は「5千万円未満」が3件、「5千万円～1億円未満」、「2億～3億円未満」が1件ずつ、残りの1件は「不明」である。1人当たりの金額と件数では、「501万円以上」が5件と多く、「50万円以下」、「301万～350万円未満」と「451万～500万円未満」が1件、「51万～100万円未満」が2件であった。

## 考察

大学へのアンケート調査は国公立・私立大学の医学及び薬学部のおよそ3分の1を対象におこなったが、有効回答率が81.5%と大変高い結果が得られた。これは文部科学省の協力の賜物と考えられる。教授調査についても42.3%と比較的良好な回収率であったと判断できる。

学部調査による1件当たりの奨学寄付金額は、「50万円以下」が最も多く、100万円までに殆どが含まれ、この結果は教授調査並びに製薬企業調査でも同じ結果であった。こうしたことから、1件当たりの奨学寄付金は殆どが100万円以下と考えられる。また、製薬企業調査では部門単位で名寄せして集計しているが、結果は同じであり、1人の研究者が1つの企業から受けている奨学寄付金は100万円以下が殆どであることが確認されたと判断した。

学部・教授調査による1件当たりの財団・社団等の団体からの研究助成金額も、100万円までに殆どが含まれ、奨学寄付金の場合と同様に100万円以下が殆どであることが判明した。

一方、委託研究としての臨床研究費は殆どが医学部で、学部・教授調査による1件当たりの金額は50万円以下が圧倒的に多く、これは殆どが治験に関わる費用と推定される。名寄せ作業をしている製薬企業調査でも同様の結果であった。

臨床研究を除く委託研究費については、学部・企業調査でほぼ同様の結果であったものの、上述した他の研究費の1人当たり又は課題当たりの金額分布について、明

確に異なったパターンを示した。すなわち、最大値は「50万円以下～100万円」であったが、200万円から400万円付近まで広く分布し、特に1,001万円以上のものも相当数あった。一方、教授調査の結果もかなり類似のパターンを示した。

製薬企業よりの講演料については、教授調査では5割の教授が受け取っているものの、医学部では8割、薬学部で3割と大きな差があったが、1件当たりでは100万円以下が殆どで、企業調査でも1人当たり100万円以下との結果であった。また、製薬企業よりの原稿料については、受け取っている教授が14%と少なく、医学部が2割、薬学部が数%で、殆どが1件当たり、又は1人当たり50万円以下であった。特許使用料については、件数が少なかった。

教授調査のデータを元に、教授1人当たりの企業からの受領金額の算出を試みた。2005年の奨学寄付金、臨床委託研究費、非臨床委託研究費について、1人当たりの金額の75%タイル値を概算すると、金額はそれぞれ53万円、86万円、267万円であった。原稿料と講演料は年間合計金額が殆ど50万円以下のため、合計で50万円とし、臨床研究費はほぼ医学部だけであるため、医学部教授のみに加算した。その結果、医学部教授1人が年間に受理する75%タイル相当額は約465万円、薬学部教授1人が年間に受理する75%タイル相当額は約370万円となった。

研究に係る利益相反ポリシーを策定している学部は約3割で、そのうち利益相反に関する情報管理者を配置しているのは約3割、利益相反アドバイザーを配置しているのも約3割であった。利益相反についての委員会などを設置して審査にあたっているのは約6割で、利益相反ポリシーとマネジメントのルールについて公開しているのは5割であり、現時点では利益相反に対する対応が始まったところであると考えられる。

## 謝 辞

この研究は厚生労働科学研究費補助金により実施された。アンケート調査に協力いただいた各大学関係者及び日本製薬工業協会関係者に感謝する。

## 引用文献

- 1) 三瀬朋子: 医学と利益相反, 弘文堂, 東京 (2007).
- 2) Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ: *BMJ.*, 332, 699-703 (2006).
- 3) Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: *BMJ.*, 326, 1167-70 (2003).
- 4) International Committee of Medical Journal Editors,

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, (<http://www.icmje.org/>)

- 5) van Kolschooten F: *Nature*, 416, 360-3 (2002)

## 平成19年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所長 西島 正弘

平成19年度は、参議院選挙の後、夏に安倍首相が辞任し、代わって福田内閣が誕生し、厚生労働大臣も柳澤大臣から舩添大臣に代わるなど政治・行政面で大きな変化があった。世の中では食品関係の偽装事件が多発し、その年を象徴する漢字として「偽」が選ばれてしまった年でもあった。一方で、京都大学の山中伸弥教授等による、人工のヒト多能性幹細胞（iPS細胞）作製の成功という喜ばしいニュースもあった。

国立衛研においては、以下の各部からの報告にある通り、今年度も、医薬品・医療機器分野、食品分野、生活関連分野、生物系・安全性分野、安全情報関連分野、並びに総務部のすべての部において、試験・研究・調査等の数多くの業務が滞りなく遂行された。これらの中には、大きな社会問題となったことに関わるものも含まれる。平成20年1月に発生した中国産冷凍ギョーザによる健康被害事件では、その原因が有機リン系殺虫剤のメタミドホスの混入と考えられたことにより、食品部、安全情報部ではメタミドホスの毒性などに関する情報収集と発信に向け活発な活動がなされた。米国で中国産ヘパリンを材料としたヘパリン製剤による死亡事件が発生し、我が国でも製品回収が行われ、生物薬品部では原因究明と安全性確保への対応に中心的役割を果たした。タミフルと脳症との関係に関する問題では、「リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ」において大野副所長は座長として、中澤薬理部長は委員としての重責を果たした。

平成19年度に国立衛研全体として取り組まれた事項は次の通りである。

- (1) 平成18年の秋以降、将来計画委員会により、5～10年先を見通した将来構想が検討されてきたが、平成18年度に実施された国立衛研の機関評価の結果も取り入れ、将来計画をとりまとめ、厚生労働省の関係部局に提出し、意見を求めた。今後、関係部局からの意見も考慮して、最終化する予定である。
- (2) 近年、図書購入費の高騰が顕著であり、各部の必要性を踏まえて、平成20年以後購入図書的大幅の見直しを行った。これにより多数の継続購入を断念せざるを得なくなった重要図書が多く生じた。今後、いかに予算を確保するか考える必要がある。また、厚生労働省のインターネット環境の一体化が検討されているが、

研究機関における特性から難しい問題も多い。

- (3) 平成18年度以来準備を進めてきた、利益相反に留意した課題の選考と評価を1つの目標とするFA体制導入に関しては、平成19年度から「化学物質リスク研究事業」のFA業務を開始した。関係者の努力により、研究者への研究費の早期の配分など、FA業務は順調に進行した。
- (4) 平成18年度より開始された研究者の業績評価に基づく給与への反映については、昨年度と同様に、誌上発表や行政報告などの研究業績や行政への協力、業務の特徴などを総合的に評価し、実施した。なお、研究については、必ずしも単年度で成果がでるものではないことも考慮した。また、平成19年度より定年職員の再雇用の検討を行い、平成20年度より1名（療品部家庭用品室の鹿庭室長）採用し、従来の研究業務を継続して進めると共に、後継者への技術等の移転を行い、またプログラムオフィサーとしてFA業務を分担させることにした。
- (5) 平成18年度は研究費の不正使用やデータの捏造や改ざん、盗用等の研究者の不祥事が社会的に大きな問題となった。そこで、国立衛研においても適正な研究倫理基準を示し、それを維持・確保するため、研究者倫理基準を作成し、平成19年4月1日より施行した。また、平成19年6月18日には研究者教育セミナーを開催し、国家公務員倫理規定や研究者倫理基準、有害物質や個人情報、遺伝子組み換え実験、病原体、動物実験等の安全管理や適正な実施に関する規定等、研究者としてわきまえておくべき事柄について教育した。社会の信頼を得ることは国立衛研の研究を実施する上で極めて重要なことであり、今後も継続して実施して行く所存である。
- (6) 国立衛研にとって大きな事業となる府中移転に関しては、米軍跡地の区割りがほぼ確定し、平成20年度予算に解体物工事経費等が計上されることになった。移転の具体化に伴い、周辺住民の理解を得るために、平成20年3月23日から25日の3日間、2年ぶりに、府中市の生涯学習センターで住民説明会を実施した。住民からは主にバイオセーフティー実験施設に関する懸念が示された。国立衛研としては、WHOや国の基準に従い、地震や災害時にも周辺住民に迷惑をかけないような安全な施設とすると共に、管理を徹底し、うっかりミスが起ころぬように、また、起きては大丈夫なような施設の設計や運営を行わなければならない。府中市との安全協定やバイオセーフティー実験の第三者評価も住民の懸念への対応に重要と思われた。P3レベルの実験施設は我が国に100近くあるが、いずれも適

正に管理され、周辺住民の健康に悪影響を及ぼしたことは無いが、今後も理解を求めるための活動を丁寧に進める必要がある。なお、現在の施設の老朽化と狭隘は相変わらず大きな問題であるが、府中移転までの対応として、一部の会議室をつぶし、研究者一人あたりの面積が特に狭かった薬品部と食品添加物部の使用に供することとした。

大野副所長は日本動物実験代替法学会、日本学術会議およびAlternative Congress Trustとの共催で第六回国際動物実験代替法会議を主催した。これには多数の国・地域（34ヵ国／1地域）から1,036人（国外440人、国内596人）の参加があり、動物実験に関する3Rの原則に関する研究および実験動物の福祉に関する研究が数多く発表・討議された。なお、開催にあたっては、安全性生物試験研究センターを中心に多くの職員が協力した。

西島は、被験者の保護及び治験の信頼性確保を前提として、より円滑に治験を実施するための方策を検討する「治験のあり方に関する検討会」、並びに薬事・食品衛生審議会の薬事分科会委員の利益相反に関するルールを策定する「審議参加と寄附金等に関する基準策定ワーキンググループ」に委員として参加した。前者では、ICHのGCPには冒頭に被験者の保護に関する記載があるのに対し、我が国のGCPの省令には記載がないことを含め、ICHのGCPとの相違点やその他の円滑に治験を実施するために必要な事項について、5回に亘り検討が行われ、ここでの提言を踏まえて、平成20年2月29日付けで改正GCP省令等が公布された。後者では、近年、産官学連携活動が盛んになったことにより、公の立場としての責任と個人が得る利益とが衝突・相反する「利益相反（Conflict of interest：COI）」が問題視されるようになってきたため、これを適切にマネージメントする方策が議論された。8回に亘る議論の結果、「審議参加に関する遵守事項」が纏められ、平成20年3月24日の薬事分科会で承認された。なお、公的研究である厚生労働科学研究についても、利害関係が想定される企業等との関わり（利益相反）について適正に対応するため、「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理に関する指針」が平成20年3月31日に厚生科学課長から発せられている。公的立場にある国立衛研の職員においても、科学的判断が「利益相反」により歪められることのないよう注意を喚起したい。

今年度も本省等との併任、各種審議会への参画、医薬品医療機器総合機構や食品安全委員会の専門委員等、並びにWHO、OECD、ICH等の国際会議への参画を通じ、国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に多大な貢献

をした。また、合田生薬部長が日本生薬学会より学術貢献賞を、林変異遺伝部長が米国環境変異原学会よりアレキサンダー・ホレンダー賞を、土屋療品部長が米国の医療用外科材料の国際標準化に関する学会（American Society for testing and materials, International committee F04）よりRobert E. Fairer Awardを受賞し、吉岡薬品部第二室長は米国薬学会よりフェローの称号を授与された。これらは、国立衛研の研究レベルが高いことを示すものであり、今後も研究所のミッションを支える先導的な研究が一層活発に行われるよう取り組んでいきたい。

## 総 務 部

部 長 千葉 信雄  
前部長 市山 一聖

### 1. 組織・定員

平成18年度末定員は、225名であったが、19年度においては、①新世代バイオ医薬品の品質・安全性評価手法の開発に関する研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）、②植物由来違法ドラッグによる健康被害防止のための研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）、③埋植医療機器評価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）、④ナノマテリアルの健康影響に必要な研究業務体制の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

また、平成19年度見直し時期到来分の①細胞・組織利用医薬品等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）、②畜水産食品中の動物性医薬品等の残留基準ポジティブリスト化に伴う分析法開発業務に関わる研究体制の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）については、それぞれ3年後再見直しに、③ダイオキシン及び内分泌攪乱物質の分析と評価研究業務強化に伴う定員1名（研究員・研2級）については、見直し解除が認められた。

一方、第10次後期定員削減計画に基づき6名の削減が行われた結果、19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185名、計223名となった。

### 2. 人事異動

(1) 平成19年7月6日付で山本弘史企画調整主幹が国立がんセンター中央病院薬剤部長に配置換となり、伏見環医薬品局安全対策課長が企画調整主幹に就任した。

(2) 平成19年9月30日付で市山一聖総務部長が退職し、

同年10月1日付で千葉信雄医政局経済課首席流通指導官が総務部長に就任した。

また、同年10月1日付で手島玲子機能生化学部第一室長が代謝生化学部長に昇任した。

- (3) 平成20年3月31日付で徳永裕司環境衛生化学部長、米谷民雄食品部長、林真安全性生物試験研究センター変異遺伝部長及び江馬真安全性生物試験研究センター総合評価研究室長が定年退職し、同年4月1日付で西村哲治環境衛生化学部第三室長が環境衛生化学部長に、松田りえ子食品部第三室長が食品部長に、能美健彦安全性生物試験研究センター変異遺伝部第二室長が変異遺伝部長に、広瀬明彦安全性生物試験研究センター総合評価研究室主任研究官が総合評価研究室長にそれぞれ昇任した。

### 3. 予 算

平成19年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成19年度予算は「平成19年度予算編成の基本方針(平成18年12月閣議決定)」にあるとおり、「歳出全般にわたる徹底した見直しを行い、一般歳出及び一般会計歳出について厳しく抑制を図る」との方針から、裁量的経費は対前年度約6千万円の減額となっているが、非裁量的経費(施設整備費等)が増額となったため、全体としては2億3千万円の増額となっている。

個別の研究費については、新たに19年度からは、「ナノマテリアルの健康影響評価手法の開発に関する研究」25,236千円と「安心安全次世代医療機器事業費」18,021千円がそれぞれ認められた。

### 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19年度は、厚生労働科学研究費補助金1,678,662千円及び文部科学省所管の補助金70,760千円等、総計2,207,722千円(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。

また、平成19年度において、競争的研究資金等の適正な運営・管理を行う観点から、「競争的研究資金等の取扱いに関する規程」を定めるとともに、「競争的研究資金等の不正使用の把握及び調査並びに内部監査に関する細則」、「競争的研究資金等に係る物品等の検収業務に関する細則」、「競争的研究資金等に係る物品等の発注業務及び研究協力謝金等の取扱いに関する細則」を整備し

た。

### 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19年度海外派遣研究者は、延べ206名であった。内訳は二国間共同研究、学会への招へい又は参加が延べ174名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に2名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ30名であった。国際会議等への出席内訳は、IPCS3名、FAO/WHO合同会議8名、その他19名であった。

### 6. 移転関係

当所の移転については、平成15年6月の財務省財政制度審議会答申「大口返還財産の留保地の今後の取扱いについて」により、平成20年までに基地跡地の利用計画の具体化が必要の旨の答申を受けたことに伴い、これまで当所・府中市・財務省関東財務局立川出張所の三者で区割り等について検討を重ねてきたところ、平成19年11月に、区割りについての三者事務レベルでの合意が得られた。これにより、平成18年3月に開催した第1回府中市住民説明会に引き続いて、平成20年3月に第2回住民説明会を開催し、移転概要及び今後の予定等について説明した。住民説明会においては、当所のバイオセーフティ関連施設等に係る安全対策への不安の声が寄せられたことから、今後は、地域自治会への説明やきめ細かな情報提供を行うこととしたところである。

なお、平成20年度は、測量、地質・土壌調査、生態系調査の各種調査等を行うこととしている。

### 7. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

厚生労働科学研究費補助金については、平成15年4月総合科学技術会議及び同年10月厚生科学審議会において、独立した配分機関(Funding Agency)にその配分機能を委ねる方向で検討することとされ、厚生労働本省所管課及び施設等機関の調整が得られたものから、平成18年度より段階的に施設等機関へ業務移管することとされた。

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任された。

これに伴い、研究費配分機能の総括・調整を行う研究事業企画調整官(プログラムディレクター)に伏見環企画調整主幹を、研究費配分機能の運営推進を担当する研究事業推進官(プログラムオフィサー)に袴塚高志生薬

部第二室長及び齋藤充生医薬安全科学部第一室主任研究官をそれぞれ任命した。

また、平成19年3月31日厚生労働省所管会計事務取扱規程(訓令)が改正され、補助金予算執行の適正化を図るため、新たに支出負担行為認証官が設置され、会計課長が指定された。

## 8. 一般公開の開催

一般公開については、一般市民を対象として毎年1回実施されており、平成19年度は7月27日(10:00~16:00)に開催した。見学者数は172名であった。

公開内容は、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「食品添加物について—その安全性確保—」と「ジェネリック医薬品の話」の講演を行った。

事 項	平成19年度予算額		別紙
	平成18年度 (A)	平成19年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
	(千円)	(千円)	(千円)
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	3,326,014	3,553,195	227,181
(項) 厚生労働本省試験研究所	3,295,336	3,293,738	△ 1,598
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	3,295,336	3,293,738	△ 1,598
既定定員に伴う経費	1,966,668	2,011,608	44,940
増員要求に伴う経費	0	8,456	8,456
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	125,874	124,613	△ 1,261
基盤的研究費	226,638	201,315	△ 25,323
特別研究費	6,200	6,072	△ 128
安全性生物試験研究センター運営費	145,489	140,006	△ 5,483
施設管理事務経費	88,264	72,546	△ 15,718
受託研究費	107,711	104,678	△ 3,033
乱用薬物基礎研究費	15,982	14,455	△ 1,527
総合化学物質安全性研究費	94,571	82,987	△ 11,584
移転調査検討費	967	839	△ 128
共同利用型高額研究機器整備費	163,632	156,593	△ 7,039
研究情報基盤整備費	78,596	73,477	△ 5,119
化学物質による緊急の危害対策を支援する知識 情報基盤事業費	12,423	11,397	△ 1,026
競争的研究事務経費	58,191	56,787	△ 1,404
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	38,313	34,332	△ 3,981
天然食品添加物の規格基準策定に関する研究費	22,352	20,169	△ 2,183
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	29,066	26,404	△ 2,662
健康安全確保のための研究費	114,399	147,004	32,605
(項) 血清等製造及検定費	25,218	17,454	△ 7,764
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費	25,218	17,454	△ 7,764
一般事務経費	5,770	5,299	△ 471
事業費	19,448	12,155	△ 7,293
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	5,460	242,003	236,543
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	5,460	242,003	236,543
(移替予算)			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	158,778	118,983	△ 39,795
(項) 地球環境保全等試験研究費	87,056	72,696	△ 14,360
(項) 原子力試験研究費	71,722	46,287	△ 25,435

\*予算額については両年度とも当初予算額

## 薬 品 部

部長 川西 徹

## 概 要

医薬品を巡る環境の変化は著しいものがある。製薬企業の国際化はいわゆる先進国ばかりでなく、経済発展の著しいアジア圏等も巻き込むようになっており、医薬品原薬や医薬品添加剤の供給先は多岐にわたるようになっている。このような背景の中、グリセロールへのジエチレングリコールの混入事件、さらには今現在対応が迫られているヘパリンへの異物混入事件などは、従来の医薬品評価や医薬品品質管理体制では防ぎ得ないケースが生まれつつあることを示している。また、これらの事例は、医薬品の品質評価法および品質管理手法を主たる研究対象とする当部にとって、新たな課題が生まれつつあることを示している。一方、ICHでは品質関連のテーマとしてQ8-Q10が合意段階（あるいは合意近く）にある。これらは従来の品質テーマと異なり、特定の技術的課題を扱ったガイドラインというより、むしろ医薬品品質管理の新しい方策を提示したものである。即ち出荷規格試験を中心とした品質管理から、科学的な製法開発によって得られた知識に基づいて実施される工程管理に比重をおいた品質管理への移行を推奨している。これらのガイドラインの内容の多くは、医薬品認可の必須要件として示されているものではない。しかしこの手法の普及は、当部が長年改正作業を支えてきた日本薬局方にも質的变化を促すと思われる。これらの問題の解決には、以前にも増して知恵と工夫が必要とされよう。

第2室の吉岡澄江室長が平成20年3月31日付で定年退職された。38年の長きにわたり、当所薬品部において医薬品の品質確保に関する職務に精励され、特に医薬品安定性試験法の国際調和、薬局方の国際調和の進展、及び医薬品添加剤の規格設定基準の策定等、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。吉岡室長の後任には4月1日付で阿曾幸男主任研究官が昇任した。

平成19年6月1日付けで高瀬葉月氏が非常勤職員として採用された。平成19年5月31日をもって堤幸子氏が派遣職員の任期を終了した。平成19年8月6日より水飼恵子氏が派遣職員として採用された。平成20年4月1日付けで齋藤はる奈氏が派遣職員として採用された。

また医薬品の品質保証の研究を推進するため、協力研究員であった田中光博士（東邦大学薬学部教授）に平成20年4月1日より客員研究員として、同じく平成20年4月1日より荒戸照世博士（医薬品医療機器総合機構審査役）に協力研究員として協力をお願いした。

宮崎玉樹主任研究官は、ミネソタ大学薬学部Suryanarayanan教授の招聘により、昨年度に引き続き同教授の下で医薬品の安定性評価研究を行った（平成19年4月14日～平成19年10月13日）。

短期の海外出張については次の通りである：檜山行雄室長は第二回世界薬学会議（PSWC2007）で招待講演のためオランダに出張した（平成19年4月）；川西徹部長はWHO-Biosimilarに関する非公式会議および生物学的製剤の国際一般名称に関する専門家会議へ出席するためスイスへ出張した（平成19年4月）；檜山行雄室長はICH専門家会議出席のためベルギーに出張した（平成19年5月）；香取典子主任研究官は第8回欧州臨床薬理学会（EACPT2007）で研究発表のため、オランダに出張した（平成19年8月）；檜山行雄室長はAPEC主催ICHワークショップで教育講演を行うため韓国に出張した（平成19年9月）；坂本知昭主任研究官は赤外ミリ波テラヘルツ波国際学会医学薬学応用部会で研究発表のためイギリスへ出張した（平成19年9月）；檜山行雄室長は米国における品質システム研究調査およびPDA・FDA合同会議で招待講演を行うため米国に出張した（平成19年9-10月）；坂本知昭主任研究官は国内未承認輸入熱帯病治療薬の品質に関する調査のためスイスへ出張した（平成19年10月）；四方田千佳子室長は、韓国薬学会での招待講演及び韓国FDA訪問のため韓国へ出張した（平成19年10月）；吉岡澄江室長、檜山行雄室長、阿曾幸男主任研究官、宮崎玉樹主任研究官、小出達夫主任研究官は米国薬剤学会年会で研究発表のため米国に出張した（平成19年11月）；檜山行雄室長はISPE年會において特別講演を行うため米国へ出張した（平成19年11月）；坂本知昭主任研究官は共同研究のためイギリスに出張した（平成19年12月）；伊豆津健一主任研究官は、医薬品分析とレギュラトリーサイエンスに関する研究会（WCBP2008）に参加するため米国に出張した（平成20年1月）。

## 業務成績

## 1. 一斉取締試験

テブレンオン細粒 8品目、塩酸スルプリド錠 2品目、塩酸ドキシサイクリン 6品目、塩酸ペンタゾシン錠 1品目、塩酸ミノサイクリン顆粒 2品目、カルベジロール錠 9品目、臭化水素酸デキストロメトルファン散 5品目、ゾテピン錠 5品目、ハロペリドール細粒 6品目、ハロペリドール錠 14品目、マレイン酸レボメプロマジン細粒 1品目、マレイン酸レボメプロマジン錠 6品目、マレイン酸レボメプロマジン顆粒 1品目、アルプロスタジル注射剤 7品目。

## 2. 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

エルゴタミン酒石酸塩、無水カフェイン、イソプロピルアンチピ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。

## 3. 薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

薬事法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、69機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験を実施した。

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

檜山室長、坂本主任研究官及び小出主任研究官は、国立保健医療科学院からの委託を受け、当該コースの主任ならびに副主任として、医薬品等製造所のGMP/QMS査察に当たっている薬事監視員の研修のためのコースの設計ならびに実際の運営に当たった(平成19年5月21日～6月22日)。また四方田室長、吉岡室長、檜山室長、香取主任研究官、坂本主任研究官、小出主任研究官は上記コース中の講義の講師を務めた。

## 5. 国際協力

国際厚生事業団(JICWELS)の第23回アジア諸国薬事行政官研修および第18回必須医薬品製造管理研修(平成19年11月)に協力して、アジア諸国の薬事行政官ならびに医薬品GMP査察官に対する研修を行った。

## 6. その他

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

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、「改正薬事法下での品質保証」(平成19年9月11日)、「ICHQ8及びQ9の具体的課題事例とガイドラインの適用」(平成19年12月7日)をテーマにそれぞれ第六回、第七回のシンポジウムを開催した。又、ICHQ10ステップ2案の説明会を平成19年8月29日に行った。

## 研究業績

### 1. 医薬品の分析法に関する研究

後発医薬品の品質確保のため、市販注射剤の純度試験の実施方法について検討し、モデルケースとしてリトドリン塩酸塩注射剤の純度試験を試みた。

稀少疾病(赤痢アメーバ感染症)用の未承認医薬品であるパロモマイシン(カプセル)の品質に関する研究を行った。また、超高速液体クロマトグラフィー/質量分析計(UHPLC/MS)を導入し、研究班で供給する医薬品中のパロモマイシンの品質解析及び類似薬物との迅速分離手法の開発を行った(政策創薬総合研究事業)。

近赤外イメージングシステムを利用した医薬品品質評価の応用として、異なる造粒条件で作製されたモデル製剤より得られた各構成成分のイメージデータの中で、賦形剤である乳糖の変化を統計学的手法により数値化することによって製剤の溶出性と関連づけることができ、造粒工程の評価に用いることが可能であることを示した。また、UHPLCを用いて合成工程のリアルタイム分析を試み、1分析当たり1分間以内での原料及び生成物の定量的リアルタイム解析を達成するとともに、合成副生成物等10種類の不純物について、1分析当たり3分以内で0.1%以下のレベルまで特異的検出が可能な経時的解析を達成した。これらの研究成果は、合成工程のプロセス解析工学(PAT)におけるUHPLCの有用性の高さを示すものである(政策創薬総合研究事業)。

UHPLC技術を、従来の分離分析で迅速な分析が困難であった医薬品に適用した。キノロン系合成抗菌薬の同時スクリーニング手法の開発について検討し、8分以内での13種類のキノロン系化合物の同時迅速スクリーニング条件の開発及び16種類のキノロン系医薬品の簡易定量法の開発を行った。

### 2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

近赤外分光(NIRS)分析法を用いた医薬品の基準・規格の設定及び品質の評価に必要なスペクトル解析及び評価手法について研究を行った。抗菌スペクトルが広いことから臨床上広く適用されているレボフロキサシン(光学活性体)及びオフロキサシン(ラセミ体)についてNIRS分析による定性的評価手法について検討した。

薬局方化学薬品、生物薬品、生薬等の一般試験法、医薬品添加物各条、一般名称等の国際調和に向けた試験研究を実施した。医薬品添加剤関係では、機能性関連特性(FRC)の局方記載に関する賛否両論をまとめ、FRCの意義を考察した。また製剤試験関係では、溶出試験のキャリブレーション手法につき、FDAのメカニカルキャリブレーションのためのガイドライン案を精査するとともに、USPキャリブレーター錠によるケミカルキャリブ



レーションの限界について考察した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

### 3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

リポソーム製剤の血中薬物放出性を予測可能な*in vitro*評価法の設定を目的に、試験液に塩化アンモニウム、ヒト及びマウス血清・血漿を添加して薬物放出性を評価したところ、塩化アンモニウムを添加すると血中薬物放出性を反映する評価法を設定できる可能性が示された。さらに、血清・血漿を添加した場合、ヒトとマウスで顕著に薬物放出性が異なることが判明した（政策創薬総合研究事業）。

多孔性PET膜上に卵黄フォスファチジルコリン小胞（ベジクル）を展開した人工膜を作製し、モデル薬物の溶液およびリポソームについて吸着と透過性測定から高機能製剤評価への応用を検討した。プロプラノロールやカルバマゼピンなど低分子医薬品で、他の評価法を用いた報告と同様な経時的な透過が観察された。一方でDDS製剤の評価には対象に応じた膜の構築が課題となることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

経口固形製剤の評価法として従来から提案されている消化管内を模した試験液について詳細に再検討し、より簡便な調製法を提案すると共に、現在我が国で使用されている界面活性剤溶液との関連性を明らかにした（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

抗体医薬等のFcドメイン含有タンパク質の体内動態を制御するための分子基盤の研究のために、Fcドメイン含有タンパク質と胎児性Fc受容体との結合性の評価系を作成した（文科省科学研究費補助金）。

医薬品の分子標的技術あるいは体内動態捕捉手法への応用をめざし、超臨界ハイブリ量子ドット（QD）を結合させたTNF- $\alpha$ の細胞内動態を画像によって捉えることに成功した（科学振興調整費）。

### 4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

パクリタキセル投与患者について、薬物動態に影響を与える可能性のあるトランスポーターMRP2およびOATP8、および酵素、トランスポーターの発現を制御する核内レセプターPXR、CARの遺伝子多型とパクリタキセルおよび代謝物の薬物動態、副作用の相関解析を行い、OATP8およびPXRの遺伝子多型が、代謝物の薬物動態および有害反応に影響を与えていることを示唆する結果を得た（医薬品機構基礎研究推進事業研究費）。

### 5. 薬品の物性と安定性に関する研究

種々の糖を含有する $\beta$ -ガラクトシダーゼ凍結乾燥製剤の凝集速度は、等温マイクロ熱量測定により算出した構造緩和時間と関連せず、構造緩和時間よりも小さなスケールの分子運動性の指標であるNMR緩和時間と関連することが明らかになった。スケールの小さな運動性を抑制することがタンパク質の安定化に結びつくことが明らかになった（厚生労働省科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

$^{19}\text{F}$ -NMR緩和測定によって、難溶性薬物のモデルであるフルフェナム酸の結晶化過程を明らかにすることができた。また、フルフェナム酸の運動性を強く抑制する添加剤ほど結晶化抑制効果が大きいことがわかった。

$^{19}\text{F}$ -NMRは感度や選択性に優れるため、フッ素を含有する難溶性薬物の製剤中の物性や安定性評価に有用であることが明らかになった。また、リン酸カルシウム水和物の脱水過程は非晶質状態を経て起こること、このような物理的安定性を評価する上で粉末X線回折や比表面積測定が有用であることが明らかになった（政策創薬総合研究事業）。

$\gamma$ 線照射によって、デキストラン分解酵素であるデキストラナーゼを内包するデキストランゲルの調製法を確立した。デキストラナーゼの内包量に応じて、モデルタンパク質である $\beta$ -ガラクトシダーゼの放出速度が制御できることを明らかにした（国立機関原子力試験研究費）。

### 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、米国食品医薬局の審査および監査部門を訪問し国際的に医薬品が流通する過程における課題を抽出した。変更管理システムガイドライン案をICHの製剤開発、リスクマネジメントガイドラインの概念を取り入れ、わが国の薬事制度を考慮しつつ作成した。又、本研究で作成した指針・ガイドラインの英語訳を作成し、海外への広報活動に努めた（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究では、モデル製剤を設定し、製剤処方及び製造工程のリスク評価、重要工程の特定及び重要工程が錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討を行った。その結果を基に、管理戦略としてのDesign Space（DS）の検討及び構築、重要工程のリアルタイムモニタリング手法の検討及び構築、管理戦略適用後のリスク評価を盛り込んだMock P2（CTD第2部品質に関する概括資料2.3.P.2製剤設計の経緯）を作成し、ICH Q8に取りあげられているQuality by Design, DS, 継続的なReal

Timeの品質保証, 及びContinual Improvementという概念の一例を示した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

製剤開発における処方成分量の幅記載について, 承認事例を参考に, 取り上げ方と記載方法を検討し, 処方量記載のフレキシビリティの望ましいあり方を検討した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

改正薬事法下における効率的なGMP監査手法のあり方に関わる研究においては, 昨年度作成した品質管理監督システムに関わるGMP査察メモを試用し, その評価も含め, 残りのシステムに関するGMP査察メモを作成した。また, 本研究が提唱し, すでに導入が決まっているシステム査察制度の実施にあたっての問題を抽出したところ, システム査察全般の体系化が課題として挙げられた。改正薬事法下における効率的なGMP監査手法のあり方に関わる研究においては, 調査対象ごとにGMP査察メモを作成した。また, 既にシステム査察手法を導入している海外事例 (FDA) 等から, システム査察導入への課題を調査し, GMP/QMS調査要領と本研究班のチェックリスト・査察メモとの連携を目指した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

主薬を結晶とすることにより放出速度を制御する製剤設計をもつ全身作用型の経皮吸収製剤における品質確認のための基礎分析技術の開発を行った。テラヘルツパルス分光イメージング, 顕微レーザーラマン分光イメージング及び顕微赤外分光イメージング技術を用いたTDDS製剤中の主薬結晶の解析に関する研究を継続的に行った。また, 近赤外分光分析/イメージング手法を導入し, 結晶化過程の解析及び終末点の予測を可能とする特異的検出方法を開発し, これらの品質特性上, 機能性を有するTDDS製剤の品質保証に貢献する分析手法の導入を行った(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

マイクロドーズ探索的臨床試験における被験物質の品質確保に関する指針を作成するとともに治験薬GMP通知案作成に貢献した(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

## 7 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICHの医薬品品質システム (Q10) ガイドライン案に対する一般からの主要意見には以下の論点があることを調査した: ①製品ライフサイクルを通じた継続的改善および包括的品質システムの必要性ならびにそれらの機会

を強調するためには, 具体的な議論が必要であること; ②ガイドライン案にある「上級経営陣」の機能は, 地域により組織的に異なることが明らかであるため, 具体的な説明・教育が必要であること; ③ガイドライン案に適用が任意であるとされている一部分は, 地域によっては法的な要件となっている(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

ICHにおいて国際調和されつつある医薬品品質ガイドラインQ8の考え方をバイオ医薬品に応用する場合の可能性と問題点について分析, 考察した(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

## 生物薬品部

部長 山口 照英

### 概要

医薬品開発や生産におけるグローバル化はバイオ医薬品にも及んでおり, 国際共同治験や世界市場を見据えた生産拠点の多様化などの取り組みが, 欧米ビッグファーマばかりで無くわが国の製薬企業においても活発化している。化学薬品の後を追うように, 欧米の製薬企業が中国やインドなどの中進国でのバイオ医薬品の生産拠点を活用するなどバイオ医薬品の開発を含めた変化が起こりつつある。国内製薬企業による抗体医薬等の有望なパイプラインを持つ欧米製薬企業のM&Aも活発化している。いずれこのような動きの中から新しいバイオ医薬品が生まれてくる可能性も高く, 世界レベルでの開発動向を見据えたバイオ医薬品評価法の開発や規制のあり方を常に考えておく必要がある。

このようなバイオ医薬品をめぐるもう一つの新たな波として, 1990年前後に承認されたバイオ医薬品の特許期間等の消滅が上げられる。この第1世代のバイオ医薬品の特許消滅を受けて, バイオ後続品の開発が世界的に進められるようになって来た。このバイオ後続品 (バイオシミラー) の取り扱いをどのようにするべきかについて, 生物薬品を取り扱う規制当局やWHO, 製薬企業を含めてグローバルな議論が展開されている。ヨーロッパ医薬品庁 (EMA) は, バイオシミラーに関する品質ガイドラインに加え, ヒト成長ホルモンやエリスロポエチン (EPO) などの製品ごとのバイオシミラー開発のための非臨床試験及び臨床試験に関するガイドラインを出しており, すでにバイオシミラーとしてのヒト成長ホルモンやEPOを承認している。また, FDAはまだガイ

ドラインを出すまでには至っていないが、活発な議論が継続されているようである。我が国においてもバイオシミラーの開発は既に進行中であり、評価指針の策定などが急務となっている。一方で、WHOも独自にガイドライン策定の動きを開始しているが、先進国でのバイオ後続品の議論と異なり、WHO案では十分な数の既承認薬を持たない開発途上国の動向も考慮しているために先進国での議論との間にずれが見られる。いずれにしても、今後バイオ医薬品の中にバイオ後続品の占める割合が大きくなっていくことは避けられない状況になりつつあり、その品質や安全性確保のあり方、承認申請ばかりでなく承認後を含めた有用性や安全性確保のための要件について明らかにしていくことが求められている。

一方、バイオ医薬品の新たな領域として免疫制御に関連するバイオ医薬品が数多く開発、あるいは候補品が開発パイプラインに登場しつつあることがあげられる。TNFやIL-6に関連する一連の製品から、がん免疫ワクチンやその複合製品など開発が進められており、特にEUでは関連する指針の策定も進められている。これらの製品の中では、重大な有害事象が見られたTGN1412のようなケースもあるが、ある意味では免疫制御に関する裾野の広がりを示している事故であったともいえる。今後、免疫制御を目的とするバイオ医薬品の開発が進むと考えられ、その開発動向と安全性評価のあり方について先導的な研究が必要とされている。

以上のようないくつかの新たな潮流に対応し、かつより適切なバイオ医薬品の開発を促進するための規制に有用な技術開発、評価研究が当部に求められている。

人事面では平成20年2月1日付で、多田稔氏が研究員に採用され、第2室に配属された。また、豊田淑江氏、村岡ひとみ氏が非常勤職員として、平成20年1月17日、平成20年4月1日にそれぞれ採用された。さらに、伊藤さつき氏、古田美玲氏が、それぞれ平成19年11月1日にヒューマンサイエンス振興財団流動研究員として採用され、生物薬品部に配属された。平成19年11月1日に高倉大輔氏が(財)日本公定書協会リサーチ・レジデントとして配属された。平成19年11月1日に篠原聡氏が重点支援研究員として配属され、平成20年1月から非常勤職員として配属された。平成20年1月21日に徳田敬代氏が非常勤職員として配属された。

海外出張は以下のとおりであった。山口部長は、WHOのバイオシミラーガイドライン作成のための専門家会議に出席した(スイス・ジュネーブ：平成19年4月18日～26日)。山口部長は、欧州遺伝子治療・細胞治療学会のサテライトシンポジウムおよび遺伝子治療薬の品質・安全性等の課題に関する専門家研究グループ会議に

出席した(ロッテルダム：平成19年10月28日～11月3日)。山口部長は、欧州及びフランスでの細胞治療薬の規制動向調査及び規制に関する意見交換のためにポール・エーリッヒ研究所に出張した(ドイツ・ランゲン：平成20年3月16日～19日)。川崎室長は、バイオ医薬品の一般名称に関する意見交換のために第45及び46回医薬品国際一般名称専門家会議に出席した(スイス・ジュネーブ：平成19年11月18日～23日及び平成20年4月1日～4日)。川崎室長は、ヘパリンによる有害事象発症を受けたFDA主催のヘパリン国際会議出席のために米国に出張した(米国・ワシントン：平成20年4月16～20日)

## 業務成績

### 1. 大阪地方検察所からの鑑定依頼

ヒト成長ホルモンに関する鑑定依頼を受け、試験を行い、その結果を鑑定書として提出した(平成20年2月1日)。

### 2. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会および約25品目の新薬、体外診断薬、および医療用具の承認審査に関わる専門協議や確認申請の専門協議(医薬品医療機器総合機構)、日本薬局方および試験法の改正作業、国際調和作業(医薬食品局審査管理課)などに協力した。

米国で起きたヘパリン投与を受けた患者死亡事故を受け、安全対策課、審査管理課へ協力し、ヘパリン不純物の解析を行った。今後、ヘパリンの局方各条の改正案を作成予定である。

## 研究業績

### 1. 生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究

- 1) バイオ医薬品の特性解析及び品質・安全性評価法の開発の一環として、①ウイルスクリアランス試験にNATを導入するための条件を明らかにするとともに、ウイルスクリアランス試験に用いる感染性の高感度試験法を開発した。②質量分析法(MS)及びタンデム質量分析法(MS/MS)を用いたペプチド/タンパク質医薬品の確認試験法を作成し、他機関共同検定により実行可能性を検証した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)
- 2) 細胞組織利用医薬品の品質・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/MS及び同位体標識フェニルヒドラジンを用いた定量的糖鎖プロファイリング法を開発し、細胞表面糖鎖のプロファイリングに応用できることを確認した。②臍帯血AC133陽性細胞由来CD31強陽性血管内皮前駆細胞(early EPC)の誘導にトロンボポエチン(TPO)が有用で

あること、TPOはVEGF非存在下でも有効であることを見出し、early EPCの新たな誘導法を確立した。また、early EPCとは異なる性質を持つ高増殖性の血管内皮前駆細胞(OEC)の特性指標候補分子を見出した。(厚生労働省科学研究費補助金)

- 3) 細胞治療、再生医療における放射線照射ストローマ細胞の有用性確保に関する研究を行い、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補タンパク質22種類について、抗体やsiRNA等を用いて機能解析を行い、4種類のタンパク質が造血支持能に関与する可能性を示した。
- 4) 医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、①ヒトCD28に対するアゴニスト抗体TGN1412の臨床試験で重篤な有害事象が発症したことを踏まえ、その原因と今後このような従来のバイオ医薬品に無いような新規の薬理作用や強いアゴニスト作用を持つバイオ医薬品を開発するうえで留意すべき事柄について明らかにした。②バイオテクノロジー応用医薬品等のJAN申請/届出において本質及びアミノ酸配列等を記載するにあたって、考慮すべき事項や要素について考察した。③トランスジェニック植物を用いて製造された組換えタンパク質について、意図しない免疫原性を中心に、植物特有の翻訳後修飾が医薬品としての品質・安全性に与える影響を考察した。④タンパク質単独、核酸、細胞以外の抗血管新生療法として低分子化合物の分子標的薬をとりあげその非臨床及び臨床の現状及び問題点を明らかにした。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 5) 血漿由来製剤のウイルス安全性についての研究を実施し、HEV参照品作製の一環として、HEV(Ⅲ型)を感染させたSPFブタ由来HEVの濃縮法について検討し、PEI磁気ビーズを用いることによりHEVの効率的な濃縮が可能であり、HEVの検出感度が向上することが示された。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 6) 医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究として、欧米のバイオ後続品の評価法について調査研究を行い、バイオ後続品に求められる要素を明らかにした。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 7) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン安全性確保のための検出手法の標準化及びプリオン除去工程評価への適応に関する研究の一環として、①バイオ医薬品の原料/原材料あるいは中間工程製品等に適用可能な検出法や試料調製法に関して試験/研究を行った。②界面活性剤を利用したプリオンタンパク質の精製法を見出した。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 8) 生物薬品の日局新規収載品目及び収載見直し既収載品目の選定に関する研究を実施し、インスリン関連医

薬品の日局収載状況及び販売状況を調査し、遺伝子組換え型インスリン関連医薬品の日局新規収載の必要性を考察した。(財団法人日本公定書協会補助金)

- 9) 低分子量ヘパリンの同等性/同質性評価に関する研究を行い、LC/MSを用いた低分子量ヘパリンの同等性/同質性評価法を開発した。(厚生労働本省医薬品等審査業務庁費)

## 2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

- 1) 血中微量タンパク質の代謝に関する研究として、磁性粒子を利用したタンパク質分離とMALDI-TOF MSにより、血中微量タンパク質の代謝を検討した。
  - 2) 超臨界ハイブリッドイメージングと疾病治療への応用として、水溶性リンカーを介してQD標識することにより、TNF- $\alpha$ の受容体への結合や細胞内への輸送の可視化に成功した。(科学技術振興調整費)
  - 3) 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究の一環として、AC133陽性細胞由来血管内皮前駆細胞において、トロンボポエチンのシグナルにSTAT3とAktが関与していることを見出し、VEGFのシグナルとの相違点を明らかにした。(厚生労働省特別研究費)
  - 4) Fcドメイン含有タンパク質医薬品の体内動態制御に関わる分子的基盤に関する研究の一環として、表面プラズモン共鳴法によりFcドメイン含有タンパク質とFcRnの結合性を測定する系を確立し、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、およびFc融合タンパク質医薬品とFcRnの相互作用特性を解析した。(科学研究費補助金)
  - 5) HIV感染を阻害するシュードプロテオグリカン型薬剤の作用メカニズムの研究の一環として、質量約5,000Daの低分子量グリコサミノグリカンの構造特性解析方法を見出した。(厚生労働省科学研究費補助金)
- ## 3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究
- 1) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究を行い、70%部分肝切除および四塩化炭素投与ラット肝再生モデルにおいてアネキシンⅢの発現が増加する肝臓の細胞は肝細胞であることを明らかにした。
  - 2) 核内糖タンパク質の網羅的解析法の開発の一環として、LC/MSを用いた糖タンパク質消化物の分析において、親水性相互作用トラップカラムは、糖ペプチドを優先的に検出するのに利用可能であることを確認した。
  - 3) グライコミクス及びプロテオミクスの手法を用いたバイオマーカーの探索に関する研究の一環として、大腸癌細胞に発現しているシアリルルイス $\alpha$ 付加糖タン

パク質をレクチンカラムとサイズ排除HPLCを用いて濃縮することができた。(科学研究費補助金)

- 4) 細胞内反応を可視化し解析する技術の開発の一環として、2種のFRET型細胞障害解析プローブを用い、プロテアソーム阻害剤による細胞死誘導経路の解析を行なった。
- 5) 細胞生存/死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として、血管内皮細胞のアポトーシスおよび管腔形成に対するプレニル化阻害薬の影響を検討した。(科学研究費補助金)
- 6) アネキシンⅢを標的とした癌治療に関する基礎的研究を実施し、アネキシンⅢの発現をmiRNA発現系で抑制したHuH7細胞におけるHGFによる増殖促進の抑制においてERKの活性化は抑制されないことを明らかにした。(厚生労働省がん助成金)
- 7) 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において、多形核白血球のカルシウム結合タンパク質の機能について検討した。

#### 4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品に関する基礎的研究

- 1) トランスジェニック植物を利用して製造されたタンパク質性医薬品に関する研究の一環として、種々のトランスジェニック植物を用いて産生されたタンパク質性医薬品に関する研究の現状を調査し、糖鎖修飾をはじめとする翻訳後修飾の品質・有効性・安全性への影響を考察した。品質評価系の構築に向けてモデル植物としてヒメツリガネコケを用いたタンパク質発現系について調査を行った。
- 2) 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を実施し、2-ニトロイミダゾールの低酸素放射線増感作用は、低酸素条件の細胞に対する毒性発現が主で、放射線感受性への関与は少ないことを明らかにした。また、比較的低濃度でも、低酸素下で十数時間以上作用させることで毒性を示すことを明らかにした。(国立機関原子力試験研究費)

### 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等に関する試験・研究を行っている。また、上記の業務関連物質について、日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに、食薬区分に関する調査・研究並びに、天然薬物の規格に関する諸外国との国際調和を遂行している。

平成19年度で特筆すべきことは、一般用医薬品部会において、いわゆる一般用漢方処方「210処方」の見直しが正式にスタートしたことである。生薬部では、平成18年に厚生労働科学研究の成果として「新一般用漢方処方の手引き案」を完成させたが、本見直しに連動して同処方案が行政レベルで検討される点を考慮して、一般用としてより相応しい効能・効果を再検討し、表現、用語等の統一をはかり、さらに旧字体も含めて完全にデジタル化した「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」を完成させた。また、西洋ハーブ類についても、ダイレクトOTCとしての製造販売承認申請時の取扱方法について審査管理課長通知が出され、部会審議や本通知に対応して、政策創薬総合研究事業として「西洋ハーブ及び新一般用漢方処方構成生薬の品質確保と評価に関する研究」が新たにスタートした。また、審査管理課関連では、日本薬局方の第二追補に関する原案の審議がほぼ終了し、その内容は日本薬局方フォーラムで公開される。第二追補では、厚生労働科学研究費等で医薬基盤研究所薬用植物資源センターと共同で検討した理化学試験用の標準生薬が初めて採用されることになっている。

麻薬対策課関連では、指定薬物対策が本格化し、第一次指定32品目を対象に、地方衛研担当者に対し分析・鑑定に関する研修を行うとともに、分析用標品の公立機関への配布体制を確立した。また、新たに5品目が指定薬物部会で指定が適当と判断され、平成19年12月12日に指定薬物として公布(20年1月11日より施行)されたが、これらの薬物について、指定薬物を指定するために必要な科学的データの収集、分析用標品の合成・準備、分析法の確立等を行った。また、指定薬物であった3品目(2C-T-2, 2C-T-4, 2C-I)は、平成20年1月18日より麻薬指定され、そのための必要な対応を行った。また、新規厚生労働科学研究として、「乱用薬物の分析・同定に関する研究」がスタートした。監視指導関連では、平成19年4月17日に、医薬品の範囲に関する基準が改正され、新規追加、区分変更の結果、専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト収載品目数が321成分となった。生薬部では、所掌にないが、国立医薬品食品衛生研究所のミッションのひとつと考え「科学的な知見に基づく食薬区分」に関し厚生労働科学研究等で対応している。近年、特にED治療薬類似無承認無許可医薬品の摘発が増えているが、平成19年度では、チオデナフィ

ル、ホモチオデナフィル、ノルホンデナフィル、ウデナフィル、ニトロデナフィルが新たに強壯を標榜する健康食品より検出同定され、報道発表等がなされた。さらに、買い上げ調査品より、論文報告され医薬品としての開発が中止された化合物であるものと推定されるチオキナピペリフィルが新たに検出、同定されるなど、本問題は全く沈静化されていない。

生薬の国際調和関連では、Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) の日本事務局として、FHHの活動に関与するとともに、平成19年10月7日-9日韓国ソウル市で開催されたStanding Committee Meeting, Sub-Committee I meetingに参加した(合田, 川原)。またASEAN伝統薬製造品質管理研修等JICWELSの活動等に積極的に関与した。さらに、JSTアジア研究教育拠点事業「日中における薬用植物の育種と標準化および創薬に関する研究教育交流拠点」に協力した。

学会関連では、平成20年1月より、日本食品化学学会の編集委員会事務局が生薬部内に置かれることになった。また、合田は「生薬及び関連物質の品質確保と安全性・有効性に関する研究」で平成19年度日本生薬学会学術貢献賞を受賞した。さらに、当部で研究を行った「Chemical constituents of "Garden Balsam Extract" as a natural food additive」が日本食品化学学会第2回論文賞を受賞した。

平成19年度の人事面の移動は以下の通りである。平成19年3月30日付けで、袴塚室長が厚生労働科学研究費補助金「化学物質リスク研究事業」の研究事業推進官を命じられ、平成20年3月31日まで同官を務めた。平成19年3月31日付けで、共同利用型機器担当の非常勤職員であった城崎裕子が退職し、後任に大屋のぞみが採用された。平成19年10月1日付けで生薬部第3室研究員として、緒方潤博士が採用された。また、平成19年4月1日付けで、河村麻衣子が非常勤職員で採用された。さらに、平成19年4月1日付けで国立医薬品食品衛生研究所派遣研究員となった末永恵美博士が、平成19年10月1日付けでHS財団流動研究員に採用された。また、平成19年10月1日付けで公定書協会流動研究員に採用された遠藤明仁博士、金益輝博士は、それぞれ同年12月31日付け、平成20年3月31日付けで退職した。さらに、短時間勤務非常勤職員であった安食菜穂子博士が平成20年10月30日付けで退職し、後任に細江潤子修士が採用された。

FHH関連以外の海外出張は、以下の通りであった。8月25日～9月1日、米国のシアトルで開催されたThe Meeting of the International Association for Forensic Toxicologists 2007 (TIAFT 2007)に参加し、研究発表を行った(花尻)。9月2日～9月6日、オーストラリ

アのケアンズで開催されたWorld Sleep' 07 (The 5th World Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies)に参加し、研究発表を行った(内山)。

#### 試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. 重金属及びヒ素混入の恐れのある生薬(サイシン及びオウレン)を含む漢方・生薬製剤並びにそれらの原料生薬81品目について重金属及びヒ素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。なお、1品目において承認書で定められたものより高濃度の重金属が検出された。
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「違法ドラッグ」を対象として47都道府県の協力の下、無承認無許可医薬品等の買い上げ調査を実施し、当部で医薬品成分等の分析試験を行った。分析を行った製品は、強壯用製品169製品(重複を除くと151製品)、瘦身用製品71製品76試料(1製品2試料2, 1製品4試料1)、違法ドラッグ製品42製品47試料である。これらのうち、強壯用製品24製品から分析対象化合物が、5製品より新規化合物が検出された。また、違法ドラッグ14製品17試料より麻薬、指定薬物及び違法ドラッグ成分等が検出された。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、強壯用製品に含まれていたPDE5阻害物質KF31327(チオキナピペリフィル)の構造決定を行った。
3. あへん(国産あへん12件、輸入あへん78件、計90件)中のモルヒネ含量について試験を行い、結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
4. 新規鑑識用麻薬標準品として、2C-T-2(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90化合物を管理し、平成19年度はのべ62化合物を全国の鑑識機関に交付した。
5. 違法ドラッグの麻薬指定のための分析用標品として、2C-C(塩酸塩)2gを製造し、定性・純度試験を行うとともに、2C-I(麻薬)、2C-B(麻薬)との識別法を検討した。以上の結果は、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
6. 平成17年度新規麻薬指定成分ケタミン及び平成19年度新規麻薬指定成分オリパビンについて、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記したマニュアルを作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
7. 指定薬物の分析用標品として、5-MeO-DPT(塩酸

- 塩), 5-MeO-DALT (塩酸塩), 5-MeO-AMT (塩酸塩), DIPT (塩酸塩), 5-MeO-DET (塩酸塩), 5-MeO-MIPT (塩酸塩), 4MPPP (二塩酸塩), BDB (塩酸塩), 5-MeO-DMTの9化合物を製造・確保し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また, 指定薬物分析用標品として36化合物を管理し, 平成19年度はのべ175化合物を全国の28分析機関(科捜研, 税関, 地方衛生研究所)に配布した。
- 平成20年1月に新たに指定薬物に指定された5化合物(DOI, bk-MDEA, bk-MBDB, indan-2-amine, MDBP)について分析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。
  - 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集(医薬食品局監視指導・麻薬対策課及び地方厚生局麻薬取締部)に協力した。特に, 平成18年に薬事法が改正されたことに伴い新しく導入された指定薬物制度に対応し, 指定薬物として緊急に対応すべき薬物及び植物をリスト化し, これらの薬物について有害性情報を収集整理し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。本報告は, 平成19年9月に行われた薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において, 審議参考資料に本研究結果が直接利用された。
  - 指定薬物分析鑑定法に関する講習会を11月5日~11月9日に18県の担当者を対象として実施した。
  - 勃起不全(ED)治療薬類似化合物(ニトロデナフィル及びウデナフィル)の分析法を作成し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
  - 地方衛生研究所等に対し, 分析用標品(フェンフルラミン, *N*-ニトロソフェンフルラミン, シブトラミン, オリスタット, シルデナフィル, バルデナフィル, タダラフィル, ホンデナフィル, キサントアントラフィル, イデベノン, ユビデカレノン他)の配布(のべ98件)を行うとともに, 違法ドラッグ成分, 強壮成分等の分析に協力した。
  - プエラリア・ミリフィカ及びハナヒラタケについて, 毒性情報等に関する文献調査を実施するとともに, 有害成分の分析方法について検討し, 医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室に報告した。
  - 社団法人国際厚生事業団及び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。
  - 薬事・食品衛生審議会の部会, 調査会等の委員及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業, 動物用医薬品及び一般用医薬品の承認審査, 指定薬物の指定, 新開発食品の評価等に協力した(合田, 川原, 袴塚, 花尻)。また, 内閣府の食品安全委員会専門委員(合田)および厚生労働

省医薬食品局長等が主催する各種検討会等の委員として, 審議に参画した(合田, 花尻)。

- 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

- 生薬の品質確保に関する研究として, カッセキ, ハトムギ, チンピ等の試験法等を検討した。また, 漢方処方の方方収載のためのWG会議をとりまとめた。
- 猪苓湯について, 東京地区で一般用漢方処方使用実態調査研究AUR(Actual Use Research)を実施した。
- 漢方処方の品質評価と味認識に関する研究として, 半夏厚朴湯エキスを試料とし, 味認識装置を用いて漢方処方の味を広く, 定常的に測定するための至適濃度条件の検討を行った。
- 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生薬関連一般試験法について比較表を作成した。また, 昨年9月にソウルで開催されたFHH関連の会議に参加し, 活動報告等を行った。
- 理化学試験用標準生薬として, シャゼンシ, ゴシツの規格並びに, 認定手続きを検討した。
- 生薬の不純物に関する研究として, 重金属やヒ素が残留する可能性のある生薬について幅広く入手し実態調査を行った。また, 生薬中の残留二酸化硫黄に関するより簡便な測定法の確立を目的として, 分光測色計による生薬の明度( $L^*$ )及び彩度( $C^*$ )と残留二酸化硫黄濃度の関係について, 検討を行った。
- 一般用漢方処方の品質確保に関する研究として, 「新一般用漢方処方の手引き案」の見直し及び改変を行い, 同時に原稿の完全電子ファイル化を実施し, 「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」を完成させた。また, ヒト小腸上皮細胞様株細胞Caco-2を用いて漢方処方甘露飲の有効性・安全性について検討した。さらに, 漢方処方麗沢通気湯の品質評価について検討し, TLCによる構成生薬確認法を確立した。
- 一般用漢方処方の有用性及び安全性に関する研究として, ヒト腸内常在菌の育成に対する漢方処方の影響について検討し, 小承気湯, 葛根黄連黄芩湯, 大黃甘草湯, 梔子柏皮湯等がある種の乳酸菌及びビフィズス菌の生育を阻害することを見出した。
- 医療用漢方処方後発品の同等性確保に関する研究として, 葛根湯及び半夏厚朴湯を材料に, 漢方処方エキス収量を指標とする品質評価法について検討した。
- 依頼のあった新規な植物由来物質16品目及び化学物質7品目, 動物由来物1品目の本質について専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)であるかどうか調査を行った。



11. 専ら医薬品として区分されるダミアナ (*Turnera diffusa*) 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ドラージェンドルフ試薬陽性成分の精製を行った。
12. 千葉県において強壯を謳った「いわゆる健康食品」から検出された未知化合物について、各種NMR測定による構造解析を行い、その構造をコショウ科植物キンマの主要成分であるdemethyleugenolと決定した。
13. いわゆる健康食品中のED治療薬類似化合物チオデナフィル、ホモチオデナフィル、ノルホンデナフィルの単離、構造決定を行うとともに、ED治療薬類似化合物の分析法について検討した。なお、ノルホンデナフィル、ホモチオデナフィルは新規化合物であった。
14. 健康食品として流通するトケイソウ属植物関連製品の安全性評価のため、DNA配列解析による基原種調査を行った。
15. ARMS (Amplification Refractory Mutant System) 法による指定薬物、*Salvia divinorum*の鑑別法について、分析法の改良を行うとともに、分析法マニュアルを作成した。また、分析の際の陽性コントロールとして各検査機関へ配布するため、*S. divinorum*を栽培し、葉、約50枚を採集した。
16. 植物系違法ドラッグ、クラートン (*Mitragyna speciosa*; Rubiaceae) について、DNA塩基配列解析による基原種鑑別を行った。また、植物系違法ドラッグ市場に流通するロータス系製品について、DNA配列解析による基原種鑑別を行った。
17. 植物系違法ドラッグ製品の流通実態調査を目的とし、2004年から2007年に実際に市場に流通していた植物違法ドラッグ製品127種を入手し、LC-MSによる成分分析を行った。
18. 植物系違法ドラッグ製品の簡易スクリーニング法を開発することを目的とし、DART (Direct Analysis in Real Time) -TOF/MSによる分析法を検討した結果、試料を短時間に前処理なしで直接測定することが可能であることが示された。
19. 代表的な違法ドラッグ成分について、Gタンパク質結合受容体とCa<sup>2+</sup>感受性発光蛋白エクオリンを安定に共発現する組換え細胞を用いたAequorin/GPCRs cell-based Ca<sup>2+</sup> functional assayを行い、各化合物のGPCRs活性の特性を検討した。
20. 37指定薬物のうち、亜硝酸エステル類及びSalvinorin Aを除く29化合物について呈色試験及びTLCを検討した結果、これら試験により薬物のある程度絞り込むことが可能であることが明らかとなった。
21. 平成18年度に買い上げられた違法ドラッグ製品中から7種の違法ドラッグ成分を同定することを目的とし、GC-MS, LC-MS分析と共に、NMRによる分析を行った。その結果、MDPV, bk-MBDB, bk-MDEA, N-OH-MDMA, N-Me-4FMP, 5-MeO-EIPTおよびindan-2-amineであることが明らかとなった。なお、今回初めて5-MeO-EIPTが同定された。
22. 埼玉衛生研究所で買い上げ調査を行った製品中から未知の亜硝酸エステル化合物が検出され、NMR等各種分析データの結果から、*sec-butyl nitrite*と同定した。また、北海道麻薬取締部が収去した製品中から未知の化合物が検出され、NMR等各種分析データの結果から、*diphenyl prolinol*と同定した。
23. 分析用標品として使用する目的で、指定薬物の一つであるMIPTの合成を行い、その構造確認および品質試験を行った。
24. 興奮系違法ドラッグである、2種類のフッ素置換アンフェタミン誘導体を動物に投与し、その脳波の変化の有無を検討した。その結果、両化合物ともに被験動物の脳波に有意な変化を与えることが明らかとなった。
25. メチルフェニデート (リタリン, MPH) 中毒患者における薬物使用歴推定のための毛髪中薬物分析法を開発した。
26. 2C-I投与ラットにおけるGC-MSを用いた生体試料中薬物分析法及び生体内挙動 (血中, 尿中, 毛髪中) を検討した結果、2C-Iの血中から毛髪への移行性は極めて高いことが明らかとなった。
27. 麻薬として規制されている5-MeO-DIPTと指定薬物として薬事法下で規制されている同化合物の異性体である5-MeO-DPTのLC-MS/MSを用いたラット毛髪中及び血漿中の高感度迅速分析法を開発し、本法による両化合物の摂取識別法を確立した。
28. 将来の麻薬あるいは指定薬物への移行に備え、幻覚性物質含有植物の種子を購入し、発芽試験を行い、その種を同定、推定した。  
(以上厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業、健康安全確保研究費及び乱用薬物基礎研究費)
29. 遺伝子情報を利用した生薬の純度試験法の開発を目的に、PCR-RFLP法による刺五加のマンシュウウコギ類に対する純度試験法について検出限界を検討した結果、本方法は、少なくとも5%の近縁植物の混入を検出可能である事を確認した。
30. 西洋ハーブの品質確保に関する研究として、欧米の薬局方等を参考にしながら、国内に健康食品として流通するノコギリヤシのGC/MS分析を行い、また、ブラックコホシュ、チェストツリー、イチヨウ葉及びビビ



ルベリーについてはTLCあるいはLC-ELSDによる分析を行い、それぞれの製品の品質評価を行った。また、チェストツリー及びビルベリーについてARMS法あるいはPCR-RFLP法による遺伝子鑑定法を確立した。

(以上厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)

31. 不眠に用いられている天然薬物のうち、ユリ科植物の抽出エキスおよびその単離化合物にマウスに対する鎮静効果を見いだした。また、その睡眠効果についても検討を行った。(文部科学省科学研究費)
32. 第15改正日本薬局方第二追補新規収載の生薬の性状、内部形態を検討した。
33. 第15改正日本薬局方第二追補新規収載品目である、真武湯エキス、八味地黄丸エキス、牛車腎気丸エキス等漢方処方エキスについて、各種試験法の検討を行うとともに、原案の確認、修正を行った。
34. 徳川家康の薬「烏犀圓」に配合される生薬について、類似する生薬の異同に対する疑問点の解明を行うとともに植物を基原とする生薬について鑑別の特徴となる要素の整理を行なった。また類似する組織を比較するために必要となる写真を順次デジタル化し、基本組写真の作成に取り組んだ。さらに、東京国立博物館における大徳川展への資料の提供を行なった。
35. 宮内庁からの移管生薬についてJPIの生薬と同じ場所に存在した生薬標本の起原について検討した。

## 遺伝子細胞医薬部

部長 鈴木 和博

### 概 要

再生医療(細胞治療薬)や遺伝子治療薬等の先端技術応用医薬品の開発が重要であることは、総合科学技術会議からも経済界からも繰り返し提言されている。最近では、人工多能性幹細胞(iPS細胞)が多くの注目を集めることに象徴されるように、社会的にも大きな期待が寄せられていることは論を待たない。この領域においては、バイオ関連分野の基礎研究として毎年多くのトピックスが報告されている一方、医薬品としての開発も活発に展開されている。我が国においては昨年10月に、重症熱傷治療用培養皮膚製品が本邦初の細胞組織加工医薬品として承認された。

行政面では、基本的考え方や注意点を網羅した「ヒト細胞組織利用医薬品等の指針」(医薬発第1314号)が大きな役割を果たしてきた。それは平成12年12月に発せられた指針だが、今般、その改定作業が行われ、本年3月

に「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方」が出され、それを分かりやすく解説したQ&Aも追って公開された。それは自己由来細胞を用いる場合の、確認申請で求められる要件を整理したものが、同種(他家)の場合についても、きわめて近いうちに改訂結果が公表される見込みである。免疫応答や感染のおそれが、自己由来と同種由来では大きく異なるので、科学的な整理が進んだレギュレーションと言えよう。

当部においては、遺伝子治療、遺伝子診断を含めた先端的医療に用いられる製品の品質・安全性・有用性等を確保するための基盤技術の開発が重要な課題である。また、倫理面での社会的合意形成に貢献することも、規制面での様々な情報を発信していく作業も、積極的に担っていくことが求められている。

人事面としては、スレッシュ・ティルパッティ博士を引き続き(財)日本公定所協会からの流動研究員として受け入れた。賃金職員として勤務していたプラバ・デュライサミーを平成19年4月より短時間非常勤職員として6月まで採用した。短時間非常勤職員吉田ひろみは、平成19年5月より(株)SCIVAXへ異動した。

海外出張としては、鈴木孝昌室長が、平成19年7月にカナダ、モントリオールで開かれた国際毒性学会(International Congress on Toxicology)、平成20年1月にインド、ナグプールで開かれた“International Conference on Toxic Exposure Related Biomarker, Genome and Health Effects”、および平成20年3月に米国、サンフランシスコにて開催された日米医学協力研究会環境ゲノミクス・疾病専門部会の研究発表会“Gene-Environment Interactions: Oxidative Injury as a Central Mechanism of Disease Meeting”に参加し、研究発表、打ち合わせ等を行った。

### 業務成績

薬事・食品衛生審議会各種部会・調査会、の委員会、(独)医薬品医療機器総合機構における医療機器承認基準等審議委員会、日本薬局方原案委員会等の各種委員会、体外診断用医薬品等に関する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、ドナーのウイルススクリーニング試験に適用可能なウイルス濃縮法の開発を検

討し、ポリエチレンイミン磁気ビーズによるウイルス濃縮法はHCVの高感度検出及びHBVの低濃度キャリアの検出に、抗HBV抗体とZnCl<sub>2</sub>によるウイルス濃縮法はHBVウインドウ期の高感度検出に有用であることを明らかにした。(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、遺伝子治療用ウイルスベクターを投与した患者からのウイルスやベクターのshedding(体外排出)試験の現状と、sheddingのリスク評価について検討し、sheddingの非臨床試験計画や、臨床試験計画で考慮すべき事項及び問題点を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- 3) 細胞治療、再生医療における放射線照射ストローマ細胞の有用性確保に関する研究として、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補タンパク質22種類について、抗体やsiRNA等を用いて機能解析を行い、4種類のタンパク質が造血支持能に関与する可能性を示した。(一般試験研究費)
- 4) バイオ医薬品の特性解析及び品質・安全性評価法の開発に関する研究として、バイオ医薬品のウイルスクリアランス工程評価に有用なウイルス感染性の高感度検出手法を検討し、感染性PCR法、ポリエチレンイミン(PEI)磁気ビーズによる培養上清からのウイルス濃縮法及びPEI磁気ビーズによるウイルス強制感染法を確立した。(政策創薬総合研究事業)
- 5) 細胞組織加工医薬品の特性解析技術の開発を行い、「未分化細胞の分化能評価のための細胞特性指標探索法の開発に関する研究」として、分化に至るために重要な役割を果たすマーカー遺伝子やマーカータンパク質、目的の方向に分化する細胞を識別する指標となるマーカー遺伝子およびタンパク質の同定を行う方法を検討した。具体的には、細胞特性解析システム構築のモデルケースとして未分化細胞からの心筋細胞分化系を取り上げ、未分化細胞中に存在し、かつ心筋細胞への分化に寄与する遺伝子群を同定し、その生理的役割を評価した。また、「網羅的遺伝子発現解析による細胞組織加工医薬品の品質特性探索法の開発に関する研究」として、細胞組織加工医薬品の品質特性探索法を開発するために、ヒト骨髄幹細胞を例に、網羅的遺伝子発現解析を品質特性探索に応用する際の技術的要件を明らかにした。さらに、*in vitro*での培養歴の特性指標を探索し、細胞の体外培養における継代数と非常に強い相関を示す遺伝子発現の検出にも成功した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 6) 「細胞組織加工製品の品質・安全性確保基準に関する研究」として、アカデミアと連携したトランスレーショナルリサーチにも規制サイドとして参画し、再生

医療技術および細胞組織加工製品の実用化促進のための研究を行った。具体的には、細胞組織加工医薬品・医療機器(細胞・組織加工製品)の品質及び安全性確保基準についての規制動向を調査し、わが国における細胞組織加工製品実用化の上での制度上の問題点を明らかにした。(国立循環器病センター循環器病研究委託費)

- 7) 継代培養に伴う染色体のコピー数変化を示したヒト間葉系幹細胞株に対し、その発生の経時変化を追跡する目的で、異常を示した染色体セントロメア特異的FISH法を用いた染色体解析を行い、比較的培養初期から異常を検出した。(厚生労働科学研究費)

## 2 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

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、多形核白血球のカルシウム結合タンパク質の機能について検討した。(一般試験研究費)

## 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

細胞組織加工製品の有効な利用には移植を受ける患者側の病態との関連も十分に理解することが重要であるとの観点から、その一環として、循環器領域における病態生理学的研究、特に、血管病態に対する核内受容体リガンドの作用の研究を実施し、甲状腺ホルモンの血管平滑筋への作用について詳細に検討することにより、血管石灰化および繊維化に関連する甲状腺ホルモンの生理的な標的遺伝子を多数同定することに成功した。(文部科学省科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業)

## 4 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、質量分析データの効率的解析のためのソフトウェア「mzMore」のプロトタイプが完成し、ノンラベル法によるマーカー検出に応用した。(一般試験研究費)
- 2) 非侵襲試料を用いた新規高感度安全性予測系の開発として、ラット尿中の高発現量タンパク質除去のための抗体カラムを作成し、その効果について検討を行った。また、肝毒性物質処理したラット尿サンプルから、数種の毒性マーカー候補タンパク質を同定した。(厚生労働科学研究費)
- 3) SNPおよびCGHアレイを用いた染色体異常の解析法に関する研究として、骨髄由来間葉系幹細胞の培養に伴う染色体コピー数変化の検出を行い、各種アレイ間のパフォーマンスの比較を行った。(一般試験研究

費)

4) 癌遺伝子の増幅メカニズムに関する研究として、HL-60細胞と同様にc-myc遺伝子増幅をdouble minute染色体として持つCOLO320DMおよびKY821細胞についてアレイCGH解析を行い、それぞれ異なる増幅様式を示すことを明らかにした。(厚生労働科学研究費)

## 療 品 部

療品部長 土屋 利江

### 概 要

医療ニーズが高く、実用可能性のある日本発の医療機器、体外診断薬および再生医療品の開発と審査の迅速化を目的として実施している次世代医療機器事業が、3年目を迎えた。今年、念願の「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」と「DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標」が正式な室長通知として公表された(平成20年4月4日付)。また、平成19年度本事業成果により、骨折整復支援装置、関節手術支援装置、骨形成因子含有人工骨、重症心不全細胞治療用細胞シートおよび角膜上皮細胞シートの5つの評価指標(案)をまとめる事が出来た。これらの5つの評価指標についても、室長通知として公表される日は、近いであろう。

最近、医療機器開発が盛んになったといわれている。大変うれしい次第である。再生医療分野においても、バイオ皮膚が第1号の製造承認を得た。アロのヒト間葉系幹細胞は、急性期の免疫拒絶作用を緩和する効果が期待されているが、確認申請を通過した。アロのヒト体性幹細胞の実用化の時代に入ったと言える。また、これらの幹細胞の培養に適した無血清培地が、我々の再生医療事業研究班で開発され、公表し、大きな反響を呼んでいる。フィーダー細胞も異種細胞からヒト細胞に置き換わりつつある。

山中教授の発見したiPS細胞の発表(2007年末)以来、再生医療事業に、大きな期待が寄せられている。総合科学技術会議にiPS細胞WGが設置された。本WGは、iPS細胞研究の成果をもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展を見据えた、iPS細胞の効率的な進展を図るために立ち上げられた。オールジャパン体制で、国難を乗り越え、世界にも貢献できれば、わが国の復活と世界平和への明るい希望の道が開けるものと考え。

人事面では、平成20年3月31日付で、家庭用品第二室

長として、長く活躍された鹿庭正昭氏が定年退官され、化学物質関連予算のプログラムオフィサーとして、再任用された。長年蓄積された経験は、貴重であり、家庭用品においても御協力を御願います。理化学試験室長の新谷英晴氏も、同日付で、定年退官された。新谷氏はポリウレタン等高分子材料の理化学的試験、溶出物などについて、長年研究された。これまでの業績をもとに、社会で活躍される。

第2室の後任として、伊佐間主任研究官が昇任した。理化学試験室は、平成20年4月1日付で、第4室に組織改正が行われた。細胞組織医療機器専任の室となる。第4室長には、中岡竜介主任研究官が昇任した。両氏は、療品部で10年以上、個性を活かした研究をされている。今後は、室長として、飛躍的な進展が期待される。

新人の採用に関しては、平成19年7月1日付で、石川格博士が採用された。コンピューターシミュレーション技術を用いた医療機器のリスク評価手法の開発と確立を目指している。本手法は、規制・産業界側ともに、必要な技術として早期開発・確立が望まれている。同年12月1日付で、植松美幸博士が採用された。循環器系手術とリアルタイム診断に必須の画像化技術開発で中核病院と共同研究を実施している。リスクの高い循環器系医療機器の不具合の低減化に必要な試験法開発と確立を目指している。

平成19年10月1日付で、Jung Yeon-Suk博士が、リサーチレジデントとして採用され、医用材料のアレルギー試験法開発に取り組んでいる。平成20年4月1日付で、西川竜平博士が非常勤職員として採用され、米国での3年間の研究実績から、多能性細胞に関する研究に着手した。

Saifuddin Ahmed博士およびNasreen Banu医師の両氏が、7年間の長きにわたり当部で活躍され、平成20年3月末、母国バングラデッシュで大学の先生として着任のため、帰国された。

Jung Duk-Young博士は、平成20年3月末、リサーチレジデントの任期を終了し、東北大学・加齢医学研究所に就職された。流動研究員のフシバイ博士は、平成19年9月末、東京工業大学で特任助教として就職のため、退職された。

ストックホルム大学のAgneta Onfelt博士を、厚生労働科学研究の医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業で2週間招聘することができた。ナノマテリアルの細胞内取り込みについて、共焦点顕微鏡で観察することができた。

第1回アジアバイオマテリアル会議(2007年12月)に伊佐間が出席し発表した。ISO TC194年次総会(医療機器の生物学的評価)韓国チェジュ会議(2007年10月)に、

土屋, 松岡, 加藤の3名が出席し, 日本の試験法等の細胞毒性, 遺伝毒性, 感作性の国際標準化文書作成に貢献した. ISO TC150中国天津会議 (2007年9月), 土屋, 中岡, 迫田の3名が出席し, 日本の現行規制との国際調和に努力した.

## 業務成績

### 1. 家庭用品関係に関わる規制基準調査

家庭用品に含まれる有害物質の基準設定に必要な有害物質に関する分析法の設定及び有害物質含有家庭用品規制法が定める試験法の改訂の検討を行うために必要な調査を実施した. 重大製品事故等の原因及び対策について検討した. また, アクセサリー類等を除く金属製品に含有する鉛量に関する試買調査を実施した.

### 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): TC194/SC1 (動物組織安全性) では, WG4が新たに設立され, BSE除去方法に関する文書を作成する事となった. ISO/TC150「外科用インプラント」年次総会 (天津, 2007年9月, 土屋, 中岡, 迫田) に出席し, インプラント材料や組織工学を利用した細胞組織利用医療機器の評価のための標準化文書作成に参加した. ASTM米国組織工学標準化5月会議 (デイトン2008年5月, 土屋), ギャップジャンクション等の標準化文書投票結果について, 方針を立てた.

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で平成18年度から開始した再生医療の早期ガイドライン化研究班では, 軟骨再生, 骨再生, 角膜再生, 歯科領域再生の4つのWGを設立した. 軟骨再生, 骨再生は, 平成19年度ガイドライン案を担当室へ送付する. 角膜再生は, 角膜上皮細胞シート化技術を中心にガイドライン作業をすすめているが, 平成19年度以降は, 次世代医療機器事業, 再生医療分野で評価指標を作成する事となった. 歯科領域においては, 歯槽骨再生と歯周組織再生について, 調査し, 臨床評価等が残された.

### 3. 医療機器関係国際調和・国内基準改訂等

ISO/TC194「医療機器の生物学的評価」年次総会 (チェジュ, 2007年10月1日~10月5日, 土屋, 松岡, 加藤) に出席し, 標準化文書作りに関わった. WG5 (細胞毒性), WG6 (遺伝毒性, 発がん性, 催奇形性), WG8 (感作性) 会議に出席し, 日本の試験法の詳細をWG5, 6, 8の各付属文書に記載した.

TC194/WG11では新たに4つのTFが立ち上げられ, TF 2において, DEHPの化学分析に関する Technical

Specificationの素案を作成した (土屋, 龍島). また, TC194/WG16が新設され, 発熱性試験に関する Technical Specificationの作成が始まった (土屋, 龍島). ISO/TC194国内委員会 (土屋, 松岡, 中岡, 加藤, 龍島), ISO/TC150国内委員会 (佐藤), 日本バイオマテリアル学会標準化委員会 (土屋, 中岡), ISO/TC210国内委員会 (土屋), 日本工業標準調査会・医療用具技術専門委員会 (経済産業省) (土屋), 医薬品医療機器総合機構・医療機器承認基準等審議委員会 (土屋), 医器工・医療機器承認審査等ガイドライン (案) 委員会 (土屋, 龍島) 委員として出席し, 国際調和, 国内基準, 承認審査ガイドライン作成に貢献した.

平成19年10月27日に第5回医療機器フォーラムを開催し, 「新しい制度とテクノロジーによる医療機器開発戦略」をテーマとした. 実用的な疲労試験法開発, 最先端のコンピューターシミュレーション技術, 無血清培地開発, 安全なフィーダー細胞, 軟骨, 心筋再生細胞シートのアロ移植など最新の成果発表があり, 狭い会場は熱気に包まれた.

### 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, 本年度は3年目にあたる. 今年度は, 再生医療 (心筋再生・細胞シート), 体内埋め込み型材料 (生体親和性インプラント), ナビゲーション医療 (手術ロボット [整形外科分野, 軟組織対象の2分野]) において, 評価指標を作成した. 今年度は4分野の審査ワーキンググループ (WG) の企画運営等の事務局を担当し, 平成19年度報告書を完成した (土屋, 佐藤, 龍島, 中岡, 澤田, 加藤, 迫田, 石川, 植松).

## 研究業績

### I. 次世代医療機器評価指標作成事業

I-1 再生医療WG: 平成17年度より検討を進めていた「重症心不全細胞治療用細胞シート」についての最終的な評価指標素案を作成した. また, 平成19年度より新規で「角膜上皮細胞シート」についての検討を行い, その評価指標素案も作成した (移替予算).

I-2 体内埋め込み型材料WG: 昨年度, task forceで討議されたBMP含有人工骨を取り上げ, その評価指標作成のための討議, 調査をさらに行い, 最終案となる具体的な評価指標案を作成した (移替予算).

I-3 ナビゲーション医療 (整形外科対象) WG: 整形外科分野でのナビゲーション医療機器に関するものとして, 「骨折整復支援装置」及び「関節手術支援装置」についての評価指標を作成した (移替予算).

I-4 ナビゲーション医療 (軟組織対象) WG: 軟組

織に適用するコンピュータ支援手術装置のための評価指標案を作成した（移替予算）。

## II. 医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究

II-1 プロテオミクス解析による医用材料のリスクアセスメント手法開発：ヒト正常骨芽細胞に対するスルホン化材料の影響を評価するため、モデル材料としてスルホン化プレートを作製し、同細胞に対する作用機序を遺伝子レベルで解析した（厚生科学研究費）。

II-2 ヒト単球由来細胞などによるアレルギーのリスクアセスメント手法開発：ヒト細胞株を用いた試験法（h-CLAT）により医用材料の感受性の評価ができるかの検討をおこなった結果、今回用いた複数の医用材料は感受性マーカーであるCD54の発現を上昇させる（厚生科学研究費）。

II-3 炎症反応のリスクアセスメント手法開発：ヒト単球由来細胞を用いて解析を行うための条件設定を行った。また、モデル材料表面として自己組織化膜を用いた種々の単一官能基表面調製検討を行い、6種類の官能基表面を調製した（厚生労働科学研究費）。

II-4 ナノマテリアルの遺伝毒性を指標とするリスクアセスメント手法開発：ナノマテリアルの分散液調整法を検討した。細胞毒性を実施した結果、小さい粒子が強い細胞毒性を示す傾向がみられた（厚生労働科学研究費）。

II-5 骨系材料の骨結合能によるリスクアセスメント手法開発：擬似体液中におけるTi-Zr-Nb合金のアパタイト形成能を、フーリエ変換赤外光音響分光法を用いて、定量的に評価した。Nb含量の増加と共にTi-Zr-Nb合金のアパタイト形成量は減少した（厚生科学研究費）。

II-6 不具合報告データ解析による医療機器のリスクアセスメント手法開発：2007年までの米国の不具合報告のデータベースを構築すると共に、心臓血管系を中心として不具合の機器別傾向を明らかにした。埋め込み型機器の電気関連の不具合、薬物放出型ステントでの閉塞が多かった（厚生労働科学研究費）。

## III. 安全性評価・材質改変に関する研究

III-1 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究（骨接合材料の高度安全性評価手法の開発）：骨結合材料の細胞毒性を高感度に検出するための試験方法について検討した（特別研究費）。

III-2 プラスチック製医療機器からの添加剤溶出を制御する表面加工法の開発に関する研究：PVC製品に低線量紫外線を長期間照射した時に生じる細胞毒性物

質を単離精製し、MS及びNMR解析により同定した（経常研究費）。

## IV. 感染リスク評価に関する研究

IV-1 ヒト細胞に対するエンドトキシン規格値の設定に関する研究：ヒト正常骨芽細胞に対するエンドトキシンの影響を評価した結果、同細胞の分化進行は低濃度のエンドトキシンにより顕著に阻害されることが判明した（経常研究費）。

## V. 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

V-1 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：ヒト間葉系幹細胞（hMSC）の継代培養中の遺伝子発現の変化についてDNAマイクロアレイを用いた網羅的解析を行い、複数の個体間の共通性を見出すことでマーカー遺伝子の探索を行った（厚生科学研究費）。

2) 組織工学用スキャホ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：ヒト細胞を使用した新規発熱性物質試験の有効性評価が終了した。同試験法は抽出操作が不要であり、広範囲の発熱性物質を高感度で探知できると共に、ヒトに対する安全性を直接評価できることが確認された（厚生科学研究費）。

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：アロ間葉系幹細胞移植による免疫応答において、アロ間葉系幹細胞は、免疫原性が低く、将来的に他家細胞移植は、自家細胞に代替しうることが示唆された（厚生科学研究費）。

4) 幹細胞の同一性検査に関する研究：マーカー候補遺伝子の有用性を多数の骨髄由来間葉系幹細胞を用いて検定した。（厚生科学研究費）。

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：さい帯血由来間葉系コロニー形成細胞の確実で効率的な単離、増殖させる方法を開発、改良した（厚生科学研究費）。

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：細胞1個に由来するDNAfiberを2次元展開したDNAfiber arrayを開発した。（厚生科学研究費）。

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：温度応答性材料と生体適合性の高い機能性材料との傾斜化技術を開発した（厚生科学研究費）。

8) 間葉系幹細胞の免疫制御 (寛容) システムに関する研究: 間葉系幹細胞の免疫抑制効果に関わる因子の探索を行い, 複数の候補遺伝子を得た。また, 無血清培地での培養でもその免疫抑制効果は維持されることが確認された (厚生科学研究費)。

9) 新しい無血清培地のヒト間葉系幹細胞における増殖能評価に関する研究: 間葉系幹細胞増殖用の新規無血清培地STK2の増殖能に関する検証を行った。その結果, STK2の増殖能が, 従来の血清含有培地DMEM・MSCBMと比較して優れていることを確認した (厚生科学研究費)。

## VI. インプラント機器の適合性解析法開発に関する研究

VI-1 植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報の収集及び安全性情報の提供のあり方に関する研究: 医療機器の不具合報告の海外実態情報の収集と内外の比較検討を行い, 日米の類似点・相違点と英国の特色を整理すると共に, 各々の利点・欠点を明らかにした (厚生労働科学研究費)。

VI-2 摘出インプラントの分析法の開発に関する研究: 不具合により抜去された人工膝関節に対して力学試験を適用した。酸化劣化に伴い疲労特性の低下が見られた。酸化劣化した試料では, 準備段階で破損する事例が多く, 注意を要することがわかった (移替予算)。

VI-3 抜去インプラントの不具合要因分析によるリスクアセスメント手法開発に関する研究: 不具合品の収集を行った。一部について非破壊的な分析を行った。抜去インプラントに力学的試験を適用する際に問題となる, 試験片寸法のばらつきについて検討を行い, 試験片寸法に影響されないパラメータを発見した (厚生科学研究費)。

VI-4 整形インプラント製品の機械的適合性評価: 整形インプラント製品のうち, 人工股関節で近年急速に普及している, 架橋ポリエチレンを対象とした。試作品を分析したところ, 劣化なく架橋が施されていることが確認された。繰り返し疲労試験により若干の疲労特性の低下が見られた (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: 人工心臓弁の機能不全の主な原因の一つと考えられる血栓形成について, 人工心臓弁の機能不全の患者および人工弁の不具合が認められない患者の血液を用いてSNPタイピングを行った (厚生科学研究費)。

VII-2 パンヌス発生遺伝子解析に関する研究: 人工心

臓弁の機能不全の主な原因の一つと考えられるパンヌス形成について, 人工心臓弁の機能不全の患者および人工弁の不具合が認められない患者の血液を用いてSNPタイピングを行った (厚生科学研究費)。

## VIII. 医療機器の適正使用に関する研究

VIII-1 医療機器の製造工程に対する監査手法に関する研究: 保健医療科学院での薬事衛生管理コースの医療機器部分の企画設計を行うと共に, 監査手法の情報収集を行った (経常研究費)。

## IX. 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

IX-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, 染料 (ソルベントオレンジ60) 等, 抗菌剤関連化合物の日本語版, 英語版について, 2008年版の改定準備を行った (移替予算)。

2) 日本産業衛生学会・許容濃度等委員会・感作性物質分類小委員会における「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, 従来の疫学的情報, ヒトでのアレルギー性接触皮膚炎等の事例研究に加えて, 毒性試験情報を併用した, 感作性物質の分類に関する新しい基準の確立を進めた (移替予算)。

IX-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: 頻発したアレルギー性接触皮膚炎事例の原因化学物質と特定された抗菌剤TCMSPについて, メーカーに対して, TCMSPに関する皮膚感作性試験情報, ヒトにおける健康被害情報等を提供し, 原因究明, 患者救済等をフォローアップした (移替予算)。

X: 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: めがねフレームによるアレルギー性接触皮膚炎事例が頻発したことに関連して, 原因化学物質となった染料 (ソルベントオレンジ60) に関する安全性情報を提供するとともに, 原因究明, 患者への対応等を皮膚医と協力しながら進めた (移替予算)。

XI. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究: デスクマット, スプレー式接着剤及び組み立て式ベッドの使用に伴う重大製品事故等の原因及び対策について検討した (移替予算)。

**Ⅷ. 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究：**住宅用及び家庭用洗剤並びに有機スズ化合物の分析法について文献調査を実施した。アクセサリ類等を除く金属製品に含有する鉛量に関する試買調査を実施し、文具及び事務用具（56%）、家具等付属品（40%）及び裁縫用小物用具（21%）に鉛を含有する製品が多いことを確認した（移替予算）。

## 環境衛生化学部

部 長 西村 哲治  
前部長 徳永 裕司

### 概 要

当部は、室内空気、水道用水、化粧品および医薬部外品に含まれる化学物質の理化学的な試験・調査研究ならびに衛生学的な試験と検査基準に関して、地方衛生研究所と協力をしながら、国民の安全を確保するために生活環境関連の安全性に係る研究業務を遂行している。

室内空気に関わる分野では、大型家具および家電製品等の家庭用品から放散される揮発性有機化合物（VOC）を把握するため、大型チャンバー法による放散試験を実施した。また、東京都内の霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園の国設自動車排ガス測定局において、大気汚染物質の常時監視を実施した。

化粧品・医薬部外品に関わる分野では、医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、中国産練り歯磨きのジエチレングリコールの配合の有無を調査した。また、化粧品に配合が禁止されている成分である酢酸鉛のキャピラリー電気泳動による分析法及び酢酸プレグネロンとその類似物質のHPLCによる分析法を策定した。ステロイド薬剤配合の疑いのある市販クリームを分析し、吉草酸ベタメタゾンと同定した。さらに、裁判の鑑定品として分析依頼を受けた成長ホルモン製剤について溶媒組成を明らかにした。

水道に関わる分野では、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て、登録検査機関204機関、水道事業者135機関および公的研究機関44機関に対して、鉄およびフェノール類の2項目について統一試料外部精度管理調査を実施し、統計解析、水道水質検査の分析技術向上と信頼性確保のための改善点の提言を行った。また、水質基準等検査方法検討調査として、ポリカーバメートとイミノクタジン酢酸の分析方法について、高感度・高選択性で現行の方法よりも低い定量下限値を分析できる方法を調査検討して整理した。

厚生労働省関係の委員会等においては、薬事・食品衛

生審議会の化粧品・医薬部外品部会、化学物質安全対策部会、家庭用品安全対策調査会、取扱技術基準等調査会、殺虫剤指針等の改訂に関する検討委員会、医薬部外品原料規格検討委員会に協力した。水質基準逐次改正検討会、水道水質検査精度管理検討会、水道水質検査法検討会、水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する検討会で協力した。

西村室長は、平成20年3月25日、韓国で開催された国際シンポジウム「安全な飲料水の進歩に向けた将来の方向」に招待され、講演をおこなった。

人事面では、武蔵野大学薬学部大河原 晋博士を昨年度に引き続き協力研究員として受け入れ、生活環境化学物質の毒性発現機構に関する共同研究を実施した。

平成20年3月には、徳永裕司部長が定年退官となった。

### 業務成績

#### 1. 室内空気関係

1) 家庭用品から放散される揮発性有機化合物（VOC）の種類と量を把握するため、タンス、机等の大型家具およびテレビ、コンピュータ等の家電製品10製品を選び、大型チャンバー法による放散試験を実施し、揮発性有機化合物70物質並びにTVOCの放散速度を測定した。（家庭用品等試験調査費、医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）

2) 東京都内の霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園の国設自動車排ガス測定局において、自動計測器による大気汚染物質である二氧化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質の常時監視を実施した。霞ヶ関の国設自動車排ガス測定局ではPM2.5とホルムアルデヒド、北の丸公園の国設自動車排ガス測定局ではホルムアルデヒドを上記の常時監視項目に追加して実施した。（環境省環境保全費、環境省水・大気環境局自動車環境対策課）

#### 2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、中国産練り歯磨き中にジエチレングリコールの配合がないかどうか調査した。（医薬品審査等業務庁費、医薬安全局監視指導・麻薬対策課）

2) 化粧品に配合が禁止されている成分、酢酸鉛のキャピラリー電気泳動による分析法、及び酢酸プレグネロンとその類似物質のHPLCによる分析法を策定した。さらに、鑑定品として分析依頼を受けた成長ホルモン製剤についてグリセリンとエタノール含量を明らかにした。（医薬品審査等業務庁費、医薬安全局審査管理課）



3) 薬事・食品衛生審議会の化粧品・医薬部外品部会、化学物質安全対策部会、家庭用品安全対策調査会、取扱技術基準等調査会、殺虫剤指針等の改訂に関する検討委員会、医薬部外品原料規格検討委員会に協力した。

### 3. 水道関係

- 1) 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て、登録検査機関204機関、水道事業体135機関および公的研究機関44機関に対して、鉄およびフェノール類の2項目について統一試料外部精度管理調査を実施し、統計解析、水道水質検査の分析技術向上と信頼性確保のための改善点の提言を行った。(食品等試験研究費水道水質分析に係る外部精度管理調査費、健康局水道課)
- 2) 水質基準等検査方法検討調査として、ポリカーバメートをアルカリ分解後に誘導体にしてガスクロマトグラフィー・質量分析計で測定する方法、イミノクタジン酢酸を極性化学物質の新たな前処理および分離方法を応用した分析方法について、高感度・高選択性で現行の方法よりも低い定量下限値を分析できる方法を調査検討して整理した。(食品等試験研究費水道管理調整費、健康局水道課)
- 3) 水質基準逐次改正検討会、水道水質検査精度管理検討会、水道水質検査法検討会、水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する検討会に協力した。

## 研究業績

### 1. 室内空気関係

- 1) 生活環境化学物質の分析化学的研究  
室内空気中のジハロアセトニトリル類について加熱脱着-GC/MSによる分析法を確立した。
- 2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究  
(1) 室内空気中の化学物質の毒性発現機構に関して、イオンチャンネルTRPV3のアゴニストであるカンファーによるヒト表皮角化細胞の細胞内カルシウム濃度のオシレーションおよびMAPキナーゼの活性化を明らかにした。
- (2) ピレスロイド系殺虫剤に対する感受性個体差に関して、HPLCによるプロフルトリン代謝物の測定法を確立し、CES1及びCES2によるプロフルトリン加水分解活性についてベルメトリンとの差異を明らかにした。(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) 生活環境におけるバイオサイド、特にピレスロイド系殺虫剤の暴露評価について、サンプリング方法に関する基礎的な条件検討を行った。

- (2) 公衆浴場等におけるレジオネラを消毒する際の副生成物であるハロ酢酸類に関して、公衆浴場浴槽水中濃度の調査を実施し、入浴に伴う経皮暴露量の推計を行った。(厚生労働科学研究費)
- (3) 化学物質の暴露評価手法に関して、プラレトリンを含む液体蚊取り剤、イミプロトリン及びフェノトリンを含むゴキブリ用エアゾール剤を対象に、モデルルームでの放散試験を実施した。(厚生労働科学研究費)

### 2. 化粧品・医薬部外品関係

#### 1) 化粧品・医薬部外品原料の規格に関する研究

- (1) 化粧品に配合が禁止されている成分の分離・分析法に関して、ステロイド薬剤配合の疑いのある市販クリームを分析し、副腎皮質ホルモンである吉草酸ベタメタゾンと同定、定量した。
- (2) 化粧品基準のポジティブリストに記載されている成分の分離・分析法に関して、紫外線吸収剤2,2'-メチレンビス(6-(2Hベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノール及び2-[4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシルエステルのHPLCを用いた分析法を策定した。また、グリセリン中のジエチレングリコールの定量法としてGC-FIDを検討した。
- (3) 生活関連化学物質の皮膚感作性等のインビトロ評価法に関して、コラーゲンビトリゲル薄膜を培養担体とし、免疫担当細胞を含む新規な3次元培養ヒト皮膚モデルを構築した。この3次元培養ヒト皮膚モデルを用いて、皮膚感作性が報告されている生活関連化学物質を暴露してCD86発現強度やサイトカイン放出量等について検討を行った。また免疫担当細胞の代わりに正常ヒトメラノサイトを含む新規な3次元培養ヒト皮膚モデルの構築を試みた。(科学研究費補助金)

#### 2) 化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究

- (1) 化粧品及び医薬部外品中の半揮発性成分の健康影響に関して、けい皮化合物の皮膚感作性をin vitro及びin vivo試験法で評価し、それぞれの強度を比較した。けい皮アルデヒドの皮膚感作性強度が最も強く、アルキル基置換によって強度が変化することを明らかにした。
- (2) 化粧品及び医薬部外品成分の安全性評価のための動物実験代替法に関して、Local lymph node assay (LLNA)-BrdU法の第二次バリデーション研究に参加し、ELISAを用いる本法の課題点について明らかにした。

### 3. 水道関係

水道水の安全性評価に関する研究として以下の項目を



実施した。

- (1) 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究として、有機リン系農薬のピリダフェンチオンおよびクロロピリホスメチルの塩素処理反応生成物を同定し、原体を含めた分析法を確立した。さらに、浄水工程におけるこれらの物質の挙動を検討した。また、高分子フッ素化学物質類の分析法を検討し、水道原水における実態を調査した。(厚生労働科学研究費)
- (2) 水道水源への人用医薬品等に由来する微量化学物質の排出状況および存在状況と制御方法に関して、人用医薬品9種について塩素処理による反応生成物の有無について調査し、そのうち2種について生成物を確認した。さらに、粉末活性炭による医薬品の処理性について評価し、良好な除去効果を確認した。(環境省地球環境保全等試験研究費)
- (3) 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として、心筋細胞や中胚葉分化細胞で特異的に発現する遺伝子の制御領域を、蛍光タンパク質遺伝子もしくはルシフェラーゼ遺伝子の転写制御部に挿入したプラスミドを構築し、マウス幹細胞に形質導入して発現影響評価系を構築した。これらの細胞を用いて、環境汚染物質の分化誘導過程における影響を評価した。(環境省地球環境保全等試験研究費)
- (4) 飲料水に係る健康危機の適正管理手法の開発に関して、化学物質による水質事故例を整理し、発生原因を解析した。発生原因の解析から、発生を未然に防ぐ対策や発生時の対応策を検討した。また、有機リン系農薬の水道水における潜在的リスクを分析し、緊急時の生体影響への評価手法を確立して調査対象とすべき有機リン系農薬の優先順位付けを行った。(厚生労働科学研究費)
- (5) 多環芳香族炭化水素類塩素置換体の発生期に対する影響に関して、マウス幹未分化細胞、心筋細胞および神経細胞への分化誘導後の細胞に対する多環芳香族炭化水素類塩素置換体およびその原体の細胞毒性を検討した。さらに、塩素置換体の変異原性をumu試験により検討した。(科学研究費補助金)
- (6) 水道水異臭被害を及ぼす原因物質の同定・評価および低減技術に関して、揮発性有機化学物質の分析方法として、新しい技術であるダイナミック・ヘッドスペース・ガスクロマトグラフィー/質量分析法について、適用性について検討した。さらに、塗料および接着剤由来の水道水の臭気被害の原因となる可能性のある有機化学物質を同定し、分析方法を確立した。(厚生労働科学研究費)
- (7) 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関して、水道原水から検出実態のある医薬品類

を整理し、その代謝産物や処理生成物を調査した。(厚生労働省試験研究費特別研究費)

- (8) 医薬品生態影響評価法の確立として、九州地方の下水処理場の放流口の下流6地点において河川水を春夏秋冬各1回ずつ採水し、13種類の医薬品について実態調査を行った。(財団法人化学物質評価研究機構(CERI)提案型共同研究助成金)

#### 4. ナノマテリアル関係

ナノマテリアルの健康影響評価手法に関する研究として以下の項目を実施した。

- (1) ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発のための有害性評価および体内動態評価に関して、経口投与、気管内投与したフラーレンの実験動物体内への取り込み率の比較検討を行った。また、生体試料中のカーボンナノチューブの透過型電子顕微鏡による分析方法および体内分布に対する基礎検討を行った。さらに、in vitroスクリーニング手法の開発に向けて、細胞暴露のためのフラーレンおよびカーボンナノチューブの分散方法を検討した。(厚生労働科学研究費)
- (2) 生体試料中フラーレン類の高感度測定法の開発と健康影響評価として、実験動物にC60を投与し影響評価試験を行うために、投与溶液の調整法を検討した。単回、反復の経口投与後のC60の体内分布を検討した。(科学研究費補助金)
- (3) ナノマテリアルの経皮的な吸収・分布及び皮膚上での存在形態に関して、酸化チタン6種の各種培養細胞内への取り込みについて検討した。さらに、酸化チタンをラットに28日間反復経皮暴露し、各臓器中のチタン濃度を分析した。(厚生労働科学研究費)

#### 5. 化学物質の暴露評価手法に関する研究

化学物質、特に家庭内の開発に関して、プラレトリンを含む液体蚊取り剤及びイミプロトリン及びフェノトリンを含むゴキブリ用エアゾール剤を対象にモデルルームでの放散試験を実施した。(厚生労働科学研究費)

#### 6. 薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究

抗がん剤の薬物応答予測法の開発と創薬への応用に関する研究として、既報の一塩基多型に起因する異型CES 1の機能変化について検討を行った。

#### 7. チオレドキシシなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発に関する研究

皮膚炎治療に有効な抗酸化活性を有する各種活性物質

のin vitro評価法に関して、皮膚炎に有効な物質を検索するために、RBL-2H3に酸化ストレスとしてt-BuOOHを加え、脱顆粒に対する防御効果を指標として黒糖抽出物を評価し、数種の活性物質の構造を明らかにした。(HS委託研究)

## 食 品 部

部長 松田 りえ子  
前部長 米谷 民雄

### 概 要

食品に係わる多くの事件の発生により、食の安心・安全に関心が高まっている。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して、食品の安全性に関する試験研究を実施している。食品衛生法に基づく規格・基準に関連する、分析法の開発及び評価は業務の大きな部分を占めており、さらに規格基準のないダイオキシン類あるいは有害金属のような汚染物質による健康リスクの評価、危害防止のための分析法整備と汚染実態調査を実施している。特に農薬等の分析法開発研究業務は、平成18年度からのポジティブリスト制度施行に伴い大幅に業務量が増加したが、平成19年度には、高濃度の農薬に汚染された冷凍餃子による健康危害事件が発生し、このような事件に対処するため、加工食品を対象とした農薬等の分析法開発も加わり、さらに業務量が増加した。

当部においては、上述の食品中の汚染物質の分析法の開発等の他に、分析値の信頼性保証に関する研究、有害試薬を用いる既存の公定分析法の見直し、照射食品の検知法の開発を行っている。また、トータルダイエット試料を用いた食品からの汚染物質の摂取量調査、全国の衛生研究所における食品汚染物質分析データを収集する汚染物モニタリングは、昭和52年から30年間継続して実施しており、トータルダイエット試料分析を活用することで規格基準検討に資する知見を得るための試験として、トランス脂肪酸等の有害物の摂取量調査も実施した。

人事面では、平成19年3月1日付けで食品部第1室研究員として齊藤静夏博士が採用された。米谷民雄部長は平成20年3月31日付けで定年退官し、静岡県立大学に客員教授として赴任された。永年の勤続に対し表彰され、名誉所員の称号が授与された。後任には、松田りえ子第三室長が平成20年4月1日付けで昇格した。平成20年4月16日付けで長岡恵主任研究官が環境衛生化学部から異動となった。

海外出張としては、米谷民雄部長および長岡恵主任研

究官は、第3回医学・生物学における微量元素とミネラルに関する国際FESTEMシンポジウムで研究成果を発表するため、サンチャゴ・デ・コンポステラ（スペイン）に出張した（平成19年5月14日～21日）。宮原誠室長は第234回アメリカ化学会全国大会において研究成果を発表するため、ボストン（米国）に出張した（平成19年8月18日～26日）。松田りえ子室長（平成19年9月16日～21日）及び渡邊敬浩主任研究官（平成19年9月15日～21日）は第121回AOACインターナショナル年会で研究成果を発表するため、アナハイム（米国）に出張した。米谷民雄部長および堤智昭主任研究官は、第3回最新の食品分析法に関する国際シンポジウムで研究成果を発表するため、ブラハ（チェコ共和国）に出張した（平成19年11月6日～11日）。同部長および長岡恵主任研究官は、第10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10回抽出技術に関する国際シンポジウム（合同シンポジウム）で研究成果を発表するため、ブルージュ（ブリュッセル）に出張した（平成20年1月28日～2月2日）。渡邊敬浩主任研究官は第29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（平成20年3月9日～16日）。

### 業務成績

1. 残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法開発を目的として、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による農産物及び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実施経費、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
2. GC/MSによる農薬等の一斉試験法（畜水産物）の対象農薬の拡大について検討した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
3. LC/MSによる農薬等の一斉試験法（畜水産物）の対象農薬の拡大について検討した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
4. 残留動物用医薬品の試験法を検討し、ドラメクチン、プラジクアンテル、ブリリアントグリーンの試験法を開発した。（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
5. 残留動物用医薬品の既存試験法を再検討し、一斉試験法に項目を追加すると共にマラカイトグリーン試験法を改訂した（食品・添加物等規格基準に関する試験

- 検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
6. 加工食品中の残留農薬等に関する分析法開発を目的として，加工食品中に高濃度に残留する有機リン系農薬試験法の検討を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  7. 加工食品中の残留農薬等に関する分析法開発を目的として，分析法の開発方針及び工程表を策定するとともに，加工食品の残留農薬等の分析における留意事項を作製した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  8. 食品・添加物等規格基準一般規則 8 に関連して，食品中のヒドロコルチゾン等の濃度の調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  9. 分析値の不確かさの運用に係る調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  10. 加工食品中のフ란の実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  11. トータルダイエット試料を分析シトランス脂肪酸の一日摂取量を推定した（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  12. 野菜及びミネラルウォーター中の過塩素酸濃度の実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  13. 将来，特定の有害物質の汚染が明らかになった場合に，保管検体を用いてその暴露状況を把握することを目的に，当該年度の一日摂取量調査のための試料および個別食品を収集し保管した（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  14. 精米中の無機ヒ素および精米過程における無機ヒ素の減衰について実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  15. 清涼飲料水中のカドミウム，鉛，ヒ素，スズ試験法，農産物中の鉛及びヒ素試験法の見直しを行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  16. 頭足類およびその加工品，および二枚貝中のカドミウムについて実態調査を行った（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  17. 大豆類を含む乳幼児食，菓子及び豆乳中のアルミニウムの実態調査を行い，一日摂取量を推定した。また，調理過程中的アルミニウムの増減について検討した。（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  18. 肉中のダイオキシン類測定法に関する検証を行った（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  19. アラニン素子によるESR線量測定法について，試験法の手順書を作成し，コラボによりフリッケ線量計と同等の精度，再現性が得られることを確認した。また，土幌においてフリッケ線量計とESR法との平行性について検討した。（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  20. 照射食品のリスクについては，通常の化学物質とは異なったりスクを検討する必要があることが分かった。香辛料等のリスク管理に必要な項目を調べた。（一般研究費）
  21. 食品照射のガイドライン作成に伴いISOの調査に対する検討を行い，放射化の点から意見を作成した。（一般研究費）
  22. 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成19年度食品安全行政講習会（平成19年4月）において，残留農薬の検査法について講習を行った。また，厚生労働省医薬食品局食品安全部平成19年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会（平成19年8月）において，食品中の残留農薬の試験法評価ガイドライン及び不確かさを中心とした食品分析の動向について，並びに食品中の残留農薬の試験法について講習を行った。地方厚生局食品検査担当官技術研修会（平成20年1月）において，食品中の残留農薬の試験法評価ガイドラインについて講習を行った。保健医療科学院特別過程食品衛生管理コース（平成20年2月）において，食品中の汚染物モニタリング検査と摂取量調査について講習を行った。
  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，加工食品中の残留農薬等分析法検討会，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），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），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），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、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）（以上、農林水産省委託）、化学物質魚介類汚染調査検討会（水産庁委託）、内分泌攪乱化学物質等による食事調査技術検討会（環境省委託）に協力した。

## 研究業績

### 1. 食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究（厚生労働科学研究費、食品の安心・安全確保推進研究事業）

畜水産食品中の残留農薬の実態把握及び公定試験法の検証について検討した。畜水産食品中残留農薬実態把握については、市販の牛、豚、鶏の筋肉、脂肪、肝臓（およびその他の内臓）、鶏卵、牛乳、蜂蜜及び魚介類について、H19年度は愛知で約280農薬/60検体について実施し、基準値未満であるが一部の食品からDDTなどの農薬が検出された。公定試験法の検証については、H19年度は厚生労働省で開発中の畜水産物を対象としたアセトニトリル抽出一斉試験法について検証試験を実施し、抽出時のセライト及び塩酸添加の影響、塩析時の塩酸添加の影響について検討した。

### 2. 食品中残留農薬等の汚染実態把握と急性暴露評価に関する研究（厚生労働科学研究費、食品の安心・安全確保推進研究事業）

- 1) 食品中の残留農薬の迅速で効率的なスクリーニング分析法を開発するために、GC/MS測定が適さないLC/MS測定対象農薬の超臨界流体抽出（SFE）法への適用可能性について検討した。その結果、GC/MS測定対象農薬の場合と異なり、LC/MS測定対象農薬では農薬のlog Pow（1-オクタノール/水分係数）によらず低回収率となる農薬が多くみられた。そのため、LC/MS測定対象農薬については、これらの農薬により適したSFE条件の検討あるいは加圧液体抽出（PLE）法の適用を検討する必要があることがわかった。
- 2) 畜水産食品中の農薬及び動物用医薬品の一斉分析法の開発を目的として、種類の農薬及び動物用医薬品を効率的に抽出可能な方法について検討した。
- 3) 農産物中にどれくらいの種類の農薬が残留しているかを明らかにする目的で、GCとLCを併用して残留農薬を調べた。調査の効率化を図るため同種の農産物について異なる3地域の製品を混合した試料について分析した。20種類の農産物について分析した結果、1混

合試料当たり平均3農薬が検出された。

### 3. 分析値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）

- 1) ダイオキシン分析の技能試験法を検討するとともに、過去のデータをまとめてダイオキシン分析値の信頼性を評価した。
- 2) 定量PCRにより得られる蛍光値データを解析可能なアプリケーションを開発し、精度に影響を及ぼす因子及びその影響を軽減する解析条件について検討した。
- 3) 塩基配列に基づくフグ種鑑別技術の改良、分析法の策定及び共同試験による評価を行った。

### 4. 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）

- 1) 農薬等の分析法のパリテーションを標準化するためのガイドラインに従って、有機リン系農薬グループ試験法によって得られる結果の不確かさを評価した。
- 2) 標準添加法の不確かさ及び検出限界を推定する実験を行った。

### 5. 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究（厚生労働科学研究費・食品の安心安全確保推進研究）

- 1) 国内に流通している食品に含まれる汚染物の量と、その摂取量を明らかにするために、全国の衛生研究所の協力を得て、汚染物モニタリング調査と、マーケットバスケット方式による汚染物摂取量調査を実施した。汚染物モニタリングにおいては、全国48カ所での食品中汚染物検査データ50万件を収集し、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有機塩素系農薬、有害金属、PCB等の汚染物濃度を測定して、1日当たりの摂取量を推定した。
- 2) 全国11カ所で調製したトータルダイエツト試料中の硝酸塩濃度を測定して、1日当たりの摂取量を推定した。
- 3) 汚染物及び食品添加物摂取量調査に用いられる各手法の特徴、適用性について調査した。
- 4) 10カ所の試験機関により、メチル水銀分析改良法の妥当性確認を目的とした試験室間試験を実施した。

## 6. 乳幼児食品中の有害化学物質の分析に関する研究 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

- 1) ヒ素の形態別分析を米・魚介類を多く含む乳幼児食について実施し, 毒性の高い無機ヒ素の摂取量を求めた。
- 2) 乳幼児食中のフランの分析を, インスタント食品や飲料を中心に実施した。

## 7. 食品からの塩素化ダイオキシン類及び有機フッ素化合物の摂取量調査 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

マーケットバスケット方式によるトータルダイエツト試料を用いて, ダイオキシン類の国民平均1日摂取量を算出した。平成18年度調査では1.04pgTEQ/kg/dayであることを明らかにした。また, 魚介類等の個別食品を対象にしたダイオキシン類汚染調査を実施した。さらに, 有機フッ素化合物(パーフルオロオクタンスルホン酸及びパーフルオロオクタン酸)の摂取量を算出するため, 当該化合物を対象にしたトータルダイエツト調査を実施した。

## 8. 食品中のダイオキシン類等の有害化学物質に対する迅速測定法の開発 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

ダイオキシン類に対する高感度レポーターゼンアッセイの基礎検討を行った。高感度化を狙ったレポーターベクターとして, ダイオキシン類応答性DNA領域(DRE)を最大20個まで組み込んだルシフェラーゼレポーターベクターの検討を行った。その結果, DREを多く含んだベクターでは, ダイオキシン類で誘導されるルシフェラーゼ活性が増大し検出が容易になることが判明した。しかし, バックグラウンド(ダイオキシン類を含まない時のルシフェラーゼ活性)の上昇が認められ, 今後の検討課題であった。

## 9. 食品中の臭素化ダイオキシン類及びその関連化合物の汚染調査研究 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

臭素化ダイオキシン類他, 計65種類の多成分一斉機器分析法について検討し, 魚介類を中心に汚染調査を実施した。

## 10. チオレドキシソなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発 (HS研究)

酸化的ストレスに対する生体応答としての微量元素挙

動を解析するため, チオレドキシソ過剰発現および遺伝子欠損マウスの比較を含め, マウス臓器中の必須金属および硫黄の存在状態につき, HPLC/HR-ICP-MS法により解析を行った。

## 11. 化学形に依存したヒ素の骨髄への影響に関する研究 (特別研究費)

各種ヒ素化合物の骨髄細胞に対する影響について検討した。

## 12. 放射線照射食品の検知技術に関する研究 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

- 1) TL法の試験法を作成し, これを通知法とした。
- 2) TL法適用可能な食品のうち約100試料について, 照射・非照射の判定が可能なことを確かめ, 数種類の乾燥野菜等についてその適用を拡大した。
- 3) TL法の精度管理に必要な項目を検討し, TLD100による管理が適当であることが分かった。
- 4) 微生物学的な検知法の菌数法についてコラボを実施しその有用性を検証した。
- 5) ESR法の基礎的なデータを集め, 検知法への可能性を示した。

## 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・研究であり, それらの対象物の規格基準を策定し, 化学的に食の安全を確保することを目的とする。平成19年度も, 引き続き類発する食品添加物関連の社会問題に対する行政対応として, 国際的に安全と認められ広く使用されている未指定添加物の国主導による指定化, 食品中の食品添加物分析法の設定, 香料の安全性評価法の検討, 一日摂取量調査, 既存添加物の成分解析及び安全性の見直し, 突発的な諸問題への行政対応等幅広い業務を遂行した。また器具・容器包装, 玩具においても輸入品等の安全性が大きな問題となり, 省令や規格基準の改正に向けて広範な検討を行った。一方, 当部の大きな業務の一つである食品添加物公定書編纂に関しては, 第8版食品添加物公定書が平成19年3月30日付けで告示されたが, 食品添加物の規格・基準の集大成である公定書の一層の充実を図るため, 第9版の改正に向けて, 横断的な諸問題に長期的に対応するために, 研究班を構築して改

正作業の検討を開始した。

海外出張としては、佐藤恭子第一室長がFAO/WHO合同食品規格計画第40回食品添加物部会に出席のため北京(平成19年4月21日～28日)に、河村葉子第三室長が第68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19年6月17日～31日)に出張した。

### 業務成績

- (1) 食品中の食品添加物分析法の設定では、ポリソルベートの分析法について検討を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (2) 未指定添加物等対策では、地方衛生研究所1機関, 登録検査機関4機関の参加により、食品中の未指定酸性タール色素の精製法・定量法の検討及び試験法の妥当性の検証を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。
- (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、グルタミン酸アンモニ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(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (4) 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、着色料及び保存料等の摂取量調査を実施した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (5) 食品添加物の規格基準の改良では、タール色素等の純度試験(副成色素等の分析法)の改良を行い、妥当性の検証を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (6) 清涼飲料水中のベンゼンに関する研究では、ベンゼン生成のメカニズム解明に向けて検討した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (7) 近年流通実態が確認された既存添加物6品目の成分解析を行った。グレープフルーツ種子抽出物の流通状況及び含有成分について調査した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (8) 第8版食品添加物公定書英文版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)。
- (9) 第9版食品添加物公定書策定に向けた一般試験法等の検討では、重金属規格と微生物限度規格について海外規格との国際的整合化の推進をめざして、規格のあり方, 試験法の基本方針, 技術的問題点などを検討した。
- (10) 陶磁器の規格改正のため、鉛を含有する陶磁器製加

熱調理用器具を用いて、各種溶出試験法を比較検討した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

- (11) 器具・容器包装に使用される金属中の鉛含有量の規格改正のため、各種金属及びハンダ中の鉛等の含有量試験法について原子吸光光度法, 誘導結合プラズマ発光強度測定法, 蛍光X線測定法により検討した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (12) 指定玩具の範囲改正に向けて、繊維製玩具及び布地の色落ちを食品衛生法のおもちゃの着色料試験及びJIS規格の堅牢度試験により調査した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (13) 玩具の規格基準改正のため、鉛及びカドミウムを含有する塗料を調製して食品衛生法とISO 8124-3による溶出試験を比較検討した(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

### 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, 基準の向上に関する調査研究  
食品添加物の規格基準の向上と国際的整合化を推進し、食品の安全性を確保するため、その基盤となる調査研究を行った。規格分析法として定量核磁気共鳴法等の有用性を示し、標準赤外吸収スペクトルを提示した。また、香料化合物等の規格向上に向けた調査研究, 天然香料基原物質の実態調査に向けたデータベースの構築を行った。亜塩素酸ナトリウム及びソルビン酸について、食品添加物と食品成分等の複合作用により生成する副生成物について検討した(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (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)。
- (3) 既存添加物の成分規格の設定に関する研究  
ジャマイカカシヤ抽出物に認められた変異原性を担う成分について研究を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。  
褐色を呈する天然着色料(カキ色素, タマネギ色素, カカオ色素)の色素成分を解析した(一般試験研

究費).

## 食品衛生管理部

部長 山本 茂貴

### 2. 器具・容器包装等に関する研究

#### (1) 合成樹脂製器具・容器包装の安全性確保に関する研究

各種合成樹脂について、残存化学物質を指標としてオリーブ油と代替溶媒による溶出試験を実施し試験条件を検討した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

#### (2) 器具・容器包装中の残存物質に関する研究

ポリウレタン製品中の残存イソシアネート類の分析法を検討し、市販の軟質ポリウレタンやポリウレタン塗装品の調査を行った(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

#### (3) フッ素樹脂加工された食品用器具・容器包装の安全性に関する研究

フッ素樹脂加工された食品用器具・容器包装中のペルフルオロオクタン酸等の含有量とその溶出量を調査した(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

#### (4) 金属製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

ピューター製品中のアンチモン試験法を検討し、市販品のアンチモン含有量とその溶出量を調査した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

#### (5) 合成樹脂のリスク評価法に関する研究

合成樹脂のリスク評価のための暴露量推定法を検討した。また、モノマーや添加剤の事例にリスク評価ガイドライン案を適用し、その妥当性を検証した(食品健康影響評価技術研究, 食品安全委員会)。

### 3. その他の研究

#### (1) 新しい無菌医薬品製造技術の無菌性評価に関する研究

「最終滅菌法による無菌医薬品の製造指針」を作成し、平成19年6月4日付で監視指導・麻薬対策課より発出した。医薬品の微生物試験において、偽陰性の発生を一定以下に抑えるのに必要となる保管時間を推計学的に検討した。日米欧の無菌操作法に関する製造指針の不整合点の抽出を行った。パラメトリックリリースの適用に関しては、医薬品の無菌性に直接的な影響を与える「最重要区域(SA空間)」という新たな概念の提示と、その無菌評価による無菌性保証を検討した。さらにアイソレータのトラブル解析を行った(厚生労働科学研究費, 医薬食品局審査管理課)。

### 概要

平成19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性に関する研究を発展させた。業務関連では貝毒検査の精度管理、ノロウイルスの不活化条件に関する研究を行った。

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。前記3名に加え春日第3室長、野田第4室長も講義を担当した。また、町井室長は、専門課程選択科目の「環境リスク学Ⅰ」において、「身のまわりの毒性物質(1)天然毒」の講義を担当した。

調査研究として、1)食中毒菌に関する基礎的研究、2)アフラトキシンの検出に関する研究、3)食品の微生物学的リスク評価に関する研究、4)食品製造の高度衛生管理に関する研究、5)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究、6)貝毒検査における精度管理に関する研究を行った。

人事面では、石和玲子博士を厚生労働科学研究費補助金の流動研究員として採用した。また、梶川揚申博士、中川路子氏を賃金職員として採用した。岡山県や岡山市、大学などから全部で8名の研究生を受け入れた。

海外出張に関しては、山本茂貴部長は、平成19年6月3日～8日にカナダ・ナイアガラシティーで開催された第9回世界食肉会議に厚生労働省から派遣された。平成19年7月15日～22日、平成20年1月14日～16日フランス・パリにおいて開催されたBSEステータス評価のアドホック委員会にOIEに招聘されBSEのステータス評価を行った。平成20年2月28日～3月3日にベトナム・ハノイのハノイ農業大学を訪問し、今後の研究計画について打ち合わせを行った。五十君静信第1室長は、平成19年6月3日～9日にカナダ・オタワで開催されたCCFH乳幼児食品微生物規格作業部会に厚生労働省から派遣され作業部会案作成をおこなった。平成19年11月28日～12月3日までスペイン・セビリアで開催されたBioMicroWorld 2007に出席し成果を発表した。また、平成20年5月26日～30日までドイツ・ボンで開催されたCodex委員会の食品中のリステリア規格会議に参加した。町井研士第2室長は、平成19年5月21日～25日までトルコ・イスタンブ



ールで開催された、カビ毒及び植物毒に関するIUPAC国際シンポジウムに出席し発表を行なった。春日文子第3室長は、平成19年7月7日～13日にアメリカ・フロリダで開かれたIAFPに出席して成果を発表、平成19年8月4日～8日にマレーシア・ペナンで開催されたウブントゥRCE審査委員会及びRCE国際会議に日本学術会議担当者として出席、平成19年10月2日～7日にシンガポールで開催された国際食品微生物規格委員会年次会議ならびにシンポジウム参加、平成19年11月25日～12月1日にジュネーブ・WHO本部で開催されたWHO食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ会議に出席した。

### 業務成績

食品等の調査として、厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課の依頼により対EU輸出用ホタテの検査法の精度管理として麻痺性、下痢性、記憶喪失性貝毒の検査用試料を調整し、精度管理を行った。

ノロウイルスの不活化条件に関する調査として、厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課の依頼により、ノロウイルスの不活化条件について種々の消毒剤等を用いて調べるとともに、文献を整理した。

### 研究業績

平成19年度は以下の研究を行った。

- (1) 食中毒菌に関する基礎的研究として、1. 食品の微生物迅速検査法の開発及びその精度評価システムに関する研究、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。2. 薬剤耐性食中毒菌サーベイランスに関する研究、鶏肉と牛肉由来のカンピロバクターにつき、耐性獲得状況を比較し、生産の場で用いた抗菌剤の影響を評価した。3. 食品中のウイルスの制御に関する研究、食中毒の原因食品となっている寿司を対象として、ノロウイルス回収に通じた溶液の種類について検討した。4. 畜水産食品の微生物等の試験方法に関する研究、ブドウ球菌検査法を検討し、標準検査法としての妥当性確認を行った。5. 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、エンテロバクター・サカザキを対象とし、調製粉乳における汚染実態を明らかにし、その対策について明らかにした。6. 食品製造における食中毒菌汚染防止のための高度衛生管理に関する研究、リステリアとカンピロバクターの高度衛生管理に必要な検出法を検討した。7. リステリアの環境抵抗性に関する研究、リステリアの*sigL*遺伝子欠失変異株の増殖性変化に関わる遺伝子を網羅的に解析した。8. カンピロバクターの

バイオフィーム形成に関する研究、カンピロバクターが環境中で形成するバイオフィームに関するプロテオーム解析を行った。9. 腸管出血性大腸菌O157の宿主環境適応に関する研究、腸管出血性大腸菌O157の*ompW*変異株のマクロファージ生存性について解析を行った。

- (2) 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およ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）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*Morganera morganii*の産生するbetaphenylethylamine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、ROSA Aflatoxin Test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. 近赤外波長領域を利用した選別機によるDON・NIV汚染小麦の選別、近赤外波長領域を利用した選別機によるDON・NIV汚染小麦の選別について検討した。
- (3) 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の日本における浸淫状況を把握するとともに、赤痢・コレラを中心としてその解析手法に関する改良・新規構築を行なった。2. vCJDリスク評価のための効果的BSEサーベイランス手法に関する研究、vCJDの発生に関する疫学情報を検討した。海外旅行者からのvCJDの発生を定量的に予測した。BSEサーベイランス手法についてBSurvE法を用いて日本のBSE発生予測を行った。3. 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、確率論的リスク評価のためのデータの確率論的解析技術向上のために、データの数学的特性や適切な確率分布について分析し、鶏肉のカンピロバクター汚染を例に確率論的リスク評価モデルの開発を行った。4. 輸入食品における食中毒菌サーベイランス及びモニタリングシステム構築に関する研究、輸入食品の食中毒菌汚染実態を調査した。海外での実態調査について情報を収集した。輸入チーズにおけるリステリア汚染が検出された。タイにおいてサルモネラ、腸管出血性大腸菌O157の汚染実態を調査した。5. 生食用カキに起因するノロウイルスリスク評価に関する研究、新たに開発したアミラーゼ処理を濃縮操作を行わない直接法を導入し、検出感度を下げることなく検査時間を短縮す



ることができた。6. 非加熱喫食食品から検出されるリステリア・モノサイトゲネスの危険株・安全株の識別に関する研究、臨床由来株の遺伝子型を調べ明らかにした。7. 冷凍食品の安全性確保に関する研究、冷凍流通食品の流通実態調査や微生物汚染調査を行い、種類や解凍段階の多様性について実態を明らかにし、微生物汚染状況を一部明らかにした。8. 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究、サルモネラ、カンピロバクター、腸炎ビブリオの患者について、報告されない患者数の実態を推定した。9. 科学を基礎とした食品安全行政／リスクアナリシスの課題とそれを支える専門職業、職業倫理のあり方に関する研究、オランダのプロイラー肉およびその他の経路を経由したカンピロバクターのリスク評価事例を対象に、リスク評価に必要なとされるプロセス、データ、解析方法について解析した。10. 腸管免疫系の発生・発達と腸内細菌との相互作用に関する研究、マウス、ラットの腸管免疫系、特に小腸、大腸における腸上皮細胞間リンパ球の性質について研究した。11. 殻付き卵の期限表示による経済効果に関する研究、期限表示による食中毒防止効果による経済的効果を推定した。

- (4) 食品製造の高度衛生管理に関する研究として、1. 食品製造における食中毒菌汚染防止のための高度衛生管理に関する研究、衛生管理における食中毒菌のモニタリング法としてカンピロバクターの標準検査法を策定する。
- (5) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、1. モダンバイオテクノロジー応用食品、遺伝子組換え乳酸菌の免疫系に対する相乗効果に関する研究を行う。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、乳酸菌を癌治療の用途で用いた場合のマウスでの治療効果について検討した。3. 非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究、産業用及び環境浄化目的の遺伝子組換え微生物のベクターに関する情報収集を行った。4. 遺伝子組換え食品等のアレルゲン性・腸管免疫影響のインビトロ評価法の開発、腸管上皮細胞を用いた、アジュバント活性評価法の検討を開始した。
- (6) 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、血液生化学検査用機器を購入し常時生化学検査の実施ができるようになり、検査を実施した。2. 検査機関の信頼性確保に関する研究、OAの添加法について、ろ紙に浸潤する以外の方式として、大豆油に添加することを試行した。3. 麻痺性貝毒検査用精度管理試料作製に

かかわる種々の問題点解決のための研究、効率の良い試料の分注方式を検討し、一度に多検体ストックを行い、その力価の変化を追跡、検討した。

## 衛生微生物部

部長 小西 良子

### 概要

当部は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療用具、食品等に関連する有害微生物およびその産物に関する試験研究を主要業務としている。また食品部、食品添加物部、食品衛生管理部および代謝生化学部とともに当研究所の食品部門に位置し、食品の安心・安全確保に係る業務を精力的に遂行している。食品微生物およびその毒素の規格基準策定に関連するリスク評価に資する科学的データをはじめ、検査法および分析法の設定およびその評価のための妥当性試験を全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関と協力体制のもとに行っている。特に食品中の食中毒細菌に対しては、食品衛生管理部と連携し「食品からの微生物検査標準法検討委員会」を設立し、食品の微生物検査法のあり方についてガイドライン作製等を検討しており、それに準じて本年度は、サルモネラ検査法を確立し妥当性試験を実施した。真菌およびその毒素に対しては、地球温暖化に伴いその需要は増える一方であることから、地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関への教育やレファレンスラボとして機能を充実していく予定である。新興真菌毒素などを視野に入れた研究体制も築いていくべき課題といえる。

人事面では、平成19年7月1日付けで当部第2室工藤由起子主任研究官が第3室長に昇任した。平成20年1月1日付けで当部第4室室長として、大阪府立大学准教授であった鎌田洋一博士が採用された。第3室の相原真紀研究員は、平成20年2月14日付けで退職し、それに伴って朴奉柱研究員も退職した。客員研究員として高鳥浩介東京農大客員教授、小沼博隆東海大学海洋学部教授、協力研究員として、角田正史北里大学医学部准教授、畑尾史彦東京大学医学部助教、尾上洋一前神奈川衛生研究所部長とともに、前年に続いて精力的に共同研究を進展させた。

海外出張としては、以下の通りである。

平成19年5月20日から27日までトルコ国イスタンブールで開かれた国際IUPACシンポジウムに参加、発表を行った(小西)。平成19年6月18日から30日までスイス国ジュネーブで行われたFAO/WHO合同食品添加物専門家会議に出席し、食品中のカビ毒リスク評価を行った

(小西). 平成19年7月8-11日に米国のオーランドで開催されたInternational Association of Food Protectionに参加し研究成果を発表した(工藤). 平成19年7月16日から7月28日まで「医薬品供給システム強化および医薬品の適正使用推進プロジェクト」の一環として不良医薬品分析技術向上研修(医薬品における無菌試験法の指導)を指導するためにJICAの短期専門家としてインドネシア国家医薬品食品監督庁へ派遣された(大西). 平成19年9月30日から10月5日まで米国ミシガン州立大学ベスカ博士を訪問し、カビ毒の免疫毒性について討議した(小西). 平成19年11月27日から12月1日までパリのパスツール研究所にて開催されたVIBRIO 2007に参加、発表を行った(宮原). 平成20年3月16-19日に米国のアトランタで開催されたInternational Conference on Emerging Infectious Diseasesに参加した(工藤). 平成20年3月16日から20日にかけて米国のシアトルで開催された第47回 Society of Toxicology Annual Meetingに参加し研究発表を行った(小西, 杉山).

所外業務として、小西部長は、国立保健医療科学院を併任し、食品衛生に関する自治体職員の指導を担当し、小西部長、工藤第3室長、鎌田第4室長は同院の研修講師を務めた。

## 業務成績

### 1. カット野菜・果実の規格基準に関する検討

夏期のカット野菜・果実の微生物汚染について、約1400検体を対象に、サルモネラ、大腸菌、腸管出血性大腸菌、腸管毒素原性大腸菌を調査した(厚生労働省医薬食品局基準審査課)。

### 2. 食品中のカビ毒の分析法にかかる試験検査

小麦に汚染の多いトリコテセン系カビ毒、デオキシニバレノールおよびニバレノールの一斉分析法を確立し、11試験機関の協力の下、妥当性試験を実施した(厚生労働省医薬食品局基準審査課)。

### 3. カビ毒同時試験法開発と分布調査

近年我が国で消費量が増加しているカカオ製品を対象に、アフラトキシンB<sub>1</sub>の分析法の確立とその実態調査を実施した(厚生労働省医薬食品局監視安全課)。

### 4. 食品中のカビ毒にかかる試験検査

乳製品に汚染するアフラトキシンM<sub>1</sub>の分析法の確立と乳からの移行を文献調査し、我が国での汚染実態に関する基礎的データを収集した(厚生労働省医薬食品局基準審査課)。

## 5. その他

食品安全委員会専門委員として、食品中の危害微生物のリスクアセスメント、食中毒原因微生物のリスク評価案件に関するワーキンググループの座長を務めた。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)専門分科会委員においては、試験法評価、規格基準審査等に関わる専門協議に従事した。

日本薬局方部会生物試験法委員および独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として、試験法改正作業、国際調和作業、対外診断薬の承認審査等に関わる専門協議に従事した。JICA派遣研修生を対象にマイコトキシン技術講習を行った。

## 研究報告

### 1. 内毒素に関する研究

- (1) ヒト免疫細胞での細菌内毒素の認識にかかわる受容体構成蛋白CD14, TLR4, MD-2のうち、MD-2を発現していない細胞での細菌内毒素認識機構を解析し、これらの細胞ではMD-2がなくてもCD14からTLR4に細菌内毒素が受け渡され、その後、可溶性MD-2を利用してシグナル伝達が起きるといふ新しい細菌内毒素認識機構を有することを見出した。
- (2) 胃潰瘍などの原因となる*H. pylori*の有する低毒性内毒素の免疫細胞活性化機序を検討し、*H. pylori*の内毒素は大腸菌の内毒素とは異なり、TLR2/TLR1またはTLR2/TLR6を介して細胞活性化を引き起こすことを見出した。
- (3) ヒト免疫細胞における細菌内毒素の活性発現に関与するとされている蛋白MyD88とIRAK-1はどちらもTRAF6を介してシグナルを伝達するとされていたが、両者は異なる様式でTRAF6を動員することを明らかにし、細菌内毒素の活性発現にIRAK-1が関与しない可能性を示唆した。
- (4) 内分泌かく乱作用が疑われている37種の農薬または樹脂関連化合物について、細菌内毒素により惹起される自然免疫応答に対する効果を検討し、17種の化合物が内毒素により誘発される転写因子IRFの活性化を抑制することを見出し、これらの化合物が非病原性細菌に対する自然免疫による防御機構に影響を与える可能性があることを示唆した。

### 2. 生物ゲノムの分子生物学的研究

- (1) 原核生物の反復配列の転写機構に関する研究  
大腸菌反復配列に作用する新規転写因子蛋白質の精製法を確立した。

(2) 真核生物の反復配列の転写機構  
真核生物のRNAポリメラーゼⅢ転写因子と大腸菌転写因子が類似の機能を持つことを遺伝学的に示した。

### 3. 真菌の生態および制御に関する研究

(1) 真菌の分類法および同定法に関する研究  
いままでに当所で分離同定した食品・環境中の真菌株(TSY株)の保存・性状確認を行った。現在954株を保存している。

### 4. 食品微生物に関する研究

(1) 畜水産食品の試験方法に関する研究  
サルモネラの標準検査法改変に向けてコラボ検討を14カ所の各地の試験研究所の皆さんの協力を得て、その結果サルモネラ検査法を確認・確立した。

(2) 腸炎ビブリオの迅速判定法の検討  
腸炎ビブリオの食品検査の早期判定試験方法についても検討を行った。遺伝子検査を主にしたPCRによる検査方法をめざしている。新しい特異性の高い腸炎ビブリオ検出用プライマーを共同開発し、検証実験を行った。

(2) 食品のリスクに関する研究  
牛肉の調理と腸管出血性大腸菌の生存の関連性について検討した。(内閣府食品安全委員会研究費)

(3) 細菌性食中毒の予防に関する研究  
腸炎ビブリオの国内の二枚貝を中心とする魚介類での汚染を調査した(厚生労働科学研究費補助金)。

### 5. 真菌由来の生理活性物質に関する研究

(1) カビ毒を含む食品の安全性に関する研究  
食品に汚染するカビ毒の主要なものに対して詳細な実態調査を行い、かつニバレノールに関しては暴露評価を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 調理・加工による食品中有害物質のデトックス法と新しい安全性評価法の構築  
調理や加工によりカビ毒が効率よく減毒する方法を検討し、植物成分にその効果があることを見出した。(文部科学省科学研究費補助金)

### 6. 新興感染症に関する研究

(1) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン安全性確保のための検出手法の標準化及びプリオン除去工程評価への適用に関する研究  
糖鎖結合型のウシ組換えプリオン蛋白質を恒常的に産生する培養細胞を樹立した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) プリオン蛋白質mRNA翻訳領域の選択的スプライシングに関する研究

ウシのスプライス変異型プリオン蛋白質mRNAを特異的に測定する定量的RT-PCR法を構築した(文部科学省科学研究費補助)。

(3) 神経変性疾患の放射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。(文部科学省原子力予算)

## 有機化学部

部長 奥田 晴宏

### 概要

有機化学部では医薬品等の各種化学物質の有効性及び安全性に関する有機化学的試験及び研究を行うとともに、生理活性物質の合成、構造と機能、反応性、構造活性相関並びに生体分子との相互作用に関する有機化学的研究を実施している。

当部は、厚生労働省所管の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野している部であり、当研究所の中では機能生化学部及び代謝生化学部とともに「基礎支援」と位置づけられている。有機化学は極めて広い分野であるが、その中核は、生体を構成する基本的なユニットである炭素-炭素結合を有する物質の特性あるいはその作用を分子レベルで理解し・記述する研究分野であると解釈される。当部ではその中で、特に生体に影響を与える化学物質に焦点を当て、有機化学的研究を実施することが中心的な課題である。

当部は、基礎支援部門として本所の各研究部門と共同し、他部の業務を有機化学的な立場から支援している。比較的最近では、アガリスクの安全性評価のためにアガリチンの大量合成法の確立等の業務や計算機を用いた違法ドラッグの活性予測等の業務をそれぞれ変異遺伝部や生薬部と実施した。

平成19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20年度新規増員要求が承認され、新規職員の採用が可能となる。

平成19年度の研究業務として1)有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究、2)有害物質の構造

決定と毒性評価に関する有機化学的研究, 3) 薬物と生体分子の相互作用に関する研究, 4) 医薬品の品質確保に関する研究などを行った。これらのテーマに関連して「デノボ設計によるノンセコ型ビタミンDレセプターリガンドの創製」, 「国際的整合性を目指す医薬品等の品質, 有効性及び安全性に関する研究」が本年度から新たに研究費(文部科学省及び厚生労働省)を獲得し, スタートした。

研究員の受け入れに関しては, 昨年度に引き続き末吉祥子博士及び丹野雅幸博士に客員研究員として研究に参画していただいた。

協力研究員として西尾俊幸博士(日本大学生物資源科学部准教授), 田中直子博士(大妻女子大学家政学部准教授)が引き続きNMRを利用した研究に従事された。また中西郁夫博士(放射線医学総合研究所研究員)及び治京玉記博士(中村学園講師)がそれぞれ抗酸化剤の有効性と安全性に関する研究及びメタボロミクス・プロテオミクスに関する研究に従事された。貝沼(岡本)章子博士(東京農業大学応用生物科学部准教授), 西川可穂子博士(防衛医科大学校助教)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, 奥田が平成19年5月6日~10日ブラッセル((ベルギー)で開催された日米EU医薬品規制調和専門家会議(ICH)に出席し, 「製剤開発」ガイドライン作成に関する検討に協力した。また9月27~28日ロックビル(米国)で開催されたICH準備会合に出席した。

また, 奥田はWHOの臨時委員としてジュネーブ(スイス)で開催された第44回(平成19年5月22日~24日), 第45回(平成19年11月19日~21日)国際一般名称(INN)専門家会議に出席し, INNの策定作業に従事した。

また国際学会参加のための海外出張として, 奥田は平成19年6月18日~21日アトランタ(米国)で開催された第43回DIA年次大会でわが国の医薬品品質保証の現状に関して講演した。

厚生労働省の共同利用型大型機器の管理に関しては, 高分解能核磁気共鳴装置(バリアン400MHzNMR及び高感度プローブ付600MHzNMR)の管理・運営を行った。

## 業務成績

日本薬局方の化学薬品に関して各条規格の作成並びに収載品の化学名や構造式の決定作業を実施した。また, 薬事食品衛生審議会薬事分科会の薬局方部会および化粧品・医薬部外品部会, 毒物劇物調査会活動, 食品安全委員会, 医薬品国際調和作業, WHO事業に協力した。

(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。

## 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) 肝障害モデルのラット尿についてNMRを測定し, メタボロミクス解析用ソフトウェアと統計学的手法を用いて内因性代謝物質の変動を検討した。その結果, 毒性学的バイオマーカー候補となる肝障害を特徴づける数種類の内因性代謝物質を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金, 平成17~19年)

2) エピカテキンおよびエピガロカテキンについて立体構造を固定化した誘導体を合成した。これらの化合物は脂溶性が増強していること, また, 非常に強力なラジカル消去活性を示すことがわかった。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17~19年)

3) ニトロアントラセン誘導体の構造とNO発生能との相関を明らかにした。また, さらに強力なNO発生能を有する化合物としてアクリジンのニトロ誘導体の設計・合成を行った。(一般研究費, 平成11~20年)

4) 2-ニトロイミダゾールのDNA切断反応について検討した。その結果, 光励起されるとNADHによる一電子還元反応が進行してラジカルアニオンが生成し, そこに酸素が存在すると電子移動反応が進行して活性酸素が発生することを明らかにした。(文部科学省原子力研究費, 平成17~20年)

5) エイズウイルス糖鎖構築酵素阻害候補化合物のin silicoスクリーニングを行った。その結果, 有力な候補化合物を得た。(厚生労働科学研究費補助金, 平成18~20年)

6) 細胞間情報因子(糖鎖)制御物質の探索を行った。(厚生労働省特別研究費, 平成18~20年)

7) 固相合成の自動化のための反応条件の検討を行い, 至適条件を決定した。(文部科学省原子力研究費, 平成18~22年)

8) 2-ニトロイミダゾール誘導体の合成を行った。さらに, 2-ニトロフラン誘導体の合成を行った。(一般研究費, 平成19~20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遺伝毒性について構造活性相関を明らかにする為に, 数種類のヒドロキシルベン誘導体を合成し, DNA損傷能について検討を行った。(一般研究費, 平成09~19年)

- 2) N-ニトロソ化合物はCu(II)を触媒として酸素を還元活性化してヒドロキシルラジカル様活性酸素(Cu(I)-OOH)を発生すること, また, その過程で一酸化窒素も発生することをESRによって明らかにした. 動物レベルでの活性酸素毒性については, N-ニトロソ化合物を投与したラット肝臓の8-オキシdG量を測定して検討を行った.(文部科学省科学研究費補助金, 平成17~19年)
- 3) カテキンおよびそのアニオン体の酸化電位と酸素への電子移動反応を解析した. その結果, ジアニオン体は酸化電位が大きくマイナス側にシフトすることにより, 酸素への電子移動反応が容易に進行して活性酸素が生成すること明らかにした.(一般研究費, 平成12~20年)
- 4) 電気化学的手法でフェナンスレンおよび含窒素フェナンスレンのニトロ体の還元特性を解析し, 変異原性との相関について検討した.(一般研究費, 平成14~20年)
- 5) MDMAの使用証明への抱合体の利用を目的としてグルクロン酸抱合体の合成方法について検討を行い, 大量合成が可能な化学的方法および酵素的方法を開発した. これらの方法で, 提供可能なグルクロン酸抱合体の合成を行った.(厚生労働科学研究費補助金, 平成14~20年)
- 6) 2D-QSAR法による違法ドラッグの活性予測法を検討し, 2D-QSAR法が有効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18~20年)

### 3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) 細胞機能制御(細胞分化等)を誘導するバイオプローブを検討した.(一般研究費, 平成17~19年)
- 2) 平面型カテキン誘導体はレスベラトロールやエピガロカテキンガレートよりも強力ながん細胞増殖抑制効果を示すことがわかった. また, この作用はアルキル側鎖を導入して脂溶性を増強させるとさらに増強することを明らかにした.(一般研究費, 平成17~19年)
- 3) ビタミンDレセプター(VDR)の三次元構造に基づいたノンセコステロイド型リガンドの分子設計を検討した. その結果, 多点で水素結合するリガンド候補化合物を設計した.(文部科学省科学研究費補助金, 平成19~20年)

### 4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 原薬・製剤開発研究の我が国の実体に即したBaselineとしての取り組みを考察し, モック案を作成した.(厚生労働科学研究費補助金, 平成18~20年)
- 2) キラル医薬品の品質分析研究を実施した.(厚生労働

科学研究費補助金, 平成19~21年)

以上の研究は, 深井直樹(芝浦工業大学工学部: 浦野四朗教授), 今井耕平(芝浦工業大学工学部: 中村朝夫教授), 金子文也(日本大学生物資源科学部: 奥忠武教授), の学部学生あるいは大学院生及び所内関連各部の協力を得て行った.

研究の成果は, 下記学会等で発表した. 第29回日本フリーラジカル学会学術集会, 日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第31回大会合同学会, 名古屋(2007, 6), Drug Information Association 43rd Annual Meeting, Atlanta, (2007, 6), 第7回AOB(Antioxidant Biofactor)研究会, 台北(2007, 6), 第17回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 京都(2007, 6), 第29回日本光医学・光生物学会, 富山(2007, 7), 第44回化学関連支部合同九州大会, 北九州(2007, 7), 第56回日本応用糖質科学会平成19年度大会, 藤沢(2007, 8), 第22回生体機能関連化学シンポジウム, 仙台(2007, 9), 第40回酸化反応討論会, 奈良(2007, 11), 14th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine, Washington, D.C. (2007, 11), 5th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Tokyo (2007, 11), 第33回反応と合成の進歩シンポジウム, 長崎(2007, 11), 第44回ペプチド討論会, 富山(2007, 11), 第26回メディシナルケミストリーシンポジウム, 相模原(2007, 11), ICH東京シンポジウム, 東京(2007, 11), 第8回製剤機会技術・第7回医薬品品質フォーラム合同シンポジウム, 静岡(2007, 12), International Conference on Food Factors for Health Promotion, Kyoto, (2007, 12), The 4th Joint Meeting of the Society for Free Radical Research Australasia and Japan, Kyoto (2007, 12), 日本酸化ストレス学会関東支部会, 東京(2007, 12), 化学工学会関西支部セミナー, 大阪(2008, 1), Oxygen Club of California 2008 World Congress, California (2008, 3), 日本薬学会第128年会, 横浜(2008, 03), 第6回次世代を担う有機化学シンポジウム, 東京(2008, 05)

また論文及び総説・解説の発表としては, *J. Org. Chem.*, *J. Biol. Chem.*, *Peptides 2006*, *Nucleic Acids Symp Ser.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Peptide Science 2007*, *Chem. Res. Toxicol.*, *Chem. Commun.*, *Chem. Lett.*, *Food Chem. Toxicol. Pharm. Tech. Japan*, *J. Health Sci.*, 医薬品研究並びに厚生労働科学研究費補助金報告書, 国立機関等原子力試験研究費成果報告書, 科学研究費補助金報告書等に発表した.

## 機能生化学部

部長 澤田 純一

## 概 要

平成19年度においては、組織の一部再編に伴い、食品、アレルギー関連の研究業務を代謝生化学部が、脂質に関する機能生化学的研究業務を当部が担当することとなった。業務内容に関しては、組織再編の終了した10月以降の体制に基づいて記載した。

研究業務として、2つの大課題、薬物応答関連遺伝子の多型解析に関する研究、脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究を中心に行った。

薬物応答関連遺伝子の多型解析に関しては、引き続き「薬物応答予測プロジェクト」を行うための所内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た。これまでに約60種の薬物応答関連遺伝子につき詳細な遺伝子型の解析を行っており、今後の医薬品の安全性評価や適正使用に必要とされる多くの基盤的情報がさらに蓄積されている。

脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究に関しては、血中HDLの大部分を産生する肝の膜輸送担体の遺伝子発現制御機構を初めて明らかにし、今後の創薬・安全性評価への応用にとって非常に重要な成果が得られた。

人事面では、手島玲子第一室長が代謝生化学部長へ、蜂須賀暁子主任研究官が代謝生化学部第一室長へ昇任した。また、中島治主任研究官、中村亮介主任研究官が代謝生化学部一室に配置換えとなった。機能生化学部第一室には、代謝生化学部より最上知子室長、佐井君江主任研究官、奥平桂一郎研究員を迎えた。

外国出張は、以下の通りである。澤田純一部長、OECD第13回新開発食品・飼料に関するタスクフォース会合、(平成19年6月27日～30日、フランス・パリ)に出席。最上知子室長、第16回脂質代謝に影響する薬物に関する国際シンポジウム(平成19年10月3日～7日、アメリカ・ニューヨーク)、HDLの構造と機能に関する国際動脈硬化学会ワークショップ(平成19年10月9日～12日、ギリシャ・サントリーニ)にて発表。奥平圭一郎研究員、米国心臓学会(平成19年11月2日～9日、アメリカ、オランダ)にて発表。

その他、食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会、同上遺伝子組換え食品(微生物)の安全性評価基準原案起草委員会、薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会、生物由来技術部会、動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会、医薬品医療機器総合機構の専門協議会、

「食品添加物リスク評価ガイドラインを構築するための基礎的調査」検討会等における審議・立案に専門家としての立場から参画・協力した。

## 研究業績

## 1. 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」(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) 引き続き、抗がん剤(イリノテカン、パクリタキセル、ゲムシタピン、5-FU系抗がん剤、オキサリプラチン、イマチニブ)の応答性・副作用に関連する約25の遺伝子を対象に、シーケンシングにて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種等の遺伝子多型につき、インビトロ発現系を利用した機能影響の基質依存性解析を複数の基質を用いて行い、基質依存性を示唆する結果を得た。

c) 抗がん剤イリノテカンの不活性化酵素UGT1Asおよび体外排出に関わる4種の薬物トランスポーター分子種について、これらの遺伝子多型とイリノテカン体内動態および有害事象への影響を明らかにした。

2) インスリン分泌促進型経口糖尿病薬の二次無効発現に関して、ゲノム網羅的遺伝子多型解析を継続し、多重比較法において4種の多型が二次無効と有意に相関した。また候補遺伝子多型解析では、23遺伝子65多型のアリル頻度等を比較し、単相関解析で9種の有意に異なる多型を見いだした。(厚生労働科学研究費)。

3) 詳細な機能変化解析に供するため、昆虫細胞発現系にてCYP3A4の野生型及び変異型酵素、計4種を発現し、ミクロソーム画分を調製した。さらに、薬物トランスポーター2種の遺伝子多型について、タイピング法を開発した。シトクロムP450及びUDP-グルクロン酸転移酵素等の薬物代謝酵素に関して、機能変化を有する有用遺伝子多型の一覧を作成した(政策総業総合研究事業)。

4) *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、昨年度調製した野生型及び変異型cDNA発現プラスミドを哺乳動物細胞2種にトランスフェクションし、その発現量及び安定性を解析した(文部科学省科学研究費)。

5) 重症薬疹(ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症)と相関するHLA型を同定するため、発症患者検体の遺伝子多型解析を行った(厚生労働科学研究費)。

## 2. 脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究

- 1) 抗動脈硬化薬創成に関する基礎研究としてHDL産生を担う膜トランスポーター ABCA1に着目し、重要な肝臓型遺伝子プロモーターを見だし、ステロール応答性転写因子による制御機構を明らかにした(政策総業総合研究事業)。
- 2) 相互作用タンパク質GEFが、RhoAの活性化を介してABCA1の活性促進に寄与していることを明らかにした(文部科学省科学研究費)。
- 3) グアニン交換因子が細胞のABCA1のタンパク質分解を阻害して、HDL形成を促進することを明らかにした(政策総業総合研究事業)。
- 4) 複数のRXRヘテロ二量体の同時機能制御、ならびに病態モデルマウスでのコレステロール低下、炎症症、動脈硬化抑制作用を示す核内受容体RXRアゴニストを見出した(一般研究費)。
- 5) ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発の一環としてフラレンの分散方法を検討し、腸管膜細胞からの透過吸収や炎症性サイトカイン産生への影響を解析した(厚生科学研究費)。

### 代謝生化学部

部長 手島 玲子  
前部長事務取扱 大野 泰雄

### 概 要

平成19年度においては、組織の一部再編に伴い、脂質に関する機能生化学的研究業務を機能生化学部が、免疫、アレルギー関連の研究業務を当部が担当することとなった。業務内容に関しては、組織再編の終了した10月以降の体制に基づいて記載した。

業務関連物質の代謝生化学的試験及びこれに必要な研究を推進して行くこと、新規に開発されてくる食品に対応できる評価研究を手がけてゆくこと、食品等のアレルギーに関する評価研究を行うことを当部の大きな目標としてかかっているが、具体的には、8つの課題に従って研究業務を行った。すなわち、(i)免疫系細胞の機能に関する研究、(ii)生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発、(iii)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、(iv)新開発食品の安全性・有用性に関する研究、(v)遺伝子組換え食品の定性、定量検査法に関する研究、(vi)天然有害化学物質に関する研究、(vii)食物成分とその変質物に関する研究、(viii)特定原材料等のアレルゲンの検査法に関する研究である。

人事面では、平成19年10月1日付けで手島玲子機能生化学部第一室長が、代謝生化学部部長に昇任した。組織の一部再編に伴い、代謝生化学部最上知子第一室長、佐井君江主任研究官、奥平桂一郎研究員が機能生化学部に異動となり、機能生化学部蜂須賀暁子主任研究官、中島治主任研究官、中村亮介主任研究官が、代謝生化学部第一室に異動となった。平成19年12月1日付けで、蜂須賀暁子主任研究官は第一室長に併任となり、平成20年4月1日付けで、主任研究官との併任解除となった。また、酒井信夫研究員は、平成20年4月1日付けで主任研究官に昇格した。帝京大学薬学部の小野景義教授は、客員研究員としての心筋細胞の運動代謝機構に関する共同研究を終了し、平成20年2月28日付けで退所した。新たに、11月1日付けで、松山大学薬学部、好村守生助教を、4月1日付けで、千葉大学大学院薬学研究院、細山沙織助教を協力研究員として、また、4月1日付けで大阪薬科大学薬学部、天野富美夫教授を客員研究員として受け入れた。

なお、RI管理に関する業務は、平成19年10月からは、機能生化学部から代謝生化学部が引き継ぐこととなった。

外国出張は、以下の通りである。穂山室長及び酒井信夫研究員、第121回AOACインターナショナル年会(平成19年9月16日～9月21日、米国・ロサンゼルス)で研究成果発表：手島部長、ILSI-HESI HESI new methods workshop(平成19年10月23日～26日、フランス・ニース)で発表：手島部長及び穂山室長、2007 International Symposium of Genetically Modified Organisms in Kyung Hee University(平成19年10月30日～11月1日、韓国・ソウル)で招待講演、近藤一成主任研究官、3rd International Symposium on Recent Advances in Food Analysis(平成19年11月7日～9日、チェコ・プラハ)で研究成果発表、中村主任研究官、World Allergy Congress 2007(平成19年12月1日～12月7日、タイ・バンコク)で研究成果発表。

### 業務成績

1. 特定保健用食品中の硝酸塩濃度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)。
2. 水産加工食品に含まれるアレルギー物質に関する研究として、網で分別せずに捕獲した魚介類に含まれるエビ・カニ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)。
3. 遺伝子組換え食品検査法の外部精度管理のため、複数機関による中国産安全性未審査遺伝子組換えコメの

定性PCR法,リアルタイムPCR法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食品保健対策室)。

4. 保健医療科学院食品衛生管理コース(平成19年2月)で食物アレルギー及び遺伝子組換え食品の表示と検知法について講義を行った。JICA特別研修コースで遺伝子組換え食品について講義を行った。
5. 薬事・食品衛生審議会の新開発食品調査部会(厚生労働省医薬食品局食品安全部)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),ISO/TC34/WG7遺伝子組換え分析法専門分科会,(独)医薬品医療機器総合機構における専門協議に専門家としての立場から参画・協力した。

## 研究業績

### 1. 免疫系細胞の機能に関する研究

- 1) 「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TBBPAの免疫毒性試験を行った(厚生労働科学研究費)。
- 2) 遺伝子組換え食品に導入され発現しているタンパク質並びに既存のアレルゲンのアレルギー性評価法に関して,以下の研究を行った。a) 導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で,アレルゲンデータベース(ADFS)に新たな相同性検索機能(psi-blast)の追加をし,アレルゲン情報並びにエピトープ情報の追加を行った(厚生労働科学研究費)。b) 栄養改変した遺伝子組換えコメアレルゲノーム解析を実施し,3種のアレルゲンを同定した。なお,遺伝子組換えの有無でのアレルゲンの量的な変動は見られなかった(厚生労働科学研究費)。c) そばの主要アレルゲンの組換えタンパク質,並びにその変異体の作成を行い,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(文科省科学研究費)。また,そばの主要アレルゲンを固定し,患者血清と反応させるプロテインチップの開発にも着手した(食品健康影響評価技術研究委託・内閣府食品安全委員会)。d) 遺伝子組換え食品に導入されているタンパク質とアレルギー患者血清中IgE抗体の反応を調べるため,大腸菌を用いて抗原(Cry1F, Cry3Bb1)の発現を行った(厚生労働科学研究費)。e) 「遺伝子組換え食品等のアレルゲン性・腸管免疫影響のインビトロ評価系の開発」の研究の一環として,感作性の評価のためのパイエル板のインビトロ培養系,アジュバント活性評価のためのヒト腸管上皮細胞並びにヒト樹

状細胞の培養系の開発に着手した(食品健康影響評価技術研究委託・内閣府食品安全委員会)。

- 3) 消化管免疫細胞及び肥満細胞分化を規定する因子の探索のため,骨髄由来幹細胞の培養並びに分化条件の検討を行った(特別研究費)。
- 4) ネガティブシグナルを誘導する抗アレルギー性IgEの開発のため,ネガティブシグナルを伝達するラット免疫系受容体に対する抗体の可変部遺伝子を単離し,マウスIgEの定常部遺伝子と融合させた(文科省科学研究費)。

### 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

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抗体の作製を行い,塩基性ペプチドを結合させ,培養細胞で膜透過性を調べた。また,プリオン抗体の性質を調べるためヒト型組換えプリオンの発現と精製法を検討した(原子力試験研究費)。

### 3. 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) 「酸化ストレス誘起性物質の免疫細胞に対する影響に関する研究」として,酸化ストレスによる細胞内情報伝達分子の発現変動,タンパク質リン酸化の変化を解析した(地球環境保全等試験研究費)。
- 2) 「発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究」の一環として,破骨細胞のインビトロ分化系を構築し,種々の物質の影響を評価するための実験系を確立した(厚生労働省特別研究費)。

### 4. 新開発食品の安全性・有用性に関する研究

- 1) 「カロテノイド摂取による食物アレルギー感作成立の抑制に関する研究」の一環として,リコピン等のカロテノイド類の経口摂取による食物アレルギーの感作成立の抑制の作用機構の検討をしたところ,脾臓細胞では,Th1,Th2ともに対照群より減少することを確認した(文科省科学研究費)。
- 2) 「特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究」の一環として,高重合ポリフェノール等の多成分や高分子等による有効性を評価し,特定保健用食品の新たな審査基準の確立を試みた(厚生労働科学研究費)。

### 5. 遺伝子組換え食品の定性,定量検査法に関する研究

- 1) 「モダン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)で,以下の研究を行った。(a)リガーゼ連鎖(LCR)反応を利用した広範囲の遺伝子組換え農作物を検出する技術の開発,



(b)シリカベースレジソタイプキット法を用いたパパイヤからのDNA抽出精製法の検討, (c)LightCycler systemを用いた遺伝子組換えトウモロコシ定量分析法の改良, (d)中国産GMトマト及びピーマンの検知法の確立と調査, (e)中国産安全性未審査遺伝子組換えコメ (Bt rice) の検知技術の検討, (f)三成分同時発光酵素イムノアッセイによる未承認遺伝子組換えパパイヤ検知の検討である。

2) 「非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究」(厚生労働科学研究費)の一環で, 非食用バイオテクノロジー応用植物・動物並びに微生物に関する開発実用化の動向を調査し, 検知のための導入遺伝子の情報の収集を行った。

## 6. 天然有害化学物質に関する研究

「健康食品による健康被害防止のための研究」の一環として, 天然植物をもちいた健康食品について, 産地, 年度別の成分変化をHPLC及びLC/MSを用いて検討を行った。また, インビトロ細胞培養系で毒性評価を行った(一般試験研究費)。

## 7. 食品成分とその変質物に関する研究

1) 「アレルギー性疾患の発症・進展・重症化の予防に関する研究」の一環として, 以下の研究を行った(厚生労働科学研究費)。a) アルファカロテン, ベータカロテン摂取マウスにおけるアレルギー感作抑制のメカニズムを検討した。b) コチニール色素及び魚卵の抗原解析を行い, アレルギーの発症予防に関して検討した。

2) 「調理・加工による食品中有害物質のデトックス法と新しい安全性評価法の構築」の研究の一環として, 調理食品中の理化学的手法による有毒物質, 分解物および生成物の分析評価系を確立した(文部科学省科学研究費)。

## 8. 特定原材料等のアレルゲンの検査法に関する研究

1) 「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」の一環として, 以下の研究を行った(厚生労働科学研究費)。a) ダイズ, くるみELISA検知法のバリデーションを行い, その妥当性を検証した。b) ダイズ, キウイフルーツ, エビPCR検出法を確立した。c) キウイフルーツ, バナナELISA法の確立を検討した。d) バナナの定性検知法(PCR法)を確立し, 幅広い食品に適用できることを確認した。

2) 「多次元HPLCシステムを用いた食物アレルギー原因物質の抗原性解析」の一環として, 食物アレルギー

の発症率及び重篤度の高いものの中で, 穀類の主要抗原について各種分析機器を利用したプロファイル分析を行った(文部科学省科学研究費)。

## RI管理業務

平成20年2月に, 原子力安全技術センターによるRI施設の定期検査, 定期確認を受け, 無事合格した。平成19年度は, 放射線業務従事者85名, 取扱等業務従事者5名の登録があった。

## 安全情報部

部長 森川 馨

## 概要

安全情報部は, 医薬品, 食品, 化学物質の安全性確保のための安全性情報の科学的, 体系的な情報の集積, 解析, 評価, 提供及びそれらに係わる研究業務を行っている。平成19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webサイトにおいて提供した。化学物質の安全性に関しては国際協力事業等をおこなった。さらに, 図書情報サービス, 及び国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務等を行った。

人事面では, 平成19年8月1日付で森田健主任研究官が, 第四室長に昇任した。また, 平成20年2月29日付で竹村玲子第一室長が国立国際医療センター看護大学校に, 平成20年3月31日付で豊福肇主任研究官が国立保健医療科学院に転出した。

海外出張は, 以下のとおりである。森田室長は, 国際化学物質安全性カード(ICSC)の原案検討会議(ドイツ・ミュンヘン, 平成19年4月16~20日;フランス・リヨン, 平成19年11月19~23日), OECDのGHSワークショップ(スイス・ベルン, 平成19年7月5~6日), 第13回及び第14回国連GHS小委員会(スイス・ジュネーブ, 平成19年7月9~11日及び平成19年12月12~14日)に出席した。豊福主任研究官は, WHO Global Salm Surv執行委員会(スイス・ニオン, 平成19年5月8~10日), アジアにおける食品由来疾患サーベイランスのネットワーク強化に関するWHO会議(マレーシア・クアラルンプール, 平成19年8月20~22日), Codex食品衛生部会食品安全管理手法ガイドライン起草作業部会(スイス・ジュネーブ, 平成19年6月25~27日), Codex食品衛生部会微生物学的リスク管理指針起草作業部会(スイス・ジュネーブ, 平成19年6月28~29日), 第39回Codex食品衛

生部会 (インド・ニューデリー, 平成19年10月30日~11月4日) 及び第29回コーデックス魚類・水産製品部会 (ノルウェー・トロンハイム, 平成20年2月18日~23日) に出席した。窪田技官は, 米国・オーランドで開催された第94回国際食品保全学会総会 (平成19年7月8日~11日) ならびにオランダ・ロッテルダムで開催された第4回胃腸炎疾患被害実態研究国際協力会議 (平成19年9月1日~9月2日) に参加し, 日本における胃腸炎疾患被害実態に関し発表した。登田技官は, 米国・ボストンで開催された米国化学会第234回大会 (平成19年8月19日~23日) に参加し, 本邦における輸入食品中の残留農薬について発表した。

## 業務業績

### 1. 医薬品の安全性情報に関する業務

- 1) 医薬品の安全性に関する情報について, WHOなどの国際機関及びFDA, MHRAなどの海外の政府・研究機関等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し・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, 規制機関情報についてはwebサイトに公開した。
- 2) 一般用医薬品の安全性確保のため, 海外における一般用医薬品への安全性への取り組み, 制度, 及びいくつかの一般用医薬品について安全性情報を調査した。また, スイッチOTCのあり方を検討するため, 米国, EUでのスイッチOTC承認状況と位置づけ, ガイドラインについて調査した (医薬品審査等業務庁費, 医薬食品局審査管理課)。

### 2. 食品の安全情報に関する業務

- 1) 食品の安全確保のための情報の総合的な収集・提供体制をベースに, 国際機関や外国の関連機関などの最新情報をモニターした「食品安全情報」を定期的に発行した。また, 食品安全上の新たな課題等について詳細な調査を行い, 行政のリスク管理に反映させると共に, webサイトによる情報提供を行った。
- 2) クローム動物由来食品に関するリスク評価のため, 米国食品医薬品局 (FDA) のリスク評価暫定版及び欧州食品安全機関 (EFSA) のリスク評価案で引用されている文献の収集・調査を行った (食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)。
- 3) 中国の食品中残留農薬最大基準値について翻訳し, webサイトに掲載した (食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

### 3. 化学物質の安全性に関する国際協力

#### 1) 国際化学物質簡潔評価文書 (CICAD) の作成

国際化学物質安全性計画 (IPCS) からCICADとして出版された化学物質評価文書のうち, 12の評価文書 (Methyl cyanoacrylate and ethyl cyanoacrylate, Bromomethane, Benzoic acid and sodium benzoate, Asphalt, Diethylene glycol dimethyl ether, Hydrogen cyanide and cyanides, Acrylonitrile, Chlorobenzenes other than hexachlorobenzene, Thiourea, Acrolein, Chlorinated naphthalenes, Coal tar creosote) について全文翻訳を行い, webサイトに掲載した。

#### 2) 国際化学物質安全性カード (ICSC) の作成

10物質 (Temephos, 2-Chloroacetamide, 1,2-Dimethylhydrazine, 3-Chloro-1,2-propanediol, 1-Bromo-3-chloropropane, 1,4-Dioxane, Benzotrifluoride, 1,1-Dimethylhydrazine, Dimethyl sulfate, 1,3-Dichloro-2-propanol) についてICSC英語原案 (新規あるいは更新) を作成した。また, 新規58物質ならびに更新50物質 (計108物質) のICSCを日本語に翻訳し, webサイトで提供した。ドイツのミュンヘン (平成19年4月) ならびにフランスのリヨン (平成19年11月) でのICSC原案検討会議に森田健室長が出席し, 最終検討を行った。

#### 3) 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) への対応

スイスのジュネーブで開催されたOECD GHSワークショップ (平成19年7月), また, 同じくジュネーブで開催された第13回 (平成19年7月) および第14回 (平成19年12月) GHS小委員会に, 森田健室長が出席した。また, GHS国連文書改訂2版の日本語訳の作成/更新, ならびに労働安全衛生法およびPRTR法関連化学物質のGHS分類を支援した。

#### 4) 国際的化学物質評価文書の翻訳

3つのEUリスク評価書 (Phenol, 3,4-Dichloroaniline, 2-Methoxy-2-methylbutane) および3つのNTP-CERHRモノグラフ (Acrylamide, Butyl benzyl phthalate, Methanol) について, 主要部分を翻訳し, webサイトに掲載した。

## 4. 図書・情報サービス

### 1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌については前年に引き続き購入することとし, 単行本262冊を購入した。この結果, 購入中の雑誌は139タイトル, 管理している単行本は13,587冊となった。文献の相互貸借事業に関しては, 外部から160件の依頼を受け, 外部へ1,353件を依頼した。

### 2) 図書情報検索サービス

電子ジャーナルの採用を増加させた。

### 3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務

国立医薬品食品衛生研究所報告（平成19年，第125号）の作成と配布に関し，当所の国立衛研報告編集委員会に協力した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の安全性に関する研究

#### 1) 医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集，解析，評価に関する研究

医薬品の安全性に関する海外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26報（総ページ数688ページ，規制機関情報259件，文献情報30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web上での情報提供を行った。医薬品の安全性に関して，国際的に問題となった事例としては，チアゾリン系2型糖尿病薬およびepoetin高濃度治療による心血管系の安全性，抗うつ薬の使用に伴う小児，青年，若年成人患者の自殺傾向（自殺念慮および自殺行為）のリスク増加が挙げられた。これらの有害事象については，さらに詳細な調査，検討を行い，情報提供を行った。

#### 2) 医薬品の安全性監視と安全性監視計画立案のための医薬品安全性情報の解析，評価に関する研究

大規模な副作用症例データベースをもとに大量の医薬品安全性データの臨床的，統計学的解析・評価法を検討し，医薬品の安全性確保に役立てることを目的とした。現在，唯一公開されている米国FDAの副作用症例報告データ11年分，約230万件を用い，1,765,970症例を持つリレーショナルデータベースを構築し，解析プログラムを開発すると共に日本で使われている医薬品の副作用の解析に適するよう医学用語の日本語化をはかり，日本での医薬品の安全性情報を解析出来るシステムを構築した。また，本システムを用いて，安全性情報の解析事例として，抗精神病薬，抗HIV治療薬，血液及び腎領域，内分泌，泌尿器科領域等における有害事象の解析を行った（厚生労働科学研究費）。

### 2. 食品の安全性に関する研究

#### 1) 食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集，解析，評価に関する研究

食品の安全性に関する国際機関や各国機関の最新情報，規制情報，アラート情報及び文献等を調査・収集し，「食品安全情報」（隔週刊）を26報発行した。「食品安全情報」はwebで一般公開している。また，国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等について，網羅的に情報を収集し，

詳細に検討した（例：米国におけるペットフードや動物飼料のメラミン汚染，冷凍ギョーザに検出されたメタミドホス等）。食中毒事件調査結果詳報データベース，食品添加物データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報の内容を更新した。

#### 2) 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究

a) 国外の原因不明食中毒事例を調査し，原因解明のためのプロセスや関係機関の対応について分析した。b) 急性下痢症疾患による被害実態推定のモデル研究として，M県における積極的サーベイランス及び電話住民調査を行い，そのデータ解析を行った。c) 各国で抗菌剤としての違法使用が問題となっている食品中の残留トリフェニルメタン系色素に関する情報を調査・分析した。d) 農薬のADIデータベースのデータ追加及び更新を行い，webサイトより提供した。e) 国及び地方衛研，検疫所，保健所等の関係者によるメーリングリストを活用し，国内外の最新情報やアラート情報の共有を図った（厚生労働科学研究費）。

#### 3) 輸出国における農薬及び動物用医薬品の使用状況等に関する調査研究

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，わが国の輸入量の多い農畜水産物や原産国を中心に各国における農薬及び動物用医薬品の使用状況や残留モニタリング検査結果等を調査・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）。

#### 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，食品の安全性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ジュネーブでのWHO GSS 執行委員会（平成19年5月），オランダでのIAFP第94回年次総会（平成19年7月），オランダでの第14回CHRO（平成19年9月）に出席するとともに，メキシコ国のCodex Contact Points（平成19年7月）で調査を行った。

#### 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。我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、我国での実態を明らかにした上で、必要な対策を講じる必要がある。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の文献調査、*E. sakazakii*の製造過程での生残、死滅に関する調査を行った（厚生労働科学研究費）。

### 3. 化学物質の安全性に関する研究

#### 1) 化学物質安全性情報の収集と発信に関する研究

GHS分類への利用性について内容を精査した毒性情報データベース等を活用した情報収集ガイダンスを作成するとともに、ICSCを利用したGHS簡易分類法を構築した。加えて、GHS動向のフォローアップ、GHS導入における問題点の検証、IPCS文書策定への支援を行った（厚生労働科学研究費）。

#### 2) 化学物質の有害性の評価戦略に関する研究

化学物質の有害性分類および安全性評価に係る国際動向について調査した。すなわち、米国ならびにオランダの戦略ならびにその背景要因でもあるREACHやGHSに代表される新たな化学物質管理政策、加えて、そこで展開される専門家判断の役割について概要をまとめ、内容を解析した（厚生労働科学研究費）。

#### 3) ガスパン遊びに乱用されるブタンガス等の毒性等に関する調査研究

ガスパン遊びに使用されている商品の主要成分であるブタン、イソブタンおよびプロパンについて物理化学的性質や毒性ならびにヒト健康影響等の文献調査を行った。さらに、得られた情報に基づき、健康有害性に関するGHS分類を実施した（厚生労働科学研究費）。

#### 4) 毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集・評価

現在薬事法の指定薬物に指定（脱法ドラッグ）されている、亜硝酸類4物質（亜硝酸n-ブチル、亜硝酸第3級ブチル、亜硝酸イソプロピル、亜硝酸シクロヘキシル）および4MPP類3物質（4MPP、4MPP一塩酸塩、4MPP二塩酸塩）、さらにトリメチルアセチルクロライドの8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（業務庁費）。

#### 5) 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

化学物質の危害及び対応に関する国内外の最新情報を調査し、重要な課題・化学物質について精査すると共に、健康危機管理情報webサイトの収載情報の更新を行った。また、毒物劇物取締法データベースについ

てデータの追加・更新を行った。大規模化学災害等の対応について、専門家や関係者による専門家会合を開催し、問題点や課題等について検討した。

#### 6) 健康危機管理情報の網羅的収集/評価及び統合/提供に関する調査研究

大規模化学災害発生時の対応について、国外の対応マニュアル等を調査すると共に、これまで調査した情報の効率的活用をはかるため、webポータルサイトを作成した。（厚生労働科学研究費）。

#### 7) 国際連携ネットワークを活用した健康危機管理体制構築に関する研究－優先化学物質の選定基準に関する検討

世界健康安全保障行動グループ（GHSAG）の化学テロ作業部会が作成した優先化学物質選定基準のわが国での活用をはかるため、わが国の状況をベースとした選定基準項目及び候補物質について検討し、案を示した（厚生労働科学研究費）。

## 医薬安全科学部

部長 長谷川 隆一

### 概 要

当部の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。非実験系の研究としては主に添付文書による情報提供、使用実態調査及び医薬品の化学的・社会的品質について、また、実験系では主に副作用の発症と遺伝子変異との関連性に関する研究及び薬理遺伝学的研究を行っている。

平成19年度に行った主要な研究は次の7項目である。薬効及び副作用発現の人種差に関する研究では、*UGT1A1*、*UGT1A9*及び*UGT2B7*の転写調整領域及び非翻訳領域の遺伝子多型とmRNAの発現量に関する研究を行い、メタボロミクス的手法の開発に関する研究では、イリノテカン投与後の患者の尿を用いてCYP3A4活性のバイオマーカーの探索研究を行った。薬物応答予測プロジェクトでは、抗がん剤の薬物動態、抗腫瘍効果及び副作用発現と遺伝子多型との関連解析を、医薬品の有害事象に関与する薬物動態相互作用についての研究では、相互作用に関する文献情報の収集・整理・解析、医療用医薬品の添付文書に対する医師、薬剤師及び製薬企業の意識に関する研究ではアンケート調査により標記調査の実施及びCYP3A4とP-糖蛋白質の誘導現象を評価するための*in vitro*アッセイに関する研究を、医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究で

は、国内の奨学寄付金等の実態調査と海外関連情報の収集解析を行った。また、重症薬疹と遺伝子マーカーに関する研究ではスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）あるいは中毒性表皮壊死融解症（TEN）を発症した患者からDNA及び診療情報を集積し、HLAのタイピング及びDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子多型解析を行った。向精神薬の薬物応答性に対する遺伝子マーカーの研究では、解析対象とする臨床検体を集積するための基盤整備を行い、集積した症例の一部については、網羅的遺伝子多型解析を開始した。

人事面では、堤幸子氏が平成19年6月1日付けで食品健康影響評価技術研究の研究補助員として、また西川潤氏が平成19年6月1日付けで第2室の研究補助員として採用された。石渡和也氏は平成19年8月27日付けで大阪大学大学院薬学研究科東純一教授からの研究生として研修を開始した。佐伯真弓博士は平成19年10月31日付けで厚生労働科学研究補助金の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業のリサーチレジデントを退職し、平成19年11月1日付けで厚生労働科学研究補助金の政策創薬総合研究推進事業の流動研究員として採用された。平成20年3月10日に杉山永見子研究補助員は明治薬科大学より博士「薬学」を授与された。瀬川勝智博士は非常勤職員の任期満了に伴い平成20年3月31日付けで退職し、平成20年4月1日付けで研究補助員として採用された。（独）医薬品医療機器総合機構安全部石黒昭博主査は平成20年4月1日付けで協力研究員に就任し、相互の業務協力を開始した。なお、平成20年度も引き続き併任として、三宅真二第1室長は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）付参事官を、齋藤充生主任研究官は厚生労働省医薬食品局安全対策課課長補佐並びに厚生労働科学研究補助金 化学物質リスク研究事業の研究費配分機能に係わる研究事業推進官を務めている。

海外出張としては、長谷川隆一部長は欧州トキシコロジー学会（平成19年10月、オランダ）に出席し、また、鹿庭なほ子第3室長は、欧州臨床薬理学会（平成19年8～9月、オランダ）に出席し、それぞれ研究成果を発表した。林譲第4室長はISOのTC/69分科会（平成19年5月、デンマーク）にプロジェクトリーダーとして出席し、ISO規格11843-5の作成を企画・実行した。

厚生労働科学研究補助金による研究事業では、特別研究事業として「医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究」、創薬基盤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」、政策創薬総合研究事業として「ファーマコゲノミクス情報に基づいた医薬品の有効性及び安全性評価系の開発と医薬品開発への応用」、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「有害事象に関する薬物動態相互作用に関する研究」および「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」、並びに、地域健康危機管理研究事業として「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」を行った。また、（独）医薬基盤研究所の保健医療分野における基礎研究推進事業として「抗がん剤の薬物応答予測法の開発と創薬への応用」を、内閣府食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として「毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究」を行った。

## 業務成績

### 1. 医薬品等の安全性評価に関する業務

（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品GLP評価委員会、医療機器GLP評価委員会、新添加物専門協議及び医薬品名称専門協議、及び（財）日本公定書協会の標準品評価委員会に出席し、安全性等の評価を行った。

2. 生物学的同等性試験ガイドライン作成委員会に参加し、昨年度に引き続き、「皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び同Q&Aの作成作業を行った。

### 3. 内閣府食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会、添加物専門調査会及び動物用医薬品専門調査会に出席し、安全性の評価を行った。

### 4. ISO 11843 Part 5（測定方法の検出能力）の提案と作成

ISO 11843の第5部Methodology in the linear and non-linear calibration casesのプロジェクトリーダーとして国際会議に参加し、企画・作成を行った。

### 5. 生物テロ事態の早期検出法の開発

防衛省技術研究本部先進技術推進センターNBC検知技術推進室と共同で、FUMI理論を用いた早期発見システムのアルゴリズムを研究開発している。

## 研究業績

### 1. 医薬品の安全性情報の解析に関する研究

a) 一般用医薬品（OTC）の配合成分間における相互作用に関する調査

OTCの総合感冒薬に配合されている有効成分間における薬物相互作用の可能性の有無を明らかにするため、総合感冒薬に配合されている有効成分を網羅的に

調査したうえで各成分の代謝酵素・薬物動態に関連した情報についてもできる限り収集し、配合成分同士による薬物動態への影響を評価した。

- b) 病院情報システムを用いたスタチン系薬剤の使用実態と副作用の発生状況に関する調査

横紋筋融解症の原因となるスタチン系薬剤6成分について、電子カルテ等の病院情報システムを用いて医療機関での使用量、服用患者数、自覚症状、臨床検査値などについての情報を収集、解析するためのパイロット調査を行った。

- c) 有害事象に関与する医薬品相互作用に関する文献情報の解析研究

2005～2007年のPubMedを用いた調査により、医薬品相互作用と有害事象に対する症例報告を調査した結果、相互作用が疑われる有害事象の総数は86症例あった。そのうち、向精神・神経用薬が最も多く、抗凝固薬がそれに次いで多かった。

- d) 医療用医薬品添付文書等に対する医師、薬剤師及び製薬企業の意識に関する研究

医療従事者への添付文書等による有用な情報提供のあり方の調査のため、実際に添付文書を使用している医師、薬剤師及び添付文書を作成している製薬企業に対して、添付文書情報の利用・提供法、必要とされる情報のあり方等についてアンケート調査を実施した。

- e) 医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究

国内での奨学寄付金等の実態を明らかにするため、大学の医・薬学部及びそこに所属する研究者並びに製薬企業に対して、アンケート調査を実施した。また、海外規制当局からの関連情報の収集・解析を行った。また、医師、薬剤師に対し産学連携活動等に関するアンケート調査を実施した。

- f) 日中韓の臨床データにおける民族的要因に関する研究

日中韓の3民族における薬物動態に関する情報を収集するとともに、東アジア諸国での臨床治験に関する情報を収集し、中国および韓国の規制当局と情報交換を行った。

## 2. 医薬品の安全性に関する薬剤学的研究

- a) 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

UGT1A1, UGT1A9及びUGT2B7について、プロモーター領域や3' UTR領域の変異がUGT活性の人種差に及ぼす影響について検討する目的で、ヒト肝組織30検体を用いて、UGT1A1, UGT1A9及びUGT2B7のmRNAの発現量を測定した。今回のサンプルにより、

UGT1A1については、\*28及び\*6を保有する検体が3検体以上得られ、\*1/\*1と比較し、\*28では発現量が低下する傾向にあり、\*6では変化しないことが確かめられたが、\*60/\*1Bの発現量には低下は認められず、*in vivo*で活性が低下する原因を解明することはできなかった。UGT1A9については、プロモーター領域の変異\*22のアレル頻度は72%で、\*1と比較し\*22で発現量が増加する傾向が観察された。UGT2B7については、ばらつきが大きかったが、特にプロモーター領域の変異の影響は認められなかった。

- b) 有害事象に関わる薬物動態相互作用に関する研究

- i) CYP3A4誘導における核内受容体間の相互作用

医薬品の相互作用に影響を及ぼすCYP3A4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、ヒト肝癌由来培養細胞株HepG2に核内受容体のVDRとPXRを共発現させ、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、PXRとVDRを同時に発現させた場合は、それぞれ単独で発現させた場合と誘導様式が大きく異なっていることが明らかになり、その機構を調べたところ、PXRなどと共役している核内因子の影響である可能性が示唆された。

- ii) 核内受容体を介した薬物トランスポーターMDRI遺伝子の発現誘導機構

MDRI遺伝子によってコードされる薬物トランスポーター、P-糖蛋白質は、薬物体内動態に深く関与しており、その発現誘導は薬効や副作用の現れ方に大きな影響を与えると考えられる。本研究では、甲状腺ホルモン (TH) および活性型ビタミンD3 (VD3) によるMDRIの発現誘導機構の解明を目的とし、種々の実験を行った。その結果、甲状腺ホルモン受容体 (TR) あるいはビタミンD3受容体 (VDR) がレチノイドX受容体 (RXR) とヘテロダイマーを形成し、それぞれのリガンドであるTHあるいはVD3によりMDRI遺伝子の上流-7.9kb～-7.8kbに位置するdirect repeat (DR) 群を介してMDRIの転写を活性化し、発現誘導を行うことを明らかにした。また、各DRはそれぞれ、転写活性に寄与しており、その寄与度はTR/RXRあるいはVDR/RXRとの親和性と相関があることが分かった。

- c) 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究

発生段階や成長過程の特定の時期に発現する薬物代謝酵素あるいは薬物トランスポーター発現量の解析と医薬品の影響を調べた。

### 3. 薬物応答予測プロジェクトにおける研究

#### a) 日本人がん患者における抗がん剤ゲムシタピンの薬理ゲノム学に関する研究

CDA活性に関連するバイオマーカーとしてPKパラメータ、血漿中CDA活性及びCDA\*3が、ゲムシタピン治療における有効性及び安全性の予測に有用であることが判明した。また、ゲムシタピン投与後に重篤な骨髄抑制を経験した症例3例の内2例が、CDA\*3をホモ接合体で有することが確認された。

#### b) 日本人がん患者におけるオキサリプラチンの薬物動態

昨年度に引き続き、オキサリプラチン服用患者の血液中のオキサリプラチン及びその代謝物の測定を行った。

#### c) メタボミクス手法によるイリノテカン服用患者におけるCYP3A4活性の予測

イリノテカン投与後の患者の尿を用いてCYP3A4活性のバイオマーカーの探索研究を行った。イリノテカンからCYP3A4により代謝されるAPCの生成量を目安にCYP3A4活性の高い患者と低い患者の尿を選択し、LC/TOF-MSで測定した。OPLSにより解析を行うと、両群をほぼ識別することはできたが、バイオマーカーを同定するには至らなかった。

#### d) 5-FUの薬理ゲノム学

DPYDの遺伝子多型と5-FUの副作用との関連を検討したが、一部の多型で5-FU・メトトレキサート併用群において副作用との関連が認められた。

### 4. 副作用のバイオマーカーに関する研究

#### a) 重症薬疹発症に関連する遺伝子マーカーの探索に関する研究

薬物による重篤な副作用のひとつに重症薬疹（ステイブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN））があり、重篤な場合には死に至り、また、眼や肺に重い後遺症が残り、その後のQOLが著しく低下することがある。SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーを探索する目的で、ケース・コントロール研究を開始した。平成19年度は主として、症例の集積を行うと共に、HLAのタイピング及びDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子多型解析を開始した。カルバマゼピンによるSJS/TENでは、台湾の漢民族において遺伝子マーカーであると報告されたHLA-B\*1502との関連は見出されなかったが、アロプリノールによるSJS/TENでは、一部の患者が台湾の漢民族において遺伝子マーカーであると報告されたHLA-B\*5802を有していることが確認された。

#### b) 向精神薬の薬物応答性に関する遺伝子マーカーの探索とその評価系に関する研究

本研究はうつ病・不安障害の薬物療法において第一選択薬とされている向精神薬SSRI（serotonin selective reuptake inhibitor）に関して、その臨床効果や副作用の発現と相関する遺伝子マーカーを全ゲノムに渡り網羅的に検索・同定してその有用性を評価すると共に、マーカーを利用した臨床効果や副作用予測のための評価系の開発を行うことを目的としている。今年度は、解析対象とする臨床検体を集積するための基盤整備を行い、集積した症例の一部について、網羅的遺伝子多型解析を開始した。

### 5. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する研究

#### a) 調剤薬局の処方量のスペクトル解析

調剤薬局における感染症医薬品の販売量時系列はマルコフ過程であり、非感染症医薬品の販売量時系列はホワイトノイズに分類できることが判明した。この分類と薬効は関連があることが判明した。

#### b) フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発

「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトと共同開発を行っているフラグメント分子軌道（Fragment Molecular Orbital: FMO）法プログラムABINIT-MPを用い、インフルエンザウイルスのヘマグルチニンタンパク質とその抗体との巨大な結合系に対する第一原理分子軌道計算を、スーパーコンピュータ「地球シミュレータ（Earth Simulator: ES）」を用い、従来技術からの予想よりはるかに短い53.4分で完了し、インフルエンザ抗原抗体系における分子間相互作用の詳細を明らかにした。

#### c) 革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発

FMO法に基づいた、タンパク質やDNAのような生体巨大分子と化学物質の相互作用を解析するシステムBioStation/ABINIT-MPの開発を行い、PCクラスタからESに対応した、創薬の現場で利用できるシステムの実用化基盤を完成した。

### 6. 健康影響の評価法に関する研究

#### a) 飲料水の水質リスク管理に関する総合研究

近年その環境汚染濃度の上昇が懸念されているperfluorooctanoic acidおよびperfluorooctane sulfonateの毒性情報収集・整理を行うとともに、WHOにおいて新たに評価対象物質として選択されたnitrobenzeneについて水道水質基準策定の観点から安全性評価手法を検討した。Nitrobenzeneの毒性評価では、肝病変

の評価にBMD手法を適用した結果、BMDLは1.1mg/kg/dayとなり、用量反応性を加味した無毒性量相当値を得ることができた。

b) 毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究

非発がん毒性に関する種差、個人差及び長期毒性試験がない場合の不確実性、NOAELが求められなかった場合のBMD手法の適応、及び確率論的手法を用いた不確実係数の算出、生殖発生毒性の不確実性、不確実係数のPK、PD分割に関する情報、発がん性の評価手法に関する解析、発がん性の評価における病理学的観点からの解析、動物に特異的毒性発現、遺伝毒性発がん性物質としての判定原則に関する情報の収集・整理・評価を行った。

## 7. その他の研究

a) ST合剤服用中のリウマチ患者におけるスルファメトキサゾールの薬物動態

リウマチ患者のニューモシスティス肺炎の治療や予防に用いられるST合剤（スルファメトキサゾール-トリメトプリム合剤）の副作用を最小限に抑え、有効性を維持する方法を開発することを目的として、ST合剤服用者のスルファメトキサゾール及びトリメトプリムの薬物動態を検討することとしているが、平成19年度は検体が発生しなかった。

b) 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究

授乳婦に対する薬物療法の安全性に関するエヴィデンスを収集する目的で、周産期授乳婦に投与される機会の多い薬物について、母乳への分泌を含む母体における薬物動態を検討することとした。平成19年度は、研究の開始にあたり倫理委員会の承認を得るとともに、母乳中のロキソプロフェン、エチゾラム、アムロジピンの定量法の検討を開始した。

c) 市販レセプト情報を活用した医薬品適正使用に関する研究

健康保険組合のレセプトデータを連結不可能匿名化して販売している㈱日本医療データセンターより、スタチン系薬剤の年間処方件数のデータを購入して使用比率を推計し、薬事食品衛生審議会安全対策部会資料より集計した横紋筋融解症に関する副作用報告件数と比較解析した。使用比率は、じほう社「薬事ハンドブック」の販売金額から推計した数値とよく一致したが、プラバスタチンでは使用量/販売量に比べて、横紋筋融解症発症数は少なかった。

## 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

#### 試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品関連（麻薬・劇毒物等を含む関連物質の安全性評価、ならびにGLPの審査業務など）、2) 食品・食品添加物関連、3) 農薬・残留農薬関連、および、4) 生活化学物質を含む新規ならびに既存の化学物質に関わる安全性評価（リスク・アセスメント）と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良と、リスク管理に関連する諸課題によって構成されている。なお、当業務報告期間中の平成20年5月12日は、安全センターの創立30周年にあたり、151名の出席者を得て、後述の要領により記念行事が施行された。

医薬品関連については、安全センターは平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構の審査担当各部門に内部審査の形で事前審査等に協力している。GLPの審査は、医薬品安全と、医療機器の審査が行われている。今年度は、医薬品の安全性にかかる研究業務が種々取り組まれた。その中には、山西弘一医薬基盤研所長を主任研究者とする「ワクチン開発における臨床ガイドライン等の作成に関する研究」、井上達安全センター長を主任研究者とした「医薬品の副作用症例報告に対する解析および注意喚起の方法に関する研究」などが含まれており、また、平成17年度より発足していた「医薬品の環境影響リスク評価手法に関する調査研究」も、平成19年度末をもって最終報告をまとめるに至った。なお、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会の活動として、新たに医薬品評価フォーラムが開始され、第1回ではバイオリジックス（8月10日、渋谷）、4回では副作用シグナル情報（10月2日、大阪市大）などのテーマが取り上げられ盛会を納めた。また、第6期16年目に入った医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事業は、当センターに事務局が移動して以降最初の年度を終了した（記録は、調査業務の項を参照）。

食品・食品添加物関連では、第5回食品安全フォーラムは食品衛生微生物関連のテーマを中心に山本食品衛生管理部長を世話人として12月3日に長井記念ホールで開催された。食品・食品添加物の安全性評価については、エラグ酸、エレミ樹脂、スクレログラム、チャ種子サポニン、トロロアオイ、ホウセンカ抽出物、マクロホモブシスガム、およびラカンカ抽出物の8品目の検討が終了し、報告書が作成された。昨年度平成18年5月29日付けで施行された残留農薬規制のためのポジティブリスト制は、食品分析分野での測定法の公定化が引き続き進めら



れつつ順調に進行している。食品分野では、アガリクスの今後の対応が検討されたほか、食品の表示をめぐって種々の偽装問題が改めて取り上げられ、また、栄養補助食品の安全性に引き続き関心が寄せられている。平成19年度にad hocで検討した放射線照射の食品への適用の安全性評価と判断については、一般市民、生産者、学識経験者の認識に関する調査が進められた。

農業・残留農薬関連での安全性評価業務（いわゆる農業安評）は、食品安全委員会の所掌に移行したが、当・安全センターの研究職員は引き続きこれに日夜、協力している。またJECFA/JMPR関連の国際調整会議での当センターの貢献は、高く評価されている。その他（中国産食品への混入とも関連して行われた）メタミドフォスのリスク評価情報提供、忌避剤ディートについての事業者による自主的試験の最終評価など、時宜に応じた行政対応も引き続き活発に行われている。

生活化学物質関連では、環境毒性を取り込んだ前回5年前の化審法の改訂に引き続き、平成20年度中を目途とした新たな見直し作業が始まった。今回の焦点は、有害性評価に留まらず、曝露評価データを取り込んだリスク評価への踏み込みの可能性にある。平成15年4月より行われている経済・環境・厚労の三省による化学物質の化審法合同評価は、分解性・蓄積性、スクリーニング毒性試験、および遺伝毒性にかかる(Q)SARのデータの試行的提示などをデータとして、順調に進行している。ナノマテリアルの安全性評価については、毒性部や総合評価研究室にて本省試験研究費、厚生労働科学研究費補助金などによる研究が進行中であり、異物発がんとしてのナノチューブの造腫瘍性などに対する、リスク管理上の検討も進んでいる。内分泌かく乱化学物質研究関連では、ビスフェノールAの低用量かつ子供への影響研究が進んでいる他、12月（平成19年）、環境省が、同省主催の国際シンポジウムの10周年を記念した講演会を企画したので、当センターもこれに協力した（9-10日）。EUで準備の進められてきた化学物質の登録・評価・認可・制限に関する制度（REACH）が実際に始まり、その本邦への影響についても、議論が及んでいる。

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、小島JaCVAM担当室長）、発生神経毒性試験法の検討（江馬総合評価研究室長）、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）、トキシコキネティクスについてのガイドライン改正（中澤薬理部長）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、これへの対応も進んでいる（センター長・毒性部長）。欧米日間の医薬品許認可要件に関する国際協調のための研究活動（医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事業）に関しては、新規に発足した第6期厚労科研「国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究（井上班）」と連携して、臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期に関する課題（M3；大野、中澤）、遺伝毒性試験の改善に関する課題（S2；林）、抗がん剤についての安全性試験（S9；中江）などのトピックを中心に協調研究が進んだ。また新しい抗体医薬、ハイブリッド製品、ペプチドミミック製品などの登場と相俟ってS6の見直し（Q&A形式など）の如何についても検討が行われている。

#### 業務活動総括

当・安全センターの試験・研究・調査の各業務の目的は一言にしていえば、諸種化学物質の安全性評価とリスク管理である。このため安全センターの各部では、昨年も記したように先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善の努力が不断に続けられている。因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり、これに伴って毒性オミクス担当室の設立が認められるなど日々新たな進展がはかられている。昨年度制定された「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」に基づいて、所は所長の指示に基づく動物実験の適正化にかかる動物実験規定の大幅改定を行ったが、この間、168件の動物実験申請を受け、3月末日を以て1年間の業務を無事終了した。

なお業務の最後にあたり特筆すべき点は、当年度報告の収載期間最終段階の平成20年5月12日が安全センター創立の30周年にあたり、当所主催になる記念式典ならびに特別講演会が151人の参加者を得て盛大に催されたことである。式典では大野泰雄副所長による設立経緯の紹介、西島正弘所長の挨拶、所轄の厚生科学課長式辞に続いて、関係各省、医薬品機構等の関係学・協会からの祝辞が披露され、続く講演会では、2題の特別講演「安全センターの創立とその役割」（戸部満寿夫元センター長）、「国民が安全センターに望むもの」（内山充名誉所長）の後、関係各部（室）の部長（室）長が平成25年度の府中への移転をも見据えた、新たな展望に立ったそれぞれの研究活動方針を表明した。（なお企画には事務部門の協力もあり、概要集が出版された。）

最後に安全センターの人事では、平成20年3月31日付をもって林真変異遺伝部長および江馬眞総合評価研究室

長がそれぞれ定年退官し、後任に、能美健彦同第2室長ならびに広瀬明彦主任研究官が翌4月1日付にて就任した。

以上により、平成20年5月末現在の当センターの構成は、4部、1省令室で、室数は平成17年10月の薬理部の新規試験法評価 (JaCVAM) 室の1増、および平成18年10月の毒性部における毒性オミクス室の1増により、平成16年4月の変異遺伝部細胞バンクの基盤研への移行に伴う1減と併せると、16室 (欠員1) となっている。また、ナノマテリアルに関する対応の為の増が補充され、選考中の人事もあるが、5月末現在、センター長1、部長4、省令室長1、室長15、主任研究官18、研究員5、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9、研究生・実習生13、および、技術・事務補助員18の他、27名の短時間勤務職員等が在籍している。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ゝあり、18年度中端以降は再び15室体制も回復している。他方、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、総合評価研究室のさらなる増員などは、引き続きセンターの希求する将来へ向けての緊要な課題であることを記しておきたい。

最後に受賞記録としては、米国環境変異原学会より日本人初のAlexander Hollander Awardが、林真変異遺伝部長に授与された他、高橋道人元病理部長と中館正弘元総合評価研究室長が叙勲の榮譽に浴した。

研究交流等の招聘行事については、世界保健機関で環境衛生、水質衛生領域を歴任し、現在リスクアセスメント・マネジメント課長を務めるジェームスKバートラム (Bartram) 博士の訪問を受けた (9月13日) 他、11月15日には、ジョン・ロートン (John Lawton) 教授 (委員長) をはじめとする英国王立環境汚染対策委員会の一団 (Michael H. Depledge教授、Ian Graham-Byce博士、Susan Owens教授) の訪問を受け、本邦に於けるナノ物質関連の研究に関する意見交換を行った。

当センターからの海外出張・国際会議への出席については、今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算による、種々の国際機関での行政関連会議 (ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS等) あるいは各種学術関連集会等に対して、安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。尚、本年、センター長は、国際トキシコロジー連盟の副理事長として国際トキシコロジー学会 (7/14~7/21モントリオール) に出席したほか、国際レドックス会議 (10/30~11/02チェジュ島)、第6回Chulabhorn国際会議 (11/24~11/30バンコク) および米国SOT (3/14~3/19シアトル) な

どでそれぞれ特別講演などの形でセンター長としての安全センターの学術研究活動の一部を発信した。

## 毒 性 部

部長 菅野 純

### 概 要

安全性生物試験研究センター毒性部の所掌業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は衛生材料、一般化学物質 (毒物・劇物)、農薬、殺虫剤、家庭用品、容器包装等の生活関連化学物質、食品や食品添加物などに加え、実験動物の開発と飼育管理、これらに必要な各種の研究、時宜に応じた安全性調査・リスクアセスメント、並びに必要な毒性試験法開発研究、等であり、これらを下から支える毒性発現機構の解明と安全性予知技術の開発のための基盤研究を加えて、センター内はもとより、所内関連部署及び厚生労働省との連携のもと、これらを遂行している。平成18年10月1日付にて、毒性部第五室 (所掌：先端生命科学技術を取り入れた分子毒性学的試験及びこれの研究に関連すること) が室長1名とともに認められ、Percellomeトキシコゲノミクス等を基盤とする分子毒性学の応用体制を整えつつあり、これらの基盤研究の上に、近年では新開発物質 (ナノマテリアル等) 対応を含む安全性評価のための毒性学分野の諸試験の開発を行い、新しい問題への対応支援を実施している。

人事面では、平成19年4月1日付、安彦行人博士が主任研究官に昇任した。8月1日付、(独) 医薬基盤研究所基盤研究部の出向期間を終了し、小野敦主任研究官が第5室に加わった。また、(独) 医薬基盤研究所基盤的研究部トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト特任研究員の中津則之を協力研究員として迎えた (6月1日付)。研究補助員として、松坂俊輔技術吏員が入所 (4月1日付) し、相田貴美代事務補助員 (12月31日付)、渡辺忍技術吏員が退職した (3月31日付)。

国外から、Kenneth Korach博士 (NIEHS/NIH, 8月21日~8月24日) を招聘 (化学物質リスク研究推進事業 [外国人研究者招へい事業] による) し、環境化学物質の生体作用機構の解明に向けての遺伝子発現解析について具体的な研究打合せを行った。新材料及び既存材料の新規応用が及ぼす環境への影響について、関係機関がこの問題を検討し取り組むにあたって拠り所となる信頼できるフレームワークを作成するための調査を進めている英国王立環境汚染対策委員会 (Royal Commission on Environmental Pollution) (Professor Sir John Lawton

ら5名、11月15日)が、調査の一環として日本の関係機関や専門家の見解を聞くために来訪し、特にナノマテリアル研究について本邦の進捗状況を伝えた。また、Eugenia Floyd博士(Pfizer Inc., 8月20日), James Fuscoe博士(FDA, 8月22日), Nasir Khan博士(Pfizer Inc. 12月14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、ゲノム科学、創薬等にかかるマイクロアレイ技術の国際動向調査として米国を訪問し、米国環境防護庁主催のコンピュータ毒性学フォーラム(5月22~23日), OECD/IPCS Toxicogenomics(5月23日), 第7回MAQC(MicroArray Quality Control)(5月24日)に出席し、口演・討議を行った。第11回国際毒性学会(7月15日~19日, カナダ・モントリオール)に出席し研究成果の発表を行ったほか、特定非営利活動法人国際生命科学研究機構/環境保健科学研究(ILSI/HESI)作用機序に基づいたリスク評価のためのゲノミクス技術の応用会議に於ける基調講演のほか、西太平洋東南アジア諸国連合薬学会とオーストラリア臨床薬理学・毒性学会の合同年次会議(12月3日~6日)における招待講演を行った。その他、高木篤也第三室長は、WHO/IPCS化学物質のリスクアセスメントのための遺伝毒性試験に関する会議(4月11日~12日, ドイツ・ハノーバー), FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(9月18日~27日, スイス・ジュネーブ)のため出張したほか、第46回米国毒性学会学術年会(3月17日~20日, 米国・ワシントン州シアトル)に参加し発表を行った。平林容子第四室長は、第5回国際幹細胞研究会議(6月15日~6月21日, オーストラリア・ケアンズ), 第11回国際トキシコロジー学会(7月14日~21日, カナダ・モントリオール), 第4回レドックスネットワーク(10月30日~11月3日, 韓国済州島), 第49回米国血液学会(12月6日~11日, 米国アトランタ)への出席と発表を行った。小野敦主任研究官は、第五回VMG-NA(ヴァリデーションマネジメントグループ/非動物試験)会合(11月13日~15日, イタリア・イスブラ)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。五十嵐勝秀主任研究官は、ゴードンリサーチカンファレンストキシコゲノミクス(6月24日~29日, 米国・ニューハンプシャー州ニューロンドン)に参加し発表を行った。

## 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、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トキシコゲノミクスに関する研究として、「化学物質リスク評価の基盤整備におけ

るトキシコゲノミクスの利用に関する研究-反復暴露影響及び多臓器連関性(発達過程を含む)に重点を置いた解析研究-」(厚生労働科学研究費)を実施し、反復暴露影響及び多臓器に関するデータを蓄積した。

これに先立ち、「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)を継続しており、シックハウス症候群を考慮した極低濃度のホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン、キシレン、スチレン及びテトラデカンの吸入暴露実験を行い、肺および肝臓の吸入暴露に関わる遺伝子発現変動の解析とともにデータベース化を行っている。

## 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、トランスジェニックラットを用いる遺伝子突然変異試験を開始した(食品安全部基準審査課)。加えて、健康食品コエンザイムQ10(CoQ10)を中心に反復投与時ならびにその中断(退薬)時における、行動学的解析ならびにマウス肝臓・心臓・脳など多臓器にわたる遺伝子発現変動解析を検討した(食品健康影響評価技術研究委託・内閣府食品安全委員会)。

食品添加物については、国際的に汎用されている香料8品目の90日試験を実施した。また、食品添加物4品目について慢性/発がん性併用試験、繁殖試験、催奇形性試験あるいは90日間反復投与毒性試験を開始した(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

7化学物質について、*in vitro*皮膚腐食性試験、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を実施し、急性毒性に関する情報を提供した(医薬食品局審査管理課)。

### 2) プラスティック製医療機器の安全性に関する試験

フタル酸エステルDEHPとその活性代謝産物MEHPのマウスを用いた反復経口投与毒性試験、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析および、文献調査を行った。DEHPとMEHPの毒性の差が明らかになった。

## 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

従来の多世代繁殖毒性試験の限界を認識し、その改良を含む試験法開発を進めている。具体的には一生涯(発生、発達、成熟、老化)の全ての段階に於いて内

分泌かく乱作用により懸念される毒性指標（神経・行動、免疫毒性等、高次生命系及びその成熟に対する障害に焦点を当てた、従来の多世代繁殖試験の指標に限定されない一連の指標）を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」の開発を行う。この詳細試験は、厚生労働省の内分泌かく乱化学物質・試験スキームに則り、内分泌かく乱性を検討する必要がある数十万種の対象化合物について、ホルモン活性に焦点を置いたスクリーニング手法の開発と確立と詳細試験に資する優先リストの作成を進めることと並行して実施するものである。これをもって、経済開発協力機構（OECD）の第9回内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するEDTAタスクフォース会合、及び第5回第6回ヴァリデーショナルマネジメントグループ/動物試験会合に参加し、国際協調の場に於いて、リードカントリーとして内分泌かく乱化学物質に関する試験法の開発のガイドライン作成に取り組んでいる。Hershberger試験は、Phase3の結果が公表され、各試験機関の相関性、検出結果は良好であった。子宮肥大試験はピアレビューが終了し、ガイドライン案作成終了段階に達し、追加データ等の検討を行った。

## 2) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち、これまで我が国で製造、輸入が行われたことがない新規化学物質、または生産量が多く、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。

## 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。

平成19年度は、多数の既存化学物質を可及的速やかにより正確、安価に評価するための基盤研究として実施し、平成17年度に終了した「化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究」の成果を受け、「化学物質リスク評価の基盤整備におけるトキシコゲノミクスの利用に関する研究－反復暴

露影響及び多臓器連関性（発達過程を含む）に重点を置いた解析研究－」（厚生労働科学研究費）を継続遂行した。これは、先行研究に於いて構築した約90種類の化学物質を対象にした単回（急性）暴露マウス肝トキシコゲノミクスデータベースに対し、反復（慢性）暴露データベース、多種臓器間の連関性を検討するトキシコゲノミクスデータベースを新たに構築し、臓器内の遺伝子発現部位（細胞別、或は組織内領域別）の可視化をハイスループット性を以て実施するハイスループット *in situ* hybridization データベースを加え、データベースの検証と有機的活用を促進するための個別テーマに則った基盤研究、及び、大量データから生物学的に有意な情報を効率的に抽出するインフォマティクス開発研究を配し、安全性評価に於けるトキシコゲノミクスの有機的利用を相乗的に促進させるものである。NTTコムウェア・日本テラデータ（旧・日本NCR）と共同実施してきたデータベース解析に関する研究は引き続き実施し、その第六段階を終了した。

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。

#### 2) タール色素等毒性試験法のための研究

「タール色素」に関する安全性確保の観点から、「青色2号」に関し、実際にマウスに投与し、ダイオキシン様生体影響を中心に、肝臓における遺伝子発現変動を解析中である。

#### 3) ナノマテリアルの安全性評価に関する調査研究

高生産量（HPV）ナノマテリアルに対する安全性評価手法の開発検討を優先して行うことを通して、ナノマテリアルの安全性評価に必要な条件を探ることを目的に、ナノマテリアルの短期発がんモデルとして、雄p53 (+/-) マウスにMWCNT、フラーレン、青アスベストをそれぞれ3 mg/animalの用量で単回腹腔内投与し、26週間観察した。その結果、MWCNT群で腹腔内に中皮腫が発生し、その程度はアスベストと同程度であることを明らかにした。一方、フラーレン投与では中皮腫は観られなかった。さらに、MWCNTの用量を1/10、1/100あるいは1/1000に下げた発がん性試験を同様のプロトコールにて実施したところ、実験の途中段階ではあるが、腹腔内腫瘍発生率に用量相関性が観られた。MWCNT投与による病理形態学的変化は、凝集塊に対する組織反応も含めて、アスベストのそれと類似していた。動物実験でMWCNTで腫瘍発生が認められていることから、これを用いた新製品開発においてはこのような特性を想定することが望まれると共に、現時点では、MWCNTを扱うヒトは

暴露を最小限にすることが重要であると思われた。

#### 4) 毒性オミクスによる化学物質安全性確保の国際的動向に対応した緊急整備研究

行政対応に耐えうる実用性を備えた毒性オミクスシステムの構築を目的として、当毒性部で得られた毒性オミクス情報を元に、網羅性、定量性、再現性、互換性の向上に必要な基本的精度管理研究、毒性評価に必須なITシステムの開発研究に加えて、多臓器に関する毒性ゲノミクス研究（反復暴露を含む）の実験体制の確立ならびに情動認知毒性への応用を考慮した基礎的検討を行った。

## 2. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

### 1) 薬物乱用と薬物依存性の強化効果の修飾並びに薬物依存性評価法に関する基礎的研究

アカゲザルによる薬物自己投与試験法の技術改善と薬物精神依存サルの作製・維持を行った。

### 2) 内分泌かく乱化学物質の作用機序と検出系の確立に関する研究

(1) 内分泌かく乱化学物質による遺伝子発現変動を網羅的に解析するための基盤整備として構築した、マウス成体雌性周期変動に伴う視床下部、下垂体、卵巣、子宮、膣の網羅的遺伝子発現データベースと、生後発達に伴う卵巣、子宮の網羅的遺伝子発現データベースを参照し、Estrogen receptor alphaのcDNAをノックインしたマウスの妊娠維持不良のメカニズムを解析した。

(2) BPAの5及び50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をSDラット妊娠6日目～離乳期（PND20）まで母動物に強制経口投与し、雌性F1の晩発影響について視床下部、下垂体、卵巣、膣及び乳腺等を詳細に検査する。その結果、PND21では、BPA5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ において卵巣の相対重量が有意に低値であったが、PND40においては、対照群と同じであった。現在、実験継続中である。

(3) 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細胞）を用いたエストロゲンレセプター $\alpha$ 、 $\beta$ 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 $\alpha$ 、ER $\beta$ 系につき*in silico*計算により活性が予測された既存化学物質を中心に各70物質、AR及び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）。

(4) 内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を検討する目的で、マウス胎児脳細胞を分離・初代培養（ニューロスフェア培養）して得られる神経幹細胞を

対象とした解析を、細胞増殖、RNAiによる特異的遺伝子発現抑制、分化マーカー発現定量等を用い継続実施した。グルココルチコイド受容体の胎生14日由来胎児神経幹細胞における機能を解析した。

(5) 表面プラズモン共鳴高速分析法：受容体相互作用解析による評価手法の開発においては、活性型、非活性型受容体と特異的に相互作用するペプチドを用いた相互作用解析のスクリーニングにおける有用性をSPR系において検証した。また、細胞核タンパク抽出物中における核内受容体リガンド特異的相互作用因子の解析を行った。（厚生労働科学研究費）。

(6) 3D-QSAR：ドッキングモデルを用いた*in silico*スクリーニング系開発においては、新たな結晶構造データをもとにARドッキングモデルの再構築を行い大幅な精度向上を得た。得られたモデルを用いて約3000化合物のバーチャルスクリーニングを実施した。核内受容体作用による遺伝子相互作用の電算探索手法の研究においては、新たに3種の核内受容体リガンドによる遺伝子発現変動による分子ネットワーク生成とプロファイリングを実施し、フェノタイプの変化が顕著でない比較的低用量の化合物の毒性予測に有用であることが示唆された（厚生労働科学研究費）。

(7) 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、マウスを用いて、オープンフィールド試験、明暗往來試験、条件付け学習記憶試験を行い、アセフェート暴露による脳高次機能への遅発影響解析と、暴露後の遺伝子発現様式についてPercellome解析を実施した。

(8) エストロゲン受容体の神経系に関する知見を個体レベルで調べ、神経内分泌障害性化学物質の作用機序解明の一助とするため、複数種のエストロゲン受容体遺伝子改変マウスの行動解析を行った。また、それと並行して神経伝達物質調節機構への影響を検討するとともに脳構造解析を実施した。

(9) ドーモイ酸による遅発性の記憶毒性発現メカニズムを解明する目的で、マウスを用いて、条件付け学習記憶試験を行った。その結果、早期に生じる場所-連想記憶障害に加えて、遅発的に顕在化する音-連想記憶障害が生じることを見いだした。（学振科研補助基盤研究B）

(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 $\alpha$ ノックダウンマウスの行動解析を行った。また、それと並行して神経伝達物質調節機構への影響を検討するとともに脳構造解析及びPercellome解析を実施した。

(11) 内分泌かく乱化学物質の作用機序に関する基礎的知

見を得るため、東京大学と共同で破骨細胞に対するエストロゲンの作用を分子レベルで詳細に解析した。エストロゲンが個体内で破骨細胞にFas ligandを誘導し、破骨細胞をアポトーシスさせることが明らかになり、CELL誌に発表した。

- 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ない、内分泌かく乱化学物質としてBisphenol-Aの影響について検索をおこなっている(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13.5, 14.5, 15.5日齢のマウス胎児の口蓋を対象にマイクロアレイ解析を実施した結果、Cyp1a1, Ahrr, Cyp1b1, TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase (Tiparp)等のTCDDにより誘導されることが知られている遺伝子が対照群に比較して顕著に増加し、胎児口蓋がTCDDの標的部位であることが遺伝子レベルでも確認された。また、細胞増殖の制御に関与するCDKインヒビターや血管形成阻害因子の増加も見られ、さらに解析を行っている。

### 3. 胎児, 新生児, 子供の健康に関する研究

#### 1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究

- (1) 体節形成に重要なMesp2遺伝子の代わりにLunatic fringeを発現するマウスなどの解析から、体節の境界形成にはLunatic fringeよりもMesp2がより直接に働いていることが示唆された。

Dll1遺伝子座にDll3遺伝子をノックインしたマウスの表現型を解析した結果、ホモ胚では体節形成の異常が回復せず、またDll3を過剰に発現するヘテロ胚では脊椎骨の形態に異常が観察された。これらのことから、Dll3はDll1の機能を代替するリガンドではなく、Notchシグナルに対する調節因子であることがわかった。

- (2) 体節特異的に発現する転写因子であるMesp2遺伝子の発現が、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。この制御には複数のTbx6結合配列が必要であり、ゲノム上のTbx6結合配列の配置も重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得た。
- (3) 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、モデル催奇形性物質としてサリドマイドを妊娠マウスに投与した際の、胚における網羅的遺伝子発現変動解析を実施した。その結果、サリドマイドの標的分子ならびに標的シグナルカスケードを見いだした可能性が示唆された。

#### 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として構築した、マウス胎児脳発達に伴う遺伝子発現変化のデータベースを元に、胎児神経幹細胞に化学物質を暴露させた際の影響を検討する目的で、アザシチジンに妊娠マウスに投与し、胎児脳における網羅的遺伝子発現を解析した。その結果、インターフェロン応答が惹起されることを見出し、その生理学的意義を検討している。
- (2) 「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継続実施した。記憶障害を引き起こすことが知られているDomoic acid (DA)が、成人期投与より子ども期投与の方が、認知障害の程度が激しく、かつ多動を伴う行動変化を引き起こすことが明らかとなった。また、DAの脳に対する遅発影響を網羅的遺伝子発現解析により調べた。
- (3) 「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)の分担研究として、化学物質による子どもの神経系への影響に関する研究を遂行する目的で、脳形成・発達過程における神経伝達物質シグナルの外因性かく乱による脳障害に関する研究を実施した。特に胎生期マウスへのフタルルグルタミンおよびフタルルグルタミン酸の経胎盤暴露による神経系への影響について検討した。

#### 4. 発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

- 1) 化学物質や放射線による細胞障害機構に関する研究(文科省・国立機関等原子力試験研究, 厚生労働科学研究費, 学振科研補助 基盤研究C)

造血細胞は、未分化な造血前駆細胞からさまざまな分化系列の細胞を含む。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的障害や、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。ここでは網羅的遺伝子発現解析法を用いて、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遺伝子発現変化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捉える

ことにより、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。即ち、障害性誘発モデル物質としては、放射線及びベンゼンなど、ヒトでの白血病原性の知られる生活・環境物質に注目し、酸化ストレスに対する過剰反応モデルマウスや、耐性モデルマウスなどを用い、野生型との定常状態や、処置後の遺伝子発現プロファイルの比較検討を逐次進めている。これまでの結果から、マイクロアレイ情報やジーンチップ情報の解析は、種々の経路をとって、発がんなり、死なりの終局的エンドポイントに至る生体異物応答を想定させるものであった。一方、障害性発現機構の解析においては、様々に予想される確率論的な経路の中間点における先々の時点でのリスクを予測する作業になることが示唆されている。

## 2) 造血幹細胞維持機構／生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した活性酸素障害発現機構に関する研究（文科省・国立機関等原子力試験研究、学振科研補助 基盤研究C）

生体は高用量の活性酸素を消去する機構を備えて初めて生存が可能となったが、他方、低用量反応としての酸化ストレスに対する生体応答は、種々の転写因子の遺伝子発現調節に関わり、生体の調節維持機構として必須の役割を担っていることがわかってきた。ここでは、造血幹細胞の維持機構に関与する低用量活性酸素種の生理的分子機構と、その調節障害の発生に関わる分子機構を、生理機構と病的障害機構の両面から検討することを目的として、以下3点について逐次検討を進めている。1) 低酸素状態で維持される幹細胞の静止期 [dormancy] における維持機構と、細胞周期内における自己複製の調節機構、2) 造血幹細胞の細胞周期静止機構の成立とこれにかかる新生児期の造血動態変化の分子機構、3) 造血幹細胞特異的細胞周期測定法と定常状態における細胞周期静止分画の酸化ストレス蓄積過程としての加齢・老化に伴う変化。これまでの結果から、造血前駆細胞の細胞周期停止分画の成立は新生児期にあり、以後定常状態ではその分画の大きさは変動しないこと、などを見出した。

## 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, HS委託研究）

これまで、酸化ストレス関連分子としてのチオレドキシシン、異物代謝関連分子としてのアリアルハイ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し、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。また、AhR欠失マウスでベンゼン毒性が除去される現象を見出しているが、造血前駆細胞と末梢血との障害性発現機構がそれぞれ臓器特異的に生じることを示唆する結果が得られたので、その確認並びに発現遺伝子の解析を進めている。

## 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。これまでに、p53+/-マウスで、埋植部位に腫瘍発生が認められ、プラスチックに比べ、ガラスでより強い催腫瘍性が認められた。無菌条件下でp53+/-マウスでは埋植部位における腫瘍発生はガラス埋植群で認められたが、プラスチック群では認められなかった。また、そのガラスによる腫瘍発生率はコンベンショナルな条件下で飼育したp53+/-マウスでのガラス埋植群に比較して低かった。これらの結果、「細菌共存環境」が埋植材料の発がんを修飾することが示唆された。

## 薬 理 部

部長 中澤 憲一

### 概 要

平成19年4月1日付けで後世代影響研究室は第四室として振替新設された。9月1日付けで佐藤薫主任研究官が第一室長に就任した。また、10月1日付けで石田誠一主任研究官が第三室長に就任した。

平成19年度においては、有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究、医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究、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、および、薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究を行った。

行政協力の面では、昨年に引き続き、新医薬品の承認審査、農薬の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。その例として、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中澤部長、紅林室長が中央薬事審議会臨時委員として専門協議、および小島室長が医薬品、医療機器等の承認審査および安全対策業務の専門委員として協力した。また、内閣府食品安全委員会の農業専門調査会専門委員会には中澤部長および小島室長が食品添加物のリスク評価ガイドライン作成に協力した。厚生労働省、環境省、および経済産業省による新規および既存化学物質の安全性評価には簾内主任研究官および宮島主任研究官が、医薬品医療機器総合機構による医薬品GLPには中澤部長が、厚生労働省による化学物質GLPの評価には宮島主任研究官が協力した。新規試験法評価室が中心となって活動しているJaCVAM (日本動物実験代替法バリデーションセンター)において、小島室長が顧問会議、評価会議、運営委員会および腐食性、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性の評価を企画・運営した。中澤部長はこの運営委員として協力した。簾内主任研究官がJaCVAM眼刺激性評価に協力するとともに、製品評価技術基盤機構による新規化学物質の安全性評価予測のための毒性QSARプロジェクトに協力した。小島室長はその他、OECD-EDTA (内分泌かく乱物質タスクフォース) VMG (バリデーションマネージメントチーム) NA (非動物実験) のメンバーとしてガイドラインの作成に、ICH S2およびVAM (動物実験代替法バリデーションマネージメント) のメンバーとしてガイダンスの作成に、ICCR (化粧品の国際規制会議) のVAMメンバーとして国際組織の構築に、米国SACATM (動物実験代替法毒性試験顧問会議) のオブザーバーとして国際貢献に、ESAC (欧州動物実験代替法バリデーションセンター顧問会議) のオブザーバーとして国際貢献に協力した。

人事面では、非常勤職員の新井晶子氏が3月をもって退職した。客員研究員としては、井上和秀九州大学大学院教授、小澤正吾岩手医科大学教授、小泉修一山梨大学教授、増田光輝博士を継続して迎え入れた。また、財団法人乙卯研究所の中込まどか研究員を6月1日より協力研究員として新たに迎え入れた。堀内新一郎流動研究員 (日本公定書協会) が9月1日着任し、研究期間終了に伴い3月31日で任期を終了した。堀環流動研究員 (ヒューマンサイエンス財団) は10月1日着任した。

薬理部員の海外出張としては、中澤部長がICHブリュッセル会議 (M3部門; 5月6日-10日) および小島室長が (VAMおよびS2部門; 5月6日-10日) に出席した。佐藤第一室長は北米神経科学学会2007 (米国, サンディエゴ市; 11月2日-6日) に参加し発表を行い、実験に関する研究打ち合わせとして、米国ニューヨーク市に出張した (11月7日-9日)。また、日米ジョイントグリア会議 (米国, フィラデルフィア市; 3月16日-23

日) に演者として招待された。簾内主任研究官は第1回 Evidence-based Toxicology国際フォーラム (イタリア, セルノビッオ: 10月13日-20日) に出席した。小島室長と宮島主任研究官は第47回米国毒科学会 (米国, ワシントン州シアトル市; 3月16日-21日) に出席し、発表した。小島室長はESAC第26回会議 (イタリア, イスプラ市: 4月26日-27日), ESAC第27回会議 (イタリア, イスプラ市: 10月30日-31日) に招待され日本の動物実験代替法の状況を発表した。またSACATM会議 (米国, メリーランド州ベセスダ市: 6月11日-13日) に招待され、日本の動物実験代替法の状況を発表するとともに、米国のICCVAM (動物実験代替法バリデーション省庁連絡会議) 10周年記念講演会に演者として招待され、さらにICCVAMと共同で急性毒性試験のワークショップを開催した (米国, メリーランド州ベセスダ市: 2月5日-7日)。また、OECD EDTA-VMG-NA会議 (イタリア, イスプラ市: 11月13日-15日) ではガイドラインの作成のための協議に参加した。その他、韓国毒性研究所シンポジウム (韓国, ソウル市: 10月25日-26日), EPAA (動物実験代替法に関する欧州共同組織) 年次大会 (ベルギー, ブリュッセル市; 11月5日), 毒性予測およびADME/TOX 研究年次会議 (ベルギー, ブリュッセル市: 1月24日-25日) では演者として招待された。

国内で開催の国際学会への参加としては、8月21日から25日に東京で開催された第6回国際動物実験代替法会議において、小島室長が事務局を務めるとともに、新井非常勤職員も合わせ、10の発表を行った。それに合わせて来日したオランダ C. Hendrickson教授と、小島室長が共同研究に関する打ち合わせを行った。10月10日から12日に仙台で行われた国際薬物動態学会へ紅林室長、石田室長、簾内主任研究官、宮島主任研究官が参加、発表した。また、それに合わせて10月9日に仏国INSERMよりDr. Fbrice Morelが来所し、石田室長と共同研究に関する打ち合わせを行った。

## 研究業績

### 1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

#### (1) 化学物質の有害性の評価戦略に関する研究

既存化学物質の有害性を迅速に評価するための戦略を現状分析を通じ検討した。(厚科研)

#### (2) 医薬品開発の効率化を指向したヒトCYP分子種発現細胞系を用いる新規ヒト肝薬物代謝評価系の確立

ヒト肝薬物代謝酵素分子種のカクテル発現系および多型性薬物代謝酵素の発現系を構築するための基礎検討を行った。また、ヒト肝由来細胞の三次元培養系を用いて、その薬物代謝酵素誘導機構を分子生物学的・



細胞生物学的アプローチにより解析した。(委HS)

- (3) 国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究

非臨床安全性試験の内容およびタイミングについて臨床試験との兼ね合いを考慮して検討した。(厚科研)

- (4) 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グルタミン酸トランスポーターに対する作用を検討し、複数の調節物質を見いだした。(厚科研)

- (5) 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

化粧品や医薬部外品、医薬品等の安全性評価のために用いられている試験法の中で重要な位置付けを占める皮膚刺激性、眼刺激性、および感作性の代替法を開発し、バリデーション・評価を行った。また代替法開発のための統計解析手法の研究を行った。(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

3次元培養条件が確立されたHepG2細胞について、リファンピシン以外のCYP3A4誘導剤による遺伝子発現プロファイルの変化を解析した。薬物代謝動態関連遺伝子の発現とmicroRNAとの関連について解析した。(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

アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたニコチン様アセチルコリン受容体へのフラレーンの作用を検討した。ATP受容体に対するような顕著な作用は見られなかった。また、培養アストロサイトグルタミン酸トランスポーターへのフラレーンの作用を検討した。(厚科研)

- (8) 化学物質リスク評価法の国際的バリデーションに関する研究

化学物質安全性試験法のうち*in vitro*の動物実験代替法として、行政的有用性が推定されつつも、十分なバリデーションが行われていない試験法について、欧米の研究機関と協力し、国際的なバリデーションを実施し、その妥当性を検討する。具体的には、内分泌かく乱化学物質試験法および遺伝毒性試験法の一つであるコメットアッセイについて国際共同研究を企画し、バリデーションと評価を実施した。(厚科研)

- (9) ヒト培養角膜上皮モデルを用いた眼刺激性作用機構の解明

3次元構築されたヒト培養角膜上皮モデルを用い、刺激性の強さ、物性を7種の化学物質を選択し、細胞

毒性を指標として適用条件を検討した。得られた結果から、病理学的評価の手法を用い、炎症の作用機構に立ち返った試験系の確立を目指した。(文科研)

## 2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- (1) 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/P2Y1受容体刺激により、酸化ストレスに対して抵抗性を獲得したアストロサイトが、ニューロンの障害を保護する分子メカニズムを明らかにした。(文科研)

- (2) アストロサイトエストロゲン膜受容体を介したエストロゲンの脳神経機能調節機構の解明

アストロサイト特異的形質転換技術を確立した。また、*Xenopus oocyte*強制発現系を用いてGLASTのトランスポート能がCys残基の分子修飾により正負両方向に調節されている可能性を見いだした。(文科研)

- (3) グリア細胞をターゲットとした創薬のための評価科学基盤の確立

グリア創薬標的としてレチノイン酸受容体、MCT、MIP-1a、BDNFなどを見いだした。また、グリア細胞に特化した医薬品評価・開発基盤技術として、AFMを用いたグリア関連因子のトポロジー解析、培養大脳皮質—線条体領域スライスを用いたミクログリア評価実験系、培養前脳スライスを用いたグリア前駆細胞およびラジアルグリア評価実験系を確立した。(委HS)

## 3. 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

Prometryne等化学物質の肝細胞等における代謝を検討し、*in vitro*および*in vivo*代謝との関連性を確認した。(試一般)

- (2) ライフステージに対応したアクリルアミドの体内動態の特性に関する検討

成熟雌性ラットに14C-アクリルアミドを経口投与し尿糞呼気への排泄ならびに体内動態を検討した。(厚科研)

## 4. 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) 化学物質曝露がヒト肝細胞の薬物代謝誘導機能に及ぼす影響

ヒト肝細胞へのリニューロン暴露による薬物代謝酵素誘導関連遺伝子は、メチルコラントレン型であることが示唆された。(試一般)

## (2) 化学物質の発生毒性に関与する分子の同定

プロテオミクス解析により、インジウムへの曝露により培養ラット胚において発現にセレンへの曝露と同様な変化の認められるタンパクを同定した。(試一般)

## 6. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

## (1) 遺伝子コピー数多型に基づく薬物動態関連遺伝子の個人差解析

平成18年度に設計したプローブを用い、日本人不死化B細胞由来ゲノムDNAにおける遺伝子コピー数の測定を行い、測定系の精度やコピー数の判定法の検討を行った。(文科研)

## 病 理 部

部長 西川 秋佳

## 概 要

病理部では、病理学的解析を基盤とした安全性評価に係る研究を行っているが、特に化学物質の毒性・発がん性に関する病理学的研究、安全性評価のための新手法・生体指標に関する研究、動物発がんモデルに関する研究、発がんメカニズムに関する研究、環境化学物質のリスクアセスメントに関する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、平成19年4月1日付けで木島綾希、伊勢山紀世佳、森川朋美及び前田真智子が非常勤職員として、平成19年9月1日付けで安正恵が短時間勤務非常勤職員として採用された。また平成19年9月1日付けで吉田緑第二室長が着任した。さらに客員研究員として平成20年1月1日付けで東京農工大学大学院共生科学技術研究院三森国敏教授(前第三室長)を迎え研究協力を仰ぐことになった。

短期海外出張として、西川秋佳部長は、スイスジュネーブで開催された第68回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)に出席し、討議を行った(平成19年6月19日～6月28日)。また西川部長は、スイス・バーゼルで開催されたESTP/IFSTP合同毒性病理学会に出席し、討議を行った。今井第三室長は、オランダ・アムステルダムで開催された第44回欧州トキシコロジー学会に参加した(平成19年10月6日～10月11日)。吉田緑第二室長はメキシコ・メキシコシティで開催された第22回OECD農業作業部会ステアリング会議(平成19年11月13日～11月16日)およびフランス・パリで開催された第22回OECD農業作業部会(平成20年2月12日～2月13日)に専門家として出席し、討議を行った。吉田第二室

長、今井第三室長および高橋美和研究員はアメリカ・シアトルで開催された第47回米国トキシコロジー学会(平成20年3月16日～3月20日)に出席し、発表および討議を行った。

## 研究業績

## 1. 食品中の遺伝毒性を有する有害物質のリスク管理に関する研究

- 1) アクリルアミドの乳幼児期投与による多臓器を対象にしたラット中期発がん性試験を実施し、引き続き病理組織学的検索を開始した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 2) アクリルアミドの発育期曝露による精巣・神経毒性を検討するための実験をラットを用いて開始した。アクリルアミドの発育期曝露の実験結果より、児動物におけるアクリルアミドの経乳曝露の程度は、母動物と比較して低い可能性が推察された(厚生労働科学研究費補助金)。

## 2. 食品添加物の毒性並びに発がん性の研究

- 1) 経口投与による慢性毒性/発がん性試験では3試験を終了し、3試験については引き続き検索を行った。終了した試験として、トウガラシ色素のラット・経口・慢性毒性/発がん性試験の結果、雄のNOELは2.5%、NOAELは5%、雌のNOELは5%、雌のNOAELは5%と判断された。また、発がん性試験の結果、トウガラシ色素の発がん性は認められなかった。次に、N-アセチルグルコサミンのラット・経口・発がん性試験の結果、発がん性は認められなかった。さらに、アカネ色素のラット・経口・発がん性試験の結果より、アカネ色素はラットの肝臓および腎臓に発がん性を有することが明らかとなった。検索中の試験として、西洋ワサビ抽出物の飲水投与によるラット・経口・発がん性試験の病理組織学的検索を終了し、発がん性試験群の病理組織標本の作製を開始した。レバミゾールのラット・経口・発がん性試験の病理組織学的検索を終了した。塩化マグネシウムのラット・経口・発がん性試験の雌群の病理組織学的検索を終了した(食品等試験検査費)。
- 2) 経口投与による90日間反復投与毒性試験では、没食子酸のラット・経口・90日間反復投与毒性試験の病理組織学的検索を終了した(食品等試験検査費)。

## 3. 既存添加物の慢性毒性や発がん性に関する研究

- 1) トコトリエノールのラット・発がん性試験の病理組織学的検索を終了した。またトコトリエノール二段階発がん性試験の結果、肝プロモーション作用は認めら

れなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

- 2) アカネ色素成分アリザリンと代謝産物ルビアディンについて、ラット中期多臓器発がんモデルを用いて発がんプロモーション作用を検索した結果、ルビアディンは腎臓と肝臓に、アリザリンは弱いながらも腎臓に対し、発がんプロモーション作用を有することが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) アカネ色素及びその成分をF344系*gpt delta*ラットに8週間投与する動物実験を終了した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) オゾケライトのラット・経口・慢性毒性試験の動物実験を終了した（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 4. 食品の複数の化学物質による健康影響被害にする調査研究

- 1) アセトアミノフェン誘発マウス肝障害時におこすカテコールの摂取は酸化的DNA損傷を引き起こすことを明らかにした。同時に蛋白質のニトロ化を確認し、本機序に活性酸素ならびに活性窒素が関与することが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) グルコン酸銅とカテコール、タンニン酸、没食子酸プロピル、酵素処理イソクエルシトリンおよびフィチン酸を併用投与した結果、いずれの抗酸化物質もグルコン酸銅誘発酸化的ストレスに対する修飾効果は確認できなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 5. 動物用医薬品に関する畜産食品の安全性評価に係る研究

- 1) ジサイクラニルをB6C3F1マウスに投与し、肝臓の酸化的DNA損傷ならびに細胞増殖を検索したところ、酸化的DNA損傷は雌雄ともに認められたが細胞増殖活性はジサイクラニルが発がん性を示した雌のみに観察された。また、ジサイクラニルをNrf2マウス欠損に投与し、酸化的ストレスに対するNrf2遺伝子の関与を検索したところ、酸化的DNA損傷はNrf2量に逆相関して上昇した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) ピペロニルプトキサイドをF344系*gpt delta*ラットに13週間投与し、肝臓における突然変異頻度を検討した結果、投与群で酸化的DNA損傷と共に、*gpt*遺伝子変異頻度の上昇が認められた。また、ピペロニルプトキサイドをNrf2欠損マウスに8週間もしくは1年間投与し、肝障害性、酵素群の発現、発がん率を遺伝子間で比較する動物実験を終了した（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 6. 医薬品等にみ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

抗甲状腺剤誘発甲状腺腫の進展に関与する遺伝子群を検索するため、コウジ酸と他の抗甲状腺剤（スルファジメトキシ）で誘発された腫瘍に共通する発現プロファイルを検討した結果、がん遺伝子や腫瘍において過剰発現している遺伝子群、腫瘍抑制作用の破綻やDNAメチル化に関連した遺伝子群が見出された（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 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

臭素化難燃剤のHBCDと抗甲状腺剤のプロピルチオウラシルの乳幼児期投与によるラット多臓器中期発がん性試験法において、甲状腺における発がん感受性の低下を示す結果が得られた。また、臭素化難燃剤のTBBPAと抗甲状腺作用のある過塩素酸カリの幼若期暴露発がん感受性を検討する実験を終了し、TBBPA投与による甲状腺の発がん感受性を示唆する結果が得られた（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 8. 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

合成フラボノイド誘導体を粉末飼料に混じてラットに与え、2-nitropropane誘発の酸化的ストレスへの影響を検討した結果、明らかな抑制効果は認められなかった（文科省科学研究費補助金）。

#### 9. 化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした肝発がんリスク評価系の構築

肝肥大誘導物質による肝発がん機序を多角的に解析する動物実験を開始した（内閣府食品安全委員会研究補助金）。

#### 10. 食品に含まれる高濃度特定化学物質の安全性に関する研究

ジアシルグリセロールのラット舌発がんプロモーション作用を検討するため、4NQOによるラット舌二段階発がんモデルを用いて検討したところ、ジアシルグリセロールに舌発がんプロモーション作用は認められなかった（食品等試験検査費）。

#### 11. 酸化的ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

Nrf2欠損マウスを用いた臭素酸カリウムの発がん性および臭素酸カリウムのマウス腎臓がんにおけるNrf2遺伝子の関与を検索する動物実験を終了した（内閣府食

品安全委員会研究補助金).

## 12. 個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究

- 1) ラット大腸中期発がん(DMH-DSS)モデルを用いて、iNOS阻害剤の発がん修飾作用を検討した結果、明らかな作用は示さなかった(一般試験研究費).
- 2) ハムスター中期膀胱発がんモデルを用いて、ダイコンの成分であるMTBITCの修飾効果を検討したところ、イニシエーターのBOPと同時投与すると膀胱発がんが有意に抑制された(一般試験研究費).

## 13. 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

- 1) 肝発がんプロモーターの投与により、PhIPのマウス肝に対する発がん性を検討する実験の病理組織学的検索を終了した(一般試験研究費).
- 2) HNEの5週間ラット・イニシエーションアッセイを実施したところ、HNE高用量の肝GST陽性巣の数が対照群に比較して有意に増加し、HNEのラット肝へのイニシエーション活性が明らかとなった(一般試験研究費).

## 14. 代替毒性試験法の評価に開発に関する研究

- 1) DSS誘発マウス大腸障害時におけるMeIQx投与による突然変異誘発ならびに発がん性へのp53の影響を検討するために、p53遺伝子欠損*gpt delta*マウスにDSSとMeIQxを併用投与する実験を終了し、*in vivo*突然変異解析を開始した(HS財団受託研究費).
- 2) 四塩化炭素誘発マウス肝臓障害時のMeIQx投与による突然変異誘発ならびに発がん性へのp53の影響を検討するため、p53遺伝子欠損*gpt delta*マウスにDSSとMeIQxを併用投与する実験を終了し、*in vivo*突然変異解析を開始した(HS財団受託研究費).

## 15. 代謝酵素の誘導と発がんの修飾に関する研究

タバコ煙とエタノール摂取により、ラット食道・腎でのNNK活性化が促進されることを明らかにした(喫煙科学研究).

## 16. 肥満・高脂血症・糖尿病モデル動物の発がん感受性と発がん機構に関する研究

レプチン受容体異常ヘテロ接合体Zucker (Fa/Fa)ラットの生化学的特徴を解析し、乳腺周囲脂肪組織中のレプチン濃度が高いことを明らかにした。また、Zucker (Fa/Fa)ラットのDMBA誘発乳腺発がんの対する感受性を検討する実験を開始した(厚生労働省がん

研究助成金).

## 17. 毒性データの不確実性と人への外挿法に関する研究

作用機序に基づいた発がんとの種特異性について文献調査した。(内閣府食品安全委員会研究助成金)

## 18. 既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

システムを構築し、データ入力を行うとともに、安全性評価業務と評価手法の研究を継続した(食品等試験検査費).

## 変異遺伝部

部 長 能美 健彦  
前部長 林 真

## 概 要

前年度に引き続き、研究面では、遺伝毒性の評価と解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基礎的研究、化学物質による遺伝毒性の構造活性相関に関する研究を行った。特に遺伝毒性発がん物質の閾値に関する問題(厚生労働科学研究費)、トランスリージョンDNA合成に関する問題(文部科学省科学研究費)、化学物質と放射線の複合遺伝毒性に関する問題(文部科学省原子力試験研究費)、代替遺伝毒性試験法の開発(ヒューマンサイエンス重点研究)、発がん性と遺伝毒性の相関(厚生労働省がん研究助成金)などに重点的に取り組んだ。遺伝毒性試験ガイドラインの改訂に関しては、ほ乳類細胞を用いる*in vitro*遺伝毒性試験における陽性率が非常に高く、その中には実験動物に対して発がん性を示さない物質も多数含まれることから、ICHガイドライン遺伝毒性S2の見直しを進めた。また*in silico*で遺伝毒性を予測する方法を模索し、「化学物質リスク評価における(定量的)構造活性相関((Q)SAR)に関する研究」を行った。

第一室では、ほ乳類培養細胞、動物個体、および*in vitro*試験系を用いた(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)に関しては制限酵素部位を利用した放射線によるDNA二本鎖切断モデルを確立し、DNA修復や、その修飾因子などの研究を行った。本モデル系を利用し、放射線による間接効果として、相同組換え修復亢進作用を見だし、国際放射線影響学会などで発表した。また、遺

伝毒性の指標の一つである小核の誘発機構について、ライブセルイメージング技術を確立した。核、チューブリン、中心体等が蛍光発光するトランスジェニック細胞を開発し、細胞分裂期に生じる小核の可視化、及びビデオでの撮影を行った。また、各種変異原で誘発される小核や、細胞死の動画化にも成功し、細胞毒性、小核発生のメカニズムを明らかにした。これら研究成果は日本放射線学会、ヨーロッパ環境変異原学会、アジア環境変異原学会、米国毒科学会などで発表され、高い評価を受けた。*In vitro*試験系では、慢性炎症性の発がんに関与すると考えられているデオキシノシンDNA付加体のミスコーディング機構を明らかにし、研究成果をアジア環境変異原学会で発表した。

(2)では遺伝子損傷試験として*in vitro*コメット試験の簡便化、ハイ・スループット化を目指して、ヒトリンパ球細胞を用いたコメット試験法の開発と、バリデーションを行った。バリデーション研究はJaCVAMの支援を得て、国際共同研究として取り組んでいる。現在、プレバリデーションが終了し、基本的なプロトコルが確立された。コメット試験に関する研究は国際代替法学会、ILSI/HESI会議などで報告された。また、新たな遺伝子突然変異の検出法としてDNAマイクロアレイによるComparative Genomic Hybridization (CGH)を用いて、欠失領域の全ゲノムの網羅的解析方法を確立した。この方法を用いて、放射線によって誘発される二本鎖切断は、BFBサイクルを介して増幅され、さらなる遺伝的不安定性を引き起こすことなどを明らかにした。この研究は日本放射線影響学会で発表された。現在、この系を生殖細胞での突然変異検出に応用し、新しい経世代遺伝毒性試験系の開発を試みている。

(3)に関しては、*in vitro*ヒト型試験系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。昨年度に引き続き、社会的に関心が高い、アクリルアミド(食品中発生物質)、臭素酸カリウム(食品添加物)、フラーレン(微粒子ナノ物質)を試験した。また、アクリルアミドに関しては、ラット個体を用いた*in vivo*試験も行い、各種臓器におけるDNA損傷性、小核誘発性、突然変異誘発性を検討した。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)遺伝毒性試験用サルモネラ株のDNA修復欠損株を用いた遺伝毒性における閾値の形成機構、(2)変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構、(3)ヒト細胞を用いた放射線と化学物質の相互作用、(4)トランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験のバリデーション、(5)ヒト細胞を用いた代替遺伝毒性試験法の開発を進めた。

(1)に関しては、ピリミジン塩基の酸化損傷を修復する

EndoIII/EndoVIIIを欠損したサルモネラ株とプリン塩基の酸化損傷を修復する8-oxoguanine DNA glycosylase遺伝子を欠損したサルモネラ株を樹立し、フェナジメトサルフェートについてはEndoIII/EndoVIIIが、臭素酸カリウムについては8-oxoguanine DNA glycosylaseがそれぞれ閾値形成において重要な役割をはたしていることを明らかにした。この結果は、第1回アジア環境変異原学会と第36回日本環境変異原学会の合同大会において発表した(厚生労働省がん研究助成金)。(2)については、DNA損傷の乗り越え(トランスリジョンDNA合成)に関与するヒトDNAポリメラーゼ $\kappa$ の112番目のチロシンをアラニンあるいはバリンに変えた変異体(Y112A, Y112V)が、ミスマッチ末端からの伸長活性が著しく減弱していることを見出し第30回日本分子生物学会、第80回日本生化学会合同大会で発表した(文部科学省科学研究費補助金)。(3)については、クロスオーバー研究の4年度目として、化学物質と放射線の複合影響についてヒト細胞を用いて検討し、メチル化剤処理が放射線による欠失変異の誘発に対して適応応答を誘発する可能性を示唆した(文部科学省原子力試験研究費)。(4)については、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い、PhIPを用いて乳腺における変異を検討し、*Hras*遺伝子の導入は*gpt*変異に対しては促進効果を示さないことをシーケンスレベルで示した(厚生労働省がん研究助成金)。(5)については、ヒト細胞のDNAポリメラーゼ $\kappa$ 遺伝子をノックアウトあるいはノックインした細胞を樹立した(HS財団受託研究費)。この他に、突然変異を細胞の表現型に依存せずに検出する手法(random mutation capture, RMC法)をヒト細胞DNAとバクテリアのDNAを用いて検討した(厚生労働科学研究費および文部科学省科学研究費補助金)。

人事面では、平成19年8月31日に増村健一主任研究官が一年間の米国留学より帰国した。平成19年12月31日に坂本浩子非常勤職員、平成20年1月31日に松井恵子非常勤職員、同年3月31日には林真部長が退職した。一方、平成19年7月1日には新見直子博士を日本食品衛生協会のリサーチレジデントとして受け入れ、同年10月1日には片渕淳博士をヒューマンサイエンス振興財団流動研究員として受け入れた。平成20年4月1日には、外岩戸尚美博士、山本歩博士、高宗万希子氏、藤村亜矢氏を非常勤職員として採用した。

短期海外出張としては、平成19年4月16日から20日まで林前部長がスペインに出張した。林前部長と本間室長は5月5日から5月12日までベルギーのブラッセルに出張しICHでの遺伝毒性試験の改訂に関する会議に出席した。能美部長は5月18日から27日までトルコで開催され

た第5回ヒト集団中における環境変異原国際学会に出席し講演した。5月28日から6月3日まで、林前部長はイタリアへ出張した。6月4日から6月8日まで、本間室長はILSI/HESIの*in vitro*遺伝毒性試験のフォローアップに関する会議への出席のため米国・ワシントンDCへ出張した。6月9日から13日まで、林前部長は英国へ出張した。7月6日から14日まで、本間室長は米国・サンフランシスコで開催された第13回国際放射線影響学会に出席し、研究発表を行った。本間室長は8月13日から18日まで中国・煙台へ出張し、中国毒理学会で招待講演を行った。能美部長は9月6日から14日までフランスとスイスへ出張し、フランス、マルセーユの国立中央科学研究所 (CNRS) でセミナーを行い、スイス、バーゼルで開催された欧州環境変異原学会にて講演した。本間室長も9月8日から9月15日まで欧州環境変異原学会に出席して講演した。9月25日から27日まで、林前部長はイタリアへ出張した。10月17日から25日まで、林前部長は米国アトランタへ出張し、第38回米国環境変異原学会に出席し講演した。能美部長も10月19日から11月2日まで米国とブラジルへ出張し、米国アトランタでは米国環境変異原学会にて座長と講演者を務め、ブラジル、アングラドストレスではブラジル環境変異原学会にて講演した。10月24日から27日まで、本間室長は韓国・ソウルへ出張しKFDA主催のシンポジウムで招待講演を行った。12月2日から5日まで、能美部長は韓国へ出張し、済州島で開催された国際抗変異抗発がん機構会議にて講演した。12月10日から15日まで、本間室長は米国・ワシントンDCへ出張し、OECDの化学物質の毒性予測に関するワークショップに参加した。12月31日から平成20年1月5日まで、能美部長はインドへ出張し、アリガで開催されたインド環境変異原学会にて講演した。本間室長は1月8日から16日までインドへ出張し、ナグプールにある国立環境研究所主催の国際シンポジウムで講演した。1月14日から18日まで、林前部長は英国へ出張した。2月5日から2月10日まで、林前部長はブルガリアへ出張した。2月10日から17日まで、本間室長は米国・サンタフェで開催されたキーストンシンポジウムで講演を行った。3月15日から21日まで、能美部長は米国へ出張し、シアトルで開催された米国トキシコロジー学会にてポスター発表を行った。本間室長も3月16日から22日まで米国へ出張し、米国トキシコロジー学会にてポスター発表を行った。3月26日から30日まで、能美部長は米国へ出張し、サンフランシスコで開催された日米医学協力、環境ゲノミックス・疾病専門部会、日米合同会議に出席して講演した。

## 研究業績

### 1. 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

モデル化合物および食品関連物質として臭素酸カリウム等について低用量域での小核誘発性を通常の顕微鏡観察とフローサイトメータを用いて検討した。また3年間のまとめを行い、遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値に対する考えをまとめた(食品健康影響評価技術研究)。

### 2. 食品添加物等における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究

ヒト細胞において部位特異的にDNA二重鎖切断を誘発する系を用いて、低用量域での遺伝毒性を修飾する因子について検討した(厚生労働科学研究費)。

### 3. 毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究

遺伝毒性試験の結果をヒトに外挿する際に生ずる不確実性について、海外での状況を分析した(内閣府食品安全委員会研究費)。

### 4. 代替毒性試験法の評価と開発に関する研究

損傷乗り越えDNAポリメラーゼ活性を欠失したノックインマウスを作出した(HS財団受託研究費)。

### 5. 個体レベルでの発がんの予知と予防に関する基盤的研究

柑橘類に含まれるノビレチンが、タバコ特異的ニトロサミンNNKの遺伝毒性を抑制する機構について検討した(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

酸化損傷、ベンツピレンを含む多環芳香族炭化水素、およびアルキル化剤それぞれに高い感受性を示すサルモネラ株をさらに改良して、ヒトがんの発生に関わる要因の検索系を開発した(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

Hras128を導入した*gpt delta rat*に発がん物質(MNU, PhIP)を投与し、その変異をシーケンスレベルで比較した(厚生労働省がん研究助成金)。

## 8. 化学物質リスク評価の基盤整備におけるトキシコゲノミクス利用に関する研究—反復暴露影響および多臓器関連性（発達過程を含む）に重点を置いた解析研究—

遺伝毒性物質、もしくは非遺伝毒性物質に特異的に反応する遺伝子群からなるマイクロアレイチップを作成し、その有用性をバリデーションした（厚生労働科学研究費）。

## 9. DNA塩基配列変化を直接検出する遺伝毒性試験法の開発

ミトコンドリアDNAを標的に制限酵素処理とPCRを用いてDNA中の変異を特異的に検出する手法を検討した（厚生労働科学研究費）。

## 10. 国際的整合性を目指す医薬品等の品質、有効性および安全性に関する研究

遺伝毒性試験の国際動向を調査するとともに、遺伝毒性試験の最適化条件を検討した（厚生労働科学研究費）。

## 11. 遺伝毒性の現状と将来に係わる調査研究

化学物質の遺伝毒性検出のために有用ストラテジーを確立するための文献調査、および既存データの解析を行った（厚生労働科学研究費）。

## 12. 遺伝毒性物質の閾値形成におけるトランスリッジオンDNA合成の役割に関する研究

DNAポリメラーゼ $\kappa$ の変異体を用いてペンツピレンDNA付加体に対するトランスリッジオンDNA合成活性と結合活性を検討した（文部科学省科学研究費補助金）。

## 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

メチル化剤で処理したヒト細胞に起こる欠失変異を検討した（文部科学省国立機関原子力試験研究費）。

## 14. 突然変異のスペクトラムを指標にゲノム不安定性を推測する環境モニタリングの研究

昨年度に引き続き、好熱古細菌のDNAを用いて、培養をせずに変異頻度を測定する手法の開発を検討した（文部科学省科学研究費補助金）。

## 15. 食品中の遺伝毒性を有する有害物質のリスク管理に資する総合研究

ほ乳類でのアクリルアミドの代謝系を明らかにした。アクリルアミドの代謝酵素としてCYP2E1以外の酵素の重要性が指摘された。また、*in vivo*においてアクリルアミドは肝臓で強いDNA損傷性示すことが明らかとなっ

た（厚生労働科学研究費）。

## 16. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発のための有害性評価および体内動態評価に関する基盤研究

ほ乳類培養細胞からなる遺伝毒性試験系を用いて、ナノ粒子からなるフラーレン、酸化チタンの*in vitro*遺伝毒性を評価した。これらナノ物質は強い*in vitro*遺伝毒性を示さないことが明らかとなった（厚生労働科学研究費）。

## 17. 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、検討成果を参考にし、分類した（厚生労働科学研究費）。

## 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を用い、一般毒性の*in silico*評価法の改良を行った。本年度は主として構造によるグループ化を含め、肝毒性と腎毒性の予測の可能性について検討した（厚生労働科学研究費）。

## 総合評価研究室

室長 広瀬 明彦  
前室長 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、4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、新生児動物における毒性影響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、平成20年3月31日付けで江馬眞室長が定年により退官し、平成20年4月1日付けで、広瀬主任研究官が総合評価研究室長に昇格した。また、平成19年11月1日付けで平田睦子博士が主任研究官として採用された。

海外出張としてはOECD関連で、江馬前室長と松本研究補助員が「第25回高生産量化学物質初期評価会議」(平成19年10月、フィンランド・ヘルシンキ)に出席し、広瀬室長が「第26回高生産量化学物質初期評価会議」(平成20年4月、フランス・パリ)に出席した。江馬前室長と広瀬主任研究官は「国際トキシコロジー会議」(平成19年7月、カナダ・モントリオール)に出席し、紫外線吸収剤の離乳前ラットにおける毒性と多層型カーボンナノチューブの気管内投与に関する研究について発表し、「第44回欧州トキシコロジー学会」(平成19年10月、オランダ・アムステルダム)において加硫促進剤のラットにおける2世代試験に関する研究と器具・容器包装のリスク評価手法の開発に関する研究について発表し、「第47回米国トキシコロジー学会」(平成20年3月、米国・シアトル)に出席して難燃剤のラットを用いた毒性試験とサリドマイドによるサル胎児の催奇形性と遺伝子発現解析に関する研究について発表した。江馬眞前室長は、「第28回環境毒性学化学学会」(平成19年11月、米国・ミルウォーキー)に出席し、ジノゼブのラットにおける生殖発生毒性について発表した。広瀬主任研究官は、「WHO飲料水水質ガイドライン第4版のための専門家会議」(平成19年5月、ドイツ・ベルリン)、「OECD産業用ナノマテリアルの安全性に関する作業部会(WPMN)のサブグループ3&4(SG3&4)合同会議」(平成19年10月、イタリア・イスブラ)に出席した。また、広瀬主任研究官は「ILSI-HESIナノマテリアル安全性に関するEHSサブ委員会会議」(平成19年11月、米国・ワシントン)および「欧州NANOSH会議—ナノテクノロジー：労働安全衛生における重要な領域」(平成19年12月、フィンランド・ヘルシンキ)の各会議に参加し、発表を行った。

## 業務成績

### 1. OECD高生産量化学物質の初期評価文書の作成及び発表

OECD高生産量化学物質安全性点検計画に関する業務として、初期評価文書を作成・提出し初期評価会議で討議している。平成19年10月に開催された第25回高生産量化学物質初期評価会議では、日本政府として1物質(N,N'-bis(2-Methylphenyl) guanidine)の評価文書を提出し合意された。第26回会議(平成20年4月)では、

日本政府から1物質(4-Methylbenzoic acid)の評価文書が提出され合意された。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(Sodium sulfite)の評価文書が同会議で合意された。

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, 125, 101-106, 2007; 化学生物総合管理, 3, 43-55, 2007; 化学生物総合管理, 3, 56-65, 2007; 化学生物総合管理, 3, 180-189, 2007)。

### 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19年度は計502の新規化学物質についての評価作業を行った。

### 3. 既存化学物質の安全性評価業務

1993年から開始されたOECD高生産量化学物質安全性点検計画の業務に関連した化合物と国内独自の既存点検物質のスクリーニング毒性試験を、厚生省が国内の受託試験機関に委託している。これらの試験計画書の確認と最終報告書のピアレビュー及び評価作業を行うとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。平成19年度は31物質についての42試験の試験計画書確認作業を行い、その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、昨年に引き続き、構築した化審法新規化学物質データベースにデータを入力し、新たに申請された新規化学物質の評価作業をサポートし、三省(経済産業、環境、厚生労働)合同のデータベースに協力した。

### 5. その他(各種調査会等)

OECD高生産量化学物質初期評価会議及び国内レビュー委員会、WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合の活動、薬事・食品衛生審議会(化学物質安全対策部会、化学物質調査会、PRTR対象物質調査会、家庭用品



安全対策調査会), 既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー委員会, 安衛法GLP査察専門家, 化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会, 化学物質GLP評価会議, 食品添加物安全性評価検討会, 水質基準逐次改正検討会, GHS分類専門家委員会, 国立成育医療センター成育ステートメント検討委員会, 化学物質安全性評価委員会, 内閣府食品安全委員会(動物用医薬品専門調査会, 器具・容器包装専門調査会, 農薬専門調査会, 食品添加物専門調査会, 汚染物質専門調査会, 食品添加物リスク評価ガイドラインを構築するための基礎的調査委員会), 環境省中央環境審議会, 健康リスク総合専門委員会ワーキンググループ, 未査定液体物質査定検討会, 新規POPs等研究会, 経済産業省化学物質評価研究機構内分泌攪乱物質に対する検討委員会, 化管法指定物質のGHS分類調査委員会, 医薬品医療機器総合機構医薬品・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NEDO技術委員会, 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会, 科学技術振興機構化学物質リンクセンタープロトタイプ委員会, 環境研究所ダイオキシン類の動物実験評価検討委員会, 産業技術総合研究所ナノリスク研究のあり方に関する識者のご意見を伺う会等に協力した。

## 研究業績

### 1. 化審法における既存化学物質及び新規化学物質の毒性評価に関する研究

新規に入手した既存化学物質の20試験データ及び新規化学物質の44試験データをデータベースに入力し, 今後, 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・子どもにおける毒性発現に関する研究

「化学物質による子どもへの健康影響に関する研究－恒常性維持機構発達の過渡特性に立脚したリスク評価研究－」において, 毒性に顕著な性差及び週齢差が認められる紫外線吸収剤2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole (HDBB) を若齢ラットに投与し, 肝薬物代謝酵素活性を測定したところ, ラウリン酸12-水酸化活性の増加が見られ, この変化には明確な性差が認められた。さらに, 成熟雄ラットに特異的なCYP2C11活性の低下がみられ, HDBB毒性の週齢差及び性差の発現に何らかの関連性がある可能性が示唆された [厚生労働科学研究]。

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結果と6週齢の同系ラットを用いた28日間投与試験の結果について18種の化学物質に関して比較

し, 学術誌に公表した (Regr Toxicol Pharmacol, 47, 296-307, 2007) 論文は, シアトルで開催された「第47回米国トキシコロジー学会」のリスクアセスメント専門部門において, 最優秀論文賞を受賞した。

### 3. 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

「高感受性集団に於ける化学物質の有害性発現メカニズムの解明及び評価手法開発にかかる総合研究」において, OPを中心とした化学物質暴露に対して脆弱な集団に関しての特有な有害性発現メカニズムや高感度の新評価手法の開発に関する研究に関して, 平成19年8月に東京で開かれた第27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参加し, 最新の国際動向を調査した [厚生科学研究主任研究]。

### 4. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成15年の水質基準改定以後, 食品安全委員会で実施された評価の状況やWHOでの逐次改訂作業(ローリングレビュー)を考慮しつつ, 最新の毒性情報や評価手法に関する情報の収集及び整理を行い, 健康影響評価値の設定や基準改定のための検討を行ってきている。本年度は, PFOSおよびPFOAの毒性情報の収集とWHO第3版追補のためのニトロベンゼンについての毒性情報整理とベンチマークドース等を用いた定量的評価手法について検討した。 [厚生労働科学研究分担研究]

### 5. 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を行ってきている。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補強するために, PPARをはじめとした17種の各レセプターに対する反応性をジブチルスズとトリブチルスズ用いて解析した。その結果低濃度で, 両物質によるPPAR $\gamma$ の弱いモジュレーション作用があることが示された。

### 6. 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。19年度は, 「ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発のための有害性評価および体内動

態評価に関する基盤研究」の中で研究総括を行うと共に、吸入暴露による動態解析に関わる研究とリポソーム法で分散したフラーレンの体内動態解析試験を開始した。また、イタリアで開催された「OECD産業用ナノマテリアルの安全性に関する作業部会(WPMN)のサブグループ3&4(SG3&4)合同会議」に出席し、情報収集を行うと共に、米国で開催された「ILSI-HESIナノマテリアル安全性に関するEHSサブ委員会会議および、ヘルシンキで開催された「欧州NANOSH会議—ナノテクノロジー：労働安全衛生における重要な領域」において本研究班での取り組みについての紹介および意見交換を行った[厚生労働科学研究主任研究]。

#### 7. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリー・アプローチに関する研究

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性を予測するにあたり、評価に必要不可欠である試験項目について、定量的構造活性相関予測やそれに関する研究領域において、国際的に使用されているいくつかの構造活性相関コンピュータープログラムの検証を行い問題点の洗い出しを行うと共に、予測精度を上げるためのアルゴリズムの改良や、数多くの物質を効率的に精査するための物質のカテゴリ化に関する研究を行っている。19年度は、「化学物質リスク評価における(定量的)構造活性相関(QSAR)に関する研究」において、染色体試験のモデルについての精度向上のためのモデルの改良、アラートの精度向上のため10物質について染色体異常試験を行った。肝臓および腎臓毒性予測モデル構築のための構造アラートの抽出を行った[厚生労働科学研究分担研究]。また、「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」において、構造等の類似性から化合物のカテゴリ化を行い、カテゴリ化された個々の物質について、毒性情報等を収集し、毒性情報のマトリックス化を行った[厚生労働科学研究分担研究]。

#### 8. 医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究

「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」において、米国及び日本で市販されている薬剤の内、FDA等により妊娠カテゴリーCに分類されている11種類の医薬品に関する文書をPDR(Physician's Desk Reference)から抽出し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した。[厚生労働科学研究分担研究]。

#### 9. 器具・容器包装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、19年度は、「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」において、18年度までに作成した器具・容器包装に用いられる合成樹脂の評価法ガイドライン原案を基に、その妥当性の検証と改良を行い、ガイドライン案を作成した[食品健康影響評価技術研究主任研究]。

## 平成19年度所外研究員等の受け入れ名簿

平成20年 3月31日現在

(客員研究員) 34名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
下村裕子	東京薬科大学名誉教授	生薬部	4.10.1		女	
福岡正道	帝京平成大学薬学部教授	生物薬品部	9.4.1		男	
降矢強	(独) 医薬品医療機器総合機構顧問	センター	12.6.1		男	
岡安勲	北里大学医学部病理学教室教授	センター	13.4.1		男	
相賀裕美子	元当所毒性部	センター	13.4.1		女	
末吉祥子	元当所有機化学部	有機化学部	13.4.1		女	
黒川雄二	元安全性生物試験研究センター長	センター	13.12.1		男	
小野景義	元当所代謝生化学部	代謝生化学部	15.3.1	20.2.28	男	
金子豊蔵	元当所毒性部	毒性部	15.4.1		男	
小沼博隆	元当所衛生微生物部	衛生微生物部	15.4.1		男	
小嶋茂雄	(独) 医薬品医療機器総合機構顧問	薬品部	16.8.1		男	
井上和秀	元当所代謝生化学部	薬理部	17.3.1		男	
柴田敏郎	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
熊谷健夫	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
木内文之	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
飯田修	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
吉松嘉代之	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		女	
瀨野裕之	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
菱田敦之	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
河野徳昭	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
小野敦	(独) 医薬基盤研究所	毒性部	17.4.1	19.7.31	男	
漆谷徹郎	同志社女子大学薬学部病態生理学教室教授	毒性部	17.4.1		男	
高田幸一	(独) 医薬品医療機器総合機構顧問	センター	17.4.1		男	
丹野雅幸	元当所有機化学部	有機化学部	17.5.1		男	
青柳伸男	元当所薬品部	薬品部	18.4.1		男	
前川昭彦	(独) 製品評価技術基盤機構化学物質管理センター技術顧問	毒性部	18.8.1		男	
増田光輝	元(財)ライオン歯科衛生研究所	薬理部	18.10.1		男	
小泉修一	山梨大学大学院医学工学総合研究部教授	薬理部	19.1.1		男	
佐々木久美子	元当所食品部	食品部	19.4.1	20.3.31	女	
渋谷淳	東京農工大学大学院共生科学技術院助教授	病理部	19.4.1		男	
広瀬雅雄	内閣府食品安全委員会委員	病理部	19.4.1	19.6.29	男	
高鳥浩介	東京農業大学客員教授	衛生微生物部	19.5.1		男	
小澤正吾	岩手医科大学薬学部教授	薬理部	19.5.1		男	
三森国敏	東京農工大学農学部教授	病理部	20.1.1		男	

(協力研究員) 42名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
壺井功	日本大学医学部	毒性部	11.4.1		男	
西尾俊幸	日本大学生物資源科学部助教授	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	20.3.31	女	
内山茂久	千葉大学工学部非常勤講師	環境衛生化学部	13.4.1	20.3.31	男	
田中直子	大妻女子大学家政学部	有機化学部	13.7.1		女	
治京玉記	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	有機化学部	15.3.1		女	
角田正史	北里大学医学部公衆衛生学教室助教授	衛生微生物部	15.7.1		男	
貝沼章子	東京農業大学応用生物科学部助教授	有機化学部	16.1.1		女	
西川可穂子	お茶の水女子大学人間文化研究科助手	有機化学部	16.1.1		女	
中村高敏	(独) 医薬品医療機器総合機構	生薬部	16.4.1		男	
吉谷隆志	(独) 医薬品医療機器総合機構	医薬安全科学部	16.6.1		男	
清水雅富	東京医療保健大学助手	変異遺伝部	16.7.1		男	
小久保清子	大妻女子大学短期大学部非常勤講師	変異遺伝部	17.4.1	20.3.31	女	
水川裕美子	同志社女子大学薬学部医療薬学科助手	毒性部	17.4.1		女	
畑尾史彦	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	
大河原晋	武蔵野大学薬学部助手	環境衛生化学部	17.5.1		男	

小 木 美 恵 子	金沢工業大学情報フロンティア学部生命情報学科教授	遺伝子細胞医薬部	17.7.1	20.3.31	女	
糸 数 七 重	武蔵野大学薬学部助手	生 薬 部	18.4.1		女	
平 澤 祐 介	星薬科大学生薬学教室助手	生 薬 部	18.5.1		男	
福 永 悟 史	(独) 医薬品医療機器総合機構	療 品 部	18.5.1	20.3.31	男	
天 倉 吉 章	松山大学薬学部助教授	食 品 部	18.5.1		男	
笛 木 修	(独) 医薬品医療機器総合機構	変 異 遺 伝 部	18.9.1	20.3.31	男	
田 中 光	東邦大学薬学部助教授	薬 品 部	19.4.1	20.3.31	男	
鹿 野 真 弓	(独) 医薬品医療機器総合機構	生 物 薬 品 部	19.4.1	20.3.31	女	
細 野 哲 司	横浜薬科大学講師	生 物 薬 品 部	19.4.1		男	
木 下 奈 津 美	(独) 医薬品医療機器総合機構	生 物 薬 品 部	19.4.1		女	
新 見 直 子	所属なし	変 異 遺 伝 部	19.4.1	19.6.30	女	
片 瀧 淳	所属なし	変 異 遺 伝 部	19.4.1	19.9.30	男	
袴 田 航	日本大学生物資源科学部農芸化学科専任講師	有 機 化 学 部	19.5.1		男	
中 津 則 之	(独) 医薬基盤研究所基盤の研究部特任研究員	毒 性 部	19.6.1		男	
中 込 ま だ か	(財) 乙卯研究所	薬 理 部	19.6.1		女	
藤 田 昌 彦	元国立公衆衛生院衛生薬学部長	安 全 情 報 部	19.7.1	20.3.31	女	
遊 佐 精 一	東京大学大学院医学系研究科特任講師	衛 生 微 生 物 部	19.7.19	20.3.31	男	
Lijun Wu	イオンビーム生物学研究所中国科学アカデミー生物物理教授	変 異 遺 伝 部	19.11.1	20.1.31	男	
好 村 守 生	松山大学薬学部助教	代 謝 生 化 学 部	19.11.1		男	
安 食 菜 穂 子	金沢大学大学院自然科学研究科研究生	生 薬 部	19.11.1		女	
細 江 智 夫	星薬科大学薬化学教室講師	生 薬 部	19.11.1		男	
Luan Yang	中国科学院上海藥物研究所医薬品安全性評価センター準教授	変 異 遺 伝 部	19.11.18	19.12.28	女	
外 岩 戸 尚 美	所属なし	変 異 遺 伝 部	20.1.21	20.3.31	女	
尾 上 洋 一	神奈川県衛生研究所微生物部長	衛 生 微 生 物 部	20.3.1		男	
朴 奉 柱	特定非営利活動法人カビ相談センター技術研修所長	衛 生 微 生 物 部	20.3.1		男	

## (流動研究員) 8名

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
SureshThirupathi	(財) 日本公定書協会	遺伝子細胞医薬部	17.10.1	20.3.31	男	
堀 内 新 一 郎	(財) 日本公定書協会	薬 理 部	19.9.1	20.3.31	男	
伊 藤 さ つ き	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	生 物 薬 品 部	19.10.1		女	
堀 美 玲	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	生 物 薬 品 部	19.10.1		女	
末 永 恵 美	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	生 薬 部	19.10.1		女	
堀 環	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	薬 理 部	19.10.1		男	
片 瀧 淳	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	変 異 遺 伝 部	19.10.1		男	
佐 伯 真 弓	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	医薬安全科学部	19.11.1		女	

## (リサーチ・レジデント) 12名

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
佐 伯 真 弓	(財) 日本公定書協会	医薬安全科学部	18.10.1	19.10.31	女	
高 倉 大 輔	(財) 日本公定書協会	生 物 薬 品 部	19.10.1		男	
遠 藤 明 仁	(財) 日本公定書協会	生 薬 部	19.10.1	19.12.31	男	
金 益 輝	(財) 日本公定書協会	生 薬 部	19.10.1	20.3.31	男	
鄭 連 淑	(財) 日本公定書協会	療 品 部	19.10.1		男	
佐 藤 里 絵	(社) 日本食品衛生協会	代 謝 生 化 学 部	18.6.1		女	
平 田 陸 子	(社) 日本食品衛生協会	変 異 遺 伝 部	18.8.1	19.10.31	女	
石 田 亜 紀 子	(社) 日本食品衛生協会	食 品 衛 生 管 理 部	19.4.1		女	
新 見 直 子	(社) 日本食品衛生協会	変 異 遺 伝 部	19.7.1		女	
賀 喜 白 乙	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	療 品 部	17.10.1	19.9.30	男	
石 和 玲 子	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	食 品 衛 生 管 理 部	18.4.1	20.3.31	女	
鄭 徳 泳	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	療 品 部	19.4.1	20.3.31	男	

## (研究支援者) 2名

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
Nasreen Banu	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	療 品 部	17.10.1	20.3.31	女	
福 井 千 恵	(財) ヒューマンサイエンス振興財団	療 品 部	18.4.1	20.3.31	女	

## (重点支援協力研究員) 5名

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
豊 田 淑 江	科学技術振興事業団	遺伝子細胞医薬部	15.1.1	19.12.31	女	

伊藤 さつき	科学技術振興事業団	遺伝子細胞医薬部	15.1.1	19.9.30	女	
堀 美 玲	科学技術振興事業団	遺伝子細胞医薬部	15.1.1	19.9.30	女	
徳田 敬代	科学技術振興事業団	生物薬品部	19.11.1	19.12.31	女	
篠原 聡	科学技術振興事業団	生物薬品部	19.11.1	19.12.31	男	

## (研究生) 56名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
原 島 瑞	日本大学生物資源科学部教授	生物薬品部	15.4.1		女	
梶 川 揚 申	岐阜大学連合大学院教授	食品衛生管理部	15.4.1	20.3.31	男	
高 松 大 郊	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	20.3.31	男	
朴 奉 柱	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	19.4.12	男	
伊藤 友実	お茶の水女子大学生活科学部食物栄養学科	療 品 部	15.10.24	20.3.31	女	
阿 部 裕	東京農工大学工学部生命工学科教授	生 薬 部	16.1.1		男	
西 田 正 人	東京大学消化管外科代謝栄養内分泌外科教授	衛生微生物部	17.4.1	20.3.31	男	
塩 入 利 一	東京大学消化管外科代謝栄養内分泌外科教授	衛生微生物部	17.4.1		男	
濱 田 美 影	東京大学大学院教授	衛生微生物部	17.8.1		女	
富士本 仁	昭和大学薬学部教授	病 理 部	17.10.1		男	
岡 野 理 紗	東京電機大学理工学部生命工学科学科長	療 品 部	18.3.1	20.2.29	女	
石 田 真 理	東京理科大学薬学部教授	生 薬 部	18.4.1	20.3.31	女	
三 枝 麻 衣	実践女子大学教授	衛生微生物部	18.4.1	20.3.21	女	
佐々 彰	東京薬科大学生命科学部教授	変異遺伝部	18.4.1		男	
田 崎 雅 子	日本大学大学院獣医学研究科獣医学専攻主任教授	病 理 部	18.4.3		女	
角 谷 沙 織	東邦大学教授	薬 品 部	18.4.10	20.2.29	女	
岡 村 俊 也	東京農工大学農学部獣医学科教授	病 理 部	18.7.1		男	
杉 恵 理 子	(財)放射線利用振興協会高崎事業所長	食 品 部	18.10.1	20.3.31	女	
原 田 友 昭	東京農工大学大学院	総合評価研究室	18.10.1		男	
真 鍋 貴 行	同志社女子大学薬学部	所 長 室	19.4.1	19.6.29	男	
内 山 麻 衣 子	日本大学生物資源科学部教授	生 物 薬 品 部	19.4.1		女	
大 沼 美 貴	東京理科大学教授	生 薬 部	19.4.1		女	
柳 野 紗 智 子	東邦大学薬学部助教授	遺伝子細胞医薬部	19.4.1		女	
井 上 知 紀	東京農工大学農学部獣医学科教授	病 理 部	19.4.1		男	
木 村 葵	鹿児島大学大学院歯学総合研究科	変異遺伝部	19.4.1		女	
小 山 直 己	静岡県立大学生活健康科学研究科長	変異遺伝部	19.4.1		男	
今 津 恭 平	北里大学教授	環境衛生化学部	19.4.9		男	
山 田 悟 志	(財)日本冷凍食品検査協会	食 品 部	19.4.10	19.7.6	男	
梶 田 和 彌	岐阜連合大学大学院教授	食品衛生管理部	19.4.16		男	
高 橋 華 奈 子	明治薬科大学臨床薬理学教授	薬 理 部	19.4.23		女	
鈴木 克彦	東京農業大学教授	食品衛生管理部	19.5.21		男	
今 井 耕 平	芝浦工業大学教授	有機化学部	19.5.22		男	
長谷部 未 来	お茶の水女子大学大学院教授	有機化学部	19.5.28	20.3.31	女	
赤 田 圭 司	東京農業大学応用生物科学部教授	食品衛生管理部	19.6.1	20.3.31	男	
谷 村 竜 太 郎	東京農業大学応用生物科学部教授	食品衛生管理部	19.6.1	19.11.2	男	
Al-Shahni Mohamed Mahdi	日本獣医生命科学大学学長	衛生微生物部	19.6.1	20.3.31	男	
大 塚 健 介	(財)電子中央研究所原子力技術研究所所長	セ ン タ ー	19.6.18		男	
川 崎 博 之	(財)食品薬品安全センター	食品衛生管理部	19.7.9	20.3.31	男	
菊 地 博 之	千葉大学大学院薬学研究院	生 薬 部	19.8.1		男	
金 益 輝	元当所生薬部	生 薬 部	19.8.13	19.9.30	男	
石 渡 和 也	大阪大学大学院薬学研究科長	医薬安全科学部	19.8.27		男	
斎 藤 晃 一 郎	(財)日本冷凍食品検査協会理事長	食 品 部	19.9.1	19.12.27	男	
菱 沼 円	首都大学東京大学院人間健康科学研究科教授	衛生微生物部	19.9.1	20.3.31	女	
小 林 咲 子	首都大学東京大学院人間健康科学研究科教授	衛生微生物部	19.9.1		女	
鳥 田 淳 史	首都大学東京大学院人間健康科学研究科教授	衛生微生物部	19.9.1	20.3.31	男	
鈴木 浩 子	共立薬科大学学長	生物薬品部	19.10.1		女	
内 田 一 成	(財)畜産生物科学安全研究所理事長	食 品 部	19.10.1	19.12.28	女	
森 久 子	(財)日本冷凍食品検査協会理事長	食品衛生管理部	19.10.3	19.12.27	女	
李 勤	東京医科歯科大学教授	生物薬品部	19.10.15		女	
吉 田 朋 高	(財)食品分析開発センター Sunatec理事長	食品衛生管理部	19.12.1		男	
野 口 真 行	(財)乙卯研究所長	薬 理 部	20.1.1		男	
片 岡 洋 平	(財)食品分析開発センター Sunatec理事長	食 品 部	20.1.7	20.3.31	男	
浜 辺 美 千 子	岡山県知事	食品衛生管理部	20.1.7	20.2.1	女	
藤 田 梢 子	(財)日本冷凍食品検査協会理事長	食 品 部	20.1.10	20.3.28	女	

坂口真理 Khuawalai Maklon	(財)日本冷凍食品検査協会理事長	食品衛生管理部	20.1.10	20.3.28	女	
	国立大学法人帯広畜産大学理事・副学長 大動物特殊疾病研究センター長	食品衛生管理部	20.3.10	20.3.21	女	

## (実習生) 44名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
金子文也	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	19.2.1	20.3.31	男	
櫻井智子	共立薬科大学学長	代謝生化学部	19.2.13	19.10.31	女	
今井絢美	東京医薬専門学校	代謝生化学部	19.2.21	20.3.31	女	
布留川みな子	日本大学生物資源科学部教授	生物薬品部	19.2.20	20.3.6	女	
鈴木紀美子	日本大学生物資源科学部教授	生物薬品部	19.2.20	20.3.6	女	
神谷譲	共立薬科大学学長	薬理部	19.2.27	19.10.6	男	
小俣知世	東京医薬専門学校長	環境衛生化学部	19.3.1	20.2.1	女	
田中美穂	東京医薬専門学校長	環境衛生化学部	19.3.1	20.2.26	女	
大滝由佳	北里大学理学部生物科学科教授	衛生微生物部	19.3.1	20.2.29	女	
松本拓	北里大学理学部	環境衛生化学部	19.4.1	20.2.20	男	
林あゆみ	北里大学理学部教授	環境衛生化学部	19.4.1	20.3.21	女	
三輪麻紀子	北里大学理学部教授	環境衛生化学部	19.4.1	20.2.20	女	
坂本愛	東京薬科大学生命科学部長	食品添加物部	19.4.1	20.2.15	女	
菅沼舞子	実践女子大学教授	食品添加物部	19.4.1	20.3.20	女	
市川瑛子	東京家政大学教授	食品衛生管理部	19.4.1	20.3.27	女	
五十嵐仁美	東京家政大学教授	食品衛生管理部	19.4.1	19.7.20	女	
高橋貴一	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	19.4.1	20.3.28	男	
古沢博子	実践女子大学教授	衛生微生物部	19.4.1	20.3.26	女	
斉藤善彦	東京理科大学薬理学研究室	薬理部	19.4.1	20.3.31	男	
八木奏江	日本大学生物資源科学部長	生薬部	19.4.2	20.3.24	女	
野口聡	東京電機大学理工学部生命工学科長	療品部	19.4.2	20.2.29	男	
原辰徳	東京電機大学理工学部生命工学科長	療品部	19.4.2	20.2.29	男	
浅見仁美	東京電機大学理工学部生命工学科長	療品部	19.4.2	20.2.29	女	
尾登賢一	日本大学生物資源科学部長	食品添加物部	19.4.2	20.2.12	男	
山本さやか	日本大学生物資源科学部長	食品添加物部	19.4.2	20.2.12	女	
杉山翠	実践女子大学教授	食品添加物部	19.4.2	20.2.29	女	
露木映理子	北里大学医療衛生学部学部長	衛生微生物部	19.4.9	20.2.28	女	
朝川陽介	東京農業大学教授	食品衛生管理部	19.5.8	20.3.27	男	
石井暁子	お茶の水女子大学教授	有機化学部	19.5.28	20.3.31	女	
桑原麻衣子	東京農業大学農学部畜産学科長	衛生微生物部	19.7.1	20.3.3	女	
濱田理	玉川大学農学部応用生物化学科生物化学領域教授	衛生微生物部	19.7.2	20.3.7	男	
松澤耕平	桐蔭横浜大学医用工学部	環境衛生化学部	19.8.20	19.9.28	男	
福永加奈美	桐蔭横浜大学医用工学部	環境衛生化学部	19.8.20	19.9.28	女	
岡本要	桐蔭横浜大学医用工学部	環境衛生化学部	19.8.20	19.9.28	女	
岩井すみれ	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	20.2.1		女	
中西聡美	共立薬科大学学長	有機化学部	20.2.12		女	
山縣奈々子	東京薬科大学生命科学部長	有機化学部	20.2.12		女	
吾月遙	東邦大学薬学部准教授	遺伝子細胞医薬部	20.2.25		女	
立石ゆり	東邦大学薬学部准教授	遺伝子細胞医薬部	20.2.25		女	
曾我康太	北里大学理学部生物科学科	衛生微生物部	20.3.1		男	
石井絢子	関東学院大学工学部社会環境システム学科長	環境衛生化学部	20.3.3		女	
奥秋菜	東京医薬専門学校長	環境衛生化学部	20.3.3		女	
江添悠	日本大学生物資源科学部農芸化学科教授	生物薬品部	20.3.6		男	
杉本大輔	東京医薬専門学校長	環境衛生化学部	20.3.24		男	

Iida-Tanaka, N.<sup>\*1</sup>, Namekata, N.<sup>\*2</sup>, Kaneko, M.<sup>\*1</sup>, Tamura, M.<sup>\*2</sup>, Kawanishi, T., Nakamura, R.<sup>\*3</sup>, Shigenobu, K.<sup>\*2</sup>, and Tanaka, H.<sup>\*2</sup>: **Involvement of intracellular Ca<sup>2+</sup> in the regulatory volume decrease after hyposmotic swelling in MDCK cells.**

*J Pharmacol Sci.*, **104**, 397-401 (2007)

We examined the source of Ca<sup>2+</sup> involved in the volume regulation of Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells with confocal microscopy and fluoroprobes. Hyposmosis induced a transient increase in cell volume, as well as cytoplasmic Ca<sup>2+</sup>, which peaked at 3 to 5 min and gradually decreased to reach the initial value within about 30 min. This late decrease in cell volume, as well as the transient rise in cytoplasmic Ca<sup>2+</sup>, was reduced in Ca<sup>2+</sup>-free solution and was abolished by pretreatment with thapsigargin. In conclusion, Ca<sup>2+</sup> released from the intracellular store contributes to the regulatory volume decrease following hyposmotic swelling in MDCK cells.

Keywords: hyposmosis, cell volume, intracellular Ca<sup>2+</sup>

<sup>\*1</sup> 大妻大学家政学部

<sup>\*2</sup> 東邦大学薬学部

<sup>\*3</sup> カールツァイス

Namekata, I.<sup>\*</sup>, Fujiki, S.<sup>\*</sup>, Kawakami, Y.<sup>\*</sup>, Moriwaki, R.<sup>\*</sup>, Takeda, K.<sup>\*</sup>, Kawanishi, T., Takahara, A.<sup>\*</sup>, Shigenobu, K.<sup>\*</sup>, and Tanaka, H.<sup>\*</sup>: **Intracellular mechanisms and receptor types for endothelin-1-induced positive and negative inotropy in mouse ventricular myocardium.**

*Nauny-Schmied Arch Pharmacol* **376**, 385-395 (2008)

We examined the intracellular mechanisms for endothelin-1-induced positive and negative inotropic components that coexist in the mouse ventricular myocardium using isolated ventricular tissue and myocytes from 4-week-old mice. In the presence of SEA0400, a specific inhibitor of the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger, endothelin-1 produced positive inotropy. Endothelin-1, when applied to cardiomyocytes in the presence of SEA0400, did not change the peak amplitude of the Ca<sup>2+</sup> transient but increased intracellular pH and Ca<sup>2+</sup> sensitivity of contractile proteins. On the other hand, in the presence of dimethylamiloride (DMA), a specific inhibitor of the Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchanger, endothelin-1 produced negative inotropy. In cardiomyocytes, in the presence of DMA,

endothelin-1 produced a decrease in peak amplitude of the Ca<sup>2+</sup> transient. In the presence of both DMA and SEA0400, endothelin-1 produced neither positive nor negative inotropy. Positive inotropy was blocked by BQ-123 and negative inotropy by BQ-788. These results suggested that endothelin-1-induced positive inotropy is mediated by ETA receptors, activation of the Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchanger and an increase in intracellular pH and Ca<sup>2+</sup> sensitivity and that the negative inotropy is mediated by ETB receptors, activation of the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger and decrease in Ca<sup>2+</sup> transient amplitude.

Keywords: Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange, cardiomyocyte, endothelin

\* 東邦大学

Iida-Tanaka, N.<sup>\*1</sup>, Nnamekata, I.<sup>\*2</sup>, Tamura, M.<sup>\*2</sup>, Kawamata, Y.<sup>\*1</sup>, Kawanishi, T. and Tanaka, H.<sup>\*2</sup>: **Membrane-Labeled MDCK cells and confocal microscopy for the analyses of cellular volume and Morphology.**

*Biol. Pharm. Bull.* **31**, 731-734 (2008)

A clone of Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells whose cell membrane was stably labeled with expressed cyan fluorescent protein (CFP) was established, and changes in their volume and shape induced by hyposmotic stress were analyzed with confocal microscopy. The membrane-targeted CFP was present not only on the cell membrane but also in the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus, but was excluded from the mitochondria and cell nucleus. During hyposmosis, the initial swelling and the following regulatory volume decrease could be accurately measured by summation of the cellular volume in every confocal slice crossing the cell at different heights. Changes in the cellular height roughly paralleled the changes in cellular volume when the mean value was compared, but dissociation as much as 30% was observed for individual cells due to changes in cell shape. The present experimental system, which enables direct measurement of cell volume and simultaneous observation of various intracellular phenomena, would be useful for further investigation of cellular volume regulation.

Keywords: confocal microscopy, regulatory volume decrease, hyposmosis

\*1 大妻大学家政学部

\*2 東邦大学薬学部

川西 徹：バイオ医薬品の日局収載環境整備に関する研究

医薬品研究, 38, 381-390 (2007)

日局原案記載要領の改訂のために、15局日局原案作成要領についてバイオ医薬品関係の問題点についてアンケート調査を行い、その結果をまとめるとともに、その対応案を検討した。

Keywords: 日本薬局方改正, バイオ医薬品, 日局原案作成要領

柘植英哉<sup>\*1</sup>, 中島辰巳<sup>\*1</sup>, 大内 正<sup>\*1</sup>, 青木光夫<sup>\*2</sup>, 大久保恒夫<sup>\*2</sup>, 四方田千佳子: 浸透圧測定による機種間差に関する研究 (第一報)

医薬品研究, 39, 251-264 (2008)

日本薬局方一般試験法2.47浸透圧測定法の機種間差の問題を取り上げ、アンケート方式による実態調査を行った。また、製薬メーカー33社と浸透圧計メーカー5社の協力の下に、共通試料を用いた共同実験を計画・実施し、機種間差の実態の一部を明らかにした。

Keywords: osmolarity determination, osmometer, intra-apparatus difference

Katori, N., Saito, Y., Nakajima, Y., Yoshitani, T., Kim, S.-R., Fukushima-Uesaka, H., Kaniwa, N., Kamatani, N.<sup>\*1</sup>, Minami, H.<sup>\*2</sup>, Yoshida, T.<sup>\*2</sup>, Yamamoto, N.<sup>\*2</sup>, Tamura, T.<sup>\*2</sup>, Saijo, N.<sup>\*2</sup>, and Sawada, J.: **CYP2C8 haplotype structures and influence of genetic polymorphisms on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population**

*International Proceeding; 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 157-161 (2007).

CYP2C8 is known to metabolize various drugs, including the anti-cancer drug paclitaxel (PTX). Haplotype structures of the *CYP2C8* gene were inferred using 40 genetic variations detected in 437 Japanese subjects. We identified 40 haplotypes that were not and 9 haplotypes that were associated with amino acid changes. The 40 haplotypes were classified into 6 groups. Patients with heterozygous *\*IG* group haplotypes harboring several intronic variations had a 2.5-fold higher ( $p < 0.001$ ) median AUC for C3'-p-OH-PTX, and a 16% higher ( $p < 0.05$ ) median AUC for PTX

than patients with no *\*IG* group haplotypes. However, no statistically significant differences were observed for the AUC of 6 $\alpha$ -OH-PTX. The *ABCB1* genotype also influenced plasma levels of C3'-p-OH-PTX, but not the levels of 6 $\alpha$ -OH-PTX or PTX.

Keywords: paclitaxel, pharmacogenomics, CYP2C8, haplotypes

\*1 Tokyo Women's Medical University

\*2 National Cancer Center

Kadoya, S.<sup>\*</sup>, Izutsu, K., Yonemochi, E.<sup>\*</sup>, Terada, K.<sup>\*</sup>, Yomota, C., Kawanishi, T.: **Glass-state amorphous salt solids formed by freeze-drying of amines and hydroxy carboxylic acids: effect of hydrogen-bonding and electrostatic interactions.**

*Chem. Pharm. Bull.* 56(6)821-826 (2008)

We studied effect of molecular interactions on the physical properties of binary freeze-dried solids and frozen aqueous solutions using model chemicals containing various functional groups (amino, carboxyl, hydroxyl). Thermal analysis of frozen solutions containing alkyl diamines and hydroxy di- or tricarboxylic acids showed thermal transitions ( $T_g'$ : glass transition of maximally freeze-concentrated phase) at temperatures higher than those of the individual solutes. A binary frozen solution containing 80 mM 1,3-diamino-2-hydroxypropane (single-solute  $T_g' < -60^\circ\text{C}$ ) and 120 mM citric acid (single-solute  $T_g' : -55.0^\circ\text{C}$ ) made the transition at  $-30.8^\circ\text{C}$ . The molecular weight of the solutes had smaller effects on the transition temperatures of the frozen mixture component solutions. Lyophilization of some high  $T_g'$  mixture frozen solutions (e.g., 1,3-diamino-2-hydroxypropane and citric acid) resulted in cake-structure amorphous solids with glass transition temperatures ( $T_g$ ) higher than those of the individual components. Networking of intense hydrogen-bondings and electrostatic interactions between the heterogeneous molecules through the multiple functional groups was suggested to reduce the component mobility in the amorphous freeze-concentrated phase and the freeze-dried solids. Controlling the interactions should be a key to optimizing the physical properties of multi-component amorphous freeze-dried pharmaceutical formulations.

Keywords: freeze-drying, glass solid, thermal analysis, molecular interaction



\* Toho University

Ishibashi, M.<sup>\*1</sup>, Tatsuda, S.<sup>\*1</sup>, Izutsu, K., Kumeda, K.<sup>\*1</sup>, Arakawa, T.<sup>\*2</sup>, Tokunaga, M.<sup>\*1</sup>: **A single Gly114Arg mutation stabilizes the hexameric subunit assembly and changes the substrate specificity of haloarchaeal nucleoside diphosphate kinase.**

*FEBS Lett.*, **581**, 4073-4079 (2007)

Nucleoside diphosphate kinase from extremely halophilic archaeon (HsNDK) requires above 2 M NaCl concentration for in vitro refolding. Here an attempt was made to isolate mutations that allow HsNDK to refold in low salt media. Such a screening resulted in isolation of an HsNDK mutant, Gly114Arg, which efficiently refolded in the presence of 1 M NaCl. This mutant, unlike the wild type enzyme, was expressed in *Escherichia coli* as an active form. The residue 114 is in close proximity to Glu155 of the neighboring subunit in the three dimensional hexameric structure of the HsNDK. It is thus possible that the attractive electrostatic interactions occur between Arg114 and Glu155 in the mutant HsNDK, stabilizing the hexameric subunit assembly.

Keywords: halophilic, mutation, subunit assembly

<sup>\*1</sup> Kagoshima University

<sup>\*2</sup> Alliance Protein Laboratories

伊豆津健一, 角谷沙織\*, 四方田千佳子, 川西徹, 吉橋泰生\*, 米持悦生\*, 寺田勝英\*: **塩基性アミノ酸と有機酸の凍結乾燥によるガラス固体の形成とタンパク質安定化**  
低温生物工学会誌, **53**, 117-122 (2007)

複数の医薬品添加剤を組み合わせた凍結乾燥や溶融体急冷によるガラス固体形成の機構を明らかにするため, 各種のモデル物質を用いて凍結水溶液や固体の物性を検討した. 複数のアミノ基を持つ物質と水酸基を持つ有機酸の混合により, 凍結濃縮相や乾燥固体のガラス転移温度の顕著な上昇がみられ, 異種分子間のイオン結合や水素結合が強固な非晶質固体形成に寄与する事が示唆された. 分子間相互作用の制御は高機能と保存安定性を兼ね備えた非晶質製剤の設計に有用と考えられる.

Keywords: formulation, glass solid, freeze-drying

\* 東邦大学薬学部

Abe, Y.<sup>\*1</sup>, Yoshikawa, T.<sup>\*1</sup>, Kamada, H.<sup>\*1</sup>, Shibata, H.,

Nomura, T.<sup>\*2</sup>, Minowa, K.<sup>\*4</sup>, Kayamuro, H.<sup>\*1</sup>, Katayama, K.<sup>\*5</sup>, Miyoshi, H.<sup>\*6</sup>, Mukai, Y.<sup>\*2</sup>, Yoshioka, Y.<sup>\*3</sup>, Nakagawa, S.<sup>\*2</sup>, Tsunoda, S.<sup>\*1</sup>, Tsutsumi, Y.<sup>\*1</sup>: **Simple and highly sensitive assay system for TNFR2-mediated soluble- and transmembrane-TNF activity.**  
*J Immunol Methods*, **335**(1-2), 71-8 (2008).

Drugs that target tumor necrosis factor-alpha (TNF) are particularly important in the treatment of severe inflammatory progression in rheumatoid arthritis, Crohn's disease and psoriasis. Despite the central role of the TNF/TNF receptor (TNFR) in various disease states, there is a paucity of information concerning TNFR2 signaling. In this study, we have developed a simple and highly sensitive cell-death based assay system for analyzing TNFR2-mediated bioactivity that can be used to screen for TNFR2-selective drugs. Using a lentiviral vector, a chimeric receptor was engineered from the extracellular and transmembrane domain of human TNFR2 and the intracellular domain of mouse Fas and the recombinant protein was then expressed in TNFR1 (-/-) R2 (-/-) mouse preadipocytes. Our results demonstrate that this chimeric receptor is capable of inducing apoptosis by transmembrane- as well as soluble-TNF stimuli. Moreover, we found that our bioassay based on cell death phenotype had an approximately 80-fold higher sensitivity over existing bioassays. We believe our assay system will be an invaluable research tool for studying TNFR2 and for screening TNFR2-targeted drugs.

Keywords: TNF, TNFR2, Bioassay

<sup>\*1</sup> 医薬基盤研

<sup>\*2</sup> 大阪大学大学院薬学研究科

<sup>\*3</sup> 大阪大学MEIセンター

<sup>\*4</sup> 京都薬科大学

<sup>\*5</sup> 東京都臨床医学総合研究所

<sup>\*6</sup> 理化学研究所

Shibata, H., Yoshioka, Y.<sup>\*3</sup>, Ohkawa, A.<sup>\*2</sup>, Minowa, K.<sup>\*4</sup>, Mukai, Y.<sup>\*2</sup>, Abe, Y.<sup>\*1</sup>, Taniai, M.<sup>\*5</sup>, Nomura, T.<sup>\*1</sup>, Kayamuro, H.<sup>\*1</sup>, Nabeshi, H.<sup>\*1</sup>, Sugita, T.<sup>\*1</sup>, Imai, S.<sup>\*1</sup>, Nagano, K.<sup>\*1</sup>, Yoshikawa, T.<sup>\*1</sup>, Fujita, T.<sup>\*4</sup>, Nakagawa, S.<sup>\*2</sup>, Yamamoto, A.<sup>\*4</sup>, Ohta, T.<sup>\*5</sup>, Hayakawa, T.<sup>\*7</sup>, Mayumi, T.<sup>\*6</sup>, Vandeenabeele, P.<sup>\*8</sup>, Aggarwal, BB.<sup>\*9</sup>, Nakamura, T.<sup>\*10</sup>, Yamagata, Y.<sup>\*10</sup>, Tsunoda, S.<sup>\*1</sup>, Kamada, H.<sup>\*1</sup>, Tsutsumi, Y.<sup>\*1</sup>: **Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1-**

**selective mutant of a tumor necrosis factor-alpha antagonist.**

*J. Biol. Chem.*, **283**, 998-1007 (2008)

Tumor necrosis factor-alpha (TNF) induces inflammatory response predominantly through the TNF receptor-1 (TNFR1). Thus, blocking the binding of TNF to TNFR1 is an important strategy for the treatment of many inflammatory diseases, such as hepatitis and rheumatoid arthritis. In this study, we identified a TNFR1-selective antagonistic mutant TNF from a phage library displaying structural human TNF variants in which each one of the six amino acid residues at the receptor-binding site (amino acids at positions 84-89) was replaced with other amino acids. Consequently, a TNFR1-selective antagonistic mutant TNF (RlantTNF), containing mutations A84S, V85T, S86T, Y87H, Q88N, and T89Q, was isolated from the library. The RlantTNF did not activate TNFR1-mediated responses, although its affinity for the TNFR1 was almost similar to that of the human wild-type TNF (wtTNF). Additionally, the RlantTNF neutralized the TNFR1-mediated bioactivity of wtTNF without influencing its TNFR2-mediated bioactivity and inhibited hepatic injury in an experimental hepatitis model. To understand the mechanism underlying the antagonistic activity of RlantTNF, we analyzed this mutant using the surface plasmon resonance spectroscopy and x-ray crystallography. Kinetic association/dissociation parameters of the RlantTNF were higher than those of the wtTNF, indicating very fast bond dissociation. Furthermore, x-ray crystallographic analysis of RlantTNF suggested that the mutation Y87H changed the binding mode from the hydrophobic to the electrostatic interaction, which may be one of the reasons why RlantTNF behaved as an antagonist. Our studies demonstrate the feasibility of generating TNF receptor subtype-specific antagonist by extensive substitution of amino acids of the wild-type ligand protein.

Keywords : TNF, Antagonist, TNFR1

\*1 医薬基盤研

\*2 大阪大学大学院薬学研究科

\*3 大阪大学MEIセンター

\*4 京都薬科大学

\*5 林原生物化学研究所

\*6 神戸学院大学

\*7 国立衛研

\*8 Ghent University

\*9 University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

\*10 熊本大学

Sugita, T.<sup>\*1</sup>, Yoshikawa, T.<sup>\*1</sup>, Mukai, Y.<sup>\*2</sup>, Yamanada, N.<sup>\*1</sup>, Imai, S.<sup>\*1</sup>, Nagano, K.<sup>\*1</sup>, Yoshida, Y.<sup>\*1</sup>, Shibata, H., Yoshioka, Y.<sup>\*3</sup>, Nakagawa, S.<sup>\*2</sup>, Kamada, H.<sup>\*1</sup>, Tsunoda, S.<sup>\*1</sup>, Tsutsumi, Y.<sup>\*1</sup>: **Comparative study on transduction and toxicity of protein transduction domains.**

*Br J Pharmacol.* **153**, 1143-52 (2008)

Protein transduction domains (PTDs), such as Tat, antennapedia homeoprotein (Antp), Rev and VP22, have been extensively utilized for intracellular delivery of biologically active macromolecules in vitro and in vivo. There is little known, however, about the relative transduction efficacy, cytotoxicity and internalization mechanism of individual PTDs. EXPERIMENTAL APPROACH: We examined the cargo delivery efficacies of four major PTDs (Tat, Antp, Rev and VP22) and evaluated their toxicities and cell internalizing pathways in various cell lines. KEY RESULTS: The relative order of the transduction efficacy of these PTDs conjugated to fluorescein was Rev>Antp>Tat>VP22, independent of cell type (HeLa, HaCaT, A431, Jurkat, MOLT-4 and HL60 cells). Antp produced significant toxicity in HeLa and Jurkat cells, and Rev produced significant toxicity in Jurkat cells. Flow cytometric analysis demonstrated that the uptake of PTD-fluorescein conjugate was dose-dependently inhibited by methyl-beta-cyclodextrin, cytochalasin D and amiloride, indicating that all four PTDs were internalized by the macropinocytotic pathway. Accordingly, in cells co-treated with 'Tat-fused' endosome-disruptive HA2 peptides (HA2-Tat) and independent PTD-fluorescent protein conjugates, fluorescence spread throughout the cytosol, indicating that all four PTDs were internalized into the same vesicles as Tat. CONCLUSIONS AND IMPLICATIONS: These findings suggest that macropinocytosis-dependent internalization is a crucial step in PTD-mediated molecular transduction. From the viewpoint of developing effective and safe protein transduction technology, although Tat was the most versatile carrier among the peptides studied, PTDs should be selected based on their individual characteristics.

Keywords: protein transduction domains, Tat, anten-

napedia

<sup>\*1</sup> 医薬基盤研<sup>\*2</sup> 大阪大学大学院薬学研究科<sup>\*3</sup> 大阪大学MEIセンター

Shibata, H., Kamada, H.<sup>\*1</sup>, Nishibata, K.<sup>\*2</sup>, Yoshioka, Y.<sup>\*3</sup>, Nishibata, T.<sup>\*2</sup>, Abe, Y.<sup>\*1</sup>, Nomura, T.<sup>\*1</sup>, Nabeshi, H.<sup>\*1</sup>, Minowa, K.<sup>\*4</sup>, Mukai, Y.<sup>\*2</sup>, Nakagawa, S.<sup>\*2</sup>, Mayumi, T.<sup>\*5</sup>, Tsunoda, S.<sup>\*1</sup>, Tsutsumi, Y.<sup>\*1</sup>: **Role of amino acid residue 90 in bioactivity and receptor binding capacity of tumor necrosis factor mutants.**

*BBA-Proteins and Proteomics.*, **1774**(8), 1029-1035 (2007).

We have previously produced two bioactive lysine-deficient mutants of TNF-alpha (mutTNF-K90R, K90P) and found that these mutants have bioactivity superior to wild-type TNF (wtTNF). Because these mutants contained same amino acid except for amino acid 90, it is unclear which amino acid residue is optimal for showing bioactivity. We speculated that this amino acid position was exchangeable, and this amino acid substitution enabled the creation of lysine-deficient mutants with enhanced bioactivity. Therefore, we produced mutTNF-K90R variants (mutTNF-R90X), in which R90 was replaced with other amino acids, to assay their bioactivities and investigated the importance of amino acid position 90. As a result, mutTNF-R90X that replaced R90 with lysine, arginine and proline were bioactive, while other mutants were not bioactive. Moreover, these three mutants showed bioactivity as good as or better than wtTNF. R90 replaced with lysine or arginine had especially superior binding affinities. These results suggest that the amino acid position 90 in TNF-alpha is important for TNF-alpha bioactivity and could be altered to improve its bioactivity to generate a "super-agonist".

Keywords : TNF, Mutant, Phage display

<sup>\*1</sup> 医薬基盤研<sup>\*2</sup> 大阪大学大学院薬学研究科<sup>\*3</sup> 大阪大学MEIセンター<sup>\*4</sup> 京都薬科大学<sup>\*5</sup> 神戸学院大学

Nomura, T.<sup>\*1</sup>, Kawamura, M.<sup>\*1</sup>, Shibata, H., Abe, Y.<sup>\*1</sup>, Ohkawa, A.<sup>\*1</sup>, Mukai, Y.<sup>\*2</sup>, Sugita, T.<sup>\*1</sup>, Imai, S.<sup>\*1</sup>,

Nagano, K.<sup>\*1</sup>, Okamoto, T., Tsutsumi, Y.<sup>\*1</sup>, Kamada, H.<sup>\*1</sup>, Nakagawa, S.<sup>\*2</sup>, Tsunoda, S.<sup>\*1</sup>: **Creation of novel cell penetrating peptide, using random 18mer peptides library.**

*Pharmazie*, **62**, 569-573 (2007)

Cell penetrating peptides (CPPs) have drawn attention as carriers for intracellular drug delivery. It is commonly believed that TAT peptide is the best carrier among the existing CPPs due to its high translocational activity. Despite considerable research, the cellular uptake mechanism of TAT peptide remains unclear. Additionally, the transduction efficiency of TAT peptide is insufficient for use in intracellular therapy. In this study, we attempted to identify novel CPPs from a random 18mer peptide library using a phage display system. To isolate novel CPPs more effectively, PSIF (protein synthesis inhibition factor) was used with the screening system. Consequently, we isolated 7 novel CPPs from the library and determined by flow cytometry and confocal laser microscopy that these CPPs were taken up into cells. Once the cellular uptake pathway of these CPPs has been determined, it may be possible to use them for intracellular therapy.

Keywords: Cell penetrating peptides, Tat, phage display

<sup>\*1</sup> 医薬基盤研<sup>\*2</sup> 大阪大学大学院薬学研究科

Sugita, T.<sup>\*2</sup>, Yoshikawa, T.<sup>\*1</sup>, Mukai, Y.<sup>\*2</sup>, Yamanada, N.<sup>\*2</sup>, Yamato, T.<sup>\*2</sup>, Imai, S.<sup>\*2</sup>, Nagano, K.<sup>\*2</sup>, Yoshida, Y.<sup>\*1</sup>, Shibata, H., Yoshioka, Y.<sup>\*3</sup>, Nakagawa, S.<sup>\*2</sup>, Kamada, H.<sup>\*1</sup>, Tsunoda, S.<sup>\*1</sup>, Tsutsumi, Y.<sup>\*2</sup>: **Improved cytosolic translocation and tumor-killing activity of Tat-shepherdin conjugates mediated by co-treatment with Tat-fused membrane-disruptive HA2 peptide.**

*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **363**, 1027-1032 (2007)

Tat peptides are useful carriers for delivering biologic molecules into the cell for both functional analysis of intracellular disease-related proteins and treatment of refractory diseases. Most internalized Tat-fused cargos (Tat-cargos) are trapped within the endosome, however, which limits the biologic function of the cargo. In this study, we demonstrated that Tat-fused HA2 peptide (HA2Tat), an endosome disrupted pep-

tide, enhanced the endosome-escape efficiency of Tat-cargos. In cells treated with a mixture of fluorescein isothiocyanate-labeled Tat and HA2Tat, widespread fluorescence was observed throughout the cytosol. In addition, this HA2Tat-mediated cytosolic delivery technique led to enhanced cytotoxicity of Tat-fused anti-cancer peptides, specifically shepherdin. Thus, we improved the function of the delivered molecules by co-treating with HA2Tat and propose that this is a useful method for the delivery of therapeutic macromolecules into the cytosol.

Keywords: Tat, HA2, Protein transduction domain; PTD

\*1 医薬基盤研

\*2 大阪大学大学院薬学研究科

\*3 大阪大学MEIセンター

Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T., Tanaka, K.<sup>\*1</sup>, Kitamura, S.<sup>\*1</sup>, Takakura, A.<sup>\*2</sup>, Hayashi, T.<sup>\*2</sup>, Muranushi, N.<sup>\*1</sup>: **Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by <sup>1</sup>H-NMR spin-lattice relaxation.**

*Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1227-1231 (2007)

The miscibility of a drug with excipients in solid dispersions is considered to be one of the most important factors for preparation of stable amorphous solid dispersions. The purpose of the present study was to elucidate the feasibility of <sup>1</sup>H-NMR spin-lattice relaxation measurements to assess the miscibility of a drug with excipients. Solid dispersions of nifedipine with the hydrophilic polymers poly (vinylpyrrolidone) (PVP), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and  $\alpha,\beta$ -poly (N-5-hydroxypentyl)-L-aspartamide (PHPA) with various weight ratios were prepared by spray drying, and the spin-lattice relaxation decay of the solid dispersions in a laboratory frame ( $T_1$  decay) and in a rotating frame ( $T_{1\rho}$  decay) were measured.  $T_{1\rho}$  decay of nifedipine-PVP solid dispersions (3:7, 5:5 and 7:3) was describable with a mono-exponential equation, whereas  $T_{1\rho}$  decay of nifedipine-PHPA solid dispersions (3:7, 4:6 and 5:5) was describable with a bi-exponential equation. Because a mono-exponential  $T_{1\rho}$  decay indicates that the domain sizes of nifedipine and polymer in solid dispersion are less than several nm, it is speculated that nifedipine is miscible with PVP but not miscible with PHPA. All the nifedipine-PVP solid dispersions

studied showed a single glass transition temperature ( $T_g$ ), whereas two glass transitions were observed for the nifedipine-PHPA solid dispersion (3:7), thus supporting the above speculation. For nifedipine-HPMC solid dispersions (3:7 and 5:5), the miscibility of nifedipine and HPMC could not be determined by DSC measurements due to the lack of obviously evident  $T_g$ . In contrast, <sup>1</sup>H-NMR spin-lattice relaxation measurements showed that nifedipine and HPMC are miscible, since  $T_{1\rho}$  decay of the solid dispersions (3:7, 5:5 and 7:3) was describable with a mono-exponential equation. These results indicate that <sup>1</sup>H-NMR spin-lattice relaxation measurements are useful for assessing the miscibility of a drug and an excipient in solid dispersions.

Keywords: miscibility, solid dispersion, spin diffusion

\*1 アステラス製薬 (株)

\*2 塩野義製薬 (株)

Maitani, Y.<sup>\*</sup>, Aso, Y., Yamada, A.<sup>\*</sup>, Yoshioka, S.: Effect of sugars on storage stability of lyophilized liposome/DNA complexes with high transfection efficiency.

*Int. J. Pharm.*, **356**, 69-75 (2008)

Cationic lipid-based gene delivery systems have shown promise in transfecting cells *in vitro* and *in vivo*. However, liposome/DNA complexes tend to form aggregates after preparation. Lyophilization of these systems, therefore, has become of increasing interest. In this study, we investigated the feasibility of preserving complexes as a dried preparation using a modified dehydration rehydration vesicle (DRV) method as a convenient and reliable procedure. We also studied storage stability of a lyophilized novel cationic gene delivery system incorporating sucrose, isomaltose and isomaltotriose. Liposomes were composed of  $3\beta$ -[N-(N',N'-dimethylaminoethane)-carbamoyl] cholesterol (DC-Chol) and dioleoylphosphatidylethanolamine (DOPE), plus sucrose, isomaltose or isomaltotriose. Lyophilized liposome/DNA complexes were stored at -20, 25, 40 and 50°C and their stability was followed for 50 days. Liposome/DNA complexes with sucrose could be stored even at 50°C without large loss of transfection efficiency. The transfection efficiency of formulations stored at various temperatures indicated that the stabilizing effect of sugars on plasmid DNA was higher in the following order; isomaltotriose < isomaltose < sucrose, which was inverse to

the order of their glass transition temperature ( $T_g$ ) values. It was concluded that we could prepare novel lyophilized liposome/DNA complexes with high transfection efficiency and stability, which might be concerned that sucrose stabilized plasmid DNA in liposomes by directly interacting with plasmid DNA rather than by vitrifying to a high  $T_g$  solid.

Keywords: Cationic liposome, Dehydration rehydration vesicle, Storage stability

\* 星薬科大学

Sakamoto, T., Fujimaki, Y., Hiyama, Y.: **Studies on the influence of uniformity of particle size of powder, tapping and sample replacement for diffusion reflectance quantitative NIR spectrometric analysis**

*Pharmazie*, **63**, 841-846 (2007)

The extent of deviation factors and the influence of pre-processing of spectra for a quantitative application of reflectance NIR measurement against powder sample were examined. Lactose monohydrate (NGLM), a medical additive was used for this study. Ground lactose monohydrate (GLM) and NGLM were measured by NIR reflectance spectroscopy. In the wave number range from 12000 $\text{cm}^{-1}$  to 4000 $\text{cm}^{-1}$ , the ratios of absorbance values (a.v.) between the wave numbers of GLM and NGLM were almost same and no influence of intensity of absorbance through the measurement range was observed concerning heterogeneity of particle size. Absorbance values of NGLM were decreased with increasing number of tapping without a bit difference of the change of a.v. The several statistical parameters of a.v. from the both samples were estimated. The relative standard deviation (RSD) and 95% confidence intervals (CIs) of a.v. on successive measurements at a fixed position in GLM and NGLM vials were almost the same. However, the RSD and 95% confidence of absorbance value of NGLM were larger than these GLM, i.e., RSD: 0.66% for NGLM, 0.42% for GLM. The 95% of CI of NGLM was ten times larger than that of GLM in five replacement positions. The two kinds of baseline corrections, the SNV and MSC processing were examined to evaluate the extent of influence against a.v. The 95% CI calculated from a.v. by the SNV pre-processing showed a wider range compared with that from no pre-processing and MSC

pre-processing. These results suggest that the statistical confidence of a.v. would also change by pre-processing. It is important to consider the statistical confidence of a.v. for precise quantitative application of the reflectance NIR spectroscopy.

Keywords: NIR, Diffusion reflectance, Deviation factor, Quantitative analysis

Yamaguchi, T., Uchida, E.: **Regulatory Aspects of Oncolytic Virus Products**

*CCDT Journal*, **7**, 203-208 (2007)

Many types of oncolytic viruses, wild-type virus, attenuated viruses and genetically-modified viruses, have been developed as an innovative cancer therapy. The strategies, nature, and technologies of oncolytic virus products are different from the conventional gene therapy products or cancer therapy products. From the regulatory aspects to ensure the safety, efficacy and quality of oncolytic viruses, there are several major points during the development, manufacturing, characterization, non-clinical study and clinical study of oncolytic viruses. The major issues include 1) virus design (wild-type, attenuated, and genetically engineered strains), 2) proof of concept in development of oncolytic virus products, 3) selectivity of oncolytic virus replication and targeting to cancer cells, 4) relevant animal models in non-clinical studies, 5) clinical safety, 6) evaluation of virus shedding. Until now, the accumulation of the information about oncolytic viruses is not enough, it may require the unique approach to ensure the safety and the development of new technology to characterize oncolytic viruses.

Keywords : gene therapy, oncolytic virus, cancer

Mizuguchi, H.<sup>\*1</sup>, Funakoshi, N.<sup>\*1</sup>, Hosono, T., Sakurai, F.<sup>\*1</sup>, Kawabata, K.<sup>\*1</sup>, Yamaguchi, T., Hayakawa, T.<sup>\*2</sup>.

**Rapid construction of small interfering RNA-expressing adenovirus vectors on the basis of direct cloning of short hairpin RNA-coding DNAs**

*Hum. Gene Ther.*, **18**, 74-80 (2007)

In the conventional method for constructing an adenoviral (Ad) vector expressing small interfering RNA (siRNA), short hairpin RNA (shRNA)-coding oligonucleotides are introduced downstream of a polymerase III (or polymerase II)-based promoter cloned into a shuttle plasmid. An siRNA expression cassette, which is cloned into the shuttle plasmid, is

then introduced into the E1 deletion region of the Ad vector plasmid by *in vitro* ligation or homologous recombination in *Escherichia coli*, and the linearized plasmid is transfected into 293 cells, generating an Ad vector expressing siRNA. Therefore, two-step plasmid manipulation is required. In this study, we developed a method by which shRNA-coding oligonucleotides can be introduced directly into the Ad vector plasmid. To do this, we constructed a new vector plasmid into which the human U6 promoter sequence was cloned in advance. Unique restriction enzyme sites were introduced at the transcription start site of the U6 promoter sequence in the vector plasmid. Luciferase and p53 genes were efficiently knocked down by Ad vectors generated by the new method and expressing siRNA against the target gene. This method should be useful for RNA interference-based experiments, and should make it easy to construct an siRNA-expressing Ad vector library for functional screening.

Keywords: siRNA, gene therapy, shRNA

\*<sup>1</sup> National Institute of Biomedical Innovation

\*<sup>2</sup> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Hashii, N., Kawasaki, N., Matsuishi, Y., Toyoda, M.\*, Katagiri, Y.\*, Itoh, S., Harazono, A., Umezawa, A.\*, Yamaguchi T.: **Study on the quality control of cell therapy product: Determination of N-glycolylneuraminic acid incorporated into human cells by nano-flow liquid chromatography/Furrier transformation ion cyclotron resonance mass spectrometry**

*J. Chromatogr. A*, **1160**, 263-269 (2007)

N-Glycolylneuraminic acid (NeuGc), an acidic nine-carbon sugar, is produced in several animals, such as cattle and mice. Since human cells cannot synthesize NeuGc, it is considered to be immunogenic in humans. Recently, NeuGc contamination was reported in human embryonic stem cells cultured with xenogeneic serum and cells, suggesting that possibly NeuGc may harm the efficacy and safety of cell therapy products. Sialic acids have been determined by derivatization with 1,2-diamino-4,5-methylenedioxybenzene (DMB) followed by liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) and liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS); however, the limited availability of cell therapy products requires more

sensitive and specific methods for the quality test. Here we studied the use of nano-flow liquid chromatography/Fourier transformation ion cyclotron resonance mass spectrometry (nanoLC/FTMS) and nanoLC/MS/MS for NeuGc-specific determination at a low femtomole level. Using our method, we found NeuGc contamination of the human cell line (HL-60RG cells) cultured with human serum. Our method needs only  $2.5 \times 10^3$  cells for one injection and would be applicable to the determination of NeuGc in cell therapy products. Keywords: N-glycolylneuraminic acid, nano-flow liquid chromatography, Fourier transformation ion cyclotron mass spectrometry

\* National Research Institute for Child Health and Development

Kizuka, Y.\*, Kobayashi, K.\*, Kakuda, S.\*, Nakajima Y., Kawasaki N., Oka S.\*: **Laminin-1 is a novel carrier glycoprotein of non-sulfated HNK-1 epitope in mouse kidney.**

*Glycobiology*, **18**, 331-338 (2008)

The HNK-1 epitope has a unique structure comprising the sulfated trisaccharide (HSO(3)-3GlcA $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 4-4GlcNAc), and two glucuronyltransferases (GlcAT-P and GlcAT-S) are key enzymes for its biosynthesis. However, the different functional roles of these enzymes in its biosynthesis remain unclear. Recently, we reported that a nonsulfated form of this epitope, which is biosynthesized by GlcAT-S but not by GlcAT-P, is expressed on two metalloproteases in mouse kidney. In this study, we found that a novel glycoprotein carrying the nonsulfated HNK-1 epitope in mouse kidney was enriched in the nuclear fraction. The protein was affinity-purified and identified as laminin-1, and we also confirmed the N-linked oligosaccharide structure including nonsulfated HNK-1 epitope derived from laminin-1 by mass spectrometry. Curiously, immunofluorescence staining of kidney sections revealed that laminin-1 appeared not to be colocalized with the nonsulfated HNK-1 epitope. However, proteinase treatment strengthened the signals of both laminin-1 and the nonsulfated HNK-1 epitope, resulting in overlapping of them. These results indicate that the nonsulfated HNK-1 epitope on laminin-1 is usually embedded and masked in the robust basement membrane in tight association with other proteins. To

clarify the associated proteins and the functional role of the carbohydrate epitope, we investigated the interaction between laminin-1 and alpha-dystroglycan through their glycans in mouse kidney using the overlay assay technique. We obtained evidence that glucuronic acid as well as sialic acid inhibited this interaction, suggesting that the nonsulfated HNK-1 epitope on laminin-1 may regulate its binding and play a role in maintenance of the proper structure in the kidney basal laminin.

Keywords: nonsulfated HNK-1, laminin, glucuronyl-transferase

---

\* Kyoto University Graduate School

Ito, Y.\*, Watanabe, T.\*, Nagatomo, S.\*, Seki, T.\*, Niimi, S. Ariga, T.\*: **Annexin A3-expressing cellular phenotypes emerge from necrotic lesion in the pericentral area in 2-acetylaminofluoren/carbon tetrachloride-treated rat livers**

*Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **71**, 3082-3089 (2007)

Recently we found a small hepatocyte-specific protein, annexin A3 (AnxA3), in fractionated adult rat hepatocytes. Here we describe the results of an *in vivo* demonstration of AnxA3-expressing cellular phenotypes in the liver with 2-acetylaminofluoren (2-AAF)/carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-injury. In association with an elevation of alanine amino transferase (ALT) and aspartic acid amino transferase (AST) activities, hepatic AnxA3 mRNA increased markedly. AnxA3-positive cells were detected in clustered cells present in or emerging from the pericentral region. These albumin-expressed cells were histologically similar to cells expressing CD34, a hematopoietic cell marker protein. The number of clusters decreased in the days following CCl<sub>4</sub> treatment, and annexin-negative, but albumin-positive, oval cells appeared. We concluded that the agent-induced liver defect initially recruits bone marrow-derived cells, and that it promotes differentiation of these cells into AnxA3-positive cells, followed by emergence of the oval cells, which might have a role in the restitution of the damaged liver.

Keywords: small hepatocyte, oval cell, annexin A3

---

\* Nihon University College of Bioresource Sciences

Mukai, N.\*, Akahori, T.\*, Komaki, M.\*, Li, Q.\*,

Kanayasu-Toyoda, T., Ishii-Watabe, A., Kobayashi, A.\*, Yamaguchi, T., Abe, M.\*, Amagasa, T.\*, Morita, I.\*: **A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells.**

*Exp. Cell Res.* **314**, 430-440 (2008)

The identification of circulating endothelial progenitor cells (EPCs) has revolutionized approaches to cell-based therapy for injured and ischemic tissues. However, the mechanisms by which EPCs promote the formation of new vessels remain unclear. In this study, we obtained early EPCs from human peripheral blood and late EPCs from umbilical cord blood. Human umbilical vascular endothelial cells (HUVECs) were also used. Cells were evaluated for their tube-forming potential using our novel *in vitro* assay system. Cells were seeded linearly along a 60  $\mu$ m wide path generated by photolithographic methods. After cells had established a linear pattern on the substrate, they were transferred onto Matrigel. Late EPCs formed tubular structures similar to those of HUVECs, whereas early EPCs randomly migrated and failed to form tubular structures. Moreover, late EPCs participate in tubule formation with HUVECs. Interestingly, late EPCs in Matrigel migrated toward pre-existing tubular structures constructed by HUVECs, after which they were incorporated into the tubules. In contrast, early EPCs promote sprouting of HUVECs from tubular structures. The phenomena were also observed in the *in vivo* model. These observations suggest that early EPCs cause the disorganization of pre-existing vessels, whereas late EPCs constitute and orchestrate vascular tube formation.

Keywords: early endothelial progenitor cells, late endothelial progenitor cells, tube-forming activity

---

\* Tokyo Medical and Dental University

Kanayasu-Toyoda, T., Ishii-Watabe, A., Suzuki, T., Oshizawa, T., Yamaguchi, T.: **A new role of thrombopoietin enhancing *ex vivo* expansion of endothelial precursor cells derived from AC133 positive cells.**

*J. Biol. Chem.* **282**, 33507-14 (2007)

We previously reported that CD31<sup>bright</sup> cells, which were sorted from cultured AC133<sup>+</sup> cells of adult peripheral blood cells, differentiated more efficiently into endothelial cells than CD31<sup>+</sup> cells or CD31<sup>-</sup> cells, suggesting that CD31<sup>bright</sup> cells may be endothelial

precursor cells. In this study, we found that CD31<sup>bright</sup> cells have a strong ability to release cytokines. The mixture of vascular endothelial growth factor (VEGF), thrombopoietin (TPO), and stem cell factor stimulated ex vivo expansion of the total cell number from cultured AC133<sup>+</sup> cells of adult peripheral blood cells and cord blood cells, resulting in incrementation of the adhesion cells, in which endothelial nitric oxide synthase and kinase insert domain-containing receptor were positive. Moreover, the mixture of VEGF and TPO increased the CD31<sup>bright</sup> cell population when compared with VEGF alone or the mixture of VEGF and stem cell factor. These data suggest that TPO is an important growth factor that can promote endothelial precursor cells expansion ex vivo.

Keywords: endothelial precursor cells, thrombopoietin, AC133

Ishii-Watabe, A., Kanayasu-Toyoda, T., Suzuki, T., Kobayashi, T., Yamaguchi, T., Kawanishi, T.: **Influences of the recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells in serum-free culture.**

*Biologicals*. **35**, 247-257 (2007)

To improve the safety of cellular therapy products, it is necessary to establish a serum-free cell culture method that can exclude animal-derived materials in order to avoid contamination with transmissible agents. It would be optimal if the proteins necessary to a serum-free culture could be provided as recombinant proteins. In this study, the influences of recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) in serum-free culture were examined in comparison with the influence of plasma fibronectin (FN). The recombinant proteins used were Pronectin F (PF), Pronectin F PLUS (PFP), Pronectin L (PL), Retronectin (RN), and Attachin (AN). HUVECs adhered more efficiently on PF or PFP than on FN. No cells adhered on PL. Regarding the VEGF or bFGF-induced cell growth, the cells on PF and PFP proliferated at a similar rate to the cells on FN. RN and AN were less effective in supporting cell growth. Since cell adhesion on PF and PFP induced phosphorylation of focal adhesion kinase, they are thought to activate integrin-mediated intracellular signaling. The cells cultured on PF or PFP were able to produce prostaglandin I<sub>2</sub> or tissue-

plasminogen activator in response to thrombin. However, thrombin caused detachment of the cells from PF but not from PFP or FN, meaning that the cells were able to adhere more tightly on PFP or FN than on PF. These data indicate that PFP could be applicable as a substitute for plasma FN.

Keywords: endothelial cells, adhesion protein, fibronectin

Sahin, F. P.<sup>\*1</sup>, Yamashita, H.<sup>\*1</sup>, Guo, Y.<sup>\*1</sup>, Terasaka, K.<sup>\*1</sup>, Kondo, T.<sup>\*2</sup>, Yamamoto, Y.<sup>\*3</sup>, Shimada, H.<sup>\*3</sup>, Fujita, M.<sup>\*4</sup>, Kawasaki, T.<sup>\*4</sup>, Sakai, E.<sup>\*5</sup>, Tanaka, T.<sup>\*5</sup>, Goda, Y., Mizukami, H.<sup>\*1</sup>: **DNA authentication of *Plantago* Herb based on nucleotide sequences of 18S-28S rRNA internal transcribed spacer region**

*Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1265-1270 (2007)

Internal transcribed spacer (ITS) regions of nuclear ribosomal RNA gene were amplified from 23 plant- and herbarium specimens belonging to eight *Plantago* species (*P. asiatica*, *P. depressa*, *P. major*, *P. erosa*, *P. hostifolia*, *P. camtschatica*, *P. virginica* and *P. lanceolata*). Sequence comparison indicated that these *Plantago* species could be identified based on the sequence type of the ITS locus. Sequence analysis of the ITS regions amplified from the crude drug *Plantago* Herb obtained in the markets indicated that all the drugs from Japan were derived from *P. asiatica* whereas the samples obtained in China were originated from various *Plantago* species including *P. asiatica*, *P. depressa*, *P. major* and *P. erosa*.

Keywords: *Plantago* Herb, DNA authentication, ribosomal DNA

<sup>\*1</sup> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

<sup>\*2</sup> School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University

<sup>\*3</sup> Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

<sup>\*4</sup> Uchida Wakanyaku Co., Ltd.

<sup>\*5</sup> Gifu Pharmaceutical University

Itokazu, N., Ogihara, Y.<sup>\*1</sup>, Satake, M.<sup>\*2</sup>, Hanawa, T.<sup>\*3</sup>, Muranishi, A.<sup>\*3</sup>, Hirai, T.<sup>\*4</sup>, Mikami, M.<sup>\*5</sup>, Nakamura, T.<sup>\*6</sup>, Okubo, T.<sup>\*7</sup>, Matsumoto, R.<sup>\*7</sup>, Nishikawa, T.<sup>\*8</sup>, Kitayama, H.<sup>\*8</sup>, Goda, Y.: **Actual Use Research, a new method for evaluating the effectiveness of OTC Kampo drugs and its application to Kamishoyosan formulation**

*J. Trad. Med.*, **24**, 104-114 (2007)



Actual Use Research (AUR) is a new pharmacist-centered research system to evaluate usefulness of OTC Kampo medicine. The system uses a commercially available OTC drug. First, after an explanatory meeting of the AUR system, a pharmacist (or pharmacy) is contracted by the AUR implementation committee. The pharmacist invites the customers of the pharmacy to participate in AUR. After the consent and answering several questions from the pharmacist, the AUR participant purchased the test OTC drug and begins to keep a daily use record of dosage and time of intake, the condition of disease and use of other drugs. After a predetermined number of days, or when the symptoms of the disease disappear, the participant returns to the pharmacy, and submits the daily record to the pharmacist, and answers a questionnaire evaluating the usefulness of the drug as well as some questions from the pharmacist. The participant then receives a gratuity. Independent from the participant evaluation, the pharmacist evaluates the usefulness of the drug on the basis of the information obtained by the interview with the participant at the second meeting. Then, the pharmacist submits the daily record and the questionnaire from the participant and also his/her evaluation to the AUR implementation committee. In this report, we describe the first trial of AUR using the commercially available OTC "Kamishoyosan" (a Kampo formula used to treat women with painful tension to shoulders, who tire easily, suffer from fear, neuro-psychic disturbance, have a tendency towards constipation, sensitivity to cold, and/or dysmenorrheal and/or oligomenorrhea).  
Keywords: OTC Kampo formulations, Kamishoyosan, Actual Use Research

\*1 Nihon Pharmaceutical University

\*2 Institute of Environmental Science for Human Life, Ochanomizu University

\*3 Oriental Medicine Research Center of the Kitasato Institute

\*4 Japan Pharmacist Education Center

\*5 Manufacturing in Pharmacy and Traditional Chinese Medicines Committee,

\*6 Pharmaceuticals and Medical Device Agency

\*7 Japan Kampo Medicine Manufacturers Association

\*8 Japan Self-medication Industry

酒井信夫, 川口基一郎\*, 鎌倉浩之, 川原信夫, 合田

幸広: セイヨウサンザシ (*Crataegus oxythacantha* L.) 葉の主成分並びに同植物葉及び市販セイヨウサンザシ葉製品の分析

日本食品化学学会誌, 14, 56-62 (2007)

我が国において, セイヨウサンザシ (ホーソーン, *Crataegus oxythacantha* L.) 葉は「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) リスト」に記載されている。専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) の二次代謝物を同定するための一連の研究において, 我々は, セイヨウサンザシ葉のメタノール抽出物から3つの主化合物 (A~C) と2つの副次化合物 (D, E) を単離した。それらの成分はNMR及びLC-MS分析によって, 3-O-caffeoylquinic acid (A), vitexin 2"- $\alpha$ -L-rhamnoside (B), vitexin 2"-(4-O-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnoside) (C), 9-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-4, 9-dihydroxy-3-methoxypropio-phenone (D) 及び4-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-p-coumaric acid (E) と同定した。更に, ドラージェンドルフ試薬で発色させたセイヨウサンザシ葉抽出液の薄層クロマトグラフィー分析において, アルカロイドと推定されるスポットは検出されなかった。次に, 我々はヨーロッパ市場より入手した市販ホーソーン葉製品のHPLC分析を行った。その結果, 製品中に含まれる主化合物はセイヨウサンザシ葉のメタノール抽出物と同一であり, HPLCプロファイルはセイヨウサンザシ葉のプロファイルと類似していた。これらの結果から, ヨーロッパのホーソーン葉製品に用いられている植物種は *C. oxythacantha* L. の近縁種であることが示唆された。

Keywords: *Crataegus oxythacantha* leaves, hawthorn leaves, phenylpropanoid

\* いわき明星大学薬学部

Totsuka, Y.\*, Nishigaki, R.\*, Takamura-Enya, T.\*, Kawahara, N., Sugimura, T.\*, Wakabayashi, K.\*:  
**Analysis of the major RNA adduct derived from aminophenylnorharman, a novel endogenous mutagen and carcinogen**

*Genes and Environment*, 29(2), 54-62 (2007)

9-(4'-Aminophenyl)-9H-pyrido [3,4-b] indole (aminophenylnorharman, APNH), a novel endogenous mutagenic/carcinogenic heterocyclic amine, is known to be a reaction product of 9H-pyrido [3,4-b] indole (norharman) and aniline. The major APNH-DNA adduct has been reported to be 2'-deoxyguanosin-8-yl-aminophenylnorharman (dGuo-C8-APIMH). However, RIMA adducts may also be important. We here demonstrated formation of APIMH-RIMA adducts and con-

ducted a structural analysis using various spectrometric approaches. When a reaction mixture of an ultimate mutagenic form of APIMH, *N*-acetoxy-APIMH, and guanosine (Guo) was subjected to LC-ESI/MS analysis, one peak, with a similar UV spectrum to dGuo-C8-APIMH, exhibited a molecular ion peak at  $m/z$  541 along with a fragment peak at  $m/z$  409, consistent with loss of a ribose moiety. From  $^1\text{H-NMR}$  analysis, its chemical structure was concluded to be N4-(guanosin-8-yl)-9-(4'-aminophenyl)-9*H*-pyrido [3,4-*b*] indole (Guo-C8-APIMH). The same adduct was yielded in yeast tRNA incubated with *N*-acetoxy-APNH. Digestion of tRNA treated with *N*-acetoxy-APNH resulted in the appearance of one adduct spot visualized by the  $^{32}\text{P}$ -postlabeling method, corresponding to Guo-C8-APNH. No spot was seen with tRIMA alone. Additional analysis of in vivo adduct formation in the livers of rats administered APNH at a concentration of 100 mg/kg revealed that several adduct spots, including one corresponded to Guo-C8-APIMH, were observed. The total adduct levels of APNH-RNA were  $28 \pm 13.3$  (mean  $\pm$  SD) adducts per  $10^6$  nucleotides. Comparisons demonstrated six times higher levels of total APNH-RNA than total APNH-DNA adducts in the same rat liver samples. These results indicate that APNH-RNA might be a useful biomarker for exposure to APNH.

Keywords: aminophenylnorharman (APNH), *N*-acetoxy-APNH,  $^{32}\text{P}$ -postlabeling analysis

\* 国立がんセンター研究所

Otsuki, T.<sup>\*1</sup>, Kaneko, N.<sup>\*1</sup>, Kayano, T.<sup>\*2</sup>, Kowithayakorn, T.<sup>\*3</sup>, Kawahara, N., Goda, Y., Ishibashi, M.<sup>\*1</sup>: **Cell growth and cell cycle inhibitory activities of 20-epidiosgenyl saponin from *Calamus insignis*** *Heterocycles*, **74**, 931-936 (2007)

A new 20 epi-diosgenyl saponin (1) was isolated from the stems of *Calamus insignis* (Palmae) by bioassay guided purification. The chemical structure of 1 was established on the basis of spectroscopic analysis and chemical means. Compound 1 showed cell growth inhibitory activity against HeLa cells (IC<sub>50</sub>: 5.1  $\mu\text{M}$ ) and exhibited a cell cycle inhibitory effect at the G<sub>2</sub>/M stage at the concentration of 2.9  $\mu\text{M}$  by flow cytometric analysis.

Keywords: 20 epi-diosgenyl saponin, *Calamus insignis*

<sup>\*1</sup> 千葉大学薬学部

<sup>\*2</sup> テムコ

<sup>\*3</sup> コンケン大農

Kawahara, N., Anjiki, N., Goda, Y.: Studies on chemical components and HPLC profile analysis of Setsucha products

*Jpn. J. Food Chem.*, **14**(2), 63-69 (2007)

In the course of our studies on basically research for raw material of health foods, we performed purification and characterization of major components, and HPLC profile analysis of sixteen kinds of Setsucha products purchased from the Japanese market. The raw material of Setsucha products is lichen distributed in highlands of the Southwest part of China. Five major components (1-5) were isolated from the methanol extract, and also three major components (6-8) were obtained from the hot water extract of Setsucha product. These components were identified as decarboxythamnolic acid (1), thamnolic acid (2), squamatic acid (3), baeomycesic acid (4), 2-hydroxy-6-methoxy-3-(methoxycarbonyl)-4-methylbenzoic acid (5), 2-hydroxy-4-methoxy-6-methylisophthalic acid (6), 2-hydroxy-6-methoxy-4-methylbenzoic acid (7) and 2-hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoic acid (8), respectively, by NMR and FAB-MS. A new compound (6) was newly purified and characterized from naturally occurring materials on the basis of the spectral evidence. Meanwhile, three compounds (1-3) were obtained from almost all of Setsucha products by HPLC profile analysis. It is of interest that the existence ratios of the three compounds in five products were quite different from those in the other eleven products.

Keywords: Setsucha, health foods, profile analysis

Morita, H.<sup>\*1</sup>, Enomoto, M.<sup>\*1</sup>, Hirasawa, Y.<sup>\*1</sup>, Iizuka, T.<sup>\*1</sup>, Ogawa, K.<sup>\*2</sup>, Kawahara, N., Goda, Y., Matsumoto, T.<sup>\*3</sup>, Takeya, K.<sup>\*3</sup>: **Cyclonatsudamine A, a new vasodilator cyclic peptide from *Citrus natsudaidai*** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **17**(19), 5410-5413 (2007)

A new cyclic heptapeptide, cyclonatsudamine A (1), *cyclo* (-Gly-Tyr-Leu-Leu-Pro-Pro-Ser-), has been isolated from the peels of *Citrus natsudaidai* & the structure was elucidated by 2D NMR analysis and chemical degradation. Cyclonatsudamine A (1) relaxed

norepinephrine-induced contractions of rat aorta, which may be mediated through the increased release of NO from endothelial cells.

Keywords: cyclic heptapeptide, cyclonatsudamine A, *Citrus natsudaidai*

\*<sup>1</sup> 星薬科大学

\*<sup>2</sup> 農業・食品産業技術総合研究機構 果樹研究所

\*<sup>3</sup> 東京薬科大学

Hirasawa, Y.<sup>\*</sup>, Izawa, E.<sup>\*</sup>, Matsuno, Y.<sup>\*</sup>, Kawahara, N., Goda, Y., Morita, H.<sup>\*</sup>: **Taxodistines A and B, abietane-type diterpenes from *Taxodium distichum*** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**(21), 5868-5871 (2007)

Two new abietane-type diterpenes, taxodistines A (1) and B (2), have been isolated by the guidance of inhibitory effect of tubulin polymerization from the fruits of *Taxodium distichum* and the structures were elucidated by using 2D NMR data. Taxodistine B (2) showed inhibition of tubulin polymerization.

Keywords: abietane-type diterpene, taxodistine A, taxodistine B

\* 星薬科大学

Matsuno, Y.<sup>\*1</sup>, Okamoto, M.<sup>\*1</sup>, Hirasawa, Y.<sup>\*1</sup>, Kawahara, N., Goda, Y., Shiro, M.<sup>\*2</sup>, Morita, H.<sup>\*1</sup>: **Pordamacrines A and B, alkaloids from *Daphniphyllum macropodum*** *J Nat Prod.* **70**(9), 1516-1518 (2007)

The new *Daphniphyllum* alkaloids, pordamacrines A (1) and B (2), have been isolated from the leaves of *Daphniphyllum macropodum*, and their structures were elucidated on the basis of interpretation of spectroscopic data and by the singlecrystal X-ray diffraction analysis of 2. Pordamacrines A (1) and B (2) exhibited moderate vasorelaxant effects on the rat aorta.

Keywords: *Daphniphyllum macropodum*, pordamacrines A, pordamacrines B

\*<sup>1</sup> 星薬科大学

\*<sup>2</sup> (株) リガク

Anjiki, N., Kawahara, N., Goda, Y.: **Studies on the taste profile analysis of Setsucha products by a taste-sensing system**

*Jpn. J. Food Chem.*, **14**(3), 121-127 (2007)

The aim of our study is to examine for the relationship between chemical components and taste in the raw materials derived from natural sources. Previously, we reported three major compounds, decarboxythamnolic acid (1), thamnolic acid (2) and squamatic acid (3) as the main components in water extract of Setsucha products and their existence ratio varied among Setsucha products. In this study, we investigated the characteristic taste factors obtained from the profile analysis of Setsucha products by using a taste-sensing system. Then, we examined the correlation between the taste and the amount of major components included in the water extract. As a result, the water extracts showed the large value of the taste intensity in bitterness and aftertaste of bitterness, while these values varied among Setsucha products. In addition, strong correlations were observed between the intensity of bitterness and aftertaste of bitterness and the relative amount of 1 and 2, while strong inverse correlations were observed between the intensity of these taste factors and the relative amount of 3. These suggest that the results of the profiling analysis by the taste-sensing system considerably account for the component combination in water extract of Setsucha products.

Keywords: Setsucha, profile analysis, taste-sensing system

Kawahara, N., Anjiki, N., Kim, I-H., Mikage, M.<sup>\*</sup>, Goda, Y.: **Studies on relationship between color and content of sulfur dioxides in crude drugs obtained from the Japanese market** *Jpn. J. Food Chem.*, **14**(3), 140-144 (2007)

Sulfur dioxides and sulfites are registered in "The Japan's Specifications and Standards for Food Additives" mainly used as bleach and anti-oxidants, and Food Sanitation Law prohibits the use to sesame, legumes and vegetables. In China, sulfur fumigation is performed for the purpose of bleaching, drying, insecticide and antibacterial to some crude drugs. Recently, it has been reported that large quantities of sulfur dioxides are detected from sulfur fumigated crude drugs. In the course of our study of the survey of impurity in herbal materials, we analyzed the content of sulfur dioxides for 31 kinds of crude drugs (5 companies, 151 crude drugs) purchased from the Japanese market. In this study, be aimed for development of a new simple

method for the measurement of sulfur dioxides, we investigated correlation between the color value obtained by a hand-held spectrophotometer and the sulfur dioxides content in 19 kinds of crude drugs. As the results, the good correlation between the color index  $L^*$  value and the sulfur dioxide content and the good inverse correlation between the color index  $C^*$  value and the content were observed in four powdered crude drugs (Pueraria Root, Gastrodia Tuber, Lilium Bulb and Moutan Bark). Therefore, the color index  $L^*$  and  $C^*$  values may be suitable as the screening index of sulfur dioxide content in the these powdered crude drugs.

Keywords: sulfur dioxides,  $L^*a^*b^*$  color system, crude drugs

\* 金沢大学大学院自然科学研究科

Kuroyanagi, M.<sup>\*1</sup>, Ikeda, R.<sup>\*1</sup>, Gao, H-Y.<sup>\*1</sup>, Muto, N.<sup>\*1</sup>, Otaki, K.<sup>\*1</sup>, Sano, T.<sup>\*2</sup>, Kawahara, N., Nakane, T.<sup>\*3</sup>:  
**Neurite outgrowth-promoting active constituents of the Japanese cypress (*Chamaecyparis obtusa*)**  
*Chem. Pharm. Bull.*, **56**(1), 60-63 (2008)

In the screening of biologically active constituents from woody plants, the methanol extract of leaves of *Chamaecyparis obtusa* showed potent neurite outgrowth-promoting activity in neuronal PC12 cells. The ethyl acetate-soluble fraction of the methanol extract showed potent activity and was separated by means of various chromatographic methods to give the two new compounds 1 and 2, as well as 11 known lignan and sesquiterpene derivatives. The structures of the new compounds were determined to be 9-*O*-acetyldihydro-sesamin (1) and 9-*O*-(11-hydroxyeudesman-4-yl) dihydro-sesamin (2), respectively, in NMR studies including 2D-NMR experiments. Of the 13 compounds, the known compound hinokinin (5) and the new compound 2 showed potent neurite outgrowth-promoting activity in PC 12 cells.

Keywords: *Chamaecyparis obtusa*, sesquiterpene-lignan conjugate, neurite outgrowth-promoting activity

\*<sup>1</sup> 県立広島大学

\*<sup>2</sup> 広島林技センター

\*<sup>3</sup> 昭和薬科大学

Fuchino, H.<sup>\*1</sup>, Sekita, S.<sup>\*2</sup>, Mori, K.<sup>\*2</sup>, Kawahara, N.,

Satake, M.<sup>\*3</sup>, Kiuchi, F.<sup>\*1</sup>: **A new leishmanicidal saponin from *Brunfelsia grandiflora***  
*Chem. Pharm. Bull.*, **56**(1), 93-96 (2008)

A new furostan-type saponin (1) was isolated from the methanolic extract of *Brunfelsia grandiflora* leaves, together with four known compounds. The chemical structure of 1 was determined by spectroscopic analysis and chemical reaction to be 26-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl 22 $\alpha$ -methoxyfurost-3 $\beta$ ,26-diol 3-*O*- $\beta$ -D-xylopyranosyl (1 $\rightarrow$ 3)- $\{\beta$ -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2) $\}$ - $\beta$ -D-glucopyranosyl (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glucopyranoside. Compound 1 showed potent leishmanicidal activity *in vitro* against *Leishmania major*.

Keywords: *leishmania*, *Brunfelsia grandiflora*, chiricsanango

\*<sup>1</sup> 医薬基盤研薬用植物資源研究センター筑波研究部

\*<sup>2</sup> 徳島文理大香川校

\*<sup>3</sup> お茶の水女子大学

Kumasaka, K.<sup>\*</sup>, Kawahara, N., Doi, K.<sup>\*</sup>, Kojima, T.<sup>\*</sup>, Goda, Y.: **Determination of *R*-xanthoantrafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, in a dietary supplement promoted for sexual enhancement**  
*Chem. Pharm. Bull.*, **55**(2), 227-230 (2008)

We describe here the first case of the finding of xanthoantrafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, in a dietary supplement. A methanol extract of the supplement product was first analyzed by TLC and HPLC. The results indicated that the extract contained an unknown compound. The molecular weight of the compound was 389 and the accurate mass showed its elemental composition to be C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Combined with this data, NMR analysis revealed the planar structure of the unknown compound to be *N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-(1-hydroxypropan-2-ylamino)-5-nitrobenzamide. The *R*-configuration of this compound had been synthesized as a phosphodiesterase-5 inhibitor, formerly reported as FR226807 by Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. The absolute configuration of the isolated compound was estimated to have *R*-configuration by its optical rotation. Considering its general properties, this compound is renamed as (*R*)-xanthoantrafil with the agreement of Astellas Pharma Inc. which is the successor of Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Quantitative analysis revealed that the content of (*R*)-xanthoantrafil in the product was about 31 mg/capsule.

Keywords: xanthoanthrafl, liquid chromatography-mass spectrometry, NMR

\* 神奈川県衛生研究所

Kuroyanagi, M.<sup>\*1</sup>, Ishii, H.<sup>\*1</sup>, Kawahara, N., Sugimoto, H.<sup>\*2</sup>, Yamada, H.<sup>\*2</sup>, Okihara, K.<sup>\*2</sup>, Shirota, O.<sup>\*3</sup>:

**Flavonoid glycosides and limonoids from Citrus molasses**

*J. Nat. Med.*, **62**, 107-111 (2008)

Molasses of tangerine orange (*Citrus unshiu Markovich*) is obtained as a waste product in the course of tangerine orange juice production. This molasses is expected to be a useful source of organic compounds such as flavonoids and limonoids. To elucidate a use for this molasses waste, we isolated and identified its organic constituents. Two new flavanone glycosides were isolated from tangerine orange molasses, along with several flavonoids such as hesperidine, narirutin, eriodictyol, 3',4',5,6,7,8-hexamethoxy-3-O-β-D-glucopyranosyloxyflavone, and 3',4',5,6,7,8-hexamethoxy-3-β-D-[4-O-(3-hydroxy-3-methylglutaryl)]-glucopyranosyloxyflavone, and limonoids such as limonin, nomilin, and cyclic peptide, citrusin III. The structures of the new flavanone glycosides were determined as (2*R*,3*R*)-7-O-(6-O-α-L-rahmopyranosyl-β-D-glucopyranosyl)-aromadendrin and 7-O-(6-O-α-L-rahmopyranosyl-β-D-glucopyranosyl)-3,3',5,7-tetrahydroxy-4'-methoxyflavanone by means of spectral analyses using <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, and 2D-NMR. Of these compounds, flavanone glycoside, hesperidin and narirutin were isolated as the main constituents. Thus, molasses is a promising source of flavonoid glycosides.  
Keywords: tangerine orange molasses, flavanone glycoside, limonoid

\*<sup>1</sup> 県立広島大学

\*<sup>2</sup> (株) 山田養蜂

\*<sup>3</sup> 徳島文理大香川校

Ushijima, M.<sup>\*1</sup>, Komoto, N.<sup>\*2</sup>, Sugizono, Y.<sup>\*2</sup>, Mizuno, I.<sup>\*1</sup>, Sumihiro, M.<sup>\*1</sup>, Ichikawa, M.<sup>\*1</sup>, Hayama, M.<sup>\*1</sup>, Kawahara, N., Nakane, T.<sup>\*3</sup>, Shirota, O.<sup>\*4</sup>, Sekita, S.<sup>\*4</sup>, Kuroyanagi, M.<sup>\*2</sup>: **Triterpene glycosides from the roots of *Codonopsis lanceolata***

*Chem. Pharm. Bull.*, **56**(3), 308-314 (2008)

In the course of the development of new designer

foods using the roots of *Codonopsis lanceolata*, we found that hot-water extracts of *C. lanceolata* recovered decreased testosterone levels in the blood and accelerated the restoration of reproductive dysfunction induced by hyperthermic treatment in male mice. Thus we studied the constituents of the polar fraction of the roots of *C. lanceolata* and identified six new triterpene saponins, lancemasides B (2), C (3), D (4), E (5), F (6), and G (7), along with the known saponin lancemasaide A (1) and phenylpropanoid glycosides 8-10. The structures of the new compounds 2-7 were determined by means of spectral data including 2D-NMR studies and chemical reactions to be oleanan-type bisdesmoside with sugars at C-3 and C-28. Compounds 2-6 have echinocystic acid as an aglycone, and compound 7 has asterogenic acid as an aglycone. Identification of the sugars and determination of their D,L-chiralities were carried out by application of the exciton chirality method to the per-*O*-*p*-bromobenzoylmethyl sugar derived from saponins.

Keywords: *Codonopsis lanceolata*, triterpene saponin, exciton chirality method

\*<sup>1</sup> (株) 湧永製薬

\*<sup>2</sup> 県立広島大学

\*<sup>3</sup> 昭和薬科大学

\*<sup>4</sup> 徳島文理大香川校

佐藤正幸\*, 姉帯正樹\*, 鎌倉浩之, 合田幸広: **生薬中の残留有機リン系農薬の分析 (第2報)**  
*医薬品研究*, **36**, 203-222 (2008)

A method was developed for simultaneous determination of 28 organophosphorus pesticides in *Angelicae Radix*, *Atractylodis Lanceae Rhizoma*, *Atractylodis Rhizoma*, *Bupleuri Radix*, *Cimicifugae Rhizoma*, *Coicis Semen*, *Ephedrae Herba*, *Foeniculi Fructus*, *Ginseng Radix*, *Magnoliae Flos*, *Menthae Herba*, *Paeoniae Radix*, *Puerariae Radix* and *Zingiberis Rhizoma*. The pesticides were extracted with aqueous acetonitrile. The extract was cleaned up on C18 mini-column and concentrated. After addition of sodium chloride to the concentrated aqueous solution, the pesticides were re-extracted with *n*-hexane. In the case of *Bupleuri Radix*, a little quantity of methanol was added to *n*-hexane because of preventing emulsification. The extract was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The extracts of *Atractylodis Lanceae Rhizoma* and

Atractylodis Rhizoma were further cleaned up on Diol mini-column and Silica gel mini-column. The extracts of the other crude drugs were further cleaned up on Silica gel mini-column. In the case of Bupleuri Radix, the pesticides were eluted with a mixture of acetone and *n*-hexane after washing with *n*-hexane. The analysis was performed by gas chromatography with FPD detection. The recoveries of organophosphorus pesticides added at the concentrations of 0.4 µg/g to the crude drugs, except for Cimicifugae Rhizoma and Paeoniae Radix, were mostly in the range of 70~120% (peak area method). The recoveries of methidathion, phosmet, edifenphos, phosalone and pyridaphenthion added to Paeoniae Radix were greater than 120%. The recoveries of chlorpyrifos, ethion and leptophos added to Cimicifugae Rhizoma were 51%, 35% and 22%, respectively. This is most likely due to reactions with components of the crude drug during moistening for 1 hour. The detection limits were 0.01~0.06 ppm.

The established method was applied to 51 samples in 15 kinds of crude drugs. Five kinds of organophosphorus pesticides were detected in 8 samples of 4 kinds of crude drugs in the range of trace - 0.22 ppm.

Keywords: crude drugs, organophosphorus pesticide residues, GC-FPD

\* 北海道衛研

石原島栄二\*, 角野文代\*, 世取山守\*, 鎌倉浩之, 合田幸広: 強壮・強精など男性機能回復を暗示する健康食品からの無承認無許可医薬品成分の検出事例について 栃木県環境保健センター年報, 12, 48-52 (2007)

男性機能回復を暗示する無承認無許可医薬品のLC/MS分析において、ヒドロキシホンデナフィルを検出した。UVスペクトル、質量スペクトル及びNMRスペクトル等の解析により構造解析を行いヒドロキシホンデナフィルと同定した。

Keywords: ヒドロキシホンデナフィル, ホンデナフィル, LC/MS,

\* 栃木県環境保健センター

Maruyama T., Sugimoto N., Kuroyanagi M.<sup>\*1</sup>, Kim I. H., Kamakura H., Kawasaki T.<sup>\*2</sup>, Fujita M.<sup>\*2</sup>, Shimada H.<sup>\*3</sup>, Yamamoto Y.<sup>\*3</sup>, Tada A., Yamazaki T., Goda Y.: **Authentication and chemical study of Isodonis Herba and Isodonis extracts**

*Chem. Pharm. Bull.*, 55(11), 1626-1630 (2007)

Isodonis Herba is used as a Japanese dietary supplement and folk medicine. The extract of the herb (Isodonis extract) is also used as a food additive whose major compound is enmein (1). Here we compared internal transcribed spacer sequences of nuclear ribosomal DNA from Isodonis Herba available on the Japanese and Chinese crude drug markets, and found that the former derived from *Isodon japonicus* and *Isodon trichocarpus*, while the latter derived from distinct species such as *Isodon eriocalyx*. The liquid chromatography/mass spectrometry profiles of Isodonis Herba were classified into four chemotypes (A to D) according to the ratio of the major constituents. Types B and C contained 1 and oridonin (2) as major components, respectively. An intermediate (or mixed) form of types B and C in various ratios was designated type A. Type D contained eriocalyxin B (3) as its major component. Japanese herba were types A-C, while Chinese herba were types C and D. The commercial Isodonis extract products tested were classified as type D, suggesting that they originated from Chinese Herba. Understanding the relationship between extract constituents and DNA profiles is important for the official specification of dietary supplements and food additives of plant origin.

Keywords: Isodonis, LC/MS, internal transcribed spacer

\*1 県立広島大

\*2 株式会社 ウチダ和漢薬

\*3 株式会社 栃本天海堂

Maruyama T., Kamakura H., Kikura-Hanajiri R., Goda Y.: **Authentication and ultra performance liquid chromatography (UPLC)/MS analysis of magic mint, *Salvia divinorum* and its related plants** *Yakugaku Zasshi*, 128(1), 179-183 (2008)

Ultra performance liquid chromatography (UPLC)/mass spectrometry (MS) analysis was performed to investigate whether commercial *Salvia* cultivars available in the Japanese market contain salvinin A (1), which is an hallucinogen present in magic mint (*Salvia divinorum*) prior to the regulation of *S. divinorum* by the Japanese Pharmaceutical Affairs Law. In addition, a previously reported method to authenticate *S. divinorum*, utilizing an amplification

refractory mutation system (ARMS) was applied to the same samples to estimate the method's accuracy. As a result of the UPLC/MS analysis, it was clear that none of the tested cultivars possessed **1** while *S. divinorum* leaves and its processed products "concentrated salvia" contained **1** in the range from 0.19% to 0.58%. Furthermore, the ARMS method could clearly distinguish *S. divinorum* from the tested cultivars. In conclusion, the authentication method is considered to be useful for the practical regulation of *S. divinorum* due to its simplicity and accuracy.

Keywords: *Salvia divinorum*, ultra performance liquid chromatography (UPLC)/MS, amplification refractory mutation system (ARMS)

玉那覇康二\*, 佐久川さつき\*, 合田幸広, 丸山卓郎:  
沖縄県に生息する幻覚性きのこの実態調査について  
沖縄県衛生環境研究所報, 41, 77-83 (2007)

平成14年6月6日からサイロシピン又はサイロシンを含有する幻覚性きのこ類は, 麻薬及び向精神薬取締法に規定する麻薬原料植物として指定され規制することになった。過去に沖縄県において幻覚性きのこによる食中毒の発生や不法採取が行われていたため, 県内の牛舎, 牧草地の実態調査を行った。また, 採取したきのこのDNA鑑定を行うとともに, 麻薬成分であるサイロシピン又はサイロシンの分析を行った結果, 採取されたきのこはサイロシピン, サイロシン含有種であり, 同成分を含有する事が確認された。実態調査の項目を数値化し, 採取した幻覚性きのこの成分分析をもとに乱用されやすい地域を, 危害度地図(マップ)として作成した。実態調査で得られた知見を, 行政機関において乱用防止対策, 監視活動に活用した。

Keywords: psilocin, psilocybin, マジックマッシュルーム

\* 沖縄県衛生環境研究所

Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Saisho, K., Kodama, Y., Goda, Y.: **The disposition into hair of a new designer drug, methylone and its related compounds**

*J. Chromatogra. B.*, **855**(2), 121-126 (2007)

The disposition into hair of methylone and other new designer drugs, methcathinone and MBDB, was studied with the animal model. Moreover, the incorporation rates of these drugs were compared with those of their related eight compounds previously studied in

order to evaluate their incorporation tendency into hair and the usefulness of hair specimens for the retrospective confirmation of the use of these drugs. When the ratio of hair concentration to AUC in plasma ([Hair]/AUC) was represented as an index of the incorporation rate of drugs into hair, the [Hair]/AUC of methylone was 14 times higher than that of methcathinone. It might support earlier findings that the methylenedioxy group on the benzene ring leads to considerably higher incorporation rates. However, [Hair]/AUC of methylone was five-sevenths times lower in comparison with that of MDMA. This suggested that the beta-carbonyl group leads to lower incorporation rates. Although methylone has both groups in its structure, the positive effect of the methylenedioxy group may be stronger than the negative effect of the beta-carbonyl group. On the other hand, the [Hair]/AUC of MBDB, which has methylenedioxyphenyl-2-butanamine structure, was higher than that of MDMA while that of methcathinone, having beta-ketone in its structure, was extremely low. In conclusion, as with MA and MDMA, the incorporation tendency of methylone and MBDB (except for methcathinone) into hair is relatively high, and a hair sample would be a good specimen for the confirmation of retrospective use of these drugs.

Keywords: methylone, hair analysis, GC-MS

Matsumoto, T., Urano, Y., Makino, Y., Kikura-Hanajiri, R., Kawahara, N., Goda, Y., Nagano\*, T.: **Evaluation of characteristic deuterium distributions of ephedrine and methamphetamines by NMR spectroscopy for drug profiling**  
*Anal Chem.*, **80**(4), 1176-81 (2008)

A method for quantitative analysis of the deuterium contents (D/H) at the phenyl, methine, benzyl, *N*-methyl and methyl groups of *l*-ephedrine/HCl, *d*-pseudoephedrine/HCl and methamphetamine/HCl by 2H NMR spectroscopy was established. Comparison of the 5 position-specific D/H values of *l*-ephedrine/HCl and *d*-pseudoephedrine/HCl prepared by three methods (chemical synthesis, semichemical synthesis, and biosynthesis) showed that chemically synthesized ephedrine and semisynthetic ephedrine have highly specific distributions of deuterium at the methine position and at the benzyl position, compared with the other positions. The classification of several metham-

phetamine samples seized in Japan in terms of the D/H values at these two positions clearly showed that the methamphetamine samples had been synthesized from ephedrine extracted from Ephedra plants or semisynthetic ephedrine but not from synthetic ephedrine. This isotope ratio analysis method should be useful to trace the origins of seized methamphetamine in Southeast Asia.

Keywords:  $^2\text{H}$  NMR, ephedrine, methamphetamine

\* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Uchiyama, N., Kim, I. H., Kikura-Hanajiri, R., Kawahara, N., Konishi, T.\*, Goda, Y.: **HPLC separation of naringin, neohesperidin and the C-2 epimers in commercial samples and herbal medicines**

*J. Pharm. Biomed. Anal.*, **46**, 864-869 (2008)

Flavanone glycosides, such as naringin and neohesperidin, are distributed in some *Citrus* species and have a chiral center in the C-2 position of the flavanone moiety. Naringin and neohesperidin (2*S*-form) were separated from the corresponding C-2 epimers (2*R*-*epi*-form) by normal phase HPLC using a polysaccharide-derived chiral stationary phases (CSPs), CHIRALPAK® IB. The analyses of commercial samples of naringin revealed that the relative ratios of naringin to the C-2 epimer were 29-89%. In the case of a commercial sample of neohesperidin, the relative ratio of the neohesperidin (2*S*-form) is 84%. The HPLC application to *Citrus* species used as crude drugs in Japan (Kijitsu, Kikoku and Tohi) showed that the relative ratios of naringin to the C-2 epimer were 75-93% in Kijitsu, 74-79% in Kikoku and 54-64% in Tohi. However, there is a quite small ratio of the (2*R*)-*epi*-neohesperidin in *Citrus*. This result suggested that the averages of relative ratio of (2*S*)-naringin in *Citrus* species reduced according to the maturity of fruits (Kijitsu < Kikoku < Tohi). Since the relative ratios of (2*S*)-naringin of dry extracts of 5 Kampo formulations (including Kijitsu or Kikoku) decreased to 42-54%, the conversion from naringin to the (2*R*)-epimer might be enhanced during the decoction process of the formulations.

Keywords: naringin, neohesperidin, diastereomeric separation

\* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts

Konishi, T.\*<sup>1</sup>, Kondo, S.\*<sup>2</sup>, Uchiyama, N.: **Larvicidal activities of sesquiterpenes from *Inula helenium* (Compositae) against *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) and *Paratanytarsus grimmii* (Diptera: Chironomidae)**

*Appl. Entomol. Zool.*, **43**, 77-81 (2008)

The larvicidal activities of three sesquiterpenes, alantolactone, isoalantolactone and dihydroisoalantolactone, isolated from the roots of *Inula helenium* (Compositae) against 3rd and 4th instars of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) and *Paratanytarsus grimmii* (Diptera: Chironomidae), were examined. The two sesquiterpenes, alantolactone and isoalantolactone, showed  $\text{LC}_{50}$  values of 2.7  $\mu\text{g/ml}$  and 11.9  $\mu\text{g/ml}$  for *A. albopictus*, and 5.1  $\mu\text{g/ml}$  and 4.1  $\mu\text{g/ml}$  for *P. grimmii* within 48 h, respectively. Alantolactone was significantly more toxic than isoalantolactone against *A. albopictus*; however, dihydroisoalantolactone did not entirely show lethal effects against the larvae of both species at a concentration of 1,000  $\mu\text{g/ml}$ .

Keywords: *Inula helenium*, larvicidal activity, sesquiterpenes

\*<sup>1</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts

\*<sup>2</sup> Department of Parasitology, School of Medicine, Aichi Medical University

Sugiyama, S.\*<sup>1</sup>, Tokuoka, K.\*<sup>2</sup>, Uchiyama, N., Okamoto, N.\*<sup>2</sup>, Okano, Y.\*<sup>2</sup>, Matsumura, H.\*<sup>2</sup>, Inaka K.\*<sup>1</sup>, Urade, Y.\*<sup>3</sup>, Inoue, T.\*<sup>2</sup>: **Preparation, crystallization and preliminary crystallographic analysis of old yellow enzyme from *Trypanosoma cruzi***

*Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.*, **63**, 896-898 (2007)

Old yellow enzyme (OYE) is an NADPH oxidoreductase that contains a flavin mononucleotide as a prosthetic group. The OYE from *Trypanosoma cruzi*, which produces prostaglandin F (2 $\alpha$ ), a potent mediator of various physiological and pathological processes, from prostaglandin H<sub>2</sub>. The protein was recombinantly expressed and purified from *Escherichia coli* and was crystallized using the hanging-drop vapour-diffusion method. The crystal belongs to the



monoclinic space group P2(1), with unit-cell parameters  $a = 56.3$ ,  $b = 78.8$ ,  $c = 78.8$  Å,  $\beta = 93.4$  degrees and two molecules per asymmetric unit. The crystals were suitable for X-ray crystallographic studies and diffracted to 1.70 Å resolution. A Patterson search method is in progress using the structure of OYE from *Pseudomonas putida* as a starting model.

Keywords: old yellow enzyme, NADPH oxidoreductases

\*1 Maruwa Foods Co. Ltd.

\*2 Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University

\*3 Department of Molecular Behavioral Biology, Osaka Bioscience Institute

Uchida, E., Kogi, M.\*<sup>1</sup>, Oshizawa, T., Furuta, B., Satoh K.\*<sup>2</sup>, Iwata, A.\*<sup>2</sup>, Murata M.\*<sup>3</sup>, Hikata, M.\*<sup>3</sup>, Yamaguchi, T.: **Optimization of the virus concentration method using polyethyleneimine-conjugated magnetic beads and its application to the detection of human hepatitis A, B and C viruses**

*J. Virol. Methods*, **143**, 95-103 (2007)

To enhance the sensitivity of virus detection by PCR and RT-PCR, we previously developed a novel virus concentration method using polyethyleneimine (PEI)-conjugated magnetic beads. However, several viruses could not be concentrated by this method. In this paper, we optimized the conditions of virus concentration to concentrate a wide range of viruses more efficiently. The PEI-beads adsorbed viruses more efficiently than other cationic polymers, and optimum virus concentration was obtained under a weak acidic condition. Mass-spectrometric analysis revealed that several serum proteins, such as complement type 3, complement type 4, and IgM, were co-adsorbed by the PEI-beads, suggesting that PEI-beads may adsorb viruses not only by direct adsorption, but also via immune complex formation. This hypothesis was confirmed by the result that poliovirus, which PEI-beads could not adsorb directly, could be concentrated by PEI-beads via immune complex formation. On the other hand, hepatitis A and C viruses were directly adsorbed by PEI-beads almost completely. Like poliovirus, hepatitis B virus (HBV) was efficiently concentrated by the addition of anti-HBV IgM. In conclusion, virus concentration using PEI-beads is a useful method to concentrate a wide range of viruses and can be used to

sensitively detect human hepatitis viruses, which are clinically important for the viral safety of biologicals.

Keywords: polyethyleneimine, virus concentration, hepatitis virus

\*1 金沢工業大学

\*2 埼玉県赤十字血液センター

\*3 JSR (株)

Yokoyama, U.\*<sup>1</sup>, Sato, Y., Akaike, T.\*<sup>1</sup>, Ishida, S., Sawada, J., Nagao, T., Quan, H.\*<sup>1</sup>, Jin, M.\*<sup>1</sup>, Iwamoto, M.\*<sup>1</sup>, Yokota, S.\*<sup>1</sup>, Ishikawa, Y.\*<sup>1\*2</sup> and Minamisawa, S.\*<sup>1\*3</sup>: **Maternal vitamin A alters gene profiles and structural maturation of the rat ductus arteriosus** *Physiol. Genomics*, **31**, 139-157 (2007)

Retinoic acid (RA), a metabolite of vitamin A, has been proposed to regulate vascular remodeling and reactivity of the ductus arteriosus (DA). Using rat Affymetrix GeneChips, we found that a considerable number of genes in DA varied their expression levels in accordance with developmental mode: namely, preterm-, term-, and postnatal-dominant clusters. Among a total of 8,740 probe sets, maternal vitamin A administration (MVA) changed the expression levels of 91 genes (116 probe sets) >2.5-fold. About half of preterm- and term-dominant genes responded to MVA, whereas only 5% of postnatal-dominant genes responded to MVA, indicating that fetal-dominant genes were susceptible to RA signals. The expression levels of 51 genes in MVA-treated DA at preterm were similar to the expression levels in nontreated DA at term, indicating that the global gene profile at preterm resembled that of the control animal at term. We observed neointima formation in MVA-treated DA at preterm in accordance with upregulation of fibronectin and hyaluronic acid, whereas it was rarely observed in nontreated DA at preterm. Five fetal cardiac myofibrillar genes were also upregulated in MVA-treated in vivo DA, whereas they were developmentally downregulated in nontreated DA. The present study indicates that MVA-mediated alteration in gene profile was associated with early structural maturation of DA, although MVA-mediated maturation may differ from normal vascular remodeling of DA.

Keywords: vitamin A, ductus arteriosus, gene expression

\*1 横浜市立大学医学部

\*<sup>2</sup> University of Medicine and Dentistry of New Jersey

\*<sup>3</sup> 早稲田大学理工学術院

Suzuki, T., Takeshita, K., Saeki, K\*, Kadoi, M.\*, Hayashi, M., Sofuni, T.: **Clastogenicity of quinoline and monofluorinated quinolines in Chinese hamster lung cells.**

*J. Health Sci.*, **53**, 325-328 (2007)

Quinoline and four monofluorinated derivatives of quinoline (FQ's) were tested for their clastogenicity in a Chinese hamster lung (CHL) cell line using chromosomal aberration (CA) and micronucleus (MN) tests. Quinoline and all the fluoroquinolines, 3-, 5-, 6-, and 8-FQ, induced CA in the presence of the metabolic activation system. However, the clastogenic property was altered by fluorine-substitution. 3-FQ showed reduced cytotoxicity and clastogenicity. It was positive only at a higher dose than the other compounds. 6-FQ was as cytotoxic and clastogenic as quinoline when tested in the lower dose range (less than 0.075 mg/ml). 5-FQ and 8-FQ were only moderately clastogenic in the CA test although their toxicity was similar to that of quinoline. The MN test showed almost the same tendency in clastogenicity as the CA test, except that 8-FQ showed a negative result. These results demonstrate that fluorine-substitution can modify the clastogenicity of quinoline, probably through interference of the metabolic activation.

Keywords: quinoline, chromosomal aberration, micronucleus test

\* 名古屋市立大学大学院薬学研究所

Haghighi, K.\*<sup>1</sup>, Chen, G.\*<sup>1</sup>, Sato, Y., Fan, G.C.\*<sup>1</sup>, He, S.\*<sup>1</sup>, Kolokathis, F.\*<sup>2</sup>, Pater, L.\*<sup>1</sup>, Paraskevaidis, I.\*<sup>2</sup>, Jones, W.K.\*<sup>1</sup>, Dorn, G.W. II\*<sup>1</sup>, Kremastinos, D.T.\*<sup>2</sup> and Kranias, E.G.\*<sup>1,3</sup>: **A human phospholamban promoter polymorphism in dilated cardiomyopathy alters transcriptional regulation by glucocorticoids**

*Hum. Mutat.* **29**, 640-647 (2008)

Depressed calcium handling by the sarcoplasmic reticulum (SR) Ca-ATPase and its regulator phospholamban (PLN) is a key characteristic of human and experimental heart failure. Accumulating evidence indicates that increases in the relative levels of PLN to Ca-ATPase in failing hearts and resulting inhibition of Ca sequestration during diastole, impairs contractility.

Here, we identified a genetic variant in the PLN promoter region, which increases its expression and may serve as a genetic modifier in dilated cardiomyopathy (DCM). The variant AF177763.1: g.203A>C (at position -36bp relative to the PLN transcriptional start site) was found only in the heterozygous form in 1 out of 296 normal subjects and in 22 out of 381 cardiomyopathy patients (heart failure at age of 18-44 years, ejection fraction=22+/-9%). In vitro analysis, using luciferase as a reporter gene in rat neonatal cardiomyocytes, indicated that the PLN-variant increased activity by 24% compared to the wild type. Furthermore, the g.203A>C substitution altered the specific sequence of the steroid receptor for the glucocorticoid nuclear receptor (GR)/transcription factor in the PLN promoter, resulting in enhanced binding to the mutated DNA site. These findings suggest that the g.203A>C genetic variant in the human PLN promoter may contribute to depressed contractility and accelerate functional deterioration in heart failure.

Keywords: cardiomyopathy, polymorphism, glucocorticoid

\*<sup>1</sup> University of Cincinnati, College of Medicine

\*<sup>2</sup> Attikon General Hospital, University of Athens

\*<sup>3</sup> Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens

Hakura, A.\*<sup>1</sup>, Kadoi, M.\*<sup>2</sup>, Suzuki, T., Saeki, K.\*<sup>2</sup>: **Clastogenicity of quinoline derivatives in the liver micronucleus assay using rats and mice**

*J. Health Sci.*, **53**, 470-474 (2007)

Induction of micronucleated liver cells (MN-liver cells) was examined with the hepatocarcinogenic quinoline and its fluorinated derivatives, 3-fluoroquinoline (3-FQ) and 5-fluoroquinoline (5-FQ), using non-hepatectomized rats and mice. Male F344 rats or ICR mice were given each test chemical at a daily dose of 0.5 mmol/kg for three consecutive days by *i.p.* injection, and sacrificed at six or eleven days after the final treatment. The data may suggest that the induction frequencies of MN-liver cells by the quinoline derivatives correlate with the magnitudes of both their medium-term carcinogenicity and bacterial mutagenicity. Thus, the potently hepatocarcinogenic/mutagenic 5-FQ caused significantly higher levels of induction of MN-liver cells than the vehicle in both rats and mice. The non-hepatocarcinogenic/non-mutagenic 3-FQ showed no

appreciable differences in MN-liver cell induction from the control group in rats and mice. Quinoline showed a slight and statistically insignificant increase of MN-liver cells in mice, but there was not such increase in rats. These findings may suggest the utility of the micronucleus test using hepatocytes from non-hepatectomized animals, although its sensitivity may be low as compared with hepatectomized animals.

Keywords: micronucleus test, quinolines, fluoro-quinolines

\*1 エーザイ (株)

\*2 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Nishida, M.<sup>\*1</sup>, Onohara, N.<sup>\*1</sup>, Sato, Y., Suda, R.<sup>\*1</sup>, Ogushi, M.<sup>\*1</sup>, Tanabe, S., Inoue, R.<sup>\*2</sup>, Mori, Y.<sup>\*3</sup>, and Kurose, H.<sup>\*1</sup>: ***Gα<sub>12/13</sub>-mediated up-regulation of TRPC6 negatively regulates endothelin-1 induced cardiac myofibroblast formation and collagen synthesis through nuclear factor of activated T cells activation***

*J. Biol. Chem.*, **282**, 23117-23128 (2007)

Sustained elevation of  $[Ca^{2+}]_i$  has been implicated in many cellular events. We previously reported that  $\alpha$  subunits of G<sub>12</sub> family G proteins ( $G\alpha_{12/13}$ ) participate in sustained  $Ca^{2+}$  influx required for the activation of nuclear factor of activated T cells (NFAT), a  $Ca^{2+}$ -responsive transcriptional factor, in rat neonatal cardiac fibroblasts. Here, we demonstrate that  $G\alpha_{12/13}$ -mediated up-regulation of canonical transient receptor potential 6 (TRPC6) channels participates in sustained  $Ca^{2+}$  influx and NFAT activation by endothelin (ET)-1 treatment. Expression of constitutively active  $G\alpha_{12}$  or  $G\alpha_{13}$  increased the expression of TRPC6 proteins and basal  $Ca^{2+}$  influx activity. The treatment with ET-1 increased TRPC6 protein levels through  $G\alpha_{12/13}$ , reactive oxygen species, and c-Jun N-terminal kinase (JNK)-dependent pathways. NFAT is activated by sustained increase in  $[Ca^{2+}]_i$  through up-regulated TRPC6. A  $G\alpha_{12/13}$ -inhibitory polypeptide derived from the regulator of the G-protein signaling domain of p115-Rho guanine nucleotide exchange factor and a JNK inhibitor, SP600125, suppressed the ET-1-induced increase in expression of marker proteins of myofibroblast formation through a  $G\alpha_{12/13}$ -reactive oxygen species-JNK pathway. The ET-1-induced myofibroblast formation was suppressed by overexpression of TRPC6 and CA NFAT, whereas it was enhanced by

TRPC6 small interfering RNAs and cyclosporine A. These results suggest two opposite roles of  $G\alpha_{12/13}$  in cardiac fibroblasts. First,  $G\alpha_{12/13}$  mediate ET-1-induced myofibroblast formation. Second,  $G\alpha_{12/13}$  mediate TRPC6 up-regulation and NFAT activation that negatively regulates ET-1-induced myofibroblast formation. Furthermore, TRPC6 mediates hypertrophic responses in cardiac myocytes but suppresses fibrotic responses in cardiac fibroblasts. Thus, TRPC6 mediates opposite responses in cardiac myocytes and fibroblasts.

Keywords: endothelin, cardiac remodeling, TRP channel

\*1 九州大学大学院薬学研究院

\*2 福岡大学医学部

\*3 京都大学大学院工学研究科

Sanda, T.<sup>\*1</sup>, Okamoto, T.<sup>\*1</sup>, Uchida, Y.<sup>\*1</sup>, Nakagawa, H.<sup>\*2</sup>, Iida, S.<sup>\*1</sup>, Kayukawa, S.<sup>\*1</sup>, Suzuki, T.<sup>\*2</sup>, Oshizawa, T., Suzuki, T., Miyata, N.<sup>\*2</sup> and Ueda, R.<sup>\*1</sup>: ***Proteome analyses of the growth inhibitory effects of NCH-51, a novel histone deacetylase inhibitor, on lymphoid malignant cells***

*Leukemia*, **21**, 2344-2353 (2007)

Recent reports showing successful inhibition of cancer and leukemia cell growth using histone deacetylase inhibitor (HDACi) compounds have highlighted the potential use of HDACi as anti-cancer agents. However, high incidence of toxicity and low stability *in vivo* were observed with hydroxamic acid-based HDACi such as suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), thus limiting its clinical applicability. In this study, we found that a novel non-hydroxamate HDACi NCH-51 could inhibit the cell growth of a variety of lymphoid malignant cells through apoptosis induction, more effectively than SAHA. Activation of caspase-3, -8 and -9, but not -7 was detected after the treatment with NCH-51. Gene expression profiles showed that NCH-51 and SAHA similarly upregulated *p21* and downregulated anti-apoptotic molecules including *survivin*, *bcl-w* and *c-FLIP*. Proteome analysis using two-dimensional electrophoresis revealed that NCH-51 upregulated anti-oxidant molecules including peroxiredoxin 1 and 2 and glutathione S-transferase at the protein level. Interestingly, NCH-51 induced reactive oxygen species (ROS) after 8 h whereas SAHA continuously declined ROS. Pretreatment with an antioxidant, *N*-acetyl-L-cysteine, abolished the cytotoxicity of NCH-51. These findings suggest

that NCH-51 exhibits cytotoxicity by sustaining ROS at the higher level greater than SAHA. This study indicates the therapeutic efficacy of NCH-51 and novel insights for anti-HDAC therapy.

Keywords: histone deacetylase, reactive oxygen species, peroxiredoxin

\*1 名古屋市立大学大学院医学研究科

\*2 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Watanabe, T.\*<sup>1</sup>, Tobe, K.\*<sup>1</sup>, Nakachi, Y.\*<sup>2</sup>, Kondoh, Y.\*<sup>2</sup>, Nakajima, M.\*<sup>3</sup>, Hamada, S.\*<sup>4</sup>, Namiki, C.\*<sup>5</sup>, Suzuki, T., Maeda, S.\*<sup>1</sup>, Tadakuma, A.\*<sup>1</sup>, Sakurai, M.\*<sup>1</sup>, Arai, Y.\*<sup>1</sup>, Hyogo, A.\*<sup>6</sup>, Hoshino, M.\*<sup>1</sup>, Tashiro, T.\*<sup>1</sup>, Ito, H.\*<sup>1</sup>, Inazumi, H.\*<sup>1</sup>, Sakaki, Y.\*<sup>7</sup>, Tashiro, H.\*<sup>2</sup>, Furihata, C.\*<sup>1</sup>:  
**Differential gene expression induced by two genotoxic N-nitroso carcinogens, phenobarbital and ethanol in mouse liver examined with oligonucleotide microarray and quantitative real-time PCR**

*Genes and Environment*, **29**, 115-127 (2007)

It is known that genotoxic N-nitroso carcinogens induce DNA damage in mouse liver within a few hours and induce mutations within 28 days after their administration. However, related-gene expression changes at these time points in liver were not fully elucidated. Differential gene expression induced by two genotoxic N-nitroso carcinogens in mouse liver was examined 4 h and 28 days after their administration with in-house oligonucleotide microarray (268 genes) and quantitative real-time PCR, and compared to that of a non-genotoxic carcinogen and a non-carcinogenic toxin. Diethylnitrosamine (DEN, 80 mg/kg bw), dipropylnitrosamine (DPN, 250 mg/kg bw), phenobarbital sodium (30 mg/kg bw) and ethanol (1000 mg/kg bw) were injected intraperitoneally into groups of male 9-week-old B6C3F1 mice and liver was dissected after 4 h and 28 days. mRNA from pooled livers was reverse-transcribed to cDNA, and Cy3- and Cy5-labeled cDNA was competitively hybridized with in-house made microarray, scanned and analyzed; additionally, quantitative real-time PCR was performed for selected genes. Differential gene expression between two genotoxic N-nitroso carcinogens and phenobarbital and ethanol was observed in 11 genes 4 h after administration, including seven tumor suppressor p53 target genes, viz. *c-Jun*, *Ccng1*, *Mdm2*, *p21*, *Bax*, *Hsp27* and *Snk*; the other

genes were *Mbd1*, *Hmox-1*, *Ccnf* and *Rad52*. However, only some degree of differential gene expression of *p21*, *Ccng1* and *Snk* was observed 28 days after administration; no other differentially-expressed genes were evident. The present results suggest that DEN and DPN induce differential gene expression in p53 target genes in liver within a few hours after administration and that these acute responses remained only partially in liver after 28 days.

Keywords: oligonucleotide microarray, toxicogenomics, genotoxic carcinogens

\*1 青山学院大学理工学部

\*2 理研工学基盤研究部

\*3 (財) 食薬センター

\*4 三菱化学安全科学研究所

\*5 エスエス製薬 (株)

\*6 第一三共 (株)

\*7 理研ゲノム科学総合研究センター

Kumada, H.\*<sup>1</sup>, Haishima, Y., Watanabe, K.\*<sup>1</sup>, Hasegawa, C., Tsuchiya, T., Tanamoto, K. and Umemoto, T.\*<sup>2</sup>:  
**Biological properties the native and synthetic lipid A of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide**  
*Oral Microbiol. Immunol.*, **23**, 60-69 (2008)

A pentaacyl and diphosphoryl lipid A molecule found in the lipid A isolated from Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide (LPS) was chemically synthesized, and its characteristics were evaluated to reconfirm its interesting bioactivities including low endotoxicity and activity against LPS-unresponsive C3H/HeJ mouse cells. The synthesized P. gingivalis lipid A (synthetic Pg-LA) exhibited strong activities almost equivalent to those of Escherichia coli-type synthetic lipid A (compound 506) in all assays on LPS-responsive mice, and cells. LPS and native lipid A of P. gingivalis displayed overall endotoxic activities, but its potency was reduced in comparison to the synthetic analogs. In the assays using C3H/HeJ mouse cells, the LPS and native lipid A significantly stimulated splenocytes to cause mitosis, and peritoneal macrophages to induce tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 production. However, synthetic Pg-LA and compound 506 showed no activity on the LPS-unresponsive cells. Inhibition assays using some inhibitors including anti-human Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4/MD-2 complex monoclonal antibodies showed that the biological

activity of synthetic Pg-LA was mediated only through the TLR4 signaling pathway, which might act as a receptor for LPS, whereas TLR2, possibly together with CD14, was associated with the signaling cascade for LPS and native lipid A of *P. gingivalis*, in addition to the TLR4 pathway. These results suggested that the moderated and reduced biological activity of *P. gingivalis* LPS and native lipid A, including their activity on C3H/HeJ mouse cells via the TLR2-mediated pathway, may be mediated by bioactive contaminants or low acylated molecules present in the native preparations having multiple lipid A moieties.

Keywords: lipopolysaccharide, lipid A, *P. gingivalis*

\* 神奈川歯科大学

Takahashi, Y.<sup>\*1</sup>, Kumada, H.<sup>\*1</sup>, Hamada, N.<sup>\*1</sup>, Hashima, Y., Ozono, S.<sup>\*1</sup>, Isaka, M.<sup>\*2</sup>, Yasuda, Y.<sup>\*2</sup>, Tochikubo, K.<sup>\*2</sup> and Umemoto, T.<sup>\*1</sup>: **Induction of immune responses and prevention of alveolar bone loss by intranasal administration of mice with *Porphyromonas gingivalis* fimbriae and recombinant cholera toxin B subunit**

*Oral Microbiol. Immunol.*, **22**, 374-380 (2007)

Adult periodontitis is initiated by specific periodontal pathogens represented by *Porphyromonas gingivalis*; however, an effective measure for preventing the disease has not yet been established. In this study, the effectiveness of a vaccine composed of fimbriae of *P. gingivalis* and recombinant cholera toxin B subunit (rCTB) was evaluated using BALB/c mice. Fimbriae and rCTB were co-administered intranasally to BALB/c mice on days 0, 14, 21, and 28. On day 35, mice were sacrificed to determine immunoglobulin levels in serum, saliva, and nasal and lung extracts by enzyme-linked immunosorbent assay. The prevention effect of the vaccine on *P. gingivalis*-induced periodontitis in mice was evaluated by measuring alveolar bone loss. The rCTB significantly increased serum immunoglobulin (Ig) A levels when mice were administered with a minimal amount (0.5 mg) of the fimbrial antigen. The adjuvant effect on serum IgG production was indistinct because the minimal amount of the antigen still induced a large amount of IgG. In contrast to systemic responses, a fimbria-specific secretory IgA response was strongly induced by co-administration of rCTB and 0.5 mg fimbriae; the same amount of the antigen

alone scarcely induced a response. Histopathological examination revealed IgA-positive plasma cells in the nasal mucosal tissue but no observable mast cells in the area. In addition, nasal administration of the fimbrial vaccine significantly protected the mice from *P. gingivalis*-mediated alveolar bone loss. Nasal vaccination with a combination of fimbriae and rCTB can be an effective means of preventing *P. gingivalis*-mediated periodontitis.

Keywords: *P. gingivalis* fimbriae, rCTB, vaccine

\*<sup>1</sup> 神奈川歯科大学

\*<sup>2</sup> 名古屋市立大学

Matsuoka, A., Isama, K., Tanimura, S.<sup>\*1</sup>, Kohno, M.<sup>\*1</sup>, Yamori, T.<sup>\*2</sup>: **A Novel Candidate Compound with Urethane Structure for Anticancer Drug Development**

*Current Drug Discovery Tech.*, **4**, 69-76 (2007)

Diethyl-4,4'-methylenebis (*N*-phenylcarbamate) (MDU) is a urethane compound that we originally synthesized to investigate how polyurethane is hydrolyzed. We tested MDU for cytotoxicity in two Chinese hamster cell lines and a human cancer cell line. MDU showed the strongest cytotoxicity in all the cell lines with an IC<sub>50</sub> of around 0.1 μg/ml. We further investigated MDU for its ability to induce chromosome aberrations (CA) and micronuclei (MN) in CHL cells. MDU induced around 100% polyploidy cells at 0.5 μg/ml after 24- and 48-h treatment in the CA test and a significantly increased frequency of MN, polynuclear and mitotic cells in the MN test, suggesting that it may induce numerical CAs. MDU's ability to induce mitotic arrest in CHL cells was greater than that of taxol and colchicine. Based on a COMPARE analysis using JFCR39, a panel of cancer cell lines, we predicted MDU to be a tubulin inhibitor. We confirmed this possibility in nerve growth factor-stimulated PC12 cells as well as in HT1080 cells. MDU is simpler in structure than existing anticancer drugs taxol and vincristine and can be synthesized relatively easily. Here we offer MDU as a potential new type of anticancer drug, stable even at room temperature, and inexpensive.

Keywords: polyploidy, diethyl-4,4'-methylenebis (*N*-phenylcarbamate), tubulin inhibitor

\*<sup>1</sup> 長崎大学

\*2 (財) 癌研究会癌化学療法センター

Ito T., Sawada R., Fujiwara Y.\*, Seyama Y.\*, and Tsuchiya T.: **FGF-2 suppresses cellular senescence of human mesenchymal stem cells by down-regulation of TGF-beta2**

*Biochem Biophys Res Commun.*, **359**(1), 108-114 (2007)

Human mesenchymal stem cells (hMSCs) are able to both self-replicate and differentiate into a variety of cell types. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) stimulates the growth of hMSCs in vitro, but its mechanisms have not been clarified yet. In this study, we investigated whether cellular senescence was involved in the stimulation of hMSCs growth by FGF-2 and the expression levels of transforming growth factor- $\beta$ 1 and - $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ s). Because hMSCs were induced cellular senescence due to long-term culture, FGF-2 decreased the percentage of senescent cells and suppressed G1 cell growth arrest through the suppression of p21<sup>Cip1</sup>, p53, and p16<sup>INK4a</sup> mRNA expression levels. Furthermore, the levels of TGF- $\beta$ s mRNA expression in hMSCs were increased by long-term culture, but FGF-2 suppressed the increase of TGF- $\beta$ 2 mRNA expression due to long-term culture. These results suggest that FGF-2 suppresses the hMSCs cellular senescence dependent on the length of culture through down-regulation of TGF- $\beta$ 2 expression.

Keywords: Human mesenchymal stem cells, FGF-2, TGF- $\beta$

\* お茶の水女子大学

Ito T., Sawada R., Fujiwara Y.\*, and Tsuchiya T.: **FGF-2 increases osteogenic and chondrogenic differentiation potentials of human mesenchymal stem cells by inactivation of TGF- $\beta$  signaling**  
*Cytotechnology*, **56**, 1-7 (2008)

Human mesenchymal stem cells (hMSCs) are able to self-replicate and differentiate into a variety of cell types including osteoblasts, chondrocytes, adipocytes, endothelial cells, and muscle cells. It was reported that fibroblast growth factor-2 (FGF-2) increased the growth rate and multidifferentiation potentials of hMSCs. In this study, we investigated the genes involved in the promotion of osteogenic and chondrogenic differentiation potentials of hMSCs in the presence of

FGF-2. hMSCs were maintained in the medium with FGF-2. hMSCs were harvested for the study of osteogenic or chondrogenic differentiation potential after 15 days' culture. To investigate osteogenic differentiation, the protein levels of alkaline phosphatase (ALP) and the mRNA expression levels of osteocalcin were measured after the induction of osteogenic differentiation. Moreover, the investigation for chondrogenic differentiation was performed by measuring the mRNA expression levels of type II and type X collagens after the induction of chondrogenic differentiation. The expression levels of ALP, type II collagen, and type X collagen of hMSCs cultured with FGF-2 were significantly higher than control. These results suggested that FGF-2 increased osteogenic and chondrogenic differentiation potentials of hMSCs. Furthermore, microarray analysis was performed after 15 days' culture in the medium with FGF-2. We found that the overall insulin-like growth factor-I (IGF-I) and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling pathways were inactivated by FGF-2. These results suggested that the inactivation of IGF-I and TGF- $\beta$  signaling promotes osteogenic and chondrogenic differentiation potential of hMSCs in the presence of FGF-2.

Keywords: Human mesenchymal stem cells, FGF-2, TGF- $\beta$

\* お茶の水女子大学

Yamada, T., Jung, D.-Y., Sawada, R., Matsuoka, A., Nakaoka, R., Tsuchiya, T.: **Effects intracerebral micro-injection and intraperitoneal injection of [60] fullerene on brain functions differ in rats**  
*J. Nanosci. Nanotechnol.*, **8**, 1-9 (2008)

Fullerenes are condensed ring aromatic compounds with extend  $\pi$  systems and have unique cage structures. Fullerenes are used for medical devices such as carbon nanotubes and are utilized for medical devices, because fullerenes are become vary form materials and are suitable for drug delivery system. Recently, tube like shape-materials are used for re-nuerogenesis study and we expect that fullerenes and carbon nanotubes are potential materials, which are novel medical devices targeting on brain. However information of effects of fullerenes on brain function are few; thus we examined the effect of [60] fullerene on the central nerve system in this study. In the V79 colony assay, IC<sub>50</sub> of [60]

fullerene in V79 cells was 1620  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . In vivo study, the 0.25 mg/kg B.W. of  $\text{C}_{60}$  was injected into rat brain lateral ventricle or cavitas abdominalis. The brain injection of  $\text{C}_{60}$  increased locomote behavior of the rats in the day 1 and day 30 after the injection. The intraperitoneal injection of [60] fullerene did not change locomote behavior of the rats acutely, however decreased it in the day 30. The brain injection of [60] fullerene affected monoamine concentration of rat brain, especially serotonin turnover rates were increased in hypothalamus, cerebral cortex, striatum and hippocampus and dopamine turnover rates were increased in hypothalamus, cerebral cortex and striatum. The intraperitoneal injection of [60] fullerene decreased just dopamine turnover rate in the hippocampus. These results suggested brain injection of [60] fullerene led different effects on the central nerve system comparing with intraperitoneal injection of that. In conclusion, it was suggested that fullerene did not pass blood-brain barrier. The brain injection of [60] fullerene affected neurotransmission widely in the brain and the monoamines dysbolism might relate locomte activity.

Keywords: [60] fullerene, neurotransmitter, intracerebral injection

Zhao, D.<sup>\*</sup>, Sakoda, H., Sawyer, W. G.<sup>\*</sup>, Banks, S. A.<sup>\*</sup> and Fregly, B. J.<sup>\*</sup>: **Predicting knee replacement damage in a simulator machine using a computational model with a consistent wear factor**

*Journal of Biomechanical Engineering*, **130**, 011004 (2008)

Wear of ultrahigh molecular weight polyethylene remains a primary factor limiting the longevity of total knee replacements (TKRs). However, wear testing on a simulator machine is time consuming and expensive, making it impractical for iterative design purposes. The objectives of this paper were first, to evaluate whether a computational model using a wear factor consistent with the TKR material pair can predict accurate TKR damage measured in a simulator machine, and second, to investigate how choice of surface evolution method (fixed or variable step) and material model (linear or nonlinear) affect the prediction. Our results indicate that accurate TKR damage predictions can be made with a computational model using a constant wear factor obtained from pin-on-plate tests for the same material pair, and furthermore,

that surface evolution method matters only during the initial "break in" period of the simulation.

Keywords: computer simulation, wear prediction, total knee replacement

<sup>\*</sup> University of Florida

Teramura, S.<sup>\*1</sup>, Sakoda, H., Terao, T.<sup>\*1</sup>, Endo, M. M.<sup>\*2</sup>, Fujiwara, K.<sup>\*3</sup> and Tomita, N.<sup>\*1</sup>: **Reduction of wear volume from ultrahigh molecular weight polyethylene knee components by the addition of vitamin E.**

*Journal of Orthopaedic Science*, **26**, 460-464 (2008)

Wear performance and debris-size distribution of vitamin E (DL- $\alpha$ -tocopherol, VE)-added ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) was evaluated using a knee-simulator test. VE was mixed with GUR 1050 UHMWPE powder at 0.3 wt%, and the tibial components of the knee joint were made by direct compression molding. The VE-added UHMWPE showed consistently lower wear volume throughout the test.

Keywords: UHMWPE, vitamin E (DL- $\alpha$ -tocopherol), wear

<sup>\*1</sup> 京都大学

<sup>\*2</sup> KMKコーポレーション

<sup>\*3</sup> ナカシマプロペラ

Brems, H.<sup>\*1</sup>, Chmara, M.<sup>\*1,2</sup>, Sahbatou, M.<sup>\*3</sup>, Denayer, E.<sup>\*1</sup>, Taniguchi, K.<sup>\*4</sup>, Kato, R., Somers, R.<sup>\*1,5</sup>, Messiaen, L.<sup>\*6</sup>, Schepper, S.D.<sup>\*7</sup>, Fryns, J-P.<sup>\*1</sup>, Cools, J.<sup>\*1,5</sup>, Marynen, P.<sup>\*1,5</sup>, Thomas, G.<sup>\*3,8</sup>, Yoshimura, A.<sup>\*4</sup> & Legius, E.<sup>\*1</sup>: **Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype**

*Nature Genet.*, **39**, 1120-1126 (2007)

We report germline loss-of-function mutations in SPRED1 in a newly identified autosomal dominant human disorder. SPRED1 is a member of the SPROUTY/SPRED family of proteins that act as negative regulators of RAS->RAF interaction and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling. The clinical features of the reported disorder resemble those of neurofibromatosis type 1 and consist of multiple café-au-lait spots, axillary freckling and macrocephaly. Melanocytes from a café-au-lait spot showed, in addition to the germline SPRED1 mutation, an acquired

somatic mutation in the wild-type SPRED1 allele, indicating that complete SPRED1 inactivation is needed to generate a café-au-lait spot in this syndrome. This disorder is yet another member of the recently characterized group of phenotypically overlapping syndromes caused by mutations in the genes encoding key components of the RAS-MAPK pathway. To our knowledge, this is the first report of mutations in the SPRY (SPROUTY)/SPRED family of genes in human disease.

Keywords; Ras/MAPK, negative regulator, germline mutation

\*<sup>1</sup> Catholic University Leuven

\*<sup>2</sup> Medical University of Gdansk

\*<sup>3</sup> Fondation Jean Dausset-CEPH

\*<sup>4</sup> 九州大学

\*<sup>5</sup> Flanders Institute for Biotechnology

\*<sup>6</sup> University of Alabama

\*<sup>7</sup> Ghent University Hospital

\*<sup>8</sup> National Cancer Institute

Taniguchi, K.<sup>\*1</sup>, Kohno, R.<sup>\*1</sup>, Ayada, T.<sup>\*1</sup>, Kato, R., Ichiyama, K.<sup>\*1</sup>, Morisada, T.<sup>\*2</sup>, Oike, Y.<sup>\*2</sup>, Yonemitsu, Y.<sup>\*1,3</sup>, Maehara, Y.<sup>\*1</sup> and Yoshimura, A.<sup>\*1</sup>: **Spreds are essential for embryonic lymphangiogenesis by regulating vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling**

*Mol Cell Biol.*, **27**, 4541- 4550 (2007)

Spred/Sprouty family proteins negatively regulate growth factor-induced ERK activation. Although the individual physiological roles of Spred-1 and Spred-2 have been investigated using gene-disrupted mice, the overlapping functions of Spred-1 and Spred-2 have not been clarified. Here, we demonstrate that the deletion of both Spred-1 and Spred-2 resulted in embryonic lethality at embryonic days 12.5 to 15.5 with marked subcutaneous hemorrhage, edema, and dilated lymphatic vessels filled with erythrocytes. This phenotype resembled that of Syk (-/-) and SLP-76 (-/-) mice with defects in the separation of lymphatic vessels from blood vessels. The number of LYVE-1-positive lymphatic vessels and lymphatic endothelial cells increased markedly in Spred-1/2-deficient embryos compared with WT embryos, while the number of blood vessels was not different. Ex vivo colony assay revealed that Spred-1/2 suppressed lymphatic

endothelial cell proliferation and/or differentiation. In cultured cells, the overexpression of Spred-1 or Spred-2 strongly suppressed vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C)/VEGF receptor (VEGFR)-3-mediated ERK activation, while Spred-1/2-deficient cells were extremely sensitive to VEGFR-3 signaling. These data suggest that Spreds play an important role in lymphatic vessel development by negatively regulating VEGF-C/VEGFR-3 signaling.

Keywords; negative regulation, VEGFR-3, lymphangiogenesis

\*<sup>1</sup> 九州大学

\*<sup>2</sup> 慶應大学

\*<sup>3</sup> 千葉大学

Wakitani, S.<sup>\*1</sup>, Nawata, M.<sup>\*2</sup>, Kawaguchi, A.<sup>\*1</sup>, Okabe, T.<sup>\*3</sup>, Takaoka, K.<sup>\*1</sup>, Tsuchiya, T., Nakaoka, R., Masuda, H.<sup>\*4</sup>, Miyazaki, K.<sup>\*4</sup>: **Serum keratan sulfate is a promising marker of early articular cartilage breakdown.**

*Rheumatology*, **46**, 1652-1656 (2007)

To find serum markers that may serve as indices for an early diagnosis of degeneration or damage of the articular cartilage. Twenty-four healthy volunteers, 19 individuals with knee trauma (KT) and 31 with knee osteoarthritis (OA) were evaluated. KT patients were divided into a group (n=5) with an injury <2 months old (recent KT) and a group (n=14) with that >2 months old (old KT). Articular cartilage damage was assessed using either arthroscopy or direct observation. Serum concentrations of hyaluronic acid (HA), cartilage proteoglycan aggrecan turnover epitope (CS846) and cartilage oligomeric protein (COMP) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay kits and those of keratan sulfate (KS) and chondroitin-6-sulfate (C6S) using high-performance liquid chromatography. Serum KS in the recent KT group (2095 ± 594 ng/ml) was significantly higher than that in the old KT group (1373 ± 418 ng/ml; P=0.021), and serum COMP in the recent KT group (1572 ± 182 ng/ml) showed a tendency that was higher than that in the old KT group (1350 ± 250 ng/ml; P=0.079). Serum KS in OA patients with Kellgren and Lawrence (KL) grades 0 and I (1456 ± 334 ng/ml) showed a tendency that was higher than that in OA patients with KL grades II, III and IV (1248 ± 220 ng/ml; P=0.084). The



serum concentration of KS correlated with the damage of the articular cartilage and it was significantly increased even at an early stage after the injury.

Keywords: Keratan sulfate, Glycosaminoglycan, Cartilage injury

\*1 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学

\*2 丸の内病院整形外科

\*3 信州大学医学部整形外科

\*4 生化学工業株式会社

Ishikawa, I., Sawada, R.<sup>\*1</sup>, Higurashi, E.<sup>\*2</sup>, Sanada, S.<sup>\*1</sup> and Chino, D.<sup>\*1</sup>: **Integrated micro-displacement sensor that measures tilting angle and linear movement of an external mirror**

*Sensors and Actuators A: Physical*, **8**, 269-275 (2007)

An integrated optical micro-displacement sensor was developed that uses the beam diverging from a vertical cavity surface emitting laser (VCSEL). The sensor consists of a VCSEL (1.5 mm × 1.5 mm × 1.2 mm) that is surrounded by three photodiodes and can measure the linear distance traveled and the tilting angle of an external mirror. The resolution is 20 nm for a measurement range up to 0.4 mm, or less than 40 nm for a wider measurement range of 1.8 mm. The full range of the measurable tilting angle is 5. This sensor can be incorporated into devices with micro-mirrors, such as integrated scanning microscopes.

Keywords: MEMS, optical lever, displacement and rotation detection

\*1 九州大学

\*2 東京大学

高橋淳子<sup>\*1,2</sup>, 久保田佳子<sup>\*1</sup>, 小島幸一<sup>\*1</sup>, 栗田綱義<sup>\*2</sup>, 渡辺 実<sup>\*2</sup>, 青木信道<sup>\*2</sup>, 大沢高温<sup>\*2</sup>, 菅原英治<sup>\*2</sup>, 田幡憲一<sup>\*2</sup>, 佐久間豊夫<sup>\*2</sup>, 松本秀章<sup>\*2</sup>, 矢根五三美<sup>\*2</sup>, 佐藤 望<sup>\*3</sup>, 田中(相原)真紀, 香川(田中)聡子, 神野透人, 高鳥浩介: **各種浴場施設内における消毒副生成物の暴露評価**

*ビルと環境*, **117**, 27-32 (2007)

公衆浴場におけるレジオネラ属菌対策として塩素消毒を実施する環境下における消毒副生成物の暴露評価を行い、一般家庭内の浴室との比較も行った。その結果、特定建築物施設内の温泉(掛け流し浴槽施設)においては問題はなかったが、公衆浴場である銭湯(循環式浴槽施設)においては、浴槽水から消毒副生成物が高濃度検出

され、それらの物質がさらに浴室内に気化し浴室内の空气中に高濃度のトリハロメタン類が検出される結果となった。また、浴槽入浴を主とする日本の一般家庭内浴室も欧米のシャワー入浴に匹敵するトリハロメタン類のパターンと同様に曝露されている可能性が今回の研究より明らかとなった。

Keywords: 暴露評価, 消毒副生成物, 浴場施設

\*1 財団法人食品薬品安全センター

\*2 小田原地区ビル管理協議会

\*3 神奈川県小田原保険福祉事務局

Hanioka, N.<sup>\*1</sup>, Yamamoto, M.<sup>\*1</sup>, Iwabu, H.<sup>\*1</sup>, Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., Naito, S.<sup>\*2</sup>, Shimizu, T.<sup>\*3</sup>, Masuda, K.<sup>\*1</sup>, Katsu, T.<sup>\*1</sup>, Narimatsu, S.<sup>\*1</sup>: **Functional characterization of human and cynomolgus monkey cytochrome P450 2E1 enzymes.**

*Life Sci.*, **81**, 1436-1445 (2007)

Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) is an enzyme of major toxicological interest because it metabolizes various drugs, precarcinogens and solvents to reactive metabolites. In this study, human and cynomolgus monkey CYP2E1 cDNAs (humCYP2E1 and monCYP2E1, respectively) were cloned, and the corresponding proteins were heterologously expressed in yeast cells to identify the functions of primate CYP2E1s. The enzymatic properties of CYP2E1 proteins were characterized by kinetic analysis of chlorzoxazone 6-hydroxylation and 4-nitrophenol 2-hydroxylation. humCYP2E1 and monCYP2E1 enzymes showed 94.3% identity in their amino acid sequences. The functional CYP content in yeast cell microsomes expressing humCYP2E1 was 38.4 pmol/mg protein. The level of monCYP2E1 was 42.7% of that of humCYP2E1, although no significant differences were statistically observed. The  $K_m$  values of microsomes from human livers and yeast cells expressing humCYP2E1 for CYP2E1-dependent oxidation were 822 and 627  $\mu$ M for chlorzoxazone 6-hydroxylation, and 422 and 514  $\mu$ M for 4-nitrophenol 2-hydroxylation, respectively. The  $K_m$  values of microsomes from cynomolgus monkey livers and yeast cells expressing monCYP2E1 were not significantly different from those of humans in any enzyme source.  $V_{max}$  and  $V_{max}/K_m$  values of human liver microsomes for CYP2E1-dependent oxidation were 909 pmol/min/mg protein and 1250 nl/min/mg protein for chlorzoxazone 6-hydroxylation, and 1250 pmol/min/mg

protein and 2990 nl/min/mg protein for 4-nitrophenol 2-hydroxylation, respectively. The kinetic parameter values of cynomolgus monkey livers were comparable to or lower than those of human liver microsomes (49.5-102%). In yeast cell microsomes expressing humCYP2E1,  $V_{\max}$  and  $V_{\max}/K_m$  values for CYP2E1-dependent oxidation on the basis of CYP holoprotein level were 170 pmol/min/pmol CYP and 272 nl/min/pmol CYP for chlorzoxazone 6-hydroxylation, and 139 pmol/min/pmol CYP and 277 nl/min/pmol CYP for 4-nitrophenol 2-hydroxylation, respectively, and the kinetic parameters of monCYP2E1 exhibited similar values. These findings suggest that human and cynomolgus monkey CYP2E1 enzymes have high homology in their amino acid sequences, and that their enzymatic properties are considerably similar. The information gained in this study should help with in vivo extrapolation and to assess the toxicity of xenobiotics.

Keywords: cytochrome P450 2E1, cynomolgus monkey, human

\*1 Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

\*2 Otsuka Pharmaceutical Factory Inc.

\*3 Ina Research Inc.

Hanioka, N.<sup>\*1</sup>, Takeda, Y.<sup>\*1</sup>, Tanaka-Kagawa, T., Hayashi, K.<sup>\*1</sup>, Jinno, H., Narimatsu, S.<sup>\*1</sup>: **Interaction of bisphenol a with human UDP-glucuronosyltransferase 1A6 enzyme.**

*Environ. Toxicol.*, **23**, 407-412 (2008)

The effects of bisphenol A (BPA) on UDP-glucuronosyltransferase 1A6 (UGT1A6) activities in microsomes from human livers and yeast cells expressing human UGT1A6 (humUGT1A6) were investigated. Serotonin (5-HT) and 4-methylumbelliferone (4-MU) were used as the substrates for UGT1A6. BPA dose-dependently inhibited 5-HT and 4-MU glucuronidation activities in both enzyme sources. The  $IC_{50}$  values of BPA for 5-HT and 4-MU glucuronidation activities were 156 and 163  $\mu$ M for liver microsomes, and 84.6 and 80.3  $\mu$ M for yeast cell microsomes expressing humUGT1A6, respectively. The inhibitory pattern of BPA for 5-HT and 4-MU glucuronidation activities in human liver microsomes exhibited a mixture of competitive and noncompetitive components, with  $K_i$  values of 84.9 and 72.3  $\mu$ M, respectively. In yeast cell microsomes

expressing humUGT1A6, 5-HT glucuronidation activities were noncompetitively inhibited by BPA ( $K_i$  value, 65.5  $\mu$ M), whereas the inhibition of 4-MU glucuronidation activities by BPA exhibited the mixed type ( $K_i$  value, 42.5  $\mu$ M). These results suggest that BPA interacts with human UGT1A6 enzyme, and that the interaction may contribute to the toxicity, such as hormone disruption and reproductive effects, of BPA.

Keywords: UDP-glucuronosyltransferase 1A6, bisphenol, human

\*1 Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Omori, T.<sup>\*1</sup>, Ikarashi, Y., Kanazawa, Y.<sup>\*2</sup>, Idehara, K.<sup>\*3</sup>, Kojima, H., Sozu, T.<sup>\*4</sup>, Arima, K.<sup>\*5</sup>, Goto, H.<sup>\*6</sup>, Hanada, T.<sup>\*7</sup>, Inoda, T.<sup>\*8</sup>, Kosaka, T.<sup>\*9</sup>, Maki, E.<sup>\*10</sup>, Morimoto, T.<sup>\*11</sup>, Shinoda, S.<sup>\*12</sup>, Shinoda, N.<sup>\*13</sup>, Takeyoshi, M.<sup>\*14</sup>, Tanaka, M.<sup>\*15</sup>, Uratani, M.<sup>\*16</sup>, Usami, M.<sup>\*17</sup>, Yamanaka, A.<sup>\*18</sup>, Yoneda, T.<sup>\*19</sup>, Yoshimura, I.<sup>\*20</sup>, Yuasa, A.<sup>\*21</sup>:

**Validation studies on an alternative endpoint for the local lymph node assay (LLNA-DA): Importance of study management.**

*AATEX*, **14**, Special Issue, 429-432 (2008)

We conducted 2 validation studies for a modified version of the local lymph node assay (LLNA), which was designated as the LLNA-DA. A total of 17 laboratories tested the validity of the assay by using 14 chemicals. Here, in addition the experimental protocol, we prepared the study protocols, describing the study purpose, role of the participants, etc. Technology transfer was conducted by the developer of the assay. Prior to the studies, preliminary tests were conducted using only a positive control chemical to determine whether the experimental protocol prescribed for the assay was appropriate. A formatted data file was developed for data management. Fortunately, the results of these studies revealed small interlaboratory variations, and we believe that one of the factors that contributed to the successful results was the development of strategies and tools for study management at the planning stage. However, issues related to the management of validation studies have rarely been discussed. Strategies or tools developed for study management should be easily accessible and should be shared with researchers intending to conduct validation studies in the future.

Keywords: interlaboratory validation study, study management, data quality

- \*<sup>1</sup> Kyoto University, SPH  
 \*<sup>2</sup> Food and Drug Safety Center  
 \*<sup>3</sup> Daicel Chemical Industries, Ltd.  
 \*<sup>4</sup> Osaka University  
 \*<sup>5</sup> Taisho Pharmaceutical CO., LTD.  
 \*<sup>6</sup> Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.  
 \*<sup>7</sup> Nippon Shinyaku Co., Ltd.  
 \*<sup>8</sup> Nakano Seiyaku Co., Ltd.  
 \*<sup>9</sup> Institute of Environmental Toxicology  
 \*<sup>10</sup> Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides  
 \*<sup>11</sup> Sumitomo chemical Co., Ltd.  
 \*<sup>12</sup> Drug Safety Testing Center Co., LTD.  
 \*<sup>13</sup> Santen Pharmaceutical Co., Ltd.  
 \*<sup>14</sup> Chemicals Evaluation and Research Institute  
 \*<sup>15</sup> MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.  
 \*<sup>16</sup> Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.  
 \*<sup>17</sup> Hoya Co., Ltd.  
 \*<sup>18</sup> Pias Corporation  
 \*<sup>19</sup> TOAEIYO LTD.  
 \*<sup>20</sup> Tokyo University of Science  
 \*<sup>21</sup> Fuji Film Co., Ltd.

Uchino, T., Takezawa, T.<sup>\*</sup>, Ikarashi, Y. and Tokunaga, H.: **Construction of a three-dimensional human skin model consisting of keratinocytes, dendritic cells and fibroblasts and application of this model for alternative animal testing of immune-sensitizing compounds**

*J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.*, **41**, 246-253 (2007)

In order to establish in vitro evaluation of the sensitization of human skin, we attempted to make a three-dimensional human skin model consisting of three different cells, dendritic cells, keratinocytes and fibroblasts. The viability of the cells in the human skin model was observed after staining with hematoxylin and eosin. After 11-14-day incubation (horny layer was initially observed), the three-dimensional human skin model was used for experiments. Due to 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) under a non-cytotoxic dose, the keratinocytes and dendritic cells in the human skin model significantly induced IL-4 release into the incubating medium and dendritic cells induced CD86 expression. On the other hand, with sodium dodecyl

sulfate (SDS; non-sensitizer), the keratinocytes and dendritic cells did not significantly induce IL-4 release and the dendritic cells did not induce CD86 expression. The results suggested that this three-dimensional human skin model with dendritic cells could be applied as an alternative to animal testing of immune-sensitizing compounds.

Keywords: three-dimensional human skin model, CD86, dendritic cells

\* National Institute of Agrobiological Sciences

Falandysz, J.<sup>\*1</sup>, Kunito, T.<sup>\*1</sup>, Kubota, R., Brzostowski, A.<sup>\*1</sup>, Justyna, M.A.<sup>\*1</sup>, Falandysz, J.J.<sup>\*1</sup>, and Tanabe, S.<sup>\*1</sup>: **Selected elements of Poison Pax *Paxillus involutus*.**

*J. Environ. Sci. Health, Pt. A*, **42(8)**, 1161-1168 (2007)

Concentrations of Ag, Al, Ba, Ca, Cd, Co, Cu, Cr, Cs, Fe, Ga, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Rb, Se, Sb, Sr, V, Tl and Zn have been determined in the whole fruiting bodies as well as separately in caps and stalks of Poison Pax collected from three geographically distant sites across Poland. The elements were determined using ICP-MS, ICP-OES, HG-AAS and CV-AAS, respectively. Based on arithmetic mean and median values for Poison Pax specimens from the Le'zno site the elements such as Ag, Co, Cr, Cs, Mn, Mo, K, Pb, Rb, Sb, Se, V and Tl occur at similar concentration both in the caps and stalks, while for Cd, Cu, Hg, Mg and Zn around two-fold greater concentrations were noted in caps than stalks (cap/stalk concentration quotient >1). Cs, Cd, Ni and Rb occurred at much greater concentration in specimens collected from the Kłodzka Hollow in the Sudety Mountains when compared to the lowland site (Mann Whitney U-test), and slightly greater values were noted also for Cr, Mo and Rb, while for Ca, Co, Mg and Mn were smaller. The results provide useful environmental and biological baseline level of information for metallic elements of Poison Pax.

Keywords: Fungi, heavy metals, metallic elements, metalloids, mineral composition, mushrooms, pollution.

\*<sup>1</sup> Department of Environmental Chemistry & Ecotoxicology, University of Gdańsk

\*<sup>2</sup> Center for Marine Environmental Studies, Ehime University,

Falandysz, J.<sup>\*1</sup>, Kunito, T.<sup>\*2</sup>, Kubota, R., Lipka, K.<sup>\*1</sup>, Mazur, A.<sup>\*1</sup>, Falandysz, J.J.<sup>\*1</sup>, and Tanabe, S.<sup>\*2</sup> :  
**Selected elements in fly agric *Amanita muscaria*.**

*J. Environ. Sci. Health, Pt. A*, **42(11)**, 1615-1623(2007)

Concentrations of Ag, Al, Ba, Ca, Cd, Co, Cu, Cr, Cs, Fe, Ga, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Pb, Rb, Se, Sb, Sr, V, Tl and Zn have been determined in the whole fruiting bodies, as well as separately in caps and stalks, of *y agaric* collected from three geographically distant sites in northern part of Poland. The elements were determined using ICP-MS, ICP-OES, HG-AAS and CV-AAS, respectively. For elements such as Al, Ba, Cr, Fe, Ga, Mo, Mn, Pb, Sb, Sr, Tl, and V concentrations were similar in the caps and stalks, respectively, and for K, Zn, Ag, Ca, Cd, Cu, Hg, Mg, Rb and Se were greater in the caps, while for Co, Cs and Na in the stalks. For Ag, Al, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cs, Fe, Ga, Hg, Mn, Mo, Pb, Rb, Sb, Sr, Tl and V concentration in the caps showed spatial variations ( $P < 0.05$ ), while for Cu, K, Mg, Na, Se and Zn was independent of the site. The elements such as K with median or mean in the caps between 37,000 and 43,000  $\mu\text{g/g} \cdot \text{dm}$  and Mg with 920 and 1,100  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$  were most abundant. Next, within median values range from approximately 100 to 500  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$  were such as Ca, Fe and Al, and in descending order they followed by Rb (10015400  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$ ); V, Na, Zn (5015200  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$ ); Cu, Mn (101550  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$ ); Cd (101520  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$ ); Se (5  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$ ); Ba (< 1153); Cr, Ag, Pb, Sr (< 1152  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$ ); Cs, Co, Hg (< 1151  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$ ); Ga (< 0.5), Sb, Mo and Tl (< 0.1  $\mu\text{g/g} \text{ dm}$ ).

Keywords: Fungi, heavy metals, metallic elements, metalloids, mineral composition, mushrooms, pollution.

<sup>\*1</sup> Department of Environmental Chemistry & Ecotoxicology, University of Gdańsk

<sup>\*2</sup> Center for Marine Environmental Studies, Ehime University,

Falandysz, J.<sup>\*1</sup>, Kunito, T.<sup>\*2</sup>, Kubota, R., Bielawski, L.<sup>\*1</sup>, Mazur, A.<sup>\*1</sup>, Falandysz, J.J.<sup>\*1</sup>, and Tanabe, S.<sup>\*2</sup>:  
**Selected elements in Brown Birch Scaber Stalk *Leccinum scabrum*.**

*J. Environ. Sci. Health, Pt. A*, **42(14)**, 2081-2088(2007)

A survey of 26 metallic elements and metalloids such as Ag, Al, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Fe, Ga, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Rb, Sb, Se, Sr, Tl, V and Zn

was carried out using ICP-MS, ICP-OES, HG-AAS and CV-AAS in the caps and stalks of edible mushroom Brown Birch Scaber Stalk collected from two lowland and one mountain sites in Poland. Ag, Al, Cd, Cr, Cs, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mo, Pb, Rb, Se, V and Zn occurred in greater concentration in the caps than stalks of Brown Birch Scaber Stalk, and opposite situation was for Tl and Na. Brown Birch Scaber Stalk collected from the site in Sudety Mountains did contain Al, Ba, Cs, Fe, Ga, Ni, Pb, Sr and V in significantly greater concentration when compared to specimens collected from the lowland sites, and what imply on significance of geological origin and/or soil substrate pollution impacting on mineral composition of this mushroom species. The results provide useful environmental and nutritional baseline level information on mineral composition of Brown Birch Scaber Stalk from unpolluted sites.

Keywords: Mushroom, Fungi, heavy metals, metalloid, wild food

<sup>\*1</sup> Department of Environmental Chemistry & Ecotoxicology, University of Gdańsk

<sup>\*2</sup> Center for Marine Environmental Studies, Ehime University,

Falandysz, J.<sup>\*1</sup>, Kunito, T.<sup>\*2</sup>, Kubota, R., Gucia M.<sup>\*1</sup>, Mazur, A.<sup>\*1</sup>, Falandysz, J.J.<sup>\*1</sup>, and Tanabe, S.<sup>\*2</sup>: **Some mineral constituents of Parasol Mushroom.**

*J. Environ. Sci. Health, Pt. B*, **43**, 187-192 (2008)

This article reports background concentrations of Ag, Ba, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Ga, Hg, Mn, Mo, Pb, Rb, Sb, Sr, Se, Tl, V and Zn in caps and stalks of *M. procera* collected from four spatially distant sites across Poland. The elements were determined using inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS), hydride generation atomic absorption spectrometry (HG-AAS) or a cold vapor atomic absorption spectrometry (CV-AAS). Copper, zinc, rubidium, selenium, chromium and cobalt were the most abundant amongst elements determined in this mushroom. Some elements (Cu, Zn, Rb, Se, Pb, Hg, Cd, Mo) occurred at greater concentrations in the caps than stalks of *M. procera* and some (Ag, Ba, Sr, V, Tl) dominated in the stalks, while for some other this proportion was similar or varied (Mn, Cr, Co, Ga, Sb, Cs) depending on the sampling site. For elements such as copper, zinc, rubidium as well as

selenium some spatial similarity in distribution and/or concentration values both in caps and stalks was noted. Cadmium and lead content in caps of *M. procera* was usually below the European Union tolerance limit value of 2.0 and 3.0  $\mu\text{g/g}$  dw set for cultivated mushrooms, respectively. These two toxic metals have been found in elevated concentration in *M. procera* from unpolluted stands outside of Poland as reported by some authors, which implies the possibility of relatively high background levels in this species.

Keywords: Environment; food; fungi; heavy metals; mineral elements; nutrition; wild food.

\*<sup>1</sup> Department of Environmental Chemistry & Ecotoxicology, University of Gdańsk

\*<sup>2</sup> Center for Marine Environmental Studies, Ehime University,

Tahara, M., Kubota, R., Nakazawa, H. <sup>\*1</sup>, Tokunaga, H., Nishimura, T.: **The behaviour and cholinesterase inhibitory activity of fenthion and its products by light and chlorination.**

*J. Wat. Supply. Res. Technol. - AQUA*, **57**(3), 143-151 (2008)

We established a method for quantitative analysis of fenthion (MPP) and its related compounds in water samples, using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. With this method, the values of the limit of quantification ranged from 0.2 to 100  $\text{ng l}^{-1}$ . Using this method, we examined the fate of MPP in water and the products produced by light irradiation and chlorination. MPP decreased gradually and reached 50% of the initial concentration after 48 hours in water. In particular, MPP-sulfoxide was formed. With light irradiation, MPP decomposed immediately into MPP-sulfoxide, O,O-Dimethyl S-[3-methyl-4-(methylthio)phenyl]phosphorothioate and other compounds. With chlorination, MPP decomposed into MPP-sulfoxide, MPP-sulfone, and their oxons. The concentration of oxons increased in a time-dependent manner. In their effects on organisms, MPP, MPP-sulfoxide and MPP-sulfone showed weak inhibitory activity to cholinesterase, whereas their oxons showed strong activity. It is feared that MPP and its products exist in environmental water and are produced by the disinfection treatment process. Comprehensive evaluation of the toxicity of MPP and its related compounds

is important in order to understand the effects of MPP on ecosystems and human health.

Keywords: ChE activity; chlorination; light irradiation; MPP; oxidized products; water

\*<sup>1</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

Agusa, T.<sup>\*1</sup>, Takagi, K.<sup>\*1</sup>, Kubota, R., Anan, Y.<sup>\*1</sup>, Iwata, H.<sup>\*1</sup>, and Tanabe, S.<sup>\*1</sup>: **Specific accumulation of arsenic compounds in green turtles (*Chelonia mydas*) and hawksbill turtles (*Eretmochelys imbricate*) from Ishigaki Island, Japan.**

*Environ. Pollut.*, **153**, 127-136 (2008)

Concentrations of total arsenic (As) and individual compounds were determined in green and hawksbill turtles from Ishigaki Island, Japan. In both species, total As concentrations were highest in muscle among the tissues. Arsenobetaine was a major compound in most tissues of both turtles. High concentrations of trimethylarsine oxide were detected in hawksbill turtles. A significant negative correlation between standard carapace length (SCL), an indicator of age, and total As levels in green turtles was found. In contrast, the levels increased with SCL of hawksbill turtles. Shifts in feeding habitats with growth may account for such a growth-dependent accumulation of As. Although concentrations of As in marine sponges, the major food of hawksbill turtles are not high compared to those in algae eaten by green turtles, As concentrations in hawksbill turtles were higher than those in green turtles, indicating that hawksbill turtles may have a specific accumulation mechanism for As.

Keywords: Arsenic; Arsenic compounds; Hawksbill turtle; Green turtle; Muscle; Size-dependent accumulation

\*<sup>1</sup> Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

越川富比古\*, 松島昌子\*, 廣庭隆行\*, 宮原 誠: **食品照射検知のLAL/GNB法の測定条件の検討**  
*防菌防黴*, **36**, 213-221 (2008)

グラム陰性菌数 (GNB) とエンドトキシン量 (EU) を指標に照射有無を検知するLAL/GNB法について検討した。総菌数及びグラム陰性菌数測定での培養温度と培養期間は30℃で72時間、菌数評価では30~300個のコロニー数を採用して評価するのが適切であった。エンドトキシン測定ではLAL試薬の感度0.03EU/ml、試料希釈液

185 $\mu$ l, 試料液及びLAL試薬液は90 $\mu$ lの系を用いた。

試料液の希釈にマイクロプレートを使用し、ゲル化の反応に試験管 (12.5 $\times$ 75mm) を用いるとゲル化の判定が容易にできた。鶏肉、豚肉及び牛肉のミンチ肉を試料として照射有無の判定基準を検討した結果、 $\{\log_{10}(\text{EU}) - \log_{10}(\text{GNB})\} = A$  値とした場合、A 値が+を示した場合は照射されていた。A 値が-を示した場合は総菌数とグラム陰性菌数を加味して評価することが必要であった。総菌数やグラム陰性菌数が $10^3$ 個以上でA 値が-の場合は、照射されていない。一方、総菌数やグラム陰性菌数が $10^3$ 個以下 (あるいはグラム陰性菌数が検出されない場合) でA 値が-の場合は、照射された可能性が高いと判定された。

殆んどグラム陰性菌が検出されない香辛料の照射検知にはLAL/GNB法は適用できないことが分かった。

Keywords: 微生物学, 照射食品検知法, LAL/GNB法

\* 日本アイソトープ協会 甲賀研究所

Sakai, T., Hitomi, T.<sup>\*1</sup>, Sugaya, K.<sup>\*2</sup>, Kai, S.<sup>\*3</sup>, Murayama, M. and Maitani, T.: **Determination Method for Ractopamine in Swine and Cattle Tissues Using LC/MS.**

*J. Food Hyg. Soc. Japan*, **48**, 144-147 (2007)

Simple and reliable methods using LC/MS have been developed for the determination of the  $\beta$ -agonist ractopamine in swine and cattle tissues. Ractopamine was extracted with ethyl acetate from muscle and liver, and the ethyl acetate layer was evaporated to dryness. The residue was purified by partition with acetonitrile/*n*-hexane. In the case of fat, ractopamine was extracted and purified by partition with acetonitrile/*n*-hexane. These resulting acetonitrile solutions were evaporated to dryness. The residue was dissolved in methanol, and subjected to LC/MS system. The LC separation was performed on a Wakosil- II 3 C18HG column (150  $\times$  3 mm i.d.) with an isocratic mode of 0.05% trifluoroacetic acid-acetonitrile (80:20) as a mobile phase at a flow rate of 0.4 mL/min. The MS detection was performed on the selected ion recording (SIR) mode,  $[M+H]^+$  ion of ractopamine ( $m/z$  302) produced by the electrospray ionization (ESI) was detected. The mean recoveries of the drug from swine muscle (0.01  $\mu$ g/g fortified), fat (0.01  $\mu$ g/g fortified) and liver (0.04  $\mu$ g/g fortified) were 99.7%, 99.5% and 100.8%, and those from cattle samples were 108.3%, 97.0% and 109.4%, respectively. The relative standard

deviations (RSDs) were ranged from 0.1% to 9.5%. The limit of quantification (LOQ) of the drug was 1 ng/g.

Keywords: ractopamine;  $\beta$ -agonist; swine; cattle; LC/MS

<sup>\*1</sup> Tochigi Prefectural Northern District Meat Inspection Office

<sup>\*2</sup> Tochigi Prefectural Northern District Health and Welfare Services Center

<sup>\*3</sup> Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

Yoshida I.<sup>\*</sup>, Isagawa S.<sup>\*</sup>, Kibune N.<sup>\*</sup>, Nagaoka M. H., Maitani T.: **Rapid and improved determination of furan in baby foods and infant formulas by headspace GC/MS.**

*Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, **48**, 83-89 (2007)

Furan is a 5-membered ring compound with high volatility. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has recently published a report on the occurrence of furan in a large number of thermally processed foods. However, the FDA's analytical method, using standard curve addition, is not suitable for high-throughput routine laboratory operations. We developed a rapid and improved method for determination of furan in foods by headspace GC/MS. Quantification was achieved by using an internal standard of d4-furan and an external calibration curve of furan normalized against the internal standard. The incubation temperature for equilibration was set at 60°C to avoid the formation of furan during analysis. The levels of furan in baby foods and infant formulas were determined with this method. Validation data showed good precision and accuracy. The LOD and LOQ were 0.2-0.5 ng/g and 0.5-2 ng/g for various food matrixes, respectively. The level of furan detected was in the range of 1.4 to 90 ng/g in baby foods and in the range of non-detectable to 36 ng/g in infant formulas.

Keywords: furan, headspace-GC/MS, baby food

\* Japan Food Research Laboratories

Kitajima, A.<sup>\*1</sup>, Kashirajima, T.<sup>\*2</sup>, Minamizawa, T.<sup>\*1</sup>, Sato, H.<sup>\*3</sup>, Iwaki, K.<sup>\*3</sup>, Ueda, T.<sup>\*4</sup>, Kimura, Y.<sup>\*4</sup>, Toyooka, T.<sup>\*5</sup>, Maitani, T., Matsuda, R., Hayashi, Y.: **Baseline Noise and Measurement Uncertainty in Liquid**

**Chromatography***Anal. Sci.*, **23**, 1077-1080 (2007)

HPLCのUV吸収及びγ線検出器のベースラインノイズの確率論的性質を調べる理論 (FUMI理論) により推定されるノイズパラメータの信頼性について検討した。信頼性は主としてベースラインノイズに含まれるホワイトノイズとMarkov過程の比率, 推定に使用したポイント数, 推定するピークの幅により変動することが示された。

Keywords: baseline noise, FUMI theory, measurement uncertainty

\*<sup>1</sup> 第一アイソトープ\*<sup>2</sup> 放送大学\*<sup>3</sup> 奥羽大学\*<sup>4</sup> 林純薬株式会社\*<sup>5</sup> 静岡薬科大学

Choi, D.H.<sup>\*</sup>, Katakura, Y.<sup>\*</sup>, Matsuda, R., Hayashi, Y., Ninomiya, K.<sup>\*</sup>, Shioya, S.<sup>\*</sup>: **Simulation Model for Predicting Limit of Detection and Range of Quantitation of Competitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay**

*J. Biosci., Bioeng.*, **5**, 427-431 (2007)

競合ELISA法の検出限界 (LOD) と定量範囲 (ROQ) を, 検量線と精度プロファイルを記述するモデルから決定した。抗原-抗体複合体濃度及び酵素標識抗原-抗体複合体濃度変化を記述する微分方程式をRunge-Kutta法で解いて検量線を得た。精度プロファイルは個々の測定操作に伴う誤差により記述した。低いLODと十分な発色の両者を満足する適切な酵素標識抗原濃度範囲は狭く, 経験法則と一致した。

Keywords: competitive enzyme-linked immunosorbent assay, mathematical model, precision profile, apparent rate constant

\* 大阪大学

小倉 哲<sup>\*1</sup>, 藤平弘樹<sup>\*2</sup>, 西井重明<sup>\*3</sup>, 岩木和夫<sup>\*4</sup>, 松田りえ子, 林 譲: **抗原固相化競合免疫測定法の精度予測**

*分析化学*, **56**, 921-926 (2007)

抗原固相化競合免疫測定法のひとつであるダイオキシン類分析キット“ダイオクイッカー<sup>®</sup>”の新規精度予測手法による精度予測を行った。同キットからの実測値を用いて求めた精度プロファイルと精度予測式により求めた精度プロファイルは広い濃度範囲でよく一致すること

が分かった。また, 予測したプロファイルから求めた検出下限値, 定量下限値も従来法より求めた値とほぼ一致した。

Keywords: ELISA, dioxins, precision, detection limit, quantitation limit

\*<sup>1</sup> 株式会社環境ソルテック\*<sup>2</sup> 株式会社タクマ環境・エネルギー研究所\*<sup>3</sup> 東洋紡績株式会社\*<sup>4</sup> 奥羽大学

Kobari, T.<sup>\*1</sup>, Kondo, S.<sup>\*2</sup>, Tanaka, H.<sup>\*2</sup>, Ijuin, K.<sup>\*3</sup>, Takeuchi, H.<sup>\*4</sup>, Sato, H.<sup>\*5</sup>, Iwaki, K.<sup>\*5</sup>, Ishii, F.<sup>\*6</sup>, Matsuda, R., Hayashi, Y., and Yajima, T.<sup>\*7</sup>: **Geographical Pattern of Influenza Propagation in Tokyo and Its Neighborhood in Three Seasons**

*J. Health Sci.*, **53**, 722-729 (2007)

薬局におけるタミフルの販売量からインフルエンザの伝播速度を求める方法を, 東京近郊及び栃木県, 福島県の3シーズンのデータに適用した。インフルエンザは東京都心から近郊に向かって伝播し, この傾向は3年間変化しなかったが, 栃木県及び福島県では一定した伝播方向は認められなかった。

Keywords: pharmacy, influenza, anti-influenza drug

\*<sup>1</sup> コスモ調剤薬局\*<sup>2</sup> ピノキオ薬局\*<sup>3</sup> 田無薬品株式会社\*<sup>4</sup> トライアド・ジャパン株式会社\*<sup>5</sup> 奥羽大学\*<sup>6</sup> 明治薬科大学\*<sup>7</sup> 東邦大学

Kobari, T.<sup>\*1</sup>, Takeuchi, H.<sup>\*2</sup>, Iwaki, K.<sup>\*3</sup>, Ishii, F.<sup>\*4</sup>, Tsubaki, H.<sup>\*5</sup>, Matsuda, R., Hayashi, Y., and Yajima, T.<sup>\*6</sup>: **Factor Analysis of Drug Supply Time Series at Pharmacies**

*J. Health Sci.*, **54**, 107-111 (2008)

薬局における薬剤販売量の変動の確率論的性質を因子分析により検討した。31薬剤から, 慢性疾患薬, 感冒薬, インフルエンザ用薬, アレルギー用薬に関連づけられる4因子が抽出された。同様の結果は他の薬局からも得られた。

Keywords: factor analysis, pharmacy, drug sale, prescription drug

\*<sup>1</sup> コスモ調剤薬局

\*2 トライアド・ジャパン株式会社

\*3 奥羽大学

\*4 明治薬科大学

\*5 統計数理研究所

\*6 東邦大学

Nagaoka, M.H., Yamazaki, T., Nishimura, T., Maitani, T.: **Antigenic evaluation of natural food additives using popliteal lymph node assay (PLNA)**

*Japanese Journal of Food Chemistry*, **14**, 51-55 (2007)

The mouse popliteal lymph node assay (PLNA) has been applied as an immunotoxicological test to predict the allergenicity of chemicals. In our previous reports, we suggested that the antigenicity by PLNA depends on the chemical structures of dyes, rather than on the retention period in the footpads. Herein, we applied this test to evaluate the antigenicity of the natural food colors with anthraquinone structure, cochineal extract and lac color.

The cochineal extract increased the PLN cellularity index. Neither the highly purified cochineal extract nor carminic acid increased the PLN cellularity index. These results are consistent with the reports identifying proteins in cochineal extract as antigens. Lac color, laccaic acid A, and laccaic acid C showed stronger antigenicity by PLNA than laccaic acid B, suggesting that lac color itself has strong antigenicity.

Our results suggest that PLNA is a useful method for evaluating the degree of refinement of products, such as natural food colors with antigenicity.

Keywords: popliteal lymph node assay, PLNA, cochineal extract, lac color, natural food colors

Nagaoka, M.H., Hanaoka, K.<sup>\*1</sup>, Usui, M.<sup>\*1</sup>, Nishimura, T.<sup>\*2</sup>, Maitani, T.: **Nitric acid-based partial-digestion method for selective determination of inorganic arsenic in hijiki and application to soaked hijiki.**

*J. Food Hyg. Soc. Japan*, **49**, 88-94 (2008)

Because there is a great difference between the toxicity of inorganic arsenic (As) and organic As in food, the JECFA has set a PTWI value for inorganic As (iAs) rather than for total As. The difference in As toxicity makes it necessary to extract iAs completely from food samples for toxicological analysis, but complete extraction of As from most foods including seaweed has not been achieved to date. We developed a partial-digestion method that uses nitric acid as a

solvent in order to extract almost all arsenicals from the solid matrix of hijiki (*Hizikia fusiforme*, a brown alga) samples. In this method, organic As species were not converted into iAs. HPLC/ICP-MS was then used to determine the concentration of iAs. Total As was measured by hydride generation-atomic absorption spectrometry. The adopted conditions for 0.1 g of ground fine powder sample were: 2 mL of 0.3 mol/L nitric acid; heating, 80°C for 1 hr. Intra-laboratory validation of the method showed good precision and accuracy. The repeatability and intermediate precision for iAs were 1.5% and 1.5%, respectively. The LOD and LOQ for iAs were 0.14 and 0.46 mg/kg dry weight, respectively. Recovery studies performed by spiking 0.5 mg/kg dry weight as the LOQ level and by spiking 3 mg/kg dry weight as the iAs concentration of an unspiked hijiki sample showed good accuracy. The method was applied to hijiki samples after a water soaking process and a water soaking and simmering process. The results suggested that the As concentration in hijiki after both processes was lower than that before the treatments and that the water soaking and simmering process reduced the iAs concentration much more effectively than the water soaking process. Keywords: arsenic; inorganic arsenic, hijiki, HPLC/ICP-MS, partial digestion, nitric acid, soaking

\*1 National Fisheries University

\*2 Japan Food Research Laboratories

Nagaoka, M.H., Nishimura, T.<sup>\*</sup>, Matsuda, R., Maitani, T.: **Evaluation of a nitric acid-based partial-digestion method for selective determination of inorganic arsenic in rice.**

*J. Food Hyg. Soc. Japan*, **49**, 95-99 (2008)

Arsenic (As) uptake in human occurs via the food chain mainly. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives has established the provisional tolerable weekly intake level for As as an inorganic As (iAs) value, because iAs in food is much more toxic than organic As. In this study, we studied an acid based partial-digestion method for the complete extraction of arsenicals from rice. HPLC/ICP-MS was used to determine the concentration of iAs selectively. The conditions adopted to extract arsenicals from a 0.5 g of finely ground rice sample were addition of 2 mL of 0.15 mol/L nitric acid and heating at 80°C for 2 hr. The



LOD and LOQ for iAs were 0.0024 and 0.0079 mg/kg dry weight, respectively. Recovery studies showed good accuracy. When the method was applied to ten short-grain brown rice samples, the iAs concentrations were 0.108-0.227 mg/kg dry weight and the total As concentrations were 0.118-0.260 mg/kg dry weight. Although dimethylarsinic acid was also detected in most samples, the percentage of iAs content in total As content was 62.2-96.3%. Thus, iAs was the principal As species in the short-grain brown rice samples tested.

Keywords: arsenic, inorganic arsenic, rice, HPLC/ICP-MS, partial digestion, nitric acid

\* Japan Food Research Laboratories

渡邊敬浩, 白政優子, 古井 聡<sup>\*1</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>, 峯岸恭孝<sup>\*2</sup>, 穂山 浩, 米谷民雄: 安全性未審査遺伝子組換えコメ (LLRice) を対象とした検知技術の開発と評価

食品衛生学雑誌, 48(6), 170-178 (2007)

安全性未審査遺伝子組換えコメ (LLRice601系統) の流通を監視するためには, 信頼性のある分析法が必要とされる。そこで本研究では, コメを対象としたDNA抽出法および解析方法を含む検知技術を開発し, その妥当性について検証した。その結果, 安定した量のDNAを抽出可能な抽出法および測定結果を安定して得ることが可能なreal-time PCR法が開発された。共同試験の結果, LLRice601系統由来のDNAを0.1%含有した試料の陽性率は100%であった。また, 全試料を通じて得られた内在性遺伝子の測定値 (Ct値) および, 0.1%試料について得られたLLRiceコンストラクト特異的DNA配列の測定値 (Ct値) を統計的に解析した結果, 有意差は認められず, 本方法の妥当性が確認された。0.1%未満の試料については検出率がばらついたため, 検出下限は0.1%付近であると考えられた。また, 測定結果の判定については, 一義的には40未満のCt値が得られるか否かをもって行うことが妥当であることが蛍光強度の解析により示唆された。

Keywords: genetically modified organisms, LL601rice, PCR, DNA extraction method, detection method

<sup>\*1</sup> 独立行政法人 食品総合研究所

<sup>\*2</sup> (株) ニッポンジーン

大森清美<sup>\*</sup>, 土屋久世<sup>\*</sup>, 渡邊敬浩, 穂山浩, 米谷民雄, 山田利治<sup>\*</sup>, 伊藤伸一<sup>\*</sup>, 佐藤修二<sup>\*</sup>: トウモロコシ加工食品からのイオン交換タイプキットを用いたDNA

### 抽出精製法の検討

食品衛生学雑誌, 49(1), 45-50 (2007)

安全性未審査の遺伝子組換えトウモロコシCBH351の検知法において, DNA回収が困難なトウモロコシ加工食品からのイオン交換タイプキットを用いたDNA抽出精製法を検討した。コーンフレークおよびジャンボコーンについては, 粉碎試料4 gを採取し, KNG-Gtip法を用いてDNAの抽出精製を行うことにより, 現行法である厚労通知法またはJASハンドブック法に比べDNA試料原液の濃度は増大し, Zein遺伝子の検出率も向上した。

Keywords: corn-processed food, corn flake, corn snack, DNA extraction, DNA purification, ion-exchange resin

\* 神奈川県衛生研究所

Ohmori, K.<sup>\*</sup>, Tsuchiya, H.<sup>\*</sup>, Watanabe, T., Akiyama, H., Maitani, T., Yamada, T.<sup>\*</sup>, Hirayama, K.<sup>\*</sup>, Satoh, S.<sup>\*</sup>: A DNA Extraction Method Using a Sillica-base Resin Type Kit for the Detection of Genetically Modified Papaya

*J. Food Hyg. Soc. Japan*, 49(2), 63-69 (2008)

Genetically modified (GM) papaya has not yet been approved for importation into, or cultivation in the European Union (EU) and Japan. A DNA extraction method using the Qiagen Dneasy Plant Mini Kit (PM method) and a method using a buffer containing cetyltrimethyl ammonium bromide (CTAB method) have been adopted as the official Japanese methods for detecting GM foods. However, the amounts of DNA extracted from papaya by these methods are very low. Therefore, we investigate an extraction method to obtain a high yield of DNA from raw or freeze-dried fresh papaya using the Promega Wizard DNA Clean-Up Resin System (WRC). The incubation for the extraction was carried out at 58°C without proteinase K for 15 min. The extract was applied to a mini-column, then the column was washed with 80% isopropyl alcohol, and genomic DNA adsorbed on the column was eluted with TE buffer. The WRC method gave a higher yield of genomic DNA, and was simpler and faster than the PM method or CTAB method. In addition, it could be used to extract genomic DNA from fresh papaya at various stages of ripeness. Based on these results, we propose that the present method using WRC is the most practical and useful way to extract genomic DNA for the purpose of detecting GM papaya.

Keywords: genetically modified (GM) papaya, qualitative PCR, DNA extraction, silica base resin type kit, Promega Wizard DNA Clean-Up Resin System

\*<sup>1</sup> Kanakaga Prefectural Institute of Public Health

Sugimoto, N., Koike, R.<sup>\*</sup>, Furusho, N., Tanno, M.<sup>\*</sup>, Yomota, C., Sato, K., Yamazaki, T., Tanamoto, K. : **Quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopic determination of the oxyethylene group contents of polysorbates**

*Food Add. Contam.*, **24**, 799-806 (2007)

Guidelines for the oxyethylene group (EO) contents of polysorbates are set by the Food and Agriculture Organization/World Health Organization Joint Expert Committee on Food Additives. However, the classical titration method for EO determination is difficult and time-consuming. Here, we showed that quantitative <sup>1</sup>H-nuclear magnetic resonance spectroscopy could rapidly and simply determine the EO contents of polysorbates. The EO signals were identified through comparisons with sorbitan monolaurate and poly (ethylene glycol) distearate. Potassium hydrogen phthalate was used as an internal standard. The EO contents were estimated from the ratio of the signal intensities of EO to the internal standard. Two nuclear magnetic resonance systems were used to validate the proposed method. The EO contents of commercial polysorbates 20, 60, 65, and 80 were determined to be within the recommended limits using this technique. Our approach thus represents an additional or alternative method of determining the EO contents of polysorbates.

Keywords: oxyethylene, polysorbate, quantitative nuclear magnetic resonance

\* Kao Corporation

Uekusa, Y.<sup>\*</sup>, Sugimoto, N., Yun, Y.-S.<sup>\*</sup>, Sato, K., Kunugi, A.<sup>\*</sup>, Yamazaki, T., Tanamoto, K.: **Neocrocinn A: a novel crocetin glycoside with a unique system for binding sugars isolated from gardenia yellow**  
*Chem. Pharm., Bull.*, **55**, 1643-1646 (2007)

A novel crocetin glycosyl ester, neocrocinn A (2), was isolated from gardenia yellow. The structure of 2 was elucidated as that of an all-*trans*-crocetin  $\beta$ -D-gentiobiosyl  $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  6)-D-2-deoxy-glu-

copyranos-2-yl diester based on chemical and spectral data. The findings provide evidence that the binding system of crocetin glycosides is not limited to the anomeric position.

Keywords: *Gardenia jasminoides*, gardenia yellow, crocetin glycoside

\* Tokyo University of Pharmacy and Life Science

杉本直樹, 多田敦子, 山崎 壮, 棚元憲一: **天然保存料カワラヨモギ抽出物の有効成分の確認**

*食品衛生学雑誌*, **48**, 106-111 (2007)

天然保存料であるカワラヨモギ抽出物の成分組成を明らかにする目的で, 本抽出物製品についてGC/MS分析を行い, さらに, 主要な5成分については, 単離精製し, NMRで化学構造を確認した結果, capillin, capillene, caryophyllene oxide,  $\alpha$ -curcummene, methyleugenolであることを明らかとした。次に, ハロー試験法により, *E. coli*, *S. cerevisiae*および*A. niger*に対する抗菌活性について検討した結果, 本抽出物製品の活性本体がcapillinであることが確認された。HPLCにより, 本抽出物製品中のcapillinおよびcapilleneの定量を行った結果, 今回分析した製品中にはそれぞれ17.9mg/ml, 36.1 mg/ml含有されることを明らかとした。

Keywords: *Artemisia capillaris*, rumpup roman extract, natural food preservative

多田敦子, 増田愛乃<sup>\*1</sup>, 杉本直樹, 山形一雄<sup>\*1</sup>, 山崎 壮, 棚元憲一: **既存添加物エステル系ガムベースの成分分析**

*食品衛生学雑誌*, **48**, 179-185 (2007)

天然由来のエステル系ガムベース10品目(ウルシロウ, カルナウバロウ, カンデリラロウ, コメヌカロウ, シェラックロウ, ホホバロウ, ミツロウ, モクロウ, モンタンロウおよびラノリン)の成分分析を行い, 含有成分組成の差異を比較検討した。TLC分析の結果, 含有脂質成分組成の概要が把握でき, いくつかの品目では, その特徴的なTLCパターンにより, 他品目との区別が可能であった。しかし, TLCパターンの類似した品目間では相互の区別ができなかったため, さらに, GC/MSにより構成脂肪酸およびアルコールを分析した。その結果, 構成脂肪酸およびアルコールの種類やピーク強度比が品目ごとに特徴的であり, TLCパターンが似ている品目同士も, 脂肪酸組成分析とアルコール組成分析を組み合わせることで, 相互に区別できることが示唆された。今回得られた結果は, エステル系ガムベース製品の種類の推定・判別を行う上で有用な情報であると考え

られる。

Keywords: gum base, wax, GC/MS

\*1 日本大学

島村智子<sup>\*1</sup>, 松浦理太郎<sup>\*1</sup>, 徳田貴志<sup>\*1</sup>, 杉本直樹, 山崎 壮, 松藤 寛<sup>\*2</sup>, 松井利郎<sup>\*3</sup>, 松本 清<sup>\*3</sup>, 受田浩之<sup>\*1</sup>: 酸化防止剤力価評価のための各種抗酸化活性測定法の共同試験

食品科学工学会誌, 54, 482-487 (2007)

近年, 日本では, 酸化防止剤の抗酸化活性に基づく新しい品質基準が求められている。特に, 食品添加物の抗酸化活性を評価するために, 新たに公定法を設定する必要がある。そこで抗酸化活性測定法の公定法化の可能性を評価するため, 分光学的な測定法であり, かつ高い簡便性を有する3種類の従来法(DPPH法, ABTS法, WST-1法)の室間再現精度を, 3ヶ所の研究室による共同試験において調べた。DPPH法, ならびにABTS法では本研究で使用した9種類の酸化防止剤全てについて, そのTEAC(Trolox等価活性)を求めることが可能であった。その一方, WST-1法では,  $\alpha$ -トコフェロールと $\delta$ -トコフェロールを除く7種類の酸化防止剤のSOSA(SOD等価活性)を求めることができた。また, 共同試験から求めたHorRat値から, DPPH法とABTS法は比較的高い精度を示すことが明らかとなった。それに対して, WST-1法の測定精度は, 先の2法と比較して低かった。この測定精度の差は, 競合法であるWST-1法と非競合法であるDPPH法, ならびにABTS法との測定原理の違いから生じていると推察された。以上の結果から, DPPH法, ならびにABTS法は公定法化を目的とした, 分析法の妥当性確認試験の候補となり得るものと考えられた。

Keywords: antioxidant, food additive, antioxidative activity

\*1 高知大学

\*2 日本大学

\*3 九州大学大学院

杉本直樹, 多田敦子, 黒柳正典<sup>\*1</sup>, 米田祐子<sup>\*2</sup>, 尹 永淑<sup>\*2</sup>, 功刀 彰<sup>\*2</sup>, 佐藤恭子, 山崎 壮, 棚元憲一: グレープフルーツ種子抽出物および配合製品中の合成殺菌剤の調査

食品衛生学雑誌, 49, 56-62 (2008)

グレープフルーツ種子抽出物(grapefruit seed extract: GSE)は既存添加物名簿に記載されている天然添加物である。最近, GSEが食中毒の原因ウイルスとして重要な

ノロウイルスに対する不活化効果を有することが報告されて以来, 食品業界で注目されている。一方, 海外において, GSE中に合成殺菌剤である塩化ベンゼトニウム(BZT-Cl)または塩化ベンザルコニウム(BZK-Cl)が検出されることが報告されている。そこで, 我々は, 我が国に流通しているGSE製品の実態を早急に確認するため, 食品添加物(6社13製品), 化粧品配合剤(10社16製品), GSE配合健康食品(4社5製品)および除菌・消臭スプレー(7社7製品)中のベンゼトニウム(BZT)およびベンザルコニウム(BZK)の存否についてNMRおよびLC/MSにより調査した。その結果, 41製品中38製品よりBZT(食品添加物からBZT-Cl換算で最高39.1%)またはBZK(食品添加物からBZK-Cl換算で最高13.9%)が検出されたことから, 我が国に流通するGSE製品の多くがBZTまたはBZKを含有している可能性が高いと考えられた。

Keywords: grapefruit seed extract, benzethonium chloride, benzalkonium chloride

\*1 県立広島大学

\*2 東京薬科大学

六鹿元雄, 河村葉子, 棚元憲一: ポリ乳酸の基本的性状の検討

日本食品化学学会誌, 14, 87-92 (2007)

8種類のポリ乳酸ペレットとそれを成形したシートについて基本的性状を調べた。ペレットおよびシートの重量平均分子量は120000~160000, クロロホルムに対する相対粘度は2.8~4.1, シートのD-乳酸含有率はND(<1.0%)~11.3%であった。重量平均分子量と相対粘度には相関が見られたが, D-乳酸含有率が高いシートは相関直線からはずれていた。シート材質中の遊離ラクチド量は169~1610  $\mu\text{g/g}$ であった。また, 材質中の金属含有量ではすべてのシートからスズが3.4~31.8  $\mu\text{g/g}$ 検出されたが, 他の金属は検出されなかった。そのため, 重合触媒としてスズ化合物を使用していると推定された。しかし, いずれのシートからもスズの溶出はみられなかった。過マンガン酸カリウム消費量試験および蒸発残留物試験を行ったところ, いずれも特に問題となる量の溶出はみられなかった。しかし, 主な溶出物と考えられる乳酸とラクチドは蒸発残留物試験では測定できなかったことから, 今後はこれらを測定対象とした溶出試験を検討する必要がある。

Keywords: polylactide, D-lactic acid, free lactide

河村葉子, 山口未来, 六鹿元雄, 菌部博則<sup>\*</sup>, 宮本真一<sup>\*</sup>, 棚元憲一: ピューター製品中のアンチモンおよび

### び鉛の分析

日本食品化学学会誌, 15, 1-5 (2008)

スズ合金であるピューター製品中のアンチモン (Sb) と鉛 (Pb) の分析法を検討し, 市販品の調査を行った。試料は塩酸-硝酸 (3:1) 混液に溶解し, 水と0.1 mol/L 硝酸で希釈した。それをスズ添加標準溶液を用いた検量線法または標準添加法により, ICP-MS, ICP-AESおよびフレイムレス原子吸光で測定した。回収率は95.6~114.0%と良好であった。ICP-MSの場合には, スズとアンチモンの吸着を防止するために, 試験溶液は適切な濃度に希釈し, オートサンプラーのプロープやチューブは十分に洗浄しなければならない。蛍光X線分析も良好な結果が得られた。市販ピューター製品はアンチモンを0.6~4.0%, 鉛をnd~0.09%含有していた。これらは日本の食品衛生法の規格値より低かった。アンチモンと鉛は4%酢酸に対して60℃ 30分で5~73 ng/mlおよび2~30 ng/ml溶出したが, 水には溶出しなかった。

Keywords: pewterware, antimony, lead

### \* 財団法人日本文化用品安全試験所

#### 六鹿元雄, 河村葉子, 棚元憲一: 瓶詰食品キャップシーリング中のセミカルバジドの分析

日本食品化学学会誌, 15, 23-27 (2008)

欧州における瓶詰食品の調査において, いくつかの食品からセミカルバジド (SEM) が検出された。これらは金属キャップのシーリングに添加された発泡剤アゾジカルボンアミド (ADC) の分解物である。本報ではキャップシーリング中のSEMおよび, 同じくADCの分解物であるヒドラゾジカルボンアミド (HDC) の分析法を確立し, 国内で流通している瓶詰食品のキャップシーリング中の含有量を測定した。その結果, 市販瓶詰食品のキャップシーリング92検体のうち, SEMは55検体から0.1~2.3  $\mu\text{g/g}$  ( $0.9 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ ), HDCは58検体から5.6~269  $\mu\text{g/g}$  ( $113 \pm 73 \mu\text{g/g}$ ) 検出された。一方, 32検体からはいずれも検出されなかった。また, 目視によるキャップシーリングの発泡とSEMおよびHDCの検出はほぼ一致していた。キャップの種類別では, プレスオンツイストキャップとスクリューキャップのほぼすべてからSEMまたはHDCが検出されたのに対し, ラグキャップで検出されたのは約1/3程度であった。以上の結果から, 国内で流通しているキャップ, 特にプレスオンツイストキャップとスクリューキャップのシーリング発泡剤としてADCが汎用されていることが確認された。

Keywords: sealing gasket, semicarbazide, hydrazodicarbonamide

Vijay Chandra JHA<sup>\*1</sup>, Yukio MORITA<sup>\*2</sup>, Mermagya DHAKAL<sup>\*1</sup>, Bishunu BESNET<sup>\*1</sup>, Teruo SATO<sup>\*3</sup>, Akira NAGAI<sup>\*2</sup>, Masahiko KATO<sup>\*2</sup>, Kuniyoshi KOZAWA<sup>\*2</sup>, Shigeki YAMAMOTO and Hirokazu KIMURA<sup>\*1,5</sup>: Isolation of *Mycobacterium* spp. from milking buffaloes and cattle in Nepal

*J. Vet. Med. Sci.* **69**, 819-825 (2007)

In Nepal, mycobacterial isolates obtained from the milk and feces of buffaloes and cattle that were positive for the single intradermal cervical tuberculin (SICT) tests were genetically identified. A total of 36 mycobacterial strains were isolated from 39% of the buffaloes (14 of 36) and 34% of the cattle (11 of 32). Of the 36 strains, 13 were identified as *M. bovis*, and these strains were isolated from 17% of the buffaloes (6 of 36) and 16% of the cattle (5 of 32). *M. bovis* was isolated from both the milk and feces of one buffalo and one cattle, the milk alone of three buffaloes and three cattle, and the feces alone of two buffaloes and one cattle. These results suggest that milking buffaloes and cattle infected with *M. bovis* exist in Nepal. The remaining 23 strains were atypical mycobacteria. A program for the elimination of bovine tuberculosis should be implemented as soon as possible, and the public health education and proper hygienic practices may be required.

Keywords: buffalo, cattle, isolation, mycobacteria, Nepal.

<sup>\*1</sup> ネパール農務省

<sup>\*2</sup> 群馬県環境衛生研究所

<sup>\*3</sup> JICAネパール

Noda, M., Fukuda, S<sup>\*1</sup>, and Nishio, O.<sup>\*2</sup>: Statistical analysis of attack rate in norovirus foodborne outbreaks,

*Int. J. Food Microbiol.*, **122**, 216-220 (2008)

Norovirus (NoV), which causes foodborne gastroenteritis outbreaks, is one of the important viruses in public health. We statistically analyzed the attack rate in foodborne outbreaks caused by NoV. The attack rate in 95 oyster-associated outbreaks was significantly higher than that in 195 food handler-associated outbreaks ( $P=0.007$ ). The difference in the number of NoV genotypes implicated is considered to be an important factor for this difference. The attack rate in 20 outbreaks associated only with GII/3 was higher than that in 143 other outbreaks ( $P=0.247$ ), while the

attack rate in 27 outbreaks associated only with GII/4 was lower than that in 136 other outbreaks ( $P=0.004$ ), suggesting that GII/4 NoVs cause asymptomatic infection more frequently than do other NoV genotypes. Our results suggest that differences in implicated foods, susceptibility of the host to NoV infection, and pathogenicity of NoVs may influence the attack rate in NoV foodborne outbreaks.

Keywords: attack rate, norovirus, statistical analysis

\*<sup>1</sup> 広島県総合技術研究所保健環境センター

\*<sup>2</sup> 国立感染症研究所

野田 衛, 伊藤文明\*, 山本美和子\*, 磯野裕之\*, 池田義文\*, 松本 勝\*: 2006年非流行期に広島市でノロウイルス集団事例の発生要因分析

広島市衛生研究所年報, 26, 35-40 (2007)

2006年5月から10月の間に, 集団感染症, 食中毒等の疑いでウイルス学的検査を行った23事例中20事例からノロウイルス (NV) が検出された。8月を除く5月~7月 (各3事例), 9月 (4事例), 10月 (7事例) の非流行期に継続的に発生がみられた。検出NVの遺伝子群は全てGIIで, 17事例から検出されたNVについて遺伝子型を決定した結果, GII/4が15事例, GII/2とGII/9が各1事例に関与した。これらの事例の発生要因について, 各事例の発生状況や疫学調査, 検出NV遺伝子の系統樹解析に加え, 感染症発生動向調査に基づく感染性胃腸炎報告数, 病原体検出情報等を基に分析した。その結果, 散発性感染性胃腸炎患者の多発に由来する小児から大人への感染機会の増加, 感染力が強く, 不顕性感染を起こしやすい特徴をもつGII/4の流行, 不顕性感染の食品取扱者からの食品二次汚染による食中毒の発生, 回復患者による新たな集団感染の発生などが関与している可能性が考えられた。

Keywords: GII.4, norovirus, outbreaks

\* 広島市衛生研究所

伊藤文明\*, 山本美和子\*, 野田 衛, 池田義文\*, 松本勝\*: Human Metapneumovirusの検出法の開発と検出状況

広島市衛生研究所年報, 26, 41-44 (2007)

我々は, Human Metapneumovirus (h MPV) の検出にReal-Time PCRを用い, 広島市域における流行状況の把握を目的として検査を行なった。h MPVの検出状況は, 391検体中41検体 (10.5%) からh MPV 遺伝子が検出された。月別にみると, 1月から8月まで検出さ

れ, 3月が最も多く46検体中17検体 (37.0%) であった。臨床診断名別に見ると, 検出率が最も高いのは, RSウイルス感染症で50% (1/2), 百日咳で45.4% (5/11), その他の呼吸器系感染症が12.5% (25/200) であった。今回の調査で広島市域においても3月をピークとして検出されており, 毎年同時期に流行している可能性もあり, 今後とも継続していく必要があると考えられた。

Keywords: human metapneumovirus, real-time PCR, respiratory infection

\* 広島市衛生研究所

藤尾公輔\*, 清水晃\*, 松村浩介\*, 河野潤一\*, 北川 浩\*, 五十君静信: 市販食肉, ヒト, 豚および鶏から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性

日本食品微生物学会雑誌, 24, 100-106 (2007)

近年, ほとんどの抗生物質が効かないバンコマイシン耐性腸球菌が輸入鶏肉から検出され, 公衆衛生上の問題となっている。黄色ブドウ球菌についても古くから薬剤耐性化しやすい菌として知られ, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が鶏肉および食肉加工品から分離されているが, 食肉類におけるMRSAを含めた薬剤耐性黄色ブドウ球菌の汚染状況に関する報告は極めて少なく, その実態はほとんど明らかにされていない。

本研究では, 市販の食肉類から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤耐性を調べた。また, 健康成人および家畜・家禽の保菌している薬剤耐性菌が食肉類の汚染にどの程度反映しているか知るために, 健康人, 豚および鶏由来株の薬剤耐性についても検討し報告した。

Keywords: *Staphylococcus aureus*, antimicrobial resistance, meat

\* 神戸大学

清水 晃\*, 市場智子\*, 河野潤一\*, 五十君静信: 調理済み食品における黄色ブドウ球菌の汚染実態

食品衛生学雑誌, 48, J341-344 (2007)

これまで, ブドウ球菌食中毒の防止対策の基礎的資料を得るために, 畜産食品や水産食品における黄色ブドウ球菌の汚染実態調査を行ってきた。本稿では, 最近急激に消費量が増加しているReady-to-eat食品 (加熱しないでそのまま食べる食品, 調理済み食品) の黄色ブドウ球菌汚染実態について, これまでに得られた成績を紹介した。

Keywords: *Staphylococcus aureus*, ready-to-eat, contamination

\* 神戸大学

Kim T.W\*, Igimi S., Kajikawa A., Kim H.Y\*: **Display of heterologous proteins on the surface of *Lactococcus lactis* using the H and W domain of PrtB from *Lactobacillus delburueckii* subsp. *bulgaricus* as an anchoring matrix.**

*J Appl Microbiol.*, **104**, 1636-1643 (2008)

The aim of this study was to develop a cell-surface display system for foreign antigens on the surface of a *Lactococcus lactis* strain using an H and W domain of PrtB from *Lactobacillus delburueckii* subsp. *bulgaricus* as an anchoring matrix. To construct a cell-surface display pACL1 vector, a derivative of pSECE1 vector, we amplified the H and W domain of the cell-surface proteinase Prt B from *Lact. bulgaricus* using specific primers and then cloned it into a site downstream of the secretion signal sequence in the pSECE1 vector. The new system was evaluated by the expression and display of the FliC protein of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis as a reporter gene (pALC1: FliC). A pALC1 vector using the H and W domain of PrtB from *Lact. bulgaricus* as an anchoring matrix can be used to successfully display the FliC protein on the surface of *L. lactis*. This novel way of displaying heterologous proteins on the cell surface of *L. lactis* using the PrtB anchor domain should prove useful for the delivery of antigens and other proteins.

Keywords: *Lactococcus lactis*, vector, recombinant

\* Kyung Hee University, Korea

Asakura, H., Morita-Ishihara, T\*, Yamamoto, S., and Igimi, S.: **Genetic characterization of thermal tolerance in *Enterobacter sakazakii*.**

*Microbiol. Immunol.*, **51**, 671-677 (2007)

*Enterobacter sakazakii* is an opportunistic pathogen that causes meningitis and necrotizing enterocolitis in neonates. Here we characterized the thermal tolerance of *E. sakazakii* isolates obtained from powdered infant formula and other food products in Japan. Isolates were categorized into three classes according to their thermal tolerance, and differential gene expression analysis showed that the heat-resistant clones expressed a higher level of *infB* (which encodes a translation initiation factor), than did the heat-sensitive isolates. Gene expression and DNA polymorphism analyses

suggested that this gene target might be useful to unequivocally detect and identify heat-resistant clones, permitting epidemiological surveillance for this pathogen. Keywords: *Enterobacter sakazakii*, thermal tolerance, gene

\* 国立感染研

Asakura, H., Yamasaki, M\*, Yamamoto, S., and Igimi, S.: **Deletion of *peb4* gene impairs cell adhesion and biofilm formation in *Campylobacter jejuni*.**

*FEMS Microbiology Letters.*, **275**, 278-285 (2007)

*Campylobacter jejuni* is a microaerophilic bacterium that causes diarrhea in humans. The first step in establishing an infection is adherence to a host cell, which involves two major cell-binding proteins, *Peb1A* (CBF1) and *Peb4* (CBF2). Because the functional role of *Peb4* on the cell adhesion remains unclear compared with that of *Peb1A*, a *C. jejuni* *peb4* deletion mutant was constructed and cell adherence and ability to colonize mouse intestine were studied. The result showed that adherence of the *peb4* mutant strain to INT407 cells was 1-2% that of the wild-type strain. Mouse challenge experiments showed a reduced level and duration of intestinal colonization by the mutant compared with the wild-type strain. In addition, fewer *peb4* mutant cells than wild-type cells responded to stress by forming a biofilm. Proteomic analysis revealed that the expression levels of proteins involved in various adhesion, transport, and motility functions, which are required for biofilm formation by the pathogen, were lower in the *peb4* mutant than in the wild-type strain. A *Peb4* homolog has prolyl *cis/trans*-isomerase activity, suggesting that the loss of this activity in the mutant strain may be responsible for the repression of these proteins.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, cell-binding protein, mutant

\* 微生物化学研究会

Asakura, H., Panutdaporn, N\*, Kawamoto, K\*, Igimi, S., Yamamoto, S. and Makino, S.I\*: **Proteomic Characterization of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7 in the Oxidation-Induced Viable but Non-Culturable State.**

*Microbiol. Immunol.*, **51**, 875-881 (2007)

Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) O157 strain F2, a food isolate of an outbreak, is resistant to oxidative stress, but has increased stress-sensitivity after passage through mice. The stress-sensitive variant of F2 (designated MP37) has decreased culturability, but retains membrane integrity under stress conditions, indicating that the cells enter a viable but non-culturable (VBNC) state. Proteomic analyses revealed that MP37 in the VBNC state had decreased levels of some oxidation-responsive factors (AhpCF, AceF), but it markedly increased levels of outer membrane protein W (OmpW). Because F2 expressed higher levels of some ribosome-associated proteins (RaiA, S6, Bcp) than MP37, the effect of animal passage on the induction of the VBNC state in the EHEC O157 cells might be due to ribosomal activity.

Keywords: EHEC, oxidative stress, VBNC

\* 帯広畜産大学

Sugita-Konishi, Y. Niimi, S. and Sugiyama, K.: **An inter-laboratory study to validate quantitative and qualitative immunoassay kits for screening test of aflatoxin B<sub>1</sub> in corn**

*Mycotoxins*, **57**, 75-80 (2007)

To validate commercial kit for screening of the presence of AFB<sub>1</sub> in corn, an inter-laboratory study was conducted to evaluate three quantitative and two qualitative immunoassay kits designed for the detection of aflatoxins. Four laboratories performed a screen for the presence of aflatoxin B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) in corn. As for the quantitative kits, repeatability relative standard deviation (RSD<sub>r</sub>) and reproducibility relative standard deviation (RSD<sub>R</sub>) were estimated. One laboratory evaluated the lot variation of each quantitative kit. All kits used in this study showed that the RSD<sub>r</sub> and RSD<sub>R</sub> were less than 23.3% and 35.7%, respectively, in spiked or naturally contaminated corn samples. As for the qualitative kits, neither false positive nor false negative results were found in corn samples (blank, spiked or naturally contaminated samples) in any laboratories. The RSDs in the lot variation of the same quantitative kit was less than 46.5% in both two brands. The results appeared to indicate that all kits tested in this study could be validated for the screening of the presence of AFB<sub>1</sub> in corn, and were also available for the first step of the detection of AFB<sub>1</sub> at

levels of more than 5 ng/g.

Keywords: An inter-laboratory study, immunoassay kits, aflatoxin, corn

Sugita-Konishi, Y.: **Toxicity and control of trichothecene mycotoxins**

*Mycotoxins*, **58**, 23-28 (2008)

Trichothecenes, such as deoxynivalenol (DON), nivalenol (NIV) and T-2 toxin are typical immunotoxic mycotoxins. Contamination of trichothecene mycotoxins in wheat is a serious world-wide problem affecting human health. In Japan, in particular, it has been reported that relatively high levels of DON and NIV are frequently found in domestic wheat. I have extensively conducted studies on the toxicity and control of trichothecene mycotoxins in order to assess their risk, and this paper is the summary of those findings.

Keywords: Trichothecens, toxicity, reduction, analytical method

Takahashi, M., Shibutani, M., Sugita-Konishi, Y., Aihara, M., Inoue, K., Woo, G-H., Fujimoto, H. and Hirose, M.: **A 90-day subchronic toxicity study of nivalenol, trichothecene mycotoxin, in F344 rats**  
*Food Chem. Toxicol.*, **46**, 125-135 (2008)

A subchronic toxicity study of nivalenol (NIV) was conducted in male and female F344 rats fed diet containing 0, 6.25, 25 or 100 ppm concentration for 90 days. Suppression of body weight and loose stool were observed at 100 ppm in both sexes from the start of the experiment, and the body weight suppression was also observed at 25 ppm in males from week 6. At necropsy, many organs reduced the absolute weight at 100 ppm in both sexes mostly due to the reduction in the body growth, among them reduction of relative thymus weight also being evident in females. Hematologically, decrease of white blood cell counts was found at 100 ppm in males and from 6.25 ppm in females. In addition, decreases of platelet counts in both sexes, red blood cell counts in males, and hemoglobin concentration in female were detected at 100 ppm. Histopathologically, treatment-related changes were predominantly observed in the hematopoietic and immune organs as well as the anterior pituitary in both sexes and female reproductive system at 100 ppm, such as thymic atrophy, hypocellularity in the

bone marrow, diffuse hypertrophy of basophilic cells in the anterior pituitary, and increase of the ovarian atretic follicles. Based on the hematological data, the no-observed-adverse-effect level of NIV was determined to be less than 6.25 ppm (0.4 mg/kg body weight/day for both males and females).

<sup>1</sup>Division of Pathology and <sup>2</sup>Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

Keywords: Subchronic toxicity, nivalenol, mycotoxin, trichothecene, F344 rats

Kubosaki, A., Aihara, M., Park, B-J. Sugiura, Y.<sup>\*1</sup>, Shibutani, M., Hirose, M. Suzuki, Y.<sup>\*2</sup>, Takatori, K. and Sugita-Konishi, Y.: **Immunotoxicity of Nivalenol after Subchronic Dietary Exposure to Rats**

*Food Chem. Toxicol.*, **46**, 253-258 (2008)

Immunobiological effects of nivalenol (NIV), a trichothecene mycotoxin produced by *Fusarium nivale*, were examined after 90-day dietary exposure to male F344 rats at doses of 0, 6.25, 25 and 100 ppm. Although the 90-day dietary study was performed in both sexes, we focused on male in this study because there was possibility that NIV caused the hormone unbalance in female. With regards to the serum immunoglobulin levels, a slight increase of IgM was observed only at 100 ppm (26% increase), while levels of IgG and IgA did not fluctuate at any dose. Flow cytometric analysis of splenic cells revealed a decrease CD3/B220 ratio and an elevated CD4<sup>+</sup>helper/CD8<sup>+</sup>cytotoxic T lymphocyte ratio at 25 ppm and 100 ppm, respectively. Furthermore, increases of natural killer (NK) activity of splenic lymphocytes against YAC-1 target cells were observed at all doses, while the magnitude of changes was similar between 25 and 100 ppm. At 100 ppm, the reduction of the NKR-P1A<sup>+</sup> splenic cell counts, which is an indicator of NK cells in the spleen, was apparent. In summary, NIV affected immune functions in rats after a 90-day dietary exposure, the effects being apparent from 25 ppm judging from the decrease of splenic T cell population, while the increase of NK activity was apparent from 6.25 ppm.

Keywords: Nivalenol, Subchronic exposure, Immunotoxicity, Flow cytometry, Natural killer activity, F344 rats.

Health, 4-6 Minatojima-nakamachi, Chuo-ku, Kobe 650-0046, Japan.

<sup>\*2</sup> Department of Veterinary Science, Azabu University, 1-17-1 Fuchinobe, Sagamihara-shi, Kanagawa 229-0006, Japan.

Mino, Y.<sup>\*1</sup>, Amano, F.<sup>\*1</sup>, Yoshioka, T.<sup>\*2</sup> and Konishi, Y.: **Determination of Organotins in Human Breast Milk by Gas Chromatography with Flame Photometric Detection**

*J. Health Science*, **54**, 224-228 (2008)

An analytical method for the quantitative determination of monobutyltin (MBT), dibutyltin (DBT), tributyltin (TBT) and triphenyltin (TPhT) compounds in human breast milk is described. After the addition of surrogates (deuterium derivatives), milk samples were extracted with hexane-diethyl ether (4:6) in the presence of HCl and NaCl. Each extract was purified by cation exchange chromatography and treated with Grignard reagent to yield ethyl derivatives, which were determined by gas chromatography (GC) with flame photometric detection operated in the tin mode (610nm). These organotin chlorides, spiked to milk at 12.5, 25, and 50ng/ml (ppb), were recovered within a range of 85 to 105%. Detection limits were 1.3ng/ml for DBT, TBT, and TPhT, and 2.5ng/ml for MBT. This analytical method was used to determine organotins in about 70 breast milk samples obtained from mothers who had given birth within the previous week. DBT dichloride levels varied from undetectable to 9.5ng/ml in human milk from mothers who habitually ate fish, however, the other organotins were not detectable. No significant difference was observed in DBT contents between mothers who ate fish more than twice a week and those who ate fish less than once a week. Thus, since the levels of organotin even in the milk of mothers who liked to eat fish were very low, human breast milk should be considered safe for feeding infants, at least concerning with regard to the possible transmission of organotin compounds.

Keywords: human breast milk, tributyltin, dibutyltin, monobutyltin, organotins, gas chromatography/ flame photometric detector

<sup>\*1</sup> Osaka University of Pharmaceutical Sciences

<sup>\*2</sup> Kurashiki Medical Center,

<sup>\*1</sup> Department of Food Chemistry, Kobe Institute of



Dong, K.<sup>\*1</sup>, Sugita-Konishi, Y., Yu, J<sup>3</sup>, Tulayakul, P.<sup>\*1</sup>, and Kumagai, S.<sup>\*1</sup>: **The effects of subcutaneous administration of T-2 toxin on liver drug metabolizing enzymes in piglets**

*Toxicol. Environ. Chemistry*, **90**, 401-413 (2008)

T-2 toxin is one of trichothecenes, which are a structurally diverse group of toxic secondary metabolites produced by *Fusarium* and related species of fungi. The toxin usually contaminates cereal grains throughout the world. Although the pig is increasingly being used in pharmacological and toxicological studies, there is not enough information about the effects of T-2 toxin on drug metabolizing enzymes in pigs. The purpose of this study is to investigate the effects of subcutaneous administration of T-2 toxin on the activities of hepatic Phase I and Phase II metabolizing enzymes in piglet liver. Piglets were administered 0.3mg T-2 toxin/Kg BW dissolved in DMSO by single subcutaneous (s.c.) injection. Control animals received only vehicle (DMSO). The activities of Phase I and Phase II enzymes were determined at 24 and 48h after the last s.c. injection. The activities of cytochrome P-450 (CYP) 1A2 and 2E1 increased slightly at 24 and 48h ( $P < 0.05$ ). The CYP3A4 activity increased at 24 ( $P < 0.01$ ), and tended to decrease at 48h, but not significantly ( $P > 0.05$ ). The glutathione S-transferase (GST) activity towards cumene hydroperoxide increased slightly at 24h ( $P < 0.05$ ), but decreased slightly at 48h ( $P < 0.05$ ). No significant changes were observed in the glutathione S-transferase activity toward 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) either at 24 or 48h. Western blot analyses of the liver fractions revealed increased levels of CYP1A2, 2E1, 3A4, GST $\alpha$ , GST M1-1 at 24h, and that of CYP2E1 at 48h. The results suggest that T-2 toxin causes modulation of Phase I and Phase II drug metabolizing enzymes in piglets.

Keywords: T-2 toxin, glutathione S-transferase (GST), cytochrome P-450 (CYP), drug metabolizing enzymes, western blotting assays, piglets

<sup>\*1</sup> Laboratory of Veterinary Public Health, Graduate School of Agriculture and Life Sciences,

Ohnishi T., Muroi M., Tanamoto K.: **The lipopolysaccharide-recognition mechanism in cells expressing TLR 4 and CD14 but lacking MD-2.**

*FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, **51**, 84-91 (2007)

When TLR4 and CD14 were transiently expressed in HEK293 cells, cell-surface TLR4 expression was observed. Membrane CD14-TLR4 complexes were formed in these cells in response to LPS stimulation even in the absence of MD-2, although NF- $\kappa$ B-dependent reporter activity was not induced. NF- $\kappa$ B activation was observed when these cells were stimulated with LPS followed by soluble MD-2 in this order, even when excess LPS was removed after the CD14-TLR4 complex formation by washing cells prior to sMD-2 addition. From these results, we propose an additional LPS-recognition mechanism. In cells expressing TLR4 and CD14 but lacking MD-2, LPS is first transferred to membrane CD14 with the aid of LPS binding protein, which leads to the formation of the TLR4-CD14 complex. Then, the binding of soluble MD-2 to this complex triggers the transmembrane signal transduction. Cells expressing TLR4 and CD14 but lacking MD-2, such as airway epithelial cells, may be activated in response to LPS by this mechanism.

Keywords: Toll-like receptor, NF- $\kappa$ B, lipopolysaccharide

Yokota S.<sup>\*1</sup>, Ohnishi T., Muroi M., Tanamoto K., Fujii N.<sup>\*1</sup>, Amano K.<sup>\*1</sup>: **Highly-purified *Helicobacter pylori* LPS preparations induce weak inflammatory reactions and utilize Toll-like receptor 2 complex but not Toll-like receptor 4 complex.**

*FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, **51**, 140-148 (2007)

We found that the LPS-low-responder stomach cancer cell line MKN28, which expresses TLR4 at extremely low levels, showed similar levels of IL-8 induction by *H. pylori* or *E. coli* LPS preparations. Weak IL-8 induction by *H. pylori* LPS was suppressed by a dominant negative mutant of TLR2 but not of TLR4. Luciferase reporter analysis indicated that co-transfection of TLR2-TLR1 or TLR2-TLR6 was required for the activation induced by *H. pylori* LPS. In conclusion, *H. pylori* LPS significantly induces an inflammatory reaction via the receptor complex containing TLR2-TLR1 or TLR2-TLR6 but not that containing TLR4. The TLR2-TLR1 complex was preferentially recognized by *H. pylori* LPS over the TLR2-TLR6 complex.

Keywords: Toll-like receptor, *Helicobacter pylori*, lipopolysaccharide

<sup>\*1</sup> 札幌医大

\*2 秋田大

Muroi M, Tanamoto K.: **TRAF6 distinctively mediates MyD88- and IRAK-1-induced activation of NF- $\kappa$ B.**

*J. Leuk. Biol.*, **83**, 702-707 (2008)

We found in this study that a dominant-negative mutant of TRAF6, lacking the N-terminal RING and zinc-finger domain, did not inhibit IRAK-1-induced activation of NF- $\kappa$ B in HEK293 cells, although the TRAF6 mutant strongly suppressed the MyD88-induced activation. The dominant-negative mutant of TRAF6 did not affect the IRAK-1-induced activation, regardless of the expression level of IRAK-1. In contrast, siRNA silencing of TRAF6 expression inhibited MyD88-induced and IRAK-1-induced activation, and supplementation with the TRAF6 dominant-negative mutant did not restore the IRAK-1-induced activation. Expression of IRAK-1, but not MyD88, induced the oligomerization of TRAF6, and IRAK-1 and the TRAF6 dominant-negative mutant were associated with TRAF6. These results indicate that TRAF6 is involved but with different mechanisms in MyD88-induced and IRAK-induced activation of NF- $\kappa$ B and suggest that TRAF6 uses a distinctive mechanism to activate NF- $\kappa$ B depending on signals.

Keywords: Toll-like receptor, TRAF6, IRAK-1

Ohnishi T., Yoshida T., Igarashi A., Muroi M., Tanamoto K.: **Effects of possible endocrine disruptors on MyD88-independent TLR4 signaling.**

*FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, **52**, 293-295 (2008)

To evaluate the influence of endocrine disrupting chemicals (EDCs) on the innate immune function of macrophages, we investigated the effects of 37 possible EDCs on LPS-induced activation of the IFN- $\beta$  promoter. Alachlor, atrazine, benomyl, bisphenol A, carbaryl, diethyl phthalate, dipropyl phthalate, kelthane, kepone, malathion, methoxychlor, octachlorostyrene, pentachlorophenol, nonyl phenol, *p*-octylphenol, simazine and ziram all inhibited the activation. Kepone and ziram showed strong inhibitory effects. Aldicarb, amitrole, benzophenone, butyl benzyl phthalate, 2,4-dichlorophenoxy acetic acid, dibutyl phthalate, 2,4-dichlorophenol, dicyclohexyl phthalate, diethylhexyl adipate, diethylhexyl phthalate, dihexyl phthalate, di-*n*-pentyl phthalate, methomyl, metribuzin, nitrofen, 4-nitrotoluene,

permethrin, trifluralin, 2,4,5-trichlorophenoxy-acetic acid and vinclozolin had no significant effects at 100  $\mu$ M. These results suggest that endocrine disruptors may influence the development of infectious diseases.

Keywords: macrophages, endocrine disrupting chemicals, Toll-like receptor

宮原美知子, 宮原 誠: **塩漬け野菜保存での腸管出血性大腸菌O157の生残性**

*防菌防黴誌*, **35**, 779-783 (2007)

腸管出血性大腸菌O157:H7はヒト、特に若い子供や高齢者にひどい病気を引き起こす。塩漬け野菜(浅漬け)での大腸菌O157:H7汚染により、食中毒や患者の死までも引き起こされた。大腸菌O157:H7の塩水あるいは塩漬け野菜中での生残を検討した。冷蔵あるいは冷凍中において大腸菌O157:H7の大きな菌数減少はみられなかった。しかし、電子線照射(0.534, 1.097と2.639 kGy)によってはっきりとした大腸菌O157:H7の菌数減少がみられた。生菌数と大腸菌群数についても計測し、大腸菌O157:H7の菌数変化と比較を行った。

Keywords: Salted vegetable/*E. coli* O157:H7/Electron-beam irradiation

Matsutani, S.: **Possible presence and role of the promoter sequence for eukaryotic RNA polymerase III in bacteria**

*Genetica*, **131**, 127-134 (2007)

The bacterial repetitive sequence IS1, is a translocatable DNA segment. The internal region of IS1 acts as a *cis*-element to stimulate RNA synthesis from the upstream promoter. The product of the bacterial *artA* gene works with this *cis*-element to stimulate transcription. Eukaryotic genes for small RNAs and short interspersed repetitive elements (SINEs) have internal promoters, transcribed by RNA polymerase III (RNAP III). RNAP III requires the multisubunit protein factor TFIIC in transcription initiation. TFIIC contains the B-block binding subunit which recognizes the internal promoter. Here, I report that the eukaryotic RNAP III promoter-like sequence was found in the *cis*-element of bacterial IS1. Mutations in the *cis*-element which affect transcription were present in the RNAP III promoter-like sequence. The RNAP III promoter sequence of Alu, which is a human SINE, was cloned into *Escherichia coli*, and was shown to stimulate bacterial transcription like the *cis*-element of IS1. Furthermore, the primary structures of ArtA protein

and B-block binding subunits were compared. The amino acid sequence of ArtA appeared to be similar to the N- and C-terminal regions conserved in many B-block binding subunits. Prokaryotes and eukaryotes have been thought to have inherent transcription machineries. The results shown here, however, suggest a new aspect of the evolution of the RNAP III transcription machinery.

Keywords: evolution, RNA polymerase III, transcription initiation

Hara-Kudo, Y., Niizuma, J.\*<sup>1</sup>, Goto, I.\*<sup>2</sup>, Iizuka, S.\*<sup>1</sup>, Kamakura, K.\*<sup>2</sup>, Kaji, Y.\*<sup>1</sup>, Suzuki, S.\*<sup>2</sup>, and Takatori, K.: **Surveillance of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Beef with Effective Procedures, Independent of Serotype.**

*Foodborne Pathogens and Disease*, 5, 98-104 (2008)

To detect various serotypes of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in food, methods independent of serotyping are needed. We established procedures to isolate STEC using a rapid and sensitive loop mediated isothermal amplification (LAMP) assay targeting the Shiga toxin (ST) gene and a method of plating onto media for the selection of *E. coli*, LAMP assay positive dilutions were plated onto selective media. After incubation, suspension of a colony or some colonies was tested in LAMP assay. Positive suspension was diluted and plated onto selective media. The procedure was repeated. Finally, LAMP positive colony was confirmed as STEC and serotype. As a result of surveillance in beef in 2005-2007, 11 of 720 samples (1.5 %) tested positive for ST gene by LAMP assay. Serotype O8, O128 and O-untypable STEC were isolated from the samples by the newly established procedure. It was demonstrated that the procedure was effective to detect STEC independent of serotype.

Keywords: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; detection

\*<sup>1</sup> 横浜検疫所

\*<sup>2</sup> 神戸検疫所

Hara-Kudo, Y., Konishi, N.\*<sup>1</sup>, Otsuka, K.\*<sup>2</sup>, Hiramatsu, R.\*<sup>3</sup>, Tanaka, H.\*<sup>4</sup>, Konuma, H.\*<sup>5</sup> and Takatori, K.: **Detection of Verotoxigenic *Escherichia coli* O157 and O26 in food by plating methods and LAMP method: A collaborative study.**

*Int. J. Food. Microbiol.*, 122/1-2, 156-161 (2008)

In order to establish a rapid and sensitive method for the detection of Verotoxigenic *Escherichia coli* O157 and O26, a collaborative study was conducted focusing on a comparison of the efficiency of loop-mediated amplification (LAMP) assay targeting the Verocytotoxin (also called Shiga toxin) gene, utilizing a direct plating method and a plating method with immunomagnetic separation (IMS-plating method) using various agar media. In combination with enrichment with the modified EC supplemented with novobiocin, *E. coli* O157 was detected in most samples of ground beef and alfalfa sprouts by LAMP assay, the direct plating method and the IMS-plating method. *E. coli* O26 was detected in approximately 100% of the food samples by LAMP assay. However, the IMS-plating and direct plating methods recovered 80 and 50% in ground beef samples, respectively. As a result, it was demonstrated the LAMP assay is superior to the IMS-plating method. Based on these results, it appears LAMP assay is effective as a screening assay to detect *E. coli* O157 and O26 from positive samples.

Keywords: Verotoxigenic *Escherichia coli*, O157, O26, detection, collaborative study

\*<sup>1</sup> 東京都健康安全センター

\*<sup>2</sup> 埼玉衛生研究所

\*<sup>3</sup> 愛知衛生研究所

\*<sup>4</sup> 日本食品分析センター

\*<sup>5</sup> 東海大学

Yoneyama, N.\*<sup>1</sup>, Hara-Kudo, Y. and Kumagai, S.\*<sup>1</sup>: **Effects of Heat-degraded Sugars on Survival and Growth of *Vibrio parahaemolyticus* and Other Bacteria.**

*J. Food Prot.*, 70, 373-377 (2007)

We studied the effects of autoclaved (121°C, 15 min) sugar solutions on the survival and growth of *Vibrio parahaemolyticus* and other bacteria. The growth and survival of *V. parahaemolyticus* in Luria-Bertani media and phosphate buffer, respectively, were inhibited by the addition of D-glucose autoclaved in pH 8.0 phosphate buffer. The bactericidal effect of autoclaved D-glucose was very small when autoclaved in pH 7.0 phosphate buffer, but larger effects were observed when autoclaved in the buffer at an alkaline pH. The autoclaving of D-glucose in CH<sub>3</sub>COONa, NaHCO<sub>3</sub>, and Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

solutions at pH 7.6 to 8.5 also generated bactericidal effects, but it was not the case when D-glucose was autoclaved in Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, or NH<sub>4</sub>Cl solution at pH 8.0. The same effects as autoclaved D-glucose were observed in autoclaved lactose, D-fructose, and D-ribose. The bactericidal effects of autoclaved D-glucose were also noted in *Salmonella* Enteritidis, *Listeria monocytogenes*, and *E. coli* strains, but the effects were smaller than those seen in *V. parahaemolyticus* and *V. vulnificus*. The growth of *V. parahaemolyticus* in clam extracts was also inhibited by the addition of autoclaved D-glucose, indicating that heat-treated reduced sugars can exert bactericidal effects in foods.

Keywords: Heat-degraded, sugars, survival, growth, *Vibrio parahaemolyticus*

\*1 東京大学

Goto, M., Takahashi, H., Segawa, Y., Hayashidani, H., Takatori, K., Hara-Kudo, Y.: **Real-time PCR method for quantification of *Staphylococcus aureus* in milk.**

*J. Food Prot.*, **70**, 90-96 (2007)

A reproducible real-time PCR method targeting the putative transcriptional regulator gene of *Staphylococcus aureus* was developed to quantify this microorganism in milk samples. Based on the partial sequences of this gene determined from *S. aureus* strains, we designed specific primers and probe for use in the quantitative PCR assay. These specificities were confirmed using 25 strains of *S. aureus* and 35 strains of other bacteria. Real-time PCR assay using serial 10-fold dilutions of purified DNA and pure culture was conducted. It was possible to construct standard curves with a high correlation coefficient ( $r^2 = 0.99$ ) in the range of 50 ng to 50 fg for purified DNA and 10<sup>7</sup> to 10<sup>1</sup> cfu/ml for pure culture. The constructed standard curve for milk samples was similar to that of pure culture and quantification of *S. aureus* in the range of 10<sup>7</sup> to 10<sup>1</sup> cfu/ml was possible. Moreover, we examined the effect of heat treatment as pasteurization of milk on the quantification by the real-time PCR method. The quantification was affected after heat treatment at 63°C for 30 min (low-temperature long-time method) but not at 72°C for 15 sec (high-temperature short-time method). The results indicate that the real-time PCR method developed in this study is effective for monitoring

*S. aureus* contamination in milk because of its high specificity and sensitivity.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, real-time PCR, quantification, milk

\*1 山脇学園短期大学

\*2 東京農工大学

Otomo, Y., Abe, K., Odagiri, K., Shioto, A., Takatori, K. and Hara-Kudo, Y.: **Detection of *Salmonella* in spent hens and eggs associated with foodborne infections.**

*Avian Diseases.*, **51**, 578-583 (2007)

About 16,000 spent hens from 23 farms in the North area of Japan in 1996, 1997, 1998 and 1999 were purchased to isolate *Salmonella* in two poultry processing plants. *Salmonella* was detected in 12 of 23 farms (52.2 %). In particular, the serotypes Enteritidis and Infantis were detected in four and three farms, respectively. The prevalence rates in the hens'ceca, immature eggs and the yolk of mature eggs in oviducts were 14 %, 7.2% and 6.8%, respectively. A total of 23 serotypes were detected. Although major serotypes were Enteritidis, Corvallis, Typhimurium and Infantis strains were isolated in larger numbers than other serotypes, although untypable was most major of the strains. In the same area during 1992 to 1996, *Salmonella* was detected in eggs associated with four outbreaks of *Salmonella enterica*, serovar Enteritidis infection and one outbreak of *Salmonella enterica* serovar Infantis infection. The ratio of contamination was approximately 1%, and the level was estimated to be 93 MPN/100 g in one outbreak. In farms that produced the eggs associated with all of the five outbreaks of *Salmonella*, the serotype Enteritidis or Infantis was isolated from hens. Farms where *Salmonella* was not detected were not related to any of the outbreaks.

Keywords: *Salmonella*, Enteritidis, spent hens, laying farm, egg

\*1 弘前大学

\*2 青森県環境保健センター

\*3 東地方健康福祉こどもセンター保健部

\*4 青森県農林総合研究センター畜産試験場 和牛改良技術センター

Goto, M., Hayashidani, H.\*1, Takatori, K., Hara-Kudo,

Y. : **Rapid detection of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* harboring genes for four classical enterotoxins, SEA, SEB, SEC and SED, by loop-mediated isothermal amplification assay.**

*Lett. Appl. Microbiol.*, **45**, 100-107 (2007)

**Aims:** The aim of this study was to develop a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay targeting the genes for the four classical enterotoxins SEA, SEB, SEC and SED in *Staphylococcus aureus*.

**Methods and Results:** Specific primers were designed which target each specific sequence of the enterotoxin genes. With 30 strains of *S. aureus*, the results of the LAMP assay to each enterotoxin SEA to SED completely accorded with the results of PCR assay. Enterotoxin production, determined by a reverse passive latex agglutination assay, (was) strongly correlated with the (possession) presence of the corresponding genes. Amplification was not observed when 14 strains of non-enterotoxigenic *S. aureus* and 20 strains consisting of 19 bacterial species other than *S. aureus* were tested. In addition, the sensitivity of the LAMP assay was generally higher than that of conventional PCR and it (could) rapidly detected enterotoxigenic *S. aureus* strains within 60 minutes.

**Conclusions:** The LAMP assay developed in this study is (are) rapid, specific and sensitive for the detection of enterotoxigenic *S. aureus*.

**Significance and Impact of the Study:** The method is suitable for clinical diagnosis and food safety applications.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, enterotoxin, LAMP, rapid, detection

\*1 東京農工大学

永島江美子<sup>\*1</sup>, 小田雄一郎<sup>\*2</sup>, 小澤一弘<sup>\*3</sup>, 仁科徳啓<sup>\*3</sup>, 工藤由起子, 小沼博隆<sup>\*2</sup>: ***Vibrio vulnificus*の清水港湾内における分布.**

日本食品微生物学会, **24**, 189-193 (2007)

全国的な規模の *V. vulnificus* に関する海水汚染調査が実施された報告は見られず, 日本近海における本菌の分布は不明な点が多い. そこで海水浴, 釣りなど住民が海水と接する機会が多い清水港の海水, カキおよび泥 (海泥, 川泥) を対象に *V. vulnificus* の汚染実態を調査した. その結果, *V. vulnificus* の検体別の汚染菌数は, 海水で10 MPN/100 mlに満たないことが多かった. カキでは30~150 MPN/100 g, 泥は100 MPN/100 gを超え

るものが多かった. 清水港湾における *V. vulnificus* の検出率は, 泥から94.4%, カキから75.0%および海水から51.6%であった. このことから清水港湾内の海水における *V. vulnificus* は, 腸炎ビブリオの生態と同様に海水よりも泥・カキで多く検出された. 今後は有機物が多い海泥, 川泥, カキならびに底生動物などを採取し, それらが *V. vulnificus* の増殖の場になることを明らかにする必要があると考えられる.

Keywords: *Vibrio vulnificus*, seawater, oyster, sea mud

\*1 東海大学短期大学部

\*2 東海大学

\*3 (株) 中部衛生検査センター

Kikuchi, Y., Kakeya, T., Nakajima, O., Sakai, A., Ikeda, K.<sup>\*1</sup>, Yamaguchi, N.<sup>\*1</sup>, Yamazaki, T., Tanamoto, K., Matsuda, H.<sup>\*2</sup>, Sawada, J. and Takatori, K: **Hypoxia induces expression of a GPI-anchorless splice variant of the prion protein**

*FEBS J.*, **275**, 2965-2976 (2008)

ヒトグリオーマ細胞株T98はPRNPエクソン2内にスプライス変異を生じてPrPのGPIアンカーシグナルが欠損したmRNAを発現し, ヒト脳及び各種ヒト臓器で発現していることを確認した. スプライス変異型mRNAのORFはPrPのN端側1-217残基と共通で, 新たに13残基がC端に結合した230残基の蛋白質をコードし, イムノブロット法でT98G細胞がGPI欠損型プリオン蛋白質(GPI-PrPSV)を産生すること確認した. スプライス変異は酸素濃度で調節されており, 通常の酸素濃度下では発現量が低く, 低酸素状態で誘導された.

Keywords: alternative splicing, Creutzfeldt-Jakob disease, GPI anchor, hypoxia, prion

\*1 Department of Molecular Cell Biology, Graduate School of Pharmaceutical Science, Chiba University

\*2 Laboratory of Immunobiology, Graduate School of Biosphere Science, Hiroshima University

Tada, N.<sup>\*</sup>, Nakao, A.<sup>\*</sup>, Saka, M.<sup>\*</sup>, Kamata, Y: **Vitellogenin, a biomarker for environmental estrogenic pollution of Reeves'pond turtles: analysis of similarity for its amino acid sequence and cognate mRNA expression after exposure to estrogen**

*J. Vet. Med. Sci.*, **70**, 227-234 (2008)

Vitellogenin (VTG), a biomarker for environmental estrogenic pollution, can be detected in the bloodstream of oviparous animals before morphological and

functional abnormalities appear due to exposure to environmental estrogens. Reports observing VTG in turtles have been limited. We therefore cloned and sequenced a partial cDNA of VTG in Reeves'pond turtle, *Chinemys reevesii*. The cloned cDNA fragment possessed the start codon and 2,229 bp, encoding 743 amino acid residues. A sequence of deduced amino acid from the cDNA did not contain a high serine content, such as that which exists in phosvitin. Two N-glycosylation sites were found in the sequence. The sequence was compared to those of two birds (chicken and herring gull), one amphibian (xenopus), and five fishes (carp, zebrafish, eel, haddock, and red seabream). The *C. reevesii* VTG was similar to that of herring gull (78%, value of positives), chicken (76%), Xenopus (69%), eel (63%), red seabream (62%), haddock (62%), carp (62%), and zebrafish (61%). The phylogenetic tree showed that *C. reevesii* VTG existed between the amphibian and birds, and it was present far from fish VTGs. A reverse transcription-polymerase chain reaction method was employed to detect the mRNA expression of the *C. reevesii* VTG. The VTG mRNA expression (292 bp) was proven in the total RNA extraction from the liver of the juvenile turtles which were treated with estradiol-17 $\beta$ . The information herein would be useful for ecotoxicological studies using fresh-water turtles and these findings are expected to contribute positively towards wildlife conservation.

Turtle vitellogenin, Cloning, mRNA expression

\* Kyoto Prefectural Institute of Public Health and Environment

Rumiko Shimazawa<sup>\*1</sup>, Naomi Nagai<sup>\*2</sup>, Satoshi Toyoshima<sup>\*2</sup>, and Haruhiro Okuda: **Present State of New Chiral Drug Development and Review in Japan**  
*J. Health Sci.*, **54**, 23-29 (2008)

The current situation of chiral drug development in Japan was investigated. The trend in the Japanese pharmaceutical development is increasingly moving towards the development of single isomers rather than racemates. The development of single-enantiomer drugs was made possible by the current technologies of asymmetric synthesis and chiral separation, and encouraged by the guidelines on the development of chiral drugs worldwide. Japan has not issued specific

guidelines on the development of chiral drugs, however, the chiral drug development approached in Japan were essentially consistent with the approaches recommended by the US and EU guidelines.

Keywords: chiral drugs, single-enantiomer drugs, racemic drugs

<sup>\*1</sup> 同志社女子大,

<sup>\*2</sup> (独) 医薬品医療機器総合機構

Fukuhara, K., Nakanishi, I.<sup>\*1</sup>, Matsuoka, A., Matsu-mura, T.<sup>\*2</sup>, Honda, S.<sup>\*3</sup>, Hayashi, M.<sup>\*3</sup>, Ozawa, T.<sup>\*4</sup>, Miyata, N.<sup>\*5</sup>, Saito, S.<sup>\*2</sup>, Ikota, N.<sup>\*6</sup>, Okuda, H: **Effect of methyl substitution on antioxidative property and genotoxicity of resveratrol**

*Chem. Res. Toxicol.*, **21**, 282-287 (2008)

Resveratrol (*trans*-3,4',5-trihydroxystilbene) is a natural phytoalexin with various biological activities including inhibition of lipid peroxidation and free radical scavenging properties. In addition to its beneficial effects, resveratrol also has significant genotoxicity that leads to a high frequency of chromosome aberration together with micronucleus and sister chromatid exchanges. In order to enhance the radical scavenging activities and to reduce the genotoxicity of resveratrol, we designed 4'-methyl resveratrol analogues where a methyl group was introduced at the ortho position relative to the 4'-hydroxy group, which is responsible for both antioxidative activities and genotoxicity of resveratrol. These synthesized methyl analogues of resveratrol showed increased antioxidative activities against galvinoxyl radical as an oxyl radical species. Furthermore, the methyl analogues also surprisingly showed reduced in vitro genotoxicities, suggesting methyl substitution may improve resveratrol efficacy.

Keywords: resveratrol, antioxidant, genotoxicity

<sup>\*1</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 東京理科大学

<sup>\*3</sup> 富山県衛生研究所

<sup>\*4</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*5</sup> 名古屋市立大学大学院

<sup>\*6</sup> 就実大学

Nakanishi, I.<sup>\*1</sup>, Shimada, T.<sup>\*2</sup>, Ohkubo K.<sup>\*3</sup>, Shimizu, T.<sup>\*2</sup>, Urano, S.<sup>\*2</sup>, Okuda, H., Miyata, N.<sup>\*4</sup>, Ozawa, T.<sup>\*5</sup>, Anzai, K.<sup>\*1</sup>, Fukuzumi, S.<sup>\*3</sup>, Ikota, N.<sup>\*6</sup>, Fukuhara, K.:

**Involvement of electron transfer in the radical-scavenging reaction of resveratrol***Chem. Lett.*, **36**, 1276-1277 (2007)

Resveratrol (3,4,5-trihydroxy-trans-stilbene) efficiently scavenges an oxygen radical via an electron transfer from resveratrol to the radical in deaerated acetonitrile, which is significantly accelerated by the presence of magnesium ion. The mechanistic information obtained in this study suggests that the introduction of electron-donating group, such as methyl and methoxy groups, may stabilize the intermediate radical cation, resulting in the enhancement of the antioxidative abilities of resveratrol.

Keywords: resveratrol, antioxidant, radical

\*<sup>1</sup> 放射線医学総合研究所

\*<sup>2</sup> 芝浦工業大学

\*<sup>3</sup> 大阪大学大学院・SORST

\*<sup>4</sup> 名古屋市立大学大学院

\*<sup>5</sup> 横浜薬科大学

\*<sup>6</sup> 就実大学

Manda, S.<sup>\*1</sup>, Nakanishi, I.<sup>\*1</sup>, Ohkubo, K.<sup>\*2</sup>, Uto, U.<sup>\*3</sup>, Kawashima, T., Fukuhara, K., Okuda H., Hori, H.<sup>\*3</sup>, Ozawa, T.<sup>\*4</sup>, Ikota, N.<sup>\*5</sup>, Fukuzumi, S.<sup>\*2</sup> and Anzai K.<sup>\*1</sup>:

**Enhanced Radical-Scavenging Activity of Naturally-Oriented Artepillin C Derivatives***Chem. Commun.*, 626-628 (2008)

Artepillin C [3-(4-hydroxy-3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)phenyl)-2(E)-propenoic acid], a major component of Brazilian propolis, has been reported to show antioxidative activity alongside other important biological activities. We reported herein the synthesis of five naturally-oriented artepillin C derivatives and their enhanced scavenging activity toward cumylperoxyl radical (PhCMe<sub>2</sub>COO·). PhCMe<sub>2</sub>COO·, which is less reactive than alkoxy radical, which is known to follow the same pattern of relative reactivity with a variety of substrates. The structure-activities relationship is also discussed based on the results obtained in this study, providing a valuable insight into the development of antioxidants stronger than the naturally occurring ones.

Keywords: artepillin C, propolis, antioxidant

\*<sup>1</sup> 放射線医学総合研究所

\*<sup>2</sup> 大阪大学大学院・SORST

\*<sup>3</sup> 徳島大学大学院

\*<sup>4</sup> 横浜薬科大学

\*<sup>5</sup> 就実大学

**Takuya Matsumoto\*, Yasuteru Urano\*, Takuji Shoda, Hirotsu Kojima\*, and Tetsuo Nagano\*: A Thiol-Reactive Fluorescence Probe Based on Donor-Excited Photoinduced Electron Transfer: Key Role of Ortho Substitution***Org. Lett.*, **9**, 3375-3377 (2007)

We designed and synthesized a novel thiol-reactive fluorescence probe based on the BODIPY fluorophore. The fluorescence of this probe is strongly quenched by donor-excited photoinduced electron transfer (d-PeT) from BODIPY to maleimide, but after reaction with thiol, the fluorescence of BODIPY is restored, affording a 350-fold intensity increase.

Keywords: thiol, fluorescence, donor-photoinduced electron transfer

\* 東京大学薬学部

**Tanaka, M.\*, Demizu, Y.\*, Nagano, M.\*, Hama, M.\*, Yoshida, Y.\*, Kurihara, M., Suemune, H.\*: Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of Cyclic trans-1,2-Diols Bearing a Diester Moiety: Synthetic Application to Chiral Seven-Membered Ring  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acid***J. Org. Chem.*, **72**, 7750-7756 (2007)

Chiral cycloalkane-trans-1,2-diols ( $\pm$ )-3 and ( $\pm$ )-8 having a diester moiety have been prepared from dimethyl dialkenylmalonate using olefin metathesis by Grubbs catalyst, followed by epoxidation and acidic hydrolysis. Kinetic resolution of racemic cyclopentane-trans-1,2-diol ( $\pm$ )-3 by lipase-catalyzed transesterification afforded an optically active monoacetate (-)-5 of 95% ee in 46% yield and the recovered diol (-)-3 of 92% ee in 51% yield, and that of cycloheptane-trans-1,2-diol ( $\pm$ )-8 gave a monoacetate (+)-10 of 95% ee in 51% yield and the diol (-)-8 of >99% ee in 43% yield, respectively. The enantiomer selectivity of racemic cyclic trans-1,2-diols bearing a diester moiety by lipases (Amano PS and Amano AK) was opposite to that of the reported simple racemic cycloalkane-trans-1,2-diols. To explain the lipase-catalyzed enantiomer selectivity, computer modeling of lipase-substrate complexes was performed. Furthermore, the optically active diester (-)-8 could be eff-

icently converted into an optically active seven-membered-ring,  $\alpha$ -disubstituted amino acid (4R,5R)-(-)-15.

Keywords: lipase, asymmetric synthesis

\* 九州大学大学院

Satoh, T.<sup>\*1</sup>, Cowieson, N.<sup>\*2</sup>, Hakamata, W., Ideo, H.<sup>\*3</sup>, Fukushima, K.<sup>\*3</sup>, Kurihara, M., Kato, R.<sup>\*1</sup>, Yamashita, K.<sup>\*3</sup>, Wakatsuki, S.<sup>\*1</sup>: **Structural basis for recognition of high-mannose type glycoproteins by mammalian transport lectin VIP36**

*J. Biol. Chem.*, **282**, 28246-28255 (2007)

VIP36 functions as a transport lectin for trafficking certain high mannose type glycoproteins in the secretory pathway. Here we report the crystal structure of VIP36 exoplasmic/luminal domain comprising a carbohydrate recognition domain and a stalk domain. The structures of VIP36 in complex with  $\text{Ca}^{2+}$  and mannosyl ligands are also described. The carbohydrate recognition domain is composed of a 17-stranded antiparallel  $\beta$ -sandwich and binds one  $\text{Ca}^{2+}$  adjoining the carbohydrate-binding site. The structure reveals that a coordinated  $\text{Ca}^{2+}$  ion orients the side chains of Asp131, Asn166, and His190 for carbohydrate binding. This result explains the  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent carbohydrate binding of this protein. The Man- $\alpha$ -1,2-Man- $\alpha$ -1,2-Man, which corresponds to the D1 arm of high mannose type glycan, is recognized by eight residues through extensive hydrogen bonds. The complex structures reveal the structural basis for high mannose type glycoprotein recognition by VIP36 in a  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent and D1 arm-specific manner.

Keywords: lectin, VIP36, glycoprotein

<sup>\*1</sup> 高エネルギー加速器研究機構

<sup>\*2</sup> University of Queensland

<sup>\*3</sup> 東京工業大学, CREST

Kurihara, M., Sato, Y., Hakamata, W., Okuda, H., Demizu, Y.<sup>\*1</sup>, Nagano, M.<sup>\*1</sup>, Kawabe, N.<sup>\*1</sup>, Doi, M.<sup>\*2</sup>, Tanaka, M.<sup>\*1</sup>, Suemune, H.<sup>\*1</sup>: **Computational Study on Conformation of Oligopeptides Containing Chiral Cyclic  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids**

*Peptides* **2006**, 546-547 (2007)

Conformational search calculations of oligopeptides 1, 2, containing chiral cyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acids, have performed using the Monte Carlo method of

MacroModel (ver. 8.1, Schröinger, Inc.). When AMBER\* force field was used, the global minimum energy conformation of peptide 1 was a left-handed  $\alpha$ -helix, which was more stable than a left-handed  $3_{10}$ -helix by 4.2 kcal/mol. The results were in agreement with its X-ray structure, which showed a left-handed  $\alpha$ -helix

Keywords:  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid, conformational search,  $3_{10}$ -helix

<sup>\*1</sup> 九州大学大学院

<sup>\*2</sup> 大阪薬科大学

Tanaka, M.<sup>\*1</sup>, Nagano, M.<sup>\*1</sup>, Demizu, Y.<sup>\*1</sup>, Anan, K.<sup>\*1</sup>, Kurihara, M., Doi, M.<sup>\*2</sup>, Suemune, H.<sup>\*1</sup>: **Side-chain chiral centers of amino acids and helical-screw handedness of their peptides**

*Peptides* **2006**, 268-269 (2007)

We designed and synthesized an optically active bicyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid; (R,R)-Ab(5,6=)c, in which the  $\alpha$ -carbon atom is not a chiral center but the asymmetric centers exist at the side-chain bicyclic skeleton. The amino acid (R,R)-Ab(5,6=)c was synthesized from (S,S)-cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylic acid 1. Keywords:  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid, helical-screw

<sup>\*1</sup> 九州大学大学院

<sup>\*2</sup> 大阪薬科大学

Nagano, M.<sup>\*1</sup>, Tanaka, M.<sup>\*1</sup>, Demizu, Y.<sup>\*1</sup>, Kurihara, M., Doi, M.<sup>\*2</sup>, Suemune, H.<sup>\*1</sup>: **Secondary Structure of Heteropeptides Using Chiral Cyclic  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Amino Acids**

*Peptides* **2006**, 476-477 (2007)

The chiral cyclic amino acid was incorporated into Aib sequence by solution-phase methods; the (S,S)-Ac(5)c(dOM) was introduced to the N-terminal, to the C-terminal, and at the center position of Aib peptides. Conformational analysis by using the  $^1\text{H}$  NMR, FT-IR, and X-ray crystallographic analysis revealed that dominant conformation of the Aib peptides containing a chiral cyclic (S,S)-Ac(5)c(dOM) was  $3(10)$ -helix both in solution, and in the solid state.

Keywords:  $3(10)$ -helix, X-ray crystallographic analysis

<sup>\*1</sup> 九州大学大学院

<sup>\*2</sup> 大阪薬科大学



Sugiyama, T.<sup>\*1</sup>, Imamura, Y.<sup>\*2</sup>, Kurihara, M., Kittaka, A.<sup>\*3</sup>: **Recognition of longer duplex DNA by cooperative strand invasion**

*Nucleic Acids Symp Ser*, **51**, 269-270 (2007)

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 sequences within duplex DNA by strand invasion. We have previously demonstrated that a PNA targeting six bases within duplex DNA cooperatively binds to 12 base-pair site by strand invasion. We here report an successful extension of the target site size to 18 base pairs without the expense of specificity.

Keywords: peptide nucleic acid, duplex DNA

<sup>\*1</sup> 東京大学大学院

<sup>\*2</sup> 工学院大学

<sup>\*3</sup> 帝京大学薬学部

Hakamata, W., Sato, Y., Okuda, H., Honzawa, S.<sup>\*1</sup>, Saito, N.<sup>\*1</sup>, Kishimoto, S.<sup>\*1</sup>, Yamamoto, A.<sup>\*1</sup>, Sugiura, T.<sup>\*1</sup>, Kittaka, A.<sup>\*1</sup>, Kurihara, M.: **(2S, 2'R)-Analogue of LG190178 is a major active isomer**

*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 120-123 (2008)

Vitamin D receptor (VDR) ligands are therapeutic agents for the treatment of psoriasis, osteoporosis, and secondary hyperparathyroidism. VDR ligands also show immense potential as therapeutic agents for autoimmune diseases and cancers of the skin, prostate, colon, and breast as well as leukemia. LG190178 is a novel non-secosteroidal ligand for VDR. We synthesized and evaluated stereoisomers of LG190178 and found that only an (2S, 2'R)-analogue of LG190178 (YR301) had strong activity.

Keywords: vitamin D receptor, non-secosteroidal ligand

<sup>\*1</sup> 帝京大学薬学部

Honzawa, S.<sup>\*1</sup>, Yamamoto, Y.<sup>\*1</sup>, Yamashita, A.<sup>\*1</sup>, Sugiura, T.<sup>\*1</sup>, Kurihara, M., Arai, M. A.<sup>\*1</sup>, Kato, S.<sup>\*2</sup>, Kittaka, A.<sup>\*1</sup>: **The 2 $\alpha$ -(3-hydroxypropyl) group as an active motif in vitamin D<sub>3</sub> analogues as agonists of the mutant vitamin D receptor (Arg274Leu)**

*Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 3002-3024 (2008)

We designed and synthesized 1- and 1 $\beta$ -hydroxymethyl-2-(3-hydroxypropyl)-25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>

(2a,b) and related analogues 2-(3-hydroxypropyl)-25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (3), Posner's analogues of 1- and 1 $\beta$ -hydroxymethyl-25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (4a,b), as well as 2-(3-hydroxypropyl)-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (5), to confirm the effect of the 1-hydroxy group and/or 2-(3-hydroxypropyl) group of vitamin D<sub>3</sub> analogues with the modified A-ring moiety on the mutant vitamin D receptor, VDR(Arg274Leu). The 2-(3-hydroxypropyl) group showed better effect on enhancement of the transcriptional activity through the mutant VDR than the 1- and 1 $\beta$ -hydroxymethyl groups.

Keywords: mutant vitamin D receptor

<sup>\*1</sup> 帝京大学薬学部

<sup>\*2</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所

Kurihara, M., Sato, Y., Kaneko, F., Okuda, H., Nagano, M.<sup>\*1</sup>, Demizu, Y.<sup>\*1</sup>, Doi, M.<sup>\*2</sup>, Tanaka, M.<sup>\*1</sup>, Suemune, H.<sup>\*1</sup>: **Computational Study on Secondary Structure of Oligopeptides Containing  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids**

*Peptide Science 2007*, 137-138 (2008)

Computational simulation of the conformation of oligopeptides presents an interesting challenge to predict the conformation for the design of functionalized and bioactive molecules. Here we report computational study on conformation of oligopeptides containing cyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids with side-chain chiral centers and also conformational search using various force fields and evaluation by MO calculations.

Keywords:  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid, computational simulation, conformational search

<sup>\*1</sup> 九州大学大学院

<sup>\*2</sup> 大阪薬科大学

Tamehiro, N., Shigemoto-Mogami, Y., Kakeya, T., Okuhira, K., Suzuki, K., Sato, R., Nagao, T., Nishimaki-Mogami, T.: **Sterol responsive element-binding protein-2- and liver X receptor-driven dual promoter regulation of hepatic ABCA1 gene expression: mechanism underlying the unique response to cellular cholesterol status**

*J. Biol. Chem.*, **282**, 21090-21099 (2007)

ABC transporter A1 (ABCA1) mediates and rate-limits biogenesis of high density lipoprotein (HDL), and hepatic ABCA1 plays a major role in regulating

plasma HDL levels. HDL generation is also responsible for release of cellular cholesterol. In peripheral cells ABCA1 is up-regulated by the liver X receptor (LXR) system when cell cholesterol increases. However, cholesterol feeding has failed to show a significant increase in hepatic ABCA1 gene expression, and its expression is up-regulated by statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors), suggesting distinct regulation. In this study we investigated the mechanism of regulation of the rat hepatic ABCA1 gene and identified two major ABCA1 transcripts and two corresponding promoter regions. Compactin activated the novel liver-type promoter in rat hepatoma McARH7777 cells by binding the sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). In contrast, compactin repressed the previously identified peripheral-type promoter in an LXR-responsive element-dependent but not E-box-dependent manner. Thus, compactin increased the liver-type transcript and decreased the peripheral-type transcript. The same two transcripts were also dominant in human and mouse livers, whereas the intestine contains only the peripheral-type transcript. Treatment of rats with pravastatin and a bile acid binding resin (colestimide), which is known to activate SREBP-2 in the liver, caused a reduction in the hepatic cholesterol level and the same differential responses in vivo, leading to increases in hepatic ABCA1 mRNA and protein and plasma HDL levels. We conclude that the dual promoter system driven by SREBP-2 and LXR regulates hepatic ABCA1 expression and may mediate the unique response of hepatic ABCA1 gene expression to cellular cholesterol status.

Keywords: ABCA1, cholesterol, SREBP-2

\* 東京大学大学院農学生命科学研究科

Saito, Y., Katori, N., Soyama, A., Nakajima, Y., Yoshitani, T., Kim, S.R., Fukushima-Uesaka, H., Kurose, K., Kaniwa, N., Ozawa, S., Kamatani, N.<sup>\*1</sup>, Komamura, K.<sup>\*2</sup>, Kamakura, S.<sup>\*2</sup>, Kitakaze, M.<sup>\*2</sup>, Tomoike, H.<sup>\*2</sup>, Sugai, K.<sup>\*3</sup>, Minami, N.<sup>\*3</sup>, Kimura, H.<sup>\*3</sup>, Goto, Y.<sup>\*3</sup>, Minami, H.<sup>\*4</sup>, Yoshida, T.<sup>\*4</sup>, Kunitoh, H.<sup>\*4</sup>, Ohe, Y.<sup>\*4</sup>, Yamamoto, N.<sup>\*4</sup>, Tamura, T.<sup>\*4</sup>, Saijo, N.<sup>\*4</sup> and Sawada, J.: **CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population**

*Pharmacogenet. Genomics*, 17, 461-471 (2007)

OBJECTIVE: CYP2C8 is known to metabolize various drugs including an anticancer drug paclitaxel. Although large interindividual differences in CYP2C8 enzymatic activity and several nonsynonymous variations were reported, neither haplotype structures nor their associations with pharmacokinetic parameters of paclitaxel were reported. METHODS: Haplotype structures of the *CYP2C8* gene were inferred by an expectation-maximization based program using 40 genetic variations detected in 437 Japanese patients, which included cancer patients. Associations of the haplotypes and paclitaxel pharmacokinetic parameters were analyzed for 199 paclitaxel-administered cancer patients. RESULTS: Relatively strong linkage disequilibria were observed throughout the *CYP2C8* gene. We estimated 40 haplotypes without an amino-acid change and nine haplotypes with amino acid changes. The 40 haplotypes were classified into six groups based on network analysis. The patients with heterozygous \*IG group haplotypes harboring several intronic variations showed a 2.5-fold higher median area under concentration-time curve of C3'-*p*-hydroxy-paclitaxel and a 1.6-fold higher median value of C3'-*p*-hydroxy-paclitaxel/paclitaxel area under concentration-time curve ratio than patients bearing no \*IG group haplotypes ( $P < 0.001$  for both comparisons by Mann-Whitney U-test). No statistically significant differences, however, were observed between patients with and without the \*IG group (haplotypes) in clearance and area under concentration-time curve of paclitaxel, area under concentration-time curve of 6 $\alpha$ -hydroxy-paclitaxel and 6 $\alpha$ -, C3'-*p*-dihydroxy-paclitaxel, and area under concentration-time curve ratio of 6 $\alpha$ -hydroxy-paclitaxel/paclitaxel. CONCLUSION: *CYP2C8*\*IG group haplotypes were associated with increased area under concentration-time curve of C3'-*p*-hydroxy-paclitaxel and area under concentration-time curve ratio of C3'-*p*-hydroxy-paclitaxel/paclitaxel. Thus, \*IG group haplotypes might be associated with reduced CYP2C8 activity, possibly through its reduced protein levels.

Keywords: genic polymorphism, *CYP2C8*, paclitaxel

<sup>\*1</sup> 東京女子医科大学

<sup>\*2</sup> 国立循環器病センター

<sup>\*3</sup> 国立精神・神経センター

<sup>\*4</sup> 国立がんセンター

Minami, H.\*, Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Suzuki, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Hamaguchi, T.\*, Yamamoto, N.\*, Shirao, K.\*, Yamada, Y.\*, Ohmatsu, H.\*, Kubota, K.\*, Yoshida, T.\*, Ohtsu, A.\* and Saijo, N.\*: **Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1\*6 and \*28**

*Pharmacogenet. Genomics*, **17**, 497-504 (2007)

OBJECTIVES: SN-38, an active metabolite of irinotecan, is detoxified by glucuronidation with UGT1A isoforms, 1A1, 1A7, 1A9, and 1A10. The pharmacogenetic information on UGT1A haplotypes covering all these isoforms is important for the individualized therapy of irinotecan. Associations between UGT1A haplotypes and pharmacokinetics/pharmacodynamics of irinotecan were investigated to identify pharmacogenetic markers. METHODS: Associations between UGT1A haplotypes and the area under concentration curve ratio (SN-38 glucuronide/SN-38) or toxicities were analyzed in 177 Japanese cancer patients treated with irinotecan as a single agent or in combination chemotherapy. For association analysis, diplotypes of UGT1A gene segments [(1A1, 1A7, 1A9, 1A10), and Block C (common exons 2-5)] and combinatorial haplotypes (1A9-1A7-1A1) were used. The relationship between diplotypes and toxicities was investigated in 55 patients treated with irinotecan as a single agent. RESULTS: Among diplotypes of UGT1A genes, patients with the haplotypes harboring UGT1A1\*6 or \*28 had significantly reduced area under concentration curve ratios, with the effects of UGT1A1\*6 or \*28 being of a similar scale. A gene dose effect on the area under concentration curve ratio was observed for the number of haplotypes containing \*28 or \*6 (5.55, 3.62, and 2.07 for 0, 1, and 2 haplotypes, respectively,  $P < 0.0001$ ). In multivariate analysis, the homozygotes and double heterozygotes of \*6 and \*28 (\*6/\*6, \*28/\*28 and \*6/\*28) were significantly associated with severe neutropenia in 53 patients who received irinotecan monotherapy. CONCLUSIONS: The haplotypes significantly associated with reduced area under concentration curve ratios and neutropenia contained UGT1A1\*6 or \*28, and both of them should be genotyped before irinotecan is given to Japanese and probably other Asian patients.

Keywords: genetic polymorphism, UGT1A1, irinotecan

\* 国立がんセンター

Fukushima-Uesaka, H., Saito, Y., Maekawa, K., Kamatani, N.\*<sup>1</sup>, Kajio, H.\*<sup>2</sup>, Kuzuya, N.\*<sup>2</sup>, Noda, M.\*<sup>2</sup>, Yasuda, K.\*<sup>2</sup> and Sawada J.: **Genetic variations and haplotype structures of transcriptional factor Nrf2 and its cytosolic reservoir protein Keap1 in Japanese**  
*Drug Metab. Pharmacokinet.*, **22**, 212-219 (2007)

Transcriptional factor Nrf2 and its cytosolic reservoir protein Keap1 play important roles in induction of the expression of genes for xenobiotic metabolism and disposition, many of which are involved in protection from oxidative stress. In this study, 5 *NFE2L2* (encoding Nrf2) and 6 *KEAP1* exons and their flanking introns were comprehensively screened for genetic variations in 84 Japanese subjects. As for *NFE2L2*, 14 genetic variations were found, including 9 novel ones: 7 were located in the 5'-flanking region, 1 in the 5'-untranslated region (5'-UTR), 3 (1 synonymous and 2 nonsynonymous) in the coding exons, 1 in the intron, and 2 in the 3'-UTR. Two novel nonsynonymous variations, 697C>T (Pro233Ser) and 1094G>T (Ser365Ile), were heterozygously found with allele frequencies of 0.012 and 0.006, respectively. Regarding *KEAP1*, 18 genetic variations were detected, including 13 novel ones: 2 were located in the 5'-flanking region, 4 in the coding exons (4 synonymous), 5 in the introns, 4 in the 3'-UTR, and 3 in the 3'-flanking region. Based on the linkage disequilibrium (LD) profiles, both genes were analyzed as single LD blocks, where 14 (*NFE2L2*) and 18 (*KEAP1*) haplotypes were inferred. Six (*NFE2L2*) and 5 (*KEAP1*) haplotypes were relatively prevalent ( $>or=0.03$  frequencies) and accounted for  $>or=88\%$  of the inferred haplotypes. Haplotype-tagging variations of each gene were identified to capture these prevalent haplotypes. These data would be fundamental and useful information for pharmacogenetic studies on Nrf2-regulated genes for xenobiotic metabolism and disposition.

Keywords: genetic polymorphism, *NFE2L2*, *KEAP1*

\*<sup>1</sup> 東京女子医科大学

\*<sup>2</sup> 国立国際医療センター

Kim, S.R., Sai, K., Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Ozawa, S., Kaniwa, N., Saito, Y., Akasawa, A.\*<sup>1</sup>, Matsumoto, K.\*<sup>1</sup>, Saito, H.\*<sup>1</sup>, Kamatani, N.\*<sup>2</sup>, Shirao,

K.\*<sup>3</sup>, Yamamoto, N.\*<sup>3</sup>, Yoshida, T.\*<sup>3</sup>, Minami, H.\*<sup>3</sup>, Ohtsu, A.\*<sup>3</sup>, Saijo, N.\*<sup>3</sup> and Sawada, J.: **Haplotypes and a novel defective allele of *CES2* found in a Japanese population**

*Drug Metab. Dispos.*, **35**, 1865-1872 (2007)

Human carboxylesterase 2 (hCE-2) is a member of the serine esterase superfamily and is responsible for hydrolysis of a wide variety of xenobiotic and endogenous esters. hCE-2 also activates an anticancer drug, irinotecan (7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-carbonyloxycamptothecin, CPT-11), into its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). In this study, a comprehensive haplotype analysis of the *CES2* gene, which encodes hCE-2, in a Japanese population was conducted. Using 21 single nucleotide polymorphisms (SNPs), including 4 nonsynonymous SNPs, 100C>T (Arg34Trp, \*2), 424G>A (Val142Met, \*3), 1 A>T (Met 1 Leu, \*5), and 617G>A (Arg206His, \*6), and a SNP at the splice acceptor site of intron 8 (IVS8-2A>G, \*4), 20 haplotypes were identified in 262 Japanese subjects. In 176 Japanese cancer patients who received irinotecan, associations of *CES2* haplotypes and changes in a pharmacokinetic parameter, (SN-38 + SN-38G)/CPT-11 area under the plasma concentration curve (AUC) ratio, were analyzed. No significant association was found among the major haplotypes of the \*1 group lacking nonsynonymous or defective SNPs. However, patients with nonsynonymous SNPs, 100C>T (Arg34Trp) or 1 A>T (Met 1 Leu), showed substantially reduced AUC ratios. In vitro functional characterization of the SNPs was conducted and showed that the 1 A>T SNP affected translational but not transcriptional efficiency. These findings are useful for further pharmacogenetic studies on *CES2*-activated prodrugs.

Keywords: genetic polymorphism, *CES2*, function

\*1 国立成育医療センター

\*2 東京女子医科大学

\*3 国立がんセンター

Kim, S.R., Saito, Y., Sai, K., Kurose, K., Maekawa, K., Kaniwa, N., Ozawa, S., Kamatani, N.\*<sup>1</sup>, Shirao, K.\*<sup>2</sup>, Yamamoto, N.\*<sup>2</sup>, Hamaguchi, T.\*<sup>2</sup>, Kunitoh, H.\*<sup>2</sup>, Ohe, Y.\*<sup>2</sup>, Yamada, Y.\*<sup>2</sup>, Tamura, T.\*<sup>2</sup>, Yoshida, T.\*<sup>2</sup>, Minami, H.\*<sup>2</sup>, Ohtsu, A.\*<sup>2</sup>, Saijo, N.\*<sup>2</sup> and Sawada, J.: **Genetic variations and frequencies of major haplotypes in**

***SLCO1B1* encoding the transporter OATP1B1 in Japanese subjects: *SLCO1B1*\*17 is more prevalent than \*15**

*Drug Metab. Pharmacokinet.*, **22**, 456-461 (2007)

A liver-specific transporter organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1, also known as OATP-C) is encoded by *SLCO1B1* and mediates uptake of various endogenous and exogenous compounds from blood into hepatocytes. In this study, 15 *SLCO1B1* exons (including non-coding exon 1) and their flanking introns were comprehensively screened for genetic variations in 177 Japanese subjects. Sixty-two genetic variations, including 28 novel ones, were found: 7 in the 5'-flanking region, 1 in the 5'-untranslated region (UTR), 13 in the coding exons (9 nonsynonymous and 4 synonymous variations), 5 in the 3'-UTR, and 36 in the introns. Five novel nonsynonymous variations, 311T>A (Met104Lys), 509T>C (Met170Thr), 601A>G (Lys201Glu), 1553C>T (Ser518Leu), and 1738C>T (Arg580Stop), were found as heterozygotes. The allele frequencies were 0.008 for 1738C>T (Arg580Stop) and 0.003 for the four other variations. Arg580Stop having a stop codon at codon 580 results in loss of half of transmembrane domain (TMD) 11, TMD12, and a cytoplasmic tail, which might affect transport activity. In addition, novel variations, IVS12-1 G>T at the splice acceptor site and -3A>C in the Kozak motif, were detected at 0.003 and 0.014 frequencies, respectively. Haplotype analysis using -11187G>A, -3A>C, IVS12-1G>T and 9 nonsynonymous variations revealed that the haplotype frequencies for \*1b, \*5, \*15, and \*17 were 0.469, 0.000 (not detected), 0.037, and 0.133, respectively. These data would provide fundamental and useful information for pharmacogenetic studies on OATP1B1-transported drugs in Japanese.

Keywords: genetic polymorphism, *SLCO1B1*, Japanese

\*1 東京女子医科大学

\*2 国立がんセンター

Ukaji, M., Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Maekawa, K., Katori, N., Kaniwa, N., Yoshida, T.\*<sup>1</sup>, Nokihara, H.\*<sup>1</sup>, Sekine, I.\*<sup>1</sup>, Kunitoh, H.\*<sup>1</sup>, Ohe, Y.\*<sup>1</sup>, Yamamoto, N.\*<sup>1</sup>, Tamura, T.\*<sup>1</sup>, Saijo, N.\*<sup>1</sup> and Sawada, J.: **Genetic variations of *VDR/NR1H3* encoding vitamin D receptor in a Japanese population**

*Drug Metab. Pharmacokinet.*, **22**, 462-467 (2007)

The vitamin D receptor (VDR) is a transcriptional factor responsive to  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and lithocholic acid, and induces expression of drug-metabolizing enzymes CYP3A4, CYP2B6 and CYP2C9. In this study, the promoter regions, 14 exons (including 6 exon 1's) and their flanking introns of *VDR* were comprehensively screened for genetic variations in 107 Japanese subjects. Sixty-one genetic variations including 25 novel ones were found: 9 in the 5'-flanking region, 2 in the 5'-untranslated region (UTR), 7 in the coding exons (5 synonymous and 2 nonsynonymous variations), 12 in the 3'-UTR, 19 in the introns between the exon 1's, and 12 in introns 2 to 8. Of these, one novel nonsynonymous variation, 154A>G (Met52Val), was detected with an allele frequency of 0.005. The single nucleotide polymorphisms (SNPs) that increase VDR expression or activity, -29649G>A, 2T>C and 1592 (\*308) C>A tagging linked variations in the 3'-UTR, were detected at 0.430, 0.636, and 0.318 allele frequencies, respectively. Another SNP, -26930A>G, with reduced VDR transcription was found at a 0.028 frequency. These findings would be useful for association studies on *VDR* variations in Japanese.

Keywords: genetic polymorphism, *VDR*, Japanese

\* 国立がんセンター

Maekawa, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Kurose, K., Kaniwa, N., Kawamoto, M.<sup>\*1</sup>, Kamatani, N.<sup>\*1</sup>, Kato, K.<sup>\*2</sup>, Hamaguchi, T.<sup>\*2</sup>, Yamada, Y.<sup>\*2</sup>, Shirao, K.<sup>\*2</sup>, Shimada, Y.<sup>\*2</sup>, Muto, M.<sup>\*2</sup>, Doi, T.<sup>\*2</sup>, Ohtsu, A.<sup>\*2</sup>, Yoshida, T.<sup>\*2</sup>, Matsumura, Y.<sup>\*2</sup>, Saijo, N.<sup>\*2</sup> and Sawada, J.: **Genetic variations and haplotype structures of the *DPYD* gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences**

*J. Hum. Genet.*, **52**, 804-819 (2007)

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) is an inactivating and rate-limiting enzyme for 5-fluorouracil (5-FU), and its deficiency is associated with a risk for developing a severe or fatal toxicity to 5-FU. In this study, to search for genetic variations of *DPYD* encoding DPD in Japanese, the putative promoter region, all exons, and flanking introns of *DPYD* were sequenced from 341 subjects including cancer patients treated with 5-FU. Fifty-five genetic variations, including 38 novel ones, were found and consisted of 4

in the 5'-flanking region, 21 (5 synonymous and 16 nonsynonymous) in the coding exons, and 30 in the introns. Nine novel nonsynonymous SNPs, 29C>A (Ala10Glu), 325T>A (Tyr109Asn), 451A>G (Asn151Asp), 733A>T (Ile245Phe), 793G>A (Glu265Lys), 1543G>A (Val515Ile), 1572T>G (Phe524Leu), 1666A>C (Ser556Arg), and 2678A>G (Asn893Ser), were found at allele frequencies between 0.15 and 0.88%. Two known nonsynonymous variations reported only in Japanese, 1003G>T (\*11, Val335Leu) and 2303C>A (Thr768Lys), were found at allele frequencies of 0.15 and 2.8%, respectively. SNP and haplotype distributions in Japanese were quite different from those reported previously in Caucasians. This study provides fundamental information for pharmacogenetic studies for evaluating the efficacy and toxicity of 5-FU in Japanese and probably East Asians.

Keywords: genetic polymorphism, *DPYD*, Japanese

\*1 東京女子医科大学

\*2 国立がんセンター

Hanioka, N.<sup>\*</sup>, Tsuneto, Y.<sup>\*</sup>, Saito, Y., Maekawa, K., Sawada, J. and Narimatsu, S.<sup>\*</sup>: **Influence of *CYP2C19\*18* and *CYP2C19\*19* alleles on omeprazole 5-hydroxylation: in vitro functional analysis of recombinant enzymes expressed in *Saccharomyces cerevisiae***

*Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **102**, 388-393 (2008)

Omeprazole is one of the most widely used proton pump inhibitors for the treatment of gastric acid-related disorders. The major metabolic pathway of omeprazole is 5-hydroxylation, which is catalysed by CYP2C19. In this study, the effect of *CYP2C19\*18* and *CYP2C19\*19* alleles on omeprazole 5-hydroxylation was studied using recombinant CYP2C19 enzymes of wild-type (CYP2C19.1B having Ile331Val) and variants (CYP2C19.18 having Arg329His/Ile331Val and CYP2C19.19 Ser51Gly/Ile331Val) expressed in yeast cells. The *K<sub>m</sub>* value for omeprazole 5-hydroxylation of CYP2C19.1B was 1.46 μM. The *K<sub>m</sub>* value of CYP2C19.19 was significantly higher (1.5-fold) than that of CYP2C19.1B. *V<sub>max</sub>* and *V<sub>max</sub>/K<sub>m</sub>* values for omeprazole 5-hydroxylation of CYP2C19.1B on the basis of cytochrome P450 protein level were 8.09 pmol/min./pmol CYP and 5.45 μmol/min./pmol CYP.

respectively. The  $V_{max}$  value of CYP2C19.19 was significantly higher (1.8-fold) than that of CYP2C19.1B, whereas the  $V_{max}/K_m$  value was comparable to that of CYP2C19.1B. In contrast,  $K_m$ ,  $V_{max}$  and  $V_{max}/K_m$  values of CYP2C19.18 were similar to those of CYP2C19.1B. These results suggest that CYP2C19\*19 allele decreases the affinity between CYP2C19 enzyme and the substrate in omeprazole metabolism.

Keywords: genetic polymorphism, CYP2C19, omeprazole

\* 岡山大学医歯薬学総合研究科

Sai, K., Saito, Y., Sakamoto, H.\*, Shirao, K.\*, Kurose, K., Saeki, M., Ozawa, S., Kaniwa, N., Hirohashi, S.\*, Saijo, N.\*, Sawada, J. and Yoshida, T.\*: **Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 \*6 for irinotecan toxicities in Japanese cancer patients** *Cancer Lett.*, **261**, 165-171 (2008)

Recent pharmacogenetic studies on irinotecan have revealed the impact of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1\*28 on severe irinotecan toxicities. Although the clinical role of UGT1A1\*6, which is specifically detected in East Asian patients, in irinotecan toxicities is suggested, clear evidence remains limited. To examine the impact of \*6, the association of UGT1A1 genotypes with severe irinotecan toxicities was retrospectively investigated in Japanese cancer patients. A significant \*6-dependent increase in the incidence of grade 3 or 4 neutropenia was observed in 49 patients on irinotecan monotherapy ( $p=0.012$ ). This study further clarifies the clinical importance of \*6 in irinotecan therapy in East Asians.

Keywords: irinotecan, UGT1A1, pharmacogenetics

\* 国立がんセンター

Sai, K., Saito, Y., Itoda, M., Fukushima-Uesaka, H., Ozawa, S., Kurose, K., Kaniwa, N., Kawamoto, M.\*<sup>1</sup>, Kamatani, N.\*<sup>1</sup>, Shirao, K.\*<sup>2</sup>, Yamamoto, N.\*<sup>2</sup>, Hama-guchi, T.\*<sup>2</sup>, Kunitoh, H.\*<sup>2</sup>, Ohe, Y.\*<sup>2</sup>, Yamada, Y.\*<sup>2</sup>, Tamura, T.\*<sup>2</sup>, Yoshida, T.\*<sup>2</sup>, Minami, H.\*<sup>2</sup>, Matsumura, Y.\*<sup>2</sup>, Ohtsu, A.\*<sup>2</sup>, Saijo, N.\*<sup>2</sup> and Sawada, J.: **Genetic variations and haplotypes of ABCC2 encoding MRP2 in a Japanese population** *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, **23**, 139-147 (2008)

In this study, all 32 exons and the 5'-flanking region of ABCC2 in 236 Japanese were resequenced, and 61

genetic variations including 5 novel nonsynonymous ones were detected. A total of 64 haplotypes were determined/inferred and classified into five \*1 haplotype groups (\*1A, \*1B, \*1C, \*1G, and \*1H) without nonsynonymous substitutions and \*2 to \*9 groups with nonsynonymous variations. This study revealed that haplotype \*1A, which has lowered activity, is quite common in Japanese, and that the frequency of \*1C, another functional haplotype, was comparable to frequencies in Asians and Caucasians. In contrast, haplotype \*1G, which are reportedly common in Caucasians were minor in Japanese. These findings imply possible differences in MRP2-mediated drug responses between Asians and Caucasians.

Keywords: ABCC2, SNP, haplotypes

\*<sup>1</sup> 東京女子医科大学

\*<sup>2</sup> 国立がんセンター

Upham, B.L.\*<sup>1</sup>, Bláha, L.\*<sup>2</sup>, Babica, P.\*<sup>1</sup>, Park, J.S.\*<sup>1</sup>, Sovadinova, I.\*<sup>1</sup>, Pudrith, C.\*<sup>1</sup>, Rummel, A.M.\*<sup>1</sup>, Weis, L.M.\*<sup>1</sup>, Sai, K., Tithof, P.K.\*<sup>3</sup>, Guzvić, M.\*<sup>4</sup>, Vondráček, J.\*<sup>5, 6</sup>, Machala, M.\*<sup>5</sup> and Trosko, J.E.\*<sup>1</sup>: **Tumor promoting properties of a cigarette smoke prevalent polycyclic aromatic hydrocarbon as indicated by the inhibition of gap junctional intercellular communication via phosphatidylcholine-specific phospholipase C** *Cancer Sci.*, **99**, 696-705 (2008)

Inhibition of GJIC and the activation of intracellular mitogenic pathways are characteristic of epithelial derived cancer cells. Our results indicate that PC-PLC is an important signaling enzyme needed for the inhibition of GJIC in response to a cigarette smoke relevant polycyclic aromatic hydrocarbon. This report clearly indicates that specific phospholipid signaling is involved in the regulation of GJIC, and that, in addition to reported Mek-dependent regulation of GJIC, the regulation of GJIC can be Mek-independent even though this MAPK pathway is activated. Thus, not all tumor promoters inhibit GJIC through the same signaling pathway, and this implicates that chemoprevention strategies relative to up-regulating GJIC activity probably can not be universally effective.

Keywords: PAH, GJIC, PC-PLC

\*<sup>1</sup> Michigan State University (USA)

\*<sup>2</sup> Research Centre for Environmental Chemistry & Ecotoxicology (Czech Republic)

\*<sup>3</sup> University of Tennessee (USA)

\*<sup>4</sup> Institute of Nuclear Sciences 'Vinca' (Serbia and Montenegro)

\*<sup>5</sup> Veterinary Research Institute (Czech Republic)

\*<sup>6</sup> Institute of Biophysics (Czech Republic)

Suzuki R<sup>\*1</sup>, Furuno T<sup>\*2</sup>, Okamoto<sup>\*1</sup>, Teshima R., Nakanishi M<sup>\*2</sup>: **ATP plays a role in neurite stimulation with activated mast cells.**

*J. Neuroimmunol.*, **192**, 49-56 (2007)

Previously, we showed that nerve-mast cell cross-talk can occur bidirectionally and that substance P is a mediator to activate mast cells. Here, we have studied the mediators to activate nerves cocultured with mast cells. Addition of antigen to the cocultures of superior cervical ganglia (SCG) and rat basophilic leukemia cells (RBLs) elicited Ca(2+) response in RBLs and after a lag period induced Ca(2+) signal in SCG neurites. Pyridoxalphosphate-6-azophenyl-2',4'-disulfonic acid (purinergic receptor antagonist) or apyrase (ATP-hydrolyzing enzyme) reduced the Ca(2+) signals in neurites, indicating that ATP released from activated mast cells was one of important mediators to activate nerves.

Keywords: ATP, neurite stimulation, mast cells

\*<sup>1</sup> Nagoya City University

\*<sup>2</sup> Aichi Gakuin University

Nakajima, O., Teshima, R., Takagi, K., Okunuki, H. and Sawada, J.: **ELISA method for monitoring human serum IgE specific for Cry1Ab introducing into genetically modified corn**

*Regul Toxicol Pharmacol.*, **47**, 90-95 (2007)

ELISA-linked immunosorbent assay (ELISA) is the most convenient method of monitoring the occurrence of IgE antibodies specific for novel proteins in genetically modified (GM) foods. The levels of IgE specific for a recombinant protein, Cry1Ab, were determined using an ELISA method. A soluble form of the Cry1Ab protein purified from pCold1 vector-transformed *Escherichia coli* pTf16 / BL21 was used as the ELISA coating antigen, and 1 M NaCl was used as the washing buffer to remove IgE non-specifically bound to the coated antigen. Sera from 44 patients allergic to major

food allergens were obtained, diluted 20-fold, tested, and found no identifiable IgE above background levels. We also tested sera from patients with corn allergy against whole extracts of non-GM and GM-corn (MON810) using immunoblotting. The staining patterns were similar for the two types of corn. These results indicate that significant levels of IgE antibodies specific to Cry1Ab were not found in the sera of Japanese patients with food allergies.

Nakamura, R., Teshima, R., Hachisuka, A., Sato, Y., Takagi, K., Nakamura, R., Woo, G.H., Shibutani, M.<sup>\*1</sup>, Sawada, J.: **Effects of developmental hypothyroidism induced by maternal administration of methimazole or propylthiouracil on the immune system of rats**  
*Int. Immunopharmacol.*, **7**, 1630-1638 (2007)

Methimazole (MMI) and propylthiouracil (PTU) are popularly used antithyroid drugs (ATDs) for the treatment of Graves' hyperthyroidism. The aim of the present study was to determine the effects of ATDs on the developing immune system of the rats. Maternal Sprague-Dawley rats were given drinking water containing 200 ppm of MMI, 12 ppm of PTU (high-dose PTU), or 3 ppm of PTU (low-dose PTU) between gestational day (GD) 10 and postnatal week (PNW) 3. Exposure to the ATDs was ceased upon weaning at PNW3, and the male offspring were sampled at PNWs 3 or 11. The serum thyroid-related hormone levels and the hematological components in the offspring were then determined. The expressions of surface markers in the spleen, thymus and peripheral blood were determined using flowcytometry. The weights of the body, spleen and thymus and the splenic and thymic cell numbers were decreased in the MMI-treated and the high-dose PTU-treated animals at PNWs 3 and 11. The serum levels of thyroid-related hormones were depressed in the MMI and high-dose PTU groups. FACS analysis revealed that the ATDs caused proportional changes in the lymphoid cell subpopulations. The proportion of B cells among the total lymphocytes was significantly decreased at PNW3, whereas that of T cells, especially of inactive T cells, was dramatically increased. Moreover, the proportion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells was significantly increased in the spleen and peripheral blood at PNW3. Most of the above-described changes had recovered to normal levels at PNW11. These results suggest that

ATDs might have temporal immunomodulatory effects on the developing immune system.

Keywords; antithyroid, immune system, perinatal exposure, regulatory T cell

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

Yamakawa, H.<sup>\*1</sup>, Akiyama, H., Endo, Y.<sup>\*1</sup>, Miyatake, K.<sup>\*1</sup>, Sakata, K., Sakai, S., Toyoda, M.<sup>\*2</sup> and Urisu, A.<sup>\*3</sup>: **A Specific Detection of Wheat Residues in Processed Foods Using Polymerase Chain Reaction**

*Biosci. Biotech. Biochem.*, **71**, 2561-2564 (2007)

A sensitive qualitative detection method for wheat in foods using polymerase chain reaction (PCR) was developed. Trace amounts of wheat in commercial food products could be qualitatively detected by this method. The sensitivity of the proposed PCR method appears to be similar to that of ELISA. The present method should be very useful for detecting wheat residues in processed foods.

Keywords : common wheat; *Triticum aestivum* L. polymerase chain reaction (PCR)

<sup>\*1</sup> Nisshin Seifun Group Inc.

<sup>\*2</sup> Jissen Woman's University

<sup>\*3</sup> Fujita Health University The Second Teaching Hospital

Yano, T.<sup>\*1</sup>, Sakai, Y.<sup>\*1</sup>, Uchida, K.<sup>\*1</sup>, Nakao, Y.<sup>\*1</sup>, Ishihata, K.<sup>\*2</sup>, Nakano, S.<sup>\*2</sup>, Yamada, T.<sup>\*2</sup>, Sakai, S., Urisu, A.<sup>\*3</sup>, Akiyama, H. and Maitani, T.: **Detection of Walnut Residues in Processed Foods by Polymerase Chain Reaction**

*Biosci. Biotech. Biochem.*, **71**, 1793-1796 (2007)

A sensitive qualitative detection method for walnut (*Juglans regia*) using polymerase chain reaction (PCR) was developed. For detection of walnuts with high specificity, the primer pair WAL-F/WAL-R was designed based on walnut matK genes. Trace amounts of walnuts in commercial food products can be qualitatively detected using this method.

Keywords : walnut, pecan nut, PCR

<sup>\*1</sup> Nagahama Institute for Biochemical Science, Oriental Yeast Co., Ltd.

<sup>\*2</sup> Nagahama Institute for Biochemical Science, Oriental Yeast Co., Ltd.

<sup>\*3</sup> Fujita Health University The Second Teaching Hospital

Akiyama, H., Sasaki N.<sup>\*1</sup>, Sakata K., Ohmori K.<sup>\*2</sup>, Toyota A.<sup>\*3</sup>, Kikuchi, Y., Watanabe, T., Furui, S.<sup>\*4</sup>, Kitta, K.<sup>\*4</sup> and Maitani, T.: **Identification and detection of GM Shanyou 63 line and unknown Bt rice line contaminating rice vermicelli products**  
*J. Agric. Food Chem.*, **55**, 5942-5947 (2007)

We analyzed the DNA fragments extracted from four rice vermicelli products. The *Bacillus thuringiensis* (Bt) rice line, which has a construct similar to the GM Shanyou 63 line, was detected in some vermicelli products by identification of the junction region sequence between rice Act1 promoter and the Cry1Ac gene, and that between Cry1Ac and nos. In addition, we also detected a different Bt rice line by means of the junction region sequence between the maize ubiquitin promoter and cry1Ab gene and that between the cauliflower mosaic virus 35S promoter and the hygromycin phosphotransferase in some vermicelli products. Accordingly, we for the first time have detected the two transgenic Bt rice lines contaminating rice vermicelli samples. Furthermore, we developed a duplex real-time polymerase chain reaction (PCR) method for the simultaneous detection of both Bt rice lines.

Keywords: genetically modified rice, real-time PCR, Rice *Bacillus thuringiensis*

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology.

<sup>\*2</sup> Kanagawa Prefectural Institute of Public Health.

<sup>\*3</sup> Hiroshima Prefectural Institute of Public Health and Environment

<sup>\*4</sup> National Food Research Institute

Akiyama, H., Sakata K., Kondo K., Tanaka A.<sup>\*1</sup>, Liu S. M.<sup>\*2</sup>, Oguchi, T.<sup>\*3</sup>, Furui, S.<sup>\*3</sup>, Kitta, K.<sup>\*3</sup>, Hino, A.<sup>\*3</sup> and Teshima, R.: **Individual Detection of Genetically Modified Maize Varieties in Non-Identity-Preserved Maize Samples**

*J. Agric. Food Chem.*, **56**, 1977-1983 (2008)

In many countries, the labeling of grains and feed-and foodstuffs is mandatory if the genetically modified organism (GMO) content exceeds a certain level of approved GM varieties. The GMO content in a maize sample containing the combined-trait (stacked) GM maize as determined by the currently available meth-



odology is likely to be overestimated. However, there has been little information in the literature on the mixing level and varieties of stacked GM maize in real sample grains. For the first time, the GMO content of non-identity-preserved (non-IP) maize samples imported from the United States has been successfully determined by using a previously developed individual kernel detection system coupled to a multiplex qualitative PCR method followed by multichannel capillary gel electrophoresis system analysis. To clarify the GMO content in the maize samples imported from the United States, determine how many stacked GM traits are contained therein, and which GM trait varieties frequently appeared in 2005, the GMO content (percent) on a kernel basis and the varieties of the GM kernels in the non-IP maize samples imported from the United States were investigated using the individual kernel analysis system. The average (+standard deviation) of the GMO contents on a kernel basis in five non-IP sample lots was determined to be  $51.0 \pm 21.6\%$ , the percentage of a single GM trait grains was 39%, and the percentage of the stacked GM trait grains was 12%. The MON810 grains and NK603 grains were the most frequent varieties in the single GM traits. The most frequent stacked GM traits were the MON810  $\times$  NK603 grains. In addition, the present study would provide the answer and impact for the quantification of GM maize content in the GM maize kernels on labeling regulation. Keywords: Combined-trait genetically modified maize, multiplex real-time PCR, capillary gel electrophoresis

\*1 Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

\*2 eGene, Inc.

\*3 National Food Research Institute

Oguchi, T.<sup>\*1</sup>, Onishi, M.<sup>\*2</sup>, Chikagawa, Y.<sup>\*2</sup>, Minegishi, Y.<sup>\*3</sup>, Kodama, T.<sup>\*4</sup>, Akiyama, H., Ohno, Y., Futo, S.<sup>\*2</sup>, Hino, A.<sup>\*1</sup>, Furui, S.<sup>\*1</sup> and Kitta, K.<sup>\*1</sup>: **Development of Event-Specific Quantitation Method for GA21 Maize, Which Is a GM Event without CaMV35S Promoter** *J. Food Hyg. Soc. Japan.*, **49**, 16-22 (2008)

A real-time PCR detection method was developed for event-specific quantitation of Roundup Ready maize, GA21. The developed PCR method was designed to amplify an artificial junction site between the native maize genome DNA and the recombinant DNA of GA21 maize, which provides only one target sequence

per haploid of GA21 genome. Thus, the amplification efficiency of the event-specific target for GA21 became closely similar to the amplification of SSIIb, and the conversion factor (Cf) for the quantitation method was similar to the theoretical value. The developed method demonstrated better performance than the existing construct-specific method that has been used as a Japanese official method. The developed method can easily be combined with the real-time PCR targeting of the CaMV35S promoter, and the multiplexed method should be an effective screening method for GM maize. Keywords: genetically modified (GM), GA21 maize, realtime PCR

\*1 National Food Research Institute

\*2 Fasmac Co., Ltd.

\*3 Nippon Gene Co., Ltd.

\*4 Food Safety Commission Secretariat, Cabinet Office, Government of Japan

Seiki, K.<sup>\*1</sup>, Oda, H.<sup>\*1</sup>, Yoshioka, H.<sup>\*1</sup>, Sakai, S., Urisu, A.<sup>\*2</sup>, Akiyama, H. and Ohno, Y.: **A Reliable and Sensitive Immunoassay for the Determination of Crustacean Protein in Processed Foods** *J. Agric. Food Chem.*, **55**, 9345-9350 (2007)

Among food allergens, crustacea such as shrimps, crabs, and lobsters are a frequent cause of adverse food reactions in allergic patients. The major allergen has been identified as a muscular protein, tropomyosin. A novel sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection and quantification of crustacean protein in processed foods was developed using the sample dilution buffer that is added to porcine tropomyosin. The sandwich ELISA method was highly specific for the Decapoda group, apart from minor cross-reactivities to other crustacea and mollusks. The recovery ranged from 85 to 141%, while the intra- and interassay coefficients of variation were less than 2.8 and 8.4%, respectively.

Keywords: Crustacea, food allergy, ELISA

\*1 Maruha Nichiro Holdings, Inc.

\*2 Fujita Health University.

Tanabe, S.<sup>\*1</sup>, Hase, M.<sup>\*2</sup>, Yano, T.<sup>\*3</sup>, Sato, M.<sup>\*4</sup>, Fujimura, T.<sup>\*5</sup> and Akiyama, H.: **Real-Time Quantitative PCR Detection Method for Pork, Chicken, Beef,**

### Mutton, and Horseflesh in Foods

*Biosci. Biotech. Biochem.*, **71**, 3131-3135 (2007)

A rapid real-time quantitative PCR method to detect the trace amount of pork, beef, chicken, mutton, and horseflesh in foods was developed. The primers and TaqMan MGB probes were designed upon the gene encoding cytochrome b for the specific detection of each species. The limit of quantification of this method was found to be 100 fg/ $\mu$ l of each mitochondrial DNA in 10 ng/ $\mu$ l of wheat mitochondrial DNA matrix. The calculated R<sup>2</sup> values of the standard curves for five species were ranged between 0.994 and 0.999. This method would be useful particularly for the detection of 'hidden' meat mince in processed foods, which would verify food labeling and gain consumers' trust.

Keywords: real-time PCR, cytochrome b, meat

\*1 Graduate School of Biosphere Science, Hiroshima University

\*2 Application Support Department, Applied Biosystems Japan

\*3 Nagahama Institute of Biochemical Science, Oriental Yeast Co., Ltd.

\*4 Central Research Institute, Itoham Foods Inc.

\*5 R&D Center, Nippon Meat Packers Inc.

森山達哉<sup>\*1</sup>, 光山英由<sup>\*1</sup>, 矢野えりか<sup>\*1</sup>, 大羽美香<sup>\*2</sup>, 橘田和美<sup>\*2</sup>, 川本伸一<sup>\*2</sup>, 穂山浩, 宇理須厚雄<sup>\*3</sup>, 高橋浩司<sup>\*4</sup>, 羽鹿牧太<sup>\*5</sup>, 小川 正<sup>\*6</sup>, 河村幸雄<sup>\*1</sup>: 食物アレルギータンパク質の近赤外蛍光標識プローブによる検出

日本食品科学工学会誌, **54**, 468-476 (2007)

We aimed to detect the allergen proteins in food materials using recently developed near-infrared fluorescent probes. Sensitivities of this method were comparable to chemiluminescence detection methods, which are known to be sensitive. In addition, the sensitivities of this near-infrared fluorescent method were at least 10-50-times higher than those of the conventional visible fluorescent methods using Cy3 and Cy5 dyes. This method was effectively applicable to immunoblotting, dot-blotting and plate-assay (direct FLISA : fluorescence-linked immunosorbent assay) with ELISA plate. Allergen levels of the food sample were quantified by standard curves using standard allergen protein using the dot-blotting technique. This highly sensitive detection system also provided multiple

detections of different allergens for different antibodies and dyes with distinct properties of wavelength. This enables high-throughput screening of characteristic allergen contents of target food materials, or cultivars. Generally, allergen proteins are recognized by patient's serum IgE. Therefore, we tried to detect patient's IgE-binding proteins, the putative allergens in foodstuffs. In this detection system, it was possible to detect IgE-binding proteins with sensitivity almost equivalent to a chemiluminescent detection system. Taken together, it was shown that this novel detection system was an effective technique for the sensitive detection and screening of food allergens.

Keywords: food allergens, soybean allergen, rice allergens

\*1 近畿大学農学部

\*2 (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

\*3 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院

\*4 (独) 農業・食品産業技術総合研究機構作物研究所

\*5 関西福祉科学大学健康福祉学部

Amano, H.,<sup>\*1</sup> Akiyama, H. and Bienenstock, J.<sup>\*2</sup>: **Differential corticosterone responses to stress in the lung in two strains of Flinders rats**

*Clin. Exp Allergy*, **38**, 659-666 (2007)

BACKGROUND: Acute stress affects a variety of organs and cellular systems. These include the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, corticotropin-releasing factor (CRF), mast cells and nerves. Flinders-sensitive (FSL) rat strains have hypercholinergic responses and are more sensitive than Flinders-resistant rats (FRL) to anaphylaxis. OBJECTIVE: To investigate the effects of acute water avoidance stress (1 h) on FSL and FRL tracheal epithelial tissue. METHODS: We measured short circuit current (I(sc)) as a measure of tracheal response, and the effect of substance P (SP) on tracheal epithelium in Ussing chambers. Electron microscopy was performed to assess mast cell activation. RESULTS: Both strains showed increased I (sc) responses to stress, inhibited by prior injection of the CRF receptor 1 and 2 antagonist, alpha-helical CRF-(9-41). No increases in conductance were seen. Stress responses were accompanied by electron microscopic morphologic evidence for mast cell degranulation, which was not completely inhibited by alpha-helical CRF-(9-41) pre-treatment. Stress primed

the epithelium for an enhanced response to SP in FSL, but this again was not inhibited by alpha-helical CRF-(9-41). FRL had 2.5 times the corticosterone response of FSL. CONCLUSION: Acute stress affects the tracheal epithelium, not accompanied by changes in ion permeability, but associated with mast cell degranulation. Because blunted HPA axis responses are associated with vulnerability to inflammation, this may partially explain the findings. These stress effects on the lung have a genetic basis associated with relative corticosterone responses, are complex and only in part mediated by CRF.

Keywords: corticosterone, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, stress

\*<sup>1</sup> Gunma University Graduate School of Medicine

\*<sup>2</sup> McMaster University

Amano, H.<sup>\*</sup>, Negishi, I.<sup>\*</sup>, Akiyama, H. and Ishikawa, O.<sup>\*</sup>: **Psychological stress can trigger atopic dermatitis in NC/Nga mice: an inhibitory effect of corticotropin-releasing factor**

*Neuropsychopharmacology*. **33**, 566-73 (2008)

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory diseases of the skin and is usually associated with a family history of atopic diathesis. It has been well established that many environmental or psychological factors aggravate AD. However, it is not clear whether psychological stress by itself can trigger AD. We examined the effect of psychological stress on the onset of AD, using an animal model, the NC/Nga mouse. The animals were exposed to the water avoidance stress (WAS) test to induce psychological stress. Additionally, we examined how corticotropin-releasing factor (CRF) affected the development of AD induced by psychological stress. Under specific pathogen-free (SPF) conditions, NC/Nga mice did not develop AD-like skin lesions. In contrast, NC/Nga mice exposed to psychological stress developed AD-like skin lesions along with elevated levels of serum immunoglobulin E even when kept under SPF conditions. The AD-like skin lesions induced by WAS were completely blocked by pretreating the animals with CRF. Our data indicate that a psychological factor is capable of eliciting AD-like skin lesions in NC/Nga mice. It is possible that the inhibitory effect of CRF may be mediated by the functional modification of various cells that have CRF re-

ceptors.

Keywords: psychological stress; atopic dermatitis; corticotropin-releasing factor

\* Gunma University Graduate School of Medicine

Kondo K, Watanabe A, Akiyama H, Maitani T.: **The metabolisms of agaritine, a mushroom hydrazine in mice**

*Food and Chem. Toxicol.* **46**, 854 (2008)

The mushroom hydrazine agaritine was measured in mouse plasma and urine using LC/MS/MS, which is highly specific. Agaritine concentration peaked 20 min after oral administration to mice (4.0 and 40 mg/kg). The concentration gradually decreased and returned to the basal level in 100 min. The maximum concentration, the time to the maximum concentration, and the half life were 0.37 lg/ml plasma, 0.33 h, and 0.71 h, respectively after administration of agaritine at 40 mg/kg body weight. One agaritine metabolite was found in the plasma and the urine from agaritine-administered mice. The structure of metabolites of agaritine by c-GT was next investigated using LC/MS. HMPH proved to be generated from agaritine. The oxidative stress marker 8-OHdG was detected in agaritine-administered mouse urine. After administration, the 8-OHdG level immediately tripled, and then decreased to the control level over 48 h. Its level then elevated again and remained high for 11 days. These results suggest that agaritine quickly metabolizes and disappears in the plasma, whereas DNA damage lasts for a long time after a single administration of agaritine to mice.

Keywords: agaritine, mushroom, metabolism, mice

Sakai, S., Hirano, K.<sup>\*1</sup>, Toyoda, H.<sup>\*1</sup>, Linhardt, R. J.<sup>\*2</sup> and Toida, T.<sup>\*1</sup>: **Matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry analysis of hyaluronan oligosaccharides.**

*Anal. Chim. Acta.*, **593**, 207-213 (2007)

A new method is presented for the identification of oligosaccharides obtained by enzymatic digestion of hyaluronan (HA) with bacterial hyaluronidase (E.C. 4.2.2.1, from *Streptomyces hyalurolyticus*) using matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOFMS). Mixtures containing HA oligosaccharides of tetrasaccharide (4-mer)-34-mer were analyzed using this method. The carboxyl groups

of the glucuronate residues in the prepared HA oligomers, were modified as the acidic form (-COOH), sodium salts (-COONa), organic ammonium salts, or methylesters before MALDI-TOFMS measurement. Among these samples, the methylester form of glucuronate residues in HA oligosaccharides, prepared by methylation using trimethylsilyl diazomethane, afforded high sensitivity for spectra. This simple modification method for carboxyl group methylation of acidic polysaccharides [Hirano et al., *Carbohydr. Res.*, 340, (2005) 2297-2304] provides samples suitable for MALDI-TOF mass spectrometric analysis throughout a significantly enhanced range of masses.

Keywords: hyaluronan oligosaccharide, matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOFMS), methylester

\*1 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

\*2 Rensselaer Polytechnic Institute

Kusano, S.\*1, Ootani, A.\*1, Sakai, S., Igarashi, N.\*2, Takeguchi, A.\*1, Toyoda, H.\*2 and Toida, T.\*2: **HPLC determination of chondrosine in mouse blood plasma after intravenous or oral dose.**

*Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1365-1368 (2007)

The bioavailability of chondrosine was evaluated by its direct measurement as found in the blood plasma following removal of plasma proteins by perchloric acid. The postcolumn HPLC determination of chondrosine was performed on an SCX column (6 mm i.d. x 150 mm), 0.35 mol/l boric acid (pH 5.2 adjusted by 0.1 mol/l NaOH) as an eluent (0.9 ml/min), 0.5% 2-cyanoacetamide and 1.0 M NaOH as fluorogenic reagents (0.25 ml/min each) with a fluorescence detector (ex. 331nm, em. 383nm). Two separate animal studies were conducted. In study 1, adult male ddY mice (n=6) received i.v. chondrosine (1.0 mg/kg body weight) and the plasma samples were collected. In the second study, 6 adult male ddY mice received p.o. chondrosine (400 mg/kg body weight) and the plasma samples were collected. Blood plasma samples were deproteinized by perchloric acid, analyzed and the bioavailability of chondrosine was determined. Twenty five to fifty microliters of blood plasma were required for the assay. Chondrosine was absorbed after oral administration with two phases having two maximum values, 7.8+/-5.4 and

4.0+/-1.9 at 15 microg/ml and 120 min, respectively; it disappeared from the blood flow very quickly after intravenous administration. This study provides the first report of the bioavailability of orally administered chondrosine in mice.

Keywords: chondrosine, HPLC determination, oral dose, bioavailability

\*1 The Research Institute of Fuji Sangyo Co., Ltd.

\*2 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Ohtsuki, T.\*1, Yokosawa, E.\*1, Koyano, T.\*2, Preeprame, S.\*3, Kowithayakorn, T.\*4, Sakai, S., Toida, T.\*1 and Ishibashi, M.\*1: **Quinic acid esters from *Pluchea indica* with collagenase, MMP-2 and MMP-9 inhibitory activities.**

*Phytother. Res.*, **22**, 264-266 (2007)

Investigation of collagenase inhibitory natural components afforded two quinic acid esters (1 and 2) and quercetin (3) from the leaves of *Pluchea indica* (Compositae). Of these, compounds 1 and 2 exhibited collagenase inhibitory activity (IC<sub>50</sub>) at a concentration of less than 10 microm, and 1 showed matrix metalloproteinase (MMP)-2 and -9 inhibitory activity (IC<sub>50</sub>) at 2.5 and 6.4 microm, respectively.

Keywords: quinic acid ester, collagenase, matrix metalloproteinase, *Pluchea indica*

\*1 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

\*2 Temko Corporation

\*3 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

\*4 Faculty of Agriculture, Khon Kaen University

Sakai, S., Matsuda, R., Adachi, R., Akiyama, H., Maitani, T., Ohno, Y., Oka, M.\*1, Abe, A.\*2, Seiki, K.\*3, Oda, H.\*3, Shiomi, K.\*4 and Urisu, A.\*5: **Interlaboratory evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits for the determination of crustacean protein in processed foods.**

*J. AOAC Int.*, **91**, 123-129 (2008)

The labeling of foods containing material derived from crustaceans such as shrimp and crab is to become mandatory in Japan because of increases in the number of allergy patients. To ensure proper labeling,

2 novel sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits for the determination of crustacean protein in processed foods, the N kit (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd, Ibaraki, Japan) and the M kit (Maruha Nichiro Holdings, Inc., Ibaraki, Japan), have been developed. Five types of model processed foods containing 10 and/or 11.9  $\mu\text{g/g}$  crustacean soluble protein were prepared for interlaboratory evaluation of the performance of these kits. The N kit displayed a relatively high level of reproducibility relative standard deviation (interlaboratory precision; 4.0-8.4% RSD<sub>r</sub>) and sufficient recovery (65-86%) for all the model processed foods. The M kit displayed sufficient reproducibility (17.6-20.5% RSD<sub>r</sub>) and a reasonably high level of recovery (82-103%). The repeatability relative standard deviation (RSD<sub>r</sub>) values regarding the detection of crustacean proteins in the 5 model foods were mostly < 5.1% RSD<sub>r</sub> for the N kit and 9.9% RSD<sub>r</sub> for the M kit. In conclusion, the results of this interlaboratory evaluation suggest that both these ELISA kits would be very useful for detecting crustacean protein in processed foods.

Keywords: Interlaboratory evaluation, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), crustacean protein

\*1 Nissui Pharmaceutical Co., Ltd

\*2 Nippon Suisan Kaisha, Ltd

\*3 Maruha Nichiro Holdings, Inc

\*4 Tokyo University of Marine Science and Technology

\*5 Fujita Health University

酒井信夫, 安達玲子, 柴原裕亮<sup>\*1</sup>, 岡道 弘<sup>\*1</sup>, 阿部 晃久<sup>\*2</sup>, 清木興介<sup>\*3</sup>, 織田浩司<sup>\*3</sup>, 吉岡久史<sup>\*3</sup>, 塩見一雄<sup>\*4</sup>, 宇理須厚雄<sup>\*5</sup>, 穂山浩, 手島玲子: 食品原材料中に含まれる「えび」, 「かに」等の甲殻類タンパク質の実態調査.

日本食品化学学会誌, 15, 1-6 (2008)

我が国における「えび」及び「かに」等の甲殻類アレルギー患者の増加に伴い, 厚生労働省は2008年4月よりそれらの表示義務化を予定している. 本調査研究では, 305検体の食品原材料に含まれる甲殻類タンパク質を2種類のELISAを用いて定量した. その結果, 137検体の食品原材料から甲殻類タンパク質が検出された(海苔, 27検体; いわし稚魚, 48検体; すり身, 59検体; 二枚貝3検体). これらの結果より, それらの食品原材料が意図せざるコンタミネーションとして甲殻類種を含むこと, 特にいわし稚魚及びすり身は, 甲殻類タンパク質の

検出頻度及び濃度が高いことが明らかになった. 本研究は, 消費者の食物アレルギー危害防止のために, 甲殻類種のコンタミネーションの可能性について, ラベルに注意喚起を要することを示唆した. これらのデータは食品原材料段階での表示制度の参考資料となりうるであろう.

Keywords: crustacean soluble protein, shrimp, crab, allergen, ingredients

\*1 日水製薬株式会社

\*2 日本水産株式会社

\*3 株式会社マルハニチロホールディングス

\*4 東京海洋大学海洋科学部

\*5 藤田保健衛生大学

Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K.: **Arsenic in various foods: cumulative data.**

*Food Addit Contam.*, 24, 447-534 (2007)

Data for the arsenic content in various foods were collated. The number of collected values was about 2500 columns, which enables an estimation of the range of arsenic contents in each food group. Data were categorized into six groups (crops, milk/meat/egg, fish, algae, seafood, others) and expressed as a percentile graph. In addition, the inorganic arsenic ratio of each food group was estimated. This approach enabled the authors to understand the arsenic contents of some food groups at a glance. The intake of inorganic arsenic seems to be mostly from seafood. The contribution from other categories of food is small.

Keywords: arsenic food

Sato, S.<sup>\*1</sup>, Shirakawa, H.<sup>\*1</sup>, Tomita, S.<sup>\*2</sup>, Ohsaki, Y.<sup>\*1</sup>, Haketa, K.<sup>\*1</sup>, Tooi, O.<sup>\*3</sup>, Santo, N.<sup>\*4</sup>, Tohkin, M., Furukawa, Y.<sup>\*1</sup>, Gonzalez, F.J.<sup>\*5</sup>, Komai, M.<sup>\*1</sup>: **Low-dose dioxins alter gene expression related to cholesterol biosynthesis, lipogenesis, and glucose metabolism through the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway in mouse liver.**

*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 229, 10-19 (2008)

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is a common environmental contaminant. TCDD binds and activates the transcription factor aryl hydrocarbon receptor (AHR), leading to adverse biological responses via the alteration of the expression of various AHR target genes. Although small amounts of TCDD are consumed via contaminated daily foodstuffs and envi-

ronmental exposures, the effects of low-dose TCDD on gene expression in animal tissues have not been clarified, while a number of genes affected by high-dose TCDD were reported. In this study, we comprehensively analyzed gene expression profiles in livers of C57BL/6N mice that were orally administered relatively low doses of TCDD (5, 50, or 500 ng/kg body weight (bw) day<sup>-1</sup>) for 18 days. The hepatic TCDD concentrations, measured by gas chromatography-mass spectrometry, were 1.2, 17, and 1063 pg toxicity equivalent quantity (TEQ)/g, respectively. The mRNA level of the cytochrome P450 CYP1A1 was significantly increased by treatment with only TCDD 500 ng/kg bw day<sup>-1</sup>. DNA microarray and quantitative RT-PCR analyses revealed changes in the expression of genes involved in the circadian rhythm, cholesterol biosynthesis, fatty acid synthesis, and glucose metabolism in the liver with at all doses of TCDD employed. However, repression of expression of genes involved in energy metabolism was not observed in the livers of Ahr-null mice that were administered the same dose of TCDD. These results indicate that changes in gene expression by TCDD are mediated by AHR and that exposure to low-dose TCDD could affect energy metabolism via alterations of gene expression.

Keywords: Dioxin, Mouse liver, DNA microarray

\*<sup>1</sup> Laboratory of Nutrition, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

\*<sup>2</sup> Division of Experimental Immunology, Institute for Genome Research, University of Tokushima

\*<sup>3</sup> Biotechnology Research Laboratory, Towa Environmental Science Co., Ltd.,

\*<sup>4</sup> Medical and Environment Technology Co., Ltd.,

\*<sup>5</sup> Laboratory of Metabolism, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health

Kaniwa, N., Sugiyama, E., Kim, S., Saito, Y., Sawada, Y., Furuse, J.<sup>\*1</sup>, Ishii, H.<sup>\*1</sup>, Yoshida, T.<sup>\*2</sup>, Ueno, H.<sup>\*3</sup>, Okusaka, T.<sup>\*3</sup> and Saijo, N.<sup>\*1</sup>: **In reply to Mercier et al. "Genotype-based methods for anticipating gemcitabine-related severe toxicities may lead to false-negative results"** *J. Clin. Oncol.*, **25**, 4855-4856 (2007)

著者らが、ゲムシタピンの代謝酵素であるシチジンデアミナーゼをコードする遺伝子CDAのアミノ酸変異を伴う多型CDA208G>Aが、日本人においては抗がん剤ゲムシタピンのクリアランスを低下させ、グレード3以上

の骨髄抑制の危険性を増加させると報告したが、これに対して、Mercierらが、遺伝子多型に基づく予測は重篤な副作用を見逃す恐れがあり、CDA活性に基づく予測の方が優れていると反論した。この反論に対し、著者らのデータは、CDA活性や薬物動態パラメータなどのフェノタイプとCDAの遺伝子タイプのいずれもが、重篤な好中球抑制の予測に有用なマーカーであることを示唆していることを示し、特に、白人では検出されないCDA208G>Aも、日本人においては有用なマーカーであることを示した。

Keywords: gemcitabine, cytidine deaminase, genetic polymorphism

\*<sup>1</sup> 国立がんセンター東病院

\*<sup>2</sup> 国立がんセンター研究所

\*<sup>3</sup> 国立がんセンター中央病院

Okiyama, Y.<sup>\*1</sup>, Watanabe, H.<sup>\*1</sup>, Fukuzawa, K.<sup>\*2</sup>, Nakano, T., Mochizuki, Y.<sup>\*3</sup>, Ishikawa, T.<sup>\*3</sup>, Tanaka, S.<sup>\*1</sup>, and Ebina, K.<sup>\*1</sup>: **Application of the fragment molecular orbital method for determination of atomic charges on polypeptides**

*Chem. Phys. Lett.*, **449**, 329-335 (2007)

The electrostatic potential fitting methods for the determination of atomic charges are applied to polypeptides on the basis of the fragment molecular orbital (FMO) method. We show that the charges determined in the pair-approximation stage agree with those determined from the conventional molecular orbital method within an error of 1%. Analyzing the dependency of charges on the structural variation of glycine trimer and the reproducibility of electrostatic potential on the surface of the ligand-binding pocket of estrogen receptor, we also show the applicability of the FMO method for atomic charge determination using the electrostatic potential fitting.

Keywords: FMO, ESP, atomic charge

\*<sup>1</sup> 神戸大学

\*<sup>2</sup> みずほ情報総研株式会社

\*<sup>3</sup> 立教大学

Ito, M.<sup>\*1</sup>, Fukuzawa, K.<sup>\*2</sup>, Mochizuki, Y.<sup>\*3</sup>, Nakano, T., and Tanaka, S.<sup>\*1</sup>: **Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study of Molecular Interactions between Liganded Retinoid X Receptor and Its Coactivator: Roles of Helix 12 in the Coactivator Binding Mech-**

**anism**

*J. Phys. Chem. B*, **111**, 3525-3533 (2007)

On the basis of the fragment molecular orbital method we addressed molecular interactions of liganded retinoid X receptor (RXR) with steroid receptor coactivating factor-1 (SRC1) coactivator to examine the contribution of helix 12 (H12), which contains the core of the transcriptional activation function 2 activating domain, to the coactivator binding of RXR. The interaction between H12 and SRC1 was proved to be the main cause for the stabilization of the coactivator binding. In particular, highly conserved charged (Glu453) and hydrophobic (Phe450) residues in H12 were found to have stronger electrostatic and dispersion interactions with SRC1 than the other charged and hydrophobic residues in H12, respectively. In addition, the charge transfer (CT) from RXR to SRC1 was found to occur mainly by the changes in charges of H12 residues. Large positive and negative charge changes were observed especially for Glu453 and for Lys631 and Ile632 in SRC1, respectively, indicating that Glu453 is an electron donor for Lys631 and Ile632 in this CT. Taken together, our findings quantitatively demonstrated that H12 and its highly conserved residues significantly contribute to the coactivator binding not only by the Coulomb and dispersion interactions but also by the CT described with the quantum-mechanical framework.

Keywords: FMO, RXR, coactivator

\*1 神戸大学

\*2 みずほ情報総研株式会社

\*3 立教大学

Kurisaki, I.<sup>\*1</sup>, Fukuzawa, K.<sup>\*2</sup>, Komeiji, Y.<sup>\*3</sup>, Mochizuki, Y.<sup>\*4</sup>, Nakano, T., Imada, J.<sup>\*5</sup>, Chmielewski, A.<sup>\*5</sup>, Rothstein, S. M.<sup>\*5</sup>, Watanabe, H.<sup>\*1</sup>, and Tanaka, S.<sup>\*1</sup>:

**Visualization analysis of Inter-fragment interaction energies of CRP-cAMP-DNA complex based on the fragment molecular orbital method**

*Biophys. Chem.*, **130**, 1-9 (2007)

A visualization method for inter-fragment interaction energies (IFIEs) of biopolymers is presented on the basis of the fragment molecular orbital (FMO) method. The IFIEs appropriately illustrate the information about the interaction energies between the fragments consisting of amino acids, nucleotides and other molecules. The IFIEs are usually analyzed in a matrix

form called an IFIE matrix. Analyzing the IFIE matrix, we detect important fragments for the function of biomolecular systems and quantify the strength of interaction energies based on quantum chemistry, including the effects of charge transfer, electronic polarization and dispersion force. In this study, by analyzing a protein-DNA complex, we report a visual representation of the IFIE matrix, a so-called IFIE map. We comprehensively examine what information the IFIE map contains concerning structures and stabilities of the protein-DNA complex.

Keywords: FMO, IFIE map, CRP-cAMP-DNA

\*1 神戸大学

\*2 みずほ情報総研株式会社

\*3 産業技術総合研究所

\*4 立教大学

\*5 Brock University

Ishikawa, T.<sup>\*1</sup>, Mochizuki, Y.<sup>\*1</sup>, Amari, S.<sup>\*2</sup>, Nakano, T., Tokiwa, H.<sup>\*1</sup>, Tanaka, S.<sup>\*3</sup>, and Tanaka, K.<sup>\*2</sup>: **Fragment interaction analysis based on local MP2**

*Theor. Chem. Acc.*, **118**, 937-945 (2007)

We have developed a fragment interaction analysis based on local MP2 (FILM) in the context of the fragment molecular orbital (FMO) scheme. The primary purpose of this work is to provide a tool for analyzing interfragment interaction associated with dispersion interactions in a large molecule such as protein and DNA. Our implementation of local MP2 (LMP2) is based on the algorithm developed by Pulay and Werner. A potential of FILM was demonstrated using the human immunodeficiency virus type 1 protease (HIV-1 PR) complexed with lopinavir (LPV). The total energy, binding affinity, and inter-fragment interaction energy (IFIE) by the FMO method using LMP2 were compared with those obtained by canonical MP2 and the site-specific information in dispersion interaction was obtained. It turned out that the FILM is a useful tool for analyzing the dispersion interaction between an amino acid residue and a specific site of a ligand.

Keywords: FMO, LMP2, FILM

\*1 立教大学

\*2 東京大学生産技術研究所

\*3 神戸大学

Watanabe, T.\*<sup>1</sup>, Inadomi, Y.\*<sup>2</sup>, Fukuzawa, K.\*<sup>3</sup>, Nakano, T., Tanaka, S.\*<sup>4</sup>, Nilsson, L.\*<sup>5</sup>, Nagashima, U.\*<sup>1</sup>: **DNA and Estrogen Receptor Interaction Revealed by Fragment Molecular Orbital Calculations**

*J. Phys. Chem. B*, **111**, 9621-9627 (2007)

Molecular orbital calculations of the complex between DNA-ERE (estrogen response element) and ER (estrogen receptor)-DBD (DNA-binding domain) were performed using the fragment molecular orbital (FMO) method, which enables large-scale MO (molecular orbital) calculations by reducing the computational cost and by significantly increasing efficiency for parallel computation. Such a large system, which contains 3354 atoms, is impractical via conventional MO methods due to the immense computational cost. Details of the interaction between DNA-ERE and ER-DBD were revealed in this study as follows by using the FMO calculations to analyze the interfragment interaction energies (IFIEs) and the electrostatic potentials (ESPs). An area with a high positive ESP is identified on the DNA-binding side of ER-DBD and is the main driving force behind access to the DNA. The position of the ER-DBD monomer can be fixed on a phosphate group of DNA-ERE by the strong electrostatic interactions, whereas the rotation cannot be fixed. In contrast, both the position and rotation of the ER-DBD dimer can be fixed and can therefore form the stable (ER-DBD) 2âDNA-ERE complex. Dimerization of the ER-DBD monomers, each of which have a charge of +5, is mainly due to large attractive interaction energies of the second Zn fragments. The base pairs in the consensus sequence of DNA-ERE interact only with the recognition helix located in the major groove due to the large shielding effect of the phosphate groups of DNA. The recognition helix has weaker interactions with the base pairs than the electrostatic interactions with the phosphate groups. Thus, the DNA-binding machinery of the ER-DBD dimer, which can secure the recognition helix in the major groove of DNA, is crucial for interactions between the recognition helix and base pairs.

Keywords: FMO, ER-DBD, DNA-ERE

\*<sup>1</sup> 産業技術総合研究所

\*<sup>2</sup> 九州大学

\*<sup>3</sup> みずほ情報総研株式会社

\*<sup>4</sup> 神戸大学

\*<sup>5</sup> Karolinska Institutet

Yoshida, K.\*<sup>1</sup>, Hirabayashi, Y., Wada, S.\*<sup>2</sup>, Watanabe, F.\*<sup>3</sup>, Watanabe, K.\*<sup>4</sup>, Aizawa, S.\*<sup>5</sup>, and Inoue, T.: **p53 (TRP53) deficiency-mediated antiapoptosis escape after 5 Gy X irradiation still induces stem cell leukemia in C3H/He mice: comparison between whole-body assay and bone marrow transplantation (BMT) assay.**

*Radiat Res* **167**, 703-710 (2007)

Mice exposed to a lethal dose of radiation were repopulated with heterozygous p53 (+/-) (TRP53 (+/-)) bone marrow cells and then exposed to doses of 1, 3 and 5 Gy 1 month later. This resulted in the transplanted bone marrow-specific diseases other than competitively induced nonhematopoietic neoplasms. Interestingly, the present study showed a high frequency of stem cell leukemia, i.e., leukemias characterized by a lack of differentiation due also to p53 deficiency, even after 5 Gy irradiation. The frequencies of stem cell leukemias (and those of total hematopoietic malignancies) were 16% (24%) at 1 Gy and 45% (75%) at 3 Gy. Furthermore, markedly high incidences of stem cell leukemias were observed at 5 Gy in p53 (+/-) mice, i.e., 87% (100%) in the transplantation assay and 60% (83.3%) in the whole-body assay, whereas a conventional whole-body assay induced only 14% in wild-type mice. The high incidence of stem cell leukemias observed in this study using heterozygous p53-deficient mice agrees with results of a previous study of homozygous p53-deficient mice and is consistent with the high frequency of loss of heterozygosity in the p53 wild-type allele observed in leukemias. This suggests that the target cells for radiation-induced stem cell leukemias may be p53-deficient hematopoietic stem cells.

Keywords: p53, hematopoietic stem/progenitor cell, 5Gy-X-ray-irradiation

\* National Institute of Radiological Sciences

Suzuki, H.\*<sup>1</sup>, Inoue, T.\*<sup>2</sup>, Matsushita, T.\*<sup>3</sup>, Kobayashi, K.\*<sup>4</sup>, Horii, I.\*<sup>5</sup>, Hirabayashi, Y., and Inoue, T.: **In vitro gene expression analysis of hepatotoxic drugs in rat primary hepatocytes.**

*J Appl Toxicol* **28**, 227-236 (2008)

The study examined the feasibility of screening for hepatotoxicity by an in vitro gene expression analysis



using rat primary hepatocytes and Affymetrix Rat Toxicology U34 arrays. Hepatocytes were exposed for 6 or 24 h to eight drugs, with different mechanisms of hepatotoxicity, at one third of the cytotoxic concentration TC50, i.e. acetaminophen, cyclophosphamide, clofibrate, chlorpromazine, lithocholic acid, cisplatin, diclofenac and disulfiram. The types of transcriptional changes observed in this study were generally consistent with previously reported in vivo data, although there were some differences. In hierarchical cluster analysis, drugs formed clusters depending on their mode of toxicity against cells. The number of transcripts affected by the cholestatic hepatotoxicants (lithocholic acid and chlorpromazine) or the drugs that rarely cause of hepatotoxicity (cisplatin, diclofenac and disulfiram) were limited compared with the other drugs (acetaminophen, clobifibrate and cyclophosphamide), where they did not induce transcriptional changes apparently related to toxicity. It is concluded that in vitro gene expression analysis of hepatocytes using microarray is a useful tool for evaluating the toxicological profile of drugs and in screening for the direct toxicity of drugs against hepatocytes.

Keywords: Gene expression, U34 rat array, hepatotoxicity

\* Chugai Pharmaceutical Co. Ltd

Suzuki, H\*, Inoue, T\*, Matsushita, T\*, Kobayashi, K\*, Horii, I\*, Hirabayashi, Y., and Inoue, T.: **In vitro gene expression analysis of nephrotoxic drugs in rat primary renal cortical tubular cells.**

*J Appl Toxicol* **28**, 237-248 (2008)

Rat primary renal cortical tubular cells were exposed to seven test substances, some with, and some without, known direct renal tubular cell toxicity. Cells were exposed to the substances at either one-third or one-tenth of the TC50 for cytotoxicity for 6 h or 24 h, so as not to induce cytotoxicity but to cause some transcriptional changes. Transcriptional profiles were investigated by using the Affymetrix Rat Toxicology U34 arrays, containing probes for more than 850 genes and ESTs. Four direct toxicants, cisplatin (CDDP), its less nephrotoxic analogue carboplatin (CBDCA), cephaloridine and gentamicin, were grouped together in a hierarchical clustering. In addition, the four direct toxicants affected more than 32 transcripts at their subcytotoxic

concentrations at either 6 h or 24 h exposure. On the other hand, diclofenac, cyclosporine A and zinc, which are not considered to be directly toxic to tubules, affected less than 12 transcripts. Decreased Map3k12 and increased Hmox1 were commonly observed among the four direct toxicants, which appeared to be responses to cellular damage. Two platinum complexes, CDDP and CBDCA, induced similar changes, regardless of exposure duration or concentration. The types of transcriptional changes observed in this study were consistent with previously reported in vivo data, although there were some differences. These observations suggest that an in vitro gene expression analysis approach using GeneChip is feasible for screening for direct tubular toxicity of drugs and may help to clarify the underlying mechanisms of tubular toxicity.

Keywords: Gene expression, U34 rat array, nephrotoxicity

\* Chugai Pharmaceutical Co. Ltd

Baniasadi, S.\*<sup>1,2</sup>, Chairoungdua, A.\*<sup>2</sup>, Iribe, Y.\*<sup>2</sup>, Kanai, Y.\*<sup>2</sup>, Endou, H.\*<sup>2</sup>, Aisaki, K., Igarashi, K., Kanno, J.: **Gene expression profiles in T24 human bladder carcinoma cells by inhibiting an L-type amino acid transporter, LAT1.**

*Arch. Pharm. Res.*, **30**(4), 444-452 (2007)

Inhibition of LAT1 (L-type amino acid transporter 1) activity in tumor cells could be effective in the inhibition of tumor cell growth by depriving tumor cells of essential amino acids. Because of the high level of expression of LAT1 in tumor cells, LAT1 inhibitors would be useful for anticancer therapy in suppressing tumor growth without affecting normal tissues. In recent years, cDNA microarray technique is useful technology for anticancer drug development. It allows identifying and characterizing new targets for developments in cancer drug therapy through the understanding genes involved in drug action. The present study was designed to investigate gene expression profile induced by LAT1 inhibitor using gene chip technology. Human bladder carcinoma cells (T24 cells) were treated with classical system L inhibitor 2-amino-bicyclo-(2, 2, 1)-heptane-2-carboxylic acid (BCH). Gene chip experiment was applied for treated and untreated cells after 3 and 12 h. Two independent experiments with a high degree of concordance identified the

altered expression of 151 and 200 genes after 3 and 12 h BCH treatment. Among these genes, 132 and 13 were up-regulated and 19 and 187 were down-regulated by 3 and 12 h BCH treatment respectively. We found that BCH affected the expression of a large number of genes that are related to the control of cell survival and physiologic behaviors. These data are useful for understanding of intracellular signaling of cell growth inhibition induced by LAT1 inhibitors as candidate for anticancer drug therapy.

Keywords: BCH, Gene expression, Microarray, Bladder carcinoma cells, LAT1

\*1 National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Science, Tehran Iran

\*2 Department of Pharmacology and Toxicology, Korin University School of Medicine

Wetherill, Y.B.<sup>\*1, 2</sup>, Akingbemi, B.T.<sup>\*3</sup>, Kanno, J., McLachlan, J.A.<sup>\*4</sup>, Nadal, A.<sup>\*5</sup>, Sonnenschein, C.<sup>\*6</sup>, Watson, C.S.<sup>\*7</sup>, Zoeller, R.T.<sup>\*8</sup>, Belcher, S.M.<sup>\*9</sup>. **In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action.**

*Reprod. Toxicol.*, **24**(2), 178-198 (2007)

Bisphenol A (BPA, 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propane; CAS# 80-05-7) is a chemical used primarily in the manufacture of polycarbonate plastic, epoxy resins and as a non-polymer additive to other plastics. Recent evidence has demonstrated that human and wildlife populations are exposed to levels of BPA which cause adverse reproductive and developmental effects in a number of different wildlife species and laboratory animal models. However, there are major uncertainties surrounding the spectrum of BPA's mechanisms of action, the tissue-specific impacts of exposures, and the critical windows of susceptibility during which target tissues are sensitive to BPA exposures. As a foundation to address some of those uncertainties, this review was prepared by the "In vitro" expert sub-panel assembled during the "Bisphenol A: An Examination of the Relevance of Ecological, In vitro and Laboratory Animal Studies for Assessing Risks to Human Health" workshop held in Chapel Hill, NC, Nov 28-29, 2006. The specific charge of this expert panel was to review and assess the strength of the published literature pertaining to the mechanisms of BPA action. The resulting document is a detailed review of published studies that

have focused on the mechanistic basis of BPA action in diverse experimental models and an assessment of the strength of the evidence regarding the published BPA research.

Keywords: Bisphenol A, Endocrine disruption, In vitro mechanisms

\*1 Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health,

\*2 Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health

\*3 Department of Anatomy, Physiology and Pharmacology, Auburn University

\*4 Department of Pharmacology and Environmental Endocrinology Lab, Center for Bioenvironmental Research, Tulane University

\*5 Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández

\*6 Department of Anatomy and Cellular Biology, Tufts University School of Medicine

\*7 Biochemistry and Molecular Biology Department, University of Texas Medical Branch

\*8 Laboratory and Molecular and Cellular Neurobiology, University of Massachusetts Amherst

\*9 University of Cincinnati college of Medicine, Department of Pharmacology and Cell Biophysics

Kato, Y.<sup>\*1</sup>, Ikushiro, S.<sup>\*2</sup>, Takiguchi, R.<sup>\*3</sup>, Haraguchi, K.<sup>\*4</sup>, Koga, N.<sup>\*5</sup>, Uchida, S.<sup>\*3</sup>, Sakaki, T.<sup>\*2</sup>, Yamada, S.<sup>\*3</sup>, Kanno, J., Degawa, M.<sup>\*3</sup>. **A novel mechanism for polychlorinated biphenyl-induced decrease in serum thyroxine level in rats.**

*Drug Meta. Dispos.*, **35**(10), 1949-1955 (2007)

We have previously suggested that the decrease in the levels of serum total thyroxine (T(4)) and free T(4) by a single administration to rats of Kanechlor-500 (KC500) at a dose of 100 mg/kg is not necessarily dependent on the increase in hepatic T(4)-UDP-glucuronosyltransferase (UDP-GT). In the present study, we determined whether or not a consecutive treatment with KC500 at a relatively low dose (10 mg/kg i.p., once daily for 10 days) results in a decrease in the level of serum total T(4) and further investigated an exact mechanism for the KC500-induced decrease in the T(4). At 4 days after final treatment with KC500, the serum total T(4) and free T(4) levels were markedly decreased in both Wistar and UGT1A-defi-

cient Wistar (Gunn) rats, whereas significant increases in hepatic T(4)-UDP-GT activity were observed in Wistar rats but not in Gunn rats. The level of serum thyroid-stimulating hormone was not significantly changed in either Wistar or Gunn rats. Clearance from serum of the [(125)I]T(4) administered to the KC500-pretreated Wistar and Gunn rats was faster than that to the corresponding control (KC500-untreated) rats. The accumulated level of [(125)I]T(4) was increased in several tissues, especially the liver, in the KC500-pretreated rats. The present findings demonstrated that a consecutive treatment with KC500 resulted in a significant decrease in the level of serum total T(4) in both Wistar and Gunn rats and further indicated that the KC500-induced decrease would occur through increase in accumulation of T(4) in several tissues, especially the liver, rather than increase in hepatic T(4)-UDP-GT activity.

Keywords: Polychlorinated biphenyl, Thyroxine, Rats

\*<sup>1</sup> Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

\*<sup>2</sup> Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University

\*<sup>3</sup> School of Pharmaceutical Sciences and Center of Excellence Program in the 21st Century, University of Shizuoka

\*<sup>4</sup> Daiich College of Pharmaceutical

\*<sup>5</sup> Faculty of Nutritional Sciences, Nakamura Gakuen University

Nakatsu, N.<sup>\*1</sup>, Nakamura, T.<sup>\*1,2</sup>, Yamazaki, K.<sup>\*1</sup>, Sada-hiro, S.<sup>\*2</sup>, Makuuchi, H.<sup>\*2</sup>, Kanno, J., Yamori, T.<sup>\*1</sup>:

**Evaluation of action mechanisms of toxic chemicals using JFCR39, a panel of human cancer cell lines.**

*Mol. Pharmacol.*, **72**(5), 1171-1180 (2007)

We previously established a panel of human cancer cell lines, JFCR39, coupled to an anticancer drug activity database; this panel is comparable with the NCI60 panel developed by the National Cancer Institute. The JFCR39 system can be used to predict the molecular targets or evaluate the action mechanisms of the test compounds by comparing their cell growth inhibition profiles (i.e., fingerprints) with those of the standard anticancer drugs using the COMPARE program. In this study, we used this drug activity database-coupled JFCR39 system to evaluate the action mechanisms of

various chemical compounds, including toxic chemicals, agricultural chemicals, drugs, and synthetic intermediates. Fingerprints of 130 chemicals were determined and stored in the database. Sixty-nine of 130 chemicals (approximately 60%) satisfied our criteria for the further analysis and were classified by cluster analysis of the fingerprints of these chemicals and several standard anticancer drugs into the following three clusters: 1) anticancer drugs, 2) chemicals that shared similar action mechanisms (for example, ouabain and digoxin), and 3) chemicals whose action mechanisms were unknown. These results suggested that chemicals belonging to a cluster (i.e., a cluster of toxic chemicals, a cluster of anticancer drugs, etc.) shared similar action mechanism. In summary, the JFCR39 system can classify chemicals based on their fingerprints, even when their action mechanisms are unknown, and it is highly probable that the chemicals within a cluster share common action mechanisms.

Keywords: Cancer Cell Panel, 50% growth inhibition, Toxicity

\*<sup>1</sup> Division of Molecular Pharmacology, Cancer Chemotherapy Center, Japanese Foundation for Cancer Research

\*<sup>2</sup> Second Department of Surgery, Tokai University School of Medicine

Nakamura, T.<sup>\*1,2</sup>, Imai, Y.<sup>\*1,3</sup>, Matsumoto, T.<sup>\*1,2</sup>, Sato, S.<sup>\*4</sup>, Takeuchi, K.<sup>\*1</sup>, Igarashi, K., Harada, Y.<sup>\*5</sup>, Azuma, Y.<sup>\*5</sup>, Krust, A.<sup>\*6</sup>, Yamamoto, Y.<sup>\*1</sup>, Nishina, H.<sup>\*4</sup>, Takeda, S.<sup>\*4</sup>, Takayanagi, H.<sup>\*4</sup>, Metzger, D.<sup>\*6</sup>, Kanno, J., Takaoka, K.<sup>\*3</sup>, Martin, T.J.<sup>\*7</sup>, Chambon, P.<sup>\*6</sup>, Kato, S.<sup>\*1,2</sup>: **Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts.**

*Cell*. **130**(5), 811-23 (2007)

Estrogen prevents osteoporotic bone loss by attenuating bone resorption; however, the molecular basis for this is unknown. Here, we report a critical role for the osteoclastic estrogen receptor alpha (ERalpha) in mediating estrogen-dependent bone maintenance in female mice. We selectively ablated ERalpha in differentiated osteoclasts (ERalpha (DeltaOc/DeltaOc)) and found that ERalpha (DeltaOc/DeltaOc) females, but not males, exhibited trabecular bone loss, similar to the osteoporotic bone phenotype in postmenopausal

women. Further, we show that estrogen induced apoptosis and upregulation of Fas ligand (FasL) expression in osteoclasts of the trabecular bones of WT but not ERalpha (DeltaOc/DeltaOc) mice. The expression of ERalpha was also required for the induction of apoptosis by tamoxifen and estrogen in cultured osteoclasts. Our results support a model in which estrogen regulates the life span of mature osteoclasts via the induction of the Fas/FasL system, thereby providing an explanation for the osteoprotective function of estrogen as well as SERMs.

Keywords: Estrogen Receptor alpha, Osteoclast, Osteoporosis, Fas Ligand

\*1 Institute of Molecular and Cellular Biosciences

\*2 Exploratory Research for Advanced Technology, Japan Science and Technology Agency

\*3 Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

\*4 Tokyo Medical and Dental University

\*5 Teijin Institute for Biomedical Research

\*6 Institut de Genetique Louis Pasteur, Illkirch et Cellulaire, Department of Physuikigicak Genetics

\*7 St. Vincent's Institute of Medical Research

Takagi, A., Hirose, A.\*1, Nishimura, T.\*2, Fukumori, N.\*3, Ogata, A.\*3, Ohashi, N.\*3, Kitajima, S., Kanno, J. : **Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube.**

*J. Toxicol. Sci.*, **33**(1), 105-116 (2008)

Nanomaterials of carbon origin tend to form various shapes of particles in micrometer dimensions. Among them, multi-wall carbon nanotubes (MWCNT) form fibrous or rod-shaped particles of length around 10 to 20 micrometers with an aspect ratio of more than three. Fibrous particles of this dimension including asbestos and some man-made fibers are reported to be carcinogenic, typically inducing mesothelioma. Here we report that MWCNT induces mesothelioma along with a positive control, crocidolite (blue asbestos), when administered intraperitoneally to p53 heterozygous mice that have been reported to be sensitive to asbestos. Our results point out the possibility that carbon-made fibrous or rod-shaped micrometer particles may share the carcinogenic mechanisms postulated for asbestos. To maintain sound activity of industrialization of nan-

omaterials, it would be prudent to implement strategies to keep good control of exposure to fibrous or rod-shaped carbon materials both in the workplace and in the future market until the biological/ carcinogenic properties, especially of their long-term biodurability, are fully assessed.

Keywords: Multi-wall carbon nanotube (MWCNT), Mesothelioma, P53 heterozygous mouse

\*1 Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences

\*2 Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences

\*3 Department of Environmental Health and Toxicology, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Tsuboi, I., Huo, Y., Kodama, Y., Kanno, J., Ott, T.\*1, Trosko, J.E.\*2, Inoue, T. : **Protective role of connexin 32 in steady-state hematopoiesis, regeneration state, and leukemogenesis.**

*Exp. Biol. Med.*, **232**, 700-712 (2007)

The role of gap junctions formed by connexins (Cx) has been implicated in the homeostatic regulation of multicellular systems. Primitive hematopoietic progenitor cells form a multicellular system, but a previous report states that Cx32 is not expressed in the bone marrow. Thus, a question arises as to why Cx molecules are not detected in the hematopoietic tissue other than in stromal cells. Based on our preliminary study, which suggested a potential impairment of hematopoiesis in Cx32-knockout (KO) mice, the objectives of the present study were to determine whether Cx32 functions in the bone marrow during steady-state hematopoiesis and to examine its possible protective roles during regeneration after chemical abrasions and during leukemogenesis after the administration of a secondary genotoxic chemical, methyl nitrosourea (MNU). As a result, the Cx32 molecule, functioning in the hematopoietic stem cell (HSC) compartment during steady-state hematopoiesis, was observed for the first time; the expressions of Cx32 at the mRNA level, as determined by polymerase chain reaction analysis, and at the protein level, determined using an anti-Cx32 antibody, were observed only in the lin(-)c-kit(+) HSC fraction, using a combination of immunobead-density gradient and immunomagnetic bead separation. Hematopoiesis

was impaired in the absence of Cx32, and it was delayed during regeneration after chemical abrasion with 5-fluorouracil at 150 mg/kg body wt in Cx32-KO mice. Cx32-KO mice showed increased leukemogenicity compared with wild-type mice after MNU injection; furthermore, in a competitive assay for leukemogenicity in mice that had been lethally irradiated and repopulated with a mixed population of bone marrow cells from Cx32-KO mice and wild-type mice, the resulting leukemias originated predominantly from Cx32-KO bone marrow cells. In summary, the role of Cx32 in hematopoiesis was not previously recognized, and Cx32 was expressed only in HSCs and their progenitor cells. The results indicate that Cx32 in wild-type mice protects HSCs from chemical abrasion and leukemogenic impacts.

Keywords: connexin 32, hematopoietic stem/progenitor cell, MNU-induced leukemia

\*<sup>1</sup> Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

\*<sup>2</sup> Michigan State University, College of Human Medicine

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Tsuboi, I., Huo, Y., Kodama, Y., Kanno, J., Ott, T.\*<sup>1</sup>, Trosko, J.E.\*<sup>2</sup>, Inoue, T.: **Membrane Channel Connexin 32 Maintains Lin(-)/c-kit(+) Hematopoietic Progenitor Cell Compartment: Analysis of the Cell Cycle.**

*J. Membr. Biol.*, **217**, 105-113 (2007)

Membrane channel connexin (Cx) forms gap junctions that are implicated in the homeostatic regulation of multicellular systems; thus, hematopoietic cells were assumed not to express Cxs. However, hematopoietic progenitors organize a multicellular system during the primitive stage; thus, the aim of the present study was to determine whether Cx32, a member of the Cx family, may function during the primitive steady-state hematopoiesis in the bone marrow (BM). First, the numbers of mononuclear cells in the peripheral blood and various hematopoietic progenitor compartments in the BM decreased in Cx32-knockout (KO) mice. Second, on the contrary, the number of primitive hematopoietic progenitor cells, specifically the Lin(-)/c-kit(+)/Scal(+) fraction, the KSL progenitor cell compartment, also increased in Cx32-KO mice. Third, expression of Cx32 was detected in Lin(-)/c-kit(+) hematopoietic progenitor cells of wild-type mice (0.27% in the BM), whereas it was not detected in unfractionated wild-

type BM cells. Furthermore, cell-cycle analysis of the fractionated KSL compartment from Cx32-KO BM showed a higher ratio in the G(2)/M fraction. Taken together, all these results imply that Cx32 is expressed solely in the primitive stem cell compartment, which maintains the stemness of the cells, i.e., being quiescent and noncycling; and once Cx32 is knocked out, these progenitor cells are expected to enter the cell cycle, followed by proliferation and differentiation for maintaining the number of peripheral blood cells.

Keywords: connexin 32, hematopoietic stem/progenitor cell, cell cycle

\*<sup>1</sup> Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

\*<sup>2</sup> Michigan State University, College of Human Medicine

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Li, G.X., Kanno, J., Fujii-Kuriyama, Y.\*<sup>1</sup>, Inoue, T.: **Aryl hydrocarbon receptor suppresses spontaneous neoplasms and extends life span: possible mechanism implied by hematopoietic stem cell kinetics.**

*Organohalogen Compounds* **69**, 357-361 (2007)

The aryl hydrocarbon receptor (AhR) is an orphan receptor whose original physiological function remains unknown. Since AhR-knockout (KO) mice were found to show an earlier onset of spontaneous neoplasms than wild-type mice, AhR was assumed to play a suppressor gene function (Hirabayashi, 2006). However, because not all AhR-KO (AhR<sup>-/-</sup>) mice or wild-type mice die of spontaneous neoplasms, the function of wild-type AhR may also be associated with a possible genomic stabilization, thereby consequently extending the life span of mice simultaneously. What are the underlying mechanisms that contribute to these suppressed cell cycle and extended longevity? The result of the evaluation of a reactive oxygen species (ROS) using a DCFH-DA dye showed a prominent increase in oxidative stress in unfractionated bone marrow cells as well as in hematopoietic progenitor cells in the AhR<sup>-/-</sup> mice. Hematopoietic progenitor cells are quiescent in an anoxic environment, and are regulated by a weak oxidative stimulation. Thus, the higher reactivity of the fraction to the DCFH-DA dye in the AhR<sup>-/-</sup> mice is in good agreement with the underlying mechanism of genomic stabilization under a low oxidative tension in combination with the suppressor gene function and the consequent longevity observed in wild-type, AhR<sup>+/+</sup>

mice.

Keywords: Aryl hydrocarbon receptor, lifespan, hematopoietic stem/progenitor cell

\* University of Tsukuba

Shimazaki, M.<sup>\*1</sup>, Nakamura, K.<sup>\*2</sup>, Kii, I.<sup>\*1</sup>, Kashima, T.<sup>\*2</sup>, Amizuka, N.<sup>\*3</sup>, Li, M.<sup>\*3</sup>, Saito, M.<sup>\*4</sup>, Fukuda, K.<sup>\*5</sup>, Nishiyama, T.<sup>\*1</sup>, Kitajima, S., Saga, Y.<sup>\*6</sup>, Fukayama, M.<sup>\*2</sup>, Sata, M.<sup>\*2</sup> and Kudo.<sup>\*1</sup>, A.: **Periostin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction.**

*J Exp Med* **205**, 295-303 (2008)

Acute myocardial infarction (AMI) is a common and lethal heart disease, and the recruitment of fibroblastic cells to the infarct region is essential for the cardiac healing process. Although stiffness of the extracellular matrix in the infarct myocardium is associated with cardiac healing, the molecular mechanism of cardiac healing is not fully understood. We show that periostin, which is a matricellular protein, is important for the cardiac healing process after AMI. The expression of periostin protein was abundant in the infarct border of human and mouse hearts with AMI. We generated periostin (-/-) mice and found no morphologically abnormal cardiomyocyte phenotypes; however, after AMI, cardiac healing was impaired in these mice, resulting in cardiac rupture as a consequence of reduced myocardial stiffness caused by a reduced number of alpha smooth muscle actin-positive cells, impaired collagen fibril formation, and decreased phosphorylation of FAK. These phenotypes were rescued by gene transfer of a spliced form of periostin. Moreover, the inhibition of FAK or alpha-v-integrin, which blocked the periostin-promoted cell migration, revealed that alpha-v-integrin, FAK, and Akt are involved in periostin signaling. Our novel findings show the effects of periostin on recruitment of activated fibroblasts through FAK-integrin signaling and on their collagen fibril formation specific to healing after AMI.

Keywords: Periostin, cardiac healing, acute myocardial infarction

<sup>\*1</sup> Tokyo Institute of Technology

<sup>\*2</sup> Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

<sup>\*3</sup> Niigata University

<sup>\*4</sup> Jikei University School of Medicine

<sup>\*5</sup> Keio University School of Medicine

<sup>\*6</sup> National Institute of Genetics

David, R.<sup>\*1</sup>, Brenner, C.<sup>\*1</sup>, Stieber, J.<sup>\*2</sup>, Schwarz, F.<sup>\*1</sup>, Brunner, S.<sup>\*1</sup>, Vollmer, M.<sup>\*3</sup>, Mentele, E., Muller-Hoecker, J.<sup>\*5</sup>, Kitajima, S., Lickert, H.<sup>\*3</sup>, Rupp, R. and Franz, W.M.<sup>\*1</sup>: **MesP1 drives vertebrate cardiovascular differentiation via Dkk-1 mediated blockade of wnt-signalling.**

*Nat Cell Biol* **10**: 338-345 (2008)

ES-cell-based cardiovascular repair requires an in-depth understanding of the molecular mechanisms underlying the differentiation of cardiovascular ES cells. A candidate cardiovascular-fate inducer is the bHLH transcription factor MesP1. As one of the earliest markers, it is expressed specifically in almost all cardiovascular precursors and is required for cardiac morphogenesis. Here we show that MesP1 is a key factor sufficient to induce the formation of ectopic heart tissue in vertebrates and increase cardiovascularogenesis by ES cells. Electrophysiological analysis showed all subtypes of cardiac ES-cell differentiation. MesP1 overexpression and knockdown experiments revealed a prominent function of MesP1 in a gene regulatory cascade, causing Dkk-1-mediated blockade of canonical Wnt-signalling. Independent evidence from ChIP and in vitro DNA-binding studies, expression analysis in wild-type and MesP1 knockout mice, and reporter assays confirm that Dkk-1 is a direct target of MesP1. Further analysis of the regulatory networks involving MesP1 will be required to preprogramme ES cells towards a cardiovascular fate for cell therapy and cardiovascular tissue engineering. This may also provide a tool to elicit cardiac transdifferentiation in native human adult stem cells.

Keywords: MesP1, cardiovascular-fate inducer, formation of ectopic heart tissue

<sup>\*1</sup> Medical Clinic at the Ludwig-Maximilians-Universitaet (LMU) Muenchen

<sup>\*2</sup> Lehrstuhl fuer Pharmakologie und Toxikologie der Universitaet Erlangen

<sup>\*3</sup> GSF-National Research Center for Environment and Health

<sup>\*4</sup> Adolph-Butenandt-Institut der LMU

<sup>\*5</sup> Pathologisches Institut der LMU

Kiyosawa, N.<sup>\*1</sup>, Uehara, T.<sup>\*1</sup>, Gao, W.<sup>\*1</sup>, Omura, K.<sup>\*1</sup>, Hirode, M.<sup>\*1</sup>, Shimizu, T.<sup>\*1</sup>, Mizukawa, Y.<sup>\*2</sup>, Ono, A., Miyagishima, T.<sup>\*1</sup>, Nagao, T. and Urushidani, T.<sup>\*1, 2</sup>: **Identification of glutathione depletion-responsive genes using phorone-treated rat liver.**

*J Toxicol Sci*, **32**, 469-486 (2007)

To identify candidate biomarker gene sets to evaluate the potential risk of chemical-induced glutathione depletion in livers, we conducted microarray analysis on rat livers administered with phorone (40, 120 and 400 mg/kg), a prototypical glutathione depletor. Hepatic glutathione content was measured and glutathione depletion-responsive gene probe sets (GSH probe sets) were identified using Affymetrix Rat Genome 230 2.0 GeneChip by the following procedure. First, probe sets, whose signal values were inversely correlated with hepatic glutathione content throughout the experimental period, were statistically identified. Next, probe sets, whose average signal values were greater than 1.5-fold compared to those of controls 3 hr after phorone treatment, were selected. Finally, probe sets without unique Entrez Gene ID were removed, ending up with 161 probe sets in total. The usefulness of the identified GSH probe sets was verified by a toxicogenomics database. It was shown that signal profiles of the GSH probe sets in rats treated with bromobenzene were strongly altered compared with other chemicals. Focusing on bromobenzene, time-course profiles of hepatic glutathione content and gene expression revealed that the change in gene expression profile was marked after the bromobenzene treatment, whereas hepatic glutathione content had recovered after initial acute depletion, suggesting that the gene expression profile did not reflect the hepatic glutathione content itself, but rather reflects a perturbation of glutathione homeostasis. The identified GSH probe sets would be useful for detecting glutathione-depleting risk of chemicals from microarray data.

Keywords: Gene Expression Profiling; Glutathione depletion; Toxicogenomics

<sup>\*1</sup> (独) 医薬基盤研究所

<sup>\*2</sup> 同志社女子大学

Takahashi, Y., Takagi, A., Hiraoka, S.<sup>\*1</sup>, Koseki, H.<sup>\*1</sup>, Kanno, J., Rawls, A.<sup>\*2</sup> and Saga, Y.<sup>\*3</sup>: **Transcription**

**factors Mesp2 and Paraxis have critical roles in axial musculoskeletal formation**

*Developmental Dynamics*, **236**, 1484-1494 (2007)

*Mesp2* and *Paraxis* are basic HLH-type transcription factors co-expressed in the presomitic mesoderm and are required for normal somite formation. Here we show that *Mesp2/Paraxis* double-null mice exhibit a distinct phenotype unexpected from either *Mesp2* or *Paraxis* single-null mice. In the posterior region of the body, most of the skeletal components of both the vertebral body and neural arches are severely reduced and only a rudimental lamina and ribs remain, indicating a strong genetic interaction in the sclerotomal cell lineage. However, yeast two-hybrid analyses revealed no direct interaction between *Mesp2* and *Paraxis*. The *Mesp2/Paraxis* double-null embryo has caudalized somites, revealed by expanded *Uncx4.1* expression pattern observed in the *Mesp2*-null embryo, but the expression level of *Uncx4.1* was significantly decreased in mature somites, indicative of hypoplasia of lateral sclerotome derivatives. By focusing on vertebral column formation we found that expressions of *Pax1*, *Nkx3.1*, and *Bapx1* are regulated by *Paraxis* and that *Pax9* expression was severely affected in the *Mesp2/Paraxis* double-null embryo. Furthermore, the expression of *Pax3*, a crucial factor for hypaxial muscle differentiation, is regulated by both *Mesp2* and *Paraxis* in the anteriormost PSM and nascent somite region. The present data strongly suggest that patterning events by bHLH-type transcription factors have deep impacts on regional chondrogenic and myogenic differentiation of somitic cells, mainly via control of *Pax* genes.

Keywords: *Mesp2*, *Paraxis*, vertebra

<sup>\*1</sup> RIKEN Yokohama Institute

<sup>\*2</sup> Arizona State University

<sup>\*3</sup> National Institute of Genetics

Sato, K., Akaiishi, T.<sup>\*1</sup>, Matsuki, N.<sup>\*2</sup>, Ohno, Y., Nakazawa, K.:  **$\beta$ -Estradiol induces synaptogenesis in the hippocampus by enhancing brain-derived neurotrophic factor release from dentate gyrus granule cells**

*Brain Res.*, **1150**, 108-120 (2007)

培養海馬切片を用いて海馬のシナプス形成に対する $\beta$ -エストラジオール (E2) の作用を検討した。E2は後シナプス部マーカーである PSD95 発現をCA3野 stratum

lucidum (CA3SL) で上昇させた。E2は CA3SLの樹状突起起始部のスパイン密度も上昇させ PSD95 はスパイン頭部に密集していた。E2の作用は培養一日目に歯状回 (DG) を切除すると消失した。アンモン核神経細胞, DG神経細胞, およびこれらの混合細胞からなる海馬小領域培養系を用いたFM1-43解析では, E2はDG神経細胞を含む小領域培養において前シナプス部の数を増加させた。脳由来神経栄養因子 (BDNF) 受容体の強力な阻害薬であるK252aおよびBDNF機能中和抗体は海馬切片培養と小領域培養で見受けられた E2の作用を完全に阻害したが, 核内エストロゲン受容体 (nER) の強力な阻害薬である ICI182,780 (ICI) は阻害しなかった。DG神経細胞でのBDNF発現量はアンモン核神経細胞より顕著に高く, E2は発現レベルに影響を与えなかった。E2は DG神経細胞からのBDNF放出を有意に促進した。PKAの選択的阻害薬である KT5720とcAMPの非水解性ジエステレオマーであり強力なPKA阻害薬であるRp-cAMPはE2によるBDNF放出促進を完全に抑制したが, ICIとMEK阻害剤であるU0126は阻害しなかった。これらの結果はE2はDG神経細胞からのBDNF放出をnER非依存かつPKA依存的に促進することにより苔状線維-CA3神経細胞間のシナプス形成を誘導していることを示唆している。

Keywords: estrogen, hippocampus, synaptogenesis

\*<sup>1</sup> 武蔵野大学

\*<sup>2</sup> 東京大学

Ohkubo, S., Nagata, K.<sup>\*</sup>, Nakahata, N.<sup>\*</sup>: **Adenosine uptake-dependent C6 cell growth inhibition.**

*Eur J Pharmacol.*, **577**, 35-43 (2007)

In C6 glioma cells, adenine nucleotides, especially AMP, and adenosine inhibited cell proliferation in time- and concentration-dependent manners. alpha,beta-methylene-ADP, an ecto-5'-nucleotidase inhibitor, suppressed the hydrolysis of AMP and reversed the inhibition of cell growth induced by AMP but not by adenosine. Adenosine deaminase eliminated both AMP- and adenosine-mediated growth inhibitions. 5'-N-ethylcarboxamidoadenosine, an adenosine receptor agonist, had little effect on the cell growth. Equilibrative nucleoside transporters, ENT-1 and ENT-2, were expressed in C6 cells by determining their mRNAs. ENT inhibitors, nitrobenzylthioinosine and dipyrindamole, suppressed the uptake of [(3)H]adenosine into C6 cells, and attenuated AMP- or adenosine-mediated growth inhibition. Furthermore, an adenosine kinase inhibitor

5-iodotubercidin reversed the growth inhibition induced by AMP and adenosine. When uridine was added in the extracellular space, AMP- or adenosine-induced cell growth inhibition was completely reversed, suggesting that intracellular pyrimidine starvation would be involved in their cytostatic effects. These results indicate that extracellular adenine nucleotides inhibit C6 cell growth via adenosine, which is produced by ecto-nucleotidases including CD73 at the extracellular space and then incorporated into cells by ENT2. Intracellular AMP accumulation by adenosine kinase after adenosine uptake would induce C6 cell growth inhibition through pyrimidine starvation.

Keywords: AMP, Adenosine, Nucleoside transporter

\* 東北大学

Matsuoka, R.<sup>\*1</sup>, Ohkubo, S., Yoshida, M.<sup>\*2</sup>, Nakahata, N.<sup>\*1</sup>: **Alteration of Adenylyl Cyclase Type 6 Expression in Human Astrocytoma Cells After Exposure to Simulated Microgravity**

*Journal of Health Science*, **53**, 534-542 (2007)

Although many physiological changes after space flight have been reported, it is not clear how microgravity influences our bodies. The focus of the present study was to clarify the changes in G-protein-coupled receptor-mediated intracellular signaling, especially Gs-adenylyl cyclase (AC)-adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cyclic AMP) pathway, under simulated microgravity. Human astrocytoma 1321N1 cells were cultivated under vector-averaged microgravity conditions generated by clinostat rotation (20 rpm) for 24 hr. Isoproterenol, a  $\beta$ -adrenergic agonist and forskolin, a direct AC stimulant, increased intracellular cyclic AMP level in concentration dependent manners, however, both of which response were decreased in cells cultivated in clinostat rotation. While the level of *G $\alpha$ s* or intracellular ATP, a substrate for AC, was not changed, the AC activity was significantly low in the membranes of clinostat-rotated cells. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis revealed that AC type 3 (AC3), AC6, and AC9 and to a lesser extent AC7 and AC8 were expressed in 1321N1 cells. Among them, the expression of AC6 mRNA was significantly decreased by clinostat rotation. These results indicate that intracellular cyclic AMP production by agonists may be decreased via a reduction in AC6



expression under simulated microgravity conditions.

Keywords: simulated microgravity, adenylyl cyclase, adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate

\*<sup>1</sup> 東北大学

\*<sup>2</sup> 高崎健康福祉大学

Kobayashi, D.\*<sup>1</sup>, Ohkubo, S., Nakahata, N.\*<sup>2</sup>: **Cooperation of calcineurin and ERK for UTP-induced IL-6 production in HaCaT keratinocytes**

*Eur J Pharmacol.*, **573**, 249-52 (2007)

UTP causes IL-6 production in HaCaT keratinocytes, which is partially inhibited by PD98059, a mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) inhibitor, suggesting that a pathway other than the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway is involved in the production. In the present study, we examined the involvement of calcineurin in the UTP-induced interleukin (IL)-6 production in HaCaT keratinocytes. FK506 and cyclosporine A, calcineurin inhibitors, partially inhibited UTP-induced IL-6 mRNA expression and protein production. In addition, combined application of FK506 and PD98059 synergistically inhibited the UTP-induced IL-6 production. These results suggest that ERK and calcineurin are cooperatively involved in UTP-induced IL-6 production.

Keywords: Keratinocyte, Interleukin-6 (IL-6), Ca<sup>2+</sup>

\* 東北大学

Iwashita, M.\*<sup>1</sup>, Oka, N.\*<sup>1</sup>, Ohkubo, S., Saito, M.\*<sup>1</sup>, Nakahata, N.\*<sup>2</sup>: **Piperlongumine, a constituent of Piper longum L., inhibits rabbit platelet aggregation as a thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonist**

*Eur J Pharmacol.*, **570**, 38-42 (2007)

Piper longum L. has been used as a crude drug for the treatment of the disorder of peripherally poor blood circulation in Asia. In the present study, we examined the effect of piperlongumine, a constituent of P. longum L., on rabbit platelet aggregation. Piperlongumine concentration-dependently inhibited platelet aggregation induced by thromboxane A<sub>2</sub> receptor agonist U46619, but it only slightly inhibited thrombin-induced one. Piperlongumine also inhibited U46619-induced phosphatidylinositol hydrolysis and the binding of [(3)H]SQ29548 to thromboxane A<sub>2</sub> receptor with a similar concentration-dependency to the aggregation.

It is assumed that piperlongumine inhibits platelet aggregation as a thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonist.

Keywords: Platelet aggregation, Piperlongumine, Thromboxane A<sub>2</sub> receptor

\* 東北大学

Sasaki, M.\*<sup>1</sup>, Sukegawa, J.\*<sup>1</sup>, Miyosawa, K.\*<sup>1</sup>, Yanagisawa, T.\*<sup>1</sup>, Ohkubo, S., Nakahata, N.\*<sup>2</sup>: **Low expression of cell-surface thromboxane A<sub>2</sub> receptor beta-isoform through the negative regulation of its membrane traffic by proteasomes**

*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **83**, 237-49 (2007)

Human thromboxane A<sub>2</sub> receptor (TP) consists of two alternatively spliced isoforms, TP alpha and TP beta, which differ in their cytoplasmic tails. To examine the functional difference between TP alpha and TP beta, we searched proteins bound to C termini of TP isoforms by a yeast two-hybrid system, and found that proteasome subunit alpha 7 and proteasome activator PA28 gamma interacted potently with the C terminus of TP beta. The binding of TP beta with alpha 7 and PA28 gamma was confirmed by co-immunoprecipitation and pull-down assays. MG-132 and lactacystin, proteasome inhibitors, increased cell-surface expression of TP beta, but not TP alpha. Scatchard analysis of [(3)H]SQ29548 binding revealed that the B(max) was higher in transiently TP alpha-expressing cells than TP beta-expressing cells. In addition, TP-mediated phosphoinositide hydrolysis was clearly observed in TP alpha-, but not TP beta-expressing cells. These results suggest that TP beta binds to alpha 7 and PA28 gamma, and the cell-surface expression of TP beta is lower than that of TP alpha through the negative regulation of its membrane traffic by proteasomes.

Keywords: Thromboxane A<sub>2</sub> receptor, Proteasome, PA28γ

\* 東北大学

Usami, M., Mitsunaga, K.\*<sup>1</sup> and Nakazawa, K.: **Comparative proteome analysis of the embryo proper and yolk sac membrane of day 11.5 cultured rat embryos**

*Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, **80**, 383-395 (2007)

Protein expression in cultured postimplantation rat embryos were analyzed by two-dimensional electro-

phoresis (2-DE) and mass-spectrometric protein identification. Rat embryos were cultured from day 9.5 for 48 h or from day 10.5 for 24 h. About 800 and 1,000 protein spots were matched through the replicate 2-DE gels each from one embryo in the embryo proper and yolk sac membrane, respectively, and virtually the same protein spots were observed irrespective to the length of culture period. From protein spots specific to the embryo proper (126 spots) and yolk sac membrane (304 spots), proteins involved in tissue-characteristic functions, such as morphogenesis and nutritional transfer, were identified. Proteomic analysis of cultured postimplantation rat embryos will be a new approach in developmental biology and toxicology at the protein level.

Keywords: rat embryo, proteome, two-dimensional electrophoresis

\* 東邦大学薬学部

Nakajima, M.<sup>\*</sup>, Takahashi, H.<sup>\*</sup>, Nakazawa, K. and Usami, M.: **Fetal cartilage malformation by intravenous administration of indium trichloride to pregnant rats**

*Reprod. Toxicol.*, **24**, 409-413 (2007)

The effects of indium on bone and cartilage development in rat fetuses were examined. Pregnant Sprague Dawley (SD) rats were treated with indium trichloride (0.1, 0.2, or 0.3mg/kg) by single intravenous administration on Day 10 of gestation, and their fetuses were examined on Day 21. Half of each litter was prepared for skeletal examinations using a skeletal double-staining technique to allow evaluation of cartilage as well as bone. Dose-related increased incidences of external and skeletal fetal malformations occurred at doses of 0.2mg/kg or more. The incidences of cartilage malformations in the vertebrae, ribs, and forepaw phalanges were significantly increased at 0.3mg/kg. Malformations of the axial bone were accompanied by cartilage malformations. It was concluded from these results that indium produced cartilage malformations, that were considered to be the underlying cause for the majority of fetal skeletal malformations observed in rats in this study.

Keywords: indium, developmental toxicity, rat

\* 旭化成ファーマ (株) 医薬研究センター

Mimoto, A.<sup>\*1</sup>, Fujii, M.<sup>\*1</sup>, Usami, M., Shimamura, M.<sup>\*1,2</sup>, Hirabayashi, N.<sup>\*1,2</sup>, Kaneko, T.<sup>\*2</sup>, Sasagawa, N.<sup>\*1</sup> and Ishiura, S.<sup>\*1</sup>: **Identification of an estrogenic hormone receptor in *Caenorhabditis elegans***

*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **364**, 883-888 (2007)

Of the 284 known nuclear hormone receptors (NHRs) in *C. elegans*, nhr-14, nhr-69, and nhr-121 were analyzed potential estrogenic hormone receptors, because they share sequence similarity with the human estrogen receptor. First, the genes were cloned and expressed in *Escherichia coli*, and then the affinity of each protein for estrogen was determined using a surface plasmon resonance (SPR) biosensor. All three NHRs bound estrogen in a dose-dependent fashion. Semi-quantitative RT-PCR showed that vitellogenin expression was significantly reduced in an nhr-14 mutant. This suggests that NHR-14 is a *C. elegans* estrogenic hormone receptor and that it controls gene expression in response to estrogen.

Keywords: *C. elegans*, estrogenic hormone receptor

\*1 東京大学大学院総合文化研究科

\*2 日本女子大学理学部

Usami, M., Mitsunaga, K.<sup>\*1</sup>, Nakazawa, K. and Doi, O.<sup>\*2</sup>: **Proteomic analysis of selenium embryotoxicity in cultured postimplantation rat embryos.**

*Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, **83**, 80-96 (2008)

Embryotoxicity of selenium (Se) was investigated by proteomic analysis of cultured rat embryos. Rat embryos at day 9.5 or 10.5 of gestation were cultured for 48 or 24 h, respectively, in the presence of sodium selenate (100 or 150 microM) or sodium selenite (20 or 30 microM). Proteins from the embryo proper and yolk sac membrane were analyzed by two-dimensional electrophoresis for quantitative changes from those in control embryos. By the analysis of the embryo proper, actin-binding proteins were identified as proteins with quantitative changes by selenate. Many proteins showed similar changes between selenate and selenite. In the yolk sac membrane, antioxidant proteins were identified for protein spots with quantitative changes by selenite. The identified proteins with quantitative changes by selenate or selenite were considered to be candidate proteins involved in Se embryotoxicity. These proteins may also be used as biomarkers in de-

velopmental toxicity studies.

Keywords: selenium, embryotoxicity, proteomics

\*1 東邦大学薬学部

\*2 岐阜大学応用生物科学部

Kojima, H.<sup>\*4</sup>, Ando, T., Inagaki, K.<sup>\*1</sup>, Ohhira, M.<sup>\*2</sup>, Kosaka, T.<sup>\*3</sup>, Nakamura, Y.<sup>\*5</sup>, Torishima, H.<sup>\*6</sup>, Morikawa, N.<sup>\*7</sup>, Kanno, J., Kuboki, M.<sup>\*2</sup>, Genno, M.<sup>\*6</sup>, Nokata, M.<sup>\*1</sup>, Harada, T.<sup>\*3</sup>, Morimoto, T.<sup>\*5</sup>, Yoshimura, I.<sup>\*8</sup>, and Ohno, Y.: **Validation of human skin models for skin corrosivity tests in Japan**

*Altern. Animal Test. Experiment*, **13**, 36-44 (2008)

As shown in OECD test guidelines 430 and 431, the human skin epidermal assay and Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER) were validated and peer reviewed as an alternative method to corrosivity testing; however, these methods have not been used widely in Japan. The problems related to techniques and evaluation are not clear.

Therefore, we performed a validation study of EPI-200 (EpiDerm<sup>TM</sup>), a 3-dimensional cultured epidermal model and Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>, a 3-dimensional cultured skin model made in Japan as a catch-up validation trial of alternatives for skin corrosivity testing using 13 chemicals including a positive control: 10% potassium hydroxide solution in Japan.

From the obtained data, we identified the potential of utilizing these models to evaluate the corrosivity of a chemical.

Keywords: Skin corrosivity, cultured epidermal model, cultured skin model, validation

\*1 Nihon Nohyaku Co., Ltd.

\*2 Nippon Soda Co., Ltd.

\*3 The Inst. Environ. Toxicol.

\*4 Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd.

\*5 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

\*6 Kurabo Industries Ltd.

\*7 Gunze Ltd.

\*8 Tokyo Univ. Science

Omori, T.<sup>\*1</sup>, Ikarashi, Y., Kanazawa, Y.<sup>\*2</sup>, Ikarashi, Y., Idehara, K.<sup>\*3</sup>, Kojima, H., Sozu, T.<sup>\*4</sup>, Arima, K.<sup>\*5</sup>, Goto, H.<sup>\*6</sup>, Hanada, T.<sup>\*7</sup>, Inoda, T.<sup>\*8</sup>, Kosaka, T.<sup>\*9</sup>, Maki, E.<sup>\*10</sup>, Morimoto, T.<sup>\*11</sup>, Shinoda, S.<sup>\*12</sup>, Shinoda, N.<sup>\*13</sup>, Takeyoshi, M.<sup>\*14</sup>, Tanaka, M.<sup>\*15</sup>, Uratani, M.<sup>\*16</sup>, Usami, M.<sup>\*17</sup>, Yama-

naka, A.<sup>\*18</sup>, Yoneda, T.<sup>\*19</sup>, Yoshimura I.<sup>\*20</sup>, and Yuasa, A.<sup>\*21</sup>: **Validation studies on an alternative endpoint for the local lymph node assay (LLNA-DA) : Importance of study management**, WC6 proceedings, **429** (2008)

We conducted validation studies for a modified version of the local lymph node assay (LLNA), which was designated as the LLNA-DA. A total of 17 laboratories tested the validity of the assay by using 14 chemicals. Here, in addition to the experimental protocol, we prepared the study protocols describing the study purpose, the role of the participants, etc. Technology transfer was conducted by the developer of the assay. Prior to the studies, preliminary tests using only a positive control chemical were conducted to determine whether the experimental protocol prescribed for the assay was appropriate. A formatted data file was developed for data management. Fortunately, the results of these studies revealed small interlaboratory variations, and we believe that one of the factors that contributed to the successful results was the development of strategies and tools for study management at the planning stage itself. However, issues related to the management of validation studies have rarely been discussed. Strategies or tools developed for study management should be easily accessible and should be shared with researchers intending to conduct validation studies in the future.

Keywords: Interlaboratory validation study, Study management, Protocol, Technical transfer, Data quality

\*1 Kyoto Univ. SPH

\*2 Food and Drug Safety Center

\*3 Daicel Chemical Industries, Ltd.

\*4 Osaka Univ.

\*5 Taisho Pharmaceutical CO., LTD.

\*6 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

\*7 Nippon Shinyaku Co., Ltd.

\*8 Nakano Seiyaku Co., Ltd.

\*9 Institute of Environmental Toxicology

\*10 Biosafety research center, food drugs and pesticides,

\*11 Sumitomo chemical Co., Ltd.

\*12 Drug Safety Testing Center Co., LTD.

\*13 Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

\*14 Chemicals Evaluation and Research Institute

\*15 MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

\*16 Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

\*17 Hoya Co., Ltd.

\*18 Pias Corporation

\*<sup>19</sup> TOAEIYO LTD.

\*<sup>20</sup> Tokyo University of Science

\*<sup>21</sup> Fuji Film Co., Ltd.

Nishikawa, A., Imazawa, T.<sup>\*1</sup>, Umemura, T., Yoshimura, Y.<sup>\*2</sup>, and Hirose, M.<sup>\*3</sup>: **Rapid screening for chemopreventive agents in herbal extracts in a PhIP rat model with DNA adduct and cell proliferation as end-points**

*J. Toxicol. Pathol.*, **20**, 49-54 (2007)

This study was designed to rapidly screen for chemopreventive effects of three natural products, cyanidine-3-glycoside (CG), acetoside and rosemaric acid (RA), against PhIP-induced colonic, pancreatic and prostatic carcinogenesis in rats, using DNA adduct and cell proliferation as end-points. Ten-week-old F344 male rats were maintained for 2 weeks on a powdered basal diet containing 0.03% PhIP alone, PhIP together with 1% or 5% CG, acetoside or RA, 1% or 5% CG, acetoside or RA alone or basal diet. Immunohistochemically, PhIP DNA adduct-positive cells as well as BrdU-positive cells induced by PhIP treatment were significantly ( $P < 0.05$ ) reduced by the combined treatment with 5% CG in the proximal colon and pancreatic acinar cells as compared to the PhIP alone group values. In addition, combined treatment with 5% CG significantly ( $P < 0.05$ ) decreased numbers of BrdU-positive cells in the ventral prostate. Combined treatment with 5% RA also significantly ( $P < 0.05$ ) reduced PhIP DNA adduct-positive cells in the proximal and distal colon, and ventral prostate as well as BrdU-positive cells in the lateral prostate and exocrine pancreas at 5%, and in the distal colon with 1% or 5%. However, co-treatment with acetoside did not significantly affect these parameters under the present experimental conditions. These results suggest that CG and rosemaric acid may have the potential to prevent PhIP-induced carcinogenesis in the colon, prostate and/or pancreas.

Keywords: Cancer chemoprevention, PhIP, DNA adduct

\*<sup>1</sup> National Institute of Biomedical Innovation

\*<sup>2</sup> Hoshi University

\*<sup>3</sup> Food Safety Commission

Wang, M.<sup>\*1</sup>, Lao, Y.<sup>\*1</sup>, Cheng, G.<sup>\*1</sup>, Shi, Y.<sup>\*1</sup>, Villalta, P.W.<sup>\*1</sup>, Nishikawa, A., and Hecht, S.S.<sup>\*1</sup>: **Analysis of**

**adducts in hepatic DNA of rats treated with N-nitrosopyrrolidine**

*Chem. Res. Toxicol.*, **20**, 634-640, (2007)

N-Nitrosopyrrolidine (NPYR) is a hepatocarcinogen in rats. It is metabolically activated by cytochrome P450 enzymes in the liver leading to the formation of 4-oxobutanediazohydroxide (4) and related intermediates that react with DNA to form adducts. We analyzed hepatic DNA of NPYR-treated rats for several adducts:  $N^2$ -THF-dGuo (13),  $N^6$ -THF-dAdo (14),  $N^4$ -THF-dCyd (17), and dThd adducts 15 and 16. The rats were treated with NPYR in the drinking water, 600 ppm for 1 week, or 200 ppm for 4 or 13 weeks. Hepatic DNA was isolated, and analyzed by capillary LC-ESI-MS-SIM, which indicated the presence of adducts 13, 14, and 17. Because these adducts can be unstable at the deoxyribonucleoside level, further analyses were carried out using DNA treated with  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , which converts adducts 13-17 to  $N^2$ -(4-hydroxybut-1-yl)dGuo [ $N^2$ -(4-HOB)dGuo, 18],  $N^6$ -(4-HOB)dAdo (19),  $O^2$ -(4-HOB)dThd (20),  $O^4$ -(4-HOB)dThd (21), and  $N^4$ -(4-HOB)dCyd (22). [ $^{15}\text{N}$ ]-Labeled analogues of adducts 18-20 and 22 were synthesized and used in this analysis, which was performed by capillary LC-ESI-MS/MS-SRM. Convincing evidence for the presence of adducts 18-22 was obtained. Levels of 18, 19, 20, and 21 were ( $\mu\text{mol/mol dGuo}$ ): 3.41-5.39, 0.02-0.04, 2.56-3.87, and 2.28-5.05, respectively. Compound 22 was not quantified due to interfering peaks. The finding of dAdo and dThd adducts is of particular interest since previous studies have shown that NPYR causes mutations at AT base pairs in DNA of rat liver.

Keywords: N-Nitrosopyrrolidine, hepatocarcinogen, DNA adduct

\*<sup>1</sup> University of Minnesota

Furukawa, F.<sup>\*1</sup>, Nishikawa, A., Abe, H.<sup>\*2</sup>, and Hirose, M.<sup>\*3</sup>: **Inhibitory effects of octreotide acetate, a somatostatin analog, on spontaneous chronic pancreatitis in WBN/Kob Rats**

*J. Toxicol. Pathol.*, **20**, 71-75, (2007)

Effects of octreotide acetate, a somatostatin analog, on the development of spontaneous pancreatitis were investigated in WBN/Kob rats. Delivery of the agent continuously for 28 days via osmotic pumps implanted subcutaneously at 6  $\mu\text{g/day}$  (group 1), 3  $\mu\text{g/day}$

(group 2) or 0  $\mu\text{g}/\text{day}$  (saline) (group 3) resulted in comparable body weight gain in all three groups. Relative weights of the liver, kidney, testis, spleen and pancreas also did not significantly differ between the treatments. Blood glucose levels were lowered by the high, but not the low dose treatment, while plasma somatostatin levels were remarkably increased in both the octreotide treatment groups. Remarkable hemorrhage, inflammatory cell infiltration, fibrosis, vacuolation of acinar cells and ductular proliferation were observed in the pancreas of control rats in group 3. However, these findings were consistently less intense in the octreotide treatment groups, in line with morphometric data showing fibrotic areas to be significantly ( $P<0.01$ ) reduced. Immunohistochemically, collagen fibers in the intralobular space were mainly of type-III and mixed with  $\alpha$ -smooth muscle actin, reflecting fibrosis in all groups. The present experiment demonstrated that octreotide inhibits spontaneous pancreatitis in WBN/Kob rats.

Keywords: WBN/Kob Rat, pancreatitis, octreotide acetate

\*1 DIMS Institute of Medical Science, Inc.

\*2 Juntendo University School of Medicine

\*3 Food Safety Commission

Yokota, T.\*<sup>1</sup>, Matsuzaki, Y.\*<sup>1</sup>, Koyama, M.\*<sup>1</sup>, Hitomi, T.\*<sup>1</sup>, Kawanaka, M.\*<sup>1</sup>, Enoki-Konishi, M.\*<sup>1</sup>, Okuyama, Y.\*<sup>1</sup>, Takayasu, J.\*<sup>1</sup>, Nishino, H.\*<sup>1</sup>, Nishikawa, A., Osawa, T.\*<sup>2</sup>, and Sakai, T.\*<sup>1</sup>: **Sesamin, a lignan of sesame, down-regulates cyclin D1 protein expression in human tumor cells.**

*Cancer Sci.*, **98**, 1447-1453, (2007)

Sesamin, a major lignan constituent of sesame, has previously reported to induce growth inhibition in human cancer cells. The authors here report that sesamin induces growth arrest at the G1 phase in cell cycle progression in the human breast cancer cell line MCF-7, and dephosphorylates tumor-suppressor retinoblastoma protein. It is also shown that inhibition of MCF-7 cell proliferation by sesamin is correlated with down-regulated cyclin D1 protein expression, a proto-oncogene. In addition, sesamin-induced down-regulation of cyclin D1 was inhibited by proteasome inhibitors, suggesting that sesamin suppresses cyclin D1 protein expression by promoting proteasome degradation of cyclin D1 protein. Sesamin down-regulates cyclin D1

protein expression in various kinds of human tumor cells. Furthermore, depletion of cyclin D1 protein using small interfering RNA rendered MCF-7 cells insensitive to the growth inhibitory effects of sesamin, implicating that cyclin D1 is at least partially related to the antiproliferative effects of sesamin. Taken together, these results suggest that the ability of sesamin to down-regulate cyclin D1 protein expression through the activation of proteasome degradation could be one of the mechanisms of the antiproliferative activity of this agent.

Keywords: Sesamine, cyclin D1

\*1 Kyoto Prefectural University

\*2 Nagoya University

Yoshida, T.\*<sup>1</sup>, Shiraishi, T.\*<sup>1</sup>, Horinaka, M.\*<sup>1</sup>, Nakata, S.\*<sup>1</sup>, Yasuda, T.\*<sup>1</sup>, Goda, A.E.\*<sup>1</sup>, Wakada, M.\*<sup>1</sup>, Mizutani, Y.\*<sup>1</sup>, Miki, T.\*<sup>1</sup>, Nishikawa, A., and Sakai, T.\*<sup>1</sup>: **Lipoxygenase inhibitors induce death receptor 5/TRAIL-R2 expression and sensitize malignant tumor cells to TRAIL-induced apoptosis.**

*Cancer Sci.*, **98**, 1417-1423, (2007)

Lipoxygenase inhibitors have been considered as promising anti-tumor agents. Combined treatment with nordihydroguaiaretic acid (NDGA), a lipoxygenase inhibitor, and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), one of the most promising candidates for new cancer therapeutics, markedly induced apoptosis in Jurkat T-cell leukemia cells at suboptimal concentrations for each agent. The combined treatment efficiently activated caspase-3, -8 and -10, and Bid. Although NDGA did not change the expression levels of anti-apoptotic factors, the expression of death receptor-related genes was showed that NDGA specifically up-regulated the expression of DR5 at mRNA and protein levels. Down-regulation of DR5 by small interfering RNA prevented the sensitizing effect of NDGA on TRAIL-induced apoptosis. NDGA sensitized prostate cancer and colorectal cancer cells to TRAIL-induced apoptosis, while NDGA neither enhanced TRAIL-induced apoptosis nor up-regulated DR5 expression in normal peripheral blood mononuclear cells. Another lipoxygenase inhibitor, AA861, also up-regulated DR5 and sensitized Jurkat and DU145 cells to TRAIL. These results indicate that lipoxygenase inhibitors augment the apoptotic efficiency of TRAIL through

DR5 up-regulation in malignant tumor cells, and raise the possibility that the combination of lipoxygenase inhibitor and TRAIL is a promising strategy for malignant tumor treatment.

Keywords: Lipoxygenases, 5/TRAIL-R2

\* Kyoto Prefectural University

Umamura, T., Kuroiwa, Y., Tasaki, M., Okamura, T., Ishii, Y.<sup>\*1</sup>, Kodama, Y., Nohmi, T., Mitsumori, K.<sup>\*2</sup>, Nishikawa, A., and Hirose, M.<sup>\*3</sup>: **Detection of oxidative DNA damage, cell proliferation and in vivo mutagenicity induced by dicyclanil, a non-genotoxic carcinogen, using gpt delta mice.**

*Mutat. Res.*, **633**, 46-54, (2007)

Male and female *gpt* delta mice were given dicyclanil (DC), at a carcinogenic dose for 13 weeks. Whereas there were no changes in TBARS levels among the groups, Significant increases in 8-OHdG levels and centrilobular hepatocyte hypertrophy were observed in the treated mice of both genders. In contrast, BrdU-LIs and liver weights for the treated females, but not the males were significantly higher than those for the controls. Likewise, the *gpt* mutant frequencies (MFs) in the treated females were significantly elevated, GC:TA transversion mutations being predominant. No significant alterations were found in the *gpt* MFs of the males and the Spi- MFs of both sexes. The results for the transgenic mutation assays were consistent with DC carcinogenicity in terms of the sex specificity for females. Considering that 8-OHdG induces GC:TA transversion mutations by mispairing with A bases, it is likely that cells with high proliferation rates and a large amounts of 8-OHdG come to harbor mutations at high incidence. This is the first report demonstrating DC-induced genotoxicity, the results implying that examination of carcinogenic parameters concomitantly with reporter gene mutation assays is able to provide crucial information to comprehend the underlying mechanisms of so-called non-genotoxic carcinogenicity. Keywords: Dicyclanil, *in vivo* mutagenicity, oxidative DNA damage

<sup>\*1</sup> Hoshi University

<sup>\*2</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*3</sup> Food Safety Commission

Imazawa, T.<sup>\*1</sup>, Nishikawa, A., Miyauchi, M., Okazaki, K., Takahashi, S.<sup>\*2</sup>, Umamura, T., and Hirose, M.<sup>\*3</sup>: **DNA Adduct Formation, Nucleolar Segregation and Cell Proliferation in Rats Treated with 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine**

*J. Toxicol. Pathol.*, **20**, 39-48, (2007)

To validate early biomarkers for chemical carcinogenesis, alterations of DNA damage and subsequent cell replication induced by PhIP were sequentially investigated in the rat colon and liver. Male 6-week-old SD rats were singly administered by gavage 300 mg/kg bw PhIP and control rats received vehicle alone. Immunohistochemically, in the colon, PhIP-DNA adduct already appeared at 4 hr and the positive ratios peaked at 24 hr after the PhIP exposure. Nucleolar alteration, demonstrable by electron microscopy as segregation of nucleolar components into granular and fibrillar compartments, was evident in cells of the target organ colon. Sequential observation clarified that such alteration was highest in frequency after 48 hr in colon cells, suggesting that nucleolar segregation occurs subsequent to generation of DNA adduction. Following these events, Ki-67-labeling in the colon was significantly increased at 72 hr. No significant PhIP-DNA adduct formation, nucleolar alteration or cell proliferation were noted in colons of the control rats nor in livers regardless of the PhIP treatment. Our results thus indicate an identity between the target cells for PhIP-DNA adduct formation, nucleolar segregation and enhanced cell replication, which correlated with DNA damage. These biomarkers could be useful for predicting the target organs of chemical carcinogenesis.

Keywords: PhIP, DNA adduct, nucleolar segregation

<sup>\*1</sup> National Institute of Biomedical Innovation

<sup>\*2</sup> Nagoya City University

<sup>\*3</sup> Food Safety Commission

Kitamura, Y., Umamura, T., Kanki, K., Kodama, Y., Kitamoto, S.<sup>\*1</sup>, Saito, K.<sup>\*1</sup>, Itoh, K.<sup>\*2</sup>, Yamamoto, M.<sup>\*3</sup>, Masegi, T.<sup>\*4</sup>, Nishikawa, A., and Hirose, M.<sup>\*5</sup>: **Increased susceptibility to hepatocarcinogenicity of *Nrf2*-deficient mice exposed to 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline.**

*Cancer Sci*, **98**, 19-24, (2007)

To elucidate the roles of *Nrf2* in hepatocarcinogenesis

induced by IQ, Nrf2-deficient (wild: +/+, homozygous: -/-) mice were treated with 300 ppm IQ in their diet for 1, 4 or 52 weeks. In the long-term experiment, the multiplicity and incidence of liver tumors in male and female IQ-treated -/- mice were significantly higher than those in their counterpart +/+ mice exposed to IQ. In the short-term experiment, although IQ exposure to +/+ mice of both sexes did not modify UGT values, GST values were significantly increased due to IQ treatment, in contrast to no alteration in male and female -/- mice. IQ-specific DNA adduct levels were elevated only in female -/- mice, although the increase was not significant. IQ treatment caused an increase in PCNA-LI only in male -/- mice. The present data clearly show that -/- mice of both sexes are susceptible to IQ hepatocarcinogenicity, which might result from IQ accumulation due to failure of metabolizing enzyme induction. In addition, inconsistent results concerning IQ-specific adducts and PCNA-LI in male and female -/- mice suggest the existence of different contributions of Nrf2 to IQ hepatocarcinogenesis between mice of the two sexes.

Keywords: nrf2, IQ, hepatocarcinogenesis

\*<sup>1</sup> Sumitomo Chemical Co.

\*<sup>2</sup> Hirosaki University

\*<sup>3</sup> University of Tsukuba

\*<sup>4</sup> Gifu University

\*<sup>5</sup> Food Safety Commission

Kuroiwa, Y., Umemura, T., Nishikawa, A., Kanki, K., Ishii, Y., Kodama, Y., Masumura, K., Nohmi, T., and Hirose, M.\*: **Lack of *in vivo* mutagenicity and oxidative DNA damage by flumequine in the livers of *gpt* delta mice.**

*Arch Toxicol*, **81**, 63-69, (2007)

Flumequine (FLU), an anti-bacterial quinolone agent, has been recognized as a non-genotoxic carcinogen for the mouse liver, but recent reports have suggested that some genotoxic mechanism involving oxidative DNA damage may be responsible for its hepatocarcinogenesis. In the present study, we investigated this possibility in the mouse liver using male and female B6C3F1 *gpt* delta mice fed diet containing 0.4% FLU, a carcinogenic dose, for 13 weeks. Measurements of 8-hydroxydeoxyguanosine levels in liver DNA, and *gpt* point and deletion mutations revealed no significant

increases in any of these parameters in either sex. Histopathologically, centrilobular swelling of hepatocytes with vacuolation was apparent, however, together with significant increase in bromodeoxyuridine-labeling indices in the treated males and females. These results suggest that genotoxicity, including oxidative DNA damage, is not involved in mouse hepatocarcinogenesis by FLU, which might rather solely exert tumor-promoting effects in the liver.

Keywords: Flumequine, *in vivo* mutagenicity, oxidative DNA damage

\* Food Safety Commission

Kuroiwa, Y., Ishii, Y.\*<sup>1</sup>, Umemura, T., Kanki, K., Mitsumori, K.\*<sup>2</sup>, Nishikawa, A., Nakazawa, H.\*<sup>1</sup>, and Hirose, M.\*<sup>2</sup>: **Combined treatment with green tea catechins and sodium nitrite selectively promotes rat forestomach carcinogenesis after initiation with *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine.**

*Cancer Sci*, **98**, 949-957, (2007)

Combined treatment with several phenolic antioxidants and NaNO<sub>2</sub> has already shown to enhance rat forestomach carcinogenesis. In the present study, effects of green tea catechins (GTC) alone or in combination with NaNO<sub>2</sub> on gastric carcinogenesis were investigated in a rat two-stage carcinogenesis model. After 10-week MNNG initiation on the stomach, F344 male rats were received either drinking water containing 0.2% NaNO<sub>2</sub> and a diet supplemented with 1% GTC in combination, each individual chemical alone or a basal diet until the end of week 42. In the forestomach, incidences and multiplicities of neoplastic lesions were clearly increased by the combined treatment. In a short-term study, a significant increase of 8-OHdG levels in forestomach DNA occurred 24 h after the combined treatment. *In vitro* ESR analysis demonstrated hydroxyl radical formation after incubation of epigallocatechin gallate or epicatechin gallate with the NOC-7. Thus, GTC alone showed a weak chemopreventive effect on forestomach carcinogenesis, but in the presence of NaNO<sub>2</sub> it exerted a promotive effect which might involve hydroxyl-radical-associated oxidative DNA damage. However, no influence was exerted in the glandular stomach.

Keywords: Green tea catechins, sodium nitrite, carcinogenesis

<sup>\*1</sup> Hoshi University

<sup>\*2</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*3</sup> Food Safety Commission

Ishii, Y.<sup>\*1</sup>, Ogara, A.<sup>\*1</sup>, Katsumata, T.<sup>\*1</sup>, Umemura, T., Nishikawa, A., Iwasaki, Y.<sup>\*1</sup>, Ito, R.<sup>\*1</sup>, Saito, K.<sup>\*1</sup>, Hirose, M.<sup>\*2</sup>, and Nakazawa, H.<sup>\*1</sup>: **Quantification of nitrated tryptophan in proteins and tissues by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry.** *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **44**, 150-159, (2007)

Aromatic amino acids are targets of reactive nitrogen species (RNS) such as peroxyxynitrite (ONOO<sup>-</sup>) and nitrogen dioxide. It is known that tryptophan (Trp) as well as tyrosine is nitrated, generated isomers. In this study, we have developed a method for the quantification of Trp and NO<sub>2</sub>Trp isomers, 2-, 4- and 6-NO<sub>2</sub>Trp, which uses LC-ESI-MS/MS. We measured protein-bound NO<sub>2</sub>Trp levels in ONOO<sup>-</sup> treated BSA and in liver of B6C3F1 mice at 2, 4, and 8h after administration of 300 mg/kg acetaminophen (APAP). The limits of quantification were 50, 3.0, 10 and 4.0 nM for Trp, 2-, 4- and 6-NO<sub>2</sub>Trp, respectively. In *in vitro* experiments demonstrated that all isomers of NO<sub>2</sub>Trp were detectable from BSA treated with ONOO<sup>-</sup> and the amount generated decreased in the order of 6-, 4- and 2-NO<sub>2</sub>Trp. In *in vivo* experiments, 4- and 6-NO<sub>2</sub>Trp were detected in the liver of mice administered APAP. The concentration range of 4- and 6-NO<sub>2</sub>Trp per mol of Trp in the sample was 2.24-3.92 and 26.96-32.71 nmol/mol of Trp, and its existence *in vivo* was confirmed for the first time with our method. The LC-ESI-MS/MS method was able to determine protein-bound NO<sub>2</sub>Trp in a small amount of tissue sample, and is therefore applicable not only as a biomarker of RNS, but also as a mean to clarify novel mechanisms underlying RNS-related tissue damage.

Keywords: Reactive nitrogen species, nitrotryptophan

<sup>\*1</sup> Hoshi University

<sup>\*2</sup> Food Safety Commission

Ishii, Y.<sup>\*1</sup>, Ogara, A.<sup>\*1</sup>, Okamura, T., Umemura, T., Nishikawa, A., Iwasaki, Y.<sup>\*1</sup>, Ito, R.<sup>\*1</sup>, Saito, K.<sup>\*1</sup>, Hirose, M.<sup>\*1</sup>, and Nakazawa, H.<sup>\*1</sup>: **Development of quantitative analysis of 8-nitroguanine concomi-**

**tant with 8-hydroxydeoxyguanosine formation by liquid chromatography with mass spectrometry and glyoxal derivatization.**

*J. Pharm. Biomed. Anal.*, **43**, 1737-1743, (2007)

Under inflammatory conditions, both 8-nitroguanine (NO<sub>2</sub>Gua) and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) are found in tissues. Measurements of the two types of damaged bases on nucleotides are expected to provide information pointing to the possible correlation between inflammation and carcinogenesis. In this study, a sensitive and precise method for the determination of NO<sub>2</sub>Gua, which uses LC-MS and 6-methoxy-2-naphthyl glyoxal (MTNG) derivatization, was developed. The procedure for DNA digestion in this method is identical to that widely used for 8-OHdG measurement, which enables us to detect the two damaged bases in the same DNA sample. A mass spectrometer operated in the ESI- was set up with SIM at *m/z* 391 and 394 for NO<sub>2</sub>Gua-MTNG and [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N<sub>2</sub>]-NO<sub>2</sub>Gua-MTNG as surrogate standard, respectively. The limit of quantification was 3.0 nM for NO<sub>2</sub>Gua. We measured NO<sub>2</sub>Gua and 8-OHdG levels in calf thymus DNA treated with ONOO<sup>-</sup>. As a result, both NO<sub>2</sub>Gua and 8-OHdG levels were clearly increased with ONOO<sup>-</sup> dose dependency, the amount of NO<sub>2</sub>Gua at the high dose ONOO<sup>-</sup> being almost the same as those of 8-OHdG. LC-MS was able to determine NO<sub>2</sub>Gua in a small amount of DNA sample, and is therefore expected to be a very powerful tool for the evaluation of DNA damage induced by reactive nitrogen species.

Keywords: Reactive nitrogen species, nitroguanine, 8-OHdG

<sup>\*1</sup> Hoshi University

<sup>\*2</sup> Food Safety Commission

Nishimura, J.<sup>\*</sup>, Dewa, Y.<sup>\*</sup>, Muguruma, M.<sup>\*</sup>, Kuroiwa, Y., Yasuno, H.<sup>\*</sup>, Shima, T.<sup>\*</sup>, Jin, M.<sup>\*</sup>, Takahashi, M., Umemura, T., and Mitsumori, K.<sup>\*</sup>: **Effect of fenofibrate on oxidative DNA damage and on gene expression related to cell proliferation and apoptosis in rats.**

*Toxicol. Sci.*, **97**, 44-54, (2007)

To investigate the relationship between fenofibrate (FF) and oxidative stress, enzymatic, histopathological, and molecular biological analyses were performed in the liver of male F344 rats fed 2 doses of FF (Exp. 1; 0



and 6000 ppm) for 3 weeks and 3 doses (Exp. 2; 0, 3000, and 6000 ppm) for 9 weeks. FF treatment increased the activity of enzymes, and catalase in the liver. However, it decreased those of SOD in the liver in both experiments. Increased 8-OHdG levels in liver DNA and lipofuscin accumulation were observed in the treated rats of Exp. 2. *In vitro* measurement of ROS in rat liver microsomes revealed a dose-dependent increase due to FF treatment. Microarray (only Exp. 1) or real-time RT-PCR analyses revealed that the expression levels of metabolism and DNA repair-related genes were increased in FF-treated rats, indicating a direct or indirect relationship between oxidative stress and FF treatment. Increased expression levels of cell cycle-related and cell proliferation-related genes and fluctuations in the expression levels of apoptosis-related genes suggest that cell proliferation induction, apoptosis suppression, and oxidative DNA damage due to are probably involved in the mechanism of hepatocarcinogenesis due to FF in rats.

Keywords: Fenofibrate, hepatocarcinogenesis, oxidative stress

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Muguruma, M.<sup>\*1</sup>, Unami, A.<sup>\*2</sup>, Kanki, M.<sup>\*2</sup>, Kuroiwa, Y., Nishimura, J.<sup>\*1,3</sup>, Dewa, Y.<sup>\*1,3</sup>, Umemura, T., Oishi, Y.<sup>\*2</sup>, and Mitsumori, K.<sup>\*1</sup>: **Possible involvement of oxidative stress in piperonyl butoxide induced hepatocarcinogenesis in rats.**

*Toxicology*, **236**, 61-75, (2007)

To clarify the possible mechanism of non-genotoxic hepatocarcinogenesis induced by PBO, male F344 rats were administered an i.p. injection of DEN to initiate hepatocarcinogenesis. Two weeks later, the rats were administered a PBO-containing (0, 1, or 2%) diet for 6 weeks and subjected to a two-third partial hepatectomy 1 week later. After sacrificing them on week 8, their livers were histopathologically examined and analyzed for gene expression using a microarray and real-time RT-PCR. ROS products were also measured using liver microsomes. Hepatocytes exhibited centrilobular hypertrophy and increased GST-P positive foci formation. ROS products increased significantly in liver microsomes. In the microarray analysis, the expressions of genes related to metabolism, oxidative stress, multidrug resistance associated protein 3, and solute

carrier family 7 member 5 were up-regulated in the PBO group in comparison to the 0% PBO. A significant up-regulation of stress response related genes was observed in PBO-treated groups in real-time RT-PCR. HPLC analysis revealed that the level of 8-OHdG in the 2% PBO was significantly higher than that in the 0% PBO. This suggests that PBO has the potential to generate ROS via metabolic pathways and induce oxidative DNA damage resulting in the induction of hepatocellular tumors in rats.

Keywords: Piperonyl butoxide, microarray, oxidative stress

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> Astellas Pharma Inc.

<sup>\*3</sup> Sciences, Gifu University

Shibutani, M.<sup>\*1</sup>, Lee, K.-Y., Igarashi, K.<sup>\*1</sup>, Woo, G.-H., Inoue, K., Nishimura, T., Hirose, M.<sup>\*2</sup>: **Hypothalamus region-specific global gene expression profiling in early stages of central endocrine disruption in rat neonates injected with estradiol benzoate or flutamide.** *Dev Neurobiol.*, **67**, 253-269 (2007)

To identify genes linked to early stages of disruption of brain sexual differentiation, hypothalamic region-specific microarray analyses were performed using a microdissection technique with neonatal rats exposed to endocrine-acting drugs. The expression fidelity of microarrays was first examined with two-round amplified antisense RNAs (aRNAs) from methacarn-fixed paraffin-embedded tissue (PET) in comparison with expression in unfixed frozen tissue (UFT). The expression patterns for the 2x-amplified aRNAs were mostly identical between methacarn-fixed PET and UFT, suggesting no obvious influence of methacarn fixation and subsequent paraffin embedding on expression levels. Next, neonatal rats at birth were treated subcutaneously either with estradiol benzoate (EB; 10 microg/pup) or flutamide (FA; 250 microg/pup), and medial preoptic area (MPOA)-specific microarray analysis was performed 24 h later using 2x-amplified aRNAs from methacarn-fixed PET. Numbers of genes showing constitutively high expression in the MPOA predominated in males, implying a link with male-type growth supported by perinatal testosterone. Around 60% of genes showing sex differences in expression were altered by EB treatment in females, suggesting

an involvement of genes necessary for brain sexual differentiation. When compared with EB, FA affected a rather small number of genes, but fluctuation was mostly observed in females, as with EB. Many selected genes common to EB and FA showed down-regulation in females with both drugs, suggesting a common mechanism for endocrine center disruption in females at early stages of post-natal development.

Keywords: Brain sexual differentiation, microarray, microdissection.

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> Food Safety Commission

Woo, G-H., Shibutani, M.<sup>\*1</sup>, Ichiki, T.<sup>\*1</sup>, Hamamura, M.<sup>\*1</sup>, Lee, K-Y., Inoue, K., Hirose, M.<sup>\*2</sup>: **A repeated 28-day oral dose toxicity study of nonylphenol in rats, based on the 'Enhanced OECD Test Guideline 407' for screening of endocrine-disrupting chemicals.**

*Arch Toxicol.*, **81**, 77-88 (2007)

A 28-day repeated oral dose toxicity study of nonylphenol (NP) was performed for an international validation of the 'Enhanced OECD Test Guideline 407' paying particular attention to the sensitivity of individual endocrine-related parameters. Male and female Sprague-Dawley rats were administered NP once daily by gavage at doses of 0 (control), 10, 50, or 250 mg/kg body weight. At 250 mg/kg, three females died or became moribund during the experiment. At this dose, anemia, increases of relative liver and kidney weights, centrilobular liver cell hypertrophy and a variety of renal tubular lesions and alteration of serum biochemical parameters were observed in both sexes, some of them being evident from 50 mg/kg in females. In addition, increase of thyroid weight in males was detected from 50 mg/kg. At 250 mg/kg, males exhibited reduction of relative weights of the ventral prostate and seminal vesicles, and females developed irregular estrous cyclicity and vaginal mucosal hyperplasia, while no magnitude in serum hormone levels were detected in both sexes. In summary, repeated oral doses of NP to rats for 28 days resulted in hepato-renal toxicity and effects on the endocrine system from 50 mg/kg and anemia at 250 mg/kg. The no-observed-adverse-effect level of NP was estimated to be 10 mg/kg per day.

Keywords: Nonylphenol, Enhanced OECD Test Guideline 407, rat

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> Food Safety Commission

Woo, G-H., Shibutani, M.<sup>\*1</sup>, Inoue, K., Fujimoto, H., Takahashi, M., Lee, K-Y., Hirose, M.<sup>\*2</sup>: **Promoting potential of a Jamaica quassia extract in a rat medium-term hepatocarcinogenesis bioassay.**

*Food Chem Toxicol.*, **45**, 1160-1164 (2007)

Jamaica quassia extract (JQE), a natural bittering agent, was investigated for hepatocarcinogenesis-promoting potential using a medium-term liver bioassay system. F344 male rats were given a single intraperitoneal injection of diethylnitrosamine (200mg/kg body weight) and then starting 2 weeks later, received JQE in the diet at concentrations of 500, 5000 or 30,000 ppm for 6 weeks. Animals for tumor promotion (+) and (-) controls were fed 500 ppm sodium phenobarbital (PB) and basal diet, respectively during the promotion phase in this model. All animals were subjected to two-thirds partial hepatectomy at week 3 and killed at week 8. As with the PB-promoted case, both numbers and areas of glutathione S-transferase placental form-positive liver cell foci were significantly increased by JQE at 30,000 ppm, with non-significant increases evident at 5000 ppm. The results thus indicate that JQE at high dose has promoting potential for rat hepatocarcinogenesis.

Keywords: jamaica quassia Extract, medium-term liver bioassay, tumor promotion

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> Food Safety Commission

Woo, G-H., Shibutani, M.<sup>\*1</sup>, Kuroiwa, K., Lee, K-Y., Takahashi, M., Inoue, K., Fujimoto, H., Hirose, M.<sup>\*2</sup>: **Lack of preventive effects of dietary fibers or chlorophyllin against acrylamide toxicity in rats.**

*Food Chem Toxicol.*, **45**, 1507-1515 (2007)

Dietary fibers and chlorophyllin have shown to exert anti-carcinogenic effects against co-administered carcinogens. To test the possibility of chemoprevention by such dietary supplements on subacutely induced acrylamide (ACR) toxicity, Sprague-Dawley male rats were administered 2.5% sodium alginate, 5% glucmannan, 5% digestion resistant maltodextrin, 2.5% chitin or 1% chlorophyllin in the diet, and starting one

week later, co-administered 0.02% ACR in the drinking water for 4 weeks. For comparison, untreated control animals given basal diet and tap water were also included. Neurotoxicity was examined with reference to gait abnormalities and by quantitative assessment of histopathological changes in the sciatic and trigeminal nerves, as well as aberrant dot-like immunoreactivity for synaptophysin in the cerebellar molecular layer. Testicular toxicity was assessed by quantitation of seminiferous tubules with exfoliation of germ cells into the lumen and cell debris in the ducts of the epididymides. Development of testicular toxicity as well as neurotoxicity was evident with ACR-treatment, but was not suppressed by dietary addition of fibers or chlorophyllin, suggesting no apparent beneficial influence of these dietary supplements on experimentally induced subacute ACR toxicity.

Keywords: Acrylamide, dietary fibers, chlorophyllin

\*1 Tokyo University of Agriculture and Technology

\*2 Food Safety Commission

Onishi, M.<sup>\*1</sup>, Shimizu, K.<sup>\*1</sup>, Sugata, E.<sup>\*1</sup>, Fujii M.<sup>\*1</sup>, Yoshida, M., Honoki, K.<sup>\*2</sup>, and Tsujiuchi, T.<sup>\*1</sup>: **Absence of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung and Liver Tumors in Rats**

*J. Toxicol. Pathol.*, **20**, 65-69 (2007)

Epidermal growth factor receptor (EGFR), a receptor protein tyrosine kinase, is a transmembrane protein. Recent studies indicate that mutations in the gene encoding EGFR are present in several human cancers. To assess the involvement of these mutations in the development of rat tumors, we looked for the presence of mutations in exons 18-21, a region which encodes the tyrosine kinase domain of Egfr, in lung and liver tumors in rats. Lung adenocarcinomas were induced in rats by exposure to N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine (BHP). We also induced hepatocellular carcinomas (HCCs) in rats with multiple hepatocarcinogens and a choline-deficient L-amino acid-defined (CDAA) diet. Genomic DNA was extracted from 12 lung adenocarcinomas, 8 HCCs induced by multiple hepatocarcinogens and 8 HCCs induced by the CDAA diet. To identify mutations in Egfr, polymerase chain reaction (PCR)- single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis was performed. No mutations were detected throughout exons 18-21, in either lung or liver

tumors in rats. These results suggest that alterations to Egfr might not be involved in the development of lung and liver tumors in rats.

Keywords: Epidermal growth factor receptor, mutation, lung adenocarcinoma, hepatocellular carcinoma, rat

\*1 Kinki University

\*2 Nara Medical University

Igarashi, M.<sup>\*1</sup>, Yoshida, M., Watanabe, M.<sup>\*2</sup>, Yamada, T.<sup>\*3</sup>, Sakurai, T.<sup>\*4</sup>, Endo, Y.<sup>\*2</sup>, Miyajima, N.<sup>\*2</sup>, Maekawa, A.<sup>\*5</sup>, Oikawa, T.<sup>\*6</sup>, Sugano, S.<sup>\*2</sup> and Nakae, D.<sup>\*7</sup>: **Involvement of mutation-based inhibition of  $\beta$ -catenin phosphorylation at Ser33 in the malignant progression of lung (pre) neoplastic lesions induced by N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine in male Fischer 344 rats.**

*Lung*, **185**: 271-278 (2007)

This study was investigated the Ser33 phosphorylation status of  $\beta$ -catenin in lung (pre) neoplastic lesions induced by N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine (BHP) in male F344 rats. Six-week-old rats received 2000 ppm of BHP in the drinking water for 8 weeks and sacrificed 12 weeks thereafter. 69 of 75 rats demonstrated multiple lung (pre) neoplastic lesions, and nucleotide mutation analysis of the  $\beta$ -catenin gene detected a total of 33 mutations in 12 assessed the lung lesions. The mutations tended to accumulate in positions near the phosphorylation region of the gene, between codons 33 and 45. Immunohistochemical expression of  $\beta$ -catenin increased and its localization changed from the cell membrane to the nuclei with advancing malignancy. Phosphorylation  $\beta$ -catenin protein at Ser 33 was weakened in the lung lesions. These results suggest that BHP-induced mutation of the  $\beta$ -catenin gene results in amino acid conversions in its product protein, which in turn lead to inhibition of phosphorylation of the protein and escape from protein degradation. These findings might contribute to the malignant progression of the lung (pre) neoplastic lesions, which start the relative early stage in lung carcinogenesis.

Keywords:  $\beta$ -Catenin, mutation, Phospho- $\beta$ -catenin (Ser 33), N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine

\*1 Tokyo University of Agriculture,

\*2 University of Tokyo

\*3 Hirosaki University

\*4 Kyorin University

\*5 National Institute of Technology and Evaluation

\*6 Health Sciences University of Hokkaido

\*7 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Matsuoka, Y.<sup>\*1</sup>, Hamaguchi, T.<sup>\*1</sup>, Fukamachi, K.<sup>\*2</sup>, Yoshida, M., Watanabe, G.<sup>\*3</sup>, Taya, K.<sup>\*3</sup>, Tsuda, H.<sup>\*2</sup>, Tsubura A.<sup>\*1</sup>: **Molecular analysis of rat mammary carcinogenesis: an approach from carcinogenesis research to cancer prevention.**

*Med. Mol. Morphol.*, **40**, 185-90 (2007)

A rat strain carrying the human c-Ha-ras proto-oncogene is highly susceptible to chemically induced mammary carcinogenesis. All the transgenic rats develop preneoplastic mammary lesions within 20 days of an injection of N-methyl-N-nitrosourea, and mammary carcinomas appear within 8 weeks of treatment with a variety of chemical carcinogens. In this review, we summarize molecular aspects of mammary carcinogenesis in transgenic rats and the potential application of this model for studies of breast cancer prevention.

Keywords: Mammary carcinogenesis, c-Ha-ras proto-oncogene

\*1 Kansai Medical University

\*2 National Cancer Center

\*3 Tokyo University of Agricultural and Technology

\*4 Nagoya City University

Imai, T., Hasumura, M., Cho, Y.M., Onose, J., Hirose, M.<sup>\*1</sup>: **Depression of T cell-mediated immunity reduces sulfadimethoxine-induced capsular inflammation and inhibits associated development of invasive thyroid follicular cell carcinomas in rats**

*Cancer Sci.*, **98**, 294-298 (2007)

We previously demonstrated that thyroid capsular inflammation induced by continuous treatment with the antithyroidal agent sulfadimethoxine is associated with development of invasive follicular cell carcinomas in rats initiated with *N*-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN). The inflammatory changes are characterized by large numbers of macrophages and lymphocytes as well as fibroblasts and we hypothesized that it might be enhanced by interplay between macrophages and T cells. To clarify this hypothesis, a comparative study was conducted between athymic nude (*rnu/rnu*) rats and euthymic (*rnu/+*) littermates

initiated with DHPN (2800 mg/kg, s.c.) followed by sulfadimethoxine treatment in drinking water (0.1%) for 10 weeks. In *rnu/+* rats, marked capsular thickening with inflammation was induced along with invasive follicular cell carcinomas (2.8 +/- 1.3/rat). In *rnu/rnu* rats, limited fibrous capsular thickening was noted with or without minimal inflammatory change, and the multiplicity of invasive carcinomas was significantly lower (1.1 +/- 1.0/rat,  $P < 0.01$ ). Inducible nitric oxide synthase expression in the inflamed lesions was detected in three of 10 *rnu/+* rats but in none of the *rnu/rnu* animals. The results thus suggest that development of invasive carcinomas is enhanced by capsular inflammation mediated by T cells, and inducible nitric oxide synthase induction may play a role in tumor progression.

Keywords: Thyroid, inflammation, carcinogenesis, F344 rats

\*1 Food Safety Commission

Hasumura, M., Ueda, M., Onose, J., Imai, T., Hirose, M.<sup>\*1</sup>: **Lack of a significant effect of arctiin on development of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in ovariectomized Sprague-Dawley rats**

*Nutr. Cancer*, **57**, 201-208 (2007)

Arctiin, a plant lignan, is metabolized to hormone-like compounds with weak estrogenic and antioxidative activity in experimental animals and man. To clarify its influence on mammary carcinogenesis, female rats were administered 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) once, and when the incidence of palpable mammary tumors reached 50%, subjected to ovariectomy (OVX) and divided into tumor-bearing [DMBA-Tumor (+)] and no-tumor-bearing [DMBA-Tumor (-)] groups, subgroups of each then being fed soybean-free diet containing 0, 40, 200, and 1000 ppm of arctiin for 31 wk. The incidence and multiplicity of palpable tumors in the 200 ppm DMBA-Tumor (+) subgroup from week 12 of arctiin treatment tended to be decreased as compared to the 0 ppm subgroup and at terminal sacrifice, the volume of histopathologically defined mammary tumors was decreased in the 40 ppm DMBA-Tumor (-) subgroup, but again without statistical significance. In conclusion, weak inhibitory effects of arctiin on DMBA-induced mammary tumor development were suggested

in OVX rats, but any further assessment is needed to obtain conclusive results.

Keywords: Plant lignan, mammary gland; carcinogenesis; F344 rats

\*<sup>1</sup> Food Safety Commission

Imai, T., Fukuta, K.\*, Hasumura, M., Cho, Y.M., Ota, Y., Takami, S., Nakagama, H.\*, Hirose, M.: **Significance of inflammation-associated regenerative mucosa characterized by Paneth cell metaplasia and beta-catenin accumulation for the onset of colorectal carcinogenesis in rats initiated with 1,2-dimethylhydrazine.**

*Carcinogenesis*, **28**, 2199-2206 (2007)

Short-term dextran sodium sulfate (DSS) treatment has been shown to notably accelerate colorectal tumor development in rats initiated with 1,2-dimethylhydrazine (DMH). In the present study, to clarify mechanisms underlying the DSS influence, time-course studies of histopathological and immunohistochemical characteristics and beta-catenin gene mutations in colorectal mucosa in early stages of this model were conducted. F344 males were given three subcutaneous injections of DMH (40 mg/kg body wt) within a week, followed by free access to drinking water containing 1% DSS for a week. At weeks 1, 4, 6 and 8 after the DSS treatment, rats were euthanized and colorectal samples were collected. At week 1, the colorectal mucosa demonstrated extensive erosion along with significant inflammatory cell infiltration and neighboring reactive hyperplasia. By week 4, the mucosal damage was repaired and regenerative mucosa, partly characterized by Paneth cell metaplasia and altered subcellular localization of beta-catenin, was apparent. Areas with Paneth cells/beta-catenin accumulation were significantly more likely to be accompanied by interstitial inflammation and 17 of 24 dysplastic foci were found in regenerative mucosa with Paneth cells. Furthermore, adenomas/carcinomas frequently featured various degrees of Paneth cell differentiation. Point mutations mainly in codons 34 and 41 of beta-catenin gene were detected in 6 of 27 samples of regenerative mucosa with Paneth cells and four of nine dysplastic foci/adenomas/carcinomas. These findings indicate that inflammation-associated regenerative mucosa with Paneth cell metaplasia and alteration in the APC/beta-

catenin/Tcf signal transduction pathway are possibly involved in the acceleration of colorectal carcinogenesis in this DMH-DSS rat model.

Keywords: Colon, inflammation, carcinogenesis, F344 rats

\* National Cancer Center

Cho, Y.M., Takahashi, S.\*, Asamoto, M.\*, Suzuki, S.\*, Tang, X.\*, Shirai, T.\*: **Suppressive effects of anti-androgens, finasteride and flutamide on development of prostatic lesions in a transgenic rat model** *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, **10**, 378-83 (2007)

Transgenic (TG) rats bearing a probasin promoter/simian virus 40 T antigen (SV40 Tag) construct were treated with antiandrogens to examine their ability to suppress prostate carcinogenesis. Finasteride and flutamide were administered to 10-week-old TG rats five times a week for 2, 5 and 7 weeks. Antiandrogen-treated prostates exhibited atrophic glandular structures with almost no expression of SV40 Tag and only weak signals for androgen receptors. Furthermore, quantitative data for ventral prostate adenocarcinomas showed significant decrease with antiandrogen treatment. Both finasteride and flutamide had the ability to suppress SV40 Tag-driven carcinogenesis through their different antiandrogenic mechanisms, suggesting that this TG model is suitable for exploring the potential of agents to inhibit prostate cancer

Keywords: Prostate cancer, Transgenic rats, Antiandrogen

\* Nagoya City University

Newwirth, E.\*, Honma, M., and Grosovsky, A.\*: **Interchromosomal crossover in human cell is associated with long gene conversion tracts.**

*Mol. Cell. Biol.*, **27**, 5261-5274 (2007)

Crossovers have rarely been observed in specific association with interchromosomal gene conversion in mammalian cells. In this investigation two isogenic human B-lymphoblastoid cell lines, TI-112 and TSCER2, were used to select for I-SceI-induced gene conversions that restored function at the selectable thymidine kinase locus. Additionally, a haplotype linkage analysis methodology enabled the rigorous detection of all crossover-associated convertants, whether or not they

exhibited loss of heterozygosity. This methodology also permitted characterization of conversion tract length and structure. In TI-112, gene conversion tracts were required to be complex in tract structure and at least 7.0 kb in order to be selectable. The results demonstrated that 85% (39/46) of TI-112 convertants extended more than 11.2 kb and 48% also exhibited a crossover, suggesting a mechanistic link between long tracts and crossover. In contrast, continuous tracts as short as 98 bp are selectable in TSCER2, although selectable gene conversion tracts could include a wide range of lengths. Indeed, only 16% (14/95) of TSCER2 convertants were crossover associated, further suggesting a link between long tracts and crossover. Overall, these results demonstrate that gene conversion tracts can be long in human cells and that crossovers are observable when long tracts are recoverable.

Keywords; Loss of heterozygosity, Haplotype linkage analysis, I-SceI

\* University of California

Yatagai, F.<sup>\*1</sup>, Umebayashi, Y.<sup>\*1</sup>, Suzuki, M.<sup>\*2</sup>, Abe, T.<sup>\*1</sup>, Suzuki, H.<sup>\*3</sup>, Shimazu, T.<sup>\*3</sup>, Ishioka, N.<sup>\*4</sup>, Iwaki, M.<sup>\*1</sup>, and Honma, M.: **Influence of low-dose and low-dose-rate ionizing radiation on mutation induction in human cells.**

*Advan. Space Res.*, **40**, 470-473 (2007)

This is a review paper to introduce our recent studies on the genetic effects of low-dose and low-dose-rate ionizing radiation (IR). Human lymphoblastoid TK6 cells were exposed to  $\gamma$ -rays at a dose-rate of 1.2 mGy/h (total 30 mGy). The frequency of early mutations (EMs) in the thymidine kinase (*TK*) gene locus was determined to be  $1.7 \times 10^{-6}$ , or 1.9-fold higher than the level seen in unirradiated controls [Umebayashi, Y., Honma, M., Suzuki, M., Suzuki, H., Shimazu, T., Ishioka, N., Iwaki, M., Yatagai, F., Mutation induction in cultured human cells after low-dose and low-dose-rate  $\gamma$ -ray irradiation: detection by LOH analysis. *J. Radiat. Res.*, **48**, 7-11, 2007]. These mutants were then analyzed for loss of heterozygosity (LOH) events. Small interstitial-deletion events were restricted to the *TK* gene locus and were not observed in EMs in unirradiated controls, but they comprised about half of the EMs (8/15) after IR exposure. Because of the low level of exposure to IR, this specific type of event cannot be considered to

be the direct result of an IR-induced DNA double strand break (DSB). To better understand the effects of low-level IR exposure, the repair efficiency of site-specific chromosomal DSBs was also examined. The pre  $\gamma$ -irradiation under the same condition did not largely influence the efficiency of DSB repair via end-joining, but enhanced such efficiency via homologous recombination to an about 40% higher level (unpublished data). All these results suggest that DNA repair and mutagenesis can be indirectly influenced by low-dose/dose-rate IR.

Keywords; TK6 cell, Low-dose/low-dose rate  $\gamma$ -rays, LOH analysis

<sup>\*1</sup> 理化学研究所

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*3</sup> 日本宇宙フォーラム

<sup>\*4</sup> 宇宙航空研究開発機構

Nakano, T.<sup>\*1</sup>, Morishita, S.<sup>\*1</sup>, Katafuchi, A., Matsubara, M.<sup>\*1</sup>, Horikawa, Y.<sup>\*1</sup>, Terato, H.<sup>\*1</sup>, Salem, A.M.H.<sup>\*1</sup>, Izumi, S.<sup>\*1</sup>, Pack, S. P.<sup>\*2</sup>, Makino, K.<sup>\*2</sup>, and Ide, H.<sup>\*1</sup>: **Nucleotide excision repair and homologous recombination systems commit differentially to the repair of DNA-protein crosslinks.**

*Mol. Cell*, **28**, 147-158, (2007)

DNA-protein crosslinks (DPCs)-where proteins are covalently trapped on the DNA strand-block the progression of replication and transcription machineries and hence hamper the faithful transfer of genetic information. However, the repair mechanism of DPCs remains largely elusive. Here we have analyzed the roles of nucleotide excision repair (NER) and homologous recombination (HR) in the repair of DPCs both in vitro and in vivo using a bacterial system. Several lines of biochemical and genetic evidence show that both NER and HR commit to the repair or tolerance of DPCs, but differentially. NER repairs DPCs with crosslinked proteins of sizes less than 12-14 kDa, whereas oversized DPCs are processed exclusively by RecBCD dependent HR. These results highlight how NER and HR are coordinated when cells need to deal with unusually bulky DNA lesions such as DPCs.

Keywords; DNA-protein crosslinks, base excision repair, homologous recombination

<sup>\*1</sup> 広島大学・院

\*<sup>2</sup> 京都大学・院

Sugo, N.<sup>\*1</sup>, Niimi, N., Aratani, Y.<sup>\*1</sup>, Masutani, M.<sup>\*2</sup>, Suzuki, H.<sup>\*3</sup>, and Koyama, H.<sup>\*1</sup>: **Decreased PARP-1 levels accelerate embryonic lethality but attenuate neuronal apoptosis in DNA polymerase  $\beta$ -deficient mice.**

*BBRC*, **354**, 656-616 (2007)

In mammalian cells, DNA polymerase  $\beta$  (Pol $\beta$ ) and poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) have been implicated in base excision repair (BER) and single-strand break repair. Pol $\beta$  knockout mice exhibit extensive neuronal apoptosis during neurogenesis and die immediately after birth, while PARP-1 knockout mice are viable and display hypersensitivity to genotoxic agents and genomic instability. To study this, we generate Pol $\beta$ <sup>-/-</sup>PARP-1<sup>-/-</sup> double mutant mice. Here, we show that the double mutant mice exhibit a profound developmental delay and embryonic lethality at mid-gestation. Importantly, the degree of the neuronal apoptosis was dramatically reduced in PARP-1 heterozygous mice in a Pol $\beta$  null background. The reduction was well correlated with decreased levels of p53 phosphorylation at serine-18. These results indicate that functional interactions between Pol $\beta$  and PARP-1 play important roles in embryonic development and neurogenesis.

Keywords: DNA polymerase  $\beta$ ; Knockout mouse; Neuronal apoptosis

\*<sup>1</sup> 横浜市立大学木原研究所

\*<sup>2</sup> 国立がんセンター研究所

\*<sup>3</sup> 帯広畜産大学

Takeiri, A.<sup>\*</sup>, Mishima, M.<sup>\*</sup>, Tanaka, K.<sup>\*</sup>, Shioda, A.<sup>\*</sup>, Harada, A.<sup>\*</sup>, Masumura, K., and Nohmi, T.: **Mutation spectra in cisplatin- and transplatin-treated GDL1 cells clarified the different mode of action of these compounds in mammalian cells.**

*Genes and Environ.*, **29**, 89-99 (2007)

We characterized the gene mutations induced by both cisplatin and transplatin isomers using cell line GDL 1 established from *gpt* delta transgenic mice. Our findings suggest that intrastrand crosslinks play key roles in the cytotoxicity and mutagenicity induced by three two platinum compounds and that the more efficient formation of intrastrand cross links of cisplatin

compared to transplatin may account for the potent cytotoxicity and clinical activity. The spectral analysis of mutations using GDL1 cells would provide valuable information on the mechanisms underlying the mutagenesis induced by the platinum stereoisomers.

Keywords: cisplatin, *gpt* delta mouse, GDL1 cells

\* 中外製薬 (株)

Aoki, Y.<sup>\*1</sup>, Hashimoto, A.H.<sup>\*1</sup>, Amanuma, K.<sup>\*1</sup>, Matsumoto, M.<sup>\*1</sup>, Hiyoshi, K.<sup>\*1</sup>, Takano, H.<sup>\*1</sup>, Masumura, K., Itoh, K.<sup>\*2</sup>, Nohmi, T., and Yamamoto, M.<sup>\*1</sup>: **Enhanced spontaneous and benzo(a)pyrene-induced mutations in the lung of Nrf2-deficient *gpt* delta mice.**

*Cancer Res.*, **67**, 5643-5648 (2007)

Transcription factor Nrf2 mediates inducible and constitutive expression of cytoprotective enzymes against xenobiotics and mutagens. To address whether Nrf2 is also involved in DNA protection, we generated *nrf2*<sup>+/-</sup>;*gpt* and *nrf2*<sup>-/-</sup>;*gpt* mice. The spontaneous mutation frequency of the *gpt* gene in the lung was approximately three times higher in *nrf2*-null (*nrf2*<sup>-/-</sup>) mice than *nrf2* heterozygous (*nrf2*<sup>+/-</sup>) and wild-type (*nrf2*<sup>+/+</sup>) mice. A single intratracheal instillation of benzo(a)pyrene (BaP) increased the lung mutation frequency 3.1- and 6.1-fold in *nrf2*<sup>+/-</sup> and *nrf2*<sup>-/-</sup> mice, respectively, compared with BaP-untreated *nrf2*<sup>+/-</sup> mice. Surprisingly, mutation profiles of the *gpt* gene in BaP-treated *nrf2*<sup>+/-</sup> mice was substantially different from that in BaP-untreated *nrf2*<sup>+/-</sup> mice. These results show that Nrf2 aids in the prevention of mutations in vivo and suggest that Nrf2 protects genomic DNA against certain types of mutations.

Keywords: Nrf2, mutant frequency, *gpt* delta mouse

\*<sup>1</sup> 国立環境研究所

\*<sup>2</sup> 筑波大

Hashimoto, A.H.<sup>\*1</sup>, Amanuma, K.<sup>\*1</sup>, Hiyoshi, K.<sup>\*2</sup>, Sugawara, Y.<sup>\*1,3</sup>, Goto, S.<sup>\*3</sup>, Yanagisawa, R.<sup>\*1</sup>, Takano, H.<sup>\*1</sup>, Masumura, K., Nohmi, T., Aoki, Y.<sup>\*1</sup>: **Mutations in the lungs of *gpt* delta transgenic mice following inhalation of diesel exhaust.**

*Environ. Mol. Mutagen.*, **48**, 682-693 (2007)

Diesel exhaust (DE) is a major airborne pollutant of urban areas. It contains various polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and nitrated PAHs. In this study,

*gpt* delta mice were treated with inhalation of DE, or a single intratracheal instillation of diesel exhaust particles (DEP) or DEP extract. In the lungs of mice treated with inhalation of 3 mg/m<sup>3</sup> DE for 12 weeks, the mutant frequency (MF) was 3.2-fold higher than that of the control group. An instillation of DEP and DEP extract resulted in a significant dose-dependent linear increase in MF. The mutagenic potency (MF/mg) of DEP extract (5.6 x 10<sup>-5</sup>) was double that of DEP (2.7 x 10<sup>-5</sup>), suggesting that the mutagenicity of the latter is derived primarily from compounds in the extract, which itself is responsible for ca. 50% of the weight of DEP.

Keywords: Diesel exhaust, mutant frequency, *gpt* delta mouse

\*1 国立環境研究所

\*2 筑波大

\*3 東邦大

Yatagai, F.<sup>\*1</sup>, Umabayashi, Y.<sup>\*1</sup>, Honma, M., Sugawara, K.<sup>\*1</sup>, Takayama, Y.<sup>\*1</sup>, and Hanaoka, F.<sup>\*2</sup>: **Mutagenic radioadaptation in a human lymphoblastoid cell line.**

*Mutat. Res.*, **638**, 48-55 (2008)

We investigated the mutagenic radioadaptive response of human lymphoblastoid TK6 cells by pretreating them with a low dose (5 cGy) of X-rays followed by a high (2 Gy) dose 6h later. Pretreatment reduced the 2-Gy-induced mutation frequency (MF) of the thymidine kinase (TK) gene (18.3 x 10<sup>-6</sup>) to 62% of the original level (11.4 x 10<sup>-6</sup>). A loss of heterozygosity (LOH) detection analysis applied to the isolated TK<sup>-</sup> mutants revealed the mutational events as non-LOH (resulting mostly from a point mutation in the TK gene), hemizygous LOH (resulting from a chromosomal deletion), or homozygous LOH (resulting from homologous recombination (HR) between chromosomes). For non-LOH events, pretreatment decreased the frequency to 27% of the original level (from 7.1 x 10<sup>-6</sup> to 1.9 x 10<sup>-6</sup>). cDNAs prepared from the non-LOH mutants revealed that the decrease was due mainly to the repression of base substitutions. The frequency of hemizygous LOH events, however, was not significantly altered by pretreatment. Mapping analysis of chromosome 17 demonstrated that the distribution and the extent of hemizygous LOH events were also not significantly

influenced by pretreatment. For homozygous LOH events, pretreatment reduced the frequency to 61% of the original level (from 5.1 x 10<sup>-6</sup> to 3.1 x 10<sup>-6</sup>), reflecting an enhancement in HR repair of DNA double-strand breaks. Our findings suggest that the radioadaptive response in TK6 cells follows mainly from mutations at the base-sequence level, not the chromosome level.

Keywords: Adaptive response, TK6 cells, LOH detection system

\*1 理化学研究所

\*2 大阪大学・院

Yasui, M., Suenaga, E., Koyama, N.<sup>\*1</sup>, Masutani, C.<sup>\*2</sup>, Hanaoka, F.<sup>\*2</sup>, Grúz, P., Shibutani, S.<sup>\*3</sup>, Nohmi, T., Hayashi, M., and Honma M.: **Miscoding properties of 2'-deoxyinosine, a nitric oxide-derived DNA Adduct, during translesion synthesis catalyzed by human DNA polymerases.**

*J. Mol. Biol.*, **377**, 1015-1023 (2008)

Chronic inflammation involving constant generation of nitric oxide (\*NO) by macrophages has been recognized as a factor related to carcinogenesis. At the site of inflammation, nitrosatively deaminated DNA adducts such as 2'-deoxyinosine (dI) and 2'-deoxyxanthosine are primarily formed by \*NO and may be associated with the development of cancer. In this study, we explored the miscoding properties of the dI lesion generated by Y-family DNA polymerases (pols) using a new fluorescent method for analyzing translesion synthesis. An oligodeoxynucleotide containing a single dI lesion was used as a template in primer extension reaction catalyzed by human DNA pols to explore the miscoding potential of the dI adduct. Primer extension reaction catalyzed by pol alpha was slightly retarded prior to the dI adduct site; most of the primers were extended past the lesion. Pol eta and pol kappaDeltaC (a truncated form of pol kappa) readily bypassed the dI lesion. The fully extended products were analyzed by using two-phased PAGE to quantify the miscoding frequency and specificity occurring at the lesion site. All pols, that is, pol alpha, pol eta, and pol kappaDeltaC, promoted preferential incorporation of 2'-deoxycytidine monophosphate (dCMP), the wrong base, opposite the dI lesion. Surprisingly, no incorporation of 2'-deoxythymidine monophosphate, the correct base, was observed opposite the lesion. Steady-state kinetic studies with pol alpha,



pol eta, and pol kappaDeltaC indicated that dCMP was preferentially incorporated opposite the dI lesion. These pols bypassed the lesion by incorporating dCMP opposite the lesion and extended past the lesion. These relative bypass frequencies past the dC:dI pair were at least 3 orders of magnitude higher than those for the dT:dI pair. Thus, the dI adduct is a highly miscoding lesion capable of generating A->G transition. This \*NO-induced adduct may play an important role in initiating inflammation-driven carcinogenesis.

Keywords; DNA adduct, inflammation, nitric oxide

\*1 静岡県立大学・院

\*2 大阪大学・院

\*3 ニューヨーク州立大学・院

Yamauchi, K.\*1, Kakinuma, S.\*1, Sudo, S.\*1, Kito, S.\*1, Ohta, Y.\*1, Nohmi, T., Masumura, K., Nishimura, M.\*1, and Shimada, Y.\*1: **Differential effects of low- and high-dose X-rays on *N*-ethyl-*N*-nitrosourea-induced mutagenesis in thymocytes of B6C3F1 *gpt*-delta mice**

*Mutat. Res.*, **640**, 27-37 (2008)

We examined the occurrence of mutations in thymic DNA following exposure of B6C3F1 *gpt*-delta mice to both ionizing radiation and *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU). Mice were exposed weekly to whole body X-irradiation (0.2 or 1.0 Gy), ENU (200 ppm) in the drinking water, or X-irradiation followed by ENU treatment. ENU exposure alone increased *gpt* mutant frequency by 10-fold compared to untreated controls. X-irradiation alone, at either low or high dose, reduced mutant frequency. Combined exposure to 0.2 Gy X-rays with ENU dramatically decreased mutant frequency compared to ENU treatment alone. In contrast, 1.0 Gy X-rays enhanced mutant frequency by about 30-fold and appeared to accelerate clonal expansion of mutated cells. These results indicate that the mode of the combined mutagenic effect is dose dependent.

Keywords: X-ray, ENU, combined effect

\*1 放射線医学総合研究所

Hidaka, K.\*1, Yamada, M., Kamiya, H.\*2, Masutani, C.\*3, Harashima, H.\*2, Hanaoka, F.\*3, and Nohmi, T.: **Specificity of mutations induced by incorporation of oxidized dNTPs into DNA by human DNA poly-**

**merase eta**

*DNA Repair*, **7**, 497-506 (2008)

Here, we report that human DNA polymerase  $\eta$  (h Pol  $\eta$ ) incorporates oxidized dNTPs, i.e., 2-OH-dATP and 8-OH-dGTP, into DNA in an erroneous and efficient manner, thereby inducing various types of mutations during in vitro gap-filling DNA synthesis. When 2-OH-dATP was present at a concentration equal to those of the four normal dNTPs in the reaction mixture, DNA synthesis by h Pol $\eta$  enhanced the frequency of G-to-T transversions eight-fold higher than that of the transversions in control where only the normal dNTPs were present. When 8-OH-dGTP was present at an equimolar concentration to the normal dNTPs, it enhanced the frequency of A-to-C transversions 17-fold higher than the control. It also increased the frequency of C-to-A transversions about two-fold. h Pol $\eta$  enhanced the frequency of single-base frameshifts and deletions with the size of more than 100 base pairs when 8-OH-dGTP was present in the reaction mixture. We suggest that h Pol $\eta$  may be involved in induction of various types of mutations through the erroneous and efficient incorporation of oxidized dNTPs into DNA in human cells.

Keywords: Oxidative mutagenesis, Nucleotide pool, human DNA polymerase  $\eta$

\*1 京都大学・院

\*2 北海道大学・院

\*3 大阪大学・院

Ema, M., Fujii, S.\*1, Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A. and Kamata, E.: **Two-generation reproductive toxicity study of the rubber accelerator *N,N*-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in rats**

*Reprod. Toxicol.*, **25**, 21-38 (2008)

Male and female Crl:CD (SD) rats were fed a diet containing rubber accelerator *N,N*-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) at 0, 80, 600 or 4500 ppm throughout the study beginning at the onset of a 10-week pre-mating period and continuing through the mating, gestation, and lactation periods for two generations. At 4500 ppm, decreases in the body weight, body weight gain, and food consumption were found in F0 males and females. No changes in the estrous cyclicity, copulation index, fertility index, gesta-

tion index, delivery index, number of implantations, pre-coital interval, or gestation length were observed in any generation at any dose of DCBS. Delayed preputial separation at 4500 ppm as well as delayed vaginal opening and higher body weight at the age of vaginal opening at 600 and 4500 ppm were found in the F1 generation. A transient change in performance in a water-filled multiple T-maze was found at 600 and 4500 ppm in F1 females. There were no compound-related changes in number of pups delivered, sex ratio of pups, viability of pups, anogenital distance, surface righting reflex, negative geotaxis reflex, mid-air righting reflex, pinna unfolding, incisor eruption, or eye opening in the F1 and F1 generations. The body weight of F1 and F2 male and female pups was lowered at 4500 ppm. Reduced uterine weight of the weanlings was noted in the F1 generation at 4500 ppm and in the F2 generation at 600 and 4500 ppm. The data indicate that the NOAEL of DCBS for two-generation reproductive toxicity is 80 ppm (5.2 mg/kg bw per day) in rats.

Keywords: *N,N*-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, Rubber accelerator, Two-generation reproductive toxicity

---

\*1 Safety Research Institute for Chemical Compounds Co. Ltd.

Ema, M., Fujii, S.\*<sup>1</sup>, Yabe, K.\*<sup>1</sup>, Matsumoto, M. and Hirata-Koizumi, M.: **Evaluation of reproductive and developmental toxicity of the rubber accelerator *N,N*-dicyclohexyl-2-benzothiazole sulfenamide in rats**

*Cong. Anom.*, **49**, 149-155 (2007)

Male and female Crl:CD (SD) rats were fed a diet containing the rubber accelerator *N,N*-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) at 0, 1500, 3000, 6000 or 10000 ppm (0, 83, 172, 343 or 551 mg/kg bw/day in males and 0, 126, 264, 476 or 707 mg/kg bw/day in females) for a total of 57 days beginning 16 days before mating in males, and a total of 61-65 days from 16 days before mating to day 21 of lactation in females. Body weight gains and food consumption were reduced in males at 6000 ppm and higher and females at 3000 ppm and higher. The weights of the spleen at 6000 and 10000 ppm and of the thymus at 10000 ppm were decreased in females. No changes in estrous cyclicity, copulation index, fertility index, gestation index,

delivery index, pre-coital interval, or gestation length were observed at any dose of DCBS. Numbers of implantations at 6000 and 10000 ppm and pups delivered at 10000 ppm were reduced. There were no changes in the sex ratio or viability of pups. The body weights of male and female pups were lowered at 6000 ppm and higher. Decreased weight of the spleen in weanlings was also observed in males at 1500 ppm and higher and in females at 3000 ppm and higher. The data indicate that DCBS possesses adverse effects on reproduction and development in rats.

Keywords: *N,N*-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, rubber accelerator, reproductive toxicity

---

\*1 Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

Ema, M., Hara, H.\*<sup>1</sup>, Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A. and Kamata, E.: **Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats**  
*Reprod. Toxicol.*, **25**, 89-99 (2008)

The developmental neurotoxicity of polysorbate 80 (PS80) was evaluated in rats. Crl:CD (SD) rats were given drinking water containing PS80 at 0, 0.018, 0.13, 1.0, or 7.5% (0, 0.035, 0.245, 1.864, or 16.783 ml/kg bw/day) on day 0 of pregnancy through day 21 after delivery. Pregnant rats were allowed to deliver spontaneously. Potential adverse effects of pre- and post-natal exposure on the development and function of the nervous system in offspring of rats given PS80 were examined. Maternal body weight was lowered at 7.5%. Number of pups born was lowered at 7.5%. There were no compound-related effects on locomotor activity of offspring on postnatal days (PNDs) 14-15, 17-18, 20-21 and 33-37. No compound-related changes were found in developmental landmarks, sexual maturation, or reflex responses. Although decreased rate of avoidance responses was noted on PNDs 23-27 in male and female offspring at 7.5%, no compound-related changes were found in performance in the conditioned avoidance response on PNDs 60-67. Histopathological examinations of the brain revealed no toxicological changes. Lowered body weight was observed in male and female offspring at 7.5%. The NOAEL in this study was considered to be 1.0% (1.864 ml/mg/kg bw/day).

Keywords: Polysorbate 80; Tween 80; Developmental neurotoxicity

\*1 Ina Research Inc.

Ema, M., Ito, Y.\*1, Matsumoto, M., Hirose, A. and Kamata, E.: **Screening study for repeated dose and reproductive/developmental toxicity of rubber accelerator, N, N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, in rats**

*Drug Chem. Toxicol.*, **30**, 167-180 (2007)

A screening study for a vulcanization accelerator *N,N*-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) was performed in rats. Rats were given DCBS by gavage daily at 0, 6, 25, 100, or 400 mg/kg. Males were dosed for a total of 44 days beginning 14 days before mating. Females were dosed for a total of 40-51 days beginning 14 days before mating to day 3 of lactation. Toxicologic changes were significantly noted only at 400 mg/kg. Three females died. An increased incidence of females showing decreased locomotor activity, soil of the lower abdominal fur, and reddish tears was observed. A lowered body weight was found in males and females. Increased urinary ketones and serum inorganic phosphorus and decreased serum glutamate pyruvate transaminase in males were found. Increased absolute and relative weights of the kidneys in males and decreased absolute weight of the thymus in both sexes were noted. Significant fatty degeneration of the renal tubular epithelia, vacuolation of the adrenocortical cells, and atrophy of the spleen were observed in females. Significant decreases in the gestation index, numbers of corpora lutea, implantations, pups born and pups born alive, live birth index, and viability index were detected. It is concluded that the No Observed Adverse Effect Levels (NOAELs) for repeat dose and reproductive/developmental toxicity are 100 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> in this screening study.

Keywords: *N,N*-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, Reproductive and developmental toxicity, Vulcanization accelerator

\*1 Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology

Hirata-Koizumi, M., Matsuyama, T.\*1, Imai, T., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **Gonadal influence on the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole in rats**

*Drug Chem. Toxicol.*, **31**, 115-126 (2008)

Previously, we showed that susceptibility of male rats to the toxicity of an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole (HDBB), was nearly 25 times higher than that of females. In the current study, we investigated the role of sex steroids in the mediation of the gender-related difference using castrated rats. Male and female castrated CD (SD) rats were given HDBB by gavage at 0, 0.5, 2.5, or 12.5 mg/kg/day for 28 days. No deaths, clinical signs of toxicity, or changes in body weight or food consumption were found at any doses. Blood biochemical changes suggestive of hepatic damage, such as increased levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, and lactate dehydrogenase, were detected at 12.5 mg/kg/day in males. Absolute and relative liver weight increased at 0.5 mg/kg/day and above in males and at 12.5 mg/kg/day in females. In the liver, histopathological changes, such as nucleolar enlargement, increased mitosis, hypertrophy in hepatocytes, and/or focal necrosis were observed at 0.5 mg/kg/day and above in males, and at 2.5 mg/kg/day and above in females. These findings indicate that castration markedly reduced the gender-related differences in toxicity of HDBB in rats.

Keywords: Benzotriazole UV absorber, Castration, Gender-related difference.

\*1 Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Hirata-Koizumi, M., Matsuyama, T.\*1, Imai, T., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **Lack of gender-related difference in the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole in preweaning rats**

*Drug Chem. Toxicol.*, **31**, 275-287 (2008)

In our previous toxicity studies using young rats, we showed that an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole (HDBB), principally affected the liver, and male rats had nearly 25 times higher susceptibility to the toxic effects than females. In the present study, the toxicity of HDBB was investigated in preweaning rats. HDBB was administered by gavage to male and female CD (SD) rats from postnatal days 4 to 21 at a dose of 0, 0.1, 0.5, 2.5, or 12.5 mg/kg/day. No substance-related deaths, clinical signs of toxicity, or body-weight changes were observed.

Increased levels of albumin, AST and ALP in both sexes, BUN in males, and LDH in females were found at 12.5 mg/kg. Liver weights increased at 2.5 mg/kg and above in both sexes. Histopathologically, hepatocellular findings, such as nucleolar enlargement, anisokaryosis, increased mitosis, and/or hypertrophy, were observed at 2.5 mg/kg and above in both sexes. These results indicate no gender-related differences in the susceptibility to the toxic effects of HDBB in preweaning rats.

Keywords: Benzotriazole UV absorber, Preweaning rat, Gender-related difference.

---

\*1 Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Hirata-Koizumi, M., Noda, A.<sup>\*1</sup>, Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **Reproductive and developmental toxicity screening test of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats**

*Reprod. Toxicol.*, **25**, 231-238 (2008)

Twelve male and female rats per group were given tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA) by gavage at 0, 15, 50, 150 or 500 mg/kg/day. Males were dosed for 47 days, beginning 14 days before mating, and females were dosed for 42-52 days beginning 14 days before mating to day 4 of lactation throughout the mating and gestation period. Changes in locomotor activity, inhibition of body weight gain, and/or histopathological changes in the thymus, spleen, testes and/or epididymides were observed in males and females at 150 mg/kg and above. No effects of THFA were found on the copulation index, fertility index, or the number of corpora lutea and implantations in pregnant females. At 500 mg/kg, no pregnant females delivered any pups. At 150 mg/kg, gestation length was prolonged, and the total number of pups born and the number of live pups on postnatal days 0 and 4 was markedly decreased. No effects of THFA were found on the sex ratio and body weight of live pups, or the incidence of pups with malformations or variations. Based on these findings, the NOAELs for parental and reproductive/developmental toxicity of THFA were concluded to be 50mg/kg/day in rats.

Keywords: Tetrahydrofurfuryl alcohol; Reproductive and developmental toxicity; Rat

---

\*1 Research Institute for Animal Science in Biochemistry & Toxicology,

Hirata-Koizumi, M., Ogata, H.<sup>\*1</sup>, Imai, T., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **A 52-week repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole in rats**

*Drug Chem. Toxicol.*, **31**, 81-96 (2008)

A 52-week repeated dose toxicity study of an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole (HDBB), was conducted according to OECD TG 452 under GLP. CD (SD) IGS rats were given HDBB by gavage at 0, 0.1, 0.5, or 2.5 mg/kg/day in males and 0, 0.5, 2.5, or 12.5 mg/kg/day in females. No substance-related deaths or clinical signs of toxicity were observed in any group; however, a lowered body weight was found from day 36 to the end of the 52-week administration period at 2.5 mg/kg in males. At the completion of the dosing period, a decrease in red blood cells at 0.5 mg/kg and higher, and in hematocrit at 2.5 mg/kg, was detected in males. Blood biochemical changes, including increases in the levels of alkaline phosphatase and glucose and the A/G ratio, were also found at 0.5 mg/kg and higher in males and at 12.5 mg/kg in females. At necropsy, absolute and relative liver weight was increased at 0.5 mg/kg and higher in males and at 12.5 mg/kg in females. Histopathological changes were observed in the liver; centrilobular hypertrophy of hepatocytes at 0.5 mg/kg and higher in males, and at 12.5 mg/kg in females, and altered hepatocellular foci at 0.5 mg/kg and higher, and cystic degeneration and lipofuscin deposition in hepatocytes at 2.5 mg/kg in males. Based on these findings, the no observed adverse effect level was concluded to be 0.1 mg/kg/day in male rats and 2.5 mg/kg/day in female rats.

Keywords: Benzotriazole UV absorber, Chronic toxicity, Gender-related difference.

---

\*1 Panapharm Laboratories Co., Ltd.

Hirata-Koizumi, M., Watari, N.<sup>\*1</sup>, Mukai, D.<sup>\*1</sup>, Imai, T., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **A 28-day repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole in rats**

*Drug Chem. Toxicol.*, **30**, 327-341 (2007)

To examine the possible repeated-dose toxicity of an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole (HDBB), CD (SD) IGS rats were

administered HDBB by gavage at a dose of 0 (vehicle: corn oil), 0.5, 2.5, 12.5, or 62.5 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> for 28 days. At the completion of the administration period, a decrease in red blood cells, hemoglobin, and hematocrit was noted only in males at 2.5 mg/kg and more. Blood biochemical changes were noted at 0.5 mg/kg and more in males and at 62.5 mg/kg in females. Histopathologic changes were observed principally in the liver (vacuolar degeneration and hypertrophy of hepatocytes, bile duct proliferation, etc.) and in the heart (degeneration and hypertrophy of myocardium and cell infiltration). These changes were noted at 0.5 mg/kg and more in males and at 12.5 mg/kg and more in females. At higher doses, hypertrophy of tubular epithelium in the kidneys and diffuse follicular cell hyperplasia in the thyroids in both sexes and increased severity of basophilic tubules in the kidneys and extramedullary hematopoiesis in the spleen in males were also detected. After the 14-day recovery period, these changes mostly recovered in females but not in males. Based on these findings, no observed adverse effect level (NOAEL) was concluded to be less than 0.5 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> in male rats and 2.5 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> in female rats.

Keywords: Benzotriazole UV absorber, Gender-related difference, Repeated dose toxicity,

days followed by a 14-day recovery period. No deaths were observed in males of any dose group or in females of the recovery groups. At 7.0 mg/kg bw/day, eight females died and two animals were moribund during late pregnancy, and a significant decrease in body weight gain was found in both sexes. Hematocrit was significantly higher at 0.78 mg/kg bw/day and above in the main group males at the end of administration period. Reduction in extramedullary hematopoiesis in the spleen was significant at 2.33 mg/kg bw/day in the main group females. Sperm analysis revealed a decrease in sperm motility and an increase in the rates of abnormal sperm, abnormal tail and abnormal head at 7.0 mg/kg bw/day. A number of dams delivered their pups and of dams with live pups at delivery was significantly lowered in the 7.0 mg/kg bw/day group. Based on these findings, the LOAEL for males and NOAEL for females were 0.78 mg/kg bw/day, and the NOAEL for reproductive/developmental toxicity was considered to be 2.33 mg/kg bw/day.

Keywords: Dinoseb, nitrophenolic herbicide, reproductive and developmental toxicity

\*1 Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides (An-pyo Center)

Matsumoto, M., Furuhashi, T.<sup>\*1</sup>, Poncipe, C.<sup>\*2</sup> and Ema, M.: **Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test of the nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol, in rats**

*Environ. Toxicol.*, **23**, 169-183 (2008)

In a combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test, Crj:CD (SD) IGS rats were dosed with dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol, by gavage at 0 (vehicle), 0.78, 2.33 or 7.0 mg/kg bw/day. Six males per group were dosed for a total of 42 days beginning 14 days before mating. Twelve females per group were dosed for a total of 44-48 days beginning 14 days before mating to day 6 of lactation throughout the mating and gestation period. Recovery groups of six males per group and non-pregnant six females per group were dosed for 42

\*1 Nihon Bioresearch Inc.

\*2 SafePharm Laboratories Ltd.

鎌田栄一：化学物質の安全性試験結果公表システムとしての既存化学物質毒性データベース

日本化学会情報化学部会誌, **25**, 96-98 (2007)

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、新規化学物質のヒトへの安全性を評価する目的で、スクリーニング試験としてテストガイドライン(TG)が定められ、それに基づいて遺伝子突然変異を指標とする「細菌を用いる復帰突然変異試験」(AMES試験)及びDNAの損傷を指標とする「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」(染色体試験)、更に、ヒトへの一般毒性を推測するためにラットを用いた「ほ乳類を用いる28日間反復投与毒性試験」(28日間試験)が実施されます。既存化学物質の安全性審査においても新規化学物質と同様の試験結果やOECDのTGに基づいた試験結果を参考に審査されます。既存化学物質毒性データベース(JECDB)は既存化学物質の安全性審査に用いられた試験結果を集積したデータベースで、格納されている安全性試験報告は全て統一されたテストガイドラインの元に実施されており、GLPに基づいた試験施設で試験は行われ、更に、使用するラットについても、動物の系統や生

産業者もある程度統一されていることから、試験の質が均一化されており、安全性評価の基礎的資料として非常に有用な資料となっています。

新規化学物質を化審法に基づいて申請する場合、まず、分解度試験を実施し、環境中で分解するか否かを検討します。もし、分解物がJECDBの中の物質の場合、このDBのデータが化学物質調査会に提出されて、安全性評価の資料と成っています。更に、OECDのHPV点検事業において、日本が分担しているHPV物質の報告書には、JECDBの試験報告が引用されて、更に、OECD加盟国についても同様に引用をしています。また、本年度から始まった（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）のプロジェクトの内「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」では、その第一期としてこのJECDBの内容を分析し、臓器毎に化学構造と毒性徴候を精査して、構造活性相関作製の為の毒性知識情報データベースを作製しています。以上の様にJECDBは日本のみならず外国でも利用されており、その存在意義は重要であることから、今後も品質の高い試験報告の数を増やしていきたいと考えています。

Keywords: Existing Chemicals, GINC, New Chemical Control Act in Japan

### 大野泰雄：動物福祉と動物実験代替法への考慮の必要性について

*Biophilia*, 3, 4-5 (2007)

生命科学の研究や教育、医薬品等の有効性及び安全性評価において、依然として動物実験は欠かせないものであるが、動物福祉への社会の関心の高まりを考慮し、3Rsの原則に則った試験を実施することにより、必要な動物実験に対する社会の支持が得られることを述べた。一方、日本の薬学部での3R教育には改善すべきところがあることを示した。また、日本で2007年8月に開催される第六回国際動物実験代替法会議を紹介した。

Keywords: Alternative methods, 3Rs, Education

### 大野泰雄, 小野俊介：マイクロドーズ試験ガイダンスの検討について

医薬品研究, 38, 623-638 (2007)

医薬品開発においては、臨床開発段階で開発中止に至る候補物質が多く、多大な費用と時間をロスしている。そこで、欧米では通常の第一相臨床試験に入る前に、探索的臨床試験を実施して、第一相以後の成功率を高める努力が行われている。我が国においても探索的臨床試験を実施できるようにする必要があることから、「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究班」では、その意義と我が国における実施に向けての問題点等を検討した。探索的臨床試験ではその目的と投与量に基づき、1) 極めて低用量を用いて薬物動態を検討する「マイクロドーズ臨床試験 (MD試験)」と、2) MD試験よりは高いが、臨床用量以下の用量を用い、薬効用量に近い用量での薬物動態と薬効につながる作用を評価するための準薬効用量探索的臨床試験、及び3) 毒性は現れないが、薬効は現れると想定される用量を用い、薬物動態や薬物相互作用、及びヒトでの薬効を評価する薬効用量探索的臨床試験に大別し、それぞれの実施に必要な非臨床試験の範囲について、調査した。また、MD試験で使われる用量の範囲で毒性を現すものは、微生物毒素を除き、極めてまれであることを示した。

Keywords: exploratory clinical test, microdose test, drug development

### 大野泰雄：動物実験代替法の国際動向

*Fragrance Journal*, 10, 20-28 (2007)

動物実験代替法に係る国際的動向について、その歴史から最近の状況まで概観した。OECDは3Rsの原則を考慮した毒性試験の見直しや新たな試験法の導入を行うとともに、代替法のバリデーションと行政的受け入れに関する指針 (1996) や人道的なエンドポイントに関する指

針 (2000) を作成するとともに、試験法専門家会議に動物福祉団体の参加を認めた (2002)。EUでは2009年までに化粧品安全性評価のための動物実験を全廃するとともに、動物実験を実施した化粧品の販売を禁止する予定である。また、化学物質安全性評価のためのREACH計画においては、多数の動物実験が予想されることから、ECVAMを中心に代替法の開発を急いでいる。また、2005年には3Rs宣言を行い産官が協力して代替法開発を促進することを約束した。米国ではICCVAMを中心に代替法の評価を行ってきたが、2006年には代替法開発に関する5ヶ年計画を発表した。また、2007年8月に日本動物実験代替法学会と学術会議およびAlternative Congress Trustの共催で第六回国際代替法会議が東京で開催され、アジアからも多くの参加者があり、関心の高さが示された。

Keywords: alternative methods, international trends

### 内藤真策<sup>\*1</sup>, 古田 盛<sup>\*1</sup>, 吉田武美<sup>\*2</sup>, 北田光一<sup>\*3</sup>, 笹木 修<sup>\*4</sup>, 海野 隆<sup>\*5</sup>, 大野泰雄, 小野寺博志<sup>\*4</sup>, 川村信之<sup>\*6</sup>, 黒川美佐男<sup>\*1</sup>, 佐神文郎<sup>\*1</sup>, 篠田和俊<sup>\*4</sup>, 中澤隆弘<sup>\*1</sup>, 山崎恒義<sup>\*7</sup>: 医薬品開発における代謝物の安全性評価についての考え方

医薬品研究, 38, 495-498 (2007)

代謝物の安全性評価はひとつの理論的枠組みでの判断は困難であり、基本的にはケースバイケース的な対応が必要となるが、やはり何らかの共通の認識が必要と思われる。そのためには、コンセプトペーパーのような概念を作ることも有用であり、ある程度の柔軟性を持たせた考え方が医薬品開発、ひいては社会にとっても役に立つのではないかと。また、このような考え方を集約することは、ガイダンスの必要性に関する議論にもつながる。代謝物の安全性を的確に評価して、臨床試験において親化合物から予測できない副作用や代謝物に起因すると考えられる症状も考慮しながら、代謝物の正確なプロファイルを把握する必要がある。また、代謝物の安全性評価については科学的に無意味な試験は省くことにより、良質な医薬品を医療の現場に速やかに提供することが重要と考える。

<sup>\*1</sup> 日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会

<sup>\*2</sup> 昭和大学薬学部

<sup>\*3</sup> 千葉大学医学部付属病院薬剤部

<sup>\*4</sup> 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

<sup>\*5</sup> 米国研究製薬工業協会

<sup>\*6</sup> 欧州製薬団体連合会日本支部技術委員会

<sup>\*7</sup> 共立薬科大学

Shinsaku Naito<sup>\*1</sup>, Shigeru Furuta<sup>\*1</sup>, Takemi Yoshida<sup>\*2</sup>, Mitsukazu Kitada<sup>\*3</sup>, Osamu Fueki<sup>\*4</sup>, Takashi Unno<sup>\*5</sup>, Yasuo Ohno<sup>\*6</sup>, Hiroshi Onodera<sup>\*4</sup>, Nobuyuki Kawamura<sup>\*7</sup>, Misao Kurokawa<sup>\*1</sup>, Fumio Sagami<sup>\*1</sup>, Kazutoshi Shinoda<sup>\*4</sup>, Takahiro Nakazawa<sup>\*1</sup>, Tsuneyoshi Yamazaki<sup>\*8</sup>: **Safety evaluation of drug metabolites in development of pharmaceuticals.**

*J. Toxicol. Sci.*, **32**, 329-341 (2007)

Safety assessment of drug metabolites in the development of pharmaceuticals was discussed in January 2007 at the kick-off meeting of a "Drug Evaluation Forum", with reference to the views of clinicians and other academic representatives. Safety evaluation of metabolites cannot readily be based on a single theoretical framework, and basically a case-by-case approach is called for. These evaluations should be performed precisely and an accurate profile secured taking into account adverse reactions that are unpredictable from the parent compound administered in clinical studies and any signs or symptoms that may be associated with the metabolites. In addition, elimination of scientifically meaningless metabolite safety assessment studies is essential for prompt supply of high-quality drugs to the medical frontline. Preparation of an outline concept paper would be useful for achievement of shared understanding of issues of this type. Collective viewpoints obtained in this fashion are also relevant to the discussion on the need for guidance, and, given a degree of flexibility, may also be helpful for drug development and, in turn, society at large.

Keywords: metabolite, safety assessment, drug development

<sup>\*1</sup> Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Drug Evaluation Committee, Non-clinical Evaluation Subcommittee, Torii Nihonbashi Bldg., 3-4-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo, 103-0023, Japan

<sup>\*2</sup> Showa University, School of Pharmaceutical Sciences, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8555, Japan

<sup>\*3</sup> Chiba University Hospital, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260-8677, Japan

<sup>\*4</sup> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Shin-Kasumigaseki Building, 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

<sup>\*5</sup> Pharmaceutical Research and Manufactures of America, 4F Landic II, Toranomom, Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan

<sup>\*6</sup> National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga Setagaya-ku, Tokyo, 158-8501, Japan

<sup>\*7</sup> European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, GSK Bldg., 4-6-15, Sendagaya, Shibuya-ku, Tokyo 151-8566, Japan

<sup>\*8</sup> Kyoritsu University of Pharmacy, Kyoritsu University of Pharmacy, 1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan

大野泰雄：薬学研究における動物実験代替法研究の重要性とその問題点

薬学雑誌, **128**(5), 735-740 (2008)

Japanese animal protection law was amended in 2005 to include 3Rs principle to animal experiments. According to this new law, the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, the Technology, Ministry of Health, Labor, and Welfare, and the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries notified several guidelines in 2006. These guidelines indicated responsibility of the president of each research institute conducting animal experiment, needs of animal experiment committee (AEC) and education to scientists, and etc. After about half year of this notification, I conducted survey on how these guidelines were put into practice in the pharmaceutical colleges and universities. I received 29 answers from 24 institutes. It seemed that every institute followed the guidelines. However, there were many institutes where their circumstances were not enough. For example, existence of alternative methods and degree of distress and pain were not asked in some application form to AEC. Education for proper conduct of animal experiments (3Rs, methods to evaluate and decrease distress and pain, and methods of euthanasia) was not conducted in many institutes. It seemed necessary to improve further.

Keywords: animal experiment, alternative, Japanese animal protection law, guideline, ethical committee

川西 徹：抗体医薬の現状と展望

日薬理誌, **131**, 102-108 (2008)

抗体医薬の開発が活発に行われている。その背景、現状、さらには今後開発されるであろう抗体医薬の特徴、およびその評価にあたっての問題点を概説した。

Keywords: antibody, quality control, biologics

四方田千佳子：ジェネリック医薬品とは

ファルマシア, **43**, 757-762 (2007)



ジェネリック医薬品とはどのようなものを指し、その承認審査の方法、経口固形製剤における品質再評価の現状、ジェネリック医薬品の品質の確保対策等について解説した。

Keywords: generic drugs, oral dosage forms, quality

四方田千佳子：経口固形製剤の品質をめぐる諸問題  
PHARMASTAGE, 8, 1-3 (2007)

経口固形製剤の品質確保と溶出試験について概説し、さらに、残っている問題点、製剤試験のあり方などについて述べた。

Keywords: oral dosage forms, quality, dissolution test

吉岡澄江, 阿曾幸男, 川西 徹：水分吸着曲線の解析  
による局方収載添加剤の吸湿性に関する研究

医薬品研究, 39, 51-56 (2008)

日本薬局方 (JP) 各条の水分に関する規格項目としては、「水分」と「乾燥減量」があり、定量や純度試験の試料としては「乾燥した試料」と「乾燥物 (脱水物) 換算」のいずれかの記載が用いられているが、糖類および高分子添加剤の中には、特異的な水分吸着性を示すものがあり注意を要する。これらの試験項目や試験法の選択に、より理論的に適正な根拠を与えるべく吸着等温線および吸着速度を実測し、JP規格の妥当性について検証した。その結果、「水分」と「乾燥減量」に関して、現行JPはほぼ妥当な設定がなされていると思われるが、定量等の試験試料に関しては、たとえばデキストランのように、「乾燥した試料」ではなく「乾燥物換算」の適用を考慮すべきであると思われるもの、D-ソルビトールや果糖のように「乾燥した試料」を用いる試験操作中の吸湿に注意が必要なものなどが認められた。さらに、無水乳糖では高湿度条件下での保存によって乳糖水和物に変化することが明らかになり、保存条件に注意を要することが分かった。

Keywords: Japanese Pharmacopoeia, Excipient, Water sorption isotherm.

三宅正一<sup>\*1</sup>, 稲津邦平<sup>\*2</sup>, 伊井義則<sup>\*3</sup>, 竹谷浩一<sup>\*4</sup>, 西畑利明<sup>\*4</sup>, 檜山行雄：GMP適合調査のシステム査察に基づくチェックリストの解説

PHARMTECH JAPAN, 23(5), 773-785 (2007)

平成17年度厚生労働科学研究「規制管轄当局のGMP査察に関わる研究」により作成された医薬品GMP査察におけるチェックリストの解説である。

医薬品事業の国際化の拡大に伴い、国際的調和を推進される中で医薬品製造所の製品の品質責任の強化がより一層要求されている。医薬品製造所の製品品質責任を達

成するために、品質システムの設定と運用が重要であることに伴い、規制管轄当局のGMP査察 (薬事法上のGMP適合性調査のこと) も製造所の医薬品品質確保に係わる責任遂行システムを含めた方法を提示し、製造所の理解を推進する必要がある。厚生労働科学研究の本研究班は、平成15年度の研究においてGMP査察方針 (GMP査察基本方針と実施方針11項目) を提案し、平成16年度の研究では、GMP査察方針に基づき、GMP査察の普遍化、適正化および効率化を図るためのGMP査察へのGMPシステム査察手法の導入と製造所の評価基準およびGMP査察の効率化を提案し、さらに、GMP査察のGMPシステム制度に係わる構成システムとして6サブシステムと調査目的・対象を提案した。平成17年度の研究は、規制管轄当局のGMP査察のシステム制度に基づくGMP査察実施に際しての調査方法の提案研究を主体とした。その成果として、サブシステムの再分類の提案、各サブシステムの定義と定義に基づくGMP査察対象の提案、ならびにGMP査察運用のための調査用チェックリスト作成し、チェックリストの活用を提案した。

Keywords: Good manufacturing practices, inspection

\*1 ベネシス

\*2 ファーマサービス イコマ

\*3 小野薬品工業

\*4 参天製薬

坂本知昭, 藤巻康人<sup>\*1</sup>, 檜山行雄：分光分析技術を用いた医薬品の品質分析手法の開発に関する研究 I. 顕微レーザーラマン分光分析・マッピングを用いたテープ剤と顆粒剤の品質評価技術としての適用性について  
PHARMTECH JAPAN, 23, 27-36 (2007)

顕微レーザーラマン分光分析・マッピング技術 (MLRSM) による医薬品評価手法への適用性について検討を行った。結晶化することにより放出速度の制御を行うTDDS製剤であるツロブテロール (TBR) テープについて、MLRSMを用いた解析を試みたところ、テープ剤基剤中のTBRの顕微視的観察による結晶塊の形成状況の区別ができ、また顕微視的観察結果に対応するラマンケミカルマッピングを得ることができた。一方で、顆粒剤表面における主薬及び添加剤の分布について、MLRSMを用いて解析を試みたところ、主薬及び各添加剤における特徴的なラマン吸収を得ることができ、その特異的波数を選択してケミカルマッピングを作成したところ、顆粒剤表面における各成分の分布を得ることが可能であった。MLRSMは、顕微視的に試料表面を観察しながら焦点を合わせて測定が可能なこと、また赤外分光法と同様に波数帰属が比較的容易に可能なこともあり、個々の成分を

特徴的な波数に検出してそのケミカルマップを作成することにより、微小領域における特異性の高い化学分布を得ることが可能であることがわかった。これらの結果はMLRSM技術が医薬品のより深い品質特性の理解のために極めて有用な評価ツールとなり得ることを示唆している。

Keywords: Raman spectroscopy, Raman mapping microscope, TDDS, Granule, Chemical mapping

\*1 (財) ヒューマンサイエンス振興財団

坂本知昭, Portieri, A.\*<sup>1</sup>, 笹倉大督\*<sup>2</sup>, 高田恭憲\*<sup>3</sup>, 松原智之\*<sup>2</sup>, 間和之助\*<sup>3</sup>, 三浦 剛\*<sup>2</sup>, Taday, P.\*<sup>1</sup>, 寺原孝明\*<sup>3</sup>, Arnone, D.\*<sup>1</sup>, 檜山行雄: 分光分析技術を用いた医薬品の品質分析手法の開発に関する研究 II. —テラヘルツ波技術の医薬品分析への適用性研究— その1—テラヘルツパルス分光分析・イメージング技術におけるTDDS製剤の品質評価技術としての適用性について *PHARMA TECH JAPAN*, 24, 7-13 (2008)

著者らは分光分析技術を用いた医薬品の評価分析技術の開発に関する研究の一環として、テラヘルツ波技術を用いた医薬品評価手法の開発を行っているが、平成18年度厚生労働科学研究補助金研究 (H17-医薬—一般-040) 分担研究として、経皮型薬物伝達システム (TDDS) をもつ製剤の品質分析手法としてテラヘルツパルス分光分析/イメージング (TPS/TPI) 技術の適用研究を行ったので紹介する。本研究では、主薬にツロブテロール (TBR) を選択し、放出制御のために結晶化する処方設計をもつテープ基剤中のTBRの結晶の検出を行った。テラヘルツ電場波形のフーリエ変換スペクトルを得ることによりTBRの指紋的な波形を得ることが可能であった。また、テープ基剤中のTBR結晶塊について、パルス波の屈折率の変化によるテラヘルツイメージを得ることが可能であった。

Keywords: Terahertz pulsed spectroscopy, Terahertz pulsed imaging, TDDS, Tulobuterol

\*1 TeraView Limited

\*2 Bruker Optics K.K.

\*3 TDDS Laboratory, Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc.

坂本知昭, 藤巻康人\*<sup>1</sup>, 檜山行雄: 近赤外分光法を用いた医薬品の規格・基準の設定に関する研究 (その1) 試料の状態及びスペクトル前処理が定量値信頼幅に与える影響並びに非ケモメトリック定量モデルの構築と定量精度に関する研究 *医薬品研究*, 39, 38-50 (2008)

粉末試料に対する拡散反射NIRスペクトルの定量的適用に向けた変動因子とスペクトル前処理の影響について、医薬品添加物としてよく用いられる乳糖—水和物を用いて検討した。すり混ぜた乳糖 (GLM) とすり混ぜていない乳糖 (NGLM) を拡散反射NIRスペクトルで測定した。NGLM及びGLMから得られた原スペクトルの吸光度の繰返し精度の95%信頼区間はほぼ同じであったが、両者における測定バイアルの再設置を行った場合の吸光度値の95%信頼区間がNGLMの方が10倍広い幅を示した。またスペクトル前処理を行った場合には、SNV前処理を行った吸光度の信頼区間がMSC前処理を行った場合と比較して広い幅を示した。これらの結果はスペクトル前処理が測定で得られる吸光度の母平均の信頼幅に影響を与えることが示唆される結果となり、拡散反射NIRスペクトル測定において定量的分析を行う際には、これらの変動因子を考慮した吸光度値の統計的信頼幅を定量値に反映させることがより正確な定量値分布の予測のために重要であることが示唆された。

エテンザミド (ETZ) の特徴的な吸収のピーク強度を使用した拡散反射NIR測定におけるETZ/乳糖混合物の粉末及び錠剤中のETZの定量精度について検討した。それぞれの定量モデルについてピーク強度—濃度相関における相関係数を用いて評価を行った。3種類のETZに特徴的な吸収ピーク (CHの結合音, 第一倍音及び第二倍音領域) を選択した。低波数側領域においての高い濃度依存性な相関関係は混合物粉末から得られたが、錠剤では高波数側領域において高い相関関係を示した。濃度依存性な低波数側へのピークシフト現象が錠剤化 (圧縮成形) により観察された。また、圧縮成形はベースラインの安定性ばかりでなく、ピーク強度の変化とピークシフトにも影響を与えた。本研究から、スペクトルの微分処理で引き起こされる波形分離現象やピークシフトについて、単波長による定量モデルを作る際には考慮すべきであることが示唆されたが、2成分から構成される試料では少ないサンプル量で比較的高い精度を持つ定量モデルで達成されることが示された。

Keywords: NIR, Diffusion reflectance, Sample preparation, Data pre-processing, Confidence interval, Non-chemometric, Quantitative model, Variation factor

\*1 東京都立産業技術研究センター

坂本知昭: 品質試験検査室管理指針と品質マネジメント

*PHARM STAGE*, 7, 1-4 (2008)

厚生労働科学研究費補助金研究の成果物として発表した医薬品・医薬部外品品質試験検査室管理指針の概要に

ついて、指針の適用範囲、医薬品等GMP運用下での役割、指針の構成、品質試験検査の考え方、品質試験検査に求められる質と品質保証システムの観点に基づき解説した。

Niimi, S., Harashima, M.<sup>\*</sup>, Hyuga, M. and Yamaguchi, T.: **Study of hepatocytes using RNA interference**  
*Journal of Organ Dysfunction*, **3**, 164-182 (2007)

RNA interference (RNAi) is the process of sequence-specific gene silencing, initiated by small double-stranded RNA homologous in sequence to the target gene. Various factors involved in the regulation of hepatocyte function have been identified using RNAi, indicating that RNAi is a useful strategy for characterization. There has been some success in treating experimental liver dysfunction using RNAi in several model systems, suggesting a promising new therapeutic strategy. A number of groups have also demonstrated that RNAi can interfere with hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) gene expression and replication in several model systems, suggesting a new approach for the treatment of these viral diseases. This review summarizes studies of hepatocytes using RNAi.

Keywords : hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatocyte

<sup>\*</sup> Nihon University College of Bioresource Sciences

Itoh, S., Takakura, D., Kawasaki, N., Yamaguchi, T.: **Glycosylation analysis using LC/MS and LC/MS<sup>n</sup>. Site-specific glycosylation analysis of a glycoprotein**  
*The Protein Protocols Hand-book. Third Edition.* Humana Press, USA. Edited by John Walker (2007)  
組織プラスミノゲンアクチベータを例に、LC/MS及びLC/MS<sup>n</sup>を用いた部位特異的糖鎖不均一性解析方法を解説した。

Keywords: LS/MS<sup>n</sup>, site-specific glycosylation, t-PA

山口照英 : **Gene Therapy Discussion Groupの動向について**  
医薬品研究, **38**, 50-59, (2007)

2006年ICH横浜会議において開催された遺伝子治療専門化グループ会議では、遺伝子治療に関する各極の状況について意見交換を行うと同時に、遺伝子治療薬の生殖細胞への挿入リスクについてのICH見解案についての議論を行った。遺伝子治療薬の生殖細胞への挿入リスクについては生殖発生毒性を含めず、次世代への遺伝子治療

薬の伝達を防止することを目的とすることが確認された。

Keywords : gene therapy, germline integration, safety

山口照英 : **ICH遺伝子治療専門家会議 —2006シカゴ会議報告—**  
医薬品研究, **38**, 277-285, (2007)

2006年ICH横浜会議において開催された遺伝子治療専門化グループ会議では、遺伝子治療に関する各極の状況について意見交換を行うと同時に、遺伝子治療薬の生殖細胞への挿入リスクについてのICH見解案についての議論を行い、最終案を取りまとめた。本見解案では、遺伝子治療薬の生殖細胞への挿入リスクを評価するための非臨床試験のあり方を中心にベクターの種類に応じたリスクの差異を明確にすると共に臨床で求められる対策についても明らかにした。

Keywords: gene therapy, germline integration, safety

山口照英 : **ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について**

*Bio Clinica*, **27**, 67-74 (2007)

改定が進む細胞組織加工医薬品等の指針について、改訂作業での主な議論の内容、自己由来及び同種製品に分けて品質・安全性を確保している点について解説した。また、開発ステージを考慮して確認申請と承認申請での要件の差異についても紹介した。

Keywords: 再生医療, 細胞治療, 指針

山口照英, 土屋利江 : **細胞組織利用医薬品・医療機器の安全性とその有用性評価**

*YAKUGAKUZASSHI*, **127**, 839-840 (2007)

開発が進む細胞組織加工医薬品等の安全性や有用性確保のために必要な要素について概説した。

Keywords: 細胞治療, 再生医療, 品質

山口照英, 内田恵理子 : **日米EU医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制における国際動向**

*Drug Delivery System*, **22**, 651-659 (2007)

ICHの中に遺伝子治療専門家会議が設置され、急速に開発が進む遺伝子治療薬の科学的な情報を共有するとともに、その品質や安全性、さらには有効性を評価するための議論を行っている。ICH遺伝子治療専門家会議最近のトピックや活動内容を紹介した。

Keywords: 遺伝子治療, 腫瘍溶解性ウイルス, ウイルス

川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹<sup>\*1</sup>: 薬の名前. ステムを知らば薬がわかる. 第12回

*Pharm. Tech. Japan*, **23**, 1603-1611 (2007)

インスリン類, 成長因子類, 及びペプチド/糖ペプチドを示すシステム「Insulin」, 「-ermin」, 及び「-tide」をもつ医薬品について概説した.

Keywords: インスリン, 成長因子, ペプチド, INN, JAN

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学大学院

川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹<sup>\*1</sup>: 薬の名前. ステムを知らば薬がわかる. 第18回

*Pharm. Tech. Japan*, **24**, 101-105 (2008)

酵素を示すシステム「-ase」もつ医薬品の中から, タンパク質分解酵素, ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ類, 組織プラスミノゲンアクチベータ類, プラスミノゲンアクチベータ融合タンパク質, リパーゼ及びスーパーオキシジスムターゼ活性を持つ酵素を取り上げて概説した.

Keywords: 酵素, INN, JAN

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学大学院

川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹<sup>\*1</sup>: 薬の名前. ステムを知らば薬がわかる. 第21回

*Pharm. Tech. Japan*, **24**, 651-656 (2008)

酵素を示すシステム「-ase」を持つ医薬品の中から, 糖加水分解酵素, 核酸分解酵素, 薬物・生理活性物質分解酵素, 凝固・線溶系に作用する酵素及びその他の酵素を取り上げて概説した.

Keywords: 酵素, INN, JAN

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学大学院

川崎ナナ, 伊藤さつき, 山口照英: 抗体のLC/MS. 「抗体医薬品の最前線」, **105-115**, 植田充美監修, シーエムシー, 東京 (2007)

モノクローナル抗体からなる医薬品の特性解析, 特にペプチドマッピング, N末端及びC末端分析, 及び糖鎖解析におけるLC/MSの有用性について概説した.

Keywords: 抗体医薬品, 糖鎖, ペプチドマッピング, LC/MS<sup>a</sup>

山口照英, 石井明子: 細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保への提言

*PHARMASTAGE*, **7**, 1-6 (2008).

細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保に関する基本的な考え方および規制環境整備の現状について, 2008年2月に公布された「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」に関連する内容を中心に概説した.

Keywords: 細胞・組織加工医薬品, 品質, 安全性

山口照英, 石井明子: 次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床・臨床試験について —TGN1412が薬の開発に与えたインパクト—

毒性質問箱, **10**, 1-33, サイエнтиスト社 (2007)

2006年3月にロンドンで行われた抗CD28アゴニスト抗体TGN1412のヒト初回投与臨床試験では, 6人の被験者全員がサイトカイン放出症候群により多臓器不全に陥るといふ重篤な有害事象が生じた. 本稿では, バイオ医薬品の品質と安全性に関心を寄せる立場から, TGN1412の特性と他の抗体医薬品との比較に基づき, 改めてTGN1412の臨床試験を振り返ると共に, この事故を教訓にした今後の非臨床・臨床試験のあり方を考察した.

Keywords: アゴニスト抗体, 抗体医薬品, 安全性

新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 山口照英, 早川堯夫: 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 (その1)

医薬品研究, **39**, 1-37 (2007)

抗血管新生療法として, タンパク質及びペプチド単独あるいは化学療法剤との併用を用いた非臨床及び臨床研究の現状及び展望そして腫瘍における血管新生に関する知見について概説した.

Keywords: Bevacizumab, 抗血管新生療法, 化学療法, VEGF

Goda, Y.: Actual Use Research (AUR), a new method for evaluating the effectiveness of OTC Kampo formulations

*Shoyakugaku Zasshi*, **62**, 1-7 (2008)

Actual User Research (AUR) is a new pharmacist-centered research system to evaluate the usefulness of OTC Kampo formulations. The system uses a commercially available OTC drug. First, after an explanatory meeting of the AUR system, a pharmacist (or a pharmacy) is contracted by the AUR implementation committee. The pharmacist invites the customers who come to the pharmacy to participate in AUR. After giving consent and answering several questions from the pharmacist, the AUR participant purchases the test OTC Kampo formulation and begins to keep a

daily use record of dosage and time of intake, the condition of the disease and use of other drugs. After a predetermined number of days, or when the symptoms of the disease disappear, the participant returns to the pharmacy, submits the daily record to the pharmacist, and answers a questionnaire evaluating the usefulness of the OTC drug as well as some questions from the pharmacist. The participant then receives a gratuity. Independent from the participant evaluation, the pharmacist evaluates the usefulness of the OTC drug on the basis of the information obtained by the interview with the participant at the second meeting. Then, the pharmacist submits the daily record and the questionnaire from the participant and also his/her evaluation to the AUR implementation committee. This report introduces the background and system of AUR and addresses the comparison of the data of trials of AUR using three OTC Kampo formulations, Kamishoyosan, Kakkonto and Choreito.

Keywords: OTC Kampo formulations, Actual Use Research, usefulness evaluation

合田幸広：日本薬局方収載「ゴシュユ」の基原植物の学名について

生薬学雑誌, 61, 93-94 (2007)

日本薬局方収載「ゴシュユ」の基原植物の学名を、第15改正日本薬局方第2追補において、*Evodia rutaecarpa* Benth. var. *Evodia officinalis* Dode, *Evodia bodinieri* Dode (Rutaceae) から、*Euodia ruticarpa* Hook. f. et Thomson, *Euodia officinalis* Dode, 又は *Euodia bodinieri* Dode (Rutaceae) に変更するとともに、それぞれの植物の学名のsynonymとして括弧書きで従来局方で収載されていたものを記載することにした経緯について説明を行った。

Keywords: *Euodia ruticarpa*, *Euodia officinalis*, *Euodia bodinieri*

川原信夫：最近の生薬行政の動向—生薬関連分野における第15改正日本薬局方第一追補の改正点を中心に—防菌防黴, 35(9), 583-590 (2007)

日本薬局方生薬等委員会における第15改正日本薬局方第一追補へ向けた検討事項を中心に解説するとともに、近年問題となってきた生薬中の残留二酸化硫黄に関する実態調査並びに2002年より開始された「生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会」(FHH: Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines) における日本の生薬

に関する国際調和への取り組みについて紹介した。

Keywords: The Japanese Pharmacopoeia, crude drugs, FHH

倉地幸徳\*, 倉地須美子\*, 浜田俊幸\*, 末永恵美, 吉沢明康\*: 老化・老年病と年齢軸生命工学

日本老年医学会雑誌, 45(2), 126-131 (2008)

年齢は老化の本質的要素であり、多くの疾患の危険因子でもある。これは自明のことであるが、年齢の持つ抽象性のためか、年齢軸に沿った生体恒常性の調節機序に関しては長い間未知の世界に置かれて来た。最近最初の年齢軸恒常性分子機構が発見されるに及び、この新領域の本格的な研究開拓に漸く基盤が与えられる事になった。最初の分子機構の発見過程と新知見、この新分野の将来性と発展可能性について概説する。

Keywords: aging, homeostasis, blood coagulation, molecular mechanism

\* (独) 産業技術総合研究所

内田恵理子, 川崎ナナ, 宮田直樹\*: 薬の名前 ステムを知らば薬がわかる 第15回

Pharm Tech Japan, 23, 2187-2194 (2007)

血液凝固因子類及び抗凝固作用を持つ生物薬品のSTEMである「-cog」, 「-cogin」, 「thrombomodulin」, 「anti-thrombin」, 「-parin」, 「-irudin」について、該当するINN及びJAN収載品目を例に取り上げながら概説した。

Keywords: stem, INN, JAN

\* 名古屋市立大学大学院

内田恵理子：遺伝子治療薬開発の現状と品質・安全性確保における国際的動向

Pharmstage, 7(9), 1-5 (2007)

遺伝子治療薬としてのウイルスベクターの最近の話題を中心に、ICH遺伝子治療専門家会議の議論や欧米の最近のガイドライン等も含めて、遺伝子治療薬開発の現状と品質・安全性確保の国際的動向を概説した。

Keywords: gene therapy, virus vector, ICH

内田 恵理子, 石井 (渡部) 明子, 山口 照英: 遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保

臨床とウイルス, 35(4), 278-290 (2007)

遺伝子治療薬や細胞治療薬などの先端技術医薬品の開発動向を含め、これら先端医薬品のウイルス安全性確保の問題点やその解決のための技術開発について概説した。

Keywords: gene therapy, cell therapy, viral safety

鹿庭正昭：家庭用エアゾル製品等による室内汚染と改善への課題

化学物質と環境, 83, 7-8 (2007)

家庭用エアゾル製品を中心に、どのような室内空気汚染および健康被害が発生しているか、配合成分または製品レベルでどのような安全対策が講じられているかについて、今後の課題も含めて概説した。

Keywords: household aerosol product, health damage, safety measure

鹿庭正昭：家庭用品・家屋と接触皮膚炎 —原因の推定・決定と対処—

Monthly Book *Derma*, 139, 25-31 (2008)

特集「接触皮膚炎診療マニュアル」において、家庭用品・家屋中の化学物質による、接触皮膚炎などの健康被害の発生防止を図るうえで、接触皮膚炎の「原因物質と代替品探し」が重要である。すなわち、患者の問診、患者でのパッチテストを実施するとともに、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

鹿庭正昭：抗菌剤の使用実態と安全性：ナノ材料に関する国内外の動向

防菌防黴, 36(3), 139, 167-171 (2008)

「解説」として、ナノ材料の使用実態とともに、ナノ材料の安全性評価方法の現状と今後の課題について、日本・米国における動向を中心に、医薬品・食品・化粧品と比較しつつ、抗菌加工製品を例に挙げながら、概説した。

Keywords: safety assessment, antimicrobial agent, nano-material

生野麻美子\*, 鹿庭正昭：Case13 めがね—

Visual *Dermatology*, 7(3), 300-301 (2008)

遅延型アレルギーの1つである、アレルギー性接触皮膚炎の具体的な原因製品として、「めがね」を取り上げ、プラスチック製・めがねフレームによる事例において、先セルの着色剤として使用されたSolvent Orange 60が原因化学物質となっていたことを概説した。

Keywords: allergic contact dermatitis, plastic spectacle frame, solvent orange 60

\* しょうの皮膚科

島崎 大\*, 西村哲治, 国包章一\*: 水道水源等の医薬品による汚染とその制御

かんきょう, 32(1), 26-27 (2007)

排水等を通じて水道水源に流出し、また残留する可能性のある医薬品が水道水に及ぼす影響について主眼を置き、水道水源等の医薬品による汚染とその制御に関する調査研究の成果について概要を解説した。

Keywords: pharmaceuticals and personal care products, raw water for drinking water, water purification treatment

\* 国立保健医療科学院

内野 正：ナノマテリアルの健康影響 —酸化チタンの生体内分布—

ファルマシア, 43, 1119-1120 (2007)

近年健康影響が注目されるナノマテリアルのうち、酸化チタンのラット体内分布やその毒性、及びそれらに対する結晶形や粒子サイズの影響等について書かれた2編の論文を中心に紹介した。

Keywords: titanium dioxide, nano-materials

内野 正, 竹澤俊明\*, 五十嵐良明, 徳永裕司：樹状細胞を含む三次元培養ヒト皮膚モデルの構築とその皮膚感作性試験への応用

薬学雑誌, 128, 45-50 (2008)

皮膚感作性のin vitro試験法開発のため、これまで市販されている三次元培養ヒト皮膚モデルには含まれていなかった樹状細胞を含む新規な三次元培養ヒト皮膚モデル(KDF-skin)の構築法及び皮膚感作性試験への応用について、更にKDF-skinの改良法としてコラーゲンビトリゲル薄膜を培養担体とした新たな皮膚モデルの構築法について概説した。

Keywords: three-dimensional human skin model, skin sensitization, dendritic cell

\* 農業生物資源研究所

内野 正：コラーゲンビトリゲル薄膜を用いた3次元培養ヒト皮膚モデルの構築とその皮膚感作性試験への応用

バイオインダストリー, 25, 34-39 (2008)

皮膚感作性のin vitro試験法開発のため、著者らが開発した樹状細胞、角化細胞、線維芽細胞からなる新規な3次元培養ヒト皮膚モデルの培養期間を短縮し、細胞数を減らす目的で開発したコラーゲンビトリゲル薄膜を培養担体とした新規な皮膚モデルの構築法及び皮膚感作性試験への応用について概説した。

Keywords: collagen vitrigel membrane, three-dimensional human skin model, skin sensitization

Kunito, T.<sup>\*1</sup>, Kubota, R., Fujihara, J.<sup>\*2</sup>, Agusa, T.<sup>\*3</sup>, Tanabe, S.<sup>\*3</sup>: **Arsenic in marine mammals, seabirds and sea turtles**

In: Whitacre, M (Ed), Review of Environmental contamination and Toxicology **195**, Springer, 31-69 (2008)

海棲哺乳類海鳥類ウミガメ類で認められたヒ素化合物の分布と蓄積特性を中心に関連する海洋生態系のヒ素研究を含めた最近の展開について概説した。

<sup>\*1</sup> Faculty of Science, Shinshu University

<sup>\*2</sup> Department of Legal Medicine, Shimane University

<sup>\*3</sup> Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

米谷民雄：既存添加物の本質と化学構造の解明

FFIジャーナル, No. 212, 977-983 (2007)

平成7年に天然添加物にも指定制度が導入され、合成・天然を問わず指定制度になったが、すでに広範に使用されていた天然添加物を急に指定制度の枠内に組みこむことはできず、経過措置として、以前から使用されてきた天然添加物に限り既存添加物として継続使用を認めることになった。その際、既存添加物の安全性については、国が確認する責任を負うことになった。既存添加物の基原・製法・本質は「既存添加物名簿収載品目リスト」として通知されたが、通知された本質や化学構造が正しいかどうかの研究も必要になった。本稿では、著者らの研究成果と今後の問題点について解説した。また、酵素反応を用いて新たな性質を付与された既存添加物の構造に関する著者らの研究成果についても紹介した。

Keywords: existing food additive, essential quality, chemical structure

米谷民雄：農薬等のポジティブリスト制度の告示およびその後の対応と海外の動き

食衛誌, 48(6), J-402-J-410 (2007)

平成17年11月29日に「農薬等のポジティブリスト制度」にかかわる関連法規や暫定基準等が告示され、翌年5月29日から施行された。その内容と、分析法の設定を含め

た対応、その後の海外の動き、およびわが国の規制の特異な点について述べた。本稿は「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」[食衛誌, 46, J-327-J-334 (2005)]の続編として、その概略を述べたものである。また、今後問題となるであろうポストハーベスト農薬への対応についてもふれた。

Keywords: Positive List System for Agricultural Chemicals in Food, Multiresidue method, Specifications and standards

渡邊治雄, 米谷民雄：「食中毒予防必携 第2版」の発刊とその概要

食品衛生研究, 57(12), 31-34 (2007)

9年ぶりに改訂された「食中毒予防必携第2版」の内容について、微生物による食中毒、化学物質による食中毒、自然毒による食中毒にわけて解説した。

Keywords: food poisoning, microorganism, chemical compound

根本 了：食品中残留農薬分析に対する超臨界流体抽出の適用について

日本農薬学会誌, 32(3), 328-333 (2007)

食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入にともない、基準値が設定された農薬が大幅に増加したことから、より迅速で簡便な食品中の残留農薬分析法が求められている。超臨界流体抽出(SFE)法は従来の溶媒抽出法と比較して選択的な抽出が可能であるほか、自動化が容易であるなどの利点があることから、食品中の残留農薬分析へのSFE法の適用について検討した。SFE法の開発にあたっては、農薬の抽出に影響を与える因子について珪藻土をモデル試料とした基礎検討を行い、次いで穀類及び果実・野菜に対するSFE法を開発した。開発したSFE法は、試験溶液の調製時間が溶媒抽出法より大幅に短縮されかつ操作も簡略化されたため、従来の溶媒抽出法と比較して迅速性及び簡便性において優れた方法であると考えられた。残留農薬分析としてのSFE法を評価するには添加回収実験のみでは十分ではなく、実際に農薬が残留した試料を用いて従来の溶媒抽出法と比較する必要がある。今後更にこのような情報を蓄積するとともに、適用可能な農薬と食品の拡大を図り、SFE法の利点のみならずその限界や問題点などについても明らかにしていきたい。

Keywords: supercritical fluid extraction, pesticide residue, foods

根本 了：GC/MSによる農薬等の一斉試験法(畜水産物)

食品衛生研究, 57(12), 55-72 (2007)

食安発第1129002号 (平成17年11月29) で通知されたGC/MSによる農薬等の一斉試験法 (畜水産物) について, 通知後の改正も含めて解説した。

Keywords: pesticides, GC/MS, animal and fishery products

宮原 誠: 食品照射検知法の現状2007

食品衛生研究, 57, 33-48 (2007)

照射食品の検知の必要性, 照射食品の開発の歴史と安全性, 検知法の必要性並びに世界の検知法, 日本の検知法の現状を紹介した。特に, 安全性の論議は1985年のいわゆる照射ベビーフード事件の判決で, FAO/WHOの10kGy以下は安全との見解が否定されている現状があることを紹介した。検知法には1) 2重照射防止, 2) 保存上条件の遵守, 3) 栄養成分の大きな変化の周知, 4) 誘導放射能接収の回避, 5) 過照射・照射不良の回収, 6) 有害照射の食品の取り締まりなど, 表示を徹底する以外にも安全と係わる多くの目的があり, 照射食品の管理には不可欠である。

国際的に用いられている照射食品検知法の概要をのべ, TL法がもっとも的確であると考えられている。

我が国における検知法の開発研究はTL法を中心に行われ, 2007年に通知法となったことを紹介した。

Keywords: 照射食品, 照射食品の検知法, 照射食品の安全性

残留農薬等公示分析法検討会(村山三徳, 坂井隆敏):

食品中の残留農薬・動物用医薬品等試験法21 (75)

食品衛生研究, 57(8), 80-85 (2007)

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, ツラスロマイシン試験法について解説した。

Keywords: tulathromycin

残留農薬等公示分析法検討会(村山三徳, 坂井隆敏):

食品中の残留農薬・動物用医薬品等試験法22 (77)

食品衛生研究, 57(9), 52-57 (2007)

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, クリスタルバイオレット及びメチレンブルー試験法について解説した。

Keywords: crystal violet, methylene blue

松田りえ子: 残留農薬分析のバリデーション

食品衛生学雑誌, 48(5), J329-J333 (2007)

単一試験室で, 残留農薬分析法をバリデートする方法

及び分析法の採用基準について解説した。

Keywords: method validation, single laboratory validation

松田りえ子: 試験法の妥当性評価ガイドラインについて

食品衛生研究, 58, 25-31 (2008)

単一試験室で, 残留農薬分析法をバリデートする方法及び分析法の採用基準についてのガイドラインが, 平成19年11月に「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」として通知された。このガイドラインの内容について解説した。

Keywords: method validation, single laboratory validation

長岡 (浜野) 恵: 食品関連化学物質の評価のための新分析技術に関する研究 — (1) HPLC/HR-ICP-MS法によるAlの生体内の存在状態の解析, (2) PLNAによる水溶性物質 (食用色素) の抗原性評価—

FFIジャーナル, 212, 1024-1036 (2008)

「食品関連化学物質の評価のための新分析技術に関する研究」について, これまで2つの新分析技術を用いた研究を実施してきた。1つは, 食品や食品添加物に関連して安全性が議論されているアルミニウム (Al) について, 生体中での化学形を詳細に解析するために, HPLCと微量元素の超高感度分析が可能な二重収束型高分解能ICP-MS (HR-ICP-MS) を直結させたHPLC/HR-ICP-MS法を用いた研究である。もう1つは, 食用色素の基本骨格とアレルゲンとしての反応性の関係を探るための, マウス膝窩リンパ節測定法 (popliteal lymph node assay, PLNA法) を用いた研究である。

本稿では, (1)「HPLC/HR-ICP-MS法によるAlの生体内の存在状態の解析」について, 血液中で金属の運搬を担う糖たんぱく質であるトランスフェリン (Tf) の2つの金属結合部位に結合したAlを別々に検出する方法の確立, および金属結合糖タンパク質の機能における糖鎖の影響を明らかにするという, 生化学的な視点からの研究成果を紹介した。(2)「PLNAによる水溶性物質の抗原性評価」について, まず水溶性物質として食用タール色素の抗原性評価結果, 水溶性物質の投与部位貯留延長効果, さらに天然色素の抗原性評価を行った研究成果を紹介した。

河村葉子: 食品衛生法における器具・容器包装の規格基準とその改正

ジャパンフードサイエンス, 46, 58-64 (2007)

食品用途の器具及び容器包装に関する食品衛生法の規



定、並びにそれにもとづいて設定された食品、添加物等の規格基準第3器具及び容器包装を紹介した。それとともに、平成18年3月31日厚生労働省告示第201号による器具及び容器包装の規格基準の改正について、その経緯、概要、留意点などを示した。

Keywords: equipment, packages, specifications

#### 河村葉子：割りばし中の防かび剤および亜硫酸塩類の試験法

食品衛生研究, 58, 21-26 (2008)

割りばしに使用される可能性がある防かび剤（オルトフェニルフェノール、チアベンダゾール、ジフェニル及びイマザリル）並びに漂白剤（二酸化硫黄及び亜硫酸塩類）について、平成19年11月13日付け食安監発第1113001号・食安基発第1113001号「割りばしに係る監視指導について」により溶出限度値の引き下げと試験法の改正が行われた。今回の通知では、設定された限度値の確認に必要な溶出試験のみとし、簡便で精度の良い試験法が採用された。これらの試験法の概要、改正点及び試験を行う上での留意点等を解説した。

Keywords: fungicides, sulfites, disposable chopsticks

#### 河村葉子：器具・容器包装中のエポキシ化大豆油の食品への移行

食品衛生学雑誌, 49, J-191-192 (2008)

エポキシ化大豆油 (ESBO) は、大豆油中の主な不飽和脂肪酸であるオレイン酸およびリノール酸の二重結合を過酸化水素や過酸化酸によりエポキシ化したもので、プラスチックの可塑剤または安定剤としてキャップシーリングやラップフィルムに広く使用されている。これらの製品中の含有量や食品への移行量、EUにおける安全性評価や規制等について解説した。

Keywords: epoxidised soybean oil, food, packages

#### 六鹿元雄：食品用器具・容器包装の安全性確保に関する研究

Food & Food Ingredients Journal of Japan, 212, 1037-1043 (2007)

ポリエチレンテレフタレート (PET) 製品中のホルムアルデヒド (FA) 及びアセトアルデヒド (AA), 並びにPETオリゴマーの分析法を作成し、各種容器包装中の含有量を測定し、安全性について検討した。さらにPETボトル入りのミネラルウォーター中のFA及びAAを測定し、それらがボトル材質に由来することを明らかにするとともに、殺菌処理されていない輸入ミネラルウォーターはFA及びAAを分解する活性を有しており、その活性には従属栄養細菌が関与していることを明らかにした。

にした。

Keywords: polyethylene terephthalate (PET), formaldehyde, acetaldehyde

#### 山本茂貴：鶏卵におけるサルモネラの衛生管理

キューピーニュース, 399, 2-7 (2007)

サルモネラ食中毒の発生状況及び衛生管理対策について解説した。

Keywords: *Salmonella* spp., Egg, Food safety, HACCP

#### 山本茂貴：食の安全・安心とリスクコミュニケーション

ソフトドリンク技術資料, Vol. 151, 1-8 (2007)

食の安全・安心を確保するためのリスクコミュニケーションについて解説した。

Keywords: Risk communication, Food safety

#### 山本茂貴：卵におけるサルモネラの衛生管理 (解説)

獣医学雑誌, 11(2), 111-113 (2007)

サルモネラ食中毒の発生状況及び衛生管理対策について解説した。

Keywords: *Salmonella* spp., Egg, Food safety, HACCP

#### 山本茂貴：社会人の疫学教育 (トピック)

獣医学雑誌, 11(2), 121 (2007)

保健医療科学院の疫学研修コースについて紹介した。年一回地方自治体職員20名を対象として2週間の疫学研修を行っている。

Keywords: Epidemiology, On-the-job training

#### 山本茂貴：食品衛生対策と微生物検査技術動向 特集 微生物の迅速測定技術

ジャパンフードサイエンス, Vol. 47, 27-30 (2008)

食品衛生対策を紹介し、それに必要な微生物検査に関して解説した。

Keywords: Food safety, HACCP, Detection method

#### 山本茂貴：UJNR有毒微生物専門部会第42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(5), 9-21 (2008)

合同会議の内容と科学会議、スタディーツアーについて概要を解説した。

Keywords: food microbiology, food hygiene, mycotoxin

#### 春日文子：世界水準に追いつけるか—微生物学的リスクアセスメント

農業と経済, 2007年9月号, 14-22 (2007)

微生物学的リスクアナリシスにおけるリスクアセスメントの位置づけ, 目的と概要, 世界の動向を紹介し, わが国での課題について提言した.

Keywords: risk analysis, risk management, risk assessment

春日文字: 微生物学的リスクアセスメントの支援を行なって

食品衛生研究, 57, 44-45 (2007)

JICAの短期専門家として支援したマレーシアの食品衛生強化プログラムでの経験を紹介した.

Keywords: JICA, Malaysia, food safety

春日文字: 特集「第7回アジア学術会議」合同シンポジウム「教育と環境」セッション報告

学術の動向, 9, 33-36 (2007)

6月に沖縄で開催された第7回アジア学術会議と太平洋学術会議の合同シンポジウムにおける「教育と環境」のセッションの中で紹介された話題と議論について, セッションコーディネーターとしてまとめた.

Keywords: Science Council of Asia, education, sustainable development

春日文字, 五十君静信: Codexに取り入れられた, 微生物学的リスクマネジメントに関わる新たな概念について

HACCPニュース第24号, 3-4 (2007)

微生物学的リスクマネジメントに関連して国際的に導入された新たな用語について解説した.

Keywords: Codex, microbiological risk management, ALOP

春日文字: 日本学術会議の新体制

獣医学雑誌, 11, 116-118 (2007)

第20期に新体制となった日本学術会議の組織, 活動, 学協会との連携の展望について紹介した.

Keywords: Science Council of Japan

春日文字: 国際的な微生物規格基準設定の考え方

日本食品微生物学会雑誌, 25, 13-17 (2008)

病原細菌, 汚染指標菌, それぞれの微生物規格基準設定に関する国際的な考え方, 特にサンプリングプランの統計学的背景について解説した.

Keywords: microbiological criteria, sampling plan, Codex

春日文字: 食品の安全性

理科年表オフィシャルサイト徹底解説 (2008)

食品に由来する健康被害と安全性確保のためのリスク分析の考え方について解説した.

Keywords: food safety, foodborne illness, risk analysis

野田 衛, 山下和予\*: ノロウイルス食中毒・感染症の現状と取り組み 2006年の早期流行と多発の要因  
食品衛生研究, 57, 9-18 (2007)

2006/07年シーズン, ノロウイルスがかつてない規模で大流行を起こし, 全国各地の高齢者施設, 福祉・養護施設, 病院, 保育所, 飲食店, ホテルなどで多くの施設で集団感染症や食中毒を引き起こした. 本稿では, 同シーズンの疫学的特徴を踏まえ, ノロウイルスが大流行し, 多くの集団発生を引き起こした要因について考察した.

Keywords: 2006/07 season, epidemiology, norovirus

\* 国立感染症研究所

野田 衛: 近年のノロウイルス感染症の疫学的特徴  
公衆衛生, 71, 977-980 (2007)

2004年末から2005年1月にかけて発生した広島県福山市の高齢者施設での死亡例を伴う胃腸炎集団感染事例の報道を契機にノロウイルス (NV) の名前は広く国民に知られることになった. そのNVが, 2006年末かつてない規模で猛威を振るい, 多くの集団感染や食中毒を引き起こし, 再び大きな注目を浴びた. これらに代表されるように, 近年のNVの集団感染症や食中毒の発生状況をみると, 保育園や小学校など子供の施設が主体であった集団感染が高齢者施設や病院などで発生し, カキの喫食が主流であった食中毒に替り, 食品取扱者からの食品汚染による事例が増加するなど, 従来とは異なる様相を呈している. 本稿では, 近年のNVの流行や集団感染・食中毒の疫学的特徴を学問的, 社会的背景を含め概説した.

Keywords: epidemiology, norovirus, outbreaks

野田 衛: ノロウイルス感染症はなぜ大流行したか  
感染と抗菌薬, 10, 381-385 (2007)

2006年11月, 12月を中心にノロウイルス (以下, NV) が未曾有の大流行を起こした. 集団発生は前年の2倍以上が報告され, 特に高齢者施設の発生が半数を占めた. 流行ウイルスの大半は近年世界中で流行しているGII/4と呼ばれる特定の遺伝子型のNVであった. GII/4はNVの中で最も感受性者が多く, かつ感染効率が高いウイルスとされ, 高齢者施設や病院の集団発生を起こしやすいという疫学的特徴をもつ. このGII/4の流行が, 感染症の大流行, 集団感染・食中毒の多発の背景にあると考え

られる。

Keywords: 2006/07 season, epidemiology, norovirus

五十君静信, 朝倉宏: 乳児用調製粉乳中の *Enterobacter sakazakii* による感染

食品衛生学雑誌, 48, J-229-233 (2007)

*Enterobacter sakazakii*は, 日本ではヒトへの感染に関し, これまであまり注目されたことはなかった。乳幼児における細菌性髄膜炎の起原菌に関する情報については, リステリア研究班や髄膜炎菌研究班と協力しながら特に重点的に集めていたわけであるが, 国内における *E. sakazakii* による細菌性髄膜炎の症例は全く記憶になかった。

2004年2月と2006年5月に, スイスのジュネーブのWHO本部において“乳児用調製粉乳中の *Enterobacter sakazakii* に関するFAO/WHO合同専門家会議”が開催されたこれらの会議において, *E. sakazakii*の性質, 疫学, 乳児用調製粉乳からの感染リスクに関する科学的な考察がされ, 本菌の乳児用調製粉乳汚染は乳児の感染及び疾患の原因となると結論された。そこで本稿では, 本菌に関するこれまでの情報をまとめた。

Keyword: *Enterobacter sakazakii*, powdered infant formula, contamination

山崎 学<sup>\*1</sup>, 天野富美夫<sup>\*2</sup>, 山本茂貴, 五十君静信: カンピロバクターの酸素ストレス下での生残

獣医畜産新報, 60, 906-910 (2007)

食中毒起原菌のカンピロバクターは増殖に酸素を要求するものの, 大気条件下では生存できない微好気性細菌である。発育は酸素濃度が3~15%の条件にて行われる。カンピロバクターは新たな宿主へ水平伝播を成功させるために, 鶏肉や環境にて酸素ストレスに生残しなければならない。このときの菌の挙動はストレスに曝される前に生息した場の環境に強く影響を受ける。酸素ストレス下におけるカンピロバクターの生残について, これに及ぼすストレス前の生息環境の影響を明らかにした。動物腸管に生息している本菌は, これまで実験室で調製されてきた菌と比べると, 酸素ストレス下でより長く生残する可能性がある。

Keyword: *Campylobacter jejuni*, microaerophilic, oxygen stress

<sup>\*1</sup> 微生物化学研究会

<sup>\*2</sup> 大阪薬科大学

五十君静信: 微生物試験の標準化・日本の状況と今後  
日本食品微生物学会誌, 25, 18-22 (2008)

食品における微生物制御に関する議論は, 国際的にも国内においても熱心に進められている。海外では, FAO/WHOやCODEX委員会が連携し, 食品の病原微生物のリスク評価が進んでおり, 科学的根拠に基づいた規格基準作りが行われている。国内においても内閣府食品安全委員会において, 食品における微生物の危害が科学的に分析され, 病原微生物に対するリスク評価が行われている。科学的な根拠を基に, 微生物の規制や制御を行ってゆく方向性は定まってきた。リスク評価の結果を受けて食品における微生物のリスクマネジメントを行うためには, 科学的根拠に基づいた微生物試験を行わなくてはならない。一方, 微生物の試験では遺伝子を対象とした試験や, 免疫学的手法による試験法が開発され, 新しい技術の開発もめざましい。このような状況を受けて, 現在, 食品における微生物試験すなわち, 食中毒起原細菌や汚染指標菌の食品における試験法に関する関心は高まっている。本稿では, これまでの国内の食品における微生物試験法の現状を解析し, 今後の微生物試験について考察した。

Keyword: standard method, detection method, risk management

五十君静信, 秋庭正人\*: 微生物の生残戦略と病原性の関連 緒言

獣医畜産新報, 60, 582 (2007)

微生物の生存戦略が結果として, 当該微生物のヒトや動物への感染に直接的にあるいは間接的に関わっていると思われる例がある。培養不能状態をどう考えるか, 細菌の病原性と生残戦略との関係, 真菌の多様性と病原性, サルモネラの環境中における生残性と病原性発現機構との関連, 口腔内細菌のバイオフィルムという5つのテーマを取り上げ, 具体的にどのように関わるかを述べることにより, これまでの毒素などの直接的な病原因子とは異なった広義の“病原因子”という考え方が必要である。

Keyword: survive, pathogen, infection

\* 動物医薬品検査所

五十君静信: カンピロバクターをめぐる最近の話題 緒言

獣医畜産新報, 60, 889-891 (2007)

わが国における細菌性食中毒は, 近年事件数, 患者数共にあまり大きく変化しておらず, 全体的には徐々にではあるが減少傾向にある。その中で, カンピロバクターは, その事件数, 患者数が増加する傾向にあり, 現在最も注目されている細菌性食中毒の原因菌であり, わが国

においても海外の先進国においても最も主要な食中毒起因菌といえる。カンピロバクターは、乾燥や酸素ストレスなどの環境抵抗性は弱く、食品中で増殖しないなどの特徴をもっている。これまでの食品衛生上の常識から言えば、この様な菌は制御が比較的容易な細菌と考えられるが、他の食中毒起因菌による食中毒事例が減少していくなかで、本菌を原因とする事例は依然として多いのは大変興味深い事実である。カンピロバクターに関する最新の研究成果をまとめた。

Keyword: *Campylobacter jejuni*, topic, control

五十君静信：微生物検査の国際的評価と標準法の動き  
月刊フードケミカル, 23, 24-28 (2007)

リスク評価の結果を受けて食品における微生物のリスクマネジメントを行うためには、科学的根拠に基づいた微生物検査を用いなければならないことは当然である。食品における微生物検査法に関する関心は高まっており、これまでの国内の食品における微生物検査法の現状を解析し、今後の微生物検査法を考え、わが国の微生物検査法をどのように考えてゆくべきかについてまとめた。

Keyword: standard method, detection method, risk management

五十君静信：食品における微生物検査法に関する議論と動向

食品と技術, 435, 1-8 (2007)

微生物の検査では遺伝子検査や、免疫学的手法による検査法が開発され、新しい技術の開発もめざましい。この様なことから、現在、食品における微生物検査すなわち、食中毒起因細菌や汚染指標菌の検査法に関する関心は高まっている。これまでの国内の食品における微生物検査法の現状を解析し、今後の微生物検査について述べた。

Keyword: standard method, detection method, risk management

五十君静信：リステリアの汚染実態とその制御  
月刊HACCP, 14, 20-26 (2008)

リステリア (*Listeria monocytogenes*) は、1980年代以前までは動物の感染症の原因菌と考えられていた。反芻獣 (牛、羊など) の流産や脳炎の原因菌として認識されていたが、人の脳髄膜炎や敗血症の原因、流産の原因となることが判明してきたことから、食中毒菌として注目されるようになってきた。ただし、リステリア症は、健常者では高いレベルの菌数を摂取しなければ発症しない。そのため、高い菌数のリステリアに汚染された食品

等を、経口的に摂取することでリステリア症は引き起こされると考えられている。リステリアについて国内の食品への汚染実態とその制御に関する情報をまとめた。

Keyword: *Listeria monocytogenes*, control, contamination

五十君静信：微生物試験法の国際規格にどう対応していくか

食品と開発, 43, 4-6 (2008)

リスク評価の結果を受けて食品における微生物のリスクマネジメントを行うためには、科学的根拠に基づいた微生物試験を行わなくてはならない。一方、微生物の検査では遺伝子検査や、免疫学的手法による試験方法が開発され、新しい技術の開発もめざましい。この様なことから、これまでの国内の食品における微生物試験法の現状を解析し、今後の微生物試験の方向性についてまとめた。

Keyword: standard method, detection method, risk management

鈴木穂高, 土屋 慎<sup>\*1</sup>, 田中廣行<sup>\*1</sup>, 今溝洋子<sup>\*2</sup>, 佐々木直<sup>\*2</sup>, 森 曜子<sup>\*2</sup>, 五十君静信, 豊福 肇, 春日 文子, 山本茂貴：入門講座 国内の冷凍パン生地, ならびに原材料の汚染実態調査

食品衛生学雑誌, 48, pJ278-J283 (2007)

平成17年8月23日、厚生労働大臣より食品安全委員会に「小麦粉を主たる原材料とし、摂食前に加熱工程が必要な冷凍パン生地様食品についてはE. coli陰性の成分規格を適用しないことに係る食品健康影響評価について」の諮問が行われた。本稿は、この諮問に当たり、厚生労働省として提出した資料「平成17年度 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—」の一部「国内の冷凍パン生地ならびに原材料の汚染実態調査」について、若干の修正・追加を行い、まとめたものである。

Keywords: wheat flour, E. coli, coliform bacteria

<sup>\*1</sup> 日本食品分析センター

<sup>\*2</sup> 日本冷凍食品検査協会

小西良子, 杉山圭一：カビ毒のリスク評価と国際的な動向

食品衛生学雑誌, 49, 1-10 (2008)

カビ毒とは、カビが産生する二次代謝物のうち、人や動物に発ガンや腎臓、肝臓、胃腸障害など健康被害を引き起こすことを疫学レベルや実験動物レベルにおいて実証されているものを指す。これまでに発見されているカ

ビ毒の多くは、低分子で熱に強く、食品加工過程での減衰や消失は期待できないため、その暴露頻度は必然的に高くなることが推察される。また、気候変動などでその汚染の程度が左右されるため、意図的に使用する食品添加物や農薬とは異なり、人間の制御が効きにくい有害物質でもある。すなわち、カビ毒の暴露をいかに最小限に抑えるかが、食品安全確保の大前提であり、克服すべき課題である。カビ毒防御に向けての国際的な動きとしては、生産国では農業規範を遵守することで生産段階および貯蔵段階でのカビ毒の汚染を制御するよう努力し、輸入国では規格基準を設けることでカビ毒の暴露リスクを低減させるよう努力する方向にある。そこで特に食品を介して健康被害を起こす代表的なカビ毒に焦点をあて、最新の毒性およびリスク評価を紹介し、輸入国日本として今後考えていかなければならない制御および規制についても考察した。

Keywords: food, mycotoxin, risk assessment

#### 小西良子：カビ毒のリスクファイルと直面する問題

国際生命科学研究機構, 89, 56-62 (2007)

カビ毒(マイコトキシン)は、カビの産生する二次代謝産物で、人や動物に健康被害を引き起こす毒性を有する化合物である。今までに報告されたカビ毒は1000種以上にのぼるが、人や動物に健康被害を引き起こすことが明白になっているカビ毒は、限られている。しかし、引き起こされる健康被害は、発がん性をはじめ、免疫不全、内分泌かく乱など、生命維持を脅かすものが多いため、その対策は食の安全を確保する上で重要な問題となっている。

我が国においては、カビ毒は主に輸入食品の摂取から暴露されることが多い。カビ毒の暴露を最小限に抑えるためには、基準値を設定して監視することが最も有効な手段である。基準値設定には、まずその危害因子(カビ毒)の毒性を知ることが大事である。本稿では、食品に汚染する主要なカビ毒の毒性を紹介し、今の汚染実態および今後問題となるカビ毒について考察した。

Keywords: カビ毒, リスクファイル, 暴露評価

#### 小西良子：UJNR有毒微生物専門部会—第42回日米合同部会の概要

食品衛生研究, 58, 17-19 (2008)

2007年11月に東京でUJNR有毒微生物専門部会第42回日米合同部会は開催された。バクテリア、マリントキシン、マイコトキシンの分野で学会議が行われ、日米両国からの研究発表がなされた。その発表内容の紹介および解説した。

Keywords: deoxynivalenol, fumonisin, surveillance

横田伸一<sup>\*1</sup>, 大西貴弘, 室井正志, 藤井鴨弘<sup>\*1</sup>, 棚元憲一, 天野憲一<sup>\*2</sup>: 低エンドトキシン活性を示す*Helicobacter pylori*リポ多糖の炎症反応惹起機構

エンドトキシン研究, 10, 15-23 (2007)

低エンドトキシン活性を示す*Helicobacter pylori* LPSの炎症反応惹起機構について解説した。

Keywords: Toll-like receptor, *Helicobacter pylori*, lipopolysaccharide

<sup>\*1</sup> 札幌医大

<sup>\*2</sup> 秋田大

室井正志, 棚元憲一: IRAK-1過剰発現によるTRAF6蛋白のproteasome依存性の減少

エンドトキシン研究, 10, 115-119 (2007)

IRAK-1の過剰発現によりTRAF6蛋白が減少する機構について解説した。

Keywords: Toll-like receptor, TRAF6, IRAK-1

大西貴弘, 室井正志, 棚元憲一: MD-2非発現細胞における新しいLPS認識機構

エンドトキシン研究, 10, 120-125 (2007)

MD-2を発現していない細胞におけるLPSの新しい認識機構について解説した。

Keywords: Toll-like receptor, NF- $\kappa$ B, lipopolysaccharide

西田正人, 畑尾史彦<sup>\*1</sup>, 比企直樹<sup>\*2</sup>, 塩入利一, 小川利久<sup>\*1</sup>, 三村芳和<sup>\*1</sup>, 上西紀夫<sup>\*1</sup>, 室井正志, 棚元憲一: TLR4強制発現細胞による血中エンドトキシン生物活性測定を試み [Lipopolysaccharide Biological Activity Assay (LBA)]

エンドトキシン研究, 10, 126-132 (2007)

TLR4強制発現細胞を利用した新しい血中エンドトキシン生物活性測定法について解説した。

Keywords: Toll-like receptor, NF- $\kappa$ B, endotoxin

<sup>\*1</sup> 東京大学

<sup>\*2</sup> 癌研究会明病院

塩入利一, 室井正志, 畑尾史彦<sup>\*</sup>, 西田正人, 小川利久<sup>\*</sup>, 三村芳和<sup>\*</sup>, 上西紀夫<sup>\*</sup>, 棚元憲一: エンドトキシンによる血管内皮細胞のアポトーシス誘導

エンドトキシン研究, 10, 133-138 (2007)

エンドトキシンによる血管内皮細胞のアポトーシス誘導能について解説した。

Keywords: endothelial cells, apoptosis, endotoxin

\* 東京大学

塚本定三\*, 宮原美知子: **食品の微生物検査法と食中毒発生時の疫学調査法 6 サルモネラ**

防菌防黴誌, 35, 527-535 (2007)

食品のサルモネラ検出検査法について現在の状況, 今後の検討, また食中毒事件発生の対応について概説した.

Keywords: *Salmonella*, Detection method, Food poisoning

\* 元大阪府立公衆衛生研究所 (現, 東邦微生物病研究所)

宮原美知子: **看護・介護における衛生管理 —高齢者の食中毒実態—**

防菌防黴誌, 35, 755-760 (2007)

高齢者施設での食中毒事件について検討を行った. 問題点を洗い出し, 今後の食中毒の発生を抑える方向を検討した. 高齢者施設においては食中毒事件が頻発しているわけではないが, 腸管出血性大腸菌やサルモネラなどで死者の出る事件も見られる. また, ウェルシュ菌等の事件は一般の施設に比して多く見られることが分かった. 高齢者施設向けの食品の衛生管理を検討する必要がある.

Keywords: Person of advanced years/ Food poisoning/ Nursing home

宮原美知子: **サルモネラ, 黄色ブドウ球菌と腸炎ビブリオの食品における標準検査法の検討**

日食微誌, 25, 23-25 (2008)

食品の微生物検査の標準法として提案すべき検討を行ってきた. 古い時代に作られた検査法は世界各国の検査法とバランスがとれない, 有害な試薬が含まれている, 科学技術の進歩から取り残されている等のことがあり, 見直しを迫られている. それらの問題に対処できる科学的な裏付けのある, また, 多くの方が納得できる検査法を上記の3菌種に関して検討を行ってきた. その検討結果について報告した.

Keywords: Detection method/ Pathogenic bacteria/

工藤由起子, 高鳥浩介: **食品における腸管出血性大腸菌O157およびO26の検査法**

食品衛生研究, 57, 21-27 (2007)

腸管出血性大腸菌O157およびO26の食品検査や食中毒調査において感度と特異性に優れた検査方法を開発することが必要とされている. そこで, 平成18年に, これらに対応できる検査方法を検討した. 近年, 食品からの病原微生物の検出に特異性, 検出感度, 迅速性等に優れ

た遺伝子検出法が用いられていることから, 腸管出血性大腸菌の分離においても遺伝子検出法を含む効率的な手法を策定した. 平成18年11月2日に「腸管出血性大腸菌O157及びO26の検査法について」(食安監発第1102004号)が厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長から通知されたので, これについて解説する.

Keyword: 腸管出血性大腸菌O157, 腸管出血性大腸菌O26, 公定法, 食品

工藤由起子: **季節と食中毒 夏場の腸炎ビブリオ対策 食と健康, 社団法人日本食品衛生協会, 51, 6-15 (2007)**

夏の食中毒で最も気をつけたいものは腸炎ビブリオによるものである. 腸炎ビブリオは海水中に生息しているが, 特に水温が20℃以上に上昇すると増殖し海産物の汚染が起こる. そのため, 夏に腸炎ビブリオ食中毒が多い. 腸炎ビブリオには他の食中毒細菌とは異なる特徴を多く有しているため, 食中毒の発生に関連した特徴についてあげ, 防止対策について解説した.

Keyword: 腸炎ビブリオ, 食中毒, 夏季

工藤由起子, 高鳥浩介: **食品における腸管出血性大腸菌O157およびO26の検査法に関する通知法に向けての取り組みについて**

日本食品微生物学会雑誌, 24, 80-85 (2007)

近年はO157に加え, 毎年血清型O26および血清型O111による患者も多く報告されている. 血清型O157については世界的にも患者が多く検査法の開発が進み多岐にわたり優れた方法が示されているが, O26やO111などについては適切な方法が開発されておらず, 食品検査, 食中毒調査などにおいて適切な行政措置をとることが難しい. このため, 食品検査や食中毒調査において感度と特異性に優れた検査方法を開発することが必要とされている. そこで, 堺市の事件から10年目にあたる平成18年に, O157に次いで患者数の多いO26にも対応できる検査方法を検討した. 近年, 食品からの病原微生物の検出に特異性, 検出感度, 迅速性等に優れた遺伝子検出法が用いられている. 腸管出血性大腸菌の分離においても遺伝子検出法を含む効率的な手法を策定することを目的に, 多数の試験研究機関と協力し取り組んできたことを解説した.

Keyword: 腸管出血性大腸菌O157, 腸管出血性大腸菌O26, 公定法, 食品

奥田晴宏: **品質に関するトピックの動向 Q8(R1): 製剤開発 (補遺)**

医薬品研究, 39, 187-197 (2008)

平成19年6月ブラッセル会合における品質関連トピック

クの動向に関してQ8(R1)を中心に解説した。本会合ではQ8ガイドライン「製剤開発」の補遺(Q8(R))をquality by design(QbD)のハイレベルな原則、重要な用語の解説、用語集に焦点を絞りガイドラインを作成することとなった。QbDとは組織的かつ科学と品質リスクマネジメントの原則に基づいた製剤と工程の理解を重視した製剤開発の取り組みであることが合意され、また本補遺の課題であったデザインスペースのアプローチについても例示を検討した。

Keywords: ICH, quality, pharmaceutical development

奥田晴宏, 宮田直樹\*: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第11回

*Pharm. Tech. Japan*, **23**, 1267-1273 (2007)

抗悪性腫瘍薬を示すステムのなかで「-(ar)abine」「-anib」「-antrone」「-rubicin」「-taxel」「-tecan」「-tinib」に関してINN及びJAN収載品目の作用機序・構造等を含め例示しつつ紹介した。

Keywords: INN, JAN, stem

\* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏, 宮田直樹\*: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第14回

*Pharm. Tech. Japan*, **23**, 2007-2014 (2007)

抗悪性腫瘍薬のステムのなかで「-citabine」「-mestane」「-razole」「-bulin」「-platin」「-quidar」「-racil」に関してINN及びJAN収載品目の作用機序・構造等を含め例示しつつ紹介した。

Keywords: INN, JAN, stem

\* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏, 宮田直樹\*: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第17回

*Pharm. Tech. Japan*, **23**, 2611-2617 (2007)

抗悪性腫瘍薬のステムのなかで「-(ar)abine」「-anib」「-antrone」「-rubicin」「-taxel」「-tecan」「-tinib」に関してINN及びJAN収載品目の作用機序・構造等を含め例示しつつ紹介した。

Keywords: INN, JAN, stem

\* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏, 宮田直樹\*: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第20回

*Pharm. Tech. Japan*, **24**, 467-477 (2008)

抗悪性腫瘍作用を有する医薬品及び代謝・栄養系に作用する医薬品を示すシステムとして「vin-」「-orex」「-imibe」「-begron」「bol-」「-bol-」「bol」「-thiouracil」に関してINN及びJAN収載品目の作用機序・構造等を含め例示しつつ紹介した。

Keywords: INN, JAN, stem

\* 名古屋市立大学大学院

斎藤嘉朗, 前川京子, 澤田純一: ファーマコゲノミクスによる医薬品の有効性・副作用予測

細胞工学, **26**, 1020-1025 (2007)

ゲノム配列上の個人差である遺伝子多型が、医薬品の有効性および副作用発現などの薬物応答性に影響を及ぼす例が数多く報告されている。この分野の研究(ファーマコゲノミクス)は急速に進展しており、すでに一部の多型マーカーは研究・開発段階を脱し、実用化の段階に至っている。米国では抗癌剤イリノテカンの副作用発現と相関するグルクロン酸転移酵素UGT1A1の多型の診断キットがすでに認可されている。本稿では研究が進んでいる抗癌剤、循環器病薬および抗潰瘍薬について具体例を挙げ、この分野の最近の進展を紹介した。

Keywords: ファーマコゲノミクス, 医薬品, 有効性・安全性

澤田純一, 斎藤嘉朗: ゲノム情報に基づいた副作用予測

日本臨床, **65** (増刊8号), 16-21 (2007)

医薬品の副作用(有害事象)は、その医薬品が有する薬理作用に基づいて現れる場合、薬理作用に関係なく起こる場合に大別できる。副作用発現に個人差や人種差が存在することは周知のことであるが、近年のゲノム科学の進展に伴い、その原因の一つとして、ゲノム上の個人差(遺伝子多型)の存在が明らかとなってきた。本総説では、日本人を対象にした報告を中心に、イリノテカン、アザチオプリン、スルファメトキサゾール等のいくつかの例を紹介した。

Keywords: ファーマコゲノミクス, 医薬品, 副作用

最上(西巻)知子: 核内受容体FXR: 胆汁酸と関連代謝物による活性制御と創薬への可能性

臨床化学, **36**, 197-204 (2007)

核内受容体FXRについて、胆汁酸生合成中間体が強力な生理リガンドであることの発見、肝疾患や血清リポタンパク代謝、動脈硬化病態での役割などに関する最近の知見を紹介し、創薬標的としての可能性を論じた。

Keywords: 核内受容体, FXR, 胆汁酸

佐井君江, 澤田純一, 南 博信\*: 日本人がん患者のイリノテカン個別化治療実現にむけて: *UGT1A1* 遺伝子多型 (\*28および\*6) の意義について

薬学雑誌, 128, 575-584 (2008)

Recent progress in pharmacogenetic research has made "personalized medicine" a reality, where a suitable drug at the appropriate dosage is prescribed based on individual genetic factors. Irinotecan, an anticancer drug, is one of the models for personalized medicine, and a number of clinical studies have revealed significant associations between *UGT1A1*\*28 and irinotecan toxicity. Based on the cumulative evidence, clinical tests for the *UGT1A1*\*28 marker have started in the United States since 2005. However, the appropriate criteria for irinotecan dose adjustments have not yet been fully established. Since there are considerable differences in genetic polymorphisms among different ethnic groups and in approved irinotecan-containing regimens between countries, the criteria for the choice of suitable genetic markers and dose adjustments should be standardized in each country. This mini-review outlines our recent studies on irinotecan pharmacogenetics and discusses the clinical significance of *UGT1A1*\*6 and \*28 markers for personalized irinotecan therapy in Japanese cancer patients.

Keywords: irinotecan, *UGT1A1*, pharmacogenetics

\* 国立がんセンター

手島玲子: 遺伝子組換え農作物の食品としての安全性評価技術

農林水産技術研究ジャーナル, 30(9), 22-27 (2007)

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。それらの遺伝子組換え農作物の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、今後の展望についてもあわせて概説した。

Keywords: genetically modified food, safety assessment, biotechnology

新藤智子\*, 金澤由基子\*, 古谷真美\*, 田面善之\*, 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

秦野研究所年報, 30, 9-16 (2007)

遺伝子組換え食品の安全性の評価においては、導入さ

れた組換えタンパク質のアレルギー誘発性の有無を調べることが重要である。組換えタンパク質を含む食品は経口で摂取されることから、そのアレルゲン性の評価には、経口投与したタンパク質によって感作が成立し、特異抗体の産生や再びそのタンパク質を経口(惹起)した時のアレルギーの臨床症状を指標として成立した感作を検出できる試験系が適していると考えられる。BALB/cマウスを用いて、卵白アルブミンを抗原として経口感作および経口惹起を行う系を開発するにいたった経緯を概説した。

Keywords: oral sensitization, BALB/c mice, ovalbumin

\* 食品薬品安全センター

穂山 浩, 近藤一成: マッシュルームおよびアガリクス中のアガリチンおよびフェニルヒドラジン誘導体について

*J. Food Hyg. Soc. Japan.*, 48, J397-J401 (2007)

アガリクス(学名: *Agaricus blazei* Murrill)は、地面から生え、柄が長くて太く、香りが強いキノコの一種である。厚生労働省ではアガリクスを含む市販の3製品の毒性試験を実施した。その結果、ラットを用いた中期多臓器発がん性試験において、1製品に発がんプロモーション作用(発がん促進作用)が認められた。その後、厚生労働省は内閣府食品安全委員会に対し、アガリクスを含む3製品の食品健康影響評価を依頼した。すでに同じアガリクス属であるマッシュルーム(学名: *Agaricus bisporus*)には、アガリチン( $\beta$ -N-[ $\gamma$ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methyl phenyl-hydrazine, Agaritine)と呼ばれるフェニルヒドラジン誘導体が含まれていることが知られており、その毒性について1940年頃から指摘されていた。またマッシュルームの動物実験において発がん性が確認されているとの文献報告があることから、北欧ではマッシュルームの摂取量が我が国より非常に多いこともあり、リスク評価を行っている。本解説ではマッシュルームのアガリチンに関する情報と北欧のマッシュルーム中の発がんリスク評価に関する情報を概説した。

Keywords: アガリクス, アガリチン, 発がんプロモーション

穂山 浩, 佐々木秀輝\*: スギヒラタケ摂取と急性脳症の関連についての一考察

日本食品化学会誌, 14, 43-50 (2007)

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. To elucidate the relation-



ship between the encephalopathy and this mushroom intake, 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 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. In addition, we conducted a multivariate analysis of metabolites in 'Probably Toxic' sugihiratake collected from the area of encephalopathy outbreaks, and 'Probably Safe' sugihiratake collected from unaffected areas using UPLC/ToF MS. The results indicated that the presence of milligram quantities of vitamin D-like compounds per 10 grams of dried sugihiratake from the areas of encephalopathy outbreaks. The hypotheses to induce the encephalopathy in terms of vitamin D-like compounds are proposed.

Keywords: スギヒラタケ, 急性脳症, シアンイオン

\* 日本ウォーターズ

穂山 浩, 酒井信夫, 安達玲子: 食物アレルギー表示における特性原材料等の検査法に関する最新の動向と今後の展望について

*FFI JOURNAL*, 212, 1006-1015 (2007)

Food allergy represents an important health problem in industrialized countries. In Japan as well, the number of patients with food allergy, especially among young children, is increasing. Since the only therapy for food allergy is avoidance of the food responsible, it is essential for food allergy patients to eliminate food allergens from their diet. Therefore, the Japanese Ministry of Health Labor and Welfare (MHLW) decided to improve the allergen labeling system by amending the Food Sanitation Law and the labeling the five allergens (egg, milk, wheat, buckwheat and peanut) in any processed foods has been mandatory since April 2002. The Japanese labeling was divided into two stages, mandatory and recommended, according to the number of cases of actual illness and the degree of seriousness. Egg, milk, wheat, buckwheat and peanut (allergens)

require mandatory labeling by the ministerial ordinance. In addition the notification recommends that foods that contain the 20 ingredients such as shrimp and soybean be labeled. Furthermore, to monitor the validity of the labeling system, the government announced the Japanese official methods for the detection of allergens in a ministry notification, based on the methods developed by the detection method study group in November 2002. The Japanese official methods consisted of two kinds of ELISA kits screening and the western blot method for egg and milk and the PCR method for wheat, buckwheat and peanut as the confirmation tests. However, the official ELISA methods still cannot be applied well to heat- and pressure-processed foods such as retort foods and canned foods. Therefore, we improved by the development of a unique extraction buffer for extracting the insoluble antigens produced by heat and pressure processing. In addition, we performed the collaborative studies on these improved methods using six model processed foods (sausage, boiled beef in an aluminum pouch, tomato sauce, biscuit, juice, and jam) containing allergen proteins. This paper will discuss the recent trends and future prospects of five allergen detection for mandatory labeling and twenty allergens for recommended labeling in Japan.

Keywords: Food allergy, detection method, labeling

穂山 浩, 酒井信夫, 佐伯宏樹<sup>\*1</sup>, 渡辺一彦<sup>\*2</sup>, 赤澤晃<sup>\*3</sup>, 宇理須厚雄<sup>\*4</sup>: アレルゲンの交差反応性  
小児内科, 39, 558-563 (2007)

アレルゲン (抗原) となる物質のほとんどはタンパク質あるいは糖タンパク質である。即時型アレルギーの場合, あるアレルゲンにより感作されるとそのアレルゲンの特定のアミノ酸配列に対して結合する特異IgE抗体が産生される。IgE抗体とアレルゲンとの結合部位は, IgE抗体のFab (可変領域) と呼ばれるところであるが, Fabと結合するタンパク質のアミノ酸配列はおおよそ5~10個のアミノ酸であると言われている。この部位はエピトープ (抗原決定基) と呼ばれる。通常1つのアレルゲンにおいてエピトープは複数存在する。あるエピトープ部分のアミノ酸配列とほぼ同じアミノ酸配列をもつ別なタンパク質があるとすると, このエピトープ部分に対するIgE抗体は2つにタンパク質と認識することができる。また, その特定のアミノ酸配列のうち, 数カ所のアミノ酸が部分的に異なっているが, エピトープ部分とその周辺部の立体構造が類似していると, その類似エピト

ープをもつタンパクもIgE抗体と結合する可能性がある。植物の同種や近縁種内には、同様のタンパク質を含有し、エピトープ部分の基本的なアミノ酸配列が類似し、立体構造が同じであることが多い。そのため患者血清中IgE抗体が特定のアレルギーのみならず、複数のアレルギーと反応をするため、多くの食品や環境物質（花粉やダニなど）に対してアレルギーを発症する。これを交差反応性と呼ぶ。本説ではアレルギーの交差反応性について概説した。

Keywords: アレルギー, 交差反応性, クラス I 型食物アレルギー

\*1 北海道大学大学院

\*2 渡辺一彦小児科医院

\*3 国立成育医療センター

\*4 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院

#### 竹村玲子, 森川 馨: 市販後の医薬品の副作用—海外の安全性情報から

ファルマシア, 43, 1085-1090 (2007)

安全情報部で発行している「医薬品安全性情報」を紹介するとともに、市販後に明らかになる医薬品の副作用の特徴、安全性の評価手法、統計的評価の重要性等について最近の海外の安全性情報の具体的事例を用いて解説した。

Keywords: drug safety, adverse drug reaction, pharmacovigilance

#### 森田 健, Emmert Clevenstine<sup>\*1</sup>, 横手規子, 佐々木史歩, 山本 都, 森川 馨: GHS対応に向けた国際化学物質安全性カードの新たな取組み

労働科学, 83, 59-71 (2007)

2008年に予定されているGHS（化学品の分類および表示に関する世界調和システム）の国際的導入への対応に向けたICSC（国際化学物質安全性カード）プロジェクトの取組みについて概説した。

Keywords: International Chemical Safety Cards (ICSC), GHS, hazard communication

\*1 International Labour Organization

#### 山本 都, 畝山智香子, 登田美桜, 佐々木史歩, 森川馨: 米国におけるペットフードや動物飼料のメラミン汚染

食品衛生学雑誌, 49, J13-16 (2008)

2007年3月に明らかになった米国でのペットフードや動物飼料のメラミン汚染について、事件の経過や関係機

関の対応、メラミン及び関連化合物（シアヌル酸など）に関する情報、米国食品医薬品局や欧州食品安全機関による評価について解説した。

Keywords: melamine, cyanuric acid, pet food, animal feed

#### 小島三奈\*, 池田千絵子\*, 平尾 暁\*, 江島裕一郎\*, 豊福 肇: Codex information, 第39回食品衛生部会

食品衛生研究, 58, 39-46 (2008)

2007年10月にインドのニューデリーで開催された標記部会の各議題の結論及び主な論点を解説した。

Keywords: Codex, Salmonella, Campylobacter, Enterobacter sakazakii

\* 厚生労働省食品安全部

#### 豊福 肇: 海外にみる食中毒事情

食と健康, 2007年11月号, 52-62 (2007)

アメリカ, オーストラリア, イギリスおよびオランダにおける食品由来疾患の実際の被害者数の推定値について比較するとともに、各国でおきた特徴的な食中毒事例を紹介した。また、WHOの食品を安全にするための5 keyについても紹介した。

Keywords: Salmonella, Campylobacter, Clostridium perfringens

#### 豊福 肇: Codexにおける食品の微生物学的リスクマネージメント

Milk Science, 56, 177-186 (2008)

Codex食品衛生部会が作成した微生物リスクマネージメントの原則、および微生物リスク評価の結果を用いた数的指標 (Metrics) の適用に関する指針について解説した。

Keywords: Microbiological risk management, Metrics, FSO

#### 豊福 肇: Codex Information, FAO/WHO合同食品規格計画 第29回魚類・水産製品部会概要報告

食品衛生研究, 57, 27-39 (2008)

2008年2月にノルウェーのトロンハイムで開催された標記部会の各議題の結論及び主な論点を解説した。

Keywords: Codex, marine biotoxin, smoke, bivalve molluses

#### 窪田邦宏: 食品安全情報

獣疫学雑誌, 11, 71-72 (2007)

当部で情報提供している食品安全情報, 医薬品安全性

情報の紹介を行った。

Keywords: food safety information, drug safety information

長谷川隆一：特異体質に関連した副作用に関するリスク最小化のためのアプローチ。

毒性質問箱, 10, 164-169 (2007)

重症薬疹, 特にスティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症の発症と遺伝子多型との関連性は, 薬剤特異性と民族特異性のあることが示されたことから, 日本人を対象とした遺伝子多型の解析研究が必須であると考えられた。そこで, 医薬安全科学部は患者集積のため厚生省安対課, 日薬連, 日本皮膚科学会の協力を得て, 新規のシステムを構築した。この研究で特定の遺伝子多型や特定の医薬品との相関性が明らかとなれば, 重症薬疹発症の事前回避や発症時の迅速対応などのリスク最小化の実現が可能となる。

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, SNPs

頭金正博：質量分析計を用いて低分子代謝物を網羅的に探索する

ファルマシア, 43, 576-577 (2007)

生体内での代謝物, 特に低分子化合物を網羅的に解析し, 生物学的な反応との因果関係を調べるメタボロミクス研究を概説した。また, その応用例として, アセトアミノフェン投与による肝毒性のバイオマーカーとしてのオフタルミン酸の発見や, スギヒラタケの毒性成分の発見をあげ, メタボロミクス研究の今後の可能性と課題について解説した。

Keywords: metabolomics, TOF-MS

長谷川隆一, 齋藤充生：海外で発売中止となった医薬品の国内状況。

日薬理誌, 129, 227 (2007)

近年, 海外で中止された医薬品は, 国内でも中止されたか, あるいは使用実態に応じた使用上の注意改訂などの対策が行われている。また, 最近の3年間について, 世界保健機関 (WHO), 米国食品医薬品庁 (FDA) 及び欧州医薬品審査庁 (EMA) の公表情報に基づいて調査したところ, チオリダジン及びペモリンの2つのみが日本で市販されており, 海外で中止されたが, 国内では未発売であった医薬品も多くあった。この一因として, 新薬の導入は米国でなされる場合が多く, 日本への導入は安全性がある程度確認された後になる場合が多いことが考えられる。

Keywords: Marketing withdrawal, Post-marketing drug

safety management, International comparison

齋藤充生：予測・予防型医療安全への転換—「重篤副作用疾患別対応マニュアル」作成事業の概要。

薬事, 49: 801-806 (2007)

厚生労働省では, 平成17年度から4年計画で「重篤副作用総合対策事業」の一環として, 関係学会の専門家等の協力を得て, 「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の作成を進めている。平成18年11月に, 第1弾として「スティーブンス・ジョンソン症候群」, 「間質性肺炎」等の9つの重篤副作用疾患のマニュアルを取りまとめた。本稿では, 事業の目的, その進め方, マニュアルについて紹介する。

Keywords: Severe adverse event, Medication manual, Post-marketing drug safety management

杉山永見子, 鹿庭なほ子, 金 秀良, 齋藤嘉朗, 澤田純一, 上野秀樹<sup>\*1</sup>, 奥坂拓志<sup>\*1</sup>：日本人がん患者におけるゲムシタピンの薬物動態とCDA遺伝子多型  
血液・腫瘍科, 55: 327 (2007)

厚生労働省ミレニアムプロジェクトのひとつである「薬剤反応性プロジェクトの研究 (MPJ-6)」では, 2001年度から2005年度までの薬剤反応性遺伝子解析プロジェクト及び2006年度からの継続的なプロジェクトである薬物応答予測プロジェクトの一環として, 国立がんセンターと国立医薬品食品衛生研究所が協力して, 抗がん剤の薬効・副作用と関連する遺伝子多型について, 検討を行ってきた。その中から, 本稿では, 塩酸ゲムシタピン (GEM) の解毒酵素であるシチジンデアミナーゼ (CDA) の遺伝子多型がGEMの薬物動態や血液毒性に与える影響を紹介した。

Keywords: ゲムシタピン, シチジンデアミナーゼ, 遺伝子多型

<sup>\*1</sup> 国立がんセンター中央病院

鹿庭なほ子, 佐井君江：SNPとテーラーメイド医療。  
腫瘍内科, 1, 513-519 (2007)

ヒトゲノムプロジェクトが終了し, 約30億塩基対からなるヒトゲノム配列が明らかとなった現在では, 解明されたゲノム情報をいかに利用するかが最重要課題となっており, 医療においては, SNPをテーラーメイド医療に利用するための研究が進められている。本稿では, 遺伝子多型と臨床的事象との関連解析にあまり馴染みのない方を対象に, 簡単にSNPについて解説し, 抗がん剤治療を中心にSNPの臨床的意義について紹介した。

Keywords: 一塩基多型, 人種差, 抗がん剤

鹿庭なほ子：スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症と遺伝子多型

ファルマシア, 43, 1075-1079 (2007)

薬物による重篤な副作用のひとつに、皮膚障害を主症状とするスティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome) (SJS) 及び中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis) (TEN) がある。両副作用は致死率が高く、また、眼や肺に重い後遺症が残ることがあり、常に、救済制度で救済される副作用被害の第一位を占めている。SJS/TENは、発症率こそ低いものの、80%以上の医薬品が発症原因と成り得ることが知られており、発症を予測することが難しい副作用である。本稿では、SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーに関する最近の研究、並びに、国立医薬品食品衛生研究所 (国立衛研)・医薬安全科学部が、SJS/TEN発症に関連するバイオマーカーの探索的研究を行うために構築した症例集積システムについて紹介した。

Keywords: 重症薬疹, 遺伝子マーカー, HLA

小針 剛<sup>\*1</sup>, 石井文由<sup>\*2</sup>, 林 譲, 矢島毅彦<sup>\*3</sup>: 薬局の持っている情報はどのように利用できるか? 第2回 薬局の薬剤販売量からわかる住民の健康状態

レシビ, 6, 173-175 (2007)

抗インフルエンザ薬として汎用されているタミフルの調剤量から、インフルエンザの地理的な感染経路と伝播速度を知る方法、地域住民の健康異常の早期検出の方法など、薬局の薬品使用量を数学的に解析し、感染症の伝播状況を推定する方法を解説した。

Keywords: health vigilance, pharmacy, correlation function

- <sup>\*1</sup> コスモ調剤薬局
- <sup>\*2</sup> 明治薬科大学
- <sup>\*3</sup> 東邦大学

林 譲, 竹内尚子<sup>\*1</sup>, 岩木和夫<sup>\*2</sup>, 矢島毅彦<sup>\*3</sup>: 薬剤師が看る国民の健康状態～ヘルスヴィジランス～ 第3回 これのでわかる相関係数と相互相関関数

薬局, 58, 493-498 (2007)

本稿ではヘルスヴィジランスの基礎となる相関係数と相互相関関数を解説した。

Keywords: health vigilance, pharmacy, correlation function

- <sup>\*1</sup> かもめ薬局北里健康館
- <sup>\*2</sup> 奥羽大学
- <sup>\*3</sup> 東邦大学

岩木和夫<sup>\*1</sup>, 林 譲, 竹内尚子<sup>\*2</sup>, 矢島毅彦<sup>\*3</sup>: 薬剤師

が看る国民の健康状態～ヘルスヴィジランス～ 第4回 インフルエンザの感染経路と伝播速度の推定方法

薬局, 58, 2330-2333 (2007)

薬局の薬剤販売量時系列に相互相関関数を適用したインフルエンザの感染経路と伝播速度の推定方法を解説した。

Keywords: health vigilance, pharmacy, correlation function

- <sup>\*1</sup> 奥羽大学
- <sup>\*2</sup> かもめ薬局北里健康館
- <sup>\*3</sup> 東邦大学

林 譲, 岩木和夫<sup>\*1</sup>, 竹内尚子<sup>\*2</sup>, 矢島毅彦<sup>\*3</sup>: 薬剤師が看る国民の健康状態～ヘルスヴィジランス～ 第5回 住民が被る健康危害の検出－インフルエンザ大流行, 生物テロなどの早期把握－

薬局, 58, 2479-2484 (2007)

FUMI理論を利用し、インフルエンザの大流行の早期発見のアルゴリズムの解説をした。

Keywords: health vigilance, pharmacy, correlation function

- <sup>\*1</sup> 奥羽大学
- <sup>\*2</sup> かもめ薬局北里健康館
- <sup>\*3</sup> 東邦大学

佐藤幸栄<sup>\*1</sup>, 林 譲, 矢島毅彦<sup>\*2</sup>: 薬局の持っている情報はどのように利用できるか? 第3回 インフルエンザの伝播パターンと鉄道路線

レシビ, 6, 282-284 (2007)

情報を集積する対象薬局を複数に広げ、地域も拡大した際に得られる情報として、東京近辺の地域ごとのインフルエンザの発生状況や薬局間の伝播パターンを鉄道路線と比べ解説した。

Keywords: health vigilance, pharmacy, correlation function

- <sup>\*1</sup> かもめ薬局北里健康館
- <sup>\*2</sup> 東邦大学

竹内尚子<sup>\*1</sup>, 林 譲, 岩木和夫<sup>\*2</sup>, 矢島毅彦<sup>\*3</sup>: 薬剤師が看る国民の健康状態～ヘルスヴィジランス～ 最終回 薬局情報ネットワークの社会的役割

薬局, 58, 2827-2830 (2007)

ヘルスヴィジランスの考え方をを用いることで、薬局の薬剤調剤量データから、インフルエンザの感染経路と伝播速度を推定でき、また、住民の健康状態の異常を早期に発見できる。本稿では、薬局間をインターネットでつなぐ薬局情報ネットワークを解説した。

Keywords: health vigilance, pharmacy, correlation function

\*1 かもめ薬局北里健康館

\*2 奥羽大学

\*3 東邦大学

伊集院一成<sup>\*1</sup>, 林 譲, 矢島毅彦<sup>\*2</sup>: 薬局の持っている情報はどのように利用できるか? 最終回 在庫管理とヘルスヴィジランス

レシピ, **6**, 364-366 (2007)

季節性の強い薬剤の在庫管理のための方法論として, 分析化学の世界で既に理論として確立されているFUMI理論 (Function of Mutual Information) を用いた必要最小限の在庫量の算出など, 調剤薬局の在庫管理とヘルスヴィジランスの将来について解説した.

Keywords: health vigilance, drug, pharmacy, correlation function

\*1 田無薬品

\*2 東邦大学

林 譲: 薬局のデータを使って地域住民の健康管理を!

*RAD-AR News*, **18**, 16-17 (2007)

医師の持っている情報は地域住民の健康状態の指標として使われているが, 地域の薬局のデータは, これまであまり有効に活用されてこなかった. しかし, 個々の薬局の調剤量データには, 地域住民の健康に関する多くの情報が含まれている. 本稿は感染症の感染経路の推定や流行予測への薬局データの活用についてヘルスヴィジランス研究をまとめた総説である.

Keywords: health vigilance, pharmacy, correlation function

林 譲, 矢島毅彦<sup>\*1</sup>: ヘルスヴィジランスの情報源としての薬局

医薬品情報学, **9**, 236-242 (2008)

薬局の販売量データから地域住民の健康状態に関連した多くの情報が引き出せること, インフルエンザ感染の経路と速度の推定とインフルエンザ大流行の早期把握, 確率論に基づく薬局の在庫管理の方法, 薬局間で情報を共有し, その情報を社会に発信する薬学情報ネットワークの構想など, ヘルスヴィジランス研究をまとめた総説である.

Keywords: health vigilance, pharmacy, correlation function

\*1 東邦大学

中野達也, 望月祐志<sup>\*1</sup>, 甘利真司<sup>\*2</sup>, 小林将人<sup>\*3</sup>, 福澤薫<sup>\*4</sup>, 田中成典<sup>\*5</sup>: フラグメント分子軌道法に基づいた生体巨大分子の電子状態計算の現状と今後の展望

*J. Comput. Chem. Jpn.*, **6**, 173-184 (2007)

1999年に北浦らにより提唱されたフラグメント分子軌道 (FMO) 法は, 分子系をフラグメントに分割し, フラグメントのモノマー, ダイマー...の計算から系全体を計算する方法であり, タンパク質やDNA のような巨大分子系全体を量子論的に扱う計算方法として, 近年注目を集めている. 本稿では, FMO 法の概要と, 多層 FMO (MLFMO) 法に基づいたタンパク質の励起状態計算, 及び FMO法に基づいた configuration analysis for fragment interaction (CAFI) や visualized cluster analysis of protein-ligand interaction (VISCANA) といった解析方法について報告し, FMO法の今後について展望する.

Keywords: FMO, IFIE, ABINIT-MP

\*1 立教大学

\*2 東京大学生産技術研究所

\*3 アドバンスソフト株式会社

\*4 みずほ情報総研株式会社

\*5 神戸大学

福澤 薫<sup>\*1</sup>, 中野達也, 加藤昭史<sup>\*1</sup>, 望月祐志<sup>\*2</sup>, 田中成典<sup>\*3</sup>: フラグメント分子軌道法による生体高分子の応用計算

*J. Comput. Chem. Jpn.*, **6**, 185-198 (2007)

フラグメント分子軌道 (FMO) 法プログラム ABINIT-MP を用いた生体高分子の応用計算の現状を GUI システム BioStation Viewer の機能とともに紹介する. 具体例として, 核内受容体とリガンドの相互作用, DNA と転写因子タンパク質との結合などについて, 主に転写に関わる分子認識機構を詳細に解析した. フラグメント間相互作用エネルギー, 電荷分布, 及び軌道相互作用の解析などを通じて, 生体高分子の分子認識における各アミノ酸残基の役割や相互作用の様式を明らかにした. またこれらの分子認識には, 静電的な相互作用ばかりでなく, 分散力に基づく van der Waals 相互作用が重要であることを明らかにし, 電子相関を適切に取り入れた量子化学計算が必要となることが具体例を通じて示された. その他にも, 光励起特性の解析などの先駆的な研究も進めている.

Keywords: FMO, ABINIT-MP, BioStation Viewer

\*1 みずほ情報総研株式会社

\*2 立教大学

\*3 神戸大学

Inoue T., Kodama Y., Future alternatives in "3Rs": **Learning from history. Alternatives to Animal Testing and Experimentation**, 14(Special Issue), 257-260 (2008)

動物実験の創始者, 動物実験縮小の例, 動物実験の将来展望の角度の3点から, クロード・ベルナル, ブルース・エームス, パトリック・ブラウンの3人の果たした役割をレビューし, 3Rの将来的道筋について概説した。

Keywords: クロード・ベルナル, ブルース・エームス, パトリック・ブラウン

井上 達: **内分泌かく乱化学物質研究の世界的動向.**

*Biophilia*, 4, 8-12 (2008)

内分泌かく乱化学物質に関する初めての国際ワークショップが開催されてから10年が過ぎ, 昨2007年1年間には, さまざまな回顧と展望が語られた。この間, 2002年には, WHOがグローバルアセスメントをまとめ, 2005年11月には, ウェイブリッジ会議10周年を記念したワークショップがヘルシンキで開催され, 研究の進捗状況が報告された。内分泌かく乱化学物質を人を含む野生生物が環境との間に営む生体異物相互作用ととらえ, この10念かの研究のあゆみの中から, 今後の研究に求められていることを概説した。

Keywords: 低用量反応, ストカスティック反応, 内分泌器官

Vom Saal, F.S.<sup>\*1</sup>, Akingbemi, B.T.<sup>\*2</sup>, Belcher, S.M.<sup>\*3</sup>, Birnbaum, L.S.<sup>\*4</sup>, Crain, D.A.<sup>\*5</sup>, Eriksen, M.<sup>\*6</sup>, Farabollini, F.<sup>\*7</sup>, Guillette, L.J. Jr.<sup>\*8</sup>, Hauser, R.<sup>\*9</sup>, Heindel, J.J.<sup>\*10</sup>, Ho, S.M.<sup>\*11</sup>, Hunt P.A.<sup>\*12</sup>, Iguchi T.<sup>\*13</sup>, Jobling S.<sup>\*14</sup>, Kanno J., Keri R.A.<sup>\*15</sup>, Knudsen K.<sup>\*4, \*16</sup>, Laufer H.<sup>\*17</sup>, Leblanc, G.A.<sup>\*18</sup>, Marcus, M.<sup>\*19</sup>, McLachlan, J.A.<sup>\*20</sup>, Myers, J.P.<sup>\*21</sup>, Nadal, A.<sup>\*22</sup>, Newbold, R.R.<sup>\*23</sup>, Olea, N.<sup>\*24</sup>, Prins, G.S.<sup>\*25</sup>, Richter, C.A.<sup>\*26</sup>, Rubin, B.S.<sup>\*27</sup>, Sonnenschein, C.<sup>\*28</sup>, Soto, A.M.<sup>\*29</sup>, Talsness, C.E.<sup>\*30</sup>, Vandenberg, J.G.<sup>\*31</sup>, Vandenberg, L.N.<sup>\*32</sup>, Walser-Kuntz, D.R.<sup>\*33</sup>, Watson, C.S.<sup>\*34</sup>, Welshons, W.V.<sup>\*35</sup>, Wetherill, Y.<sup>\*36</sup>, Zoeller, R.T.<sup>\*37</sup>: **Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure.**

*Reprod. Toxicol.*, 24(2), 131-138 (2007)

This document is a summary statement of the outcome from the meeting: "Bisphenol A: An Examination of the Relevance of Ecological, In vitro and Laboratory Animal Studies for Assessing Risks to Human Health" sponsored by the NIEHS and NIDCR, NIH/DHHS on the estrogenic

environmental chemical bisphenol A (BPA, 2, 2-bis (4-hydroxyphenyl) propane; CAS# 80-05-7). The meeting was held in Chapel Hill, NC, November 28-30, 2006 due to concerns about the potential for a relationship between BPA and negative trends in human health that have occurred in recent decades. Examples include increases in abnormal penile/urethra development in males, early sexual maturation in females, an increase in neurobehavioral problems such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism, an increase in childhood and adult obesity and type 2 diabetes, a regional decrease in sperm count, and an increase in hormonally mediated cancers, such as prostate and breast cancers. Concern has been elevated by published studies reporting a relationship between treatment with "low doses" of BPA and many of these negative health outcomes in experimental studies in laboratory animals as well as in vitro studies identifying plausible molecular mechanisms that could mediate such effects. Importantly, much evidence suggests that these adverse effects are occurring in animals within the range of exposure to BPA of the typical human living in a developed country, where virtually everyone is exposed to measurable blood, tissue and urine levels of BPA that exceed the levels produced by doses used in the "low dose" animal experiments.

Keywords: Bisphenol A, low dose, nonmonotonic dose-response curves,

<sup>\*1</sup> Division of Biological Sciences, University of Missouri

<sup>\*2</sup> Department of Anatomy, Physiology and Pharmacology, Auburn University

<sup>\*3</sup> Department of Pharmacology and Cell Biophysics, Center for Environmental Genetics, University of Cincinnati

<sup>\*4</sup> U.S. Environmental Protection Agency

<sup>\*5</sup> Biology Department, Maryville College

<sup>\*6</sup> Algalita Marine Research Foundation

<sup>\*7</sup> Department of Physiology, University of Siena

<sup>\*8</sup> Department of Zoology, University of Florida

<sup>\*9</sup> Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health

<sup>\*10</sup> Division of Extramural Research and Training, National Institute of Environmental Health Sciences

<sup>\*11</sup> Department of Environmental Health, University of Cincinnati Medical School

<sup>\*12</sup> School of Molecular Biosciences, Washington State University

<sup>\*13</sup> National Institutes of Natural Science, Okazaki Institute

For Integrative Bioscience Bioenvironmental Science

- \*14 Department of Biological Sciences, Brunel University  
 \*15 Department of Pharmacology, CASE School of Medicine  
 \*16 Department of Cell and Cancer Biology, University of Cincinnati College of Medicine  
 \*17 Department of Molecular and Cell Biology, University of Connecticut  
 \*18 Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University  
 \*19 Rollins School of Public Health, Emory University  
 \*20 Center for Bioenvironmental Research, Tulane and Xavier Universities  
 \*21 Environmental Health Sciences, Charlottesville  
 \*22 Instituto de Bioingenierí, Universidad Miguel Hernández  
 \*23 Laboratory of Molecular Toxicology, National Institute of Environmental Health Sciences  
 \*24 CIBERESP Hospital Clinico-University of Granada  
 \*25 Department of Urology, University of Illinois at Chicago  
 \*26 USGS, Columbia Environmental Research Center  
 \*27 Department of Anatomy and Cellular Biology, Tufts Medical School  
 \*28 Department of Anatomy and Cellular Biology, Tufts University School of Medicine  
 \*29 Department of Anatomy and Cell Biology, Tufts University School of Medicine  
 \*30 Charit'e University Medical School Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Toxicology  
 \*31 Department of Zoology, North Carolina State University  
 \*32 Tufts University Sackler School of Graduate Biomedical Sciences  
 \*33 Carleton College, Department of Biology  
 \*34 Biochemistry and Molecular Biology Department, University of Texas Medical Branch  
 \*35 Department of Biomedical Sciences, University of Missouri  
 \*36 Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health  
 \*37 Biology Department, University of Massachusetts, Amherst

菅野 純, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 北嶋 聡, 中津則之, 児玉幸夫, 高木篤也: トキシコゲノミクスの新展開-Percellomeプロジェクトによる2, 3, 7-8-TCDD-2, 3, 7, 8-TCDF比較-細胞工学, **26**(12). 1391-1396 (2007)

Percellomeトキシコゲノミクスはマイクロアレイという数万遺伝子の発現レベルを一気に測定するハイスループット技術を利用し, 全遺伝子のカスケード解明を最終目標としつつ, 従来に比してより早く安く且つ正確な毒性評価系の確立を目指すものであり, 次世代の毒性評価・予測技術を開発するために, 細胞1個当たりのmRNAコピー数を測定するPercellome法を開発した。今までに90以上の化学物質についての網羅的遺伝子発現情報を得, なお追加中である。環境化学物質の一例としてダイオキシンの分子毒性に関わる知見を紹介する。

Keywords: percellome toxicogenomics project, TCDD, TCDF

小野 敦: トキシコゲノミクスプロジェクト(3)トキシコゲノミクスのIT戦略とTG-GATEsの構築

*Drug Metabolism and Pharmacokinetics DMPK* ニュースレター, **22**, 13-15 (2007)

トキシコゲノミクスプロジェクトにおける大規模データベース及び遺伝子発現解析システムの開発について概説した。

Keywords: Toxicogenomics, Database

小島肇夫: 日本における動物実験代替法の開発動向 *Fragrance Journal*, **10**, 29-34 (2007)

日本における動物実験代替法の現状, 問題点, 新規試験法の開発状況について, 化粧品の安全性評価に必要な皮膚刺激性試験, 皮膚感作性試験, 眼刺激性試験, 光毒性試験, 単回投与毒性試験, 遺伝毒性試験それぞれについて考察した。開発された方法はバリデーションや第三者評価を経て公定化の道を進む。現在, いろいろな方法が検討されているが, 我々が利用できる動物実験代替試験法のパイはまだ多くない。バリデーションや第三者評価も大切であるが, もっとも大切なことは新規試験法の開発, 既存試験法の見直しである。この分野における多くの研究者の活躍を期待してやまない。

Keywords: alternative, validation, safety testing, *in vitro*

小島肇夫: 動物実験代替法のバリデーション *COSMETIC STAGE*, **8**, 54-56 (2007)

バリデーションについて, OECD GD34およびICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) ガイドラインに記載された内容の要点を中心に簡単にまとめた。

Keywords: Validation, Alternative, OECD, ICCVAM

小島 肇: 急がれる動物実験代替法の開発-皮膚モデルの現状

New Drug Discovery, **23**, 4 (2007)

動物愛護法の改正, 国際動物実験代替法会議, 代替法の評価組織, JaCVAMの活動, 皮膚モデルの現状と問題点, 広範囲の代替法についてまとめた.

小島 肇: アレルゴロジー VS トキシコロジー  
皮膚アレルギーの旅 **7**, 1-7 (2008)

アレルギーとトキシコロジーに関し, 藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学 松永佳世子教授, 東北大学医学系研究科神経・感覚器病態学 皮膚科 相場節也教授および小島 肇が座談会の内容をまとめた.

小島肇夫: 動物実験代替法の現状と展望

日本薬理学会会誌, **130**, 505-509 (2008)

「動物の愛護及び管理に関する法律」が2006年6月に施行され, さらに, 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」が環境省より告示された. この基本的な考え方は, 3Rs (Reduction: 実験動物の削減, Refinement: 実験動物の苦痛の軽減, Replacement: 実験動物の置き換え) の徹底である. しかし, 削減や置き換え試験法の確立のためにはバリデーションや専門家による第三者評価が必要である. この試験法評価の使命を果たすために, 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター内に新規試験法評価室が2005年11月に設立された. この部門の活動をJaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) と呼ぶ.

Keywords: 動物実験代替法, バリデーション, 3Rs

Kojima, H.: JaCVAM: An organization supporting the validation and peer review of new alternatives to animal testing

JaCVAM WC6 proceedings, **483** (2008)

In November 2005, the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) was established as part of the Division of Pharmacology at the National Center for Biological Safety and Research, affiliated with the National Institute of Health Sciences (NIHS) in Japan. The key objectives of JaCVAM are: 1) to ensure that new or revised test methods are validated, peer reviewed, and officially accepted by regulatory agencies, and 2) to expand international cooperation on alternatives to animal testing. This paper describes in further detail JaCVAM's current activities and future direction.

Keywords: validation, peer review, alternative, JaCVAM

小島肇夫: EUにおける動物実験代替法の現況とREACH対策

日皮協ジャーナル, **30**(2), 156-162 (2008)

2006年から欧州にて施行されたREACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) とは, すでに市場に流通している約3万の化学物質に関し, その製造・輸入を行う事業者がその安全性データなどを揃え, 登録することを義務つける規制を指すものである. この化学物質の安全性の再評価には動物実験代替法の促進が目的に記載されている. REACHに対応し, 動物実験代替法の利用についての目処がたった試験法について説明するとともに, 日本の対応状況をまとめた.

Keywords: REACH, 動物実験代替法, 化学物質

小島肇夫: 皮膚感作性試験代替法の現状

Visual Dermatology, **7**(3), 328-331 (2008)

皮膚感作性試験代替法の現状として, 国際的に検討が進んでいるマウスを用いたLocal Lymph node Assay (LLNA), in silico (コンピューターを用いた手法) やin vitro試験についての進捗を説明した.

Keywords: LLNA, in vitro, in silico, sensitization

Kojima, H.: Perspectives on validation and regulatory acceptance of animal alternative testings in Japan

P&G Actives Risk Communication, **2**(1), 1-4 (2008)

In November 2005, Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) was established in the Division of Pharmacology at the National Center for Biological Safety and Research affiliated to National Institute of Health Sciences (NIHS) in Japan. JaCVAM facilitates the validation, peer-review, and international harmonization of alternative methods. Key objectives of JaCVAM are: 1) to facilitate 3R's with reduction and replacement prioritized and 2) to ensure new test methods are validated, peer reviewed, officially accepted by the regulatory agencies, and internationally harmonized. JaCVAM has its own steering committee which is in charge of JaCVAM activities. JaCVAM facilitates validation studies and peer-review process for new methods. JaCVAM also proposes a validated method to the regulatory agencies for their acceptance.

Keywords: validation, peer review, alternative, JaCVAM

小島肇夫: 安全性評価と動物実験代替法の現状

薬学雑誌, **128**(5), 747-752 (2008)

2005年11月に国立医薬品食品衛生研究所, 安全性生物試験研究センター内に新規試験法評価室が設立された. この部署は国際的にはJaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) と名乗り, 欧米と



の国際協調の窓口として、また新規試験法のバリデーションや専門家による第三者評価を担当している。JaCVAMの活動目的としては、化学物質等の安全性評価における①動物実験の3Rs, (Reduction: 実験動物の削減, Refinement: 実験動物の苦痛の軽減, Replacement: 動物実験の置き換え) の促進, 特に削減や置き換への促進, ②国際協調を重視した新規動物実験代替法の公定化である。

現在, 皮膚刺激性試験, 眼刺激性試験, 光毒性試験, 感作性試験, 単回投与毒性試験, 変異原性試験, 内分泌かく乱物質スクリーニングにおける動物実験代替法のバリデーションや評価に係っている。

Keywords: validation, peer review, alternative, JaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods)

#### 西川秋佳: 食品添加物の安全性と評価

*FFI Journal*, **212**, 807-814 (2007)

食品中に意図的に加えられるものであるため、その安全性評価が重要な食品添加物のリスクアセスメントについて、日本における食品安全基本法と食品安全委員会、食品添加物の指定および使用基準改正および既存添加物の安全性評価を述べるとともに、海外での評価方法としてJECFAにおける食品添加物の安全性評価を紹介した。またわが国とJECFAで評価に違いのある香料の評価については、JECFAにおける香料の安全性評価とわが国における香料の評価について紹介を行った。

#### 高橋道人\*, 吉田 緑: 毒性病理学の最近の話題 精巢毒性と卵巣毒性 病理と臨床 **25**, 786-792 (2007)

近年, 医薬品の臨床治験において初めて人に投与される薬物が, 生殖器系に対して有害作用があるかどうかを知る上で生殖器に対する毒性について関心が高まりつつある。すでに検出法の国際的合意がなされている精巢毒性と, 共同研究の立ち上げが計画されている卵巣毒性について, 現時点での毒性病理学的知見を集約した。

\* 病理ピアレビューセンター

#### Nohmi, T.: Novel DNA polymerases and novel genotoxicity assays

*Genes & Environ.*, **29**, 75-88 (2007)

The goal of environmental mutagenesis and genetic toxicology is to elucidate the mechanistic links between exposure to genotoxic agents and the health consequences, and to prevent the health hazard associated with DNA damage. To this end, we have investigated the mecha-

nisms of mutagenesis induced by environmental chemicals and contributed to establish the paradigm that Y-family DNA polymerases play central roles in mutagenesis via translesion DNA synthesis across damaged bases in DNA. Here, I review the roles of Y-family DNA polymerases in mutagenesis and introduce features of the novel bacterial and rodent genotoxicity assays. Future directions of environmental mutagenesis and carcinogenesis are also discussed.

Keywords: Y-family DNA polymerases, translesion DNA synthesis, YG strains

#### Matsumoto, M. Hirata-Koizumi, M. and Ema, M.: Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction *Regulat Toxicol Pharmacol*, **50**, 37-49 (2008)

Various phthalic acid esters (PAEs) have been used for a wide range of products. PAEs and their metabolites produce reproductive and developmental toxicities in laboratory animals. These findings have raised concern about the possibility of PAEs as contributors to reproductive and developmental adverse effects in humans. This paper focuses on PAE exposure and health effects in human populations and summarizes recent studies. The exposure data in human populations indicate that the current methodology of estimation of PAE exposure is inconsistent. It is therefore important to obtain improved data on human PAE exposure and better understanding of the toxicokinetics of PAEs in each subpopulation. Studies on health effects of PAEs in humans have remained controversial due to limitations of the study designs. Some of findings in human populations are consistent with animal data suggesting that PAEs and their metabolites produce toxic effects in the reproductive system. However, it is not yet possible to conclude whether phthalate exposure is harmful for human reproduction. Studies in human populations reviewed in this paper are useful for showing the strength of the association. It is sometimes claimed that the use of animal data for estimating human risk does not provide strong scientific support. However, because it is difficult to find alternative methods to examine the direct toxic effects of chemicals, animal studies remain necessary for risk assessment of chemicals including PAEs.

Keywords: phthalic acid ester, human health, reproduction and development

高橋美加, 松本真理子, 川原和三<sup>\*1</sup>, 菅野誠一郎<sup>\*2</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*3</sup>, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞: OECD 化学物質対策の動向 (第12報) - 第20回, 第21回 OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2005年パリ, ワシントンDC)

化学生物総合管理学会雑誌, 3, 43-55 (2007)

第20回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 20) が2005年5月にフランス・パリで開催され, 日本が提出した3物質の初期評価文書について合意が得られた。また, SIAM 21が2005年10月に米国・ワシントンDCで開催され, 日本が提出した2物質の初期評価文書については全ての評価結果の合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれらの物質及びカテゴリーの初期評価文書について紹介する。

Keywords: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

この会議では計39物質の初期評価文書について審議され, 34物質の初期リスク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。日本は, 日本政府が原案作成を行った1物質2-sec-Butyl-4,6-dinitrophenol (CAS: 88-85-7), 国際化学工業協会協議会 (ICCA) が原案作成を行った2物質*N*-(2-Octadecanoylamidoethyl) octadecanamide (CAS: 110-30-5・5136-44-7・5518-18-3混合物) およびFerrous sulfate heptahydrate (CAS: 7782-63-0) の計3物質の初期評価文書を提出し合意が得られた。なお, Ferrous sulfate heptahydrateの初期評価文書は, フィンランド/ICCAが担当した「物質カテゴリー: Iron salts and their hydrates」を構成する物質の一つとして提出された。本稿では, 第24回初期評価会議の討議内容の概要を報告する。

Keywords: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

<sup>\*1</sup> (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

<sup>\*2</sup> (独) 産業医学総合研究所作業環境計測研究部

<sup>\*3</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

<sup>\*1</sup> 病理ピアレビューセンター厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

<sup>\*2</sup> (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

<sup>\*3</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

松本真理子, 大井恒宏<sup>\*1</sup>, 宮地繁樹<sup>\*2</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*3</sup>, 江馬 眞: OECD高生産量化学物質点検プログラム—第23回初期評価会議概要

化学生物総合管理, 3, 56-65 (2007)

第23回のOECD高生産量化学物質初期評価会議は, 2006年10月17日-20日に韓国の済州島で開催された。この会議では計51物質の初期評価文書について審議され, 全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。日本政府は2物質, 2-Ethylbutyric acid (CAS: 88-09-5) および2-(2-aminoethylamino) ethanol (CAS: 111-41-1) の初期評価文書を提出し, 合意が得られた。なお, 2-(2-Aminoethylamino) ethanol (CAS: 111-41-2) については, 国際化学工業協会協議会 (ICCA) が原案作成を行った。本稿では, 第23回初期評価会議の討議内容の概要を報告する。

Keywords: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

<sup>\*1</sup> 厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

<sup>\*2</sup> (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

<sup>\*3</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

松本真理子, 山本展裕<sup>\*1</sup>, 宮地繁樹<sup>\*2</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*3</sup>, 江馬 眞: OECD高生産量化学物質点検プログラム—第24回初期評価会議概要

化学生物総合管理, 3, 180-189 (2007)

第24回のOECD高生産量化学物質初期評価会議が, 2007年4月17日-20日にフランスのパリで開催された。

- 大野泰雄：“安全性の評価”，医薬品安全性学，漆谷徹郎編，化学同人（2008），pp. 51-60
- 四方田千佳子：“最新高分子分析ハンドブック”，分担執筆，日本分析化学会高分子分析研究懇談会編，朝倉書店，東京（2008）
- 坂本知昭：“顕微赤外・顕微ラマン分光法の基礎と応用”，第6章 顕微ラマン分光法への応用，第4節 顕微ラマン・赤外分光イメージングのバイオ・製薬関連への応用事例，3. 顕微Ramanイメージングの製剤技術分野へのアプリケーション，技術情報協会，東京（2008），pp. 369-378
- 川西 徹：“グッドマン・ギルマン薬理書 上下”，分担翻訳，高折修二，福田英臣，赤池昭紀，石井邦雄監訳，廣川書店（2007）
- 川西 徹：“物理系薬学 II. 化学物質の分析 第2版”，日本薬学会編，東京化学同人，東京（2008），pp. 233-240
- 川西 徹：“物理系薬学 IV. 演習編”，日本薬学会編，東京化学同人，東京（2008），pp. 164-165
- 新見伸吾：“抗体医薬品の特性・品質等の評価”，バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保，早川堯夫監修，株式会社エル・アイ・シー，東京（2007），pp. 346-355
- 石井明子，鈴木琢雄，川西 徹，山口照英，早川堯夫：“植物を用いた医薬品の現状と品質・安全性の確保”，バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保，早川堯夫監修，株式会社エル・アイ・シー，東京（2007），pp. 702-718
- 堤康夫，石井明子，早川堯夫：“機能性人工タンパク質”，バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保，早川堯夫監修，株式会社エル・アイ・シー，東京（2007），pp. 369-378
- 合田幸広（分担執筆）：“健康・栄養食品アドバイザー・スタッフ・テキストブック（第6版）”，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（2008），pp. 111-116
- 袴塚高志：“パートナー生薬学”，指田豊・山崎和男・竹谷孝一編，南江堂，東京（2008），pp. 141-148, pp. 365-367
- 鈴木孝昌：“網羅的な遺伝子発現解析”，リアルタイムPCR実験ガイド，北條浩彦編集，羊土社，東京（2007），pp. 96-106
- 土屋利江：“医療機器の安全性に関する非臨床試験とGLPについて”，医薬品GLPガイドブック2008，薬事日報社，東京（2008），pp. 21-46
- 土屋利江：“再生医療製品のギャップ結合機能細胞間連絡機能評価の重要性について”，再生医療技術の再前線，シーエムシー出版，東京（2007），pp. 241-248
- 土屋利江：“毒性評価法／試験法 [2] in vitro”，ナノ粒子の有害性評価とリスク対策，技術情報協会，東京（2007），pp. 371-380
- 土屋利江：“細胞組織再生品のガイドライン”，「進みつづける細胞移植治療の実際—下巻：細胞移植治療の現状とその周辺環境」，遺伝子医学MOOK別冊，下巻，メディアカル ドウ，大阪（2008），pp. 236-243
- Ahmed, S., Tsuchiya, T., Sawada, R.: “In vitro cytotoxic effects of tin compounds on normal human astrocytes”, Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects, Volume 15, Springer, the Netherlands (2008), pp. 185-190
- Banu, N., Tsuchiya T., Sawada, R.: “Effects of tin compounds on human chondrogenic activity in vitro”, Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects, Volume 15, Springer, the Netherlands (2008), pp. 191-196
- 西村哲治：“ナノ粒子の有害性評価とリスク対策”，第2章1節 [2] 食物摂取，水の飲用 [3] 皮膚接触，技術情報協会，東京（2007），pp. 33-42
- 米谷民雄：“健康・栄養食品アドバイザー・スタッフ・テキストブック（第5版）”，（独）国立健康・栄養研究所監修 山田和彦・松村康弘編，第一出版，東京（2007），pp. 247-256
- 米谷民雄，長岡（浜野）恵：“食中毒予防必携第2版”ヒ素（社）日本食品衛生協会 東京（2007），pp. 354-360
- 米谷民雄：“食中毒予防必携第2版”その他の化学物質（社）日本食品衛生協会 東京（2007），pp. 387-391

秋山卓美, 江馬 真, 小川幸男, 小野 敦, 鎌田栄一, 川西徹, 菅野 純, 北嶋 聡, 久保田浩樹, 児玉幸夫, 佐藤恭子, 杉本直樹, 簾内桃子, 関田清司, 高木篤也, 棚元憲一, 平林容子, 広瀬明彦, 本間正充, 米谷民雄, 松島裕子, 山崎 壮, 山本雅也, 四方田千佳子 (分担執筆又は編集): “第8版食品添加物公定書解説書”, 谷村 顕雄, 棚元憲一監修, 廣川書店, 東京 (2007)

春日文子: “第V章 健康管理の実践、7 食中毒”, 乳幼児保健活動マニュアル, 高野陽・中原俊隆編, 文光堂 (2007) pp. 373-379

春日文子: “リスク学用語小辞典”, 日本リスク学研究会編, 丸善株式会社, 東京 (2008), pp. 87, 275

春日文子, 山本茂貴: “リスク学用語小辞典”, 日本リスク学研究会編, 丸善株式会社, 東京 (2008), pp. 134, 136, 184, 274

町井研士: “リスク学用語小辞典”, 日本リスク学研究会編, 丸善株式会社, 東京 (2008), pp. 166-7

鈴木穂高: “リスク学用語小辞典”, 日本リスク学研究会編, 丸善株式会社, 東京 (2008), pp. 30, 82-83, 97-98, 105, 138, 237

Sugita-Konishi, Y., Kubosaki, A., Aihara, M. Park, B.J. Tanaka, T. Suzuki, Y. Takatori, T. Hirose, M. and Shibutani, M.: “New strategies for mycotoxin research in Asia”, Functional, biochemical and immunological effects of nivalenol after oral administration for 90-day in F344 rats, Kumagai, S., Japanese Society of Mycotoxicology Tokyo Japan (2008), pp. 56-61

小西良子, “食中毒予防必携第2版”, 5. カビ毒, 食中毒予防必携第2版編集委員編, 社団法人 日本食品衛生協会, 東京 (2007), pp. 257-267

小西良子, “カビ対策ガイドブック”, 第4章, 健康被害とカビ, 高鳥浩介編 社団法人 日本食品衛生協会, 東京 (2007), pp. 66-79

小西良子, “リスク学用語小辞典”, カビ毒 Mycotoxin, 日本リスク学研究会編, 丸善株式会社, 東京 (2008), pp. 59

穂山浩: 改訂 “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 (2008), pp. 257-259

山本都他: “リスク学用語小辞典”, 日本リスク学研究会編, 丸善株式会社, 東京 (2008), pp. 51, pp. 153.

山本都他: “災害・健康危機管理ハンドブック”, 診断と治療社, 東京 (2007), pp. 217~229.

豊福肇他: “リスク学用語小辞典”, 日本リスク学研究会編, 丸善株式会社, 東京 (2008), pp. 5~6, pp. 135, pp. 158, pp. 176~177, pp. 218, pp. 277

城内 博, 宮川宗之, 森田 健: “GHS Q&A”, 実務者のためのガイドブック, 化学工業日報社, 東京 (2007)

高橋 雄: “無敵のバイオテクニカルシリーズ [RNA実験ノート (上)], 第2章RNAの解析3-② [マウス胚のwhole mount in situ hybridization]”, 稲田利文/塩見春彦編, 羊土社株式会社, 東京 (2007), pp. 83-88

Ishida, S. Tanabe, H. Shinozaki, Y. Koyano, S. Kagechika, H. Shudo, K. Ozawa, S. Sawada, J. Ohno, Y. Inoue, K.: “How DNA Microarray Technology Contributes to the Retinoid Evaluations”, in Vitamin A: New Research, ed. Loessing, I.T., Nova Science Publishers, Inc., New York (2007), pp. 71-92

小島 肇: “動物実験代替法のためのバイオマテリアル・デバイス”, 代替法国際動向から見た新技術導入の可能性, シーエムシー出版, 東京 (2007), pp. 1-5

小島 肇: “最新・経皮吸収剤～開発と基礎から申請のポイントまで～”, in vivo経皮吸収試験法, 株式会社情報機構, 東京 (2008), pp. 95-103

Nishikawa, A., Nakamura, H., Lee, I-S., Furukawa, F., Murakami, A., Ohigashi, H., Umemura, T., Hirose, M.: “Chemopreventive effects of 1'-acetoxychavicol acetate and auraptene on stomach carcinogenesis in rats initiated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine”, In: ed. Tanaka, T. Cancer: Disease Progression and Chemoprevention, Research Signpost, Kelara, India (2007), pp. 267-276

\* Kyoto University

Saarinen, NM<sup>\*1</sup>, Katsuda, S.<sup>\*1</sup>, Makela, S.<sup>\*1</sup>, Maekawa, A.<sup>\*3</sup>, Santti, R.<sup>\*1</sup>, and Yoshida, M.: **“Chemopreventive effects of a plant lignan 7-hydroxymatariresinol on mammary and uterine cancer development in rat models”** In: ed. Tanaka, T., *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*. Research Signpost, India (2007), pp. 187-201.

---

<sup>\*1</sup> University of Turku, Finland

<sup>\*2</sup> Japan Food Research Laboratories, Japan

<sup>\*3</sup> National Institute of Technology and Evaluation, Japan

Nohmi, T., Yamada, M., and Grúz, P.: **“DNA repair and DNA damage tolerance in archaeal bacteria: extreme environments and genome integrity”**, In ed. Paul Blum, *Archaea: New models for prokaryotic biology*, Caister Academic Press (2008), pp. 147-169

## 行政報告

## Scientific Reports to Governmental Agencies

**成長ホルモン検出に関する鑑定報告**：原園 景，川崎ナナ，内田恵理子，山口照英，五十嵐良明，徳永裕司  
厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成20年1月～2月）  
平成20年2月1日大阪地方検察庁検察官検事に報告

**低分子量ヘパリンの構造特性及び同源性／同質性評価（中間報告）**：橋井則貴，川崎ナナ，原園 景，山口照英  
厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成19年7月～平成20年3月）平成20年3月22日厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

**ヘパリン製剤純度試験（中間報告）**：川崎ナナ，橋井則貴，山口照英  
厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成19年4月～平成20年5月）平成20年5月30日厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

**健康食品の原材料の安全性検討** — プエラリア・ミリフィカ及びハナビラタケについて —：合田幸広，袴塚高志  
食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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

**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19年4月～平成20年3月）平成19年12月及び平成20年3月（インド産あへん），平成19年10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

**麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について**— 鑑識用麻薬標準品の製造について（2C-T-2塩酸塩）—：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子  
厚生労働省庁費（平成19年4月～平成20年3月）平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

**麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について**— 分析マニュアル策定について —：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏，内山奈穂子  
厚生労働省庁費（平成19年4月～平成20年3月）平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

**健康食品買い上げ調査における成分分析の実施について**

— 強壮用健康食品 —：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）  
平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

**健康食品買い上げ調査における成分分析の実施について**  
— 強壮用健康食品（ヨヒンビン） —：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）  
平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

**健康食品買い上げ調査における成分分析の実施について**  
— 強壮用健康食品（新規検出化合物チオキナピペリフィル） —：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏，内山奈穂子

医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）  
平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

**違法ドラッグ買い上げ調査における成分分析の実施について**：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）  
平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

**違法ドラッグ買い上げ調査における成分分析の実施について**（麻薬検出製品）：合田幸広，花尻（木倉）瑠理

医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）  
平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

**違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の麻薬指定調査の実施について**，1）試験に供する標準品試料の確保，2）試料の標準分析法の開発：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏，内山奈穂子

医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）  
平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

**違法ドラッグの分析法等の調査について**，1）標準試料の製造・確保，2）試料の標準分析法の開発：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏，内山奈穂子，緒方 潤  
医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）  
平成20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

重金属及びヒ素混入の恐れのある生薬（サイシン及びオウレン）を含む漢方・生薬製剤並びにそれらの原料生薬81品目について重金属及びヒ素の分析試験：合田幸広、鎌倉浩之

医療用後発医薬品品質確保対策事業経費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買い上げ調査報告（痩身用健康食品）：合田幸広、鎌倉浩之

医薬品審査等業務庁費健康食品買い上げ調査経費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品迅速分析試験法の作成（ニトロデナフィル、ウデナフィルの迅速分析法）：合田幸広、最所和宏

厚生労働本省庁費医薬品迅速分析法等作成費（平成20年1月～平成20年2月）平成19年8月及び平成20年2月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

平成19年度ナビゲーション医療（手術ロボット「整形外科分野」）に関する調査研究成果報告書：勝呂徹\*、土屋利江、佐藤道夫、石川格

厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室へ報告。

\* 東邦大学

平成19年度ナビゲーション医療（手術ロボット「軟組織分野」）に関する調査研究成果報告書：森川康英\*、土屋利江、舘島由二、植松美幸

厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室へ報告。

\* 慶応義塾大学

平成19年度体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査ワーキンググループ報告書：吉川秀樹\*、土屋利江、中岡竜介、迫田秀行

厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室へ報告。

\* 大阪大学

平成19年度再生医療（細胞シート）審査ワーキンググループ報告書：篠崎尚史\*、土屋利江、澤田留美、加藤玲子

厚生労働本省医薬品等審査業務庁費（平成18年4月～平成19年3月）、平成19年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室へ報告。

\* 東京歯科大学

アクセサリー類等を除く金属製品に含有する鉛量に関する試買調査：伊佐間和郎、鹿庭正昭、土屋利江  
家庭用品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年5月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査：神野透人、香川聡子、徳永裕司

環境省環境保全費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年4月環境省水・大気環境局大気環境課に報告。

大形チャンバー法による室内空気環境汚染化学物質調査測定：神野透人、香川聡子、徳永裕司

家庭用品等試験調査費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

中国製練り歯磨きの一斉収去試験報告書：五十嵐良明  
医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20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。

酢酸プレグネロンの分析法に関する研究報告書：五十嵐良明

医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告。

酢酸鉛の分析法に関する研究報告書：徳永裕司、五十嵐良明、内野 正

医薬品審査等業務庁費（平成19年4月～平成20年3月）、平成20年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告。

水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象とした外部精度管理調査：西村哲治、久保田領志  
厚生労働省食品等試験研究費水道水質分析に係る外部精

度管理調査費 (平成19年7月～平成20年3月), 平成20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整費 (平成19年7月～平成20年3月), 平成20年3月厚生労働省健康局水道課に報告.

**平成19年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費報告書 (残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法開発: GC/MSによる農薬等の一斉試験法(畜水産物)への適用に関する研究):** 堤 智昭, 齊藤静夏, 根本 了, 米谷民雄  
食品等試験検査費 (平成18年4月～平成19年3月), 平成20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19年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費報告書 (残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法開発: LC/MSによる農薬等の一斉試験法(畜水産物)への適用に関する研究):** 齊藤静夏, 堤 智昭, 根本 了, 米谷民雄  
食品等試験検査費 (平成18年4月～平成19年3月), 平成20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19年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費報告書 (加工食品中の残留農薬等に関する分析法開発: 加工食品中に高濃度に残留する有機リン系農薬試験法の検討):** 坂井隆敏, 根本 了, 米谷民雄  
食品等試験検査費 (平成18年4月～平成19年3月), 平成20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19年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費報告書 (加工食品中の残留農薬等に関する分析法開発):** 米谷民雄, 根本 了, 村山三徳, 松田りえ子  
食品等試験検査費 (平成18年4月～平成19年3月), 平成20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ドラメクチン試験法:** 村山三徳, 坂井隆敏, 米谷民雄  
食品等試験検査費 (平成19年4月～平成20年3月), 平成20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プラジクアンテル試験法:** 村山三徳, 坂井隆敏, 米谷民雄

食品等試験検査費 (平成19年4月～平成20年3月), 平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告.

**食品中の汚染物質に係わる試験法の開発及び実態調査ー過塩素酸**

米谷民雄, 松田りえ子, 渡邊敬浩, 高附 巧  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費 (平成19年4月～平成20年3月), 平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告.

**食品中の汚染物質に係わる試験法の開発及び実態調査ーヒ素**

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実施経費 (平成19年4月～平成20年3月), 平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告.

**食品中の汚染物質に係わる試験法の開発及び実態調査ーフラン**

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実施経費 (平成19年4月～平成20年3月), 平成20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.

**分析値の不確かさに係る調査:** 米谷民雄, 松田りえ子, 渡邊敬浩

食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費 (平成19年4月～平成20年3月), 平成20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のヒ素, スズ, カドミウム, 鉛:** 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実施経費 (平成19年4月～平成20年3月), 平成20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農作物中鉛及びヒ素:** 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実施経費 (平成19年4月～平成20年3月), 平成20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トータルダイエ**



ット試料の分析によるトランス脂肪酸摂取量の推定：米谷民雄，松田りえ子，渡邊敬浩

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告。

食品中の汚染物質等の一摂取量調査－アルミニウム：米谷民雄，長岡 恵

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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摂取量調査－カドミウム：米谷民雄，長岡 恵

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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。

食品中のダイオキシン類測定法に関する検証：米谷民雄，松田りえ子

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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。

清涼飲料水中のベンゼンの生成に関する因子についての調査：久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，古庄紀子，佐藤恭子，棚元憲一

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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。

国際的に汎用されている食品添加物の指定に向けた調査研究等：建部（佐々木）千絵，古庄紀子，久保田浩樹，佐藤恭子，棚元憲一

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

食品添加物の規格基準の設定及び改良等：建部（佐々木）千絵，河崎裕美，久保田浩樹，佐藤恭子，棚元憲一，木村慎太郎<sup>\*1</sup>，飯塚太由<sup>\*2</sup>，森 曜子<sup>\*3</sup>，高橋仁一<sup>\*4</sup>

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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。

<sup>\*1</sup> 日本食品分析センター

<sup>\*2</sup> 食品環境検査協会

<sup>\*3</sup> 日本冷凍食品検査協会

<sup>\*4</sup> 日本食品添加物協会

食品添加物一日摂取量調査－マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査：佐藤恭子，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，棚元憲一，菅原雅哉<sup>\*1</sup>，大澤テイ子<sup>\*2</sup>，田口信夫<sup>\*3</sup>，西岡千鶴<sup>\*4</sup>，酒井國嘉<sup>\*5</sup>，玉那覇康二<sup>\*6</sup>

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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。

<sup>\*1</sup> 札幌市衛生研究所

<sup>\*2</sup> 仙台市衛生研究所

<sup>\*3</sup> 東京都健康安全研究センター

<sup>\*4</sup> 香川県環境保健研究センター

<sup>\*5</sup> 長崎市保健環境試験所

<sup>\*6</sup> 沖縄県衛生環境研究所

食品中の食品添加物分析法の設定－ポリソルベート分析法に関する研究：建部（佐々木）千絵，河崎裕美，佐藤恭子，棚元憲一

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

未指定添加物等対策－食品中の未指定酸性タール色素の試験法に関する研究：建部（佐々木）千絵，河崎裕美，久保田浩樹，佐藤恭子，棚元憲一，中里光男<sup>\*1</sup>，中西資<sup>\*2</sup>，飯塚太由<sup>\*3</sup>，高畑 薫<sup>\*4</sup>，関 龍雄<sup>\*5</sup>

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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。

<sup>\*1</sup> 東京都健康安全研究センター

<sup>\*2</sup> 日本食品分析センター

<sup>\*3</sup> 食品環境検査協会

<sup>\*4</sup> 東京都食品衛生協会

<sup>\*5</sup> 日本冷凍食品検査協会

既存添加物の成分規格の調査研究：秋山卓美，伊藤裕才，杉本直樹，多田敦子，佐藤恭子，山崎 壮，棚元憲一

食品等試験検査費既存添加物の成分規格の調査研究費（平成19年4月～平成20年3月），平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

**第9版食品添加物公定書策定に向けた一般試験法等の検討**：河崎裕美，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，古庄紀子，秋山卓美，伊藤裕才，杉本直樹，多田敦子，佐藤恭子，山崎 壮，棚元憲一

食品等試験検査費第9版食品添加物公定書策定に向けた一般試験法当の検討費(平成19年4月～平成20年3月)，平成20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。

**陶磁器製の器具・容器包装に係る試験条件の検討—加熱用器具における溶出試験条件**：河村葉子，六鹿元雄，棚元憲一

食品等試験検査費（平成19年4月～平成19年10月），平成19年10月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

**合成樹脂中の特定物質における溶出条件の検討**：河村葉子，山口未来，六鹿元雄，棚元憲一

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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。

**ピューター製品中のアンチモンおよび鉛試験法**：河村葉子，山口未来，六鹿元雄，棚元憲一

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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。

**繊維製玩具の着色料試験に関する検討**：河村葉子，六鹿元雄，棚元憲一

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

**器具・容器包装の金属材料における鉛試験法の検討**：六鹿元雄，河村葉子，棚元憲一

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告。

**市販玩具における芳香族第一級アミン及びアゾ色素の調査**：六鹿元雄，河村葉子，棚元憲一

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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。

**2006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19年4月～平成20年3月），平成20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

**ノロウイルスの不活化条件に関する調査実施報告**：山本茂貴，野田衛

食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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

**平成19年度「カット野菜・果実の規格 基準に関する検討」食品等試験検査費**（平成19年4月～平成20年3月），平成20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19年度「食品中のかび毒に係る試験検査」食品等試験検査費**（平成19年4月～平成20年3月），平成20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19年度「カビ毒同時試験法開発と分布調査」食品等試験検査費**（平成19年4月～平成20年3月），平成20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19年度「食品中のかび毒の分析法に係る試験検査」食品等試験検査費**（平成19年4月～平成20年3月），平成20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**：穂山浩，中島治，手島玲子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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

**食品の安全性確保のための実態調査—(1)シャンピニオン中のアガリチン(2)青汁関連特定保健用食品中の硝酸塩について**：近藤一成，酒井信夫，穂山 浩，手島玲子  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20年3月厚生労働省医薬食品局保健部基準審査課新開発保健対策室に報告

**網で無分別に捕獲した魚介類に含まれるエビ・カニに関する調査**：手島玲子，安達玲子，穂山浩，酒井信夫  
支出委任費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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

**海外における一般用医薬品の安全性情報に関する調査：**

竹村玲子，芦澤一英，森川 馨

医薬品審査等業務庁費(平成19年4月～平成20年3月)，平成20年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告。

**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，登田美桜，畝山智香子，森川 馨

食品等試験検査費(平成19年4月～平成20年3月)，平成20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。

**クローン動物由来食品の安全性等に関する文献収集調**

**査：**登田美桜，山本 都，森川 馨

食品等試験検査費(平成20年1月～平成20年3月)，平成20年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告。

**食品・添加物等基準に関する試験検査等の実施について(残留農薬関係)：**中国の食品中残留農薬最大基準値につ

いて：山本 都，森川 馨

食品等試験検査費(平成20年2月～平成20年3月)，平成20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。

**毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集：**亜硝酸n-

ブチル(CAS No. 544-16-1)：森川 馨，森田 健  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月～平成19年3月)，平成20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。

**毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集：**亜硝酸第

3級ブチル(CAS No. 540-80-7)：森川 馨，森田 健  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月～平成19年3月)，平成20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。

**毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集：**亜硝酸イ

ソプロピル(CAS No. 541-42-4)：森川 馨，森田 健  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月～平成19年3月)，平成20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。

**毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集：**亜硝酸シ

クロヘキシル(CAS No. 5156-40-1)：森川 馨，森田 健  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月～平成19年3月)，

平成20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。

**毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集：**1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン類(4MPP類)[1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン(4MPP, CAS No. 38212-30-5)，1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン一塩酸塩(4MPP一塩酸塩, CAS No. 84145-43-7)，1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン二塩酸塩(4MPP二塩酸塩, CAS No. 38869-47-5)：森川 馨，森田 健  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月～平成19年3月)，平成20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。

**毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集：**トリメチルアセチルクロライド(CAS No. 3282-30-2)：森川 馨，

森田 健  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月～平成19年3月)，平成20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。

**医療用医薬品の使用実態に関する調査：**頭金正博，齋藤

充生，長谷川隆一  
医薬品審査等業務庁費(平成19年4月～平成20年3月)，平成20年4月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

**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：**菅野 純  
移替予算地球環境保全等試験研究費(平成17年度～平成19年度)，平成19年9月環境省総合環境政策局に報告。

**アガリチンのトランスジェニックラットを用いる遺伝子突然変異試験：**菅野 純，食品等試験検査費，平成20年2月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告。

**金塩化カリウム(テトラクロロ金(Ⅲ)酸カリウム)の急性毒性試験に関する報告(ヒト皮膚3次元モデルin vitro腐食性試験)：**関田清司，菅野 純

医薬品審査等業務庁費(平成18年4月～平成20年3月)，平成19年6月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告。

**亜硝酸イソアミルの急性毒性に関する報告(ヒト皮膚3次元モデルin vitro腐食性試験)：**関田清司，菅野 純  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月～平成20年3月)，平成19年6月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質

質安全対策室に報告。

亜硝酸イソブチルの急性毒性に関する報告 (ヒト皮膚3次元モデルin vitro腐食性試験) : 関田清司, 菅野 純  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月~平成20年3月),  
平成19年6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

2,3-ジブロムプロピロニトリルの急性毒性試験に関する報告 (ヒト皮膚3次元モデルin vitro腐食性試験) : 関田清司, 菅野 純  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月~平成20年3月),  
平成19年11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。

酢酸バリウムの急性毒性試験に関する報告 (ヒト皮膚3次元モデルin vitro皮膚腐食性試験, ラットを用いた急性経口毒性試験, ラットを用いた急性経皮毒性試験) : 関田清司, 菅野 純  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月~平成20年3月),  
平成19年11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。

酸化バリウムの急性毒性試験に関する報告 (ヒト皮膚3次元モデルin vitro皮膚腐食性試験, ラットを用いた急性経口毒性試験, ラットを用いた急性経皮毒性試験) : 関田清司, 菅野 純  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月~平成20年3月),  
平成19年11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。

シュウ酸ナトリウムの急性毒性試験に関する報告 (ヒト皮膚3次元モデルin vitro皮膚腐食性試験, ラットを用いた急性経口毒性試験, ラットを用いた急性経皮毒性試験) : 関田清司, 菅野 純  
医薬品審査等業務庁費(平成18年4月~平成20年3月),  
平成19年11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」—試験管内実験でダイオキシン受容体と反応するタール色素「赤色226号」投与時のマウス肝臓における網羅的遺伝子発現変動の解析 (in vivo実験) —

菅野 純, 北嶋 聡

医薬品審査等業務庁費(平成18年4月~平成19年3月),  
平成20年4月厚生労働省医薬品食品局審査管理課に報告

ジアシルグリセロールの舌発がんプロモーション作用試験 (最終報告) : 梅村隆志, 前田真智子, 金子紋子, 西川秋佳

食品等試験検査費 (平成17年4月~平成18年3月), 平成19年9月厚生労働省医薬品食品局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 (最終報告) : 梅村隆志, 田崎雅子, 前田真智子, 金子紋子, 西川秋佳

食品等試験検査費 (平成14年4月~平成19年3月), 平成20年10月厚生労働省医薬品食品局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 (最終報告) : 高橋美和, 井上 薫, 森川朋美, 吉田 緑, 西川秋佳

食品添加物安全性再評価費 (平成12年4月~平成15年3月), 平成20年4月厚生労働省医薬品食品局安全部基準審査課へ報告。

アカネ色素の慢性毒性・発がん性併合試験 (最終報告) : 井上 薫, 吉田 緑, 高橋美和, 森川朋美, 西川 秋佳  
食品添加物安全性再評価費 (平成10年4月~平成13年3月), 平成20年5月厚生労働省医薬品食品局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) : 今井俊夫, 前田真智子, 蓮村麻衣, 曹 永晩, 高見成昭, 西川秋佳  
食品添加物安全性再評価費 (平成13年4月~平成20年3月), 平成20年5月 厚生労働省医薬品食品局食品安全部基準審査課へ報告

ラットを用いた塩酸セミカルバジドの90日間反復投与毒性試験 (中間報告) : 高橋美和, 森川朋美, 井上薫, 吉田 緑, 西川秋佳

食品等試験検査費 (平成19年4月~平成20年3月), 平成20年3月厚生労働省医薬品食品局安全部基準審査課へ報告。

塩酸セミカルバジドのB6C3F1マウスにおける90日間反復投与毒性試験 (中間報告) : 高見成昭, 前田真智子, 曹 永晩, 今井俊夫, 西川秋佳

食品添加物安全性再評価費 (平成19年4月~平成20年3月), 平成20年5月 厚生労働省医薬品食品局食品安全部基準審査課へ報告

**シコン色素の90日間反復投与毒性試験（中間報告）**：梅村隆志，木島綾希，金子紋子，西川秋佳  
食品等試験検査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20年5月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課へ報告

**既存化学物質等安全性調査（1-クロロナフタレンに関する28日間反復投与毒性試験）**：江馬 眞，鎌田栄一，広瀬明彦

1-クロロナフタレンのラットにおける28日間反復投与毒性試験（中間報告）  
家庭用品等試験調査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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（3-ニトロフタル酸に関する28日間反復投与毒性試験）**：江馬 眞，鎌田栄一，広瀬明彦

3-ニトロフタル酸のラットにおける28日間反復投与毒性試験（中間報告）  
家庭用品等試験調査費（平成19年4月～平成20年3月），平成20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

## 学会発表

## Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.

大野泰雄：マイクロドーズ試験ガイドランスの検討について。我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究班報告を中心に。

日本公定書協会 第24回新薬審査部門定期説明会 (2007.5)

大野泰雄：農薬等の残留基準の設定とポジティブリスト制度による食品安全管理。

第21回化学物質と環境円卓会議 (2007.9)

大野泰雄：ICH会議における現在の状況。

第13回生殖・発生毒性学東京セミナー (2007.10)

Nobuyuki Murayama<sup>\*1</sup>, Osamu Okazaki<sup>\*1</sup>, Kaoru Shimada<sup>\*2</sup>, Kunihiko Mizuno<sup>\*2</sup>, Momoko Sunouchi, Akio Nakamura<sup>\*3</sup>, Yoshiteru Kamiyama<sup>\*4</sup>, Motohiro Kato<sup>\*5</sup>, Yoshiaki Terauchi<sup>\*6</sup>, Yusuke Sogawa<sup>\*7</sup>, and Yasuo Ohno: **Feasibility and validation of CYP1A and CYP3A induction in HepaRG, A novel human cell line obtained from a differentiated hepatoma.**

The 8th International ISSX Meeting (2007.10)

<sup>\*1</sup> 第一三共 (株)

<sup>\*2</sup> ファイザー (株)

<sup>\*3</sup> 日本新薬 (株)

<sup>\*4</sup> アステラス製薬 (株)

<sup>\*5</sup> 中外製薬 (株)

<sup>\*6</sup> 大日本住友製薬 (株)

<sup>\*7</sup> 協和発酵工業 (株)

大野泰雄：第6回国際動物実験代替法会議開催報告。

日本動物実験代替法学会総会 (2007.11)

大野泰雄：第1期トキシコゲノミクスプロジェクトの成果と今後 —バイオマーカーの探索—。

第9回創薬ビジョンシンポジウム (2008.1)

Yasuo Ohno: **Consideration on the Safety of the Micro-dose Clinical Study.**

International forum co-sponsored by Yokohama City Univ. & FDA (2008.1.29)

大野泰雄：マイクロドーズ臨床試験ガイドラインについて。

第二回APDDシンポジウム (2008.3)

大野泰雄：トキシコゲノミクスプロジェクトの第一ステ

ージの結果と今後の計画。

第81回日本薬理学会年会 (2008.3)

金子晃久<sup>\*1</sup>, 加藤基浩<sup>\*1</sup>, 橋本博幸<sup>\*2</sup>, 山田泰弘<sup>\*2</sup>, 長谷川真絹<sup>\*1</sup>, 中村明生<sup>\*1</sup>, 神山佳輝<sup>\*1</sup>, 森田繁道<sup>\*1</sup>, 大野泰雄: **中空糸3次元培養ヒト凍結肝細胞を用いたCYP3A酵素誘導評価と施設間バリデーション。**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 中外製薬 (株)

<sup>\*2</sup> 田辺三菱製薬 (株)

<sup>\*3</sup> 協和発酵株

<sup>\*4</sup> 日本新薬 (株)

<sup>\*5</sup> アステラス製薬 (株)

<sup>\*6</sup> サノフィ・アベンティスグループ

T. Ashikaga<sup>\*1</sup>, H. Sakaguchi<sup>\*2</sup>, K. Okamoto<sup>\*3</sup>, M. Mizuno<sup>\*4</sup>, J. Sato<sup>\*5</sup>, T. Yamada<sup>\*6</sup>, M. Yoshida<sup>\*7</sup> and Y. Ohno: **RESULTS OF A JAPANESE RING STUDY OF A HUMAN CELL LINE ACTIVATION TEST (h-CLAT) FOR PREDICTING SKIN SENSITIZATION POTENTIAL. SOT (2008.3)**

<sup>\*1</sup> Shiseido Corporation

<sup>\*2</sup> Kanebo COSMETICS INC.

<sup>\*3</sup> KOSE Corporation

<sup>\*4</sup> LION Corporation

<sup>\*5</sup> NIPPON MENARD COSMETIC CO., LTD.

<sup>\*6</sup> POLA CORPORATION

<sup>\*7</sup> Kao Corporation

川西 徹：医薬品の品質保証における新しい潮流：レギュレーションの立場から。

日本薬剤学会第22年会シンポジウム (2007.5)

川西 徹：新しい抗体医薬品の非臨床安全性評価を考える。

第34回日本トキシコロジー学会学術年会ワークショップ (2007.6)

Kawanishi, T., Suzuki, T., Ishii, A., Yamaguchi, T.: **3R's achievement in quality control of recombinant protein drugs.**

The 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

川西 徹：毒性発現メカニズムを視る技術，  
日本薬学会関東支部第21回シンポジウム（2007.11）

川西 徹：小児における抗サイトカイン薬の功罪，  
第32回近畿川崎病研究会（2008.3）

四方田千佳子，保立仁美，柴田寛子，川西 徹：リトド  
リン塩酸塩注射剤の純度試験，  
日本薬学会第127年会（2008.3）

N. Katori, Y. Saito, Y. Nakajima, T. Yoshitani, S.-R. Kim,  
H. Fukushima-Uesaka, N. Kaniwa, N. Kamatani<sup>\*1</sup>, H.  
Minami<sup>\*2</sup>, T. Yoshida<sup>\*2</sup>, N. Yamamoto<sup>\*2</sup>, T. Tamura<sup>\*2</sup>, N.  
Saijo<sup>\*2</sup>, and J. Sawada: *CYP2C8* haplotype structures  
and influence of genetic polymorphisms on pharma-  
cokinetics of paclitaxel in a Japanese population  
8th Congress of the European Association for Clinical  
Pharmacology and Therapeutics, (2007.8)

<sup>\*1</sup> 東京女子医大

<sup>\*2</sup> 国立がんセンター

角谷沙織<sup>\*</sup>，伊豆津健一，四方田千佳子，川西 徹，吉  
橋泰生<sup>\*</sup>，米持悦生<sup>\*</sup>，寺田勝英<sup>\*</sup>：塩基性アミノ酸と有機  
酸の凍結乾燥による非晶質ガラス固体の形成とタンパク  
質の安定化  
日本薬剤学会第22回年会（2007.5）

<sup>\*</sup> 東邦大学薬学部

伊豆津健一：蛋白質の発現・精製，フォールディング過  
程における凝集と制御：医薬品の課題  
大阪大学蛋白研セミナー（2007.6）

伊豆津健一，四方田千佳子，川西 徹，吉橋泰生<sup>\*</sup>，米  
持悦生<sup>\*</sup>，寺田勝英<sup>\*</sup>：塩基性アミノ酸と有機酸の凍結乾  
燥によるガラス固体形成とタンパク質の安定化：高次構  
造の保持作用について  
第53回低温生物工学会大会（2007.6）

<sup>\*</sup> 東邦大学薬学部

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Physical prop-  
erties and protein-stabilizing effect of sodium citrate  
and sodium tartrate buffer salts  
Colorado Protein Stability Conference (2007.7)

角谷沙織<sup>\*</sup>，伊豆津健一，四方田千佳子，川西 徹，吉  
橋泰生<sup>\*</sup>，米持悦生<sup>\*</sup>，寺田勝英<sup>\*</sup>：アミノ酸と有機酸の混  
合による凍結乾燥ガラス固体の形成とタンパク質安定化  
第43回熱測定討論会（2007.9）

<sup>\*</sup> 東邦大学薬学部

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T., Kadoya, S.<sup>\*</sup>,  
Yoshihashi, Y.<sup>\*</sup>, Yonemochi, E.<sup>\*</sup> and Terada, K.<sup>\*</sup>:  
**Protein-stabilization in glass-state amorphous amino  
acid and organic acid salt solids**  
第30回溶液化学国際シンポジウム（2007.11）

<sup>\*</sup> 東邦大学薬学部

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T., Kadoya, S.<sup>\*</sup>, Yoshi-  
hashi, Y.<sup>\*</sup>, Yonemochi, E.<sup>\*</sup> and Terada, K.<sup>\*</sup>: **Protein-  
stabilization in freeze-dried glass-state excipient salt  
solids**  
WCBP 2008 (2008.1)

<sup>\*</sup> 東邦大学薬学部

寺田勝英<sup>\*</sup>，藤井香穂梨<sup>\*</sup>，角谷沙織<sup>\*</sup>，吉橋泰生<sup>\*</sup>，米持  
悦生<sup>\*1</sup>，伊豆津健一：凍結乾燥製剤の最大濃縮相ガラス  
転移温度とコラプス温度の関係  
日本薬学会第127年会（2008.3）

<sup>\*</sup> 東邦大学薬学部

柴田寛子，保立仁美，四方田千佳子，川西 徹：リボ  
PGE1製剤の製剤品質評価に関する検討  
日本薬学会第127年会（2008.3）

柴田寛子，保立仁美，四方田千佳子，川西 徹：静注用  
プロスタグランジンE1製剤（リボPGE1製剤）の配合変  
化に関する検討  
日本薬剤学会第23年会（2008.5）

野村鉄也<sup>\*1</sup>，吉岡靖雄<sup>\*3</sup>，柴田寛子，阿部康弘<sup>\*1</sup>，養輪恭  
子<sup>\*4</sup>，萱室裕之<sup>\*2</sup>，中川晋作<sup>\*1</sup>，山本 昌<sup>\*4</sup>，鎌田春彦<sup>\*2</sup>，  
角田慎一<sup>\*2</sup>，堤 康央<sup>\*2</sup>：アンタゴニスト活性を有する  
I型受容体指向性TNF変異体の評価（1）：関節リウマ  
チに対する治療効果の検討  
日本薬学会第128年会（2008.3）

<sup>\*1</sup> 大阪大学薬学研究科

\*2 医薬基盤研

\*3 大阪大学MEIセンター

\*4 京都薬科大学

鎌田春彦<sup>\*1</sup>, 吉岡靖雄<sup>\*3</sup>, 柴田寛子, 阿部康弘<sup>\*2</sup>, 野村鉄也<sup>\*2</sup>, 蓑輪恭子<sup>\*4</sup>, 鍋師裕美<sup>\*1</sup>, 中川晋作<sup>\*2</sup>, 角田慎一<sup>\*1</sup>, 堤 康央<sup>\*1</sup>: 腫瘍壊死因子- $\alpha$ の活性に及ぼす90番目のアミノ酸の影響に関する検討

日本ヒトプロテオーム機構第5回大会 (2007.7)

\*1 医薬基盤研

\*2 大阪大学薬学研究科

\*3 大阪大学MEIセンター

\*4 京都薬科大学

野村鉄也<sup>\*1</sup>, 柴田寛子, 阿部康弘<sup>\*1</sup>, 蓑輪恭子<sup>\*4</sup>, 鍋師裕美<sup>\*2</sup>, 中川晋作<sup>\*1</sup>, 吉岡靖雄<sup>\*3</sup>, 角田慎一<sup>\*2</sup>, 鎌田春彦<sup>\*2</sup>, 堤 康央<sup>\*2</sup>: 抗腫瘍活性に優れたTNFレセプター指向性変異体の創製

第23回DDS会 (2007.6)

\*1 大阪大学薬学研究科

\*2 医薬基盤研

\*3 大阪大学MEIセンター

\*4 京都薬科大学

Mukai, Y.<sup>\*1</sup>, Nakamura, T.<sup>\*3</sup>, Shibata, H., Abe, Y.<sup>\*1</sup>, Tsunoda, S.<sup>\*2</sup>, Nakagawa, S.<sup>\*1</sup>, Yamagata, Y.<sup>\*3</sup>, Tsutsumi, Y.<sup>\*2</sup>: Crystal structure of the receptor subtype I selective antagonistic TNF revealed its molecular basis as the proteo-antagonist

HUPO 6th Annual World Congress (2007.10)

\*1 大阪大学薬学研究科

\*2 医薬基盤研

\*3 熊本大学

Nomura, T.<sup>\*1</sup>, Shibata, H., Abe, Y.<sup>\*1</sup>, Minowa, K.<sup>\*4</sup>, Mukai, Y.<sup>\*1</sup>, Yoshioka, Y.<sup>\*3</sup>, Nakagawa, S.<sup>\*1</sup>, Tsunoda, S.<sup>\*2</sup>, Kamada, H.<sup>\*2</sup>, Tsutsumi, Y.<sup>\*2</sup>: Creation of bioactive Lysine-deficient tumor necrosis factor for antitumor therapy

HUPO 6th Annual World Congress (2007.10)

\*1 大阪大学薬学研究科

\*2 医薬基盤研

\*3 大阪大学MEIセンター

\*4 京都薬科大学

Minowa K.<sup>\*1</sup>, Yoshioka Y.<sup>\*4</sup>, Abe Y.<sup>\*3</sup>, Nomura T.<sup>\*3</sup>, Nabeshi H.<sup>\*2</sup>, Kayamuro H.<sup>\*2</sup>, Shibata H., Fujita T.<sup>\*1</sup>, Yamamoto A.<sup>\*1</sup>, Tsunoda S.<sup>\*2</sup>, Kamada H.<sup>\*2</sup>, Tsutsumi Y.<sup>\*2</sup>: Creation of TNF receptor1-selective mutant TNF using phage display system

15th Annual Meeting of the International Cytokine Society (2007.10)

\*1 京都薬科大学

\*2 医薬基盤研

\*3 大阪大学薬学研究科

\*4 大阪大学MEIセンター

Nabeshi H.<sup>\*1</sup>, Kamada H.<sup>\*1</sup>, Shibata H., Abe Y.<sup>\*3</sup>, Nomura T.<sup>\*3</sup>, Minowa K.<sup>\*4</sup>, Yoshioka Y.<sup>\*2</sup>, Tsunoda S.<sup>\*1</sup>, Tsutsumi Y.<sup>\*1</sup>: Arsenic trioxide alters expression and oxidative modification of the proteome in leukemic cells,

HUPO 6th Annual World Congress (2007.10)

\*1 医薬基盤研

\*2 大阪大学MEIセンター

\*3 大阪大学薬学研究科

\*4 京都薬科大学

山田敦史\*, 阿曾幸男, 吉岡澄江, 米谷芳枝\*: 凍結乾燥再水和調製法による遺伝子封入りリポソーム製剤の安定性に対する糖の影響

第23回日本DDS学会 (2007.6)

\* 星薬科大学

阿曾幸男, 吉岡澄江, 川西 徹: <sup>19</sup>F-NMRによる非晶質フルフェナム酸の結晶化過程の解析

第46回NMR討論会 (2007.9)

Miyazaki, T., Sivaprakasam, K., Suryanarayanan, R.\*: Phase transformations of excipients - influence on the performance of solid dosage forms

Center for Pharmaceutical Processing Research/Industrial Advisory Board Meeting (2007.10)

\* University of Minnesota

Yoshioka, S., Miyazaki T., Aso, Y., Kawanishi, T.: Significance of Local and Global Mobility in Aggregation



**of Lyophilized- $\beta$ -Galactosidase**

American Association of Pharmaceutical Scientists,  
Annual Meeting (2007.11)

Aso, Y., Miyazaki T., Yoshioka, S., Kawanishi, T.: **A comparison of the physical stability of amorphous nitrendipine and its enantiomer**

American Association of Pharmaceutical Scientists,  
Annual Meeting (2007.11)

Miyazaki, T., Sivaprakasam, K.\*, Suryanarayanan, R.\*: **Comparison of dibasic calcium phosphate anhydrate and dihydrate – Which is a better excipient for a stable solid dosage forms?**

American Association of Pharmaceutical Scientists,  
Annual Meeting (2007.11)

\* University of Minnesota

Miyazaki, T., Sivaprakasam, K.\*, Suryanarayanan, R.\*: **Determinants of the dehydration behavior of dibasic calcium phosphate dihydrate – Implications on product stability and performance**

American Association of Pharmaceutical Scientists,  
Annual Meeting (2007.11)

\* University of Minnesota

Sivaprakasam, K.\*, Miyazaki, T., Suryanarayanan, R.\*: **Effect of sodium starch glycolate on the dehydration behavior of dibasic calcium phosphate dihydrate**

American Association of Pharmaceutical Scientists,  
Annual Meeting (2007.11)

\* University of Minnesota

吉岡澄江, 阿曾幸男, 大迫 勉, 川西 徹: **NMR緩和時間に反映される医薬品水和物中の水分子の運動性**  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

阿曾幸男, 吉岡澄江, 川西 徹: **デキストランゲル生成過程における $\beta$ -ガラクトシダーゼおよびインスリンの活性に及ぼす $\gamma$ 線照射の影響とデキストランによる失活抑制作用**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

宮崎玉樹, Sivaprakasam, K.\*, Suryanarayanan, R.\*: 第

**ニリン酸カルシウム二水和物の脱水和機序**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* University of Minnesota

阿曾幸男, 吉岡澄江, 宮崎玉樹, 川西 徹:  **$^{15}\text{N}$ -NMR緩和測定による固体分散体中のニフェジピンの運動性の測定**

日本薬剤学会第23年会 (2008.5)

Yukio Hiyama: **The Benefits of PAT in ICH and Japanese Regulation SIMPOSIUM: What benefits does Process Analytical Technology bring to the design and assurance of product quality?**

Pharmaceutical Sciences World Congress 2007 (2007.4)

Yukio Hiyama: **Change Management under revised Japanese Pharmaceutical Affairs Law with ICH Q Principles**

PDA FDA Joint Regulatory Conference (2007.9)

Yukio Hiyama: **GMP Harmonization Issues Japanese Perspective**

PDA FDA Joint Regulatory Conference (2007.9)

Yukio Hiyama: **Japanese Pharmaceutical Affairs Law Regulations and International Collaboration**

PDA Japanese Workshop (2007.9)

Yukio Hiyama: **Market Application in Japan**

PDA Japanese Workshop (2007.9)

Yukio Hiyama: **Quality by Design Approaches and Japanese Regulatory Framework**

American Association of Pharmaceutical Scientists,  
Annual meeting (2007.11)

Sakamoto T., Portieri A.\*<sup>1</sup>, Taday P.\*<sup>1</sup>, Sasakura D.\*<sup>2</sup>, Terahara T.\*<sup>3</sup>, Miura T.\*<sup>2</sup>, Higo N.\*<sup>3</sup>, Arnone D.\*<sup>1</sup>, Hiyama Y.: **Detection of tulobuterol crystal in transdermal tapes using terahertz pulsed spectroscopy and imaging**  
Joint International Conference on Infrared and Millimetre Waves, and International Conference on Terahertz Electronics (2007.9)

\*<sup>1</sup> TeraView Limited

\*<sup>2</sup> Bruker Optics K.K.

\*<sup>3</sup> TDDS Laboratory, Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc.

坂本知昭, 笹倉大督<sup>\*1</sup>, 高田恭憲<sup>\*2</sup>, 間和之助<sup>\*2</sup>, 藤巻康人<sup>\*3</sup>, 三浦 剛<sup>\*1</sup>, 寺原孝明<sup>\*2</sup>, 檜山行雄: 近赤外分光分析及イメージング技術による経皮薬物送達システム (TDDS) 製剤中の主薬結晶の特異的検出に関する研究  
近赤外フォーラム2007 (2007.11)

\*<sup>1</sup> ブルカーオプティクス株式会社

\*<sup>2</sup> 久光製薬株式会社TDDS研究所

\*<sup>3</sup> 東京都産業技術研究センター

坂本知昭, 水飼恵子, 檜山行雄: 超高速液体クロマトグラフィー (UHPLC) 及び近赤外分光 (NIRS) 分析を用いた不斉医薬品合成工程におけるプロセス解析工学 (PAT) としての適用性に関する研究  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

文庫美華<sup>\*1</sup>, 吉橋泰生<sup>\*1</sup>, 米持悦生<sup>\*1</sup>, 寺田勝英<sup>\*1</sup>, 小出達夫, 檜山行雄, 古山奈穂<sup>\*2</sup>, 長谷川 晋<sup>\*2</sup>, 矢田修一<sup>\*2</sup>, 中上博秋<sup>\*2</sup>: テラヘルツ顕微データへのケモメトリックスの適応による固体分散体医薬品の分散状態, 分子状態の評価の高度化  
第24回製剤と粒子設計シンポジウム (2007.11)

\*<sup>1</sup> 東邦大学

\*<sup>2</sup> 第一三共 (株)

Koide, T., Nagato, T., Natsuyama, S. and Hiyama, Y.: Evaluation of solid dosage form using NIR (Near Infrared Rays) chemical imaging system  
American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual meeting (2007.11)

\* (株) パウレック

小出達夫, 檜山行雄: 分光顕微システムの医薬品品質評価への応用  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

小出達夫, 長門琢也<sup>\*</sup>, 松井 航<sup>\*</sup>, 夏山 晋<sup>\*</sup>, 檜山行雄: 近赤外イメージングシステムを用いた固形製剤の造粒状態の分析及び溶出性の予測  
日本薬剤学会第23年会 (2008.5)

\* (株) パウレック

川崎ナナ, 高倉大輔, 中島 紫, 橋井則貴, 伊藤さつき, 原園 景, 山口照英: LC/MS<sup>n</sup>を用いた糖鎖抗原付加タンパク質の同定

日本プロテオーム機構第5回大会 (2007.7)

片桐洋子<sup>\*1</sup>, 佐藤 伴<sup>\*1</sup>, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 鈴木佑典<sup>\*2</sup>, 中島英規<sup>\*1</sup>, 大喜多肇<sup>\*1</sup>, 藤本純一郎<sup>\*1</sup>, 清河信敬<sup>\*1</sup>: ヒトB前駆細胞株に発現するCD10の糖鎖の多様性  
第27回日本糖質学会 (2007.8)

\*<sup>1</sup> 国立成育医療センター研究所

\*<sup>2</sup>

\*<sup>3</sup> 理化学研究所フロンティア

橋井則貴, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 中島 紫, 原園 景, 山口照英: LC/MS<sup>n</sup>による目的部分糖鎖構造を持つ糖タンパク質の特異的的同定  
第27回日本糖質学会 (2007.8)

佐野琴音<sup>\*1</sup>, 旭 美穂<sup>\*1</sup>, 浅沼公恵<sup>\*1</sup>, 伊藤さつき, 橋井則貴, 川崎ナナ, 安川然太<sup>\*2</sup>, 佐藤ちひろ<sup>\*3</sup>, 北島 健<sup>\*3,4</sup>, 小川温子<sup>\*1,2</sup>: 組織再生に関わるマトリクス糖タンパク質の活性調節と修復過程における糖鎖変化  
第27回日本糖質学会 (2007.8)

\*<sup>1</sup> お茶の水女子大学大学院

\*<sup>2</sup> 糖鎖科学研究教育センター

\*<sup>3</sup> 名古屋大学大学院

\*<sup>4</sup> 名古屋大学生物分子応答研

楽 娜<sup>\*1</sup>, 伊原友紀<sup>\*1</sup>, 松下一及川浩子<sup>\*1</sup>, 中村公亮<sup>\*2</sup>, 川崎ナナ, 小川温子<sup>\*1,2</sup>: ブタ膵臓 $\alpha$ -アミラーゼに対する十二指腸刷子縁膜糖タンパク質レセプターの探索  
第27回日本糖質学会 (2007.8) 福岡

\*<sup>1</sup> お茶の水女子大学大学院

\*<sup>2</sup> お茶の水女子大学糖鎖科学研究教育センター

野村和子<sup>\*1</sup>, 林 康宏<sup>\*1</sup>, 村田大輔<sup>\*1</sup>, 永石貴之<sup>\*1</sup>, 水口惣平<sup>\*1</sup>, 出嶋克史<sup>\*1</sup>, 福嶋宏史<sup>\*1</sup>, 松石 紫, 川崎ナナ, 安藤恵子<sup>\*2</sup>, 三谷昌平<sup>\*2</sup>, 伊藤 信<sup>\*1</sup>, 平林義雄<sup>\*3</sup>, 野村一也<sup>\*1</sup>: 線虫におけるセラミドグルコシル転移酵素の機能解明  
第27回日本糖質学会 (2007.8)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院

\*<sup>2</sup> 東京女子医大

\*<sup>3</sup> 理化学研究所

井上理抄<sup>\*1</sup>, Kay-Hooi Khoo<sup>\*2</sup>, 川崎ナナ, Bruce Youg MA<sup>\*1</sup>, 川寄敏祐<sup>\*1</sup>, 川寄伸子<sup>\*1</sup>: ヒト結腸ガン細胞上に発現するマンナン結合タンパク質 (MBP) の内在性糖鎖リガンド

第27回日本糖質学会 (2007.8)

\*<sup>1</sup> 立命館大学・糖鎖工学研究センター,

\*<sup>2</sup> Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica

川崎ナナ, 伊藤さつき, 山口照英: 糖鎖と医薬品

日本応用糖質科学会平成19年度大会 (2007.8)

伊藤さつき, 川崎ナナ, 橋井則貴, 原園 景, 中島 紫, 高倉大輔, 内田恵理子, 押澤 正, 山口照英: ヒトミエロペルオキシダーゼの部位特異的糖鎖構造解析

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

片桐洋子<sup>\*1</sup>, 佐藤 伴<sup>\*1</sup>, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 鈴木佑典<sup>\*2</sup>, 中島英規<sup>\*1</sup>, 大喜多肇<sup>\*1</sup>, 藤本純一郎<sup>\*1</sup>, 清河信敬<sup>\*1</sup>: ヒトB前駆細胞株に発現するCD10の糖鎖の多様性とendopeptidase活性

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\*<sup>1</sup> 国立成育医療センター研究所

\*<sup>2</sup> 理化学研究所フロンティア

楽 娜<sup>\*1</sup>, 伊原友紀<sup>\*1</sup>, 松下一及川浩子<sup>\*1</sup>, 中村公亮<sup>\*2</sup>, 川崎ナナ, 白川 剛<sup>\*3</sup>, 小川温子<sup>\*1,2</sup>: 膵臓 $\alpha$ -アミラーゼに対する内在性レセプターの同定と糖鎖結合部位の予測

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\*<sup>1</sup> お茶の水女子大学大学院

\*<sup>2</sup> お茶の水女子大学糖鎖科学研究教育センター

\*<sup>3</sup> 長浜バイオ大学

Sano, K.<sup>\*1</sup>, Asahi, M.<sup>\*1</sup>, Asanuma, K.<sup>\*1</sup>, Yanagibashi, M.<sup>\*1</sup>, Itoh, S, Hashii, N., Kawasaki, N., Yasakawa, Z.<sup>\*2</sup>, Sata, C.<sup>\*2</sup>, Kitajima, K.<sup>\*2</sup>, Ogawa, H.<sup>\*1,3</sup>: Mechanism of tissue remodeling regulation by the change in glycosylation and biological activity if extracellular matrix glycosylation

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合

同大会 (2007.12)

\*<sup>1</sup> お茶の水女子大学大学院

\*<sup>2</sup> 名古屋大学大学院

\*<sup>3</sup> お茶の水女子大学糖鎖科学研究教育センター

森田一平<sup>\*1</sup>, 角田品子<sup>\*1</sup>, 山本修平<sup>\*1</sup>, 鮫島健彦<sup>\*1</sup>, 川崎ナナ, 川寄敏祐<sup>\*2</sup>, 岡 昌吾<sup>\*1</sup>: 樹状突起スパイン形成におけるHNK-1糖鎖機能に関する研究

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\*<sup>1</sup> 京都大学大学院

\*<sup>2</sup> 立命館大学糖鎖工学研究所

小林恭子<sup>\*</sup>, 木塚康彦<sup>\*</sup>, 川崎ナナ, 角田品子<sup>\*</sup>, 岡 昌吾<sup>\*</sup>: マウスの腎臓における非硫酸化型HNK-1糖鎖を発現する新規タンパク質の同定とその機能に関する研究

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\* 京都大学大学院

水口惣平<sup>\*1,2</sup>, 野村和子<sup>\*1,2</sup>, 出嶋克史<sup>\*1,2</sup>, 泉川友美<sup>\*2,3</sup>, 江草徳幸<sup>\*3</sup>, 谷口史恭<sup>\*3</sup>, 田村純一<sup>\*4</sup>, 中島 紫, 伊藤さつき, 川崎ナナ, 安藤恵子<sup>\*2,5</sup>, 三谷昌平<sup>\*2,5</sup>, 北川裕之<sup>\*2,3</sup>, 菅原一幸<sup>\*2,6</sup>, 野村一也<sup>\*1,2</sup>: モデル生物*C. elegans*を用いたヘパラン硫酸とコンドロイチンプロテオグリカンの生体内機能解析

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院

\*<sup>2</sup> CREST

\*<sup>3</sup> 神戸薬科大学

\*<sup>4</sup> 鳥取大学

\*<sup>5</sup> 東京女子医科大学

\*<sup>6</sup> 北海道大学大学院

村田大輔<sup>\*1,2</sup>, 野村和子<sup>\*1,2</sup>, 水口惣平<sup>\*1,2</sup>, 出嶋克史<sup>\*1,2</sup>, 安藤恵子<sup>\*2,3</sup>, 三谷昌平<sup>\*2,3</sup>, 福島慶子<sup>\*2,4</sup>, 山下克子<sup>\*2,4</sup>, 中島 紫, 伊藤さつき, 川崎ナナ, 野村一也<sup>\*1,2</sup>: 線虫*C. elegans*におけるGPIアンカーの機能解析

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院

\*2 CREST

\*3 東京女子医科大学

\*4 東京工業大学

野村和子<sup>\*1</sup>, 林 康広<sup>\*1,2</sup>, 村田大輔<sup>\*1,2</sup>, 永石貴之<sup>\*1,2</sup>,  
水口惣平<sup>\*1,2</sup>, 出嶋克史<sup>\*1,2</sup>, 福嶋宏史<sup>\*1</sup>, 安藤恵子<sup>\*2,3</sup>,  
三谷昌平<sup>\*2,3</sup>, 中島 紫, 川崎ナナ, 伊東 信<sup>\*1,2</sup>, 平林  
義雄<sup>\*2,4</sup>, 野村一也<sup>\*1,2</sup>: 線虫におけるセラミドグルコシ  
ル転移酵素の機能解明

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合  
同大会 (2007.12)

\*1 九州大学大学院

\*2 CREST

\*3 東京女子医科大学

\*4 理化学研究所・脳科学センター

平野 真<sup>\*1</sup>, Bruce Y. Ma<sup>\*1</sup>, 川崎ナナ, 川寄伸子<sup>\*2</sup>, 川  
寄敏祐<sup>\*2</sup>: **Binding of MBP to Meprins Results in the  
Inhibition of the Proteolytic Activity of Meprins  
and the Initiation of the Complement Activation**

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合  
同大会 (2007.12)

\*1 京都大学大学院

\*2 立命館大学・糖鎖工学研究センター

川寄伸子<sup>\*1</sup>, 井上理抄<sup>\*1</sup>, Kay-Hooi Khoo<sup>\*2</sup>, 川崎ナナ,  
Bruce Yong MA<sup>\*1</sup>, 川寄敏祐<sup>\*1</sup>: ヒト結腸がん細胞より  
単離されたマンナン結合タンパク質リガンド糖タンパク  
質の性質

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合  
同大会 (2007.12)

\*1 立命館大学・糖鎖工学研究センター

\*2 Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica

橋井則貴, 川崎ナナ: シュードプロテオグリカンの検定  
と構造解析

平成19年度厚生労働科学研究費補助金政策創薬総合研究  
推進事業研究成果発表会「糖鎖の機能解明と医療への応  
用」お茶の水女子大学糖鎖科学研究教育センターシンポ  
ジウム (2007.11)

川崎ナナ: LC/MS<sup>n</sup>を用いた糖蛋白質の特性解析

大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質翻訳後修飾」  
(2008.1)

川崎ナナ: マススペクトロメトリーにより糖鎖の異常を  
解明する

文部科学省特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子  
複合体の機能解析」(Functional Glycomics) 研究成果  
公開発表シンポジウム「第3の生命鎖: 糖鎖の謎が今,  
解る」(2008.1)

川崎ナナ: LC/MSを用いた糖鎖の微量かつ網羅的解析  
と創薬への応用

日本薬学会第128年会 (2008.3)

橋井則貴, 川崎ナナ, 原園 景, 伊藤さつき, 中島 紫,  
高倉大輔, 山口照英: 質量分析法を用いたグリコサミノ  
グリカンの構造特性解析

日本薬学会第128年会 (2008.3)

原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 石川リカ<sup>\*1</sup>, 高井俊  
紀<sup>\*1</sup>, 古賀明子<sup>\*2</sup>, 岡本寿美子<sup>\*2</sup>, 山口秀人<sup>\*3</sup>, 濱詰康樹<sup>\*4</sup>,  
佐藤貴之<sup>\*4</sup>, 窪田雅之<sup>\*5</sup>, 掛樋一晃<sup>\*6</sup>, 木下充弘<sup>\*6</sup>, 山口  
照英: ペプチド及びタンパク質医薬品の質量分析試験の  
標準化に関する研究

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 キリンファーマ (株) 製造本部

\*2 中外製薬 (株) 分析技術研究部

\*3 アステラス製薬 (株) 製剤研究所

\*4 大日本住友製薬 (株) 技術研究センター

\*5 サーモフッシャーサイエンティフィック (株)

\*6 近畿大学薬学部

伊藤さつき, 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英: LC/MS  
を用いた抗体医薬品の特性解析

日本薬学会第128年会 (2008.3)

平野 真<sup>\*1</sup>, Bruce Y. Ma<sup>\*2</sup>, 川崎ナナ, 川寄伸子<sup>\*2</sup>, 川  
寄敏祐<sup>\*2</sup>: マンナン結合タンパク質によるmeprinのプロ  
テアーゼ活性調節

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 京都大学大学院

\*2 立命館大学糖鎖工学研究センター

原島 瑞\*, 新見伸吾, 原田佳呼\*, 日向昌司, 関泰一郎\*,  
有賀豊彦\*, 山口照英: 肝細胞増殖因子は肝再生時に肝  
細胞におけるアネキシンA3発現を促進する

第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会大会 合  
同大会 (2007.12)

\* 日本大学生物資源科学部

内山麻衣子\*, 新見伸吾, 岩佐祐輔\*, 原島 瑞\*, 日向昌司, 関泰一郎\*, 有賀豊彦\*, 山口照英: **アネキシンA3は四塩化炭素肝傷害ラット肝再生モデルにおいて約70kDaのタンパク質に結合する**

第30回日本分子生物学会第80回日本生化学学会大会 合同大会 (2007.12)

\* 日本大学生物資源科学部

原島 瑞\*, 新見伸吾, 原田佳呼\*, 日向昌司, 関泰一郎\*, 有賀豊彦\*, 山口照英: **ラット肝再生モデルにおいてアネキシンA3が増加する**

第14回肝細胞研究会 (2007.6)

\* 日本大学生物資源科学部

喜多俊行\*, 西田 華\*, 新垣尚捷\*, 柴田洋文\*, 新見伸吾, 樋口富彦\*: **脂肪細胞分化における細胞膜ATP合成酵素の役割**

第30回日本分子生物学会第80回日本生化学学会大会 合同大会 (2007.12)

\* 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

後藤洋子<sup>\*1</sup>, 石塚保行<sup>\*2</sup>, 松浦知和<sup>\*3</sup>, 新見伸吾: **絹フィブロインコート基材におけるヒト肝細胞モデルFLC-4細胞の二次元培養**

蚕糸学会 (2007.3)

<sup>\*1</sup> 農業生物資源研究所

<sup>\*2</sup> (株) AC バイオ

<sup>\*3</sup> 慈恵医大

後藤洋子<sup>\*1</sup>, 石塚保行<sup>\*2</sup>, 松浦知和<sup>\*3</sup>, 新見伸吾: **種々の絹フィブロインスポンジにおけるヒト肝癌細胞株FLC-4細胞のスフェロイド形成**

高分子討論会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> 農業生物資源研究所

<sup>\*2</sup> (株) AC バイオ

<sup>\*3</sup> 慈恵医大

Harashima, M.\*, Niimi, S., Harada, K.\*, Hyuga, M., Seki, T.\*, Ariga, T.\* and Yamaguchi, T.: **Expression of**

**annexin A 3 increases in rat liver regeneration**

4<sup>th</sup> International Conference on Annexins (2007.9)

\* 日本大学生物資源科学部

伊東由真\*, 渡辺武紀\*, 小川裕太\*, 関泰一郎\*, 新見伸吾, 有賀豊彦\*: **肝芽細胞の分化・成熟におけるannexin A3の機能について**

日本農芸化学会2008年度大会 (2008.3)

\* 日本大学生物資源科学部

豊田淑江, 石井明子, 鈴木孝昌, 押澤 正, 山口照英: **トロンボポエチン (TPO) によるin vitroでの血管内皮前駆細胞 (EPC) の増幅作用**

第28回 日本炎症・再生医学会 (2007.8)

石井明子, 豊田淑江, 鈴木琢雄, 小林 哲, 山口照英: **細胞組織利用医薬品としての血管内皮前駆細胞の誘導法確立と特性解析**

第51回 日本薬学会関東支部大会 (2007.10)

鈴木琢雄, 櫻井教美\*, 石井明子, 小林 哲, 大幡久之\*, 本田一男\*, 川西 徹, 山口照英: **カスパーゼ3, 9(/8)活性化の単一細胞内同時測定による小胞体ストレスとTNF- $\alpha$ 誘導アポトーシスの比較**

第16回 日本バイオイメージング学会 (2007.11)

\* 昭和大学

豊田淑江, 石井明子, 鈴木孝昌, 押澤正, 山口照英: **トロンボポエチン (TPO) による, in vitroでの血管内皮前駆細胞 (EPC) の増幅作用**

第80回 日本生化学学会大会 (2007.12)

豊田淑江, 石井明子, 山口照英: **トロンボポエチン (TPO) の血管内皮前駆細胞 (EPC) 増幅作用における新しい役割**

第7回 日本再生医療学会総会 (2008.3)

鈴木浩子\*, 石井明子, 豊田淑江, 田村悦臣\*, 山口照英: **ヒト臍帯血単核球由来Outgrowth Endothelial Cellの誘導法確立と特性解析**

日本薬学会 第128年会 (2008.3) 横浜

\* 共立薬科大学

牧野利明<sup>\*1</sup>, 水上 元<sup>\*1</sup>, 菱田敦之<sup>\*2</sup>, 合田幸広: 生薬「オウゴン」とその同属植物「スカルキヤップ」に関する食薬区分～化学成分レベルでの検討

日本食品化学学会第13回総会・学術大会 (2007.5)

<sup>\*1</sup> 名市大院薬

<sup>\*2</sup> 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

合田幸広: 健康食品の基原と品質

第10回天然薬物研究方法論アカデミー (2007.7)

合田幸広: 日本薬局方と和漢薬の標準化

第27回和漢医薬学会大会 (2007.9)

合田幸広: 生薬及び関連物質の品質確保と安全性・有効性に関する研究

日本生薬学会第54回年会 (2007.9)

天倉吉章<sup>\*</sup>, 好村守生<sup>\*</sup>, 合田幸広, 吉田隆志<sup>\*</sup>: カッコウの確認試験に関する検討

日本生薬学会第54回年会 (2007.9)

<sup>\*</sup> 松山大学薬学部

合田幸広: 健康食品や生薬の基原と品質

第9回富山県薬学会年会 (2007.10)

合田幸広: 最近の食薬区分

日本生薬学会関西支部講演会平成19年度秋期講演会 (2007.11)

合田幸広: 無承認無許可医薬品に関する最近の話題

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

木内文之<sup>\*1</sup>, 瀧野裕之<sup>\*1</sup>, 菱田敦之<sup>\*1</sup>, 合田幸広, 川原信夫, 関田節子<sup>\*2</sup>, 酒井英二<sup>\*3</sup>, 浅間宏志<sup>\*4</sup>, 近藤誠三<sup>\*4</sup>, 山本 豊<sup>\*4</sup>, 菊地祐一<sup>\*5</sup>, 七浦光雄<sup>\*6</sup>: 理化学試験用試薬シャゼンシについて

日本薬学会第128年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 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

<sup>\*2</sup> 徳島文理大学香川薬学部

<sup>\*3</sup> 岐阜薬科大学

<sup>\*4</sup> 日本漢方生薬製剤協会

<sup>\*5</sup> 東京生薬協会

<sup>\*6</sup> 日本試薬協会

森田博史<sup>\*1</sup>, 榎本麻衣子<sup>\*1</sup>, 平澤裕介<sup>\*1</sup>, 飯塚 徹<sup>\*1</sup>, 川原信夫, 合田幸広, 松本輝樹, 小川一紀<sup>\*2</sup>, 竹谷孝一<sup>\*3</sup>: カンキツ類のペプチド成分の構造と機能性に関する研究

日本食品化学学会第13回 総会・学術大会 (2007.5)

<sup>\*1</sup> 星薬科大学

<sup>\*2</sup> 農業・食品産業技術総合研究機構 果樹研究所

<sup>\*3</sup> 東京薬科大学

川原信夫, 安食菜穂子, 合田幸広: HPLC及び味認識装置を用いた雪茶製品のプロファイル分析 (2)

日本生薬学会第54回年会, (2007.9)

安食菜穂子, 川原信夫, 合田幸広: 漢方処方味の認識に関する研究 (第6報)

日本生薬学会第54回年会, (2007.9)

河本典子<sup>\*1</sup>, 黒柳正典<sup>\*1</sup>, 佐野俊和<sup>\*2</sup>, 川原信夫, 中根孝久<sup>\*3</sup>, 橋本秀介<sup>\*4</sup>, 松崎 健<sup>\*4</sup>, 長岡正人<sup>\*4</sup>: ハイイヌガヤの新規フラボノイドに関する研究

日本生薬学会第54回年会, (2007.9)

<sup>\*1</sup> 県立広島大学

<sup>\*2</sup> 広島林技センター

<sup>\*3</sup> 昭和薬科大学

<sup>\*4</sup> ヤクルト中央研究所

平澤裕介<sup>\*1</sup>, 加藤恵梨<sup>\*1</sup>, 森田博史<sup>\*1</sup>, 小林淳一<sup>\*2</sup>, 川原信夫, 合田幸広: ヒカゲノカズラ科ヒモヅル *Lycopodium casuarinoides* より単離した新規アルカロイドの構造

日本生薬学会第54回年会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> 星薬科大学

<sup>\*2</sup> 北海道大学大学院薬学研究科

中島育美<sup>\*1</sup>, 川崎武志<sup>\*1</sup>, 藤田正雄<sup>\*1</sup>, 丸山卓郎, 川原信夫, 合田幸広, 小松かつ子<sup>\*2</sup>, 柴田敏郎<sup>\*3</sup>, 山本 豊<sup>\*4</sup>: エゾウコギ及び近縁植物 (マンシュウウコギ) の成分について

日本生薬学会第54回年会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> (株) ウチダ和漢薬

<sup>\*2</sup> 富山大学和漢薬研究所

<sup>\*3</sup> 医薬基盤研薬用植物資源研究センター北海道研究部

\*4 (株) 栃本天海堂

宮川 高<sup>\*1</sup>, 大槻 崇<sup>\*1</sup>, 小谷野喬<sup>\*2</sup>, Thaworn Kowithayakorn<sup>\*3</sup>, 川原信夫, 合田幸広, 石橋正己<sup>\*1</sup>: ツバキ科 *Schima noronhae*の細胞増殖阻害成分  
日本生薬学会第54回年会 (2007.9)

\*1 千葉大学薬学部

\*2 テムコ

\*3 コンケン大農

平澤祐介<sup>\*1</sup>, 井澤恵美<sup>\*1</sup>, 松野陽介<sup>\*1</sup>, 武藤章弘<sup>\*1</sup>, 吉田正<sup>\*1</sup>, 代田 修<sup>\*2</sup>, 関田節子<sup>\*2</sup>, 川原信夫, 合田幸広, 森田博史<sup>\*1</sup>: *Taxodium*属および*Maytenus*属植物より単離した微小管重合阻害活性を有する新規ジテルペン, トリテルペンの構造と活性  
第49回天然有機化合物討論会 (2007.9)

\*1 星薬科大学

\*2 徳島文理大香川校

榎本麻衣子<sup>\*1</sup>, 平澤裕介<sup>\*1</sup>, 飯塚 徹<sup>\*1</sup>, 川原信夫, 合田幸広, 松本輝樹, 小川一紀<sup>\*2</sup>, 竹谷孝一<sup>\*3</sup>, 森田博史<sup>\*1</sup>: ナツミカンに含有されるペプチドの構造と機能性に関する研究  
第51回日本薬学会関東支部大会 (2007.10)

\*1 星薬科大学

\*2 農業・食品産業技術総合研究機構 果樹研究所

\*3 東京薬科大学

川原信夫, 井戸淑恵<sup>\*1</sup>, 川崎武志<sup>\*1</sup>, 酒井英二<sup>\*2</sup>, 合田幸広: FHH各国薬局方における試験法と規格値 (4)  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 (株) ウチダ和漢薬

\*2 岐阜薬科大学

安食菜穂子<sup>\*1,2</sup>, 御影雅幸<sup>\*1</sup>, 小林義和<sup>\*2</sup>, 池崎秀和<sup>\*2</sup>, 川原信夫, 合田幸広: 漢方処方の味認識に関する研究 (第7報)  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 金沢大学大学院自然科学研究科

\*2 (株) インテリジェントセンサーテクノロジー

伊奈小百合<sup>\*1</sup>, 安食菜穂子<sup>\*1,2</sup>, 吉光見稚代<sup>\*1</sup>, 垣内信子<sup>\*1</sup>,

川原信夫, 合田幸広, 御影雅幸<sup>\*1</sup>: 漢方薬自動抽出包装機を用いた湯液の品質評価 (2)  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 金沢大学大学院自然科学研究科

\*2 (株) インテリジェントセンサーテクノロジー

伏見裕利<sup>\*1</sup>, 伏谷真二<sup>\*1</sup>, 小松かつ子<sup>\*2</sup>, 安食菜穂子<sup>\*3</sup>, 御影雅幸<sup>\*3</sup>, 川原信夫, 伏見直子<sup>\*4</sup>: 『日本薬局方』収載生薬類の変遷 (第2報)  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 日本薬科大学

\*2 富山大学和漢薬研究所

\*3 金沢大学大学院自然科学研究科

\*4 (株) ウチダ和漢薬

史社坡\*, 遠藤康平\*, 川原信夫, 合田幸広, 野口博司\*, 阿部郁朗\*: 植物ポリケタイド合成酵素を用いた非天然型新規化合物の創出  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 静岡県立大学薬学部

鎌倉浩之, 合田幸広: 生薬中のヒ素, 水銀, 鉛及びカドミウムについて  
日本生薬学会第54回年会 (2007.9)

石原島栄二\*, 角野文代\*, 世取山守\*, 鎌倉浩之, 合田幸広: 強壮・強精など男性機能回復を暗示する健康食品からの無承認無許可医薬品成分の検出事例について  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

\* 栃木県保健環境セ

梶村計志\*, 田上貴臣\*, 高取 聡\*, 山本丈雄\*, 岩上正蔵\*, 鎌倉浩之, 川原信夫, 栗原正明, 合田幸広: 新規シルデナフィル類似化合物であるカルボデナフィルが検出された清涼飲料水について  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

\* 大阪府公衛研

鎌倉浩之, 杉山直子\*, 中野昌枝\*, 合田幸広: 「いわゆる健康食品」から検出された新規シルデナフィル類似化合物ノルホンデナフィルについて  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

## \* 静岡市環境保健研

鎌倉浩之, 平間佑志\*, 林 隆章\*, 兼俊明夫\*, 合田幸広: 「いわゆる健康食品」から検出された新規シルデナフィル類似化合物チオデナフィル及びホモチオデナフィルについて

日本薬学会第128年会 (2008.3)

## \* 北海道衛研

大家真由子\*<sup>1</sup>, Shu ZHU\*<sup>1</sup>, 田中 謙\*<sup>1</sup>, 丸山卓郎, 合田幸広, 川崎武志\*<sup>2</sup>, 藤田正雄\*<sup>2</sup>, 小松かつ子\*<sup>1</sup>: *tmK* 遺伝子の塩基配列に基づく刺五加の同定 (2)

第24回和漢医薬学会大会, (2007.9)

\*<sup>1</sup> 富山和漢薬研\*<sup>2</sup> (株) ウチダ和漢薬

宮井美穂, 丸山卓郎, 合田幸広, 小松かつ子\*<sup>1</sup>, 中島育美\*<sup>2</sup>, 川崎武志\*<sup>2</sup>, 藤田正雄\*<sup>2</sup>, 嶋田宏志\*<sup>3</sup>, 山本 豊\*<sup>3</sup>, 柴田敏郎\*<sup>4</sup>: ITS塩基配列によるシゴカの基原種鑑別 (2)

日本生薬学会第54回年会, (2007.9)

\*<sup>1</sup> 富山和漢薬研\*<sup>2</sup> (株) ウチダ和漢薬\*<sup>3</sup> (株) 栃本天海堂\*<sup>4</sup> 医薬基盤研・薬植セ・北海道

丸山卓郎: 遺伝子情報を利用した生薬の純度試験 — 朮類生薬及び刺五加を例に —

生薬分析シンポジウム (2007.11)

丸山卓郎, 鎌倉浩之, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広: 指定薬物 *Salvia divinorum* の鑑別法に関する研究

第44回全国衛生化学技術協議会 (2007.11)

玉那覇康二\*, 佐久川さつき\*, 合田幸広, 丸山卓郎: 沖縄県に生息する幻覚性きのこの実態調査について

第44回全国衛生化学技術協議会 (2007.11)

## \* 沖縄県衛生環境研

岩井真澄\*, 北島満里子, 木暮紀行\*, 花尻 (木倉) 瑠理, 丸山卓郎, 合田幸広, 高山廣光\*: 植物系違法ドラッグ *Voacanga africana* の含有成分

日本薬学会第128年会 (2008.3)

## \* 千葉大院薬

丸山卓郎, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 高山廣光\*, 合田幸広: 違法ドラッグ市場に流通する *Kratom (Mitragyna speciosa)* の基原種鑑別について

日本薬学会第128年会 (2008.3)

## \* 千葉大院薬

大沼美貴\*, 袴塚高志, 合田幸広, 小林 進\*: LC-ELSD によるブラックコホシュ含有成分の分析

日本食品化学学会第13回総会・学術大会 (2007.6)

## \* 東京理科大学薬学部

石崎祥子\*, 小林 進\*, 末永恵美, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広: 新規漢方処方品の品質規格に関する基礎的検討 (4) 生薬煎出におけるオウゴン含有成分の加水分解及び沈殿生成

日本生薬学会第54回年会 (2007.9)

## \* 東京理科大学薬学部

石田真理\*, 小林 進\*, 袴塚高志, 合田幸広: 新規漢方処方品の品質規格に関する基礎的検討 (5) 小腸上皮細胞のトランスポーターに与える甘露飲の影響

日本生薬学会第54回年会 (2007.9)

## \* 東京理科大学薬学部

末永恵美, 丸山卓郎, 袴塚高志, 合田幸広: 西洋ハーブの有効性・安全性及び品質評価に関する研究 (2) チェストツリーの遺伝子鑑定について

第51回日本薬学会関東支部大会 (2007.10)

Hakamatsuka, T., Ishizaki, S., Kobayashi, S., Goda, Y.: Quality Assurance of Scutellaria-Root-containing Kampo Medicine Formulations - Precipitation and Hydrolysis of Baicalin -

Asian Symposium for Pharmaceutical Science in JSPS Asia Core Program (2007.10)

## \* 東京理科大学薬学部

石田真理\*, 小林 進\*, 袴塚高志, 合田幸広: 新規漢方



処方品質規格に関する基礎的検討 (6) —小腸上皮細胞のトランスポーターMRP2およびMRP3の遺伝子発現を抑制する甘露飲含有成分

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 東京理科大学薬学部

遠藤明仁, 袴塚高志, 合田幸広: 新規漢方処方品質規格に関する基礎的検討 (7) —嫌気性腸内細菌に与える漢方処方の影響

日本薬学会第128年会 (2008.3)

末永恵美, 丸山卓郎, 袴塚高志, 飯田 修\*, 合田幸広: 西洋ハーブの有効性・安全性及び品質評価に関する研究 (3) —PCR-RFLP法によるチェストツリーの遺伝子鑑定

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 医薬基盤研・薬植セ・種子島

末永恵美, 倉地須美子\*, 倉地幸徳\*: 肝遺伝子発現の年齢軸に沿った網羅的解析

第30回日本基礎老化学会 (2007.6)

\* (独) 産業技術総合研究所

Kurachi, S.\*, Zhang, K.\*, Suenaga, E., Kurachi, K.\*: **Identification of Ets 1 as ASE binding protein: unique role in age-related gene regulation**

第21回国際血栓止血学会議 (2007.7)

\* (独) 産業技術総合研究所

Kurachi, K.\*, Suenaga, E., Kurachi, S.\*: **Toward understanding age-related homeostasis: global analysis of age-related expression profile of liver genes**

8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics (2007.10)

\* (独) 産業技術総合研究所

Kurachi, S.\*, Zhang, K.\*, Suenaga, E., Kurachi, K.\*: **Identification of Ets1 as ASE binding protein: unique role in age-related gene regulation**

8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics (2007.10)

\* (独) 産業技術総合研究所

Kurachi, S.\*, Tanaka, T.\*, Suenaga, E., Kurachi, K.\*: **Global Analyses of Mouse Liver Proteins: Toward Understanding of Age-Related Homeostasis**

8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics (2007.10)

\* (独) 産業技術総合研究所

Kurachi, K.\*, Suenaga, E., Kurachi, S.\*: **Global analysis of age-related expression profiles of mouse liver genes: toward understanding age-related homeostasis**  
ASH 49th Annual Meeting (2007.11)

\* (独) 産業技術総合研究所

早川秀幸\*, 仁平 信\*, 林田真喜子\*, 花尻瑠理, 大野曜吉\*: 違法(脱法)ドラッグMethyloneが検出された1剖検例

第91回日本法医学会 (2007.5)

\* 日本医科大学

花尻(木倉)瑠理: 違法ドラッグ分析と流通実態  
日本法中毒学会第26年会 (2007.6)

Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Kitajima, M.\*, Takayama, H.\*, Goda, Y.: **Simultaneous Analysis of Opioid Agonists; Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine and Other Alkaloids in a Psychotropic Plant "Kratom" (*Mitragyna speciosa*) by LC-ESI-MS**

The International Association for Forensic Toxicologists 2007 (2007.8)

\* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

船田正彦<sup>\*1</sup>, 青尾直也<sup>\*1</sup>, 浅沼幹人<sup>\*2</sup>, 宮崎育子<sup>\*2</sup>, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 和田 清<sup>\*1</sup>: 違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の精神依存性および神経毒性—フェネチルアミン誘導体の評価—

第19回日本アルコール精神医学会総会・シンポジウム「アルコール・薬物依存の基礎研究の動向」(2007.9)

<sup>\*1</sup> 国立精神・神経センター精神保健研究所薬物依存研究部

\*<sup>2</sup> 岡山大学大学院医歯薬総合研究科神経情報学分野

清水芳羽\*, 関 俊哲\*, 豊岡利正\*, 花尻瑠理, 合田幸広, 福島 健\*, 稲垣真輔\*: フェネチルアミン系指定薬物のUFLC-蛍光法による高感度分離検出法の開発  
第18回クロマトグラフィー科学会議 (2007.11)

\* 静岡県立大学

花尻(木倉)瑠理, 河村麻衣子, 内山奈穂子, 最所和宏, 川原信夫, 合田幸広: 平成18年度違法ドラッグ製品の買い上げ調査について  
第44回全国衛生化学技術協議会 (2007. 11)

花尻(木倉)瑠理, 内山奈穂子, 合田幸広, 藪下尚智\*, 飯田 満\*: 植物系違法ドラッグ製品のAequorin/GPCRs cell-based Ca<sup>2+</sup> functional assayによるGPCRs活性評価法の検討

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 大塚製薬診断事業部

河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 植物系違法ドラッグ製品及び法規制植物のDART-TOF/MSを用いた迅速スクリーニング法の検討  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

関 俊哲\*, 清水芳羽\*, 豊岡利正\*, 稲垣真輔\*, 花尻瑠理, 合田幸広: UFLC-蛍光法によるフェネチルアミン系指定薬物の高感度一斉分離検出法の開発  
第15回クロマトグラフィーシンポジウム (2008.5)

\* 静岡県立大学

最所和宏, 金益輝, 鎌倉浩之, 川原信夫, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 強壮用健康食品中から検出された医薬品類似成分ニトロデナフィルについて  
第51回日本薬学会関東支部大会 (2007.10)

最所和宏, 金益輝, 鎌倉浩之, 川原信夫, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 平成18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44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 和田雅史\*, 裏出良博\*: 違法ドラッグ成分の動物脳波に及ぼす作用 (1)

日本薬学会第128年会 (2008. 3)

\* 大阪バイオサイエンス研究所

内山奈穂子, 中村憲夫<sup>\*1</sup>, 小西天二<sup>\*1</sup>, 川原信夫, 板橋武史<sup>\*2</sup>, 河合賢一<sup>\*2</sup>, 嶋田淳子<sup>\*3</sup>: 菌類代謝産物の抗トリパノソーマ活性 (3)

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 同志社女子大学薬学部

\*<sup>2</sup> 星薬科大学

\*<sup>3</sup> 群馬大学医学部

小川優子<sup>\*1</sup>, 内山奈穂子, 中村憲夫<sup>\*1</sup>, 和田雅史<sup>\*2</sup>, 裏出良博<sup>\*2</sup>, 小西天二<sup>\*1</sup>: 天然薬物に含まれる睡眠作用物質の探索—アキノワスレグサの鎮静効果—

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 同志社女子大学薬学部

\*<sup>2</sup> 大阪バイオサイエンス研究所

小西天二<sup>\*1</sup>, 小川優子<sup>\*1</sup>, 中村憲夫<sup>\*1</sup>, 内山奈穂子, 近藤繁生<sup>\*2</sup>: ショウガ科生薬の感染症媒介蚊に対する殺幼虫活性

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 同志社女子大学薬学部

\*<sup>2</sup> 愛知医科大学医学部

内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 河村麻衣子, 川原信夫, 合田幸広: 指定薬物の定性反応とNMRにおける挙動について

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

内山奈穂子, 中村憲夫<sup>\*1</sup>, 小西天二<sup>\*1</sup>, 川原信夫, 板橋武史<sup>\*2</sup>, 河合賢一<sup>\*2</sup>: 菌類代謝産物の抗トリパノソーマ活性 (2)

日本生薬学会第54回年会生薬学会 (2007.9)

\*<sup>1</sup> 同志社女子大学薬学部

\*<sup>2</sup> 星薬科大学

Nahoko Uchiyama, Norio Nakamura<sup>\*1</sup>, Masashi Wada<sup>\*2</sup>, Zhi-Li Huang<sup>\*2</sup>, Tenji Konishi<sup>\*1</sup> and Yoshihiro Urade<sup>\*2</sup>: Sedative effects of *Hemerocallis* genus and *Zizyphi Spinosi Semen* in mice

World Sleep '07, The 5th World Congress of the World

Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies (2007.9)

\*<sup>1</sup> 同志社女子大学薬学部

\*<sup>2</sup> 大阪バイオサイエンス研究所

田邊思帆里, 佐藤陽治, 鈴木孝昌, 樂 洋\*, 鈴木和博, 山口照英: ヒト骨髓由来間葉系幹細胞に関するゲノムプロファイリング

日本ケミカルバイオロジー研究会第3回年会 (2008.5)

\* Shanghai Institute of Materia Medica

Minamisawa, S.\*<sup>1</sup>, Satoh, Y., Cho, M.C.\*<sup>2</sup>: **Regulation of Activity of Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase in the Failing Heart**

第72回日本循環器学会総会・学術集会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 早稲田大学理工学術院

\*<sup>2</sup> Chungbuk National University, College of Medicine

柳野紗智子, 佐藤光利\*, 鈴木和博, 佐藤陽治: 甲状腺ホルモンによる血管平滑筋石灰化関連遺伝子の制御

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 東邦大学薬学部

田邊思帆里, 佐藤陽治, 鈴木孝昌, 鈴木和博, 山口照英: 新規ヒト骨髓由来間葉系幹細胞培養時系列マーカーに関する遺伝子発現プロファイリング

日本薬学会第128年会 (2008.3)

内田恵理子, 小木美恵子\*<sup>1</sup>, 村田充弘\*<sup>2</sup>, 日方幹雄\*<sup>2</sup>, 佐藤功栄\*<sup>3</sup>, 岩田明子\*<sup>3</sup>, 鈴木和博, 山口照英: 医薬品のウイルス安全性確保のためのヒト肝炎ウイルスの濃縮・高感度検出法の開発

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 金沢工業大学

\*<sup>2</sup> JSR (株)

\*<sup>3</sup> 埼玉県赤十字血液センター

古田美玲, 内田恵理子, 押澤 正, 山口照英: 造血支持能を担うストローマ細胞膜タンパク質の探索

日本薬学会第128年会 (2008.3)

Nishida, M.\*, Suda, R.\*, Sato Y., Onohara, N.\*, Tanabe, S.,

Nakaya, M.\* and Kurose, H.\*: **A small GTPase rac mediates pertussis toxin-induced up-regulation of angiotensin receptors**

第81回日本薬理学会年会 (2008.3)

\* 九州大学薬学部

Yanagino, S., Satoh, M.\*, Suzuki, K. and Sato, Y.: **Thyroid hormone regulates genes associated with vascular smooth muscle calcification**

第81回日本薬理学会年会 (2008.3)

\* 東邦大学薬学部

Suzuki, T.: **Mutagenomics study on KBrO<sub>3</sub> in human lymphoblastoid TK6 cells**

Gene-Environment Interactions: Oxidative Injury as a Central Mechanism of Disease Meeting (2008.3)

古田美玲, 内田恵理子, 押澤 正, 山口照英: 放射線照射によるOp9細胞の造血支持能の増強に関与する分子の探索

第7回日本再生医療学会総会 (2008.3)

Suzuki, T., Suresh, T., Ramesh, K.\*, Oshizawa, T., Suzuki, K.: **Searching for the hepatotoxicity-related makers in urinary proteome by the nano-LC MS/MS and original software "mzMore"**

International Conference on Toxic Exposure Related Biomarker, Genome and Health Effects (2008.1)

\* Letterkenny Institute of Technology/RushMore Consultancy Services Private Ltd.

押澤 正, 豊田淑江, 内田恵理子, 鈴木孝昌, 鈴木和博, 山口照英: カルシウム結合タンパク質S100A8はHL-60細胞の好中球分化において増殖・分化に重要な働きをする

BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12)

田邊思帆里, 佐藤陽治, 鈴木孝昌, 鈴木和博, 山口照英: 遺伝子発現プロファイリングによる新規ヒト骨髓由来間葉系幹細胞継代培養時系列マーカー遺伝子の探索

BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12)

内田恵理子, 小木美恵子<sup>\*1</sup>, 村田充弘<sup>\*2</sup>, 日方幹雄<sup>\*2</sup>, 佐藤功栄<sup>\*3</sup>, 岩田明子<sup>\*3</sup>, 鈴木和博, 山口照英: ポリエチレンイミン結合磁気ビーズを用いたC型肝炎ウイルスの濃縮・高感度検出法

BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12)

<sup>\*1</sup> 金沢工業大学

<sup>\*2</sup> JSR (株)

<sup>\*3</sup> 埼玉県赤十字血液センター

多田隈英未<sup>\*1</sup>, 櫻井幹也<sup>\*1</sup>, 渡辺貴志<sup>\*1</sup>, 降旗千恵<sup>\*1</sup>, 鈴木孝昌, 浜田修一<sup>\*2</sup>, 平山満朝<sup>\*3</sup>, 真田尚和<sup>\*4</sup>, 鈴木 洋<sup>\*5</sup>, 中嶋 圓<sup>\*6</sup>, 大信田系裕<sup>\*7</sup>, 佐久間智宏<sup>\*8</sup>: 遺伝子傷害性肝発がん原物質のマウス肝臓における遺伝子発現解析

BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12)

<sup>\*1</sup> 青山学院理工学部

<sup>\*2</sup> 三菱安全科学研究所

<sup>\*3</sup> 富士フィルム

<sup>\*4</sup> 科研製薬

<sup>\*5</sup> イナリサーチ

<sup>\*6</sup> 安評センター

<sup>\*7</sup> 東レ

<sup>\*8</sup> 日本食品分析センター

新井祐子<sup>\*1</sup>, 多田隈英未<sup>\*1</sup>, 渡辺貴志<sup>\*1</sup>, 浜田修一<sup>\*2</sup>, 鈴木孝昌, 中嶋 圓<sup>\*3</sup>, 降旗千恵<sup>\*1</sup>: ジエチルニトロソアミンによるマウス肝臓における遺伝子発現変化の用量反応性

BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12)

<sup>\*1</sup> 青山学院理工学部

<sup>\*2</sup> 三菱安全科学研究所

<sup>\*3</sup> 安評センター

櫻井幹也<sup>\*</sup>, 多田隈英未<sup>\*</sup>, 花原 泉<sup>\*</sup>, 渡辺貴志<sup>\*</sup>, 鈴木孝昌, 降旗千恵<sup>\*</sup>: 遺伝子傷害性肝発がん物質Chryseneのマウス肝臓における遺伝子発現解析

BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12)

<sup>\*</sup> 青山学院理工学部

佐藤陽治: 細胞組織製品の実用化に向けての臨床試験と

規制

第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

Haghighi, K.<sup>\*1</sup>, Sato, Y., Fan, G-C.<sup>\*1</sup>, He, S.<sup>\*1</sup>, Kolokathis, F.<sup>\*2</sup>, Paraskevaidis, I.<sup>\*2</sup>, Jones, K.<sup>\*1</sup>, Dorn, G.W. II<sup>\*1</sup>, Kremastinos, D.T.<sup>\*2</sup> and Kranias, E.G.<sup>\*1</sup>: **A Novel Human Phospholamban Promoter Polymorphism in Dilated Cardiomyopathy Alters Glucocorticoid Nuclear Receptor Mediated Transcription Regulation**

The American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11)

<sup>\*1</sup> University of Cincinnati, College of Medicine

<sup>\*2</sup> Attikon General Hospital, University of Athens

Suzuki, T., Koizumi, T., Prabha, D., Honma, M., Hamada, S.<sup>\*1</sup>, Nakajima, M.<sup>\*2</sup>, Watanabe, T.<sup>\*3</sup>, Furihata, C.<sup>\*3</sup>: **Collaborative study on the toxicogenomics in JEMS/MMS II: High-throughput quantitative real-time PCR analysis by the TaqMan low density array**

The 1st Asian Conference on Environmental Mutagens/日本環境変異原学会第36回大会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 三菱化学安全科学研究所

<sup>\*2</sup> 安評センター

<sup>\*3</sup> 青山学院大理工学部

Furihata, C.<sup>\*</sup>, Watanabe, T.<sup>\*</sup>, Tadakuma, A.<sup>\*</sup>, Sakurai, M.<sup>\*</sup>, Suzuki, T., Hamada, S.<sup>\*</sup>, Narumi, K.<sup>\*</sup>, Nakajima, M.<sup>\*</sup>, Koeda, A.<sup>\*</sup>, Sakuma, T.<sup>\*</sup>, Oshida, K.<sup>\*</sup>, Sanada, H.<sup>\*</sup>, Hirayama, M.<sup>\*</sup>: **Collaborative study of JEMS/MMS/Toxicogenomics: Quantitative real-time PCR analysis on mouse liver carcinogens.**

The 1st Asian Conference on Environmental Mutagens/日本環境変異原学会第36回大会 (2007.11)

<sup>\*</sup> Collaborative study group of JEMS/MMS/Toxicogenomics

Suzuki, T., Luan, Y., Prabha, D., Kogi, M., Honma, M., Koizumi, T., Tanabe, S., Sato, Y., Suzuki, K. and Yamaguchi, T.: **CGH and SNP arrays; as new tools for detailed analysis of chromosome**

The 8th International Symposium on Chromosomal Aberrations (2007.10)

柳野紗智子, 佐藤光利<sup>\*</sup>, 鈴木和博, 佐藤陽治: 動脈血

管平滑筋細胞における甲状腺ホルモンの生理的ターゲットとしてのTGF $\beta$ 遺伝子

第117回日本薬理学会関東部会 (2007.10)

\* 東邦大学薬学部

Sato, Y.: **Transcriptomic approach to identify quality characteristics of cell-based medical products**

The 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences: Review progress made toward the 3Rs (2007.8)

Luan, Y.\*, Suzuki, T., Honma, M., Ren, J.\*: **Application of SNP and CGH arrays for chromosome analysis**  
International Congress on Toxicology 2007 (2007.7)

\* Shanghai Institute of Materia Medica

鈴木孝昌：生殖細胞特異的変異原物質は存在するか？  
～トランスジェニックマウスを用いた突然変異試験結果より～

第34回日本トキシコロジー学会 (2007.6)

薮島由二, 長谷川千恵, 小園 知<sup>\*1</sup>, 佐々木和夫<sup>\*2</sup>, 中川ゆかり<sup>\*3</sup>, 村井敏美<sup>\*3</sup>, 土屋利江：エンドトキシン汚染と生物学的安全性：規格値の設定と定量法について  
平成19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 (2008.2)

\*1 神奈川歯科大

\*2 日本ハム

\*3 日本公定書協会

中村公亮<sup>\*1</sup>, 佐藤慶子<sup>\*1</sup>, 棚元憲一, 牛島廣治<sup>\*2</sup>, 薮島由二, 小川温子：シュードプロテオグリカン (シュードPG) のリガンド結合性と抗HIV-1活性  
第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\*1 お茶の水女子大

\*2 鹿児島国際大

Nakamura, K.\*<sup>1</sup>, Sato, K.\*<sup>1</sup>, Tanamoto, K., Ushijima, H.\*<sup>2</sup>, Haishima, Y., Tsuchiya, T. and Ogawa, H.\*<sup>1</sup>: **Interaction of synthesized pseudoproteoglycan (pseudoPG) with specific proteins and its biological meanings**

The 4<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on

PharmaSciences (2007.12)

\*<sup>1</sup> お茶の水女子大

\*<sup>2</sup> 鹿児島国際大

薮島由二, 長谷川千恵, 岡野理紗, 村松知明<sup>\*1</sup>, 村井敏美<sup>\*2</sup>, 中川ゆかり<sup>\*2</sup>, 土屋利江：ヒト細胞を使用した新規in vitro発熱性物質試験法の有用性評価  
第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

\*<sup>1</sup> 東京電機大

\*<sup>2</sup> 日本公定書協会

薮島由二, 小園 知<sup>\*1</sup>, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 長谷川千恵, 岡野理紗, 村松和明<sup>\*2</sup>, 土屋利江：CAP-18類縁ペプチドを利用した抗菌・抗LPS医用材料の開発に関する基礎的研究

第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

\*<sup>1</sup> 神奈川歯科大

\*<sup>2</sup> 東京電機大

岡野理紗, 薮島由二, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 長谷川千恵, 松田良枝, 村松和明\*, 土屋利江：スルホン化プレート上で培養したヒト正常骨芽細胞の増殖・分化挙動の解析

第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

\* 東京電機大

Bayar Hexig, 薮島由二, 小園 知<sup>\*1</sup>, 長谷川千恵, 佐々木和夫<sup>\*2</sup>, 土屋利江：コラーゲン/ヒアルロン酸複合材料の開発と生体適合性評価

第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

\*<sup>1</sup> 神奈川歯科大

\*<sup>2</sup> 日本ハム

野口 聡<sup>\*1</sup>, 浅見仁美, 原 辰徳<sup>\*1</sup>, 岡野理紗, 関根正裕<sup>\*2</sup>, 長谷川千恵, 薮島由二, 土屋利江, 村松和明：ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド鎖がグラフト化されたヒアルロン酸の特性評価

第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

\*<sup>1</sup> 東京電機大

\*<sup>2</sup> 埼玉県産業技術センター

鹿庭正昭, 伊佐間和郎, 土屋利江: 健康被害の原因究明  
～デスクマットによるアレルギー性接触皮膚炎事例～  
第44回全国衛生化学技術協議会 (2007.11)

鹿庭正昭, 伊佐間和郎, 土屋利江: 製品事故情報の報告・公表制度  
第44回全国衛生化学技術協議会 (2007.11)

鹿庭正昭, 伊佐間和郎, 土屋利江: GHSにおける感作  
性物質に関する取り組み  
第44回全国衛生化学技術協議会 (2007.11)

伊佐間和郎, 龍島由二, 松岡厚子, 長谷川千恵, 岡野理  
紗<sup>\*1</sup>, 松田良枝, 村松和明<sup>\*1</sup>, 柚場俊康<sup>\*2</sup>, 土屋利江: 表  
面改質処理を施したPVC製血液バッグ試作品の安全性  
評価  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 東京電機大学理工学部

<sup>\*2</sup> 川澄化学工業 (株)

伊佐間和郎, 鹿庭正昭, 土屋利江: キャピラリー電気泳  
動法による家庭用洗剤の分析  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

伊佐間和郎, 小園 知<sup>\*1</sup>, 小林郁夫<sup>\*2</sup>, 石水敬大<sup>\*3</sup>, 土屋  
利江: Ti-Zr-Nb合金の骨組織適合性評価  
第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 神奈川歯科大学高次口腔科学研究所

<sup>\*2</sup> 兵庫県立大学工学部

<sup>\*3</sup> 日本メディカルマテリアル (株)

Isama, K., Haishima, Y., Tsuchiya, T.: Evaluation of  
proliferation and differentiation of normal human  
osteoblasts on collagen scaffolds  
1st Asian Biomaterials Congress (2007.12)

伊佐間和郎: 合金材料の骨適合性評価法の開発  
平成19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 (2008.2)

伊佐間和郎, 龍島由二, 松岡厚子, 長谷川千恵, 岡野理  
紗<sup>\*1</sup>, 松田良枝, 村松和明<sup>\*1</sup>, 柚場俊康<sup>\*2</sup>, 土屋利江: 可  
塑剤DEHPを含むPVCの紫外線照射により生成する毒  
性物質の同定  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 東京電機大学理工学部

<sup>\*2</sup> 川澄化学工業 (株)

松岡厚子, 松田良枝, 中岡竜介, 龍島由二, 伊佐間和  
郎, 久保 敬<sup>\*1</sup>, 中平敦<sup>\*1</sup>, 湯田坂雅子<sup>\*2,3</sup>, 飯島澄男<sup>\*2,3,4</sup>,  
土屋利江: ナノ材料の粒度分布と細胞毒性  
第29回日本バイオマテリアル学会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 大阪府立大学

<sup>\*2</sup> 日本電気株式会社

<sup>\*3</sup> 科学技術振興機構SORST

<sup>\*4</sup> 名城大学

Matsuoka, A., Matsuda, Y., Nakahira, A.<sup>\*1</sup>, Kubo, T.<sup>\*1</sup>,  
Yudasaka, M.<sup>\*2,3</sup>, Iijima, S.<sup>\*2,3,4</sup>, and Tsuchiya, T.: Search  
for an in vitro screening method for biological safety  
evaluation of nanomaterials  
ACEM/JEMS (2007.11)

<sup>\*1</sup> 大阪府立大学

<sup>\*2</sup> 日本電気株式会社

<sup>\*3</sup> 科学技術振興機構SORST

<sup>\*4</sup> 名城大学

松岡厚子: ナノマテリアルの粒子径分布と細胞毒性  
平成19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 (2008.2)

澤田留美, 堀 英嗣<sup>\*1</sup>, 高木数実<sup>\*1</sup>, 福永周司<sup>\*1</sup>, 田山栄  
基<sup>\*1</sup>, 青柳成明<sup>\*1</sup>, 土屋利江: 人工心臓弁の機能不全発  
症に関わる遺伝子の探索のためのSNP解析  
第29回日本バイオマテリアル学会 (2007.10)

<sup>\*1</sup> 久留米大学

伊藤友実, 澤田留美, 藤原葉子<sup>\*1</sup>, 土屋利江: ヒト間葉  
系幹細胞において低酸素培養はp21を介して酸化ストレ  
スを減少させる  
第10回日本組織工学会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> お茶の水女子大学

澤田留美, 土屋利江: 幹細胞を用いた細胞組織利用医療  
機器の安全性評価に関する研究  
第7回日本再生医療学会 (2008.3)

加藤玲子：間葉系幹細胞の免疫調節機構について  
第5回医療機器フォーラム (2007.10)

加藤玲子, 土屋利江：間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cell: MSCs) の免疫調節に関わる因子の解析  
第7回日本再生医療学会 (2008.3)

鄭 連淑, 加藤玲子, 土屋利江：生体機能材料とその添加物による生体外の皮膚感作テストの開発に関する研究  
第7回日本再生医療学会 (2008.3)

Teramura, S.<sup>\*1</sup>, Sakoda, H., Terao, T.<sup>\*1</sup>, Endo, M. M.<sup>\*2</sup>, Fujiwara, K.<sup>\*3</sup> and Tomita, N.<sup>\*1</sup>: Knee simulator test and wear debris analysis for vitamin E added UHMWPE  
21th European Conference on Biomaterials (2007.9)

<sup>\*1</sup> 京都大学

<sup>\*2</sup> KMKコーポレーション

<sup>\*3</sup> ナカシマプロペラ

迫田秀行：人工関節用超高分子量ポリエチレンの耐久性評価法の開発  
第5回医療機器フォーラム (2007.10)

迫田秀行, 土屋利江：多孔性SCAFFOLDを用いた3次元培養中の細胞数の評価と問題点  
第29回日本バイオマテリアル学会 (2007.11)

迫田秀行, 鄭 徳泳, 脇谷滋之<sup>\*1</sup>, 天正恵治<sup>\*2</sup>, 佐藤道夫, 土屋利江：人工関節の不具合要因分析  
第34回日本臨床バイオメカニクス学会 (2007.12)

<sup>\*1</sup> 大阪市立大学

<sup>\*2</sup> 信州大学

迫田秀行, 土屋利江：微少試験片を用いた人工関節用UHMWPEの疲労特性評価  
第34回日本臨床バイオメカニクス学会 (2007.12)

迫田秀行：微少試験片を用いた人工関節用UHMWPEの疲労特性評価法

平成19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 (2008.2)

迫田秀行, 土屋利江：3次元培養中の非破壊的細胞数測定の妥当性評価  
第7回日本再生医療学会 (2008.3)

Sourin, S.<sup>\*1</sup>, Matsumoto, T.<sup>\*1</sup>, Nakaoka, R., Tsuchiya, T., Kanai, A.<sup>\*2</sup>: Safety of fashion color contact lenses in Japan

CLAO annual meeting in 2007 (2007.10)

<sup>\*1</sup> (独) 国民生活センター商品テスト部

<sup>\*2</sup> 順天堂東京江東高齢者医療センター

中岡竜介, 土屋利江：種々の官能基がヒト骨芽細胞に与える影響  
第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

中岡竜介：医用材料の生体適合性：材料表面官能基と生体へのリスク

平成19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 (2008.2)

中岡竜介, 鄭 徳泳, 迫田秀行, 土屋利江：細胞接着性ペプチド修飾アルギン酸ゲルを用いた軟骨再生の可能性  
第7回日本再生医療学会 (2008.3)

佐藤道夫：海外実態情報の収集と内外の比較検討  
第33回日本骨折治療学会 (2007.6)

佐藤道夫, 土屋利江：医療機器の不具合情報と内外比較について  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

佐藤道夫, 小園 知<sup>\*1</sup>, 伊佐間和郎, 小林郁夫<sup>\*2</sup>, 土屋利江：チタン・ニッケル関連金属の短期埋植結果について  
第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 神奈川歯科大

<sup>\*2</sup> 兵庫県立大

石川 格：感染リスクの低い無血清培地によるヒト間葉系幹細胞増殖能

平成19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 (2008.2)

石川 格, 澤田留美, 加藤幸夫, 辻紘一郎, 邵金昌, 山田貴史, 佐藤道夫, 土屋利江：新規無血清培地STK2におけるヒト間葉系幹細胞の増殖能評価  
第7回日本再生医療学会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

<sup>\*2</sup> JSTイノベーションプラザ広島

<sup>\*3</sup> 株式会社ツーセル

Uematsu, M., Umezu, M.<sup>\*1</sup>, Aomi, S.<sup>\*2</sup>, Nakamura, R.<sup>\*2</sup>, Muragaki, Y.<sup>\*2</sup>, Iseki, H.<sup>\*2</sup>, and Fujimoto, H.<sup>\*1</sup>: **Newly-designed Navigation System towards a Safety of Aortic Vascular Surgery: Preliminary Clinical Experiences**

the 9th ICB Seminar on TRENDS IN DEVELOPMENT OF NEW SENSORS AND SENSING SYSTEMS FOR CLINICAL DIAGNOSIS, (2007.6)

<sup>\*1</sup> 早稲田大学

<sup>\*2</sup> 東京女子医科大学

Shiraishi, Y.<sup>\*1</sup>, Yambe, T.<sup>\*1</sup>, Saijo, Y.<sup>\*1</sup>, Sato, F.<sup>\*1</sup>, Tanaka, A.<sup>\*2</sup>, Yoshizawa, M.<sup>\*1</sup>, Ogawa, D.<sup>\*1</sup>, Wada, Y.<sup>\*3</sup>, Itoh, S.<sup>\*3</sup>, Sakata, R.<sup>\*3</sup>, Park, Y.<sup>\*3</sup>, Uematsu, M., Umezu, M.<sup>\*3</sup>, Fujimoto, T.<sup>\*4</sup>, Masumoto, N.<sup>\*5</sup>, Liu, H.<sup>\*1</sup>, Baba, A.<sup>\*1</sup>, Konno, S.<sup>\*1</sup>, Nitta, S.<sup>\*1</sup>, Imachi, K.<sup>\*1</sup>, Tabayashi, K.<sup>\*1</sup>, Sasada, H.<sup>\*1</sup>, and Homma, D.<sup>\*6</sup>: **Morphological Approach for the Functional Improvement of an Artificial Myocardial Assist Device Using Shape Memory Alloy Fibres**

29th IEEE EMBS Annual International Conference (2007.8)

<sup>\*1</sup> 東北大学

<sup>\*2</sup> 福島大学

<sup>\*3</sup> 早稲田大学

<sup>\*4</sup> 芝浦工業大学

<sup>\*5</sup> 日本工業大学

<sup>\*6</sup> トキコーポレーション

植松美幸, 原美紀子<sup>\*1</sup>, 松川紘大<sup>\*1</sup>, 中野喜隆<sup>\*1</sup>, 青見茂之<sup>\*2</sup>, 中村亮一<sup>\*2</sup>, 村垣善浩<sup>\*2</sup>, 伊関 洋<sup>\*2</sup>, 梅津光生<sup>\*1</sup>, 藤本浩志<sup>\*1</sup>: **胸腹部大動脈瘤手術用ナビゲーションシステムの信頼性向上に関する報告**

第5回生活支援工学系学会連合大会 (2007.10)

<sup>\*1</sup> 早稲田大学

<sup>\*2</sup> 東京女子医科大学

林 翼<sup>\*1</sup>, 苗村 潔<sup>\*1</sup>, 植松美幸, 土井幸輝<sup>\*2</sup>, 藤本浩志<sup>\*2</sup>, 梅津光生<sup>\*2</sup>: **硬膜外穿刺シミュレータのためのブタ肉穿孔刺力の解析**

第5回生活支援工学系学会連合大会 (2007.10)

<sup>\*1</sup> 東京工科大学

<sup>\*2</sup> 早稲田大学

植松美幸, 原美紀子<sup>\*1</sup>, 松川紘大<sup>\*1</sup>, 中野喜隆<sup>\*1</sup>, 中村亮一<sup>\*2</sup>, 村垣善浩<sup>\*2</sup>, 伊関 洋<sup>\*2</sup>, 青見茂之<sup>\*2</sup>, 梅津光生<sup>\*1</sup>, 藤本浩志<sup>\*1</sup>: **大血管ナビゲーションの臨床利用経験に基づくレジストレーション点配置の最適化**

第16回日本コンピュータ外科学会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 早稲田大学

<sup>\*2</sup> 東京女子医科大学

羽田健太郎<sup>\*1</sup>, 苗村 潔<sup>\*1</sup>, 長田慎一<sup>\*1</sup>, 中村亮一<sup>\*2</sup>, 植松美幸, 梅津光生<sup>\*3</sup>, 村垣善浩<sup>\*2</sup>, 伊関 洋<sup>\*2</sup>: **MRI誘導下手術ナビゲーションの自動レジストレーション用ハイブリッドマーカシステムの開発 (第1報) ~要求仕様の検討~**

第16回日本コンピュータ外科学会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 東京工科大学

<sup>\*2</sup> 東京女子医科大学

<sup>\*3</sup> 早稲田大学

松川紘大<sup>\*1</sup>, 植松美幸, 原美紀子<sup>\*1</sup>, 中野喜隆<sup>\*1</sup>, 中村亮一<sup>\*2</sup>, 村垣善浩<sup>\*2</sup>, 伊関 洋<sup>\*2</sup>, 青見茂之<sup>\*2</sup>, 梅津光生<sup>\*1</sup>: **大血管ナビゲーションの上体捻転性の影響に関する報告**

第16回日本コンピュータ外科学会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 早稲田大学

<sup>\*2</sup> 東京女子医科大学

Uematsu, M., Nakamura, R.<sup>\*1</sup>, Muragaki, Y.<sup>\*1</sup>, Iseki, H.<sup>\*1</sup>, Hara, M.<sup>\*2</sup>, Matsukawa, K.<sup>\*2</sup>, Nakano, Y.<sup>\*2</sup>, Umezu, M.<sup>\*2</sup>, Aomi, S.<sup>\*1</sup>, Nishii, N.<sup>\*1</sup>, Iimura, H.<sup>\*1</sup>, and Fujimoto, H.<sup>\*2</sup>: **Development of a navigation system for aortic surgery: System evaluation based on clinical trails**

The 3rd Asian Conference on Computer Aided Surgery (2007.12)

<sup>\*1</sup> 東京女子医科大学

<sup>\*2</sup> 早稲田大学

Hara, M.<sup>\*1</sup>, Nakamura, R.<sup>\*2</sup>, Omori, S.<sup>\*3</sup>, Muragaki, Y.<sup>\*2</sup>, Uematsu, M., Matsukawa, K.<sup>\*1</sup>, Nakano, Y.<sup>\*1</sup>, Iseki, H.<sup>\*1</sup>, and Umezu, M.<sup>\*1</sup>: **Development of an Image-guided System for Robotic Laser Surgery**

The 3rd Asian Conference on Computer Aided Sur-



gery (2007.12)

\*<sup>1</sup> 早稲田大学

\*<sup>2</sup> 東京女子医科大学

\*<sup>3</sup> テルモ (株)

土井幸輝<sup>\*1,2</sup>, 植松美幸, 藤本浩志<sup>\*2,3</sup>, 和田 勉<sup>\*2,4</sup>, 佐川 賢<sup>\*2</sup>, 篠原正美<sup>\*2</sup>: 視覚障害者を対象とした触知記号の識別容易性評価

第33回感覚代行シンポジウム (2007.12)

\*<sup>1</sup> 首都大学東京

\*<sup>2</sup> 独立行政法人産業技術総合研究所

\*<sup>3</sup> 早稲田大学

\*<sup>4</sup> 社会福祉法人日本点字図書館

土井幸輝<sup>\*1,2</sup>, 和田 勉<sup>\*2,3</sup>, 片桐麻優<sup>\*4</sup>, 高瀬 翔<sup>\*4</sup>, 植松美幸, 藤本浩志<sup>\*2,4</sup>, 佐川 賢<sup>\*2</sup>, 篠原正美<sup>\*2</sup>: 触知案内図のストライプパターンの粗密感覚特性及び識別特性の評価

第33回感覚代行シンポジウム (2007.12)

\*<sup>1</sup> 首都大学東京

\*<sup>2</sup> 独立行政法人産業技術総合研究所

\*<sup>3</sup> 社会福祉法人日本点字図書館

\*<sup>4</sup> 早稲田大学

土屋利江: 細胞治療等の安全性検証システム

第80回日本整形外科学会 (2007.5)

土屋利江, 薮島由二, 佐藤道夫, 石川格, 松岡厚子, 鈴木孝昌, 中岡竜介, 迫田秀行, 澤田留美, 加藤玲子: 次世代医療機器事業 平成19年度中間報告 第5回医療機器フォーラム (2007.10)

山田貴史, 土屋利江: Fullerene60およびFullerene(OH)<sub>24</sub>の中枢神経細胞での安全製評価 ラット脳内直接投与における神経伝達物質への影響および行動試験による評価

第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

Jung, D.-Y., Yamada, T., and Tsuchiya, T.: Effect of human osteoblast growth on biomechanical properties of porous bioceramic scaffold cultured by various cell-seeding methods

第29回日本バイオマテリアル学会大会 (2007.11)

Ahmed, S., and Tsuchiya, T.: Role of GSH in the formation of phyma in BALB/cJ mice by the implantation of low Mw of PLLA

第10回日本組織工学会 (2007.11)

Banu, N., and Tsuchiya, T.: Stimulation effect of modified hyaluronic acid on the human chondrogenesis

第10回日本組織工学会 (2007.11)

土屋利江: 医療機器開発のベクトル統合による産官学の発展的連携「再生・医療機器開発: 規制と認可のガイドライン」

第29回日本バイオマテリアル学会 (2007.11)

角田正史\*, 辻雅善\*, 木村幸子\*, 張 瑩\*, 菅谷ちえみ\*, 井上葉子\*, 工藤雄一郎\*, 佐藤敏彦\*, 片桐裕史\*, 秋田久直\*, 佐治真理\*, 土屋利江, 相澤好治\*: 人工硬膜埋め込みラットの行動学試験を用いた神経毒性評価

第78回日本衛生学会 (2008.3)

\* 北里大学

土屋利江: 再生医療の支援技術・基盤技術の概要

第7回日本再生医療学会 (2008.3)

Ahmed, S., Tsuchiya, T.: Role of the transfected connexin genes in the tumorigenesis induced by HepG2 cells.

第7回日本再生医療学会

Banu N, Tsuchiya T.: Role of various tin compounds on chondrogenesis of human articular chondrocytes in vitro.

第7回日本再生医療学会

山田貴史, 土屋利江: 神経再生バイオマテリアルの開発に関する研究 神経細胞の増殖・分化に及ぼす, 硫酸化物の影響について

第7回日本再生医療学会 (2008.3)

脇谷滋之<sup>\*1</sup>, 川口杏夢<sup>\*1</sup>, 徳原善雄<sup>\*1</sup>, 高岡邦夫<sup>\*1</sup>, 増田茂樹<sup>\*2</sup>, 富田直秀<sup>\*3</sup>, 堤 定美<sup>\*4</sup>, 土屋利江: 軟骨修復の評価技術の検討

第7回日本再生医療学会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 大阪市立大学整形外科

\*<sup>2</sup> カネカ

\*<sup>3</sup> 京都大学国際融合交流センター

\*<sup>4</sup> 京都大学再生医科学研究所

藤井妙恵<sup>\*1</sup>, 江副幸子<sup>\*1</sup>, 松山章文<sup>\*1</sup>, 東谷賢児<sup>\*1</sup>, 長尾杏奈<sup>\*1</sup>, 武田香里<sup>\*1</sup>, 高岡 文<sup>\*2</sup>, 大石晴樹<sup>\*2</sup>, 名井 陽<sup>\*1</sup>, 土屋利江, 澤 芳樹<sup>\*1</sup>: 細胞・組織治療におけるエンドトキシン測定法の有用性  
第7回日本再生医療学会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 大阪大学医学部附属病院

\*<sup>2</sup> 和光純薬工業株式会社 バイオメディカルシステム部

相澤貴子<sup>\*1</sup>, 鎌田素之<sup>\*2</sup>, 西村哲治, 浅見真理<sup>\*3</sup>, 小坂浩司<sup>\*3</sup>: 検出実態を反映した農業監視体制の提案  
第58回全国水道研究発表会 (2007.5)

\*<sup>1</sup> 横浜市水道局

\*<sup>2</sup> 関東学院大学工学部

\*<sup>3</sup> 国立保健医療科学院

宮田雅典<sup>\*1</sup>, 西村哲治, 浅見真理<sup>\*2</sup>, 菊池修一<sup>\*3</sup>, 宇田川富男<sup>\*4</sup>, 天羽孝志<sup>\*5</sup>, 渡部祐介<sup>\*6</sup>, 奥野雅司<sup>\*7</sup>, 橋渡健児<sup>\*8</sup>, 安恒実<sup>\*9</sup>, 安藤正典<sup>\*10</sup>: ハロ酢酸類3物質のLC-MS法による分析方法の検討  
第58回全国水道研究発表会 (2007.5)

\*<sup>1</sup> 大阪市水道局

\*<sup>2</sup> 国立保健医療科学院

\*<sup>3</sup> 仙台市水道局

\*<sup>4</sup> 東京都水道局

\*<sup>5</sup> 横浜市水道局

\*<sup>6</sup> 千葉県水道局

\*<sup>7</sup> 大阪府水道局

\*<sup>8</sup> 広島市水道局

\*<sup>9</sup> 福岡地区水道企業団

\*<sup>10</sup> 武蔵野大学薬学部

大沼国彦<sup>\*1</sup>, 西村哲治: 多環芳香族炭化水素類の塩素化及び臭素化生成物  
第58回全国水道研究発表会 (2007.5)

\*<sup>1</sup> 仙台市水道局

Tokunaga, H., Uchino, T., Ikarashi, Y., Nishimura, T.: Studies for cytotoxicity of titanium dioxide as manufactured nanomaterial into the cultured cell lines  
SETAC North America 28<sup>th</sup> Annual Meeting (2007.11)

大河原晋<sup>\*</sup>, 香川 (田中) 聡子, 小濱とも子, 徳永裕司, 神野透人, 安藤正典<sup>\*</sup>: TRPV3イオンチャンネルへの新規スプライズ変異体  
第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

\* 武蔵野大学薬学部

香川 (田中) 聡子, 大河原晋<sup>\*</sup>, 小濱とも子, 徳永裕司, 安藤正典<sup>\*</sup>, 神野透人: Permethrin代謝能に及ぼすヒトcarboxylesterase 1 遺伝子多型の影響  
第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

\* 武蔵野大学薬学部

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 大河原晋<sup>\*</sup>, 安藤正典<sup>\*</sup>: 正常ヒト皮膚表皮角化細胞で発現するTRPVイオンチャンネルを介するシグナル伝達に関する研究  
フォーラム2007衛生薬学・環境トキシコロジー (2007.11)

\* 武蔵野大学薬学部

香川 (田中) 聡子, 埴岡伸光<sup>\*</sup>, 松本 拓, 徳永裕司, 成松鎮雄<sup>\*1</sup>, 神野透人: 常温揮散性ピレスロイド剤・Profuthrinの加水分解に関するヒトCarboxylesterase  
フォーラム2007衛生薬学・環境トキシコロジー (2007.11)

\* 岡山大学薬学部

香川 (田中) 聡子, 神野透人, 徳永裕司: ダイナミックヘッドスペース-GC/MS法によるハンドスプレー式家庭用品の放散試験  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 徳永裕司: 超小型チャンバー $\mu$ CTEを用いる建材及び家庭用品からの揮発性有機化合物の放散に関する研究  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 徳永裕司: 建材および家庭用品からの揮発性有機化合物の放散に関する研究—超小型チャンバー $\mu$ CTE法による検討—  
平成19年度室内環境学会総会東北大会 (2007.12)

香川 (田中) 聡子, 神野透人, 徳永裕司: ハンドスプレー式家庭用品の放散試験—ダイナミックヘッドスペースGC/MS法による検討—  
平成19年度室内環境学会総会東北大会 (2007.12)

大河原晋\*, 香川 (田中) 聡子, 古川容子, 松本 拓, 小俣知世, 徳永裕司, 神野透人: エッセンシャルオイルによるヒトTRPV3の活性化  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 武蔵野大学薬学部

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 古川容子, 徳永裕司: 正常ヒト皮膚表皮角化細胞のシグナル伝達及び遺伝子発現に及ぼすTRPV3アゴニストCamphorの影響  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

香川 (田中) 聡子, 埴岡伸光\*, 松本 拓, 徳永裕司, 成松鎮雄\*, 神野透人: ヒトCarboxylesteraseによる常温揮散性ピレスロイド剤の加水分解  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 岡山大学薬学部

Tokunaga, H., Uchino, T., Ikarashi, Y. and Nishimura, T.: Studies for cytotoxicity of titanium dioxide as manufactured nanomaterials into the cultivated cell lines SETAC Europe 17th Annual Meeting (2007.5)

徳永裕司, 五十嵐良明, 坂口 洋<sup>\*1</sup>, 佐藤信夫<sup>\*2</sup>, 高野勝弘<sup>\*3</sup>, 土井佳代<sup>\*4</sup>, 島村公雄<sup>\*5</sup>, 宮澤法政<sup>\*6</sup>, 林 正人<sup>\*7</sup>, 藤井まき子<sup>\*8</sup>, 大貫奈穂美<sup>\*9</sup>, 吉沢賢一<sup>\*10</sup>: カーボンブラック中のベンゾ[a]ピレンの測定法に関する研究  
第32回日本化粧品学会 (2007.6)

<sup>\*1</sup> 北里大学

<sup>\*2</sup> コーセー研究所

<sup>\*3</sup> 日本化粧品工業連合会

<sup>\*4</sup> 神奈川県衛生研究所

<sup>\*5</sup> カネボウ化粧品

<sup>\*6</sup> 埼玉県衛生研究所

<sup>\*7</sup> 資生堂リサーチセンター

<sup>\*8</sup> 昭和薬科大学

<sup>\*9</sup> 東京都健康安全研究センター

<sup>\*10</sup> ポーラ化成工業

徳永裕司, 五十嵐良明, 坂口 洋<sup>\*1</sup>, 佐藤信夫<sup>\*2</sup>, 高野勝弘<sup>\*3</sup>, 土井佳代<sup>\*4</sup>, 島村公雄<sup>\*5</sup>, 宮澤法政<sup>\*6</sup>, 林 正人<sup>\*7</sup>, 藤井まき子<sup>\*8</sup>, 大貫奈穂美<sup>\*9</sup>, 吉沢賢一<sup>\*10</sup>: カーボンブラック中のベンゾ(a)ピレンの測定法に関する研究  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 北里大学

<sup>\*2</sup> コーセー研究所

<sup>\*3</sup> 日本化粧品工業連合会

<sup>\*4</sup> 神奈川県衛生研究所

<sup>\*5</sup> カネボウ化粧品

<sup>\*6</sup> 埼玉県衛生研究所

<sup>\*7</sup> 資生堂リサーチセンター

<sup>\*8</sup> 昭和薬科大学

<sup>\*9</sup> 東京都健康安全研究センター

<sup>\*10</sup> ポーラ化成工業

徳永裕司, 小濱とも子, 内野 正, 五十嵐良明: バングラデシュの地下水ヒ素汚染地域で生活するヒ素被害家族に安全な水を1年間供給した時のヒ素症状の変化と尿, 毛髪中のヒ素量の変化について  
フォーラム2007衛生薬学・環境トキシコロジー (2007.11)

徳永裕司, 小濱とも子, 内野 正, 五十嵐良明: バングラデシュの地下水ヒ素汚染地域で地下水を飲料水とするヒ素被害家族に1年間安全な水を供給した時のヒ素症状の変化と尿中及び毛髪中のヒ素代謝物の変化について  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

徳永裕司, 五十嵐良明, 大貫奈穂美<sup>\*1</sup>, 宮澤法政<sup>\*2</sup>, 小島 尚<sup>\*3</sup>, 坂口 洋<sup>\*4</sup>, 藤井まき子<sup>\*5</sup>, 高野勝弘<sup>\*6</sup>, 林 正人<sup>\*7</sup>, 吉沢賢一<sup>\*8</sup>, 島村公雄<sup>\*9</sup>, 佐藤信夫<sup>\*10</sup>: 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: 2,2'-メチレンビス (6-(2Hベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノール(MBBT), 2-[4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシルエステル (UAP)  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 東京都健康安全研究センター

<sup>\*2</sup> 埼玉県衛生研究所

<sup>\*3</sup> 神奈川県衛生研究所

<sup>\*4</sup> 北里大学

<sup>\*5</sup> 昭和薬科大学

<sup>\*6</sup> 日本化粧品工業連合会

<sup>\*7</sup> 資生堂リサーチセンター

<sup>\*8</sup> ポーラ化成工業

<sup>\*9</sup> カネボウ化粧品

<sup>\*10</sup> コーセー研究所

五十嵐良明, 山田真生, 内野 正, 徳永裕司: 非RI-local lymph node assayにおけるELISA条件の影響

## 第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

Ikarashi, Y., Omori, T.<sup>\*1</sup>, Idehara, K.<sup>\*2</sup>, Kojima, H., Sozu, T.<sup>\*3</sup>, Arima, K.<sup>\*4</sup>, Goto, H.<sup>\*5</sup>, Hanada, T.<sup>\*6</sup>, Inoda, T.<sup>\*7</sup>, Kanazawa, Y.<sup>\*8</sup>, Kosaka, T.<sup>\*9</sup>, Maki, E.<sup>\*10</sup>, Morimoto, T.<sup>\*11</sup>, Shinoda, S.<sup>\*12</sup>, Shinoda, N.<sup>\*13</sup>, Takeyoshi, M.<sup>\*14</sup>, Tanaka, M.<sup>\*15</sup>, Uratani, M.<sup>\*16</sup>, Usami, M.<sup>\*17</sup>, Yamanaka, A.<sup>\*18</sup>, Yoneda, T.<sup>\*19</sup>, Yoshimura, I.<sup>\*20</sup> and Yuasa, A.<sup>\*21</sup>: **First inter-laboratory validation study on LLNA-DA**

6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

<sup>\*1</sup> Kyoto University, SPH

<sup>\*2</sup> Daicel Chemical Industries, Ltd.

<sup>\*3</sup> Osaka University

<sup>\*4</sup> Taisho Pharmaceutical CO., LTD.

<sup>\*5</sup> Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>\*6</sup> Nippon Shinyaku Co., Ltd.

<sup>\*7</sup> Nakano Seiyaku Co., Ltd.

<sup>\*8</sup> Food and Drug Safety Center

<sup>\*9</sup> Institute of Environmental Toxicology

<sup>\*10</sup> Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

<sup>\*11</sup> Sumitomo chemical Co., Ltd.

<sup>\*12</sup> Drug Safety Testing Center Co., LTD.

<sup>\*13</sup> Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>\*14</sup> Chemicals Evaluation and Research Institute

<sup>\*15</sup> MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

<sup>\*16</sup> Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

<sup>\*17</sup> Hoya Co., Ltd.

<sup>\*18</sup> Pias Corporation

<sup>\*19</sup> TOAEIYO LTD.

<sup>\*20</sup> Tokyo University of Science

<sup>\*21</sup> Fuji Film Co., Ltd.

Kanazawa, Y.<sup>\*1</sup>, Omori, T.<sup>\*2</sup>, Idehara, K.<sup>\*3</sup>, Kojima, H., Sozu, T.<sup>\*4</sup>, Arima, K.<sup>\*5</sup>, Goto, H.<sup>\*6</sup>, Hanada, T.<sup>\*7</sup>, Ikarashi, Y., Inoda, T.<sup>\*8</sup>, Kosaka, T.<sup>\*9</sup>, Maki, E.<sup>\*10</sup>, Morimoto, T.<sup>\*11</sup>, Shinoda, S.<sup>\*12</sup>, Shinoda, N.<sup>\*13</sup>, Takeyoshi, M.<sup>\*14</sup>, Tanaka, M.<sup>\*15</sup>, Uratani, M.<sup>\*16</sup>, Usami, M.<sup>\*17</sup>, Yamanaka, A.<sup>\*18</sup>, Yoneda, T.<sup>\*19</sup>, Yoshimura, I.<sup>\*20</sup> and Yuasa, A.<sup>\*21</sup>: **Second inter-laboratory validation study on LLNA-DA**

6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

<sup>\*1</sup> Food and Drug Safety Center

<sup>\*2</sup> Kyoto University, SPH

<sup>\*3</sup> Daicel Chemical Industries, Ltd.

<sup>\*4</sup> Osaka University

<sup>\*5</sup> Taisho Pharmaceutical CO., LTD.

<sup>\*6</sup> Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>\*7</sup> Nippon Shinyaku Co., Ltd.

<sup>\*8</sup> Nakano Seiyaku Co., Ltd.

<sup>\*9</sup> Institute of Environmental Toxicology

<sup>\*10</sup> Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

<sup>\*11</sup> Sumitomo chemical Co., Ltd.

<sup>\*12</sup> Drug Safety Testing Center Co., LTD.

<sup>\*13</sup> Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>\*14</sup> Chemicals Evaluation and Research Institute

<sup>\*15</sup> MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

<sup>\*16</sup> Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

<sup>\*17</sup> Hoya Co., Ltd.

<sup>\*18</sup> Pias Corporation

<sup>\*19</sup> TOAEIYO LTD.

<sup>\*20</sup> Tokyo University of Science

<sup>\*21</sup> Fuji Film Co., Ltd.

Omori, T.<sup>\*1</sup>, Idehara, K.<sup>\*2</sup>, Kojima, H., Sozu, T.<sup>\*3</sup>, Arima, K.<sup>\*4</sup>, Goto, H.<sup>\*5</sup>, Hanada, T.<sup>\*6</sup>, Ikarashi, Y., Inoda, T.<sup>\*7</sup>, Kanazawa, Y.<sup>\*8</sup>, Kosaka, T.<sup>\*9</sup>, Maki, E.<sup>\*10</sup>, Morimoto, T.<sup>\*11</sup>, Shinoda, S.<sup>\*12</sup>, Shinoda, N.<sup>\*13</sup>, Takeyoshi, M.<sup>\*14</sup>, Tanaka, M.<sup>\*15</sup>, Uratani, M.<sup>\*16</sup>, Usami, M.<sup>\*17</sup>, Yamanaka, A.<sup>\*18</sup>, Yoneda, T.<sup>\*19</sup>, Yoshimura, I.<sup>\*20</sup> and Yuasa, A.<sup>\*21</sup>: **Validation study on LLNA-DA: Importance of study management**  
6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

<sup>\*1</sup> Kyoto University, SPH

<sup>\*2</sup> Daicel Chemical Industries, Ltd.

<sup>\*3</sup> Osaka University

<sup>\*4</sup> Taisho Pharmaceutical CO., LTD.

<sup>\*5</sup> Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>\*6</sup> Nippon Shinyaku Co., Ltd.

<sup>\*7</sup> Nakano Seiyaku Co., Ltd.

<sup>\*8</sup> Food and Drug Safety Center

<sup>\*9</sup> Institute of Environmental Toxicology

<sup>\*10</sup> Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

<sup>\*11</sup> Sumitomo chemical Co., Ltd.

<sup>\*12</sup> Drug Safety Testing Center Co., LTD.

<sup>\*13</sup> Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>\*14</sup> Chemicals Evaluation and Research Institute

<sup>\*15</sup> MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

\*<sup>16</sup> Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

\*<sup>17</sup> Hoyu Co., Ltd.

\*<sup>18</sup> Pias Corporation

\*<sup>19</sup> TOAEIYO LTD.

\*<sup>20</sup> Tokyo University of Science

\*<sup>21</sup> Fuji Film Co., Ltd.

五十嵐良明, 山田真生, 内野 正, 徳永裕司: 青色2号アルミニウムレーキ定量法の改良  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

五十嵐良明, 山田真生, 内野 正, 徳永裕司: パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル含有化粧品を対象とした一斉収去試験の結果  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

五十嵐良明, 山田真生, 三輪麻紀子, 内野 正, 徳永裕司: 皮膚感作性試験LLNA-BrdU法におけるSI値の安定性  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

Uchino, T., Takezawa\*, T., Ikarashi, Y. and Tokunaga, H.: **Construction of three-dimensional human skin model consisting of dendritic cells, keratinocytes and fibroblasts on collagen vitrigel membrane**  
6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

\* National Institute of Agrobiological Sciences

内野 正, 五十嵐良明, 徳永裕司: 化粧品中の配合禁止成分硫化カドミウム及び水銀の測定について  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

内野 正, 竹澤俊明\*, 五十嵐良明, 徳永裕司: コラーゲンビトリゲル薄膜を用いた3次元培養ヒト皮膚モデルのin vitro皮膚感作性試験への応用  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 農業生物資源研究所

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: 下水処理場排水および河川水中PPCPsの実態と塩素暴露による処理性  
第58回全国水道研究発表会 (2007.5)

\*<sup>1</sup> 東京都健康安全研究センター多摩支所

田原麻衣子, 久保田領志, 中澤裕之\*, 徳永裕司, 西村哲治: 塩素暴露によるチオノ型有機リン系農薬の反応生成物を含めた評価の水質管理への応用,  
第58回全国水道研究発表会 (2007.5)

\*<sup>1</sup> 星薬科大学

鈴木俊也\*, 宇佐美美穂子\*, 永山敏廣\*, 久保田領志, 西村哲治: 河川水中の非ステロイド系消炎鎮痛剤ナプロキセンの存在と挙動  
第16回環境化学討論会 (2007.6)

\*<sup>1</sup> 東京都健康安全研究センター多摩支所

Okamoto, A.\*<sup>1</sup>, Nakata, H.\*<sup>1</sup>, Kubota, R., Nishimura, T.: **Concentration profiles of tetracycline antibiotics in animal wastes and water resources proximal to swine farm in Japan**  
27<sup>th</sup> International symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs-DIOXIN 2007 (2007.9)

\*<sup>1</sup> 熊本大学理学部

Nishimura, T., Shimizu, K., Kubota, R., Tahara, M., Hirose, A., Tokunaga, H.: **Establishment of dispersion methods for in vitro screening system for fullerene**  
The 44<sup>th</sup> congress of the European Societies of Toxicology (2007.10)

Kubota, R., Suzuki, T.\*<sup>1</sup>, Tahara, M., Shimizu, K., Tokunaga, H., Seki, M.\*<sup>2</sup>, Nishimura, T.: **Occurrence of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in aquatic ecosystem in Japan and influence of chlorination on PPCPs**  
SETAC North America 28th Annual Meeting (2007.11)

\*<sup>1</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>2</sup> (財) 化学物質評価研究機構

Nishimura, T., Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Tokunaga, H.: **Load to aqueous environment in urban area by sewage treatment water on pharmaceuticals and personal care products**  
SETAC North America 28th Annual Meeting (2007.11)

田原麻衣子, 久保田領志, 中澤裕之\*, 徳永裕司, 西村

哲治：水質管理に向けたChE阻害物質の総合評価の考え方について

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

\*1 星薬科大学

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司, 西村哲治：塩素曝露による医薬品類の処理性および挙動評価  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

西村哲治, 清水久美子, 久保田領志, 田原麻衣子, 徳永裕司：多環芳香族炭化水素類塩素置換体のマウス肝細胞分化過程に及ぼす影響評価  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

Seki, M.\*1, Azuma, J.\*1, Fukui, H.\*1, Adachi, R.\*1, Kubota, R., Ajimi, S.\*1, Nakazono, K.\*1: **Monitoring of PPCPs in aquatic ecosystem and chronic toxicity study on fish**  
1<sup>st</sup> Asian Conference on Environmental Mutagens & 36<sup>th</sup> Annual Meeting of The Japanese Environmental Mutagen Society (2007.11)

\*1 (財) 化学物質評価研究機構

Nishimura, T., Shimizu, K., Kubota, R., Tahara, M., Ema, M., Tokunaga, H.: **Biological effects of benzo[a]pyrene and chlorinated benzo[a]pyrene in mouse embryonic stem cells**

47<sup>th</sup> of the Society of Toxicology Annual Meeting (2008.3)

Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Tokunaga, H., Hirose A., Ema, M., and Nishimura, T.: **Quantitative determination of C60 fullerene by LC-MS/MS and its tissue distribution following oral administration**

47<sup>th</sup> of the Society of Toxicology Annual Meeting (2008.3)

Suzuki, T.\*1, Kubota, R., Nishimura, T.: **Occurrence and behavior of anti-inflammatory drug naproxen in aquatic environment**

47<sup>th</sup> of the Society of Toxicology Annual Meeting (2008.3)

\*1 東京都健康安全研究センター

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司, 西村哲治：浄水工程を想定した水中医薬品の処理性評価  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

鈴木俊也\*1, 宇佐美美穂子\*1, 保坂三継\*1, 久保田領志, 西村哲治：都市河川水中の精神科用薬の実態調査  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 東京都健康安全研究センター

西村哲治, 清水久美子, 田原麻衣子, 久保田領志, 徳永裕司：ベンゾ[a]ピレンの塩素処理による塩素置換対の生成とその反応生成物の生体影響  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

田原麻衣子, 久保田領志, 中澤裕之\*1, 徳永裕司, 西村哲治：ピリダフェンチオンの塩素処理によるオキソン体の生成  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 星薬科大学

市川覚士\*1, 野澤信穂子\*1, 中分路可\*1, 花岡研一\*2, 長岡 (浜野) 恵, 米谷民雄, 岡崎恵美子\*1, 貝瀬利一\*1：ヒジキ中ヒ素化合物のマウスにおける体内動態の解明  
第20回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2007.7)

\*1 東京薬科大学

\*2 水産大学校

東京薬科大学

\*2 水産大学校

市川覚士\*1, 中分路可\*1, 花岡研一\*2, 岡崎恵美子\*1, 長岡 (浜野) 恵, 米谷民雄, 貝瀬利一\*1：マウスへのヒジキ連続投与におけるヒ素化合物の排泄及び蓄積の解明  
第13回ヒ素シンポジウム (2007.11)

\*1 東京薬科大学

\*2 水産大学校

Maitani T., Nagaoka M. H., Itano K.\*1: **Improvement of the analytical method for methylmercury in fish and shellfish and a collaborative study**

Tenth International Symposium on Hyphenated Techniques in Chromatography and Hyphenated Chromatographic Analyzers (HTC-10) & Tenth International Symposium on Advances in Extraction Techniques (ExTech (R) 2008) (2008.1-2)

\*1 大阪市立環境科学研究所

米谷民雄：食品の安全，安心への期待を考える

日本食品衛生学会主催 静岡県立大学，静岡県立大学グローバルCOE，静岡県共催 県民公開講演会『食の安全，安心と地産地消』（静岡）（2007.10）

米谷民雄：食品表示，特に食品期限表示の設定のためのガイドラインについて

石川県産業創出支援機構（ISICO）セミナー（能美・石川）（2007.12）

根本 了：食品中残留農薬分析に対する超臨界流体抽出の適用について

日本農薬学会第32回大会（2007.4）

根本 了：畜水産物中一斉試験法について

日本農薬学会第30回農薬残留分析研究会（2007.10.4）

根本 了，山口 拓，米谷民雄：SBSE-TD-GC/MS法を用いた果実果汁中の残留農薬分析法の検討

日本食品衛生学会第94回学術講演会（2007.10）

堤 智昭，三好紀子，佐々木久美子，米谷民雄：表面プラズモン共鳴センサーを用いた市販魚中のコプラナーPCBsスクリーニング法

第16回環境化学討論会（2007.6）

堤 智昭，天倉吉章，佐々木久美子，米谷民雄：食品中のダイオキシン類に対するバイオアッセイ ～魚試料に対する適用例～

第20回バイオメディカル分析科学シンポジウム（2007.7）

Tsutsumi, T., Amakura, Y., Tanno, K., Yanagi, T., Kono, Y., Sasaki, K., Maitani, T.: **Dioxins and other organohalogen compounds in fish oil supplements on the Japanese market**

27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2007.9)

\* Japan Food Research Laboratories

Hori, T., Yasutake, D., Tobiishi, K., Ashizuka, Y., Kajiwara, J., Nakagawa, R., Iida, T., Tsutsumi, T., Sasaki, K.: **Comparison of accelerated solvent extraction and alkaline digestion-hexane shaking extraction for determination of dioxins in animal-origin food samples**

27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2007.9)

ent Organic Pollutants (2007.9)

\* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

堤 智昭，天倉吉章，柳 俊彦<sup>\*</sup>，河野洋一<sup>\*</sup>，中村宗知<sup>\*</sup>，野村孝一<sup>\*</sup>，内部博泰<sup>\*</sup>，丹野憲二<sup>\*</sup>，佐々木久美子，米谷民雄：トータルダイエットスタディによるダイオキシン類摂取量調査 ～ここ数年間の全国調査結果について～ 第44回全国衛生化学技術協議会年会（2007.11）

\* (財) 日本食品分析センター

小島弘幸<sup>\*1</sup>，武内伸治<sup>\*1</sup>，堤 智昭，山口勝透<sup>\*2</sup>，飯田満<sup>\*3</sup>，小林 智<sup>\*1</sup>，高橋哲夫<sup>\*1</sup>：高感度AhRレポーター細胞を用いた魚介類中のダイオキシン類含有量の測定 第44回全国衛生化学技術協議会年会（2007.11）

\*1 北海道立衛生研究所

\*2 北海道環境科学研究センター

\*3 (株) 大塚製薬

Tsutsumi, T., Miyoshi, N., Sasaki, K., Maitani, T.: **A screening assay for dioxin-like PCBs in retail fish using a surface plasmon resonance sensor** 3rd International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (2007.11)

小島弘幸<sup>\*1</sup>，武内伸治<sup>\*1</sup>，堤 智昭，山口勝透<sup>\*2</sup>，高橋哲夫<sup>\*1</sup>，小林 智<sup>\*1</sup>，藪下尚智<sup>\*3</sup>，飯田 満<sup>\*3</sup>：高感度AhRレポーター細胞を用いた魚介類中ダイオキシン類簡易測定法の開発

環境ホルモン学会第10回研究発表会（2007.12）

\*1 北海道立衛生研究所

\*2 北海道環境科学研究センター

\*3 (株) 大塚製薬

堤 智昭，天倉吉章，柳 俊彦<sup>\*</sup>，河野洋一<sup>\*</sup>，野村孝一<sup>\*</sup>，佐々木久美子，米谷民雄：魚油を使用した健康食品の塩素化ダイオキシン類及びその関連化合物の汚染調査 日本薬学会第128年会（2008.3）

\* (財) 日本食品分析センター

天倉吉章<sup>\*1</sup>，堤 智昭，佐々木久美子，土反伸和<sup>\*2</sup>，矢崎一史<sup>\*2</sup>，米谷民雄，吉田隆志<sup>\*1</sup>：植物を利用したダイ

## オキシソシ汚染浄化技術に関する基礎検討

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 松山大学\*<sup>2</sup> 京都大学

宮原 誠, 神保勝彦\*, 小林芳生\*, 横田悦子\*, 佐々木睦美\*, 米谷民雄: 微生物学的方法による照射香辛料の検知に関する基礎的検討 1

日本薬学会第125年会, 富山 (2007.3)

\* 町田予防衛生研究所

杉恵理子\*, 清水隆志\*, 須永博美\*, 棚瀬正和\*, 宮原誠, 米谷民雄: 照射食品のTL法による検知のための基礎的検討-4 —発光量に及ぼす種々の要素と条件—

日本食品衛生学会第93回学術講演会, 東京 (2007.5)

\* 放射線利用振興協会

武川哲也\*, 宮原 誠, 米谷民雄: 微生物による香辛料への放射線照射スクリーニング法(熱処理法)の検討

日本食品衛生学会第93回学術講演会, 東京 (2007.5)

\* 原子燃料工業株式会社

宮原 誠, 米谷民雄, 杉 恵理子, 清水隆志, 須永博美, 棚瀬正和: 照射食品検知のためのTL法の再現性について

日本食品衛生学会第93回学術講演会, 東京 (2007.5)

\* 放射線利用振興協会

越川富比古\*, 松島昌子\*, 廣庭隆行\*, 宮原 誠: 微生物学的放射線照射検知のLAL/GNB法の検討

日本防菌防黴学会第34回年次大会, 吹田 (2007.8)

\* 日本アイソトープ協会 甲賀研究所

宮原美知子, 露木英理子, 宮原 誠: 食品中のサルモネラと腸炎ビブリオの検査法と殺菌法の検討

日本防菌防黴学会第34回年次大会, 吹田 (2007.8)

Miyahara, M., Sugi, E., Sunaga, H., Tanase, K., Maitani, T.: Interlaboratory trial of new detection procedure for irradiated spices using thermal luminescence 234<sup>th</sup> American Chemical Society National Meeting &

Exposition, Boston (2007.8)

\* 放射線利用振興協会

川上宏之\*, 竹歳史紀\*, 関 龍雄\*, 宮原 誠, 米谷民雄: TL法による香辛料および健康食品の照射判別

日本食品衛生学会第94回学術講演会, 東京 (2007.5)

\* 日本冷凍食品検査協会

宮原 誠, 棚瀬正和\*, 米谷民雄: 照射食品検知のためのTL法の再現性

第44回全国衛生化学技術協議会, 津 (2007.11)

\* 放射線利用振興協会

杉恵理子\*, 川島郁男\*, 須永博美\*, 棚瀬正和\*, 宮原 誠: 照射食品のTL法による検知技術の検討

第12回 放射線プロセスシンポジウム (2007.12)

\* 放射線利用振興協会

川島郁男\*, 杉恵理子\*, 須永博美\*, 棚瀬正和\*, 宮原 誠: 放振協における照射食7品のTL法による検知サービスへの取り組み

第12回 放射線プロセスシンポジウム (2007.12)

\* 放射線利用振興協会

宮原 誠, 杉恵理子\*, 須永博美\*, 棚瀬正和\*: TL法における再現性について

第12回 放射線プロセスシンポジウム (2007.12)

\* 放射線利用振興協会

渡辺章夫\*, 近藤桂子\*, 森 光昭\*, 宮原 誠: 照射アラン線量計の測定法の検討

第12回 放射線プロセスシンポジウム (2007.12)

\* 日本食品分析センター

宮原 誠: 照射食品の検知の現状

第12回 放射線プロセスシンポジウム (2007.12)

杉恵理子<sup>\*1</sup>, 川島郁男<sup>\*1</sup>, 武川哲也<sup>\*2</sup>, 須永博美<sup>\*1</sup>, 棚瀬正和<sup>\*1</sup>, 宮原 誠: 放射線照射食品検知TL法の実験室間の再現性について



日本薬学会第128年会, 横浜 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 放射線利用振興協会

\*<sup>2</sup> 原子燃料工業株式会社

川島郁男\*, 杉恵理子\*, 須永博美\*, 棚瀬正和\*, 宮原 誠:  
ESR法による照射食品検知技術の確立に向けて (1) —  
予備的検討—

日本食品衛生学会第95回学術講演会, 東京 (2008.5)

\* 放射線利用振興協会

杉恵理子\*, 川島郁男\*, 須永博美\*, 棚瀬正和\*, 宮原 誠:  
照射食品のTL法による検知技術の検討 (5) —対象食  
品の拡大と検知技術の進展に向けて—

日本食品衛生学会第95回学術講演会, 東京 (2008.5)

\* 放射線利用振興協会

武川哲也\*, 宮原 誠, 越川富比古\*<sup>2</sup>: 照射食品検知の  
ための微生物法 (熱処理法) の開発と実験室間再現性に  
ついて

日本食品衛生学会第95回学術講演会, 東京 (2008.5)

\*<sup>1</sup> 原子燃料工業株式会社

\*<sup>2</sup> 日本アイソトープ協会 甲賀研究所

八津川洋一\*, 藤田和弘\*, 中村宗知\*, 渡井正俊\*, 村山  
三徳, 米谷民雄: LC/MSによる畜産物中のセデカマイ  
シン及びテルデカマイシンの同時分析

日本食品衛生学会第94回学術講演会 (2007.10)

\* (財) 日本食品分析センター

坂井隆敏, 村山三徳, 米谷民雄: 畜水産食品中のニトロ  
フラゾン分析法

日本食品衛生学会第94回学術講演会 (2007.10)

藤田和弘\*<sup>1</sup>, 高田由美子\*<sup>1</sup>, 中村宗知\*<sup>1</sup>, 渡井正俊\*<sup>1</sup>, 谷  
口 誠\*<sup>2</sup>, 村山三徳, 米谷民雄: LC/MS/MSによるプロ  
ポリス中のクロラムフェニコールの残留分析法

日本食品衛生学会第94回学術講演会 (2007.10)

\*<sup>1</sup> (財) 日本食品分析センター

\*<sup>2</sup> 美作大学大学院

藤田和弘\*<sup>1</sup>, 伊藤裕信\*<sup>1</sup>, 中西亜希子\*<sup>1</sup>, 中村宗知\*<sup>1</sup>, 渡

井正俊\*<sup>1</sup>, 谷口 誠\*<sup>2</sup>, 村山三徳, 米谷民雄: LC-MS/  
MSによる畜水産食品中のピコザマイシンの残留分析法  
の検討

日本食品衛生学会第95回学術講演会 (2008.5)

\*<sup>1</sup> (財) 日本食品分析センター

\*<sup>2</sup> 美作大学

渡邊敬浩: PCRを応用した分析法 ~PCR分析法の要  
素と性質~

BMAS2007 (2007.7)

Watanabe, T., Matsuda, R., Shiramasa, Y., Maitani, T.,  
Matsuoka, H.\*<sup>1</sup>, Kodama, T.\*<sup>2</sup>, Minegishi, Y.\*<sup>3</sup>, Futo, S.\*<sup>4</sup>,  
Furui, S.\*<sup>5</sup>, Kitta, K.\*<sup>5</sup>: Examination of factors related  
to the uncertainty of the measurements obtained from  
real-time PCR using the newly developed software  
(*GiMlet*)

121st AOAC International Annual Meeting & Exposition

\*<sup>1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

\*<sup>2</sup> Food and Agricultural Materials Inspection Center

\*<sup>3</sup> NIPPON GENE Co., Ltd.

\*<sup>4</sup> FASMAC Co., Ltd.

\*<sup>5</sup> National Food Research Institute

Furui, S.\*<sup>1</sup>, Nohda, M.\*<sup>1</sup>, Ishino, E.\*<sup>1</sup>, Mano, J.\*<sup>1</sup>, Kitta, K.\*<sup>1</sup>,  
Chikagawa, Y.\*<sup>2</sup>, Futo, S.\*<sup>2</sup>, Kodama, T.\*<sup>3</sup>, Kasahara, M.\*<sup>3</sup>,  
Minegishi, Y.\*<sup>4</sup>, Watanabe, T., Akiyama, H., Maitani, T.: A  
Qualitative Detection Method for Genetically  
Modified Alfalfa Events J101 and J163.

121st AOAC International Annual Meeting & Expositi-  
tion

\*<sup>1</sup> National Food Research Institut

\*<sup>2</sup> FASMAC Co., Ltd.

\*<sup>3</sup> Food and Agricultural Materials Inspection Center

\*<sup>4</sup> NIPPON GENE Co., Ltd.

松田りえ子, 白政優子, 林 譲, 岩木和夫\*<sup>1</sup>, 小谷 明\*<sup>2</sup>,  
楠 文代\*<sup>2</sup>: クロマトグラフィにおけるピーク検出の新  
アルゴリズム—ピーク幅の影響について

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 奥羽大学

\*<sup>2</sup> 東京薬科大学

渡邊敬浩, 松田りえ子, 白政優子, 米谷民雄: リアルタイムPCR検査線の信頼区間  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

渡邊敬浩: 遺伝子組換え食品を対象とした分析法の外部精度管理の信頼性保証に関する研究  
第95回日本食品衛生学会学術講演会 (2008.5)

松田りえ子, 米谷民雄, 下山 晃\*, 青島陽子\*: 単一試験室における農業分析法の妥当性評価  
第95回日本食品衛生学会学術講演会 (2008.5)

\* (財) 日本冷凍食品検査協会

高附 巧, 渡邊敬浩, 坂井隆敏, 松田りえ子, 米谷民雄: 野菜及びミネラルウォーター中の過塩素酸塩濃度の実態調査  
第95回日本食品衛生学会学術講演会 (2008.5)

渡邊敬浩, 松田りえ子, 米谷民雄: トータルダイエツト試料の分析によるトランス脂肪酸摂取量の推定  
第95回日本食品衛生学会学術講演会 (2008.5)

渡邊敬浩, 松田りえ子, 五十嵐敦子, 米谷民雄: トータルダイエツトスタディーにより推定される有害物質摂取量の推移  
日本食品化学学会第14回学術大会 (2008.5)

松田りえ子, 白政優子, 渡邊敬浩, 米谷民雄: トータルダイエツト試料分析による硝酸摂取量の推定  
日本食品化学学会第14回学術大会 (2008.5)

長岡 (浜野) 恵: 食品関連化合物の評価のための新分析技術に関する研究  
第13回日本食品化学学会総会・学術大会 (2007.5)

長岡 (浜野) 恵, 米谷民雄: 水素化物交換-コールドトラップ-原子吸光法を用いたゲルマニウム含有試料中の無機ヒ素分別定量 (Speciation analysis by hydride generation-cold trap-atomic absorption spectrometry to measure the levels of inorganic arsenic in bottled waters containing inorganic germanium)  
第17回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2007) (2007.6)

長岡 (浜野) 恵, 米谷民雄: ヒジキを含有する乳幼児食中のヒ素の無機ヒ素の定量 (Efficient extraction and

determination of inorganic arsenic in baby foods containing seaweed "hijiki")  
第18回 日本微量元素学会学術集会 (2007.7)

長岡 (浜野) 恵, 松田りえ子, 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—第三報—  
第44回全国衛生化学技術協会年会 (2007.11)

長岡 (浜野) 恵, 松田りえ子, 米谷民雄: 寒天中のホウ素の分析法  
第44回全国衛生化学技術協会年会 (2007.11)

長岡 (浜野) 恵, 松田りえ子, 米谷民雄: 玄米中カドミウムの分析法  
第44回全国衛生化学技術協会年会 (2007.11)

Nagaoka, M.H., Maitani, T.: Efficient extraction and selective determination of inorganic arsenic in rice  
Tenth International Symposium on Hyphenated Techniques in Chromatography and Hyphenated Chromatographic Analyzers (HTC-10) & Tenth International Symposium on Advances in Extraction Techniques (ExTech (R) 2008) (2008.1-2)

Nakamura, K.<sup>\*1</sup>, Sato, K.<sup>\*1</sup>, Tanamoto, K., Ushijima, H.<sup>\*2</sup>, Haishima, Y., Tsuchiya, T., Ogawa, H.<sup>\*1</sup>: Interaction of synthesized pseudoproteoglycan (pseudoPG) with specific proteins and its biological meanings  
The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (2007.12)

<sup>\*1</sup> The Glycoscience Institute, Ochanomizu University

<sup>\*2</sup> International University of Kagoshima

Kubota, H., Sato, K., Tanamoto, K.: Formation of Disinfection By-Products in Fresh-Cut Vegetables Treat with Sodium Hypochlorite  
121st AOAC international (2007.9)

久保田浩樹, 佐藤恭子, 棚元憲一: カット野菜の次亜塩素酸ナトリウム処理により生成する塩素系消毒副生成物について  
日本食品衛生学会第94回学術講演会 (2007.10)

建部千絵, 細川 晶<sup>\*1</sup>, 木村慎太郎<sup>\*1</sup>, 安河内義和<sup>\*2</sup>, 森曜子<sup>\*2</sup>, 山下靖子<sup>\*3</sup>, 飯塚太由<sup>\*3</sup>, 宮崎奉之<sup>\*4</sup>, 高橋仁一<sup>\*5</sup>,

内田裕美, 佐藤恭子, 棚元憲一: タール色素およびター  
ル色素アルミニウムレーキの純度試験の改良に関する研  
究 (1)

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

\*1 日本食品分析センター (大阪)

\*2 (財) 冷凍食品検査協会

\*3 (財) 食品環境検査協会

\*4 (社) 東京都食品衛生協会東京食品技術研究所

\*5 日本食品添加物協会

古庄紀子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 山崎 壮, 棚元憲一:  
<sup>1</sup>H核磁気共鳴法による香料ピラジン類の定量

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

渡部健二郎<sup>\*1</sup>, 安田和男<sup>\*2</sup>, 大石充男<sup>\*2</sup>, 伊藤澄夫<sup>\*3</sup>, 岸  
弘子<sup>\*4</sup>, 佐藤恭子, 杉本敏明<sup>\*5</sup>, 森 曜子<sup>\*6</sup>: 飲食物試験  
法, 食品添加物試験法, サイクラミン酸: GC/MS及び  
LC/MSによる定性

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 横浜市衛生研究所

\*2 東京都健康安全研究センター

\*3 三栄源エフ・エフ・アイ (株)

\*4 神奈川県衛生研究所

\*5 (財) 日本食品分析センター

\*6 日本冷凍食品検査協会

佐藤恭子, 高木繁行, 大西有希子, 棚元憲一, 菅原雅哉<sup>\*1</sup>,  
酒井昌昭<sup>\*1</sup>, 大澤テイ子<sup>\*2</sup>, 関根百合子<sup>\*2</sup>, 中里光男<sup>\*3</sup>,  
田口信夫<sup>\*3</sup>, 宮川弘之<sup>\*3</sup>, 堀江正男<sup>\*3</sup>, 西岡千鶴<sup>\*4</sup>, 安永  
恵<sup>\*4</sup>, 酒井國嘉<sup>\*5</sup>, 川原るみ子<sup>\*5</sup>, 玉那覇康二<sup>\*6</sup>, 大城直  
雅<sup>\*6</sup>, 照屋菜津子<sup>\*6</sup>: マーケットバスケット方式による  
甘味料, 保存料, 漂白剤および着色料の摂取量

日本食品化学学会第14回学術大会 (2008.5)

\*1 札幌市保健福祉局衛生研究所

\*2 仙台市衛生研究所

\*3 東京都健康安全研究センター

\*4 香川県環境保健研究センター

\*5 長崎市保健環境試験所

\*6 沖縄県衛生環境研究所

建部千絵, 河崎裕美, 杉本直樹, 佐藤恭子, 棚元憲一:  
LC/MSによるポリソルベート類の分析

日本食品化学学会第14回学術大会 (2008.5)

河崎裕美, 建部千絵, 川崎有記<sup>\*</sup>, 原 貴彦<sup>\*</sup>, 飯塚太  
由<sup>\*</sup>, 杉本直樹, 佐藤恭子, 棚元憲一: 食品中のポリソ  
ルベートの分析

日本食品化学学会第14回学術大会 (2008.5)

\* (財) 食品環境検査協会

Sugimoto, N., Furusho, N., Sato, K., Yamazaki, T., Tana-  
moto, K.: **Application of quantitative nuclear magnetic  
resonance spectroscopy to determination of the con-  
tents of Food Additives**

121st AOAC international (2007.9)

松浦理太郎<sup>\*1</sup>, 徳田貴志<sup>\*1</sup>, 杉本直樹, 山崎 壮, 松藤  
寛<sup>\*2</sup>, 松井利郎<sup>\*3</sup>, 松本 清<sup>\*3</sup>, 島村智子<sup>\*1</sup>, 受田浩之<sup>\*1</sup>:  
酸化防止剤の力価に対する各種抗酸化活性測定法の適用  
について

日本食品科学工学会第54回大会 (2007.9)

\*1 高知大学農学部

\*2 日本大学生物資源学部

\*3 九州大学大学院

秋山卓美, 山崎 壮, 棚元憲一: ジエチルジチオアセタ  
ール化法による増粘多糖類構成糖の分析

日本食品衛生学会第94回学術講演会 (2007.10)

多田敦子, 杉本直樹, 秋山卓美, 尹 永淑<sup>\*1</sup>, 麻野間正  
晴<sup>\*2</sup>, 山崎 壮, 棚元憲一: 既存添加物ジャマイカカッ  
シア抽出物中の副成分の分析

日本食品衛生学会第94回学術講演会 (2007.10)

\*1 東京薬科大学

\*2 名古屋市衛生研究所

伊藤裕才, 尾登賢一<sup>\*</sup>, 山形一雄<sup>\*</sup>, 山崎 壮, 棚元憲  
一: 既存添加物「シコン色素」の成分に関する研究

日本食品衛生学会第94回学術講演会 (2007.10)

\* 日本大学

石附京子, 多田敦子, 山崎 壮, 棚元憲一: GC/MSに  
よるエステル系ガムベース確認分析法の検討

日本食品衛生学会第94回学術講演会 (2007.10)

秋山卓美, 山崎 壮, 棚元憲一: 既存添加物名簿収載の  
樹脂由来ガムベースの成分・品質に関する研究

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

多田敦子, 古庄紀子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 山崎 壮,

棚元憲一: 炭化水素系ワックスの成分比較

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

伊藤裕才, 山崎 壮, 広瀬雅雄, 棚元憲一: 既存添加物  
ダイズサポニンの成分分析

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

杉本直樹, 古庄紀子, 建部千絵, 末松孝子\*, 内海博  
明\*, 多田敦子, 佐藤恭子, 山崎 壮, 棚元憲一: 核磁

気共鳴に基づく食品添加物の新規定量法の開発

日本食品化学学会第14回学術大会 (2008.5)

\* 日本電子 (株)

多田敦子, 杉本直樹, 濱田ひかり\*<sup>1</sup>, 小林義和\*<sup>1</sup>, 服部  
征雄\*<sup>2</sup>, 大塚英昭\*<sup>3</sup>, 山崎 壮, 棚元憲一: 味認識装置

による既存添加物苦味料および関連化合物評価法の検討

日本食品化学学会第14回学術大会 (2008.5)

\*<sup>1</sup> (株) インテリジェントセンサーテクノロジー

\*<sup>2</sup> 富山大学

\*<sup>3</sup> 広島大学大学院

伊藤裕才, 伊藤澄夫\*, 山崎 壮, 棚元憲一: 既存添加  
物タマネギ色素における色素生成メカニズムの考察

日本食品化学学会第14回学術大会 (2008.5)

\* 三栄源エフ・エフ・アイ (株)

松藤 寛\*<sup>1</sup>, 千野 誠\*<sup>1</sup>, 山形一雄\*<sup>1</sup>, 杉本直樹, 山崎  
壮, 受田浩之\*<sup>2</sup>, 松本 清\*<sup>3</sup>: 天然抗酸化剤ローズマリ

ー抽出物中の活性成分について

日本食品化学学会第14回学術大会 (2008.5)

\*<sup>1</sup> 日本大学

\*<sup>2</sup> 高知大学

\*<sup>3</sup> 九州大学大学院

Kawamura, Y.: Japanese Food Contact Materials  
Regulation

PIRA Conference-Global Food Contact Legislation  
(2007.7)

河村葉子, 六鹿元雄, 山口未来, 棚元憲一, 菌部博則\*,

宮本真一\*: ピューター製品中のアンチモンの分析

日本食品衛生学会第94回学術大会 (2007.10)

\* (財) 日本文化用品安全試験所

六鹿元雄, 河村葉子, 棚元憲一: フッ素樹脂加工された  
食品用器具・容器包装の安全性に関する研究

日本食品衛生学会第94回学術大会 (2007.10)

河村葉子: 器具・容器包装の環境ホルモン問題とその後  
第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

河村葉子, 山口未来, 六鹿元雄, 棚元憲一: 合成樹脂製  
器具・容器包装の溶出試験における油脂及び脂肪性食品  
擬似溶媒の検討

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

大野浩之\*<sup>1</sup>, 鈴木昌子\*<sup>1</sup>, 河村葉子, 有園幸司\*<sup>2</sup>, 伊藤  
誠\*<sup>3</sup>, 金子令子\*<sup>4</sup>, 河野政美\*<sup>5</sup>, 羽石奈穂子\*<sup>4</sup>, 馬場二夫\*<sup>6</sup>,

堀江正一\*<sup>7</sup>, 三宅大輔\*<sup>8</sup>, 六鹿元雄: 生活用品試験法 器具・容器包装および玩具試験法 全有機炭素 (TOC)

量

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 名古屋市衛生研究所

\*<sup>2</sup> 熊本県立大学

\*<sup>3</sup> 東洋製罐 (株)

\*<sup>4</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>5</sup> 昭和ゴム (株)

\*<sup>6</sup> 武庫川女子大学

\*<sup>7</sup> 埼玉県衛生研究所

\*<sup>8</sup> (財) 日本食品分析センター

Machii, K., Kawasaki, M.: Within-day variations in  
response of the mouse bioassay using both sexes of  
mice for routinely extracted paralytic shellfish  
poisoning toxins

XII International IUPAC Symposium on Mycotoxins  
and Phycotoxins (2007.5)

\* (財) 食品薬品安全センター

町井研士, 川崎 勝\*: 食品衛生外部精度管理調査に於  
ける下痢性貝毒検査用試料作製に関する基礎的研究第3

報 —オカダ酸の長期保存及び各種加熱条件に対する安  
定性について—

日本薬学会第128回年会 (2008.3)

\* (財) 食品薬品安全センター

Kasuga, F., Kaneda, M.<sup>\*1</sup>, Tanaka, N.<sup>\*2</sup>, Nakamura, A.<sup>\*3</sup>:  
**Trends in Foodborne Outbreaks Caused by School Lunches and Evaluation of Activities to Improve School Lunch Sanitation in Japan**  
 International Association for Food Protection 94<sup>th</sup> Annual Meeting (2007.7)

<sup>\*1</sup> 女子栄養大学短期大学部

<sup>\*2</sup> 文部科学省スポーツ・青少年局

<sup>\*3</sup> 共立薬科大学

春日文子, 窪田邦宏, 豊福 肇, 岩崎恵美子<sup>\*1</sup>, 稲垣俊一<sup>\*1</sup>, 野窪智美<sup>\*1</sup>, 草刈兵一郎<sup>\*2</sup>, 小松真由美<sup>\*2</sup>, 森川馨:  
**電話住民調査を利用した下痢症被害実態推定**  
 第144回日本獣医学会学術集会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> 仙台検疫所

<sup>\*2</sup> 宮城県医師会健康センター

岩堀淳一郎<sup>\*1</sup>, 山本昭夫<sup>\*2</sup>, 春日文子: **腸炎ビブリオ食中毒原因食品中の病原性株割合と発症の確率モデル**  
 日本リスク研究学会第20回研究発表会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 高知大学医学部

<sup>\*2</sup> 兵庫県立健康環境科学研究センター

Iwahori, J.<sup>\*1</sup>, Yamamoto, A.<sup>\*2</sup>, Suzuki, H., Yamamoto, T.<sup>\*3</sup>, Tsutsui, T.<sup>\*3</sup>, Motoyama, K.<sup>\*4</sup>, Sawada, M.<sup>\*4</sup>, Matsushita, T.<sup>\*5</sup>, Hasegawa, A.<sup>\*5</sup>, Kasuga, F.: **Quantitative Risk Assessment of Pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* for Raw Horse Mackerel Consumption in Japan**  
 Society for Risk Analysis, 2007 Annual Meeting (2007.12)

<sup>\*1</sup> 高知大学医学部

<sup>\*2</sup> 兵庫県立健康環境科学研究センター

<sup>\*3</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所

<sup>\*4</sup> (株) 日立東日本ソリューションズ

<sup>\*5</sup> (株) 三菱総合研究所

野田 衛, 福田伸治<sup>\*1</sup>, 西尾 治<sup>\*2</sup>: **ノロウイルス食品媒介事例の発症率に及ぼす要因の統計学的解析**  
 第66回日本公衆衛生学会総会 (2007.10)

<sup>\*1</sup> 広島県総合技術研究所保健環境センター

<sup>\*2</sup> 国立感染症研究所

野田 衛, 岡本玲子<sup>\*1</sup>, 有田知子<sup>\*2</sup>, 伊藤文明<sup>\*3</sup>, 池田義文<sup>\*3</sup>, 西尾 治<sup>\*4</sup>: **カキからのノロウイルス検出におけるアミラーゼ処理の有用性 (2)**  
 第55回日本ウイルス学会, 札幌市 (2007.10)

<sup>\*1</sup> 山口県環境保健センター

<sup>\*2</sup> 独立行政法人 日本スポーツ振興センター

<sup>\*3</sup> 広島市衛生研研究所

<sup>\*4</sup> 国立感染症研究所

中島正博<sup>\*1</sup>, 青山幸二<sup>\*2</sup>, 石黒瑛一<sup>\*2</sup>, 堤 徹<sup>\*3</sup>, 法月弘子<sup>\*3</sup>, 大須賀裕美<sup>\*4</sup>, 藤田和弘<sup>\*4</sup>, 甲斐茂美<sup>\*5</sup>, 田端節子<sup>\*6</sup>, 杉浦義昭<sup>\*7</sup>, 田中敏嗣<sup>\*7</sup>, 田中宏輝<sup>\*8</sup>, 高橋正紀<sup>\*8</sup>, 伊藤嘉典, 小西良子, 熊谷 進<sup>\*9</sup>: **日本に流通する食品中のオクラとキシニンAおよびフモニシン汚染実態調査 (平成16~18年度)**

第94回日本食品衛生学会 (2007.10)

<sup>\*1</sup> 名古屋市衛生研究所

<sup>\*2</sup> (独) 飼肥料検査所

<sup>\*3</sup> (財) 日本穀物検定協会

<sup>\*4</sup> (財) 日本食品分析センター

<sup>\*5</sup> 神奈川県衛生研究所

<sup>\*6</sup> 東京都立健康科学研究センター

<sup>\*7</sup> 神戸市環境保健研究所

<sup>\*8</sup> (社) 全日本検数協会

<sup>\*9</sup> 東京大学

斎藤史郎<sup>\*1</sup>, 熊谷 進<sup>\*1</sup>, 中島正博<sup>\*2</sup>, 田端節子<sup>\*3</sup>, 田中敏嗣<sup>\*4</sup>, 佐藤敏彦<sup>\*5</sup>, 吉池信男<sup>\*6</sup>, 伊藤嘉典, 小西良子: **日本におけるアフラトキシンの暴露評価 (平成16~18年度)**

第94回日本食品衛生学会 (2007.10)

<sup>\*1</sup> 東京大学

<sup>\*2</sup> 名古屋市衛生研究所

<sup>\*3</sup> 東京都立健康科学研究センター

<sup>\*4</sup> 神戸市環境保健研究所

<sup>\*5</sup> 北里大学

<sup>\*6</sup> 国立健康・栄養研究所

Poapolathep A.<sup>\*1,2</sup>, Poapolathep S.<sup>\*1,2</sup>, Sugita-Konishi Y., Itoh Y., Kumagai S.<sup>\*2</sup>: **Fate of fusarenon-X, a tricho-**

**thecene mycotoxin, in broilers and ducks**

第63回日本マイコトキシン学会 (2008.1)

\*<sup>1</sup> Kasetsart University\*<sup>2</sup> 東京大学Okada, Y., Okada, N.<sup>\*1</sup>, Igimi, S., Yamamoto, S.: **The alternative sigma factor, RpoN of *Listeria monocytogenes* contributes its stationary growth.**The 107<sup>th</sup> General Meetings of American Society for Microbiology (2007.5)\*<sup>1</sup> 北里大学薬学部岡田由美子, 岡田信彦<sup>\*1</sup>, 山本茂貴, 五十君静信: ***Listeria monocytogenes*の定常期における増殖性に関わる遺伝子の網羅的解析**

第81回日本細菌学会総会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 北里大学薬学部石和玲子, 山崎 学\*, 岡田由美子, 朝倉 宏, 山本茂貴, 五十君静信: **市販鶏肉から分離されたカンピロバクター株の抗生物質耐性に関する検討**

第28回日本食品微生物学会総会 (2007.9)

\* 財団法人微生物化学研究所

五十君静信: **微生物検査標準法を必要とする背景とその目指すもの**

日本食品微生物学会総会 (2007.9)

Kajikawa A., Igimi S: **Construction and evaluation of recombinant lactobacilli expressing *Salmonella* antigens for development of vaccines.**

International Conference on Environmental, Industrial and Applied Microbiology (2007.11)

五十君静信: **微生物検査の標準化・日本の現状と今後**

第29回日本食品微生物学会学術セミナー (2007.12)

鈴木穂高, 春日文子: **統計情報を用いたノロウイルス食中毒のDose-Response曲線の推測の試み**

第144回日本獣医学会 (2007.9)

鈴木穂高, 山本茂貴: **国内, および諸外国の市販鶏肉のカンピロバクター汚染状況 (文献調査)**

第145回日本獣医学会 (2008.3)

Boonmar S.<sup>\*1</sup>, 森田幸雄<sup>\*2</sup>, Chanda, C.<sup>\*3</sup>, Markvichitr, K.<sup>\*3</sup>, Chaunchom, S.<sup>\*3</sup>, Yingsakmongkon, S.<sup>\*3</sup>, 藤田雅弘<sup>\*2</sup>, 加藤政彦<sup>\*2</sup>, 山本茂貴, 丸山総一<sup>\*4</sup>, 木村博一<sup>\*5</sup>: **Prevalence of *Campylobacter* spp. in Slaughtered cattle and buffaloes in Vientiane, Lao People's Democratic Republic.**

第28回日本食品微生物学会学術総会, 東京 2007年9月

\*<sup>1</sup> kasetsart大学\*<sup>2</sup> 群馬県環境衛生研究所\*<sup>3</sup> ラオス農業研究所\*<sup>4</sup> 日本大学\*<sup>5</sup> 国立感染研森田幸雄<sup>\*1</sup>, Jha, V.C.<sup>\*2</sup>, Dhakal, M.<sup>\*2</sup>, Besnet, B.<sup>\*2</sup>, 佐藤輝夫<sup>\*1</sup>, 長井 章<sup>\*1</sup>, 加藤政彦<sup>\*1</sup>, 丸山総一<sup>\*3</sup>, 小沢邦壽<sup>\*3</sup>, 山本茂貴, 木村博一<sup>\*4</sup>: **ネパールにおける搾乳牛からのミコバクテリウム属菌の分離**

第28回日本食品微生物学会学術総会, 東京 2007年9月

\*<sup>1</sup> 群馬県環境衛生研究所\*<sup>2</sup> ネパール農業研究所\*<sup>3</sup> 日本大学\*<sup>4</sup> 国立感染研Park, B.J., Sugita-Konishi, Y., Park, J.C.<sup>\*1</sup> and K, Takatori: **Glutathione-induced apoptosis in lung cells is mediated by caspases activities**

XII International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins (2007.5)

\*<sup>1</sup> Department of Medical Engineering, Yonsei University College of MedicineSaito, S.<sup>\*1</sup>, Watanabe, M.<sup>\*2</sup>, Tanaka, T.<sup>\*3</sup>, Yoshiike, N.<sup>\*4</sup>, Kumagai, S.<sup>\*5</sup>, Sugita-Konishi, Y. and Satoh, T.<sup>\*2</sup>: **Simulation of exposure to deoxynivalenol from wheat consumption in Japan**

XII International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins (2007.5)

\*<sup>1</sup> 東京大学医学部\*<sup>2</sup> 北里大学医学部\*<sup>3</sup> 神戸市環境保健研究所\*<sup>4</sup> 国立健康・栄養研究所

\*5 東京大学大学院

Sugita-Konishi, Y., Nakajima, M.\*<sup>1</sup>, Tabata, S.\*<sup>2</sup>, Tanaka, T.\*<sup>3</sup>, Norizuki, H.\*<sup>4</sup> and Itoh, Y.: **Surveillance of aflatoxin contamination in retail foods and exposure assessment for aflatoxins in Japan**

XII International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins (2007.5)

\*1 名古屋市衛生研究所

\*2 東京都健康安全研究センター

\*3 神戸市環境保健研究所

\*4 (財) 日本穀物検定協会

Tsunoda, M.\*<sup>1</sup>, Tsunoda, H.\*<sup>1</sup>, Itai, K.\*<sup>1</sup>, Chen, X.\*<sup>1</sup>, Zhang, Y.\*<sup>1</sup>, Kimura, S.\*<sup>1</sup>, Sugita-Konishi, Y., Tsuji, M.\*<sup>1</sup>, Sugaya, C.\*<sup>1</sup>, Inoue, Y.\*<sup>1</sup>, Kudo, Y., Satoh, T.\*<sup>1</sup> and Aizawa, Y.\*<sup>1</sup>: **Effects of fluoride on viability and cytokine productions of spontaneous nephrotic mice after oral administration for a spontaneous nephrotic mice after oral administration for a month**

国際フッ素研究学会 (2007.10)

\*1 北里大学医学部

角田正史\*<sup>1</sup>, 木村幸子\*<sup>1</sup>, 辻 雅義\*<sup>1</sup>, 張 瑩\*<sup>1</sup>, 菅谷ちえ美\*<sup>1</sup>, 井上葉子\*<sup>1</sup>, 工藤雄一朗\*<sup>1</sup>, 佐藤敏彦\*<sup>1</sup>, 片桐裕史\*<sup>1</sup>, 板井一好\*<sup>2</sup>, 小西良子, 相澤好治\*<sup>1</sup>: **2ヵ月間のフッ素飲料水中投与によるラットの免疫に関する検討: 脾臓細胞のサイトカイン産生評価**

免疫毒性学会 (2007.9)

\*1 北里大学医学部

\*2 岩手医科大学

小西良子: **カビ毒の毒性と制御**

第28回日本食品微生物学会 シンポジウム (2007.9)

小西良子: **カビ毒の毒性と制御に関する研究**

第62回日本マイコトキシン学会 (2007.9)

Poapolathep, A.\*<sup>1</sup>, Poapolathep, S.\*<sup>1</sup>, Imsilp, K.\*<sup>1</sup>, Sinthusing, C.\*<sup>1</sup>, Sugita-Konishi, Y. and Kumagai, S.\*<sup>2</sup>: **Dispositions and bioavailability of fusarenon-x, a mycotoxin, in broilers and ducks**

International Congress of Toxicology (2007.7)

\*1 Faculty of Veterinary Medicine, Kasetsart University

\*2 東京大学大学院

Poapolathep, A.\*<sup>1</sup>, Poapolathep, S.\*<sup>1</sup>, Imsilp, K.\*<sup>1</sup>, Klangkaew, N.\*<sup>1</sup>, Sugita-Konishi, Y. and Kumagai, S.\*<sup>2</sup>: **Detection of deoxynivalenol contamination in wheat products**

Princess Chulabhorn CongressIV (2007.11)

\*1 Faculty of Veterinary Medicine, Kasetsart University

\*2 東京大学大学院

Sugita-Konishi, Y., Kumagai, S.\*<sup>1</sup>, Park, B.J., Saito, S.\*<sup>1</sup> and Sato, T.\*<sup>2</sup>: **Intake of deoxynivalenol (DON) from wheat consumption in Japan and reduction on the processing of wheat product**

UJNR (2007.11)

\*1 東京大学大学院

\*2 北里大学医学部

Hamada, M.\*<sup>1</sup>, Satsu, H.\*<sup>1</sup>, Natsume, Y.\*<sup>1</sup>, Nishiumi, S.\*<sup>2</sup>, Ashida, H.\*<sup>2</sup>, Sugita-Konishi, Y. and Shimizu, M.\*<sup>1</sup>: **TCDD-induced CYP1A1 expression, an index of dioxin toxicity, is suppressed by flavonoids permeated the human intestinal Caco-2 cell monolayers**

3rd International Conference on Polyphenols and Health (2007.11)

\*1 東京大学大学院

\*2 神戸大学大学院

Tsunoda, M.\*<sup>1</sup>, Tsuji, M.\*<sup>1</sup>, Zhang, Y.\*<sup>1</sup>, Kimura, S.\*<sup>1</sup>, Sugaya, C.\*<sup>1</sup>, Inoue, Y.\*<sup>1</sup>, Kudo, Y., Satoh, T.\*<sup>1</sup>, Wakasa, M.\*<sup>1</sup>, Tashiro, T.\*<sup>1</sup>, Sugita-Konishi, Y. and Aizawa, Y.\*<sup>1</sup>: **Immunotoxic effects of tributyltin on splenocytes in f1 rats after subacute administration**

47th Annual Meeting of Society of Toxicology (2008.3)

\*1 北里大学医学部

Sugita-Konishi, Y., Kubosaki, A.\*<sup>1</sup>, Sugiyama, K., Poapolathep, A.\*<sup>1</sup>, Dong, K.\*<sup>1</sup> and Kumagai, S.\*<sup>1</sup>: **Effects of T-2 toxin on hepatic drug metabolizing enzymes and the binding activity of aflatoxin B1 to DNA in rats**

47<sup>th</sup> Society of Toxicology (2008.3).

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院

濱田美影<sup>\*1</sup>, 薩 秀夫<sup>\*1</sup>, 夏目やよい<sup>\*1</sup>, 西海 信<sup>\*2</sup>, 芦田 均<sup>\*2</sup>, 小西良子, 清水 誠<sup>\*1</sup>: **ダイオキシンが腸管上皮細胞におけるフラボノイドの動態に及ぼす影響**  
日本農芸化学会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院

\*<sup>2</sup> 神戸大学大学院

矢口 篤<sup>\*1</sup>, 吉成知也<sup>\*1</sup>, 高橋治男<sup>\*2</sup>, 中島 隆<sup>\*3</sup>, 小西良子, 長澤寛道<sup>\*1</sup>, 作田庄平<sup>\*1</sup>: **デオキシニバレノール生産阻害物質の探索 その2**  
日本農芸化学会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 東京大学農学部

\*<sup>2</sup> 千葉県衛生研究所

\*<sup>3</sup> 九州沖縄農業試験場

滝埜昌彦<sup>\*1</sup>, 小西良子, and Pestka, J.J.<sup>\*2</sup>: **LC/TOF-MS及びLC/MS/MSを用いたマクロサイクリックトリコセン類の分析**  
第63回日本マイコトキシン学会 (2008.1)

\*<sup>1</sup> 横河アナリティカルシステムズ (株)

\*<sup>2</sup> Department of Microbiology, Michigan State University

塩入利一, 室井正志, 畑尾史彦<sup>\*</sup>, 西田正人, 小川利久<sup>\*</sup>, 三村芳和<sup>\*</sup>, 棚元憲一, 上西紀夫<sup>\*</sup>: **血管内皮細胞およびマクロファージ細胞におけるエンドトキシン誘発性アポトーシス**  
第44回日本外科代謝栄養学会, (2007.7)

\* 東京大学

西田正人, 畑尾史彦<sup>\*1</sup>, 比企直樹<sup>\*2</sup>, 小川利久<sup>\*1</sup>, 三村芳和<sup>\*1</sup>, 塩入利一, 室井正志, 棚元憲一, 上西紀夫<sup>\*1</sup>: **TLR4/MD-2/CD14定常発現細胞を用いた動物循環血液中のendotoxin生物活性の測定**  
第44回日本外科代謝栄養学会, (2007.7)

\*<sup>1</sup> 東京大学

\*<sup>2</sup> 癌研究会有明病院

室井正志, 棚元憲一: **MyD88およびIRAK-1によるNF-**

**κBの活性化には異なる様式でTRAF6が関与する**  
第13回日本エンドトキシン研究会 (2007.10)

塩入利一, 畑尾史彦<sup>\*</sup>, 西田正人, 上西紀夫<sup>\*</sup>, 小川利久<sup>\*</sup>, 三村芳和<sup>\*</sup>, 室井正志, 棚元憲一: **血管内皮細胞およびマクロファージ細胞におけるエンドトキシン誘発性アポトーシス**  
第13回日本エンドトキシン研究会 (2007.10)

\* 東京大学

西田正人, 畑尾史彦<sup>\*1</sup>, 塩入利一, 上西紀夫<sup>\*1</sup>, 小川利久<sup>\*1</sup>, 比企直樹<sup>\*2</sup>, 三村芳和<sup>\*1</sup>, 室井正志, 棚元憲一: **TLR4/MD-2/CD14定常発現細胞を用いた動物循環血液中のendotoxin生物活性の測定**  
第13回日本エンドトキシン研究会 (2007.10)

\*<sup>1</sup> 東京大学

\*<sup>2</sup> 癌研究会有明病院

室井正志, 棚元憲一: **TRAF6はMyD88およびIRAK-1によるNF-κBの活性化に異なる様式で関与する**  
第81回日本細菌学会総会 (2008.3)

大西貴弘, 室井正志, 棚元憲一: **可溶性MD-2およびCD14の細菌増殖抑制作用**  
第81回日本細菌学会総会 (2008.3)

塩入利一, 室井正志, 大西貴弘, 棚元憲一: **エンドトキシンによる血管内皮細胞のアポトーシス誘導と可溶性CD14, MD-2の効果**  
第81回日本細菌学会総会 (2008.3)

宮原美知子, 露木映理子, 宮原 誠: **食品中サルモネラと腸炎ビブリオの検査法と殺菌方法の検討**  
日本防菌防黴学会第34回年次大会 (2007.8)

宮原美知子: **サルモネラ, 黄色ブドウ球菌と腸炎ビブリオの食品における標準検査法の検討**  
第28回日本食品微生物学会学術総会 (2007.9)

田口真澄<sup>\*1</sup>, 神吉政史<sup>\*1</sup>, 甲斐明美<sup>\*2</sup>, 石原ともえ<sup>\*3</sup>, 木股裕子<sup>\*4</sup>, 郡司明博<sup>\*5</sup>, 塚本定三<sup>\*6</sup>, 宮原美知子: **食品中のサルモネラ検査標準法策定に向けての検討**  
第28回日本食品微生物学会学術総会 (2007.9)

\*<sup>1</sup> 大阪公衛研



\*2 東京都健康安全研究センター

\*3 神奈川県研

\*4 神戸市保環研

\*5 日本食品分析センター大阪支所

\*6 東邦微生物病研究所

宮原美知子, 荒川英二<sup>\*1</sup>: 腸炎ビブリオの食品からの迅速検出法の検討

第41回腸炎ビブリオシンポジウム (2007.11)

\*1 国立感染症研

Michiko Miyahara, Makoto Miyahara, Eiji Arakawa<sup>\*1</sup>:

Detection of *Vibrio parahaemolyticus* by PCR in food and effect of electron-beam irradiation on the detection of *Vibrio parahaemolyticus*

*Vibrio* 2007 (2007.11-12)

\*1 National Institute of Infectious Diseases

宮原美知子, 田口真澄<sup>\*1</sup>, 神吉政史<sup>\*1</sup>, 甲斐明美<sup>\*2</sup>, 石原ともえ<sup>\*3</sup>, 木股裕子<sup>\*4</sup>, 郡司明博<sup>\*5</sup>, 塚本定三<sup>\*6</sup>: 食品中サルモネラ標準検査法の検討

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 大阪公衛研

\*2 東京都健康安全研究センター

\*3 神奈川県研

\*4 神戸市保環研

\*5 日本食品分析センター大阪支所

\*6 東邦微生物病研究所

松谷佐知子: 大腸菌*artA*遺伝子産物の機能解析

第30回日本分子生物学会年会 (2007.12)

工藤由起子, 渡邊治雄<sup>\*1</sup>, 小沼博隆<sup>\*2</sup>: 腸管出血性大腸菌O157食中毒の原因となった学校給食調理における酸, 塩濃度及び加熱条件の本菌の死滅への影響

第93回日本食品衛生学会学術講演会 (2007.5)

\*1 国立感染症研究所

\*2 東海大学

Hara-Kudo, Y., Konishi, N.<sup>\*1</sup>, Ohtsuka, K.<sup>\*2</sup>, Hiramatsu, R.<sup>\*3</sup>, Tanaka, H.<sup>\*4</sup>, Konuma, H.<sup>\*5</sup> and Takatori, K.: Detection of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 and O26 in food by plating methods and LAMP

assay: a collaborative study.

International Association of Food Protection (2007.7)

\*1 東京都健康安全研究センター

\*2 埼玉県衛生研究所

\*3 愛知県衛生研究所

\*4 (財) 日本食品分析センター

\*5 東海大学

工藤由起子: 腸管出血性大腸菌のリスク評価に関する考察

第12回腸管出血性大腸菌シンポジウム (2008.3)

林谷秀樹<sup>\*1</sup>, 後藤元樹, 工藤由起子, 高鳥浩介: LAMP法による黄色ブドウ球菌エンテロトキシンの迅速検出法の検討

第93回日本食品衛生学会学術講演 (2007.5)

\*1 東京農工大学

荒川裕美<sup>\*1</sup>, 工藤由起子, 高鳥浩介, 澤田拓士<sup>\*1</sup>: 牛からの腸管出血性大腸菌の迅速検出のための菌体破法およびイムノクロマトグラフィー法の検討

第34回日本防菌防黴学会年次大会 (2007.8)

\*1 日本獣医生命科学大学

田中啓子<sup>\*1</sup>, 今井伸二郎<sup>\*1</sup>, 工藤由起子: リアルタイムPCRによる野菜類の生菌数推定

第28回日本食品微生物学会 (2007.9)

\*1 (株) 日清製粉グループ本社

占部友理恵<sup>\*1</sup>, 葉袋裕二<sup>\*1</sup>, 芳賀 実<sup>\*1</sup>, 石黒 厚<sup>\*2</sup>, 小西良子, 工藤由起子: 香辛料におけるサルモネラの生残と調理食品中での増殖

第94回日本食品衛生学会学術講演会 (2007.10)

\*1 玉川大学

\*2 (株) ドンク

今井伸二郎<sup>\*1</sup>, 田中啓子<sup>\*1</sup>, 工藤由起子: フローサイトメータによる食品中の生菌数測定

第94回日本食品衛生学会学術講演会 (2007.10)

\*1 (株) 日清製粉グループ本社

菊池 裕, 中島 治, 掛谷知志, 酒井綾子, 池田喜久子<sup>\*1</sup>, 山口直人<sup>\*1</sup>, 山崎 壮, 棚元憲一, 松田治男<sup>\*2</sup>, 澤田純一, 高鳥浩介, 山口照英: GPIアンカー欠損型プリオン蛋白質産生に及ぼす低酸素応答の影響に関する研究  
2007年プリオン研究会 (2007.8)

<sup>\*1</sup> 千葉大医学薬学府

<sup>\*2</sup> 広島大学大学院生物圏科学研究科

遊佐精一<sup>\*1</sup>, 菊池 裕, 横山 隆<sup>\*2</sup>: 正常型プリオンタンパク質のプロセッシングの意義  
2007年プリオン研究会 (2007.8)

<sup>\*1</sup> 東京大学大学院医学系研究科

<sup>\*2</sup> 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所

杉山圭一: 食品のマイコトキシンに関する欧米の規制と日本の規制  
第34回カビ毒研究連絡会 (2007.9)

杉山圭一, 室井正志, 棚元憲一: TLR4をターゲット分子としたLPSシグナル阻害ペプチドの諸性質について  
第13回日本エンドトキシン研究会 (2007.10)

Sugiyama, K., Muroi, M., Tanamoto, K., Nishijima, M.<sup>\*1</sup>, and Sugita-Konishi, Y.: Effect of deoxynivalenol on LPS signaling in macrophage  
47<sup>th</sup> Society of Toxicology (2008.3)

<sup>\*1</sup> Department of Food and Health Science, Jissen Women's University

杉山圭一, 濱田 理<sup>\*1</sup>, 室井正志, 薬袋裕二<sup>\*1</sup>, 棚元憲一, 芳賀 実<sup>\*1</sup>, 小西良子: Toll-like receptorシグナリングに及ぼすデオキシニバレノールの影響  
2008年度日本農芸化学会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 玉川大学農学部

奥田晴宏: Change in Policy of CMC Regulation in Japan  
Drug Information Association 43<sup>rd</sup> Annual Meeting (2007.6)

奥田晴宏: Q8R (1)  
ICH 東京シンポジウム (2007.11)

奥田晴宏, 石川英司<sup>\*1</sup>: ICHガイドラインQ8の概略と展望 ICH専門家会議から (MHLW, JPMA)  
第8回製剤機会技術・第7回医薬品品質フォーラム合同シンポジウム (2007.12)

<sup>\*1</sup> 大日本住友製薬株式会社 技術研究センター

奥田晴宏: ICHQ8ガイドライン作成の背景 —Q8の理解のために—  
化学工学会関西支部セミナー (2008.1)

川島知憲<sup>\*1</sup>, 中西郁夫<sup>\*2</sup>, 大久保敬<sup>\*1</sup>, Sushma Manda<sup>\*2</sup>, 福原 潔, 奥田晴宏, 小澤俊彦<sup>\*3</sup>, 伊古田暢夫<sup>\*4</sup>, 安西和紀<sup>\*2</sup>, 福住俊一<sup>\*1</sup>: クルクミンによるラジカル消去反応における生体関連金属イオンの効果  
第17回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (2007.6)

<sup>\*1</sup> 大阪大学大学院・SORST

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*3</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*4</sup> 就実大学薬学部

中西郁夫<sup>\*1</sup>, 大久保敬<sup>\*2</sup>, 宇都義浩<sup>\*3</sup>, 川島知憲<sup>\*2</sup>, Sushma Manda<sup>\*1</sup>, 福原 潔, 奥田晴宏, 堀 均<sup>\*3</sup>, 伊古田暢夫<sup>\*4</sup>, 福住俊一<sup>\*2</sup>, 安西和紀<sup>\*1</sup>, 小澤俊彦<sup>\*5</sup>: 天然フェノール性抗酸化物質を基本骨格にした新規抗酸化物質の開発  
第7回AOB研究会 (2007.6)

<sup>\*1</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 大阪大学大学院・SORST

<sup>\*3</sup> 徳島大学大学院

<sup>\*4</sup> 就実大学薬学部

<sup>\*5</sup> 横浜薬科大学

福原 潔, 及川伸二<sup>\*1</sup>, 箱田奈南<sup>\*1</sup>, 平工雄介<sup>\*1</sup>, 正田卓司, 宮田直樹<sup>\*2</sup>, 川西正祐<sup>\*3</sup>, 奥田晴宏: 新しい光線力学療法剤の開発: 光照射下における9-ニトロアントラセン誘導体のDNA切断反応  
第29回日本フリーラジカル学会学術集会, 日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第31回大会合同学会 (2007.6)

<sup>\*1</sup> 三重大学大学院

<sup>\*2</sup> 名古屋市立大学大学院

<sup>\*3</sup> 鈴鹿医療科学大学

福原 潔, 中西郁夫<sup>\*1</sup>, 松岡厚子, 小澤俊彦<sup>\*2</sup>, 伊古田

暢夫<sup>\*3</sup>, 宮田直樹<sup>\*4</sup>, 奥田晴宏: レスベラトロールをテンプレートとした新規抗酸化剤の開発

第29回日本フリーラジカル学会学術集会, 日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第31回大会合同学会 (2007.6)

<sup>\*1</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*3</sup> 就実大学

<sup>\*4</sup> 名古屋市立大学大学院

福原 潔, 及川伸二<sup>\*1</sup>, 箱田奈南<sup>\*1</sup>, 平工雄介<sup>\*1</sup>, 正田卓司, 宮田直樹<sup>\*2</sup>, 川西正祐<sup>\*3</sup>, 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の生成とDNA切断反応

第29回日本光医学・光生物学会 (2007.7)

<sup>\*1</sup> 三重大学大学院

<sup>\*2</sup> 名古屋市立大学大学院

<sup>\*3</sup> 鈴鹿医療科学大学

福原 潔, 中西郁夫<sup>\*1</sup>, 小原美紀<sup>\*2</sup>, 大久保敬<sup>\*3</sup>, 川島知憲<sup>\*3</sup>, 小澤俊彦<sup>\*4</sup>, 伊古田暢夫<sup>\*5</sup>, 安西和紀<sup>\*1</sup>, 福住俊一<sup>\*3</sup>, 宮田直樹<sup>\*6</sup>, 斎藤慎一<sup>\*2</sup>, 奥田晴宏: 分子内にリジン部位を有する平面型カテキン誘導体のラジカル消去反応

第22回生体機能関連化学シンポジウム (2007.9)

<sup>\*1</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 東京理科大学

<sup>\*3</sup> 大阪大学大学院・SORST

<sup>\*4</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*5</sup> 就実大学

<sup>\*6</sup> 名古屋市立大学大学院

福原 潔, 中西郁夫<sup>\*1</sup>, 松岡厚子, 小澤俊彦<sup>\*2</sup>, 伊古田暢夫<sup>\*3</sup>, 宮田直樹<sup>\*4</sup>, 奥田晴宏: 抗酸化成分レスベラトロールのラジカル消去活性の増強と遺伝毒性の軽減

第40回酸化反応討論会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*3</sup> 就実大学

<sup>\*4</sup> 名古屋市立大学大学院

Fukuhara, K., Nakanishi, I.<sup>\*1</sup>, Obara, M.<sup>\*2</sup>, Ohkubo, K.<sup>\*3</sup>, Kawashima, T.<sup>\*3</sup>, Ozawa, T.<sup>\*4</sup>, Ikota, N.<sup>\*5</sup>, Anzai, K.<sup>\*1</sup>, Fukuzumi, S.<sup>\*3</sup>, Miyata, N.<sup>\*6</sup>, Saito, S.<sup>\*2</sup>, and Okuda, H.: **Intramolecular Base-Accelerated Radical-Scavenging**

**Reaction of a Planar Catechin Derivative Having a Lysine Moiety**

14th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (2007.11)

<sup>\*1</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 東京理科大学

<sup>\*3</sup> 大阪大学大学院・SORST

<sup>\*4</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*5</sup> 就実大学

<sup>\*6</sup> 名古屋市立大学大学院

Nakanishi, I.<sup>\*1</sup>, Shimada, T.<sup>\*2</sup>, Ohkubo, K.<sup>\*3</sup>, Manda, S.<sup>\*1</sup>, Urano, S.<sup>\*2</sup>, Okuda, H., Miyata, N.<sup>\*4</sup>, Ozawa, T.<sup>\*5</sup>, Anzai, K.<sup>\*1</sup>, Fukuzumi, S.<sup>\*3</sup>, Ikota, N.<sup>\*6</sup>, and Fukuhara, K.: **Electron-Transfer Mechanism in the Radical-Scavenging Reaction of Resveratrol**

14th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (2007.11)

<sup>\*1</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 芝浦工業大学

<sup>\*3</sup> 大阪大学大学院・SORST

<sup>\*4</sup> 名古屋市立大学大学院

<sup>\*5</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*6</sup> 就実大学

Nakanishi, I.<sup>\*1</sup>, Ohkubo, K.<sup>\*2</sup>, Miyazaki, K.<sup>\*3</sup>, Urano, S.<sup>\*3</sup>, Okuda, H., Ikota, N.<sup>\*4</sup>, Anzai, K.<sup>\*1</sup>, Fukuzumi, S.<sup>\*2</sup>, Ozawa, Y.<sup>\*5</sup> and Fukuhara, K.: **Structure-Activity Correlation in the Scavenging Reaction of Cumylperoxyl Radical by Polyphenolic Flavones**

A Joint Conference of the International Symposium on Electron Spin Science and the 46th Annual Meeting of the Society of Electron Spin Science and Technology (2007.11)

<sup>\*1</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 大阪大学大学院・SORST

<sup>\*3</sup> 芝浦工業大学

<sup>\*4</sup> 就実大学

<sup>\*5</sup> 横浜薬科大学

福原 潔, 及川伸二<sup>\*1</sup>, 今井耕平<sup>\*2</sup>, 正田卓司, 中村朝夫<sup>\*2</sup>, 川西正祐<sup>\*3</sup>, 奥田晴宏: 新しい光線力学療法剤の開発研究

日本酸化ストレス学会関東支部会 (2007.12)

\*1 三重大学大学院

\*2 芝浦工業大学

\*3 鈴鹿医療科学大学

Fukuhara, K., Nakanishi, I.<sup>\*1</sup>, Matsuoka, A., Ozawa, T.<sup>\*2</sup>, Miyata, N.<sup>\*3</sup>, Ikota, N.<sup>\*4</sup> and Okuda, H.: **Effect of Methyl Substitution of Antioxidative Properties and Genotoxicity of Resveratrol**

International Conference on Food Factors for Health Promotion (2007.12)

\*1 放射線医学総合研究所

\*2 横浜薬科大学

\*3 名古屋大学大学院

\*4 就実大学

Nakanishi, I.<sup>\*1</sup>, Ohkubo, K.<sup>\*2</sup>, Miyazaki, K.<sup>\*3</sup>, Urano, S.<sup>\*3</sup>, Okuda, H., Ikota, N.<sup>\*4</sup>, Anzai, K.<sup>\*1</sup>, Fukuzumi, S.<sup>\*2</sup>, Ozawa, T.<sup>\*5</sup> and Fukuhara, K.: **Structure-Activity Relationships in the Radical-Scavenging Reaction of Polyphenolic Flavones**

Oxygen Club of California 2008 World Congress (2008.3)

\*1 放射線医学総合研究所

\*2 大阪大学大学院・SORST

\*3 芝浦工業大学

\*4 就実大学

\*5 横浜薬科大学

中西郁夫<sup>\*1</sup>, 島田知一<sup>\*2</sup>, 大久保敬<sup>\*3</sup>, Sushma Manda<sup>\*1</sup>, 清水健彦<sup>\*2</sup>, 浦野四郎<sup>\*2</sup>, 奥田晴宏, 宮田直樹<sup>\*4</sup>, 小澤俊彦<sup>\*5</sup>, 安西和紀<sup>\*1</sup>, 福住俊一<sup>\*3</sup>, 伊古田暢夫<sup>\*6</sup>, 福原 潔: **プロトン共役電子移動を経由するレスベラトロールのラジカル消去反応**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 放射線医学総合研究所

\*2 芝浦工業大学

\*3 大阪大学大学院・SORST

\*4 名古屋市立大学大学院

\*5 横浜薬科大学

\*6 就実大学

福原 潔, 中西郁夫<sup>\*1</sup>, 大久保敬<sup>\*2</sup>, 深井直樹<sup>\*3</sup>, 小澤俊彦<sup>\*4</sup>, 宮田直樹<sup>\*5</sup>, 浦野四郎<sup>\*3</sup>, 福住俊一<sup>\*2</sup>, 安西和紀<sup>\*1</sup>, 奥田晴宏: **リジン側鎖を有する平面型カテキン誘導体の**

**合成とラジカル消去活性**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 放射線医学総合研究所

\*2 大阪大学大学院・SORST

\*3 芝浦工業大学

\*4 横浜薬科大学

\*5 名古屋市立大学大学院

正田卓司, 福原 潔, 奥田晴宏: **乱用薬物代謝物の合成に関する検討**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

長野正展<sup>\*1</sup>, 田中正一<sup>\*1</sup>, 出水庸介<sup>\*1</sup>, 栗原正明, 土井光暢<sup>\*2</sup>, 末宗 洋<sup>\*1</sup>: **ジアステレオメリックなジ置換アミノ酸よりなるペプチドのヘリカル2次構造**  
第44回化学関連支部合同九州大会 (2007.7)

\*1 九州大学大学院

\*2 大阪薬科大学

袴田 航, 牛島世里子<sup>\*1</sup>, 寺島 彩<sup>\*1</sup>, 栗原正明, 奥田晴宏, 西尾俊幸, 奥 忠武<sup>\*1</sup>:  **$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の*in silico*スクリーニングに用いる合成可能なパーチャル化合物ライブラリの構築**

第56回日本応用糖質科学会平成19年度大会 (2007.8)

\*1 日本大学生物資源学部

Sugiyama, T.<sup>\*1</sup> Imamura, Y.<sup>\*2</sup>, Kurihara, M., Kittaka, A.<sup>\*3</sup>: **Recognition of longer duplex DNA by cooperative strand invasion**

5<sup>th</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (2007.11)

\*1 東京大学大学院

\*2 工学院大学

\*3 帝京大学薬学部

高橋絃臣<sup>\*1</sup>, 田中正一<sup>\*1</sup>, 河辺直美<sup>\*1</sup>, 長野正展<sup>\*1</sup>, 末宗洋<sup>\*1</sup>, 土井光暢<sup>\*2</sup>, 栗原正明: **各種官能基を有する5員環状ジ置換アミノ酸の設計・合成とそのペプチド反応と合成の進歩シンポジウム** (2007.11)

\*1 九州大学大学院

\*2 大阪薬科大学

Kurihara, M., Sato, Y., Kaneko, F., Okuda, H., Nagano, M.\*<sup>1</sup>, Demizu, Y.\*<sup>1</sup>, Doi, M.\*<sup>2</sup>, Tanaka, M.\*<sup>1</sup>, Suemune, H.\*<sup>1</sup>: **Computational Study on Secondary Structure of Oligopeptides Containing  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids**

第44回ペプチド討論会 (2007.11)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

栗原正明, 佐藤由紀子, 金子文也, 袴田 航, 本澤 忍\*<sup>1</sup>, 山下 純\*<sup>1</sup>, 橘高敦史\*<sup>1</sup>, 加藤茂明\*<sup>2</sup>, 奥田晴宏: **ノンセコ型VDRリガンドの設計と合成**

第26回メディシナルケミストリーシンポジウム (2007.11)

\*<sup>1</sup> 帝京大学薬学部

\*<sup>2</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所

長野正展\*<sup>1</sup>, 田中正一\*<sup>1</sup>, 栗原正明, 土井光暢\*<sup>2</sup>, 末宗洋\*<sup>1</sup>: **キラル環状ジ置換アミノ酸を用いたヘリカル二次構造の制御とその応用**

第24回日本薬学会九州支部大会 (2007.12)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

金子文也, 佐藤由紀子, 袴田 航, 奥田晴宏, 本澤 忍\*<sup>1</sup>, 山下 純\*<sup>1</sup>, 杉浦隆之\*<sup>1</sup>, 橘高敦史\*<sup>1</sup>, 加藤茂明\*<sup>2</sup>, 栗原正明: **ビタミンDレセプターノンセコ型リガンドの設計と合成**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 帝京大学薬学部

\*<sup>2</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所

栗原正明, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 花尻瑠璃, 合田幸広: **コンピュータシミュレーションによる違法薬物の活性予測**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

佐藤由紀子, 金子文也, 奥田晴宏, 長野正展\*<sup>1</sup>, 出水庸介\*<sup>1</sup>, 土井光暢\*<sup>2</sup>, 田中正一\*<sup>1</sup>, 末宗 洋\*<sup>1</sup>:  **$\alpha,\alpha$ -ジ置換ペプチドのコンフォメーション予測法の検討**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

長野正展\*<sup>1</sup>, 田中正一\*<sup>1</sup>, 栗原正明, 土井光暢\*<sup>2</sup>, 末宗洋\*<sup>1</sup>: **キラル環状ジ置換アミノ酸を用いたヘリカル二次構造の制御と不斉エポキシ化反応への応用**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

杉山 亨\*<sup>1</sup>, 今村保忠\*<sup>2</sup>, 栗原正明, 橘高敦史\*<sup>3</sup>: **協同的ストランドインバージョンによる二本鎖DNA内18塩基の厳密な認識**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院

\*<sup>2</sup> 工学院大学

\*<sup>3</sup> 帝京大学薬学部

長野正展\*<sup>1</sup>, 田中正一\*<sup>1</sup>, 栗原正明, 土井光暢\*<sup>2</sup>, 末宗洋\*<sup>1</sup>: **環状ジ置換アミノ酸によるヘリカル二次構造の制御と不斉エポキシ化反応への応用**

第6回次世代を担う有機化学シンポジウム (2008.5)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

為広紀正, 重本-最上由香里, 掛谷知志, 奥平桂一郎, 鈴木和博, 佐藤隆一郎\*, 長尾 拓, 最上 (西巻) 知子: **肝のABCA1遺伝子発現はSREBPとLXR依存の二つのプロモーターによりユニークなコレステロール応答を示す**

第49回日本脂質生化学会 (2007.6)

\* 東京大学大学院農学生命科学研究科

為広紀正, 最上-重本由香里, 掛谷知志, 奥平桂一郎, 鈴木和博, 佐藤隆一郎\*, 長尾 拓, 最上 (西巻) 知子: **SREBP, LXR依存の二つのプロモーターによる肝ABCA1遺伝子発現の制御 —特異なコレステロール応答の分子機構—**

第39回日本動脈硬化学会総会シンポジウム (2007.7)

\* 東京大学大学院農学生命科学研究科

## 澤田純一：ゲノムからみた医薬品の安全性

日本人類遺伝学会第52回大会 (2007.9)

斎藤嘉朗, 佐伯真弓, 佐井君江, 前川京子, 鹿庭なほ子, 澤田純一, 川本 学\*, 斎藤 聡\*, 鎌谷直之\*: 血清総ビリルビン値上昇へのUGT1A1ハプロタイプ・コンビネーション (\*60-#IB) の関与

日本人類遺伝学会第52回大会 (2007.9)

\* 東京女子医科大学

Tamehiro, N., Shigemoto-Mogami, Y., Okuhira, K., Suzuki, K., Sato, R., Nagao, T., Nishimaki-Mogami, T.: **SREBP-2- and LXR-driven dual promoter system mediates unique response of hepatic ABCA1 gene expression to cellular cholesterol status**

5th International Atherosclerosis Society-Sponsored HDL Workshop (2007.10)

\* 東京大学大学院農学生命科学研究科

Tamehiro, N., Shigemoto-Mogami, Y., Okuhira, K., Nishimaki-Mogami, T.: **SREBP-2- and LXR-driven dual promoter regulation of hepatic ABCA1 gene expression: Mechanism underlying the unique response to cellular cholesterol status**

XVI International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism (2007.10)

Saito, Y., Tohkin, M., Fukushima-Uesaka, H., Maekawa, K., Sai, K., Hasegawa, R., Kamatani, N.<sup>\*1</sup>, Suzuki, K.<sup>\*2</sup>, Kajio, H.<sup>\*3</sup>, Kuzuya, N.<sup>\*3</sup>, Noda, M.<sup>\*3</sup>, Yanagawa, T.<sup>\*2</sup>, Yasuda, K.<sup>\*3</sup> and Sawada, J.: **Haplotype structures of ABCC8 and KCNJ11 genes and their influence on glimepiride efficacy**

8th International ISSX (International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting (2007.10)

\*<sup>1</sup> 東京女子医科大学\*<sup>2</sup> 練馬総合病院\*<sup>3</sup> 国立国際医療センター

Sai, K., Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Kaniwa, N., Shirao, K., Yamamoto, N., Hamaguchi, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Yamada, Y., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N. and Sawada, J.: **Impact of CYP3A4 Haplotypes on Irinotecan Pharmacokinetics**

## in Japanese Cancer Patients

8th International ISSX (International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting (2007.10)

\* 国立がんセンター

Maekawa, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Kurose, K., Kaniwa, N., Kawamoto, M.<sup>\*1</sup>, Kamatani, N.<sup>\*1</sup>, Kato, K.<sup>\*2</sup>, Hamaguchi, T.<sup>\*2</sup>, Yamada, Y.<sup>\*2</sup>, Shirao, K.<sup>\*2</sup>, Shimada, Y.<sup>\*2</sup>, Muto, M.<sup>\*2</sup>, Doi, T.<sup>\*2</sup>, Ohtsu, A.<sup>\*2</sup>, Yoshida, T.<sup>\*2</sup>, Matsumura, Y.<sup>\*2</sup>, Saijo, N.<sup>\*2</sup> and Sawada, J.: **Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese**

8th International ISSX (International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting (2007.10)

\*<sup>1</sup> 東京女子医科大学\*<sup>2</sup> 国立がんセンター

Okuhira, K., Fitzgerald, M.L.<sup>\*</sup>, Tamehiro, N.<sup>\*</sup>, Freeman, M.W.<sup>\*</sup>, Shigemoto-Mogami, Y., Suzuki, K., Nishimaki-Mogami, T.: **The Guanine Exchange Factor 11 PDZ Protein Binds ABCA1 Positively Regulating Transporter Expression and Cholesterol Efflux via Rho Activation**

American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11)

\* Lipid Metabolism Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

中田晋太郎\*, 斎藤嘉朗, 佐伯真弓, 澤田純一, 埴岡伸光\*, 成松鎮雄\*: ヒトHNF4αを介した転写活性化に及ぼすSHPの影響

第46回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (2007.11)

\* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

為広紀正, 最上-重本由香里, 掛谷知志, 奥平桂一郎, 鈴木和博, 佐藤隆一郎\*, 長尾 拓, 最上(西巻)知子: 肝のABCA1はSREBP-2とLXR応答性の新規の二重プロモーターにより特異なコレステロール発現調節を受ける

第29回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (2007.11)

\* 東京大学大学院農学生命科学研究科

為広紀正, 最上(重本)由香里, 掛谷知志, 奥平桂一郎, 鈴木和博, 佐藤隆一郎\*, 長尾 拓, 最上(西巻)知子:  
**ABCA1の肝特異的なコレステロール発現応答をもたらす二重のプロモーター制御の発見**

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会  
合同大会 (2007.12)

\* 東京大学大学院農学生命科学研究科

斎藤嘉朗, 頭金正博, 福島(上坂)浩実, 前川京子, 佐井君江, 長谷川隆一, 鎌谷直之<sup>\*1</sup>, 鈴木佳寿子<sup>\*2</sup>, 柳川達生<sup>\*2</sup>, 梶尾 裕<sup>\*3</sup>, 葛谷信明<sup>\*3</sup>, 野田光彦<sup>\*3</sup>, 安田和基<sup>\*3</sup>, 澤田純一: スルホニルウレア剤グリメピリドの有効性に対する受容体ABCC8及びトランスポーター ABCG2のハプロタイプの影響

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会  
合同大会 (2007.12)

<sup>\*1</sup> 東京女子医科大学

<sup>\*2</sup> 練馬総合病院

<sup>\*3</sup> 国立国際医療センター

斎藤嘉朗, 宇梶真帆, 福島(上坂)浩実, 前川京子, 香取典子, 鹿庭なほ子, 吉田輝彦\*, 軒原 浩\*, 関根郁夫\*, 国頭英夫\*, 大江裕一郎\*, 山本 昇\*, 田村友秀\*, 西條長宏\*, 澤田純一: 日本人におけるVDR遺伝子の多型解析

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 国立がんセンター

金 秀良, 斎藤嘉朗, 佐井君江, 黒瀬光一, 前川京子, 鹿庭なほ子, 小澤正吾, 鎌谷直之<sup>\*1</sup>, 白尾国昭<sup>\*2</sup>, 山本昇<sup>\*2</sup>, 濱口哲弥<sup>\*2</sup>, 国頭英夫<sup>\*2</sup>, 大江裕一郎<sup>\*2</sup>, 山田康秀<sup>\*2</sup>, 田村友秀<sup>\*2</sup>, 吉田輝彦<sup>\*2</sup>, 南 博信<sup>\*2</sup>, 大津 敦<sup>\*2</sup>, 西條長宏<sup>\*2</sup>, 澤田純一: 日本人におけるSLCO1B1遺伝子の多型解析及び主要ハプロタイプ解析

日本薬学会第128年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 東京女子医科大学

<sup>\*2</sup> 国立がんセンター

前川京子, Tong Yin\*, 神出 計\*, 斎藤嘉朗, 原川則子, 小久保喜弘\*, 河野雄平\*, 峰松一夫\*, 成富博章\*, 宮田敏行\*, 澤田純一: 日本人における薬物代謝酵素CYP2C9の新規遺伝子多型の機能解析及びロサルタンの血圧降下作用に対する影響

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 国立循環器病センター

奥平桂一郎, 最上(重本)由香里, 澤田純一, 最上(西巻)知子: GEF11によるABCA1安定化機構  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

佐井君江, 斎藤嘉朗, 福島(上坂)浩実, 鹿庭なほ子, 最上知子, 白尾国昭\*, 濱口哲弥\*, 山本 昇\*, 国頭英夫\*, 大江裕一郎\*, 田村友秀\*, 山田康秀\*, 南 博信\*, 松村保広\*, 大津 敦\*, 吉田輝彦\*, 西條長宏\*, 澤田純一: CYP3A4遺伝子多型の日本人癌患者におけるイリノテカン薬物動態への影響

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 国立がんセンター

最上(重本)由香里, 奥平桂一郎, 佐藤陽治, 為広紀正, 篠崎陽一, 鈴木和博, 長尾 拓, 影近弘之\*, 澤田純一, 最上(西巻)知子: RXRアゴニストPA024はコレステロール低下・抗炎症作用を示し, 動脈硬化病変の形成を抑制する

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究部

Teshima R., Okunuki H., Nakamura R., Sawada J.: **The effect of plant oil on oral sensitization of mice with ovomucoid.**

13<sup>th</sup> International congress of mucosal immunology (2007.7)

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 (6)

第14回免疫毒性学会 (2007.9)

\* 食品薬品安全センター

手島玲子, 奥貫晴代, 中村亮介, 佐藤雄嗣, 穂山 浩, 澤田純一: 食物アレルゲン(オボムコイド)のマウス経口感作への油脂の影響について

第14回免疫毒性学会 (2007.9)

Teshima R., Nakamura R: **Development of allergen database for food safety (ADFS)**

HESI new methods workshop (2007.10)

手島玲子, 奥貫晴代, 中村亮介, 澤田純一: オボムコイド (OVM) のマウス経口感作について  
第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2007.10)

Teshima, R.: **GMO safety-assessment in Japan**  
The 2007 International Symposium of Kyung Hee University (2007.10)

手島玲子, 中村亮介, 中村里香, 蜂須賀暁子, 澤田純一, 渋谷 淳: 臭素化難燃剤の発達期免疫影響について  
日本薬学会128年会 (2008.3)

Satoh R, Koyano S, Takagi K, Nakamura R, Teshima R, Sawada J.: **Characterization of BWp16, a candidate major allergen in buckwheat**  
2nd International Symposium on Molecular Allergology (2007.4)

中島 治, 菊池 裕, 手島玲子, 松田治男\*, 澤田純一:  
組換えヒトプリオンタンパクの発現と精製  
2007年プリオン研究会 (2007.8)

\* 広島大院生物圏科学

中村亮介, 手島玲子, 蜂須賀暁子, 中村里香, 澤田純一, 渋谷 淳<sup>\*1</sup>: 母動物への臭素化難燃剤HBCDの周産期暴露の仔ラット免疫系への影響  
第14回日本免疫毒性学会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> 東京農工大学

Nakamura R, Teshima R, Sawada J.: **Quantification of FcεRI-bindable human IgE using chimeric EGF receptor**  
World Allergy Congress 2007 (2007.12)

中村里香, 手島玲子, 佐藤里絵, 中島 紫, 川崎ナナ, 山口照英, 澤田純一, 名古屋博之<sup>\*1</sup>: GM遺伝子組換えアマゴの安全性研究—アレルギー性について  
第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

<sup>\*1</sup> (独) 水産総合研究センター 養殖研究所

中村亮介, 中村里香, 手島玲子, 澤田純一: キメラEGF

受容体を用いるヒトIgE結合性の定量

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同年会 (2007.12)

佐藤里絵, 児矢野聡, 高木加代子, 中村里香, 手島玲子, 澤田純一: リコンビナントソバアレルギーBWp16の免疫化学的解析  
第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

中島 治, 菊池 裕, 手島玲子, 松田治男\*, 澤田純一:  
組換えヒトプリオンタンパクの発現と精製  
第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\* 広島大院生物圏科学

中島 治, 児矢野聡, 稲山 浩, 澤田純一, 手島玲子:  
組換え食品中のCry3Bb1と食物アレルギー患者血清との反応性評価の研究  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

中村亮介, 手島玲子, 蜂須賀暁子, 佐藤雄嗣, 中村里香, 澤田純一, 渋谷 淳<sup>\*1</sup>: 臭素化難燃剤TBBPAの周産期暴露の仔ラット免疫系への影響  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 東京農工大学

中村里香, 手島玲子, 中村亮介, 伊納義和<sup>\*1</sup>, 古野忠秀<sup>\*1</sup>, 中西 守<sup>\*1</sup>, 三島 敏<sup>\*2</sup>: プロポリスの抗アレルギー作用  
第128年会日本薬学会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 愛知学院大学薬学部

<sup>\*2</sup> アピ (株)

佐藤里絵, 中村里香, 小松 晃<sup>\*1</sup>, 大島正弘<sup>\*1</sup>, 手島玲子: 高トリプトファン含有遺伝子組換えイネ系統のアレルギー性に関する研究  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構 作物研究所 稲遺伝子技術研究チーム

蜂須賀暁子, 児矢野聡, 菊池 裕, 中島 治, 青笹正義<sup>\*1</sup>, 松田治男<sup>\*1</sup>, 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本鎖抗体の精製  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*<sup>1</sup> 広島大院生物圏科学

豊田安基江<sup>\*1</sup>, 穂山 浩, 杉村光永<sup>\*1</sup>, 坂田こずえ, 古井 聡<sup>\*2</sup>, 橋田和美<sup>\*2</sup>, 江坂宗春<sup>\*3</sup>, 米谷民雄: キャピラリー型定量PCR装置による遺伝子組換えトウモロコシの定量条件の検討

日本農芸化学会中四国支部第18回講演会 (2007.5)

\*<sup>1</sup> 広島県保健環境センター

\*<sup>2</sup> (独) 食品総合研究所

天野博雄\*, 根岸 泉\*, 石川 治\*, 穂山 浩: 精神的ストレスによる搔破行動に対するオピオイド受容体の影響—アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける検討  
第57回日本アレルギー学会春季臨床大会ミニシンポジウム (2007.6)

\* 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学

荒川史博\*, 津嶋容子\*, 大西邦義\*, 伊藤澄夫\*, 穂山 浩, 吉岡靖雄, 米谷民雄: コチニール色素のアレルゲン蛋白質の解析と夾雑蛋白質分析法の検討 (第2報)  
第13回日本食品化学会学術大会 (2007.6)

\* 三栄源エフ・エフ・アイ (株)

穂山 浩, 佐々木伸大<sup>\*1</sup>, 坂田こずえ, 渡邊敬浩, 大森清美<sup>\*2</sup>, 豊田安基江<sup>\*3</sup>, 菊池 裕, 古井 聡<sup>\*4</sup>, 橋田和美<sup>\*4</sup>, 小関良宏<sup>\*1</sup>, 米谷民雄: 加工食品における中国産の安全性未審査GM米の同定と検出法  
第13回日本食品化学会学術大会 (2007.6)

\*<sup>1</sup> 東京農工大学

\*<sup>2</sup> 神奈川県衛生研究所

\*<sup>3</sup> 広島県保健環境センター

\*<sup>4</sup> (独) 食品総合研究所

酒井裕美子<sup>\*1</sup>, 矢野竹男<sup>\*1</sup>, 内田浩二<sup>\*1</sup>, 中尾義喜<sup>\*1</sup>, 石畑公江<sup>\*2</sup>, 仲野 茂<sup>\*2</sup>, 山田敏広<sup>\*2</sup>, 酒井信夫, 穂山 浩, 米谷民雄: PCR法を用いた食品中のクルミの検知法について

第13回日本食品化学会学術大会 (2007.6)

\*<sup>1</sup> オリエンタル酵母工業 (株)

\*<sup>2</sup> 日清食品 (株)

鈴木友紀子<sup>\*1</sup>, 水谷夕海<sup>\*1</sup>, 中村幹彦<sup>\*1</sup>, 伊藤 敦<sup>\*1</sup>, 穂山 浩, 酒井信夫, 近藤一成, 米谷民雄, 加藤重城<sup>\*2</sup>, 秋元政信<sup>\*2</sup>: 水晶発振子 (QCM) によるオボアルブミンの検出について

第13回日本食品化学会学術大会 (2007.6)

\*<sup>1</sup> (株) アルバック

\*<sup>2</sup> プリマハム (株)

穂山浩: スギヒラタケとアガリクスの科学

第10回天然薬物研究方法論アカデミー (2007.7)

Doi, H., Shibata, H., Shoji, M., Sakai, S. and Akiyama, H.: Novel ELISA system for the detection of walnut protein in processed foods

The 121st AOAC International Annual Meeting and Exposition (2007.9)

\* Morinaga Institute of biological Science Inc, Japan

西山一朗<sup>\*1</sup>, 加藤重城<sup>\*2</sup>, 秋元政信<sup>\*2</sup>, 穂山 浩, 福田哲生<sup>\*3</sup>, 末澤克彦<sup>\*3</sup>, 大田忠親<sup>\*3</sup>: キウイフルーツ等マタタビ属果実中アクチニジンのイムノクロマトグラフィーによる簡易迅速検出法

平成19年度日本園芸学会秋期大会 (2007.9)

\*<sup>1</sup> 駒沢女子短大

\*<sup>2</sup> (株) プリマハム

\*<sup>3</sup> 香川農試

石川信吾\*, 中村真子\*, 菅沼大行\*, 森 啓信\*, 稲熊隆博\*, 佐藤雄嗣, 穂山 浩, 合田幸広:  $\beta$ -カロテンによる抗アレルギー作用について

第50回日本果汁協会果汁技術発表会 (2007.9)

\* カゴメ株式会社

Akiyama, H.: Detection of unauthorized GM rice and individual detection of GM maize varieties in non-identity preserved maize samples

The 2007 International Symposium of Kyung Hee University (2007.10)

穂山 浩, 佐々木伸大<sup>\*1</sup>, 中村文美, 大木果林, 酒井信夫, 近藤一成, 古井 聡<sup>\*2</sup>, 橋田和美<sup>\*2</sup>, 小関良宏<sup>\*3</sup>, 大

野泰雄：加工食品中の国産安全性未審査遺伝子組換えコメの解析

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

\*1 東京農工大学

\*2 (独) 食品総合研究所

Akiyama, H.: **Dietary apple procyanidins inhibit the development of oral sensitization and food allergies**

The 3rd International Conference on Polyphenols and Health (ICPH 2007) (2007.11)

Akiyama, H.: **Prevention of food allergy development by food factors**

The International Conference on Food Factors for Health Promotion (ICOFF2007) (2007.11)

穂山浩：アレルギー物質食品の表示と検知法の現状

第44回日本小児アレルギー学会総会シンポジウム (2007.12)

小口太一<sup>\*1</sup>、大西真理<sup>\*2</sup>、峯岸恭孝<sup>\*3</sup>、笠原正輝<sup>\*4</sup>、児玉貴志<sup>\*4</sup>、穂山 浩、手島玲子、布藤 聡<sup>\*2</sup>、古井 聡<sup>\*1</sup>、橘田和美<sup>\*1</sup>：多重リアルタイムPCR法による遺伝子組換え (GM) トウモロコシ定量スクリーニング分析法の開発

日本農芸化学会2008年大会 (2008.3)

\*1 (独) 食品総合研究所

\*2 (株) ファスマック

\*3 (株) ニッポンジーン

\*4 (独) 農林水産消費技術センター

真野潤一<sup>\*1</sup>、小口太一<sup>\*1</sup>、穂山 浩、手島玲子、日野明寛<sup>\*2</sup>、古井 聡<sup>\*1</sup>、橘田和美<sup>\*1</sup>：多重化リガーゼ連鎖反応を利用した広範な遺伝子組換え農作物の検出技術開発

日本農芸化学会2008年大会 (2008.3)

\*1 (独) 食品総合研究所

\*2 内閣府食品安全委員会

千葉良子<sup>\*</sup>、高橋大輔<sup>\*</sup>、三浦誠司<sup>\*</sup>、穂山 浩：健康食品中のアガリチン含有量の実態調査

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 昭和薬大

Kondo, K., Watanabe, A., Akiyama, H., Maitani, T.:

**Determination of Genotoxic Phenylhydrazine Agaritine in Several Mushrooms using Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry**  
3rd International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (2007.11)

近藤一成、太田小夜香、穂山 浩、大野泰雄：シャンピニオン中のアガリチンについて

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

近藤一成、太田小夜香、手島玲子：共役トリエン脂肪酸 eleostearic acidによるアポトーシス様細胞死誘導

日本薬学会第128年会 (2008.3)

酒井信夫、松田りえ子、杉本敏明<sup>\*1</sup>、米谷民雄：野菜及び野菜加工食品に含まれる硝酸塩に関する研究

第93回日本食品衛生学会 (2007.5)

\*1 日本食品分析センター

Sakai, S., Matsuda, R., Adachi, R., Akiyama, H., Maitani, T., Ohno, Y., Oka, M.<sup>\*1</sup>, Abe, A.<sup>\*2</sup>, Seiki, K.<sup>\*3</sup>, Oda, H.<sup>\*3</sup>, Shiomu, K.<sup>\*4</sup> and Urisu, A.<sup>\*5</sup>: **Interlaboratory evaluation of two kinds of ELISA kits for the determination of crustacean protein in processed foods.**

121<sup>st</sup> AOAC Annual Meeting, (2007.9)

\*1 Nissui Pharmaceutical Co., Ltd

\*2 Nippon Suisan Kaisha, Ltd

\*3 Maruha Nichiro Holdings, Inc

\*4 Tokyo University of Marine Science and Technology

\*5 Fujita Health University

竹口敦子<sup>\*1</sup>、五十嵐尚子<sup>\*1</sup>、酒井信夫、豊田英尚<sup>\*1</sup>、戸井田敏彦<sup>\*1</sup>：コンドロイチン硫酸の経口吸収における分子量の影響。

第51回日本薬学会関東支部大会 (2007.10)

\*1 千葉大学大学院薬学研究院

酒井信夫、穂山 浩、安達玲子、松田りえ子、米谷民雄、大野泰雄：網で分別せずに捕獲した魚介類に含まれるエビ・カニに関する調査。

第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11)

安達玲子、櫻井智子<sup>\*1</sup>、笠原 忠<sup>\*1</sup>、鈴木和博、手島玲子：破骨細胞における中間径フィラメントの役割につい

て

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 共立薬科大学

今井絢美\*1, 安達玲子, 西村哲治, 奥 直人\*2, 鈴木和博: 化学物質が免疫系食細胞の分化に及ぼす影響について

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 東京医薬専門学校

\*2 静岡県立大学

森川 馨, 廣瀬有紀子\*1, 今宮麻奈, 高本哲義\*1, 田崎武信\*2, 竹村玲子: 自発報告に基づく大規模副作用症例データベース (AERS) を用いた抗精神病薬の解析

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 シミック

\*2 塩野義製薬解析センター

竹村玲子, 大塚 文, 小嶋 靖, 太田有子, 芦澤一英, 森川 馨: 海外の安全性情報にみられる市販後の医薬品の副作用

日本薬学会第128年会 (2008.3)

芦澤一英, 小嶋 靖, 大塚 文, 太田有子, 竹村玲子, 森川 馨: 海外における医薬品安全性情報に関する最近の動向 (2007医薬品安全性情報から)

日本薬学会第128年会 (2008.3)

今宮麻奈, 佐賀野修一\*1, 芦澤一英, 竹村玲子, 森川馨: 自発報告に基づく大規模副作用症例データベース (AERS) を用いたHIV治療薬の解析

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 タクミインフォメーションテクノロジー

道廣幸三\*1, 大家正芳\*1, 森川 馨: Gd含有MRI造影剤の腎性全身性線維症とAERSによる解析

日本薬学会第128年会 (2008)

\*1 エーザイ

高見廣行\*1, 松倉竹雄\*1, 森川 馨: Microsoft Office Accessによる副作用シグナル検出システムの作成

日本薬学会第128年会 (2008)

\*1 あすか製薬

浜口和人\*1, 土屋佳英\*1, 田崎武信\*1, 森川 馨: 群逐次デザインの再考

SASユーザー会学術総会2007

\*1 塩野義製薬解析センター

都地昭夫\*1, 長谷川貴大\*1, 田崎武信\*1, 森川 馨: 質的交互作用検定の多地域共同治験への応用

SASユーザー会学術総会2007

\*1 塩野義製薬解析センター

山田忠明\*1, 北西由武\*1, 田崎武信\*1, 森川 馨: Co-primary endpointsに対する多重性の調整

SASユーザー会学術総会2007

\*1 塩野義製薬解析センター

馬場裕子\*1, 落合俊充\*1, 山田忠明\*1, 田崎武信\*1, 森川馨: MMRM解析とLOCF解析の比較

SASユーザー会学術総会2007

\*1 塩野義製薬解析センター

Toyofuku, H., Kubota, H., Morikawa, K: Food poisonings associated with *Campylobacter* in Japan

14th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms (CHRO). (2007.9)

Kunihiro Kubota, Hajime Toyofuku, Fumiko Kasuga, Mieko Iwasaki\*1, Tomomi Nokubo\*2, Shun-ichi Inagaki\*2, Yoshiharu Sakurai\*3, Mayumi Komatsu\*3, Frederic J Angulo\*4, Kaoru Morikawa: Estimation of the burden of gastroenteric diseases study in Miyagi Prefecture, Japan, using physician consultation rates from a retrospective cross-sectional telephone survey

International Association for Food Protection, 94th Annual Meeting (2007.7)

\*1 Sendai City

\*2 Sendai Quarantine Station

\*3 Miyagi Medical Association

\*4 Centers for Disease Control and Prevention, U.S.A.

Kunihiro Kubota, Hajime Toyofuku, Fumiko Kasuga, Mieko Iwasaki<sup>\*1</sup>, Tomomi Nokubo<sup>\*2</sup>, Shun-ichi Inagaki<sup>\*2</sup>, Yoshiharu Sakurai<sup>\*3</sup>, Mayumi Komatsu<sup>\*3</sup>, Frederic J Angulo, Kaoru Morikawa: **Burdens of Illness Study in Japan. A pilot study in Miyagi Prefecture**  
4th Annual International Collaboration on Enteric Disease Burden of Illness meeting (2007.9)

<sup>\*1</sup> Sendai City

<sup>\*2</sup> Sendai Quarantine Station

<sup>\*3</sup> Miyagi Medical Association

<sup>\*4</sup> Centers for Disease Control and Prevention, U.S.A.

豊福 肇, 窪田邦宏, 森川 馨: **Codexに対する取り組み等に関する諸外国の実態調査について**  
日本食品衛生学会第94回学術講演会 (2007.9)

窪田邦宏, 岩崎恵美子<sup>\*1</sup>, 稲垣俊一<sup>\*2</sup>, 野窪智美<sup>\*2</sup>, 桜井芳明<sup>\*3</sup>, 小松真由美<sup>\*3</sup>, 豊福 肇, 春日文子, 森川 馨: **電話住民調査を利用した下痢症被害実態推定**  
第144回日本獣医学会学術集会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> 仙台市

<sup>\*2</sup> 仙台検疫所

<sup>\*3</sup> 宮城県医師会健康センター

窪田邦宏, 岩崎恵美子<sup>\*1</sup>, 稲垣俊一<sup>\*2</sup>, 野窪智美<sup>\*2</sup>, 桜井芳明<sup>\*3</sup>, 小松真由美<sup>\*3</sup>, 豊福 肇, 春日文子, 森川 馨: **電話住民調査による下痢症患者の医療機関受診率推定**  
第28回日本食品微生物学会学術集会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> 仙台市

<sup>\*2</sup> 仙台検疫所

<sup>\*3</sup> 宮城県医師会健康センター

登田美桜, 畝山智香子, 山本 都, 森川 馨: **食品中のトリフェニルメタン系色素の残留に関する研究**  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

Miyou Toda, Miyako Yamamoto, Keiko Tanaka, Takiko Sugita, Chikako Uneyama, and Kaoru Morikawa: **Study on pesticide residues in imported food in Japan**  
American Chemical Society 234<sup>th</sup> National Meeting & Exposition (2007.8)

山本 都, 佐々木史歩, 登田美桜, 畝山智香子, 森川馨: **原因不明食中毒事例への対応に関する研究**

日本薬学会第128年会 (2008.3)

Toyofuku, H: **International prospective of *Vibrio parahaemolyticus*, Burden of Disease, and Control Measures**

International Association for Food Protection, 94th Annual Meeting 2007 (2007.7)

Toyofuku, H: **Far Eastern Perspective on Trade Requirements**

World Seafood Conference (2007.9)

福田吉治<sup>\*1</sup>, 中尾裕之<sup>\*1</sup>, 八幡裕一郎<sup>\*1</sup>, 豊福 肇, 谷口力夫<sup>\*2</sup>, 猪居理恵子<sup>\*2</sup>, 今井博久<sup>\*1</sup>: **WHO Five Keysに基づく食品衛生教育教材の作成**  
第66回日本公衆衛生学会総会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 国立保健医療科学院疫学部

<sup>\*2</sup> 杉並保健所

豊福 肇: **国際食品規格対応における課題と展望—食品安全の新展開**

日本リスク研究学会第20回研究発表会 (2007.11)

Suwimon Keeratipibul<sup>\*1</sup>, Punnida Techaruwichit<sup>\*1</sup>, Yuphakun Chaturongkasumrit<sup>\*1</sup> and Hajime Toyofuku: **Contamination Profile of Coliforms in Cooked Ready-to Eat Shrimps Produced in a Thai Food Processing Plant**

第95回日本食品衛生学会学術講演会 (2008.5)

<sup>\*1</sup> Chulalongkorn University

Takeshi Morita, Shiho Sasaki, Makoto Hayashi, and Kaoru Morikawa: **Role of Cytogenetics Evaluation in Hazard Classification of Chemicals**

8<sup>th</sup> International Symposium on Chromosomal Aberrations (2007.10)

Takeshi Morita, Shiho Sasaki, Makoto Hayashi, Kaoru Morikawa: **Issues on the Application of the GHS Classification Criteria for Germ Cell Mutagens**

1<sup>st</sup> Asian Conference on Environmental Mutagens & 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2007.11)

森田 健, 石光 進, 小嶋 靖, 佐々木史歩, 森川 馨:

## 化学物質の健康有害性に係るGHS分類実施の問題点

第34回日本トキシコロジー学会 (2007.6)

森田 健: 生殖細胞変異原物質のGHS分類

第34回日本トキシコロジー学会シンポジウム (2007.6)

森田 健, 佐々木史歩, 林 真, 森川 馨: GHS分類における専門家判断の役割

日本薬学会第128年会 (2008.3)

Shuichi Hamada<sup>\*1</sup>, Sizuyo Sutou<sup>\*2</sup>, Takeshi Morita, Akihiro Wakata<sup>\*3</sup>, Shougo Asanami<sup>\*4</sup>, Satoko Hosoya<sup>\*5</sup>, Shigenari Ozawa<sup>\*6</sup>, Koji Kondo<sup>\*7</sup>, Madoka Nnkajima<sup>\*8</sup>, Hiroyasu Shimada<sup>\*9</sup>, Koichi Osawa<sup>\*10</sup>, Yasushi Kondo<sup>\*11</sup>, Norihide Asano<sup>\*12</sup>, Hironobu Tamura<sup>\*13</sup>, Nobuhiro Yajima<sup>\*14</sup>, Chiaki Namiki<sup>\*15</sup>, Makoto Hayashi: **Can the Micronucleus Assay be Integrated into the General Toxicity Evaluation?**

1<sup>st</sup> Asian Conference on Environmental Mutagens & 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2007.11)

\*1 Mitsubishi Chemical Safety Institute Ltd.

\*2 Shujitsu University

\*3 Astellas Pharma Inc.

\*4 Otuska Pharmaceutical Factory Inc.

\*5 Safety Research Institute for Chemical Compounds Company Ltd.

\*6 Kissei Pharmaceutical Company Ltd.

\*7 Shionogi &amp; Co., Ltd.

\*8 An-pyo Center

\*9 The Pharmaceutical Manufacturers Association of Tokyo

\*10 Taisho Pharmaceutical Company Ltd.

\*11 Tanabe Seiyaku Company Ltd.

\*12 Nitto Denko Corporation

\*13 Nippon Shinyakau Company Ltd.

\*14 Kagome Company Ltd.

\*15 SSP Company Ltd.

長谷川隆一: 特異体質に関連した副作用に関するリスク

最小化のためのアプローチ: SJS/TENの例

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Hamamura M<sup>\*1</sup>, Furu-kawa H<sup>\*1</sup>, Fukuda N<sup>\*2</sup>, Ito Y<sup>\*2</sup>, Wako Y<sup>\*3</sup>, Yamashita K<sup>\*3</sup>, Takahashi M, Kamata E, Ema M: **Higher Susceptibility**

**Of Newborn Rats To 2-tert-Butylphenol And 2,4-Di-tert-butylphenol Toxicity As Compared With Young Rats**

44<sup>th</sup> Congress of The European Societies of Toxicology (2007.10)

\*1 Panapharm Laboratories, Uto-shi, Kumamoto, Japan

\*2 Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology, Sagamihara-shi, Kanagawa, Japan

\*3 Kashima Laboratory, Mitsubishi Chemical Safety Institute Ltd, Ibaraki, Japan

Tohkin, M.: **Safety Assessments of Drug Metabolites**8<sup>th</sup> International ISSX Meeting (2007.10)

Tohkin, M.: **Japan's Study Group on Ethnic Factors in Clinical Data: Purpose and Current State**

East Asian Pharmaceutical regulatory Symposium 2008 (2008.4)

M. Saeki, K. Kurose, M. Tohkin and R. Hasegawa: **Identification of vitamin D receptor response elements in the human MDR1 gene.**

The 8<sup>th</sup> International ISSX Meeting. Sendai, Japan (2007.10)

黒瀬光一, 佐伯真弓, 頭金正博, 長谷川隆一: 甲状腺ホルモン受容体を介したヒトMDR1遺伝子の発現誘導機構  
第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会  
合同大会 (2007.12)

黒瀬光一, 佐伯真弓, 頭金正博, 長谷川隆一: 甲状腺ホルモンおよび活性型ビタミンD3によるヒトMDR1の発現誘導

日本薬学会第128年会 (2008.3)

Kaniwa, N., Sugiyama, E., Kim, S., Saito, Y., Hasegawa, R., Ueno, H.<sup>\*1</sup>, Okusaka, T.<sup>\*1</sup>, Furuse, J.<sup>\*2</sup>, Ishii, H.<sup>\*2</sup>, Yoshida, T.<sup>\*3</sup>, Saijo, N.<sup>\*2</sup>, and Sawada, J.: **Population pharmacokinetics and toxicities of gemcitabine in Japanese cancer patients**

8<sup>th</sup> Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (2007.8)

\*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

Ueno, H.<sup>\*1</sup>, Okusaka, T.<sup>\*1</sup>, Saijo, N.<sup>\*2</sup>, Furuse, J.<sup>\*2</sup>, Sato, Y.<sup>\*3</sup>, Yoshida, T.<sup>\*3</sup>, Sugiyama, E., Kim, S., Kaniwa, N., Sawada, J.: **Association of genetic polymorphisms with survival in Japanese pancreatic cancer patients treated with gemcitabine**  
14<sup>th</sup> European Cancer Conference (2007.9)

<sup>\*1</sup> 国立がんセンター中央病院

<sup>\*2</sup> 国立がんセンター東病院

<sup>\*3</sup> 国立がんセンター研究所

鹿庭なほ子, 杉山永見子, 金 秀良, 斎藤嘉朗, 奥坂拓志<sup>\*1</sup>, 西條長宏<sup>\*2</sup>, 古瀬純司<sup>\*2</sup>, 鎌谷直之<sup>\*3</sup>, 長谷川隆一, 吉田輝彦<sup>\*4</sup>, 上野秀樹<sup>\*1</sup>, 澤田純一: **ゲムシタピンの薬物動態及び有害事象に及ぼすCytidine Deaminaseの遺伝子多型の影響**  
日本人類遺伝学会第52回大会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> 国立がんセンター中央病院

<sup>\*2</sup> 国立がんセンター東病院

<sup>\*3</sup> 東京女子医科大学

<sup>\*4</sup> 国立がんセンター研究所

鹿庭なほ子: **薬理作用から類推できない場合 重症皮膚有害事象の例**  
第4回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (日本薬学会) (2007.10)

杉山永見子, 鹿庭なほ子, 金秀良, 斎藤嘉朗, 長谷川隆一, 前川京子, 澤田純一, 奥坂拓志<sup>\*1</sup>, 古瀬純司<sup>\*2</sup>, 石井 浩<sup>\*2</sup>, 佐藤泰憲<sup>\*3</sup>, Nan Laird<sup>\*3</sup>, 吉田輝彦<sup>\*4</sup>, 西條長宏<sup>\*2</sup>, 上野秀樹<sup>\*1</sup>: **ゲムシタピン治療におけるシチジンデアミナーゼ活性に関連するバイオマーカーの日本人における有用性**  
日本薬学会第128回年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 国立がんセンター中央病院

<sup>\*2</sup> 国立がんセンター東病院

<sup>\*3</sup> ハーバード大学

<sup>\*4</sup> 国立がんセンター研究所

鹿庭なほ子, 頭金正博, 黒瀬光一, 斎藤嘉朗, 長谷川隆一, 高橋幸利<sup>\*1</sup>, 古谷博和<sup>\*1</sup>, 松永佳世子<sup>\*1</sup>, 村松正明<sup>\*1</sup>, 小菅治彦<sup>\*1</sup>, 木下 茂<sup>\*1</sup>, 池田浩子<sup>\*1</sup>, 安部正通<sup>\*1</sup>, 柏木麻理子<sup>\*1</sup>, 宋イシュアン<sup>\*1</sup>, 外園千恵<sup>\*1</sup>, 上田真由美<sup>\*1</sup>, 相原道子<sup>\*1</sup>, 池澤善郎<sup>\*1</sup>: **日本人における重症薬疹発症に関連するバイオマーカーの探索的研究**

日本薬学会第128回年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 厚労科研重症薬疹研究班

早川健太郎<sup>\*1</sup>, 久島士郎<sup>\*1</sup>, 林 譲: **FUMI理論による大気中微粒子の変動解析及び生物剤検知システムへの応用**  
第24回エアロゾル科学・技術研究討論会 (2007.8)

<sup>\*1</sup> 防衛省

林 譲: **生物テロ事態の早期把握と感染経路の推定**  
防衛技術シンポジウム2007 (2007.11)

林 譲, 岩木和夫<sup>\*1</sup>, 伊集院一成<sup>\*2</sup>, 佐藤博泰<sup>\*1</sup>, 竹内尚子<sup>\*3</sup>, 近藤澄子<sup>\*4</sup>, 矢島毅彦<sup>\*5</sup>: **薬剤の調剤時期を示す調剤シーケンスの提案と作成例**  
日本薬学会第128回年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 奥羽大学

<sup>\*2</sup> 田無薬品

<sup>\*3</sup> かもめ薬局北里健康館

<sup>\*4</sup> ピノキオ薬局

<sup>\*5</sup> 東邦大学

伊集院一成<sup>\*1</sup>, 岩木和夫<sup>\*2</sup>, 林 譲, 矢島毅彦<sup>\*3</sup>: **在庫枯渇の危険率に基づく薬局の在庫管理**  
日本薬学会第128回年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 田無薬品

<sup>\*2</sup> 奥羽大学

<sup>\*3</sup> 東邦大学

岩木和夫<sup>\*1</sup>, 小針 剛<sup>\*2</sup>, 石井文由<sup>\*3</sup>, 林 譲, 矢島毅彦<sup>\*4</sup>: **インフルエンザ大流行の早期発見のアルゴリズム**  
日本薬学会第128回年会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 奥羽大学

<sup>\*2</sup> コスモ調剤薬局

<sup>\*3</sup> 明治薬科大学

<sup>\*4</sup> 東邦大学

望月祐志<sup>\*1</sup>, 古明地勇人<sup>\*2</sup>, 石川岳志<sup>\*1</sup>, 中野達也, 山高博<sup>\*1</sup>, 山下勝美<sup>\*3</sup>, 栗崎以久男<sup>\*4</sup>, 田中成典<sup>\*4</sup>: **FMO-MD/MLFMO-CIS (D)法による水和分子の励起状態シミュレーション**  
第1回分子科学討論会2007 (2007.9)

\*1 立教大学

\*2 産業技術総合研究所

\*3 NECソフト株式会社

\*4 神戸大学

望月祐志<sup>\*1</sup>, 中野達也, 田中 皓<sup>\*2</sup>, 石川岳志<sup>\*1</sup>, 三好永作<sup>\*3</sup>, 古明地勇人<sup>\*4</sup>, 山下勝美<sup>\*5</sup>, 村瀬 匡<sup>\*5</sup>, 甘利真司<sup>\*2</sup>, 福澤 薫<sup>\*6</sup>, 櫻井 実<sup>\*7</sup>, 田中成典<sup>\*8</sup>: **フラグメント分子軌道法における大規模Post-HF計算**  
第1回分子科学討論会2007 (2007.9)

\*1 立教大学

\*2 東京大学生産技術研究所

\*3 九州大学

\*4 産業技術総合研究所

\*5 NECソフト株式会社

\*6 みずほ情報総研株式会社

\*7 東京工業大学

\*8 神戸大学

石川岳志<sup>\*1</sup>, 望月祐志<sup>\*1</sup>, 甘利真司<sup>\*2</sup>, 中野達也, 常盤広明<sup>\*1</sup>, 田中成典<sup>\*3</sup>, 田中 皓<sup>\*2</sup>: **FMO法における局在化MP2法を用いた相互作用解析: FILMの開発と応用**  
第1回分子科学討論会2007 (2007.9)

\*1 立教大学

\*2 東京大学生産技術研究所

\*3 神戸大学

Amari, S.<sup>\*1</sup>, Mochizuki, Y.<sup>\*2</sup>, Kato, A.<sup>\*3</sup>, and Nakano, T.: **Visualized Cluster Analysis of Protein-Ligand Interaction (VISCANA) based on the FMO Method with Spin-Component Scaled Second-Order Møller-Plesset Perturbation Theory**  
CBI学会2007年大会 (2007.10)

\*1 東京大学生産技術研究所

\*2 立教大学

\*3 みずほ情報総研株式会社

Hasegawa, K.<sup>\*1</sup>, Iseki, M.<sup>\*2</sup>, Suzuki, T.<sup>\*2</sup>, Matsunaga, S.<sup>\*2</sup>, Nakano, T., Watanabe, M.<sup>\*2</sup>: **Flavin-Binding Properties of Eukaryotic BLUF Domains of Photoactivated Adenylyl Cyclase (PAC) in Euglena gracilis: Ab initio Fragment Molecular Orbital (FMO) Calculations**  
CBI学会2007年大会 (2007.10)

\*1 アドバンスソフト株式会社

\*2 総合研究大学院大学

Kobayasi, M.<sup>\*1</sup>, Ogawa, T.<sup>\*1</sup>, Nakano, T.: **Optimizing pharmacophore of a protein ligand complex 3D structure by Fragment Molecular Orbital method**  
CBI学会2007年大会 (2007.10)

\*1 アドバンスソフト株式会社

中野達也: **生体巨大分子系の電子状態計算の現状と展望—フラグメント分子軌道法を中心に—**  
並列生物情報処理イニシアティブ (IPAB) 第8回シンポジウム (2007.11)

中野達也: **タンパク質—化学物質相互作用のマルチスケールシミュレーション**  
地球シミュレータ産業利用シンポジウム (2007.12)

長谷川浩司<sup>\*1</sup>, 伊関峰生<sup>\*2</sup>, 鈴木武士<sup>\*2</sup>, 松永 茂<sup>\*2</sup>, 中野達也, 渡辺正勝<sup>\*2</sup>: **フラグメント分子軌道法によるミドリムシ光センサー PACとフラビン発色団との相互作用解析**  
日本農芸化学会2008年度大会 (2008.3)

\*1 アドバンスソフト株式会社

\*2 総合研究大学院大学

井上 達, 平林容子: **ゴンパーツ函数を指標とした生体異物相互作用の加齢に及ぼす影響.**  
第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

Inoue T.: **Keynote Address Overseas Efforts Relating to the Endocrine Disruption Effects of Chemicals “Effect of Endocrine Disruptors on Health – WHO activity-”.**

International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals – General Overview of the Endocrine Disruption Effects of Chemicals- (2007.12)

Inoue T, Hirabayashi Y.: **Plenary Lecture 6: Principal component analysis differentiates murine gene chip profiles of radiation-induced and spontaneous myeloid leukemias.**

The 6<sup>th</sup> Princess Chulabhorn International Science Congress “The Interface of Chemistry and Biology in

the “omics” Era: Environment & Health and Drug Discovery” (2007.11)

Inoue T.: **Attenuation of oxidative stress in the Trx-overexpression mice: Study on benzene induced hemopoietic malignancies.**

The 4<sup>th</sup> Meeting of International REDOX Network (2007.11)

井上 達, 尹 秉一, 児玉幸夫, 菅野 純, 藤井義明\*, 平林容子: **ベンゼンの造血障害発現機構: 多環芳香族炭化水素受容体の関与と骨髄特異的異物代謝の関与の役割について.**

第69回日本血液学会総会 (2007.10)

\* 筑波大学

井上 達, 尹 秉一, 李 光勲, 金子豊蔵, 黒川雄二\*<sup>1</sup>, 菅野 純, 藤井義明\*<sup>2</sup>, 平林容子: **AhR, a suppressor gene: mice with low AhR or KO exhibit a shortened lifespan with early onset of spontaneous neoplasms.**

第66回日本癌学会総会 (2007.10)

\*<sup>1</sup> 佐々木研究所

\*<sup>2</sup> 筑波大学

Inoue T, Kodama Y.: **Symposia; Theme 3 3Rs in Education; Session 3-4 Lifelong education and training skills: T3-4-4 Future alternatives in “3Rs”: Learning from history.**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences - review progress made toward the 3Rs - (2007.8)

井上 達, 平林容子: **ゴンベルツ函数を指標としたトキシコロジーにおける加齢変化の意義について**

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

Inoue T, Hirabayashi Y.: **Gompertzian expression of the lifespan elucidates a theoretical and toxicological ultimate risk.**

International Congress of Toxicology XI (2007.7)

井上 達, 平林容子: **話題提供「老化と環境化学物質生体応答」**

日本基礎老化学会第30回大会 (2007.6)

Inoue T.: **Session 4: Conclusion and future vision.**

International Perspectives on Dietary Supplement Regulation (2007.4)

菅野 純: **Chemosphere-Biosphere Interaction解析ツールとしてのPercellome Toxicogenomics**

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 特別講演 (2007.6)

Jun Kanno: **Percellome Toxicogenomics Project and its possible contribution to 3R's, 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (WC6)**

第6回国際動物実験代替法会議 (2007.8)

種村健太郎, 五十嵐勝秀, 北嶋 聡, 菅野 純: **エストロゲン受容体 $\alpha$ 型の非翻訳領域遺伝子改変マウスの脳構造および脳機能解析**

第24回日本疾患モデル学会総会 (2007.9)

Kanno J, Aisaki K, Igarashi K, Nakatsu N, Kodama Y, Takagi A, Kitajima S: **TCDD-TCDF Comparison of the mouse liver transcriptome by percellome analysis A research for the gene by TEF gene by time and dose-dependent responses -**

Dioxin 2007 (2007.9)

菅野 純, 相崎健一, 中津則之, 北嶋 聡, 児玉幸夫, 小川幸男: **Percellome Toxicogenomics for the Development of Mechanism-based Predictive Toxicology**

第66回日本癌学会総会, シンポジウム「がん創薬におけるイノベーション」(2007.10)

Jun Kanno: **Percellome Toxicogenomic Project for Predictive Toxicology**

8th International ISSX meeting (2007.10)

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Satoshi Kitajima, Yukio Kodama, Yukio Ogawa: **Percellome Toxicogenomics project for mechanism based predictive toxicology: An approach to minimizing toxicity in drug development**

The 1st Asia Pacific Regional Meeting (APISSX) of International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX) (2007.12)

菅野 純, 広瀬明彦, 高木篤也: **ナノマテリアルの毒性**



## 試験, 毒性評価

日本薬学会第128年会 (2008.3)

菅野 純: トキシコゲノミクス (Percellome Project) を基盤とした分子毒性学の展開の試み

第145回日本獣医学会学術集会 日本比較薬理学・毒性学会 (2008.3)

種村健太郎, 五十嵐勝秀, 相崎健一, 北嶋 聡, 菅野 純: 授乳期マウスへのドーモイ酸投与による遅発性神経行動毒性の発現メカニズム解析

第145回 日本獣医学会学術集会 (2008.3)

種村健太郎, 五十嵐勝秀, 中津則之\*, 相崎健一, 北嶋 聡, 児玉幸夫, 菅野 純: アセフェート暴露によるマウス神経行動毒性とその発現機構のPercellome解析

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\*1 独立行政法人 医薬基盤研究所

種村健太郎, 五十嵐勝秀, 北嶋 聡, 菅野 純: エストロゲン受容体 ( $\alpha$ 型) 非翻訳領域遺伝子改変マウスの脳構造および脳高次機能解析

第100回日本繁殖生物学会大会 (2007.10)

五十嵐勝秀, 北嶋 聡, 種村健太郎, 菅野 純: エストロゲン受容体 $\alpha$ 型の非翻訳領域遺伝子改変マウスの妊娠維持不良解析

第100回日本繁殖生物学会大会 (2007.10)

Igarashi, K.: Pulmonary Toxicogenomics as a part of multi-organ Percellome Project

Toxicogenomics Gordon Conference (2007.6)

三木康宏\*, 長崎修治\*, 赤平純一\*, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 鈴木 貴\*, 笹野公伸\*: ヒト骨芽細胞における内分泌攪乱物質の影響

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

\* 東北大学大学院医学系研究科・医学部・病理病態学講座 病理診断学分野

五十嵐勝秀, 種村健太郎, 中津則之\*, 相崎健一, 北嶋 聡, 菅野 純: 化学物質によるエピジェネティック制御機構障害の神経幹細胞をモデルにしたPercellome解析

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

\* 独立行政法人 医薬基盤研究所

種村健太郎, 五十嵐勝秀, 中津則之, 相崎健一, 北嶋 聡, 児玉幸夫, 菅野 純: アセフェート暴露によるマウス神経行動毒性の発現機構のPercellome解析

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

北嶋 聡, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 中津則之, 菅野 純: モデル催奇形性物質を用いた発生トキシコゲノミクス (Percellome手法) 解析

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Tsuboi, I., Kodama, Y., Kanno, J., Inoue, T.: Role of Cx32 in steady-state hematopoiesis and leukemogenesis: study in the Cx32-knockout mice

Society of Toxicology 47th Annual Meeting & ToxExpo (2008.3)

平林容子, 尹 秉一, 壺井 功, 児玉幸夫, Ott, Thomas\*, 菅野 純, 井上 達: 造血幹/前駆細胞におけるコネクシン32の特異的発現: KSL分画における細胞周期制御と幹細胞性の維持について

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

\* Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Igarashi, K., Kanno, J., Yodoi, J., Inoue, T.: Xenobiotic response in Thioredoxin gene modified mice

The 4th Meeting of International REDOX Network (2007.10.)

\* University of Kyoto

壺井 功\*, 原田智紀\*, 平林容子, 菅野 純, 井上 達, 相澤 信\*: ネオプテリンのストローマ細胞を介する肥満細胞造血制御.

第69回日本血液学会総会 (2007.10)

\* 日本大学

平林容子, 尹 秉一, 壺井 功, 霍 艶, 李 光勳, 井上 達: 造血幹細胞におけるコネクシン (Cx) 32の発現とCx32の造血前駆細胞の細胞周期抑制維持機構について

て。

第69回日本血液学会総会 (2007.10)

平林容子, 尹 秉一, 李 光勲, 藤井義明<sup>\*1</sup>, 金子豊蔵, 黒川雄二<sup>\*2</sup>, 菅野 純, 井上 達: **Hemopoietic progenitors express aryl hydrocarbon receptors that suppress the cell cycle, thereby restoring their stemness**

第66回日本癌学会総会 (2007.10)

<sup>\*1</sup> 筑波大学

<sup>\*2</sup> 佐々木研究所

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Li, G.X., Kanno, J., Fujii-Kuriyama, Y., Inoue, T.: **Aryl hydrocarbon receptor suppresses spontaneous neoplasms and extends life span: possible mechanism implied by hematopoietic stem cell kinetics.**

27th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (Dioxin 2007) (2007.9)

\* Tsukuba University

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Tsuboi, I., Huo, Y., Kodama, Y., Kanno, J., Ott, T.<sup>\*1</sup>, Trosko, J.E.<sup>\*2</sup>, Inoue, T.: **A new toxicological biomarker, connexin 32, in the hematopoietic stem cells: the deficiency induced a prolongation of chemical damage and an increased incidence of leukemogenesis**

International Congress of Toxicology XI (2007.7)

<sup>\*1</sup> Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

<sup>\*2</sup> Michigan State University, College of Human Medicine

平林容子, 尹 秉一, 壺井 功, 霍 艶, 児玉幸夫, 菅野 純, Ott, Thomas<sup>\*1</sup>, Trosko, James E<sup>\*2</sup>, 井上 達: **造血幹細胞や未熟前駆細胞におけるCx32の発現の毒性的意義**

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

<sup>\*1</sup> Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

<sup>\*2</sup> Michigan State University, College of Human Medicine

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Tsuboi, I., Huo, Y., Kodama, Y., Kanno, J., Ott, T.<sup>\*1</sup>, Trosko, J.E.<sup>\*2</sup>, Inoue, T.: **Hemato-**

**poietic progenitor cell specific expression of Cx32: Possible role in the steady state hematopoiesis and the leukemogenesis.**

5<sup>th</sup> ISSCR Annual Meeting (2007.6)

<sup>\*1</sup> Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

<sup>\*2</sup> Michigan State University, College of Human Medicine

壺井 功\*, 原田智紀\*, 平林容子, 菅野 純, 井上 達, 相澤 信\*: **加齢に伴う造血間質細胞の機能低下により炎症時の肥満細胞造血反応は低下する**

日本基礎老化学会第30回大会 (2007.6)

\* 日本大学

松島裕子, 菅野 純: **基礎飼料CRF-1とPhytoestrogen low dietの Maus 妊娠期・授乳期摂取による雌雄仔への影響**

環境ホルモン学会第10回研究発表会 (2007.12)

松島裕子, 内田雄幸, 斉藤 実, 鹿庭正昭, 関田清司, 小川幸男, 井上 達, 菅野 純: **殺虫剤Thaniteのラットを用いた28日間反復強制経口投与毒性試験**  
第44回全国衛生化学技術協議会年回 (2007.11)

北嶋 聡: **トキシコゲノミクスを用いた毒性予測の迅速・精細化研究**

日本実験動物医学会・教育シンポジウム — 動物実験代替法における分子毒性学的アプローチ (第54回日本実験動物学会関連集会) (2007.5)

北嶋 聡, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 中津則之, 相賀裕美子<sup>\*1</sup>, 菅野 純: **モデル催奇形性物質を用いた発生トキシコゲノミクス (Percellome手法) 解析**

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

<sup>\*1</sup> 国立遺伝学研究所

Kitajima, S., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N. and Kanno, J.: **Fetus (developmental) toxicogenomics for addressing the embryotoxicity induced by chemicals. Demonstration by a model teratogen cycloamine**

6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the life Sciences (2007.8)

中村昌文<sup>\*1</sup>, 半田洋士<sup>\*1</sup>, J.D.Gordon<sup>\*2</sup>, G.C.Clark<sup>\*2</sup>, 小野 敦, 小島 肇: **LUMI-cell ERアッセイ法の基礎性**

## 能及び国際的バリデーション計画について

第10回環境ホルモン学会研究発表会・国際シンポジウム  
(2007.12)

\*<sup>1</sup> 日吉 (株)

\*<sup>2</sup> Xenobiotic Detection Systems Inc.

Urushidani, T.\*<sup>1,2</sup>, Ono, A., Nakatsu, N.\*<sup>2</sup>, Miyagishima, T.\*<sup>2</sup> and Ohno, Y.: **The second stage of the Toxicogenomics Project in Japan: a multicenter validation study of gene expression in rat liver**

47th Annual meeting of Society of Toxicology, USA  
(2008.3)

\*<sup>1</sup> 同志社女子大学

\*<sup>2</sup> (独) 医薬基盤研究所

## 種村健太郎：精細胞分化におけるテロメア動態解析

東京大学大学院セミナー (2007.5)

高橋 雄, 高木篤也, 平岡秀一\*<sup>1</sup>, 古関明彦\*<sup>1</sup>, Alan Rawls\*<sup>2</sup>, 菅野 純, 相賀裕美子\*<sup>3</sup>: **Transcription factors Mesp2 and Paraxis have critical roles in axial musculoskeletal formation.**

第40回日本発生生物学会 (2007.5)

\*<sup>1</sup> 理研横浜研究所

\*<sup>2</sup> アリゾナ州立大学

\*<sup>3</sup> 国立遺伝学研究所

Takagi, A., Kitajima, S., Nakatsu, N., Igarashi, K., Aisaki, K., Ema, M. and Kanno, J.: **Quantitative microarray analysis by "Percellome" method on murine embryonic stem cells and embryoid bodies**

47<sup>th</sup> Annual Meeting of Society of Toxicology, USA  
(2008.3)

高木篤也, 中津則之, 五十嵐勝秀, 相崎健一, 菅野 純:  
マウス口蓋形成過程に発現する遺伝子のPercellome手法を用いた定量的マイクロアレイ解析

第30回日本分子生物学会年会 (2007.12)

高木篤也, 北嶋 聡, 中津則之, 五十嵐勝秀, 相崎健一, 菅野 純: マウスES細胞分化系における分化マーカー遺伝子発現パターンの解析 (その2)

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

佐藤 薫, Ventura, R.E.\*<sup>1</sup>, Goldman, J.E.\*<sup>1</sup>, 中澤憲一:  
**hGFAPプロモーター下流にDsRedをもつレンチウィルスを用いたアストロサイト特異的標識法の確立**  
第30回日本神経科学大会 (2007.9)

\* Department of Pathology and the Center for Neurobiology and Behavior, Columbia University

Sato, K., Ventura, R.E.\*<sup>1</sup>, Goldman, J.E.\*<sup>1</sup>, Nakazawa, K.: **Astrocyte-specific labeling with a recombinant lentiviral vector carrying DsRed protein driven by a human glial fibrillary acidic protein promoter**

2007 Annual Meeting of Society for Neuroscience (2007.10)

\* Department of Pathology and the Center for Neurobiology and Behavior, Columbia University

佐藤 薫, Cui, Y.\*<sup>1</sup>, Yu, S.\*<sup>1</sup>, 大和田智彦\*<sup>1</sup>, 中澤憲一:  
タモキシフェンと類縁化合物のアストロサイトグルタミン酸トランスポーターに対する作用  
第81回日本薬理学会年会 (2008.3)

\* 東京大学

Sato, K., Matsuki, N.\*<sup>1</sup>, Nakazawa, K.: **Estrogens inhibit L-glutamate uptake by astrocytes by membrane estrogen receptor alpha**

US-Japan joint meeting for glia research (2008.3)

\* Univ. Tokyo

Ishida, S., Tanabe, H.\*<sup>1</sup>, Sawada, J., Ozawa, S.\*<sup>2</sup>, Nakazawa, K.: **Analysis of Copy Number Variations (CNVs) of Drug Metabolizing Enzyme Related Genes in Japanese Population**

8<sup>th</sup> International ISSX meeting (2007.10)

\*<sup>1</sup> 総合研究大学院大学

\*<sup>2</sup> 岩手医科大学

堀内新一郎, 石田誠一, 小澤正吾\*<sup>1</sup>, 宮島敦子, 簾内桃子, 本郷有克\*<sup>2</sup>, 石川陽一\*<sup>2</sup>, 中澤憲一: ラジアルフロ一型バイオリクターを用いた三次元培養条件下における薬物動態関連遺伝子の発現変化

日本薬学会第128年会 (2008.3)

\*1 岩手医科大学

\*2 エイブル株式会社

Miyajima, A., Ishida, S., Ozawa, S.\*<sup>1</sup>, Nakazawa, K.: **Participation of MicroRNA in the regulation of human CYP3A4 expression**

The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2008.3)

\* Iwate Medical Univ.

Koyama, K.\*<sup>1</sup>, Miura, S.\*<sup>1</sup>, Okazaki, O.\*<sup>1</sup>, Mizuno, K.\*<sup>2</sup>, Shimada, K.\*<sup>2</sup>, Baba, T.\*<sup>3</sup>, Sekiya, Y.\*<sup>4</sup>, Komuro, S.\*<sup>4</sup>, Ninomiya, S.\*<sup>5</sup>, Yamada, Y.\*<sup>6</sup>, Miyajima, A., Sunouchi, M., Aoyama, K.\*<sup>7</sup>, Yoshinari, K.\*<sup>7</sup>, Nagata, K.\*<sup>8</sup>, Yamazoe, Y.\*<sup>7</sup> and Ohno, Y.: **Application of an adenoviral human CYP expression system toward a study for the prediction of in vivo metabolism in humans**

The 8th International ISSX Meeting (2007.10)

\*<sup>1</sup> Daiichi Sankyo Co., Ltd.

\*<sup>2</sup> Pfizer Japan Inc.

\*<sup>3</sup> Shionogi & Co., Ltd.

\*<sup>4</sup> Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

\*<sup>5</sup> Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

\*<sup>6</sup> Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

\*<sup>7</sup> Tohoku Univ.

\*<sup>8</sup> Tohoku Pharmaceutical Univ.

Kurebayashi H, Ohno Y.: **Metabolism and cytotoxicity of acrylamide in isolated rat hepatocytes: protective effects of GSH precursors**

8th International ISSX Meeting (Sendai, Japan 2007.10)

紅林秀雄, 南部尚美\*, 浜井憂子\*, 重松昭世\*, 今井俊夫, 中澤憲一, 大野泰雄: **幼若雌性ラットにおける [2,3-14C] Acrylamide 経口投与後の体内動態の特性**  
日本薬学会第128年会 (2008.3)

\* 生体科学研究所

Kurebayashi, H., Nakazawa, K., Ohno, Y.: **Metabolism of bisphenol A in hepatocytes from rats, monkeys, and humans**

2nd Asian Pacific Regional ISSX Meeting (Shanghai, China 2008.5)

Kojima, H.: **JaCVAM update**

Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods (2007.6)

小島 肇: **代替法を取り巻く内外の動きと今後の方向性, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム**

第2回教育セミナー (2007.7)

Kojima, H.: **JaCVAM update**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

Kojima, H.: **JaCVAM process to validate and peer review of new alternative methods**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

Kojima, H.: **Validation study using Japanese models**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

Arai, S., Yamamoto, N.\* and Kojima, H.: **Safety evaluation test using a human cultured epidermal model with the ECVAM validation proposal and chemicals-**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

\* Fujita Health University

Kojima, H., Arai, S., Kubo, K.\* and Kato M.\*: **Dose-response evaluation using a coreal model, an alternative to Draize eye irritation testing**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

\* Japan Tissue Engineering, Co., Ltd.

Yamamoto, N.\*, Kojima, H., Tanikawa, A.\* and Horiguchi, M.\*: **A study of retinal regulative medicine by human iris tissue cells**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

\* Fujita Health University

Omori, T.\*<sup>1</sup>, Ikarashi, Y., Kanazawa, Y.\*<sup>2</sup>, Idehara, K.\*<sup>3</sup>, Kojima, H., Sozu, T.\*<sup>4</sup>, Arima, K.\*<sup>5</sup>, Goto, H.\*<sup>6</sup>, Hanada,

T.\*7, Inoda, T.\*8, Kosaka, T.\*9, Maki, E.\*10, Morimoto, T.\*11, Shinoda, S.\*12, Shinoda, N.\*13, Takeyoshi, M.\*14, Tanaka, M.\*15, Uratani, M.\*16, Usami, M.\*17, Yamanaka, A.\*18, Yoneda, T.\*19, Yoshimura I.\*20, and Yuasa, A.\*21:

**Validation studies on LLNA: Importance of study management**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

\*1 Kyoto Univ. SPH

\*2 Food and Drug Safety Center

\*3 Daicel Chemical Industries, Ltd.

\*4 Osaka Univ.

\*5 Taisho Pharmaceutical CO., LTD.

\*6 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

\*7 Nippon Shinyaku Co., Ltd.

\*8 Nakano Seiyaku Co., Ltd.

\*9 Institute of Environmental Toxicology

\*10 Biosafety research center, food drugs and pesticides

\*11 Sumitomo chemical Co., Ltd.

\*12 Drug Safety Testing Center Co., LTD.

\*13 Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

\*14 Chemicals Evaluation and Research Institute

\*15 MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

\*16 Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

\*17 Hoya Co., Ltd.

\*18 Pias Corporation

\*19 TOAEIYO LTD.

\*20 Tokyo University of Science

\*21 Fuji Film Co., Ltd.

Stokes, W. S.\*1, Bremer, S.\*2, Jacobs, M.\*2, Ono A., Kojima, H., Ceger, P.\*3, Deal F.\*3 and Tice, R.\*1: **NICVEATM/ECVAM/JaCVAM multi-phase international validation study of an *in vitro* estrogen receptor transcriptional activation assay to detect agonist and antagonist activity**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

\*1 NIEHS, USA

\*2 ECVAM, Italy

\*3 ILS/NIEHS, USA

Kojima, H.: **International validation study of non animal screening assay for endocrine disrupter**

2007 Korean National Institute of Toxicological Research

International Symposium (2007.10)

小島 肇: **3次元培養皮膚モデルを用いた皮膚毒性の評価, 化粧品の安全性・機能性評価の最前線**  
第17回動物細胞工学会シンポジウム (2007.10)

小島 肇: **動物実験と代替法の現状**

城西大学生命科学研究センター講演会 (2007.10)

Kojima, H.: **JaCVAM update**

ECVAM Scientific Advisory Committee, (2007.11)

小島 肇: **EUにおける動物実験代替法の現況とREACH対策**

日皮協・会員研究会 (2007.11)

小島 肇: **3次元培養皮膚モデルを用いた皮膚毒性の評価 —REACHの現状と将来—**

日本動物実験代替法学会 技術講習会「3次元培養皮膚モデルの活用」(2007.11)

Arai, S., Saitou, M., Takashima, Y., Honma, M. and Kojima, H.: **A new trial for *in vitro* Comet assay using a 3-dimensional human epidermal model**

36<sup>th</sup> Annual Meetings of the Japanese Environmental Mutagen Society (2007.11)

小島 肇: **動物実験代替法を用いて皮膚刺激性をどう評価するか, シンポジウム「化粧品・化学物質の皮膚安全性(刺激性・感作性)をどう評価するか」**

第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (2007.12)

Kojima, H.: **The importance of the *in vivo* comet assay in genotoxicity testing, Predictive Human Toxicity and ADME/TOX studies**

3<sup>rd</sup> Annual Conference of Mondial Research Presentation (2008.1)

Kojima, H., Takeyoshi, M.\*1, Omori, T.\*2, Sozu, T.\*3, Arima, K.\*4, Idehara, K.\*5, Ikarashi, Y., Kanazawa, Y.\*6, Maki, E.\*7, Nakagiri, N.\*8, Tanaka, M.\*9, Yuasa, A.\*10 and Yoshimura, I.\*11: **Inter-laboratory validation study on LLNA-BrdU**

47th Annual SOT meeting (2008.3)

\*1 Chemical Evaluation and Research Institutes

\*<sup>2</sup> Kyoto Univ. SPH

\*<sup>3</sup> Osaka Univ.

\*<sup>4</sup> Taisho Pharmaceutical Co., LTD.

\*<sup>5</sup> Daicel Chemical Industries, Ltd.

\*<sup>6</sup> Food and Drug Safety Center

\*<sup>7</sup> Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

\*<sup>8</sup> Otuka Pharmaceutical Co., Ltd.

\*<sup>9</sup> Meiji Seika Kaisha, Ltd.

\*<sup>10</sup> Fiji Photo Film Co., Ltd.

\*<sup>11</sup> Tokyo University of Science

渋谷 淳<sup>\*1</sup>, 井上 薫, 禹 桂炯, 高橋美和, 広瀬雅雄<sup>\*2</sup>:  
マイクロアレイ法を基盤とした発がん過程に寄与する分子の探索

第143回日本獣医学会 (2007.4)

\*<sup>1</sup> 東京農工大学

\*<sup>2</sup> 食品安全委員会

田崎雅子, 前田真智子, 岡村俊也, 梅村隆志, 広瀬雅雄\*, 西川秋佳: Tocotrienolの慢性毒性・発がん性試験について

第13回日本食品化学学会 (2007.5)

\* 食品安全委員会

石井雄二<sup>\*1</sup>, 大柄敦資<sup>\*1</sup>, 岩崎雄介<sup>\*1</sup>, 伊藤里恵<sup>\*1</sup>, 梅村隆志, 西川秋佳, 斉藤貢一\*, 広瀬雅雄<sup>\*2</sup>, 中澤裕之<sup>\*1</sup>:  
液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法によるニトロ化アミノ酸の分析

第68回 分析化学討論会 (2007.5)

\*<sup>1</sup> 星薬科大

\*<sup>2</sup> 食品安全委員会

高見成昭, 今井俊夫, 曹永晩, 広瀬雅雄\*, 西川秋佳:  
ハウセンカ抽出物のF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験

日本食品化学学会第13回総会・学術大会 (2007.5)

\* 食品安全委員会

岡村俊也, 梅村隆志, 田崎雅子, 前田真智子, 西川秋佳, 広瀬雅雄\*: メチルチオアデノシンのラット亜慢性毒性試験

第34回日本トキシコロジー学会 (2007.6)

\* 食品安全委員会

黒岩有一, 山田雅巳, 松井恵子, 増村健一, 岡村俊也, 田崎雅子, 梅村隆志, 能美健彦, 西川秋佳, 広瀬雅雄\*:  
アスコルビン酸と亜硝酸ナトリウム複合投与による変異原性並びにラット前胃発がんイニシエーション作用の検索

第34回日本トキシコロジー学会 (2007.6)

\* 食品安全委員会

出羽泰明<sup>\*1,2</sup>, 西村次平<sup>\*1,2</sup>, 六車雅子<sup>\*1</sup>, 金 美蘭<sup>\*1,2</sup>, 三枝由紀恵<sup>\*1,2</sup>, 高島正義<sup>\*1</sup>, 松本 明<sup>\*1</sup>, 安野弘修<sup>\*1</sup>, 田崎雅子, 岡村俊也, 梅村隆志, 三森国敏<sup>\*1</sup>: ラット肝二段階発がんモデルを用いたoxfendazoleの肝発がん促進機序における酸化ストレスの関与について

第34回日本トキシコロジー学会 (2007.6)

\*<sup>1</sup> 東京農工大

\*<sup>2</sup> 岐阜大

富士本仁, 渋谷 淳<sup>\*1</sup>, 禹 桂炯, 井上 薫, 禹 麻美, 高橋美和, 広瀬雅雄<sup>\*2</sup>: 難燃剤 decabromodiphenyl ether (DBDE) のラット発達期暴露に起因する脳白質領域特異的な発現変動遺伝子のプロファイリング

第34回日本トキシコロジー学会 (2007.6)

\*<sup>1</sup> 東京農工大学

\*<sup>2</sup> 食品安全委員会

梅村隆志, 黒岩有一, 田崎雅子, 岡村俊也, 石井雄二, 西川秋佳, 能美健彦: 臭素酸カリウム誘発ラット腎酸化ストレスおよび*in vivo*変異原生に対する抗酸化物質の予防効果

第14回日本がん予防学会 (2007.7)

曹永晩, 今井俊夫, 高見成昭, 太田世志雄, 広瀬雅雄\*, 西川秋佳: ラット大腸中期発がん性試験法におけるフラボノイドの発がん修飾作用

第14回日本がん予防学会 (2007.7)

\* 食品安全委員会

今井俊夫, 曹永晩, 高見成昭, 広瀬雅雄\*, 西川秋佳:  
ラット大腸発がん初期過程におけるバネート化生とβ-catenin蓄積の意義

第22回発癌病理研究会 (2007.8)

\* 食品安全委員会

渋谷 淳<sup>\*1</sup>, 高橋美和, 井上 薫, 富士本仁, 西川秋佳, 広瀬雅雄<sup>\*2</sup>: **アクリルアミドによって誘発される神経・精巣毒性の母動物を介した胎児・乳幼児期暴露による感受性の検討**

第144回日本獣医学会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

今井俊夫, 高見成昭, 曹永晩, 太田世志雄, 広瀬雅雄<sup>\*</sup>, 西川秋佳: **DMH-DSS誘発ラット大腸発がん過程における初期病変の細胞動態解析**

第144回日本獣医学会学術集会 (2007.9)

\* 食品安全委員会

Fujimoto, F., Shibutani, M.<sup>\*1</sup>, Woo, G.H., Inoue, K., U, M., Takahashi, M., Hirose, M.<sup>\*2</sup> and Nishikawa, A.: **Gene expression profiling specific to the cerebral white matter of rats exposed developmentally to deebro-modiphenyl ether with reference to brain retardation due to developmental hypothyroidism.**

6th International Congress of Toxicologic Pathology (2007.9)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

Umemura, T., Ishii, Y., Tasaki, M., Okamura, T., Inoue, T., Kodama, Y., Yamamoto, M.<sup>\*1</sup>, Hirose, M.<sup>\*2</sup>, and Nishikawa, A.: **Lack of *nrf2* participation in KBrO<sub>3</sub>-induced renal oxidative stress**

66<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2007.10)

<sup>\*1</sup> 筑波大学

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

Tasaki, M., Kuroiwa, Y., Okamura, T., Inoue, T., Ishii, Y., Umemura, T., Hirose, M.<sup>\*</sup>, and Nishikawa, A.: **GST-P immunohistochemical analysis to investigate tocotrienol-induced hepatocarcinogenesis in Wister Hannover rats**

66<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2007.10)

\* 食品安全委員会

Ishii, Y., Okamura, T., Tasaki, M., Inoue, T., Umemura, T., Nakazawa, H.<sup>\*1</sup>, Hirose, M.<sup>\*2</sup>, and Nishikawa, A.: **Development of quantitative analysis of 3-nitrotyrosine and 8-nitroguanine induced by reactive nitrogen species**

66<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2007.10)

<sup>\*1</sup> 星薬科大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

Okamura, T., Umemura, T., Ishii, Y., Tasaki, M., Inoue, T., Kodama, Y., Yamamoto, M.<sup>\*1</sup>, Hirose, M.<sup>\*2</sup>, and Nishikawa, A.: ***nrf2*-deficient mice are susceptible to cholangiofibrosis, but not hepatocellular tumors induced by pentachlorophenol**

66<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Cancer Association (2007.10)

<sup>\*1</sup> 筑波大学

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

Inoue, K., Shibutani, M.,<sup>\*1</sup> Takahashi, M., Woo, G.H., Fujimoto, H., Hirose, M.<sup>\*2</sup> and Nishikawa, A.: **Thyroid proliferative lesion-specific gene expression profiling during the promotion by anti-thyroid agents in rats**

66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2007.10)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

Takahashi, M., Shibutani, M.,<sup>\*1</sup> Woo, G.H., Inoue, K., U, M., Fujimoto, H., Hirose, M.,<sup>\*2</sup> Nishikawa, A.: **Immuno-expression changes of molecules characteristic to preneoplastic foci during liver tumor development in rats**

66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2007.10)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

Takami, S., Imai, T., Cho, Y.M., Hirose, M.\*, Nishikawa, A.: **Effects of prepubertal exposure of decabromodiphenyl ether on susceptibility to multi-organ carcinogenesis in rats**

第66回日本癌学会学術総会 (2007.10)

\* 食品安全委員会

Cho, Y.M., Imai, T., Takami, S., Hirose, M.\*, Nishikawa, A.: **Mechanistic insights into promotion by sulfasalazine of colorectal carcinogenesis in a DMH-DSS rat model**

第66回日本癌学会学術総会 (2007.10)

\* 食品安全委員会

Imai, T., Cho, Y.M., Takami, S., Hirose, M.\*, Nishikawa, A.: **Decreased apoptosis in early non-dysplastic lesions during colorectal carcinogenesis in a DMH-DSS rat model**

第66回日本癌学会学術総会 (2007.10)

\* 食品安全委員会

西川秋佳, 鰐淵英機<sup>\*1</sup>, 小川勝洋<sup>\*2</sup>: **肝臓の増殖性病変**  
日本毒性病理学会第8回教育セミナー (2007.11)

<sup>\*1</sup> 大阪市立大学

<sup>\*2</sup> 旭川医科大学

Inoue, K., Shibutani, M.,<sup>\*1</sup> Takahashi, M., Fujimoto, H., Woo, G.H., Umemura, T., Hirose, M.<sup>\*2</sup> and Nishikawa, A.: **Renal toxicity analysis of madder color constituents and metabolites for the development of renal carcinogenicity in rats**

International Conference of Food Factors for Health (2007.11)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

Okamura, T., Okazaki, K., Kuroiwa, Y., Ishii, Y., Tasaki, M., Umemura, T., Yamada, M., Nohmi, T., Hirose M.\*, and Nishikawa, A.: **Combined treatment with sodium nitrite and ascorbic acid did promote, but not initiate forestomach carcinogenesis in rats**

International Conference on Food Factors for Health

Promotion (2007.11)

\* 食品安全委員会

Tasaki, M., Kuroiwa, Y., Okamura, T., Inoue, T., Ishii, Y., Maeda, M., Umemura, T., Hirose, M.\*, and Nishikawa, A.: **Induction of hyperplastic hepatocyte nodules and hepatocellular tumors in rats fed tocotrienol for more than 1 year**

International Conference on Food Factors for Health Promotion (2007.11)

\* 食品安全委員会

西川秋佳: **毒性病理学用語にまつわる評価上の諸問題**  
第24回日本毒性病理学会ワークショップ「毒性病理学的診断基準の国際的諸問題, 欧米の現状と動向」(2008.2)

梅村隆志, 前田真智子, 石井雄二, 岡村俊也, 田崎雅子, 井上知紀, 広瀬雅雄\*, 西川秋佳: **4NQO誘発ラット舌発がんに対するジアシルグリセロールのプロモーション作用の検索**

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

\* 食品安全委員会

岡村俊也, 石井雄二, 井上知紀, 田崎雅子, 梅村隆志, 広瀬雅雄\*, 西川秋佳: **グルコン酸銅摂取によるラット肝酸化ストレスの誘発とカテコール併用投与による修飾効果の検討**

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

\* 食品安全委員会

石井雄二, 岡村俊也, 田崎雅子, 井上智紀, 梅村隆志, 西川秋佳: **アセトアミノフェン誘発マウス肝障害モデルを用いたカテコールの酸化ストレス発生機構**  
第24回 日本毒性病理学会総会 (2008.2)

井上知紀, 岡村俊也, 田崎雅子, 石井雄二, 梅村隆志, 中村孝志\*, 西川秋佳: **ハムスター膵中期発がんモデルを用いたMTBITCおよびcurcuminの修飾効果**  
第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

\* 京都府立大

西村次平<sup>\*1,2</sup>, 出羽泰明<sup>\*1,2</sup>, 金美蘭<sup>\*1,2</sup>, 三枝由紀恵<sup>\*1,2</sup>,



川合正臣<sup>\*1,2</sup>, 岡村俊也, 梅村隆志, 三森国敏<sup>\*1</sup>: **Fenofibrate**のラット肝腫瘍形成期における分子病理学的解析

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 岐阜大

出羽泰明<sup>\*1,2</sup>, 西村次平<sup>\*1,2</sup>, 金美蘭<sup>\*1,2</sup>, 川合正臣<sup>\*1,2</sup>, 三枝由紀恵<sup>\*1,2</sup>, 岡村俊也, 梅村隆志, 渋谷 淳<sup>\*1</sup>, 三森国敏<sup>\*1</sup>:  $\beta$ -ナフトフラボンのラット肝腫瘍形成期における分子病理学的解析

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 岐阜大

今井俊夫, 高見成昭, 曹永晩, 西川秋佳: **DMH-DSS**ラット大腸発がんモデルにおける初期病変と腫瘍性病変の細胞動態解析

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

高見成昭, 今井俊夫, 曹永晩, 広瀬雅雄<sup>\*</sup>, 西川秋佳: 幼若ラットにおけるアクリルアミドの12週間反復経口投与による毒性学的影響

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

<sup>\*</sup> 食品安全委員会

曹永晩, 今井俊夫, 高見成昭, 広瀬雅雄<sup>\*</sup>, 西川秋佳: **ダイズサポニン**のF344ラットにおける90日間経口反復投与毒性試験

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

<sup>\*</sup> 食品安全委員会

吉田 緑, 井上 薫, 高橋美和, 前川昭彦<sup>\*</sup>, 西川秋佳: 雌ラット新生児期DES曝露による遅延型影響発現と曝露量との関連性

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

<sup>\*</sup> 製品評価技術基盤機構

高橋美和, 渋谷 淳<sup>\*1</sup>, 井上 薫, 富士本仁, 広瀬雅雄<sup>\*2</sup>, 吉田 緑, 西川秋佳: アクリルアミドによって誘発される神経毒性の胎児・乳幼児期曝露による感受性の予備的検討

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

井上 薫, 渋谷 淳<sup>\*1</sup>, 吉田 緑, 高橋美和, 富士本仁, 広瀬雅雄<sup>\*2</sup>, 西川秋佳: **アカネ色素成分**とその代謝産物の中期多臓器発がん性試験による腎発がんプロモーション作用の検索

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

富士本仁, 渋谷 淳<sup>\*1</sup>, 禹 桂炯, 三枝由紀恵<sup>\*1</sup>, 井上 薫, 高橋美和, 広瀬雅雄<sup>\*2</sup>, 西川秋佳: **臭素化難燃剤**のラット発達期曝露による脳白質障害の標的分子の検索

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

三枝由紀恵<sup>\*1,2</sup>, 渋谷 淳<sup>\*1</sup>, 富士本仁, 禹 桂炯, 高橋美和, 井上 薫, 三森国敏<sup>\*1</sup>, 広瀬雅雄<sup>\*3</sup>, 西川秋佳: **臭素化難燃剤ヘキサブロモシクロドデカン (HBCD) 及びテトラブロモビスフェノールA (TBBPA)**のラット発達期曝露による毒性評価—特に脳発達影響について—

第24回日本毒性病理学会 (2008.2)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 岐阜大

<sup>\*3</sup> 食品安全委員会

西川秋佳: **微量元素**に関する最近のJECFAの動き

日本微量元素学会「栄養ならびに毒性評価」ワークショップ (2008.3)

Takahashi, M., Shibutani, M.,<sup>\*1</sup> Inoue, K., Fujimoto, H., Hirose, M.,<sup>\*2</sup> Yoshida, M. and Nishikawa, A.: **Pathological assessment of the nervous system of rat offspring exposed to acrylamide during the gestation and lactation periods – a preliminary study**

47<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology (2008.3)

<sup>\*1</sup> 東京農工大

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

Yoshida, M., Maekawa, A.<sup>\*</sup>, Nishikawa, A.: **Neonatal exposure to DES induces dose-dependent delayed effects at doses showing estrogenic activity in female Donryu rats**

47<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology (2008.3)

<sup>\*</sup> National Institute of Technology and Engineering

Imai, T., Takami, S., Cho, Y.M., Hirose, M.<sup>\*</sup>, Nishikawa, A.: **A 12-week toxicological study of orally administered acrylamide in juvenile rats.**

47<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology (2008.3)

<sup>\*</sup> 食品安全委員会

今井俊夫：炎症関連ラット大腸発がんモデルの初期病変—再生粘膜におけるパネート化生とβ-cateninタンパク蓄積の意義—

第145回日本獣医学会 (2008.3)

井上 薫, 渋谷 淳<sup>\*1</sup>, 吉田 緑, 高橋美和, 富士本仁, 広瀬雅雄<sup>\*2</sup>, 西川秋佳：腎障害性を有するアカネ色素成分あるいは代謝産物の腎発がんプロモーション作用について

第145回日本獣医学会 (2008.3)

<sup>\*1</sup> 東京農工大 獣医病理

<sup>\*2</sup> 食品安全委員会

本間正充：代謝物の遺伝毒性評価

第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6)

Ono, T.<sup>\*1</sup>, Okudaira, N.<sup>\*1</sup>, Uehara, Y.<sup>\*1</sup>, Matsumoto, T.<sup>\*2</sup>, Oghiso, Y.<sup>\*2</sup>, Tanaka, K.<sup>\*2</sup>, Ichinohe, K.<sup>\*2</sup>, Nakamura, S.<sup>\*2</sup>, Tanaka, S.<sup>\*2</sup>, Kagawa, N.<sup>\*3</sup>, Fujikawa, K.<sup>\*3</sup>, Ootsuyama, A.<sup>\*4</sup>, Norimura, T.<sup>\*4</sup>, and Nohmi, T.: **Dose and dose rate dependency in radiation-induced mutation in liver and spleen of *gpt*-delta mice.**

13<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research (2007.7)

<sup>\*1</sup> 東北大学・院

<sup>\*2</sup> 環境科学技術研究所

<sup>\*3</sup> 近畿大学

<sup>\*4</sup> 産業医科大学

Honma, M.: **DNA double strand breaks inducing**

**genomic instability in human cells.**

13<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research (2007.7)

Yatagai, F.<sup>\*1</sup>, Suzuki, M.<sup>\*2</sup>, Ishioka, N.<sup>\*3</sup>, Ohmori, H.<sup>\*1</sup>, and Honma, M.: **Repair of dsb at a specific site of chromosome: influence of low-dose/low-dose-rate gamma-rays.**

13<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research (2007.7)

<sup>\*1</sup> 理化学研究所

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*3</sup> 宇宙航空研究開発機構

山田雅巳, 日高勝彦<sup>\*1</sup>, 紙谷浩之<sup>\*2</sup>, 益谷央豪<sup>\*3</sup>, 原島秀吉<sup>\*2</sup>, 花岡文雄<sup>\*3</sup>, 能美健彦：酸化損傷dNTPをDNAポリメラーゼηが取り込んで起こる突然変異の特異性変異機構研究会 (2007.7)

<sup>\*1</sup> 京都大学・院

<sup>\*2</sup> 北海道大学・院

<sup>\*3</sup> 大阪大学・院

佐々 彰<sup>\*</sup>, 新見直子, 片渕 淳, Petr Grúz, 能美健彦：ヒトDNAポリメラーゼεにおけるsteric gate変異の損傷乗り越えDNA複製への影響変異機構研究会 (2007.7)

<sup>\*</sup> 東京薬科大学

Nohmi, T.: **Validity of in vivo genotoxicology.**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

Honma, M.: **A multi-endpoints in vitro genotoxicity test system consisting of comet, micronuclei, and gene mutation assays.**

6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

Honma, M.: **Genotoxic assessment of drug metabolite and ICH guideline.**

Chinese National Conference on Drug Toxicology 2007 (2007.8)

Nohmi, T.: **DNA repair as a constituent of thresholds**

**of genotoxicity.**

37<sup>th</sup> European Environmental Mutagen Society (2007.9)

Honma, M., Takashima, Y.<sup>\*1</sup>, Yasui, M., Koyama, N.<sup>\*2</sup>, Koizumi, T., Sakuraba, M., Sakamoto, H., Sugimoto, K.<sup>\*3</sup>, and Hayashi, M.: **Tracing Micronuclei by Fluorescent Live Cell Imaging Analysis.**

37<sup>th</sup> European Environmental Mutagen Society (2007.9)

<sup>\*1</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 静岡県立大学・院

<sup>\*3</sup> 大阪府立大学・院

山田雅巳, 日高勝彦<sup>\*1</sup>, 紙谷浩之<sup>\*2</sup>, 益谷央豪<sup>\*3</sup>, 原島秀吉<sup>\*2</sup>, 花岡文雄<sup>\*3</sup>, 能美健彦: ヒトDNAポリメラーゼ $\eta$ が酸化dNTPを取り込むことで誘発される突然変異の特異性について

日本遺伝学会第79回大会 (2007.9)

<sup>\*1</sup> 京都大学・院

<sup>\*2</sup> 北海道大学・院

<sup>\*3</sup> 大阪大学・院

Onishi, M.<sup>\*1</sup>, Omori, M.<sup>\*1</sup>, Wei, M.<sup>\*1</sup>, Masumura, K., Nohmi, T., Wanibuchi, H.<sup>\*1</sup>, and Fukushima, S.<sup>\*2</sup>: **Existence of thresholds for carcinogenicity and in vivo mutagenicity of 1,4-dioxane in liver of rats**

66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2007.9)

<sup>\*1</sup> 大阪市立大学

<sup>\*2</sup> 日本バイオアッセイ研究センター

Nohmi, T.: **The role of Y-family DNA polymerase in oxidative mutagenesis.**

38<sup>th</sup> Annual Meeting of Environmental Mutagen Society (2007.10)

Totsuka, Y.<sup>\*1</sup>, Nishigaki, R.<sup>\*1</sup>, Takamura-Enya, T.<sup>\*2</sup>, Nohmi, T., Sugimura, T.<sup>\*1</sup>, and Wakabayashi, K.<sup>\*1</sup>: **Formation of RNA adduct with a novel endogenous mutagen and carcinogen, aminophenylnorharman.**

38<sup>th</sup> Annual Meeting of Environmental Mutagen Society (2007.10)

<sup>\*1</sup> 国立がんセンター

<sup>\*2</sup> 神奈川工科大学

Nohmi, T.: **Development of bacteria genotoxicity assays: past, present and future perspective.**

VIII Congresso Brasileiro de Mutagenese Carcinogenese e Teratogenese Ambiental (2007.10)

Honma, M.: **Genomic instability caused through breakage-fusion-bridge (BFB) cycle in human cells.**

The 8<sup>th</sup> International Symposium on Chromosomal Aberrations (2007.10)

Honma, M., Takashima, Y., Yasui, M., Koyama, N., Koizumi, T., Sakuraba, M., Sakamoto, H., Sugimoto, K., and Hayashi, M.: **Tracing Micronuclei by Fluorescent Live Cell Imaging Analysis.**

The 8<sup>th</sup> International Symposium on Chromosomal Aberrations (2007.10)

Honma, M.: **The new ICH guideline on Genotoxicity.**

2007 Korean National Institute of Toxicological Research International Symposium (2007.10)

Honma, M.: **Validation of a humanized in vitro genotoxicity test system.**

2007 Korean NTP Workshop (2007.10)

Shimada, Y.<sup>\*</sup>, Nishimura, M.<sup>\*</sup>, Kakinuma, S.<sup>\*</sup>, Yamauchi, K.<sup>\*</sup>, Imaoka, T.<sup>\*</sup>, Shang, Y.<sup>\*</sup>, Nohmi, T., Kawaguchi, I.<sup>\*</sup>, and Doi, M.<sup>\*</sup>: **Dose dependency of combined effects of ionizing radiation and other agents on cancer induction.**

New Nuclear Research Symposium, Biological Responses to Low Dose Radiation (2007.11)

<sup>\*</sup> 放射線医学総合研究所

Ikeda, M.<sup>\*1</sup>, Masumura, K., Sakamoto, Y., Wang, B.<sup>\*2</sup>, Neno, M.<sup>\*2</sup>, Sakuma, K.<sup>\*1</sup>, Hayata, I.<sup>\*2</sup>, and Nohmi, T.: **Suppression of radiation-induced large deletions by combined treatments with a tobacco-specific nitrosamine in the lung of *gpt* delta transgenic mice.**

New Nuclear Research Symposium, Biological Responses to Low Dose Radiation (2007.11)

<sup>\*1</sup> 女子栄養大学

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

本間正充, 櫻庭真弓, 林 真: DNAマイクロアレイによる放射線損傷領域のゲノムマッピング  
日本放射線影響学会第50回大会 (2007.11)

安井 学, 小山直己<sup>\*1</sup>, 高島良生<sup>\*2</sup>, 小泉朋子, 櫻庭真弓, 坂本浩子, 杉本憲治<sup>\*3</sup>, 林 真, 本間正充: ライブセルイメージングを用いた $\gamma$ 線照射による小核形成と追跡  
日本放射線影響学会第50回大会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 静岡県立大学・院

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*3</sup> 大阪府立大学・院

谷田貝文夫<sup>\*1</sup>, 鈴木雅雄<sup>\*2</sup>, 本間正充: 低線量・低線量率 $\gamma$ 線照射によるヒトリンパ芽球細胞での変異誘発  
日本放射線影響学会第50回大会 (2007.11)

<sup>\*1</sup> 理化学研究所

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

山内一己<sup>\*</sup>, 柿沼志津子<sup>\*</sup>, 須藤聡美<sup>\*</sup>, 太田有紀<sup>\*</sup>, 鬼頭靖司<sup>\*</sup>, 増村健一, 能美健彦, 西村まゆみ<sup>\*</sup>, 島田義也<sup>\*</sup>: *gpt-delta* マウスを用いた複合暴露胸腺細胞における欠失変異の解析  
日本放射線影響学会第50回大会 (2007.11)

<sup>\*</sup> 放射線医学総合研究所

Honma, M.: Background issues initiating a revision of the current ICH genotoxicity guidance.  
1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

Honma, M., Yasui, M., Koyama, N.<sup>\*1</sup>, Koizumi, T., Sakuraba, M., Sakamoto, H., Takashima, Y.<sup>\*2</sup>, Sugimoto, K.<sup>\*3</sup>, and Hayashi, M.: Visualization of micronuclei by fluorescent cell imaging analysis.  
1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

<sup>\*1</sup> 静岡県立大学・院

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*3</sup> 大阪府立大学・院

Koyama, N.<sup>\*1</sup>, Yasui, M., Sakamoto, H., Sakuraba, M., Masuda, S.<sup>\*1</sup>, Kinoshita, N.<sup>\*1</sup>, Matsuda, T.<sup>\*2</sup>, Hayashi, M., and Honma, M.: Genotoxicity of acrylamide expressed via metabolic activation in CYP over-expressing human

cells.

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

<sup>\*1</sup> 静岡県立大学・院

<sup>\*2</sup> 京都大学・院

Yasui, M., Suenaga, E., Koyama, N.<sup>\*1</sup>, Masutani, C.<sup>\*2</sup>, Hanaoka, F.<sup>\*2</sup>, Grúz, P., Shibutani, S.<sup>\*3</sup>, Nohmi, T., Hayashi, M., and Honma, M.: Translesion synthesis past 2'-deoxyinosine, a major nitric oxide-induced DNA adduct, by human DNA polymerase  $\eta$  and  $\kappa$ .

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

<sup>\*1</sup> 静岡県立大学・院

<sup>\*2</sup> 大阪大学・院

<sup>\*3</sup> ニューヨーク州立大学・院

Yatagai, F.<sup>\*1</sup>, Matsumoto, H.<sup>\*2</sup>, and Honma, M.: A possible involvement of bystander effects in the repression of spontaneous mutation induction.

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

<sup>\*1</sup> 理化学研究所

<sup>\*2</sup> 福井大学

Saito, M.<sup>\*</sup>, Matsufuji, H.<sup>\*</sup>, Chino, M.<sup>\*</sup>, Hayashi, M., Honma, M., and Yamagata, K.<sup>\*</sup>: Antioxidant activity and potential genotoxicity of flavonoid by using human lymphoblastoid TK6 cells.

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

<sup>\*</sup> 日本大学

Kimura, A.<sup>\*</sup>, Sakamoto, H., Hayashi, M., Saigo, K.<sup>\*</sup>, Tokado, H.<sup>\*</sup>, and Honma, M.: Establishment of a robust in vitro Comet protocol using human lymphoblastoid TL6 cells.

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

<sup>\*</sup> (株) 新日本科学

Niimi, N. and Nohmi, T.: Generation and characterization of human cells knocked-in and knocked-out of DNA polymerase kappa.

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

Grúz, P., Matsui, K., and Nohmi, T.: Effects of human

**Y-family DNA polymerases expressed in the enterobacterial mutagenicity tester strains.**

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

**Yamada, M., Matsui, K., and Nohmi, T.: Development of bacterial tester strains highly sensitive to oxidative mutagens.**

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

**Masumura, K., Ikeda, M.<sup>\*1</sup>, Kohno, H.<sup>\*2</sup>, Tanaka, T.<sup>\*2</sup>, and Nohmi, T.: Chemopreventive effects of nobiletin against genotoxicity induced by NNK in the lung of *gpt* delta transgenic mice.**

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

<sup>\*1</sup> 女子栄養大学

<sup>\*2</sup> 金沢医科大学

**Matsumoto, M.<sup>\*1</sup>, Amanuma, K.<sup>\*1</sup>, Hashimoto, A.H.<sup>\*1</sup>, Sakashita, Y.<sup>\*1</sup>, Yanagisawa, Y.<sup>\*1</sup>, Takano, H.<sup>\*1</sup>, Masumura, K., Nohmi, T., Wakabayashi, K.<sup>\*2</sup>, Watanabe, T.<sup>\*3</sup>, and Aoki, Y.<sup>\*1</sup>: In vivo mutations by 3,6-dinitrobenzo [e]pyrene instilled into the lung of *gpt* delta transgenic mice.**

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

<sup>\*1</sup> 国立環境研究所

<sup>\*2</sup> 国立がんセンター

<sup>\*3</sup> 京都薬科大学

**Sakamoto, Y., Ikeda, M.<sup>\*1</sup>, Masumura, K., Ikehata, H.<sup>\*2</sup>, Ono, T.<sup>\*2</sup>, and Nohmi, T.: Antigenotoxic effects of *p53* on UVB-induced and spontaneous deletion in the epidermis.**

1<sup>st</sup> ACEM/36<sup>th</sup> JEMS (2007.11)

<sup>\*1</sup> 女子栄養大学

<sup>\*2</sup> 東北大学・院

**村田香織<sup>\*1</sup>, 森山英樹<sup>\*1</sup>, 高島良生<sup>\*2</sup>, 本間正充, 岡茂範<sup>\*3</sup>, 杉本憲治<sup>\*1</sup>: マルチカラーライブセルイメージングにより明らかとなったAurora-Bキナーゼ阻害剤VX-680の染色体分配ダイナミズムに及ぼす影響**

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

<sup>\*1</sup> 大阪府立大学・院

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*3</sup> 長瀬産業 (株)

**Yasui, M., Suzuki, N.<sup>\*1</sup>, Liu, X.<sup>\*1</sup>, Okamoto, Y.<sup>\*2</sup>, Kim, S.Y.<sup>\*1</sup>, Laxmi, Y.R.<sup>\*1</sup>, and Shibutani, S.<sup>\*1</sup>: Mechanism of translesion synthesis past an equine estrogen-DNA adduct by Y-family DNA polymerases.**

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

<sup>\*1</sup> ニューヨーク州立大学・院

<sup>\*2</sup> 立命館大学・薬

**新見直子, 佐々 彰<sup>\*</sup>, 片瀬 淳, ピーター・グルーズ, 能美健彦: ヒトDNAポリメラーゼκの損傷DNAに対する親和性と伸長反応の解析**

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

<sup>\*</sup> 東京薬科大学

**清水雅富<sup>\*1</sup>, Petr Grúz, 藤井慎吾<sup>\*2</sup>, 紙谷浩之<sup>\*3</sup>, 徐岩<sup>\*4</sup>, 碓井之雄<sup>\*1</sup>, 杉山 弘<sup>\*4</sup>, 原島秀吉<sup>\*3</sup>, Robert P.P. Fuchs<sup>\*2</sup>, 能美健彦: 大腸菌DNAポリメラーゼIIIによる酸化損傷ヌクレオチドの取り込み**

第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12)

<sup>\*1</sup> 東京医療保健大学

<sup>\*2</sup> CNRS, France

<sup>\*3</sup> 北海道大学・院

<sup>\*4</sup> 京都大学・院

**Ikeda, M.<sup>\*1</sup>, Masumura, K., Matsui, K., Kohno, H.<sup>\*2</sup>, Sakuma, K.<sup>\*1</sup>, Tanaka, T.<sup>\*3</sup>, Kamataki, T.<sup>\*4</sup>, and Nohmi, T.: Chemopreventive effects of nobiletin, a citrus constituent, against the genotoxicity of NNK, a tobacco-specific nitrosamine, in the lung of *gpt* delta transgenic mice.**

The 9<sup>th</sup> International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (2007.12)

<sup>\*1</sup> 女子栄養大学

<sup>\*2</sup> 国立がんセンター

<sup>\*3</sup> 金沢医科大学

<sup>\*4</sup> 高崎健康福祉大学

Nohmi, T.: **Development of *in vivo* genotoxicity assays with transgenic mice and rats.**

International Symposium on the Predictive, Preventive and Mechanistic Mutagenesis & XXXIII EMSI Annual Meeting (2008.1)

Honma, M., Yasui, M., Koyama, N.<sup>\*1</sup>, Koizumi, T., Sakuraba, M., Sakamoto, H., Takashima, Y.<sup>\*2</sup>, Sugimoto, K.<sup>\*3</sup>, and Hayashi, M.: **Genotoxic responses by live cell imaging analysis.**

International Conference on Toxic Exposure Related Biomarker, Genome and Health Effects (2008.1)

<sup>\*1</sup> 静岡県立大学・院

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*3</sup> 大阪府立大学・院

能美健彦：ヌクレオチドプールの酸化を介したDNA損傷と突然変異

情報計算化学生物学会 (2008.2)

Honma, M., Takashima, Y.<sup>\*</sup>, Sakuraba, M., Koizumi, T., Sakamoto, H., and Hayashi, M.: **Inter-allelic homologous recombination and target integration induced by DNA double strand break.**

Keystone Symposium "DNA Repair and Recombination" (2008.2)

<sup>\*</sup> 放射線医学総合研究所

Nohmi, T.: **Validity of *gpt* delta transgenic rodent genotoxicity assays.**

47<sup>th</sup> Annual Meeting of Society of Toxicology (2008.3)

Honma, M., Yasui, M., Koyama, N.<sup>\*1</sup>, Koizumi, T., Sakuraba, M., Sakamoto, H., Takashima, Y.<sup>\*2</sup>, Sugimoto, K.<sup>\*3</sup>, and Hayashi, M.: **Tracing micronuclei by fluorescent live cell imaging analysis.**

47<sup>th</sup> Annual Meeting of Society of Toxicology (2008.3)

<sup>\*1</sup> 静岡県立大学・院

<sup>\*2</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>\*3</sup> 大阪府立大学・院

Nohmi, T.: **Oxidative DNA damage and its genotoxic consequence *in vivo*.**

Joint-meeting of the Genes, Environment and Diseases

Panels, the US-Japan Cooperative Medical Science Program (2008.3)

小山直己\*, 本間正充, 増田修一\*, 木苗直秀\*: **ヒトCYP高発現細胞を用いたアクリルアミドの遺伝毒性**  
日本薬学会 (2008.3)

<sup>\*</sup> 静岡県立大学・院

Ema, M., Fujii, S.<sup>\*1</sup>, Hirata-Koizumi, M. and Matsumoto, M.: **Evaluation of two-generation reproductive toxicity of flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) in rats**

The 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology (2008.3)

<sup>\*1</sup> Safety Research Institute for Chemical Compounds Co. Ltd.

Ema, M., Fujii, S.<sup>\*1</sup>, Hirata-Koizumi, M., Matsumoto, M., Hirose, A. and Kamata, E.: **Evaluation of two-generation reproductive toxicity of a vulcanization accelerator *N,N*-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in rats**

EUROTOX 2007 (2007.10)

<sup>\*1</sup> Safety Research Institute for Chemical Compounds Co. Ltd.

Ema, M., Matsumoto, M., Furuhashi, T.<sup>\*1</sup> and Poncipe, C.<sup>\*2</sup>: **Screening study for repeated dose and reproductive and developmental toxicity of the nitrophenolic herbicide dinoseb in rats**

SETAC North America 28<sup>th</sup> Annual Meeting (2007.11)

<sup>\*1</sup> Nihon Bioresearch Inc.

<sup>\*2</sup> SafePharm Laboratories Ltd.

Ema, M., Matsuyama, T.<sup>\*1</sup>, Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A. and Kamata, E.: **Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) in pre-weaning rats**

International Congress of Toxicology XI (2007.7)

<sup>\*1</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Harada, T., Kimura, E.\*<sup>1</sup>, Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **Reproductive/developmental screening toxicity of 4-aminophenol in rats**

EUROTOX 2007 (2007.10)

\*<sup>1</sup> Mitsubishi Chemical Safety Institute Ltd.

Hirose, A., Kamata, E., Akiyama, H.\*<sup>1</sup>, Takahashi, M., Morita, T., Ema, M. and Hayashi, M.: **In silico Evaluation of Genotoxicity for Industrial Chemicals**

6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2007.8)

\*<sup>1</sup> CTC Laboratory Systems Corporation

Hirata-Koizumi, M., Hasegawa, R., Hirose, A. and Ema, M.: **Proposal for safety exposure level of nitrobenzene through foods and drinking water**

The 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology (2008.3)

Hirose, A., Kato, H.\*<sup>1</sup>, Ise, R.\*<sup>1</sup>, Oneda, S.\*<sup>2</sup>, Hirata-Koizumi, M., Ihara, T.\*<sup>1</sup> and Ema, M.: **Early response in gene expression profiles in monkey embryos following maternal exposure to thalidomide during the susceptible period for malformations**

The 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology (2008.3)

\*<sup>1</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories (SNBL), Ltd.

\*<sup>2</sup> SNBL USA, Ltd.

Hirose, A., Tsuda, H.\*<sup>1</sup>, Tokunaga, H., Nishimura, T. and Kanno, J.: **Efforts by the Japanese National Institute of Health Science to develop measures to evaluate the health effects of manufactured nanomaterials**

EuroNanOSH 2007 (2007.12)

\*<sup>1</sup> Nagoya City University

Matsuyama, T.\*<sup>1</sup>, Hirata-Koizumi, M., Imai, T., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole (HDBB) in castrated rats**

International Congress of Toxicology XI (2007.7)

\*<sup>1</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Hirose, A., Yamazoe, Y.\*<sup>1</sup> and Kawamura, Y.: **Development of the initial risk assessment framework of food contact materials by using the TTC concept and the Usage contact factors**

44th EUROTOX 2007 (2007.10)

\*<sup>1</sup> Tohoku University

Wako, K.\*<sup>1</sup>, Hiratsuka, H.\*<sup>1</sup>, Sekijima, M.\*<sup>1</sup> and Hirose, A.: **Effects of the preparation method of mwcnt suspension for intratracheal instillation to rats for pulmonary toxicity study**

International Congress of Toxicology XI (2007.7)

\*<sup>1</sup> Mitsubishi Chemical Safety Institute Ltd.

江馬 眞: **OECD Developmental Neurotoxicity Study ガイドライン・ドラフトのその後**

第47回日本先天異常学会学術集会 (2007.7)

江馬 眞, 伊藤義彦\*<sup>1</sup>, 松本真理子, 平田睦子, 広瀬明彦, 鎌田栄一: **加硫促進剤N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamideのラットにおける反復/生殖発生毒性併合試験**

第47回日本先天異常学会学術集会 (2007.7)

\*<sup>1</sup> (財) 畜産生物科学安全研究所

江馬 眞, 原 洋明\*<sup>1</sup>, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一: **ポリソルベート80のラットにおける発生神経毒性**

第34回日本トキシコロジー学会学術集会 (2007.6)

\*<sup>1</sup> (株) イナリサーチ

鎌田栄一: **化学物質の構造と安全性 [特に(Q)SARモデルの利用について]**

第68回近畿化学協会機能性色素部会例会 (2007.7)

富川弓子\*<sup>1</sup>, 國岡崇生\*<sup>1</sup>, 中村 徹\*<sup>1</sup>, 船津公人\*<sup>2</sup>, 岡 敬一\*<sup>3</sup>, 鎌田栄一, 齋藤 剛\*<sup>4</sup>, 山崎政義\*<sup>5</sup>: **化学物質リンクセンタープロトタイプ版**

第4回情報プロフェッショナル シンポジウム (2007.10)

\*<sup>1</sup> (独) 科学技術振興機構

\*<sup>2</sup> 東京大学

\*<sup>3</sup> 神奈川県環境科学センター

\*<sup>4</sup> (独) 産業技術総合研究所

\*5 (独) 物質・材料研究機構

平田睦子, 松山隆史<sup>\*1</sup>, 今井俊夫, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞: 紫外線吸収剤2-(2'-hydroxy-3', 5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotiazoleを離乳前ラットに投与したときの影響

第47回日本先天異常学会学術集会 (2007.7)

---

\*1 (株) 新日本科学, 安全性研究所

平田睦子, 渡 修明<sup>\*1</sup>, 向井大輔<sup>\*1</sup>, 今井俊夫, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞: 2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole (HDBB) の28日間反復投与毒性試験

第34回日本トキシコロジー学会学術集会 (2007.6)

---

\*1 (財) 食品農医薬品安全性評価センター



**会議名：**ICH準備会議Q10 (医薬品品質システム Pharmaceutical Quality System : PQS)

**出席者：**薬品部 檜山行雄

**開催場所，時期：**ベルギー，ブラッセル2007年5月7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約20名出席

**会議内容：**2006年10月シカゴにおける専門家会議で整理した要点：①製造プロセスおよび製品品質の監視システム，②CAPA，③変更管理，および④経営者レビューがPQSの4要素に加え，2007年1月の電話会議では，①Q10は推奨事項をまとめたものであることを明確に表現するためにOPTIONという言葉が再度入れなおす。②Regulatory Flexibilityという言葉から想定することが各極において異なるため，言葉を改める。共通認識を行うために付属書を用い，Regulatory Flexibilityのもとで議論されてきたあるべき姿へ向かうための機会を説明することとなった。ブラッセル会議では上記の合意に対し大きな異議は出ず，ガイドライン案(ステップ2)に合意した。各極における意見聴取を2007年中に行い，2008年初夏の専門家会議において最終合意に至る計画を運営委員会に提出し承認された。

**会議名：**国際ヘパリン会議

**出席者：**生物薬品部 川崎ナナ

**開催場所，時期：**ロックビル(米国)，2008年4月16, 17日

**参加者内訳，人数：**約80名

**会議内容：**FDAから，米国で発生したヘパリン製剤に混入している不純物に起因する有害事象の経緯，不純物の分析結果，回収状況，有害事象の詳細，不純物の生物反応，及び今後のヘパリン供給不足等に関する報告があり，引き続き参加各国規制当局からの現状報告があった。その後，分析専門家グループ及びGMPグループに分かれてヘパリン問題について議論した。

**会議名：**WHOバイオ後続品会議及びバイオ医薬品の一般名称に関する会議

**出席者：**生物薬品部 山口照英，薬品部 川西 徹

**開催場所，時期：**ジュネーブ(スイス)，2007年4月18日-22日

**参加者内訳，人数：**約20名

**会議内容：**バイオ後続品の承認に際して求められる要件について国際的調和を図るための国際会議。本会議を受けて，バイオ後続品に関するWHOガイドラインを作成する。また，多様な製品が出現しているバイオ医薬品の

一般名称に関する意見交換を行った。

**会議名：**ICH遺伝子治療専門家会議

**出席者：**生物薬品部 山口照英

**開催場所，時期：**シカゴ(米国)，2007年10月29日-11月2日

**参加者内訳，人数：**約20名

**会議内容：**遺伝子治療薬の品質・安全性確保に関する最新のトピックスについて情報交換を行うとともに，遺伝子治療薬の体外放出のリスク評価や腫瘍溶解性ウイルスに品質・安全性・有効性確保に関する見解案のとりまとめを行った。

**会議名：**第3回天然薬物の規制のための国際協力会議

**出席者：**生薬部 川原信夫

**開催場所，期間：**クアラルンプール(マレーシア)，2007年7月24-26日

**参加者内訳，人数：**日本，中国，韓国，香港，アメリカ，シンガポール，インドネシア，オーストラリア，ガーナ，マレーシア，インド，ドイツ，ハンガリー，イギリス，カナダ，メキシコ，ブラジル，フィリピン，アラブ首長国連邦，ウクライナの生薬・薬用植物の担当者・専門家約30名

**会議内容：**第3回天然薬物の規制のための国際協力会議：IRCH (International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines) がマレーシア，クアラルンプールで開催された。本会議では，各国におけるHerbal Medicineに関する規制の現状，前回以降の進捗等について報告が行われた。特に，情報交換のツールとしてWHOが立ち上げたIRCHのウェブサイト (<http://mednet.who.int/irch>) の利用に関する説明会が行われ，情報交換，他国への問い合わせ等については，このサイトを通じて行うことが確認された。また，各国が有するHerbal Medicineの品質・安全性に関する規制情報等について，IRCHウェブサイトを利用して情報共有することとされた。本サイトの有効利用を目的として，各種リスト，データベース及び規制情報等について，可能な範囲で各国が情報を提供することとされた。

**会議名：**生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会Sub-Committee I会議

**出席者：**生薬部 合田幸広，川原信夫

**開催場所，期間：**ソウル(韓国)，2007年10月7日

**参加者内訳，人数：**日本，中国，韓国，シンガポール，オーストラリア，香港カナダ，モンゴルの生薬・薬用植物の担当者・専門家25名

**会議内容：**FHH (Western Pacific Region Forum for the Harmonization of Herbal Medicines) Sub-Committee I 会議 (Nomenclature and Standardization) がソウル、セジョンホテルで開催された。本会議ではクリーンアナリシスを目的として、各国のTLCを用いた確認試験法の中で有害試薬を用いた生薬について、他の有害試薬を用いない試験法を参考にした比較検討実験の結果を報告した。さらに最新のデータによる各国局方における各種比較表の検討並びに内容の拡充を図った冊子を新たに作成し、本内容について報告を行った。クリーンアナリシスを目的としたTLC法の共同実験に関しては、引き続き検討を行うことが承認された。また、設立から現在までの約5年間に及ぶFHHの活動内容について、モノグラフを作成することが了承され、今後はその作成作業に従事する予定である。

**会議名：**第5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：**ソウル (韓国), 2007年10月8日

**参加者内訳, 人数：**日本, 中国, 韓国, シンガポール, オーストラリア, 香港, カナダ, モンゴルの生薬・薬用植物の担当者・専門家25名

**会議内容：**第5回Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 国際会議に関する報告第5回FHH Standing Committee会議がソウル、セジョンホテルで開催された。本会議では各地域の現状に関する報告並びにNomenclature and Standardization, Quality Assurance and Information及びAdverse Drug Reactionに関する3つのSub-Committeeの活動報告がなされた。特に日本が主催するSub-Committee I (Nomenclature and Standardization) では、前回の本会議においてクリーンアナリシスを念頭に国際調和を推進する観点から、TLCを用いた確認試験で使用される有害試薬の排除を目的とした各国共同の比較試験が提案し、今回、日本のみ検討結果の報告を行ったが、他国では検討が終了していなかったため、その結果について次回の第6回FHH Standing Committeeにおいて、各国が報告することとなった。また、FHH設立以来の活動内容をまとめたFHH technical reportsの作成について提案がなされ、各Sub-Committeeのメンバーを中心にレポートを作成することとされた。

**会議名：**ISO/TC 194医療機器の生物学的評価会議総会および作業部会

**出席者：**療品部 土屋利江, 松岡厚子, 加藤玲子

**開催場所, 時期：**済州島 (韓国), 2007年10月1日～10月5日

**参加者内訳, 人数：**オーストラリア, ベルギー, 中国, デンマーク, フランス, ドイツ, アイルランド, 日本, オランダ, ノルウェー, スウェーデン, スイス, イギリス, アメリカ, 韓国から、約100名参加した。

**会議内容：**医療機器の生物学的安全性評価のための試験毎、および関連事項毎に作業部会が設けられており、現在16の作業部会 (WG) がある。各WGで新規試験法の導入等に関する討議が行われ、それに伴う文書の改訂が行われた。日本が数年前から、主に遺伝毒性試験を対象として、材料の有機溶媒抽出物による試験を提案していたが、数回の会議を経て、AnnexとしてISO文書に採用されることになった。同時に、感作性試験およびTC194共通の材料調製法WGでも当該提案を文書化することになり、原案作成を日本が担当することになった。TC194での対象医用材料は、現在、低分子量化学物質、各種ポリマー、セラミック、金属であるが、将来ナノマテリアルの生物学的安全性も評価する必要があるのではないかという考えのもと、ナノマテリアルに関する情報収集が行われており、その専門委員会として設けられたISO/TC 229で策定中の文書に関する詳細な紹介が、TC194からリエゾンとして参加している、Dr. John Langより行われた。

**会議名：**ISO/TC 150外科用インプラント総会および作業部会

**出席者：**療品部 土屋利江, 迫田秀行

**開催場所, 時期：**天津 (中国), 2007年9月11日～14日

**参加者内訳, 人数：**中国, 日本, ドイツ, タイ, 英国, 米国, 韓国, カナダ, オーストラリア, スウェーデン計10カ国より100名以上参加した。

**会議内容：**本TCでは、循環器系医療機器、電気駆動型医療機器や、整形外科で使用される骨固定器具及び脊椎固定器具等に関する規格について討議を行っている。既存の規格の定期的な見直し作業のほかに、本年度は、薬含有ステント規格同様、各種循環器系医療機器 (例：ペースメーカー・バルーンカテーテルなど) での薬含有タイプ医療機器の規格作成を開始した。また、脊椎固定器具関連の新しい規格案3件についても議論が行われた。

**会議名：**第29回Codex分析法サンプリング部会

**出席者：**渡邊敬浩

**開催場所, 時期：**ブダペスト (ハンガリー), 2008年3月10日～14日

**参加者内訳, 人数：**米国, カナダ, フランス, ニューゼーランド, 英国, 日本等59加盟国, EC, 及び8国際機関からの約159名

**会議内容：**本会議は、Codex分析法の採択を含む分析及

びサンプリング法に関する種々の討論及び提案を行い、食品分析の国際的枠組みを整備すること（国際ガイドラインの作成）を目的に毎年開催されている。本年の会議では、合計100を超える分析法が採択され、1）分析値の違いに起因する二国間紛争解決、2）測定値の不確かさの運用、3）モダンバイオテクノロジー応用食品分析法の評価基準設定、4）適切な分析法の証明に資する分析性能基準の設定等について、ガイドラインの策定提案もしくは策定作業の一貫として、あるいはコーデックス手続きマニュアルの改訂を目的として討論が行われた。測定値の不確かさは、分析法の妥当性確認や精度管理等と並んで分析の信頼性保証における重要な要件となりつつある。国際的な食品流通に係る分析においても本概念の導入と運用が求められる公算が強いと考えられることから、我が国においても相応の対応が求められる。また、分析法の適合性を設定された性能基準を満たすか否かにより判断する方法（クライテリアアプローチ）については、手続きマニュアルの改訂を含む議論が大幅に進展しており、我が国の既存分析法について試験的検討を行う等の対応が必要と考えられる。

**会議名：**日局シンポジウム、無菌医薬品の製造に関する国内外の規制動向

**主催：**食品添加物部 棚元憲一

**開催場所、時期：**東京、2007年10月29日

**参加者内訳、人数：**約500名

**会議内容：**「無菌操作法に関する最新情報」として、「日米欧ガイドラインを踏まえての無菌操作法に関する最新のIOS規格」、「アイソレータ技術の現状とリスクマネジメント」、「無菌操作法で製造する無菌医薬品のリスクマネジメント」の3講演を、引き続き「無菌医薬品の製造に関する国内外の規制動向」に関するシンポジウムでは、USPより招待したJames E Akers博士の「欧米における規制動向」に加え、地方局、総合機構、さらに厚労省からの講師の講演を受け、総合討論を行った。

**会議名：**第39回Codex食品添加物部会

**出席者：**食品添加物部 佐藤恭子

**開催場所、時期：**北京（中国）、2007年4月21日～28日

**参加者内訳、人数：**55加盟国、30加盟組織及び国際団体約210名

**会議内容：**従来の食品添加物・汚染物質部会が中国を議長国とする食品添加物部会とオランダを議長国とする汚染物質部会に分かれて開催されることとなり、食品添加物部会では、個別規格における添加物条項のコーデックス一般基準（GSFA）への包含、食品添加物のコーデックス一般基準（GSFA）の検討、香料の使用に関するガ

イドライン原案、加工助剤の使用に関するガイドライン及び原則、食品添加物の国際番号システム（INS）などが検討された。

**会議名：**第68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、衛生微生物部 小西良子

**開催場所、時期：**ジュネーブ（スイス）、2007年6月19日～28日

**参加者内訳、人数：**毒性25名、規格15名、摂取量及びマイコトキシン5名の合計45名

**会議内容：**シクロテトラグルコース、ステビオールグリコサイド、カラギーナン、鉄EDTAナトリウムなどの添加物及び各種香料物質の安全性評価を行うとともに、添加物や香料物質の規格の新規作成及び見直しを行った。また、アフラトキシン類（アーモンド、ピスタチオ、乾燥イチジク等）及びオクラトキシンAの限度値を設定した場合の暴露量への影響について評価を行った。

**会議名：**ウブントゥ RCE審査委員会及びRCE国際会議

**出席者：**食品衛生管理部 春日文子

**開催場所、時期：**2007年8月6～7日

**参加者内訳、人数：**RCE審査委員会：代理を含む5名の委員の外、ヒンケル学長をはじめ、事務局である国連大学高等研究所等、計15名、RCE国際会議：28カ国から約120名

**会議内容：**日本学術会議のアジア学術会議分科会ウブント連合小分科会担当者として、ウブント連合が主催する「持続可能な開発のための教育地域拠点プロジェクト（RCEs）」の新規プロジェクト審査会議（RCEs推進委員会）には委員である黒川清 前日本学術会議会長の代理として、またRCE国際会議にはアジア学術会議の担当者として、それぞれ出席した。RCEs推進委員会では新規提案RCEsの認証に必要な事項について助言し、またRCE国際会議では各RCEにおける保健活動の実情について質問し、具体的な協力体制について示唆した。

**会議名：**国際食品微生物規格委員会（ICMSF）年次会議ならびにシンポジウム

**出席者：**食品衛生管理部 春日文子

**開催場所、時期：**シンガポール、2007年10月3～6日

**参加者内訳、人数：**年次会議：ICMSFのメンバーおよびコンサルタント約25名、シンポジウム：アジア近隣各国より約200名

**会議内容：**Microorganisms in Foods第8巻の発行準備、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への対応, FAO/WHO専門家会議への準備食品微生物規格に関する国際的な問題点について討議を行なうとともに, 東南アジア地域国際生命科学研究所 (ILSI) と共催してシンポジウムを行ない, 開催地シンガポールをはじめ東南アジア諸国の研究者との交流ならびに情報交換を行なった。

**会議名:** WHO食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ会議

**出席者:** 食品衛生管理部 春日文子

**開催場所, 時期:** ジュネーブ, 2007年11月26日~29日

**参加者内訳, 人数:** 19カ国より専門家30名 (日本人1名), その他約30名

**会議内容:** WHOが新たに設置した, 食品由来疾病の実被害や原因を疫学的に解析する専門家会議の委員として, 第1回会議に参加した。参考となる知見について紹介があった後, 腸管感染症, 寄生虫疾患, 化学物質由来疾患の3部会に分かれ, 今後の方針と特別部会の任務について討議し, 合意を得た。

**会議名:** 第9回世界食肉会議

**出席者:** 食品衛生管理部 山本茂貴

**開催場所, 時期:** カナダ ナイアガラシティー 2007年6月3日~8日

**参加者内訳:** 世界40カ国から200名

**会議内容:** 各国の食肉衛生管理の現状が報告された。我が国のBSE衛生管理について報告した。

**会議名:** OIEによるBSEステータス評価アドホック会議

**出席者:** 食品衛生管理部 山本茂貴

**開催場所, 時期:** フランス パリ市, 2007年7月16日~22日

**参加者内訳:** EU, カナダ, パラグアイ, 日本から合計8名

**会議内容:** OIEに提出された各国のBSEステータス評価資料に基づきBSEステータス評価を行った。

**会議名:** OIEによるBSEステータス評価アドホック会議

**出席者:** 食品衛生管理部 山本茂貴

**開催場所, 時期:** フランス パリ市, 2008年1月14日~18日

**参加者内訳:** EU, カナダ, パラグアイ, 日本から合計8名

**会議内容:** OIEに提出された各国のBSEステータス評価資料に基づきBSEステータス評価を行った。

**会議名:** 天然資源の開発利用に関する日米会議 (UJNR)

**出席者:** 食品衛生管理部 山本茂貴, 五十君静信, 衛生微生物部 高島浩介, 小西良子

**開催場所, 時期:** 東京, 2007年11月5日~6日, 沖縄県, 11月7日~9日

**会議内容:** 日米の食品に関わる微生物及び毒素のリスクマネジメントに関する情報交換及び関連研究発表

**会議名:** CCFH作業部会

**出席者:** 食品衛生管理部 五十君静信

**開催場所, 時期:** オタワ (カナダ), 2007年6月3日~9日

**会議内容:** 乳児用調製粉乳の微生物規格に関する作業部会案作成を行った。

**会議名:** CCFH作業部会

**出席者:** 食品衛生管理部 五十君静信

**開催場所, 時期:** ボン (ドイツ), 2008年5月27日~29日

**会議内容:** 非加熱喫食食品における *Listeria monocytogenes* の規格案作成を行った。

**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横浜会議: 有機化学部 奥田晴宏, 薬品部 四方田千佳子

**開催場所・時期:**

①ブラッセル会議: ブラッセル, 2007年5月6日~10日

②横浜会議: 横浜, 2007年10月28日~11月1日

**参加者内訳, 人数:**

①ブラッセル会議及び②横浜会議:

日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者など多数出席

**会議内容:** 日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) の品質ガイドライン「製剤開発」(ICHコード番号Q8) に関して補遺の作成 (Q8(R)) を行っている。

Q8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。Q8ガイドライン「製剤開発」の補遺 (Q8(R)) ではquality by design (QbD) のハイレベルな原則, 重要な用語の解説, 用語集に焦点を絞りガイドラインを作成することとなったQbDとは組織的かつ科学と品質リスクマネジメントの原則に基づいた製剤と工程の理解を重視した製剤開発の取り組みであることが合意された。また本補遺の課題であったデザインスペースのアプローチに具体的例示がなされ, 横浜会合でステップ2に達した。

**会議名：**国際医薬品一般名専門家会議

**出席者：**有機化学部 奥田晴宏（第44,45回）、川崎ナナ（第45回）

**開催場所・時期：**ジュネーブ（スイス）

①第44回2007年5月22日～5月24日

②第45回2008年11月19日～11月21日

**参加者内訳、人数：**約15名

各回約70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、持ち越し品目についても検討を行った。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：**CODEX第7回バイオテクノロジー応用食品特別部会（TFFBT）

**出席者：**機能生化学部 澤田純一、手島玲子

**開催場所、時期：**幕張（東京）、平成19年9月24日～28日

**参加者内訳、人数：**52加盟国、17国際機関（計198名）

**会議内容：**(1)組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン原案：2月のFAO/WHO合同専門会議の検討結果を踏まえ「抗生物質耐性マーカー遺伝子の利用」に関する条項についてのみ議論が行われ本ガイドラインについては原案を維持することで合意した。また同合同専門家会議の提言を受け非遺伝性の組換えDNA動物についても議論がなされ本ガイドラインは遺伝性のある組換えDNA動物を前提として策定されていること等が脚注に追記された。最終的に本ガイドライン原案をステップ5/8に進めることで合意した。(2)組換えDNA植物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン（植物GL）の付属文書(i)栄養又は健康に資する組換えDNA植物由来食品の安全性評価原案、(ii)微量に存在する組換えDNA植物の安全性評価共にステップ5/8に進めることで合意した。本会議で議論された3つの文章については各国からのコメントを求めた上で平成20年6月30日から開催される第31回コーデックス総会に最終採択を諮ることとなった。

**会議名：**第1回遺伝子組換え植物由来食品の安全性評価実施のためのガイドライン付属文書（栄養又は健康に資する組換えDNA由来食品の安全性評価）策定（CODEX-TFFBT）作業部会

**出席者：**機能生化学部 手島玲子

**開催場所、時期：**オタワ（カナダ）、平成19年5月7日～9日

**参加者内訳、人数：**17加盟国、6国際機関（計41名）

**会議内容：**第5回TFFBTにおいて「組換えDNA植物由来食品の安全性評価実施に関するガイドライン（以下「植

物GL」という。）の付属文書として新たに作成することが合意された「栄養又は健康に資する組換えDNA由来食品の安全性評価のガイドライン」の作成のためのワーキンググループがカナダ、アルゼンチン及びニュージーランド（NZ）の共同議長により開催された。NZより提供された付属文書原案のたたき台をもとに議論が行われた。主な議論の内容は(1)リスク管理やベネフィットの評価は本付属文書の範囲外であること、(2)本付属文書の対象となる食品として「新規の栄養素や関連物質が発現する」を追加すること、(3)本付属文書で定義する用語としてnutrient（栄養素）はCCNFSDUで定義されている通りに定義すること、(4)動物実験に関する項目等合意が得られなかった部分については第7回TFFBTに検討をゆだねることとなった。

**会議名：**IPCS国際化学物質安全性カード（ICSC）原案検討会議

**出席者：**安全情報部 森田 健

**開催場所、時期：**ミュンヘン（ドイツ）、2007年4月16～20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ICSC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・医学の専門家により、原案を詳細に検討するもので、43物質のICSCが最終化された。加えて、ICSC作成用新システム構築のための標準語句の整備、GHS対応等について協議した。日本は、1,2-ジメチルヒドラジン、3-クロロ-1,2-プロパンジオール、1-プロモ-3-クロロプロパンの計3物質（いずれも前回のラベンナ会議からの持ち越し）の原案作成を分担した。

**会議名：**IPCS国際化学物質安全性カード（ICSC）原案検討会議

**出席者：**安全情報部 森田 健

**開催場所、時期：**リヨン（フランス）、2007年11月19～23日

**参加者内訳、人数：**ICSC作成担当機関、IPCS、ILO、EU委員会等26名

**会議内容：**各国の担当者が分担して作成したICSC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・医学の専門家により、原案を詳細に検討するもので、8物質のICSCが最終化された。加えて、ICSC作成用新システム構築のための標準語句の整備、GHS対応等について協議した。日本は、1,4-ジオキサン、ベンゾトリクロリ

ド, 1, 1-ジメチルヒドラジン, 硫酸ジメチル, 1, 3-ジクロロ-2-プロパノール, 3-クロロ-1, 2-プロパンジオールの計6物質(3-クロロ-1, 2-プロパンジオールは事情により再検討のため, 前回のミュンヘン会議からの持越し)の原案作成を分担した。

会議名: OECD GHSワークショップ

出席者: 安全情報部 森田 健

開催場所, 時期: ベルン (スイス), 2007年7月5~6日

参加者内訳, 人数: 各国, 国際機関, 産業界等約60名

会議内容: GHS分類基準に関するOECDのワークショップ(WS)が開催され, GHS分類における問題点を討議した。本WSでは, OECD HPV化学物質プログラムによる2回のSIDS初期評価会議(SIAM 23, 24)で行われたGHS分類に関するパイロット試験の結果から, GHS分類基準の適用における問題点を抽出・解析した事前提示報告書に基づき, 問題点を議論した。議論に参加した慢性健康影響グループにおける一般的問題点として, 以下の事項があげられた:

- 異なる質の陽性/陰性の両知見や相反する知見
- GHS基準に関する相反する専門家判断
- 新規分類担当者に対する導入教育, 何が重要な作用かを決定するためのマニュアル
- 非哺乳類による知見やin vitroデータの適用
- 異なる特性を有する異性体の分類
- ヒトにおける医薬品使用知見の利用
- 事故知見の利用
- コンピュータモデルの利用

本WSでは, 問題点のリストアップにとどまり, 具体的対応は議論されなかった。

会議名: 第13回国連GHS小委員会

出席者: 安全情報部 森田 健

開催場所, 時期: ジュネーブ (スイス), 2007年7月9~11日

参加者内訳, 人数: 各国, 国際機関, 産業界等約100名

会議内容: GHS改訂第2版(GHS Second revised edition, 2007)の英語版が発行され, 配布された健康有害性項目での最も大きな改訂点は, 急性毒性(第3.1章)において, ガスによる毒性区分4の範囲が2500~5000ppmから2500~20000ppmに変更されたことである。これにより, 従来LC50値が高く(毒性が低く数値が大きい), 区分4に含まれないものであっても今後は区分4に含まれることとなる。また, 附属書3(Annex 3)では, 危険有害性情報(hazard statements)および注意書き(precautionary statement)に関するコード化に関する情報が追

記された。それぞれH200~H413ならびにP101~P501のコードが付され, 対応する情報が記載されている。

また, OECDから強感作性物質と弱感作性物質の分類区分に関する検討状況について説明がなされた。OECD専門家会合では, 現在のGHS分類基準と同じ基準で「皮膚感作性物質」の一般区分を設け, さらに, 「強感作性物質」のサブカテゴリーを設定することに関しては同意が得られたが, どのように両分類区分をGHSにおける「皮膚感作性物質」に組み込んでいくかについて議論が続いている。

GHS導入状況に関して報告がなされ, ECでは, 2007年6月27日に, 「化学品と混合物の分類・表示・包装に関する欧州議会と欧州委員会の規則の提案(EC) No 1907/2006)」が承認された。これは, 分類・表示・包装に関するEUシステムをGHSにあわせるためのもので, 文書はまもなく配布される。この規則では, 化学物質については2010年12月1日, 混合物では2015年6月1日を目標期限として再分類がなされる予定である。

会議名: 第14回国連GHS小委員会

出席者: 安全情報部 森田 健

開催場所, 時期: ジュネーブ (スイス), 2007年12月12~14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: 以下の2つの健康有害性に関する問題点があげられた。いずれも非公式文書であり, 次回までに検討を加え, 公式文書として提出する。

1) 急性毒性におけるTable 3.1.2の修正提案がなされた。混合物の急性毒性分類において, GHSのTable 3.1.2に従い急性推定毒性変換値(cATPe)を利用すると, 100%カテゴリー2成分を含んでいる混合物がカテゴリー1に, 粉塵/ミストの吸入カテゴリー3のものが, カテゴリー2と分類されてしまうことが判明した。

例: 混合物中100%区分2あるいは3の成分

$$\bullet \text{cATPe}_{\text{oral}} \text{ Cat } 2 = 5 \text{ TEmix} = 100 / (100/5) = 5 \rightarrow \text{Classification in Cat } 1$$

$$\bullet \text{cATPe}_{\text{dust/mist}} \text{ Cat } 3 = 0.5 \text{ ATEmix} = 100 / (100/0.5) = 0.5 \rightarrow \text{Classification in Cat } 2$$

関連するTable 3.1.2の注記2には次のように記載されている: 変換値は, 混合物の各成分の情報に基づき混合物の分類のためのATE値を計算するためのもので, 試験結果を示すものではない。変換値は, 区分1と2では範囲の下限を, 区分3から5では, 範囲の幅の1/10程度下限から上にずらした値で設定されている。これらの範囲の幅の1/10程度下限から上にずらした値は, 次のように算出することが可能である:

「範囲」は上部(U)および下部(L)限界の差に等しい(範囲=U-L)。従って、「下限から約1/10のポイント」は、数学的には $L + [(U-L)/10]$ を意味する。これにより、注記2の考えを原則的に踏襲したまま解決可能である。すなわち、すべての区分について範囲の下限から約1/10の値を設定する。これに伴い、GHS Table 3.1.2のcATpeの一部を修正することで、本問題は解決が図られる。

- 2) フローチャートを含む皮膚腐食性/刺激性および眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性に関する章が、専門家間で議論となっている。主な問題の1つは、GHSが分類に焦点を合わせ、試験法を推進しているものではないにもかかわらず、これらの章では、試験法と分類ストラテジーが混在していることにある。GHS文書の3.2.2.3と3.3.2.6において「該当する場合には、初期情報を評価する段階を追った方法(図3.2.1)が検討されるべきであるが、場合によっては、すべての要素が当てはまるとは限らない。」としているものの、特に、図3.2.1と3.3.1で問題が生じている。すなわち、①図3.2.1と3.3.1の両方で、ステップ1 a-cが必要とされている。分類のためのデータ使用のヒエラルキー(例えば、ヒトデータは動物データに優先する、もしデータがないならばSARが適用可能、など)が一般的戦略であり、ここで特に言及される必要はない、②ステップ2 aは不要と思われる；SAR使用の可能性は3.2.2.1章ですすでに言及している、③眼刺激性のフローチャートの正確性が、ステップ1 cにおいて疑問と思われる。皮膚刺激性に関するヒトでの証拠に基づく眼刺激性の分類は自動的に推奨されるものでは、通常ない。これらの影響の間には有効な相関関係があるか？④図3.2.1は、もしバリデートされたin vitro皮膚腐食性試験(ステップ5)が陰性であれば、ステップ7においてin vivo皮膚腐食性試験が要求される。ここでの動物の使用は不要であろう。確認のためのin vivo試験の必要性は、in vitro試験が皮膚腐食性物質/刺激性物質ではないことを妥当に評価できたかどうかによるものである。In vitro試験で、腐食性/刺激性あるいはそのいずれでもないことが確認できた場合には、確認試験は不要であろう、⑤ヒトデータ、極端なpH、in vitro試験あるいはSARに基づく場合、腐食性物質をサブカテゴリに分類すべきかどうか明確でない。

会議名：WHO Global Salm Surv執行委員会

出席者：安全情報部 豊福 肇

開催場所、時期：ニオン(スイス)、2007年5月8～10日

参加者内訳、人数：米国、カナダ、英国、オランダ日本等からの専門家約25名

会議内容：WHOの世界サルモサーブの過去の活動によって達成したことのレビュー、及び今後の戦略プラン2006～2010に記述された目標を達成するための具体的な将来活動の内容について検討した。

会議名：アジアにおける食品由来疾患サーベイランスのネットワーク強化に関するWHO会議

出席者：安全情報部 豊福 肇

開催場所、時期：クアラルンプール(マレーシア)、2007年8月20～22日

参加者内訳、人数：米国、英国、マレーシア、インドネシア、フィリピン、韓国、中国、日本等からの専門家約25名

会議内容：アジア地域における食品由来疾患サーベイランスのネットワーク強化するため、Asian FoodNetを立ち上げることとし、その設立の準備および設立のための今後の行動計画について検討した。また情報交換を促進するため、リストサーブを設けることにした。

会議名：Codex食品衛生部会の食品安全管理手法の妥当性確認(validation)に関するガイドライン起草作業部会

出席者：安全情報部 豊福 肇

開催場所、時期：ジュネーブ(スイス)、2007年6月25～27日

参加者内訳、人数：アメリカ、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、オランダ、ニュージーランド、スウェーデン、スイス、3国際機関及びWHO/FAOからの26名

会議内容：定めようとする食品衛生管理方法の適否について、その妥当性を評価する手法に関するガイドライン案を検討する作業部会である。第38回のCodex食品衛生部会においては、ガイドラインの内容については議論されず、作業部会の座長である米国からの提案により、①適用範囲(Scope)、②妥当性確認(Validation)、モニタリング(Monitoring)と検証(Verification)の関係の明確化、③妥当性確認を明確に理解するための例示、④Annexの改正もしくは削除についての議論が行われた上で、再度ステップ2に戻された。この物理的作業部会において、各国のコメント及び前回部会でのコメントを踏まえて妥当性確認の管理手法へのアプローチに係る6つの例示をAnnex Iとして新たに加えた新たな原案を作業部会として合意した。

会議名：Codex食品衛生部会の微生物学的リスク管理の実施に関する原則及びガイドライン原案：付属文書II：

微生物学的リスク管理メトリックス (数的指標) に関する指針起草作業部会

出席者: 安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期: ジュネーブ (スイス), 2007年6月28~29日

参加者内訳, 人数: アメリカ, オーストラリア, カナダ, フランス, ドイツ, オランダ, ニューゼーランド, スウェーデン, スイス, イギリス, インド, アイルランド, ジャマイカ, 3 国際機関及びWHO/FAOからの30名

会議内容: 微生物リスク評価の結果を活用し, 食品安全目標値 (FSO), 達成目標値 (PO), 達成規準 (PC) 等の概念を取り入れて, 微生物学的リスク管理の実施する原則および指針案を作成した。

会議名: 第39回Codex食品衛生部会及びその準備作業部会

出席者: 安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期: ニューデリー (インド), 2007年10月30日~11月4日

参加者内訳, 人数: 75加盟国, 1 加盟機関 (EC) 及び13国際機関及びWHO/FAOからの約200名

会議内容: 3つの文書をステップ5/8に進めるとともに, 2つの新規作業を採用することとなった。

○ステップ5/8で採択するよう第31回総会 (CAC) に諮ることが合意されたもの

- ・乳幼児用調製粉乳に関する衛生実施規範原案の「本文書」, 「乳幼児用調製粉乳, 医療用の乳幼児用特殊調製粉乳及び母乳強化剤についての規準を定めた付属文書I」, 及び「モニタリング計画策定に関するガイダンスを示した付属文書III (付属文書IIについては, ステップ2に差し戻されることが合意された)」

- ・食品安全管理手法の妥当性確認に関するガイドライン原案

- ・微生物学的リスク管理の実施に関する原則及びガイドラインの「付属文書II: 微生物学的リスク管理メトリックス (数的指標) に関する指針」

○2008年CACに新規作業として提案することが合意されたもの

- ・生鮮野菜・果実に関する衛生規範のための特定食品の付属書

- ・海産製品におけるピブリオ属に関する衛生実施規範 (本件についての新規作業は, 日本が座長国を務める)

会議名: 第29回コーデックス魚類・水産製品部会

出席者: 安全情報部 豊福 肇

開催場所, 時期: トロンハイム (ノルウェー), 2008年

2月18日~23日

参加者内訳, 人数: 50加盟国, 1 加盟機関 (EC) 及び1 国際機関及びWHO/FAOからの約150名

会議内容: 魚類・水産製品実施規範案 (活・生鮮二枚貝, ロブスター及び関連定義) ならびに活及び生鮮二枚貝規格案をステップ8に進めるとともに, 魚類・水産製品実施規範案 (カニ及び関連定義), チョウザメキャビア規格案ならびに活及び生鮮二枚貝規格案 (バイオトキシン同定法リスト) をステップ6に戻すことに合意した。

会議名: 特定非営利活動法人 国際生命科学研究機構 環境保健科学研究所/作用機序に基づいたリスク評価のためのゲノミクス技術の応用

International Life Science Institute, ILSI / Health and Environmental Health Institute, HESI HESI Committee on Application of Genomics to Mechanism-Based Risk Assessment

出席者: 毒性部 菅野 純

開催場所, 時期: ワシントン DC, 米国

2007年11月7日~8日

参加者内訳, 人数: 83名 (日米欧各国参加者)

会議内容: 当該会議において, ILSI/HESIが進めてきたゲノミクスに関する4つのプロジェクトの成果を初めて一般に公開されるとともに, 米国食品薬品庁, 米国環境防護庁, 欧州医薬品評価機構の関連研究者・規制機関高官の講演が行われた。当出席者は, 主催者からの招聘により, 日本のトキシコゲノミクス研究の最新状況の概説を行うための基調講演を行った。

会議名: FAO/WHO合同残留農薬会議 (JMPR)

出席者: 毒性部 高木篤也

開催場所, 時期: スイス, ジュネーブ, 2007年9月18~27日

参加者内訳, 人数: 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, インド, 中国, スイス, ニューゼーランド, フランス, カナダ, ハンガリーの約40名で, 日本からはWHO側1名, FAO側に農林水産省から1名参加した。

会議内容: 本会議 (JMPR) は1963年以後, 食物と環境中の農薬残留量設定の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る。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, その評価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, 15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からなる資料を基に毒性評価を行いADIの設定を行った。会議で評価された品目は1. 新規, difenoconazole, dimethomorph, pyrimethanil, zoxamide, 2. 既存 (periodic review) azinophosmethyl, lambda cyhalothrin, flusilazole, procymidone, profenophos, 3. 既存 (主に急性参照用量設定の剤), aminopyralid, atrazine, captan, fenitrothion, fenpyroximate, folpetで、それぞれADI and/or急性参照用量 (ARfD) が設定された。

その他の討議内容として、抗真菌剤のトリアゾール類とその共通の代謝物の毒性について議論された。トリアゾール類の共通の代謝物として1,2,4-triazole acetic acid 1,1,4-triazole alanineは植物中に形成され、1,2,4-triazoleは植物と動物で形成される。1989年のJMPRで1,2,4-triazole alanineが評価され、抗真菌剤triazoleの使用から生じるtriazole alanineには毒性学的危険性はないとされた (ただし、長期毒性試験の情報はない)。1,2,4-triazole acetic acidについてはより毒性情報は少ないが1,2,4-triazole alanineと同様に低毒性であると予測された。1,2,4-triazoleについては多くの毒性影響を示すが、NOAELは親物質より高かった。JMPRはこれらの代謝物の全評価がなされることを推奨した。また、JMPRはトリアゾール類の複合暴露の毒性についての研究がなされることを推奨した。なお、これに関連してIPCSでは複合暴露のリスクアセスメントについての会議を近日開催することが紹介された。その他FAO側では特にIESTI (国際推定短期摂取量: International Estimate of Short Term Intake) についてEFSAの手法を基に議論が行われた。最後に2008年度の評価予定物質が紹介され会議が終了した。

**会議名:** WHO/IPCS化学物質のリスクアセスメントのための遺伝毒性試験に関する会議

**出席者氏名:** 毒性部 高木篤也

**開催場所:** ドイツ、ハノーバー市

**時期:** 2007年4月11日-4月12日

**参加者内訳:** 日欧米8人

**会議内容:** 「IPCS harmonization of methods for prediction and quantification of human carcinogenic/mutagenic hazard, and for indication the probable mechanism of action of carcinogens, Mut.Res.352, 153-157, 1996」の更新版を出すためのdraft documentの作製を行った。

**会議名:** ICH会議 (M3部門)

**出席者:** 薬理部 中澤憲一

**開催場所, 時期:** ブリュッセル会議 (平成19年5月6 - 10日)

**参加者:** 日欧米より二十数名

**会議内容:** 日米欧の医薬品に関する規制の国際的協調会議 (ICH) のM3部門は、臨床試験との整合性を保つための非臨床試験のタイミングを討議する部門である。このブリュッセル会議では、探索的臨床試験に必要とされる非臨床安全性試験、各臨床試験フェーズにおける必要とされる反復投与毒性試験期間、申請に必要とされる反復投与毒性試験期間について、ほぼ合意を得た。

**会議名:** ICH会議 (M3部門)

**出席者:** 薬理部 中澤憲一

**開催場所, 時期:** 横浜会議 (平成19年10月29 - 11月1日)

**参加者:** 日欧米より二十数名

**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M3部門は、臨床試験との整合性を保つための非臨床試験のタイミングを討議する部門である。この横浜会議ではガイドライン案の大幅な見直しを行い、慢性毒性試験の期間、販売認可に必要な非臨床試験の期間、探索型臨床試験のうち2種類のマイクロドーズ試験および治療用量以下で行う試験、急性毒性試験について合意を得た。また、免疫毒性試験、光毒性試験、乱用について信頼性を得るための非臨床試験をM3に加えることも承認された。

**会議名:** 第68回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

**出席者:** 病理部 西川秋佳

**開催場所, 時期:** ジュネーブ (スイス), 2007年6月19日~6月28日

**参加内訳:** 毒性グループ, 規格グループおよび摂取評価グループ計47名

**会議内容:** 審議予定の食品添加物および食品中汚染物質の安全性評価について協議した。

**会議名:** 第25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, 松本真理子

**開催場所, 時期:** ヘルシンキ (フィンランド), 2007年10月17・18日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国, EC, ICAPO, WHOからの約60名

**会議内容:** 会議では5カテゴリーを含む計94物質 (106 CAS) が審議され、全ての初期リスク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。審議は、SIAP (SIDS Initial Assessment Profile) の内容を紹介したのち、CDG (Committee Discussion Group) に提出されたコメントに回答する形式で行われた。日本政府は、Guanidine, N,N'-bis (2-methylphenyl) - (CAS: 97-39-2) の初期評価文書を提出し合意が得られた。

【審議物質】物質／カテゴリー名 (CAS# /物質数) : スポンサー, Hexachlorocyclopentadiene (77-47-4) : オランダ/eu, Propionic acid (29-10-2) : 米国/ICCA, Propionic anhydride (123-62-6) : 米国/ICCA, Naphthalene, 2-methyl- (91-57-6) : 韓国, Alkyl Sulfate (AS)・Primary Alkane sulfonates (PAS)・ $\alpha$ Olefin Sulfonates (AOS) (139-96-8, 142-31-4, 142-87-0, 151-21-3, 1072-15-7, 1120-01-0, 1120-04-3, 1191-50-0, 2235-54-3, 3026-63-9, 4706-78-9, 7065-13-6, 7739-63-1, 13393-71-0, 39943-70-9, 68081-96-9, 68081-97-0, 68081-98-1, 68585-47-7, 68611-55-2, 68890-70-0, 68955-19-1, 68955-20-4, 73296-89-6, 85665-45-8, 85586-07-8, 85681-68-1, 86014-79-1, 90583-10-1, 90583-12-3, 90583-13-4, 90583-16-7, 90583-18-9, 90583-19-0, 90583-23-6, 90583-24-7, 90583-27-0, 90583-31-6, 91648-54-3, 91783-22-1, 91783-23-2, 96690-75-4, 117875-77-1, 2386-53-0, 5324-84-5, 13419-61-9, 13893-34-0, 27175-91-3, 68815-15-6, 11067-19-9, 30965-85-6, 68439-57-6, 93686-14-7, 85536-12-5, 863609-89-6, 91082-14-3, 91722-28-0, 4物質CASなし / 61物質) : ドイツ/ICCA, Organoclays (68911-87-5, 91081-06-0, 91080-57-8, 91080-56-7, 97952-68-6, 121888-67-3, 68153-30-0 [89749-77-9, 121888-66-2], 68953-58-2 [73138-28-0, 1340-69-8], 71011-26-2 [94891-33-5, 12691-60-0], 71011-27-3 [97280-96-1, 94891-31-3, 12001-31-9], 71011-24-0 [71011-25-1, 89749-78-0, 121888-68-4] / 11物質 : 23CAS) : 米国/ICCA, Manganese dioxide (1313-13-9) : 韓国, Propane, 1-(allyloxy)-2,3-epoxy- (106-92-3) スイス/ICCA, 2-Butanone, peroxide (1338-23-4) : 米国/ICCA, Ortho-toluene diamine (o-TDA), (496-72-0, 2687-25-4, 25376-45-8, 26966-75-6 / 4物質) : 経済産業諮問委員会/ICCA, Nitrates (6484-52-2, 7631-99-4, 7757-79-1, 15245-12-2, 15978-77-5, 2物質CASなし / 7物質) : 米国/ICCA, Sulfates (7778-18-9, 7778-80-5, 17855-14-0 / 3物質) : 米国/ICCA, Guanidine, N,N'-bis (2-methylphenyl) - (97-39-2) : 日本.

今後の予定について, 2008年4月16-18日にSIAM 26としてパリ(フランス)で, また2008年10月にSIAM 27としてオタワ(カナダ)で開催することとなった.

会議名 : 第26回OECD高生産量化学物質初期評価会議  
 出席者 : 総合評価研究室 広瀬明彦  
 開催場所, 時期 : パリ(フランス), 2008年4月16日~18日  
 参加者内訳, 人数 : OECD加盟国, EC, IPCS, NGO, 産業界からの約60名  
 会議内容 : 会議では2カテゴリーを含む計24物質が審議され, 14物質の初期リスク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. 審議は, SIAP (SIDS Initial Assessment Profile) の内容を紹介したのち, CDG (Committee Discussion Group) に提出され

たコメントに回答する形式で行われた. 日本政府は, Benzoic acid, 4-methyl- (CAS: 99-94-5) の初期評価文書を提出した. 日本/ICCAの作成したSodium sulfite (CAS: 7757-83-7) の評価文書については, 政府各担当部署(健康影響部分については厚労省が担当)による事前評価および政府全体としての最終評価行われた後, 当室からOECD事務局に提出された. 日本が提出した2物質の初期リスク評価結果は, いずれも合意された. 2カテゴリー(C5 Alipatics : 3物質及びFormates : 7物質)および2物質の初期リスク評価結果には合意が得られず, CDG上で再審議されることになった.

【審議物質】物質／カテゴリー名 (CAS# /物質数) : スポンサー, Dimethyl sulfoxide (67-68-5) : 経済産業諮問委員会/ICCA, Peroxyacetic acid (79-21-0) : オランダ/ICCA, 2-Furaldehyde (98-01-1) : NL, eu, Benzoic acid, 4-methyl- (99-94-5) : 日本, 1,4-Cyclohexanedimethanol (105-08-8) : 韓国, Hexamethylcyclotrisiloxane (541-05-9) : 米国, 3-(Triethoxysilyl) propiononitrile (919-31-3) : 米国, Ammonium hydrogendifluoride ((NH<sub>4</sub>)(HF<sub>2</sub>)) (1341-49-7) : NL/ICCA, 2,3-Epoxypropyl trimethyl ammonium chloride (3033-77-0) : フィンランド/eu, 3-Chloro-2-hydroxypropyl trimethylammonium chloride (3327-22-8) : フィンランド/eu, Nitric acid (7697-37-2) : 米国, Sodium sulfite (7757-83-7) : 日本/ICCA, Hexafluorosilicic acid (16961-83-4) : オランダ/ICCA, Decanedioic acid, bis(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl) ester (52829-07-9) : スイス/ICCA, C5 Aliphatics (109-66-0, 78-78-4, 287-92-3 / 3物質) : 米国/ICCA, Formates (64-18-6, 141-53-7, 540-69-2, 544-17-2, 590-29-4, 20642-05-1, 107-31-3 / 7物質) : 米国.

今後の予定について, 2008年10月14-17日にSIAM 27としてオタワ(カナダ)で, また2009年4月にSIAM 28としてパリ(フランス)で開催することとなった.

会議名 : WHO飲料水水質ガイドライン第4版のための専門家会議

出席者 : 総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所, 時期 : ベルリン(ドイツ), 2007年5月7日~11日

参加者内訳, 人数 : 日本, 米国, 英国, ドイツ, カナダ等からの専門家およびWHO事務局の約40名

会議内容 : ガイドライン第4版(2008年予定)の作成のための方針を検討することに加えて, WHO飲料水水質ガイドライン第3版の第2次追補版の原案について議論することを目的として以下の議論がなされた.

ガイドライン第4版の構成等について, 今の第3版は厚すぎるので, 多くの人に使ってもらえるようにするためには, 第4版は出来るだけシンプルなものにすべきと

の意見があった。また、WSP水安全計画を各国で作るときガイドランス、ガイドラインから各国基準値を作るときフローチャートを第4版で作り直すことになった。リスク評価に基づく優先順位により基準作りすることの重要性（優先事項、検出頻度）：未然予防、健康保護、観察、処理、給配水等WSPと連携した、わかりやすいガイドランス作りが必要であることが確認された。一方、個々の項目については、第3版以降の新しい文献を見て新しい Back Ground Document を作る、あるいはベンチマークドーズが使えるか否かの判断、こういったことの分担決定等のためにtask force 会議を開く、という考えもあった。

次回専門家会合は、2008年5月にシンガポールにて開催予定で、これに引き続き国際水週間の行事の一部として「Water Scarcity & Water Reuse Seminar」を開催する予定であることが報告された。また、第4版ガイドライン完成の目処は一応2009年9月の予定で進められることが事務局より報告された。

**会議名：**OECD産業用ナノ材料の安全性に関する作業部会（WPMN）のサブグループ3 & 4（SG3 & SG4）合同会議

**出席者：**総合評価研究室 広瀬明彦

**開催場所、時期：**イスブラ（イタリア）、2007年10月2日～4日

**参加者内訳、人数：**OECD加盟国、EC、IPCS、NGO、産業界からの約40名

**会議内容：**近年ナノ材料全体の健康影響問題が国内外共に注目を浴びようになり、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、昨年にOECD産業用ナノ材料の安全性に関する作業部会（WPMN）を設置し、6つのプロジェクトを中心に展開することが決定した。今回は、その中のSG3およびSG4のサブグループ（SG3: Safety Testing of a Representative Set of Nanomaterials; SG4: Manufactured Nanomaterials and Test Guidelines;）による合同会合が行われたところである。

SG3では、スポンサーシッププログラムとして取り上げるべき14種類のナノ材料の選定を行い、調査すべきエンドポイントの同定と第一段階として行う試験項目について案を設定した。SG4の物理化学性状に関するグループではOECDガイドラインの適用性について、applicable, might be applicable, Not applicableの3つのランクへの分類について定義も含めながら議論された。また、OECD以外のISOの試験法やEPA / OPPTや日本の試験法についてもその適用性について分類分けが有用

であることが確認され、そのほかの各国の試験法について調査協力が依頼された。また、あらかじめ配布されたコメントの対応後の“Considerations for Evaluating Test Guidelines”の文章について、最終化が行われた。

これらの検討案は、平成19年の11月末にパリで行われた第3回OECD産業用ナノ材料の安全性に関する作業部会（WPMN）に提出、決定されることになる。

**会議名：**OECD工業用ナノ材料の安全性に関する作業部会のサブグループ2、3及び4の合同会合

**出席者：**総合評価研究室 広瀬明彦

**開催場所、時期：**ドルトムント（ドイツ）、2007年3月21日～23日

**参加者内訳、人数：**OECD加盟国、EC、NGO、産業界からの約50名

**会議内容：**第一回OECD工業用ナノ材料の安全性に関する作業部会で決定した、6つのサブグループのうち、サブグループ2、3及び4（②EHS Research Strategies on Manufactured Nanomaterials; ③ Safety Testing of a Representative Set of Nanomaterials; ④Manufactured Nanomaterials and Test Guidelines）の作業計画作成に関する、合同会合が、4月の第二回OECD工業用ナノ材料の安全性に関する作業部会に先立ち開催された。本会合は、それまで、リスク評価手法に関して、その目的に近い3つのグループで個別に議論されてきた計画についてのグループ間での整合性をとるために行われた。サブグループ2からはリサーチテーマの課題選定、サブグループ3からは、今後の作業部会で使用するための、ナノ材料の定義について討議されたこと、今後試験をするための代表的ナノ材料と検討すべきエンドポイント選定の考え方について提案がなされた。サブグループ4からは、今後検証すべきOECDガイドライン試験法についての作業分担の必要性や、当面、物理化学性状にフォーカスして行くという方針について提案がなされた。特に、代表的ナノ材料と検討すべきエンドポイント選定は、サブグループ2および3にとって最も重要な課題であると共に、OECDガイドライン化されていない試験法も含めて、サブグループ4での検証が必要とされるべきものであることが示された。今後の共同作業の観点からは、他のサブグループや、OECD内外のその他アクティビティとの調和が必要なが同意された。

## 各審議会、委員会等について

## Committee Members List in Fiscal Year 2007

## ○厚生労働省

## 薬事・食品衛生審議会

薬事分科会：西島正弘，大野泰雄

日本薬局方部会：合田幸広，棚元憲一，奥田晴宏

医薬品第一部会：川西 徹，澤田純一，中澤憲一

血液事業部会：山口照英

安全性技術調査会：山口照英

医療機器・体外診断薬部会：山口照英，土屋利江

医薬品再評価部会：川西 徹，山口照英

指定薬物部会：合田幸広，花尻（木倉）瑠理

生物由来技術部会：西島正弘，山口照英，土屋利江，澤田純一

日本薬局方原案審議委員会生物試験法委員：室井正志

一般用医薬品部会：川西 徹，合田幸広

化粧品・医薬部外品部会：西島正弘，井上 達，西村哲治，奥田晴宏

医薬品等安全対策部会：新見伸吾，中澤憲一，小島 肇

医薬品等安全対策調査会：中澤憲一

伝達性海綿状脳症対策部会：山本茂貴

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：西島正弘，内田恵理子，土屋利江，齋島由二

医療機器安全対策調査会：土屋利江

毒物劇物部会：大野泰雄，菅野 純

毒劇物調査会：奥田晴宏，中澤憲一，梅村隆志

化学物質安全対策部会：西島正弘，土屋利江，徳永裕司，江馬 眞

化学物質調査会：菅野 純，高木篤也，林 眞，江馬眞

PRTR対象物質調査会：山本 都，菅野 純，林 眞，江馬 眞

家庭用品安全対策調査会：土屋利江，鹿庭正昭，徳永裕司，山本 都，中澤憲一，江馬 眞

取扱技術基準等調査会：徳永裕司

動物用医薬品部会：井上 達，合田幸広

動物用一般用医薬品調査会：袴塚高志，村山三徳，児玉幸夫

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，林 眞

動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会：山口照英，鈴木和博，澤田純一

動物用抗菌性物質調査会：村山三徳，児玉幸夫

動物用医薬品再評価調査会：村山三徳

中央薬事審議会：紅林秀雄

食品衛生分科会：西島正弘，大野泰雄，山本茂貴

食品規格部会：米谷民雄，宮原 誠，五十君静信，小西良子，西川秋佳

食中毒部会：山本茂貴，五十君静信，小西良子

乳肉水産食品部会：山本茂貴

添加物部会：米谷民雄，棚元憲一，佐藤恭子

農薬・動物用医薬品部会：大野泰雄，米谷民雄

器具・容器包装部会：西島正弘，土屋利江，棚元憲一，河村葉子，菅野 純

表示部会：米谷民雄，棚元憲一

食品表示調査会：米谷民雄

新開発食品調査部会：大野泰雄，米谷民雄，手島玲子

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，春日文子

厚生労働科学審議会：西島正弘，大野泰雄，山口照英，山本茂貴，山本 都

化学物質制度改正検討部会：西島正弘，土屋利江

科学技術部会：西島正弘

健康危機管理部会：大野泰雄，山本 都

遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する作業委員会：山口照英

ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会：山口照英

変異原性試験等結果検討委員：西川秋佳，林 眞，本間正充

依存性薬物検討会：合田幸広

既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー委員会：簾内桃子，宮島敦子，今井俊夫，能美健彦，本間正充，山田雅巳，江馬 眞，鎌田栄一，広瀬明彦

平成19年度厚生労働省獣医系技術職員採用試験問題作成委員会：山本茂貴，五十君静信，春日文子，小西良子，工藤由紀子

医薬品の成分本質に関するワーキンググループ：合田幸広，花尻（木倉）瑠理

生物学的同等性試験ガイドライン委員会：四方田千佳子，鹿庭なほ子

皮膚適用製剤生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会：四方田千佳子，香取典子，坂本知昭，鹿庭なほ子

殺虫剤指針等の改訂に関する検討委員会：井上 達，檜山行雄，坂本知昭，徳永裕司，平林容子

保険医療材料組織 保健医療専門審査員：大野泰雄，棚元憲一，澤田純一

薬価算定組織：大野泰雄，棚元憲一，澤田純一

保険医療材料専門組織：棚元憲一

医療用医薬品溶出試験規格検討会：四方田千佳子

労働安全衛生法GLP評価会議委員：能美健彦

労働安全衛生法GLP査察専門家：能美健彦

安衛法GLP査察専門家：今井俊夫，能美健彦，鎌田栄一

安衛法変異原性試験結果検討委員会：本間正充  
安衛法GLP評価会議委員：今井俊夫，林 真  
化審法GLP評価委員会委員：林 真，本間正充  
化審法GLP査察専門家：本間正充，山田雅巳，増村健一  
化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価  
検討会：江馬 眞  
化学物質GLP評価会議：西川秋佳，林 真，本間正充，  
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  
残留農薬等分析法検討会：米谷民雄，根本 了，松田り  
え子，村山三徳  
残留農薬等公示分析法検討会：米谷民雄，根本 了，村  
山三徳  
食品添加物安全性評価検討会：井上 達，米谷民雄，棚  
元憲一，菅野 純，中澤憲一，西川秋佳，林 真，江馬  
眞  
食品健康影響評価依頼物質選定検討会：大野泰雄，米谷  
民雄  
食品中に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度  
に係る技術研修会：村山三徳  
食品に関するリスクコミュニケーションにおけるパネリ  
スト：山本茂貴  
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，久保田領志  
水道水質検査法検討会：西村哲治  
水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する  
検討会：西村哲治，久保田領志  
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  
薬剤師試験委員会：山崎 壮  
がん原性試験指示検討委員会：西川秋佳，林 真  
がん原性試験の評価に係る専門検討委員：西川秋佳  
創薬基盤推進研究事業（ヒトゲノムテラームード研究）  
事前評価委員会：澤田純一  
治験のあり方に関する検討会：西島正弘  
全国食品衛生監視員研修会において審査員：宮原 誠，  
山本茂貴  
食肉衛生技術研修会において審査員：村山三徳，山本茂  
貴，五十君静信  
未承認薬使用問題検討委員会：川西 徹  
医薬部外品原料規格検討会：坂本知昭  
健康食品による健康被害事例検討会：合田幸広  
日本医療機材工業会承認基準原案作成委員会：土屋利江  
次世代医療機器評価指標検討委員：土屋利江  
日本医療機材工業会JIS原案作成委員会：薮島由二

次世代医療機器評価指標作成審査ワーキンググループ事  
務局：土屋利江，佐藤道夫，石川 格，薮島由二，植松  
美幸，中岡竜介，迫田秀行，澤田留美，加藤玲子  
副生する特定化学物質のBAT削減レベルに関する評価  
委員会委員：奥田晴宏  
公衆衛生情報研究協議会：森川 馨  
IFCS関係省庁連絡会議：森田 健  
危険物等海上輸送国際基準検討委員会：森田 健  
内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会：菅野  
純  
産業構造審議会臨時委員：林 真  
国立成育医療センター 成育ステートメント検討委員  
会：江馬 眞  
ナノマテリアルの安全対策に関する検討会：長谷川隆  
一，菅野 純  
リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキ  
ンググループ：大野泰雄，中澤憲一  
医薬部外品原料規格検討委員会：坂本知昭，徳永裕  
司，五十嵐良明  
化学物質安全性評価委員会：宮島敦子，今井俊夫，本間  
正充，山田雅巳，簾内桃子，江馬 眞，広瀬明彦  
家庭用品による製品事故対策検討委員会：鹿庭正昭，徳  
永裕司，森田 健，高木篤也  
化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価  
検討会：江馬 眞  
「健康食品」の安全性確保に関する検討会：大野泰雄  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業事前評価委員  
会移植医療分野小委員会：山口照英  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業中間・事後評  
価委員会移植医療分野小委員会：山口照英  
創薬基盤推進研究事業（生物資源研究）事前評価委員会：  
山口照英  
創薬基盤推進研究事業（生物資源・創薬モデル動物研究）  
中間・事後評価委員会：山口照英  
中国産冷凍食品による薬物中毒事案の実態把握に関する  
検討会：大野泰雄，米谷民雄  
加工食品中の残留農薬等分析法検討会：米谷民雄，松田  
りえ子，根本 了，村山三徳  
GHS関係省庁連絡会議：森田 健  
GHS分類結果検討委員会：森田 健  
獣医系技術職員採用試験問題作成委員：今井俊夫  
野菜等健康食生活委員会委員：西川秋佳  
労働安全衛生法第57条の3第1項第2号の確認に係る有  
害性の評価等に関する検討会：西川秋佳  
審議参加と寄付金等に関する基準策定ワーキンググルー  
プ：西島正弘

## ○内閣府

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会：合田幸広，小西良子，高鳥浩介  
 食品安全委員会新開発食品専門調査会：穂山 浩，菅野純，山崎 壮，能美健彦  
 食品安全委員会新開発食品専門調査会ワーキンググループ（体細胞クローン家畜由来食品）：澤田純一，手島玲子  
 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会：頭金正博，今井俊夫，能美健彦，吉田 緑，林 真，江馬 眞  
 食品安全委員会微生物・ウイルス専門調査会：春日文子，工藤由紀子  
 食品安全委員会肥料・飼料専門調査会：高木篤也  
 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会：河村葉子，能美健彦，広瀬明彦  
 食品安全委員会緊急時対応専門調査会：春日文子，山本都  
 食品安全委員会農薬専門調査会：高木篤也，中澤憲一，江馬 眞，西川秋佳，吉田 緑，小島 肇  
 食品安全委員会残留農薬専門調査会：林 真  
 食品安全委員会プリオン専門調査会：山本茂貴  
 食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会：山崎壮，五十君静信，澤田純一，手島玲子  
 食品安全委員会食品添加物専門調査会：大野泰雄，頭金正博，西川秋佳，梅村隆志，林 真，江馬 眞  
 食品安全委員会参考人：穂山 浩，鈴木穂高  
 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  
 食品安全委員会汚染物質専門調査会：奥田晴宏，長谷川隆一，広瀬明彦  
 食品安全委員会食品添加物の複合影響に関する委員会：西川秋佳，林 真  
 食品安全委員会カビ毒汚染実態調査検討会：小西良子  
 食品安全委員会農薬の複合評価法に関する文献調査検討会：小澤正吾  
 食品安全委員会JMPR専門家会合：高木篤也  
 食品安全委員会第67回JECFA：西川秋佳  
 食品安全委員会ECVAMワークショップ：林 真  
 食品安全委員会食品添加物リスク評価ガイドラインを構築するための基礎的調査委員会：江馬 眞  
 食品安全委員会新機能性食品専門委員会：本間正充  
 総合科学技術会議バイオテクノロジー戦略推進官民会議：西島正弘  
 総合科学技術会議基本政策専門調査会：菅野 純  
 総合科学技術会議 iPS細胞研究ワーキング・グループメンバー：土屋利江  
 日本学会協議会：春日文子

## ○環境省

中央環境審議会：菅野 純，林 真，江馬 眞  
 健康リスク評価検討会（日本エヌ・ユー・エス）：菅野純  
 健康リスク総合専門委員会ワーキンググループ：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  
 環境測定分析統一精度管理調査に係る環境測定分析検討会統一精度管理調査部会：西村哲治  
 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会：井上 達  
 「ジフェニルアルシンの毒性試験に関するワーキングチーム」検討会：井上 達  
 未査定液体物質査定検討会：江馬 眞  
 新規POPs等研究会：江馬 眞  
 PRTR対象化学物質見直し検討会：山本雅也  
 水質分析法（未規制物質）検討委員会：西村哲治  
 水質分析法（公定分析法）調査検討委員会：西村哲治  
 カドミウム農地汚染簡易測定技術検討調査業務に関する検討会：米谷民雄  
 農薬登録保留基準に係る公定分析法設定技術検討会：西村哲治  
 中央環境審議会待機環境部会健康リスク総合専門委員会：江馬 眞  
 ペットボトルを始めとした容器包装のリユース・デポジット等の循環的な利用に関する研究会：西川秋佳

## ○農林水産省

農業資材審議会：小西良子，児玉幸夫  
 農薬分科会：米谷民雄  
 飼料分科会：小西良子  
 農林物資規格調査会：米谷民雄  
 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，山本茂貴，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  
 新需要創造対策事業外部有識者検討会及び審査委員会：合田幸広  
 ISO/TC34/WG7遺伝子組換え分析法専門分科会：穂山浩  
 科学的食品表示検証技術確立推進委員会：渡邊敬浩  
 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則第10条の規定に基づく農林水産大臣及び環境大臣が意見を聴く学識経験者：西島正弘，山口照英，土屋利江，澤田純一，鈴木和博

## ○経済産業省

国際規格回答原案作成等調査ISO/TC106分科会：土屋利江

日本医療機器産業連合会ISO/TC210 JIS原案作成委員会：土屋利江

国内規格回答原案作成ISO/TC69/SC6国内委員会：林譲

ISO TC150外科用インプラント国内委員会：土屋利江、中岡竜介、迫田秀行、佐藤道夫

ISO TC194医療機器の生物学的評価 国内委員会：土屋利江、齋島由二、松岡厚子、中岡竜介、加藤玲子、五十嵐良明、菊池 裕

化学物質審議会：菅野 純

化学物質評価研究機構 内分泌攪乱物質に対する検討委員会：菅野 純、江馬 眞

日本工業標準調査会：西島正弘

日本工業標準調査会臨時委員：土屋利江

産業構造審議会：林 眞

生物化学的測定研究会標準化検討委員会：松田りえ子、堤 智明

JIS Z 8462-4原案作成委員会：林 譲

化管法指定物質のGHS分類調査委員会：森田 健、江馬 眞

ISO TC147国内委員会：西村哲治

アセアン諸国における化学品安全情報管理支援委員会：森田 健

## ○文部科学省

カビ対策専門家会合：高鳥浩介

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

文部科学省リーディングプロジェクト「ナノテクノロジーを活用した人口臓器の開発」研究推進委員：土屋利江  
文部科学省科学技術振興調整費プロジェクト「組織医工学における材料・組織評価法の確立」運営委員会：土屋利江

学校給食における衛生管理の改善・充実に関する調査研究協力者会議：春日文子

## ○海上保安庁

油汚染事故に対する国家緊急時計画健康影響担当委員：米谷民雄

## ○防衛省

生物剤検知関連技術に関する外部評価委員会：林 譲

## ○独立行政法人医薬品医療機器総合機構

日本薬局方原案審議委員会総合委員会：吉岡澄江、棚元憲一、奥田晴宏、合田幸広

総合小委員会：川西 徹、檜山行雄、四方田千佳子、香取典子、阿曾幸男、奥田晴宏

国際調和検討委員会：川西 徹、吉岡澄江、棚元憲一、川原信夫

化学薬品委員会：檜山行雄、香取典子、坂本知昭、奥田晴宏、福原 潔、花尻（木倉）瑠理

生薬等委員会A及びB：合田幸広、川原信夫

化粧品・医薬部外品：林 眞

抗生物質委員会：香取典子

製剤委員会：川西 徹、四方田千佳子、伊豆津健一

標準品委員会：川西 徹、川原信夫

理化学試験法委員会：四方田千佳子、森川 馨

理化学試験法委員会近赤外WG：坂本知昭

生物薬品委員会：山口照英、川崎ナナ、石井明子、新見伸吾、日向昌司、内田恵理子

医薬品添加物委員会：吉岡澄江、阿曾幸男、徳永裕司、佐藤恭子、林 眞

医薬品名称委員会：川崎ナナ、内田恵理子、山崎 壮、奥田晴宏、栗原正明、中野達也、中澤憲一

日本薬局方原案審議委員会医薬品一般名称に関する専門協議：川崎ナナ、内田恵理子、山崎 壮、奥田晴宏、中野達也

生物試験法委員会：棚元憲一、室井正志

発がん性検討会：林 眞

医薬品GLP評価委員会：井上 達、長谷川隆一、菅野純、児玉幸夫、中澤憲一、西川秋佳、林 眞、江馬 眞

医療機器GLP評価委員会：井上 達、土屋利江、齋島由二、長谷川隆一、菅野 純、児玉幸夫、中澤憲一、西川秋佳、林 眞、江馬 眞

GLP適合性調査：中澤憲一

医療機器の不具合評価体制に関する検討会：佐藤道夫

医療機器承認基準等審議委員会：鈴木孝昌、土屋利江  
専門委員：西島正弘、大野泰雄、川西 徹、四方田千佳子、吉岡澄江、檜山行雄、香取典子、阿曾幸男、伊豆津健一、土屋利江、松岡厚子、齋島由二、佐藤道夫、棚元憲一、佐藤恭子、山崎 壮、室井正志、澤田純一、斎藤嘉朗、手島玲子、森川 馨、西川秋佳、梅村隆志、吉田緑、能美健彦、本間正充

運営評議会 審査・安全業務委員会：西島正弘

先天異常検討会：江馬 眞

遺伝子組換え医薬品の生物多様性影響評価に関する専門

協議：山口照英, 鈴木和博, 澤田純一

### ○独立行政法人

新エネルギー・産業技術総合開発機構有害性評価システム開発推進委員会：林 真

新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO技術委員会：西村哲治, 林 真, 江馬 眞

新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究事業「高機能簡易型有害性評価手法の開発」研究推進委員会：林 真, 江馬 眞

新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究事業有害性評価手法（遺伝子）開発推進委員会：林 真, 江馬 眞

新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究事業人体に影響を及ぼすおそれのある化学物質の簡易測定法の研究開発委員会：菅野 純

新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究事業「間葉系幹細胞を用いた再生医療早期実用化のための橋渡し研究」研究開発委員会：土屋利江

新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究事業「再生・細胞医療の世界標準品質を確立する治療法および培養システム」研究開発委員会：土屋利江

新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究事業「疾患動物を用いた新規治療機器の安全性・有効性評価手法の開発」研究開発委員会：土屋利江

新エネルギー・産業技術総合開発機構有害性評価手法開発プロジェクト：林 真

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

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

医薬基盤研究所基盤研基礎的研究評価委員会：西島正弘  
医薬基盤研究所基礎的研究等外部評価委員会：西島正弘, 林 真

医薬基盤研究所成果管理委員会：西島正弘

医薬基盤研究所共同利用施設運営委員会：菅野 純

医薬基盤研究所実用化研究評価委員会：井上 達, 山口照英, 内田恵理子, 佐藤陽治, 奥田晴宏

医薬基盤研究所基盤研運営評議会委員：西島正弘

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

中央労働災害防止協会生殖毒性試験の評価に係わる専門

家会議：江馬 眞

中央労働災害防止協会問題となる化学物質調査委員会：西川秋佳, 能美健彦

科学技術振興機構化学物質リンクセンタープロトタイプ委員会：鎌田栄一

科学技術振興機構科学技術連携施策群化学物質の安全管理・活用タスクフォース委員：菅野 純

科学技術振興機構科学技術連携施策群タスクフォース委員会：大野泰雄

科学技術振興機構科学技術振興調整費審査作業部会委員：土屋利江

国際協力機構インドネシア国医薬品供給システム強化及び医薬品の適正使用推進プロジェクト短期派遣専門家（医薬品分析）：徳永裕司

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

環境研究所ダイオキシン類の動物実験評価検討委員会：江馬 眞

産業技術総合研究所ナノリスク研究のあり方に関する識者のご意見を伺う会：広瀬明彦

国立健康・栄養研究所栄養情報担当者（NR）制度のあり方検討委員会：森川 馨

海洋研究開発機構「地球シュミレータ産業戦略利用プログラム」に関するアドバイザー：中野達也

製品評価技術基盤機構ハザードデータ評価委員会：吉田 緑

製品評価技術基盤機構構造活性相関手法による有害性評価手法開発研究開発推進委員会：西川秋佳

製品評価技術基盤機構視力補正を目的としないカラーコンタクトレンズに関する調査委員会：土屋利江

製品評価技術基盤機構「化審法における監視化学物質リスク評価スキームに関する調査」のレビュー協力：林 真, 鎌田栄一

産業技術総合研究所整形インプラントの力学的評価法に関するJIS原案作成委員会：土屋利江

産業技術総合研究所金属系生体材料の疲労試験等に関するJIS原案作成委員会：土屋利江

日本学術振興協会科学研究費委員会：内山奈穂子, 手島玲子, 能美健彦

農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所運営委員会：山本茂貴

産業技術総合研究所：金属系生体材料の疲労試験等に関するJIS原案作成委員会：土屋利江

### ○国際機関

FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）分析サンプリング部会：渡邊敬浩



FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）  
食品衛生部会（CCFH）作業部会：豊福 肇  
FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）  
魚類・水産製品部会（CCFFP）：豊福 肇  
FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）  
食品衛生部会：豊福 肇  
FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）：河  
村葉子，小西良子，西川秋佳  
OECD詳細レビュー文書案31番「セントランスフォーメ  
ーションアッセイについて」改定のための専門家会合：  
林 真  
OECD：Expert group on toxic gas mixtures：森田  
健  
OECD高生産量化学物質初期評価会議：江馬 眞  
OECD高生産量化学物質初期評価会議国内レビュー委員  
会：林 真，江馬 眞  
OECD - EDTA（内分泌かく乱物質タスクフォース）バ  
リデーションマネジメント委員会：小島 肇  
WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合：広瀬明  
彦  
WHO医薬品国際一般名称委員会臨時委員：奥田晴宏  
WHO International Pharmacopoeia, Pharmaceutical  
preparationパネルメンバー：奥田晴宏  
WHO International Programme for Chemical Safety  
Programme Advisory Committee：森川 肇  
ICH遺伝子治療専門家委員会：山口照英  
ICH Q8「製剤開発ガイドライン」専門作業部会：奥田  
晴宏  
ICH M3「非臨床試験のタイミングに関するガイドライ  
ン」専門作業部会：大野泰雄，中澤憲一  
ICH S2動物実験代替法バリデーション委員会：小島  
肇  
国際食品微生物規格委員会（ICMSF）メンバー：春日  
文子  
国際酪農連盟国内委員会微生物・衛生専門部会：五十君  
静信  
ISO / TC34 / SC9国内対策委員：五十君静信  
Peer review board of International Chemical Safety Cards  
（ICSCs）：森田 健  
ISO / TC150国内対策委員：佐藤道夫  
WHO食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ：春  
日文子  
WHO Global Salm-Surv Strategic Planning meeting：  
豊福 肇  
WHO Ad Hoc Working Group member for the estab  
lishment of Asia FoodNet：豊福 肇  
ISO TC194 医療機器の生物学的評価 国内委員会：菊池

裕  
ISO TC198 ヘルスケア製品の滅菌 国内委員会：菊池  
裕  
ICCR（化粧品国際規制会議）動物実験代替法バリデ  
ーション委員会：小島 肇

#### ○都道府県

東京都薬物情報評価委員会：合田幸広  
東京都食品安全情報評価専門委員会：春日文子，河村葉  
子  
東京都健康安全センターノロウイルス対策緊急タスクフ  
ォース迅速検査システム検討部会：野田 衛  
神奈川県科学技術会議研究推進委員会：鹿庭正昭  
神奈川県化学物質等環境保全対策委員会：徳永裕司  
富山県薬事研究所外部評価委員会：合田幸広  
滋賀県食の安全委員会：小西良子  
神奈川県衛生研究所評価委員会：西島正弘  
東京都健康安全研究センター研究評価会議委員：西島正  
弘  
横浜市調査研究・試験機関のあり方検討会：合田幸広  
東京都脱法ドラッグ専門調査委員会：川原信夫

#### ○ヒューマンサイエンス振興財団

理事：大野泰雄  
政策創薬総合研究事業評価専門家委員：澤田純一  
資源供給審査委員会：林 真  
政策創薬総合研究事業共同研究委員会：西島正弘  
政策創薬総合研究事業先端技術情報委員会委員：大野泰  
雄

## 専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について

## Other Relative Activities

## 1. 講 義

- 川西 徹, 「国立医薬品食品衛生研究所の使命, 組織, 業務内容」, 平成19年度必須医薬品製造品質管理研修 (GMPコース) (2007.11)
- 川西 徹, 「薬品部の業務について」, 平成19年度薬事行政官研修 (2007.11)
- 四方田千佳子, 「固形剤の品質再評価」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.6)
- 四方田千佳子, 「ジェネリック医薬品とは」, 岡山大学大学院 (2007.6)
- 四方田千佳子, 「国際的にみた我が国の生物学的同等性試験」, 岡山大学大学院 (2007.11)
- 四方田千佳子, 「医薬品の品質確保－日本の生物学的同等試験－」, (社) 国際厚生事業団 (2007.12)
- 吉岡澄江, 「医薬品の安定性試験」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.6)
- 吉岡澄江, 「医薬品の品質確保－安定性試験－」, 第18回必須医薬品製造管理研修 (2007.11)
- 檜山行雄, 「医薬品の品質保証とGMP」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.5)
- 檜山行雄, 「医薬品の規格設定」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.5)
- 檜山行雄, 「Principles of Pharmaceutical Quality Control」, 第18回必須医薬品製造管理研修 (2007.11)
- 香取典子, 「統計学的手法」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.6)
- 坂本知昭, 「品質試験概論」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.5)
- 坂本知昭, 「分析法バリデーション」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.6)
- 坂本知昭, 「試験検査室管理ガイドラインについて」, 三重県健康福祉部平成19年度第1回薬事関係高度化研修会 (2007.11)
- 小出達夫, 「理化学試験機器概論」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.5)
- 山口照英, 「バイオ医薬品の品質保証」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.6)
- 合田幸広, 「最近の食薬区分について」, お茶の水女子大学化学・生物総合管理の再教育講座 (2007.8)
- 佐藤陽治, 「循環器領域の遺伝子治療・再生医療に関する最近の動向と安全性評価」, 早稲田大学理工学術院 (2007.7)
- 土屋利江, 「化学・生物総合管理の再教育講座」, お茶の水女子大学 (2007.8)
- 土屋利江, 「医療機器の安全性に関する非臨床試験とGLPについて」, (財) 日本薬剤師研修センター第13回GLP研修会 (2007.9)
- 佐藤道夫, 「医療機器総論」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.5)
- 西村哲治, 「水質の検査と評価」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程水道工学コース (2007.6)
- 西村哲治, 「精度管理の留意点について」, 水道水質検査精度管理に関する研修会 (2007.8)
- 西村哲治, 「揮発性有機化合物の分析」, 平成18年度環境測定分析統一精度管理調査結果説明会 (2007.8)
- 西村哲治, 「水質の検査と評価」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程水道工学コース (2007.9)
- 西村哲治, 「LC/MSによる医薬品の分析」, 環境省環境調査研修所 (2007.10)
- 米谷民雄, 「食品中有害金属に関する最近の行政施策と分析法の改良」, 大阪薬科大学 (茨木) (2007.10)
- 米谷民雄, 「金属の分析法」, 岡山大学, (2007.11)

- 米谷民雄, 「規格基準の設定の経緯について」, 食品衛生登録検査協会平成19年度残留農薬・動物用医薬品研修会 (2008.3)
- 根本 了, 「残留農薬の検査法」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成19年度食品安全行政講習会 (2007.4)
- 根本 了, 「食品中の残留農薬試験法の現状について」, お茶の水女子大学平成19年度化学・生物総合管理の再教育講座 (2007.6)
- 根本 了, 「食品中の残留農薬の試験法について」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成19年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2007.8)
- 根本 了, 「ポジティブリスト制度と残留農薬試験法」, 厚生労働省WHOフェローシップ研修 (2007.9)
- 根本 了, 「Multiresidue analytical methods of pesticides in food for positive list system introduction.」, 沖縄県衛生環境研究所平成19年度JICA衛生環境分析技術者コース研修 (2007.10)
- 根本 了, 「畜水産物を対象とした一斉試験法について」, 日本農薬学会農薬残留分析研究会 (2007.10)
- 根本 了, 「食品中の残留農薬の試験法について」, 食品衛生登録検査機関協会 (2008.2)
- 根本 了, 「残留農薬とその試験法について」, 食品衛生登録検査機関協会平成19年度残留農薬・動物用医薬品研修会 (2008.3)
- 宮原 誠, 「化学・生物総合管理の再教育講座」, お茶の水女子大学 (2007.6)
- 松田りえ子, 「サンプリングの重要性」, 農林水産省行政に役立つ食品分析セミナー (2007.6)
- 松田りえ子, 「食品中の残留農薬の試験法評価ガイドラインについて」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成19年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2007.8)
- 松田りえ子, 「試験法評価ガイドラインについて」, 日本農薬学会農薬残留分析研究会 (2007.10)
- 松田りえ子, 「食品中の残留農薬の試験法評価ガイドライン等について」, 地方衛生研究所東海北陸ブロック理化学部門研修会 (2007.11)
- 松田りえ子, 「食品中の汚染物の摂取量調査について」, 岡山大学 (2007.11)
- 松田りえ子, 「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインについて」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成19年度地方厚生局食品検査担当官技術研修会 (2008.1)
- 松田りえ子, 「有害物質の摂取量評価 (日常食からの曝露を評価するトータルダイエツト調査)」, 公衆衛生情報研究協議会 (2008.1)
- 松田りえ子, 「食品中の農薬等に関する試験法評価ガイドライン」, 日本食品衛生学会第8回特別シンポジウム (2008.2)
- 松田りえ子, 「食品に残留する農薬等に関する試験法の妥当性について」, 食品衛生登録機関協会 (2008.2)
- 松田りえ子, 「食品に残留する農薬等に関する試験法の妥当性について」, 食品衛生登録検査協会平成19年度残留農薬・動物用医薬品研修会 (2008.3)
- 村山三徳, 「残留動物用医薬品の検査法」, 平成19年度食品安全行政講習会 (2007.4)
- 村山三徳, 「残留動物用医薬品の試験法について」, 食品衛生登録検査協会平成19年度残留農薬・動物用医薬品研修会 (2008.3)
- 渡邊敬浩, 「食品分析の動向～不確かさを中心に～」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成19年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2007.8)
- 渡邊敬浩, 「食品中の汚染物モニタリングと摂取量調査について」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 棚元憲一, 「化学・生物総合管理の再教育講座: 食品添加物の規格作成」, お茶の水女子大学 (2007.6)

- 棚元憲一, 「添加物の規格Ⅰ」, 日本食品添加物協会平成19年食品衛生管理者登録講習会 (2007.8/2008.1)
- 佐藤恭子, 「添加物の規格Ⅱ」, 日本食品添加物協会平成19年食品衛生管理者登録講習会 (2007.8/2008.1)
- 佐藤恭子, 「食品中の添加物分析について」, 食品衛生登録検査機関協会平成19年度特殊技術研修会 (2007.10)
- 佐藤恭子, 「食品添加物における最近の話題」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 山崎 壮, 「添加物の規格Ⅲ」, 日本食品添加物協会平成19年食品衛生管理者登録講習会 (2007.8/2008.1)
- 河村葉子, 「添加物の規格Ⅳ」, 日本食品添加物協会平成19年食品衛生管理者登録講習会 (2007.8/2008.1)
- 河村葉子, 「器具・容器包装における最近の話題」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 久保田浩樹, 「分析法概論Ⅰ」, 日本食品添加物協会平成19年食品衛生管理者登録講習会 (2007.8/2007.12)
- 久保田浩樹, 「食品中の酸化防止剤の分析について」「添加物試験法と今後の問題点について」, 食品衛生登録検査機関協会平成19年度特殊技術研修会 (2007.10)
- 秋山卓美, 「分析法概論Ⅱ」, 日本食品添加物協会平成19年食品衛生管理者登録講習会 (2007.8/2007.12)
- 山本茂貴, 「食中毒の低減のために我々は何をすべきか」, 平成19年度食品安全行政講習会 (2007.4)
- 山本茂貴, 「食品の衛生管理とHACCPシステム」, 日本獣生命科学大学 (2007.5)
- 山本茂貴, 「食品の微生物学的リスクアナリシス」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食肉衛生検査コース (2007.6)
- 山本茂貴, 「最近の微生物性食中毒の発生状況について」, 大妻女子大学 (2007.7)
- 山本茂貴, 「危害分析について」, HACCP連絡協議会 (2007.7)
- 山本茂貴, 「食品の微生物学的リスクアナリシス」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生監視指導コース (2007.10)
- 山本茂貴, 「食肉の微生物学的安全性」, 香川県健康福祉部 (2008.1)
- 山本茂貴, 「危害分析について」, HACCP連絡協議会 (2008.2)
- 山本茂貴, 「我が国におけるBSE対策のリスク評価」, 内閣府食品安全委員会 (2008.2)
- 山本茂貴, 「食品の微生物学的リスクアナリシス」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 山本茂貴, 「現行の公定食品細菌検査法の検証と今後の課題」, (独)国際協力機構 (2008.3)
- 五十君静信, 「食肉の細菌制御」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食肉衛生検査コース (2007.7)
- 五十君静信, 「食中毒菌の検査法」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食肉衛生検査コース (2007.7)
- 五十君静信, 遺伝子組換え食品の安全性に関する大学院講義, 京都大学大学院 (2007.11)
- 五十君静信, 「遺伝子組換え細菌を用いた機能性製剤の開発とその応用」, 麻布大学大学院 (2007.12)
- 五十君静信, 「乳肉製品の細胞防御」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 町井研士, 「マリンバイオトキシン概論」, 愛知県健康福祉部ふぐ処理師試験実技試験員等研修会 (2007.8)
- 町井研士, 「GLP」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生監視指導コース (2007.10)

- 町井研士, 「マリノバイオトキシン」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 春日文子, 「食品媒介有害微生物のリスク評価について」, 平成19年度食品安全行政講習会 (2007.4)
- 春日文子, 「微生物学的リスクアセスメント」, 東京大学農学部 (2007.5)
- 春日文子, 「微生物学的リスクアセスメントの実際」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食肉衛生検査コース (2007.6)
- 春日文子, 「学校給食の衛生管理」, 金沢市教育委員会 (2007.7)
- 春日文子, 「Risk assessment for food safety」, 国立感染症研究所FETP初期導入コース (2007.7)
- 春日文子, 「学校給食における食中毒防止について」, 三重県教育委員会 (2007.8)
- 春日文子, 「食の安全ゼミナールⅡ&Ⅴ (演習): リスク評価コンピュータ実習」, 東京大学大学院 (2007.8)
- 春日文子, 「細菌性食中毒・リスク評価」, 麻布大学大学院 (2007.12)
- 春日文子, 「細菌性食中毒・リスク評価」, 日本獣医生命科学大学 (2007.12)
- 春日文子, 「リスクアナリシスと地方食品衛生行政」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 春日文子, 「食品のリスク分析法」, (社)日本食品衛生協会平成19年度発展途上国食品衛生行政官研修 (2008.2)
- 春日文子, 「リスクアナリシスと地方食品衛生行政」, 国立保健医療科学院食品衛生管理コース (2008.2)
- 野田 衛, 「ノロウイルス遺伝子検査実習」, 国立保健医療科学院平成19年度特定研修振興再興感染症技術研修 (2007.6)
- 野田 衛, 「ウイルスによる食中毒」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 小西良子, 「マイコトキシンを巡る最近の話題」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 小西良子, 「細菌学序論」, 日本食品添加物協会平成19年食品衛生管理者登録講習会 (2007.8)
- 小西良子, 「食中毒学」, 日本食品添加物協会平成19年食品衛生管理者登録講習会 (2007.8/2008.1)
- 小西良子, 「国際基準設定に向けた食品汚染アフラトキシンの評価」, 食の安全確保のための疫学研究と科学的リスク評価, 食の安全研究センター主催 (2007.11)
- 小西良子, 「第5回食品安全フォーラム」, カビ毒汚染の現状と対策, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催 (2007.11)
- 小西良子, 「マイコトキシンのリスクプロファイル」, 食の安心科学フォーラム 第7回セミナー IFIA Japan 2008主催, (2008.5)
- 工藤由起子, 「牛肉を主とする畜産物中の腸管出血性大腸菌. 食品に関するリスクコミュニケーション」, 食品安全委員会 (東京) 食中毒原因微生物のリスク評価案件に関する意見交換会 (2007.6)
- 工藤由起子, 「牛肉を主とする畜産物中の腸管出血性大腸菌. 食品に関するリスクコミュニケーション」, 食品安全委員会 (大阪) 食中毒原因微生物のリスク評価案件に関する意見交換会 (2007.6)
- 工藤由起子, 「食品衛生にまつわる真菌の最近の話題」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)
- 工藤由起子, 「腸管出血性大腸菌食中毒とその原因検証のための公衆衛生学的研究」, 東京大学大学院 (2008.1)
- 鎌田洋一, 「細菌学序論」, 日本食品衛生協会食品衛生管理者の登録講習会 (2008.1)
- 鎌田洋一, 「細菌・細菌毒素による食中毒」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース

(2008.2)

杉山圭一, 「微生物由来の毒物からのリスク回避にむけて」, 東京農業大学栄養生化学セミナー (2008.3)

奥田晴宏, 「医薬品承認審査から見た品質保証」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.6)

最上知子, 「脂質代謝調節と核内受容体」, 昭和大学大学院 (2007.11)

穂山 浩, 「遺伝子組換え食品について」, 「化学・生物総合管理の再教育講座」, お茶の水女子大学 (2007.6)

穂山 浩, 「遺伝子組換え食品について」, 日本国際協力センター JICA特別研修コース (2008.1)

穂山 浩, 「アレルギー物質を含む食品及び遺伝子組換え食品」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程食品衛生管理コース (2008.2)

穂山 浩, 保健医療科学院平成19年度特別課程研究機能強化のための疫学・衛生科学コース (2008.3)

森川 馨, 「医薬品情報」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.5)

竹村玲子, 「医薬品情報」, 国立保健医療科学院平成19年度特別課程薬事衛生管理コース (2007.5)

山本 都, 「輸出国における農薬等の使用状況等の調査結果について」, 平成19年度食品安全行政講習会 (2007.4)

森田 健, 「化学物質の健康有害性情報とその信頼性」, お茶の水女子大学平成19年度化学・生物総合管理の再教育講座 (2007.7)

豊福 肇, 「食品流通安全管理論Ⅲ」, 東京海洋大学 (2007.7)

豊福 肇, 「カンピロバクターの国際的な動向について」, 厚生労働省平成19年度食鳥肉衛生技術講習会 (2008.1)

豊福 肇, 「Codexにおける食品の微生物学的リスクマ

ネジメント」, HACCP連絡協議会第9回HACCP専門講師フォローアップ講習会 (2007.10)

豊福 肇, 「平成19年度コーデックス委員会活動報告」, (社)日本食品衛生協会 (2008.3)

畝山智香子, 「毒性学(基礎) 毒性情報」, 国立保健医療科学院 (2007.9)

鹿庭なほ子, 「医薬品の安全性: 重症薬疹発症に関連したバイオマーカーに関する最近の研究」, 千葉大学 (2008.2)

林 譲, 「薬の販売量から推定するインフルエンザ感染の経路と速度」, 東京理科大学大学院 (2007.5)

中野達也, 「薬化学特論」, 東京薬科大学大学院 (2007.6)

齋藤充生, 「医薬品相互作用と安全性に関する情報提供について」, 中野区保健所平成19年度特別区9区合同薬事講習会 (2007.7)

北嶋 聡, 「リスクアセスメント・マネジメント, 環境毒性(環境汚染物質), 放射線物質, 紫外線」, 日本トキシコロジー学会 (2007.8)

簾内桃子, 「培養ヒト細胞等を用いた薬物代謝試験」, (財)ヒューマンサイエンス振興財団ヒューマンサイエンス研究資源バンク技術講習会 (2008.1)

宮島敦子, 「最適な投与設計のためにII・薬理遺伝学」, 城西大学大学院 (2007.11)

梅村隆志, 「毒性学」, 東京農工大学農学部獣医学科集中講義 (2007.12)

林 真, 「遺伝毒性試験-現状と課題」, (財)ヒューマンサイエンス振興財団ヒューマンサイエンス研究資源バンク技術講習会 (2008.1)

江馬 眞, 「神経発生毒性試験」, お茶の水女子大学ライフワールド・ウォッチセンター「化学・生物総合管理の再教育講座」 (2007.10)

江馬 眞, 「生殖発生毒性試験」, お茶の水女子大学ライフワールド・ウォッチセンター「化学・生物総合管理の再教育講座」 (2007.10)

広瀬明彦, 「ダイオキシンのリスク評価」, お茶の水女子大学ライフワールド・ウォッチセンター「化学・生物総合管理の再教育講座」(2007.4)

広瀬明彦, 「リスクアセスメント」, 千葉大学大学院医学薬学府教育改革プログラム「世界規模の治験・臨床研究を担う医療人育成」医薬品安全性評価学特論(2008.1)

広瀬明彦, 「リスクマネージメント」, 千葉大学大学院医学薬学府教育改革プログラム「世界規模の治験・臨床研究を担う医療人育成」医薬品安全性評価学特論(2008.1)

## 2. 講演

川西 徹, 「医薬品の品質保証システムについて ―現状と将来―」, 医療技術安全教育セミナー 2007年度前期(2007.9)

川西 徹, 「抗体医薬の認可 ―品質・安全性確保の視点から―」, 化学工学会主催抗体医薬製造技術基礎講習会(2007.10)

川西 徹, 「後発医薬品の品質, 有効性, 安全性確保の考え方」, 医療技術安全教育セミナー 2007年度後期(2008.1)

四方田千佳子, 「後発医薬品の品質再評価と今後の課題」, 第44回全国薬事指導協議会総会, 全国薬事指導協議会(2007.11)

四方田千佳子, 「16局に向けた医薬品各条原案作成と一般試験法の展望」, (社)東京医薬品工業協会(2008.2)

四方田千佳子, 「製剤試験に関する今後の展望」, (社)東京医薬品工業協会(2008.2)

四方田千佳子, 「溶出試験を巡る最近の動き」, 大阪医薬品協会(2008.3)

檜山行雄, 「医薬品の品質・製造工程(2)」, (財)薬学振興会(2007.6)

檜山行雄, 「ICH Q10医薬品品質システム(Pharmaceutical Quality System)ガイドライン案作成の経緯」, 医薬品品質フォーラムICHQ10説明会(2007.8)

Yukio Hiyama, 「ICH Harmonisation and Japanese Pharma-

ceutical Regulations」, APEC LSIF ICH Quality Guidelines Q8 and Q9 Challenges of Implementations COEX(2007, 9)

Yukio Hiyama, 「Science and Regulatory Studies at National Institute of Health Sciences」, Seminar at US FDA(2007.10)

Yukio Hiyama, 「Current Japanese Regulations and Implementation of ICH Q8-Q10」, 2007 ISPE Annual Meeting(2007.11)

檜山行雄, 「ICHガイドラインQ9の概略と展望ICH専門家会議から」, 第七回医薬品品質フォーラムシンポジウム(2007.12)

檜山行雄, 「ICH品質関連トピックの最近の動向」, 日本医薬品添加剤協会(2008.2)

檜山行雄, 「最近のICH品質関連関係トピックの動向(Q8, Q9, Q10)」, 粒子加工技術分科会・製剤と粒子設計部会 平成19年度第3回 見学・講演会(2008.2)

坂本知昭, 「より良い品質試験検査室管理に向けた考え方」, 愛知県保健福祉部(2008.3)

Yukihiko GODA, 「Pharmacopoeial Topics on Herbal Medicines from 2006 to 2007 in Japan」, The 5th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines(2007.10)

合田幸広, 「天然物の基原と品質」, 共立薬科大学特色GPフォーラム(2007.10)

合田幸広, 「食薬区分と違法(脱法)ドラッグ」, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会(2007.12)

合田幸広, 「一般用漢方処方の使用実態調査研究(AUR)」, 漢方薬学シンポジウムイン佐世保(2007.12)

Nobuo Kawahara, 「Comparative Studies on the Developing Solvent for TLC in Pharmacopoeia, Considering Clean Analysis among FHH Member Countries in 2007」, The sub-committee I meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicine (FHH)(2007.10)

Nobuo Kawahara, 「Comparative Studies on Pharma-

copoeial Definitions, Requirements and Information for Crude Drugs among FHH Member Countries in 2007", The sub-committee I meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicine (FHH) (2007.10)

川原信夫, 「最近の生薬行政の動き—第十五改正日本薬局方第一追補及び第二追補を中心に—」, 大阪生薬協会技術部会特別研修会 (2008.4)

花尻 (木倉) 瑠理, 「違法ドラッグとは—指定薬物制度制定の背景—」, 指定薬物の分析・鑑定に関する研修 (2007.11)

花尻 (木倉) 瑠理, 「指定薬物の分析法について」, 指定薬物の分析・鑑定に関する研修 (2007.11)

土屋利江, 「再生医療等の安全性検証システム」, 第80回日本整形外科学会学術総会 (2007.5)

土屋利江, 「次世代医療機器評価について」, 九州大学応用力学研究所研究集会: バイオメカニクスとシミュレーション技術 (2007.6)

土屋利江, 「医療機器の開発ツールと審査への対応」, 日本バイオマテリアル学会 (2007.10)

土屋利江, 有機材料系医用材料の安全性・審査「次世代医療から見た有機材料への期待」オルガテクノ2007「有機ビジネステクニカルセミナー」 (2007.7)

土屋利江, 「次世代医療機器評価指標と整形外科系材料の課題」, 九州大学応用力学研究所研究集会: 人工関節とバイオメカニクス・バイオマテリアル (2007.9)

徳永裕司, 「化粧品に含まれるナノマテリアルの現状と課題について」, 日本薬剤師会 (2007.12)

徳永裕司, 「化粧品に用いられるナノ粒子・酸化チタンの経皮吸取的な評価について」, 日本薬学会 (2008.3)  
神野透人, 「室内環境中の化学物質のリスク評価」, 摂南大学 (2007.6)

西村哲治, 「水道水質管理に関する最近の動向について」, 平成19年度全国給水衛生検査協会支部総会, 全国給水衛生検査協会 (2007.6)

西村哲治, 「環境中における化学物質の動態」, 千葉大学総合安全衛生管理機構 (2007.9)

西村哲治, 「統計誤差と精度管理」, 全国給水衛生検査協会平成19年度認定水道水質検査員研修会 (2007.9)

米谷民雄, 「ポジティブリスト制度施行後の最近の状況」, NPO法人北陸HACCPシステム研修会 (2007.7)

根本 了, 「ポジティブリスト制度導入に伴う残留農薬—斉分析法」, (社) 日本分析機器工業会JAIMAシンポジウム (2007.8)

宮原 誠, 「照射食品の検知法の現状」, (財) 放射線利用振興協会 (2007.6/2007.11)

宮原 誠, 「照射食品の国際的動向と検査法」, (財) 東京顕微鏡院 (2007.10)

棚元憲一, 「第8版食品添加物公定書に対する業界の対応について」, 日本食品添加物協会 (2007.4-5)

棚元憲一, 「第8版食品添加物公定書改正の要点について」, 日本食品添加物協会講演会 (2007.5-6)

棚元憲一, 「食品添加物の現状と問題点」, 食品開発展2007記念セミナー (2007.11)

棚元憲一, 「食品添加物公定書の改訂」, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会, 食品安全フォーラム (2007.11)

佐藤恭子, 「食品添加物の最近の状況」, 沖縄県福祉保健部 (2007.7)

佐藤恭子, 「食品添加物について」, 大田区の食の安全・安心についての意見交換会 (2008.2)

河村葉子, 「第68回JECFA会議報告」, 日本食品添加物協会 (2007.8)

Kawamura, Y., 「Specifications and Standards for Food Contact Articles」, Seminar and Workshop-Food Packaging Regulation in Japan, Department of Science Service, Thailand (2007.9)

河村葉子, 「陶磁器規格改正の背景—WHOリスク評価



とISO規格」, 日本陶業連盟食品衛生法に基づく陶磁器の鉛等の溶出規格の改正に係る説明会 (2008.1)

山本茂貴, 「我が国に輸入される牛肉及び牛内臓に係る食品兼好影響評価の実施に関するプリオン専門調査会の見解について」, 内閣府食品安全委員会 (2007.4)

山本茂貴, 「カンピロバクター」, 衛生微生物技術協議会 (2007.7)

山本茂貴, 「BSEに関するリスク評価について」, 内閣府食品安全委員会 (2007.8/2007.10)

山本茂貴, 「食中毒予防と微生物学的リスクアナリシス」, 栃木県南食肉衛生検査所平成19年度と畜検査員研修会 (2007.10)

山本茂貴, 「BSEに関する食品安全委員会のリスク評価について」, 内閣府食品安全委員会 (2007.10)

山本茂貴, 「食品の微生物学的リスクアナリシス-現状と将来」, 食の安全を確保するための微生物検査協議会 (2007.11)

山本茂貴, 「我が国における牛海綿状脳症 (BSE) 対策のリスク評価」, 内閣府食品安全委員会 (2007.11)

山本茂貴, 「食肉の安全性の評価-BSEとリスク評価」, 岐阜大学大学院 (2008.3)

五十君静信, 「腸内フローラ研究の動向と遺伝子組換え微生物の現状」, 製品評価技術基盤機構 (2007.6)

五十君静信, 「食肉の細菌制御」, 千葉県平成19年度食肉衛生技術研修会 (2007.11)

五十君静信, 「微生物検査の標準化・日本の現状と今後」, 日本食品微生物学会 (2007.12)

春日文子, 「日本学術会議の活動と獣医公衆衛生」, 第143回日本獣医学会公衆衛生分科会シンポジウム (2007.4)

春日文子, 「ICMSFにおける食品微生物規格基準の考え方」, ifaJAPAN2007食の安心科学フォーラム 第6回セミナー (2007.6)

春日文子, 「気をつけよう調理中の二次汚染」, 厚生労働省 食品に関するリスクコミュニケーション~食中毒予防対策などを中心とした食品安全への取り組みについて~, 津 (2007.6)

春日文子, 「持続可能な発展のための教育」, アジア学術会議合同シンポジウム (2007.6)

春日文子, 「日本における微生物リスク評価の進め方」, 食品に関するリスクコミュニケーション-食中毒原因微生物のリスク評価案件の選定に関する意見交換会(東京)(大阪) (2007.6)

春日文子, 「食の安全-調理場から世界のリスクアナリシスまで」, 学術会議第二部市民公開シンポジウム『21世紀の健康づくりと安全・安心な社会』, 札幌 (2007.7)

春日文子, 「持続可能な社会のための科学と技術」, 日本学術会議国際シンポジウム (2007.9)

春日文子, 「国際的な微生物規格基準設定の考え方」, 第28回日本食品微生物学会学術総会シンポジウム (2007.9)

春日文子, 「日本国内の衛生管理の現状と対策」, フードシステムソリューション2007 (2007.10)

春日文子, 「微生物学的リスクアセスメントの新たな展開」, 第20回日本リスク研究学会研究発表会 (2007.11)

春日文子, 「食中毒と気象の関係について」, 気象庁気象研究所 (2007.12)

春日文子, 「食品媒介感染症 (食中毒) 菌のリスク評価とそのために必要な情報」, 第4回岩手Farm to Tableフォーラム研究会 (2008.2)

野田 衛, 「ノロウイルス2006/2007シーズンの疫学的特徴」, 衛生微生物技術協議会 (2007.7)

野田 衛, 「ノロウイルス, 特に2006/2007シーズンの免疫学的特徴と大流行の要因について」, 熊本市平成19年度市場における食品安全対策講演会 (2007.10)

野田 衛, 「大丈夫ですか?あなたの家庭の衛生対策」, 中央区保健所 (2007.10)

野田 衛, 「近年のノロウイルス感染症の特徴とその対策について」, 静岡県平成19年度食品衛生監視員研修会 (2007.10)

野田 衛, 「ノロウイルス感染症の現状と対策」, (社) 日本薬学会 (2007.12)

小西良子, 「国際基準設定に向けた食品汚染アフラトキシンの評価」, 東京大学大学院 (2007.11)

小西良子, 「カビ毒汚染の現状と対策」, (社) 日本薬学会 (2007.12)

奥田晴宏, 「品質に関するトピックの動向(1)Q8 (R1): 製剤開発 (補遺)」, (財) 日本公定書協会 (2007.6)

奥田晴宏, 「Q8 (R1): 製剤開発 補遺」, (財) 日本公定書協会 (2007.11)

澤田純一, 「食品安全委員会における遺伝子組換え食品等のリスク評価について」, 食品安全委員会, 食品に関するリスクコミュニケーション—EUにおける遺伝子組換え作物のリスク評価について— (2007.11)

斎藤嘉朗, 「遺伝子多型と医薬品効果・副作用予測への応用」, (財) 新世代研究所 (2007.5)

斎藤嘉朗, 「遺伝子多型とその機能影響, 及び副作用予測への応用」, 茨城県中性子利用促進研究会 (2007.7)

斎藤嘉朗, 「イリノテカン応答性関連遺伝子の多型解析, ハプロタイプ解析, 及びこれらの人種差について」, ファルマハプロタイプ研究会 (2008.1)

佐井君江, 「イリノテカン応答性関連遺伝子の多型・ハプロタイプと薬物動態・副作用との相関について」, ファルマハプロタイプ研究会 (2008.1)

手島玲子, 「遺伝子組換え食品への不安—組換え食品の安全性評価」, 平成19年度厚生労働科学研究 食品の安心・安全確保推進研究シンポジウム (2007.11)

手島玲子, 「遺伝子組換え食品の安全性評価」, 東京理科大学総合研究機構界面科学研究部門・理窓博士会 産学官連携講演会 “食の安全・安心, そして健康” (2007.12)

Reiko Teshima, Ryosuke Nakamura, Rie Sato; Analysis

of allergens and allergenome/Fish, Rice, HESI novel protein safety evaluation workshop (2008.2)

Ryosuke Nakamura, Rika Nakamura, Reiko Teshima: Allergen database/Introduction of ADFS, HESI novel protein safety evaluation workshop (2008.2)

稲山 浩, 「健康食品と科学」, 日本薬科大学 (2007.7)

稲山 浩, 「遺伝子組換え食品について」, 大田区小学校 特別講演 (2007.12)

稲山 浩, 「遺伝子組換え食品について」, 韓国慶北大学 特別講演 (2008.1)

稲山 浩, 「アガリスクとスギヒラタケの安全性」, 千葉県高機能性食品開発事業化研究会第1回定例研究会講演 (2007.7)

佐藤里絵, 「食品中のアレルギー性物質」, 東京理科大学 総合研究機構界面科学研究部門・理窓博士会 産学官連携講演会 “食の安全・安心, そして健康” (2007.12)

森川 馨, 竹村玲子, 芦澤一英, 「FDA大規模副作用症例データベース (AERS) を用いた医薬品安全性情報の解析」, (平成19年度厚生労働科学研究費補助金政策創業総合推進事業研究成果発表会) (2008.2)

畝山智香子, 「食品中汚染物質の概要と情報について」, 神奈川県保健福祉部平成19年度食品衛生監視員研修 (専門監視コース) (2008.1)

長谷川隆一, 「副作用報告からのシグナル検出の現状と問題点」, 第4回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2007.10)

鹿庭なほ子, 「副作用発生機序の遺伝子レベルでの解明研究の現状と問題点」, 第4回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2007.10)

鹿庭なほ子, 「重症薬疹の遺伝子マーカーに関する研究」, 日本製薬医師連合会・2月研修 (2008.2)

林 譲, 「住民の健康状況を看視する—地域住民の健康危機管理対策—」, 神奈川県衛生研究所 (2008.2)

齋藤充生, 「医薬品相互作用と安全性について」, 農林水

産省動物医薬品検査所 (2007.8)

齋藤充生, 「医薬品添付文書情報とリスクコミュニケーションについて」, 一般用医薬品・植物製剤の現状と将来研究会 (2007.11)

菅野 純, 「トキシコゲノミクス (Percellome Project) を基盤とした分子毒性学の展開の試み」, 日本比較薬理・毒性学会 (2008.3)

菅野 純, 「ナノマテリアルの毒性試験・毒性評価」, 日本薬学会 (2008.3)

北嶋 聡, 「動物実験代替法における分子毒性学的アプローチ」, 日本実験動物医学会 (2007.5)

簾内桃子, 「動物実験の代替法はどこまで進んだのか? 「培養ヒト細胞等を用いた薬物代謝試験」, 第7回ヒューマンサイエンス研究資源バンク技術講習会, 大阪 (2008.1)

Kojima, H., "JaCVAM Update", Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods, Bethesda, (2007. 6)

Kojima, H. "JaCVAM Update", 6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences, Tokyo (2007. 8)

Kojima, H. "JaCVAM Process to Validate and Peer Review of New Alternative Methods", 6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences, Tokyo (2007. 8)

Kojima, H. "Validation study using Japanese models", 6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences, Tokyo (2007. 8)

Kojima, H., "JaCVAM Update", ECVAM Scientific Advisory Committee, Ispra (2007. 10)

Kojima, H., "International Validation Study of Non Animal Screening Assay for Endocrine Disrupter", 2007 National Institute of Toxicological Research International Symposium, Korea (2007. 10)

Kojima, H., "The Importance of the in vivo comet assay

in 'genotoxicity testing', Predictive Human Toxicity and ADME/TOX studies, 3<sup>rd</sup> Annual conference of Mondial Research Presentation, Brussels (2008. 1)

Kojima, H., "JaCVAM Update", ECVAM Scientific Advisory Committee, Ispra (2007. 10)

Kojima, H., "International Validation Study of Non Animal Screening Assay for Endocrine Disrupter", 2007 National Institute of Toxicological Research International Symposium, Korea (2007. 10)

Kojima, H., "The Importance of the in vivo comet assay in genotoxicity testing", Predictive Human Toxicity and ADME/TOX studies, 3<sup>rd</sup> Annual conference of Mondial Research Presentation, Brussels (2008. 1)

Kojima, H.: JaCVAM Update  
6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences, Tokyo (2007. 8)

Kojima, H.: JaCVAM Process to Validate and Peer Review of New Alternative Methods  
6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences, Tokyo (2007. 8)

Kojima, H. : Validation study using Japanese models  
6<sup>th</sup> World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences, Tokyo (2007. 8)

小島 肇, 「代替法を取り巻く内外の動きと今後の方向性」, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム第2回教育セミナー, 東京 (2007. 7)

小島 肇, 「動物実験と代替法の現状」, 城西大学生命科学研究センター講演会, 城西大学 (2007.10)

吉田 緑, 「卵巣の定量評価」, 生殖・発生毒性学東京セミナー (2007.10)

林 真, 「遺伝毒性試験 (見直し)」, (財)日本公定書協会 (2007.6/2007.11)

林 真, 「発がん性評価における遺伝毒性」, 東京大学大学院 (2007.11)

林 真, 「遺伝毒性試験ガイダンスの見直し」, (財)食

品農医薬品安全性評価センター (2007.11)

林 真, 「化学構造から毒性の評価ができるか」, (社)  
日本食品衛生協会 (2008.1/2008.2)

山田雅巳, 「pKM101プラスミドについて」, 日本環境変  
異原学会 微生物変異原性試験研究会 第38回定例会  
(2007.7)

山田雅巳, 「酸化dNTPを取り込むことで誘発される突  
然変異とY-ファミリー DNAポリメラーゼ」, 熊本大学  
大学院 (2007.9)

江馬 真, 「動物試験の現状と今後の課題」, 熊本大学  
(2008.1)

鎌田栄一, 「色材と安定性」, (社)近畿化学協会(2007.7)

広瀬明彦, 「遺伝毒性発がん物質の評価方法」, 日本国際  
生命科学研究機構 (2007.6)

広瀬明彦, 「構造活性相関手法を用いた工業化学物質の  
毒性評価支援システムの開発」, 創薬情報研究会  
(2008.1)

広瀬明彦, 「ナノ物質による健康影響とその評価」, (社)  
日本食品衛生協会  
(2008.1/2008.2)

## 平成19年度特別講演会演題

講師名	所属	講演名	講演日	担当部	備考
大濱 宏文	日本健康食品規格協会理事長	欧米における健康食品の安全性施策と法制度	平成19年7月3日	生薬部	
Kenneth S. Korach, Ph. D.	Program Director, Environ Disease Med Program Chief, Lab Reprod Develop Tox, NIEHS/NIH	Using Knock-Out Mice to Understand Toxicological Mechanisms 遺伝子ノックアウトマウスによる毒性メカニズム解析 -エストロジェン受容体及びその周辺の解析-	平成19年8月21日	毒性部	
Zahidul Islam 博士	ミシガン州立大学食品化学・栄養学教室 助教授	食品・環境中に存在するカビ毒の毒性	平成19年9月4日	衛生微生物部	
久原 とみ子	金沢医科大学・総合医学研究所人類遺伝学研究部門 部門長・教授	診断と個別化医療のための非侵襲的ヒトメタボローム解析	平成19年9月5日	機能生化学部	
片岡 一則	東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻 教授	ナノマテリアルによるドラッグデリバリー ナノマテリアルの自己組織化によって形成される超分子ナノデバイスを制ガン剤の標的デリバリーや遺伝子治療へと展開するアプローチの紹介	平成19年9月12日	薬品部	
杉山 弘	京都大学大学院理学研究科化学専攻 生物化学 教授	DNAを分子標的とした薬剤の設計	平成19年9月26日	変異遺伝部	
鈴木 亮	帝京大学薬学部生物薬剤学教室 助教	リボソーム技術を基盤とした薬物・遺伝子デリバリーシステムの構築	平成19年9月28日	薬品部	
橘高 敦史	帝京大学薬学部薬化学教室 教授	ビタミンD受容体を介する生物活性の多様性 -新規セコステロイド骨格による強力なアゴニスト作用、アンタゴニスト作用、およびコアクチベータ選択性の検討-	平成19年11月13日	有機化学部	
宮田 直樹	名古屋市立大学大学院薬学研究科創薬生命化学専攻 薬化学分野 教授	エピジェネティックに遺伝子発現を制御する医薬品候補化合物の創製	平成19年12月12日	有機化学部	
眞崎 知生	京都大学・筑波大学名誉教授、東京女子医科大学 IREIIMS 研究マネージャー・リーダー	エンドセリンと内皮障害	平成19年12月19日	生物薬品部	
鬼武 一夫	日本生活協同組合連合会品質保証本部安全政策推進室長	食品の安全性に関する日本生協連の取組みと行政への期待	平成20年1月10日	食品添加物部	
徳永 裕司	環境衛生化学部 部長	インド西ベンガル州、バングラデシュでのヒ素フィールドワークを中心にして	平成20年2月20日	総務部	
江馬 眞	総合評価研究室 室長	化学物質の生殖発生毒性	〃	〃	
米谷 民雄	食品部 部長	食品部11年・食品添加物部13年で対応した大きな出来事とその社会的背景	平成20年3月19日	総務部	
林 真	変異遺伝部 部長	小核試験と歩んだ30年	〃	〃	

## 平成19年度に行った主な研究課題

## Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2007

## 特別研究 (厚生労働省)

1. 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究 (生物, 遺細, 療品, 環境, 食品, 有機, 機能, 代謝, 医安, 毒性, 薬理, 病理)  
Evaluation of functional interactions of pharmaceuticals and chemicals with factors determining growth, development or differentiation

## 国立機関原子力試験研究費 (文部科学省)

1.  $\gamma$ 線照射を利用した高分子分解速度制御型タンパク質放出制御製剤の調整法の開発とその評価に関する研究 (薬品)  
Preparation of controlled release formulations for proteins by  $\gamma$ -irradiation and evaluation of their functional stability
2. 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
3. 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
4. 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 (代謝, 衛微)  
Study of non-invasive diagnosis for neurodegenerative disease with RI-labeled antibody
5. 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
6. PET薬剤の固相合成システムの確立と実用化 (有機)  
Solid-phase Synthesis of PET Drugs

## 科学技術振興調整費 (文部科学省)

## (生活・社会基盤研究のうち生活者ニーズ対応研究)

1. 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

## 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, 基準の向上に関する研究 (食添)  
Studies on the improvement of the specifications and standards 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. 食品用器具・容器包装, 乳幼児用玩具及び洗剤の安全性確保に関する研究 (食添)  
Studies on the safety of utensils and packages for food contact use, baby toys and detergents
4. 新しい無菌医薬品製造技術の無菌性評価に関する研究 (食添)  
Studies on the aseptic evaluation of new technology for the production of sterilized drugs
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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，衛微，変異）  
Studies on safety assessment of antimicrobial-treated products and their product information delivery system
  9. 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
  10. 化学物質リスク評価法の国際的バリデーションに関する研究（薬理）  
Studies on International Validation Study on Risk Evaluation for Chemicals
  11. 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
  12. タンパク質及び核酸含有製剤の高感度安定性評価法の確立に関する研究（薬品）  
Study on high sensitive method for stability evaluation of protein and nucleic acid formulations
  13. 医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究（薬品，生物）  
Studies for Revision of Japanese Pharmacopoeia Corresponding to Changes in the Environments Relating to Pharmaceuticals
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究（環境，医安，評価）  
Integrated research on water quality risk management of the drinking water
  18. 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
  19. 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
  20. 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
  21. 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
  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. 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
  24. 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
  25. 健康危機管理情報の網羅的収集/評価及び統合/提供に関する調査研究（情報）  
Research on the comprehensive collection and assessment of information on Health Crisis and Consequence Management
  26. 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
  27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究 (代謝)  
Study on the novel standard criteria of the specific foods with health claims
33. 検査機関の信頼性確保に関する研究 (食品, 食管)  
Studies for ensuring the reliability of examination facilities
34. 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
35. 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 (代謝)  
Study on the development of detection method for allergic substances in foods
36. 畜産食品の微生物等の試験方法に関する研究 (食管, 衛徴)  
Studies on detection method for microorganism in meat and sea-food
37. 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
38. 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
39. 有害事象に関与する薬物動態相互作用に関する研究 (医安)  
Research on pharmacokinetic interaction involved in drug adverse events
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. 臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性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
48. 遺伝子組換え医薬品等のプリオン安全性確保のため



- の検出手法の標準化及びプリオン除去工程評価への適応に関する研究 (生物, 衛微)  
Standardization of detection methods for prion<sup>scr</sup> in recombinant protein products
49. HIV感染を阻害するシュードプロテオグリカン型薬剤の作用メカニズム (生物, 食添)  
Studies on the mechanism of the inhibitory activity of HIV infection by pseudoproteoglycan
50. 既存添加物の成分と品質評価に関する研究 (食添)  
Studies on constituents and evaluation methods of quality of natural food additives in Japan
51. 生薬及び漢方処方 of 有用性評価手法・安全性確保と国際調和に関する研究 (生薬)  
Studies on evaluating the effectiveness, ensuring the safety and international harmonization of crude drugs and Kampo formulation
52. 専ら医薬品としての規制の範囲に関する研究 (生薬)  
Studies on the borderline to the raw materials which are exclusively used as pharmaceuticals
53. 違法ドラッグの依存性等に基づいた乱用防止対策に関する研究 (生薬, 有機)  
Studies on abuse of non-controlled psychotropic substances based on drug dependency
54. 医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究 (薬品, 生物, 遺細)  
Evaluation of quality and safety in pharmaceuticals for international harmonization
55. 化学物質, 特に家庭内の化学物質の暴露評価手法に関する研究 (環境)  
Studies for exposure assessment of chemical substances in domestic place of residence
56. 食品中残留農薬等の汚染実態把握と急性暴露評価に関する研究 (食品)  
Studies on pesticide residue levels in foods and the assessment of acute exposure to pesticides
57. 食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究 (食品)  
Studies on finezation of risk management technique for residual pesticide in foods
58. ダイオキシン類等の有害化学物質による食品汚染実態の把握に関する研究 (食品)  
Studies on dioxin and other toxic chemical compound levels in food
59. アレルギー性疾患の発症・進展・重症化の予防に関する研究 (代謝)  
Study on development, advance and prevention for allergy
60. フッ素樹脂加工された食品用器具・容器包装の安全性に関する研究 (食添)  
Studies on the safety of utensils and packages coated with fluoropolymer for food contact use
61. 食品における微生物迅速検査法の開発及びその評価システムに関する研究 (食管)  
Development of rapid detection methods for food-borne pathogens in food, and studies on a validation system for rapid method
62. 薬剤耐性食中毒菌サーベイランスに関する研究 (食管)  
Studies on surveillance of antimicrobial resistance of food-borne bacteria
63. 輸入食品における食中毒菌のサーベイランス及びモニタリングシステム構築に関する研究 (食管, 情報)  
Study for construction of surveillance and/or monitoring system for foodborne pathogens in imported foods
64. 食品によるバイオテロの危険性に関する研究 (食管)  
Study for the risk of bio-terrorism in food
65. 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 (食管)  
Study for construction of risk assessment model for food derived-second class-infectious disease defined by Japanese law for protection of infectious diseases
66. 検査機関の信頼性確保に関する研究 (食管)  
Studies for ensuring the reliability of examination facilities
67. 医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究 (薬品, 有機)  
Studies on construction of reliable and effective process for developing, manufacturing, reviewing pharmaceuticals
68. モダン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, 代謝)  
Studies on the safety assessment of food derived from modern-biotechnology
69. 化学物質安全性情報の収集と発信に関する研究 (情報)  
Research on the collection and transmission of information on chemical safety
70. 「根拠に基づく診療ガイドライン」の適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備に関する研究: 患者・医療消費者の参加推進に向けて (情報)  
Research on the development, use, and dissemination of evidence-based medicine guidelines: promotion of involvement of patients and consumers

71. 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 (機能, 医安)  
Exploratory studies on biomarkers related to severe cutaneous adverse drug reactions
72. 内分泌かく乱性確定試験法及び内分泌かく乱性試験評価包括ガイドラインの開発に関する総合研究 (毒性)  
Studies on the development of the definitive testing method and the comprehensive evaluation guideline for EDCs
73. 化学物質暴露によるマウス神経行動毒性に関する研究 (毒性)  
Neurobehavioral toxicity induced by chemical exposure in male mice
74. 脳形成・発達過程における神経伝達物質シグナルの外因性かく乱による脳障害に関する研究 (毒性)  
Impairment of brain development induced by disturbance of neurotransmitter systems in mice
75. 化学物質リスク評価の基盤整備におけるトキシコゲノミクスの利用に関する研究 - 反復暴露影響及び多臓器連関性 (発達過程を含む) に重点を置いた解析研究 (センター長, 毒性, 変異)  
Basic studies for the application of toxicogenomics to the risk assessment of chemicals - Analysis focused on the effects of repetitive dosing and associated responses of multiple tissues including developmental stage -
76. プラスティック製医療機器の安全性に関する研究 - フタル酸エステルDEHPとその活性代謝産物MEHPの比較毒性学的研究 - (毒性)  
A study on the safety of plasticizer used in medical devices - Comparative toxicity study of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono (2-ethylhexyl) phthalate
77. 食品中の遺伝毒性を有する有害物質のリスク管理に資する総合研究 (薬理, 病理, 変異)  
Multidisciplinary research for risk management of genotoxic substances in foods
78. 食品中化学物質の複合毒性に関する実験的研究 (病理)  
Experimental studies on combined toxicity of chemicals in foods
79. 食品添加物等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)  
Studies for strategy construction to evaluate genotoxicity of food additives
80. DNA塩基配列変化を直接検出する遺伝毒性試験法の開発に関する研究 (変異)  
Study for development of genotoxicology test to directly detect base change of DNA
81. 化学物質リスク評価における (定量的) 構造活性相関(QSAR)に関する研究 (変異, 評価)  
Studies for (quantitative) structure-activity relationship, QSAR, on chemical risk evaluation
82. 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究 - 恒常性維持機構発達の過渡特性に立脚したリスク評価研究 - (毒性, 評価)  
Risk assessment study of chemicals on children's health based on the transient characteristics of their immature homeostasis
83. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発のための有害性評価および体内動態評価に関する基盤研究 (環境, 機能, 毒性, 薬理, 変異, 評価)  
Research on hazard characterization and toxicokinetic analysis of the manufactured nanomaterials for the establishment of health risk assessment methodology
84. 高感受性集団に於ける化学物質の有害性発現メカニズムの解明及び評価手法開発にかかる総合研究 (評価)  
Studies on mechanism and evaluation method for adverse effects of chemicals in highly susceptible population
85. 化学物質の有害性の評価戦略に関する研究 (副所長, 情報, 毒性, 薬理, 変異, 評価)  
Research on the strategy for toxicity evaluation of chemicals
86. 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 (代謝, 病理, 評価)  
Studies on the development and improvement of toxicity evaluation methods by chemical exposure during the fetal and neonatal period
87. 癌遺伝子の増幅メカニズムに関する研究 (遺細)  
Research for amplification mechanism of oncogenes
88. 医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究 (療品)  
Research for improving risk assessment applicable to medical devices and biomaterials
89. 細菌性食中毒の防止対策に関する研究 (衛微)  
Studies on prevention measures of bacterial food borne diseases
90. カビ毒を含む食品の安全性に関する研究 (衛微)  
Studies on the safety of foods containing mycotoxins
91. 公衆浴場におけるレジオネラの消毒方法に関する研

- 究 (環境)  
Studies on the disinfection of Legionella in public bath facilities
92. ナノマテリアルの経皮毒性に関する評価手法の開発に関する研究 (環境)  
Studies on the development of the evaluation method for dermal toxicity of nanomaterials
93. 水道水異臭被害を及ぼす原因物質の同定・評価および低減技術に関する研究 (環境)  
Identification and evaluation of the original compounds of the tap water off-flavor damage and research on the reduction technique
94. 飲料水に係る健康危機の適性管理手法の開発に関する研究 (環境)  
Research on the development of the proper management technique of the healthy crisis which concerns drinking water
95. 冷凍食品の安全性確保に関する研究 (食管)  
Study on the safety of frozen foods
96. 食品製造における食中毒菌汚染防止のための高度衛生管理に関する研究 (食管)  
Study on prevention of bacterial food-borne infections
97. 食品中のウイルスの制御に関する研究 (食管)  
Study on food-borne viral disease control
98. 細菌性食中毒の予防に関する研究 (食管, 衛微)  
Study on the prevention of bacterial food borne diseases
99. 乱用薬物の分析・同定に関する研究 (生薬, 有機)  
Development of analytical methods for illegal drugs
100. 国際的整合性を旨とする医薬品等の品質, 有効性及び安全性に関する研究 (副所長, センター長, 有機, 薬理, 変異)  
Study on the technical requirements of pharmaceutical quality, efficacy, and safety in the international harmonization of the mutual registration
101. 非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究 (食管, 機能, 代謝)  
Studies on protein prenylation involved in the regulation of cell survival/apoptosis signaling
102. ガスパン遊びに乱用されるブタンガス等の毒性等に関する調査研究 (副所長, 情報)  
Research on the toxicity butane and related gases and their abuse among young people
103. 国際連携ネットワークを活用した健康危機管理体制構築に関する研究 (情報)  
Research on the development of the system for Health Crisis Management and the International cooperation network
104. 医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究 (医安)  
Research on the relations between drug post-marketing safety studies and conflict of interest
- 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
- (特定C)**
1. 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
- (萌芽研究)**
1. 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 (食管)  
Studies for gene therapy of cervix cancer by using recombinant lactic acid bacteria
- (若手研究A)**
1. 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)**
1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 生体試料中フラーレン類の高感度測定法の開発と健康影響評価 (環境)  
Development of sensitive analytical method of fullerenes in the biological sample and assessment of health effects
6. TLR4シグナル阻害ペプチドを用いた感染認識機構

の解析および敗血症治療薬への応用 (衛微)

Analysis of mechanism for the detection of infection and the clinical application of therapeutic reagent for sepsis using a peptide that inhibits TLR4 signaling

7. ABCA1と相互作用する新規蛋白質のHDL形成における機能の解明 (機能)

The function of ABCA1 interacting proteins for HDL production

8. ネガティブシグナルを誘導する抗アレルギー性IgEの開発 (代謝)

Development of anti-allergic IgE depending on a negative signaling

9. 多次元HPLCシステムを利用した食物アレルギー原因物質の抗原性解析 (代謝)

Antigenic analysis of the food allergen using multi-dimensional HPLC system

10. ヒトリンパ球細胞TK6のゲノム内に導入させたDNA付加体の突然変異誘発機構 (変異)

Mutation mechanism of a single DNA adduct embedded in human genome of TK6 cells.

11. 腸管免疫系の発生・発達と腸内細菌の相互作用 (食管)

Intestinal immune system: its development and interaction with intestinal bacteria

(若手スタートアップ)

1. 培養角膜モデルを用いた眼刺激性作用機構の解明 (薬理)

Study of mechanistic on eye irritation using cultured human corneal model

(一般C)

1. 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

(研究成果公開促進)

1. メタボロームと生理活性脂質データベース (所長)  
Metabolome and Lipid Database

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.

2. 遺伝毒性物質の閾値形成におけるトランスリージョンDNA合成の役割に関する研究 (変異)

Studies for the role of translesion DNA synthesis

in threshold generated by genotoxic compounds

3. 科学を基礎とした食品安全行政/リスクアナリシスの課題とそれを支える専門職業, 職業倫理のあり方に関する研究 (食管)

Study on the current challenges in science-based food safety management/risk analysis and on the supporting system in profession education and ethics

(基盤B)

1. 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

2. 環境中アレルゲンの一次構造並びに高次構造を認識する高感度エピトープ解析手法の開発 (代謝)

Development of high sensitive analyzing methods for linear- and conformational-epitope of environmental allergens

3. エキソソームの形成機構と機能に関する研究 (所長)

Study on the formation and function of exosomes

(基盤C)

1. 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

2. ズーノシス原因真菌の住環境生息性と分布拡大 (衛微)

Habitat of zoonotic fungi in dwelling environment

3. 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

4. チオレドキ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.

5. 食品中における腸管出血性大腸菌O157のVNC期特異的検出法に関する研究 (食管)

Research on specific detection of the viable but nonculturable state in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157

6. 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

7. デノボ設計によるノンセコ型ビタミンDレセプターリガンドの創成 (有機)

- Design and synthesis of new ligands accessible to vitamin D receptor
8. N-ニトロ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-nitroso-compounds: Role of nitrogen monooxides and active oxygen
  9. 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
  10. 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
  11. Fcドメイン含有タンパク質医薬品の体内動態制御関わる分子的基盤に関する研究（薬品, 生物）  
Studies on molecular basis of the pharmacokinetic regulation of protein drugs consisting of immunoglobulin Fc region
  12. グライコミクス及びプロテオミクスの手法を用いたバイオマーカーの探索に関する研究（生物）  
Glycomic and proteomic approaches to the search of biomarker of cancer
  13. 生薬、漢方薬、民間薬などの天然薬物の睡眠調節作用の解明（生薬）  
Sleep regulatory mechanism of natural medicines used for insomnia
  14. 動脈血管に対する甲状腺ホルモンの直接作用の同定とその生理的役割の検討（遺組）  
Molecular pharmacological approach to elucidate direct actions of thyroid hormone on arterial blood vessels
  15. 多環芳香族炭化水素類塩素置換体の発生期に対する影響（環境）  
Effects of chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons on development
  16. カロテノイド摂取による食物アレルギー感作成立の抑制に関する研究（代謝, 衛微）  
Study on the inhibition of food allergy sensitization by carotenoid intake
  17. アリールヒドロカーボン受容体の造血前駆細胞における生物作用と毒性発現機構（センター長, 毒性）  
Biological function of aryl hydrocarbon receptors in the hematopoietic progenitor cells with respect to a possible toxicologic mechanism
  18. 突然変異のスペクトラムを指標にゲノム不安定性を推測する環境モニタリングの研究（変異）  
Studies for monitoring of environment to evaluate genome instability via mutation spectra
  19. 生活関連化学物質の皮膚感作性等のインビトロ評価法に関する研究（環境）  
Studies for in vitro evaluation of skin sensitization of chemical substances in the living environment
  20. 遺伝子コピー数多型に基づく薬物動態関連遺伝子の日本人における個人差解析法の解析（薬理）  
Development of assay systems to measure copy number variations of drug metabolism enzyme relation genes in Japanese population
  21. ヒト間葉系幹細胞を用いたサリドマイド誘発奇形の分子基盤の解明（毒性）  
Studies on molecular mechanisms of thalidomide-induced teratogenesis using human mesenchymal stem cells
  22. イヌアレルギーの性状分析を通じてのイヌアレルギーのリスク評価とその制御法開発（衛微）  
Risk assessment of dog allergy through analysis of properties of dog allergens, and regulation of dog allergy
  23. 調理・加工による食品中有害物質のデトックス法と新しい安全性評価法の構築（衛微）  
New approach for detoxication of mycotoxins in foods and the evaluation of the methods
  24. プリオン蛋白質mRNA翻訳領域の選択的スプライシングに関する研究（衛微）  
Studies on an alternatively spliced prion protein gene (*PRNP*) mRNA
- 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. 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
  3. 個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究（病理, 変異）  
Basic research on prediction and prevention of cancer with whole animals
  4. アネキシンA3を標的とした癌治療に関する基礎的

研究 (生物)

Fundamental study of cancer therapy targeting to annexin A3

**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. 食品中の食品添加物分析法の設定 (食添)  
Establishment of analytical methods for food additives in foods
6. 食品添加物の一日摂取量調査 (食添)  
Estimation of daily intake of food additives
7. 既存添加物の成分規格の調査研究 (食添)  
Research on specifications and standards of natural food additives
8. 器具・容器包装等の規格基準に関する検討 (食添)  
Studies on specifications and standards for utensils, packages, etc
9. 遺伝子組換え食品の検査法の外部精度管理について (代謝)  
Proficiency test for the detection methods of genetically modified foods
10. 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)
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 国際的に汎用されている添加物の指定に向けた調査研究等 (食添)  
Research on specifications and standards of the food additives used internationally toward the designation
19. 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
20. 食品添加物の規格基準の設定及び改良等 (食添)  
Establishment and improvement of specifications and standards of food additives
21. 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
22. 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
23. 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
24. かび毒リスクプロファイル作成 (衛微)  
Creation of risk profile for mycotoxins
25. 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
26. 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

27. 食品中のダイオキシン類測定法に関する検証(食品)  
Validation of measurement method for dioxins and dioxin-like PCBs in food  
Maximum Residue Levels of pesticides in food in China
28. 網で無分別に捕獲した魚介類に含まれるエビ・カニに関する調査(代謝)  
Survey of shrimps and crabs in fish and shellfish caught by net without distinction
29. 清涼飲料水中のベンゼンの生成に関する因子についての調査(食添)  
Research on the factor related to benzene generation in soft drink
30. 未指定添加物等対策(食添)  
Research on unspecified additives
31. 食品中の残留動物用医薬品のリスク評価のための文献調査(加工食品残留農薬等安全性に関する調査)(情報)  
Studies on the toxicological information for risk assessment for veterinary medicines
32. 健康食品のトランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異原性試験(毒性)  
Transgenic rat mutation assays of an ingredient in a health food
33. 食品添加物安全性再評価費・90日間投与試験(ラット)(没食子酸, ツヤプリシン)(病理)  
Ninety-days toxicity studies of natural food additives in rat (Gallic acid, Thuajaplicin)
34. 第9版食品添加物公定書策定に向けた一般試験法等の検討(食添)  
Studies on general tests for Japan's Specifications and Standards for Food Additives, 9th edition
35. 残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法開発(食品)  
Development of official analytical methods for the introduction of the positive list system for agricultural chemical residues in foods
36. 加工食品中の残留農薬等に関する分析法開発(食品)  
Development of analytical methods for agricultural chemical residues in processed food
37. ノロウイルス不活化条件に関する調査(食管)  
Study on inactivation of norovirus
38. 食品の安全性確保のための実態調査(代謝)  
Survey of health foods for their quality and safety
39. クローン動物由来食品の安全性等に関する文献収集調査(情報)  
Studies on information for risk assessment for animal cloning
40. 中国の食品中残留農薬最大基準値について(情報)
- 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(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
  6. 家庭用品に使用される化学物質の試験検査(療品)  
Tests of chemicals used in household products
- 厚生労働本省医薬品等審査業務庁費(厚生労働省医薬食品局)**
1. 健康食品による健康被害防止のための研究(生薬, 代謝)  
Studies on evaluation of the quality of the food supplements
  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. 麻薬・向精神薬・指定薬物等の標準品製造に関する研究(生薬)  
Preparation of the reference standards of narcotics, psychotropic drugs and designated substances for the identification
  5. 海外における一般用医薬品の安全性情報に関する調査(情報)

Studies on the safety information of nonprescription drugs in foreign countries

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. 医薬品使用実態調査（医安）

Drug utilization study

12. 安全安心次世代医療機器開発の迅速化評価技術開発（薬品）

Development of novel evaluation techniques for the accelerated development of next-generation medical devices

13. 低分子量ヘパリンの同等性／同質性評価に関する研究（生物）

Study on comparability of low-molecular-mass heparin products

14. 日中韓の臨床データにおける民族的要因に関する研究（医安）

Evaluation study on ethnic diversity involving in clinical data of East Asian

#### 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

#### 日米医学協力研究会（厚生労働省） 環境ゲノミクス・発がん専門部会

1. 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. 医薬品開発の効率化を指向したヒトCYP分子種発現細胞系を用いる新規ヒト肝薬物代謝評価系の確立（薬理）

Development of the efficient analytical methods for the drug metabolism using human CYP molecule expression system

#### 政策創薬総合研究事業

##### （旧創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

1. 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

2. 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

3. グリア細胞をターゲットとした創薬のための評価科学基盤の確立（薬理）

Development of analytical methods for drug discovery by targeting glial cells

4. 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

5. 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

6. 代替毒性試験法の評価と開発に関する研究（変異）

Development and validation of alternative assays for toxicology

7. 医薬品の安全性監視と安全性監視計画立案のための医薬品安全性情報の解析、評価に関する研究（情報）

Study on drugs safety information for pharmacovigilance by using adverse event reporting database

8. ファーマコゲノミクス情報に基づいた医薬品の有効性及び安全性評価系の開発と医薬品開発への応用



(機能, 医安)

Development of pharmacogenomics-based evaluation methods for drug efficacy and safety and its application to drug development

#### 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, 医安, 薬理)

Development of the estimation methods for responsiveness to anti-cancer drugs and its application to diagnosis and novel drug development

#### 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

#### 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)

Search, analysis and development of techniques to be applied to quantitative risk assessments for food safety

3. 生食用カキに起因するノロウイルスリスク評価に関する研究 (食管)

Study on risk assessment of norovirus caused by consumption of oysters for raw-eating.

4. 非加熱喫食食品から検出されるリステリア・モノサ

イトゲネスの危険株・安全株の識別に関する研究(食管)

Studies on characteristics of pathogenic *Listeria monocytogenes* isolated from ready-to eat food

5. vCJDリスク評価のための効果的BSEサーベイランス手法に関する研究 (食管)

Study for effective surveillance for BSE to assess the vCJD risk in Japan

6. いわゆる新開発食品等の安全性評価法の開発に資する生体反応メカニズム研究 (毒性)

Research on mechanism of biological response induced by so-called novel functional food including dietary supplement, which contributes to development of safety-evaluation methods

7. 毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究 (医安, 病理, 変異, 評価)

Study on uncertainty of toxicity data and the extrapolation to humans

8. 腸管出血性大腸菌の牛肉を介したリスクに及ぼす要因についての解析 (衛微)

Analysis of factors related to risk of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection via beef

9. 遺伝子組換え食品等のアレルゲン性・腸管免疫影響のインビトロ評価系の開発 (機能, 代謝)

Study on the development for the evaluation method of allergenicity and intestinal mucosal immunity of genetically modified foods

10. 化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした肝発がんリスク評価系の構築 (病理)

Construction of a mechanism-based analysis to evaluate hepatocellular hypertrophy leading to liver tumors by chemicals with enzyme induction potential

#### 財団法人日本公定書協会研究補助金

1. 近赤外分光法を用いた医薬品の規格・基準の設定に関する研究 (薬品)

Studies on standardization for pharmaceutical quality analysis by using near-infrared spectroscopy

2. 生物薬品の日局新規収載品目及び収載見直し記載品目の選定に関する研究 (生物)

Study on the selection of the newly adopted and expurgated biologicals in JP.

3. 局方既収載生薬の性状記載並びに新規収載候補鉱物生薬カッセキの基原及び構成鉱物種に関する調査研究 (生薬)

Studies on quality evaluation of a new candidate mineral crude drug "Talcum Crystallinum" for JP 16

and review of description for crude drugs registered in JP

立に関する研究 (遺細)

Research for the establishment of new diagnostic markers using applied proteomics methods

政策創業総合研究事業

- 1. HDL形成責任タンパク質ABCA1の代謝制御をターゲットとした新規動脈硬化治療法に関する研究 (代謝)

Studies on the noble approach to prevention of atherosclerosis by regulating the ABCA1 protein expression

- 2. チオレドキシンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発 (センター長, 環境, 食品, 毒性,)

Development of health supplementary drug to promote ROS scavenging anti-oxidative species, thioredoxin

- 3. バイオ医薬品の特性解析及び品質・安全性評価法の開発 (生物, 遺細)

Development of characterization and evaluation methods to ensure the quality and safety of biotechnology products

- 4. 先端技術を応用した製剤の品質確保と評価に関する研究 (薬品)

Studies on ensuring and evaluating quality of pharmaceuticals produced using state of the art technology

- 5. 転写制御因子ネットワークによる次世代の動脈硬化予防治療薬開発に関する基礎的研究 (遺細, 機能)

Studies on the transcriptional regulatory system of atherosclerosis and development of new drugs

- 6. 西洋ハーブ及び新一般用漢方処方構成生薬の品質確保と評価に関する研究 (生薬)

Studies on quality assurance and evaluation of western herbs and crude drugs used in OTC Kampo formulae

財団法人化学物質評価研究機構 (CERI) 提案型共同研究助成金

- 1. 医薬品生体影響評価法の確立 (環境)

Establishment of pharmaceutical ecological effects assessment methods

財団法人コスメトロジー研究振興財団補助金

- 1. 再構築培養皮膚および角膜を用いた遺伝毒性の評価 (薬理)

Evaluation of genotoxicity using human skin and corneal equivalent models

注: アンダーラインは主任研究者が所属する部を示す

部名略称

薬品部	薬品
生物薬品部	生物
生薬部	生薬
遺伝子細胞医薬部	遺細
療品部	療品
環境衛生化学部	環境
食品部	食品
食品添加物部	食添
食品衛生管理部	食管
有機化学部	有機
機能生化学部	機能
代謝生化学部	代謝
衛生微生物部	衛微
安全情報部	情報
医薬安全科学部	医安
安全センター長	センター長
毒性部	毒性
薬理部	薬理
病理部	病理
変異遺伝部	変異
総合評価研究室	評価

国立循環器病センター循環器病研究委託費

- 1. 細胞組織利用製品の品質・安全性評価に関する研究 (遺細)

Quality and safety evaluation of cellular and tissue-based products

一般試験研究費 (基盤的研究費等試験研究費)

- 1. DNAマイクロアレイを用いた染色体解析技術の応用に関する研究 (遺細)

Research for applied technology of chromosomal analysis using DNA microarray

- 2. プロテオミクス手法を応用した新しい診断指標の確

## 製品検査等の処理状況

## Survey of the Results of National Tests

平成19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19年度処理件数		対前年度増減数	対前年度増減率
	( )	件		
特別審査試験	( 3 )	0	△ 3	% 00.00
一斉取締試験	( 151 )	162	11	107.28
輸入食品検査	( 0 )	0	0	—
合 計	( 154 )	162		

( ) 内数字は平成18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19年度特別審査試験月別件数実績表440頁
- 平成19年度一斉取締試験判定別件数実績表440頁

平成19年度特別審査試験月別件数実績表

	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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生物薬品部	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
衛生微生物部	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

平成19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
161	1	0	162

平成20年度衛研報告第126号 人名索引

**A**

Adachi, Reiko (安達玲子) 256, 257, 309, 326, 374, 375  
 Aibara, Maki (相原真紀) 157, 221, 235, 236, 320  
 Aisaki, Kenichi (相崎健一) 261, 315, 380, 381, 382, 383  
 Akiyama, Hiroshi (穠山 浩) 163, 229, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 308, 309, 320, 326, 357, 371, 372, 373, 374, 410, 418, 422  
 Akiyama, Takumi (秋山卓美) 320, 325, 326, 359, 416  
 Amakura, Yoshiaki (天倉吉章) 355  
 Anjiki, Naoko (安食菜穂子) 138, 206, 207, 338  
 Arai, Shoko (新井晶子) 180, 384, 385  
 Asakura, Hiroshi (朝倉 宏) 234, 303, 362  
 Asami, Hitomi (浅見仁美) 345  
 Ashizawa, Kazuhide (芦澤一英) 327, 375, 422  
 Aso, Yukio (阿曾幸男) 131, 200, 293, 332, 333, 411

**B**

Banu, Nasreen (バナ ナスリン) 143, 319, 349

**C**

Cho, Young-Man (曹 永晩) 280, 281, 328, 386, 387, 388, 389, 390

**D**

Duraisamy, Prabha (プラバ デュライサミー) 141, 344

**E**

Ema, Makoto (江馬 眞) 129, 173, 187, 188, 285, 286, 287, 288, 289, 317, 318, 320, 329, 354, 377, 383, 394, 395, 396, 405, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 418, 424, 425

**F**

Fujimoto, Hitoshi (富士本仁) 235, 278, 386, 387, 388, 389, 390  
 Fukuhara, Kiyoshi (福原 潔) 242, 243, 366, 367, 368, 411  
 Fukushima-Uesaka, Hiromi (福島 (上坂) 浩実) 196, 246, 247, 248, 250, 331, 370, 371

Furukawa, Yoko (古川容子) 351  
 Furusho, Noriko (古庄紀子) 230, 325, 326, 359, 360  
 Furuta, Birei (古田美玲) 135, 213, 343

**G**

Goda, Yukihiro (合田幸広) 137, 138, 139, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 296, 297, 319, 322, 323, 338, 339, 340, 341, 342, 369, 373, 397, 398, 408, 409, 410, 411, 413, 414, 419  
 Grúz, Petr (ピーター グルーズ) 284, 321, 390, 392, 393

**H**

Hachisuka, Akiko (蜂須賀暁子) 65, 162, 163, 251, 372  
 Haishima, Yuji (葩島由二) 216, 217, 323, 345, 346, 349, 358, 408, 409, 411  
 Hakamatsuka, Takashi (袴塚高志) 129, 138, 139, 319, 322, 340, 341, 408  
 Harakawa, Noriko (原川則子) 371  
 Harazono, Akira (原園 景) 202, 322, 334, 335, 336  
 Hasegawa, Ryuichi (長谷川隆一) 104, 111, 120, 168, 169, 311, 327, 370, 371, 377, 378, 395, 409, 410, 411, 422  
 Hashii, Noritaka (橋井則貴) 202, 322, 334, 335, 336  
 Hatao, Fumihiko (畑尾史彦) 157  
 Hayashi, Makoto (林 眞) 129, 173, 174, 184, 185, 214, 284, 376, 377, 391, 392, 394, 395, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 418, 423, 424, 425  
 Hayashi, Yuzuru (林 譲) 111, 169, 226, 227, 312, 313, 357, 378, 411, 418, 422  
 Hexig, Bayar (賀喜白乙) 345  
 Hirabayashi, Yoko (平林容子) 175, 260, 261, 264, 265, 320, 379, 380, 381, 382, 408  
 Hirata-Koizumi, Mutsuko (平田睦子) 188, 285, 286, 287, 288, 317, 377, 394, 395, 396  
 Hirose, Akihiko (広瀬明彦) 129, 174, 187, 188, 264, 285, 286, 287, 288, 318, 320, 329, 353, 354, 380, 394, 395, 396, 406, 407, 408, 409, 410, 412, 413, 419, 424  
 Hiyama, Yukio (檜山行雄) 131, 132, 201, 293, 294, 333, 334, 397, 408, 411, 414, 419  
 Honma, Masamitsu (本間正充) 281, 282, 284, 320, 344, 345, 385, 390, 391, 392, 393, 394, 408, 409, 410, 411  
 Horiuchi, Shinichiro (堀内新一郎) 180, 383  
 Hotate, Hitomi (保立仁美) 331

Hyuga, Masashi (日向昌司) 295, 296, 336, 337, 411

## I

Igarashi, Arisa (五十嵐ありさ) 238  
 Igarashi, Katsuhide (五十嵐勝秀) 175, 261, 263, 315, 380, 381, 382, 383  
 Igimi, Shizunobu (五十君静信) 155, 233, 234, 302, 303, 304, 362, 400, 408, 409, 410, 413, 416, 421  
 Ikarashi, Yoshiaki (五十嵐良明) 51, 82, 93, 222, 223, 271, 298, 322, 323, 350, 351, 352, 353, 384, 385, 409, 411  
 Imai, Toshio (今井俊夫) 280, 281, 287, 288, 328, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 395, 396, 408, 409, 410  
 Imamiya, Mana (今宮麻奈) 375  
 Inoue, Kaoru (井上 薫) 235, 277, 278, 320, 328, 386, 387, 388, 389, 390  
 Inoue, Tohru (井上 達) 172, 260, 261, 264, 265, 314, 379, 380, 381, 382, 408, 409, 410, 411, 412  
 Isama, Kazuo (伊佐間和郎) 71, 143, 217, 323, 345, 346, 347, 412  
 Ishida, Seiichi (石田誠一) 179, 213, 320, 383, 384  
 Ishiguro, Akihiro (石黒昭博) 104, 169  
 Ishii, Yuji (石井雄二) 275, 386, 387, 388  
 Ishii-Watabe, Akiko (石井明子) 203, 204, 296, 297, 319, 330, 337, 411  
 Ishikawa, Itaru (石川 格) 143, 221, 323, 347, 349, 409  
 Ishiwa, Akiko (石和玲子) 155, 362  
 Ishiwata, Kazuya (石渡和也) 169  
 Ishizuki, Kyoko (石附京子) 359  
 Ito, Yusai (伊藤裕才) 325, 326, 359, 360  
 Itoda, Masaya (井戸田昌也) 250  
 Itoh, Satsuki (伊藤さつき) 135, 202, 295, 296, 334, 335, 336  
 Itoh, Yoshinori (伊藤嘉典) 361, 363  
 Izutsu, Ken-ichi (伊豆津健一) 131, 196, 197, 331, 411

## J

Jinno, Hideto (神野透人) 88, 221, 222, 247, 323, 350, 351, 420  
 Jung, Duk-Young (鄭 德泳) 143, 218, 347, 349  
 Jung, Yeon-Suk (鄭 連淑) 143, 347

## K

Kajikawa, Akinobu (梶川揚申) 155, 234, 362  
 Makeya, Tomoshi (掛谷知志) 241, 245, 366, 369, 370,

371

Kamakura, Hiroyuki (鎌倉浩之) 205, 209, 210, 323, 339, 340, 342  
 Kamata, Eiichi (鎌田栄一) 285, 286, 287, 288, 289, 318, 320, 329, 377, 394, 395, 396, 408, 409, 412, 424  
 Kamata, Yoichi (鎌田洋一) 157, 241, 417  
 Kanayasu-Toyoda, Toshie (豊田淑江) 135, 203, 204, 337, 343  
 Kaneko, Ayako (金子紋子) 328, 329  
 Kaneko, Toyozo (金子豊蔵) 380, 382  
 Kaniwa, Nahoko (鹿庭なほ子) 169, 196, 246, 247, 248, 249, 250, 258, 311, 312, 331, 370, 371, 377, 378, 408, 418, 422  
 Kaniwa, Masaaki (鹿庭正昭) 71, 143, 298, 323, 346, 382, 408, 409, 413  
 Kanno, Jun (菅野 純) 174, 175, 261, 262, 263, 264, 265, 267, 271, 314, 315, 320, 327, 328, 380, 381, 382, 383, 395, 404, 408, 409, 410, 411, 412, 423  
 Kasuga, Fumiko (春日文子) 155, 156, 301, 302, 304, 320, 361, 362, 375, 376, 399, 400, 408, 410, 411, 412, 413, 417, 421  
 Katafuchi, Atsushi (片渕 淳) 185, 282, 390, 393  
 Kato, Reiko (加藤玲子) 219, 220, 323, 347, 349, 398, 409, 411  
 Katori, Noriko (香取典子) 48, 131, 196, 246, 248, 331, 371, 408, 411, 414  
 Kawahara, Nobuo (川原信夫) 205, 206, 207, 208, 209, 211, 212, 297, 338, 339, 342, 397, 398, 411, 413, 419, 420  
 Kawamura, Maiko (河村麻衣子) 138, 211, 340, 341, 342  
 Kawamura, Yoko (河村葉子) 154, 231, 232, 300, 301, 326, 360, 395, 399, 408, 410, 413, 416, 420  
 Kawanishi, Toru (川西 徹) 131, 195, 196, 197, 200, 204, 292, 293, 319, 320, 330, 331, 332, 333, 337, 397, 408, 409, 411, 414, 419  
 Kawasaki, Hiromi (河崎 (内田) 裕美) 325, 326, 359  
 Kawasaki, Nana (川崎ナナ) 202, 295, 296, 297, 322, 334, 335, 336, 372, 397, 401, 411  
 Kijima, Aki (木島綾希) 182, 329  
 Kikuchi, Yutaka (菊池 裕) 241, 252, 366, 372, 373, 411, 413  
 Kikura-Hanajiri, Ruri (花尻 (木倉) 瑠理) 138, 139, 210, 211, 212, 322, 340, 341, 342, 369, 408, 411, 420  
 Kim, Ik-Hwi (金 益輝) 138, 207, 210, 212, 342  
 Kim, Su-Ryang (金 秀良) 196, 246, 247, 248, 258, 311, 331, 371, 377, 378  
 Kitajima, Satoshi (北嶋 聡) 264, 266, 315, 320, 328,

380, 381, 382, 383, 418, 423  
 Kobayashi, Tetsu (小林 哲) 204, 337  
 Kodama, Yukio (児玉幸夫) 211, 264, 265, 274, 275, 314,  
 315, 320, 380, 381, 382, 387, 408, 410, 411  
 Kogi, Mieko (小木美恵子) 344  
 Koide, Tatsuo (小出達夫) 131, 132, 334, 414  
 Koizumi, Tomoko (小泉朋子) 344, 391, 392, 394  
 Kojima, Hajime (小島 肇) 222, 271, 315, 316, 320, 352,  
 382, 384, 385, 408, 410, 413, 423  
 Kojima, Yasushi (小嶋 靖) 375, 376  
 Kondo, Kazunari (近藤一成) 163, 252, 255, 308, 326,  
 373, 374  
 Konishi, Yoshikio (小西良子) 157, 158, 235, 236, 237,  
 304, 305, 320, 361, 363, 364, 365, 366, 399, 400, 408, 410,  
 413, 417, 422  
 Koyama, Naoki (小山直己) 391  
 Kubota, Hiroki (久保田浩樹) 320, 325, 326, 358, 375,  
 416  
 Kubota, Kunihiro (窪田邦宏) 310, 361, 375, 376  
 Kubota, Reiji (久保田領志) 98, 223, 224, 225, 299, 323,  
 324, 353, 354, 409  
 Kudou, Yukiko (工藤由紀子) 157, 239, 240, 241, 306,  
 363, 365, 408, 410, 417  
 Kurebayashi, Hideo (紅林秀雄) 180, 384, 408  
 Kurihara, Masaaki (栗原正明) 243, 244, 245, 339, 368,  
 369, 411  
 Kurokawa, Yuji (黒川雄二) 387  
 Kurose, Kouichi (黒瀬光一) 246, 248, 249, 250, 370,  
 371, 377, 378

M

Machii, Kenji (町井研士) 155, 320, 326, 360, 416, 417  
 Maeda, Machiko (前田真智子) 182, 328, 386, 388  
 Maekawa, Keiko (前川京子) 247, 248, 249, 307, 370,  
 371, 378  
 Maitani, Tamio (米谷民雄) 129, 150, 226, 228, 229, 252,  
 255, 256, 299, 319, 320, 324, 325, 354, 355, 356, 357, 358,  
 373, 374, 408, 409, 410, 411, 414, 415, 420, 425  
 Maruyama, Takuro (丸山卓郎) 210, 211, 338, 340, 341  
 Masumura, Ken-ichi (増村健一) 185, 275, 283, 285, 386,  
 391, 392, 393, 409  
 Matsuda, Rieko (松田りえ子) 129, 150, 226, 227, 228,  
 256, 300, 324, 325, 357, 358, 374, 409, 411, 415  
 Matsuda, Yoshie (松田良枝) 345, 346  
 Matsui, Keiko (松井恵子) 185, 386, 392, 393  
 Matsumoto, Mariko (松本真理子) 285, 286, 287, 289,

317, 318, 394, 395, 396, 405  
 Matsumoto, Taku (松本 拓) 211, 350, 351  
 Matsuo, Atsuko (松岡厚子) 76, 217, 218, 242, 345,  
 346, 349, 366, 367, 368, 398, 411  
 Matsushima, Yuko (松島裕子) 320, 382  
 Matsutani, Sachiko (松谷佐知子) 238, 365  
 Miwa, Makiko (三輪麻紀子) 51, 353  
 Miyahara, Makoto (宮原 誠) 150, 225, 238, 300, 356,  
 357, 364, 365, 408, 409, 415, 420  
 Miyahara, Michiko (宮原美知子) 238, 306, 356, 364, 365  
 Miyajima, Atsuko (宮島敦子) 383, 384, 408, 409, 418  
 Miyake, Shinji (三宅真二) 104, 169  
 Miyazaki, Tamaki (宮崎玉樹) 131, 200, 332, 333  
 Miyoshi, Noriko (三好紀子) 355  
 Mizukai, Keiko (水飼恵子) 131, 334  
 Morikawa, Kaoru (森川 馨) 165, 257, 310, 327, 361,  
 375, 376, 377, 409, 411, 412, 413, 418, 422  
 Morikawa, Tomomi (森川朋美) 182, 328  
 Morita, Takeshi (森田 健) 49, 165, 310, 320, 327, 376,  
 377, 395, 401, 402, 409, 411, 413, 418  
 Muraoka, Hitomi (村岡ひとみ) 135  
 Murayama, Mitsunori (村山三徳) 226, 300, 324, 357,  
 408, 409, 415  
 Muroi, Masashi (室井正志) 237, 238, 305, 364, 366,  
 408, 411  
 Mutsuga, Motoh (六鹿元雄) 231, 232, 301, 326, 360

N

Nagaoka-Hamano, Megumi (長岡(浜野)恵) 150, 226,  
 228, 300, 319, 324, 325, 354, 358  
 Nakajima, Osamu (中島 治) 162, 163, 241, 251, 326,  
 366, 372  
 Nakajima, Yukiko (中島由起子) 196, 246, 331  
 Nakajima-Matsuishi, Yukari (中島 紫) 202, 334, 335,  
 336, 372  
 Nakamura, Fumi (中村文美) 373  
 Nakamura, Rika (中村里香) 65, 251, 372, 422  
 Nakamura, Ryosuke (中村亮介) 65, 162, 163, 251, 371,  
 372, 422  
 Nakano, Tatsuya (中野達也) 258, 259, 260, 313, 378,  
 379, 411, 412, 418  
 Nakaoka, Ryusuke (中岡竜介) 76, 143, 218, 220, 323,  
 346, 347, 349, 409, 411  
 Nakatsu, Noriyuki (中津則之) 174, 315, 380, 381, 382,  
 383  
 Nakazawa, Kenichi (中澤憲一) 179, 180, 267, 269, 270,

383, 384, 405, 408, 409, 410, 411, 413  
 Nemoto, Satoru (根本 了) 299, 324, 355, 409, 415, 420  
 Niimi, Naoko (新見直子) 185, 283, 390, 392, 393  
 Niimi, Shingo (新見伸吾) 203, 235, 295, 296, 319, 336, 337, 408, 411  
 Nishida, Masato (西田正人) 305, 364  
 Nishijima, Masahiro (西島正弘) 127, 173, 408, 409, 410, 411, 412, 413  
 Nishikawa, Akiyoshi (西川秋佳) 182, 272, 273, 274, 275, 276, 317, 320, 328, 329, 386, 387, 388, 389, 390, 399, 405, 408, 409, 410, 411, 412, 413  
 Nishikawa, Jun (西川 潤) 169  
 Nishimaki-Mogami, Tomoko (最上 (西巻) 知子) 162, 163, 245, 307, 369, 370, 371, 418  
 Nishimura, Tetsuji (西村哲治) 51, 88, 93, 98, 129, 147, 225, 228, 264, 277, 298, 319, 323, 324, 350, 351, 353, 354, 375, 395, 408, 409, 410, 411, 414, 420  
 Nishio, Toshiyuki (西尾俊幸) 160, 368  
 Noda, Mamoru (野田 衛) 232, 233, 302, 326, 361, 370, 413, 417, 421, 422  
 Nohmi, Takehiko (能美健彦) 129, 174, 184, 274, 275, 283, 284, 285, 317, 321, 386, 388, 390, 391, 392, 393, 394, 408, 410, 411, 412

## O

Obama, Tomoko (小濱とも子) 88, 350, 351  
 Ogata, Jun (緒方 潤) 138, 322  
 Ogawa, Yukio (小川幸男) 320, 380, 382  
 Ohkawara, Susumu (大河原晋) 147  
 Ohkubo, Satoko (大久保聡子) 268, 269  
 Ohnishi, Takahiro (大西貴弘) 32, 237, 238, 305, 364  
 Ohnishi, Yukiko (大西有希子) 359  
 Ohno, Yasuo (大野泰雄) 163, 173, 253, 256, 267, 271, 291, 292, 319, 320, 330, 373, 374, 383, 384, 408, 409, 410, 411, 412, 413  
 Ohta, Sayaka (太田小夜香) 374  
 Ohta, Yuko (太田有子) 375  
 Okada, Yumiko (岡田由美子) 362  
 Okamura, Toshiya (岡村俊也) 274, 276, 386, 387, 388, 389  
 Okano, Risa (岡野理紗) 345, 346  
 Okuda, Haruhiro (奥田晴宏) 159, 242, 243, 244, 245, 306, 307, 366, 367, 368, 369, 400, 401, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 418, 422  
 Okuhira, Keiichiro (奥平桂一郎) 162, 163, 245, 369, 370, 371

Omata, Tomoyo (小俣知世) 351  
 Ono, Atsushi (小野 敦) 174, 175, 267, 315, 320, 382, 383, 385  
 Ootsuka, Aya (大塚 文) 375  
 Oshizawa, Tadashi (押澤 正) 203, 213, 215, 335, 337, 343  
 Ozawa, Shogo (小澤正吾) 180, 246, 247, 248, 249, 250, 320, 370, 371, 410

## P

Park, Bong-Joo (朴 奉柱) 157, 236, 320, 362, 363

## S

Saeki, Mayumi (佐伯真弓) 169, 247, 249, 250, 370, 377  
 Sai, Kimie (佐井君江) 162, 163, 247, 248, 250, 308, 311, 370, 371, 422  
 Saifuddin, Ahmed (サイフディン アーメド) 143, 319, 349  
 Saisho, Kazuhiro (最所和宏) 211, 322, 323, 342  
 Saito, Mitsuo (齋藤充生) 104, 111, 120, 130, 169, 311, 327, 418, 422, 423  
 Saito, Shizuka (齊藤静夏) 150, 324  
 Saito, Yoshiro (斎藤嘉朗) 50, 196, 246, 247, 248, 249, 250, 258, 307, 311, 331, 370, 371, 377, 378, 411, 422  
 Saitoh, Minoru (斉藤 実) 385  
 Sakai, Shinobu (酒井信夫) 163, 205, 252, 253, 255, 256, 257, 309, 326, 373, 374  
 Sakai, Takatoshi (坂井隆敏) 226, 300, 324, 357, 358  
 Sakamoto, Hiroko (坂本浩子) 185, 391, 392, 394  
 Sakamoto, Tomoaki (坂本知昭) 131, 132, 201, 293, 294, 319, 333, 334, 408, 409, 411, 414, 419  
 Sakamoto, Yasuteru (坂元康晃) 391, 393  
 Sakata, Kozue (坂田こずえ) 252, 373  
 Sakoda, Hideyuki (迫田秀行) 76, 144, 219, 323, 347, 349, 398, 409, 411  
 Sakuraba, Mayumi (櫻庭真弓) 391, 392, 394  
 Sasaki, Kumiko (佐々木久美子) 355  
 Sasaki, Shiho (佐々木史歩) 310, 376, 377  
 Sato, Kaoru (佐藤 薫) 179, 267, 383  
 Sato, Kyoko (佐藤恭子) 154, 230, 231, 320, 325, 326, 358, 359, 360, 399, 408, 411, 416, 420  
 Sato, Yoji (佐藤陽治) 213, 214, 215, 343, 344, 345, 371, 412, 414  
 Sato, Yuji (佐藤雄嗣) 65, 251, 371, 372, 373  
 Sato, Yukiko (佐藤由紀子) 244, 245, 369



- Sato, Michio (佐藤道夫) 323, 347, 349, 409, 411, 413, 414
- Satoh, Rie (佐藤里絵) 372, 422
- Sawada, Rumi (澤田留美) 218, 319, 323, 346, 347, 349, 409
- Sawada, Jun-ichi (澤田純一) 34, 65, 162, 196, 213, 241, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 307, 308, 311, 320, 331, 366, 370, 371, 372, 377, 378, 383, 401, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 422
- Segawa, Katsunori (瀬川勝智) 169
- Sekita, Kiyoshi (関田清司) 320, 327, 328, 382
- Shibata, Hiroko (柴田寛子) 197, 198, 199, 331, 332
- Shibutani, Makoto (渋谷 淳) 65, 235, 236, 251, 320, 372
- Shigemoto-Mogami, Yukari (重本(最上)由香里) 245, 369, 370, 371
- Shimizu, Kumiko (清水久美子) 98, 353, 354
- Shinohara, Satoru (篠原 聡) 135
- Shioiri, Toshikazu (塩入利一) 305, 364
- Shiramasa, Yuko (白政優子) 229, 357, 358
- Shintani, Hideharu (新谷英晴) 143
- Shoda, Takuji (正田卓司) 243, 366, 367, 368
- Soyama, Akiko (祖山晃子) 246
- Suenaga, Emi (末永恵美) 138, 284, 297, 340, 341, 392
- Sugimoto, Naoki (杉本直樹) 210, 230, 231, 320, 325, 326, 359, 360
- Sugita, Takiko (杉田たき子) 376
- Sugiyama, Emiko (杉山永見子) 169, 258, 311, 377, 378
- Sugiyama, Kei-ichi (杉山圭一) 235, 304, 363, 366, 418
- Sunouchi, Momoko (簾内桃子) 180, 320, 330, 383, 384, 408, 409, 418, 423
- Suzuki, Hodaka (鈴木穂高) 58, 304, 320, 361, 362, 410
- Suzuki, Kazuhiro (鈴木和博) 141, 245, 247, 343, 344, 369, 370, 371, 374, 375, 410, 412
- Suzuki, Takayoshi (鈴木孝昌) 141, 214, 215, 216, 319, 337, 343, 344, 345, 349, 411
- Suzuki, Takuo (鈴木琢雄) 203, 204, 319, 330, 337
- Takahashi, Mika (高橋美加) 377, 395
- Takahashi, Miwa (高橋美和) 182, 235, 276, 278, 328, 386, 387, 388, 389, 390
- Takahashi, Yu (高橋 雄) 267, 320, 383
- Takakura, Daisuke (高倉大輔) 295, 334, 335, 336
- Takami, Shigeaki (高見成昭) 281, 328, 386, 387, 388, 389, 390
- Takashima, Yoshio (高島良生) 385, 391
- Takatsuki, Satoshi (高附 巧) 324, 358
- Takemura, Reiko (竹村玲子) 165, 310, 327, 375, 418, 422
- Tamehiro, Norimasa (為広紀正) 245, 369, 370, 371
- Tanabe, Shihori (田邊思帆里) 215, 343, 344
- Tanaka, Keiko (田中敬子) 376
- Tanaka-Kagawa, Toshiko (香川(田中)聡子) 88, 221, 222, 247, 323, 350, 351
- Tanamoto, Kenichi (棚元憲一) 19, 153, 216, 230, 231, 232, 237, 238, 241, 305, 320, 325, 326, 345, 358, 359, 360, 364, 366, 399, 408, 409, 411, 415, 416, 420
- Tanemura, kentaro (種村健太郎) 380, 381, 383
- Tasaki, Masako (田崎雅子) 274, 328, 386, 387, 388
- Tatebe-Sasaki, Chiye (建部(佐々木)千絵) 325, 326, 358, 359, 360
- Teshima, Reiko (手島玲子) 65, 129, 162, 163, 251, 252, 257, 308, 326, 371, 372, 374, 401, 408, 410, 411, 412, 422
- Thiruppathi, Suresh (スレッシュ テイルパッティ) 141, 343
- Toda, Miou (登田美桜) 166, 257, 310, 327, 376
- Tohkin, Masahiro (頭金正博) 104, 257, 311, 327, 370, 371, 377, 378, 410
- Tokuda, Hiroyo (徳田敬代) 135
- Tokunaga, Hiroshi (徳永裕司) 51, 82, 88, 93, 129, 147, 223, 225, 298, 322, 323, 350, 351, 353, 354, 395, 408, 409, 411, 412, 413, 420, 425
- Toyofuku, Hajime (豊福 肇) 165, 167, 304, 310, 320, 361, 375, 376, 403, 404, 412, 413, 418
- Tsuchiya, Toshie (土屋利江) 1, 3, 71, 76, 143, 144, 216, 218, 220, 295, 319, 323, 345, 346, 347, 349, 358, 398, 408, 409, 410, 411, 412, 414, 420
- Tsutsumi, Sachiko (堤 幸子) 131, 169
- Tsutsumi, Tomoaki (堤 智昭) 150, 324, 355, 411
- Tsuboi, Isao (壺井 功) 264, 265, 381, 382
- T**
- Tada, Atsuko (多田敦子) 210, 230, 231, 325, 326, 359, 360
- Tada, Minoru (多田 稔) 135
- Tahara, Maiko (田原麻衣子) 98, 225, 353, 354
- Takagi, Atsuya (高木篤也) 175, 264, 267, 315, 320, 380, 383, 404, 405, 408, 409, 410
- Takagi, Shigeyuki (高木繁行) 359
- U**
- Uchida, Eriko (内田恵理子) 201, 213, 295, 296, 297, 322, 335, 343, 344, 408, 411, 412

- Uchino, Tadashi (内野 正) 51, 93, 223, 298, 323, 350,  
351, 353  
Uchiyama, Nahoko (内山奈穂子) 212, 322, 342, 412  
Uematsu, Miyuki (植松美幸) 143, 323, 348, 349, 409  
Ukaji, Maho (宇梶真帆) 248, 371  
Umemura, Takashi (梅村隆志) 272, 274, 275, 276, 277,  
320, 328, 329, 386, 387, 388, 389, 408, 410, 411, 418  
Uneyama, Chikako (畝山智香子) 257, 310, 327, 376,  
418, 422  
Usami, Makoto (宇佐見誠) 269, 270

## W

- Watanabe, Takahiro (渡邊敬浩) 150, 229, 252, 324, 325,  
357, 358, 373, 398, 410, 412, 415

## Y

- Yamada, Mai (山田真生) 351, 353  
Yamada, Masami (山田雅巳) 285, 321, 386, 388, 390,  
391, 393, 408, 409, 424  
Yamada, Takashi (山田貴史) 218, 347, 349  
Yamaguchi, Miku (山口未来) 231, 326, 360  
Yamaguchi, Taku (山口 拓) 355  
Yamaguchi, Teruhide (山口照英) 134, 201, 202, 203,  
204, 213, 295, 296, 297, 319, 322, 330, 334, 335, 336, 337,  
343, 344, 366, 372, 397, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414  
Yamamoto, Masaya (山本雅也) 320, 410  
Yamanoto, Miyako (山本 都) 257, 310, 320, 327, 376,  
408, 410, 418  
Yamamoto, Shigeki (山本茂貴) 58, 155, 232, 234, 301,  
303, 304, 320, 326, 362, 400, 408, 409, 410, 412, 416, 421  
Yamazaki, Takeshi (山崎 壮) 210, 228, 230, 231, 241,  
320, 325, 326, 359, 360, 366, 408, 409, 410, 411, 416  
Yanagino, Sachiko (柳野紗智子) 343, 344  
Yasuhiko, Yukuto (安彦行人) 174  
Yasui, Manabu (安井 学) 284, 391, 392, 393, 394  
Yokote, Noriko (横手規子) 310  
Yomota, Chikako (四方田千佳子) 131, 132, 196, 197,  
230, 292, 293, 319, 320, 331, 400, 408, 411, 414, 419  
Yoshida, Midori (吉田 緑) 182, 279, 280, 317, 321, 328,  
389, 390, 410, 411, 412, 423  
Yoshida, Tomohisa (吉田智尚) 238  
Yoshioka, Sumie (吉岡澄江) 131, 132, 200, 293, 332,  
333, 411, 414  
Yoshitani, Takashi (吉谷隆志) 196, 246, 331

国立医薬品食品衛生研究所報告第126号キーワード索引 (アルファベット順)

**A**

ABCA1 246  
 ABCC2 250  
 abietane-type diterpene 207  
 ABINIT-MP 313  
 AC133 204  
 acetaldehyde 301  
 Acrylamide 279  
 Actual Use Research 205, 297  
 acute myocardial infarction 266  
 Adaptive response 284  
 Adenosine 268  
 adenosine 3' 269  
 adenylyl cyclase 269  
 adhesion protein 204  
 adverse drug reaction 310  
 adverse drug reactions 104  
 adverse reaction 34  
 advisory committee 111  
 aflatoxin 235  
 agaritine 255  
 aging 297  
 alkaline cleaner 71  
 allergen 257  
 allergic contact dermatitis 298  
 ALOP 302  
 alternative 292, 315, 316, 317  
 alternative chemical and product 298  
 Alternative methods 291  
 alternative splicing 241  
 aminophenylnorharman (APNH) 206  
 AMP 268  
 amplification refractory mutation system (ARMS)  
 211  
 analytical method 235  
 animal and fishery products 300  
 animal experiment 292  
 animal feed 310  
 annexin A3 203  
 Antagonist 198  
 antennapedia 198  
 anti-influenza drug 227  
 Antiandrogen 281  
 antibody 292

antimicrobial agent 298  
 antimicrobial resistance 233  
 antimony 232  
 antioxidant 231, 242, 243  
 antioxidative activity 231  
 antithyroid 252  
 An inter-laboratory study 235  
 apoptosis 305  
 apparent rate constant 227  
 Arsenic 225  
 arsenic 228, 229  
 Arsenic compounds 225  
 arsenic food 257  
*Artemisia capillaris* 230  
 artepillin C 243  
 Aryl hydrocarbon receptor 266  
 asymmetric synthesis 244  
 atomic charge 258  
 atopic dermatitis 255  
 ATP 251  
 attack rate 233

**B**

baby food 226  
 BALB/c mice 308  
 baseline noise 227  
 base excision repair 282  
 BCH 262  
 benzalkonium chloride 231  
 benzethonium chloride 231  
 benzoic acid 82  
 Benzotriazole UV absorber 287, 288, 289  
 betamethasone valerate 51  
 Bevacizumab 296  
 Bioassay 197  
 bioavailability 256  
 biologics 292  
 biomedical study 120  
 BioStation Viewer 313  
 biotechnology 308  
 bisphenol 222  
 Bisphenol A 262, 314  
 bivalve molluscs 310  
 Bladder carcinoma cells 262

- blood coagulation 297  
Brain sexual differentiation 278  
brominated flame retardant 65  
*Brunfelsia grandiflora* 208  
buffalo 232
- C**
- c-Ha-ras proto-oncogene 280  
*C. elegans* 270  
Ca<sup>2+</sup> 269  
*Calamus insignis* 206  
*Campylobacter* 310  
*Campylobacter jejuni* 234, 303, 304  
cancer 201  
Cancer Cell Panel 263  
Cancer chemoprevention 272  
capillary electrophoresis 71, 93  
capillary gel electrophoresis 253  
carcinogenesis 275, 280, 281  
cardiac healing 266  
cardiac remodeling 215  
cardiomyocyte 195  
cardiomyopathy 214  
cardiovascular-fate inducer 266  
Cartilage injury 221  
Castration 287  
Cationic liposome 201  
cattle 226, 232  
causative product - chemical relationship 298  
CD86 223  
cell-binding protein 234  
cell cycle 265  
cell number 76  
Cell penetrating peptides 199  
cell therapy 298  
cell volume 195  
*CES2* 248  
*Chamaecyparis obtuse* 208  
chemical compound 299  
Chemical mapping 294  
chemical structure 299  
ChE activity 225  
chiral drugs 242  
chiricsanango 208  
chlorination 225  
chlorophyllin 279  
cholesterol 246  
chondrosine 256  
chromosomal aberration 214  
Chronic toxicity 288  
cisplatin 283  
*Citrus natsudaidai* 207  
clinical trial 111  
*Clostridium perfringens* 310  
coactivator 259  
cochineal extract 228  
Codex 302, 310  
*Codonopsis lanceolata* 209  
coliform bacteria 304  
collaborative study 239  
collagenase 256  
collagen vitrigel membrane 299  
Colon 281  
Combined-trait genetically modified maize 253  
combined effect 285  
common wheat 252  
competitive enzyme-linked immunosorbent assay 227  
computational simulation 245  
computer simulation 219  
Confidence interval 294  
conflict of interest 111, 120  
confocal microscopy 195  
conformational search 244, 245  
connexin 32 265  
contamination 233, 303, 304  
control 304  
corn 235  
corn-processed food 229  
corn flake 229  
corn snack 229  
correlation function 312, 313  
corticosterone 255  
corticotropin-releasing factor 255  
cosmetics 51, 82  
crab 257  
*Crataegus oxythacantha* leaves 205  
Creutzfeldt-Jakob disease 241  
crocetin glycoside 230  
CRP-cAMP-DNA 259  
crude drugs 208, 210, 297  
Crustacea 253  
crustacean protein 257  
crustacean soluble protein 257

crystal violet 300  
 cultured epidermal model 271  
 cultured skin model 271  
 cyanuric acid 310  
 cyclic heptapeptide 207  
 cyclin D1 273  
 cyclonatsudamine A 207  
 cynomolgus monkey 222  
 CYP2C19 250  
*CYP2C8* 196, 246  
 cytidine deaminase 258  
 cytochrome b 254  
 cytochrome P-450 (CYP) 237  
 cytochrome P450 2E1 222

**D**

D-lactic acid 231  
*Daphniphyllum macropodium* 207  
 Database 315  
 Data pre-processing 294  
 data quality 223, 271  
 Dehydration rehydration vesicle 201  
 dendritic cell 298  
 dendritic cells 223  
 deoxynivalenol 305  
 detection 239, 241  
 detection limit 227  
 detection method 229, 301, 303, 304, 306, 309  
 determination 51  
 developing immune system 65  
 Developmental neurotoxicity 286  
 developmental toxicity 270  
 Deviation factor 201  
 diastereomeric separation 212  
 dibutyltin 236  
 Dicyclanil 274  
 Diesel exhaust 284  
 dietary fibers 279  
 diethyl-4,4'-methylenebis (*N*- phenylcarbamate) 217  
 Diffusion reflectance 201, 294  
 Dinoseb 289  
 Dioxin 258  
 dioxins 227  
 displacement and rotation detection 221  
 disposable chopsticks 301  
 dissolution test 293

DNA-ERE 260  
 DNA-protein crosslinks 282  
 DNA adduct 272, 274, 285  
 DNA authentication 204  
 DNA extraction 229, 230  
 DNA extraction method 229  
 DNA microarray 258  
 DNA polymerase  $\beta$  283  
 DNA purification 229  
 donor-photoinduced electron transfer 243  
*DPYD* 249  
 drug 313  
 drug-metabolizing enzyme 34  
 drug development 291, 292  
 drug metabolizing enzymes 237  
 drug safety 310  
 drug safety information 311  
 drug sale 227  
 ductus arteriosus 213  
 duplex DNA 245  
 Dynamic Headspace-GC/MS Analysis 88

**E**

*E. coli* 238, 304  
 early endothelial progenitor cells 203  
 education 291, 302  
 Egg 240, 301  
 EHEC 235  
 Electron-beam irradiation 238  
 ELISA 227, 253  
 embryotoxicity 271  
 endocrine disrupting chemicals 238  
 Endocrine disruption 262  
 endothelial cells 204, 305  
 endothelial precursor cells 204  
 endothelin 195, 215  
 endotoxin 19, 305  
 Enhanced OECD Test Guideline 407 278  
 Enteritidis 240  
*Enterobacter sakazakii* 234, 303, 310  
 enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) 58  
 enterotoxin 241  
 ENU 285  
 Environment 225  
 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 257  
 ephedrine 212

epidemiology 301, 302, 303  
 Epidermal growth factor receptor 279  
 epoxidised soybean oil 301  
 equipment 301  
 ER-DBD 260  
 ESP 258  
 essential quality 299  
 estrogen 268  
 estrogenic hormone receptor 270  
 Estrogen Receptor alpha 264  
 ethical committee 292  
*Euodia bodinieri* 297  
*Euodia officinalis* 297  
*Euodia ruticarpa* 297  
 evolution 239  
 Excipient 293  
 exciton chirality method 209  
 Existing Chemicals 290  
 existing food additive 299  
 exploratory clinical test 291

## F

F344 rats 236, 280, 281  
 facial cream 51  
 factor analysis 227  
 Fas Ligand 264  
 Fenofibrate 277  
 FGF-2 218  
 FHH 297  
 fibronectin 204  
 FILM 259  
 fimbriae 217  
 flavanone glycoside 209  
 Flow cytometry 236  
 Flumequine 275  
 fluorescence 243  
 fluoro-quinolones 215  
 FMO 258, 259, 260, 313  
 food 225, 301, 305  
 foodborne illness 302  
 foods 299  
 food additive 231  
 food allergens 254  
 food allergy 253, 309  
 food hygiene 301  
 food microbiology 301

food poisoning 299, 306  
 food safety 301, 302  
 food safety information 311  
 formaldehyde 301  
 formation of ectopic heart tissue 266  
 formulation 197  
 Fourier transformation ion cyclotron mass spectrometry 202  
 freeze-drying 196, 197  
 free lactide 231  
 FSO 310  
 FUMI theory 227  
 fumonisin 305  
 function 248  
 fungi 223, 224, 225  
 fungicides 301  
 furan 226  
 FXR 307

## G

GA21 maize 253  
*Gardenia jasminoides* 230  
 gardenia yellow 230  
 gas chromatography/ flame photometric detector 236  
 GC-FPD 210  
 GC-MS 211  
 GC/MS 231, 300  
 GDL1 cells 283  
 gemcitabine 258  
 Gender-related difference 287, 288, 289  
 gene 234  
 genic polymorphism 246, 247  
 generic drugs 293  
 genetically modified (GM) papaya 230  
 genetically modified (GM) 253  
 genetically modified food 308  
 genetically modified organisms 229  
 genetically modified rice 252  
 genetic polymorphism 34, 247, 248, 249, 250, 258  
 gene expression 213, 261, 262  
 Gene Expression Profiling 267  
 gene therapy 201, 202, 295, 297, 298  
 genotoxicity 242  
 genotoxic carcinogens 216  
 germline integration 295  
 germline mutation 220

GHS 310  
 GII.4 233  
 GINC 290  
 GJIC 250  
 glass solid 196, 197  
 glucocorticoid 214  
 glucuronyltransferase 203  
 Glutathione depletion 267  
 glutathione S-transferase (GST) 237  
 glycoprotein 244  
 Glycosaminoglycan 221  
 Good manufacturing practices 293  
 GPI anchor 241  
*gpt* delta mouse 283, 284  
 Granule 294  
 grapefruit seed extract 231  
 Green tea catechins 275  
 Green turtle 225  
 growth 240  
 guideline 292  
 gum base 231

**H**

HA2 200  
 HACCP 301  
 hair analysis 211  
 halophilic 197  
 haplotypes 196, 250  
 Haplotype linkage analysis 282  
 Hawksbill turtle 225  
 hawthorn leaves 205  
 hazard communication 310  
 headspace-GC/MS 226  
 health damage 298  
 health foods 206  
 health vigilance 312, 313  
 Heat-degraded 240  
 heavy metals 223, 224, 225  
 helical-screw 244  
*Helicobacter pylori* 237, 305  
 hematopoietic stem/progenitor cell 260, 265, 266  
 hepatitis B virus 295  
 hepatitis C virus 295  
 hepatitis virus 213  
 hepatocarcinogen 272  
 hepatocarcinogenesis 275, 277

hepatocellular carcinoma 279  
 hepatocyte 295  
 hepatotoxicity 261  
 hexyl ester 82  
 hijiki 228  
 hippocampus 268  
 histone deacetylase 216  
 HLA 312  
 homeostasis 297  
 homologous recombination 282  
 hospital information system 104  
 household aerosol product 298  
 Household Products 88  
 HPLC 82  
 HPLC/ICP-MS 228, 229  
 HPLC determination 256  
 HPV 318  
 human 222  
 human breast milk 236  
 human DNA polymerase  $\eta$  285  
 human health 317  
 Human mesenchymal stem cells 218  
 human metapneumovirus 233  
 hyaluronan oligosaccharide 256  
 hydrazodicarbonamide 232  
 hyposmosis 195  
 hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis 255  
 hypoxia 241

**I**

I-*Sce*I 282  
 ICCVAM 315  
 ICH 297, 307  
 IFIE 313  
 IFIE map 259  
 immune system 252  
 immunoassay kits 235  
 Immunotoxicity 236  
 indium 270  
 Indoor Air 88  
 industry-academia cooperation 111  
 industry funding 120  
 infection 303  
 inflammation 280, 281, 285  
 influenza 227  
 ingredients 257

INN 296, 297, 307  
 inorganic arsenic 228, 229  
 inspection 293  
 Interlaboratory evaluation 257  
 interlaboratory validation study 223, 271  
 Interleukin-6 (IL-6) 269  
 internal transcribed spacer 210  
 International Chemical Safety Cards (ICSC) 310  
 International comparison 311  
 international trends 291  
 intra-apparatus difference 196  
 intracellular Ca<sup>2+</sup> 195  
 intracerebral injection 219  
*Inula helenium* 212  
*in silico* 316  
*in vitro* 315, 316  
 In vitro mechanisms 262  
*in vivo* mutagenicity 274, 275  
 ion-exchange resin 229  
 IQ 275  
 IRAK-1 238, 305  
 irinotecan 247, 250, 308  
 Isodonis 210  
 isolation 232

## J

JaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) 316, 317  
 jamaica quassia Extract 278  
 JAN 296, 297, 307  
 Japanese 248, 249  
 Japanese animal protection law 292  
 Japanese Pharmacopoeia 293  
 JICA 302

## K

Kamishoyosan 205  
 KEAPI 247  
 Keratan sulfate 221  
 Keratinocyte 269  
 Knockout mouse 283

## L

L\*a\*b\* color system 208

labeling 309  
*Lactococcus lactis* 234  
 lac color 228  
 LAL/GNB法 226  
 laminin 203  
 LAMP 241  
 larvicidal activity 212  
 LAT1 262  
 late endothelial progenitor cells 203  
 laying farm 240  
 LC-MS/MS 98  
 LC/MS 210, 226  
 LC/MS<sup>n</sup> 296  
 lead 232  
 lead acetate 93  
 lectin 244  
*leishmania* 208  
 lifespan 266  
 light irradiation 225  
 limonoid 209  
 lipase 244  
 lipid A 217  
 lipopolysaccharide 217, 237, 305  
 Lipoxygenases 274  
 liquid chromatography-mass spectrometry 209  
*Listeria monocytogenes* 304  
 LL601rice 229  
 LLNA 316  
 LMP2 259  
 LOH analysis 282  
 LOH detection system 284  
 Loss of heterozygosity 282  
 Low-dose/low-dose rate  $\gamma$ -rays 282  
 low dose 314  
 LPS 19  
 LS/MS<sup>n</sup> 295  
 lung adenocarcinoma 279  
 lymphangiogenesis 220

## M

macrophages 238  
 Malaysia 302  
 Mammary carcinogenesis 280  
 mammary gland 281  
 marine biotoxin 310  
 Marketing withdrawal 311



mast cells 251  
 mathematical model 227  
 matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOFMS) 256  
 matrix metalloproteinase 256  
 measurement uncertainty 227  
 meat 233, 254  
 Medical devices 1  
 Medication manual 311  
 medium-term liver bioassay 278  
 melamine 310  
 MEMS 221  
 Mesothelioma 264  
 MesP1 266  
 Mesp2 267  
 metabolism 255  
 metabolite 292  
 metabolomics 311  
 metallic elements 223, 224  
 metalloid 224  
 metalloids 223, 224  
 methamphetamine 212  
 method validation 300  
 methylene blue 300  
 methylester 256  
 methylene 211  
 Metrics 310  
 mice 255  
 microaerophilic 303  
 microarray 262, 277, 278  
 microbiological criteria 302  
 microbiological risk management 302, 310  
 microdissection 278  
 microdose test 291  
 micronucleus test 214, 215  
 microorganism 299  
 milk 240  
 mineral composition 223, 224  
 mineral elements 225  
 miscibility 200  
 MNU-induced leukemia 265  
 molecular interaction 196  
 molecular mechanism 297  
 monobutyltin 236  
 monoethanolamine 71  
 Mouse liver 258  
 MPP 225

Multi-wall carbon nanotube (MWCNT) 264  
 multiplex real-time PCR 253  
 Multiresidue method 299  
 Muscle 225  
 Mushroom 224, 255  
 mushrooms 223, 224  
 Mutant 199, 234  
 mutant frequency 283, 284  
 mutant vitamin D receptor 245  
 mutation 197, 279  
 mycobacteria 232  
 mycotoxin 236, 301, 305

N

*N,N*-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide 286, 287  
 N-acetoxy-APNH 206  
*N*-glycolylneuraminic acid 202  
 N-nitrobis (2-hydroxypropyl) amine 279  
*N*-Nitrosopyrrolidine 272  
 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange 195  
 NADPH oxidoreductases 213  
 nano-flow liquid chromatography 202  
 nano-material 298  
 nano-materials 298  
 naringin 212  
 natural food colors 228  
 natural food preservative 230  
 Natural killer activity 236  
 negative regulation 220  
 negative regulator 220  
 neohesperidin 212  
 Nepal 232  
 nephrotoxicity 261  
 neurite outgrowth-promoting activity 208  
 neurite stimulation 251  
 Neuronal apoptosis 283  
 neurotransmitter 219  
 New Chemical Control Act in Japan 290  
 NF- $\kappa$ B 237, 305  
*NFE2L2* 247  
 NIR 201, 294  
 nitric acid 228, 229  
 nitric oxide 285  
 nitroguanine 276  
 nitrophenolic herbicide 289  
 nitrotryptophan 276

nivalenol 236  
NMR 209  
Non-chemometric 294  
non-secosteroidal ligand 245  
nonmonotonic dose-response curves 314  
nonsulfated HNK-1 203  
Nonylphenol 278  
norovirus 233, 302, 303  
Nrf2 275, 283  
nucleolar segregation 274  
Nucleoside transporter 268  
Nucleotide pool 285  
Nursing home 306  
nutrition 225

**O**

O157 239  
O157: H7 238  
O26 239  
octreotide acetate 273  
OECD 315, 318  
old yellow enzyme 213  
oligonucleotide microarray 216  
omeprazole 250  
On-the-job training 301  
oncolytic virus 201  
optical lever 221  
oral dosage forms 293  
oral dose 256  
oral sensitization 308  
organophosphorus pesticide residues 210  
organotins 236  
osmolarity determination 196  
osmometer 196  
Osteoclast 264  
Osteoporosis 264  
OTC Kampo formulations 205, 297  
outbreaks 233, 302  
ovalbumin 308  
oval cell 203  
oxidative DNA damage 274, 275  
Oxidative mutagenesis 285  
oxidative stress 235, 277  
oxidized products 225  
oxyethylene 230  
oxygen stress 303

oyster 241

**P**

P. gingivalis 217  
P. gingivalis fimbriae 217  
p53 260  
P53 heterozygous mouse 264  
PA28 $\gamma$  269  
packages 301  
paclitaxel 196, 246  
PAH 250  
pancreatitis 273  
Paraxis 267  
partial digestion 228, 229  
pathogen 303  
Pathogenic bacteria 306  
PC-PLC 250  
PCR 229, 252  
pecan nut 252  
peer review 316, 317  
peptide nucleic acid 245  
percellome toxicogenomics project 315  
perinatal exposure 252  
Periostin 266  
peroxiredoxin 216  
personalized medicine 34  
Person of advanced years 306  
pesticides 300  
pesticide residue 299  
pet food 310  
pewterware 232  
phage display 199  
pharmaceuticals and personal care products 98, 298  
pharmaceutical company 120  
pharmaceutical development 307  
pharmacogenetics 250, 308  
pharmacogenomics 34, 196  
pharmacovigilance 310  
pharmacy 227, 312, 313  
phenylpropanoid 205  
PhIP 272, 274  
Phospho- $\beta$ -catenin (Ser 33) 279  
phthalic acid ester 317  
piglets 237  
Piperlongumine 269  
Piperonyl butoxide 277

Plantago Herb 204  
 Plant lignan 281  
 plastic spectacle frame 298  
 Platelet aggregation 269  
 PLNA 228  
 Pluchea indica 256  
 pollution 223, 224  
 Polychlorinated biphenyl 263  
 polyethyleneimine 213  
 polyethylene terephthalate (PET) 301  
 polylactide 231  
 polymorphism 214  
 polyploidy 217  
 polysorbate 230  
 Polysorbate 80 286  
 popliteal lymph node assay 228  
 pordamacrines A 207  
 pordamacrines B 207  
 Positive List System for Agricultural Chemicals in Food 299  
 Post-marketing drug safety management 311  
 potassium ion 71  
 powdered infant formula 303  
 precision 227  
 precision profile 227  
 prescription drug 227  
 Prewaning rat 288  
 prion 241  
 profile analysis 206, 207  
 prohibited ingredients 93  
 Promega Wizard DNA Clean-Up Resin System 230  
 propolis 243  
 Prostate cancer 281  
 Proteasome 269  
 Protein transduction domain; PTD 200  
 protein transduction domains 198  
 proteome 270  
 proteomics 271  
 Protocol 271  
 psilocin 211  
 psilocybin 211  
 psychological stress 255  
 pyrogen 19

**Q**

qualitative PCR 230

quality 293, 307  
 quality and safety assurance 1  
 quality control 292  
 quality control of medicine 19  
 quantification 240  
 quantitation limit 227  
 Quantitative analysis 201  
 Quantitative model 294  
 quantitative nuclear magnetic resonance 230  
 quinic acid ester 256  
 quinoline 214  
 quinolines 215

**R**

racemic drugs 242  
 ractopamine 226  
 radical 243  
 Raman mapping microscope 294  
 Raman spectroscopy 294  
 rapid 241  
 Ras/MAPK 220  
 rat 270, 278, 279, 288  
 Rats 263  
 rat embryo 270  
 raw water for drinking water 298  
 rCTB 217  
 REACH 316  
 Reactive nitrogen species 276  
 reactive oxygen species 216  
 ready-to-eat 233  
 real-time PCR 233, 240, 252, 253, 254  
 recombinant 234  
 reduction 235  
 regulatory T cell 252  
 regulatory volume decrease 195  
 Repeated dose toxicity 289  
 reproduction and development 317  
 Reproductive and developmental toxicity 287, 288, 289  
 reproductive toxicity 286  
 respiratory infection 233  
 resveratrol 242, 243  
 rhabdomyolysis 104  
 ribosomal DNA 204  
 rice 229  
 rice allergens 254  
 Rice Bacillus thuringiensis 252

risk analysis 302  
risk assessment 302, 305  
Risk communication 301  
risk management 302, 303, 304  
river water 98  
RNA polymerase III 239  
rubber accelerator 286  
rumput roman extract 230  
RXR 259

## S

safety 295  
safety assessment 292, 298, 308  
safety measure 298  
safety testing 315  
*Salmonella* 240, 306, 310  
*Salmonella* spp 301  
Salted vegetable 238  
*Salvia divinorum* 211  
Sample preparation 294  
sampling plan 302  
scaffold 76  
Science Council of Asia 302  
Science Council of Japan 302  
sealing gasket 232  
seawater 241  
sea mud 241  
selenium 271  
semicarbazide 232  
sensitization 316  
Sesamine 273  
sesquiterpene-lignan conjugate 208  
sesquiterpenes 212  
Setsucha 206, 207  
Severe adverse event 311  
sewage water 98  
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* 239  
shrimp 257  
shRNA 202  
SIDS Initial Assessment Meeting 318  
silica base resin type kit 230  
simulated microgravity 269  
single-enantiomer drugs 242  
single laboratory validation 300  
siRNA 202  
site-specific glycosylation 295  
Size-dependent accumulation 225  
Skin corrosivity 271  
skin sensitization 298, 299  
*SLCO1B1* 248  
small hepatocyte 203  
smoke 310  
SNP 250  
SNPs 311  
soaking 228  
sodium ion 71  
sodium nitrite 275  
solid dispersion 200  
solid phase extraction 98  
solvent orange 60 298  
soybean allergen 254  
specifications 301  
Specifications and standards 299  
spent hens 240  
spin diffusion 200  
SREBP-2 246  
standard method 303, 304  
*Staphylococcus aureus* 233, 240, 241  
statin 104  
statistical analysis 233  
stem 297, 307  
steroid 51  
Stevens-Johnson syndrome 311  
Storage stability 201  
stress 255  
Study management 223, 271  
Subchronic exposure 236  
Subchronic toxicity 236  
subunit assembly 197  
sugars 240  
sulfites 301  
sulfur dioxides 208  
supercritical fluid extraction 299  
surveillance 305  
survival 240  
survive 303  
sustainable development 302  
swine 226  
synaptogenesis 268

## T

T-2 toxin 237

t-PA 295  
 tangerine orange molasses 209  
 taste-sensing system 207  
 Tat 198, 199, 200  
 taxodistine A 207  
 taxodistine B 207  
 TCDD 315  
 TCDF 315  
 TDDS 294  
 Technical transfer 271  
 Terahertz pulsed imaging 294  
 Terahertz pulsed spectroscopy 294  
 tetrabromobisphenol A 65  
 Tetrahydrofurfuryl alcohol 288  
 TGF- $\beta$  218  
 thermal analysis 196  
 thermal tolerance 234  
 The Japanese Pharmacopoeia 297  
 thiol 243  
 three-dimensional cell culture 76  
 three-dimensional human skin model 223, 298, 299  
 thrombopoietin 204  
 Thromboxane A<sub>2</sub> receptor 269  
 Thyroid 280  
 thyroid hormone 65  
 Thyroxine 263  
 tissue-engineered products 1  
 tissue engineering 76  
 titanium dioxide 298  
 TK6 cell 282  
 TK6 cells 284  
 TNF 197, 198, 199  
 TNFR1 198  
 TNFR2 197  
 TOF-MS 311  
 Toll-like receptor 19, 237, 238, 305  
 topic 304  
 total knee replacement 219  
 toxicity 235, 263  
 toxicogenomics 216, 315  
 Toxicogenomics 267  
 toxic epidermal necrolysis 311  
 TRAF6 238, 305  
 transcription initiation 239  
 Transgenic rats 281  
 translesion DNA synthesis 317  
 tributyltin 236

trichothecene 235, 236  
 triterpene saponin 209  
 Triticum aestivum L. polymerase chain reaction (PCR)  
     252  
 TRP channel 215  
 tube-forming activity 203  
 tubulin inhibitor 217  
 tulathromycin 300  
 Tulobuterol 294  
 tumor promotion 278  
 Tween 80 286  
 two-dimensional electrophoresis 270  
 Two-generation reproductive toxicity 286  
 T cell subpopulation 65

U

U.S. beef 58  
 U34 rat array 261  
 UDP-glucuronosyltransferase 1A6 222  
*UGT1A1* 247, 250, 308  
 UHMWPE 219  
 ultraviolet absorber 82  
 ultra performance liquid chromatography (UPLC)/MS  
     211  
 usefulness evaluation 297

V

vaccine 217  
 validation 271, 315, 316, 317  
 Variation factor 294  
 VBNC 235  
*VDR* 249  
 vector 234  
 VEGF 296  
 VEGFR-3 220  
 Verotoxigenic *Escherichia coli* 239  
 vertebra 267  
*Vibrio parahaemolyticus* 240  
*Vibrio vulnificus* 241  
 VIP36 244  
 viral safety 298  
 virus concentration 213  
 virus vector 297  
 vitamin A 213  
 vitamin D receptor 245

vitamin E (DL- $\alpha$  tocopherol) 219  
 Volatile Organic Compounds 88  
 Vulcanization accelerator 287

## W

walnut 252  
 water 225  
 water purification treatment 298  
 Water sorption isotherm 293  
 wax 231  
 WBN/Kob Rat 273  
 wear 219  
 wear prediction 219  
 western blotting assays 237  
 wheat flour 304  
 wild food 224, 225

## X

X-ray 285  
 X-ray crystallographic analysis 244  
 xanthoanthrafil 209

## Y

Y-family DNA polymerases 317  
 YG strains 317

[60] fullerene 219  
 2- [4- (diethylamino) -2-hydroxybenzoyl] - 82  
 2006/07 season 302, 303  
 20 epi-diosgenyl saponin 206  
 $^2\text{H}$  NMR 212  
 3 (10) -helix 244  
 $3_{10}$ -helix 244  
 32P-postlabeling analysis 206  
 3Rs 291, 316  
 5/TRAIL-R2 274  
 5'-cyclic monophosphate 269  
 50% growth inhibition 263  
 5Gy-X-ray-irradiation 260  
 8-OHdG 276  
 $\alpha, \alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid 244, 245  
 $\beta$ -agonist 226  
 $\beta$ -Catenin 279  
 アガリクス 308

アガリチン 308  
 アゴニスト抗体 296  
 アレルゲン 310  
 安全性 296  
 一塩基多型 311  
 遺伝子多型 311  
 遺伝子治療 295  
 遺伝子マーカー 312  
 医薬品 307  
 インスリン 296  
 ウイルス 295  
 化学物質 316  
 化学療法 296  
 夏季 306  
 核内受容体 307  
 カビ毒 305  
 急性脳症 309  
 クラス I 型食物アレルギー 310  
 クロード・ベルナルル 314  
 ゲムシタピン 311  
 抗がん剤 311  
 抗血管新生療法 296  
 交差反応性 310  
 酵素 296  
 抗体医薬品 296  
 公定法 306  
 再生医療 295  
 細胞・組織加工医薬品 296  
 細胞治療 295  
 シアンイオン 309  
 指針 295  
 シチジンデアミネース 311  
 重症薬疹 312  
 腫瘍溶解性ウイルス 295  
 照射食品 300  
 照射食品検知法 226  
 照射食品の安全性 300  
 照射食品の検知法 300  
 消毒副生成物 221  
 食中毒 306  
 食品 306  
 人種差 311  
 スギヒラタケ 309  
 ストカステイック反応 314  
 成長因子 296  
 胆汁酸 307  
 腸炎ビブリオ 306

腸管出血性大腸菌O157 306  
 腸管出血性大腸菌O26 306  
 低用量反応 314  
 糖鎖 296  
 動物実験代替法 316  
 内分泌器官 314  
 日局原案作成要領 196  
 日本薬局方改正 196  
 バイオ医薬品 196  
 暴露評価 221, 305  
 発がんプロモーション 308  
 バトリック・ブラウン 314  
 バリデーション 316  
 微生物学 226  
 ヒドロキシホンデナフィル 210  
 品質 295, 296  
 ファーマコゲノミクス 307  
 副作用 307  
 ブルース・エームス 314  
 ペプチド 296  
 ペプチドマッピング 296  
 ホンデナフィル 210  
 マジックマッシュルーム 211  
 有効性・安全性 307  
 浴場施設 221  
 リスクファイル 305

# 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掲載する。その他、必要に応じて編集委員会で認められたもの。
  - 特 論**：国立医薬品食品衛生研究所の研究業務に関連する主題について、ある特定の視点から系統的に整理・論述したもので、編集委員会が執筆を依頼する。
  - 総 説**：数年以上にわたって行われた研究や調査を中心にして、特定の主題について包括的・系統的に総括したもので、投稿により受理する。
  - 研究論文**：新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。
  - ノ ー ト**：断片的ではあるが、新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。
  - 研究に関する資料**：試験、製造又は調査などで、記録しておく必要のあるもので、投稿により受理する。
  - ステートメント**：レギュラトリー関連学会などで発表した内容の報告で、投稿により受理する。
  - 業務報告**：所長、各部長が過去1年間（前年度）の業務成績、研究業績をまとめた報告。
  - 誌上発表**：国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌に発表したものの報告。
  - 単 行 本**：単独又は共同で執筆し、刊行されたもの（国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌以外）の報告。
  - 行政報告**：行政の依頼により実施し、報告書を提出したものの報告。
  - 学会発表**：学会・シンポジウムで講演したりポスター発表したものの報告。
  - レギュラトリーサイエンス関連会議報告**：レギュラトリー関連会議内容の報告。
3. **用紙及び枚数の制限**：原則としてA4用紙（10.5ポイント。日本語；26字×24行、英語；55字程度×24行。日本語は上下左右5cmの余白をとり、英語は上下3cm以上、左右2cm以上あけて印刷）を用いる。原稿の長さは表、図、写真を含め刷り上がりページ数で下記の規定に従う（日本語及び英語の本文は、刷り上り1ページはA4用紙約4枚に相当する。また、表、図、写真は、約2枚が刷り上り1ページに相当する）。
  - 特 論**：原稿を依頼するとき別に定める。
  - 総 説**：刷り上がり15ページ以内。
  - 研究論文**：刷り上がり8ページ以内。
  - ノート及び資料**：刷り上がり5ページ以内。
  - ステートメント**：刷り上がり2ページ以内。
  - 業務報告**：各部及び各薬用植物栽培試験場について刷り上がり2ページ以内。
  - 誌上発表**：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、研究に関する資料については1名）の意見に基づき編集委員会が決定する。また、必要ならば字句や表現の訂正、図表の書き直しなどを求める。
6. **著作権**：本誌に掲載された論文等の著作権は、当研究所に帰属するものとする。

## 執筆規定

1. **文体、用語**：常用漢字を用い、現代仮名づかい、新送り仮名の、口語文とし、簡潔で理解しやすい表現にする。全文を英語で書いてもよい。ただし、英文表現が不明瞭な場合には受理しないこともある。  
原稿の語句の統一をはかるため、送り仮名、仮名で書くもの、文字の書換え並びに述語などについては、原則として文部科学省用字用語例及び文部科学省公用文送り仮名用例集に従う。[参考：国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（用語例）]  
なお、学術用語については文部科学省学術用語集（化学編、植物学編、動物学編、数学編及び物理学編など）に従うことを原則とし、用語集にないものについては学会の慣例に従う。
2. **物質名、化学名**：文中では物質はその名称を漢字、カタカナあるいは英語（アルファベット）で記し、化学式は用いない。例えば「塩酸」と書き、「HCl」としない。英語で書く場合、文中では原則として小文字で始める。
3. **単位、記号、略号、略記**：単位は原則として国際単位系（SI）を用いる。[参考：国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（単位、記号、略号）]  
数字と単位記号の間は、必ず半角1文字あける。  
また、物質名あるいは分析法などを略記するときは、和文、英文とも最初は正式な名称とともに示す。例えば、「イソニコチン酸（INA）」、「示差熱分析法-ガスクロマトグラフィー（DTA-GC）」と書き、「イソニコチン酸（以下INAと略す）」などとしなない。
4. **句読点**：「,」,「.」を用い、「、」,「。」としない。
5. **数字**：算用数字（アラビア数字）を用いる。千（, 百万, …）の単位にコンマを付ける。また、必要に応じてローマ数字を用いることができ、慣用語などについては和数字を用いる。（例：一般, 二酸化イオウ）
6. **繰り返し符号**：「々」,「ゝ」,「ゞ」は、原則として用いない。ただし、慣用語は用いても差し支えない。（例：徐々, 各々）
7. **字体指定**：文字をゴシック体、イタリック体等を分かるように記す。  
ゴシック体 例：見出しなど 概要  
イタリック体 例：学名など *Papaver somniferum L.*
8. **特論、総説、研究論文、ノート、資料、ステートメントの記載要領**：
  - 8.1. **記載順序**：8.2～8.8の順に書く。
  - 8.2. **題名、著者名**：次の例に従い、表紙（用紙1枚全部）をこれに当てる。なお、所外の共著者の所属は著者名の右に\*印（複数のときは\*<sup>1</sup>, \*<sup>2</sup>, …）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\*<sup>1</sup>・東京子\*<sup>2</sup>  
Studies on the Identification of Drugs II  
Chromatographic Methods for the Analgesics  
Mamoru Yoga\*, Ichiro Seta\*<sup>1</sup> and Kyoko Azuma\*<sup>2</sup>  
また、著者の中の1人を、連絡者（Contact person）に指定し、著者名の右肩に\*印を記して脚注とする。  
脚注例：\*To whom correspondence should be addressed:  
Mamoru Yoga; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo

158-8501, Japan ; Tel : 03-3700-1141 ext.200;

Fax : 03-3700-6950 ; E-mail: mamoru@nihs.go.jp

8.3. 英文要旨：論文の内容を400語程度で簡潔にまとめる。なお、参考のため和訳を原稿の最後に別紙として付ける。

8.4. キーワード：キーワードは英語（必要に応じ、ラテン名）とし、選定数は5個以内とする。

英文要旨のあと2行あけて“Keywords”の項目を付ける。固有名詞、略語を除き、小文字で記す。各キーワードはカンマで区切り、続けて記載する。単語、句、略語のいずれを用いてもよい。特殊な場合（例：tablets）を除き、単数形とする。また、冠詞はつけない。

8.5. 本文：新しいページから書き始める。本文のスタイルは特に規定しないが、内容の重複を避ける。図、又は表がある場合、それらの挿入位置を本文の左側の空欄に明記する。

8.6. 引用文献：本文の引用箇所の右肩に<sup>1), 2,3), 4~6)</sup>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84mm）か2段（幅175mm）かを考慮し、刷り上がり1段の場合には原図幅120mm、二段の場合には原図幅250mmに収まるようにする。

図には通し番号を付ける (Fig. 1., Fig. 2., …)。図番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ、最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Fig. 1. Influence of enzyme concentration on reductive sugar production

図中の文章は、原則として英語で書き、明朝タイプの書体（70%縮小されたときにも読みやすい大きさの文字）を使用する。図に写真（カラー写真可）を用いる場合には、鮮明なものを使用する。用紙の裏には、論文のタイトル、著者名、図番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に図の挿入位置を記入する。

8.8. 表：表 (Table) は、本文とは別に各々1つずつをA4用紙の上に作成する。表の作成に際しては刷り上がり1段（幅84mm）か2段（幅175mm）かを考慮する。

表には通し番号を付ける (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<sup>a), b), …</sup>の様に記して示す。

表は、図と同じように活字の版組をしないで提出原稿をそのまま掲載することも可能である。その場合には、明朝タイプの書体（70%縮小されたときにも読みやすい大きさの文字）を用い、刷り上がり1段の場合には原表幅120mm、2段の場合には原表幅250mmに収まるように作成し、鮮明に書き出したものを提出する。表の中に構造式や数式が含まれていたり表の構成が複雑な場合には、そのまま掲載できるような原稿が提出されるのが好ましい。

用紙の裏には、論文のタイトル、著者名及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する（活字の版組をしないでそのまま掲載されることを希望する場合には、その旨も書き加える）。また、本文の左側の空欄に表の挿入位置を記入する。

9. ステートメントの執筆上の注意：投稿内容が、レギュラトリーサイエンス関連学会などで既に発表したものである場合には、脚注に例として「本ステートメントは、日本薬学会第120回レギュラトリーサイエンス討論会（2000. 3, 岐阜）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える。
10. 誌上発表などの記載要領：誌上発表、単行本、行政報告、学会発表については、別に定める記載要領及び例示に従う。

## 校 正

初校は著者が行う。人名、化学名、数値、文献などは特に綿密に校正する。内容の追加、行数の増加は認めない。

平成20年4月30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。

\* 印は特定のものを目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 あきらかに あげる あたためる あたる あたらしい あてる あつかう あつめる あらかじめ あらたに あらためる あらわす	明 <u>る</u> い 明 <u>ら</u> かに 上 <u>げ</u> る →加温する 当 <u>た</u> る 新 <u>し</u> い 当 <u>て</u> る 扱 <u>う</u> 集 <u>め</u> る あらかじめ 新 <u>た</u> に 改 <u>め</u> る 表(現)す	明 <u>い</u> 明 <u>か</u> に 上 <u>る</u>  当 <u>る</u> 新 <u>し</u> い 当 <u>る</u> 扱 <u>う</u> 集 <u>め</u> る 予 <u>め</u> 新 <u>た</u> に  表(現)わす 表→表面に出し 示す。著わす 現→かくさずに 示す 全 <u>る</u> 在 <u>る</u> 、有 <u>る</u> 或 <u>は</u> 泡 合 <u>す</u>	オ	おそらく おそれ おだやかに おとし おのおの おのずから おびる おもな およそ および おわる	恐 <u>ら</u> く おそれ 穏 <u>や</u> かに 落 <u>と</u> し 各々 おのずから 帯 <u>び</u> る 主 <u>な</u> およ <u>そ</u> 及 <u>び</u> 終 <u>わ</u> る	恐 <u>れ</u> 、畏 <u>れ</u> おだ <u>や</u> かに 落 <u>し</u> おの <u>お</u> の 自 <u>ら</u>  おも <u>な</u> 凡 <u>そ</u>  終 <u>る</u>
	あらゆる ある あるいは あわ あわす	あらゆる ある あるいは あわ 合わす		カ	かえす かえって かかわらず かける かさねる かつ かつしよく かならず かねる ～から  がらす かわる  かわる  カ月 10カ所	返 <u>す</u> かえ <u>っ</u> て かか <u>わ</u> らず 欠 <u>け</u> る 重 <u>ね</u> る か <u>つ</u> 褐 <u>色</u> 必 <u>ず</u> 兼 <u>ね</u> る ○ <u>○</u> から作る。 △ <u>△</u> から再結晶 よりは使 <u>わ</u> ない ガラ <u>ス</u> 代 <u>わ</u> る  変 <u>わ</u> る  カ月 10カ所	返 <u>す</u> 却 <u>て</u> 拘 <u>ら</u> ず 欠 <u>る</u>  且 <u>つ</u> か <u>つ</u> 色 必 <u>く</u> ず 兼 <u>る</u>  硝子 代 <u>る</u> (代理・代人など) 変 <u>る</u> (うつりか <u>わ</u> る、変化)  箇月 10ヶ所、10箇所
イ	いう いくぶん いずれ いちじるしい いっかねん いっそう いったん いって いる いる いれる いわゆる	いう いくぶん いずれ 著 <u>し</u> い 一カ <u>年</u> 一層 一端 い <u>っ</u> て い <u>る</u> 入 <u>る</u> 入 <u>れ</u> る い <u>わ</u> ゆる	言 <u>う</u> 幾分 何 <u>れ</u> 著 <u>し</u> い 1箇 <u>年</u> 、一ヶ <u>年</u> い <u>っ</u> そう い <u>っ</u> たん 行 <u>っ</u> て 居 <u>る</u>  入 <u>る</u> 所請	キ	きしゃく きめる きりあげ きわめて	希 <u>釈</u> 決 <u>め</u> る 切 <u>上</u> げ 極 <u>め</u> て	決 <u>る</u> 切 <u>り</u> あげ き <u>わ</u> めて
ウ	うしなう うすい(物) うすい(色) うすめる うちに うながす うる  うるおす	失 <u>う</u> 薄 <u>い</u> う <u>す</u> い →希 <u>釈</u> する う <u>ち</u> に 促 <u>す</u> う <u>る</u>  潤 <u>す</u>	薄 <u>い</u>  薄 <u>め</u> る 内 <u>に</u> 、中 <u>に</u> 促 <u>す</u> 得 <u>る</u> (can or may) → <u>え</u> る 潤 <u>す</u>	ク	くふう くらい(助詞) くらべる くりかえす くみあわせ	工 <u>夫</u> く <u>ら</u> い 比 <u>べ</u> る 繰 <u>り</u> 返 <u>す</u> 組 <u>合</u> せ(名詞) 組 <u>み</u> 合せ(動詞)	く <u>ふ</u> う 位 比 <u>る</u> 繰 <u>返</u> す
エ	えがく えらぶ える	描 <u>く</u> 選 <u>ぶ</u> 得 <u>る</u>	画 <u>く</u>  (get) → <u>う</u> る	ケ	けんだく	懸濁	け <u>ん</u> だく
オ	おいて おおう おおきい おおむね おこなう おこる	お <u>い</u> て 覆 <u>う</u> 大 <u>き</u> い お <u>お</u> むね 行 <u>う</u> 起 <u>こ</u> る	於 <u>い</u> て 被 <u>う</u> 大 <u>い</u> 概 <u>ね</u> 行 <u>う</u> 起 <u>る</u>	コ	こえる こげる ここ こころみる こたえ こたえる こと ごと ことなる ことに この	超 <u>え</u> る 焦 <u>げ</u> る こ <u>こ</u> 試 <u>み</u> る 答 <u>え</u> こた <u>え</u> る こ <u>と</u> ご <u>と</u> 異 <u>な</u> る 殊 <u>に</u> この	越 <u>え</u> る 焦 <u>る</u> 此 <u>処</u> 試 <u>る</u> 答(表中) 応 <u>え</u> る 事 毎 異 <u>る</u>  此 <u>の</u>

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	チ	ちょうど ちよっと	ちょうど ちよっと	丁度 一寸
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	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
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 蒸留 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  湿函る しゃ光 し易い, 仕易い 終末点 じゅうぶん 生ずる 蒸溜  調る	テ	ていする できる	呈する できる	出来る
ス	すくない ずつ ずてる 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	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 伴囿う
セ	せん せんじょう	栓 洗淨	せん, セン 洗滌	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
ソ	そう そうにゅう 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	ニ	にかわじょう にごる にそう にゅうばち	にかわ状 濁る 二層 乳鉢	膠状  2層 乳ばち
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 たとえば ために	大体 大抵 絶えず 互いに 確かめる だす ただ ただし 直ちに 例えば ために	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 たとえば 為に	ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
チ	ちいさい ちかづく	小さい 近づく	小い 近付く, 近づく	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 はやい	はかり 量る  初めて 初めの 始める 速い	秤 測る, 計る→当用 漢字  初て
				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 ふくぎつ 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	ほか ほど	他, 外 程

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ホ	ほか ほど ほとんど ほぼ	ほか ほど ほとんど ほぼ	他, 外 程 殆んど 略々, 略ぼ
マ	ますます まぜあわせ  まぜる また または まだ まったく まで まま	ますます 混ぜせ(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 <sub>団</sub> 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 もっとも もっばら 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  もっばら  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
ヨ	よい ように ようす ようだ(に) ようやく ようゆう よほど よる より	よい 容易に 様子 ようだ(に) ようやく →融解 よほど よる 比較するときに用 いる. 例: ○○より△△ が大きい	好い, 良い  ようす 様だ(に) 漸く 熔融 余程 依る, 因る
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	ろう 漏斗	辘(正名はロウ)

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ロ	ろかする	ろ過する	
ワ	わかる わけ わけ わづかに わたって	わかる 分ける わづかに 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(dec)	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)	$\mu$
$10^9$	ギガ(giga)	G	$10^{-9}$	ナノ(nano)	n
$10^{12}$	テラ(tera)	T	$10^{-12}$	ピコ(pico)	p
$10^{15}$	ペタ(peta)	P	$10^{-15}$	フェムト(femto)	f
$10^{18}$	エクサ(exa)	E	$10^{-18}$	アト(atto)	a

例えば、長さの単位mの $10^3$ 倍はkm、 $10^{-2}$ 倍はcm、 $10^{-3}$ 倍はmm、 $10^6$ 倍は $\mu\text{m}$ 、 $10^9$ 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 $\mu\text{kg}$ 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	$\Omega$
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	$^{\circ}\text{C}$
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	$^{\circ}$

また、圧力はSI単位ではパスカルであるが、血圧等の体内圧力に関しては混乱を避けるため、mmHgを使用できる。

## 5. その他よく用いられる量と単位記号の例

面積	$m^2, cm^2$	体積	$m^3, cm^3, l, ml$	速さ	m/s
加速度	$m/s^2$	波数	$cm^{-1}$	密度	$kg/m^3, g/cm^3, g/ml$
電流密度	$A/m^2$	磁場の強さ	A/m	モル濃度	mol/l
輝度	$cd/m^2$	粘度	$Pa \cdot s$	動粘度	$m^2/s$
質量百分率	%	質量百万分率	ppm	質量十億分率	ppb
体積百分率	vol%	湿度百分率	%	回転速度	r/s
エンドトキシン単位	EU				

## 6. よく用いられる記号, 略号

融点	mp	ミハエリス定数	$K_m$	標準偏差	S.D.
分解点	mp(dec.)	Rf値	$R_f$	標準誤差	S.E.
沸点	bp	保持時間	$t_r$	紫外吸収	UV
凝固点	d	50%致死量	$LD_{50}$	赤外吸収	IR
比重	$d$	50%有効量	$ED_{50}$	核磁気共鳴	NMR
屈折率	$n$	経口投与	p.o.	電子スピン共鳴	ESR
施光度	$\alpha$	静脈投与	i.v.	施光分散	ORD
吸光度	$A$	腹腔投与	i.p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s.c.	マススペクトル	MS
pK値	$pK$	筋肉投与	i.m.		



## 平成20年度図書委員

大野泰雄	森川 馨	*鈴木和博	*小出達夫
*橋井則貴	江崎勝司	*田邊思帆里	植松美幸
*香川聡子	*高附 巧	六鹿元雄	*鈴木穂高
宮原美知子	福原 潔	齋藤嘉朗	*亀山 浩
*森田 健	齋藤充生	*高木篤也	簾内桃子
吉田 緑	*安井 学	平田睦子	*二瓶幸一

(\*印は編集委員)

## 編集協力

河本洋子 新出律子

国立医薬品食品衛生研究所報告 第126号

平成20年11月7日 印刷

平成20年11月25日 発行

発行所 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部  
東京都世田谷区上用賀1丁目18番1号

印刷所 大進印刷株式会社

